



ใบรับรองวิทยานิพนธ์
บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

วิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต (วิศวกรรมเคมี)

ปริญญญา

วิศวกรรมเคมี

วิศวกรรมเคมี

สาขา

ภาควิชา

เรื่อง

การผลิตอนุภาคโคคริสตัลระหว่างยาซัลฟาเมทโทซอลกับกรดมาลิก
ด้วยกระบวนการ Gas Anti-Solvent (GAS)

Production of Cocrystal between Sulfamethoxazole Drug and L-Malic Acid
Using Gas Anti-Solvent (GAS) Process

นามผู้วิจัย

นายวินท์ อิมชาลี

ได้พิจารณาเห็นชอบโดย

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(รองศาสตราจารย์มานพ เจริญไชยตระกูล, Ph.D.)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(อาจารย์ปวีณา ประไพณัยนา, Ph.D.)

หัวหน้าภาควิชา

(รองศาสตราจารย์อภิญา ดวงจันทร์, Ph.D.)

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์รับรองแล้ว

(รองศาสตราจารย์กัญญา ชีระกุล, D.Agr.)

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

วันที่ _____ เดือน _____ พ.ศ. _____

สิงสิงห์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

วิทยานิพนธ์

เรื่อง

การผลิตอนุภาคโคคริสตัลระหว่างยาซัลฟาเมทโท็กซาโซลกับกรดมาลิกด้วยกระบวนการ

Gas Anti-Solvent (GAS)

Production of Cocrystal between Sulfamethoxazole Drug and
L-Malic Acid Using Gas Anti-Solvent (GAS) Process

โดย

นายวินท์ อิมชาลี

เสนอ

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

เพื่อขอความสมบูรณ์แห่งปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (วิศวกรรมเคมี)

พ.ศ. 2557

วรินทร์ อิมชาลี 2557: การผลิตอนุภาคโคคริสตอลระหว่างยาซัลฟาเมทท็อกซาโซลกับกรดมาลิกด้วยกระบวนการ Gas Anti-Solvent (GAS) ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (วิศวกรรมเคมี) สาขาวิศวกรรมเคมี ภาควิชาวิศวกรรมเคมี อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รองศาสตราจารย์มานพ เจริญไชยตระกูล, Ph.D. 165 หน้า

งานวิจัยนี้ศึกษาการผลิตอนุภาคโคคริสตอลระหว่างตัวยาซัลฟาเมทท็อกซาโซล (SMX) ซึ่งเป็นยาที่ละลายน้ำได้น้อยกับกรดมาลิก (L-Malic acid) ด้วยกระบวนการ Gas Anti-Solvent (GAS) cocrystallization โดยใช้คาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตเป็นตัวดำเนินการละลาย โดยมีวัตถุประสงค์คือ เพิ่มอัตราการละลายของตัวยา SMX โดยศึกษาอิทธิพลของอัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX กับกรดมาลิก (2:1, 1.5:1 และ 1:1) อุณหภูมิ (35 °C และ 45 °C) และความเข้มข้นของสารละลาย (30% SAT 50% SAT และ 70% SAT) ในตัวทำละลายอะซิโตน ที่มีต่อ Drug content ลักษณะของอนุภาค จุดหลอมเหลวและอัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตได้ รวมทั้งเปรียบเทียบผลกับอนุภาคโคคริสตอลที่ได้จากการผลิตด้วยเทคนิค Slow evaporation ผลการทดลองพบว่า กระบวนการ GAS และเทคนิค Slow evaporation สามารถผลิตอนุภาคโคคริสตอลระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิก ซึ่งยืนยันผลได้จากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค XRD ที่ปรากฏพีคใหม่ที่ค่า 2 theta เท่ากับ 6.8 และ 13.8 และจากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค FTIR แสดงให้เห็นว่าตัวยา SMX และกรดมาลิกนั้นยึดเหนี่ยวกันระหว่างโมเลกุลด้วยพันธะไฮโดรเจน นอกจากนี้พบว่าค่า Drug content ของอนุภาคโคคริสตอลจากกระบวนการ GAS นั้นขึ้นอยู่กับอัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิก กล่าวคือ เมื่ออัตราส่วนมีค่าลดลงจาก 2:1, 1.5:1 และ 1:1 ค่า Drug content ของอนุภาคที่ผลิตได้มีค่าลดลง ซึ่งสอดคล้องกันทั้งการผลิตที่อุณหภูมิ 35 °C และ 45 °C ในขณะที่การเพิ่มความเข้มข้นของสารละลาย ส่งผลให้ความดันที่อนุภาคตกตะกอนลดลง แต่ส่งผลให้ปริมาณที่ผลิตได้เพิ่มขึ้น โดยอนุภาคที่ผลิตได้จากกระบวนการ GAS มี 2 ส่วนคือ ส่วนสีขาวและสีเหลือง ซึ่งลักษณะพื้นฐานของอนุภาคโคคริสตอลจากภาพถ่าย SEM ประกอบไปด้วยตัวยา SMX และกรดมาลิกยึดเหนี่ยวกันเป็นเนื้อเดียวกัน รูปร่างไม่แน่นอน โดยอนุภาคสีขาวมีขนาดเล็กกว่าสีเหลือง อนุภาคที่ผลิตได้มีจุดหลอมเหลวอยู่ระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิก และมีพลังงานที่ใช้ในการหลอมเหลวที่ต่ำกว่าสารตั้งต้นทั้ง 2 ชนิด นอกจากนี้การวิเคราะห์อัตราการละลายที่พบว่า ตัวยา SMX ในอนุภาคโคคริสตอลที่ได้จากกระบวนการ GAS สามารถละลายได้ 90% ภายใน 4.2 นาที ในขณะที่ของผสมทางกายภาพมีค่าเวลาในการละลายได้ 90% เท่ากับ 8.2 นาที (อัตราส่วน 1:1) และ 25 นาที (อัตราส่วน 2:1) และสำหรับตัวยา SMX ที่ผ่านการบดใช้เวลา 28 นาที สำหรับอัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตอลจากเทคนิค Slow evaporation มีเวลาที่ใช้ในการละลายได้ 90% ภายในเวลา 12 นาที โดยขึ้นอยู่กับอัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิก โดยอัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตอลจากกระบวนการ GAS ที่เพิ่มขึ้นเป็นผลมาจากความเป็นผลึกของอนุภาคที่ลดลง ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค XRD

Rawin Imchalee 2014: Production of Cocystal between Sulfamethoxazole Drug and L-Malic Acid Using Gas Anti-Solvent (GAS) Process. Master of Engineering (Chemical Engineering), Major Field: Chemical Engineering, Department of Chemical Engineering. Thesis Advisor: Associate Professor Manop Charoenchaitrakool, Ph.D. 165 pages.

The objective of this research was to enhance the dissolution rate of a poorly water-soluble antibiotic drug, sulfamethoxazole (SMX), by forming cocystal with L-Malic acid (MA). Gas Anti-Solvent (GAS) technique with the use of dense carbon dioxide as an anti-solvent was applied for cocrystallization. The effects of SMX to MA mass ratio (2:1, 1.5:1 and 1:1), temperature (35°C and 45°C) and drug concentration in acetone (30%SAT, 50%SAT and 70%SAT) on % drug content, particle morphology and dissolution rate were investigated. Production of SMX-MA cocystal by slow evaporation technique was also conducted in order to compare the obtained results. It was found that SMX-MA cocystal could be successfully produced by both GAS and slow evaporation techniques. Based on the XRD analysis, the cocystal formation was confirmed by the appearance of two new peaks at $2\theta = 6.8$ and 13.8 . Results from the FTIR analysis also confirmed that there was hydrogen bond formation in the SMX-MA cocystal. In the GAS process, it was found that drug content of the product was dependent on the SMX to MA ratio. As the SMX to MA ratio decreased from 2:1 to 1:1, % drug content in the product was decreased. The effect of SMX to MA ratio on the % drug content was valid for both 35°C and 45°C. In addition, an increase in drug concentration resulted in a lower threshold pressure, but higher amount of product. Two distinct colors (white and pale yellow) of the GAS products were observed. It was found that the size of the white product was slightly smaller than the pale yellow product at the same operating condition. The melting point of the GAS product was in between those of the drug and co-former. The heat of melting of the GAS product was also lower compared to the drug and co-former. In the dissolution studies, it was found that 90% of SMX in the cocystal obtained from GAS could be dissolved within 4.2 min, whereas the times required to dissolve 90% of the drug in the physical mixtures were 8.2 min (ratio 1:1) and 25 min (ratio 2:1), and up to 28 min for the commercial micronized SMX. On the other hand, the times required to dissolve 90% of the drug in the cocystal from slow evaporation could go up to 12 min depending on the SMX to MA ratio. The enhanced in the dissolution rate of the GAS product could be attributed to the reduction in degree of crystallinity as observed from the XRD results.

Student's signature

Thesis Advisor's signature

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์ ดร. มานพ เจริญไชยตระกูล อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก ที่ให้คำปรึกษาเกี่ยวกับการทำวิทยานิพนธ์และช่วยเหลือการวางแผนการทำงานวิจัย ตลอดจนให้คำแนะนำในการแก้ไขปัญหาต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นระหว่างการทำวิทยานิพนธ์ จนกระทั่งเสร็จสมบูรณ์ ขอขอบพระคุณ ดร.ปวีณา ประไพณัยนา ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ผู้คอยให้คำแนะนำ ขอขอบพระคุณ ผศ.ดร. อนุสิทธิ์ ธนะพิมพ์เมธา ประธานการสอบและ ขอขอบพระคุณ ผศ.ดร. สิทธินันท์ ท่อแก้ว ผู้ทรงคุณวุฒิที่เสียสละเวลา เพื่อเป็นคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์และกรุณาให้คำปรึกษา คำแนะนำในการทำวิทยานิพนธ์ให้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ขอขอบพระคุณโครงการทุนการศึกษาระดับปริญญาโท คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์, ภาควิชาวิศวกรรมเคมี และสถาบันวิจัยและพัฒนาแห่งมหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ ที่ให้ทุนสนับสนุนและส่งเสริมการทำวิทยานิพนธ์

ขอขอบพระคุณ คุณชนาธิป อุทัย และคุณสุพัตรา ศรีจิว เจ้าหน้าที่ปฏิบัติการ และเจ้าหน้าที่ธุรการ ภาควิชาวิศวกรรมเคมี คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ทุกท่าน ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการใช้เครื่องมือวิเคราะห์

สุดท้ายนี้ ขอขอบพระคุณครอบครัว รุ่นพี่และเพื่อน ๆ ทุกคน ที่คอยให้ความช่วยเหลือ ให้คำปรึกษา เป็นกำลังใจ และสนับสนุนจนประสบความสำเร็จในการทำวิทยานิพนธ์ครั้งนี้

รวินท์ อิมชาลี

พฤษภาคม 2557

สารบัญ

หน้า

สารบัญ	(1)
สารบัญตาราง	(3)
สารบัญภาพ	(6)
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	(15)
คำนำ	1
วัตถุประสงค์	3
การตรวจเอกสาร	4
อุปกรณ์และวิธีการ	51
เครื่องมือและสารเคมี	51
วิธีการ	52
ผลและวิจารณ์ผล	59
สรุปและข้อเสนอแนะ	117
สรุป	117
ข้อเสนอแนะ	119
เอกสารและสิ่งอ้างอิง	120
ภาคผนวก	127
ภาคผนวก ก จุดอิมิตัวของตัวยา SMX และกรดมาลิก ในตัวทำละลายชนิดต่าง ๆ และการเตรียมสารละลายก่อนนำไปตกตะกอนด้วยกระบวนการ GAS	128
ภาคผนวก ข การเตรียมกราฟมาตรฐาน การคำนวณหาปริมาณยาในอนุภาคโค คริสตัล (Drug content)	131
ภาคผนวก ค การตรวจวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Scanning Electron Microscopy (SEM)	135
ภาคผนวก ง ตัวอย่างกราฟที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค DSC และ จุด หลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของสารที่ สภาวะต่าง ๆ	143

สารบัญ (ต่อ)

หน้า

ภาคผนวก จ อัตราการละลายของอนุภาคต่าง ๆ มีค่าเบี่ยงเบนเฉลี่ย	150
ประวัติการศึกษาและการทำงาน	165



สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1 การแบ่งกลุ่มของตัวยาตามมาตรฐาน Biopharmaceutics Classification System	5
2 ความสัมพันธ์ระหว่างวิธีที่กำหนดความสามารถในการละลายของสารกับสัดส่วนตัวทำละลายที่ใช้ต่อตัวถูกละลาย 1 ส่วน	8
3 ข้อมูลคุณสมบัติที่จุดวิกฤตของสารบริสุทธิ์บางชนิด	12
4 คุณสมบัติทางกายภาพของของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต ก๊าซ และของเหลว	15
5 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นกับค่าไดอิเล็กทริกของตัวทำละลาย	21
6 ค่าไดอิเล็กทริกของตัวทำละลายที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส	22
7 น้ำหนักและค่า Drug content ของผลิตภัณฑ์ที่ตกตะกอนด้วยตัวทำละลายชนิดต่าง ๆ ที่อุณหภูมิ 35 °C อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 ความเข้มข้น 75%SAT	61
8 สภาวะที่ใช้ในการทดลองจากกระบวนการ GAS ในอะซิโตนและสีของอนุภาค	66
9 ความดันที่อนุภาคโคคริสตัลเริ่มตกตะกอน (Threshold pressure) ที่สภาวะในการทดลองต่าง ๆ ในตัวทำละลายอะซิโตน	68
10 น้ำหนักของตัวยาและกรดมาลิกในสารละลายที่ใช้ในการตกตะกอน 5 มิลลิลิตรที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกต่าง ๆ	71
11 Drug content ของอนุภาคโคคริสตัลที่อัตราส่วนและความเข้มข้นต่าง ๆ ที่อุณหภูมิ 35 °C	72
12 Drug content ของอนุภาคโคคริสตัลที่อัตราส่วนและความเข้มข้นต่าง ๆ ที่อุณหภูมิ 45 °C	73
13 จุดหลอมเหลวของอนุภาคโคคริสตัลที่อัตราส่วนและความเข้มข้นต่าง ๆ ภายใต้การตกตะกอนที่อุณหภูมิ 35 °C และ 45 °C	80
14 ค่าพลังงานในการหลอมเหลวของอนุภาคที่ตกตะกอนได้จากสภาวะต่าง ๆ	82
15 ค่าความยาวคลื่นของหมู่ฟังก์ชันที่สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนของตัวยา SMX และกรดมาลิก ก่อนและหลังผ่านกระบวนการ GAS ภายในสภาวะที่ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 45 °C ในตัวทำละลายอะซิโตน	94

สารบัญตาราง (ต่อ)

ตารางที่	หน้า
16 ค่าความยาวคลื่น (cm^{-1}) ของหมู่ฟังก์ชันที่สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนของตัวยา SMX และกรดมาลิก เปรียบเทียบกับอนุภาคโคคริสตอลที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกต่าง ๆ ภายในสภาวะที่ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 45 °C ในตัวทำละลายอะซิโตน	97
17 เวลาที่ใช้ในการละลายได้ 90% ในฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 ของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตจากความเข้มข้น 50%SAT ภายใต้อุณหภูมิ 35 °C ที่อัตราส่วนต่าง ๆ	102
18 เวลาที่ใช้ในการละลายได้ 90% ในฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 ของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตจากความเข้มข้น 50%SAT ภายใต้อุณหภูมิ 45 °C ที่อัตราส่วนต่าง ๆ	103
19 ค่า Drug content ของอนุภาคโคคริสตอลจากเทคนิค Slow evaporation เปรียบเทียบกับจากระบวนการ GAS ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเดียวกัน	105
20 จุดหลอมเหลวและพลังงานในการหลอมเหลวของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตด้วยเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วนต่าง ๆ เปรียบเทียบกับอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS ภายใต้อุณหภูมิ 45 °C ความเข้มข้น 50%SAT ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกต่าง ๆ	107
21 ค่าความยาวคลื่น (cm^{-1}) ของหมู่ฟังก์ชันที่สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนของตัวยา SMX และกรดมาลิก เปรียบเทียบกับอนุภาคโคคริสตอลที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกต่าง ๆ ในตัวทำละลายอะซิโตน	113
22 เวลาที่ใช้ในการละลายได้ 90% ในฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 ของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตจากกระบวนการ GAS ที่ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 45 °C ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกต่าง ๆ เปรียบเทียบกับอนุภาคที่ผลิตจากเทคนิค Slow evaporation ของผสมทางกายภาพ และตัวยา SMX ที่ผ่านการบด	115
23 เวลาที่ใช้ในการละลายได้ 90% ในฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 ของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตจากเทคนิค Slow evaporation ความเข้มข้น 50%SAT ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกต่าง ๆ ของผสมทางกายภาพ และตัวยา SMX ที่ผ่านการบด	116

สารบัญตาราง (ต่อ)

ตารางผนวกที่	หน้า
ก1 จุดอิมตัวของตัวยาซัลฟาเมทท็อกซาโซล (SMX) และกรดมาลิกในตัวทำละลายอินทรีย์ชนิดต่าง ๆ	129
ก2 ปริมาณตัวยา SMX ที่ใช้ในการเตรียมสารละลายในตัวทำละลายอินทรีย์ต่าง ๆ	130
ง1 จุดหลอมเหลวและพลังงานที่ใช้ในการหลอมเหลวของตัวยา SMX กรดมาลิก ของผสมทางกายภาพ และอนุภาคโคคริสตัลจากเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกต่าง ๆ	147
ง2 จุดหลอมเหลวของอนุภาคที่ผลิตได้จากกระบวนการ GAS ภายใต้สภาวะต่าง ๆ	148
ง3 พลังงานที่ใช้ในการหลอมเหลวของอนุภาคที่ผลิตได้จากกระบวนการ GAS ภายใต้สภาวะต่าง ๆ	149

สารบัญภาพ

ภาพที่	หน้า
1 รูปร่างโครงสร้างโมเลกุลของตัวยาซัลฟาเมทโทกซาโซล	6
2 แผนภาพความดันและอุณหภูมิของสารบริสุทธิ์ใด ๆ	11
3 การเปลี่ยนแปลงของการแยกสถานะระหว่างของเหลวกับก๊าซ บนเส้นการระเหย	13
4 การเปลี่ยนแปลงของการแบ่งแยกสถานะระหว่างของเหลวและก๊าซที่ได้จากการทดลอง	14
5 สภาพแพร่ในตัวเองของคาร์บอนไดออกไซด์ในช่วงความดันและอุณหภูมิต่าง ๆ	16
6 ค่าความหนืดของคาร์บอนไดออกไซด์ที่อุณหภูมิและความดันต่าง ๆ	17
7 ความสามารถในการละลายของเนพทาไลน์ที่ความดันและอุณหภูมิต่าง ๆ	19
8 ความสัมพันธ์ระหว่างความหนาแน่นลด (Reduce Density, $\rho_r = \rho/\rho_c$) ของคาร์บอนไดออกไซด์กับอุณหภูมิลด (T_r) และความดันลด (P_r)	20
9 การเรียงตัวของสารลดแรงตึงผิว (Micelles)	24
10 แผนภาพกระบวนการ Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS)	32
11 แผนภาพกระบวนการ Particles from Gas Saturated Solution (PGSS)	34
12 แผนภาพกระบวนการ Aerosol Solvent Extraction System (ASES)	35
13 แผนภาพกระบวนการ Solution Enhanced Dispersion by Supercritical fluid	36
14 แผนภาพกระบวนการ Gas anti-solvent (GAS)	37
15 อนุภาคโคคริสตัลของตัวยาซัลฟาไดมิดีน (SD) กับโคฟอร์มเมอร์ไทรเมโทพริม (TMP)	38
16 แผนภาพการละลายที่อุณหภูมิ 37 °C ของ MA และ อนุภาคโคคริสตัล (MA/SA)	42
17 การเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุลของสารประกอบ	43
18 กรดมาลิกที่มีรูปร่างโมเลกุลแบบ L – enantiomers	44
19 กรดมาลิกที่มีรูปร่างโมเลกุลแบบ D – enantiomers	44
20 อุปกรณ์ที่ใช้การทดลองด้วยกระบวนการ GAS	53
21 ผลการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค DSC ก) ตัวยา SMX ที่ผ่านการบด ข) อนุภาคที่ตกตะกอนจากตัวทำละลายเมทานอล ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 โดยน้ำหนัก ความเข้มข้น 75%SAT และอุณหภูมิ 35°C	61

สารบัญภาพ (ต่อ)

ภาพที่	หน้า
22 อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัลที่ตกตะกอนจากตัวทำละลายอะซิโตน อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 ความเข้มข้น 50%SAT และ อุณหภูมิ 45 °C ที่ความดันเริ่มต้นเป็น 40 บาร์ และ 61 บาร์ ตามลำดับ	63
23 อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัลที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 ความเข้มข้น 50%SAT ที่อุณหภูมิ 25 °C 35 °C และ 45 °C เปรียบเทียบกับตัวยาที่ผ่านการบด (Micronized SMX)	64
24 จุดหลอมเหลวและพลังงานในการหลอมเหลว ก) ตัวยา SMX ที่ผ่านการบด ข) ตัวยา SMX หลังผ่านกระบวนการ GAS ค) กรดมาลิกตามท้องตลาด (Commercial L-malic acid) และ ง) กรดมาลิก หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C ความเข้มข้น 125 mg/ml ในตัวทำละลายอะซิโตน	75
25 ผลการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค DSC ของผสมทางกายภาพที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น ก) 1:1 ข) 1.5:1 และ ค) 2:1	77
26 จุดหลอมเหลวและพลังงานในการหลอมเหลวของอนุภาคที่ตกตะกอนด้วย กระบวนการ GAS	79
27 ภาพถ่ายจาก SEM ก) ของผสมทางกายภาพที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 และ ข) อนุภาคโคคริสตัลในส่วนสีขาวที่ผลิตจากอัตราส่วนระหว่าง ตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 ความเข้มข้น 50%SAT และอุณหภูมิ 45 °C	81
28 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ก) อนุภาคตัวยา SMX ที่ผ่านการบดลดขนาด ข) กรดมาลิกก่อนผ่านการตกตะกอนด้วยกระบวนการ GAS ค) อนุภาคตัวยา SMX และ ง) กรดมาลิกหลังผ่านกระบวนการ GAS	83
29 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคโคคริสตัลที่ผลิตจากกระบวนการ GAS ภายใต้สภาวะ ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 ความเข้มข้น 50%SAT ที่อุณหภูมิ 45°C ในตัวทำละลายอะซิโตน ก) อนุภาคสีขาว ข) อนุภาคสี เหลือง	84

สารบัญภาพ (ต่อ)

ภาพที่	หน้า
30 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตจากกระบวนการ GAS ภายใต้สภาวะที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 ความเข้มข้น 50%SAT ที่อุณหภูมิ 45 °C ในตัวทำละลายอะซิโตน ก) อนุภาคสีขาว ข) อนุภาคสีเหลือง	85
31 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตจากกระบวนการ GAS ภายใต้สภาวะที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 ความเข้มข้น 50%SAT ที่อุณหภูมิ 45 °C ในตัวทำละลายอะซิโตน ก) อนุภาคสีขาว ข) อนุภาคสีเหลือง	86
32 Diffractogram จากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค XRD ของตัวยา SMX ก) ก่อนผ่านกระบวนการ GAS ข) หลังผ่านกระบวนการ GAS	88
33 Diffractogram จากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค XRD ของกรดมาลิก ก) ก่อนผ่านกระบวนการ GAS ข) หลังผ่านกระบวนการ GAS	89
34 Diffractogram จากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค XRD ของ ก) ตัวยา SMX หลังผ่านกระบวนการ GAS ข) กรดมาลิกหลังผ่านกระบวนการ GAS และอนุภาคโคคริสตอลที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 ค) สีขาว ง) สีเหลือง สภาวะในการตกตะกอนที่ความเข้มข้น 50%SAT และอุณหภูมิ 45 °C	90
35 Diffractogram จากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค XRD ของ ก) ตัวยา SMX หลังผ่านกระบวนการ GAS ข) กรดมาลิกหลังผ่านกระบวนการ GAS และอนุภาคโคคริสตอลที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 ค) สีขาว ง) สีเหลือง สภาวะในการตกตะกอนที่ความเข้มข้น 50%SAT และอุณหภูมิ 45 °C	91
36 Diffractogram จากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค XRD ของ ก) ตัวยา SMX หลังผ่านกระบวนการ GAS ข) กรดมาลิกหลังผ่านกระบวนการ GAS และอนุภาคโคคริสตอลที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 ค) สีขาว ง) สีเหลือง สภาวะในการตกตะกอนที่ความเข้มข้น 50%SAT และอุณหภูมิ 45 °C	92
37 FTIR spectra ของตัวยา SMX ก) ก่อน ข) หลังผ่านกระบวนการ GAS ตามลำดับ และกรดมาลิก ค) ก่อน ง) หลัง ผ่านกระบวนการ GAS ตามลำดับ	95

สารบัญภาพ (ต่อ)

ภาพที่	หน้า
38 FTIR spectra ของอนุภาคโคคริสตัลที่ผลิตโดยใช้ ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 45 °C ก) อัตราส่วน 2:1 สีขาว ข) อัตราส่วน 2:1 สีเหลือง ค) อัตราส่วน 1.5:1 สีขาว ง) อัตราส่วน 1.5:1 สีเหลือง จ) อัตราส่วน 1:1 สีขาว และ ฉ) อัตราส่วน 1:1 สีเหลือง	96
39 อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัลที่ตกตะกอนจากตัวทำละลายอะซิโตน อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 35 °C และ 45 °C เปรียบเทียบกับของผสมทางกายภาพที่มี Drug content ใกล้เคียงกัน และตัวยา SMX ที่ผ่านการบด	98
40 อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัลที่ตกตะกอนจากตัวทำละลายอะซิโตน อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 35 °C และ 45 °C ที่เปรียบเทียบกับของผสมทางกายภาพที่มี Drug content ใกล้เคียงกัน และตัวยา SMX ที่ผ่านการบด	100
41 อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัลที่ตกตะกอนจากตัวทำละลายอะซิโตน อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 35 °C และ 45 °C เปรียบเทียบกับของผสมทางกายภาพที่มี Drug content ใกล้เคียงกัน และตัวยา SMX ที่ผ่านการบด	101
42 ลักษณะของอนุภาคโคคริสตัลที่ตกตะกอนได้จากเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น ก) 1:1 ข) 1.5:1 และ ค) 2:1	104
43 ผลการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค DSC ของอนุภาคโคคริสตัลจากเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น ก) 1:1 ข) 1.5:1 และ ค) 2:1	107
44 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคโคคริสตัลจากเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วนของตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น ก) 1:1 ข) 1.5:1 ค) 2:1 และจากกระบวนการ GAS (ส่วนสีขาว) ที่อัตราส่วน ง) 1:1 จ) 1.5:1 และ ข) 2:1	108

สารบัญภาพ (ต่อ)

ภาพที่	หน้า
45	Diffractogram จากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค XRD ของ ก) อนุภาคโคคริสตอลที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 จากเทคนิค Slow evaporation และอนุภาคโคคริสตอลจากเทคนิค GAS ข) สีขาว ค) สีเหลือง ที่ตกตะกอนภายใต้สภาวะที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 ความเข้มข้น 50%SAT ที่อุณหภูมิ 45 °C 110
46	Diffractogram จากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค XRD ของ ก) อนุภาคโคคริสตอลที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 จากเทคนิค Slow evaporation และอนุภาคโคคริสตอลจากเทคนิค GAS ข) สีขาว ค) สีเหลือง ที่ตกตะกอนภายใต้สภาวะที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 ความเข้มข้น 50%SAT ที่อุณหภูมิ 45 °C 111
47	Diffractogram จากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค XRD ของ ก) อนุภาคโคคริสตอลที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 จากเทคนิค Slow evaporation และอนุภาคโคคริสตอลจากเทคนิค GAS ข) สีขาว ค) สีเหลือง ที่ตกตะกอนภายใต้สภาวะที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 ความเข้มข้น 50%SAT ที่อุณหภูมิ 45 °C 112
48	อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตอลที่ตกตะกอนจากตัวทำละลายอะซิโตน ด้วยเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1, 1.5:1 และ 1:1 เปรียบเทียบกับตัวยา SMX ที่ผ่านการบด 114

ภาพผนวกที่

ง1	ตัวอย่างกราฟมาตรฐาน ซึ่งเป็นความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของตัวยาซัลฟาเม็ทท์ออกซาโซลที่ละลายในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ เทียบกับค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 261 นาโนเมตร 133
ค1	ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของตัวยา SMX ที่ผ่านการบด (Micronized SMX) 136

สารบัญภาพ (ต่อ)

ภาพผนวกที่	หน้า
ค2 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของตัวยา SMX ที่ผ่านตกตะกอนจากกระบวนการ GAS ภายใต้อุณหภูมิ 45 °C ความเข้มข้นของสารละลาย 50%SAT ในตัวทำละลายอะซิโตน	136
ค3 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของกรดมาลิก ก่อนผ่านกระบวนการ GAS	137
ค4 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของกรดมาลิก ที่ผ่านตกตะกอนจากกระบวนการ GAS ภายใต้อุณหภูมิ 45 °C ความเข้มข้นของสารละลาย 125 mg/ml ในตัวทำละลายอะซิโตน	137
ค5 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของของผสมทางกายภาพที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 โดยน้ำหนัก	138
ค6 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคโคคริสตอลส่วนสีขาว ที่ตกตะกอนจากกระบวนการ GAS ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 โดยน้ำหนักความเข้มข้นของสารละลาย 50%SAT อุณหภูมิ 45 °C ในตัวทำละลายอะซิโตน	138
ค7 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคโคคริสตอลส่วนสีเหลือง ที่ตกตะกอนจากกระบวนการ GAS ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 โดยน้ำหนัก ความเข้มข้นของสารละลาย 50%SAT อุณหภูมิ 45 °C ในตัวทำละลายอะซิโตน	139
ค8 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคโคคริสตอลส่วนสีขาว ที่ตกตะกอนจากกระบวนการ GAS ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 โดยน้ำหนัก ความเข้มข้นของสารละลาย 50%SAT อุณหภูมิ 45 °C ในตัวทำละลายอะซิโตน	139
ค9 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคโคคริสตอลส่วนสีเหลือง ที่ตกตะกอนจากกระบวนการ GAS ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 โดยน้ำหนัก ความเข้มข้นของสารละลาย 50%SAT อุณหภูมิ 45 °C ในตัวทำละลายอะซิโตน	140

สารบัญภาพ (ต่อ)

ภาพผนวกที่	หน้า
ค10 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคโคคริสตอลส่วนสีขาว ที่ตกตะกอนจากกระบวนการ GAS ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 โดยน้ำหนัก ความเข้มข้นของสารละลาย 50%SAT อุณหภูมิ 45 °C ในตัวทำละลายอะซิโตน	140
ค11 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคโคคริสตอลส่วนสีเหลือง ที่ตกตะกอนจากกระบวนการ GAS ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 โดยน้ำหนัก ความเข้มข้นของสารละลาย 50%SAT อุณหภูมิ 45 °C ในตัวทำละลายอะซิโตน	141
ค12 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตจากเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 โดยน้ำหนัก ในตัวทำละลายอะซิโตน	141
ค13 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตจากเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 โดยน้ำหนัก ในตัวทำละลายอะซิโตน	142
ค14 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตจากเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 โดยน้ำหนัก ในตัวทำละลายอะซิโตน	142
ง1 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของตัวยา SMX หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C ความเข้มข้น 50%SAT ในตัวทำละลายอะซิโตน	144
ง2 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของกรดมาลิกหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C ความเข้มข้น 125 mg/ml ในตัวทำละลายอะซิโตน	144
ง3 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของของผสมทางกายภาพที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 โดยน้ำหนัก	145

สารบัญภาพ (ต่อ)

ภาพผนวกที่	หน้า
ง4 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตจากกระบวนการ GAS ส่วนสีขาว ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 โดยน้ำหนัก อุณหภูมิ 45 °C ความเข้มข้น 50%SAT ในตัวทำละลายอะซิโตน	145
ง5 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตจากกระบวนการ GAS ส่วนสีเหลือง ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 โดยน้ำหนัก อุณหภูมิ 45 °C ความเข้มข้น 50%SAT ในตัวทำละลายอะซิโตน	146
ง6 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตจากเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 โดยน้ำหนัก ในตัวทำละลายอะซิโตน	146
จ1 อัตราการละลายของตัวยา SMX ที่ผ่านการบด	151
จ2 อัตราการละลายของของผสมทางกายภาพที่อัตราส่วน 2:1	152
จ3 อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตอลที่อัตราส่วนเป็น 2:1 ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 35 °C สีขาว	153
จ4 อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตอลที่อัตราส่วนเป็น 2:1 ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 45 °C สีขาว	154
จ5 อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตอลที่อัตราส่วนเป็น 2:1 ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 45 °C สีเหลือง	155
จ6 อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตอลที่อัตราส่วนเป็น 1.5:1 ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 35 °C สีขาว	156
จ7 อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตอลที่อัตราส่วนเป็น 1.5:1 ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 35 °C สีเหลือง	157
จ8 อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตอลที่อัตราส่วนเป็น 1.5:1 ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 45 °C สีขาว	158

สารบัญภาพ (ต่อ)

ภาพผนวกที่	หน้า
จ9 อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตอลที่อัตราส่วนเป็น 1.5:1 ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 45 °C สีเหลือง	159
จ10 อัตราการละลายของของผสมทางกายภาพที่อัตราส่วนเป็น 1:1	160
จ11 อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตอลที่อัตราส่วนเป็น 1:1 ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 35 °C สีขาว	161
จ12 อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตอลที่อัตราส่วนเป็น 1:1 ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 35 °C สีเหลือง	162
จ13 อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตอลที่อัตราส่วนเป็น 1:1 ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 45 °C สีขาว	163
จ14 อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตอลที่อัตราส่วนเป็น 1:1 ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 45 °C สีเหลือง	164

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

ρ	=	Density
ρ_c	=	Critical density
ρ_r	=	Reduced density
ϵ	=	Dielectric constant
API	=	Active Pharmaceutical Ingredient
ASES	=	Aerosol Solvent Extraction System
CP	=	Critical point
DI	=	De-ionization
DR	=	Dissolution rate
DSC	=	Differential Scanning Calorimetry
FDA	=	Food and Drug Administration
FTIR	=	Fourier Transform Infrared spectroscopy
GAS	=	Gas Anti-Solvent
GEA	=	Gentisic acid
GLA	=	Glutaric acid
GRAS	=	Generally Recognized as Safe
HNA	=	1-Hydroxy-2-naphthoic acid
HPLC	=	High Performance Liquid Chromatography
IND	=	Indomethacin
K	=	Dissolution rate constant
MAA	=	Maleic acid
NCT	=	Nicotinamide
OXA	=	Oxalic acid
P_c	=	Critical pressure
PCA	=	Precipitation with a Compressed fluid Anti-solvent
PGSS	=	Precipitation from Gas Saturated Solutions
pKa	=	Dissociation constant

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ (ต่อ)

P_r	=	Reduced pressure
PSD	=	Particle Size Distribution
RESS	=	Rapid Expansion of Supercritical Solutions
SAA	=	Salicylic acid
SAC	=	Saccharin
SAS	=	Supercritical Anti Solvent
SAT	=	Saturation
SCF	=	Supercritical Fluid
SD	=	Sulfadimidine
SEA	=	Supercritical Enhanced Atomization
SEDS	=	Solution Enhanced Dispersion by Supercritical fluid
SEM	=	Scanning Electron Microscopy
SLS	=	Sodium Lauryl Sulphate
SMX	=	Sulfamethoxazole
SOA	=	Sorbic acid
T_c	=	Critical temperature
TMP	=	Trimethoprim
TP	=	Triple point
TPL	=	Theophylline
T_r	=	Reduced temperature
URE	=	Urea
XRD	=	X-Ray Diffraction

การผลิตอนุภาคโคคริสตัลระหว่างยาซัลฟาเม็ททีออกซาโซลกับกรดมาลิกด้วย กระบวนการ Gas Anti-Solvent (GAS)

Production of Cocrystal between Sulfamethoxazole Drug and L-Malic Acid Using Gas Anti-Solvent (GAS) Process

คำนำ

ในปัจจุบันนั้นยาเป็นสิ่งสำคัญต่อการดำรงชีวิตที่ใช้ในการรักษาหรือบรรเทาโรคต่าง ๆ รวมทั้งป้องกันโรค โดยตัวยาคะส่งผลต่อการรักษามากหรือน้อยเพียงใดขึ้นอยู่กับค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ซึ่งเป็นค่าที่แสดงถึงปริมาณยาที่สามารถดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตของผู้ป่วย ซึ่งตัวยาส่วนใหญ่นั้นจะถูกนำเข้าสู่ร่างกายโดยการบริโภค ซึ่งสำหรับตัวยาที่มีความสามารถในการละลายน้ำได้น้อยจะส่งผลให้มีค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ที่ต่ำ ทำให้ไม่ออกฤทธิ์ในการรักษาอย่างที่ต้องการ ทำให้ต้องบริโภคนยาในปริมาณที่มากขึ้นจึงจะออกฤทธิ์ในการรักษา แต่การบริโภคนยาในปริมาณมากก็อาจจะส่งผลข้างเคียงต่อร่างกายผู้ป่วยได้เช่นกัน ยกตัวอย่างเช่น เกิดการตกค้างของยาในร่างกายผู้ป่วย เป็นต้น ดังนั้นตัวยาที่สามารถละลายได้น้ำดีและสามารถดูดซึมได้สูงจึงเป็นสิ่งที่ต้องการในการรักษาโรค โดยกระบวนการพัฒนาและปรับปรุงเพื่อเพิ่มคุณภาพและประสิทธิภาพของยาเพื่อเพิ่มความสามารถในการละลายของตัวยาที่สมดุลสามารถปรับปรุงได้ทั้งทางกายภาพและเคมีเช่น การบดลดขนาด การใช้สารลดแรงตึงผิว เป็นต้น

ในอุตสาหกรรมการผลิตอนุภาคนั้นได้มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่องตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน โดยเทคนิคในการเพิ่มความสามารถในการละลายของยานั้นมีหลากหลายวิธีเช่น การบดลดขนาด การผลิตเป็นอนุภาคโคคริสตัล การตกผลึกร่วมกับพอลิเมอร์ (Coprecipitation) และการทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อน (Complexation) เป็นต้น ซึ่งผลิตภัณฑ์ที่ได้มีข้อด้อยคือ มีตัวทำละลายอินทรีย์ตกค้างอยู่ในยา จากการพัฒนาอย่างต่อเนื่องนั้นทำให้อุปกรณ์ เครื่องมือ รวมทั้งเทคนิคในการผลิตอนุภาคนั้นถูกพัฒนาให้ทันสมัยขึ้นอย่างมาก จึงได้มีการนำของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต (Supercritical fluid) มาประยุกต์ใช้ในอุตสาหกรรมการผลิตอนุภาคนยาเพื่อเพิ่มความสามารถในการละลาย

ของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตคือสารใด ๆ ที่มีอุณหภูมิและความดันสูงกว่าอุณหภูมิและความดันที่จุดวิกฤต (Critical point) ซึ่งในสภาวะนี้จะไม่สามารถจำแนกได้ว่ามีสถานะเป็นก๊าซหรือของเหลวจึงเรียกสารในสภาวะนี้ว่า ของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต ซึ่งจะมีคุณสมบัติอยู่ก้ำกึ่งระหว่างของเหลวและก๊าซคือ มีความหนาแน่น (Density) ใกล้เคียงของเหลว แต่มีความหนืด (Viscosity) ที่ใกล้เคียงกับก๊าซและมีความสามารถในการแพร่ (Diffusivity) ที่ดีกว่าของเหลว อีกทั้งไม่มีแรงตึงผิวเช่นเดียวกับก๊าซ จากคุณสมบัติที่โดดเด่นจึงได้มีการนำของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตมาใช้ในการผลิตอนุภาคซึ่งประกอบไปด้วย 5 เทคนิคคือ 1.เทคนิค Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS) 2.เทคนิค Precipitation from Gas Saturated Solutions (PGSS) 3.เทคนิค Aerosol Solvent Extraction System (ASES) 4.เทคนิค Solution Enhanced Dispersion by Supercritical fluid (SEDS) และ 5.เทคนิค Gas Anti-Solvent (GAS)

ตัวยาซัลฟาเมทโทกซาโซลเป็นยาปฏิชีวนะที่ใช้สำหรับรักษาอาการติดเชื้อในร่างกายและทางเดินปัสสาวะ โดยเป็นยาที่จัดอยู่ใน Class II ตามมาตรฐาน BCS ซึ่งมีความสามารถในการละลายน้ำได้น้อยและดูดซึมได้ไม่สมบูรณ์ มีลักษณะโครงสร้างเป็นผลึก ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงสนใจการเพิ่มความสามารถในการละลายของตัวยาซัลฟาเมทโทกซาโซล ด้วยการผลิตเป็นอนุภาคโคคริสตัล (Cocrystal) ซึ่งประกอบไปด้วยสารออกฤทธิ์ (Active ingredient) ในที่นี้คือตัวยาซัลฟาเมทโทกซาโซลและโคฟอร์มเมอร์ (Co-former) คือ กรดมาลิก (L-Malic acid) ด้วยกระบวนการตัวด้านการละลายที่เป็นก๊าซ (Gas Anti-Solvent) ที่ใช้คาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตเป็นตัวด้านการละลาย (Anti solvent) และทำการศึกษาผลของอุณหภูมิ อัตราส่วนระหว่างตัวยาซัลฟาเมทโทกซาโซลกับกรดมาลิก และความเข้มข้นของยาที่มีต่ออนุภาคโคคริสตัล

วัตถุประสงค์

1. เพื่อเพิ่มอัตราการละลายของยาซัลฟาเมทท็อกซาโซล (SMX) โดยการผลิตอนุภาคโคคริสตัลระหว่างตัวยา SMX กับ กรดมาลิก ด้วยกระบวนการ GAS
2. ศึกษาผลของอัตราส่วนระหว่างยาซัลฟาเมทท็อกซาโซลกับกรดมาลิก อุณหภูมิ และความเข้มข้นของยา ที่ส่งผลต่ออนุภาคโคคริสตัลที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS
3. เพื่อเปรียบเทียบอัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัลที่ได้จากกระบวนการ GAS กับอนุภาคโคคริสตัลที่ได้จากการผลิตด้วยเทคนิค Slow evaporation และกับอนุภาคยาก่อนผ่านกระบวนการ GAS

ขอบเขตงานวิจัย

งานวิจัยนี้ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดอนุภาคโคคริสตัลระหว่างตัวยา SMX กับ กรดมาลิก โดยทำการทดลองที่ช่วงอุณหภูมิ 35 และ 45 องศาเซลเซียส ที่อัตราส่วนโดยมวลระหว่างตัวยา SMX กับกรดมาลิก 2:1, 1.5:1 และ 1:1 ในช่วงของความเข้มข้นที่ 30%SAT, 50%SAT และ 70%SAT ของตัวยา SMX ในตัวทำละลายอะซิโตน

การตรวจเอกสาร

ในชีวิตประจำวันนั้นยาชนิดต่าง ๆ ที่ใช้ในการรักษาโรคนั้นมีความสามารถในการละลาย (Solubility) ที่แตกต่างกัน บางชนิดละลายน้ำได้ดี บางชนิดละลายน้ำได้น้อย หรือบางชนิดไม่ละลายน้ำ ซึ่งความสามารถในการละลายน้ำของตัวยานั้นมีความสำคัญต่อการดูดซึมตัวยาสู่ร่างกาย กล่าวคือหากตัวยานี้ไม่สามารถละลายน้ำได้หรือละลายได้น้อย ร่างกายก็จะไม่สามารถดูดซึมเข้าสู่ร่างกายเพื่อนำไปยังอวัยวะเป้าหมายได้ ดังนั้นการเพิ่มความสามารถในการละลายของยาจึงมีความสำคัญ ซึ่งการเพิ่มความสามารถในการละลายนั้นสามารถทำได้หลายวิธี เช่น การลดขนาดอนุภาคของตัวยานี้ การทำให้ตัวยาน้อยอยู่ในรูปของออสัญฐาน การใช้ตัวทำละลายร่วม เป็นต้น ดังนั้นในงานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ที่จะเพิ่มความสามารถในการละลายของตัวยาสัลฟาเมทโทซอล (Sulfamethoxazole) โดยการผลิตเป็นอนุภาคโคคริสตัล (Cocrystallization) ระหว่างสารออกฤทธิ์ (Active Pharmaceutical Ingredient, API) ในที่นี้คือตัวยาสัลฟาเมทโทซอลกับโคฟอร์มเมอร์ (Co-former) คือ กรดมาลิก (L-Malic acid) ด้วยกระบวนการ Gas Anti-Solvent cocrystallization โดยใช้คาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตเป็นตัวต่อต้านการละลาย

ชีวปริมาณออกฤทธิ์หรือชีวประสิทธิผล

ในทางเภสัชวิทยาหมายถึง ส่วนของยาทั้งหมดที่นำเข้าสู่ร่างกายคนไข้ที่สามารถเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตได้ (Administered dose) ซึ่งขึ้นอยู่กับวิธีการนำยาเข้าสู่ร่างกาย โดยถ้าหากผู้ป่วยได้รับยาโดยการฉีดเข้าทางเส้นโดยตรง (Intravenous) ชีวปริมาณการออกฤทธิ์ของยาจะมีค่า 100% แต่ถ้าหากนำยาเข้าสู่ร่างกายโดยการรับประทานแล้วนั้นชีวปริมาณการออกฤทธิ์ของยาจะมีค่าน้อยกว่า 100% ซึ่งค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์นั้นขึ้นอยู่กับกระบวนการ 2 ขั้นตอนคือ 1.การละลายของยา และ 2.การดูดซึม โดยการดูดซึมตัวยาสู่ร่างกายขึ้นอยู่กับความสามารถในการละลาย (Solubility) ของตัวยานี้แต่ละชนิด

การจำแนกตัวยามาตามหลักชีวเภสัชกรรม (Biopharmaceutics Classification System, BCS)

ในทางเภสัชกรรมได้จำแนกชนิดของตัวยานี้ออกเป็นกลุ่มต่าง ๆ โดยอาศัยหลัก BCS ซึ่งจำแนกชนิดของตัวยานี้ตามความสามารถในการละลายและการดูดซึม ซึ่งสามารถแบ่งชนิดของตัวยานี้ออกเป็น 4 กลุ่มได้แสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การแบ่งกลุ่มของตัวยาตามมาตรฐาน Biopharmaceutics Classification System

กลุ่ม	ความสามารถในการละลาย	ความสามารถในการดูดซึม
Class I	สูง	สูง
Class II	ต่ำ	สูง
Class III	สูง	ต่ำ
Class IV	ต่ำ	ต่ำ

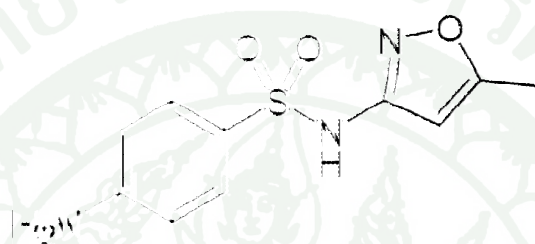
ที่มา: Amidon *et al.* (1995)

โดยตัวยาในงานวิจัยนี้คือซัลฟาเมทโทกซาโซล (Sulfamethoxazole) เป็นตัวยาที่จัดอยู่ใน Class II ตามมาตรฐาน BCS ซึ่งเป็นกลุ่มตัวยาที่มีความสามารถในการละลายน้ำได้น้อย แต่ดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ดี (Saffon *et al.*, 2011) ซึ่งลักษณะและคุณสมบัติของตัวยาซัลฟาเมทโทกซาโซลจะกล่าวถึงในหัวข้อต่อไป

ยาซัลฟาเมทโทกซาโซล

ตัวยาซัลฟาเมทโทกซาโซล จัดเป็นยาปฏิชีวนะที่มีกลไกการออกฤทธิ์โดยการเข้าไปยับยั้งการสร้างโปรตีน ซึ่งสามารถยับยั้งการเจริญเติบโต หรือ ฆ่าเชื้อจุลินทรีย์ได้ ซึ่งถ้าใช้ในปริมาณที่พอเหมาะจะทำให้ไม่เกิดพิษต่อเซลล์ของมนุษย์ (กิตติศักดิ์, 2551) โดยในทางเภสัชศาสตร์ตัวยาซัลฟาเมทโทกซาโซลเป็นตัวยาที่ใช้ในการรักษาโรคที่เกิดจากการติดเชื้อในระบบร่างกายและระบบทางเดินปัสสาวะ โดยตัวยาซัลฟาเมทโทกซาโซลจะมีค่าครึ่งชีวิตในเลือด 11 ชั่วโมง หลังจากนั้นตัวยาจะถูกขับออกจากร่างกายในรูปของสารเมแทบอลิซึมที่เป็นอนุพันธ์ของอะซีดีลผ่านทางไต ดังนั้นจึงควรระวังไม่ให้ยาตกตะกอนในไต (ศิริพร, 2555) และลักษณะโครงสร้างของตัวยาซัลฟาเมทโทกซาโซลนั้นมีลักษณะเป็นโครงสร้างผลึก ซึ่งถ้าผู้ป่วยได้รับยาในปริมาณที่มากเกินไป จะทำให้เกิดการตกตะกอนของผลึกยาซัลฟาเมทโทกซาโซลในระบบปัสสาวะและไต ทำให้มีเลือดออกทางปัสสาวะและเกิดนิ่วในไต (Stone formation) ซึ่งยาซัลฟาเมทโทกซาโซลนี้จะนิยมใช้ในยาสูตรผสมกับยาไทรเมทโทพริม (Trimethoprim) โดยสูตรผสมนี้มีชื่อสามัญเรียกว่าโคไทรม็อกซาโซล (Cotrimoxazole) ซึ่งนิยมใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ

ลักษณะของตัวยาคือเป็นผลึกของแข็งสีขาว ไม่มีกลิ่น ไม่มีรส ละลายน้ำได้น้อย และยังถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้น้อยอีกด้วย ซึ่งจากการทดลองพบว่า มีความสามารถในการละลายน้ำ 610 มิลลิกรัมต่อน้ำ 1 ลิตร ที่อุณหภูมิ 37 °C (Yalkowsky and Dannenfelser, 1992) ตัวยาซัลฟาเม็ททีออกซาโซลมีชื่อทางเคมีคือ 4-amino-N-(5-methylisoxazol-3-yl)-benzenesulfonamide สูตรโมเลกุล $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ น้ำหนักมวลโมเลกุล 253.28 g/g mole จุดหลอมเหลว (Melting point) 167 -171 °C และความหนาแน่น 1.462 mg/cm³ ภาพที่ 1 แสดงรูปร่างโครงสร้างโมเลกุลของตัวยาซัลฟาเม็ททีออกซาโซล



ภาพที่ 1 รูปร่างโครงสร้างโมเลกุลของตัวยาซัลฟาเม็ททีออกซาโซล

ที่มา: Caira (2007)

หลักการของการละลาย

สารละลาย (Solution) คือ ของผสมที่มีการผสมกันระหว่างสารมากกว่า 1 ชนิดขึ้นไป รวมตัวกันอยู่เป็นเนื้อเดียวกันทั้งทางเคมีและทางกายภาพ โดยของผสมทั่วไปนั้นจะผสมกันอยู่เป็นเนื้อเดียวกันระหว่างของเหลวกับของเหลว หรือเป็นของเหลวกับของแข็งก็ได้ แต่ในทางเภสัชกรรมแล้ว สารละลายคือของผสมของของแข็งหรือตัวยาที่เป็นตัวถูกละลาย (Solute) กระจายตัวอยู่ในของเหลว ซึ่งสารที่ทำหน้าที่เป็นตัวกลางให้ของแข็งเกิดการละลายเรียกว่าตัวทำละลาย (Solvent) เกิดเป็นสารละลายยา ซึ่งทางเภสัชกรรมเรียกว่า สารละลายใส (True solution) โดยการเกิดสารละลายอาศัยหลักการละลายและความสามารถในการละลาย ซึ่งมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

หลักการของการละลายคือ เมื่อใส่ของแข็ง (ตัวถูกละลาย) จำนวนมากเกินพอลงในตัวทำละลายแล้วโมเลกุลของตัวทำละลายจะเข้าล้อมรอบเพื่อทำให้เกิดการละลาย โดยของแข็งจะเริ่มละลายจากที่ผิว จนกระทั่งถึงจุดสมดุลระหว่างปริมาณของแข็งและความเข้มข้นของตัวถูกละลาย

ในสารละลาย ซึ่งขึ้นกับคุณสมบัติของสารละลาย และเมื่อพิจารณาทฤษฎี “Like Dissolves Like” ซึ่งกล่าวไว้ว่า การที่สารใด ๆ หนึ่งเป็นตัวถูกละลายไม่ว่าจะเป็นในสถานะของแข็งหรือของเหลว จะสามารถละลายและเข้ากันได้เป็นเนื้อเดียวกันกับตัวทำละลายจะต้องมีคุณสมบัติที่คล้ายคลึงกับตัวทำละลาย กล่าวคือ มีความเป็นขั้ว (Polarity) ที่ใกล้เคียงกัน มีโครงสร้างทางเคมีคล้ายกัน ขนาดของแรงดึงดูดระหว่างโมเลกุล (Intermolecular forces) และขนาดของแรงดึงดูดภายในโมเลกุล (Cohesive forces) ที่ใกล้เคียง เป็นต้น ซึ่งตัวทำละลายและตัวถูกละลายที่มีคุณสมบัติข้างต้นที่กล่าวมาคล้ายคลึงกันแล้วนั้นก็จะสามารถละลายเข้ากันได้ดี แต่ปริมาณในการละลายของสารที่เป็นตัวถูกละลายจะมากหรือน้อยนั้นขึ้นอยู่กับความสามารถในการละลายของสารแต่ละชนิด

ความสามารถในการละลายหรือขีดจำกัดการละลาย (Solubility) หมายถึง ขีดความสามารถในการละลายของตัวถูกละลายในตัวทำละลาย ซึ่งมีค่าคงที่ ณ อุณหภูมิและความดันค่าหนึ่ง โดยสารที่ถูกละลายนั้นจะละลายจนกระทั่งอิ่มตัวหรือเข้าสู่สมดุลคือ มีอัตราการละลายเท่ากับอัตราการตกผลึก ซึ่งตัวถูกละลายจะไม่สามารถละลายเพิ่มได้อีกจะเรียกว่า สารละลายอิ่มตัว (Saturated solution) ซึ่งทางเภสัชศาสตร์นั้นอาจแสดงความสามารถในการละลายโดยแสดงถึงปริมาตรของตัวทำละลายที่ใช้ในการละลายตัวถูกละลาย 1 กรัม ณ อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส ที่ความดันบรรยากาศ โดยตารางที่ 2 แสดงความสามารถในการละลายตามมาตรฐาน USP (United States Pharmaceutical)

โดยปัจจัยที่ส่งผลต่อความสามารถในการละลายของสารในตัวทำละลายนั้น นอกเหนือจากอุณหภูมิแล้วยังมีปัจจัยอื่น ๆ อีกเช่น ความเป็นขั้ว เป็นต้น ดังนั้นในหัวข้อต่อไปนี้จะกล่าวถึงปัจจัยที่มีผลต่อความสามารถในการละลายของสาร ซึ่งมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

1. อุณหภูมิ (Temperature) ในกระบวนการละลายของตัวถูกละลายนั้นจะเป็นปฏิกิริยาดูดความร้อนเพื่อเข้าไปสลายพันธะภายในโมเลกุลของตัวถูกละลาย ดังนั้นการเพิ่มอุณหภูมิของสารละลายจึงมีผลทำให้ความสามารถในการละลายของสารเพิ่มมากขึ้น

2. พหุสัณฐานของสาร (Polymorphism) โดยทั่วไปในธรรมชาติการจัดเรียงตัวของโครงสร้างผลึกนั้นมีความแตกต่างกันทำให้คุณสมบัติทางเคมีและกายภาพแตกต่างกันเช่น ความหนาแน่น จุดหลอมเหลว เป็นต้น ซึ่งสารอาจอยู่ในรูปแบบของผลึกได้มากกว่า 1 รูปแบบ เรียกว่า Polymorphs ซึ่งจะมีคุณสมบัติแตกต่างกัน ดังนั้นความสามารถในการละลายจึงแตกต่างกันด้วย

3. ลักษณะโครงสร้างของสาร (Structure) โครงสร้างของสารโดยทั่วไปนั้นแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ๆ คือ โครงสร้างอสัณฐาน (Amorphous form) และโครงสร้างผลึก (Crystalline form) ซึ่งโดยทั่วๆไปเป็นสารชนิดเดียวกัน สารที่มีโครงสร้างแบบผลึกจะมีความสามารถในการละลายที่ต่ำกว่าแบบโครงสร้างอสัณฐาน

4. รูปร่างและน้ำหนักโมเลกุล สารที่มีโครงสร้างโมเลกุลทางเคมีขนาดใหญ่และมีน้ำหนักโมเลกุล (มวลโมเลกุล) ที่สูง จะมีความสามารถในการละลายที่น้อยกว่าเมื่อเทียบกับสารที่มีขนาดเล็กและเบากว่า

5. จุดหลอมเหลว (Melting point) สารที่มีจุดหลอมเหลวที่สูงจะมีความสามารถในการละลายที่ต่ำกว่าสารที่มีจุดหลอมเหลวที่ต่ำ เนื่องจากมีแรงยึดเหนี่ยวภายในโมเลกุลสูง

ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างวิธีที่กำหนดความสามารถในการละลายของสารกับสัดส่วนตัวทำละลายที่ใช้ต่อตัวถูกละลาย 1 ส่วน

คำศัพท์ตาม USP	สัดส่วนของตัวทำละลายที่ใช้ต่อตัวถูกละลาย 1 ส่วน
Very soluble	น้อยกว่า 1 ส่วน
Freely soluble	ตั้งแต่ 1 ถึง 10 ส่วน
soluble	ตั้งแต่ 10 ถึง 30 ส่วน
Sparingly soluble	ตั้งแต่ 30 ถึง 100 ส่วน
Slightly soluble	ตั้งแต่ 100 ถึง 1,000 ส่วน
Very Slightly soluble	ตั้งแต่ 1,000 ถึง 10,000 ส่วน
Practically insoluble or insoluble	มากกว่า 10,000 ส่วน ขึ้นไป

ที่มา: สุวรรณ (2542)

อัตราการละลาย

อัตราการละลาย (Dissolution rate, DR) หมายถึง อัตราการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของสารเทียบกับเวลา ซึ่งสามารถอธิบายได้จากสมการของ Noyes Whitney ดังต่อไปนี้

$$DR = \frac{dc}{dt} = KS(C_s - C) \quad (1)$$

เมื่อ

$\frac{dc}{dt}$ คือ อัตราการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของอนุภาคยาเทียบกับเวลา

S คือ พื้นที่ผิวของของแข็งซึ่งสัมผัสกับตัวทำละลาย

C_s คือ ความสามารถในการละลายของยาที่สมดุล

C คือ ความเข้มข้นของยาในสารละลาย ที่เวลาใด ๆ

K คือ ค่าคงที่การละลาย (Dissolution rate constant)

จากสมการที่ 1 นี้มีสมมติฐานว่า อัตราเร็วของการละลายจะขึ้นอยู่กับการแพร่ของสารจากเฟสของแข็ง ผ่านชั้นฟิล์มไปยังสารละลาย ดังนั้น ค่า K จะขึ้นอยู่กับค่า Diffusion coefficient ($D, \text{cm}^2/\text{sec.}$) ของตัวถูกละลาย และความหนาของชั้น Boundary layer และถ้าหากขั้นตอนการละลายของยาเป็นขั้นกำหนดอัตรา (Limiting rate) ของการดูดซึมของตัวยาสู่ร่างกายแล้วนั้น ตัวแปร C สามารถละเลยได้เมื่อเทียบกับ C_s (ค่า C น้อยกว่า C_s มาก ๆ) ดังนั้นสมการที่ 1 จะสามารถลดรูปได้ดังแสดงในสมการที่ 2

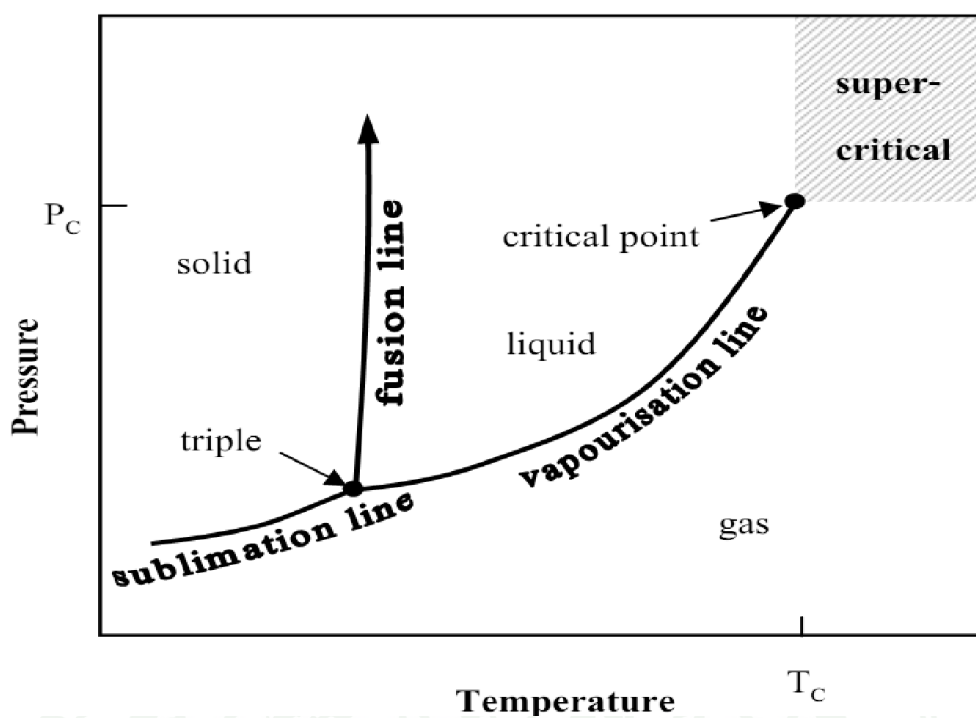
$$DR = \frac{dc}{dt} = KSC_s \quad (2)$$

ของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต

ของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต (Supercritical fluid, SCF) คือสารใด ๆ ที่มีอุณหภูมิและความดันสูงกว่าอุณหภูมิวิกฤต (Critical temperature, T_c) และความดันวิกฤต (Critical pressure, P_c) หรือสูงกว่าจุดวิกฤต (Critical point, CP) ของสารนั้น ๆ ซึ่งโดยทั่วไปสารบริสุทธิ์สามารถแบ่งได้เป็น 3 สถานะคือ ของแข็ง ของเหลว และก๊าซ แต่ของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตนั้นเป็นของไหลที่อยู่ในสถานะที่ไม่สามารถจำแนกได้ว่าอยู่ในสถานะของของเหลวหรือก๊าซ โดยจะมีคุณสมบัติก้ำกึ่งระหว่างของเหลวและก๊าซ ยกตัวอย่างเช่น ความหนาแน่นของของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตจะมีค่าใกล้เคียงกับของเหลว แต่มีค่าสูงกว่าก๊าซหลายเท่า ทำให้มีความสามารถในการทำละลายที่เหนือกว่าตัวทำละลายที่เป็นก๊าซ เป็นต้น (มานพ, 2553) ซึ่งสารที่นิยมนำมาใช้ในรูปของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตคือ คาร์บอนไดออกไซด์ และน้ำ เนื่องจากเป็นสารที่ไม่อันตราย ไม่ติดไฟ สามารถหาได้ง่ายและมีราคาถูก

จากภาพที่ 2 เป็นแผนภาพความดันและอุณหภูมิ (Pressure - Temperature phase diagram) ของสารบริสุทธิ์ใด ๆ ที่อยู่ในสถานะของแข็ง ของเหลว และก๊าซ โดยเส้นต่าง ๆ ที่อยู่ในกราฟจะเป็นเส้นที่สารอยู่ในสภาวะสมดุลระหว่าง 2 เฟส ซึ่งจะประกอบด้วยทั้งหมด 3 เส้นได้แก่ เส้นที่อยู่ระหว่างบริเวณที่สารอยู่ในสถานะของแข็งกับก๊าซเรียกว่า เส้นการระเหิด (Sublimation line) เส้นที่อยู่ระหว่างบริเวณที่สารอยู่ในสถานะของแข็งกับของเหลวเรียกว่า เส้นการหลอมเหลว (Fusion line) และสุดท้ายคือ เส้นที่อยู่ระหว่างบริเวณที่สารอยู่ในสถานะของเหลวและก๊าซเรียกว่า เส้นการระเหย (Vaporization line) หรือเส้นการเดือด (Boiling line) และจุดที่สารทั้งสามสถานะอยู่ร่วมกันที่สภาวะสมดุลเรียกว่า จุดร่วมสาม (Triple point, TP) (เกศินี, 2549)

จุดวิกฤตคือ จุดที่สารมีอุณหภูมิและความดันสูงที่สุดที่จะสามารถอยู่ร่วมกันได้ในสภาวะสมดุลระหว่างเฟสของก๊าซและเฟสของของเหลว ซึ่งอุณหภูมิและความดันที่จุดวิกฤตนี้เรียกว่า อุณหภูมิวิกฤต (T_c) และความดันวิกฤต (P_c) แสดงดังภาพที่ 2



ภาพที่ 2 แผนภาพความดันและอุณหภูมิของสารบริสุทธิ์ใด ๆ

ที่มา: มานพ (2553)

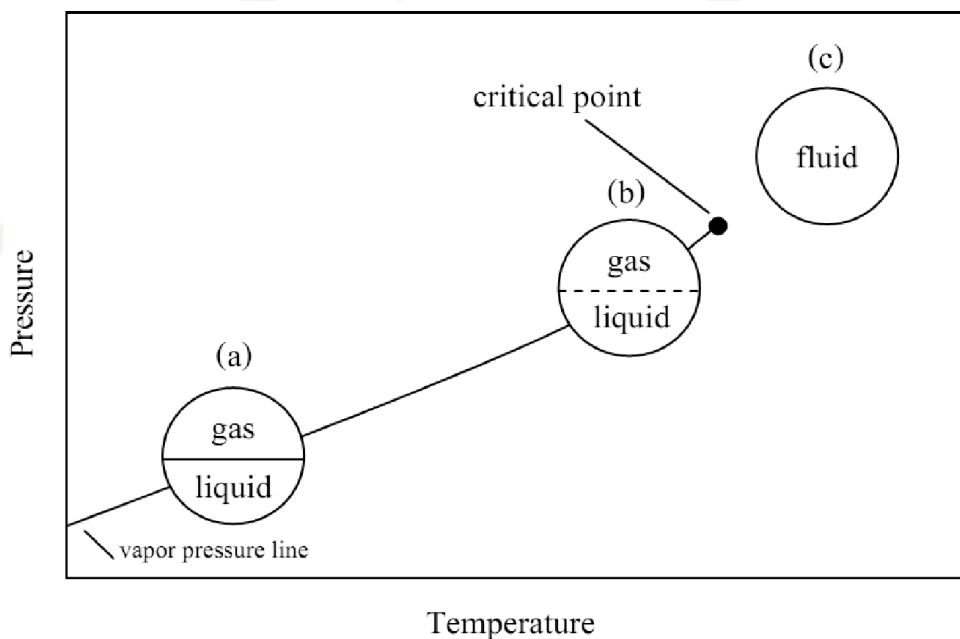
โดยจุดวิกฤตของสารใด ๆ จะมีค่า T_c และ P_c ที่แตกต่างกันออกไปและเป็นคุณสมบัติเฉพาะของสารนั้น ๆ โดยตารางที่ 3 แสดงคุณสมบัติของของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตของสารบริสุทธิ์บางชนิด

ตารางที่ 3 ข้อมูลคุณสมบัติที่จุดวิกฤตของสารบริสุทธิ์บางชนิด

สาร	อุณหภูมิวิกฤต	ความดันวิกฤต	ความหนาแน่นวิกฤต
	(K)	(MPa)	(g/cm ³)
ไนโตรเจน	126.2	3.40	0.314
คาร์บอนมอนอกไซด์	132.9	3.50	0.300
ออกซิเจน	154.6	5.04	0.436
มีเทน	190.6	4.60	0.162
เอทิลีน	282.4	5.03	0.218
คาร์บอนไดออกไซด์	304.2	7.38	0.468
โพรเพน	369.8	4.24	0.217
แอมโมเนีย	405.6	11.30	0.235
ไดเอทิล อีเทอร์	467.7	3.64	0.265
อะซิโตน	508.1	4.70	0.278
เมทานอล	512.6	8.09	0.272
อะซิโตนไนไตรล์	545.5	4.83	0.237
คาร์บอนไดซัลไฟด์	552.0	7.90	0.476
น้ำ	647.3	22.00	0.322
อาร์กอน	150.9	4.90	0.535
คริปตรอน	209.4	5.50	0.919
ซีนอน	289.7	5.84	1.113

ที่มา: Rizvi *et al.* (1986); Smith *et al.* (2005)

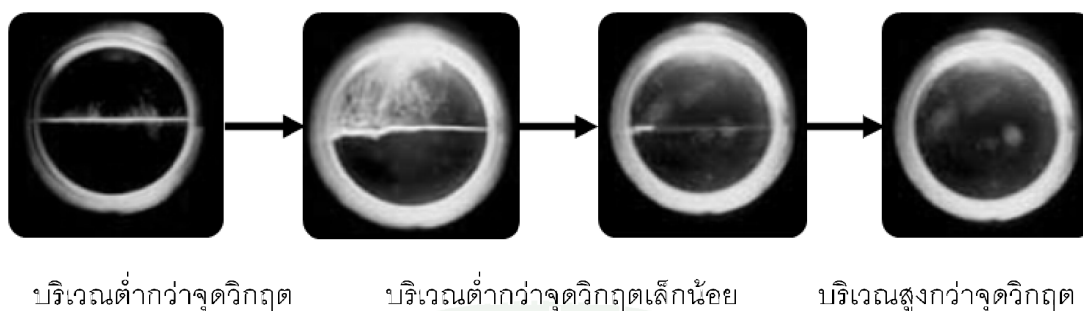
เมื่อพิจารณาไปตามเส้นการระเหย (Vaporization line) พบว่า เมื่ออุณหภูมิและความดันเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ เส้นการระเหยจะสิ้นสุดลงที่จุดวิกฤต และเมื่ออุณหภูมิและความดันเลยจุดวิกฤตไปแล้วจะเป็นสถานะที่เรียกว่าสถานะเหนือจุดวิกฤต ซึ่งในสถานะนี้จะไม่สามารถจำแนกได้ว่าสารที่อยู่ในบริเวณนี้มีสถานะเป็นของเหลวหรือก๊าซ จึงเรียกสารที่อยู่ในบริเวณนี้ว่าของไหลที่สถานะเหนือจุดวิกฤต แสดงดังภาพที่ 3



ภาพที่ 3 การเปลี่ยนแปลงของการแยกสถานะระหว่างของเหลวกับก๊าซ บนเส้นการระเหย

ที่มา: Clifford and Clifford (1999)

เมื่อพิจารณาไปตามเส้นของการระเหย (ภาพที่ 3(a)) ที่ความดันและอุณหภูมิต่ำกว่าจุดวิกฤตมาก ๆ จะสามารถสังเกตเห็นเส้นแบ่งแยกระหว่างสารทั้ง 2 สถานะคือ ของเหลว และก๊าซได้อย่างชัดเจน และ เมื่อเพิ่มความดันและอุณหภูมิให้เข้าใกล้จุดวิกฤตมากยิ่งขึ้น ส่งผลให้ความแตกต่างระหว่างสารทั้ง 2 สถานะลดน้อยลง จะสังเกตเห็นแบ่งเฟสระหว่างของเหลวและก๊าซเริ่มไม่ชัดเจน (ภาพที่ 3(b)) และถ้าเพิ่มความดันและอุณหภูมิจนเลยจุดวิกฤต เส้นแบ่งเฟสระหว่าง 2 สถานะจะหมดไป ที่สถานะนี้สารจะไม่ควบแน่นกลายเป็นของเหลวและไม่ระเหยเป็นไอ จึงเรียกสารที่อยู่ในสถานะนี้ว่า ของไหล (Fluid) (ภาพที่ 3(c)) โดยรูปถ่ายที่ได้จากทดลองจริงแสดงดังภาพที่ 4



ภาพที่ 4 การเปลี่ยนแปลงของการแบ่งแยกสถานะระหว่างของเหลวและก๊าซที่ได้จากการทดลอง

ที่มา: Lancaster (2002)

ในทางทฤษฎี “ของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต” คือของไหลที่มีอุณหภูมิและความดันสูงกว่าจุดวิกฤต แต่ในทางปฏิบัติแล้วของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตจะใช้สำหรับของไหลที่มีอุณหภูมิลด (Reduced temperature, $T_r = T/T_c$) อยู่ในช่วง 1.01 ถึง 1.1 และความดันลด (Reduced pressure, $P_r = P/P_c$) อยู่ในช่วง 1.01 ถึง 1.5 (Brennecke and Eckert, 1989) และ “ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต (Dense gas)” คือของไหลที่อยู่ในบริเวณต่ำกว่าจุดวิกฤตเล็กน้อย (Sub-critical region) รวมไปถึง ของไหลที่อยู่ในบริเวณเหนือจุดวิกฤต (Supercritical region) (มานพ, 2553)

คุณสมบัติของของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต

ของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตจะมีคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ (Physicochemical) อยู่ระหว่างของเหลวกับก๊าซ แสดงดังตารางที่ 4 ความหนาแน่นของของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตจะมีค่าใกล้เคียงกับของเหลวเมื่อนำมาใช้เป็นตัวทำละลาย โมเลกุลของสารที่ต้องการละลายจะถูกล้อมรอบด้วยโมเลกุลของของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต ทำให้เกิดอันตรกิริยากัน (Interaction) ส่งผลให้พลังงานหรือเอนทัลปี (Enthalpy) ลดลงเกิดการละลายได้ดี และขณะเดียวกันของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตมีความหนืด (Viscosity) ที่ใกล้เคียงกับก๊าซ และความสามารถในการแพร่กระจาย (Diffusivity) ดีกว่าของเหลว ทำให้สามารถแทรกเข้าไปในโครงสร้างของตัวถูกละลาย (Solute matrix) ได้ดี ด้วยคุณสมบัติที่กล่าวมาข้างต้นเหล่านี้ ของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตจึงถูกนำมาใช้เป็นตัวทำละลาย ซึ่งมีข้อดีที่เหนือกว่าตัวทำละลายที่เป็นของเหลวคือ มีอัตราการถ่ายเทมวล (Mass transfer) เร็วกว่า เนื่องจากไม่มีแรงตึงผิว และมีความสามารถในการทำละลาย

ที่ดี (Solvating power) ดังนั้นในบางครั้งจึงมีการเรียกของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตว่า Super solvent (เกคินี, 2549; สุวภัทร์, 2550)

ตารางที่ 4 คุณสมบัติทางกายภาพของของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต ก๊าซ และของเหลว

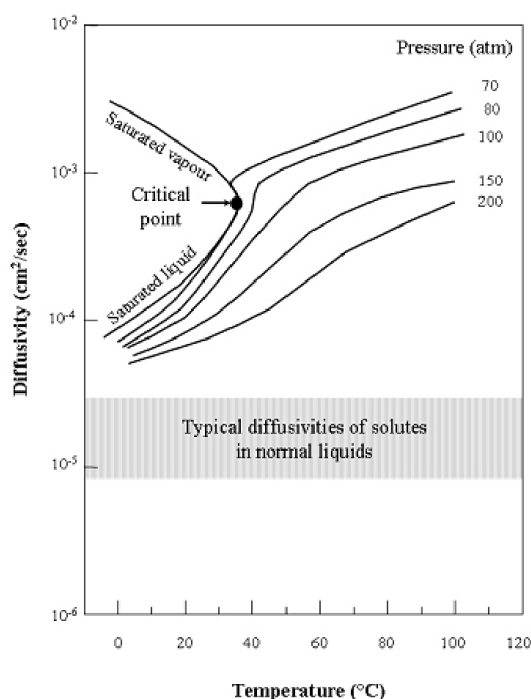
สถานะ	ความหนาแน่น	การแพร่	ความหนืด	แรงตึงผิว
	(g/cm ³)	(cm ² /s)	(cp)	(dynes/cm)
ก๊าซ	$(0.6 - 2) \times 10^{-3}$	0.1 - 0.4	0.01 - 0.03	0
SCF	0.2 - 1.0	$(2 - 7) \times 10^{-4}$	0.01 - 0.09	0
ของเหลว	0.6 - 1.6	$(0.2 - 2) \times 10^{-5}$	0.2 - 3.0	30 - 60

ที่มา: Raynie (1997)

1. คุณสมบัติการถ่ายเท (Transportation property)

เนื่องจากของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตมีความหนืดต่ำ และมีสัมประสิทธิ์การแพร่ที่สูงกว่าของเหลวทำให้สามารถกระจายตัวได้อย่างทั่วถึง สามารถแทรกซึม (Penetrate) เข้าสู่โครงสร้างของตัวถูกละลายได้ดี และทำให้ตัวถูกละลายที่ละลายเข้าไปในของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตกระจายออกจากบริเวณสกัด (Extraction zone) ไปยังบริเวณอื่นได้ง่าย ส่งผลให้อัตราการถ่ายเทมวล (Mass transfer rate) ดี จึงทำให้ของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตเป็นตัวทำละลายที่ดี (ธงชัย, 2547; ชินนัท, 2549)

ภาพที่ 5 แสดงสภาพแพร่ในตัวเอง (Self diffusivity) ของคาร์บอนไดออกไซด์ในช่วงความดันและอุณหภูมิต่าง ๆ เปรียบเทียบกับสภาพแพร่ของตัวถูกละลายในของเหลวอินทรีย์ จะเห็นได้ว่าค่าสัมประสิทธิ์การแพร่ในตัวเองของคาร์บอนไดออกไซด์ มีค่าสูงกว่าการแพร่ของตัวถูกละลายในของเหลว อย่างน้อย 1-2 อันดับของขนาด (Order of magnitude) (มานพ, 2553)



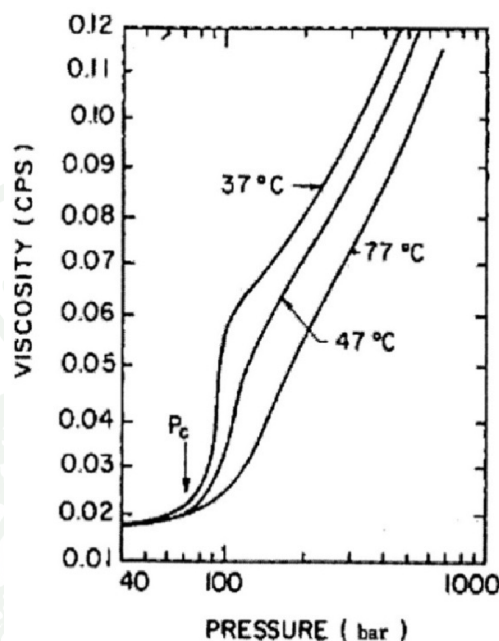
ภาพที่ 5 สภาพแพร่ในตัวเองของคาร์บอนไดออกไซด์ที่ช่วงความดันและอุณหภูมิต่าง ๆ

ที่มา: McHugh and Krukonis (1986)

ค่าความหนืดและสัมประสิทธิ์การแพร่ของของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตจะมีความสัมพันธ์กับปัจจัยต่าง ๆ หลายประการ อาทิเช่น อุณหภูมิ ความดัน และชนิดของของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต จึงจำเป็นต้องมีการปรับสภาวะให้เหมาะสมเพื่อที่จะทำให้สามารถสกัดสารที่ต้องการได้ดีที่สุด เนื่องจากอัตราการถ่ายเทมวลของของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตเป็นผลโดยตรงจากค่าความหนืดและสัมประสิทธิ์การแพร่ ซึ่งอัตราการถ่ายเทมวลนอกจากจะขึ้นกับค่าความหนืดและสัมประสิทธิ์การแพร่แล้วยังขึ้นกับระยะทางการแพร่ (Diffusion distance) และอุปสรรคต่าง ๆ ในการแพร่ (Diffusion barriers) ซึ่งเป็นปัจจัยจากโครงสร้างของตัวถูกละลายที่ต้องการสกัดอีกด้วย (ชินนทัต, 2549)

ค่าความหนืดของของไหลใด ๆ จะขึ้นอยู่กับอุณหภูมิและความดัน เมื่อเพิ่มความดันมากขึ้น ความหนืดของของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตจะเพิ่มขึ้นเข้าใกล้ความหนืดของของเหลว และเมื่อเพิ่มอุณหภูมิจากค่าความหนืดของของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตจะลดลง ภาพที่ 6 แสดงค่าความหนืดของคาร์บอนไดออกไซด์ที่อุณหภูมิและความดันต่าง ๆ จะสังเกตได้ว่าค่าความหนืดของ

คาร์บอนไดออกไซด์ในบริเวณใกล้จุดวิกฤตจะเปลี่ยนแปลงอย่างมากเมื่อเปลี่ยนแปลงความดันและอุณหภูมิ (มานพ, 2553)



ภาพที่ 6 ค่าความหนืดของคาร์บอนไดออกไซด์ที่อุณหภูมิและความดันต่าง ๆ

ที่มา: McHugh and Krukoni (1986)

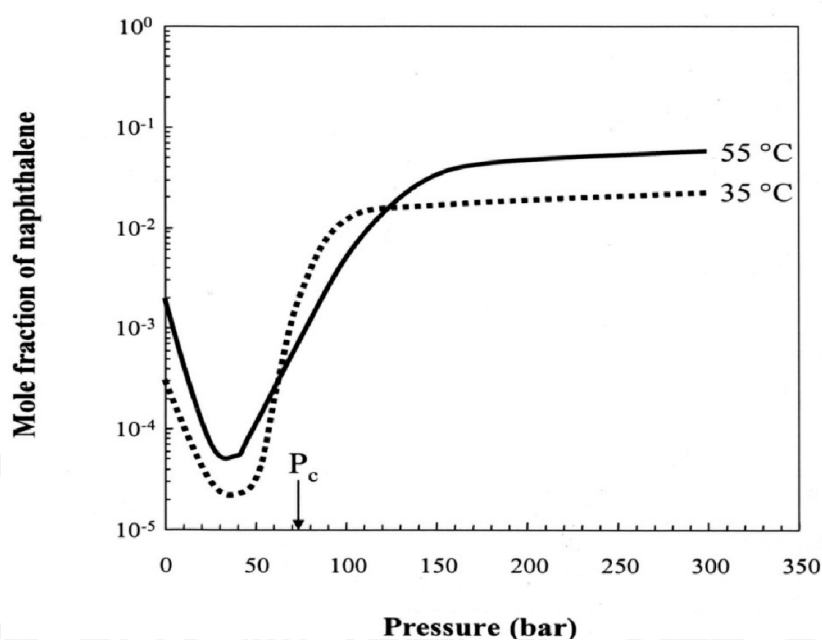
2. ความสามารถในการทำละลาย (Solvating power)

ความสามารถในการทำละลาย เป็นคุณสมบัติที่เด่นประการหนึ่งของของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตที่ดีกว่าตัวทำละลายที่เป็นของเหลวทั่วไป เนื่องจากสามารถปรับให้มีค่ามากหรือน้อยได้ง่ายกว่า โดยการปรับสภาวะของตัวทำละลาย ซึ่งตัวแปรที่มีผลสำคัญคือ อุณหภูมิและความดัน (เกศินี, 2549) การเพิ่มความดันจะส่งผลให้ความสามารถในการทำละลายของของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตมีค่าเพิ่มสูงขึ้น เนื่องจากความดันส่งผลให้ความหนาแน่นของของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตมากขึ้น โมเลกุลของของไหลจะสามารถแทรกซึมเข้าสู่เมทริกซ์ (Matrix) ของอนุภาคที่ต้องการสกัดและเข้าไปล้อมรอบอนุภาคได้มากขึ้น ประสิทธิภาพของการสกัดจึงสูงขึ้น ต่อมาคือปัจจัยด้านอุณหภูมิ โดยทั่วไปแล้วการเพิ่มอุณหภูมิให้กับตัวทำละลายที่เป็นของเหลว จะส่งผลให้สามารถสกัดสารได้ดีขึ้นหรือทำให้มีการละลายเพิ่มมากขึ้น แต่ผลของอุณหภูมิในของไหล

ที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตนั้น มีผลต่อความสามารถในการละลาย ที่ค่อนข้างซับซ้อน (มานพ, 2553) กล่าวคือการเพิ่มอุณหภูมิจะเกิดผล 2 ประการที่มีผลตรงข้ามกันได้แก่

1. การเพิ่มอุณหภูมิจะเป็นการเพิ่มความดันไอของตัวถูกละลาย (Solute) ดังนั้นความสามารถในการละลายของตัวถูกละลายจะเพิ่มมากขึ้น จึงทำละลายตัวถูกละลายได้มากขึ้น
2. การเพิ่มอุณหภูมิจะเป็นการลดความหนาแน่นของของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต ทำให้โมเลกุลของของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตกับตัวถูกละลายอยู่ห่างกัน ความสามารถในการละลายของตัวถูกละลายจึงลดลง

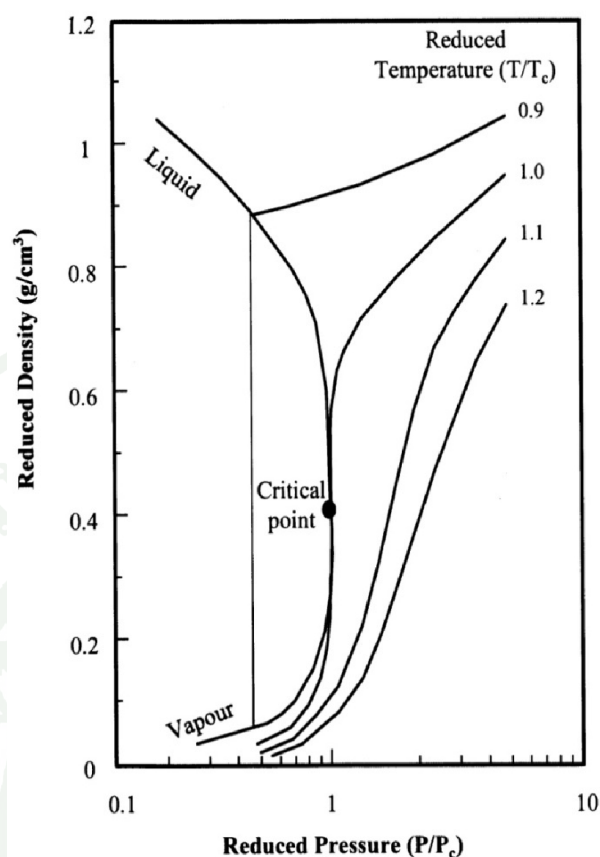
ผลของการเพิ่มอุณหภูมิจากข้างต้นนั้น ส่งผลต่อความสามารถในการทำละลายของของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตได้ 2 ประการ (ความดันไอของตัวถูกละลายเพิ่มมากขึ้น ความหนาแน่นของของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตลดลง) ซึ่งเป็นผลกระทบที่ส่งผลต่อการทำละลายในทางตรงข้ามกัน โดยผลกระทบที่เกิดขึ้นสามารถอธิบายได้ด้วย ภาพที่ 7 ซึ่งเป็นกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความสามารถในการละลายของแนพทาลิน ในคาร์บอนไดออกไซด์กับความดันที่อุณหภูมิคงที่ 2 ค่า พบว่าที่ความดันต่ำกว่า 60 บาร์ และสูงกว่า 120 บาร์ ความสามารถในการละลายของแนพทาลินจะเพิ่มมากขึ้น เมื่อเพิ่มอุณหภูมิให้สูงขึ้น เนื่องจาก ผลของการเพิ่มขึ้นของความดันไอของตัวถูกละลายมีผลต่อความสามารถในการละลายมากกว่าความหนาแน่นที่ลดลง และเมื่อพิจารณาความดันที่อยู่ระหว่าง 60 – 120 บาร์ พบว่าเมื่ออุณหภูมิเพิ่มสูงขึ้น ความสามารถในการละลายของแนพทาลินจะลดลง ทั้งนี้เพราะผลของความหนาแน่นที่ลดลง มีผลมากกว่าความดันไอที่เพิ่มขึ้นของตัวถูกละลาย ส่วนจุดที่กราฟทั้ง 2 อุณหภูมิตัดกันที่ความดันเท่ากับ 60 บาร์ และ 120 บาร์ นั่นคือ จุดที่ความดันไอที่เพิ่มขึ้นของตัวถูกละลายและความหนาแน่นที่ลดลงของของไหลมีผลต่อการละลายเท่ากัน เรียกจุดดังกล่าวว่า Cross over pressure ดังนั้นในการทดลองที่ความดัน 60 บาร์ และ 120 บาร์ การเพิ่มอุณหภูมิจะไม่ส่งผลต่อการละลายของแนพทาลินในคาร์บอนไดออกไซด์ (มานพ, 2553) นอกจากนี้พบว่าถ้าทำการทดลองที่ความดันสูงกว่า 120 บาร์ขึ้นไปแล้ว การเพิ่มอุณหภูมิจะส่งผลให้การละลายของแนพทาลินเพิ่มมากขึ้น



ภาพที่ 7 ความสามารถในการละลายของแนพทาไลน์ที่ความดันและอุณหภูมิต่าง ๆ

ที่มา: มานพ (2553)

สมบัติทางกายภาพของของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตจะมีความอ่อนไหวต่อการเปลี่ยนแปลงความดันและอุณหภูมิเพียงเล็กน้อย เนื่องจากของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตจะมีความสามารถในการอัดตัวสูง (High compressibility) และพิจารณาในบริเวณใกล้กับจุดวิกฤตพบว่าเมื่อเปลี่ยนแปลงความดันเพียงเล็กน้อยที่อุณหภูมิคงที่ จะส่งผลให้ความหนาแน่นของคาร์บอนไดออกไซด์เปลี่ยนแปลงอย่างมาก แสดงดังภาพที่ 8 และเนื่องจากความสามารถในการทำละลายของของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตแปรผันตรงกับความหนาแน่น ดังนั้น อุณหภูมิและความดันเป็นตัวแปรที่สามารถใช้ในการปรับความสามารถในการทำละลายของของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตได้ (มานพ, 2553)



ภาพที่ 8 ความสัมพันธ์ระหว่างความหนาแน่นลด (Reduced Density, $\rho_r = \rho/\rho_c$) ของคาร์บอนไดออกไซด์กับอุณหภูมิลด (T_r) และความดันลด (P_r)

ที่มา: มานพ (2553)

เทคนิคการเพิ่มความสามารถในการละลายและอัตราการละลายของยา

ในการเพิ่มความสามารถในการละลายของตัวยาสำคัญนั้น สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 แนวทางใหญ่ ๆ คือ 1. การทำให้เกิดเปลี่ยนแปลงทางเคมีของตัวยา 2. การทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ ได้แก่ การใช้ทำตัวทำละลายร่วม (Cosolvency) การใช้สารลดแรงตึงผิวในการละลาย (Micellar solubilization) การปรับความเป็นกรดต่าง (pH adjustment) การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน (Complexation) การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างผลึก การลดขนาดของอนุภาค (Particle size reduction) และโคคริสตัลไลซอล (Cocrystallization) เป็นต้น (Mohanachandran *et al.*, 2010) ซึ่งรายละเอียดของวิธีต่าง ๆ จะกล่าวดังต่อไปนี้

1. การใช้ตัวทำละลายร่วม (Cosolvency)

การใช้ตัวทำละลายร่วมคือ การนำเอาตัวทำละลาย 2 ชนิดหรือมากกว่ามาผสมกัน เพื่อเพิ่มการละลายของตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อย โดยเรียกตัวทำละลายที่นำมาผสมนี้ว่า ตัวทำละลายร่วม (Cosolvent) โดยปกติในตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อยจะมีความเป็นขั้วที่ต่ำซึ่งตรงข้ามกับน้ำที่มีความเป็นขั้วสูง ทำให้เกิดความแตกต่างของความมีขั้วของน้ำกับตัวยา ดังนั้นตัวทำละลายร่วมส่วนใหญ่จึงเป็นตัวทำละลายอินทรีย์ที่ไม่มีขั้วหรือมีขั้วต่ำเช่น เอทานอล (Ethanol) กลีเซอริน (Glycerin) เป็นต้น เพราะเมื่อใช้เป็นตัวทำละลายร่วมกับน้ำแล้วจะส่งผลให้ความแตกต่างของความมีขั้วของน้ำที่รวมกับตัวทำละลายร่วมและตัวยาลดน้อยลง (Water cosolvent system) ดังนั้นความสามารถในการละลายของตัวยาจึงเพิ่มขึ้น ซึ่งค่าความเป็นขั้วของสารละลายนั้นทราบได้จากค่าไดอิเล็กทริก (Dielectric constant, ϵ) ซึ่งจะเป็นค่าที่บ่งบอกความมีขั้วของโมเลกุลของตัวทำละลายที่อุณหภูมิใด ๆ โดยความสัมพันธ์ระหว่างความมีขั้วและค่าไดอิเล็กทริกแสดงดังตารางที่ 5 และค่าไดอิเล็กทริกของตัวทำละลายอินทรีย์บางชนิดแสดงดังตารางที่ 6

ตารางที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่างความมีขั้วกับค่าไดอิเล็กทริกของตัวทำละลาย

ตัวทำละลาย	ค่าไดอิเล็กทริก (ϵ)
ไม่มีขั้ว (Non polar)	1 - 20
มีขั้วเล็กน้อย (Semi polar)	20 - 50
มีขั้ว (Polar)	> 50

ที่มา: สุธีและวัชร (2541)

ตารางที่ 6 ค่าไดอิเล็กทริกของตัวทำละลายที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส

ตัวทำละลาย	ค่าไดอิเล็กทริก (ϵ)
น้ำ (Water)	78.5
กลีเซอรอล (Glycerol)	42.5
เมทานอล (Methanol)	32.6
โพรพิลีน ไกลคอล (Propylene glycol)	32.1
เอทานอล (Ethanol)	24.3
อะซิโตน (Acetone)	20.7
ไอโซโพรพิล แอลกอฮอล์ (Isopropyl alcohol)	18.3
เบนซิล แอลกอฮอล์ (Benzyl alcohol)	13.1
พอลิเอทิลีน ไกลคอล 400 (Polyethylene glycol 400)	12.4

ที่มา: Martin *et al.* (1993)

จากตารางที่ 6 จะเห็นได้ว่าตัวทำละลายที่มีความเป็นขั้วสูงจะมีค่าไดอิเล็กทริกที่สูงเช่นน้ำมีค่าไดอิเล็กทริก 78.5 ส่วนตัวยาที่ความสามารถในการละลายน้ำที่ต่ำจะมีค่าไดอิเล็กทริกน้อยกว่า 20 (ตารางที่ 5) ซึ่งหลักในการทำละลายนั่นตัวทำละลายและตัวถูกละลายจะต้องมีค่าไดอิเล็กทริกที่ใกล้เคียงกัน แต่อย่างไรก็ดี ค่าไดอิเล็กทริกไม่สามารถใช้ในการเลือกตัวทำละลายยาได้ทุกชนิด เนื่องจากการละลายของยาขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่น ๆ อีกเช่น สูตรโครงสร้างทางเคมี โครงสร้างของผลึก น้ำหนักโมเลกุล เป็นต้น ค่าไดอิเล็กทริกของตัวทำละลายผสมสามารถหาได้ตามสมการ (สุธีและวัชรวิ, 2541) ดังต่อไปนี้

$$\epsilon_{M_{mixt}} = \sum_{i=1}^N \epsilon_i X_i \quad (3)$$

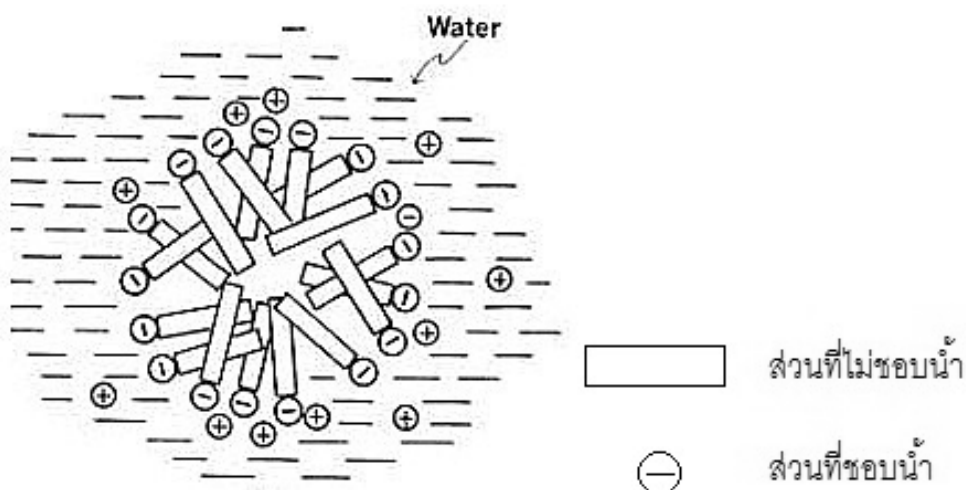
โดย $\epsilon_{M_{mixt}}$ คือ ค่าไดอิเล็กทริกของตัวทำละลายผสม
 ϵ_i คือ ค่าไดอิเล็กทริกของตัวทำละลายแต่ละชนิด
 X_i คือ สัดส่วนของตัวทำละลายแต่ละชนิด

การเพิ่มอัตราการละลายของยาด้วยเทคนิคการใช้ตัวทำละลายร่วมมีข้อดีคือ สามารถเพิ่มการละลายได้ดีและเป็นวิธีที่ค่อนข้างทำได้ง่ายและสะดวก แต่การใช้ตัวทำละลายร่วมยังมีข้อจำกัดในเรื่องของปริมาณของตัวทำละลายบางชนิดไม่ควรใช้ในปริมาณที่สูงเกินไป เพราะอาจทำให้เกิดพิษต่อร่างกายหรืออาจส่งผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางฟิสิกส์ของสารละลายยาเช่น ความหนืด กลิ่น สี และรสชาติ เป็นต้น ซึ่งหลักในการเลือกตัวทำละลายร่วมนั้นต้องพิจารณาเลือกตัวทำละลายที่สามารถละลายตัวยาได้ดีและผสมเข้ากับน้ำได้ ต้องไม่เป็นพิษต่อร่างกายซึ่งต้องพิจารณาร่วมกับปริมาณในการใช้ ความหนืดต้องไม่สูงมากเกินไป ใช้ปริมาณตัวทำละลายร่วมให้น้อยที่สุดที่จะสามารถช่วยละลายตัวยาได้ทั้งหมด และอาจเลือกตัวทำละลายร่วมมากกว่า 1 ชนิดเพื่อช่วยในการทำละลายยาได้ดียิ่งขึ้น (สุธีและวัชรวิ, 2541)

2. การใช้สารลดแรงตึงผิวในการละลาย (Micellar solubilization)

เทคนิคในการเพิ่มความสามารถในการละลายนี้อาศัยการใช้สารลดแรงตึงผิว ที่นิยมเรียกว่า Surfactants หรือ Surface active agent หรือ Amphiphile ซึ่งเป็นสารที่โมเลกุลประกอบด้วย 2 ส่วนคือ ส่วนที่มีขั้วหรือส่วนที่ชอบน้ำ (Hydrophilic) และส่วนที่ไม่มีขั้วหรือส่วนที่ไม่ชอบน้ำ (Hydrophobic) ซึ่งหน้าที่ของทั้งสองส่วนนี้จะทำให้เกิดการรวมตัวเป็น Micelles ในสารละลาย ภาพที่ 9 แสดงการเรียงตัวของสารลดแรงตึงผิวหรือ Micelles ที่มีน้ำเป็นตัวทำละลาย

จากที่กล่าวมาข้างต้นสารลดแรงตึงผิวนั้นประกอบด้วยส่วนที่ชอบน้ำ และส่วนที่ไม่ชอบน้ำ ซึ่งส่วนที่ไม่ชอบน้ำอาจเป็นสายไฮโดรคาร์บอนที่อิ่มตัว ส่วนที่วงอะโรมาติก (Aromatic) หรือส่วนที่มีวงแหวนชนิด Heterocyclic เป็นต้น ในขณะที่ส่วนที่ชอบน้ำนั้นอาจจะเป็นส่วนที่มีประจุบวกหรือเป็นสารที่สามารถแตกตัวได้ง่าย ซึ่งโดยทั่วไปสามารถแบ่งชนิดของสารลดแรงตึงผิวได้ตามโครงสร้างของส่วนที่ชอบน้ำ (Hydrophilic part) ดังต่อไปนี้



ภาพที่ 9 การเรียงตัวของสารลดแรงตึงผิว (Micelles)

ที่มา: Martin *et al.* (1993)

2.1 สารลดแรงตึงผิวชนิดที่มีประจุลบ (Anionic surfactant) เช่น Sodium lauryl sulphate (SLS) ซึ่งเมื่อละลายในน้ำแล้วจะให้สารละลายที่ขุ่น เป็นต้น

2.2 สารลดแรงตึงผิวชนิดที่มีประจุบวก (Cationic surfactant) จัดเป็นสารลดแรงตึงผิวในกลุ่ม Quaternary Ammonium และ Pyridinium ซึ่งเป็นที่นิยมในทางเภสัชกรรม เนื่องจากมีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้กว้าง ตัวอย่างสารในกลุ่มนี้เช่น Cetrimide เป็นต้น

2.3 สารลดแรงตึงผิวชนิดไม่มีประจุ (Nonionic surfactant) เป็นสารลดแรงตึงผิวที่นิยมในทางเภสัชกรรม เนื่องจากมีความเป็นพิษต่อร่างกายที่น้อยและเข้ากับตัวยาได้หลายชนิด ซึ่งประกอบด้วย 2 กลุ่มใหญ่คือ กลุ่มของ Sorbitan esters และกลุ่มของ Polysorbate

2.4 สารลดแรงตึงผิวชนิดแอมโฟเทอริก (Amphoteric surfactant)

หลักการในการเพิ่มการละลายโดยใช้สารลดแรงตึงผิวชนิดแอมโฟเทอริกนั้น ตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อยจะละลายลงในส่วนที่ไม่ชอบน้ำของสารลดแรงตึงผิวและเกิดการรวมตัวกันเกิดเป็น Micelles โดยยาที่ละลายนี้จะเรียกว่า Solubilizate เนื่องจากตัวยาที่ละลายไม่ได้ละลายใน

น้ำซึ่งเป็นตัวทำละลายโดยตรงแต่แทรกอยู่ระหว่างกลางของ Micelles โดยตัวยาคะแทรกอยู่ในส่วนที่ไม่มีหัวของ Micelles หรือภายใน Micelles (ภาพที่ 9) ประโยชน์ของ Micelles นอกจากจะช่วยให้การละลายของยาแล้วยังสามารถช่วยลดอัตราการเสื่อมสลายของยาจากปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส (Hydrolysis) และออกซิเดชัน (Oxidation) เนื่องจากโอกาสของยาที่จะสัมผัสกับน้ำและอากาศลดน้อยลง

3. การปรับความเป็นกรดต่าง (pH adjustment)

ตัวยางานชนิดนั้นอาจมีฤทธิ์ที่เป็นกรดหรือด่างอ่อน ๆ ซึ่งในกรณีนี้ผลของความเป็นกรดและด่างของตัวทำละลายจะมีผลมากในกรณีที่ยาเป็นอิเล็กโทรไลต์อ่อน (Weak electrolytes) โดยตัวยาส่วนใหญ่ในปัจจุบันจะเป็นกรดอินทรีย์หรือด่างอินทรีย์อ่อน ตัวอย่างเช่น acetylsalicylic acid, sulfonamide, barbiturates เป็นต้น ซึ่งการแตกตัวเป็นไอออนของตัวยาเหล่านี้ขึ้นอยู่กับค่า pH ของสารละลายและค่า pK_a (Dissociation constant) ของตัวยา

การเพิ่มความสามารถในการละลายด้วยวิธีนี้เหมาะกับตัวยาที่สามารถแตกตัวเป็นไอออนได้ ซึ่งวิธีนี้เป็นวิธีที่ง่ายและเป็นที่ยอมรับใช้กัน โดยในวิธีนี้จะใช้สารละลายบัฟเฟอร์ในการทำให้ค่า pH ของสารละลายนั้นคงที่ เพื่อที่จะทำให้ยาอยู่สภาวะที่แตกตัวเป็นไอออน ซึ่งส่วนที่เป็นไอออนของตัวยา (Ionized fraction) นั้นมีความสามารถในการละลายน้ำได้ดีเพราะตัวยาในส่วนที่เป็นไอออนนั้นมีความเป็นขั้วสูงเมื่อเทียบกับส่วนที่ไม่แตกตัวเป็นไอออน (Unionized fraction) อีกทั้งสารละลายบัฟเฟอร์นั้นยังมีหน้าที่ช่วยในการลดการเกิดตะกอนของตัวยาเมื่อสารละลายยาถูกเจือจางลงในสารละลายที่มีตัวกลางเป็นน้ำ โดยทั่วไปแล้วสารละลายบัฟเฟอร์จะสามารถแบ่งออกเป็น 2 ประเภทซึ่งประกอบไปด้วย 1. กรดกับเกลือของกรด และโปรตอน (H^+) และ 2. เบสกับเกลือของเบส และไฮดรอกซิล (OH^-) ดังนั้นการเพิ่มความสามารถในการละลายของสารละลาย โดยการเปลี่ยนแปลงของค่า pH นั้น ตัวยาที่มีสภาพเป็นกรดนั้นจะถูกเตรียมให้อยู่ภายใต้สภาวะแวดล้อมที่เป็นเบส ในทางกลับกันนั้นตัวยาที่มีสภาพเป็นเบสนั้นก็จะถูกเตรียมให้อยู่ภายใต้สภาวะแวดล้อมที่เป็นกรดเช่นกัน (ศิริพร, 2555)

4. การทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อน (Complexation)

สารประกอบเชิงซ้อน (Complexes หรือ Coordination compounds) คือ สารประกอบที่เกิดจากสาร 2 ชนิดหรือมากกว่าที่มีส่วนประกอบทางเคมีแตกต่างกันมารวมตัวกัน โดยผ่านกลไกการให้และการรับอิเล็กตรอน (Donor acceptor mechanism) หรือ Lewis acid-base reaction โดยสารที่ทำหน้าที่ให้อิเล็กตรอน (Electron pair) เรียกว่า Electron donor หรือ Ligand สำหรับสารที่ทำหน้าที่ในการรับอิเล็กตรอนเรียกว่า Electron acceptor โดยการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนนั้นสามารถแบ่งได้เป็น 2 ชนิดคือ แบบ Stracking complexes เกิดขึ้นโดยการรวมตัวกันของส่วนที่ไม่มีขั้วของยา กับ Complexing agent ซึ่งทำให้ส่วนที่ไม่มีขั้วของยาเกิดการแยกออกจากน้ำ ผลที่ได้คือทำให้ความสามารถในการละลายเพิ่มขึ้นเนื่องจากพลังงานทั้งหมดของระบบลดน้อยลง และแบบ Inclusion complexes เกิดขึ้นโดยตัวยาคะแทรกโมเลกุลเข้าไปภายในช่องว่างของ Complexing agent ซึ่งในวิธีนี้ส่วนที่ไม่มีขั้วของตัวยาคะไม่สัมผัสกับโมเลกุลของน้ำที่เป็นตัวทำละลาย เนื่องจากตัวยาคะแทรกอยู่ภายในช่อง Complexing agent ที่เป็นส่วนของสารไม่มีขั้ว (Nonpolar core) และส่วนภายนอกนั้นจะเป็นส่วนที่มีขั้ว (Polar exterior) ก็จะทำหน้าที่ในการจับกับน้ำ

5. การลดขนาดอนุภาค (Particle size reduction)

เทคนิคการลดขนาดของอนุภาคนั้นเป็นการทำให้อนุภาคของตัวยามีขนาดเล็กลง ส่งผลให้มีพื้นที่ผิวในการละลายเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นการลดขนาดอนุภาคจึงเป็นเทคนิคหนึ่งที่ช่วยเพิ่มอัตราการละลายของตัวยาซึ่งมีผลทำให้เพิ่มค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ โดยค่านี้จะขึ้นอยู่กับขนาดของอนุภาคตัวยา (Size) ลักษณะการกระจายตัวของอนุภาคตัวยา (Particle Size Distribution, PSD) และสัณฐานวิทยา (Morphology) (ศิริพร, 2555) ดังนั้นในตัวยาที่มีความสามารถในการละลายน้ำได้น้อยแล้วนั้น การลดขนาดของอนุภาคจะมีผลทำให้การละลายเพิ่มมากขึ้น อีกทั้งการลดขนาดอนุภาคนั้นยังช่วยทำให้การกระจายตัวของตัวยาสำคัญในเม็ดยาได้ดียิ่งขึ้น เนื่องจากเป็นการเพิ่มจำนวนอนุภาคของตัวยาสำคัญต่อน้ำหนักยาที่ใช้ และการลดขนาดอนุภาคนั้นอาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของยาจากรูปผลึก (Crystalline form) ไปอยู่ในรูปอสัณฐาน (Amorphous form) ซึ่งอนุภาคยาที่อยู่ในรูปอสัณฐานจะมีความสามารถในการละลายที่สูงกว่าอนุภาคในรูปผลึก จึงทำให้ความสามารถในการละลายเพิ่มขึ้น

เทคนิคการลดขนาดอนุภาคนั้นสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภท ดังต่อไปนี้

5.1 เทคนิคการลดขนาดอนุภาคแบบดั้งเดิม (Conventional micronization techniques)

การลดขนาดอนุภาคด้วยวิธีดั้งเดิมนั้นเป็นวิธีการเริ่มแรก ในการเพิ่มความสามารถในการละลายของยาที่ละลายน้ำได้น้อย โดยการลดขนาดอนุภาคของยาและเพิ่มพื้นที่ผิวในการละลาย ซึ่งทำให้อัตราการละลายของยา (Dissolution rate) เพิ่มขึ้น ส่งผลให้ประสิทธิภาพของยาเพิ่มขึ้น (Hargrove *et al.*, 1989; Liversidge and Cundy, 1995; Vogt *et al.*, 2008) การลดขนาดอนุภาคของยาแบบดั้งเดิมนั้นมีกระบวนการต่าง ๆ หลายวิธี ยกตัวอย่างเช่น การลดขนาดด้วยการอบแห้งแบบพ่นฝอย (Spray drying) การลดขนาดด้วยวิธีการบด (Milling) การลดขนาดด้วยวิธีการตกตะกอน (Precipitation) เป็นต้น แต่การลดขนาดด้วยวิธีเหล่านี้ไม่ได้เพิ่มความสามารถในการละลายที่สมดุล (Equilibrium solubility) ของยา ดังนั้นจึงไม่เหมาะสมสำหรับยาที่ต้องการชีวปริมาณการออกฤทธิ์ที่สูง โดยแต่ละวิธีข้างต้นมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

5.1.1 การลดขนาดด้วยการอบแห้งแบบพ่นฝอย (Spray drying)

การลดขนาดด้วยวิธีอบแห้งแบบพ่นฝอยนั้นตัวยาคจะถูกทำให้อยู่ในรูปของเหลว โดยอาจอยู่ในสภาพของสารละลายเจล (Gel) อิมัลชัน (Emulsion) หรือของเหลวข้น (Slurry) จากนั้นสารละลายยาที่เตรียมไว้จะถูกฉีดเข้าสู่ห้องอบแห้ง (Drying chamber) ด้วยเครื่องทำละออง (Atomizer) ให้เป็นละอองหรือหยดเล็ก ๆ จากนั้นสารละลายยาจะสัมผัสกับอากาศร้อนภายในห้องอบแห้งและเกิดการระเหยตัวทำละลายออกจากตัวยาก็จะได้อนุภาคของผงยาที่มีขนาดเล็กและถูกแยกโดยใช้ไซโคลนได้เป็นผลิตภัณฑ์ โดยขนาดของอนุภาคตัวยานั้นขึ้นอยู่กับเครื่องทำละออง ซึ่งมี 3 ประเภทดังต่อไปนี้

ก. เครื่องทำละอองแบบหัวฉีดแรงดัน (Pressure nozzle atomizer) ตัวทำละอองประเภทนี้ จะใช้แรงดันสูงดันให้ สารละลายยาไหลผ่านรูเปิดขนาดเล็ก (Orifice) ขนาดของอนุภาคจะแปรผันโดยตรงกับอัตราการไหล และความหนืดของของเหลว แต่จะแปรผกผันกับความดันในการฉีดคือ เมื่อเพิ่มแรงดัน ขนาดของอนุภาคจะเล็กลง ซึ่งขนาดของอนุภาคตัวยานี้ได้จากการใช้เครื่องทำละอองแบบหัวฉีดแรงดันจะมีขนาดเฉลี่ยประมาณ 120 – 250 ไมครอน (μm)

ข. เครื่องทำละอองแบบหัวฉีดสองหัวพร้อมกัน (Two fluid nozzle atomizer) เป็นระบบที่มีการใช้อากาศมาช่วยในการบดสารละลายให้กระจายเข้าไปสู่ห้องอบแห้ง โดยสารละลายยาจะไหลกระทบกับอากาศที่เคลื่อนที่ด้วยความเร็วสูง จากนั้นจะไหลผ่านหัวฉีดทำให้สารละลายยา แยกเป็นละอองฝอยและขนาดอนุภาคที่มีขนาดเล็กมาก ซึ่งหัวฉีดประเภทนี้นิยมใช้กับของเหลวที่มีความหนืดสูง แต่อย่างไรก็ตาม วิธีนี้มีค่าการดำเนินการที่สูงและให้ผลผลิตที่ค่อนข้างต่ำ

ค. เครื่องทำละอองแบบจานหมุน (Rotary disc atomizer) มีลักษณะเป็นจาน (Wheel) โดยสารละลายยาจะไหลลงบริเวณใกล้กับจุดศูนย์กลางของจานที่หมุนด้วยความเร็วในการหมุนสูงมาก (ประมาณ 2,000-20,000 รอบต่อนาที) สารละลายยาถูกเหวี่ยงด้วยแรงหนีศูนย์กลาง (Centrifugal force) ทำให้กระจายออกด้านข้างของจานเป็นละอองเล็กโดยมีขนาดเฉลี่ย 30 – 120 ไมครอน ซึ่งขนาดของอนุภาคแปรผันโดยตรงกับอัตราการไหล และความหนืดของของเหลว และแปรผกผันกับความเร็วการหมุนและเส้นผ่านศูนย์กลางของจานหมุน ข้อดีของเครื่องทำละอองแบบจานหมุนคือ สามารถใช้ได้กับของเหลวที่มีความหนืด (Paste) และไม่มีปัญหาจากการอุดตัน แต่มีข้อเสียคือใช้กับของเหลวที่มีความหนืดสูงได้ไม่ดี และค่าใช้จ่ายในการบำรุงรักษาที่สูง

5.1.2 การลดขนาดด้วยวิธีการบด (Milling)

การบดเป็นการทำให้อนุภาคมีขนาดเล็กลงแบบดั้งเดิมที่ง่าย สะดวก และมีต้นทุนที่ถูก ในการลดขนาดอนุภาคที่มีขนาดใหญ่ให้มีขนาดเล็กลงจะถึงระดับไมครอนหรือเล็กกว่านั้นขึ้นกับเครื่องมือที่ใช้ในการบดซึ่งมีความสามารถในการบดที่แตกต่างกันออกไป แต่ข้อเสียของการลดขนาดด้วยวิธีการบดนั้นคือ ขนาดของอนุภาคที่ได้มีการกระจายตัวที่กว้าง ลักษณะของอนุภาคไม่สม่ำเสมอหรือมีลักษณะแตกต่างกัน และเครื่องมือในการบดบางชนิดเกิดร้อนในขณะที่บด ทำให้ตัวยาที่เสื่อมสลายง่ายด้วยความร้อนเสื่อมสภาพ เป็นต้น โดยทั่วไปแล้วเครื่องมือที่ใช้ในการลดขนาดด้วยวิธีการบดคือ เครื่องบดแบบแฮมเมอร์มิลล์ (Hammer mill) เครื่องบดแบบโรลเลอร์มิลล์ (Roller mill) เครื่องบดแบบบอลมิลล์ (Ball mill) เป็นต้น

ก. เครื่องบดแบบแฮมเมอร์มิลล์ (Hammer mill) เป็นเครื่องบดที่นิยมใช้มากที่สุด โดยมีส่วนประกอบหลักคือ ชูตของค้อนหรือใบตี (Hammer) ซึ่งติดตั้งอยู่กับชุดหมุนขับ (Rotor) ที่อยู่ภายในห้องบด (Grinding chamber) ที่มีตะแกรงสำหรับคัดขนาดอนุภาค (Screen)

ห่อหุ้มอยู่ หลักการทำงานของเครื่อง ชุติค้อนจะถูกหมุนด้วยชุดหมุนขับเคลื่อนด้วยความเร็วสูง จากนั้น ค้อนจะตีอนุภาคจนมีขนาดเล็กกว่าตะแกรงคัดขนาดก็จะได้อนุภาคขนาดตามที่ต้องการ โดยขนาด อนุภาคที่ได้จากการบดด้วยเครื่องแฮมเมอร์มิลล์อยู่ในช่วง 400 – 1200 ไมครอน (ชลพร, 2551) ซึ่งขึ้นอยู่กับระยะเวลาในการบด

ข. เครื่องบดแบบโรลเลอร์มิลล์ (Roller mill) เป็นเครื่องบดที่อาศัยหลักการบด ด้วยลูกกลิ้งหรือโรลเลอร์ 2 ลูกที่หมุนเข้าหากันด้วยความเร็วที่แตกต่างกันเพื่อบีบหรือขุดสี ทำให้ วัตถุที่ต้องการบดมีขนาดเล็กลง ซึ่งในปฏิกิริยานี้เครื่องบดแบบโรลเลอร์มิลล์จะประกอบด้วยชุดของ ลูกกลิ้งมากกว่า 1 ชุด (1 ชุด = 2 ลูก) โดยลูกกลิ้งชุดแรกทำหน้าที่ลดขนาดของวัตถุให้เล็กลง จากนั้นวัตถุจะเข้าสู่ลูกกลิ้งชุดที่ 2 เพื่อให้ได้ขนาดที่เล็กลงตามความต้องการ โดยขนาดเฉลี่ยของ อนุภาคสำหรับเครื่องบดแบบโรลเลอร์มิลล์ที่มีลูกกลิ้ง 2 ชุดคือ 600 ไมครอน (ชลพร, 2551) ข้อดี ของเครื่องบดชนิดนี้คืออนุภาคที่ได้จะมีความสม่ำเสมอว่าเครื่องบดแบบแฮมเมอร์มิลล์

ค. เครื่องบดแบบบอลมิลล์ (Ball mill) มีหลักการทำงานคือ มีหม้อบด (Shell liner) หมุนอย่างช้า ๆ ในแนวนอน ซึ่งภายในบรรจุลูกบอล (ลูกบด) ซึ่งทำจากโลหะหรือเซรามิค โดยการบดนั้นจะเกิดจากกลไก 2 ชนิดคือ 1.การกระแทกของลูกบอลกับวัสดุที่ต้องการบด เนื่องจากเมื่อหม้อบดเริ่มหมุนนั้นลูกบอลก็จะเคลื่อนที่ขึ้นไปตามผนังของหม้อบดด้วยแรงเหวี่ยง จนถึงจุดที่แรงเหวี่ยงน้อยกว่ากับแรงโน้มถ่วง ลูกบอลก็จะตกลงมากระแทกวัสดุที่ต้องการบด 2. การขัดถูระหว่างลูกบอลภายในหม้อบดด้วยกันเอง เครื่องบดแบบบอลมิลล์สามารถบดได้ทั้งแบบ เปียกและแบบแห้ง โดยขนาดของอนุภาคขึ้นอยู่กับเวลาในการบด วัสดุที่ใช้ทำลูกบอล น้ำหนักของ ลูกบอล เป็นต้น

5.1.3 การลดขนาดด้วยวิธีตกตะกอน (Precipitation)

การลดขนาดด้วยวิธีการตกตะกอนนั้นสารละลายเจือจางของตัวยาจะถูก เตรียมในตัวทำละลายที่เหมาะสม (Good solvent) ซึ่งเรียกว่าสารละลายยา จากนั้นสารละลายยา ที่ได้นั้นจะถูกฉีดเข้าไปในน้ำที่มีการกวน (Stirred) อยู่ตลอด ทำให้เกิดการถ่ายเทมวลสารของแต่ละ เฟส ซึ่งในที่นี้น้ำจะทำหน้าที่เป็นตัวดำเนินการละลาย ทำให้ตัวยาคะกอนออกมา และแยกตะกอน ของยาออกด้วยการกรอง

5.2 เทคนิคการลดขนาดด้วยวิธีสมัยใหม่ (Modern techniques)

การลดขนาดด้วยวิธีสมัยใหม่นั้นเป็นการพัฒนามาจากการลดขนาดแบบดั้งเดิม โดยการนำของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตมาใช้ในกระบวนการลดขนาดอนุภาค โดยใช้เป็นตัวทำละลายหรือตัวดำเนินการละลายในกระบวนการ แทนการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ซึ่งมีข้อดีคือ ลดการตกค้างของตัวทำละลายอินทรีย์ในผลิตภัณฑ์ ดังนั้นในกระบวนการลดขนาดอนุภาคของตัวยานั้นของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตจึงเป็นที่นิยมใช้อย่างแพร่หลาย โดยเทคนิคการใช้ของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตสามารถแบ่งออกเป็นเทคนิคต่าง ๆ ได้ 3 กลุ่ม (มานพ, 2553) ดังต่อไปนี้

5.2.1 การตกตะกอนของตัวถูกละลายจากสารละลายที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต หลักการในการลดขนาดอนุภาคนั้นคือตัวถูกละลายหรือสารที่ต้องการตกตะกอนจะละลายลงในของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตเรียกว่าสารละลายที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต (มานพ, 2553) และเมื่อลดความดันของสารละลายที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตลง โดยผ่านอุปกรณ์ลดความดันเช่น หัวฉีด เป็นต้น จะทำให้ตัวถูกละลายเกิดการตกตะกอนออกมา ซึ่งอนุภาคตัวยาที่ได้จะมีการกระจายตัวของขนาดอนุภาคที่แคบและมีขนาดเล็ก ซึ่งเทคนิคที่ใช้นี้จะเรียกว่า กระบวนการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารละลายเหนือจุดวิกฤต (Rapid Expansion of Supercritical Solutions, RESS) ซึ่งเทคนิคนี้เหมาะสมกับสารที่ละลายได้ดีในของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต

5.2.2 การตกตะกอนของตัวถูกละลายจากสารละลายโดยใช้ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตเป็นตัวดำเนินการละลาย หลักการของเทคนิคนี้อาศัยการสัมผัสกันระหว่างสารละลายที่มีตัวถูกละลายที่ต้องการตกตะกอนกับของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต ซึ่งจะทำให้เกิดการถ่ายเทมวลสารของของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตกับตัวทำละลายอินทรีย์จากเฟสหนึ่งไปยังอีกเฟสหนึ่ง ผลที่เกิดขึ้นคือจะทำให้เกิดการอิมัลชันของตัวถูกละลายที่อยู่ในสารละลายและเกิดการตกตะกอนออกมา จุดเด่นของวิธีนี้คือ สามารถลดขนาดของตัวถูกละลายที่ไม่ละลายในของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตหรือมีความสามารถในการละลายในของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตต่ำ และเป็นทางเลือกที่ดีในการตกตะกอนยา ซึ่งยาส่วนใหญ่แล้วไม่ละลายในของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต ทำให้ไม่สามารถใช้เทคนิค RESS ได้อย่างมีประสิทธิภาพ (มานพ, 2553)

จากหลักการของเทคนิคข้างต้นนั้นได้ถูกพัฒนาไปหลายรูปแบบ โดยแตกต่างกันตรงที่วิธีการสัมผัสกันระหว่างสารละลายอินทรีย์กับตัวด้านการละลาย ทิศทางการไหลของสารแต่ละเฟสและวิธีในการผลิต (แบบกะหรือแบบกึ่งต่อเนื่อง) โดยเทคนิคย่อยที่พัฒนาในกลุ่มนี้ประกอบไปด้วย 5 วิธีย่อย ๆ ดังนี้ 1.การตกตะกอนโดยตัวด้านการละลายที่เป็นของไหลบีบอัด (Precipitation with a Compressed fluid Anti-solvent, PCA) 2.ตัวด้านการละลายที่เป็นของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต (Supercritical Anti Solvent, SAS) 3.ตัวด้านการละลายที่เป็นก๊าซ (Gas Anti-Solvent, GAS) 4. Aerosol Solvent Extraction System (ASES) และ 5.การเพิ่มสมรรถนะการกระจายตัวของสารละลายโดยใช้ของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต (Solution Enhanced Dispersion by Supercritical fluid, SEDS) โดยสามารถจำแนกกระบวนการที่ใช้เทคนิคตัวด้านการละลายออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1. ได้แก่ GAS กลุ่มที่ 2. ได้แก่ PCA, SAS และ ASES และกลุ่มที่ 3. ได้แก่ SEDS โดยในกลุ่มที่ 2 แต่ละเทคนิคนั้นในปัจจุบันแทบไม่แสดงความแตกต่างของวิธีการทดลอง (มานพ, 2553)

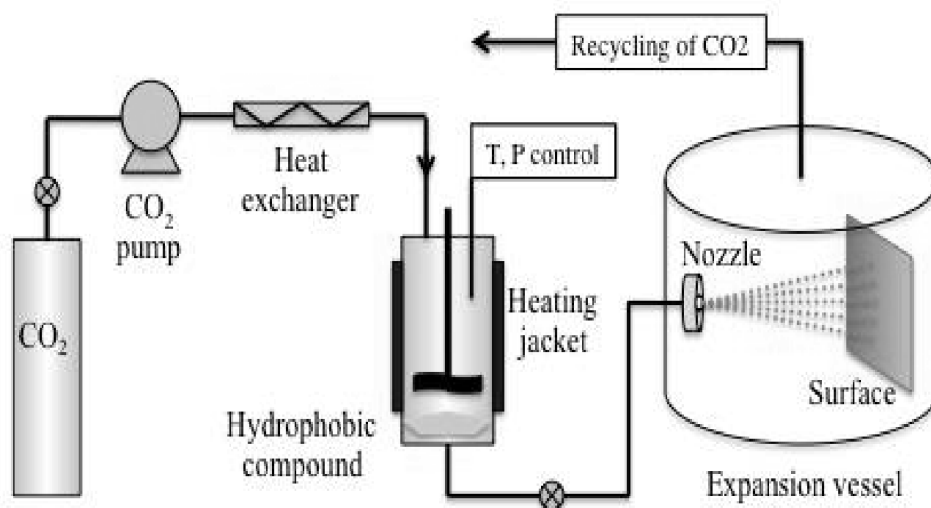
การตกตะกอนจากสารละลายก๊าซอิ่มตัว (Precipitation from Gas Saturated Solutions, PGSS) หลักการของวิธีนี้คือของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตจะละลายอยู่ในตัวถูกละลายที่หลอมเหลวภายใต้ความดัน และเมื่อทำการพ่นสารละลายดังกล่าวผ่านหัวฉีด (ลดความดัน) จะเกิดอนุภาคที่มีรูพรุนขึ้น ซึ่งในเทคนิคนี้ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตไม่ได้ทำหน้าที่เป็นตัวทำละลายและตัวด้านการละลายแต่อย่างใด (มานพ, 2553)

เทคนิคการลดขนาดโดยใช้ของไหลที่สภาวะเหนือ/ใกล้จุดวิกฤต

ในหัวข้อต่อไปนี้จะกล่าวถึงรายละเอียด และเทคนิคการลดขนาดโดยใช้ของไหลที่สภาวะเหนือ/ใกล้จุดวิกฤตของ 5 วิธีคือ 1. กระบวนการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารละลายเหนือจุดวิกฤต (RESS) 2. การตกตะกอนจากสารละลายก๊าซอิ่มตัว (PGSS) 3. การตกตะกอนด้วยกระบวนการ Aerosol Solvent Extraction System (ASES) 4. การเพิ่มสมรรถนะการกระจายตัวของสารละลายโดยใช้ของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต (Solution Enhanced Dispersion by Supercritical fluid, SEDS) 5. ตัวด้านการละลายที่เป็นก๊าซ (Gas Anti-Solvent, GAS)

1. กระบวนการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารละลายเหนือจุดวิกฤต (Rapid Expansion of Supercritical Solutions, RESS)

เทคนิคนี้เรียกว่า RESS ซึ่งเป็นเทคนิคที่นิยมใช้กับสารที่สามารถละลายได้ดีในของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต โดยทั่วไปนิยมใช้คาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตเป็นตัวทำละลาย แต่เนื่องจากคาร์บอนไดออกไซด์เป็นสารที่ไม่มีขั้ว ดังนั้นเทคนิค RESS จึงเหมาะสำหรับสารหรือตัวยาที่ไม่มีขั้วและมีหลักการคือ สารหรือตัวยาที่ต้องการลดขนาดนั้นจะละลายอยู่ในเฟสของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต จากนั้นสารละลายที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตจะถูกลดความดันโดยผ่านอุปกรณ์ความดันเช่น หัวฉีด ทำให้สารละลายที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตขยายตัวอย่างรวดเร็วทำให้เกิดการตกตะกอนของตัวถูกละลายและอนุภาคที่ได้มีขนาดเล็ก อีกทั้งมีการกระจายตัวของขนาดอนุภาคที่แคบอีกด้วย แผนภาพกระบวนการ RESS แสดงดังภาพที่ 10



ภาพที่ 10 แผนภาพกระบวนการ Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS)

ที่มา: Quan *et al.* 2009

ในอุตสาหกรรมยานั้นต้องการอนุภาคยาที่มีการกระจายตัวที่แคบและมีขนาดเล็ก เพราะจะส่งผลให้มีพื้นที่ผิวของการละลายที่สูง ทำให้อัตราการละลายของยาและชีวปริมาณสารออกฤทธิ์สูงด้วยเช่นเดียวกัน อีกทั้งต้องการผลิตภัณฑ์ที่ไม่มีการตกค้างของตัวทำละลาย เนื่องจากเทคนิค RESS ไม่จำเป็นต้องเติมตัวทำละลายอินทรีย์หรือสารลดแรงตึงผิวเพื่อทำให้เกิดการตกตะกอน

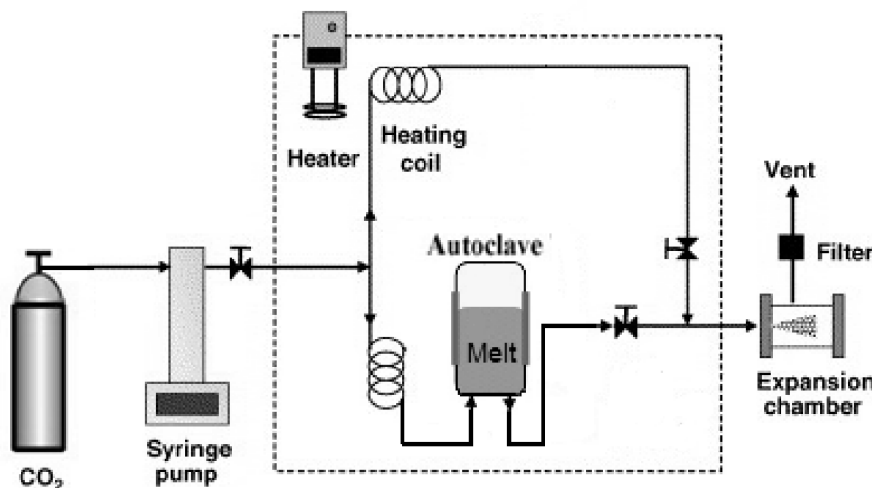
ของตัวยา (กรณีตัวยาละลายได้ดีในของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต) และยังสามารถลดขั้นตอนในการทำผลิตภัณฑ์ที่ได้ให้บริสุทธิ์ (Purification) เพราะเมื่อลดความดันของสารละลายที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตลง ของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต (ตัวทำละลาย) ก็จะเปลี่ยนสถานะเป็นก๊าซระเหยออกจากผลิตภัณฑ์ เทคนิค RESS ยังเหมาะสมกับตัวยาที่ไวต่อความร้อนหรือเสื่อมสลายง่ายด้วยความร้อนเพราะสามารถเลือกใช้ตัวทำละลายที่มีอุณหภูมิวิกฤตต่ำเช่น คาร์บอนไดออกไซด์ เป็นต้น ทำให้ยาไม่เกิดการเสื่อมสภาพทางความร้อน (Thermal degradation) นอกจากนี้เมื่อสิ้นสุดกระบวนการแล้วยังสามารถนำก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ที่ขยายตัวกลับมาใช้ใหม่ได้อีกด้วย (มานพ, 2553)

2. การตกตะกอนจากสารละลายก๊าซอิ่มตัว (Precipitation from Gas Saturated Solutions, PGSS)

ในกระบวนการตกตะกอนสารละลายก๊าซอิ่มตัวหรือเทคนิค PGSS นั้นมีหลักการคือจะให้ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตละลายลงในตัวยาหรือสารประกอบที่อยู่ในสถานะหลอมเหลวที่อุณหภูมิและความดันหนึ่ง เมื่อของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตละลายลงในตัวยาที่หลอมเหลวจนอิ่มตัวแล้วจะเรียกว่าสารละลายที่อิ่มตัวไปด้วยก๊าซ (Gas saturated solution) ซึ่งความหนืดและจุดหลอมเหลวของตัวยาลดลงเพราะผลมาจากการละลายของก๊าซลงในตัวยาที่หลอมเหลว และเมื่อขยายตัว (ลดความดัน) สารละลายที่อิ่มตัวไปก๊าซผ่านอุปกรณ์การขยายตัวเช่น หัวฉีด จะเกิดการเย็นตัวลงอย่างรวดเร็วของสารละลายและความอิ่มตัวยิ่งยวดที่สูง เนื่องจากการขยายตัวของของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตและผลของจูล-ทอมป์สัน (Joule-Thompson effect) ทำให้ตัวยาเกิดการแข็งตัวเป็นผงละเอียดและมีความเป็นรูพรุนสูง (มานพ, 2553)

การลดอนุภาคด้วยเทคนิค PGSS นั้นขนาดของอนุภาคและการกระจายตัวของขนาดอนุภาคสามารถควบคุมได้ด้วยปรับเปลี่ยนตัวแปรในการผลิตอนุภาคเช่น อุณหภูมิ ความดัน ขนาดหัวฉีด รูปร่างหัวฉีด หรือปริมาณของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตที่ละลายในตัวยาที่หลอมเหลว ซึ่งกระบวนการนี้เหมาะสำหรับตัวยาที่มีจุดหลอมเหลวที่ไม่สูงมากนัก แต่มีความหนืดสูงเพราะตัวยาเหล่านี้ไม่สามารถลดขนาดด้วยเทคนิคแบบดั้งเดิม และผลิตภัณฑ์ที่ได้มีความบริสุทธิ์ ไม่มีตัวทำละลายตกค้าง เนื่องจากไม่มีการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์หรือสารลดแรงตึงผิวเป็นส่วนประกอบ อีกทั้งยังมีความสามารถในการผลิตอนุภาคยาที่สูงเพราะในสารละลายที่อิ่มตัว

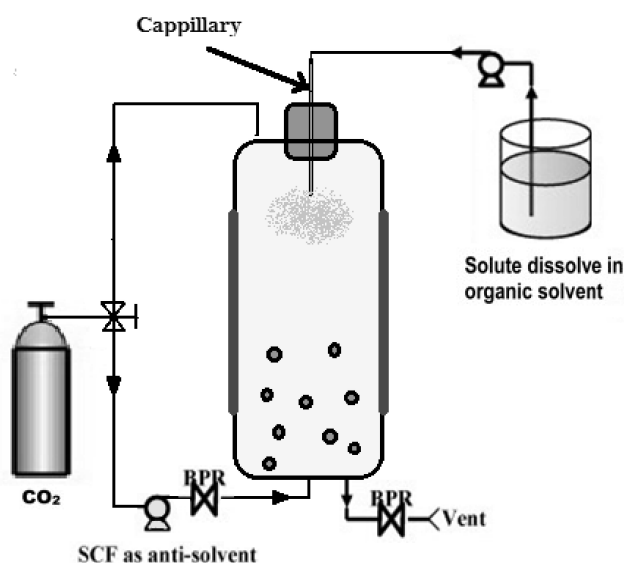
ไปด้วยก๊าซก่อนขยายตัวมีความเข้มข้นของตัวยาในปริมาณที่สูงมาก แผนภาพกระบวนการ PGSS แสดงดังภาพที่ 11



ภาพที่ 11 แผนภาพกระบวนการ Particles from Gas Saturated Solution (PGSS) ดัดแปลงมาจาก มานพ (2553)

3. การตกตะกอนด้วยกระบวนการ Aerosol Solvent Extraction System (ASES)

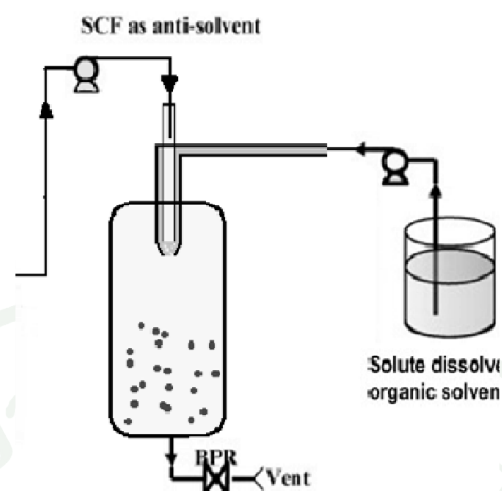
เทคนิคการตกตะกอนด้วยกระบวนการ Aerosol Solvent Extraction System เรียกสั้น ๆ ว่า เทคนิค ASES เป็นกระบวนการตกตะกอนอย่างต่อเนื่อง โดยหลักการคือ อาศัยการกระจายตัวของสารละลายอินทรีย์ที่มีตัวยาละลายอยู่ผ่านทางหัวฉีดหรือแคปิลลารี (Capillary) ลงในเฟสของของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวดำเนินการละลายที่อยู่ภายในห้องตกตะกอน (Precipitation chamber) ทำให้ความสามารถในการละลายของตัวทำละลายอินทรีย์ลดลงเมื่อสารละลายถูกผสมด้วยของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตและเกิดการขยายตัวจนถึงค่าวิกฤต สารละลายจะเกิดการอิมิตัว ทำให้ตัวถูกละลายตกตะกอนออกมาจากสารละลาย จากนั้นจะล้างผลิตภัณฑ์ที่ได้โดยการป้อนของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตเข้าสู่ห้องตกตะกอนเพื่อกำจัดตัวทำละลายอินทรีย์ออกจากระบบ จากนั้นลดความดันของระบบลงสู่ความดันบรรยากาศ ก็จะได้อนุภาคของตัวยาที่มีขนาดเล็กและมีการกระจายตัวของขนาดอนุภาคที่แคบ โดยขนาดของอนุภาคจากเทคนิคนี้จะขึ้นกับขนาดของหัวฉีด อุณหภูมิ ความดัน ความเข้มข้นของตัวถูกละลาย (มานพ, 2553) แผนภาพกระบวนการ ASES แสดงดังภาพที่ 12



ภาพที่ 12 แผนภาพกระบวนการ Aerosol Solvent Extraction System (ASES)

4. การเพิ่มสมรรถนะการกระจายตัวของสารละลายโดยใช้ของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต (Solution Enhanced Dispersion by Supercritical fluid, SEDS)

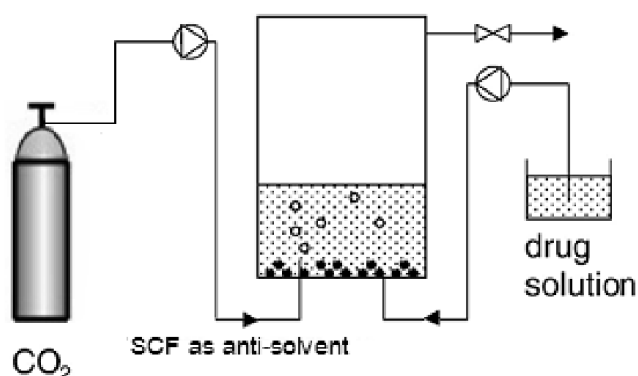
เป็นกระบวนการลดขนาดอนุภาคที่ได้รับการพัฒนามาจากกระบวนการตัวตื้นการละลายอื่น ๆ ซึ่งหลักการของของเทคนิค SEDS นั้นมีความใกล้เคียงกับกระบวนการ SAS โดยของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตและสารละลายที่ประกอบไปด้วยตัวทำละลายอินทรีย์กับตัวยาจะถูกฉีดเข้าสู่ห้องตกตะกอนในทิศทางเดียวกัน (Co current) โดยใช้หัวฉีดร่วมแกน (Coaxial nozzle) ซึ่งจะใหของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตไหลอยู่รอบด้านนอก และให้สารละลายยาอยู่ด้านใน ทำให้เกิดการตกตะกอนของตัวยาที่อยู่ในสารละลาย เนื่องจากผลของตัวตื้นการละลาย ด้วยเทคนิคนี้สามารถผลิตอนุภาคของตัวยาที่มีขนาดเล็กตั้งแต่ระดับไมโครเมตร จนถึงระดับนาโนเมตร และตะกอนอนุภาคที่ได้มีความสม่ำเสมอ และยังเป็นทางเลือกในการผลิตอนุภาคยาในกรณีที่สารหรือตัวยาไม่สามารถลดขนาดได้ด้วยเทคนิค RESS (มานพ, 2553) แผนภาพกระบวนการ SEDS แสดงดังภาพที่ 13



ภาพที่ 13 แผนภาพกระบวนการ Solution Enhanced Dispersion by Supercritical fluid

5. ตัวดำเนินการละลายที่เป็นก๊าซ (Gas Anti-Solvent, GAS)

กระบวนการตัวการละลายที่เป็นก๊าซหรือเรียกว่า กระบวนการ GAS นั้นเป็นการใช้ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตเป็นตัวดำเนินการละลาย (Anti solvent) โดยตัวยาจะถูกเตรียมอยู่ในรูปของสารละลายด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ซึ่งเรียกว่า สารละลายยา หลักการของกระบวนการ GAS คือสารละลายยาจะถูกบรรจุอยู่ในห้องตกตะกอน (Precipitation chamber) จากนั้นของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตจะค่อย ๆ ถูกปล่อยเข้าสู่ห้องตกตะกอนอย่างช้า ๆ สารละลายยาจะเกิดการขยายตัวเชิงปริมาตร (Volumetric expansion) ซึ่งผลจากการขยายตัวทำให้ความสามารถในการทำละลายของตัวทำละลายอินทรีย์ (Solvent strength) ลดลงและทำให้ความหนาแน่นของเฟสของเหลวลดลง เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตมากขึ้นจนถึงที่ความดันค่าหนึ่ง จะทำให้สารละลายภายในห้องตกตะกอนกลายเป็นสารละลายอิ่มตัวเรียกว่า สภาวะอิ่มตัวอย่างยิ่งยวด (Supersaturation) จากนั้นจะเกิดการตกตะกอนของอนุภาคยาออกมา โดยความดันที่ตัวยาเริ่มตกตะกอนเรียกว่า Threshold pressure และเมื่อเพิ่มความดันของระบบให้สูงขึ้น ตัวยาก็จะตกตะกอนเพิ่มมากขึ้น และหลังจากเสร็จสิ้นกระบวนการจะทำการล้างอนุภาคโดยการใช้ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตที่มีความบริสุทธิ์ เพื่อแยกตัวทำละลายอินทรีย์ออกจากอนุภาคยา (มานพ, 2553) กระบวนการ GAS แสดงดังภาพที่ 14



ภาพที่ 14 แผนภาพกระบวนการ Gas Anti-Solvent (GAS)

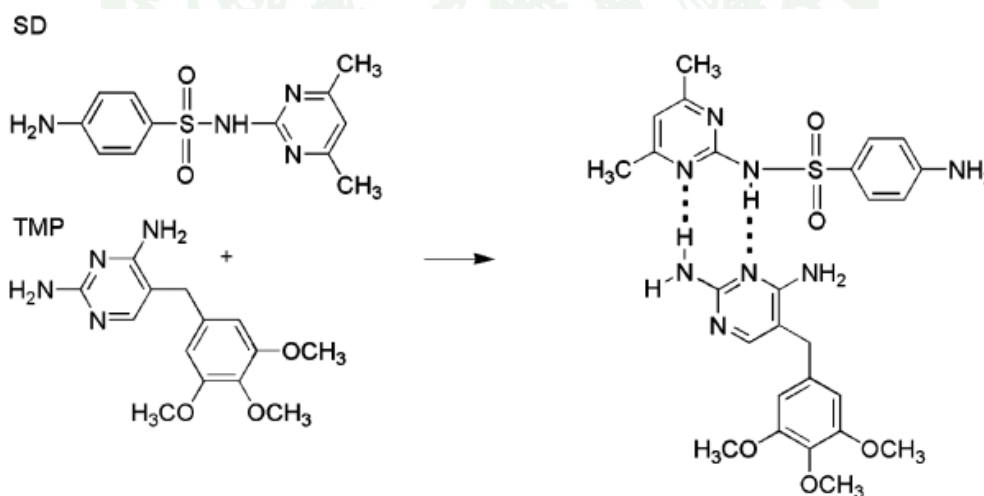
อนุภาคโคคริสตัล

ในอดีตนั้นโครงสร้างโมเลกุลของสารประกอบจะไม่ซับซ้อน โดยประกอบไปด้วยอะตอมของธาตุไม่เกิน 50 อะตอม จนเมื่อประมาณ 20 ปีที่ผ่านมาได้มีการสังเคราะห์โครงสร้างโมเลกุลที่มีขนาดใหญ่กว่า เรียกว่า ซูปราโมเลกุลหรือซูปราโมเลคิวลาร์ (Supramolecular) ซึ่งมีลักษณะแตกต่างไปจากโมเลกุลธรรมดา โดยเกิดจากการรวมตัวกันของโมเลกุลย่อย ๆ ด้วยพันธะหรือแรงยึดเหนี่ยวระหว่างโมเลกุล (Intermolecular interactions) ซึ่งไม่ใช่พันธะโควาเลนต์ (Covalent bond) เหมือนโมเลกุลทั่วไป เช่น พันธะไฮโดรเจน (Hydrogen bonding) อันตรกิริยาแบบไฟฟ้าสถิต (Electrostatic interaction) แรงแวนเดอร์วาลส์ (Van der Waals contact force) อันตรกิริยาแบบ ไพ-ไพ (π - π interaction) เป็นต้น (Thakuria *et al.* 2012) ดังนั้นในอุตสาหกรรมการผลิตยานั้นได้นำแนวคิดของซูปราโมเลกุลมาใช้ในการพัฒนาตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อย โดยการผลิตเป็นอนุภาคโคคริสตัลซึ่งเป็นซูปราโมเลกุลชนิดหนึ่งที่ยึดเหนี่ยวกันด้วยพันธะระหว่างโมเลกุลระหว่างตัวยาและสารโคฟอร์เมอร์ เกิดเป็นอนุภาคโคคริสตัล

อนุภาคโคคริสตัล (Cocrystal) คือสารที่มีโครงสร้างเป็นผลึก (Crystalline) โดยภายในผลึกนั้นประกอบไปด้วยสารมากกว่า 1 ชนิดขึ้นไปมาตกผลึกร่วมกัน (Multicomponent crystals) ในอัตราส่วนที่เหมาะสมตาม Stoichiometry และมีสถานะเป็นของแข็งที่อุณหภูมิห้อง โดยในปัจจุบันนั้นอนุภาคโคคริสตัลกำลังเป็นที่สนใจเป็นอย่างมากในอุตสาหกรรมเภสัชกรรมที่ต้องการเพิ่มความสามารถในการละลายของตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อย ซึ่งอนุภาคโคคริสตัลนอกจากจะสามารถปรับปรุงความสามารถในการละลาย อัตราการละลาย ค่าชีวประสิทธิผล และความเสถียร

ของตัวยาแล้วยังสามารถปรับปรุงคุณสมบัติที่สำคัญอื่น ๆ ของตัวยาได้อีกด้วยเช่น ความสามารถในการไหล (Flowability) การทนต่อความชื้น (Hygroscopicity) เป็นต้น (Qiao *et al.*, 2011)

โดยทางเภสัชศาสตร์นั้นในอนุภาคโคคริสตัลจะประกอบไปด้วย 2 ส่วนหลักคือ 1.สารที่มีฤทธิ์ในการรักษาหรือตัวยา (Active Pharmaceutical Ingredient, API) และ 2.สารที่มาตกผลึกร่วมหรือโคฟอร์มเมอร์ (Co-former, Cocrystal former) โดยตัวยาและโคฟอร์มเมอร์จะยึดกันด้วยแรงยึดเหนี่ยวระหว่างโมเลกุลที่ไม่ใช่พันธะโควาเลนต์ แต่จะยึดกันด้วยพันธะไฮโดรเจน (Hydrogen bond) พันธะไพ-ไพ (π - π interaction) และแรงดึงดูดระหว่างมวลหรือแวนเดอร์วาลส์ (Van der Waals) จนเกิดเป็นอนุภาคโคคริสตัล (Zhang, 2010; Huang, 2011; Ober *et al.*, 2013) ซึ่งอนุภาคโคคริสตัลนั้นจะเป็นผลึกชนิดใหม่ที่เกิดจากรวมตัวกันของตัวยาและโคฟอร์มเมอร์และจะมีฤทธิ์ในการรักษาที่เหมือนตัวยาเดิมทุกประการ แต่อนุภาคโคคริสตัลจะมีคุณสมบัติที่แตกต่างจากตัวยาเดิมเช่น ละลายน้ำได้ดีขึ้น จุดหลอมเหลวเปลี่ยนแปลงไปจากสารตั้งต้น เป็นต้น ตัวอย่างอนุภาคโคคริสตัลของตัวยาซัลฟาไดเมิดีน (Sulfadimidine, SD) กับโคฟอร์มเมอร์ไตรเมโทพริม (Trimethoprim, TMP) แสดงดังภาพที่ 15



ภาพที่ 15 อนุภาคโคคริสตัลของตัวยาซัลฟาไดเมิดีน (SD) กับโคฟอร์มเมอร์ไตรเมโทพริม (TMP)

ที่มา: Caira (2007)

คุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของอนุภาคโคคริสตอล

จากข้างต้นนั้นอนุภาคโคคริสตอลที่ได้เป็นสารใหม่ที่เกิดจากตัวยาและสารโคฟอร์มเมอร์ซึ่งจะมีฤทธิ์ในการรักษาโรคเหมือนตัวยาเดิม แต่โครงสร้างและรูปร่างอนุภาคโคคริสตอลจะแตกต่างจากตัวยาทำให้คุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของตัวยานั้นเปลี่ยนแปลง โดยตัวอย่างคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของอนุภาคโคคริสตอลเช่น ความเป็นผลึก (Crystallinity) จุดหลอมเหลว (Melting point) ความสามารถในการละลาย (Solubility) อัตราการละลาย (Dissolution rate) ความเสถียร (Stability) ค่าชีวประสิทธิผล และการทนต่อความชื้น (Hygroscopicity) เป็นต้น (Zhang, 2010; Huang, 2011; Lu *et al.*, 2011; Qiao *et al.*, 2011) ในงานวิจัยจึงกล่าวถึงเพียงคุณสมบัติที่สำคัญของอนุภาคโคคริสตอลดังต่อไปนี้

1. จุดหลอมเหลว (Melting point)

จุดหลอมเหลวของอนุภาคโคคริสตอลเป็นคุณสมบัติทางกายภาพที่สำคัญต่อการพัฒนาอนุภาคยาที่เป็นของแข็ง ซึ่งมีความสัมพันธ์ที่ซับซ้อนกับความสามารถในการผลิต (Process ability) การแตกตัว ความสามารถในการละลาย และความเสถียรของอนุภาค (Qiao *et al.*, 2011) โดยจุดหลอมเหลวของอนุภาคโคคริสตอลนั้นจะอาจมีค่าสูงกว่าหรือต่ำกว่าตัวยาและโคฟอร์มเมอร์ หรืออยู่ระหว่างจุดหลอมเหลวของตัวยาและโคฟอร์มเมอร์ (Schultheiss and Newman, 2009) ดังงานตัวอย่างงานวิจัยดังต่อไปนี้

Nicoli *et al.*, 2008 ทำการทดลองผลิตอนุภาคโคคริสตอลระหว่างเอทิลพาราเบน (Ethyl-Paraben) กับนิโคตินาไมด์ (Nicotinamide) ซึ่งมีจุดหลอมเหลว 116 °C และ 128 °C ตามลำดับ ด้วยการละลายลงในเอทานอลซึ่งเป็นตัวทำละลายอินทรีย์ จากนั้นระเหยทำตัวละลายออกอย่างช้า ๆ ก็จะได้อนุภาคโคคริสตอลจากนั้นนำไปวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Differential scanning calorimeter พบว่าจุดหลอมของอนุภาคโคคริสตอลที่ได้มีจุดหลอมเหลว 107 °C ซึ่งต่ำกว่าจุดหลอมเหลวของเอทิลพาราเบนและนิโคตินาไมด์

Ober *et al.*, 2013 ได้ทดลองศึกษาและผลิตอนุภาคโคคริสตอลระหว่างตัวยาไอตราโคนาโซล (Itraconazole) กับกรดมาลิก (L-Malic acid) ด้วยคาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตเป็นตัวดำเนินการละลายหรือกระบวนการ GAS และผลิตด้วยเทคนิคการใช้นอร์มอลเฮปเทน (n-

heptane) ที่เป็นของเหลวเป็นตัวต้านการละลาย (Liquid anti solvent) จากนั้นวิเคราะห์อนุภาคโคคริสตอลที่ได้ด้วยเครื่อง Differential scanning calorimeter พบว่าอนุภาคโคคริสตอลที่ได้จากกระบวนการ GAS และที่ได้จากนอร์มอลเฮปเทนมีจุดหลอมเหลว 136.9°C และ 150.7°C ตามลำดับ โดยจุดหลอมเหลวของตัวยาไอทราโคนาโซลและกรดมาลิกคือ 169.2°C และ 106.3°C ตามลำดับ

โดยปัจจัยที่ส่งผลต่อจุดหลอมเหลวของอนุภาคโคคริสตอลนั้นประกอบไปด้วยหลายปัจจัย เช่น ชนิดและรูปร่างสารพอร์มเมอร์ การจัดเรียงตัวของโมเลกุลอนุภาคโคคริสตอล ความสมมาตรในโมเลกุล และแรงยึดเหนี่ยวระหว่างโมเลกุล เป็นต้น

2. ความคงสภาพหรือความเสถียร (Stability)

ความคงสภาพของอนุภาคโคคริสตอลเป็นปัจจัยที่สำคัญมากที่ส่งผลต่อคุณสมบัติของอนุภาคโคคริสตอล ซึ่งขึ้นอยู่กับโครงสร้างและลักษณะจำเพาะของโมเลกุลของอนุภาคโคคริสตอล โดยทั่วไปแล้วจะศึกษาความคงสภาพทางเคมี (Chemical stability) และทางกายภาพ (Physical stability) ที่สภาวะที่ส่งผลต่ออายุของการเก็บรักษา (Shelf life) อนุภาคโคคริสตอล (Schultheiss and Newman, 2009) โดยจะศึกษาความคงสภาพของอนุภาคที่สภาวะเร่ง (Accelerated stability condition) เช่น เพิ่มอุณหภูมิ เพิ่มความดัน หรือ เพิ่มความชื้น เป็นต้น ซึ่งประกอบไปด้วย การทดสอบความเค้นเนื่องจากความชื้นสัมพัทธ์ (Relative humidity stress) ทดสอบความเค้นเนื่องจากอุณหภูมิ (Thermal stress) ทดสอบความคงสภาพทางเคมี และ ทดสอบความคงสภาพในการละลาย (Solution stability)

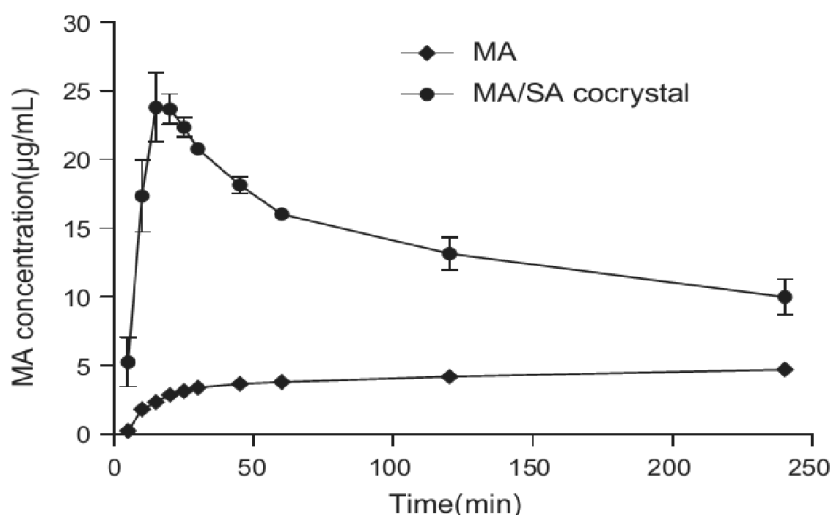
การทดสอบอนุภาคโคคริสตอลเพื่อหาความเค้นเนื่องจากความชื้นสัมพัทธ์ จุดประสงค์หลักในการทดสอบคือ หาสภาวะที่เหมาะสมที่สุดในการรักษาอนุภาคโคคริสตอลเพราะความชื้นส่งผลให้คุณภาพของอนุภาคโคคริสตอลเปลี่ยนแปลงหรือเสื่อมสภาพ (Newman *et al.*, 2008) ในการทดสอบจะใช้ห้องเก็บความชื้น (Relative humidity chamber) โดยอนุภาคโคคริสตอลจะถูกบรรจุเข้าไปภายในซึ่งจะมีค่าความชื้นคงที่และปล่อยให้เข้าสู่สมดุลจากนั้นเก็บตัวอย่างไปวิเคราะห์ต่อไป

การทดสอบความเค้นเนื่องจากอุณหภูมิ เป็นการทดสอบเพื่อหาความคงตัวของอนุภาคโคคริสตอลเพื่อศึกษาความคงสภาพทางเคมีและทางกายภาพที่สภาวะเร่ง การทดสอบความคงสภาพทางเคมีเป็นการทดสอบสำหรับการผลิตสารประกอบชนิดใหม่ เพื่อดูความคงสภาพของส่วนประกอบทางเคมีที่อาจเกิดการเสื่อมสภาพตามเวลาในการเก็บรักษา (Shelf life) โดยจะทดสอบที่สภาวะเร่ง ตัวอย่างเช่น ที่อุณหภูมิ 40 °C ความชื้นสัมพัทธ์ 75% หรือ ที่อุณหภูมิ 60 °C ความชื้นสัมพัทธ์ 75% เป็นต้น และการทดสอบความคงสภาพในการละลาย (Solution stability) นั้นจะเป็นการทดสอบเพื่อศึกษาอนุภาคของโคคริสตอลที่อยู่ในสารละลายและไม่มีการตกผลึก

3. ความสามารถในการละลาย (Solubility)

ความสามารถในการละลายเป็นคุณสมบัติที่สำคัญของอนุภาคโคคริสตอลของตัวยาและโคฟอร์เมอร์ โดยดั้งเดิมนั้นวิธีในการเพิ่มความสามารถในการละลายของตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อยจะประกอบไปด้วย การทำให้อยู่ในรูปของเกลือ (Salt formation) การผลิตอนุภาคกระจายตัว (Solid dispersion) และการลดขนาด (Micronization) เป็นต้น แต่ในเทคนิคข้างต้นนั้นยังมีข้อจำกัด ดังนั้นเทคนิคการเพิ่มความสามารถในการละลายด้วยการผลิตเป็นอนุภาคโคคริสตอลนั้นเป็นเทคนิคสมัยใหม่ ซึ่งสามารถนำมาปรับปรุงคุณสมบัติของตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อย

Shiraki *et al.* 2008 ได้ศึกษาการเพิ่มความสามารถในการละลายของยา Megestrolacetate (MA) โดยการผลิตเป็นอนุภาคโคคริสตอลด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ได้เป็น อนุภาคโคคริสตอลระหว่าง Megestrolacetate กับ Saccharin (MA-SA) ผลการทดลองพบว่าอนุภาคโคคริสตอลของ MA-SA ที่ได้มีความสามารถในการละลายที่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับ MA แสดงดังภาพที่ 16 ซึ่งเป็นแผนภาพการละลายที่อุณหภูมิ 37 °C ของ MA และ อนุภาคโคคริสตอล (MA-SA) และเมื่อศึกษาความเข้มข้นอิ่มตัวของตัวยา MA ที่ได้จากอนุภาคโคคริสตอล MA-SA ที่เวลา 15 นาที พบว่ามีค่ามากกว่าตัวยา MA ปกติ 6 เท่า และที่เวลา 4 ชั่วโมง มีค่ามากกว่าตัวยา MA ปกติ 2 เท่า



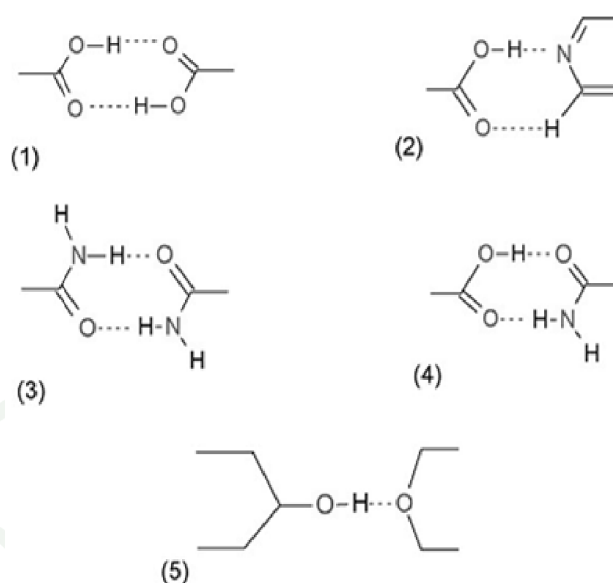
ภาพที่ 16 แผนภาพการละลายที่อุณหภูมิ 37 °C ของ MA และ อนุภาคโคคริสตัล (MA-SA)

ที่มา: Qiao *et al.* (2012)

หลักการเลือกสารพอร์มเมอร์หรือโคพอร์มเมอร์

หลักในการเลือกสารโคพอร์มเมอร์นั้นต้องคำนึงถึงหมู่ฟังก์ชันที่สามารถสร้างพันธะยึดเหนี่ยวกันด้วยพันธะระหว่างโมเลกุลระหว่างยากับโคพอร์มเมอร์และเกิดซูปรามอเลกุลหรืออนุภาคโคคริสตัล ซึ่งจะยึดเหนี่ยวกันเป็นโครงข่าย (Network structure) โดยสารโคพอร์มเมอร์ที่ได้รับการยืนยันว่าสามารถสร้างพันธะกับสารออกฤทธิ์ได้นั้นจะเป็นสารที่สามารถยึดเหนี่ยวกันด้วยพันธะระหว่างโมเลกุลแบบพันธะไฮโดรเจน ได้แก่ สารประกอบที่ภายในโมเลกุลมีหมู่เอไมด์ (-NH₂) หมู่คาร์บอกซิล (-COOH) หมู่ไฮดรอกซิล (-OH) เป็นต้น (Thakuria *et al.* 2012; Qiao *et al.* 2012)

สารประกอบที่นิยมนำมาใช้เป็นสารโคพอร์มเมอร์คือ คาร์โบไฮเดรต กรดอะมิโนและกรดคาร์บอกซิลิก เป็นต้น (Nicolli *et al.* 2008) ซึ่งสารประกอบในกลุ่มข้างต้นนั้นจะสามารถยึดเหนี่ยวกันด้วยพันธะไฮโดรเจนทั้งหมด ดังนั้นจะเห็นว่าพันธะไฮโดรเจนมีบทบาทสำคัญในการผลิตอนุภาคโคคริสตัล ซึ่งจะทำให้เกิดการยึดเหนี่ยวกันระหว่างโมเลกุลของตัวยากับโมเลกุลของสารโคพอร์มเมอร์ โดยในภาพที่ 17 แสดงการเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุลของสารประกอบบางชนิด



ภาพที่ 17 การเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุลของสารประกอบ

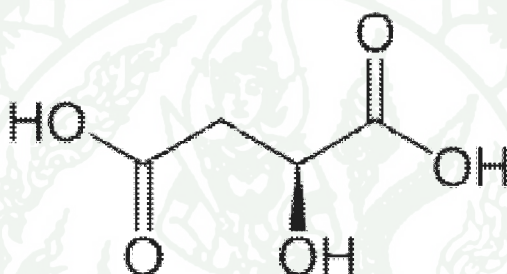
ที่มา: Qiao *et al.* (2012)

จากภาพที่ 17 นั้นสามารถแบ่งลักษณะของการเกิดพันธะไฮโดรเจนออกเป็น 2 กลุ่มคือ 1.พันธะไฮโดรเจนที่เกิดจากหมู่ฟังก์ชันชนิดเดียวกัน (Homosynthon) โดยรูปที่ (1) การสร้างพันธะไฮโดรเจนระหว่าง $C=O \cdots H-O$ ของกรดคาร์บอกซิลิก 2 โมเลกุล และ รูปที่ (3) การสร้างพันธะไฮโดรเจนระหว่าง $C=O \cdots H-N$ ของเอไมด์ 2 โมเลกุล 2.พันธะไฮโดรเจนที่เกิดจากหมู่ฟังก์ชันต่างชนิดกัน (Heterosynthons) แสดงในรูปที่ (2) พันธะไฮโดรเจนของกรดคาร์บอกซิลิกกับไพริดีน (Pyridine) รูปที่ (4) กรดคาร์บอกซิลิกกับเอไมด์ และ รูปที่ (5) แอลกอฮอล์กับอีเทอร์

ในงานวิจัยนี้ตัวยาที่สนใจเพิ่มอัตราการละลายคือ ตัวยาซัลฟาเมทโทกซาโซล ที่ในโมเลกุลมีหมู่เอมีนปฐมภูมิ ($1^{st}-NH_2$) และหมู่เอมีนทุติยภูมิ ($2^{nd}-NH-$) ที่เอื้อแก่การเกิดพันธะไฮโดรเจน ดังนั้นจึงได้เลือกกรดมาลิก (L-Malic acid) มาใช้เป็นสารโคฟอร์มเมอร์ เนื่องจากมีความสามารถในการละลายน้ำที่สูง และในโมเลกุลยังมีหมู่คาร์บอกซิล ($-COOH$) และหมู่ไฮดรอกซิล ($-OH$) ที่สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนได้อีกด้วย

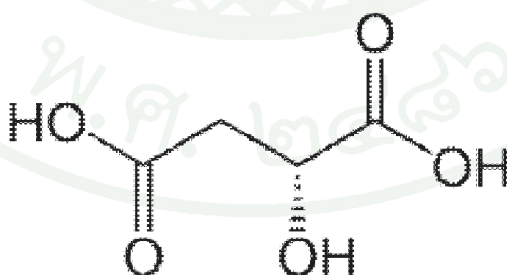
กรดมาลิก

กรดมาลิกเป็นสารอินทรีย์ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มของกรดไดคาร์บอกซิลิก (Dicarboxylic acid) ซึ่งจะมีหมู่คาร์บอกซิลอยู่ในโมเลกุล 2 หมู่ด้วยกัน และสามารถพบได้ทั่วไปในผักและผลไม้ ซึ่งจะนำมาใช้เป็นสารให้ความหวานในเครื่องดื่มชนิดต่าง ๆ กรดมาลิกจะมีรูปร่างโมเลกุลหรือไอโซเมอร์อยู่ 2 แบบ คือแบบ L-enantiomers และ D-enantiomers แสดงดังภาพที่ 18 และ 19 ซึ่งเรียกว่ากรดแอลมาลิก (L-Malic acid) และกรดดีมาลิก (D-Malic acid) ตามลำดับ แต่ในธรรมชาติ นั้นจะพบเพียงแต่กรดมาลิกแบบ L-isomer เท่านั้น ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงได้นำกรดแอลมาลิกมาใช้ในงานวิจัย ซึ่งจะเรียกว่า กรดมาลิก ต่อไป



ภาพที่ 18 กรดมาลิกที่มีรูปร่างโมเลกุลแบบ L – enantiomers

ที่มา: Ober *et al.* 2013



ภาพที่ 19 กรดมาลิกที่มีรูปร่างโมเลกุลแบบ D – enantiomers

ที่มา: Sigma – Aldrich (N.D.)

ตามมาตรฐานขององค์การอาหารและยา (Food and Drug Administration, FDA) นั้น กรดมาลิกจัดเป็นสารที่ผ่านการรับรองจาก FDA ว่าสามารถเติมหรือใส่ลงไปในอาหารได้อย่างปลอดภัยโดยไม่จำกัดปริมาณ (Generally Recognized as Safe, GRAS) ซึ่งกรดมาลิกมีความสามารถในการละลายน้ำได้ 36 กรัมต่อน้ำ 100 กรัม ที่อุณหภูมิ 20 องศาเซลเซียส

จากข้อมูลข้างต้นนั้นทำให้ในงานวิจัยนี้จึงได้เลือกนำเอากรดมาลิกมาใช้เป็นสารโคฟอร์มเมอร์ในการผลิตอนุภาคโคคริสตอลกับตัวยาซัลฟาเมทโทกซาโซลเนื่องจากเป็นสารที่สามารถละลายน้ำได้ดี ปลอดภัยต่อการบริโภคและอีกทั้งโครงสร้างของกรดมาลิกนั้นเอื้อต่อการเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างตัวยาเพราะมีหมู่คาร์บอกซิล 2 หมู่ ซึ่งทางผู้วิจัยคาดว่าจะทำให้เกิดพันธะไฮโดรเจนกับหมู่เอมีนของตัวยา

เทคนิคการผลิตอนุภาคโคคริสตอล

เทคนิคในการผลิตอนุภาคโคคริสตอลสามารถทำได้หลากหลายวิธี ซึ่งสามารถแบ่งออกเป็นแบบดั้งเดิม (Traditional) เช่น การตกตะกอนโดยการระเหย (Evaporation cocrystallization) การตกตะกอนโดยลดอุณหภูมิ (Cooling cocrystallization) การบดผสมทางกายภาพ (Grinding method) และเทคนิคการตกตะกอนด้วยการใช้ตัวต้านการละลายที่เป็นของเหลว (Liquid anti solvent) เป็นต้น โดยเทคนิคข้างต้นนั้นจะมีข้อเสียตรงที่อาจมีตัวทำละลายตกค้างอยู่ในผลิตภัณฑ์ (Qiao *et al.*, 2012; Ober *et al.*, 2013) และการผลิตอนุภาคแบบสมัยใหม่เป็นเทคนิคที่ใช้ของไหลที่สภาวะเหนือ/ใกล้ จุดวิกฤตมาเป็นตัวต้านการละลายแทนการใช้ของเหลวเป็นตัวต้านการละลายเช่น การผลิตอนุภาคโคคริสตอลด้วยเทคนิคตัวต้านการละลายที่เป็นก๊าซ เป็นต้น โดยสารที่นิยมใช้เป็นของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตคือ คาร์บอนไดออกไซด์ (CO_2) ซึ่งจะมีข้อดีคือจะไม่ตกค้างอยู่ในอนุภาคเนื่องจากเมื่อปล่อยเข้าสู่ความดันบรรยากาศแล้ว คาร์บอนไดออกไซด์จะระเหยเป็นก๊าซ ไม่ติดไฟ และมีราคาถูก เทคนิคการผลิตอนุภาคโคคริสตอลแต่ละวิธีมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

1. การตกตะกอนโดยการระเหย (Evaporation cocrystallization)

ในเทคนิคนี้ตัวยาและสารโคฟอร์เมอร์จะถูกละลายลงในตัวทำละลายที่เหมาะสม ในอัตราส่วนตาม Stoichiometric จากนั้นจะระเหยเอาตัวทำละลายอินทรีย์ออกอย่างช้า ๆ ทำให้อนุภาคโคคริสตัลระหว่างตัวยากับสารโคฟอร์เมอร์ตกตะกอนออกมา

2. การตกตะกอนโดยลดอุณหภูมิ (Cooling cocrystallisation)

การผลิตอนุภาคด้วยเทคนิคนี้เหมาะสำหรับใช้ในการผลิตอนุภาคในปริมาณมาก ๆ โดยอาศัยการเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิของสารละลายของผสมระหว่างตัวยากับสารโคฟอร์เมอร์ เริ่มต้นนั้นจะผสมตัวยาและโคฟอร์เมอร์ในปริมาณมากในถังเกิดปฏิกิริยาแบบแจ็คเก็ต (Jacket vessel) ต่อจากนั้นจะถูกละลายด้วยตัวทำละลายและเพิ่มอุณหภูมิของสารละลายให้สูงขึ้นจนแน่ใจแล้วว่าการละลายอย่างสมบูรณ์ จากนั้นจะลดอุณหภูมิของสารละลายลงทำให้เกิดการอิมตัวของสารละลาย และสุดท้ายเกิดการตกตะกอนของอนุภาคโคคริสตัลออกมาจากสารละลายที่อิมตัว

3. การบดผสมทางกายภาพ (Grinding method)

ในเทคนิคนี้จะสามารถแบ่งออกเป็น 2 แบบคือ 1.การบดแบบแห้ง (Dry grinding) โดยตัวยาและสารโคฟอร์เมอร์ในอัตราส่วนตาม stoichiometric จะถูกบดและผสมกันทางกายภาพด้วยเครื่องบดผสมเช่น Ball mill หรือ Vibration mill เป็นต้น ซึ่งจะเป็นอนุภาคโคคริสตัลและ 2. การบดโดยมีการเติมตัวทำละลาย (Solvent drop grinding) เทคนิคนี้จะคล้ายกับการบดแบบธรรมดา แต่ในระหว่างขั้นตอนการบดนั้นจะมีการเติมตัวทำละลายลงไปปริมาณเล็กน้อยเพื่อทำให้เกิดอนุภาคโคคริสตัลได้ดีขึ้น

4. เทคนิคการตกตะกอนด้วยการใช้ตัวต้านการละลายที่เป็นของเหลว (Liquid anti solvent)

เทคนิคนี้จะคล้ายคลึงกับเทคนิคการตกตะกอนโดยการระเหย โดยตัวยาและโคฟอร์เมอร์จะละลายลงในตัวทำละลาย หลังจากละลายโดยสมบูรณ์แล้วจะเติมตัวต้านการละลายที่เป็นของเหลวลงในสารละลาย ทำให้ความสามารถในการทำละลายของตัวทำละลายน้อยลง จนเกิด

การตกตะกอนของอนุภาคโคคริสตอล จากนั้นแยกอนุภาคออกจากตัวทำละลายโดยการกรองหรือใช้เครื่องเหวี่ยงเป็นต้น โดยข้อจำกัดของวิธีนี้คือ ตัวยาและโคฟอร์มเมอร์จะต้องไม่ละลายในตัวทำละลายที่เป็นของเหลว

5. การผลิตอนุภาคโคคริสตอลด้วยเทคนิคตัวทำละลายที่เป็นก๊าซ (Gas Anti-Solvent)

การผลิตอนุภาคด้วยเทคนิคตัวทำละลายที่เป็นก๊าซ เรียกว่าย่อ ๆ ว่า กระบวนการ GAS โดยตัวยาและโคฟอร์มเมอร์จะถูกละลายด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ที่เหมาะสม จากนั้นสารละลายยาและโคฟอร์มเมอร์จะถูกบรรจุไว้ในห้องตกตะกอน ขั้นตอนต่อมาจะใช้คาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตเป็นตัวทำละลายปล่อยเข้าสู่สารละลายผสมระหว่างตัวยากับโคฟอร์มเมอร์ ซึ่งจะทำให้ความสามารถในการทำละลายของตัวทำละลายอินทรีย์ลดลง เป็นผลทำให้เกิดการตกตะกอนของอนุภาคโคคริสตอลออกมา จากนั้นลดความดันภายในห้องตกตะกอนลงและเก็บอนุภาคโคคริสตอลที่ได้ ซึ่งเทคนิคนี้มีข้อดีคือไม่มีตัวทำละลายอินทรีย์ตกค้างในผลิตภัณฑ์สุดท้ายที่ได้ แต่จะมีข้อจำกัดคือตัวยาและสารโคฟอร์มเมอร์จะต้องไม่ละลายในของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต

งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการผลิตอนุภาคโคคริสตอล

Ober *et al.*, (2013) ได้ศึกษาการผลิตอนุภาคโคคริสตอลระหว่างตัวยาไอทราโคนาโซล (Itraconazole) กับกรดมาลิก (L-Malic acid) เพื่อเพิ่มอัตราการละลายของตัวยาไอทราโคนาโซล โดยศึกษาเปรียบเทียบกัน 2 เทคนิคคือ เทคนิคแรกใช้ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตเป็นตัวทำละลายหรือกระบวนการ GAS เทคนิคที่ 2 เป็นการผลิตด้วยเทคนิคการใช้นอโมลเฮปเทน (n-heptane) ที่เป็นของเหลวเป็นตัวทำละลาย (Liquid anti solvent) หลังจากนั้นนำอนุภาคโคคริสตอลที่ได้ไปวิเคราะห์โดยเทคนิค XRD เทคนิค DSC วิเคราะห์ด้วยเครื่อง SEM และวิเคราะห์ด้วยเครื่อง HPLC เพื่อหาปริมาณของตัวยาในผลิตภัณฑ์และความสามารถในการละลายที่เวลา 60 และ 120 นาที เรียกค่า D_{60} และ D_{120} ตามลำดับ ผลการทดลองพบว่าตัวยาไอทราโคนาโซลที่ผลิตเป็นอนุภาคโคคริสตอลกับกรดมาลิกด้วยกระบวนการ GAS มีค่า D_{60} และ D_{120} เท่ากับ 48.2% และ 73.7% ตามลำดับ ซึ่งมีค่ามากกว่าอนุภาคโคคริสตอลที่ได้จากนอโมลเฮปเทนที่มีค่า D_{60} และ D_{120} เท่ากับ 37.4% และ 58.2% ตามลำดับ และเมื่อเปรียบเทียบอนุภาคโคคริสตอลที่ได้จากทั้ง 2 เทคนิคกับตัวยาไอทราโคนาโซลตามท้องตลาดพบว่าอนุภาคโคคริสตอลมี

ความสามารถในการละลายที่สูงกว่าตัวยาตามท้องตลาดซึ่งมีค่า D_{60} และ D_{120} เท่ากับ 21.7% และ 40.6% ตามลำดับ อีกทั้งจากเทคนิค XRD แสดงให้เห็นว่าอนุภาคโคคริสตัลที่ผลิตได้เกิดเป็นผลึกชนิดใหม่ โดยดูจาก XRD pattern ของอนุภาคที่แตกต่างจากตัวยาและกรดมาลิกที่ใช้เป็นสารตั้งต้น

Shikhar *et al.*, (2011) ได้ทำการทดลองเพิ่มอัตราและความสามารถในการละลายของตัวยา Carbamazepine (CBZ) ซึ่งมีความสามารถในการละลาย 0.12 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งจัดเป็นยาจัดอยู่ใน Class II ตามมาตรฐาน BCS คือละลายน้ำได้น้อย แต่ดูดซึมได้ดี ด้วยการผลิตเป็นอนุภาคโคคริสตัลกับนิโคตินาไมด์ (Nicotinamide, NCT) ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา CBZ ต่อสารโคฟอร์เมอร์ NCT 1:1 และ 1:2 ตามลำดับ ด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้คาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตเป็นตัวดำเนินการละลายที่ความดัน 110 บาร์ และอุณหภูมิ 40 °C เปรียบเทียบกับตัวยาตามท้องตลาด และวิเคราะห์อนุภาคโคคริสตัลที่ได้ด้วยเครื่อง DSC และ SEM ผลการทดลองพบว่าอนุภาคโคคริสตัลระหว่างตัวยา CBZ กับ NCT มี Intrinsic dissolution rate สูงกว่าตัวยาตามท้องตลาด โดยอนุภาคโคคริสตัลระหว่าง CBZ กับ NCT ที่อัตราส่วน 1:1 และ 1:2 มีค่า Intrinsic dissolution rate เท่ากับ 0.035 mg/min·cm² และ 0.057 mg/min·cm² ตามลำดับ ซึ่งตัวยาตามท้องตลาดมีค่า Intrinsic dissolution rate เท่ากับ 0.021 mg/min·cm²

Tsutsumi *et al.*, (2011) ได้ทำการทดลองปรับปรุงคุณสมบัติทางกาย (อัตราการละลาย และความเสถียร) ของตัวยาไมโคนาโซล (Miconazole) ที่เป็นยาต้านเชื้อราที่มีความสามารถในการละลายเพียง 1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ด้วยการผลิตเป็นอนุภาคโคคริสตัลระหว่างตัวยาไทโคนาโซลกับสารโคฟอร์เมอร์ 3 ชนิดคือ ไทโคนาโซลกับกรดมาเลอิก (Maleic acid) ไทโคนาโซลกับกรดฟูมาลิก (Fumaric acid) และไทโคนาโซลกับกรดซัคซินิก (Succinic acid) ในอัตราส่วน 1:1, 2:1 และ 2:1 ตามลำดับ ด้วยการละลายตัวยาลงในตัวทำละลายและระเหยเอาตัวทำละลายออกอย่างช้า ๆ (Slow evaporation) จากนั้นวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ที่ได้ด้วยเทคนิค XRD และเครื่อง HPLC เพื่อเปรียบเทียบ Intrinsic dissolution rate ของอนุภาคโคคริสตัลกับยาไมโคนาโซลก่อนผ่านกระบวนการ ผลการทดลองพบว่า อนุภาคโคคริสตัลระหว่างตัวยาไทโคนาโซลกับสารโคฟอร์เมอร์ทั้ง 3 ชนิด มี Intrinsic dissolution rate สูงกว่าตัวยาไทโคนาโซลก่อนผ่านกระบวนการ โดยอนุภาคโคคริสตัลของยากับกรดมาเลอิกมีค่า Intrinsic dissolution rate สูงที่สุดคือ 0.44 µg/min·mm² รองมาคือยากับกรดฟูมาลิก (0.43 µg/min·mm²)

และสุดท้ายคือ ยากับกรดซัคซินิก ($0.36 \mu\text{g}/\text{min}\cdot\text{mm}^2$) และตัวยาไทโคนาโซลก่อนผ่านกระบวนการมีค่า Intrinsic dissolution rate เท่ากับ $0.14 \mu\text{g}/\text{min}\cdot\text{mm}^2$

Neurohr *et al.* (2013) ได้ทำการผลิตอนุภาคโคคริสตอลระหว่างตัวยา Naproxen (NPX) กับสารโคฟอร์เมอร์คือ นิโคตินาไมด์ (Nicotinamide, NCT) ด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้คาร์บอนไดออกไซด์เป็นตัวดำเนินการละลาย เปรียบเทียบกับเทคนิค Cooling crystallization จากการวิเคราะห์อนุภาคที่ผลิตได้จากทั้ง 2 เทคนิค ด้วยเทคนิค XRD พบว่าอนุภาคที่ผลิตได้เกิดเป็นอนุภาคโคคริสตอล โดยดูจาก XRD pattern ของอนุภาคที่แตกต่างจากสารตั้งต้นทั้ง 2 ชนิด และอนุภาคที่ผลิตได้ยังมี NPX และ NCT ที่ไม่เกิดเป็นอนุภาคโคคริสตอลอยู่ในผลิตภัณฑ์ นอกจากนี้จากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค FTIR ยังพบการเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างตัวยา NPX และ NCT อีกด้วย Neurohr และคณะ ได้รายงานว่ ผลของอัตราส่วนในสารละลายเริ่มต้นระหว่างตัวยา NPX และสารโคฟอร์เมอร์ NCT เป็น 3:1, 2:1 และ 1:1 โดยโมล ไม่ส่งผลต่อความบริสุทธิ์ของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตได้ แต่ส่งผลต่อขนาดของอนุภาคและปริมาณของผลิตภัณฑ์

Basavoju *et al.* (2007) ได้ทำการทดลองผลิตอนุภาคโคคริสตอลระหว่างตัวยา Indomethacin (IND) และ Saccharin (SAC) ด้วยเทคนิค Slow evaporation เพื่อเพิ่มอัตราการละลายของตัวยา IND และวิเคราะห์อนุภาคที่ผลิตได้ด้วยเทคนิค XRD FTIR และ DSC ผลการทดลองพบว่า ตัวยา IND สามารถสร้างพันธะไฮโดรเจนกับ SAC เกิดเป็นอนุภาคโคคริสตอล ซึ่งเกิดการเลื่อนตำแหน่งของหมู่ฟังก์ชัน -OH ที่อยู่ในโมเลกุลของตัวยา IND จาก 3372.6 cm^{-1} ไปยัง $3,350.5 \text{ cm}^{-1}$ และหมู่ N-H และ C=O ของหมู่เอโดมิตูตียูมิจาก $3,094 \text{ cm}^{-1}$ ไปยัง $3,129.1 \text{ cm}^{-1}$ และ $1,723.5 \text{ cm}^{-1}$ ไปยัง $1,734.5 \text{ cm}^{-1}$ ตามลำดับ โดยจุดหลอมเหลวของ IND-SAC โคคริสตอลที่ผลิตได้มีค่าเท่ากับ 184.2°C ซึ่งมีค่าอยู่ระหว่างตัวยา IND และ SAC ที่มีจุดหลอมเหลว 160.8°C และ 229.5°C ตามลำดับ อีกทั้งจากการทดสอบอัตราการละลายพบว่า อนุภาค IND-SAC โคคริสตอล เมื่อใส่ลงในสารละลายบัฟเฟอร์ที่ค่า pH 7.4 อนุภาคทั้งหมดละลายในทันที ซึ่งพบว่ามีอัตราการละลายเร็วกว่าสารตั้งต้นทั้ง 2 ชนิด

Padrela *et al.* (2014) ทำการทดลองผลิตอนุภาคโคคริสตอลระหว่างตัวยา Theophylline (TPL) กับสารโคฟอร์เมอร์ต่าง ๆ โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ตามความสามารถในการละลายลงในฟอสเฟสบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่อุณหภูมิ 25°C ซึ่งตัวยา TPL มีความสามารถในการละลาย $6 \text{ mg}/\text{ml}$ ได้แก่ กลุ่มที่ 1 มีความสามารถในการละลายมากกว่าตัวยา TPL ประกอบด้วย

1. Urea (URE) 2. Glutaric acid (GLA) 3. Maleic acid (MAA) 4. Nicotinamide (NCT) 5. Oxalic acid (OXA) 6. Sorbic acid (SOA) และ 7. Gentisic acid (GEA) และกลุ่มที่ 2 มีความสามารถในการละลายน้อยกว่าตัวยา TPL ประกอบด้วย 1. Saccharin (SAC) 2. 1-Hydroxy-2-naphthoic acid (HNA) 3. Salicylic acid (SAA) โดยใช้เทคนิค Supercritical Enhanced Atomization (SEA) process ซึ่งใช้คาร์บอนไดออกไซด์เป็นของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต มีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มอัตราการละลายของตัวยา TPL ผลการทดลองพบว่า ตัวยา TPL กับสารโคฟอร์เมอร์ทุกชนิดเกิดเป็นอนุภาคโคคริสตัล โดยพิจารณาจาก Diffractograms จาก XRD ของอนุภาคที่ผลิตได้ปรากฏพิกัดตำแหน่งใหม่ ที่แตกต่างจากสารตั้งต้นทั้ง 2 ชนิด และจากการทดสอบอัตราการละลายในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 อุณหภูมิ 37 °C พบว่า อนุภาคโคคริสตัลระหว่างตัวยา TPL กับสารโคฟอร์เมอร์กลุ่มที่ 1 มีอัตราการละลายที่สูงกว่าตัวยา TPL ก่อนผ่านกระบวนการ SEA ในขณะที่อนุภาคโคคริสตัลระหว่างตัวยา TPL กับสารโคฟอร์เมอร์กลุ่มที่ 2 มีอัตราการละลายต่ำกว่าตัวยา TPL จากข้างต้นสามารถสรุปได้ว่า อนุภาคโคคริสตัลที่ผลิตจากสารโคฟอร์เมอร์ที่มีความสามารถในการละลายสูงกว่าตัวยา TPL จะมีอัตราการละลายสูงขึ้น ในขณะที่อนุภาคโคคริสตัลจากสารโคฟอร์เมอร์ที่มีความสามารถในการละลายน้อยกว่า TPL จะมีอัตราการละลายที่ต่ำลง

อุปกรณ์และวิธีการ

เครื่องมือและสารเคมี

1. ปั๊มความดันสูง (High pressure pump) (บริษัท ISCO รุ่น 260D)
2. ตู้อบลมร้อน (Hot Air Oven; บริษัท Memmert)
3. เครื่องล้างความถี่สูง (Cavitator Ultrasonic Cleaner; บริษัท Mettler Electronic)
4. เครื่องชั่งน้ำหนัก ทศนิยม 4 ตำแหน่ง (บริษัท Adventure Ohaus)
5. โถดูดความชื้น (Desiccator)
6. ตู้ควบคุมความชื้น (Electronic Dry Cabinet; บริษัท Weifo รุ่น DZF 6021)
7. Heater (Polystat)
8. Hot plate magnetic stirrer (จากบริษัท IKA RCT Basic Safety Control)
9. ยาซัลฟามีทท์ออกซาโซลที่ผ่านการบด (ความบริสุทธิ์ 100% จากบริษัท แบล็ก เทรดิง)
10. กรดมาลิก (L-Malic acid, ความบริสุทธิ์ > 99% บริษัท Sigma - Aldrich)
11. คาร์บอนไดออกไซด์ (High Purity Grade จากบริษัท TIG)
12. เมทานอล (ความบริสุทธิ์ 99.8% บริษัท Carlo Erba Reagents)
13. เอทานอล (ความบริสุทธิ์ 99.8% บริษัท Carlo Erba Reagents)
14. อะซิโตน (ความบริสุทธิ์ 99.9% บริษัท Carlo Erba Reagents)
15. โซเดียมไฮดรอกไซด์ (ความบริสุทธิ์ 98% บริษัท Carlo Erba Reagents)
16. โพแทสเซียมไดไฮโดรเจนฟอสเฟต (ความบริสุทธิ์ 99% บริษัท Carlo Erba Reagents)

เครื่องมือวิเคราะห์

1. เครื่อง UV Spectrophotometer ยี่ห้อ Thermo Scientific รุ่น Genesys 10S
2. เครื่อง Differential Thermal Analysis ยี่ห้อ TA-instruments รุ่น SDT 2960
3. เครื่อง Scanning Electron Microscope ยี่ห้อ JEOL รุ่น JSM-5600LV
4. เครื่อง X-ray diffraction ยี่ห้อ Bruker รุ่น D8 ADVANCE
5. เครื่อง Fourier Transform Infrared Spectroscopy ยี่ห้อ Bruker รุ่น Tensor 27

วิธีการ

1. วิธีการเตรียมสารละลายบัฟเฟอร์

1.1 เริ่มจากการเตรียมสารละลาย (โมลต่อลิตร) โดยละลายโพแทสเซียมไดไฮโดรเจนฟอสเฟต (KH_2PO_4) ปริมาณ 27.22 กรัม ด้วยน้ำ DI และจากนั้นปรับปริมาตรสารละลายเป็น 1,000 มิลลิลิตร

1.2 เตรียมสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ ด้วยการละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ (NaOH) 8 กรัม ด้วยน้ำ DI และจากนั้นปรับปริมาตรสารละลายเป็น 1,000 มิลลิลิตร

1.3 นำสารละลายโพแทสเซียมฟอสเฟตที่เตรียมไว้ในขั้นตอน 1.1 มาปริมาตร 250 มิลลิลิตร และสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ที่เตรียมไว้ในขั้นตอน 1.2 ปริมาตร 195.5 มิลลิลิตร ใส่ลงใน Volumetric flask ขนาด 1000 มิลลิลิตร จากนั้นปรับปริมาตรด้วยน้ำ DI จนได้ 1,000 มิลลิลิตร เรียกว่าสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์

1.4 วัดค่า pH ของสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ว่าเท่ากับ 7.4 หรือไม่ ด้วยเครื่อง pH Meter ถ้าไม่เท่าให้ทำการปรับค่า pH ของสารละลายด้วยสารละลาย HCl หรือ NaOH

1.5

2. การตกตะกอนอนุภาคด้วยวิธีการ Gas Anti-Solvent (GAS)

กระบวนการ Gas Anti-Solvent (GAS) เป็นเทคนิคที่ในงานวิจัยนี้ใช้ในการตกตะกอนอนุภาคยาและสารโคฟอร์มเมอร์ด้วยการใช้คาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต โดยมีขั้นตอนการทดลองดังนี้

2.1 ประกอบอุปกรณ์เครื่องมือที่ใช้สำหรับกระบวนการ GAS ตามที่แสดงดังภาพที่ 20

2.2 นำสารละลายที่ประกอบไปด้วยยาและสารโคฟอร์มเมอร์ที่เตรียมไว้ปริมาตร 5 มิลลิลิตร ฉีดเข้าสู่ห้องตกตะกอน (หรือ Precipitator chamber) ทางด้านบนของห้องตกตะกอน

2.3 เติมคาร์บอนไดออกไซด์เข้าสู่ปั๊มด้วยการเปิดวาล์ว V-1 ตามปริมาณการใช้งาน เมื่อได้ปริมาตรตามต้องการแล้ว ปิดวาล์ว V-1

2.4 ตรวจสอบทิศทางการไหลของ Dense CO_2 โดยวาล์ว V-3 ต้องมีทิศทางการไหลลงล่าง และวาล์ว V-4 มีทิศทางการไหลเข้าสู่ห้องตกตะกอน เมื่อทิศทางการไหลถูกต้องแล้วให้ใส่น้ำเข้าสู่ Water bath จนท่วมอุปกรณ์การทดลองและถึงระดับที่ Heater สามารถทำงานได้ จากนั้นตั้งอุณหภูมิที่ใช้ในการทดลอง

2.5 เมื่อได้อุณหภูมิตามที่ต้องการแล้ว จะเริ่มทำการทดลองโดยปรับโหมดของปั๊มให้ทำงานแบบอัตราการไหลคงที่ (Constant flow) และเปิดวาล์ว V-2 เพื่อให้ Dense CO_2 ไหลเข้าสู่ระบบที่อัตราการไหลคงที่ 10 มิลลิลิตรต่อนาที

2.6 Dense CO_2 ที่ไหลเข้าสู่ห้องตกตะกอนนั้นจะสัมผัสกับสารละลายส่งผลให้เกิดการขยายตัวของสารละลายเกิดขึ้นซึ่งสังเกตจากปริมาตรสารละลายในห้องตกตะกอนที่เพิ่มสูงขึ้น ทำให้สารละลายมีความอิ่มตัวขึ้นเรื่อย ๆ จนถึงจุดที่สารละลายเกิดการอิ่มตัวยิ่งยวด (Super saturation) จะทำให้เกิดการตกตะกอนออกมา บันทึกค่าความดัน ณ จุดที่อุณหภูมิเริ่มตกตะกอน (Threshold pressure)

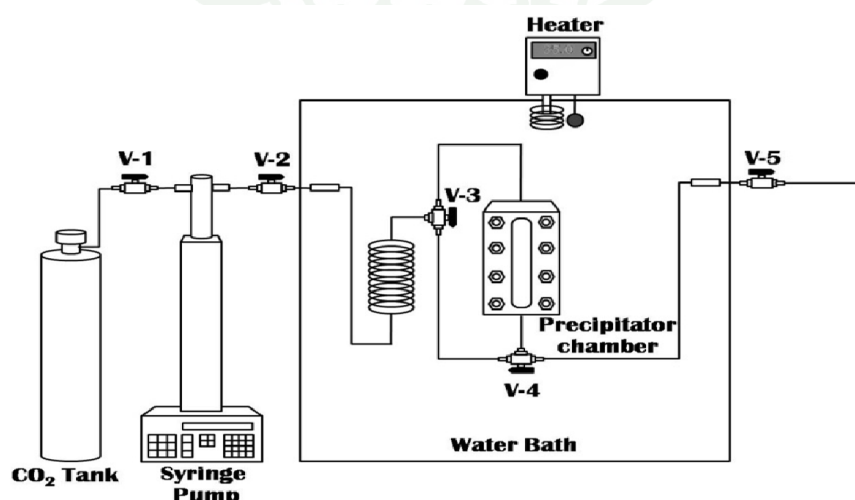
2.7 ทำการทดลองต่อจนถึงความดัน 90 บาร์ จากนั้นเปลี่ยนโหมดการทำงานของปั๊มเป็นแบบความดันคงที่ที่ 90 บาร์ โดยจะทำการล้างอนุภาคที่ได้ที่ความดันนี้

2.8 เปลี่ยนทิศทางการไหลของวาล์ว V-3 เพื่อให้ Dense CO_2 ไหลเข้าทางด้านบนของห้องตกตะกอนและเปลี่ยนทิศทางการไหลของวาล์ว V-4 เพื่อทำการล้างตัวทำละลายออกจากอนุภาคในห้องตกตะกอนออกไปทางวาล์ว V-5 รอจนความดันของระบบคงที่ 90 บาร์

2.9 เมื่อความดันของระบบคงที่แล้ว ทำการเปิดวาล์ว V-5 เพื่อให้ Dense CO_2 และตัวทำละลายอินทรีย์ไหลออกจากห้องตกตะกอน โดยควบคุมอัตราการไหลไม่เกิน 1 มิลลิลิตรต่อนาที และใช้ปริมาตรของ Dense CO_2 80 มิลลิลิตร ซึ่งจะใช้เวลาประมาณ 2-3 ชั่วโมง

2.10 เมื่อทำการล้างจนปริมาตรของ Dense CO_2 ที่ใช้ครบ 80 มิลลิลิตรแล้วให้ปิดวาล์ว V-2 และหยุดการทำงานของปั๊ม ลดความดันของห้องตกตะกอนเข้าสู่ความดันบรรยากาศ

2.11 เก็บอนุภาคที่ได้ในห้องตกตะกอนแล้วนำมาวิเคราะห์ผลต่อไป



ภาพที่ 20 อุปกรณ์ที่ใช้การทดลองด้วยกระบวนการ GAS

3. การตกตะกอนอนุภาคโคคริสตอลด้วยเทคนิค Slow evaporation

การตกตะกอนอนุภาคโคคริสตอลระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกด้วยเทคนิค Slow evaporation มีขั้นตอนการทดลองดังต่อไปนี้

3.1 เตรียมตัวยา SMX และกรดมาลิกที่อัตราส่วน 2:1, 1.5:1 และ 1:1 โดยน้ำหนัก ซึ่งจะควบคุมให้มีปริมาณของตัวยาเท่ากันในทุก ๆ อัตราส่วน ใส่ปิกเกอร์ขนาด 50 มิลลิลิตร

3.2 นำของผสมในข้อ 3.1 มาละลายด้วยอะซิโตนปริมาตร 10 มิลลิลิตร ปิดปากปิกเกอร์ด้วยพาราฟิล์ม และนำไปสั่นด้วยเครื่องสั่นความถี่สูง เพื่อให้เกิดการละลายอย่างสมบูรณ์

3.3 เทสารละลายของตัวยา SMX และกรดมาลิกที่ได้จาก 3.2 ใส่ลงในจานเลี้ยงเชื้อ และปิดด้วย Aluminum foil รวมทั้งเจาะรูความกว้างประมาณ 2 เซนติเมตร เพื่อให้ตัวทำละลายระเหยออกสู่บรรยากาศได้

3.4 ทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 14 วัน เพื่อระเหยตัวทำละลายอินทรีย์ ทำให้เกิดการตกตะกอนของอนุภาคโคคริสตอล จากนั้นเก็บอนุภาคโคคริสตอลที่ได้ใส่ขวดสีชา เพื่อนำไปวิเคราะห์ต่อไป

4. การวิเคราะห์อัตราการละลายของยาด้วยวิธี Dissolution test

ขั้นตอนการวิเคราะห์อัตราการละลายของยาด้วยวิธี Dissolution test มีดังต่อไปนี้

4.1 สร้าง Calibration curve ซึ่งเป็นความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของสารละลายยา (แกน x) และ ค่าการดูดกลืนแสงหรือ Absorbance (แกน y) โดยละลายยาซัลฟาเมทท็อกซาโซลด้วยสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4

4.2 เริ่มด้วยการกวนสารละลายบัฟเฟอร์ฟอสเฟตปริมาตร 900 มิลลิลิตร ด้วยเครื่อง Magnetic stirrer ด้วยความเร็ว 200 รอบต่อนาที (rpm) พร้อมทั้งควบคุมอุณหภูมิของสารละลายให้คงที่ที่ 37 °C ซึ่งเป็นการจำลองอุณหภูมิภายในร่างกาย

4.3 เทยาซัลฟาเมทท็อกซาโซลปริมาณ 20 มิลลิกรัมลงในสารละลายบัฟเฟอร์ที่เตรียมไว้ในขั้นตอนที่ 2.2 จากนั้นใช้เข็มฉีดยาเก็บตัวอย่างสารละลายยาและบัฟเฟอร์มา 5 มิลลิลิตร ที่เวลา 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 180 และ 240 นาที ตามลำดับ และกรองสารละลายยาที่เก็บมาด้วย Syringe Filter ขนาด 0.45 ไมโครเมตร

4.4 เจือจางตัวอย่างสารละลายที่ผ่านการกรองแล้วในขั้นตอนที่ 4.3 ด้วยสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ หลังจากนั้นนำตัวอย่างสารละลายที่ผ่านการเจือจางไปวัดค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่อง UV Spectrophotometer แล้วนำค่าการดูดกลืนแสงไปเทียบหาความเข้มข้นของตัวยา SMX ในสารละลายที่เวลาต่าง ๆ กับ Calibration curve

4.5 สร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่างเวลา (แกน x) และความเข้มข้นของสารละลายยา (แกน y) เพื่อแสดงอัตราการละลายของยา

4.6 ทำการทดลองซ้ำ แต่เปลี่ยนจากตัวยาซัลฟาเมทท็อกซาโซลก่อนผ่านกระบวนการ GAS เป็นอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตได้ที่สภาวะต่าง ๆ ในการทดลอง โดยคิดเทียบให้มีตัวยาในตัวอย่างเท่ากับ 20 มิลลิกรัมเท่ากัน

5. การวิเคราะห์หาปริมาณยาในอนุภาคโคคริสตอล

ในงานวิจัยนี้ได้นำอนุภาคโคคริสตอลที่ตกตะกอนได้จากกระบวนการ GAS มาทำการหาปริมาณยาในอนุภาค โดยมีขั้นตอนดังนี้

5.1 เตรียมสารละลายยาซัลฟาเมทท็อกซาโซลในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ และนำไปวัดการดูดกลืนแสงด้วยเครื่อง UV spectroscopy ที่ความยาวคลื่น 261 นาโนเมตร จากนั้นสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง ค่าการดูดกลืนแสง (แกน Y) และความเข้มข้นของสารละลาย (แกน X) เพื่อใช้เป็น Calibration curve

5.2 ชั่งอนุภาคโคคริสตอลที่ได้จากกระบวนการ GAS 10 มิลลิกรัม จากนั้นนำมาละลายในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 ปริมาตร 100 มิลลิลิตร

5.3 นำสารละลายที่ได้ไปวัดค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่อง UV spectroscopy ซึ่งค่าที่วัดได้จะนำไปเทียบกับ Calibration curve จะทำให้ทราบปริมาณยาจากอนุภาคโคคริสตอลทั้งหมด

5.4 คำนวณ % Drug content ซึ่งคืออัตราส่วนระหว่างมวลของยาในผลิตภัณฑ์ทั้งหมดที่ได้จากการผลิตอนุภาคโคคริสตอลด้วยกระบวนการ GAS (อนุภาคไม่ผ่านการล้างยาส่วนเกินออก) โดยคำนวณได้ตามสมการ

$$\% \text{ Drug content} = \frac{\text{mass of drug in particles}}{\text{total mass of particles}} \times 100\%$$

6. การวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Differential Thermal Analysis (DTA)

เครื่อง Differential Thermal Analysis หรือเรียกย่อว่าเครื่อง DTA เป็นมือที่ใช้วิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงทางความร้อน (Thermal transition) ของสารตัวอย่าง งานวิจัยนี้เลือกใช้โหมดการวิเคราะห์แบบ Differential Scanning Calorimeter (DSC) โดยมีหลักการคือ จะนำภาต (Cup) 2 ภาต ซึ่งประกอบไปด้วยภาตที่บรรจุสารตัวอย่าง (Sample pan) และภาตอ้างอิง (Reference pan) ซึ่งเป็นภาตเปล่า โดยทั้ง 2 ภาตจะถูกใส่ไว้ในเครื่องให้ความร้อน (Heater) และจะให้ความร้อนอย่างต่อเนื่องด้วยอัตราคงที่ในสภาวะแวดล้อมที่เป็นก๊าซไนโตรเจน (N_2) ผลการวิเคราะห์ของเครื่อง DSC จะแสดงผลออกมาเป็นกราฟ ซึ่งเป็นความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการให้ความร้อน (Heat flow) และอุณหภูมิ ข้อมูลที่ได้จากเครื่อง DSC จะทำให้เราทราบจุดหลอมเหลวและพลังงานในการหลอมเหลว (Heat of melting, ΔH_m) ของสารตัวอย่าง โดยขั้นตอนในการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง DSC มีรายละเอียดดังต่อไปนี้

6.1 นำสารตัวอย่างที่ต้องการวิเคราะห์บรรจุลงในภาตวิเคราะห์ จากนั้นนำภาตตัวอย่างและภาตอ้างอิงใส่ลงในเครื่อง DSC

6.2 ตรวจทิศทางกระแสของก๊าซจากนั้นเปิดให้ก๊าซไนโตรเจนไหลผ่านภายในเครื่อง DSC ด้วยอัตราการไหลคงที่ที่ 100 มิลลิลิตรต่อนาที

6.3 เริ่มการวิเคราะห์ด้วยการตั้งอุณหภูมิไว้ที่ 250 องศาเซลเซียส โดยใช้อัตราการให้ความร้อน 5 องศาเซลเซียสต่อนาที จากนั้นรอจนวิเคราะห์จนถึงอุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส เครื่องจะหยุดให้ความร้อนและระบายความร้อนออก

6.4 รอจนอุณหภูมิของเครื่องวิเคราะห์ลดลงจนถึงอุณหภูมิห้อง จากนั้นวิเคราะห์เส้นกราฟที่ได้ เพื่อวิเคราะห์จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของสารตัวอย่างที่วิเคราะห์

7. วิเคราะห์อนุภาคด้วยเครื่อง X-ray Diffraction (XRD)

เครื่อง X-ray Diffraction หรือ เครื่อง XRD เป็นเครื่องมือที่ใช้ในการวิเคราะห์สมบัติเชิงโครงสร้างของวัสดุ โดยอาศัยหลักการเลี้ยวเบนของรังสีเอกซ์ โดยสามารถวิเคราะห์โครงสร้างผลึกของสารประกอบที่มีอยู่ในสารตัวอย่างที่วิเคราะห์ โดยสามารถวิเคราะห์ได้ทั้งตัวอย่างแบบผง (Powder) และแบบฟิล์มบาง (Thin film) ผลการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค XRD จะสามารถให้รายละเอียดของโครงสร้างผลึก ความเป็นผลึก และขนาดของผลึกของสารตัวอย่าง ซึ่งใช้เป็นเครื่องยืนยันการเกิดอนุภาคโคคริสตัลระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิก โดยจะดูค่า 2 Theta ที่ปรากฏพีคตำแหน่งใหม่ที่ไม่พบในสารตั้งต้นทั้ง 2 ชนิด โดยสภาวะในการวิเคราะห์ที่ Step size เท่ากับ 0.01 step/time และ Step size เท่ากับ 1.6 s/step ที่มุม 2 Theta เท่ากับ 5 - 40° ด้วยเครื่อง XRD ยี่ห้อ Bruker รุ่น D8 ADVANCE แหล่งจ่ายรังสี Cu K $\alpha_{1,54}$ operated at 40kV and 40 mA ตัวรับสัญญาณยี่ห้อ Lynxeye

8. วิเคราะห์ตัวอย่างด้วยเครื่อง Scanning Electron Microscopy (SEM)

การวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Scanning Electron Microscopy (SEM) เป็นการศึกษาลักษณะสัณฐานวิทยา (Morphology) ของอนุภาคเช่น ลักษณะอนุภาค ขนาดอนุภาค และรูพรุนของตัวอย่างที่วิเคราะห์เป็นต้น การวิเคราะห์ด้วยเทคนิค SEM ทำได้โดยอบไล่ความชื้นของสารตัวอย่างที่ต้องการวิเคราะห์ และจากนั้นทำการเคลือบด้วยทองคำ แล้วจึงนำตัวอย่างไปวิเคราะห์ลักษณะสัณฐานวิทยาด้วยเครื่อง Scanning Electron Microscopy ผลการวิเคราะห์ที่ได้จะเป็นภาพถ่ายตามกำลังขยายที่ต้องการใช้ในการวิเคราะห์

9. การวิเคราะห์หมู่ฟังก์ชันของอนุภาคโคคริสตอลด้วยเทคนิค FTIR

การวิเคราะห์อนุภาคโคคริสตอลที่ตกตะกอนจากกระบวนการ GAS ด้วยเครื่อง Fourier Transform Infrared Spectroscopy หรือเรียกย่อ ๆ ว่า เทคนิค FTIR เป็นเทคนิคที่ใช้วิเคราะห์เพื่อตรวจสอบและศึกษาโครงสร้างของโมเลกุลของสารได้ทั้งในสถานะของแข็ง ของเหลว หรือก๊าซ โดยศึกษาแตรนซิชันของการสั่นหรือหมุนของหมู่ฟังก์ชันในโมเลกุลของสารนั้น ๆ ซึ่งเกิดจากการดูดกลืนคลื่นอินฟราเรดที่ทำให้เกิดการแตรนซิชันของการสั่นของโมเลกุลและมีผลต่อการสั่นของพันธะโมเลกุลอีกด้วย ซึ่งผลที่ได้จะพล็อตระหว่างเลขคลื่น (Wavenumber) ในแกน (X) กับค่าการดูดกลืนคลื่นอินฟราเรดในแกน (Y) มีขั้นตอนดังต่อไปนี้

9.1 อบไล่ความชื้นของ KBr ก่อนนำมาใช้วิเคราะห์

9.2 ชั่งน้ำหนัก KBr ที่ใช้เป็นเมทริกซ์ตัวกลาง ปริมาณ 0.05 มิลลิกรัม

9.3 ชั่งน้ำหนักของสารตัวอย่างที่ต้องการวิเคราะห์ปริมาณ 0.001 มิลลิกรัม จากนั้นผสมกับ KBr และบดให้เป็นผงด้วยครกบดยา

9.4 อัดสารผสมที่ผ่านการบดในข้อที่ 9.3 ให้เป็นแผ่นด้วยแม่พิมพ์ ที่แรงอัดขนาด 5,000 กิโลกรัม เป็นเวลา 20 วินาที

9.5 นำสารผสมที่ผ่านการอัดเป็นแผ่นแล้วในข้อที่ 9.4 ไปวิเคราะห์ด้วยเครื่อง FTIR

ผลและวิจารณ์ผล

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ที่จะเพิ่มอัตราการละลายของตัวยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลด้วยการผลิตเป็นอนุภาคโคคริสตอลระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกด้วยกระบวนการ Gas anti-solvent (GAS) ด้วยการใช้คาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตเป็นตัวดำเนินการละลาย โดยสามารถแบ่งงานวิจัยออกเป็น 3 ส่วนคือ ส่วนที่ 1 ศึกษาปัจจัยได้แก่ อุณหภูมิ (25°C 35°C และ 45°C) ความดันเริ่มต้น (40 บาร์ และ 61 บาร์) ตัวทำละลายอินทรีย์ (เมทานอล เอทานอล อะซิโตน และตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล) ที่มีผลต่อการผลิตอนุภาคโคคริสตอลและคัดเลือกอุณหภูมิ ความดันเริ่มต้น และตัวทำละลายอินทรีย์ที่เหมาะสมในการทดลองต่อไป

ส่วนที่ 2 ศึกษาปัจจัยต่าง ๆ ที่ส่งผลต่ออนุภาคโคคริสตอลที่ตกตะกอนด้วยกระบวนการ GAS ได้แก่ ความเข้มข้นของสารละลาย อุณหภูมิ และอัตราส่วนระหว่างตัวยาและโคฟอร์มเมอร์ ซึ่งใช้ตัวทำละลายเป็นอะซิโตน โดยปัจจัยความเข้มข้นของสารละลายที่ศึกษาได้แก่ 30% 50% และ 70% ของความอิ่มตัวของตัวยา SMX (%SAT) ที่อุณหภูมิ 35 และ 45 องศาเซลเซียส และอัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1, 1.5:1 และ 1:1 โดยน้ำหนัก ซึ่งจุดอิ่มตัวของตัวยา SMX ในตัวทำละลายอะซิโตนมีค่าเท่ากับ 250 mg/ml

ส่วนที่ 3 เป็นการเปรียบเทียบอนุภาคที่ได้จากการตกตะกอนด้วยกระบวนการ GAS กับอนุภาคโคคริสตอลที่ได้จากการผลิตด้วยเทคนิคการระเหยตัวทำละลายอย่างช้า ๆ (Slow evaporation) ที่อัตราส่วนของตัวยา SMX กับกรดมาลิก และความเข้มข้นของสารละลายเดียวกัน

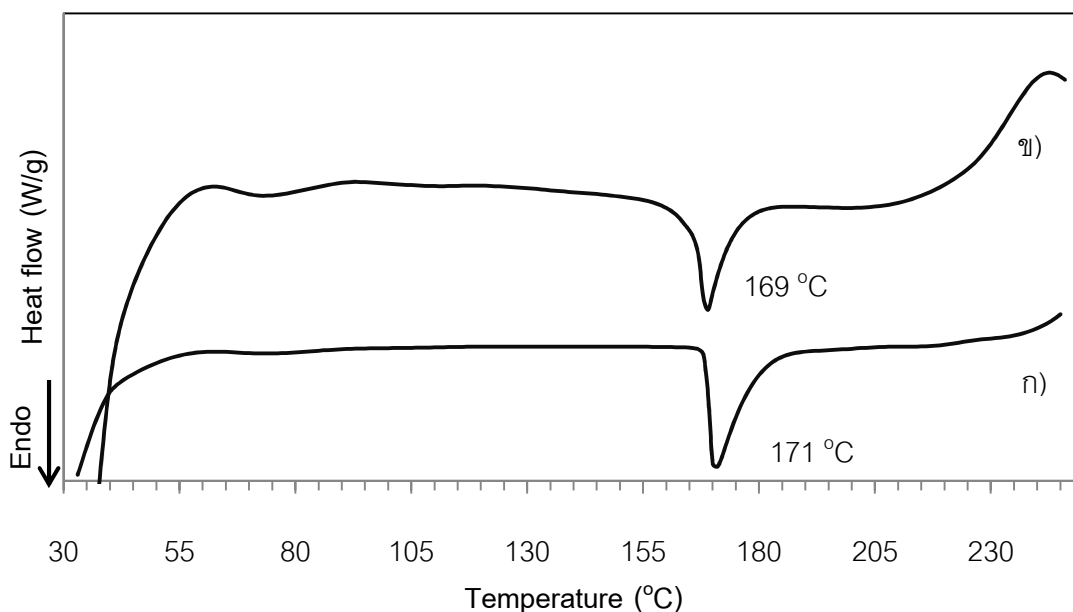
การทดลองเพื่อศึกษาหาสภาวะที่เหมาะสมสำหรับการตกตะกอน

ในส่วนแรกนั้นจะเป็นการทดลองเพื่อเลือกตัวทำละลายอินทรีย์ ความดันเริ่มต้น และอุณหภูมิที่ใช้ในการตกตะกอนอนุภาคโคคริสตอลระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิก โดยพิจารณาจาก ค่า Drug content ของผลิตภัณฑ์ และอัตราการละลายของยาในผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการตกตะกอน ซึ่งมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

1. ตัวทำละลายอินทรีย์

งานวิจัยนี้ได้ทดลองใช้ตัวทำละลายทั้งหมด 4 ชนิด ในการตกตะกอนอนุภาคโคคริสตัล ได้แก่ เมทานอล เอทานอล อะซิโตน และ ตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลที่อัตราส่วน 50% โดยปริมาตร โดยทำการตกตะกอนที่ความเข้มข้น 75% SAT อุณหภูมิ 35 °C และอัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 โดยน้ำหนัก เพื่อศึกษาหาตัวทำละลายที่เหมาะสมในการตกตะกอน โดยอนุภาคที่ตกตะกอนได้นำไปวิเคราะห์เพื่อหาค่า Drug content ผลการทดลองพบว่าผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการตกตะกอนด้วยอะซิโตนมีค่า Drug content เท่ากับ 48.18% ส่วนผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการตกตะกอนด้วยตัวทำละลายเมทานอล เอทานอล และตัวทำละลายผสมมีค่า Drug content เท่ากับ 92.49%, 93.11% และ 85.88% ตามลำดับ ดังนั้นจึงคาดว่าผลิตภัณฑ์ที่มีค่า Drug content สูง ประกอบด้วยตัวยา SMX ที่ตกตะกอนออกมาเพียงชนิดเดียวและคาดว่าไม่เกิดเป็นอนุภาคโคคริสตัล เพื่อเป็นการยืนยันผลการทดลองจึงนำอนุภาคที่ตกตะกอนด้วยตัวทำละลายเมทานอลที่มีค่า Drug content 92.49% ไปวิเคราะห์ด้วยเทคนิค DSC-TGA ผลการทดลองพบว่า มีพีคของยาที่อุณหภูมิ 169 °C เพียงตำแหน่งเดียว ดังภาพที่ 21 เส้น ข) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าอนุภาคที่ตกตะกอนจากตัวทำละลายเมทานอลประกอบไปด้วยตัวยา SMX เป็นหลัก และไม่ปรากฏพีคใหม่ที่เป็นของอนุภาคโคคริสตัล

ตารางที่ 7 แสดงน้ำหนักของผลิตภัณฑ์ที่ได้จากตัวทำละลายอินทรีย์ต่าง ๆ และค่า Drug content ของผลิตภัณฑ์ซึ่งพบว่าน้ำหนักของอนุภาคที่ตกตะกอนจากสารละลายที่ใช้ตัวทำละลายเมทานอล เอทานอล และตัวทำละลายผสมมีค่าน้อยกว่าที่ได้จากตัวทำละลายอะซิโตนมาก ทั้งนี้เนื่องจากตัวยา SMX มีความสามารถในการละลายในตัวทำละลายอินทรีย์ทั้ง 3 ชนิดได้น้อย ทำให้ปริมาณสารที่มีอยู่ในสารละลายก่อนตกตะกอนมีน้อยตามไปด้วย ซึ่งความสามารถในการละลายของตัวยา SMX ในตัวทำละลายเมทานอลและเอทานอล มีค่าเท่ากับ 80 และ 30 mg/ml ตามลำดับ ซึ่งมีค่าน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้อะซิโตนเป็นตัวทำละลาย (250 mg/ml) ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงได้เลือกใช้ตัวทำละลายอะซิโตนในการตกตะกอนอนุภาคโคคริสตัลที่สภาวะต่าง ๆ ต่อไป



ภาพที่ 21 ผลการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค DSC ก) ตัวยา SMX ที่ผ่านการบด ข) อนุภาคที่ตกตะกอนจากตัวทำละลายเมทานอล ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 โดยน้ำหนัก ความเข้มข้น 75% SAT และอุณหภูมิ 35 °C

ตารางที่ 7 น้ำหนักและค่า Drug content ของผลิตภัณฑ์ที่ตกตะกอนด้วยตัวทำละลายชนิดต่าง ๆ ที่อุณหภูมิ 35 °C อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 ความเข้มข้น 75% SAT

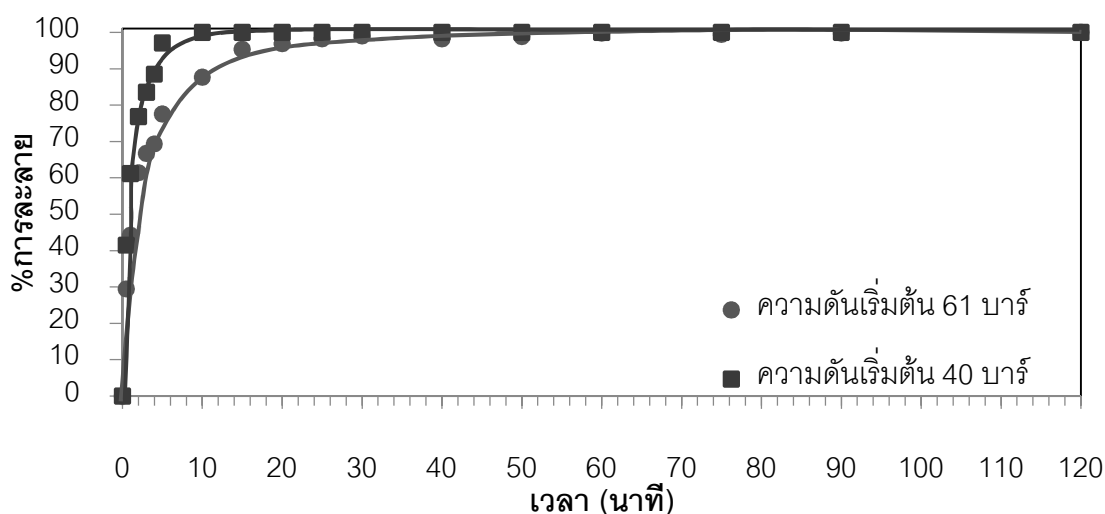
ตัวทำละลายอินทรีย์	น้ำหนักของผลิตภัณฑ์ (มิลลิกรัม)	% Drug content
เมทานอล	132	92.49%
เอทานอล	50	93.11%
ตัวทำละลายผสม (ไดคลอโรมีเทน-เอทานอล)	72	85.88%
อะซิโตน	951.1	48.18%

2. ความดันเริ่มต้นในการทดลอง

ในงานวิจัยนี้ได้ทำการทดลองเพื่อหาความดันเริ่มต้นที่เหมาะสมในการเริ่มตกตะกอนอนุภาคโคคริสตอลระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิก ด้วยกระบวนการ GAS โดยทางผู้วิจัยได้ทดลองผลิตอนุภาคโคคริสตอลที่อุณหภูมิ 45 °C ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 และความเข้มข้นที่ 50% SAT ซึ่งทดลองเปรียบเทียบความดันเริ่มต้น 2 ความดันคือที่ 40 บาร์ และ 61 บาร์ จากนั้นนำอนุภาคที่ตกตะกอนได้ไปวิเคราะห์หาค่า Drug content และทดสอบอัตราการละลายของอนุภาคที่ผลิตได้เพื่อเลือกความดันเริ่มต้นที่เหมาะสมสำหรับการทดลองอื่น ๆ ต่อไป

ผลการทดลองพบว่า เมื่อใช้ความดันเริ่มต้นเป็น 61 บาร์ สำหรับการตกตะกอน โดยการปล่อย Dense CO₂ เข้าสู่ห้องตกตะกอน จะทำให้เกิดการตกตะกอนของอนุภาคออกมาทันที และเมื่อนำอนุภาคที่ตกตะกอนได้มาหาค่า Drug content พบว่ามีค่าเท่ากับ 84% และ 84.13% สำหรับอนุภาคสีขาวและสีเหลือง ตามลำดับ ในขณะที่อนุภาคโคคริสตอลที่ตกตะกอนที่ความดันเริ่มต้นเป็น 40 บาร์ เมื่อเริ่มการทดลองพบว่าอนุภาคเริ่มตกตะกอนที่ความดัน 54.0 บาร์ และอนุภาคที่ได้มีค่า Drug content เท่ากับ 73.97% และ 75.24% สำหรับอนุภาคสีขาวและเหลือง ตามลำดับ เนื่องจากกรดมาลิกมีความสามารถในการละลายในอะซิโตนสูง (479.8 mg/ml) ดังนั้นเมื่อเริ่มทดลองที่ความดันเริ่มต้นสูง (61 บาร์) ส่งผลทำให้กรดมาลิกมีเวลาในการตกตะกอนออกมาน้อยกว่าการเริ่มต้นทดลองที่ความดันเริ่มต้นมีค่าน้อย (40 บาร์) จึงเป็นผลทำให้ค่า Drug content มีค่ามากกว่า

เมื่อทำการทดสอบหาอัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตได้พบว่า อัตราการละลายของอนุภาคที่ตกตะกอนจากการใช้ความดันเริ่มต้นเป็น 40 บาร์ สามารถละลายได้ 90% ในเวลาเพียง 4.2 นาที ในขณะที่อนุภาคที่ตกตะกอนจากการใช้ความดันเริ่มต้นเป็น 61 บาร์ ใช้เวลาในการละลายได้ 90% ถึง 11.1 นาที ดังแสดงในภาพที่ 22 ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงเลือกความดันเริ่มต้นในการตกตะกอนที่ 40 บาร์ สำหรับการทดลองผลิตอนุภาคโคคริสตอลที่สภาวะอื่น ๆ ต่อไป



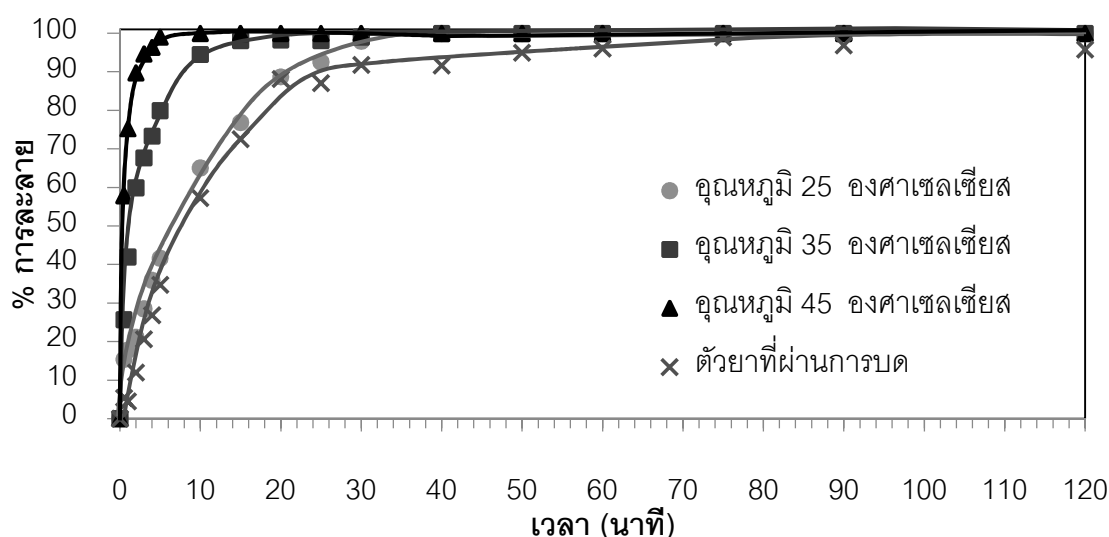
ภาพที่ 22 อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตอลที่ตกตะกอนจากตัวทำละลายอะซิโตน อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 ความเข้มข้น 50% SAT และ อุณหภูมิ 45 °C ที่ความดันเริ่มต้นเป็น 40 บาร์ และ 61 บาร์ ตามลำดับ

3. อุณหภูมิที่ใช้ในการทดลอง

งานวิจัยนี้สนใจเลือกทำการตกตะกอนที่อุณหภูมิ 25 °C 35 °C และ 45 °C เพื่อศึกษาผลของอุณหภูมิที่มีต่ออนุภาคโคคริสตอลที่ตกตะกอนและหาอุณหภูมิที่เหมาะสมสำหรับการตกตะกอนอนุภาคโคคริสตอลต่อไป โดยอุณหภูมิที่เลือกใช้จะมีค่าไม่เกิน 45°C เพื่อเป็นการป้องกันการเสื่อมสภาพของตัวยา SMX หรือกรดมาลิก ที่อาจเสื่อมสภาพจากความร้อน

สภาวะที่เลือกใช้ในการทดลองเพื่อศึกษาหาอุณหภูมิที่เหมาะสมคือที่ความเข้มข้นของสารละลายยา 50% SAT อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 ในตัวทำละลายอะซิโตน ผลการทดลองพบว่า สำหรับการตกตะกอนที่อุณหภูมิ 25 °C อนุภาคเริ่มตกตะกอนที่ความดัน 41.8 บาร์ ในขณะที่อุณหภูมิ 35 °C และ 45 °C เริ่มตกตะกอนที่ความดัน 50 และ 58.2 บาร์ ตามลำดับ ซึ่งการที่อนุภาคตกตะกอนออกมาจากสารละลายได้ก่อนนั้นทำให้อนุภาคของตัวยาและกรดมาลิกสามารถเกิดการโต และขนาดของอนุภาคที่ได้มีขนาดใหญ่ โดยส่งผลต่ออัตราการละลายทำให้มีอัตราการละลายที่ช้ากว่าอนุภาคที่มีขนาดเล็ก (ภาพที่ 23) จากนั้นเมื่อวิเคราะห์หาค่า Drug content พบว่าอนุภาคที่ผลิตได้ที่อุณหภูมิ 25 °C 35 °C และ 45 °C มีค่า Drug content เท่ากับ 64.22%, 74.58% และ 70.23% ตามลำดับ

เมื่อนำอนุภาคโคคริสตัลที่ตกตะกอนที่อุณหภูมิต่าง ๆ ช้างต้นมาทดสอบหาอัตราการละลายของอนุภาค ผลการทดลองพบว่าอนุภาคที่ตกตะกอนที่อุณหภูมิ 25 °C ต้องใช้เวลาในการละลายถึง 21.6 นาที สำหรับการละลายได้ 90% ของยาทั้งหมด ในขณะที่อนุภาคที่ตกตะกอนที่อุณหภูมิ 35 °C และ 45 °C ใช้เวลาในการละลายเท่ากับ 8.4 และ 2 นาที ตามลำดับ จากการทดสอบอัตราการละลายของอนุภาคที่ตกตะกอนที่อุณหภูมิต่าง ๆ ช้างต้นทำให้เห็นว่า การตกตะกอนอนุภาคโคคริสตัลที่อุณหภูมิ 25 °C ทำให้ได้อนุภาคที่มีอัตราการละลายที่ช้ากว่าการตกตะกอนที่อุณหภูมิ 35 และ 45 °C ทั้งนี้เพราะอนุภาคที่ตกตะกอนที่อุณหภูมิ 25 °C เริ่มตกตะกอนที่ความดันต่ำซึ่งทำให้ได้อนุภาคที่มีขนาดใหญ่ นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบกับตัวยาที่ผ่านการบด พบว่าอนุภาคโคคริสตัลที่ตกตะกอนที่อุณหภูมิต่าง ๆ มีอัตราการละลายที่สูงกว่าตัวยาที่ผ่านการบดซึ่งใช้เวลา 28 นาที ในการละลายได้ 90% แสดงดังภาพที่ 23



ภาพที่ 23 อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัลที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 ความเข้มข้น 50% SAT ที่อุณหภูมิ 25 °C 35 °C และ 45 °C เปรียบเทียบกับตัวยาคี่ผ่านการบด (Micronized SMX)

จากการทดสอบอัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัลที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และ กรดมาลิกเป็น 2:1 ความเข้มข้น 50% SAT ในตัวทำละลายอะซิโตนที่อุณหภูมิ 25 °C 35 °C และ 45 °C ในภาพที่ 23 แสดงให้เห็นว่าที่อุณหภูมิ 35 °C และ 45 °C อนุภาคที่ผลิตได้มีอัตราการละลายที่สูงกว่าที่อุณหภูมิ 25 °C ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงได้เลือกใช้อุณหภูมิในการทดลองที่ 35 °C และ 45 °C สำหรับการตกตะกอนอนุภาคโคคริสตัลที่สภาวะต่าง ๆ ต่อไป

การตกตะกอนอนุภาคโคคริสตอลด้วยกระบวนการ GAS

ในส่วนที่ 2 ของการศึกษาการตกตะกอนอนุภาคโคคริสตอลระหว่างตัวยา SMX และ กรดมาลิก ด้วยกระบวนการ GAS จะทำการศึกษาผลของอุณหภูมิ ความเข้มข้นของสารละลาย อัตราส่วนโดยมวลระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิก ที่มีผลต่ออนุภาคที่สามารถตกตะกอนได้ และเปรียบเทียบผลกับอนุภาคของตัวยาก่อนผ่านกระบวนการ ซึ่งเป็นยาที่ผ่านการลดขนาดจาก ตัวแทนจำหน่าย (Commercial micronized SMX) โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

1. ลักษณะของอนุภาคโคคริสตอล

ในการตกตะกอนอนุภาคโคคริสตอลระหว่างตัวยา SMX กับกรดมาลิกด้วยกระบวนการ GAS ที่ใช้ตัวทำละลายอินทรีย์เป็นอะซิโตน พบว่าอนุภาคที่ตกตะกอนได้นั้น ในบางสภาวะ สามารถแบ่งออกเป็น 2 ส่วนคือ ส่วนสีเหลืองและสีขาว โดยสภาวะที่พบว่าอนุภาคที่ตกตะกอนได้ แบ่งออกเป็น 2 สี แสดงดังตารางที่ 8 ทั้งนี้เป็นผลมาจากภายในห้องตกตะกอนจะเกิดโซนที่ไม่ สัมผัสกับ Dense CO_2 ที่ถูกปล่อยเข้าสู่สารละลาย (Dead zone) ตรงบริเวณด้านล่างของห้อง ตกตะกอน ส่งผลให้ตัวยา SMX และกรดมาลิก ที่อยู่ในสารละลายบริเวณนั้นไม่ตกตะกอนออกมา แต่เมื่อทำการทดลองเพิ่มความดันจนถึง 90 บาร์ (ความดันสูงสุดในการทดลอง) พบว่าจะเกิดการ ตกตะกอนและมีการโตของอนุภาคที่อยู่ในสารละลายบริเวณ Dead zone ซึ่งอนุภาคที่ตกตะกอน ออกมานั้นมีขนาดใหญ่ และมีสีเหลืองอย่างชัดเจน ในขณะที่อนุภาคส่วนที่อยู่นอกโซนดังกล่าว นั้น จะมีสีขาว อย่างไรก็ตามการเกิด Dead zone จะพบได้ในบางสภาวะเท่านั้น ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับความ เข้มข้นของสารละลายและอุณหภูมิที่ใช้ในการทดลอง

จากตารางที่ 8 แสดงให้เห็นว่าในการทดลองที่อุณหภูมิ 35°C อัตราส่วน 1:1 และ 1.5:1 จะมีเพียงที่ความเข้มข้น 30% SAT เท่านั้นที่อนุภาคมีเพียงสีขาว (การทดลองที่ 1 และ 4 ตามลำดับ) ในขณะที่อนุภาคที่ผลิตได้จากอัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 ทุกความเข้มข้น อนุภาคที่ตกตะกอนได้จะมีสีขาวเพียงอย่างเดียวเท่านั้น (การทดลองที่ 7-9) ส่วน ในการทดลองที่อุณหภูมิ 45°C พบว่ามีเพียงที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 และ 2:1 ที่ความเข้มข้น 30% SAT เท่านั้นที่อนุภาคที่ได้มีเพียงสีขาว (การทดลองที่ 13 และ 16 ตามลำดับ)

ตารางที่ 8 สภาวะที่ใช้ในการทดลองสำหรับกระบวนการ GAS โดยใช้ตัวทำละลายอะซิโตนและ
สีของอนุภาค

การทดลองที่	อุณหภูมิ	อัตราส่วน	ความเข้มข้น	สีของอนุภาค	
	(°C)	(SMX: L-Malic acid)	(%SAT)	ขาว	เหลือง
1	35	1:1	30	✓	น้อยมาก*
2			50	✓	✓
3			70	✓	✓
4		1.5:1	30	✓	น้อยมาก*
5			50	✓	✓
6			70	✓	✓
7	45	2:1	30	✓	น้อยมาก*
8			50	✓	น้อยมาก*
9			70	✓	น้อยมาก*
10		1:1	30	✓	✓
11			50	✓	✓
12			70	✓	✓
13	55	1.5:1	30	✓	น้อยมาก*
14			50	✓	✓
15			70	✓	✓
16		2:1	30	✓	น้อยมาก*
17			50	✓	✓
18			70	✓	✓

หมายเหตุ * มีปริมาณน้อยมากจนไม่สามารถเก็บตัวอย่างมาวิเคราะห์ด้วยเทคนิคอื่น ๆ ได้

2. ความดันเริ่มต้นที่อนุภาคเริ่มตกตะกอน (Threshold pressure)

ในการตกตะกอนอนุภาคโคคริสตอลด้วยกระบวนการ GAS จากสารละลายของตัวยา SMX และ กรดมาลิกในตัวทำละลายอะซิโตน ในระหว่างการทดลองนั้นจะสามารถสังเกตเห็นความดันที่อนุภาคโคคริสตอลที่เริ่มตกตะกอนออกมาจากสารละลายได้ผ่านทางด้านหน้าของห้องตกตะกอน (Jerguson view cell) ความดันที่อนุภาคเริ่มตกตะกอนนั้นเรียกว่า Threshold pressure ซึ่งขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของสารละลาย อุณหภูมิและอัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิก ที่ใช้ในการทดลอง

ก่อนที่จะเริ่มตกตะกอนอนุภาคโคคริสตอลระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกด้วยกระบวนการ GAS งานวิจัยนี้ได้ทำการทดลองเพื่อศึกษาหาความดันที่สารบริสุทธิ์ทั้ง 2 ชนิดข้างต้นเริ่มตกตะกอนจากสารละลายที่สภาวะในการทดลองเป็น 50%SAT อุณหภูมิ 35 °C และ 45 °C ในตัวทำละลายอะซิโตน ผลการทดลองพบว่าตัวยา SMX มีค่า Threshold pressure เท่ากับ 52.2 บาร์ และ 56.4 บาร์ สำหรับการตกตะกอนภายใต้อุณหภูมิ 35 °C และ 45 °C ตามลำดับ และสำหรับกรดมาลิกมีค่า Threshold pressure เท่ากับ 42.3 บาร์ และ 46.4 บาร์ สำหรับการตกตะกอนภายใต้อุณหภูมิ 35 °C และ 45 °C ตามลำดับ

จากผลการทดลองที่ได้ทดลองตกตะกอนสารบริสุทธิ์ทั้ง 2 ชนิดข้างต้นแสดงให้เห็นว่าภายใต้สภาวะในการตกตะกอนเดียวกัน (50%SAT อุณหภูมิ 35 °C และ 45 °C ตัวทำละลายอะซิโตน) กรดมาลิกมีค่า Threshold pressure ต่ำกว่าตัวยา SMX ทั้ง 2 อุณหภูมิ ซึ่งกรดมาลิกเริ่มตกตะกอนจากสารละลายก่อนตัวยา SMX และนอกจากนี้ผลการทดลองยังแสดงให้เห็นว่าเมื่อเพิ่มอุณหภูมิที่ใช้ในการตกตะกอน ความดันที่อนุภาคของตัวยา SMX และกรดมาลิกเริ่มตกตะกอนมีค่าสูงขึ้น เนื่องจากการเพิ่มอุณหภูมิส่งผลให้ความสามารถในการทำละลายของตัวทำละลายอินทรีย์เพิ่มมากขึ้น ตัวถูกละลายจึงละลายในตัวทำละลายได้เพิ่มขึ้น ความดันที่ตัวยา SMX และกรดมาลิก เริ่มตกตะกอนที่อุณหภูมิ 45 °C จึงมีค่าสูงกว่าที่อุณหภูมิ 35 °C

ในส่วนต่อไปกล่าวถึงปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อค่า Threshold pressure สำหรับการตกตะกอนอนุภาคโคคริสตอลระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิก ซึ่งมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

2.1 ผลของความเข้มข้นของสารละลายที่มีต่อ Threshold pressure

ตารางที่ 9 แสดงสภาวะต่าง ๆ ที่ใช้ตกตะกอนอนุภาคโคคริสตอล จากการทดลองพบว่าความเข้มข้นของสารละลาย มีผลต่อความดันที่อนุภาคเริ่มตกตะกอนออกมาจากสารละลาย กล่าวคือเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายจาก 30%SAT เป็น 50%SAT และ 70%SAT ความดันที่อนุภาคเริ่มตกตะกอนนั้นมีแนวโน้มลดน้อยลง สำหรับการทดลองที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกและอุณหภูมิเดียวกัน ตัวอย่างเช่น การตกตะกอนอนุภาคโคคริสตอลที่อุณหภูมิ 35 °C ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 ความดันที่อนุภาคเริ่มตกตะกอนออกมาที่ความเข้มข้นของสารละลายเป็น 30%SAT มีค่า 50.7 บาร์ และเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายเป็น 50%SAT และ 70%SAT ความดันที่อนุภาคเริ่มตกตะกอนออกมามีค่าเท่ากับ 48.4 และ 47.6 บาร์ ตามลำดับ เนื่องจากการเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายที่ใช้ในการตกตะกอนนั้น จะทำให้สารละลายเข้าสู่สภาวะอิ่มตัวยิ่งยวดได้เร็วขึ้น (Supersaturation) ส่งผลให้ความดันที่อนุภาคโคคริสตอลเริ่มตกตะกอนมีค่าลดลง ซึ่งผลการทดลองมีแนวโน้มเหมือนกันในอัตราส่วน 1.5:1 และ 1:1 รวมไปถึงการทดลองที่อุณหภูมิ 45°C ค่าความดันที่ตกตะกอนก็จะมีแนวโน้มลดลง เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายเช่นเดียวกัน

ตารางที่ 9 ความดันที่อนุภาคโคคริสตอลเริ่มตกตะกอน (Threshold pressure) ที่สภาวะในการทดลองต่าง ๆ ในตัวทำละลายอะซิโตน

อัตราส่วนโดยมวล ของยาต่อกรดมาลิก	ความดันที่อนุภาคเริ่มตกตะกอน (บาร์)					
	อุณหภูมิ 35 °C			อุณหภูมิ 45 °C		
	30%SAT	50%SAT	70%SAT	30%SAT	50%SAT	70%SAT
2:1	50.7	48.4	47.6	56.8	54.4	53.2
1.5:1	48	46	45.6	56.4	54	53.2
1:1	47.6	45.4	45.1	55.4	53.8	53.2

2.2 ผลของอัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกที่มีต่อ Threshold pressure

จากตารางที่ 9 เมื่อพิจารณาที่อุณหภูมิ 35 °C ที่ความเข้มข้น 30%SAT พบว่าอนุภาคที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 เริ่มตกตะกอนที่ความดัน 47.6 บาร์ และเมื่ออัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกมีค่าเพิ่มขึ้น (ปริมาณยา SMX ในสารละลายเท่าเดิม แต่ลดปริมาณกรดมาลิกในสารละลาย) ที่อัตราส่วน 1.5:1 และ 2:1 ความดันที่อนุภาคโคคริสตอลเริ่มตกตะกอนออกมามีแนวโน้มเพิ่มขึ้นคือ มีค่า 48 บาร์ และ 50.7 บาร์ ตามลำดับ โดยมีแนวโน้มเหมือนกันที่ความเข้มข้น 50%SAT และ 70%SAT เนื่องจากการเพิ่มอัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกในสารละลาย ส่งผลให้ความเข้มข้นของสารละลายมีค่าน้อยลงอันเป็นผลทำให้สารละลายเข้าสู่สภาวะอิ่มตัวยิ่งยวดได้ช้าลง ทำให้ความดันที่อนุภาคเริ่มตกตะกอนมีค่าเพิ่มขึ้น

สำหรับการตกตะกอนอนุภาคโคคริสตอลที่อุณหภูมิ 45°C พบว่าแนวโน้มของความดันที่อนุภาคเริ่มตกตะกอนมีแนวโน้มเหมือนกับการตกตะกอนที่อุณหภูมิ 35°C กล่าวคือเมื่ออัตราส่วนระหว่างตัวยาและกรดมาลิกเพิ่มขึ้น ค่าความดันที่เริ่มตกตะกอนก็เพิ่มขึ้นเช่นเดียวกัน ยกเว้นกรณีที่ใช้ความเข้มข้นของสารละลายเท่ากับ 70%SAT ที่พบว่า ความดันที่อนุภาคเริ่มตกตะกอนมีค่าคงที่ที่ 53.2 บาร์

2.3 ผลของอุณหภูมิที่มีต่อ Threshold pressure

โดยปกตินั้นการเพิ่มอุณหภูมิส่งผลทำให้ตัวทำละลายมีความสามารถในการทำละลายสูงขึ้น ดังนั้นจึงละลายตัวถูกละลายได้ดีขึ้น ซึ่งผลการทดลองในตารางที่ 9 ก็มีแนวโน้มเช่นเดียวกันคือ เมื่อพิจารณาการตกตะกอนที่อุณหภูมิ 35 °C เปรียบเทียบกับที่อุณหภูมิ 45 °C ที่ความเข้มข้นของสารละลายและอัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเดียวกัน พบว่าค่าความดันที่อนุภาคโคคริสตอลเริ่มตกตะกอนออกจากสารละลายที่อุณหภูมิ 35 °C มีค่าน้อยกว่าที่อุณหภูมิ 45°C อันเป็นผลมาจากการเพิ่มอุณหภูมิของสารละลายทำให้อะซิโตนสามารถละลายตัวยา SMX และกรดมาลิกได้เพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้สารละลายเข้าสู่สภาวะอิ่มตัวยิ่งยวดได้ช้าลง ความดันที่อนุภาคเริ่มตกตะกอนจึงเพิ่มขึ้น

3. ปริมาณยาในอนุภาคที่ผลิตได้ (Drug content)

งานวิจัยนี้ได้ศึกษาปัจจัย 3 ปัจจัย ได้แก่ ผลของอัตราส่วนระหว่างตัวยาและโคพอร์มเมอร์ (1:1, 1.5:1 และ 2:1) ผลของอุณหภูมิ (35 °C และ 45 °C) และผลของความเข้มข้นของสารละลายยา (30% SAT 50% SAT และ 70% SAT) ที่มีต่อค่า Drug content ของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตได้จากกระบวนการ GAS ซึ่งใช้อะซิโตนเป็นตัวทำละลายอินทรีย์ โดยค่า Drug content ของผลิตภัณฑ์ที่ตกตะกอนได้จะประกอบไปด้วย 2 ส่วนคือ 1. ตัวยา SMX ที่อยู่ในอนุภาคโคคริสตอล และ 2. ตัวยา SMX ที่ไม่ได้เกิดเป็นอนุภาคโคคริสตอลหรือตัวยา SMX ที่ตกตะกอนเดี่ยว ๆ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Ober *et al.* (2013) ที่ตกตะกอนอนุภาคโคคริสตอลระหว่างตัวยา itraconazole กับกรดมาลิกด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้คาร์บอนไดออกไซด์เป็นตัวดำเนินการละลาย ซึ่งผลการทดลองพบว่า ในอนุภาคที่ตกตะกอนได้นั้นมีส่วนของตัวยา itraconazole และกรดมาลิกที่เป็นส่วนเกินอยู่ในผลิตภัณฑ์ (ที่ไม่เกิดเป็นอนุภาคโคคริสตอล)

โดยผลการทดลองสามารถแบ่งออกเป็น 3 ส่วน ดังต่อไปนี้

3.1 ผลของอัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกที่มีต่อค่า Drug content

จากการทดลองเพื่อศึกษาผลของอัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกที่มีต่อค่า Drug content ของอนุภาคที่ผลิตได้ที่สภาวะต่าง ๆ โดยควบคุมให้มีปริมาณตัวยา SMX ในสารละลายปริมาตร 5 มิลลิลิตรที่ใช้ในการตกตะกอนเท่ากันดังที่แสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 น้ำหนักของตัวยาและกรดมาลิกในสารละลายที่ใช้ในการตกตะกอน 5 มิลลิลิตรที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกต่าง ๆ

น้ำหนักของตัวยา SMX และกรดมาลิก (mg)						
ในสารละลาย 5 มิลลิลิตร						
%SAT of SMX*	30%		50%		70%	
อัตราส่วนโดยมวล ของยาต่อกรดมาลิก	ยา	กรดมาลิก	ยา	กรดมาลิก	ยา	กรดมาลิก
2:1	375	187.5	625	312.5	875	437.5
1.5:1	375	250	625	416.67	875	583.33
1:1	375	375	625	625	875	875

หมายเหตุ *ตัวยา SMX สามารถละลายในอะซิโตนได้มากที่สุด 250 mg/ml

ตารางที่ 11 แสดงค่า Drug content ของอนุภาคที่อัตราส่วนและความเข้มข้นต่าง ๆ ที่อุณหภูมิ 35 °C ผลการทดลองพบว่าที่ความเข้มข้น 30%SAT อนุภาคที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 มีค่า Drug content สูงที่สุด รองมาคืออนุภาคที่อัตราส่วน 1.5:1 และอัตราส่วน 1:1 ตามลำดับ ทั้งนี้เป็นผลเนื่องมาจากสัดส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกในสารละลายที่ใช้ในการตกตะกอนมีค่าลดลง (ปริมาณของกรดมาลิกในสารละลายเพิ่มขึ้น) จึงทำให้กรดมาลิกสามารถตกตะกอนออกมาได้เพิ่มมากขึ้น แต่ในขณะที่ตัวยา SMX สามารถตกตะกอนออกมาได้เท่าเดิม ซึ่งเป็นผลทำให้ค่า Drug content ของอนุภาคโคคริสตัลที่ได้มีค่าลดลง โดยที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1, 1.5:1 และ 1:1 อนุภาคที่ตกตะกอนได้มีค่า Drug content เท่ากับ 80.14%, 68.40% และ 59.88% ตามลำดับ นอกจากนี้พบว่าสำหรับอนุภาคที่ตกตะกอนได้ที่สภาวะนี้จะมีเพียงสีขาวเท่านั้น

ตารางที่ 11 Drug content ของอนุภาคโคคริสตัลที่อัตราส่วนและความเข้มข้นต่าง ๆ ที่อุณหภูมิ 35 °C

%SAT of SMX	ค่า Drug content ของอนุภาคโคคริสตัลตกตะกอนที่อุณหภูมิ 35 °C					
	30%		50%		70%	
อัตราส่วนโดยมวล ของยาต่อกรดมาลิก	ขาว	เหลือง	ขาว	เหลือง	ขาว	เหลือง
2:1	80.14%	-	74.58%	-	92.44%	-
1.5:1	68.4%	-	65.2%	71.24%	71.13%	66.81%
1:1	59.88%	-	64.54%	69.87%	48.18%	46.14%

นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบค่า Drug content ของอนุภาคโคคริสตัลที่ตกตะกอนจากสารละลายที่มีความเข้มข้น 50% และ 70% SAT อนุภาคที่ผลิตจากอัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 จะมีค่า Drug content สูงกว่าที่อัตราส่วน 1.5:1 และ 1:1 ซึ่งมีแนวโน้มเหมือนกับอนุภาคที่ผลิตจากสารละลายที่มีความเข้มข้น 30% SAT กล่าวคือเมื่อสัดส่วนระหว่างตัวยา SMX ต่อกรดมาลิกในสารละลายมีค่าเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ค่า Drug content ของอนุภาคที่ผลิตได้เพิ่มขึ้นเช่นเดียวกัน และผลการทดลองดังกล่าวยังสอดคล้องกันทั้งในอนุภาคสีขาวและสีเหลือง

จากนั้นทำการทดลองที่อุณหภูมิ 45 °C เพื่อศึกษาค่า Drug content ของอนุภาคที่ผลิตได้ โดยผลการทดลองแสดงดังตารางที่ 12 เมื่อพิจารณาที่ความเข้มข้นของสารละลาย 30% SAT พบว่าอนุภาคที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 จะมีค่า Drug content 82.28% โดยมีค่ามากกว่าอนุภาคที่อัตราส่วน 1.5:1 (76.87%) และอนุภาคที่อัตราส่วน 1:1 (64.13%) ซึ่งผลการทดลองสอดคล้องกับอนุภาคโคคริสตัลที่ตกตะกอนที่อุณหภูมิ 35 °C และสำหรับการทดลองที่ความเข้มข้นของสารละลายเป็น 50% และ 70% SAT พบว่ามีความสัมพันธ์สอดคล้องเช่นเดียวกัน

ตารางที่ 12 Drug content ของอนุภาคโคคริสตัลที่อัตราส่วนและความเข้มข้นต่าง ๆ ที่อุณหภูมิ 45 °C

%SAT of SMX	ค่า Drug content ของอนุภาคโคคริสตัลตกตะกอนที่อุณหภูมิ 45 °C					
	30%		50%		70%	
อัตราส่วนโดยมวล ของยาต่อกรดมาลิก	ขาว	เหลือง	ขาว	เหลือง	ขาว	เหลือง
2:1	82.28%	-	70.23%	78.20%	72.67%	70.99%
1.5:1	76.87%	-	73.97%	75.24%	65.63%	65.24%
1:1	64.13%	56.63%	66.27%	54.67%	53.82%	58.57%

3.2 ผลของความเข้มข้น (%SAT) ที่มีต่อค่า Drug content

จากตารางที่ 11 และ 12 เป็นการทดลองตกตะกอนอนุภาคโคคริสตัลที่อุณหภูมิ 35 °C และ 45 °C ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1, 1.5:1 และ 1:1 ที่ความเข้มข้น 30%SAT 50%SAT และ 70%SAT ผลการทดลองพบว่าการเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายจาก 30%SAT เป็น 50%SAT และ 70%SAT ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX ต่อกรดมาลิกคงที่ ส่งผลให้ปริมาณของผลิตภัณฑ์ที่ตกตะกอนได้เพิ่มมากขึ้น แต่ไม่ส่งผลต่อค่า Drug content ของอนุภาคที่ตกตะกอนได้

3.3 ผลของอุณหภูมิ ที่มีต่อค่า Drug content

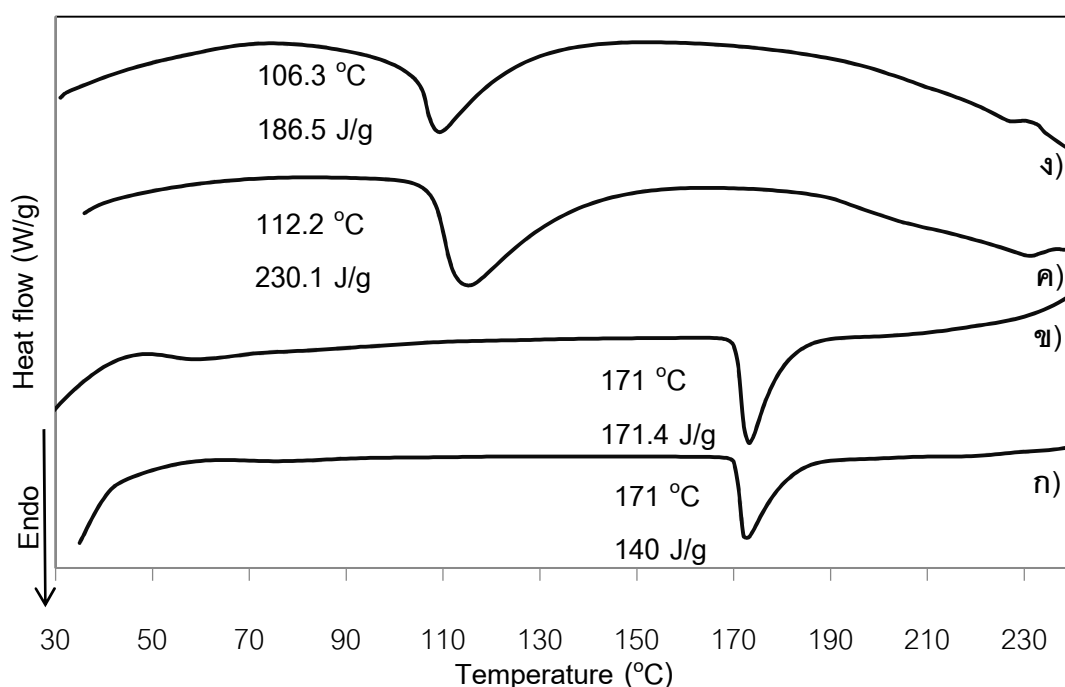
ในการทดลองได้ศึกษาผลของอุณหภูมิที่มีต่อค่า Drug content ของอนุภาคที่ตกตะกอนได้ โดยศึกษาเปรียบเทียบที่อุณหภูมิ 35 °C และ 45 °C อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1, 1.5:1 และ 1:1 ที่ความเข้มข้น 30%SAT 50%SAT และ 70%SAT ตามลำดับ ผลการทดลองพบว่าการเพิ่มอุณหภูมิในการทดลองจาก 35 °C (ตารางที่ 11) เป็นอุณหภูมิ 45 °C (ตารางที่ 12) ไม่สามารถสังเกตแนวโน้มของค่า Drug content ที่ตกตะกอนได้ โดยเมื่อพิจารณาที่ความเข้มข้น 30%SAT ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเดียวกัน ที่อุณหภูมิ 35 °C จะมีค่า Drug content น้อยกว่าที่อุณหภูมิ 45 °C แต่ในขณะที่ความเข้มข้น

50%SAT และ 70%SAT ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเดียวกัน การเพิ่มอุณหภูมิ จาก 35 °C เป็น 45 °C ไม่สามารถเห็นแนวโน้มของการเพิ่มขึ้นหรือลดลงของค่า Drug content ของอนุภาคที่ตกตะกอนได้ และค่า Drug content ของอนุภาคที่ได้มีค่าใกล้เคียงกัน

4. การวิเคราะห์จุดหลอมเหลวและพลังงานในการหลอมเหลวด้วยเครื่อง DSC

จากการวิเคราะห์จุดหลอมเหลวและพลังงานในการหลอมเหลวของอนุภาคตัวยา SMX และกรดมาลิกก่อนผ่านกระบวนการ GAS ด้วยเครื่อง DSC พบว่ามีจุดหลอมเหลวเท่ากับ 171°C และ 112.2°C สำหรับตัวยา SMX และกรดมาลิก ตามลำดับ ในขณะที่ตัวยา SMX และกรดมาลิกหลังผ่านกระบวนการ GAS ภายใต้สภาวะที่ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 45°C ในตัวทำละลายอะซิโตน ตัวยา SMX หลังผ่านกระบวนการ GAS มีจุดหลอมเหลวที่เท่ากับตัวยาก่อนผ่านกระบวนการคือ 171 °C ซึ่งสอดคล้องกับการทดลองของคิวพร (2555) ที่ตกตะกอนตัวยา SMX จากตัวทำละลายอะซิโตนด้วยกระบวนการ GAS ที่รายงานจุดหลอมเหลวของตัวยา SMX ก่อนและหลังกระบวนการ GAS มีค่าใกล้เคียงกัน แต่สำหรับกรดมาลิกหลังผ่านกระบวนการ GAS มีจุดหลอมเหลว 106.3 °C แสดงดังภาพที่ 24

จากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค DSC พลังงานในการหลอมเหลวของตัวยา SMX ก่อนกระบวนการ GAS มีค่า 140 J/g (ภาพที่ 24 (ก)) และเมื่อตกตะกอนด้วยกระบวนการ GAS ภายใต้สภาวะที่ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 45 °C ในตัวทำละลายอะซิโตน พบว่าค่าพลังงานในการหลอมเหลวของตัวยา SMX มีค่าเพิ่มขึ้นเป็น 171.4 J/g (ภาพที่ 24 (ข)) ทั้งนี้เพราะอนุภาคของตัวยา SMX หลังผ่านกระบวนการ GAS มีขนาดใหญ่กว่าตัวยาก่อนผ่านกระบวนการ ซึ่งสอดคล้องกับภาพถ่ายที่ได้จาก SEM ซึ่งจะกล่าวเพิ่มเติมในหัวข้อถัดไป



ภาพที่ 24 จุดหลอมเหลวและพลังงานในการหลอมเหลว ก) ตัวยา SMX ที่ผ่านการบด ข) ตัวยา SMX หลังผ่านกระบวนการ GAS ค) กรดมาลิกตามท้องตลาด (Commercial L-Malic acid) และ ง) กรดมาลิก หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C ความเข้มข้น 125 mg/ml ในตัวทำละลายอะซิโตน

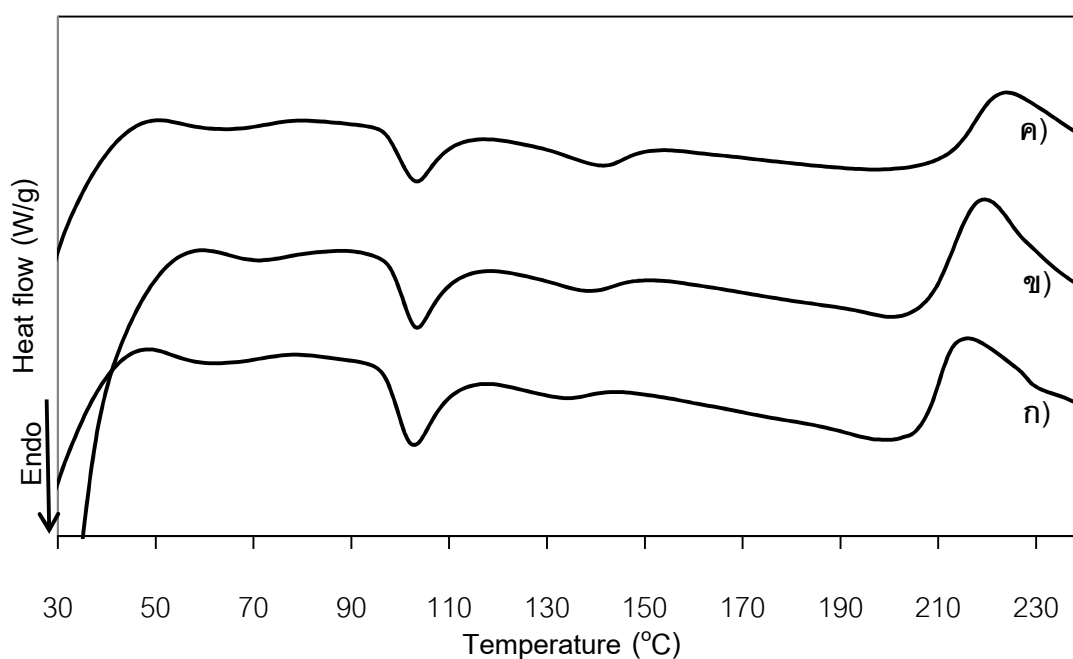
สำหรับกรดมาลิกก่อนผ่านกระบวนการ GAS จากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค DSC มีพลังงานในการหลอมเหลวเท่ากับ 230.1 J/g (ภาพที่ 24 (ค)) และหลังผ่านการตกตะกอนด้วยกระบวนการ GAS ภายใต้สภาวะความเข้มข้น 125 mg/ml ที่อุณหภูมิ 45 °C มีค่าพลังงานในการหลอมเหลวเท่ากับ 186.5 J/g (ภาพที่ 24 (ง)) เนื่องจากอนุภาคของกรดมาลิกหลังผ่านกระบวนการ GAS มีขนาดที่เล็กลงซึ่งสอดคล้องกับลักษณะของอนุภาคที่ได้จากภาพถ่าย SEM ภาพที่ 25 (ข) และ (ง) สำหรับกรดมาลิกก่อนและหลังกระบวนการ GAS ตามลำดับ

4.1 จุดหลอมเหลวและพลังงานที่ใช้ในการหลอมเหลวของของผสมทางกายภาพ

การวิเคราะห์จุดหลอมเหลวของของผสมทางกายภาพด้วยเทคนิค DSC ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเดียวกันกับสภาวะที่ใช้ในการตกตะกอนอนุภาคโคคริสตัลด้วยกระบวนการ GAS (2:1, 1.5:1 และ 1:1) แสดงดังภาพที่ 25 ผลการวิเคราะห์พบว่าของผสมทาง

กายภาพที่อัตราส่วน 1:1 ปรากฏพีค 2 ตำแหน่ง ที่พีคตำแหน่งแรกเป็นของกรดมาลิกที่หลอมเหลว ที่อุณหภูมิ 102.6 °C จากนั้นเมื่ออุณหภูมิในการวิเคราะห์เพิ่มสูงขึ้นจะปรากฏพีคที่ 2 ที่อุณหภูมิ 133.1 °C โดยพีคที่ 2 เป็นพีคของอนุภาคโคคริสตอลที่เกิดขึ้นระหว่างการให้ความร้อนในการวิเคราะห์ อีกทั้งในการวิเคราะห์นั้นไม่พบพีคของตัวยา SMX ที่อุณหภูมิในการหลอมเหลวเท่ากับ 171 °C เนื่องจากตัวยา SMX สามารถละลายลงในกรดมาลิกที่หลอมเหลว ซึ่งผลการทดลองนี้ สอดคล้องกับงานวิจัยของ Soares and Carneiro (2014) ที่ตกตะกอนอนุภาคโคคริสตอลระหว่าง ตัวยา Ibuprofen กับ Nicotinamide ในตัวทำละลายเมทานอลด้วยเทคนิค Slow evaporation ซึ่ง ได้วิเคราะห์ของผสมทางกายภาพของตัวยา ibuprofen กับ Nicotinamide ที่อัตราส่วนเป็น 1:1 โดยน้ำหนัก ด้วยเทคนิค DSC และรายงานไว้ว่าในระหว่างการให้ความร้อนในการวิเคราะห์ด้วย เทคนิค DSC ตัวยา Ibuprofen จะหลอมเหลวก่อนที่อุณหภูมิ 72 °C ซึ่งตัวยาที่หลอมเหลวสามารถ ไปละลาย Nicotinamide ที่มีอยู่ทำให้เกิดอนุภาคโคคริสตอลและปรากฏพีคของอนุภาคโค คริสตอลที่อุณหภูมิ 89.6 °C อีกทั้งจากการวิเคราะห์ยังไม่ปรากฏพีคของ Nicotinamide ที่ หลอมเหลวที่อุณหภูมิ 131 °C เช่นเดียวกัน

การวิเคราะห์ของผสมทางกายภาพที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 ด้วยเทคนิค DSC ในภาพที่ 25 (เส้น ก) เกิดการเปลี่ยนแปลงในระหว่างการวิเคราะห์ดังนี้ 1. กรดมาลิก หลอมเหลวที่อุณหภูมิ 102.6 °C 2. กรดมาลิกที่หลอมเหลวเข้าไปละลายบางส่วนของ ตัวยา SMX ทำให้เกิดการรวมตัวเป็นอนุภาคโคคริสตอลในสารที่หลอมเหลว 3. อนุภาคโคคริสตอล ที่เกิดขึ้นเกิดการหลอมเหลวที่อุณหภูมิ 133.1 °C (Eutectic point) และ 4. ตัวยา SMX ทั้งหมดจะ ละลายลงในกรดมาลิกที่หลอมเหลว ทำให้จากการวิเคราะห์ไม่ปรากฏพีคของตัวยา SMX ที่ อุณหภูมิ 171 °C นอกจากนี้การวิเคราะห์ของผสมทางกายภาพที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 (ภาพที่ 25 (ข)) และ 2:1 (ภาพที่ 25 (ค)) ยังให้ผลการทดลองที่ เหมือนกันกับที่อัตราส่วน 1:1 โดยพบว่ากรดมาลิกหลอมเหลวที่อุณหภูมิประมาณ 103 °C ทั้งสอง อัตราส่วนและระหว่างการให้ความร้อนยังทำให้เกิดอนุภาคโคคริสตอลอีกเช่นเดียวกัน ซึ่งจุด หลอมเหลวของอนุภาคโคคริสตอลมีค่า 137.8 °C และ 141.3 °C สำหรับอัตราส่วน 1.5:1 และ 2:1 ตามลำดับ โดยจุดหลอมเหลวของอนุภาคโคคริสตอลที่เปลี่ยนไปเป็นผลมาจากปริมาณกรดมาลิก ที่อยู่ในของผสมที่อัตราส่วน 1.5:1 และ 2:1 มีค่าลดลง ตามลำดับ ทำให้กรดมาลิกที่หลอมเหลว ในขั้นตอนแรกมีปริมาณน้อยลง จึงไปละลายตัวยา SMX ได้ช้าลง ทำให้เกิดเป็นอนุภาคโค คริสตอลได้ช้ากว่าของผสมที่อัตราส่วน 1:1 จุดหลอมเหลวของอนุภาคโคคริสตอลจึงมีค่าสูงขึ้น



ภาพที่ 25 ผลการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค DSC ของผสมทางกายภาพที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิคเป็น ก) 1:1 ข) 1.5:1 และ ค) 2:1

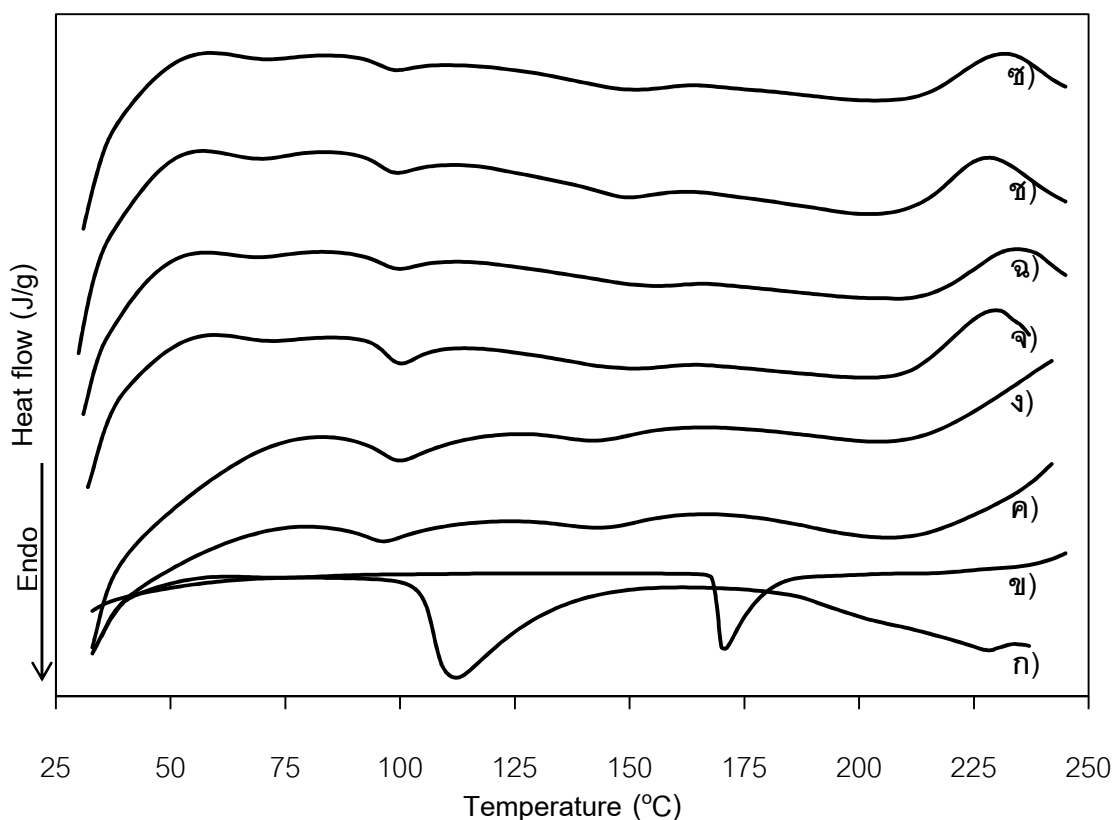
เมื่อพิจารณาค่าพลังงานในการหลอมเหลวของของผสมทางกายภาพสำหรับที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิคเป็น 1:1, 1.5:1 และ 2:1 ที่อุณหภูมิ 140 °C พบว่าค่าพลังงานที่ใช้ในการหลอมเหลวมีค่าต่ำกว่าสารบริสุทธิ์ทั้ง 2 ชนิดที่กล่าวมาข้างต้น ซึ่งพลังงานที่ใช้ในการหลอมเหลวที่มีค่าน้อยนั้นทำให้ตัวยา SMX สามารถกลายเป็นของเหลวได้ง่าย อีกทั้งยังสามารถแตกตัวและสร้างพันธะกับตัวทำละลายได้ง่ายมากขึ้น อันเป็นผลทำให้ตัวยามีอัตราการละลายที่สูงขึ้น (Ober *et al.*, 2013) โดยค่าพลังงานในการหลอมเหลวของของผสมทางกายภาพมีค่าเท่ากับ 15.83, 21.67 และ 25.32 J/g สำหรับของผสมที่อัตราส่วน 1:1, 1.5:1 และ 2:1 ตามลำดับ

4.2 จุดหลอมเหลวและพลังงานในการหลอมเหลวของอนุภาคโคคริสตัล

จุดหลอมเหลวของตัวยา SMX และกรดมาลิคบริสุทธิ์หลังผ่านกระบวนการ GAS มีค่าเท่ากับ 171 °C และ 106.3 °C ตามลำดับ และเมื่อนำสารทั้งสองมาตกตะกอนเป็นอนุภาคโคคริสตัลภายใต้สภาวะการทดลองต่าง ๆ ด้วยกระบวนการ GAS ที่ใช้ Dense CO₂ เป็นตัวดันการละลาย ภายใต้สภาวะในการทดลองที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิคเป็น 2:1,

1.5:1 และ 1:1 โดยน้ำหนัก ที่อุณหภูมิ และความเข้มข้นต่าง ๆ ในตัวทำละลายอะซิโตน ผลการวิเคราะห์แสดงดังตารางที่ 13 ผลการทดลองพบว่า จุดหลอมเหลวของอนุภาคโคคริสตัลที่ผลิตได้จากทุกสภาวะมีค่าอยู่ระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิก ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ (Bailey *et al.*, 2003; Nicoli *et al.*, 2008; Stanton and Bak, 2008; Shikhar *et al.*, 2011; Grossjohann *et al.*, 2012; Ober *et al.*, 2013) ที่รายงานไว้ว่าอนุภาคโคคริสตัลที่ผลิตได้มีจุดหลอมเหลวอยู่ระหว่างสารตั้งต้นทั้ง 2 ชนิด ตัวอย่างของการวิเคราะห์อนุภาคที่ตกตะกอนจากกระบวนการ GAS ด้วยเทคนิค DSC แสดงดังภาพที่ 26

จุดหลอมเหลวของอนุภาคโคคริสตัลที่ตกตะกอนได้นั้นขึ้นอยู่กับสภาวะที่ใช้ในการตกตะกอนด้วยกระบวนการ GAS และจากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค DSC ที่ทุกสภาวะในการทดลองพบว่าปรากฏพีค 2 ตำแหน่ง (ตัวอย่างผลการวิเคราะห์อนุภาคอยู่ในภาพที่ 26 เส้น (ค) ถึง (ซ)) คล้ายกับของผสมทางกายภาพ ซึ่งจากการวิเคราะห์ก็ไม่ปรากฏพีคของตัวยา SMX ที่เป็นส่วนเกินในผลิตภัณฑ์เช่นเดียวกัน โดยพีคที่ตำแหน่งแรกนั้นเป็นกรดมาลิกส่วนเกินที่อยู่ในผลิตภัณฑ์เกิดการหลอมเหลวที่อุณหภูมิประมาณ 100 - 103 °C ในขณะที่จุดหลอมเหลวของอนุภาคโคคริสตัลในผลิตภัณฑ์อยู่ในช่วงตั้งแต่ 131.4 °C ไปจนถึง 156.6 °C เนื่องจากการผลิตภัณฑ์ที่ตกตะกอนได้นั้นมีส่วนของตัวยา SMX และกรดมาลิกที่ไม่เกิดเป็นอนุภาคโคคริสตัลอยู่ด้วย ทำให้จุดหลอมเหลวของผลิตภัณฑ์ที่ตกตะกอนจากสภาวะต่าง ๆ เมื่อวิเคราะห์ออกมานั้นมีช่วงของจุดหลอมเหลวที่กว้าง อีกทั้งจุดหลอมเหลวแปรผันตามค่า Drug content ของผลิตภัณฑ์ กล่าวคือเมื่อพิจารณาผลิตภัณฑ์ที่ตกตะกอนที่อุณหภูมิ 35 °C ความเข้มข้นของสารละลาย 30% SAT ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 ที่มีค่า Drug content เท่ากับ 80.14% พบว่ามีจุดหลอมเหลวเท่ากับ 152.5 °C เปรียบเทียบกับที่อัตราส่วน 1.5:1 และ 1:1 ที่อุณหภูมิและความเข้มข้นเดียวกัน ซึ่งมีค่า Drug content เท่ากับ 68.4% และ 59.88% ตามลำดับ ซึ่งมีจุดหลอมเหลวเท่ากับ 145.7 °C และ 136.7 °C ตามลำดับ จากข้างต้นแสดงให้เห็นว่าค่า Drug content ส่งผลต่อจุดหลอมเหลวของผลิตภัณฑ์ที่ตกตะกอนได้ โดยผลิตภัณฑ์ที่มีค่า Drug content มาก (ปริมาณกรดมาลิกในผลิตภัณฑ์น้อย) มีจุดหลอมเหลวที่สูงกว่าผลิตภัณฑ์ที่มีค่า Drug content น้อย



ภาพที่ 26 จุดหลอมเหลวและพลังงานในการหลอมเหลวของอนุภาคที่ตกตะกอนด้วยกระบวนการ GAS ก) กรดมาลิก ข) ตัวยา SMX ค) อนุภาคที่ผลิตจากอัตราส่วน 1:1 สีขาว ง) อนุภาคที่ผลิตจากอัตราส่วน 1:1 สีเหลือง จ) อนุภาคที่ผลิตจากอัตราส่วน 1.5:1 สีขาว ฉ) อนุภาคที่ผลิตจากอัตราส่วน 1.5:1 สีเหลือง ช) อนุภาคที่ผลิตจากอัตราส่วน 2:1 สีขาว และ ซ) อนุภาคที่ผลิตจากอัตราส่วน 2:1 สีเหลือง (หมายเหตุ ตกตะกอนจากตัวทำละลายอะซิโตน ที่ความเข้มข้น 50%SAT และอุณหภูมิ 45 °C)

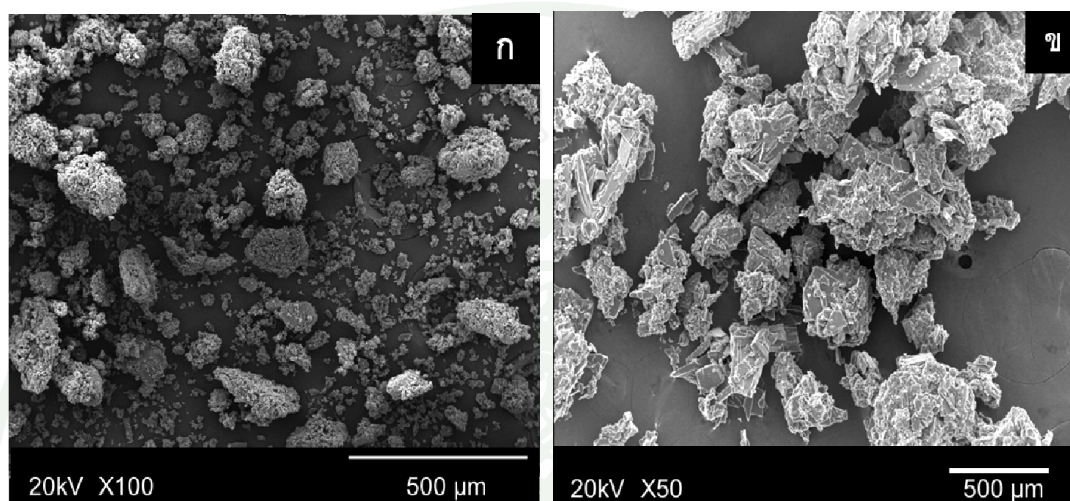
แต่อย่างไรก็ดี การวิเคราะห์จุดหลอมเหลวของอนุภาคที่ตกตะกอนได้จากสภาวะต่างๆ ด้วยเทคนิค DSC นั้นยังไม่สามารถใช้เป็นเครื่องยืนยันการเกิดอนุภาคโคคริสตัลระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกจากการตกตะกอนด้วยกระบวนการ GAS เนื่องจากในระหว่างการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค DSC การให้ความร้อนสามารถทำให้เกิดอนุภาคโคคริสตัลได้ดังที่กล่าวไว้ในหัวข้อ 4.1 โดยการยืนยันการเกิดอนุภาคโคคริสตัลนั้นจะต้องอาศัยการวิเคราะห์ด้วยเทคนิคอื่น ซึ่งจะกล่าวถึงในหัวข้อต่อไป

ตารางที่ 13 จุดหลอมเหลวของอนุภาคโคคริสตัลที่อัตราส่วนและความเข้มข้นต่าง ๆ ภายใต้การตกตะกอนที่อุณหภูมิ 35 °C และ 45 °C

%SAT of SMX	อุณหภูมิ 35 °C					
	30%		50%		70%	
อัตราส่วนโดยมวล	ขาว	เหลือง	ขาว	เหลือง	ขาว	เหลือง
SMX:L-malic						
2:1	152.5	-	148.0	-	156.7	-
1.5:1	145.5	-	148.9	150.7	144.00	141.2
1:1	136.7	-	139.0	140.0	139.5	131.4
อุณหภูมิ 45 °C						
2:1	151.0	-	148.5	147.7	144.9	148.7
1.5:1	146.8	-	149.7	148.5	143.5	141.1
1:1	138.6	136.8	142.7	141.7	137.7	135.1

พลังงานในการหลอมเหลวของอนุภาคที่ตกตะกอนได้จากสภาวะต่าง ๆ ด้วยกระบวนการ GAS ที่วิเคราะห์ด้วยเทคนิค DSC แสดงดังตารางที่ 14 ผลการวิเคราะห์แสดงให้เห็นว่าอนุภาคที่ผลิตได้จากสภาวะต่าง ๆ มีค่าพลังงานในการหลอมเหลวที่ต่ำกว่าสารตั้งต้นทั้ง 2 ชนิด โดยมีค่าอยู่ในช่วง 10.0 ถึง 39.58 J/g ซึ่งค่าพลังงานในการหลอมเหลวที่น้อยแสดงถึงความเป็นผลึกของอนุภาคที่ผลิตได้มีค่าน้อยลงเมื่อเทียบกับสารตั้งต้นทั้ง 2 ชนิด และผลการวิเคราะห์ยังสอดคล้องกับการวิเคราะห์อนุภาคที่ผลิตได้ด้วยเทคนิค XRD ในหัวข้อที่ 6 อีกด้วย โดยความเป็นผลึกของอนุภาคที่น้อยลงนั้นจะส่งผลทำให้อนุภาคโคคริสตัลที่ผลิตได้มีอัตราการละลายที่เพิ่มขึ้น

เมื่อเปรียบเทียบพลังงานในการหลอมเหลวของอนุภาคที่ผลิตได้จากกระบวนการ GAS กับของผสมทางกายภาพ พบว่าส่วนใหญ่แล้วมีค่ามากกว่าของผสมทางกายภาพ เนื่องจากอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตได้จากกระบวนการ GAS นั้นมีขนาดที่ใหญ่กว่าของผสมทางกายภาพที่ใช้ในการวิเคราะห์ ซึ่งเตรียมจากตัวยา SMX ที่ผ่านการบด ดังที่แสดงในภาพที่ 27



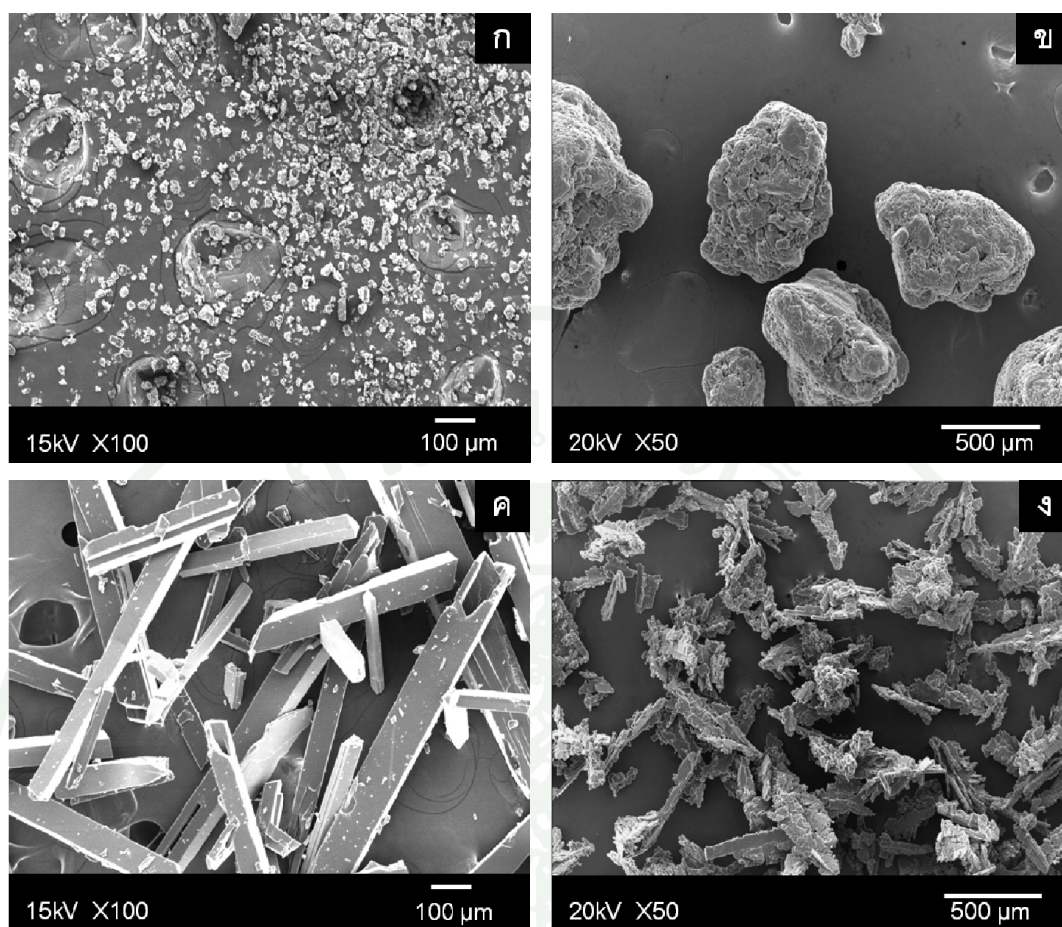
ภาพที่ 27 ภาพถ่ายจาก SEM ก) ของผสมทางกายภาพที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 และ ข) อนุภาคโคคริสตอลในส่วนสีขาวที่ผลิตจากอัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 ความเข้มข้น 50%SAT และอุณหภูมิ 45 °C

ตารางที่ 14 ค่าพลังงานในการหลอมเหลวของอนุภาคที่ตกตะกอนได้จากสภาวะต่าง ๆ

		อุณหภูมิ 35 °C					
%SAT of SMX		30%		50%		70%	
อัตราส่วนโดยมวล SMX:L-malic		ขาว	เหลือง	ขาว	เหลือง	ขาว	เหลือง
2:1		38.61	-	35.58	-	39.58	-
1.5:1		26.68	-	23.34	28.73	21.84	20.32
1:1		19.34	-	28.83	23.31	19.83	10.00
		อุณหภูมิ 45 °C					
2:1		34.66	-	38.44	38.95	26.72	25.79
1.5:1		29.98	-	35.04	33.94	19.48	15.16
1:1		28.67	18.56	26.43	21.02	18.08	22.28

5. การวิเคราะห์อนุภาคที่ได้ด้วยเทคนิค SEM

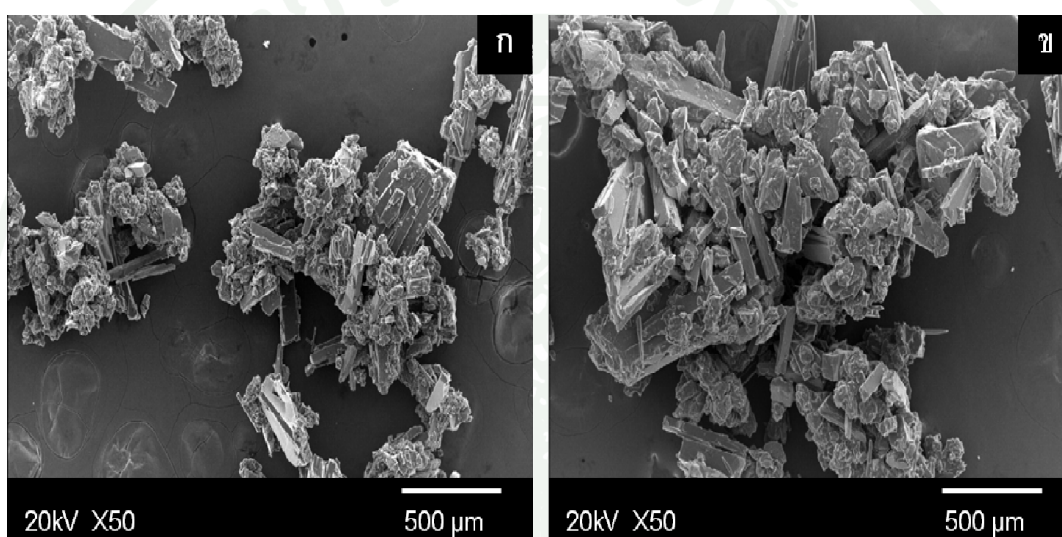
การศึกษาลักษณะของอนุภาคโคคริสตัลที่ตกตะกอนที่สภาวะต่าง ๆ งานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาและเปรียบเทียบลักษณะของอนุภาคโคคริสตัลที่ตกตะกอนจากสารละลายที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1, 1.5:1 และ 1:1 ตามลำดับ ความเข้มข้น 50%SAT และที่อุณหภูมิ 45 °C ใช้ตัวทำละลายอะซิโตนเป็นตัวทำละลายอินทรีย์ เนื่องจากอนุภาคที่ตกตะกอนจากสภาวะที่ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 45 °C มีอัตราการละลายที่สูง นอกจากนี้ในเบื้องต้นงานวิจัยนี้ได้วิเคราะห์อนุภาคของตัวยา SMX และกรดมาลิกทั้งก่อนและหลังกระบวนการ GAS เพื่อใช้ในการเปรียบเทียบกับอนุภาคโคคริสตัลที่ผลิตได้ แสดงดังภาพที่ 28



ภาพที่ 28 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ก) อนุภาคตัวยา SMX ที่ผ่านการบดลดขนาด ข) กรดมาลิก ก่อนผ่านการตกตะกอนด้วยกระบวนการ GAS ค) อนุภาคตัวยา SMX หลังผ่าน กระบวนการ GAS และ ง) กรดมาลิกหลังผ่านกระบวนการ GAS

จากภาพที่ 28 เป็นการวิเคราะห์อนุภาคจากภาพถ่ายด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดหรือ SEM แสดงให้เห็นว่าตัวยา SMX ที่ผ่านการบด (Micronized SMX) ก่อนผ่านกระบวนการ GAS มีลักษณะเป็นผงสีขาว มีขนาดเล็ก มีรูปร่างไม่แน่นอน (ภาพที่ 28 ก)) และกรดมาลิกก่อนผ่านกระบวนการ GAS เป็นผงสีขาว มีขนาดใหญ่ ลักษณะเป็นทรงกลมและผิวไม่เรียบ (ภาพที่ 28 ข)) เมื่อทำการตกตะกอนตัวยา SMX และกรดมาลิกจากสารละลายที่อุณหภูมิ 45 °C ความเข้มข้น 50 %SAT ในตัวทำละลายอะซิโตนด้วยกระบวนการ GAS พบว่าตัวยา SMX หลังผ่านกระบวนการ GAS มีลักษณะเป็นแท่ง รูปทรงสี่เหลี่ยม ภายในกลวง และมีขนาดใหญ่ขึ้น (ภาพที่ 28 ค)) และกรดมาลิกหลังผ่านกระบวนการ GAS มีรูปร่างที่ไม่แน่นอนและมีผิวที่ไม่สม่ำเสมอ (ภาพที่ 28 ง))

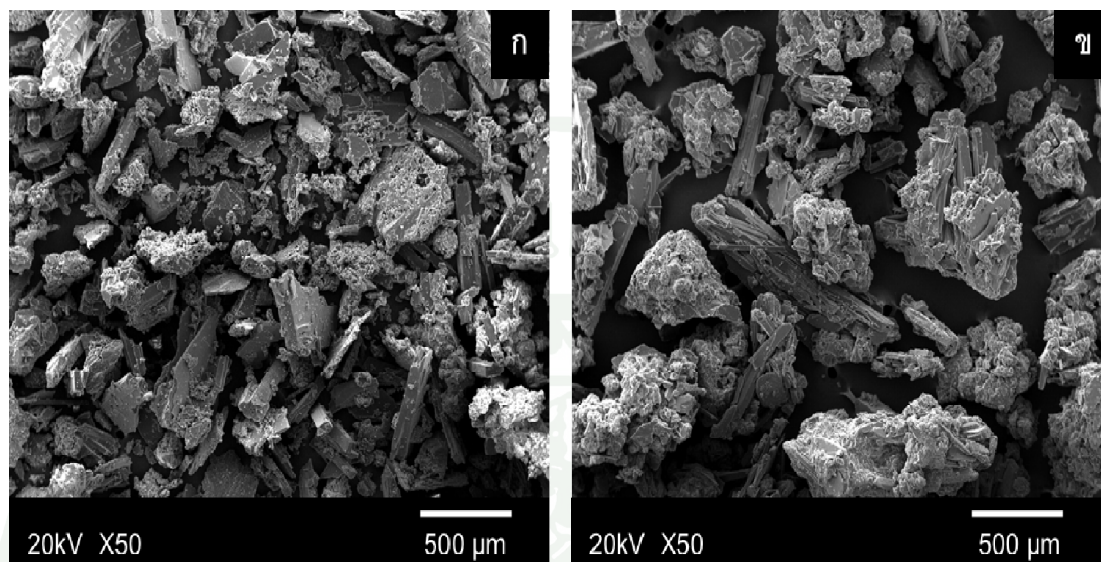
การวิเคราะห์อนุภาคโคคริสตอลระหว่างตัวยา SMX กับกรดมาลิกที่ตกตะกอนด้วยกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C ความเข้มข้น 50%SAT ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 ผลการวิเคราะห์พบว่า ลักษณะพื้นฐานของอนุภาคโคคริสตอลประกอบไปด้วยพื้นฐานของตัวยา SMX และกรดมาลิกจับรวมตัวกันอยู่เป็นเนื้อเดียวกัน มีขนาดใหญ่ มีรูปร่างที่ไม่แน่นอน แสดงดังภาพที่ 29 ซึ่งลักษณะของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตได้ในส่วนสีขาว (ภาพที่ 29 (ก)) จะมีขนาดเล็กกว่าอนุภาคที่มีสีเหลือง (ภาพที่ 29 (ข)) เนื่องจากอนุภาคส่วนสีเหลืองนั้นเกิดจากการตกตะกอนของสารละลายที่อยู่ภายใน Dead zone ดังที่กล่าวมาข้างต้น



ภาพที่ 29 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตจากกระบวนการ GAS ภายใต้สภาวะ ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 ความเข้มข้น 50%SAT ที่อุณหภูมิ 45°C ในตัวทำละลายอะซิโตน ก) อนุภาคสีขาว ข) อนุภาคสีเหลือง

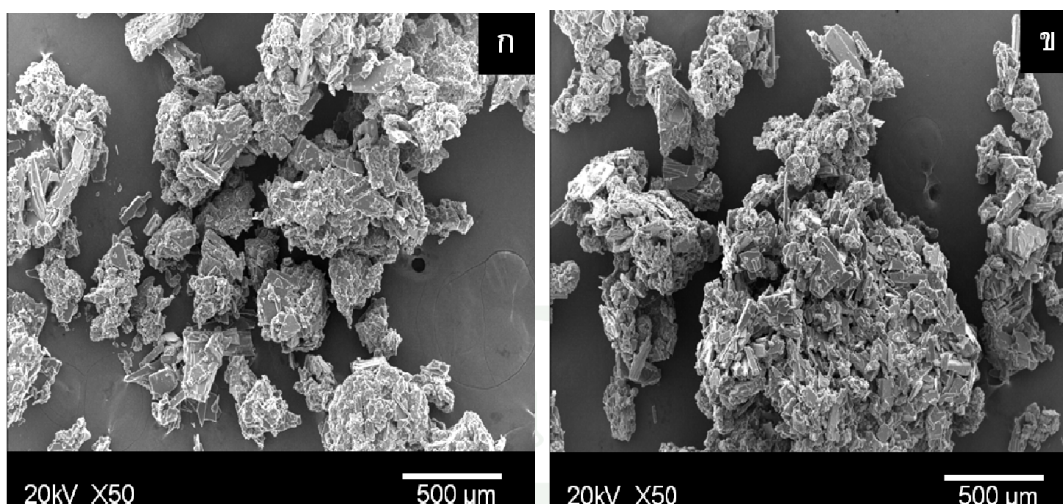
เมื่อวิเคราะห์อนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตจากอัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 ผลการวิเคราะห์แสดงให้เห็นว่า ลักษณะของอนุภาคที่ตกตะกอนได้จะมีรูปร่างคล้ายกับอนุภาคที่อัตราส่วน 2:1 คือลักษณะของพื้นฐานของตัวยา SMX และกรดมาลิกจับรวมตัวกันอยู่เป็นเนื้อเดียวกันแสดงดังภาพที่ 30 และเมื่อเปรียบเทียบลักษณะของอนุภาคในส่วนสีขาว (ภาพ 30 (ก)) มีขนาดเล็กกว่าอนุภาคในส่วนสีเหลือง (ภาพ 30 (ข)) เช่นเดียวกัน นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบอนุภาคโคคริสตอลที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 กับอัตราส่วน 1.5:1 พื้นฐานของตัวยา SMX ที่อัตราส่วน 1.5:1 มีขนาดเล็กลง เนื่องจากปริมาณกรด

มาลิกที่มีอยู่ในสารละลายเริ่มต้นมีมากกว่า ทำให้เกิดเป็นอนุภาคโคคริสตอลมากขึ้น รวมทั้งกรดมาลิกอาจเข้าไปขัดขวางการโตของตัวยา SMX อีกด้วย



ภาพที่ 30 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตจากกระบวนการ GAS ภายใต้สภาวะที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 ความเข้มข้น 50%SAT ที่อุณหภูมิ 45 °C ในตัวทำละลายอะซิโตน ก) อนุภาคสีขาว ข) อนุภาคสีเหลือง

การวิเคราะห์อนุภาคโคคริสตอลที่ตกตะกอนภายใต้สภาวะที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 ความเข้มข้น 50%SAT ที่อุณหภูมิ 45°C ในตัวทำละลายอะซิโตน แสดงดังภาพที่ 31 โดยผลจากการวิเคราะห์ลักษณะของอนุภาคที่ผลิตได้มีลักษณะเหมือนกับอนุภาคที่อัตราส่วน 2:1 และ 1.5:1 คือ มีลักษณะรูปร่างไม่แน่นอน เกาะรวมตัวเป็นกลุ่ม ประกอบไปด้วยสัณฐานของตัวยา SMX และกรดมาลิก โดยอนุภาคในส่วนสีขาวก็จะมีขนาดเล็กกว่าสีเหลืองเช่นเดียวกัน แสดงดังภาพที่ 31 ก) สำหรับอนุภาคสีขาว และ ข) สำหรับอนุภาคสีเหลืองตามลำดับ



ภาพที่ 31 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตจากกระบวนการ GAS ภายใต้สภาวะที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 ความเข้มข้น 50% SAT ที่อุณหภูมิ 45 °C ในตัวทำละลายอะซิโตน ก) อนุภาคสีขาว ข) อนุภาคสีเหลือง

จากการวิเคราะห์ลักษณะของอนุภาคโคคริสตอลด้วยเทคนิค SEM ทั้ง 3 อัตราส่วน (2:1, 1.5:1 และ 1:1) ที่ตกตะกอนด้วยกระบวนการ GAS ดังที่กล่าวไว้ก่อนหน้านี้ ผลการวิเคราะห์แสดงให้เห็นว่าอนุภาคโคคริสตอลส่วนที่เป็นสีขาวมีขนาดเล็กกว่าอนุภาคส่วนสีเหลืองทั้ง 3 อัตราส่วน นอกจากนั้นอนุภาคที่ผลิตจากอัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกในสารละลายเริ่มต้นเป็น 2:1 (ภาพที่ 29) สัณฐานของตัวยา SMX ในอนุภาคโคคริสตอลมีลักษณะเป็นแท่งทรงสี่เหลี่ยม ขนาดใหญ่และสังเกตเห็นได้อย่างชัดเจน ขณะที่เมื่ออัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกมีค่าน้อยลง (ปริมาณกรดมาลิกเพิ่มขึ้น) ในอัตราส่วน 1.5:1 (ภาพที่ 30) สัณฐานของตัวยา SMX ในอนุภาคโคคริสตอลที่ตกตะกอนได้มีขนาดเล็กลง และที่อัตราส่วน 1:1 (ภาพที่ 31) สัณฐานของตัวยา SMX จะมีขนาดเล็กที่สุดและอนุภาคโคคริสตอลที่อัตราส่วนนี้มีความเป็นเนื้อเดียวกัน (Homogenous) กันมากที่สุดเมื่อเทียบกับอนุภาคโคคริสตอลที่อัตราส่วนอื่น ๆ

จากผลการวิเคราะห์อนุภาคโคคริสตอลที่ตกตะกอนได้จากกระบวนการ GAS นั้นทำให้สรุปได้ว่าปริมาณของกรดมาลิกที่อยู่ในสารละลายเริ่มต้นมีผลต่อลักษณะของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตได้ โดยอนุภาคที่ตกตะกอนจากสารละลายที่มีปริมาณกรดมาลิกมาก (อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1) จะทำให้ได้อนุภาคโคคริสตอลที่มีลักษณะเป็นเนื้อเดียวกันมากที่สุด

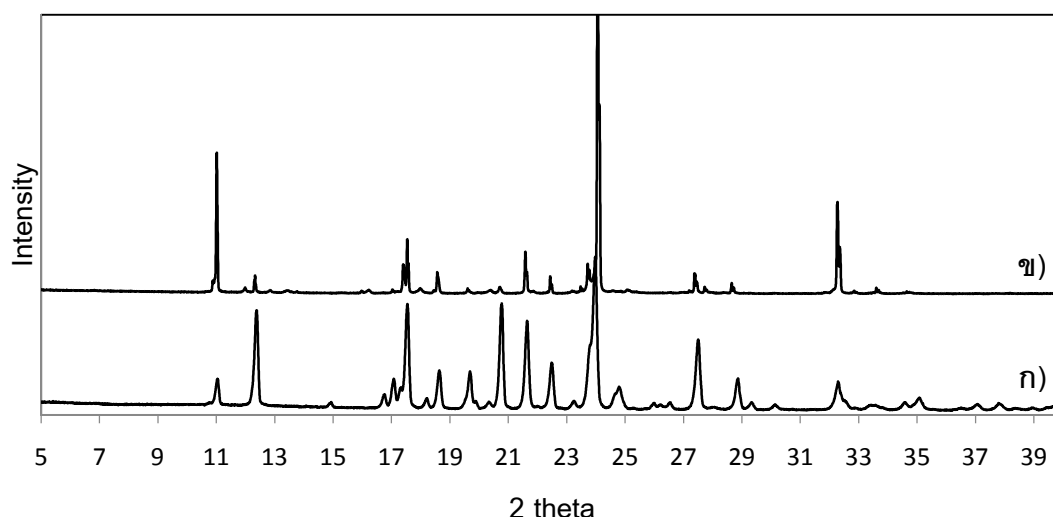
6. ผลการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค XRD

การวิเคราะห์อนุภาคด้วยเทคนิค XRD เป็นการศึกษาความเป็นผลึกของอนุภาคที่ตกตะกอนได้จากกระบวนการ GAS ที่ใช้ Dense CO_2 เป็นตัวดำเนินการละลาย โดยศึกษาจาก Diffractogram ของอนุภาคที่วิเคราะห์ นอกจากนี้ยังสามารถใช้ยืนยันการเกิดอนุภาคโคคริสตอลระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกได้อีกด้วย โดยดูจากตำแหน่งของพีคใน Diffractogram ซึ่งอนุภาคที่ตกตะกอนได้แล้วเกิดเป็นอนุภาคโคคริสตอลแล้วนั้น ตำแหน่งพีคใน Diffractogram ที่ได้จาก XRD จะแตกต่างจากตัวยา SMX และกรดมาลิก และต้องไม่เป็นผลรวมของตัวยาและกรดมาลิกเช่นเดียวกัน ดังเช่น ในงานวิจัยของ Ober *et al.* (2013) ที่ทดลองตกตะกอนอนุภาคโคคริสตอลด้วยกระบวนการ GAS ระหว่างตัวยา itraconazole กับกรดมาลิก และเมื่อวิเคราะห์อนุภาคที่ตกตะกอนได้ด้วยเทคนิค XRD พบว่าอนุภาคโคคริสตอลที่ตกตะกอนได้มีลักษณะของ Diffractogram ที่มีพีคแตกต่างจากตัวยา itraconazole กับกรดมาลิก อีกทั้ง Diffractogram ที่ได้ไม่ได้เป็นผลรวมของสารทั้ง 2 ข้างต้น และงานวิจัยของ Limwikrant *et al.* (2012) ที่ตกตะกอนอนุภาคโคคริสตอลระหว่างตัวยา Carbamazepine กับกรดมาโลนิก (Malonic acid) ด้วยการบด (Grinding) และเมื่อนำอนุภาคโคคริสตอลที่ได้ไปวิเคราะห์ด้วยเทคนิค XRD พบว่า Diffractogram ของอนุภาคโคคริสตอลแตกต่างจากตัวยา Carbamazepine และกรดมาโลนิก เป็นต้น

ในงานวิจัยนี้จึงได้วิเคราะห์อนุภาคโคคริสตอลที่ตกตะกอนที่สภาวะต่าง ๆ ด้วยเทคนิค XRD เพื่อศึกษาความเป็นผลึกและยืนยันการเกิดอนุภาคโคคริสตอลระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1, 1.5:1 และ 1:1 ตามลำดับ ความเข้มข้น 50% SAT และที่อุณหภูมิ 45 °C ที่ใช้ตัวทำละลายอะซิโตนเป็นตัวทำละลายอินทรีย์

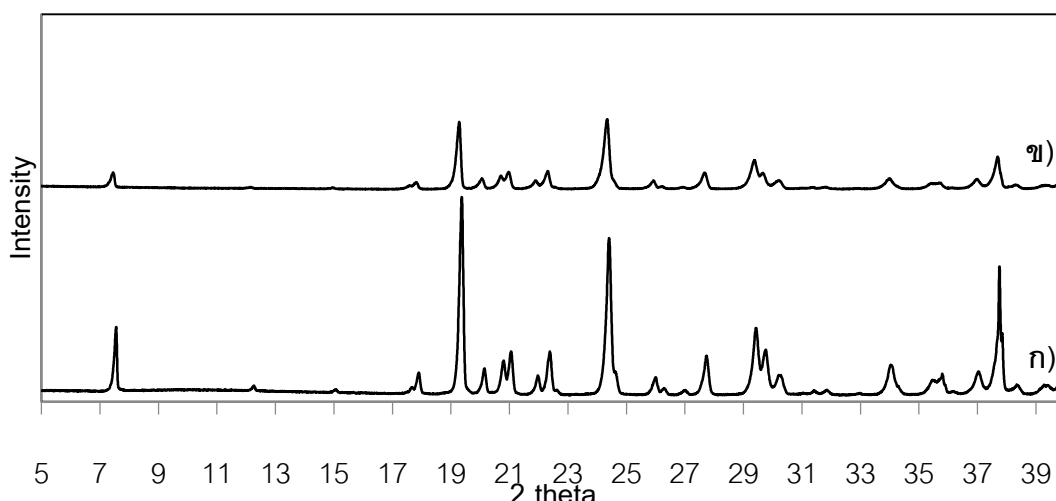
จากผลการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค XRD ของตัวยา SMX ก่อนและหลังผ่านกระบวนการ GAS ดังแสดงในภาพที่ 32 พบว่าตัวยา SMX มีพีคหลักที่มุม 2 theta มีค่าเท่ากับ 11.0, 12.3,

17.5, 20.7, 23.7 และ 32.3 สำหรับตัวยาก่อนผ่านกระบวนการ GAS มีความเป็นผลึกน้อยกว่าตัวยาหลังผ่านกระบวนการ GAS เนื่องจากตัวยาก่อนผ่านกระบวนการนั้นผ่านการบดมาแล้วทำให้อนุภาคมีขนาดเล็ก (ภาพที่ 28 ก)) และการลดขนาดยังทำให้ความเป็นผลึกของอนุภาคตัวยา SMX ลดลง ในขณะที่ตัวยา SMX หลังผ่านกระบวนการ GAS นั้นอนุภาคของตัวยาที่ได้มีขนาดใหญ่ ดังที่แสดงในภาพที่ 28 (ค) ซึ่งสอดคล้องงานวิจัยของ Chang *et al.* (2007) ที่ทำการทดลองลดขนาดตัวยา SMX ด้วยกระบวนการ SAS ผลการทดลองพบว่าอนุภาคของตัวยา SMX เมื่อผ่านการลดขนาดด้วยกระบวนการ SAS มีขนาดที่เล็กลง รวมทั้งเมื่อวิเคราะห์ด้วยเทคนิค XRD ยังแสดงให้เห็นว่าอนุภาคที่ผ่านการลดขนาดยังมีความเป็นผลึกที่ลดลงด้วยเช่นกัน



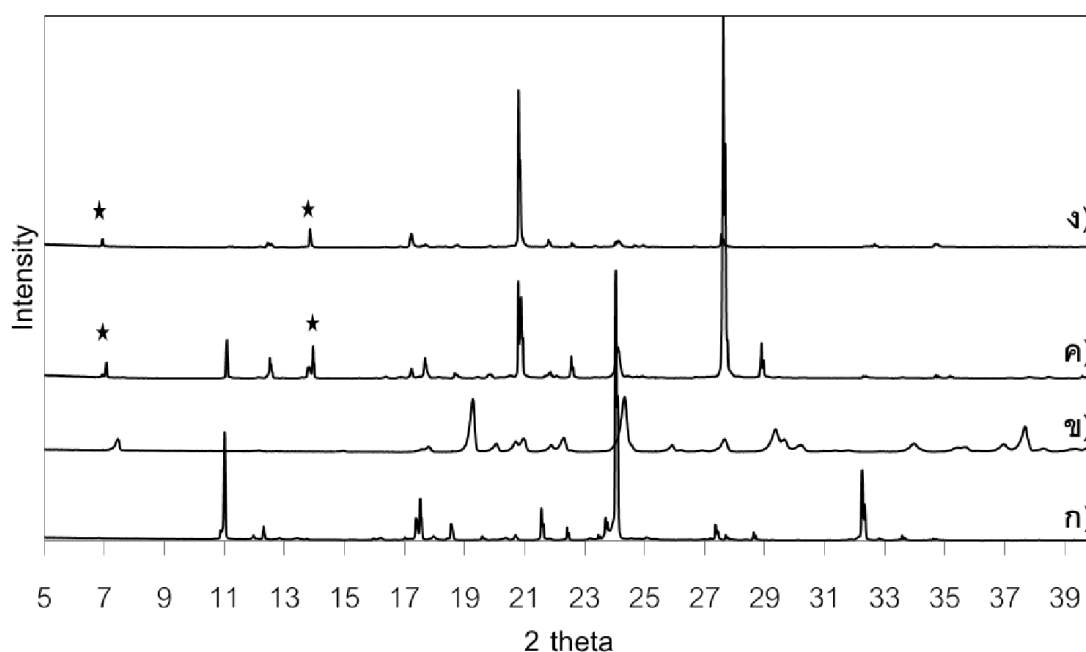
ภาพที่ 32 Diffractogram จากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค XRD ของตัวยา SMX ก) ก่อนผ่านกระบวนการ GAS ข) หลังผ่านกระบวนการ GAS

สำหรับการวิเคราะห์การรุดมาลิกด้วยเทคนิค XRD แสดงดังภาพที่ 33 พบว่าตำแหน่งพีคหลักของการรุดมาลิกมีค่า 2 theta เท่ากับ 7.4, 19.3, 24.3, 29.4 และ 37.7 และการรุดมาลิกหลังผ่านกระบวนการ GAS มีความเป็นผลึกน้อยกว่าการรุดมาลิกก่อนผ่านกระบวนการ เนื่องจากหลังผ่านกระบวนการนั้นการรุดมาลิกมีขนาดเล็กดังภาพที่ 28 (ข) และ (ง) ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Ober *et al.* (2013) ที่รายงานไว้ว่าการรุดมาลิกหลังผ่านกระบวนการ GAS มีขนาดที่เล็กลง และเมื่อวิเคราะห์ความเป็นผลึกด้วยเทคนิค XRD พบว่าการรุดมาลิกหลังผ่านกระบวนการมีความเป็นผลึกลดลงเช่นเดียวกัน



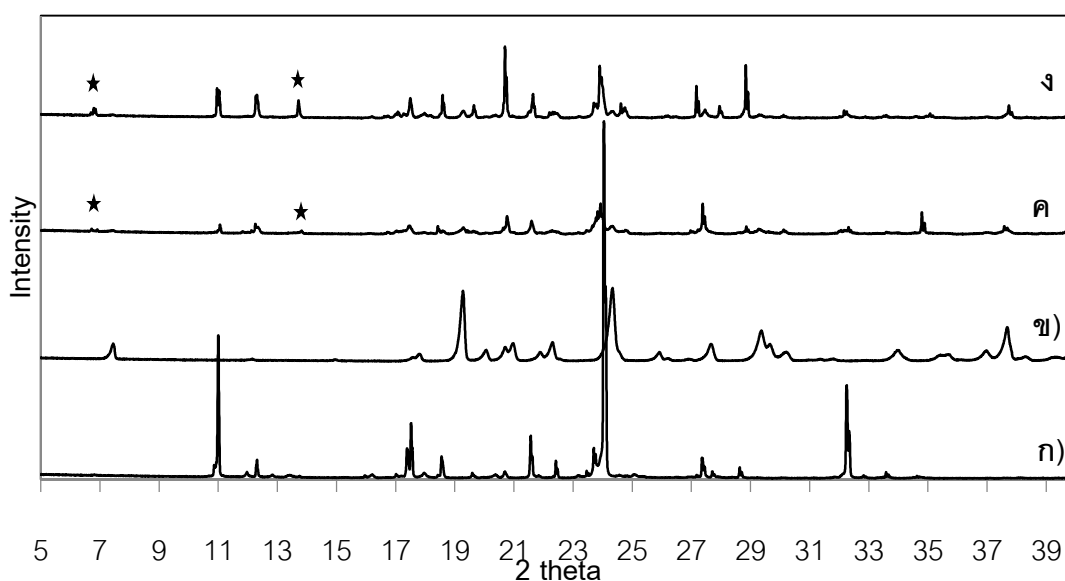
ภาพที่ 33 Diffractogram จากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค XRD ของกรดมาลิก ก) ก่อนผ่านกระบวนการ GAS ข) หลังผ่านกระบวนการ GAS

เมื่อวิเคราะห์อนุภาคระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกที่ตกตะกอนด้วยกระบวนการ GAS ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 ความเข้มข้น 50% SAT และที่อุณหภูมิ 45 °C เปรียบเทียบกับตัวยา SMX และกรดมาลิกหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่สภาวะในการทดลองเดียวกัน ดังที่แสดงในภาพที่ 31 ผลการวิเคราะห์พบว่าอนุภาคที่ตกตะกอนได้เกิดเป็นอนุภาคโคคริสตัล โดยพิจารณาจาก Diffractogram พบพิกัดตำแหน่งใหม่ที่มีค่า 2θ เท่ากับ 6.8 และ 13.8 ดังที่ทำให้สัญลักษณ์ไว้ในภาพที่ 34 เส้น ค) และ ง) สำหรับอนุภาคสีขาวและสีเหลืองตามลำดับ ซึ่งตำแหน่งพิกัดที่เกิดขึ้นไม่ปรากฏในตัวยา SMX (ภาพที่ 34 ก)) และกรดมาลิก (ภาพที่ 34 ข)) ที่ผ่านกระบวนการ GAS นอกจากนี้จากการวิเคราะห์ยังแสดงให้เห็นว่าในผลิตภัณฑ์ที่ตกตะกอนได้นั้นยังมีตัวยา SMX และกรดมาลิกที่ไม่เกิดเป็นอนุภาคโคคริสตัลอยู่ในผลิตภัณฑ์ที่ตกตะกอนได้ซึ่งสังเกตได้จาก Diffractogram ของผลิตภัณฑ์ที่ปรากฏตำแหน่งพิกัดของตัวยา SMX และกรดมาลิกอยู่ด้วย โดยปริมาณของตัวยา SMX และกรดมาลิกที่เป็นส่วนเกินนั้นยังไม่สามารถระบุได้ว่ามีปริมาณอยู่ในผลิตภัณฑ์ที่ตกตะกอนได้เท่าไร



ภาพที่ 34 Diffractogram จากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค XRD ของ ก) ตัวยา SMX หลังผ่านกระบวนการ GAS ข) กรดมาลิกหลังผ่านกระบวนการ GAS และอนุภาคโคคริสตัลที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 ค) สีขาว ง) สีเหลือง สภาวะในการตกตะกอนที่ความเข้มข้น 50%SAT และอุณหภูมิ 45 °C

ผลการวิเคราะห์อนุภาคที่ตกตะกอนที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 ที่ความเข้มข้น 50%SAT และอุณหภูมิ 45 °C เปรียบเทียบกับตัวยา SMX และกรดมาลิกที่ตกตะกอนที่สภาวะเดียวกัน ผลการทดลองแสดงดังภาพที่ 35 พบว่าอนุภาคที่ตกตะกอนได้นั้นเกิดเป็นอนุภาคโคคริสตัล ซึ่งปรากฏพิกัดตำแหน่งใหม่ที่ไม่พบในตัวยา SMX และ กรดมาลิก ที่ตำแหน่งของ 2 theta เท่ากับ 6.8 และ 13.8 ดังที่ทำสัญลักษณ์ไว้ในภาพที่ 35 เส้น ค) และ ง) สำหรับอนุภาคสีขาวและสีเหลือง ตามลำดับ และผลการทดลองยังให้ผลเหมือนกับการตกตะกอนอนุภาคโคคริสตัลภายใต้สภาวะเดียวกัน ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเท่ากับ 2:1 กล่าวคือยังพบตัวยาและกรดมาลิกที่ไม่เกิดเป็นอนุภาคโคคริสตัลผสมอยู่ในผลิตภัณฑ์ที่ตกตะกอนได้อีกด้วย

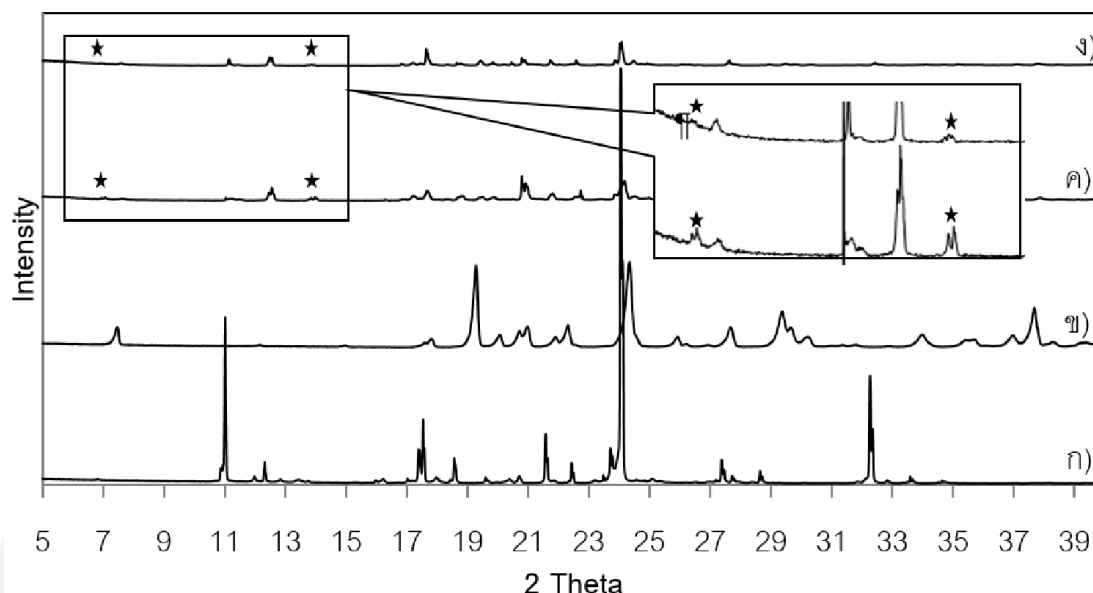


ภาพที่ 35 Diffractogram จากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค XRD ของ ก) ตัวยา SMX หลังผ่านกระบวนการ GAS ข) กรดมาลิกหลังผ่านกระบวนการ GAS และอนุภาคโคคริสตัลที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 ค) สีขาว ง) สีเหลือง สภาวะในการตกตะกอนที่ความเข้มข้น 50%SAT และอุณหภูมิ 45 °C

สำหรับการวิเคราะห์อนุภาคที่ตกตะกอนจากสภาวะที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 ที่ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 45 °C เปรียบเทียบกับตัวยา SMX และกรดมาลิกหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่สภาวะเดียวกัน แสดงดังภาพที่ 36 ผลการทดลองพบว่าอนุภาคที่ตกตะกอนได้นั้นเกิดเป็นอนุภาคโคคริสตัลเช่นเดียวกันกับอนุภาคที่ตกตะกอนที่อัตราส่วน 2:1 และ 1.5:1 ที่กล่าวมาข้างต้น โดยดูจาก Diffractogram ที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค XRD ที่ปรากฏตำแหน่งพีคใหม่ที่ค่า 2 Theta เท่ากับ 6.8 และ 13.8 เช่นเดียวกัน

จากการวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการตกตะกอนที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1, 1.5:1 และ 1:1 ที่ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 45 °C ในตัวทำละลายอะซิโตน พบว่าผลิตภัณฑ์ที่ตกตะกอนได้มีความเป็นผลึกลดน้อยลงเมื่อเปรียบเทียบกับตัวยา SMX และกรดมาลิก โดยดูจาก Diffractogram ของการวิเคราะห์ด้วย XRD ยกเว้นผลิตภัณฑ์ที่อัตราส่วน 2:1 เท่านั้นที่ความเป็นผลึกของผลิตภัณฑ์ที่ตกตะกอนได้มีค่าสูง เนื่องจากที่อัตราส่วน 2:1 มีปริมาณของกรดมาลิกอยู่น้อย ซึ่งอาจทำให้ตัวยา SMX ตกตะกอนออกมาเพียงชนิดเดียว

มากกว่าเกิดเป็นอนุภาคโคคริสตอล ส่งผลให้เมื่อนำไปวิเคราะห์ด้วยเทคนิค XRD จึงปรากฏพีคของตัวยา SMX ที่มีความเข้มสูง (Intensity)



ภาพที่ 36 Diffractogram จากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค XRD ของ ก) ตัวยา SMX หลังผ่านกระบวนการ GAS ข) กรดมาลิกหลังผ่านกระบวนการ GAS และอนุภาคโคคริสตอลที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 ค) สีขาว ง) สีเหลือง สภาวะในการตกตะกอนที่ความเข้มข้น 50%SAT และอุณหภูมิ 45 °C

ผลการวิเคราะห์อนุภาคที่ตกตะกอนภายใต้สภาวะที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1, 1.5:1 และ 1:1 ความเข้มข้นของสารละลายเป็น 50%SAT และอุณหภูมิ 45 °C ในตัวทำละลายอะซิโตน พบว่าทุกสภาวะนั้นอนุภาคที่ตกตะกอนออกมานั้นประกอบไปด้วยอนุภาคโคคริสตอล และตัวยา SMX กับกรดมาลิก ที่ตกตะกอนออกมาโดยไม่เกิดเป็นอนุภาคโคคริสตอลผสมกันอยู่ในผลิตภัณฑ์ที่ตกตะกอน และจากการวิเคราะห์ยังแสดงให้เห็นว่าอนุภาคที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 (ภาพที่ 34 (ค) และ (ง)) อนุภาคที่ตกตะกอนได้จะมีความเป็นผลึกมากกว่าอนุภาคที่อัตราส่วน 1.5:1 (ภาพที่ 35 (ค) และ (ง)) และที่อัตราส่วน 1:1 (ภาพที่ 36 (ค) และ (ง)) โดยสังเกตได้จากความสูงของ Diffractogram ที่มีความสูงลดน้อยลง ซึ่งแสดงให้เห็นว่าปริมาณของกรดมาลิกที่เพิ่มขึ้นนั้น ส่งผลให้ความเป็นผลึกของอนุภาคที่ตกตะกอนได้มีค่าลดน้อยลง เนื่องจากกรดมาลิกเข้าไปขัดขวางการโตและการจัดเรียงตัวของผลึกอื่น ๆ ที่ตกตะกอนออกมาจากสารละลาย โดยผลการทดลองนั้นยังสอดคล้องกับภาพถ่ายที่ได้จาก

SEM ที่แสดงให้เห็นว่าเมื่อสัดส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกมีค่าน้อยลงจาก 2:1 เป็น 1.5:1 และ 1:1 ตามลำดับ สัดส่วนของตัวยาที่ตกตะกอนได้ก็จะมีขนาดที่เล็กลงเช่นเดียวกัน

7. การวิเคราะห์อนุภาคด้วยเทคนิค FTIR

การวิเคราะห์อนุภาคที่ตกตะกอนได้ด้วยเทคนิค FTIR เป็นการวิเคราะห์เพื่อศึกษาแรงกระทำ ระหว่างโมเลกุล (Intermolecular interaction) ของตัวยา SMX และกรดมาลิก ที่อยู่ในอนุภาคโคคริสตัลที่ตกตะกอนได้ ซึ่งโดยทั่วไปสำหรับอนุภาคโคคริสตัลนั้นแรงที่กระทำกันระหว่างตัวยาและสารโคฟอร์เมอร์เป็นแรงยึดเหนี่ยวระหว่างโมเลกุลแบบพันธะไฮโดรเจน (Hydrogen bond) ที่ไม่ใช่พันธะโคเวเลนต์ (Limwikrant *et al.* 2012; Ober *et al.* 2013; Lin *et al.* 2014; Padrela *et al.* 2014) โดยการศึกษาแรงยึดเหนี่ยวระหว่างโมเลกุลนั้น จะพิจารณาจากการเลื่อนของตำแหน่งพีคของหมู่ฟังก์ชัน (Function) ที่สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจน โดยใช้การวิเคราะห์ด้วยเทคนิค FTIR

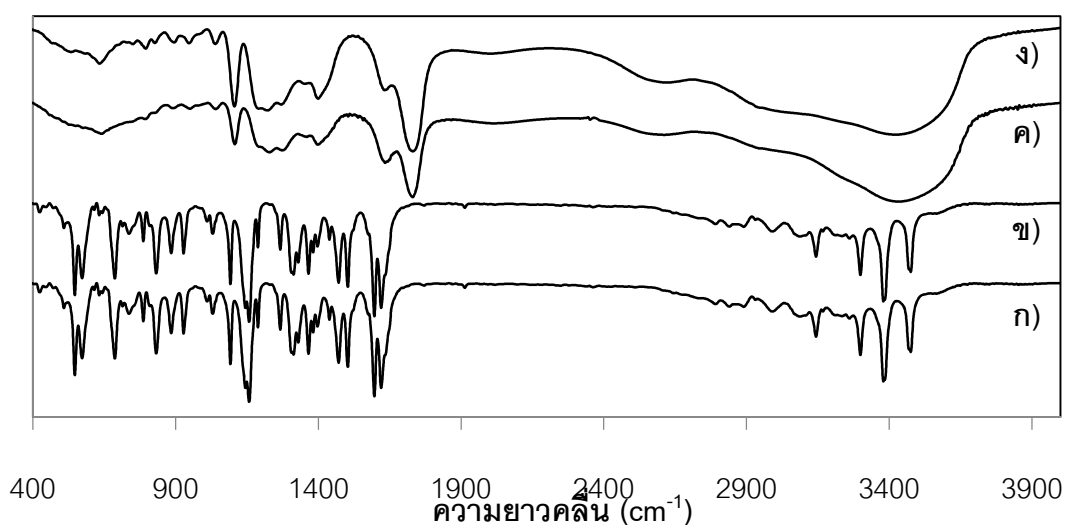
จากสูตรโครงสร้างของตัวยา SMX และกรดมาลิกนั้นเมื่อพิจารณาหมู่ฟังก์ชันที่สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจน มีรายละเอียดดังต่อไปนี้ สำหรับตัวยา SMX มีหมู่เอมีนปฐมภูมิ (Primary amine) และหมู่เอมีนทุติยภูมิ (Secondary amine) และกรดมาลิกมีหมู่ไฮดรอกซิล (-OH) และหมู่คาร์บอกซิล (-COOH) โดยหมู่ฟังก์ชันทั้ง 4 หมู่ นั้นเชื้อแก่การเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุลของตัวยา SMX และกรดมาลิก ดังที่กล่าวไว้ในงานวิจัยของ Qiao *et al.* (2011) ว่าหมู่ฟังก์ชันที่สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนมีดังต่อไปนี้คือ กรดคาร์บอกซิลิก ไอไมด์ เอมีน แอลกอฮอล์ เป็นต้น

จากภาพที่ 37 แสดงผลการวิเคราะห์ตัวยา SMX ก่อนและหลังผ่านกระบวนการ GAS แสดงดัง เส้น ก) และ ข) ตามลำดับ และสำหรับกรดมาลิกในเส้น ค) และ ง) สำหรับก่อนและหลังกระบวนการ GAS ตามลำดับ และตารางที่ 15 แสดงค่าความยาวคลื่น (cm^{-1}) ของหมู่ฟังก์ชันที่สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจน ผลการวิเคราะห์พบว่าตำแหน่งของหมู่ฟังก์ชันของตัวยา SMX หลังกระบวนการ GAS ไม่เกิดการเลื่อนตำแหน่งไปจากตำแหน่งเดิมเมื่อเทียบกับยาก่อนกระบวนการ โดยสำหรับหมู่ $1^{\text{st}}\text{-NH}_2$ ของตัวยา SMX ปรากฏที่ 2 ความยาวคลื่นคือที่ $3,387$ และ $3,477 \text{ cm}^{-1}$ ตามลำดับ และหมู่ 2^{nd}-NH- ของตัวยา SMX ปรากฏที่ความยาวคลื่น $3,300 \text{ cm}^{-1}$ ทำให้สามารถบอกได้ว่าตัวยา SMX หลังผ่านกระบวนการ GAS ไม่เกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุลของตัวยา SMX ด้วยกันเอง

สำหรับการวิเคราะห์กรดมาลิกหลังผ่านกระบวนการ GAS ผลการทดลองสอดคล้องกับตัวยา SMX กล่าวคือไม่เกิดการเลื่อนตำแหน่งของหมู่ฟังก์ชัน -OH และหมู่ -COOH ซึ่งปรากฏอยู่ที่ความยาวคลื่นเท่ากับ $2,631\text{ cm}^{-1}$ และ $1,736\text{ cm}^{-1}$ ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับกรดมาลิกก่อนผ่านกระบวนการ GAS ทำให้สรุปได้ว่าไม่เกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุลของกรดมาลิกด้วยตัวเอง และจากผลการวิเคราะห์ยังพบว่าตัวทำละลายอินทรีย์ และ Dense CO_2 ไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของหมู่ฟังก์ชันภายในโมเลกุลของตัวยา SMX และกรดมาลิกอีกด้วยเพราะว่าตำแหน่งของหมู่ฟังก์ชันต่าง ๆ ของสารทั้ง 2 ชนิด ในภาพที่ 37 ทั้งก่อนและหลังกระบวนการ GAS มีลักษณะและความยาวคลื่นที่ปรากฏเหมือนเดิม

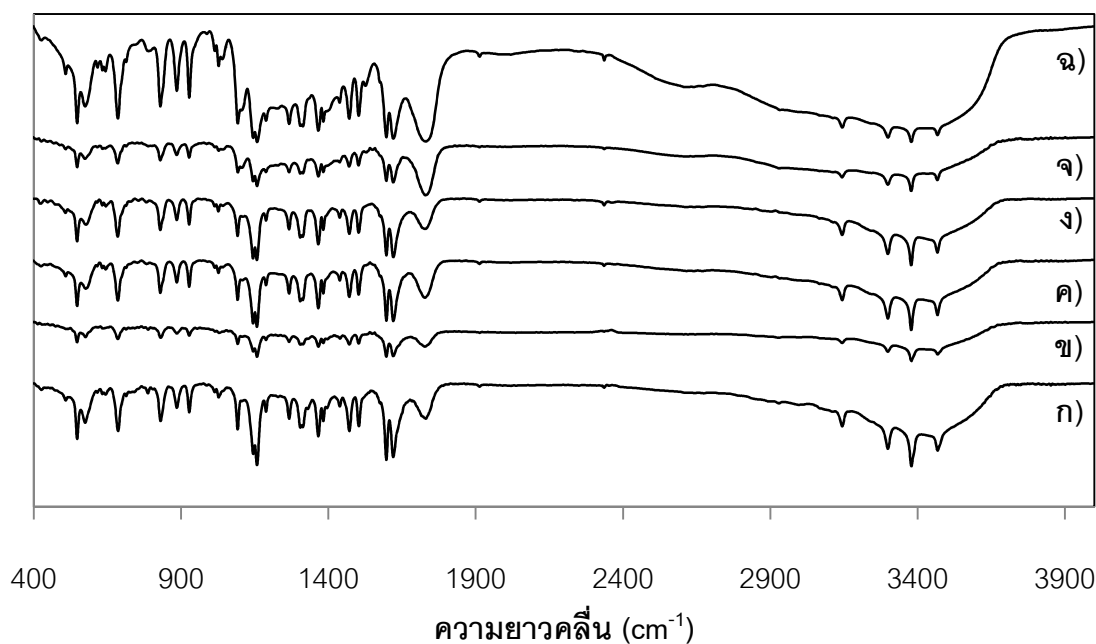
ตารางที่ 15 ค่าความยาวคลื่นของหมู่ฟังก์ชันที่สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนของตัวยา SMX และกรดมาลิก ก่อนและหลังผ่านกระบวนการ GAS ภายในสภาวะที่ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ ในตัวทำละลายอะซิโตน

หมู่ฟังก์ชัน	ตัวยา SMX		กรดมาลิก	
	ก่อนผ่าน	หลังผ่าน	ก่อนผ่าน	หลังผ่าน
	กระบวนการ GAS	กระบวนการ GAS	กระบวนการ GAS	กระบวนการ GAS
-OH	-	-	2,631	2,631
-COOH	-	-	1,736	1,736
1^{st} - NH_2	3,387 และ 3,477	3,387 และ 3,477	-	-
2^{nd} -NH-	3,300	3,302	-	-



ภาพที่ 37 FTIR spectra ของตัวยา SMX ก) ก่อน ข) หลังผ่านกระบวนการ GAS ตามลำดับ และกรดมาลิก ค) ก่อน ง) หลัง ผ่านกระบวนการ GAS ตามลำดับ

การวิเคราะห์อนุภาคโคคริสตัลที่ตกตะกอนที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1, 1.5:1 และ 1:1 ความเข้มข้น 50% SAT อุณหภูมิ 45 °C ด้วยเทคนิค FTIR เพื่อศึกษาการเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิก ของอนุภาคโคคริสตัลที่ตกตะกอนได้ ผลการวิเคราะห์แสดงดังภาพที่ 38 พบว่าอนุภาคที่ผลิตจากทุกอัตราส่วนนั้นให้ลักษณะและตำแหน่งของพีค FTIR ที่เหมือนกัน ซึ่งตำแหน่งของพีคที่ปรากฏนั้นใกล้เคียงผลรวมของพีคของตัวยา SMX และกรดมาลิกที่เป็นสารตั้งต้นทั้ง 2 ชนิด



ภาพที่ 38 FTIR spectra ของอนุภาคโคคริสตัลที่ผลิตโดยใช้ ความชื้น 50% SAT อุณหภูมิ 45 °C ก) อัตราส่วน 2:1 สีขาว ข) อัตราส่วน 2:1 สีเหลือง ค) อัตราส่วน 1.5:1 สีขาว ง) อัตราส่วน 1.5:1 สีเหลือง จ) อัตราส่วน 1:1 สีขาว และ ฉ) อัตราส่วน 1:1 สีเหลือง

เมื่อพิจารณาดำแหน่งของหมู่ฟังก์ชันที่สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนแสดงดังตารางที่ 16 เปรียบเทียบกับตัวยา SMX และกรดมาลิกที่ผ่านกระบวนการ GAS ภายใต้สภาวะในการทดลองเดียวกันพบว่าตำแหน่งของความยาวคลื่นที่หมู่ฟังก์ชันของอนุภาคโคคริสตัลเกิดการเลื่อนไปจากตำแหน่งเดิมยกตัวอย่างเช่น อนุภาคที่ผลิตจากอัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 พิจารณาดำแหน่งของหมู่ฟังก์ชัน -OH จากกรดมาลิกที่มีการเลื่อนจากตำแหน่งเดิมคือที่ความยาวคลื่น $2,631\text{ cm}^{-1}$ ไปยังความยาวคลื่นประมาณ $2,644\text{ cm}^{-1}$ ซึ่งใกล้เคียงกันทั้งอนุภาคสีเหลืองและขาว อีกทั้งหมู่ฟังก์ชัน -COOH ยังเลื่อนจากความยาวคลื่น $1,736\text{ cm}^{-1}$ ไปยัง $1,720\text{ cm}^{-1}$ สำหรับอนุภาคสีเหลือง

จากนั้นพิจารณาหมู่ฟังก์ชันของตัวยา SMX พบว่าหมู่ $1^{\text{st}}\text{-NH}_2$ เกิดการเลื่อนจากความยาวคลื่น $3,387$ และ $3,477\text{ cm}^{-1}$ ไปยังความยาวคลื่น $3,379$ และ $3,468\text{ cm}^{-1}$ ตามลำดับ แต่ หมู่ 2^{nd}-NH- นั้นพบว่าไม่เกิดการเลื่อนตำแหน่งของหมู่ฟังก์ชัน ซึ่งหมู่ฟังก์ชันที่มีการเลื่อนของตำแหน่งของความยาวคลื่นแสดงถึงการเกิดแรงกระทำระหว่างโมเลกุลของตัวยา SMX กับกรดมาลิก ที่เป็นแรงแบบพันธะไฮโดรเจน

ตารางที่ 16 ค่าความยาวคลื่น (cm^{-1}) ของหมู่ฟังก์ชันที่สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนของตัวยา SMX และกรดมาลิก เปรียบเทียบกับอนุภาคโคคริสตัลที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกต่าง ๆ ภายในสภาวะที่ความเข้มข้น 50% SAT อุณหภูมิ 45 °C ในตัวทำละลายอะซิโตน

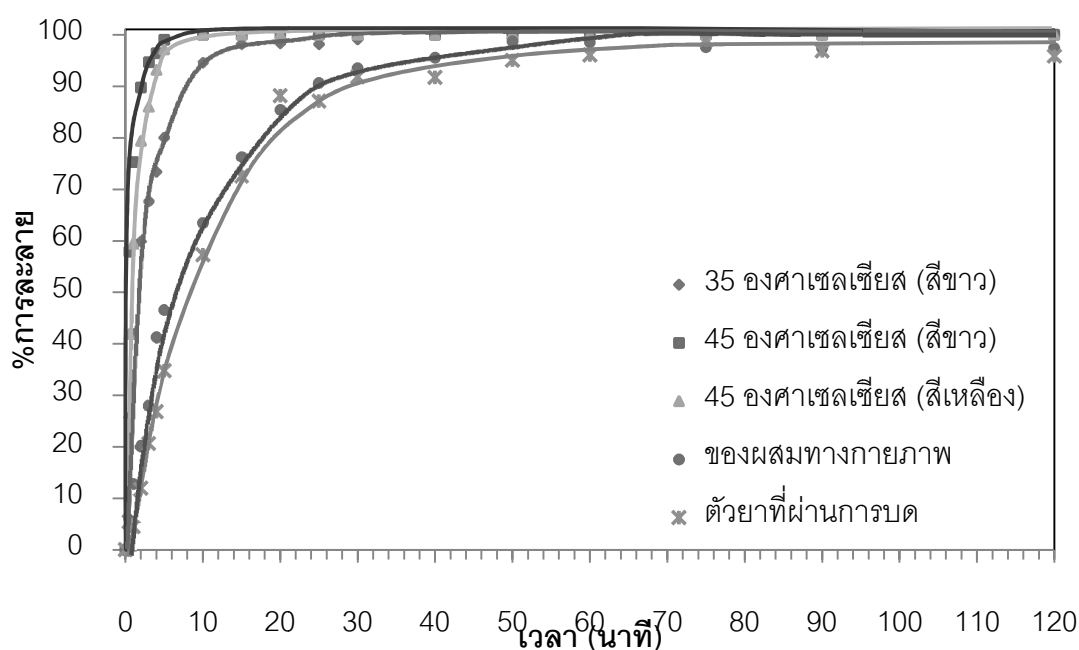
หมู่ฟังก์ชัน	ยา SMX	กรดมาลิก	อนุภาคโคคริสตัล ที่อัตราส่วนโดยน้ำหนัก ระหว่างตัวยา SMX:กรดมาลิก					
			2:1		1.5:1		1:1	
			ขาว	เหลือง	ขาว	เหลือง	ขาว	เหลือง
			สังเกต	สังเกต	สังเกต	สังเกต	สังเกต	สังเกต
-OH	-	2,631	ไม่ชัด	ไม่ชัด	2,646	2,644	2,646	2,644
-COOH	-	1,736	1,734	1,732	1,730	1,718	1,734	1,720
1 st -NH ₂	3,387	-	3,377	3,377	3,379	3,379	3,379	3,379
	3,477	-	3,470	3,470	3,468	3,468	3,468	3,468
2 nd -NH-	3,300	-	3,300	3,300	3,300	3,300	3,300	3,300

8. อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัล

การวิเคราะห์อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัลจะวิเคราะห์เปรียบเทียบกับของผสมทางกายภาพที่มีค่า Drug content ใกล้เคียงกับอนุภาคโคคริสตัลที่ตกตะกอนได้ รวมทั้งเปรียบเทียบกับตัวยาก่อนผ่านกระบวนการที่ผ่านการบด ซึ่งทำการเปรียบเทียบค่าของเวลาที่ตัวยา SMX ใช้ในการละลายได้ 90% ในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 ภายใต้สภาวะ Sink condition (ตัวถูกละลายละลายในตัวทำละลายในปริมาณมาก) โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

8.1 อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัลที่ผลิตจากอัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 ความเข้มข้น 50% SAT ที่อุณหภูมิ 35 °C และ 45 °C

การวิเคราะห์อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัลที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 ที่ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 35 °C และ 45 °C เปรียบเทียบกับของผสมทางกายภาพและตัวยา SMX ที่ผ่านการบด ผลการทดลองแสดงดังภาพที่ 39 พบว่าเมื่อพิจารณา %การละลายที่ 90% ตัวยาที่ผ่านการบดต้องใช้เวลาในการละลายถึง 28 นาที ในขณะที่ของผสมทางกายภาพที่มี Drug content เท่ากับ 70% ซึ่งใกล้เคียงอนุภาคโคคริสตัลใช้เวลาในการละลาย 25 นาที และสำหรับอนุภาคโคคริสตัลที่ตกตะกอนที่อุณหภูมิ 35 °C ใช้เวลาในการละลาย 8.5 นาที และอนุภาคโคคริสตัลที่ตกตะกอนที่อุณหภูมิ 45 °C สามารถละลายได้ 90% ในเวลาเพียง 2.0 และ 3.5 นาที สำหรับอนุภาคในส่วนสีขาวและสีเหลือง ตามลำดับ จากผลการทดลองข้างต้นแสดงให้เห็นว่าตัวยา SMX เมื่อนำมาตกตะกอนกับกรดมาลิกเป็นอนุภาคโคคริสตัลจะมีอัตราการละลายที่สูงขึ้น



ภาพที่ 39 อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัลที่ตกตะกอนจากตัวทำละลายอะซิโตน อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 35 °C และ 45 °C เปรียบเทียบกับของผสมทางกายภาพที่มี Drug content ใกล้เคียงกัน และตัวยา SMX ที่ผ่านการบด

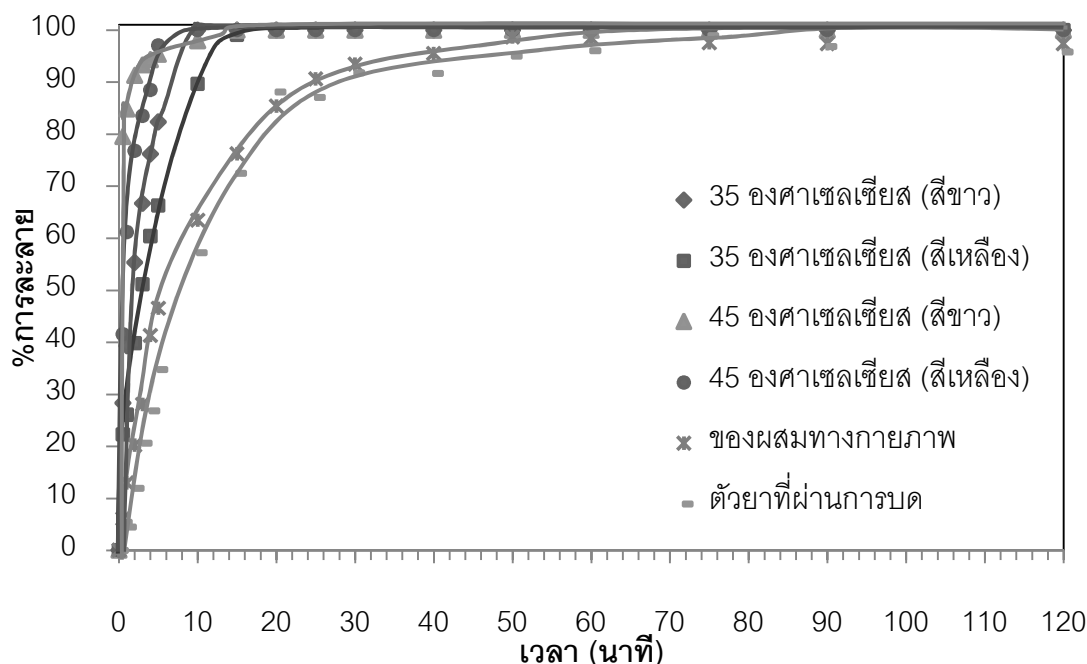
จากภาพที่ 39 เมื่อเปรียบเทียบอัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัลที่ตกตะกอนจากสารละลายความเข้มข้น 50%SAT อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 อุณหภูมิ

35 °C และอุณหภูมิ 45 °C พบว่าอนุภาคโคคริสตัลที่อุณหภูมิ 35 °C มีอัตราการละลายต่ำกว่าอนุภาคโคคริสตัลที่อุณหภูมิ 45 °C เนื่องมาจากอนุภาคที่ผลิตจากอุณหภูมิ 35 °C มีขนาดใหญ่กว่าเพราะเริ่มตกตะกอนออกมาจากสารละลายก่อนอนุภาคที่ผลิตจากอุณหภูมิ 45 °C ดังที่กล่าวไว้ข้างต้น นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบอัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัลในส่วนสีขาและสีเหลืองที่ผลิตจากอุณหภูมิ 45 °C พบว่าอนุภาคในส่วนสีขามีอัตราการละลายที่สูงกว่าอนุภาคส่วนสีเหลือง เนื่องจากมีขนาดเล็กกว่า ทำให้มีพื้นที่ในการสัมผัสกับสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์มากกว่า

8.2 อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัลที่ผลิตจากอัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 ความเข้มข้น 50%SAT ที่อุณหภูมิ 35 °C และ 45 °C

สำหรับการวิเคราะห์อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัลที่ผลิตจากสารละลายความเข้มข้น 50%SAT อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 ที่อุณหภูมิ 35 °C และ 45 °C เปรียบเทียบกับของผสมทางกายภาพ และตัวยา SMX ที่ผ่านการบด แสดงดังภาพที่ 40 ผลการทดลองพบว่าอนุภาคโคคริสตัลที่ตกตะกอนที่อุณหภูมิ 35 °C และ 45 °C มีอัตราการละลายที่สูงกว่าของผสมทางกายภาพ (Drug content 70%) และตัวยาที่ผ่านการบด เมื่อพิจารณาเวลาที่ใช้ในการละลายได้ 90% ของอนุภาคโคคริสตัลส่วนสีขาและสีเหลืองที่อุณหภูมิ 35 °C มีค่าเท่ากับ 7.4 และ 10.3 นาที ตามลำดับ ในขณะที่อนุภาคโคคริสตัลในส่วนสีขาและสีเหลืองที่ผลิตจากอุณหภูมิ 45 °C ใช้เวลาในการละลายได้ 90% เท่ากับ 1.8 และ 4.2 นาทีตามลำดับ

จากภาพที่ 40 แสดงให้เห็นว่าอนุภาคโคคริสตัลที่ตกตะกอนที่อุณหภูมิ 35 °C มีอัตราการละลายที่ต่ำกว่าอนุภาคโคคริสตัลที่ตกตะกอนจากอุณหภูมิ 45 °C ทั้งในส่วนสีขาและสีเหลือง เนื่องจากอนุภาคที่อุณหภูมิ 35 °C เริ่มตกตะกอนที่ความดันต่ำกว่าทำให้อนุภาคที่ผลิตได้มีขนาดใหญ่กว่าที่อุณหภูมิ 45 °C นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบอนุภาคในส่วนสีขาและสีเหลืองของทั้ง 2 อุณหภูมิ ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าอัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัลในส่วนสีเหลืองมีค่าต่ำกว่าส่วนสีขา อันเป็นผลมาจากอนุภาคส่วนสีเหลืองมีการเกิดและโตภายใน Dead zone ที่อยู่ในห้องตกตะกอน ทำให้อนุภาคที่ได้มีขนาดที่ใหญ่กว่าส่วนสีขา ซึ่งผลการทดลองดังกล่าวสอดคล้องกับภาพถ่ายจาก SEM ที่กล่าวมาข้างต้น

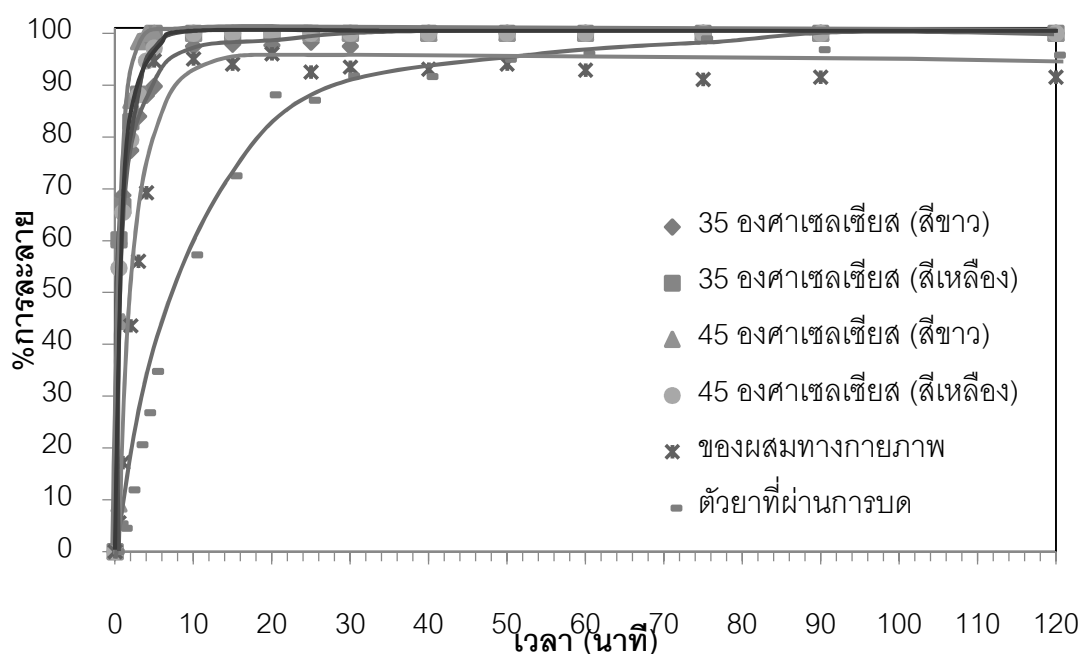


ภาพที่ 40 อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัลที่ตกตะกอนจากตัวทำละลายอะซิโตน อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 ความเข้มข้น 50% SAT อุณหภูมิ 35 °C และ 45 °C ที่เปรียบเทียบกับของผสมทางกายภาพที่มี Drug content ใกล้เคียงกัน และตัวยา SMX ที่ผ่านการบด

8.3 อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัลที่ผลิตจากอัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 ความเข้มข้น 50% SAT ที่อุณหภูมิ 35 °C และ 45 °C

เมื่อนำอนุภาคโคคริสตัลที่ผลิตจากอัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 ความเข้มข้น 50% SAT อุณหภูมิ 35 °C และ 45 °C มาวิเคราะห์หาอัตราการละลายในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 เปรียบเทียบกับของผสมทางกายภาพที่มีค่า Drug content ใกล้เคียงกันและตัวยา SMX ที่ผ่านการบด ผลการทดลองแสดงดังภาพที่ 41 พบว่าตัวยาที่ผ่านการบดสามารถละลายได้ 90% ที่เวลา 28 นาที และสำหรับของผสมทางกายภาพที่ค่า Drug content เท่ากับ 55% สามารถละลายได้ 90% ในเวลา 8.2 นาที ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับอนุภาคโคคริสตัลที่ผลิตได้จะเห็นได้ว่าอนุภาคโคคริสตัลจะมีอัตราการละลายที่สูงกว่าของผสมทางกายภาพทั้งสองอุณหภูมิ โดยเวลาที่ละลายได้ 90% สำหรับอนุภาคสีขาวและสีเหลืองที่ผลิตที่อุณหภูมิ 35 °C

มีค่าเท่ากับ 5.2 และ 3.2 นาที ตามลำดับ และสำหรับอนุภาคที่ผลิตที่อุณหภูมิ 45 °C ใช้เวลาในการละลายได้ 90% เท่ากับ 2.3 และ 3.4 นาที สำหรับอนุภาคสีขาวและสีเหลือง ตามลำดับ



ภาพที่ 41 อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัลที่ตกตะกอนจากตัวทำละลายอะซิโตน อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 ความเข้มข้น 50% SAT อุณหภูมิ 35 °C และ 45 °C เปรียบเทียบกับขอบผสมทางกายภาพที่มี Drug content ใกล้เคียงกัน และตัวยา SMX ที่ผ่านการบด

จากภาพที่ 41 ซึ่งเป็นการวิเคราะห์อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัลที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 พบว่าอนุภาคที่ผลิตจากอุณหภูมิ 35 °C และ 45 °C มีอัตราในการละลายที่ใกล้เคียงกัน ยกเว้นในส่วนของอนุภาคสีขาว ซึ่งแสดงให้เห็นว่าที่อัตราส่วน 1:1 นั้นอุณหภูมิในการตกตะกอนไม่ส่งผลต่ออัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัล กล่าวคือแม้จะผลิตจากอุณหภูมิที่แตกต่างกัน แต่อัตราการละลายของอนุภาคที่ผลิตได้มีค่าใกล้เคียงกัน

เมื่อเปรียบเทียบเวลาที่ใช้ในการละลายได้ 90% ของอนุภาคโคคริสตัลที่ตกตะกอนภายใต้อุณหภูมิ 35 °C ความเข้มข้นของสารละลาย 50% SAT ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1, 1.5:1 และ 1:1 สรุปไว้ดังตารางที่ 17 พบว่าปริมาณของกรดมาลิกที่อยู่ใน

สารละลายเริ่มต้นนั้น มีผลต่ออัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัลที่ตกตะกอนได้ ซึ่งจะเห็นว่าอนุภาคโคคริสตัลที่อัตราส่วน 2:1 ที่มีปริมาณกรดมาลิกอยู่ในสารละลายเริ่มต้นน้อยที่สุด ทำให้ใช้เวลาในการละลายได้ 90% นานที่สุด (8.5 นาที สำหรับสีขาว) และเมื่อปริมาณของกรดมาลิกในสารละลายเพิ่มสูงขึ้นที่อัตราส่วน 1.5:1 อนุภาคสามารถละลายได้เร็วขึ้นที่เวลาในการละลายที่ 90% มีค่าเท่ากับ 7.4 และ 10.3 นาที สำหรับอนุภาคสีขาวและสีเหลือง ตามลำดับ สุดท้ายอนุภาคที่อัตราส่วน 1:1 ที่มีปริมาณกรดมาลิกสูงสุดมีอัตราในการละลายสูงที่สุด โดยใช้เวลาในการละลายได้ 90% เท่ากับ 5.2 และ 3.2 นาที สำหรับอนุภาคสีขาวและสีเหลือง ตามลำดับ

ตารางที่ 17 เวลาที่ใช้ในการละลายได้ 90% ในฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 ของอนุภาคโคคริสตัลที่ผลิตจากความเข้มข้น 50% SAT ภายใต้อุณหภูมิ 35 °C ที่อัตราส่วนต่าง ๆ

อัตราส่วนระหว่าง ตัวยา SMX และกรดมาลิก	เวลาที่ใช้ในการละลายได้ 90% (นาที)	
	สีขาว	สีเหลือง
2:1	8.5	-
1.5:1	7.4	10.3
1:1	5.2	3.2
ตัวยา SMX ผ่านการบด	28	

สำหรับอัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัลที่ค่าการละลายเท่ากับ 90% ที่ตกตะกอนภายใต้อุณหภูมิ 45 °C สรุปไว้ในตารางที่ 18 ผลการทดลองพบว่าอัตราการละลายของอนุภาคที่ผลิตจากอุณหภูมิ 45 °C โดยรวมแล้วจะมีอัตราการละลายที่สูงกว่าอนุภาคที่ผลิตจากอุณหภูมิ 35 °C เนื่องจากการตกตะกอนที่อุณหภูมิสูงส่งผลให้ค่า Threshold pressure มีค่าสูง ซึ่งหมายถึงอนุภาคเริ่มตกตะกอนออกมาที่ความดันสูงกว่าการผลิตที่อุณหภูมิต่ำ ดังนั้นอนุภาคที่ตกตะกอนได้จากอุณหภูมิ 45 °C จึงมีขนาดที่เล็กกว่าอนุภาค 35 °C ส่งผลให้อัตราการละลายของอนุภาคที่ผลิตได้จากอุณหภูมิ 45 °C จึงมีอัตราการละลายที่สูงกว่า

เมื่อพิจารณาผลของอัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกที่มีผลต่ออัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัล พบว่าการตกตะกอนอนุภาคที่อุณหภูมิ 45 °C ปริมาณกรดมาลิกที่มีอยู่ในสารละลายเริ่มต้นมีผลต่ออัตราการละลายเพียงเล็กน้อย ซึ่งอนุภาคโคคริสตัลที่ตกตะกอน

จากอัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1, 1.5:1 และ 1:1 มีอัตราการละลายที่รวดเร็วใกล้เคียงกัน โดยอนุภาคในส่วนสีขาวในทุกอัตราส่วนนั้นสามารถละลายได้ 90% ภายในเวลา 2.3 นาที และสำหรับในส่วนของอนุภาคสีเหลืองของทุกอัตราส่วนสามารถละลายได้ 90% ภายในเวลา 4.2 นาที

ตารางที่ 18 เวลาที่ใช้ในการละลายได้ 90% ในฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 ของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตจากความเข้มข้น 50% SAT ภายใต้อุณหภูมิ 45 °C ที่อัตราส่วนต่าง ๆ

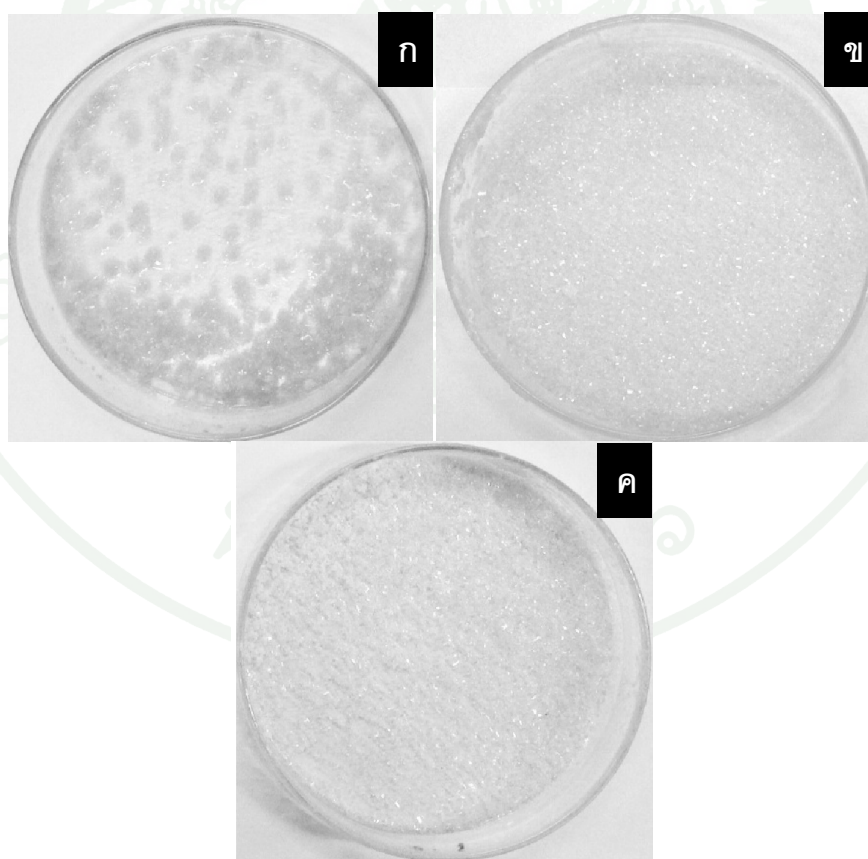
อัตราส่วนระหว่าง ตัวยา SMX และกรดมาลิก	เวลาที่ใช้ในการละลายได้ 90% (นาที)	
	สีขาว	สีเหลือง
2:1	2.0	3.5
1.5:1	1.8	4.2
1:1	2.3	3.4
ตัวยา SMX ผ่านการบด	28	

ผลการวิเคราะห์อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตอลที่ตกตะกอนจากสภาวะต่าง ๆ ดังที่กล่าวมาข้างต้นนั้น แสดงให้เห็นอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตได้นั้นมีอัตราการละลายที่สูงกว่าตัวยา SMX ที่ผ่านการบด เนื่องจากอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตได้นั้นมีค่าพลังงานในการหลอมเหลวที่ต่ำกว่าตัวยา SMX ที่ผ่านการบดมาก อีกทั้งจากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค XRD ยังแสดงให้เห็นว่าอนุภาคโคคริสตอลยังมีความเป็นผลึกที่น้อยกว่าอีกด้วย

เปรียบเทียบอนุภาคโคคริสตอลจากกระบวนการ GAS กับเทคนิค Slow evaporation

ในส่วนที่ 3 เป็นการเปรียบเทียบอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตได้จากเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX กับกรดมาลิกเป็น 2:1, 1.5:1 และ 1:1 ในตัวทำละลายอะซิโตนกับอนุภาคที่ผลิตจากกระบวนการ GAS ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเดียวกัน ที่ความเข้มข้น 50% SAT และอุณหภูมิ 45 °C มีรายละเอียดดังต่อไปนี้

ลักษณะของผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการตกตะกอนด้วยเทคนิค Slow evaporation นั้นจะมีสีเหลืองเพียงอย่างเดียว ทั้งนี้อาจเป็นเพราะการระเหยตัวทำละลายออกที่อุณหภูมิห้องนั้นเกิดขึ้นอย่างช้า ๆ ทำให้อนุภาคมีเวลาในการรวมตัวกันได้อย่างทั่วถึง และยังมีเวลาในการจัดเรียงตัวเป็นอนุภาคที่มีขนาดใหญ่ได้ ส่งผลให้อนุภาคโคคริสตอลที่ตกตะกอนได้นั้นจึงมีเพียงสีเหลืองเท่านั้น แสดงดังภาพที่ 42



ภาพที่ 42 ลักษณะของอนุภาคโคคริสตอลที่ตกตะกอนได้จากเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น ก) 1:1 ข) 1.5:1 และ ค) 2:1

1. เปรียบเทียบ %Drug content

อนุภาคโคคริสตัลที่ตกตะกอนด้วยเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1, 1.5:1 และ 1:1 มีค่าเท่ากับ 66.06% 59.57% และ 52.22% ตามลำดับ ซึ่งในการทดลองนั้นจะควบคุมปริมาณของตัวยา SMX ทั้ง 3 อัตราส่วนให้มีปริมาณเท่าเดิม แต่ปริมาณกรดมาลิกมีค่าเพิ่มขึ้นตามลำดับ ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าปริมาณของกรดมาลิกในสารละลายเริ่มต้นที่เพิ่มขึ้น ทำให้ค่า Drug content ของอนุภาคที่ตกตะกอนได้มีค่าลดลง ซึ่งผลการทดลองสอดคล้องกับการตกตะกอนอนุภาคโคคริสตัลด้วยกระบวนการ GAS ที่เมื่อปริมาณกรดมาลิกในสารละลายเริ่มต้นมีค่าเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ค่า Drug content ของอนุภาคที่ตกตะกอนได้มีค่าลดลง ดังที่แสดงในตารางที่ 19

จากตารางที่ 19 เมื่อเปรียบเทียบค่า Drug content ของอนุภาคที่ตกตะกอนจากสารละลายที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเท่ากัน พบว่าอนุภาคจากเทคนิค Slow evaporation มีค่า Drug content ที่น้อยกว่าอนุภาคที่ตกตะกอนจากกระบวนการ GAS เนื่องจากการตกตะกอนด้วยเทคนิค GAS บางส่วนของตัวยา SMX และกรดมาลิกยังสามารถละลายอยู่ในตัวตัวการละลาย และยังถูกชะออกไปในขั้นตอนการล้างได้อีกด้วย

ตารางที่ 19 ค่า Drug content ของอนุภาคโคคริสตัลจากเทคนิค Slow evaporation เปรียบเทียบกับกระบวนการ GAS ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิก เดียวกัน

อัตราส่วนของ ตัวยา SMX :กรดมาลิก	%Drug content ของอนุภาคโคคริสตัล		
	Slow evaporation	GAS	
		ขาว	เหลือง
2:1	66.05%	70.23%	78.20%
1.5:1	59.57%	73.97%	75.24%
1:1	52.22%	66.27%	54.67%

2. วิเคราะห์อนุภาคด้วยเทคนิค DSC

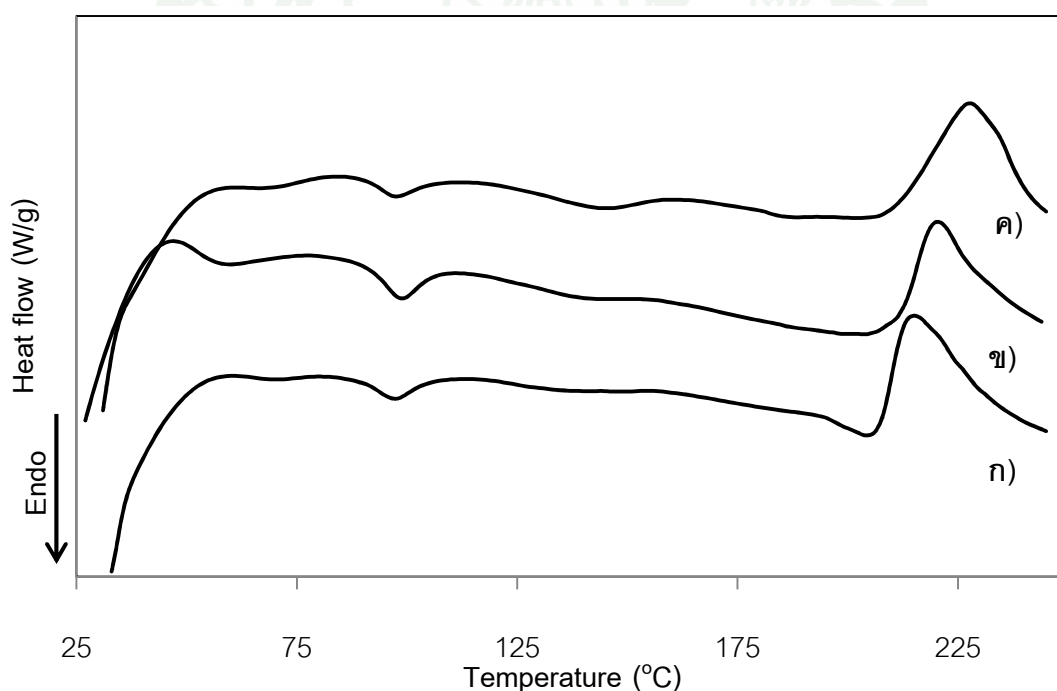
การวิเคราะห์อนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตด้วยเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1, 1.5:1 และ 1:1 ด้วยเทคนิค DSC แสดงดังภาพที่ 43 พบว่าลักษณะของพีคที่วิเคราะห์ได้นั้นมีลักษณะเหมือนกับของผสมทางกายภาพและอนุภาคโคคริสตอลที่ตกตะกอนได้จากกระบวนการ GAS ที่ปรากฏพีค 2 ตำแหน่ง โดยตำแหน่งแรกที่อุณหภูมิประมาณ 98 °C เป็นของกรดมาลิกในผลิตภัณฑ์ที่เป็นส่วนเกินหลอมเหลว และตำแหน่งที่ 2 คือพีคของอนุภาคโคคริสตอลเกิดการหลอมเหลวที่อุณหภูมิ 143.6, 135.6 และ 135.0 °C สำหรับอนุภาคที่อัตราส่วน 2:1, 1.5:1 และ 1:1 ตามลำดับ แสดงดังตารางที่ 20 ซึ่งผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าปริมาณกรดมาลิกมีผลต่อจุดหลอมเหลวของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตได้จากเทคนิค Slow evaporation คือเมื่อปริมาณกรดมาลิกในสารละลายเริ่มต้นเพิ่มมากขึ้น จุดหลอมเหลวของอนุภาคมีค่าลดลง ซึ่งสอดคล้องกับผลการทดลองของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตได้จากกระบวนการ GAS อีกด้วย

ตารางที่ 20 แสดงค่าพลังงานในการหลอมเหลวของอนุภาคโคคริสตอลที่ได้จากเทคนิค Slow evaporation พบว่ามีค่าน้อยกว่าตัวยา SMX และกรดมาลิก ที่เป็นสารตั้งต้นทั้ง 2 ชนิด อีกทั้งยังมีค่าน้อยกว่าอนุภาคที่ได้จากกระบวนการ GAS อีกด้วย

แต่อย่างไรก็ดี ผลการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค DSC ของอนุภาคโคคริสตอลที่ตกตะกอนด้วยเทคนิค Slow evaporation ก็ไม่สามารถเป็นเครื่องยืนยันการเกิดอนุภาคโคคริสตอลได้เช่นเดียวกัน เนื่องจากการให้ความร้อนในขณะวิเคราะห์นั้นสามารถทำให้เกิดอนุภาคโคคริสตอลได้เช่นเดียวกันกับการวิเคราะห์อนุภาคโคคริสตอลที่ได้จากกระบวนการ GAS ดังที่กล่าวไว้ก่อนหน้านี้ ซึ่งต้องใช้เทคนิคอื่นในการยืนยันการเกิดอนุภาคโคคริสตอลต่อไป

ตารางที่ 20 จุดหลอมเหลวและพลังงานในการหลอมเหลวของอนุภาคโคคริสตัลที่ผลิตด้วยเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วนต่าง ๆ เปรียบเทียบกับอนุภาคโคคริสตัลที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS ภายใต้อุณหภูมิ 45 °C ความเข้มข้น 50%SAT ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกต่าง ๆ

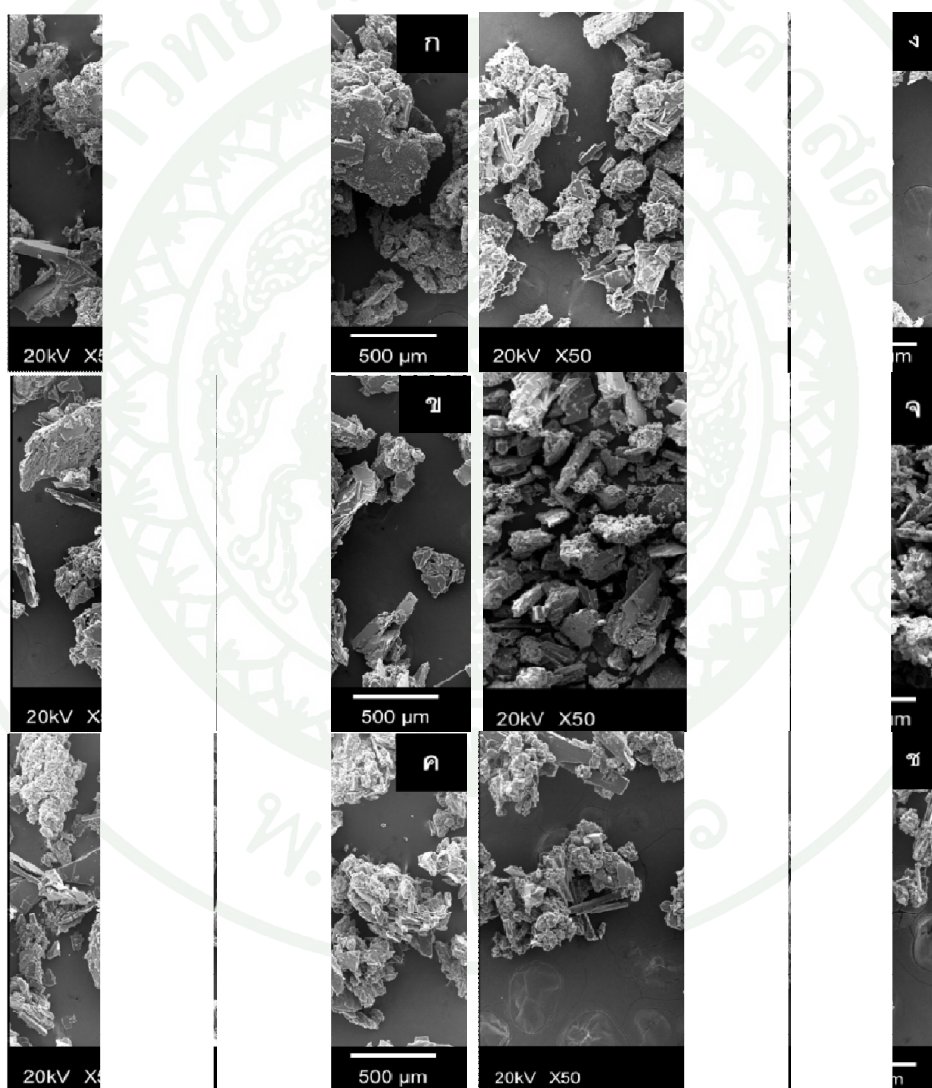
อัตราส่วนโดยมวล	จุดหลอมเหลว (°C)			พลังงานในการหลอมเหลว (J/g)		
	Slow	GAS		Slow	GAS	
		ขาว	เหลือง		ขาว	เหลือง
SMX:L-malic	evaporation			evaporation		
2:1	143.6	148.5	147.7	36.84	38.44	38.95
1.5:1	138.6	149.7	148.5	20.2	35.04	33.94
1:1	135	142.7	141.7	12.88	26.43	21.02



ภาพที่ 43 ผลการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค DSC ของอนุภาคโคคริสตัลจากเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น ก) 1:1 ข) 1.5:1 และ ค) 2:1

3. การวิเคราะห์ลักษณะของอนุภาคด้วยเทคนิค SEM

การวิเคราะห์ลักษณะของอนุภาคโคคริสตอลที่ตกตะกอนได้จากเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเท่ากับ 2:1, 1.5:1 และ 1:1 เปรียบเทียบกับลักษณะของอนุภาคที่ตกตะกอนได้จากกระบวนการ GAS ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเดียวกัน ความเข้มข้นของสารละลาย 50%SAT และอุณหภูมิ 45 °C ผลการวิเคราะห์แสดงดังภาพที่ 44



ภาพที่ 44 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคโคคริสตอลจากเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วนของตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น ก) 1:1 ข) 1.5:1 ค) 2:1 และจากกระบวนการ GAS (ส่วนสีขาว) ที่อัตราส่วน ง) 1:1 จ) 1.5:1 และ ฉ) 2:1

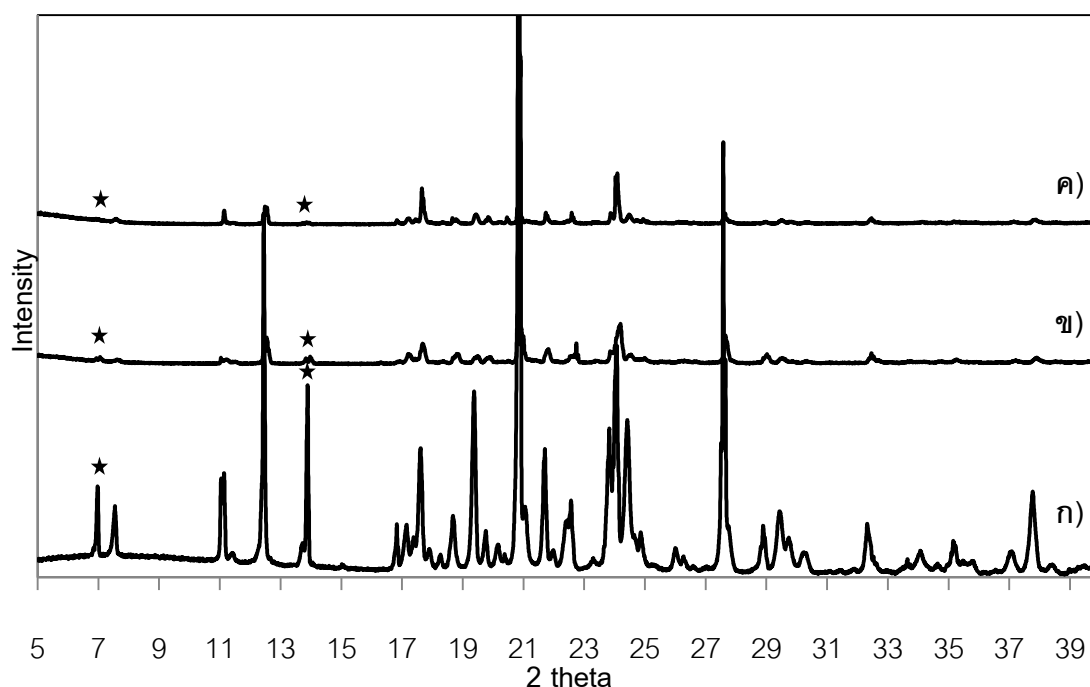
จากภาพที่ 44 ก) - ค) เป็นภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคโคคริสตอลที่ตกตะกอนจากเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วน 1:1, 1.5:1 และ 2:1 พบว่าลักษณะของอนุภาคโคคริสตอลที่ตกตะกอนได้นั้นประกอบไปด้วย 2 ส่วน คือสัณฐานของตัวยา SMX และกรดมาลิก เช่นเดียวกันกับอนุภาคที่ผลิตได้จากเทคนิค GAS (ภาพที่ 44 ง) - จ)) แต่ขนาดของอนุภาคที่ผลิตได้จากเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเท่ากัน มีขนาดใหญ่กว่าอนุภาคที่ผลิตได้จากเทคนิค GAS ในส่วนสีขาว เนื่องจากอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตจากเทคนิค Slow evaporation ในการทดลองทำโดยค่อย ๆ ระบายตัวทำละลายออกจากสารละลายอย่างช้า ๆ ภายใต้อุณหภูมิห้อง ซึ่งใช้เวลาในการตกตะกอนที่นาน (14 วัน) ทำให้อนุภาคมีเวลาในการจัดเรียงตัวและรวมตัวกันได้ดีกว่าอนุภาคจึงมีขนาดใหญ่ ในขณะที่อนุภาคโคคริสตอลที่ได้จากเทคนิค GAS ที่ในการทดลองทำให้สารละลายเกิดสภาวะอิ่มตัวอย่างรวดเร็วด้วย Dense CO₂ ซึ่งใช้เวลาในการทดลองน้อยกว่ามาก (4-5 ชั่วโมง) ทำให้ขนาดอนุภาคที่ตกตะกอนได้นั้นมีขนาดเล็กกว่า

4. การวิเคราะห์อนุภาคด้วยเทคนิค XRD

การวิเคราะห์ความเป็นผลึกของอนุภาคโคคริสตอลด้วยเทคนิค XRD สำหรับผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการตกตะกอนด้วยเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 เปรียบเทียบกับอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตได้จากกระบวนการ GAS ที่อัตราส่วนเดียวกัน ความเข้มข้น 50%SAT ที่อุณหภูมิ 45 °C ผลการทดลองแสดงดังภาพที่ 45 พบว่าอนุภาคที่ผลิตจากเทคนิค Slow evaporation (เส้น ก)) เกิดเป็นอนุภาคโคคริสตอลโดยปรากฏพีคตำแหน่งใหม่ที่มีค่า 2 theta เท่ากับ 6.8 และ 13.8 ดังที่ได้ทำสัญลักษณ์ไว้ในภาพ และมีความเป็นผลึกสูงกว่าอนุภาคโคคริสตอลจากกระบวนการ GAS ทั้งส่วนสีขาวและสีเหลืองในเส้น ข) และ ค) ตามลำดับ เนื่องจากใช้เวลาในการตกตะกอนที่นานกว่าอนุภาคจากเทคนิค GAS ทำให้อนุภาคมีเวลาในการจัดเรียงตัวได้เป็นระเบียบมากกว่า

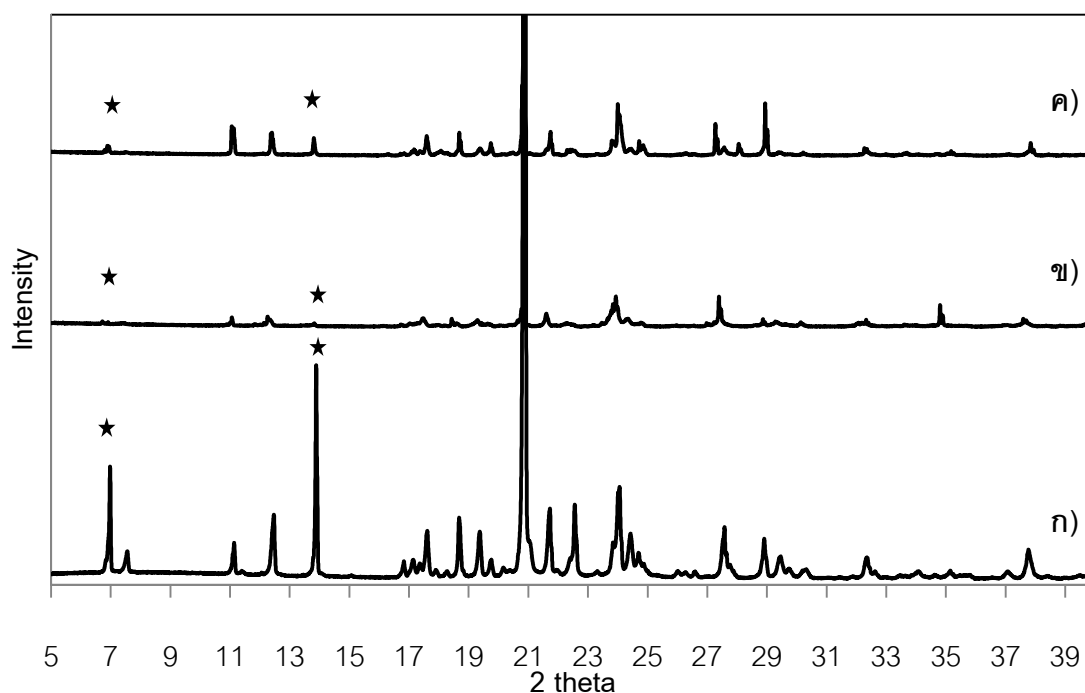
เมื่อวิเคราะห์อนุภาคโคคริสตอลที่อัตราส่วน 1.5:1 ของอนุภาคที่ผลิตจากเทคนิค Slow evaporation เปรียบเทียบกับอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตได้จากกระบวนการ GAS ที่อัตราส่วนเดียวกัน ความเข้มข้น 50%SAT ที่อุณหภูมิ 45 °C แสดงดังภาพที่ 46 พบว่าผลการทดลองสอดคล้องกับอนุภาคที่อัตราส่วน 1:1 ที่กล่าวมาข้างต้น คืออนุภาคที่ได้จากเทคนิค Slow evaporation (เส้น ก)) เกิดเป็นอนุภาคโคคริสตอล โดยปรากฏพีคใหม่ที่มีค่า 2 theta เท่ากับ 6.8

และ 13.8 เช่นเดียวกัน และเมื่อเปรียบเทียบความเป็นผลึกกับอนุภาคโคคริสตอลจากเทคนิค GAS ในเส้น ข) และ ค) สำหรับ สีขาวและสีเหลืองตามลำดับ พบว่ามีความเป็นผลึกที่น้อยกว่า เช่นเดียวกับอนุภาคที่อัตราส่วน 1:1



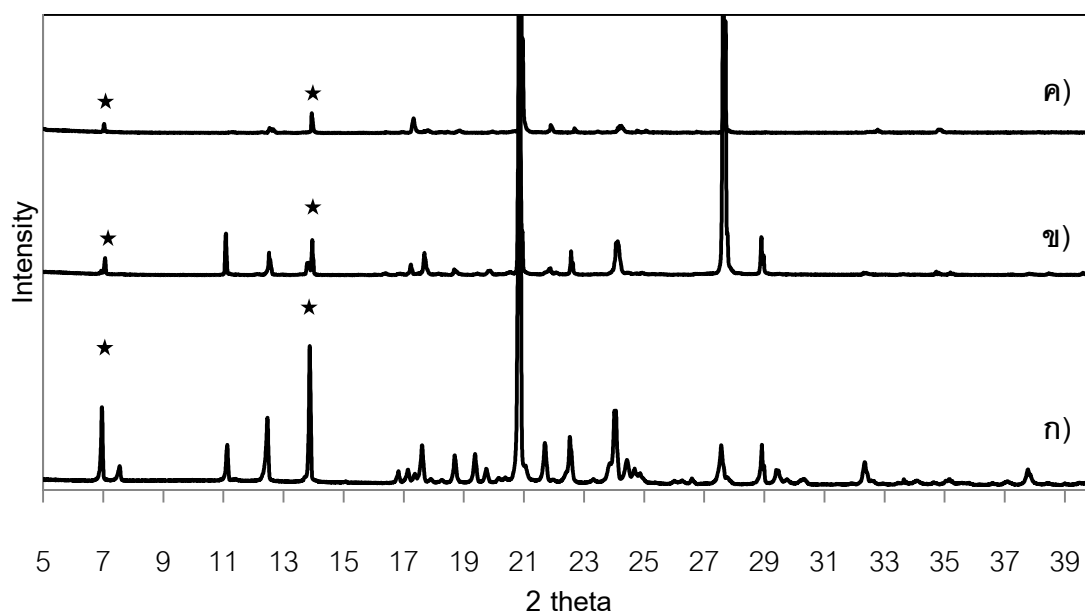
ภาพที่ 45 Diffractogram จากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค XRD ของ ก) อนุภาคโคคริสตอลที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 จากเทคนิค Slow evaporation และอนุภาคโคคริสตอลจากเทคนิค GAS ข) สีขาว ค) สีเหลือง ที่ตกตะกอนภายใต้สภาวะที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 ความเข้มข้น 50%SAT ที่อุณหภูมิ 45 °C

สำหรับการวิเคราะห์อนุภาคโคคริสตอลที่อัตราส่วน 2:1 ของอนุภาคที่ผลิตจากเทคนิค Slow evaporation เปรียบเทียบกับอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตได้จากกระบวนการ GAS ที่อัตราส่วนเดียวกัน ความเข้มข้น 50%SAT ที่อุณหภูมิ 45 °C แสดงดังภาพที่ 47 พบว่าผลการทดลองสอดคล้องกับอนุภาคที่ 2 อัตราส่วนข้างต้น กล่าวคืออนุภาคที่ได้จากเทคนิค Slow evaporation (เส้น ก)) เกิดเป็นอนุภาคโคคริสตอล โดยปรากฏพีคใหม่ที่ค่า 2 theta เท่ากับ 6.8 และ 13.8 เช่นเดียวกัน และมีความเป็นผลึกมากกว่าอนุภาคโคคริสตอลจากเทคนิค GAS ในเส้น ข) และ ค) สำหรับ สีขาวและสีเหลือง ตามลำดับ เช่นเดียวกัน



ภาพที่ 46 Diffractogram จากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค XRD ของ ก) อนุภาคโคคริสตอลที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 จากเทคนิค Slow evaporation และอนุภาคโคคริสตอลจากเทคนิค GAS ข) สีขาว ค) สีเหลือง ที่ตกตะกอนภายใต้สภาวะที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 ความเข้มข้น 50%SAT ที่อุณหภูมิ 45 °C

ผลการวิเคราะห์อนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตได้จากเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1, 1.5:1 และ 1:1 ด้วยเทคนิค XRD แสดงให้เห็นว่าอนุภาคที่ทุกอัตราส่วนมีตัวยา SMX และกรดมาลิกที่เป็นส่วนเกินอยู่ในผลิตภัณฑ์ ซึ่งดูจาก Diffractogram ที่ปรากฏพีคของตัวยา SMX และกรดมาลิก นอกจากอนุภาคที่ผลิตได้มีความเป็นผลึกที่มากกว่าอนุภาคโคคริสตอลจากเทคนิค GAS ที่อัตราส่วนเดียวกัน และความเป็นผลึกของอนุภาคโคคริสตอลจากเทคนิค Slow evaporation ลดลงเมื่อปริมาณของกรดมาลิกในสารละลายเริ่มต้นมีค่าเพิ่มขึ้น (จากอัตราส่วน 2:1 ไป 1:1) เช่นเดียวกันอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตจากเทคนิค GAS ทำให้สรุปได้ว่าสามารถผลิตอนุภาคโคคริสตอลระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกได้ทั้ง 2 เทคนิค โดยดูจากตำแหน่งของพีคใหม่ที่ปรากฏที่ค่า 2 theta เท่ากับ 6.8 และ 13.8 ที่กล่าวไว้ข้างต้น



ภาพที่ 47 Diffractogram จากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค XRD ของ ก) อนุภาคโคคริสตัลที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 จากเทคนิค Slow evaporation และอนุภาคโคคริสตัลจากเทคนิค GAS ข) สีขาว ค) สีเหลือง ที่ตกตะกอนภายใต้สภาวะที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 ความเข้มข้น 50%SAT ที่อุณหภูมิ 45 °C

5. การวิเคราะห์ด้วยเทคนิค FTIR

การวิเคราะห์อนุภาคที่ตกตะกอนได้ด้วยเทคนิค FTIR เป็นการวิเคราะห์เพื่อศึกษาแรงกระทำ ระหว่างโมเลกุล (Intermolecular interaction) แบบพันธะไฮโดรเจนของตัวยา SMX และกรดมาลิกที่อยู่ในอนุภาคโคคริสตัลที่ตกตะกอนได้จากเทคนิค Slow evaporation โดยพิจารณาจากหมู่ฟังก์ชัน 1st -NH₂ และ 2nd -NH- ของตัวยา SMX กับหมู่ไฮดรอกซิล (-OH) และหมู่คาร์บอกซิล (-COOH) ที่อยู่ในโมเลกุลของกรดมาลิก ดังแสดงในตารางที่ 21 ซึ่งผลการทดลองพบว่าเกิดการเลื่อนตำแหน่งของหมู่ 1st -NH₂ ที่อยู่ในโมเลกุลของตัวยา SMX จากตำแหน่งเดิมคือที่มีความยาวคลื่น 3,387 และ 3,477 cm⁻¹ ไปยังความยาวคลื่น 3,376 และ 3,468 cm⁻¹ สำหรับอัตราส่วน 2:1 และสำหรับที่อัตราส่วนอื่นแสดงดังตารางที่ 21 โดยจากผลการวิเคราะห์แสดงให้เห็นว่าอาจเกิดพันธะไฮโดรเจนกับหมู่ไฮดรอกซิลของกรดมาลิกซึ่งสอดคล้องกับอนุภาคที่ผลิตจาก

กระบวนการ GAS อย่างไรก็ตาม ความยาวคลื่นของหมู่ไฮดรอกซิลในผลิตภัณฑ์ที่ $2,631\text{ cm}^{-1}$ ไม่สามารถสังเกตได้ว่าการเลื่อนตำแหน่งไปหรือไม่

ตารางที่ 21 ค่าความยาวคลื่น (cm^{-1}) ของหมู่ฟังก์ชันที่สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนของตัวยา SMX และกรดมาลิก เปรียบเทียบกับอนุภาคโคคริสตัลที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกต่าง ๆ ในตัวทำละลายอะซิโตน

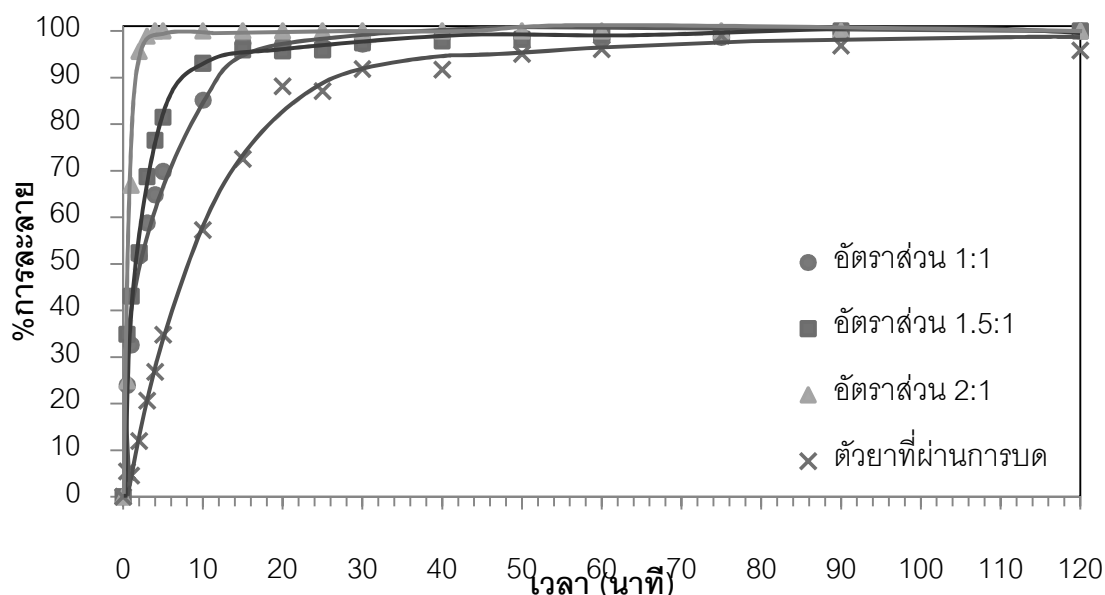
หมู่ฟังก์ชัน	ตัวยา SMX	กรดมาลิก	อนุภาคโคคริสตัล ที่อัตราส่วนโดยน้ำหนักระหว่างตัว		
			ยา SMX :กรดมาลิก		
			2:1	1.5:1	1:1
O-H	-	2,631	สังเกตไม่ชัด	สังเกตไม่ชัด	สังเกตไม่ชัด
-COOH	-	1,736	1,734	1,736	1,736
1 st -NH ₂	3,387	-	3,376	3,379	3,375
	3,477		3,468	3,464	3,469
2 nd -NH-	3,300	-	3,302	3,300	3,304

6. วิเคราะห์อัตราการละลาย

การวิเคราะห์อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัลที่ได้จากเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1, 1.5:1 และ 1:1 ในตัวทำละลายอะซิโตน โดยทำการเปรียบเทียบกับตัวยา SMX ที่ผ่านการบด รวมทั้งเปรียบเทียบกับอนุภาคโคคริสตัลที่ผลิตจากเทคนิค GAS ภายใต้สภาวะในการทดลองที่อุณหภูมิ $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ ความเข้มข้น 50% SAT และอัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเดียวกัน ในตัวทำละลายอะซิโตนเช่นเดียวกัน ผลการวิเคราะห์แสดงดังภาพที่ 48

จากภาพที่ 48 เมื่อเปรียบเทียบ %การละลายที่ 90% ของอนุภาคโคคริสตัลที่ตกตะกอนจากเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1, 1.5:1 และ 1:1 พบว่าอนุภาคโคคริสตัลใช้เวลาในการละลาย 1.9, 8.8 และ 12 นาที ตามลำดับ ในขณะที่ตัวยา SMX ที่ผ่านการบดต้องใช้เวลาในการละลายถึง 28 นาที ที่ค่าการละลายเท่ากับ 90% การ

ละลาย จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าอัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกที่ลดลง (ปริมาณกรดมาลิกในสารละลายเพิ่มขึ้น) อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตได้จากเทคนิค Slow evaporation มีค่าลดลง



ภาพที่ 48 อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตอลที่ตกตะกอนจากตัวทำละลายอะซิโตน ด้วยเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1, 1.5:1 และ 1:1 เปรียบเทียบกับตัวยา SMX ที่ผ่านการบด

เมื่อเปรียบเทียบอัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตจากเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 กับอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตจากกระบวนการ GAS ที่อัตราส่วนเดียวกัน ความเข้มข้น 50% และอุณหภูมิ 45 °C ผลการทดลองแสดงดังตารางที่ 22 พบว่าอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตจากทั้ง 2 เทคนิคมีอัตราการละลายที่ใกล้เคียงกัน โดยเมื่อดูเวลาที่ใช้ในการละลาย 90% อนุภาคจากเทคนิค Slow evaporation ใช้เวลาในการละลายเท่ากับ 1.9 นาที และอนุภาคจากเทคนิค GAS ใช้เวลา 2.0 และ 3.5 นาที สำหรับอนุภาคสีขาวและสีเหลือง ตามลำดับ

จากตารางที่ 22 ผลการวิเคราะห์อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตจากเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 เปรียบเทียบกับอนุภาคโคคริสตอลจากกระบวนการ GAS ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเดียว

ความเข้มข้นของสารละลาย 50%SAT และอุณหภูมิ 45 °C ผลการทดลองพบว่าอนุภาคโคคริสตอลจากเทคนิค Slow evaporation มีอัตราการละลายช้ากว่าอนุภาคโคคริสตอลจากกระบวนการ GAS ทั้งในส่วนสีขาวและสีเหลือง โดยเวลาที่อนุภาคจากเทคนิค Slow evaporation ใช้เวลาในการละลายได้ 90% เท่ากับ 8.8 นาที ในขณะที่จากกระบวนการ GAS ใช้เวลา 1.8 และ 4.2 นาที สำหรับสีขาวและเหลือง ตามลำดับ

ตารางที่ 22 เวลาที่ใช้ในการละลายได้ 90% ในฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 ของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตจากกระบวนการ GAS ที่ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 45 °C ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกต่าง ๆ

กระบวนการ GAS	%Drug content		เวลาที่ใช้ในการละลายได้ 90%	
	สีขาว	สีเหลือง	สีขาว	สีเหลือง
อัตราส่วนตัวยา SMX : กรดมาลิก	(%)		(นาที)	
1:1	66.27%	54.67%	2.3	3.4
1.5:1	73.97%	75.24%	1.8	4.2
2:1	70.23%	78.20%	2.0	3.5

สำหรับอัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตอลที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 จากเทคนิค Slow evaporation เปรียบเทียบกับอนุภาคจากกระบวนการ GAS จากสารละลายเข้มข้น 50%SAT และอุณหภูมิ 45 °C ที่อัตราส่วนเดียวกัน ในตารางที่ 22 และ 23 พบว่าอนุภาคจากกระบวนการ GAS มีอัตราการละลายสูงกว่าอนุภาคจากเทคนิค Slow evaporation ทั้งในส่วนสีขาวและสีเหลือง ซึ่งเวลาที่ใช้ในการละลายได้ 90% มีค่าเท่ากับ 2.3 และ 3.4 นาที สำหรับอนุภาคสีขาวและสีเหลือง ตามลำดับ และสำหรับอนุภาคจากเทคนิค Slow evaporation มีค่าเท่ากับ 12 นาที

ผลการวิเคราะห์อนุภาคโคคริสตอลจากเทคนิค Slow evaporation เปรียบเทียบกับอนุภาคจากกระบวนการ GAS แสดงให้เห็นว่าอนุภาคที่ผลิตจากอัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 มีอัตราการละลายที่เร็วกว่าอนุภาคโคคริสตอลจากกระบวนการ GAS เล็กน้อย เนื่องจากที่อัตราส่วน 2:1 ความเป็นผลึกจากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค XRD (ภาพที่ 47)

ของอนุภาคจากเทคนิค Slow evaporation ใกล้เคียงกับอนุภาคจากกระบวนการ GAS อัตราการละลายจึงมีค่าใกล้เคียงกัน สำหรับอนุภาคที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 และ 1:1 ของเทคนิค Slow evaporation เมื่อเปรียบเทียบความเป็นผลึกในภาพที่ 46 และ 45 ตามลำดับ พบว่ามีความเป็นผลึกมากกว่าอนุภาคโคคริสตัลจากกระบวนการ GAS ทำให้มีอัตราการละลายต่ำกว่า

ตารางที่ 23 เวลาที่ใช้ในการละลายได้ 90% ในฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 ของอนุภาคโคคริสตัลที่ผลิตจากเทคนิค Slow evaporation ความเข้มข้น 50% SAT ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกต่าง ๆ ของผสมทางกายภาพ และตัวยา SMX ที่ผ่านการบด

Slow evaporation	%Drug content	เวลาที่ใช้ในการละลายได้ 90%
อัตราส่วนตัวยา SMX : กรดมาลิก	(%)	(นาที)
1:1	52.22	12
1.5:1	59.57	8.8
2:1	66.06	1.9
ของผสมทางกายภาพ	70%	25
	55%	8.2
ตัวยา SMX ที่ผ่านการบด	-	28

ในการวิเคราะห์อัตราการละลายแสดงให้เห็นว่าอนุภาคโคคริสตัลที่ได้จากเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วน 2:1 มีอัตราการละลายที่ใกล้เคียงกับอนุภาคจากกระบวนการ GAS แต่อย่างไรก็ดีการผลิตด้วยเทคนิค Slow evaporation ใช้เวลาในการตกตะกอนนานกว่ามาก (14 วัน) รวมทั้งผลิตภัณฑ์ที่ได้ยังมีตัวทำละลายอินทรีย์ที่ตกค้างอยู่ด้วย ซึ่งสำหรับการผลิตด้วยกระบวนการ GAS ใช้เวลาในการผลิตที่น้อยกว่า (4 - 5 ชั่วโมง) รวมทั้งผลิตภัณฑ์ที่ได้ไม่มีตัวทำละลายอินทรีย์ตกค้างอีกด้วย และเมื่อเปรียบเทียบค่า Drug content ของอนุภาคที่ผลิตได้จากกระบวนการ GAS พบว่ามีค่ามากกว่าอนุภาคที่ได้จากเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเดียวกัน

สรุปและข้อเสนอแนะ

สรุป

งานวิจัยนี้เป็นการทดลองเพื่อเพิ่มอัตราการละลายของตัวยาซัลฟาเมทโทอิกซาโซล (SMX) โดยการผลิตเป็นอนุภาคโคคริสตอลกับกรดมาลิก (L-Malic acid) ด้วยกระบวนการ GAS ที่ใช้คาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตเป็นตัวดำเนินการละลาย และเปรียบเทียบกับอนุภาคที่ผลิตได้จากเทคนิค Slow evaporation

1. กระบวนการ GAS และเทคนิค Slow evaporation สามารถผลิตอนุภาคโคคริสตอลระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิก โดยสามารถยืนยันผลจากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค XRD ที่ปรากฏพีกตำแหน่งใหม่ที่ค่า 2θ เท่ากับ 6.8 และ 13.8 ซึ่งไม่ปรากฏอยู่ในสารตั้งต้นทั้ง 2 ชนิด และจากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค FTIR แสดงให้เห็นว่าตัวยา SMX และกรดมาลิกมีแรงยึดเหนี่ยวกันด้วยแรงระหว่างโมเลกุลแบบพันธะไฮโดรเจน อนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตได้จากทั้ง 2 เทคนิคเมื่อนำมาทดสอบอัตราการละลายและเปรียบเทียบเวลาที่ใช้ในการละลายได้ 90% พบว่ามีอัตราการละลายที่สูงกว่าตัวยา SMX ที่ผ่านการบด ดังนั้นงานวิจัยนี้สามารถเพิ่มอัตราการละลายของตัวยา SMX ด้วยการผลิตเป็นอนุภาคโคคริสตอลกับกรดมาลิก

2. การศึกษาการตกตะกอนอนุภาคโคคริสตอลระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกด้วยกระบวนการ GAS โดยศึกษาปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่ออนุภาคได้แก่ อุณหภูมิ (35°C และ 45°C) ความเข้มข้นของสารละลาย (30%SAT 50%SAT และ 70%SAT) อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิก (2:1, 1.5:1 และ 1:1 โดยน้ำหนัก) ในตัวทำละลายอะซิโตน พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่ออนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตได้คือ อุณหภูมิในการทดลองและอัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิก ส่วนความเข้มข้นของสารละลายนั้นส่งผลต่อความดันที่อนุภาคตกตะกอนและปริมาณของผลิตภัณฑ์ที่ผลิตได้ในแต่ละสภาวะ โดยลักษณะของอนุภาคโคคริสตอลที่ตกตะกอนได้ประกอบไปด้วย 2 ส่วนคือ ส่วนสีขาวและสีเหลือง ซึ่งค่า Drug content ของอนุภาคที่ผลิตได้ขึ้นอยู่กับอัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX กับกรดมาลิกคือ เมื่ออัตราส่วนมีค่าลดลง (ปริมาณกรดมาลิกในสารละลายเพิ่มขึ้น) ส่งผลให้ค่า Drug content ของอนุภาคที่ผลิตได้มีค่าลดลง ซึ่งผลที่ได้สอดคล้องกันทั้งการตกตะกอนที่ 35°C และ 45°C

3. ลักษณะของอนุภาคโคคริสตอลจากภาพถ่าย SEM ประกอบไปด้วยสัญญาณของตัวยา SMX และกรดมาลิกเกาะรวมกันอยู่เป็นเนื้อเดียวกัน ซึ่งเมื่ออัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกลดลง (จาก 2:1 ไป 1:1) สัญญาณของตัวยา SMX มีขนาดเล็กลงและอนุภาคส่วนสีขาวมีขนาดที่เล็กกว่าส่วนสีเหลือง โดยจุดหลอมเหลวของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตได้ทุกสภาวะในการทดลองมีค่าอยู่ระหว่างจุดหลอมเหลวของตัวยา SMX และกรดมาลิก ซึ่งแปรผันกับค่า Drug content ของอนุภาคที่ผลิตได้ นอกจากนี้อนุภาคโคคริสตอลที่ทุกการทดลองมีพลังงานที่ใช้ในการหลอมเหลวที่ต่ำกว่าสารตั้งต้นทั้ง 2 ชนิด ซึ่งเป็นผลทำให้อนุภาคโคคริสตอลมีอัตราการละลายที่สูงขึ้น

4. การวิเคราะห์อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตที่อุณหภูมิ 35 °C และ 45 °C ความเข้มข้น 50% SAT และอัตราส่วนเป็น 2:1, 1.5:1 และ 1:1 พบว่า สำหรับอนุภาคสีขาวที่ผลิตจากอุณหภูมิ 35 °C ใช้เวลาในการละลายได้ 90% เท่ากับ 8.5, 7.4 และ 5.2 นาที สำหรับอัตราส่วนที่ 2:1, 1.5:1 และ 1:1 ตามลำดับ และสำหรับอนุภาคสีเหลืองมีค่าเท่ากับ 10.3 และ 3.2 นาที สำหรับอัตราส่วน 1.5:1 และ 1:1 ตามลำดับ และการวิเคราะห์อนุภาคที่ผลิตที่อุณหภูมิ 45 °C พบว่ามีอัตราการละลายสูงกว่าอนุภาคที่ผลิตที่อุณหภูมิ 35 °C โดยอนุภาคที่ผลิตจากอัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิก ต่าง ๆ มีอัตราการละลายที่ใกล้เคียงกัน ซึ่งอนุภาคในส่วนสีขาวที่ทุกอัตราส่วนในการทดลองสามารถละลายได้ 90% ภายในเวลาเพียง 2.3 นาที และสำหรับอนุภาคโคคริสตอลในส่วนสีเหลืองจากทุกอัตราส่วนในการทดลองใช้เวลาในการละลายได้ 90% เท่ากับ 4.3 นาที ซึ่งมีค่าสูงกว่าตัวยา SMX ที่ผ่านการบดที่ใช้เวลา 28 นาที สำหรับการละลายได้ 90%

5. อนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตได้จากเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1, 1.5:1 และ 1:1 พบว่า ลักษณะของอนุภาคจากภาพถ่าย SEM มีลักษณะคล้ายกับอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตได้จากกระบวนการ GAS อีกทั้งจุดหลอมเหลวของอนุภาคที่ผลิตได้ยังสอดคล้องกับอนุภาคจากการกระบวนการ GAS ที่มีค่าอยู่ระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิก แต่จากผลวิเคราะห์ด้วยเทคนิค XRD อนุภาคจากเทคนิค Slow evaporation มีความเป็นผลึกที่มากกว่าอนุภาคที่ผลิตจากการกระบวนการ GAS ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเดียวกัน นอกจากนี้การวิเคราะห์อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตอลจากเทคนิค Slow evaporation แสดงให้เห็นว่าเวลาที่อนุภาคใช้ในการละลายได้ 90% มีค่าเท่ากับ 1.9, 8.8 และ 12 นาที สำหรับอัตราส่วน 2:1, 1.5:1 และ 1:1 ตามลำดับ ซึ่งมีอัตราการละลายต่ำกว่า

อนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตจากกระบวนการ GAS ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิก เท่ากัน ยกเว้นที่อัตราส่วน 2:1 เท่านั้น ที่อัตราการละลายเร็วกว่าเล็กน้อย แต่อย่างไรก็ดีการผลิตอนุภาคโคคริสตอลด้วยเทคนิค Slow evaporation ใช้เวลาในการตกตะกอนที่นานถึง 14 วัน และยังมีตัวทำละลายอินทรีย์ตกค้างอยู่ในผลิตภัณฑ์ที่ผลิตได้อีกด้วย

ข้อเสนอแนะ

1. จากการตกตะกอนอนุภาคโคคริสตอลด้วยกระบวนการ GAS นั้นเกิด Dead zone ภายในห้องตกตะกอนเนื่องจากลักษณะของตัวกรองที่อยู่ภายในไม่เหมาะสม จึงควรเปลี่ยนลักษณะของตัวกรองที่อยู่ภายในห้อง เช่น ใช้ตัวกรองที่เป็นลักษณะเป็นแผ่นแทนแท่งทรงกระบอก เป็นต้น
2. ในงานวิจัยนี้ได้ศึกษาผลของอัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็นแบบสัดส่วนโดยน้ำหนัก ซึ่งปกติอนุภาคโคคริสตอลจะเข้าสร้างกันพันธะหรือยึดเหนี่ยวกันด้วยสัดส่วนโดยโมล ตาม Stoichiometric ดังนั้นอาจทำการศึกษาและทดลอง เพิ่มเติมในการผลิตอนุภาคที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิก เป็นสัดส่วนโดยโมลต่อไป
3. ในงานวิจัยนี้ไม่ได้ทำการทดสอบความเสถียรภาพของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตได้จากทั้ง 2 เทคนิค ดังนั้นควรมีการศึกษาค้นคว้าและทดสอบเพิ่มเติมถึงความเสถียรของอนุภาคที่ผลิตได้
4. การผลิตอนุภาคโคคริสตอลด้วยเทคนิค Slow evaporation ควรมีการควบคุมอุณหภูมิและความชื้นในการทดลอง เพื่อให้ผลการทดลองมีความแม่นยำและสามารถทำการทดลองเพื่อผลิตซ้ำใหม่ได้เหมือนกันทุก ๆ การทดลอง
5. การวิเคราะห์ขนาดของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตได้จากทั้ง 2 เทคนิค ควรมีการวิเคราะห์ด้วยเทคนิคอื่นเพิ่มเติมนอกเหนือจากภาพถ่ายจากเครื่อง SEM เพื่อเป็นการยืนยันว่าอนุภาคในส่วนสีขาวมีขนาดเล็กกว่าอนุภาคในส่วนสีเหลือง เช่น อาจใช้เครื่อง Malvern mastersizer เพื่อวิเคราะห์ขนาดและการกระจายตัวของอนุภาค

เอกสารและสิ่งอ้างอิง

กิตติศักดิ์ ศรีภา. 2551. ยาปฏิชีวนะ, น. 165-217. ใน โอภา วัชรคุปต์, บรรณาธิการ. **เคมีของยา**

เกศินี ศรีสุระ. 2549. การสกัดวิตามินอีจากเมล็ดดอกทานตะวันโดยใช้คาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตและการตกผลึกวิตามินอีโดยใช้คาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต. วิทยานิพนธ์ปริญญาโท, มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์.

ชลพร มารคทรัพย์. 2551. ผลของชนิดเครื่องบดและขนาดของอนุภาคข้าวโพดต่อลักษณะทางกายภาพและเคมีของอาหารผง คุณภาพไข่และสรรพภาพการผลิตของไข่ เลี้ยงดูภายใต้สภาพการเลี้ยงแบบหนาแน่น. วิทยานิพนธ์ปริญญาโท, มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์.

ชินนัท สินประเสริฐโชค. 2549. การผลิตไบโอดีเซลจากน้ำมันทานตะวันโดยใช้คาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตเป็นตัวกลาง. วิทยานิพนธ์ปริญญาโท, มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์.

ธงชัย พัฒนวรพันธ์. 2547. การศึกษาสภาวะการสกัดวิตามินอีจากน้ำมันปาล์มโดยใช้คาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต. วิทยานิพนธ์ปริญญาโท, มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์.

มานพ เจริญไชยตระกูล. 2553. เทคโนโลยีของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตกับอุตสาหกรรมยา. จำนวน 500 เล่ม. พิมพ์ครั้งที่ 1. สำนักส่งเสริมและฝึกอบรมมหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์, กรุงเทพฯ.

ศิวพร สุทธิกรชัย. 2555. การเพิ่มอัตราการละลายของยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลด้วยกระบวนการ Gas Anti-Solvent. วิทยานิพนธ์ปริญญาโท, มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์.

- สุทธิ เวศวะวากยานนท์ และ วชิร คุณกิตติ. 2541. **เทคนิคการตั้งตำรับยาเตรียม**. พิมพ์ครั้งที่ 2. คณะเภสัชศาสตร์, มหาวิทยาลัยขอนแก่น, ขอนแก่น.
- สุวภัทร์ อภัยสุวรรณ. 2550. **การศึกษาเปรียบเทียบการผลิตไบโอดีเซลจากน้ำมันปาล์มโดยใช้คาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตเป็นตัวกลางกับวิธีใช้ตัวเร่งปฏิกิริยา**. วิทยานิพนธ์ปริญญาโท, มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์.
- สุวรรณา เหลืองชลธาร. 2542. **เคมีอินทรีย์ทางเภสัชศาสตร์**. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, กรุงเทพฯ.
- Amidon, G.L., H. Lennernas, V.P Shah and J.R. Crison. 1995. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and invivo bioavailability. **Pharm Res.** 12:413.
- Bailey W., R. D., M.W. Bradner, S. Fleischman, L.A. Morales, B. Moulton, N. Rodríguez-Hornedob and M.J. Zaworotko. 2003. Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. **Chem Commun.** 2: 186-187.
- Basavoju, S., D. Bostrom, and S.P. Velaga. 2008. Indomethacin–Saccharin Cocrystal: Design, Synthesis and Preliminary Pharmaceutical Characterization. **Pharm Res.** 25:-
- Brennecke J.F. and C.A. Eckert. 1989. Phase equilibria for supercritical fluid process design. **AIChE J.** 35:1409-1427
- Caira, M.R. 2007. Sulfa drugs as model cocrystal formers. **Mol Pharm.** 4: 310-316.
- Chang, Y. P., M. Tang, Y. P. Chen. 2007. Micronization of sulfamethoxazole using the supercritical anti-solvent process. **J Mat Sci.** 23: 123-129.

Clifford, A. and T. Clifford. 1999. **Fundamentals of Supercritical Fluids**. Oxford University Press, Oxford.

Grossjohann C., K.S. Eccles, A.R. Maguire, S.E. Lawrence and L. Tajber. 2012. Characterisation, solubility and intrinsic dissolution behavior of benzamide: dibenzyl sulfoxide cocrystal. **Int J Pharm.** 422: 24-32

Hargrove, J.T., W.S. Maxson and A. Colston Wentz. 1989. Absorption of oral progesterone is influenced by vehicle and particle size. **Am J Obstet Gynecol.** 161: 948-951.

Huang, N.C. 2011. **Engineering cocrystal solubility and stability via ionization and micellar solubilization**. Ph.D. Thesis, The University of Michigan.

Lancaster, M. 2002. **Green chemistry: an introductory text**. Cambridge: RSC, p 137.

Limwikrant, W., A. Nagai, Y. Hagiwara, K. Higashi, K. Yamamoto and K. Moribe. 2012. Formation mechanism of a new carbamazepine/malonic acid cocrystal polymorph. **Int J Pharm.** 431: 237-240.

Lin, H.L., T.K. Wu and S.Y. Lin. 2014. Screening and characterization of cocrystal formation of metaxalone with short-chain dicarboxylic acids induced by solvent-assisted grinding approach. **Thermochim Acta.** 575: 313-321.

Liversidge, G.G. and K.C. Cundy. 1995. Particle size reduction for improvement of oral bioavailability of hydrophobic drugs: Absolute oral bioavailability of nanocrystalline danazol in beagle dogs. **Int J Pharm.** 125: 91-97.

- Lu, J., Y.P. Li, J. Wang, Z. Li, S. Rohani and C.B. Ching. 2011. Pharmaceutical cocrystals: A comparison of sulfamerazine with sulfamethazine. **J Cryst Growth**. 355: 110-114.
- Martin A, P. Bustamante and AHC. Chun. 1993. **Physical Pharmacy: Physical chemical principles in the pharmaceutical sciences**. Lea&Febiger, Philadelphia.
- McHugh, M.A. and V.J. Krukonis. 1986. **Supercritical fluid extraction: Principles and practice**. Butterworths, Boston.
- Mohanachandran, P.S., P.G. Sindhumol and T.S. Kiran. 2010. Enhancement of solubility and dissolution rate: an overview. **Int J Comprehensive Pharmacy**. 4(11): -
- Neurohr, C., A.L. Revelli, P. Billot, M. Marchivie, S. Lecomte, S. Laugier, S. Massip and P. Subra-Paternault. 2013. Naproxen-nicotinamide cocrystals produced by CO₂ antisolvent. **J Supercr Fluid**. 83: 78-85.
- Newman A.W., S.M. Reutzel-Edens and G. Zografi. 2009. Characterization of the hygroscopic properties of active pharmaceutical ingredients. **J Pharm Sci**. 97: 1047-1059.
- Nicoli, S., S.Bilzi, P. Santi, M.R. Caira, J. Li and R. Bettini. 2008. Ethyl-Paraben and Nicotinamide mixture: Apparent solubility, thermal behavior and X-Ray structure of the 1:1 cocrystal. **J Pharm Res**. 97: 4830-4839.
- Ober, C.A., S.E. Montgomery and R.B. Gupta. 2013. Formation of itraconazole/L-Malic acid cocrystals by gas antisolvent cocrystallization. **Powder Technol**. 236: 122-131.

- Padrela, L., M.A. Rodrigues, J. Tiago, S.P. Velaga, H.A. Matos and E.G.D. Azevedo. 2014. Tuning physicochemical properties of theophylline by cocrystallization using the supercritical fluid enhanced atomization technique. **J Supercrit Fluid.** 86: 129-136.
- Qiao, N., M. Li, W. Schlindwein, N. Malek, A. Davies and G. Trappitt. 2011. Pharmaceutical cocrystals: An overview. **Int J Pharm.** 419: 1-11.
- Quan, C., O. Werner, L. Wågberg and C. Turner. 2009. Generation of superhydrophobic paper surfaces by a rapidly expanding alkyl ketene dimer supercritical carbon dioxide solution. **J Supercrit Fluids.** 49: 117-124.
- Raynie, DE. 1997. Chapter 5 Meeting the natural products challenge with Supercritical Fluids. In: Abraham M. A., Sunol AK., Supercritical Fluids: Extration and pollution prevention. ACS Symposium Series 670, **American Chemical Society, Washington, DC.** 68-75.
- Rizvi, S.S.H., A.L. Benado, J.A. Zollweg and J.A. Daniels. 1986. Supercritical fluid extraction: Fundamental principles and modeling methods. **Food Technol - Chicago.** 40: 55-65.
- Saffoon, N., R. Uddin, N. Hasan and K. Bishwajit. 2011. Enhancement of Oral Bioavailability and Solid Dispersion: A Review. **J App Pharm Sci.** 07: 13 -20.
- Schultheiss, N. and A. Newman. 2009. Pharmaceutical cocrystals and their physicochemical properties. **Cryst. Growth DES.** 9: 2950-2967.
- Shiraki, K., N. Takata, R. Takano, Y. Hayashi and K. Terada. 2008. Dissolution improvement and the mechanism of the improvement from cocrystallization of poorly water soluble compounds. **Pharm Res.** 25: 2581-2592

- Shikhar, A., M. M. Bommana, S. S. Gupta, E. Squillante. 2011. Formulation development of Carbamazepine- Nicotinamide co-crystals complexed with γ -cyclodextrin using supercritical fluid process. **J Supercritic Fluids**. 55: 1070-1078.
- Sigma – Aldrich. N.D. **D-(+)-Malic acid**. Available Source: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/m0750?lang=en®ion=TH>, april 17, 2014.
- Smith, J.M., H.C. Van Ness and M.M. Abbott. 2005. **Introduction to chemical engineering thermodynamic seventh edition in SI units**. McGraw-Hill. Singapore.
- Soares F.L. and R.L. Carneiro. 2014. Evaluation of analytical tools and multivariate methods for quantification of co-former crystals in ibuprofen-nicotinamide co-crystals. **J Pharm Biomed Anal**. 89: 166-175.
- Stanton, M. and K.A. Bak. 2008. Physicochemical properties of pharmaceutical co-crystals: a case study of ten AMG 517 cocrystals. **Cryst Growth Des**. 8 ; 3856–3862.
- Thakuria, R., A. Delori, W. Jones, M.P. Lipert, L. Roy and N. Rodriguez-Hornedo. 2013. Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs. **Int J Pharm**. 453: 101-125
- Tsutsumi, S., M. Iida, N. Tada, T. Kojima, Y. Ikeda, T. Moriwaki, K. Higashi, K. Moribe and K.b. Yamamoto. 2011. Characterization and evaluation of miconazole salts and cocrystals for improved physicochemical properties. **Int J Pharm**. 421: 230-236.

Vogt, M., K. Kunath and J.B. Dressman. 2008. Dissolution enhancement of fenofibrate by micronization cogrinding and spray drying: comparison with commercial preparations. **Eur J Pharm Biopharm.** 68: 283–288.

Vogt, M., S. Turner, N. Yassaa, M. Steinke, J. Williams and P. Liss. 2008. Laboratory inter-comparison of dissolved dimethyl sulphide (DMS) measurements using purge-and-trap and solid phase microextraction techniques during a mesocosm experiment. **Mar Chem.** 108: 32-39.

Yalkowsky, S.H. and R.M. Dannenfelser. 1992. **Aquasol Database of Aqueous Solubility, Version 5.** College of Pharmacy, Univ. of Ariz, Tucson, AZ. zPC Version.

Zhang, S. 2010. **Physical Properties and Crystallization of Theophylline Cocrystals.** M.S. Thesis, School of Chemical Science and Engineering Sweden.





ภาคผนวก ก

จุดอิมตัวของตัวยาส MX และกรดมาลิก ในตัวทำละลายชนิดต่าง ๆ
และการเตรียมสารละลายก่อนนำไปตกตะกอนด้วยกระบวนการ GAS

1. การหาจุดอิ่มตัวของสาร

การหาจุดอิ่มตัวของสารทำได้โดย ชั่งสารพร้อมกับจุดบันทึกน้ำหนัก แล้วนำไปละลายในตัวทำละลายอินทรีย์ที่ทราบปริมาตรแน่นอนจนละลายเป็นเนื้อเดียวกัน จากนั้นทิ้งสารละลายไว้เป็นเวลา 1 คืน และสังเกตว่ามีการตกตะกอนของสารออกมาหรือไม่ บันทึกค่าปริมาณของสารสุดท้ายที่สามารถละลายได้ในตัวทำละลายอินทรีย์ ก่อนที่จะเริ่มตกตะกอนออกมาจากสารละลาย โดยจุดอิ่มตัวของตัวยา SMX และกรดมาลิกในตัวทำละลายอินทรีย์ชนิดต่าง ๆ แสดงดังตารางภาคผนวกที่ ก1

ตารางผนวกที่ ก1 จุดอิ่มตัวของตัวยาซัลฟาเมทท็อกซาโซล (SMX) และกรดมาลิกในตัวทำละลายอินทรีย์ชนิดต่าง ๆ

ตัวทำละลาย	จุดอิ่มตัว (มิลลิกรัม/มิลลิลิตร)	
	SMX ¹	กรดมาลิก
เมทานอล	80	1,562
เอทานอล	30	684
อะซิโตน	250	480

ที่มา: ¹คิวพร (2555)

2. การเตรียมสารละลายก่อนนำไปตกตะกอนด้วยกระบวนการ GAS

ขั้นตอนการเตรียมสารละลาย มีดังต่อไปนี้

2.1 ชั่งน้ำหนักด้วยยา SMX ตามความเข้มข้นที่ต้องการและชั่งน้ำหนักกรดมาลิกตามสัดส่วนตามสภาวะในการทดลอง

2.2 นำสารที่ชั่งได้ในข้อ 2.1 ใส่ลงในปิอกเกอร์ขนาด 10 มิลลิลิตร ตวงตัวทำละลายอะซิโตนปริมาตร 6 มิลลิลิตร ใส่ลงในปิอกเกอร์ที่เตรียมไว้ พร้อมทั้งปิดด้วยพาราฟิล์ม

2.3 ใช้เครื่อง Ultrasonic bath สั่นให้ตัวทำละลายกับสารเป็นสารละลายเนื้อเดียวกัน

2.4 ในการเตรียมสารละลายที่ความเข้มข้นแตกต่างกัน จะทำตามข้อ 2.1, 2.2 และ 2.3 แต่เปลี่ยนน้ำหนักของสารตามที่คุณวณได้ เพื่อให้ได้ความเข้มข้นตามที่ต้องการตามตารางภาคผนวกที่ ก2

ตารางผนวกที่ ก2 ปริมาณด้วยยา SMX ที่ใช้ในการเตรียมสารละลายในตัวทำละลายอินทรีย์ต่าง ๆ

ตัวทำละลาย	จุดอิ่มตัวของด้วยยา SMX (mg/ml)	30% SAT (mg/ml)	50% SAT (mg/ml)	70% SAT (mg/ml)
อะซิโตน	250	75	125	175
เมทานอล	80	24	40	56
เอทานอล	30	9	15	21



ภาคผนวก ข

การเตรียมกราฟมาตรฐาน การคำนวณหาปริมาณยาในอนุภาคโคคริสตัล (Drug content)

1. การเตรียมกราฟมาตรฐาน (Calibration curve)

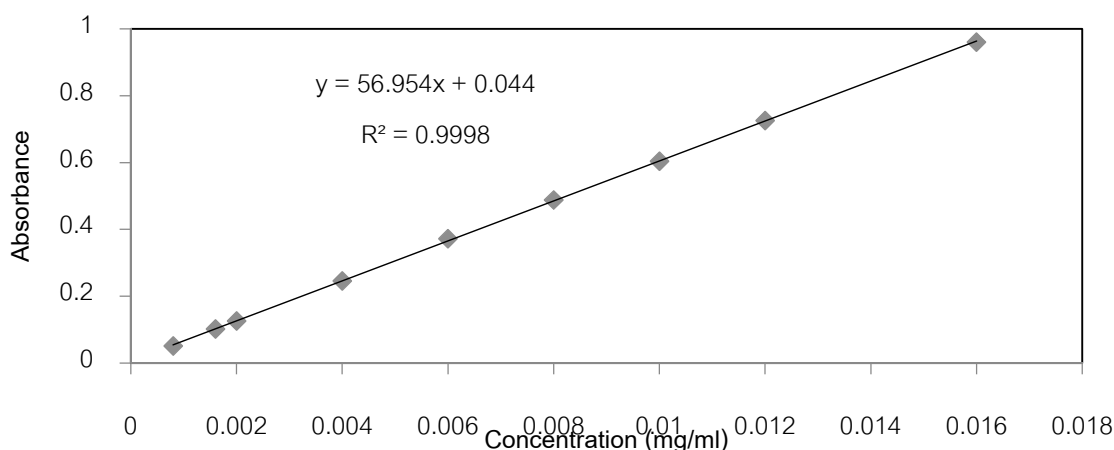
การเตรียมกราฟมาตรฐานจะเตรียมสารละลายมาตรฐานเพื่อไปวัดค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่อง UV spectroscopy ตามขั้นตอนต่อไปนี้

1.1 ชั่งตัวยา SMX ปริมาณ 100 มิลลิกรัม ใส่ลงในขวด Volumetric flask ขนาด 250 มิลลิลิตร จากนั้นละลายด้วยฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 และนำไปสั่นด้วยเครื่องสั่นความถี่สูงเพื่อให้เกิดการละลายอย่างสมบูรณ์

1.2 เจือจางสารละลายในข้อ 1.1 ด้วยฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 ในสัดส่วน 20 เท่า โดยการปิเปตสารละลายมา 5 มิลลิลิตร ใส่ลงในขวด Volumetric flask ขนาด 100 มิลลิลิตร จากนั้นปรับปริมาตรให้เป็น 100 มิลลิลิตร จะได้สารละลายที่เรียกว่า Stock solution

1.3 เจือจาง Stock solution ด้วยฟอสเฟตบัฟเฟอร์ที่อัตราส่วนระหว่าง Stock solution และฟอสเฟตบัฟเฟอร์ ดังต่อไปนี้ 1/5, 2/5, 3/5, 4/5, 1/10, 2/10, 3/10, 1/25 และ 2/25 ซึ่งคิดเป็นความเข้มข้น 0.004, 0.008, 0.012, 0.016 , 0.002, 0.006, 0.01, 0.0008, 0.0016 mg/ml ตามลำดับ จากนั้นนำสารละลายที่เจือจางไปวัดค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่อง UV spectroscopy ที่ความยาวคลื่น 261 nm

1.4 สร้างกราฟมาตรฐาน โดยแกน Y เป็นค่าการดูดกลืนแสง และแกน X เป็นค่าความเข้มข้นของสารละลายมาตรฐาน แสดงดังภาพผนวกที่ ข1



ภาพผนวกที่ 1 ตัวอย่างกราฟมาตรฐาน ซึ่งเป็นความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของตัวยา ซัลฟาเมทท็อกซาโซลที่ละลายในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ เทียบกับค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 261 นาโนเมตร

2. คำนวณค่า Drug content ของอนุภาคโคคริสตอล

การคำนวณหาปริมาณยาในอนุภาคโคคริสตอล จะนำอนุภาคโคคริสตอลที่ทราบน้ำหนัก ละลายลงในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่ทราบปริมาตร และนำสารละลายที่ได้ไปวัดค่า การดูดกลืนแสงด้วยเครื่อง UV spectroscopy นำค่าการดูดกลืนแสงที่ได้มาเปรียบเทียบกับกราฟ มาตรฐาน (ภาพผนวกที่ 1) เพื่อหาความเข้มข้นที่แท้จริงของสารละลายของตัวยา SMX แล้วนำ ความเข้มข้นที่ได้ไปคำนวณหา %drug content ดังสมการต่อไปนี้

$$\% \text{ drug content} = \frac{\text{mass of drug in particles}}{\text{total mass of particles}} \times 100 \% \quad (\text{ข1})$$

การคำนวณหาปริมาณยาในอนุภาคโคคริสตอลระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิก มี ตัวอย่างดังนี้ การคำนวณหาปริมาณยาในอนุภาคโคคริสตอลส่วนสีขาว ที่ตกตะกอนภายใต้ สภาวะที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 ความเข้มข้นของสารละลาย 50%SAT ที่อุณหภูมิ 45 °C ในตัวทำละลายอะซิโตน เริ่มจากชั่งอนุภาคโคคริสตอลปริมาณ 11.9 มิลลิกรัม ละลายด้วยสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 ปริมาตร 100 มิลลิลิตร จากนั้นเจือจาง สารละลายที่ได้ 10 เท่า แล้วนำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงได้เท่ากับ 0.52 แล้วนำไปแทนค่า (Y) ใน สมการของกราฟมาตรฐาน ($y = 56.954x + 0.044$) จะได้ว่าสารละลายมีความเข้มข้นเท่ากับ

0.008358 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร จากนั้นคูณกลับด้วยด้วยจำนวนเท่ากับในการเจือจางได้ความเข้มข้น 0.08358 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร และคำนวณน้ำหนักของตัวยาในสารละลาย 100 มิลลิลิตร ได้เท่ากับ 8.358 มิลลิกรัม สุดท้ายคำนวณค่า Drug content ตามสมการ ข1

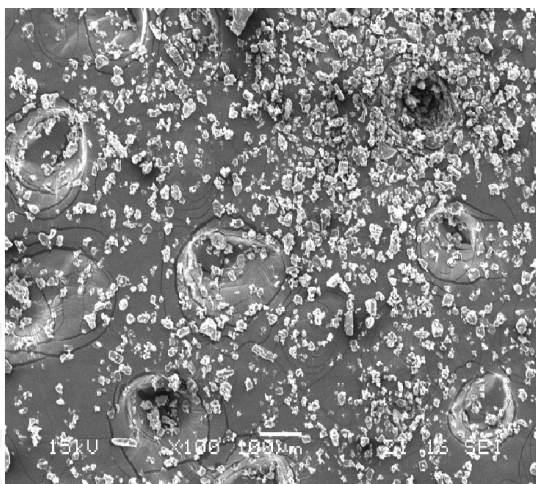
$$\begin{aligned}\% \text{ drug content} &= \frac{8.358}{11.9} \times 100\% \\ &= 70.23\%\end{aligned}$$

ดังนั้น มีปริมาณยาในอนุภาคโคคริสตอลเท่ากับ 70.23% คิดเทียบน้ำหนักอนุภาคโคคริสตอลทั้งหมด 11.9 มิลลิกรัม



ภาคผนวก ค

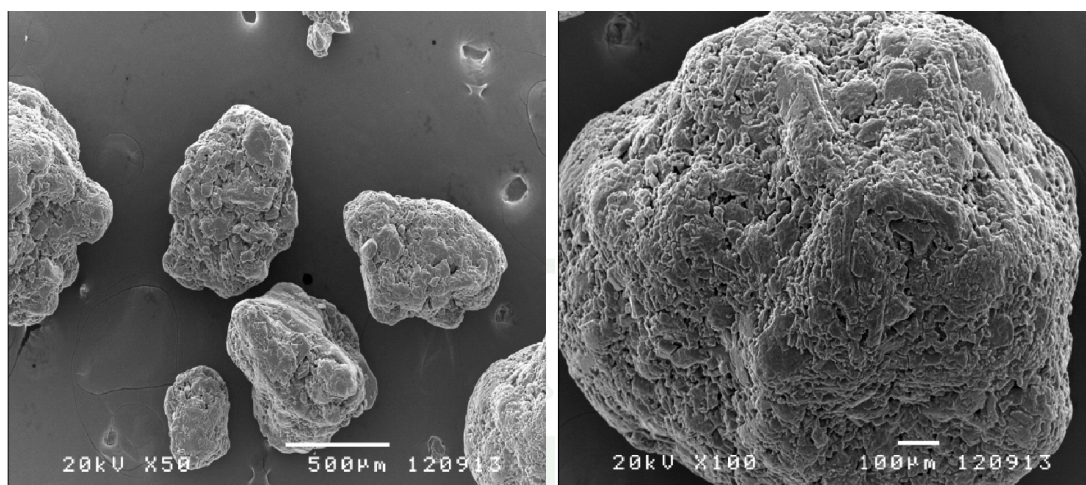
การตรวจวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Scanning Electron Microscopy (SEM)



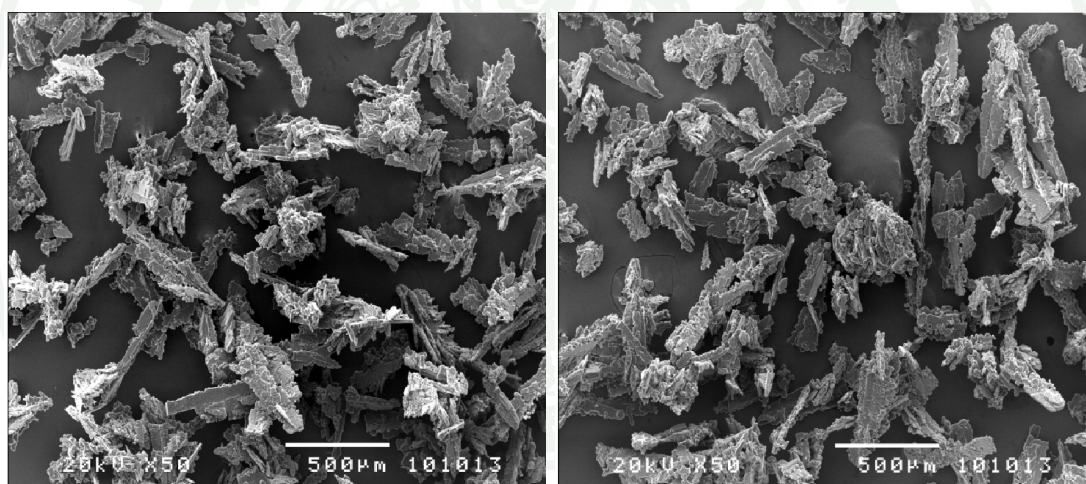
ภาพผนวกที่ ค1 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของตัวยา SMX ที่ผ่านการบด (Micronized SMX)



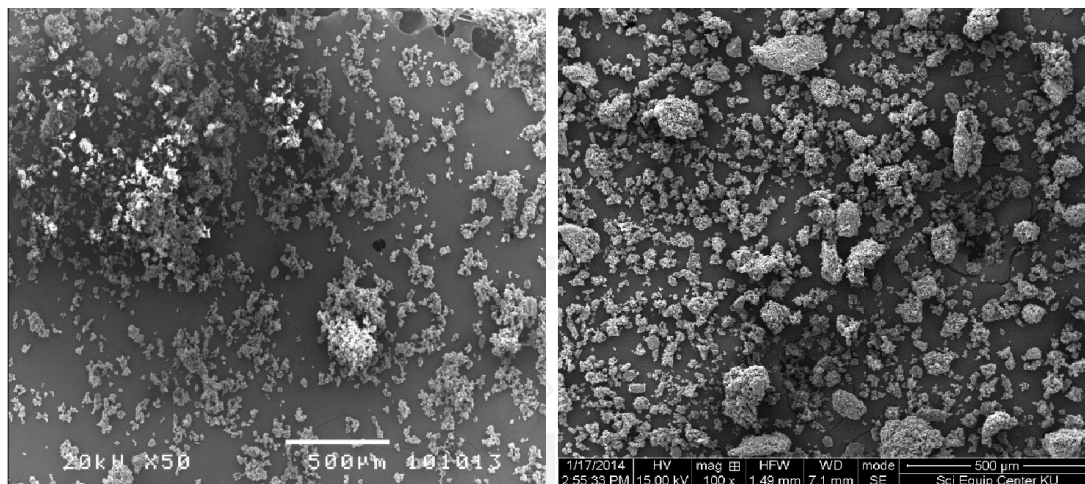
ภาพผนวกที่ ค2 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของตัวยา SMX ที่ผ่านตกตะกอนจากกระบวนการ GAS ภายใต้อุณหภูมิ 45 °C ความเข้มข้นของสารละลาย 50%SAT ในตัวทำละลายอะซิโตน



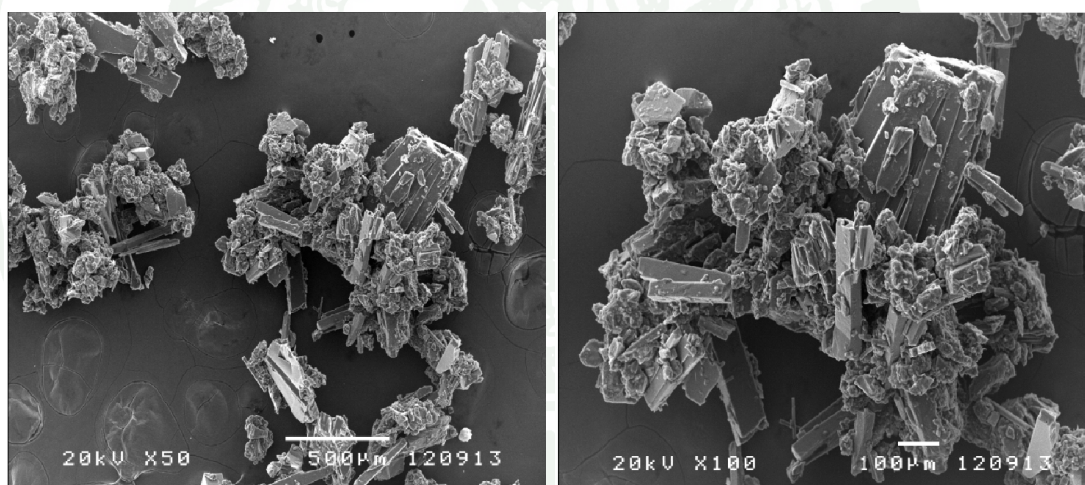
ภาพผนวกที่ ค3 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของกรดมาลิก ก่อนผ่านกระบวนการ GAS



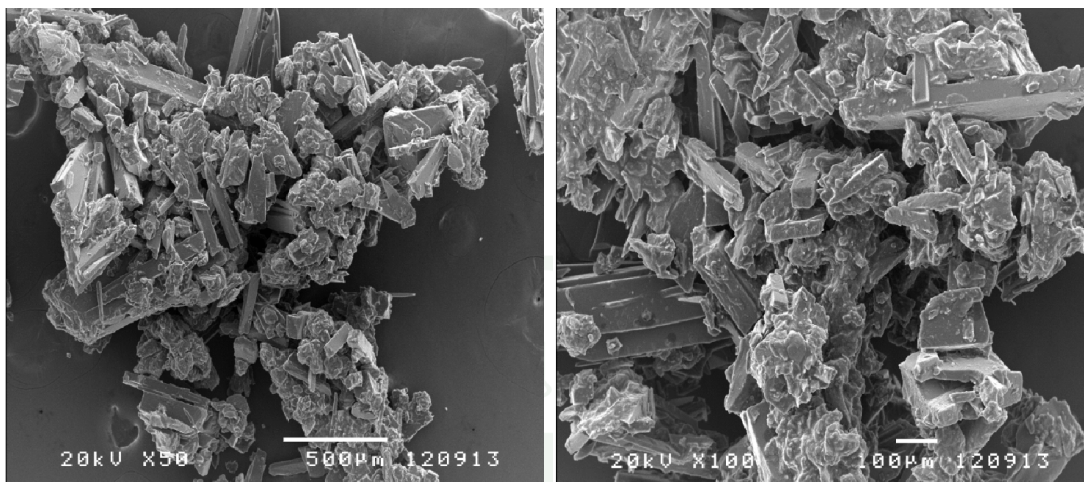
ภาพผนวกที่ ค4 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของกรดมาลิก ที่ผ่านตกตะกอนจากกระบวนการ GAS ภายใต้อุณหภูมิ 45 °C ความเข้มข้นของสารละลาย 125 mg/ml ในตัวทำละลายอะซิโตน



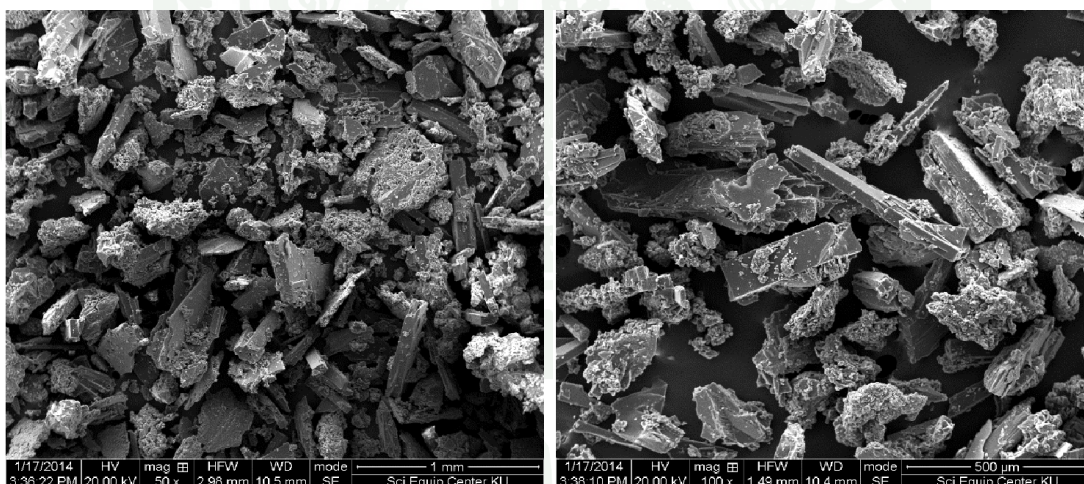
ภาพผนวกที่ ค5 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของของผสมทางกายภาพที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 โดยน้ำหนัก



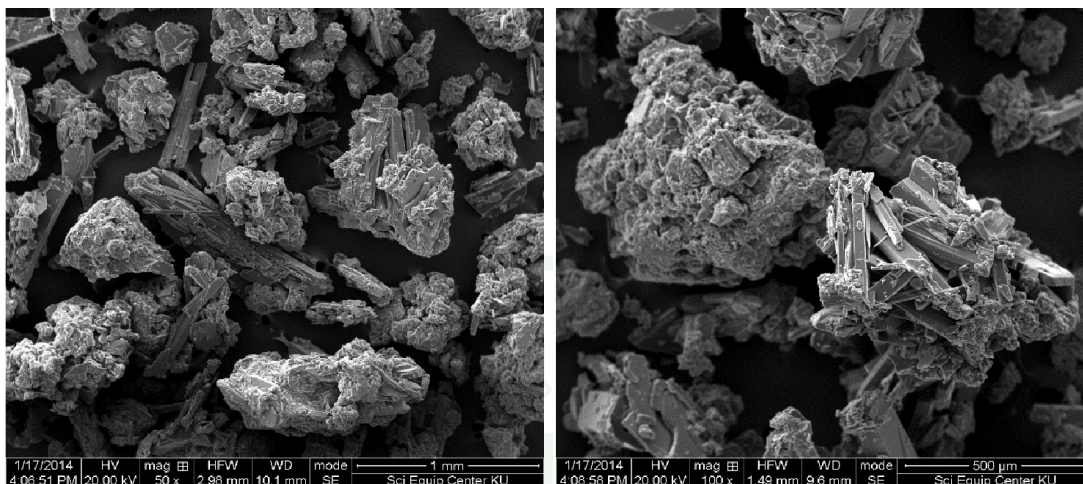
ภาพผนวกที่ ค6 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคโคคริสตัลส่วนสีขาว ที่ตกตะกอนจากกระบวนการ GAS ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 โดยน้ำหนักความเข้มข้นของสารละลาย 50% SAT อุณหภูมิ 45 °C ในตัวทำละลายอะซิโตน



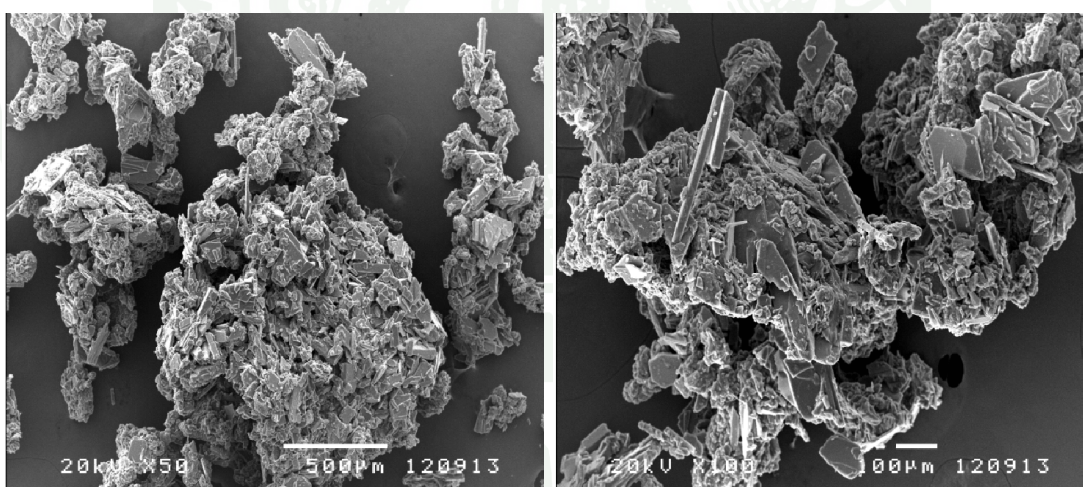
ภาพผนวกที่ ค7 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคโคคริสตอลส่วนสีเหลือง ที่ตกตะกอนจากกระบวนการ GAS ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 โดยน้ำหนัก ความเข้มข้นของสารละลาย 50%SAT อุณหภูมิ 45 °C ในตัวทำละลายอะซิโตน



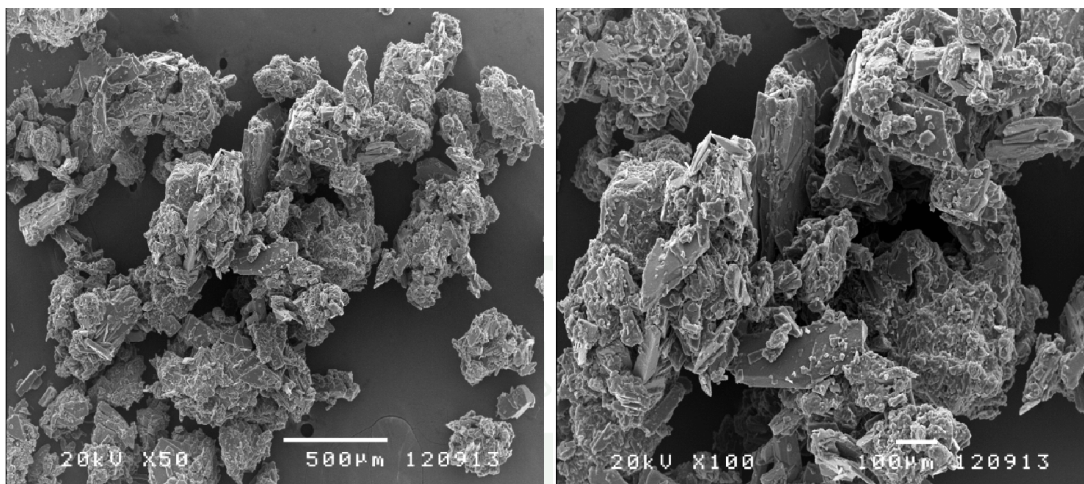
ภาพผนวกที่ ค8 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคโคคริสตอลส่วนสีขาว ที่ตกตะกอนจากกระบวนการ GAS ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 โดยน้ำหนัก ความเข้มข้นของสารละลาย 50%SAT อุณหภูมิ 45 °C ในตัวทำละลายอะซิโตน



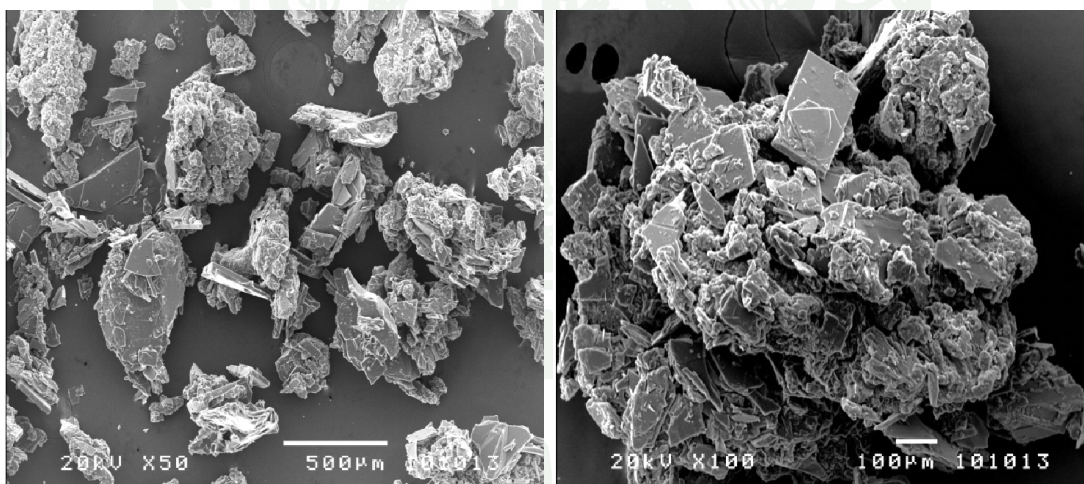
ภาพผนวกที่ ค9 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคโคคริสตอลส่วนสีเหลือง ที่ตกตะกอนจาก กระบวนการ GAS ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 โดยน้ำหนัก ความเข้มข้นของสารละลาย 50%SAT อุณหภูมิ 45 °C ในตัวทำละลายอะซิโตน



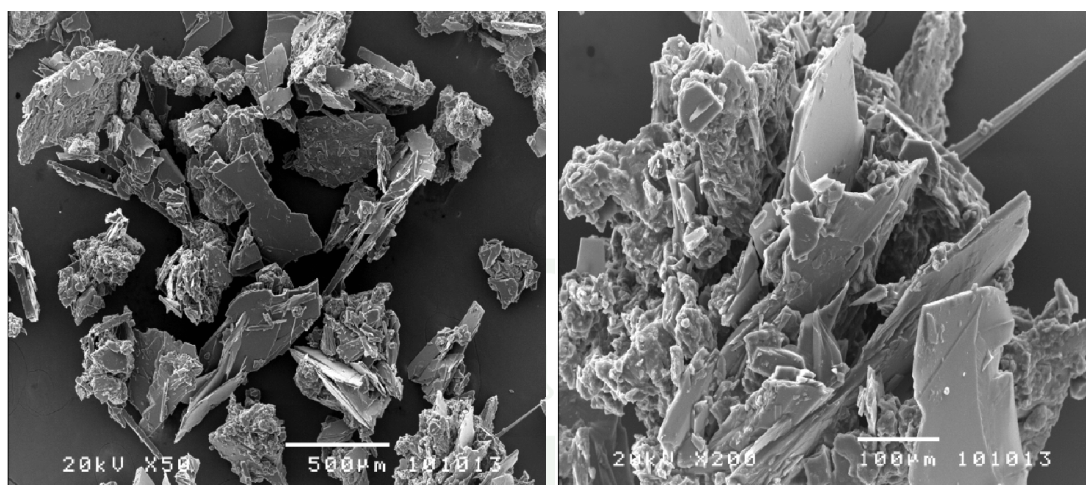
ภาพผนวกที่ ค10 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคโคคริสตอลส่วนสีขาว ที่ตกตะกอนจาก กระบวนการ GAS ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 โดย น้ำหนัก ความเข้มข้นของสารละลาย 50%SAT อุณหภูมิ 45 °C ในตัวทำละลายอะซิโตน



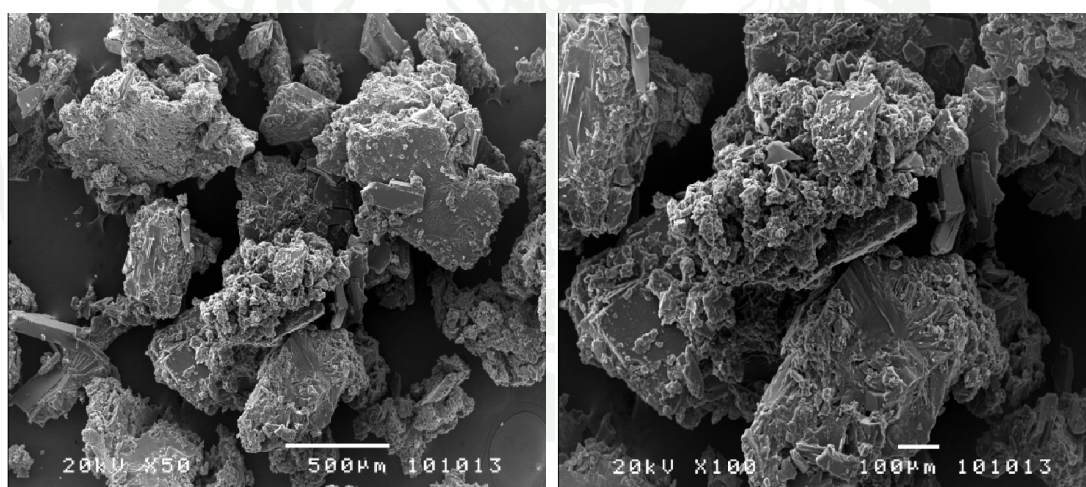
ภาพผนวกที่ ค11 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคโคคริสตัลไลน์สี่เหลี่ยม ที่ตกตะกอนจากกระบวนการ GAS ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 โดยน้ำหนัก ความเข้มข้นของสารละลาย 50%SAT อุณหภูมิ 45 °C ในตัวทำละลายอะซิโตน



ภาพผนวกที่ ค12 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคโคคริสตัลไลน์ผลิตจากเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 2:1 โดยน้ำหนัก ในตัวทำละลายอะซิโตน



ภาพผนวกที่ ค13 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตจากเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 โดยน้ำหนัก ในตัวทำละลายอะซิโตน



ภาพผนวกที่ ค14 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคโคคริสตอลที่ผลิตจากเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1:1 โดยน้ำหนัก ในตัวทำละลายอะซิโตน

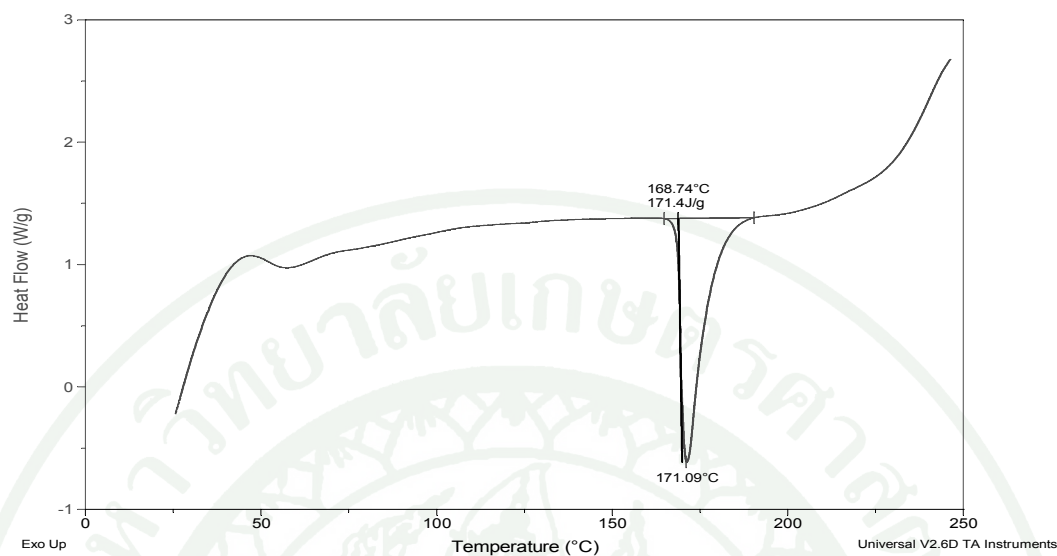
มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

ภาคผนวก ง

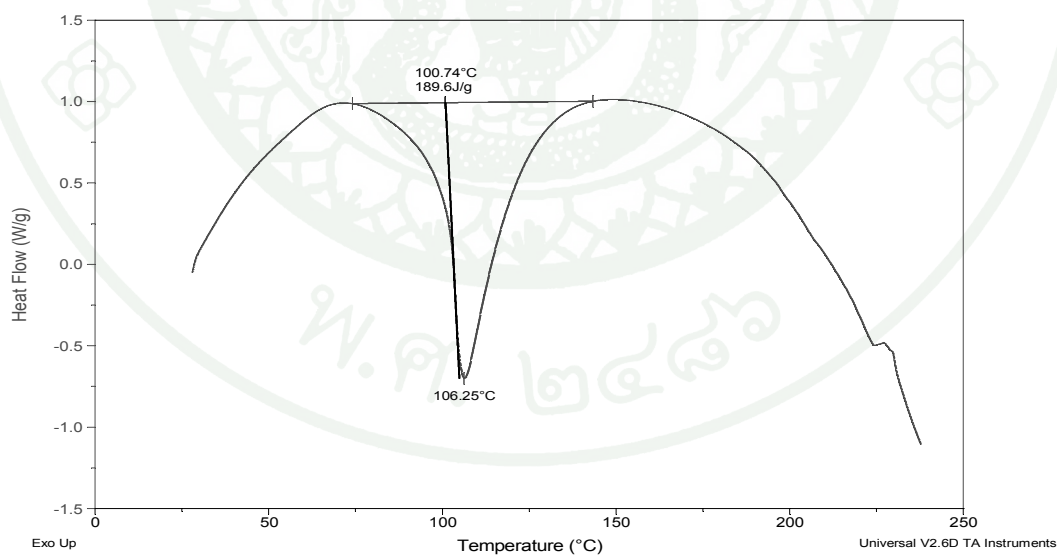
ตัวอย่างกราฟที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค DSC และ
จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของสารที่สภาวะต่าง ๆ

พ.ศ. ๒๕๕๖

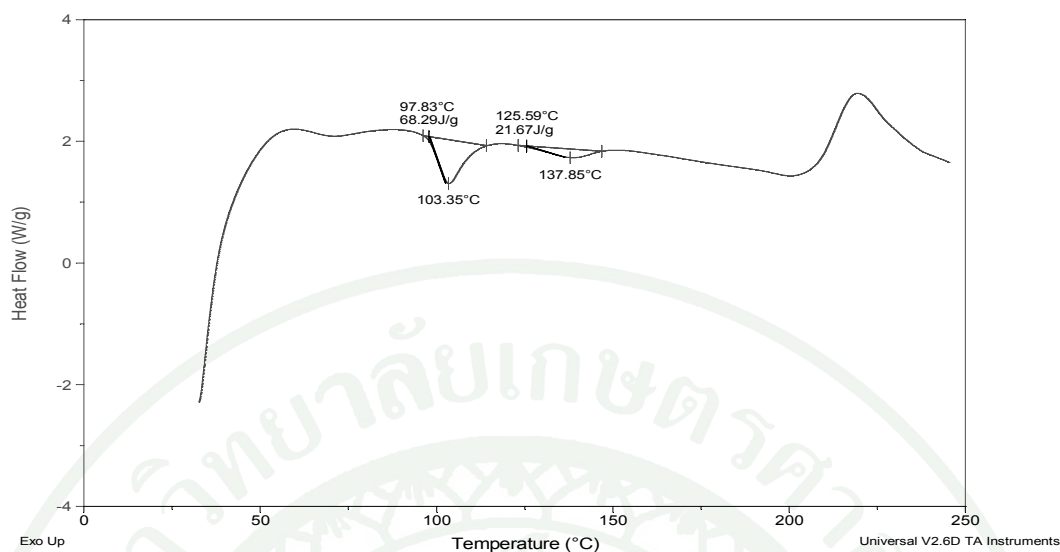
ตัวอย่างกราฟที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง DSC



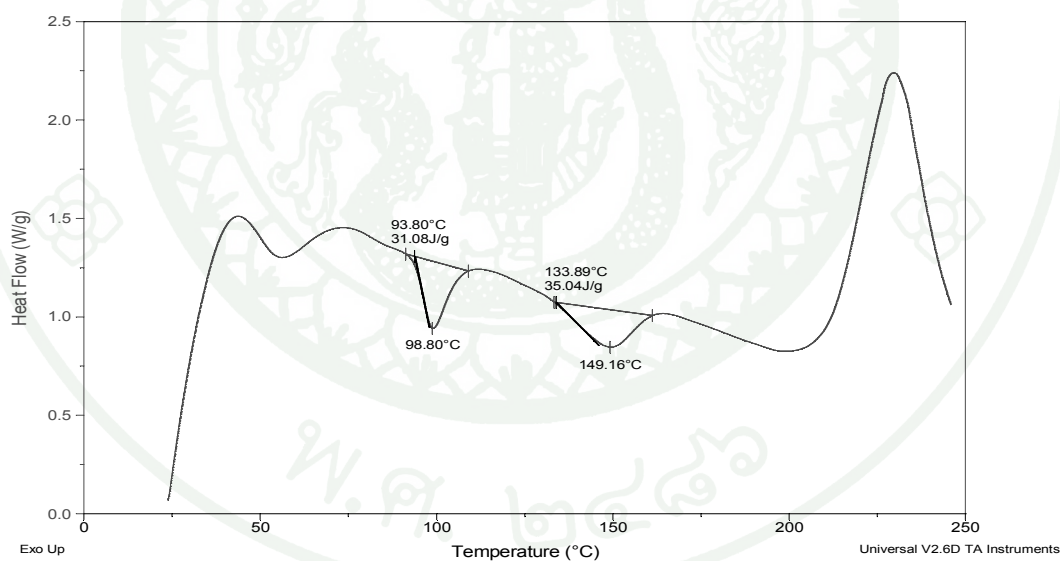
ภาพผนวกที่ 1 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของตัวยา SMX หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C ความเข้มข้น 50%SAT ในตัวทำละลายอะซิโตน



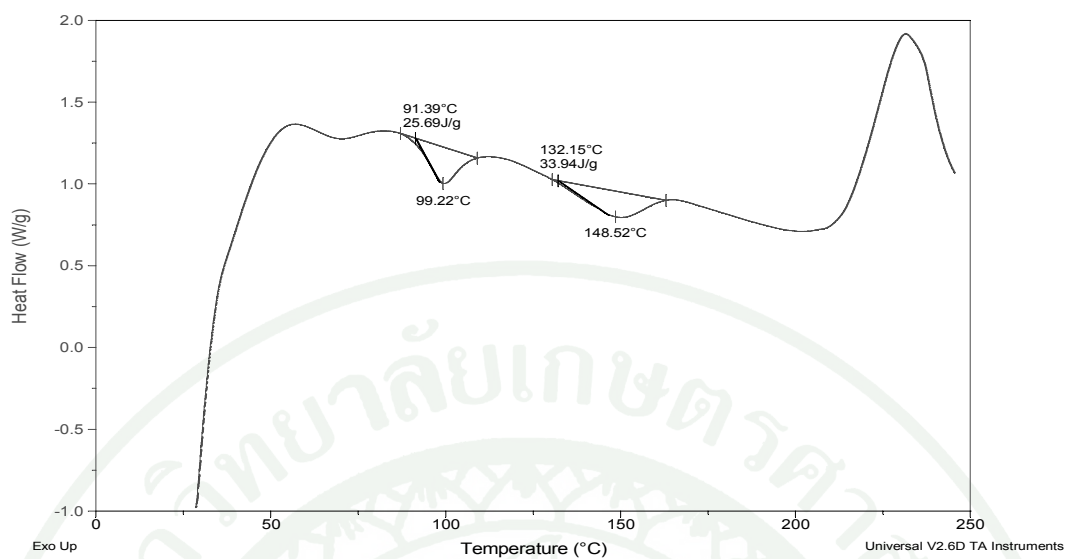
ภาพผนวกที่ 2 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของกรดมาลิกหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C ความเข้มข้น 125 mg/ml ในตัวทำละลายอะซิโตน



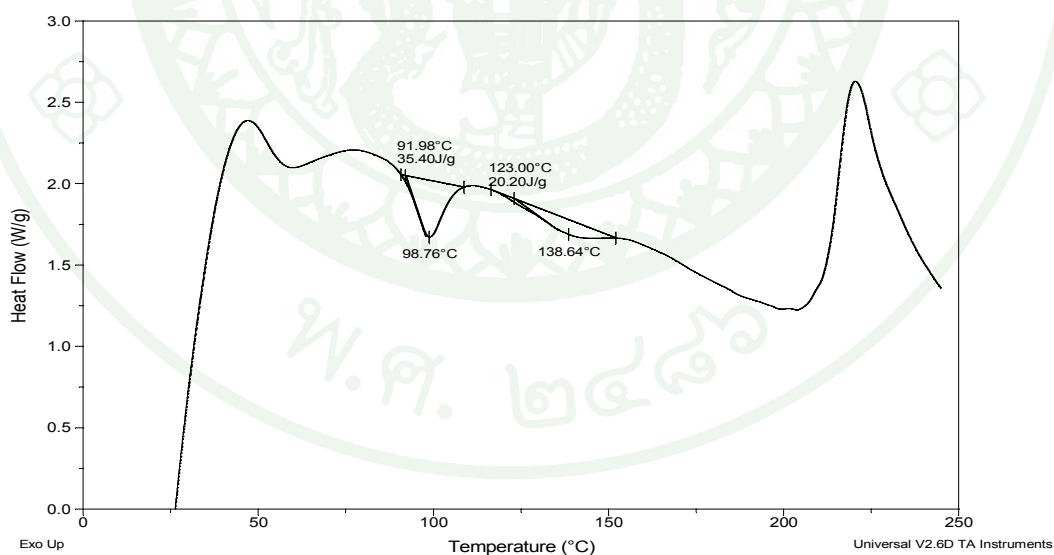
ภาพผนวกที่ 3 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของของผสมทางกายภาพที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 โดยน้ำหนัก



ภาพผนวกที่ 4 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของอนุภาคโคคริสตัลที่ผลิตจากกระบวนการ GAS ส่วนสีขาว ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 โดยน้ำหนัก อุณหภูมิ 45 °C ความเข้มข้น 50% SAT ในตัวทำละลายอะซิโตน



ภาพผนวกที่ 5 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของอนุภาคโคคริสตัลที่ผลิตจากกระบวนการ GAS ส่วนสีเหลือง ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 โดยน้ำหนัก อุณหภูมิ 45 °C ความเข้มข้น 50%SAT ในตัวทำละลายอะซิโตน



ภาพผนวกที่ 6 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของอนุภาคโคคริสตัลที่ผลิตจากเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกเป็น 1.5:1 โดยน้ำหนัก ในตัวทำละลายอะซิโตน

ตารางผนวกที่ ง1 จุดหลอมเหลวและพลังงานที่ใช้ในการหลอมเหลวของตัวยา SMX กรดมาลิก ของผสมทางกายภาพ และอนุภาคโคคริสตัลจากเทคนิค Slow evaporation ที่อัตราส่วนระหว่างตัวยา SMX และกรดมาลิกต่าง ๆ

		จุดหลอมเหลว (°C)	
		ก่อนผ่าน GAS	หลังผ่าน GAS
ตัวยา SMX		171	171
กรดมาลิก		112.2	106.3
	อัตราส่วน โดยน้ำหนักของ ตัวยา SMX:กรดมาลิก	จุดหลอมเหลว (°C)	
		พิกัดตำแหน่งที่ 1	พิกัดตำแหน่งที่ 2
ของผสมทางกายภาพ	1:1	102.6	133.1
	1.5:1	103.4	137.9
	2:1	103.2	141.3
อนุภาคจากเทคนิค Slow evaporation	1:1	97.3	135.1
	1.5:1	98.8	138.6
	2:1	97.4	143.6
		พลังงานในการหลอมเหลว (J/g)	
		ก่อนผ่าน GAS	หลังผ่าน GAS
ตัวยา SMX		140	171.4
กรดมาลิก		230.1	186.5
	อัตราส่วน โดยน้ำหนักของ ตัวยา SMX:กรดมาลิก	พลังงานในการหลอมเหลว (J/g)	
		พิกัดตำแหน่งที่ 1	พิกัดตำแหน่งที่ 2
ของผสมทางกายภาพ	1:1	89.64	15.83
	1.5:1	68.29	21.67
	2:1	50.58	25.32
อนุภาคจากเทคนิค Slow evaporation	1:1	25.84	12.88
	1.5:1	35.40	20.20
	2:1	23.15	36.84

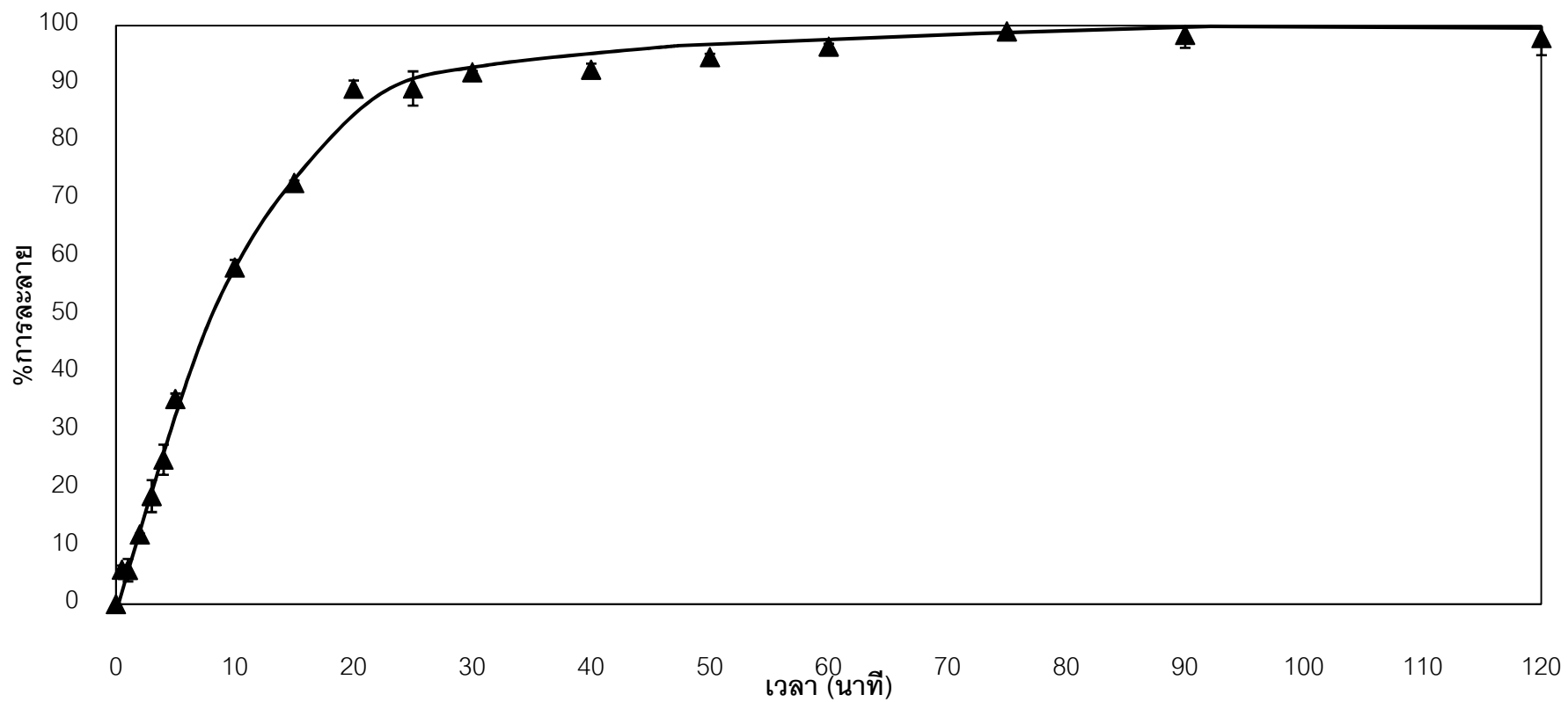
ตารางผนวกที่ ง2 จุดหลอมเหลวของอนุภาคที่ผลิตจากกระบวนการ GAS ภายใต้สภาวะต่าง ๆ

การทดลองที่	อุณหภูมิ	อัตราส่วน	ความเข้มข้น	จุดหลอมเหลว (°C)			
	(°C)	(SMX:กรดมาลิก)	(%SAT)	พิกัดตำแหน่งที่ 1		พิกัดตำแหน่งที่ 2	
				สีขาว	สีเหลือง	สีขาว	สีเหลือง
1	35	1:1	30	100.0	-	136.7	-
2			50	100.0	99.8	139.0	140.0
3			70	99.4	100.7	139.5	131.4
4		1.5:1	30	101.7	-	145.5	-
5			50	100.1	99.5	148.9	150.7
6			70	100.2	100.2	144.0	141.2
7	45	2:1	30	101.4	-	152.5	-
8			50	99.4	-	148.0	-
9			70	100.5	-	156.7	-
10		1:1	30	98.5	96.4	138.6	136.8
11			50	100.3	98.8	142.7	141.7
12			70	98.7	95.2	137.7	135.1
13	45	1.5:1	30	97.3	-	146.8	-
14			50	98.8	99.2	149.7	148.5
15			70	100.0	99.11	143.5	141.1
16		2:1	30	98.9	-	151.0	-
17			50	99.0	98.9	148.5	147.7
18			70	99.4	98.6	144.9	148.7

ตารางผนวกที่ 3 พลังงานที่ใช้ในการหลอมเหลวของอนุภาคที่ผลิตได้จากกระบวนการ GAS
ภายใต้สภาวะต่างๆ

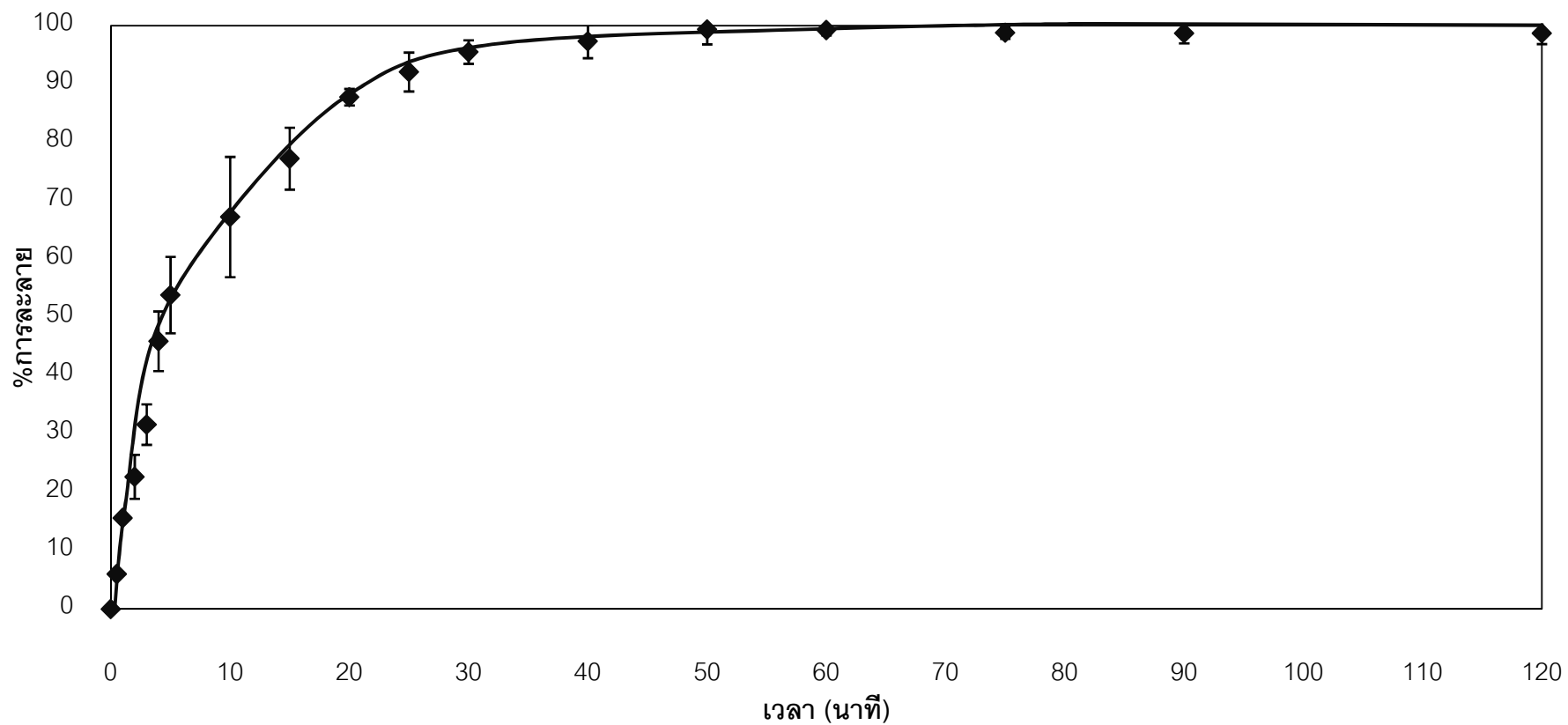
การทดลองที่	อุณหภูมิ (°C)	อัตราส่วน (SMX:กรดมาลิก)	ความเข้มข้น (%SAT)	พลังงานในการหลอมเหลว (J/g)			
				พีดตำแหน่งที่ 1		พีดตำแหน่งที่ 2	
				สีขาว	สีเหลือง	สีขาว	สีเหลือง
1	35	1:1	30	46.93	-	19.34	-
2			50	55.78	45.12	28.83	23.31
3			70	49.98	60.59	19.83	10.00
4		1.5:1	30	42.63	-	26.68	-
5			50	44.15	23.20	23.34	28.73
6			70	49.25	28.07	21.84	20.32
7		2:1	30	12.35	-	38.61	-
8			50	21.09	-	35.58	-
9			70	11.20	-	39.58	-
10	45	1:1	30	43.26	19.59	28.67	18.56
11			50	25.40	32.89	26.43	21.02
12			70	47.15	26.93	18.08	22.28
13		1.5:1	30	23.88	-	29.98	-
14			50	31.08	25.69	35.04	33.94
15			70	38.91	34.21	19.48	15.16
16		2:1	30	18.15	-	34.66	-
17			50	24.25	15.09	38.44	38.95
18			70	38.66	41.23	26.72	25.79





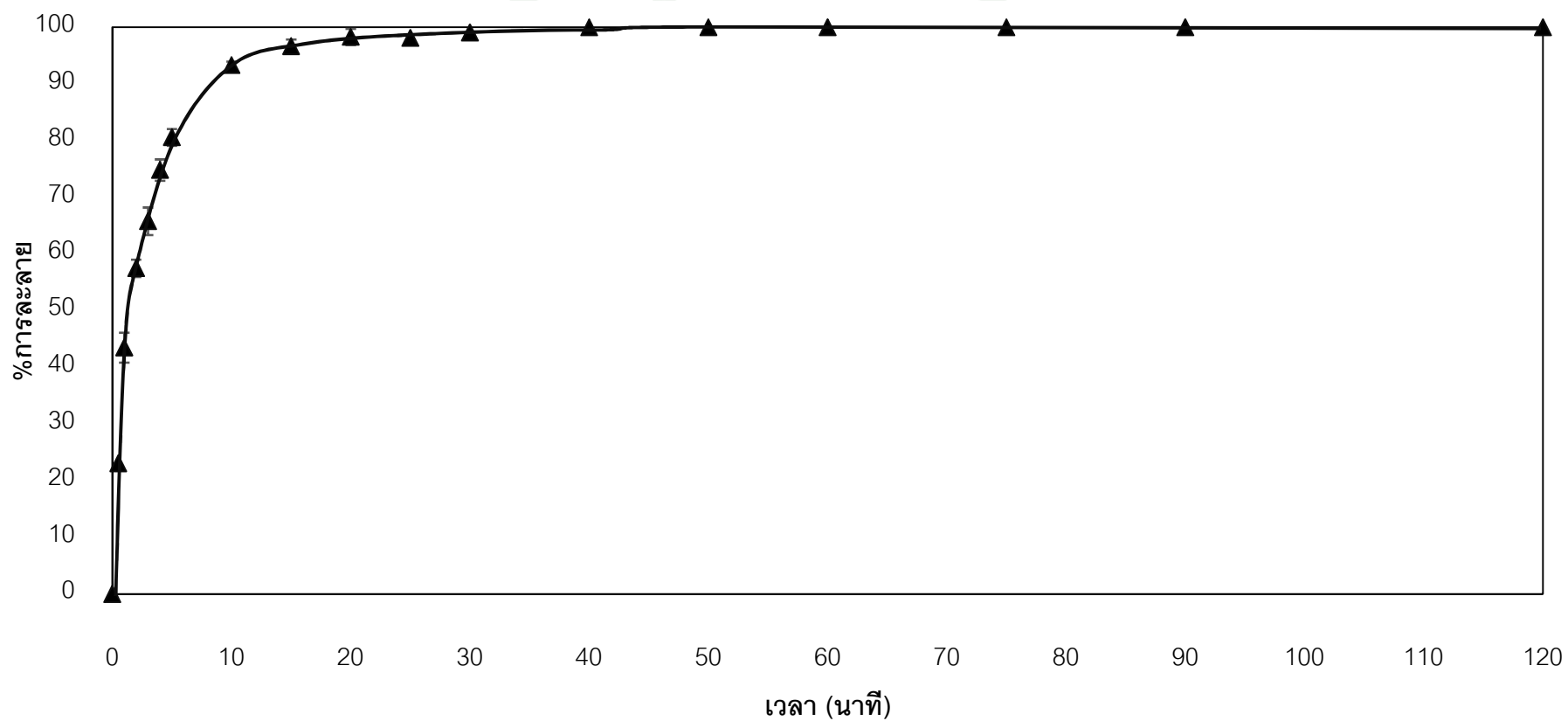
ภาพผนวกที่ จ1 อัตราการละลายของตัวยา SMX ที่ผ่านการบด

หมายเหตุ n = 2



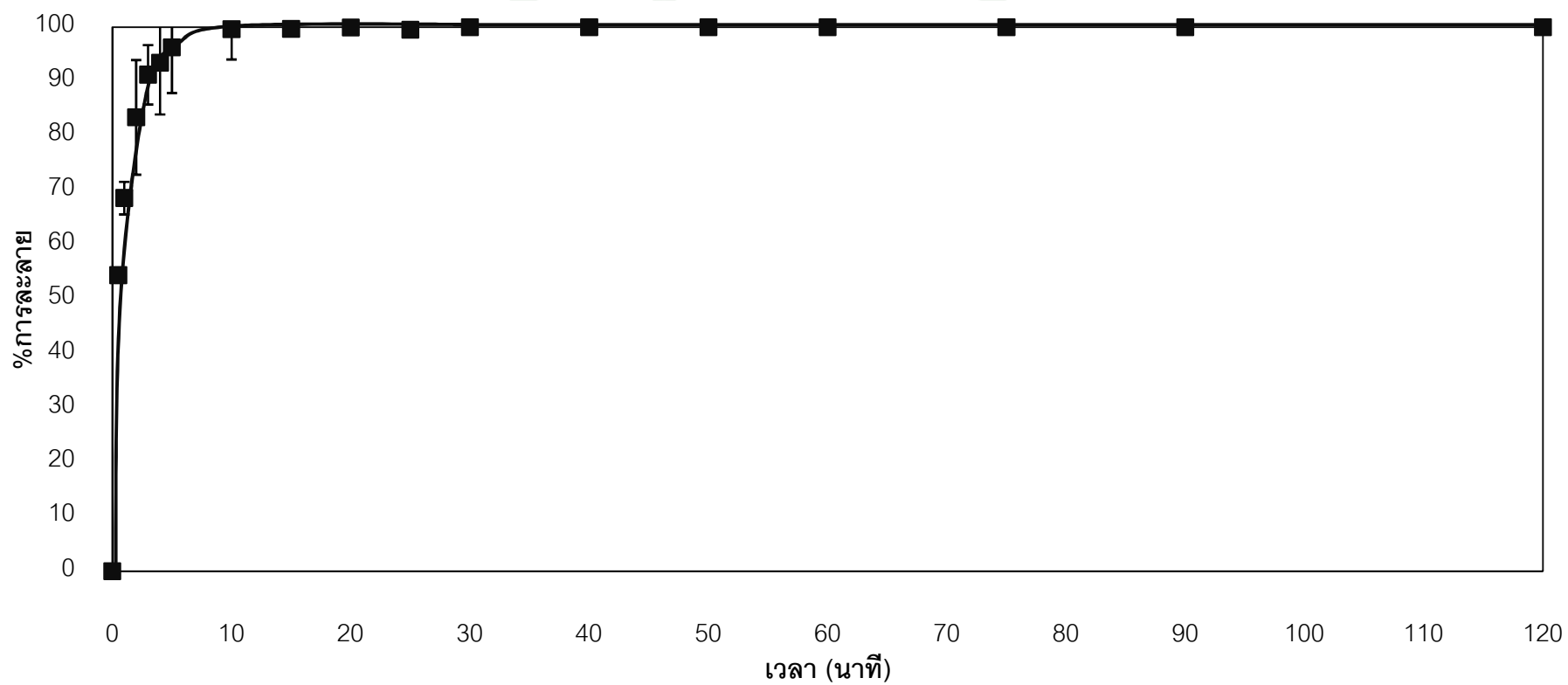
ภาพผนวกที่ ๑2 อัตราการละลายของของผสมทางกายภาพที่อัตราส่วน 2:1

หมายเหตุ n = 2



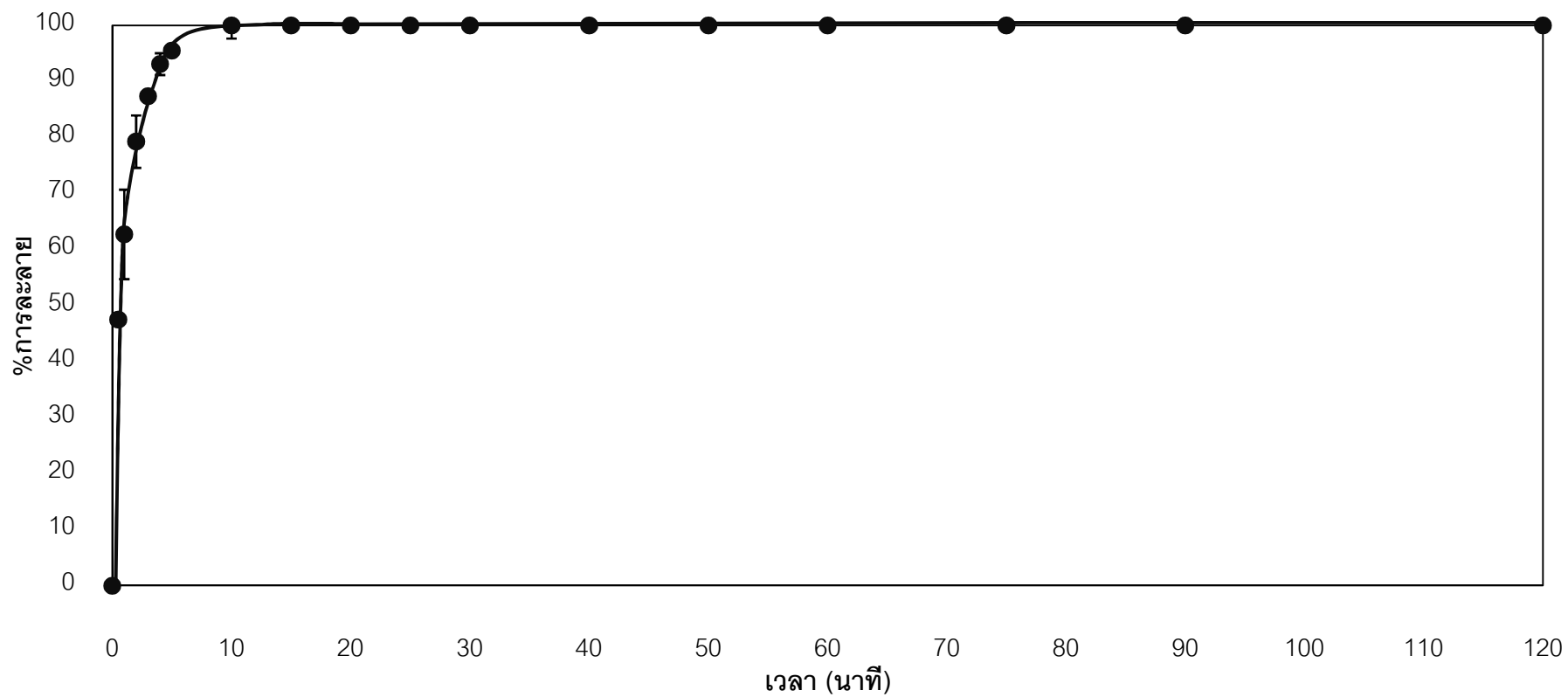
ภาพผนวกที่ ๑3 อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัลที่อัตราส่วนเป็น 2:1 ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 35 °C สีขาว

หมายเหตุ n = 2



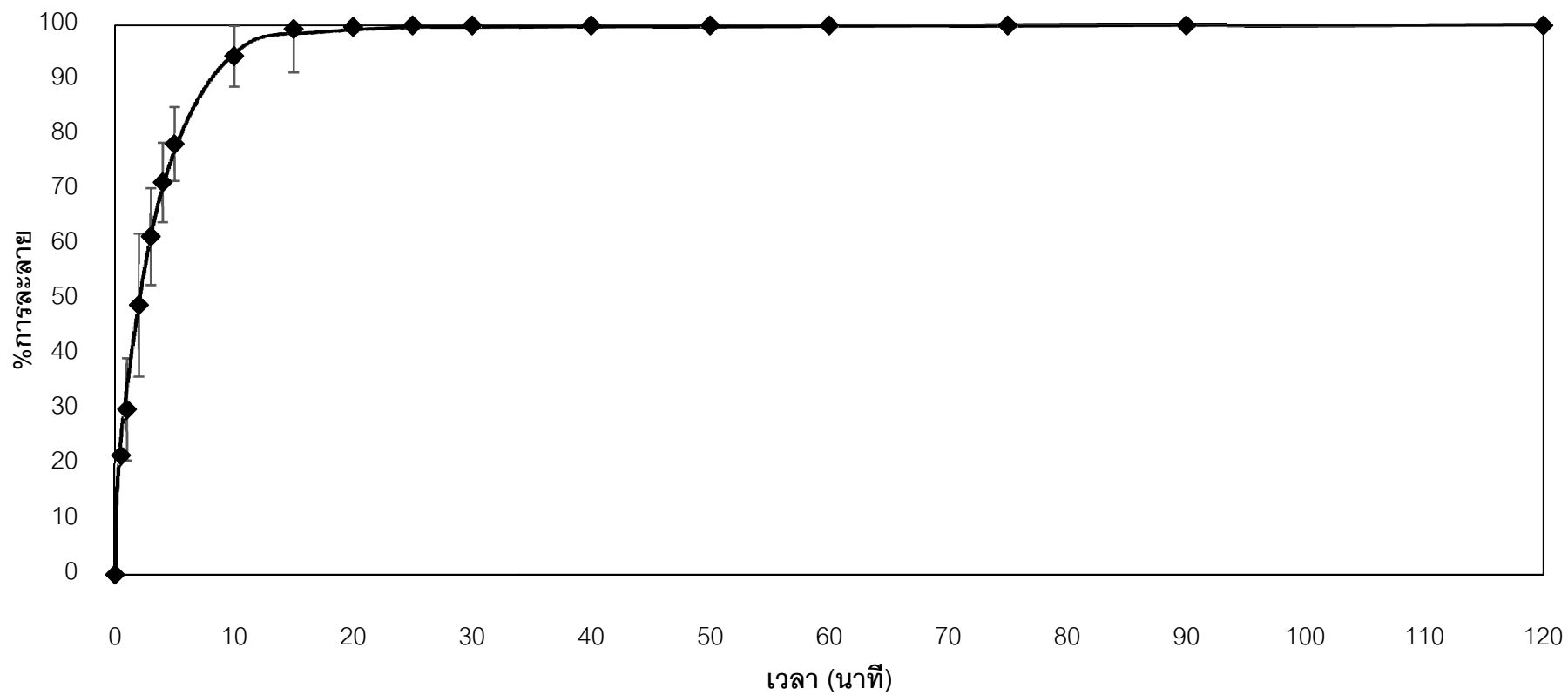
ภาพผนวกที่ ๑4 อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัลลีนที่อัตราส่วนเป็น 2:1 ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 45 °C สีขาว

หมายเหตุ n = 3



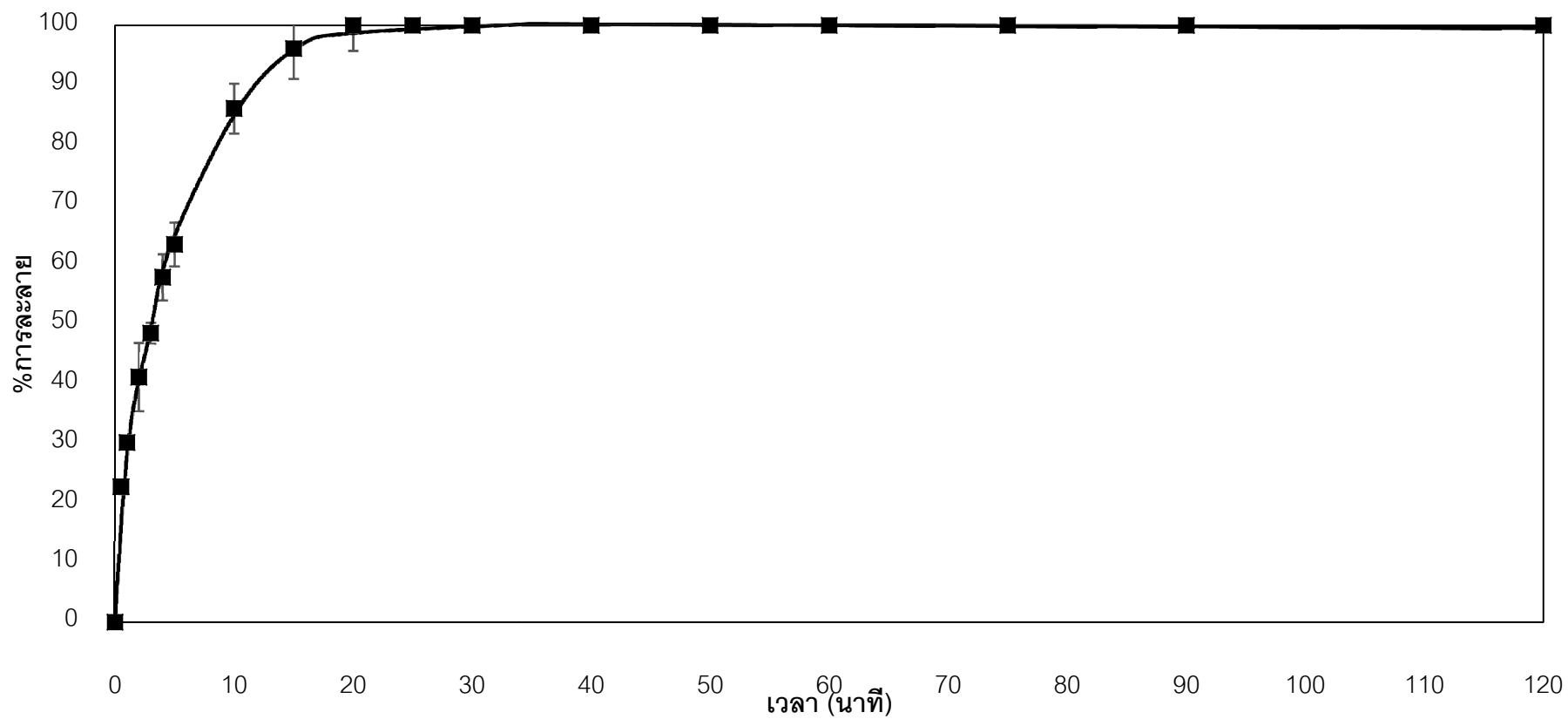
ภาพผนวกที่ จ5 อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัลที่อัตราส่วนเป็น 2:1 ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 45 °C สีเหลือง

หมายเหตุ n = 3



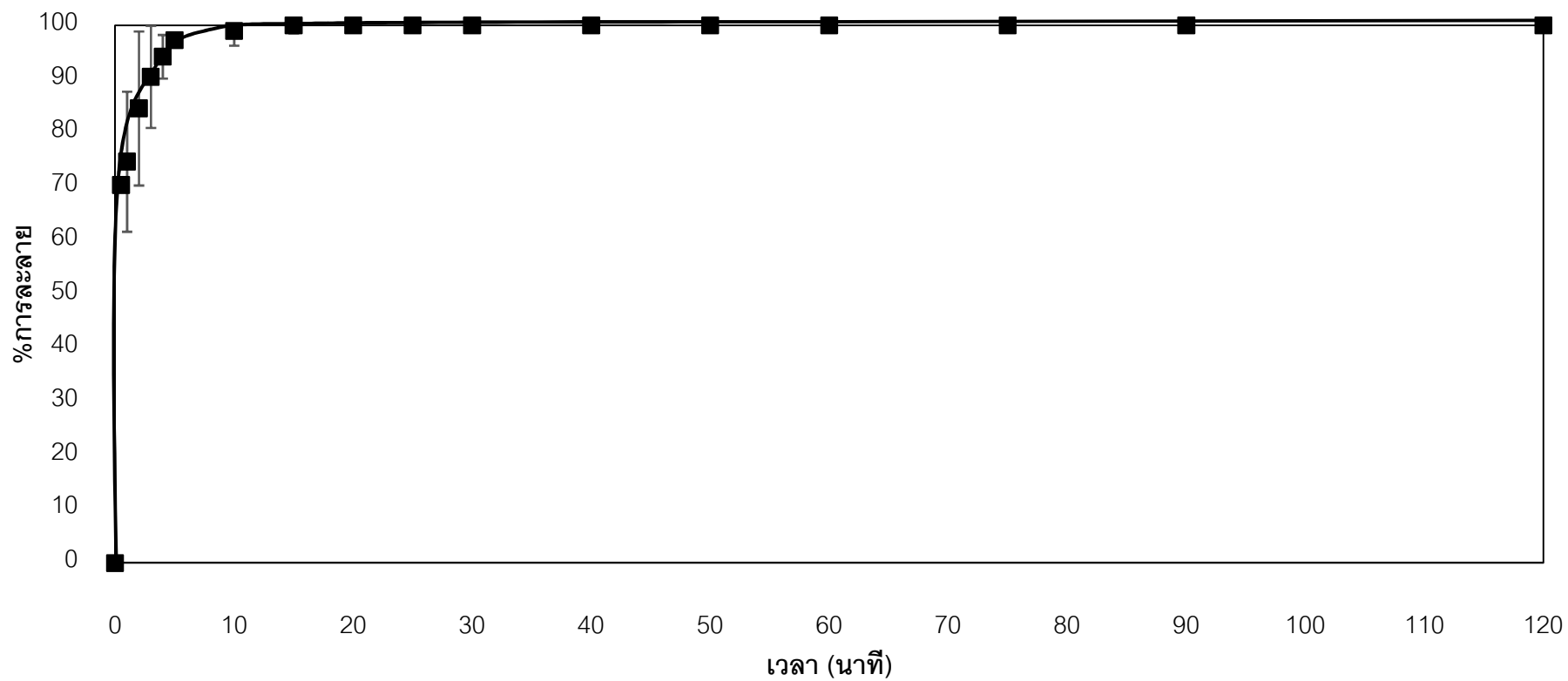
ภาพผนวกที่ ๖ อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัลที่อัตราส่วนเป็น 1.5:1 ความเข้มข้น 50% SAT อุณหภูมิ 35 °C สีขาว

หมายเหตุ n = 2



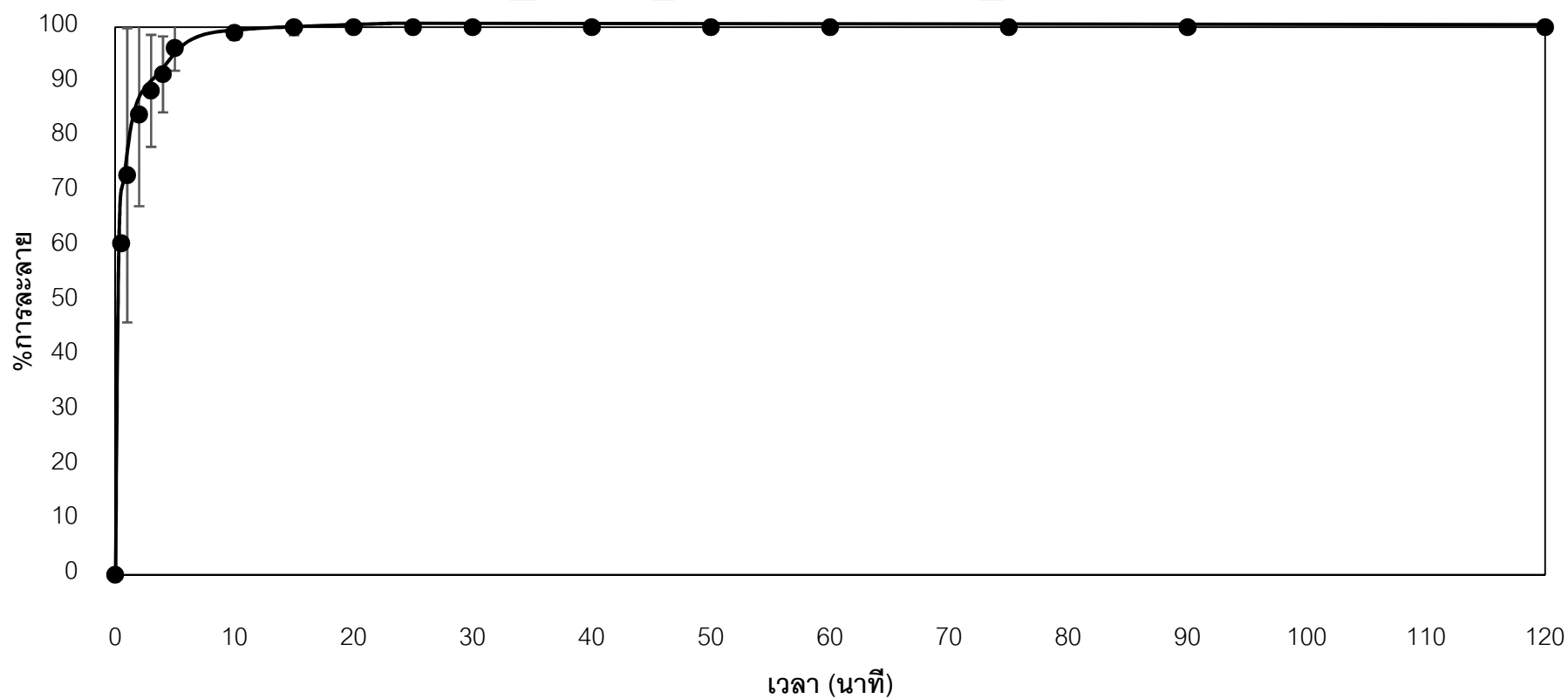
ภาพผนวกที่ ๑7 อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัลที่อัตราส่วนเป็น 1.5:1 ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 35 °C สีเหลือง

หมายเหตุ n = 2



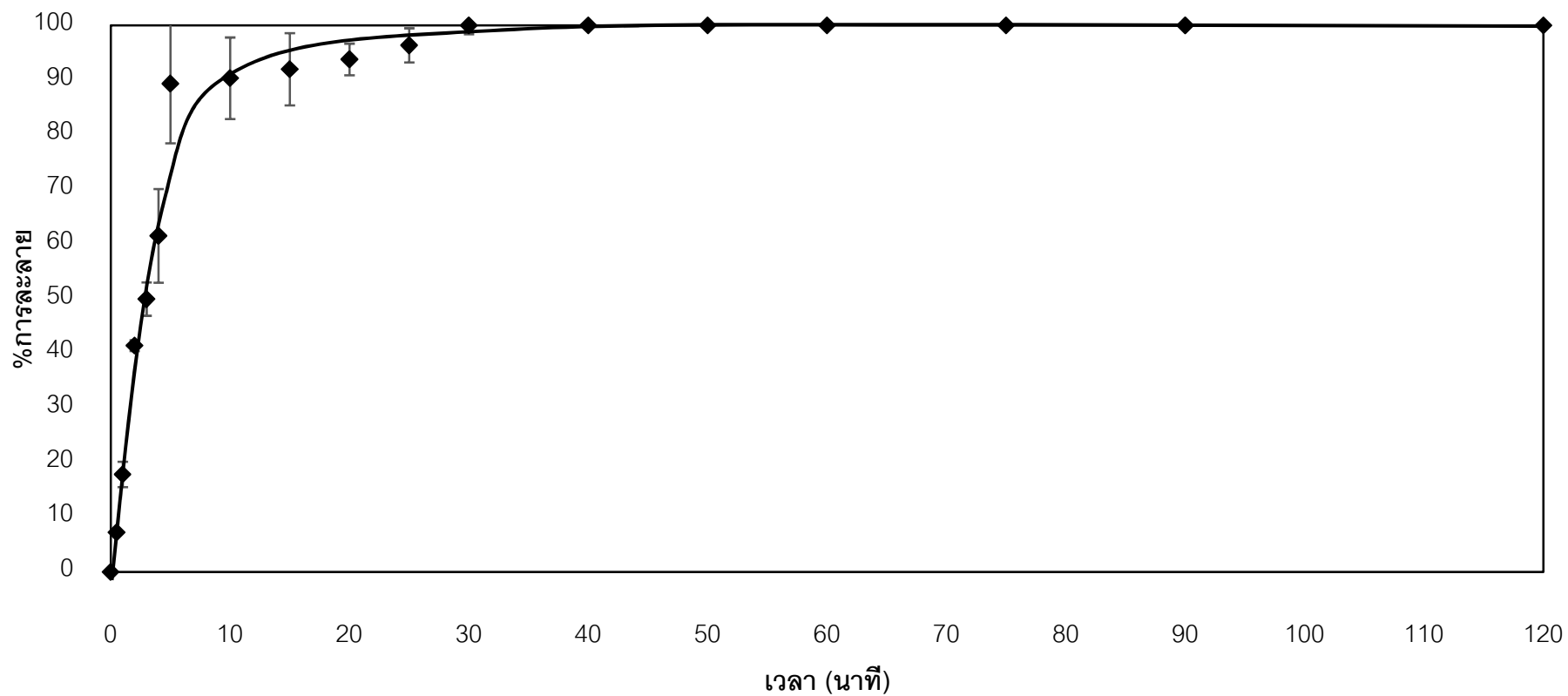
ภาพผนวกที่ ๑8 อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัลลีนที่อัตราส่วนเป็น 1.5:1 ความเข้มข้น 50% SAT อุณหภูมิ 45 °C สีขาว

หมายเหตุ n = 3



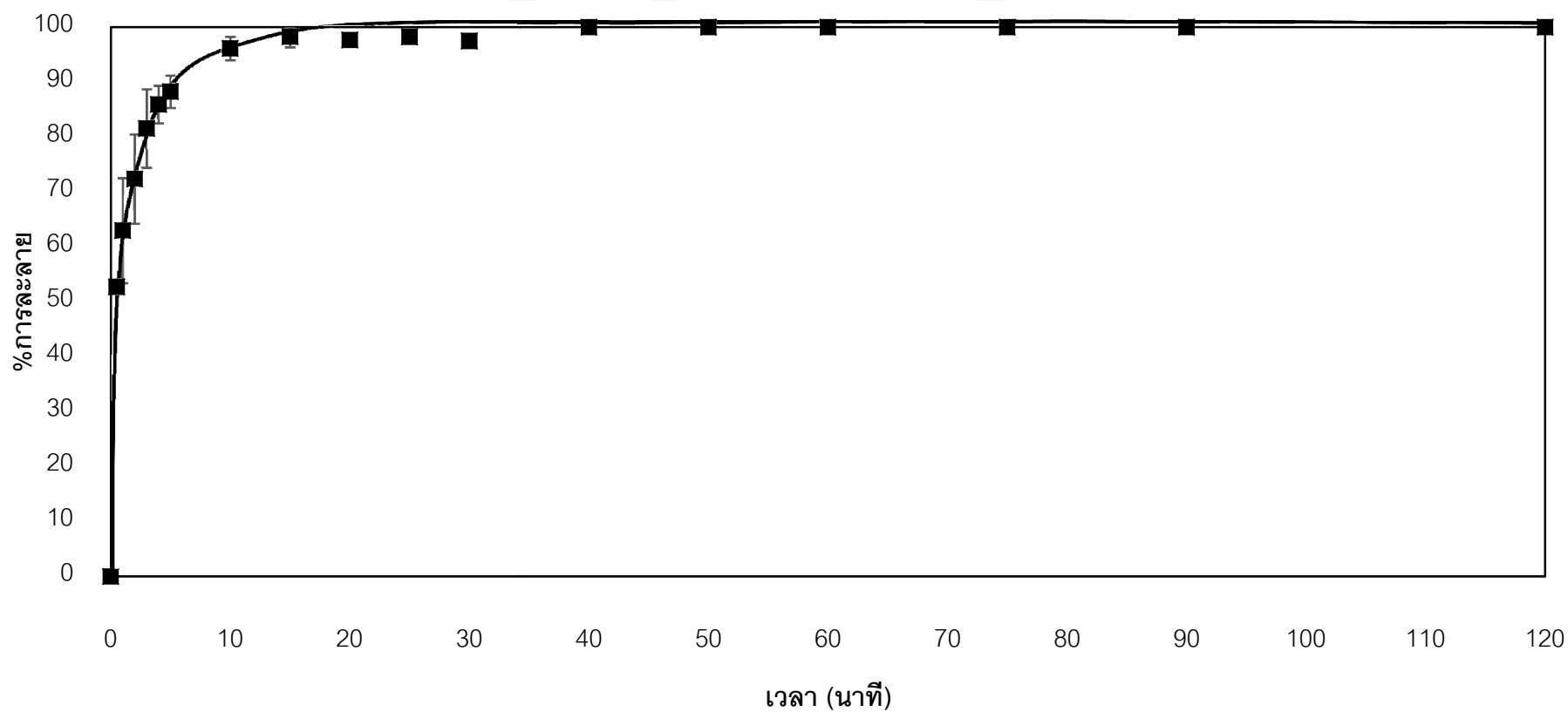
ภาพผนวกที่ ๑๙ อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัลที่อัตราส่วนเป็น 1.5:1 ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 45 °C สีเหลือง

หมายเหตุ n = 3



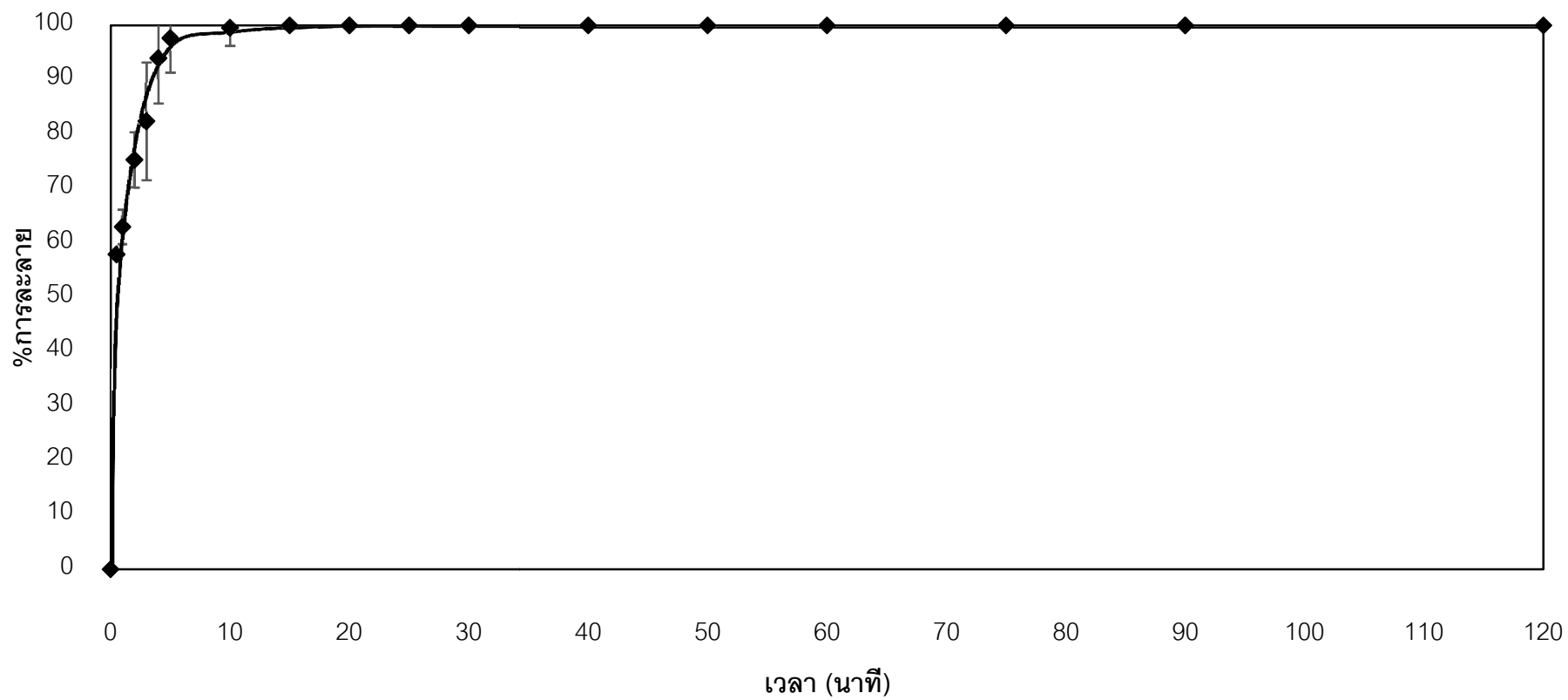
ภาพผนวกที่ ๑10 อัตราการละลายของของผสมทางกายภาพที่อัตราส่วนเป็น 1:1

หมายเหตุ n = 3



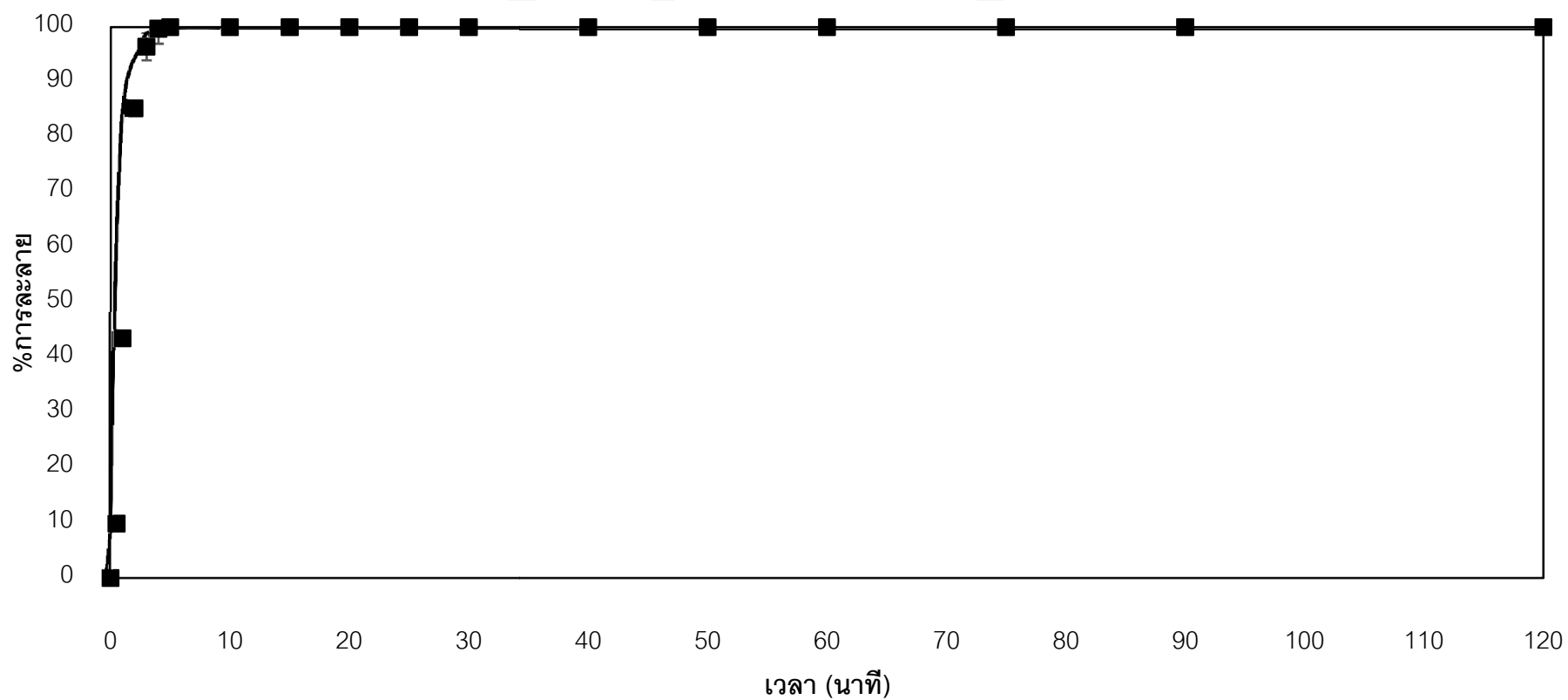
ภาพผนวกที่ จ11 อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัลที่อัตราส่วนเป็น 1:1 ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 35 °C สีขาว

หมายเหตุ n = 2



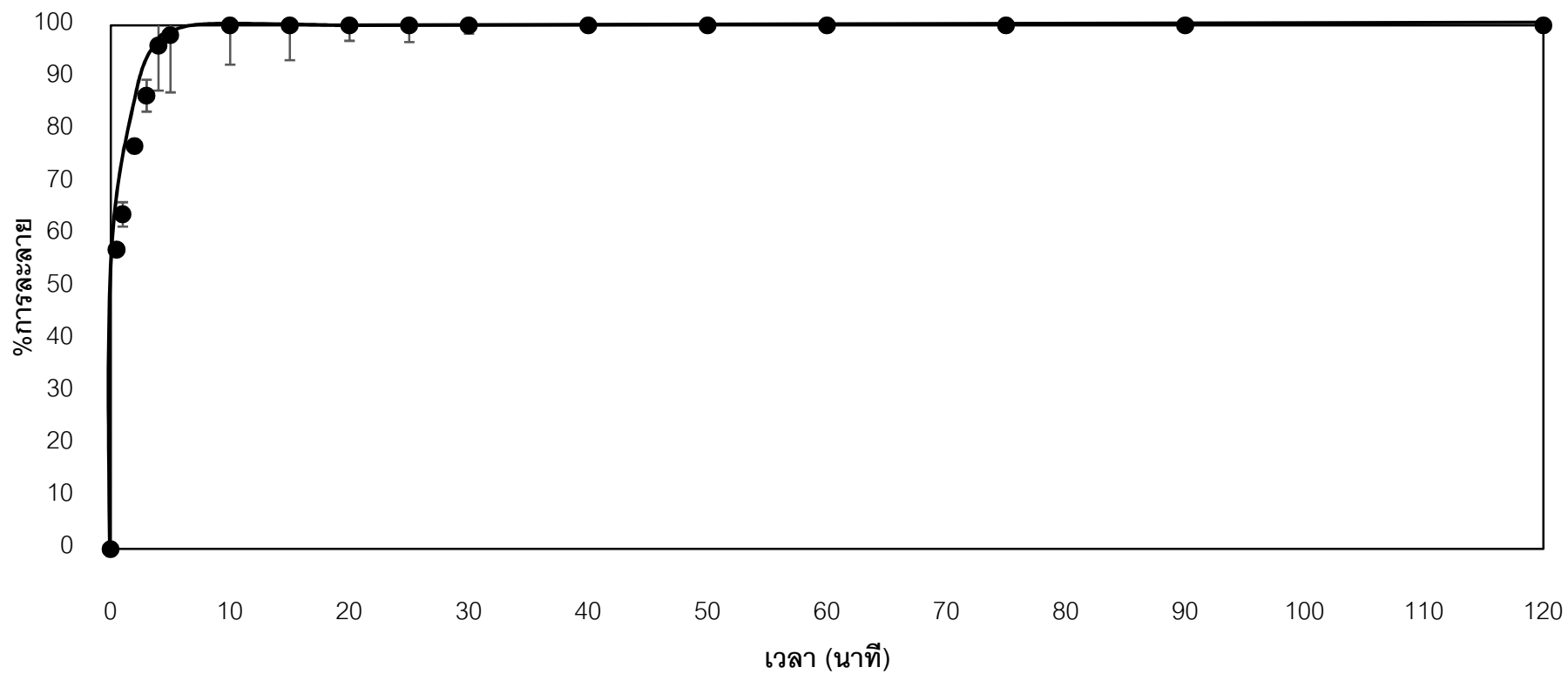
ภาพผนวกที่ จ12 อัตราการละลายของอนุภาคโคเคอีนไดไฮโดรเจนซัลเฟตที่อัตราส่วนเป็น 1:1 ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 35 °C สีเหลือง

หมายเหตุ n = 2



ภาพผนวกที่ จ13 อัตราการละลายของอนุภาคโคเคอีนสตอลที่อัตราส่วนเป็น 1:1 ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 45 °C สีขาว

หมายเหตุ n = 3



ภาพผนวกที่ จ14 อัตราการละลายของอนุภาคโคคริสตัลที่อัตราส่วนเป็น 1:1 ความเข้มข้น 50%SAT อุณหภูมิ 45 °C สีเหลือง

หมายเหตุ n = 3

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

ชื่อ รวินท์ อิ่มชาลี

เกิดวันที่ 15 ตุลาคม 2532

สถานที่เกิด จังหวัดกรุงเทพมหานคร

ประวัติการศึกษา วศ.บ. (วิศวกรรมศาสตร์) ภาควิชาวิศวกรรมเคมี คณะ
วิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

ตำแหน่งปัจจุบัน -

สถานที่ทำงานปัจจุบัน -

ผลงานดีเด่นและ/หรือรางวัลทางวิชาการ -

ทุนการศึกษาที่ได้รับ โครงการทุนการศึกษาระดับปริญญาโท คณะวิศวกรรมศาสตร์
มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์