



ใบรับรองวิทยานิพนธ์
บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

วิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต (วิศวกรรมเคมี)

ปริญญา

วิศวกรรมเคมี

วิศวกรรมเคมี

สาขา

ภาควิชา

เรื่อง การเพิ่มอัตราการละลายของยาที่ละลายน้ำได้น้อยด้วยกระบวนการ Gas Anti-Solvent

Dissolution Rate Enhancement of Poorly Water-Soluble Drugs using Gas Anti-Solvent Process

نامผู้วิจัย นางสาวศศิวิมล โพธิ์ปัญญากุล

ได้พิจารณาเห็นชอบโดย

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(รองศาสตราจารย์มานพ เจริญไชยตระกูล, Ph.D.)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(อาจารย์ปวีณา ประไพณัยนา, Ph.D.)

หัวหน้าภาควิชา

(รองศาสตราจารย์อภิญญา ดวงจันทร์, Ph.D.)

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์รับรองแล้ว

(รองศาสตราจารย์กัญญา วีระกุล, D.Agr.)

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

วันที่ เดือน พ.ศ.

สืบสิงห์ มทาวินยาลัยเกษตรศาสตร์

วิทยานิพนธ์

เรื่อง

การเพิ่มอัตราการละลายของยาที่ละลายน้ำได้น้อย
ด้วยกระบวนการ Gas Anti-solvent

Dissolution Rate Enhancement of Poorly Water-Soluble Drugs
using Gas Anti-Solvent Process

โดย

นางสาวศศิวิมล โพธิ์ปัญญากุล

เสนอ

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์
เพื่อความสมบูรณ์แห่งปริญญาวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต (วิศวกรรมเคมี)

พ.ศ. 2557

ลิขสิทธิ์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

ศศิวิมล โพธิปัญญากุล 2557: การเพิ่มอัตราการละลายของยาที่ละลายน้ำได้น้อย

ด้วยกระบวนการ Gas Anti-Solvent ปรินญาวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต (วิศวกรรมเคมี)

สาขาวิศวกรรมเคมี ภาควิชาวิศวกรรมเคมี อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก:

รองศาสตราจารย์มานพ เจริญไชยตระกูล, Ph.D. 171 หน้า

งานวิจัยนี้ได้ทำการทดลองเพื่อผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาที่ละลายน้ำได้น้อย ได้แก่ ยามเฟนามิค แอซิด (MEF) และยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซล (SMX) กับ Polyvinylpyrrolidone K30 (PVP K30, $M_w \sim 40,000$) ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่มีขั้วจึงสามารถละลายน้ำได้ดี โดยใช้กระบวนการ Gas anti-solvent (GAS) ในการผลิตอนุภาคคอมพอสิต ซึ่งมีคาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตเป็นตัวดำเนินการละลาย โดยได้ศึกษาปัจจัยต่างๆ ได้แก่ อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ อุณหภูมิ ความเข้มข้นของสารละลาย และชนิดของตัวทำละลาย (ศึกษาเฉพาะในส่วนของยามเฟนามิค แอซิด) ที่มีผลต่อปริมาณยาในผลิตภัณฑ์ (%Drug content) รูปร่างและขนาดของอนุภาคคอมพอสิต โดยในส่วนของยามเฟนามิค แอซิด พบว่า %Drug content เพิ่มขึ้น เมื่ออัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เพิ่มขึ้น ในขณะที่อุณหภูมิและความเข้มข้นของสารละลายไม่มีผลต่อ %Drug content เมื่อปริมาณของพอลิเมอร์ในสารละลายมีน้อยกว่าหรือเท่ากับปริมาณของยา นอกจากนี้พบว่ารูปร่างของอนุภาคคอมพอสิตจะมีลักษณะแตกต่างกันไปขึ้นกับชนิดตัวทำละลาย อีกทั้งขนาดของอนุภาคจะใหญ่ขึ้น เมื่ออัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เพิ่มขึ้น หรืออุณหภูมิเพิ่มขึ้น และจากการศึกษาอัตราการละลาย พบว่าอนุภาคคอมพอสิต MEF-PVP K30 มีอัตราการละลายเร็วกว่ายาที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการถึงประมาณ 7 เท่า และเร็วกว่าของผสมทางกายภาพที่มี %Drug content เท่ากันประมาณ 3 เท่า และเมื่อนำอนุภาคคอมพอสิตมาอัดเป็นเม็ด พบว่าอัตราการละลายที่เร็วกว่าของผสมทางกายภาพ โดยสามารถละลายได้ 65 %ของปริมาณยาทั้งหมด ในเวลา 300 นาที ในขณะที่ของผสมทางกายภาพละลายได้เพียง 25 %ของปริมาณยาทั้งหมด ในเวลา 300 นาที อีกทั้งจากการวิเคราะห์ด้วย Fourier transformed infra-red (FTIR) spectroscopy พบว่ายามเฟนามิค แอซิดไม่เกิดอันตรกิริยากับ PVP K30 ในส่วนของยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซล พบว่า %Drug content เพิ่มขึ้น เมื่ออัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เพิ่มขึ้น ในขณะที่อุณหภูมิที่ใช้ในการทดลองจะมีผลต่อ %Drug content เมื่อปริมาณของยาในสารละลายมีมากกว่าปริมาณของพอลิเมอร์ ส่วนความเข้มข้นของสารละลายเป็นตัวแทนที่ไม่มีผลต่อ %Drug content นอกจากนี้พบว่ารูปร่างของอนุภาคขึ้นอยู่กัอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ โดยอนุภาคที่ผลิตได้มีรูปร่างที่ไม่แน่นอน เมื่อในการผลิตมีปริมาณของพอลิเมอร์เท่ากับหรือมากกว่าปริมาณของยา ส่งผลให้อนุภาคมีการกระจายตัวของขนาดที่กว้าง แต่เมื่อมีปริมาณของพอลิเมอร์น้อยกว่าปริมาณของยา อนุภาคส่วนใหญ่ที่ได้มีลักษณะเป็นแท่งและมีขนาดใหญ่ คล้ายกับการตกผลึกเพียงอย่างเดียวด้วยกระบวนการ GAS และจากการศึกษาอัตราการละลาย พบว่าอนุภาคคอมพอสิต SMX-PVP K30 มีอัตราการละลายเร็วกว่ายาที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการประมาณ 5-6 เท่า แต่มีอัตราการละลายที่ใกล้เคียงกับของผสมทางกายภาพที่มี %Drug content เท่ากัน อีกทั้งพบว่ามีอันตรกิริยาเกิดขึ้นระหว่างยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลและ PVP K30

Sasiwimon Phothipanyakun 2014: Dissolution Rate Enhancement of Poorly Water-Soluble Drugs using Gas Anti-Solvent Process. Master of Engineering (Chemical Engineering), Major Field: Chemical Engineering, Department of Chemical Engineering. Thesis Advisor: Associate Professor Manop Charoenchaitrakool, Ph.D. 171 pages.

In this research, Gas Anti-Solvent (GAS) technique with the use of dense carbon dioxide as an anti-solvent was applied to co-precipitate poorly water-soluble drugs and hydrophilic polymer. Mefenamic acid (MEF) and sulfamethoxazole (SMX) were used as model drugs, whereas polyvinylpyrrolidone K30 (PVP K30, $M_w \sim 40,000$) was used as polymer. The effects of drug to polymer ratio, temperature, solution concentration and type of solvent (only for the case of MEF) on the %Drug content, particle size and morphology were investigated. In the case of MEF, it was found that an increase in drug to polymer ratio resulted in a higher %Drug content. However, temperature and solution concentration had no significant effect on the %Drug content when the amount of polymer in the solution was lower or equal to the drug. The type of solvent had a major effect on particle morphology. It was also found that an increase in drug to polymer ratio or temperature resulted in a larger particle size. The dissolution rate of the MEF-PVP K30 composites was found to be 7 times and 3 times greater than those of the unprocessed MEF and physical mixture, respectively. In the case of tablet dissolution studies, it was found that the dissolution rate of MEF-PVP K30 composites was faster than that of physical mixture. The composite tablet could achieve 65% MEF dissolved in 300 mins, whereas the physical mixture tablet could dissolve only 25% in 300 mins. Based on the Fourier transformed infra-red (FTIR) analysis, it was found that there was no interaction between MEF and PVP K30. In the case of SMX, it was also found that an increase in drug to polymer ratio resulted in a higher %Drug content. The effect of precipitation temperature on %Drug content was only observed when the amount of drug in the solution was greater than the polymer. However, the solution concentration had no significant effect on the %Drug content. In addition, it was found that the precipitated composites were irregular in shape with a broad particle size distribution when the amount of polymer was higher or equal to the drug was applied. On the other hand, when the amount of polymer was lower than the drug was used, the precipitates had prism-like morphology with large particle size which was similar to the precipitation of pure drug. In addition, it was found that the dissolution rate of SMX-PVP K30 composites was similar to that of the physical mixture, but was 5-6 times faster than that of commercial micronized SMX. Unlike MEF-PVP K30 composites, it was found that there was an interaction between SMX and PVP K30 in the composite.

Student's signature

Thesis Advisor's signature

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ รศ.ดร.มานพ เจริญไชยตระกูล ประธานกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ให้คำปรึกษาในการเรียน ช่วยเหลือการวางแผนงานวิจัย และให้คำแนะนำในการแก้ไขปัญหาต่างๆที่เกิดขึ้นระหว่างการทำงานวิจัย ตลอดจนการตรวจแก้ไขข้อบกพร่องของวิทยานิพนธ์จนกระทั่งเสร็จสมบูรณ์ และขอขอบพระคุณ อ.ดร.ปวีณา ประไพยนา ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม รศ.ดร.ไพศาล คงคาอุยชัย ประธานการสอบ และ รศ.ดร.พัชรินทร์ วรชนกุล ผู้ทรงคุณวุฒิภายนอก ที่เสียสละเวลาเพื่อเป็นคณะกรรมการในการสอบวิทยานิพนธ์ รวมถึงให้คำแนะนำและแนวคิดที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้วิจัย

ขอขอบพระคุณบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ ที่สนับสนุนให้ทุนวิจัยระดับบัณฑิตศึกษา เพื่อการตีพิมพ์ผลงานในวารสารวิชาการระดับนานาชาติ จนงานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี

ขอขอบพระคุณภาควิชาวิศวกรรมเคมี คณะวิศวกรรมศาสตร์ และภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ ศูนย์เครื่องมือวิทยาศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ และศูนย์เครื่องมือวิจัยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการใช้เครื่องมือ และขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องทุกท่านที่คอยให้ความช่วยเหลือในการใช้เครื่องมือ รวมทั้งให้การอบรมการใช้เครื่องมือและอุปกรณ์ต่างๆที่เป็นประโยชน์ในการทำงานวิจัยครั้งนี้

สุดท้ายนี้ขอกราบขอบพระคุณคุณพ่อ คุณแม่ และครอบครัว ที่ได้อบรมสั่งสอน และสนับสนุนให้ผู้วิจัยได้มีโอกาสศึกษาต่อ ตลอดจนคอยให้ความช่วยเหลือและให้กำลังใจผู้วิจัยเสมอมา และขอขอบคุณเพื่อนๆ รุ่นพี่ รุ่นน้อง และบุคคลรอบข้างทุกคน ที่ได้ให้ความช่วยเหลือและให้กำลังใจจนประสบความสำเร็จในการทำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้

ศศิวิมล โพธิปัญญากุล

มิถุนายน 2557

สารบัญ

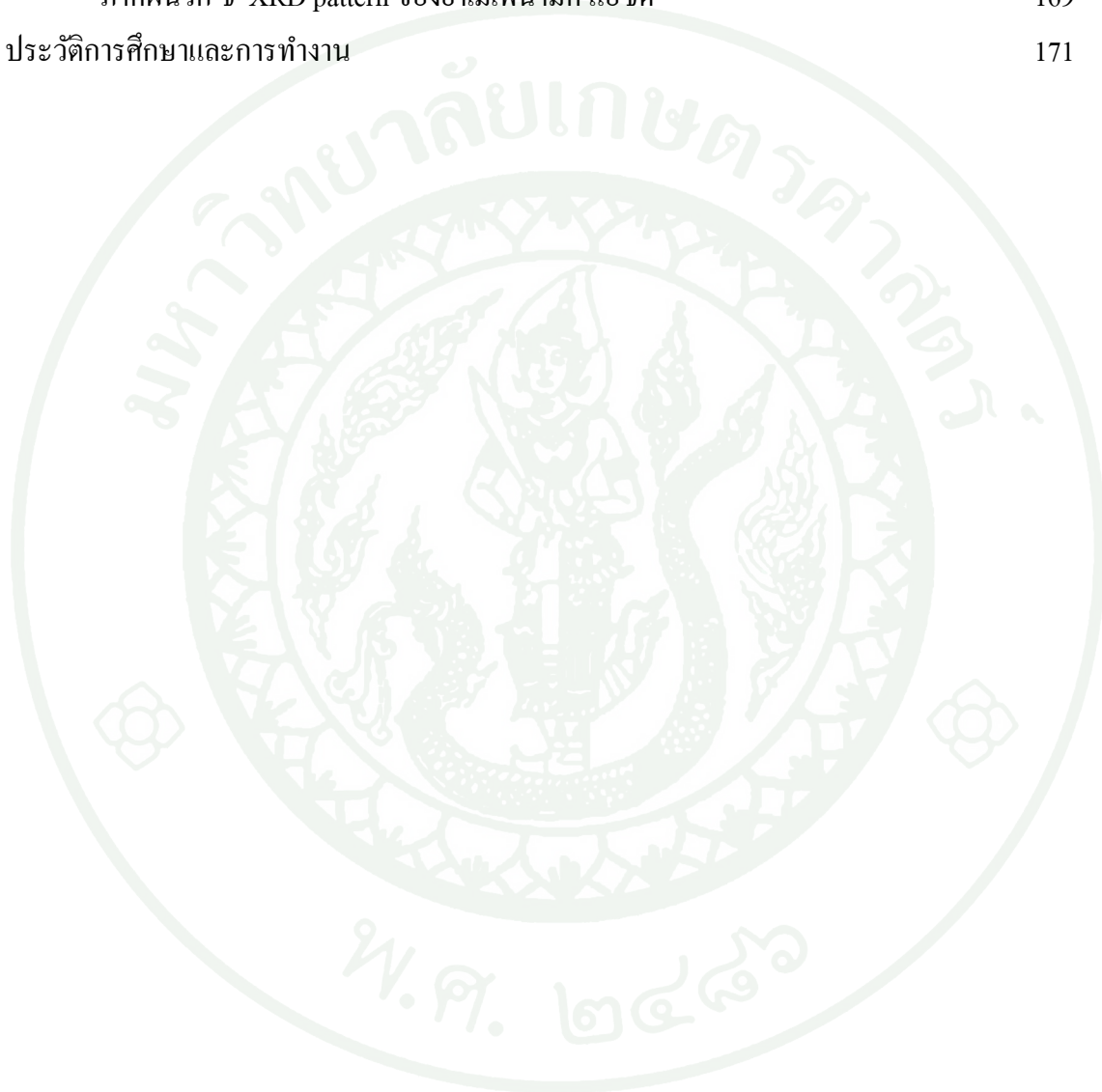
หน้า

สารบัญ	(1)
สารบัญตาราง	(3)
สารบัญภาพ	(6)
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	(19)
คำนำ	1
วัตถุประสงค์	3
การตรวจเอกสาร	5
อุปกรณ์และวิธีการ	53
อุปกรณ์	53
วิธีการ	54
ผลและวิจารณ์	60
สรุปและข้อเสนอแนะ	114
สรุป	114
ข้อเสนอแนะ	116
เอกสารและสิ่งอ้างอิง	118
ภาคผนวก	124
ภาคผนวก ก การเตรียมสารละลาย	125
ภาคผนวก ข การคำนวณหาปริมาณในอนุภาคคอมพอสิต	129
ภาคผนวก ค ความดันที่เริ่มสังเกตเห็นการการตกตะกอนที่สภาวะการทดลองต่างๆ	137
ภาคผนวก ง ภาพถ่ายที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย Scanning Electron Microscopy (SEM)	142
ภาคผนวก จ ตัวอย่างเทอร์โมแกรม และจุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในจากการหลอมเหลวของยา ซึ่งได้จากการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Simultaneous DSC-TGA Analyzer	156
ภาคผนวก ฉ สเปกตรัมที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Fourier transformed infra-red (FTIR) spectrometer	166

สารบัญ (ต่อ)

หน้า

ภาคผนวก ข XRD pattern ของยาเมเฟนามิค แอซิด	169
ประวัติการศึกษาและการทำงาน	171



สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	ตัวอย่างยาแต่ละประเภทตามระบบ Biopharmaceutical classification system (BCS)	9
2	การแบ่งยากลุ่มซัลโฟนาไมด์	17
3	ค่า K กับน้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ยของ Polyvinylpyrrolidone	41
4	คุณสมบัติทางกายภาพของก๊าซ ของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต และของเหลว	46
5	ปริมาณผลิตภัณฑ์ที่ได้ต่อหนึ่งกะและ %Drug content ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตโดยใช้ตัวทำละลายผสมระหว่างอะซิโตนและเอทานอล (Acetone:EtOH) ในอัตราส่วน 50:50 %โดยปริมาตร	63
6	ปริมาณผลิตภัณฑ์ที่ได้ต่อหนึ่งกะและ % Drug content ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตโดยใช้ตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล (DCM:EtOH) ในอัตราส่วน 50:50 %โดยปริมาตร	64
7	ปริมาณผลิตภัณฑ์ที่ได้ต่อหนึ่งกะและ %Drug content ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตโดยใช้ตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล (DCM:EtOH) ในอัตราส่วน 80:20 %โดยปริมาตร	65
8	ค่าสัมประสิทธิ์อัตราการละลายของยามเฟนามิค แอซิด และเวลาที่ใช้ในการละลายยาได้หมด 100 %	83
9	ปริมาณผลิตภัณฑ์ที่ได้ต่อหนึ่งกะและ %Drug content ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาซัลฟาเมทท็อกซาโซลและ PVP K30	94
10	ค่าสัมประสิทธิ์อัตราการละลายของยาซัลฟาเมทท็อกซาโซล และเวลาที่ใช้ในการละลายยาได้หมด 100 เปอร์เซ็นต์	107
11	พลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวยาซัลฟาเมทท็อกซาโซล (Heat of melting) ของอนุภาคคอมพอสิต และของผสมทางกายภาพ	107

สารบัญตาราง (ต่อ)

ตารางผนวกที่	หน้า
ก1 จุดอิมตัวของสารละลายยาในตัวทำละลายต่างๆ และปริมาณยาเมเฟนามิก แอซิด ที่ใช้ในการเตรียมสารละลายในตัวทำละลายผสมต่างๆ ปริมาตร 5 มิลลิลิตร	126
ก2 จุดอิมตัวของสารละลายยาในตัวทำละลายต่างๆ และปริมาณยาซัลฟาเมทท็อกซา- โซลที่ใช้ในการเตรียมสารละลายในเมทานอล ปริมาตร 5 มิลลิลิตร	127
ข1 ปริมาณยาในอนุภาคคอมพอสิต (%Drug content) ระหว่างยาเมเฟนามิก แอซิด และ PVP K30 ที่ผลิตโดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็นอะซิโตนและเอทานอล (Acetone:EtOH) ในอัตราส่วน 50:50 % โดยปริมาตร	132
ข2 ปริมาณยาในอนุภาคคอมพอสิต (%Drug content) ระหว่างยาเมเฟนามิก แอซิด และ PVP K30 ที่ผลิตโดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็นไคลลอร์มีเทนและเอทานอล (DCM:EtOH) ในอัตราส่วน 50:50 % โดยปริมาตร	133
ข3 ปริมาณยาในอนุภาคคอมพอสิต (%Drug content) ระหว่างยาเมเฟนามิก แอซิด และ PVP K30 ที่ผลิตโดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็นไคลลอร์มีเทนและเอทานอล (DCM:EtOH) ในอัตราส่วน 80:20 % โดยปริมาตร	134
ข4 ปริมาณยาในอนุภาคคอมพอสิต (%Drug content) ระหว่างยาซัลฟาเมทท็อกซา- โซลและ PVP K30	135
ค1 ความดันที่เริ่มสังเกตเห็นการตกตะกอนในการผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่าง ยาเมเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้ตัวทำละลาย ผสมเป็นอะซิโตนและเอทานอล (Acetone:EtOH) ในอัตราส่วน 50:50 % โดยปริมาตร	138
ค2 ความดันที่เริ่มสังเกตเห็นการตกตะกอนในการผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่าง ยาเมเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้ตัวทำละลาย ผสมเป็นไคลลอร์มีเทนและเอทานอล (DCM:EtOH) ในอัตราส่วน 50:50 % โดยปริมาตร	139
ค3 ความดันที่เริ่มสังเกตเห็นการตกตะกอนในการผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่าง ยาเมเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้ตัวทำละลาย ผสมเป็นไคลลอร์มีเทนและเอทานอล (DCM:EtOH) ในอัตราส่วน 80:20 % โดยปริมาตร	140

สารบัญตาราง (ต่อ)

ตารางผนวกที่	หน้า
ค4 ความดันที่เริ่มสังเกตเห็นการตกตะกอนในการผลิตอนุภาคคอมพอลิسترระหว่างยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลและ PVP K30 ด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้เมทานอลเป็นตัวทำละลาย	141
จ1 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของสารบริสุทธิ์	161
จ2 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของยาจากอนุภาคคอมพอลิسترระหว่างยามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 โดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็นอะซิโตนและเอทานอล (Acetone:EtOH) ในอัตราส่วน 50:50 % โดยปริมาตร (อัตราการให้ความร้อน 5 °C/นาท)	162
จ3 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของยาจากอนุภาคคอมพอลิسترระหว่างยามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 โดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็นอะซิโตนและเอทานอล (DCM:EtOH) ในอัตราส่วน 50:50 % โดยปริมาตร (อัตราการให้ความร้อน 5 °C/นาท)	163
จ4 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของยาจากอนุภาคคอมพอลิسترระหว่างยามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 โดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็นอะซิโตนและเอทานอล (DCM:EtOH) ในอัตราส่วน 80:20 % โดยปริมาตร (อัตราการให้ความร้อน 5 °C/นาท)	164
จ5 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของยาจากอนุภาคคอมพอลิسترระหว่างยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลและ PVP K30 โดยใช้เมทานอลเป็นตัวทำละลาย (อัตราการให้ความร้อน 10 °C/นาท)	165

สารบัญภาพ

ภาพที่		หน้า
1	Biopharmaceutical classification system (BCS)	8
2	พื้นที่ใต้กราฟ (Area under the curve, AUC) ระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดกับเวลา เมื่อบริหารยาโดยการกิน (oral) และการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (Intravenous, IV) ในปริมาณยาที่เท่ากัน	11
3	โครงสร้างโมเลกุลของยาเมเฟนามิค แอซิด	12
4	โครงสร้างโมเลกุลหลักของยากลุ่มซัลโฟนาไมด์	16
5	โครงสร้างโมเลกุลของยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซล	18
6	กระบวนการละลาย	21
7	ความสัมพันธ์ระหว่างความสามารถในการละลายของตัวถูกละลายในน้ำ 100 กรัม กับอุณหภูมิ	22
8	Diffusion layer model ก) ทิศทางการแพร่ของยาไปยัง Blood stream ข) Concentration profile ของยาในตัวยาละลาย	23
9	Danckwert's model	26
10	Interfacial barrier model ก) ทิศทางการแพร่ของยาไปยัง Blood stream ข) Concentration profile ของยาในตัวยาละลาย	27
11	การจำแนกโครงสร้างการจัดเรียงโมเลกุลของของแข็ง	30
12	การจัดเรียงโมเลกุลของตัวยามีโครงสร้าง ก) เป็นผลึก ข) เป็นอสัณฐาน และ ค) เป็นกึ่งผลึก โดยแต่ละลูกบาศก์เปรียบเสมือน 1 โมเลกุลของตัวยานี้	31
13	อนุภาคที่ผ่านการลดขนาด ซึ่งแสดงให้เห็นถึงบริเวณที่เป็นผลึก และบริเวณที่เป็นอสัณฐาน	33
14	อนุภาคคอมพอสิต ก) A matrix structure หรือ Microsphere และ ข) A reservoir structure หรือ Microencapsule	38
15	โครงสร้างโมเลกุลของ Polyvinylpyrrolidone	41
16	แผนภาพความดัน – อุณหภูมิ สำหรับสารบริสุทธิ์	45
17	ความสัมพันธ์ระหว่างความหนาแน่นลด (ρ_r) ของคาร์บอนไดออกไซด์กับอุณหภูมิลด (T_r) และความดันลด (P_r)	47

สารบัญภาพ (ต่อ)

ภาพที่		หน้า
18	พฤติกรรมการแพร่ในตัวเอง (Self diffusivity) ของคาร์บอนไดออกไซด์ที่ช่วงความดันและอุณหภูมิต่างๆ เปรียบเทียบกับการแพร่ของตัวถูกละลายในของเหลวอินทรีย์	48
19	พฤติกรรมความหนืดของคาร์บอนไดออกไซด์	49
20	แผนภาพสำหรับกระบวนการ GAS	51
21	อุปกรณ์ที่ใช้ในการทดลองด้วยกระบวนการ Gas anti-solvent (GAS)	55
22	เครื่องอัดเม็ด	59
23	ภาพถ่าย SEM	
	ก) ขาเมเฟนามิค แอซิดที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS	
	ข) PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS	66
24	ภาพถ่าย SEM	
	ก) ขาเมเฟนามิค แอซิดที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS	
	ข) ของผสมทางกายภาพระหว่างขาเมเฟนามิค แอซิด และ PVP K30	
	ค) อนุภาคคอมพอสิต (Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 1:1 โดยน้ำหนัก, 75%Sat., 25 °C)	
	ง) อนุภาคคอมพอสิต (DCM:EtOH 50:50 %v/v, 1:1 โดยน้ำหนัก, 75 %Sat., 25 °C)	
	จ) อนุภาคคอมพอสิต (DCM:EtOH 80:20 %v/v, 1:1 โดยน้ำหนัก, 75 %Sat., 25 °C)	
	ฉ) อนุภาคคอมพอสิต (Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 1:1 โดยน้ำหนัก, 75 %Sat., 35 °C)	67
25	ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างขาเมเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %v/v ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 %Saturation ที่อุณหภูมิ 25 °C และอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น	
	ก) 1:1 ข) 2:1 และ ค) 1:2 โดยน้ำหนัก	68

สารบัญภาพ (ต่อ)

ภาพที่		หน้า
26	ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอลิเตอร์หว่างยามเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %v/v ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 %Saturation ที่อุณหภูมิ 35 °C และอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น ก) 1:1 ข) 2:1 และ ค) 1:2 โดยน้ำหนัก	69
27	ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอลิเตอร์หว่างยามเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %v/v ที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1 โดยน้ำหนัก ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 %Saturation และที่อุณหภูมิ ก) 25 และ ข) 35 °C	70
28	ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอลิเตอร์หว่างยามเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %v/v ที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 2:1 โดยน้ำหนัก ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 %Saturation และที่อุณหภูมิ ก) 25 และ ข) 35 °C	70
29	ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอลิเตอร์หว่างยามเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %v/v อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1 โดยน้ำหนัก ที่อุณหภูมิ 25 °C และความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น ก) 50 และ ข) 75 %Saturation	71
30	ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอลิเตอร์หว่างยามเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %v/v อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:2 โดยน้ำหนัก ที่อุณหภูมิ 25 °C และความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น ก) 50 และ ข) 75 %Saturation	72

สารบัญภาพ (ต่อ)

ภาพที่	เนื้อหา	หน้า
31	ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างขามเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS ที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1 โดยน้ำหนัก ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 %Saturation อุณหภูมิ 25 °C และใช้ตัวทำละลายผสมเป็น ก) Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %v/v ข) DCM:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %v/v และ ค) DCM:EtOH ในอัตราส่วน 80:20 %v/v	73
32	เทอร์โมแกรมที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย DSC ก) PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS ข) ขามเฟนามิก แอซิดที่ผ่านกระบวนการ GAS (Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 75 %Sat., 25 °C) ค) ขามเฟนามิก แอซิดที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS	75
33	XRD pattern ก) ขามเฟนามิก แอซิดที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS ข) ขามเฟนามิก แอซิด ที่ผ่านกระบวนการ GAS (Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 75 %Sat., 25 °C) ค) PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS	76
34	FTIR สเปกตรัม ก) ขามเฟนามิก แอซิดที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS ข) ขามเฟนามิก แอซิดที่ผ่านกระบวนการ GAS โดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %v/v	77
35	เทอร์โมแกรมที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย DSC ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างขามเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตโดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %v/v ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 %Saturation ที่อุณหภูมิ 25 และ 35 °C และอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1, 1:2 และ 2:1 โดยน้ำหนัก	79

สารบัญภาพ (ต่อ)

ภาพที่		หน้า
36	พฤติกรรม การละลายของยาเมเฟนามิก แอซิด ในสารละลายฟอสเฟสบัฟเฟอร์ pH 7.6 ที่อุณหภูมิ 37 °C จากอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %v/v และความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75% Saturation ก) อนุภาคคอมพอสิต (1:1 โดยน้ำหนัก, 25 °C) ข) อนุภาคคอมพอสิต (1:2 โดยน้ำหนัก, 25 °C) ค) อนุภาคคอมพอสิต (1:2 โดยน้ำหนัก, 35 °C)	80
37	เทอร์โมแกรมที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย DSC ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาเมเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตโดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น DCM:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %v/v ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 % Saturation ที่อุณหภูมิ 25 และ 35 °C และอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1, 1:2 และ 2:1 โดยน้ำหนัก	81
38	เทอร์โมแกรมที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย DSC ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาเมเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตโดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น DCM:EtOH ในอัตราส่วน 80:20 %v/v ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 % Saturation ที่อุณหภูมิ 25 และ 35 °C และอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1, 1:2 และ 2:1 โดยน้ำหนัก	82
39	พฤติกรรม การละลายของยาเมเฟนามิก แอซิด ในสารละลายฟอสเฟสบัฟเฟอร์ pH 7.6 ที่อุณหภูมิ 37 °C ก) อนุภาคคอมพอสิต (Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 1:1 โดยน้ำหนัก, 75 % Sat., 25 °C และ 65.0 % MEF) ข) ของผสมทางกายภาพระหว่างยาเมเฟนามิก แอซิด และ PVP K30 (65.0 % MEF) ค) ยาเมเฟนามิก แอซิดที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS	85

สารบัญภาพ (ต่อ)

ภาพที่		หน้า
40	เทอร์โมแกรมที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย DSC ก) อนุภาคคอมพอสิต (Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 1:1 โดยน้ำหนัก, 75 %Sat., 25 °C และ 65.0 %MEF) ข) ของผสมทางกายภาพระหว่างยามเฟนามิค แอซิด และ PVP K30 (65.0 %MEF)	86
41	XRD pattern ก) อนุภาคคอมพอสิต (Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 1:1 โดยน้ำหนัก, 75 %Sat., 25 °C และ 65.0 %MEF) ข) ของผสมทางกายภาพระหว่างยามเฟนามิค แอซิด และ PVP K30 (65.0%MEF) ค) ยามเฟนามิค แอซิดที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS ง) PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS	87
42	ความสัมพันธ์ระหว่าง %Drug content และค่าสัมประสิทธิ์อัตราการละลาย (K_w) ของของผสมทางกายภาพระหว่างยามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30	88
43	พฤติกรรม การละลายของยามเฟนามิค แอซิดที่อัดเป็นเม็ด ในสารละลายฟอสเฟสบัฟเฟอร์ pH 7.6 ที่อุณหภูมิ 37 °C ก) อนุภาคคอมพอสิต (Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 1:1 โดยน้ำหนัก, 75 %Sat., 25 °C และ 61.34% MEF) ข) ของผสมทางกายภาพระหว่างยามเฟนามิค แอซิด และ PVP K30 (61.34 %MEF)	89
44	FTIR สเปกตรัม ก) PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS ข) ยามเฟนามิค แอซิดที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS ค) ถึง ฉ) อนุภาคคอมพอสิตระหว่างยามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตโดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %v/v ฉ) ถึง จ) ของผสมทางกายภาพระหว่างยามเฟนามิค แอซิดกับ PVP K30	91

สารบัญภาพ (ต่อ)

ภาพที่		หน้า
45	ภาพถ่าย SEM ก) ยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS ข) PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS	95
46	ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่างยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซล และ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้เมทานอลเป็นตัวทำละลาย ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 %Saturation ที่อุณหภูมิ 35 °C อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น ก) 1:1, ข) 1:2, ค) 1:3, ง) 2:1 และ จ) 3:1 โดยน้ำหนัก และ ฉ) ยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลที่ผ่านกระบวนการ GAS โดยใช้เมทานอลเป็นตัวทำละลาย ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 %Saturation และที่อุณหภูมิ 35 °C	97
47	ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการตกตะกอนร่วมระหว่างยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลและ PVP K30 ด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้เมทานอลเป็นตัวทำละลาย ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 %Saturation ที่อุณหภูมิ 35 °C และอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น ก) 1:1, ข) 1:2 และ ค) 1:3 โดยน้ำหนัก	98
48	ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่างยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซล และ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้เมทานอลเป็นตัวทำละลาย ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 50 %Saturation อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1 โดยน้ำหนัก และที่อุณหภูมิ ก) 25 และ ข) 35 °C	99
49	ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการตกตะกอนร่วมระหว่างยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลและ PVP K30 ด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้เมทานอลเป็นตัวทำละลาย ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 %Saturation อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 2:1 โดยน้ำหนัก และที่อุณหภูมิ ก) 25 และ ข) 35 °C	100
50	ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการตกตะกอนร่วมระหว่างยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลและ PVP K30 ด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้เมทานอลเป็นตัวทำละลาย ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 50 %Saturation อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1 โดยน้ำหนัก และที่อุณหภูมิ ก) 25 และ ข) 35 °C	100

สารบัญภาพ (ต่อ)

ภาพที่		หน้า
51	ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่างยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้เมทานอลเป็นตัวทำละลาย อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1 โดยน้ำหนัก ที่อุณหภูมิ 35 °C และความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น ก) 50 และ ข) 75 %Saturation	101
52	เทอร์โมแกรมที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย DSC ก) PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS ข) ยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS ค) ยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลที่ผ่านกระบวนการ GAS โดยใช้เมทานอลเป็นตัวทำละลาย ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 %Saturation และที่อุณหภูมิ 35 °C	103
53	เทอร์โมแกรมที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย DSC ของอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่างยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลและ PVP K30 ที่ผลิตโดยใช้เมทานอลเป็นตัวทำละลาย ที่อุณหภูมิ 35 °C ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 50 และ 75 %Saturation และอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1, 2:1 และ 3:1 โดยน้ำหนัก	104
54	พฤติกรรม การละลายของยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลในสารละลายฟอสเฟสบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่อุณหภูมิ 37 °C ก) อนุภาคคอมพอลิเมอร์ (1:1 โดยน้ำหนัก, 75 %Sat., 35 °C และ 58.37 %SMX) ข) ของผสมทางกายภาพระหว่างยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลและ PVP K30 (58.37 %SMX) ค) ยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS	106
55	ภาพถ่าย SEM ก) อนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่างยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลและ PVP K30 (1:1 โดยน้ำหนัก, 50 %Sat. และ 35 °C) ข) ของผสมทางกายภาพระหว่างยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซล และ PVP K30	108

สารบัญภาพ (ต่อ)

ภาพที่		หน้า
56	FTIR สเปกตรัม ก) PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS ข) ยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS	109
57	FTIR สเปกตรัม ก) PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS ข) ยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS ค) อนุภาคคอมพอสิต SMX-PVP K30 (75 %Sat., 35 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก) ง) อนุภาคคอมพอสิต SMX-PVP K30 (75 %Sat., 25 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก) จ) อนุภาคคอมพอสิต SMX-PVP K30 (50 %Sat., 25 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก) ฉ) อนุภาคคอมพอสิต SMX-PVP K30 (50 %Sat., 35 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก)	111
58	FTIR สเปกตรัม ก) PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS ข) ยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS ค) ของผสมทางกายภาพระหว่างยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลและ PVP K30 (30 %SMX) ง) ของผสมทางกายภาพระหว่างยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลและ PVP K30 (52 %SMX) จ) ของผสมทางกายภาพระหว่างยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลและ PVP K30 (80 %SMX)	112

สารบัญภาพ (ต่อ)

ภาพที่	หน้า
59 FTIR สเปกตรัม	
ก) PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS	
ข) ยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS	
ค) อนุภาคคอมพอสิต SMX-PVP K30 (75 %Sat., 35 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก)	
ง) อนุภาคคอมพอสิต SMX-PVP K30 (75%Sat., 35 °C, 1:2 โดยน้ำหนัก, 36.32 %SMX)	
จ) อนุภาคคอมพอสิต SMX-PVP K30 (75 %Sat., 35 °C, 1:3 โดยน้ำหนัก)	
ฉ) ของผสมทางกายภาพระหว่างยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลและ PVP K30 (30 %SMX)	113
 ภาพผนวกที่	
ข1 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาเมเฟนามิคแอซิดที่ละลายในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.6 ที่ความเข้มข้นต่างๆ เทียบกับค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 285 นาโนเมตร	130
ง1 ภาพถ่าย SEM ของยาเมเฟนามิค แอซิดที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS	143
ง2 ภาพถ่าย SEM ของยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS	143
ง3 ภาพถ่าย SEM ของ PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS	144
ง4 ภาพถ่าย SEM ของยาเมเฟนามิค แอซิดที่ผ่านกระบวนการ GAS (Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 75 %Sat., 25 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก)	144
ง5 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาเมเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 75 %Sat., 25 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก)	145
ง6 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาเมเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 75 %Sat., 25 °C, 1:2 โดยน้ำหนัก)	145

สารบัญภาพ (ต่อ)

ภาพผนวกที่	หน้า
ง7 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอลิเตอร์หว่างยามเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 75 %Sat., 25 °C, 2:1 โดยน้ำหนัก)	146
ง8 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอลิเตอร์หว่างยามเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 75 %Sat., 35 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก)	146
ง9 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอลิเตอร์หว่างยามเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 75 %Sat., 35 °C, 1:2 โดยน้ำหนัก)	147
ง10 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอลิเตอร์หว่างยามเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 75 %Sat., 35 °C, 2:1 โดยน้ำหนัก)	147
ง11 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอลิเตอร์หว่างยามเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 50 %Sat., 25 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก)	148
ง12 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอลิเตอร์หว่างยามเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 50 %Sat., 25 °C, 1:2 โดยน้ำหนัก)	148
ง13 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอลิเตอร์หว่างยามเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (DCM:EtOH 50:50 %v/v, 75 %Sat., 25 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก)	149
ง14 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอลิเตอร์หว่างยามเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (DCM:EtOH 80:20 %v/v, 75 %Sat., 25 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก)	149

สารบัญภาพ (ต่อ)

ภาพผนวกที่	หน้า
ง15 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอลิเตอร์หว่างยามเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (DCM:EtOH 80:20 %v/v, 75 %Sat., 25 °C, 2:1 โดยน้ำหนัก)	150
ง16 ภาพถ่าย SEM ของผสมทางกายภาพระหว่างยามเฟนามิก แอซิดและ PVP K30	150
ง17 ภาพถ่าย SEM ของยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลที่ผ่านกระบวนการ GAS โดยใช้ เมทานอลเป็นตัวทำละลาย (75 %Sat., 35 °C)	151
ง18 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอลิเตอร์หว่างยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (75 %Sat., 25 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก)	151
ง19 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอลิเตอร์หว่างยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (50 %Sat., 25 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก)	152
ง20 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอลิเตอร์หว่างยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (75 %Sat., 35 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก)	152
ง21 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอลิเตอร์หว่างยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (75 %Sat., 35 °C, 1:2 โดยน้ำหนัก)	153
ง22 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอลิเตอร์หว่างยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (75 %Sat., 35 °C, 1:3 โดยน้ำหนัก)	153
ง23 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอลิเตอร์หว่างยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (75 %Sat., 35 °C, 2:1 โดยน้ำหนัก)	154
ง24 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอลิเตอร์หว่างยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (75 %Sat., 35 °C, 3:1 โดยน้ำหนัก)	154
ง25 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอลิเตอร์หว่างยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (50 %Sat., 35 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก)	155
ง26 ภาพถ่าย SEM ของผสมทางกายภาพระหว่างยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซล และ PVP K30	155
จ1 เทอร์โมแกรมของยามเฟนามิก แอซิดที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS	157
จ2 เทอร์โมแกรมของยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS	158

สารบัญภาพ (ต่อ)

ภาพผนวกที่		หน้า
๑3	เทอร์โมแกรมของ PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS (อัตราการให้ความร้อน 10 °C/นาที)	159
๑4	เทอร์โมแกรมของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (DCM:EtOH 50:50 %v/v, 75 %Sat., 25 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก)	160
๑5	เทอร์โมแกรมของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (75 %Sat., 25 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก)	160
๑1	FTIR สเปกตรัม ก) PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS ข) ยามเฟนามิค แอซิดที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS ค) ถึง ฉ) อนุภาคคอมพอสิตระหว่างยามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตโดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น DCM:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %v/v	
	ญ) ถึง ฎ) ของผสมทางกายภาพระหว่างยามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30	167
๑2	FTIR สเปกตรัม ก) PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS ข) ยามเฟนามิค แอซิดที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS ค) ถึง ฉ) อนุภาคคอมพอสิตระหว่างยามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตโดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น DCM:EtOH ในอัตราส่วน 80:20 %v/v	
	ญ) ถึง ฎ) ของผสมทางกายภาพระหว่างยามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30	168
๕1	XRD pattern ของยามเฟนามิค แอซิด ก) Polymorphic form I ข) Polymorphic form II	170

คำอธิบายสัญลักษณ์และอักษรย่อ

γ	=	Rate of surface renewal
ρ_r	=	Reduced density
ν	=	Stretching vibration
ν_{as}	=	Asymmetric stretching vibration
ν_s	=	Symmetric stretching vibration
A	=	Surface area of dissolving solid
ACN	=	Acetonitrile
AMP	=	Ampicillin
atm	=	Atmospheric pressure
AUC	=	Area under the curve
$^{\circ}\text{C}$	=	Degree Celsius
C_b	=	Concentration of drug in the bulk of the solution at time t
CFA	=	Cefuroxime axetil
CHN	=	Cyclohexanone
cm	=	Centimeter
cm^{-1}	=	Unit of wavenumber
cm^2	=	Square centimeter (Unit area)
cm^3	=	Cubic centimeter (Unit volume)
cp	=	Centipoises
CO_2	=	Carbon dioxide
CP	=	Critical point
C_s	=	Concentration of drug in stagnant layer
Cu	=	Copper
D	=	Diffusion coefficient of drug
DCM	=	Dichloromethane
DCP	=	Superdisintegrant
DMF	=	Dimethyl formamide
DMSO	=	Dimethyl sulfoxide
DR	=	Dissolution rate

คำอธิบายสัญลักษณ์และอักษรย่อ (ต่อ)

DSC	=	Differential scanning calorimeter
E_a	=	Activation energy
EtOH	=	Ethanol
FTIR	=	Fourier transformed infra-red
g	=	Gram
ΔG	=	Free energy difference
GAS	=	Gas anti-solvent
GBL	=	γ -Butyrolactone
h	=	Thickness of stagnant layer
ΔH	=	Enthalpy change
HCl	=	Hydrochloric acid
ΔH_m	=	Heat of melting
HMX	=	Cyclotetramethylenetetranitramine
HPC	=	Hydroxypropyl cellulose
HPMC	=	Hydroxypropylmethyl cellulose
IV	=	Intravenous administration
J	=	Joule
k	=	Dissolution rate constant
K	=	Degree Kelvin
K	=	Dissolution rate constant for zero order reaction of Modified Noyes-Whitney's equation
K_t	=	Dissolution rate constant of Hixon-Crowell's equation
kV	=	Kilovolt
K_w	=	Dissolution rate coefficient
$K_{w/o}$	=	Water/oil partition coefficient of drug
LE	=	Loading efficiency
LP	=	Loading percentage
m	=	Mass of drug dissolved
M	=	Molarity

คำอธิบายสัญลักษณ์และอักษรย่อ (ต่อ)

mA	=	Milliampere
MEF	=	Mefenamic acid
mg	=	Milligram
min	=	Minute
mins	=	Minutes
ml	=	Milliliter
M_w	=	Weight average molecular weight
N/A	=	Not applicable
P_c	=	Critical pressure
PEG	=	Polyethylene glycol
PGSS	=	Particles from gas saturated solutions
P_r	=	Reduced pressure
PVP	=	Polyvinylpyrrolidone
R^2	=	Coefficient of determination
RESS	=	Rapid expansion of supercritical solutions
s	=	Second
SAS	=	Supercritical anti-solvent
Sat.	=	Saturation
SCF	=	Supercritical fluid
SEM	=	Scanning electron microscope
SGF	=	Simulated gastric fluid
SIF	=	Simulated intestinal fluid
SMX	=	Sulfamethoxazole
T_c	=	Critical temperature
T_g	=	Glass transition temperature
THEO	=	Theophylline
T_r	=	Reduced temperature
v	=	Volume
V	=	Volume of dissolution medium

คำอธิบายสัญลักษณ์และอักษรย่อ (ต่อ)

w	=	Mass of drug remaining to dissolve at time t
w_0	=	Original mass of drug
XRD	=	X-ray diffraction



การเพิ่มอัตราการละลายของยาที่ละลายน้ำได้น้อยด้วยกระบวนการ Gas Anti-Solvent

Dissolution Rate Enhancement of Poorly Water-Soluble Drugs using Gas Anti-Solvent Process

คำนำ

ยานับเป็นปัจจัยหนึ่งที่สำคัญและจำเป็นต่อการดำรงชีวิต ใช้ในการรักษาหรือบรรเทาโรครวมทั้งป้องกันโรค จึงทำให้ในปัจจุบันมีการคิดค้นและพัฒนาการผลิตยาเพื่อให้ยามีประสิทธิภาพในการรักษามากขึ้น ซึ่งค่าที่บ่งบอกถึงประสิทธิภาพในการรักษาของยาคือค่าชีวปริมาณการออกฤทธิ์ (Bioavailability) โดยความสามารถในการละลายและการดูดซึมของยาเข้าสู่ร่างกายเมื่อบริโภคยาโดยการรับประทานเป็นตัวแปรสำคัญที่ส่งผลต่อค่าชีวปริมาณการออกฤทธิ์ หากยาที่มีความสามารถในการละลายน้ำได้น้อย การดูดซึมของยาเข้าสู่ร่างกายจะน้อยลงด้วย ส่งผลให้ประสิทธิภาพในการรักษาไม่ดี จึงทำให้ต้องเพิ่มปริมาณยาในการรักษา ซึ่งอาจส่งผลข้างเคียงต่อร่างกายของผู้ป่วยได้ ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงสนใจศึกษาวิธีการที่จะเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาให้กับยาที่มีความสามารถในการละลายน้ำได้น้อย โดยเทคนิคหนึ่งที่น่าสนใจและเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในกระบวนการผลิตและพัฒนาประสิทธิภาพของยา คือการนำของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตมาประยุกต์ใช้ เนื่องจากเป็นเทคนิคที่ใช้อุณหภูมิไม่สูง เพราะส่วนใหญ่นิยมใช้คาร์บอนไดออกไซด์เป็นของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต ทำให้เหมาะกับยาที่สามารถเสื่อมสภาพทางความร้อนได้ง่าย และผลิตภัณฑ์ที่ได้จะมีความบริสุทธิ์สูงและไม่มีตัวทำละลายอินทรีย์ตกค้าง โดยตัวอย่างเทคนิคที่มีการนำของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตมาประยุกต์ใช้ เช่น เทคนิค Gas anti-solvent (GAS) เทคนิค Rapid expansion of supercritical solutions (RESS) และเทคนิค Supercritical anti-solvent (SAS) เป็นต้น อีกทั้งวิธีการหนึ่งที่สามารถเพิ่มความสามารถในการละลายให้กับยาได้คือการนำยามาผลิตเป็นอนุภาคคอมพอสิตร่วมกับสารที่ชอบน้ำ (Hydrophilic) ตัวอย่างเช่น พอลิเมอร์ที่ละลายน้ำได้ดี ซึ่งได้แก่ Polyvinylpyrrolidone, Polyethylene glycol และ Polymethacrylate เป็นต้น เนื่องจากสามารถช่วยเพิ่ม Wettability ให้กับยาได้ ทำให้อยามีอัตราการละลายที่ดีขึ้น และสามารถช่วยลดความเป็นผลึกให้กับยาได้ ทำให้อยามีความสามารถในการละลายที่เพิ่มขึ้น

ในงานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษายาเมเฟนามิก แอซิด (Mefenamic acid, MEF) และยาซัลฟา-เม็ททีออกซาโซล (Sulfamethoxazole, SMX) ซึ่งจัดเป็นยาที่ละลายน้ำได้น้อย โดยยาเมเฟนามิก แอซิด จัดเป็นยาในกลุ่มยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) ใช้สำหรับบรรเทาอาการปวดต่างๆในระดับน้อยไปจนถึงปานกลาง เช่น ปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อ ปวดฟัน ปวดประจำเดือน และปวดจากโรคข้อบางชนิด เป็นต้น ซึ่งการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs จะมีผลข้างเคียงต่างๆตามมาได้โดยเฉพาะทำให้เกิดแผลในทางเดินอาหาร รวมทั้งยังทำลาย เซลล์เนื้อเยื่อของตับ และทำให้เกิดผลเสียต่อไตได้ ส่วนยาซัลฟาเม็ททีออกซาโซล จัดเป็นยาต้านแบคทีเรียที่ได้มาจากการสังเคราะห์ทางเคมี หรือเรียกว่ายาต้านแบคทีเรียเคมีสังเคราะห์ ใช้สำหรับรักษาการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ ซึ่งยานี้จะถูกขจัดออกจากร่างกายในรูปสารเมแทบอลิต์ที่เป็นอนุพันธ์อะซีลซึ่งละลายน้ำได้น้อย จึงอาจตกตะกอนในไตและทางเดินปัสสาวะได้ ทำให้เกิดการอุดตันในทางเดินปัสสาวะ ส่งผลให้ทางเดินปัสสาวะอักเสบ ปัสสาวะเป็นเลือด และเกิดเป็นนิ่วได้ จากผลเสียที่ได้กล่าวมานี้หากต้องรับประทานยาทั้งสองชนิดนี้ในปริมาณมาก ก็สามารถทำให้เกิดผลเสียข้างเคียงตามมาได้มากขึ้นเช่นกัน

ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงสนใจศึกษาการเพิ่มประสิทธิภาพให้กับยาทั้งสองชนิดโดยการเพิ่มอัตราการละลายของยา และเลือกใช้เทคนิค Gas anti-solvent (GAS) ซึ่งเป็นเทคนิคที่ใช้ของไหลที่สถานะใกล้จุดวิกฤตทำหน้าที่เป็นตัวต้านการละลาย และมีตัวทำละลายอินทรีย์ทำหน้าที่เป็นตัวทำละลาย โดยจะนำยามาตกตะกอนร่วมกับพอลิเมอร์ที่ละลายน้ำได้ดี ซึ่งได้แก่ Polyvinyl-pyrrolidone K30 เพื่อผลิตเป็นอนุภาคคอมพอสิต รวมทั้งศึกษาถึงปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อการผลิตอนุภาคคอมพอสิต ได้แก่ อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ ความเข้มข้นของสารละลาย อุณหภูมิ และชนิดของตัวทำละลาย และศึกษาอัตราการละลายของยาจากอนุภาคคอมพอสิต โดยเปรียบเทียบกับยาที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ และของผสมทางกายภาพที่มี %Drug content เท่ากัน อีกทั้งศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาและพอลิเมอร์ของอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตได้

วัตถุประสงค์

1. เพื่อผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาที่ละลายน้ำได้น้อย (ยาเมเฟนามิก แอซิด และยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซล) และ Polyvinylpyrrolidone K30 (PVP K30) โดยใช้กระบวนการ Gas anti-solvent (GAS)
2. เพื่อศึกษาผลของตัวแปรต่างๆที่มีต่ออนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตได้จากกระบวนการ GAS ได้แก่ อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ ความเข้มข้นของสารละลาย อุณหภูมิ และชนิดของตัวทำละลาย
3. เพื่อเปรียบเทียบอัตราการละลายของยาจากอนุภาคคอมพอสิตกับยาที่ไม่ผ่านกระบวนการ GAS และของผสมทางกายภาพที่มี %Drug content เท่ากัน
4. เพื่อศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาและพอลิเมอร์ของอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS

ขอบเขตการวิจัย

งานวิจัยนี้ทำการผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาเมเฟนามิก แอซิดกับ PVP K30 ($M_w \sim 40,000$) และยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลกับ PVP K30 ด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้คาร์บอน-ไดออกไซด์ที่สถานะใกล้จุดวิกฤตเป็นตัวดำเนินการละลาย และทำการศึกษาผลของตัวแปรต่างๆที่มีต่อ %Drug content รูปร่างและขนาดของอนุภาคคอมพอสิต ซึ่งได้แก่ อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ (สำหรับยาเมเฟนามิก แอซิดจะศึกษาที่อัตราส่วน 1:1, 1:2 และ 2:1 โดยน้ำหนัก และสำหรับยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลจะศึกษาที่อัตราส่วน 1:1, 1:2, 1:3, 2:1 และ 3:1 โดยน้ำหนัก) ความเข้มข้นของสารละลาย (50 และ 75 %Saturation) อุณหภูมิ (25 และ 35 °C) และชนิดของตัวทำละลาย (ศึกษาเฉพาะในส่วนonyของยาเมเฟนามิก แอซิด โดยใช้เป็นตัวทำละลายผสม ได้แก่ อะซิโตนผสมกับเอทานอล ในอัตราส่วน 50:50 %โดยปริมาตร และไดคลอโรมีเทนผสมกับเอทานอล ในอัตราส่วน 50:50 และ 80:20 %โดยปริมาตร สำหรับยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลใช้เมทานอลเป็นตัวทำละลายเพียงอย่างเดียว) และเลือกนำอนุภาคคอมพอสิตที่มีความเหมาะสมมาทำการศึกษาอัตราการละลายของยาจากอนุภาคคอมพอสิตโดยเปรียบเทียบกับยาที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ และ

ของผสมทางกายภาพที่มี %Drug content เท่ากัน อีกทั้งศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาและพอลิเมอร์
ของอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตได้



การตรวจเอกสาร

ยา

ยา คือสารหรือสารเคมีที่ออกฤทธิ์ต่อร่างกาย ใช้ในการป้องกันโรค ส่งเสริมสุขภาพ บรรเทา หรือรักษาโรค และใช้ตรวจวินิจฉัยโรค

1. ประเภทของยา

การแบ่งประเภทของยา สามารถแบ่งได้หลายรูปแบบ เช่น

1.1 แบ่งตามแหล่งกำเนิด

1.1.1 ยาสังเคราะห์จากสารเคมี หรือยาแผนปัจจุบัน

1.1.2 ยาสมุนไพร หรือยาแผนโบราณ หรือยาแผนไทย โดยอาจได้จาก พืช เช่น ใบ มะขามแขก ได้จากสัตว์ เช่น ตับปลา และได้จากแร่ธาตุ เช่น ดินขาว

ข้อแตกต่างที่สำคัญระหว่างยาแผนปัจจุบันกับยาแผนโบราณ คือ ยาแผนปัจจุบันจะมีชื่อของสารสำคัญที่ออกฤทธิ์ทางวิทยาศาสตร์ที่แน่นอน สามารถบอกปริมาณตัวยาคือชัดเจน และมีการทดลองทางวิทยาศาสตร์ว่าใช้ได้จริง ส่วนยาแผนโบราณมักจะบอกชื่อของสารที่ออกฤทธิ์ทางวิทยาศาสตร์ได้ไม่ชัดเจนเท่าใดนัก ทำให้ไม่สามารถสกัดแยกเพื่อนำมาผลิตยาที่มีปริมาณสารออกฤทธิ์ที่แน่นอนได้เช่นยาแผนปัจจุบัน (สุชาติ, 2550)

1.2 แบ่งตามการออกฤทธิ์

เช่น ยาแก้ปวดลดไข้ ยาแก้แพ้ ยาปฏิชีวนะ ยาต้านการอักเสบ ยาโรคหัวใจและหลอดเลือด เป็นต้น

1.3 แบ่งตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติม

พระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 และฉบับแก้ไขเพิ่มเติมนี้เป็นกฎหมายที่แบ่งประเภทของยาตามระดับการควบคุมการขาย ได้แก่

1.3.1 ยาสามัญประจำบ้าน เป็นยาที่ได้รับการพิจารณาแล้วว่าปลอดภัย โอกาสเป็นอันตรายต่อสุขภาพมีน้อย กฎหมายจึงอนุญาตให้วางจำหน่ายได้ตามร้านขายยาทั่วไปโดยไม่ต้องมีใบสั่งแพทย์ และให้ผู้ป่วยสามารถตัดสินใจเลือกใช้ยาด้วยตนเองตามอาการเจ็บป่วยเบื้องต้น อย่างไรก็ตามยาที่จะเป็นยาสามัญประจำบ้านได้นั้นต้องเป็นตำรับยา สรรพคุณ ขนาด วิธีใช้ คำเตือน การเก็บรักษา ขนาดบรรจุ และการแสดงฉลากตามที่กฎหมายกำหนดเท่านั้น เช่น ยาแก้ปวดศีรษะ ยาแก้ท้องอืด เป็นต้น

1.3.2 ยาอันตราย เป็นยาที่กฎหมายอนุญาตให้ขายได้เฉพาะในร้านขายยาแผนปัจจุบัน (ข.ย.1) เท่านั้น และต้องอยู่ภายใต้การควบคุมของเภสัชกรผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการ เนื่องจากเป็นยาสำเร็จรูปที่ใช้ในการบำบัดรักษาความเจ็บป่วยที่มีตัวยาหลายชนิด แต่ละชนิดมีทั้งคุณและโทษ การใช้ต้องระมัดระวังรอบคอบ เพราะจะทำให้เกิดอันตรายแก่ผู้ใช้ได้ เช่น ยาปฏิชีวนะ เป็นต้น

1.3.3 ยาควบคุมพิเศษ เป็นยาที่จ่ายได้เมื่อมีการนำใบสั่งยาจากแพทย์มาซื้อยา โดยจะต้องให้เภสัชกรเป็นผู้ส่งมอบยาพร้อมให้คำแนะนำที่เหมาะสมด้วย เนื่องจากเป็นยาที่อันตรายมากฤทธิ์ของยาบางชนิดเป็นยาเสพติดให้โทษถ้ากินเข้าไปนานจะเกิดการติดยา เช่น ยานอนหลับ ประเภทต่างๆ ยาระงับประสาท หรือยากล่อมประสาทบางชนิด เป็นต้น

1.4 แบ่งตามรูปแบบ

1.4.1 รูปแบบของแข็ง เช่น ยาเม็ด ยาแคปซูล ยาอม ยาผง ยาเหน็บ เป็นต้น

1.4.2 รูปแบบของเหลว เช่น ยาน้ำใส ยาน้ำแขวนตะกอน เป็นต้น

1.4.3 รูปแบบอื่นๆ เช่น จีลิ่ง ครีม ยาพ่น ยาดม เป็นต้น

2. ยาแผนปัจจุบัน

ยาแผนปัจจุบันนี้มีด้วยกันหลายรูปแบบ เช่น ยาเม็ด แคปซูล ยาครีม ยาต้ม ยาน้ำ ยาพ่น ซึ่งรูปแบบที่แตกต่างกันนี้ทำให้เกิดความแตกต่างทั้งในด้านวิธีการใช้ยา ความสามารถในการออกฤทธิ์ของยา รวมทั้งความเหมาะสมในการใช้ยาแต่ละชนิดกับคนแต่ละคน ซึ่งมีความแตกต่างกันทั้งด้านสภาวะร่างกายและสภาวะโรค

ในการผลิตยานั้นอาจต้องผสมสารอื่นๆลงไปด้วยที่นอกเหนือจากตัวยาที่ไปทำหน้าที่บำบัดโรค ซึ่งคือ “สารออกฤทธิ์” หรือที่มักเรียกว่า “ขนาดยา” หรือ “ปริมาณยา” เนื่องจากเหตุผลหลายประการ เช่น เพื่อให้เราสามารถรับประทานยาได้ง่ายขึ้น เพราะปริมาณยาที่เราต้องรับประทานในแต่ละครั้งจะมีปริมาณที่น้อยมาก โดยอาจรับประทานทีละกรัม หรือครึ่งกรัม หรือน้อยกว่านั้น จึงทำให้เราเห็นปริมาณยาที่ระบุบนฉลากมีหน่วยเป็นมิลลิกรัมแทบทั้งสิ้น ด้วยเหตุนี้เพื่อให้ง่ายต่อการผลิตและการรับประทานจึงต้องมีการผสมสารอื่นๆลงไปด้วย นอกจากนั้นแล้วสารอื่นๆที่ผสมลงไปอาจมีประโยชน์อื่นๆอีก ทั้งทำให้ตัวยาละลายได้ง่ายขึ้น ทำให้ยาไม่เสียเร็ว แต่งกลิ่นรส รวมทั้งช่วยเพิ่มประสิทธิภาพยา

3. การแบ่งประเภทยาตามระบบ Biopharmaceutical classification system (BCS)

Biopharmaceutical classification system (BCS) คือการจัดประเภทของยาโดยพิจารณาจากความสามารถในการละลายน้ำและความสามารถในการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายของตัวยา ซึ่งแบ่งได้เป็น 4 ประเภท ดังแสดงในภาพที่ 1 โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้ อีกทั้งตัวอย่างของยาในกลุ่มต่างๆได้แสดงไว้ดังตารางที่ 1

ยากลุ่มที่ 1 คือยาที่ละลายน้ำได้ดี และสามารถดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ดี

ยากลุ่มที่ 2 คือยาที่ละลายน้ำได้น้อย แต่สามารถดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ดี จึงทำให้อัตราการละลายของยาในกลุ่มนี้เป็นตัวจำกัดอัตราการดูดซึมของยา

ยากลุ่มที่ 3 คือยาที่ละลายน้ำได้ดี แต่สามารถดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้น้อย

ยากลุ่มที่ 4 คือยาที่ละลายน้ำได้น้อย และสามารถดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้น้อย

โดยตามหลักการของระบบ BCS ยาที่มีความสามารถในการละลายน้ำได้น้อย หมายถึงยาในปริมาณสูงสุดที่มีการใช้ในการรักษาที่ไม่สามารถละลายได้หมดในน้ำปริมาตร 250 มิลลิลิตร ในช่วง pH 1.2-7.5 ที่อุณหภูมิ 37 °C โดยค่าการละลายดังกล่าวสามารถหาได้จากการวัดความเข้มข้นของสารละลายอิ่มตัวที่อุณหภูมิ 37 °C ในเวลา 1-24 ชั่วโมง ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับความคงตัวของตัวทางเคมีและทางกายภาพของตัวยา ส่วนยาที่มีความสามารถในการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ดี หมายถึงยาที่มีการดูดซึมเท่ากับหรือมากกว่า 90 %ของปริมาณยาที่ให้

	High Solubility	Low Solubility
High Permeability	<u>Class 1</u> High Solubility High Permeability Rapid Dissolution	<u>Class 2</u> Low Solubility High Permeability
Low Permeability	<u>Class 3</u> High Solubility Low Permeability	<u>Class 4</u> Low Solubility Low Permeability

ภาพที่ 1 Biopharmaceutical classification system (BCS)

ที่มา: Shugarts and Benet (2009)

ตารางที่ 1 ตัวอย่างยาในแต่ละกลุ่มตามระบบ Biopharmaceutical classification system (BCS)

High Permeability			
High Solubility (Class I)		Low Solubility (Class II)	
Abacavir	Ketorolac	Amiodarone	Itraconazole
Acetaminophen	Ketoprofen	Atorvastatin	Ketoconazole
Acyclovir	Lebetolol	Azithromycin	Lansoprazole
Amiloride	Levodopa	Carbamazepine	Lovastatin
Amitriptyline	Levofloxacin	Carvedilol	Mebendazole
Antipyrine	Lidocaine	Chlorpromazine	Mefenamic acid
Atropine	Lomefloxacin	Cisapride	Naproxen
Buspirone	Meperidine	Ciprofloxacin	Nelfinavir
Caffeine	Metoprolol	Cyclosporine	Ofloxacin
Captopril	Metronidazole	Danazol	Oxaprozin
Chloroquine	Midazolam	Dapsone	Phenazopyridine
Chlorpheniramine	Minocycline	Diclofenac	Phenytoin
Cyclophosphamide	Misoprostol	Diffunisal	Piroxicam
Desipramine	Nifedipine	Digoxin	Raloxifene
Diazepam	Phenobarbital	Erythromycin	Ritonavir
Diltiazem	Phenylalanine	Flurbiprofen	Saquinavir
Diphenhydramine	Prednisolone	Glipizide	Sirolimus
Disopyramide	Primaquine	Glyburide	Spironolactone
Doxepin	Promazine	Griseofulvin	Sulfamethoxazole
Doxycycline	Propranolol	Ibuprofen	Tacrolimus
Enalapril	Quinidine	Indinavir	Talinolol
Ephedrine	Rosiglitazone	Indomethacin	Tamoxifen
Ergonovine	Salicylic acid		Terfenadine
Ethambutol	Theophylline		Warfarin
Ethinyl Estradiol	Valproic acid		
Fluxetine	Verapamil		
Glucose	Zidovudine		
Imipramine			

ตารางที่ 1 (ต่อ)

Low Permeability		
High Solubility (Class III)		Low Solubility (Class IV)
Acyclovir	Fexofenadine	Amphotericin B
Amiloride	Folinic acid	Chlorthalidone
Amoxicillin	Furosemide	Chlorothiazide
Atenolol	Fanciclovir	Colistin
Atropine	Hydrochlorothiazide	Ciprofloxacin
Bisphosphonates	Lisinopril	Furosemide
Bidisomide	Metformin	Hydrochlorothiazide
Captopril	Methotrexate	Mebendazole
Cefazolin	Nadolol	Methotrexate
Cetirizine	Provastatin	Neomycin
Cimetidine	Penicillins	
Ciprofloxacin	Ranitidine	
Cloxacillin	Tetracycline	
Dicloxacillin	Trimethoprim	
Erythromycin	Valsartan	
Famotidine	Zalcitabine	

ที่มา: Sriamornsak (n.d.)

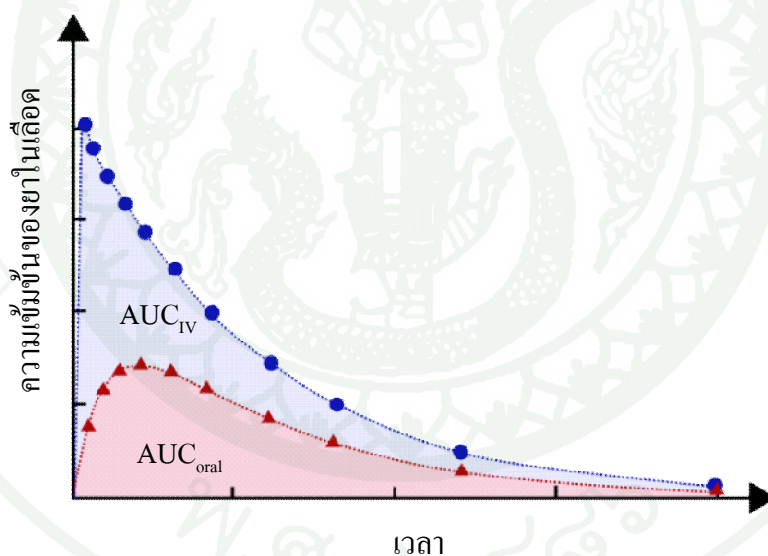
4. ชีวปริมาณออกฤทธิ์ (Bioavailability)

ค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ หรือชีวประสิทธิผล (Bioavailability) หมายถึงสัดส่วนของยาที่เข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิต (Systemic circulation) ในรูปที่บริหารเข้าสู่ร่างกาย ตัวอย่างเช่น ให้กินยา 100 มิลลิกรัม พบว่ามียาในเลือด 70 มิลลิกรัม แสดงว่ายานี้มีชีวปริมาณออกฤทธิ์ 70% ซึ่งค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์นั้นจะนิยมใช้อธิบายว่าการบริหารยาด้วยวิธีนั้นสามารถทำให้ยาเข้าสู่กระแสเลือดได้มากน้อยเพียงใดโดยเทียบกับการให้ยาทางหลอดเลือดดำซึ่งถือว่ามีค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์เท่ากับ 100% โดยค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ที่ได้จากการบริหารยาโดยการกินเปรียบเทียบกับตัวยาเดียวกันที่ได้จากการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (Intravenous, IV) ด้วยปริมาณยา (Dose) ที่เท่ากัน จะเรียกว่า Oral

bioavailability (F) นอกจากนี้ยาเกินชนิดเดียวกันอาจถูกผลิตจากหลายบริษัท การเปรียบเทียบยาก็
นั้นกับยาเกินจากบริษัทผู้ผลิตรายแรกที่จดลิขสิทธิ์เป็นมาตรฐาน โดยต้องบริหารยาโดยการกินด้วย
ปริมาณยาที่เท่ากันจึงเปรียบเทียบกันได้ ซึ่งใช้ในกรณีที่ไม่มียาชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เรียกการ
เปรียบเทียบชีวปริมาณออกฤทธิ์นี้ว่า Relative bioavailability (ยุพิน, 2552)

ภาพที่ 2 แสดงพื้นที่ใต้กราฟ (Area under the curve, AUC) ระหว่างความเข้มข้นของยาใน
เลือดกับเวลา เมื่อบริหารยาโดยการกิน (Oral) และการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (Intravenous, IV) ใน
ปริมาณยาที่เท่ากัน ซึ่งค่า Oral bioavailability (F) สามารถหาได้จากสัดส่วนของพื้นที่ใต้กราฟของ
ยาที่กิน (AUC_{oral}) ต่อพื้นที่ใต้กราฟของยาที่ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (AUC_{IV}) ดังสมการ

$$F = \frac{AUC_{oral}}{AUC_{IV}}$$



ภาพที่ 2 พื้นที่ใต้กราฟ (Area under the curve, AUC) ระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดกับเวลา
เมื่อบริหารยาโดยการกิน (oral) และการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (Intravenous, IV) ใน
ปริมาณยาที่เท่ากัน

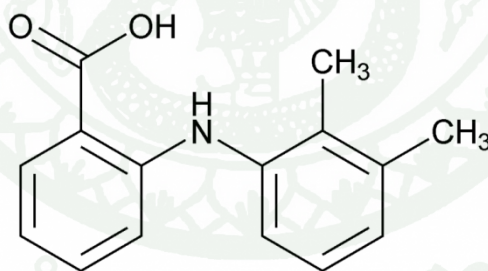
ที่มา: พลั่ง (2556)

ปัจจัยที่ทำให้ค่า Oral bioavailability (F) น้อยกว่า 1 ได้แก่

- 1) ยานี้ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารไม่สมบูรณ์
- 2) ยาที่กินเข้าไปถูกทำลายโดยเอนไซม์ที่สามารถทำลายยาได้ก่อนที่จะเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิต ซึ่งเรียกว่า First-pass metabolism โดยอาจเกิดที่ผนังลำไส้เล็กหรือที่ตับ
- 3) ยาจับกับเนื้อเยื่อในขณะหรือก่อนการดูดซึม
- 4) ยาสลายตัวก่อนดูดซึม เช่น ถูกทำลายโดยกรดในกระเพาะอาหาร
- 5) คุณสมบัติทางเคมีกายภาพของยา เช่น ยาอาจตกผลึกจับตัวกันเป็นก้อน ทำให้ยาแตกตัวได้ไม่ดีก่อนการดูดซึม

5. ยามเฟนามิก แอซิด (Mefenamic acid)

ยาที่ได้ศึกษาในงานวิจัยนี้ตัวแรกคือยามเฟนามิก แอซิด มีสูตรโครงสร้างโมเลกุลดังแสดงในภาพที่ 3 มีน้ำหนักโมเลกุล 241.285 กรัมต่อโมล มีจุดหลอมเหลวที่ 230-231 °C เป็นยาที่มีลักษณะเป็นผงสีขาวถึงขาวปนเทา (Grayish white) ไม่มีกลิ่น มีรสขม เป็นยาที่มีคุณสมบัติเป็นสารที่ไม่ดูดความชื้นจากบรรยากาศ (Non-hygroscopic)



ภาพที่ 3 โครงสร้างโมเลกุลของยามเฟนามิก แอซิด

ที่มา: U.S. Pharmacopeial Convention (2013)

ยามเฟนามิก แอซิดจัดเป็นยาในกลุ่มยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) และจัดเป็นยาในกลุ่มที่ 2 ตามระบบ BCS โดยใช้บรรเทาอาการปวดต่างๆในระดับน้อยไปจนถึงปานกลาง เช่น ปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อ ปวดฟัน ปวดประจำเดือน และปวดจากโรคข้อบางชนิด โดยยาในกลุ่ม NSAIDs มีการออกฤทธิ์โดยยับยั้งเอนไซม์ Cyclooxy-

genase ทำให้การหลั่งของสารพรอสตาแกลนดิน (Prostaglandin) ลดลง ซึ่งสารพรอสตาแกลนดินนี้เป็นสารสื่อกลางในการกระตุ้นทำให้เกิดการอักเสบของอวัยวะในร่างกาย อย่างไรก็ตามการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs นี้เกือบทุกชนิดสามารถทำให้เกิดผลข้างเคียงตามมา ตัวอย่างเช่นทำให้เกิดแผลในทางเดินอาหารได้ ซึ่งเป็นอาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยมากที่สุด โดยแผลดังกล่าวจะพบได้ที่บริเวณกระเพาะอาหารและลำไส้ แต่ส่วนมากพบว่าเกิดแผลที่กระเพาะอาหารมากกว่า จึงเรียกแผลที่เกิดในทางเดินอาหารจากการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs ว่า “NSAIDs gastropathy” นอกจากนั้นแล้วยาในกลุ่ม NSAIDs ทุกตัวยังมีฤทธิ์ทำลายเซลล์เนื้อเยื่อของตับ ทำให้เกิดผลเสียต่อไต และอาจทำให้เกิดไตวายได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าผู้ป่วยขาดน้ำหรือเป็นโรคไตอยู่เดิม (ธงชัย, 2553)

รูปแบบของยาเมเฟนามิก แอซิดที่จัดจำหน่ายจะอยู่ในรูปแบบของยาเม็ด และยาแคปซูล ขนาด 250 และ 500 มิลลิกรัม สำหรับผู้ใหญ่ขนาดสูงสุดที่รับประทานไม่ควรเกิน 500 มิลลิกรัมต่อครั้ง และไม่เกิน 3 ครั้งต่อวัน ไม่ควรใช้ยาเมเฟนามิก แอซิดกับผู้ที่ป่วยเป็นโรคเลือดชนิดต่างๆ เช่น โรคเกล็ดเลือดต่ำ เป็นต้น ผู้ที่ตั้งครรภ์ หรือหญิงที่อยู่ในช่วงให้นมบุตร ผู้ที่ผ่าตัดเส้นเลือดที่หัวใจ และผู้ป่วยโรคหัวใจ (อภิขัย, ม.ป.ป.)

ตัวอย่างงานวิจัยเกี่ยวกับยาเมเฟนามิก แอซิด

Mudit *et al.* (2011) ได้ทำการผลิตอนุภาค Solid dispersion ระหว่างยาเมเฟนามิก แอซิด และ Polyethylene glycol 4000 (PEG 4000) โดยใช้เทคนิค Melting method เพื่อเพิ่มอัตราการละลายของยา โดยทำการผลิตอนุภาค Solid dispersion ระหว่างยากับพอลิเมอร์ในอัตราส่วน 1:2, 1:3 และ 1:4 โดยน้ำหนัก ผลการทดลองพบว่าอนุภาค Solid dispersion ที่ได้จากอัตราส่วนต่างๆมีปริมาณผลิตภัณฑ์ (% Yield) อยู่ในช่วง 79-91% และมีค่าปริมาณยาในผลิตภัณฑ์ (% Drug content) อยู่ในช่วง 79-98% โดยอนุภาค Solid dispersion ที่ผลิตในอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ 1:4 โดยน้ำหนัก สามารถทำให้ยามีค่าความสามารถในการละลายน้ำได้เพิ่มมากขึ้นถึง 4 เท่าเมื่อเทียบกับยาบริสุทธิ์ที่ไม่ผ่านกระบวนการใดๆ เนื่องจากอนุภาค Solid dispersion ที่ผลิตได้นี้ทำให้ยามีการจัดเรียงตัวของโมเลกุลที่ไม่เป็นระเบียบหรือเป็นของแข็งอสัณฐาน (Amorphous form) รวมทั้งผลของ PEG 4000 ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่ละลายน้ำได้ดี ทำให้มี Wettability เพิ่มขึ้น จึงเป็นตัวช่วยให้ยามีการละลายได้ดีขึ้นด้วยอีกทางหนึ่ง และพบว่าของผสมทางกายภาพ (Physical mixture) ระหว่างยากับพอลิเมอร์สามารถทำให้ยามีความสามารถในการละลายน้ำเพิ่มขึ้น 1.5 เท่า ทั้งนี้เนื่องจากผลของพอลิเมอร์ที่ละลายน้ำได้นั่นเอง นอกจากนี้พบว่าอัตราการละลายของอนุภาค Solid dispersion และของผสมทางกายภาพในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 เร็วกว่ายาบริสุทธิ์ อีกทั้งอนุภาค Solid

dispersion สามารถละลายได้เกือบหมด (97.57%) ในเวลา 30 นาที ซึ่งเร็วกว่าของผสมทางกายภาพที่สามารถละลายได้เพียง 64.32% ในเวลา 60 นาที

Su *et al.* (2009) ทำการตกผลึกอนุภาคยา 5 ชนิด ได้แก่ Phenacetin, Carbamazepine, Gallic acid, Nitrofurantoin และ Mefenamic acid ด้วยกระบวนการ Supercritical anti-solvent (SAS) โดยในส่วนของยา Mefenamic acid พบว่าสามารถใช้เทคนิค SAS ในการตกผลึกอนุภาคยาได้ โดยใช้ Ethyl acetate เป็นตัวทำละลาย ซึ่งอนุภาคยาที่ได้หลังจากการตกผลึกด้วยกระบวนการ SAS มีรูปร่างคล้ายเข็ม และเมื่อวิเคราะห์ด้วย Differential scanning calorimetry (DSC) พบว่ากระบวนการ SAS ไม่ทำให้ยา Mefenamic acid เกิดการเสื่อมสภาพ เนื่องจากจุดหลอมเหลวของยาหลังผ่านกระบวนการ SAS ยังคงเหมือนเดิมเมื่อเทียบกับยาก่อนผ่านกระบวนการ แต่มี Transition temperature ที่เปลี่ยนไป ซึ่งอาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของขนาดอนุภาคยาที่เล็กลง Crystal habits และความไม่สมบูรณ์ในการเกิดผลึกระหว่างการกระบวนการตกผลึก

จิตติมา (2553) ทำการผลิตอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่างยาเมเฟนามิก แอซิด (MEF) และ Polyethylene glycol 4000 (PEG 4000) ด้วยกระบวนการ Gas anti-solvent (GAS) โดยศึกษาปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อการผลิตอนุภาคคอมพอลิเมอร์ ได้แก่ ชนิดตัวทำละลาย อุณหภูมิ และความเข้มข้นของสารละลาย ซึ่งพบว่าที่อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล 80:20 %โดยปริมาตร จะได้ปริมาณผลิตภัณฑ์ (%Yield) สูงสุด และมีค่าปริมาณยาในผลิตภัณฑ์ (% Drug content) สูงสุด การเพิ่มอุณหภูมิทำให้อนุภาคมีขนาดใหญ่ขึ้น เนื่องจากเมื่ออุณหภูมิเพิ่มสูงขึ้นอาจทำให้เข้าใกล้ Glass transition (T_g) ของ PEG ทำให้เกิดการรวมตัวกันของอนุภาคเพิ่มมากขึ้น นอกจากนี้พบว่าการเพิ่มความเข้มข้นของพอลิเมอร์ทำให้อนุภาคที่ได้มีขนาดเล็กลง เนื่องจากที่ความเข้มข้นของสารละลายสูงจะเกิดการอิมัลชันได้เร็วกว่าที่ความเข้มข้นต่ำ ทำให้มีอัตราการเกิดอนุภาค (Nucleation rate) สูงกว่า รวมทั้งเกิดจากความเข้มข้นของพอลิเมอร์ที่สูงกว่าทำให้อนุภาคพอลิเมอร์แตกออกมาได้เร็วกว่าและไปทำการเคลือบที่ผิวของยา จึงไปลดอัตราการโตของอนุภาค (Growth rate) ทำให้อนุภาคยาไม่เกิดการโตและการรวมตัว ส่งผลให้ได้อนุภาคคอมพอลิเตอร์ที่มีขนาดเล็ก นอกจากนี้เมื่อนำอนุภาคคอมพอลิเตอร์ที่ได้จากการผลิตที่อุณหภูมิ 45 °C อัตราส่วนความเข้มข้นของยาต่อพอลิเมอร์เป็น 2.5:7.0 %โดยน้ำหนัก มาทดสอบหาอัตราการละลาย พบว่าอนุภาคคอมพอลิเตอร์มีค่าสัมประสิทธิ์อัตราการละลาย (Dissolution rate coefficient, K_w) เท่ากับ 0.039 นาที⁻¹ ซึ่งใกล้เคียงกับยาก่อนผ่านกระบวนการ ซึ่งมีค่า K_w เท่ากับ 0.042 นาที⁻¹ และมีอัตราการละลายสูงกว่าอนุภาคยาหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 2.5 %โดยน้ำหนัก (K_w เท่ากับ 0.017 นาที⁻¹) โดยอนุภาคคอมพอลิเตอร์ระหว่างยา MEF กับ PEG 4000

สามารถละลายได้หมด 100% ในเวลา 3 ชั่วโมง แต่ละลายได้ช้ากว่าเมื่อเทียบกับของผสมทางกายภาพระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่มีปริมาณยาในของผสมเท่ากับ %Drug loading ของอนุภาคคอมพอสิต (16 %MEF) ซึ่งมีค่า K_w เท่ากับ 0.330 นาที่⁻¹ ส่วนยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS สามารถละลายได้หมดในเวลา 4 ชั่วโมง

6. ยาซัลฟาเมทโทซาล (Sulfamethoxazole)

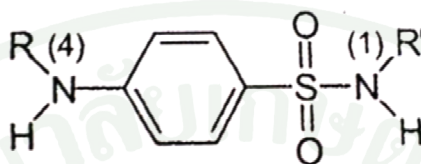
นอกจากยาเมเฟนามิค แอซิดแล้วในงานวิจัยนี้ยังเลือกยาซัลฟาเมทโทซาลมาทำการศึกษาเพื่อเพิ่มอัตราการละลายด้วย โดยยาซัลฟาเมทโทซาลเป็นยาที่มีลักษณะเป็นผงผลึกสีขาว ไม่มีกลิ่น ไม่มีรส เป็นยาต้านแบคทีเรียเคมีสังเคราะห์ที่อยู่ในกลุ่มซัลโฟนาไมด์ (คนาวรรณ, 2551) และจัดเป็นยาในกลุ่มที่ 2 ตามระบบ BCS

ยาต้านแบคทีเรีย หรือยาต้านจุลชีพ (Antimicrobial agent) หมายถึง ยาที่สามารถออกฤทธิ์ต่อเชื้อจุลชีพที่ทำให้เกิดโรคในร่างกาย โดยยาต้านจุลชีพมีความหมายรวมถึงยาปฏิชีวนะ และยาที่ได้จากการสังเคราะห์ทางเคมี หรือเรียกว่ายาต้านแบคทีเรียเคมีสังเคราะห์ ซึ่งมีผลต่อการเจริญเติบโต หรือการแบ่งตัวของแบคทีเรีย (คนาวรรณ, 2551)

โดยยาปฏิชีวนะ (Antibiotics) เป็นยาต้านแบคทีเรียที่ได้มาจากเชื้อจุลินทรีย์ ซึ่งเกิดจากกระบวนการเมแทบอลิซึมของเชื้อจุลินทรีย์ สามารถยับยั้งการเจริญเติบโต (Bacteriostatic) หรือฆ่าเชื้อ (Bactericidal) จุลินทรีย์ชนิดอื่นๆได้ในขนาดปริมาณน้อยๆและไม่ทำให้เกิดพิษต่อเซลล์ของมนุษย์ โดยมีกลไกการออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับการยับยั้งการทำงานของขบวนการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรีย เช่น ยากลุ่มเบต้าแล็กแทม และยากลุ่มโพลีเปปไทด์ เป็นต้น หรือยับยั้งการทำงานของขบวนการสร้างโปรตีน เช่น ยากลุ่มเตตราไซคลิน และยากลุ่มแมกโครไลด์ เป็นต้น ส่วนยาต้านแบคทีเรียเคมีสังเคราะห์นั้นเป็นยาต้านแบคทีเรียที่ได้มาจากการสังเคราะห์ทางเคมีเพียงอย่างเดียว โดยไม่ได้มีแหล่งที่มาจากเชื้อจุลชีพ ซึ่งเป็นที่นิยมใช้กันในปัจจุบัน และมีประสิทธิภาพดีในการออกฤทธิ์ โดยทั่วไปแล้วจะมีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของขบวนการเมแทบอลิซึมต่างๆที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์กรดนิวคลีอิกของเชื้อจุลชีพ เช่น ยากลุ่มซัลโฟนาไมด์ และยากลุ่มควิโนโลน เป็นต้น (กิตติศักดิ์, 2551; คนาวรรณ, 2551)

ยากลุ่มซัลโฟนาไมด์ (Sulfonamide) เป็นยาต้านเชื้อแบคทีเรียแบบทำให้แบคทีเรียหยุดการเจริญเติบโต โดยจะออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไดไฮโดรเทอโรอิด ซินเทส

(Dihydropteroate Synthase) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญต่อการสังเคราะห์กรดนิวคลีอิก สามารถแบ่งออกได้เป็น 5 กลุ่มหลักตามการใช้ทางคลินิก และแต่ละกลุ่มสามารถแบ่งย่อยออกตามความเร็วในการดูดซึมและการขับออก ดังแสดงในตารางที่ 2 โดยมีสูตร โครงสร้างโมเลกุลดังแสดงในภาพที่ 4 (คนาวรรณ, 2551)



ภาพที่ 4 โครงสร้างโมเลกุลหลักของยากลุ่มซัลโฟนาไมด์

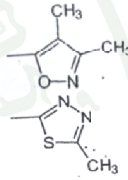
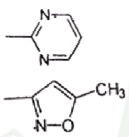
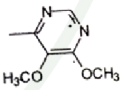
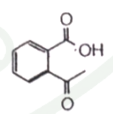
ที่มา: คนาวรรณ (2551)

จากตาราง 2 จะเห็นว่ายาซัลฟาเมทท็อกซาโซลที่ใช้ในงานวิจัยนี้ มีโครงสร้างโมเลกุลซึ่งมีหมู่แทนที่ R' เป็นหมู่ 5-methyl-3-isoxazolyl ดังนั้นจึงมีสูตร โครงสร้างทางเคมีดังภาพที่ 5 มีน้ำหนักโมเลกุล 253.279 กรัมต่อโมล มีจุดหลอมเหลว 169 °C เป็นยาที่มีการละลายน้ำได้น้อย อีกทั้งยังถูกดูดซึมได้ไม่สมบูรณ์และดูดซึมได้ไม่รวดเร็วหลังจากรับประทาน โดยมีระดับยาในเลือดประมาณ 50% และถูกจัดออกจากร่างกายได้ช้า ยาซัลฟาเมทท็อกซาโซลมีค่าครึ่งชีวิตในพลาสมา 11 ชั่วโมง เป็นยาที่ใช้สำหรับการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ และจะถูกจัดออกในรูปแบบเมแทบอลิซึมที่เป็นอนุพันธ์อะซิคลซึ่งเป็นสารที่ละลายน้ำได้น้อย จึงอาจตกตะกอนในไตและทางเดินปัสสาวะได้ โดยเฉพาะในภาวะที่เป็นกรดและเป็นกลาง ทำให้เกิดการอุดตันในทางเดินปัสสาวะ ส่งผลให้ทางเดินปัสสาวะอักเสบ ปัสสาวะเป็นเลือด และเกิดเป็นนิ่วได้ ดังนั้นหลังจากที่รับประทานยาจึงควรดื่มน้ำตามมากๆ โดยดื่มน้ำไม่น้อยกว่าวันละ 1.2-1.5 ลิตร หรือรับประทานโซเดียมไบคาร์บอเนตเพื่อให้ปัสสาวะเป็นด่าง

รูปแบบของยาซัลฟาเมทท็อกซาโซลที่จัดจำหน่ายมีทั้งชนิดเม็ดและชนิดน้ำ โดยชนิดเม็ดมีขนาด 500 มิลลิกรัมต่อเม็ด และชนิดน้ำมีขนาด 500 มิลลิกรัมต่อ 1 ซ้อนชา โดยขนาดการใช้ยาสำหรับผู้ใหญ่ คือมือแรก 2 กรัม และตามด้วย 1 กรัม ทุกๆ 8-12 ชั่วโมง สำหรับเด็ก คือมือแรก 50-60 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักกิโลกรัมเด็ก และตามด้วย 25-30 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักกิโลกรัมเด็ก ทุก 12 ชั่วโมง ปริมาณยาที่เด็กรับประทานต่อวันไม่ควรเกิน 75 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักกิโลกรัมเด็ก ไม่ควรใช้ยาซัลฟาเมทท็อกซาโซลในเด็กที่อายุต่ำกว่า 2 เดือน สตรีมีครรภ์ และสตรีให้นมบุตร

ยาซัลฟาเมทท็อกซาโซลมักใช้ร่วมกับยาไตรเมโทพริม (Trimethoprim) ผสมกันในอัตราส่วน 5 ต่อ 1 โดยน้ำหนัก ซึ่งสูตรผสมนี้มีชื่อสามัญเรียกว่า “โคไตรม็อกซาโซล” (Cotrimoxazole) โดยตัวยาทั้ง 2 ชนิดเมื่อใช้ร่วมกันแล้วจะช่วยเสริมฤทธิ์ (Synergistic) ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียและโปรโตซัว ใช้รักษาอาการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ โรคไทฟอยด์ โรคพาราไทฟอยด์ และโรคท้องร่วงหรือบิดไม่มีตัว

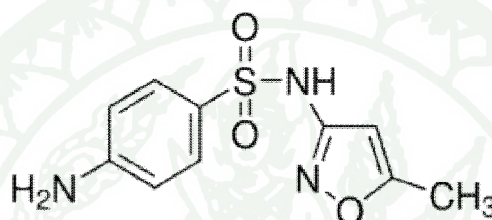
ตารางที่ 2 การแบ่งยาในกลุ่มซัลโฟนาไมด์

การใช้ทางคลินิก	ชื่อยา	R	R'
1. รักษาการติดเชื้อทั่วร่างกาย			
1.1 ระยะเวลาการออกฤทธิ์สั้น ดูดซึมอย่างรวดเร็วและ ขับออกอย่างรวดเร็ว	Sulfisoxazole	H	
	Sulfamethizole	H	
1.2 ระยะเวลาการออกฤทธิ์ปานกลาง ดูดซึมอย่างรวดเร็วและ ขับออกอัตราเร็วปานกลาง	Sulfadiazine	H	
	Sulfamethoxazole	H	
1.3 ระยะเวลาการออกฤทธิ์นาน ดูดซึมอย่างรวดเร็วแต่ขับออกช้า	Sulfadoxin	H	
2. รักษาการติดเชื้อในทางเดินอาหาร เนื่องจากดูดซึมได้ไม่ดี	Phthalysulfathiazole		
3. รักษาการติดเชื้อในตา เนื่องจากดูดซึมได้ไม่ดี	Sulfacetamide	H	
4. รักษาการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ เนื่องจากดูดซึมอย่างรวดเร็วแต่ ถูกขับออกทางไตได้ช้า	Sulfamethoxazole	as above	as above
	Sulfamethizole	as above	as above
	Sulfisoxazole	as above	as above

ตารางที่ 2 (ต่อ)

การใช้ทางคลินิก	ชื่อยา	R	R'
5. รักษาการติดเชื้อในท่อน้ำ			
5.1 รักษาการติดเชื้อบริเวณช่องคลอด	Sulfanilamide	H	H
	Sulfisoxazole	as above	as above

ที่มา: คณาจารย์ (2551)



ภาพที่ 5 โครงสร้างโมเลกุลของยาซัลฟาเมทาท็อกซาโซล

ที่มา: Sigma-Aldrich (n.d.)

ตัวอย่างงานวิจัยเกี่ยวกับยาซัลฟาเมทาท็อกซาโซล

Ma *et al.* (2006) ได้ใช้ Polyamidoamine (PAMAM) dendrimer เป็นตัวนำส่งยาในกลุ่มซัลโฟนาไมด์ในน้ำ โดยใช้ยาซัลฟาเมทาท็อกซาโซลเป็นตัวแทนของยาในกลุ่มนี้ และศึกษาปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อความสามารถในการละลายน้ำของยาซัลฟาเมทาท็อกซาโซลที่มี PAMAM dendrimer เป็นตัวนำส่งยา ได้แก่ ความเข้มข้น และ Generation (G) ของ dendrimer ความเข้มข้นของไอออนและอุณหภูมิ ซึ่งพบว่า PAMAM dendrimer สามารถเพิ่มความสามารถในการละลายให้กับยาซัลฟาเมทาท็อกซาโซลได้ โดยถ้าความเข้มข้นของ PAMAM dendrimer มากก็จะทำให้ความสามารถในการละลายของยาเพิ่มขึ้น เนื่องจากทำให้มีช่องว่างภายใน (Internal cavity) โมเลกุลของ dendrimer มากขึ้น ส่งผลให้ยาสามารถเข้าไปอยู่ข้างในได้ และ PAMAM dendrimer มีคุณสมบัติที่โดดเด่นคือทำให้โมเลกุลยา ซึ่งเรียกว่าเป็น “Guest molecule” สามารถคงอยู่ภายในช่องว่างได้ เนื่องจากเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่าง Tertiary amine ของ PAMAM dendrimer ภายในช่องว่างกับอะตอมของยาซัลฟาเมทาท็อกซาโซล และถ้า Generation ของ dendrimer มากขึ้นก็จะทำให้มีช่องว่างมากขึ้น ส่งผล

ให้ยาที่มีความสามารถในการละลายเพิ่มขึ้นด้วยเช่นกัน นอกจากนี้พบว่าความเข้มข้นของไอออนของตัวทำละลาย มีผลต่อความสามารถในการละลาย โดยยิ่งความเข้มข้นของไอออนเพิ่มขึ้น จะทำให้โมเลกุลยาเข้าไปอยู่ในช่องว่างของ PAMAM dendrimer ได้ยากขึ้น เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นภายในโมเลกุลของ dendrimer และจากการศึกษาถึงปัจจัยเรื่องอุณหภูมิ พบว่าเป็นปัจจัยที่ไม่มีผลต่อการเพิ่มความสามารถในการละลายของยา นอกจากนี้เมื่อนำยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลที่มี PAMAM dendrimer ไปทดสอบหาอัตราการละลายโดยวิธี *in vitro* พบว่ายาคจะถูกปลดปล่อยออกมาได้ในปริมาณที่น้อยกว่าเมื่อเทียบกับยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลบริสุทธิ์ที่เวลาเท่ากัน อีกทั้ง PAMAM dendrimer ยังช่วยทำให้ยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลมีฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรีย (Anti-bacterial activity) มากขึ้นด้วย

Chang *et al.* (2008) ทำการลดขนาดยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซล (SMX) ผ่านกระบวนการ Supercritical anti-solvent (SAS) ซึ่งใช้คาร์บอนไดออกไซด์เป็นตัวดำเนินการละลาย และอะซิโตนเป็นตัวทำละลาย โดยทำการเปรียบเทียบผลของขนาดอนุภาคระหว่างที่เตรียมได้จากกระบวนการแบบต่อเนื่อง (Continuous) และแบบกะ (Batch) ซึ่งพบว่าอนุภาคที่เตรียมได้จากกระบวนการแบบกะ (41.2 ไมครอน) มีขนาดอนุภาคที่ใหญ่กว่าอนุภาคที่เตรียมได้จากกระบวนการแบบต่อเนื่อง (5.1 ไมครอน) เนื่องจากกระบวนการแบบต่อเนื่องนั้น สารละลาย SMX จะถูกฉีดผ่านหัวฉีดลงไปในตัวดำเนินการละลายทำให้สารละลายเกิดการอิมัตวอยางยิ่งยวดได้อย่างรวดเร็ว จึงส่งผลให้เกิดอนุภาคนาโนขนาดเล็ก ในขณะที่กระบวนการแบบกะนั้น ระบบจะค่อยๆถูกเพิ่มความดันขึ้นเรื่อยๆไปจนถึงจุดอิมัตวอยางยิ่งยวด โดยที่การผสมกันนั้นไม่สมบูรณ์ (Incomplete mixing) และการเกิดนิวเคลียสไม่เหมือนกันทั้งระบบ (Non-uniform nucleation) จึงทำให้ได้อนุภาคที่มีขนาดใหญ่ นอกจากนี้ได้ศึกษาผลของปัจจัยต่างๆจากกระบวนการแบบต่อเนื่องที่มีต่อขนาดของอนุภาค ซึ่งได้แก่ ความเข้มข้นของสารละลายยา อัตราการไหลของสารละลายยา อุณหภูมิ และความดัน โดยพบว่าขนาดของอนุภาคขึ้นอยู่กับอันตรกิริยาระหว่างอัตราการไหลของสารละลายยาและความเข้มข้นของสารละลายยาเท่านั้น โดยจะได้อนุภาคที่มีขนาดเล็ก เมื่อมีอัตราการไหลของสารละลายยาที่ต่ำ และมีความเข้มข้นของสารละลายยาที่สูง เนื่องจากที่อัตราการไหลของสารละลายยาที่ต่ำทำให้สารละลายยาและคาร์บอนไดออกไซด์เกิดการผสมกันแบบ Macromixing ซึ่งทำให้ยาเกิดการตกตะกอนมาอย่าง Uniform และมีโอกาสที่จะเกิดการโตได้น้อย อีกทั้งความเข้มข้นของสารละลายยาที่สูง (ณ ที่อัตราการไหลของสารละลายยาที่ต่ำ) ทำให้มีอัตราการเกิดนิวเคลียสที่สูง จึงทำให้ได้อนุภาคที่มีขนาดเล็ก หลังจากนั้นยังได้นำที่ผ่านกระบวนการ SAS แบบต่อเนื่องที่มีขนาดอนุภาคเล็กที่สุดมาทำการเปรียบเทียบอัตราการละลายกับยาที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ และยาที่ตกตะกอนร่วมกับพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำ ซึ่งได้แก่ Hydroxypropylcellulose (HPC) โดยพบว่าอนุภาคนาโนที่ผ่านการ

ลดขนาดจากกระบวน SAS แบบต่อเนื่องมีอัตราการละลายเร็วกว่ายาที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการลดขนาด แต่ช้ากว่ายาที่ตกตะกอนร่วมกับ HPC

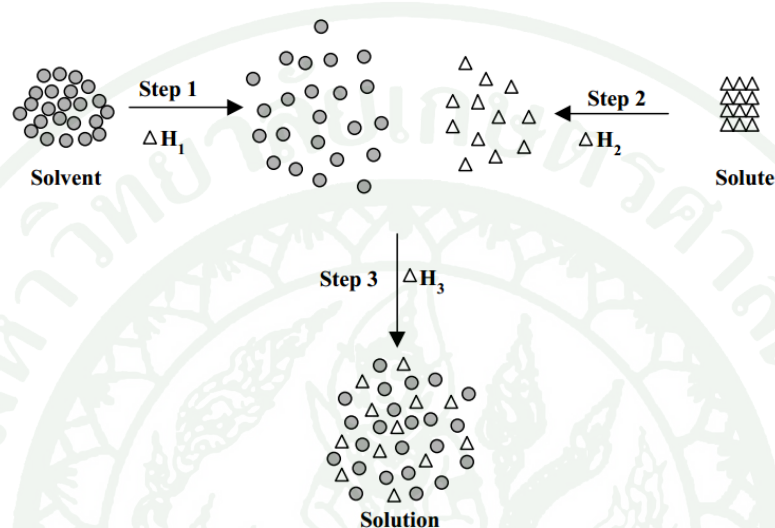
Garnero *et al.* (2011) ทำการสังเคราะห์สารประกอบเชิงซ้อนของยาซัลฟาเมทท็อกซาโซล (SMX) กับ Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD) โดยใช้วิธี Freeze drying เพื่อที่จะเพิ่มความสามารถในการละลาย (Solubility) ของยา SMX ในน้ำ ซึ่งทำให้ยามีประสิทธิภาพมากขึ้น โดยจากการศึกษาพบว่าสารประกอบเชิงซ้อนที่ได้เกิดจากการที่โมเลกุลของ SMX เข้าไปอยู่ในช่องว่างที่ไม่มีขั้วของ HP- β -CD เกิดเป็น Non-covalent inclusion complex ทำให้เกิดรูปร่างผลึกใหม่ขึ้น จากตัวยาดั้งเดิมที่มี Polymorphic form เป็น Form I ซึ่งผลจากการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของยา SMX กับ Hydroxypropyl- β -cyclodextrin ทำให้สามารถเพิ่มความสามารถในการละลายของตัวยาน้ำได้ อีกทั้งพบว่ายา SMX ที่เกิดสารประกอบเชิงซ้อนมี Thermal stability เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับยาบริสุทธิ์

การละลาย

การละลาย (Dissolution) หมายถึง กระบวนการที่ของแข็งละลายในตัวทำละลาย โดยโมเลกุลของแข็งจะเริ่มละลายจากที่ผิวไปยังเฟสของเหลว โดยการละลายของสารจะเป็นไปตามกฎ “Like dissolves like” นั่นคือสารที่มีขั้วจะละลายได้ในตัวทำละลายที่มีขั้ว และสารที่ไม่มีขั้วจะละลายได้ในตัวทำละลายที่ไม่มีขั้ว

ความสามารถในการละลายหรือการละลายได้ (Solubility) หมายถึง ปริมาณของตัวถูกละลายที่สามารถละลายได้ในตัวทำละลาย ณ อุณหภูมิหนึ่งๆ โดยเรียกสารละลายที่ตัวถูกละลายไม่สามารถละลายเพิ่มได้อีกว่าสารละลายอิ่มตัว (Saturated solution) กล่าวคือ ตัวถูกละลายจะสามารถละลายในตัวทำละลายได้จนถึงจุดสมดุลของการละลาย คือมีอัตราการละลายเท่ากับอัตราการตกผลึก ทำให้ความเข้มข้นของสารละลายอิ่มตัวนี้จะมีค่าคงที่ ณ อุณหภูมิหนึ่งๆ โดยอุณหภูมิเป็นตัวแปรหนึ่งที่มีผลต่อการละลาย เนื่องจากทั้งตัวถูกละลายและตัวทำละลายต่างต้องดูดพลังงานจำนวนหนึ่งจากระบบเพื่อใช้ในการเอาชนะแรงดึงดูดระหว่างโมเลกุลชนิดเดียวกัน ทำให้โมเลกุลของทั้งตัวถูกละลายและตัวทำละลายแยกออกจากกัน (ΔH_1 แทนพลังงานที่ใช้สำหรับแยกตัวทำละลายออกจากกัน และ ΔH_2 แทนพลังงานที่ใช้สำหรับแยกตัวถูกละลายออกจากกัน) หลังจากนั้น โมเลกุลของทั้งสองก็จะแทรกเข้าหากันโดยมีแรงดึงดูดระหว่างกันเพื่อเกิดการละลาย ซึ่งเป็นกระบวนการคายพลังงาน (แทนพลังงานนี้ด้วย ΔH_3) ดังนั้นกระบวนการละลายจะเป็นกระบวนการดูดหรือคาย

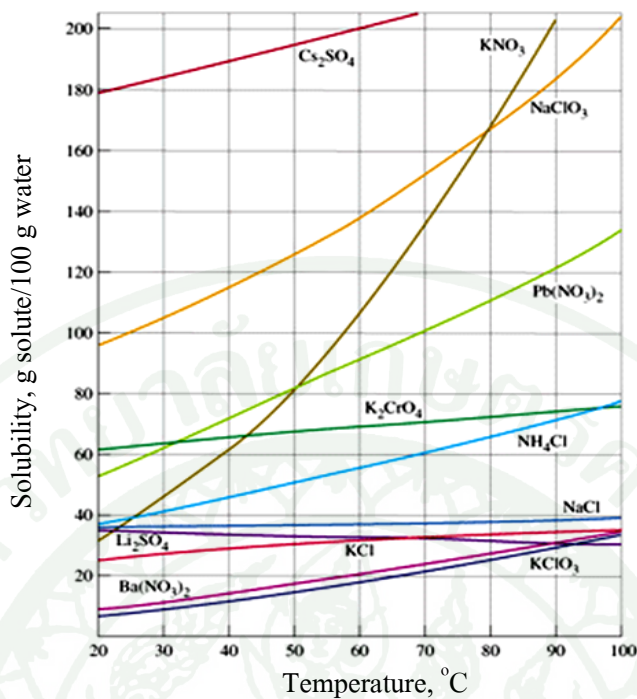
พลังงานขึ้นอยู่กับผลรวมของพลังงานทั้ง 3 ค่า ($\Delta H_1 + \Delta H_2 + \Delta H_3$) ซึ่งแทนพลังงานรวมที่ได้นี้ว่า $\Delta H_{\text{solution}}$ ดังแสดงในภาพที่ 6 นอกจากนี้เมื่อพิจารณาอิทธิพลของความดันที่มีผลต่อการละลายพบว่าความดันเป็นตัวแปรที่ไม่มีผลต่อการละลายเมื่อตัวถูกละลายมีสถานะเป็นของแข็งหรือของเหลว แต่จะมีอิทธิพลกับตัวถูกละลายที่มีสถานะเป็นก๊าซเป็นอย่างมาก



ภาพที่ 6 กระบวนการละลาย

ที่มา: ภาควิชาเคมีอุตสาหกรรม มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าพระนครเหนือ (ม.ป.ป.)

ภาพที่ 7 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความสามารถในการละลายของตัวถูกละลายในน้ำ 100 กรัม กับอุณหภูมิ โดยถ้าการละลายของสารเป็นกระบวนการดูดความร้อน ($\Delta H_{\text{solution}}$ มีค่าเป็นบวก) เมื่ออุณหภูมิเพิ่มขึ้น ความสามารถในการละลายก็จะเพิ่มขึ้นด้วย ในทางกลับกันถ้าการละลายของสารเป็นกระบวนการคายความร้อน ($\Delta H_{\text{solution}}$ มีค่าเป็นลบ) เมื่ออุณหภูมิเพิ่มขึ้น ความสามารถในการละลายก็จะลดลง



ภาพที่ 7 ความสัมพันธ์ระหว่างความสามารถในการละลายของตัวถูกละลายในน้ำ 100 กรัม กับ อุณหภูมิ

ที่มา: สถาบันนวัตกรรมการเรียนรู้ มหาวิทยาลัยมหิดล (ม.ป.ป.)

1. อัตราการละลาย (Dissolution rate, DR)

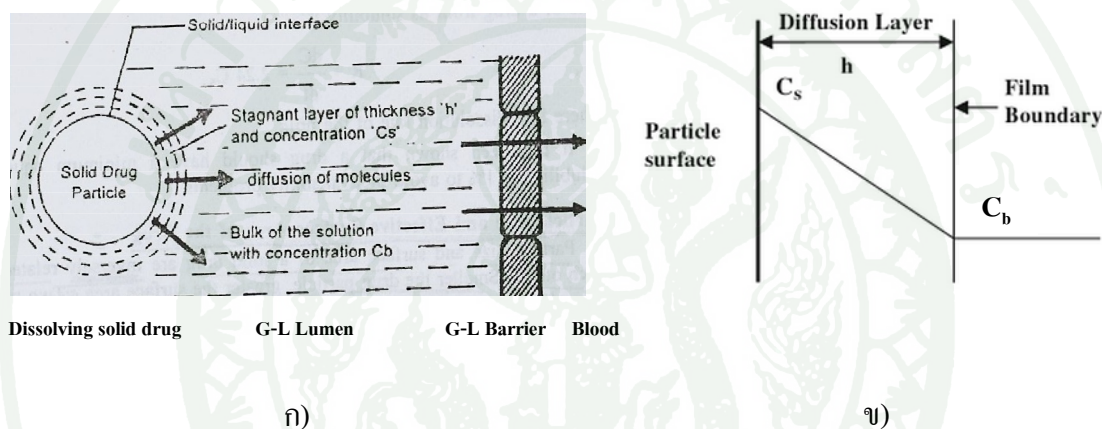
อัตราการละลาย หมายถึง ปริมาณของตัวถูกละลายหรือในที่นี่คือปริมาณยาที่สามารถละลายได้ในสารละลายต่อหน่วยเวลา

โดยอัตราการละลายของยานี้สามารถคำนวณได้จากหลายสมการ ขึ้นกับโมเดลหรือทฤษฎีการละลายของยาที่ใช้ ตัวอย่างเช่น

1.1 Diffusion layer model หรือ Film theory

เป็นโมเดลที่นิยมใช้อธิบายการละลายของของแข็งบริสุทธิ์ โดยมีสมมติฐานว่ามีชั้นฟิล์มที่อยู่นิ่ง (Stagnant film) หรือ Diffusion layer ล้อมรอบตัวถูกละลาย โดยโมเดลนี้จะประกอบ

ด้วย 2 ขั้นตอน ขั้นตอนแรกคือสารละลายของยาเกิดขึ้นฟิล์มที่อยู่หนึ่ง โดยปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นระหว่าง Solid-liquid interface จะเป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นทันทีทันใด ทำให้ที่ Interface นี้เกิดสภาวะสมดุลขึ้น และทำให้ที่ Interface มีสารละลายที่อึดตัวไปด้วยยาที่มีความเข้มข้น C_s ขั้นที่สองคือโมเลกุลของตัวถูกละลายหรือยาที่ละลายได้ในชั้นฟิล์มที่อยู่หนึ่งเกิดการแพร่ (Diffusion) ไปยัง Bulk ของสารละลาย และเกิดการผสมอย่างรวดเร็วทำให้ความเข้มข้นใน Bulk ของสารละลายมีค่าคงที่ C_b และเนื่องจากขั้นตอนที่สองเกิดขึ้นช้ากว่าขั้นตอนแรก จึงทำให้ขั้นตอนนี้เป็นขั้นกำหนดอัตราการละลายของยา ดังแสดงในภาพที่ 8 โดยภาพที่ 8 ก) แสดงให้เห็นถึงทิศทางการแพร่ของยาไปยัง Blood stream และภาพที่ 8 ข) แสดงให้เห็นถึง Concentration profile ของยาในตัวยาละลาย



ภาพที่ 8 Diffusion layer model

ก) ทิศทางการแพร่ของยาไปยัง Blood stream

ข) Concentration profile ของยาในตัวยาละลาย

ที่มา: ก) Basavaraj and Nanjwade (n.d.)

ข) Rajesh and Lawrence (2008: 50)

อัตราการละลายสามารถหาได้จาก

1.1.1 สมการของ Noyes-Whitney

$$DR = \frac{dc}{dt} = k(C_s - C_b)$$

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

k คือ ค่าคงที่อัตราการละลาย (Dissolution rate constant)

C_s คือ ความเข้มข้นของยาในชั้นฟิล์มที่อยู่นิ่ง (Concentration of drug in stagnant layer)

C_b คือ ความเข้มข้นของยาใน Bulk ของสารละลาย ที่เวลา t (Concentration of drug in the bulk of the solution at time t)

1.1.2 สมการ Modified Noyes-Whitney's equation

$$DR = \frac{dc}{dt} = \frac{DAKw/o(C_s - C_b)}{Vh}$$

โดยที่ D คือ สัมประสิทธิ์การแพร่ของยา (Diffusion coefficient of drug)

A คือ พื้นที่ผิวของยา (Surface area of dissolving solid)

Kw/o คือ สัมประสิทธิ์ของยาที่เป็นสัดส่วนของน้ำต่อน้ำมัน (Water/oil partition coefficient of drug)

V คือ ปริมาตรของตัวกลางในการละลาย (Volume of dissolution medium)

h คือ ความหนาของชั้นฟิล์มที่อยู่นิ่ง (Thickness of stagnant layer)

$C_s - C_b$ คือ ความแตกต่างของความเข้มข้น สำหรับการแพร่ของยา (Concentration gradient for diffusion of drug)

โดยสมการนี้เป็นสมการอัตราการละลาย ที่เป็นปฏิริยาอันดับ (Order) 1 ขึ้นกับความแตกต่างระหว่างความเข้มข้นของยาในชั้นฟิล์มที่อยู่หนึ่งกับความเข้มข้นของยาในสารละลาย ซึ่งเป็น Driving force ที่ทำให้เกิดการแพร่ ซึ่งสมการนี้จะจริงเมื่อระบบอยู่ในสภาพที่เป็น Non-sink condition อย่างไรก็ดีตามถ้าระบบอยู่ในสภาพที่เป็น Sink condition นั่นคือมีความเข้มข้นของยาในสารละลายน้อยมากเมื่อเทียบกับความเข้มข้นของยาในชั้นฟิล์มที่อยู่หนึ่ง (โดยปกติหมายถึง $C_s > 10C_b$) จะทำให้เทอม C_b ในสมการสามารถละเลยได้ และถ้าให้ปริมาตรและพื้นที่ผิวของยา คงที่ จะทำให้ได้สมการที่มีอัตราการละลายคงที่เท่ากับค่าคงที่อัตราการละลาย K และเป็นปฏิริยาอันดับ 0 ดังสมการที่แสดงต่อไปนี้

$$DR = \frac{dc}{dt} = K$$

1.1.3 สมการ Hixon-Crowell's equation

สมการนี้จะนำการลดลงของขนาดอนุภาค และการเปลี่ยนแปลงของพื้นที่ผิวมาพิจารณาด้วย โดยสมการ Hixon-Crowell แสดงดังนี้

$$w_0^{1/3} - w^{1/3} = K_t$$

โดยที่ w_0 คือ น้ำหนักของยาเริ่มต้น (Original mass of drug)

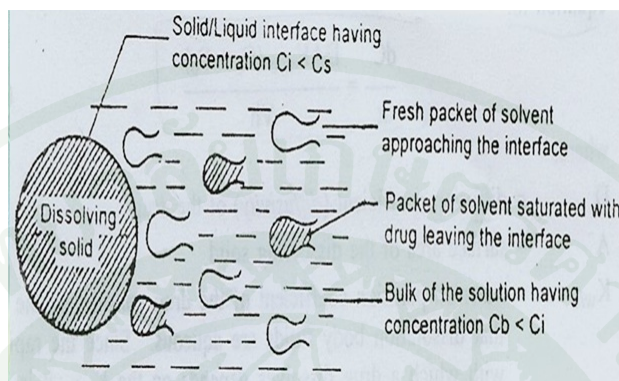
w คือ น้ำหนักของยาที่เหลืออยู่จากการละลายที่เวลา t (Mass of drug remaining to dissolve at time t)

K_t คือ สัมประสิทธิ์อัตราการละลาย (Dissolution rate constant)

1.2 Danckwert's model หรือ Penetration or surface renewal theory

โมเดลนี้มีขึ้นตอนเริ่มจากการเกิดกลุ่มก้อนของ Eddy currents ซึ่งเรียกว่า Packet ดังแสดงในภาพที่ 9 ซึ่งเกิดจากการกวนตัวกลางในการละลาย ซึ่ง Packet ที่เกิดขึ้นนี้จะเข้าไปยัง Solid-liquid interface และเมื่อ Packet สัมผัสกับพื้นผิวของยาจะทำให้เกิดการดูดซึม (Absorb) ยาหรือตัว

ถูกละลายจากการแพร่ แล้วนำออกมายัง Bulk ของสารละลาย หลังจากนั้นก็จะมีการ Packet ตัวใหม่ที่จะเข้าไปยัง Solid-liquid interface และสัมผัสกับพื้นที่ผิวของยาพื้นที่ใหม่ที่เกิดขึ้นในแต่ละเวลา จึงทำให้ทฤษฎีนี้เรียกว่า Surface renewal theory นั่นเอง



ภาพที่ 9 Danckwert's model

ที่มา: Basavaraj and Nanjwade (n.d.)

สมการอัตราการละลายของโมเดลนี้คือ

$$V \frac{dc}{dt} = \frac{dm}{dt} = A(C_s - C_b) \cdot \sqrt{\gamma D}$$

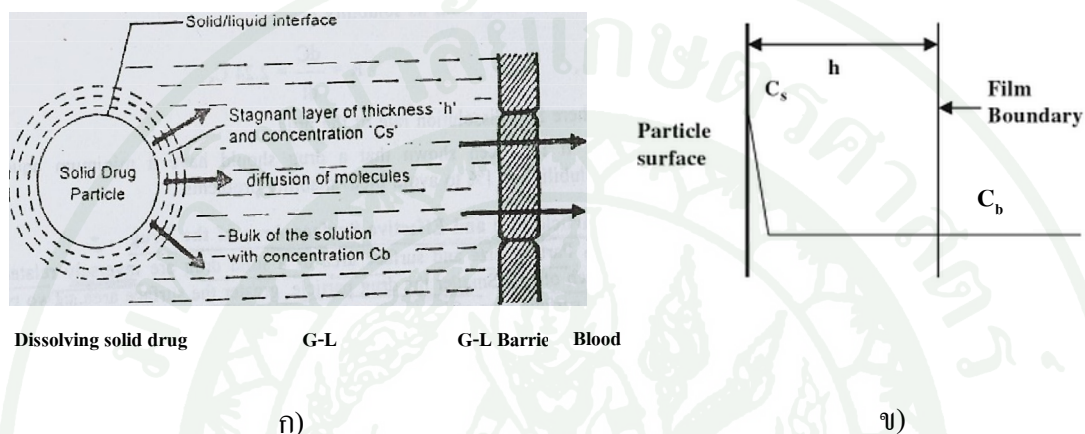
โดยที่ m คือ น้ำหนักของยาที่ถูกละลาย (Mass of drug dissolved)

γ คือ อัตราการเกิดพื้นที่ผิวใหม่ (Rate of surface renewal)

1.3 Interfacial barrier model หรือ Double barrier or limited solvation theory

โมเดลนี้จะสมมติว่ามีชั้นฟิล์มที่อยู่ข้างเคียงกับ Diffusion layer model แต่ปฏิกิริยาที่ Solid-liquid interface จะไม่ได้เกิดขึ้นอย่างทันที เนื่องจากมีพลังงานอิสระในการกระตุ้น (Activation free energy) ให้เกิดปฏิกิริยาเคมีที่สูง จึงจะทำให้ของแข็งหรือยาสามารถละลายได้ หลังจากนั้นยาที่ละลายได้ในชั้นฟิล์มที่อยู่ข้างเคียงก็จะเกิดการแพร่ไปยัง Bulk ของสารละลาย แต่เนื่องจากอัตราการ

แพร่ของโมเลกุลจากชั้นฟิล์มที่อยู่เนิ่งไปยัง Bulk solution เกิดขึ้นรวดเร็วกว่าการเกิดปฏิกิริยาที่ Solid-liquid interface จึงทำให้ขั้นตอนการเกิดปฏิกิริยาที่ Solid-liquid interface เป็นขั้นกำหนดอัตราการละลายของยา ดังแสดงในภาพที่ 10 โดยภาพที่ 10 ก) แสดงให้เห็นถึงทิศทางการแพร่ของยาไปยัง Blood stream และภาพที่ 10 ข) แสดงให้เห็นถึง Concentration profile ของยาในตัวยาละลาย



ภาพที่ 10 Interfacial barrier model

ก) ทิศทางการแพร่ของยาไปยัง Blood stream

ข) Concentration profile ของยาในตัวยาละลาย

ที่มา: ก) Basavaraj and Nanjwade (n.d.)

ข) Rajesh and Lawrence (2008: 50)

สมการอัตราการละลายของโมเดลนี้คือ

$$G = k_i (C_s - C_b)$$

โดยที่ G คือ อัตราการละลายต่อหน่วยพื้นที่ (Dissolution rate per unit area)

k_i คือ Interfacial transport coefficient

เทคนิคการเพิ่มความสามารถในการละลาย

การเตรียมยาในรูปแบบของแข็งเป็นรูปแบบยาที่นิยมเตรียมกันมากที่สุด เนื่องจากสามารถผลิตได้ง่าย ให้ความสะดวกแก่ผู้ใช้ โดยการเตรียมยาในรูปแบบของแข็งส่วนใหญ่มักจะออกแบบให้มีการดูดซึมตัวยาเข้าสู่ร่างกายได้โดยผ่านทางเดินอาหารด้วยวิธีต่างๆ เช่น การรับประทาน การอมใต้ลิ้น หรือการอมที่กระพุ้งแก้ม โดยตัวยาจะถูกดูดซึมผ่านผนังต่างๆ เข้าสู่กระแสโลหิตไปยังเนื้อเยื่อหรืออวัยวะได้นั้นจำเป็นต้องอยู่ในรูปของสารละลายก่อน ซึ่งตัวยาจะสามารถละลายออกมาได้เร็วหรือช้าขึ้นอยู่กับวัตถุประสงค์ในการบำบัดรักษาที่ต้องการให้ตัวยาทั้งหมดไปยังเนื้อเยื่อทันทีหรือต้องการให้ตัวยาไปยังเนื้อเยื่ออย่างช้าๆ และสม่ำเสมอในช่วงเวลาที่ต้องการ ในกรณีที่ตัวยามีคุณสมบัติในการละลายน้ำได้น้อยนั้นเราสามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา หรือเพิ่มค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยา (Bioavailability) ได้โดยการเพิ่มค่าอัตราการละลายของยา ซึ่งอาจทำได้โดยการเพิ่มความสามารถในการละลายของยา (Solubility) โดยเมื่อความสามารถในการละลายเพิ่มขึ้นก็จะทำให้อัตราการละลายเพิ่มขึ้นด้วย และอีกวิธีการหนึ่งคือ โดยการเพิ่มอัตราการละลายของยา (Dissolution rate) โดยตรง (กาญจน์พิมล และคณะ, 2547)

การเพิ่มอัตราการละลายของตัวยาจากรูปแบบยาเตรียมชนิดของแข็งนั้นสามารถจำแนกได้เป็น 3 วิธีหลักๆ ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางเคมีของตัวยา การเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของตัวยา และการใช้สารอื่นๆ ในตำรับหรือเทคนิคในการผลิต

1. การเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางเคมีของตัวยา

1.1 การใช้อนุพันธ์ของตัวยา

การใช้อนุพันธ์ของตัวยาเพิ่มความสามารถในการละลายของตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อยเป็นวิธีที่ได้ผลดี อนุพันธ์ที่ละลายน้ำได้ดีนี้ทำได้โดยการดัดแปลงที่ Functional group ซึ่งอนุพันธ์ที่ใช้ควรย้อนกลับได้ โดยการสังเคราะห์อนุพันธ์เหล่านี้สามารถทำได้ 2 วิธี ได้แก่

1.1.1 การเติมหมู่ที่แตกตัวเป็นไอออนได้ (Ionizable group)

หลักการของวิธีนี้ คือความสัมพันธ์ระหว่างการละลายและความเป็นกรด่างของกรดอ่อนและด่างอ่อน โดยทั่วไปโมเลกุลของตัวยาที่เป็นกรดอ่อนหรือด่างอ่อนจะแตกตัวได้

น้อย จึงทำให้ละลายน้ำได้น้อย ซึ่งวิธีหนึ่งที่จะช่วยเพิ่มความสามารถในการละลายของตัวยาเหล่านี้คือ การปรับค่า pH ให้เหมาะสม เป็นผลทำให้ยาเปลี่ยนมาอยู่ในรูปของเกลือซึ่งละลายน้ำได้ดี นั่นคือ ตัวยาที่เป็นกรดเมื่อเติมเบสลงไปจะทำให้เกิดเป็นเกลือของกรดที่ละลายน้ำได้ดี ส่วนตัวยาที่เป็นเบส เมื่อเติมกรดลงไปจะทำให้เกิดเกลือของเบสซึ่งละลายน้ำได้ดี

1.1.2 การเติมหมู่เพื่อลดจุดหลอมเหลว

วิธีนี้เป็นการดัดแปลงโมเลกุลของยาให้เป็นสารตัวใหม่ เรียกว่า Prodrug เพื่อช่วยลดพลังงานภายในผลึกยา (Crystal lattice energy) ซึ่งในขณะที่ยาละลายจะต้องใช้พลังงาน เท่ากับพลังงานภายในผลึกยาเพื่อให้โมเลกุลยาสามารถแยกออกจากกัน ดังนั้นการลดพลังงานใน ผลึกผล จะทำให้จุดหลอมเหลวของยาลดลง และยังเป็น การเพิ่มความสามารถในการละลายด้วย โดยวิธีนี้สามารถทำได้โดยการเติมกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยา (Inactive moiety หรือ Promoiety) ให้ยึดติดกับ ตัวยา (Parent drug) ด้วยพันธะโคเวเลนต์ ซึ่งกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยานี้จะถูกแยกออกโดยกระบวนการเอนไซม์หรือเคมีในร่างกายกลับเป็นตัวยาที่ต้องการ วิธีการนี้นอกจากก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลง คุณสมบัติการละลาย ในบางครั้งยังอาจทำให้ความคงตัวและลักษณะภายนอกเปลี่ยนไป รวมทั้งอาจ มีผลต่อรูปแบบของการดูดซึม การเผาผลาญ (Metabolism) และการขับถ่ายของตัวยา

1.2 การทำเป็นสารเชิงซ้อน

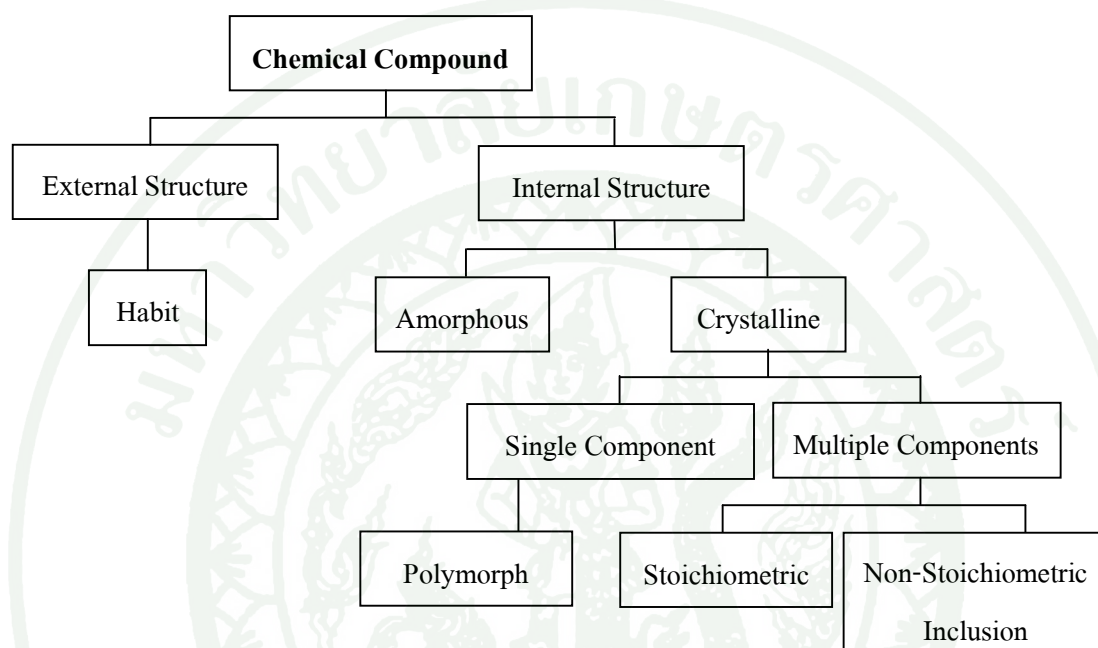
การเติมสารบางชนิด เช่น Nicotinamide และ β -Cyclodextrin ที่สามารถเกิดเป็นสาร ประกอบเชิงซ้อนกับตัวยา ซึ่งมีความสามารถในการละลายน้ำได้มากกว่า โดยมีสารประกอบ เชิงซ้อน 2 กลุ่มที่สามารถช่วยละลายตัวยาในน้ำได้ ได้แก่ สารประกอบเชิงซ้อนสแตคกิง (Stacking complex) และสารประกอบเชิงซ้อนอินคลูชัน (Inclusion complex)

2. การเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของตัวยา

2.1 การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างการจัดเรียงโมเลกุลของตัวยา

การเปลี่ยนโครงสร้างการจัดเรียงโมเลกุลของตัวยาที่เป็นของแข็งเพื่อเพิ่ม ความสามารถในการละลายนั้นสามารถทำได้หลายวิธีขึ้นอยู่กับโครงสร้างตั้งต้นของตัวยาที่เป็น ของแข็งนั้นๆ โดยการจำแนกโครงสร้างการจัดเรียงโมเลกุลของของแข็งนั้นสามารถจำแนกได้ดัง

แสดงในภาพที่ 11 กล่าวคืออาจจำแนกโดยพิจารณาจากรูปร่างลักษณะทางภายนอกที่สามารถสังเกตเห็นได้ด้วยตาเปล่าที่เรียกว่า Habit เช่น ของแข็ง รูปเข็ม รูปทรงกลม รูปใบมีด เป็นต้น หรืออาจจำแนกโดยพิจารณาจากการจัดเรียงโมเลกุลภายในโครงสร้างของของแข็ง ซึ่งสามารถแบ่งเป็นของแข็งอสัณฐาน (Amorphous solid) และของแข็งที่เป็นผลึก (Crystalline solid)



ภาพที่ 11 การจำแนกโครงสร้างการจัดเรียงโมเลกุลของของแข็ง

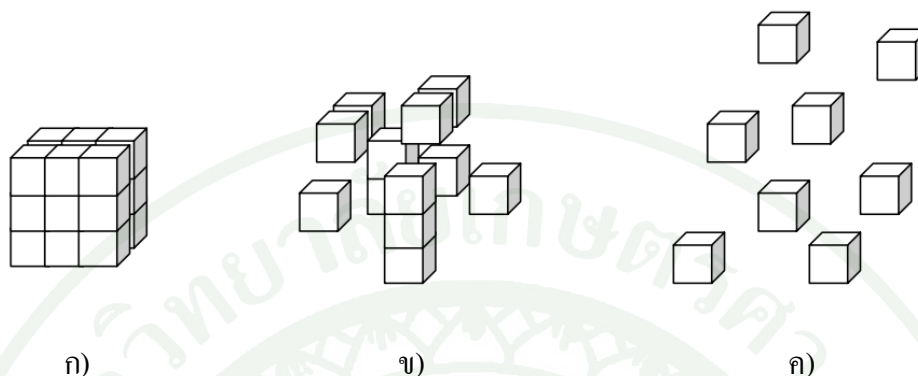
ที่มา: กาญจน์พิมล และคณะ (2547)

โดยในที่นี้จะกล่าวถึงโครงสร้างที่มีผลต่อความสามารถในการละลาย ดังรายละเอียดต่อไปนี้

2.1.1 ของแข็งอสัณฐาน (Amorphous solid)

ของแข็งอสัณฐาน คือของแข็งที่มีการจัดเรียงโมเลกุลอย่างไม่เป็นระเบียบแบบแผนที่แน่นอน แต่ยังคงมีความเป็นระเบียบบางช่วงดังภาพที่ 12 ข) โดยจะมีเอนโทรปี (Entropy) และพลังงานอิสระ (Free energy) ที่สูง ทำให้ของแข็งที่มีโครงสร้างเป็นอสัณฐานมีความสามารถในการละลายและอัตราการละลายที่สูงกว่าสารชนิดเดียวกันที่มีโครงสร้างเป็นผลึก อย่างไรก็ตาม

ของแข็งออสันฐานก็มีข้อเสีย คือมีความคงตัวทางเคมีกายภาพต่ำ โดยสามารถเปลี่ยนเป็นโครงสร้างที่เป็นผลึกได้หากมีอุณหภูมิ ความชื้น และระยะเวลาที่เหมาะสม



ภาพที่ 12 การจัดเรียงโมเลกุลของตัวยาที่มีโครงสร้าง ก) เป็นผลึก ข) เป็นอสันฐาน และ ค) เป็นก๊าซ โดยแต่ละลูกบาศก์เปรียบเสมือน 1 โมเลกุลของตัวยา

ที่มา: กาญจน์พิมล และคณะ (2547)

วิธีการเตรียมสารให้อยู่ในรูปอสันฐานนั้นสามารถทำได้หลายวิธีดังนี้

ก. Melting quenching เป็นเทคนิคการหลอมตัวยาที่เป็นของแข็งที่ต้องการจะเปลี่ยนรูปแบบภายใต้ความร้อนที่สูงกว่าจุดหลอมเหลว และทำให้เย็นลงอย่างรวดเร็วด้วยไนโตรเจนเหลวหรืออ่างน้ำแข็งในแอลกอฮอล์ ซึ่งการทำให้เย็นลงอย่างรวดเร็วส่งผลให้โมเลกุลไม่มีโอกาสจัดเรียงตัวได้ทันก่อนเยือกแข็ง จึงทำให้ได้ของแข็งที่อยู่ในรูปอสันฐาน

ข. การอบแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (Lyophilization หรือ Freeze drying) เป็นเทคนิคที่นำสารละลายยาซึ่งมีน้ำเป็นตัวทำละลายบรรจุในภาชนะที่เหมาะสม แล้วนำไปเข้าเครื่อง Freeze dryer เพื่อให้น้ำระเหิดไปอย่างรวดเร็วภายใต้อุณหภูมิที่ต่ำกว่าอุณหภูมิห้อง ทำให้ได้ของแข็งที่เป็นอสันฐาน แต่วิธีนี้มีข้อเสียคือของแข็งออสันฐานที่ได้จะมีคุณสมบัติในการดูดความชื้นจากบรรยากาศรอบๆ (Hygroscopic) ได้ดี ทำให้ต้องระมัดระวังเรื่องความชื้นจากสถานะแวดล้อม

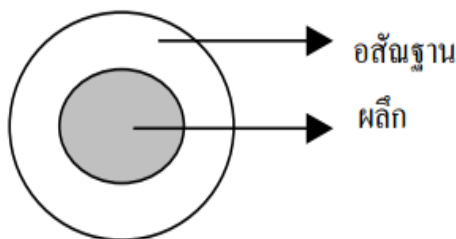
ค. การอบแห้งแบบพ่นฝอย (Spray drying) เป็นเทคนิคที่ทำโดยการทำให้สารละลายที่พ่นจากหัวสเปรย์เป็นหยดเล็กๆแห้งอย่างรวดเร็ว โดยอาศัยความร้อนและแรงลมจาก

เครื่อง Spray dryer ซึ่งข้อดีของกระบวนการนี้นอกจากจะทำให้ได้ของแข็งออสันฐานแล้วยังทำให้อนุภาคที่ได้มีลักษณะเป็นทรงกลม ทำให้ผงยามีคุณสมบัติการไหลที่ดีขึ้นด้วย

ง. Rapid crystallization เป็นเทคนิคที่ทำโดยการทำให้สารละลายที่อิ่มตัวอย่างยิ่งยวดแยกเป็นของแข็งออกมาอย่างรวดเร็ว โดยการลดอุณหภูมิอย่างรวดเร็ว หรือการเติมตัวทำละลายที่ตัวยานั้นไม่ละลายในอัตราเร็วสูง เพื่อให้ตัวยาไม่มีโอกาสในการจัดเรียงโมเลกุลให้เป็นระเบียบในขณะที่แยกตัวออกมาอยู่ในรูปของแข็ง

จ. การเพิ่มอุณหภูมิ (Temperature increase) เป็นเทคนิคที่ทำโดยการเพิ่มอุณหภูมิให้กับของแข็ง ทำให้โมเลกุลในโครงสร้างของของแข็งมีพลังงานสูงขึ้นสามารถเคลื่อนที่ได้มากขึ้น ไม่ว่าจะเป็นเอนโทรปี (Entropy) หรือพลังงานอิสระ (Free energy) ส่งผลให้โมเลกุลในโครงสร้างจับกันอย่างหลวมๆ หรืออาจแยกห่างออกจากกัน ซึ่งลักษณะดังกล่าวเป็นลักษณะของของแข็งที่เป็นอสันฐาน อย่างไรก็ตามการใช้เทคนิคนี้ควรคำนึงถึงความคงตัวของสารเมื่อต้องสัมผัสกับอุณหภูมิที่สูงขึ้นกว่าอุณหภูมิห้องเป็นสำคัญ และอุณหภูมิที่ใช้ไม่ควรสูงกว่าจุดหลอมเหลวของตัวยา

ฉ. การบดลดขนาด (Milling) เป็นเทคนิคที่ทำโดยการลดขนาดของอนุภาคโดยใช้เครื่องบดต่างๆ เช่น Cutter, Roller, Fluid energy, Hammer หรือ Ball mill ซึ่งสามารถทำให้เกิดการถ่ายเทพลังงานไปยังอนุภาคที่ต้องการลดขนาด ทำให้อนุภาคที่ได้มีพลังงานสะสมที่บริเวณผิวสูงขึ้น ส่งผลให้อนุภาคบริเวณผิวเกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างไปเป็นอสันฐานได้ ส่วนอนุภาคที่อยู่ภายในอาจจะยังคงเป็นรูปผลึกดั้งเดิม ดังแสดงในภาพที่ 13 ดังนั้นการลดขนาดโดยการบดนั้นจะไม่ได้ของแข็งที่เป็นอสันฐาน 100% แต่มักจะมีส่วนที่ยังคงเป็นผลึกหลงเหลืออยู่นอกจากนี้ยังทำให้เกิดความร้อนขึ้นเนื่องจากความเค้นทางความร้อน ซึ่งอาจส่งผลต่อโมเลกุลของยาที่ไม่คงตัวต่อความร้อน



ภาพที่ 13 อนุภาคที่ผ่านการลดขนาด ซึ่งแสดงให้เห็นถึงบริเวณที่เป็นผลึก และบริเวณที่เป็นออสันฐาน

ที่มา: กาญจน์พิมล และคณะ (2547)

2.1.2 ของแข็งที่เป็นผลึก (Crystalline solid)

ของแข็งที่เป็นผลึกจะมีการจัดเรียงโมเลกุลในโครงสร้างอย่างเป็นระเบียบแบบแผนที่แน่นอนดังภาพที่ 12 ก) ทำให้มีเอนโทรปีและพลังงานอิสระต่ำกว่าของแข็งที่เป็นออสันฐาน ส่งผลให้มีความสามารถในการละลายต่ำกว่า แต่ข้อดีคือมีความคงตัวทางเคมีกายภาพสูง จากภาพที่ 11 แสดงให้เห็นว่าของแข็งที่เป็นผลึกสามารถแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่มแรกคือของแข็งที่มีโครงสร้างที่ประกอบไปด้วยองค์ประกอบทางเคมีหรือโมเลกุลเพียงชนิดเดียว (Single component) ซึ่งทำให้เกิด Polymorphism ได้ และกลุ่มที่ 2 คือของแข็งที่มีโมเลกุลของตัวทำละลายที่ใช้ในการตกผลึกเป็นองค์ประกอบในโครงสร้างรวมอยู่กับโมเลกุลของตัวยา (Multiple component) ซึ่งทำให้เกิดสารที่เป็น Solvate หรือ Hydrate

ก. Polymorph

Polymorph คือของแข็งที่เป็นผลึกที่มีการจัดเรียงโมเลกุลให้มีความแตกต่างกันได้ตั้งแต่ 2 รูปแบบขึ้นไป โดยที่ยังมีองค์ประกอบทางเคมีเหมือนกัน และจากการที่มีการจัดเรียงโมเลกุลที่ต่างกันนี้ จึงทำให้ Polymorph แต่ละโครงสร้างมีคุณสมบัติทางเคมีกายภาพที่ต่างกัน เช่น ความสามารถในการละลาย (Solubility) อัตราการละลาย (Dissolution rate) ความหนาแน่นของผลึก (Density) และความคงตัวทางเคมีและกายภาพ เป็นต้น โดยคุณสมบัติที่ต่างกันเหล่านี้จะส่งผลต่อชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยา (Bioavailability) เมื่อรับประทานเข้าไปในร่างกาย โดย Polymorph ที่มีความคงตัวหรือความเสถียรน้อยกว่า (Stability) จะมีความสามารถในการละลายและ

อัตราการละลายที่สูง จึงทำให้มีชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยาที่สูงกว่า Polymorph ที่มีความคงตัวมากกว่า แต่ข้อเสียคือจะสามารถเปลี่ยนไปเป็น Polymorph รูปที่มีความคงตัวมากกว่าได้ภายใต้สภาวะที่เหมาะสม นอกจากนั้นในการเปลี่ยน Polymorph ของยาให้อยู่ในรูปที่มีความสามารถและอัตราการละลายที่สูง ควรคำนึงถึงค่าความแตกต่างของพลังงานอิสระระหว่าง Polymorph ทั้งสองรูปด้วย เนื่องจากถ้ายาที่มีความแตกต่างของพลังงานอิสระระหว่าง Polymorph ทั้งสองรูปมาก จะทำให้การดูดซึมตัวยาคู่เข้าสู่ร่างกายมีความแตกต่างกันมากด้วยเช่นกันเมื่อเปลี่ยนรูป Polymorph แต่ถ้ายาที่มีความแตกต่างของพลังงานอิสระระหว่าง Polymorph ทั้งสองรูปน้อย จะทำให้การเปลี่ยนรูป Polymorph ไม่มีผลต่อการดูดซึมตัวยาคู่เข้าสู่ร่างกาย ตัวอย่างเช่น ยามเฟนามิก แอซิดเป็นยาที่มีความแตกต่างของพลังงานอิสระน้อย ($\Delta G_{II \rightarrow I} = -1.05 \text{ kJ/mol}$) ดังนั้นการเปลี่ยนรูป Polymorph จึงไม่มีผลต่อการดูดซึมตัวยาคู่เข้าสู่ร่างกาย

การเปลี่ยนรูป Polymorph เพื่อให้ได้ยาที่อยู่ในรูปที่มีความสามารถในการละลายและอัตราการละลายที่สูงนั้นสามารถทำได้หลายวิธีดังนี้

1) Recrystallization เป็นเทคนิคที่นำตัวยารูปแบบของแข็งที่ต้องการจะเปลี่ยน Polymorph มาตกผลึกใหม่ในตัวทำละลายที่เหมาะสมที่จะเปลี่ยนรูปให้ได้ Polymorph ที่ต้องการ

2) การเพิ่มอุณหภูมิ (Temperature increase) เป็นเทคนิคที่นอกจากสามารถทำให้เกิดของแข็งที่เป็นออสถฐานดังที่ได้กล่าวไปแล้วนั้น ยังสามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนรูป Polymorph ได้ แต่จะเป็นรูปแบบที่คงตัวมากขึ้นหรือลดลงนั้นขึ้นอยู่กับชนิดและธรรมชาติของสารที่ต้องการเปลี่ยน Polymorph

3) การบดลดขนาด (Milling) เป็นอีกเทคนิคหนึ่งที่นอกจากสามารถทำให้เกิดของแข็งที่เป็นออสถฐานดังที่ได้กล่าวไปแล้วนั้น ยังสามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนรูป Polymorph ได้ด้วย เนื่องจากโมเลกุลที่บริเวณผิวมีพลังงานสูงขึ้น ทำให้โมเลกุลเคลื่อนที่ (Mobility) ได้มากขึ้น จึงเพิ่มโอกาสในการสร้างพันธะใหม่กับโมเลกุลข้างเคียงแล้วได้ผลึกที่เป็น Polymorph ใหม่ และเหนี่ยวนำให้ทั้งอนุภาคเกิดการเปลี่ยนแปลงเป็น Polymorph ใหม่ตาม

4) การเพิ่มเปอร์เซ็นต์ความชื้นสัมพัทธ์ (%RH) โดยความชื้นที่สอดคล้องแทรกเข้าไปในของแข็งจะทำให้โมเลกุลเคลื่อนที่ (Mobility) ได้มากขึ้น และมี Degree of freedom สูงขึ้น

จึงทำให้มีโอกาสในการสร้างพันธะใหม่กับโมเลกุลข้างเคียงได้เพิ่มขึ้น ทำให้ได้ผลึกที่เป็น Polymorph ใหม่

ข. Solvate หรือ Hydrate

ผลึกของแข็งที่มีโมเลกุลของตัวทำละลายที่ใช้ในการตกผลึกเป็นองค์ประกอบในโครงสร้างรวมอยู่กับโมเลกุลของตัวยา และมีจำนวนของตัวทำละลายที่แน่นอน ต่อหน่วยปริมาตร ผลึกชนิดนี้เรียกว่า Solvate และถ้าตัวทำละลายเป็นน้ำจะเรียกว่า Hydrate โดยส่วนใหญ่แล้วสารที่อยู่ในรูป Solvate จะมีความคงตัวสูงกว่าผลึกที่ไม่มีตัวทำละลายอยู่ในโครงสร้าง ซึ่งเรียกว่า Anhydrous จึงทำให้สารที่อยู่ในรูป Solvate มีความสามารถและอัตราในการละลายต่ำกว่า สารที่อยู่ในรูป Anhydrous ดังนั้นการเพิ่มความสามารถและอัตราการละลายจึงทำได้โดยการเปลี่ยนผลึกที่อยู่ในรูป Solvate ไปเป็น Anhydrous แทน ซึ่งอาจทำได้โดยใช้หลักการการกำจัดตัวทำละลายออกจากโครงสร้างของของแข็ง ดังนี้

- 1) การเพิ่มอุณหภูมิ (Temperature increase)
- 2) การลดเปอร์เซ็นต์ความชื้นสัมพัทธ์ (%RH)
- 3) Recrystallization

2.2 การลดขนาดของอนุภาค (Particle size reduction)

การลดขนาดของอนุภาคเป็นวิธีหนึ่งที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของตัวยา เนื่องจากการลดขนาดของตัวอนุภาคจะทำให้พื้นที่ผิว (Specific surface area) เพิ่มมากขึ้น ซึ่งทำให้อัตราการละลายของตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อยเพิ่มขึ้น และส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาเมื่อได้รับยาเข้าสู่ร่างกาย โดยการลดขนาดอนุภาคให้ต่ำกว่า 0.1 ไมครอน นั้นจะมีผลต่อความสามารถในการละลายแท้จริง (Intrinsic solubility) ของตัวยา ซึ่งส่งผลไปยังอัตราการละลายที่แท้จริง (Intrinsic dissolution rate) ด้วย

แม้ว่าเทคนิคการลดขนาดของอนุภาคโดยใช้เครื่องบดต่างๆ เช่น Cutter, Revolving, Hammer, Roller, Attrition, Fluid energy และ Ball mill เป็นต้น จะเป็นวิธีการเพิ่มการ

ละลายของตัวยาที่ง่าย แต่อาจทำให้เกิดสารที่เป็นอสัณฐาน หรืออาจเปลี่ยนรูป Polymorph เป็นอีกชนิดหนึ่งได้ และความร้อนที่เกิดขึ้นระหว่างกระบวนการบดอาจส่งผลต่อผลิตภัณฑ์ยาที่ไม่คงตัวต่อความร้อน ซึ่งส่งผลให้ยามีคุณสมบัติไม่เป็นไปตามที่คาดหวัง นอกจากนั้นแล้วเทคนิคการลดขนาดของอนุภาคอาจทำได้โดยวิธีการอบแห้งแบบพ่นฝอย (Spray drying) การอบแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (Freeze drying) และวิธี Rapid crystallization แต่วิธีการเหล่านี้มีข้อเสียคือไม่สามารถผลิตอนุภาคที่มีขนาดและการกระจายตัวที่เหมาะสมได้

จากที่ได้กล่าวมาข้างต้นนี้จึงทำให้มีการศึกษาหาทางเลือกอื่นๆ เพื่อผลิตอนุภาคที่มีขนาดเล็กที่เหมาะสมกับอุตสาหกรรมยา โดยกระบวนการที่เป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจคือกระบวนการที่มีการนำเอาของไหลที่สถานะใกล้จุดวิกฤตมาประยุกต์ใช้ในการตกตะกอนเพื่อลดขนาดของอนุภาคยา ซึ่งสามารถแบ่งเทคนิคออกได้เป็น 3 กลุ่มหลักๆ ดังนี้

2.2.1 การตกตะกอนของตัวถูกละลายจากสารละลายที่สถานะเหนือจุดวิกฤต โดยเทคนิคที่รู้จักกันดีในกลุ่มนี้คือ กระบวนการ RESS (Rapid expansion of supercritical solutions) ซึ่งเป็นกระบวนการที่ใช้ของไหลที่สถานะเหนือจุดวิกฤตเป็นตัวทำละลาย (Solvent) ในการละลายตัวถูกละลายที่ต้องการลดขนาด แล้วลดความดันของสารละลายจากที่สถานะเหนือจุดวิกฤตลงมาอย่างรวดเร็วโดยผ่านอุปกรณ์ลดความดัน เช่น หัวฉีด (Nozzle) ซึ่งจากการขยายตัวที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วนี้ จึงทำให้เกิดการอิ่มตัวอย่างยิ่งยวด (Supersaturation) ส่งผลให้มีอัตราการเกิดนิวเคลียสที่สูง จึงทำให้ได้อนุภาคที่มีขนาดเล็ก และจากการระบายระบบอย่างรวดเร็วนี้ ทำให้เกิดสถานะที่สม่ำเสมอภายในตัวกลางที่มีนิวเคลียสเกิดขึ้น จึงทำให้อนุภาคที่ตกตะกอนมีการกระจายตัวของขนาดที่แคบ

2.2.2 การตกตะกอนของตัวถูกละลายจากสารละลายโดยใช้ของไหลที่สถานะใกล้จุดวิกฤตเป็นตัวดำเนินการละลาย (Anti-solvent) โดยเทคนิคในกลุ่มนี้จะใช้ลดขนาดของของแข็งที่ไม่ละลายในของไหลที่สถานะใกล้จุดวิกฤต หรือมีความสามารถในการละลายในของไหลที่สถานะใกล้จุดวิกฤตต่ำ ซึ่งมีหลักการคือการให้สารละลายที่มีตัวถูกละลายที่ต้องการลดขนาดละลายอยู่ไปสัมผัสกับของไหลที่สถานะใกล้จุดวิกฤตที่ใช้เป็นตัวดำเนินการละลาย ทำให้เกิดการถ่ายเทมวลสารของของไหลที่สถานะใกล้จุดวิกฤตกับตัวทำละลายอินทรีย์จากเฟสหนึ่งไปยังอีกเฟสหนึ่ง ส่งผลให้เกิดการอิ่มตัวอย่างยิ่งยวด ทำให้ตัวถูกละลายตกตะกอนออกมา โดยเทคนิคในกลุ่มนี้สามารถแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มย่อยๆ ตามวิธีการสัมผัสกันระหว่างสารละลายอินทรีย์กับตัวดำเนินการละลายที่แตกต่างกัน

ก. การนำของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวด้านการละลายไปสัมผัสกับเฟสของเหลว เรียกกระบวนการนี้ว่า กระบวนการ GAS (Gas anti-solvent) ซึ่งเทคนิคนี้เป็นเทคนิคที่ใช้ในงานวิจัยนี้ โดยรายละเอียดของเทคนิคนี้จะอธิบายในเนื้อหาต่อไป

ข. การพ่นหรือฉีดเฟสของเหลวลงในของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตอย่างต่อเนื่อง ซึ่งเทคนิคนี้มีหลายกระบวนการ ได้แก่ กระบวนการ SAS (Supercritical anti-solvent) กระบวนการ PCA (Precipitation with a compressed fluid anti-solvent) กระบวนการ ASSES (Aerosol solvent extraction system) และกระบวนการ SEDS (Solution-enhanced dispersion by supercritical fluid)

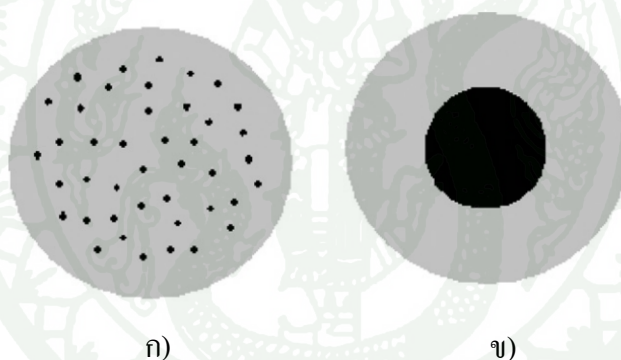
2.2.3 การตกตะกอนจากสารละลายก๊าซอิ่มตัว หรือที่เรียกว่า กระบวนการ PGSS (Precipitation from gas saturated solutions) โดยกระบวนการนี้ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตจะไม่ได้ทำหน้าที่เป็นทั้งตัวทำละลายและตัวด้านการละลาย แต่ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตจะละลายในตัวถูกละลายที่ห่อหุ้มเหลวภายใต้ความดันและอุณหภูมิพอประมาณ เมื่อทำการพ่นสารละลายผ่านอุปกรณ์การขยายตัว เช่น หัวฉีด จะทำให้สารละลายเกิดการเย็นตัวลงอย่างรวดเร็ว เนื่องจากการระเหยของของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตออกจากสารละลาย ส่งผลให้เกิดการอิ่มตัวอย่างยิ่งยวด ทำให้ตัวถูกละลายเกิดการแข็งตัวเป็นผงละเอียดและได้อนุภาคที่เป็นรูพรุน

3. การใช้สารอื่นในตำรับหรือเทคนิคในการผลิต

3.1 การผลิตอนุภาคคอมพอสิต (Composite particles)

อนุภาคคอมพอสิตเป็นการกระจายตัวของของแข็งหนึ่งชนิดหรือมากกว่าในของแข็งอีกชนิดหนึ่ง ซึ่งสามารถกระจายตัวได้ 2 ลักษณะ ลักษณะแรก คือของแข็งที่กระจายตัวในของแข็งที่ต่อเนื่อง (Continuous solid phase) เรียกว่า โครงสร้างแบบเมทริกซ์ (Matrix structure) ดังแสดงในภาพที่ 14 ก) ลักษณะที่สอง คือของแข็งที่กระจายตัวอยู่ตรงกลางและล้อมรอบด้วยของแข็งอีกชนิดหนึ่ง เรียกว่า โครงสร้างแบบถุง (Reservoir structure) ดังแสดงในภาพที่ 14 ข) ซึ่งทั้งสองลักษณะของอนุภาคคอมพอสิตนี้อาจถูกเรียกว่า Microsphere และ Microencapsule ตามลำดับ (Bahrami and Ranjabarian, 2007)

โดยในการผลิตอนุภาคคอมพอสิตนั้น มีจุดประสงค์หลายประการ เช่น ควบคุมการปลดปล่อยสารสำคัญ (Active material) ในปริมาณที่ต้องการและตรงกับตำแหน่งเป้าหมาย เพื่อเพิ่มอัตราการละลายของยาที่มีความสามารถในการละลายน้ำต่ำ ซึ่งสามารถทำได้โดยการให้ตัวยากระจายตัวอยู่ในตัวกลางที่เป็นสารที่ชอบน้ำ (Hydrophilic carrier) ที่สามารถละลายในน้ำได้ดี เช่น Polyethylene glycol (PEG), Polyvinylpyrrolidone (PVP), Hydroxypropyl cellulose (HPC) และ Hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) เป็นต้น รวมทั้งใช้ในการปรับปรุงคุณสมบัติทางพื้นผิวของอนุภาคทางเภสัชกรรม ตัวเร่งปฏิกิริยา เครื่องสำอาง และอุตสาหกรรมการพิมพ์ ซึ่งอนุภาคคอมพอสิตนั้นสามารถผลิตได้จากหลายวิธีการ เช่น การอบแห้งแบบพ่นฝอย (Spray drying) Interfacial polymerization และ Co-crystallization เป็นต้น นอกจากนี้แล้วเทคนิคที่ใช้ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตอย่างกระบวนการ Gas anti-solvent (GAS) เป็นเทคนิคที่เหมาะสมกับการผลิตอนุภาคคอมพอสิต เนื่องจากการผลิตอนุภาคคอมพอสิตนั้นมักจะใช้พอลิเมอร์ ซึ่งพอลิเมอร์ส่วนใหญ่ไม่สามารถละลายในของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตและก๊าซได้



ภาพที่ 14 อนุภาคคอมพอสิต ก) A matrix structure หรือ Microsphere และ ข) A reservoir structure หรือ Microencapsule

ที่มา: Bahrami and Ranjabarian (2007)

ตัวอย่างงานวิจัยที่เกี่ยวกับอนุภาคคอมพอสิต

Montes *et al.* (2012) ทำการดกตะกอนร่วมระหว่างยา Ampicillin (AMP) กับพอลิเมอร์ ซึ่งคือ Ethyl cellulose เพื่อผลิตอนุภาคคอมพอสิตให้สามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาได้ โดยใช้เทคนิค Supercritical anti-solvent (SAS) ที่มีคาร์บอนไดออกไซด์เป็นตัวดำเนินการละลาย และศึกษาปัจจัยต่างๆของกระบวนการ ได้แก่ อุณหภูมิ และความดัน โดยพบว่าเมื่ออุณหภูมิของ

กระบวนการเพิ่มขึ้นจะทำให้ขนาดของอนุภาคคอมพอสิตเพิ่มขึ้น แต่ความดันที่เพิ่มขึ้นไม่มีผลต่อขนาดอนุภาค นอกจากนี้ยังพบว่าทั้งอุณหภูมิและความดันที่เพิ่มขึ้นส่งผลให้มีตัวยอยู่ในอนุภาคคอมพอสิตมากขึ้น ทำให้มีค่า AMP Loading percentage (LP) และ AMP Loading efficiency (LE) เพิ่มขึ้น และพบว่าตัวยาที่ได้จากการตกตะกอนร่วมกันนอกจากอยู่ภายในอนุภาคคอมพอสิตแล้วยังสามารถอยู่ที่พื้นผิวของอนุภาคคอมพอสิตด้วย อีกทั้งเมื่อนำอนุภาคคอมพอสิตที่ได้มาทำการทดสอบอัตราการละลายใน Simulated gastric fluid (SGF) ซึ่งมี pH เท่ากับ 1.2 ± 0.1 และ Simulated intestinal fluid (SIF) ซึ่งมี pH เท่ากับ 6.8 ± 0.1 พบว่าตัวยา AMP จากอนุภาคคอมพอสิตสามารถถูกปลดปล่อยให้ช้าลงได้เมื่อเทียบกับยาที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ โดยถูกปลดปล่อยใน SIF ได้ช้ากว่าใน SGF และพบว่าการปลดปล่อยตัวยา AMP ของอนุภาคคอมพอสิตที่มีตัวยาเกาะที่พื้นผิวดัวยจะเร็วกว่าที่ไม่มีตัวยาเกาะที่พื้นผิว

Charoenchaitrakool *et al.* (2009) ทำการผลิตอนุภาคคอมพอสิต โดยตกตะกอนร่วมระหว่างยา Theophylline (THEO) กับพอลิเมอร์ ซึ่งคือ Polyethylene glycol (PEG) เพื่อเพิ่มอัตราการละลายของยา THEO ซึ่งเป็นยาที่ละลายน้ำได้น้อย โดยใช้เทคนิค Gas anti-solvent (GAS) ที่มีคาร์บอนไดออกไซด์เป็นตัวดำเนินการละลาย และศึกษาปัจจัยต่างๆของกระบวนการ ได้แก่ อัตราส่วนโดยน้ำหนักระหว่างยาและพอลิเมอร์ อุณหภูมิ และอัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทน (DCM) กับเอทานอล โดยจากการศึกษาถึงอัตราส่วนระหว่างยาและพอลิเมอร์ พบว่าเมื่อปริมาณของ PEG เพิ่มขึ้น ทำให้ขนาดอนุภาคใหญ่ขึ้น แต่มีปริมาณยาในผลิตภัณฑ์ที่ผ่านการล้างเอายาส่วนที่ไม่ได้เกิดเป็นคอมพอสิตออกแล้ว (%Drug loading) ลดลง นอกจากนี้พบว่าเมื่ออุณหภูมิเพิ่มขึ้น ขนาดอนุภาคจะใหญ่ขึ้น เนื่องจากเข้าใกล้ Glass transition temperature (T_g) มากขึ้น อีกทั้งพบว่าเมื่อลดปริมาณของเอทานอลในตัวทำละลายผสมระหว่าง DCM กับเอทานอล ทำให้ขนาดของอนุภาคลดลง เนื่องจากค่าคงที่ Dielectric ของเอทานอลสูงกว่า DCM ทำให้เมื่อลดปริมาณของเอทานอลลง แรงกระทำระหว่างโมเลกุลของตัวถูกละลายกับตัวทำละลายจะลดลงด้วย นอกจากนี้ยังพบว่า % Drug loading จะมากที่สุด โดยมีค่าเท่ากับ 16.70% เมื่อใช้อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เท่ากับ 2:3 โดยน้ำหนัก ในตัวทำละลายผสมระหว่าง DCM กับเอทานอล ในอัตราส่วน 50:50 %โดยปริมาตร ที่อุณหภูมิ 25 °C และเมื่อนำอนุภาคคอมพอสิตที่ตกตะกอนได้ซึ่งมี %Drug loading มากที่สุดมาทำการทดสอบอัตราการละลายในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ที่มี pH 5.8 พบว่ามีอัตราการละลายเพิ่มขึ้นถึง 20.8 เท่าเมื่อเทียบกับยาก่อนผ่านกระบวนการ

Newa *et al.* (2008) ได้ทำการผลิตอนุภาค Solid dispersion ระหว่างยา Ibuprofen และ Poloxamer 407 โดยใช้วิธีหลอมเหลว (Melting method) เพื่อเพิ่มอัตราการละลายของยา Ibuprofen

ซึ่งเป็นยาที่มีความสามารถในการละลายน้ำต่ำ จากการศึกษาพบว่าวิธีการหลอมเหลวนี้เหมาะสมต่อการเตรียมอนุภาค Solid dispersion ระหว่างยา Ibuprofen และ Poloxamer 407 เนื่องจากได้ปริมาณผลิตภัณฑ์ (%yield) ที่สูงเกือบ 100% นอกจากนี้พบว่าอนุภาค Solid dispersion ระหว่างยา Ibuprofen และ Poloxamer 407 สามารถเพิ่มความสามารถในการละลายและอัตราการละลายของยาได้ อีกทั้งพบว่าเมื่อปริมาณของ Poloxamer 407 ในอนุภาค Solid dispersion มากขึ้น จะทำให้ตัวยามีความสามารถในการละลายและอัตราการละลายมากขึ้นด้วย เนื่องจากเมื่ออนุภาค Solid dispersion ซึ่งมีพอลิเมอร์ที่เป็นสารมีขั้วอยู่สัมผัสกับน้ำ ทำให้มีน้ำมาล้อมรอบ (Hydrate) อย่างรวดเร็ว ส่งผลให้ยามี Wettability เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังได้ทำการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic study) เพื่อดูผลของการเพิ่มอัตราการละลายที่มีต่อการดูดซึมยาโดยวิธีการรับประทาน ซึ่งใช้หนูเป็นสัตว์ทดลอง พบว่าตัวยาน Ibuprofen สามารถถูกดูดซึมในลำไส้ของหนูได้มากขึ้นเมื่อเพิ่มอัตราการละลายของยา

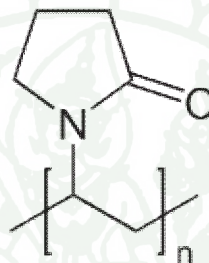
Howlader *et al.* (2012) ทำการผลิตอนุภาค Solid dispersion ระหว่างยา Diazepam กับพอลิเมอร์ผสมระหว่าง Polyethylene glycol 6000 (PEG 6000) และพอลิเมอร์ที่มีขั้วอื่นๆ ซึ่งได้แก่ Hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC), Hydroxypropyl cellulose และ Poloxamer โดยใช้วิธี Solvent evaporation และใช้ PEG 6000 ในปริมาณที่คงที่ในทุกๆการทดลอง เพื่อศึกษาผลกระทบของพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำที่ส่งผลต่ออัตราการละลาย โดยผลการทดลองพบว่า อนุภาค Solid dispersion ระหว่างยา Diazepam กับพอลิเมอร์ สามารถเพิ่มอัตราการละลายของยาได้ เนื่องจากทำให้ Wettability และ Dispersibility เพิ่มขึ้น รวมทั้งทำให้ยามีความเป็นผลึกลดลง ซึ่งมีสาเหตุมาจากอันตรกิริยาระหว่างยากับพอลิเมอร์ หรือจากการที่โมเลกุลของยาเข้าไปอยู่ใน Polymer matrix ระหว่างการระเหยตัวทำละลาย นอกจากนี้พบว่าอนุภาค Solid dispersion ที่เตรียมได้จากพอลิเมอร์ผสมระหว่าง PEG 6000 กับ Poloxamer สามารถเพิ่มอัตราการละลายของยาได้มากที่สุด

พอลิเมอร์ที่ละลายน้ำได้

ในปัจจุบันมีการนำพอลิเมอร์ที่ละลายน้ำได้มาประยุกต์ใช้ในอุตสาหกรรมต่างๆมากมาย เช่น อาหาร สี สิ่งทอ กระจก การก่อสร้าง กาว และเภสัชกรรม ซึ่งพอลิเมอร์ที่ละลายน้ำได้นี้จะมีส่วนที่ชอบน้ำ (Hydrophilic groups) เช่น ประจุลบ (Anionic), ประจุบวก (Cationic) และ ไม่มีประจุ (Nonionic) เป็นต้น อยู่ในสายโซ่หลัก (Backbone) ด้วย โดยพอลิเมอร์ที่ละลายน้ำได้ที่ใช้ในงานวิจัยนี้คือ Polyvinylpyrrolidone K30 ซึ่งจะนำมาตกตะกอนร่วมกับยาเพื่อผลิตเป็นอนุภาคคอมพอสิต เพื่อช่วยเพิ่มอัตราการละลายของยาที่มีความสามารถในการละลายน้ำได้น้อย

Polyvinylpyrrolidone (PVP) หรือเรียกว่า Polyvidone หรือ Povidone มีสูตรโครงสร้างโมเลกุลดังภาพที่ 15 เป็นพอลิเมอร์ที่สามารถละลายในน้ำได้ดี ไม่เป็นพิษต่อร่างกาย เป็นสารเหนียว สามารถทนอุณหภูมิสูงได้ (Temperature resistant) มี pH ที่เสถียร เป็นสารที่ไม่มีประจุ (Nonionic) และเป็นสารที่สามารถดูดความชื้นจากบรรยากาศได้ดี (Hygroscopic)

Polyvinylpyrrolidone ที่ผลิตขึ้นมีหลากหลายค่า K (K-value) ซึ่งค่า K นี้บ่งบอกถึงน้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ย (Weight average molecular weight, M_w) ของพอลิเมอร์ที่แตกต่างกันไป ดังตัวอย่างในตารางที่ 3



ภาพที่ 15 โครงสร้างโมเลกุลของ Polyvinylpyrrolidone

ที่มา: Wikipedia (2013)

ตารางที่ 3 ค่า K กับน้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ยของ Polyvinylpyrrolidone

ค่า K	น้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ย, M_w
K 12	2,000-3,000
K 17	7,000-11,000
K 25	28,000-34,000
K 30	44,000-54,000
K 90	1,000,000-1,500,000

ที่มา: Folttmann (2008)

จากคุณสมบัติต่างๆของ Polyvinylpyrrolidone ที่ได้กล่าวมาข้างต้นนี้ จึงทำให้มีการนำ Polyvinylpyrrolidone ไปประยุกต์ใช้ทั้งในอุตสาหกรรมยา เครื่องสำอาง และอื่นๆอีกมากมาย ในส่วนของอุตสาหกรรมยานี้ได้มีการนำไปใช้เป็นสารยึดเกาะ (Binder) ในการผลิตยาเม็ด ใช้เป็นสารช่วยในการละลาย (Solubilizer) เพื่อช่วยเพิ่มอัตราการละลายของยาที่มีความสามารถในการละลายน้ำได้น้อย และใช้เป็นสารให้ความคงตัว (Stabilizer) สำหรับเอ็นไซม์ เป็นต้น ซึ่งการเลือกใช้ PVP ในอุตสาหกรรมยานี้ควรเลือกที่มีค่า K ไม่สูงมากเกินไป เนื่องจาก Polyvinylpyrrolidone ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงจะไม่สามารถขับออกทางไตได้ ทำให้อาจเกิดการสะสมอยู่ในร่างกาย

ตัวอย่างงานวิจัยที่เกี่ยวกับการนำ Polyvinylpyrrolidone มาประยุกต์ใช้ในอุตสาหกรรมยา

Uzun *et al.* (2011) ได้ทำการตกตะกอนร่วมระหว่าง Cefuroxime axetil (CFA) กับ Polyvinylpyrrolidone K30 (PVP K30) เพื่อผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยากับพอลิเมอร์ โดยใช้กระบวนการ Supercritical anti-solvent (SAS) แบบกะ (Batch) และศึกษาปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อขนาด รูปร่าง และการกระจายตัวของขนาดของอนุภาคคอมพอสิต ซึ่งได้แก่ ความเข้มข้นของสารละลาย (CFA และ PVP K30 ในตัวทำละลายเมทานอล) อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ ความดัน อุณหภูมิ และอัตราเร็วในการนิตสารละลาย โดยพบว่าขนาดของอนุภาคโดยเฉลี่ยขึ้นกับความดันเพียงปัจจัยเดียว ส่วนรูปร่างของอนุภาคขึ้นกับอุณหภูมิ และอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ และการกระจายตัวของขนาดของอนุภาคขึ้นกับความดัน อุณหภูมิ อัตราเร็วในการนิตสารละลาย และความเข้มข้นของสารละลาย นอกจากนี้ยังทำการศึกษาอัตราการละลายของยาจากอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตที่ความดัน 150 บาร์ อุณหภูมิ 40 °C ความเข้มข้นของสารละลายเป็น 100 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร และอัตราเร็วในการนิตสารละลาย 0.85 มิลลิลิตรต่อนาที เนื่องจากเป็นสภาวะที่ทำให้ได้อนุภาคที่มีขนาดเล็กที่สุด และมีการกระจายตัวของขนาดอนุภาคแคบที่สุด โดยพบว่าอัตราในการปลดปล่อยตัวของอนุภาคคอมพอสิตที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1 จะช้ากว่ายาก่อนผ่านกระบวนการถึง 10 เท่า และเมื่ออัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ลดลง ทำให้อัตราในการปลดปล่อยตัวของอนุภาคคอมพอสิตเร็วขึ้น เนื่องจากยามี Wettability เพิ่มขึ้น

Lim *et al.* (2013) ใช้เทคนิคที่ทำให้ยา Indomethacin (IDMC) กลายเป็นของแข็งอสัณฐาน (Amorphization) โดยใช้ Polyvinylpyrrolidone (PVP, $M_w \sim 360,000$) เป็นสารปรุงแต่ง (Excipient) เพื่อเพิ่มอัตราการละลายให้กับยา โดยใช้วิธีการในการผลิต 2 วิธี คือวิธีการบดลดขนาด (Co-milling) ซึ่งเป็นวิธีการที่มีต้นทุนในการผลิตต่ำ เปรียบเทียบกับวิธีการตกตะกอนร่วมด้วยกระบวนการ Supercritical anti-solvent (SAS) ซึ่งเป็นวิธีการที่มีต้นทุนในการผลิตสูง โดยทำการผลิตที่อัตราส่วน

ระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 60:40, 50:50 และ 20:80 % โดยน้ำหนัก ผลการทดลองพบว่าเมื่อปริมาณของพอลิเมอร์มากกว่า 40 % โดยน้ำหนัก สามารถผลิตยากับพอลิเมอร์ที่เป็นของแข็งอสังฐานได้ และเมื่อนำมาทดสอบอัตราการละลาย พบว่าทั้งผลิตภัณฑ์ที่ผลิตได้จากกระบวนการ SAS และการบดลดขนาด มีอัตราการละลายเร็วกว่ายาที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ เนื่องจากผลิตภัณฑ์ที่ผลิตได้จากทั้ง 2 วิธีการ ต่างทำให้ยาเป็นของแข็งอสังฐาน และพบว่าอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ไม่มีผลต่ออัตราการละลาย เมื่อยาในผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งอสังฐานทั้งหมด อย่างไรก็ตามเมื่อศึกษาถึงความเสถียรทางกายภาพ (Physical stability) ของผลิตภัณฑ์ที่ได้ ซึ่งทดสอบโดยการนำสารไปวางภายใต้สภาวะที่มีความชื้นสัมพัทธ์เท่ากับ 75% อุณหภูมิ 40 °C และใช้เวลานานกว่า 6 เดือน พบว่าผลิตภัณฑ์ที่ได้จากกระบวนการ SAS ทุกอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ยังคงมีความเสถียรเมื่อเก็บไว้นานกว่า 6 เดือน โดยที่ไม่มีการ Recrystallization ของยาที่อยู่ใน PVP ในขณะที่ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากวิธีการบดลดขนาด ที่ผลิตที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 60:40, 50:50 และ 20:80 % โดยน้ำหนัก เกิดการ Recrystallization ของยาจากของแข็งอสังฐานกลายเป็นของแข็งที่เป็นผลึกหลังจากเก็บไว้เป็นเวลา 7, 50 และ 109 วัน ตามลำดับ

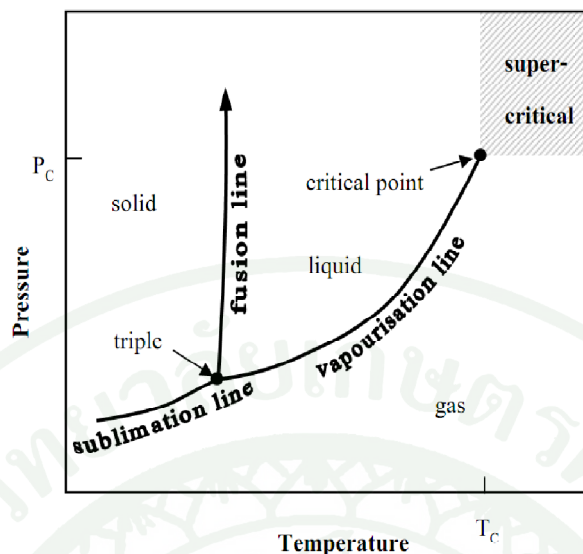
Frizon *et al.* (2013) ทำการผลิตอนุภาค Solid dispersion ระหว่างยา Loratadine และ Polyvinylpyrrolidone K30 (PVP K30) โดยใช้กระบวนการ Rotary evaporation และ Spray drying solvent evaporation ซึ่งอนุภาค Solid dispersion จะถูกเตรียมโดยมียาอยู่ 10% ผลการทดลองพบว่ายาจากอนุภาค Solid dispersion ที่ผลิตได้จากทั้ง 2 กระบวนการมีความสามารถในการละลาย (Solubility) เพิ่มขึ้นมากกว่ายาที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการและของผสมทางกายภาพ เมื่อนำมาทดสอบความสามารถในการละลายในตัวอย่างที่เป็นกรดไฮโดรคลอริก (HCl) ที่มี pH 2.0 สารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ที่มี pH 6.8 และสารละลาย Tris-hydroxymethylaminemethane บัฟเฟอร์ที่มี pH 12.5 อีกทั้งพบว่ายามีความสามารถในการละลายในตัวอย่างที่เป็นกรดมากกว่าตัวอย่างอื่นๆ นอกจากนี้เมื่อนำมาทดสอบอัตราการละลายในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ที่มี pH 6.8 พบว่ายาจากอนุภาค Solid dispersion ที่ผลิตได้จากทั้ง 2 กระบวนการ มีอัตราการละลายที่ใกล้เคียงกัน และมีอัตราการละลายที่เร็วกว่ายาที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการและของผสมทางกายภาพ โดยยาจากอนุภาค Solid dispersion สามารถละลายได้หมดภายในเวลา 20 นาที ในขณะที่ยาที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการสามารถละลายได้เพียง 30 % ของปริมาณยาทั้งหมดในเวลา 180 นาที และยาจากของผสมทางกายภาพสามารถละลายได้หมดในเวลา 120 นาที ทั้งนี้เนื่องจากอนุภาค Solid dispersion ที่ผลิตได้สามารถลดขนาดของอนุภาค จึงทำให้ยาที่มีพื้นที่ผิวสัมผัสมากขึ้น สามารถทำให้ยาที่มี Wettability มากขึ้นจากการมี PVP K30 ซึ่งเป็นสารที่ละลายน้ำได้ดี และสามารถทำให้ยาเปลี่ยนจากสถานะของแข็งที่เป็นผลึกมาเป็นของแข็งอสังฐาน

ของไหลที่สถานะใกล้จุดวิกฤต

ของไหลที่สถานะใกล้จุดวิกฤต (Dense gas) หมายถึงของไหลที่อยู่ใกล้หรืออยู่ในบริเวณสถานะเหนือจุดวิกฤต ซึ่งเกิดจากการที่สารนั้นอยู่ในสถานะที่มีอุณหภูมิและความดันอยู่ใกล้หรือสูงกว่าจุดวิกฤต

จุดวิกฤต (Critical point, CP) คือ จุดที่สารมีอุณหภูมิและความดันสูงสุดที่สารจะสามารถอยู่ในสถานะสมดุลระหว่างเฟสของเหลวและไอ ซึ่งอุณหภูมิและความดันที่จุดวิกฤตนี้จะเรียกว่า อุณหภูมิวิกฤต (Critical temperature, T_c) และความดันวิกฤต (Critical pressure, P_c) โดยสารแต่ละสารจะมีค่าอุณหภูมิวิกฤต และความดันวิกฤตที่แตกต่างกันเป็นคุณสมบัติเฉพาะของสารนั้นๆ

จากภาพที่ 16 เป็นแผนภาพแสดง Phase diagram ของสารบริสุทธิ์ ซึ่งโดยปกติแล้วสารบริสุทธิ์จะสามารถแบ่งได้เป็น 3 สถานะ คือ ของแข็ง ของเหลว และก๊าซ สถานะต่างๆของสารจะถูกแบ่งด้วยเส้นทึบ โดยจุดใดๆบนเส้นทึบจะแสดงถึงสมดุลระหว่าง 2 เฟส และจุดที่สารมีทั้ง 3 สถานะอยู่ในสมดุล เรียกว่า จุดร่วมสาม (Triple point) ซึ่งเส้นทึบทั้งหมดจะประกอไปด้วยกันทั้งหมด 3 เส้น เส้นแรก คือเส้นที่แสดงสมดุลระหว่างสถานะของแข็งและก๊าซ เรียกว่า เส้นการระเหิด (Sublimation line) เส้นที่สอง คือเส้นที่แสดงสมดุลระหว่างสถานะของแข็งและของเหลว เรียกว่า เส้นการหลอมเหลว (Fusion line) และเส้นที่สาม คือเส้นที่แสดงสมดุลระหว่างสถานะของเหลวและก๊าซ เรียกว่า เส้นการระเหย (Vaporization line) ซึ่งเส้นการระเหยนี้อาจมีจุดปลายอยู่ที่จุดวิกฤต โดยในบริเวณที่เหนือจุดวิกฤตขึ้นไป สารจะมีเพียงสถานะเดียวไม่สามารถแยกได้ว่าเป็นของเหลวหรือก๊าซ ซึ่งเราเรียกสารที่อยู่ในสถานะนี้ว่า ของไหลที่สถานะเหนือจุดวิกฤต (Supercritical fluid, SCF)



ภาพที่ 16 แผนภาพความดัน – อุณหภูมิ สำหรับสารบริสุทธิ์

ที่มา: มานพ (2553)

1. คุณสมบัติของของไหลที่สถานะใกล้จุดวิกฤต

ตารางที่ 4 แสดงคุณสมบัติทางกายภาพของไหลที่สถานะเหนือจุดวิกฤตเปรียบเทียบกับของเหลวและก๊าซ โดยหากใช้ของไหลที่สถานะเหนือจุดวิกฤตเป็นตัวแทนของของไหลที่สถานะใกล้จุดวิกฤต จะพบว่าของไหลที่สถานะใกล้จุดวิกฤตจะมีคุณสมบัติก้ำกึ่งระหว่างของเหลวและก๊าซ โดยมีความหนาแน่นใกล้เคียงกับของเหลว จึงทำให้เป็นตัวทำละลายที่ดีและสามารถทำละลายได้มากกว่าที่คาดการณ์เมื่อใช้ก๊าซอุดมคติ แต่อย่างไรก็ตามของไหลที่สถานะใกล้จุดวิกฤตนั้นมีคุณสมบัติทางด้านการแพร่ที่ดีกว่าของเหลว กล่าวคือมีสัมประสิทธิ์การแพร่ (Diffusivity) ที่ดีกว่าของเหลว มีความหนืดที่ใกล้เคียงกับก๊าซ และยังมีแรงตึงผิวต่ำ จึงทำให้สามารถแทรกเข้าไปในโครงสร้างของตัวถูกละลาย (Solute matrix) ได้ดีกว่าของเหลว ประกอบกับการที่มีความหนาแน่นใกล้เคียงกับของเหลวด้วยแล้ว จึงทำให้สามารถไปล้อมรอบโมเลกุลของตัวถูกละลายได้ดี ทำให้ตัวถูกละลายหรือสารที่ต้องการสกัดที่ละลายในของไหลที่สถานะใกล้จุดวิกฤตออกมาจากบริเวณสกัด (Extraction zone) ได้ดี ส่งผลให้มีอัตราการถ่ายเทมวลสาร (Mass transfer rate) ที่สูง ด้วยคุณสมบัติที่กล่าวมาข้างต้นเหล่านี้จึงทำให้มีการนำของไหลที่สถานะใกล้จุดวิกฤตมาประยุกต์ใช้ใน

กระบวนการต่างๆ เช่น กระบวนการสกัด (Extraction process) และกระบวนการลดขนาด (Particle size reduction process) เป็นต้น

ตารางที่ 4 คุณสมบัติทางกายภาพของก๊าซ ของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต และของเหลว

สถานะ	ความหนาแน่น	สัมประสิทธิ์การแพร่	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
ของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต	- 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: มานพ (2553)

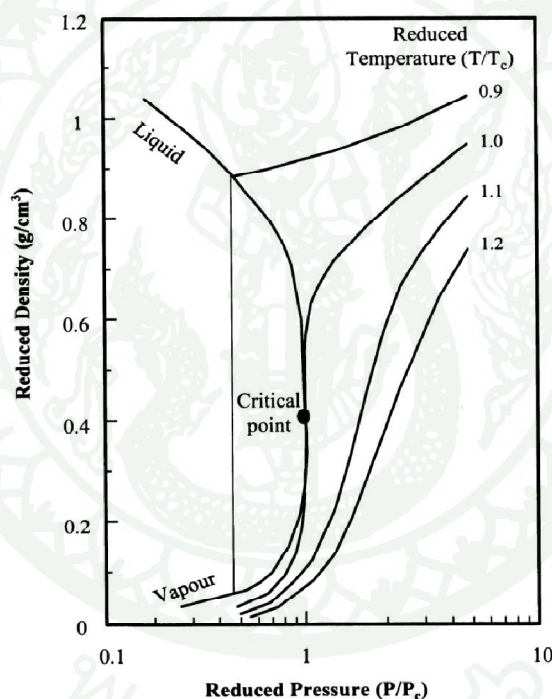
จากภาพที่ 17 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความหนาแน่นลด (Reduced density, ρ_r) ของคาร์บอนไดออกไซด์ กับอุณหภูมิลด (Reduced temperature, T_r) และความดันลด (Reduced pressure, P_r) ซึ่งจะเห็นว่าบริเวณใกล้จุดวิกฤตเมื่อเปลี่ยนความดันเพียงเล็กน้อย โดยที่อุณหภูมิคงที่ จะทำให้ความหนาแน่นเปลี่ยนแปลงไปอย่างมาก กล่าวคือจากความหนาแน่นลดที่ใกล้เคียงกับก๊าซ ไปเป็นใกล้เคียงกับของเหลว เนื่องจากของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตมีความสามารถในการอัดตัวสูง และเนื่องจากความสามารถในการทำละลายจะแปรผันตรงกับความหนาแน่น จึงทำให้ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตมีคุณสมบัติเป็นตัวทำละลายที่ดี และเราสามารถใช้อุณหภูมิและความดันเป็นตัวแปรในการปรับความสามารถในการทำละลายของของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตได้

จากภาพที่ 18 แสดงสภาพแพร่ในตัวเอง (Self diffusion) ของคาร์บอนไดออกไซด์ในช่วงความดันและอุณหภูมิต่างๆ เปรียบเทียบกับสภาพแพร่ของตัวถูกละลายในของเหลวอินทรีย์ ซึ่งจะเห็นว่าค่าสัมประสิทธิ์การแพร่ในตัวเองของของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตมีค่าสูงกว่าสัมประสิทธิ์การแพร่ของตัวถูกละลายในของเหลว นั่นคือของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตสามารถที่จะแพร่ได้ดีกว่าของเหลว

จากภาพที่ 19 แสดงพฤติกรรมความหนืดของคาร์บอนไดออกไซด์ พบว่าความหนืดของคาร์บอนไดออกไซด์จะเปลี่ยนแปลงอย่างมากในบริเวณใกล้จุดวิกฤต และเราสามารถใช้อุณหภูมิและความดันเป็นตัวแปรในการปรับค่าความหนืดของของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตได้ โดยถ้าปรับ

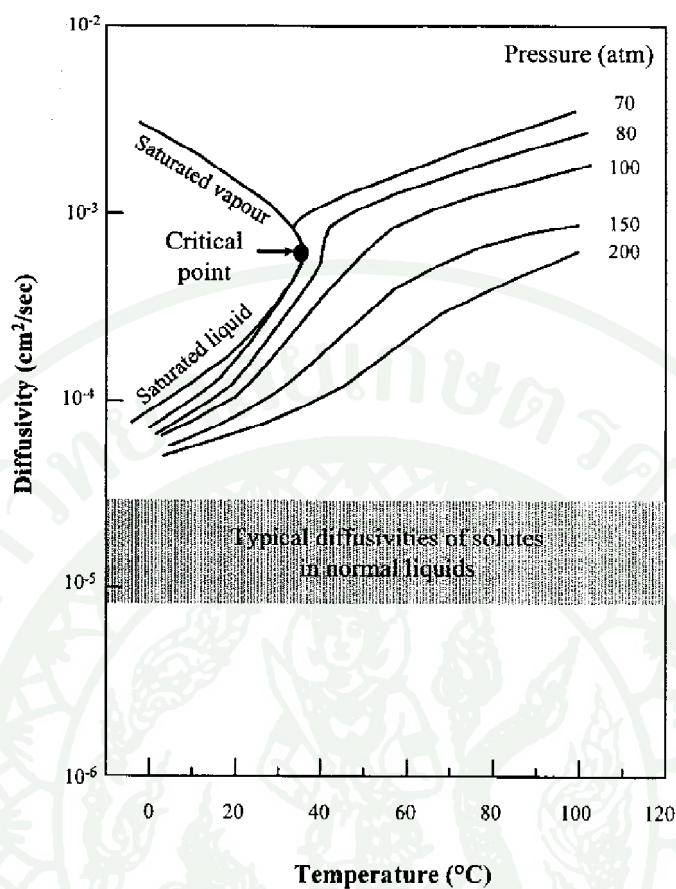
จนความหนืดของคาร์บอนไดออกไซด์มีค่าประมาณ 0.09 เซนติพอยส์ จะทำให้มีค่าความหนืดต่ำกว่าของตัวทำละลายอินทรีย์ที่เป็นของเหลว ส่งผลให้ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตสามารถที่จะแพร่ได้ดีกว่าของเหลว

นอกจากของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตจะมีคุณสมบัติในการเป็นตัวทำละลายที่ดี และมีความสามารถในการถ่ายเทมวลที่ดีแล้วนั้น ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตยังมีความสามารถในการเลือกสกัด กล่าวคือสามารถทำละลายจำเพาะเจาะจงกับสารที่ต้องการสกัด ทำให้ได้สารสกัดที่มีความบริสุทธิ์สูง เนื่องจากของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตสามารถปรับอุณหภูมิและความดัน เพื่อให้มีความหนาแน่น สภาพแพร่ และความหนืดดังที่ต้องการได้



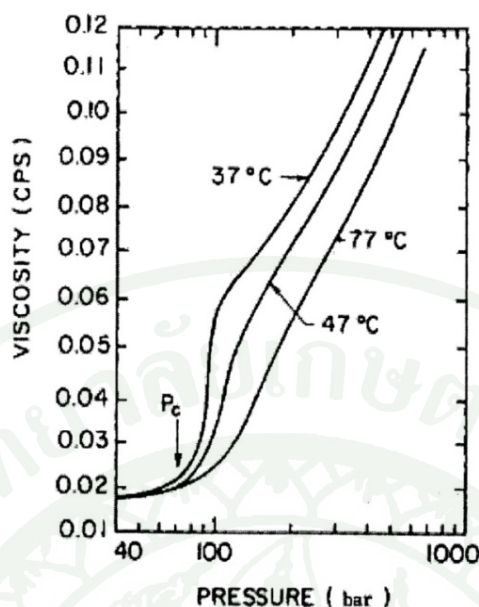
ภาพที่ 17 ความสัมพันธ์ระหว่างความหนาแน่นลด (ρ_r) ของคาร์บอนไดออกไซด์กับอุณหภูมิลด (T_r) และความดันลด (P_r)

ที่มา: มานพ (2553)



ภาพที่ 18 พฤติกรรมการแพร่ในตัวเอง (Self diffusivity) ของคาร์บอนไดออกไซด์ที่ช่วงความดันและอุณหภูมิต่างๆ เปรียบเทียบกับการแพร่ของตัวถูกละลายในของเหลวอินทรีย์

ที่มา: มานพ (2553)



ภาพที่ 19 พฤติกรรมความหนืดของคาร์บอนไดออกไซด์

ที่มา: มานพ (2553)

2. การเลือกชนิดของของไหลที่สถานะใกล้จุดวิกฤตที่นำมาประยุกต์ใช้

การเลือกชนิดของไหลที่สถานะใกล้จุดวิกฤตที่ใช้ว่าจะเป็นสารที่มีขั้วหรือไม่มีขั้วนั้น ขึ้นอยู่กับเทคนิคที่นำไปประยุกต์ใช้ เช่น หากต้องการนำไปประยุกต์ใช้ในการสกัด ก็จะต้องเป็นสารที่สามารถละลายสารที่ต้องการสกัดได้ดี นั่นคือมีขั้วเหมือนกันหรือไม่มีขั้วเหมือนกัน แต่หากนำไปประยุกต์ในกระบวนการ GAS ก็จะต้องไม่ละลายตัวถูกละลาย แต่จะต้องสามารถละลายได้ดีกับตัวทำละลายอินทรีย์แทน นั่นคือตัวถูกละลายกับของไหลที่สถานะใกล้จุดวิกฤตจะต้องมีขั้วที่ไม่เหมือนกัน ซึ่งโดยส่วนใหญ่แล้วของไหลที่สถานะใกล้จุดวิกฤตที่มีจุดวิกฤตต่ำกว่า 100 °C จะเป็นสารที่ไม่มีขั้ว แต่อย่างไรก็ตามเราสามารถเพิ่มความมีขั้วได้โดยการเติมตัวทำละลายอินทรีย์ในปริมาณเล็กน้อย (1-5 % โดยโมล) ซึ่งสารที่เติมนี้เรียกว่า ตัวทำละลายร่วม (Co-solvent) หรือสารปรับแต่ง (Modifier) หรือ Entrainer นอกจากนี้ของไหลที่สถานะวิกฤตที่ใช้ควรมีจุดวิกฤตที่ต่ำ ซึ่งจะเป็นสารที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ เนื่องจากสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในกระบวนการที่มีสารประกอบที่ไวต่อความร้อนได้ เช่น กระบวนการเกี่ยวกับยา อีกทั้งยังไม่ต้องใช้ความดันและ

อุณหภูมิที่สูง ทำให้สามารถประหยัดพลังงาน ลดค่าใช้จ่ายเกี่ยวกับอุปกรณ์และเครื่องมือซึ่งไม่จำเป็นต้องทนแรงดันสูงมาก และมีความปลอดภัยมากขึ้น

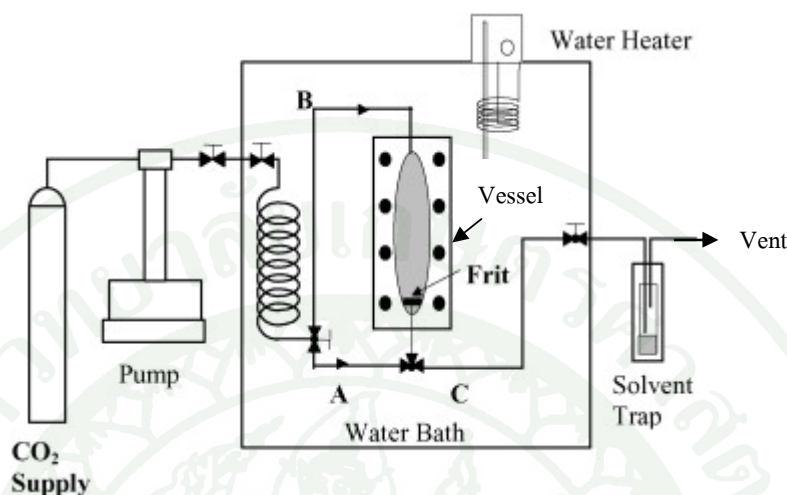
จากคุณสมบัติที่กล่าวมาข้างต้น ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตที่นิยมนำมาใช้กันมาก คือ คาร์บอนไดออกไซด์ เนื่องจากมีจุดวิกฤตที่ต่ำ ($T_c = 304.2 \text{ K}$ หรือ 31.2°C , $P_c = 73.0 \text{ atm}$) ไม่เป็นพิษ ไม่ติดไฟ ไม่กัดกร่อน ราคาถูก หาได้ง่าย และไม่เป็นพิษกับสิ่งแวดล้อม อีกทั้งสามารถกำจัดออกจากกระบวนการได้ง่ายเพียงแค่ลดความดัน

กระบวนการ Gas Anti-Solvent

กระบวนการ Gas Anti-Solvent (GAS) เป็นเทคนิคในการตกตะกอนของตัวถูกละลายจากสารละลายโดยใช้ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตเป็นตัวดำเนินการละลาย (Anti-solvent) โดยเทคนิคในกลุ่มนี้จะใช้กับสารหรือยาที่ไม่สามารถละลายในของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต โดยมีหลักการคือการนำของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวดำเนินการละลายไปสัมผัสกับเฟสของเหลว ซึ่งคือสารละลายที่มีตัวถูกละลายละลายอยู่ในตัวทำละลายอินทรีย์ ทำให้เกิดการถ่ายเทมวลสารของของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตกับตัวทำละลายอินทรีย์จากเฟสหนึ่งไปยังอีกเฟสหนึ่ง ส่งผลให้เกิดการขยายตัวเชิงปริมาตรของเฟสของเหลว (Volumetric expansion) โดยการขยายตัวนี้เองจะทำให้ความแข็งแรงของตัวทำละลายอินทรีย์ที่มีกับตัวถูกละลายลดลง ส่งผลให้ความสามารถในการทำละลายของตัวทำละลายลดต่ำลงด้วย ดังนั้นเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของของไหลที่สภาวะวิกฤตให้สูงจนถึงค่าความดันค่าหนึ่งจะทำให้สารละลายเกิดการอิมพัลส์อย่างยั่งยืน โดยความดันของระบบที่ทำให้ตัวถูกละลายเริ่มตกตะกอนออกมาเรียกว่า Threshold pressure และเมื่อเพิ่มความดันของระบบให้สูงกว่าค่านี้แล้วตัวถูกละลายก็จะตกตะกอนออกมา

จากภาพที่ 20 แสดงกระบวนการ GAS โดยก๊าซจากถังก๊าซซึ่งเป็นก๊าซที่อยู่ในสภาพอัดตัว (Compressed gas) จะถูกปั๊มโดยใช้ปั๊มความดันสูงเข้าสู่ระบบหรือเวสเซล (Vessel) อย่างช้าๆ โดยควบคุมอุณหภูมิของระบบด้วย Water heater ซึ่งของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตนี้จะสามารถไหลเข้าสู่เวสเซลได้ 2 ทาง โดยในตอนแรกจะไหลเข้าทางเส้นทาง A ผ่านตัวกรองที่มีรูพรุน (Frit filter) ที่ติดอยู่ทางด้านล่างของเวสเซล ทำให้เกิดฟองในเฟสของเหลว ช่วยให้ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตสามารถสัมผัสกับตัวทำละลายอินทรีย์ได้ดียิ่งขึ้น หลังจากนั้นเมื่อทำการตกตะกอนสารเรียบร้อยแล้วของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตจะไหลเข้าเส้นทางที่ 2 คือเส้นทาง B และออกทางเส้นทาง C เพื่อทำ

การชะล้างผลิตภัณฑ์ไม่ให้มีตัวทำละลายอินทรีย์ตกค้างอยู่ โดยผลิตภัณฑ์ที่ได้จะติดอยู่บนตัวกรองที่อยู่ภายในเวสเซล



ภาพที่ 20 แผนภาพสำหรับกระบวนการ GAS

ที่มา: Coen *et al.* (2003)

ตัวอย่างงานวิจัยที่เกี่ยวกับกระบวนการ GAS

Li *et al.* (2011) ทำการผลิตอนุภาค Solid dispersion ของตัวยา Oridonin ซึ่งเป็นยาที่ละลายน้ำได้น้อยกับพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำ ซึ่งได้แก่ Polyvinylpyrrolidone K17 (PVP K17) โดยใช้เทคนิค Gas anti-solvent (GAS) ซึ่งมีคาร์บอนไดออกไซด์เป็นตัวดำเนินการละลาย และมีเอทานอลเป็นตัวทำละลาย โดยจากการศึกษาความสามารถในการละลายของยา Oridonin ใน Supercritical CO₂ ที่สภาวะต่างๆ ได้แก่ เวลาก่อนการอิ่มตัว (Pre-saturation time) อัตราการไหลของ CO₂ อุณหภูมิ และความดัน พบว่าทุกสภาวะที่ศึกษา ยา Oridonin สามารถละลายใน Supercritical CO₂ ได้น้อยกว่า 3 มิลลิกรัมต่อโมล จึงทำให้ยา Oridonin มีความเหมาะสมที่จะใช้เทคนิค GAS และจากการเตรียมอนุภาค Solid dispersion ของยา Oridonin กับ PVP K17 พบว่าอนุภาคที่ได้มีขนาดใหญ่กว่าอนุภาคของ PVP K17 และเมื่อนำมาทดสอบอัตราการละลาย พบว่าอนุภาค Solid dispersion มีอัตราการละลายของยาที่สูงกว่ายาที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ เนื่องจากอนุภาคของยา Oridonin ที่เป็น Solid dispersion นี้จะอยู่ในรูปของแข็งอสัณฐาน (Amorphous) ซึ่งสามารถละลายได้เร็วกว่ารูปที่เป็นผลึก อีกทั้ง PVP K17 เป็นพอลิเมอร์ที่มีขั้วสามารถละลายน้ำได้ดี จึงช่วยเพิ่ม Wettability ของยาได้

นอกจากนี้อนุภาค Solid dispersion ยังสามารถเพิ่มชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยาจากการทดสอบด้วยวิธี *in vivo* โดยพบว่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยาเพิ่มขึ้นถึง 26.4 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาที่เป็นของผสมทางกายภาพระหว่างยา Oridonin กับ PVP K17 ดังนั้นการเตรียมอนุภาค Solid dispersion โดยใช้เทคนิค GAS จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่จะใช้ในการเพิ่มชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยาที่มีความสามารถในการละลายน้ำได้น้อย

Kim *et al.*, (2011) ทำการตกตะกอนอนุภาค Cyclotetramethylenetetranitramine (HMX) ซึ่งเป็นสารที่ระเบิดได้ที่ใช้อย่างกว้างขวางในทางทหาร โดยใช้เทคนิค GAS และศึกษาปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อขนาดและรูปร่างของ HMX ได้แก่ ตัวทำละลาย อุณหภูมิ อัตราในการเติมคาร์บอนไดออกไซด์ ความเข้มข้นของ HMX อัตราในการกวน และพฤติกรรมทางความร้อน (Thermal behavior) ของผลึก HMX ที่ตกผลึกได้ โดยพบว่าตัวทำละลายอินทรีย์ที่ศึกษา ได้แก่ Dimethyl sulfoxide (DMSO), Dimethylformamide (DMF), Acetonitrile (ACN), Cyclohexanone (CHN) และ γ -Butyrolactone (GBL) มีผลต่อโครงสร้างผลึก (Crystal structure) และ Polymorph ของ HMX ซึ่งตัวทำละลาย GBL เป็นตัวทำละลายที่เหมาะสมที่สุดในการเตรียมอนุภาค HMX โดยได้อนุภาคที่มีโครงสร้างผลึกเป็น Truncated octahedron และมี Polymorphic form เป็น β -phase (monoclinic) ซึ่ง β -HMX เป็น Polymorphic form ที่มีความเสถียรมากที่สุด และมีพลังในการระเบิดมากที่สุด ดังนั้นจึงได้ใช้ตัวทำละลาย GBL ในการผลิตอนุภาค HMX เพื่อศึกษาตัวแปรอื่นๆ โดยพบว่าอุณหภูมิที่ต่ำ อัตราการไหลของคาร์บอนไดออกไซด์ที่สูง ความเข้มข้นของสารละลายที่ต่ำ และอัตราในการกวนที่สูง มีผลทำให้ขนาดของอนุภาคเล็กลง และพบว่าอัตราในการเติมคาร์บอนไดออกไซด์เป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุดที่มีผลต่อขนาดและการกระจายตัวของขนาดอนุภาค และจากการศึกษาถึงพฤติกรรมทางความร้อนของผลึก HMX พบว่าขนาดของอนุภาคที่เล็ก ทำให้มีพลังงานกระตุ้นที่ต่ำ (Activation energy, E_a) และมีการเปลี่ยนแปลงของเอนทัลปี (Enthalpy change, ΔH) ที่ใช้ในการสลายตัวที่สูง ซึ่งหมายถึงใช้พลังงานน้อยในการทำให้เกิดการเริ่มระเบิด (Initiation of explosion) และสามารถปลดปล่อยพลังงานได้มากจากการระเบิด ซึ่งชี้ให้เห็นว่าเทคนิค GAS สามารถผลิตอนุภาคของ HMX ที่มีขนาดเล็ก และช่วยพัฒนาประสิทธิภาพของปฏิกิริยา Pyrolysis ได้

อุปกรณ์และวิธีการ

อุปกรณ์

1. เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัย

- 1.1 ปัมป์เพิ่มความดัน (ยี่ห้อ ISCO รุ่น 260D)
- 1.2 เครื่อง Ultrasonic bath (ยี่ห้อ Mettler electronic รุ่น ME11)
- 1.3 ตู้ควบคุมความชื้น (ยี่ห้อ Weifo รุ่น Dry-60)
- 1.4 เครื่องกวนสารละลายพร้อมให้ความร้อน (Hotplate and magnetic stirrer) (ยี่ห้อ IKA รุ่น RCT basic safety)
- 1.5 เครื่องชั่งน้ำหนัก (ยี่ห้อ Mettler Toledo รุ่น AL204)
- 1.6 เครื่องทำน้ำ DI (Dionized water) (ยี่ห้อ ELGA รุ่น PURELAB Classic)
- 1.7 เครื่องอัดเม็ด (ยี่ห้อ Parr)

2. เครื่องมือวิเคราะห์

- 2.1 เครื่อง Scanning electron microscope (SEM) ยี่ห้อ JEOL รุ่น JSM-5600LV และยี่ห้อ FEI รุ่น Quanta 450
- 2.2 เครื่อง Simultaneous DSC-TGA analyzer ยี่ห้อ TA Instruments รุ่น SDT 2960
- 2.3 เครื่อง UV spectrophotometer ยี่ห้อ Thermo Scientific รุ่น Genesys 10S UV-Vis Spectrophotometer
- 2.4 เครื่อง X-ray diffractometer ยี่ห้อ BRUKER รุ่น D8 Discover
- 2.5 เครื่อง Fourier transformed infra-red (FTIR) spectrometer ยี่ห้อ BRUKER รุ่น Tensor 27

3. สารเคมี

- 3.1 ยาซัลฟาเมทท็อกซาโซล (ความบริสุทธิ์ 100% บริษัท เบนเทรคดิง 1992 จำกัด)
- 3.2 ยามเมเฟนามิก แอซิด (ความบริสุทธิ์ 96.0% ยี่ห้อ SIGMA)

- 3.3 Polyvinylpyrrolidone K30 (ความบริสุทธิ์ 99.9% ยี่ห้อ FLUKA)
- 3.4 คาร์บอนไดออกไซด์ (High purity grade บริษัท TIG)
- 3.5 เมทานอล (ความบริสุทธิ์ 99.9% บริษัท CARLO ERBA REAGENTS)
- 3.6 เอทานอล (ความบริสุทธิ์ 99.5% บริษัท CARLO ERBA REAGENTS)
- 3.7 ไดคลอโรมีเทน (ความบริสุทธิ์ 99.5% บริษัท CARLO ERBA REAGENTS)
- 3.8 โซเดียมไฮดรอกไซด์ (ความบริสุทธิ์ 98% บริษัท CARLO ERBA REAGENTS)
- 3.9 โปแตสเซียมไดไฮโดรเจนฟอสเฟต (ความบริสุทธิ์ 99.0% บริษัท CARLO ERBA REAGENTS)
- 3.10 น้ำ DI (มีค่าความต้านทานไฟฟ้า 18.2 MΩ)

วิธีการ

1. Gas Anti-solvent

เทคนิคที่ใช้ในงานวิจัยนี้คือ Gas anti-solvent (GAS) ซึ่งเป็นกระบวนการที่มีขั้นตอนในการทดลองดังต่อไปนี้

- 1.1 ทำการประกอบอุปกรณ์เทคนิค GAS ดังแสดงตามภาพที่ 21
- 1.2 นำสารละลายยาที่เตรียมได้ฉีดลงใน Precipitation chamber ปริมาตร 5 มิลลิลิตร ไปในระบบ
- 1.3 เปิดวาล์ว V-1 เพื่อทำการเติม CO₂ จากถังก๊าซเข้าไปในปั๊มให้ได้ปริมาตรที่ต้องการ และเมื่อได้ปริมาตรตามที่ต้องการแล้วจึงปิดวาล์ว V-1
- 1.4 ตรวจสอบอุปกรณ์และดูทิศทางการไหลของ CO₂ โดยเปิดวาล์ว V-3 เพื่อให้มีทิศทางการไหลไปทางด้านล่างของ Precipitation chamber และเปิดวาล์ว V-4 เพื่อให้มีทิศทางการไหลเข้าไปใน Precipitator chamber
- 1.5 เมื่ออุณหภูมิของน้ำใน Water bath ซึ่งถูกควบคุมด้วย Recirculation heater คงที่ตามที่ต้องการแล้ว จึงเริ่มการทดลองโดยการเปิดวาล์ว V-2 ให้ CO₂ ที่ถูกบีบอัด (Compressed CO₂) ไหลเข้าไปใน Precipitation chamber ผ่านตัวกรองที่มีรูพรุนซึ่งติดอยู่ทางด้านล่างของ Precipitation chamber โดยมีอัตราการไหลคงที่ที่ 10 มิลลิลิตรต่อนาที
- 1.6 CO₂ ที่ถูกบีบอัดที่ไหลเข้าไปใน Precipitation chamber นั้นจะสัมผัสกับสารละลาย ทำให้สารละลายเกิดการขยายตัวเชิงปริมาตร และเมื่อเติม CO₂ มากขึ้นจนถึงความดันค่าหนึ่งที่ทำให้

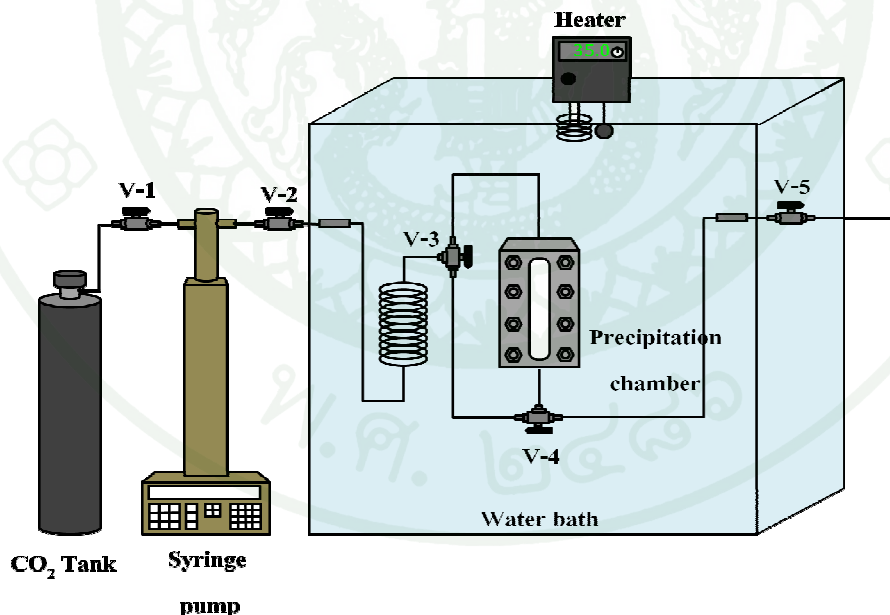
สารละลายเกิดการอิ่มตัวอย่างยิ่งยวด จะทำให้ตัวถูกละลายตกตะกอนออกมา บันทึกความดันที่อนุภาคเริ่มเกิดการตกตะกอน

1.7 เพิ่มความดันไปจนถึง 90 บาร์ และเปลี่ยนการทำงานของปั๊มไปที่โหมดความดันคงที่ ความดัน 90 บาร์ โดยที่ความดันนี้ CO_2 จะมีสถานะเป็นของไหลที่สภาวะใกล้วิกฤต (Dense CO_2) และเป็นความดันที่ใช้ล้างตัวทำละลายออกจากอนุภาค

1.8 ทำการเปลี่ยนทิศทางการไหลของวาล์ว V-3 เพื่อให้ Dense CO_2 ไหลเข้าทางด้านบนของ Precipitation chamber เพื่อทำการล้างตัวทำละลายออกจากอนุภาค

1.9 ปรับทิศทางของวาล์ว V-4 ให้มีทิศทางการไหลออกไปทางด้านวาล์ว V-5 เพื่อให้ Dense CO_2 และตัวทำละลายอินทรีย์ค่อยๆ ไหลออกจากระบบอย่างช้าๆ โดยใช้ Dense CO_2 ปริมาตร 80 มิลลิลิตร ซึ่งจะใช้เวลาในการล้างประมาณ 2 ชั่วโมง หลังจากนั้นจึงปิดวาล์ว V-2 เพื่อแยกระบบออกจากปั๊ม

1.10 ทำการลดความดันของระบบลงโดยปล่อย Dense CO_2 ออกผ่านทางวาล์ว V-5 จนภายในระบบมีความดันเท่ากับความดันบรรยากาศ แล้วจึงแกะอุปกรณ์เพื่อเก็บผลิตภัณฑ์ที่ได้นำมาทำการวิเคราะห์ต่อไป



ภาพที่ 21 อุปกรณ์ที่ใช้ในการทดลองด้วยกระบวนการ Gas anti-solvent (GAS)

2. เทคนิค Scanning Electron Microscopy (SEM)

การวิเคราะห์ด้วยเทคนิค SEM นั้นทำได้โดยนำสารตัวอย่างที่ต้องการวิเคราะห์มาทำการอบไล่ความชื้น และทำการเคลือบด้วยทอง แล้วจึงนำตัวอย่างไปศึกษาลักษณะพื้นฐานวิทยาด้วยเครื่อง Scanning electron microscope ซึ่งมีหลักการคืออิเล็กตรอนจากแหล่งกำเนิดอิเล็กตรอน (Primary electron) จะถูกปลดปล่อยออกมา และถูกควบคุมให้ไปตกกระทบบนผิวของตัวอย่าง ซึ่งเมื่ออิเล็กตรอนตกกระทบชิ้นงานจะเกิดอันตรกิริยา (Interaction) ได้เป็นสัญญาณแบบต่างๆ เช่น สัญญาณจากอิเล็กตรอนในชิ้นงานที่หลุดออกมา (Secondary electron) อิเล็กตรอนที่กระเจิงกลับ (Back-scattered electron) และ X-ray เป็นต้น โดยสัญญาณแต่ละชนิดจะถูกตรวจจับโดย Detector และประมวลผลเป็นสัญญาณทางไฟฟ้า และแปลเป็นภาพในที่สุด

3. เทคนิค Differential Scanning Calorimetry (DSC)

การวิเคราะห์ด้วยเทคนิค DSC นั้นเป็นการใช้คุณสมบัติของจุดหลอมเหลวและความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของสาร สารที่นำมาทดสอบนั้นจะถูกให้ความร้อนอย่างต่อเนื่องด้วยการเพิ่มอุณหภูมิในอัตราที่คงที่ และใช้ก๊าซไนโตรเจน (N_2) ไหลผ่านตลอดจนถึงอุณหภูมิที่กำหนดไว้ ผลที่แสดงออกมานั้นแสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการให้ความร้อน (Heat flow) และอุณหภูมิ ข้อมูลที่ได้ออกมานั้นสามารถนำไปวิเคราะห์หาจุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลว (Heat of melting, ΔH_m) ของสารตัวอย่างได้ ซึ่งในงานวิจัยนี้ใช้อัตราในการให้ความร้อน (Heating rate) สำหรับยาเมเฟนามิค แอซิด และยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลเท่ากับ 5 และ 10 °C/นาที ตามลำดับ ให้ความร้อนจนถึงอุณหภูมิ 350 °C สำหรับยาเมเฟนามิค แอซิด และ 250 °C สำหรับยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซล และใช้ก๊าซ N_2 ไหลผ่านด้วยอัตราการไหลคงที่เท่ากับ 100 มิลลิลิตรต่อนาที

4. เทคนิค X-ray diffraction (XRD)

การวิเคราะห์ด้วยเทคนิค XRD อาศัยหลักการของการยิงรังสีเอ็กซ์ที่ทราบความยาวคลื่นไปกระทบชิ้นงาน ทำให้เกิดการเลี้ยวเบนของรังสีที่มุมต่างๆกัน ซึ่งจะอาศัยกฎของแบรกก์ (Bragg's law) ในการคำนวณค่าการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ที่ยังผ่านชั้นผลึกที่อยู่ในตัวอย่าง และเนื่องจากองศาในการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ขึ้นอยู่กับองค์ประกอบและโครงสร้างของสารที่มีอยู่ในตัวอย่าง ข้อมูลที่ได้รับจึงสามารถบ่งบอกชนิดของสารประกอบที่มีอยู่ในสารตัวอย่างและสามารถนำมาใช้

ศึกษารายละเอียดเกี่ยวกับโครงสร้างของผลึกของสารตัวอย่างนั้นๆได้ นอกจากนี้ข้อมูลที่ได้ยังสามารถนำมาหาปริมาณของสารประกอบแต่ละชนิดในสารตัวอย่าง ปริมาณความเป็นผลึก ขนาดของผลึก ความสมบูรณ์ของผลึก และความเค้น ของสารประกอบในสารตัวอย่าง ซึ่งเครื่อง X-ray diffractometer ที่ใช้ทำการวิเคราะห์ในงานวิจัยนี้มีแหล่งกำเนิดรังสีเอกซ์เป็นทองแดง (Copper, Cu) โดยใช้กำลังไฟฟ้า (Voltage) 40 kV และกระแสไฟฟ้า 40 mA และใช้มุม 2θ ในการวิเคราะห์ตั้งแต่ 5° ถึง 50° ที่อัตราเร็ว 0.2° ต่อวินาที

5. เทคนิค Fourier transformed infra-red (FTIR) spectroscopy

การวิเคราะห์ด้วยเทคนิค FTIR spectroscopy เป็นเทคนิคที่มีความไว ใช้ระยะเวลาในการตรวจสอบน้อยกว่าเทคนิคอื่นๆ โดยอาศัยหลักการที่โมเลกุลจะดูดกลืนรังสีอินฟราเรดที่มีความถี่ตรงกับความถี่ของการสั่นของพันธะในโมเลกุลเท่านั้น และการสั่นที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง Dipole moment ในโมเลกุลเท่านั้น จึงจะทำให้เกิดการดูดกลืนรังสีอินฟราเรดแล้วเกิด IR สเปกตรัมขึ้น ซึ่งยิ่งถ้ามีความแตกต่างของ Dipole moment ในโมเลกุลมาก ก็ยิ่งทำให้การดูดกลืนมีความเข้มมาก (ได้แถบ หรือ Band ที่มีความเข้มมาก) ซึ่งพันธะระหว่างอะตอมที่ต่างชนิดกันก็จะดูดกลืนพลังงานจากรังสีอินฟราเรดได้ที่มีความถี่แตกต่างกัน ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับชนิดของพันธะและมวลของอะตอมระหว่างพันธะด้วย จึงทำให้สามารถนำเทคนิคนี้มาใช้ในการวิเคราะห์หาโครงสร้างและชนิดของสารอินทรีย์ได้ ซึ่งในงานวิจัยนี้ใช้เทคนิค FTIR ในการวิเคราะห์เพื่อศึกษาอันตรกิริยา (Interaction) ระหว่างยาและพอลิเมอร์ โดยความยาวคลื่นของรังสีที่ใช้อยู่ในช่วง $400\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$ และเตรียมตัวอย่างโดยใช้วิธีการอัดเม็ด (Pellet method) ซึ่งจะใช้ KBr เป็น Matrix ในการช่วยกระจายสารตัวอย่างที่เป็นของแข็ง และทำการอัดเป็นเม็ดด้วยเครื่องไฮดรอลิกที่มีความดันสูง (Hydraulic press)

6. การวิเคราะห์หาปริมาณยาในอนุภาคคอมพอสิต

ในงานวิจัยนี้ได้นำอนุภาคคอมพอสิตที่เตรียมได้จากกระบวนการ GAS มาทำการหาปริมาณยาจากอนุภาคคอมพอสิต โดยมีขั้นตอนดังนี้

4.1 เตรียมสารละลายยาในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ที่มีค่า pH 7.6 สำหรับยามเฟนามิก แอซิด และ pH 7.4 สำหรับยาซัลฟาเมทท็อกซาโซล ที่ความเข้มข้นต่างๆ และนำไปวัดการดูดกลืนแสงด้วยเครื่อง UV spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 285 นาโนเมตร สำหรับยามเฟนามิก แอซิด

และความยาวคลื่น 261 นาโนเมตร สำหรับยาเม็ดที่ออกซาโซล จากนั้นสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่างค่าการดูดกลืนแสง (แกน Y) และความเข้มข้นของสารละลาย (แกน X) เพื่อใช้เป็นกราฟมาตรฐาน (Calibration curve)

4.2 ชั่งอนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากกระบวนการ GAS 10 มิลลิกรัม จากนั้นนำมาละลายในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ปริมาตร 100 มิลลิลิตร โดยสำหรับยาเมเฟนามิก แอซิดจะละลายลงในเมทานอลก่อนเพื่อช่วยให้ยาละลายได้หมด โดยใช้เมทานอล 4 % โดยปริมาตร แล้วจึงเติมสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ ซึ่งการใช้เมทานอลในปริมาณน้อยกว่า 5 % โดยปริมาตร สำหรับการเตรียมสารละลายจะไม่ส่งผลกระทบต่อค่าการดูดกลืนแสง

4.3 นำสารละลายที่ได้ไปวัดค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่อง UV spectrophotometer ซึ่งค่าที่วัดได้จะนำไปเทียบกับกราฟมาตรฐานทำให้ทราบปริมาณยาในอนุภาคคอมพอสิต

4.4 กำหนดหา %Drug content ซึ่งคืออัตราส่วนระหว่างน้ำหนักของยาในอนุภาคคอมพอสิตต่อน้ำหนักของผลิตภัณฑ์ทั้งหมด โดยคำนวณได้ดังสมการ

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

5. การวิเคราะห์หาอัตราการละลายของยา (Dissolution Test)

ขั้นตอนการวิเคราะห์หาอัตราการละลายของยามีดังนี้

5.1 สร้าง Calibration curve สำหรับการวิเคราะห์อัตราการละลายของยาเช่นเดียวกับที่ได้กล่าวไว้ในส่วนหัวข้อการวิเคราะห์หาปริมาณยาในอนุภาคคอมพอสิต

5.2 กวนสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ ปริมาตร 900 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิ 37 °C ด้วยความเร็ว 200 รอบต่อนาที

5.3 เทอนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากกระบวนการ GAS ลงในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ที่เตรียมไว้ในข้อ 5.2 โดยชั่งน้ำหนักผลิตภัณฑ์ให้มีปริมาณยาอยู่ 20 มิลลิกรัม และสำหรับการทดสอบอัตราการละลายของยาที่อัดเป็นเม็ดจะใช้ผลิตภัณฑ์ประมาณ 180 มิลลิกรัม ในการนำมาอัดเป็นเม็ดโดยใช้เครื่องอัดเม็ดดังภาพที่ 22 และใช้ตะแกรงรองเพื่อให้เม็ดวางอยู่ที่ความสูงตรงกลางของบีกเกอร์ที่บรรจุสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ไว้

5.4 ใช้เข็มฉีดยาดูดสารละลายยาในข้อ 5.3 ที่เวลาต่างๆมาปริมาตร 4 มิลลิลิตร และกรองผ่านตัวกรองขนาด 0.45 ไมครอน โดยขามเฟนามิก แอซิดใช้เวลาในการทดสอบทั้งหมด 5 ชั่วโมง และยาซัลฟาเม็ทท็อกซาโซลใช้เวลาในการทดสอบทั้งหมด 4 ชั่วโมง

5.5 เก็บตัวอย่างสารละลายที่เตรียมในข้อ 5.4 มาเจือจางด้วยสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ เพื่อให้มีค่าการดูดกลืนแสงไม่เกิน 1 จากนั้นนำสารละลายที่ผ่านการเจือจางแล้วไปทำการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง UV spectrophotometer เพื่อหาค่าการดูดกลืนแสง แล้วนำไปเทียบหาความเข้มข้นของสารละลายยาจาก Calibration curve

5.6 เขียนกราฟความสัมพันธ์ระหว่างเปอร์เซ็นต์การละลายของยา (แกน Y) กับเวลา (แกน X) ซึ่งจะแสดงถึงพฤติกรรมของการละลายของยาจากอนุภาคคอมพอสิต

5.7 ทำการทดลองโดยเปลี่ยนจากอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยากับพอลิเมอร์ที่ได้จากกระบวนการ GAS เป็นยาที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ และของผสมทางกายภาพ (Physical mixture) ระหว่างยากับพอลิเมอร์ที่มีค่า %Drug content เท่ากับอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตได้ เพื่อนำมาเปรียบเทียบกับอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตได้



ภาพที่ 22 เครื่องอัดเม็ด

ผลและวิจารณ์

งานวิจัยนี้ประกอบด้วย 2 ส่วนหลักๆ โดยในส่วนแรกเป็นการผลิตอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่างยาเมเฟนามิก แอซิดและ Polyvinylpyrrolidone K30 (PVP K30) ด้วยกระบวนการ Gas anti-solvent โดยใช้คาร์บอนไดออกไซด์ที่สถานะใกล้จุดวิกฤตเป็นตัวดำเนินการละลาย และศึกษาปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อการผลิตอนุภาคคอมพอลิเมอร์ ได้แก่ ชนิดตัวทำละลาย ซึ่งใช้เป็นตัวทำละลายผสม ได้แก่ อะซิโตนผสมกับเอทานอล (Acetone:EtOH) ในอัตราส่วน 50:50 %โดยปริมาตร และไดคลอโรมีเทนผสมกับเอทานอล (DCM:EtOH) ในอัตราส่วน 50:50 และ 80:20 %โดยปริมาตร รวมทั้งศึกษาความเข้มข้นของสารละลาย (50 และ 75 %Saturation) อุณหภูมิ (25 และ 35 °C) และอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ (1:1, 1:2 และ 2:1 โดยน้ำหนัก)

ส่วนที่สองเป็นการผลิตอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่างยาซัลฟาเมทาท็อกซาโซลและ PVP K30 ด้วยกระบวนการ Gas Anti-Solvent (GAS) โดยใช้คาร์บอนไดออกไซด์ที่สถานะใกล้จุดวิกฤตเป็นตัวดำเนินการละลาย และเมทานอลเป็นตัวทำละลาย และศึกษาปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อการผลิตอนุภาคคอมพอลิเมอร์ ได้แก่ ความเข้มข้นของสารละลาย (50 และ 75 %Saturation) อุณหภูมิ (25 และ 35 °C) และอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ (1:1, 1:2, 1:3, 2:1 และ 3:1 โดยน้ำหนัก)

อนุภาคคอมพอลิเมอร์ที่ผลิตได้จะถูกนำมาวิเคราะห์หาปริมาณยาในอนุภาคคอมพอลิเมอร์ (%Drug content) โดยใช้เครื่อง UV spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 285 และ 261 นาโนเมตร สำหรับยาเมเฟนามิก แอซิด และยาซัลฟาเมทาท็อกซาโซล ตามลำดับ วิเคราะห์ด้วย Scanning electron microscopy (SEM) เพื่อศึกษาขนาดและรูปร่างของอนุภาค วิเคราะห์ด้วย Differential scanning calorimetry (DSC) เพื่อศึกษาจุดหลอมเหลวและความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของสาร วิเคราะห์ด้วย X-ray diffraction (XRD) เพื่อศึกษาโครงสร้างผลึก (Crystal structure) และความเป็นผลึก (Crystallinity) ของสาร และวิเคราะห์ด้วย Fourier transformed infra-red (FTIR) spectroscopy เพื่อศึกษาอันตรกิริยา (Interaction) ระหว่างยาและพอลิเมอร์ หลังจากนั้นจึงเลือกนำเอาอนุภาคคอมพอลิเมอร์ที่เหมาะสมจากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิคต่างๆแล้วมาทำการศึกษาอัตราการละลายโดยเปรียบเทียบกับยาที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS และของผสมทางกายภาพที่มี %Drug content เท่ากัน

1. อนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาเมเฟนามิก แอซิดและ Polyvinylpyrrolidone K30

ในการผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาเมเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ด้วยกระบวนการ GAS ที่มีคาร์บอนไดออกไซด์เป็นตัวดำเนินการละลาย และใช้ตัวทำละลายเป็นตัวทำละลายผสม เนื่องจากเมื่อนำยามาละลายในตัวทำละลายอินทรีย์ (อะซิโตน เมทานอล เอทานอล และไดคลอโรมีเทน) เพียงชนิดเดียวแล้ว พบว่ายาละลายได้น้อยกว่าเมื่อนำมาละลายในตัวทำละลายผสม ส่วน PVP K30 นั้นสามารถละลายได้ดีมากในตัวทำละลายอินทรีย์ที่เป็นแอลกอฮอล์ (เมทานอล และ เอทานอล) ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงใช้เป็นตัวทำละลายผสมระหว่าง Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %โดยปริมาตร และ DCM:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 และ 80:20 %โดยปริมาตร โดยมีอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ในการผลิตอนุภาคคอมพอสิตเป็น 1:1, 1:2 และ 2:1 โดยน้ำหนัก ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 และ 50 %Saturation (จุดอิ่มตัวของสารละลายยาในตัวทำละลายผสมระหว่าง Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %โดยปริมาตร เท่ากับ 0.0285 กรัมต่อมิลลิลิตร ระหว่าง DCM:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %โดยปริมาตร เท่ากับ 0.0275 กรัมต่อมิลลิลิตร และระหว่าง DCM:EtOH ในอัตราส่วน 80:20 %โดยปริมาตร เท่ากับ 0.0320 กรัมต่อมิลลิลิตร) และที่อุณหภูมิ 25 และ 35 °C

ในงานวิจัยส่วนแรกนี้ได้ศึกษาผลของตัวแปรต่างๆในการผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาเมเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่มีต่อ %Drug content รูปร่างและขนาดของอนุภาคคอมพอสิต ซึ่งได้แก่ อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ อุณหภูมิ ความเข้มข้นของสารละลาย และชนิดของตัวทำละลาย รวมทั้งศึกษาอัตราการละลายของอนุภาคคอมพอสิต และศึกษาอันตรกิริยา (Interaction) ระหว่างยาและพอลิเมอร์ของอนุภาคคอมพอสิต

1.1 ผลของตัวแปรต่างๆที่มีต่อ %Drug content ของอนุภาคคอมพอสิต

ตารางที่ 5 ถึง 7 แสดงผลของอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ อุณหภูมิ และความเข้มข้นของสารละลาย ที่มีผลต่อ %Drug content ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาเมเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS และใช้ตัวทำละลายผสมต่างๆ โดยจากการศึกษาผลของอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ที่ 1:1, 1:2 และ 2:1 โดยน้ำหนัก พบว่าเมื่อปริมาณของพอลิเมอร์เพิ่มขึ้นจาก 1:1 เป็น 1:2 โดยน้ำหนัก มีผลทำให้ % Drug content ลดลง และเมื่อปริมาณของพอลิเมอร์ลดลงจาก 1:1 เป็น 2:1 โดยน้ำหนัก มีผลทำให้ %Drug content เพิ่มขึ้น ในทุกชนิดตัวทำละลายผสมที่ได้ทำการผลิตอนุภาคคอมพอสิต ซึ่ง %Drug content มีแนวโน้มที่สอดคล้องกับ

ปริมาณสารตั้งต้นที่ใช้ในการเตรียมอนุภาคคอมพอลิต และจากการศึกษาผลของอุณหภูมิที่ 25 และ 35 °C พบว่าเมื่ออุณหภูมิที่ใช้ในการตกตะกอนเพิ่มขึ้นจาก 25 เป็น 35 °C อนุภาคคอมพอลิตมี %Drug content ที่แตกต่างกันเล็กน้อยอย่างไม่มีนัยสำคัญ เมื่ออัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1 และ 2:1 โดยน้ำหนัก สำหรับทุกชนิดตัวทำละลายผสมที่ใช้ แต่ที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:2 โดยน้ำหนัก พบว่าผลของอุณหภูมิที่มีต่อ %Drug content มีแนวโน้มที่ไม่ชัดเจน ทั้งนี้ เนื่องจากที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:2 โดยน้ำหนัก มีปริมาณของพอลิเมอร์ที่มากกว่ารวมทั้งจากการที่มีชนิดของตัวทำละลายที่แตกต่างกัน ส่งผลให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะหลากหลาย กล่าวคือบางสภาวะการทดลองได้ผลิตภัณฑ์ที่สามารถแบ่งออกเป็นส่วนที่มีลักษณะแตกต่างกันได้อย่างชัดเจน แต่บางสภาวะการทดลองได้ผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะคล้ายกันหมด จึงทำให้ได้ผลิตภัณฑ์หลักซึ่งเป็นส่วนที่นำมาวิเคราะห์หา %Drug content ที่แตกต่างกัน นอกจากนี้จากการศึกษาผลของความเข้มข้นของสารละลายยาที่ 75 และ 50 %Saturation พบว่าเมื่อความเข้มข้นของสารละลายยาลดลงจากที่ 75 เป็น 50 %Saturation อนุภาคคอมพอลิตมี %Drug content ที่แตกต่างกันเล็กน้อยอย่างไม่มีนัยสำคัญ เมื่ออัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1 และ 2:1 โดยน้ำหนัก แต่ที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:2 โดยน้ำหนัก พบว่าความเข้มข้นของสารละลายส่งผลให้ได้ %Drug content ที่แตกต่างกัน เนื่องจากมีลักษณะผลิตภัณฑ์ที่แตกต่างกันนั่นเอง ซึ่งผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็นตัวแปรหลักที่มีผลต่อ %Drug content ของอนุภาคคอมพอลิต ในขณะที่อุณหภูมิและความเข้มข้นของสารละลายที่ใช้ในการตกตะกอนไม่มีผลต่อ %Drug content ของอนุภาคคอมพอลิต เมื่อปริมาณของพอลิเมอร์ในสารละลายมีน้อยกว่าหรือเท่ากับปริมาณของยา

ตารางที่ 5 ปริมาณผลิตภัณฑ์ที่ได้ต่อหนึ่งกะและ %Drug content ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่าง ยามเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตโดยใช้ตัวทำละลายผสมระหว่าง อะซิโตนและเอทานอล (Acetone:EtOH) ในอัตราส่วน 50:50 %โดยปริมาตร

ความเข้มข้นของ สารละลายยา (%Saturation)	อุณหภูมิ (°C)	อัตราส่วนระหว่าง ยากับพอลิเมอร์ (MEF : PVP K30)	ปริมาณผลิตภัณฑ์ * (g / batch)	% Drug content
75	25	1:1	0.0888±0.0086 ¹	64.82±3.06 ¹
		1:2	0.0488	58.91
		2:1	0.0604	93.63
75	35	1:1	0.0489	67.85
		1:2	0.0506	42.78
		2:1	0.0663	84.64
50	25	1:1	0.0517	69.07
50	25	1:2	0.0259±0.0062 ²	36.23±5.08 ²

หมายเหตุ * เป็นปริมาณของผลิตภัณฑ์หลักที่ผลิตได้จากกระบวนการ GAS

¹ ค่าเฉลี่ยที่ได้จากการทำการทดลองทั้งหมด 7 กะ

² ค่าเฉลี่ยที่ได้จากการทำการทดลองทั้งหมด 3 กะ

ตารางที่ 6 ปริมาณผลิตภัณฑ์ที่ได้ต่อหนึ่งกะและ %Drug content ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่าง ยามเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตโดยใช้ตัวทำละลายผสมระหว่าง ไดคลอโรมีเทนและเอทานอล (DCM:EtOH) ในอัตราส่วน 50:50 %โดยปริมาตร

ความเข้มข้นของ สารละลายยา (%Saturation)	อุณหภูมิ (°C)	อัตราส่วนระหว่าง ยากับพอลิเมอร์ (MEF : PVP K30)	ปริมาณผลิตภัณฑ์ * (g / batch)	% Drug content
75	25	1:1	0.0775	67.78
		1:2	0.0652	54.67
		2:1	0.0686	74.60
75	35	1:1	0.0684	70.62
		1:2	0.0206	41.57
		2:1	0.0815	78.22
50	35	1:1	0.0370	73.02

หมายเหตุ * เป็นปริมาณของผลิตภัณฑ์หลักที่ผลิตได้จากกระบวนการ GAS

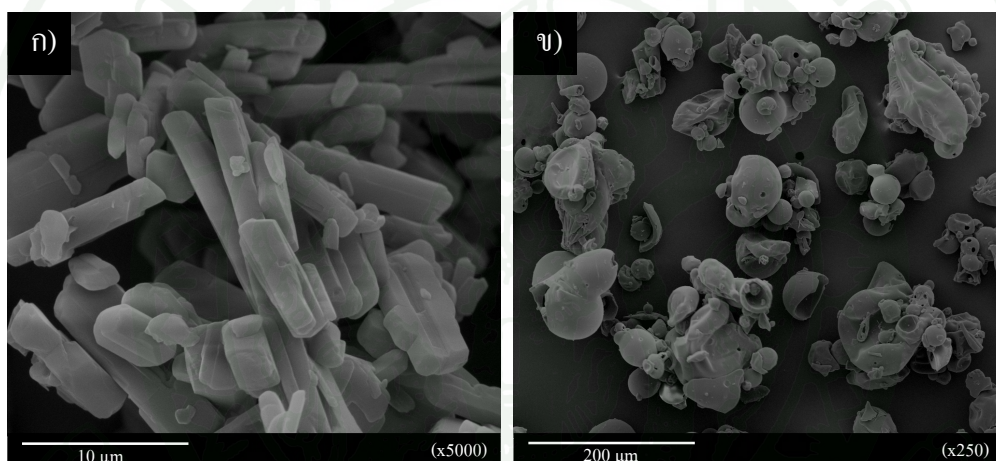
ตารางที่ 7 ปริมาณผลิตภัณฑ์ที่ได้ต่อหนึ่งกะและ %Drug content ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่าง
 ยามเฟนามิค แอซิดกับ PVP K30 ที่ผลิตโดยใช้ตัวทำละลายผสมระหว่าง
 ไคลอโรฟอร์มและเอทานอล (DCM:EtOH) ในอัตราส่วน 80:20 %โดยปริมาตร

ความเข้มข้นของ สารละลายยา (%Saturation)	อุณหภูมิ (°C)	อัตราส่วนระหว่าง ยากับพอลิเมอร์ (MEF : PVP K30)	ปริมาณผลิตภัณฑ์* (g / batch)	% Drug content
75	25	1:1	0.1176	62.35
		1:2	0.1082	45.88
		2:1	0.0913	69.93
75	35	1:1	0.0887	61.40
		1:2	0.1019	49.92
		2:1	0.0775	70.59
50	35	2:1	0.0608	74.95

หมายเหตุ * เป็นปริมาณของผลิตภัณฑ์หลักที่ผลิตได้จากกระบวนการ GAS

1.2 ผลของตัวแปรต่างๆที่มีต่อรูปร่างและขนาดของอนุภาคคอมพอสิต

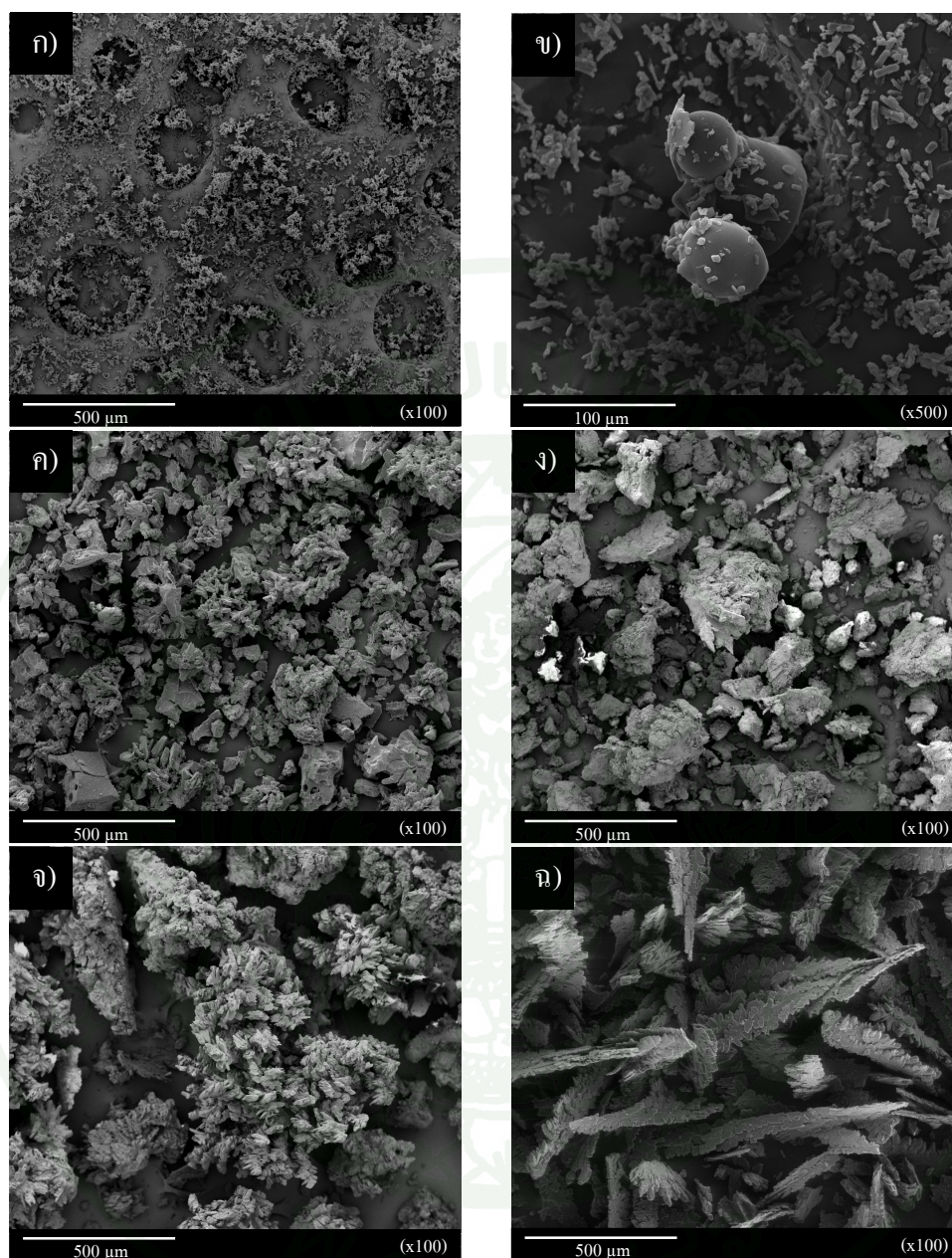
ภาพที่ 23 แสดงรูปร่างของอนุภาคยาเมเฟนามิก แอซิด และ PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ ซึ่งพบว่ารูปร่างของอนุภาคยาเมเฟนามิก แอซิดที่ ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS มีลักษณะเป็นแท่ง ส่วน PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการมีลักษณะคล้ายเป็นทรงกลมที่มีรูปร่างไม่แน่นอน และภาพที่ 24 แสดงรูปร่างของอนุภาคเมื่อนำยาและพอลิเมอร์มาผลิตเป็นอนุภาคคอมพอสิตด้วยกระบวนการ GAS ที่สภาวะการทดลองต่างๆแล้ว ซึ่งพบว่าอนุภาคคอมพอสิตที่ได้มีรูปร่างแตกต่างจากของผสมทางกายภาพ โดยมีการเกาะรวมกันทำให้มีขนาดใหญ่กว่ายาที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS



ภาพที่ 23 ภาพถ่าย SEM

ก) ยาเมเฟนามิก แอซิดที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS

ข) PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS



ภาพที่ 24 ภาพถ่าย SEM

ก) ขาเมเฟนามิก แอซิดที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS

ข) ของผสมทางกายภาพระหว่างขาเมเฟนามิก แอซิดและ PVP K30

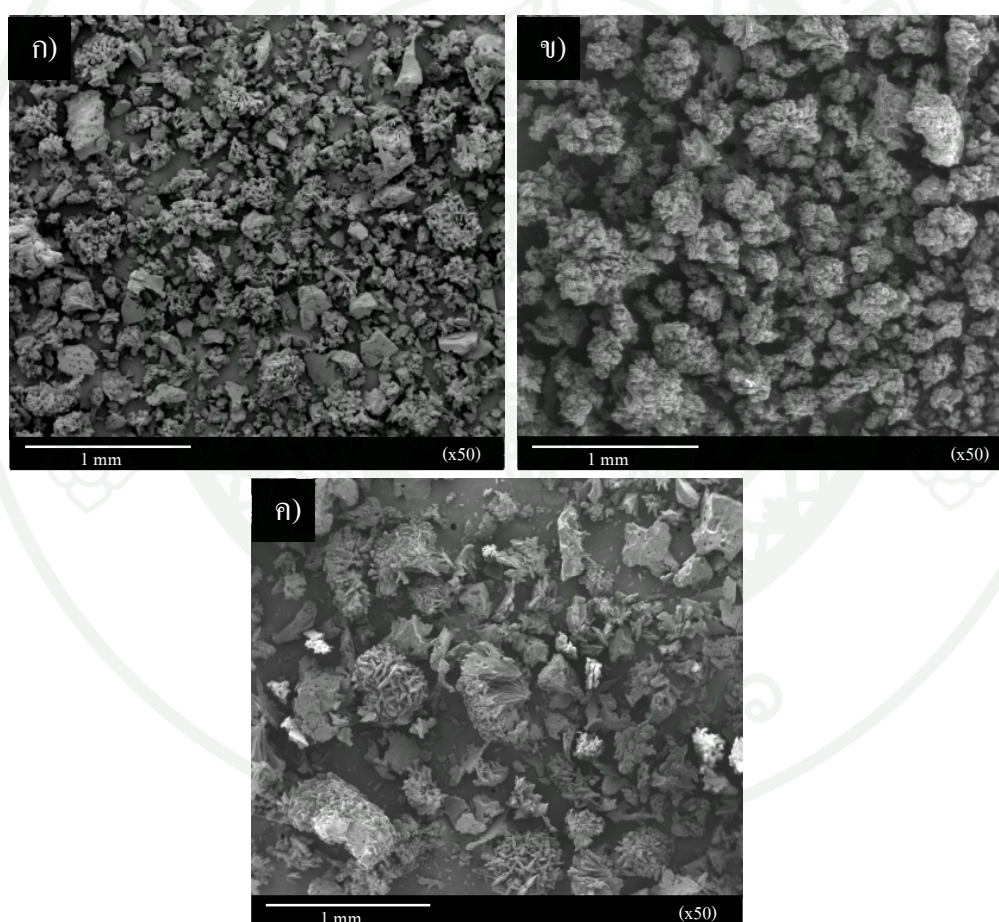
ค) อนุภาคคอมพอสิต (Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 1:1 โดยน้ำหนัก, 75%Sat., 25 °C)

ง) อนุภาคคอมพอสิต (DCM:EtOH 50:50 %v/v, 1:1 โดยน้ำหนัก, 75 %Sat., 25 °C)

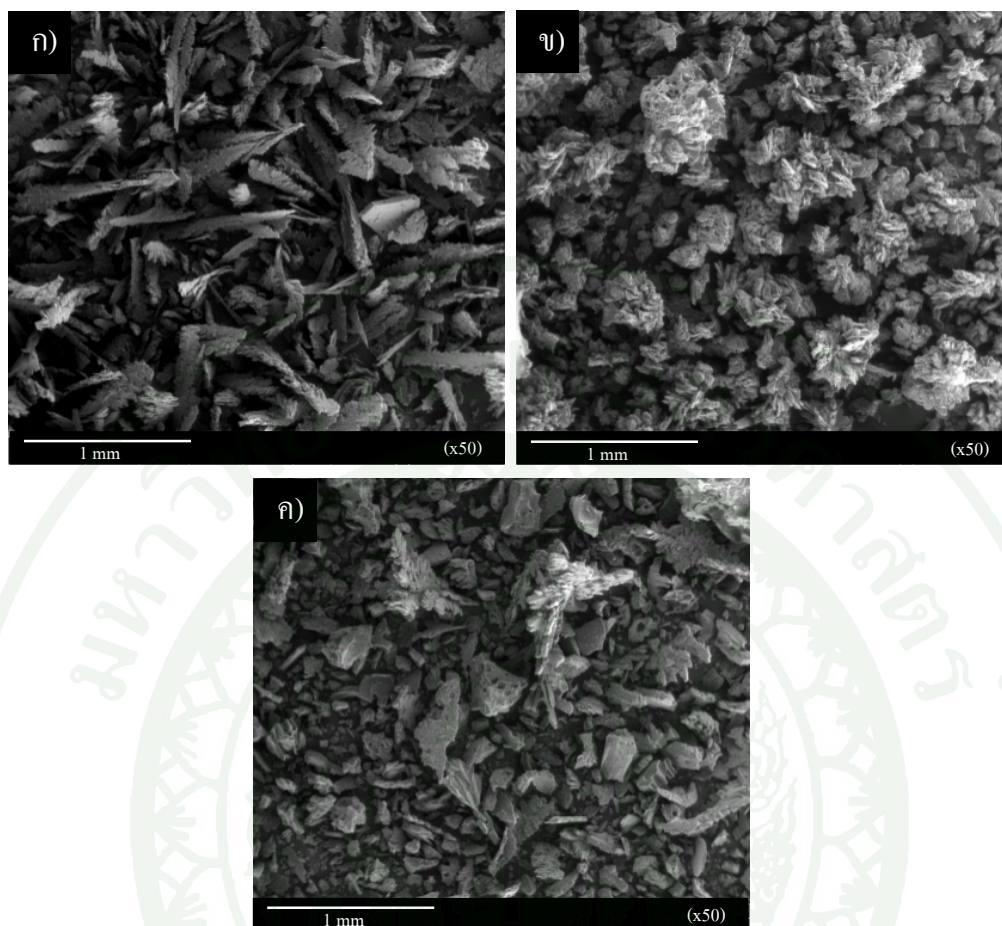
จ) อนุภาคคอมพอสิต (DCM:EtOH 80:20 %v/v, 1:1 โดยน้ำหนัก, 75 %Sat., 25 °C)

ฉ) อนุภาคคอมพอสิต (Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 1:1 โดยน้ำหนัก, 75 %Sat., 35 °C)

ภาพที่ 25 และภาพที่ 26 แสดงผลของอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ที่มีต่อขนาดของอนุภาคที่ผลิตโดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %โดยปริมาตร ซึ่งพบว่าเมื่อปริมาณของพอลิเมอร์ลดลงจากที่อัตราส่วน 1:1 เป็น 2:1 โดยน้ำหนัก ขนาดของอนุภาคคอมพอลิเมอร์จะใหญ่ขึ้น เนื่องจากเมื่อปริมาณของพอลิเมอร์ลดลง อนุภาคยาสามารถเกิดการโตและรวมตัวกันได้ดีกว่าเมื่อมีปริมาณพอลิเมอร์มาก ซึ่งพอลิเมอร์จะไปช่วยเคลือบและยับยั้งการโตของอนุภาคยาทำให้ได้อนุภาคที่มีขนาดเล็ก อีกทั้งพบว่าอนุภาคคอมพอลิเมอร์ที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:2 โดยน้ำหนัก มีรูปร่างแบ่งออกเป็น 2 อย่าง โดยมีทั้งส่วนที่มีลักษณะเป็นผลึกเกาะกัน และส่วนที่มีรูปร่างไม่แน่นอน (Irregular shape) อีกทั้งมีการกระจายตัวของขนาดที่กว้าง ทำให้ยากต่อการเปรียบเทียบขนาดของอนุภาคเมื่อเพิ่มปริมาณพอลิเมอร์



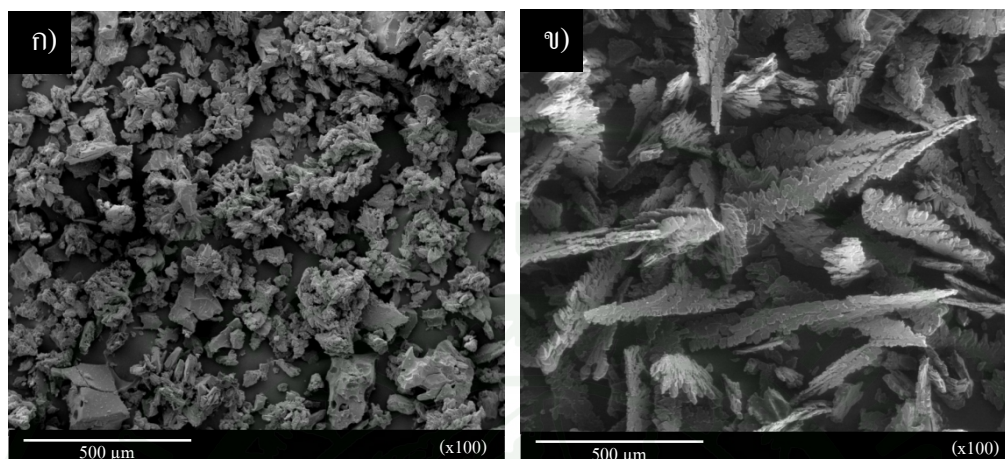
ภาพที่ 25 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่างยามเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %v/v ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 %Saturation ที่อุณหภูมิ 25 °C และอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น ก) 1:1 ข) 2:1 และ ค) 1:2 โดยน้ำหนัก



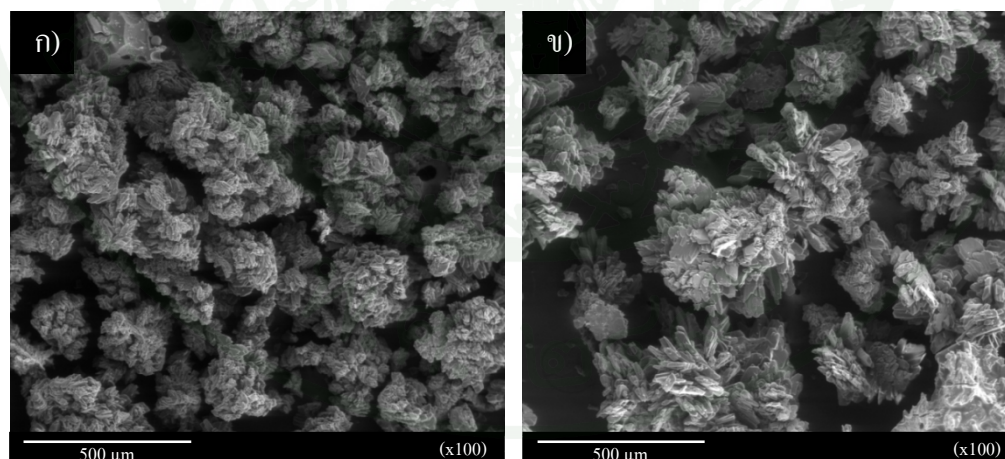
ภาพที่ 26 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยามเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %v/v ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 %Saturation ที่อุณหภูมิ 35 °C และอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น ก) 1:1 ข) 2:1 และ ค) 1:2 โดยน้ำหนัก

ภาพที่ 27 และภาพที่ 28 แสดงผลของอุณหภูมิที่มีต่อขนาดของอนุภาคที่ผลิตโดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %โดยปริมาตร ซึ่งพบว่าอนุภาคคอมพอสิตที่ตกตะกอนที่อุณหภูมิ 25 °C มีขนาดเล็กกว่าที่ 35 °C เนื่องจากเมื่อพอลิเมอร์อยู่ภายใต้สภาวะที่มีของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต (Dense CO₂) ซึ่งสามารถทำหน้าที่เป็น Plasticizer จึงทำให้พอลิเมอร์มีอุณหภูมิสถานะคล้ายแก้ว (Glass transition temperature, T_g) ที่ลดต่ำลง (Uzun *et al.*, 2011) ดังนั้นยิ่งอุณหภูมิที่ใช้ในการตกตะกอนสูงขึ้น ก็จะทำให้ PVP K30 มีอุณหภูมิเข้าใกล้ T_g มากขึ้น จึงทำให้มีลักษณะเป็นของแข็งที่มีสถานะคล้ายยาง (Rubbery state) มากขึ้น กล่าวคือมีความเหนียวและ

ยึดหยุ่นมากขึ้น จึงทำให้อนุภาคสามารถเกิดการรวมตัวกันได้มากขึ้น ขนาดของอนุภาคคอมพอสิตจึงใหญ่ขึ้น

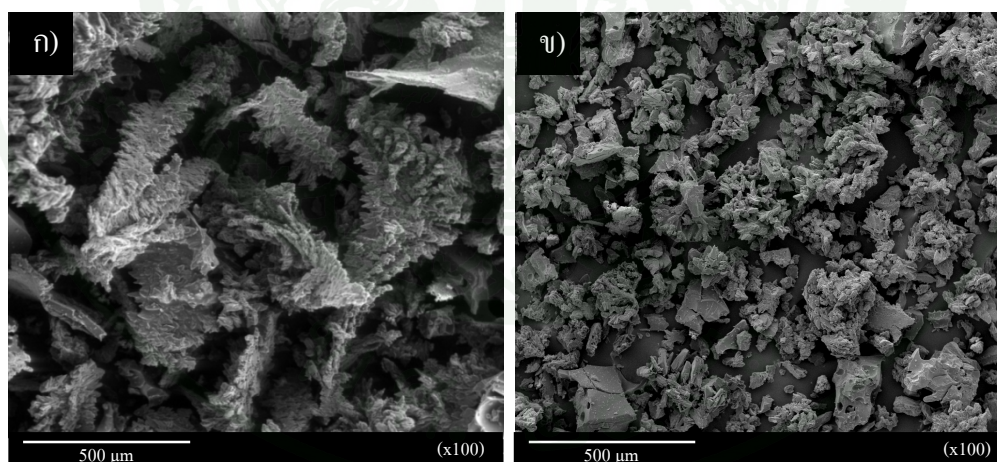


ภาพที่ 27 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยามเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %v/v ที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1 โดยน้ำหนัก ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 %Saturation และที่อุณหภูมิ ก) 25 และ ข) 35 °C

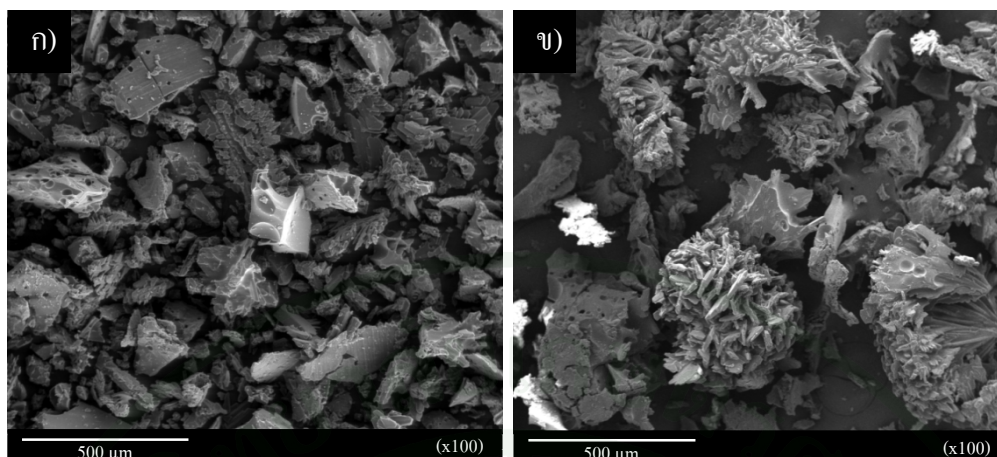


ภาพที่ 28 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยามเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %v/v ที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 2:1 โดยน้ำหนัก ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 %Saturation และที่อุณหภูมิ ก) 25 และ ข) 35 °C

ภาพที่ 29 และภาพที่ 30 แสดงผลของความเข้มข้นของสารละลายที่มีต่อขนาดของอนุภาคที่ผลิตโดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 % โดยปริมาตร ซึ่งโดยปกติแล้วเมื่อในระบบมีตัวถูกละลายเพียงชนิดเดียว เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายจะทำให้ได้อนุภาคที่มีขนาดใหญ่ขึ้น เนื่องจากอนุภาคเกิดการเติบโต (Growth mechanism) ได้ดีกว่าการเกิดนิวเคลียส (Nucleation mechanism) ในขณะที่ถ้าความเข้มข้นของสารละลายลดน้อยลงอนุภาคที่ได้ก็จะมีขนาดเล็กลง เนื่องจากอนุภาคเกิดนิวเคลียสได้ดีกว่าเกิดการโต (Uzun *et al.*, 2011) ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของฐิติมา (2553) ที่ได้ทำการตกตะกอนยามเฟนามิก แอซิดด้วยกระบวนการ GAS และพบว่าเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายจาก 1.5 เป็น 2.5 และ 3.5 % โดยน้ำหนัก ตามลำดับ จะทำให้อนุภาคที่ได้มีขนาดใหญ่ขึ้น อย่างไรก็ตามในงานวิจัยนี้พบว่าเมื่อความเข้มข้นของสารละลายเพิ่มขึ้นจาก 50 เป็น 75 % Saturation อนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตได้มีขนาดเล็กลง เมื่ออัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1 โดยน้ำหนัก (ภาพที่ 29) แต่จะมีขนาดใหญ่ขึ้น เมื่ออัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:2 โดยน้ำหนัก (ภาพที่ 30) ถึงแม้ว่าจะเป็นการเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายเหมือนกัน แต่ในระบบมีทั้งยาและพอลิเมอร์อยู่ร่วมกัน ซึ่งปริมาณของพอลิเมอร์ที่แตกต่างกันนี้ ทำให้เกิดการถ่ายเทมวลสารได้แตกต่างกัน จึงอาจส่งผลให้เกิดอนุภาคได้แตกต่างกัน ขนาดอนุภาคที่ได้จึงมีทั้งที่ใหญ่ขึ้นหรือเล็กลงเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารละลาย



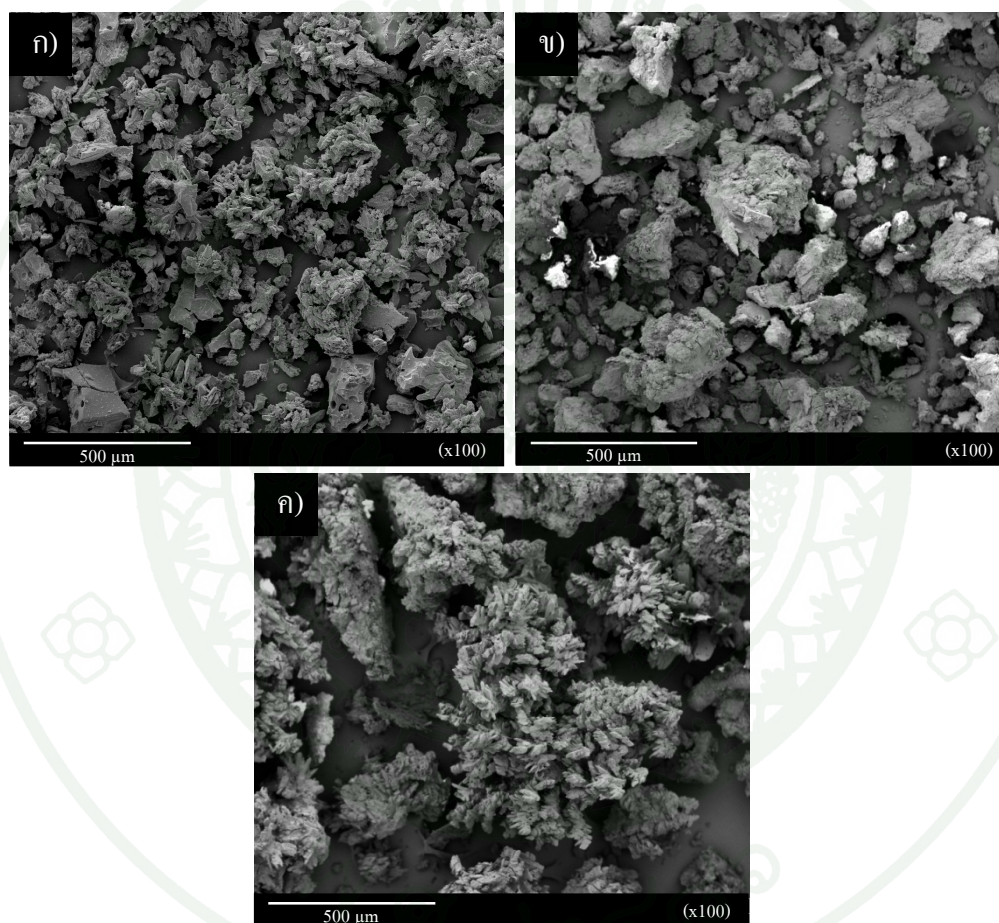
ภาพที่ 29 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยามเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %v/v อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1 โดยน้ำหนัก ที่อุณหภูมิ 25 °C และความเข้มข้นของสารละลายเป็น ก) 50 และ ข) 75 % Saturation



ภาพที่ 30 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาเมเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %v/v อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:2 โดยน้ำหนัก ที่อุณหภูมิ 25 °C และความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น ก) 50 และ ข) 75 %Saturation

นอกจากนี้ในงานวิจัยนี้ได้ศึกษาผลของชนิดตัวทำละลายที่ใช้ในการผลิตอนุภาคคอมพอสิต โดยตัวทำละลายที่แตกต่างกันจะมีความสามารถในการละลายยาได้แตกต่างกัน เนื่องจากมี极性 (Polarity) ที่แตกต่างกัน ซึ่งเมื่อนำยาเมเฟนามิก แอซิดมาละลายในตัวทำละลายอินทรีย์ (อะซิโตน เมทานอล เอทานอล และ ไดคลอโรมีเทน) เพียงชนิดเดียวแล้ว พบว่ายาละละลายได้น้อยกว่าเมื่อนำมาละลายในตัวทำละลายผสม ส่วน PVP K30 นั้นสามารถละลายได้ดีมากในตัวทำละลายอินทรีย์ที่เป็นแอลกอฮอล์ (เมทานอล และเอทานอล) ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงใช้เป็นตัวทำละลายผสมเพื่อให้มีปริมาณยาในสารละลายมากขึ้น รวมทั้งเพื่อให้พอลิเมอร์สามารถละลายเป็นสารละลายเนื้อเดียวกันกับยาได้ จึงต้องเลือกเป็นตัวทำละลายผสมที่มีเอทานอลประกอบอยู่ด้วย โดยตัวทำละลายผสมที่ใช้ในงานวิจัยนี้คือ Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50%โดยปริมาตร และ DCM:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 และ 80:20 %โดยปริมาตร โดยมีจุดอิ่มตัวของสารละลายยาเท่ากับ 0.0285, 0.0275 และ 0.0320 กรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ ซึ่งจากงานวิจัยนี้พบว่าอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1 โดยน้ำหนัก ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 %Saturation อุณหภูมิ 25 °C เมื่อใช้ตัวทำละลายผสมที่แตกต่างกัน อนุภาคคอมพอสิตที่ได้จะมีรูปร่างที่แตกต่างกันดังแสดงในภาพที่ 31 ทั้งนี้เนื่องจากตัวทำละลายที่แตกต่างกัน จะมีคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ (Physico-chemical properties) ที่แตกต่างกันด้วย เช่น Dipole moment, Dielectric constant และการมีพันธะไฮโดรเจน เป็นต้น ซึ่งส่งผลให้อนุภาคที่ตกตะกอนออกมาจะมีกลไกในการ

โตที่แตกต่างกัน ทำให้อนุภาคที่ได้มีรูปร่างแตกต่างกัน (Park and Yeo, 2007) ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Li *et al.* (2012) ที่ได้ทำการตกผลึกยา Puerarin ด้วยกระบวนการ Gas anti-solvent โดยใช้ตัวทำละลายในการตกตะกอน 2 ชนิด คืออะซิโตน และเมทานอล ผลการทดลองพบว่าเมื่อตกตะกอนยาโดยใช้อะซิโตนเป็นตัวทำละลาย อนุภาคที่ได้มีรูปร่างคล้ายเข็มยาว (Long needle) และคล้ายแปรง (Brush) อยู่ปนกัน ในขณะที่เมื่อตกตะกอนโดยใช้เมทานอลเป็นตัวทำละลาย อนุภาคที่ได้มีรูปร่างเป็นแท่งยาว (Long column)



ภาพที่ 31 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่างยามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS ที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1 โดยน้ำหนัก ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75% Saturation อุณหภูมิ 25 °C และใช้ตัวทำละลายผสมเป็น ก) Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %v/v ข) DCM:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %v/v และ ค) DCM:EtOH ในอัตราส่วน 80:20 %v/v

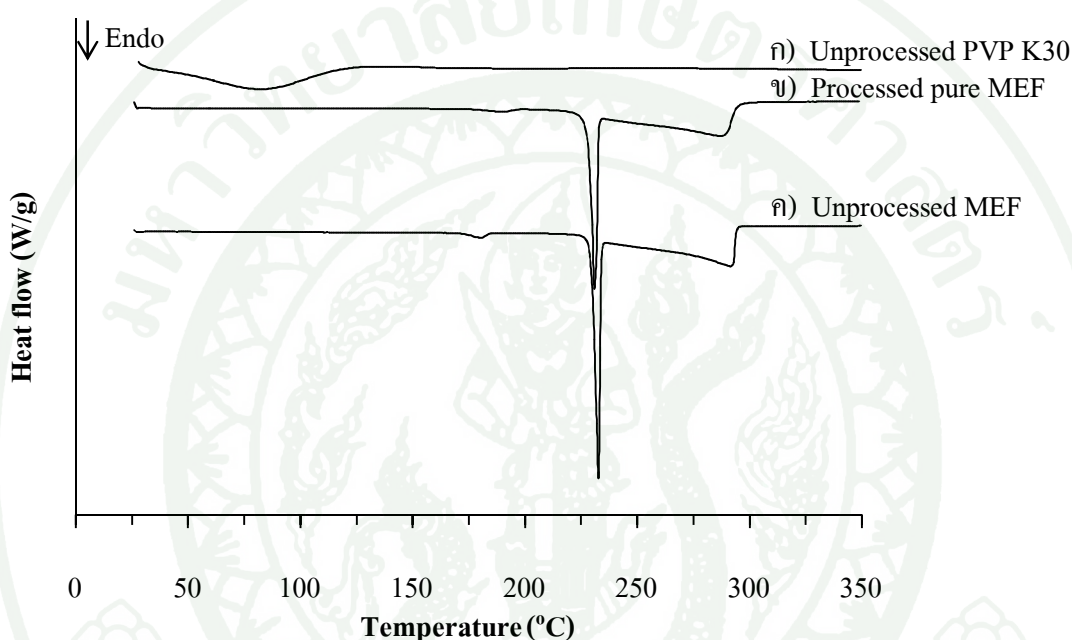
1.3 ผลของการศึกษาอัตราการละลายของยาเมเฟนามิก แอซิดจากอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยากับพอลิเมอร์

1.3.1 อัตราการละลายของยาเมเฟนามิก แอซิดจากอนุภาคคอมพอสิตที่เป็นผง

ในการศึกษาอัตราการละลายของยาเมเฟนามิก แอซิดเริ่มต้นจากการนำอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตได้จากสภาวะการทดลองต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 5 ถึง 7 มาทำการวิเคราะห์ด้วย DSC เพื่อศึกษาความเป็นผลึกของยาในอนุภาคคอมพอสิต และวิเคราะห์ด้วย UV spectrophotometer เพื่อหาปริมาณยาในอนุภาคคอมพอสิต (%Drug content) โดยการทดลองแบ่งออกเป็น 3 ส่วนหลักๆ ตามชนิดของตัวทำละลายผสม ซึ่งในแต่ละตัวทำละลายผสมจะเลือกนำอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตที่ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 %Saturation ที่มีความเหมาะสมมาทำการทดสอบหาอัตราการละลาย โดยพิจารณาจากความเป็นผลึกของยา %Drug content และปริมาณผลิตภัณฑ์หลักที่ได้ หลังจากเมื่อทราบว่สภาวะการทดลองใดของอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตที่ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 %Saturation มีอัตราการละลายสูงที่สุด จึงเลือกนำเอาสภาวะการทดลองดังกล่าวมาทำการผลิตอนุภาคคอมพอสิตที่ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 50 %Saturation เพื่อนำมาทดสอบหาอัตราการละลายเช่นกัน

จากการศึกษาเทอร์โมแกรม (Thermogram) ที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย DSC ของยาเมเฟนามิก แอซิดและพอลิเมอร์ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS และยาเมเฟนามิก แอซิดที่ผ่านกระบวนการ GAS ดังแสดงในภาพที่ 32 พบว่ายาเมเฟนามิก แอซิดที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS เป็นยาที่มี Polymorphic form เป็น Form I เนื่องจากยาเมเฟนามิก แอซิดเป็นยาที่มีได้หลาย Polymorphic form ซึ่ง Form I จะมีพิกัดจุดพลังงาน (Endothermic peak) 2 พิก คือค่าคือที่อุณหภูมิ 180.1 และ 232.7 °C ทั้งนี้เพราะพิกแรกเป็นพิกัดจุดพลังงานเพื่อเปลี่ยนจาก Form I ไปเป็น Form II และพิกหลังเป็นพิกัดจุดพลังงานเพื่อใช้ในการหลอมเหลวของยา Form II ในขณะที่ถ้าเป็นยา Form II จะมีพิกัดจุดพลังงานเกิดขึ้นที่อุณหภูมิ 233 °C เท่านั้น (Kato *et al.*, 2006) ซึ่งหลังจากยาเกิดการหลอมเหลวแล้วนั้น เมื่อให้ความร้อนสูงขึ้นยาจะเกิดการเสื่อมสลาย (Decarboxylate) จึงทำให้เห็นพิกัดจุดพลังงานเริ่มเกิดขึ้นหลังจากที่ยาหลอมเหลวจนยาเกิดการเสื่อมสลายหมดที่อุณหภูมิประมาณ 300 °C (Romero *et al.*, 1999) นอกจากนี้พบว่าเมื่อนำยามาผ่านกระบวนการ GAS โดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %โดยปริมาตร ยายังคงมี Polymorphic form เป็น Form I เช่นเดิม เนื่องจากยังเห็นพิกัดจุดพลังงาน 2 พิก แต่พิกแรกจะเกิดขึ้นที่อุณหภูมิสูงขึ้น (189.3 °C) แสดงให้เห็นว่ายา Form I เมื่อผ่านกระบวนการ GAS แล้วอาจมีความเสถียรมากขึ้น

นอกจากนี้เมื่อพิจารณา PVP K30 ที่ไม่ผ่านกระบวนการ GAS พบว่ามีพีคที่ดูดพลังงานค่อนข้างกว้างอยู่ในช่วงอุณหภูมิระหว่าง 25-135 °C ซึ่งเกิดจากการที่น้ำระเหยออกไป ทั้งนี้เนื่องจาก PVP K30 เป็นพอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติเป็น Hygroscopic คือสามารถดูดความชื้นจากบรรยากาศได้ดี ทำให้พอลิเมอร์มีอุณหภูมิสถานะคล้ายแก้ว (Glass transition temperature, T_g) ลดต่ำลงจากเดิมที่อุณหภูมิ 163 °C ซึ่งแสดงให้เห็นว่าน้ำที่อยู่ในโมเลกุลของพอลิเมอร์ทำหน้าที่เป็น Plasticizer (Frizon *et al.*, 2013)



ภาพที่ 32 เทอร์โมแกรมที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย DSC

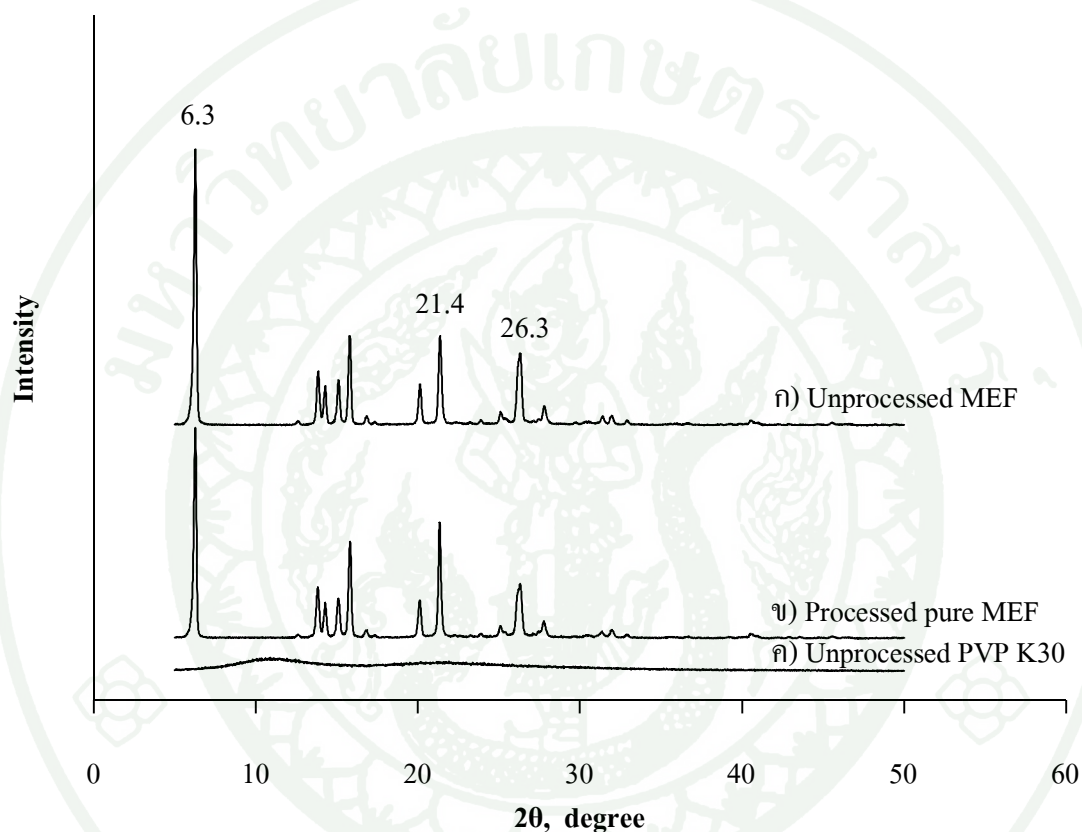
ก) PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS

ข) ขาเมเฟนามิค แอซิดที่ผ่านกระบวนการ GAS (Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 75 %Sat., 25 °C)

ค) ขาเมเฟนามิค แอซิดที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS

นอกจากนี้เมื่อพิจารณา XRD pattern ดังแสดงในภาพที่ 33 พบว่าขาเมเฟนามิค แอซิดที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS และขาเมเฟนามิค แอซิดที่ผ่านกระบวนการ GAS โดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50% โดยปริมาตร เป็นสารที่อยู่ในรูปผลึก (Crystalline form) เนื่องจากมีพีคที่แคบ (Sharp) และมีความเข้มของรังสีเอ็กซ์สูง (Intensity) เกิดขึ้นหลายพีคที่มุม 2 θ ต่างๆ และมี Characteristic peak อยู่ที่ 6.3, 21.4 และ 26.3° (2 θ) ซึ่งตรงกับ Characteristic peak ของขาเมเฟนามิค แอซิด Form I (Aguilar and Zelmer, 1969; Kato *et al.*, 2006;

Dixit *et al.*, 2012) โดยผลการทดลองที่ได้สอดคล้องกับผลจากการวิเคราะห์ด้วย DSC ข้างต้นที่พบว่าทั้งยาที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS และยาที่ผ่านกระบวนการ GAS โดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 % โดยปริมาตร มี Polymorphic form เป็น Form I อีกทั้งพบว่า XRD pattern ของ PVP K30 มีลักษณะเป็นแถบกว้าง ซึ่งเป็นลักษณะของสารที่อยู่ในรูปอสัณฐาน (Amorphous form)

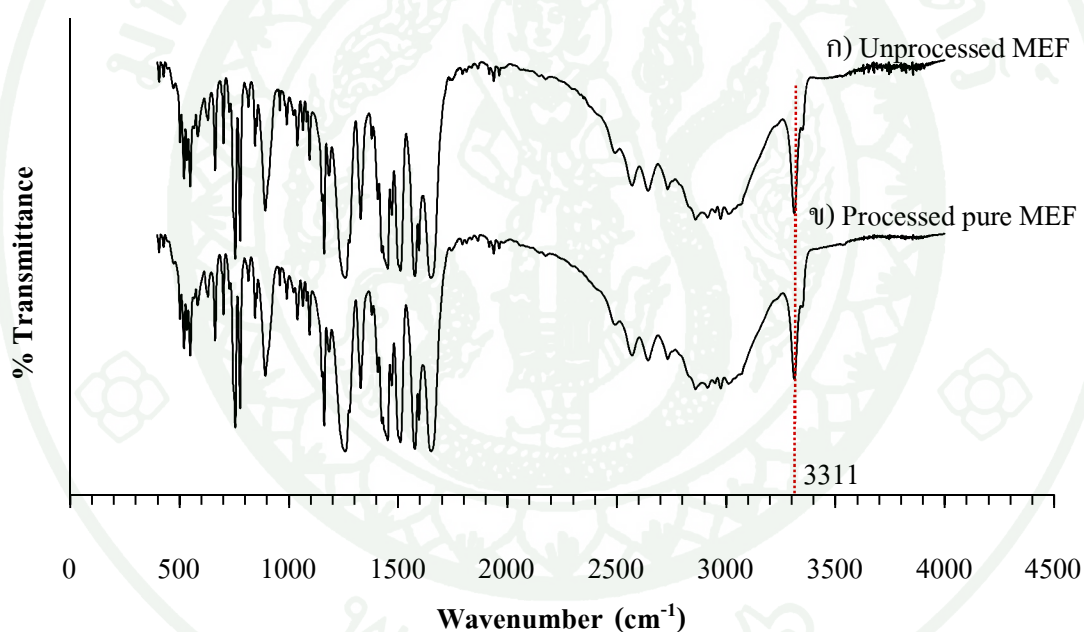


ภาพที่ 33 XRD pattern

- ก) ยามเฟนามิค แอซิดที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS
- ข) ยามเฟนามิค แอซิดที่ผ่านกระบวนการ GAS (Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 75 %Sat., 25 °C)
- ค) PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS

จากการนำยามเฟนามิค แอซิดที่ไม่ผ่านกระบวนการ GAS และที่ผ่านกระบวนการ GAS มาวิเคราะห์ด้วย FTIR พบว่าได้สเปกตรัมดังแสดงในภาพที่ 34 ซึ่งจากงานวิจัยของ Gilpin and Zhou (2005); Jabeen *et al.* (2012) พบว่ายามเฟนามิค แอซิดที่มี Polymorphic form แตกต่างกัน

จะมี FTIR สเปกตรัมที่แตกต่างกัน โดยสเปกตรัมในช่วง N-H stretching band ที่เกิดขึ้นที่ความถี่ในช่วงระหว่าง 3300 ถึง 3350 cm^{-1} เป็นช่วงที่ใช้บอกความแตกต่างระหว่างยา Form I และ Form II โดยยา Form I จะมีแถบ (band) เกิดขึ้นที่ตำแหน่ง 3311-3312 cm^{-1} ในขณะที่ยา Form II จะมีแถบเกิดขึ้นที่ตำแหน่ง 3446-3347 cm^{-1} และจากการศึกษาสเปกตรัมของยามเฟนามิค แอซิดที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS พบว่ามีแถบเกิดขึ้นที่ตำแหน่ง 3311 cm^{-1} แสดงให้เห็นว่ายามเฟนามิค แอซิดที่ใช้ในงานวิจัยนี้เป็นยา Form I อีกทั้งเมื่อพิจารณาสเปกตรัมของยามเฟนามิค แอซิดที่ผ่านกระบวนการ GAS โดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %โดยปริมาตร พบว่ามีแถบเกิดขึ้นที่ตำแหน่ง 3311 cm^{-1} เช่นกัน แสดงให้เห็นว่ายาที่ผ่านกระบวนการ GAS แล้ว ยังคงเป็นยา Form I เช่นเดิม ซึ่งผลการทดลองที่ได้สอดคล้องกับผลจากการวิเคราะห์ด้วย DSC และ XRD ดังที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น

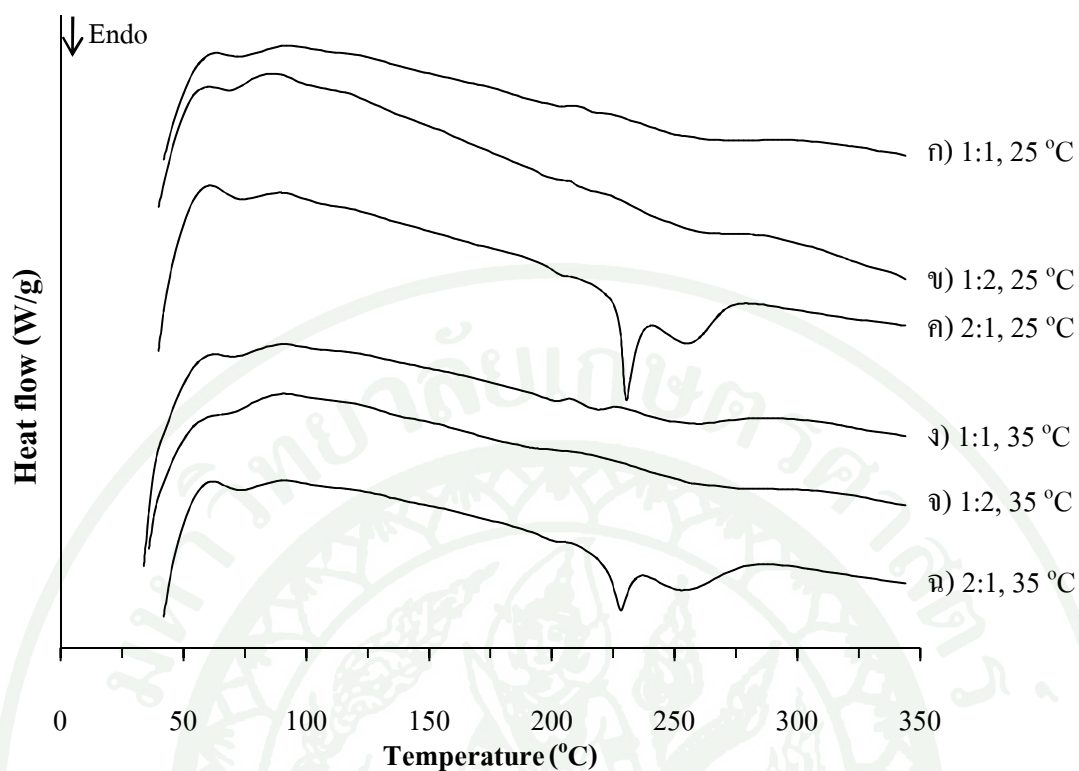


ภาพที่ 34 FTIR สเปกตรัม

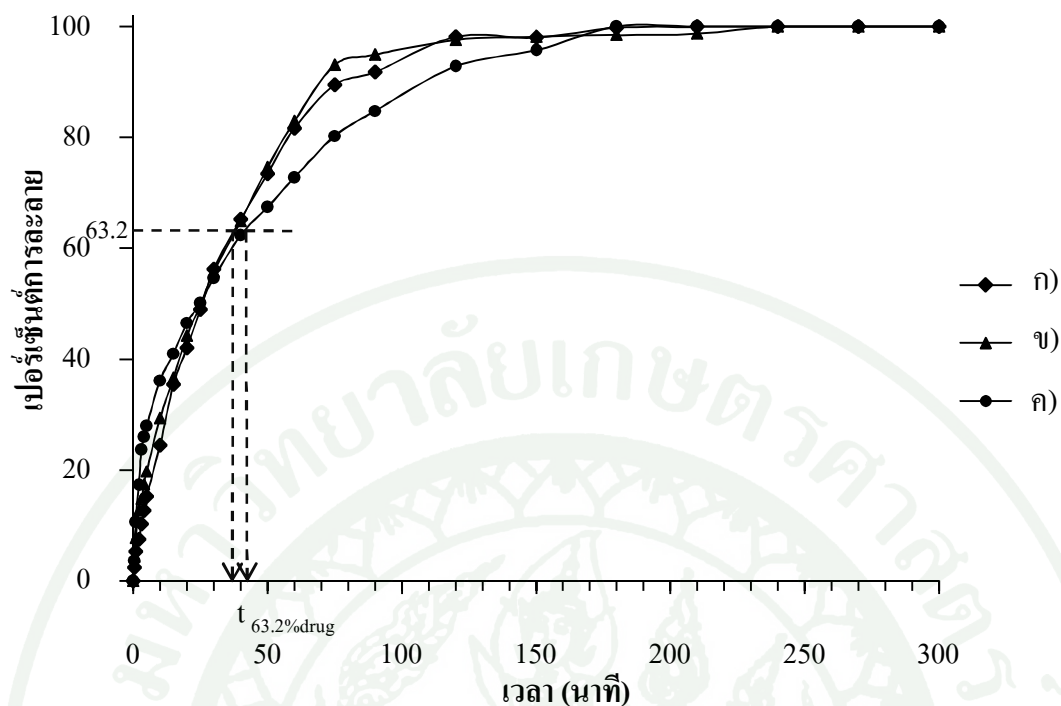
ก) ยามเฟนามิค แอซิดที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS

ข) ยามเฟนามิค แอซิดที่ผ่านกระบวนการ GAS โดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %v/v

เมื่อพิจารณาเทอร์โมแกรมที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย DSC ดังแสดงในภาพที่ 35 ของอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตโดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %โดยปริมาตร ที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1, 1:2 และ 2:1 โดยน้ำหนัก พบว่าพิกของยาที่หลอมเหลวในอนุภาคคอมพอสิตนั้นมีจุดหลอมเหลวที่ลดลงอยู่ในช่วงประมาณ 213 ถึง 230 °C ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับแต่ละสภาวะการทดลอง โดยที่อุณหภูมิ 25 °C ได้เลือกนำอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตที่อัตราส่วน 1:1 และ 1:2 โดยน้ำหนัก และที่อุณหภูมิ 35 °C ได้เลือกนำอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตที่อัตราส่วน 1:2 โดยน้ำหนัก มาทำการทดสอบหาอัตราการละลาย เนื่องจากแทบไม่ปรากฏพิกหลอมเหลวของยาเกิดขึ้น แสดงให้เห็นว่ายาไม่มีความเป็นผลึกที่ต่ำ โดยเมื่อนำมาทดสอบหาอัตราการละลายแล้ว พบว่ามีพฤติกรรมการละลายดังแสดงในภาพที่ 36 ซึ่งสามารถนำมาใช้ในการคำนวณหาค่าสัมประสิทธิ์อัตราการละลาย (K_w) ได้ โดยมีค่าเท่ากับส่วนกลับของเวลาที่ยาสามารถละลายได้ 63.2 %ของปริมาณยาทั้งหมด ซึ่งค่า K_w ของทุกสภาวะการทดลองที่ได้ทำการทดสอบหาอัตราการละลายได้แสดงในตารางที่ 8 นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบอัตราการละลายจากค่า K_w ของอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตโดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %โดยปริมาตร ที่ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 %Saturation และอุณหภูมิ 25 °C เท่ากัน พบว่าอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1 โดยน้ำหนัก มีอัตราการละลายที่ไม่แตกต่างกันมากกับที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:2 โดยน้ำหนัก แต่ที่อัตราส่วน 1:2 โดยน้ำหนัก มี %Drug content น้อยกว่าที่อัตราส่วน 1:1 โดยน้ำหนักมาก ดังนั้นเมื่อศึกษาอัตราการละลายของยาจากอนุภาคคอมพอสิตโดยเปลี่ยนชนิดตัวทำละลายผสมเป็น DCM:EtOH ในอัตรา ส่วน 50:50 และ 80:20 %โดยปริมาตร จึงไม่นำอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:2 โดยน้ำหนัก มาทดสอบหาอัตราการละลาย ประกอบกับเมื่อพิจารณาจากเทอร์โมแกรมที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย DSC ดังแสดงในภาพที่ 37 และภาพที่ 38 ซึ่งจะพิจารณาเลือกนำอนุภาคคอมพอสิตที่มีพิกหลอมเหลวของยาดำมาทดสอบหาอัตราการละลาย จึงทำให้ได้สภาวะการทดลองของอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตโดยเปลี่ยนชนิดตัวทำละลายผสมเป็น DCM:EtOH ในอัตรา ส่วน 50:50 และ 80:20 %โดยปริมาตร มาทำการทดสอบอัตราการละลายดังแสดงในตารางที่ 8

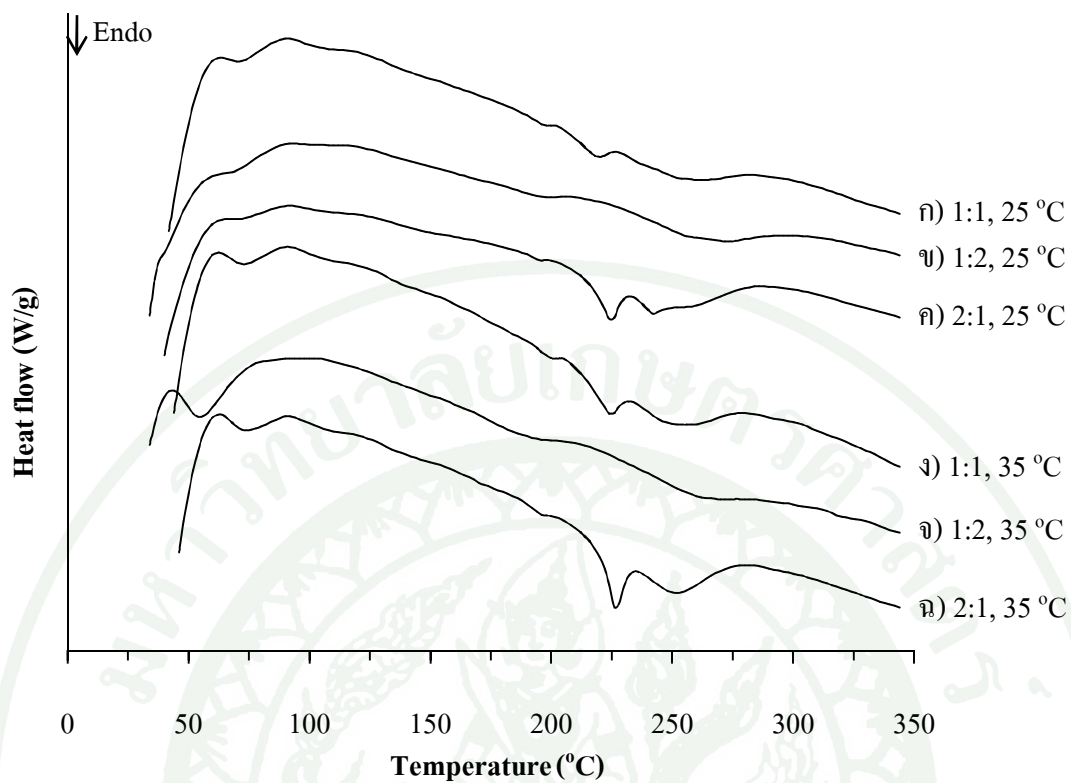


ภาพที่ 35 เทอร์โมแกรมที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย DSC ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่าง ยามเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตโดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %v/v ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 %Saturation ที่อุณหภูมิ 25 และ 35 °C และอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1, 1:2 และ 2:1 โดยน้ำหนัก

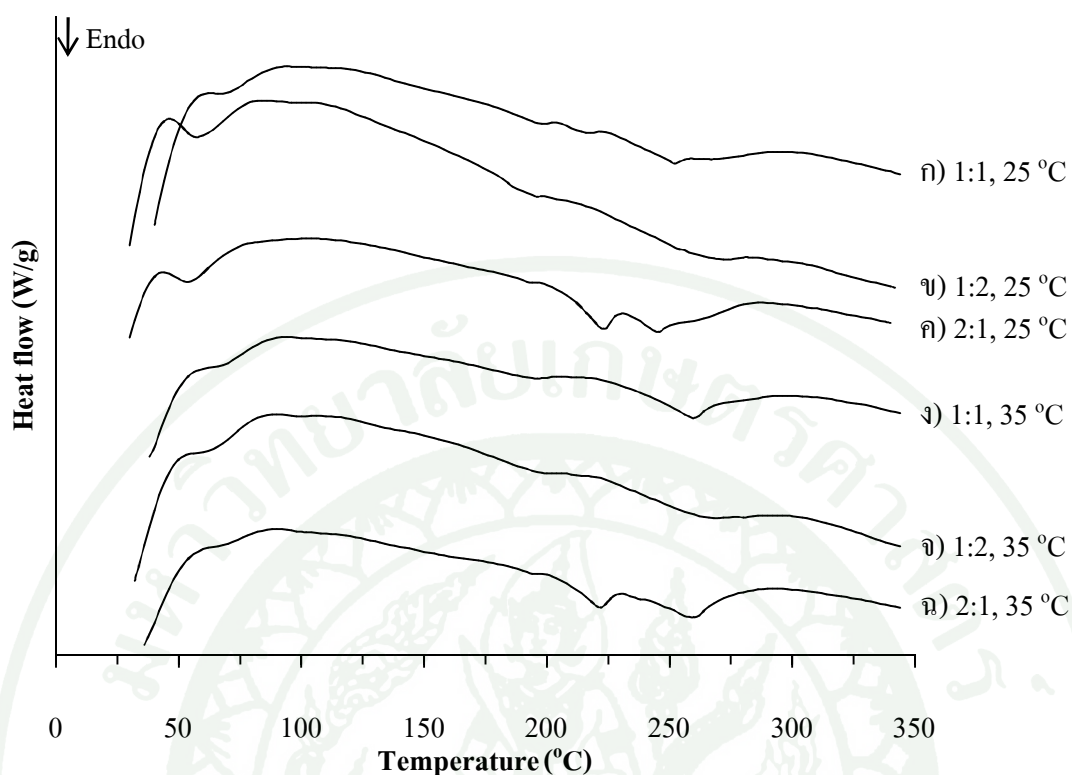


ภาพที่ 36 พฤติกรรมการละลายของยาเมเฟนามิค แอซิด ในสารละลายฟอสเฟสบัฟเฟอร์ pH 7.6 ที่อุณหภูมิ 37 °C จากอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %v/v และความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75% Saturation

- ก) อนุภาคคอมพอสิต (1:1 โดยน้ำหนัก, 25 °C)
- ข) อนุภาคคอมพอสิต (1:2 โดยน้ำหนัก, 25 °C)
- ค) อนุภาคคอมพอสิต (1:2 โดยน้ำหนัก, 35 °C)



ภาพที่ 37 เทอร์โมแกรมที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย DSC ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่าง ยามเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตโดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น DCM:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %v/v ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 %Saturation ที่อุณหภูมิ 25 และ 35 °C และอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1, 1:2 และ 2:1 โดยน้ำหนัก



ภาพที่ 38 เทอร์โมแกรมที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย DSC ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่าง ยามเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตโดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น DCM:EtOH ในอัตราส่วน 80:20 %v/v ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 %Saturation ที่อุณหภูมิ 25 และ 35 °C และอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1, 1:2 และ 2:1 โดยน้ำหนัก

ตารางที่ 8 ค่าสัมประสิทธิ์อัตราการละลายของขามเฟนามิก แอซิด และเวลาที่ใช้ในการละลายยา
ได้หมด 100 %

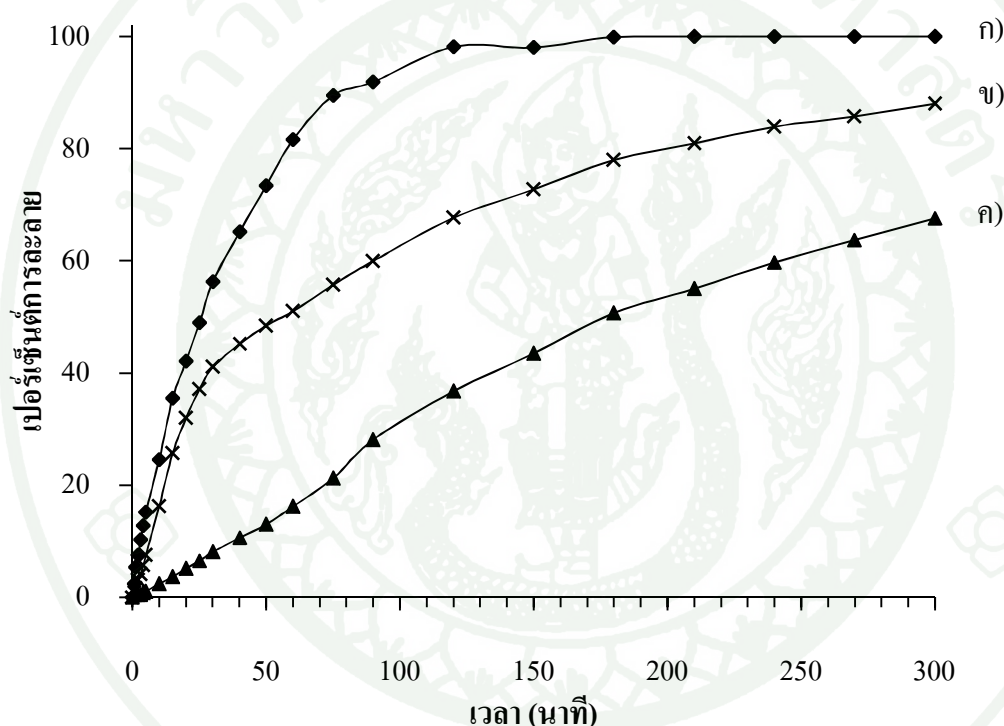
อนุภาค	สัมประสิทธิ์อัตรา การละลาย, K_w (นาที ⁻¹)	เวลาที่ใช้ในการ ละลายยาได้หมด 100 เปอร์เซ็นต์ (นาที)
Composite 1:1, 75%Sat., 25 °C, Acetone:EtOH(50:50)	0.029±0.003 ¹	150
Composite 1:2, 75%Sat., 25 °C, Acetone:EtOH(50:50)	0.026	240
Composite 1:2, 75%Sat., 35 °C, Acetone:EtOH(50:50)	0.015	(92% ใน 300 นาที)
Composite 1:1, 50%Sat., 25 °C, Acetone:EtOH(50:50)	0.030	150
Composite 1:2, 50%Sat., 25 °C, Acetone:EtOH(50:50)	0.042	180
Composite 1:1, 75%Sat., 25 °C, DCM:EtOH (50:50)	0.010	(93% ใน 300 นาที)
Composite 1:1, 75%Sat., 35 °C, DCM:EtOH (50:50)	0.016	240
Composite 1:1, 50%Sat., 35 °C, DCM:EtOH (50:50)	0.017	240
Composite 1:1, 75%Sat., 25 °C, DCM:EtOH (80:20)	0.012	240
Composite 2:1, 75%Sat., 25 °C, DCM:EtOH (80:20)	0.011	300
Composite 2:1, 75%Sat., 35 °C, DCM:EtOH (80:20)	0.014	240
Composite 2:1, 50%Sat., 35 °C, DCM:EtOH (80:20)	0.014	270
Physical mixture (43.0%MEF)	0.019	180
Physical mixture (65.0%MEF)	0.009	(88% ใน 300 นาที)
Physical mixture (70.0%MEF)	0.008	(90% ใน 300 นาที)
Unprocessed MEF	0.004	(75% ใน 300 นาที)
Composite (อัดเม็ด)	0.004	(65% ใน 300 นาที)
Physical mixture (อัดเม็ด)	N/A	(25% ใน 300 นาที)

หมายเหตุ ¹ ค่าเฉลี่ยที่ได้จากการทดสอบหาอัตราการละลาย 3 ครั้ง

N/A คือไม่สามารถหาค่า K_w ได้ เนื่องจากยาละลายได้เพียง 25 % ภายในเวลา 300 นาที

จากตารางที่ 8 เมื่อพิจารณาค่าสัมประสิทธิ์อัตราการละลายของอนุภาคคอมพอสิตโดยใช้ตัวทำละลายผสมทั้ง 3 ชนิด พบว่าอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตโดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 % โดยปริมาตร ที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1 โดยน้ำหนัก ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 % Saturation และอุณหภูมิ 25 °C เป็นสภาวะการทดลองที่เหมาะสมที่สุดในการนำมาผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาเมเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 เนื่องจากมีอัตราการละลายที่เร็ว รวมทั้งมีปริมาณผลิตภัณฑ์มากกว่าอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตโดยใช้ตัวทำละลายผสมเหมือนกัน ที่ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 50 % Saturation อุณหภูมิ 25 °C และอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1 และ 1:2 โดยน้ำหนัก (ตารางที่ 5) โดยภาพที่ 39 แสดงพฤติกรรมของการละลายของยาจากอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตโดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 % โดยปริมาตร ที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1 โดยน้ำหนัก ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 % Saturation และอุณหภูมิ 25 °C (% Drug content เท่ากับ 65) เปรียบเทียบกับยาที่ไม่ผ่านกระบวนการ GAS และของผสมทางกายภาพที่มี % Drug content เท่ากัน ซึ่งพบว่ายาจากอนุภาคคอมพอสิตมีอัตราการละลายเร็วกว่ายาที่ไม่ผ่านกระบวนการ GAS ถึงประมาณ 7 เท่า และเร็วกว่าของผสมทางกายภาพประมาณ 3 เท่า ทั้งนี้เนื่องจากยาจากอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตได้มีความเป็นผลึกน้อยกว่ายาที่ไม่ผ่านกระบวนการ GAS และยาจากของผสมทางกายภาพ โดยสามารถพิจารณาได้จากค่าพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของยาที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย DSC ซึ่งพบว่ายาที่ไม่ผ่านกระบวนการ GAS ใช้พลังงานในการหลอมเหลวถึง 171.2 จูลต่อกรัมของตัวอย่าง (ตารางผนวกที่ จ1) ซึ่งมีค่าเท่ากับต่อกรัมของยาเนื่องจากเป็นสารบริสุทธิ์ ในขณะที่ของผสมทางกายภาพและอนุภาคคอมพอสิตใช้พลังงานในการหลอมเหลว 14.943 และ 2.385 จูลต่อกรัมของยา ตามลำดับ ดังแสดงในภาพที่ 40 และมีผลสอดคล้องกับการวิเคราะห์ด้วย XRD ดังแสดงในภาพที่ 41 ที่พบว่าอนุภาคคอมพอสิตและของผสมทางกายภาพมี pattern ที่เกิดจากการรวมกันระหว่างฟิสิกของยาและพอลิเมอร์ โดยฟิสิกของยาจากอนุภาคคอมพอสิตมีความเข้มรังสีเอกซ์ (Intensity) น้อยกว่าของผสมทางกายภาพและยาที่ไม่ผ่านกระบวนการ GAS อีกทั้งเนื่องจาก PVP K30 เป็นพอลิเมอร์ที่ละลายน้ำได้ดี จึงช่วยเพิ่ม Wettability ให้กับยาจากอนุภาคคอมพอสิตและของผสมทางกายภาพ ทำให้มีอัตราการละลายสูงกว่ายาที่ไม่ผ่านกระบวนการ GAS ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Yadav *et al.* (2013) ที่ได้ทำการผลิตอนุภาค Solid dispersion ระหว่างยา Ketoprofen และ PVP K30 โดยใช้วิธีการ Kneading และ Solvent evaporation ซึ่งพบว่ายา Ketoprofen จากอนุภาค Solid dispersion มีอัตราการละลายที่เร็วกว่ายาที่ไม่ผ่านกระบวนการและอนุภาค Solid dispersion ที่ผลิตด้วยวิธีการ Solvent evaporation อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:5 โดยน้ำหนัก มีอัตราการละลายที่เร็วที่สุด โดยยาสามารถละลายได้ถึง 75.89 % ของปริมาณยาทั้งหมดในเวลา 30 นาที ในขณะที่ยาบริสุทธิ์ละลายได้เพียง 12.11 % ของปริมาณยาทั้งหมดในเวลา 30 นาที

และของผสมทางกายภาพละลายได้ 62.6 %ของปริมาณยาทั้งหมดในเวลา 30 นาที และงานวิจัยของ Frizon *et al.* (2013) ได้ทำการผลิตอนุภาค Solid dispersion ระหว่างยา Loratadine และ PVP K30 โดยใช้กระบวนการ Rotary evaporation และ Spray drying ซึ่งจะถูเตรียมให้มียาอยู่ 10% ผลการทดลองพบว่ายาจากอนุภาค Solid dispersion ที่ผลิตได้จากทั้ง 2 วิธีมีอัตราการละลายที่ใกล้เคียงกัน และมีอัตราการละลายที่เร็วกว่ายาที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการและของผสมทางกายภาพ โดยยาจากอนุภาค Solid dispersion สามารถละลายในตัวอย่างการละลายที่มี pH 6.8 ได้หมดภายในเวลา 20 นาที ในขณะที่ยาที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการสามารถละลายได้เพียง 30%ของปริมาณยาทั้งหมด ในเวลา 180 นาที และยาจากของผสมทางกายภาพสามารถละลายได้หมดภายในเวลา 120 นาที

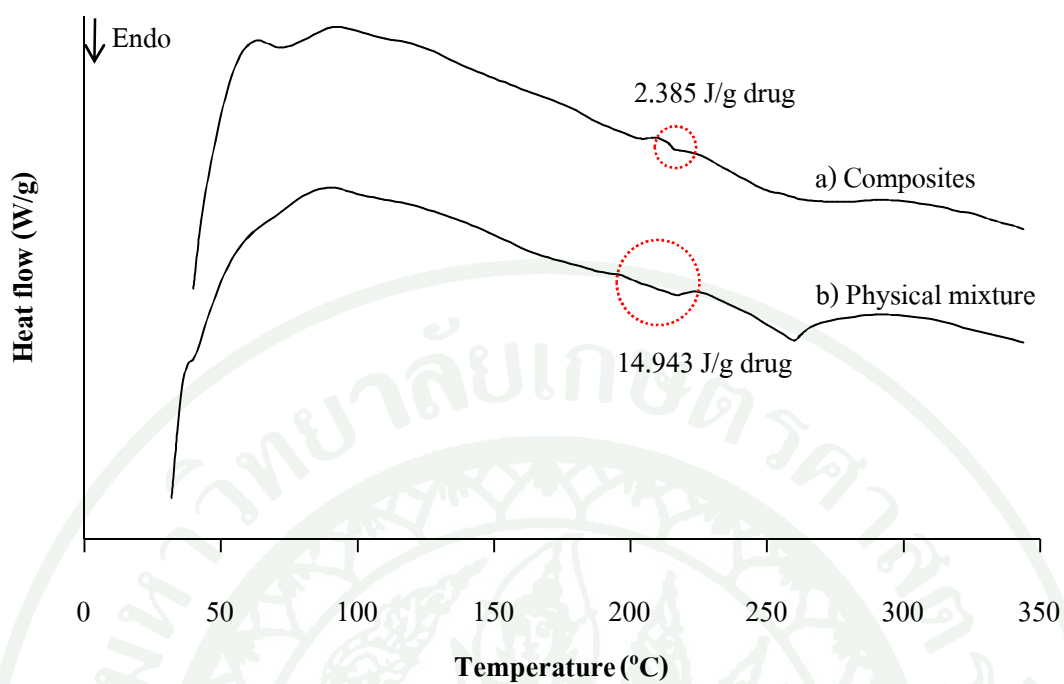


ภาพที่ 39 พฤติกรรมการละลายของยามเฟนามิก แอซิด ในสารละลายฟอสเฟสบัฟเฟอร์ pH 7.6 ที่อุณหภูมิ 37 °C

ก) อนุภาคคอมพอสิต (Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 1:1 โดยน้ำหนัก, 75 %Sat., 25 °C และ 65.0 %MEF)

ข) ของผสมทางกายภาพระหว่างยามเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 (65.0 %MEF)

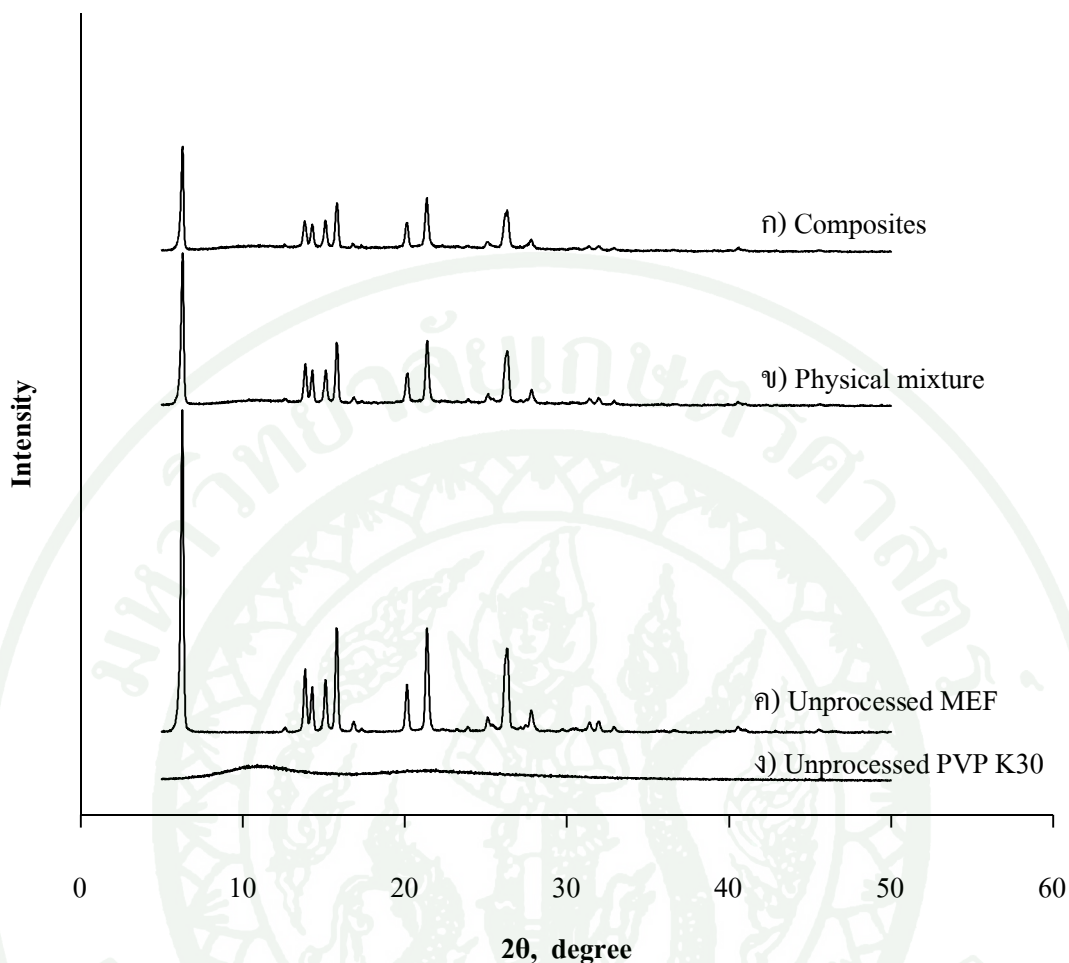
ค) ยามเฟนามิก แอซิดที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS



ภาพที่ 40 เทอร์โมแกรมที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย DSC

ก) อนุภาคคอมพอสิต (Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 1:1 โดยน้ำหนัก, 75 %Sat., 25 °C และ 65.0 %MEF)

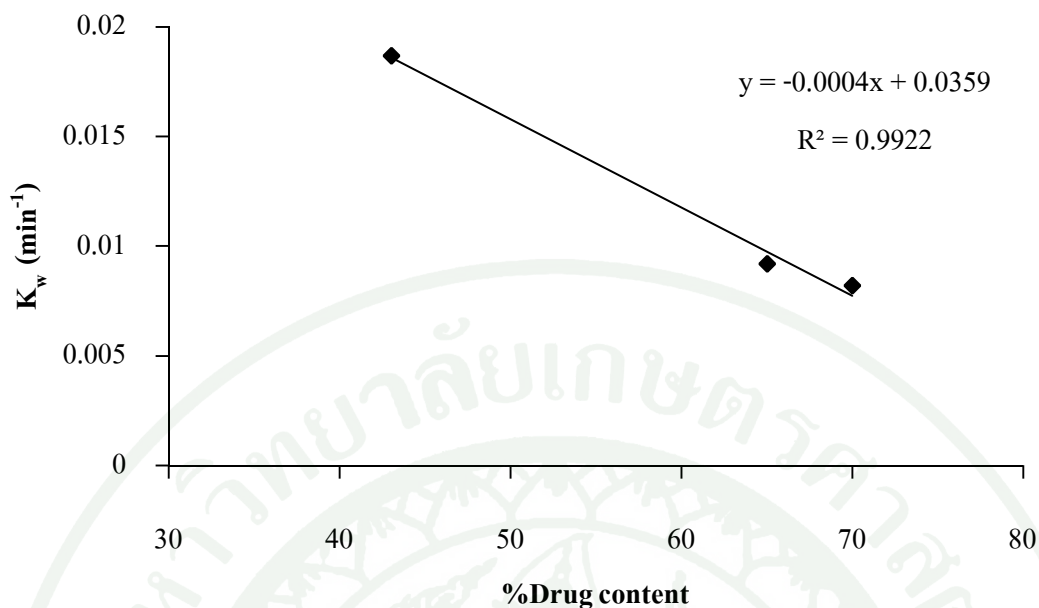
ข) ของผสมทางกายภาพระหว่างยามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 (65.0 %MEF)



ภาพที่ 41 XRD pattern

- ก) อนุภาคคอมพอสิต (Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 1:1 โดยน้ำหนัก, 75 %Sat., 25 °C และ 65.0 %MEF)
- ข) ของผสมทางกายภาพระหว่างยามเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 (65.0%MEF)
- ค) ยามเฟนามิก แอซิดที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS
- ง) PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS

นอกจากนี้งานวิจัยนี้ยังได้ทำการศึกษาอัตราการละลายของของผสมทางกายภาพที่มี %Drug content อื่นๆ (43.0 และ 70.0 %MEF) ซึ่งเมื่อนำมาสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง %Drug content และค่าสัมประสิทธิ์อัตราการละลาย (K_w) จะได้กราฟดังแสดงในภาพที่ 42 โดยผลการทดลองพบว่า ปริมาณพอลิเมอร์ในของผสมทางกายภาพส่งผลต่อค่า K_w โดยที่ค่า K_w จะเพิ่มขึ้น เมื่อปริมาณของพอลิเมอร์เพิ่มขึ้น เนื่องจากพอลิเมอร์ที่เพิ่มขึ้น ทำให้ยามี Wettability มากขึ้น ส่งผลให้ยาละลายในสารละลายได้ดีขึ้น อัตราการละลายของยาจึงเพิ่มขึ้น

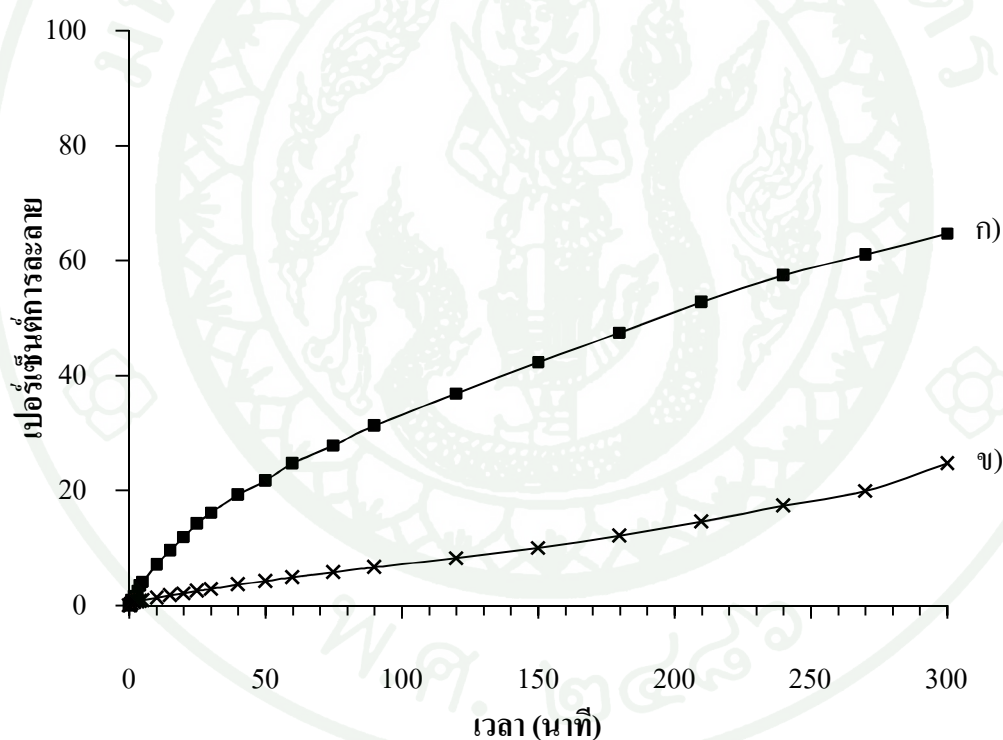


ภาพที่ 42 ความสัมพันธ์ระหว่าง %Drug content และค่าสัมประสิทธิ์อัตราการละลาย (K_w) ของผสมทางกายภาพระหว่างยามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30

1.3.2 อัตราการละลายของยามเฟนามิค แอซิดจากอนุภาคคอมพอสิตที่อัดเม็ด

งานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาเพิ่มเติมโดยการนำเอาผลิตภัณฑ์มาทำการอัดเป็นเม็ดในการศึกษาอัตราการละลาย เพื่อควบคุมให้มีพื้นที่ผิวสัมผัสใกล้เคียงกันมากที่สุดในการเปรียบเทียบระหว่างอนุภาคคอมพอสิตและของผสมทางกายภาพที่มี %Drug content เท่ากัน ทำให้ค่าอัตราการละลายที่ได้ไม่ขึ้นกับขนาดของอนุภาคที่ผลิตได้ โดยนำอนุภาคคอมพอสิตที่เหมาะสมที่สุด นั่นคือที่ผลิตโดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %โดยปริมาตร อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1 โดยน้ำหนัก ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 %Saturation และที่อุณหภูมิ 25 °C ซึ่งมี %Drug content โดยเฉลี่ยเท่ากับ 61.34% (เนื่องจากต้องทำการผลิตอนุภาคคอมพอสิตซ้ำหลายกะ ค่า %Drug content จึงเป็นค่าเฉลี่ยโดยคิดปริมาณผลิตภัณฑ์ของแต่ละกะที่นำมาผสมกันด้วย) มาทำการทดสอบหาอัตราการละลาย ซึ่งมีพฤติกรรมการละลายดังแสดงในภาพที่ 43 ผลการทดลองพบว่ายาจากอนุภาคคอมพอสิตยังคงมีอัตราการละลายที่เร็วกว่าของผสมทางกายภาพ โดยอนุภาคคอมพอสิตมีค่า K_w เท่ากับ 0.004 นาที⁻¹ และสามารถละลายได้ 65%ของปริมาณยาทั้งหมด ในเวลา 300 นาที แต่ของผสมทางกายภาพไม่สามารถหาค่า K_w ได้ ดังแสดงในตารางที่ 8 เนื่องจากเมื่อเวลาครบ 300 นาที ยาสามารถละลายได้เพียง 28 %ของปริมาณยาทั้งหมดเท่านั้น ทั้งนี้เพราะของผสมทางกายภาพมีความหนาแน่นน้อยกว่าอนุภาคคอมพอสิต ทำให้

เมื่อนำไปทดสอบหาอัตราการละลายแล้วเม็ดยาจะลอยอยู่บนผิวหน้าของสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ และสังเกตเห็นได้ว่าอนุภาคแตกตัวได้ช้า จึงทำให้ยาละลายได้ช้า ในขณะที่อนุภาคคอมพอสิตที่อัดเม็ดยานั้นจะจมลงไปที่ด้านล่างของตะแกรง และอนุภาคเกิดการแตกตัวได้เร็วกว่าของผสมทางกายภาพ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Sethia and Squillante (2004) ที่ได้ทำการผลิตอนุภาค Solid dispersion ของยา Carbamazepine ใน PVP K30 โดยใช้วิธีการ Solvent evaporation และกระบวนการที่ใช้ของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต ซึ่งพบว่า Intrinsic dissolution rate ของยาจากอนุภาค Solid dispersion ขึ้นกับอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ และวิธีการที่ใช้ในการเตรียมอนุภาค อีกทั้งพบว่ายาจากอนุภาค Solid dispersion ที่ผลิตด้วยกระบวนการที่ใช้ของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต และมีอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:5 โดยน้ำหนัก มีค่า Intrinsic dissolution rate ที่มากกว่ายาบริสุทธิ์ถึง 4 เท่า



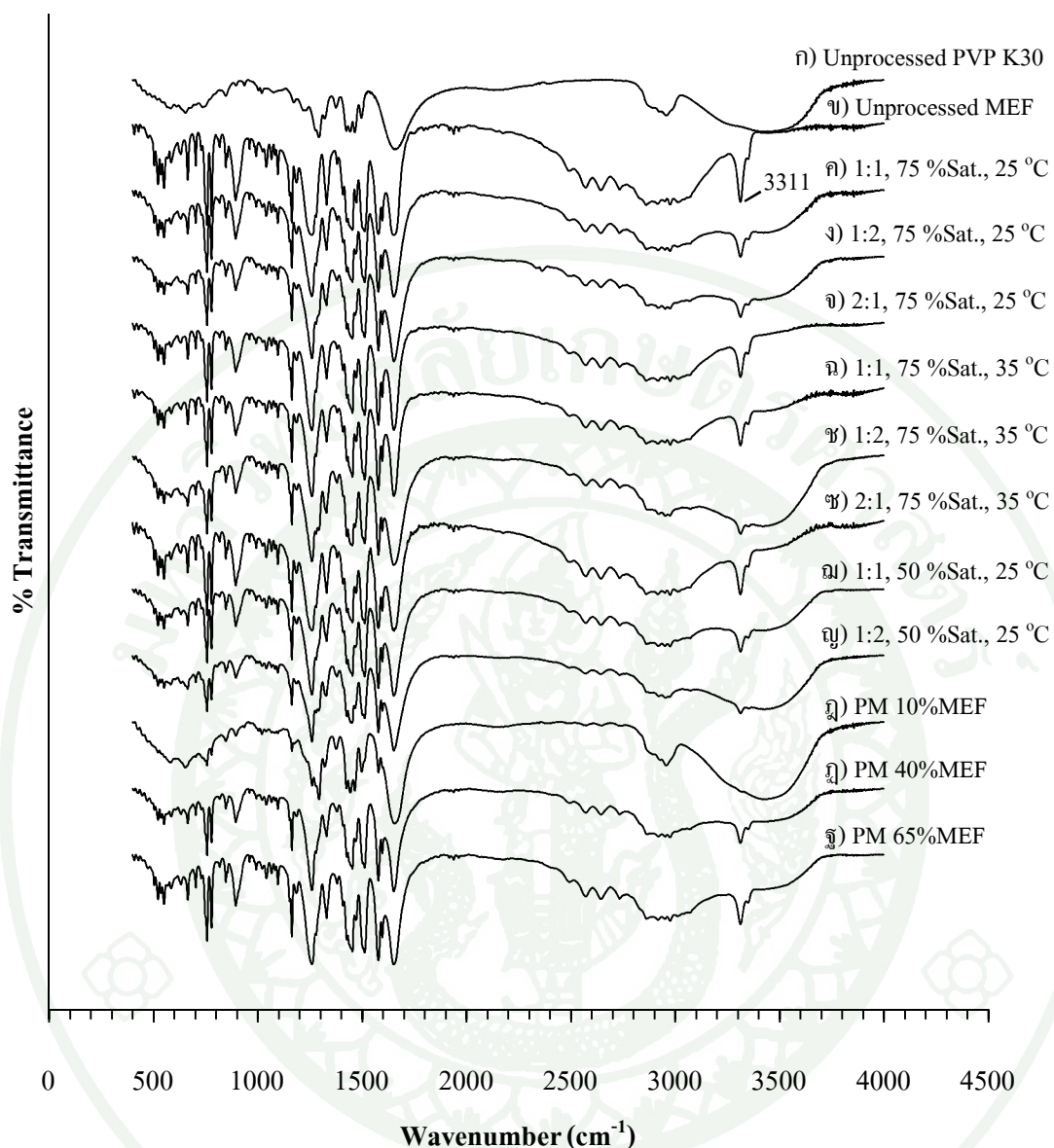
ภาพที่ 43 พฤติกรรมการละลายของยาเมเฟนามิก แอซิดที่อัดเป็นเม็ด ในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.6 ที่อุณหภูมิ 37 °C

ก) อนุภาคคอมพอสิต (Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 1:1 โดยน้ำหนัก, 75 %Sat., 25 °C และ 61.34% MEF)

ข) ของผสมทางกายภาพระหว่างยาเมเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 (61.34 %MEF)

1.4 ผลของการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาเมเฟนามิก แอซิดและ PVP K30

จากการนำอนุภาคคอมพอสิต และของผสมทางกายภาพมาวิเคราะห์ด้วย FTIR เพื่อศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาและพอลิเมอร์ โดยถ้ายาและพอลิเมอร์จากอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตได้มีอันตรกิริยาเกิดขึ้นระหว่างกันในระดับโมเลกุล จะทำให้แถบในสเปกตรัมของหมู่ที่เกิดอันตรกิริยาเกิดการเปลี่ยนตำแหน่ง (Shift) และมีความกว้างเปลี่ยนแปลงไป (Broadening) (Lim *et al.*, 2013) ซึ่งจากการศึกษาสเปกตรัมของอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %โดยปริมาตร ดังแสดงในภาพที่ 44 และใช้ตัวทำละลายผสมเป็น DCM:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 และ 80:20 %โดยปริมาตร ดังแสดงในภาพผนวกที่ จ1 และ จ2 ตามลำดับ พบว่าสเปกตรัมที่ได้มีลักษณะคล้ายกับสเปกตรัมของของผสมทางกายภาพ ที่มีการรวมกันระหว่างสเปกตรัมของยาและพอลิเมอร์ โดยที่ตำแหน่งสเปกตรัมของยาไม่ได้เปลี่ยนแปลงไป แสดงให้เห็นว่าไม่มีอันตรกิริยาระหว่างยาและพอลิเมอร์เกิดขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Prasada Rao *et al.* (2011) ที่ได้ทำการผลิตอนุภาค Solid dispersion ระหว่างยาเมเฟนามิก แอซิดกับ Hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) และสารช่วยแตกตัว Dibasic calcium phosphate (Superdisintegrant DCP) โดยใช้วิธีการ Solvent evaporation พบว่าตำแหน่งสเปกตรัมของยาในอนุภาค Solid dispersion ไม่เปลี่ยนแปลง ซึ่งแสดงให้เห็นว่าไม่มีอันตรกิริยาระหว่างยาเมเฟนามิก แอซิดกับ HPMC และ Superdisintegrant DCP



ภาพที่ 44 FTIR สเปกตรัม

ก) PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS

ข) ยามเฟนามิค แอซิดที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS

ค) ถึง ญ) อนุภาคคอมพอสิตระหว่างยามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตโดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %v/v

ฎ) ถึง ฐ) ของผสมทางกายภาพระหว่างยามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30

2. อนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาซัลฟาเมทาท็อกซาโซลและ Polyvinylpyrrolidone K30

งานวิจัยส่วนที่สองนี้ได้เลือกใช้เมทานอลเป็นตัวทำละลายอินทรีย์ในการผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาซัลฟาเมทาท็อกซาโซลและ PVP K30 ด้วยกระบวนการ GAS ที่มีคาร์บอนไดออกไซด์เป็นตัวต้านการละลาย เนื่องจากเมื่อนำยามาละลายในตัวทำละลายอินทรีย์ (อะซิโตน เมทานอล และเอทานอล) พบว่ายาสามารถละลายได้ดีที่สุดในอะซิโตน รองลงมาคือ เมทานอล และเอทานอล ตามลำดับ (จุดอิ่มตัวของสารละลายยาในตัวทำละลายอะซิโตน เมทานอล และเอทานอล เท่ากับ 0.25, 0.08 และ 0.03 กรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ) ส่วน PVP K30 นั้นสามารถละลายได้ดีมากในตัวทำละลายอินทรีย์ที่เป็นแอลกอฮอล์ (เมทานอล และเอทานอล) ดังนั้นจึงเลือกใช้เมทานอลเป็นตัวทำละลาย เพื่อให้ทั้งยาและพอลิเมอร์สามารถละลายเป็นสารละลายเนื้อเดียวกันได้ โดยทำการผลิตอนุภาคคอมพอสิตที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1, 1:2, 1:3, 2:1 และ 3:1 โดยน้ำหนัก ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 และ 50 %Saturation และที่อุณหภูมิ 25 และ 35 °C

ในงานวิจัยส่วนนี้ได้ศึกษาผลของตัวแปรต่างๆในการผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาซัลฟาเมทาท็อกซาโซลและ PVP K30 ที่มีต่อ %Drug content รูปร่างและขนาดของอนุภาคคอมพอสิต ซึ่งได้แก่ อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ อุณหภูมิ ความเข้มข้นของสารละลาย รวมทั้งศึกษาอัตราการละลายของอนุภาคคอมพอสิต และศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาและพอลิเมอร์ของอนุภาคคอมพอสิต

2.1 ผลของตัวแปรต่างๆที่มีต่อ %Drug content ของอนุภาคคอมพอสิต

ตารางที่ 9 แสดงผลของอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ อุณหภูมิ และความเข้มข้นของสารละลายยา ที่มีผลต่อ %Drug content ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาซัลฟาเมทาท็อกซาโซลและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS โดยจากการศึกษาผลของอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ที่ 1:1, 1:2, 1:3, 2:1 และ 3:1 โดยน้ำหนัก ผลการทดลองพบว่าเมื่อปริมาณของพอลิเมอร์เพิ่มขึ้นจากที่อัตราส่วน 1:1 เป็น 1:2 และ 1:3 โดยน้ำหนัก ตามลำดับ มีผลทำให้ %Drug content ลดลง ซึ่งมีแนวโน้มที่สอดคล้องกับปริมาณสารตั้งต้นที่ใช้ในการเตรียมอนุภาคคอมพอสิต และเมื่อปริมาณของพอลิเมอร์ลดลงจากที่อัตราส่วน 1:1 เป็น 2:1 และ 3:1 โดยน้ำหนัก ตามลำดับ มีผลทำให้ %Drug content เพิ่มขึ้นมาก ทั้งนี้เนื่องจากเมื่อปริมาณของพอลิเมอร์ลดลง โอกาสที่พอลิเมอร์จะตกตะกอนลงมาเคลือบยาได้จึงน้อยลงเช่นกัน ทำให้ได้ผลิตภัณฑ์เป็นยาที่ไม่ได้โดนเคลือบด้วยพอลิเมอร์เป็น

ผลิตภัณฑ์หลัก ส่งผลให้ %Drug content เพิ่มขึ้นมาก และจากการศึกษาผลของอุณหภูมิที่ 25 และ 35 °C พบว่าเมื่ออุณหภูมิเพิ่มขึ้นจาก 25 เป็น 35 °C ที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1, 1:2 และ 1:3 โดยน้ำหนัก อนุภาคคอมพอลิตที่ผลิตได้มี %Drug content ที่แตกต่างกันเล็กน้อยอย่างไม่มีนัยสำคัญ แต่ที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 2:1 และ 3:1 โดยน้ำหนัก พบว่าอนุภาคคอมพอลิตที่ผลิตได้ที่อุณหภูมิ 35 °C มี %Drug content น้อยกว่าที่อุณหภูมิ 25 °C ซึ่งมี %Drug content เท่ากับ 100% ทั้งนี้เนื่องจากลักษณะของผลิตภัณฑ์ที่ผลิตได้แตกต่างกัน ทำให้ได้ผลิตภัณฑ์หลักที่แตกต่างกัน ส่งผลให้มี %Drug content ที่แตกต่างกัน ซึ่งจะอธิบายโดยละเอียดในหัวข้อ 2.2 นอกจากนี้จากการศึกษาผลของความเข้มข้นของสารละลายยาที่ 75 และ 50 %Saturation พบว่าเมื่อความเข้มข้นของสารละลายลดลงจาก 75 เป็น 50 %Saturation อนุภาคคอมพอลิตที่ได้มี %Drug content ที่แตกต่างกันเล็กน้อยอย่างไม่มีนัยสำคัญ ดังนั้นจากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็นตัวแปรหลักที่ส่งผลต่อ %Drug content ในขณะที่อุณหภูมิที่ใช้ในการตกตะกอนจะมีผลต่อ %Drug content เมื่อปริมาณของยาในสารละลายมีมากกว่าปริมาณของพอลิเมอร์ ส่วนความเข้มข้นของสารละลายเป็นตัวแปรที่ไม่มีผลต่อ %Drug content ของอนุภาคคอมพอลิต

ตารางที่ 9 ปริมาณผลิตภัณฑ์ที่ได้ต่อหนึ่งกะและ % Drug content ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่าง ยาซัลฟาเมทาท็อกซาโซลและ PVP K30

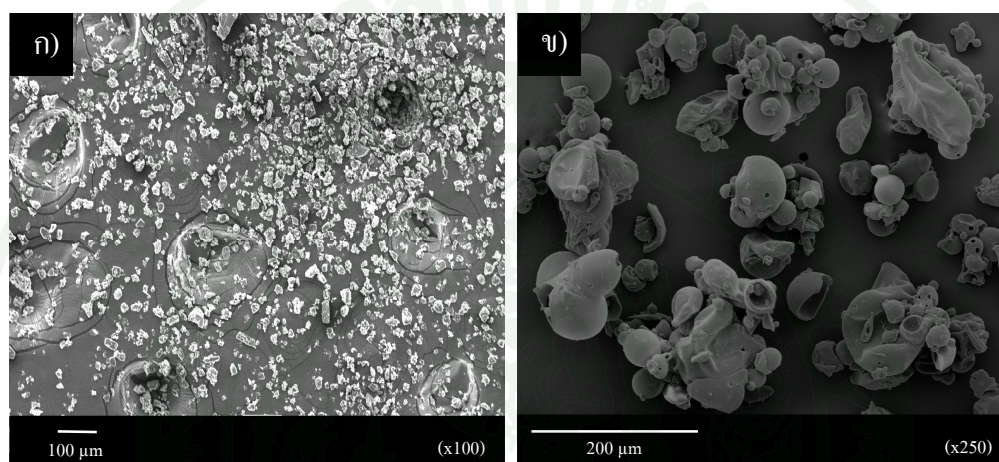
ความเข้มข้นของ สารละลายยา (%Saturation)	อุณหภูมิ (°C)	อัตราส่วนระหว่าง ยากับพอลิเมอร์ (SMX : PVP K30)	ปริมาณผลิตภัณฑ์ * (g / batch)	% Drug content
75	25	1:1	0.0991±0.0284 ²	59.14±6.40 ²
		1:2	0.0137	36.77
		1:3	0.0204	29.20
		2:1	0.0949	100
		3:1	0.1130	100
75	35	1:1	0.0624±0.0251 ²	55.32±4.32 ²
		1:2	0.0189	36.32
		1:3	0.0207	26.86
		2:1	0.1495	81.83
		3:1	0.1714	92.14
75	45	1:1	0.008 ¹	47.4 ¹
50	25	1:1	0.0900±0.0016 ²	53.02±3.77 ²
		1:2	0.0374	34.31
		1:3	0.0135	26.94
		2:1	0.0581	100
		3:1	0.0786	99.39
50	35	1:1	0.0562±0.0003 ²	49.18±3.90 ²
		1:2	0.009 ¹	31.1 ¹
		1:3	0.010 ¹	28.1 ¹
		2:1	0.0744	81.22
		3:1	0.0723	97.48

หมายเหตุ * เป็นปริมาณของผลิตภัณฑ์หลักที่ผลิตได้จากกระบวนการ GAS

¹ ค่าที่ได้จากงานวิจัยของศิวพร (2555), ² ค่าเฉลี่ยที่ได้จากการทำการทดลองทั้งหมด 2 กะ

2.2 ผลของตัวแปรต่างๆที่มีต่อรูปร่างและขนาดของอนุภาคคอมพอสิต

ภาพที่ 45 แสดงรูปร่างของอนุภาคยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลและ PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS ซึ่งพบว่าอนุภาคของยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลที่ ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS มีลักษณะเป็นอนุภาคที่มีรูปร่างไม่แน่นอน ส่วนอนุภาคของ PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS มีลักษณะเป็นทรงกลมที่มีรูปร่างไม่แน่นอน



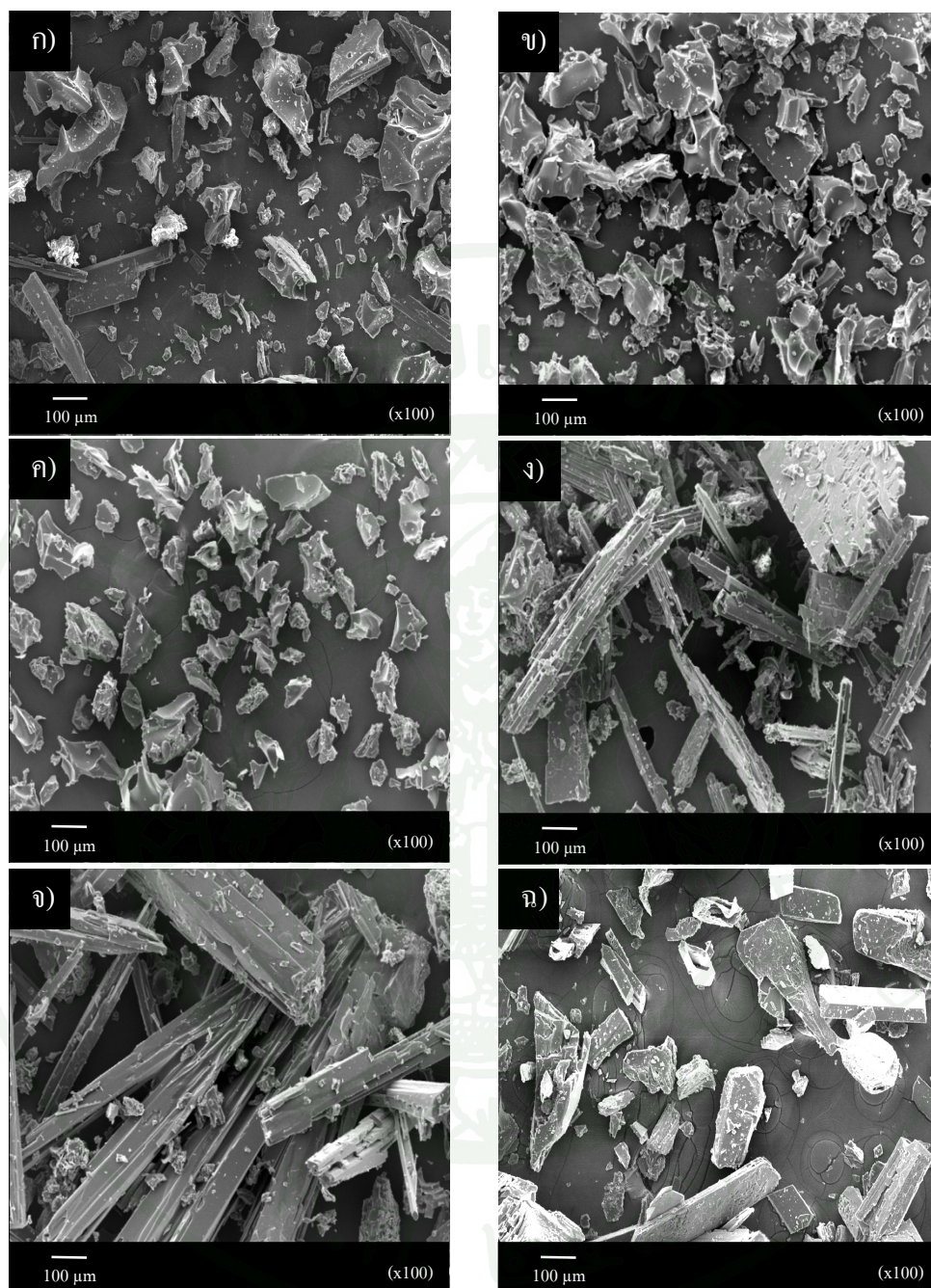
ภาพที่ 45 ภาพถ่าย SEM

- ก) ยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลที่ ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS
- ข) PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS

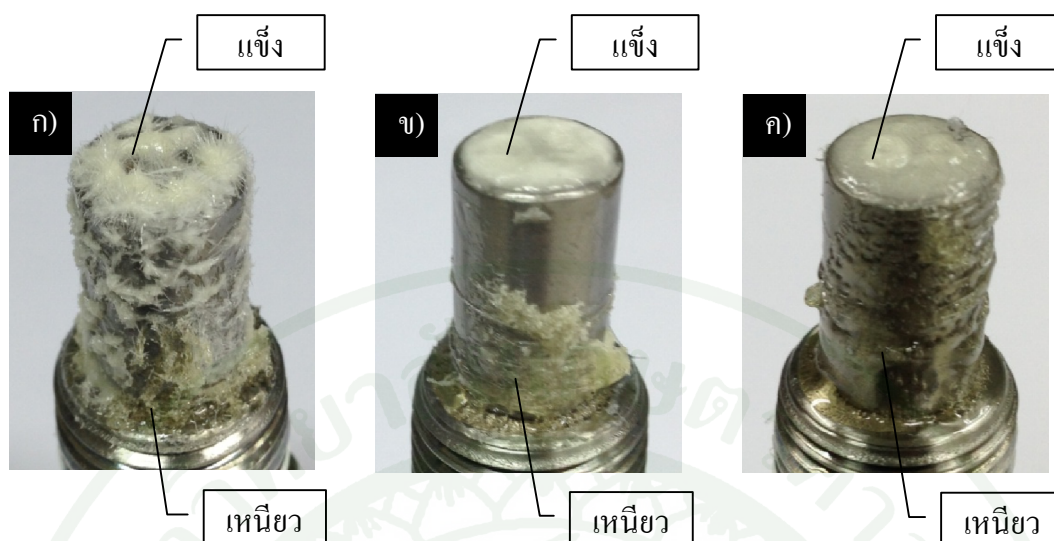
ภาพที่ 46 แสดงผลของการศึกษาอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ที่มีต่อรูปร่างและขนาดของอนุภาค โดยศึกษาที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1, 1:2, 1:3, 2:1 และ 3:1 โดยน้ำหนัก ซึ่งพบว่าสำหรับที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1, 1:2 และ 1:3 โดยน้ำหนัก อนุภาคคอมพอสิตที่ได้จะมีรูปร่างที่ไม่แน่นอน และมีการกระจายตัวของขนาดที่กว้าง จึงทำให้ยากต่อการเปรียบเทียบขนาดของอนุภาค ทั้งนี้เนื่องจากมีปริมาณของพอลิเมอร์มากเพียงพอที่จะไปช่วยเคลือบและยับยั้งการโตของอนุภาคยาได้ อีกทั้งพบว่าเมื่อปริมาณของพอลิเมอร์เพิ่มขึ้น ทำให้ได้ผลิตภัณฑ์แบ่งเป็น 2 ส่วนหลักๆ โดยได้ผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะเหนียวไม่เป็นผลึกมากขึ้น และได้ผลิตภัณฑ์ที่แข็งเป็นผลึกในปริมาณที่น้อยลง ดังแสดงในภาพที่ 47 ซึ่งเกิดจากการที่คาร์บอนไดออกไซด์เข้าไปแทรกอยู่ระหว่างสายโซ่พอลิเมอร์ ทำให้สายโซ่พอลิเมอร์เกิดการเคลื่อนที่ได้ง่ายขึ้น พอลิเมอร์จึงมีลักษณะเหนียว ส่งผลให้เมื่อมีปริมาณของพอลิเมอร์เพิ่มขึ้น จึงได้ผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะเหนียวมากขึ้นด้วย ในขณะที่ถ้าปริมาณของพอลิเมอร์ลดลงน้อยกว่าปริมาณ

ของยา (2:1 และ 3:1 โดยน้ำหนัก) พบว่าอนุภาคที่ได้มีขนาดใหญ่กว่าอนุภาคที่ผลิตโดยใช้ปริมาณของพอลิเมอร์เท่ากับหรือมากกว่าปริมาณยา (1:1, 1:2 และ 1:3 โดยน้ำหนัก) และพบว่าผลิตภัณฑ์ส่วนใหญ่ที่ได้มีลักษณะเป็นแท่ง เนื่องจากปริมาณของพอลิเมอร์ที่ลดลง ส่งผลให้มีพอลิเมอร์ที่จะไปช่วยเคลือบและยับยั้งการโตของอนุภาคน้อยลง และทำให้มีโอกาสที่อนุภาคบางส่วนจะไม่ถูกเคลือบด้วยพอลิเมอร์ จึงทำให้ได้ผลิตภัณฑ์หลักมีรูปร่างเป็นแท่งคล้ายกับการตกผลึกยาเพียงอย่างเดียวด้วยกระบวนการ GAS ดังภาพที่ 46 จ)





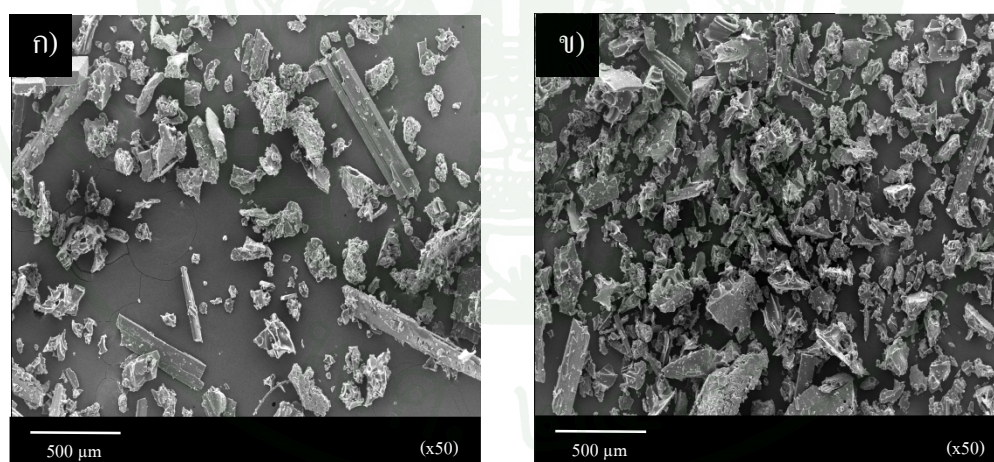
ภาพที่ 46 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้เมทานอลเป็นตัวทำละลาย ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 %Saturation ที่อุณหภูมิ 35 °C อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น ก) 1:1, ข) 1:2, ค) 1:3, ง) 2:1 และ จ) 3:1 โดยน้ำหนัก และ ฉ) ยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลที่ผ่านกระบวนการ GAS โดยใช้เมทานอลเป็นตัวทำละลาย ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 %Saturation และที่อุณหภูมิ 35 °C



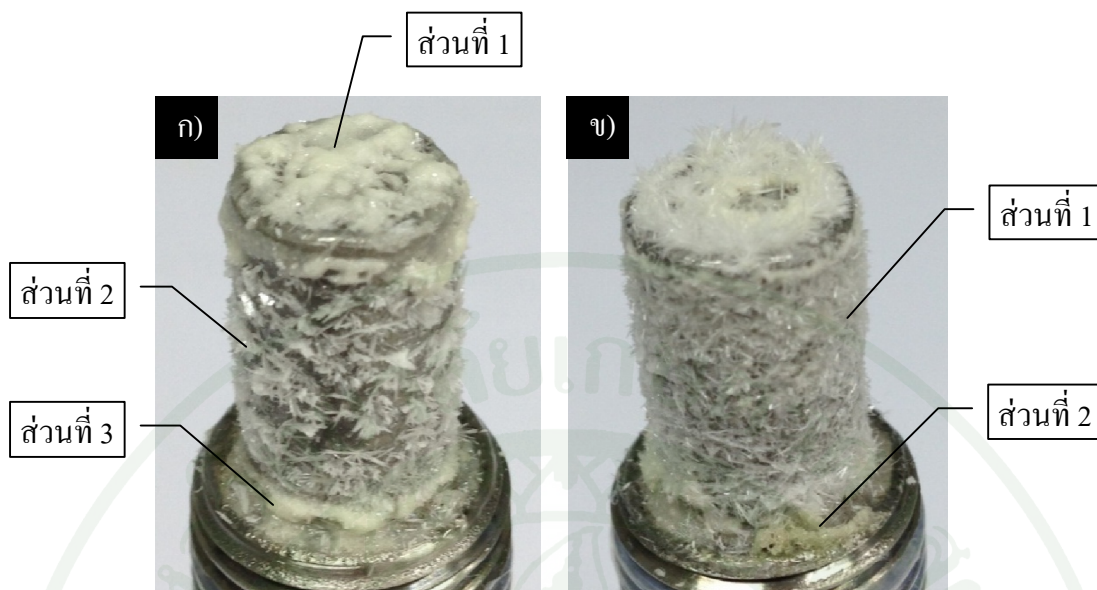
ภาพที่ 47 ผลึกภัณฑ์ที่ได้จากการตกตะกอนร่วมระหว่างยาซัลฟาเมทท็อกซาโซลและ PVP K30 ด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้เมทานอลเป็นตัวทำละลาย ความเข้มข้นของสารละลายยา เป็น 75% Saturation ที่อุณหภูมิ 35 °C และอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น ก) 1:1, ข) 1:2 และ ค) 1:3 โดยน้ำหนัก

จากงานวิจัยของสิวพร (2555) พบว่าที่อุณหภูมิ 45 °C นั้นไม่เหมาะสมที่จะผลิตอนุภาคคอมพอสิตโดยใช้ PVP K30 เป็นพอลิเมอร์ที่ใช้ในการตกตะกอนร่วมกับยาซัลฟาเมทท็อกซาโซล เนื่องจากได้ผลึกภัณฑ์ส่วนใหญ่ที่มีลักษณะเหนียว ซึ่งเกิดจากการที่พอลิเมอร์มีอุณหภูมิสถานะคล้ายแก้ว (Glass transition temperature, T_g) ที่ลดต่ำลงเมื่ออยู่ภายใต้สภาวะใกล้จุดวิกฤตของคาร์บอนไดออกไซด์ อีกทั้งเกิดจากการที่ PVP K30 มีอุณหภูมิที่เข้าใกล้ T_g มากขึ้นด้วย ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Uzun *et al.* (2011) ที่ได้ทำการผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา Cefuroxime axetil กับ PVP K30 ด้วยกระบวนการ Supercritical anti-solvent (SAS) ที่อุณหภูมิ 35, 40 และ 50 °C พบว่าที่อุณหภูมิ 35 และ 40 °C ได้อนุภาคที่มีลักษณะกลมและแยกออกจากกัน แต่ที่อุณหภูมิ 50 °C พอลิเมอร์จะเกิดการ Swelling และหลอมเหลว เนื่องจากอุณหภูมิสถานะคล้ายแก้วของพอลิเมอร์ที่ลดต่ำลงเมื่ออยู่ภายใต้สภาวะใกล้จุดวิกฤตของคาร์บอนไดออกไซด์ ทำให้เกิดการถ่ายเทมวลสารและการกำจัดตัวทำละลายออกจากผลึกภัณฑ์ได้ยาก ส่งผลให้ได้อนุภาคที่ยังคงมีลักษณะกลมแต่ไม่แยกออกจากกัน กล่าวคือยังคงมีการเชื่อมกัน (Bridge) ระหว่างอนุภาค จึงทำให้ได้อนุภาคที่เกาะรวมตัวกันเป็นกลุ่มก้อน ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงได้ทำการศึกษาและผลิตอนุภาคคอมพอสิตที่อุณหภูมิ 25 และ 35 °C โดยจากการศึกษาผลของอุณหภูมิที่มีต่อรูปร่างและขนาดของอนุภาค พบว่าที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1 โดยน้ำหนัก อนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากที่อุณหภูมิ 25 °C มีรูปร่างที่

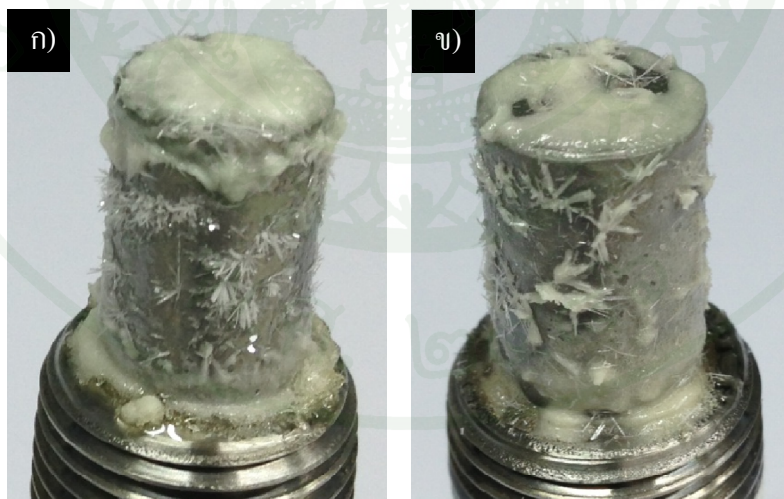
ไม่แน่นอนและมีการกระจายตัวของขนาดที่กว้างเหมือนกับที่ได้จากที่อุณหภูมิ 35 °C ดังแสดงในภาพที่ 48 อย่างไรก็ตามเมื่อปริมาณของพอลิเมอร์น้อยกว่ายา (2:1 และ 3:1 โดยน้ำหนัก) พบว่าอุณหภูมิที่แตกต่างกันมีผลทำให้ได้ลักษณะของผลิตภัณฑ์ที่แตกต่างกัน จึงทำให้มีผลิตภัณฑ์หลักที่แตกต่างกันด้วย ซึ่งผลิตภัณฑ์หลักนี้จะเป็นส่วนที่นำไปหา %Drug content และทำการวิเคราะห์ต่าง ๆ นั้นเอง โดยที่อุณหภูมิ 25 °C จะได้ผลิตภัณฑ์แบ่งออกเป็น 3 ส่วนอย่างชัดเจน ดังแสดงในภาพที่ 49 ก) กล่าวคือ ส่วนที่ 1 เป็นของแข็งที่มีลักษณะเกาะกันเป็นก้อน ส่วนที่ 2 เป็นของแข็งที่มีลักษณะเป็นเกร็ด และส่วนที่ 3 เป็นส่วนที่มีลักษณะเหนียว โดยผลิตภัณฑ์หลักที่ได้คือผลิตภัณฑ์ส่วนที่ 2 ซึ่งมี %Drug content เท่ากับ 100% แสดงให้เห็นว่าได้ผลิตภัณฑ์หลักเป็นยาที่ไม่ได้ถูกเคลือบด้วยพอลิเมอร์ ส่วนที่อุณหภูมิ 35 °C จะได้ผลิตภัณฑ์แบ่งออกเป็น 2 ส่วนหลัก ดังแสดงในภาพที่ 49 ข) กล่าวคือ ส่วนที่ 1 เป็นของแข็งที่มีลักษณะเป็นเกร็ด และส่วนที่ 2 เป็นส่วนที่มีลักษณะเหนียว โดยผลิตภัณฑ์หลักที่ได้คือผลิตภัณฑ์ส่วนที่ 1 ซึ่งพบว่ามี %Drug content น้อยกว่าผลิตภัณฑ์หลักที่ผลิตที่อุณหภูมิ 25 °C แสดงให้เห็นว่าผลิตภัณฑ์หลักที่ได้มีอนุภาคยาบางส่วนที่ถูกเคลือบด้วยพอลิเมอร์ปนอยู่ นอกจากนี้เมื่อพิจารณาลักษณะผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการผลิตที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1 โดยน้ำหนัก ดังแสดงในภาพที่ 50 พบว่าผลิตภัณฑ์ที่ได้จากที่อุณหภูมิ 25 °C มีลักษณะคล้ายกับที่อุณหภูมิ 35 °C ซึ่งสอดคล้องกับผลจากการวิเคราะห์ด้วย SEM



ภาพที่ 48 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาซัลฟาเมทาท็อกซาโซลและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้เมทานอลเป็นตัวทำละลาย ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 50 %Saturation อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1 โดยน้ำหนัก และที่อุณหภูมิ ก) 25 และ ข) 35 °C

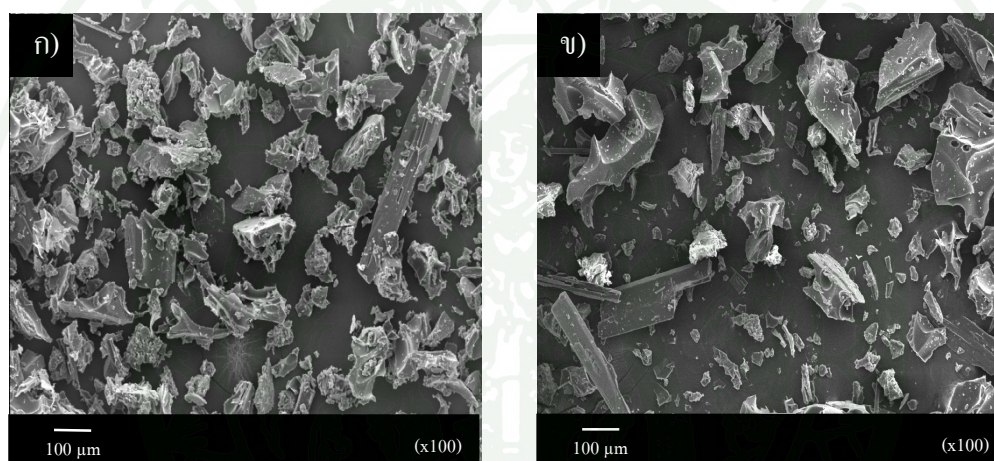


ภาพที่ 49 ผลึกภัณฑ์ที่ได้จากการตกตะกอนร่วมระหว่างยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลและ PVP K30 ด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้เมทานอลเป็นตัวทำละลาย ความเข้มข้นของสารละลายยา เป็น 75% Saturation อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 2:1 โดยน้ำหนัก และ ที่อุณหภูมิ ก) 25 และ ข) 35 °C



ภาพที่ 50 ผลึกภัณฑ์ที่ได้จากการตกตะกอนร่วมระหว่างยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลและ PVP K30 ด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้เมทานอลเป็นตัวทำละลาย ความเข้มข้นของสารละลายยา เป็น 50% Saturation อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1 โดยน้ำหนัก และ ที่อุณหภูมิ ก) 25 และ ข) 35 °C

ภาพที่ 51 แสดงผลของการศึกษาความเข้มข้นของสารละลายที่มีผลต่อรูปร่างและขนาดของอนุภาค โดยศึกษาที่ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 50 และ 75 %Saturation ซึ่งพบว่าเมื่อความเข้มข้นของสารละลายยาเพิ่มขึ้นจาก 50 เป็น 75 %Saturation อนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตได้มีลักษณะรูปร่างที่ไม่แตกต่างกัน ถึงแม้ว่าการเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายยา จะทำให้ระบบเข้าสู่สภาวะอิ่มตัวอย่างยิ่งยวดได้เร็วขึ้น อนุภาคจึงเกิดการตกตะกอนออกมาได้เร็วขึ้น (มีความดันที่เริ่มตกตะกอนต่ำกว่า) แต่เมื่ออัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ยังคงเป็น 1:1 โดยน้ำหนักเท่ากัน จึงทำให้มีปริมาณพอลิเมอร์มากเพียงพอที่จะไปเคลือบและยับยั้งการโตของอนุภาคยาได้ดีเช่นเดิม ส่งผลให้อนุภาคที่ได้ยังคงที่มีรูปร่างไม่แน่นอน และมีการกระจายตัวของขนาดที่กว้าง



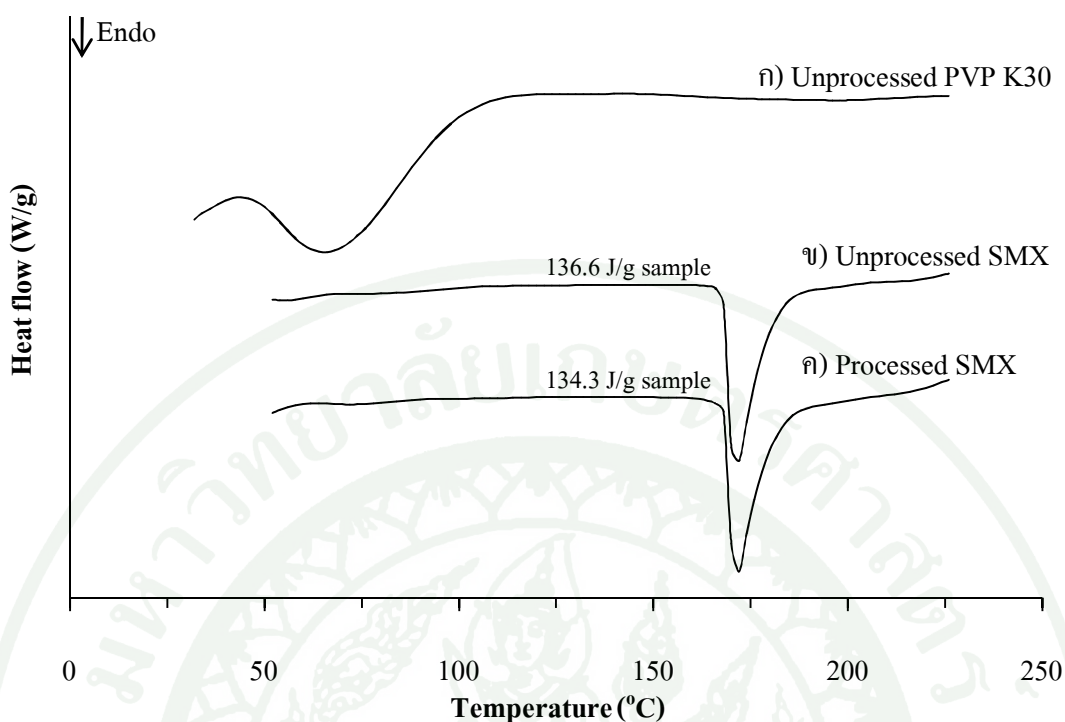
ภาพที่ 51 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาซัลฟาเมทาท็อกซาโซลและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้เมทานอลเป็นตัวทำละลาย อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1 โดยน้ำหนัก ที่อุณหภูมิ 35 °C และความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น ก) 50 และ ข) 75 %Saturation

2.3 ผลของการศึกษาอัตราการละลายของยาซัลฟาเมทาท็อกซาโซลจากอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยากับพอลิเมอร์

ในการศึกษาอัตราการละลายของยาซัลฟาเมทาท็อกซาโซล เริ่มต้นจากการนำอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตได้จากสภาวะการทดลองต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 9 มาทำการวิเคราะห์เช่นเดียวกับการศึกษาอัตราการละลายของยามเฟนามิก แอซิดที่ได้กล่าวไว้ในหัวข้อที่ 1.3.1 โดยนำมาวิเคราะห์ด้วย UV spectrophotometer เพื่อหาปริมาณยาในอนุภาคคอมพอสิต (%Drug content) และวิเคราะห์ด้วย DSC เพื่อศึกษาความเป็นผลึกของยาในอนุภาคคอมพอสิต แล้วจึงเลือกนำอนุภาค

คอมพอสิตที่เหมาะสมมาทำการศึกษาอัตราการละลาย โดยพิจารณาจากความเป็นผลึกของยาในอนุภาคคอมพอสิต %Drug content และปริมาณผลิตภัณฑ์หลักที่ได้

จากการศึกษาเทอร์โมแกรมที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย DSC ของยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลและพอลิเมอร์ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS และยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลที่ผ่านกระบวนการ GAS ดังแสดงในภาพที่ 52 พบว่ายาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS และที่ผ่านกระบวนการ GAS มีพิกัดจุดพลังงานเพื่อใช้ในการหลอมเหลวอยู่ที่อุณหภูมิประมาณ 171 °C เช่นเดียวกัน และมีพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวเท่ากับ 136.6 และ 134.3 จูลต่อกรัมของตัวอย่าง ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่ายาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลเมื่อผ่านกระบวนการ GAS แล้วยังคงมีจุดหลอมเหลวเท่าเดิม และยังคงมีความความเป็นผลึกใกล้เคียงกับยาที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS ในขณะที่ PVP K30 ที่ไม่ผ่านกระบวนการ GAS พบว่ามีพิกัดจุดพลังงานค่อนข้างกว้างอยู่ในช่วงอุณหภูมิระหว่าง 50-100 °C ซึ่งเกิดจากการที่น้ำระเหยออกไป เนื่องจาก PVP K30 เป็นพอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติเป็น Hygroscopic ทำให้พอลิเมอร์มีอุณหภูมิสถานะคล้ายแก้ว (Glass transition temperature, T_g) ลดต่ำลงจากเดิมที่อุณหภูมิ 163 °C ดังที่ได้อธิบายไว้ในหัวข้อ 1.3.1



ภาพที่ 52 เทอร์โมแกรมที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย DSC

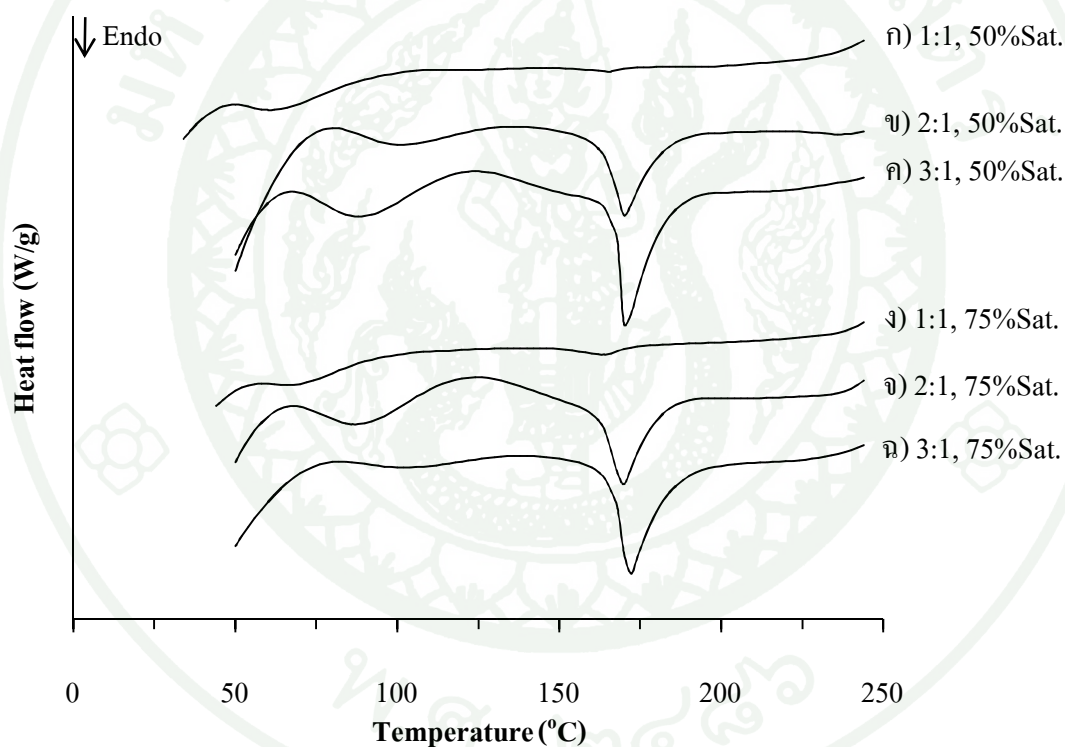
ก) PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS

ข) ยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS

ค) ยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลที่ผ่านกระบวนการ GAS โดยใช้เมทานอลเป็นตัวทำละลาย ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 %Saturation และที่อุณหภูมิ 35 °C

จากการศึกษาผลของอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ที่มีผลต่อปริมาณ และ %Drug content ของอนุภาคคอมพอสิต โดยศึกษาที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1, 1:2, 1:3, 2:1 และ 3:1 โดยน้ำหนัก ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 50 และ 75 %Saturation และที่อุณหภูมิ 25 และ 35 °C ดังแสดงในตารางที่ 9 พบว่าเมื่อปริมาณของพอลิเมอร์เพิ่มขึ้นจากที่ 1:1 เป็น 1:2 และ 1:3 โดยน้ำหนัก อนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตได้มีปริมาณน้อยลง เนื่องจากเมื่อปริมาณของพอลิเมอร์เพิ่มขึ้น ทำให้ได้ผลิตภัณฑ์แบ่งเป็น 2 ส่วนหลักๆ โดยได้ผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะเหนียวไม่เป็นผลึกมากขึ้น และเก็บผลิตภัณฑ์ที่แข็งเป็นผลึกได้ในปริมาณที่น้อยลง อีกทั้ง %Drug content ของอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:2 และ 1:3 โดยน้ำหนัก มีค่าน้อยกว่าที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1 โดยน้ำหนักมาก ดังนั้นจึงทำให้อนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:2 และ 1:3 โดยน้ำหนัก ไม่เหมาะสมที่จะนำไปวิเคราะห์ต่อเพื่อทดสอบหาอัตราการละลาย เนื่องจากมีปริมาณผลิตภัณฑ์น้อยเกินไป และมี %Drug content

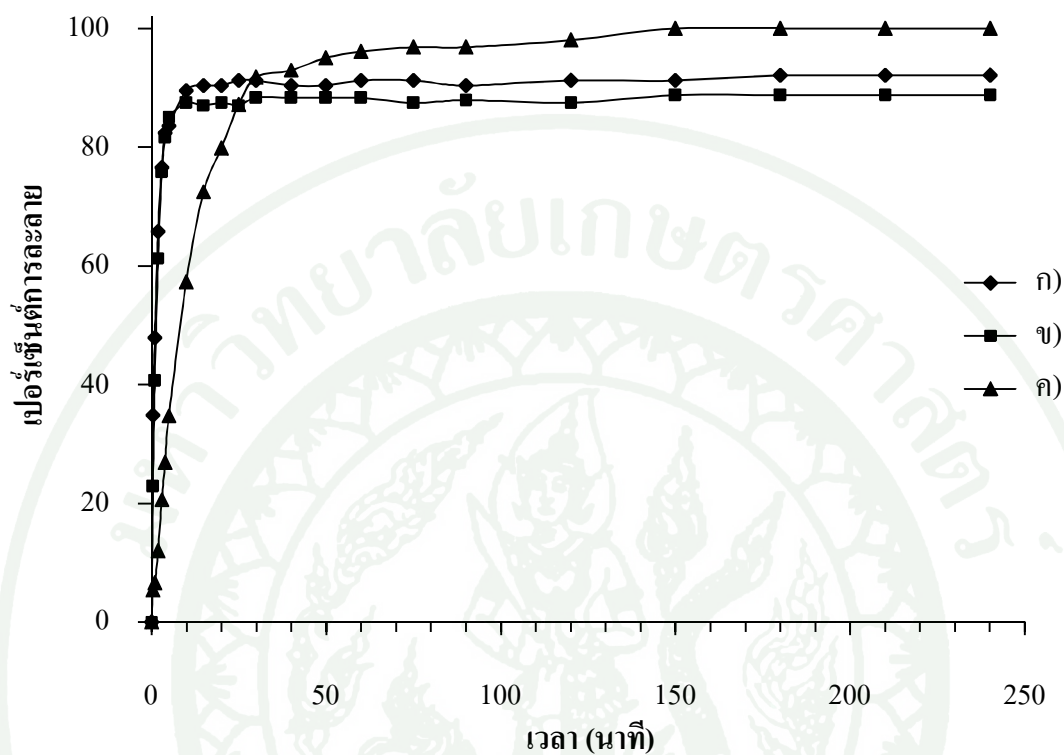
ที่ต่ำ นอกจากนี้เมื่อพิจารณาเทอร์โมแกรมที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย DSC ดังแสดงในภาพที่ 53 ของอนุภาคคอมพอลิเมอร์ที่อุณหภูมิ 35 °C ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 50 และ 75 %Saturation และที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1, 2:1 และ 3:1 โดยน้ำหนัก พบว่าอนุภาคคอมพอลิเมอร์ที่ผลิตที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 2:1 และ 3:1 โดยน้ำหนัก มีพิกหลอมเหลวของยาสูงกว่าที่อัตราส่วนเป็น 1:1 โดยน้ำหนัก แสดงให้เห็นว่ายานในอนุภาคคอมพอลิเมอร์ที่ผลิตที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1 โดยน้ำหนัก มีความเป็นผลึกน้อยกว่าที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 2:1 และ 3:1 โดยน้ำหนัก ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงเลือกนำเอาอนุภาคคอมพอลิเมอร์ที่ผลิตที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1 โดยน้ำหนัก ที่ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 และ 50 %Saturation และที่อุณหภูมิ 25 และ 35 °C มาทำการทดสอบหาอัตราการละลาย



ภาพที่ 53 เทอร์โมแกรมที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย DSC ของอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่างยาซัลฟา-เม็ททีออกซาโซลและ PVP K30 ที่ผลิตโดยใช้เมทานอลเป็นตัวทำละลาย ที่อุณหภูมิ 35 °C ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 50 และ 75 %Saturation และอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1, 2:1 และ 3:1 โดยน้ำหนัก

ภาพที่ 54 แสดงตัวอย่างพฤติกรรมการละลายของยาจากอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1 โดยน้ำหนัก ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 %Saturation และที่อุณหภูมิ 35 °C (ในการผลิตครั้งนี้ได้ %Drug content เท่ากับ 58.37%) เปรียบเทียบกับยาที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS ซึ่งเมื่อนำมาใช้หาค่าสัมประสิทธิ์อัตราการละลาย (K_w) จะได้ค่าดังแสดงในตารางที่ 10 โดยเมื่อเปรียบเทียบอัตราการละลายจากค่า K_w ของอนุภาคคอมพอสิตทั้ง 4 สภาวะการทดลองที่นำไปทดสอบหาอัตราการละลาย พบว่ามีอัตราการละลายที่ไม่แตกต่างกันมาก อีกทั้งเมื่อนำอนุภาคคอมพอสิตมาเปรียบเทียบกับยาที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS พบว่ายากจากอนุภาคคอมพอสิตทั้ง 4 สภาวะการทดลอง มีอัตราการละลายเร็วกว่ายาที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS ประมาณ 5 ถึง 6 เท่า เนื่องจากยาจากอนุภาคคอมพอสิตมีความเป็นผลึกน้อยกว่ายาที่ไม่ผ่านกระบวนการ GAS ซึ่งสามารถพิจารณาได้จากค่าพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของยาที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย DSC โดยพบว่ายาที่ไม่ผ่านกระบวนการ GAS ใช้พลังงานในการหลอมเหลวถึง 136.6 จูลต่อกรัมของตัวอย่าง (ตารางผนวกที่ จ1) ในขณะที่อนุภาคคอมพอสิตใช้พลังงานในการหลอมเหลวน้อยกว่าดังแสดงในตารางที่ 11 อีกทั้งเนื่องจาก PVP K30 เป็นพอลิเมอร์ที่ละลายน้ำได้ดี จึงช่วยเพิ่ม Wettability ให้กับยาจากอนุภาคคอมพอสิต ทำให้มีอัตราการละลายสูงกว่ายาที่ไม่ผ่านกระบวนการ GAS นอกจากนี้เมื่อนำค่า K_w ของอนุภาคคอมพอสิตมาเปรียบเทียบกับของผสมทางกายภาพที่มี %Drug content เท่ากัน พบว่ามีอัตราการละลายที่ใกล้เคียงกัน อาจมากกว่าหรือน้อยกว่าอนุภาคคอมพอสิตเล็กน้อยขึ้นอยู่กับ %Drug content ดังแสดงในตารางที่ 10 เนื่องจากถึงแม้ว่ายากจากอนุภาคคอมพอสิตจะมีความเป็นผลึกน้อยกว่ายาในของผสมทางกายภาพ ดังแสดงในตารางที่ 11 แต่อนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตได้จากกระบวนการ GAS มีขนาดใหญ่กว่า จึงทำให้มีพื้นที่ผิวในการสัมผัสกับสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ได้น้อยกว่าเมื่อเทียบกับของผสมทางกายภาพที่มีขนาดอนุภาคที่เล็กกว่าดังแสดงในภาพที่ 55 ดังนั้นถ้าของผสมทางกายภาพมี %Drug content น้อยลง ก็อาจทำให้มีค่า K_w ที่มากกว่าอนุภาคคอมพอสิตได้ นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบอัตราการละลายกับยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลที่ผ่านกระบวนการ GAS โดยใช้อะซิโตนเป็นตัวทำละลาย และผลิตที่อุณหภูมิ 45 °C จากงานวิจัยของศิวพร (2555) พบว่าอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยากับ PVP K30 มีอัตราการละลายเร็วกว่าประมาณ 8 ถึง 10 เท่า (ค่า K_w ของยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลที่ผ่านกระบวนการ GAS เท่ากับ 0.0524 นาที⁻¹) อีกทั้งเมื่อเปรียบเทียบอัตราการละลายของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลและ PVP K30 ที่ผลิตที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1 โดยน้ำหนัก ที่อุณหภูมิ 35 °C และความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 และ 50 %Saturation ที่ได้จากงานวิจัยนี้กับงานวิจัยของศิวพร (2555) พบว่ามีอัตราการละลายที่ใกล้เคียงกัน โดยค่า K_w จากงานวิจัยของศิวพร (2555) สำหรับอนุภาคคอมพอสิต (1:1 โดยน้ำหนัก, 75 %Sat., 35 °C) มี

ค่าเท่ากับ 0.526 นาที^{-1} และอนุภาคคอมพอสิต (1:1 โดยน้ำหนัก, 50 %Sat., 35°C) มีค่าเท่ากับ 0.500 นาที^{-1}



ภาพที่ 54 พฤติกรรมการละลายของยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลในสารละลายฟอสเฟสบัฟเฟอร์ pH 7.4 อุณหภูมิ 37°C

ก) อนุภาคคอมพอสิต (1:1 โดยน้ำหนัก, 75 %Sat., 35°C และ 58.37 %SMX)

ข) ของผสมทางกายภาพระหว่างยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลและ PVP K30 (58.37 %SMX)

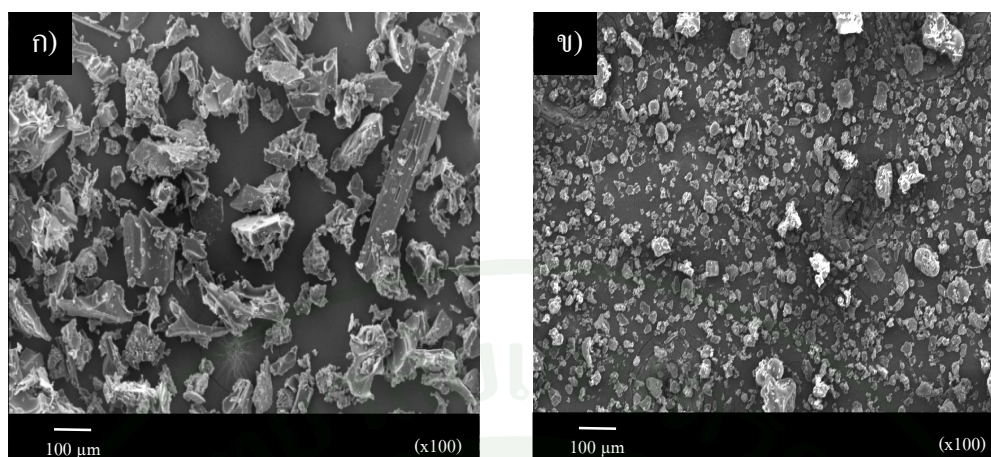
ค) ยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS

ตารางที่ 10 ค่าสัมประสิทธิ์อัตราการละลายของยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซล และเวลาที่ใช้ในการละลายยาได้หมด 100 เปอร์เซ็นต์

อนุภาค	%Drug content	สัมประสิทธิ์อัตราการละลาย, K_w (นาที ⁻¹)	เวลาที่ใช้ในการละลายยาได้หมด 100 เปอร์เซ็นต์ (นาที)
Composite 1:1, 75%Sat., 25 °C	54.62	0.416	(93% ใน 240 นาที)
Composite 1:1, 75%Sat., 35 °C	58.37	0.556	(92% ใน 240 นาที)
Composite 1:1, 50%Sat., 25 °C	50.36	0.416	(95% ใน 240 นาที)
Composite 1:1, 50%Sat., 35 °C	46.43	0.556	(96% ใน 240 นาที)
Physical mixture	54.62	0.400	(77% ใน 240 นาที)
Physical mixture	58.37	0.476	(88% ใน 240 นาที)
Physical mixture	50.36	0.500	(91% ใน 240 นาที)
Physical mixture	46.43	0.588	(97% ใน 240 นาที)
Unprocessed SMX	-	0.085	180

ตารางที่ 11 พลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซล (Heat of melting) ของอนุภาคคอมพอสิต และของผสมทางกายภาพ

สภาวะการทดลอง	พลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลว (J/g drug)	
	อนุภาคคอมพอสิต	ของผสมทางกายภาพ
1:1 โดยน้ำหนัก, 75%Sat., 25 °C	65.70	132.12
1:1 โดยน้ำหนัก, 75%Sat., 35 °C	27.74	68.46
1:1 โดยน้ำหนัก, 50%Sat., 35 °C	11.66	75.02

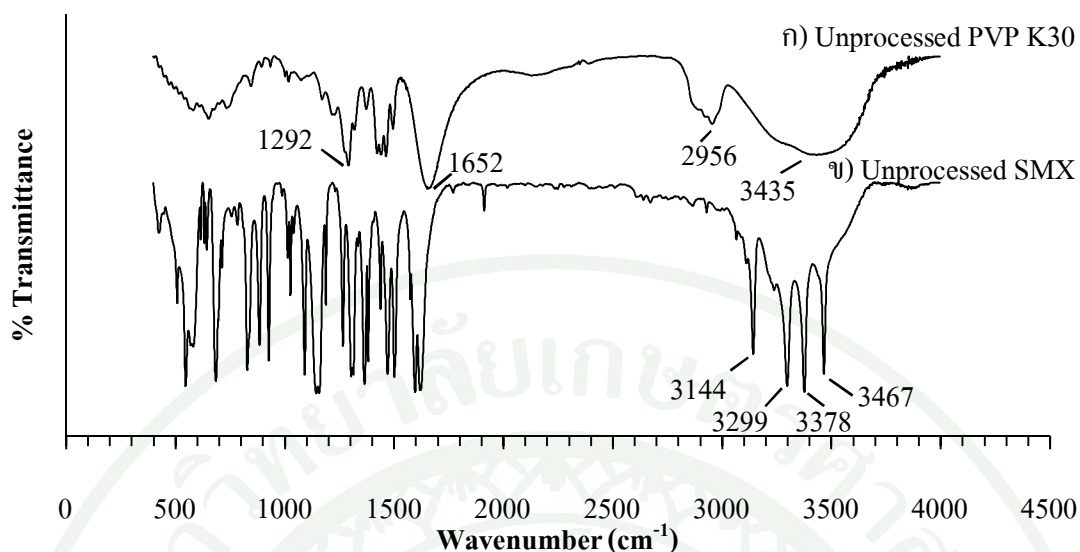


ภาพที่ 55 ภาพถ่าย SEM

- ก) อนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลและ PVP K30 (1:1 โดยน้ำหนัก, 50 %Sat. และ 35 °C)
- ข) ของผสมทางกายภาพระหว่างยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลและ PVP K30

2.4 ผลของการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลและ PVP K30

ภาพที่ 56 แสดง FTIR สเปกตรัมของยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลและ PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS พบว่ายาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS มีแถบ (Band) เกิดขึ้นที่ตำแหน่ง 3467 cm^{-1} [ν as(NH) ของหมู่ aniline], 3378 cm^{-1} [ν s(NH) ของหมู่ aniline], 3299 cm^{-1} [ν (NH) ของหมู่ Sulfonamide] และ 3144 cm^{-1} [ν (CH) ของ Isoxazole ring] แสดงให้เห็นว่ายาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS เป็นยาที่มี Polymorphic form เป็น Form I เนื่องจากสเปกตรัมที่ได้เหมือนกับสเปกตรัมของยา Form I จากงานวิจัยของ Takasuka and Nakai (2001) นอกจากนี้เมื่อพิจารณาสเปกตรัมของ PVP K30 ที่ไม่ผ่านกระบวนการ GAS พบว่ามีแถบสำคัญที่ตำแหน่ง 2956 cm^{-1} [ν (CH)], 1652 cm^{-1} [ν (C=O)] และ 1292 cm^{-1} [ν (CN)] อีกทั้งพบแถบกว้างเกิดขึ้นที่ตำแหน่ง 3435 cm^{-1} [ν (OH)] ซึ่งเกิดจากการที่ PVP เป็นสารที่สามารถดูดความชื้นจากบรรยากาศได้ดี จึงทำให้มีน้ำอยู่ในโมเลกุล โดยผลที่ได้สอดคล้องกับเทอร์โมแกรมที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย DSC ซึ่งพบว่ามีพีคดูดพลังงานที่กว้างดังที่ได้อธิบายในหัวข้อ 2.3



ภาพที่ 56 FTIR สเปกตรัม

ก) PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS

ข) ยาซัลฟาเมทท็อกซาโซลที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS

ภาพที่ 57 แสดง FTIR สเปกตรัมของอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1 โดยน้ำหนัก ผลการทดลองพบว่าอนุภาคคอมพอสิต (75%Sat., 35 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก) อนุภาคคอมพอสิต (75%Sat., 25 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก) และอนุภาคคอมพอสิต (50%Sat., 25 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก) มีแถบสเปกตรัมที่ตำแหน่ง Asymmetric N-H stretching vibration และ Symmetric N-H stretching vibration ของหมู่ Aniline ($C_6H_5NH_2$) เกิดขึ้นใหม่ที่ตำแหน่ง 3475-3476 cm^{-1} และ 3385-3386 cm^{-1} ตามลำดับ และยังคงมีแถบในตำแหน่งเดิมที่ 3467 และ 3378 cm^{-1} ในขณะที่ FTIR สเปกตรัมของของผสมทางกายภาพที่มี % Drug content ต่างๆ ดังแสดงในภาพที่ 58 มีแถบเกิดขึ้นในตำแหน่งเดิมที่ 3467 และ 3378 cm^{-1} เท่านั้น แสดงให้เห็นว่าอนุภาคคอมพอสิตมียาบางส่วนที่ไม่ได้เกิดอันตรกิริยากับ PVP K30 จึงทำให้ยังคงมีแถบเกิดขึ้นที่ตำแหน่งเดิม และมียาบางส่วนที่เกิดอันตรกิริยากับ PVP K30 จึงทำให้เกิดการเปลี่ยนตำแหน่งของแถบสเปกตรัมไป โดยอาจเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุลของยาที่ตำแหน่ง NH_2 ของหมู่ Aniline กับโมเลกุลของ PVP K30 ที่ตำแหน่ง C=O เนื่องจากในแต่ละโมเลกุล Pyrrolidone ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ PVP K30 มี

หมายเหตุ ν คือการสั่นแบบยืด (Stretching vibration)

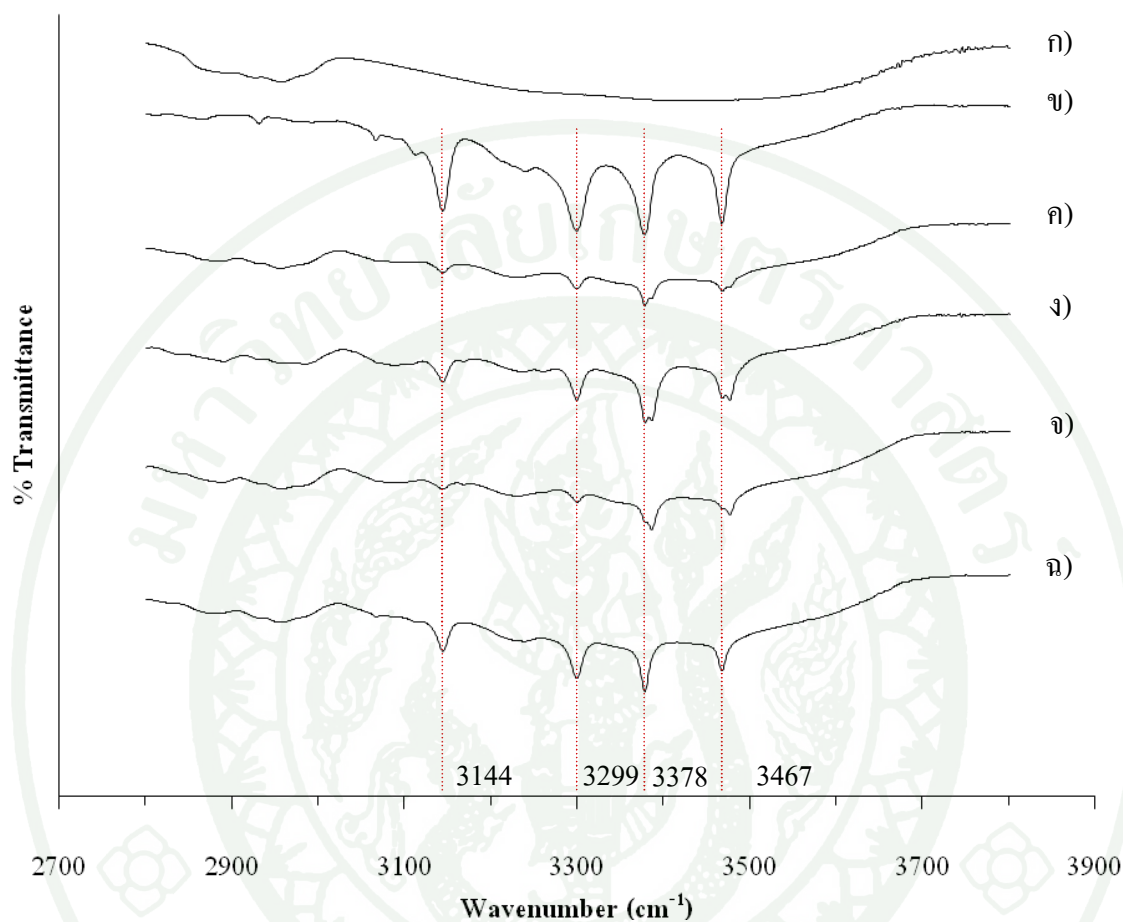
ν_{as} คือการสั่นแบบยืดที่ไม่สมมาตร (Asymmetric stretching vibration)

ν_s คือการสั่นแบบยืดที่สมมาตร (Symmetric stretching vibration)

หมู่อยู่ 2 หมู่ที่สามารถสร้างพันธะไฮโดรเจนกับยาได้ กล่าวคือที่ไนโตรเจนอะตอมของหมู่เอมีน (>N-) และออกซิเจนอะตอมของหมู่คาร์บอนิล (C=O) แต่เพราะผลของความเกะกะของโมเลกุล (Steric hindrance effect) ทำให้ไนโตรเจนอะตอมยากต่อการเกิดอันตรกิริยาระหว่างโมเลกุลกับยา (Intermolecular interaction) ดังนั้นหมู่คาร์บอนิล (C=O) จึงมีโอกาสดเกิดอันตรกิริยาได้มากกว่า (Taylor and Zograf, 1997) ซึ่งผลการทดลองสอดคล้องกับงานวิจัยของ Tantishaiyakul *et al.* (1996) ที่ได้ทำการผลิตอนุภาค Solid dispersion ระหว่างยา Piroxicam และ PVP K30 ที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ต่างๆ โดยใช้วิธีการ Solvent method ผลการทดลองพบว่า FTIR สเปกตรัมของอนุภาคที่ผลิตที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:6 โดยน้ำหนัก มีแถบเกิดขึ้น 2 ตำแหน่ง กล่าวคือที่ตำแหน่ง 3391 cm^{-1} ซึ่งเป็นแถบตำแหน่งเดิมเหมือนกับยาที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ และที่ตำแหน่ง 3337 cm^{-1} ซึ่งเป็นแถบตำแหน่งใหม่ที่เกิดขึ้น แสดงให้เห็นว่ามียาบางส่วนที่เกิดอันตรกิริยากับ PVP K30

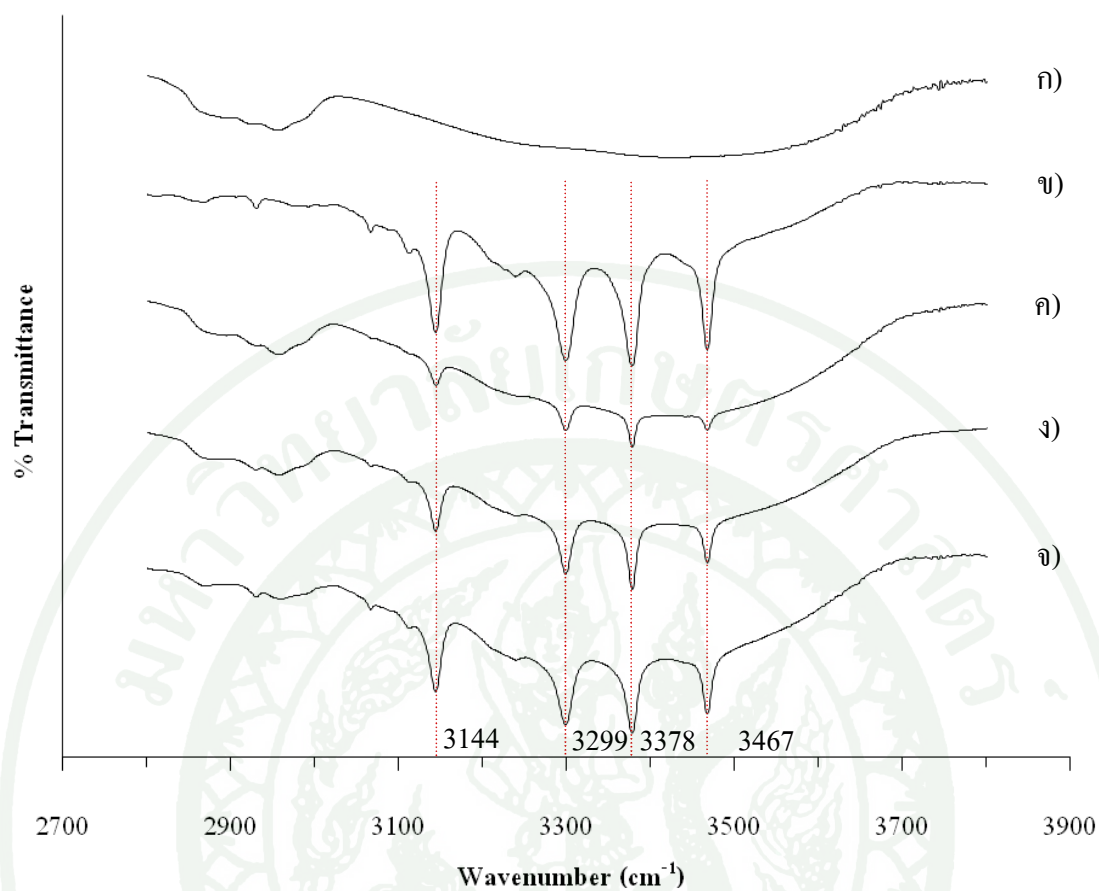
นอกจากนี้เมื่อนำอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตโดยมีปริมาณของพอลิเมอร์เพิ่มขึ้นจากที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ 1:1 เป็น 1:2 และ 1:3 โดยน้ำหนัก ที่อุณหภูมิ 35°C มาวิเคราะห์ด้วย FTIR ดังแสดงในภาพที่ 59 พบว่าแถบสเปกตรัมของยาทั้ง 4 ตำแหน่ง [$\nu_{\text{as}}(\text{NH})$ ของหมู่ aniline, $\nu_{\text{s}}(\text{NH})$ ของหมู่ aniline, $\nu(\text{NH})$ ของหมู่ Sulfonamide และ $\nu(\text{CH})$ ของ Isoxazole ring] ของอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:2 และ 1:3 โดยน้ำหนักหายไป และถูกแทนที่ด้วยแถบกว้าง โดยเมื่อเปรียบเทียบระหว่างอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:2 โดยน้ำหนัก ซึ่งมี %Drug content เท่ากับ 36.32% กับของผสมทางกายภาพที่มี %Drug content เท่ากับ 30% พบว่าของผสมทางกายภาพซึ่งมีเปอร์เซ็นต์ของยาน้อยกว่าอนุภาคคอมพอสิต แต่ยังคงเห็นแถบของยาเกิดขึ้นทั้ง 4 ตำแหน่ง ซึ่งเป็นตำแหน่งเดียวกับยาที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS แสดงให้เห็นว่าอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:2 และ 1:3 โดยน้ำหนัก อาจเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างยากับ PVP K30 เช่นกัน ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Sethia and Squillante (2004) ที่ได้ทำการผลิตอนุภาค Solid dispersion ระหว่างยา Carbamazepine และ PVP K30 ที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:5 โดยน้ำหนัก โดยใช้วิธีการ Conventional solvent evaporation และกระบวนการที่ใช้ของไหลที่สถานะเหนือจุดวิกฤต ซึ่งพบว่า FTIR สเปกตรัมของยาที่ตำแหน่ง 3466 และ 3161 cm^{-1} ซึ่งเกิดจาก Symmetric N-H stretching vibration และ Asymmetric N-H stretching vibration ของหมู่เอไมด์ปฐมภูมิ (Primary amide group) ของอนุภาค Solid dispersion ที่ผลิตจากทั้ง 2 วิธีการนั้นไม่มีแถบของยาทั้ง 2 ตำแหน่งเกิดขึ้น แต่ปรากฏเป็นแถบกว้างแทน ในขณะที่ของผสมทางกายภาพยังคงปรากฏแถบของยาทั้ง

2 ตำแหน่ง ทั้งนี้เนื่องจากเมื่อหมู่ $-NH_2$ ของยาสร้างพันธะไฮโดรเจนกับหมู่ $C=O$ ของ PVP K30 แล้ว แถบของยาทั้ง 2 ตำแหน่งจะหายไป



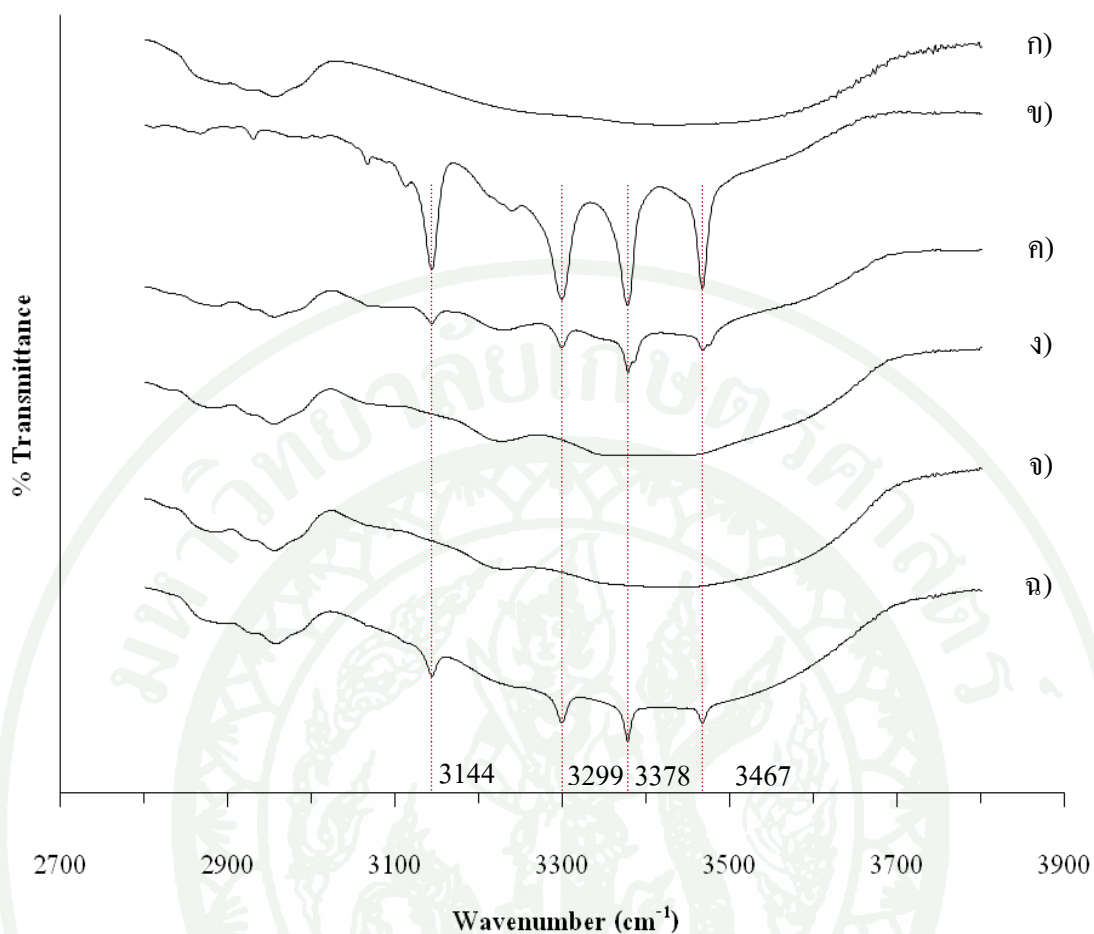
ภาพที่ 57 FTIR สเปกตรัม

- ก) PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS
- ข) ยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลที่ ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS
- ค) อนุภาคคอมพอสิต SMX-PVP K30 (75%Sat., 35 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก)
- ง) อนุภาคคอมพอสิต SMX-PVP K30 (75%Sat., 25 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก)
- จ) อนุภาคคอมพอสิต SMX-PVP K30 (50%Sat., 25 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก)
- ฉ) อนุภาคคอมพอสิต SMX-PVP K30 (50%Sat., 35 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก)



ภาพที่ 58 FTIR สเปกตรัม

- ก) PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS
- ข) ยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS
- ค) ของผสมทางกายภาพระหว่างยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลและ PVP K30 (30 %SMX)
- ง) ของผสมทางกายภาพระหว่างยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลและ PVP K30 (52 %SMX)
- จ) ของผสมทางกายภาพระหว่างยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลและ PVP K30 (80 %SMX)



ภาพที่ 59 FTIR สเปกตรัม

- ก) PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS
- ข) ยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS
- ค) อนุภาคคอมพอสิต SMX-PVP K30 (75%Sat., 35 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก)
- ง) อนุภาคคอมพอสิต SMX-PVP K30 (75%Sat., 35 °C, 1:2 โดยน้ำหนัก, 36.32 %SMX)
- จ) อนุภาคคอมพอสิต SMX-PVP K30 (75%Sat., 35 °C, 1:3 โดยน้ำหนัก)
- ฉ) ของผสมทางกายภาพระหว่างยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลและ PVP K30 (30 %SMX)

สรุปและข้อเสนอแนะ

สรุป

งานวิจัยนี้ได้ทำการตกตะกอนร่วมเพื่อผลิตอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่างยาที่ละลายน้ำได้น้อย ได้แก่ ยามเฟนามิค แอซิด และยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซล กับ Polyvinylpyrrolidone (PVP) K30 ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่มีขั้วจึงสามารถละลายน้ำได้ดี ด้วยกระบวนการ Gas anti-solvent (GAS) โดยใช้คาร์บอนไดออกไซด์เป็นตัวดำเนินการละลาย โดยได้ทำการศึกษาตัวแปรต่างๆ ได้แก่ อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ อุณหภูมิ ความเข้มข้นของสารละลาย และชนิดของตัวทำละลาย ที่มีผลต่อ %Drug content รูปร่างและขนาดของอนุภาค อีกทั้งได้ศึกษาอัตราการละลายของอนุภาคคอมพอลิเมอร์ โดยเปรียบเทียบกับยาที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ และของผสมทางกายภาพที่มี %Drug content เท่ากัน จากการศึกษาสามารถสรุปผลได้ดังนี้

1. จากการศึกษาตัวแปรต่างๆที่มีผลต่อ %Drug content ของอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่าง ยามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 พบว่าอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็นตัวแปรหลักที่มีผลต่อ %Drug content ของอนุภาคคอมพอลิเมอร์ โดยเมื่ออัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เพิ่มขึ้น มีผลทำให้ %Drug content เพิ่มขึ้น ในขณะที่อุณหภูมิและความเข้มข้นของสารละลายที่ใช้ในการตกตะกอนไม่มีผลต่อ %Drug content ของอนุภาคคอมพอลิเมอร์ เมื่อปริมาณของพอลิเมอร์ในสารละลายมีน้อยกว่าหรือเท่ากับปริมาณของยา

ในส่วนของการศึกษาตัวแปรต่างๆที่มีผลต่อ %Drug content ของอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่างยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลและ PVP K30 พบว่าเมื่ออัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เพิ่มขึ้น มีผลทำให้ %Drug content เพิ่มขึ้น ในขณะที่อุณหภูมิที่ใช้ในการตกตะกอนมีผลต่อ %Drug content เมื่อปริมาณของยาในสารละลายมีมากกว่าปริมาณของพอลิเมอร์เท่านั้น โดยที่อุณหภูมิ 25 °C ผลึกหลักที่ได้เป็นยาเพียงอย่างเดียว และที่อุณหภูมิ 35 °C มี %Drug content น้อยกว่าที่อุณหภูมิ 25 °C ส่วนความเข้มข้นของสารละลายเป็นตัวแปรที่ไม่มีผลต่อ %Drug content ของอนุภาคคอมพอลิเมอร์

2. จากการศึกษาตัวแปรต่างๆที่มีผลต่อรูปร่างและขนาดของอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่าง ยามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 พบว่าอนุภาคคอมพอลิเมอร์ที่ผลิตได้จากกระบวนการ GAS มีขนาดใหญ่กว่ายาที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS โดยเมื่ออัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เพิ่มขึ้น ขนาด

ของอนุภาคคอมพอสิตจะใหญ่ขึ้น และสำหรับการผลิตที่มีปริมาณของพอลิเมอร์มากกว่าปริมาณยา ผลิตภัณฑ์ที่ได้มีลักษณะเป็นผลึกเกาะกันปนอยู่กับอนุภาคที่มีรูปร่างไม่แน่นอน (Irregular shape) ทำให้มีการกระจายตัวของขนาดที่กว้าง นอกจากนี้พบว่าเมื่ออุณหภูมิที่ใช้ในการตกตะกอนสูงขึ้น ขนาดของอนุภาคคอมพอสิตจะใหญ่ขึ้น อีกทั้งพบว่าเมื่อความเข้มข้นของสารละลายยาเพิ่มขึ้น ขนาดอนุภาคที่ได้จะเล็กลง เมื่อเปรียบเทียบที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1 โดยน้ำหนักเท่ากัน แต่จะมีขนาดใหญ่ขึ้น เมื่อเปรียบเทียบที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:2 โดยน้ำหนักเท่ากัน นอกจากนี้พบว่าชนิดของตัวทำละลายที่แตกต่างกัน ส่งผลให้อนุภาคคอมพอสิตมีรูปร่างแตกต่างกัน

ในส่วนของการศึกษาตัวแปรต่างๆที่มีผลต่อรูปร่างและขนาดของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาซัลฟาเมทาท็อกซาโซลและ PVP K30 พบว่าอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตได้จากกระบวนการ GAS มีขนาดใหญ่กว่ายาที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS สำหรับการผลิตที่มีปริมาณของพอลิเมอร์มากกว่าหรือเท่ากับปริมาณของยา อนุภาคคอมพอสิตที่ได้มีรูปร่างที่ไม่แน่นอน และมีการกระจายตัวของขนาดที่กว้าง อีกทั้งพบว่าเมื่อปริมาณของพอลิเมอร์เพิ่มมากขึ้น ผลิตภัณฑ์ที่ได้จะยังมีลักษณะเหนียวมากขึ้น และได้ผลิตภัณฑ์ที่แข็งเป็นผลึกในปริมาณที่น้อยลง แต่สำหรับการผลิตที่มีปริมาณของพอลิเมอร์น้อยกว่าปริมาณของยา ผลิตภัณฑ์ส่วนใหญ่ที่ได้มีลักษณะเป็นแท่งและมีขนาดใหญ่ คล้ายกับการตกผลึกเพียงอย่างเดียวด้วยกระบวนการ GAS นอกจากนี้พบว่าอุณหภูมิที่ใช้ในการตกตะกอนที่แตกต่างกัน ส่งผลให้ได้ลักษณะของผลิตภัณฑ์ที่แตกต่างกันเมื่อปริมาณของพอลิเมอร์น้อยกว่าปริมาณของยา อีกทั้งพบว่าความเข้มข้นของสารละลายยาเป็นตัวแปรที่ไม่ส่งผลต่อรูปร่างของอนุภาค

3. จากการศึกษาอัตราการละลายของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 พบว่าอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตโดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %โดยปริมาตร อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1 โดยน้ำหนัก ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 %Saturation และที่อุณหภูมิ 25 °C เป็นสภาวะการทดลองที่เหมาะสมที่สุด ในการนำมาผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 โดยมีค่าสัมประสิทธิ์อัตราการละลาย (K_w) เท่ากับ 0.0290 ± 0.0028 นาที⁻¹ ซึ่งเร็วกว่ายาที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS ถึงประมาณ 7 เท่า (K_w เท่ากับ 0.0038 นาที⁻¹) และเร็วกว่าของผสมทางกายภาพที่มี %Drug content เท่ากันถึงประมาณ 3 เท่า (K_w เท่ากับ 0.0092 นาที⁻¹) นอกจากนี้เมื่อทดสอบอัตราการละลายโดยการนำเอาผลิตภัณฑ์มาทำการอัดเป็นเม็ด พบว่าอนุภาคคอมพอสิตที่อัดเป็นเม็ดมีอัตราการละลายที่เร็วกว่าของผสมทางกายภาพที่มี %Drug content เท่ากัน โดยมีค่า K_w เท่ากับ 0.004 นาที⁻¹

และสามารถละลายได้ 65% ของปริมาณยาทั้งหมด ในเวลา 300 นาที ในขณะที่ของผสมทางกายภาพไม่สามารถหาค่า K_w ได้ เนื่องจากเมื่อเวลาครบ 300 นาที ยาสามารถละลายได้เพียง 25% ของปริมาณยาทั้งหมดเท่านั้น

ในส่วนของการศึกษาอัตราการละลายของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาซัลฟาเมทท็อกซาโซลและ PVP K30 พบว่าอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 1:1 โดยน้ำหนัก ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 และ 50 %Saturation และที่อุณหภูมิ 25 และ 35 °C เป็นสภาวะการทดลองที่เหมาะสมในการนำมาผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาซัลฟาเมทท็อกซาโซลและ PVP K30 โดยค่า K_w จากทั้ง 4 สภาวะการทดลองมีค่าไม่แตกต่างกันมาก โดยมีค่าอยู่ประมาณระหว่าง 0.4-0.5 นาที⁻¹ ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับยาที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS พบว่ามีอัตราการละลายที่เร็วกว่ายาที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการถึงประมาณ 5-6 เท่า (K_w เท่ากับ 0.085 นาที⁻¹) แต่เมื่อเปรียบเทียบกับของผสมทางกายภาพที่มี %Drug content เท่ากัน พบว่ามีอัตราการละลายที่ใกล้เคียงกัน อาจมากกว่าหรือน้อยกว่าอนุภาคคอมพอสิตเล็กน้อย

4. จากการศึกษาอันตรกิริยา (Interaction) ระหว่างยาเมเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่นำมาผลิตเป็นอนุภาคคอมพอสิต พบว่าไม่มีอันตรกิริยาเกิดขึ้นระหว่างยาเมเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 อย่างไรก็ตามเมื่อศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาซัลฟาเมทท็อกซาโซลและ PVP K30 ที่นำมาผลิตเป็นอนุภาคคอมพอสิต พบว่าสามารถเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาซัลฟาเมทท็อกซาโซลและ PVP K30 ได้ โดยอาจเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุลของยาที่ตำแหน่ง NH_2 ของหมู่ Aniline กับโมเลกุลของ PVP K30 ที่ตำแหน่ง $C=O$

ข้อเสนอแนะ

1. เทคนิค GAS ที่ใช้ในงานวิจัยนี้เป็นเทคนิคที่ใช้คาร์บอนไดออกไซด์ทำหน้าที่เป็นตัวดำเนินการละลาย ซึ่งคาร์บอนไดออกไซด์ที่ใส่เข้าไปในระบบจะถูกป้อนเข้าผ่านตัวกรอง (Filter) ทางด้านล่างของ Precipitation chamber ซึ่งอาจทำให้สารละลายที่อยู่ภายในระบบสัมผัสกับคาร์บอนไดออกไซด์ไม่เหมือนกันทั้งระบบ โดยบางบริเวณอาจสัมผัสได้มาก และบางบริเวณอาจสัมผัสได้น้อย ส่งผลให้ผลิตภัณฑ์ที่ได้มีลักษณะไม่เป็นเนื้อเดียวกันทั้งหมด (Non-homogeneous) ซึ่งทำให้การนำผลิตภัณฑ์ไปวิเคราะห์ผลทำได้ยาก ดังนั้นหากต้องการที่จะทำให้ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นเนื้อเดียวกันมากขึ้น ควรปรับปรุงระบบให้มีการกวนเกิดขึ้นภายในระบบเพื่อให้สารละลายสามารถสัมผัสกับคาร์บอนไดออกไซด์ได้อย่างทั่วถึงมากขึ้น หรืออาจลองเลือกใช้เทคนิค

อื่นในการผลิตอนุภาคคอมพอสิต ตัวอย่างเช่น เทคนิค Supercritical anti-solvent (SAS) ซึ่งใช้ของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตเป็นตัวด้านการละลาย และสารละลายจะถูกพ่นผ่านทางแคปิลารี (Capillary) หรือหัวฉีด (Nozzle) ลงให้เฟสของตัวด้านการละลาย และทำให้เกิดอนุภาคคอมพอสิตได้เช่นเดียวกัน

2. จากการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลและ PVP K30 ด้วยเทคนิค FTIR พบว่าอนุภาคที่ผลิตที่อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ต่างๆ (1:1, 1:2 และ 1:3 โดยน้ำหนัก) มีอันตรกิริยาเกิดขึ้นระหว่างยาและพอลิเมอร์ อย่างไรก็ตามงานวิจัยนี้ไม่ได้ศึกษาว่าที่อัตราส่วนเท่าใดสามารถเกิดอันตรกิริยาได้อย่างสมบูรณ์พอดี ดังนั้นอาจทำการศึกษาเพิ่มเติมถึงอัตราส่วนที่เหมาะสมที่ทำให้ยาและพอลิเมอร์มีอันตรกิริยาเกิดขึ้นอย่างสมบูรณ์ นอกจากนี้แล้วยังอาจทำการศึกษาเพิ่มเติมโดยการเปลี่ยนชนิดของพอลิเมอร์ ในการตกตะกอนร่วมกับยาเมเฟนามิคแอซิด เพื่อศึกษาว่าสามารถเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและพอลิเมอร์ได้หรือไม่

3. จากการศึกษาอัตราการละลายของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลและ PVP K30 ซึ่งพบว่ามีอัตราการละลายที่ใกล้เคียงกันกับของผสมทางกายภาพ ดังนั้นในงานวิจัยต่อไปอาจทำการศึกษาโดยเปลี่ยนชนิดของพอลิเมอร์ที่ใช้ในการตกตะกอนร่วมกับยา ตัวอย่างเช่น Polyethylene glycol (PEG), Hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC), Polyacrylate และ Poly-methacrylate เป็นต้น

เอกสารและสิ่งอ้างอิง

กาญจน์พิมล ฤทธิเดช, นฤพร สุคันทวิบูลย์ และ จิตติมา ชัชวาลสายสินธุ์. 2547. แนวทางการ

พัฒนาเภสัชภัณฑ์ที่มีปัญหาการละลาย. แหล่งที่มา:

http://drug.fda.moph.go.th/drug/zone_gmp/files/drug_development.pdf,

10 ธันวาคม 2555.

กิตติศักดิ์ ศรีภา. 2551. ยาปฏิชีวนะ, น.165-217. ใน โอภา วัชรคุปต์, บรรณาธิการ. **เคมีของยา ฉบับ 1.** พี.เอส.พรินท์, นนทบุรี.

คนาวรรณ พจนาคม. 2551. ยาปฏิชีวนะ, น.218-253. ใน โอภา วัชรคุปต์, บรรณาธิการ. **เคมีของยา ฉบับ 1.** พี.เอส.พรินท์, นนทบุรี.

จิตติมา ทรงจิตสมบูรณ์. 2553. การผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่าง **mefanamic acid** และ **polyethylene glycol** ด้วยกระบวนการ **Gas Anti-Solvent**. วิทยานิพนธ์ปริญญาโท, มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์.

ธงชัย ก่อสันติรัตน์. 2553. ขาลดการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์. **Journal of Medicine and Health Sciences** 17 (2): 97-113.

พลัง โชติศิริ. 2556. **Bioavailability & First-pass metabolism.** MYLUNGS' BLOG แหล่งที่มา:

<http://mylungs.wordpress.com/2013/11/18/bioavailability-first-pass-metabolism/>,

15 พฤษภาคม 2557.

ภาควิชาเคมีอุตสาหกรรม มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าพระนครเหนือ. ม.ป.ป. **สมบัติของ**

สารละลาย. แหล่งที่มา: [http://www.ic.kmutnb.ac.th/webpage/subject/handout/chem](http://www.ic.kmutnb.ac.th/webpage/subject/handout/chem%20for%20eng/chem-for-eng-solution-2008.pdf)

[%20for%20eng/chem-for-eng-solution-2008.pdf](http://www.ic.kmutnb.ac.th/webpage/subject/handout/chem%20for%20eng/chem-for-eng-solution-2008.pdf), 12 กันยายน 2556.

มานพ เจริญไชยตระกูล. 2553. **เทคโนโลยีของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตกับอุตสาหกรรมยา.**

พิมพ์ครั้งที่ 1. สำนักส่งเสริมและฝึกอบรม มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์, กรุงเทพฯ.

ยุพิน สว่างรินทร์. 2552. เกษัชจลนศาสตร์, น. 6-7. ใน ณัฐวธ สิบหมู่, บรรณาธิการ. เกษัชวิทยา
เนื้อหาสำคัญและแบบฝึกหัด. พิมพ์ครั้งที่ 1. โฮลิสติก พับลิชชิ่ง, กรุงเทพฯ.

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

สถาบันนวัตกรรมการเรียนรู้ มหาวิทยาลัยมหิดล. ม.ป.ป. สารละลาย. แหล่งที่มา:

http://www.il.mahidol.ac.th/e-media/ap-chemistry2/liquid_solution/solution_solubility.htm, 12 กันยายน 2556.

สุชาดา โตพึงพงศ์. 2550. รู้โรค รู้ยา ก่อนการรักษาด้วยตัวเอง. เรือนปัญญา, กรุงเทพฯ.

อภัย ราษฎร์วิจิตร. ม.ป.ป. เมเฟนามิค. หามมอ. แหล่งที่มา: <http://www.haamor.com/th/เมเฟนามิค/#article104>, 22 เมษายน 2557.

Aguiar, A.J. and J.E. Zelmer. 1969. Dissolution behavior of polymorphs of chloramphenicol palmitate and mefenamic acid. **J Pharm Sci** 58: 983-987.

Bahrami, M. and S. Ranjabarian. 2007. Production of micro-and nano-composite particles by supercritical carbon dioxide. **J Supercrit Fluid** 40: 263-283.

Basavaraj, K. and M. Nanjwade. 2010. **Drug Dissolution**. Available Source:

http://www.google.co.th/url?sa=t&rct=j&q=drug%20dissolution&source=web&cd=9&cad=rja&sqi=2&ved=0CGAQFjAI&url=http%3A%2F%2Fapi.ning.com%2Ffiles%2F-KfV47GwxR5bB8CqOQeehIRQKm*kHX05nB3MteVyTjxIkh724Y*VSJy*yqGFwtm9cwMk*GcaqTTTUVhy9G3kycZICNAnJ1p%2FDrugDissolution.ppt&ei=1DobUePZK4OJrAfZ4YHIDA&usg=AFQjCNHEtmIaSVVe2ZWxmVwhhTiPvHbAWQ&bvm=bv.42261806,d.bmk, March 27, 2013.

- Chang, Y.P., M. Tang and Y.P. Chen. 2008. Micronization of sulfamethoxazole using the supercritical anti-solvent process. **J Mater Sci** 43: 2328-2335.
- Charoenchaitrakool, M., C. Polchiangdee and P. Srinophakun. 2009. Production of theophylline and polyethylene glycol 4000 composites using Gas Anti-Solvent (GAS) process. **Mater Lett** 63: 136-138.
- Coen, E.M., J.F. Quinn, F. Dehghani, N.R. Foster and T.P. Davis. 2003. Molecular weight fractionation of poly(methyl methacrylate) using Gas Anti-Solvent techniques. **Polymer** 44: 3477-3481.
- Dixit M., A.G. Kini and P.K. Kulkarni. 2012. Enhancing the dissolution of polymorphs I and II of mefenamic acid by spray drying. **J Pharm Sci** 9(1): 13-26.
- Foltmann, H. and A. Quadir. 2008. Polyvinylpyrrolidone (PVP) – One of the Most Widely Used Excipients in Pharmaceuticals: An Overview. **Drug Delivery Technology** 8 (6): 22-27.
- Frizon, F., J.D.O. Eloy, C.M. Donaduzzi, M.L. Mitsui and J.M. Marchetti. 2013. Dissolution rate enhancement of loratadine in polyvinylpyrrolidone K-30 solid dispersion by solvent methods. **Powder Technol** 235: 532-539.
- Garnero, C., V. Aiassa, and M. Longhi. 2011. Sulfamethoxazole:hydroxypropyl- β -cyclodextrin: preparation and characterization. **J Pharmaceut Biomed** 63: 74-79.
- Gilpin, R.K. and W. Zhou. 2005. Infrared studies of the thermal conversion of mefenamic acid between polymorphic states. **Vib Spectrosc** 37: 53-59.
- Howlader, S.I., J.K. Chakrabarty, K.S. Faisal, U. Kumar, R. Sarkar and M.F. Khan. 2012. Enhancing dissolution profile of diazepam using hydrophilic polymers by solid dispersion technique. **ICPJ** 1 (12): 423-430.

- Jabeen, S., T.J. Dines, S.A. Leharne and B.Z. Chowdhry. 2012. Raman and IR spectroscopic studies of fenamates – Conformational differences in polymorphs of flufenamic acid and tolfenamic acid. **Spectrochim Acta A** 96: 972-985.
- Kato, F., M. Otsuka and Y. Matsuda. 2006. Kinetic study of the transformation of mefenamic acid polymorphs in various solvents and under high humidity conditions. **Int J Pharm** 321: 18-26.
- Kim, S.J., B.M. Lee, B.C. Lee, H.S. Kim, H. Kim and Y.W. Lee. 2011. Recrystallization of cyclotetramethylenetetranitramine (HMX) using gas anti-solvent (GAS) process. **J Supercrit Fluid** 59: 108-116.
- Krishna, R. and L. Yu. 2008. **Biopharmaceutics Applications in Drug Development**. Springer Science, New York.
- Li, S., Y. Liu, T. Liu, L. Zhao J. Zhao and N. Feng. 2011. Development and in-vivo assessment of the bioavailability of oridonin solid disperpersions by the gas anti-solvent technique. **Int J Pharm** 411: 172-177.
- Li, Y., D.J. Yang, W. Zhou, S.B. Chen and S.L. Chen. 2012. Recrystallization of puerarin using the supercritical fluid antisolvent process. **J Cryst Growth** 340: 142-148.
- Lim, R.T.Y., W.K. Ng and R.B.H. Tan. 2013. Dissolution enhancement of indomethacin via amorphization using co-milling and supercritical co-precipitation processing. **Powder Technol** 240: 79-87.
- Ma, M., Y. Cheng, Z. Xu, P. Xu, H. Qu, Y. Fang, T. Xu and L. Wen. 2006. Evaluation of polyamidoamine (PAMAM) dendrimers as drug carriers of anti-bacterial drugs using sulfamethoxazole (SMZ) as a model drug. **Eur J Med Chem** 42: 93-98.

- Montes, A. and M.D. Gordillo. 2012. Polymer and ampicillin co-precipitation by supercritical antisolvent process. **J Supercrit Fluid** 63: 92-98.
- Mudit, D., K.P. Keshavarao, and P. Selvam. 2011. Improvement of solubility and dissolution rate of mefenamic acid by solid dispersion in PEG 4000. **IRJP** 2 (4): 207-210.
- Newa, M., K.H. Bhandari, D.H. Oh, Y.R. Kim, J.H. Sung, J.O. Kim, J.S. Woo, H.G. Choi and C.S. Yong. 2008. Enhanced dissolution of ibuprofen using solid dispersion with poloxamer 407. **Arch Pharm Res** 31 (11): 1497-1507.
- Park, S.J. and S.D. Yeo. 2007. Antisolvent Crystallization of Sulfa Drugs and the Effect of Process Parameters. **Sepa Sci Technol** 42: 2645-2660.
- Prasada Rao, CH.V. and M.V. Nagabhushanam. 2011. Enhancement of dissolution profile of mefenamic acid by solid dispersion technique. **IJRPC** 1 (4): 1127-1134.
- Romero, S., B. Escalera and P. Bustamante. 1999. Solubility behavior of polymorph I and II of mefenamic acid in solvent mixtures. **Int J Pharm** 178: 193-202.
- Sethia, S., and E. Squillante. 2004. Solid dispersion of carbamazepine in PVP K30 by conventional solvent evaporation and supercritical methods. **Int J Pharm** 272: 1-10.
- Shugarts, S. and L.Z. Benet. 2009. The Role of Transporters in the Pharmacokinetics of Orally Administered Drugs. **Pharm Res** 26 (9): 2039-2054.
- Sigma-Aldrich. n.d. **Sulfamethoxazole**. Available Source: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/fluka/s7507?lang=en®ion=US>, September 30, 2013.

Sriamornsak, P. n.d. **Dissolution Testing and Pharmaceutical Equivalence**. Available Source:

http://www.google.co.th/url?sa=t&rct=j&q=dissolution%20testing%20and%20pharmaceutical%20equivalence%20&source=web&cd=1&cad=rja&ved=0CDIQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.thaifda.com%2Feditor%2Fdata%2Ffiles%2Fgpiip%2Fdocs%2FInVitr%20Dissolutioncomentary_18April2007%255B2%255D.ppt&ei=JEnMUIC1AoWrrAfGzICQBg&usg=AFQjCNG95RZpIGSLUmwzI85UEf2hpLf9Q&bvm=bv.1355325884,d.bmk, March 27, 2013.

Su, C.S., M. Tang and Y.P. Chen. 2009. Recrystallization of pharmaceuticals using the bath supercritical anti-solvent process. **Chem Eng Process** 48: 92-100.

Takasuka, M. and H. Nakai. 2001. IR and Raman spectral and X-ray structural studies of polymorphic forms of sulfamethoxazole. **Vib Spectrosc** 25: 197-204.

Tantishaiyakul, V., N. Kaewnopparat and S. Ingkatawornwong. 1996. Properties of solid dispersions of piroxicam in polyvinylpyrrolidone K-30. **Int J Pharm** 143: 59-66.

Taylor, L.S. and G. Zografi. 1997. Spectroscopic characterization of interaction between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersions. **Pharm Res** 14: 1691-1698.

U.S. Pharmacopeial Convention. 2013. Mefenamic Acid. Available source:

<https://mc.usp.org/monographs/mefenamic-acid-0-2>, September 30, 2013.

Uzan, I.N., O. Sipahigil and S. Dincer. 2011. Coprecipitation of Cefuroxime Axetil-PVP composite microparticles by batch supercritical antisolvent process. **J Supercrit Fluid** 55: 1059-1069.

Wikipedia. 2013. **Polyvinylpyrrolidone**. Available Source: <http://www.en.wikipedia.org/wiki/Polyvinylpyrrolidone>, September 12, 2013.





1. การเตรียมสารละลายยากับพอลิเมอร์ในตัวทำละลายอินทรีย์เพื่อผลิตอนุภาคคอมพอสิตด้วยกระบวนการ Gas anti-solvent (GAS)

1.1 ขั้นตอนการเตรียมสารละลาย

1.1.1 ชั่งยาตามน้ำหนักที่ได้คำนวณไว้ เพื่อให้ได้ความเข้มข้นของสารละลายยาตามที่ต้องการ (50 และ 75 %Saturation) โดยคำนวณเทียบกับปริมาตรของตัวทำละลายที่ใช้ ดังแสดงในตารางภาคผนวกที่ ก1 และ ก2 และชั่งพอลิเมอร์ตามอัตราส่วนโดยน้ำหนักของยา

1.1.2 นำยาและพอลิเมอร์ที่ชั่งได้มาละลายในตัวทำละลายปริมาตร 5 มิลลิลิตร

1.1.3 เขย่าด้วยเครื่อง Ultrasonic bath เพื่อให้ยาและพอลิเมอร์ละลายในตัวทำละลายจนเป็นสารละลายเนื้อเดียวกัน

1.1.4 ในการเตรียมสารละลายยาที่มีความเข้มข้นแตกต่างกันจะทำตามข้อ 1.1.1 ถึง 1.1.3 แต่เปลี่ยนน้ำหนักของสารตามที่ได้คำนวณไว้ เพื่อให้ได้สารละลายยาที่มีความเข้มข้นตามที่ต้องการ

1.2 การหาจุดอิ่มตัวของยาในแต่ละตัวทำละลาย

นำยาไปละลายในตัวทำละลายและเขย่าด้วยเครื่อง Ultrasonic bath ให้กลายเป็นสารละลายเนื้อเดียวกัน จากนั้นทิ้งสารละลายยาไว้เป็นเวลา 1 คืน แล้วสังเกตว่ามียาตกตะกอนหรือไม่ และบันทึกค่าปริมาณยาสุดท้ายที่ไม่มียาตกตะกอนลงมา

ตารางผนวกที่ ก1 จุดอิ่มตัวของสารละลายยาในตัวทำละลายต่างๆ และปริมาณยาเมเฟนามิก แอซิดที่ใช้ในการเตรียมสารละลายในตัวทำละลายผสมต่างๆ ปริมาตร 5 มิลลิลิตร

ตัวทำละลาย	จุดอิ่มตัว (g/ml)	50 %ของความ อิ่มตัว (g)	75 %ของความ อิ่มตัว (g)
อะซิโตนผสมกับเอทานอล (50:50 %v/v)	0.0285	0.071	0.107
ไคคลอโรมีเทนผสมกับเอทานอล (50:50 %v/v)	0.0275	0.069	0.103
ไคคลอโรมีเทนผสมกับเอทานอล (80:20 %v/v)	0.0320	0.080	0.120

ตารางผนวกที่ ก1 (ต่อ)

ตัวทำละลาย	จุดอิ่มตัว (g/ml)	50 %ของความ อิ่มตัว (g)	75 %ของความ อิ่มตัว (g)
อะซิโตน	0.024	N/A	N/A
เอทานอล	0.008	N/A	N/A
เมทานอล	0.007	N/A	N/A
ไดคลอโรมีเทน	0.002	N/A	N/A

หมายเหตุ N/A คือไม่ได้ทำการทดลอง

ตารางผนวกที่ ก2 จุดอิ่มตัวของสารละลายยาในตัวทำละลายต่างๆ และปริมาณยาซัลฟาเม็ทที่ออก-
ซาโซลที่ใช้ในการเตรียมสารละลายในเมทานอลปริมาตร 5 มิลลิลิตร

ตัวทำละลาย	จุดอิ่มตัว (g/ml)	50 %ของความ อิ่มตัว (g)	75 %ของความ อิ่มตัว (g)
เมทานอล	0.08	0.200	0.300
เอทานอล	0.03	N/A	N/A
อะซิโตน	0.25	N/A	N/A

หมายเหตุ N/A คือไม่ได้ทำการทดลอง

2. วิธีการเตรียมสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์

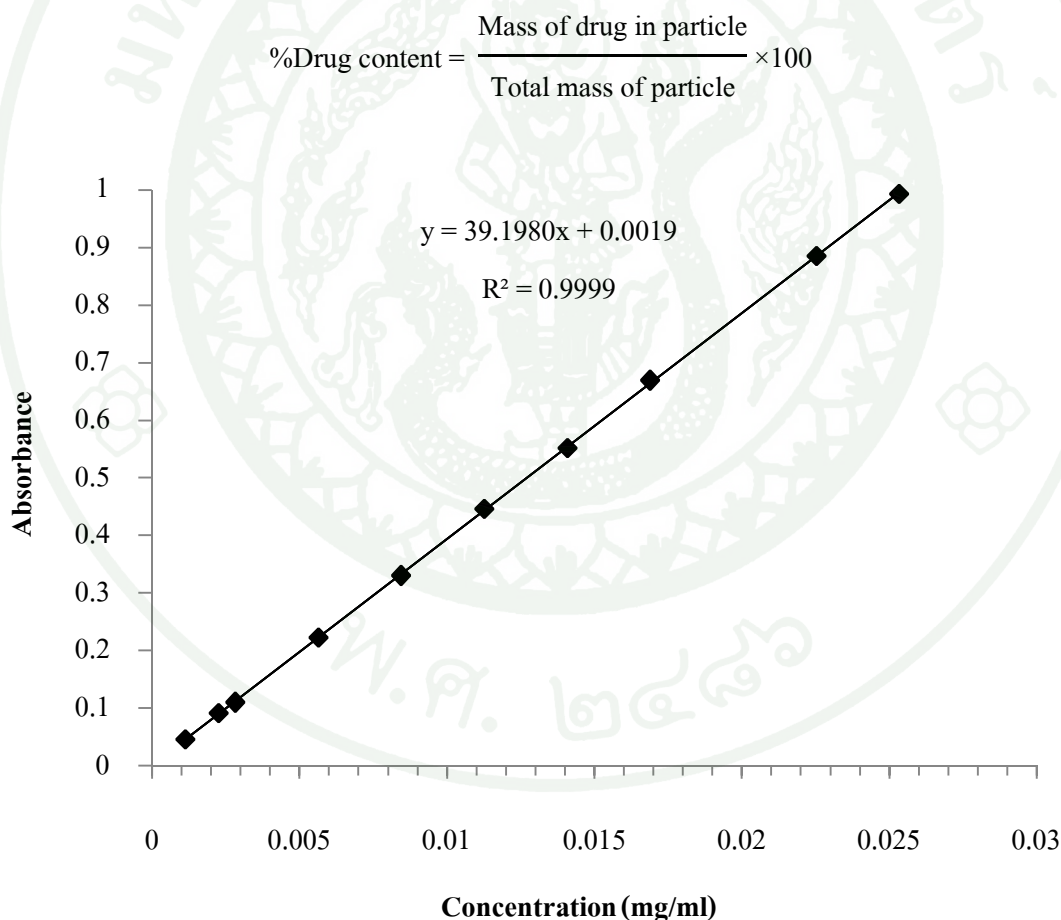
2.1 เตรียม 0.2 M ของสารละลายโปแตสเซียมฟอสเฟต โดยละลายโปแตสเซียมฟอสเฟต 27.22 กรัม ในน้ำ DI (Dionized water) และปรับปริมาตรเป็น 1,000 มิลลิลิตร

2.2 เตรียม 0.2 M ของสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ โดยละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ 8 กรัม ในน้ำ DI และปรับปริมาตรเป็น 1,000 มิลลิลิตร

2.3 นำสารละลายโพแทสเซียมฟอสเฟตที่เตรียมได้จากข้อ 1) มา 250 มิลลิลิตร เทลงใน Volumetric flask ขนาด 1,000 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ที่เตรียมได้จากข้อ 2.2 ปริมาตร 212 มิลลิลิตร สำหรับยาเมเฟนามิก แอซิด และปริมาตร 195.5 มิลลิลิตร สำหรับยาซัลฟาเมทท็อกซาโซล แล้วจึงทำการปรับปริมาตรเป็น 1,000 มิลลิลิตร ด้วยน้ำ DI จากนั้นตรวจสอบค่า pH ของสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ด้วยเครื่องวัด pH โดยสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ต้องมีค่า pH เท่ากับ 7.6 และ 7.4 สำหรับยาเมเฟนามิก แอซิด และยาซัลฟาเมทท็อกซาโซล ตามลำดับ และหากได้ค่า pH ไม่เท่ากับที่ต้องการ ให้ทำการปรับค่า pH ด้วยสารละลายกรดไฮโดรคลอริกหรือสารละลายเบสโซเดียมไฮดรอกไซด์



การคำนวณหาปริมาณยาในอนุภาคคอมพอสิต จะนำอนุภาคคอมพอสิตที่ทราบน้ำหนักแน่นอน (ซึ่งให้น้ำหนักประมาณ 10 มิลลิกรัม) ละลายในสารละลายบัฟเฟอร์ปริมาตร 100 มิลลิตร ซึ่งมีค่า pH 7.6 และ 7.4 สำหรับยาเมเฟนามิก แอซิด และยาซัลฟาเมทท็อกซาโซล ตามลำดับ และนำสารละลายที่ได้ไปวัดค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่อง UV Spectroscopy จากนั้นนำค่าการดูดกลืนแสง (Absorbance) ที่ได้จากการวัดมาเปรียบเทียบกับกราฟมาตรฐาน ดังแสดงในภาพผนวกที่ ข1 เพื่อหาความเข้มข้นของสารละลาย จากนั้นนำไปคำนวณหา %Drug Content ดังสมการด้านล่าง โดยสำหรับยาเมเฟนามิก แอซิดจะละลายยาลงในเมทานอลก่อนเพื่อช่วยให้ยาละลายได้หมด แล้วจึงเติมสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ โดยใช้เมทานอล 4 %โดยปริมาตร ซึ่งการใช้เมทานอลในปริมาณน้อยกว่า 5 %โดยปริมาตร สำหรับการเตรียมสารละลายจะไม่ส่งผลกระทบต่อค่าการดูดกลืนแสง



ภาพผนวกที่ ข1 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาเมเฟนามิกแอซิดที่ละลายในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.6 ที่ความเข้มข้นต่างๆ เทียบกับค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 285 นาโนเมตร

ตัวอย่างการคำนวณหาปริมาณยาในอนุภาคคอมพอสิต

การคำนวณหาปริมาณยาในอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตโดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น Acetone:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 % โดยปริมาตร ความเข้มข้นของสารละลายยาเป็น 75 % Saturation ที่อุณหภูมิ 35 °C และอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์เป็น 2:1 โดยน้ำหนัก จะเริ่มจากนำอนุภาคคอมพอสิตที่ชั่งน้ำหนักได้ 10.4 มิลลิกรัม มาละลายในเมทานอลปริมาตร 4 มิลลิลิตร และเติมสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.6 จนมีปริมาตรเป็น 100 มิลลิลิตร จากนั้นนำสารละลายมาทำการเจือจาง 5 เท่า ก่อนนำไปวัดค่าการดูดกลืนแสง เพื่อให้มีค่าการดูดกลืนแสงไม่เกิน 1 ซึ่งพบว่าสารละลายมีค่าการดูดกลืนแสงเท่ากับ 0.692 และเมื่อนำค่าไปแทนในสมการของกราฟมาตรฐานของยาเมเฟนามิค แอซิด (ภาพผนวกที่ ข1) พบว่าสารละลายยาที่ได้จากการเจือจางมีความเข้มข้นเท่ากับ 0.01761 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร จากนั้นจึงคำนวณหาความเข้มข้นเริ่มต้นของสารละลายยา ซึ่งพบว่ามีค่าเท่ากับ 0.08803 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ดังนั้นปริมาณยาที่มีในอนุภาคคอมพอสิตจึงมีค่าเท่ากับ 8.803 มิลลิกรัม และเมื่อแทนค่าดังสมการด้านล่างพบว่าอนุภาคคอมพอสิตมี %Drug content เท่ากับ 84.64%

$$\% \text{Drug content} = \frac{8.803}{10.4} \times 100 = 84.64\%$$

ตารางผนวกที่ ข1 ปริมาณยาในอนุภาคคอมพอสิต (%Drug content) ระหว่างยาเมเฟนามิค แอซิด และ PVP K30 ที่ผลิตโดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็นอะซิโตนและเอทานอล (Acetone:EtOH) ในอัตราส่วน 50:50 %โดยปริมาตร

ความเข้มข้นของ สารละลายยา (%Saturation)	อุณหภูมิ (°C)	อัตราส่วนระหว่าง ยากับพอลิเมอร์ (MEF : PVP K30)	ปริมาณ อนุภาค คอมพอสิต (mg)	ปริมาณยา ในอนุภาค คอมพอสิต (mg)	% Drug content
75	25	1:1	1) 11.8	7.630	64.66
			2) 10.2	6.209	60.87
			3) 10.2	6.209	60.87
			4) 10.23	6.642	64.93
			5) 10.1	6.667	66.01
			6) 9.9	6.703	67.71
			7) 5.2	3.573	68.71
75	35	1:2	10.1	5.950	58.91
		2:1	11.1	10.393	93.63
		1:1	10.7	7.260	67.85
50	35	1:2	10.2	4.363	42.78
		2:1	10.4	8.803	84.64
		1:1	10.8	7.460	69.07
50	35	1:2	1) 7.4	2.926	39.55
			2) 7.3	2.218	30.38
			3) 10.0	3.875	38.75

ตารางผนวกที่ ข2 ปริมาณยาในอนุภาคคอมพอสิต (%Drug content) ระหว่างยาเมเฟนามิค แอซิด และ PVP K30 ที่ผลิตโดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็นไคลคลอโรมีเทนและเอทานอล (DCM:EtOH) ในอัตราส่วน 50:50 % โดยปริมาตร

ความเข้มข้นของ สารละลายยา (%Saturation)	อุณหภูมิ (°C)	อัตราส่วนระหว่าง ยากับพอลิเมอร์ (MEF : PVP K30)	ปริมาณ อนุภาค คอมพอสิต (mg)	ปริมาณยา ในอนุภาค คอมพอสิต (mg)	% Drug content
75	25	1:1	10.2	6.913	67.78
		1:2	10.1	5.522	54.67
		2:1	9.9	7.385	74.60
75	35	1:1	10.1	7.133	70.62
		1:2	10.4	4.324	41.57
		2:1	10.2	7.978	78.22
50	35	1:1	10.1	7.375	73.02

ตารางผนวกที่ ข3 ปริมาณยาในอนุภาคคอมพอสิต (%Drug content) ระหว่างยาเมเฟนามิค แอซิด และ PVP K30 ที่ผลิตโดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็นไคลคลอโรมีเทนและเอทานอล (DCM:EtOH) ในอัตราส่วน 80:20 % โดยปริมาตร

ความเข้มข้นของ สารละลายยา (%Saturation)	อุณหภูมิ (°C)	อัตราส่วนระหว่าง ยากับพอลิเมอร์ (MEF : PVP K30)	ปริมาณ อนุภาค คอมพอสิต (mg)	ปริมาณยา ในอนุภาค คอมพอสิต (mg)	% Drug content
75	25	1:1	10.1	6.298	62.35
		1:2	10.3	4.726	45.88
		2:1	10.2	7.133	69.93
75	35	1:1	10.3	6.324	61.40
		1:2	10.5	5.242	49.92
		2:1	10.0	7.059	70.59
50	35	1:1	10.3	7.720	74.95

ตารางผนวกที่ ข4 ปริมาณยาในอนุภาคคอมพอสิต (%Drug content) ระหว่างยาซัลฟาเมทที่ออกซา-
โซลและ PVP K30

ความเข้มข้นของ สารละลายยา (%Saturation)	อุณหภูมิ (°C)	อัตราส่วนระหว่าง ยากับพอลิเมอร์ (SMX : PVP K30)	ปริมาณ อนุภาค คอมพอสิต (mg)	ปริมาณยา ในอนุภาค คอมพอสิต (mg)	% Drug content
75	25	1:1	1) 10.0	5.462	54.62
			2) 10.0	6.367	63.67
		1:2	10.3	3.787	36.77
		1:3	10.0	29.20	29.20
		2:1	11.3	11.3	100
		3:1	11.4	11.4	100
75	35	1:1	1) 11.2	6.538	58.37
			2) 10.0	5.226	52.26
		1:2	5.2	1.889	36.32
		1:3	5.6	1.504	26.86
		2:1	10.7	8.756	81.83
		3:1	10.6	9.767	92.14
75	45	1:1	10.0 ¹	4.74 ¹	47.4 ¹
50	25	1:1	1) 10.3	5.188	50.36
			2) 10.7	5.959	55.69
		1:2	10.2	3.500	34.31
		1:3	10.3	2.774	26.94
		2:1	11.0	11.0	100
		3:1	11.2	11.132	99.39

ตารางผนวกที่ ข4 (ต่อ)

ความเข้มข้นของ สารละลายยา (%Saturation)	อุณหภูมิ (°C)	อัตราส่วนระหว่าง ยากับพอลิเมอร์ (SMX : PVP K30)	ปริมาณ อนุภาค คอมพอสิต (mg)	ปริมาณยา ในอนุภาค คอมพอสิต (mg)	% Drug content
50	35	1:1	1) 10.2	4.736	46.43
			2) 10.2	5.298	51.94
		1:2	10.0 ¹	3.11 ¹	31.1 ¹
		1:3	10.0 ¹	2.81 ¹	28.1 ¹
		2:1	10.2	8.284	81.22
		3:1	10.4	10.138	97.48

หมายเหตุ ¹ ค่าที่ได้จากงานวิจัยของศิวพร (2555)



ภาคผนวก ค

ความดันที่เริ่มสังเกตเห็นการตกตะกอนที่สภาวะการทดลองต่างๆ

ตารางผนวกที่ ค1 ความดันที่เริ่มสังเกตเห็นการตกตะกอนในการผลิตอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่าง ยามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 ด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้ตัวทำละลาย ผสมเป็นอะซิโตนและเอทานอล (Acetone:EtOH) ในอัตราส่วน 50:50 %โดย ปริมาตร

ความเข้มข้นของ สารละลายยา (%Saturation)	อุณหภูมิ (°C)	อัตราส่วนระหว่าง ยากับพอลิเมอร์ (MEF : PVP K30)	ความดันที่เริ่ม สังเกตเห็นการ ตกตะกอน (bar)
75	25	1:1	38.9
		1:2	37.1
		2:1	34.2
75	35	1:1	46.8
		1:2	45.5
		2:1	47.9
50	25	1:1	43.1
50	25	1:2	39.2

ตารางผนวกที่ ค2 ความดันที่เริ่มสังเกตเห็นการตกตะกอนในการผลิตอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่าง
 ยามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 ด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้ตัวทำละลาย
 ผสมเป็นไดคลอโรมีเทนและเอทานอล (DCM:EtOH) ในอัตราส่วน 50:50 % โดย
 ปริมาตร

ความเข้มข้นของ สารละลายยา (%Saturation)	อุณหภูมิ (°C)	อัตราส่วนระหว่าง ยากับพอลิเมอร์ (MEF : PVP K30)	ความดันที่เริ่ม สังเกตเห็นการ ตกตะกอน (bar)
75	25	1:1	38.0
		1:2	43.4
		2:1	37.2
75	35	1:1	52.7
		1:2	53.4
		2:1	54.1
50	35	1:1	52.4

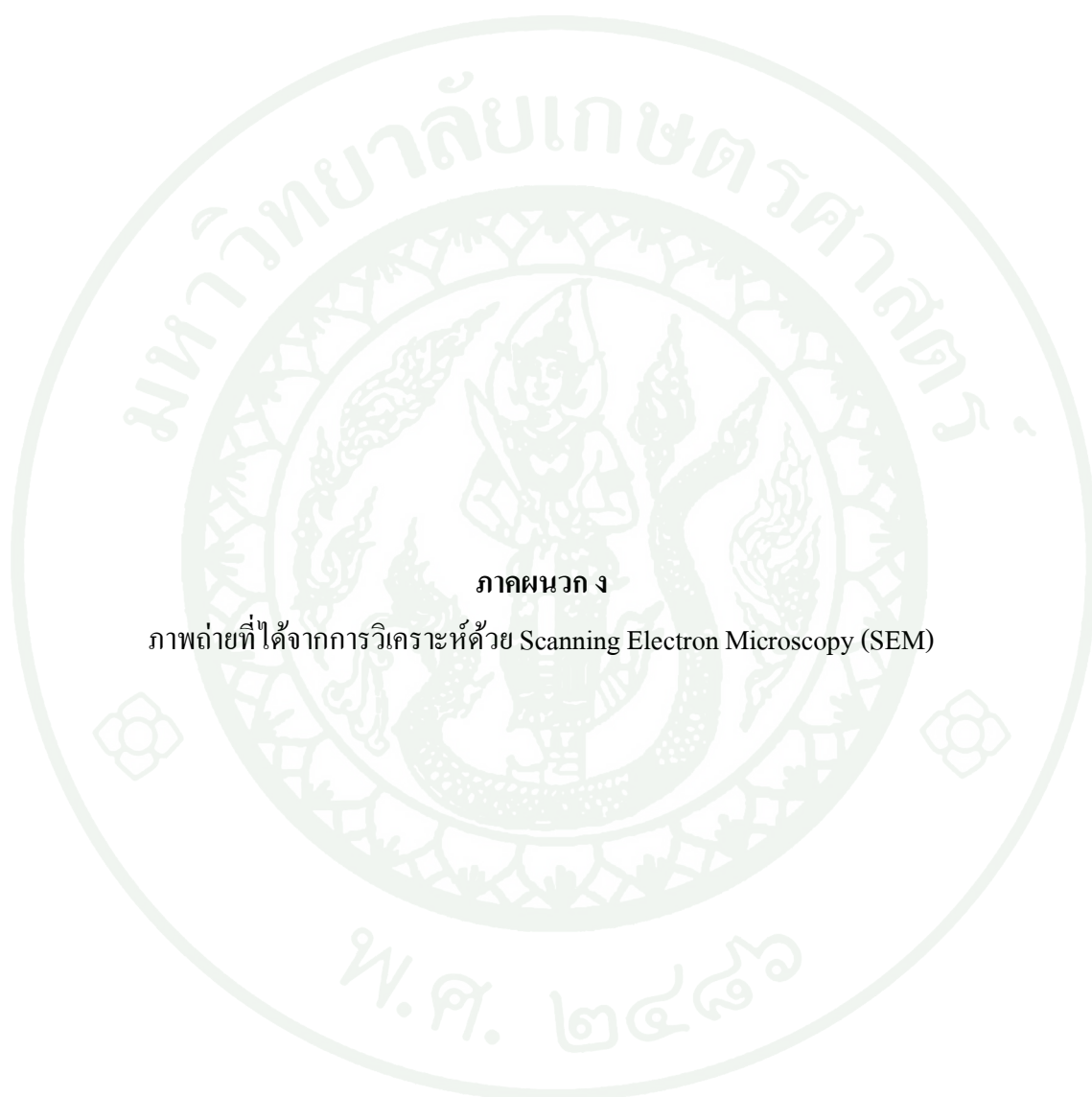
ตารางผนวกที่ ค3 ความดันที่เริ่มสังเกตเห็นการตกตะกอนในการผลิตอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่าง
 ยามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 ด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้ตัวทำละลาย
 ผสมเป็นไดคลอโรมีเทนและเอทานอล (DCM:EtOH) ในอัตราส่วน 80:20 % โดย
 ปริมาตร

ความเข้มข้นของ สารละลายยา (%Saturation)	อุณหภูมิ (°C)	อัตราส่วนระหว่าง ยากับพอลิเมอร์ (MEF : PVP K30)	ความดันที่เริ่ม สังเกตเห็นการ ตกตะกอน (bar)
75	25	1:1	29.0
		1:2	36.9
		2:1	25.9
75	35	1:1	40.1
		1:2	43.4
		2:1	35.4
50	35	2:1	44.0

ตารางผนวกที่ ค4 ความดันที่เริ่มสังเกตเห็นการตกตะกอนในการผลิตอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่าง
ยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลและ PVP K30 ด้วยกระบวนการ GAS โดยใช้เมทานอล
เป็นตัวทำละลาย

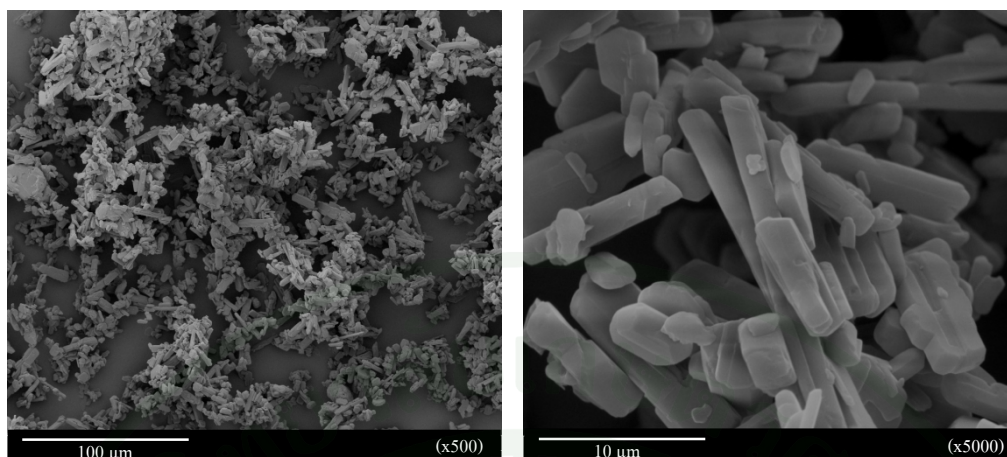
ความเข้มข้นของ สารละลายยา (%Saturation)	อุณหภูมิ (°C)	อัตราส่วนระหว่าง ยากับพอลิเมอร์ (MEF : PVP K30)	ความดันที่เริ่ม สังเกตเห็นการ ตกตะกอน (bar)
75	25	1:1	45.7
		1:2	49.8
		1:3	51.0
		2:1	36.7
		3:1	35.0
75	35	1:1	51.5
		1:2	58.7
		1:3	62.2
		2:1	46.1
		3:1	45.9
75	45	1:1	70.0 ¹
50	25	1:1	46.1
		1:2	50.3
		1:3	52.8
		2:1	41.2
		3:1	40.8
50	35	1:1	55.3
		1:2	70.0 ¹
		1:3	68.5 ¹
		2:1	52.0
		3:1	51.0

หมายเหตุ ¹ ค่าที่ได้จากงานวิจัยของศิริพร (2555)

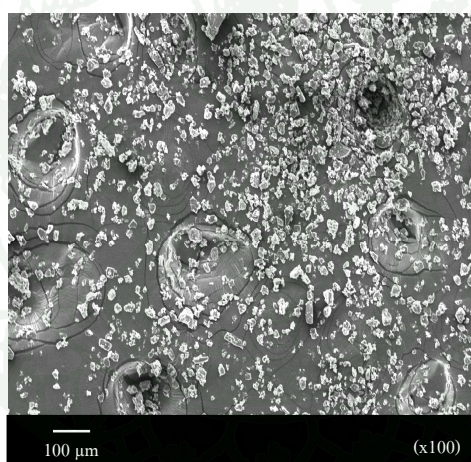


ภาคผนวก ง

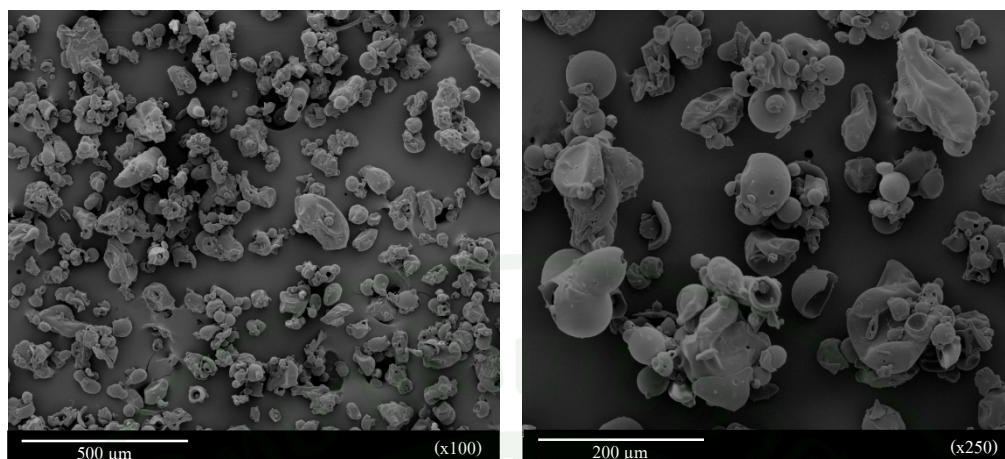
ภาพถ่ายที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย Scanning Electron Microscopy (SEM)



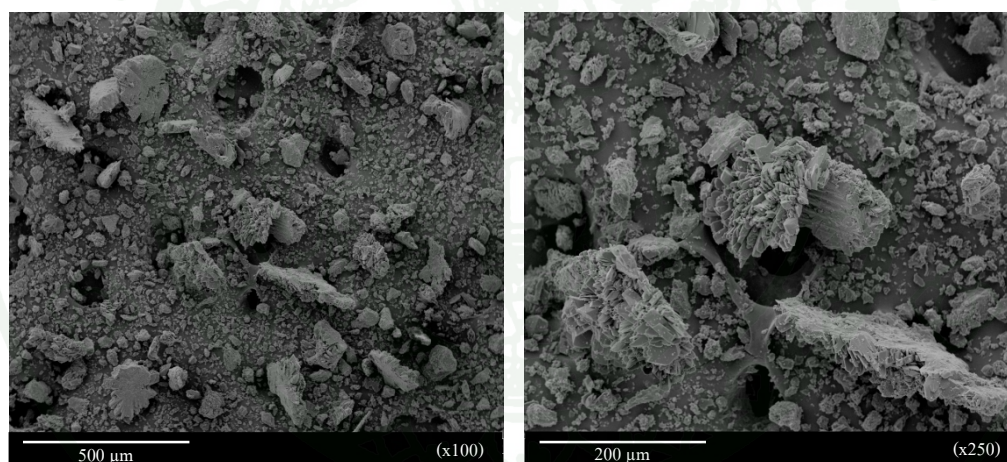
ภาพผนวกที่ ๑1 ภาพถ่าย SEM ของยาเมเฟนามิค แอซิดที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS



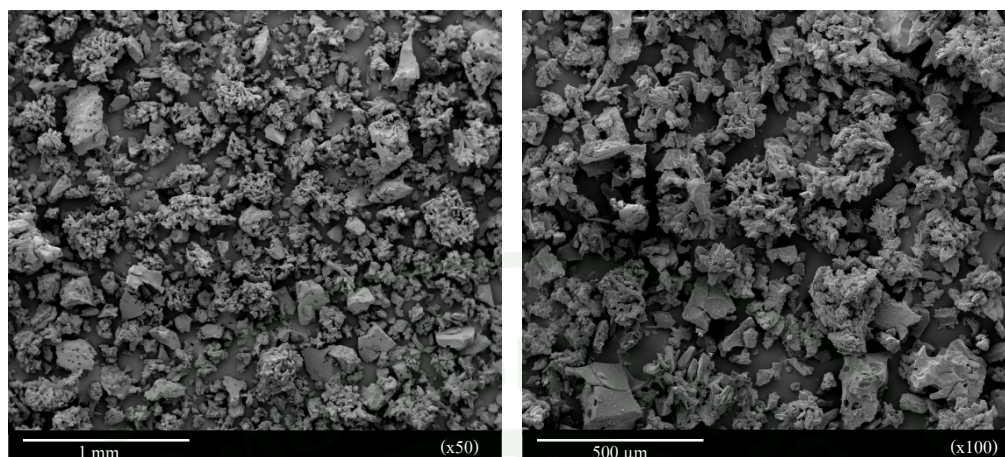
ภาพผนวกที่ ๑2 ภาพถ่าย SEM ของยาซัลฟาเม็ทที่ออกซิไดซ์ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS



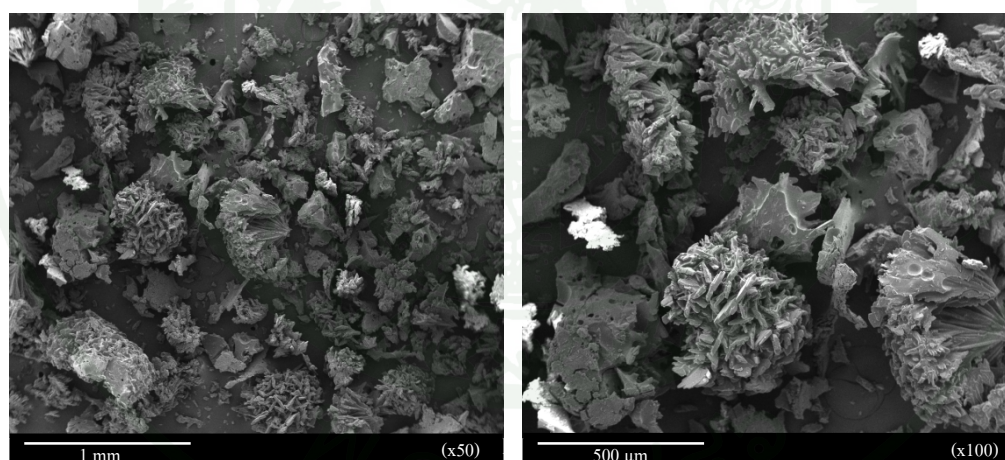
ภาพผนวกที่ 33 ภาพถ่าย SEM ของ PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS



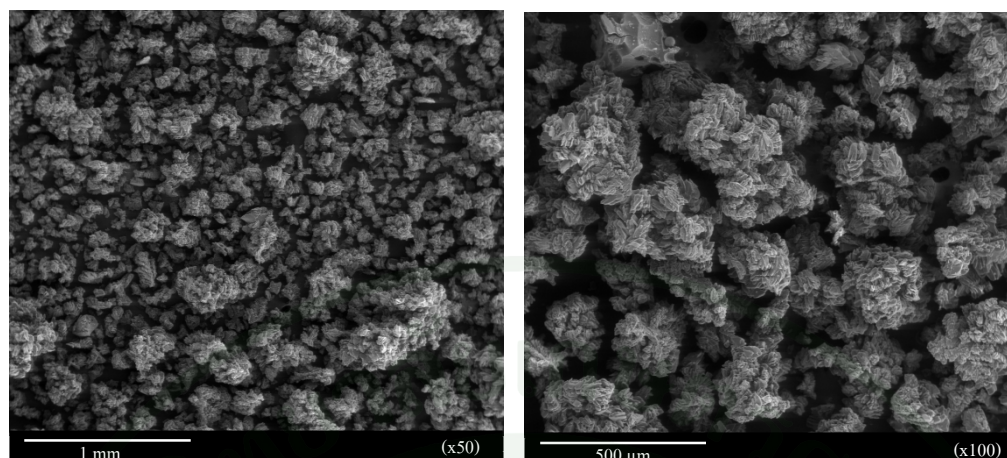
ภาพผนวกที่ 34 ภาพถ่าย SEM ของยาเมเฟนามิด แอซิดที่ผ่านกระบวนการ GAS
(Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 75 %Sat., 25 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก)



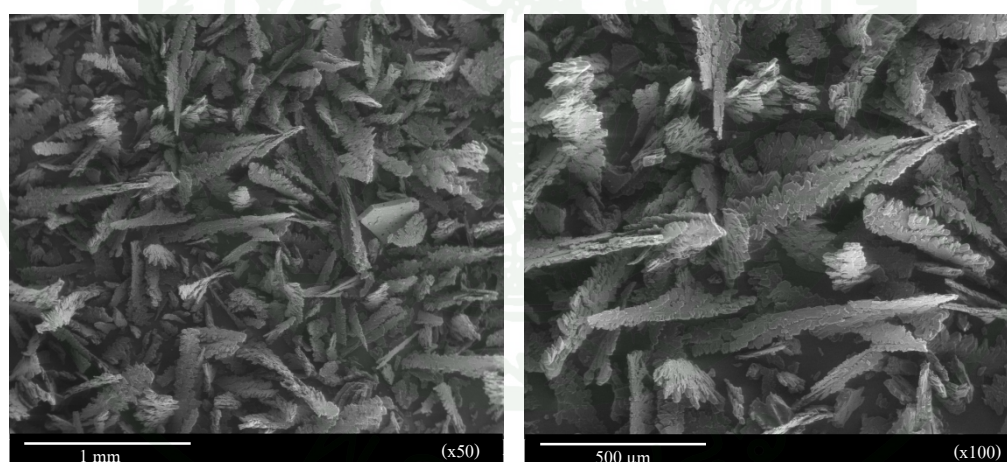
ภาพผนวกที่ ๓5 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างขามะเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 75 %Sat., 25 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก)



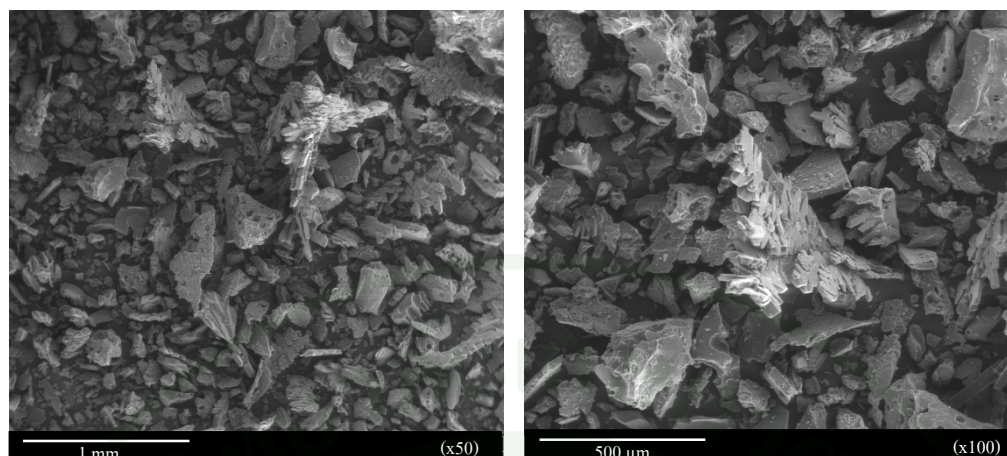
ภาพผนวกที่ ๓6 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างขามะเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 75 %Sat., 25 °C, 1:2 โดยน้ำหนัก)



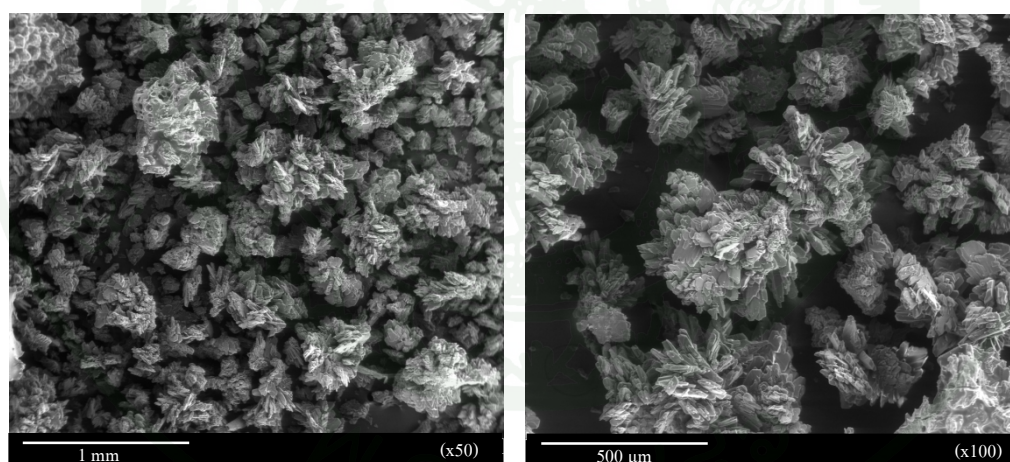
ภาพผนวกที่ ๗ ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาเมเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 75 %Sat., 25 °C, 2:1 โดยน้ำหนัก)



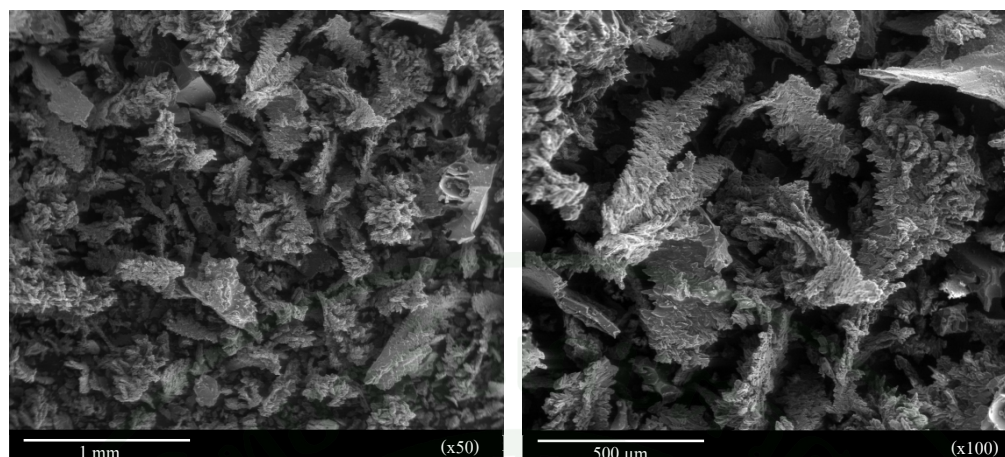
ภาพผนวกที่ ๘ ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาเมเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 75 %Sat., 35 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก)



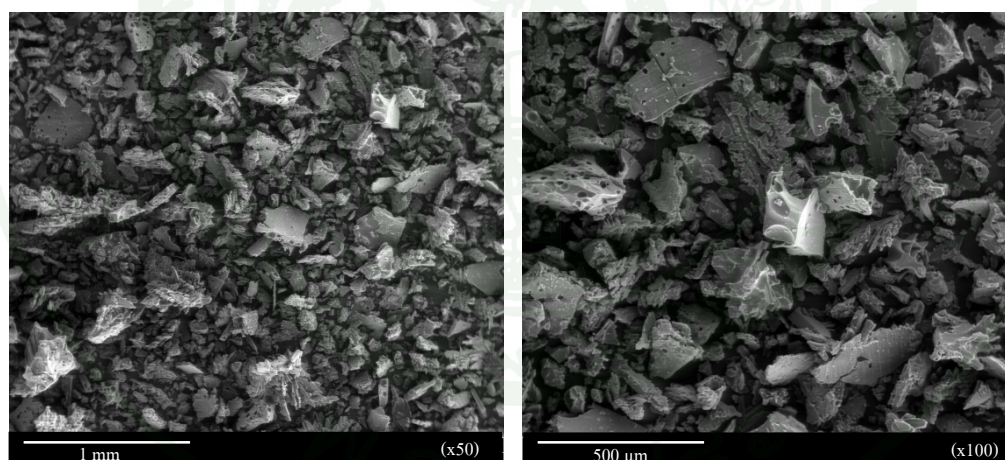
ภาพผนวกที่ ๙ ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอลิเตอร์หว่างยามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 75 %Sat., 35 °C, 1:2 โดยน้ำหนัก)



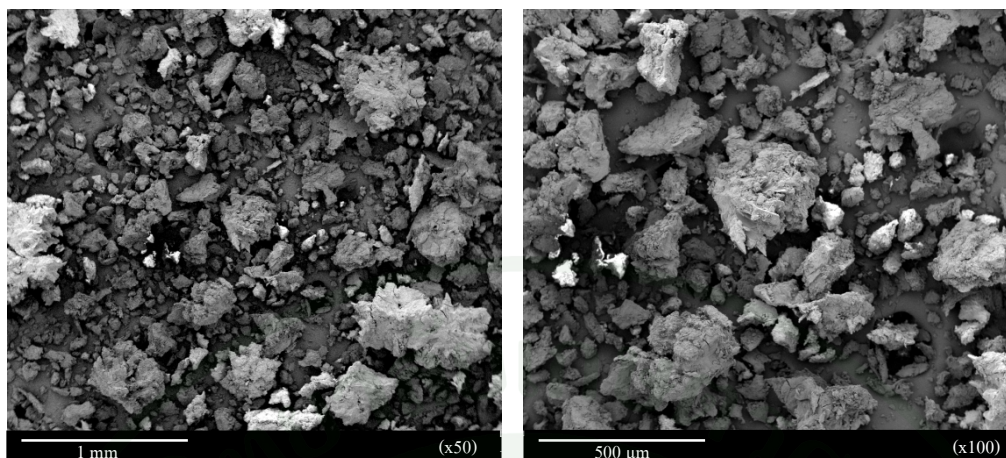
ภาพผนวกที่ ๑๐ ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอลิเตอร์หว่างยามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 75 %Sat., 35 °C, 2:1 โดยน้ำหนัก)



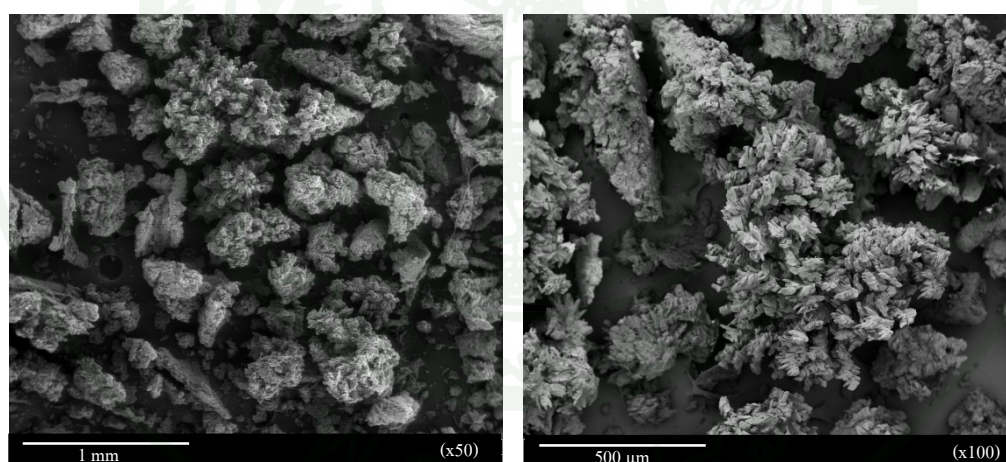
ภาพผนวกที่ 11 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างขามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 50 %Sat., 25 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก)



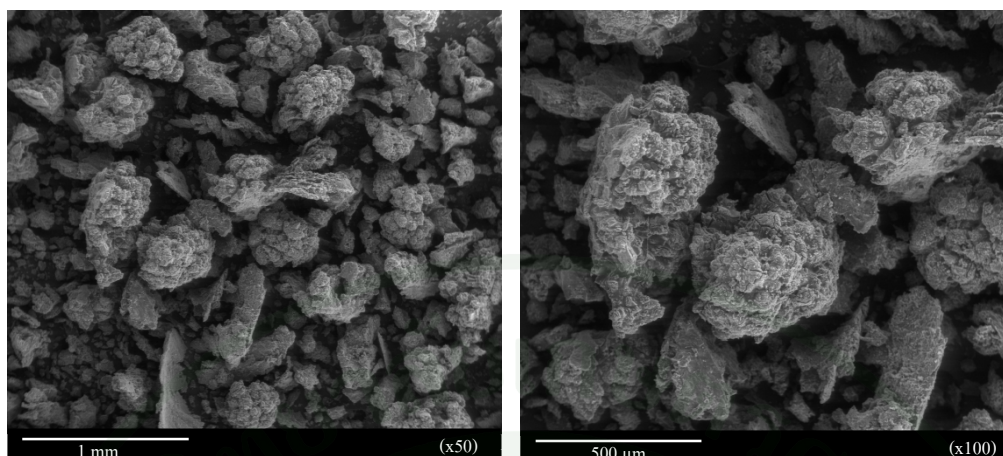
ภาพผนวกที่ 12 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างขามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 50 %Sat., 25 °C, 1:2 โดยน้ำหนัก)



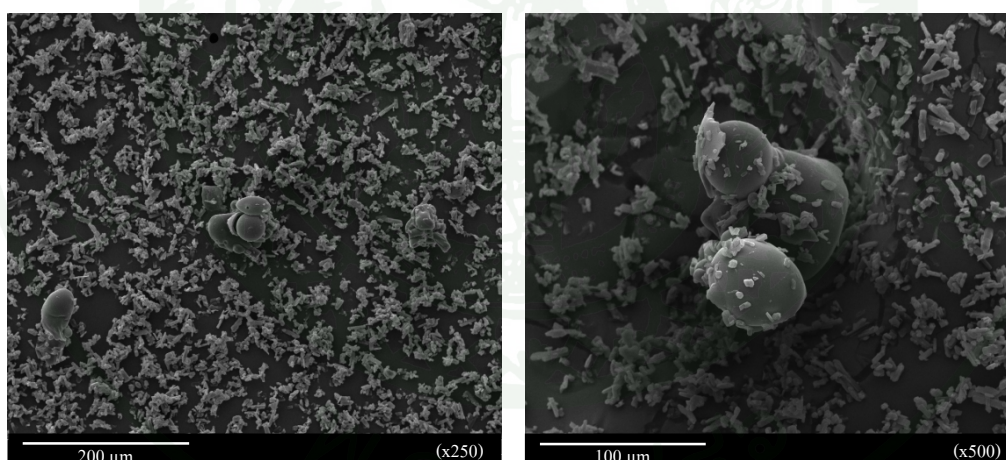
ภาพผนวกที่ 13 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างขามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (DCM:EtOH 50:50 %v/v, 75 %Sat., 25 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก)



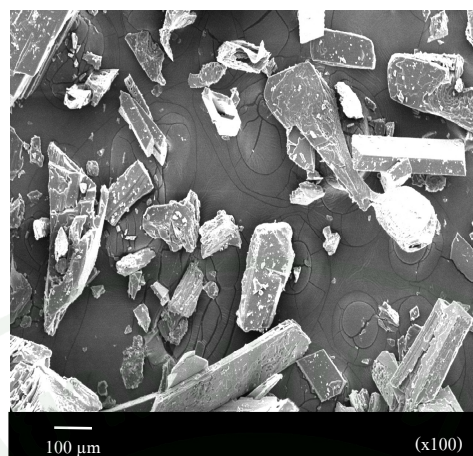
ภาพผนวกที่ 14 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างขามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (DCM:EtOH 80:20 %v/v, 75 %Sat., 25 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก)



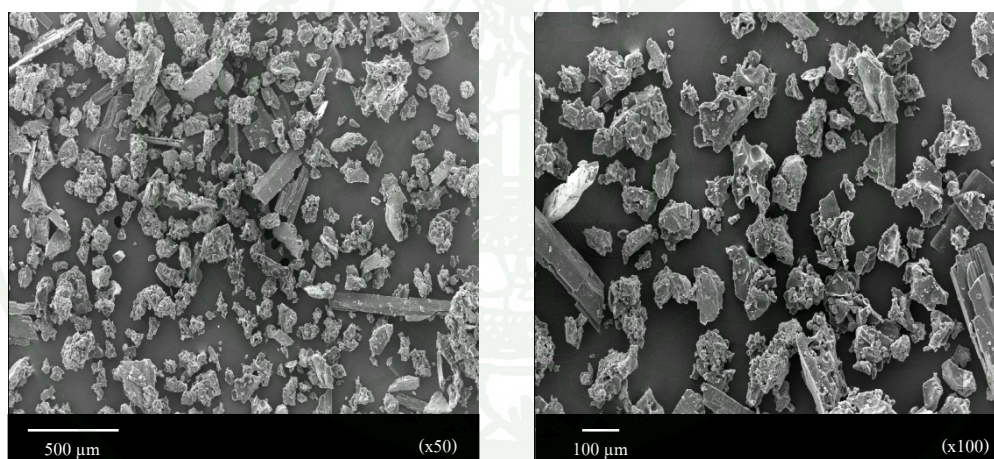
ภาพผนวกที่ 15 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (DCM:EtOH 80:20 %v/v, 75 %Sat., 25 °C, 2:1 โดยน้ำหนัก)



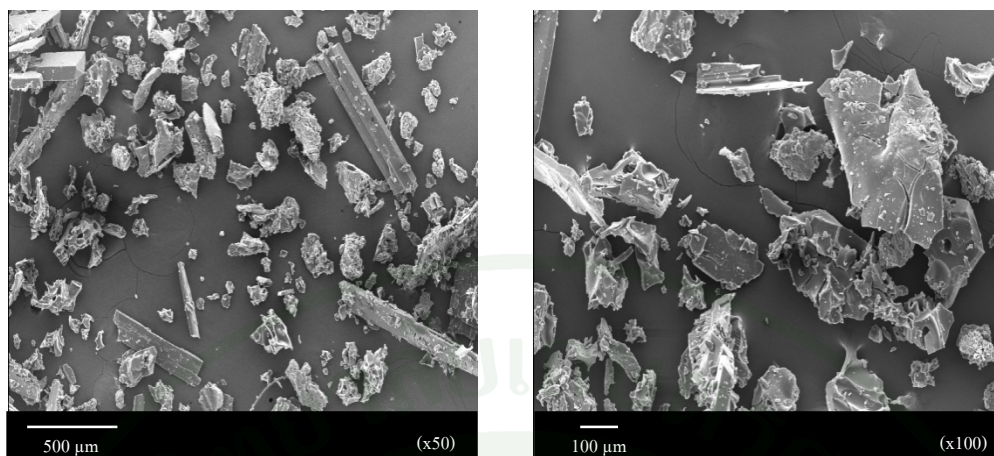
ภาพผนวกที่ 16 ภาพถ่าย SEM ของผสมทางกายภาพระหว่างยามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30



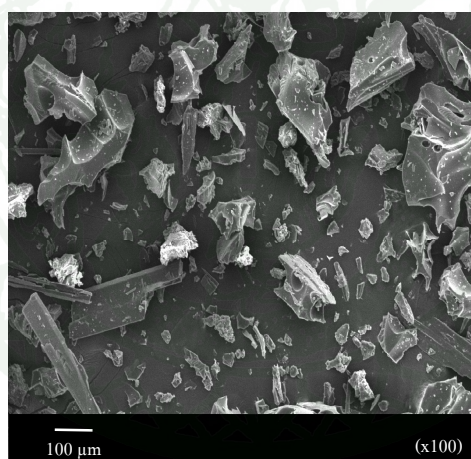
ภาพผนวกที่ 17 ภาพถ่าย SEM ของยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลที่ผ่านกระบวนการ GAS โดยใช้เมทานอลเป็นตัวทำละลาย (75 %Sat., 35 °C)



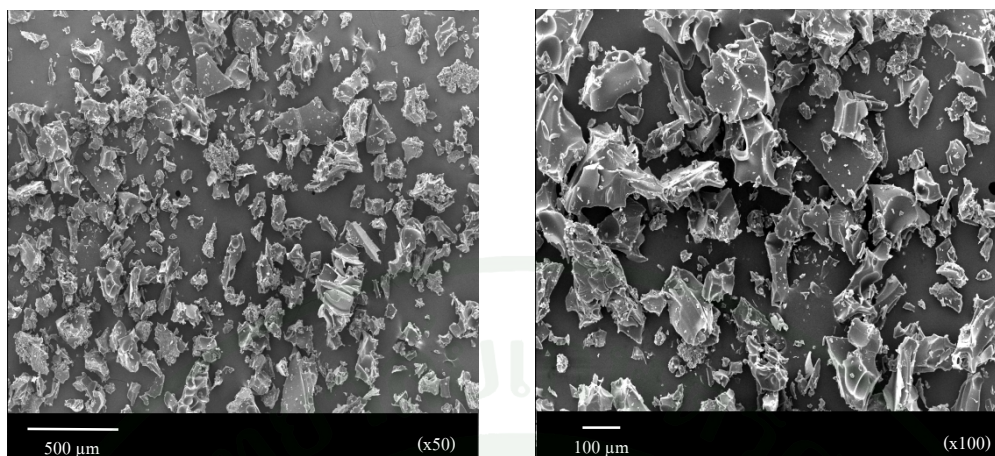
ภาพผนวกที่ 18 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (75 %Sat., 25 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก)



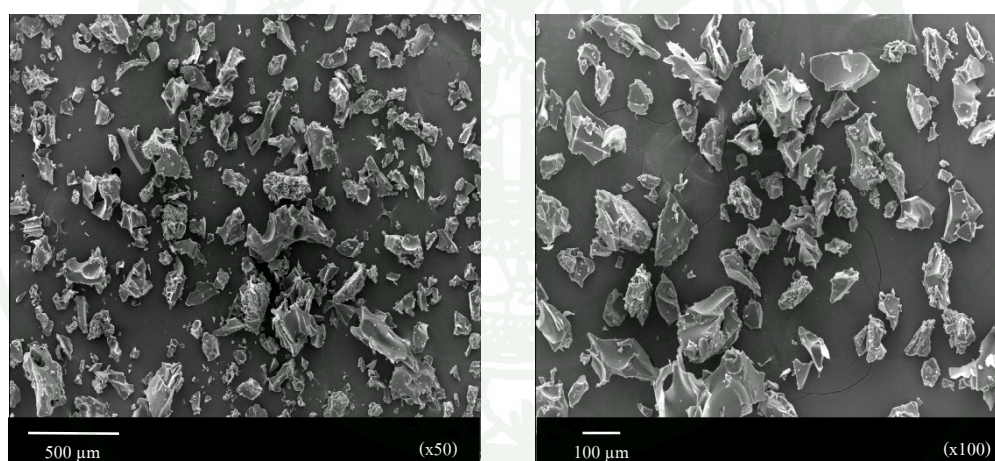
ภาพผนวกที่ 19 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่างยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (50 %Sat., 25 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก)



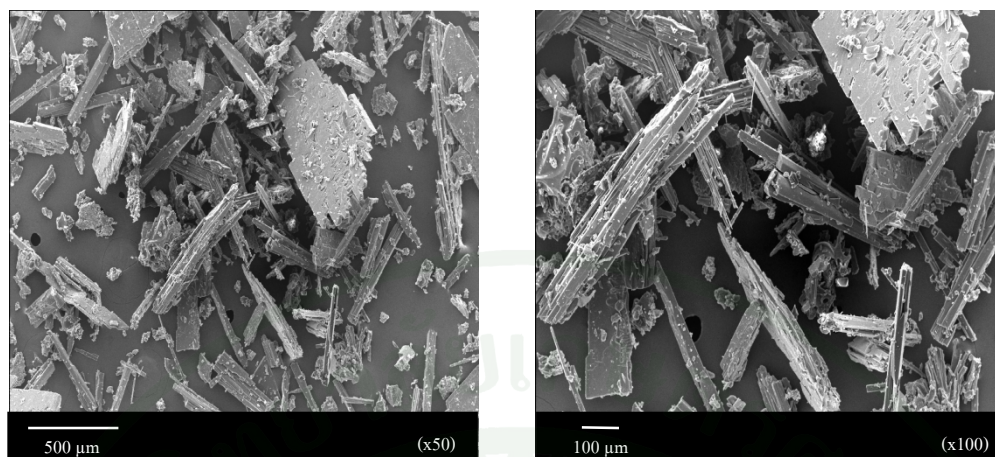
ภาพผนวกที่ 20 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่างยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (75 %Sat., 35 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก)



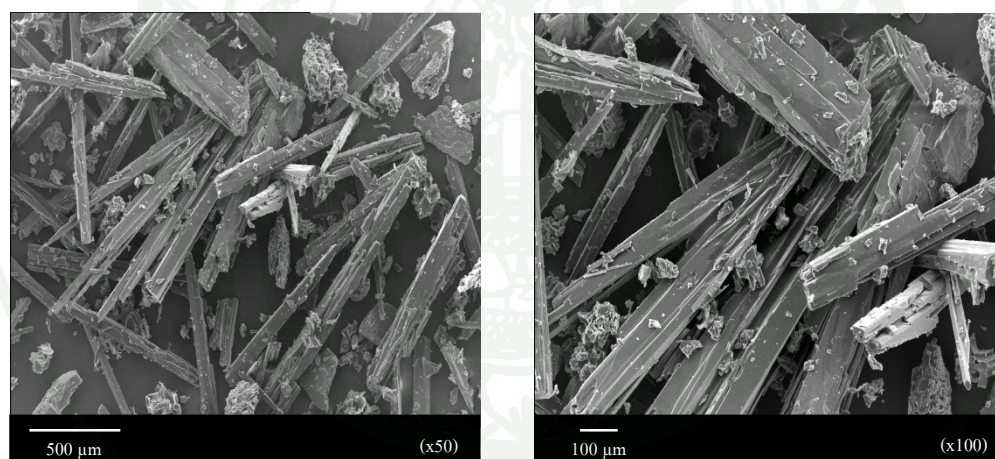
ภาพผนวกที่ ๖21 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (75 %Sat., 35 °C, 1:2 โดยน้ำหนัก)



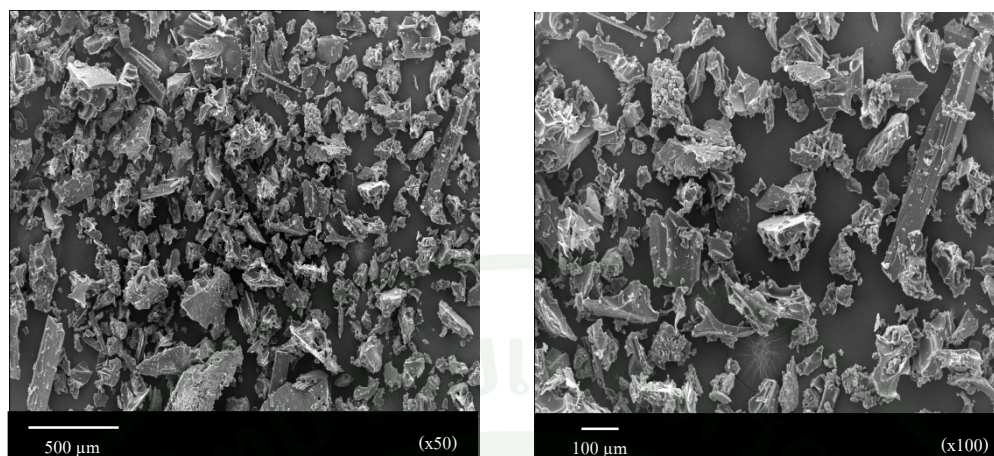
ภาพผนวกที่ ๖22 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (75 %Sat., 35 °C, 1:3 โดยน้ำหนัก)



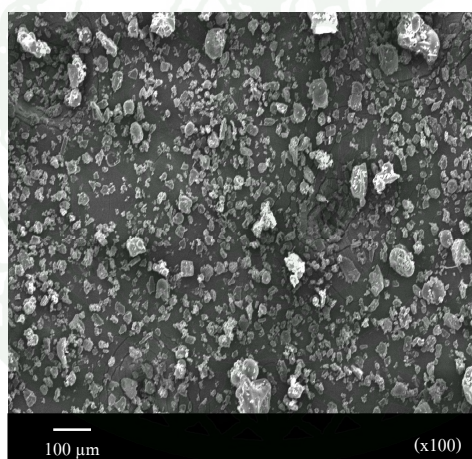
ภาพผนวกที่ ๒๓ ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (75 %Sat., 35 °C, 2:1 โดยน้ำหนัก)



ภาพผนวกที่ ๒๔ ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (75 %Sat., 35 °C, 3:1 โดยน้ำหนัก)



ภาพผนวกที่ ๒๒๕ ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (50 %Sat., 35 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก)



ภาพผนวกที่ ๒๒๖ ภาพถ่าย SEM ของผสมทางกายภาพระหว่างยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลและ PVP K30

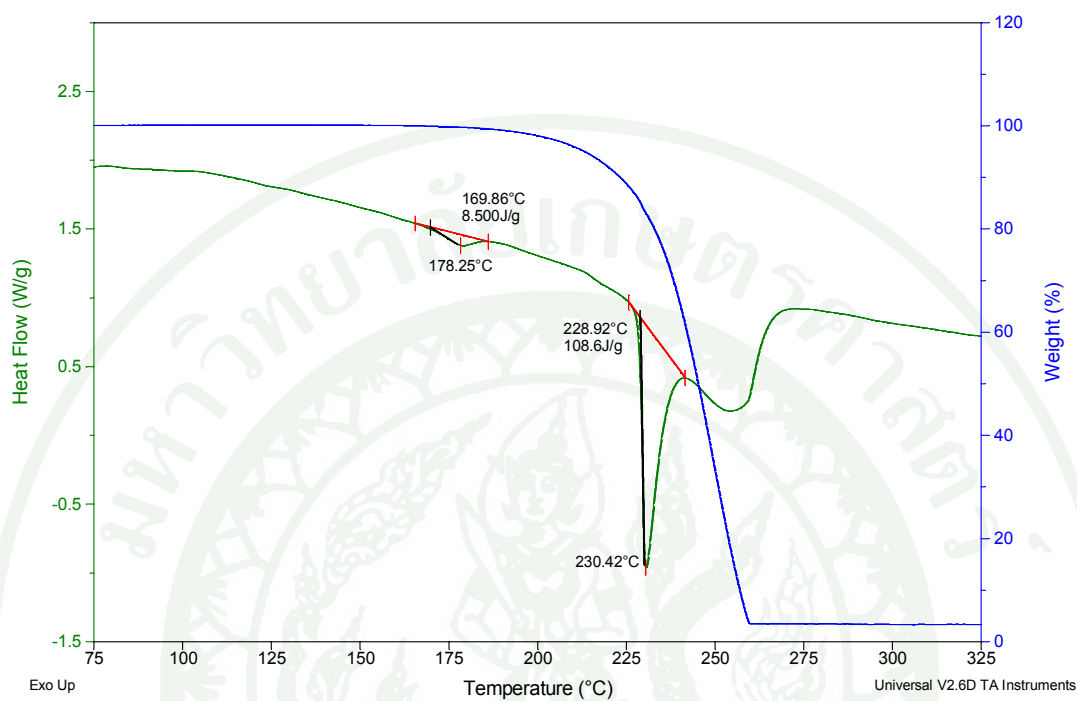
มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

ภาคผนวก จ

ตัวอย่างเทอร์โมแกรม และจุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของยา
ซึ่งได้จากการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Simultaneous DSC-TGA Analyzer

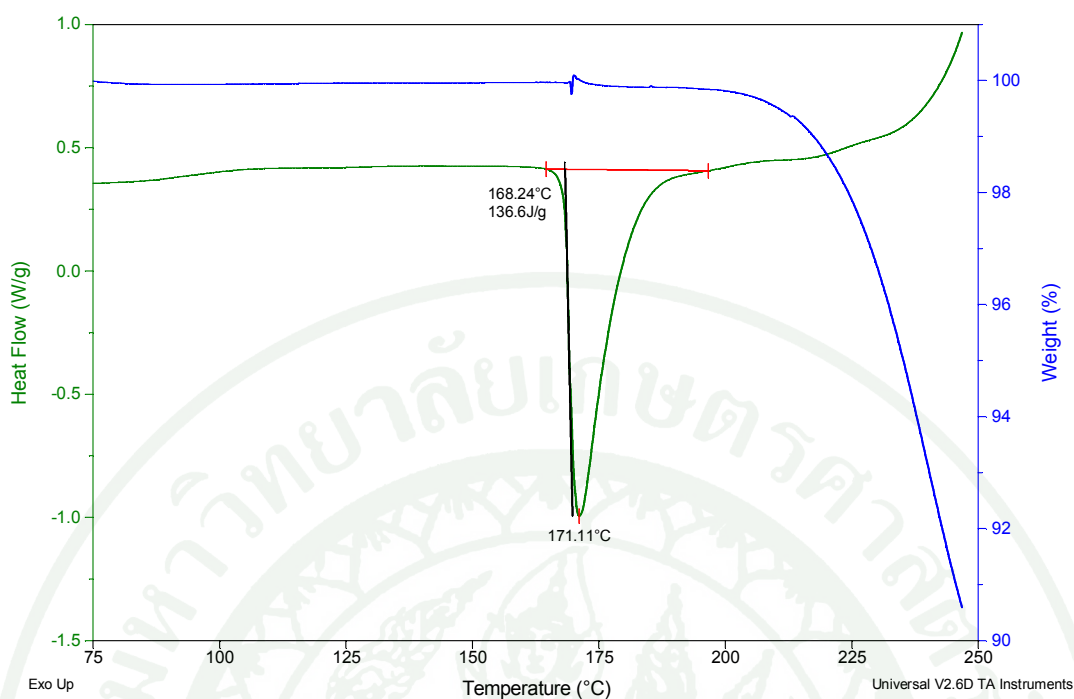
พ.ศ. ๒๕๕๖

ตัวอย่างเทอร์โมแกรมที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค Differential Scanning Calorimetry (DSC) และ Thermogravimetric Analysis (TGA)



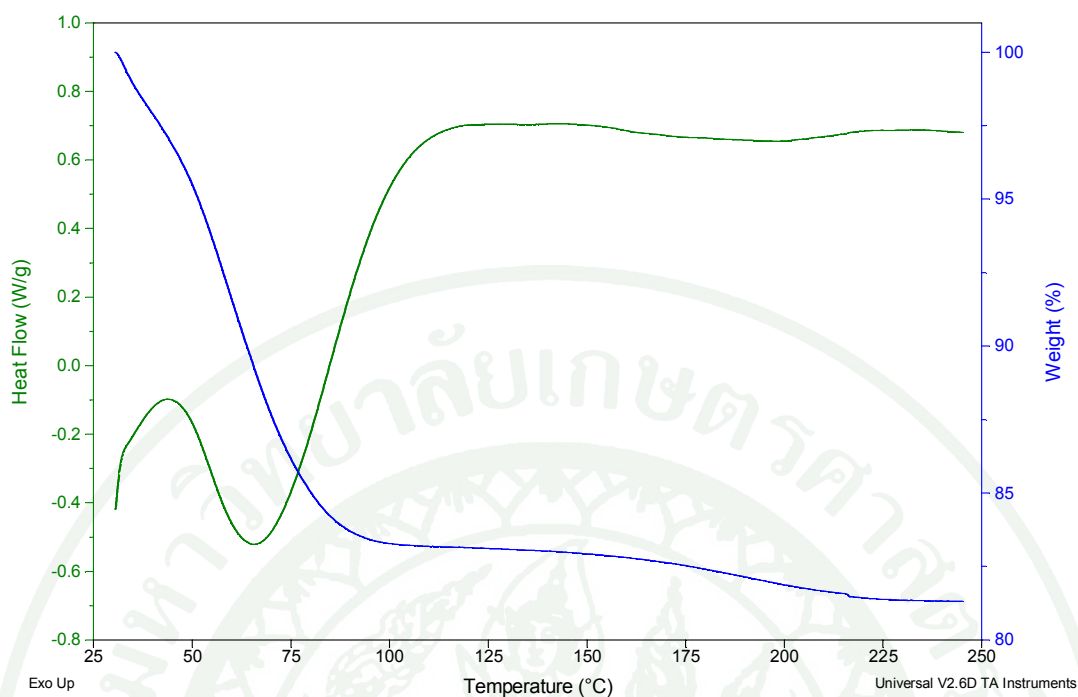
ภาพผนวกที่ จ1 เทอร์โมแกรมของยาเมเฟนามิค แอซิดที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS

หมายเหตุ จากเทอร์โมแกรมเส้น Heat flow พบว่ายาเมเฟนามิค แอซิดที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS มีพิกัดจุดพลังงานเพื่อใช้ในการเปลี่ยน Polymorphic form จาก Form I ไปเป็น Form II ที่อุณหภูมิ 178.25 °C ซึ่งที่อุณหภูมินี้เมื่อพิจารณาเส้น %Weight พบว่าน้ำหนักของสารไม่ได้ลดลง แสดงให้เห็นว่าที่อุณหภูมินี้เป็นพิกัดที่ดูดพลังงานเพื่อใช้ในการเปลี่ยน Polymorphic form ของยา



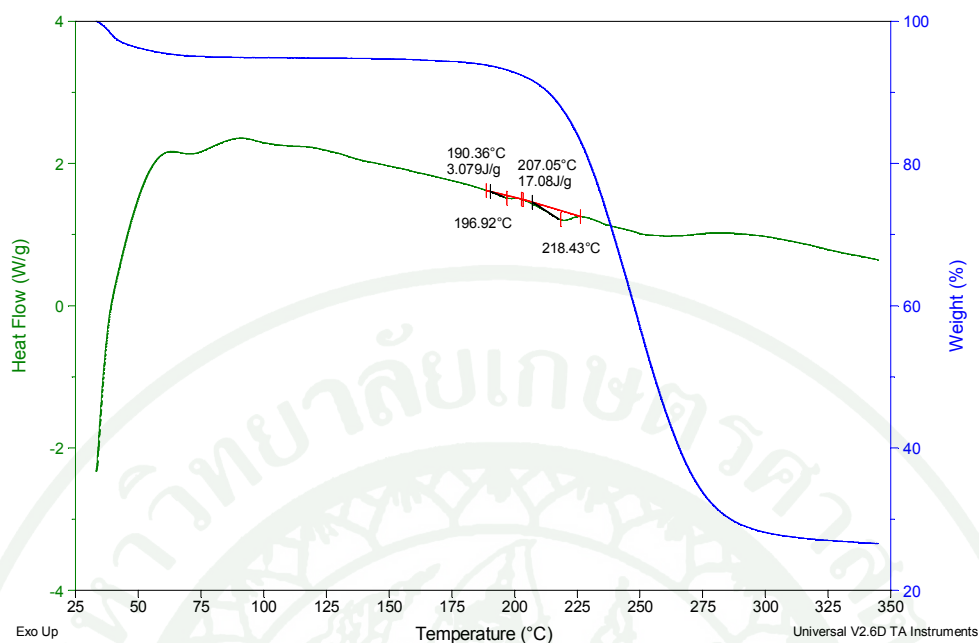
ภาพผนวกที่ จ2 เทอร์โมแกรมของยาซัลฟาเมทท็อกซาโซลที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS

หมายเหตุ จากเทอร์โมแกรมเส้น Heat flow พบว่ายาซัลฟาเมทท็อกซาโซลที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS มีพิกัดจุดพลังงานเพื่อใช้ในการหลอมเหลวของยาที่อุณหภูมิ 171.11°C ซึ่งที่อุณหภูมินี้เมื่อพิจารณาเส้น %Weight พบว่าน้ำหนักของสารไม่ได้ลดลง แสดงให้เห็นว่าที่อุณหภูมินี้เป็นพิกัดที่จุดพลังงานเพื่อใช้ในการหลอมเหลวของยา

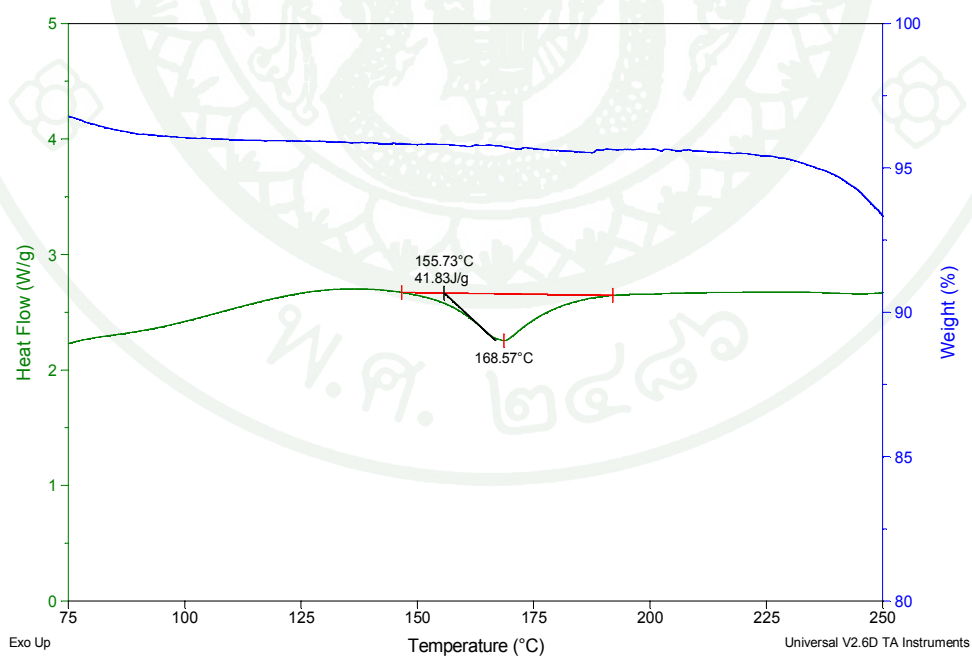


ภาพผนวกที่ จ3 เทอร์โมแกรมของ PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS
(อัตราการให้ความร้อน 10 °C/นาที)

หมายเหตุ จากเทอร์โมแกรมเส้น Heat flow พบว่า PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS มีพิคดูดพลังงานที่กว้างอยู่ในช่วงอุณหภูมิ 50-100 °C ซึ่งในช่วงอุณหภูมินี้เมื่อพิจารณาเส้น %Weight พบว่าน้ำหนักของสารลดลงด้วย ทั้งนี้เกิดจากการที่น้ำระเหยออกไป โดยน้ำที่อยู่ในโมเลกุลนี้เองที่ส่งผลให้ PVP K30 มีอุณหภูมิสถานะคล้ายแก้ว (Glass transition temperature, T_g) ที่ลดต่ำลง



ภาพผนวกที่ ๔4 เทอร์โมแกรมของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างขามเฟนามิก แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (DCM:EtOH 50:50 %v/v, 75 %Sat., 25 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก)



ภาพผนวกที่ ๔5 เทอร์โมแกรมของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลและ PVP K30 ที่ผลิตด้วยกระบวนการ GAS (75 %Sat., 25 °C, 1:1 โดยน้ำหนัก)

ตารางผนวกที่ ๑1 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของสารบริสุทธิ์

อนุภาค	อัตราการให้ความร้อน (°C/min)	จุดหลอมเหลว (°C)	พลังงานความร้อนที่ใช้ในการ หลอมเหลว (J/g sample)
ขามเฟนามิก แอซิดที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS	5	232.7	171.2
ขามเฟนามิก ที่ผ่านกระบวนการ GAS (Acetone:EtOH 50:50 %v/v, 75 %Sat., 25 °C)	5	231.3	151.5
ยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลที่ไม่ได้ผ่าน กระบวนการ GAS	10	171.11	136.6
ยาซัลฟาเมทที่ออกซาโซลที่ผ่านกระบวนการ GAS (75%Sat., 35 °C)	10	171.22	134.3
Polyvinylpyrrolidone K30	5	25-135	352.1
Polyvinylpyrrolidone K30	10	50-100	262.8

ตารางผนวกที่ ๑๒ จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของยาจากอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่างยามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 โดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็นอะซิโตนและเอทานอล (Acetone:EtOH) ในอัตราส่วน 50:50 %โดยปริมาตร (อัตราการให้ความร้อน 5 °C/นาที)

ความเข้มข้นของ สารละลายยา (%Saturation)	อุณหภูมิ (°C)	อัตราส่วนระหว่าง ยากับพอลิเมอร์ (MEF : PVP K30)	จุดหลอมเหลว ของยา (°C)	พลังงาน ความร้อน ที่ใช้ในการ หลอมเหลว (J/g sample)	พลังงาน ความร้อนที่ ใช้ในการ หลอมเหลว (J/g drug)
75	25	1:1	216.00	1.542	2.385
		1:2	213.67	2.987	5.070
		2:1	230.16	75.53	80.67
75	35	1:1	218.01	8.763	12.915
		1:2	N/A	N/A	N/A
		2:1	227.93	47.40	56.00

หมายเหตุ N/A คือไม่สามารถหาค่าจุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวได้

ตารางผนวกที่ ๑3 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของยาจากอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่างยามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 โดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็นอะซิโตนและเอทานอล (DCM:EtOH) ในอัตราส่วน 50:50 %โดยปริมาตร (อัตราการให้ความร้อน 5 °C/นาที)

ความเข้มข้นของ สารละลายยา (%Saturation)	อุณหภูมิ (°C)	อัตราส่วนระหว่าง ยากับพอลิเมอร์ (MEF : PVP K30)	จุดหลอมเหลว ของยา (°C)	พลังงาน ความร้อน ที่ใช้ในการ หลอมเหลว (J/g sample)	พลังงาน ความร้อนที่ ใช้ในการ หลอมเหลว (J/g drug)
75	25	1:1	218.43	17.08	25.20
		1:2	N/A	N/A	N/A
		2:1	224.64	33.80	45.31
75	35	1:1	224.01	27.01	38.25
		1:2	N/A	N/A	N/A
		2:1	226.72	47.06	60.16

หมายเหตุ N/A คือไม่สามารถหาค่าจุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวได้

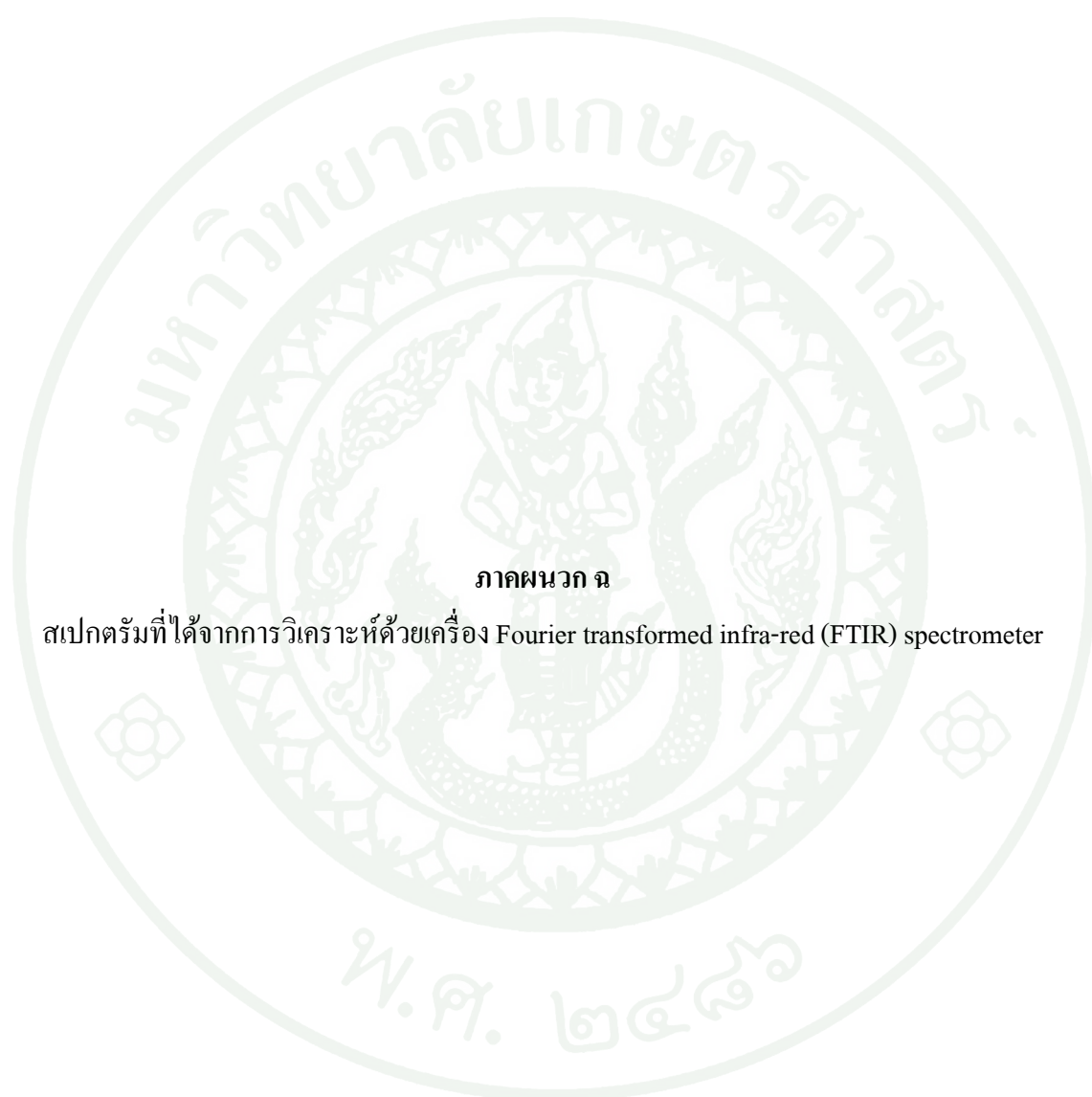
ตารางผนวกที่ จ4 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของยาจากอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่างยามเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 โดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็นอะซิโตนและเอทานอล (DCM:EtOH) ในอัตราส่วน 80:20 %โดยปริมาตร (อัตราการให้ความร้อน 5 °C/นาที)

ความเข้มข้นของ สารละลายยา (%Saturation)	อุณหภูมิ (°C)	อัตราส่วนระหว่าง ยากับพอลิเมอร์ (MEF : PVP K30)	จุดหลอมเหลว ของยา (°C)	พลังงาน ความร้อน ที่ใช้ในการ หลอมเหลว (J/g sample)	พลังงาน ความร้อนที่ ใช้ในการ หลอมเหลว (J/g drug)
75	25	1:1	214.68	4.787	7.678
		1:2	N/A	N/A	N/A
		2:1	222.62	29.65	42.40
75	35	1:1	211.45	0.1959	0.3191
		1:2	N/A	N/A	N/A
		2:1	221.47	27.07	38.35

หมายเหตุ N/A คือไม่สามารถหาค่าจุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวได้

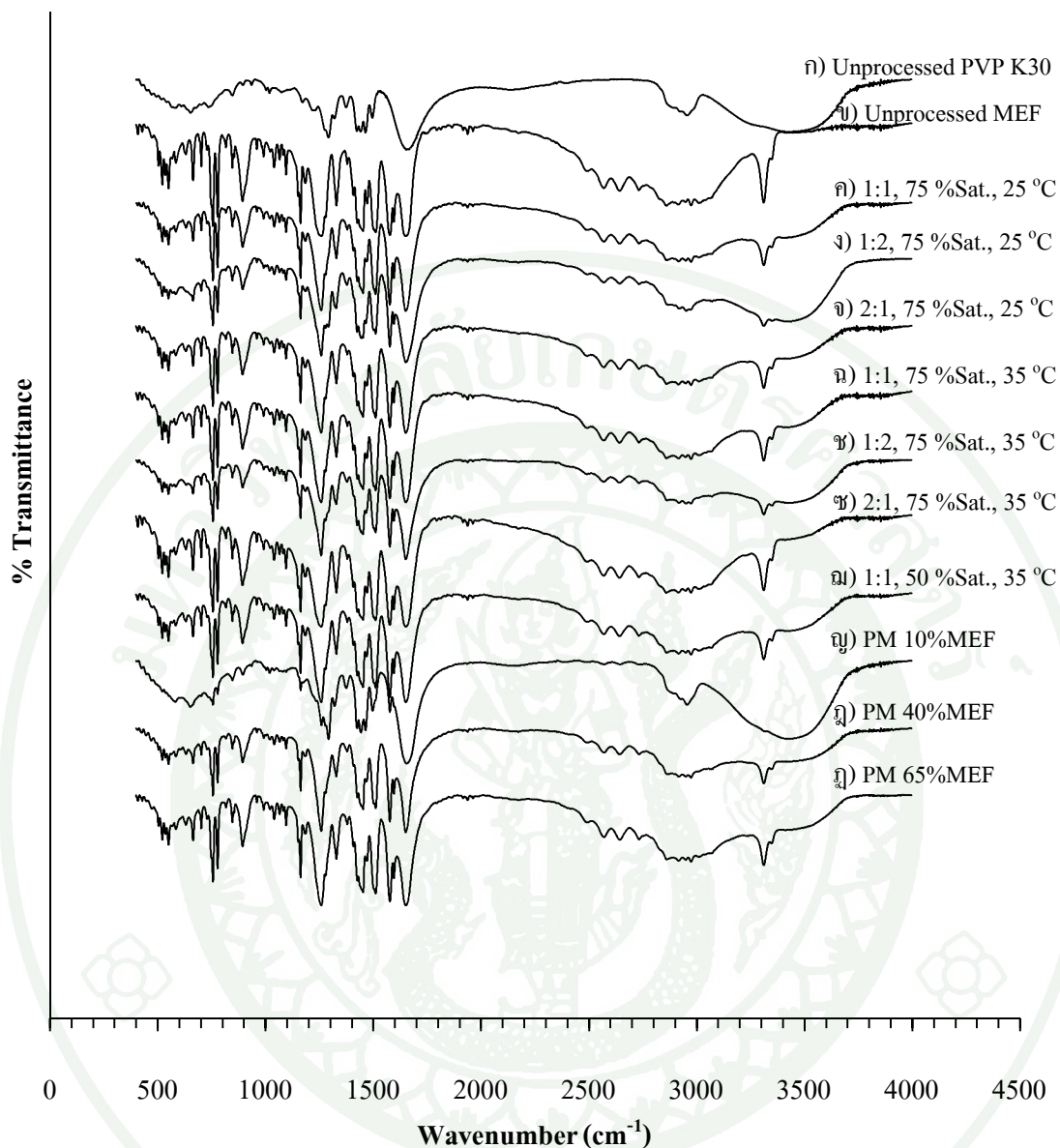
ตารางผนวกที่ ๑5 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของยาจากอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่างยาซัลฟาเม็ทที่ออกซาโซลและ PVP K30 โดยใช้เมทานอลเป็นตัวทำละลาย (อัตราการให้ความร้อน 10 °C/นาที)

ความเข้มข้นของ สารละลายยา (%Saturation)	อุณหภูมิ (°C)	อัตราส่วนระหว่าง ยากับพอลิเมอร์ (MEF : PVP K30)	จุดหลอมเหลว ของยา (°C)	พลังงาน ความร้อน ที่ใช้ในการ หลอมเหลว (J/g sample)	พลังงาน ความร้อนที่ ใช้ในการ หลอมเหลว (J/g drug)
75	25	1:1	168.57	41.83	65.70
		2:1	171.96	115.4	115.4
75	35	1:1	163.57	13.12	27.74
		2:1	169.39	75.59	92.37
		3:1	171.50	101.6	110.3
50	35	1:1	165.73	5.829	11.66
		2:1	169.94	77.19	95.04
		3:1	170.34	95.09	97.54



ภาคผนวก จ

สเปกตรัมที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Fourier transformed infra-red (FTIR) spectrometer



ภาพผนวกที่ ๑1 FTIR สเปกตรัม

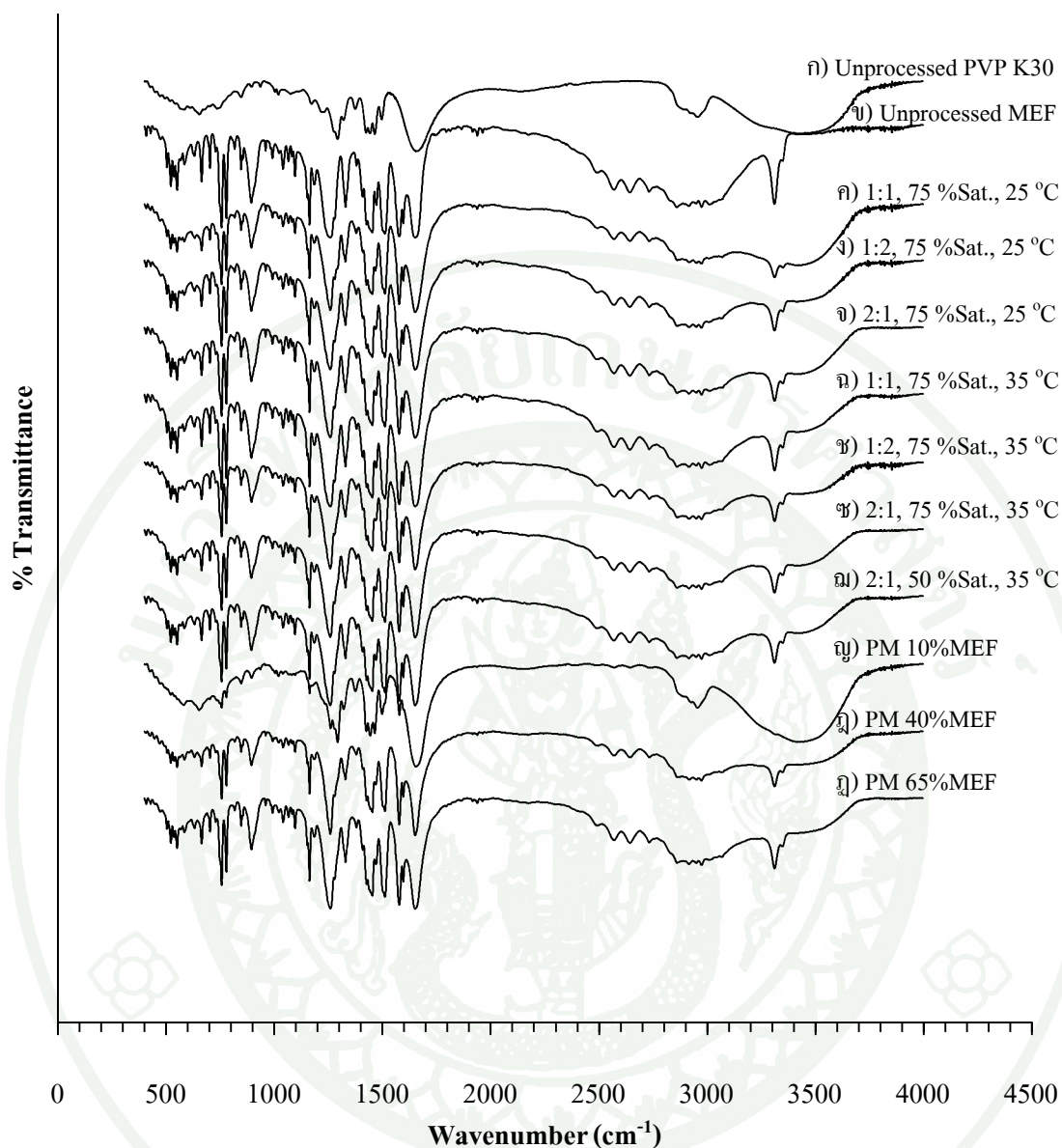
ก) PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS

ข) ขาเมเฟนามิค แอซิดที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS

ค) ถึง ฉ) อนุภาคคอมพอสิตระหว่างขาเมเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิต

โดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น DCM:EtOH ในอัตราส่วน 50:50 %v/v

ญ) ถึง ฏ) ของผสมทางกายภาพระหว่างขาเมเฟนามิค แอซิดและ PVP K30



ภาพผนวกที่ ๑๒ FTIR สเปกตรัม

ก) PVP K30 ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS

ข) ขาเมเฟนามิค แอซิดที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการ GAS

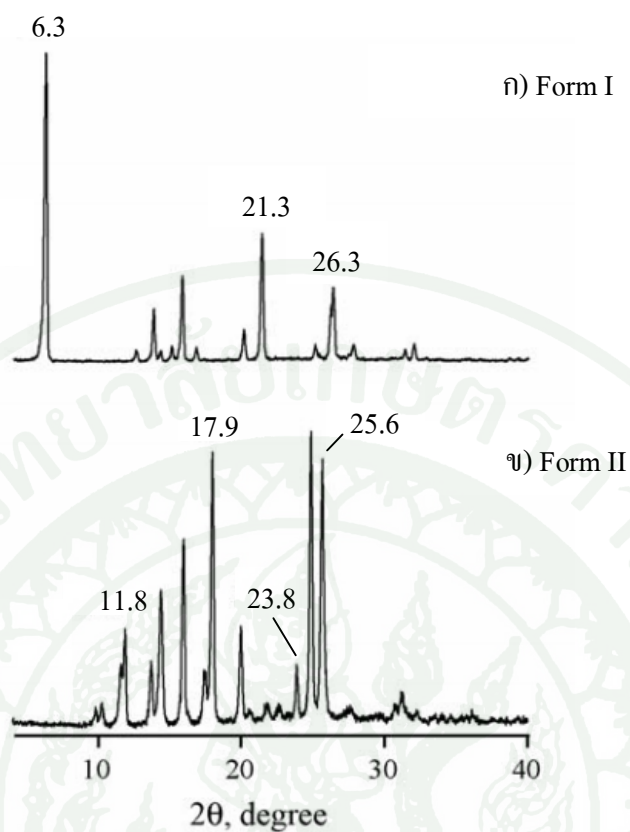
ค) ถึง ณ) อนุภาคคอมพอสิตระหว่างขาเมเฟนามิค แอซิดและ PVP K30 ที่ผลิต

โดยใช้ตัวทำละลายผสมเป็น DCM:EtOH ในอัตราส่วน 80:20 %v/v

ญ) ถึง ฏ) ของผสมทางกายภาพระหว่างขาเมเฟนามิค แอซิดและ PVP K30



ภาคผนวก ข
XRD pattern ของยาเมเฟนามิค แอซิด



ภาพผนวกที่ ข1 XRD pattern ของยาเมเฟนามิก แอซิด

ก) Polymorphic form I

ข) Polymorphic form II

ที่มา: Kato *et al.* (2006)

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

ชื่อ นางสาวศศิวิมล โพธิปัญญากุล
เกิดวันที่ 14 เมษายน 2532
สถานที่เกิด อำเภอเมือง จังหวัดยะลา
ประวัติการศึกษา วท.บ. (เคมีอุตสาหกรรม) มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์
ตำแหน่งปัจจุบัน -
สถานที่ทำงานปัจจุบัน -
ผลงานดีเด่นและ/หรือรางวัลทางวิชาการ -
ทุนการศึกษาที่ได้รับ ได้รับทุนวิจัยระดับบัณฑิตศึกษา เพื่อการตีพิมพ์ผลงานในวารสารวิชาการ
ระดับนานาชาติ ปีงบประมาณ 2555 จากบัณฑิตวิทยาลัย
มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์