



ใบรับรองวิทยานิพนธ์  
บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

วิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต (วิศวกรรมเคมี)

ปริญญญา

วิศวกรรมเคมี

วิศวกรรมเคมี

สาขา

ภาควิชา

เรื่อง การผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่าง Mefenamic acid และ Polyethylene glycol ด้วย  
กระบวนการ Gas Anti-Solvent  
Production of Mefenamic acid-Polyethylene glycol Composites Using Gas Anti-Solvent  
Process

นามผู้วิจัย นางสาวฐิติมา ทรงจิตสมบุรณ์

ได้พิจารณาเห็นชอบโดย

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

( ผู้ช่วยศาสตราจารย์มานพ เจริญไชยตระกูล, Ph.D. )

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

( รองศาสตราจารย์เมตตา เจริญพานิช, D.Eng. )

หัวหน้าภาควิชา

( รองศาสตราจารย์ผ่องแผ้ว พรธนะวดี, D.Sc. )

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์รับรองแล้ว

( รองศาสตราจารย์กัญจนา วีระกุล, D.Agr. )

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

วันที่ เดือน พ.ศ.

ลิขสิทธิ์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

วิทยานิพนธ์

เรื่อง

การผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่าง Mefenamic acid และ Polyethylene glycol

ด้วยกระบวนการ Gas Anti-Solvent

Production of Mefenamic acid-Polyethylene glycol Composites

Using Gas Anti-Solvent Process

โดย

นางสาวจุติมา ทรงจิตสมบูรณ์

เสนอ

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

เพื่อขอความสมบูรณ์แห่งปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (วิศวกรรมเคมี)

พ.ศ. 2553

ลิขสิทธิ์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

จุติมา ทรงจิตสมบูรณ์ 2553: การผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่าง Mefenamic acid และ Polyethylene glycol ด้วยกระบวนการ Gas Anti-Solvent ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (วิศวกรรมเคมี) สาขาวิศวกรรมเคมี ภาควิชาวิศวกรรมเคมี อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผู้ช่วยศาสตราจารย์มานพ เจริญไชยตระกูล, Ph.D. 128 หน้า

การตกผลึกอนุภาคยาเมเฟนามิกแอซิด (MEF) และการผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา MEF กับ polyethylene glycol (PEG 4000) โดยใช้เทคนิค Gas Anti-Solvent (GAS) ซึ่งใช้คาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตเป็นตัวดำเนินการละลายสามารถช่วยเพิ่มการละลายของยาได้ ในงานวิจัยนี้ได้ศึกษาอิทธิพลของอุณหภูมิ ความเข้มข้นของสารละลาย และอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลที่มีผลต่อขนาดอนุภาคยา MEF จากการศึกษาพบว่าการตกผลึกอนุภาคยา MEF ทำให้ได้อนุภาคที่มีขนาดใหญ่ขึ้น (ขนาดอนุภาคเฉลี่ย 130-170 ไมครอน) เมื่อเทียบกับอนุภาคก่อนผ่านกระบวนการ (ขนาดอนุภาคเฉลี่ย 7.5 ไมครอน) การตกผลึกยา MEF ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล 80:20 50:50 และ 20:80 โดยปริมาตรพบว่า การเพิ่มอุณหภูมิและลดความเข้มข้นของสารละลายยาที่ใช้ในการตกผลึกจะทำให้อนุภาคมีขนาดเล็กลง ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกสูงขึ้น ส่วนผลการทดสอบอัตราการละลายพบว่าอัตราการละลายในช่วงต้นของยา MEF หลังผ่านกระบวนการจะใกล้เคียงกับอัตราการละลายของยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการ แต่มีข้อดีกว่าคือสามารถละลายได้หมด 100% ในเวลา 4 ชั่วโมง ขณะที่ยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการสามารถละลายได้เพียง 82% เท่านั้น ในส่วนการผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา MEF และ PEG 4000 พบว่าเมื่อใช้อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล 80:20 โดยปริมาตร อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ที่ 1.5:3.5 wt% อุณหภูมิ 45 °C และ จะให้ % drug loading มากที่สุด คือ 22.83% การลดอุณหภูมิและเพิ่มความเข้มข้นของพอลิเมอร์ทำให้อนุภาคคอมพอสิตที่ได้มีขนาดเล็กลง นอกจากนี้พบว่าอนุภาคคอมพอสิตสามารถละลายได้ดีกว่ายา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS และสามารถละลายได้หมดภายใน 3 ชั่วโมง แต่ละลายได้ไม่ดีเมื่อเทียบกับของผสมระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่มีปริมาณยาในของผสมเท่ากัน ทั้งนี้อาจเป็นเพราะอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตได้มีขนาดใหญ่กว่าของผสมระหว่างยา MEF และ PEG 4000

Thitima Songjitsomboon 2010: Production of Mefenamic acid-Polyethylene glycol Composites Using Gas Anti-Solvent Process. Master of Engineering (Chemical Engineering), Major Field: Chemical Engineering, Department of Chemical Engineering. Thesis Advisor: Assistant Professor Manop Charoenchaitrakool, Ph.D. 128 pages.

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

---

Student's signature

---

Thesis Advisor's signature

## กิตติกรรมประกาศ

ข้าพเจ้าขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์มานพ เจริญไชยตระกูล ประธานกรรมการที่ปรึกษาที่ให้คำปรึกษาเกี่ยวกับการทำวิทยานิพนธ์และช่วยเหลือในการวางแผนงานวิจัย ตลอดจนให้คำแนะนำในการแก้ปัญหาต่างๆที่เกิดขึ้นในระหว่างการทำวิทยานิพนธ์และตรวจแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ ขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์เมตตา เจริญพานิช และผู้ช่วยศาสตราจารย์สิทธิพันธ์ ท่อแก้ว ผู้ทรงคุณวุฒิที่สละเวลาเพื่อเป็นคณะกรรมการในการสอบวิทยานิพนธ์ รวมถึงให้คำแนะนำและแนวคิดที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้จัดทำ

ขอขอบพระคุณ บัณฑิตวิทยาลัย และศูนย์ความเป็นเลิศแห่งชาติด้านปิโตรเลียม ปิโตรเคมี และวัสดุขั้นสูง ภาควิชาวิศวกรรมเคมี มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ ที่ให้ทุนสนับสนุนและส่งเสริมการทำวิทยานิพนธ์ รวมทั้งภาควิชาวิศวกรรมเคมีที่ให้การสนับสนุนทุนการศึกษาสำหรับข้าพเจ้า

ขอขอบพระคุณ คุณชนากร เทพามาตย์ เจ้าหน้าที่ปฏิบัติการคณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คุณชนาธิป อุตัย เจ้าหน้าที่ปฏิบัติการ และเจ้าหน้าที่ธุรการภาควิชาวิศวกรรมเคมี คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ทุกท่านที่ให้ความอนุเคราะห์เครื่องมือ สถานที่ในการทำวิจัย และช่วยเหลือในการติดต่อประสานงานต่างๆ จนสำเร็จลุล่วงด้วยดี

สุดท้ายนี้ข้าพเจ้าขอขอบพระคุณ คุณพ่อมนตรี คุณแม่จิตราภรณ์ น้องชายทั้งสองของข้าพเจ้า รุ่นพี่ และเพื่อนๆ ทุกคน ที่คอยให้ความช่วยเหลือ เป็นกำลังใจและสนับสนุนจนประสบความสำเร็จในการทำวิทยานิพนธ์ครั้งนี้

จิตติมา ทรงจิตสมบุรณ์

มีนาคม 2553

## สารบัญ

## หน้า

|                                                            |      |
|------------------------------------------------------------|------|
| สารบัญ                                                     | (1)  |
| สารบัญตาราง                                                | (2)  |
| สารบัญภาพ                                                  | (5)  |
| คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ                                  | (15) |
| คำนำ                                                       | 1    |
| วัตถุประสงค์และขอบเขตงานวิจัย                              | 3    |
| การตรวจเอกสาร                                              | 4    |
| อุปกรณ์และวิธีการ                                          | 33   |
| อุปกรณ์                                                    | 33   |
| วิธีการ                                                    | 34   |
| ผลและวิจารณ์                                               | 39   |
| สรุปและข้อเสนอแนะ                                          | 75   |
| สรุป                                                       | 75   |
| ข้อเสนอแนะ                                                 | 76   |
| เอกสารและสิ่งอ้างอิง                                       | 77   |
| ภาคผนวก                                                    | 84   |
| ภาคผนวก ก การเตรียมสารละลาย                                | 85   |
| ภาคผนวก ข การคำนวณหาปริมาณยาในคอมพอสิต                     | 94   |
| ภาคผนวก ค ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกที่สภาวะต่างๆ        | 100  |
| ภาคผนวก ง ภาพการตรวจวิเคราะห์ด้วยเครื่อง                   |      |
| Scanning Electron Microscopy(SEM)                          | 103  |
| ภาคผนวก จ จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลว |      |
| ของสารที่สภาวะต่างๆ                                        | 115  |
| ภาคผนวก ฉ คุณสมบัติของยามีเฟนนามิกแอซิดและ PEG 4000        | 125  |
| ประวัติการศึกษา และการทำงาน                                | 128  |

## สารบัญตาราง

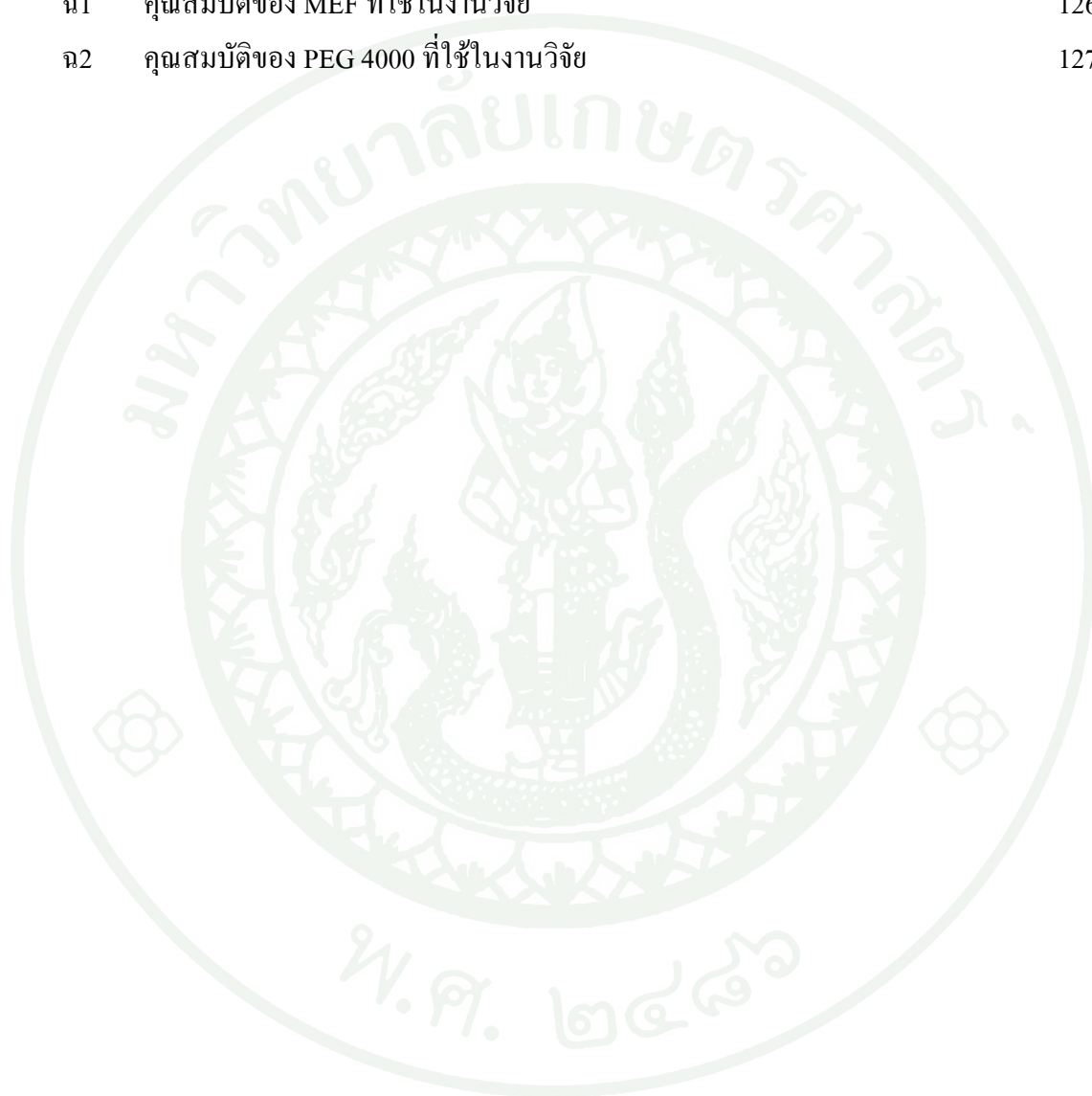
| ตารางที่                                                                                                                                                         | หน้า |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 1 คำศัพท์ที่กำหนดการละลายของสารตาม USP                                                                                                                           | 6    |
| 2 การจำแนกกลุ่มยาตามระบบ BCS                                                                                                                                     | 7    |
| 3 คุณสมบัติที่จุลวิฤตของสารต่างๆ                                                                                                                                 | 21   |
| 4 คุณสมบัติของของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิฤตเปรียบเทียบกับของเหลวและก๊าซ                                                                                             | 22   |
| 5 ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของยา MEF ที่อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่าง ไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ความเข้มข้นของ สารละลายยาเท่ากับ 1.5 wt% | 42   |
| 6 ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของยา MEF ที่อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่าง ไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ความเข้มข้นของ สารละลายยาเท่ากับ 2.5 wt% | 43   |
| 7 ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของยา MEF ที่อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่าง ไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ความเข้มข้นของ สารละลายเท่ากับ 3.5 wt%   | 45   |
| 8 ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของยา MEF ที่อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่าง ไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร อุณหภูมิ 35 องศา เซลเซียส                | 48   |
| 9 ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของยา MEF ที่อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่าง ไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร อุณหภูมิ 45 องศา เซลเซียส                | 50   |
| 10 ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของยา MEF ที่อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่าง ไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 50:50 โดยปริมาตร                                         | 53   |
| 11 ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของยา MEF ที่อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่าง ไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 20:80 โดยปริมาตร                                         | 53   |
| 12 สภาวะที่คัดเลือกมาใช้ในการผลิตอนุภาคคอมพอสิต และค่าความดันที่เริ่มเกิดการ ตกผลึกของยา MEF และการตกผลึก PEG 4000 โดยใช้เทคนิค GAS                              | 56   |

## สารบัญตาราง (ต่อ)

| ตารางที่                                                                                                                                                                                                                  | หน้า |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 13    ค่า % drug loading ของอนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากการตกผลึกด้วยเทคนิค GAS ที่สภาวะต่างๆ                                                                                                                                  | 62   |
| 14    การเปรียบเทียบค่า % theoretical drug loading, % drug content และ % drug loading ของอนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากการตกผลึกด้วยเทคนิค GAS ที่อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไคคลอโรมีเทนกับเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร | 66   |
| 15    ค่าสัมประสิทธิ์การละลายของอนุภาคคอมพอสิตก่อนและหลังล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์                                                                                                                                           | 71   |
| 16    ค่าสัมประสิทธิ์การละลายของอนุภาคยา MEF ก่อนและหลังผ่านกระบวนการ GAS อนุภาคคอมพอสิตหลังล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ และของผสมระหว่างยา MEF กับ PEG 4000                                                                    | 73   |
| <br>                                                                                                                                                                                                                      |      |
| <b>ตารางผนวกที่</b>                                                                                                                                                                                                       |      |
| ก1    ปริมาณยา Mefenamic acid ที่ใช้ในการเตรียมสารละลายยาในตัวทำละลายผสมระหว่างไคคลอโรมีเทนกับเอทานอลปริมาตร 10 มิลลิลิตร ที่สภาวะต่างๆ                                                                                   | 91   |
| ก2    ปริมาณ PEG 4000 ที่ใช้ในการเตรียมสารละลายพอลิเมอร์ในตัวทำละลายผสมระหว่างไคคลอโรมีเทนกับเอทานอลปริมาตร 10 มิลลิลิตร ที่สภาวะต่างๆ                                                                                    | 92   |
| ก3    ปริมาณยาและพอลิเมอร์ในการเตรียมสารละลายคอมพอสิต ในตัวทำละลายผสมระหว่างไคคลอโรมีเทนกับเอทานอลปริมาตร 10 มิลลิลิตร ที่สภาวะต่างๆ                                                                                      | 92   |
| ข1    ปริมาณยาในคอมพอสิต (% drug loading) ที่สภาวะต่างๆ                                                                                                                                                                   | 96   |
| ข2    ปริมาณยาในผลิตภัณฑ์ (% drug content) ที่สภาวะต่างๆ                                                                                                                                                                  | 98   |
| ค1    ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของอนุภาค Mefenamic acid ในตัวทำละลายผสมระหว่างไคคลอโรมีเทนกับเอทานอลที่อัตราส่วนต่างๆ                                                                                                  | 101  |
| ค2    ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของอนุภาคพอลิเมอร์ PEG 4000 ในตัวทำละลายผสมระหว่างไคคลอโรมีเทนกับเอทานอลที่อัตราส่วนต่างๆ                                                                                               | 102  |

## สารบัญตาราง (ต่อ)

| ตารางผนวกที่                              | หน้า |
|-------------------------------------------|------|
| ฉ1 คุณสมบัติของ MEF ที่ใช้ในงานวิจัย      | 126  |
| ฉ2 คุณสมบัติของ PEG 4000 ที่ใช้ในงานวิจัย | 127  |



## สารบัญภาพ

| ภาพที่ |                                                                                                                                                                                                  | หน้า |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 1      | กระบวนการละลาย                                                                                                                                                                                   | 5    |
| 2      | แผนผังแสดงขั้นตอนในการดูดซึมของตัวยา                                                                                                                                                             | 16   |
| 3      | แผนภูมิวิวิภาคของคาร์บอนไดออกไซด์                                                                                                                                                                | 19   |
| 4      | ความสัมพันธ์ระหว่างความหนาแน่นและความดันของคาร์บอนไดออกไซด์ที่อุณหภูมิต่างๆ                                                                                                                      | 20   |
| 5      | แผนภาพแสดงเทคนิคการผลิตอนุภาคโดยใช้ของไหลที่สภาวะใกล้เคียงวิกฤต (a) GAS, (b) ASES, (c) RESS and (d) PGSS.                                                                                        | 26   |
| 6      | ลักษณะโครงสร้างของอนุภาคคอมพอสิต (a) a matrix structure or microsphere, (b) a reservoir structure or microencapsule.                                                                             | 27   |
| 7      | โครงสร้างโมเลกุลของยามีเฟนนามิกแอซิด                                                                                                                                                             | 29   |
| 8      | โครงสร้างโมเลกุลของ PEG 4000                                                                                                                                                                     | 30   |
| 9      | อุปกรณ์ที่ใช้ในการทดลองด้วยเทคนิค GAS                                                                                                                                                            | 35   |
| 10     | ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคยา MEF ก) ก่อนผ่านกระบวนการ GAS ข) หลังผ่านกระบวนการ GAS ความเข้มข้น 1.5 wt%, 35 °C ค) หลังผ่านกระบวนการ GAS ความเข้มข้น 1.5 wt%, 45 °C                           | 40   |
| 11     | จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของยา MEF ก) ก่อนผ่านกระบวนการ GAS ข) หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่ความเข้มข้น 1.5 wt%, 35 °C ค) หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่ความเข้มข้น 1.5 wt%, 45 °C | 41   |
| 12     | ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่ความเข้มข้น 2.5 wt% ในสารละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ก) ที่อุณหภูมิ 35 °C ข) ที่อุณหภูมิ 45 °C  | 43   |
| 13     | ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่ความเข้มข้น 3.5 wt% ในสารละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ก) ที่อุณหภูมิ 35 °C ข) ที่อุณหภูมิ 45 °C  | 44   |

## สารบัญภาพ (ต่อ)

| ภาพที่ |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | หน้า |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 14     | ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคยามีเฟินนามิกแอซิดหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 °C อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่าง ไดคลอโรมีเทนและเอทานอล เท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร (ก) 1.5 wt% (ข) 2.5 wt% (ค) 3.5 wt%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 46   |
| 15     | จุดหลอมเหลวและความร้อนแฝงที่ใช้ในการหลอมเหลวของยามีเฟินนามิกแอซิดหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 °C โดยใช้อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร (ก) ความเข้มข้น 1.5 wt% (ข) ความเข้มข้น 2.5 wt% (ค) ความเข้มข้น 3.5 wt%                                                                                                                                                                                                                                                                   | 48   |
| 16     | ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคยามีเฟินนามิกแอซิดหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล เท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร (ก) 1.5 wt% (ข) 2.5 wt% (ค) 3.5 wt%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 49   |
| 17     | อัตราการละลายของยามีเฟินนามิกแอซิดก่อนและหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่ 45 °C ความเข้มข้น 3.5 wt% ในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.6 อุณหภูมิ 37 °C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 51   |
| 18     | ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาค PEG 4000 ก่อนผ่านกระบวนการและหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 °C ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล เท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ความเข้มข้นของสารละลายพอลิเมอร์ 3.5 wt%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 54   |
| 19     | ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคยามีเฟินนามิกแอซิดหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล เท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ที่อัตราส่วนของความเข้มข้นของสารละลายยา MEF ต่อ PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt% เปรียบเทียบกับ Physical mixture และ PEG ก) คอมพอสิตระหว่าง MEF:PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt% (ก่อนล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์) ข) คอมพอสิตระหว่าง MEF:PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt% (หลังล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์) ค) Physical mixture ที่อัตราส่วน 2.5:7.0 w/w ง) PEG 4000 ก่อนผ่านกระบวนการ | 57   |

## สารบัญภาพ (ต่อ)

| ภาพที่ |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | หน้า |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 20     | ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคยามีเฟนนามิกแอซิดหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล เท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ที่อัตราส่วนของความเข้มข้นของสารละลายยา MEF ต่อ PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt% ก) คอมพอสิตระหว่าง MEF:PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt% (ก่อนล้างด้วยเอทิลเอซีเทต) ข) คอมพอสิตระหว่าง MEF:PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt% (หลังล้างด้วยเอทิลเอซีเทต)                                                                                                                                                                                                                    | 58   |
| 21     | จุดหลอมเหลวและความร้อนแฝงที่ใช้ในการหลอมเหลวของ ก) อนุภาคยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการ ข) อนุภาค PEG 4000 ก่อนผ่านกระบวนการ ค) อนุภาคคอมพอสิตที่อัตราส่วนความเข้มข้นของยา MEF และ PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt% อุณหภูมิ 45 °C ในอัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร (ก่อนล้างด้วยเอทิลเอซีเทต) ง) อนุภาคคอมพอสิตที่อัตราส่วนความเข้มข้นของยา MEF และ PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt% อุณหภูมิ 45 °C ในอัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่าง ไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร (หลังล้างด้วยเอทิลเอซีเทต) จ) physical mixture ที่อัตราส่วนระหว่างยา MEF และ PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 w/w | 60   |
| 22     | ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยามีเฟนนามิกแอซิดและ PEG 4000 อัตราส่วนความเข้มข้น 1.5:3.5 wt% ที่ได้จากกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิต่างๆ โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร และผ่านการล้างด้วยเอทิลเอซีเทต ก) 35 °C ข) 45 °C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 63   |
| 23     | ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยามีเฟนนามิกแอซิดและ PEG 4000 อัตราส่วนความเข้มข้น 2.5:7.0 wt% ที่ได้จากกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิต่างๆ โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร และผ่านการล้างด้วยเอทิลเอซีเทต ก) 35 °C ข) 45 °C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 64   |

## สารบัญภาพ (ต่อ)

| ภาพที่ | หน้า                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 24     | ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยามีเฟนนามิกแอซิดและ PEG 4000 ที่ได้จากการกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 °C โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไคลคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร และผ่านการล้างด้วยเอทิลแอซีเตต ก) 1.5:3.5 wt% ข) 2.5:7.0 wt%                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 68 |
| 25     | ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยามีเฟนนามิกแอซิดและ PEG 4000 ที่ได้จากการกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไคลคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร และผ่านการล้างด้วยเอทิลแอซีเตต ก) 1.5:3.5 wt% ข) 2.5:7.0 wt%                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 69 |
| 26     | อัตราการละลายของอนุภาคในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.6 อุณหภูมิ 37 °C ก) อนุภาคคอมพอสิตหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่ 45 °C อัตราส่วนความเข้มข้นของสารละลาย MEF และ PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt% ก่อนล้างด้วยเอทิลแอซีเตต ข) อนุภาคคอมพอสิตหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่ 45 °C อัตราส่วนความเข้มข้นของสารละลาย MEF และ PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt% หลังล้างด้วยเอทิลแอซีเตต                                                                                                                                                                                       | 70 |
| 27     | อัตราการละลายของอนุภาคในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.6 อุณหภูมิ 37 °C ก) ยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการ ข) ยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C ความเข้มข้นสารละลายยา 2.5 wt% ในตัวทำละลายผสมระหว่างไคลคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ค) อนุภาคคอมพอสิตหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45°C อัตราส่วนความเข้มข้นของสารละลาย MEF และ PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt% ในตัวทำละลายผสมระหว่างไคลคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร หลังล้างด้วยเอทิลแอซีเตต ง) ของผสมระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่อัตราส่วนยาในของผสมเท่ากับ 16% | 72 |

## สารบัญภาพ (ต่อ)

| ภาพผนวกที่                                                                                                                                                                                                                      | หน้า |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| ข1 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยามีเฟนนามิกแอซิดที่ละลายในสารละลายไดคลอโรมีเทนที่ความเข้มข้นต่างๆ เทียบกับค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 360 นาโนเมตร                                                                 | 95   |
| ข2 กราฟ Calibration curve ระหว่างความเข้มข้นของยามีเฟนนามิกแอซิดที่ละลายในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.6 ที่ความเข้มข้นต่างๆ เทียบกับค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 360 นาโนเมตร                                                | 99   |
| ง1 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของยามีเฟนนามิกแอซิดก่อนผ่านกระบวนการ                                                                                                                                                                  | 104  |
| ง2 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของ PEG 4000 ก่อนผ่านกระบวนการ                                                                                                                                                                         | 104  |
| ง3 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของยามีเฟนนามิกแอซิดหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 °C ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ความเข้มข้นของสารละลายยาต่างๆ ดังนี้ ก) 1.5 wt% ข) 2.5 wt% ค) 3.5 wt% | 105  |
| ง4 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของยามีเฟนนามิกแอซิดหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 °C ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 50:50 โดยปริมาตร ความเข้มข้นของสารละลายยาต่างๆ ดังนี้ ก) 1.5 wt% ข) 2.5 wt%            | 106  |
| ง5 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของยามีเฟนนามิกแอซิดหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 °C ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 20:80 โดยปริมาตร ความเข้มข้นของสารละลายยาต่างๆ ดังนี้ ก) 1.5 wt% ข) 2.5 wt%            | 106  |
| ง6 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของยามีเฟนนามิกแอซิดหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ความเข้มข้นของสารละลายยาต่างๆ ดังนี้ ก) 1.5 wt% ข) 2.5 wt% ค) 3.5 wt% | 107  |

## สารบัญภาพ (ต่อ)

| ภาพผนวกที่                                                                                                                                                                                                                                                                           | หน้า |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| ง7    ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของยามีเฟินนามิกแอซิดหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C ในตัวทำละลายผสมระหว่างไคคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 50:50 โดยปริมาตร ความเข้มข้นของสารละลายต่างๆ ดังนี้ ก) 1.5 wt% ข) 2.5 wt%                                                               | 108  |
| ง8    ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของยามีเฟินนามิกแอซิดหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C ในตัวทำละลายผสมระหว่างไคคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 20:80 โดยปริมาตร ความเข้มข้นของสารละลายต่างๆ ดังนี้ ก) 1.5 wt% ข) 2.5 wt%                                                               | 108  |
| ง9    ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของ PEG 4000 หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 °C ในตัวทำละลายผสมระหว่างไคคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ความเข้มข้นของสารละลายพอลิเมอร์ต่างๆ ดังนี้ ก) 3.5 wt% ข) 7.0 wt%                                                              | 109  |
| ง10    ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของ PEG 4000 หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C ในตัวทำละลายผสมระหว่างไคคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ความเข้มข้นของสารละลายพอลิเมอร์ต่างๆ ดังนี้ ก) 3.5 wt% ข) 7.0 wt%                                                             | 109  |
| ง11    ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคคอมพอสิตหลังล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ ที่ได้จากการตกผลึกด้วยเทคนิค GAS ที่อัตราส่วนความเข้มข้นของยาต่อพอลิเมอร์เท่ากับ 1.5:3.5 wt% ในตัวทำละลายผสมระหว่างไคคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ที่อุณหภูมิต่างๆ ดังนี้ ก) 35 °C ข) 45 °C | 110  |
| ง12    ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคคอมพอสิตหลังล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ ที่ได้จากการตกผลึกด้วยเทคนิค GAS ที่อัตราส่วนความเข้มข้นของยาต่อพอลิเมอร์เท่ากับ 2.5:7.0 wt% ในตัวทำละลายผสมระหว่างไคคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ที่อุณหภูมิต่างๆ ดังนี้ ก) 35 °C ข) 45 °C | 110  |
| ง13    ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคคอมพอสิตหลังล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ ที่ได้จากการตกผลึกด้วยเทคนิค GAS ที่อัตราส่วนความเข้มข้นของยาต่อพอลิเมอร์เท่ากับ 3.2:3.5 wt% ในตัวทำละลายผสมระหว่างไคคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 50:50 โดยปริมาตร ที่อุณหภูมิต่างๆ ดังนี้ ก) 35 °C ข) 45 °C | 111  |

## สารบัญภาพ (ต่อ)

| ภาพผนวกที่                                                                                                                                                                                                                                                                          | หน้า |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| ง14 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคคอมพอสิตหลังล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ ที่ได้จากการตกผลึกด้วยเทคนิค GAS ที่อัตราส่วนความเข้มข้นของยาต่อพอลิเมอร์เท่ากับ 2.5:3.5 wt% ในตัวทำละลายผสมระหว่างไคลคลอโรมีเทนต่อเอทานอล เท่ากับ 20:80 โดยปริมาตร ที่อุณหภูมิต่างๆ ดังนี้ ก) 35 °C ข) 45 °C | 111  |
| ง15 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคคอมพอสิตก่อนล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ ที่ได้จากการตกผลึกด้วยเทคนิค GAS ที่อัตราส่วนความเข้มข้นของยาต่อพอลิเมอร์เท่ากับ 1.5:3.5 wt% ในตัวทำละลายผสมระหว่างไคลคลอโรมีเทนต่อเอทานอล เท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ที่อุณหภูมิต่างๆ ดังนี้ ก) 35 °C ข) 45 °C | 112  |
| ง16 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคคอมพอสิตก่อนล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ ที่ได้จากการตกผลึกด้วยเทคนิค GAS ที่อัตราส่วนความเข้มข้นของยาต่อพอลิเมอร์เท่ากับ 2.5:7.0 wt% ในตัวทำละลายผสมระหว่างไคลคลอโรมีเทนต่อเอทานอล เท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ที่อุณหภูมิต่างๆ ดังนี้ ก) 35 °C ข) 45 °C | 112  |
| ง17 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคคอมพอสิตก่อนล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ ที่ได้จากการตกผลึกด้วยเทคนิค GAS ที่อัตราส่วนความเข้มข้นของยาต่อพอลิเมอร์เท่ากับ 3.2:3.5 wt% ในตัวทำละลายผสมระหว่างไคลคลอโรมีเทนต่อเอทานอล เท่ากับ 50:50 โดยปริมาตร ที่อุณหภูมิต่างๆ ดังนี้ ก) 35 °C ข) 45 °C | 113  |
| ง18 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคคอมพอสิตก่อนล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ ที่ได้จากการตกผลึกด้วยเทคนิค GAS ที่อัตราส่วนความเข้มข้นของยาต่อพอลิเมอร์เท่ากับ 2.5:3.5 wt% ในตัวทำละลายผสมระหว่างไคลคลอโรมีเทนต่อเอทานอล เท่ากับ 20:80 โดยปริมาตร ที่อุณหภูมิต่างๆ ดังนี้ ก) 35 °C ข) 45 °C | 113  |
| ง19 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคของผสมระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่อัตราส่วนยา MEF ต่อ PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 w/w                                                                                                                                                             | 114  |
| จ1 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการ GAS                                                                                                                                                                                                        | 116  |
| จ2 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของ PEG 4000 ก่อนผ่านกระบวนการ GAS                                                                                                                                                                                                     | 116  |

## สารบัญภาพ (ต่อ)

| ภาพผนวกที่                                                                                                                                                                                                     | หน้า |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| จ3 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 °C ความเข้มข้นของสารละลายยา 1.5 wt% โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร | 117  |
| จ4 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 °C ความเข้มข้นของสารละลายยา 2.5 wt% โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร | 117  |
| จ5 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 °C ความเข้มข้นของสารละลายยา 3.5 wt% โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร | 118  |
| จ6 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C ความเข้มข้นของสารละลายยา 1.5 wt% โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร | 118  |
| จ7 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C ความเข้มข้นของสารละลายยา 2.5 wt% โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร | 119  |
| จ8 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C ความเข้มข้นของสารละลายยา 3.5 wt% โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร | 119  |

## สารบัญภาพ (ต่อ)

| ภาพผนวกที่                                                                                                                                                                                                                                                         | หน้า |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| จ9 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่ได้จากกระบวนการ GAS ที่ความเข้มข้น 1.5:3.5 wt% อุณหภูมิ 35 °C โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ก่อนล้างด้วยเอทิลเอซีเทต  | 120  |
| จ10 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่ได้จากกระบวนการ GAS ที่ความเข้มข้น 2.5:7.0 wt% อุณหภูมิ 35 °C โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ก่อนล้างด้วยเอทิลเอซีเทต | 120  |
| จ11 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่ได้จากกระบวนการ GAS ที่ความเข้มข้น 1.5:3.5 wt% อุณหภูมิ 45 °C โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ก่อนล้างด้วยเอทิลเอซีเทต | 121  |
| จ12 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่ได้จากกระบวนการ GAS ที่ความเข้มข้น 2.5:7.0 wt% อุณหภูมิ 45 °C โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ก่อนล้างด้วยเอทิลเอซีเทต | 121  |
| จ13 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่ได้จากกระบวนการ GAS ที่ความเข้มข้น 1.5:3.5 wt% อุณหภูมิ 35 °C โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร หลังล้างด้วยเอทิลเอซีเทต | 122  |
| จ14 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่ได้จากกระบวนการ GAS ที่ความเข้มข้น 2.5:7.0 wt% อุณหภูมิ 35 °C โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร หลังล้างด้วยเอทิลเอซีเทต | 122  |

## สารบัญภาพ (ต่อ)

| ภาพผนวกที่                                                                                                                                                                                                                                                         | หน้า |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| จ15 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่ได้จากกระบวนการ GAS ที่ความเข้มข้น 1.5:3.5 wt% อุณหภูมิ 45 °C โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร หลังล้างด้วยเอทิลเอซีเตต | 123  |
| จ16 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่ได้จากกระบวนการ GAS ที่ความเข้มข้น 2.5:7.0 wt% อุณหภูมิ 45 °C โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร หลังล้างด้วยเอทิลเอซีเตต | 123  |
| จ17 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของของผสมระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่อัตราส่วน 2.5:7.0 w/w                                                                                                                                                         | 124  |
| จ18 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของของผสมระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่อัตราส่วน 16 wt%                                                                                                                                                              | 124  |
| ฉ1 รูปร่างโมเลกุลของ MEF                                                                                                                                                                                                                                           | 126  |
| ฉ2 รูปร่างโมเลกุลของ PEG 4000                                                                                                                                                                                                                                      | 127  |

### คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

|                 |                                             |
|-----------------|---------------------------------------------|
| ASES            | = Aerosol Solvent Extraction System         |
| BCS             | = Biopharmaceutics Classification System    |
| °C              | = degree Celsius                            |
| cm              | = centrimeter                               |
| CO <sub>2</sub> | = Carbon dioxide                            |
| C <sub>s</sub>  | = Saturated Concentration                   |
| DCM             | = Dichloromethane                           |
| DSC             | = Differential Scanning Calorimetry         |
| g               | = gram                                      |
| GAS             | = Gas Anti-Solvent                          |
| J               | = joule                                     |
| K               | = degree Kelvin                             |
| K <sub>a</sub>  | = attribution coefficient                   |
| K <sub>d</sub>  | = dissolution coefficient                   |
| K <sub>w</sub>  | = dissolution rate coefficient              |
| LD 50           | = Lethal Dose 50%                           |
| MEF             | = mefenamic acid                            |
| MPa             | = magapascal                                |
| MSDS            | = Material Safety Data Sheet                |
| PEG 4000        | = polyethylene glycol (MW = 4000)           |
| PGSS            | = Particles from Gas Saturated Solution     |
| P <sub>c</sub>  | = Critical Pressure                         |
| RESS            | = Rapid Expansion of Supercritical Solution |
| rpm             | = round per minute                          |
| s               | = second                                    |
| SAS             | = Supercritical Anti-Solvent                |
| SCFs            | = Supercritical Fluids                      |
| SEM             | = Scanning Electron Microscopy              |
| T <sub>c</sub>  | = Critical Temperature                      |

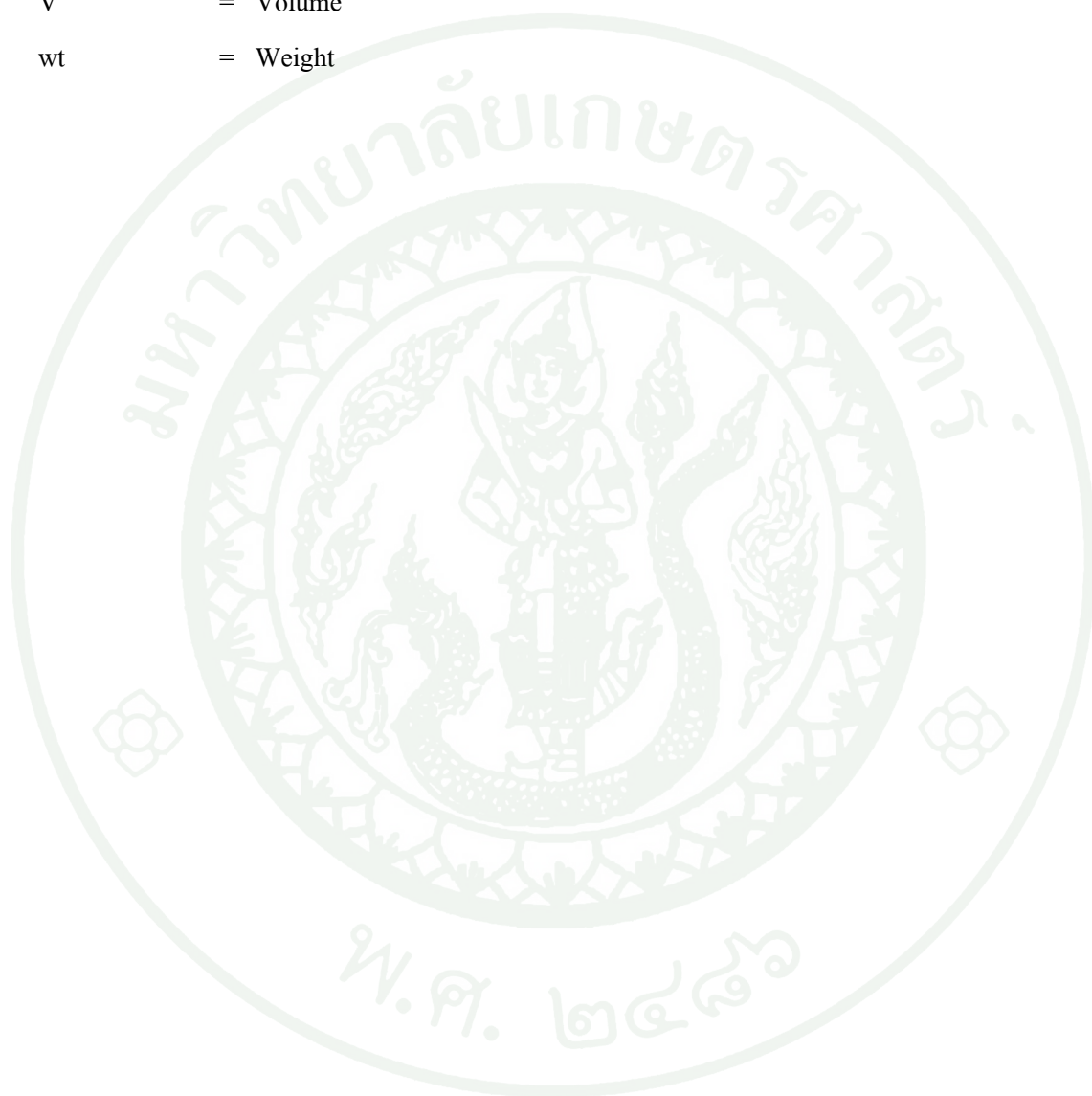
### คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ (ต่อ)

$T_g$  = Glass Transition Temperature

USP = United States Pharmacopeia

V = Volume

wt = Weight



## การผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่าง Mefenamic acid และ Polyethylene glycol ด้วย กระบวนการ Gas Anti-Solvent

### Production of Mefenamic acid-Polyethylene glycol Composites Using Gas Anti-Solvent Process

#### คำนำ

ในปัจจุบันอุตสาหกรรมการผลิตยาได้มีการคิดค้นพัฒนาเครื่องมือและอุปกรณ์ที่ทันสมัยของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต (dense gas) เป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่นิยมนำมาประยุกต์ใช้ในกระบวนการผลิตยาและการออกแบบรูปแบบยา เนื่องจากของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตมีความหนาแน่น ความหนืด และการแพร่ อยู่ระหว่างก๊าซและของเหลวโดยมีความสามารถในการทำละลายได้ดีกว่าก๊าซ และมีสมบัติการแพร่ที่สูงกว่าของเหลว จึงสามารถใช้เป็นตัวกลางในกระบวนการผลิตยาเพื่อให้มีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้น กระบวนการที่เรียกว่า Gas Anti-Solvent (GAS) เป็นเทคนิคหนึ่งที่นำของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตมาเป็นตัวดำเนินการละลาย (anti-solvent) ในการเกิดอนุภาค โดยเทคนิคนี้ตัวยาสำคัญจะต้องมีความสามารถในการละลายต่ำในของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต แต่ละลายได้ดีในตัวทำละลายอินทรีย์ เทคนิคนี้สามารถผลิตอนุภาคที่มีการกระจายตัวอย่างสม่ำเสมอ ทำให้ได้อนุภาคที่มีขนาดเล็กใกล้เคียงกันหมด เป็นกระบวนการที่ใช้อุณหภูมิต่ำซึ่งจะดีต่อประสิทธิภาพของยา เนื่องจากยาบางชนิดอาจเกิดการเปลี่ยนแปลงทางเคมีได้เมื่ออยู่ในสภาวะที่มีอุณหภูมิสูง นอกจากนี้อนุภาคที่ผลิตได้จากเทคนิค GAS นี้ยังมีตัวทำละลายตกค้างในปริมาณน้อยอีกด้วย

ยาที่ใช้ในการรักษาโรคบางชนิดเป็นยาที่ละลายน้ำได้ดี บางชนิดละลายได้น้อย และความรุนแรงของยาแต่ละชนิดมีความแตกต่างกันมาก ปริมาณการให้ยาแก่คนไข้และความสามารถในการแตกตัวของยาถือเป็นสิ่งสำคัญต่อการออกฤทธิ์ของยาในร่างกาย สำหรับยาที่ละลายน้ำได้น้อยจะมีความสามารถในการแตกตัวต่ำ และต้องรับประทานยาเข้าสู่ร่างกายในปริมาณมากเพื่อให้ผลทางการรักษา ทำให้อาจเกิดผลข้างเคียงต่อร่างกายได้ ดังนั้นจึงได้มีการศึกษาเพื่อพัฒนาระบบการส่งยาในร่างกายโดยใช้สารชีวภาพหรือพอลิเมอร์มาเป็นตัวส่งยา เพื่อให้เกิดการออกฤทธิ์ของตัวยาในปริมาณที่แน่นอนไปยังตำแหน่งเป้าหมายที่ต้องการในร่างกาย นอกจากนี้พอลิเมอร์สามารถใช้ควบคุมอัตราเร็วในการปลดปล่อยตัวยาสำคัญไปยังอวัยวะเป้าหมายที่ต้องการในอัตราเร็วและ

ช่วงเวลาที่เหมาะสม เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและลดความเสี่ยงของการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา

งานวิจัยนี้มุ่งเน้นศึกษาการผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างพอลิเมอร์ ซึ่งสามารถสลายตัวได้ทางชีวภาพกับตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อย และศึกษาผลของปัจจัยที่มีต่อการลดขนาดอนุภาคของยา และการเกิดเป็นคอมพอสิตที่มีตัวยากระจายอยู่ในพอลิเมอร์ ด้วยกระบวนการที่ใช้ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต



## วัตถุประสงค์และขอบเขตงานวิจัย

### วัตถุประสงค์

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

### ขอบเขตการวิจัย

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

## การตรวจเอกสาร

ขนาดอนุภาคของตัวยาสำคัญ มีอิทธิพลต่ออัตราการละลาย (dissolution rate) และค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) กล่าวคือ ถ้าการดูดซึมของตัวยาสำคัญนั้นถูกกำหนดโดยการละลาย ดังนั้น การลดขนาดอนุภาคของตัวยาสำคัญก็จะช่วยให้อัตราการละลายของตัวยาสำคัญเพิ่มขึ้น ส่งผลให้มีการดูดซึมของตัวยาเข้าสู่ร่างกายมนุษย์มากขึ้น และเพิ่มชีวปริมาณออกฤทธิ์ในที่สุด

### ความสามารถในการละลาย

#### 1. การละลาย (solubility)

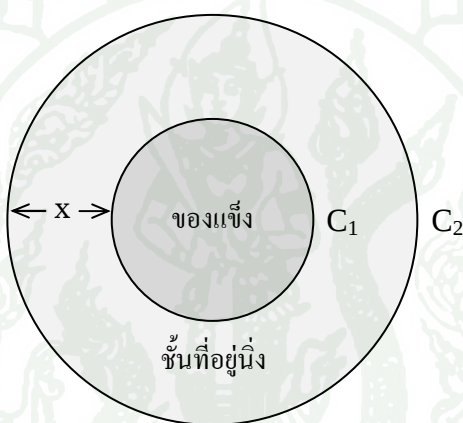
ร่างกายของมนุษย์ประกอบด้วยน้ำเป็นส่วนใหญ่ และปฏิกิริยาชีวเคมีต่างๆ ในร่างกายมักจะเกิดในตัวกลางที่เป็นน้ำ (aqueous phase) การละลายของสารในตัวกลางที่เป็นน้ำ โมเลกุลของน้ำจะเข้าล้อมรอบโมเลกุลของสาร โดยเกิดพันธะไฮโดรเจนกับไอออนหรืออะตอมหรือกลุ่มอะตอมในโมเลกุลของสาร ทำให้โมเลกุลของสารแยกตัวมาอยู่ในตัวกลางที่เป็นน้ำ สำหรับการละลายของสารประเภทที่ไม่มีขั้ว (nonpolar) ในตัวกลางที่ไม่ใช่น้ำ (nonaqueous phase) เป็นแบบ hydrophobic interaction คือ ตัวถูกละลายไม่สามารถสร้างพันธะระหว่างโมเลกุลกับน้ำได้ ทำให้เกิดช่องว่างระหว่างโมเลกุลของน้ำขึ้น และน้ำจะเกิดการเรียงตัวใหม่รอบๆ ช่องว่างเหล่านั้น

การละลายของตัวถูกละลายในตัวทำละลายมีหลักการทั่วไปคือ สิ่งที่มีสมบัติเหมือนกันย่อมจะละลายในสิ่งที่มีสมบัติเหมือนกัน (like dissolves like) ซึ่งในกระบวนการละลายนั้น โมเลกุลของตัวทำละลายต้องมีพลังงานมากพอที่จะเอาชนะแรงดึงดูดทางไฟฟ้าสถิตของตัวถูกละลาย ในทำนองเดียวกันตัวถูกละลายก็ต้องสามารถแยกแรงดึงดูดระหว่างโมเลกุลของตัวทำละลายได้ เมื่อเกิดได้ทั้งสองกรณี โมเลกุลหรือไอออนของตัวถูกละลายจะกระจายเข้าไปในโมเลกุลของตัวทำละลาย และเกิดแรงจับระหว่างตัวถูกละลายกับตัวทำละลาย

ความสามารถในการละลายหรือ solubility มีความสำคัญมากในการออกฤทธิ์ของยา เนื่องจากตัวยาต้องอยู่ในลักษณะที่เป็นสารละลาย (solution) เท่านั้นจึงสามารถเข้าทำปฏิกิริยากับตัวรับยาหรือส่วนต่างๆ ของเซลล์ และเหนี่ยวนำให้เกิดฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาได้ (สมชัย, 2541)

## 2. กระบวนการละลาย

กระบวนการละลายสามารถอธิบายได้ดังนี้ เมื่อของแข็งกระจายตัวอยู่ในของเหลว จะมีตัวทำละลายล้อมรอบเป็นชั้นบางๆ ซึ่งเป็นชั้นที่อยู่นิ่งๆ อัตราเร็วและความสามารถในการละลายสามารถอธิบายได้โดยใช้กฎข้อแรกในการแพร่กระจายของฟิค (Fick's First Law Diffusion) ที่กล่าวว่า ตัวถูกละลายจะแพร่กระจายผ่านชั้นที่อยู่นิ่งๆ ไปยังสารละลายด้วยอัตราเร็วหนึ่งๆ ขึ้นกับแรงผลักดันที่ทำให้ตัวถูกละลายนั้นๆ เคลื่อนผ่านชั้นที่อยู่นิ่ง โดยแรงผลักดันที่ว่านี้ก็คือ ความแตกต่างของความเข้มข้นระหว่างความเข้มข้นที่อยู่ติดกับผิวของแข็ง ( $C_1$ ) กับความเข้มข้นของชั้นนอกที่อยู่นิ่ง ( $C_2$ ) และยังขึ้นกับพื้นที่ผิวของของแข็งนั้น ( $A$ ) ดังภาพที่ 1 (สุวรรณา, 2542)



ภาพที่ 1 กระบวนการละลาย

อัตราเร็วการละลายของสารสามารถเขียนได้ดังสมการที่ (1)

$$\text{อัตราเร็วการละลาย} = \frac{DA}{x}(C_1 - C_2) \quad (1)$$

โดยที่  $D$  เป็นค่าคงที่ เรียกว่า สัมประสิทธิ์การแพร่กระจาย มีหน่วยเป็น ตารางเซนติเมตรต่อวินาที และ  $x$  คือความหนาของชั้นที่อยู่นิ่ง มีหน่วยเป็น เซนติเมตร

จากสมการนี้ สามารถอธิบายความสำคัญของขนาดอนุภาคต่อค่าอัตราเร็วในการละลายได้ เมื่อทำการเปรียบเทียบปริมาณที่เท่ากัน อนุภาคตัวยาที่มีขนาดเล็กจะสามารถละลายได้เร็วกว่า

ตัวยาที่มีขนาดใหญ่เพราะมีพื้นที่ผิวต่อน้ำหนักมากกว่า ดังนั้นหากต้องการเพิ่มอัตราเร็วการละลายของยา ก็สามารทำได้โดยการลดขนาดอนุภาคยา

การคนหรือกวนสารละลายสามารถเพิ่มอัตราเร็วการละลายได้เช่นกัน เพราะการคนหรือกวนจะไปทำให้ความหนาของชั้นที่อยู่ผนังลดลง ยิ่งเพิ่มอัตราเร็วในการคนหรือกวนมากขึ้น ความหนาของชั้นที่อยู่ผนังก็ยิ่งน้อยลง ในของเหลวที่มีความข้นเหนียว อัตราเร็วในการละลายมักช้า เนื่องจากสัมประสิทธิ์การแพร่กระจายนั้นเป็นส่วนกลับกับความข้นหนืดของตัวกลาง ยิ่งตัวทำละลายมีความข้นหนืดมากขึ้น อัตราการละลายจะช้าลง

ในทางเภสัชศาสตร์มักแสดงความสามารถในการละลายเป็นคำศัพท์ตาม USP (United States Pharmacopeia) แสดงเป็นปริมาณของตัวทำละลายที่ใช้ละลายตัวถูกละลาย 1 กรัม ที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส คำศัพท์ที่ใช้กำหนดความสามารถในการละลายของสารตาม USP แสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 คำศัพท์ที่กำหนดการละลายของสารตาม USP

| คำศัพท์ตามยูเอสพี                   | ส่วนของตัวทำละลายสำหรับละลาย 1 ส่วนของตัวถูกละลาย |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Very soluble                        | น้อยกว่า 1                                        |
| Freely soluble                      | จาก 1 ถึง 10                                      |
| Soluble                             | จาก 10 ถึง 30                                     |
| Sparingly soluble                   | จาก 30 ถึง 100                                    |
| Slightly soluble                    | จาก 100 ถึง 1,000                                 |
| Very slightly soluble               | จาก 1,000 ถึง 10,000                              |
| Practically insoluble, or insoluble | มากกว่า 10,000                                    |

ที่มา: สุวรรณ (2542)

นอกจากนี้อาจใช้ระบบ Biopharmaceutics Classification System (BCS) ในการจำแนกกลุ่มยาโดยอาศัยปัจจัยอื่นๆ นอกเหนือจากการแตกตัวและการละลายของยา เช่น การซึมผ่านของตัว

ยา ซึ่งจำแนกโดยการคาดคะเนถึงความสามารถในการละลาย การซึมผ่าน และการปลดปล่อยของ  
ตัวยาออกจากผลิตภัณฑ์ ซึ่งสามารถจำแนกออกได้เป็น 4 กลุ่ม ดังตารางที่ 2

**ตารางที่ 2** การจำแนกกลุ่มยาตามระบบ BCS

| Classification | Solubility | Permeability |
|----------------|------------|--------------|
| Class 1        | High       | High         |
| Class 2        | Low        | High         |
| Class 3        | High       | Low          |
| Class 4        | Low        | Low          |

ที่มา: FDA/Center for Drug Evaluation and Research. (2009)

ตามหลักการของ BCS ยาที่ละลายน้ำได้น้อย หมายถึง ยาในปริมาณสูงที่สุดที่มีการใช้ในการรักษาไม่สามารถละลายได้หมดในของเหลว 250 มิลลิลิตร ซึ่งมีค่าพีเอชอยู่ในช่วง 1.2-7.5 ที่อุณหภูมิ 37 °C โดยค่าการละลายดังกล่าวสามารถหาได้จากการวัดความเข้มข้นของสารละลายอิ่มตัวที่อุณหภูมิ 37 °C ที่เวลา 1 ชั่วโมง ถึง 24 ชั่วโมง ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับระยะเวลาในการทดสอบและความคงตัวของกายภาพและทางเคมีของตัวยา ส่วนยาที่มีการซึมผ่านได้ดี หมายถึง ยาที่มีการดูดซึมเท่ากับหรือมากกว่า 90% ของปริมาณที่ให้

### 3. ปัจจัยที่ส่งผลต่อการละลายของยา

#### 3.1 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับคุณสมบัติทางกายภาพและเคมีของตัวยา

คุณสมบัติทางกายภาพและเคมีของยาเป็นสิ่งเบื้องต้นที่มีบทบาทในการควบคุมการละลายของยา เป็นที่ทราบกันดีว่า ความสามารถในการละลายน้ำของยาเป็นปัจจัยหลักอย่างหนึ่งที่จะบ่งถึงค่าอัตราการละลาย

### 3.1.1 คุณสมบัติของอนุภาคยา (particle characteristics)

โดยทฤษฎีแล้วอัตราการละลายของยาจะมากหรือน้อยขึ้นกับพื้นที่ผิวของยา และเนื่องจากการลดขนาดอนุภาคยาจะทำให้พื้นที่ผิวสัมผัสของยาเพิ่มขึ้น ดังนั้นอัตราการละลายจึงเพิ่มขึ้นเมื่ออนุภาคมีขนาดเล็กลง มีนักวิจัยจำนวนมากที่ได้ทำการวิจัยเพื่อยืนยันทฤษฎีดังกล่าว

Fincher *et al.* (1965) ได้ทำการศึกษขนาดอนุภาคของยา Sulfisoxazole หลายขนาดเปรียบกับอัตราการดูดซึมและการละลาย พบว่า เมื่อลดขนาดอนุภาคของยาลงจะทำให้อัตราการละลายและอัตราการดูดซึมเพิ่มขึ้น โดยขนาดอนุภาคที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางเล็กสุดคือ 1.7 ไมครอน จะมีอัตราการละลายและอัตราการดูดซึมสูงที่สุด ส่วนขนาดอนุภาค 39 และ 95 ไมครอน จะมีอัตราการละลายและอัตราการดูดซึมน้อยลงตามลำดับ

อย่างไรก็ตาม หากตัวยาคือสารที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) และพื้นที่ผิวของตัวยามีคุณสมบัติการเปียกน้ำต่ำ การลดขนาดอนุภาคจะทำให้อัตราการละลายของยาลดลง ดังตัวอย่างงานวิจัยนี้

Kornblum and Hirschorn (1970) ได้ทำการลดขนาดอนุภาคยา quinazolinons โดยใช้วิธี air-attrition และ spray-dried พบว่า การลดขนาดด้วยวิธี air-attrition อนุภาคที่ได้มีขนาด 1-5 ไมครอน ซึ่งมีขนาดเล็กกว่าการลดขนาดด้วยวิธี spray-dried ซึ่งมีขนาด 1-15 ไมครอน แต่เมื่อทำการหาอัตราการละลายของอนุภาคยา quinazolinons พบว่า อนุภาคยาที่ได้จากการลดขนาดด้วยวิธี air-attrition มีอัตราการละลายน้อยกว่าอนุภาคยาที่ได้จากการลดขนาดด้วยวิธี spray-dried ทั้งนี้เนื่องจากอนุภาคที่ได้จากวิธี air-attrition มีลักษณะเป็น hydrophobic ที่ผิว ทำให้อนุภาคเกาะกลุ่ม ทำให้มี effective surface area น้อยกว่าวิธี spray-dried จึงทำให้อัตราการละลายของอนุภาคยาที่ลดขนาดด้วยวิธี air-attrition น้อยกว่าอนุภาคยาที่ลดขนาดโดยวิธี spray-dried

### 3.1.2 ลักษณะความเป็นผลึกของยา (solid-phase characteristics)

ลักษณะความเป็นผลึกของยา ได้แก่ ลักษณะที่เป็นอสัณฐาน (amorphicity) และ ลักษณะที่เป็นผลึก (crystallinity) มีผลต่ออัตราการละลายของยาอย่างมีนัยสำคัญ จากการศึกษา ค้นคว้าจำนวนมากชี้ให้เห็นว่า ยาที่มีลักษณะเป็นอสัณฐานจะมีอัตราการละลายที่สูงกว่ายาที่มีลักษณะเป็นผลึก ตัวอย่างงานวิจัยที่เกี่ยวข้องเช่น

Varshosaz *et al.* (2009) ได้ทำการลดขนาดอนุภาคยา cefuroxime axetil (CFA) โดยกระบวนการที่ใช้ของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต พบว่าอนุภาคหลังผ่านกระบวนการมีลักษณะเป็นอสัณฐาน มีขนาดอนุภาคในช่วง 158-513 นาโนเมตร และสามารถละลายได้ดีกว่าอนุภาคก่อนผ่านกระบวนการซึ่งมีลักษณะเป็นผลึกขนาด 29 ไมครอนถึง 3 เท่า

### 3.1.3 รูปร่างโครงสร้างของยา (polymorphism)

รูปร่างโครงสร้างของยาเป็นปรากฏการณ์ธรรมชาติที่สามารถบอกถึงความสามารถในการตกผลึกได้มากกว่า 1 โครงสร้างผลึก การจัดเรียงตัวของโครงสร้างผลึกที่แตกต่างกันจะทำให้คุณสมบัติต่างๆ ทางเคมีและฟิสิกส์แตกต่างกัน เช่น จุดหลอมเหลว ความสามารถในการละลาย ความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลว ความหนาแน่น และดัชนีหักเห (Rustichelli *et al.*, 2000)

### 3.1.4 อุณหภูมิ

ความสามารถในการละลายของสารส่วนใหญ่จะเพิ่มขึ้นเมื่ออุณหภูมิของสารละลายสูงขึ้น แต่ก็มีสารบางอย่างที่ไม่เป็นไปตามนี้ เช่น ก๊าซ แก๊สคลอโรฟอร์ม และ ไอเออร์ซึ่งละลายได้ดีในน้ำเย็น ความสามารถในการละลายของสารจะเปลี่ยนแปลงอย่างเด่นชัดเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิเพียงเล็กน้อย การรักษาอุณหภูมิให้คงที่จึงเป็นสิ่งสำคัญอย่างยิ่งในการวิเคราะห์ความสามารถในการละลาย

## 3.2 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับส่วนผสมของยา

### 3.2.1 ตัวยาสำคัญ

เป็นสารที่ทำหน้าที่ออกฤทธิ์ในการรักษา บำบัด บรรเทา และป้องกันโรค แบ่งออกเป็น สารอินทรีย์ (Organic compound) สารอนินทรีย์ (Inorganic compound) สารชีวภาพ (Biological compound) และสารเภสัชรังสี (Radiopharmaceutical compound) โดยตัวยาสำคัญเหล่านี้มีแหล่งที่มา 3 แหล่งหลักๆ ได้แก่ แหล่งธรรมชาติ (Natural sources) เช่น พืช สัตว์ จุลินทรีย์ และแร่ธาตุ แหล่งที่สองคือจากการสังเคราะห์ (Synthesis) และการกึ่งสังเคราะห์ (Semi-synthesis) ทางเคมี แหล่งสุดท้ายคือ จากเทคโนโลยีชีวภาพ (Biotechnology) เช่น การหมัก (Fermentation)

technology) พันธุวิศวกรรม (Recombinant DNA technology) การเพาะเลี้ยงเซลล์เนื้อเยื่อพืช และการเพาะเลี้ยงเซลล์เนื้อเยื่อสัตว์ เป็นต้น

### 3.2.2 สารช่วยต่างๆ

สารช่วยต่างๆ สามารถแบ่งตามหน้าที่ออกเป็น 2 ประเภท คือ สารช่วยที่มีผลต่อลักษณะการอัดของเม็ดยา ได้แก่ สารเพิ่มปริมาณ (diluent or fillers) สารยึดเกาะ (binders or adhesives) สารช่วยหล่อลื่น (lubricants) สารป้องกันการติดผิวหน้า (anti-adherents) และ สารช่วยการไหล (glidants) ส่วนสารช่วยอีกประเภทเป็นสารช่วยที่มีผลต่อชีวเภสัช ความคงตัวทางเคมีและกายภาพ และการพิจารณาทางการตลาดของเม็ดยา ได้แก่ สารช่วยในการแตกตัว (disintegrants) สารดูดซับ (adsorbents) สารลดแรงตึงผิว (surfactants) สี (colorants) สารปรุงแต่งกลิ่น (flavors) และสารเพิ่มความหวาน (sweeteners) คุณสมบัติของสารช่วยชนิดต่างๆ มีดังต่อไปนี้

#### ก. สารเพิ่มปริมาณ

สารเพิ่มปริมาณ หมายถึง สารเฉื่อยที่เติมลงไปในการรับยาเพื่อทำให้ได้ขนาดของยาเม็ดตามที่ต้องการ เนื่องจากยาบางตำรับมีตัวยาที่มีความแรงสูงและมีขนาดการให้ยาค่าไม่สามารถนำมาดัดเป็นเม็ดได้ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องเติมสารเพิ่มปริมาณเพื่อให้สามารถดัดเป็นเม็ดที่เหมาะสมได้ สารเพิ่มปริมาณแบ่งได้เป็น 2 ชนิด ตามคุณสมบัติการละลายน้ำ ชนิดที่ละลายน้ำได้ ได้แก่ lactose, sucrose, manitol, sorbitol และ dextrose ชนิดที่ไม่ละลายน้ำได้แก่ starch, calcium sulfate, calcium carbonate, dibasic calcium phosphate, tribasic calcium phosphate และ cellulose ต่างๆ

สุรวุฒิ และ ทรงวุฒิ (2534) ได้ทำการศึกษาถึงผลของสารเพิ่มปริมาณในการทำแกรนูลเปียก ของผงยา piroxicam โดยทำการศึกษาการละลายของตัวยาจากรูปแบบเภสัชภัณฑ์ยาเม็ดและแคปซูล การศึกษาครั้งนี้ได้เลือกใช้ starch, lactose, dextrose, avicel, emcompress เป็นสารเพิ่มปริมาณร่วมกันในสัดส่วนแตกต่างกันไป และได้ทำนายเม็ดและแคปซูลที่ได้มาหาค่าการละลายของยาตามวิธีของ USP โดยใช้ UV spectrometer พบว่าสารเพิ่มปริมาณ 4 ชนิดคือ starch, lactose, avicel และ emcompress นั้นเมื่อนำมาใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณเดี่ยวๆ จะให้ค่าการละลายที่สูงกว่า blank (starch:lactose เท่ากับ 50:50 โดยน้ำหนัก) แต่เมื่อนำสารเพิ่มปริมาณทั้ง 4 ชนิดมาผสมร่วมกันเป็นกลุ่ม ในอัตราส่วนต่างๆ กัน พบว่าบางสูตรให้ค่าการละลายสูงกว่าการใช้สารเพิ่ม

ปริมาณเดียวกัน และบางสูตรให้ค่าการละลายต่ำกว่า นอกจากนี้ยังพบว่าถ้าใช้ dextrose เป็นสารเพิ่มปริมาณเพียงอย่างเดียว จะให้ค่าการละลายต่ำกว่า blank แต่เมื่อนำมาผสมกับสารเพิ่มปริมาณอื่นในจำนวน 4 ชนิดดังกล่าวข้างต้นจะทำให้ค่าการละลายสูงกว่า blank ได้

#### ข. สารยึดเกาะ

เป็นสารที่มีอำนาจในการยึดเกาะสารที่เป็นผงเข้าด้วยกันและคงสภาพการเกาะนั้น ทั้งในระหว่างการผลิตและภายหลังการผลิต ซึ่งจะช่วยให้เกิดการไหลที่ดีกว่าในลักษณะผง การใช้สารยึดเกาะจะทำให้ผงยาจับกันเป็นกลุ่มก้อนได้ทั้งแกรนูลใหญ่และเล็ก และผลิตภัณฑ์ยังคงอยู่ในลักษณะผงแห้ง เมื่อนวดถึงจุดสมดุลและปริมาณสารยึดเกาะที่พอเหมาะจะได้แกรนูลที่มีขนาดสม่ำเสมอแต่ถ้าขนาดเกินจุดสมดุลก็จะเกิดการทำลายแกรนูลที่จุดสมดุลนั้น สารยึดเกาะ ได้แก่ starch, pregelatinized starch, gelatin, natural gum, polyvinylpyrrolidone, cellulose derivatives, poly methacrylates, sucrose, sodium alginate และ polyethylene glycols

#### ค. สารช่วยหล่อลื่น

สารช่วยหล่อลื่น หมายถึง สารที่เติมลงไปในการรับประทานเพื่อทำหน้าที่ลดความเสียดทานระหว่างแกรนูลกับแกรนูล และระหว่างแกรนูลกับผนังของเบ้าตอกเม็ดยา สารช่วยหล่อลื่นแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่ม คือ สารช่วยหล่อลื่นละลายน้ำ (water-soluble lubricants) ใช้กับยาเม็ดที่ต้องละลายน้ำได้หมด เช่น ยาเม็ดฟองฟู และสารช่วยหล่อลื่นไม่ละลายน้ำ (water-insoluble lubricants) เป็นสารช่วยหล่อลื่นที่มีประสิทธิภาพดีกว่าสารช่วยหล่อลื่นที่ละลายน้ำ โดยจะมีผลทำให้กระบวนการแตกตัวของเม็ดยาเพิ่มขึ้นและลดอัตราการละลายของตัวยา ในการเติมจะเติมในขั้นสุดท้ายและต้องทำการลดขนาดเพื่อให้เคลือบผิวอนุภาคได้สูงสุด ปริมาณที่เติมต้องพอเหมาะและไม่มากเกินไป เนื่องจากสารเหล่านี้จะไปรบกวนพันธะระหว่างอนุภาคทำให้ความแข็งแรงของเม็ดยาลดลงได้

#### ง. สารป้องกันการติดผิวหน้า

สารป้องกันการติดผิวหน้า หมายถึง สารที่เติมลงไปในการรับประทานเพื่อป้องกันการติดของยากับปากและผนังของเบ้าตอกยา ซึ่งมักจะเติมลงในตำรับยาที่มีโอกาสที่จะเกิดการติดได้ง่าย เช่น ตำรับวิตามินรวมที่มีปริมาณของวิตามินอีสูง การเติมจะเติมในรูปผงแห้ง เพื่อผสมก่อนตอกเม็ดยา

## จ. สารช่วยการไหล

สารช่วยการไหล หมายถึง สารที่เติมลงไปในการรับยาเพื่อช่วยเพิ่มการไหลของแกรนูลให้ดีขึ้นในถังเก็บและการไหลลงสู่เบ้า การเติมจะเติมในขั้นการผสมแห้งก่อนการตอกเม็ดยา นอกจากนี้สารช่วยไหลบางตัวอาจมีคุณสมบัติเป็นได้ทั้งสารหล่อลื่นและสารป้องกันการติดผิวหน้าได้ในตัวเดียวกัน

## ฉ. สารช่วยแตกตัว

สารช่วยแตกตัวคือสารที่เติมเพื่อช่วยให้ยาเม็ดแตกตัวเมื่อสัมผัสกับสารละลายหรือน้ำ การแตกออกควรแตกจนเป็นผงยาที่นำมาใช้ในการเตรียมแกรนูล ดังนั้นสารช่วยแตกตัวจึงมีหน้าที่ตรงข้ามกับสารช่วยยึดเกาะ กรณีที่ใช้สารยึดเกาะที่มีประสิทธิภาพสูงหรือใช้แรงตอกที่สูง จำเป็นต้องใช้สารช่วยแตกตัวที่มีประสิทธิภาพสูง สารช่วยแตกตัวที่ใช้กัน ได้แก่ starch, modified starch, cellulose, alginic acid, clays, gum, polyvinylpyrrolidone และ ion-exchange resin

## ช. สารดูดซับ

เป็นสารที่ใช้เพื่อขจัดปัญหาด้าน oilness หรือ stickiness ของยาเม็ด อาจทำหน้าที่เป็นตัวดูดซับน้ำในยาที่ไวต่อความชื้น สารดูดซับที่นิยมใช้ได้แก่ silicodioxide, Avicel pH 101 และ pH 102, starch, tribasic calcium phosphate, magnesium carbonate และ magnesium oxide

## ซ. สารลดแรงตึงผิว

ใช้ในองค์ประกอบยาเม็ดเพื่อเพิ่มการซึมผ่านของน้ำให้สามารถแทรกผ่านเม็ดยาได้ดีขึ้น เป็นการเอาชนะผลของการจัดขวางน้ำอันเกิดจากสารช่วยหล่อลื่น ช่วยในการแตกตัวของเม็ดยา เพิ่มการเปียกและอัตราการละลายของสารที่ไม่ละลายน้ำ ตัวอย่างสารลดแรงตึงผิวที่นิยมใช้ได้แก่ sodium lauryl sulfate (SLS) และ dioctyl sodium sulfosuccinate

พิพรรษา และ พนิดา (2548) ได้ศึกษาการพัฒนาสูตรตำรับ Norethisterone acetate tablet 5 มิลลิกรัม ซึ่งเป็นยาฮอร์โมนที่มีการละลายน้ำต่ำมาก พบว่าการเพิ่มการละลายของยาในกลุ่มฮอร์โมนต้องมีการใช้หลายๆ วิธีประกอบกัน คือ การลดขนาดอนุภาคของตัวยาสำคัญ การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนร่วมกับ  $\beta$ -cyclodextrin การใช้สารลดแรงตึงผิว Cremophore RH4 การใช้สารช่วยหล่อลื่นที่ละลายน้ำได้ PEG 6000 ร่วมด้วยกับการเปลี่ยนแปลง pH โดยการทำให้เม็ดยามีสถานะเป็นกรดโดยใช้ citric acid สำหรับสูตรตำรับที่ใช้สารลดแรงตึงผิว Cremophore RH4 จะเพิ่มการละลายได้เป็น 81.80 % และสูตรตำรับที่ใช้ citric acid 0.4 % จะมีการละลายเท่ากับ 74.55 % ซึ่งดีรองลงมา

อมร และ คณะ (2547) ได้ศึกษาการพัฒนาสูตรตำรับของ Gemfibrozil ซึ่งเป็นยาลดระดับไขมันในเลือดชนิดไตรกลีเซอไรด์และมีการละลายในน้ำน้อยมาก พบว่าสูตรที่เหมาะสมในการนำไปผลิต คือ การใช้สารลดแรงตึงผิว SLS ซึ่งทำให้ได้ยาที่มีอัตราการแตกตัว (disintegration) 10 นาที อัตราการละลาย 97.40 % และผลหลังเก็บที่สภาวะเร่งที่อุณหภูมิ 40 °C ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 เป็นเวลานาน 3 สัปดาห์ มีอัตราการละลายลดลงเหลือ 95.52 % และการใช้สารลดแรงตึงผิว Aerosol OT จะได้ยาที่มีอัตราการแตกตัว 10 นาที อัตราการละลาย 96.56 % และผลหลังเก็บยาที่สภาวะเร่งมีอัตราการละลายลดลงเหลือ 95.57 % ซึ่งสองสูตรนี้ได้ยาที่อยู่ในข้อกำหนดของ USP คือ มีอัตราการแตกตัวไม่เกิน 30 นาทีและมีค่าอัตราการละลายเกิน 80 %

## ฉ. สี

การเติมสีเพื่อให้เป็นเอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ ให้แตกต่างจากผลิตภัณฑ์ของบริษัทอื่น ซึ่งเป็นข้อดีของผู้บริโภคในกรณีที่เกิดการให้ยาเกินขนาด การเป็นพิษ หรือการใช้ยาในทางที่ผิด แพทย์ก็จะทราบว่าเป็นยาตัวใดก็จะแก้ไขได้ทันที นอกจากนี้การเติมสีจะช่วยให้ทราบว่าการผสมตัวยาดังกล่าว เข้ากันได้ดีหรือยังขณะทำการผลิต และช่วยให้เกิดความสวยงามและมีคุณค่าทางการตลาด สีที่ใช้ในองค์ประกอบยาเม็ดนั้นจะต้องผ่านการรับรองโดย Drug and Cosmetics (D&C) หรือ Food Drug and Cosmetics (FD&C)

### ญ. สารปรุงแต่งกลิ่น

การใส่สารปรุงแต่งกลิ่นเพื่อช่วยกลบกลิ่นรสถที่ไม่ดีของตัวยาสำคัญ ช่วยให้ออม เคี้ยว หรือกลืนยาเม็ดได้ง่ายขึ้น สารปรุงแต่งกลิ่นมีสองประเภท คือ ประเภทที่เป็น volatile oil และ ประเภท spray-dried beadlets

### ฉ. สารเพิ่มความหวาน

สารเพิ่มความหวานจะใช้เติมในตำรับยาเม็ดที่ต้องเคี้ยวก่อนกลืน ซึ่งมักจะใช้สารเพิ่มปริมาณเป็น manitol, lactose, sucrose และ dextrose แต่ก็ยังไม่สามารถกลบรสของตัวยาได้หมด จึงต้องมีการเติมสารเพิ่มความหวานลงไปในตำรับยา

ตัวอย่างงานวิจัยอื่นๆ ที่เกี่ยวกับผลของสารช่วยชนิดต่างๆ ในยา ที่มีต่อค่าการละลายของยาและความสามารถในการแตกตัวของยา มีดังต่อไปนี้

Vogt *et al.*, (2008) ได้ทำการศึกษาการเพิ่มอัตราการละลายของยาที่ละลายน้ำน้อย 4 ชนิด ได้แก่ EMD 57033, albendazole, danazol และ felodipine โดยใช้สารช่วยชนิดต่างๆ ได้แก่ lactose monohydrate, corn starch, polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethyl cellulose และ sodium lauryl sulphate มาผสมโดยใช้ jet-milling พบว่าการผสมสารช่วยลงในตัวยาจะช่วยเพิ่มอัตราการละลายของยาได้โดยไม่ทำให้โครงสร้างของยาเปลี่ยนเป็นอสัณฐานหรือทำให้ขนาดอนุภาคเล็กลง

## ระบบนำส่งยา

### 1. ขบวนการที่เกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ของยา (Processes Involved in Drug Action)

ขบวนการที่เกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ของยาเริ่มตั้งแต่การรับยาเข้าไปในร่างกายด้วยวิธีการต่างๆ ไม่ว่าจะเป็นการกิน ฉีด ทา เหน็บ หรือ สูดดม จนกระทั่งยาเข้าไปถึงอวัยวะเป้าหมาย (target organ) และแสดงฤทธิ์ของยาออกมา สามารถแบ่งขบวนการที่เกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ของยาได้เป็น 3 ระยะดังนี้

#### 1.1 Pharmaceutical Phase

ระยะนี้เป็นระยะที่รับยาเข้าสู่ร่างกายในรูปแบบต่างๆ โดยทั่วไปมักเป็นยาเม็ดที่ทำขึ้นในรูปแบบยาเม็ด (tablet) หรือยาแคปซูล (capsule) หลังจากนั้นยาเม็ดหรือยาแคปซูลจะเกิดการแตกตัว (disintegration) เพื่อให้ตัวยาสำคัญต่างๆ ละลายเข้าสู่ของเหลวในร่างกายและพร้อมที่จะถูกดูดซึม

#### 1.2 Pharmacokinetic Phase

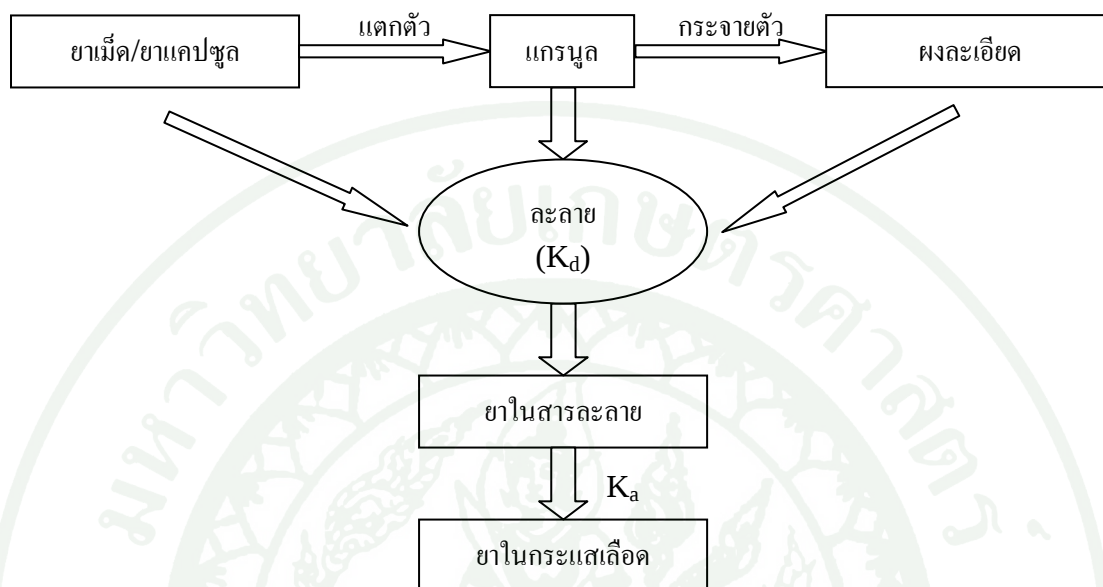
ระยะนี้เป็นการขนส่ง (transportation) ตัวยาไปสู่อวัยวะเป้าหมาย เริ่มตั้งแต่การดูดซึมตัวยาเข้าสู่กระแสเลือด แล้วจึงกระจายไปยังเนื้อเยื่อและอวัยวะต่างๆ ตัวยาบางส่วนจะไปถึงยังอวัยวะเป้าหมายและพร้อมที่จะออกฤทธิ์

#### 1.3 Pharmacodynamic Phase

ระยะนี้เป็นระยะที่ตัวยาแสดงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ยาส่วนใหญ่จะออกฤทธิ์โดยมีผลต่อการทำงานของระบบต่างๆ ของร่างกาย ยาบางชนิดมีฤทธิ์ทำลายสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามาในร่างกาย ซึ่งเมื่อตัวยาออกฤทธิ์แล้ว ตัวยาจะถูกเปลี่ยนแปลงและขจัดออกจากร่างกายในที่สุด

การพัฒนาในรูปแบบ solid dosage form นั้น พบว่าสิ่งสำคัญที่สุดคือ ยาจะต้องถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย ก่อนที่ตัวยาจะถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายนั้นจะต้องมีการแตกตัวและการละลายเพื่อให้อยู่ใน

รูปของสารละลายก่อนที่จะดูดซึม ขบวนการที่เกี่ยวข้องกับการละลายใน solid dosage form แสดงในภาพที่ 2



ภาพที่ 2 แผนผังแสดงขั้นตอนในการดูดซึมของตัวยา

ที่มา: ญัฐนันท์ (2538)

จากภาพที่ 2 จะเห็นได้ว่าค่า  $K_d$  และ  $K_a$  เป็นค่าคงที่ของอัตราการละลายและการดูดซึมตามลำดับ ถ้าการละลายเกิดขึ้นช้า หรือ  $K_d$  มีค่าน้อยกว่า  $K_a$  มาก อัตราการดูดซึมจะถูกจำกัดด้วยอัตราการละลาย ดังนั้นอัตราในการละลายของตัวยาสามารถมีอิทธิพลต่ออัตราการดูดซึมและปริมาณการดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย

### เทคนิคการลดขนาดอนุภาค

การลดขนาดอนุภาคของยา เป็นวิธีการหนึ่งที่ใช้ในการเพิ่มอัตราเร็วในการละลายของยา โดยเฉพาะยาที่ละลายน้ำได้น้อย โดยเป็นการเพิ่มพื้นที่ผิวที่ใช้ในการละลายให้กับอนุภาคยา มีผลให้ค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) เพิ่มขึ้น การลดขนาดอนุภาคนอกจากที่จะช่วยให้ความสามารถในการละลายของยาเพิ่มขึ้นแล้ว ยังช่วยให้มีการกระจายตัวของตัวยาสำคัญในเม็ดยาดีขึ้น เนื่องจากการเพิ่มจำนวนของอนุภาคต่อน้ำหนักของยาที่ใช้ โดยการเพิ่มจำนวนอนุภาคของตัวยาสำคัญ ในทางสถิติจะเป็นการลดโอกาสที่เม็ดยาหนึ่งเม็ดจะมีตัวยาสำคัญน้อยหรือมากเกินไปได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในตำรับยาที่มีตัวยาที่มีความแรงมากและจำเป็นต้องให้ยาเข้าสู่ร่างกายในปริมาณน้อย (ปราโมทย์, 2539)

การลดขนาดอนุภาคยาในทางเภสัชกรรม มีวัตถุประสงค์ดังต่อไปนี้

1. เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา จากการทดลองศึกษาความเข้มข้นของตัวยา griseofulvin ในกระแสเลือด ซึ่งทำการทดลองโดย Atkinson *et al.* (1962) พบว่าการให้ยาทางปากของ griseofulvin ที่มีขนาดอนุภาค 2.7 ไมครอน โดยมีขนาดการให้ยา 0.5 กรัม จะให้ความเข้มข้นของตัวยาในกระแสเลือด เท่ากับขนาดการให้ยา 1.0 กรัมของ griseofulvin ที่มีขนาด 10 ไมครอน
2. เพื่อให้เกิดลักษณะที่ดีของผลิตภัณฑ์ เช่น รสชาติ คุณสมบัติในการไหล ความเนียนละเอียดของเนื้อของยาแขวนตะกอน และความเนียนของสีในเม็ดยา ซึ่งลักษณะที่ดีเหล่านี้ของผลิตภัณฑ์ จะนำไปสู่การยอมรับของผู้บริโภคต่อไป
3. เพื่อช่วยในกระบวนการผลิตต่างๆ เช่น ขนาดอนุภาคจะมีผลต่อการไหลของผงยาไปยังเครื่องบรรจุและเครื่องตอกเม็ดยา ซึ่งจะมีผลต่อความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาสำคัญในผลิตภัณฑ์ที่ผลิตได้ด้วย ในการผสมของแข็ง ถ้าสารที่นำมาผสมกันมีขนาดอนุภาคไม่เท่ากัน จะก่อให้เกิดการแยกผสม (Segregation) ได้ง่าย ต้องแก้ไขโดยการลดขนาดให้สารที่จะนำมาผสมมีขนาดเท่าๆ กัน

เทคนิคในการลดขนาดอนุภาคยาแบ่งเป็น 2 ประเภท คือ เทคนิคแบบดั้งเดิม (Traditional technique) และเทคนิคแบบใหม่ (Modern technique)

## 1. เทคนิคแบบดั้งเดิม (Traditional technique)

การลดขนาดโดยใช้เทคนิคดั้งเดิมมักจะมีข้อจำกัดในเรื่องของขนาดอนุภาคสุดท้าย ซึ่งเครื่องมือที่ใช้ในการลดขนาดด้วยเทคนิคดั้งเดิมมีหลายประเภท ที่นิยมที่สุดจัดอยู่ในประเภทเครื่องบด ซึ่งมีการออกแบบให้มีรูปแบบของการให้ความเค้นแก่อนุภาคสารต่างๆ กัน โดยอนุภาคที่ลดขนาดได้ออยู่ในช่วง 10-50 ไมครอน แต่จะมีค่าการกระจายขนาดอนุภาคกว้างและโดยทั่วไปแล้วความเค้นที่ใช้ในการลดขนาดจะส่งผลให้อุณหภูมิของกระบวนการลดขนาดสูงขึ้น จึงอาจทำให้โครงสร้างทางเคมีของยาถูกเปลี่ยนแปลงหรือทำลายได้ นอกจากนี้การลดขนาดด้วยเทคนิคการพ่นแห้ง (spray drying) ก็เป็นเทคนิคที่ให้ขนาดอนุภาคที่เหมาะสม แต่อุณหภูมิที่เกิดในกระบวนการลดขนาดที่สูงด้วยเช่นกัน (Charbit *et al.*, 2004)

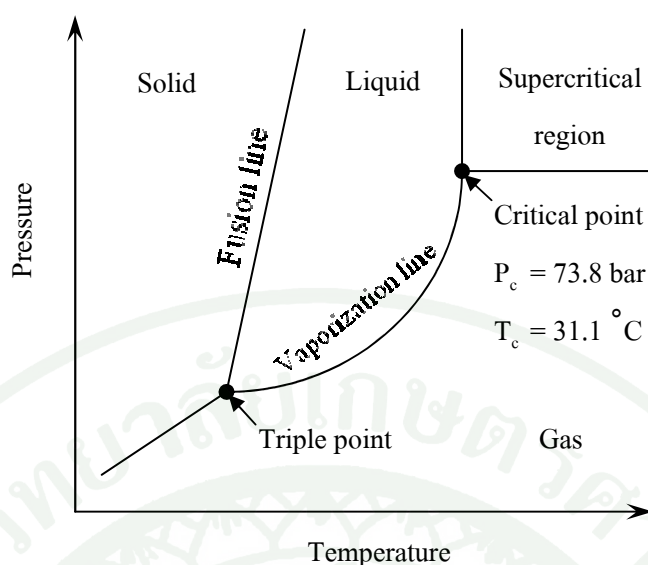
## 2. เทคนิคใหม่ (Modern technique)

เทคนิคการลดขนาดอนุภาคแบบใหม่ เป็นการนำของไหลที่สถานะใกล้จุดวิกฤตหรือก๊าซหนาแน่นมาใช้ ซึ่งข้อดีของการนำของไหลที่สถานะใกล้จุดวิกฤตมาใช้ในการลดขนาดอนุภาคยา คือ กระบวนการลดขนาดจะเกิดขึ้นรวดเร็ว สามารถใช้กับวัสดุหรือยาที่ไวต่อความร้อนได้ ขนาดอนุภาคที่เกิดขึ้นมีการกระจายตัวที่แคบ และมีตัวทำละลายอินทรีย์ที่ตกค้างอยู่น้อย เนื่องจากมีปริมาณการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ต่ำ

### Dense gas process

Dense gas process คือ กระบวนการที่นำของไหลที่สถานะใกล้จุดวิกฤต (dense gas) มาใช้ประโยชน์

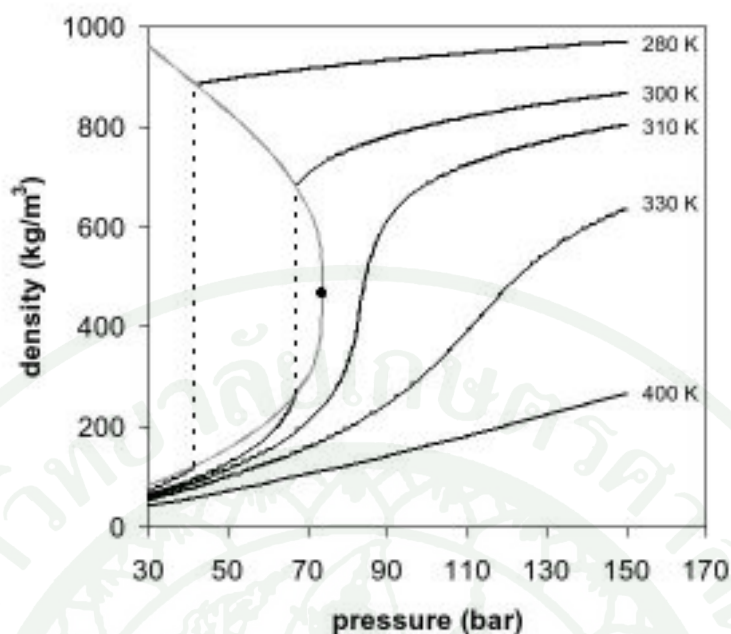
โดยปกติแล้วสารบริสุทธิ์จะแบ่งได้เป็น 3 สถานะ คือ ของแข็ง ของเหลว และก๊าซ โดยจุดวิกฤตของสารคือจุดที่อุณหภูมิและความดันสูงสุดของสาร ที่สารจะอยู่ในสถานะสมดุลระหว่างของเหลวและก๊าซ ตัวอย่างแผนภูมิวัฏภาคของคาร์บอนไดออกไซด์แสดงดังภาพที่ 3



ภาพที่ 3 แผนภูมิวัฏภาคของคาร์บอนไดออกไซด์

จากภาพที่ 3 แสดงพื้นที่บริเวณที่คาร์บอนไดออกไซด์อยู่ในสถานะ ก๊าซ ของเหลว ของแข็ง และของไหลที่สถานะเหนือจุดวิกฤต เส้น vaporization บนรูปแสดงค่าของอุณหภูมิและความดันที่ของเหลวและก๊าซสมดุลกัน และที่ Triple point จะมีสามวัฏภาคสมดุลกัน ถ้าตามเส้น vaporization นี้ขึ้นไปทางขวาจะเป็นการเพิ่มค่าอุณหภูมิและความดัน ความหนาแน่นของของเหลวจะลดลง เนื่องจากการเพิ่มขึ้นของอุณหภูมิ ส่วนความหนาแน่นของก๊าซจะเพิ่มขึ้นตามความดันที่เพิ่มขึ้น ซึ่งในท้ายที่สุดแล้วทั้งของเหลวและก๊าซจะกลายเป็นวัฏภาคเดียวกัน ความแตกต่างระหว่างของเหลวและก๊าซจะหายไปที่จุดวิกฤต (critical point) โดยจุดวิกฤตของคาร์บอนไดออกไซด์จะเกิดที่ ความดัน 73.8 บาร์ อุณหภูมิ 31.1 องศาเซลเซียส และพื้นที่บริเวณที่อยู่เหนือจุดวิกฤตเรียกว่า ของไหลที่สถานะเหนือจุดวิกฤต

จากภาพที่ 4 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความหนาแน่นและความดันของคาร์บอนไดออกไซด์ที่อุณหภูมิต่างๆ พบว่าเมื่ออุณหภูมิเพิ่มขึ้น ความแตกต่างของความหนาแน่นระหว่างของเหลวและก๊าซจะลดลง จนกระทั่งอุณหภูมิสูงขึ้นถึงค่าอุณหภูมิวิกฤต ความแตกต่างของความหนาแน่นระหว่างของเหลวและก๊าซจะหายไป ดังนั้นบริเวณที่อุณหภูมิมีค่าสูงกว่าอุณหภูมิวิกฤต ก๊าซจะไม่สามารถกลายเป็นของเหลวได้เมื่อทำการเพิ่มความดัน



ภาพที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่างความหนาแน่นและความดันของคาร์บอนไดออกไซด์ที่อุณหภูมิต่างๆ

ของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต คือสารที่มีอุณหภูมิและความดันสูงกว่าจุดวิกฤต ทางอุณหพลศาสตร์ มีเอกลักษณ์เฉพาะตัวคือสามารถแพร่กระจายในของแข็งได้ดีเหมือนก๊าซ และทำละลายวัสดุต่างๆ ได้ดีเหมือนของเหลว สามารถเปลี่ยนค่าความหนาแน่นได้อย่างรวดเร็วเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิหรือความดันเพียงเล็กน้อย คุณสมบัติเหล่านี้ทำให้ของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตเหมาะที่จะใช้แทนตัวทำละลายอินทรีย์ในกระบวนการสกัดที่เรียกว่า Supercritical Fluid Extraction สารที่นิยมนำมาใช้เป็นของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต คือ คาร์บอนไดออกไซด์ และน้ำ เนื่องจากสารทั้งสองนี้มีคุณสมบัติพิเศษคือ ไม่มีพิษ ไม่ติดไฟง่าย ราคาถูก เนื่องต่อการเกิดปฏิกิริยาเคมี หาง่าย และไม่เป็นอันตรายต่อสิ่งแวดล้อม ตัวอย่างจุดวิกฤตของสารต่างๆ แสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 คุณสมบัติที่จุดวิกฤตของสารต่างๆ

| Sovent                                     | Critical temperature<br>(K) | Critical pressure<br>(MPa) | Critical Density<br>(g/cm <sup>3</sup> ) |
|--------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|------------------------------------------|
| Carbon dioxide (CO <sub>2</sub> )          | 304.1                       | 7.38                       | 0.469                                    |
| Water (H <sub>2</sub> O)                   | 647.3                       | 22.12                      | 0.348                                    |
| Methane (CH <sub>4</sub> )                 | 190.4                       | 4.60                       | 0.162                                    |
| Ethane (C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> )    | 305.3                       | 4.87                       | 0.203                                    |
| Propane (C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> )   | 369.8                       | 4.25                       | 0.217                                    |
| Ethylene (C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> )  | 282.4                       | 5.04                       | 0.215                                    |
| Propylene (C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> ) | 364.9                       | 4.60                       | 0.232                                    |
| Methanol (CH <sub>3</sub> OH)              | 512.6                       | 8.09                       | 0.272                                    |
| Ethanol (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH) | 513.9                       | 6.14                       | 0.276                                    |
| Acetone (C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O)  | 508.1                       | 4.70                       | 0.278                                    |

ที่มา: Reid *et al.* (1987)

ของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตมีคุณสมบัติพิเศษที่ก้ำกึ่งระหว่างก๊าซและของเหลว และไม่มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีของสาร การควบคุมอุณหภูมิและความดันสามารถเข้าถึงช่วงของคุณสมบัติทางกายภาพและเคมีที่ต้องการของสารได้ โดยไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนสถานะของสาร ตารางที่ 4 แสดงคุณสมบัติทางกายภาพและเคมีที่สำคัญของของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต เปรียบเทียบกับของเหลวและก๊าซ

ตารางที่ 4 คุณสมบัติของของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตเปรียบเทียบกับของเหลวและก๊าซ

| Properties                                       | Gas       | Supercritical Fluid | Liquid      |
|--------------------------------------------------|-----------|---------------------|-------------|
| Density ( $\text{g/cm}^3$ )                      | $10^{-3}$ | 0.1 – 1             | 1           |
| Diffusion coefficient ( $\text{cm}^2/\text{s}$ ) | $10^{-1}$ | $10^{-3} - 10^{-4}$ | $< 10^{-5}$ |
| Viscosity ( $\text{g/cm}\cdot\text{s}$ )         | $10^{-4}$ | $10^{-3} - 10^{-4}$ | $10^{-2}$   |

ที่มา: McNally and Bright (1992)

เทคนิคการลดขนาดอนุภาคยาโดยใช้ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต สามารถแบ่งเป็นเทคนิคต่างๆ ได้สี่กลุ่ม ดังนี้

### 1. Aerosol Solvent Extraction System (ASES)

เทคนิค ASES ถูกพัฒนาขึ้นครั้งแรกโดย Müller และ Wassmus (1989) เป็นอีกเทคนิคหนึ่งที่ใช้ในการลดขนาดอนุภาคยาและการเคลือบ (encapsulation) ยาด้วยพอลิเมอร์ เทคนิค ASES เป็นกระบวนการตกตะกอนอย่างต่อเนื่องที่ใช้ก๊าซหนาแน่นหรือของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตเป็น anti-solvent เพื่อเหนี่ยวนำให้ตัวถูกละลายหรือตัวยาตกตะกอนออกมาจากสารละลาย แผนภาพแสดงกระบวนการของเทคนิค ASES แสดงในภาพที่ 5 (a) จากแผนภาพแสดงกระบวนการพบว่าเทคนิคนี้ทำโดยนำสารละลายยาซึ่งประกอบด้วยตัวยาสำคัญและตัวทำละลายในสภาวะของเหลวมาฉีดพ่นในสภาวะที่เต็มไปด้วยของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต หยตของสารละลายยาที่ถูกพ่นออกมาจากหัวฉีดจะเกิดการขยายตัวอย่างรวดเร็ว ทำให้ความสามารถในการละลายของยาในตัวทำละลายลดลง สารละลายจึงอิ่มตัวมากขึ้นอย่างรวดเร็ว ส่งผลให้เกิดการตกตะกอนของอนุภาคยาออกมาจากสารละลายภายในเวลาอันสั้นมาก ตัวอย่างงานวิจัยที่ใช้เทคนิคนี้ มีดังนี้

Adami *et al.* (2008) ได้ทำการศึกษาการผลิตอนุภาคยา Nalmefene hydrochloride โดยใช้เทคนิค Supercritical AntiSolvent precipitation (SAS) ซึ่งมีวิธีการเดียวกันกับเทคนิค ASES โดยทำการทดลองระดับห้องปฏิบัติการ (laboratory scale) และระดับนำร่อง (pilot scale) ในการทดลองนี้ใช้เอทานอลเป็นตัวทำละลาย และ supercritical  $\text{CO}_2$  เป็น anti-solvent ในการทดลองระดับห้องปฏิบัติการพบว่า อุณหภูมิที่ใช้มีผลต่อรูปร่างและขนาดอนุภาค โดยอนุภาคจะมีขนาดใหญ่ขึ้น

เมื่อเพิ่มอุณหภูมิ ส่วนความดันไม่มีผลต่อรูปร่างและขนาดอนุภาค ซึ่งได้ผลในลักษณะเดียวกันเมื่อทำการทดลองในระดับนำร่อง

Steckel *et al.* (2004) ได้ศึกษาของการลดขนาดอนุภาคยาด้วยกระบวนการ ASES โดยตัวยาที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้คือ budesonide ซึ่งเป็นยาที่ใช้ในระบบทางเดินหายใจ โดยทำการดกผลึกที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส ความดัน 8.5 MPa พบว่าขนาดอนุภาค การกระจายตัวของอนุภาค และรูปร่างโครงสร้างมีการเปลี่ยนแปลงน้อยมาก แต่พฤติกรรมทางด้าน aerodynamic ของยามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับอนุภาคของ budesonide ที่ได้จากเครื่อง jet-mill

## 2. Gas Anti Solvent (GAS)

ในกระบวนการนี้จะใช้ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตเป็น anti-solvent ไปช่วยให้เกิดการตกตะกอนของยาซึ่งละลายในตัวทำละลายอื่นมาก่อน วิธีนี้จะนำของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตเติมลงในสารละลายที่ประกอบด้วยตัวยาสำคัญและตัวทำละลาย โดยของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตที่เติมลงไปจะมีคุณลักษณะเป็น anti-solvent เมื่อความเข้มข้นของของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตในสารละลายเพิ่มขึ้น สารละลายจะเกิดการขยายตัว เมื่อปริมาตรขยายตัวถึงจุดหนึ่งสารละลายจะเกิดการอิมัลชัน การเติมของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตต่อไปจะทำให้เกิดสภาวะอิมัลชันยิ่งยวดและส่งผลให้เกิดการตกตะกอนของตัวยาสำคัญออกจากสารละลาย ตัวอย่างแผนภาพแสดงกระบวนการแสดงในภาพที่ 5 (b) ตัวอย่างงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการกระบวนการนี้ มีดังต่อไปนี้

Bakhabkhi *et al.* (2006) ได้ศึกษาการลดขนาดยา beclomethasone-17,21-dipropionate (BECD) ซึ่งเป็นยากลุ่มสเตียรอยด์ที่ใช้ในการรักษาโรคหอบหืดโดยใช้เทคนิค Gas Anti-Solvent พบว่าการเพิ่มอัตราการไหลของคาร์บอนไดออกไซด์และอัตราการกวนประกอบกับการลดอุณหภูมิและความเข้มข้นของตัวถูกละลาย มีผลให้ขนาดอนุภาคเฉลี่ยลดลงเป็น 1.8 ไมครอน มีการกระจายตัวของอนุภาคที่แคบ มีค่า mass median aerodynamic diameter (MMAD) เฉลี่ยเท่ากับ 7.9 ไมครอน ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับขนาดอนุภาคที่เหมาะสมของการนำไปใช้รักษาโรค ผลึกของยาที่ผ่านกระบวนการมีความบริสุทธิ์มากกว่าตัวยาก่อนผ่านกระบวนการลดขนาด และเทคนิคนี้ยังไม่ทำให้คุณสมบัติทางเคมีของยาลดลง นอกจากนี้ผลของการลดขนาดอนุภาคโดยใช้ตัวทำละลายต่างชนิดกันพบว่าการใช้ตัวทำละลายเป็นอะซิโตน จะให้อนุภาคที่มีโครงสร้างผลึกมากกว่าการใช้เมทานอลและเอทานอลเป็นตัวทำละลาย

Adami *et al.* (2007) ได้ทำการลดขนาดพอลิเมอร์ polyvinyl alcohol (PVA) โดยใช้เทคนิค Gas Anti-Solvent in batch (GAS) และ semi-continuous (SAS) พบว่าอนุภาคที่ได้จาก GAS เป็นอนุภาคระดับไมครอน มีขนาดระหว่าง 0.4-2.0 ไมครอน ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับความดันในระบบ และอนุภาคที่ได้จาก SAS มีทั้งอนุภาคระดับนาโน อนุภาคระดับไมครอน และเป็นอนุภาคทรงบอลูนและฟิลาเมนต์ อนุภาคระดับนาโนมีขนาดประมาณ 50-250 นาโนเมตร อนุภาคระดับไมครอนจะมีลักษณะเป็นทรงกลมสมบูรณ์ มีขนาดอยู่ในช่วง 1-20 ไมครอน ซึ่งในการศึกษานี้ผู้ทดลองได้สรุปว่าหลักการของทั้งสองกระบวนการนี้เหมือนกัน แต่ผลของอนุภาคที่เกิดขึ้นแตกต่างกันเนื่องจากวิธีการเกิดของอนุภาคนั้นต่างกัน กระบวนการ SAS มีความยืดหยุ่นมากกว่าและสามารถผลิตอนุภาคปริมาณมากกว่า ส่วนกระบวนการ GAS จะถูกจำกัดด้วยเรื่องของปริมาณของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตและอัตราความดันในระบบ ซึ่งจำเป็นต้องการกำจัดตัวทำละลาย

Gimeno *et al.* (2006) ได้ทำการลดขนาด d-Glucosamine Hydrochloride และ d-Glucosamine Sulphate salts ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของไคโตซาน (chitosan) โดยใช้เทคนิค Semi-continuous (ASES) และ batch Gas Anti-Solvent (GAS) โดยใช้เมทานอลเป็นตัวทำละลาย และใช้คาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตเป็น anti-solvent จากการศึกษาพบว่าอนุพันธ์ของไคโตซานทั้งสองชนิดเมื่อผ่านกระบวนการลดขนาดจะมีขนาดอนุภาคเล็กลงและค่าการกระจายตัวของขนาดอนุภาคที่แคบ ส่วนเรื่องรูปร่างโครงสร้างนั้นจะให้ผลต่างกันคือ d-Glucosamine Hydrochloride ที่ผ่านกระบวนการ ASES หรือ GAS จะมีรูปร่างเป็นผลึกสี่เหลี่ยม ส่วน d-Glucosamine Sulphate salts ที่ผ่านกระบวนการ ASES จะได้ผลึกขนาดเล็กรูปร่างคล้ายขนนก และเมื่อผ่านกระบวนการ GAS จะได้ผลึกทรงกลมรูปร่างคล้าย starburst ซึ่งรูปร่างโครงสร้างที่ต่างกันนี้ผู้วิจัยให้เหตุผลว่า เกิดจากกระบวนการ ASES และ GAS มีขั้นตอนดำเนินการของกระบวนการที่แตกต่างกัน

Tenorio *et al.* (2007) ได้ทำการศึกษาผลของตัวทำละลายชนิดต่างๆ และผลของความดันที่ใช้ในการควบคุมการตกผลึกอนุภาคยา ampicillin โดยใช้เทคนิค supercritical anti-solvent (SAS) จากงานวิจัยนี้พบว่า ตัวทำละลายที่ดีที่สุดคือ N-methylpyrrolidone (NMP) เมื่อเทียบกับตัวทำละลายอีกสองชนิดที่ใช้ในการทดลอง คือ dimethylsulfoxide (DMSO) และ ethyl alcohol (EtOH) โดยอนุภาคที่ได้จะมีขนาด 0.1-0.3 ไมครอน และมีการกระจายตัวของอนุภาคที่แคบ ส่วนการศึกษาผลของความดันพบว่าเมื่อความดันเพิ่มขึ้น อนุภาคจะมีขนาดเล็กลงและมีการกระจายตัวของอนุภาคที่แคบ แต่เมื่อเพิ่มความดันจนสูงกว่า 100 บาร์ จะพบว่าความดันไม่มีผลต่อขนาดและการกระจายตัวของอนุภาค

### 3. Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS)

วิธีนี้ออนุภาคของแข็งหรือตัวยาสำคัญจะถูกนำมาละลายในของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต และนำสารละลายที่อยู่ในสภาวะเหนือจุดวิกฤตนี้ ไปฉีดพ่นภายในภาชนะที่อยู่ในสภาวะบรรยากาศ ซึ่งจะมีความดันต่ำกว่าความดันของสารละลายมาก การเปลี่ยนแปลงความดันอย่างรวดเร็วจะทำให้เกิดการตกตะกอนของของแข็งขนาดเล็กออกมา ตัวอย่างแผนภาพแสดงกระบวนการตกตะกอนของเทคนิคนี้แสดงในภาพที่ 5 (c) และเนื่องจากของไหลที่สภาวะเหนือจุดวิกฤตที่ใช้ในการละลายของแข็งจะเปลี่ยนสถานะเป็นก๊าซระเหยออกไปอย่างรวดเร็ว ตะกอนที่เกิดขึ้นจึงมีขนาดอนุภาคระดับไมครอนและมีค่าการกระจายตัวของขนาดอนุภาคที่แคบ

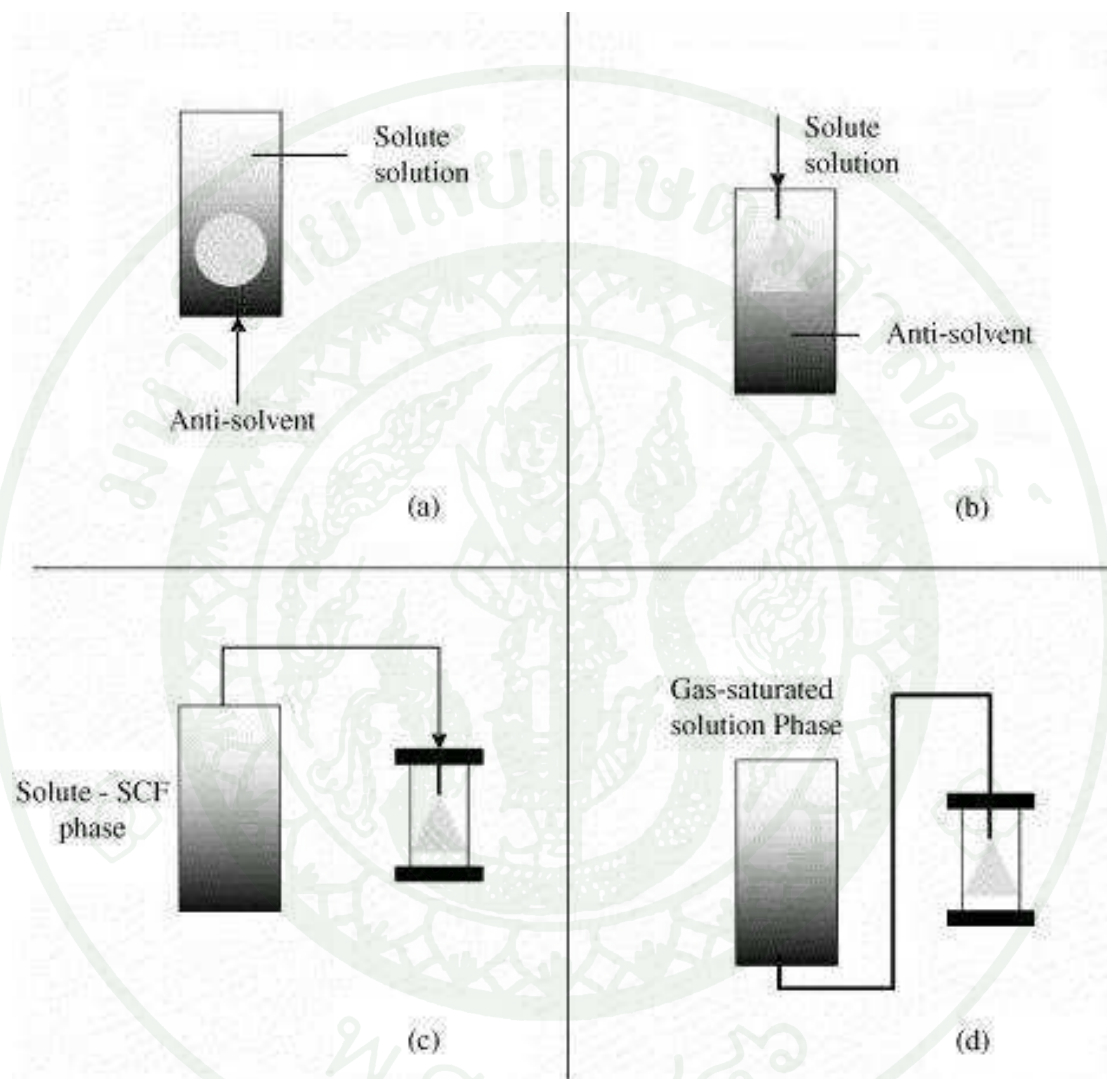
Chiou *et al.* (2007) ได้ศึกษาการลดขนาดอนุภาคและการเพิ่มการละลายของยาที่มีชื่อว่า meloxicam โดยใช้วิธี Pre-filtration Rapid Expansion of Supercritical Solutions (PF-RESS) ซึ่งจะมีการเพิ่มขั้นตอนการกรองสารละลายขณะที่อยู่ในสภาวะเหนือจุดวิกฤต ก่อนพ่นออกสู่สภาวะความดันบรรยากาศ จากการศึกษาพบว่า meloxicam หลังผ่านกระบวนการนี้มีขนาดอนุภาคระหว่าง 0.5-2 ไมครอน มีค่าการละลายในน้ำ 7.9 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และมีอัตราการละลาย 0.19 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรต่อนาที ซึ่งดีกว่าการละลายของ meloxicam ที่ยังไม่ผ่านกระบวนการ (3.6 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และ 0.02 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรต่อนาที ตามลำดับ)

### 4. Particles from Gas Saturated Solution (PGSS)

สำหรับเทคนิคนี้ของแข็งหรือตัวยาสำคัญจะถูกทำให้เป็นของเหลวด้วยของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต สารละลายทั้งหมดนี้จะถูกแรงดันให้เกิดการไหลผ่านหัวฉีดพ่น เกิดเป็นอนุภาคนาโนขนาดเล็ก วิธีนี้มีข้อดีคือ จุดหลอมเหลวของของแข็งจะลดลง ดังนั้นของแข็งจะกลายเป็นของเหลวที่อุณหภูมิที่ต่ำกว่าอุณหภูมิจุดหลอมเหลวปกติ ตัวอย่างแผนภาพแสดงกระบวนการแสดงในภาพที่ 5 (d)

Tandya *et al.* (2006) ได้ทำการศึกษาการลดขนาดของยา cyclosporine โดยใช้คาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะเหนือจุดวิกฤต ซึ่งทำการทดลองโดยใช้เทคนิค Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS) และ Particles from Gas Saturated Solution (PGSS) พบว่า cyclosporine เริ่มต้นมีลักษณะเป็นผลึกสีขาวขนาด 40-100 ไมครอน และเมื่อผ่านกระบวนการ RESS จะมีขนาดอนุภาคเล็กลง ซึ่งอนุภาคที่ได้จะมีลักษณะเป็นทรงกลมขนาด 150 นาโนเมตร มีการเกาะเป็นกลุ่มก้อนสูง

ส่วน cyclosporine ที่ผ่านกระบวนการ PGSS ที่ช่วงความดัน 160-200 บาร์ อุณหภูมิ 25 และ 45 องศาเซลเซียส พบว่าจะทำให้ได้ cyclosporine ที่มีขนาดเล็ก 150 นาโนเมตร และเกาะตัวเป็นกลุ่มก้อนสูง



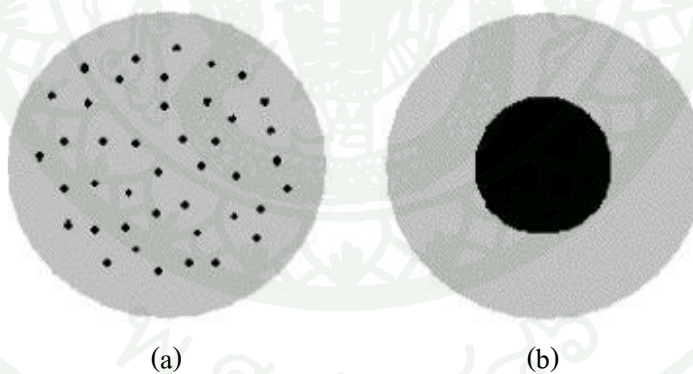
ภาพที่ 5 แผนภาพแสดงเทคนิคการผลิตอนุภาคโดยใช้ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต (a) GAS, (b) ASES, (c) RESS and (d) PGSS.

ที่มา: Tandya *et al.* (2007)

### อนุภาคคอมพอสิต

อนุภาคคอมพอสิต (composite particles) ถูกผลิตขึ้นโดยมีจุดประสงค์หลายอย่าง เช่น เพื่อใช้ในการควบคุมการปลดปล่อยสารสำคัญ (active material) ในปริมาณที่ต้องการและในบริเวณที่ต้องการ เพื่อเพิ่มอัตราการละลายของสารที่ละลายน้ำได้น้อย และเพื่อปรับปรุงคุณสมบัติทางพื้นผิวของสาร อนุภาคคอมพอสิตนิยมใช้ในอุตสาหกรรมยา อุตสาหกรรมเครื่องสำอาง ตัวเร่งปฏิกิริยา อุตสาหกรรมการพิมพ์และวัสดุ

อนุภาคคอมพอสิตมีลักษณะโครงสร้างที่สำคัญอยู่ 2 ลักษณะ ลักษณะแรกคือ มีการกระจายของของแข็งหนึ่งชนิด (หรือมากกว่านั้น) ในของแข็งอีกชนิดที่อยู่ในสถานะที่ต่อเนื่อง (continuous solid phase) เรียกอนุภาคคอมพอสิตแบบนี้ว่าเป็นโครงสร้างแบบแมทริกซ์ (matrix structure) แสดงดังรูปที่ 6 (a) ลักษณะที่สองคือ มีของแข็งชนิดหนึ่งอยู่ตรงกลางและถูกหุ้มด้วยของแข็งอีกชนิดหนึ่ง เรียกอนุภาคคอมพอสิตแบบนี้ว่าเป็นโครงสร้างแบบถุ (reservoir structure) แสดงดังรูปที่ 6 (b) โดยโครงสร้างแบบแมทริกซ์และโครงสร้างแบบถุนี้ มีนักวิจัยบางคนเรียกว่า microsphere และ microencapsule ตามลำดับ (Bahrami and Ranjbarian, 2007)



ภาพที่ 6 ลักษณะโครงสร้างของอนุภาคคอมพอสิต

(a) a matrix structure or microsphere, (b) a reservoir structure or microencapsule.

ที่มา: Bahrami and Ranjbarian (2007)

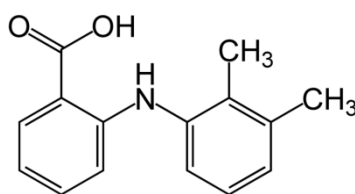
อนุภาคคอมพอสิตสามารถผลิตได้หลายวิธี โดยวิธีที่นิยมกันมากวิธีหนึ่ง คือ การใช้ของไหลที่สถานะใกล้จุดวิกฤต ซึ่งเทคนิค Gas anti-solvent เป็นเทคนิคที่เหมาะสมอย่างยิ่งสำหรับการ

ผลิตคอมพอสิตที่มีพอลิเมอร์เป็นองค์ประกอบ เนื่องจากพอลิเมอร์ส่วนใหญ่จะไม่ละลายในของไหลที่สภาวะใกล้เคียงวิกฤตและก๊าซ ตัวอย่างงานวิจัยที่ใช้ของไหลที่สภาวะใกล้เคียงวิกฤตในการผลิตอนุภาคคอมพอสิต มีดังต่อไปนี้

Moneghini *et al.* (2001) ได้ใช้เทคนิค GAS ในการตกผลึกร่วมอนุภาคคอมพอสิต ระหว่าง carbamazepine (CBZ) ซึ่งเป็นยาที่ละลายน้ำได้น้อย และ PEG 4000 โดยใช้อะซิโตนเป็นตัวทำละลาย และทำการศึกษาที่อุณหภูมิ 40 เซลเซียส ความดัน 70 บาร์ พบว่าเมื่อทำการตกผลึก CBZ ร่วมกับ PEG 4000 จะสามารถเพิ่มการละลายของ CBZ ได้เนื่องจาก PEG 4000 เป็นพอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติเป็น hydrophilic และขนาดอนุภาคที่ได้จากการตกผลึกร่วมมีขนาดเล็กลง นอกจากนี้ยังพบว่า ที่อัตราส่วนของ CBZ:PEG 4000 สูงๆ จะเกิดเป็นผลึกรูปร่างคล้ายเข็ม และมีอัตราการละลายของยาสูงกว่าที่อัตราส่วนของ CBZ:PEG 4000 ต่ำๆ ซึ่งจะเกิดการรวมตัวของคอมพอสิตระหว่างยาและพอลิเมอร์เป็นอนุภาคขนาดใหญ่

Corrigan and Crean (2002) ได้ผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่าง hydrocortisone และ poly vinyl phenol (PVP) เพื่อปรับปรุงคุณสมบัติทางชีวเภสัชของยา โดยใช้วิธี GAS, spray drying และ conventional crystallization โดยการผลิตอนุภาคคอมพอสิตด้วยวิธี GAS และ conventional crystallization ทำที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส พบว่าอนุภาคที่ได้จากทั้งสองกระบวนการนี้มีลักษณะเป็นผลึก และเมื่อทำการตกผลึก hydrocortisone ร่วมกับ PVP ที่ความเข้มข้นมากกว่า 40 wt.% จะได้อนุภาคเป็นอสัณฐาน (amorphous) ส่วนการผลิตอนุภาคคอมพอสิตด้วยวิธี spray drying ใช้อุณหภูมิภายในและภายนอกเท่ากับ 80 และ 60 องศาเซลเซียสตามลำดับ พบว่าอนุภาคที่ได้เป็นอสัณฐาน นอกจากนี้พบว่าอนุภาคที่ได้จากทั้งสามกระบวนการจะมีอัตราการละลายสูงขึ้น

ในงานวิจัยนี้ได้เลือกใช้ยาเมเฟนามิกแอซิด (Mefenamic acid) เป็นตัวยาต้นแบบสำหรับการลดขนาดอนุภาคและสำหรับการเตรียมคอมพอสิตระหว่างพอลิเมอร์และอนุภาคยา ยาเมเฟนามิกแอซิดมีสูตรโครงสร้างเป็น  $C_{15}H_{15}NO_2$  น้ำหนักโมเลกุล 241.285 g/g mole มีจุดหลอมเหลวที่อุณหภูมิ 230-231 องศาเซลเซียส โครงสร้างโมเลกุลของยาเมเฟนามิกแอซิดแสดงดังภาพที่ 7



ภาพที่ 7 โครงสร้างโมเลกุลของยาฟีแนมิกแอซิด

ที่มา: Wikipedia (2009)

ยาฟีแนมิกแอซิดเป็นยาในกลุ่ม NSAIDs (Non steroidal anti - inflammatory drugs) มีฤทธิ์เป็นยาแก้ปวดที่ใช้รักษาอาการปวดต่างๆ เช่น ปวดศีรษะ ปวดฟัน ปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ โดยเฉพาะอย่างยิ่งนิยมใช้ในการรักษาอาการปวดประจำเดือน โดยมีผลด้านการอักเสบและลดการบีบตัวของมดลูก ยาฟีแนมิกแอซิดจะออกฤทธิ์ยับยั้งสารพรอสตาแกลนดิน (prostaglandin) ซึ่งเป็นสารที่มีการหลั่งออกมามากเมื่อเกิดการปวดหรืออักเสบ ยาฟีแนมิกแอซิดมีผลข้างเคียงที่ทำให้เกิดการระคายเคืองในกระเพาะอาหาร ทำให้เกิดอาการท้องอืด ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ได้

งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการนำอนุภาคยาฟีแนมิกแอซิดมาทำการตกผลึกด้วยของไหลที่สถานะใกล้จุดวิกฤต ได้แก่ งานของ Chie *et al.* (2009) ซึ่งได้ทำการตกผลึกอนุภาคยา 5 ชนิด โดยหนึ่งในนั้นคือยาฟีแนมิกแอซิด จากการศึกษาพบว่าสามารถใช้เทคนิค SAS ในการตกผลึกอนุภาคยาฟีแนมิกแอซิดได้โดยใช้เอทิลเอซีเตตเป็นตัวทำละลาย อนุภาคยาฟีแนมิกแอซิดหลังผ่านการตกผลึกจะมีขนาดใหญ่กว่าอนุภาคก่อนผ่านกระบวนการ และมีรูปร่างคล้ายเข็ม และผลจากการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Differential Scanning Calorimetry พบว่าการตกผลึกด้วยเทคนิค SAS จะไม่ทำให้ยาฟีแนมิกแอซิดเกิดการเสื่อมสภาพ เนื่องจากจุดหลอมเหลวของยาฟีแนมิกแอซิดหลังผ่านกระบวนการ SAS ยังคงเหมือนเดิมเมื่อเทียบกับยาฟีแนมิกแอซิดก่อนผ่านกระบวนการ

ส่วนพอลิเมอร์ที่ใช้สำหรับการเตรียมคอมพอสิตระหว่างพอลิเมอร์และอนุภาคยาในงานวิจัยนี้ คือ polyethylene glycol 4000 (PEG 4000) โดยมีสูตรโครงสร้างเป็น  $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$  มีค่า Lethal Dose 50% (LD 50) เท่ากับ 50,000 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (Hamptonresearch, 2008) ซึ่งค่า LD 50 เป็นหน่วยเปรียบเทียบ หมายถึง จำนวนสารเคมีบริสุทธิ์ 100% (หน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักหนูทดลอง) ซึ่งมีผลทำให้กลุ่มหนูทดลองมีโอกาสดายประมาณ 50% เมื่อป้อน

สารเคมีชนิดนั้นเข้าทางปาก PEG 4000 มีความสามารถในการละลายน้ำได้ดีและมีจุดหลอมเหลวต่ำ จึงเป็นพอลิเมอร์ที่ช่วยเพิ่มอัตราการละลายของยาเมื่อนำมาเตรียมคอมพอสิต PEG สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในกระบวนการเตรียมยาเม็ดในอุตสาหกรรมการผลิตยาโดยใช้เป็นสารสำหรับหล่อลื่น (lubricant) และนำไปใช้ในกระบวนการสังเคราะห์เรซิน (resin) PEG 4000 มีมวลโมเลกุลเฉลี่ย 3500-4500 g.mol<sup>-1</sup> จุดหลอมเหลวประมาณ 54-58 °C โครงสร้างโมเลกุลของ PEG แสดงดังภาพที่ 8



ภาพที่ 8 โครงสร้างโมเลกุลของ PEG 4000

การนำพอลิเมอร์มาใช้ในการผลิตอนุภาคคอมพอสิตจะช่วยให้ยาละลายได้ดีขึ้น โดยเฉพาะอนุภาคยามีคุณสมบัติไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) ซึ่งการลดขนาดโดยใช้ของไหลที่สภาวะใกล้เคียงวิกฤตกับขาคลุ่มนี้อาจทำให้การละลายของอนุภาคยาแย่ลง แต่การผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยากับพอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติชอบน้ำ (hydrophilic) จะช่วยเพิ่มอัตราการละลายของขาคลุ่มนี้ได้ โดยพอลิเมอร์ที่นำมาใช้ผลิตอนุภาคคอมพอสิตจะไปช่วยเพิ่มความสามารถในการเปียกผิว (wettability) ของยา ทำให้อยาละลายได้ดีขึ้น (Perrut *et al.*, 2005)

Charoenchaitrakool *et al.* (2009) ได้ผลิตคอมพอสิตของยา theophylline (THEO) กับ polyethylene glycol 4000 (PEG 4000) โดยใช้เทคนิค Gas Anti-Solvent (GAS) และใช้สารละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเป็นตัวทำละลาย จากการศึกษาพบว่า เมื่อลดความเข้มข้นของสารละลาย PEG 4000 ทำให้อนุภาคคอมพอสิตมีขนาดเล็กลง ส่วนผลของอุณหภูมิพบว่า เมื่อเพิ่มอุณหภูมิ อนุภาคคอมพอสิตจะเกิดการรวมตัวกันเพิ่มมากขึ้นและมีขนาดใหญ่เพิ่มขึ้น และส่วนผลการศึกษาอัตราส่วนระหว่างไดคลอโรมีเทนกับเอทานอลพบว่า เมื่อลดปริมาณเอทานอลในสารละลายผสม จะทำให้อนุภาคคอมพอสิตที่ได้มีแนวโน้มขนาดอนุภาคเล็กลง นอกจากนี้พบว่า คอมพอสิตที่เตรียมจากอัตราส่วนโดยน้ำหนักระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ที่ 2:3 โดยน้ำหนัก ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนกับเอทานอลที่ 50:50 โดยปริมาตร อุณหภูมิ 25 °C จะมี % drug loading มากที่สุด คือ 16.70 % เมื่อนำคอมพอสิตดังกล่าวมาทดสอบอัตราการละลายพบว่า มีอัตราการละลายเพิ่มขึ้นกว่ายาที่ยังไม่ผ่านกระบวนการลดขนาดถึง 20.8 เท่า

นอกจากนี้การเพิ่มอัตราการละลายของยาโดยใช้เทคนิคการผลิตอนุภาคคอมพอสิตด้วยของไหลที่สภาวะใกล้เคียงวิกฤต อาจมีผลดีต่อยามากกว่าการตกผลึกอนุภาคยาโดยใช้ของไหลที่สภาวะใกล้เคียงวิกฤตอย่างเดียวน ดังงานวิจัยของ Petra *et al.* (1997) ซึ่งได้ทำการเพิ่มอัตราการละลายของยา nifedipine โดยเปรียบเทียบผลจากวิธีการลดขนาด โดยใช้เทคนิค PGSS และวิธีการผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา nifedipine กับ PEG 4000 โดยใช้เทคนิค PGSS พบว่าการลดขนาดอนุภาคยา nifedipine ด้วยเทคนิค PGSS ที่ความดัน 190 บาร์ จะช่วยลดขนาดอนุภาคลงจาก 50 ไมครอนจนมีขนาดเล็กสุดถึง 15 ไมครอน แต่อนุภาคยาที่ได้จะเกิดการเสื่อมสภาพเนื่องจากอุณหภูมิที่ใช้ในการลดขนาดมีค่าสูง (175 และ 185 องศาเซลเซียส) ส่วนการผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา nifedipine กับ PEG 4000 ที่อัตราส่วนความเข้มข้นเท่ากับ 1:4 ที่ความดันและอุณหภูมิต่างๆ พบว่า ที่ความดัน 120 บาร์ อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส เป็นสภาวะที่เหมาะสมที่สุดสำหรับการผลิตอนุภาคคอมพอสิตเพื่อเพิ่มอัตราการละลายของยา และไม่ทำให้เกิดการเสื่อมสภาพ

งานวิจัยอื่นๆ ที่เกี่ยวกับการผลิตอนุภาคคอมพอสิตโดยการใช้ของไหลที่สภาวะใกล้เคียงวิกฤต ดังต่อไปนี้

Kikic *et al.* (2002) ได้ทำการศึกษาการตกผลึกร่วมระหว่างยา felodipine และ PEG 4000 พบว่าอนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากการตกผลึกร่วมมีค่าการละลายสูงกว่าอนุภาคยา felodipine ก่อนผ่านกระบวนการและอนุภาคยา felodipine หลังผ่านกระบวนการลดขนาด โดยผลการทดสอบการละลายที่เวลา 1 ชั่วโมง สารละลายอนุภาคคอมพอสิตจะมีความเข้มข้น 3.5 มิลลิกรัมต่อลิตร ซึ่งมากกว่าอนุภาคยาก่อนผ่านกระบวนการและอนุภาคยาหลังผ่านกระบวนการมีค่าความเข้มข้นของสารละลายที่เวลา 1 ชั่วโมง เท่ากับ 0.26 และ 0.29 มิลลิกรัมต่อลิตร ตามลำดับ

Caliceti *et al.* (2004) ได้ศึกษาการปลดปล่อยโปรตีน PLA/insulin ซึ่งได้จากการตกผลึกร่วมกับ PEG ที่มีมวลโมเลกุล 350, 750 และ 1900 Da โดยใช้เทคนิค GAS พบว่า อัตราส่วนความเข้มข้นในการเตรียมสารละลายระหว่างโปรตีน PLA/insulin และ PEG และมวลโมเลกุลของ PEG ที่ใช้มีผลต่อการปลดปล่อยของโปรตีน คือ เมื่อทำการตกผลึกโปรตีน PLA/insulin ร่วมกับ PEG 1900 ที่อัตราส่วนความเข้มข้น 0 ถึง 75 wt% พบว่า ที่ความเข้มข้น 75 wt% จะให้การปลดปล่อยของโปรตีนที่ดีกว่าความเข้มข้นต่ำกว่า และการตกผลึกโปรตีนร่วมกับ PEG 1900 จะทำให้การปลดปล่อยโปรตีนสูงกว่าการตกผลึกร่วมกับ PEG 350 และ PEG 750

Perrut *et al.* (2005) ได้ศึกษาการตกผลึกร่วมระหว่างอนุภาคยากับ poloxamer 188 โดยใช้เทคนิค RESS ซึ่งงานวิจัยนี้ทำการศึกษายา 3 ชนิด คือ nifedipine, lidocaine และ sulfathiazole พบว่าการตกผลึกร่วมระหว่างยากับ poloxamer 188 มีผลให้การละลายของยาทั้ง 3 ชนิดสูงขึ้นเมื่อเทียบกับยาก่อนผ่านกระบวนการและยากับ poloxamer 188 ที่ผ่านการผสมแบบกายภาพ (physical mixture) เนื่องจาก poloxamer 188 มีคุณสมบัติที่ชอบน้ำ (hydrophilic) จึงช่วยเพิ่มความสามารถในการเปียกผิวของยาทั้งสามชนิด

Elisabeth *et al.* (2009) ได้ทำการผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา Oxeglitazar กับพอลิเมอร์ด้วยเทคนิค SAS ซึ่งพอลิเมอร์ที่นำมาใช้ในงานวิจัยนี้ ได้แก่ Poloxamer 188 และ 407, polyethylene glycol (PEG) 8000 และ polyvinylpyrrolidone (PVP) K17 โดยใช้อัตราส่วนระหว่างยากับพอลิเมอร์เท่ากับ 1:1 จากการทดสอบค่าการละลายของยาพบว่า ที่เวลา 5 นาที อนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา Oxeglitazar กับพอลิเมอร์ทั้ง 4 ชนิด จะมีค่าการละลายตั้งแต่ 31.6 ถึง 64.3 % ซึ่งละลายได้เร็วกว่าอนุภาคยา Oxeglitazar ก่อนผ่านกระบวนการซึ่งละลายได้เพียง 30.5%

## อุปกรณ์และวิธีการ

### อุปกรณ์

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

### เครื่องมือวิเคราะห์

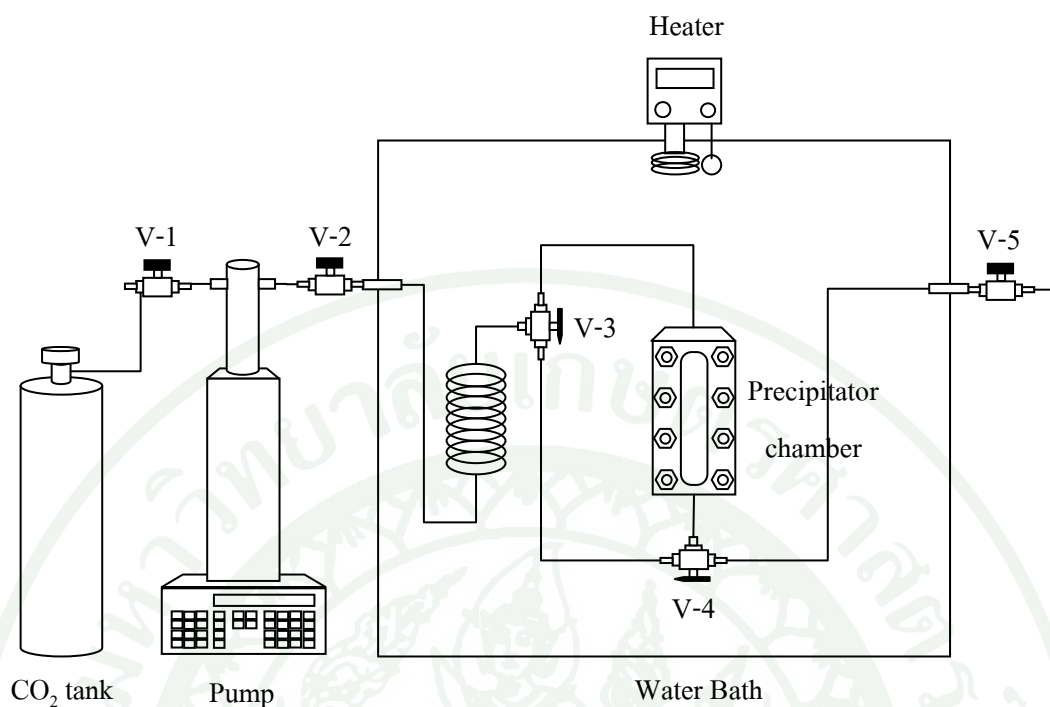
1. เครื่อง Scanning Electron Microscopy (SEM) ยี่ห้อ JEOL รุ่น JSM-6480LV
2. เครื่อง Differential Scanning Calorimetry (DSC) ยี่ห้อ TA-instruments รุ่น SDT 2960
3. เครื่อง UV spectrophotometer ยี่ห้อ Shimadzu รุ่น Anthelie advance 5

## วิธีการ

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

Gas Anti-Solvent (GAS) เป็นเทคนิคหนึ่งในกระบวนการที่ใช้ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต โดยมีขั้นตอนการทดลองดังต่อไปนี้

- 1.1 เริ่มต้นทำการประกอบอุปกรณ์ที่ใช้สำหรับเทคนิค GAS แสดงดังภาพที่ 9
- 1.2 จีดสารละลายยา หรือ ยา กับพอลิเมอร์ ที่เตรียมไว้ลงใน Precipitator chamber ปริมาตร 5 มิลลิลิตร (อัตราส่วนในการเตรียมสารละลายแสดงในภาคผนวก ก)
- 1.3 เติม  $\text{CO}_2$  จากในถังเข้าไปในปั๊มให้เต็ม โดยดึงลูกสูบของปั๊มลง และเปิดวาล์ว V-1 เมื่อเต็มจนเต็มแล้วให้ปิดวาล์ว V-1
- 1.4 ตรวจสอบอุปกรณ์ไม่ให้มีรอยรั่วและตรวจสอบทิศทางการไหลของ dense  $\text{CO}_2$  โดยเปิด V-3 ให้ทิศทางการไหลลงด้านล่างและเปิด V-4 ให้มีทิศทางการไหลเข้าด้านล่างของ Precipitator chamber
- 1.5 เริ่มการทดลองโดยเปิดวาล์ว V-2 ให้  $\text{CO}_2$  ไหลเข้าไปในระบบ โดยควบคุมอัตราการไหลคงที่ที่ 10 มิลลิลิตร/นาที
- 1.6 dense  $\text{CO}_2$  ที่ไหลเข้า Precipitator chamber จะสัมผัสกับสารละลาย สังเกตการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในการตกตะกอนของอนุภาคและบันทึกค่าความดันขณะก่อนอนุภาคเริ่มตกตะกอน
- 1.7 เพิ่มความดันต่อไปจนถึง 90 บาร์ และเปลี่ยนระบบการทำงานของปั๊มให้ทำงานที่ความดันคงที่ที่ 90 บาร์ ซึ่งเป็นความดันที่ใช้ในการล้างตัวทำละลายออกจากอนุภาคที่ได้จากการตกตะกอน
- 1.8 เปลี่ยนทิศทางการไหลของวาล์ว V-3 เพื่อให้ dense  $\text{CO}_2$  ไหลเข้าทางด้านบนของ Precipitator chamber สำหรับการล้างตัวทำละลายออกจาก Precipitator chamber และอนุภาค
- 1.9 เปลี่ยนทิศทางการไหลของวาล์ว V-4 และเปิดวาล์ว V-5 ตามลำดับ เพื่อให้ dense  $\text{CO}_2$  และตัวทำละลายที่เป็นสารอินทรีย์ไหลออกจากระบบ โดยทำการล้างด้วย dense  $\text{CO}_2$  ปริมาตร 90 มิลลิลิตร ใช้เวลาในการล้างนานประมาณ 3 ชั่วโมง
- 1.10 เก็บอนุภาคของตัวอย่างที่ได้ภายใน Precipitator chamber นำมาวิเคราะห์ผลต่อไป



ภาพที่ 9 อุปกรณ์ที่ใช้ในการทดลองด้วยเทคนิค GAS

## 2. การวิเคราะห์ด้วย Differential Scanning Calorimetry (DSC)

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

2.1 ทำการ tare ถาดวิเคราะห์ขนาดเล็กที่เป็นถาดอ้างอิงและถาดที่จะใส่สารตัวอย่างในเครื่อง DSC

2.2 นำถาดวิเคราะห์ที่ tare แล้วมาใส่สารตัวอย่างที่ต้องการวิเคราะห์ลงไป

2.3 วางถาดที่มีสารตัวอย่างกับถาดอ้างอิงลงในเครื่อง DSC

2.4 ตรวจสอบทิศทางการไหลของก๊าซ หลังจากนั้นเปิดก๊าซไนโตรเจน ( $N_2$ ) ให้ไหลผ่านด้วยอัตราการไหลคงที่ที่ 120 มิลลิลิตรต่อนาที

2.5 ตั้งค่าอุณหภูมิสูงสุดที่ต้องการในการวิเคราะห์ไว้ที่ 350 องศาเซลเซียสและอัตราการเพิ่มของอุณหภูมิ 10 องศาเซลเซียสต่อนาที

2.6 รอจนอุณหภูมิสูงขึ้นถึงอุณหภูมิที่ตั้งไว้คือ 350 องศาเซลเซียสจากนั้นเครื่องจะหยุดให้ความร้อนและเริ่มระบายความร้อน อุณหภูมิของเครื่องจะลดลง

2.7 รอจนอุณหภูมิของเครื่องลดลงจนถึงอุณหภูมิห้อง เครื่องจะเปิดฝาออกและสามารถนำถาดวิเคราะห์ทั้งสองออกไปทำความสะอาดได้

2.8 ทำการวิเคราะห์เส้นกราฟที่ได้ เพื่อวิเคราะห์หาจุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลว ( $\Delta H_m$ )

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

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

### 4. การวิเคราะห์หาปริมาณยาในพอลิเมอร์ (Drug Loading)

ในงานวิจัยนี้ได้นำคอมพอสิตที่เตรียมได้จากเทคนิค GAS มาหาปริมาณยาในอนุภาคคอมพอสิต โดยมีขั้นตอนดังต่อไปนี้

4.1 เตรียมสารละลายยามีเฟนนามิกแอซิดในไดคลอโรมีเทนที่ความเข้มข้นต่างๆ และนำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่อง UV spectroscopy ที่ความยาวคลื่น 360 นาโนเมตร เขียนกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง ค่าการดูดกลืนแสง (แกน Y) และ ความเข้มข้นของสารละลาย (แกน X) เพื่อใช้เป็น calibration curve (แสดงในภาพผนวกที่ ข1)

4.2 ชั่งอนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากการเตรียมโดยเทคนิค GAS มา 100 มิลลิกรัม

4.3 ล้างอนุภาคคอมพอสิตด้วยตัวทำละลายเอทิลแอซีเตต (ethylacetate) ปริมาณ 100 มิลลิลิตร และกรองด้วย กระดาษกรอง เพื่อกำจัดยาส่วนเกินที่ไม่ได้เกิดคอมพอสิตออก

4.4 นำอนุภาคคอมพอสิตที่เหลือจากการล้างพร้อมกระดาษกรอง ไปอบให้แห้งในตู้อบสูญญากาศอุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส เป็นเวลาข้ามคืนเพื่อไล่เอทิลแอซีเตตที่ตกค้างอยู่ออกไป

4.5 นำอนุภาคที่ผ่านการอบแห้งไปชั่งน้ำหนัก แล้วนำมาละลายในไดคลอโรมีเทนที่ทราบปริมาตรแน่นอน

4.6 นำสารละลายที่ได้ไปวัดค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่อง UV spectroscopy ซึ่งค่าที่วัดได้เมื่อนำไปเทียบกับ calibration curve แล้วจะทำให้ทราบปริมาณยาในอนุภาคคอมพอสิตทั้งหมด

4.7 คำนวณ % drug loading ได้จากอัตราส่วนมวลของยาที่เกิดคอมพอสิตต่อมวลทั้งหมดของอนุภาค ซึ่งสามารถคำนวณได้ตามสมการที่ (2)

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

4.8 ทำการคำนวณ % drug content ซึ่งเป็นอัตราส่วนมวลของยาในผลิตภัณฑ์ทั้งหมดที่ได้จากการผลิตอนุภาคคอมพอสิตด้วยเทคนิค GAS (อนุภาคไม่ผ่านการล้างด้วยเอทิลเอซีเทต) เพื่อใช้ในการเปรียบเทียบกับ %drug loading โดยสามารถคำนวณได้ตามสมการที่ (3)

$$\% \text{ drug content} = \frac{\text{mass of the drug in particles}}{\text{Total mass of particles}} \times 100\% \quad (3)$$

## 5. การวิเคราะห์อัตราการละลายของยาด้วยวิธี Dissolution test

ขั้นตอนในการวิเคราะห์อัตราการละลายของยาด้วยวิธี Dissolution test มีดังนี้

5.1 เตรียม calibration curve สำหรับการวิเคราะห์อัตราการละลายของยา (แสดงดังภาพผนวกที่ ข2) โดยนำยามีเฟนามิกมาละลายในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.6 ที่มีเมทานอลผสมอยู่ 4 % โดยปริมาตร ซึ่งเมทานอลจะช่วยให้ยาละลายในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ได้หมด โดยการใช้เมทานอลในปริมาณน้อยกว่า 5% โดยปริมาตร สำหรับการเตรียมสารละลายจะไม่มีผลกระทบต่อค่าการดูดกลืนแสง

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

5.3 เทยามีเฟนามิกแอซิดที่ยังไม่ผ่านการลดขนาด 10 มิลลิกรัม ลงในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ที่เตรียมไว้ในข้อ 5.2

5.4 ใช้เข็มฉีดยาดูดสารละลายยาในข้อ 5.3 มา 4 มิลลิลิตร และกรองผ่านตัวกรองขนาด 0.45 ไมครอน ในเวลาที่ 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 180 และ 240 นาที ตามลำดับ

5.5 เก็บตัวอย่างสารละลายยาที่เตรียมในข้อ 5.4 มาทำการตรวจวิเคราะห์ด้วยเครื่อง UV Spectroscopy เพื่อหาค่าการดูดกลืนแสง แล้วนำไปเทียบหาความเข้มข้นของสารละลายยากับกราฟ Calibration curve

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

5.7 ทำการทดลอง โดยเปลี่ยนจากยามีเฟนนามิกแอซิดจำนวน 10 มิลลิกรัม ที่ยังไม่ผ่านการลดขนาดเป็น ยามีเฟนนามิกแอซิดที่ได้จากการแตกผลึกด้วยเทคนิค GAS ที่สภาวะต่างๆ และ อนุภาคคอมพอสิตระหว่างยามีเฟนนามิกแอซิดและพอลิเมอร์

## ผลและวิจารณ์

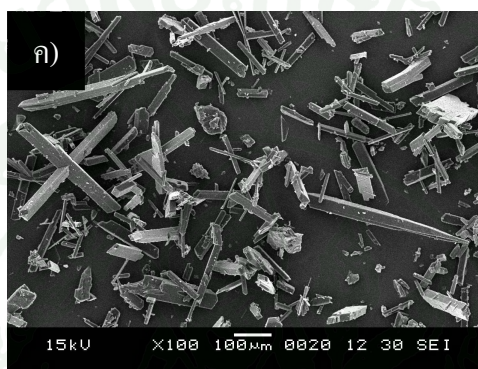
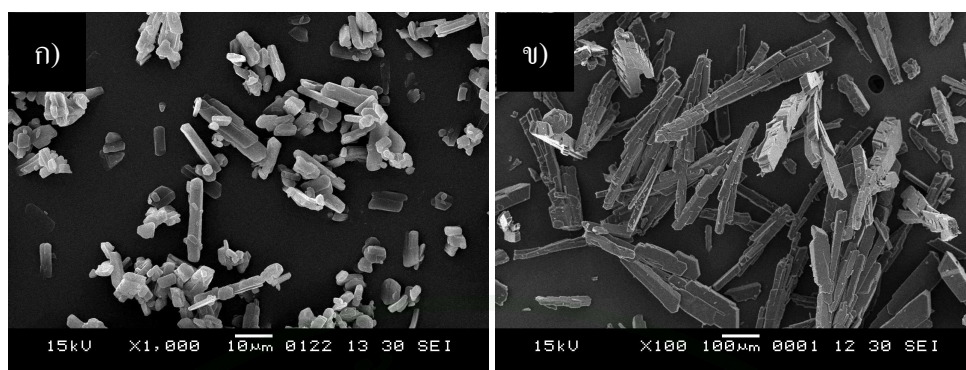
งานวิจัยนี้ศึกษาปัจจัยที่มีผลกระทบต่อการผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างพอลิเมอร์และยา มีเฟนนามิกแอซิด (MEF) ด้วยเทคนิค GAS โดยใช้คาร์บอนไดออกไซด์ที่สถานะใกล้จุดวิกฤตเป็นตัวดำเนินการละลาย โดยปัจจัยที่นำมาศึกษา ได้แก่ อุณหภูมิ อัตราส่วนความเข้มข้นระหว่างอนุภาคกับพอลิเมอร์ และอัตราส่วนระหว่างไดคลอโรมีเทนกับเอทานอล ในงานวิจัยนี้ใช้ตัวทำละลายเป็นสารละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนกับเอทานอล เนื่องจากเอทานอลเป็นสารที่สามารถรับประทานได้ มีค่า LD 50 เท่ากับ 10,300 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (Wikipedia, 2010) จึงเป็นการลดความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการบริโภคยาในกรณีที่ตัวทำละลายตกค้างอยู่ แต่เอทานอลสามารถละลาย PEG 4000 ได้น้อย จึงนำไดคลอโรมีเทนที่มีค่า LD 50 เท่ากับ 1,600 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (Anonymous, 2007) ซึ่งเป็นสารที่มีขั้วน้อยกว่าและสามารถละลาย PEG 4000 ได้ดีกว่า มาช่วยในการเตรียมสารละลาย ทำให้ยาและ พอลิเมอร์ละลายในตัวทำละลายได้มากขึ้น และสามารถเก็บอนุภาคไปวิเคราะห์ได้

ในงานวิจัยนี้ ก่อนการผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างพอลิเมอร์และยา จำเป็นต้องทราบสถานะที่ยาและพอลิเมอร์จะเกิดการตกผลึกที่ความดันใกล้เคียงกัน เพื่อให้คอมพอสิตที่จะเกิดขึ้นมีทั้งยาและพอลิเมอร์อยู่ด้วยกัน ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงได้แยกออกเป็น 2 ส่วน คือ ส่วนที่ศึกษาการตกผลึกของอนุภาคยา มีเฟนนามิกโดยใช้เทคนิค GAS และส่วนที่ศึกษาการผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา MEF และพอลิเมอร์

### 1. การตกผลึกอนุภาคยา มีเฟนนามิกแอซิดด้วยเทคนิค GAS

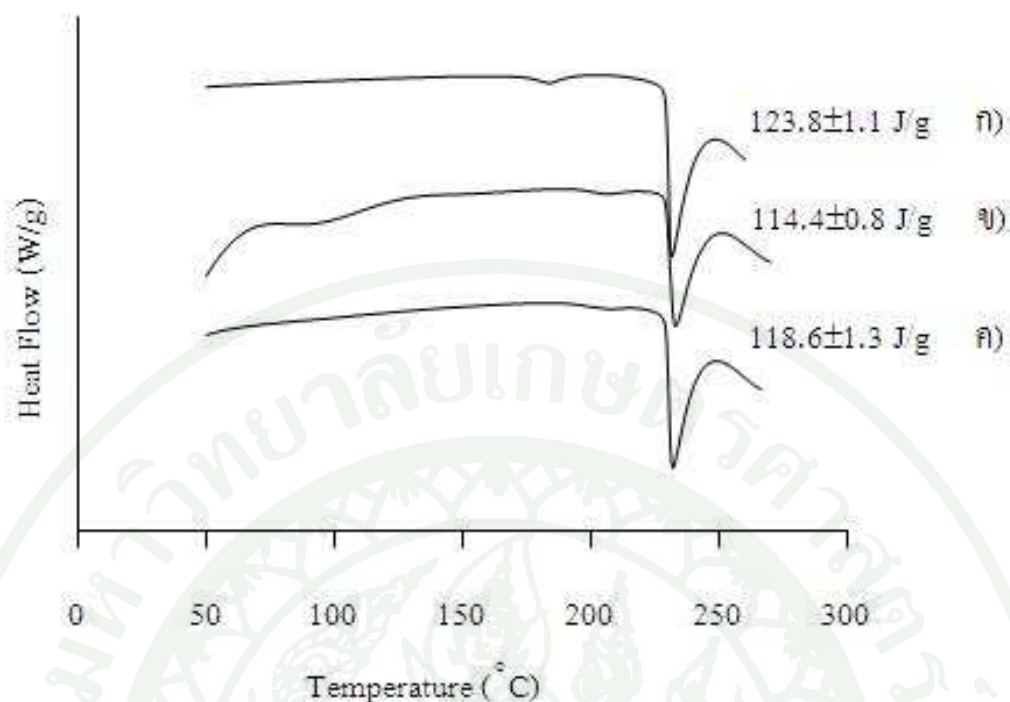
ในส่วนการศึกษการตกผลึกอนุภาคยา MEF ด้วยเทคนิค GAS นี้ จะศึกษาผลของอุณหภูมิและความเข้มข้นของสารละลายยา MEF ที่มีผลต่อขนาดและรูปร่างของอนุภาคและทำการเปรียบเทียบกับอนุภาคยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการ โดยใช้อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและ เอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร และอัตราการไหลของคาร์บอนไดออกไซด์เท่ากับ 10 มิลลิลิตรต่อนาที

ในการเปรียบเทียบยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการ และยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่ความเข้มข้นของสารละลายยา 1.5 wt% ที่อุณหภูมิ 35 และ 45 องศาเซลเซียสผลจากการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Scanning Electron Microscopy (SEM) แสดงดังภาพที่ 10



ภาพที่ 10 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคยา MEF ก) ก่อนผ่านกระบวนการ GAS ข) หลังผ่านกระบวนการ GAS ความเข้มข้น 1.5 wt%, 35 °C ค) หลังผ่านกระบวนการ GAS ความเข้มข้น 1.5 wt%, 45 °C

จากภาพที่ 10 พบว่ายา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ทั้งที่อุณหภูมิ 35 และ 45 องศาเซลเซียส จะมีรูปร่างคล้ายเข็มและมีขนาดอนุภาคใหญ่กว่ายา MEF ก่อนผ่านกระบวนการ โดยยา MEF ที่ผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส มีความยาวของอนุภาคประมาณ 170 ไมโครเมตร และมีอัตราส่วนระหว่างความยาวต่อเส้นผ่านศูนย์กลาง (aspect ratio, L/D) เฉลี่ยเท่ากับ 5.0 (จำนวนอนุภาคที่ทำการวัดขนาด = 40) ส่วนยา MEF ที่ผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส มีความยาวของอนุภาคประมาณ 130 ไมโครเมตร และมีอัตราส่วนระหว่างความยาวต่อเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ยเท่ากับ 6.0 (จำนวนอนุภาคที่ทำการวัดขนาด = 40) ซึ่งยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ทั้งสองสภาวะนี้ มีขนาดใหญ่กว่าอนุภาคยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการประมาณ 17-23 เท่า (ความยาวเฉลี่ยประมาณ 7.5 ไมโครเมตร อัตราส่วนระหว่างความยาวต่อเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ยเท่ากับ 3.0) และเมื่อทำการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Differential Scanning Calorimetry (DSC) ผลแสดงดังภาพที่ 11



ภาพที่ 11 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของยา MEF

ก) ก่อนผ่านกระบวนการ GAS

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

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

จากภาพที่ 11 พบว่าอนุภาคยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ความเข้มข้นของสารละลายยา 1.5 wt% มีค่าความร้อนแฝงของการหลอมเหลว (heat of melting) เท่ากับ 114.4 J/g และอนุภาคยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส ความเข้มข้นของสารละลายยา 1.5 wt% มีค่าความร้อนแฝงของการหลอมเหลวเท่ากับ 118.6 J/g ซึ่งความร้อนแฝงของการหลอมเหลวของอนุภาคคอมพอสิต์หลังผ่านกระบวนการทั้งสองสภาวะมีค่าน้อยกว่ายา MEF ก่อนผ่านกระบวนการ (ค่าความร้อนแฝงของการหลอมเหลว 123.8 J/g) ความร้อนแฝงของการหลอมเหลวที่ลดลงนี้สามารถบอกได้ว่า ยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ซึ่งมีขนาดอนุภาคที่ใหญ่กว่า มีค่าความเป็นผลึก (degree of crystallinity) ลดลงเมื่อเทียบกับยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการซึ่งมีขนาดอนุภาคเล็กกว่า

## 1.1 ผลของอุณหภูมิ

เมื่อทำการตกผลึกอนุภาคยาในสารละลายผสมระหว่างไคคลอโรมีเทนและเอทานอล เท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ที่อุณหภูมิ 35 และ 45 องศาเซลเซียส ผลจากการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง SEM ดังภาพที่ 10 พบว่าที่ความเข้มข้นของสารละลายเท่ากัน คือ 1.5 wt% เมื่อทำการเพิ่มอุณหภูมิที่ใช้ในการตกผลึก จาก 35 องศาเซลเซียส เป็น 45 องศาเซลเซียส ขนาดอนุภาคที่ได้จะมีขนาดเล็กลง เนื่องจากความสามารถในการละลายของยาในตัวทำละลายเปลี่ยนแปลงตามอุณหภูมิ คือ เมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น ค่าการละลายสูงสุดของยากี่เพิ่มขึ้น ส่วนความสามารถในการละลายของการ์บอนไดออกไซด์ในตัวทำละลายอินทรีย์จะลดลง ดังนั้นที่อุณหภูมิต่ำกว่าจึงเกิดการอิมตัวยิ่งยวดได้เร็วกว่า ทำให้ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกที่อุณหภูมิต่ำมีค่าต่ำกว่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกที่อุณหภูมิสูง ผลของค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของยามีเฟนนามิกแอซิดในสารละลายผสมระหว่างไคคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ความเข้มข้นของสารละลายเท่ากับ 1.5 wt% แสดงในตารางที่ 5

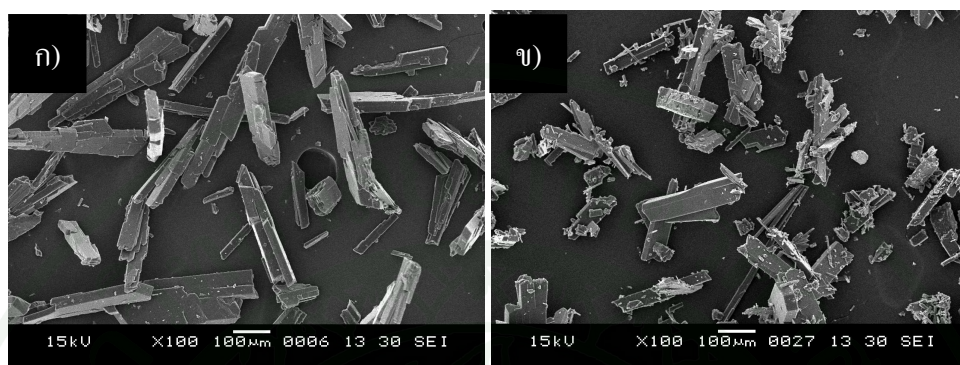
**ตารางที่ 5** ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของยา MEF ที่อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไคคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ความเข้มข้นของสารละลายยาเท่ากับ 1.5 wt%

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

จากตารางที่ 5 พบว่าการที่อุณหภูมิสูงขึ้นมีผลทำให้  $\text{CO}_2$  ละลายในตัวทำละลายผสมระหว่างไคคลอโรมีเทนและเอทานอลได้น้อยกว่าสภาวะที่อุณหภูมิต่ำ ตัวทำละลายผสมจึงเกิดการขยายตัวได้ไม่ดี และเปลี่ยนแปลงเข้าสู่สภาวะอิมตัวยิ่งยวดได้ช้ากว่า นอกจากนี้ที่อุณหภูมิต่ำ อนุภาคจะตกผลึกออกมาก่อน และนิวเคลียสของอนุภาคมีโอกาที่จะโตมากกว่า เนื่องจากมีปริมาณยาที่เหลืออยู่ในสารละลายสูงทำให้อัตราการโตของนิวเคลียสสูง อนุภาคที่ได้มีจึงขนาดใหญ่

เมื่อทำการศึกษาเพิ่มเติมโดยเปลี่ยนความเข้มข้นของสารละลายยาจาก 1.5 wt% เป็น 2.5 wt% ที่อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไคคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดย

ปริมาณ พบว่าการเพิ่มอุณหภูมิจะทำให้อนุภาคที่ได้มีขนาดเล็กลงเช่นเดียวกับการตกผลึกอนุภาคยา MEF ในสารละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ที่ความเข้มข้นของสารละลายยา 1.5 wt% ดังแสดงในภาพที่ 12



**ภาพที่ 12** ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่ความเข้มข้น 2.5 wt% ในสารละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ก) ที่อุณหภูมิ 35 °C ข) ที่อุณหภูมิ 45 °C

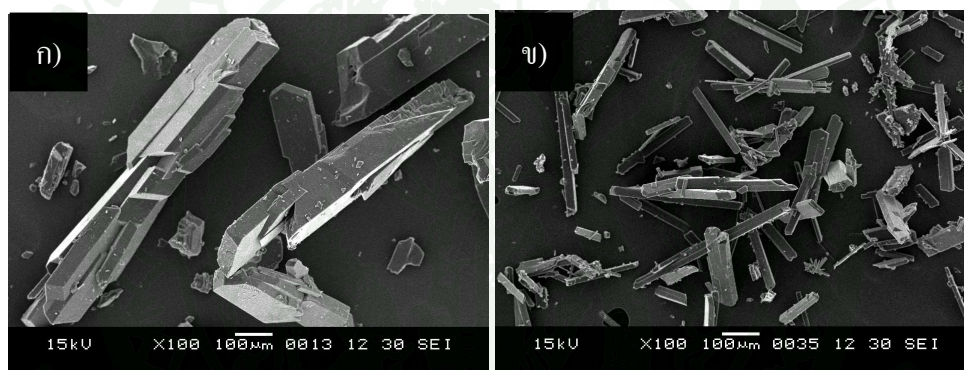
จากภาพที่ 12 พบว่า อนุภาคของยา MEF ที่ผ่านกระบวนการ GAS ที่ 35 องศาเซลเซียส จะมีขนาดอนุภาคใหญ่กว่าเมื่อเปรียบเทียบกับขนาดอนุภาคที่อุณหภูมิสูงและมีลักษณะเป็นแท่งคล้ายเข็ม ซึ่งแตกต่างจากอนุภาคที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส ที่มีขนาดอนุภาคเล็กและค่อนข้างเกาะกันเป็นกลุ่ม นอกจากนี้จากการทดลองยังพบว่า การตกผลึกที่ความเข้มข้นของสารละลายยา 2.5 wt% การเพิ่มอุณหภูมิยังส่งผลกระทบต่อความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึก ซึ่งสอดคล้องกับกราฟที่ใช้ความเข้มข้นของสารละลายยา 1.5 wt% โดยมีค่าแสดงดังตารางที่ 6

**ตารางที่ 6** ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของยา MEF ที่อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ความเข้มข้นของสารละลายยาเท่ากับ 2.5 wt%

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

จากตารางที่ 6 เมื่อทำการเพิ่มอุณหภูมิจะทำให้ค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกมีค่าสูง ซึ่งผลการทดลองที่ได้มีแนวโน้มเป็นไปตามงานวิจัยของ จณา (2548) ที่ศึกษาการลดขนาดอนุภาคยา *p*-HBA ด้วยเทคนิค GAS โดยเปรียบเทียบขนาดอนุภาคยาที่เตรียมจากอุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียสกับ 35 องศาเซลเซียส พบว่าที่อุณหภูมิสูงจะมีค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกสูงเช่นกัน

เมื่อทำการเปลี่ยนความเข้มข้นของสารละลายยาจาก 2.5 wt% เป็น 3.5 wt% ที่อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร พบว่าการเพิ่มอุณหภูมิจึงมีผลทำให้อนุภาคที่ได้มีขนาดเล็กลงเช่นเดียวกับการตกผลึกอนุภาคยา MEF ในสารละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ที่ความเข้มข้นของสารละลาย 1.5 wt% และ 2.5 wt% ดังแสดงในภาพที่ 13



ภาพที่ 13 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่ความเข้มข้น 3.5 wt% ในสารละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ก) ที่อุณหภูมิ 35 °C ข) ที่อุณหภูมิ 45 °C

จากภาพที่ 13 พบว่าอนุภาคของยา MEF ที่ผ่านกระบวนการ GAS ที่ 35 องศาเซลเซียส จะมีลักษณะเป็นแท่งขนาดใหญ่ เมื่อเปรียบเทียบกับขนาดอนุภาคที่อุณหภูมิสูง 45 องศาเซลเซียส ซึ่งมีลักษณะเหมือนเข็มและมีขนาดเล็กกว่ามาก นอกจากนี้การเพิ่มอุณหภูมียังส่งผลกระทบต่อความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึก ซึ่งสอดคล้องกับกรณีที่ใช้ความเข้มข้นของสารละลายยา 1.5 wt% และ 2.5 wt% โดยค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกที่สังเกตได้ แสดงดังตารางที่ 7

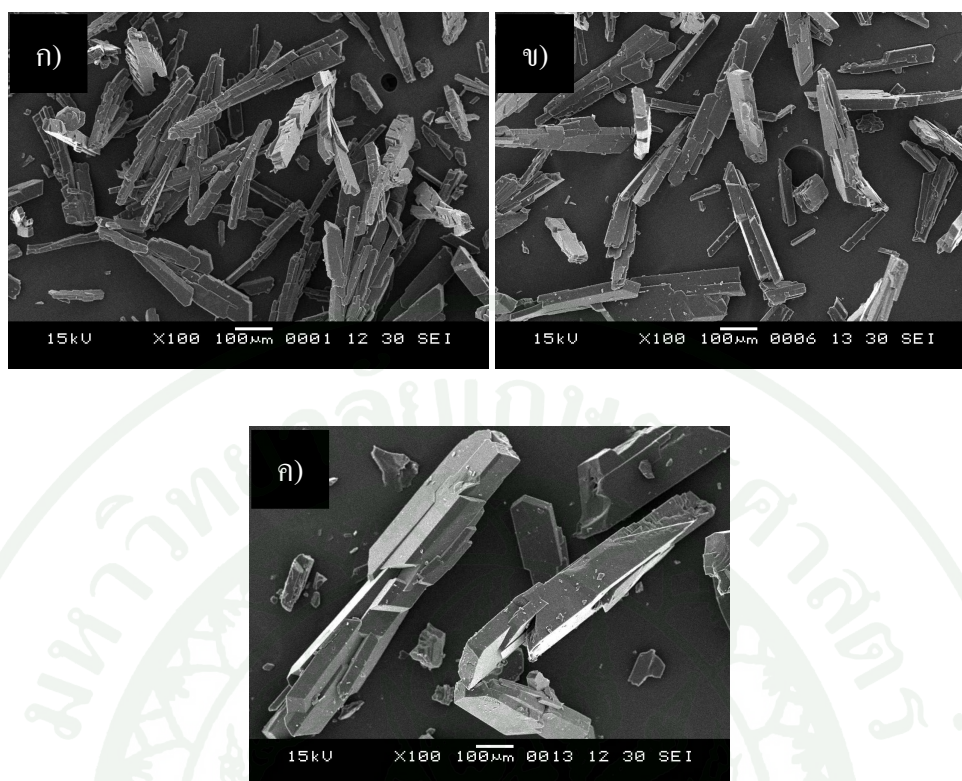
ตารางที่ 7 ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของยา MEF ที่อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไคคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ความเข้มข้นของสารละลายเท่ากับ 3.5 wt%

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

จากตารางที่ 7 จะเห็นได้ว่า ค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของอนุภาคยา MEF จะมีผลต่อขนาดของอนุภาคอย่างมาก คือ ถ้าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกมีค่าต่ำจะได้อนุภาคที่มีขนาดใหญ่ และถ้าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกมีค่ามากจะได้อนุภาคที่มีขนาดเล็ก เนื่องจากผลึกที่เกิดขึ้นที่ความดันต่ำ จะมีอัตราการเกิดอนุภาค (nucleation rate) และอัตราการโตของอนุภาค (growth rate) ที่สูงกว่า และอนุภาคที่ตกผลึกออกมาก่อนเป็นตัวเหนี่ยวนำให้เกิดการรวมตัวกันของอนุภาคที่ตกผลึกออกมาทีหลัง ทำให้ได้อนุภาคที่มีขนาดใหญ่กว่าอนุภาคที่ตกผลึกที่ความดันสูง ดังนั้นที่ความเข้มข้นของสารละลายยา 3.5 wt% อนุภาคยา MEF ที่ได้จากการตกผลึกที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส จึงมีขนาดใหญ่กว่าการตกผลึกที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส ค่อนข้างมาก

## 1.2 ผลของความเข้มข้นของสารละลายยา

ในการศึกษาผลของความเข้มข้นของสารละลายยาต่อการตกผลึกของอนุภาคยา MEF ได้ทำการทดลองเปรียบเทียบที่ความเข้มข้น 1.5, 2.5 และ 3.5 wt% โดยทำการทดลองที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส โดยใช้สารละลายผสมระหว่างไคคลอโรมีเทนและเอทานอล 80:20 โดยปริมาตรเป็นตัวทำละลาย แล้วนำอนุภาคที่ได้ไปวิเคราะห์ด้วยเครื่อง SEM ผลการวิเคราะห์แสดงดังภาพที่



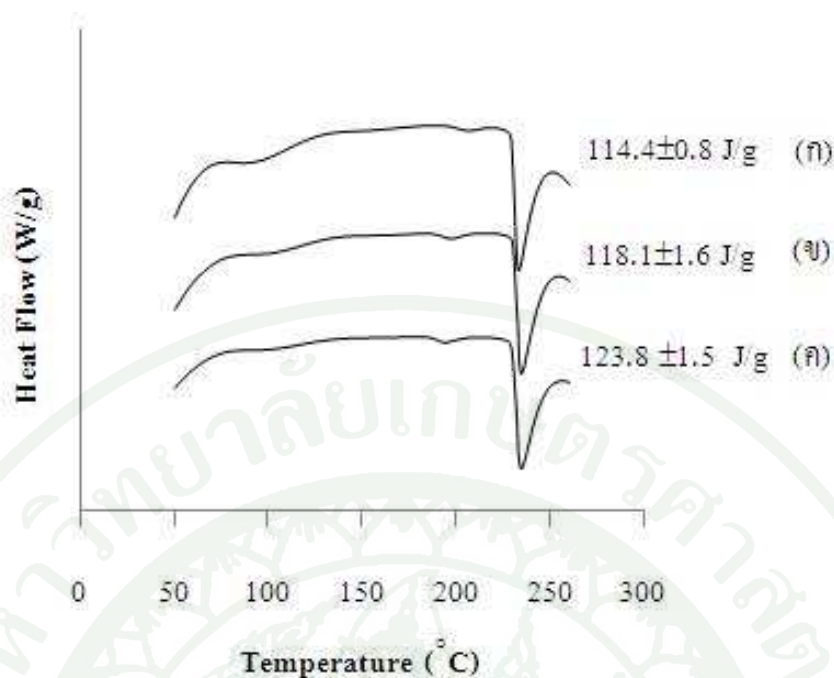
**ภาพที่ 14** ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคยามีเฟนนามิกแอซิดหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 °C อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร (ก) 1.5 wt% (ข) 2.5 wt% (ค) 3.5 wt%

จากภาพที่ 14 เมื่อทำการเปรียบเทียบอนุภาคจากการตกผลึกที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส พบว่าการเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายยามีเฟนนามิกแอซิดในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล 80:20 โดยปริมาตร จากความเข้มข้น 1.5 wt% เป็น 2.5 และ 3.5 wt% ตามลำดับ จะทำให้ขนาดอนุภาคที่ได้มีขนาดใหญ่ขึ้น ทั้งนี้เป็นเพราะที่ความเข้มข้นของตัวยาสูงจะเกิดการอิมตัวยิ่งยวดได้เร็วกว่าที่ความเข้มข้นต่ำ มีอัตราการเกิดอนุภาคและอัตราการโตของอนุภาคที่สูงกว่า อีกทั้งสารละลายที่มีความเข้มข้นของตัวยาสูงมีโอกาที่อนุภาคที่เกิดขึ้นจะเคลื่อนที่ชนกันและรวมตัวกันเป็นอนุภาคนขนาดใหญ่ได้ง่ายกว่า ทำให้ผลึกที่ได้จากการเตรียมสารละลายยาที่มีความเข้มข้นสูงมีขนาดใหญ่กว่าผลึกที่ได้จากการเตรียมสารละลายยาที่มีความเข้มข้นต่ำ

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

เมื่อนำอนุภาคยา MEF ที่ผ่านกระบวนการ GAS ไปวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Differential Scanning Calorimetry (DSC) พบว่าขนาดอนุภาคที่ใหญ่ขึ้นมีผลทำให้ค่าความร้อนแฝงที่ใช้ในการหลอมเหลวมีค่าสูงขึ้น ดังแสดงในภาพที่ 15

จากภาพที่ 15 แสดงให้เห็นว่าอนุภาคยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ในอัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ไม่มีผลให้ยา MEF เกิดการเสื่อมสภาพ เนื่องจากยา MEF ยังคงมีจุดหลอมเหลวอยู่ที่ประมาณ 230 องศาเซลเซียส ซึ่งผลที่ได้เป็นเช่นเดียวกับงานวิจัยของ Chie *et al.* (2009) ที่ได้ทำการตกผลึกอนุภาคยา MEF และพบว่าจุดหลอมเหลวของยายังคงเหมือนเดิม นอกจากนี้ในภาพที่ 15 ยังแสดงให้เห็นว่า ที่ความเข้มข้นสูงจะทำให้ค่าความเป็นผลึกของยาสูงขึ้นด้วย



ภาพที่ 15 จุดหลอมเหลวและความร้อนแฝงที่ใช้ในการหลอมเหลวของยาไมเฟนามิกแอซิดหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 °C โดยใช้อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร (ก) ความเข้มข้น 1.5 wt% (ข) ความเข้มข้น 2.5 wt% (ค) ความเข้มข้น 3.5 wt%

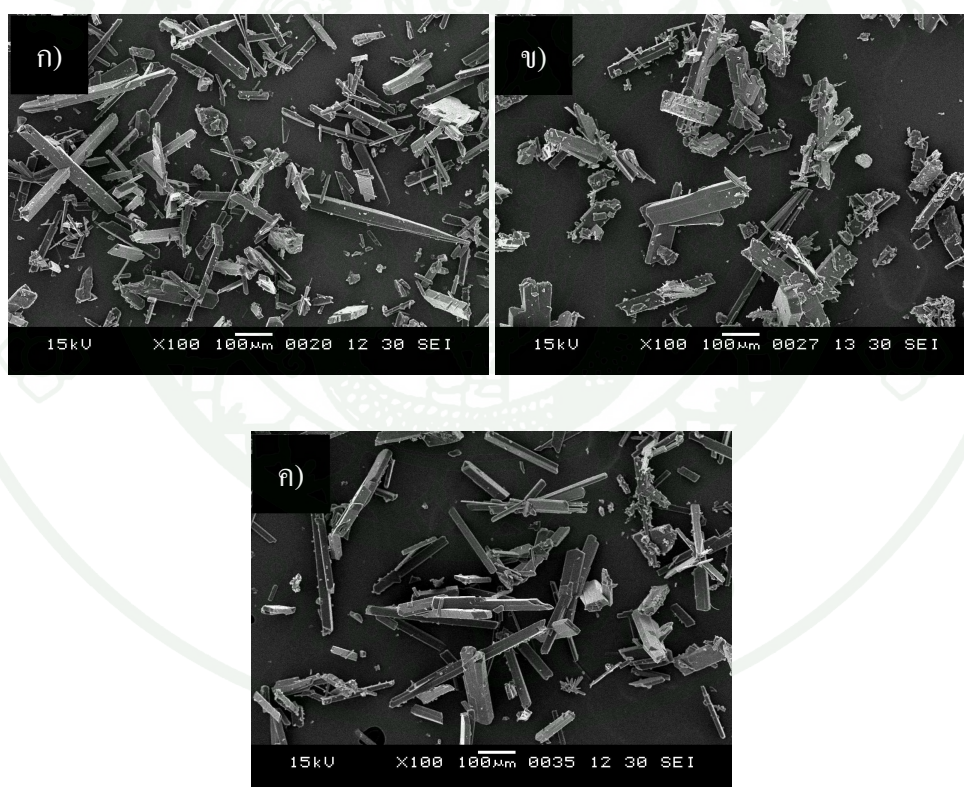
นอกจากนี้ การเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของสารละลายยายังมีผลต่อค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกคือ เมื่อความเข้มข้นของสารละลายที่ใช้ในการตกผลึกสูงขึ้น ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกจะมีค่าน้อยลง ผลการบันทึกค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของอนุภาคยา MEF ในอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส แสดงดังตารางที่ 8

ตารางที่ 8 ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของยา MEF ที่อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส

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

จากตารางที่ 8 พบว่าเมื่อความเข้มข้นของสารละลายยาเพิ่มขึ้น ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกจะมีค่าลดลง เนื่องจากที่ความเข้มข้นของสารละลายสูง สารละลายจะเกิดการอิ่มตัวยิ่งยวดได้เร็วกว่าที่ความเข้มข้นต่ำกว่า ดังนั้นอนุภาคจะเกิดการตกผลึกออกมาก่อนและนิวเคลียสของอนุภาคที่ตกผลึกออกมามีโอกาสที่จะโตขึ้น ทำให้ได้อนุภาคที่มีขนาดใหญ่เมื่อเทียบกับอนุภาคที่ได้จากสารละลายที่มีความเข้มข้นต่ำกว่า

อย่างไรก็ตามเมื่อทำการเปลี่ยนอุณหภูมิที่ใช้ในการตกผลึกจาก 35 องศาเซลเซียส เป็น 45 องศาเซลเซียส โดยใช้อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล เท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร พบว่าเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายที่ใช้ในการตกผลึก จะทำให้ได้อนุภาคที่มีทั้งรูปร่างและขนาดอนุภาคไม่แตกต่างกันมากนัก คือมีลักษณะเป็นแท่งคล้ายเข็มขนาดเล็ก แสดงดังภาพที่ 16



ภาพที่ 16 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคยามีเฟนนามิกแอซิดหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล เท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร (ก) 1.5 wt% (ข) 2.5 wt% (ค) 3.5 wt%

จากภาพที่ 16 พบว่าอนุภาคของยา MEF ที่ผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล เท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร มีลักษณะอนุภาคเป็นแท่งรูปเข็มขนาดเล็กกว่าการตกผลึกที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส โดยที่การเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของการตกผลึกที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียสไม่มีผลต่อขนาดของอนุภาค แต่จะมีผลต่อค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกคือ เมื่อความเข้มข้นของสารละลายยาเพิ่มขึ้นจะทำให้ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกลดลง ซึ่งสอดคล้องกับกรณีที่เพิ่มความเข้มข้นของสารละลายยา MEF เมื่อทำการตกผลึกที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส โดยค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกที่สังเกตได้ แสดงดังตารางที่ 9

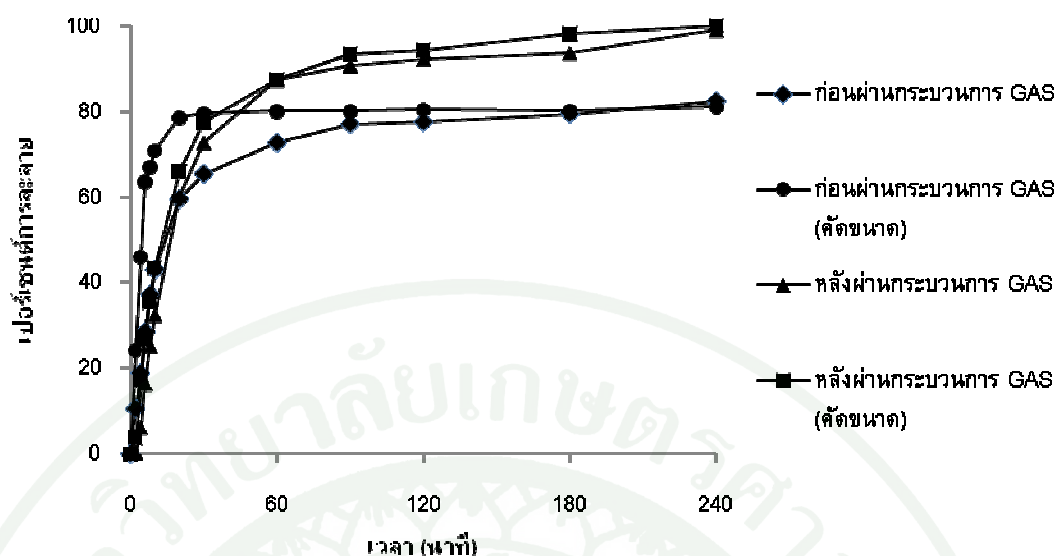
**ตารางที่ 9** ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของยา MEF ที่อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส

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

จากตารางที่ 9 พบว่า เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายยาที่ใช้ในการตกผลึกอนุภาคยา MEF ด้วยเทคนิค GAS ที่อัตราส่วนระหว่างตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส จะทำให้ค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกลดลง เช่นเดียวกับการเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายยาที่ใช้ในการตกผลึกอนุภาคยา MEF ด้วยเทคนิค GAS ที่อัตราส่วนระหว่างตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส

### 1.3 ผลการทดสอบอัตราการละลาย (Dissolution testing)

ในงานวิจัยนี้ได้ทำการเปรียบเทียบอัตราการละลายของอนุภาคยาที่มีเฟนนามิกแอซิด ก่อนผ่านกระบวนการและหลังผ่านกระบวนการ GAS และศึกษาผลของอนุภาคยาที่ผ่านการคัดขนาดแล้วและไม่คัดขนาด ผลที่ได้แสดงดังภาพที่ 17



ภาพที่ 17 อัตราการละลายของยามีเฟนนามิกแอซิดก่อนและหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่ 45 °C ความเข้มข้น 3.5 wt% ในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.6 อุณหภูมิ 37 °C

จากภาพที่ 17 เมื่อทำการเปรียบเทียบอนุภาคยา ก่อนผ่านกระบวนการกับอนุภาคยาที่ผ่านกระบวนการ GAS โดยเลือกอนุภาคยาหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส ความเข้มข้นของสารละลายยา 3.5 wt% มีค่าความร้อนแฝงในการหลอมเหลว 114.5 J/g เป็นตัวแทนของยาที่ผ่านกระบวนการ GAS เนื่องจากที่สภาวะดังกล่าวสามารถเก็บอนุภาคได้ปริมาณมากที่สุด โดยการเปรียบเทียบอัตราการละลายจะพิจารณาจากค่าสัมประสิทธิ์การละลาย (dissolution rate coefficient,  $K_w$ ) ซึ่งเป็นส่วนกลับของเวลาเมื่อยาละลายได้ 63.2% ของปริมาณยาที่ละลายได้ทั้งหมด (Loth and Hemgesberg, 1986) จากผลการทดสอบการละลายของยาพบว่า อัตราการละลายของยาในช่วงต้นไม่ต่างกันมากนัก คือ ยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการและหลังผ่านกระบวนการ GAS มีค่า  $K_w$  เท่ากับ 0.042 และ 0.044 นาที<sup>-1</sup> ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ปริมาณการละลายของยาที่ผ่านกระบวนการ GAS จะเริ่มละลายได้สูงกว่ายาที่ไม่ผ่านกระบวนการที่เวลา 30 นาทีเป็นต้นไป และสามารถละลายได้ 100% ภายในเวลา 4 ชั่วโมง การที่ยาหลังผ่านกระบวนการ GAS มีค่าการละลายสูงสุดมากกว่ายาที่ไม่ผ่านกระบวนการทั้งที่มีขนาดอนุภาคที่ใหญ่กว่า เป็นเพราะยาที่ผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส ความเข้มข้นของสารละลายยา 3.5 wt% มีค่าความร้อนแฝงในการหลอมเหลวน้อยกว่าความร้อนแฝงในการหลอมเหลวของยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการ (ค่าความร้อนแฝงในการหลอมเหลว 123.8 J/g) ดังนั้นความเป็นผลึกของยาหลังผ่านกระบวนการจึงมีค่าน้อยกว่า และสรุปได้ว่าความเป็นผลึกของยามีเฟนนามิกแอซิดเป็นปัจจัยทางกายภาพที่มีผลอย่างมากต่อการละลายของยา

นอกจากนี้เมื่อนำอนุภาคยาก่อนผ่านกระบวนการและหลังผ่านกระบวนการ GAS ไปทำการคัดขนาดด้วยตะแกรงขนาด 170 เมช จากภาพที่ 17 พบว่าอนุภาคยากมีเฟนนามิกแอซิดก่อนผ่านกระบวนการ GAS มีอัตราการละลายในช่วงต้นสูงขึ้น อย่างไรก็ตามเมื่อเวลาผ่านไป 4 ชั่วโมง อนุภาคยากจะมีค่าการละลายสูงสุดไม่ต่างจากอนุภาคที่ไม่ได้ผ่านการคัดขนาด ส่วนอนุภาคยากมีเฟนนามิกแอซิดหลังผ่านกระบวนการ GAS เมื่อนำมาทำการคัดขนาดแล้ว พบว่าอัตราการละลายของยาในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ไม่ต่างกับอนุภาคยากหลังผ่านกระบวนการที่ไม่ผ่านการคัดขนาด ดังนั้นการคัดขนาดอนุภาคโดยผ่านตะแกรงขนาด 170 เมช จึงมีผลต่ออัตราการละลายของยากมีเฟนนามิกแอซิดก่อนผ่านกระบวนการ GAS เท่านั้น

#### 1.4 การตกผลึกอนุภาคยา MEF ที่อัตราส่วนตัวทำละลายผสมอื่นๆ

ในการตกผลึกอนุภาคยา MEF ที่อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 50:50 โดยปริมาตร จะทำการตกผลึกที่อุณหภูมิ 35 และ 45 องศาเซลเซียส ความเข้มข้นของสารละลายยา 1.5 wt% 2.5 wt% และ 3.2 wt% ส่วนการตกผลึกอนุภาคยา MEF ที่อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 20:80 โดยปริมาตร จะทำการตกผลึกที่อุณหภูมิ 35 และ 45 องศาเซลเซียส ความเข้มข้นของสารละลายยา 1.5 wt% และ 2.5 wt% ซึ่งเหตุผลที่ไม่ทำการตกผลึกที่ความเข้มข้นสูงกว่านี้ เนื่องจากที่อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมทั้งสองอัตราส่วนนี้ ยาสามารถละลายในตัวทำละลายผสมสูงสุดได้เพียง 3.2 wt% และ 2.6 wt% ตามลำดับ ซึ่งการเตรียมสารละลายยาเพื่อใช้ในการตกผลึกด้วยเทคนิค GAS จำเป็นต้องละลายอนุภาคยาในตัวทำละลายให้หมดก่อน เพื่อให้อนุภาคหลังผ่านกระบวนการเป็นอนุภาคที่ได้จากการตกผลึกจริงๆ และไม่มีอนุภาคก่อนผ่านกระบวนการส่วนที่ยังไม่ละลายปะปนอยู่

สำหรับการตกผลึกที่อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 50:50 โดยปริมาตร พบว่าอุณหภูมิและความเข้มข้นของสารละลายยามีผลต่อค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกเช่นเดียวกันกับการตกผลึกที่อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร คือ เมื่ออุณหภูมิที่ใช้ในการตกผลึกเพิ่มขึ้นจาก 35 องศาเซลเซียส เป็น 45 องศาเซลเซียส ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกจะมีค่ามากขึ้น และเมื่อความเข้มข้นของสารละลายยาเพิ่มขึ้น ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกจะมีค่าลดลง ผลการบันทึกค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกแสดงดังตารางที่ 10

**ตารางที่ 10** ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของยา MEF ที่อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 50:50 โดยปริมาตร

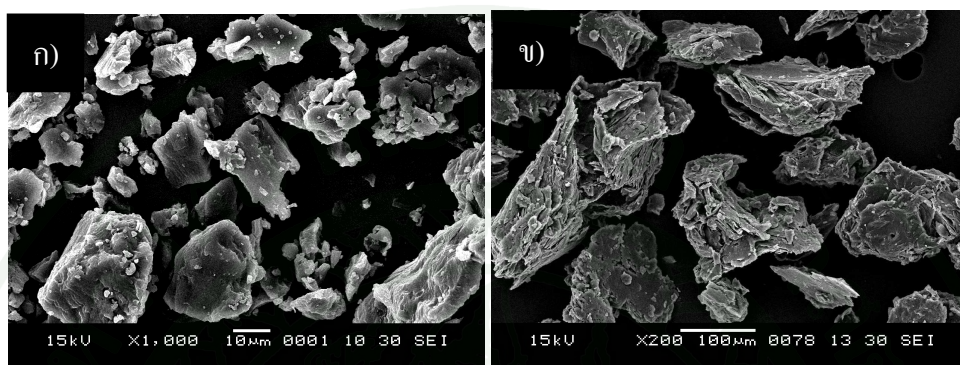
| อุณหภูมิ<br>(องศาเซลเซียส) | ความเข้มข้นของสารละลายยา<br>MEF โดยน้ำหนัก | ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึก<br>(บาร์) |
|----------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------|
| 35                         | 1.5                                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

จากผลการบันทึกค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกที่อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 50:50 โดยปริมาตร พบว่าผลของค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกเป็นไปในลักษณะเดียวกันกับการตกผลึกที่อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร และเมื่อเปลี่ยนอัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเป็น 20:80 โดยปริมาตร พบว่าเมื่อทำการเปลี่ยนแปลงค่าอุณหภูมิและความเข้มข้นของสารละลายยา แนวโน้มของค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกจะเป็นไปในลักษณะเดียวกันกับที่อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ดังแสดงในตารางที่ 11

**ตารางที่ 11** ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของยา MEF ที่อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 20:80 โดยปริมาตร

| อุณหภูมิ<br>(องศาเซลเซียส) | ความเข้มข้นของสารละลายยา<br>MEF โดยน้ำหนัก | ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึก<br>(บาร์) |
|----------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------|
| 35                         | 1.5                                        | 74.8                                   |
|                            | 2.5                                        | 67.4                                   |
| 45                         | 1.5                                        | 80.7                                   |
|                            | 2.5                                        | 77.0                                   |

นอกจากนี้ ได้ทำการตกตะกอนพอลิเมอร์โดยใช้เทคนิค GAS เพื่อหาสภาวะการตกตะกอนที่มีค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกตะกอนใกล้เคียงกับการตกผลึกอนุภาคยา MEF สำหรับใช้ในการคัดเลือกสภาวะที่เหมาะสมกับการผลิตอนุภาคคอมพอสิตโดยใช้เทคนิค GAS ผลการตกตะกอน PEG 4000 โดยใช้เทคนิค GAS แสดงดังภาพที่ 18



ภาพที่ 18 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาค PEG 4000 ก่อนผ่านกระบวนการและหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 °C ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล เท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ความเข้มข้นของสารละลายพอลิเมอร์ 3.5 wt%

จากภาพที่ 18 พบว่าอนุภาค PEG 4000 หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล เท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ความเข้มข้นของสารละลายพอลิเมอร์ 3.5 wt% มีลักษณะเป็นก้อนขนาดใหญ่เมื่อเทียบกับอนุภาค PEG 4000 ก่อนผ่านกระบวนการ GAS นอกจากนี้พบว่าค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกตะกอนของพอลิเมอร์มีแนวโน้มเช่นเดียวกันกับการตกผลึกยา MEF คือ เมื่ออุณหภูมิเพิ่มขึ้นความดันที่เริ่มเกิดการตกตะกอนจะสูงขึ้น และเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายพอลิเมอร์ จะทำให้ความดันที่เริ่มเกิดการตกตะกอนต่ำลง ดังแสดงไว้ในตารางผนวกที่ ค2

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

## 2. การผลิตอนุภาคคอมพอสิตด้วยเทคนิค GAS

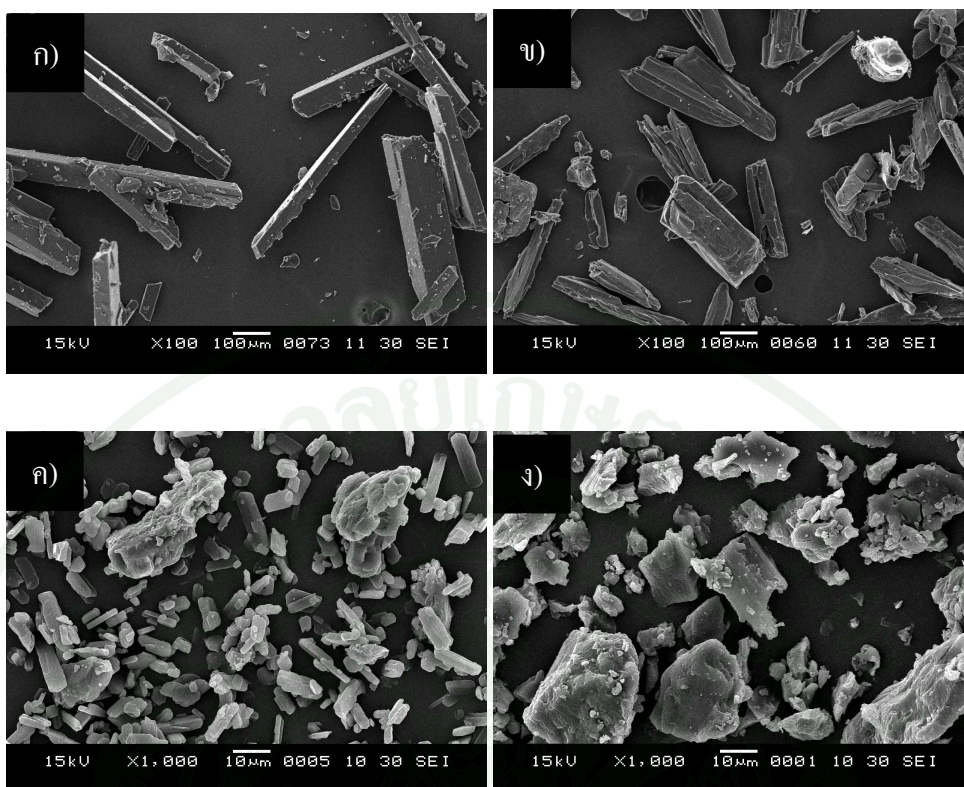
ในส่วนการศึกษการผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา MEF และพอลิเมอร์ (PEG 4000) ด้วยเทคนิค GAS นี้ เป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างอนุภาคยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการ และอนุภาคคอมพอสิตหลังผ่านกระบวนการ GAS โดยกำหนดอัตราการไหลของคาร์บอนไดออกไซด์ที่ 10 มิลลิลิตรต่อนาที ส่วนสภาวะที่เลือกมาใช้ในการผลิตอนุภาคคอมพอสิตจะทำการเลือกโดยดูจากค่าความดันที่เริ่มเกิดอนุภาคของยาและพอลิเมอร์จากส่วนของการทดลองที่กล่าวมาก่อนหน้านี้คือ ค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของอนุภาคยา MEF และค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกตะกอนของ PEG 4000 จะต้องมีความใกล้เคียงกัน เพื่อให้เกิดการตกตะกอนร่วมกัน (Coprecipitate)

ในงานวิจัยนี้ได้เลือกสภาวะที่ใช้ในการศึกษาการผลิตอนุภาคคอมพอสิตคือ ที่อุณหภูมิ 35 และ 45 องศาเซลเซียส อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล เท่ากับ 80:20 50:50 และ 20:80 โดยปริมาตร ซึ่งที่อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ได้ศึกษาการผลิตอนุภาคคอมพอสิตโดยใช้ อัตราส่วนความเข้มข้นของยา MEF และ PEG 4000 เท่ากับ 1.5:3.5 และ 2.5:7.0 wt% ที่อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 50:50 โดยปริมาตร ได้ศึกษาการตกผลึกโดยใช้อัตราส่วนความเข้มข้นของยา MEF และ PEG 4000 เท่ากับ 3.2:3.5 wt% และที่อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 20:80 โดยปริมาตร ได้ศึกษาการตกผลึกโดยใช้อัตราส่วนความเข้มข้นของยา MEF และ PEG 4000 เท่ากับ 2.5:3.5 wt% ซึ่งอัตราส่วนความเข้มข้นของสารละลายยา MEF และ PEG 4000 ต่างๆ นี้ ได้มาจากการบันทึกค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของอนุภาคยา MEF และการตกตะกอนของอนุภาค PEG 4000 โดยใช้เทคนิค GAS ดังแสดงในตารางที่ 12

ตารางที่ 12 สภาวะที่คัดเลือกมาใช้ในการผลิตอนุภาคคอมพอสิต และค่าความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของ MEF และการตกตะกอน PEG 4000 โดยใช้เทคนิค GAS

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

ในการศึกษาเบื้องต้นของการผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ได้ทำการทดลองโดยใช้อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ทำการตกผลึกที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส ที่อัตราส่วนของความเข้มข้นของสารละลายยา MEF ต่อ PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt% ซึ่งในการวิเคราะห์จะนำอนุภาคคอมพอสิตที่เตรียมได้จากเทคนิค GAS ที่สภาวะดังกล่าวมาทำการล้างด้วยเอทิลเอซีเทตปริมาณ 100 มิลลิลิตร ต่ออนุภาคก่อนล้าง 0.100 กรัม เพื่อล้างเอาอนุภาคยาส่วนที่ไม่ได้เกิดเป็นคอมพอสิตออกไป สาเหตุที่เลือกใช้เอทิลเอซีเทตเป็นสารที่ใช้ในการล้างอนุภาคเนื่องจากเอทิลเอซีเทตสามารถละลายยา MEF ได้ แต่ไม่ละลาย PEG 4000 ดังนั้นเอทิลเอซีเทตจึงละลายเอายาส่วนที่ไม่เกิดคอมพอสิตออกไป แต่ไม่ละลายยาส่วนที่เกิดเป็นคอมพอสิตออกไปด้วย และเมื่อทำการวิเคราะห์เปรียบเทียบกับอนุภาคคอมพอสิตที่เตรียมได้จากเทคนิค GAS ที่สภาวะเดียวกันก่อนทำการล้างด้วยเอทิลเอซีเทต กับของผสมระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่อัตราส่วนการผสมเดียวกันคือ 2.5:7.0 โดยน้ำหนัก ผลที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง SEM แสดงดังภาพที่ 19



**ภาพที่ 19** ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคยามีเฟนนามิกแอซิดหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล เท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ที่อัตราส่วนของความเข้มข้นของสารละลายยา MEF ต่อ PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt% เปรียบเทียบกับ Physical mixture และ PEG

ก) คอมพอสิตระหว่าง MEF:PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt% (ก่อนล้างด้วยเอทิลเอซีเตต)

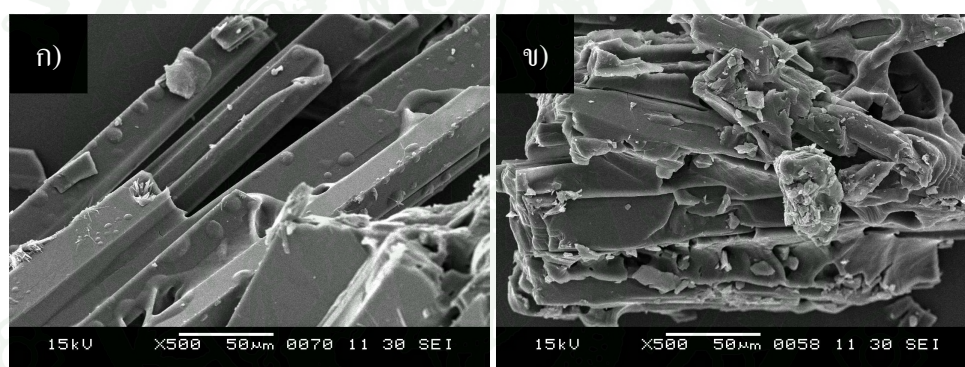
ข) คอมพอสิตระหว่าง MEF:PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt% (หลังล้างด้วยเอทิลเอซีเตต)

ค) Physical mixture ที่อัตราส่วน 2.5:7.0 w/w

ง) PEG 4000 ก่อนผ่านกระบวนการ

จากภาพที่ 19 พบว่าอนุภาคคอมพอสิตที่เตรียมได้จากอัตราส่วนความเข้มข้นระหว่างยา MEF กับ PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt% ที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร อนุภาคก่อนล้างด้วยเอทิลเอซีเตตจะมีลักษณะอนุภาคที่เป็นแท่งรูปเข็มคล้ายกับการตกผลึกอนุภาคยา MEF ด้วยเทคนิค GAS นอกจากนี้ยังมีอนุภาคที่มีลักษณะเป็นก้อนเล็กๆ ติดอยู่ที่ผิวของผลึกแท่งรูปเข็ม แสดงดังภาพที่ 19 ก) และเมื่อ

ทำการล้างอนุภาคคอมพอสิตด้วยเอทิลแอลกอฮอล์พบว่าอนุภาคที่มีลักษณะเป็นแท่งรูปเข็มหายไปค่อนข้างมาก และอนุภาคที่เหลืออยู่จะมีลักษณะเป็นก้อนแท่งสั้นๆ ขนาดเล็กกว่าอนุภาคก่อนล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ แสดงดังภาพที่ 19 ข) ซึ่งเมื่อทำการเปรียบเทียบกับอนุภาคของ PEG 4000 ในภาพที่ 19 ง) พบว่า อนุภาคของ PEG 4000 จะมีลักษณะเป็นก้อนมีรูปร่างไม่แน่นอนมีผิวที่ขรุขระ และเมื่อนำไปผสมเป็นของผสมระหว่างยา MEF กับ PEG 4000 ที่อัตราส่วนการผสมเดียวกันกับการผลิตอนุภาคคอมพอสิต คือ 2.5:7.0 wt% จะเห็นว่าอนุภาคของยา MEF กับ PEG 4000 แยกกันกระจายตัวอยู่ในของผสมดังภาพที่ 19 ค) จึงทำให้ทราบว่าลักษณะคอมพอสิตที่ได้ ซึ่งมีอนุภาคเล็กๆ ผิวขรุขระเกาะติดอยู่โดยรอบของผลึกแท่งรูปเข็ม เป็น PEG 4000 ที่เกิดการตกผลึกลงมาเคลือบอยู่ที่ผิวของยา MEF ที่ได้จากการตกผลึกด้วยเทคนิค GAS ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงได้ทำการวิเคราะห์ต่อโดยเปรียบเทียบภาพขยายที่ถ่ายได้จากเครื่อง SEM ของอนุภาคคอมพอสิตก่อนล้างและหลังล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ ดังแสดงในภาพที่ 20



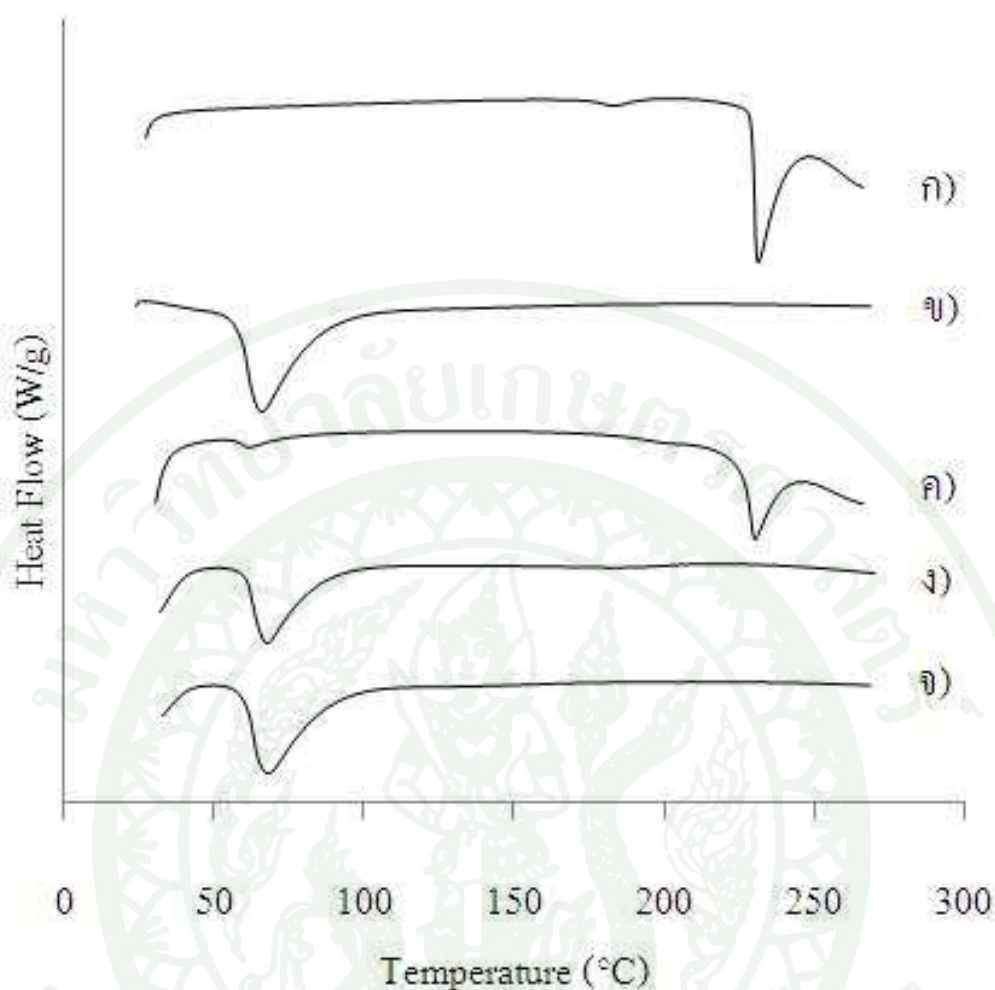
**ภาพที่ 20** ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคยาเมฟีนามิกแอซิดหลังจากกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล เท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ที่อัตราส่วนของความเข้มข้นของสารละลายยา MEF ต่อ PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt%

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

จากภาพที่ 20 เป็นภาพถ่ายพื้นผิวของอนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากการตกผลึกด้วยเทคนิค GAS ที่อัตราส่วนของความเข้มข้นระหว่างยา MEF และ PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt% อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนกับเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร พบว่าอนุภาคคอมพอสิตก่อนล้างด้วยเอทิลเอซีเทต ส่วนใหญ่จะมีลักษณะเป็นแท่งผิวเรียบ ซึ่งผลึกที่เป็นลักษณะแท่งนี้เป็นอนุภาคยา MEF ที่เกิดจากการตกผลึกออกมา นอกจากนี้ยังพบว่าที่บริเวณรอบๆ แท่ง มีเศษของพอลิเมอร์ที่ตกผลึกออกมาเกาะอยู่ที่พื้นผิวของยา MEF โดยอนุภาคส่วนใหญ่ที่พบจะเป็นอนุภาคยาที่มีพอลิเมอร์เกาะอยู่เพียงเล็กน้อยเท่านั้น ส่วนอนุภาคคอมพอสิตหลังล้างด้วยเอทิลเอซีเทตแล้วพบว่า จะมีลักษณะเป็นแท่งที่มีผิวหยาบ ขรุขระ และพื้นผิวบางส่วนมีลักษณะเป็นแผ่นที่มีพื้นผิวหยาบวางทับซ้อนกันเป็นชั้นๆ ซึ่งเป็นลักษณะของยา MEF ที่เกิดจากการถูกเคลือบด้วยพอลิเมอร์ โดยพอลิเมอร์ที่ตกตะกอนออกมาจะตกทับลงบนผิวของยา MEF ดังนั้นอนุภาคส่วนใหญ่ของคอมพอสิตที่ผ่านการล้างด้วยเอทิลเอซีเทต จึงไม่มีอนุภาคของยา MEF ที่มีพื้นผิวเรียบเนื่องจากถูกล้างออกไปหมด เหลือเพียงอนุภาคของยา MEF ที่มีพื้นผิวหยาบและเป็นชั้นๆ คล้ายพื้นผิวของพอลิเมอร์เคลือบอยู่

การที่ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการผลิตอนุภาคคอมพอสิตด้วยเทคนิค GAS มีการกระจายของขนาดและรูปร่างที่กว้างคือ มีรูปร่างเป็นผลึกลักษณะแท่งใหญ่เล็กแตกต่างกันไป บางส่วนก็รวมตัวเป็นก้อนใหญ่ ทั้งนี้เนื่องจากในกระบวนการผลิตอนุภาคคอมพอสิตด้วยเทคนิค GAS ภายในระบบมีองค์ประกอบของสารมากถึง 5 ชนิด คือ ยา MEF PEG 4000 ไดคลอโรมีเทน เอทานอล และคาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต ทำให้เกิดการแบ่งเฟสในระหว่างที่ทำการตกตะกอนอนุภาคที่เกิดขึ้นจึงเกิดจากการแยกกันตกตะกอนในแต่ละเฟส ทำให้ขนาดอนุภาคที่ได้มีการกระจายที่กว้าง และมีรูปร่างที่ไม่แน่นอน

นอกจากนี้ยังได้ทำการวิเคราะห์ต่อ โดยทำการเปรียบเทียบค่าพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวด้วยเครื่อง Differential Scanning Calorimetry ของอนุภาคยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการ อนุภาค PEG 4000 อนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากกระบวนการ GAS ที่อัตราส่วนของความเข้มข้นระหว่างยา MEF และ PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt% อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส ในอัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนกับเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ก่อนล้างและหลังล้างด้วยเอทิลเอซีเทต และของผสมระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่อัตราส่วน 2.5:7.0 wt% ซึ่งผลการเปรียบเทียบค่าพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลว แสดงดังภาพที่ 21



ภาพที่ 21 จุดหลอมเหลวและความร้อนแฝงที่ใช้ในการหลอมเหลวของ

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

จากการเปรียบเทียบค่าพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวในภาพที่ 21 ก) และ ข) พบว่าอนุภาคยา MEF และอนุภาค PEG 4000 ก่อนผ่านกระบวนการมีจุดหลอมเหลวอยู่ที่ 231.53 และ 66.37 องศาเซลเซียส ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับค่าที่รายงานในเอกสาร MSDS ส่วนการวิเคราะห์ค่าพลังงานความร้อนของอนุภาคคอมพอสิตที่อัตราส่วนความเข้มข้นของยา MEF และ PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt% อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส ในอัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ก่อนล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ พบว่ามีฟิคมเกิดขึ้นที่ตำแหน่งเดียวกันกับฟิคของยา MEF และมีฟิคนขนาดเล็กที่ตำแหน่งเดียวกับฟิคของ PEG 4000 แสดงดังภาพที่ 21 ค) และเมื่อนำอนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากการตกผลึกที่สภาวะเดียวกันที่ผ่านการล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ปริมาณ 100 มิลลิลิตรต่ออนุภาคก่อนล้าง 0.100 กรัม มาทำการวิเคราะห์ พบว่าฟิคที่ตำแหน่งเดียวกับยาหายไป เหลือเพียงฟิคที่เกิดขึ้นที่ตำแหน่งเดียวกับ PEG 4000 เท่านั้น แสดงดังภาพที่ 21 ง) ซึ่งการที่ฟิคของยาหายไปแสดงให้เห็นว่ายาที่ไม่เกิดอนุภาคคอมพอสิตถูกกำจัดออกโดยการล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ และการล้างอนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากเทคนิค GAS โดยใช้เอทิลแอลกอฮอล์ปริมาณ 100 มิลลิลิตรต่ออนุภาคก่อนล้าง 0.100 กรัม เพียงพอสำหรับล้างอนุภาคยา MEF ส่วนที่ไม่เกิดเป็นคอมพอสิตออกไป นอกจากนี้เมื่อทำการเปรียบเทียบเส้นกราฟในภาพที่ 21 จ) และ จ) พบว่ากราฟของอนุภาคคอมพอสิตหลังล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์มีลักษณะเหมือนกับกราฟของของผสมระหว่างยา MEF และ PEG 4000 คือพบฟิคของพอลิเมอร์แต่ไม่พบฟิคของยา MEF ในงานวิจัยนี้จึงได้ทำการวิเคราะห์ต่อโดยนำอนุภาคคอมพอสิตหลังผ่านการล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ ไปละลายในไดคลอโรมีเทนและนำสารละลายที่ได้ไปวัดค่าการดูดกลืนแสงโดยใช้เครื่อง UV spectroscopy เพื่อตรวจหาปริมาณยาในคอมพอสิต พบว่ามีการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 360 นาโนเมตร ซึ่งเป็นความยาวคลื่นที่ยา MEF สามารถดูดกลืนได้ แสดงว่าอนุภาคคอมพอสิตหลังผ่านการล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์มียา MEF อยู่จริงแต่จะไม่พบฟิคของยาเมื่อทำการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง DSC เนื่องจากผลิตภัณฑ์ที่ได้หลังผ่านการล้างเป็นอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยากับพอลิเมอร์ ไม่มีมีส่วนเกินอยู่ในผลิตภัณฑ์

ในงานวิจัยได้นำอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตได้โดยใช้เทคนิค GAS ที่สภาวะต่างๆ มาทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพการเกิดคอมพอสิต โดยประสิทธิภาพการเกิดคอมพอสิตจะแทนด้วยตัวแปรที่เรียกว่า % drug loading ซึ่งอนุภาคคอมพอสิตที่สามารถนำมาคำนวณค่า % drug loading ได้จะผ่านการล้างเอาอนุภาคของยาส่วนที่ไม่เกิดเป็นคอมพอสิตออกก่อนโดยใช้เอทิลแอลกอฮอล์ ผลการคำนวณค่า % drug loading ของอนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากการตกผลึกด้วยเทคนิค GAS ที่สภาวะต่างๆ แสดงดังตารางที่ 13

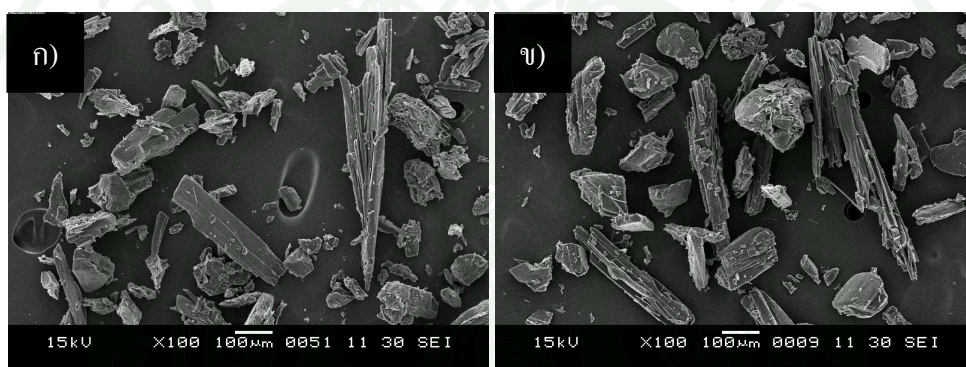
ตารางที่ 13 ค่า % drug loading ของอนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากการตกผลึกด้วยเทคนิค GAS ที่สภาวะต่างๆ

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

จากตารางที่ 13 พบว่าการผลิตอนุภาคคอมพอสิตโดยใช้อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร จะให้ค่า % drug loading อยู่ในช่วง 12.42-22.83 ซึ่งมีประสิทธิภาพสูงกว่าการผลิตอนุภาคคอมพอสิตในสภาวะที่ใช้อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 50:50 และ 20:80 โดยปริมาตร (% drug loading อยู่ในช่วง 1.37-5.15) นอกจากนี้อนุภาคคอมพอสิตที่เก็บได้จากการผลิตที่อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร มีปริมาณอนุภาคมากกว่าเมื่อเทียบกับการผลิตอนุภาคคอมพอสิตที่อัตราส่วนตัวทำละลายผสมอื่นๆ ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงเลือกทำการศึกษาการผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลที่ 80:20 โดยปริมาตรต่อไป เนื่องจากมีปริมาณอนุภาคคอมพอสิตและค่า % drug loading สูงกว่าการผลิตคอมพอสิตที่อัตราส่วนตัวทำละลายผสมอื่นๆ ผลที่ได้จากการศึกษามีดังนี้

## 2.1 ผลของอุณหภูมิ

ในงานวิจัยนี้ได้ศึกษาผลของอุณหภูมิที่มีต่อการผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ที่อัตราการไหลของคาร์บอนไดออกไซด์คงที่ที่ 10 มิลลิลิตรต่อนาที และอัตราส่วนความเข้มข้นระหว่างยา MEF และ PEG 4000 เท่ากับ 1.5:3.5 wt% โดยทำการศึกษาที่อุณหภูมิ 35 และ 45 องศาเซลเซียส ผลจากการวิเคราะห์อนุภาคคอมพอสิตที่ผ่านการล้างด้วยเอทิลเอซีเตต แสดงดังภาพที่ 22

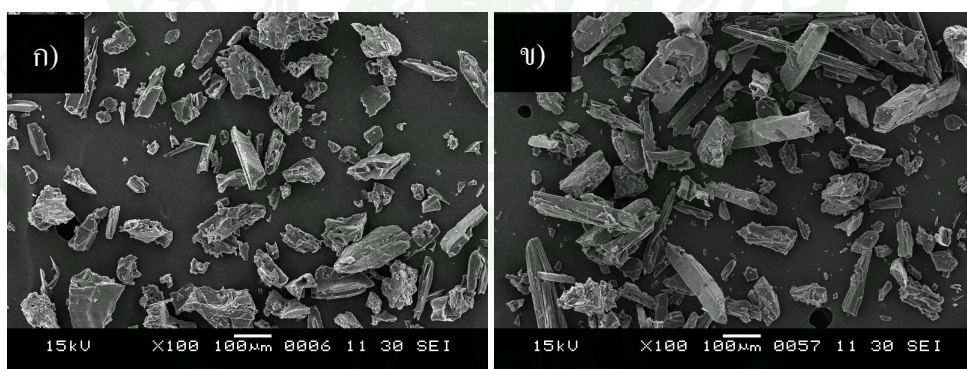


**ภาพที่ 22** ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยามีเฟนนาไมกแอซิดและ PEG 4000 อัตราส่วนความเข้มข้น 1.5:3.5 wt% ที่ได้จากกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิต่างๆ โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร และผ่านการล้างด้วยเอทิลเอซีเตต ก) 35 °C, ข) 45 °C

จากภาพที่ 22 พบว่าอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตได้ที่อัตราส่วนความเข้มข้นของสารละลายยา MEF และ PEG 4000 คือ 1.5: 3.5 wt% เมื่อทำการเพิ่มอุณหภูมิที่ใช้ในการผลิตคอมพอสิต จาก 35 องศาเซลเซียส เป็น 45 องศาเซลเซียส ขนาดของอนุภาคคอมพอสิตที่ได้จะมีขนาดใหญ่ขึ้นและมีการรวมตัวกันมากขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าผลของการเพิ่มอุณหภูมิที่มีต่อขนาดอนุภาคสำหรับการผลิตอนุภาคคอมพอสิตนี้ตรงข้ามกับการตกผลึกอนุภาคยา MEF ด้วยเทคนิค GAS ซึ่งมีขนาดอนุภาคเล็กลงเมื่อทำการเพิ่มอุณหภูมิในการตกผลึก ทั้งนี้เนื่องจากในระบบการผลิตอนุภาคคอมพอสิตมีพอลิเมอร์อยู่ และพอลิเมอร์ทุกชนิดจะมีคุณสมบัติทางความร้อนที่สำคัญและเป็นเอกลักษณ์คือ มีอุณหภูมิการเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้ว (glass transition temperature,  $T_g$ ) ซึ่งเป็นการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับสายโซ่ของพอลิเมอร์โดยไม่มีการเปลี่ยนสถานะ แต่เกี่ยวข้องกับการสั่น

ของส่วนสั้นๆ ในสายโซ่ คือ ที่อุณหภูมิต่ำกว่า  $T_g$  พอลิเมอร์ที่เป็นสายโซ่ยาวจะเกิดการเคลื่อนไหวส่วนต่างๆ ได้ยากมาก จึงจัดเป็นของแข็งในสถานะคล้ายแก้ว (glassy state) ซึ่งค่อนข้างแข็งแต่เปราะ แต่เมื่อเพิ่มอุณหภูมิขึ้น สายโซ่จะได้รับพลังงานมากขึ้น จนถึงอุณหภูมิเฉพาะของพอลิเมอร์แต่ละชนิดส่วนสั้นๆ ของสายโซ่โดยเฉพาะบริเวณปลายโซ่ (chain end) จะรับพลังงานมากพอที่จะเคลื่อนไหวได้ แต่ไม่เคลื่อนที่ พอลิเมอร์จึงยังคงอยู่ในสถานะของแข็ง หากเพิ่มอุณหภูมิสูงกว่า  $T_g$  พอลิเมอร์จะรับพลังงานไปใช้ในการสั่นนี้เพิ่มขึ้นจนทำให้มีความยืดหยุ่นมากขึ้น จัดเป็นของแข็งสถานะคล้ายยาง (rubbery state) (ปกรณ และ มัทธนา, 2007) ดังนั้นเมื่อเพิ่มอุณหภูมิในการผลิตอนุภาคคอมพอสิตให้สูงขึ้นอาจจะทำให้เข้าใกล้ glass transition temperature ( $T_g$ ) ของ PEG ทำให้เกิดการรวมตัวกันของอนุภาคเพิ่มมากขึ้น

เมื่อทำการศึกษาเพิ่มโดยเปลี่ยนอัตราส่วนความเข้มข้นของสารละลายยา MEF กับ PEG 4000 จาก 1.5:3.5 wt% เป็น 2.5:7.0 wt% ที่อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร พบว่าการเพิ่มอุณหภูมิจะทำให้อนุภาคที่ได้ใหญ่ขึ้นและมีการรวมตัวกันมากขึ้นเช่นเดียวกับการตกผลึกอนุภาคยา MEF ในสารละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ที่อัตราส่วนความเข้มข้นของสารละลายยา MEF กับ PEG 4000 เท่ากับ 1.5:3.5 wt% ดังแสดงในภาพที่ 23



**ภาพที่ 23** ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยามิเฟนนามิกแอซิดและ PEG 4000 อัตราส่วนความเข้มข้น 2.5:7.0 wt% ที่ได้จากกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิต่างๆ โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร และผ่านการล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ ก) 35 °C, ข) 45 °C

จากภาพที่ 23 พบว่า อนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากการตกผลึกด้วยกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส จะมีขนาดอนุภาคใหญ่กว่าและมีการรวมตัวของอนุภาคมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับอนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากการตกผลึกที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ที่มีขนาดอนุภาคเล็กและมีการรวมตัวของอนุภาคน้อยกว่า

นอกจากนี้ พบว่าอุณหภูมิที่ใช้ในการตกผลึกยังมีผลต่อกระบวนการผลิตอนุภาคคอมพอสิต โดยงานวิจัยนี้ได้คำนวณค่า % drug content ซึ่งเป็นค่าที่บอกถึงปริมาณยาทั้งหมดที่อยู่ในผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการตกผลึกด้วยเทคนิค GAS และยังไม่ผ่านการล้างอนุภาคยาส่วนที่ไม่เกิดคอมพอสิตออก กับค่า % theoretical drug load ซึ่งเป็นค่าปริมาณยาที่ควรมีอยู่จริงในอนุภาคคอมพอสิต ที่คำนวณได้จากอัตราส่วนความเข้มข้นระหว่างยากับพอลิเมอร์ที่ใช้ในกระบวนการตกผลึก (ภาคผนวก ข) เพื่อใช้ในการเปรียบเทียบกับค่า % drug loading ผลการเปรียบเทียบค่า % theoretical drug loading, % drug content และ % drug loading ของอนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากกระบวนการ GAS โดยใช้ตัวทำละลายผสมระหว่างไคคลอโรมีเทนและเอทานอล 80:20 โดยปริมาตรแสดงดังตารางที่ 14

จากตารางที่ 14 พบว่า ทั้ง 4 สภาวะในตาราง มีค่า % drug content ที่สูงเมื่อเทียบกับค่า % theoretical drug loading และ % drug loading โดยการผลิตอนุภาคคอมพอสิตที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส จะให้ค่า % drug content เท่ากับ 50.53-52.42 ส่วนการผลิตอนุภาคคอมพอสิตที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส จะให้ค่า % drug content เท่ากับ 83.92-87.38 ซึ่งการที่ % drug content มีค่าสูงกว่า % theoretical drug loading เป็นไปได้ว่าในกระบวนการผลิตอนุภาคคอมพอสิต อาจมีพอลิเมอร์บางส่วนถูกชะล้างออกไปในขั้นตอนการล้างอนุภาคด้วยคาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะใกล้เคียงวิกฤต โดยพอลิเมอร์ที่ถูกชะล้างออกไปอาจอยู่ในรูปของแข็งหรือสารละลายก็ได้ คือ อาจเป็นอนุภาคพอลิเมอร์ที่ตกตะกอนออกมาและมีขนาดเล็กกว่าตัวกรองที่มีขนาด 0.5 ไมครอน หรืออาจเป็นพอลิเมอร์ส่วนที่เหลือค้างอยู่ในสารละลายและยังไม่ตกตะกอนออกมา ดังนั้นผลิตภัณฑ์ที่เก็บได้จึงมีพอลิเมอร์อยู่น้อย ซึ่งเมื่อนำมาวิเคราะห์แล้วทำให้ปริมาณยาในผลิตภัณฑ์มากกว่าปริมาณยาตามทฤษฎี ผลการทดลองนี้สอดคล้องกับงานวิจัยของ Ai *et al.* (2009) ซึ่งได้ทำการศึกษาการเคลือบอนุภาคยา puerarin ด้วยพอลิเมอร์ poly (L-lactide) โดยใช้กระบวนการที่ใช้ของไหลที่สภาวะใกล้เคียงวิกฤต พบว่าในกระบวนการเคลือบยา (microencapsulation) จะให้ค่า drug load (หมายถึง % drug content ในงานวิจัยนี้) และค่าประสิทธิภาพการเคลือบที่สูงกว่าค่าทางทฤษฎีโดยให้เหตุผลว่า PLLA บางส่วนเกิดการล้นออกจากห้องความดันสูง (high pressure vessel) ในระหว่างการตกผลึก แต่ไม่ได้มีการสูญเสียยา puerarin ไปในกระบวนการตกผลึก ส่วนการตกผลึกร่วม (co-precipitation)

ระหว่างยา puerarin กับ PLLA พบว่า จะให้ค่า drug load ที่น้อยกว่าค่าทางทฤษฎีเนื่องจากการสูญเสียยา puerarin ไปในกระบวนการตกผลึกมากกว่าการสูญเสีย PLLA อีกทั้ง PLLA เกิดการตกผลึกก่อนยา puerarin ทำให้อนุภาคยา puerarin ที่ตกผลึกออกมาอยู่บนผิวของพอลิเมอร์ ค่าประสิทธิภาพการเคลือบจึงน้อยกว่าด้วย

**ตารางที่ 14** การเปรียบเทียบค่า % theoretical drug loading, % drug content และ % drug loading ของอนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากการตกผลึกด้วยเทคนิค GAS ที่อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนกับเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร

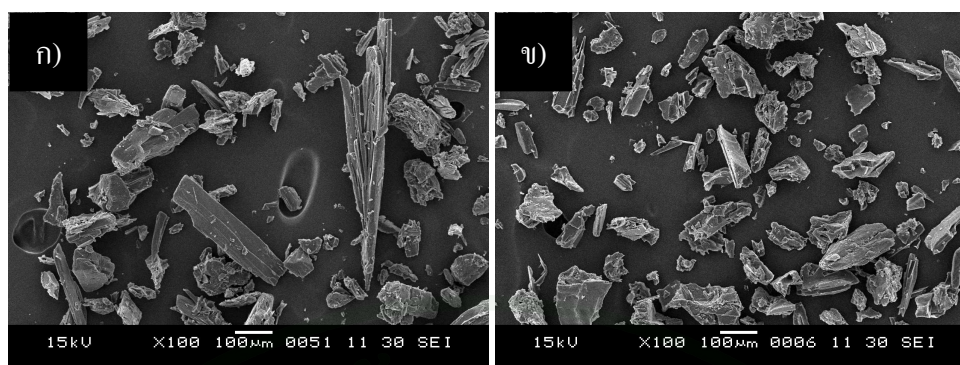
| อัตราส่วนความเข้มข้นโดยน้ำหนักของ<br>MEF:PEG 4000 | % Theoretical<br>drug loading | % Drug<br>content | % Drug<br>loading |
|---------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------|
| <b>ที่อุณหภูมิ 35 °C</b>                      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

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

## 2.2 ผลของความเข้มข้นของสารละลาย

ในงานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาผลของความเข้มข้นของสารละลายที่มีต่ออนุภาคคอมพอสิต โดยจะทำการเตรียมคอมพอสิตที่สภาวะต่างๆ ดังนี้ ใช้ตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนกับเอทานอลที่ 80:20 โดยปริมาตร อุณหภูมิ 35 °C อัตราส่วนความเข้มข้นของยา MEF กับ PEG 4000 เท่ากับ 1.5:3.5 และ 2.5:7.0 wt% และใช้อัตราการไหลของคาร์บอนไดออกไซด์เป็น 10 มิลลิลิตร/นาที่ จากนั้นนำอนุภาคคอมพอสิตที่ได้ล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ก่อนนำไปวิเคราะห์ด้วยเครื่อง SEM ผลการวิเคราะห์แสดงดังภาพที่ 24

จากภาพที่ 24 พบว่า เมื่อทำการเพิ่มความเข้มข้นของพอลิเมอร์จะทำให้ลักษณะของอนุภาคคอมพอสิตที่ได้เปลี่ยนแปลงไป โดยลักษณะอนุภาคคอมพอสิตที่เตรียมจากอัตราส่วนความเข้มข้นระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ที่ 1.5:3.5 wt% (มีอัตราส่วนพอลิเมอร์มากกว่ายา 2.33 เท่า) ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนกับเอทานอล 80:20 โดยปริมาตร จะมีการรวมตัวกันของอนุภาคมากและอนุภาคที่ได้มีขนาดใหญ่ ซึ่งแตกต่างจากอนุภาคคอมพอสิตที่เตรียมจากอัตราส่วนโดยน้ำหนักระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ที่ 2.5:7.0 wt% (มีอัตราส่วนพอลิเมอร์มากกว่ายา 2.80 เท่า) อนุภาคที่ได้จะมีขนาดเล็กและเกิดการรวมตัวกันน้อย ทั้งนี้เป็นเพราะที่ความเข้มข้นของสารละลายสูงจะเกิดการอิมพัลส์ยิ่งยวดได้เร็วกว่าที่ความเข้มข้นต่ำ มีอัตราการเกิดอนุภาค (nucleation rate) สูงกว่า และการตกผลึกที่อัตราส่วนยาต่อพอลิเมอร์เท่ากับ 2.5:7.0 wt% มีความเข้มข้นของพอลิเมอร์สูงกว่าที่อัตราส่วนยาต่อพอลิเมอร์ 1.5:3.5 wt% อนุภาคพอลิเมอร์จึงตกออกมาเร็วกว่าและไปทำการเคลือบที่ผิวของยา จึงไปลดอัตราการโตของอนุภาคยา (growth rate) ทำให้อนุภาคยาไม่โตขึ้นและไม่เกิดการรวมตัวกัน ดังนั้นอนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากการเตรียมสารละลายยาและพอลิเมอร์ที่ความเข้มข้นสูงจึงมีขนาดเล็กกว่าอนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากการเตรียมสารละลายยาและพอลิเมอร์ที่ความเข้มข้นต่ำ

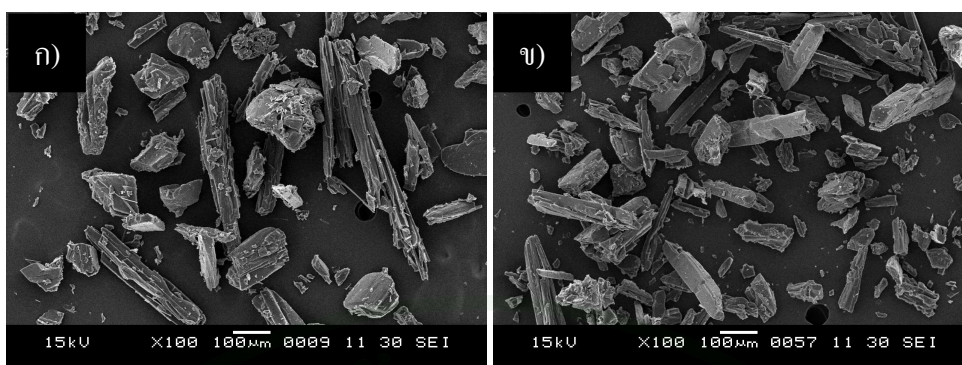


**ภาพที่ 24** ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยามีเฟนนามิกแอซิดและ PEG 4000 ที่ได้จากกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 °C โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร และผ่านการล้างด้วยเอทิลแอซีเทต

ก) 1.5:3.5 wt%

ข) 2.5:7.0 wt%

เมื่อทำการศึกษาเพิ่มโดยเปลี่ยนอุณหภูมิที่ใช้ในการตกตะกอนจาก 35 องศาเซลเซียส เป็น 45 องศาเซลเซียส ในอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร และทำการศึกษาผลของการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของสารละลายผสมระหว่างยา MEF และ PEG 4000 โดยศึกษาที่อัตราส่วนความเข้มข้น 1.5:3.5 และ 2.5:7.0 wt% ผลการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง SEM ของอนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากการตกผลึกด้วยเทคนิค GAS แสดงดังภาพที่ 25



**ภาพที่ 25** ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคคอมพอลิเมอร์ระหว่างยามีเฟนนามิกแอซิดและ PEG 4000 ที่ได้จากกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร และผ่านการล้างด้วยเอทิลแอซีเทต

ก) 1.5:3.5 wt%

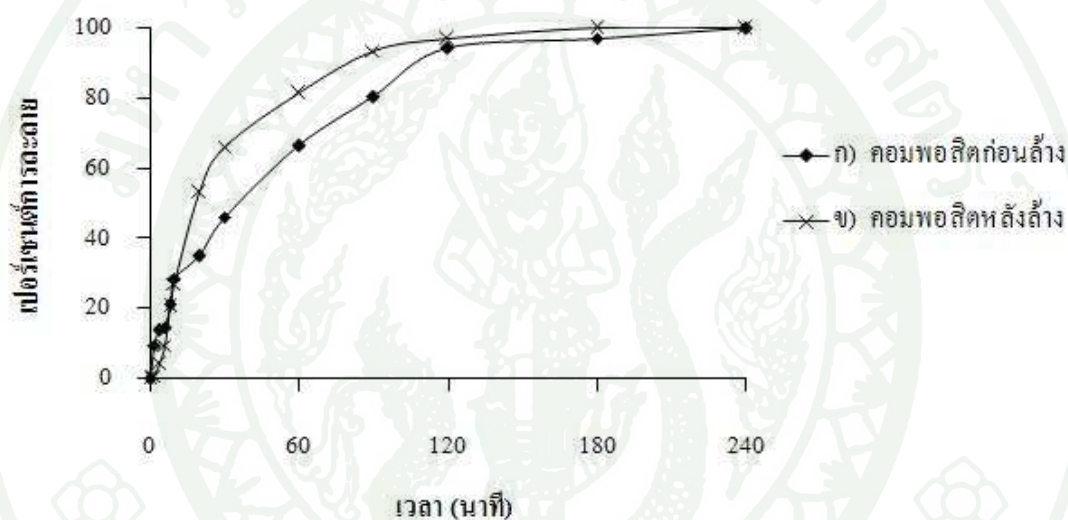
ข) 2.5:7.0 wt%

จากภาพที่ 25 พบว่า เมื่อทำการเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายผสมระหว่างยา MEF และ PEG 4000 จากอัตราส่วนยาต่อพอลิเมอร์ 1.5:3.5 เป็น 2.5:7.0 wt% จะทำให้ลักษณะของอนุภาคคอมพอลิเมอร์ที่ได้มีการกระจายตัวกันมากขึ้นและอนุภาคที่ได้มีขนาดเล็ก เช่นเดียวกับการตกผลึกอนุภาคคอมพอลิเมอร์ที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร

### 2.3 การหาค่าอัตราการละลาย

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

ในการวิเคราะห์เบื้องต้นได้ทำการเปรียบเทียบอัตราการละลายของอนุภาคคอมพอสิตก่อนล้างและหลังล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ เนื่องจากค่า % drug content และ % drug loading มีค่าต่างกันมาก โดยอนุภาคคอมพอสิตที่ใช้เป็นตัวแทนสำหรับการทดสอบอัตราการละลายได้จากการผลิตอนุภาคคอมพอสิตด้วยเทคนิค GAS ที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส อัตราส่วนความเข้มข้นของสารละลายยาต่อพอลิเมอร์ 2.5:7.0 wt% ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล 80:20 โดยปริมาตร เนื่องจากสามารถเก็บอนุภาคจากการตกผลึกที่สภาวะนี้ได้มากที่สุด และอนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากสภาวะนี้มีค่า % drug loading ค่อนข้างมาก ผลการทดสอบอัตราการละลายของอนุภาคคอมพอสิตก่อนและหลังล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์แสดงดังภาพที่ 26



ภาพที่ 26 อัตราการละลายของอนุภาคในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.6 อุณหภูมิ 37 °C

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

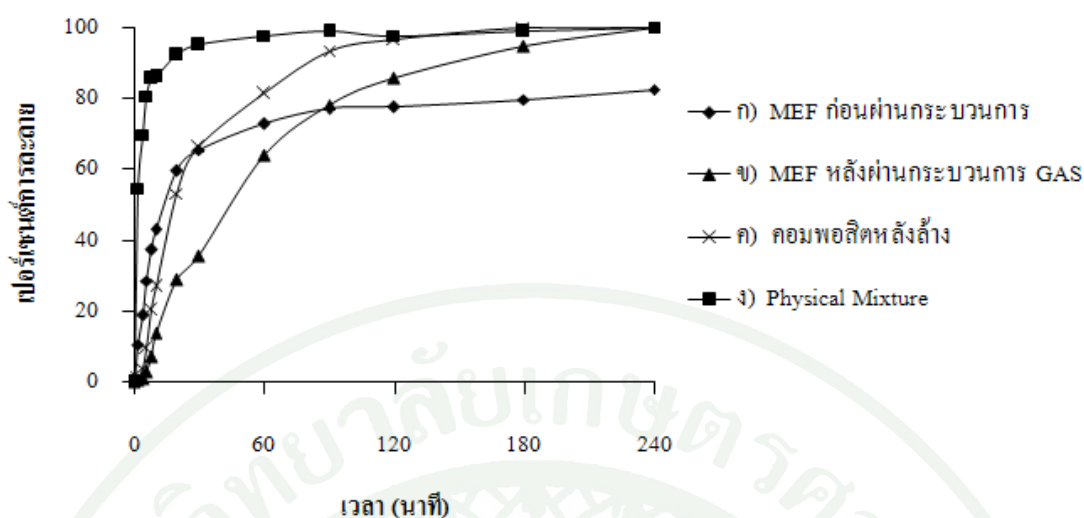
จากผลการวิเคราะห์อัตราการละลายของอนุภาคคอมพอสิตก่อนและหลังล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ในภาพที่ 26 พบว่าอนุภาคคอมพอสิตก่อนล้างมีอัตราการละลายที่ช้ากว่าอนุภาคคอมพอสิตหลังล้าง โดยพิจารณาจากค่าสัมประสิทธิ์การละลายในตารางที่ 15 อนุภาคคอมพอสิตหลัง

ล้างมีค่า  $K_w$  เท่ากับ 0.039 นาที<sup>-1</sup> ซึ่งมีค่ามากกว่าอนุภาคคอมพอสิตก่อนล้างที่มีค่า  $K_w$  เพียง 0.017 นาที<sup>-1</sup> แสดงว่าอนุภาคคอมพอสิตหลังล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ที่มีพอลิเมอร์เคลือบอยู่ที่บริเวณผิว มีการละลายดีกว่าอนุภาคก่อนล้างซึ่งพบปริมาณยาที่ไม่ถูกเคลือบผิวด้วยพอลิเมอร์เป็นส่วนใหญ่ เนื่องจาก PEG 4000 มีคุณสมบัติชอบน้ำ จึงช่วยเพิ่มอัตราการละลายของยา MEF โดยไปช่วยเพิ่มความสามารถในการเปียกผิวของยา ทำให้ยาสัมผัสและละลายในฟอสเฟตบัฟเฟอร์ได้ดีขึ้น

ตารางที่ 15 ค่าสัมประสิทธิ์การละลายของอนุภาคคอมพอสิตก่อนและหลังล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์

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

ในการศึกษาต่อมาได้นำอนุภาคคอมพอสิตหลังล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ซึ่งมีอัตราการละลายที่ดีกว่าอนุภาคคอมพอสิตก่อนล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ มาทำการทดสอบอัตราการละลายเปรียบเทียบกับอนุภาคยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการ อนุภาคยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS และของผสมระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ในอัตราส่วนที่มียาอยู่ในของผสมเท่ากับ 16% ซึ่งเป็นอัตราส่วนเดียวกันกับปริมาณยาที่แท้จริงในอนุภาคคอมพอสิต (% drug loading) ที่ได้จากการตกตะกอนที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส ที่อัตราส่วนความเข้มข้นของสารละลายยาต่อพอลิเมอร์ 2.5:7.0 wt% ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร เนื่องจากคอมพอสิตที่ผลิตได้จากสภาวะนี้จะสามารถเก็บผลิตภัณฑ์ได้มากที่สุดและมีค่า % drug loading ค่อนข้างมาก ผลที่ได้แสดงดังภาพที่ 27



ภาพที่ 27 อัตราการละลายของอนุภาคในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.6 อุณหภูมิ 37 °C

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

จากภาพที่ 27 พบว่าอนุภาคยาก่อนผ่านกระบวนการและอนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากการตกผลึกที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส อัตราส่วนของตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร อัตราส่วนความเข้มข้นของสารละลายยา MEF และ PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 wt% มีค่าอัตราการละลายในช่วงต้นใกล้เคียงกันมากโดยเมื่อเทียบค่า  $K_w$  ในตารางที่ 16 พบว่า ค่า  $K_w$  ของอนุภาคยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการและอนุภาคคอมพอสิตมีค่าเท่ากับ 0.042 และ 0.039 นาที<sup>-1</sup> ตามลำดับ แต่ที่เวลา 30 นาทีเป็นต้นไปพบว่าอนุภาคยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการจะมีอัตราการละลายลดลงและละลายได้เพียงประมาณ 82% ในเวลา 4 ชั่วโมง ส่วนอนุภาคคอมพอสิตจะละลายได้หมด 100% ภายเวลาใน 3 ชั่วโมง และเมื่อทำการเปรียบเทียบอัตราการละลายของยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่สภาวะเดียวกันกับอนุภาคคอมพอสิตคือ

ที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส ความเข้มข้นของสารละลายยา 2.5 wt% ในตัวทำละลายผสมระหว่าง ไดคลอโรมีเทนและเอทานอล 80:20 โดยปริมาตร พบว่าอนุภาคคอมพอสิตมีอัตราการละลายที่สูงกว่าอนุภาคยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS (มีค่า  $K_w$  เท่ากับ 0.017 นาที่<sup>-1</sup>) แต่เมื่อเทียบอนุภาคยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการและหลังกระบวนการจะพบว่า ถึงแม้อนุภาคยา MEF หลังผ่านกระบวนการจะมีอัตราการละลายที่น้อยกว่ายา MEF ก่อนผ่านกระบวนการ แต่สามารถละลายได้หมด 100% ภายในเวลา 4 ชั่วโมง ส่วนการหาค่าอัตราการละลายของของผสมระหว่างยา MEF และ PEG 4000 พบว่ามีอัตราการละลายดีที่สุด (มีค่า  $K_w$  เท่ากับ 0.33 นาที่<sup>-1</sup>) และละลายได้หมดร้อยละ 100% ภายในเวลา 90 นาที ซึ่งเมื่อทำการเปรียบเทียบกับอัตราการละลายของอนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากกระบวนการ GAS พบว่าของผสมระหว่างยา MEF และ PEG 4000 มีอัตราการละลายที่สูงกว่าอนุภาคคอมพอสิต ทั้งนี้เป็นเพราะของผสมระหว่างยา MEF และ PEG 4000 มีขนาดอนุภาคเล็กกว่าอนุภาคคอมพอสิตมาก

**ตารางที่ 16** ค่าสัมประสิทธิ์การละลายของอนุภาคยา MEF ก่อนและหลังผ่านกระบวนการ GAS อนุภาคคอมพอสิตหลังล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์ และของผสมระหว่างยา MEF กับ PEG 4000

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

จากผลของการศึกษาอัตราการละลายพบว่า PEG 4000 สามารถช่วยเพิ่มอัตราการละลายของยา MEF ได้ เนื่องจาก PEG 4000 เป็นพอลิเมอร์ที่ละลายน้ำได้ดี จึงส่งผลให้ยา MEF สัมผัสกับสารละลายบัฟเฟอร์ได้ดีขึ้น โดยของผสมระหว่างยา MEF และ PEG 4000 จะมีอัตราการละลายสูงสุด แต่เมื่อพิจารณาผลทางเภสัชวิทยาอาจมีข้อโต้แย้งได้ว่า การที่ยา MEF มีอัตราการละลายที่สูงเกินไปในช่วงต้นอาจไม่เป็นผลดีทางการรักษาคือ อัตราการละลายที่เร็วเกินไปอาจทำให้การออกฤทธิ์ของยาไปไม่ถึงอวัยวะเป้าหมาย เนื่องจากถูกทำลายหรือเสื่อมสภาพไปก่อน นอกจากนี้ยา MEF มีฤทธิ์เป็นกรด อัตราการละลายที่เร็วเกินไปอาจส่งผลร้ายต่อระบบทางเดินอาหารได้ ส่วนการที่ยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการไม่สามารถละลายได้หมด 100% ก็ส่งผลร้ายทางการรักษาได้เช่นกัน คือ ผู้ป่วยจำเป็นต้องบริโภคน้ำในปริมาณที่มากขึ้นเพื่อให้ได้ปริมาณยาที่ต้องการสำหรับการรักษา

ทำให้ร่างกายต้องทำงานหนักขึ้นเพื่อกำจัดยาส่วนเกินออกไป ดังนั้นอัตราการละลายของอนุภาคคอมพอสิตที่ผลิตได้จากกระบวนการ GAS นี้อาจส่งผลที่ดีและเหมาะสมต่อร่างกายมนุษย์มากกว่าอนุภาคยา MEF ก่อนผ่านกระบวนการ และของผสมระหว่างยา MEF กับ PEG 4000 เมื่อนำไปใช้ในการรักษา



## สรุปและข้อเสนอแนะ

### สรุป

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการลดขนาดอนุภาคยา MEF และการผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ด้วยเทคนิค GAS โดยใช้คาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตเป็นตัวดำเนินการละลาย จากการศึกษาสามารถสรุปผลได้ดังนี้

1. การทดลองตกผลึกอนุภาคยา MEF และอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา MEF กับ PEG 4000 โดยใช้ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตเป็นตัวดำเนินการละลาย ทำให้อนุภาคหลังผ่านกระบวนการมีขนาดใหญ่ขึ้น เมื่อเทียบกับอนุภาคก่อนผ่านกระบวนการ ซึ่งมีขนาดเล็กเพียง 7.5 ไมครอน

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

3. การศึกษาการผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา MEF และ PEG 4000 พบว่าที่อัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและเอทานอล 80:20 โดยปริมาตรจะให้ปริมาณผลิตภัณฑ์และค่า % drug loading สูงที่สุด การเพิ่มอุณหภูมิจะทำให้อนุภาคมีขนาดใหญ่ขึ้นและการเพิ่มความเข้มข้นของพอลิเมอร์ทำให้อนุภาคที่ได้มีขนาดเล็กลง เมื่อนำอนุภาคคอมพอสิตที่ได้จากการผลิตที่อุณหภูมิ 45 °C อัตราส่วนความเข้มข้นของยาต่อพอลิเมอร์ 2.5:7.0 wt% มาทำการทดสอบอัตราการละลายพบว่าอนุภาคคอมพอสิตมีค่า  $K_w$  เท่ากับ 0.039 นาที<sup>-1</sup> ซึ่งใกล้เคียงกับยา

MEF ก่อนผ่านกระบวนการ ( $K_w$  เท่ากับ  $0.042 \text{ นาที}^{-1}$ ) และมีอัตราการละลายสูงกว่าอนุภาคยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ  $45^\circ\text{C}$  ความเข้มข้นของสารละลายยา  $2.5 \text{ wt\%}$  ( $K_w$  เท่ากับ  $0.017 \text{ นาที}^{-1}$ ) โดยที่อนุภาคคอมพอสิตและยา MEF หลังผ่านกระบวนการสามารถละลายได้หมด 100% ในเวลา 3 และ 4 ชั่วโมงตามลำดับ แต่อนุภาคคอมพอสิตจะละลายได้ไม่ดีเมื่อเทียบกับของผสมระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่มีปริมาณยาในของผสมเท่ากับ % drug loading ของอนุภาคคอมพอสิต ( $16 \text{ wt\%}$ ) ซึ่งมีค่า  $K_w$  เท่ากับ  $0.330 \text{ นาที}^{-1}$

### ข้อเสนอแนะ

1. การผลิตอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยากับพอลิเมอร์ ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในส่วนของแรงกระทำระหว่างยากับพอลิเมอร์ เพื่อที่จะได้ทราบว่าเกิดการสร้างพันธะอยู่ในรูปแบบใด
2. การล้างอนุภาคยาที่ไม่ได้เกิดคอมพอสิตออกจากผลิตภัณฑ์ อาจจะใช้สารอื่นแทนเอทิลแอลกอฮอล์ในการล้างได้ รวมทั้งควรศึกษาปริมาณสารที่เหมาะสมในการล้างอนุภาค
3. อาจเปลี่ยนชนิดของตัวทำละลายอินทรีย์เป็นชนิดอื่นเพิ่มเติมได้ เพราะมีตัวทำละลายบางชนิดที่  $\text{CO}_2$  สามารถละลายได้ดี ซึ่งจะช่วยลดปริมาณของ  $\text{CO}_2$  ที่ใช้ในการล้างเพื่อแยกผลิตภัณฑ์ออกจากตัวทำละลายได้ และตัวทำละลายอินทรีย์ชนิดอื่นอาจมีผลต่อขนาด รูปร่างของผลิตภัณฑ์ หรือค่าความเป็นผลึกด้วย
4. ควรมีการวิเคราะห์ปริมาณตัวทำละลายอินทรีย์ตกค้างในผลิตภัณฑ์หลังกระบวนการ GAS เพื่อจะได้ทราบว่าปริมาณ  $\text{CO}_2$  ที่ใช้ล้างเพียงพอหรือมากเกินไปหรือไม่
5. พอลิเมอร์ที่ใช้ในงานวิจัยนี้เป็นพอลิเมอร์ที่ช่วยเพิ่มอัตราการละลายของตัวยา ในงานวิจัยต่อไป อาจจะเลือกใช้พอลิเมอร์ที่สามารถควบคุมอัตราการปล่อยของตัวยาได้ (controlled release dosage form) เช่น PLA, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)

## เอกสารและสิ่งอ้างอิง

จณา ทัพพลี. 2548. การผลิตอนุภาคคอมพอลิเมอร์-ยาด้วยกระบวนการที่ใช้ของไหลที่สถานะใกล้จุดวิกฤต. วิทยานิพนธ์ปริญญาโท, มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์.

ณัฐนันท์ สิ้นชัยพานิช. 2538. การเพิ่มการละลาย 1. เกสซ์อุตสาหกรรม, คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล.

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

ปราโมทย์ ทิพย์ดวงตา. 2539. การลดขนาด. ยาเม็ด, ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม, คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่.

ปรียา อาตมียะนันท์. **Tablet**. เกสซ์อุตสาหกรรม, ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.

พิพรรษา แวหวงษ์ และ พนิดา ต้นสุวรรณ. 2548. การพัฒนาสูตรตำรับ **Norethisterone acetate tablet 5 mg**. คณะเภสัชศาสตร์ สาขาเภสัชกรรมผลิตภัณฑ์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.

มานี เหลืองธนะอนันต์. **สารช่วยในยาเม็ด (Tablet Excipients)**. ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร.

วรรัตน์ ลิ้มทชัย. 2551. **Acceptable analytical practices for dissolution testing of poorly soluble compounds**. กลุ่มวิจัยเภสัชเคมีภัณฑ์. แหล่งที่มา: <http://www.gpo.or.th/rdi/html/acceptable.html>, 4 พฤศจิกายน 2551.

สมชัย พันธุ์อนุกุล. 2541. **การออกฤทธิ์ของยา (Drug action)**. ความรู้พื้นฐานทางเคมีของยา (basic knowledge in medical chemistry). ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่.

สุรวุฒิ รุจิวิวัฒน์ และ ทรงวุฒิ ศักดิ์ชลาธร. 2534. ผลของสารช่วยเพิ่มปริมาณต่อการละลายของ ยามเม็ดและแคลเซียม **piroxicam**. ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.

สุวรรณา เหลืองชลธาร. 2542. สารละลาย และการละลาย. เคมีอินทรีย์ทางเภสัชศาสตร์ เล่ม 1, สำนักพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.

อมร ศรีทรงพันธุ์, ธนัญชัย จิระวิทย์ปัญญา และ วรพจน์ สุวรรณอักษร. 2547. การพัฒนาสูตร ตำรับเจ็มน้ำไฟโบรซิลแคลเซียม 300 มิลลิกรัม. คณะเภสัชศาสตร์ สาขาเทคโนโลยีการผลิต ยา จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.

Adami R., E. Reverchon, E. Järvenpää and R. Huopalahti. 2008. Supercritical AntiSolvent micronization of Nalmefene HCl on laboratory and pilot scale. **Powder Technol.** 182, 105-112.

Adami R., L. S. Osséo, R. Huopalahti and E. Reverchon. 2007. Supercritical AntiSolvent micronization of PVA by semi-continuous and batch processing. **J. Supercr. Fluids.** 42: 288–298.

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

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

Atkinson R. M., C. Bedford, K. J. Child and E. G. Tomich. 1962. Effect of particle size on blood Griseofulvin-levels in man. **Nature.** 193: 588–589.

- Bakhabkhi Y., P. A. Charpentier and S. Rohani. 2006. Experimental study of the GAS process for producing microparticles of beclomethasone-17, 21-dipropionate suitable for pulmonary delivery. **Int. J. of Pharm.** 309: 71–80.
- Bahrami M. and S. Ranjbarian. 2007. Production of micro- and nano-composite particles by supercritical carbon dioxide. **J. Supercrit. Fluids**. 40: 263-283.
- Charbit G., E. Badens and O. Boutin. 2004. Method of Particle Production. **Supercritical Fluid Technology for Drug Product Development, Drug and the Pharmaceutical sciences**. Volume 138.
- 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.
- Chie S. S., T. Muoi and P. C. Yan. 2009. Recrystallization of pharmaceuticals using the batch supercritical anti-solvent process. **Chem. Eng. Process.** 48: 92–100.
- Chiou A. H. J., M. K. Yeh, C. Y. Chen and D. P. Wang. 2007. Micronization of meloxicam using a supercritical fluids process. **J. Supercrit. Fluids**. 42: 120–128.
- Corrigan O. I. and A. M. Crean. 2002. Comparative physicochemical properties of hydrocortisone-PVP composites prepared using supercritical carbon dioxide by the GAS anti-solvent recrystallization process, by coprecipitation and by spray drying. **Int. J. Pharm.** 245: 75–82.
- Elisabeth Badens, Viktor Majerik, Géza Horváth, László Szokonya, Nathalie Bosc, Eric Teillaud Gérard Charbit. 2009. Comparison of solid dispersions produced by supercritical antisolvent and spray-freezing technologies. **Int. J. Pharm.** 377: 25–34.

FDA/Center for Drug Evaluation and Research. 2009. **The Biopharmaceutics Classification**

**System (BCS) Guidance.** Available source:

[http://www.fda.gov/cder/OPS/BCS\\_guidance.htm](http://www.fda.gov/cder/OPS/BCS_guidance.htm), January 12, 2009.

Fincher J. H., J. G. Adams and H. M. Beal. 1965. Effect of particle size on gastrointestinal absorption of sulfisoxazole in dogs. **J. Pharm. Sci.** 54(5): 704-708.

Finholt P., H. Kristiansen, O. C. Schmidt and K. Wold. 1966. Effect of different factors on the dissolution rate of drugs from powders, granules, and tablets. **Medd. Nor. Farm. Selsk.** 28(2;3), 17-30; 31-47.

Franceschi E., M. H. Kunita, M. V. Tres, A. F. Rubira, E. C. Muniz, M. L. Corazza, C. Dariva, S. R. S. Ferreira and J. V. Oliveira. 2008. Phase behavior and process parameters effects on the characteristics of precipitated theophylline using carbon dioxide as antisolvent. **J. Supercrit. Fluids.** 44: 8-20.

Gimeno M., N. Ventosa, Y. Boumghar, J. Fournier, I. Boucher and J. Veciana. 2006. Micronization of the chitosan derivatives d-Glucosamine Hydrochloride and d-Glucosamine Sulphate salts by dense gas anti-solvent precipitation techniques. **J. Supercrit. Fluids.** 38: 94-102.

Hamptonresearch. 2008. **Material Safety Data Sheet.** Available source:

<http://www.hamptonresearch.com/documents/product/0000000157-0000000308.pdf>,  
March 20, 2010.

Jung J. and M. Perrut. 2001. Particle design using supercritical Fluids: Literature and patent survey. **J. Supercrit. Fluids.** 20: 179-219.

- Kikic I., P. Alessi, A. Cortesi, F. Eva, A. Fogar, M. Moneghini, B. Perissutti and D. Voinovich. 2002. Supercritical anti-solvent pre-precipitation processes: different ways for improving the performances of drugs. **Chemical Engineering Transactions**. vol. 2. AIDIC, Milano: 821–826.
- Kornblum S. S. and J. O. Hirschorn. 1970. Dissolution of poorly water-soluble drugs I: Some physical parameters related to method of micronization and tablet manufacture of a quinazolinone compound. **J. Pharm Sci.** 59: 606-609.
- Loth, H. and E. Hemgesberg. 1986. Properties and dissolution of drugs micronized by crystallization from supercritical Gases. **Int. J. Pharm.** 32: 265-376.
- Marco Iolanda De and Reverchon Ernesto. 2008. Supercritical antisolvent micronization of cyclodextrins. **Powder Technol.** 183: 239–246.
- McNally M. E. P. and F. V. Bright. 1992. Fundamental Studies and Applications of Supercritical Fluids. **Supercrit. Fluid Tech.:** 1-15.
- Mohammad Barzegar-Jalali, Hadi Valizadeh, Mohammad-Reza Siahi Shadbad, Khosro Adibkia, Ghobad Mohammadi, Amin Farahani, Zeynab Arash and Ali Nokhodchi. 2010. Cogrounding as an approach to enhance dissolution rate of a poorly water-soluble drug (gliclazide). **Powder Technol.** 197: 150–158.
- Moneghini M., I. Kikic, D. Voinovich, B. Perissutti and J. Filipović-Grčić. 2001. Processing of carbamazepine–PEG 4000 solid dispersions with supercritical carbon dioxide: preparation, characterisation, and in vitro dissolution. **Int. J. of Pharm.** 222: 129-138.
- Müller B. W. and W. Wassmus. 1989. Herstellung von mikropartikeln aus biologisch abbaubaren polymeren in überkritischen gasen. **Arch. Pharm.** 687.

- Perrut M., J. Jung and F. Leboeuf. 2005. Enhancement of dissolution rate of poorly-soluble active ingredients by supercritical fluid processes Part I: Micronization of neat particles. **Int. J. of Pharm.** 288:3–10.
- Perrut M., J. Jung and F. Leboeuf. 2005. Enhancement of dissolution rate of poorly-soluble active ingredients by supercritical fluid processes Part II: Preparation of composite particles. **Int. J. of Pharm.** 288: 11-16.
- Petra Senčar-Božič, Stane Srčič, Željko Knez and Janez Kerč. 1997. Improvement of nifedipine dissolution characteristics using supercritical CO<sub>2</sub>. **Int. J. of Pharm.** 148: 123-130.
- Reid R. C., J. M. Prausnitz and B. E. Poling. 1987. **The properties of gases and liquids.** 4th ed., McGraw-Hill, New York.
- Eiffel Technologies. Research Team Publications Eiffel's Toolbox of Supercritical Fluid (SCF) Technologies. 2007. Available source: [http://www.eiffeltechnologies.com.au/html/tech\\_toolbox.asp](http://www.eiffeltechnologies.com.au/html/tech_toolbox.asp), January 24, 2009.
- Rustichelli C., G. Gamberini, V. Ferioli, M. C. Gamberini, R. Ficarra and S. Tommasini. 2000. Solid-State Study of Polymorphic Drugs: Carbamazepine. **J. Pharm. Biomer.** 23: 41-54.
- Steckel H., L. Pichert and B. W. Müller. 2004. Influence of process parameters in the ASES process on particle properties of budesonide for pulmonary delivery. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** 57: 507–512.
- Tandya A., F. Dehghani and N. R. Foster. 2006. Micronization of cyclosporine using dense gas techniques. **J. Supercr. Fluids.** 37: 272–278.

- Tandya A., R. Mammucari, F. Dehghani and N. R. Foster. 2007. Dense gas processing of polymeric controlled release formulations. **Int. J. of Pharm.** 328: 1-11.
- Tenorio A., M. D. Gordillo, C. Pereyra and E. J. Martínez de la Ossa. 2007. Controlled submicro particle formation of ampicillin by supercritical antisolvent precipitation. **J. Supercrit. Fluids.** 40: 308–316.
- Perkin Elmer. 2007. **T<sub>g</sub> and Melting Point of a Series of Polyethene Glycols Using the Material Pocket.** Available Source: [http://las.perkinelmer.com/Content/ApplicationNotes/app\\_tgandmeltofpolyethylene.pdf](http://las.perkinelmer.com/Content/ApplicationNotes/app_tgandmeltofpolyethylene.pdf), 19 February 2010.
- Varshosaz J., F. Hassanzadeh, M. Mahmoudzadeh and A. Sadeghi. 2009. Preparation of cefuroxime axetil nanoparticles by rapid expansion of supercritical fluid technology. **Powder Technol.** 189: 97–102.
- Vogt M., K. Kunath and J. B. Dressman. 2008. Dissolution improvement of four poorly water soluble drugs by cogrinding with commonly used excipients. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** 68: 330–337.
- Wikipedia, the free encyclopedia. 2009. **Mefenamic acid.** Available Source: <http://en.wikipedia.org>, February 4, 2009.
- Wikipedia, the free encyclopedia. 2010. **Alcohol.** Available Source: <http://en.wikipedia.org>, March 20, 2010.



ภาคผนวก



## 1. การเตรียมสารละลายยาหรือยากับพอลิเมอร์ในตัวทำละลายต่างๆ

ขั้นตอนการเตรียมสารละลายมีดังนี้

1. ชั่งสารตามน้ำหนักที่คำนวณได้
2. นำสารที่ชั่งมาละลายใน Volumetric flask ที่มีตัวทำละลายตามปริมาตรที่ต้องการ
3. เขย่าให้ตัวทำละลายกับสารเป็นสารละลายเนื้อเดียวในเครื่อง Ultrasonic bath
4. ในการเตรียมสารละลายที่มีความเข้มข้นแตกต่างกันจะทำตามข้อ 1, 2 และ 3 แต่เปลี่ยนน้ำหนักของสารตามที่คำนวณได้ เพื่อให้ได้ความเข้มข้นตามที่ต้องการ

### 1.1 สูตรคำนวณสำหรับการเตรียมสารละลายยา

$$\text{wt\%} = \frac{m}{\sum (\rho * V)_{\text{solvent}} + m} \times 100 \quad (\text{ก 1})$$

โดยที่

|        |                                                     |
|--------|-----------------------------------------------------|
| wt%    | เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักของสารละลายยา                  |
| $m$    | น้ำหนักของยา Mefenamic acid (g)                     |
| $\rho$ | ความหนาแน่นของตัวทำละลาย ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ) |
| $V$    | ปริมาตรของตัวทำละลาย ( $\text{cm}^3$ )              |

### 1.1.1 ตัวอย่างการเตรียมสารละลายยา

วิธีการเตรียมสารละลายยาที่ความเข้มข้น 2.5 wt%

ก. เตรียมสารละลายอินทรีย์ที่มีอัตราส่วน DCM:Ethanol เท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร จำนวน 10 มิลลิลิตร ดังนี้

$$\begin{aligned}\text{ปริมาตร DCM} &= \frac{80}{100}(10) = 8 \text{ มิลลิลิตร} \\ \text{ปริมาตร Ethanol} &= \frac{20}{100}(10) = 2 \text{ มิลลิลิตร}\end{aligned}$$

ข. เตรียมยา Mefenamic acid โดยคำนวณหาปริมาณยา Mefenamic acid ที่ทำให้ได้สารละลายที่ความเข้มข้น 2.5 wt% จากสมการที่ (1) แทนค่าต่างๆ ต่อไปนี้ลงในสมการที่ (1)

$$\begin{aligned}\text{ความเข้มข้นสารละลายยา Mefenamic acid ที่ต้องการ} &= 2.5 \text{ wt\%} \\ \text{ปริมาตร DCM} &= 8 \text{ มิลลิลิตร} \\ \text{ปริมาตร Ethanol} &= 2 \text{ มิลลิลิตร} \\ \text{ความหนาแน่นของ DCM } (\rho_{\text{DCM}}) &= 1.325 \text{ กรัม/มิลลิลิตร} \\ \text{ความหนาแน่นของ Ethanol } (\rho_{\text{EtOH}}) &= 0.7915 \text{ กรัม/มิลลิลิตร}\end{aligned}$$

จะได้

$$2.5 = \frac{m}{(1.325 \times 8) + (0.7915 \times 2) + m} \times 100$$

คำนวณปริมาณยาได้ดังนี้

$$m = 0.31 \text{ กรัม}$$

ดังนั้น ต้องใช้ยา Mefenamic acid ปริมาณ 0.31 กรัม

## 1.2 สูตรคำนวณสำหรับการเตรียมสารละลายพอลิเมอร์

$$\text{wt}\% = \frac{p}{\sum (\rho * V)_{\text{solvent}} + p} \times 100 \quad (2)$$

โดยที่

|        |                                                     |
|--------|-----------------------------------------------------|
| wt%    | เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักของสารละลายพอลิเมอร์           |
| $p$    | น้ำหนักของพอลิเมอร์ (g)                             |
| $\rho$ | ความหนาแน่นของตัวทำละลาย ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ) |
| $V$    | ปริมาตรของตัวทำละลาย ( $\text{cm}^3$ )              |

### 1.2.1 ตัวอย่างการเตรียมสารละลายพอลิเมอร์

วิธีการเตรียมสารละลายพอลิเมอร์ที่ความเข้มข้น 3.5 wt%

ก. เตรียมสารละลายอินทรีย์ที่มีอัตราส่วน DCM:Ethanol เท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร จำนวน 10 มิลลิลิตร ดังนี้

$$\begin{aligned} \text{ปริมาตร DCM} &= \frac{80}{100}(10) = 8 \text{ มิลลิลิตร} \\ \text{ปริมาตร Ethanol} &= \frac{20}{100}(10) = 2 \text{ มิลลิลิตร} \end{aligned}$$

ข. เตรียมพอลิเมอร์ โดยคำนวณหาปริมาณพอลิเมอร์ที่ทำให้ได้สารละลายที่ความเข้มข้น 3.5% โดยน้ำหนัก จากสมการที่ (2) แทนค่าต่างๆ ต่อไปนี้ลงในสมการที่ (2)

$$\begin{aligned} \text{ความเข้มข้นสารละลายพอลิเมอร์ที่ต้องการ} &= 3.5 \text{ wt}\% \\ \text{ปริมาตร DCM} &= 8 \text{ มิลลิลิตร} \\ \text{ปริมาตร Ethanol} &= 2 \text{ มิลลิลิตร} \\ \text{ความหนาแน่นของ DCM } (\rho_{\text{DCM}}) &= 1.325 \text{ กรัม/มิลลิลิตร} \\ \text{ความหนาแน่นของ Ethanol } (\rho_{\text{EtOH}}) &= 0.7915 \text{ กรัม/มิลลิลิตร} \end{aligned}$$

จะได้

$$3.5 = \frac{m}{(1.325 * 8) + (0.7915 * 2) + m} \times 100$$

คำนวณปริมาณพอลิเมอร์ได้ดังนี้

$$m = 0.44 \text{ กรัม}$$

ดังนั้น ต้องใช้พอลิเมอร์ ปริมาณ 0.44 กรัม

### 1.3 สูตรคำนวณสำหรับการเตรียมสารละลายที่ใช้ผลิตคอมพอสิต

$$\text{wt\% (Mefenamic acid)} = \frac{m}{\sum (\rho * V)_{\text{solvent}} + m + p} \times 100 \quad (3)$$

$$\text{wt\% (PEG)} = \frac{p}{\sum (\rho * V)_{\text{solvent}} + m + p} \times 100 \quad (4)$$

โดยที่

wt% (Mefenamic acid)    เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักของสารละลายยา Mefenamic acid

wt% (PEG)    เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักของสารละลายพอลิเมอร์

$m$     น้ำหนักของยา Mefenamic acid (g)

$p$     น้ำหนักของ PEG 4000 (g)

$\rho$     ความหนาแน่นของตัวทำละลาย ( $\text{g/cm}^3$ )

$V$     ปริมาตรของตัวทำละลาย ( $\text{cm}^3$ )

#### 1.3.1 ตัวอย่างการเตรียมสารละลายสำหรับผลิตคอมพอสิต

วิธีการเตรียมสารละลายสำหรับผลิตอนุภาคคอมพอสิตที่อัตราส่วนโดยน้ำหนัก  
ระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ที่ 1.5:3.5

ก. เตรียมสารละลายอินทรีย์ที่มีอัตราส่วน DCM:ethanol เท่ากับ 80:20 โดย  
ปริมาตร จำนวน 10 มิลลิลิตร

$$\text{ปริมาตร DCM} = \frac{80}{100}(10) = 8 \text{ มิลลิลิตร}$$

$$\text{ปริมาตร ethanol} = \frac{20}{100}(10) = 2 \text{ มิลลิลิตร}$$

ข. เตรียมยา Mefenamic acid กับ PEG 4000 โดยคำนวณหาปริมาณยา Mefenamic acid ที่ทำให้ได้สารละลายที่มีความเข้มข้นของยา 1.5 wt% ซึ่งสามารถหาได้จากสมการที่ (3) แทนค่าต่างๆ ต่อไปนี้ลงในสมการที่ (3)

|                                                 |                         |
|-------------------------------------------------|-------------------------|
| ความเข้มข้นสารละลายยา Mefenamic acid ที่ต้องการ | = 1.5 wt%               |
| ปริมาตร DCM                                     | = 8 มิลลิลิตร           |
| ปริมาตร Ethanol                                 | = 2 มิลลิลิตร           |
| ความหนาแน่นของ DCM ( $\rho_{\text{DCM}}$ )      | = 1.325 กรัม/มิลลิลิตร  |
| ความหนาแน่นของ Ethanol ( $\rho_{\text{EtOH}}$ ) | = 0.7915 กรัม/มิลลิลิตร |

จะได้

$$1.5 = \frac{m}{(1.325 \times 8) + (0.7915 \times 2) + m + p} \times 100 \quad (5)$$

คำนวณหาปริมาณ PEG 4000 ที่ทำให้ได้สารละลายที่มีความเข้มข้นของพอลิเมอร์ 3.5 wt% ซึ่งสามารถหาได้จากสมการที่ (4) แทนค่าต่างๆ ต่อไปนี้ลงในสมการที่ (4)

|                                                 |                         |
|-------------------------------------------------|-------------------------|
| ความเข้มข้นสารละลาย PEG 4000 ที่ต้องการ         | = 3.5 wt%               |
| ปริมาตร DCM                                     | = 8 มิลลิลิตร           |
| ปริมาตร Ethanol                                 | = 2 มิลลิลิตร           |
| ความหนาแน่นของ DCM ( $\rho_{\text{DCM}}$ )      | = 1.325 กรัม/มิลลิลิตร  |
| ความหนาแน่นของ Ethanol ( $\rho_{\text{EtOH}}$ ) | = 0.7915 กรัม/มิลลิลิตร |

จะได้

$$3.5 = \frac{p}{(1.325 \times 8) + (0.7915 \times 2) + m + p} \times 100 \quad (6)$$

ทำการแก้สมการ (5) และ (6) เพื่อหาปริมาณยา Mefenamic acid และ PEG 4000

จะได้

$$m = 0.192$$

$$p = 0.449$$

ดังนั้น ต้องใช้ยา Mefenamic acid ปริมาณ 0.192 กรัม และ PEG 4000 ปริมาณ 0.449 กรัม

**ตารางผนวกที่ ก1** ปริมาณยา Mefenamic acid ที่ใช้ในการเตรียมสารละลายยาในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนกับเอทานอลปริมาตร 10 มิลลิลิตร ที่สภาวะต่างๆ

| สภาวะ                        | ยา (กรัม) |
|------------------------------|-----------|
| 1.5 wt% Mefenamic acid 80:20 | 0.19      |
| 1.5 wt% Mefenamic acid 50:50 | 0.16      |
| 1.5 wt% Mefenamic acid 20:80 | 0.14      |
| 2.5 wt% Mefenamic acid 80:20 | 0.31      |
| 2.5 wt% Mefenamic acid 50:50 | 0.27      |
| 2.5 wt% Mefenamic acid 20:80 | 0.23      |
| 3.2 wt% Mefenamic acid 50:50 | 0.35      |
| 3.5 wt% Mefenamic acid 80:20 | 0.44      |
| 3.5 wt% Mefenamic acid 50:50 | 0.38      |

**หมายเหตุ** 2.5 wt% Mefenamic acid 80:20 หมายถึง ความเข้มข้นของสารละลายยา Mefenamic acid 2.5 % โดยน้ำหนัก ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนกับเอทานอลที่อัตราส่วน 80:20 โดยปริมาตร

**ตารางผนวกที่ ก2** ปริมาณ PEG 4000 ที่ใช้ในการเตรียมสารละลายพอลิเมอร์ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนกับเอทานอลปริมาตร 10 มิลลิลิตร ที่สภาวะต่างๆ

| สภาวะ                  | พอลิเมอร์ (กรัม) |
|------------------------|------------------|
| 7.0 wt% PEG 4000 80:20 | 0.92             |
| 7.0 wt% PEG 4000 50:50 | 0.56             |
| 7.0 wt% PEG 4000 20:80 | 0.68             |
| 3.5 wt% PEG 4000 80:20 | 0.44             |
| 3.5 wt% PEG 4000 50:50 | 0.38             |
| 3.5 wt% PEG 4000 20:80 | 0.33             |

**หมายเหตุ** 3.5 wt% PEG 4000 80:20 หมายถึง ความเข้มข้นของสารละลายพอลิเมอร์ 3.5 % โดยน้ำหนัก ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนกับเอทานอลที่อัตราส่วน 80:20 โดยปริมาตร

**ตารางผนวกที่ ก3** ปริมาณยาและพอลิเมอร์ในการเตรียมสารละลายคอมพอสิต ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนกับเอทานอลปริมาตร 10 มิลลิลิตร ที่สภาวะต่างๆ

| สภาวะ               | ยา (กรัม) | พอลิเมอร์ (กรัม) |
|---------------------|-----------|------------------|
| 1.5:3.5 wt% (80:20) | 0.192     | 0.449            |
| 2.5:7.0 wt% (80:20) | 0.337     | 0.943            |
| 3.2:3.5 wt%(50:50)  | 0.363     | 0.397            |
| 2.5:3.5 wt% (20:80) | 0.238     | 0.333            |

**หมายเหตุ** 1.5:3.5 wt% (80:20) หมายถึง คอมพอสิตที่เตรียมจากอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ที่ 1.5:3.5 % โดยน้ำหนัก ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนกับเอทานอลที่อัตราส่วน 80:20 โดยปริมาตร

$$\begin{aligned}\text{โดยที่ } \rho_{\text{DCM}} &= 1.325 \text{ g/cm}^3 \\ \rho_{\text{EtOH}} &= 0.7915 \text{ g/cm}^3\end{aligned}$$

## 2. วิธีการเตรียมสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์

2.1 เตรียม 0.2 M ของสารละลายโพแทสเซียมฟอสเฟต โดยละลายโพแทสเซียมฟอสเฟต 27.22 กรัม ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) ในน้ำกลั่น และปรับให้ได้ปริมาตร 1,000 มิลลิลิตร

2.2 เตรียม 0.2 M ของสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ โดยละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ 8 กรัมในน้ำกลั่น และปรับให้ได้ปริมาตร 1,000 มิลลิลิตร

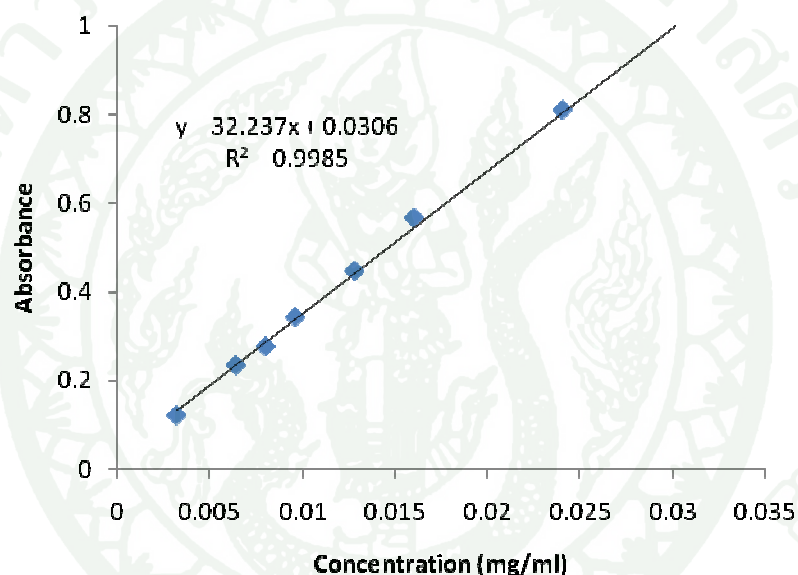
2.3 นำสารละลายโพแทสเซียมฟอสเฟตที่เตรียมได้จากข้อ 2.1 มา 50 มิลลิลิตร เทลงใน volumetric flask ขนาด 200 มิลลิลิตร จากนั้นเติมสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ 42.4 มิลลิลิตร

2.4 ตรวจสอบค่า pH ของสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ ว่าเท่ากับ 7.6 หรือไม่ด้วยเครื่อง pH Meter ถ้าไม่เท่า ให้ทำการปรับด้วยสารละลาย HCl หรือ NaOH



การคำนวณหาปริมาณยาในคอมพอสิต จะนำอนุภาคคอมพอสิต (ที่ผ่านการล้างด้วยเอทิล แอซีเทต) ที่ทราบน้ำหนักมาละลายในสารละลายไดคลอโรมีเทนที่ทราบปริมาตร และนำสารละลายที่ได้ไปวัดค่าการดูดกลืนแสง ด้วยเครื่อง UV spectroscopy ค่าที่วัดได้จะนำมาเทียบกับกราฟมาตรฐาน (แสดงดังภาพผนวกที่ ข1) เพื่อหาความเข้มข้นที่แท้จริงของสารละลายยา MEF แล้วนำความเข้มข้นที่ได้ไปคำนวณหาค่า % drug loading ดังสมการด้านล่าง

$$\% \text{ drug loading} = \frac{\text{mass of drug in composites}}{\text{Total mass of composites}} \times 100\% \quad (\text{ข } 1)$$



ภาพผนวกที่ ข1 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยามีเฟนนาไมกแอซิดที่ละลายในสารละลายไดคลอโรมีเทนที่ความเข้มข้นต่างๆ เทียบกับค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 360 นาโนเมตร

#### ตัวอย่างการคำนวณหาปริมาณยา

การคำนวณหาปริมาณยาในคอมพอสิตระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่อัตราส่วน 1.5:3.5 wt% ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนกับเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ที่อุณหภูมิ 35 °C มีปริมาณคอมพอสิตหลังล้างด้วยเอทิลแอซีเทตเท่ากับ 0.002 กรัม ละลายใน DCM ปริมาตร 20 มิลลิลิตร สารละลายมีค่า Absorbance คือ 0.431 แล้วนำค่าไปแทนในสมการใน

Calibration graph ของยา MEF (ภาคผนวก ข1) จะได้ว่าสารละลายมีความเข้มข้น 0.0124 mg/ml ดังนั้นอนุภาคยา MEF ที่แท้จริงที่อยู่ในอนุภาคคอมพอสิตจึงมีค่าเท่ากับ  $0.248 \times 10^{-3}$  กรัม จากนั้นคำนวณหาปริมาณยาในคอมพอสิต จะได้

$$\begin{aligned}\% \text{ drug loading} &= (0.248 \times 10^{-3} / 0.002) \times 100 \\ &= 12.42\%\end{aligned}$$

ดังนั้น มีปริมาณยาในคอมพอสิตเท่ากับ 12.42%

ตารางผนวกที่ ข1 ปริมาณยาในคอมพอสิต (% drug loading) ที่สภาวะต่างๆ

| สภาวะที่ใช้ในการทดลอง    | Mass of drug in composite (g) | Total mass of particles (g) | % Drug loading |
|--------------------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------|
| <b>ที่อุณหภูมิ 35 °C</b> |                               |                             |                |
| 1.5:3.5 wt% (80:20)      | $0.248 \times 10^{-3}$        | 0.002                       | 12.42          |
| 2.5:7.0 wt% (80:20)      | $0.943 \times 10^{-3}$        | 0.005                       | 18.86          |
| 3.2:3.5 wt%(50:50)       | $0.154 \times 10^{-3}$        | 0.003                       | 5.15           |
| 2.5:3.5 wt% (20:80)      | $0.765 \times 10^{-3}$        | 0.003                       | 2.55           |
| <b>ที่อุณหภูมิ 45 °C</b> |                               |                             |                |
| 1.5:3.5 wt% (80:20)      | $0.685 \times 10^{-3}$        | 0.003                       | 22.83          |
| 2.5:7.0 wt% (80:20)      | $0.826 \times 10^{-3}$        | 0.005                       | 16.53          |
| 3.2:3.5 wt%(50:50)       | $0.411 \times 10^{-3}$        | 0.003                       | 1.37           |
| 2.5:3.5 wt% (20:80)      | $0.501 \times 10^{-3}$        | 0.003                       | 1.67           |

หมายเหตุ 1.5:3.5 wt% (80:20) หมายถึง คอมพอสิตที่เตรียมจากอัตราส่วนโดยน้ำหนักระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ที่ 1.5:3.5 % โดยน้ำหนัก ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนกับเอทานอลที่ อัตราส่วน 80:20 โดยปริมาตร

นอกจากนี้ในงานวิจัยนี้ยังคำนวณหาปริมาณยาในผลิตภัณฑ์ก่อนทำการล้างเอายาส่วนที่ไม่ได้เกิดเป็นคอมพอสิตออก เรียกว่า % drug content โดยจะนำผลิตภัณฑ์ที่เก็บได้หลังกระบวนการ GAS (ที่ไม่ผ่านการล้างด้วยเอทิลแอลกอฮอล์) ที่ทราบน้ำหนักมาละลายในสารละลายได

คลอโรมีเทนที่ทราบปริมาตร และนำสารละลายที่ได้ไปวัดค่าการดูดกลืนแสง ด้วยเครื่อง UV spectroscopy ค่าที่วัดได้จะนำมาเทียบกับกราฟมาตรฐาน (แสดงดังภาพผนวกที่ ข1) เพื่อนำค่าความเข้มข้นไปคำนวณหาค่า % drug content ดังสมการด้านล่าง

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

ตัวอย่างการคำนวณหาปริมาณยา

การคำนวณหาปริมาณยาในคอมพอสิตระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่อัตราส่วน 1.5:3.5 wt% ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนกับเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ที่อุณหภูมิ 35 °C มีปริมาณคอมพอสิตเท่ากับ 0.002 กรัม ละลายใน DCM ปริมาตร 200 มิลลิลิตร สารละลายมีค่า Absorbance คือ 0.193 แล้วนำค่าไปแทนในสมการใน Calibration graph ของยา MEF (ภาคผนวก ข1) จะได้ว่าสารละลายมีความเข้มข้น  $5.037 \times 10^{-3}$  mg/ml ดังนั้นอนุภาคยา MEF ที่แท้จริงที่อยู่ในผลิตภัณฑ์มีค่าเท่ากับ  $1.008 \times 10^{-3}$  กรัม จากนั้นคำนวณหาปริมาณยาในผลิตภัณฑ์ จะได้

$$\begin{aligned} \% \text{ drug content} &= (1.008 \times 10^{-3} / 0.002) \times 100 \\ &= 50.53\% \end{aligned}$$

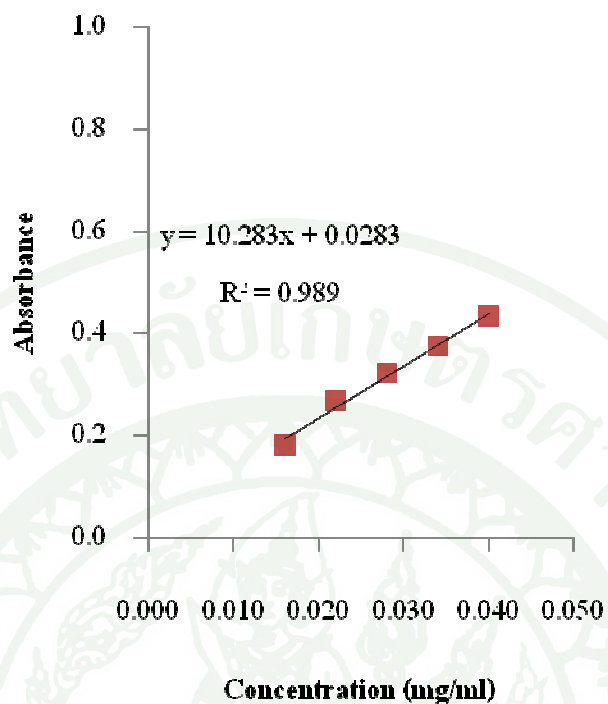
ดังนั้น มีปริมาณยาในผลิตภัณฑ์เท่ากับ 50.53%

ตารางผนวกที่ ข2 ปริมาณยาในผลิตภัณฑ์ (% drug content) ที่สภาวะต่างๆ

| สภาวะที่ใช้ในการทดลอง | Mass of drug<br>particle (g) | Total mass of<br>particles (g) | % Drug<br>content |
|-----------------------|------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| ที่อุณหภูมิ 35 °C     |                              |                                |                   |
| 1.5:3.5 wt% (80:20)   | $1.008 \times 10^{-3}$       | 0.002                          | 50.53             |
| 2.5:7.0 wt% (80:20)   | $2.621 \times 10^{-3}$       | 0.005                          | 52.42             |
| ที่อุณหภูมิ 45 °C     |                              |                                |                   |
| 1.5:3.5 wt% (80:20)   | $3.495 \times 10^{-3}$       | 0.004                          | 87.38             |
| 2.5:7.0 wt% (80:20)   | $3.357 \times 10^{-3}$       | 0.004                          | 83.92             |

หมายเหตุ 1.5:3.5 wt% (80:20) หมายถึง ผลิตภัณฑ์ที่เตรียมจากอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ที่ 1.5:3.5 % โดยน้ำหนัก ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนกับเอทานอลที่อัตราส่วน 80:20 โดยปริมาตร

สำหรับการทดสอบการละลายของยา MEF เราจะทำการสร้างกราฟมาตรฐานอีกชุดหนึ่ง โดยกราฟมาตรฐานชุดใหม่นี้ ได้จากการเตรียมสารละลายยา MEF ในฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.6 ที่ความเข้มข้นต่างๆ กราฟมาตรฐานที่ได้แสดงดังภาพผนวกที่ ข2



ภาพผนวกที่ ข2 กราฟ Calibration curve ระหว่างความเข้มข้นของยามิเฟนนามิกแอซิดที่ละลายในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.6 ที่ความเข้มข้นต่างๆ เทียบกับค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 360 นาโนเมตร

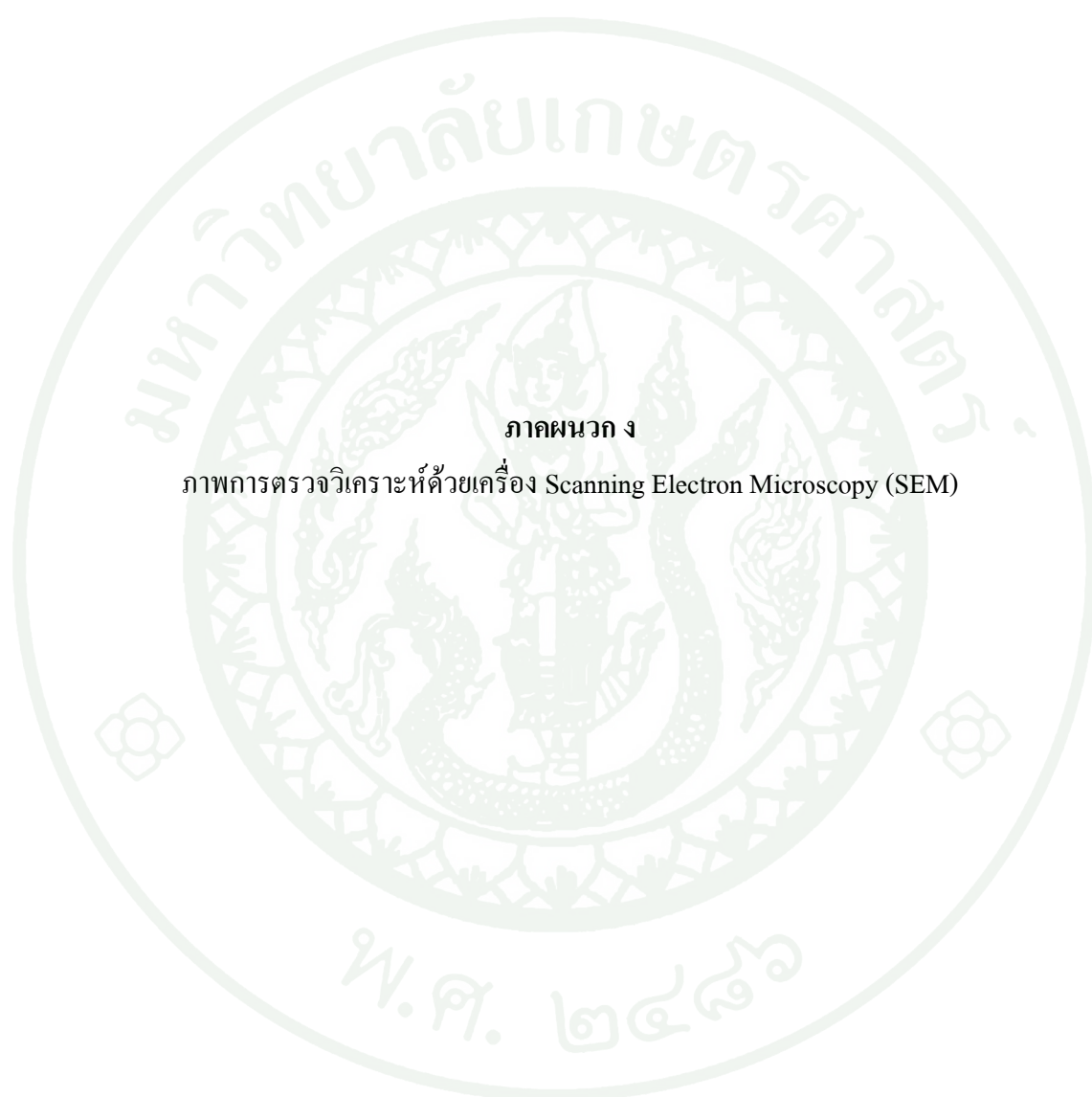


ตารางผนวกที่ ค1 ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของอนุภาค Mefenamic acid ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนกับเอทานอลที่อัตราส่วนต่างๆ

| อัตราส่วน DCM:EtOH | ความเข้มข้นของยา | ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกยา MEF (บาร์) |
|--------------------|------------------|-------------------------------------------|
| ที่อุณหภูมิ 35 °C  |                  |                                           |
| 80:20 โดยปริมาตร   | 1.5 wt%          | 51.8                                      |
|                    | 2.5 wt%          | 45.5                                      |
|                    | 3.5 wt%          | 29.9                                      |
| 50:50 โดยปริมาตร   | 1.5 wt%          | 65.6                                      |
|                    | 2.5 wt%          | 60.6                                      |
|                    | 3.2 wt%          | 50.1                                      |
| 20:80 โดยปริมาตร   | 1.5 wt%          | 74.8                                      |
|                    | 2.5 wt%          | 67.4                                      |
| ที่อุณหภูมิ 45 °C  |                  |                                           |
| 80:20 โดยปริมาตร   | 1.5 wt%          | 65.6                                      |
|                    | 2.5 wt%          | 58.7                                      |
|                    | 3.5 wt%          | 48.5                                      |
| 50:50 โดยปริมาตร   | 1.5 wt%          | 76.8                                      |
|                    | 2.5 wt%          | 74.9                                      |
|                    | 3.2 wt%          | 63.6                                      |
| 20:80 โดยปริมาตร   | 1.5 wt%          | 80.7                                      |
|                    | 2.5 wt%          | 77.0                                      |

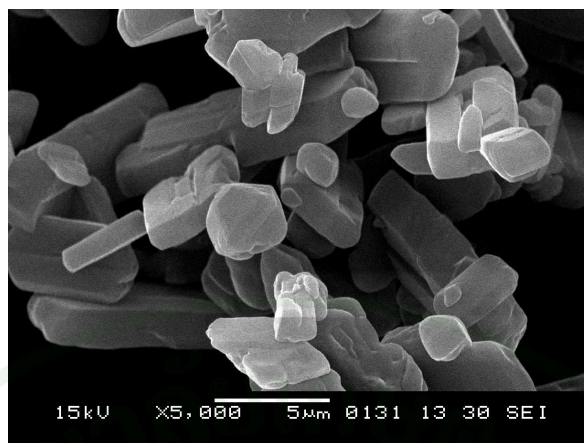
**ตารางผนวกที่ ค2** ความดันที่เริ่มเกิดการตกผลึกของอนุภาคพอลิเมอร์ PEG 4000 ในตัวทำละลายผสมระหว่างไคลโอโรฟอร์มกับเอทานอลที่อัตราส่วนต่างๆ

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

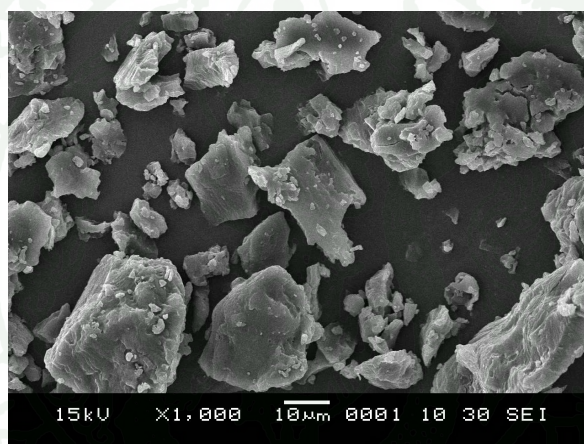


ภาคผนวก ง

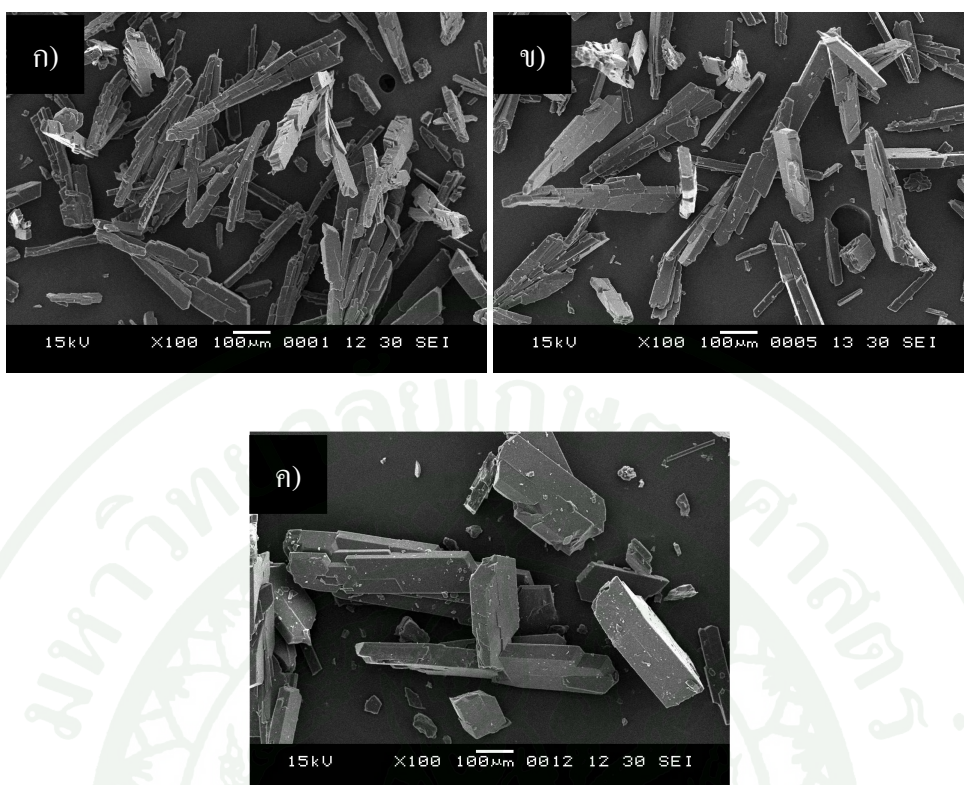
ภาพการตรวจวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Scanning Electron Microscopy (SEM)



ภาพผนวกที่ ง1 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของขามิเฟินนามิกแอซิดก่อนผ่านกระบวนการ

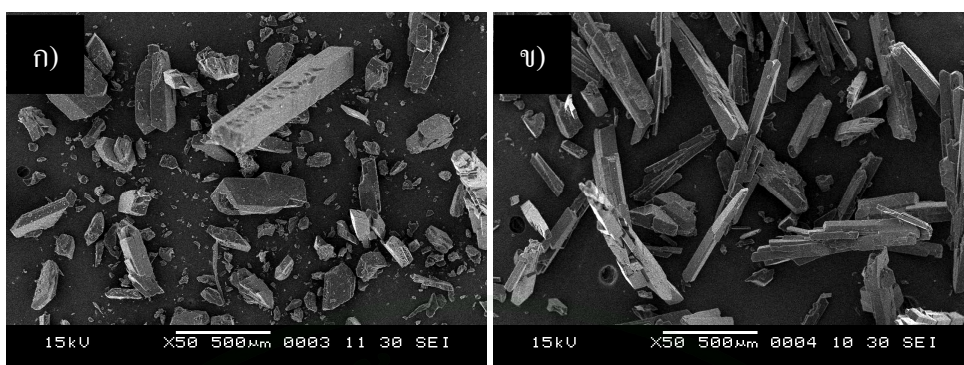


ภาพผนวกที่ ง2 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของ PEG 4000 ก่อนผ่านกระบวนการ



**ภาพผนวกที่ 33** ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของยามีเฟนนามิกแอซิดหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 °C ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ความเข้มข้นของสารละลายต่างๆ ดังนี้

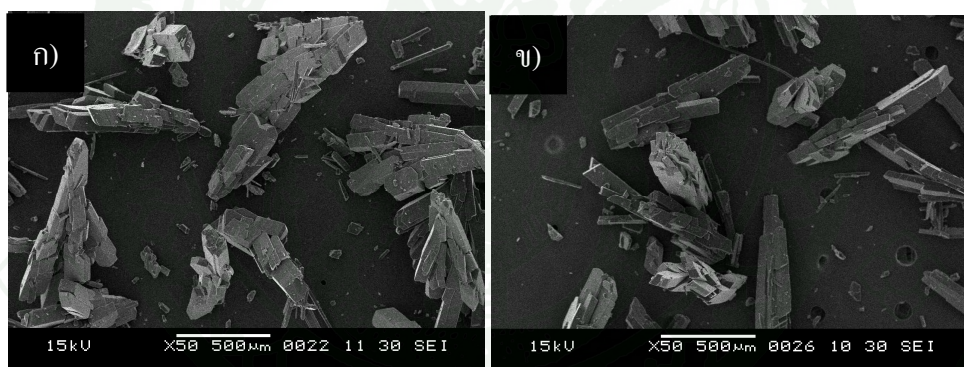
- ก) 1.5 wt%
- ข) 2.5 wt%
- ค) 3.5 wt%



ภาพผนวกที่ ๔ ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของขามิเฟนนามิกแอซิดหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 °C ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 50:50 โดยปริมาตร ความเข้มข้นของสารละลายต่างๆ ดังนี้

ก) 1.5 wt%

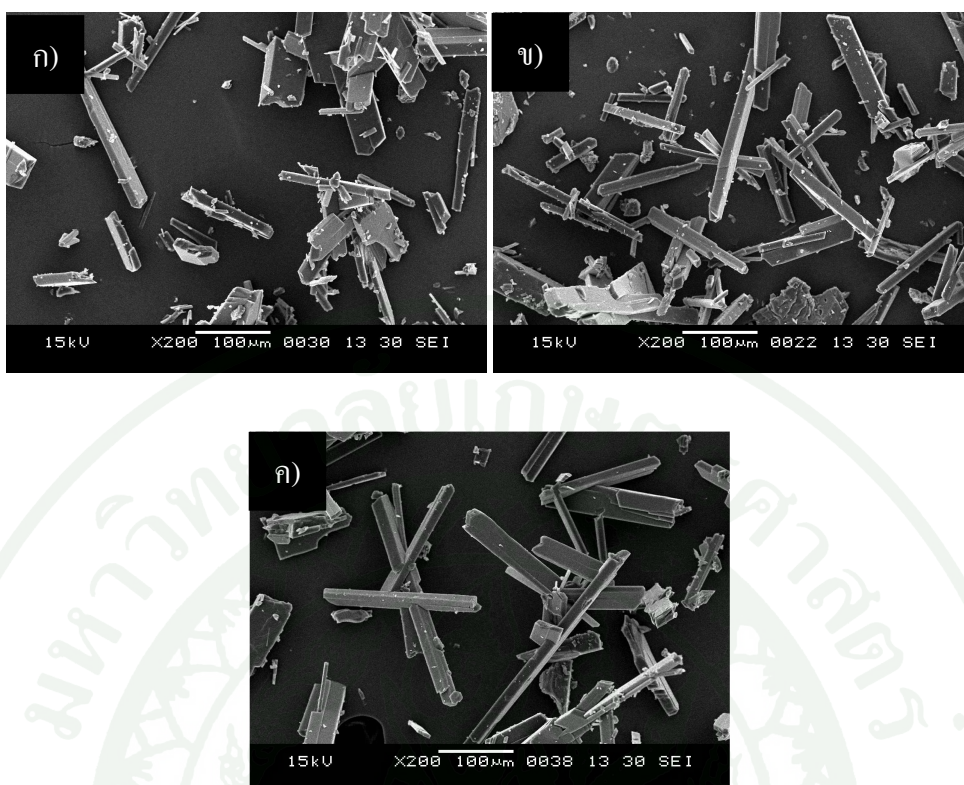
ข) 2.5 wt%



ภาพผนวกที่ ๕ ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของขามิเฟนนามิกแอซิดหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 °C ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 20:80 โดยปริมาตร ความเข้มข้นของสารละลายต่างๆ ดังนี้

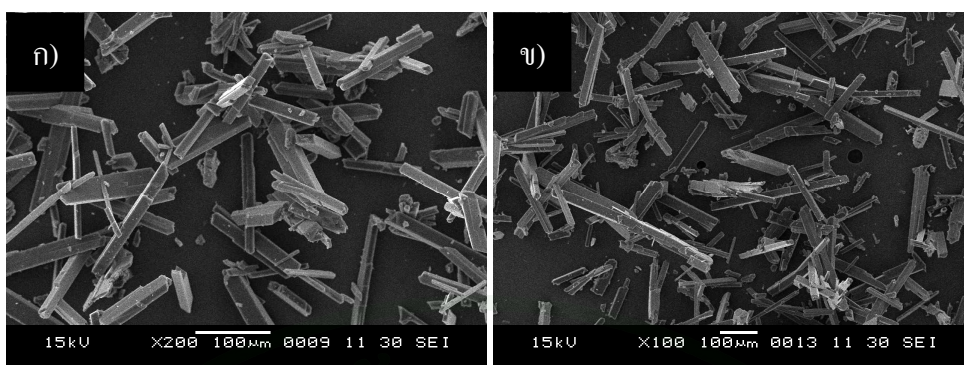
ก) 1.5 wt%

ข) 2.5 wt%



ภาพผนวกที่ ๖ ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของขามิเฟนนามิกแอซิดหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ความเข้มข้นของสารละลายต่างๆ ดังนี้

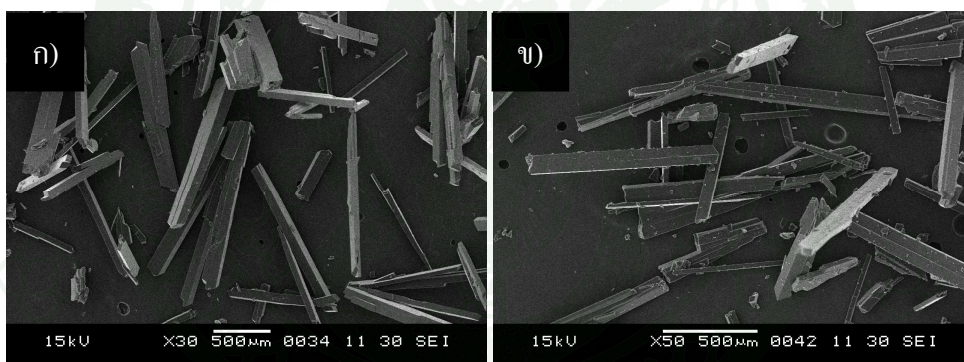
- ก) 1.5 wt%
- ข) 2.5 wt%
- ค) 3.5 wt%



ภาพผนวกที่ ๗ ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของขามิเฟนนามิกแอซิดหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 50:50 โดยปริมาตร ความเข้มข้นของสารละลายต่างๆ ดังนี้

ก) 1.5 wt%

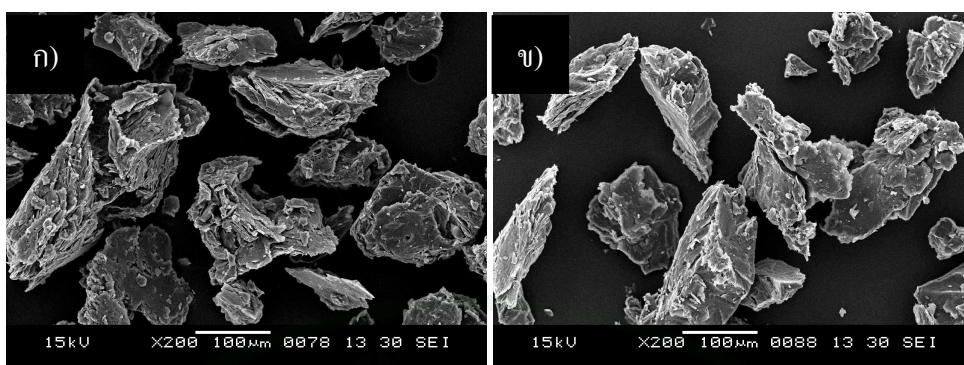
ข) 2.5 wt%



ภาพผนวกที่ ๘ ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของขามิเฟนนามิกแอซิดหลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 20:80 โดยปริมาตร ความเข้มข้นของสารละลายต่างๆ ดังนี้

ก) 1.5 wt%

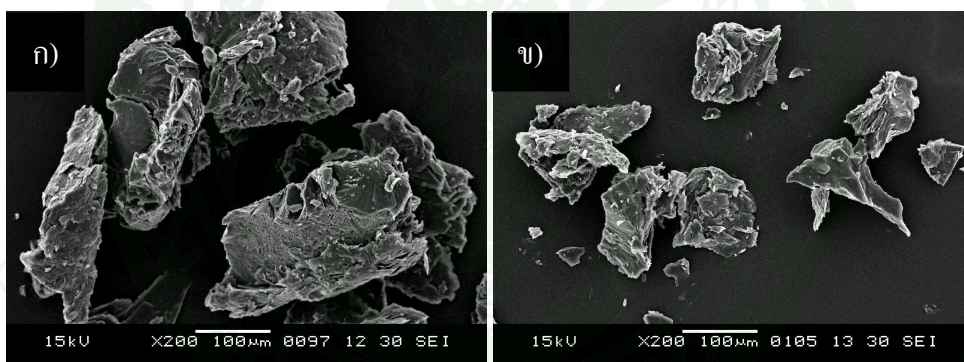
ข) 2.5 wt%



ภาพผนวกที่ ๙ ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของ PEG 4000 หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 °C ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ความเข้มข้นของสารละลายพอลิเมอร์ต่างๆ ดังนี้

ก) 3.5 wt%

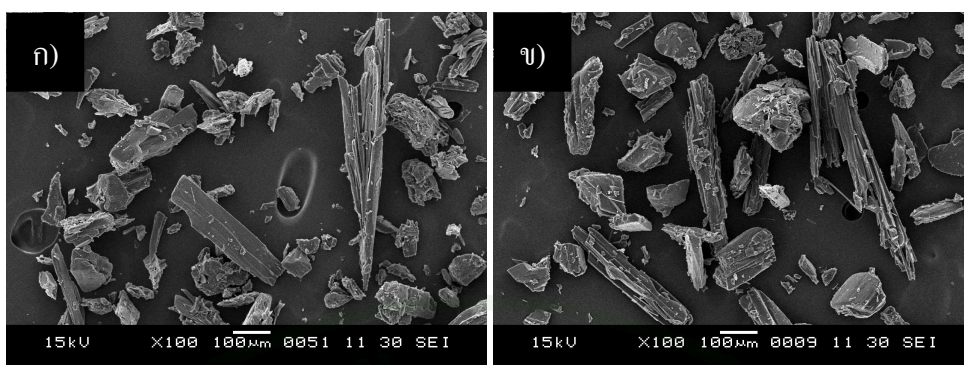
ข) 7.0 wt%



ภาพผนวกที่ ๑๐ ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของ PEG 4000 หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ความเข้มข้นของสารละลายพอลิเมอร์ต่างๆ ดังนี้

ก) 3.5 wt%

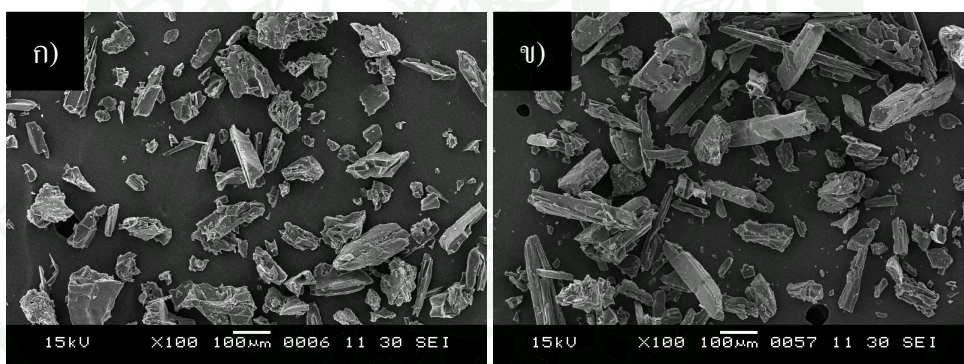
ข) 7.0 wt%



**ภาพผนวกที่ 11** ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคคอมพอสิตหลังล้างด้วยเอทิลเอซีเตต ที่ได้จากการตกผลึกด้วยเทคนิค GAS ที่อัตราส่วนความเข้มข้นของยาต่อพอลิเมอร์เท่ากับ 1.5:3.5 wt% ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ที่อุณหภูมิต่างๆ ดังนี้

ก) 35 °C

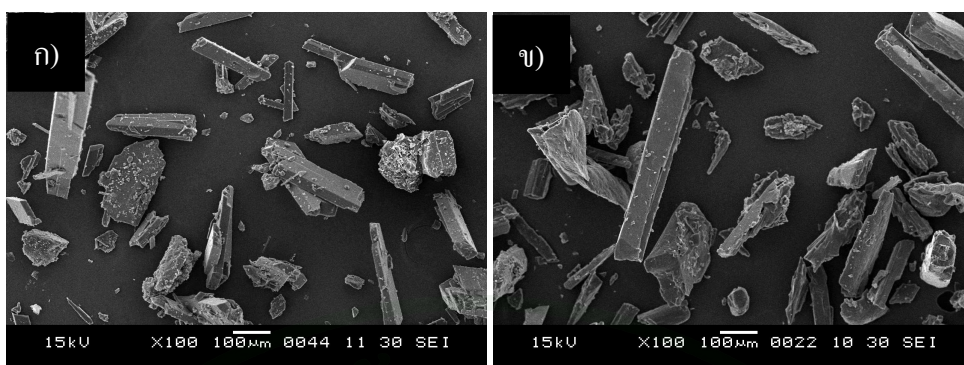
ข) 45 °C



**ภาพผนวกที่ 12** ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคคอมพอสิตหลังล้างด้วยเอทิลเอซีเตต ที่ได้จากการตกผลึกด้วยเทคนิค GAS ที่อัตราส่วนความเข้มข้นของยาต่อพอลิเมอร์เท่ากับ 2.5:7.0 wt% ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ที่อุณหภูมิต่างๆ ดังนี้

ก) 35 °C

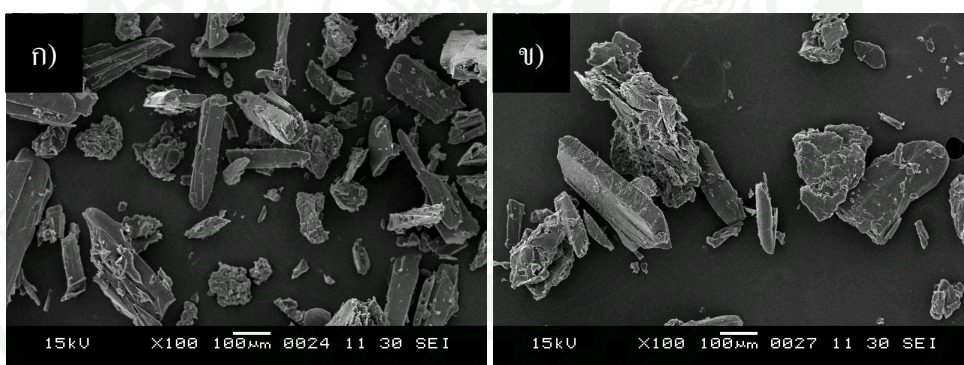
ข) 45 °C



**ภาพผนวกที่ 13** ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคคอมพอสิตหลังล้างด้วยเอทิลเอซีเตต ที่ได้จากการตกผลึกด้วยเทคนิค GAS ที่อัตราส่วนความเข้มข้นของยาต่อพอลิเมอร์เท่ากับ 3.2:3.5 wt% ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 50:50 โดยปริมาตร ที่อุณหภูมิต่างๆ ดังนี้

ก) 35 °C

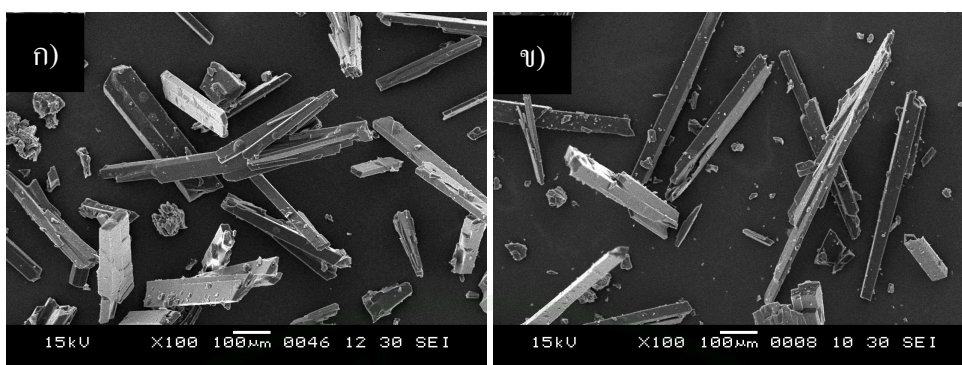
ข) 45 °C



**ภาพผนวกที่ 14** ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคคอมพอสิตหลังล้างด้วยเอทิลเอซีเตต ที่ได้จากการตกผลึกด้วยเทคนิค GAS ที่อัตราส่วนความเข้มข้นของยาต่อพอลิเมอร์เท่ากับ 2.5:3.5 wt% ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 20:80 โดยปริมาตร ที่อุณหภูมิต่างๆ ดังนี้

ก) 35 °C

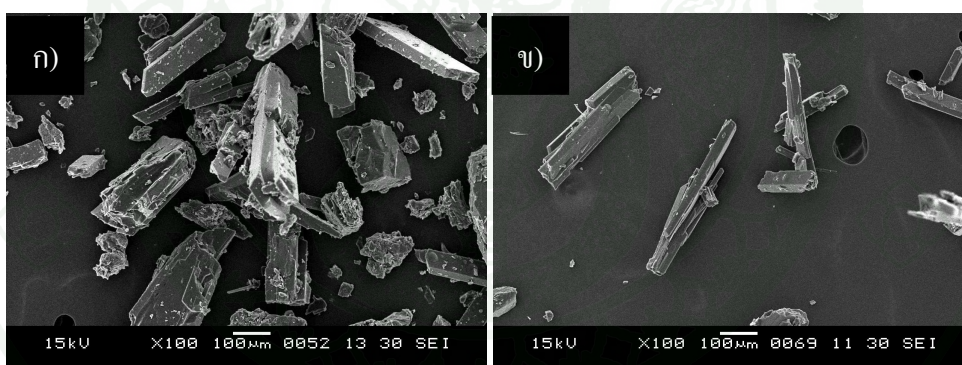
ข) 45 °C



ภาพผนวกที่ 15 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคคอมพอสิตก่อนล้างด้วยเอทิลแอซีเตต ที่ได้จากการตกผลึกด้วยเทคนิค GAS ที่อัตราส่วนความเข้มข้นของยาต่อพอลิเมอร์เท่ากับ 1.5:3.5 wt% ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ที่อุณหภูมิต่างๆ ดังนี้

ก) 35 °C

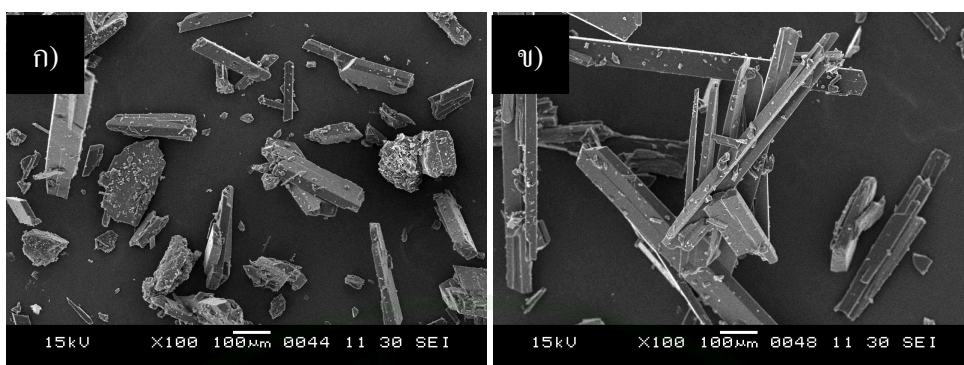
ข) 45 °C



ภาพผนวกที่ 16 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคคอมพอสิตก่อนล้างด้วยเอทิลแอซีเตต ที่ได้จากการตกผลึกด้วยเทคนิค GAS ที่อัตราส่วนความเข้มข้นของยาต่อพอลิเมอร์เท่ากับ 2.5:7.0 wt% ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ที่อุณหภูมิต่างๆ ดังนี้

ก) 35 °C

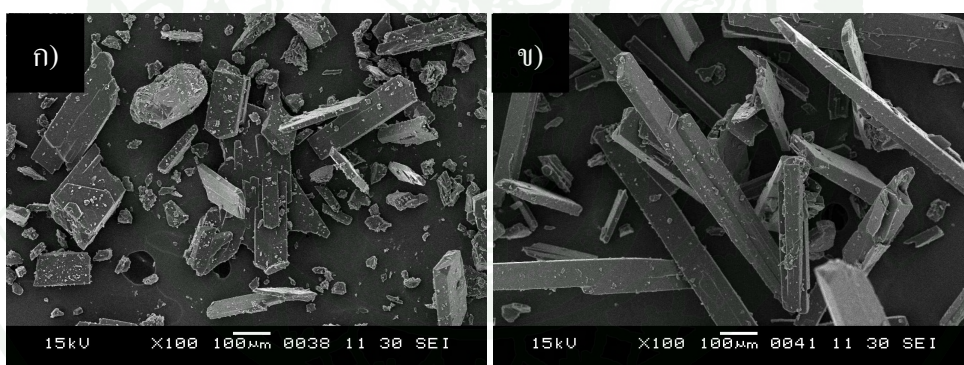
ข) 45 °C



ภาพผนวกที่ 17 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคคอมพอสิตก่อนล้างด้วยเอทิลแอซีเตต ที่ได้จากการตกผลึกด้วยเทคนิค GAS ที่อัตราส่วนความเข้มข้นของยาต่อพอลิเมอร์เท่ากับ 3.2:3.5 wt% ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 50:50 โดยปริมาตร ที่อุณหภูมิต่างๆ ดังนี้

ก) 35 °C

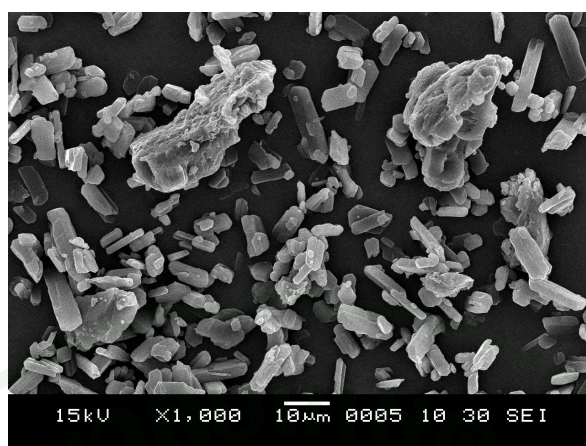
ข) 45 °C



ภาพผนวกที่ 18 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคคอมพอสิตก่อนล้างด้วยเอทิลแอซีเตต ที่ได้จากการตกผลึกด้วยเทคนิค GAS ที่อัตราส่วนความเข้มข้นของยาต่อพอลิเมอร์เท่ากับ 2.5:3.5 wt% ในตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 20:80 โดยปริมาตร ที่อุณหภูมิต่างๆ ดังนี้

ก) 35 °C

ข) 45 °C

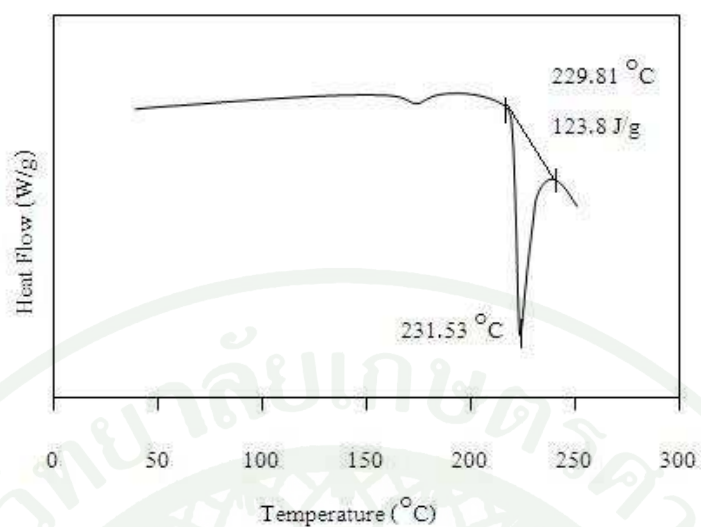


ภาพผนวกที่ 19 ภาพถ่ายจากเครื่อง SEM ของอนุภาคของผสมระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่อัตราส่วนยา MEF ต่อ PEG 4000 เท่ากับ 2.5:7.0 w/w

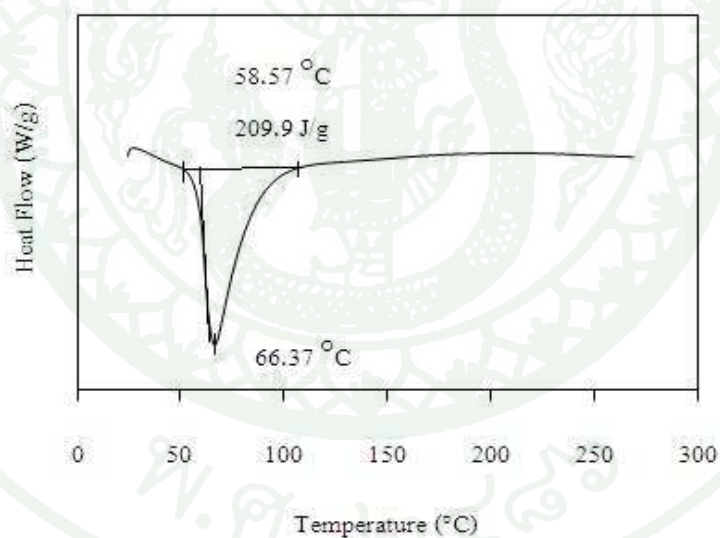


### ภาคผนวก จ

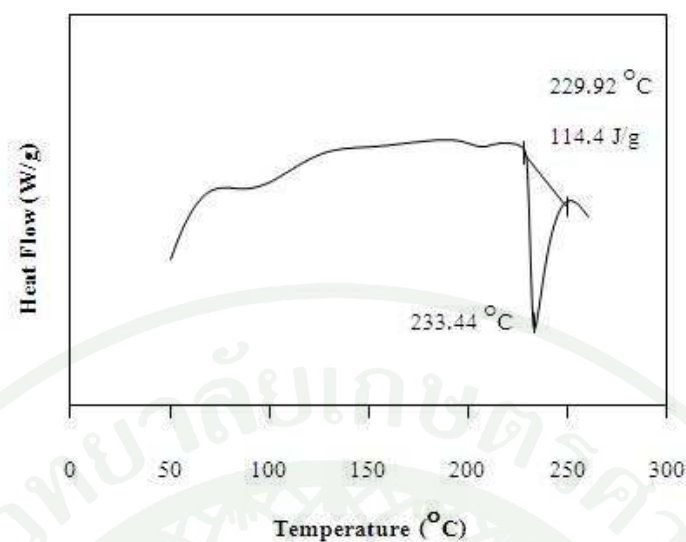
จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนที่ใช้ในการหลอมเหลวของสารที่สภาวะต่างๆ



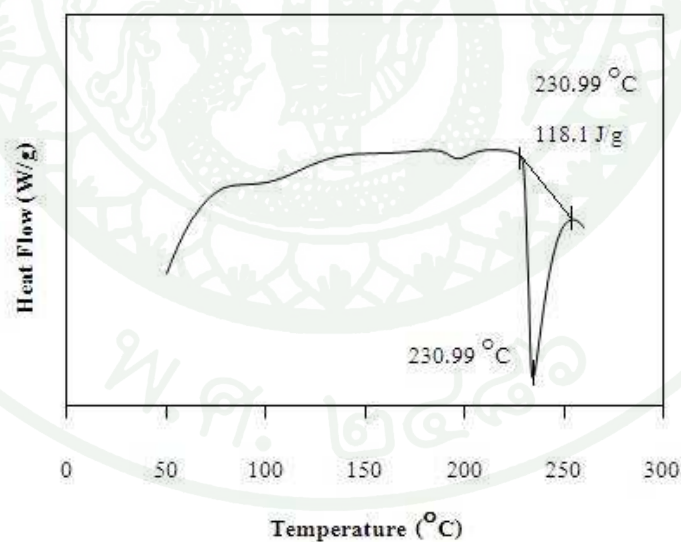
ภาพผนวกที่ จ1 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของยา MEF ก่อนผ่าน กระบวนการ GAS



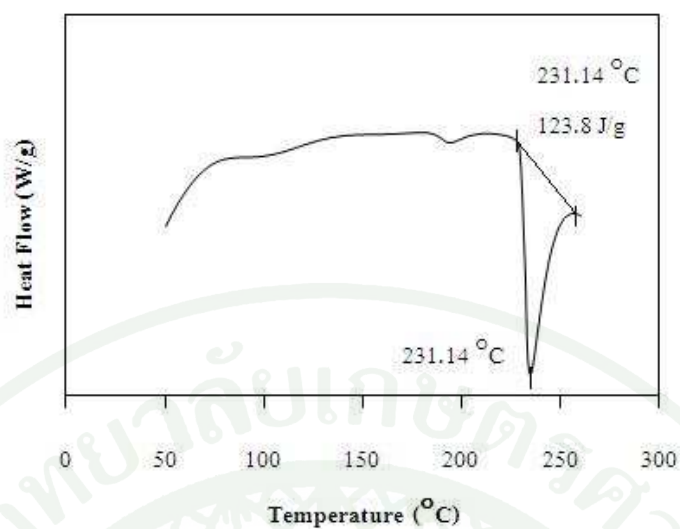
ภาพผนวกที่ จ2 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของ PEG 4000 ก่อนผ่าน กระบวนการ GAS



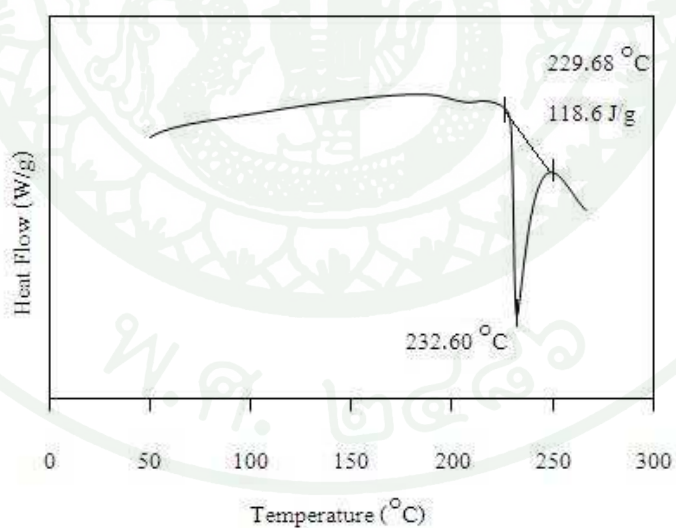
**ภาพผนวกที่ จ3** จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 °C ความเข้มข้นของสารละลายยา 1.5 wt% โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร



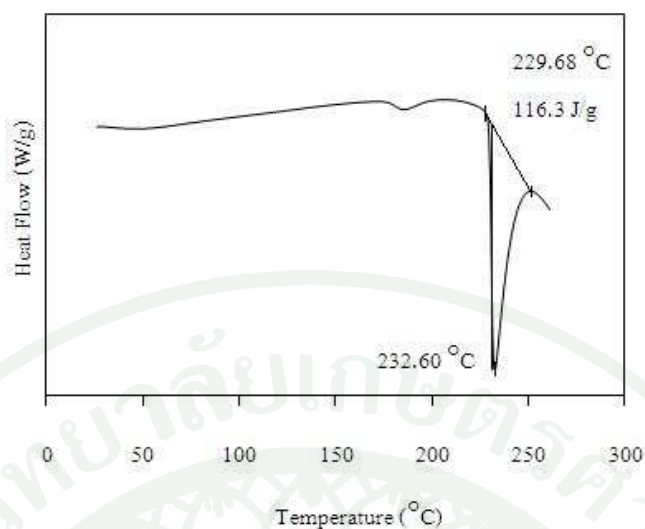
**ภาพผนวกที่ จ4** จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 °C ความเข้มข้นของสารละลายยา 2.5 wt% โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร



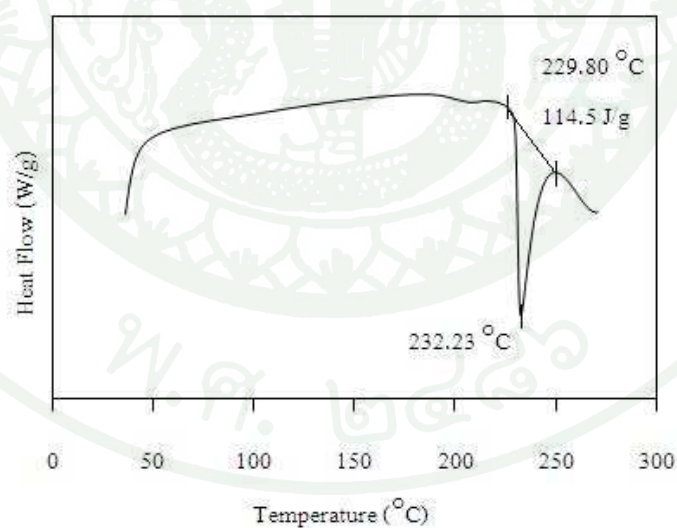
**ภาพผนวกที่ ๑5** จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 35 °C ความเข้มข้นของสารละลายยา 3.5 wt% โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร



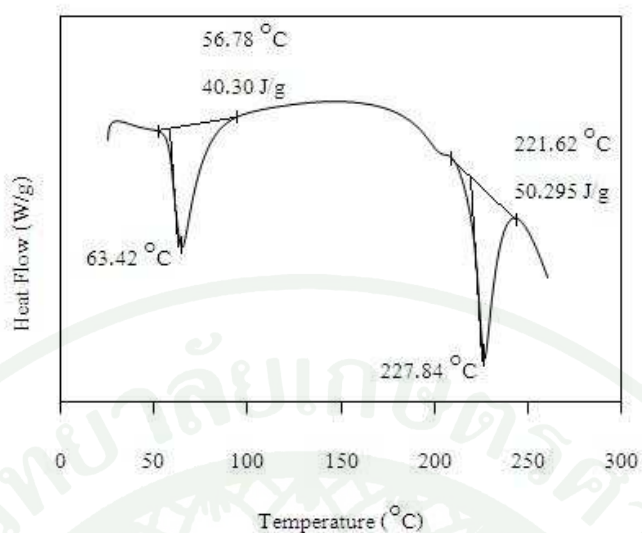
**ภาพผนวกที่ ๑6** จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C ความเข้มข้นของสารละลายยา 1.5 wt% โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร



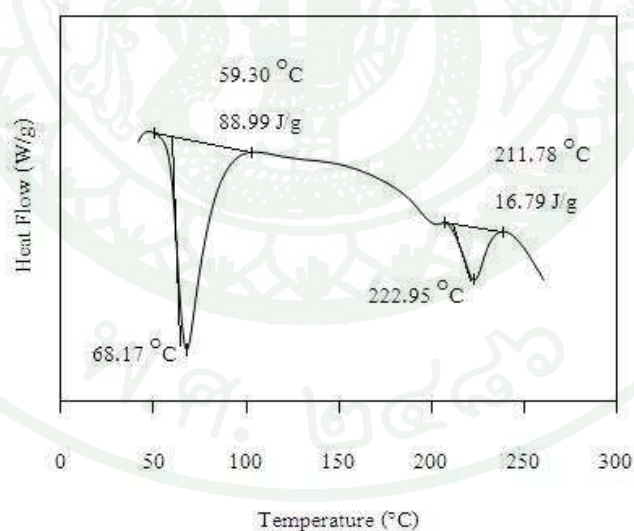
**ภาพผนวกที่ ๖7** จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C ความเข้มข้นของสารละลายยา 2.5 wt% โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร



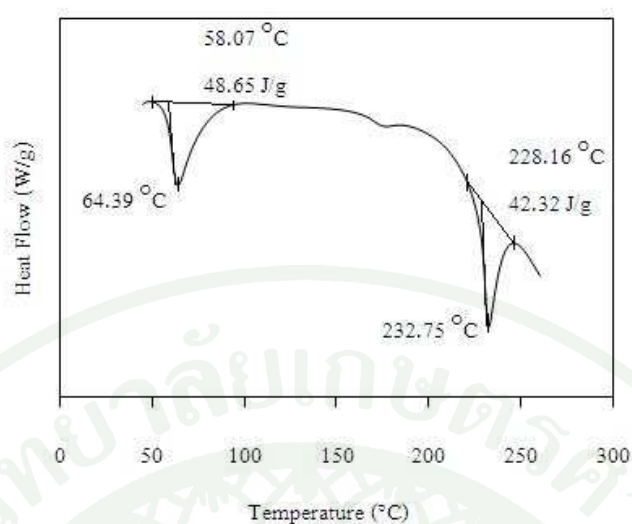
**ภาพผนวกที่ ๖8** จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของยา MEF หลังผ่านกระบวนการ GAS ที่อุณหภูมิ 45 °C ความเข้มข้นของสารละลายยา 3.5 wt% โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร



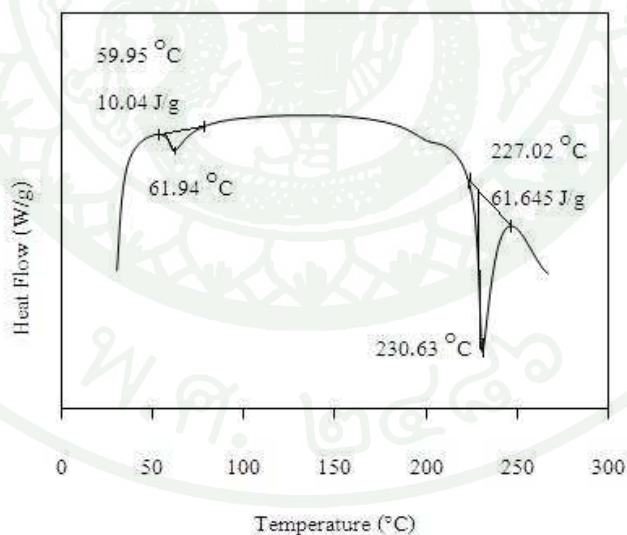
**ภาพผนวกที่ ๑๙** จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่ได้จากการบวกรวมการ GAS ที่ความเข้มข้น 1.5:3.5 wt% อุณหภูมิ 35 °C โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ก่อนล้างด้วยเอทิลแอซีเตต



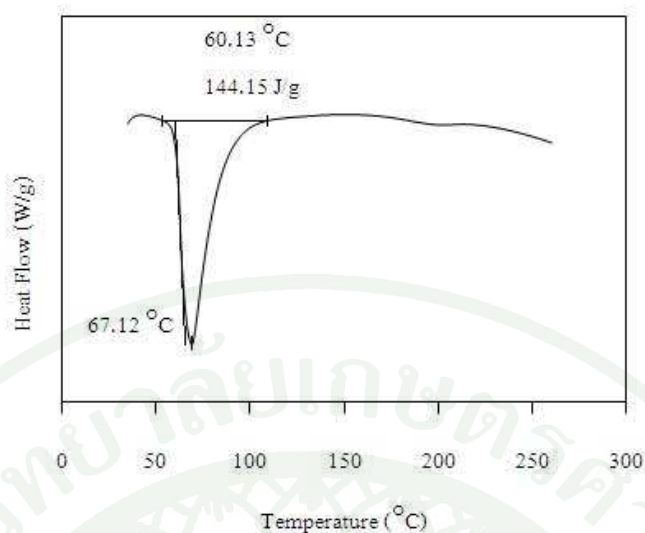
**ภาพผนวกที่ ๑๒** จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่ได้จากการบวกรวมการ GAS ที่ความเข้มข้น 2.5:7.0 wt% อุณหภูมิ 35 °C โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ก่อนล้างด้วยเอทิลแอซีเตต



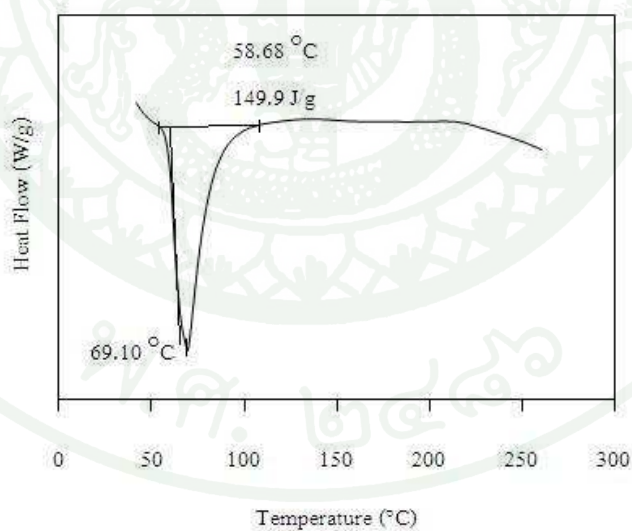
ภาพผนวกที่ จ11 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่ได้จากกระบวนการ GAS ที่ความเข้มข้น 1.5:3.5 wt% อุณหภูมิ 45 °C โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ก่อนล้างด้วยเอทิลแอซีเตต



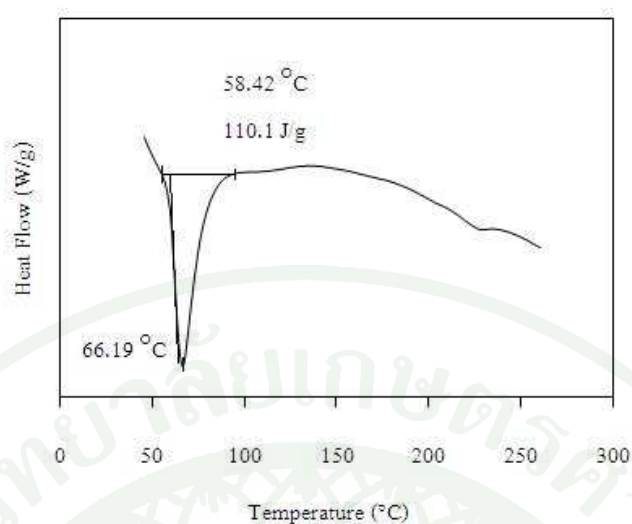
ภาพผนวกที่ จ12 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่ได้จากกระบวนการ GAS ที่ความเข้มข้น 2.5:7.0 wt% อุณหภูมิ 45 °C โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร ก่อนล้างด้วยเอทิลแอซีเตต



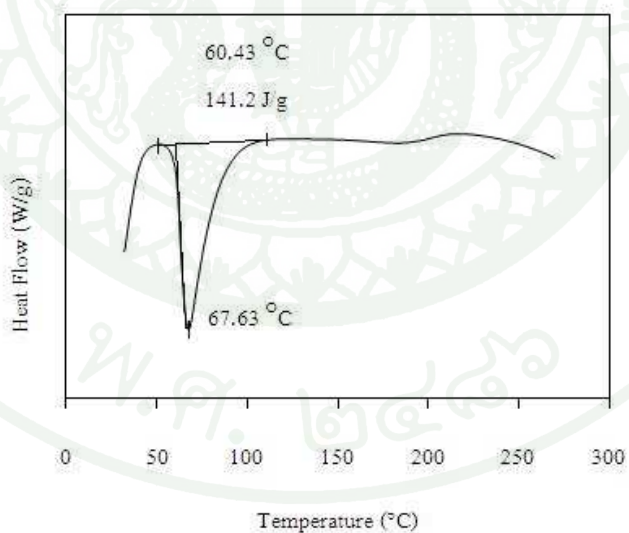
**ภาพผนวกที่ จ13** จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่ได้จากกระบวนการ GAS ที่ความเข้มข้น 1.5:3.5 wt% อุณหภูมิ 35 °C โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร หลังล้างด้วยเอทิลเอซีเทต



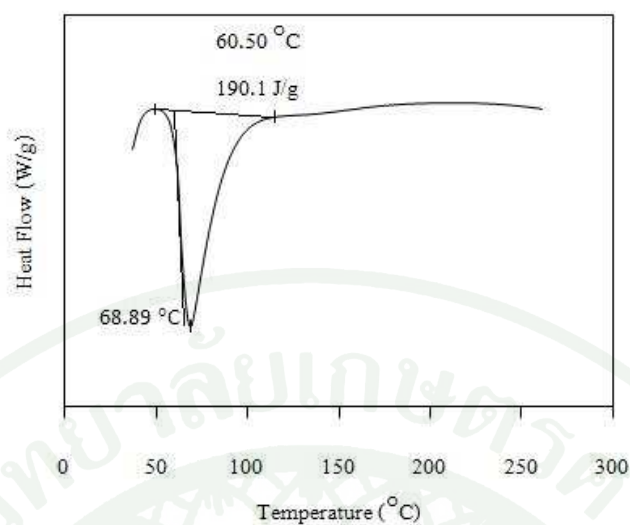
**ภาพผนวกที่ จ14** จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่ได้จากกระบวนการ GAS ที่ความเข้มข้น 2.5:7.0 wt% อุณหภูมิ 35 °C โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร หลังล้างด้วยเอทิลเอซีเทต



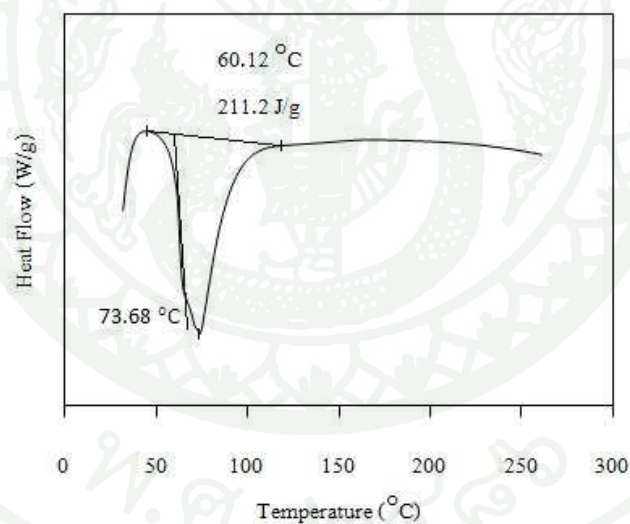
ภาพผนวกที่ จ15 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่ได้จากกระบวนการ GAS ที่ความเข้มข้น 1.5:3.5 wt% อุณหภูมิ 45 °C โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร หลังล้างด้วยเอทิลเอซีเทต



ภาพผนวกที่ จ16 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของอนุภาคคอมพอสิตระหว่างยา MEF และ PEG 4000 ที่ได้จากกระบวนการ GAS ที่ความเข้มข้น 2.5:7.0 wt% อุณหภูมิ 45 °C โดยอัตราส่วนตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนต่อเอทานอลเท่ากับ 80:20 โดยปริมาตร หลังล้างด้วยเอทิลเอซีเทต



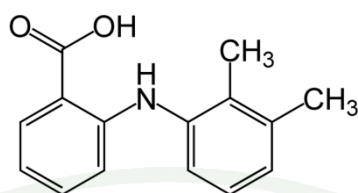
ภาพผนวกที่ จ17 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของของผสมระหว่างยา  
MEF และ PEG 4000 ที่อัตราส่วน 2.5:7.0 w/w



ภาพผนวกที่ จ18 จุดหลอมเหลวและพลังงานความร้อนในการหลอมเหลวของของผสมระหว่างยา  
MEF และ PEG 4000 ที่อัตราส่วนยา 16 wt%



Mefenamic acid (MEF) สูตรโครงสร้างเป็น  $C_{15}H_{15}NO_2$  มีรูปร่างโมเลกุลดังนี้

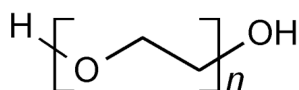


ภาพผนวกที่ ฉ1 รูปร่างโมเลกุลของ MEF

ตารางผนวกที่ ฉ1 คุณสมบัติของ MEF ที่ใช้ในงานวิจัย

| คุณสมบัติ | ชื่อสาร                    | Mefenamic acid |
|-----------|----------------------------|----------------|
|           | ลักษณะของสาร               | ผลึกของแข็ง    |
|           | สี                         | ขาว            |
|           | มวลโมเลกุล (กรัม/กรัมโมล)  | 241.285        |
|           | จุดหลอมเหลว (องศาเซลเซียส) | 230-231        |

Polyethylene glycol (PEG 4000) สูตรโครงสร้างเป็น  $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$  มีรูปร่างโมเลกุลดังนี้



ภาพผนวกที่ ๓2 รูปร่างโมเลกุลของ PEG 4000

ตารางผนวกที่ ๓2 คุณสมบัติของ PEG 4000 ที่ใช้ในงานวิจัย

| คุณสมบัติ                          | ชื่อสาร | Polyethylene glycol (PEG 4000) |
|------------------------------------|---------|--------------------------------|
|                                    |         |                                |
| ลักษณะของสาร                       | สี      | ผลึกของแข็ง                    |
| มวลโมเลกุล (กรัม/โมล)              |         | ขาว                            |
|                                    |         | 3500-4500                      |
| จุดหลอมเหลว (องศาเซลเซียส)         |         | 54-58                          |
| glass transition temperature (°C ) |         | -22.37                         |

หมายเหตุ: ค่า glass transition temperature ของ PEG 4000 อ้างอิงจาก Application Note Thermal Analysis, 2007.

## ประวัติการศึกษา และการทำงาน

ชื่อ นางสาวจิตติมา ทรงจิตสมบูรณ์

เกิดวันที่ 21 พฤษภาคม 2528

สถานที่เกิด กรุงเทพมหานคร

ประวัติการศึกษา วท.บ. (วิทยาศาสตร์) ภาควิชากรรมกระบวนการอาหาร คณะอุตสาหกรรม  
เกษตร มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ตำแหน่งปัจจุบัน -

สถานที่ทำงานปัจจุบัน -

ผลงานดีเด่นและ/หรือรางวัลทางวิชาการ -

ทุนการศึกษาที่ได้รับ ได้รับทุนจากศูนย์ความเป็นเลิศแห่งชาติด้านปิโตรเลียม ปิโตรเคมีและ  
วัสดุขั้นสูง ภาควิชาวิศวกรรมเคมี มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์