

การตกผลึกอนุภาคยาซัลฟาเมทโทอ็อกซาโซลด้วยกระบวนการ Gas Anti-solvent (GAS)

Precipitation of Sulfamethoxazole using the Gas Anti-solvent (GAS) Process

จุฑามาศ ศังกรพานิช, ศิรินทิพย์ วิริยะเมธานนท์

ผศ.ดร.มานพ เจริญไชยตระกูล

ภาควิชาวิศวกรรมเคมี คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

โทร. 02-9428555 ต่อ 1216 E-mail: fengmnc@ku.ac.th

บทคัดย่อ

ยาซัลฟาเมทโทอ็อกซาโซล เป็นยาที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียในร่างกายและทางเดินปัสสาวะ มีความสามารถในการละลายน้ำที่ต่ำ การเพิ่มอัตราการละลายของยาตัวนี้ สามารถทำได้โดยการลดขนาดอนุภาคของยาหรือเปลี่ยนแปลงค่าความเป็นผลึก ดังนั้นโครงการนี้จึงได้ตกผลึกอนุภาคยาโดยเทคนิค Gas Anti-Solvent (GAS) โดยใช้คาร์บอนไดออกไซด์เป็นตัวดำเนินการละลาย และได้ทำการศึกษาปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อการตกผลึกของอนุภาคยา ได้แก่ อุณหภูมิ (35 ถึง 45 องศาเซลเซียส) ความเข้มข้นของสารละลายยา (25 ถึง 75 เปอร์เซ็นต์ของความเข้มข้นอิ่มตัว) และชนิดของตัวทำละลาย (เอทานอล เมทานอล และอะซิโตน) พบว่า การเพิ่มความเข้มข้นของยาในตัวทำละลาย เมทานอลหรือเอทานอล ทำให้อนุภาคของยาที่ได้มีขนาดใหญ่ขึ้น ในขณะที่เมื่อใช้อะซิโตนเป็นตัวทำละลาย การเพิ่มความเข้มข้นของยา จะทำให้อนุภาคที่ได้มีขนาดเล็กลง เมื่อพิจารณาผลของอุณหภูมิ พบว่าการเพิ่มอุณหภูมิที่ใช้ในการตกผลึกยาในกรณีที่ใช้ตัวทำละลายอะซิโตน จะทำให้อนุภาคของยาที่ได้มีขนาดเล็กลงเล็กน้อย นอกจากนี้เมื่อพิจารณาผลของชนิดตัวทำละลายที่มีต่อขนาดอนุภาค พบว่าที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส ขนาดของอนุภาคที่ได้จากตัวทำละลายเอทานอลมีขนาดเล็กกว่าขนาดของอนุภาคที่ได้จากตัวทำละลายอะซิโตน เมื่อนำยาที่ได้จากกระบวนการ GAS ไปทดสอบอัตราการละลายและคุณสมบัติทางความร้อน พบว่า ยาหลังผ่านกระบวนการ GAS เมื่อใช้อุณหภูมิในการตกผลึกที่ 40 องศาเซลเซียส ความเข้มข้น 75 เปอร์เซ็นต์ในตัวทำละลายอะซิโตน จะมีค่าสัมประสิทธิ์อัตราการละลายที่สูงกว่ายาที่ผ่านการลดขนาดจากตัวแทนจำหน่ายถึง 4.45 เท่า โดยตัวยาไม่เกิดการเสื่อมสภาพและไม่มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางผลึก

คำสำคัญ : ซัลฟาเมทโทอ็อกซาโซล, Gas Anti-Solvent (GAS), คาร์บอนไดออกไซด์

Abstract

Sulfamethoxazole is an antibiotic drug which is commonly used for treating urinary tract infections. It is a poorly water-soluble drug. Therefore, micronization process is required in order to increase the dissolution rate of this drug. In this project, an attempt to precipitate Sulfamethoxazole via the Gas Anti-Solvent (GAS) process with the use of carbon dioxide as anti-solvent was investigated. The effects on the particle size of operating temperature in the range of 35°C-45°C, drug concentration from 25 to 75 percent of saturation, and type of organic solvent which are methanol, ethanol and acetone were studied. It was found that an increase in drug concentration in methanol or ethanol resulted in a larger particle size. However, in the case of acetone. An increase in drug concentration resulted in a reduction of particle size. For the effect of temperature, a slight reduction in particle size was observed when temperature was increased and acetone was used a solvent. For the effect of the solvent, it was found that at 35 °C the precipitates obtained from ethanol were smaller than those from acetone. In the studies of dissolution rate and thermal properties of the drug, it was found that the processed Sulfamethoxazole precipitated from 75% saturation in acetone solvent at 40 °C had a higher dissolution rate coefficient than the commercial micronized sample by 4.45 times. No thermal degradation and no change in crystal form of the precipitated drug were observed.

Keywords: Sulfamethoxazole, Gas Anti-Solvent (GAS), Carbon dioxide

1. บทนำ

ยานับเป็นปัจจัยสำคัญที่ใช้ในการรักษาและบรรเทาอาการของโรค โดยยานั้นจะมีค่าชีวประสิทธิผลเป็นตัวบ่งบอกถึงประสิทธิภาพในการบำบัด ในกระบวนการนำส่งยาประกอบด้วย 2 กลไกที่เกี่ยวข้อง คือ การละลายและการดูดซึม ซึ่งยาที่มีคุณสมบัติในการละลายน้ำต่ำ จะมีความสามารถในการดูดซึมได้น้อยลงด้วย ส่งผลให้คุณภาพของยาไม่ดี ดังนั้นโครงการนี้เลือกที่จะพัฒนาความสามารถในการละลายของยาเป็นหลัก โดยการเปลี่ยนแปลงพื้นที่ผิวหรือการเปลี่ยนแปลงค่าความเป็นผลึกของยา

ในโครงการนี้ได้ทำการศึกษายาซัลฟาเม็ทท็อกซาโซล (Sulfamethoxazole, SMZ) ซึ่งเป็นยาประเภทยาปฏิชีวนะ ที่ใช้ในการรักษาโรคที่ติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ แต่เนื่องจากยาชนิดนี้มีความสามารถในการละลายน้ำต่ำ และการดูดซึมต่ำ ทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาไม่ดี การเพิ่มความสามารถในการละลายของยาอาจทำได้โดยการเพิ่มพื้นที่ผิวสัมผัส หรือการเปลี่ยนแปลงค่าความเป็นผลึกของยา ในที่นี้ได้ทำการตกผลึกยาโดยใช้ ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต (Dense Gas Techniques) ซึ่งของไหลที่สภาวะใกล้ จุดวิกฤต มีคุณสมบัติ ในการแพร่ที่ตีเหมือนแก๊สและมีความหนาแน่นมากเหมือนของเหลว จึงเหมาะสมในการเป็นตัวทำละลาย (Solvent) และตัวต้านการละลาย (Anti-Solvent) วิธีนี้เป็นที่นิยม เนื่องจากไม่เกิดการตกค้างของสารอินทรีย์ในกระบวนการ จึงทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่บริสุทธิ์ โดยวิธีที่น่าสนใจคือ Gas Anti-Solvent (GAS) เป็นวิธีที่ใช้ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตเป็นตัวต้านการละลาย และสารอินทรีย์จะเป็นตัวทำละลายในกระบวนการนี้ (Reverchon, 2008)

ดังนั้นโครงการนี้จึงมุ่งเน้นศึกษากการเพิ่มอัตราการละลายของยาปฏิชีวนะซัลฟาเม็ทท็อกซาโซลโดยการผลึกยาด้วยกระบวนการ GAS เพื่อเพิ่มพื้นที่ผิวให้แก่อนุภาคหรือเปลี่ยนแปลงค่าความเป็นผลึกของยา ทำให้เพิ่มความสามารถในการละลายของยาให้มากยิ่งขึ้น โดยกระบวนการ GAS นั้นจะใช้คาร์บอนไดออกไซด์ เป็นของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤต เนื่องจากมีราคาถูกและไม่เป็นอันตรายต่อสิ่งแวดล้อม

2. ทฤษฎีที่เกี่ยวข้องกับโครงการงาน

2.1 การละลาย

อัตราการละลาย คือ อัตราการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของสารเทียบกับเวลา ซึ่งบ่งบอกถึงความสามารถในการละลายของสาร สามารถคำนวณได้จากสมการของ Fick's law of diffusion ดังสมการที่ (1)

$$Dc/dt = KSC(C_1 - C_2) \quad (1)$$

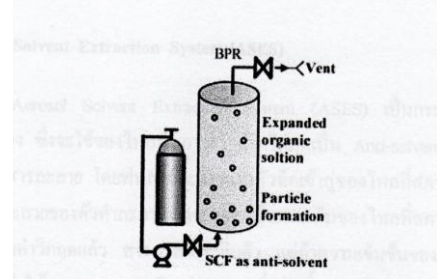
เทคนิคในการเพิ่มอัตราการละลายสามารถทำได้โดยการใช้วิธีทางเคมีและกายภาพ เช่น การใช้สารลดแรงตึงผิว การใช้ตัวทำละลายร่วม และการลดขนาดอนุภาค เป็นต้น

2.2 การลดขนาดของอนุภาค

การลดขนาดอนุภาคสามารถทำได้โดยการลดขนาดด้วยวิธีแบบดั้งเดิม เช่น การลดขนาดด้วยวิธีการบด และ Spay drying หรือการลดขนาดด้วยวิธีการใช้ของไหลใกล้จุดวิกฤต (Dense gas Techniques) ซึ่งจะสามารถแก้ไขปัญหาในเรื่องการตกค้างของตัวทำละลายอินทรีย์ และป้องกันการเสื่อมสภาพทางความร้อนของสารได้

การลดขนาดอนุภาคด้วยการใช้ของไหลใกล้จุดวิกฤต สามารถทำได้หลายเทคนิค เช่น Supercritical Assisted Atomization (SAA), Gas Anti-Solvent (GAS) และ Aerosol Solvent Extraction System (ASES), เป็นต้น (Bright and McNally, 1992)

สำหรับวิธีการลดขนาดแบบ GAS นั้นสามารถทำได้โดยใช้ของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตเป็นตัวต้านการละลาย และสารอินทรีย์เป็นตัวทำละลาย ในการทดลองจะค่อยๆใส่ ตัวต้านการละลายลงไปในเครื่องปฏิกรณ์ ซึ่งมีสารละลายที่มีตัวถูกละลายละลายอยู่ เมื่อปริมาตรขยายตัวถึงค่าวิกฤต สารละลายจะอิ่มตัว จากนั้นเพิ่ม ความเข้มข้นของของไหลที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตให้มากขึ้น จนความดันในเครื่องปฏิกรณ์มากถึงความดันความดันหนึ่ง ที่เรียกว่า Threshold pressure ซึ่งจะทำให้สารละลายกลายเป็นสารละลายที่อิ่มตัวทั้งหมด (Supersaturation) จากนั้นตัวถูกละลายจะตกผลึกออกจากสารละลาย ส่งผลให้ขนาดของอนุภาคมีขนาดเล็กและมีการกระจายตัวแคบ จากนั้น ทำการล้างผลิตภัณฑ์ออกจากตัวทำละลายอินทรีย์ ด้วยคาร์บอนไดออกไซด์ และทำการลดความดันของระบบลงเพื่อเก็บผลิตภัณฑ์ โดยกระบวนการของ Gas Anti-Solvent (GAS) เป็นดังรูปที่ 2.1



รูปที่ 2.1 กระบวนการ Gas Anti-Solvent (GAS)
ที่มา : Mishima et al. (2008)

3. เครื่องมือที่ใช้ในการทำโครงการงาน

3.1 อุปกรณ์และสารเคมี

1. ซัลฟามีทที่ออกซาซิลที่ผ่านการลดขนาดจากตัวแทนจำหน่าย (Commercial Micronized SMZ) ความบริสุทธิ์ 99.0%
2. ซัลฟามีทที่ออกซาซิล (Unprocessed SMZ, Sigma) ความบริสุทธิ์ 98.0%
3. สารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 6.3 และ 7.4
4. คาร์บอนไดออกไซด์ High Purity Grade
5. อะซิโตน ความบริสุทธิ์ 99.8%
6. เมทานอล ความบริสุทธิ์ 99.9%
7. เอทานอล ความบริสุทธิ์ 99.8%

3.2 เครื่องมือวิเคราะห์

1. เครื่อง UV Spectrophotometer
2. เครื่อง Differential Scanning Calorimetry (DSC)
3. เครื่อง Scanning Electron Microscope (SEM)

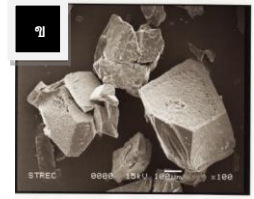
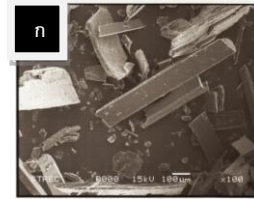
4. ผลการดำเนินงานและวิจารณ์

4.1 ผลการวิเคราะห์จากเครื่อง SEM

1) ผลของความเข้มข้นของสารละลายยา

จากรูปที่ 4.1 เมื่อทำการเปรียบเทียบอนุภาคของยาที่ตกผลึกในตัวทำละลายเมทานอล ภายใต้อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส พบว่า เมื่อทำการเพิ่มความเข้มข้นของยาในตัวทำละลายจาก 25 เปอร์เซ็นต์ เป็น 75 เปอร์เซ็นต์ อนุภาคของยาหลังผ่านกระบวนการที่ความเข้มข้น 25 เปอร์เซ็นต์มีขนาดเล็กกว่าที่ความเข้มข้น 75 เปอร์เซ็นต์ เช่นเดียวกับกับยาที่ตกผลึกในตัวทำละลายเอทานอล การเพิ่มความเข้มข้นของยาในตัวทำละลายจะทำให้อนุภาคที่ได้มีขนาดใหญ่ขึ้น ทั้งนี้เนื่องมาจาก ตัวยาที่มีความเข้มข้นสูงจะเกิดการอิมตัวยิ่งยวดได้เร็วกว่าที่ความเข้มข้นต่ำ มีอัตราการเกิดอนุภาค (Nucleation rate) และอัตราการโตของอนุภาค (Growth rate) ที่สูงกว่า จึงทำให้ได้ขนาดอนุภาคที่ใหญ่กว่า

อย่างไรก็ดีเมื่อใช้อะซิโตนเป็นตัวทำละลาย ดังรูปที่ 4.2 การเพิ่มความเข้มข้นของยาจะทำให้ได้อนุภาคที่มีขนาดเล็กลง ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากค่า dipole moment ซึ่งบ่งบอกความเป็นขั้วของสารของอะซิโตนมีค่าสูง จึงทำให้ได้อนุภาคของยาหลังกระบวนการ GAS ไม่จับรวมตัวกันเป็นก้อน อัตราการโตของอนุภาคจึงลดลง ส่งผลให้ขนาดอนุภาคที่ได้มีขนาดเล็ก



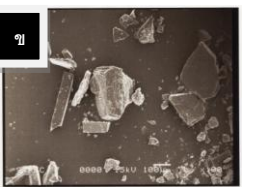
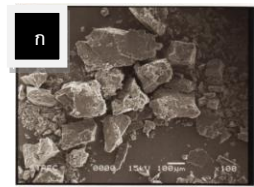
รูปที่ 4.1 ยาหลังกระบวนการ ภายใต้สภาวะ 35 °C ในตัวทำละลายเมทานอล ก) ความเข้มข้น 25 เปอร์เซ็นต์ ข) ความเข้มข้น 75 เปอร์เซ็นต์



รูปที่ 4.2 ยาหลังกระบวนการ ภายใต้สภาวะ 35 °C ในตัวทำละลายอะซิโตน ก) ความเข้มข้น 25 เปอร์เซ็นต์ ข) ความเข้มข้น 75 เปอร์เซ็นต์

2) ผลของอุณหภูมิ

เมื่อเปรียบเทียบการตกผลึกอนุภาคยาในสารละลายอะซิโตน ที่อุณหภูมิ 35 และ 45 องศาเซลเซียส ซึ่งแสดงในรูปที่ 4.3 พบว่า เมื่ออุณหภูมิเพิ่มขึ้น ขนาดของอนุภาคมีขนาดเล็กลงเพียงเล็กน้อย ในขณะที่ความดันในการตกผลึกมีค่าสูงขึ้น ทั้งนี้เนื่องมาจากการที่อุณหภูมิสูงขึ้น ชีตความสามารถในการละลายของยาในตัวทำละลายจะมีค่าเพิ่มขึ้น และความสามารถในการละลายของคาร์บอนไดออกไซด์ในตัวทำละลายอะซิโตนมีค่าลดน้อยลง จึงทำให้สภาวะที่อุณหภูมิต่ำกว่าเกิดการอิมตัวยิ่งยวดได้เร็วกว่าและมีโอกาสเกิดการโตของอนุภาคที่มากกว่า

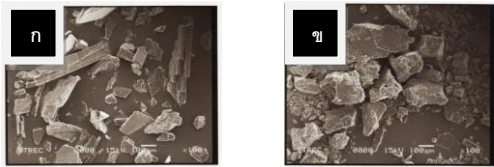


รูปที่ 4.3 ยาหลังกระบวนการ ภายใต้สภาวะที่ความเข้มข้น 50 เปอร์เซ็นต์ ในตัวทำละลายอะซิโตน ก) ที่อุณหภูมิ 35 °C ข) 45 °C

จากนั้นได้ทำการศึกษาผลการตกผลึกอนุภาคยาในสารละลายเอทานอล พบว่าการเพิ่มอุณหภูมิทำให้ขนาดของอนุภาคที่ได้มีขนาดเท่าเดิม ไม่เปลี่ยนแปลง ทั้งนี้อาจเป็นเพราะ ยาสามารถละลายในตัวทำละลายดังกล่าวได้เพียงเล็กน้อย การเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิจึงไม่มีผลต่อความสามารถในการละลายและการอิมตัวยิ่งยวดของยามากนัก ขนาดของอนุภาคที่ได้จึงไม่เปลี่ยนแปลง

3) ผลจากชนิดของตัวทำละลาย

จากการเปรียบเทียบขนาดของอนุภาคในตัวทำละลายอะซิโตน และเอทานอล ที่อุณหภูมิ 35 °C ตัวทำละลายเอทานอลจะเป็นตัวทำละลายที่ดีกว่าตัวทำละลายอะซิโตน แต่อย่างไรก็ดีที่อุณหภูมิ 45 °C อนุภาคของยาที่ได้จากกระบวนการ GAS ของตัวทำละลายอะซิโตนจะมีขนาดเล็กกว่า ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากที่อุณหภูมิสูง แรงยึดเหนี่ยวระหว่างโมเลกุลของตัวยาและตัวทำละลายอะซิโตนลดลง จึงทำให้เกิดการสลายแรงยึดเหนี่ยวระหว่างโมเลกุลได้ง่าย จึงทำให้ได้ขนาดอนุภาคที่เล็กกว่า ดังรูปที่ 4.4 และ 4.5



รูปที่ 4.4 ยาหลังกระบวนการภายใต้สภาวะอุณหภูมิ 35 °C ในตัวทำละลาย ก)เอทานอล ข) อะซิโตน



รูปที่ 4.5 ยาหลังกระบวนการภายใต้สภาวะอุณหภูมิ 45 °C ในตัวทำละลาย ก)เอทานอล ข) อะซิโตน

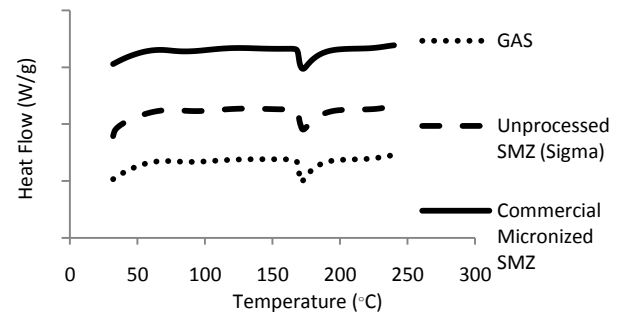
จากการวิเคราะห์ภาพถ่าย Scanning Electron Microscope พบว่า สภาวะที่ดีที่สุดในการลดขนาดอนุภาคของยา คือที่สภาวะอุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส ความเข้มข้น 75 เปอร์เซ็นต์ในตัวทำละลายอะซิโตน เนื่องมาจากอนุภาคของยาที่ได้ มีขนาดเล็กที่สุดและสามารถเก็บได้ปริมาณมากที่สุด โดยเมื่อวัดอัตราส่วนระหว่างความยาวต่อเส้นผ่านศูนย์กลาง (Aspect Ratio, L/D) พบว่า ยาที่ผ่านการลดขนาดจากตัวแทนจำหน่าย และยาก่อนกระบวนการ (Sigma) และยาหลังกระบวนการ GAS มีความยาวต่อเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ย 13.11 61.05 และ 409.26 ไมครอน ตามลำดับ ดังรูปที่ 4.6



รูปที่ 4.6 ภาพถ่ายจาก SEM ด้วยกำลังขยาย 100 เท่าของ ก) ยาที่ผ่านการลดขนาดจากตัวแทนจำหน่าย ข) ยาก่อนกระบวนการ (Sigma) และ ค) ยาหลังกระบวนการ GAS

4.2 การวิเคราะห์อนุภาคยาด้วย DSC

เมื่อนำอนุภาคของยาซัลฟาเม็ทโทกซาโซลก่อนกระบวนการ (Sigma) ยาที่ถูกลดขนาดจากตัวแทนจำหน่าย และยาหลังกระบวนการ GAS มาทำการวิเคราะห์ค่าความร้อนแฝงในการหลอมเหลว และจุดหลอมเหลว พบว่า ยาก่อนกระบวนการ (Sigma) ยาที่ผ่านกระบวนการลดขนาดจากตัวแทนจำหน่าย และยาหลังกระบวนการ GAS มีค่าความร้อนแฝง 129.2, 131.3 และ 130.3 กรัมต่อจูล จุดหลอมเหลว 172.62, 172.52 และ 171.20 °C ตามลำดับ โดยมีความสัมพันธ์ ระหว่างอุณหภูมิกับอัตราการให้ความร้อนของยา ดังรูปที่ 4.7

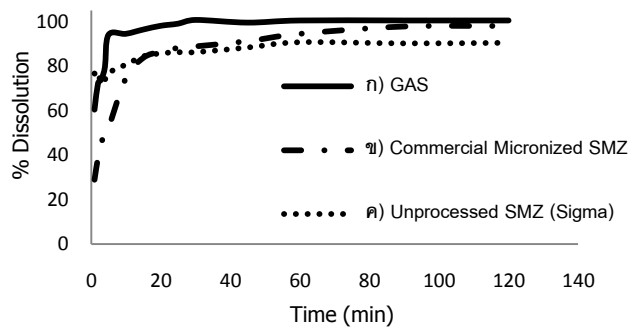


รูปที่ 4.7 ความสัมพันธ์ระหว่างอุณหภูมิกับอัตราการให้ความร้อนของยาก่อนกระบวนการ (Sigma) ยาที่ผ่านการลดขนาดจากตัวแทนจำหน่าย และยาหลังกระบวนการ GAS

จากรูปที่ 4.7 แสดงให้เห็นว่า การตกตะกอนด้วยกระบวนการ GAS ไม่ทำให้โครงสร้างทางผลึก (Crystal Form) ของยาเปลี่ยนแปลง จึงไม่เกิดการเสื่อมสภาพของตัวยา

4.3 การทดสอบอัตราการละลายยา (Dissolution test)

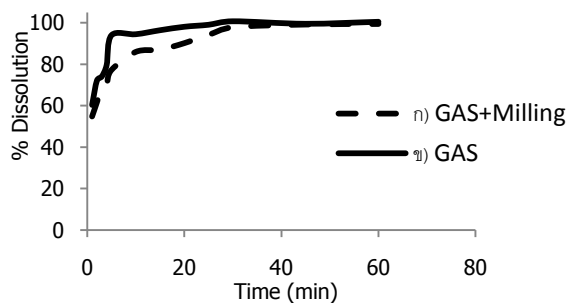
สำหรับการทดสอบ อัตราการละลายของยา ได้ทำการศึกษา โดยใช้ สารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส ได้ผลดังรูปที่ 4.8



รูปที่ 4.8 ความสัมพันธ์ระหว่าง เปอร์เซ็นต์การละลายของยากับเวลา

ในการเปรียบเทียบอัตราการละลายจะพิจารณาจากค่าสัมประสิทธิ์การละลาย (Dissolution Rate Coefficient, Kw) (Loth and Hemgesberg, 1986) พบว่า ความสามารถในการละลายของยาจากบริษัท Sigma จะละลายได้ดีมากในช่วง 1 นาทีแรก ส่วนยาหลังจากผ่านกระบวนการ GAS มีค่า Kw มากกว่ายาที่ผ่านการลดขนาดจากตัวแทนจำหน่ายถึง 4.45 เท่า และยังพบว่า ยาที่ผ่านการลดขนาดจากตัวแทนจำหน่าย และยาหลังกระบวนการ GAS จะสามารถละลายในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ได้ทั้งหมด ในขณะที่ยาก่อนกระบวนการ (Sigma) สามารถละลายได้เพียง 90 เปอร์เซ็นต์

จากนั้นนำยาหลังกระบวนการ GAS มาทำการวิเคราะห์เพิ่มเติม โดยการนำไปลดขนาดด้วยครกบดยา ซึ่งทำให้มีขนาดเล็กลง แล้วนำไปทดสอบหาอัตราการละลายแล้วเปรียบเทียบกับยาหลังกระบวนการ GAS ที่ไม่ได้ผ่านการบด พบว่าอัตราการละลายของยาสามารถแสดงได้ดังรูปที่ 4.9



รูปที่ 4.9 ความสัมพันธ์ระหว่างเปอร์เซ็นต์การละลายของยากับเวลา ก) ยาหลังกระบวนการ GAS ที่ผ่านการบด และ ข) ยาหลังกระบวนการ GAS ที่ไม่ได้ผ่านการบด

จากรูปที่ 4.9 พบว่า ยาหลังกระบวนการ GAS ที่ผ่านการบดสามารถละลายได้น้อยกว่าเมื่อเทียบกับยาที่ไม่ได้ผ่านการบด ทั้งนี้เนื่องมาจาก ยาที่ผ่านการบดนั้นไม่สามารถกระจายตัวได้ดีในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ จึงทำให้อัตราการละลายนั้นช้ากว่าอัตราการละลายของยาที่ไม่ได้ผ่านการบด ทั้งนี้อาจเนื่องมาจาก เมื่ออนุภาคมีขนาดเล็กลง มีไฟฟ้าสถิต (Electrostatic) อยู่จึงทำให้อนุภาคของยารวมตัวกันเป็นก้อน จึงส่งผลให้อัตราการละลายมีค่าน้อยลง

5. สรุปผลการดำเนินงาน

โครงการนี้ทำการศึกษากการตกผลึกอนุภาคของยาซัลฟาเม็ทโทกซา-โซล โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อช่วยเพิ่มอัตราการละลายของยาที่มีความสามารถในการละลายน้ำต่ำ ซึ่งโครงการนี้ได้เลือกใช้เทคนิค GAS โดยใช้คาร์บอนไดออกไซด์ที่สภาวะใกล้จุดวิกฤตเป็นตัวดำเนินการละลายในการลด

ขนาดอนุภาคของยาโดยศึกษาปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อการลดขนาดอนุภาคของยา อันได้แก่ อุณหภูมิ เปรอร์เซ็นต์ความเข้มข้น และตัวทำละลาย

จากการศึกษาพบว่า ภายใต้สภาวะที่ศึกษาในกระบวนการ GAS โดยสภาวะที่ดีที่สุดในการตกผลึกอนุภาคของยาซัลฟาเม็ทโทกซาโซลด้วยวิธี GAS คือที่สภาวะอุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส ความเข้มข้น 75 เปอร์เซ็นต์ในตัวทำละลายอะซิโตน เมื่อทำการเปรียบเทียบขนาดอนุภาคของยาที่ได้จากกระบวนการ GAS ยาก่อนกระบวนการ (Sigma) และยาที่ผ่านการลดขนาดจากตัวแทนจำหน่ายแล้ว พบว่า ขนาดความยาวต่อเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ยของอนุภาค (L/D) ทั้งสามมีค่า 409.26, 61.05 และ 13.11 ไมครอน ตามลำดับ เมื่อทำการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Differential Scanning Calorimeter เพื่อหาจุดหลอมเหลวพบว่า จุดหลอมเหลวของยาก่อนกระบวนการ (Sigma) ยาที่ถูกลดขนาดจากตัวแทนจำหน่าย และยาหลังผ่านกระบวนการ GAS มีค่า 172.62 , 172.52 และ 171.23 องศาเซลเซียส ตามลำดับ จะเห็นได้ว่ายาที่ผ่านกระบวนการ GAS ไม่มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้าง และไม่เกิดการเสื่อมสภาพของตัวยา ถึงแม้ว่าขนาดของอนุภาคที่ได้จากกระบวนการ GAS จะมีขนาดใหญ่กว่า ยาก่อนกระบวนการ (Sigma) และยาที่ผ่านการลดขนาดจากตัวแทนจำหน่าย แต่เมื่อศึกษาอัตราการละลายพบว่า ยาที่ผ่านกระบวนการ GAS จะมีค่าสัมประสิทธิ์อัตราการละลายที่ต่ำกว่ายาก่อนกระบวนการ (Sigma) แต่ก็ยังมีการละลายที่ดีกว่ายาที่ผ่านการลดขนาดจากตัวแทนจำหน่าย โดยค่าสัมประสิทธิ์อัตราการละลายของยาหลังกระบวนการ GAS มีค่ามากกว่ายาที่ผ่านการลดขนาดจากตัวแทนจำหน่าย 4.45 เท่า

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณคณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ ผู้ให้การสนับสนุนทุนในการทำวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

- Reverchon E., G. Lamberti, A. Antonacci. 2008. Supercritical fluid assisted production of HPMCC composite. *microparticles.JSupercrit.Fluid*.46: 185-196
- Bright, F., V. and E.P.McNally.1992. *Supercritical fluid technology*. American Chemical Society. Washington DC.
- Loth, H. and E. Hemgesberg. 1986. Properties and dissolution of drugs micronized by crystallization from supercritical Gases. *Int. J. Pharm.* 32:265-37