

# รายงานการวิจัย

เรื่อง

ปัจจัยอนุพันธ์ของกรดน้ำดี  
ที่มีต่ออัตราเร็วการละลายของยา

EFFECT OF BILE ACID DERIVATIVES  
ON DISSOLUTION RATES OF DRUGS

โดย

อ.ดร.มิตร ปทีปวัฒน์

รศ. สุวรรณา เหลืองชลธาร

รศ. ทาราวัดย์ ชัญญะวุฒิ

ผศ.ดร.ชำนาญ ภัทรพานิช

อ. ขนกพรหัม สุกนธ์พันธ์

184c1

# รายงานการวิจัย

เรื่อง

ปัจจัยอนุพันธ์ของกรดน้ำดี  
ที่มีต่ออัตราเร็วการละลายของยา

EFFECT OF BILE ACID DERIVATIVES  
ON DISSOLUTION RATES OF DRUGS

โดย

อ.ดร.มิตร ปทีปวณิช

รศ. สุวรรณา เหลืองชลธาร

รศ. คาราวัลย์ ธีญญะวุฒิ

ผศ.ดร.ชำนาญ ภัทรพานิช

อ. ชนกพรห่ม สุคนธ์พันธ์

# ปัจจัยอนุพันธ์ของกรดน้ำดี ที่มีต่ออัตราเร็วการละลายของยา

ผู้วิจัย : อ.ดร.มิตร ปทีปวัฒน์\*, รศ. สุวรรณา เหลืองชลธาร\*, รศ. รัชฎະวุฒิ  
 ผศ.ดร.ชำนาญ ภัทรพานิช\* อ.ชนกพรห่ม สุคนธ์พันธ์\*\*

## บทคัดย่อ

การละลายของตัวยาที่อยู่ในของผสมทางกายภาพของตัวยากับกรดโคเลสิก ที่ได้  
 อัดเป็นเม็ดขารูปแบน ถูกควบคุมด้วยองค์ประกอบที่อยู่บนพื้นผิวหน้าของยาเม็ดนั้น, ส่วนการ  
 ละลายของตัวยาที่อยู่ในสารผสมออสัญฐานในลักษณะกลาส ที่เกิดจากตัวยากับกรดโคเลสิก ตาม  
 ข้อมูลทางอินฟราเรดสเปกโทรสโคปี แสดงว่า พันธะของส่วนที่ขอบนำระหว่างกรดโคเลสิกกับ  
 กรดโคเลสิก และระหว่าง กรดโคเลสิกกับตัวยา จะทำให้ตัวยาถูกปลดปล่อยออกมาโดยระบบ  
 แมทริกซ์ ซึ่งทำให้อัตราการละลายของยาในพีเอช 1.30 และพีเอช 7.60 นั้นลดลง

สถาบันวิทยบริการ  
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\* อาจารย์ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\*\* อาจารย์ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

# EFFECT OF BILE ACID DERIVATIVES ON DISSOLUTION RATES OF DRUGS

By : Mitr pathipvanich<sup>\*</sup>, Assoc. Prof. Suwanna Lauchonlatan<sup>\*</sup>, Assoc. Prof. Darawan Thunyawut<sup>\*</sup>, Assis. Prof. Chamnan Patarapanich<sup>\*</sup> Chanokporn Sukonpan<sup>\*\*</sup>

---

## ABSTRACT

The releases of drugs from the cholic acid : drug physical mixtures were controlled by the surface component of the solid tablet. In the glass mixtures of cholic acid : drug, the infrared spectroscopy suggested hydrophillic bondings between cholic-cholic and cholic-drug in the glass states lead to matrix releases characteristics and in most cases, resulted in lower dissolution rates of the drugs in both pH 1.30 and pH 7.60.

*\*Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University*

*\*\* Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Silpakorn University*

# สารบัญเรื่อง

บทที่ 1 บทนำ .....	1
1.1 ที่มาของปัญหาที่ทำวิจัย .....	1
1.2 อันตปฏิกิริยา .....	1
1.3 วัตถุประสงค์ในการวิจัย .....	2
1.4 กรดโคกลิก .....	2
1.5 การศึกษาการละลาย (Dissolution Study).....	4
1.5.1 การละลายในระบบนอนแมทริกซ์ (Non-Matrix System).....	4
1.5.2 การละลายระบบแมทริกซ์ (Dissolution of Matrix System) .....	6
1.6 การศึกษาโดยอินฟราเรดสเปกโทรสโคปี (Infrared Spectroscopy Study).....	7
1.6.1 ผลของการสั่นแบบควบคู่ (Vibrational Coupling) .....	7
1.6.2 ชนิดของพันธะ (Bond Order).....	7
1.6.3 ผลทางอิเล็กทรอนิกส์ (Electronic Effect) .....	7
1.6.3.1. ผลอินดักทีฟ (Inductive Effect) .....	8
1.6.3.2. ผลเรโซแนนซ์ (Resonance Effect).....	8
1.6.3.3. ความตึงของพันธะ (Bond Strain) .....	8
1.6.3.4. ผลของการรวมกันของโมเลกุล (Association Effect) ....	9
บทที่ 2 การทดลอง .....	10
2.1 วัสดุอุปกรณ์ .....	10
2.1.1 เครื่องมือ .....	10
2.1.2 สารเคมี .....	10
2.2 การเลือกยาเพื่อวิจัย .....	11
2.2.1 ยาที่เป็นกรด .....	11
2.2.2 ยาที่เป็นด่าง .....	11
2.2.3 ยาที่เป็นกลาง .....	11

## สารบัญเรื่อง (ต่อ)

2.3 วิธีทดลอง.....	11
2.3.1 การเตรียมของผสมกายภาพ (Physical Mixture) .....	11
2.3.2 การเตรียมสารผสมอสัณฐานในลักษณะกลาส (glass mixture) ....	12
2.3.3 การศึกษาอัตราการละลายจากพื้นผิวเรียบ (Plane-Surface Dissolution Studies) .....	12
2.3.4 การศึกษาอันตปฏิกิริยาระหว่างกรดโคลิคกับยาโดยใช้อินฟราเรด สเปกโทรโฟโตเมตรี .....	12
บทที่ 3 ผลการวิจัย และวิจารณ์ผลการวิจัย .....	13
3.1 ผลการทดสอบอัตราการละลาย (Dissolution Testing Result) .....	13
3.1.1. ผลการทดสอบอัตราการละลายของตัวยาเดี่ยว (Dissolution Results of Pure Drug) .....	13
3.1.2 ผลการทดสอบอัตราการละลายของของผสมระหว่างตัวยากับกรด โคลิค .....	14
3.1.2.1 ของผสมกายภาพ (Physical Mixture) .....	14
3.1.2.2. สารผสมอสัณฐานในลักษณะกลาส (Glass Mixture) ....	16
3.2 การศึกษาโดยใช้อินฟราเรดสเปกโทรสโคปี (Infrared Spectroscopic Study) .....	17
3.2.1. กรดโคลิค (Cholic Acid) .....	17
3.2.1.1 กรดโคลิคที่อยู่ในรูปผลึก (Crystalline Form of Cholic Acid).....	17
3.2.1.2. กรดโคลิคที่อยู่ในรูปของแข็งอสัณฐานในลักษณะกลาส (Glass Form of Cholic Acid) .....	18
3.3 อินฟราเรดสเปกตรัมของตัวเดี่ยวและสารผสม .....	19
3.3.1 คลอโปรปาไมด์ (Chlorpropamide) .....	19
3.3.1.1 ตัวยาเดี่ยว (Pure Drug) .....	19
3.3.1.2 ของ ผสมกายภาพ (Physical Mixture) .....	20

## สารบัญเรื่อง (ต่อ)

3.3.1.3 สารผสมมาตรฐานในลักษณะกลาส (Glass Mixture) ...	20
3.3.2. ซัลฟาเมทอกซาโซล (Sulfamethoxazole) .....	21
3.3.2.1. ตัวยาเดี่ยว (Pure Drug) .....	21
3.3.2.2. ของผสมกายภาพ (Physical Mixture) .....	21
3.3.2.3. สารผสมมาตรฐานในลักษณะกลาส (Glass Mixture) ...	22
3.4. ยาที่มีคุณสมบัติเป็นด่าง (Basic Drugs) .....	23
3.4.1. ฮาโลเปอร์ริโดล (Haloperidol) .....	23
3.4.1.1. ตัวยาเดี่ยว (Pure Drug) .....	23
3.4.1.2. ของผสมกายภาพ (Physical Mixture) .....	23
3.4.1.3. สารผสมมาตรฐานในลักษณะกลาส (Glass Mixture) ....	24
3.4.2. เพอร์เฟนาซีน (Perphenazine) .....	26
3.4.2.1. ตัวยาเดี่ยว (Pure Drug) .....	26
3.4.2.2. ของผสมกายภาพ (Physical Mixture) .....	26
3.4.2.3. สารผสมมาตรฐานในลักษณะกลาส (Glass Mixture) ....	27
3.5. ตัวยาที่เป็นกลาง (Neutral Drugs) .....	30
3.5.1. กริสอีโอฟุลวิน (Griseofulvin) .....	30
3.5.1.1. ตัวยาเดี่ยว (Pure Drugs) .....	30
3.5.1.2. ของผสมกายภาพ (Physical Mixture) .....	30
3.5.1.3. สารผสมมาตรฐานในลักษณะกลาส (Glass Mixture) ....	31
3.5.2. เมนาไดโอน (Menadione) .....	31
3.5.2.1. ตัวยาเดี่ยว (Pure drug) .....	31
3.5.2.2. ของผสมกายภาพ (Physical Mixture) .....	32
3.5.2.3. สารผสมมาตรฐานในลักษณะกลาส (Glass Mixture) ....	32
บทที่ 4 สรุปผลการวิจัย .....	34
REFERENCE.....	36

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ที่มาของปัญหาที่ทำวิจัย

ในทางเภสัชกรรมจะต้องมีการคำนึงถึงชีวอนุเคราะห์ของยาอยู่เสมอ ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการละลายของยา บ่อยครั้งอาจจะทำให้ชีวอนุเคราะห์ของยาเปลี่ยนแปลงไปด้วย

อนุพันธ์ของกรดน้ำดีสามารถจะเพิ่มการละลายของยาได้ โดยอาจจะทำให้เกิดไมเซลล์ (มายเซลล์, Micell) หรือสารประกอบเชิงซ้อน หรือ molecular dispersion เช่นการเกิดเป็นสารผสมออสถฐานในลักษณะกลาส (glass formation) ของยากับอนุพันธ์ของกรดน้ำดี ซึ่งเมื่อเกิดเป็นของผสมกลาสขึ้นแล้ว จะทำให้การละลายของยาเปลี่ยนแปลงไป ซึ่งอาจจะไม่เหมือนกับเมื่อนำตัวยามาผสมกันเฉย ๆ ในลักษณะของของผสมกายภาพ (physical mixture) ของยานั้น ได้เคยมีรายงานไว้แล้วว่า การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน และการเกิดสารผสมออสถฐานในลักษณะกลาสกับอนุพันธ์ของกรดน้ำดี มีผลต่ออัตราการปลดปล่อยยาที่มีสภาพเป็นค่าง เช่น Benzocaine ดังนั้นจึงน่าสนใจที่จะศึกษาต่อไปว่าการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน และ/หรือ การเกิด glass molecular dispersion กับอนุพันธ์ของกรดน้ำดี จะมีผลต่ออัตราการปลดปล่อยตัวยาอื่น ๆ เช่น Menadione และ Griseofulvin ด้วยหรือไม่

### 1.2 อันตปฏิกิริยา

ถ้าสำหรับยาที่อยู่ในรูปของแข็งที่ละลายน้ำได้น้อยนั้น อัตราการละลายของยาในของเหลวในระบบทางเดินอาหารนั้น จะเป็นปัจจัยจำกัดในการดูดซึมของยาผ่านเนื้อเยื่อในระบบทางเดินอาหาร

โดยทั่วไปแล้ว การละลายของยาที่เป็นของแข็งในน้ำ จะขึ้นกับอันตปฏิกิริยา (interaction) ระหว่างโมเลกุลของยาเองกับอันตปฏิกิริยาระหว่างโมเลกุลของยากับโมเลกุลของน้ำ ซึ่งเป็นตัวทำละลาย โดยถ้าอันตปฏิกิริยาระหว่างโมเลกุลของของแข็งยังมีค่ามาก ค่าการละลายน้ำของของแข็งนั้นจะยิ่งต่ำ แต่ถ้าอันตปฏิกิริยาระหว่างโมเลกุลของของแข็งกับโมเลกุลของน้ำยังมีค่ามาก ค่าการละลายน้ำของของแข็งนั้นยิ่งสูง ซึ่งเป็นไปตามหลักการที่เรียกว่า "like dissolve like"



สำหรับสารเคมีที่ถูกนำมาใช้รักษาโรคนั้น ส่วนมากจะเป็นสารประกอบอินทรีย์ (organic compounds) ซึ่งมักมีสภาพความเป็นขั้วของโมเลกุลต่ำ หรือมักเป็นสารประกอบที่ไม่มีขั้ว (nonpolar compounds) จึงทำให้มีค่าการละลายน้ำต่ำ เนื่องจากมีอันตปฏิกิริยาระหว่างโมเลกุลของตัวเองค่อนข้างสูง แต่มีอันตปฏิกิริยาระหว่างโมเลกุลของยากับโมเลกุลของน้ำต่ำ

### 1.3 วัตถุประสงค์ในการวิจัย

ในงานวิจัยนี้ทำขึ้นเพื่อเพิ่มการละลายของยาที่ละลายน้ำได้น้อยเหล่านี้ โดยส่วนหนึ่งได้มุ่งเน้นไปในการลดพลังงานแลตติซในโครงร่างผลึก (crystal lattice energy) ซึ่งเป็นพลังงานที่ใช้ในการยึดโมเลกุลแต่ละโมเลกุลของยาไว้ด้วยกัน เพื่อให้เกิดเป็นรูปผลึกได้ โดยการวิจัยจะใช้วิธีทำให้ตัวยาระบายตัวในสภาพที่เป็นโมเลกุลของยา เข้าไปอยู่ในของแข็งตัวกลางอสัณฐานอีกชนิดหนึ่ง ซึ่งเป็นเทคนิคที่เรียกว่ากลาสติสเปอร์ชันเทคนิค (glass dispersion technique) โดยวิธีนี้สามารถเพิ่มการละลายของยาที่ละลายน้ำได้น้อยได้ ในเมื่อตัวกลางที่เป็นของแข็งอสัณฐานนั้นละลายน้ำได้ดีขึ้น ตัวอย่างดังเช่นการเพิ่มการละลายน้ำของตัวยากริสซิโอฟุลวิน (Griseofulvin) มากขึ้น เมื่อตัวยาระบายตัวในสภาพที่เป็นโมเลกุลเข้าไปในตัวกลางอสัณฐานของกรดซิตริก (Citric acid) (Chio and Riegelman) หรือการเพิ่มการละลายน้ำของยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตอรอยด์ (corticosteroids) และยาซัลฟาเมทอกซาโซล (Sulfamethoxazole) เมื่อทำให้ยาเหล่านี้กระจายตัวในสภาพที่เป็นโมเลกุลในตัวกลางอสัณฐานของน้ำตาล ในลักษณะของ ซูการ์กลาสติสเปอร์ชัน sugar glass dispersion (Allen et al. and Ghamen et al.)

### 1.4 กรดโคลิค

กรดโคลิค (Cholic acid) เป็นกรดชนิดหนึ่งที่ได้จากน้ำดี (bile) กรดนี้มีคุณสมบัติเป็นสารลดแรงตึงผิว (surfactants) โดยธรรมชาติมักพบในทางเดินอาหาร เพื่อทำหน้าที่ในการย่อยและดูดซึมสารประเภทไขมันที่อยู่ในสภาพที่มีประจุบวก จากสูตรโครงสร้างของกรดโคลิค (รูปที่ 1) จะเห็นว่ากรดโคลิคเป็นสารประกอบประเภทสเตอรอยด์ (steroid compounds) ที่มีคาร์บอน 24 ตัว โดยคาร์บอน 17 ตัวจะต่อกันเป็นวงแหวน 4 วง ในลักษณะของโครงสร้างหลักของสารจำพวกสเตอรอยด์ (steroid skeleton) ที่วางตัวในแนวระนาบกับแกน X โดยมีหมู่เมทิล (methyl groups,  $\text{CH}_3$ ) ซึ่งเป็นหมู่ที่ไม่มีขั้ว (non-polar group) 3 กลุ่มเรียงตัวในตำแหน่งบีตา (beta-orientation) และมีหมู่ไฮดรอกซิล (hydroxyl group,  $\text{OH}$ ) ซึ่งเป็นหมู่ที่มีขั้ว 3 กลุ่ม

เรียงตัวอยู่ในตำแหน่งแอลฟา (alpha orientation) โดยเหตุนี้เองจึงทำให้โมเลกุลของกรดโคลิกมี 2 ด้าน ที่มีสภาพความเป็นขั้วต่างกัน โดยด้านหนึ่งของโมเลกุลจะมีขั้ว ในขณะที่อีกด้านหนึ่งไม่มีขั้ว นอกจากนี้ไฮดรอกซิลแล้วกรดโคลิกยังมีหมู่คาร์บอกซิล (carboxyl group, COOH) ซึ่งเป็นหมู่ที่มีความเป็นขั้วค่อนข้างมาก และเป็นหมู่ที่สามารถแตกตัวได้ จึงทำให้กรดโคลิกมีคุณสมบัติเป็นกรด จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า กรดโคลิกมีค่า pKa ประมาณ 5 (Ekwall et al., Cabral et al.)

กรดโคลิกนอกจากจะมีคุณสมบัติเป็นสารลดแรงตึงผิวดังกล่าวแล้ว กรดโคลิกยังเป็นสารที่สามารถอยู่ในสภาพที่เป็นของแข็งอสัณฐาน (amorphous) ในลักษณะกาส (glass form) ซึ่งเกิดจากการเย็นตัวลงอย่างรวดเร็วหลังจากหลอมเหลว (Miki et al.) ดังนั้น กรดโคลิกจึงเป็นสารตัวหนึ่งที่น่าสนใจที่จะนำมาใช้ในการเพิ่มการละลายของยาที่ละลายน้ำได้น้อย

จากการศึกษาของ Pathipvanich ในปี ค.ศ.1984 พบว่า อัตราการละลายของเบนโซเคน (Benzocaine) ออกจากสารผสมอสัณฐานในลักษณะกาส (glass mixture) ของกรดโคลิกที่พีเอช 7.60 นั้น ต่ำกว่าอัตราการละลายของเบนโซเคนออกจากของผสมทางกายภาพ (physical mixture) กับกรดโคลิก และต่ำกว่าอัตราการละลายของตัวยาเดี่ยว ๆ ที่พีเอชเดียวกัน ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า การเกิดเป็นของแข็งอสัณฐานในลักษณะกาสกับกรดโคลิกนั้น เกิดจากการสร้างพันธะไฮโดรเจนที่แข็งแรง (strong hydrogen bond) ขึ้นระหว่างโมเลกุลของกรดโคลิกกับตัวยา ในขณะที่เย็นตัวลงอย่างรวดเร็ว (Miki et al.) จึงเป็นไปได้ว่า น่าจะเกิดอันตปฏิกิริยาข้ามห้ว ึงมตท ก บกรดโคลิก ก บโมเลกุลของยา ในขณะที่สารผสมอสัณฐานของยาและกรดโคลิกเย็นตัวลงอย่างรวดเร็ว

การศึกษาถึงอันตปฏิกิริยาระหว่างโมเลกุลของสาร ในสภาพที่เป็นของแข็งสามารถทำการศึกษาวิจัยได้หลายวิธี โดยทั่วไปแล้วจะใช้วิธีในการศึกษาอย่างน้อย 2 วิธีในการยืนยันถึงอันตปฏิกิริยาที่เกิดขึ้น ในงานวิจัยนี้ใช้วิธีอินฟราเรดสเปกโทรสโคปี (infrared spectroscopy) และการศึกษาอัตราการละลาย (dissolution rate study) ในการศึกษาถึง อันตปฏิกิริยาที่อาจจะเกิดขึ้นระหว่างโมเลกุลของยาและโมเลกุลของกรดโคลิก ในของผสมทางกายภาพ (physical mixture) และสารผสมอสัณฐานในลักษณะกาส (glass mixture)

\* กาส หมายถึงของแข็งที่ไม่มีรูปทรงแน่นอน ไม่มีจุดหลอมเหลวแน่นอน เมื่อถูกความร้อนจะหลอมตัวได้ และเมื่อเย็นก็จะแข็งตัวได้

## 1.5 การศึกษาการละลาย (Dissolution Study)

เนื่องจากอันตปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นในระหว่างโมเลกุลของตัวถูกละลาย มีผลโดยตรงต่อความสามารถในการละลายของสาร จากงานวิจัยที่ผ่านมาได้มีการนำเอาผลของอัตราการละลายเป็นสิ่งที่ใช้บอกถึงอันตปฏิกิริยาที่อาจเกิดขึ้นระหว่างโมเลกุลของตัวถูกละลาย ดังเช่นในงานวิจัยของ Allen และผู้ร่วมงานในปี 1977 ซึ่งเป็นงานวิจัยที่ศึกษาการเพิ่มของอัตราการละลายออกของคอร์ติโคสเตอรอยด์ (corticosteroids) ที่อยู่ในของผสมอสัณฐานของซุการ์กลาส (sugar glass mixture) ซึ่งได้แสดงถึงการลดลงของการเกิดอันตปฏิกิริยาระหว่างโมเลกุลของน้ำตาลเมื่อมีการเปลี่ยนสภาพจากที่เป็นผลึก (crystal form) ไปเป็นของแข็งอสัณฐาน (amorphous form) (Allen et al.)

### 1.5.1 การละลายในระบบนอนแมทริกซ์ (Non-Matrix System)

การละลายของของแข็งในตัวกลางที่เป็นน้ำนั้นมียุ่ 2 ขั้นตอน คือขั้นแรกจะเป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นที่บริเวณผิวรอยต่อของสารกับน้ำ (interfacial reaction) ซึ่งทำให้เกิดการปลดปล่อยโมเลกุลของตัวถูกละลายและเกิดเป็นชั้นของตัวถูกละลายที่อึดตัวที่บริเวณผิวหน้าของของแข็ง ส่วนในขั้นที่สองจะเป็นการแพร่ของโมเลกุลของตัวถูกละลายที่อยู่ในชั้นของสารละลายอึดตัวผ่านชั้นที่หยุดนิ่ง (stagnant layer) ลงสู่ของเหลวตัวกลาง เช่นเดียวกับปฏิกิริยาอื่น ๆ ที่เกิดใน consecutive stage ความเร็วโดยรวมในการพาโมเลกุลของตัวถูกละลายนั้นขึ้นกับความเร็วของชั้นที่ช้าที่สุด ถ้าไม่มีปฏิกิริยาเคมีเกิดขึ้นระหว่างตัวถูกละลายกับตัวทำละลายแล้ว ขั้นตอนที่ช้าที่สุดคือขั้นตอนที่สองที่มีการแพร่ของโมเลกุลของตัวถูกละลายผ่านชั้นที่หยุดนิ่ง และเกิดเป็น linear concentration gradient ขึ้นในขั้นนี้ และจากปรากฏการณ์ดังกล่าว Noyes-Whitney และ Nernst ได้เขียนออกมาในรูปของสมการทางคณิตศาสตร์ดังสมการที่ 1

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DA}{Vh} (C_s - C) \quad \text{.....Eq. 1}$$

- เมื่อ  $dC/dt$  คือ อัตราการละลาย
- $D$  คือ ค่าสัมประสิทธิ์ของการแพร่ของตัวถูกละลายผ่านชั้นที่หยุดนิ่ง โดยค่า  $D$  นี้จะไม่ขึ้นกับความเข้มข้น แต่จะขึ้นกับชนิดของของเหลวตัวกลางและความเร็วในการคน
- $V$  คือ ปริมาตรของตัวทำละลายทั้งหมด

- h คือ ความหนาของชั้นที่หยาบคั่ง  
 Cs คือ ความเข้มข้นของตัวถูกละลายที่อิ่มตัวในตัวทำละลายที่ใช้  
 C คือ ความเข้มข้นของตัวถูกละลายในตัวทำละลายที่เวลาใด ๆ  
 A คือ พื้นที่ผิวสัมผัสระหว่างตัวถูกละลายกับตัวทำละลาย

จากสมการ 1 ถ้าทำการศึกษากายได้สภาวะของที่จุ่ม "sink condition" ซึ่งเป็นการละลายในตัวกลางทำละลายปริมาณมาก และมีตัวถูกละลายอยู่ในตัวกลางดังกล่าวไม่เกิน 10% ของค่า C ของตัวถูกละลายในตัวกลางทำละลายนั้น และจากการศึกษากายได้สภาพดังกล่าว ทำให้ค่า Cs มีค่ามากกว่าค่า C มาก และสามารถใช้ค่า Cs แทนค่าของเทอม (Cs-C) ในสมการ 1 ได้ และสามารถเขียนสมการ 1 ในรูปที่ง่ายได้เป็นสมการที่ 2

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DA}{Vh} \cdot Cs \quad \text{.....Eq. 2}$$

ในงานวิจัยนี้เป็นการศึกษาอัตราการละลายของตัวถูกละลายที่มีผิวหน้าเรียบ (plane surface dissolution) ซึ่งทำโดยการตอกผสมผงยาเดี่ยวให้เป็นเม็ดที่มีผิวหน้าเรียบ และมีเส้นผ่าศูนย์กลางคงที่ จากนั้นนำเม็ดยาที่ได้ใส่ลงในหลุมพลาสติกเพื่อควบคุมให้ผิวหน้าของเม็ดยาที่สัมผัสกับตัวกลางทำละลายมีค่าคงที่ และจากการควบคุมดังกล่าวมีผลทำให้ นอกจากค่า D, V, h และ Cs ซึ่งเป็นค่าคงที่สำหรับตัวถูกละลาย และตัวกลางทำละลายชนิดหนึ่ง ๆ แล้ว ยังมีผลทำให้ค่า A เป็นค่าคงที่ด้วย ดังนั้นจากสมการ 2 จึงมีค่าคงที่ด้วย ทำให้ภาพลักษณ์แห่งการละลาย (dissolution profile) ของตัวยาดังกล่าวมีรูปแบบเป็นอันดับศูนย์ (zero order) ซึ่งลักษณะดังกล่าวอาจมีการเปลี่ยนแปลงได้ เมื่อตัวถูกละลายเป็นสารผสม (mixture)

สำหรับสารผสมที่เกิดจากสาร 2 ชนิดที่ไม่มีอันตปฏิกิริยาต่อกัน (dissolution of two non-interacting components) อัตราการละลายของสารแต่ละตัวนั้นจะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับค่าการละลาย และ ค่าสัมประสิทธิ์การแพร่ของสารแต่ละตัว โดย ณ เวลาใด ๆ หลังจากเริ่มศึกษาอัตราการละลายของสารที่มีค่าการละลาย และค่าสัมประสิทธิ์การแพร่มากกว่าจะปรากฏอยู่ที่ผิวหน้าของเม็ดยาที่ศึกษา จากการศึกษาของ W.L. Higuchi และผู้ร่วมงานในปี 1965 และได้หาความสัมพันธ์กันในรูปแบบของสมการทางคณิตศาสตร์ดังสมการที่ 3

$$\frac{N_A}{N_B} = \frac{D_A C_A}{D_B C_B} \quad \text{.....Eq. 3}$$

เมื่อ

$N_A$  และ  $N_B$  คือ สัดส่วนโดยโมลขององค์ประกอบที่ไม่มีอันตปฏิกิริยาระหว่างกันของ

สาร 2 ชนิด คือ สาร A และสาร B

- $D_A$  และ  $D_B$  คือ ค่าสัมประสิทธิ์การแพร่ของสาร A และสาร B ในตัวกลางที่ศึกษา  
 $C_A$  และ  $C_B$  คือ ค่าการละลายของสาร A และ B ในตัวกลางที่ศึกษา

ในกรณีของสมการนี้แสดงถึงการร่นถอยของผิวหน้าของรอยต่อ (solid-boundary) ของสาร B มากกว่า solid-boundary ของสาร A จึงทำให้ ณ เวลาใด ๆ นั้นจะมีเฉพาะชั้นของสาร A ปรากฏที่บริเวณผิวรอยต่อระหว่างของแข็งกับตัวกลางทำละลายส่วนสาร B นั้นจะละลายลงสู่ตัวกลางทำละลายได้จะต้องผ่านชั้นของสาร A ที่บริเวณผิวหน้า ซึ่งปรากฏการณ์นี้มีผลทำให้ลักษณะของ dissolution profile ของสาร B เปลี่ยนจากอันดับศูนย์ (zero-order) ไปเป็นการปลดปล่อยแบบเมทริกซ์ (matrix release pattern)

### 1.5.2 การละลายระบบเมทริกซ์ (Dissolution of Matrix System)

สำหรับการละลายแบบนี้จะเกิดกับสารผสม โดยการละลายแบบเมทริกซ์นี้เกิดจากการที่ตัวถูกละลายต้องแทรกผ่านชั้นของเมทริกซ์นั้น ซึ่งเป็นชั้นของของแข็งอีกตัวหนึ่งที่ตัวถูกละลายกระจายตัวอยู่และอยู่ระหว่างตัวทำละลายและตัวกลางทำละลาย โดยตัวถูกละลายต้องแทรกผ่านชั้นของเมทริกซ์ไป

T. Higuchi ได้ใช้ความรู้พื้นฐานจาก สมการทางคณิตศาสตร์ของ Noyes Whitney's และ Frick's Law มาใช้ทำนายอัตราการละลายของยาและสารอื่นที่กระจายตัวอยู่ใน inert matrix ภายใต้สภาวะจมน้ำ (sink condition) โดยแสดงในรูปของสมการทางคณิตศาสตร์ดังสมการที่ 4

$$\frac{Q}{A} = [DE(2W-C_s)t]^{1/2} \quad \dots\dots\dots \text{Eq. 4}$$

เมื่อ

Q คือ ปริมาณของยาทั้งหมดที่ถูกปลดปล่อยออกมา (the cumulative amount of drug release)

D คือค่าสัมประสิทธิ์ของการอิมตัวของยาใน inert matrix

W คือปริมาณของยาต่อหน่วยปริมาตรของเมทริกซ์

E คือความพรุน

t คือคือ tortuosity

จากสมการที่ 3 ค่าตัวแปรทุกตัวยกเว้นค่า Q และ t เป็นค่าคงที่ ดังนั้นเมื่อพลอต

กราฟระหว่างปริมาณของยาทั้งหมดที่ถูกปลดปล่อยออกมา กับเวลา จะได้ภาพลักษณะแห่งการละลาย (dissolution profile) ซึ่งจะมีลักษณะเป็นเส้นตรงก็ต่อเมื่อเป็นการพลอตระหว่างปริมาณของตัวยาทั้งหมดที่ถูกปลดปล่อยออกมา กับรากที่สองของเวลา

## 1.6 การศึกษาโดยอินฟราเรดสเปกโทรสโกปี

### (Infrared Spectroscopy Study)

จากหลักการที่ว่า เมื่อโมเลกุลสารอินทรีย์ได้รับพลังงาน ที่อยู่ในรูปของแสงอินฟราเรด จะเกิดการสั่นของพันธะที่อยู่ในโมเลกุลนั้น โดยแต่ละพันธะในโมเลกุลจะดูดกลืนพลังงานแสงอินฟราเรดในช่วงความถี่เฉพาะตัว และเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงใด ๆ ที่มีผลต่อการสั่นของพันธะในโมเลกุลแล้ว ก็จะมีผลต่อความถี่ของแสงอินฟราเรดที่พันธะนั้นดูดกลืนด้วย และปัจจัยที่มีผลต่อการสั่นของพันธะในโมเลกุลมีดังนี้

#### 1.6.1. ผลของการสั่นแบบควบคู่ (Vibrational Coupling)

เป็นผลมาจากการที่พันธะเคมี 2 ชนิดที่มีความถี่ในการสั่นของพันธะใกล้เคียงกัน และมีอะตอมที่เกิดพันธะเคมีร่วมกัน จะเกิดอันตปฏิกิริยาระหว่างความถี่ของพันธะทั้งสอง เกิดเป็นการสั่นสะเทือนผสมกัน (mixed vibration) เช่นการเกิดการสั่นแบบควบคู่ (Vibrational Coupling) ของหมู่ซัลโฟนิลซึ่งมีหมู่ S=O จำนวน 2 หมู่ที่ใช้อะตอมของ S ร่วมกันจะเกิดการสั่นสะเทือนแบบควบคู่ และปรากฏพีกของการสั่นสะเทือนแบบควบคู่ขึ้นที่ 2 ความถี่คือที่ 1350 และ 1150  $\text{cm}^{-1}$

#### 1.6.2 ชนิดของพันธะ (Bond Order)

การสั่นสะเทือนของพันธะในโมเลกุลจะมีลักษณะเหมือนกับลูกบอลติดสปริง โดยถ้าพันธะเคมีที่ยึดอะตอม 2 อะตอมไว้ด้วยกันนั้นแข็งแรงมากย่อมต้องการพลังงานในการสั่นสะเทือนมากกว่าพันธะเคมีที่อ่อนแอ หรือดูดกลืนแสงอินฟราเรดที่ความถี่สูงกว่า ดังนั้นพันธะเคมีที่เกิดจาก C=C และ C=O ย่อมจะปรากฏอยู่ในช่วงความถี่ที่สูงกว่าพันธะเคมีที่เกิดจาก C-C และ C-O

#### 1.6.3 ผลทางอิเล็กทรอนิกส์ (Electronic Effect)

การเปลี่ยนแปลงในด้านการกระจายของอิเล็กตรอนใน โมเลกุลเอง ก็มีผลต่อ

ความแข็งแรงของพันธะเคมี ซึ่งมีผลโดยตรงต่อความถี่ของแสงอินฟราเรด ที่พันธะนั้น ๆ ดูดกลืนด้วย และผลทางอิเล็กทรอนิกส์นั้นแบ่งได้เป็น 2 ชนิดใหญ่ ๆ คือ

### 1.6.3.1. ผลอินดักทีฟ (Inductive Effect)

ผลอินดักทีฟ เป็นผลที่เกิดจากการที่อะตอมหรือหมู่ฟังก์ชันในโมเลกุลนั้น มีความสามารถในการดึงอิเล็กตรอนเข้าหาตัวเองได้ไม่เท่ากัน หรือมีค่าอิเล็กโตรเนกาติวิตีไม่เท่ากัน ทำให้มีการกระจายของอิเล็กตรอนในโมเลกุลไม่เท่ากันทั้งโมเลกุล สำหรับอะตอมหรือหมู่ฟังก์ชันที่มีความสามารถในการให้อิเล็กตรอน ก็มีความหนาแน่นของอิเล็กตรอนต่ำ ซึ่งมีผลทำให้หมู่ฟังก์ชันที่อยู่ติดกันนั้นดูดกลืนแสงอินฟราเรดที่ความถี่ต่ำลง ดังเช่น ในหมู่ฟังก์ชันเอไมด์ (amide functional group,  $O=C-NH_2$ ) การที่หมู่เอมิโน (amino group,  $NH_2$ ) ซึ่งเป็นหมู่ฟังก์ชันที่ให้อิเล็กตรอนอยู่ติดกับหมู่คาร์บอนิล (carbonyl group,  $C=O$ ) จึงมีผลทำให้หมู่คาร์บอนิลอ่อนแอลงและดูดกลืนแสงที่ความถี่ต่ำลงประมาณ 10-20  $cm^{-1}$  ส่วนในสารประกอบอะซิลคลอไรด์ (acylchloride,  $O=C-Cl$ ) นั้นจะเกิดปรากฏการณ์ที่ตรงกันข้าม คือพีคของหมู่คาร์บอนิลจะปรากฏที่ความถี่สูงขึ้นเนื่องจากหมู่คลอไรด์ (chloride,  $Cl$ ) เป็นหมู่ที่ดึงอิเล็กตรอนเข้าหาตัวเองได้ดี (electron withdrawing group)

### 1.6.3.2. ผลเรโซแนนซ์ (Resonance Effect)

ผลเรโซแนนซ์เป็นการดึงหรือผลักอิเล็กตรอน ผ่านระบบพาย ( $\pi$ -system) โดยผลที่เกิดขึ้นจะมีลักษณะตรงข้ามกับผลของอินดักทีฟ เช่นในสารประกอบเฟนิลเอสเทอร์ (phenyl esters) นั้นอิเล็กตรอนของออกซิเจนในหมู่เอซิล (acyl oxygen atom) จะถูกดึงเข้าสู่วงแหวนเฟนิล (phenyl ring) ทำให้หมู่คาร์บอนิล (carbonyl group,  $C=O$ ) ที่มีอยู่ในโมเลกุลดูดกลืนแสงอินฟราเรดที่ความถี่ต่ำลง

### 1.6.3.3. ความตึงของพันธะ (Bond Strain)

ผลของความตึงของพันธะก็เช่นเดียวกับผลจากชนิดของพันธะเคมี ความตึงของพันธะเองก็มีผลต่อความถี่ของแสงอินฟราเรดที่ถูกดูดกลืน โดยหมู่ฟังก์ชันที่เฉพาะเจาะจง เช่นในกลุ่มของสารประกอบคีโตน (ketone compounds) นั้น ไซโคลบิวตาโนน (cyclobutanone) จะมีค่าสูงที่สุดเนื่องจากมุมของพันธะ  $C-C-C$  ต่ำกว่า  $120^\circ$  ทำให้มีค่าความตึงของพันธะสูง

#### 1.6.3.4. ผลของการรวมกันของโมเลกุล (Association Effect)

การเกิดอันตปฏิกิริยาระหว่างโมเลกุลของสารที่อยู่ในสภาพของของแข็งนั้น มีผลโดยตรงต่อค่าความถี่ของแสงอินฟราเรดประจำพันธะที่เกี่ยวข้องกับการเกิดอันตปฏิกิริยา โดยอันตปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นระหว่างโมเลกุลนั้นมีด้วยกันหลายชนิด เช่น อันตปฏิกิริยาของกรดลิวอิสและเบสลิวอิส (Lewis acid-base interaction) ซึ่งจะเกิดในสารประกอบเชิงซ้อนของกรดและเบสลิวอิสและอันตปฏิกิริยาที่สำคัญอีกชนิดหนึ่งก็คือ พันธะไฮโดรเจน (hydrogen bond) โดยพันธะไฮโดรเจนนี้เป็นอันตปฏิกิริยาที่เกิดจากการดึงดูดระหว่างขั้วที่แรง (strong dipole-dipole attractive) ที่เกิดขึ้นโดยใช้อะตอมของไฮโดรเจน (hydrogen atom) เป็นตัวเชื่อมระหว่างอะตอมที่มีความสามารถในการดึงอิเล็กตรอน (electronegative atoms) 2 อะตอม โดยอะตอมหนึ่งจะยึดกับอะตอมของไฮโดรเจนด้วยพันธะโคเวเลนต์ (covalent bond) ส่วนอีกอะตอมจะยึดกับอะตอมของไฮโดรเจนด้วยแรงดึงดูดระหว่างประจุ (electrostatic force) โดยการเปลี่ยนแปลงในแง่การเกิดหรือการทำลายพันธะไฮโดรเจนนั้น จะปรากฏให้เห็นอย่างเด่นชัดในอินฟราเรดสเปกตรัมของสาร โดยถ้ามีการเกิดพันธะไฮโดรเจนขึ้นจะมีการขยายออกของพีกของพันธะที่เกี่ยวข้องกับการเกิดพันธะไฮโดรเจนเช่น พันธะ N-H, พันธะ O-H เป็นต้น นอกจากนั้นก็จะมีการเคลื่อนที่ของพีกดังกล่าวไปปรากฏในบริเวณที่มีความถี่ต่ำลงด้วย

ปัจจัยต่าง ๆ เหล่านี้จะมีผลรวมกันในการทำให้พีกการสั่นสะเทือน (vibrational peak) ไปปรากฏ ณ ที่ต่าง ๆ ในอินฟราเรดสเปกตรัม ในงานวิจัยนี้จะใช้การปรากฏและการเปลี่ยนแปลงของแต่ละพีกของการสั่นสะเทือน (vibrational peak) ในโมเลกุลของสารเดี่ยว และในของผสมต่าง ๆ ทั้งทางกายภาพ และของผสมอสัณฐานในลักษณะกลาส ร่วมกับผลของการศึกษาการละลายเป็นเครื่องบ่งชี้ถึงอันตปฏิกิริยา ที่อาจจะเกิดขึ้นระหว่างกรดโคลิคกับยาแต่ละตัว ทั้งในของผสมกายภาพ และในสารผสมอสัณฐาน

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## บทที่ 2

### การทดลอง

#### 2.1 วัสดุอุปกรณ์

##### 2.1.1 เครื่องมือ

- 2.1.1.1 Heto constant temperature circulator model TBSHO 2
- 2.1.1.2 Oriental motor model 1003
- 2.1.1.3 Thermolyne magnetic stirrer model S7225
- 2.1.1.4 Bransonic ultrasonic bath model 321
- 2.1.1.5 Shimadzu U.V. 180 spectrophotometer and recorder model U-135
- 2.1.1.6 Shimadzu I.R. spectrophotometer model 440.
- 2.1.1.7 Mettler Analytical balance model B6H26
- 2.1.1.8 Radiometer pH meter model PHM62
- 2.1.1.9 Radiometer glass electrode model G202B
- 2.1.1.10 Calomel electrode model K401

##### 2.1.2 สารเคมี

- 2.1.2.1 Cholic Acid (Sigma Chemical Company, Lot 128F 0819, Lab Grade)
- 2.1.2.2 Chlorpropamide (Linz, Lot 9116, commercial Grade)
- 2.1.2.3 Griseofulvin (Glaxo, Lot 3467, commercial Grade )
- 2.1.2.4 Haloperidol (Lot 0815, commercial Grade)
- 2.1.2.5 Menadione (Sigma Chemical Company, Lot NB47, commercial Grade)
- 2.1.2.6 Perphenazine (Farnos Group, Lot 54267, commercial Grade)
- 2.1.2.7 Sulfamethoxazole (Marsing, Lot 0395, commercial Grade)
- 2.1.2.8 Potassium Hydroxide (E. merck AR Grade)
- 2.1.2.9 Dibasic Sodium Phosphate (E. merck AR Grade)
- 2.1.2.10 Monobasic Sodium Phosphate (E. merck AR Grade)

### 2.1.2.11 Hydrochloric Acid (E. merck AR Grade)

## 2.2 การเลือกยาเพื่อวิจัย

พิจารณาตัวยาที่ใช้ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ โดยเลือกใช้ตัวยาที่มีคุณสมบัติเป็นกรด, ค่าง และกลาง โดยพิจารณาจากค่า pKa และสูตรโครงสร้าง นอกจากคุณสมบัติความเป็นกรด-ค่างของตัวยาแล้ว ยังต้องพิจารณาถึงความสามารถในการดูดกลืนแสง ในช่วงความยาวคลื่นเหนือม่วง หรืออัลตราไวโอเล็ต (U.V.), ตัวยาละลายน้ำได้น้อย, มีจุดหลอมเหลวต่ำกว่า  $200^{\circ}\text{C}$  โดยไม่สลายตัวที่อุณหภูมิ  $200^{\circ}\text{C}$  ซึ่งเป็นอุณหภูมิที่ใช้ในการเตรียมสารผสมมาตรฐานในลักษณะกลาสของกรดโคลิก ตัวยาสามารถเตรียมเป็นสารผสมในลักษณะกลาสกับกรดโคลิกได้ และตัวยาสามารถเตรียมเป็นยาเม็ดแบนได้

ยาที่ถูกเลือกมาใช้ในการศึกษานี้ คือ

### 2.2.1 ยาที่เป็นกรด

ยาที่มีฤทธิ์เป็นกรด เช่น คลอโปรปามีด์ (Chlorpropamide) และซัลฟาเม-ทอซอล (Sulfamethoxazole) เป็นต้น >

### 2.2.2 ยาที่เป็นค่าง

ยาที่มีฤทธิ์เป็นค่าง เช่น ฮาโลเปอร์โดล (Haloperidol) และเพอร์เฟนาซีน (Pephenazine) เป็นต้น

### 2.2.3 ยาที่เป็นกลาง

ยาที่มีฤทธิ์เป็นกลาง เช่น เมนาไดโอน (Menadione) และกริสซิโอฟูลวิน (Griseofulvin) เป็นต้น

## 2.3 วิธีทดลอง

### 2.3.1 การเตรียมของผสมกายภาพ (Physical Mixture)

บดผสมตัวยาแต่ละชนิดกับกรดโคลิก ในอัตราส่วน 1 : 1 โมล ในโกร่ง

### 2.3.2 การเตรียมสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาส (glass mixture)

หลอมกรดโคลิคที่อุณหภูมิ 210° ซ. ในอ่างน้ำมันซิลิโคน ค่อย ๆ เติมผงยาในอัตราส่วน 1 : 1 โมล ลงไปพร้อมกับคนจนสารผสมหลอมตัวเข้ากัน จากนั้นตั้งสารผสมไว้ที่อุณหภูมิห้อง นาน 9-10 นาที จนกว่าสารผสมนั้นจะมีลักษณะกลาส (Glass solid mass) จึงเก็บสารผสมกลาสนี้ไว้ในเคสิเคเตอร์ จากนั้นนำมาบดให้ละเอียด

### 2.3.3 การศึกษาอัตราการละลายจากพื้นผิวเรียบ (Plane-Surface Dissolution Studies)

ตอกผงยาตัวอย่าง 500 mg โดยใช้ชุดตอกที่มีเส้นผ่าศูนย์กลาง 1.3 เซนติเมตร ใช้แรง 10,000 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว นำเม็ดยาที่ได้ใส่ลงในแม่พิมพ์ที่ให้เม็ดยาสัมผัสตัวทำละลายเฉพาะที่บริเวณผิวหน้าเท่านั้น ใส่แม่พิมพ์ที่มีเม็ดยาลงในสารละลายบัฟเฟอร์ พีเอช 7.60 หรือ 1.30 จำนวน 500 มิลลิลิตร กลุ่มตัวอย่างสารละลายบัฟเฟอร์ดังกล่าวตามเวลาที่กำหนด แล้วนำสารละลายดังกล่าวไปวิเคราะห์หาปริมาณด้วยที่ละลายออกมา ณ เวลาต่าง ๆ โดยใช้สเปกโตรโฟโตเมตรีในช่วงคลื่นแสงเหนือม่วง หรืออัลตราไวโอเล็ต (UV Spectrophotometry) จากนั้นนำค่าที่ได้มาพลอตกราฟระหว่างปริมาณการละลายของตัวยารวม ณ เวลาต่าง ๆ กับเวลา และปริมาณการละลายของตัวยารวม ณ เวลาต่าง ๆ กับรากที่สองของเวลา

### 2.3.4 การศึกษาอันตปฏิบัติริยาระหว่างกรดโคลิคกับยา โดยใช้อินฟราเรดสเปกโตรโฟโตเมตรี

นำตัวยาเดี่ยว, ของผสมกายภาพ (physical mixture) และสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาส ในลักษณะกลาส (glass mixture) ของตัวยาแต่ละตัว ไปทดสอบโดยใช้อินฟราเรดสเปกโตรโฟโตมิเตอร์ เปรียบเทียบลักษณะของสเปกตรัมที่ได้จากตัวยาเดี่ยว และของผสมแต่ละชนิดเพื่อดูอันตปฏิบัติริยาที่อาจจะเกิดขึ้น

## บทที่ 3

### ผลการวิจัยและวิจารณ์ผลการวิจัย

#### 3.1 ผลการทดสอบอัตราการละลาย (Dissolution Testing Result)

##### 3.1.1. ผลการทดสอบอัตราการละลายของตัวยาเดี่ยว

##### (Dissolution Results of Pure Drug)

จากผลการวิจัย ได้ดังแสดงในตารางที่ 4-6 และรูปที่ 6-11 พบว่าเมื่อพิจารณาจากค่า  $R^2$  และ  $S^2$  การพลอตแต่ละแบบพบว่า ภาพลักษณ์แห่งการละลาย (dissolution profile) ของยาทุกตัวในของเหลวตัวกลาง (dissolution medium) ทั้งสองชนิด เป็นแบบอันดับศูนย์ (zero-order pattern) ส่วนอัตราการละลายของยาทุกตัวยกเว้นกริสิโอฟูลวิน (Griseofulvin) นั้น เป็นไปตามที่คาดหมายไว้ โดยตัวยาที่มีคุณสมบัติเป็นกรด จะมีอัตราการละลายในของเหลวตัวกลางที่พีเอช 7.60 สูงกว่าอัตราการละลายในพีเอช 1.30 ทั้งนี้เนื่องจากตัวยาที่เป็นกรดซึ่งมีค่า  $K_a$  ต่ำ เมื่ออยู่ในตัวกลางทำละลายที่พีเอช 7.60 นั้น โมเลกุลของยาจะแตกตัวได้อนุภาคที่มีประจุลบและโปรตอน ทำให้ตัวยาเกิดอันตปฏิกิริยากับน้ำในของเหลวตัวกลางให้ดีขึ้น ซึ่งมีผลทำให้อัตราการละลายของยาเพิ่มขึ้นด้วย ส่วนตัวยาที่มีคุณสมบัติเป็นด่างก็เช่นกัน จะมีอัตราการละลายในของเหลวตัวกลางที่พีเอช 1.30 สูงกว่าอัตราการละลายในของเหลวตัวกลางที่พีเอช 7.60 ทั้งนี้เนื่องจากตัวยาที่มีคุณสมบัติเป็นด่างจะมีค่า  $K_a$  ค่อนข้างสูงและมีหมู่ฟังก์ชันที่มีอิเล็กตรอนคู่อยู่ในโมเลกุล เมื่ออยู่ในของเหลวตัวกลางที่พีเอช 1.30 ซึ่งมีความเข้มข้นของโปรตอนสูง จะเกิดการเติมโปรตอนที่หมู่ฟังก์ชันที่เป็นด่างได้เป็นอนุภาคที่มีประจุบวกซึ่งเกิดอันตปฏิกิริยากับน้ำได้ดี ทำให้อัตราการละลายของยาเพิ่มขึ้นด้วย ส่วนเมนาไดโอน (Menadione) ไม่มีทั้งหมู่ฟังก์ชันที่เป็นกรดและด่างจึงทำให้อัตราการละลายของยาในของเหลวตัวกลางทั้งสองไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนกริสิโอฟูลวิน (Griseofulvin) ถึงแม้จะเป็นยาที่มีคุณสมบัติเป็นกลาง แต่อัตราการละลายของกริสิโอฟูลวินในของเหลวตัวกลางที่พีเอช 1.30 สูงกว่าอัตราการละลายในของเหลวตัวกลางที่พีเอช 7.60 ซึ่งเกิดเนื่องจากการเติมโปรตอนที่หมู่คีโต (keto group) ที่ตำแหน่งที่ 4 ของวงแหวนไซโคลเฮกซาโนน (cyclohexanone ring) (ดูรูปที่ 4)

### 3.1.2 ผลการทดสอบอัตราการละลายของของผสมระหว่างตัวยากับกรดโคลิก

เมื่อผสมตัวยากับกรดโคลิกในอัตราส่วน 1: 1 โดยโมล เพื่อทำเป็นของผสมกายภาพ (physical mixture) และสารผสมอสัณฐานในลักษณะกลาส (glass mixture) และได้นำไปทดลองการละลาย ซึ่งได้ผลดังแสดงในตารางที่ 9-12 ซึ่งพบว่า การละลายของยาจากสารผสมทั้งสองชนิด แตกต่างจากตัวยาเดี่ยวอย่างมีนัยสำคัญ ในของเหลวที่เป็นตัวกลางเหมือนกัน ในงานวิจัยนี้อาศัยการเปรียบเทียบลักษณะการละลาย และอัตราการละลายของยาจากสารผสมดังกล่าว กับ ลักษณะของตัวยาเดี่ยว ๆ ในของเหลวตัวกลางดังกล่าว จึงสามารถใช้เป็นสิ่งที่แสดงถึงอิทธิพลของกรด โคลิกที่มีต่อการละลายของยา จากการเตรียมตัวยาในลักษณะของผสมกายภาพ และสารผสมอสัณฐานในลักษณะกลาส

#### 3.1.2.1 ของผสมกายภาพ (Physical Mixture)

ค่าอัตราการละลายและค่าทางสถิติที่ได้ จากผลการทดสอบอัตราการละลายของยาจากของผสมกายภาพในของเหลวตัวกลางที่เลข 1.30 และ 7.60 ได้แสดงตามรูปที่ 12-35 และตารางที่ 13 และ 14 ตามลำดับ

จากค่าดังกล่าวในตารางที่ 13 แสดงให้เห็นว่า นอกจากสารผสมทางกายภาพของกริติโอฟูลวินแล้ว ของผสมกายภาพของตัวยาที่เหลือทุกตัว จะมีอัตราการละลายของยาออกจากของผสมกายภาพลงสู่ของเหลวตัวกลางที่เลข 1.30 ต่ำกว่า อัตราการละลายของตัวยาเดี่ยวในของเหลวตัวกลางชนิดเดียวกัน และจากค่าสถิติในตารางดังกล่าวยังแสดงให้เห็นว่ารูปแบบแห่งการละลายของตัวยา (dissolution pattern) และของผสมกายภาพในของเหลวตัวกลางชนิดนี้ จะเป็นแบบการปลดปล่อยแบบเมทริกซ์ (matrix release) ทั้งนี้เกิดเนื่องจากกรดโคลิกมีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อนที่มีค่า  $pK_a = 5$  ดังนั้นในของเหลวตัวกลางที่เลข 1.30 กรด โคลิกจะละลายน้ำได้น้อยมาก ซึ่งจะทำให้ขณะทำการทดลองที่เวลาใด ๆ จะปรากฏชั้นของกรด โคลิกอยู่ที่บริเวณผิวหน้าของรอยต่อระหว่างผิวเรียบของเม็ดยา ของของผสมกายภาพ กับของเหลวตัวกลาง ทำให้ยาที่อยู่ภายในต้องแทรกผ่านออกมา จึงทำให้การปลดปล่อยของยาเป็นแบบการปลดปล่อยแบบเมทริกซ์ ซึ่งผลการปรากฏของชั้นของกรดโคลิกที่บริเวณผิวรอยต่อนี้สามารถยืนยันได้โดยผลจากการคำนวณตามสมการที่ 3 ดังแสดงในตารางที่ 15

ส่วนกริติโอฟูลวินนั้นพบว่า เมื่ออยู่ในสภาพของของผสมกับกรดโคลิกนั้น จะทำให้อัตราการละลายของยาลดลงเล็กน้อย เหมือนของผสมกายภาพของยาอื่น ๆ แต่จะต่างจากสารผสมตัวยาอื่นที่ลักษณะของการปลดปล่อยของกริติโอฟูลวิน ยังคงเป็นแบบอันดับศูนย์

(zero order) เช่นเดียวกับที่ปรากฏในตัวยาเดี่ยว และจากการคำนวณอัตราส่วนของกรดโคลิกและกรีติโอฟูลวินในของผสมกายภาพ เปรียบเทียบกับอัตราส่วนของสัมประสิทธิ์การแพร่ และค่าความเข้มข้นอิมิตัวขององค์ประกอบทั้งสองในของเหลวตัวกลางที่พีเอช 1.30 ตามสมการที่ 3 ดังแสดงในตารางที่ 15 แสดงให้เห็นว่าลักษณะการปลดปล่อยแบบอันดับศูนย์นี้ เกิดจากการปรากฏของทั้งกรดโคลิกและกรีติโอฟูลวินที่บริเวณผิวรอยต่อของเม็ดยากับของเหลวตัวกลาง

ค่าอัตราการละลายและค่าทางสถิติ ที่ได้จากการทดสอบการละลายของของผสมกายภาพในของเหลวตัวกลางพีเอช 7.60 นั้น แสดงในตารางที่ 14 จากค่าในตารางดังกล่าว แสดงให้เห็นว่า ในของเหลวตัวกลางพีเอช 7.60 ของผสมกายภาพของยาทุกตัวยกเว้นยาที่เป็นกรด จะมีอัตราการละลายที่สูงกว่าอัตราการละลายของตัวยาเดี่ยว และลักษณะการละลายของยาออกจากของผสมกายภาพจะมีลักษณะเป็นแบบอันดับศูนย์ (zero order) ทั้งนี้เป็นเพราะเมื่ออยู่ในของเหลวตัวกลางพีเอช 7.60 นั้น กรดโคลิกจะแตกตัวได้ดี ได้เป็นโมเลกุลที่มีประจุ และเนื่องจากกรดโคลิกเป็นสารที่มีทั้งส่วนที่ไม่มีขั้ว (non-polar part) และส่วนที่มีขั้ว (polar part) ในโมเลกุล เมื่อส่วนที่มีขั้วของโมเลกุลอยู่ในสภาพที่มีประจุ จึงทำให้กรดโคลิกมีคุณสมบัติในการเป็นสารลดแรงตึงผิว (surfactants) - และเนื่องจากที่บริเวณผิวรอยต่อของเม็ดยา และของเหลวตัวกลางจะมีชั้นของสารละลายอิมิตัวของกรดโคลิกเกิดขึ้น และในชั้นของสารละลายอิมิตัวนี้เอง จะมีการรวมตัวของโมเลกุลของกรดโคลิกที่อยู่ในสภาพที่มีประจุขึ้น เป็นไมเซลล์ (micelle) และไมเซลล์นี้เองเป็นตัวที่เพิ่มการละลายของยาที่อยู่ในของผสมกายภาพ โดยการเกิดอันตปฏิกิริยาระหว่างไมเซลล์ของกรดโคลิกกับยา ได้เป็นสารประกอบเชิงซ้อนของไมเซลล์กับยา (micelle-drug complex)

แต่ปรากฏการณ์นี้ไม่เกิดกับของผสมกายภาพของยาที่เป็นกรด เพราะจากค่าอัตราการละลายและค่าทางสถิติในตารางที่ 14 แสดงให้เห็นว่าในของเหลวตัวกลางพีเอช 7.60 อัตราการละลายของทั้งคลอโพรปามีด์ (Chlorpropamide) และซัลฟาเมโทกซาโซล (Sulfamethoxazole) ออกจากของผสมกายภาพลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับอัตราการละลายของตัวยาเดี่ยว และเมื่อใช้สมการที่ 3 เพื่อคำนวณหาว่าองค์ประกอบใดในของผสมกายภาพ ที่เป็นองค์ประกอบหลักที่บริเวณผิวหน้าของเม็ดยาที่เป็นรอยต่อกับของเหลวตัวกลางดังในตารางที่ 16 พบว่า ที่บริเวณผิวหน้าของเม็ดยา ของของผสมกายภาพของยาที่เป็นกรดนั้น เป็นชั้นของกรดโคลิก และจากการที่มีชั้นของกรดโคลิกที่ผิวหน้านี้ มีผลทำให้ตัวยาที่เป็นกรดที่อยู่ในของผสมกายภาพนั้น มีอัตราการละลายที่ลดลง เพราะตัวยาดังกล่าวต้องแทรกผ่านชั้นของกรด

โคลิคก่อนลงสู่ของเหลวตัวกลาง และจากปรากฏการณ์นี้ ลักษณะรูปแบบของการละลาย (dissolution pattern) ของยาที่เป็นกรด ออกจากของผสมกายภาพ นี้ น่าจะเป็นแบบแมทริกซ์ (matrix release) เหมือนในการศึกษาของ W.I. Higuchi และเป็นลักษณะเดียวกับการละลายของยาออกจากของผสมกายภาพ ในของเหลวตัวกลางที่พีเอช 1.30

จากการศึกษานี้พบว่า แม้ว่าอัตราการละลายของยาจะลดลง แต่ลักษณะของการละลายของยาออกจากของผสมกายภาพของยา ที่เป็นกรดทั้งสองตัวนี้ ยังคงเป็นแบบอันดับศูนย์ (zero order) เช่นเดียวกับของตัวยาเดี่ยว และเมื่อพิจารณาจากค่าสัดส่วนของยาและกรดโคลิคในของผสมกายภาพ ( $N_{CA}/N_D$ ) เปรียบเทียบกับค่าสัมประสิทธิ์การแพร่ และค่าความเข้มข้นอิมิตัวของยาและกรดโคลิค ( $C_{CA}D_{CA}/C_D D_D$ ) ดังแสดงในตารางที่ 16 พบว่าค่า ( $N_{CA}/N_D$ ) นั้นมากกว่า ( $C_{CA}D_{CA}/C_D D_D$ ) เพียงเล็กน้อยเท่านั้น แสดงให้เห็นว่าชั้นของกรด โคลิคที่บริเวณผิวหน้านั้นเป็นแต่ชั้นบาง ๆ และมีความหนาน้อยมาก จนไม่สามารถที่จะเปลี่ยนแปลงลักษณะของการละลายของยาออกจากของผสมกายภาพ มีผลเพียงลดอัตราการละลายของยาเท่านั้น

### 3.1.2.2. สารผสมอสัณฐานในลักษณะกลาส (Glass Mixture)

ค่าอัตราการละลายและค่าทางสถิติ ที่ได้จากการทดสอบอัตราการละลายของยาจากสารผสมอสัณฐานในลักษณะกลาส ในของเหลวตัวกลางพีเอช 1.30 และ 7.60 จากรูปที่ 12-35 และแสดงในตารางที่ 17 และ 18 ตามลำดับ จากค่าดังกล่าวในตารางทั้งสอง จะพบว่า สำหรับยาทุกตัว ยกเว้นเพอร์เฟนาซีน (Perphenazine) อัตราการละลายของยาออกจากสารผสมอสัณฐานในลักษณะกลาส (glass mixture) จะต่ำกว่าอัตราการละลายของยาออกจากของผสมกายภาพ (physical mixture) และต่ำกว่าอัตราการละลายของยาออกจากตัวยาเดี่ยว อย่างมีนัยสำคัญในของเหลวตัวกลางทั้งสองชนิด นอกจากนี้ลักษณะการละลายของยาออกจากสารผสมอสัณฐานของยาทุกตัว จะมีการปลดปล่อยตัวยาในลักษณะเป็นแบบแมทริกซ์ (matrix release) ยกเว้นการละลายสารผสมอสัณฐานในลักษณะกลาสของเพอร์เฟนาซีน (Perphenazine) ในของเหลวตัวกลางพีเอช 1.30 ซึ่งอัตราการละลายของยาออกจากสารผสมอสัณฐานในลักษณะกลาส สูงกว่าอัตราการละลายของยาออกจากของผสมกายภาพ และอัตราการละลายของตัวยาเดี่ยวอย่างมาก และมีลักษณะของการละลายของตัวยาออกจากสารผสมอสัณฐานในลักษณะกลาส เป็นแบบอันดับศูนย์ (zero order) ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของการละลายเหล่านี้ แสดงถึง การเกิดอันตปฏิกิริยาระหว่างกรดโคลิคและยาในสารผสมอสัณฐานในลักษณะกลาส และเพื่อให้ทราบถึงหมู่ฟังก์ชันที่อาจมีส่วนร่วมในการเกิดอันตปฏิกิริยาระหว่างกรด โค

ดิกกับยานี้ ได้ใช้วิธีทางอินฟราเรดสเปกโทรสโคปี (infrared spectroscopic method) ในการศึกษาวิจัยงานนี้

## 3.2 การศึกษาโดยใช้อินฟราเรดสเปกโทรสโคปี

### (Infrared Spectroscopic Study)

ในงานวิจัยนี้ใช้อินฟราเรดสเปกโทรสโคปี (infrared spectroscopic) ในการระบุถึงหมู่ฟังก์ชันของกรดโคเลอิกและยา ที่อาจจะเกิดอันตปฏิกิริยาระหว่างกัน ในสารผสมอสังฐาน จึงควรทราบถึงฟังก์ชันที่สำคัญของกรดโคเลอิก และการเปลี่ยนแปลงของฟังก์ชันที่สำคัญเหล่านี้ เมื่อมักมีการเปลี่ยนแปลงรูปผลึกจากกรดโคเลอิกที่อยู่ในรูปผลึก ไปเป็นกรดโคเลอิกที่อยู่ในรูปของสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาส

#### 3.2.1. กรดโคเลอิก (Cholic Acid)

##### 3.2.1.1 กรดโคเลอิกที่อยู่ในรูปผลึก (Crystalline Form of Cholic Acid)

จากอินฟราเรดสเปกตรัม (IR spectrum) ของกรดโคเลอิกที่อยู่ในรูปผลึก (crystalline form of Cholic Acid) ได้แสดงในรูปที่ 36 จากสเปกตรัมดังกล่าวจะปรากฏฟังก์ชันของการสั่นแบบยืดพันธะ C-H (C-H stretching) ซึ่งแสดงคุณลักษณะของโครงสร้างของสเตอรอยด์ (steroid skeleton) และหมู่เมทิล (methyl group) ซึ่งเป็นหมู่ฟังก์ชันที่ไม่มีขั้ว ที่ความยาวคลื่นสองชุดคือ ที่ 2950 และ 2890  $\text{cm}^{-1}$  และที่ 1470, 1450 และ 1380  $\text{cm}^{-1}$  ส่วนหมู่ฟังก์ชันที่มีขั้วในโมเลกุลของกรดโคเลอิก ซึ่งได้แก่หมู่คาร์บอกซิล (carboxyl group, C-OH) 1 หมู่ และหมู่ไฮดรอกซิล (hydroxyl group, -OH) อีก 3 หมู่ นั้น จะปรากฏในช่วงความยาวคลื่น (3600-3000  $\text{cm}^{-1}$ ) ซึ่งแสดงคุณลักษณะของการสั่นแบบยืดของพันธะ O-H จะมีฟังก์ชันที่แสดงคุณลักษณะของหมู่ hydroxyl group, O-H) 2 ฟังก์ชัน และฟังก์ชันที่แสดงคุณลักษณะของหมู่ไฮดรอกซิลในหมู่คาร์บอกซิลิก (carboxylic group C-OH) อีก 1 ฟังก์ชัน โดยฟังก์ชันที่สูงและแหลมที่ 3550  $\text{cm}^{-1}$  เป็นฟังก์ชันที่เกิดจากการสั่นแบบยืดของพันธะ O-H ของหมู่ไฮดรอกซิลที่ไม่ได้เกิดพันธะไฮโดรเจน (free hydroxyl group) ถัดมาจะเป็นฟังก์ชันที่ค่อนข้างแหลมที่ 3350  $\text{cm}^{-1}$  ฟังก์ชันนี้เป็นฟังก์ชันของหมู่ไฮดรอกซิลที่เกิดการสร้างพันธะไฮโดรเจน (hydrogen bonded hydroxyl group) และฟังก์ชันที่ 3200  $\text{cm}^{-1}$  เป็นฟังก์ชันของการสั่นแบบยืดของหมู่ไฮดรอกซิลที่เกิดการสร้างไฮโดรเจนบนพันธะของหมู่คาร์บอกซิลิก นอกจากฟังก์ชันในช่วงความถี่ของการยืดของพันธะ O-H แล้วยังมีฟังก์ชันของการยืดของพันธะ C-O ของหมู่แอลกอฮอล์ที่ต่อกับวงแหวนที่อิ่มตัว (saturated ring)



ของโครงสร้างสเตอรอยด์ ปรากฏอยู่ที่ 1090, 1078 และ 1040  $\text{cm}^{-1}$  และมีพีกของการยืดของพันธะ C-O ของหมู่คาร์บอกซิลิกที่ 1200  $\text{cm}^{-1}$

นอกจากพีกที่สำคัญที่เกี่ยวข้องกับพันธะ O-H และ C-O แล้ว ยังมีพีกที่สำคัญอีกพีกหนึ่ง ซึ่งเกี่ยวข้องโดยตรงกับหมู่คาร์บอกซิลิก คือพีกที่เกิดจากการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ C=O ซึ่งจะปรากฏอยู่ที่ความยาวคลื่น 1720  $\text{cm}^{-1}$  นอกจากนี้ยังมีพีกขนาดเล็กอีกพีกหนึ่งที่ 915  $\text{cm}^{-1}$  เป็นพีกที่เกิดจากการสั่นแบบงอตัวนอกระนาบ (out-of-plane bending) ของพันธะ O-H

จากพีกต่าง ๆ ที่ปรากฏอยู่ในอินฟราเรดสเปกตรัมของกรดโคลิค แสดงให้เห็นว่า ในรูปผลึกโมเลกุลของกรดโคลิคจะยึดกันด้วยพันธะไฮโดรเจน (hydrogen bond) ซึ่งเกิดจากหมู่ไฮดรอกซิล 1 หมู่ และจากการที่มีพีกที่ 3550  $\text{cm}^{-1}$  ปรากฏอยู่ด้วยแสดงว่า ในการสร้างเป็นรูปผลึกของกรดโคลิค นั้น จะมีการเกาะกันของโมเลกุลที่เป็นระเบียบ และมีหมู่ไฮดรอกซิลที่ไม่ได้สร้างพันธะไฮโดรเจนเหลืออยู่ 1 หมู่ ซึ่งผลนี้สอดคล้องกับผลการศึกษาการจัดเรียงโมเลกุลของกรดโคลิค ให้อยู่ในรูปผลึกโดยใช้ X-ray crystallography โดย Kumio Miki และผู้ร่วมงาน ในปี 1990 ดังแสดงในรูป ที่ 37

### 3.2.1.2. กรดโคลิคที่อยู่ในรูปของแข็งออสถฐานในลักษณะกลาส (Glass Form of Cholic Acid)

จากอินฟราเรดสเปกตรัม (IR spectrum) ของกรดโคลิคที่อยู่ในรูปของแข็งออสถฐานในลักษณะกลาส (glass form of Cholic Acid) ได้แสดงในรูปที่ 38 จากสเปกตรัมดังกล่าวเมื่อเปรียบเทียบกับรูปที่ 36 ซึ่งเป็นสเปกตรัมของกรดโคลิคที่อยู่ในรูปผลึก จะพบการเปลี่ยนแปลงดังต่อไปนี้

พีกแหลม 3 พีกที่เกิดจากการยืดตัวของพันธะ O-H ที่ 3550, 3350 และ 3200  $\text{cm}^{-1}$  ปรากฏเป็นพีกที่ใหญ่และกว้างที่ 3450  $\text{cm}^{-1}$  แทน นอกจากนี้ยังมีการกางออกและเคลื่อนที่ของพีกของการยืดตัวของพันธะ C=O ไปยังความยาวคลื่นที่ต่ำลงประมาณ 10  $\text{cm}^{-1}$  ส่วนพีกอื่น ๆ จะพบแต่การขยายกว้างขึ้นของพีก ซึ่งการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้แสดงให้ทราบว่าในสภาพที่เป็นของแข็งออสถฐานพันธะ O-H และ พันธะ C=O ทุกพันธะของกรดโคลิค มีการสร้างพันธะระหว่างกัน

### 3.3 อินฟราเรดสเปกตรัมของตัวเดี่ยวและสารผสม

#### 3.3.1 คลอโพรปาไมด์ (Chlorpropamide)

##### 3.3.1.1 ตัวยาเดี่ยว (Pure Drug)

จากอินฟราเรดสเปกตรัมของคลอโพรปาไมด์ (Chlorpropamide) ในรูปที่ 39 จะพบพีกของทั้งส่วนที่ชอบน้ำ (hydrophilic part) และส่วนที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic Part) ปรากฏอยู่ในสเปกตรัม

พีกของส่วนที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic part) จะประกอบด้วยพีกของการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ C-H ซึ่งปรากฏเป็นพีกที่สูงและแหลม 3 พีก ที่ 2980 , 2950 และ 2900 ซม.<sup>-1</sup> และพีกของการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ C=C ของวงแหวนเฟนิล (phenyl ring) ซึ่งปรากฏเป็นพีกขนาดกลางที่ 1475 ซม.<sup>-1</sup>

พีกของส่วนที่ชอบน้ำ (hydrophilic part) จะประกอบด้วย พีกของการสั่นแบบยืดของพันธะ N-H ที่อยู่ในหมู่ฟังก์ชันยูเรีย (urea functional group) และหมู่ซัลโฟนาไมด์ (Sulfonamide group) ปรากฏเป็นพีกที่สูงที่ 3350 และ 3125 ซม.<sup>-1</sup> และเนื่องจากหมู่เอไมด์ (CO-NH amide group) ประกอบด้วยพันธะ C=O อยู่ติดกับพันธะ N-H และเนื่องจากค่าความถี่ที่ถูกคู่กันโดยการสั่นแบบยืดของพันธะ C=O และการสั่นแบบงอตัวในระนาบของพันธะ N-H มีค่าใกล้เคียงกันจึงเกิดการการสั่นควบคู่ (coupling) ได้เป็นพีก 2 พีก คือ พีก เอไมด์ 1 และ พีกเอไมด์ 2 อยู่ในช่วงความยาวคลื่น 1700 - 1500 ซม.<sup>-1</sup> สำหรับคลอโพร-ปาไมด์จะมีพีกของเอไมด์ 1 และ เอไมด์ 2 ปรากฏเป็นพีกที่สูงและกว้างที่ 1663 และ 1550 ซม.<sup>-1</sup> ตามลำดับ นอกจากนี้ยังมีพีกของการสั่นแบบยืดแบบสมมาตรและไม่สมมาตรของพันธะ O=S=O ที่ 1550 ซม.<sup>-1</sup> และ 1100 ซม.<sup>-1</sup>

จากการที่พีกของการสั่นแบบยืดของพันธะ N-H ของทั้งหมู่ยูเรีย และซัลโฟนาไมด์ มีลักษณะค่อนข้างกว้างและปรากฏที่ความถี่ค่อนข้างต่ำ และพีกของการสั่นแบบยืดตัวของ C=O และ O=S=O มีลักษณะค่อนข้างกว้างจึงเป็นไปได้มากกว่า โมเลกุลของคลอโพร-ปาไมด์นั้นยึดกันด้วยพันธะไฮโดรเจนที่เกิดจากส่วน -NH ของซัลโฟนาไมด์กับ อะตอมของออกซิเจนในส่วนของคาร์บอนิล (carbonyl part ) และส่วน -NH ของยูเรียกับอะตอมของออกซิเจนของหมู่ซัลโฟนิล (sulfonyl group) ซึ่งการแปลผลนี้สอดคล้องกับโครงสร้างผลึกของคลอโพรปาไมด์ที่ศึกษาโดย Chung Hoe Koo ในปี 1980

### 3.3.1.2 ของ ผสมกายภาพ (Physical Mixture)

จากการเปรียบเทียบสเปกตรัมของกรดโคลิกในสภาพที่เป็นผลึก, ตัวยาเดี่ยว และของผสมกายภาพ ดังในรูป 40 และตารางที่ 20 นั้น ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของพีกสำคัญ เลข พีกต่าง ๆ ที่ปรากฏอยู่ในสเปกตรัมของของผสมกายภาพนั้น ล้วนแต่เกิดจากการควบคู่ของ พีกของกรดโคลิก และพีกของตัวยาเดี่ยวซึ่งเป็นส่วนประกอบสำคัญ สิ่งนี้แสดงถึงว่าไม่มีการ เกิดอันตปฏิกิริยาขึ้นระหว่างตัวยาและกรดโคลิกในของผสมกายภาพ ดังนั้นการเปลี่ยนแปลง อัตราการละลายของของผสมกายภาพทั้งในของเหลวตัวกลางพีเอช 1.30 และ 7.60 นั้น เกิดจาก การปรากฏของกรดโคลิกที่บริเวณผิวหน้าของเม็ดยา

### 3.3.1.3 สารผสมอสังฐานในลักษณะกลาส (Glass Mixture)

จากการเปรียบเทียบสเปกตรัมของกรดโคลิก ในสภาพของของแข็งอสังฐาน ในลักษณะกลาส (glass form) ตัวยาเดี่ยว และสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาส (glass mixture) ดังในรูปที่ 41 และตารางที่ 21 นั้น พบการเปลี่ยนแปลงของสเปกตรัมดังนี้

พีกที่เกิดจากการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ O-H และ C=O มีการขยายกว้างขึ้น และเคลื่อนไปปรากฏที่บริเวณที่มีความถี่ต่ำลง 50 และ 10 ซม.<sup>-1</sup> ตามลำดับ นอกจากนี้มีการหายไปของพีกเอไมด์ 1 และการเคลื่อนที่ของพีกเอไมด์ 2 จาก 1550 ไปยัง 1540 ซม.<sup>-1</sup> และมีการ ปรากฏของพีกใหม่ที่ 1580 ซม.<sup>-1</sup> การเปลี่ยนแปลงนี้แสดงถึงการเปลี่ยนจากเอไมด์ที่อยู่ในรูป ของคีโตน (keto form) ไปเป็นรูปของอินอล (enol form) ในส่วนซัลโฟนิลยูเรีย (sulfonyl- urea part)

นอกจากนี้พีกที่เกิดจากการสั่นแบบยืดตัวแบบไม่สมมาตร (asymmetric stretching vibration) ของพันธะ O=S=O และพีกที่เกิดการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ N-H ในส่วนของ ซัลโฟนาไมด์ มีการเคลื่อนที่ไปยังความถี่ที่ต่ำลง 10 และ 45 ซม.<sup>-1</sup> ตามลำดับ

การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้แสดงว่าในสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาสมีการ เกิดอันตปฏิกิริยาระหว่างส่วนของซัลโฟนิล (sulfonyl part) ของหมู่ซัลโฟนาไมด์ (Sulfonamide) และส่วนเอมีน (amine part) ของหมู่ยูเรีย (urea group) ของคลอโปรปาไมด์ กับ หมู่ไฮดรอกซิล (hydroxyl group) และหมู่คาร์บอกซิล (carboxyl group) ของกรดโคลิก โดยตัว คลอโปรปาไมด์จะเกิดการเปลี่ยนรูปไปอยู่ในรูปของอินอล (enol form) และจากผลการศึกษา อัตราการละลายของสารผสมชนิดนี้ แสดงว่าอันตปฏิกิริยา (interaction) ที่เกิดขึ้นนี้มีผลลด

อัตราการละลายของยาในของเหลวตัวกลางทั้งสองชนิด และจากลักษณะของโมเลกุลของกรดโคลิกที่มีการจัดเรียงส่วนที่มีขั้ว (polar part) อยู่ที่ด้านเดียวของโมเลกุล จึงเป็นไปได้มากกว่าอันตปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นนี้จึงให้โมเลกุลของกรดโคลิก หันส่วนที่มีขั้วของโมเลกุลมากเกิดอันตปฏิกิริยากับหมู่ซัลโฟนิล (sulfonyl group) และ หมู่อินอล (enol group) ของคลอโรพราไมด์ และหันส่วนไม่มีขั้วของโมเลกุล (non-polar part) ออกสู่ภายนอก จึงทำให้ทั้งตัวยาและกรดโคลิกเกิดอันตปฏิกิริยากับน้ำในของเหลวตัวกลางได้ดีลง ซึ่งมีผลให้อัตราการละลายของสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาสคอลลิง ในของเหลวตัวกลางทั้งสองชนิด

### 3.3.2. ซัลฟาเมทอกซาโซล (Sulfamethoxazole)

#### 3.3.2.1. ตัวยาเดี่ยว (Pure Drug)

จากสเปกตรัมของซัลฟาเมทอกซาโซล ในรูป 42 พบพีกดังต่อไปนี้ พีกที่แสดงคุณลักษณะของหมู่ซัลโฟนาไมด์ (sulfonamide group) จะประกอบด้วยพีกที่เกิดจากการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ N-H ของซัลโฟนาไมด์ เป็นพีกที่สูงและแหลมที่ 3300 ซม.<sup>-1</sup> พีกที่เกิดจากการสั่นแบบยืดตัวแบบไม่สมมาตรและสมมาตร (asymmetric and symmetric stretching vibration) ของพันธะ O=S=O ที่ 1368 และ 1160 ซม.<sup>-1</sup> และพีกที่แสดงคุณลักษณะของหมู่ไพรมารีเอมีน (-NH<sub>2</sub>, primary amine group) เป็นพีกที่เกิดจากการสั่นแบบยืดตัวแบบไม่สมมาตรและสมมาตรของพันธะ N-H เป็นพีกที่ 3490 และ 3390 ซม.<sup>-1</sup> และพีกที่เกิดจากการสั่นแบบงอตัวในระนาบของพันธะ N-H ที่ 1620 ซม.<sup>-1</sup> นอกจากนี้ยังมีพีกที่เกิดจากการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ C=C และ C=N ที่ 1600 และ 1470 ซม.<sup>-1</sup> จากการศึกษาของ Guillory ในปี 1972 ทำให้ทราบว่า โมเลกุลของซัลฟาเมทอกซาโซล ในผลึกนั้นเกิดอันตปฏิกิริยาระหว่างกันโดยใช้อะตอมของไฮโดรเจนและอะตอมของออกซิเจนของหมู่ซัลโฟนาไมด์ (sulfonamide group) (Guillory, 1972)

#### 3.3.2.2 ของผสมกายภาพ (Physical Mixture)

จากการเปรียบเทียบสเปกตรัมของกรดโคลิกในสภาพที่เป็นผลึก, ตัวยาเดี่ยว และของผสมกายภาพ ดังในรูป 43 และตารางที่ 22 นั้น ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของพีกสำคัญ เลข พีกต่าง ๆ ที่ปรากฏอยู่ในสเปกตรัมของของผสมกายภาพนั้น ล้วนแต่เกิดจากการรวมกันของพีกของกรดโคลิกและพีกของตัวยาเดี่ยวซึ่งเป็นส่วนประกอบสำคัญ สิ่งนี้แสดงถึงว่าไม่มีการเกิดอันตปฏิกิริยาระหว่างตัวยาและกรดโคลิกในของผสมกายภาพ ดังนั้นการเปลี่ยน

แปลงอัตราการละลายของของผสมกายภาพทั้งในของเหลวตัวกลางพีเอช 1.30 และ 7.60 นั้น เกิดจากการปรากฏของกรดโคลิกที่บริเวณผิวหน้าของเม็ดยา

### 3.3.2.3 สารผสมอสัญฐานในลักษณะกลาส (Glass Mixture)

จากการเปรียบเทียบสเปกตรัมของกรดโคลิกในสภาพของแข็งอสัญฐาน (glass form) , ตัวยาเคี้ยว และสารผสมอสัญฐาน (glass mixture) ดังในรูป 44 และตารางที่ 23 นั้น พบการเปลี่ยนแปลงดังนี้

พีกที่เกิดจากการสั่นแบบยึดตัวของพันธะ N-H ของหมู่ซัลโฟนาไมด์ (sulfonamide group) และพันธะที่เกิดจากการสั่นแบบยึดตัวของพันธะ O-H ของกรดโคลิก จะขยายกว้างขึ้นและเคลื่อนที่ไปปรากฏที่ความถี่ต่ำลง 20 ซม.<sup>-1</sup> ส่วนพีกที่เกิดจากการยึดตัวของพันธะ N-H ของหมู่ไพมารีเอมีน (primary amine) จะมีการขยายกว้างขึ้นของพีกเล็กน้อย นอกจากนี้พีกที่แสดงคุณลักษณะของการสั่นแบบยึดตัวแบบไม่สมมาตรของพันธะ O=S=O ที่ 1368 ซม.<sup>-1</sup> ได้หายไปจากสเปกตรัม แต่มีพีกใหม่ที่มีลักษณะค่อนข้างกว้างปรากฏอยู่ที่ 1320 ซม.<sup>-1</sup> แทน จึงคิดว่าพีกใหม่นี้ น่าจะเกิดจากการเคลื่อนที่ของพีกของพันธะ O=S=O ดังกล่าวไปยังความถี่ที่ต่ำลงและเกิดการรวมกันกับพีกที่ 1315 ซม.<sup>-1</sup> ของกรดโคลิกเกิดเป็นพีกใหม่นี้ขึ้น

การเปลี่ยนแปลงทั้งหลายเหล่านี้แสดงถึงการเกิดอันตปฏิกิริยาระหว่างกรดโคลิกและซัลฟาเมโทกซาโซล ในสารผสมอสัญฐานในลักษณะกลาสดังกล่าว โดยอันต-ปฏิกิริยานี้เกิดขึ้นระหว่างหมู่ซัลโฟนาไมด์ (sulfonamide group) ของซัลฟาเมโทกซาโซล (Sulfamethoxazole) กับหมู่ไฮดรอกซิล (hydroxyl group) และหมู่คาร์บอกซิลิก (carboxylic group) ของกรดโคลิก และการเกิดอันตปฏิกิริยาระหว่างหมู่ฟังก์ชันที่มีขั้วนี้ทำให้ซัลฟาเมโทกซาโซล และกรดโคลิกเกิดอันตปฏิกิริยากับน้ำได้ลดลง

ผลจากอินฟราเรดสเปกตรัมของยาที่มีคุณสมบัติเป็นกรดทั้งสองตัวนี้ แสดงให้เห็นว่าสำหรับยาที่มีคุณสมบัติเป็นกรด เมื่ออยู่ในสารผสมอสัญฐานในลักษณะกลาส จะเกิดอันตปฏิกิริยาระหว่างหมู่ฟังก์ชันที่มีขั้วของตัวยาและกรดโคลิก หมู่ฟังก์ชันที่มีขั้วเหล่านี้ได้แก่ หมู่คาร์บอกซิลิก (carboxylic group) หมู่ไฮดรอกซิล (hydroxyl group) และหมู่ซัลโฟนาไมด์ (sulfonamide group) เป็นต้น และการเกิดอันตปฏิกิริยาระหว่างหมู่ฟังก์ชันที่มีขั้ว (polar-polar interaction) นี้ มีผลทำให้ทั้งตัวยาและกรดโคลิกเกิดอันตปฏิกิริยากับน้ำได้ลดลง จึงทำให้อัตราการละลายของยาจากสารผสมอสัญฐานในลักษณะกลาสลดลง ในของเหลวตัวกลางทั้งสองพีเอช

### 3.4 ยาที่มีคุณสมบัติเป็นด่าง (Basic Drugs)

#### 3.4.1. ฮาโลเพอริดอล (Haloperidol)

##### 3.4.1.1. ตัวยาเดี่ยว (Pure Drug)

จากอินฟราเรดสเปกตรัมของฮาโลเพอริดอล (Haloperidol) ในรูปที่ 45 ปรากฏ พิกต่าง ๆ ดังนี้

ในช่วงของการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ C-H จะมีพิก 4 พิก ที่ 2990, 2930, 2805 และ 2830  $\text{cm}^{-1}$  เป็นพิกของการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ C-H ในสารคาร์บอน (carbon chain) และปรากฏพิกของการสั่นของพันธะ C=C ของวงแหวนอะโรมาติก (aromatic ring) เป็นกลุ่มของพิกที่สูงจำนวน 4 พิก ที่ 1600, 1510, 1470 และ 1410  $\text{cm}^{-1}$  เนื่องจากฮาโลเพอริดอลเป็นสารในกลุ่มของบิวไทโรควิโนน (Butyroquinone compounds) จึงมีพิกของการสั่นแบบยืดของพันธะ C=O ปรากฏเป็นพิกที่แหลมและสูงที่ 1684  $\text{cm}^{-1}$  นอกจากพิกดังกล่าวมาทั้งหมดแล้วยังปรากฏพิกของการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ O-H ของหมู่ไฮดรอกซิลที่ตำแหน่งที่ 4 ของวงแหวนไปเปอร์ดีน (4-Hydroxyl piperidine ring) เป็นพิกที่ค่อนข้างกว้างและสูงที่ 3150  $\text{cm}^{-1}$  แต่ไม่ปรากฏพิกที่แสดงคุณลักษณะของหมู่ฟังก์ชันที่เป็นด่างเนื่องจากหมู่ฟังก์ชันที่แสดงสคุณสมบัติเป็นด่างนั้นคือหมู่เทอร์เชียรีเอมีน (tertiary amine) ซึ่งเป็นหมู่ที่ไม่มีพันธะ N-H จะมีก็แต่พันธะ C-N ซึ่งพิกที่จะแสดงคุณลักษณะของพันธะนี้เป็นเพียงพิกขนาดกลางซึ่งจะปรากฏอยู่ในช่วง 1200 ถึง 1000  $\text{cm}^{-1}$  โดยในช่วงความถี่นี้จะมีพิกของทั้งการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ C-O, C-C และ C-H ซึ่งเป็นพิกที่ค่อนข้างสูงเนื่องจากมีจำนวนพันธะดังกล่าวในโมเลกุลมาก นอกจากนี้ยังมีพิกที่เกิดจากการสั่นแบบงอตัวในระนาบของพันธะอื่น ๆ อีก เช่น O-H, C-H เป็นต้น ทำให้ไม่สามารถระบุได้ว่าพิกใดในช่วงความยาวคลื่น 1200 ถึง 1000  $\text{cm}^{-1}$  เป็นสพิกที่เกิดจากการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ C-N และจากการศึกษาถึงการจัดเรียงโมเลกุลของฮาโลเพอริดอลในผลึกก็พบว่า ระหว่างโมเลกุลของฮาโลเพอริดอล เกิด อันตรกิริยาชนิด ไฮโดรเจนบอนด์ (hydrogen bond interaction) ขึ้น (Dalta. et al., 1979)

##### 3.4.1.2. ของผสมกายภาพ (Physical Mixture)

เมื่อเปรียบเทียบสเปกตรัมของกรดโคลิกในสภาพที่เป็นผลึก, ตัวยาเดี่ยว และของผสมกายภาพ ดังในรูป 46 และตารางที่ 24 นั้น ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของพิกสำคัญเลข พิกต่าง ๆ ที่ปรากฏอยู่ในสเปกตรัมของของผสมกายภาพนั้นล้วนแต่เกิดจากการรวมกันของพิกของกรดโคลิก และพิกของตัวยาเดี่ยวซึ่งเป็นส่วนประกอบสำคัญ สิ่งนี้แสดงถึงว่าไม่มีการเกิด

อันตปฏิกิริยา ขึ้นระหว่างตัวยาและกรดโคลิคในของผสมกายภาพ ดังนั้นการเปลี่ยนแปลง อัตราการละลายของของผสมกายภาพทั้งในของเหลวตัวกลางพีเอช 1.30 และ 7.60 นั้น เกิดจากการปรากฏของกรดโคลิคที่บริเวณผิวหน้าของเม็ดยาดังนั้นการเปลี่ยนแปลงของอัตราการละลายของยาจากของผสมกายภาพนั้นถูกควบคุมโดย องค์ประกอบที่บริเวณผิวหน้าของเม็ดยา และคุณสมบัติในการทำให้เกิด โมเซลโซลูบิไลเซชัน (micellar solubilization) ของกรดโคลิค

### 3.4.1.3. สารผสมอสังฐานในลักษณะกลาส (Glass Mixture)

เมื่อเปรียบเทียบสเปกตรัมของกรดโคลิค ในสภาพของแข็งอสังฐาน, ตัวยาเดี่ยว และสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาสในลักษณะกลาส (glass mixture) ดังในรูปที่ 47 และ ตารางที่ 25 พบการเปลี่ยนแปลงดังนี้

พีกที่เกิดจากการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ O-H และ C-O ที่  $3150 \text{ cm}^{-1}$  และ  $960 \text{ cm}^{-1}$  หายไปจากสเปกตรัม ซึ่งน่าจะเกิดจากการเคลื่อนที่ของพีกดังกล่าวไปยังตำแหน่งอื่นในสเปกตรัม โดยพีกที่เกิดจากการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ O-H นั้นน่าจะมีการเคลื่อนที่ไปยังบริเวณที่มีความถี่สูงขึ้น และเกิดการรวมเข้าไปในพีกที่ใหญ่และกว้างมากของการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ O-H ของกรดโคลิค จึงทำให้ไม่พบในสเปกตรัมของสารผสม อสังฐาน ส่วนพีกที่เกิดจากการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ C-O ที่  $960 \text{ cm}^{-1}$  นั้น น่าจะเกิดจากการเคลื่อนที่ของพีกไปยังความถี่  $980 \text{ cm}^{-1}$  แล้วเกิดการรวมตัวเข้ากับพีกที่มีอยู่เดิม เพราะเมื่อเปรียบเทียบขนาดของพีกที่ปรากฏอยู่ที่  $980 \text{ cm}^{-1}$  ในสเปกตรัมของกรดโคลิค ในสภาพของของแข็งอสังฐานกับพีกเดียวกันในสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาส พบว่าพีกที่ปรากฏในสเปกตรัมของสารผสม อสังฐานในลักษณะกลาส มีความสูงมากกว่า จึงเชื่อว่า พีกของการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ C-O นั้น ได้เคลื่อนที่ไปยังความถี่ที่สูงขึ้นและรวมเข้ากับพีกที่มีอยู่เดิม จึงไม่ปรากฏให้เห็นในสเปกตรัมของสารผสม อสังฐานดังกล่าว

การเปลี่ยนแปลงดังกล่าว แสดงถึงการแตกออกของอันตปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นระหว่างโมเลกุลของฮาโลเปอริดอล โดยผ่านพันธะ O-H และเกิดอันตปฏิกิริยาใหม่ขึ้นระหว่างกรดโคลิคและฮาโลเปอริดอล ซึ่งอันตปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นใหม่นี้มีความแข็งแรงน้อยกว่าอันตปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นในผลึกของฮาโลเปอริดอล จึงทำให้มีการเคลื่อนที่ของพีกไปยังความถี่ที่สูงขึ้น

นอกจากการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว ยังมีการเคลื่อนที่ของพีกที่เกิดจากการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ C-Cl ไปปรากฏในบริเวณที่มีความถี่ต่ำลง  $10 \text{ cm}^{-1}$  ซึ่งแสดงถึง การเกี่ยว

ของอะตอมของคลอไรด์ (chloride atom) ของฮาโลเปอริคอลลกับอันตปฏิกริยาระหว่างกรดโคลิคและฮาโลเปอริคอลลในสารผสมอสัณฐานในลักษณะกลาส

ในส่วนของพีคของกรดโคลิค พบว่า พีคที่เกิดจากการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ O-H เคลื่อนที่ไปยังตำแหน่งที่มีความถี่ต่ำลง 30 ซม.<sup>-1</sup> การเปลี่ยนแปลงของพีคนี้ และการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับสเปกตรัมของฮาโลเปอริคอลล ทำให้คาดว่า น่าจะเกิดพันธะไฮโดรเจนขึ้นมาใหม่ ระหว่างหมู่ไฮดรอกซิลของกรดโคลิค และหมู่คลอโรของฮาโลเปอริคอลล นอกจากนี้พีคที่เกิดจากการสั่นของพันธะ C=O ของกรดโคลิค เกิดการเปลี่ยนแปลงโดยพีคกว้างขึ้นและมีความสูงลดลงอย่างเห็นได้ชัด เหลือเป็นเพียงไหล่ของพีคที่ตำแหน่งเดิม ซึ่งลักษณะการเปลี่ยนแปลงนี้เกิดขึ้นเช่นเดียวกับในรูปที่ 48 ซึ่งเป็นสเปกตรัมของสารผสมอสัณฐานของกรดโคลิคและไตรเอทานอลามีน (triethanol-amine) ซึ่งเป็นสารที่มีคุณสมบัติเป็นค่าที่มีหมู่เทอร์เชียรีเอมีน (tertiary amine) เช่นเดียวกับ ฮาโลเปอริคอลล แต่เป็นสารประกอบเทอร์เชียรี (tertiary amine compounds) ที่อยู่ในฮาโลเปอริคอลลเป็นหมู่แทนที่ (substituted groups) ที่รอบอะตอมของไนโตรเจน (nitrogen atom) เป็นกลุ่มขนาดเล็ก ทำให้มีผลสเตอริก (steric effect) ที่จะรบกวนการเกิดปฏิกริยาของหมู่ฟังก์ชันที่เป็นค่า (basic functional group) น้อย ดังนั้นไตรเอทานอลามีนจึงสามารถเกิดอันตปฏิกริยากรด-ค่า (acid-base interaction) กับกรดโคลิคได้ง่าย เมื่อหลอมสารทั้งสองเข้าด้วยกันเพื่อเตรียมเป็นสารผสมอสัณฐานในลักษณะกลาส (glass mixture) และการเกิดอันตปฏิกริยาชนิดนี้ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงลักษณะของพีคของกรดโคลิคดังที่กล่าวมาแล้ว

ดังนั้นในสารผสมอสัณฐานในลักษณะกลาสนี้ น่าจะเกิดอันตปฏิกริยาทั้งชนิดที่เป็นอันต-ปฏิกริยากรด-ค่า (acid-base Interaction) และพันธะไฮโดรเจน (hydrogen bond) ขึ้นระหว่างกรดโคลิคและฮาโลเปอริคอลล และจากผลการทดลองการละลายพบว่า อัตราการละลายของฮาโลเปอริคอลล ออกจากสารผสมอสัณฐานในลักษณะกลาสในของเหลวตัวกลางทั้งสองชนิดลดลง เมื่อเทียบกับของผสมกายภาพในของเหลวตัวกลางชนิดเดียวกัน ซึ่งแสดงว่าพันธะไฮโดรเจน มีอิทธิพลต่อการละลายฮาโลเปอริคอลลออกจากสารผสมอสัณฐานในลักษณะกลาสมากกว่า อันตปฏิกริยากรด-ค่า ทั้งนี้คาดว่าเกิดเนื่องจากการเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างกรดโคลิคกับฮาโลเปอริคอลล และโดยเฉพาะอย่างยิ่ง การเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างกรดโคลิคกับกรดโคลิคในสารผสมอสัณฐานในลักษณะกลาส จะล้อมส่วนที่เกิดอันตปฏิกริยากรด-ค่า ซึ่งเป็นส่วนที่พร้อมที่จะละลายน้ำ เนื่องจากเป็นอันตปฏิกริยาที่เกิดขึ้นระหว่างประจุบวกของหมู่ควอเทอร์นารีเอมีน (quaternary amine) ของค่า กับประจุลบของหมู่คาร์บอกซิลิก (COO<sup>-</sup>, carboxylate group) ของกรด ทำให้ส่วนที่พร้อมจะละลายน้ำในสารผสมอสัณฐานใน



ลักษณะกลาสนี้ ไม่สามารถเกิดอันตปฏิกิริยากับน้ำในของเหลวตัวกลางได้ จึงทำให้อัตราการละลายลดลง

### 3.4.2. เพอร์เฟนาซีน (Perphenazine)

#### 3.4.2.1. ตัวยาเดี่ยว (Pure Drug)

จากอินฟราเรดสเปกตรัมของเพอร์เฟนาซีน (Perphenazine) ในรูปที่ 49 ปรากฏพีกต่าง ๆ ดังนี้

หมู่ไฮดรอกซิล (hydroxyl group) ที่ปลายของสายของ 2-ไฮดรอกซีเอทิลไพเปอราซีน (2-hydroxyethyl piperazine side chain) จะแสดงคุณลักษณะโดยพีกขนาดกลางที่ค่อนข้างกว้าง (rather broad peak) 2 พีก ที่  $3440 \text{ cm}^{-1}$  และ  $1030 \text{ cm}^{-1}$  ซึ่งเกิดจากการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ O-H และ C-O ตามลำดับ

นอกจากพีกของหมู่ไฮดรอกซิล ซึ่งเป็นหมู่ฟังก์ชันที่มีขั้วแล้วยังมีพีกที่เกิดจากการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ C-H ที่  $2940$ ,  $2880$  และ  $2800 \text{ cm}^{-1}$  และพีกที่เกิดจากการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ C=C ของวงแหวนอะโรมาติก (aromatic ring) ปรากฏเป็นพีก 3 พีก ที่  $1590$ ,  $1560$  และ  $1450 \text{ cm}^{-1}$

และเช่นเดียวกันฮาโลเพอริดอล (Haloperidol) ที่แสดงคุณสมบัติเป็นด่าง โดยหมู่เทอร์เชียรีเอมีน (tertiary amine) ซึ่งเป็นหมู่ฟังก์ชันไม่สามารถระบุพีกที่แสดงคุณลักษณะของหมู่ฟังก์ชันนี้ แต่จากการปรากฏของพีกของพันธะ O-H ที่ความถี่ค่อนข้างต่ำ แสดงว่าโมเลกุลของเพอร์เฟนาซีนในผลึกยึดกันด้วยพันธะไฮโดรเจน ซึ่งผลนี้สอดคล้องกับการศึกษาผลึกของเพอร์เฟนาซีนโดย X-ray crystallography โดย McDowell ในปี 1978 ซึ่งแสดงถึงว่าโมเลกุลของเพอร์เฟนาซีนในผลึก จะยึดกันโดยพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุล ที่เกิดขึ้นระหว่างอะตอมของไนโตรเจน และอะตอมของไฮโดรเจนที่อยู่ในหมู่ไฮดรอกซิล

#### 3.4.2.2. ของผสมกายภาพ (Physical Mixture)

เมื่อเปรียบเทียบสเปกตรัมของกรดโคลิกในสภาพที่เป็นผลึก, ตัวยาเดี่ยว และของผสมกายภาพ ดังในรูป 50 และตารางที่ 26 นั้น ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของพีกสำคัญเลย พีกต่าง ๆ ที่ปรากฏอยู่ในสเปกตรัมของของผสมกายภาพนั้นล้วนแต่เกิดจากการรวมกันของพีกของกรดโคลิก และพีกของตัวยาเดี่ยวซึ่งเป็นส่วนประกอบสำคัญ สิ่งนี้แสดงถึงว่าไม่มีการเกิด

อันตปฏิกิริยา ขึ้นระหว่างตัวยาและกรดโคลิกในของผสมกายภาพ ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงอัตราการละลายของของผสมกายภาพทั้งในของเหลวตัวกลางพีเอช 1.30 และ 7.60 นั้น เกิดจากการปรากฏของกรดโคลิกที่บริเวณผิวหน้าของเม็ดยา ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงของอัตราการละลายของยาจากของผสมกายภาพนั้นถูกควบคุมโดย องค์ประกอบที่บริเวณผิวหน้าของเม็ดยา และคุณสมบัติในการทำให้เกิดไมเซลล์โซลูบิไลเซชัน (micellar solubilization) ของกรดโคลิก

### 3.4.2.3. สารผสมอสังฐานในลักษณะกลาส (Glass Mixture)

เมื่อเปรียบเทียบสเปกตรัมของกรดโคลิก ในสภาพของแข็งอสังฐาน ในลักษณะกลาส, ตัวยาเดี่ยวและสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาส (glass mixture) ดังในรูปที่ 51 และตารางที่ 27 พบการเปลี่ยนแปลงดังนี้

สำหรับพีกของเพอร์เฟนาซีนนั้น การเปลี่ยนแปลงของพีกที่เกิดจากการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ O-H นั้นไม่สามารถสังเกตได้ เนื่องจากพีกดังกล่าวถูกรวมเข้าไปในพีกที่เกิดจากการสั่นแบบการยืดตัวของพันธะ O-H ของกรดโคลิกที่ 3450  $\text{cm}^{-1}$  ส่วนพีกที่เกิดจากการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ C=C ของวงแหวนอะโรมาติกนั้น มีการเคลื่อนที่ไปยังความถี่ที่ต่ำลง 3  $\text{cm}^{-1}$  ซึ่งทำให้ไม่สามารถใช้การเปลี่ยนแปลงของสเปกตรัมของเพอร์เฟนาซีน ในการสรุปถึงการเกิดอันตปฏิกิริยาระหว่างกรดโคลิกกับเพอร์เฟนาซีน

ส่วนพีกของกรดโคลิกนั้น การเปลี่ยนแปลงจะเห็นได้ชัดกว่า โดยเฉพาะพีกที่แสดงคุณลักษณะของหมู่ฟังก์ชันที่เป็นกรด (acid functional group) โดยพีกที่เกิดจากการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ O-H เคลื่อนที่ไปยังความถี่ที่ต่ำลง 40  $\text{cm}^{-1}$  (จากความถี่ 3450  $\text{cm}^{-1}$  ไปยังความถี่ 3410  $\text{cm}^{-1}$ ) นอกจากนี้ เมื่อเทียบกับพีกที่เกิดจากการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ C-O ของกรดโคลิกที่ 1033  $\text{cm}^{-1}$  ซึ่งเป็นพีกที่ไม่ได้รวมกับพีกใด ๆ ของเพอร์เฟนาซีนเลย จะเห็นว่าพีกที่เกิดจากการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ C=O ที่ 1710  $\text{cm}^{-1}$  มีความสูงลดลงอย่างมาก และความกว้างของพีกเพิ่มขึ้น การเปลี่ยนแปลงนี้แสดงถึงการเกี่ยวข้องกับเกิดอันตปฏิกิริยาระหว่างกรดโคลิกกับเพอร์เฟนาซีนในสารผสมอสังฐาน โดยอันตปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นนี้ น่าจะเป็นอันตปฏิกิริยากรด-ด่าง (acid-base interaction) ที่น่าจะเกิดขึ้นระหว่างกรดโคลิกกับเพอร์เฟนาซีนในขณะหลอมรวมกันเพื่อเตรียมเป็นสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาส โดยการเกิดของอันต-ปฏิกิริยานี้สามารถยืนยันโดย การลดลงอย่างมากของความสูงของพีกที่เกิดจากการสั่นของพันธะ C=O ของกรดโคลิกเช่นเดียวกับที่เกิดในสเปกตรัมของฮาโลเพริโดล (Haloperidol) และสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาสของไตรเอทาโนลามีน

(Triethanolamine) นอกจากการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวแล้ว เมื่อพิจารณาความสูงของพีกในสเปกตรัมของสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาสที่ 1575  $\text{cm}^{-1}$  และที่ 1400  $\text{cm}^{-1}$  เทียบกับความสูงของพีกที่ 1595  $\text{cm}^{-1}$  ซึ่งเป็นพีกที่ไม่ได้รวมกับพีกอื่นในสเปกตรัมเดียวกัน พบว่าความสูงของพีกทั้งสองเพิ่มขึ้นและมีความกว้างของพีกเพิ่มขึ้น ซึ่งแสดงถึงการเกิดการรวมกันของพีกทั้งสองดังกล่าว กับพีกที่อาจจะเกิดขึ้นใหม่เป็นบริเวณความถี่ใกล้เคียง

และเมื่อพิจารณาถึงสเปกตรัมของสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาส ของไตรเอทานอลามีน (glass mixture of Triethanolamine) ในรูปที่ 48 พบว่าในสเปกตรัมดังกล่าวเมื่อเปรียบเทียบกับสเปกตรัมของกรดโคลิกในสภาพของแข็งอสังฐานและสเปกตรัมของไตรเอทานอลามีน พบการเกิดขึ้นใหม่ของพีกจำนวน 2 พีกที่ 1578  $\text{cm}^{-1}$  และ 1398  $\text{cm}^{-1}$  ในสเปกตรัมของสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาส โดยพีกทั้งสองนี้เป็นพีกที่เกิดจากการสั่นแบบยืดตัวแบบไม่สมมาตร (asymmetric stretching) และการสั่นแบบยืดตัวแบบสมมาตร (symmetric stretching) ของพันธะ C=O ซึ่งจะปรากฏในสเปกตรัมของเกลือของกรดอินทรีย์ (organic salt) เท่านั้น โดยในสเปกตรัมนี้พีกทั้งสองที่เกิดขึ้น เป็นพีกที่แสดงคุณลักษณะของเกลือโคเลท (Cholate salt) ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับสเปกตรัมของสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาสของเพอร์เฟนาซีน แสดงถึงการเกิดอันตปฏิกิริยากรด-ด่าง (acid-base interaction) ขึ้นในสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาสของเพอร์เฟนาซีน

เช่นเดียวกับสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาส ของฮาโดเปอร์ริคอดและสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาสของไตรเอทานอลามีน พีกที่เกิดจากการสั่นของพันธะ C-N ของหมู่เทอร์เชียรีเอมีน (tertiary amine) ซึ่งเป็นหมู่ฟังก์ชันที่เป็นด่างนั้นไม่สามารถระบุได้ว่าปรากฏอยู่ ณ ตำแหน่งใดในสเปกตรัม ดังนั้นการยืนยันถึงการเกิดอันตปฏิกิริยากรด-ด่าง (acid-base interaction) จึงสามารถยืนยันได้โดยพีกของหมู่ฟังก์ชันที่เป็นกรด (acid functional group) เท่านั้น

จากผลการศึกษาถึงอัตราการละลายของยา พบว่า อัตราการละลายของยาออกจากสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาส สูงกว่าอัตราการละลายของตัวยาเดี่ยวมากในของเหลวตัวกลางทั้งสองชนิด ซึ่งผลนี้แสดงให้เห็นว่า สำหรับเพอร์เฟนาซีนซึ่งมีหมู่ฟังก์ชันที่เป็นด่าง (basic functional group) 3 หมู่ นั้น อัตราการปลดปล่อยยาออกจากสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาสนั้น จะถูกควบคุมโดยผลที่เกิดจากการเกิดเกลือ (salt formation) มากกว่าที่จะถูกควบคุมโดยผลที่เกิดจากการสร้างพันธะไฮโดรเจนระหว่างกรด โคลิกกับกรดโคลิกและระหว่างกรดโคลิกกับเพอร์เฟนาซีน

สำหรับยาที่มีคุณสมบัติเป็นด่าง (basic drugs) จะใช้หมู่ฟังก์ชันที่เป็นด่าง (basic functional group) ทำปฏิกิริยากับหมู่ฟังก์ชันที่เป็นกรด (acid functional group) ของกรดโคลิกได้เป็นสารประกอบเกลือ (salts) ในระหว่างการหลอม และ/หรือ การทำให้เย็นตัวลงในขั้นตอนการเตรียมสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาส โดยการเกิดปฏิกิริยานี้จะมีผลช่วยเพิ่มการละลายของยาเนื่องจากในสภาพที่เป็นเกลือทั้งตัวยาและกรดโคลิกอยู่ในสภาพที่มีขั้วและพร้อมที่จะเกิดอันตปฏิกิริยากับน้ำ การเคลื่อนที่ไปยังความถี่ต่ำลงของพีกของการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ O-H ของกรดโคลิก ร่วมกับการขยายตัวและการลดลงอย่างมากของความสูงของพีกที่เกิดจากการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ C=O ที่ปรากฏอยู่ในสเปกตรัมของสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาสของไตรเอทานอลามีน (Triethanolamine glass mixture) ช่วยในการยืนยันถึงการเกิดเกลือในสารผสม อสังฐานดังกล่าว

นอกจากการเกิดเกลือ ในสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาสดังกล่าวแล้ว อินฟราเรดสเปกตรัมของสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาสของฮาโลเพอริโดล (Haloperidol glass mixture) และของสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาสของเพอร์เฟนาซีน (Perphenazine glass mixture) ยังได้แสดงถึงการเกิดพันธะไฮโดรเจน (hydrogen bond formation) ขึ้นระหว่างกรดโคลิกกับกรดโคลิกและกรดโคลิกกับยา เช่นเดียวกับในสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาสของตัวยาที่เป็นกรด การเกิดอันตปฏิกิริยาดังนี้ จะทำให้ทั้งกรดโคลิกและยาเกิดอันตปฏิกิริยากับน้ำในช่องเหลวตัวกลางได้ลดลง ซึ่งมีผลทำให้การละลายลดลงด้วย

จากสูตรโครงสร้างของตัวยาที่มีคุณสมบัติเป็นด่างทั้งสองตัวจะเห็นว่า ฮาโลเพอริโดล (Haloperidol) มีหมู่เอมีนตติย (tertiary amine group) ซึ่งเป็นหมู่ฟังก์ชันที่แสดงความเป็นด่าง เพียงหมู่เดียว ขณะที่เพอร์เฟนาซีน (Perphenazine) มีหมู่เทอร์เชียรีเอมีน (tertiary amine group) ถึง 3 หมู่ และเมื่อพิจารณาจากผลการละลายของยาทั้งสองตัวออกจากสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาสในช่องเหลวตัวกลางทั้งสอง สรุปได้ว่า จำนวนของหมู่ฟังก์ชันที่เป็นด่าง (basic functional group) มีผลต่อการเกิดเกลือและ/หรือการเกิดอันตปฏิกิริยาดังนี้ พันธะไฮโดรเจน ขึ้นในสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาส โดยสารที่มีจำนวนของหมู่ฟังก์ชันที่เป็นด่างยังมีจำนวนมาก จะสามารถเกิดเกลือได้ดี และผลของการเกิดเกลือจะเด่นชัดกว่าในสารที่มีจำนวนหมู่ฟังก์ชันที่เป็นด่างน้อย โดยจะเห็นได้จากการเพิ่มขึ้นของอัตราการละลายของสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาสของเพอร์เฟนาซีน ซึ่งมีหมู่ฟังก์ชันที่เป็นด่าง 3 หมู่ เมื่อเทียบกับอัตราการละลายของตัวยาเดียวในช่องเหลวผสมตัวกลางทั้งสอง ซึ่งแสดงถึงอิทธิพลที่มากกว่าของการเกิดเกลือขึ้นในสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาส ส่วนฮาโลเพอริ

ดอล (Haloperidol) ซึ่งมีหมู่ฟังก์ชันที่เป็นค่าเพียงหมู่เดียว นั้น อัตราการละลายของสารอสังฐานในลักษณะกลาสจะต่ำกว่าอัตราการละลายของตัวยาเดี่ยวในของเหลวตัวกลางทั้งสอง

### 3.5. ตัวยาที่เป็นกลาง (Neutral Drugs)

#### 3.5.1 กริสีโอฟูลวิน (Griseofulvin)

##### 3.5.1.1. ตัวยาเดี่ยว (Pure Drugs)

จากอินฟราเรดสเปกตรัมของกริสีโอฟูลวินในรูปที่ 52 ปรากฏพีกต่าง ๆ ดังนี้: พีกขนาดเล็กที่ 3460 ซม.<sup>-1</sup> เป็นพีกที่เกิดจากความชื้นที่มีอยู่ในผลึกของโพแทสเซียมโบรไมด์ (KBr) ที่ใช้เตรียมตัวอย่าง ส่วนพีกที่แสดงคุณลักษณะของกริสีโอฟูลวินจะประกอบด้วย พีกที่เกิดจากการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ C-H ที่ 2950 ซม.<sup>-1</sup> ส่วนพีกที่แหลมและมีความสูงมากที่สุดที่ 1710 และ 1658 ซม.<sup>-1</sup> เป็นพีกที่เกิดจากการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ C=O ของหมู่คาร์บอนิลทั้งสองกลุ่มของกริสีโอฟูลวิน โดยพีกที่ 1710 ซม.<sup>-1</sup> เป็นพีกที่เกิดจากการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ C=O ที่ตำแหน่งที่ 3 บนวงแหวนเบนโซฟิวแรน (benzofuran ring) ส่วนอีกพีกหนึ่งที่ 1658 ซม.<sup>-1</sup> เกิดจากการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ C=O ในวงแหวนไซโคลเฮกซาโนน (cyclohexanone ring) ในช่วงความถี่ 1700 ถึง 1500 ซม.<sup>-1</sup> จะปรากฏพีก 3 พีก ที่ 1620, 1600 และ 1580 ซม.<sup>-1</sup> ซึ่งแสดงคุณลักษณะของการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ C=C ในวงแหวนอะโรมาติก (aromatic ring) และวงแหวนอะลิไซคลิก (alicyclic ring) นอกจากนี้พีกดังกล่าวยังมีพีกที่เกิดจากการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ C-O ซึ่งปรากฏเป็นพีกขนาดกลางและค่อนข้างกว้างที่ 1140 ซม.<sup>-1</sup>

จากการศึกษาผลึกของกริสีโอฟูลวิน โดย Brown และ Sim ในปี 1963 แสดงให้เห็นว่า ในการเกิดเป็นผลึกของกริสีโอฟูลวินนั้น แต่ละโมเลกุลของกริสีโอฟูลวินจะยึดกันด้วยแรงอันตปฏิกิริยาแวนเดอร์วาล (Van der Waals interaction) เท่านั้น

##### 3.5.1.2. ของผสมกายภาพ (Physical Mixture)

เมื่อเปรียบเทียบสเปกตรัมของกรดโคลิคในสภาพที่เป็นผลึก, ตัวยาเดี่ยว และของผสมกายภาพ ดังในรูป 53 และตารางที่ 28 นั้น ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของพีกสำคัญเลย พีกต่าง ๆ ที่ปรากฏอยู่ในสเปกตรัมของของผสมกายภาพนั้นล้วนแต่เกิดจากการรวมกันของพีกของกรดโคลิค และพีกของตัวยาเดี่ยวซึ่งเป็นส่วนประกอบสำคัญ สิ่งนี้แสดงถึงว่าไม่มีการเกิดอันตปฏิกิริยา ขึ้นระหว่างตัวยาและกรดโคลิคในของผสมกายภาพ ดังนั้นการเปลี่ยนแปลง

อัตราการละลายของของผสมกายภาพ ทั้งในของเหลวตัวกลางที่ไอซ์ 1.30 และ 7.60 นั้น เกิดจากการปรากฏของกรดโคลิกที่บริเวณผิวหน้าของเม็ดยา ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงของอัตราการละลายของยา จากของผสมกายภาพนั้นถูกควบคุมโดยองค์ประกอบที่บริเวณผิวหน้าของเม็ดยา และคุณสมบัติในการทำให้เกิดไมเซล โซลูบิไลเซชัน (micellar solubilization) ของกรดโคลิก

### 3.5.1.3. สารผสมอสังฐานในลักษณะกลาส (Glass Mixture)

เมื่อเปรียบเทียบสเปกตรัมของกรดโคลิก ที่อยู่ในสภาพของแข็งอสังฐาน ด้วยตัวยวและสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาส (glass mixture) ดังในรูปที่ 54 และตารางที่ 29 จะพบการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย ได้แก่การเคลื่อนที่ของพีกที่เกิดจากการสั่นแบบยืดของพันธะ O-H ของกรดโคลิกที่ 3460  $\text{cm}^{-1}$  ไปยังบริเวณที่มีความถี่ต่ำลง 10  $\text{cm}^{-1}$  และพบการเคลื่อนที่ของพีกที่เกิดจากการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ C=O ที่อยู่ในวงแหวนไซโคลเฮกซาโนน (cyclohexanone ring) จากที่ 1655  $\text{cm}^{-1}$  ไปยังที่ 1648  $\text{cm}^{-1}$  จากการเปลี่ยนแปลงนี้ แสดงถึงการเกิดอันตปฏิกริยาชนิดอ่อน (weak interaction) ชั้นระหว่างกรดโคลิกกับกรีลิโอฟูลวินในสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาสนี้ และเชื่อว่าการเกิดอันตปฏิกริยานี้ไม่ใช่เป็นปัจจัยเพียงปัจจัยเดียว ที่มีผลทำให้อัตราการละลายของตัวยาออกจากสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาสลดลงในของเหลวตัวกลางทั้งสองชนิด แต่ยังมีอันตปฏิกริยาที่เกิดขึ้นระหว่างขั้วของกรดโคลิก (polar-polar Interaction) เป็นปัจจัยอีกปัจจัยหนึ่งที่มีบทบาทสำคัญที่ทำให้อัตราการละลายของสารผสม อสังฐานลดลงในของเหลวตัวกลางทั้งสองชนิด โดยอันตปฏิกริยาที่เกิดขึ้นระหว่างโมเลกุลของกรดโคลิกนี้จะมีผลทำให้กรดโคลิกหันด้านที่มีขั้วเข้าหากันและหันด้านที่ไม่มีขั้วออกสู่ของเหลวตัวกลาง ซึ่งมีผลทำให้กรดโคลิกเกิดอันตปฏิกริยากับน้ำได้ในของเหลวตัวกลางได้ลดลง

## 3.5.2. เมนาไดโอน (Menadione)

### 3.5.2.1. ตัวยาเดี่ยว (Pure drug)

จากสเปกตรัมของเมนาไดโอน (Menadione) ในรูปที่ 55 มีพีกที่สำคัญดังนี้ เช่นเดียวกับสเปกตรัมของกรีลิโอฟูลวิน พีกขนาดเล็กที่มีขนาดกว้างที่ 3460  $\text{cm}^{-1}$  เป็นพีกของน้ำที่อยู่ในรูปของความชื้นที่มีอยู่ในผลึกของโพแทสเซียมโบรไมด์ (KBr) ส่วนพีกขนาดเล็กที่ 2920  $\text{cm}^{-1}$  เป็นพีกที่เกิดจากการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ C-H ในโมเลกุลของเมนาไดโอน และการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ C=O ที่ตำแหน่ง 1 และ 4 ของ วง

แหวนแนฟทาควิโนน (Naphthaquinone) ปรากฏเป็นพีกที่สูงและแหลมที่ 1663 ซม.<sup>-1</sup> ส่วนการสั่นแบบยืดของพันธะ C=C ของวงแหวนแนฟทาควิโนน (Naphthaquinone ring) ปรากฏเป็นพีกขนาดกลาง 3 พีก ที่ 1625, 1620 และ 1595 ซม.<sup>-1</sup> นอกจากนี้ก็มีพีกที่แสดงคุณลักษณะของการมีการแทนที่ที่ตำแหน่งออร์โธ (ortho substitution) ของวงแหวนแนฟทาควิโนน (Naphthaquinone ring) ปรากฏอยู่ที่ 775 ซม.<sup>-1</sup>

เนื่องจากไม่ปรากฏการศึกษาถึงการยึดกันระหว่างโมเลกุลของเมนาไดโอนเมื่ออยู่ในรูปผลึก แต่มีการศึกษาโครงสร้างของผลึกของสารประกอบ 1,4-แนฟทาควิโนนและอนุพันธ์ (1,4-Naphthaquinone and its derivatives) (Thozet and Gaultierin) และการศึกษาโครงสร้างของผลึกของ 5-คลอโร-1,4-แนฟทาควิโนน (5-chloro-1,4-Naphthaquinone) (Scheringer) โดยวิธี X-ray crystallography พบว่า เมื่ออยู่ในรูปผลึก โมเลกุลของสารต่าง ๆ ที่กล่าวมานั้นต่างยึดกันด้วย แรง แวน เดอร์ วาล (Van der Waals force)

### 3.5.2.2. ของผสมกายภาพ (Physical Mixture)

เมื่อเปรียบเทียบสเปกตรัมของกรดโคลิกในสภาพที่เป็นผลึก, ตัวยาเดี่ยว และของผสมกายภาพ ดังในรูป 56 และตารางที่ 30 นั้น ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของพีกสำคัญเลขพีกต่าง ๆ ที่ปรากฏอยู่ในสเปกตรัมของของผสมกายภาพนั้นล้วนแต่เกิดจากการรวมกันของพีกของกรดโคลิก และพีกของตัวยาเดี่ยวซึ่งเป็นส่วนประกอบสำคัญ สิ่งนี้แสดงถึงว่าไม่มีการเกิดอันตปฏิกิริยา ขึ้นระหว่างตัวยาและกรดโคลิกในของผสมกายภาพ — ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงอัตราการละลายของของผสมกายภาพทั้งในของเหลวตัวกลางพีเอช 1.30 และ 7.60 นั้น เกิดจากการปรากฏของกรดโคลิกที่บริเวณผิวหน้าของเม็ดยาดังนั้นการเปลี่ยนแปลงของอัตราการละลายของยาจากของผสมกายภาพนั้นถูกควบคุมโดย องค์ประกอบที่บริเวณผิวหน้าของเม็ดยา และคุณสมบัติในการทำให้เกิดไมเซลล์ โซลูบิไลเซชัน (micellar solubilization) ของกรดโคลิก

### 3.5.2.3. สารผสมอสัณฐานในลักษณะกลาส (Glass Mixture)

จากการเปรียบเทียบสเปกตรัมของกรดโคลิกที่อยู่ในสภาพของของแข็งอสัณฐานตัวยาเดี่ยวและสารผสมอสัณฐานในลักษณะกลาส (glass mixture) ในรูปที่ 57 และ ตารางที่ 31 พบเพียง การเคลื่อนที่ของพีกที่เกิดจากการสั่นแบบยืดตัวของพันธะ C=O ของเมนาไดโอน (Menadione) จากความถี่ 1668 ซม.<sup>-1</sup> ไปยังความถี่ 1665 ซม.<sup>-1</sup> และการเปลี่ยนแปลงของพีกเพียงแค่นี้ ไม่สามารถสรุปได้ว่า เกิดอันตปฏิกิริยาระหว่างกรดโคลิกกับเมนาไดโอนขึ้นใน

สารผสมอสัณฐานในลักษณะกลาส แต่จากผลการละลายพบว่าอัตราการละลายของเมนาไดโอนออกจากสารผสมอสัณฐาน ต่ำกว่าอัตราการละลายของตัวยาเดี่ยว อย่างมีนัยสำคัญในของเหลวตัวกลางทั้งสอง ซึ่งการลดลงของอัตราการละลายนี้ น่าจะเกิดจากการเกิด อันตปฏิกิริยากันเองระหว่าง ด้านที่มีขั้วของโมเลกุลของกรดโคลิค เกิดเป็นวงล้อมของกรดโคลิคที่หันส่วนของโมเลกุลด้านที่ไม่มีขั้วออกสู่ของเหลวตัวกลาง ทำให้ตัวยาเกิดอันตปฏิกิริยากับน้ำได้ลดลง ซึ่งมีผลทำให้อัตราการละลายของยาออกจากสารผสมอสัณฐานในลักษณะกลาสลดลง

จากการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นทั้งหมดสามารถสรุปได้ว่า สำหรับตัวยาที่เป็นกลาง เมื่อเตรียมให้อยู่ในรูปของสารผสมอสัณฐานกับกรดโคลิค การละลายของยาออกจากสารผสมอสัณฐานในลักษณะกลาสจะถูกควบคุมโดยการเกิดอันตปฏิกิริยาระหว่างกรดโคลิคกับกรดโคลิค ซึ่งจะล้อมรอบเอาโมเลกุลของยาไว้ภายใน แล้วหันส่วนของโมเลกุลที่ไม่มีขั้วออกสู่ภายนอก ทำให้เกิดอันตปฏิกิริยากับน้ำได้ลดลง ซึ่งมีผลให้การละลายของยาลดลงด้วย



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## บทที่ 4

### สรุปผลการวิจัย

จากผลการทดสอบการละลาย (dissolution testing) ร่วมกับผลที่ได้จากการศึกษาวิธีการทางอินฟราเรดสเปกโตรสโคปี (infrared spectroscopic method) แสดงให้เห็นว่า อัตราการละลายของยาออกจากของผสมกายภาพ (physical mixture) ขึ้นกับ องค์ประกอบที่ปรากฏที่บริเวณผิวหน้าของเม็ดยา (surface existing components) และการเกิดไมเซลล์ซึ่งช่วยการละลาย (micellar solubilization) ของกรดโคลิก โดยจะเห็นได้จากการปรากฏของชั้นของกรดโคลิกที่บริเวณผิวหน้าของเม็ดยา เมื่ออยู่ในของเหลวตัวกลางพีเอช 1.30 มีผลทำให้ อัตราการละลายของยาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และทำให้ลักษณะของการปลดปล่อยยามีลักษณะเป็น การปลดปล่อยแบบแมทริกซ์ (matrix release) ซึ่งตรงข้ามกันขณะที่เมื่ออยู่ในของเหลวตัวกลางพีเอช 7.60 จะ ปรากฏชั้นของตัวยาที่บริเวณผิวรอยต่อของเม็ดยากับของเหลวตัวกลาง และที่ พีเอชนี้กรดโคลิกสามารถรวมตัวกันเป็นไมเซลล์ (micelle) ทำให้อัตราการละลายของยาออกจากของผสมกายภาพสูงกว่าอัตราการละลายของตัวยาเดี่ยว แต่ปรากฏการณ์นี้ไม่เกิดกับการละลายของสารผสมกายภาพของคลอโรโพรปามิด (Chlorpropamide) และของผสมกายภาพของ ซัลฟา-เมโทกซาโซล (Sulfamethoxazole) ที่อยู่ในของเหลวตัวกลางพีเอช 7.60 ทั้งนี้ เนื่องจากการปรากฏของชั้นบาง ๆ ของกรดโคลิกที่บริเวณผิวหน้าของเม็ดยา ทำให้อัตราการละลายของของผสมกายภาพของตัวยาที่เป็นกรดทั้งสองลดลง

ส่วนในสารผสมอสัณฐานในลักษณะกลาส (glass mixture) พบว่าความเร็วอัตราการละลายของเพอร์เฟนารีนออกจากสารผสมอสัณฐานในลักษณะกลาส ในของเหลวตัวกลางพีเอช 1.30 แล้ว ลักษณะการปลดปล่อยยาของยาทุกตัวจะมีลักษณะเป็นการปลดปล่อยแบบแมทริกซ์ (matrix release pattern) และอัตราการละลายของยาออกจากสารผสมอสัณฐานในลักษณะกลาส จะต่ำกว่าอัตราการละลายของยาออกจากของผสมกายภาพอย่างมีนัยสำคัญ ในของเหลวตัวกลางทั้งสองชนิด การเปลี่ยนแปลงนี้แสดงถึง การเกิดอันตปฏิกิริยาระหว่างกรดโคลิกกับกรดโคลิก และกรดโคลิกกับยาในระหว่างการเตรียมสารผสมอสัณฐานในลักษณะกลาสโดยผลที่ได้จากอินฟราเรดสเปกตรัม (infrared spectrum) แสดงให้เห็นว่า เกิดอันต-ปฏิกิริยาระหว่างขั้ว (polar-polar interaction) ระหว่างโมเลกุลของกรดโคลิก ในสารผสมอสัณฐานในลักษณะกลาส โดยอันตปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นนี้มีบทบาทสำคัญ ในการทำให้อัตราการ

ละลายของยาออกจากสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาสต่ำกว่า อัตราการละลายของยาออกจากของผสมกายภาพในของเหลวตัวกลางทั้งสองชนิด

นอกจากอันตปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นในระหว่างโมเลกุลของกรดโคลิก ผลจากอินฟราเรดสเปกตรัม (infrared spectrum) ยังแสดงถึง อันตปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นระหว่างกรดโคลิกกับยาในสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาส โดยสำหรับตัวยามีคุณสมบัติเป็นกรด ผลจากอินฟราเรดสเปกตรัมแสดงถึงการเกิดอันตปฏิกิริยาระหว่างพันธะไฮโดรเจน (hydrogen bond interaction) ขึ้นระหว่างกรดโคลิกกับยาโดยอาศัยหมู่ไฮดรอกซิล (hydroxyl group) และหมู่คาร์บอกซิล (carboxyl group) ของกรดโคลิกกับหมู่ซัลโฟนิล (sulfonyl group) และส่วนของ N-H ของหมู่ซัลโฟนาไมด์ (Sulfonamide N-H part) ของทั้งซัลฟาเมโทกซาโซล (Sulfamethoxazole) และ คลอโพรปามาไมด์ (Chlorpropamide)

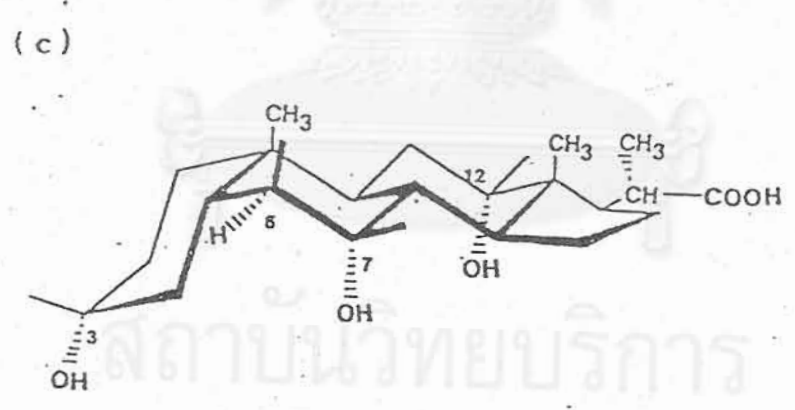
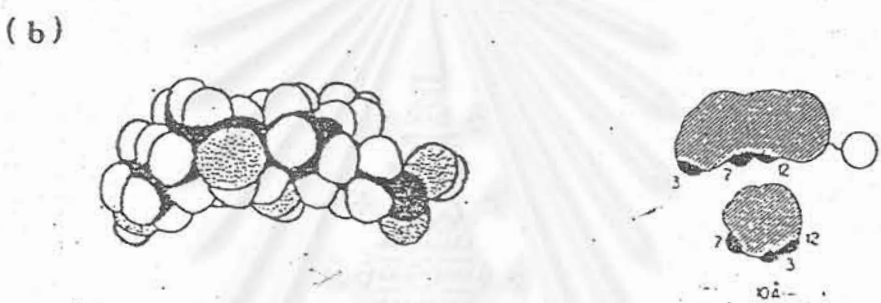
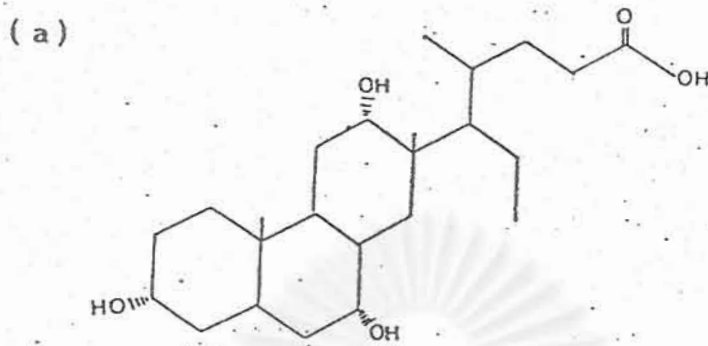
ส่วนยาที่มีคุณสมบัติเป็นด่าง (basic drugs) นั้น นอกจากจะเกิดอันตปฏิกิริยาระหว่างพันธะไฮโดรเจน (hydrogen bond interaction) เช่นเดียวกับยาที่มีคุณสมบัติเป็นกรด (acid drugs) แล้ว ยังเกิดปฏิกิริยาระหว่างกรดกับด่าง ได้เป็นสารประกอบเกลือ (salt) ขึ้นในสารประกอบอสังฐานและจากผลของการละลายของสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาสของยา ที่มีคุณสมบัติเป็นด่างทั้งสองชนิดแสดงให้เห็นว่า จำนวนของหมู่ฟังก์ชันที่เป็นด่างมีผลโดยตรงต่อการเกิดเกลือ (salt formation) และมีอิทธิพลต่อการละลายของยาออกจากสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาส โดยจะเห็นได้จาก การเพิ่มขึ้นของอัตราการละลายในของเหลวตัวกลางทั้งสองชนิดของสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาสของเพอร์เฟนาซีน (Perphenazine) ซึ่งมีหมู่ฟังก์ชันที่เป็นด่าง (basic functional group) ถึง 3 หมู่ ในขณะที่ อัตราการละลายของสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาสของฮาโลเพอริโดล (Haloperidol) ซึ่งมีหมู่ฟังก์ชันที่เป็นด่างเพียงหมู่เดียว ในของเหลวตัวกลางทั้งสองชนิดลดต่ำลง เมื่อเทียบกับอัตราการละลายของยาออกจากของผสมกายภาพ (physical mixture) ในของเหลวตัวกลางชนิดเดียวกัน

ส่วนในสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาสของยาที่เป็นกลาง (neutral drugs) นั้น จากอินฟราเรดสเปกตรัม (infrared spectrum) ไม่พบอันตปฏิกิริยาระหว่างตัวยากับกรด โคลิก ซึ่งแสดงถึงว่ามีเฉพาะอันตปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นในระหว่างด้านที่มีขั้วโมเลกุลของกรด โคลิกที่อยู่ในสภาพของของแข็งอสังฐาน โดยอันตปฏิกิริยานี้ มีบทบาทสำคัญต่อการละลายของยาออกจากสารผสมอสังฐานในลักษณะกลาสของมัน

## REFERENCES

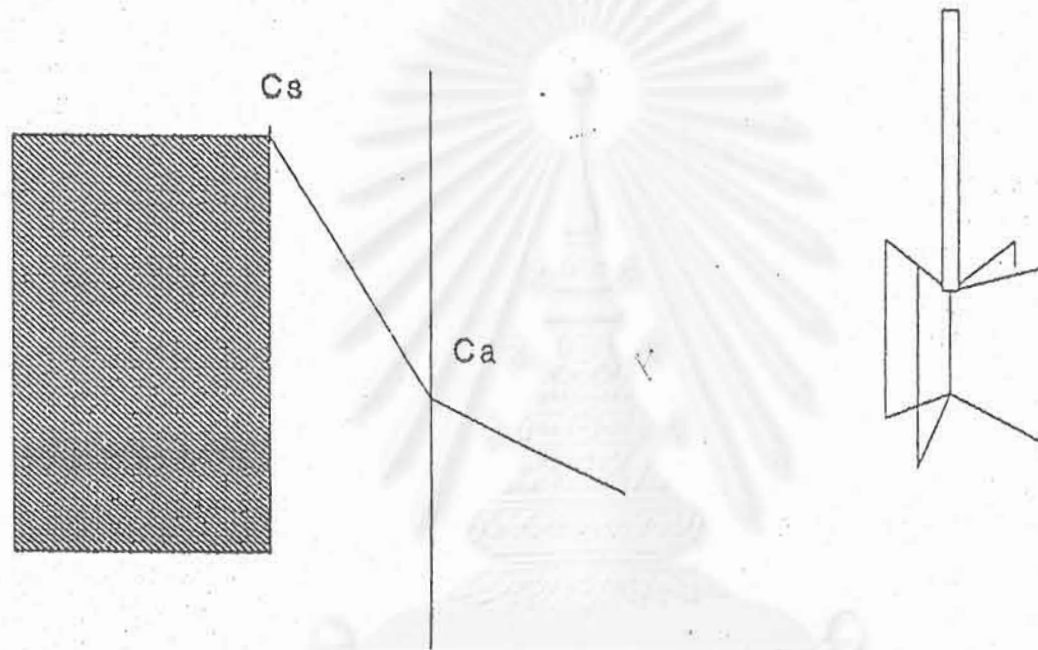
1. Chiou, W. L. and Riegelman, S., *J. Pharm. Sci.*, 60, 1281-1302, 1971.
2. Allen, L. V., et al., *J. Pharm. Sci.* 66, 494-496, 1977.
3. Ghamen et al., *J. Pharm. Sci.*, 32, 675-677, 1980.
4. Ekwal, P., et al., *Arch. Chem. Scan.*, 11 (14), 1590-1600, 1957.
5. Cabral, D. J., et al., *J. Lipid. Res.*, 27, 334-343, 1986.
6. Miki, K., et al., *Acta. Cryst.*, 46, 2442-2445, 1990.
7. Pathipvanich, M., "Cholic Acid Derivative Complex: Characterization and Dissolution", Ph.D. Thesis, The University of Iowa, 1984.
8. Higuchi, W. I., et al., *J. Pharm. Sci.* 54(10), 1405-1410, 1965.
9. Higuchi, T., *J. Pharm. Sci.*, 50, 874- 875, 1961.
10. Koo, C. H., *Arch. Pharm. Res.*, 3(1), 37-49, 1980.
11. Datta, N., et al., *Acta. Cryst.*, B35, 1486-1488, 1979.
12. McDowell, J. J. H., *Acta. Cryst.*, B34, 688-689, 1978.
13. Brown, W. A. C. and Sim, G. A., *J. Chem. Soc.*, 1051-1057, 1963.

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



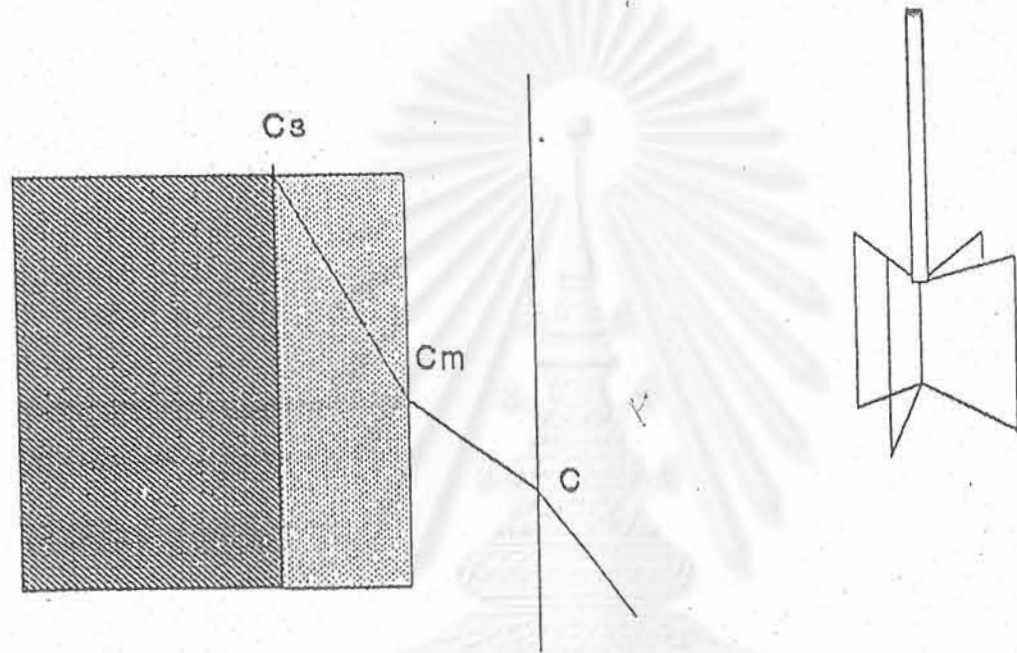
สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างของกรดโคเลอิก



รูปที่ 2 แบบจำลองของการละลายจากผิวน้ำเรียบตามทฤษฎีของ  
Noyes-Whitney

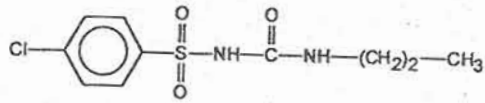
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



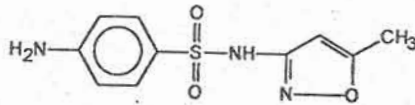
รูปที่ 3 แบบจำลองของลักษณะการกระจายของยาเม็ดที่มีองค์ประกอบ 2 ชนิด  
ที่ไม่เกิดอันตปฏิกิริยาระหว่างกัน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ACIDIC DRUGS

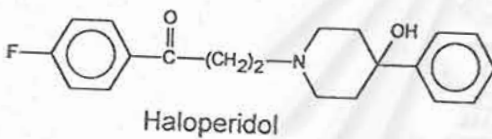


Chlorpropamide

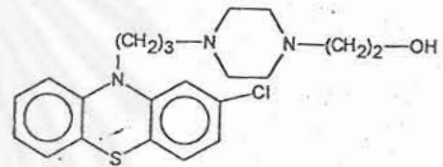


Sulfamethoxazole

## BASIC DRUGS



Haloperidol

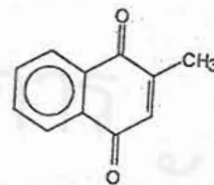


Perphenazine

## NEUTRAL DRUGS

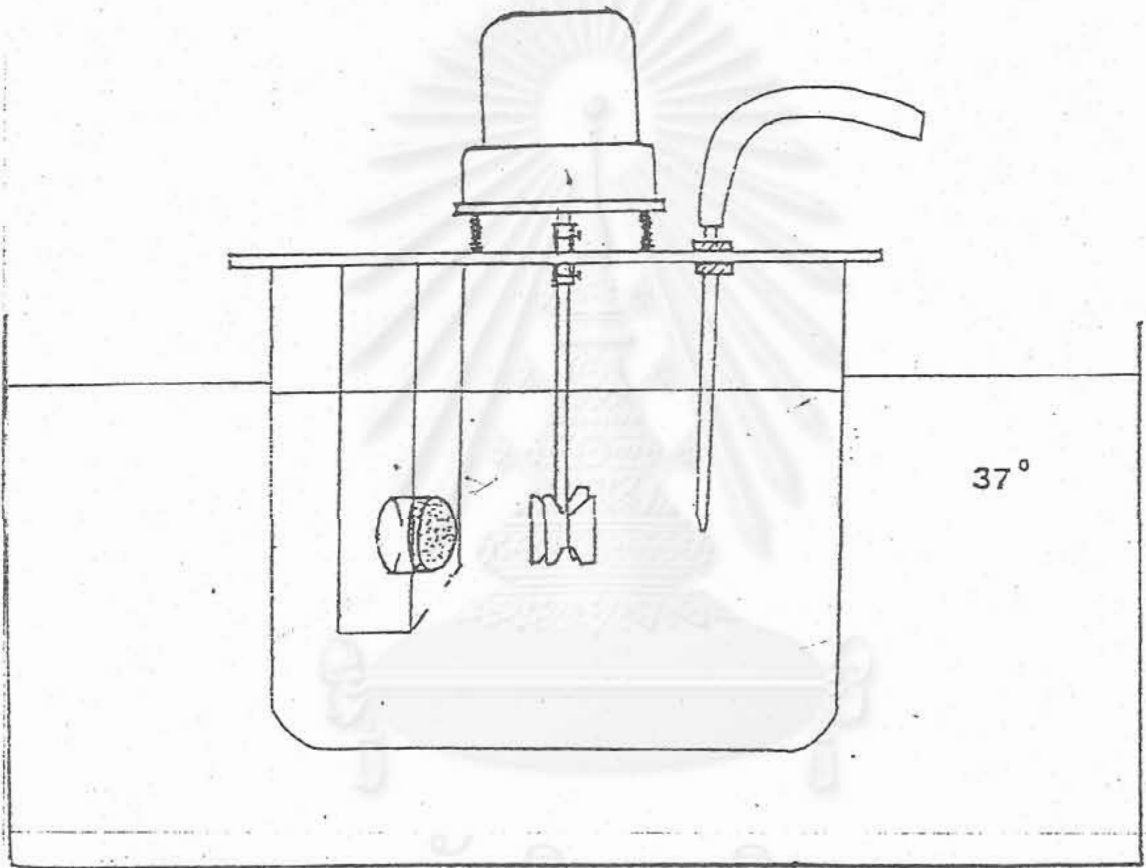


Griseofulvin



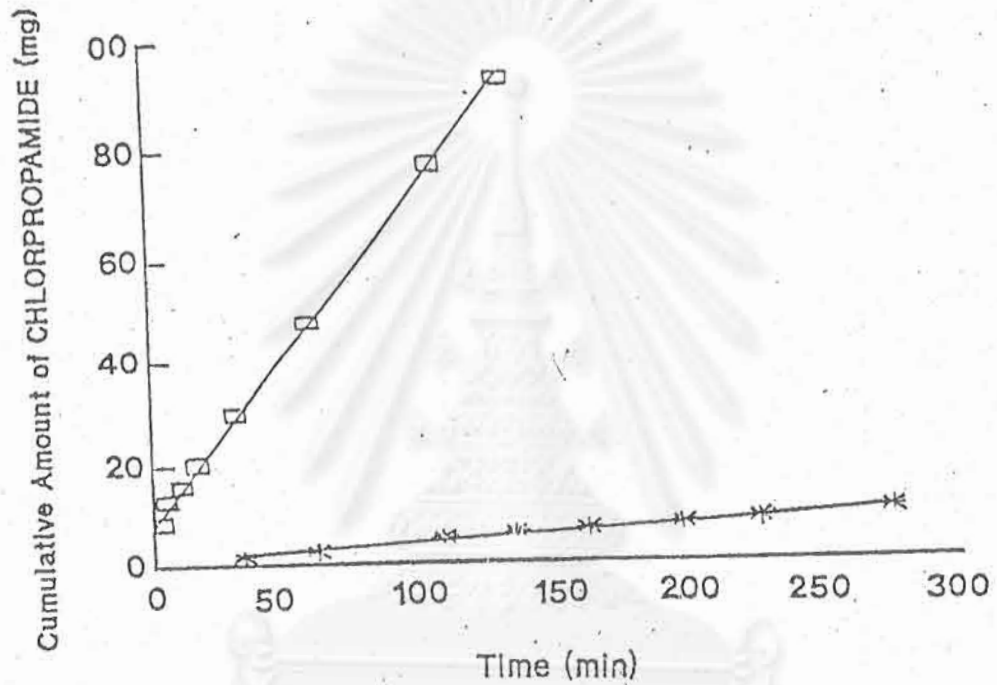
Menadione

รูปที่ 4 สูตรโครงสร้างของยาที่เลือกใช้ในงานวิจัย

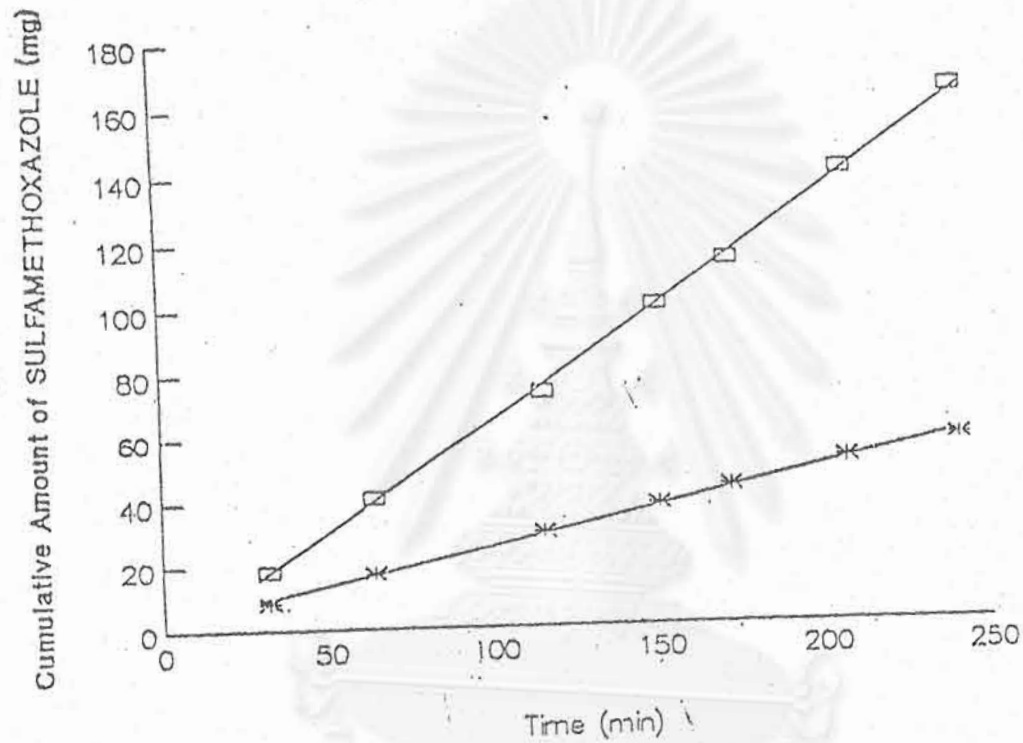


สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
รูปที่ 5 อุปกรณ์ที่ใช้ในการทดสอบการละลาย





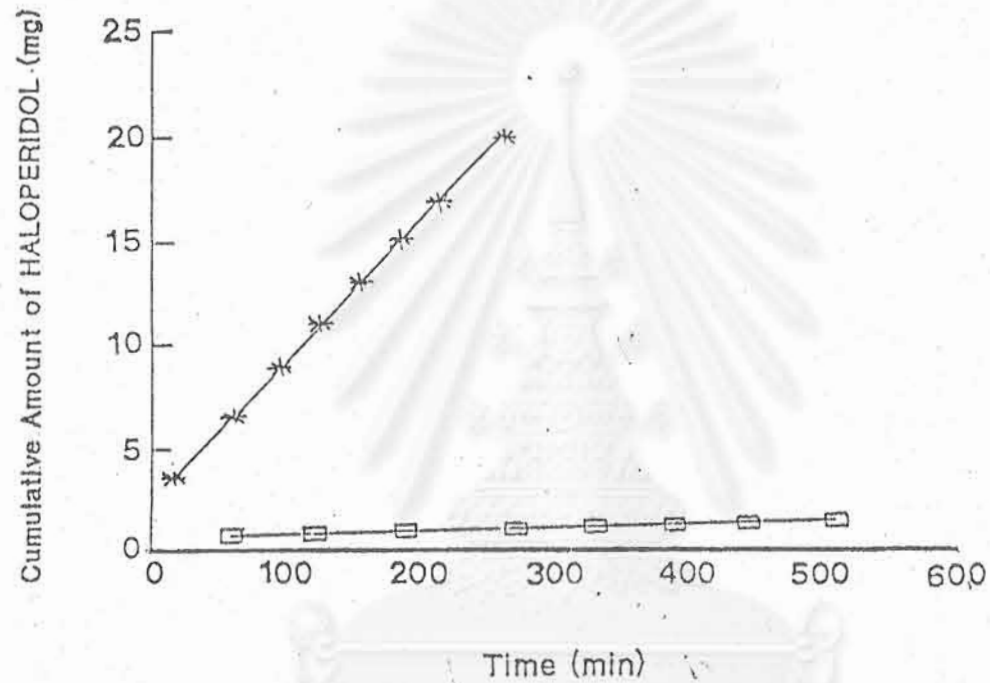
รูปที่ 6 การปลดการละลายของคลอโปรปามีด์ในของเหลวตัวกลาง  
 ที่เอช 1.30 และ 7.60 ที่ 37°c  
 เมื่อ \* แทนการละลายในของเหลวตัวกลางที่เอช 1.30  
 และ □ แทนการละลายในของเหลวตัวกลางที่เอช 7.60



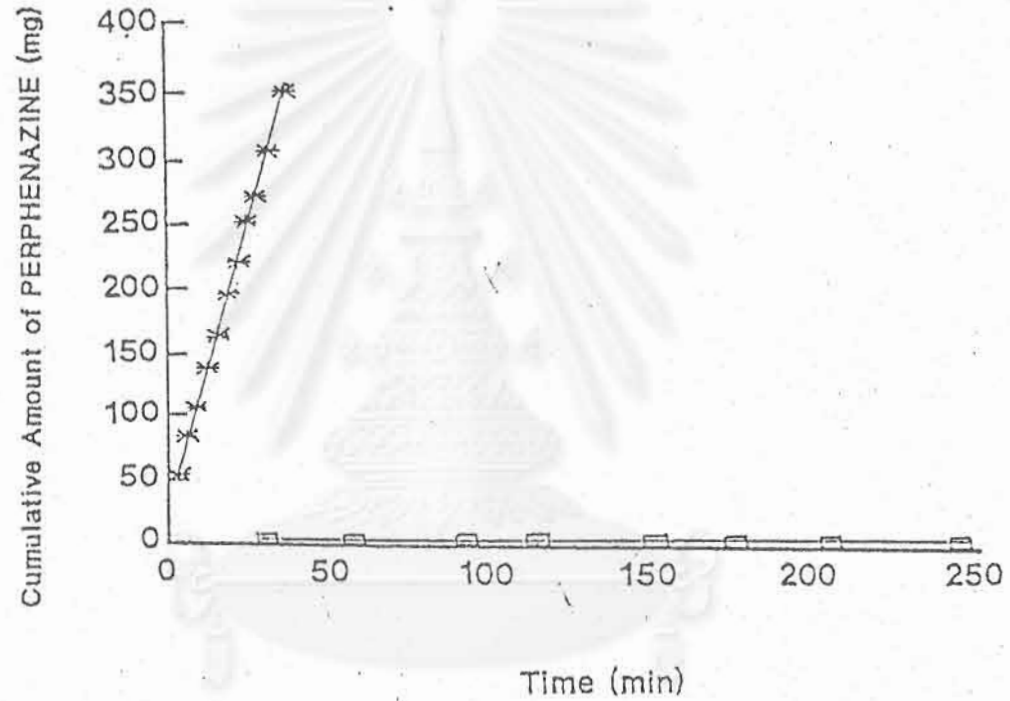
รูปที่ 7 การปลดการละลายของซัลฟาเมโทกซาโซลในของเหลวตัวกลาง  
พีเอช 1.30 และ 7.60 ที่ 37°C

เมื่อ \* แทนการละลายในของเหลวตัวกลางพีเอช 1.30

และ □ แทนการละลายในของเหลวตัวกลางพีเอช 7.60



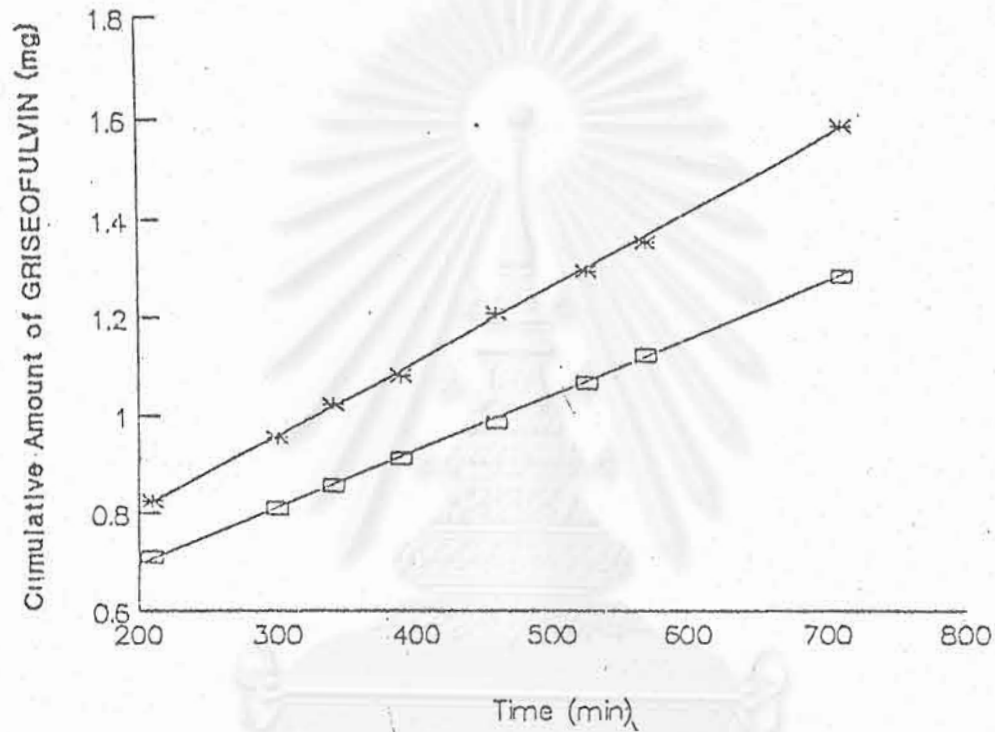
รูปที่ 8 การปลดการละลายของฮาโลเพอริดอลในของเหลวตัวกลาง  
 พีเอช 1.30 และ 7.60 ที่ 37°C  
 เมื่อ \* แทนการละลายในของเหลวตัวกลางพีเอช 1.30  
 และ □ แทนการละลายในของเหลวตัวกลางพีเอช 7.60



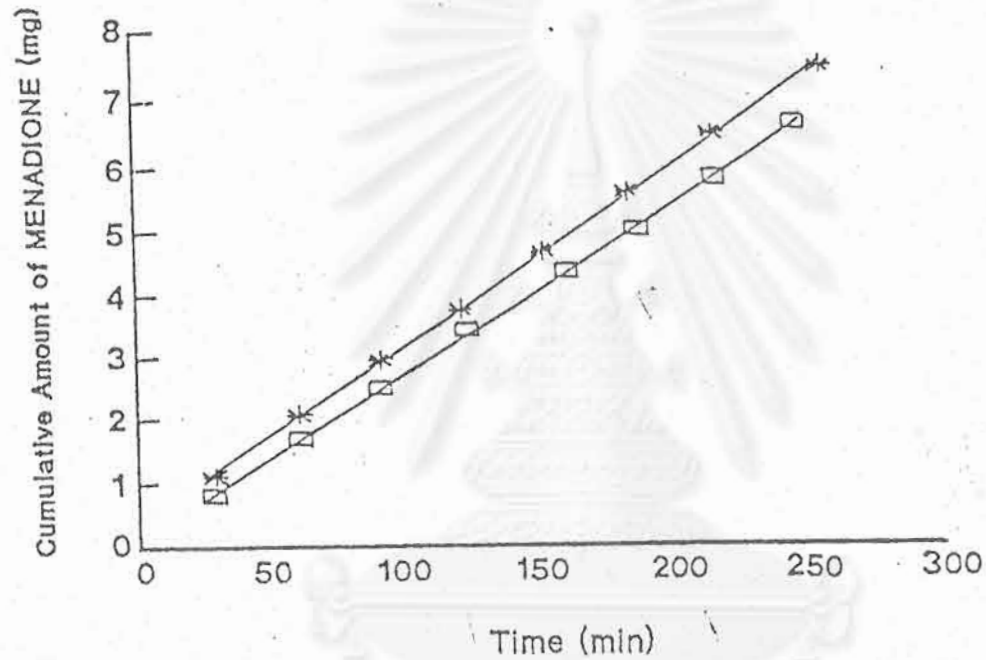
รูปที่ 9 การปลดการละลายของเพอร์เฟนาซีนในของเหลวคั่วกลาง  
ที่เอช 1.30 และ 7.60 ที่ 37°c

เมื่อ \* แทนการละลายในของเหลวคั่วกลางที่เอช 1.30

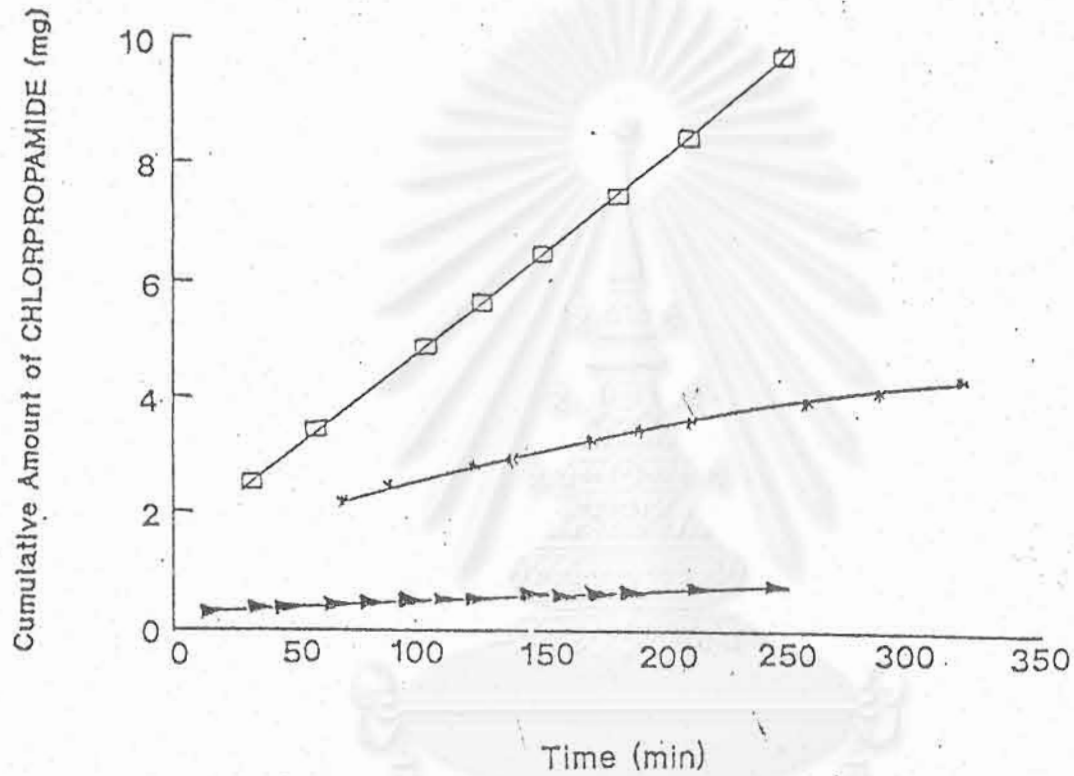
และ □ แทนการละลายในของเหลวคั่วกลางที่เอช 7.60



รูปที่ 10 การปลดการละลายของกริสอีโพลวินในของเหลวตัวกลาง  
 พีเอช 1.30 และ 7.60 ที่ 37°c  
 เมื่อ \* แทนการละลายในของเหลวตัวกลางพีเอช 1.30  
 และ □ แทนการละลายในของเหลวตัวกลางพีเอช 7.60

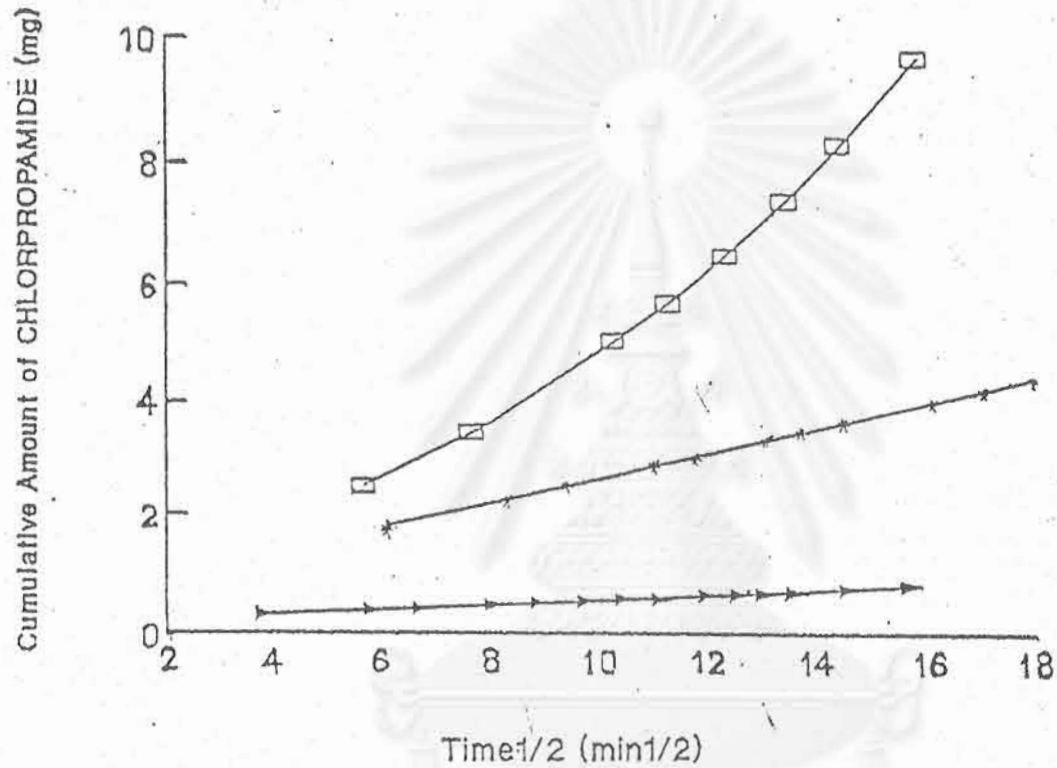


รูปที่ 11 การปลดการละลายของเมนาไดโอนในของเหลวตัวกลาง  
 พีเอช 1.30 และ 7.60 ที่ 37°C  
 เมื่อ \* แทนการละลายในของเหลวตัวกลางพีเอช 1.30  
 และ □ แทนการละลายในของเหลวตัวกลางพีเอช 7.60



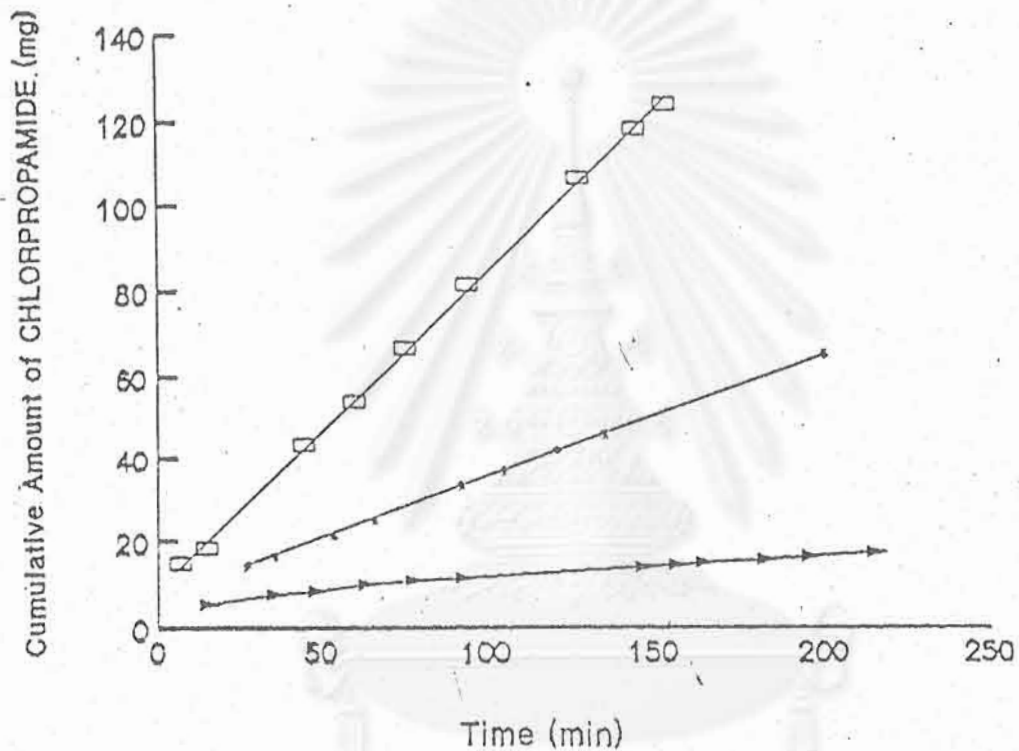
รูปที่ 12 การพลอตการละลายเมื่อเทียบกับเวลาเป็นนาทีของคลอโปรปาไมด์ และสารผสมของคลอโปรปาไมด์ทั้งสองชนิดในของเหลว ตัวกลาง พีเอช 1.30 ที่ 37°C

เมื่อ □ แทนการละลายของตัวยาเดี่ยว, \* แทนการละลายของสารผสมกายภาพ, และ ▲ แทนการละลายของสารผสมอณูฐาน

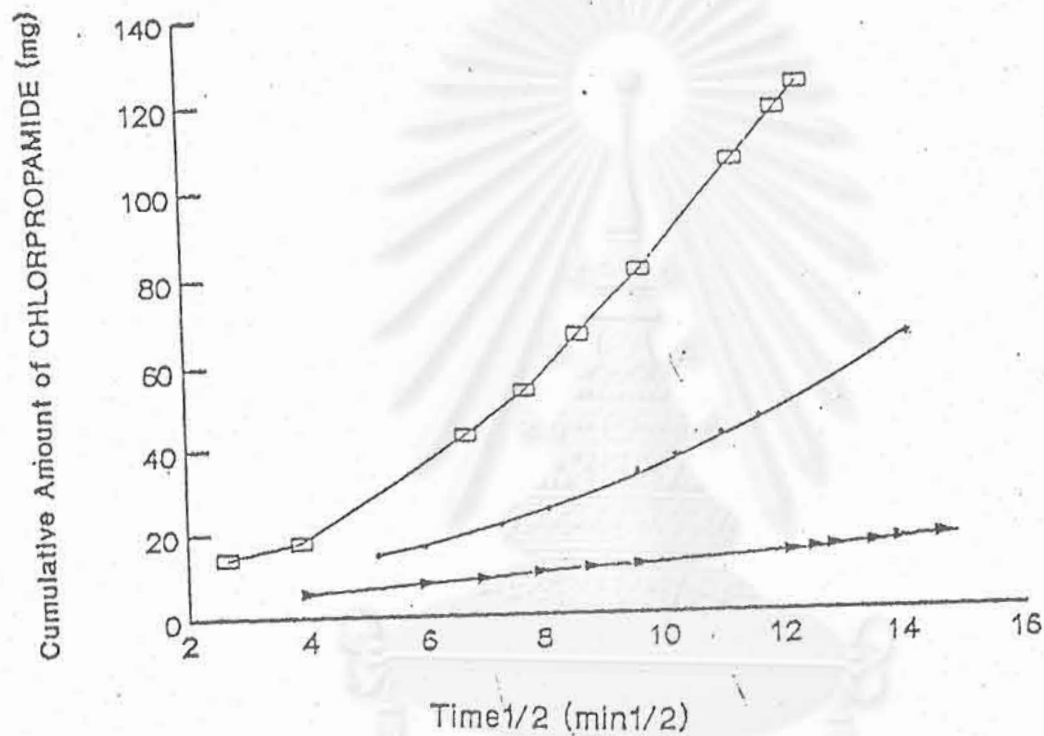


รูปที่ 13 การพลอตอัตราการละลายเมื่อเทียบกับเวลาเป็นรากที่สองของนาฬิกาของคลอโปรปาไมด์และสารผสมของคลอโปรปาไมด์ทั้งสองชนิดในของเหลวตัวกลางพีเอช 1.30 ที่ 37°C  
 เมื่อ □ แทนการละลายของตัวยาเดี่ยว, \* แทนการละลายของสารผสมกายภาพ, และ ▲ แทนการละลายของสารผสมอสัณฐาน

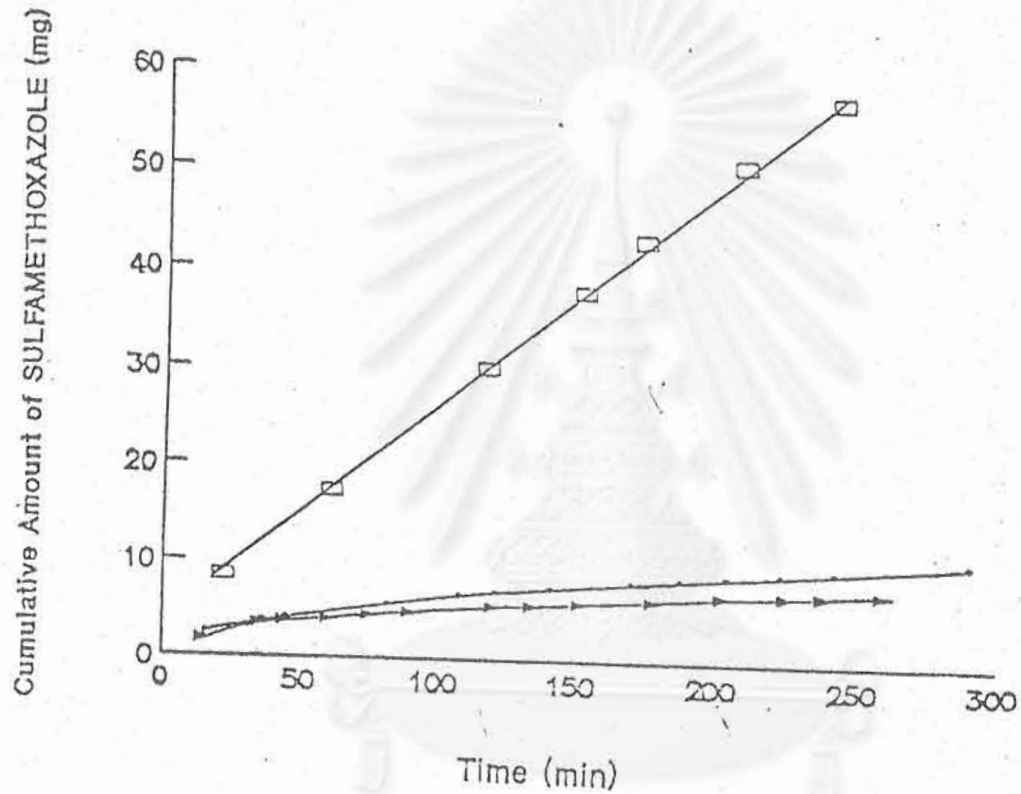




รูปที่ 14 การพลอตการละลายเมื่อเทียบกับเวลาเป็นนาทีของคลอโปรปามีด์ และสารผสมของคลอโปรปามีด์ทั้งสองชนิดในของเหลวตัวกลาง พีเอช 7.60 ที่ 37°C  
 เมื่อ □ แทนการละลายของตัวยาเดี่ยว, \* แทนการละลายของสารผสมกายภาพ, และ ▲ แทนการละลายของสารผสมอสังฐาน

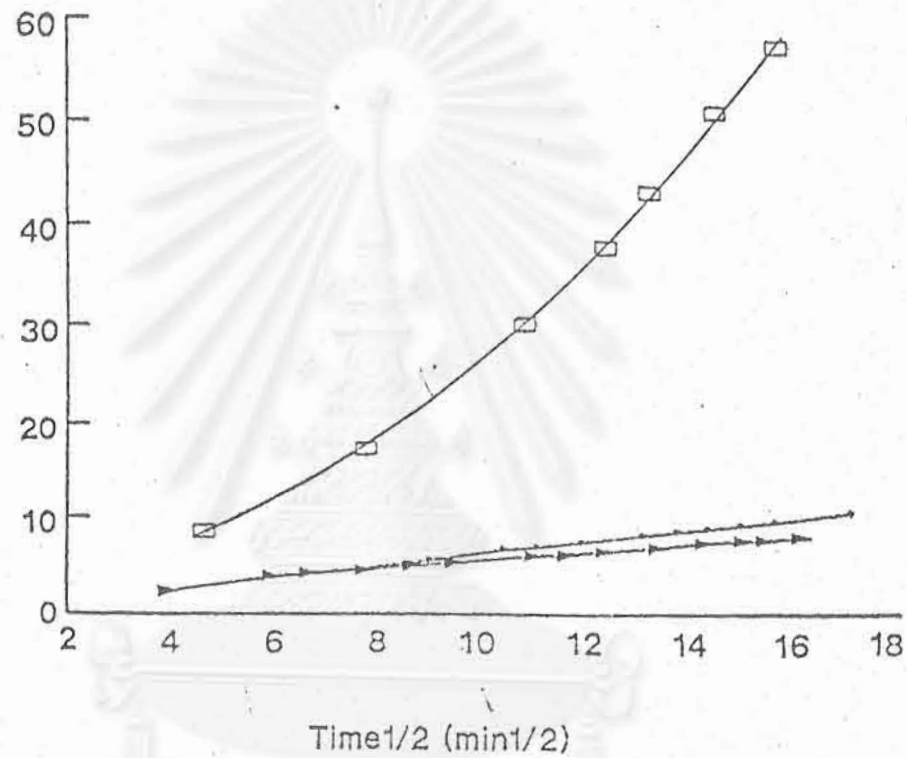


รูปที่ 15 การพลอตอัตราการละลายเมื่อเทียบกับเวลาเป็นรากที่สองของนาฬิกาของคลอโปรปาไมด์และสารผสมของคลอโปรปาไมด์ทั้งสองชนิดในของเหลวตัวกลางพีเอช 7.60 ที่ 37°c  
 เมื่อ □ แทนการละลายของตัวยาเดี่ยว, \* แทนการละลายของสารผสมกายภาพ, และ ▲ แทนการละลายของสารผสมอสังฐาน



รูปที่ 16 การปลดปล่อยการละลายเมื่อเทียบกับเวลาเป็นนาทีของซัลฟาเมธอกซาโซลและสารผสมของซัลฟาเมธอกซาโซลทั้งสองชนิดในของเหลวตัวกลางพีเอช 1.30 ที่ 37°C  
 เมื่อ □ แทนการละลายของตัวยาเดี่ยว, \* แทนการละลายของสารผสมกายภาพ, และ ▲ แทนการละลายของสารผสมออสัณฐาน

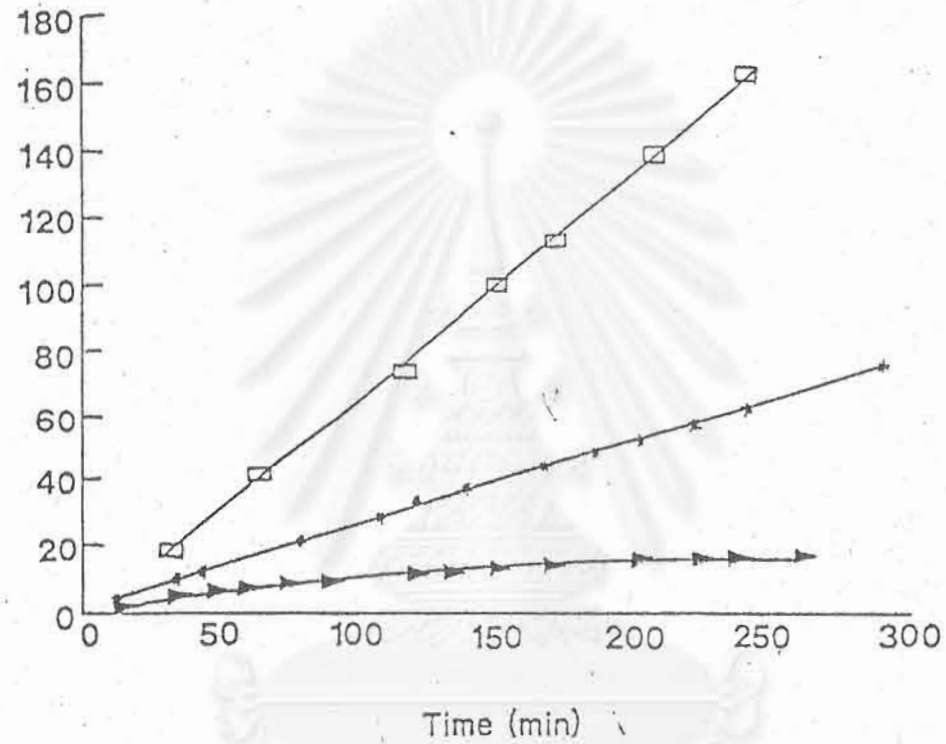
Cumulative Amount of SULFAMETHOXAZOLE (mg)



รูปที่ 17

การพลอตอัตราการละลายเมื่อเทียบกับเวลาเป็นรากที่สองของนาฬิกาของซัลฟาเมธอกซาโซลและสารผสมของซัลฟาเมธอกซาโซลทั้งสองชนิดในของเหลวตัวกลางพีเอช 1.30 ที่ 37°C  
เมื่อ □ แทนการละลายของตัวยาเดี่ยว, \* แทนการละลายของสารผสมกายภาพ, และ ▲ แทนการละลายของสารผสมอิมัลชัน

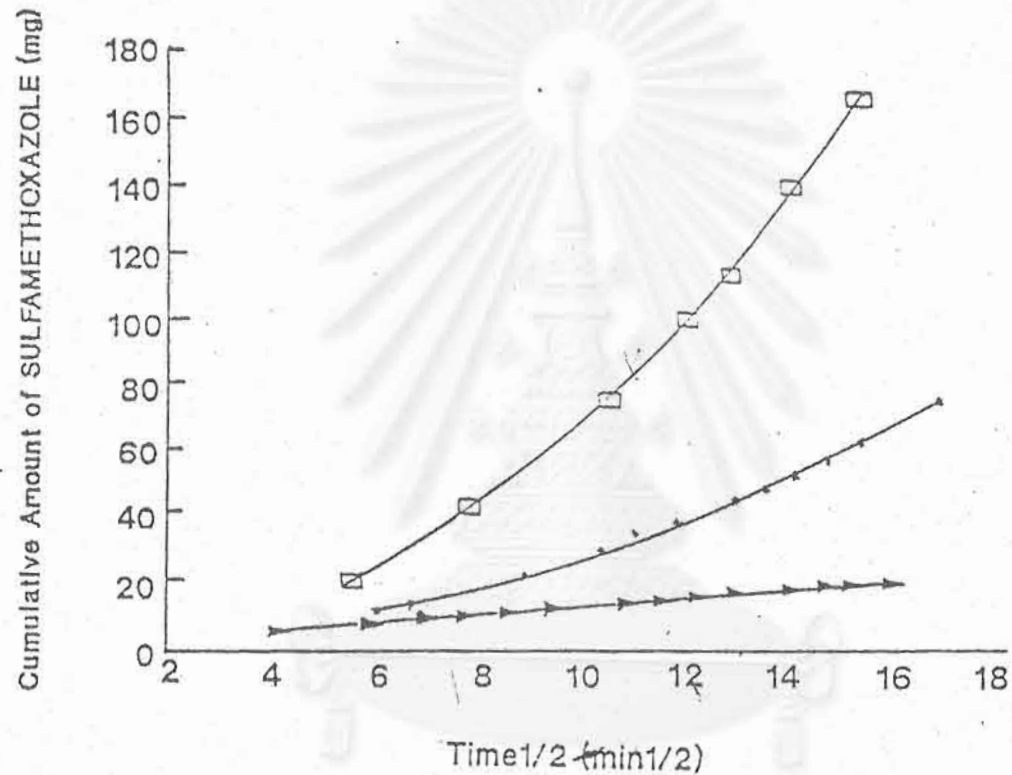
Cumulative Amount of SULFAMETHOXAZOLE (mg)



รูปที่ 18

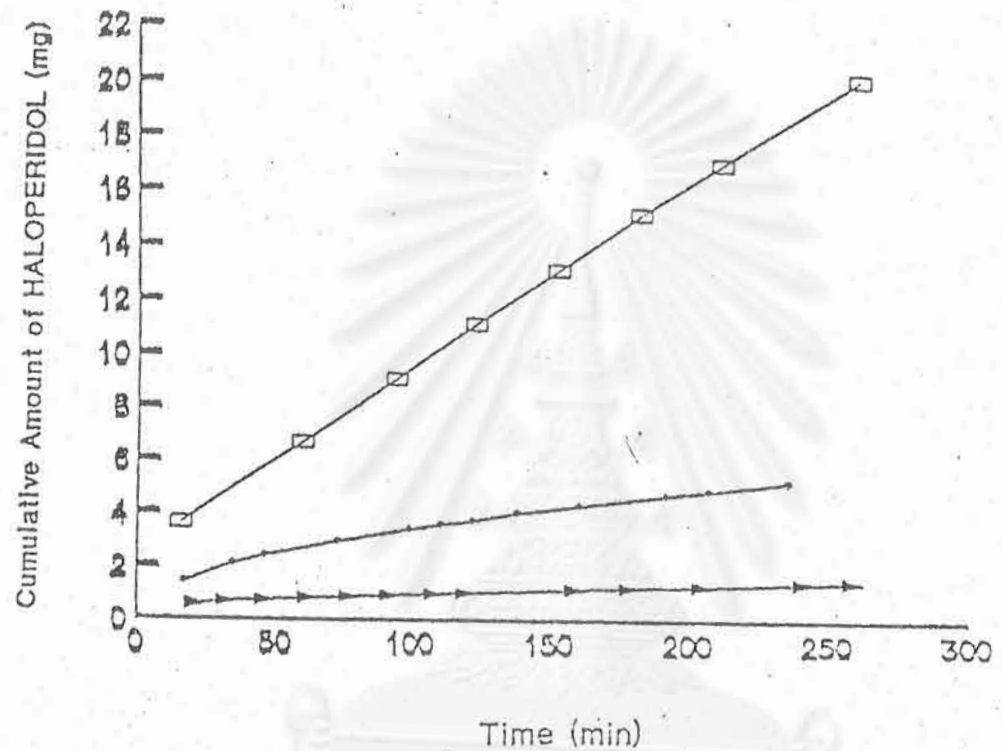
การปลดการละลายเมื่อเทียบกับเวลาเป็นนาทีของ ซัลฟาเมรอกซา  
โซลและสารผสมของซัลฟาเมรอกซาโซลทั้งสองชนิดในของเหลวตัว  
กลางพีเอช 7.60 ที่ 37°C

เมื่อ □ แทนการละลายของตัวยาเดี่ยว, \* แทนการละลายของสาร  
ผสมกายภาพ, และ ▲ แทนการละลายของสารผสมอสังฐาน

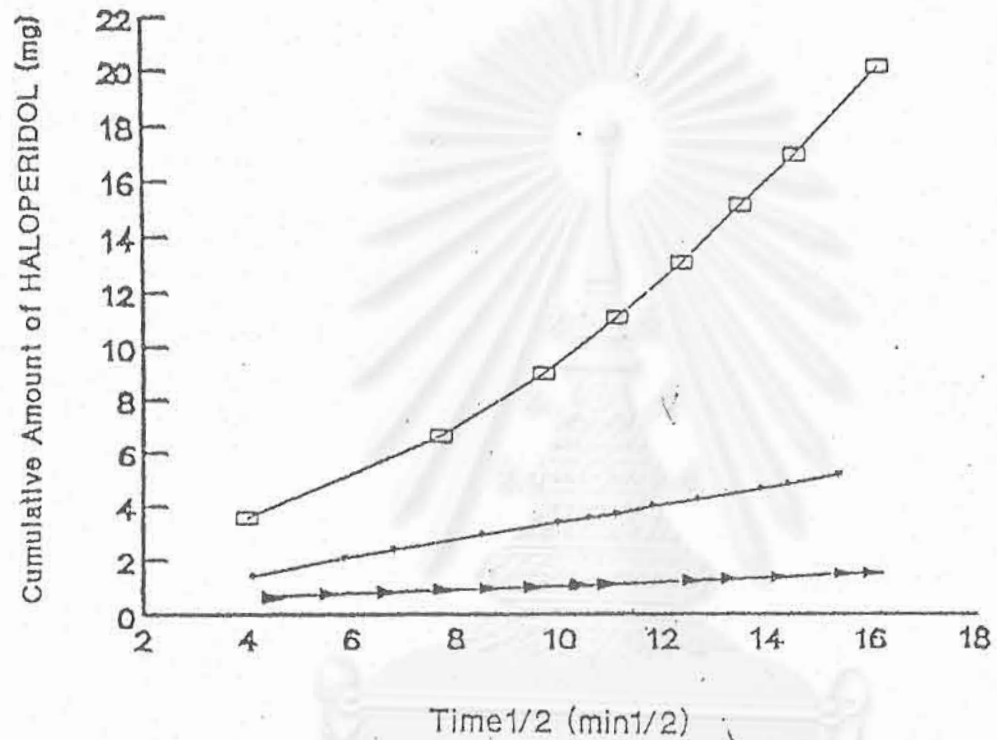


รูปที่ 19

การปลดปล่อยการละลายเมื่อเทียบกับเวลาเป็นรากที่สองของนาฬิกาของซัลฟาเมธอกซาโซลและสารผสมของซัลฟาเมธอกซาโซลทั้งสองชนิดในของเหลวตัวกลางพีเอช 7.60 ที่ 37°c  
เมื่อ □ แทนการละลายของตัวยาเดี่ยว, ▲ แทนการละลายของสารผสมกายภาพ, และ ● แทนการละลายของสารผสมอสัณฐาน

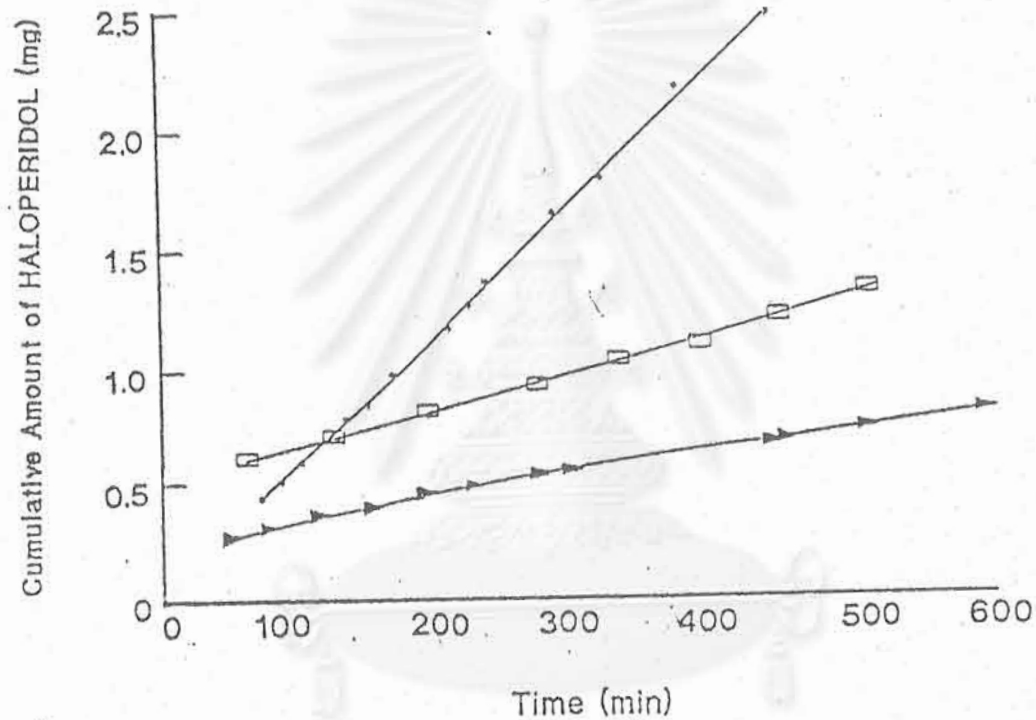


รูปที่ 20 การปลดการละลายเมื่อเทียบกับเวลาเป็นนาทีของฮาโลเพอริดอล และสารผสมของฮาโลเพอริดอลทั้งสองชนิดในของเหลวตัวกลาง พีเอช 1.30 ที่ 37°c  
 เมื่อ □ แทนการละลายของตัวยาเดี่ยว, \* แทนการละลายของสารผสมกายภาพ, และ ▲ แทนการละลายของสารผสมอสังฐาน



รูปที่ 21 การพลอตอัตราการละลายเมื่อเทียบกับเวลาเป็นรากที่สองของน้ำหนักของฮาโลเพริโดลและสารผสมของฮาโลเพริโดลทั้งสองชนิดในของเหลวตัวกลางพีเอช 1.30 ที่ 37°c  
 เมื่อ □ แทนการละลายของตัวยาเดี่ยว, \* แทนการละลายของสารผสมกายภาพ, และ ▲ แทนการละลายของสารผสมอิมัลชัน

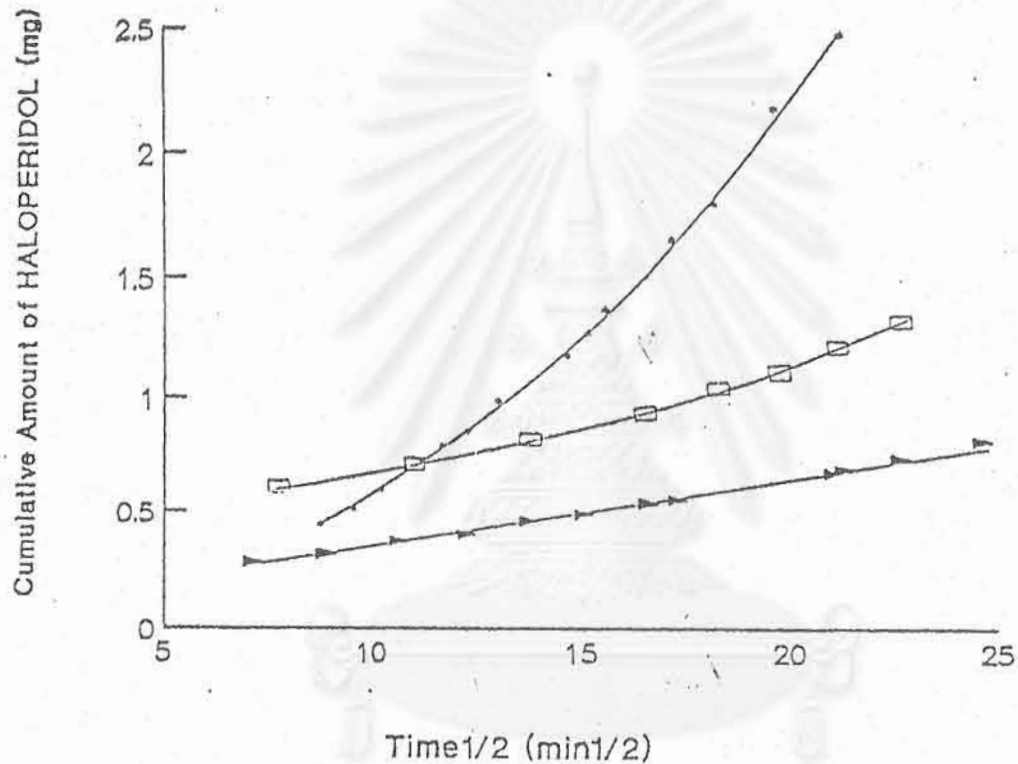




รูปที่ 22

การปลดปล่อยยาเมื่อเทียบกับเวลาเป็นนาทีของฮาโลเพอริโดลและสารผสมของฮาโลเพอริโดลทั้งสองชนิดในของเหลวตัวกลางพีเอช 7.60 ที่ 37°C

เมื่อ □ แทนการละลายของตัวยาเดี่ยว, \* แทนการละลายของสารผสมกายภาพ, และ ▲ แทนการละลายของสารผสมอสังฐาน



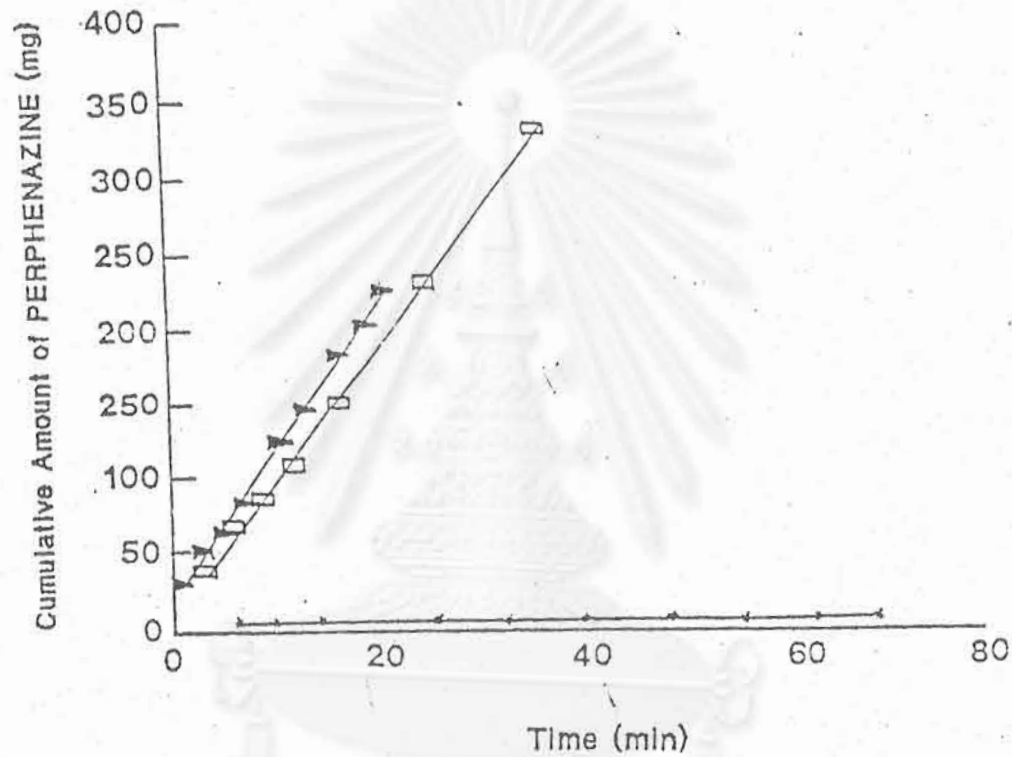
รูปที่ 23

การพลอตอัตราการละลายเมื่อเทียบกับเวลาเป็นรากที่สองของนาฬิกาของฮาโลเพอริดอลและสารผสมของฮาโลเพอริดอลทั้งสองชนิด

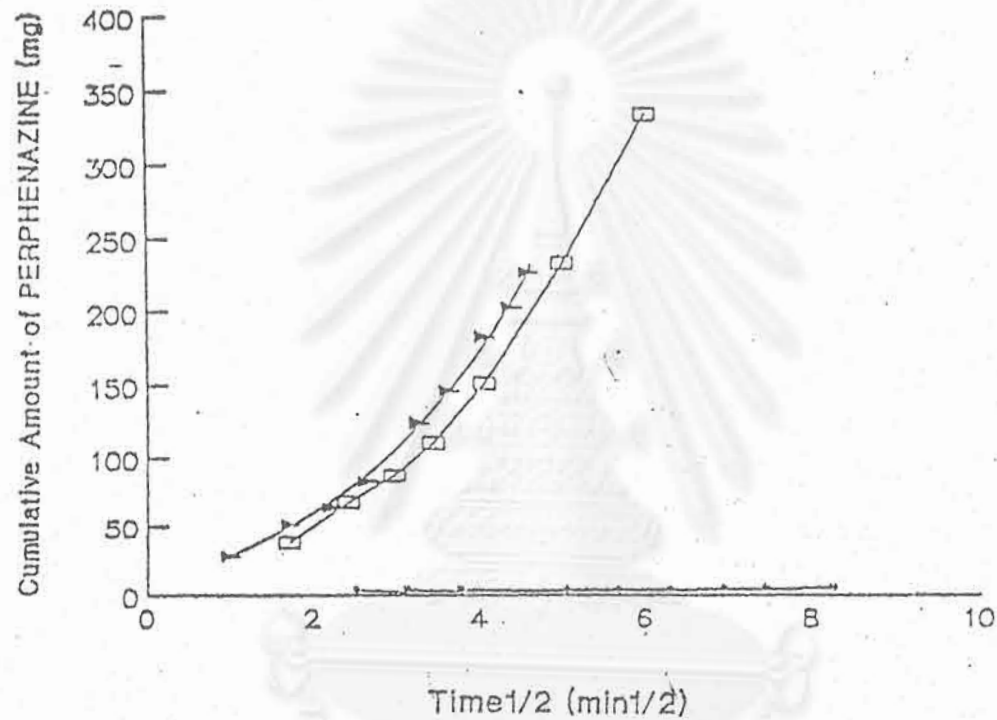
ในของเหลวตัวกลางพีเอช 7.60 ที่ 37°C

เมื่อ □ แทนการละลายของตัวยาเดี่ยว, \* แทนการละลายของสาร

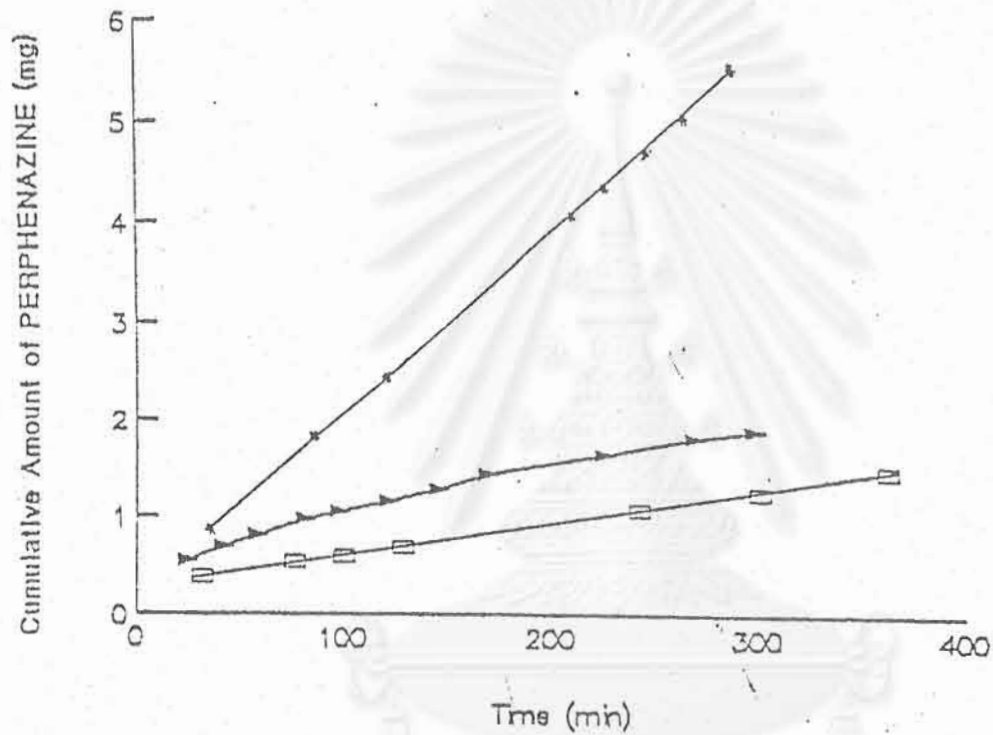
ผสมกายภาพ, และ ▲ แทนการละลายของสารผสมอัญฐาน



รูปที่ 24 การปลดปล่อยการละลายเมื่อเทียบกับเวลาเป็นนาทีของเพอร์เฟนาซีน และสารผสมของเพอร์เฟนาซีนทั้งสองชนิดในของเหลวตัวกลาง พีเอช 1.30 ที่ 37°c  
 เมื่อ □ แทนการละลายของตัวยาเดี่ยว, \* แทนการละลายของสารผสมกายภาพ, และ ▲ แทนการละลายของสารผสมอสังฐาน

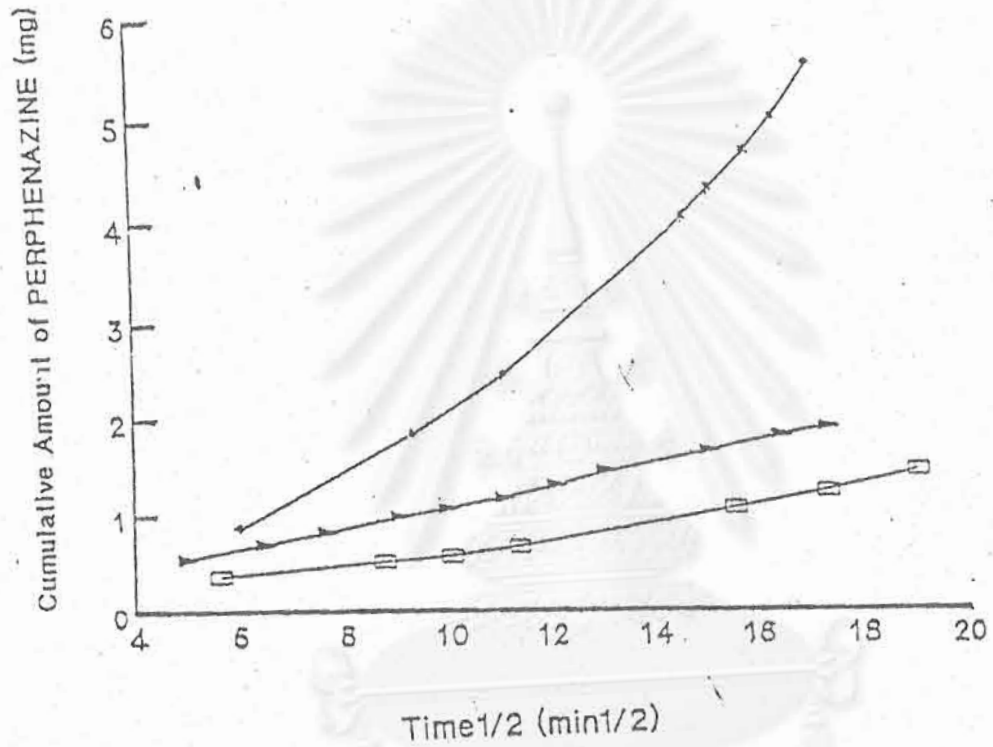


รูปที่ 25 การพลอตอัตราการละลายเมื่อเทียบกับเวลาเป็นรากที่สองของนาฬิกาของเพอร์เฟนาซีนและสารผสมของเพอร์เฟนาซีน ทั้งสองชนิดในของเหลวตัวกลางที่เลข 1.30 ที่ 37°C เมื่อ □ แทนการละลายของตัวยาเดี่ยว, \* แทนการละลายของสารผสมกายภาพ, และ ▲ แทนการละลายของสารผสมอสังฐาน

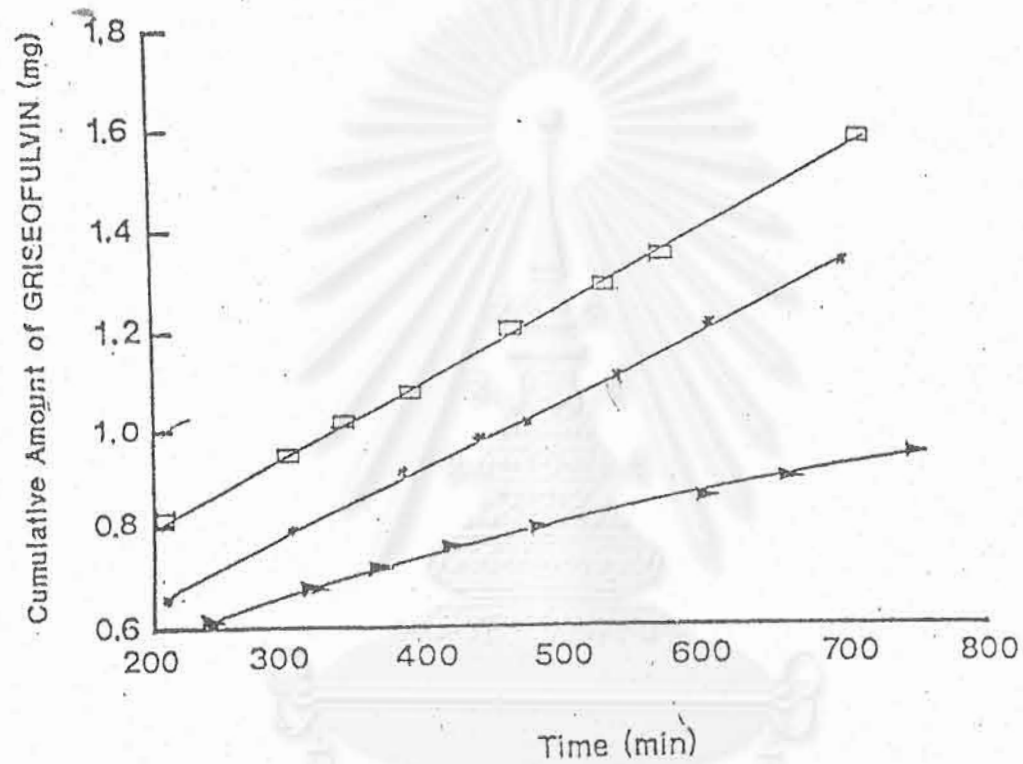


รูปที่ 26

การปลดการละลายเมื่อเทียบกับเวลาเป็นนาทีของเพอร์เฟนาซีน และสารผสมของเพอร์เฟนาซีนทั้งสองชนิดในของเหลวตัวกลาง พีเอช 7.60 ที่ 37°C  
 เมื่อ □ แทนการละลายของตัวยาเดี่ยว, \* แทนการละลายของสารผสมกายภาพ, และ ▲ แทนการละลายของสารผสมอสังฐาน



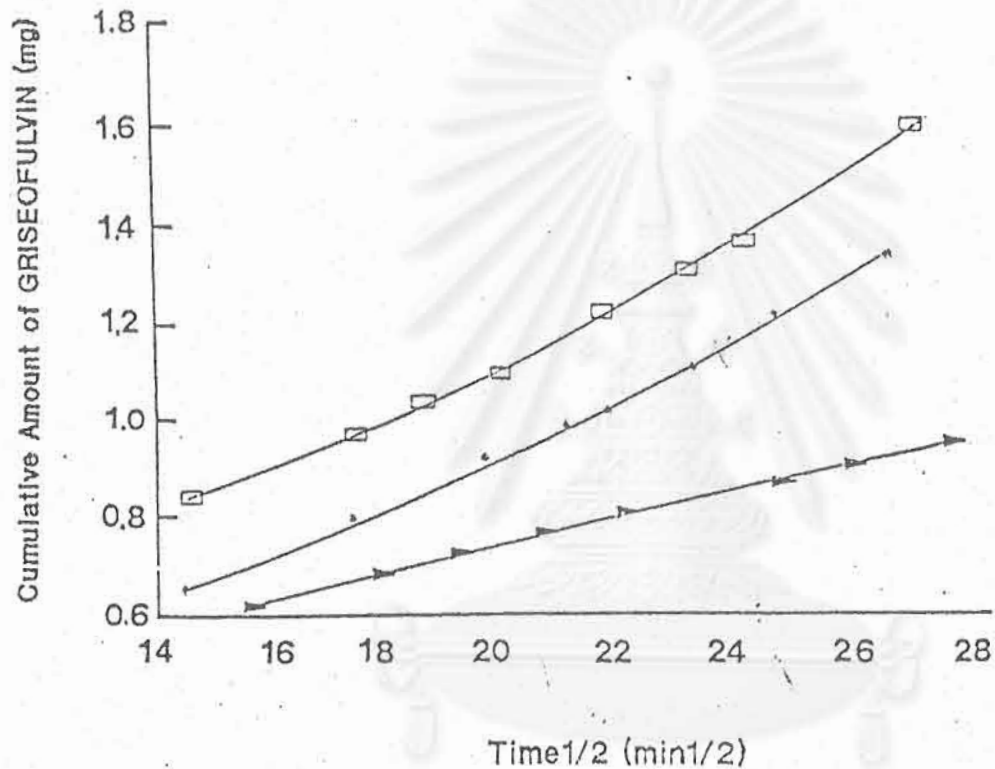
รูปที่ 27 การปลดการละลายเมื่อเทียบกับเวลาเป็นนาทีของเพอร์เฟนาซีน และสารผสมของเพอร์เฟนาซีนทั้งสองชนิดในของเหลวตัวกลาง พีเอช 7.60 ที่ 37°c  
 เมื่อ □ แทนการละลายของตัวยาเดี่ยว, ★ แทนการละลายของสารผสมกายภาพ, และ ▲ แทนการละลายของสารผสมอสังฐาน



รูปที่ 28

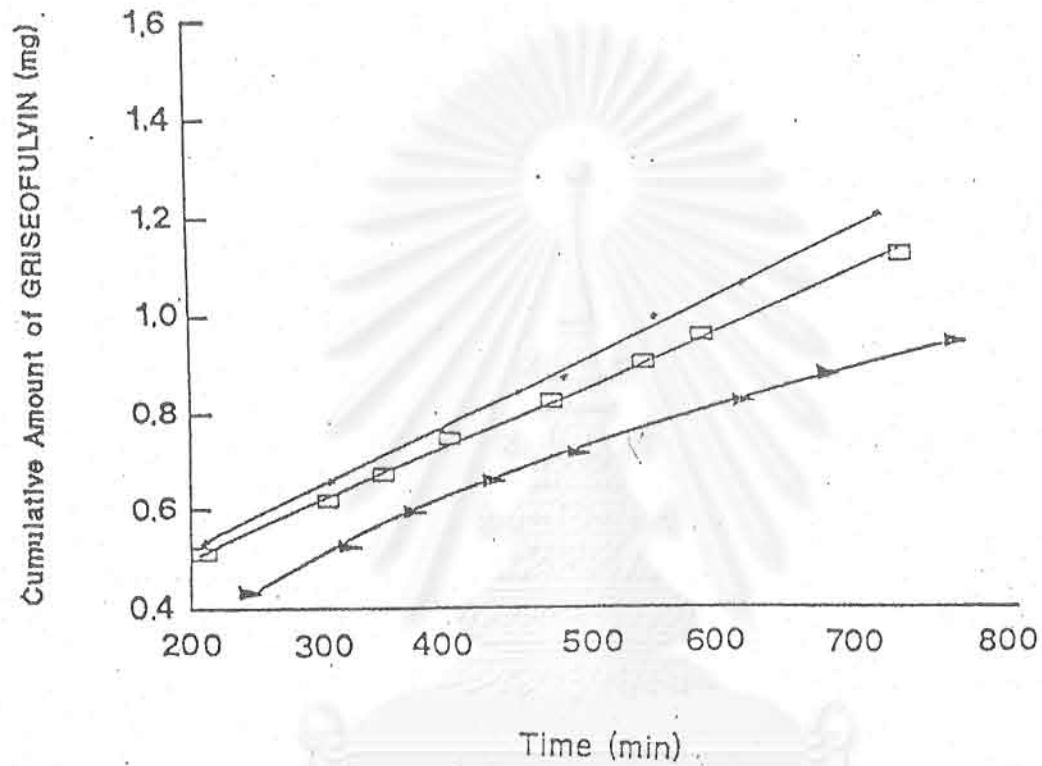
การปลดการละลายเมื่อเทียบกับเวลาเป็นนาทีของกริสีโอฟูลวิน และสารผสมของกริสีโอฟูลวินทั้งสองชนิดในของเหลวตัวกลาง ที่เลข 1.30 ที่ 37°c

เมื่อ □ แทนการละลายของตัวยาเดี่ยว, \* แทนการละลายของสารผสมกายภาพ, และ ▲ แทนการละลายของสารผสมอสังฐาน



รูปที่ 29 การพลอตอัตราการละลายเมื่อเทียบกับเวลาเป็นรากที่สองของเงาที่  
 ของกริสีโอฟูลวินและสารผสมของกริสีโอฟูลวินทั้งสองชนิดใน  
 ของเหลวตัวกลางที่เลข 1.30 ที่ 37°c  
 เมื่อ □ แทนการละลายของตัวยาเดี่ยว, \* แทนการละลายของสาร  
 ผสมกายภาพ, และ ▲ แทนการละลายของสารผสมอสังฐาน

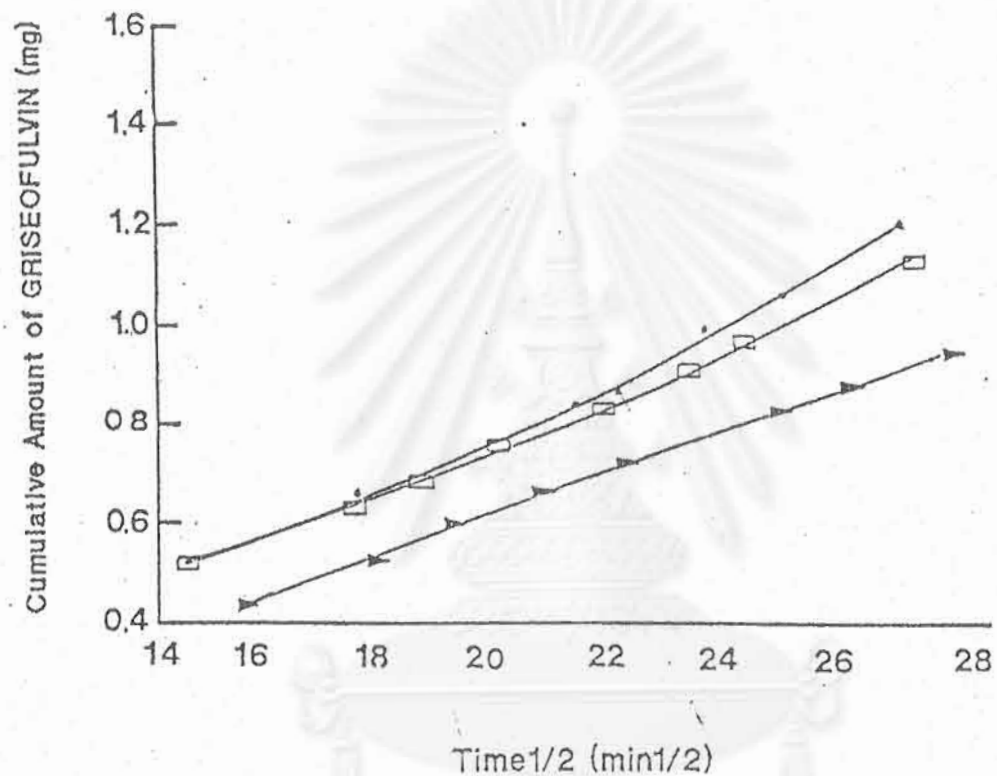




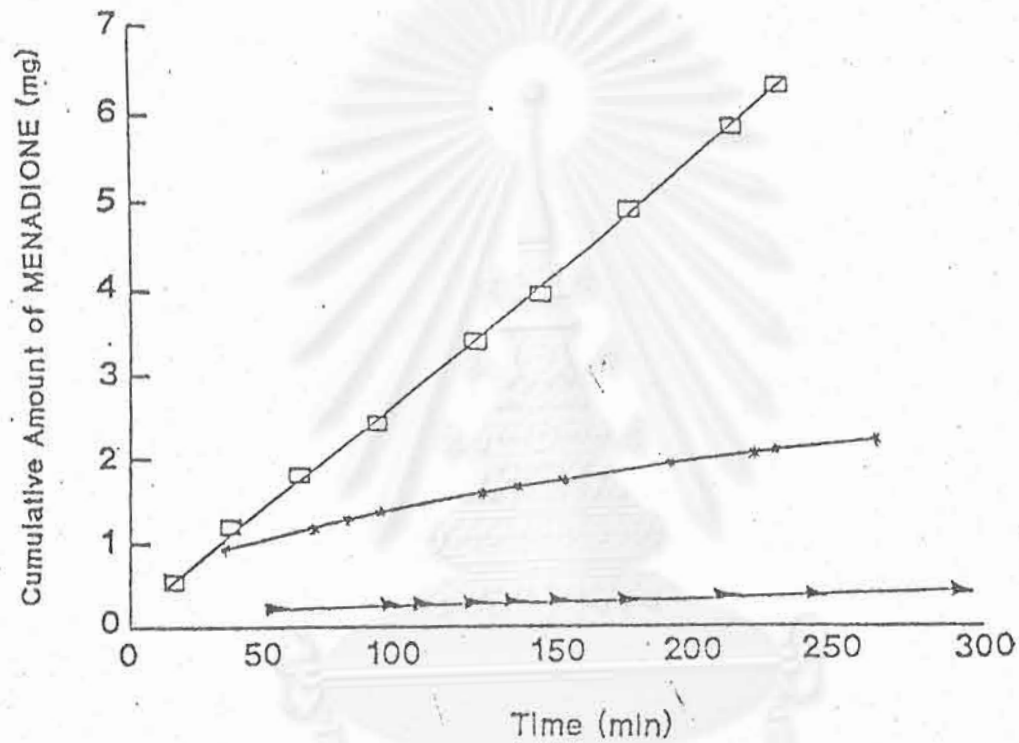
รูปที่ 30

การปลดปล่อยการละลายเมื่อเทียบกับเวลาเป็นนาทีของกริสิโอฟูลิวิน และสารผสมของกริสิโอฟูลิวินทั้งสองชนิดในของเหลวตัวกลาง พีเอช 7.60 ที่ 37°C

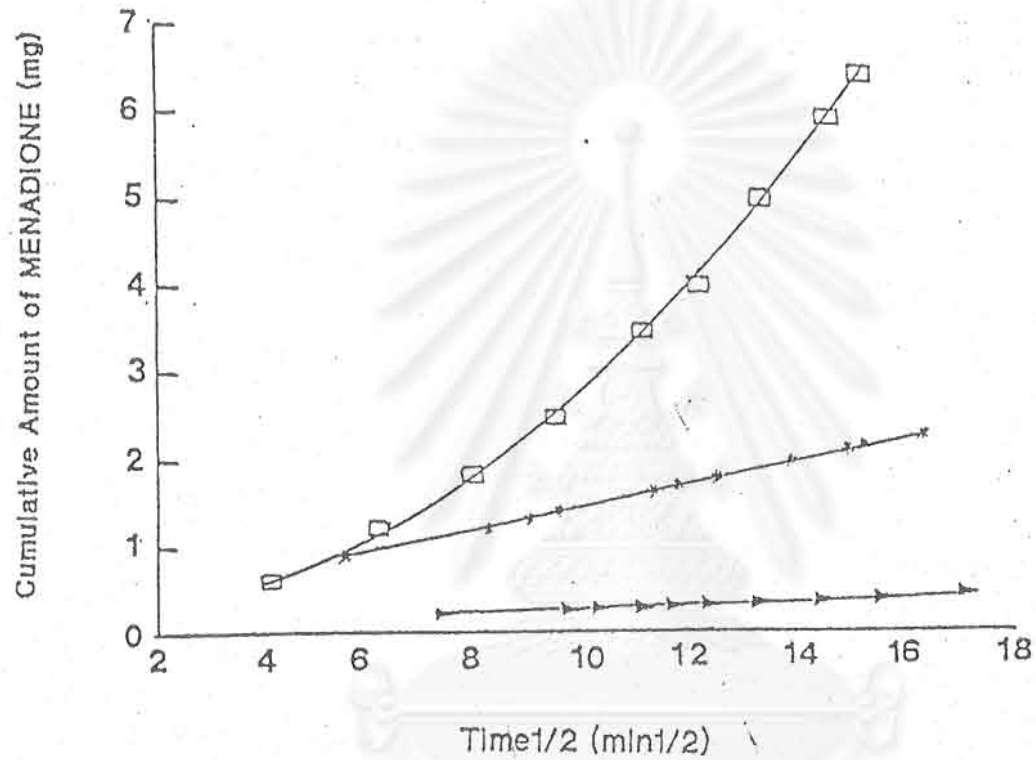
เมื่อ □ แทนการละลายของตัวยาเดี่ยว, \* แทนการละลายของสารผสมกายภาพ, และ ▲ แทนการละลายของสารผสมอสังฐาน



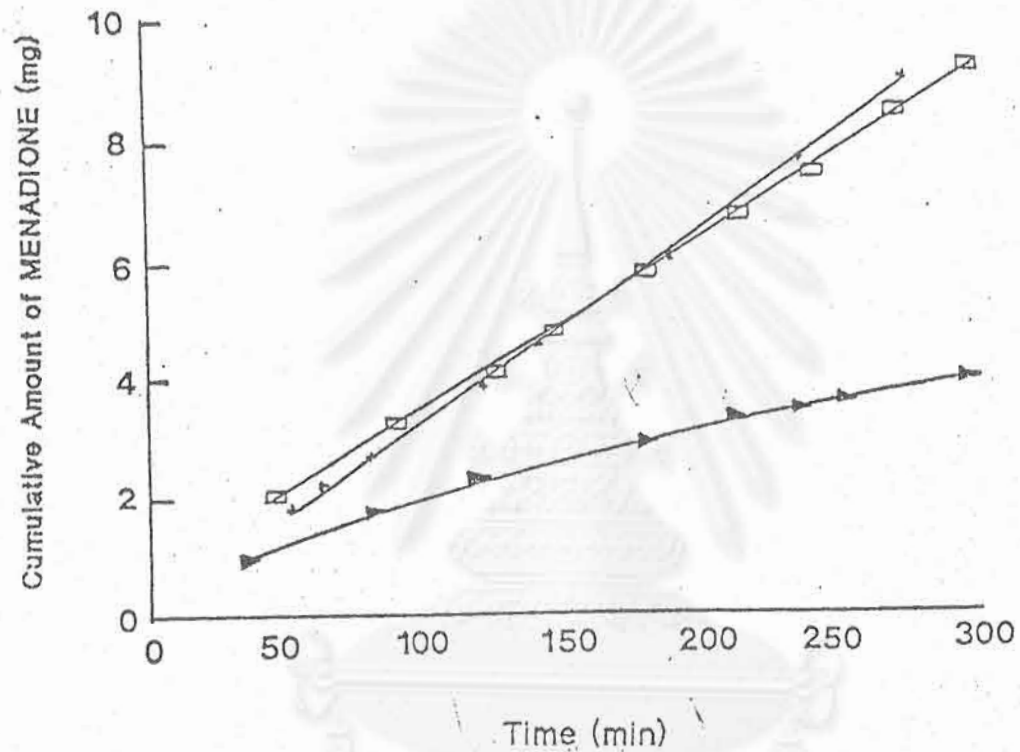
รูปที่ 31 การพลอตอัตราการละลายเมื่อเทียบกับเวลาเป็นรากที่สองของนาฬิกาของกริสีโอฟูลวินและสารผสมของกริสีโอฟูลวินทั้งสองชนิดในของเหลวตัวกลางพีเอช 1.30 ที่ 37°C  
เมื่อ □ แทนการละลายของตัวยาเดี่ยว, \* แทนการละลายของสารผสมกายภาพ, และ ▲ แทนการละลายของสารผสมอสังฐาน



รูปที่ 32 การปลดการละลายเมื่อเทียบกับเวลาเป็นนาทีของเมนาไดโอนและสารผสมของเมนาไดโอนทั้งสองชนิดในของเหลวตัวกลางพีเอช 1.30 ที่ 37°C  
เมื่อ □ แทนการละลายของตัวยาเดี่ยว, \* แทนการละลายของสารผสมกายภาพ, และ ▲ แทนการละลายของสารผสมอสังฐาน



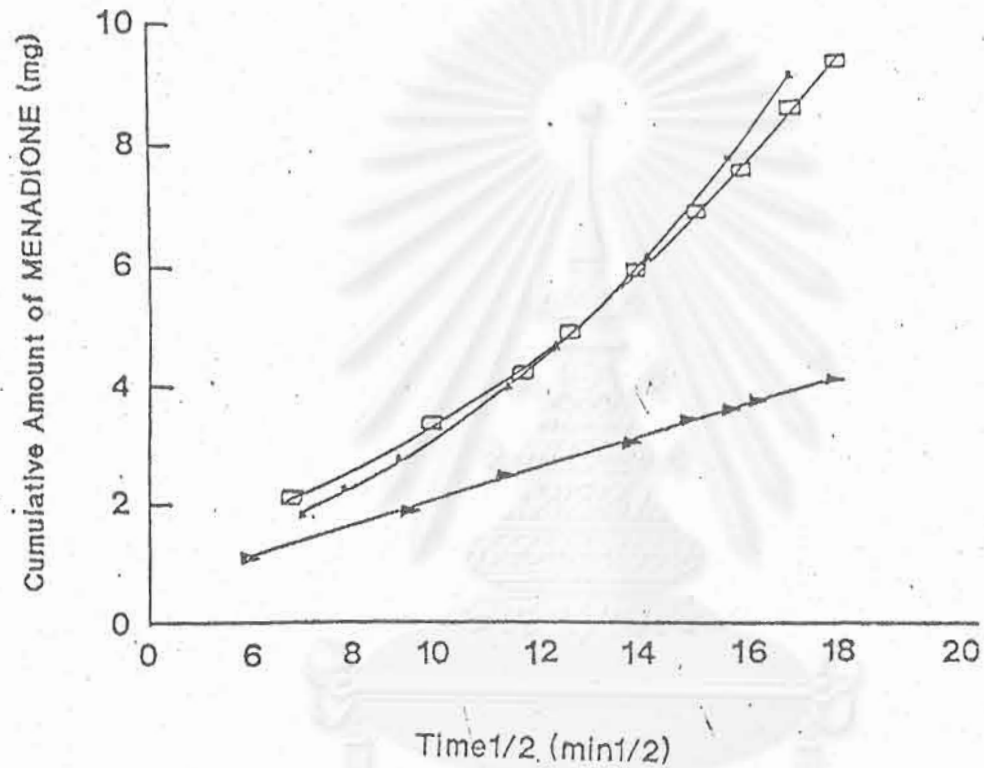
รูปที่ 33 การพลอตอัตราการละลายเมื่อเทียบกับเวลาเป็นรากที่สองของนาฬิกาของเมนาไดโอนและสารผสมของเมนาไดโอนทั้งสองชนิดในของเหลวตัวกลางที่เอช 1.30 ที่ 37°c  
 เมื่อ □ แทนการละลายของตัวยาเดี่ยว, \* แทนการละลายของสารผสมกายภาพ, และ ▲ แทนการละลายของสารผสมอสังฐาน



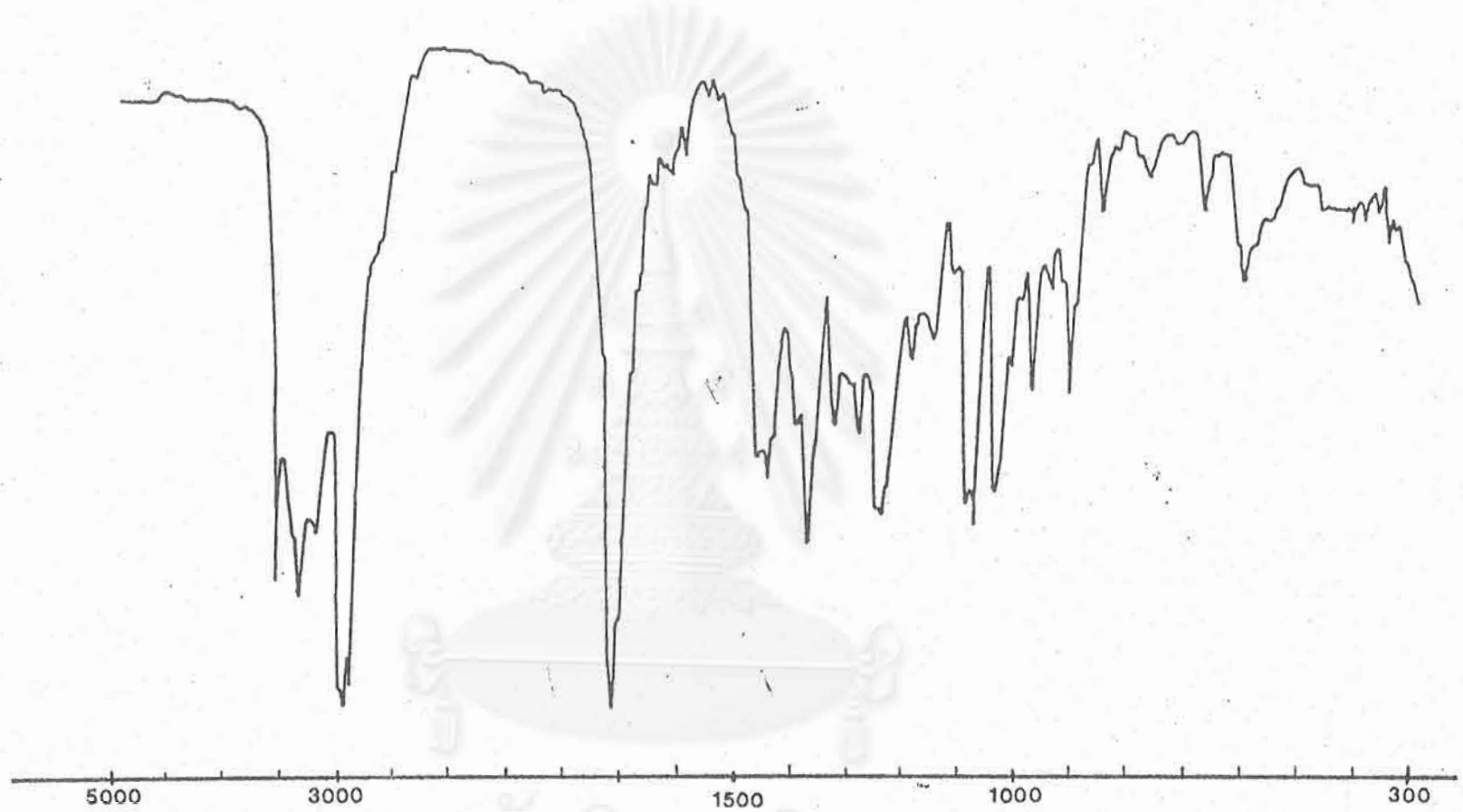
รูปที่ 34

การปลดการละลายเมื่อเทียบกับเวลาเป็นนาที ของเมนาไดโอน และสารผสมของเมนาไดโอนทั้งสองชนิดในของเหลวตัวกลาง พีเอช 7.60 ที่ 37°C

เมื่อ □ แทนการละลายของตัวยาเดี่ยว, \* แทนการละลายของสารผสมกายภาพ, และ ▲ แทนการละลายของสารผสมอิมัลชัน

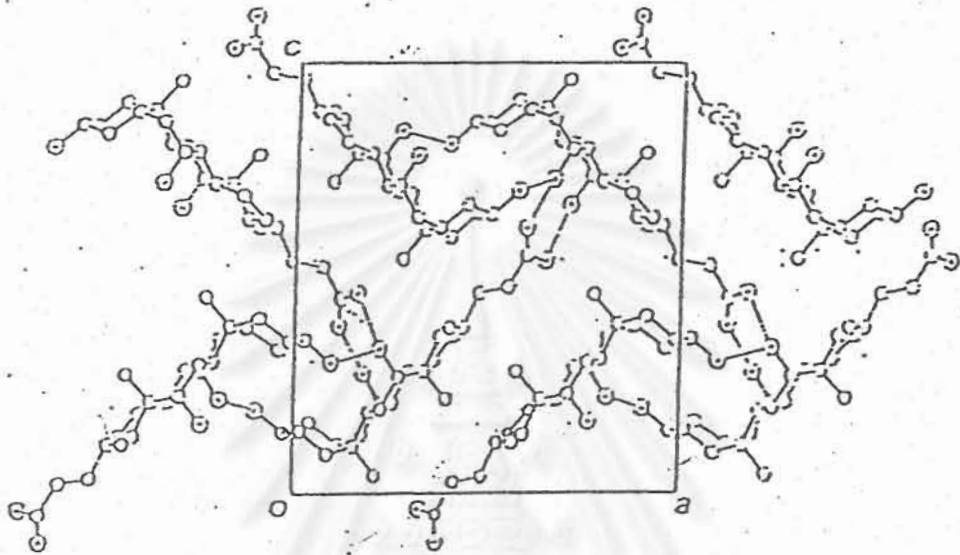


รูปที่ 35 การพลอตอัตราการละลายเมื่อเทียบกับเวลาเป็นรากที่สองของนาฬิกาของเมนาไดโอนและสารผสมของเมนาไดโอนทั้งสองชนิดในของเหลวตัวกลางพีเอช 7.60 ที่ 37°C  
 เมื่อ □ แทนการละลายของตัวยาเดี่ยว, \* แทนการละลายของสารผสมกายภาพ, และ ▲ แทนการละลายของสารผสมอิมัลชัน



รูปที่ 36

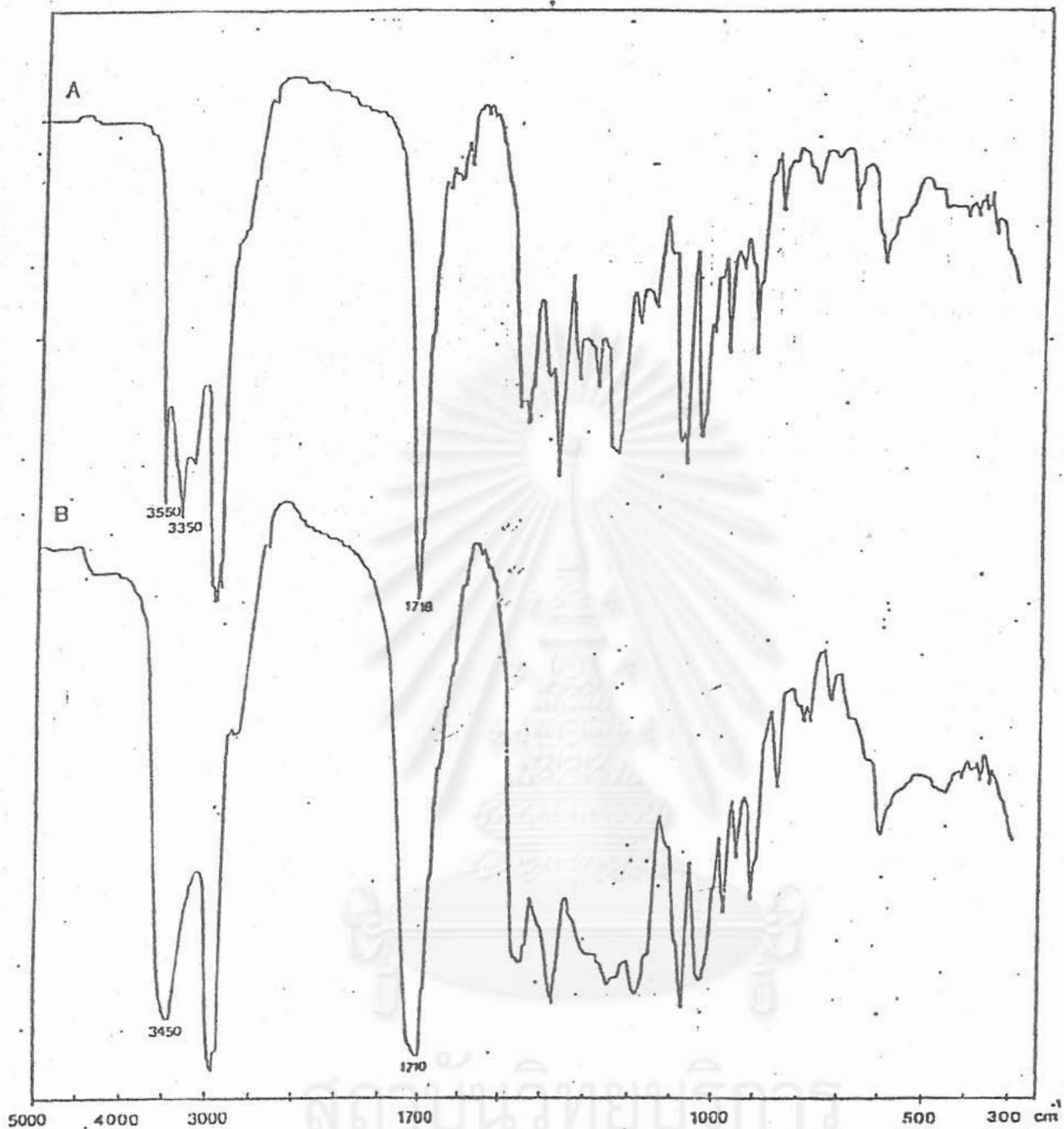
อินฟราเรดสเปกตรัมของกรดโคลิคในรูปผลึก



รูปที่ 37 การจัดเรียงของโมเลกุลในผลึกของกรดโคติก

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

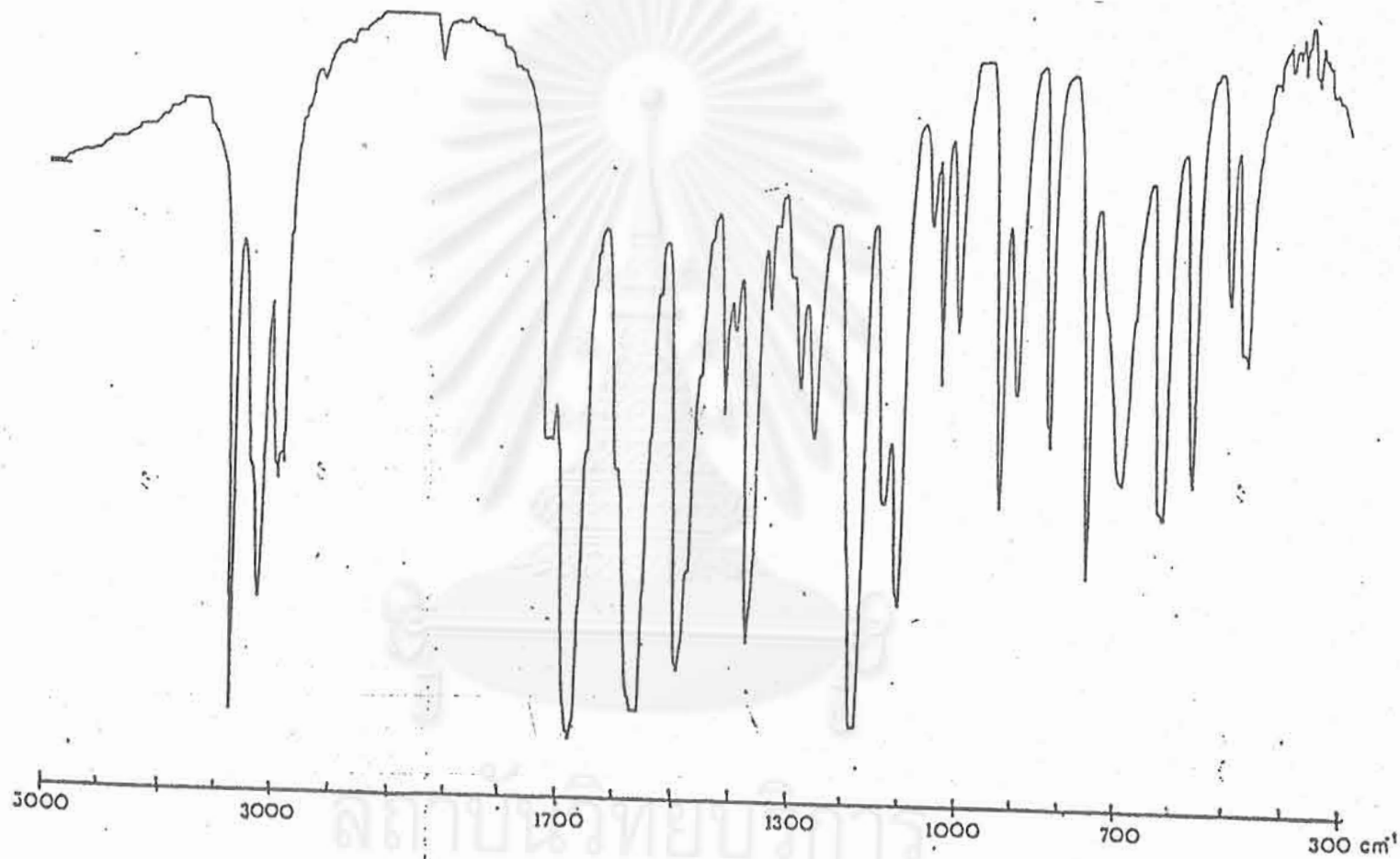




รูปที่ 38

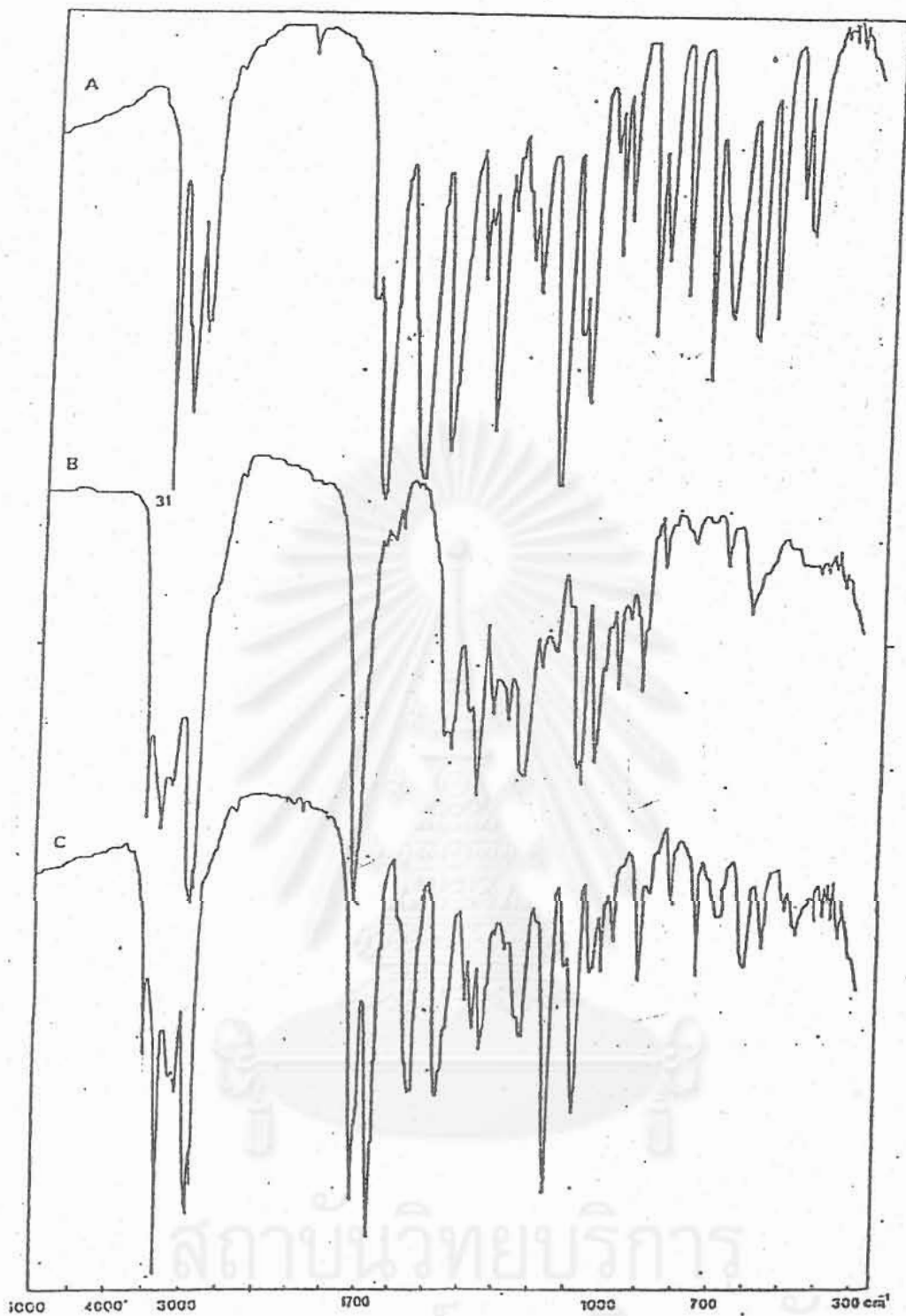
อินฟราเรดสเปกตรัมของกรดโคสิก

โดย A ในรูปของผลึก และ B ในรูปของแข็งอัมมูเนียน



รูปที่ 39

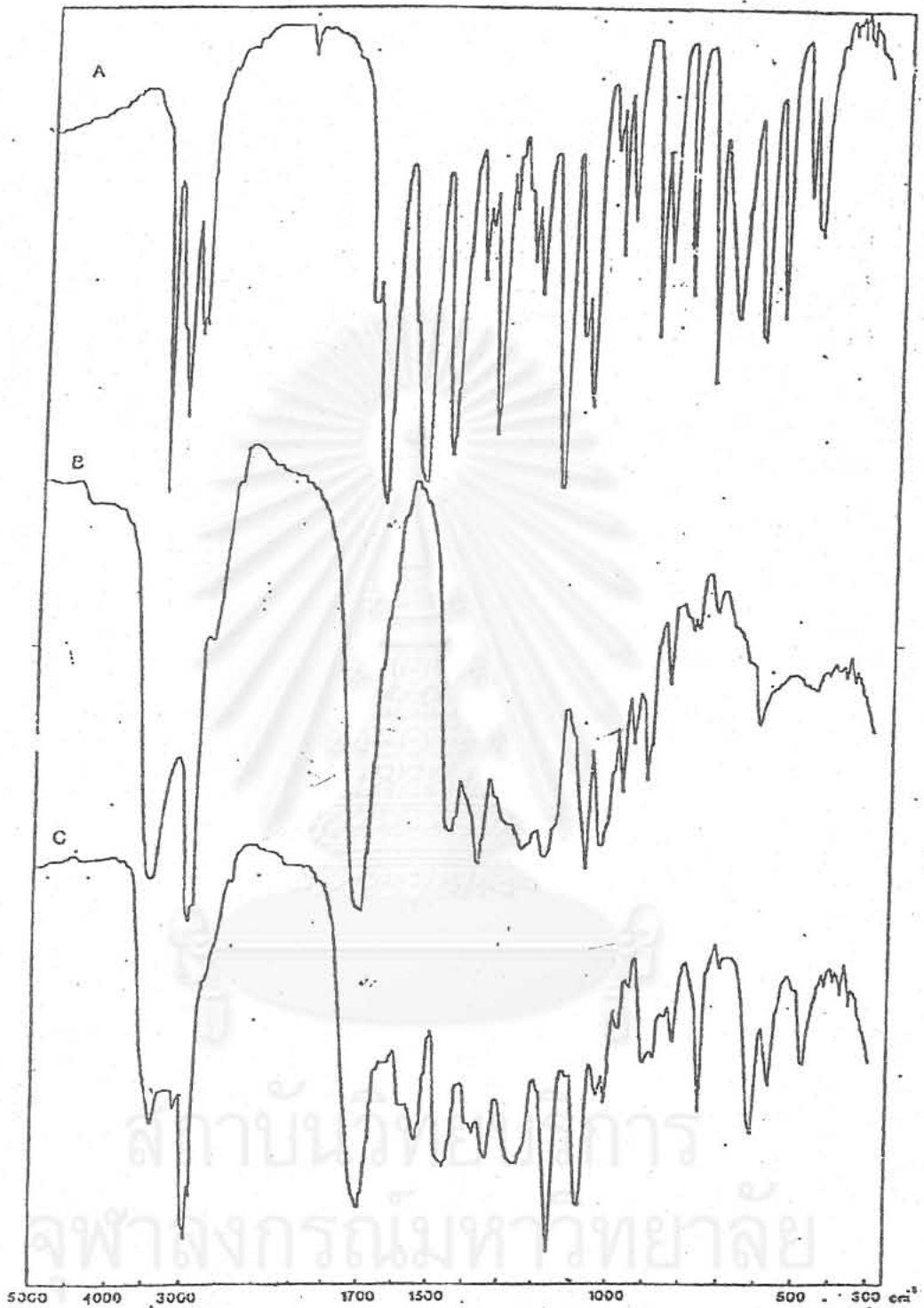
อินฟราเรดสเปกตรัมของกลอโพรปาไมด์



รูปที่ 40

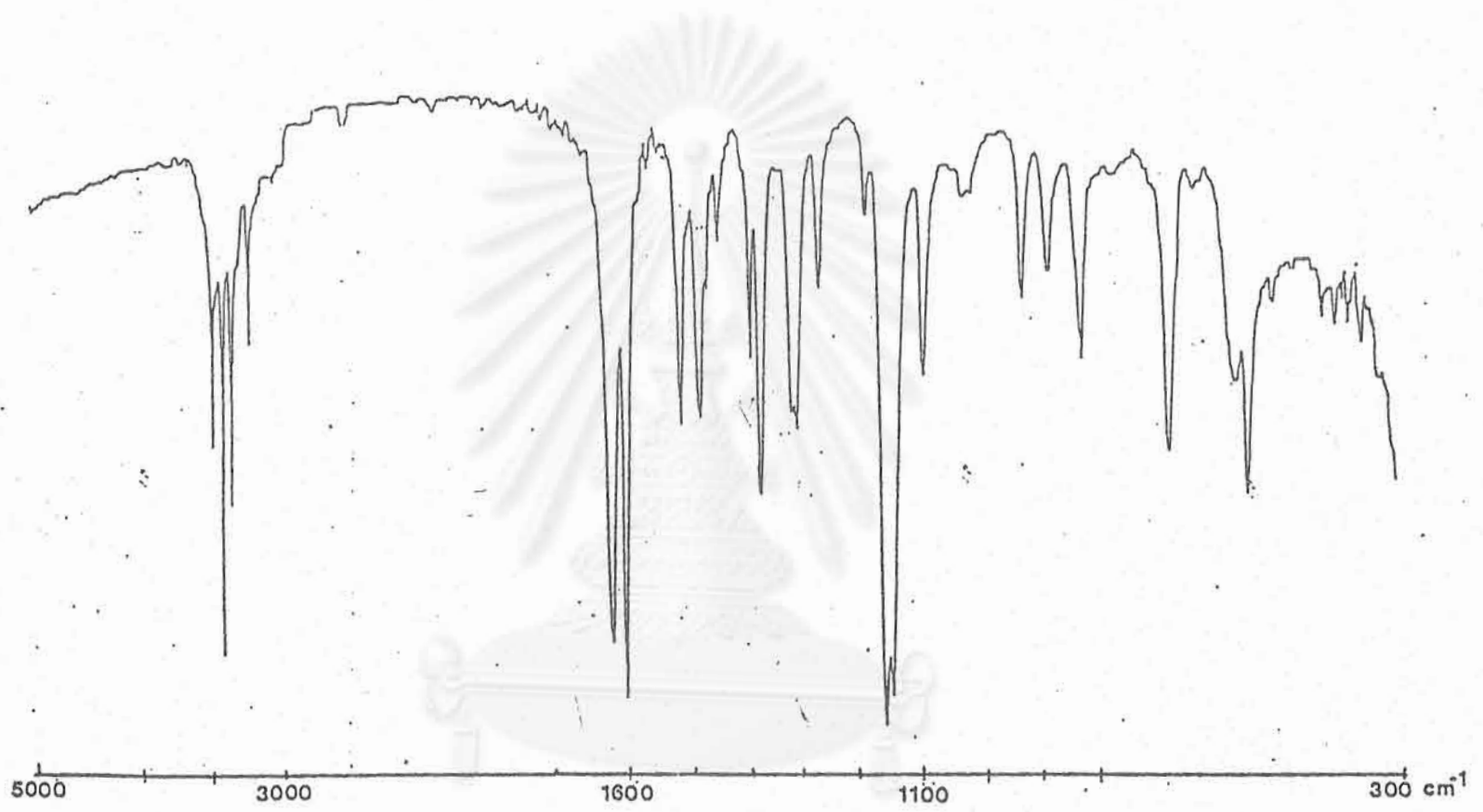
อินฟราเรดสเปกตรัมของกลอโปรปาไมด์, กรดโคลิกที่อยู่ในรูป  
ของผลึกและสารผสมกายภาพ

โดย A เป็นสเปกตรัมของกลอโปรปาไมด์, B เป็นสเปกตรัมของ  
กรดโคลิกในรูปผลึก, และ C เป็นสเปกตรัมของสารผสมกายภาพ



รูปที่ 41

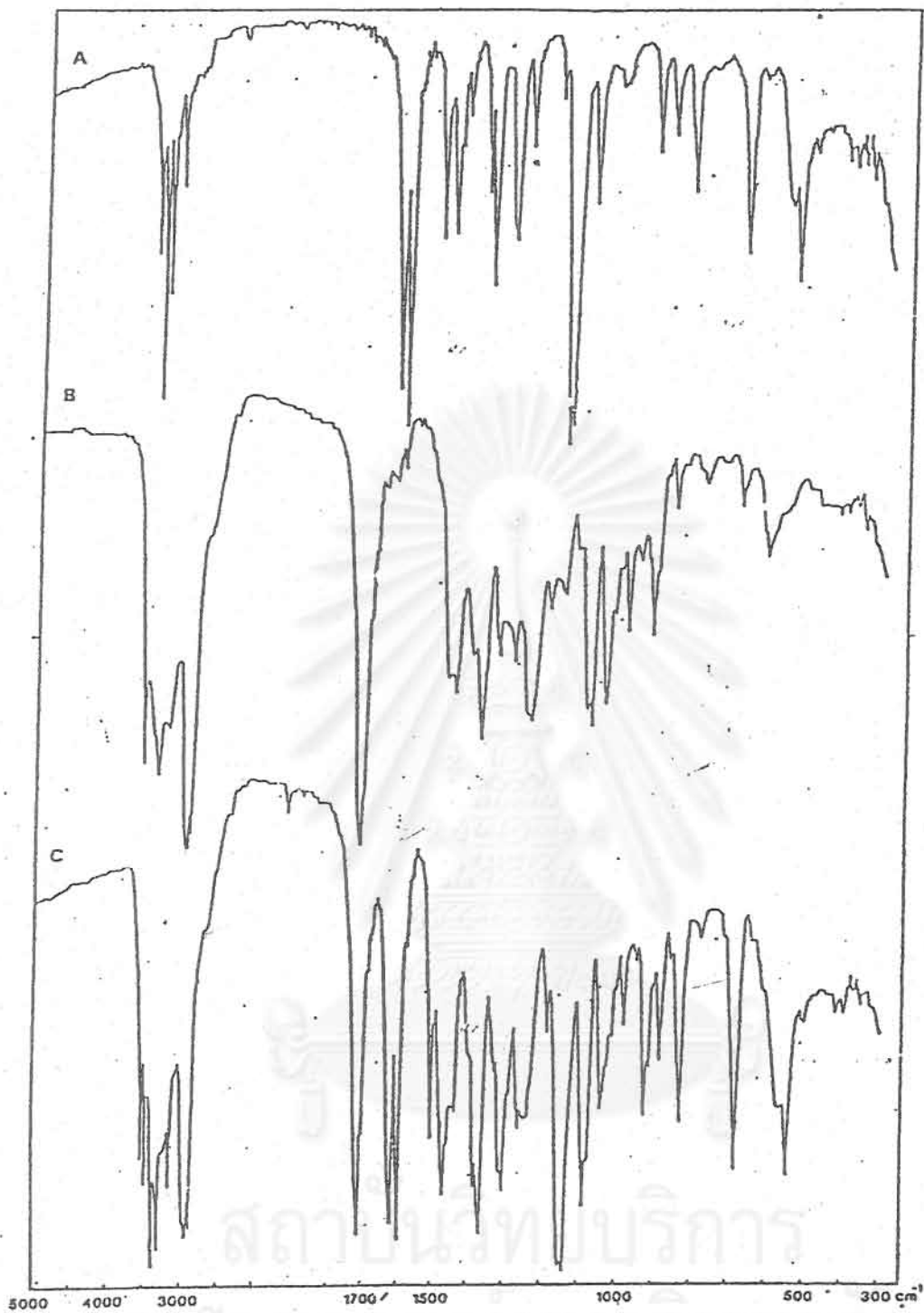
อินฟราเรดสเปกตรัมของกลอโปรปาไมด์, กรดโคลิกที่อยู่ในรูปของ  
 แฉ่งอสังฐานและสารผสมอสังฐาน  
 โดย A เป็นสเปกตรัมของกลอโปรปาไมด์, B เป็นสเปกตรัมของกรด  
 โคลิกในรูปของของแฉ่งอสังฐาน, และ C เป็นสเปกตรัมของสาร  
 ผสมของของแฉ่งอสังฐาน



รูปที่ 42

อินฟราเรดสเปกตรัมของซิลฟามेतอกซาโซล

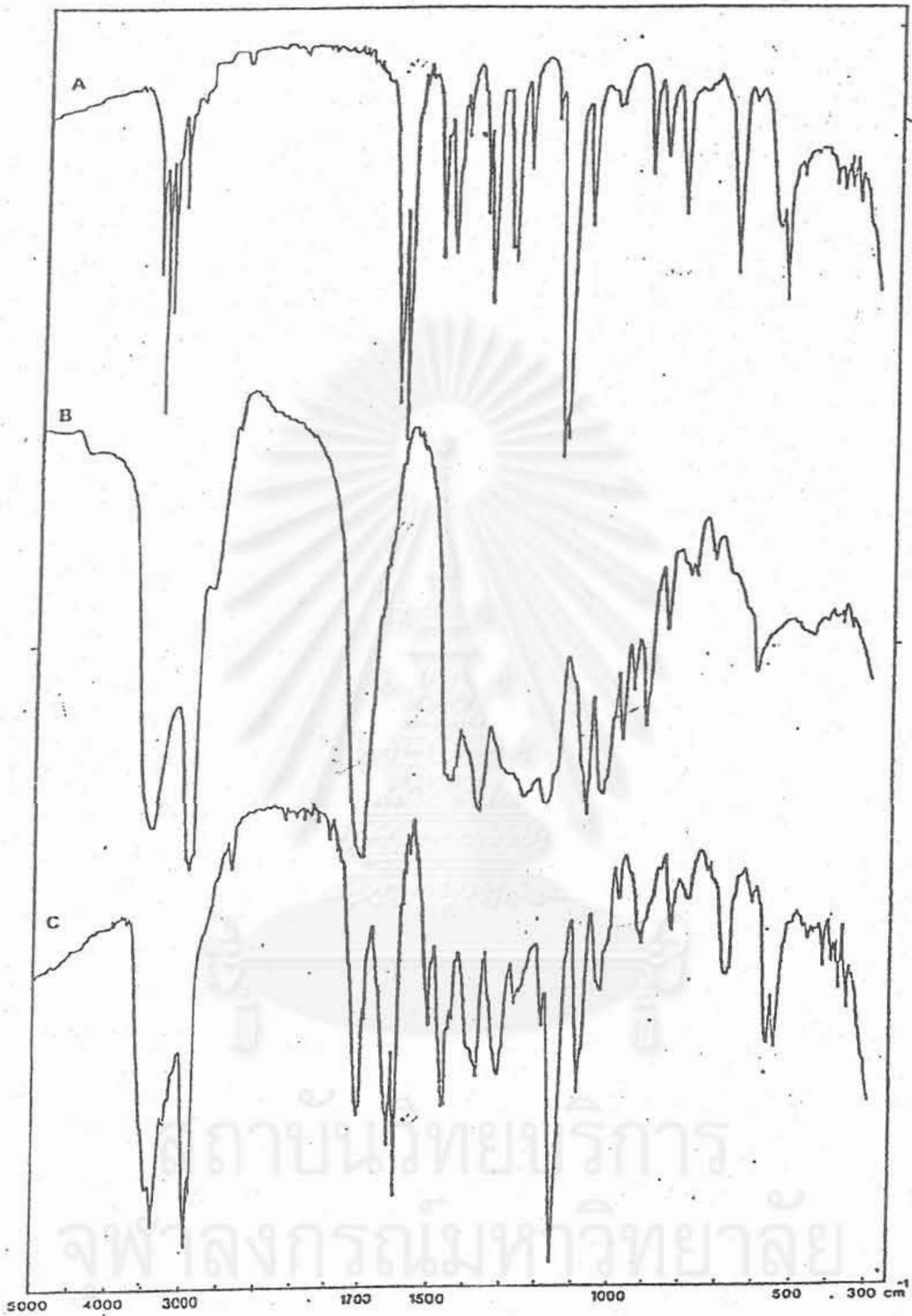
สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 43

อินฟราเรดสเปกตรัมของซัลฟามेतอกซาโซล, กรดโคลิกที่อยู่ในรูปของผลึกและสารผสมกายภาพ

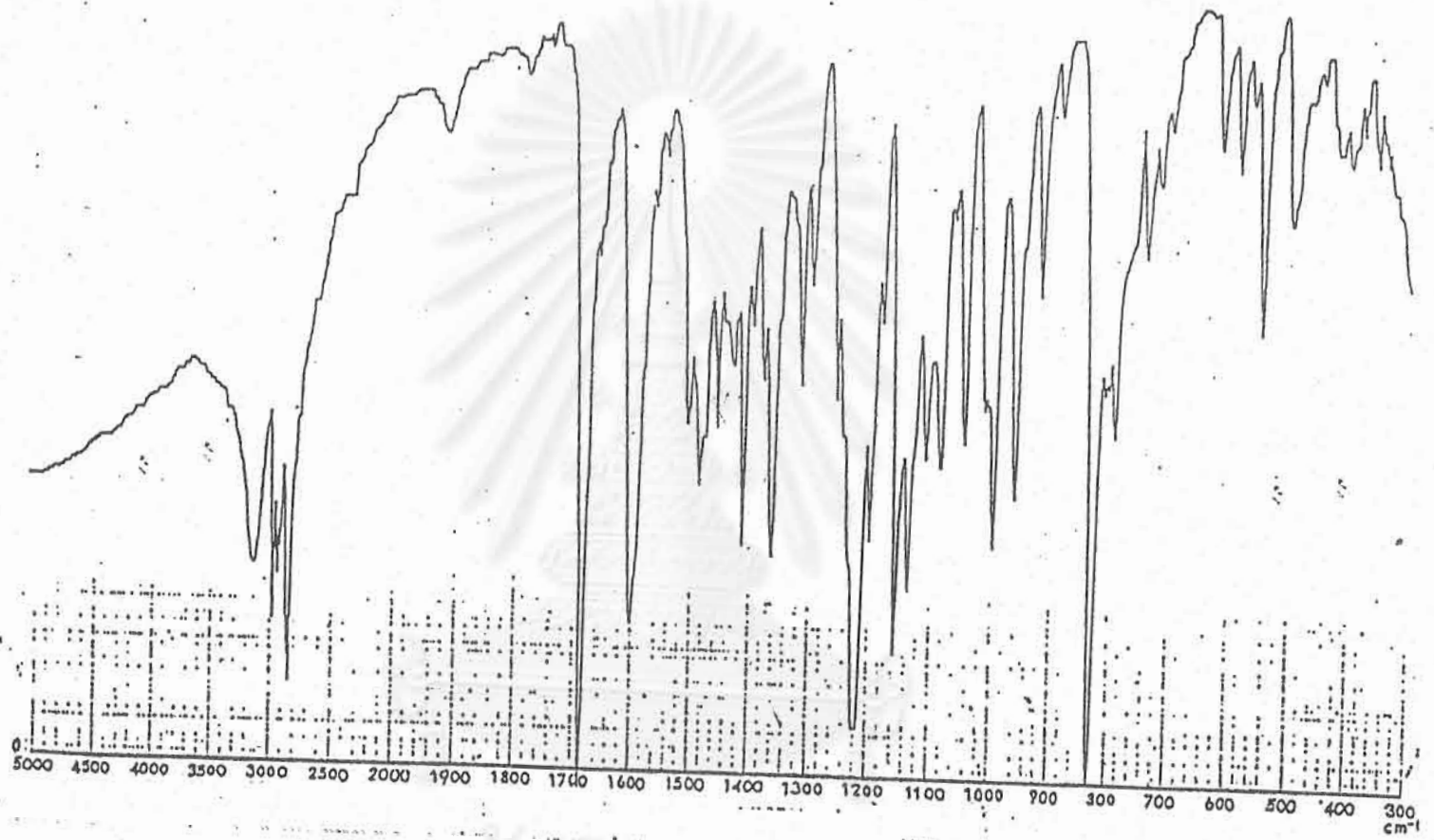
โดย A เป็นสเปกตรัมของซัลฟามेतอกซาโซล, B เป็นสเปกตรัมของกรดโคลิกในรูปผลึก, และ C เป็นสเปกตรัมของสารผสมกายภาพ



รูปที่ 44

อินฟราเรดสเปกตรัมของซัลฟามेतอกซาโซล, กรดโคลิกที่อยู่ในรูปของแข็งต้นฐานและสารผสมต้นฐาน

โดย A เป็นสเปกตรัมของซัลฟามेतอกซาโซล, B เป็นสเปกตรัมของกรดโคลิกในรูปของของแข็งต้นฐาน, และ C เป็นสเปกตรัมของสารผสมของของแข็งต้นฐาน

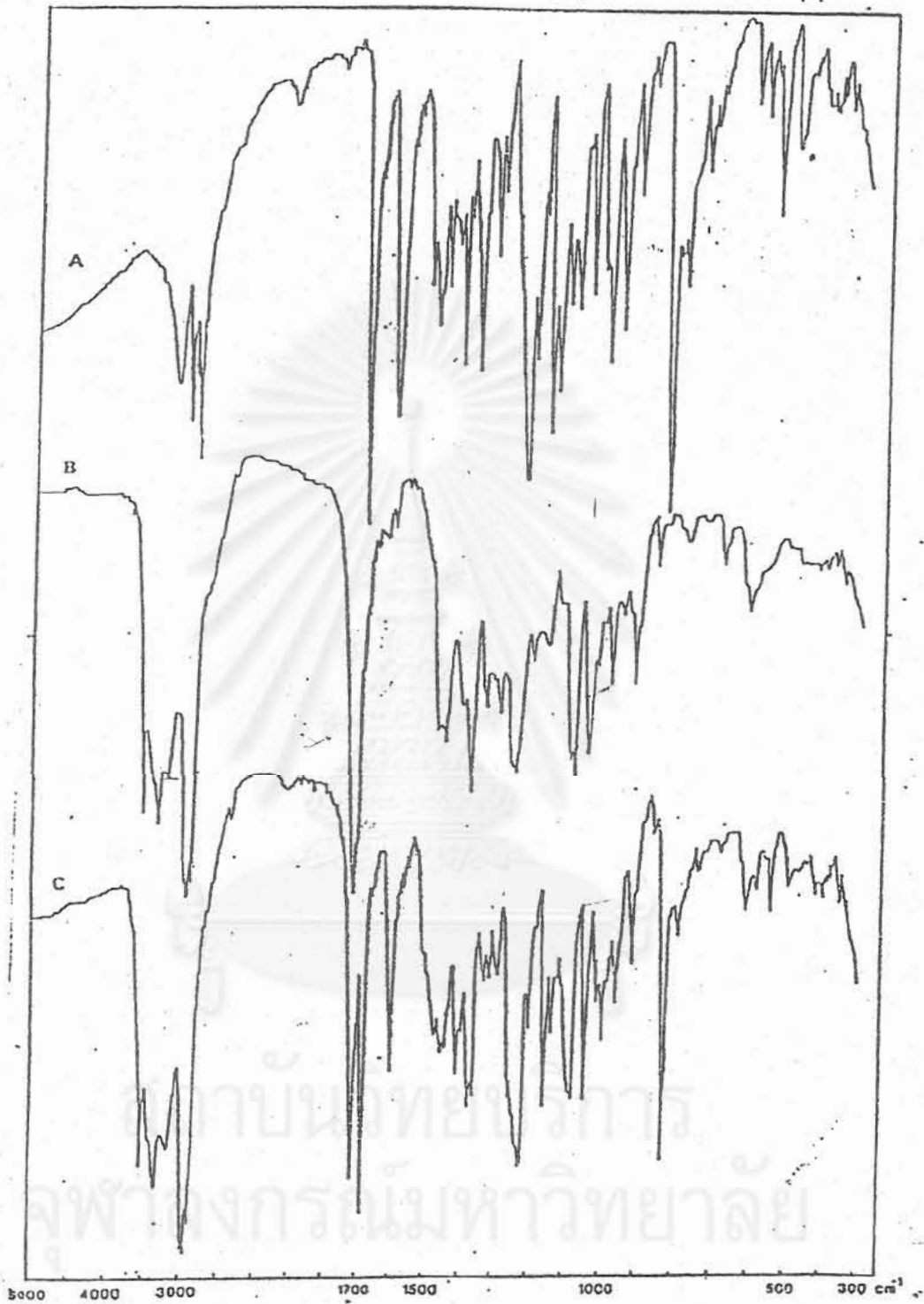


รูปที่ 45

อินฟราเรดสเปกตรัมของไฮโดรอะซิโตน

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

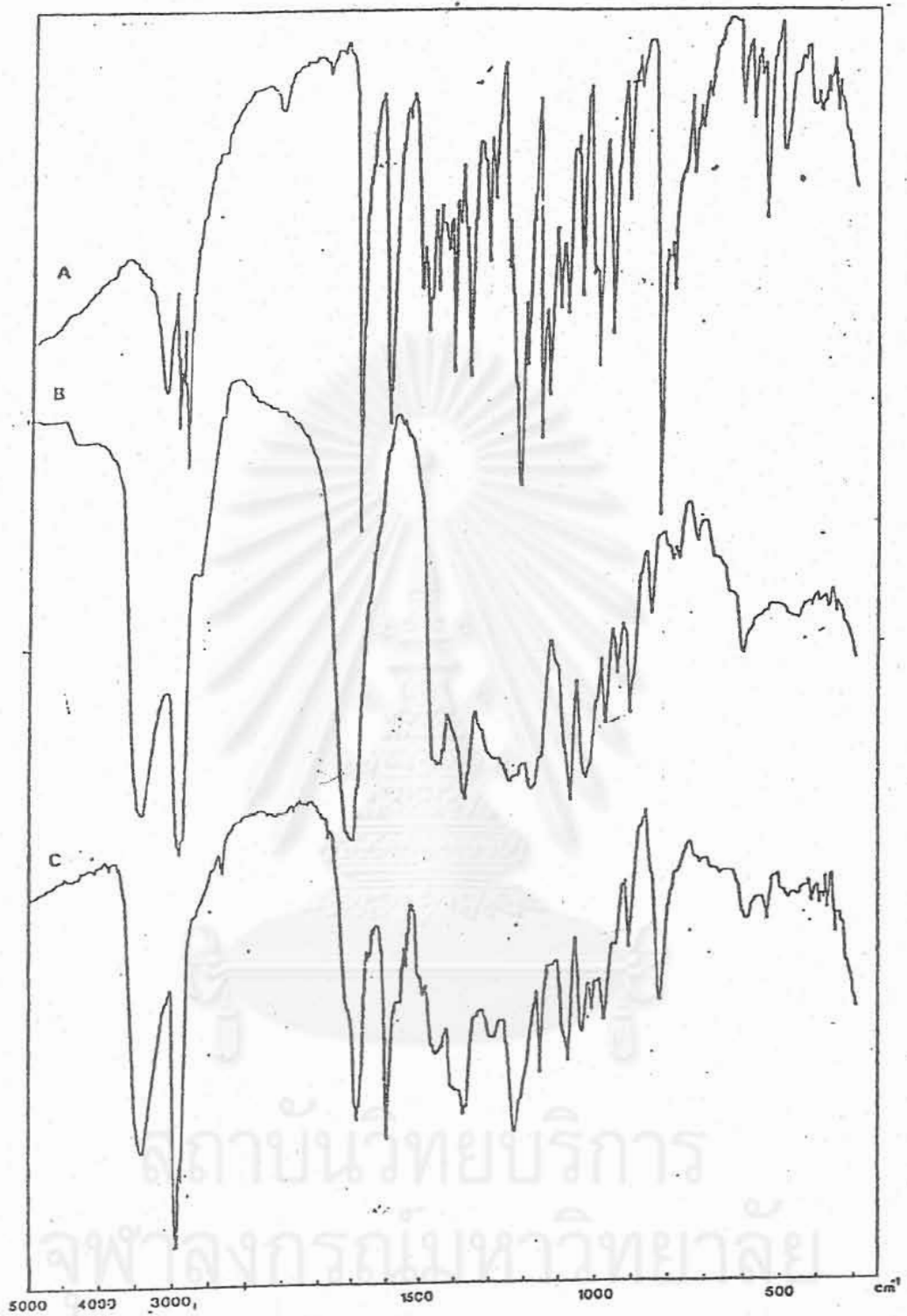




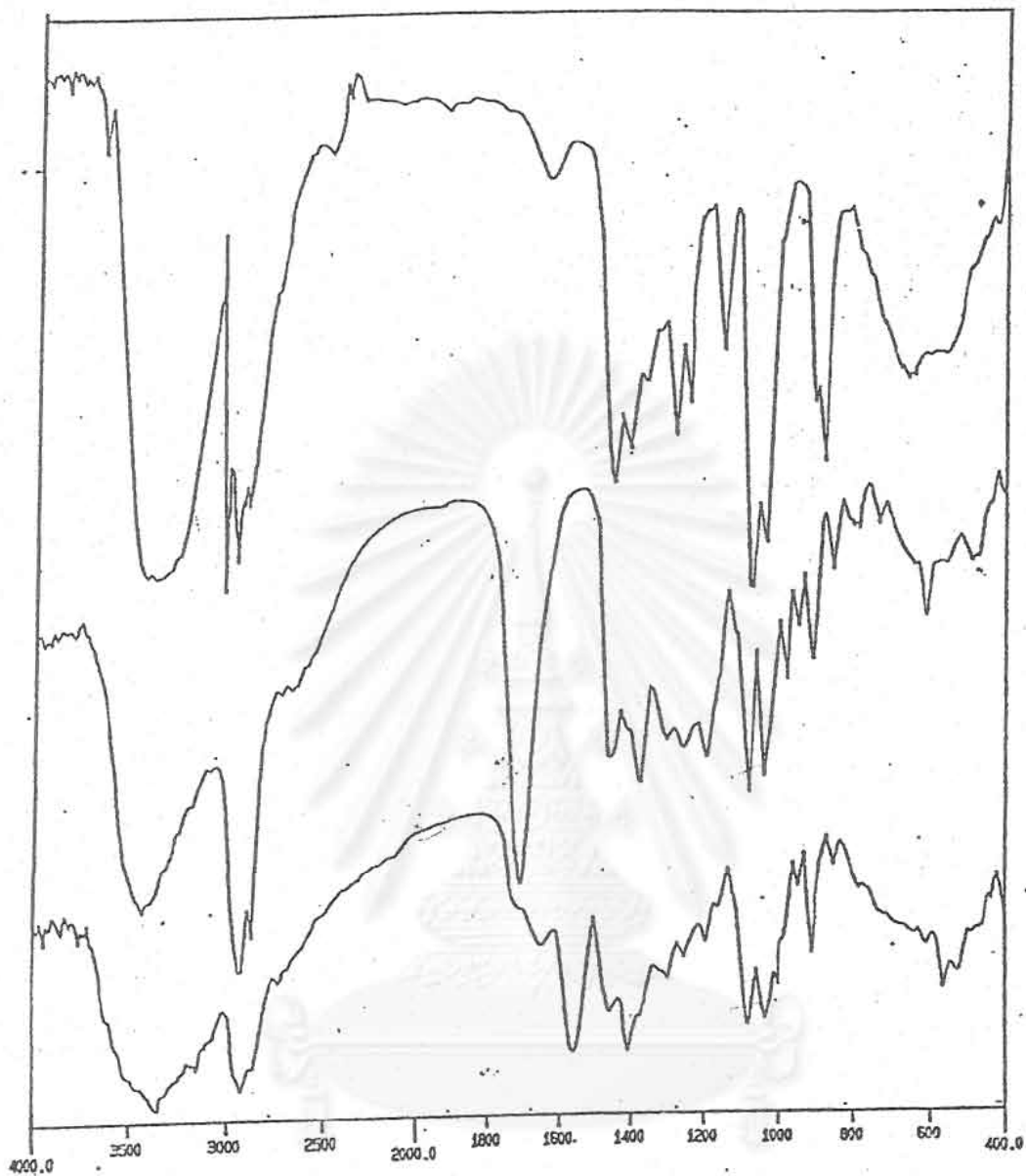
รูปที่ 46

อินฟราเรดสเปกตรัมของฮาโลเพอริคอล, กรดโคลิกที่อยู่ในรูปของผลึกและสารผสมกายภาพ

โดย A เป็นสเปกตรัมของฮาโลเพอริคอล, B เป็นสเปกตรัมของกรดโคลิกในรูปผลึก, และ C เป็นสเปกตรัมของสารผสมกายภาพ

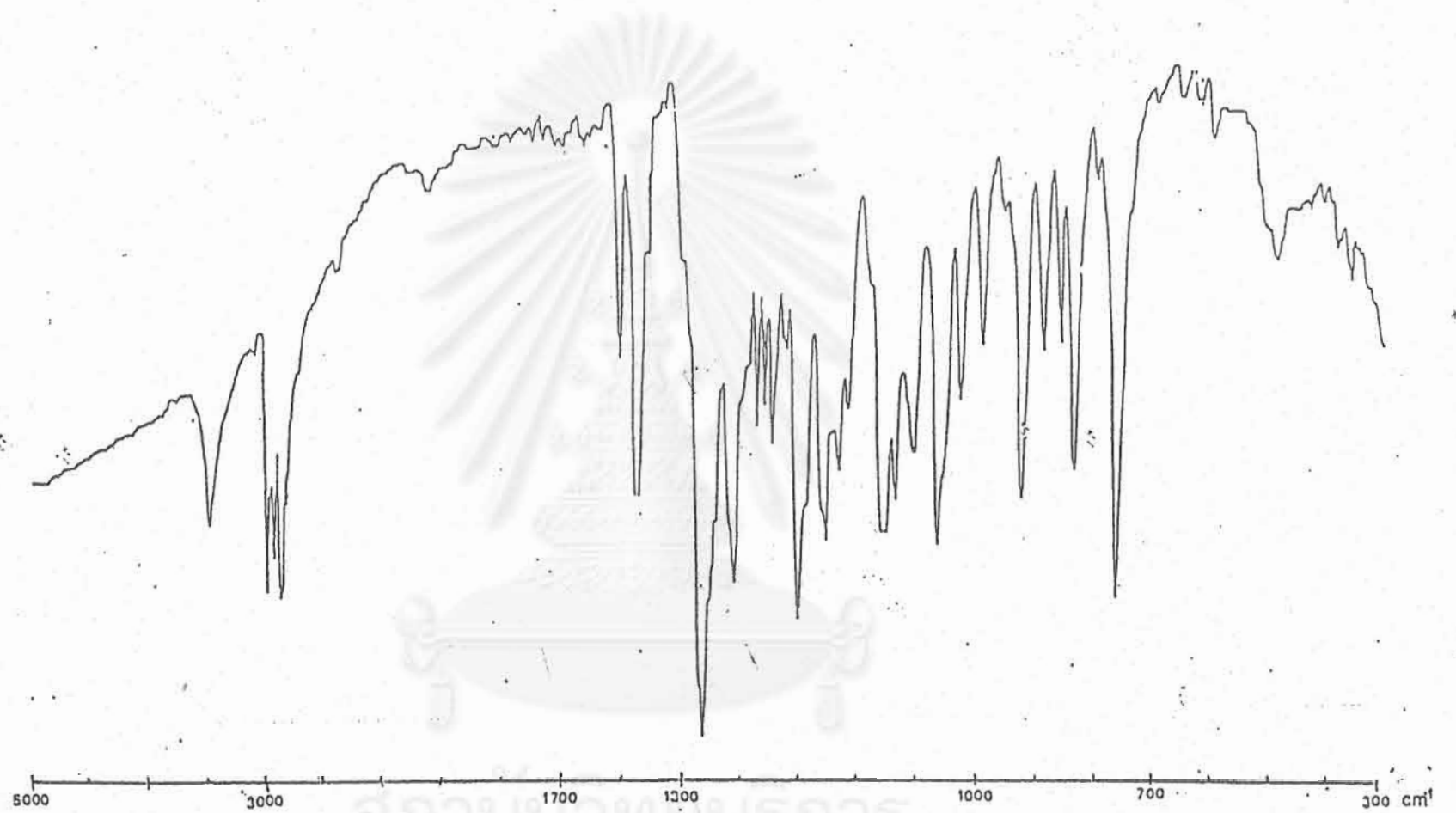


รูปที่ 47 อินฟราเรดสเปกตรัมของฮาโลเพอริคอล, กรดโคลิกที่อยู่ในรูปของแข็งอสังฐาน และสารผสมอสังฐาน โดย A เป็นสเปกตรัมของฮาโลเพอริคอล, B เป็นสเปกตรัมของกรดโคลิกในรูปของของแข็งอสังฐาน, และ C เป็นสเปกตรัมของสารผสมของของแข็งอสังฐาน



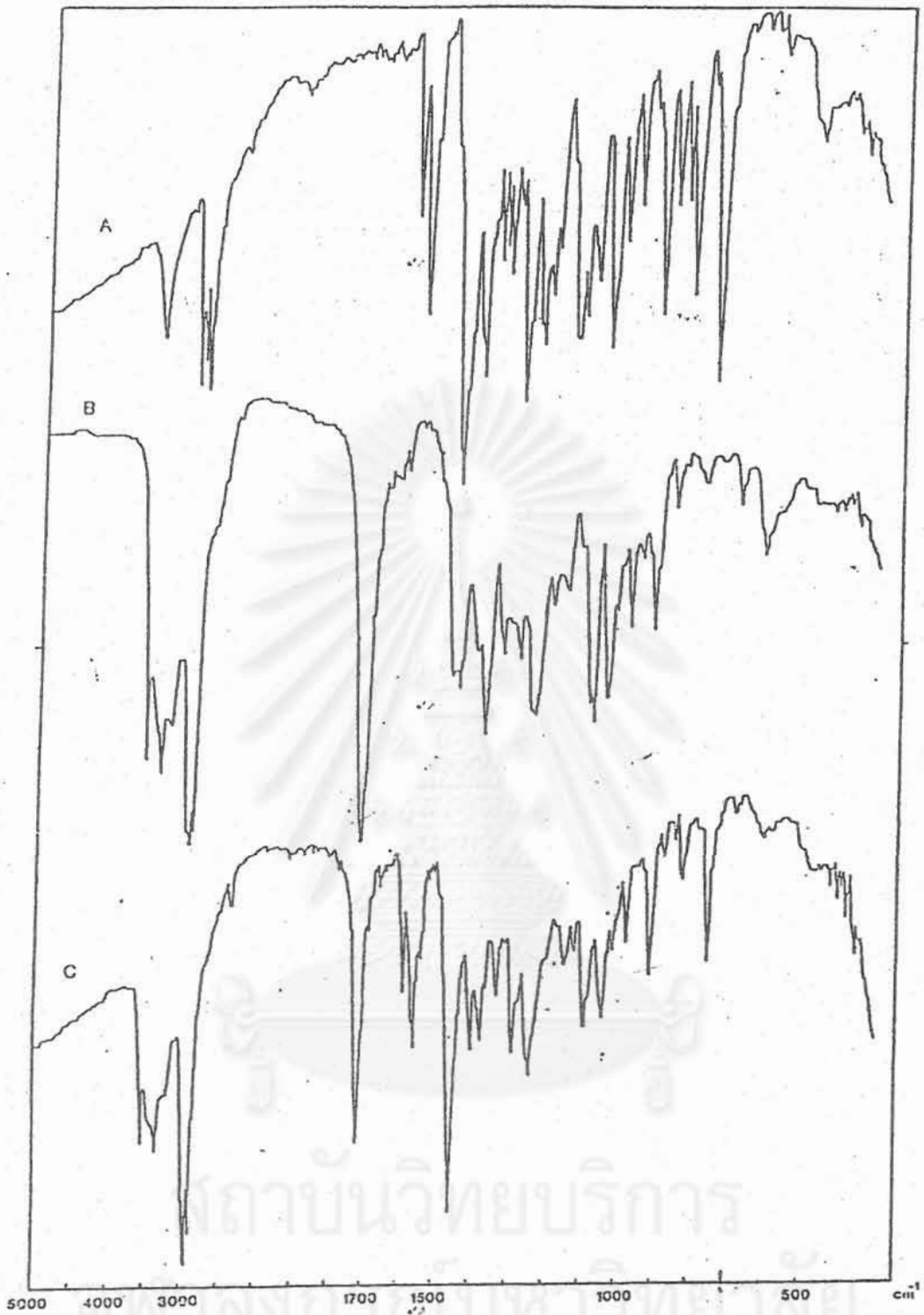
รูปที่ 48

อินฟราเรดสเปกตรัมของไทรเอธาโนลามีน, กรดโคลิคที่อยู่ในรูปของแข็งอัสฐานและสารผสมอัสฐาน โดย A เป็นสเปกตรัมของไทรเอธาโนลามีน, B เป็นสเปกตรัมของกรดโคลิคในรูปของของแข็งอัสฐาน, และ C เป็นสเปกตรัมของสารผสมของของแข็งอัสฐาน



รูปที่ 49

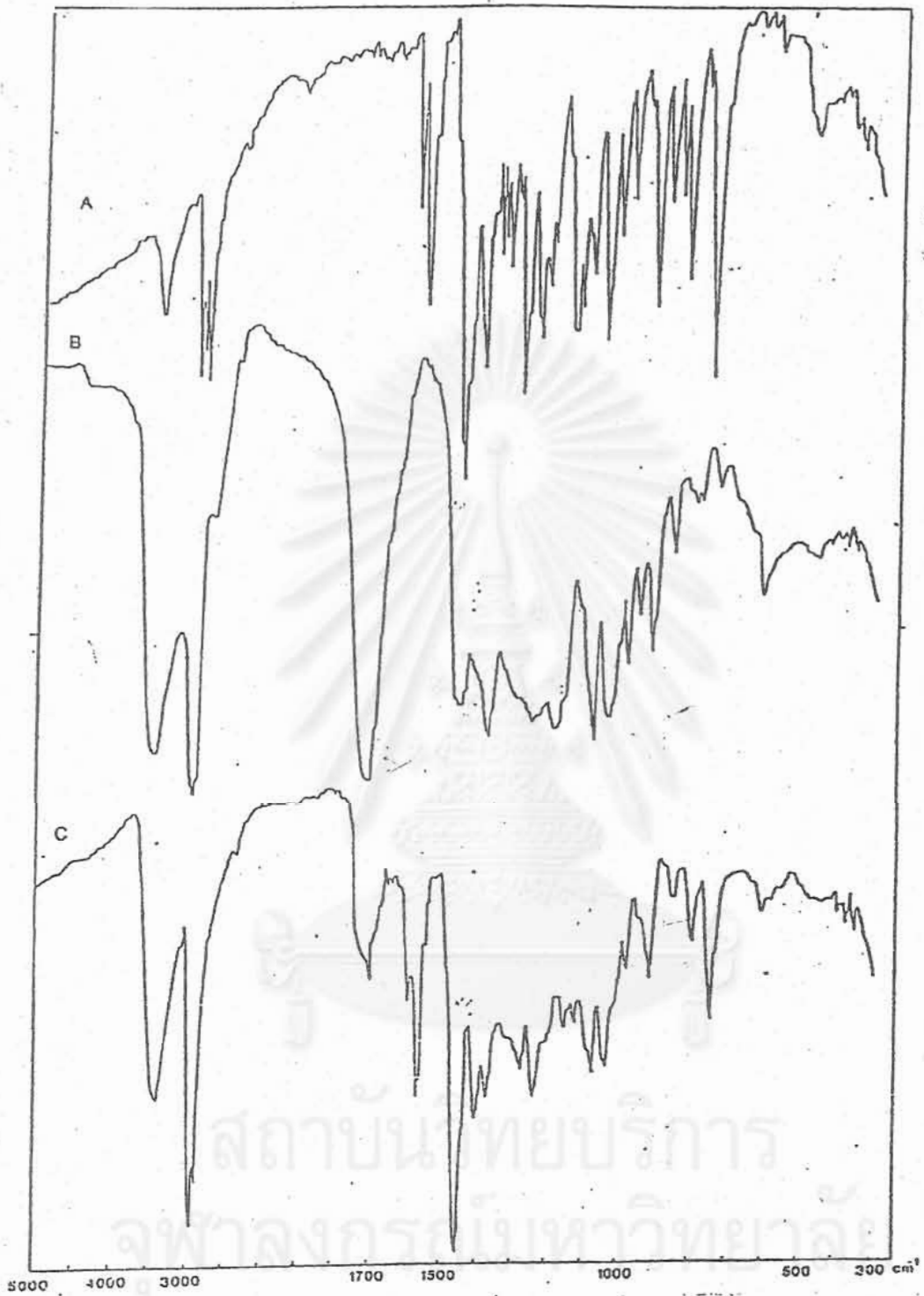
อินฟราเรดสเปกตรัมของเพอร์เฟนาซีน



รูปที่ 50

อินฟราเรดสเปกตรัมของเพอร์เฟนาซีน, กรดโคลิคที่อยู่ในรูปของผลึก และสารผสมกายภาพ

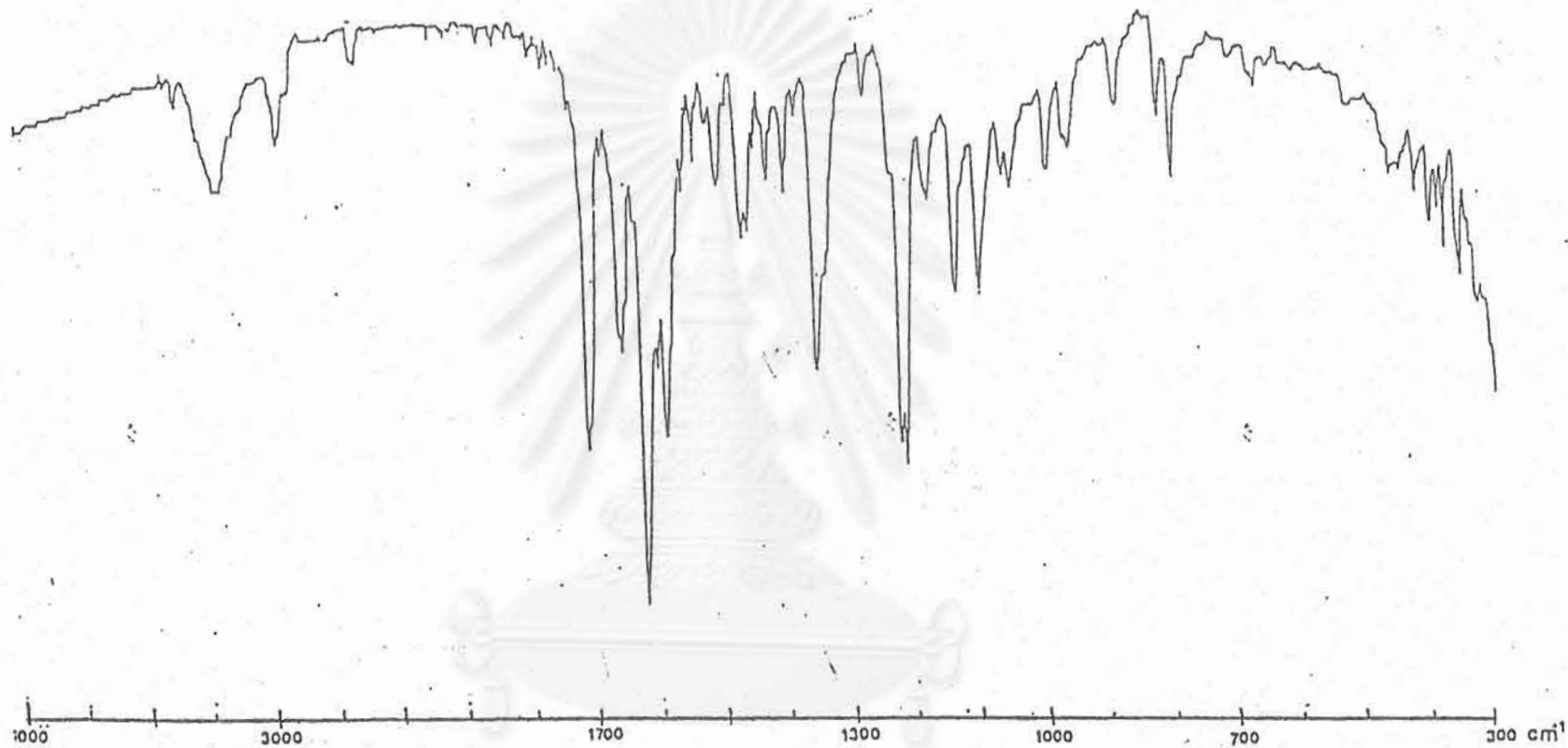
โดย A เป็นสเปกตรัมของเพอร์เฟนาซีน, B เป็นสเปกตรัมของ กรดโคลิคในรูปผลึก, และ C เป็นสเปกตรัมของสารผสมกายภาพ



รูปที่ 51

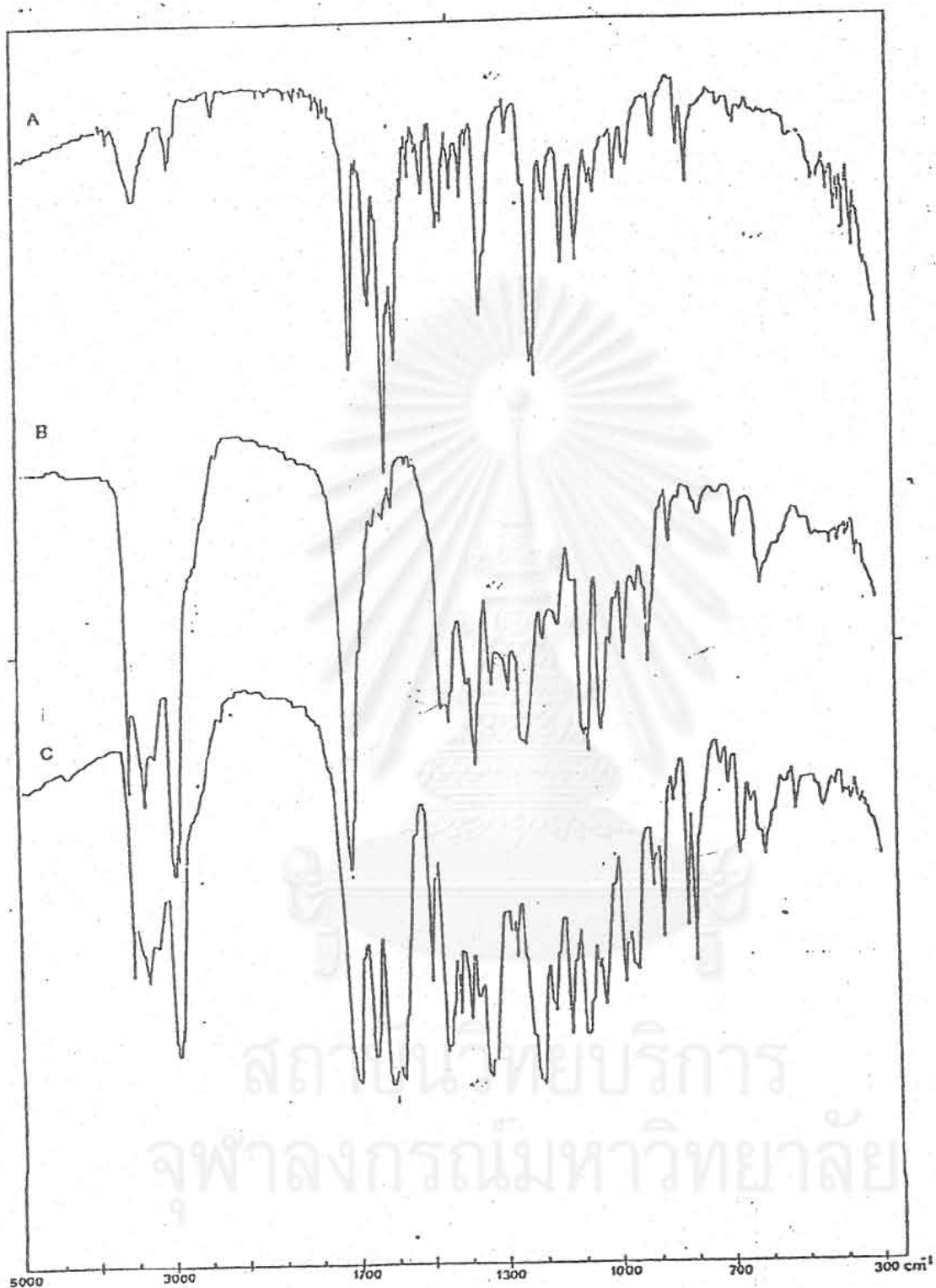
อินฟราเรดสเปกตรัมของเฟอร์เฟนาซีน, กรดโคติกที่อยู่ในรูปของแข็ง  
 อสังฐานและสารผสมอสังฐาน

โดย A เป็นสเปกตรัมของเฟอร์เฟนาซีน, B เป็นสเปกตรัมของกรดโค  
 ติกในรูปของของแข็งอสังฐาน, และ C เป็นสเปกตรัมของสารผสม  
 ของของแข็งอสังฐาน



รูปที่ 52 อินฟราเรดสเปกตรัมของกริสโอพลวิน

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

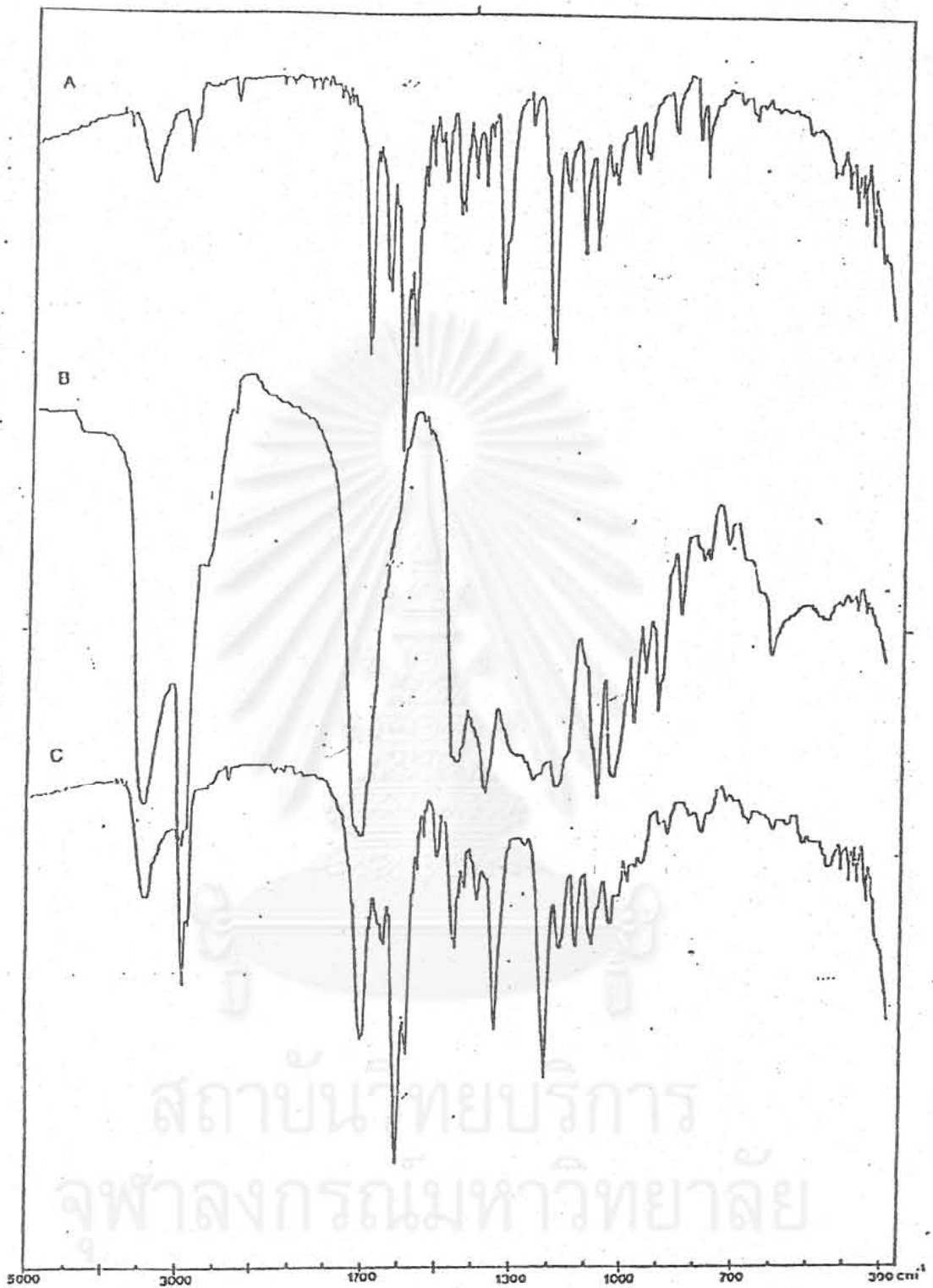


รูปที่ 53

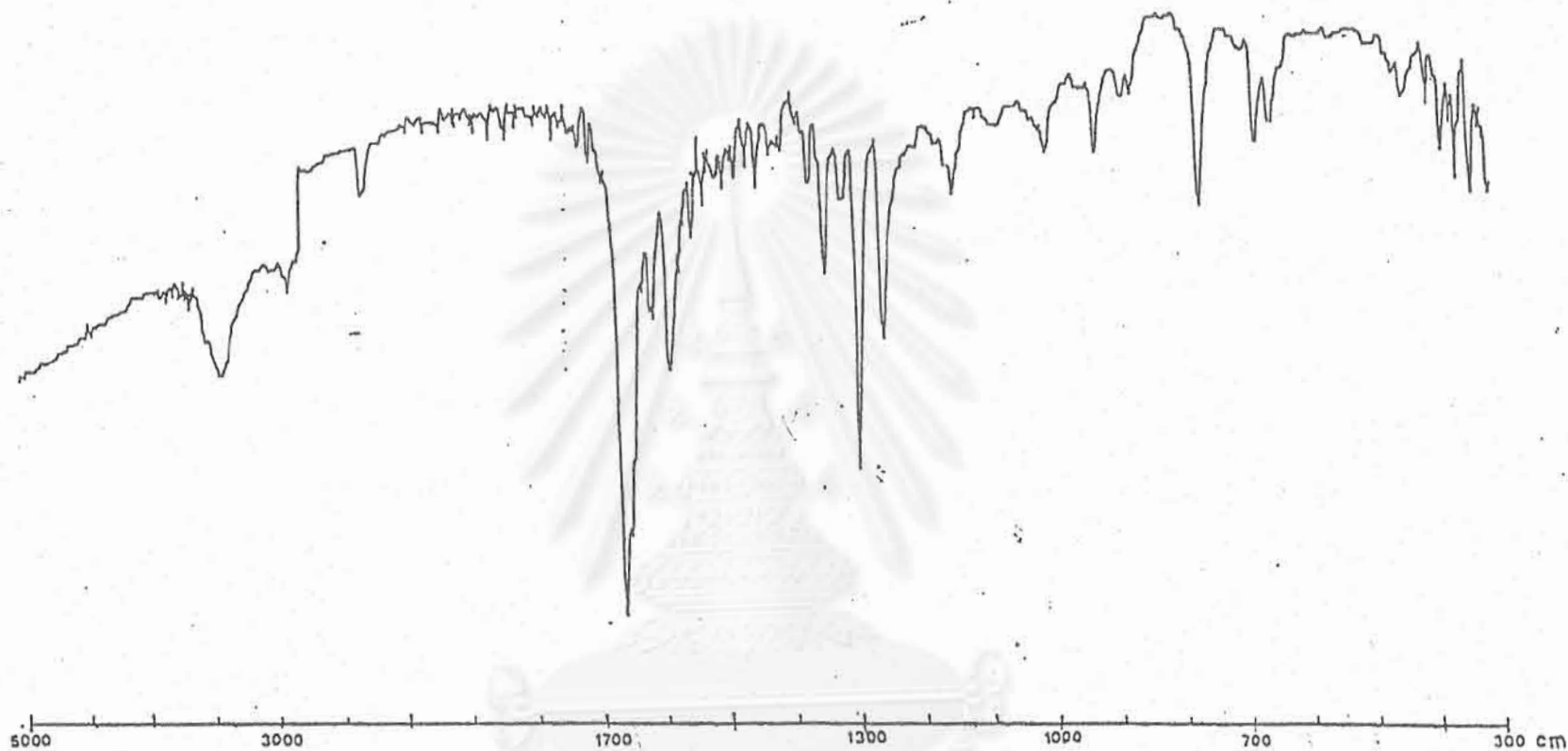
อินฟราเรดสเปกตรัมของกริสโอฟูสวิน, กรดโครมิกที่อยู่ในรูปของผลึก และสารผสมกายภาพ

โดย A เป็นสเปกตรัมของกริสโอฟูสวิน, B เป็นสเปกตรัมของ กรดโครมิกในรูปผลึก, และ C เป็นสเปกตรัมของสารผสมกายภาพ



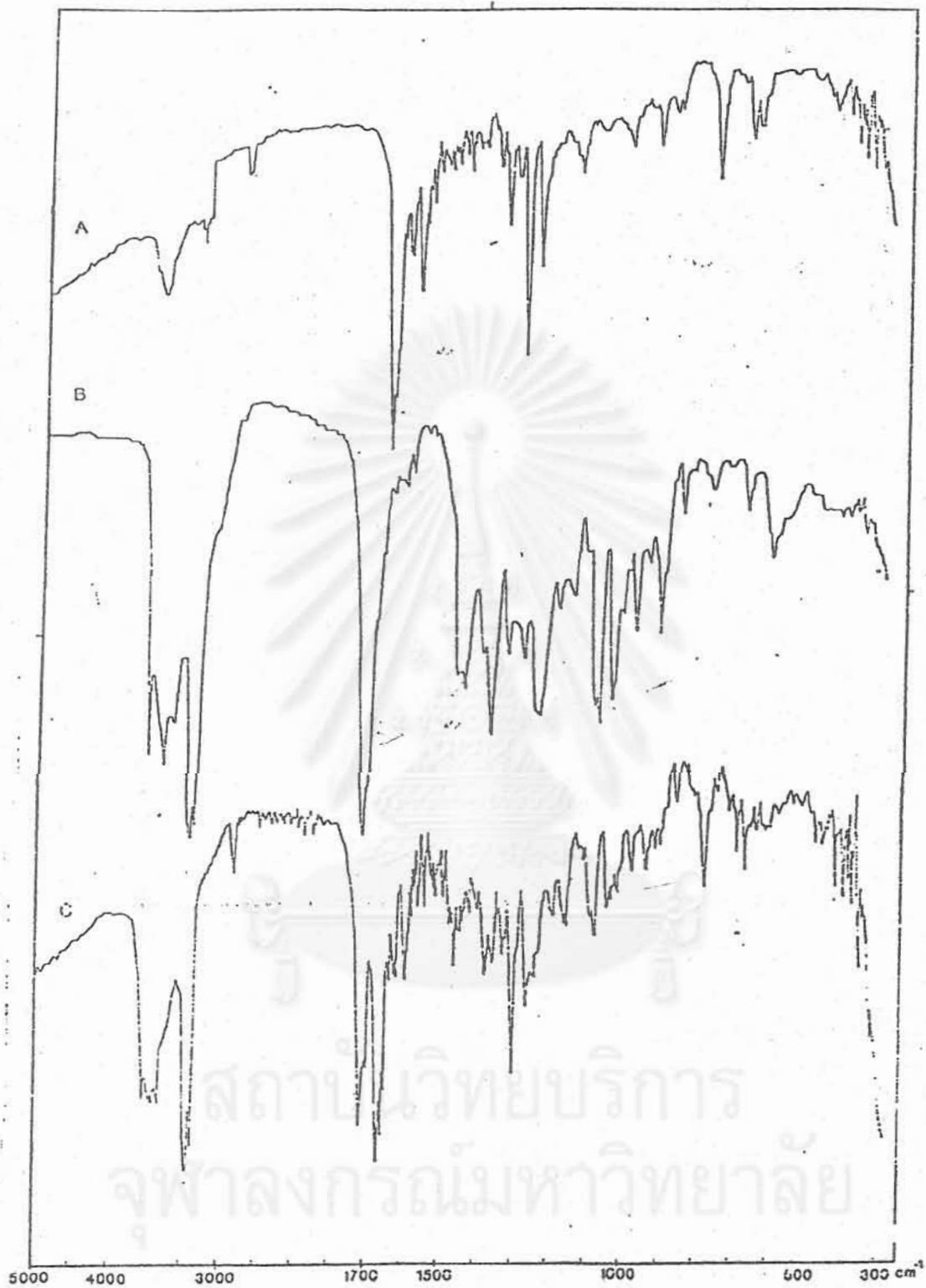


รูปที่ 54 อินฟราเรดสเปกตรัมของกริสโอพอลิเมอร์, กรดโคลิคที่อยู่ในรูปของแข็ง  
 อสังฐานและสารผสมอสังฐาน  
 โดย A เป็นสเปกตรัมของกริสโอพอลิเมอร์, B เป็นสเปกตรัมของกรดโค  
 ลิกในรูปของของแข็งอสังฐาน, และ C เป็นสเปกตรัมของสารผสม  
 ของของแข็งอสังฐาน



รูปที่ 55 อินฟราเรดสเปกตรัมของเมนาไดโอน

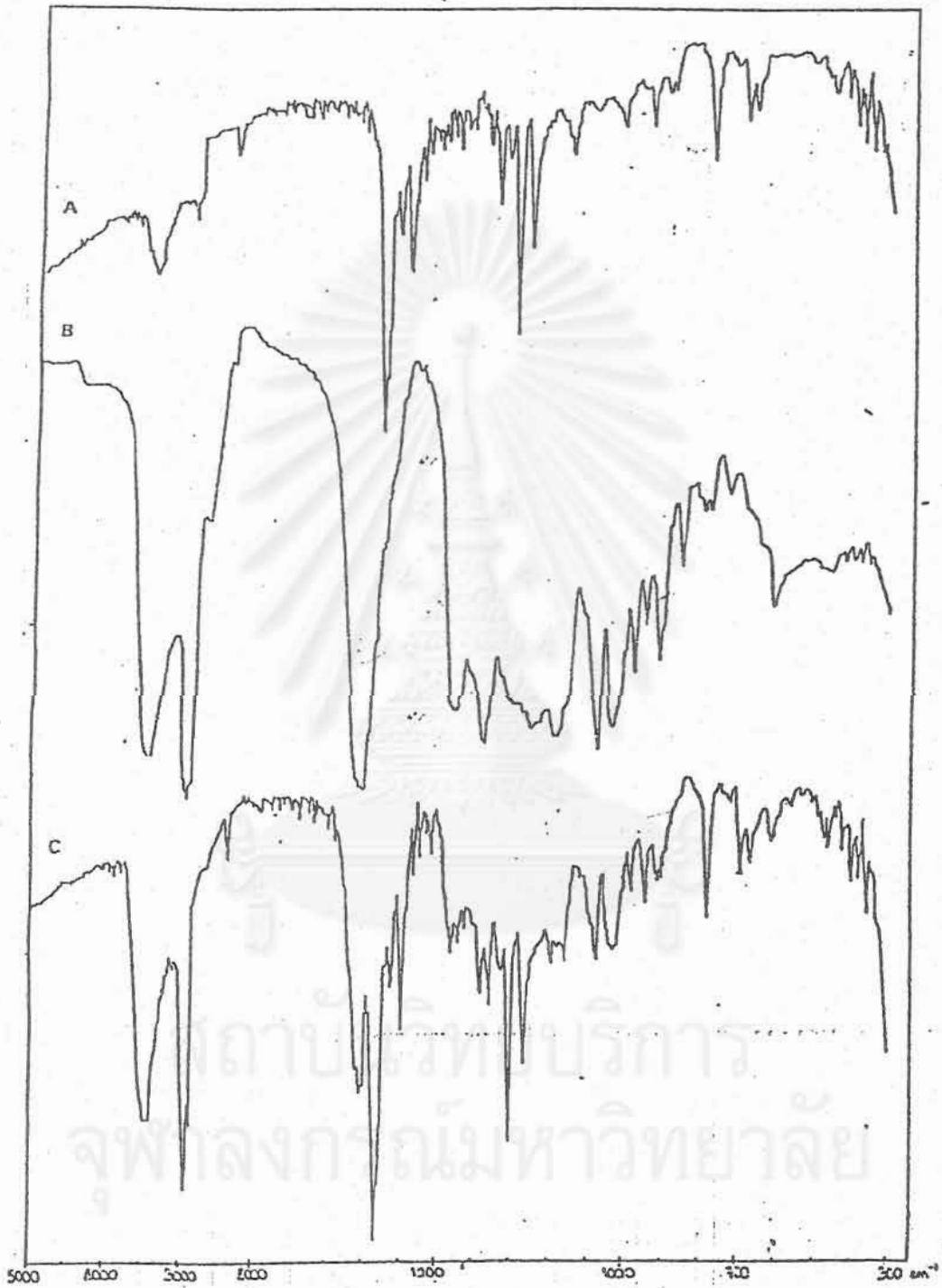
สถาบันวิจัยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 56

อินฟราเรดสเปกตรัมของเมนาไดโอน, กรดโคลิคที่อยู่ในรูปของผลึก  
และสารผสมกายภาพ

โดย A เป็นสเปกตรัมของเมนาไดโอน, B เป็นสเปกตรัมของ  
กรดโคลิคในรูปผลึก, และ C เป็นสเปกตรัมของสารผสมกายภาพ



รูปที่ 57 อินฟราเรดสเปกตรัมของเมนาไดโอน, กรดโคลิคที่อยู่ในรูปของแข็ง  
 อสังฐานและสารผสมอสังฐาน  
 โดย A เป็นสเปกตรัมของเมนาไดโอน, B เป็นสเปกตรัมของกรดโค  
 ลิกในรูปของของแข็งอสังฐาน, และ C เป็นสเปกตรัมของสารผสม  
 ของของแข็งอสังฐาน

ตารางที่ 1 ตารางแสดงคุณสมบัติของยาที่เลือกใช้

Drugs	m.p. (°C)	Solubility	U.V. Absorption ( $\lambda_{max}$ )	pKa
Chlorpropamide	126-130	Practically insoluble in water	232 nm in methanolic acid	5.0(20°C)
Sulfamothoxazole	168-172	Very slightly soluble in water	286 nm in aqueous alkaline medium and 265 nm in aqueous acid medium	5.6(25°C)
Haloperidol	147-149	Practically insoluble in water	245 nm in methanolic acid	8.3(25°C)
Perphenazine	96-100	Practically insoluble in water	254 nm in aqueous acid medium and 257 nm in aqueous alkaline medium	7.8(25°C)
Griseofulvin	218-224	Very slightly soluble in water	291 nm in dehydrated alcohol	"
Menadione	105-107	Practically insoluble in water	244, 250, 261 nm in aqueous acid medium	-

\* Source : Clarke's Isolation and Identification of Drugs 2<sup>nd</sup> Edition.

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2 ตารางแสดงการเตรียมตัวอย่างเพื่อการวิเคราะห์ สำหรับตัวอย่างที่ได้จากการ  
ทำการทดลองในของเหลวตัวกลางพีเอช 1.30

Drugs	Sample Treatment				Analysis Condition	
	Withdrawed Vol. (mL)	pH Adjusting by Added the volume of		Volume of Treated Sample (mL)	$\lambda_{max}$	Analysis Medium
		IH, KOH (mL)	II, HCl (mL)			
Chlorpropamide	10.0	0.64	-	10.64	220 nm	Aqueous Medium pH 12
Sulfamethoxazole	10.0	0.64	-	10.64	256 nm	Aqueous Medium pH 12
Haloperidol	10.0	-	0.00	10.00	248 nm	Aqueous Medium pH 1.3
Perphenazine	10.0	-	0.00	10.00	254 nm	Aqueous Medium pH 1.3
Griseofulvin	10.0	0.64	-	10.64	294 nm	Aqueous Medium pH 12
Menadione	10.0	-	0.00	10.00	250 nm	Aqueous Medium pH 1.3

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 3 ตารางแสดงการเตรียมตัวอย่างเพื่อการวิเคราะห์สำหรับตัวอย่างที่ได้จากการทำการทดลองในของเหลวพีเอช 7.60

Drugs	Sample Treatment				Analysis Condition	
	Withdrawed Vol (mL)	pH Adjusting by Added the volume of		Volume of Treated Sample (mL)	$\lambda_{max}$	Analysis Medium
		1N. KOH (mL)	1N. HCl (mL)			
Chlorpropamide	10.0	0.15	-	10.15	229 nm	Aqueous Medium pH 12
Sulfamethoxazole	10.0	0.15	-	10.15	256 nm	Aqueous Medium pH 12
Haloperidol	10.0	-	0.60	10.60	248 nm	Aqueous Medium pH 1.3
Perphenazine	10.0	-	0.60	10.60	254 nm	Aqueous Medium pH 1.3
Griseofulvin	10.0	0.15	-	10.15	294 nm	Aqueous Medium pH 12
Menadione	10.0	-	0.60	10.60	250 nm	Aqueous Medium pH 1.3

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4 ตารางแสดงค่าพารามิเตอร์การถดถอยของ การพลอตค่าการละลายของตัวยา  
เดียวในของเหลวตัวกลางพีเอช 1.30

Compound	Respect with Time				Respect with Square Root of Time			
	Regression data		Variance Parameter		Regression data		Variance Parameter	
	slope	$r^2$	F	$s^2$	slope	$r^2$	F	$s^2$
CPR	0.0343	0.9903	3632.46	0.0126	0.7854	0.9917	725.258	0.0625
SMX	0.2169	0.9993	7331.54	0.2537	4.5201	0.9791	235.004	7.7555
HALO	0.0678	0.9997	10805.10	0.0195	1.3794	0.9751	204.710	1.0026
PZN	8.9535	0.9994	14158.05	5.3471	71.8008	0.9834	357.429	254.399
GRIS	0.00150	0.9991	8410.14	0.00007	0.0624	0.9888	505.508	0.0008
MEDN	0.0281	0.9987	4709.08	0.0070	0.6147	0.9844	379.521	0.0858

CPR, SMX, HALO, PZN, GRIS and MEDN are chlorpropamide, sulfamethoxazole, haloperidol, perphenazine, griseofulvin, and monadione

$r^2$  is coefficient of determination

$s^2$  is residual mean square

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ตารางที่ 5 ตารางแสดงค่าพารามิเตอร์การถดถอยของ การพลอตค่าการละลายของตัวยา  
เดียวในของเหลวตัวกลางพีเอช 7.60 ที่ 37°C

Compound	Respect with Time				Respect with Square Root of Time			
	Regression data		Variance Parameter		Regression data		Variance Parameter	
	slope	r <sup>2</sup>	F	s <sup>2</sup>	slope	r <sup>2</sup>	F	s <sup>2</sup>
CPR	0.7594	0.9997	5614.92	1.2462	10.8393	0.9849	293.871	23.3580
SMX	0.7065	0.9993	7407.66	2.1846	8.1843	0.9765	219.251	72.2113
HALO	0.00158	0.9902	3354.34	0.0001	0.0477	0.9760	245.593	0.0017
PZN	0.00343	0.9995	11435.89	0.00003	0.0644	0.9729	242.173	0.0016
GRIS	0.00115	0.9992	9922.51	0.00005	0.0527	0.9879	502.238	0.0006
MEDN	0.0281	0.9991	8583.84	0.0037	0.8158	0.9770	298.184	0.1524

CPR, SMX, HALO, PZN, GRIS and MEDN are chlorpropamide, sulfamethoxazole, haloperidol, perphenazine, griseofulvin, and menadione

r<sup>2</sup> is coefficient of determination

s<sup>2</sup> is residual mean square

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 6 ค่า t ที่ได้จากการเปรียบเทียบอัตราการละลาย ของตัวยาเดี่ยว ใน ของเหลวตัว  
กลางพีเอช 1.30 กับ อัตราการละลายในของเหลวตัวกลางพีเอช 7.60 ที่ 37°c

Drugs	t Value <sup>a</sup>	Degree of Freedom
Chlorpropamide	136.4510	14
Sulfamethoxazole	55.2742	12
Haloperidol	101.7084	14
Perphenazine	118.5471	17
Griseofulvin	10.4582	12
Menadione	1.5859	15

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 7 ตารางแสดงค่าการละลายของตัวยาเดี่ยวในของเหลวตัวกลางพีเอช 1.30 ที่ 37°

Drugs	Concentration at Saturated Solution (mg/ml)					
	I	II	III	Mean	s.d.	%c.v.
CHLORPROPAMIDE	0.2605	0.2539	0.2594	0.2579	0.0035	1.3708
SULFAMETHOXAZOLE	1.4785	1.4984	1.5187	1.4985	0.0201	1.3413
HALOPERIDOL	0.3249	0.3326	0.3285	0.3287	0.0039	1.1722
PERPHENAZINE	41.4674	41.5186	40.5793	41.1884	0.5281	1.2823
GRISEOFULVIN	0.0430	0.0419	0.0420	0.0423	0.0006	1.4384
MENADIONE	0.1708	0.1725	0.1749	0.1727	0.0021	1.1927

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 8 ตารางค่าแสดงค่าการละลายของตัวยาเดียวในของเหลวตัวกลางพีเอช 7.60 ที่ 37°c

Drugs	Concentration at Saturated Solution (mg/ml)					
	I	II	III	Mean	s.d.	%c.v.
CHLORPROPAMIDE	5.6423	5.6406	5.6529	5.6452	0.0667	1.1807
SULFAMETHOXAZOLE	4.7951	4.8441	4.9324	4.8572	0.0696	1.4325
HALOPERIDOL	0.0076	0.0077	0.0074	0.0076	0.0001	1.4565
PERPHENAZINE	0.0161	0.0159	0.0157	0.0159	0.0002	1.2574
GRISEOFULVIN	0.0285	0.0289	0.0292	0.0288	0.0004	1.2180
MENADIONE	0.1714	0.1724	0.1688	0.1708	0.0019	1.0878

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 9 ตารางแสดงค่า t ที่ได้จากการเปรียบเทียบอัตราการละลายเมื่อเทียบกับ  
 เวลาเป็นนาที ระหว่างตัวยาเดี่ยว, สารผสมกายภาพ และสารผสมอสังฐาน  
 ในของเหลวตัวกลางพีเอช 1.30 ที่ 37°C

Drugs	t Value <sup>a</sup>	Degree of Freedom
Chlorpropamide	136.4510	14
Sulfamethoxazole	55.2743	12
Haloperidol	101.7084	14
Perphenazine	118.5471	17
Griseofulvin	10.4582	12
Menadione	1.5858	15

<sup>a</sup> Accepted t Value for Two-Sided Test :  $t_{(0.025)(13)} = 2.560$ ,  
 $t_{(0.025)(14)} = 2.510$ ,  
 $t_{(0.025)(15)} = 2.490$ ,  
 $t_{(0.025)(17)} = 2.458$ .

ตารางที่ 10 ตารางแสดงค่า t ที่ได้จากการเปรียบเทียบอัตราการละลายเมื่อเปรียบ กับ เวลา  
ที่เป็นรากที่สองของนาที่ ระหว่างตัวยาเดี่ยว, สารผสมกายภาพและ  
สารผสมอสังฐานในของเหลวตัวกลางพีเอช 1.30 ที่ 37°c

Drug	Pure Comp. : Phys. Mixt.		Phys. Mixt. : Glass Mixt.		Glass Mixt. : Pure Comp.	
	t value <sup>a</sup>	Degree of Freedom	t value <sup>a</sup>	Degree of Freedom	t value <sup>a</sup>	Degree of Freedom
Chlorpropamide	36.6507	15	15.2818	21	-56.1536	18
Sulfamethoxazole	70.6591	16	4.7661	23	-83.4245	17
Haloperidol	50.8575	14	15.5629	18	-98.4477	16
Perphenazine	118.5232	16	-100.4630	19	100.7929	21
Griseofulvin	4.5065	12	21.9422	12	-27.2587	12
Menadione	47.5739	19	4.7539	23	-52.5539	26

<sup>a</sup> Accepted t Value for Two-Sided Test :  $t_{(0.025)(12)} = 2.560$ ,  $t_{(0.025)(14)} = 2.510$ ,  $t_{(0.025)(16)} = 2.490$ ,  
 $t_{(0.025)(18)} = 2.473$ ,  $t_{(0.025)(20)} = 2.458$ ,  $t_{(0.025)(22)} = 2.440$ ,  
 $t_{(0.025)(24)} = 2.433$ ,  $t_{(0.025)(26)} = 2.414$ ,  $t_{(0.025)(28)} = 2.391$ ,  
 $t_{(0.025)(30)} = 2.379$ .

ตารางที่ 11 ตารางแสดงค่า t ที่ได้จากการเปรียบเทียบอัตราการละลายเมื่อเปรียบ กับ เวลา  
ที่เป็นรากที่สองของนาที่ ระหว่างตัวยาเดี่ยว, สารผสมกายภาพและสารผสม  
สัณฐานในของเหลวตัวกลางพีเอช 7.60 ที่ 37°C

Drugs	Pure Comp. : Phys. Mixt.		Phys. Mixt. : Glass Mixt.		Glass Mixt. : Pure Comp.	
	t value <sup>a</sup>	Degree of Freedom	t value <sup>a</sup>	Degree of Freedom	t value <sup>a</sup>	Degree of Freedom
Chlorpropamide	19.3457	15	98.2634	21	-25.4991	19
Sulfamethoxazole	13.2764	16	23.5671	23	-14.3763	17
Haloperidol	10.9422	14	55.1652	18	-13.6899	16
Perphenazine	18.0007	16	-21.6135	19	21.7087	21
Griseofulvin	2.6385	12	14.2451	12	-12.3440	12
Menadione	15.3367	19	19.4301	23	-16.6704	26

<sup>a</sup> Accepted t Value for Two-Sided Test :  $t_{(0.025)(15)} = 2.560$ ,  $t_{(0.025)(14)} = 2.510$ ,  $t_{(0.025)(16)} = 2.490$ ,  
 $t_{(0.025)(17)} = 2.472$ ,  $t_{(0.025)(18)} = 2.458$ ,  $t_{(0.025)(19)} = 2.440$ ,  
 $t_{(0.025)(20)} = 2.433$ ,  $t_{(0.025)(21)} = 2.414$ ,  $t_{(0.025)(22)} = 2.391$ ,  
 $t_{(0.025)(23)} = 2.379$

ตารางที่ 12 ตารางแสดงค่า t ที่ได้จากการเปรียบเทียบอัตราการละลายเมื่อเปรียบ กับ เวลา  
ที่เป็นรากที่สองของนาที่ ระหว่างตัวยาเดี่ยว, สารผสมกายภาพและสารผสม  
สัณฐานในของเหลวตัวกลางพีเอช 7.60 ที่ 37°C

Drugs	Pure Comp. : Phys. Mixt.		Phys. Mixt. : Glass Mixt.		Glass Mixt. : Pure Comp.	
	t value <sup>a</sup>	Degree of Freedom	t value <sup>a</sup>	Degree of Freedom	t value <sup>a</sup>	Degree of Freedom
Chlorpropamide	7.7084	18	14.6651	21	-17.8231	15
Sulfamethoxazole	8.9764	16	15.0501	23	-11.2889	17
Haloperidol	-14.3539	14	18.9812	18	-5.6063	16
Perphenazine	-30.1338	13	28.3776	18	-18.8766	15
Griseofulvin	2.9959	12	6.9809	12	-2.6093	12
Menadione	3.2017	12	11.7585	13	-11.0379	12

<sup>a</sup> Accepted t Value for Two-Sided Test :  $t_{(0.025)(18)} = 2.560$ ,  $t_{(0.025)(21)} = 2.510$ ,  $t_{(0.025)(15)} = 2.490$ ,  
 $t_{(0.025)(16)} = 2.473$ ,  $t_{(0.025)(23)} = 2.450$ ,  $t_{(0.025)(17)} = 2.440$ ,  
 $t_{(0.025)(14)} = 2.433$ ,  $t_{(0.025)(18)} = 2.414$ ,  $t_{(0.025)(16)} = 2.391$ ,  
 $t_{(0.025)(12)} = 2.358$



ตารางที่ 13 ตารางแสดงค่าพารามิเตอร์การถดถอยของ การพลอตค่าการละลายของสาร  
ผสมกายภาพในของเหลวตัวกลางพีเอช 1.30 ที่ 37°c

Compound	Respect with Time				Respect with Square Root Time			
	Regression data		Variance Parameter		Regression data		Variance Parameter	
	slope	r <sup>2</sup>	F	s <sup>2</sup>	slope	r <sup>2</sup>	F	s <sup>2</sup>
CPR	0.00889	0.9793	425.08	0.01548	0.2228	0.9994	15964.88	0.00042
SMX	0.0286	0.9625	281.89	0.25269	0.8200	0.9991	11076.09	0.00668
HALO	0.0136	0.9768	595.23	0.01830	0.3300	0.9994	15466.74	0.00064
PZN	0.3299	0.9980	492.41	1.23237	3.6655	0.9972	2146.57	0.28535
GRIS	0.00137	0.9905	3989.59	0.00008	0.0588	0.9984	810.44	0.00041
MEDN	0.00545	0.9894	713.81	0.04045	0.1223	0.9982	7585.94	0.00089

CPR, SMX, HALO, PZN, GRIS and MEDN are chlpropamide, sulfamethoxazole, haloperidol, perphenazine, griseofulvin and menadione

r<sup>2</sup> is coefficient of determination

s<sup>2</sup> is residual of mean square

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 14 ตารางแสดงค่าพารามิเตอร์การถดถอยของ การพลอตค่าการละลายของสาร  
ผสมกายภาพในของเหลวตัวกลางพีเอช 7.60 ที่ 37°c

Compound	Respect with Time				Respect with Square Root Time			
	Regression data		Variance Parameter		Regression data		Variance Parameter	
	slope	r <sup>2</sup>	F	s <sup>2</sup>	slope	r <sup>2</sup>	F	s <sup>2</sup>
CPR	0.2921	0.9984	7422.96	0.85533	5.91668	0.9642	332.92	18.988
SMX	0.2614	0.9987	8451.33	0.67768	5.39563	0.9743	373.78	14.904
HALO	0.00564	0.9984	2559.25	0.00056	0.14341	0.9864	583.88	0.0024
PZN	0.0177	0.9974	2707.59	0.00212	0.47676	0.9915	871.51	0.0071
GRIS	0.00147	0.9987	4758.45	0.00007	0.05709	0.9888	555.99	0.0006
MEDN	0.03155	0.9988	9018.97	0.00514	0.73330	0.9713	320.00	0.1389

CPR, SMX, HALO, PZN, GRIS and MEDN are chlorpropamide, sulfamethoxazole, haloperidol, perphenazine, griseofulvin and menadione

r<sup>2</sup> is coefficient of determination

s<sup>2</sup> is residual of mean square

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 15 ตารางแสดงองค์ประกอบบริเวณผิวหน้าของยาเม็ด ในของเหลวตัวกลางพีเอช 1.30 ที่ 37°C

Compound	$N_{CA}$	$N_D$	$C_{CA}$	$C_D$	$\frac{D_{CA}}{(\times 10^6)}$	$\frac{D_D}{(\times 10^6)}$	$\frac{N_{CA}}{N_D}$	$\frac{C_{CA} D_{CA}}{C_D D_D}$	Surface Component
CPR	4.046	2.877	0.0142	0.2579	4.392	4.878	1.5112	0.05172	Cholic acid
SMX	4.046	2.533	0.0142	1.4995	4.392	5.079	1.5972	0.00819	Cholic acid
HALO	4.046	3.763	0.0142	0.3287	4.352	7.237	1.0751	0.02622	Cholic acid
PZN	4.046	4.040	0.0142	41.1884	4.392	7.845	1.0014	0.00020	Cholic acid
GRIS	4.046	3.528	0.0142	0.0423	4.392	1.125	1.1487	1.31091	Griseofulvin
MEDN	4.046	1.728	0.0142	0.1726	4.392	5.030	2.3412	0.06189	Cholic acid

CPR, SMX, HALO, PZN, GRIS and MEDN are chlorpropamide, sulfamethoxazole, haloperidol, perphenazine, griseofulvin and menadione, respectively.

$N_{CA}$ ,  $N_D$  are weight (gm) of cholic acid and drug in the mixture.

$C_{CA}$  is solubility (mg/ml) of cholic acid in pH 3.00 medium, assumed to be similar to the solubility in pH 1.30 medium (24).

$C_D$  is solubility (mg/ml) of each drug in pH 1.30 medium.

$D_{CA}$  is diffusion coefficient ( $cm^2/sec$ ) of cholic acid, calculated from Stokes-Einstein Equation.

$D_D$  is diffusion coefficient ( $cm^2/sec$ ) of drugs, calculated from slope of dissolution profiles.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 16 ตารางแสดงองค์ประกอบบริเวณผิวหน้าของยาเม็ด ในของเหลวตัวกลางที่เอช 7.60 ที่ 37°c

Compound	$N_{CA}$	$N_D$	$C_{CA}$	$C_D$	$(\frac{D}{\times 10^6})$	$(\frac{D}{\times 10^6})$	$\frac{N_{CA}}{N_D}$	$\frac{C_{CA} D}{C_{CA} D}$	Surface Component
CPR	4.046	2.677	5.75	5.6452	4.392	4.309	1.5112	1.0303	Cholic acid
SMX	4.046	2.533	5.75	4.9572	4.392	4.731	1.5972	1.0990	Cholic acid
HALO	4.046	3.763	5.75	0.0076	4.392	7.309	1.0751	457.6727	Haloperidol
PZN	4.046	4.040	5.75	0.0159	4.392	7.409	1.0014	211.6881	Perphenazine
GRIS	4.046	3.528	5.75	0.0280	4.392	1.392	1.1407	630.5950	Griseofulvin
MEDN	4.046	1.720	5.75	0.1708	4.392	5.773	2.3412	25.6136	Menadione

CPR, SMX, HALO, PZN, GRIS and MEDN are chlorpropamide, sulfamethoxazole, haloperidol, perphenazine, griseofulvin and menadione, respectively.

$N_{CA}$ ,  $N_D$  are weight (gm) of cholic acid and drug in the mixture.

$C_{CD}$  is solubility (mg/ml) of cholic acid in pH 7.60 medium (18).

$C_D$  is solubility (mg/ml) of each drug in pH 7.60 medium.

$D_{CA}$  is diffusion coefficient ( $cm^2/sec$ ) of cholic acid, calculated from Stokes-Einstein Equation.

$D_D$  is diffusion coefficient ( $cm^2/sec$ ) of drugs, calculated from slope of dissolution profiles.

สถาบันวิจัยชีวเภสัชกรรม  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 17 ตารางแสดงค่าพารามิเตอร์การถดถอยของ การพลอตค่าการละลายของสารผสม อสมันฐานในของเหลวตัวกลางพีเอช 1.30 ที่ 37°c

Compound	Respect with Time				Respect with Square Root Time			
	Regression data		Variance Parameter		Regression data		Variance Parameter	
	slope	r <sup>2</sup>	F	s <sup>2</sup>	slope	r <sup>2</sup>	F	s <sup>2</sup>
CPR	0.00212	0.9872	520.39	0.00050	0.0416	0.9982	6583.88	0.00004
SMX	0.01993	0.9854	752.74	0.03299	0.4234	0.9982	6165.55	0.00408
HALO	0.00338	0.9865	451.98	0.00076	0.0599	0.9974	3547.98	0.00010
PZN	9.9736	0.9988	10165.30	9.35971	75.5173	0.9761	491.14	189.32400
GRIS	0.000637	0.9901	598.10	0.00015	0.0254	0.9988	4380.47	0.00002
MEDN	0.00427	0.9754	390.53	0.00285	0.0981	0.9984	6574.06	0.00017

CPR, SMX, HALO, PZN, GRIS and MEDN are Chlorpropamide, sulfamethoxazole, haloperidol, perphenazine, griseofulvin and menadione.

r<sup>2</sup> is coefficient of correlation

s<sup>2</sup> is residual of mean square

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 18 ตารางแสดงค่าพารามิเตอร์การถดถอยของ การพลอตค่าการละลายของสาร  
ผสม อัดแน่นในของเหลวตัวกลางพีเอช 7.60 ที่ 37°C

Compound	Respect with Time				Respect with Square Root Time			
	Regression data		Variance Parameter		Regression data		Variance Parameter	
	slope	r <sup>2</sup>	F	s <sup>2</sup>	slope	r <sup>2</sup>	F	s <sup>2</sup>
CPR	0.05196	0.9883	647.74	0.22051	1.0829	0.9982	5018.89	0.02880
SMX	0.05848	0.9714	440.01	0.59440	1.1872	0.9984	6445.70	0.04160
HALO	0.000899	0.9891	680.28	0.00044	0.0352	0.9982	3574.98	0.00011
PZN	0.00490	0.9910	888.71	0.00183	0.1126	0.9982	5256.83	0.00044
GRIS	0.000995	0.9944	554.949	0.00040	0.0433	0.9994	5281.93	0.00004
MEDN	0.01084	0.9860	423.41	0.01597	0.2569	0.9983	6791.95	0.00194

CPR, SMX, HALO, PZN, GRIS and MEDN are Chlorpropamide, sulfamethoxazole, haloperidol, perphenazine, griseofulvin and menadione

r<sup>2</sup> is coefficient of determination

s<sup>2</sup> is residual of mean square

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 19 ตารางแสดงค่าความถี่ และ หมู่ฟังก์ชันที่ได้จาก การเปรียบเทียบอินฟราเรด สเปกตรัมของกรดโคลิคที่อยู่ในสภาพของผลึก กับ อินฟราเรดสเปกตรัมของ กรดโคลิคที่อยู่ในสภาพของของแข็งอสัณฐาน

Peak of <sup>a</sup>	Wave Number ( cm <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>	
	Crystalline Cholic acid	Glass Form of Cholic acid
✓ O-H (Free)	3550(Sharp,S)	Disappeared
✓ O-H (bonded)	3350(al.B,M); 3200(al.B,M)	3450 (B,S)
✓ C-H	2950(S), 2890(S)	2950(S), 2900 (Sh.)
✓ C=O	1710(Sharp,S)	1710(B,S)
✓ C-O (acid)	1240(al.B,M)	1250(B,M)
✓ C-O (alcohol)	1090(M), 1070(M), 1040(M)	1070(M), 1030(M)
O-H out of plane bending (acid)	915(M)	915(al.B,M)

<sup>a</sup> ✓ : Stretching Vibration

<sup>b</sup> VS: Very Strong Intensity, S: Strong Intensity, M: Medium Intensity, W: Weak Intensity

B: Broad Peak, al.B: Almost Broad Peak, Sh.: Shoulder Peak, mix: Mix Peak.

ตารางที่ 20 ตารางแสดงค่าความถี่ และ หมู่ฟังก์ชันที่ได้จาก อินฟราเรดสเปกตรัมของ คลอโปรปาไมด์และกรดโคลิคที่อยู่ในสภาพของตัวยาเดี่ยว เปรียบเทียบกับ ของสารผสมกายภาพ

Peak of <sup>a</sup>	Wave Number ( cm <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>		
	Crystalline Cholic acid	Chlorpropamide	Physical Mixture
✓ O-H (free)	3550(M)	-	3550(M)
✓ O-H (bonded)	3350, 3200(al.B)	-	3350(fused <sup>c</sup> ), 3200(al.B)
✓ N-H (urea)	-	3350(VS)	3350(fused <sup>c</sup> ,VS)
✓ N-H (sulfonamide)	-	3125(al.B,S)	3125(al.B,M)
✓ C-H	2950(S), 2890(S)	2900, 2900, 2800	2950, 2800 (fused <sup>c</sup> )
✓ C=O	1710(S)	-	1710(S)
✓ C=O (amide I)	-	1663(S)	1663(S)
N-H in plane bending (amide II)	-	1550(al.B,S)	1550(B)
✓ C=C (aromatic)	-	1475	1470(fused <sup>c</sup> )
✓ S-O (asym.)	-	1355(al.B,S)	1355(al.B,M)
✓ S-O (sym.)	-	1160(al.B,VS)	1160(al.B,VS)
✓ C-O (acid)	1240(M)	-	1240(M)
✓ C-O (alcohol)	1090, 1070, 1040	-	1090, 1070, 1040(fused <sup>c</sup> )
O-H out of plane bending (acid)	915(M)	-	915(al.B,M)
C-H out of plane bending (p-substitued)	-	820(M)	820(M)

<sup>a</sup> ✓ : Stretching Vibration

<sup>b</sup> VS: Very Strong Intensity, S: Strong Intensity, M: Medium Intensity, W: Weak Intensity

B: Broad Peak, al.B: Almost Broad Peak, Sh.: Shoulder Peak.

<sup>c</sup> cholic O-H stretching fused with urea N-H stretching peak of chlorpropamide.

<sup>d</sup> cholic C-H stretching peak fused with chlorpropamide C-H stretching peak.

<sup>e</sup> aromatic C=C stretching peak of chlorpropamide fused with peak of cholic acid at 1470 cm<sup>-1</sup>.

<sup>f</sup> cholic C-O stretching peak fused with peak of chlorpropamide at 1025 cm<sup>-1</sup>.



ตารางที่ 21 ตารางแสดงค่าความถี่ และ หมู่ฟังก์ชันที่ได้จาก อินฟราเรดสเปกตรัมของ  
 กลอโปรปาไมด์และกรดโคลิกที่อยู่ในสภาพของตัวยาเดี่ยว เปรียบเทียบกับ  
 ของสารผสมอสัณฐาน

Peak of <sup>a</sup>	Wave Number ( cm <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>		
	Glass Form of Cholic acid	Chlorpropamide	Glass Mixture
✓ O-H	3450 (B,S)	-	3400(Broader, fused <sup>c</sup> , M)
✓ N-H (urea)	-	3350(VS)	3400(Broader, fused <sup>c</sup> , M)
✓ N-H (sulfonamide)	-	3125(al.B,S)	3080(Broader, M)
✓ C-H	2950(S), 2900 (Sh.)	2980, 2900, 2800	2950, 2880 (fused <sup>c</sup> )
✓ C=O	1710 (B,S)	-	1700(Broader, S)
✓ C=O (amide I)	-	1563(S)	Disappeared
N-H in plane bending (amide II)	-	1550(al.B,S)	1540(B,M)
✓ C=N (amide III)	-	-	1580(B,M)
✓ C=C (aromatic)	-	1475	1475(fused <sup>c</sup> )
✓ S=O (asym.)	-	1355(al.B,S)	1338(Broader, M)
✓ S=O (sym.)	-	1160(al.B,VS)	1160(al.B,VS)
✓ C-O (acid)	1250 (B,M)	-	1255(fused <sup>c</sup> )
✓ C-O (alcohol)	1075, 1033	-	1080(fused <sup>c</sup> , M), 1033(Broader, mix)
O-H out of plane bending (acid)	915(M)	-	915(M)
C-H out of plane bending (p-substitued)	-	820(M)	820(M)

<sup>a</sup> ✓ : Stretching Vibration

<sup>b</sup> VS: Very Strong Intensity, S: Strong Intensity, M: Medium Intensity, W: Weak Intensity  
 B: Broad Peak, al.B: Almost Broad Peak, Sh.: Shoulder Peak.

<sup>c</sup> cholic O-H stretching peak fused with urea N-H stretching peak of chlorpropamide.

<sup>d</sup> cholic O-H stretching fused with chlorpropamide C-H stretching.

<sup>e</sup> chlorpropamide C=C stretching fused with peak of cholic acid at 1470 cm<sup>-1</sup>.

<sup>f</sup> cholic O-H stretching peak fused with peak of chlorpropamide at 1258 cm<sup>-1</sup>.

<sup>g</sup> cholic C-O stretching peak fused with peak of chlorpropamide at 1033 cm<sup>-1</sup>.

ตารางที่ 22 ตารางแสดงค่าความถี่ และ หมู่ฟังก์ชันที่ได้จาก อินฟราเรดสเปกตรัมของ  
 ซัลฟาเมทอกซาโซลและกรดโคลิคที่อยู่ในสภาพของตัวยาเดี่ยว เปรียบ  
 เทียบกับของสารผสมกายภาพ

Peak of <sup>a</sup>	Wave Number ( cm <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>		
	Crystalline Cholic acid	Sulfamethoxazole	Physical Mixture
✓ O-H (free)	3550(M)	-	3550(M)
✓ O-H (bonded)	3350(S), 3200(al.B)	-	3300(fused <sup>c</sup> ), 3200(al.B)
✓ N-H (1° amine)	-	3490(M), 3390(VS)	3490(M), 3400(VS)
✓ N-H (sulfonamide)	-	3300(S)	3300(fused <sup>c</sup> )
✓ C-H	2950, 2890(S)	3150(M)	2950(fused <sup>c</sup> ), 2800 (M)
✓ C=O	1718(S)	-	1718(S)
N-H in plane bending (1° amine)	-	1620(M)	1620(M)
✓ C=N (loxazole)	-	1600(Sharp, S)	1600(Sharp, S)
✓ C=C (aromatic)	-	1500, 1470	1500, 1470
✓ S=O (asym.)	-	1360(al.B, M)	1360(al.B, M, fused <sup>c</sup> )
✓ S=O (sym.)	-	1138(al.B, VS)	1138(al.B, VS)
✓ C-O (acid)	1240(M)	-	1240(M)
✓ C-O (alcohol)	1090, 1078, 1040	-	1090, 1078, 1040
O-H out of plane bending (acid)	915(M)	-	915(M)
C-H out of plane bending (p-substituted)	-	828(M)	828(M)

<sup>a</sup> ✓ : Stretching Vibration

<sup>b</sup> VS: Very Strong Intensity, S: Strong Intensity, M: Medium Intensity, W: Weak Intensity  
 B: Broad Peak, al.B: Almost Broad Peak, Sh.: Shoulder, Peak.

<sup>c</sup> cholic O-H stretching peak fused with sulfonamide N-H stretching peak.

<sup>d</sup> sulfamethoxazole C-H stretching peak fused with cholic O-H stretching peak.

<sup>e</sup> asymmetric S=O stretching of sulfamethoxazole fused with peak of cholic acid at 1375 cm<sup>-1</sup>.

ตารางที่ 23 ตารางแสดงค่าความถี่ และหมู่ฟังก์ชันที่ได้จากอินฟราเรดสเปกตรัมของ  
 ซัลฟามทอกซาโซลและกรดโคลิกที่อยู่ในสภาพของตัวยาเดี่ยว เปรียบ  
 เทียบกับของสารผสมมาตรฐาน

Peak of <sup>a</sup>	Wave Number (cm <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>		
	Glass Form of Cholic acid	Sulfamethoxazole	Glass Mixture
✓ O-H (bonded)	3450(B,S)	-	3430(B, fused <sup>c</sup> )
✓ N-H (1° amine)	-	3490(S), 3390(VS)	3490(Broaden, fused <sup>d</sup> ), 3390(Broaden, VS)
✓ N-H (sulfonamide)	-	3300(M)	3250(Broaden, fused <sup>e</sup> , M)
✓ C-H	2950, 2900(Sh.)	3150(M)	3150(Sh., fused <sup>f</sup> ), 2950(S), 2880 (fused)
✓ C=O	1710(B,S)	-	1710(Broaden, M)
N-H in plane bending (1° amine)	-	1620 (M)	1620(Broaden, M)
✓ C-H (isoxazole)	-	1600(Sharp, S)	1600(Sharp, S)
✓ C=C (aromatic)	-	1500, 1470	1500, 1470
✓ S=O (asym.)	-	1360(S)	Disappeared
✓ S=O (sym.)	-	1160(al.B, VS)	1160(al.B, VS)
✓ C-O (acid)	1250(B)	-	1250(B, M)
✓ C-O (alcohol)	1075(M), 1033(M)	-	1075(Sh., fused <sup>g</sup> , M), 1033(M)
O-H out of plane bending (acid)	915(M)	-	915(M)
C-H out of plane bending (p-substitued)	-	820(M)	828(M)

<sup>a</sup> J : Stretching Vibration

<sup>b</sup> VS: Very Strong Intensity, S: Strong Intensity, M: Medium Intensity, W: Weak Intensity  
 B: Broad Peak, al.B: Almost Broad Peak, Sh.: Shoulder Peak.

<sup>c</sup> cholic O-H stretching peak fused with N-H stretching peaks of sulfamethoxazole.

<sup>d</sup> 1° amine N-H stretching peak fused with cholic O-H stretching peak.

<sup>e</sup> sulfonamide N-H stretching peak fused with cholic O-H stretching peak.

<sup>f</sup> aromatic C-H stretching peak fused with cholic O-H stretching peak.

<sup>g</sup> cholic C-O stretching fused with peak of sulfamethoxazole at 1090 cm<sup>-1</sup>.

ตารางที่ 24 ตารางแสดงค่าความถี่ และ หมู่ฟังก์ชันที่ได้จาก อินฟราเรดสเปกตรัมของ ฮาโลเพอริดอลและกรดโคลิคที่อยู่ในสภาพของตัวยาเดี่ยว เปรียบเทียบกับของ สารผสมกายภาพ

Peak of <sup>a</sup>	Wave Number ( cm <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>		
	Crystalline Cholic acid	Haloperidol	Physical Mixture
✓ O-H (free)	3550(Sharp,M)	-	3550(Sharp)
✓ O-H (bond)	3350(A1.B), 3200(B)	3150(al.B,M)	3350(S), 3180(Broader, fused <sup>c</sup> )
✓ C-H	2950(S), 2890(S)	2990, 2930, 2850, 2830(M)	2930, 2800 (fused <sup>d</sup> , S)
✓ C=O (acid)	1718(S)	-	1718(S)
✓ C=O (ketone)	-	1605(Sharp, VS)	1605(Sharp, VS)
✓ C=C (aromatic)	-	1600, 1510, 1470	1600, 1510, 1470
✓ C=O (acid)	1240(M)	-	1240(Sh., fused <sup>e</sup> )
✓ C-O (alcohol)	1090, 1078, 1040	960	1080(fused <sup>f</sup> ), 1040(fused <sup>g</sup> ), 960
O-H out of plane bending (acid)	915(M)	-	915(M)
✓ C=C <sub>1</sub> (aromatic)	-	830(VS)	830(S)
C-H out of plane bending (p-substitute)	-	820(S)	820(S)

<sup>a</sup> ✓ : Stretching Vibration

<sup>b</sup> VS: Very Strong Intensity, S: Strong Intensity, M: Medium Intensity, W: Weak Intensity

VB: Very Broad Peak, B: Broad Peak, al.B: Almost Broad Peak, Sh: Shoulder Peak.

<sup>c</sup> cholic acid O-H stretching fused with haloperidol O-H stretching.

<sup>d</sup> cholic acid C-H stretching fused with haloperidol C-H stretching.

<sup>e</sup> cholic acid C=O stretching fused with peak of haloperidol at 1220 cm<sup>-1</sup>.

<sup>f</sup> Two of cholic acid C-O stretching at 1090 and 1078 cm<sup>-1</sup> fused with one peak of haloperidol at 1085 cm<sup>-1</sup>.

<sup>g</sup> cholic acid C-O stretching at 1040 cm<sup>-1</sup> fused with peak of haloperidol at 1045 cm<sup>-1</sup>.

ตารางที่ 25 ตารางแสดงค่าความถี่ และหมู่ฟังก์ชันที่ได้จากอินฟราเรดสเปกตรัมของฮาโลเพอริโดลและกรดโคลิกที่อยู่ในสภาพของตัวยาเดี่ยว เปรียบเทียบกับของสารผสมอสังฐาน

Peak of "	Wave Number ( cm <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>		
	Glass Form of Cholic acid	Haloperidol	Glass Mixture
✓ O-H	3450(B)	3150(nl, B)	3420(B)
✓ C-H	2950(S), 2900(Sh.)	2990, 2930, 2850, 2830	2930, 2880 (fused <sup>b</sup> , S)
✓ C=O (acid)	1710(S, B)	-	1710(Sh.)
✓ C=O (ketone)	-	1685(Sharp, VS)	1685(Broader, S)
✓ C=C (aromatic)	-	1600, 1510, 1470	1600, 1510, 1470
✓ C-O (acid)	1250(M)	-	Disappeared
✓ C-O (alcohol)	1075, 1033	960(M)	1090(fused <sup>c</sup> ), 1075(Sh.), 1030, 980(fused <sup>d</sup> )
O-H out of plane bending (acid)	915(M)	-	915(M)
✓ C-C <sub>1</sub> (aromatic)	-	830(Sharp, VS)	825(Broader, M)
C-H out of plane bending (p-substitute)	-	820(M)	820(M)

<sup>a</sup> ✓ : Stretching Vibration

<sup>b</sup> VS: Very Strong Intensity, S: Strong Intensity, M: Medium Intensity, W: Weak Intensity  
VB: Very Broad Peak, B: Broad Peak, nl, B: Almost Broad Peak, Sh.: Shoulder peak.

<sup>c</sup> cholic C-H stretching peak fused with haloperidol C-H stretching peak.

<sup>d</sup> cholic C-O stretching peak fused with peak of haloperidol at 1090 cm<sup>-1</sup>.

<sup>e</sup> haloperidol C-O stretching peak fused with peak of cholic acid at 980 cm<sup>-1</sup>.

ตารางที่ 26 ตารางแสดงค่าความถี่ และหมู่ฟังก์ชันที่ได้จากอินฟราเรดสเปกตรัมของ เพอร์เฟนาซีนและกรดโคลิกที่อยู่ในสภาพของตัวยาเดี่ยว เปรียบเทียบกับของ สารผสมกายภาพ

Peak of <sup>a</sup>	Wave Number ( cm <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>		
	Crystalline Cholic acid	Perphenazine	Physical Mixture
✓ O-H (free)	3550(Sharp,M)	-	3550(Sharp,M)
✓ O-H (bonded)	3350(al.B), 3200(B)	3430(al.B)	3420(Sh., fused <sup>d</sup> ), 3350(M), 3200(Sh.)
✓ C-H	2950, 2890(S)	2940, 2850, 2800	2950, 2880 (fused <sup>d</sup> , S)
✓ C=O	1718(S)	-	1718(S)
✓ C=C (aromatic)	-	1592, 1562 1455(VS)	1592, 1562, 1455(VS)
✓ C=O (acid)	1240	-	1240(fused <sup>e</sup> )
✓ C-O (alcohol)	1090, 1078, 1040	1050	1090, 1075(Sh., fused <sup>f</sup> ), 1050(Sh., fused <sup>g</sup> ) 1040(fused <sup>g</sup> )
O-H out of plane bending (acid)	915(M)	-	915(M)
✓ C=C	-	820(M)	820(M)
C-H out of plane bending (o-substitute)	-	750(M)	750(M)

<sup>a</sup> ✓ : Stretching Vibration

<sup>b</sup> VS: Very Strong Intensity, S: Strong Intensity, M: Medium Intensity, W: Weak Intensity

VB: Very Broad Peak, B: Broad Peak, al.B: Almost Broad Peak, Sh.: Shoulder Peak.

<sup>c</sup> perphenazine O-H stretching peak fused with cholic O-H stretching peak at 3350 cm<sup>-1</sup>.

<sup>d</sup> perphenazine C-H stretching peak fused with cholic C-H stretching peak.

<sup>e</sup> cholic C=O stretching peak fused with peak of perphenazine at 1240 cm<sup>-1</sup>.

<sup>f</sup> cholic C-O stretching peak at 1075 cm<sup>-1</sup> fused with peak of perphenazine at 1090 cm<sup>-1</sup>.

<sup>g</sup> cholic C-O stretching peak at 1040 cm<sup>-1</sup> fused with C-O stretching peak of perphenazine at 1050 cm<sup>-1</sup>.

ตารางที่ 27 ตารางแสดงค่าความถี่ และหมู่ฟังก์ชันที่ได้จากอินฟราเรดสเปกตรัมของ เพอร์เฟนาซีนและกรดโคลิคที่อยู่ในสภาพของตัวยาเดี่ยว เปรียบเทียบกับของ สารผสมอสังฐาน

Peak of*	Wave Number ( $\text{cm}^{-1}$ ) <sup>b</sup>		
	Glass Form of Cholic acid	Perphenazine	Glass Mixture
✓ O-H (bonded)	3450(B,S)	3430(al.B,M)	3410(B,S)
✓ C-H	2950, 2900(Sh.)	2940, 2880, 2800	2950, 2080 (fused <sup>c</sup> , S)
✓ C=O	1710(B,S)	—	1705(VB,M)
✓ C=C (aromatic)	—	1592, 1562 1455(VS)	1595(M), 1565(M), 1450(VS)
✓ C-O (acid)	1250(B)	—	1240(fused <sup>c</sup> , Broader)
✓ C-O (alcohol)	1075, 1033	1050(M)	1075(fused <sup>c</sup> , M), 1035(M, fused <sup>c</sup> )
O-H out of plane bending (acid)	915(M)	—	915(M)
✓ C=C	—	820(M)	795(M)
C-H out of plane bending (o-substitute)	—	750(M)	750(M)

\* ✓ : Stretching Vibration

<sup>b</sup> VS: Very Strong Intensity, S: Strong Intensity, M: Medium Intensity, W: Weak Intensity

VB: Very Broad Peak, B: Broad Peak, al.B: Almost Broad Peak, Sh.: Shoulder Peak.

<sup>c</sup> cholic acid C-H stretching peak fused with perphenazine C-H stretching peak.

<sup>c</sup> cholic acid C-O stretching peak fused with peak of perphenazine at 1240  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>c</sup> cholic acid C-O stretching peak fused with peak of perphenazine at 1030  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>c</sup> cholic acid C-O stretching peak fused with perphenazine C-O stretching peak.

ลิโอฟูลวินและกรดโคติกที่อยู่ในสภาพของตัวยาเดี่ยว เปรียบเทียบกับของสารผสมกายภาพ

Peak of <sup>a</sup>	Wave Number ( cm <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>		
	Crystalline Cholic acid	Griseofulvin	Physical Mixture
✓ O-H (water)	-	3460(W)	3350(B, fused <sup>c</sup> )
✓ O-H (free)	3550(Sharp, S)	-	3550(Sharp, S)
✓ O-H (bonded)	3350(S), 3200(B, S)	-	3350(S), 3200(B, S)
✓ C-H	2950(S), 2890(S)	2920(M)	2950, 2890 (fused <sup>d</sup> , Sh.)
✓ C=O (acid)	1718(S)	-	1710(S, fused <sup>e</sup> )
✓ C=O (benzofuran)	-	1710(M)	1710(S, fused <sup>e</sup> )
✓ C=O (cyclohexanone)	-	1655(S)	1655(S)
✓ C=C (vinyl, aromatic)	-	1610, 1600, 1500	1610, 1500(B)
✓ C-O (acid)	1240(B)	-	1240(Sh., fused <sup>f</sup> )
✓ C-O (furan)	-	1140(M)	1140(M)
✓ C-O (alcohol)	1090, 1070, 1040	-	1090, 1070, 1040
O-H out of plane bending (acid)	915(M)	-	915(M)
C-H out of plane bending (o-substitued)	-	800(M)	800(M)

<sup>a</sup> ✓ : Stretching Vibration

<sup>b</sup> VS: Very Strong Intensity, S: Strong Intensity, M: Medium Intensity, W: Weak Intensity

VB: Very Broad Peak, B: Broad Peak, n.B: Almost Broad Peak, Sh.: Shoulder Peak, d.b: Doublet Peak.

<sup>c</sup> cholic O-H stretching fused with water O-H stretching of griseofulvin.

<sup>d</sup> cholic C-H stretching fused with griseofulvin C-H stretching.

<sup>e</sup> cholic C=O stretching fused with griseofulvin C=O stretching.

<sup>f</sup> cholic C-O stretching fused with peak of griseofulvin at 1220 cm<sup>-1</sup>.



ตารางที่ 29 ตารางแสดงค่าความถี่ และหมู่ฟังก์ชันที่ได้จากอินฟราเรดสเปกตรัมของ กริสอีโพลวินและกรดโคลิคที่อยู่ในสภาพของตัวยาเดี่ยว เปรียบเทียบกับของ สารผสมเบื้องต้น

Peak of <sup>a</sup>	Wave Number (cm <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>		
	Glass form of Cholic acid	Griseofulvin	Glass Mixture
✓ O-H (water)	-	3460(W)	3445(B, fused <sup>c</sup> )
✓ O-H (bonded)	3450(B, S)	-	3440(B, fused <sup>c</sup> )
✓ C-H	2950(S), 2890(Sh.)	2920(M)	2930, 2890 (fused <sup>c</sup> , Sh.)
✓ C=O (acid)	1710(S)	-	1710(fused <sup>c</sup> )
✓ C=O (benzofuran)	-	1710(M)	1710(fused <sup>c</sup> )
✓ C=O (cyclohexanone)	-	1655(S)	1648(S)
✓ C=C (vinyl, aromatic)	-	1618, 1600, 1580	1610, 1590(B)
✓ C-O (acid)	1250(B)	-	1240(B)
✓ C-O (furan)	-	1140(M)	1140(M)
✓ C-O (alcohol)	1075, 1033	-	1075(M), 1045(M, fused <sup>c</sup> )
O-H out of plane bending (acid)	915(M)	-	915(M)
C-H out of plane bending (o-substitued)	-	800(M)	800(M)

<sup>a</sup> ✓ : Stretching Vibration

<sup>b</sup> VS: Very Strong Intensity, S: Strong Intensity, M: Medium Intensity, W: Weak Intensity

VB: Very Broad Peak, B: Broad Peak, a.l.2: Almost Broad Peak, Sh.: Shoulder Peak, d.b: Doublet Peak.

<sup>c</sup> cholic acid O-H stretching fused with water O-H stretching.

<sup>c</sup> cholic acid C-H stretching fused with griseofulvin C-H stretching.

<sup>c</sup> cholic acid C=O stretching fused with griseofulvin C=O stretching.

<sup>c</sup> cholic acid C-O stretching fused with peak of griseofulvin at 1050 cm<sup>-1</sup>.

ตารางที่ 30 ตารางแสดงค่าความถี่ และหมู่ฟังก์ชันที่ได้จากอินฟราเรดสเปกตรัมของ กริสโอฟูลวินและกรดโคลิคที่อยู่ในสภาพของตัวยาเดี่ยว เปรียบเทียบกับของ สารผสมกายภาพ

Peak of *	Wave Number ( $\text{cm}^{-1}$ ) <sup>b</sup>		
	Crystalline Cholic acid	Menadione	Physical Mixture
✓ O-H (water)	-	3450(W)	3380(fused <sup>c</sup> )
✓ O-H (free)	3550(Sharp)	-	3550(Sharp)
✓ O-H (bonded)	3350(Sharp), 3200(al. B)	-	3380(fused <sup>c</sup> ), 3200(al. B)
✓ C-H	2950, 2890(S)	2920(W)	2950, 2900 (fused <sup>c</sup> , S)
✓ C=O (acid)	1710(S)	-	1710(S)
✓ C=O (quinone)	-	1670(Sharp, S)	1665(Sharp, S)
✓ C=C (aromatic)	-	1625, 1620, 1595	1625, 1620, 1595
✓ C-O (acid)	1240(B, M)	-	1240(M)
✓ C-O (alcohol)	1090, 1075, 1040	-	1090, 1075, 1040
O-H out of plane bending (acid)	915(M)	-	915(M)
C-H out of plane bending (o-substitued)	-	775(M)	775(M)

\* ✓ : Stretching Vibration

<sup>b</sup> VS: Very Strong Intensity, S: Strong Intensity, M: Medium Intensity, W: Weak Intensity

VB: Very Broad Peak, B: Broad Peak, al. B: Almost Broad Peak, Sh.: Shoulder peak.

<sup>c</sup> cholic acid O-H stretching peak fused with water O-H stretching peak in menadione.

<sup>d</sup> cholic acid C-H stretching peak fused with menadione C-H stretching peak.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 31 ตารางแสดงค่าความถี่ และท่วงท่าของเทงแกมมาของ  
 กริสตีไอฟูลวินและกรดโคลิคที่อยู่ในสภาพของตัวยาเดี่ยว เปรียบเทียบกับของ  
 สารผสมอสังฐาน

Peak of*	Wave Number ( $\text{cm}^{-1}$ ) <sup>b</sup>		
	Glass Form of Cholic acid	Menadione	Glass Mixture
✓ O-H (water)	-	3460(W)	3450(fused <sup>c</sup> )
✓ O-H (bonded)	3450(B,S)	-	3450(fused <sup>c</sup> )
✓ O-H	2950, 2900(Sh.)	2920(W)	2950, 2900 (S,fused <sup>d</sup> )
✓ C=O (acid)	1710(B,S)	-	1710(M)
✓ C=O (quinone)	-	1660(S)	1665(S)
✓ C=C (aromatic)	-	1625, 1620, 1595	1625, 1620, 1595
✓ C-O (acid)	1250(B)	-	1250(Sh., fused <sup>e</sup> )
✓ C-O (alcohol)	1075, 1030	-	1075, 1030
O-H out of plane bending (acid)	915(M)	-	915 (M)
C-H out of plane bending (o-substitued)	-	775(M)	775(M)

\* ✓ : Stretching Vibration

<sup>b</sup> VS: Very Strong Intensity, S: Strong Intensity, M: Medium Intensity, W: Weak Intensity

<sup>c</sup> VB: Very Broad Peak, B: Broad Peak, B1, B2: Almost Broad Peak, Sh.: Shoulder Peak.

<sup>d</sup> cholic acid O-H stretching fused with water O-H stretching peak of menadione.

<sup>e</sup> cholic acid C-O stretching fused with menadione C-H stretching peak.

<sup>f</sup> cholic acid C-O stretching fused with peak of menadione at 1260  $\text{cm}^{-1}$ .

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย