# บทที่ 4

## อภิปรายผลการวิจัย

ผลของ Wetting agents และ Flocculating agent

จากรายงานของ Doscher (20) พบว่า Nonionic wetting agent ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงการเกิด flocculation โดยไม่มีผลต่อ Zeta Potential จึงได้มีการศึกษาผลของ wetting agents ที่มีต่อยาแขวนตะกอนซัลฟาไดอะซีน เนื่องจากตัวยาซัลฟาไดอะซีนมีประจุลบ การใช้ wetting agents จึงต้องใช้ชนิดประจุลบหรือไม่มีประจุ Wetting agent ที่ทดลองใช้คือ Dioctyl Sodium Sulfosuccinate เป็นชนิดที่มีประจุลบ และ Polysorbate 80 เป็นชนิดไม่มีประจุ พบว่า ความเข้มข้นของ Dioctyl Sodium Sulfosuccinate ที่น้อยที่สุดที่ทำให้ผงยาเปียกหมดคือ 0.05% และความเข้มข้นของ Polysorbate 80 ที่น้อยที่สุดที่ทำให้ผงยาเปียกหมดคือ 0.02% ถ้าความเข้มข้นของ wetting agent น้อยไปจะทำให้มีผงยาลอย และถ้ามากไปจะทำให้ปริมาตรของตะกอนลดลงและสิ้นเปลืองสารโดยไม่จำเป็น

ในการทดลองได้เลือกใช้ Aluminum chloride เป็น flocculating agent เนื่องจากพบว่า Aluminum chloride เป็น flocculating agent ที่เหมาะสมกับตัวยาซัลฟาไดอะซีน (1) โดยใช้กับ wetting agents ทั้งสองชนิด พบว่าเมื่อใช้ Dioctyl Sodium Sulfosuccinate ค่า Sedimentation volume (F) และค่า Degree of flocculation($\beta$) ที่สูงสุด มีค่ามากกว่าเมื่อใช้ Polysorbate 80 และจากตารางที่ 1 ใน Deflocculated suspension (ค่า control) ปริมาตรของตะกอนเมื่อใช้ Dioctyl Sodium Sulfosuccinate มีค่ามากกว่าเมื่อใช้ Polysorbate 80 แสดงว่า Wetting agents มีผลต่อการเกิด flocculation ของ Aluminum chloride กับตัวยา หรือมีปฏิกริยากับตัวยาจึงทำให้ปริมาตรของตะกอนเปลี่ยนแปลงไป โดยที่ Dioctyl Sodium Sulfosuccinate

มีประจุเช่นเดียวกับตัวยา ทำให้ผงยาผลักกันมากขึ้น ปริมาตรของตะกอนจึงสูงกว่าเมื่อใช้ Polysorbate 80 ซึ่งไม่มีประจุ

ผลของ pH ต่อ Flocculating agent

ที่ pH น้อยกว่า 4 Aluminum chloride จะอยู่ในรูป Aluminum ion pH มากกว่า 4 จะอยู่ในรูป hydrolysis product (9) จากการทดลองพบว่าค่า Degree of Flocculation ($\beta$) สูงสุดที่ pH 2 และค่า $\beta$ จะลดลง เมื่อ pH เพิ่มขึ้นจนถึง pH 7-8 ค่า $\beta$ จึงจะเพิ่มขึ้น ดังนั้นการเกิด flocculation ของ Aluminum chloride กับตัวยาเกิดได้ดีที่ pH 2

ผลของ Glycerin และ Sorbitol ต่อ Sedimentation volume (F)

Glycerin และ Sorbitol เป็นสารที่เพิ่มความหนืดให้ตำรับ ดังนั้นจะทำให้ยาแขวนตะกอนตกตะกอนช้าตาม Stoke's Law ไม่ว่าจะมี Aluminum chloride หรือไม่ เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของ Glycerin มากขึ้น ค่า Sedimentation volume เพิ่มขึ้นและการกลับกระจายตัวดีขึ้น ส่วน Sorbitol ความหนืดน้อยกว่า Glycerin ดังนั้นค่า Sedimentation volume เพิ่มขึ้นน้อยกว่า Glycerin และการกลับกระจายตัวดีขึ้นเพียงเล็กน้อย เมื่อไม่มี Aluminum chloride ค่า Sedimentation volume จะเพิ่มขึ้นจนกระทั่งความเข้มข้นของ Sorbitol เพิ่มถึง 25% และกลับลดลงเมื่อความเข้มข้นสูงกว่านี้ อาจเป็นเพราะเมื่อความเข้มข้นมากขึ้นเกิดมีการจับกันเป็นสารประกอบเชิงซ้อน (Complexation) ระหว่าง Polyols ของ Sorbitol กับตัวยาซัลฟาไดอะซีน ทำนองเดียวกับที่ Gerber และเพื่อน (5) พบว่า Sorbitol สามารถทำให้วิตามินมีความคงตัวดี โดย Polyols และวิตามินจับรวมตัวกันเป็นสารประกอบเชิงซ้อน (Complexation)

เมื่อมี Aluminum chloride ใน Sorbitol ที่ความเข้มข้นเพิ่มขึ้นค่า

Sedimentation volume จะเพิ่มขึ้น โดยตัวยาจับเป็น flocculeกับ Aluminum ion และ Sorbitol เพิ่มความหนืดให้ตำรับ

ผลของการซึมผ่านเซลลูโลสเมมเบรนของยาแขวนตะกอนซัลฟาไดอะซีน

ตัวยาซัลฟาไดอะซีนถูกดูดซึมได้ดีในลำไส้เล็ก จึงได้ทำการทดลองยาแขวนตะกอนซัลฟาไดอะซีนใน Simulated intestinal fluid TS (21)

จาก Sutherland and Einstein equation ค่า diffusion coefficient แปรโดยตรงกับอุณหภูมิและแปรผกผันกับขนาดของผงยาและความหนืดของสารละลาย จากรูปที่ 6, 7, 8, 9 ตัวยาในรูป deflocculated ซึ่งมีขนาดเล็กกว่าตัวยาในรูป flocculated สามารถซึมผ่านเซลลูโลสเมมเบรนได้มากกว่าตัวยาในรูป flocculated ทั้งใน vehicles ที่เป็นน้ำ, Glycerin 20% $V_{/V}$, Sorbitol 20% $V_{/V}$ และใน Structured vehicle อย่างมีนัยสำคัญ (เมื่อ P = 0.05) ดังนั้นขนาดของผงยามีผลต่อการซึมผ่านเซลลูโลสเมมเบรนของตัวยา

Barry และ El Eini (30) พบว่า Diffusion process ของ hydrocortisone dexamethasone, testosterone และ progesterone ผ่าน cellulose acetate membrane ขึ้นกับ membrane-water partition coefficients ของตัวยา, อุณหภูมิ, ขนาดของตัวยา, ปฏิกริยาของตัวยากับเนื้อเยื่อ, และโครงสร้างของเนื้อเยื่อ

จากรูปที่ 10 และ 11 พบว่า ความหนืดของสารละลายก็มีผลต่อการซึมผ่านเซลลูโลสเมมเบรนโดยตัวยาที่อยู่ในรูป deflocculated และflocculated ในน้ำจะให้การซึมผ่านของตัวยามากกว่าใน Glycerin 20% $V_{/V}$, ใน Sorbitol 20% $V_{/V}$ และใน Structured vehicle อย่างมีนัยสำคัญ (เมื่อ P = 0.05) และการซึมผ่านของตัวยาใน vehicles ต่าง ๆ เรียงตามลำดับดังนี้ ในน้ำ > ใน Glycerin 20% V/V > ใน Sorbitol 20% V/V > ใน Structured vehicle, โดยแปรผกผันกับความหนืดสำหรับ Sorbitol มีความหนืดน้อยกว่า Glycerin แต่มีการซึมผ่านของตัวยาต่ำกว่า อาจเนื่อง

จากมีการจับกันเป็นสารประกอบเชิงซ้อน (Complexation) ระหว่าง Polyols ของ Sorbitol กับตัวยาซัลฟาไดอะซีน

จากรูปที่ 6-11 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของตัวยาซัลฟาไดอะซีนที่ซึมผ่านเซลลูโลสเมมเบรนกับเวลา เส้นกราฟจะมีลักษณะเป็นเส้นตรงเป็นไปตาม Zero order reaction อัตราการซึมผ่านที่เพิ่มขึ้นไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของตัวยา

$$\frac{dc}{dt} = k$$

integration $c_t = c_o + kt$

สำหรับรูปที่ 6 เส้นกราฟที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของตัวยาซัลฟาไดอะซีนในรูป deflocculated ในน้ำกับเวลา ส่วนปลายของเส้นจะมีลักษณะโค้งลง อาจเนื่องจากอัตราการซึมผ่านของตัวยามีค่าลดลงเมื่อเวลาเพิ่มขึ้น โดยเริ่มเปลี่ยนเป็น First order reaction อัตราการซึมผ่านที่เพิ่มขึ้น ขึ้นกับความเข้มข้นของตัวยา

$$\frac{dc}{dt} = kc$$

$$\int_{c_o}^{c_t} \frac{dc}{c} = k \int_{o}^{t} dt$$

$$\ln c_t - \ln c_o = kt$$

$$\ln c_t = \ln c_o + kt$$

เมื่อ $c_t$ = ความเข้มข้นของตัวยาที่มีอยู่ในเวลา t

$c_o$ = ความเข้มข้นเริ่มต้นของตัวยา

k = specific rate constant

t = เวลา

ในการทดลองนี้เป็นการศึกษาในด้าน in vitro ถึงแม้ว่าไม่สามารถนำผลที่ได้มาใช้แทนการศึกษาในด้าน in vivo ได้ แต่ก็นำมาเป็นแนวทางในการปรับปรุงและประเมินผลตำรับยาใหม่ ๆ รวมทั้งทำให้เกิดความเข้าใจเกี่ยวกับหลักการที่ควบคุมการดูดซึมของตัวยา