



หลักการและการประยุกต์วิธีวิเคราะห์เชิงความร้อนสำหรับยาเตรียมรูปแบบของแข็ง ด้วยวิธีดีฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งแคลอริเมตรี

ปรัชญา ทิพย์ดวงตา*, จักรพันธ์ ศิริธัญญาลักษณ์

ภาควิชาวิทยาศาสตร์เภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เชียงใหม่

* ติดต่อผู้พิมพ์: p.tipduangta@gmail.com

บทคัดย่อ

การวิเคราะห์เชิงความร้อนโดยวิธีดีฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งแคลอริเมตรีมีความสำคัญในทางเภสัชกรรม โดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับยาเตรียมรูปแบบของแข็ง เนื่องจากได้มีการพัฒนาวิธีดีฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งแคลอริเมตรีแบบปรับเปลี่ยนอุณหภูมิซึ่งเป็นระบบเสริมของวิธีดีฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งแคลอริเมตรีแบบทั่วไป วิธีดีฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งแคลอริเมตรีแบบปรับเปลี่ยนอุณหภูมิแตกต่างไปจากแบบทั่วไป คือ มีการให้ความร้อนแบบไม่คงที่ในอัตราขึ้นลงเป็นลักษณะไซน์เวฟหรือลักษณะฟันเลื่อย ทำให้สามารถแยกสัญญาณการไหลของความร้อน ออกเป็นแบบผันกลับไม่ได้ เช่น การคลายตัวของพอลิเมอร์หรือการระเหยของน้ำที่มีความร้อนเกี่ยวข้อง และแบบผันกลับได้ เช่น อุณหภูมิสภาพแก้ว โดยอาศัยวิธีการแปลงฟูเรียร์ เพื่อตัดสัญญาณรบกวนในการหาอุณหภูมิสภาพแก้วซึ่งมักบดบังจากการคลายตัวของพอลิเมอร์หรือการระเหยของน้ำที่มีความร้อนเกี่ยวข้อง และยังช่วยเพิ่มความละเอียดในการตรวจวัดอุณหภูมิสภาพแก้วอีกด้วย บทความนี้ยังกล่าวถึงการประยุกต์ใช้เครื่องดีฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งแคลอริมิเตอร์ทั้งสองแบบในงานเภสัชกรรมที่เกี่ยวข้องกับตัวยาในยาเตรียมรูปแบบของแข็งสำหรับการระบุพื้นฐานของรูปผลึก การศึกษาจลนศาสตร์การตกผลึก การหาอันตรกิริยาระหว่างตัวยาและสารช่วยจากจุดหลอมเหลวที่ลดลง การแสดงลักษณะเฉพาะในยาเตรียมรูปแบบของแข็งกระจายตัว และการศึกษาความคงตัวของตัวยาที่อยู่ในรูปออสัณฐาน

คำสำคัญ: การวิเคราะห์เชิงความร้อน, วิธีดีฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งแคลอริเมตรี, วิธีดีฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งแคลอริเมตรีแบบปรับเปลี่ยนอุณหภูมิ, การแสดงลักษณะเฉพาะของยาเตรียมรูปแบบของแข็ง

FUNDAMENTAL PRINCIPLE AND APPLICATIONS OF THERMAL ANALYSIS BY DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY IN PHARMACEUTICAL SOLID-STATE FORMULATIONS

Pratchaya Tipduangta*, Jakkapan Sirithunyalug

Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University, Chiang Mai

* Corresponding author: p.tipduangta@gmail.com

ABSTRACT

Differential scanning calorimetry (DSC) is an important thermal analysis technique which is frequently used in pharmaceuticals, especially in solid-state formulations. The development of Modulated Temperature Differential Scanning Calorimetry (MTDSC) which is an extension of conventional DSC, it employs a non-linear heating rate like a sine wave or seesaw which offers a remarkable advantage of deconvoluting the heat flow signal into reversing heat flow and non-reversing heat flow by using a Fourier transform mathematic deconvolution. MTDSC can separate non-reversible thermal events such as water evaporation or polymer relaxation from reversible thermal events (glass transition temperature). Consequently, it reveals hidden thermal events and improves the resolution of detecting a glass transition temperature. Additionally, this review also focuses on the applications of conventional DSC and MTDSC in pharmaceutical solid-state formulation development including identification of polymorphism of active pharmaceutical ingredients (APIs) and their thermodynamic properties, a study of the crystallization kinetics of APIs, assessment of the interaction between APIs and excipients, and characterization of solid dispersion formulations and the long-term stability of the amorphous drug in the formulations.

Keywords: thermal analysis, differential scanning calorimetry, modulated temperature differential scanning calorimetry, solid-state formulation characterization

บทนำ

การวิเคราะห์เชิงความร้อนเป็นการศึกษาสมบัติของสารที่เปลี่ยนไปจากความร้อนที่ได้รับซึ่งมีความสำคัญสำหรับอุตสาหกรรมต่าง ๆ เช่น อุตสาหกรรมอิเล็กทรอนิกส์ พอลิเมอร์ โลหะ สิ่งทอป้องกันความร้อน อาหาร เกษษกรรม และเครื่องสำอาง การวิเคราะห์เชิงความร้อนที่ใช้ศึกษาสมบัติทางกายภาพของสารมีหลายวิธี ได้แก่ วิธิตีฟเฟอร์เรนเซียสแกนนิ่งแคลอริเมตรี (DSC) วิธีวิเคราะห์น้ำหนักเชิงความร้อน (TGA) วิธีวิเคราะห์เชิงกลขณะได้รับความร้อน (DMTA) การใช้กล้องจุลทรรศน์ร่วมกับแท่นความร้อน และวิธีวิเคราะห์เชิงความร้อนเฉพาะที่ บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่ออธิบายหลักการและทฤษฎีของเครื่องตีฟเฟอร์เรนเซียสแกนนิ่งแคลอริมิเตอร์แบบธรรมดาและแบบปรับเปลี่ยนอุณหภูมิ (MTDSC) ที่นำมาใช้วิเคราะห์ในด้านเภสัชกรรมที่เกี่ยวข้องกับยาเตรียมรูปแบบของแข็ง เช่น การแสดงลักษณะเฉพาะของตัวยาและชนิดพหุสัณฐานจากจุดหลอมเหลว การศึกษาจลนศาสตร์การตกผลึกของตัวยา การศึกษาอันตรกิริยาระหว่างตัวยาและสารช่วย การคำนวณหาค่าการละลายของตัวยาใน เมทริกซ์ของแข็งรวมทั้งการศึกษา ลักษณะเฉพาะและเสถียรภาพทางกายภาพของตำรับของแข็งกระจายตัว

หลักการและทฤษฎีของตีฟเฟอร์เรนเซียสแกนนิ่งแคลอริมิเตอร์

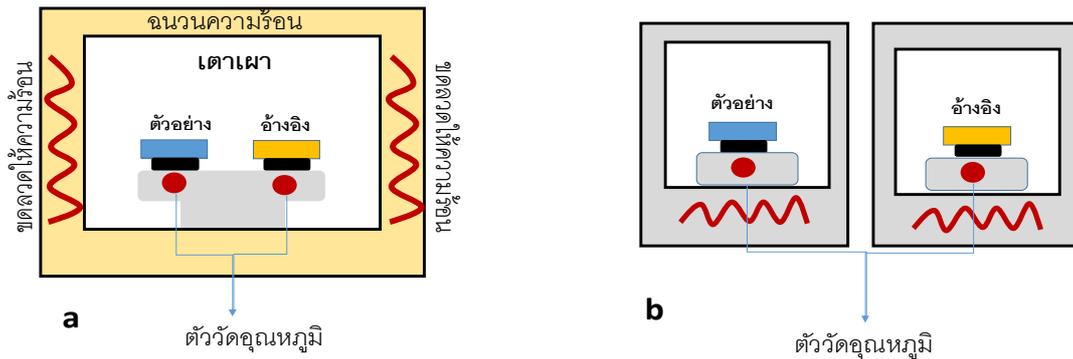
วิธิตีฟเฟอร์เรนเซียสแกนนิ่งแคลอริเมตรี (DSC) เป็นวิธีวิเคราะห์เชิงความร้อนซึ่งวัดการไหลของความร้อน (heat flow) ข้อมูลที่ได้จากการวิเคราะห์ ได้แก่ จุดหลอมเหลว (melting point) จุดเดือด (boiling point) อุณหภูมิตกผลึก (crystallization temperature) อุณหภูมิสภาพแก้ว (glass transition temperature) อุณหภูมิที่สารละลายตัว (degradation temperature) และค่าความจุความร้อนจำเพาะ (heat capacity) นอกจากนี้ยังใช้ใน การระบุปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นเป็นแบบดูดความร้อน (endothermic) หรือคายความร้อน

(exothermic) วิธีนี้ใช้ตัวอย่างปริมาณน้อย 2 - 10 มิลลิกรัม และใช้ช่วงอุณหภูมิได้ตั้งแต่อุณหภูมิห้องจนถึง 600 องศาเซลเซียส อุณหภูมิเริ่มต้นอาจเป็น -120 องศาเซลเซียส แล้วแต่อุปกรณ์ทำความเย็น

เครื่อง DSC มีสองประเภท คือ heat flux และ power compensation ดังแสดงในรูปที่ 1 ชนิด heat flux มีเตาเผาเดียวสำหรับบรรจุภาชนะใส่สารตัวอย่างและภาชนะอ้างอิงไว้ด้วยกันซึ่งทำให้ค่าเส้นพื้น (baseline) ที่เรียบและสม่ำเสมอกว่าชนิด power compensation สำหรับชนิด power compensation มีเตาเผาที่แยกกันสำหรับภาชนะตัวอย่างและภาชนะอ้างอิงทำให้ได้ อัตราการให้ความร้อนและความเย็นที่มีประสิทธิภาพที่ดีกว่า เครื่อง DSC ทั้งสองชนิดนี้มีข้อได้เปรียบและเสียเปรียบที่แตกต่างกันแต่ความถูกต้องในการวัดและความไวนั้นไม่แตกต่างกัน¹

ค่าที่วัดได้จะแสดงเป็น thermogram โดยแกนตั้งเป็นค่าการไหลของความร้อนและแกนนอนเป็นอุณหภูมิหรือเวลา ค่าการไหลของความร้อนไม่สามารถวัดได้โดยตรงเหมือนการวัดอุณหภูมิโดยการวัดค่าการไหลของความร้อนจะใช้เทอร์โมคัปเปิล (thermocouple) วัดอุณหภูมิของตัวอย่างที่อยู่ในภาชนะเปรียบเทียบกับภาชนะอ้างอิงโดยเป็นอัตราส่วนกับค่าต้านทางความร้อน (thermal resistant)

การเปลี่ยนแปลงทางความร้อนที่เครื่องตรวจวัดได้ คือ การหลอมเหลว การตกผลึก การสลายตัว การระเหิด การคลายตัวของพอลิเมอร์ การสูญเสียผลึกของตัวทำละลาย (desolvation) การระเหยของสารละลายที่ตกค้าง (น้ำหรือสารละลายอินทรีย์) การเปลี่ยนรูปของพหุสัณฐานและอุณหภูมิสภาพแก้วซึ่งสารเปลี่ยนจากสภาพของแข็งเปราะคล้ายแก้วไปเป็นสภาพนุ่มคล้ายยาง รูปที่ 2b แสดงถึงอุณหภูมิสภาพแก้ว การตกผลึก และจุดหลอมเหลวของผงยาพาราเซตามอลมีทิศทางของจุดสูงสุดและต่ำสุดของอุณหภูมิที่บอกถึงลักษณะของปฏิกิริยาในรูปที่ 2a การตกผลึกมีจุดยอดเป็นจุดสูงสุดที่เป็นปฏิกิริยาคายความร้อน ในทางตรงกันข้ามการหลอมเหลวที่



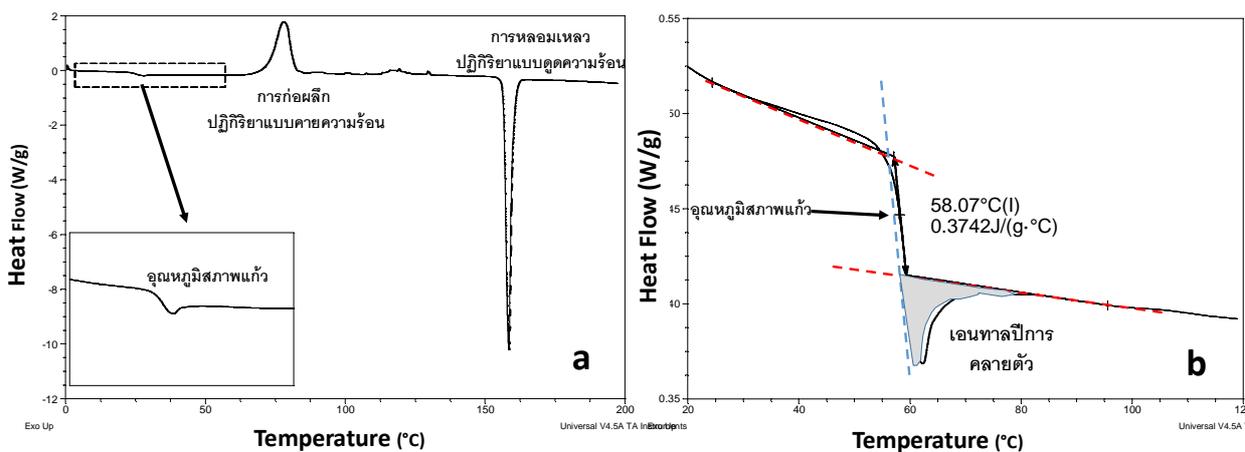
รูปที่ 1 ลักษณะเตาเผาของ DSC (a) ชนิด heat flux (b) ชนิด power compensation

จุดต่ำสุดบ่งบอกการเป็นปฏิกิริยาคูดความร้อน ลักษณะหัวตั้งหรือหัวกลับของ thermogram ขึ้นอยู่กับการตั้งเครื่องทิศทางของจุดยอดในปฏิกิริยาคูดความร้อนและคายความร้อนจะอยู่ตรงกันข้ามกันเสมอ ส่วนอุณหภูมิสภาพแก้วจะเป็นจุดกึ่งกลางของระยะห่างระหว่างเส้นพื้นที่เปลี่ยนแปลงไป

การวิเคราะห์เชิงความร้อนด้วยเครื่อง DSC มีปัจจัยที่เกี่ยวข้องดังรายละเอียดต่อไปนี้¹

1. อัตราการให้ความร้อนและการทำความเย็น อัตราการให้ความร้อนสูงสุดที่นิยมคือ 20 องศาเซลเซียส/นาที ในกรณีเครื่อง hyper-DSC หรือ high speed DSC เป็น

เครื่องแบบพิเศษที่มีอัตราการให้ความร้อนได้สูงถึง 500 องศาเซลเซียสต่อนาที² สำหรับอัตราการทำความเย็นจะขึ้นอยู่กับอุปกรณ์ทำความเย็นซึ่งโดยปกติจะมากกว่า 40 องศาเซลเซียสต่อนาที เมื่ออุณหภูมิสูงกว่า 200 องศาเซลเซียสแต่เมื่ออุณหภูมิต่ำกว่า 200 องศาเซลเซียสแต่เมื่ออุณหภูมิต่ำกว่า 200 องศาเซลเซียสแต่อัตราการหล่อเย็นจะขึ้นอยู่กับประมาณ 5 - 10 องศาเซลเซียสต่อนาที ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับขีดความสามารถของอุปกรณ์ ดังนั้นควรศึกษาขีดจำกัดด้านการให้ความร้อนและทำความเย็นเพราะแต่ละเครื่องมือมีความสามารถที่แตกต่างกัน



รูปที่ 2 (a) Thermogram ที่แสดงอุณหภูมิสภาพแก้ว การตกผลึก และจุดหลอมเหลวของตัวยาพาราเซตามอล (b) อุณหภูมิสภาพแก้วที่วัดจากจุดกึ่งกลางของเส้นพื้นที่เปลี่ยนแปลงไป

อัตราการให้ความร้อนที่ช้าจะเพิ่มความละเอียดการวิเคราะห์ แต่จะใช้เวลานานขึ้น ซึ่งไม่เหมาะสมสำหรับไม่คงตัวต่อความร้อน เช่น พหุสัณฐาน (polymorph) ของยาที่เกิดการเปลี่ยนแปลงไปเป็นรูปแบบผลึกที่คงตัวกว่าเมื่อได้รับความร้อนที่นานขึ้น³ การให้ความร้อนในอัตราเร็วสูงเป็นการเพิ่มความไวในการวิเคราะห์และทำให้ได้สภาวะที่ใกล้เคียงกับสภาวะจริงของตัวอย่าง ข้อเสียของการวิเคราะห์แบบรวดเร็วคือ มีความละเอียดต่ำโดยทั่วไป อัตราความร้อนในการวิเคราะห์มักใช้ที่ 5 - 10 องศาเซลเซียสต่อนาที⁴ ดังนั้นควรปรับอัตราการให้ความร้อนให้เหมาะสม

2. น้ำหนักตัวอย่าง การวิเคราะห์ในทางเภสัชกรรมทั่วไป⁵ จะใช้ตัวอย่าง 3 - 5 มิลลิกรัมที่บดเป็นผงละเอียดเพื่อเพิ่มผิวสัมผัสกับภาชนะบรรจุตัวอย่างในกรณีที่มีการเปลี่ยนแปลงทางความร้อนวิเคราะห์ได้ยาก เช่น การหาอุณหภูมิสภาพแก้วของพอลิเมอร์บางชนิด การเพิ่มปริมาณตัวอย่างจะช่วยเพิ่มความไวสำหรับการวิเคราะห์ ทั้งนี้ต้องคำนึงถึงความจุและชนิดของภาชนะบรรจุควบคู่ไปด้วย

3. ภาชนะบรรจุตัวอย่าง วัสดุที่นำมาใช้เป็นภาชนะบรรจุตัวอย่าง ได้แก่ ทองคำ คิวทซ์ อะลูมิเนียม วัสดุเหล่านี้มีสมบัติในการนำความร้อนที่ดีและไม่เกิดปฏิกิริยากับตัวอย่าง ภาชนะบรรจุตัวอย่างประกอบด้วยฝาปิดและตัวภาชนะ ภาชนะบรรจุตัวอย่างมีหลายแบบ เช่น ภาชนะบรรจุตัวอย่างแบบฝาเปิด (opened pan) แบบมาตรฐาน (standard pan) และแบบปิดสนิท (hermetic pan) ในการวิเคราะห์ภาชนะอ้างอิง (reference pan) และภาชนะบรรจุตัวอย่างควรให้มีน้ำหนักใกล้เคียงกันมากที่สุดหรือควรมีน้ำหนักที่เท่ากัน⁵

4. ชนิดและอัตราเร็วของก๊าซเฉื่อยเครื่องมือทำงานภายใต้สภาวะก๊าซเฉื่อยไนโตรเจนหรือฮีเลียม ก๊าซฮีเลียมมีการนำความร้อนที่ดีกว่าไนโตรเจน ทำให้ได้ผลการวิเคราะห์ที่ละเอียดกว่า แต่ข้อเสียคือจะมีสถานะสมดุลช้ากว่าระบบที่ใช้ก๊าซไนโตรเจนหลังจากเปิดเตาสุญญากาศ

ปกติเพื่อบรรจุตัวอย่าง เนื่องจากความต่างของการนำความร้อนของบรรยากาศปกติและฮีเลียมในระหว่างการวิเคราะห์ การให้ก๊าซเฉื่อยเข้าในระบบในอัตราที่เหมาะสมจะสามารถช่วยไล่สารระเหยที่เกิดจากกระบวนการให้ความร้อนแก่สารตัวอย่างไม่ให้ไปเกาะกับเซ็นเซอร์วัดอุณหภูมิ นอกจากนี้ยังป้องกันการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันของตัวอย่างเมื่อได้รับความร้อน โดยทั่วไปอัตราเร็วของก๊าซเฉื่อยขึ้นอยู่กับลักษณะการใช้งานและรุ่นของเครื่อง โดยทั่วไปใช้ประมาณ 15 - 50 มิลลิลิตรต่อนาที

5. ความละเอียดของการเก็บข้อมูลความละเอียดของ thermogram ขึ้นอยู่กับจำนวนข้อมูลที่เครื่องบันทึก โดยเฉพาะเมื่ออัตราการให้ความร้อนที่สูงอุณหภูมิจะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วจึงควรเพิ่มความละเอียดในการเก็บข้อมูลให้ถี่มากขึ้น เช่น 10 จุดต่อ 1 วินาทีสำหรับอัตราการให้ความร้อนที่ 20 องศาเซลเซียสต่อนาที หรือเก็บข้อมูล 1 จุดต่อ 1 วินาทีสำหรับอัตราการให้ความร้อนต่ำ เช่น 1 องศาเซลเซียสต่อนาที

ดิฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งแคลอริมิเตอร์แบบปรับเปลี่ยนอุณหภูมิ (MTDSC)

เครื่อง DSC แบบทั่วไปไม่สามารถแยกปรากฏการณ์ทางความร้อนได้หากมีปรากฏการณ์ทางความร้อนเกิดพร้อมกันสองปรากฏการณ์ เช่น ปรากฏการณ์สภาพแก้วของพอลิเมอร์หรือยาที่มีการคายความร้อนด้วย ทำให้การตรวจจับอุณหภูมิสภาพแก้วเป็นไปได้ยากเนื่องจากถูกบดบังด้วยกระบวนการคายความร้อน ลักษณะของการคายความร้อน ณ อุณหภูมิสภาพแก้วดังแสดงใน รูปที่ 2b การใช้ DSC แบบปรับเปลี่ยนอุณหภูมิสามารถแก้ปัญหานี้ได้⁶

ดิฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งแคลอริมิเตอร์แบบปรับเปลี่ยนอุณหภูมิ (MTDSC) มีการให้ความร้อนแบบปรับอุณหภูมิขึ้นลงที่ไม่คงที่เหมือนเครื่องทั่วไป อัตราการให้ความร้อนจะเพิ่มขึ้นและลดลงเป็นลักษณะไซน์เวฟหรือฟันเลื่อยดังแสดงใน รูปที่ 3A โดยมีอัตราการให้ความร้อนเฉลี่ยเท่ากับอัตราการให้ความร้อนในเครื่อง

ทั่วไป การให้ความร้อนในลักษณะไซน์เวฟอธิบายได้ด้วยสมการที่ 1

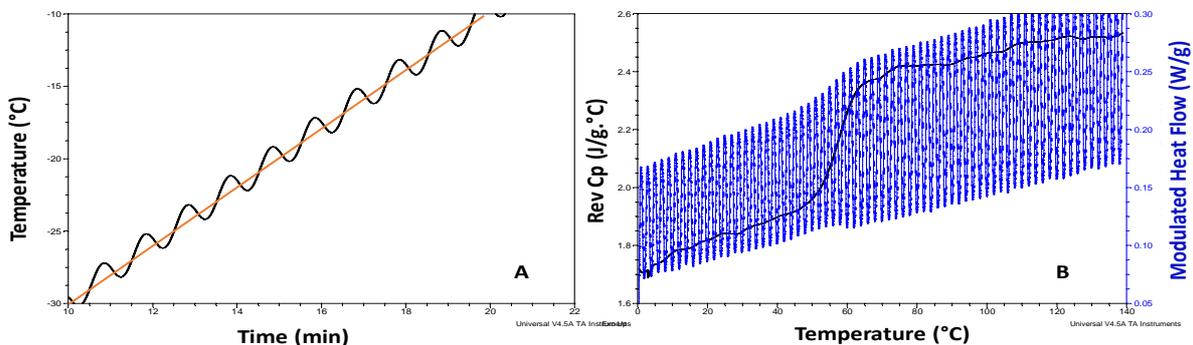
$$\frac{dT}{dt} = \beta + A_T \omega \cos(\omega t) \text{ ---- (1)}$$

ซึ่ง dT/dt คืออัตราการให้ความร้อนแบบปรับเปลี่ยน β คืออัตราการให้ความร้อนแบบเส้นตรง A_T คือช่วงอุณหภูมิแบบปรับเปลี่ยน ω คือช่วงเวลาในการให้ความร้อนที่ปรับเปลี่ยนหนึ่งรอบ และ t คือเวลา พารามิเตอร์เหล่านี้มีผลต่อการวิเคราะห์ โดยอัตราการให้ความร้อนควรเป็น 1 - 5 องศาเซลเซียสต่อนาที เนื่องจากต้องมีการปรับเปลี่ยนอุณหภูมิอย่างน้อย 6 รอบในระหว่างเกิดปรากฏการณ์ทางความร้อน (ดังแสดงในรูปที่ 3B) เพื่อให้เพียงพอต่อการวิเคราะห์ด้วยการแปลงฟูเรียร์อย่างถูกต้อง นอกจากนี้ ความกว้างของช่วงอุณหภูมิที่ปรับเปลี่ยนยังช่วยเพิ่มอัตราส่วน signal-to-noise ซึ่งลดการรบกวนได้ด้วย⁷

สัญญาณการไหลเวียนความร้อนที่เกิดจากการปรับเปลี่ยนอุณหภูมิจะถูกแปลงโดยใช้เทคนิคทางคณิตศาสตร์ที่เรียกว่าการแปลงฟูเรียร์ (Fourier transform) ที่จะแยกสัญญาณได้เป็นสองส่วน⁶ คือสัญญาณที่ขึ้นกับความจุความร้อนจำเพาะของสารและสัญญาณที่ขึ้นกับอุณหภูมิ การใช้อัตราการให้ความร้อนสูงจะส่งผลทำให้ค่าสัญญาณที่ขึ้นกับความจุความร้อนจำเพาะเพิ่มขึ้นด้วย ปรากฏการณ์ทางความร้อนที่แสดงใน

สัญญาณที่ขึ้นกับความจุความร้อนจำเพาะเป็นปรากฏการณ์ทางความร้อนที่ผันกลับได้ (reversing) เช่น อุณหภูมิสภาพแก้วส่วนอีกสัญญาณหนึ่งที่ได้ คือปรากฏการณ์ทางความร้อนที่ขึ้นกับอุณหภูมิซึ่งจะเกิดขึ้นในอุณหภูมิที่จำเพาะต่อปฏิกิริยา เช่น การตกผลึก การหลอมเหลว การระเหยของน้ำหรือสารละลายอินทรีย์ และการคลายตัวของพอลิเมอร์ เป็นต้น ซึ่งปรากฏการณ์ทางความร้อนเหล่านี้ที่เกิดขึ้นจะแปรผันกลับไม่ได้ (non-reversing)

ตัวอย่างการแยกสัญญาณจากการให้ความร้อนกับตัวยา celecoxib ที่เป็นสามลักษณะดังแสดงในรูปที่ 4A คือ สัญญาณการไหลของความร้อนแบบแปรผันกลับไม่ได้ (non-reversing heat flow) (เส้นสีน้ำตาล) การไหลของความร้อนทั้งหมด (total heat flow) (เส้นสีเขียว) และการไหลของความร้อนแบบแปรผันกลับได้ (reversing heat flow) (เส้นสีน้ำเงิน) จากสัญญาณทั้งหมดจะพบว่าที่อุณหภูมิสภาพแก้วของยา celecoxib มีการคายความร้อนเกิดขึ้นด้วย แต่เมื่อสัญญาณถูกแยกออกเป็นในส่วนการไหลของความร้อนแบบแปรผันกลับไม่ได้ จะเห็นว่า การคายความร้อนจะปรากฏในสัญญาณการไหลของความร้อนแบบแปรผันกลับไม่ได้ ส่วนสัญญาณการไหลของความร้อนแบบแปรผันกลับได้นั้นแสดงให้เห็นอุณหภูมิสภาพแก้วที่ชัดเจนขึ้นโดยไม่ถูกบดบังจากปรากฏการณ์



รูปที่ 3 (A) ลักษณะการให้ความร้อนของเครื่อง DSC แบบธรรมดา (เส้นสีส้ม) เปรียบเทียบกับแบบปรับเปลี่ยนอุณหภูมิ (เส้นสีดำ) (B) สัญญาณการไหลเวียนความร้อนแบบปรับเปลี่ยนเปรียบเทียบกับสัญญาณ reversing heat capacity ที่ได้จากการแปลงฟูเรียร์ (ดูรูปสี่ได้จากบทความซึ่งเผยแพร่บนเว็บไซต์ของวารสาร)

คายความร้อน รูปที่ 4B เป็นอีกตัวอย่างที่แสดงถึงสัญญาณการไหลของความร้อนทั้งหมด (เส้นสีเขียว) ที่ไม่พบอุณหภูมิสภาพแก้วของพอลิเมอร์ soluplus เนื่องจากถูกบดบังด้วยน้ำที่ระเหยออกจากพอลิเมอร์ชนิดนี้ที่มีสมบัติดูดความชื้น (hygroscopic) แต่เมื่อแยกสัญญาณออกเป็นการไหลของความร้อนแบบแปรผันกลับไม่ได้ และการไหลของความร้อนแบบแปรผันกลับได้จะพบอุณหภูมิสภาพแก้วของ soluplus ชัดเจนในสัญญาณการไหลของความร้อนแบบแปรผันกลับได้ที่ 63 องศาเซลเซียสและในสัญญาณการไหลของความร้อนแบบแปรผันกลับไม่ได้จะพบปรากฏการณ์การระเหยของน้ำออกจากพอลิเมอร์ soluplus

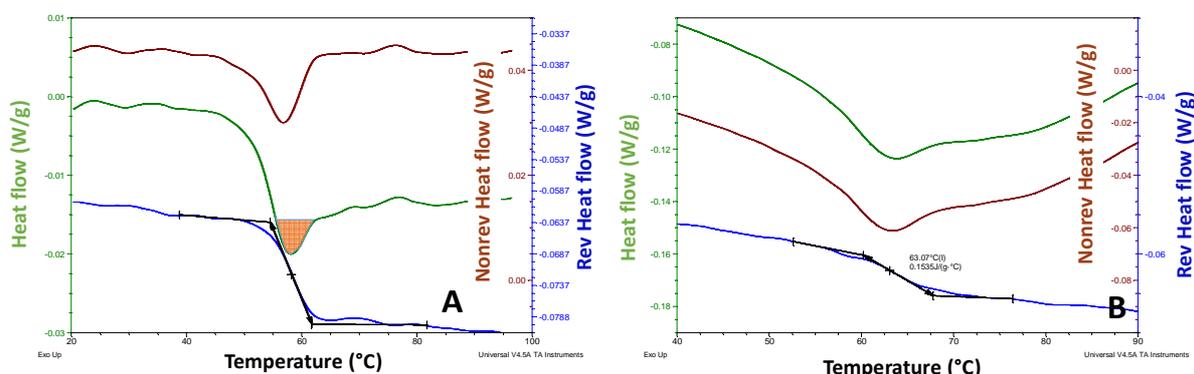
นอกจากนี้ค่าความจุความร้อนจำเพาะที่วัดด้วย MTDSC จะมีความถูกต้องและแม่นยำกว่าเครื่องแบบทั่วไปเนื่องจากมีสัญญาณรบกวนน้อยลงและมีความแม่นยำที่เพิ่มขึ้น⁶ อย่างไรก็ตาม MTDSC มีข้อจำกัดคืออัตราการให้ความร้อนที่ต่ำ (ไม่เกิน 5 องศาเซลเซียสต่อนาที) เพราะต้องมีรอบอุณหภูมิที่ปรับเปลี่ยนอย่างน้อย 6 รอบในระหว่างที่มีปรากฏการณ์ทางความร้อนเพื่อทำให้การแปลงฟูเรียร์มีความถูกต้องเมื่อเปรียบเทียบระหว่างเครื่องทั้งสองแบบเครื่องแบบปรับเปลี่ยนอุณหภูมิมักมีปัจจัยที่อาจส่งผลการทดลองที่มากกว่าเช่น ช่วงของอุณหภูมิในการให้ความร้อนแบบ

ปรับเปลี่ยน และระยะเวลาของช่วงในการให้ความร้อน ปัจจัยเหล่านี้มีผลกระทบต่อผลการทดลองซึ่งต้องอาศัยความเชี่ยวชาญในการหาค่าที่เหมาะสมที่สุด

การสอบเทียบมาตรฐานเครื่อง DSC

เครื่อง DSC ต้องได้รับการสอบเทียบมาตรฐานเพื่อให้มีความเชื่อมั่นในผลการวิเคราะห์เช่นเดียวกับเครื่องมือวิเคราะห์อื่น ๆ ให้ได้ผลที่มีความถูกต้อง แม่นยำ และทวนสอบได้ นอกจากนี้ยังสามารถนำผลการวิเคราะห์ไปเปรียบเทียบกับระหว่างห้องปฏิบัติการต่าง ๆ ได้ โดยไม่ต้องคำนึงถึงรุ่นของเครื่อง DSC ที่ใช้ในการวิเคราะห์⁸ การสอบเทียบเครื่อง DSC แบ่งเป็นการสอบเทียบอุณหภูมิและการสอบเทียบกำลังความร้อน (caloric calibration)

โดยทั่วไปอุณหภูมิของตัวทำความร้อนจะสูงกว่าสารตัวอย่างที่ทดสอบอยู่เล็กน้อยเนื่องจากความร้อนที่แผ่ออกจากตัวทำความร้อนจะต้องผ่านก๊าซเฉื่อยมาสู่สารตัวอย่าง (thermal lag) ดังนั้นจึงต้องปรับอุณหภูมิของตัวทำความร้อนให้สัมพันธ์กับอุณหภูมิของสารตัวอย่าง การสอบเทียบอุณหภูมิมักใช้สารอ้างอิงที่เป็นสารบริสุทธิ์ที่รู้ค่าของจุดหลอมเหลวและเป็นไปตามมาตรฐานของ The International Temperature Scale of 1990 ในช่วงอุณหภูมิที่ต้องการศึกษา⁹ สารอ้างอิงที่นิยมใช้มักเป็นโลหะ สารอนินทรีย์หรือสารอินทรีย์บางชนิด ตัวอย่างเช่น



รูปที่ 4 (A) แสดงอุณหภูมิสภาพแก้วของยา celecoxib ที่มีการคายความร้อนที่อุณหภูมิสภาพแก้ว (เส้นสีเขียวและเงาสีส้ม) (B) แสดงอุณหภูมิสภาพแก้วของพอลิเมอร์ soluplus ซึ่งการไหลของความร้อนทั้งหมด (total heat flow) ถูกบดบังด้วยสัญญาณที่เกิดจากการระเหยของน้ำ (ดูรูปสีได้จากบทความซึ่งเผยแพร่บนเว็บไซต์ของวารสาร)

ปรอท (-38.83 องศาเซลเซียส) n-octadecane (28.24 องศาเซลเซียส) กรดเบนโซอิก (122.37 องศาเซลเซียส) อินเดียม (156.6 องศาเซลเซียส) สังกะสี (231.9 องศาเซลเซียส) และตะกั่ว (327.5 องศาเซลเซียส) เป็นต้น ในทางปฏิบัตินิยมใช้สารอ้างอิงตั้งแต่สองชนิดขึ้นไปในช่วงอุณหภูมิที่ใช้ในการทดลอง เช่น หากช่วงอุณหภูมิที่ใช้ศึกษาเป็น 50 - 250 องศาเซลเซียส ควรใช้สารอ้างอิงเป็น n-octadecane (28.24 องศาเซลเซียส) อินเดียม (156.6 องศาเซลเซียส) และสังกะสี (231.9 องศาเซลเซียส)

อัตราการให้ความร้อนที่แตกต่างกันสามารถส่งผลต่อการวัดจุดหลอมเหลวได้โดยอัตราการให้ความร้อนที่สูงจะส่งผลให้ค่าจุดหลอมเหลวที่วัดได้สูงกว่าความเป็นจริง เนื่องจากความร้อนแพร่ไปสู่ตัวอย่างได้ช้ากว่าอุณหภูมิที่เพิ่มขึ้นของตัวทำความร้อน แต่สามารถแก้ไขปัญหานี้ด้วยการวัดจุดหลอมเหลวของสารอ้างอิงด้วยอัตราการให้ความร้อนหรือหล่อเย็นที่ต่างกัน จากนั้นพล็อตกราฟหาความสัมพันธ์ระหว่างอุณหภูมิในแกนตั้งกับอัตราการให้ความร้อนในแกนนอน และคาดคะเนอัตราการให้ความร้อนที่ 0 องศาเซลเซียสต่ออนาที โดยการลากเส้นกราฟไปตัดที่แกนตั้งเพื่อนำค่าตัดที่ได้นี้ไปใช้ปรับความถูกต้องของอุณหภูมิในการให้ความร้อนด้วยอัตราเร็วต่าง ๆ กัน

การสอบเทียบกำลังความร้อนเป็นการใช้สารอ้างอิงบริสุทธิ์เพื่อปรับเทียบค่าเอนทาลปีการหลอมเหลวของสารอ้างอิง อินเดียมเป็นสารอ้างอิงที่สามารถใช้ปรับเทียบได้ทั้งอุณหภูมิและเอนทาลปี โดยค่าเอนทาลปีการหลอมเหลวของอินเดียมมีค่าเท่ากับ 28.57 จูลต่อกรัม⁹ โดยทั่วไปจะใช้อินเดียมเพียงชนิดเดียวในการปรับเทียบกำลังความร้อน¹

สำหรับ MTDSC จะมีโปรแกรมเพิ่มเติมไปจากการวิเคราะห์แบบปกติ ขั้นตอนการสอบเทียบเบื้องต้นในส่วนของอุณหภูมิและกำลังความร้อนจะเหมือนกับเครื่องแบบทั่วไป แต่จำเป็นต้องมีการสอบเทียบค่าความจุความร้อน⁷ ค่าความจุความร้อนเป็นค่าสำคัญที่ทำให้

กระบวนการการแปลงฟูเรียร์เป็นไปอย่างถูกต้อง การปรับเทียบค่าความจุความร้อนมีการใช้อลูมิเนียมออกไซด์บริสุทธิ์ที่รู้ค่าความจุความร้อนแน่นอนที่อุณหภูมิต่าง ๆ โดยมีการตั้งโปรแกรมการวิเคราะห์ให้เหมือนกับโปรแกรมที่จะใช้จริงสำหรับตัวอย่าง ซึ่งได้แก่ อัตราการให้ความร้อน ความกว้างของช่วงอุณหภูมิที่เปลี่ยน และช่วงเวลาที่ปรับเปลี่ยนอุณหภูมิในหนึ่งรอบ จากนั้นทำการทดลองในช่วงอุณหภูมิที่สนใจและอ่านค่าความจุความร้อนของอลูมิเนียมออกไซด์บริสุทธิ์เปรียบเทียบกับค่าความจุความร้อนอ้างอิง ณ อุณหภูมิต่าง ๆ แล้วคำนวณหาความแตกต่างระหว่างค่าความจุความร้อนที่วัดได้จริงและค่าความจุความร้อนจากเอกสารอ้างอิง แล้วใส่ค่านี้ในเครื่องเพื่อให้เครื่องปรับค่าความจุความร้อนให้เป็นไปตามความเป็นจริง

การสอบเทียบเครื่องควรทำทุกครั้งที่มีการเปลี่ยนสถานะและเงื่อนไขต่าง ๆ เช่น การเปลี่ยนชนิดแก๊สเชื้อเพลิง การเปลี่ยนส่วนประกอบที่เกี่ยวกับชุดเตาเผาภายหลังการทำความสะอาด หรือเมื่อเกิดความผิดพลาดซ้ำในผลการทดลองโดยให้สอบเทียบทั้งอุณหภูมิและกำลังการให้ความร้อน สำหรับเครื่องที่ใช้ในการวิเคราะห์เป็นประจำอาจสอบเทียบในบางหัวข้อเพื่อให้แน่ใจว่าผลการวิเคราะห์ออกมาอย่างถูกต้อง ทั้งนี้ความเหมาะสมของควมถี่ในการสอบเทียบและหัวข้อการสอบเทียบเป็นดุลพินิจของผู้ใช้งานโดยทั่วไปการสอบเทียบเครื่องจะใช้โปรแกรมสำเร็จรูปที่มาพร้อมกับเครื่องซึ่งเป็นขั้นตอนอัตโนมัติ

การประยุกต์ใช้ดีฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งแคลอริมิเตอร์ทางเภสัชกรรม

การวิเคราะห์เชิงความร้อนด้วยเครื่อง DSC สามารถนำมาประยุกต์ทางเภสัชกรรมได้โดยเฉพาะการศึกษาเบื้องต้นตำรับยาเตรียมรูปแบบของแข็ง เช่น การระบุพหุสัณฐานของตัวยา^{1,5,10} การศึกษาจลนศาสตร์ของการตกผลึกของตัวยา¹¹⁻¹³ การหาอันตรกิริยาระหว่างสารช่วยและตัวยา¹⁴⁻¹⁶ การหาค่าการละลายในของแข็ง

(solid solubility) การแสดงลักษณะเฉพาะของตำรับ (formulation characterization) โดยเฉพาะในตำรับของแข็งกระจายตัว (solid dispersion) และการศึกษาเสถียรภาพของตัวยาที่อยู่ในรูปอสัณฐาน^{13,17-19} นอกจากนี้ยังสามารถใช้ศึกษาเสถียรภาพของลิโปโซม^{20,21} และการศึกษาสมบัติทางอุณหพลศาสตร์ของชีววัตถุ เช่น การพับตัวของโปรตีน²²

การระบุพหุสัณฐานของรูปผลึกตัวยา

การระบุชนิดของรูปผลึกทำได้หลายวิธี เช่น การหาจุดหลอมเหลว การใช้อินฟราเรดสเปกโทรสโกปี การใช้รามานสเปกโทรสโกปี การวิเคราะห์การเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ (powder X-ray diffraction) การใช้นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรสโกปีในตัวอย่างของแข็ง (solid state nuclear magnetic resonance) เป็นต้น ซึ่งจุดหลอมเหลวนับว่าเป็นค่าพารามิเตอร์หนึ่งที่สำคัญในการบ่งบอกเอกลักษณ์ของรูปผลึกนั้น ๆ ที่สามารถใช้จำแนกชนิดของสารหรือรูปพหุสัณฐาน ณ จุดหลอมเหลวสารในรูปของแข็งจะดูดความร้อนเพื่อสลายพันธะที่ยึดเกาะและเปลี่ยนสถานะเป็นของเหลว พลังงานความร้อนที่ใช้ในการเปลี่ยนสถานะเป็นพลังงานที่เรียกว่า heat of fusion (ΔH_{fusion}) ซึ่งสามารถคำนวณได้จากการอินทิเกรตพื้นที่ใต้กราฟของการหลอมเหลว นอกจากนี้ค่า heat of fusion ยังบ่งบอกถึงปริมาณผลึก (crystallinity) ที่พบใน

ตัวอย่างอีกด้วยตัวอย่างการใช้จุดหลอมเหลวจำแนกพหุสัณฐานของยาชนิดต่าง ๆ แสดงในตารางที่ 1

เครื่อง DSC สามารถหาความสัมพันธ์ระหว่างพหุสัณฐานแต่ละชนิดได้ คือ พหุสัณฐานเดี่ยวที่คงตัวในทุกช่วงอุณหภูมิ (monotropic) และพหุสัณฐานที่คงตัวเฉพาะช่วงอุณหภูมิ (enantiotropic) ซึ่งจากกฎ Heat of fusion ของ Burger และ Ramburger กล่าวว่าถ้าพหุสัณฐานหนึ่งมีจุดหลอมเหลวและค่า ΔH_{fusion} ต่ำกว่าอีกพหุสัณฐานหนึ่ง คู่พหุสัณฐานนี้จะมีความสัมพันธ์ในลักษณะพหุสัณฐานเดี่ยวที่คงตัวในทุกช่วงอุณหภูมิ ส่วนรูปผลึกที่มีจุดหลอมเหลวที่สูงกว่านั้นจะเป็นพหุสัณฐานเดี่ยวที่คงตัวในทุกช่วงอุณหภูมิในกรณีที่พหุสัณฐานมีจุดหลอมเหลวต่ำแต่มีค่า ΔH_{fusion} สูงกว่าค่า ΔH_{fusion} ของอีกพหุสัณฐานที่มีจุดหลอมเหลวสูงกว่า คู่พหุสัณฐานนี้จะมีความสัมพันธ์กันแบบพหุสัณฐานที่คงตัวเฉพาะช่วงอุณหภูมิ โดยที่รูปผลึกทั้งสองสามารถสลับกันเป็นพหุสัณฐานที่คงที่ในช่วงอุณหภูมิที่ต่างกันได้³⁰ อุณหภูมิที่รูปผลึกหนึ่งเปลี่ยนแปลงเป็นพหุสัณฐานที่คงตัวกว่าอีกรูปผลึกหนึ่งจะเป็นอุณหภูมิที่เรียกว่า อุณหภูมิเปลี่ยนผ่าน (transition temperature) โดยกฎ Heat transition ของ Burger และ Ramburger กล่าวว่า ณ อุณหภูมิเปลี่ยนผ่าน จะเกิดการคายความร้อนขึ้น ซึ่งสามารถตรวจวัดได้จากเครื่อง DSC³⁰ เช่น จากการศึกษาของ Barbas และคณะ

ตารางที่ 1 ตัวอย่างการใช้จุดหลอมเหลวจำแนกพหุสัณฐานของยาชนิดต่าง ๆ

ชื่อยา	จุดหลอมเหลว (องศาเซลเซียส)		
	พหุสัณฐานที่ 1	พหุสัณฐานที่ 2	พหุสัณฐานที่ 3
Carbamazepine	192 ²³	189.6 ²³	175.9 ²³
Celecoxib	163 ²⁴	161.5 ²⁴	160.9 ²⁴
Fenofibrate	80	73 ²⁵	50 ³
Felodipine	143.8 ²⁶	134.8 ²⁶	143.7 ²⁶
Nifedipine	169 - 172 ²⁷	161 - 163 ²⁷	135 ²⁷
Etravine	147.9 ¹¹	264 ²⁸	-
Paracetamol	169	152	130 ²⁹

พบว่าปรากฏการณ์การดูดความร้อนในปริมาณเล็กน้อยที่อุณหภูมิ 196 องศาเซลเซียสซึ่งเกิดขึ้นก่อนจุดหลอมเหลวของพหุสัณฐาน A และ B ของตัวยา norfloxacin ที่ 211 และ 220 องศาเซลเซียส ตามลำดับ และที่อุณหภูมิ 196 องศาเซลเซียส เป็นอุณหภูมิเปลี่ยนผ่านของตัวยา norfloxacin³¹

การศึกษาการตกผลึกของตัวยา

การตกผลึกประกอบด้วยสองขั้นตอน คือ การเกิดนิวเคลียส (nucleation) และ การโตขึ้นของผลึก (crystal growth) ในการเปลี่ยนแปลงสถานะจากของเหลวของแข็งหรือการเปลี่ยนอสัณฐานสารจะคายความร้อนเพื่อสร้างพันธะ เช่น พันธะไฮโดรเจน แรงวานเดอร์วาลส์ เป็นต้น ก่อตัวเป็นรูปผลึก ความร้อนที่สารคายออกทำให้การไหลของความร้อนของระบบเปลี่ยนแปลงซึ่งตรวจวัดได้ด้วยเครื่อง DSC โดยพื้นที่ใต้กราฟของการตกผลึกจะเรียกว่าค่า Heat of crystallization (ΔH_c) จลนศาสตร์การตกผลึกสามารถศึกษาที่อุณหภูมิกงที่และไม่คงที่ Q_i และคณะ ได้ทำการศึกษาจลนศาสตร์การตกผลึกของตัวยา etravirine ที่อุณหภูมิกงที่¹¹ โดยศึกษาการตกผลึกของยา etravirine ที่อยู่ในรูปอสัณฐานซึ่งเตรียมโดยวิธี cryomilling ณ อุณหภูมิต่าง ๆ พบว่าที่ 90 องศาเซลเซียส ตัวยา etravirine ตกผลึกอย่างรวดเร็วโดยสังเกตจาก exothermic peak ที่สูงชันและมีฐานแคบ เมื่อเปรียบเทียบกับการตกผลึกตัวยา etravirine ที่อุณหภูมิกงที่ 70 และ 80 องศาเซลเซียสพบว่า exothermic peak มีฐานกว้างและต่ำกว่าที่อุณหภูมิกงที่ 90 องศาเซลเซียส แสดงว่าตัวยามีจลนศาสตร์การตกผลึกที่ช้ากว่าที่อุณหภูมิกงที่ 90 องศาเซลเซียส การมีจลนศาสตร์การตกผลึกอย่างรวดเร็วเป็นเพราะมีอุณหภูมิตกผลึกที่ใกล้เคียงกับอุณหภูมิสภาพแก้วของตัวยาซึ่งอยู่ที่ 99 องศาเซลเซียสโดยโมเลกุลของตัวยามีการเคลื่อนไหวที่มากกว่าในอุณหภูมิช่วงอื่น¹¹ สำหรับการศึกษาจลนศาสตร์การตกผลึกโดยใช้อุณหภูมิกงที่ไม่คงที่เป็นการใช้อัตราการให้ความร้อนที่แตกต่างกัน เช่น การศึกษาของ Zhou และคณะ²⁷ ใช้อัตราการให้

ความร้อน 1, 2, 4 และ 6 องศาเซลเซียสต่อนาที และคำนวณปริมาณผลึกจากพื้นที่ใต้กราฟของ thermogram

ข้อมูลทางจลนศาสตร์ที่ได้จากการศึกษาทั้งแบบอุณหภูมิกงที่ (isothermal DSC) และไม่คงที่ (non-isothermal DSC) สามารถนำไปวิเคราะห์โดยใช้วิธีการหรือสมการทางจลนศาสตร์^{12,27,32} เช่น Avrami-Erofeev model, Kissinger method of analysis, William-Landel-Ferry, Vogel-Tammann-Fulcher และ Model free approach เพื่อวิเคราะห์จลนศาสตร์การตกผลึกและคำนวณค่าพลังงานก่อกัมมันต์ของการตกผลึกได้ด้วย³²

เมื่อเปรียบเทียบการใช้ DSC กับการศึกษาทางความร้อนด้วยวิธีการอื่น ๆ เช่น การใช้กล้องจุลทรรศน์ที่มีแทนความร้อน วิธีทางสเปกโทรสโกปีที่ใช้ร่วมกับแทนให้ความร้อน และเทคนิคการเลี้ยวเบนของรังสีเอกซ์กับแทนให้ความร้อน พบว่า DSC มีข้อได้เปรียบ คือ สามารถวิเคราะห์ความเป็นไปได้ตั้งแต่การก่อตัวของรูปผลึกอย่างชัดเจนตั้งแต่เริ่มต้นจนเสร็จสิ้นกระบวนการตกผลึกซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับกล้องจุลทรรศน์ที่มีแทนความร้อนจะเห็นได้บางจุดไม่ครอบคลุมทั้งหมด และต้องมีการแปลงข้อมูลภาพไปเป็นข้อมูลทางจลนศาสตร์ที่ต้องใช้โปรแกรมชนิดพิเศษ สำหรับวิธีทางสเปกโทรสโกปีที่ใช้ร่วมกับแทนให้ความร้อนนั้นต้องเลือกตัวแทนจุดยอดที่เวฟนัมเบอร์ (wave number) ที่เป็นอัตลักษณ์ของรูปผลึก ในหลายกรณีมีการซ้อนทับกันของจุดยอดทำให้การแปลผลมีความซับซ้อนมากยิ่งขึ้น ส่วนการใช้เทคนิคการเลี้ยวเบนของรังสีเอกซ์และแทนให้ความร้อนจะวัดได้ก็ต่อเมื่อมีความเป็นระเบียบเกิดขึ้นในตัวอย่างเมื่อการตกผลึกเกิดขึ้นโดยสังเกตจากจุดยอดที่เกิดขึ้นจากการหักเหของรังสีเอกซ์ในมุมต่าง ๆ ซึ่งทั้งสองวิธีนี้ให้ผลการวิเคราะห์ค่อนข้างช้าทำให้ไม่สามารถติดตามการตกผลึกที่เกิดขึ้นรวดเร็วได้ อย่างไรก็ตาม DSC เป็นระบบปิดซึ่งไม่สามารถศึกษาผลกระทบที่จะเพิ่มเข้าไปในระบบได้ เช่น การขีดข่วนพื้นผิวของสารอสัณฐานหรือการเพิ่มสารแปลกปลอมเข้าไปเพื่อกระตุ้นการตกผลึก

การเปลี่ยนแปลงพหุสัณฐานของตัวยาในสถานะของแข็ง

การใช้เครื่อง MTDSC ที่อุณหภูมิคงที่สามารถใช้ศึกษาการเปลี่ยนรูปผลึกของตัวยาได้ โดยตั้งค่าการเปลี่ยนอุณหภูมิไว้ประมาณ ± 2 องศาเซลเซียส จากอุณหภูมิที่สนใจ เช่น กรณีตัวยา fenofibrate โดย Tipduangta และคณะ พบว่าพหุสัณฐานที่ III มีการเปลี่ยนไปเป็นพหุสัณฐานที่ I ณ อุณหภูมิ 40 - 45 องศาเซลเซียส โดยการเปลี่ยนแปลงนี้สังเกตได้จากการปรับการเปลี่ยนแปลงค่า reversing heat capacity ทำให้เห็นพิกในช่วงอุณหภูมิดังกล่าว สันนิษฐานว่าเป็นจลนศาสตร์การเปลี่ยนพหุสัณฐาน III ไปเป็นพหุสัณฐาน I ซึ่งยืนยันการเปลี่ยนแปลงได้จากการพบเฉพาะจุดหลอมเหลวของพหุสัณฐานที่ I³

อย่างไรก็ตามการใช้งานในด้านนี้ของเครื่องดิฟเฟอเรนเชียลสแกนิงแคลอริมิเตอร์แบบปรับเปลี่ยนอุณหภูมิในการตรวจสอบการเปลี่ยนแปลงพหุสัณฐานในสถานะของแข็งยังไม่เป็นที่แพร่หลาย เนื่องจากยังไม่สามารถระบุการเปลี่ยนแปลงพหุสัณฐานได้อย่างชัดเจนว่าเปลี่ยนเป็นรูปผลึกชนิดไหนโดยต้องมีการวิเคราะห์ซ้ำด้วยการหาจุดหลอมเหลวซึ่งอาจมีข้อเสียมากกว่าเมื่อเทียบกับการใช้วิธีมาตรฐานหลัก คือ อินฟราเรดหรือรามานสเปกโทรสโกปี ซึ่งมีแทนให้ความร้อน และการวิเคราะห์การเลี้ยวเบนของรังสีเอกซ์และแทนให้ความร้อน ซึ่งสามารถระบุการเปลี่ยนแปลงของพหุสัณฐานได้แบบเวลาจริงจากสเปกตรัม หรือมุมการเลี้ยวเบนของรังสีเอกซ์ที่เปลี่ยนแปลงไป

การหาอันตรกิริยาระหว่างตัวยาและสารช่วยจากจุดหลอมเหลวที่ลดลง

จุดหลอมเหลวที่ลดลงของสารชนิดหนึ่งหรือทั้งสองชนิดเมื่อนำมาผสมกันในรูปแบบของแข็งเป็นปรากฏการณ์ที่บอกถึงอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นระหว่างสารทั้งสองชนิดนั้น การลดลงของจุดหลอมเหลวเกิดขึ้นจากการก่อพันธะไฮโดรเจนร่วมกัน หรืออาจเป็นอันตรกิริยาระดับโมเลกุล

แบบหลวม ๆ (loose molecular interaction)³³ ซึ่งมีการศึกษาการลดลงของจุดหลอมเหลวอย่างแพร่หลายเพื่อหาอันตรกิริยาของสารสองชนิด เช่น พอลิเมอร์กับตัวทำละลาย พอลิเมอร์กับพอลิเมอร์ พอลิเมอร์กับตัวยา ตัวยากับตัวยา และตัวยากับสารก่อผลึกร่วม^{18,33,34} นอกจากนี้ยังใช้ในการศึกษาความเข้ากันของตัวยาและสารช่วยได้อีกด้วย^{14-16,35} DSC เป็นทางเลือกหนึ่งที่ใช้ศึกษาอันตรกิริยาระหว่างตัวยาและสารช่วยได้อย่างดีเมื่อสารสองชนิดเกิดอันตรกิริยากันจะส่งผลให้จุดหลอมเหลว หรืออุณหภูมิสภาพแก้วลดลง โดยสามารถวัดจุดหลอมเหลวและอุณหภูมิสภาพแก้วได้อย่างแม่นยำ

การลดลงของจุดหลอมเหลวสามารถใช้คำนวณค่าการละลายของตัวยาในพอลิเมอร์ได้โดย Marsac และคณะ^{18,36} ได้ศึกษาการละลายของตัวยาเมื่อผสมกับพอลิเมอร์ออสัณฐานในอัตราส่วนร้อยละ 5 - 25 ตามน้ำหนัก โดยใช้ค่า interaction parameter (χ) ดังแสดงในสมการที่ 2

$$\frac{1}{T_{Mmix}} - \frac{1}{T_{Mpure}} = \frac{-R}{\Delta H_{fus}} [\ln \phi_{drug} + (1 - \frac{1}{m}) \phi_{polymer} + \chi \phi_{polymer}^2] \quad (2)$$

โดย T_{Mmix} คือ จุดหลอมเหลวของตัวยาที่มีพอลิเมอร์ผสมอยู่

T_{Mpure} คือ จุดหลอมเหลวของตัวยา

ΔH_{fus} คือ heat of fusion ของตัวยา

ϕ_{drug} คือ อัตราส่วนโดยโมลของตัวยา

$\phi_{polymer}$ คือ อัตราส่วนโดยโมลของพอลิเมอร์

และ m คือ อัตราส่วนโดยปริมาตรของพอลิเมอร์ต่อปริมาตรของตัวยา

การหาค่า χ นั้นต้องจัดเรียงสมการใหม่โดยการพล็อตค่า $(1/T_{Mmix} - 1/T_{Mpure}) \times (\Delta H_{fus} / -R) - \ln(\phi_{drug}) - (1 - 1/m)\phi_{polymer}$ ในแกนตั้งกับ $\phi_{polymer}^2$ ในแกนนอน โดย

ค่า χ จะเท่ากับ slope ของเส้นตรง ดังแสดงในรูปที่ 5 เมื่อได้ค่า χ แล้วจึงนำมาแทนค่าลงในสมการที่ 3

$$\ln \gamma_{drug} = \ln \frac{\phi_{drug}}{X_{drug}} + \left(1 - \frac{1}{m}\right) \phi_{polymer} + \chi \phi_{polymer}^2 \quad \text{---- (3)}$$

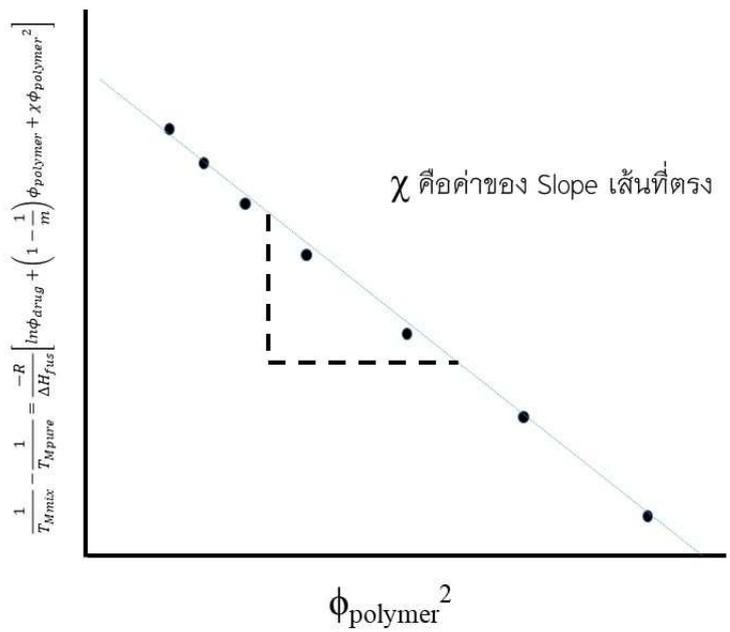
โดย γ_{drug} คือ ค่า activity coefficient ของตัวยา และ X_{drug} คือ เศษส่วนโมล (mole fraction) ของตัวยา

ซึ่ง Marsac และคณะ ได้สมมุติให้การผสมกันของยาและพอลิเมอร์เป็นการผสมแบบอุดมคติโดยถือว่าตัวยาและพอลิเมอร์มีขนาดใกล้เคียงกันทำให้สามารถคาดคะเนค่าเอนโทรปีของการผสมได้ โดยสองพจน์แรกด้านขวามือจะมีค่าเท่ากันเป็นศูนย์ ค่าการละลายของตัวยาที่ได้จากสมการที่ 3 มีการนำไปตรวจสอบความถูกต้องกับค่าที่ละลายได้จริงในพอลิเมอร์ของตัวยาพบว่าแตกต่างกันเล็กน้อยและอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้ วิธีของ Marsac และคณะมีการนำไปใช้อย่างแพร่หลายโดยเฉพาะการศึกษาเกี่ยวกับการตั้งตำรับของแข็งกระจายตัว^{18,37}

ในการศึกษาความเข้ากันของตัวยาและสารช่วยจากจุดหลอมเหลวหรือ ΔH_{fusion} ที่เปลี่ยนแปลงเพื่อแสดงถึงอันตรกิริยาระหว่างยาและสารช่วย^{14-16,35} ยังไม่สามารถใช้เครื่อง DSC เดี่ยว ๆ ได้ วิเคราะห์โครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง ยังคงเป็นวิธีที่ดีที่สุดเนื่องจากสามารถแยกตัวยาวอกจากสารซึ่งเกิดจากการสลายตัวของตัวยาได้

การแสดงลักษณะเฉพาะของตำรับของแข็งกระจายตัวและศึกษาความคงตัวของตัวยาที่อยู่ในรูปออสัญฐาน

การเตรียมสารผสมในลักษณะของแข็งกระจายตัวสามารถเพิ่มการละลายของตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อย หรือเพื่อเตรียมตำรับแบบออกฤทธิ์เนิ่น^{17,19,37,38} โดยตัวยามีการกระจายตัวในเมทริกซ์ได้ในหลายลักษณะ เช่น เป็นรูปผลึก รูปผลึกผสมออสัญฐาน หรือรูปออสัญฐานอย่างเดียว เมทริกซ์ที่ใช้มีในหลายรูปแบบเช่นกัน เช่น รูปผลึกกึ่งผลึก และ ออสัญฐาน^{39,40} รายละเอียดของการเตรียมและผลิตภัณฑ์ที่ใช้เทคนิคนี้สามารถศึกษาเพิ่มเติมได้จากเอกสารอ้างอิง³⁸



รูปที่ 5 การหาค่า χ จาก slope ของเส้นตรงเพื่อกำหนดค่าการละลายของตัวยาในพอลิเมอร์จากการจัดเรียงสมการที่ 2 (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง³⁶)

การวิเคราะห์เชิงความร้อนด้วยวิธี DSC เป็นวิธีหนึ่ง ที่นิยมใช้ในการบ่งบอกลักษณะของตำรับของแข็ง กระจายตัว เช่น อุณหภูมิสภาพแก้วของตำรับที่ตัวยา กระจายตัวในเมทริกซ์เนื้อเยื่อที่เป็นอสัณฐาน การวัดปริมาณ heat of fusion จากการหลอมเหลวของพอลิเมอร์กิ่งผลึก และผลึกยา จากงานวิจัยพบว่า การใช้เครื่องแบบ ปรับเปลี่ยนอุณหภูมิมีประสิทธิภาพในการวิเคราะห์ อุณหภูมิสภาพแก้วที่สูงกว่าการใช้เครื่องแบบทั่วไป เนื่องจากสามารถแสดงอุณหภูมิสภาพแก้วได้ชัดเจนและไม่ ถูกบดบังด้วยกระบวนการคายความร้อนของพอลิเมอร์ หรือการระเหยของน้ำ นอกจากนี้ยังสามารถใช้ศึกษาความ คงตัวของตัวยาในรูปอสัณฐานที่กระจายตัวในเมทริกซ์ เนื้อเยื่อได้อีกด้วย โดยทำการศึกษาการก่อตัวของผลึกใน ตำรับของแข็งกระจายตัวที่เวลาต่าง ๆ หลังเตรียมตำรับ 1, 3, 6 และ 12 เดือน จากนั้นจึงนำอุณหภูมิสภาพแก้ว หรือปริมาณผลึกที่วิเคราะห์ได้จากค่า heat of fusion ที่ เกิดขึ้นในช่วงเวลาต่าง ๆ มาเปรียบเทียบกับ

บทสรุป

วิธีวิเคราะห์เชิงความร้อนด้วยเครื่อง DSC แบบ ทั่วไปและแบบปรับเปลี่ยนอุณหภูมิจึงศึกษากหลายด้านที่ ทำให้ได้ข้อมูลที่จำเป็นจำนวนมากสำหรับการศึกษาก่อน ตั้งตำรับยาแบบของแข็ง การกำหนดสมบัติพื้นฐานของ ตัวยาทังทั้งทางด้านกายภาพและอุณหภูมิศาสตร์ตลอดจน การศึกษาความคงตัวของตำรับของแข็งซึ่งเป็นทั้งข้อมูลที่ ได้โดยตรง ได้แก่ ค่าอุณหภูมิ ค่าความจุความร้อน และ พื้นที่ใต้กราฟระหว่างเกิดปรากฏการณ์ทางความร้อน นอกจากนี้ยังสามารถนำข้อมูลเหล่านี้ไปประมวลผลเพื่อหา ค่าการละลายของตัวยาในเมทริกซ์พอลิเมอร์ การหา อัตราการเกิดของตัวยาและสารช่วย และการศึกษา ความคงตัวของตัวยาในรูปอสัณฐานในตำรับของแข็ง กระจายตัว MTDSC เป็นนวัตกรรมที่สามารถเพิ่ม ประสิทธิภาพของการวิเคราะห์เชิงความร้อนจาก DSC แบบทั่วไปโดยสามารถกำจัดการรบกวนต่าง ๆ ที่มีผลต่อ การวิเคราะห์ เช่น การคลายตัวของพอลิเมอร์เมื่อได้รับ

ความร้อน รวมทั้งสามารถตัดสัญญาณที่เกิดจาก การรบกวนของปรากฏการณ์การระเหยของน้ำที่มีใน พอลิเมอร์ ตลอดจนสามารถวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลง พหุสัณฐานที่เกิดขึ้นในสถานะของแข็งได้ด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Craig DQ, Reading M. Thermal analysis of pharmaceuticals: CRC press; 2006.
2. Gramaglia D, Conway BR, Kett VL, Malcolm RK, Batchelor HK. High speed DSC (hyper-DSC) as a tool to measure the solubility of a drug within a solid or semi-solid matrix. Int J Pharm. 2005;301(1):1-5.
3. Tipduangta P, Takeddin K, Fábíán L, Belton P, Qi S. A New Low Melting-Point Polymorph of Fenofibrate Prepared via Talc Induced Heterogeneous Nucleation. Cryst Growth Des. 2015;15(10):5011-20.
4. Cassel RB. High Heating Rate DSC. TA Instruments Technical Publication, TA. 2002;297.
5. Clas S-D, Dalton CR, Hancock BC. Differential scanning calorimetry: applications in drug development. Pharm Sci Technol Today. 1999;2(8):311-20.
6. Gill PS, Sauerbrunn SR, Reading M. Modulated differential scanning calorimetry. J Therm Anal. 1993;40(3):931-9.
7. Coleman NJ, Craig DQM. Modulated temperature differential scanning calorimetry: A novel approach to pharmaceutical thermal analysis. Int J Pharm. 1996;135(1-2):13-29.
8. Gmelin E, Sarge SM. Temperature, heat and heat flow rate calibration of differential scanning calorimeters. Thermochim Acta. 2000;347(1):9-13.
9. Archer DG, Rudtsch S. Enthalpy of Fusion of Indium: A Certified Reference Material for Differential Scanning Calorimetry. J Chem Eng Data. 2003;48(5):1157-63.
10. Mullin JW. Crystallization: Butterworth-Heinemann; 2001.
11. Qi S, Weuts I, De Cort S, Stokbroekx S, Leemans R, Reading M, et al. An investigation into the crystallisation behaviour of an amorphous cryomilled pharmaceutical material above and below the glass transition temperature. J Pharm Sci. 2010;99(1):196-208.
12. Seefeldt K, Miller J, Alvarez-Núñez F, Rodríguez-Hornedo N. Crystallization pathways and kinetics of carbamazepine-nicotinamide cocrystals from the

- amorphous state by in situ thermomicroscopy, spectroscopy, and calorimetry studies. *J Pharm Sci.* 2007;96(5):1147-58.
13. Rumondor ACF, Stanford LA, Taylor LS. Effects of Polymer Type and Storage Relative Humidity on the Kinetics of Felodipine Crystallization from Amorphous Solid Dispersions. *Pharm Res.* 2009;26(12):2599-606.
 14. Peres-Filho MJ, Gaeti MPN, de Oliveira SR, Marreto RN, Lima EM. Thermoanalytical investigation of olanzapine compatibility with excipients used in solid oral dosage forms. *J Therm Anal Calorim.* 2011;104(1):255-60.
 15. Fathy M, Hassan MA, Mohamed FA. Differential scanning calorimetry to investigate the compatibility of ciprofloxacin hydrochloride with excipients. *Pharmazie.* 2002;57(12):825-8.
 16. Shantikumar S, Sreekanth G, SurendraNath K, JaferValli S, Satheeshkumar N. Compatibility study between sitagliptin and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. *J Therm Anal Calorim.* 2014;115(3):2423-8.
 17. Jung J-Y, Yoo SD, Lee S-H, Kim K-H, Yoon D-S, Lee K-H. Enhanced solubility and dissolution rate of itraconazole by a solid dispersion technique. *Int J Pharm.* 1999;187(2): 209-18.
 18. Marsac PJ, Li T, Taylor LS. Estimation of Drug-Polymer Miscibility and Solubility in Amorphous Solid Dispersions Using Experimentally Determined Interaction Parameters. *Pharm Res.* 2008;26(1):139-51.
 19. Visser MR, Baert L, Klooster Gvt, Schueller L, Geldof M, Vanwelkenhuysen I, et al. Inulin solid dispersion technology to improve the absorption of the BCS Class IV drug TMC240. *Eur J Pharm Biopharm.* 2010;74(2):233-8.
 20. Demetzos C. Differential Scanning Calorimetry (DSC): A Tool to Study the Thermal Behavior of Lipid Bilayers and Liposomal Stability. *J Liposome Res.* 2008;18(3):159-73.
 21. Biltonen RL, Lichtenberg D. The use of differential scanning calorimetry as a tool to characterize liposome preparations. *Chem Phys Lipids.* 1993;64(1):129-42.
 22. Bruylants G, Wouters J, Michaux C. Differential Scanning Calorimetry in Life Science: Thermodynamics, Stability, Molecular Recognition and Application in Drug Design. *Curr Med Chem.* 2005;12(17):2011-20.
 23. Rustichelli C, Gamberini G, Ferioli V, Gamberini MC, Ficarra R, Tommasini S. Solid-state study of polymorphic drugs: carbamazepine. *J Pharm Biomed Anal.* 2000;23(1):41-54.
 24. Ferro LJ, Miyake PS. Polymorphic crystalline forms of celecoxib. Google Patents; 2009.
 25. Di Martino P, Palmieri G, Martelli S. Evidence of a metastable form of fenofibrate. *Pharmazie.* 2000;55(8):625-6.
 26. Surov AO, Solanko KA, Bond AD, Perlovich GL, Bauer-Brandl A. Crystallization and Polymorphism of Felodipine. *Cryst Growth Des.* 2012;12(8):4022-30.
 27. Zhou D, Schmitt EA, Zhang GG, Law D, Vyazovkin S, Wight CA, et al. Crystallization kinetics of amorphous nifedipine studied by model-fitting and model-free approaches. *J Pharm Sci.* 2003;92(9):1779-92.
 28. Weuts I, Van Dycke F, Voorspoels J, De Cort S, Stokbroekx S, Leemans R, et al. Physicochemical properties of the amorphous drug, cast films, and spray dried powders to predict formulation probability of success for solid dispersions: Etravirine. *J Pharm Sci.* 2011;100(1):260-74.
 29. Qi S, Avelle P, Saklatvala R, Craig DQM. An investigation into the effects of thermal history on the crystallisation behaviour of amorphous paracetamol. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008;69(1):364-71.
 30. Burger A, Ramberger R. On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals. I. *Microchim Acta.* 1979;72(3-4):259-71.
 31. Barbas R, Marti F, Prohens R, Puigjaner C. Polymorphism of Norfloxacin: Evidence of the Enantiotropic Relationship between Polymorphs A and B. *Cryst Growth Des.* 2006;6(6):1463-7.
 32. Zhou D, Grant DJW. Model Dependence of the Activation Energy Derived from Nonisothermal Kinetic Data. *J Phys Chem A.* 2004;108(19):4239-46.
 33. Taylor LS, Zografi G. Sugar-polymer hydrogen bond interactions in lyophilized amorphous mixtures. *J Pharm Sci.* 1998;87(12):1615-21.
 34. Rumondor ACF, Ivanisevic I, Bates S, Alonzo DE, Taylor LS. Evaluation of Dru-Polymer Miscibility in Amorphous Solid Dispersion Systes. *Pharm Res.* 2009;26(11):2523-34.

35. Daniel JSP, Veronez IP, Rodrigues LL, Trevisan MG, Garcia JS. Risperidon – Solid-state characterization and pharmaceutical compatibility using thermal and non-thermal techniques. *Thermochimica Acta*. 2013;568:148-55.
36. Marsac PJ, Shamblin SL, Taylor LS. Theoretical and Practical Approaches for Prediction of Drug–Polymer Miscibility and Solubility. *Pharm Res*. 2006;23(10):2417-26.
37. Djuris J, Nikolakakis I, Ibric S, Djuric Z, Kachrimanis K. Preparation of carbamazepine–Soluplus® solid dispersions by hot-melt extrusion, and prediction of drug–polymer miscibility by thermodynamic model fitting. *Eur J Pharm Biopharm*. 2013;84(1):228-37.
38. Woraphatphadung T, Opanasopit P. Solid Dispersions: Technique to Enhance Solubility of Poorly Water Soluble Drug. *Isan J Pharm Sci*. 2015;11(2):1-15.
39. Chiou WL, Riegelman S. Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems. *J Pharm Sci*. 1971;60(9):1281-301.
40. Janssens S, Van den Mooter G. Review: physical chemistry of solid dispersions. *J Pharm Pharmacol*. 2009;61(12):1571-86.