

**การทบทวนงานวิจัย : การสังเคราะห์ไนโตรกลีเซอรินจากกลีเซอรอล
เพื่อใช้ในอุตสาหกรรมทางยา
A Review: Synthesis of Nitroglycerine from Glycerol
for Pharmaceutical Industry**

จุฑามาศ แซ่ตัน¹ เชษฐธิตา วังยุสบ¹ ปาลิตา เจริญเผ่า¹ และ ภิเชก รุ่งโรจน์ชัยพร^{1*}

Jutamart Saetan¹ Chedtida Wangyusob¹ Palita Jaroenphao¹ and Pesak Rungrojchaipon¹

¹ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

¹Department of Chemistry, School of Science, King Mongkut's Institute of Technology Ladkrabang

วันที่ส่งบทความ : 5 กันยายน 2564 วันที่แก้ไขบทความ : 10 เมษายน 2565 วันที่ตอบรับบทความ : 15 พฤศจิกายน 2565

Received: 5 September 2021, Revised: 10 April 2022, Accepted: 15 November 2022

บทคัดย่อ

ไนโตรกลีเซอรินนอกจากถูกใช้เป็นสารสำคัญในการผลิตระเบิดที่ใช้ในอุตสาหกรรมก่อสร้าง เหมืองแร่ และการรื้อถอน ยังเป็นหนึ่งในสารที่ใช้ทางการแพทย์ เพื่อรักษาโรคเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ โดยการสังเคราะห์ไนโตรกลีเซอรินนั้น จะใช้กลีเซอรอลทำปฏิกิริยากับกรดไนตริก และมีกรดซัลฟิวริกเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา โดยส่วนใหญ่จะทำการสังเคราะห์ภายใต้อุณหภูมิไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส ปัจจุบันมีงานวิจัยที่กล่าวถึงไนโตรกลีเซอรินเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง แต่วิธีสังเคราะห์อย่างละเอียดนั้น ส่วนใหญ่เป็นข้อมูลทางการค้าที่สงวนไว้ บทความนี้จึงได้ทำการรวบรวมข้อมูลและศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับวิธีการสังเคราะห์ไนโตรกลีเซอรินจากกลีเซอรอล โดยระบุสภาวะสำคัญ เช่น อุณหภูมิที่ใช้ในการทดลอง รวมไปถึงขั้นตอนและวิธีการสังเคราะห์ไนโตรกลีเซอริน เป็นต้น

คำสำคัญ : ไนโตรกลีเซอริน กลีเซอรอล กรดไนตริก กรดซัลฟิวริก

Abstract

Nitroglycerine has been used as an active ingredient in the manufacture of explosives dynamite, and it is employed in the construction, mining and demolition industries. However, it is also one of the substances used in medical purposes, and treat symptoms related to the heart and blood vessels, such as coronary artery disease. Nitroglycerin is synthesized by the reaction of glycerol with nitric acid and sulfuric acid is used as a catalyst. Most of the nitroglycerines are synthesized at temperature below 30

*ที่อยู่ติดต่อ E-mail address: pesak.ru@kmitl.ac.th

degrees Celsius. Currently, there is an increasing number of research on nitroglycerin, but many details related to the synthetic methods are reserved for commercial uses. This article has gathered information and studied more about how to synthesize nitroglycerin from glycerol. The important specific conditions such as the temperature used in the experiment are discussed including procedures and methods for synthesizing nitroglycerin.

Keywords: Nitroglycerine, Glycerol, Nitric acid, Sulfuric acid

1. บทนำ

ไนโตรกลีเซอรินเป็นของเหลวที่มีความหนาแน่นสูง ไม่มีสี มีลักษณะเป็นน้ำมัน สามารถเกิดการระเบิดได้ดี โดยถูกคิดค้นขึ้นในปี ค.ศ. 1847 โดย Ascanio Sobrero ที่เมืองตูริน ประเทศอิตาลี ไนโตรกลีเซอรินถูกนำมาใช้เป็นส่วนประกอบสำคัญในการผลิตวัตถุระเบิดอย่างไดนาไมต์ ด้วยเหตุนี้จึงมีการนำไปใช้ในอุตสาหกรรมก่อสร้าง รื้อถอน และเหมืองแร่ อีกทั้งยังใช้ทางการแพทย์มานานกว่า 130 ปี โดยใช้เป็นยาขยายหลอดเลือด เพื่อรักษาภาวะที่เกี่ยวข้องกับหัวใจและหลอดเลือด เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง เป็นต้น ซึ่งมีอยู่ในยาเม็ด สเปรย์ ซีฟ้ง และแผ่นแปะใต้ลิ้น [1]

ยาที่มีส่วนประกอบของไนโตรกลีเซอริน จัดเป็นยาขยายหลอดเลือดในกลุ่มไนเตรต ที่ช่วยให้เลือดไหลเวียนได้ขึ้น ด้วยการลดภาวะขาดออกซิเจน นอกจากนี้ยังใช้รักษาและป้องกันอาการเจ็บหน้าอกจากภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดให้ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ หรืออาจใช้รักษาควบคุมภาวะความดันโลหิตสูงในระหว่างการผ่าตัด [2] การเก็บรักษาควรเก็บยาไนโตรกลีเซอรินที่อุณหภูมิห้อง ให้พ้นแสงและความชื้น เพื่อป้องกันไม่ให้ตัวยาสื่อมสภาพ หากจะกำจัดก็ควรกำจัดด้วยวิธีที่เหมาะสม [3]

ไนโตรกลีเซอรินนอกจากจะใช้ผลิตระเบิดได้แล้ว ยังเป็นสารที่สามารถออกฤทธิ์ทางชีวภาพได้ โดยสามารถขยายหลอดเลือดได้ อีกทั้งสามารถซึมผ่านไปยังเซลล์ได้อย่างรวดเร็วผ่านทางเยื่อเมือก เป็นผลให้มีการนำไปผลิตยาได้ในหลากหลายรูปแบบ [4] แต่ก็มีข้อจำกัดในการใช้งานในกลุ่มไนเตรต เนื่องจากหากได้รับยาในปริมาณและสภาวะที่ไม่เหมาะสม เช่น มีอาการข้างเคียงจากการใช้ยาหรือรับยาในปริมาณที่มากเกินไป จะส่งผลต่อการตอบสนองต่อยา (Tachyphylaxis) รวมไปถึงอาจเกิดอาการแพ้รุนแรงได้อีกด้วย [1],[3]

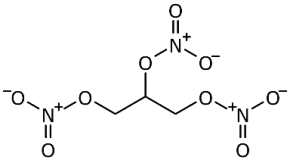
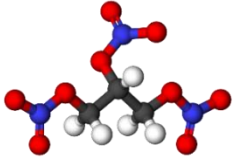
โดยในบทความนี้เป็นการรวบรวมงานวิจัยเกี่ยวกับการสังเคราะห์ไนโตรกลีเซอรินจากกลีเซอรอล วิธีการเตรียมการและขั้นตอนในการสังเคราะห์ เพื่อเป็นการรวบรวมงานวิจัยจากอดีตจนถึงปัจจุบัน และคณะผู้จัดทำมีจุดประสงค์ในการทบทวนงานวิจัยนี้สำหรับผู้ที่ต้องการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับวิธีการสังเคราะห์ไนโตรกลีเซอรินจากกลีเซอรอลได้นำไปใช้ประโยชน์ต่อไป

2. ไนโตรกลีเซอริน

Nitroglycerine (GTN) มีการใช้ประโยชน์มานานมากกว่า 100 ปี [5] มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด (Vasodilator) ดังนั้นจึงใช้เพื่อป้องกันโรคที่เกี่ยวข้องกับหัวใจ เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ความดันโลหิตสูง ควบคุมหัวใจล้มเหลว และในหัวใจขาดเลือด (Heart Failure in Myocardial Infarction) [6] ไนโตรกลี

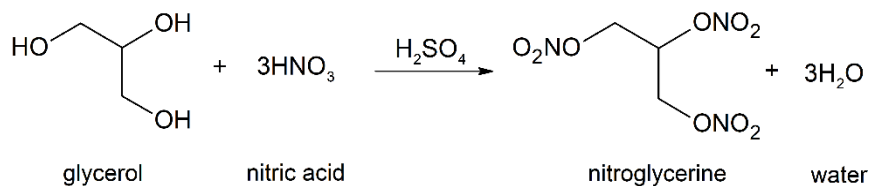
เขอรินถูกใช้ทำระเบิด ในปี ค.ศ. 1847 โดย Ascanio Sobrero ซึ่งเกิดจากปฏิกิริยาระหว่างกลีเซอรอลกับกรดไนตริกและมีกรดซัลฟิวริกเป็นตัวเร่ง ต่อมา Alfred Nobel พัฒนา Nitroglycerine โดยใช้ร่วมกับการทำเหมือง [7] ตารางที่ 1 แสดงถึงข้อมูลเบื้องต้นของคุณสมบัติต่าง ๆ ทั้งทางกายภาพและทางเคมีของไนโตร-กลีเซอรินที่ควรทราบในการสังเคราะห์ไนโตรกลีเซอริน

ตารางที่ 1. คุณสมบัติทางกายภาพและทางเคมีของไนโตรกลีเซอริน [1],[8]-[9]

สมบัติทางกายภาพและทางเคมี	ข้อมูล
โครงสร้าง	 โครงสร้าง 2 มิติ  โครงสร้าง 3 มิติ
สูตรโมเลกุล	$C_3H_5N_3O_9$ หรือ $(C_3H_5(ONO_2)_3)$
น้ำหนักโมเลกุล	227.085 g/mol
สถานะและสี	ของเหลว ไม่มีสี
ความหนาแน่น	1.6 g/cm ³ (at 15 °C)
จุดหลอมเหลว	14 °C
จุดเดือด	50 °C (Explodes)
สมบัติการละลายน้ำใน 100 ส่วน	
น้ำ	ละลายเล็กน้อย
แอลกอฮอล์	ละลายดีมาก
อีเทอร์	ละลายดีมาก
แอซิโตน	ละลายดีมาก
เบนซีน	ละลายดีมาก

2.1 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์ไนโตรกลีเซอริน

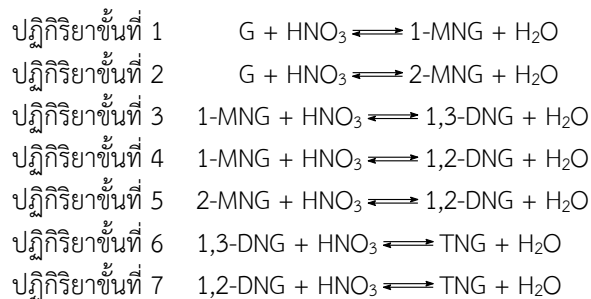
การทำปฏิกิริยาไนเตรชัน (Nitration) ระหว่างกลีเซอรอล 1 โมล กับกรดไนตริก 3 โมล โดยมีกรดซัลฟิวริกเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ดังแสดงในปฏิกิริยาที่ 1 ได้ผลิตภัณฑ์เป็นไนโตรกลีเซอริน 1 โมล กับน้ำ 3 โมล แสดงดังรูปที่ 1



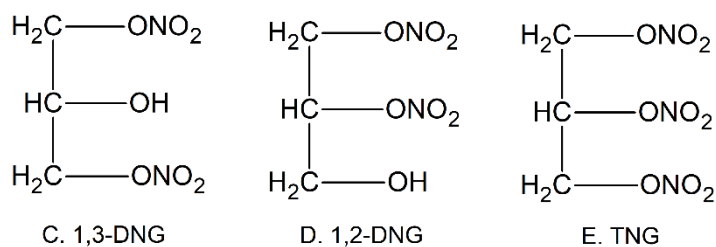
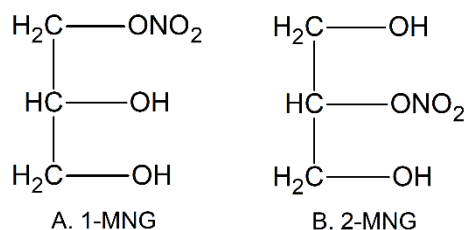
รูปที่ 1. ปฏิกิริยาระหว่างกลีเซอรอลกับกรดไนตริก [10]

2.2 กระบวนการเกิดปฏิกิริยาของไนโตรกลีเซอริน

กระบวนการเกิดปฏิกิริยาของไนโตรกลีเซอริน เกิดจากปฏิกิริยาหลัก 3 ขั้นตอน คือ ไนเตรชัน (Nitration) การตกผลึก (Crystallization) และพอลิเมอร์ไรเซชัน (Polymerization) สามารถแบ่งเป็นปฏิกิริยาย่อย ๆ ได้ 7 ขั้นตอน ดังสมการด้านล่าง และในรูปที่ 2 แสดงโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ที่ได้จากขั้นตอนการเกิดปฏิกิริยาของไนโตรกลีเซอริน



แต่ละขั้นตอนเป็นปฏิกิริยาแบบผันกลับได้ เกิดผลิตภัณฑ์ระหว่างขั้นตอน 5 ผลิตภัณฑ์ ดังนี้



รูปที่ 2 โครงสร้างของผลิตภัณฑ์ที่ได้จากขั้นตอนการเกิดปฏิกิริยา

A.	1-MNG	ย่อมาจาก	1-mononitroglycerine
B.	2-MNG	ย่อมาจาก	2-mononitroglycerine
C.	1,3-DNG	ย่อมาจาก	1,3-dinitroglycerine
D.	1,2-DNG	ย่อมาจาก	1,2-dinitroglycerine

E. TNG ย่อมาจาก trinitroglycerine

ตารางที่ 2. ค่าพลังงานความร้อนจากปฏิกิริยาไนเตรชันขั้นตอนต่าง ๆ

ขั้นปฏิกิริยา	ปฏิกิริยา	ค่าพลังงานความร้อนจากปฏิกิริยาไนเตรชัน (ΔH) kJ/mol
1	$*G + HNO_3 \rightleftharpoons 1-MNG + H_2O$	-17.2 ± 1.3
2	$G + HNO_3 \rightleftharpoons 2-MNG + H_2O$	-8.8 ± 0.8
3	$1-MNG + HNO_3 \rightleftharpoons 1,3-DNG + H_2O$	15.9 ± 1.3
4	$1-MNG + HNO_3 \rightleftharpoons 1,2-DNG + H_2O$	20.1 ± 1.3
5	$2-MNG + HNO_3 \rightleftharpoons 1,2-DNG + H_2O$	11.7 ± 0.8
6	$1,3-DNG + HNO_3 \rightleftharpoons TNG + H_2O$	-6.3 ± 0.8
7	$1,2-DNG + HNO_3 \rightleftharpoons TNG + H_2O$	-10.5 ± 1.3

*หมายเหตุ G ย่อมาจาก Glycerol

ตารางที่ 2 แสดงถึงค่าพลังงานความร้อนที่เกิดขึ้นขณะเกิดปฏิกิริยาไนเตรชันในขั้นตอนต่าง ๆ ของการทำปฏิกิริยา และในขั้นตอนสุดท้ายของปฏิกิริยาเกิดกระบวนการเกิดผลึก (Polymerization) ของ Glycidyl Nitrate ด้วยกรดลิวอิส (Lewis Acid) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาและได้ Polyglycidyl Nitrate (PGN) เป็นผลิตภัณฑ์สุดท้าย [11]-[12]

2.3 ปฏิกิริยาคายความร้อน (Exothermic Reaction)

เนื่องจากการเตรียมสารไนโตรกลีเซอรินเป็นปฏิกิริยาแบบคายความร้อน การควบคุมการทดลองในอุณหภูมิต่ำเพื่อให้ปฏิกิริยาเกิดขึ้นได้เร็วขึ้น และป้องกันการเกิดปฏิกิริยาระเบิดของสาร [13] ไนโตรกลีเซอริน สามารถเตรียมได้จากปฏิกิริยาไนเตรชันของกลีเซอรอล ซึ่งกระบวนการนี้กลีเซอรอลจะถูกผสมอย่างช้า ๆ เข้ากับกรดซัลฟิวริกเข้มข้น (conc. H_2SO_4) และกรดไนตริก (HNO_3) (ส่วนประกอบโดยประมาณคือ กรดไนตริก 40% กรดซัลฟิวริก 50% และกลีเซอรอลจะต้องมีอุณหภูมิประมาณอุณหภูมิห้อง) เนื่องจากเมื่อผสมกลีเซอรอลลงไปจะทำให้เกิดปฏิกิริยาคายความร้อน ซึ่งจะก่อให้เกิดความร้อนสูงมาก สามารถแก้ไขได้โดยการคนสารให้ผสมกันอย่างช้า ๆ เมื่อผสมสารเข้าด้วยกันสักครู่ให้จุ่มภาชนะที่ใช้ผสมสารนั้นลงในน้ำแข็ง เพื่อป้องกันปฏิกิริยาคายความร้อนทำให้เกิดความร้อนสูงเกินไป ซึ่งถ้าเกิดความร้อนสูงมากจะทำให้เกิดการสลายตัวของกรดไนตริกหรือเกิดการระเบิดได้ อุณหภูมิของสารควรอยู่ที่ $30^\circ C$ ปัญหาในการใช้ไนโตรกลีเซอรินคือจุดเยือกแข็งที่สูงเพียง $13^\circ C$ วัตถุประสงค์ที่ใช้ไนโตรกลีเซอริน ส่วนมากจะเป็นของแข็งที่ไวต่อการกระตุ้น ซึ่งสามารถลดจุดเยือกแข็งได้ ด้วยการนำไปผสมเข้ากับสารอื่น เช่น ผสมไนโตรกลีเซอรินกับเอทิลีน ไกลคอล ไดไนเตรต ซึ่งจะช่วยให้จุดเยือกแข็งมีค่าเท่ากับ $-29^\circ C$ [14]

เมื่อเปรียบเทียบสารกลุ่มไนโตรกลีเซอรินกับไนเตรทเอสเทอร์ที่น้ำหนักโมเลกุลต่ำตัวอื่น ๆ ไนโตรกลีเซอรินนั้นมีความไวต่อแรงกระแทกหรือความเสียดทานเป็นอย่างมาก ถึงแม้จะมีกระบวนการสังเคราะห์ในปริมาณน้อยจะมีความอันตรายน้อยแต่กระบวนการสังเคราะห์และทำให้บริสุทธิ์นั้นจะต้องทำโดยนักเคมีที่มีความเชี่ยวชาญ และทำในห้องปฏิบัติการที่ได้ใบรับรองให้ทำการทดลองที่มีโอกาสเกิดการระเบิดได้ ในขั้นตอนที่ต้องทำการแยกของเหลวนั้นจะต้องสวมถุงมือเคฟลาร์ (Kevlar Gloves) และเฟส

ชีลด์ (Face Shield) ถ้าเพิ่มปริมาณการผลิตไนโตรกลีเซอรินที่มากกว่า 40 มิลลิกรัม โดยใช้การระเหยด้วยการปั่นเหวี่ยง (Rotary Evaporation) อาจจะทำให้เกิดอันตรายได้เนื่องจากเกิดฟองอากาศที่เกิดจากความร้อนผ่านการเกิด Adiabatic Collapse ของฟองอากาศ [23]

ตารางที่ 3. สภาวะของปฏิกิริยาไนเตรชันระหว่างกลีเซอรอลและกรดไนตริก

Reactants	Molar Ratio Glycerol : Nitric acid	Catalyst	Temp.	% Yield	Reference
Glycerol and Nitric acid	1:4.3	Sulfuric acid 11 mol	-	91.77	[15]
Glycerol and Nitric acid	1:4	Sulfuric acid 3.33 mol	-	85.65-87.69	[16]
Glycerol and Nitric acid	1:2	Sulfuric acid 4.5 mol	40 to 50 °C	(Low yield)	[17]*
Glycerol and Nitric acid	1:3.9	Sulfuric acid 4.5 mol	10 °C	85.65-87.69	[18]
Glycerol and Nitric acid	1:3.5	Sulfuric acid 0.72 mol	15-35 °C	-	[19]
Glycerol and Nitric acid	1:3.5	Sulfuric acid 3.75 mol	Below 10 °C	51.82	[20]
Glycerol and Nitric acid	1:8.5	Sulfuric acid 5.26 mol	10-30 °C	-	[21]
Glycerol and Nitric acid	1:3	Sulfuric acid 0.72 mol	Below room temperature	-	[22]
Glycerol and Nitric acid	1:4.9	Sulfuric acid 0.02 mol	5-15 °C	85.65	[23]

*หมายเหตุ จากการคำนวณอัตราส่วนโดยโมลของกลีเซอรอลต่อกรดไนตริกส่งผลให้กรดไนตริกน้อยอาจทำให้มีกลีเซอรอลเหลือในปฏิกิริยา

จากตารางที่ 3 ในการศึกษาวิจัยข้างต้น พบว่ามีการใช้สารผสมระหว่างกรดไนตริกที่ปริมาณ 40% และกรดซัลฟิวริก 60% แล้วจึงนำสารผสมครั้งนี้ไปทำปฏิกิริยาต่อไป ทำให้เมื่อนำมาคำนวณอัตราส่วนของแต่ละสารประกอบแล้วจึงพบว่าการใช้กรดไนตริกที่น้อยกว่ากลีเซอรอล จึงส่งผลให้สภาวะต่าง ๆ มีความแตกต่างจากงานวิจัยอื่น ๆ ที่ยกมา ทั้งนี้การทดลองบางส่วนที่ได้ยกมานั้นเป็นส่วนปฏิบัติการขนาดใหญ่ ที่มีการใช้ปริมาณของสารอยู่ที่ 100 กรัม ทำการทดลองภายใต้การควบคุมสภาวะต่าง ๆ อย่างเข้มงวดเพื่อป้องกันการเกิดระเบิดขึ้น ดังนั้นในการทำการทดลองภายในห้องปฏิบัติการทั่วไป จึงจำเป็นที่จะต้องลดสเกลของการทำการทดลองลงมาเพื่อป้องกันการเกิดระเบิดขณะทำการทดลอง

2.4 ไนโตรกลีเซอรินทางเภสัชกรรม

2.4.1 ยาไนโตรกลีเซอริน

ไนโตรกลีเซอรินนั้นได้ถูกระบุไว้ว่าใช้เพื่อป้องกันและรักษาโรคหลอดเลือดหัวใจตีบหรืออาการเจ็บหน้าอกระหว่างการออกกำลังกายและหลอดเลือด เช่นเดียวกับการรักษาความดันโลหิตสูงระหว่างการผ่าตัดหรือกระตุ้นความดันเลือดต่ำระหว่างการผ่าตัด [24]-[25] นอกจากนี้ยังใช้ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตาย [25]

รูปแบบของการฉีดทางหลอดเลือดดำที่ใช้ในกรณีฉุกเฉินและมักใช้รักษาอาการกระดูกของหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลันที่เกิดจากโคเคน ภาวะฉุกเฉินจากความดันโลหิตสูง และอาการกำเริบของภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน [26]

2.4.2 เภสัชพลศาสตร์

ไนโตรกลีเซอรินทำให้หลอดเลือดบริเวณกล้ามเนื้อเรียบคลายตัว ทำให้หลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำเกิดการขยายตัว ช่วยลด preload และ afterload ของหัวใจและลดอาการกระดูกของหลอดเลือดหัวใจ ลดแรงต้านของหลอดเลือดภายในร่างกาย รวมทั้งความดันโลหิต [13] ไนโตรกลีเซอรินจะลดการทำงานของหัวใจ ซึ่งถือว่าเป็นวิธีที่ดีที่สุดในการช่วยบรรเทาอาการเจ็บหน้าอก โดยมีผลมาจากการขยายหลอดเลือดแดง [26] รูปที่ 3 แสดงตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาไนโตรกลีเซอรินแบบแคปซูลและอัดเม็ด [27]



รูปที่ 3. ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาไนโตรกลีเซอรินแบบแคปซูลและอัดเม็ด [27]

2.4.3 ความเป็นพิษของไนโตรกลีเซอริน

การใช้ไนโตรกลีเซอรินเกินขนาดสามารถส่งผลกระทบต่อทางโลหิตวิทยาที่หลากหลาย ผลกระทบทั่วไปอาจรวมถึงการวิงเวียนศีรษะ บ้านหมุน ไข้ ผิวน้ำแดง อาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือดอาจรวมถึงการเป็นลมหมดสติ หายใจลำบาก อัตราการเต้นของหัวใจลดลง ใจสั่น และอาการทางระบบประสาทที่อาจรวมถึงการอัมพาต ชัก โคม่าและเสียชีวิต [27] ปัจจุบันยังไม่มีวิธีการถอนพิษอันเนื่องมาจากการใช้ยาไนโตรกลีเซอรินเกินขนาด หรือวิธีการกำจัดสารส่วนเกินออกจากการไหลเวียนภายในร่างกาย [24]-[25]

2.4.4 ตัวอย่างยาที่มีการใช้ร่วมกับไนโตรกลีเซอริน [24]

Aspirin (Acetylsalicylic Acid): ความเข้มข้นของไนโตรกลีเซอรินในเซรุ่มจะเพิ่มขึ้นเมื่อผสมกับกรดอะซิติลซาลิไซลิก

Benzthiazide: ประสิทธิภาพการรักษาของไนโตรกลีเซอรินจะเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับ Benzthiazide
Carprofen: ประสิทธิภาพการรักษาของไนโตรกลีเซอรินจะลดลงเมื่อใช้ร่วมกับแคปโพรเฟน

3. งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

จากการรวบรวมงานวิจัยต่าง ๆ พบว่าขั้นตอนการทำปฏิกิริยาจะเริ่มที่การเตรียมกรดไนตริกกับตัวเร่งปฏิกิริยาอย่างกรดซัลฟิวริกก่อน จากนั้นจึงจะนำไปทำปฏิกิริยากับกลีเซอรอล โดยกระบวนการและเครื่องมือที่ใช้จะแตกต่างกันไปตามวิธีการและสถานะที่ใช้ โดยมีการพัฒนากระบวนการสังเคราะห์เพื่อให้ได้ไนโตรกลีเซอรินที่มีความบริสุทธิ์และร้อยละผลผลิตที่ดีที่สุด โดยแต่ละงานวิจัยมีการดำเนินการดังนี้

Franz Aigner และคณะ [15] ได้จดสิทธิบัตรเกี่ยวกับกระบวนการผลิตไนโตรกลีเซอริน ที่ให้ปริมาณไนโตรกลีเซอรินในปริมาณที่สูงกว่าเดิม โดยการเตรียมสารละลายผสมของกรดซัลฟิวริกเข้มข้น และกรดไนตริกเข้มข้น และนำในอัตราส่วนต่างกัน และพบว่าจากปฏิกิริยา ไนเตรชัน โดยใช้กลีเซอรอล 100 กรัม และกรดไนตริก 900 กรัม ในอัตราส่วน $H_2SO_4:HNO_3:H_2O$ เท่ากับ 60:30:10 ได้ผลิตภัณฑ์ไนโตรกลีเซอริน 225 กรัม เมื่อคำนวณเป็นผลผลิตร้อยละจะได้ประมาณ 92% ซึ่งสูงที่สุดที่พบในรายงานนี้

Frederic Lewis Nathan และคณะ [16] ได้จดสิทธิบัตรเกี่ยวกับการทดลองเกี่ยวข้องกับการพัฒนาวิธีการผลิตไนโตรกลีเซอริน โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อลดต้นทุนของไนโตรกลีเซอริน โดยใช้ปริมาณของกรดผสมที่ลดลง ทำการเตรียมโดยนำกลีเซอรอลและกรดไนตริกอัตราส่วนโดยโมลเท่ากับ 1:4 โดยใช้กลีเซอรอลจำนวน 100 กรัม ผสมกับกรดไนตริก 280 กรัม และกรดซัลฟิวริก 340 กรัม โดยกรดไนตริกและกรดซัลฟิวริกมีความเข้มข้น 91.5% และ 96% ตามลำดับ เมื่อคำนวณเป็นผลผลิตร้อยละจะได้ประมาณ 85.65-87.69%

Phokion Naoum [17] ได้รวบรวมสิทธิบัตรเกี่ยวกับการทดลองเกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์ไนโตรกลีเซอริน ทำการเตรียมโดยนำกลีเซอรอลและกรดไนตริกอัตราส่วนโดยโมล เท่ากับ 1:2 โดยใช้กลีเซอรอล 100 กรัม ผสมกับกรดไนตริก 300 กรัม และกรดซัลฟิวริก 450 กรัม โดยกรดไนตริกและกรดซัลฟิวริกมีความเข้มข้น 40% และ 98% ตามลำดับ อุณหภูมิที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาประมาณ 40-50 องศาเซลเซียส จะพบว่าจากการคำนวณอัตราส่วนโดยโมลของกลีเซอรอลต่อกรดไนตริกส่งผลให้กรด ไนตริกน้อย อาจทำให้มีกลีเซอรอลเหลือในปฏิกิริยา เมื่อคำนวณเป็นผลผลิตร้อยละจะได้ค่าที่ต่ำที่สุดที่พบในรายงานนี้

Phokion Naoum [18] ได้ศึกษาไนโตรกลีเซอรินที่เกิดขึ้นจากการทำปฏิกิริยาระหว่างกรดไนตริกและกลีเซอรอล ตั้งแต่กระบวนการการผลิต ลักษณะการเกิดปฏิกิริยาจนถึงผลิตภัณฑ์และการนำไปผลิตต่อเป็นระเบิดไดนาไมต์ ซึ่งการเกิดไนโตรกลีเซอรินจะทำการเตรียมโดยนำกลีเซอรอลและกรดไนตริกอัตราส่วน 1:3.9 อุณหภูมิที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาประมาณ 10 องศาเซลเซียส ได้ผลิตภัณฑ์ไนโตรกลีเซอริน 210 กับ 215 กรัม เมื่อคำนวณเป็นผลผลิตร้อยละจะได้ประมาณ 85.65% และ 87.69% ตามลำดับ

T.W. Pean และ D.C. Baun [19] ได้ศึกษาขั้นตอนการเตรียมสารมาตรฐานไนโตรกลีเซอรินเพื่อใช้เป็นยาฉีด โดยพบว่าสารมาตรฐานไนโตรกลีเซอรินที่เตรียมได้จากการกรองปราศจากเชื้อ มีความเสถียรและอยู่ได้นานสามเดือน การเตรียมวิธีนี้จะทำให้มีความบริสุทธิ์ สิ่งต่างๆที่เจือปนอยู่ในไนโตรกลีเซอรินน้อย และไนโตรกลีเซอรินที่เตรียมโดยวิธีนี้ถูกนำมาใช้จริงในทางคลินิกที่โรงพยาบาล ไทรอนโตเจนอร์ลเป็นเวลาสี่ปี ผลคือได้รับความปลอดภัยและมีผลการรักษาสำหรับการใช้งานในมนุษย์ ทำการเตรียมโดยนำ

กลีเซอรอลและกรดไนตริกอัตราส่วนโดยโมลเท่ากับ 1:3.5 อุณหภูมิที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาประมาณ 15-35 องศาเซลเซียส

Simon [20] ได้ศึกษาการสังเคราะห์ไนโตรกลีเซอริน โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อแยกไนโตรกลีเซอริน ออกจากกรด ทำการเตรียมโดยนำกลีเซอรอลและกรดไนตริกอัตราส่วนโดยโมล เท่ากับ 1:3.5 โดยใช้กรด ซัลฟิวริกเข้มข้นจำนวน 200 มิลลิลิตร และกรดไนตริกเข้มข้นปริมาตร 100 มิลลิลิตร ผสมกรดไนตริกกับ กรดซัลฟิวริกลงในขวด แล้วแช่ในอ่างใส่น้ำแข็ง ใช้แท่งแก้วคนให้เข้ากัน เมื่ออุณหภูมิของกรดประมาณ -40 องศาเซลเซียส เติมกลีเซอรอล 50 มิลลิลิตร เมื่อคำนวณเป็นผลผลิตร้อยละจะได้ประมาณ 51.82%

Kai-Tai Lu และคณะ [21] ได้ศึกษาตัวแปรทางจลนศาสตร์และสถานที่ปลอดภัยในการสังเคราะห์ ไนโตรกลีเซอรินจากปฏิกิริยาไนเตรชันระหว่างกลีเซอรอลและกรดไนตริกโดยใช้ถังปฏิกรณ์กวน แบบต่อเนื่อง (Continuous Stirred Tank Reactor : CSTR) โดยคณะผู้วิจัยคาดว่าผลการทดลองที่ได้จะ เป็นประโยชน์ในอุตสาหกรรมการผลิตไนโตรกลีเซอริน เนื่องจากเคยเกิดเหตุการณ์ไฟไหม้และเกิดการ ระเบิดขึ้นหลายครั้งระหว่างกระบวนการผลิต เมื่อศึกษาพบว่ามาจากความไม่เสถียรทางความร้อนอย่าง รุนแรงทั้งในปฏิกิริยาไนเตรชันและกระบวนการในการทำให้สารบริสุทธิ์ ในกระบวนการผลิต ไนโตรกลีเซอรินทำโดยใช้กลีเซอรอลจำนวน 33.6 กรัม ใช้กรดไนตริก 192.96 กรัม อัตราส่วนโดยโมล เท่ากับ 1:8.5 และใช้กรดซัลฟิวริก 516.17 กรัม อุณหภูมิที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาประมาณ 10-30 องศา เซลเซียส

Jayvir [22] ได้ศึกษาวิธีทำไนโตรกลีเซอริน ทำการเตรียมโดยนำกลีเซอรอลและกรดไนตริก อัตราส่วนโดยโมลเท่ากับ 1:3 มาให้ความร้อนที่อุณหภูมิไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส เพื่อป้องกันเกิดการ ระเบิด หลังจากทำปฏิกิริยาไนเตรชันเป็นเวลา 10 นาที จะได้สารไนโตรกลีเซอรินเกิดขึ้น และลอยอยู่ชั้นบน ของสารละลาย เมื่อปฏิกิริยาสมบูรณ์ทำการแยกสารละลายที่ได้อย่างระมัดระวัง

Alessandro E และคณะ [23] ได้ทำวิจัยเกี่ยวกับการสังเคราะห์ไนโตรกลีเซอรินแบบ Small-scale ความบริสุทธิ์สูงและไม่เป็นอันตราย การเตรียมสารละลายผสมของกรดไนตริกและกรดซัลฟิวริก โดยใช้กรด ไนตริกและกรดซัลฟิวริกมีความเข้มข้น 99.5% และ 98% ตามลำดับ และใช้กลีเซอรอลจำนวน 500 มิลลิกรัม เติมน้ำโดยปีเปตลงในส่วนผสมของกรดกับไดคลอโรมีเทน ปั่นกวนส่วนผสมให้เข้ากันและรักษา อุณหภูมิในการทำปฏิกิริยาไม่เกิน 15 องศาเซลเซียส เมื่อคำนวณเป็นผลผลิตร้อยละจะได้ประมาณ 85.65%

Parke-Davis Div of Pfizer Inc [24] ได้ทำการผลิตและจดสิทธิบัตรของผลิตภัณฑ์ Nitrostat ที่ เป็นยาเม็ดไนโตรกลีเซอรินแบบอมใต้ลิ้น ลักษณะเป็นเม็ดสีขาว กลม หน้าแบน โดยมีความแรงสามระดับ คือปริมาณ 0.3 มิลลิกรัม 0.4 มิลลิกรัม และ 0.6 มิลลิกรัม โดยมีส่วนประกอบของแลคโตสโมโนไฮเดรต กลีเซอรินโมโนสเตียเรต แบงกรีเจลาตินไนซ์ แคลเซียมสเตียเรต แบง และซิลิกอนไดออกไซด์กับคอลลอยด์ โดยการดูดซึมของไนโตรกลีเซอรินที่แน่นอนจากยาเม็ด Nitrostat อยู่ที่ประมาณ 40% โดยอาจแปรผกผัน ไปตามปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อการดูดซึมยาของร่างกาย

Baxter Healthcare Corporation [27] ได้ทำการผลิตและจดสิทธิบัตรของผลิตภัณฑ์ Nitroglycerin ใน 5% Dextrose โดยเป็นสารละลายไนโตรกลีเซอรินและเดกซ์โทรสที่ปลอดเชื้อปราศจาก เชื้อสำหรับฉีด สารละลายมีความใสและไม่มีสี แต่ละ 100 มิลลิลิตร ประกอบด้วยไนโตรกลีเซอริน 10 มิลลิกรัม 20 มิลลิกรัม หรือ 40 มิลลิกรัม (เติมไนโตรกลีเซอรินเจือจางพร้อมโพรพิลีนไกลคอล) Dextrose

Hydrous 5 กรัม แอลกอฮอล์ 0.84 มิลลิลิตร (เดิมเพื่อเป็นตัวช่วยในการละลาย) และกรดซัลฟิวริกไฮดรอส 105 มิลลิกรัม (เดิมเพื่อเป็นบัฟเฟอร์) โดย ค่า pH ของสารละลายจะถูกปรับด้วยโซเดียมไฮดรอกไซด์และกรดไฮโดรคลอริกหากจำเป็น แม้ว่าไนโตรกลีเซอรินแห้งจะระเหิดได้ แต่ไนโตรกลีเซอรินในเดกซ์ทอส 5% จะไม่สามารถระเหิดได้

Merck Sharp & Dohme Corp [28] ได้ทำการผลิตและจดสิทธิบัตรของผลิตภัณฑ์ NITRO-DUR® (Nitroglycerin) ในรูปแบบของ Transdermal Infusion System โดยยาตัวนี้เป็นยูนิตแบบแผ่นแปะที่ออกแบบมาเพื่อให้ควบคุมการปล่อยไนโตรกลีเซอรินอย่างต่อเนื่องผ่านผิวหนังปกติ โดยอัตราการปล่อยไนโตรกลีเซอริน ขึ้นอยู่กับพื้นที่ของแผ่นแปะ โดยในทุกๆตารางเซนติเมตร จะให้ไนโตรกลีเซอรินประมาณ 0.02 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง ดังนั้นแผ่นแปะระบบทรานส์เดอร์มอลแบบ 5-, 10-, 15-, 20-, 30- และ 40-cm² จะมีการปล่อยไนโตรกลีเซอรินประมาณ 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.6 และ 0.8 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง ตามลำดับ ส่วนที่เหลือของไนโตรกลีเซอรินในแต่ละระบบจะถูกกักเก็บโดยระบบและไม่ถูกนำไปใช้ ระบบทรานส์เดอร์มอลของ NITRO-DUR ประกอบด้วยไนโตรกลีเซอรินในกาาโพลีเมอร์ที่มีอะคริลิกเป็นส่วนประกอบหลัก พร้อมด้วยสารเชื่อมขวางแบบเรซินเพื่อให้เป็นแหล่งของสารออกฤทธิ์อย่างต่อเนื่อง แต่ละยูนิตถูกปิดผนึกในซองกระดาษโพลีเอทิลีนฟอยล์

จากงานวิจัยทั้งหมดที่ยกมาจะเห็นว่ามีการพัฒนากระบวนการและสถานะต่างๆ ทั้งการเพิ่มเติมสารในการทำปฏิกิริยา เช่น ไดคลอโรมีเทนเพื่อทำการปรับปรุงความบริสุทธิ์ของไนโตรกลีเซอรินที่ได้ หรือการใช้น้ำในขั้นตอนการผสมกรดไนตริกและตัวเร่งปฏิกิริยาอย่างซัลฟิวริกเพื่อเพิ่มปริมาณร้อยละผลผลิตของไนโตรกลีเซอริน การเพิ่มเติมขั้นตอนการสังเคราะห์ การใช้เครื่องมือเฉพาะอย่าง CSTR ในการปฏิบัติการขนาดใหญ่ การกรองแบบปลอดเชื้อในกระบวนการสังเคราะห์ไนโตรกลีเซอรินเพื่อใช้ทางการแพทย์ รวมไปถึงการลดปริมาณกรดที่ใช้ลงเพื่อลดต้นทุนของการใช้สาร ทั้งนี้ขั้นตอนที่กล่าวมาเป็นกระบวนการในการสังเคราะห์ไนโตรกลีเซอรินเพื่อให้ได้ความบริสุทธิ์และร้อยละผลผลิตที่ดีที่สุดโดยมีสถานะ ต้นทุน และสเกลการปฏิบัติการที่แตกต่างกัน ในการนำไปต่อยอดนั้นจึงจำเป็นต้องคำนึงถึงปัจจัยต่าง ๆ รวมถึงปริมาณสารตั้งต้น และสารผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการสังเคราะห์ไนโตรกลีเซอรินด้วย

4. สรุป

การสังเคราะห์ไนโตรกลีเซอรินจากกลีเซอรอลนั้นสามารถทำได้โดยการทำปฏิกิริยาระหว่างกลีเซอรอลและกรดไนตริก โดยมีกรดซัลฟิวริกเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา และมีการใช้อุณหภูมิรวมไปถึงวิธีการสังเคราะห์ที่ต่างกัน โดยคณะผู้จัดทำได้รวบรวมสถานะต่างๆที่ใช้ในการสังเคราะห์ไนโตรกลีเซอรินจากกลีเซอรอล โดยมีการเปลี่ยนแปลงรายละเอียดปลีกย่อย เช่น อัตราส่วนระหว่างสารตั้งต้นและตัวเร่งปฏิกิริยา อุณหภูมิที่ควรใช้ รวมทั้งวิธีที่ใช้ในการสังเคราะห์ และจากการรวบรวมวิธีการสังเคราะห์ในสถานะต่าง ๆ ไว้ในบทความนี้ พบว่าปฏิกิริยาส่วนใหญ่จะใช้อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส อาจมีบางปฏิกิริยาที่อุณหภูมิสูงถึง 50 องศาเซลเซียส แต่ก็จะมีการควบคุมอุณหภูมิให้ลดต่ำลงตลอดระหว่างการสังเคราะห์เพื่อไม่ให้อุณหภูมิสูงเกินกว่านั้น เนื่องจากไนโตรกลีเซอรินสามารถเกิดการระเหิดได้ และใช้ปริมาณของกรดไนตริกที่มากเกินไปในการทำปฏิกิริยากับกลีเซอรอล จากการรวบรวมศึกษาพบว่าอัตราส่วนโดยโมลระหว่าง กลีเซอรอล (G) : กรดไนตริก (N) ที่ให้ร้อยละผลผลิตที่ดีที่สุดคือ กลีเซอรอล 1 ส่วน ต่อ กรดไนตริก

4 ส่วน โดยจะให้ร้อยละผลผลิตที่ 80% ขึ้นไปทั้งหมด โดยเครื่องมือในการวิเคราะห์จะใช้ Gas Chromatography (GC) ในการวิเคราะห์องค์ประกอบของสารและปริมาณของสารประกอบที่อยู่ภายในไนโตรกลีเซอริน ใช้ NMR Spectroscopy ในการวิเคราะห์อัตราส่วนของสารในสารผสมและตำแหน่งโมเลกุล รวมไปถึงโครงสร้างของสาร และใช้ FT-IR Spectroscopy ในการวิเคราะห์หาหมู่ฟังก์ชันและหาสารที่อาจปนเปื้อนอยู่ในไนโตรกลีเซอริน

ในส่วนของการนำไปใช้ในอุตสาหกรรมยานั้น การผลิตยาสามารถเป็นไปได้หลายลักษณะทั้งแบบเม็ด แบบฉีด แผ่นแปะ และสเปรย์ โดยทั้งหมดนี้จะทำการผลิตโดยใช้ปริมาณของไนโตรกลีเซอรินและสารประกอบอื่น ๆ ที่แตกต่างกันไปตามชนิดของยาและตามแต่ละสูตรของบริษัทนั้น ๆ เนื่องจากเป็นข้อมูลทางการค้าและมีการจดสิทธิบัตร โดยผู้เขียนมีการหาข้อมูลได้เพียงเบื้องต้นของข้อมูลยาเท่านั้น ซึ่งอาจไม่ครอบคลุมการค้นคว้าหาข้อมูลเชิงลึกไปถึงปริมาณที่ใช้ อัตราส่วน และวิธีการนำไนโตรกลีเซอรินไปผลิตเป็นยาแบบเชิงลึก

เอกสารอ้างอิง (References)

- [1] Nitroglycerin. แหล่งข้อมูล : <https://en.m.wikipedia.org/wiki/Nitroglycerin>. ค้นเมื่อวันที่ 27 กรกฎาคม 2564.
- [2] Nitroglycerin (ไนโตรกลีเซอริน). แหล่งข้อมูล : <https://www.pobpad.com/nitroglycerin>. ค้นเมื่อวันที่ 27 กรกฎาคม 2564.
- [3] ไนโตรกลีเซอริน (Nitroglycerin). แหล่งข้อมูล : <https://helloworld.com/ยาและอาหารเสริม/ไนโตรกลีเซอริน-nitroglycerin/>. ค้นเมื่อวันที่ 27 กรกฎาคม 2564.
- [4] Sanjay Divakaran, MD, Joseph Loscalzo, MD, PhD. 2017. The Role of Nitroglycerin and Other Nitrogen Oxides in Cardiovascular Therapeutics. *JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY*. VOL 70, NO. 19. Page 1-2.
- [5] ABURAWI, S., CURRY, S., & WHELPON, R. 1984. Chemical denitration of nitroglycerin, and conversion of 1,2-dinitroglycerin to 1,3-dinitroglycerin. *International Journal of Pharmaceutics*, 22(2-3), 327-336.
- [6] Nitroglycerin. แหล่งข้อมูล : <https://go.drugbank.com/drugs/DB00727>. ค้นเมื่อวันที่ 27 กรกฎาคม 2564.
- [7] Nitroglycerin and Dynamite. Nitroglycerin. แหล่งข้อมูล : <https://www.nobelprize.org/alfred-nobel/nitroglycerine-and-dynamite/>. ค้นเมื่อวันที่ 27 กรกฎาคม 2564.
- [8] NITROGLYCERINE Synthesis, SAR, MCQ, Structure, Chemical Properties and Therapeutic Uses. แหล่งข้อมูล : <https://gpatindia.com/nitroglycerine-synthesis-sar-mcqstructurechemical-properties-and-therapeutic-uses/>. ค้นเมื่อวันที่ 27 กรกฎาคม 2564.

- [9] Nitroglycerin Sublingual. แหล่งข้อมูล : <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a601086.html>. ค้นเมื่อวันที่ 27 กรกฎาคม 2564.
- [10] Question: 14. You Do The Following Reaction In Your Lab To Synthesize Nitroglycerin In Aqueous Solution. แหล่งข้อมูล : 14. You do the following reaction in your lab to | Chegg.com. ค้นเมื่อวันที่ 27 กรกฎาคม 2564.
- [11] Astuti, E., Supranto, S., Rochmadi, R., Prasetya, A., Ström, K., & Andersson, B. 2014. Determination of the Temperature Effect on Glycerol Nitration Processes Using the HYSYS Predictions and the Laboratory Experiment. Indonesian Journal of Chemistry, 14(1), 57–62. <https://doi.org/10.22146/ijc.21268>.
- [12] Astuti, E., Supranto, S., Rochmadi, R., & Prasetya, A. 2014. Kinetic Modelling of Nitration of Glycerol: Three Controlling Reactions Model. Engineering Journal, 18(3), 73–82.
- [13] Chemical Explosives. แหล่งข้อมูล : <https://fas.org/man/dod-101/navy/docs/es310/chemistry/chemistry.htm>. ค้นเมื่อวันที่ 27 กรกฎาคม 2564.
- [14] ไนโตรกลีเซอริน (Nitroglycerine). แหล่งข้อมูล : <http://www.thaigoodview.com/node/63139>. ค้นเมื่อวันที่ 27 กรกฎาคม 2564.
- [15] A. Franz. 1909. Process of manufacturing nitroglycerin. Specification of Letters Patent. No. 913,653.
- [16] L.N. Frederic, M.T. James, R. William, and S. Andrew. 1906. Manufacturing of nitroglycerin. Specification of Letters Patent. No. 841,888.
- [17] Preparation of nitroglycerin. แหล่งข้อมูล : <https://www.prepchem.com/synthesis-of-nitroglycerin/>. ค้นเมื่อวันที่ 27 กรกฎาคม 2564.
- [18] P. Naoum. 1928. Nitroglycerin and nitroglycerin explosive. แหล่งข้อมูล : http://www.sciencemadness.org/library/books/nitroglycerine_explosives.pdf. ค้นเมื่อวันที่ 27 กรกฎาคม 2564.
- [19] T.W. Pean and D.C. Baun. 1975. Preparation and standardization of nitroglycerin injection. Am J Hosp Pharm 32:1036-1038.
- [20] Simon. 2004. Nitroglycerin. แหล่งข้อมูล : <https://www.scribd.com/doc/104796142>. ค้นเมื่อวันที่ 27 กรกฎาคม 2564.
- [21] Kai-Tai Lu, Kuo-Ming Luo, Tsao-Fa Yeh, Peng-Chu Lin, The kinetic parameters and safe operating conditions of nitroglycerine manufacture in the CSTR of Biazzi process, Process Safety and Environmental Protection, Volume 86, Issue 1, 2008, Pages 7-47, ISSN 0957-5820, <https://doi.org/10.1016/j.psep.2007.10.006>.
- [22] HOW TO MAKE NITROGLYCERIN. แหล่งข้อมูล : <https://www.scribd.com/document/23779935/How-to-Make-Nitro-Glycerine>. ค้นเมื่อวันที่ 27 กรกฎาคม 2564.

- [23] Akhavan, J., Contini, A., Flood, N., Mai, N., & Mcateer, D. 2015. Low hazard small-scale synthesis and chemical analysis of high purity nitroglycerine (NG). RSC Advances, 5, 87228-87232.
- [24] Nitrostat® (Nitroglycerin) FDA Label. แหล่งข้อมูล : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021134s007lbl.pdf. ค้นเมื่อวันที่ 20 เมษายน 2565.
- [25] Nitroglycerin in Dextrose FDA label. แหล่งข้อมูล : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2016/019970Orig1s018ltr.pdf. ค้นเมื่อวันที่ 20 เมษายน 2565.
- [26] Kyle H. Kim; Derek J. Schaller 2019. Nitroglycerin. Stat Pearls publishing. แหล่งข้อมูล : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482382/>. ค้นเมื่อวันที่ 20 เมษายน 2565.
- [27] Nitroglycerin. แหล่งข้อมูล : <https://go.drugbank.com/drugs/DB00727>. ค้นเมื่อวันที่ 20 เมษายน 2565.
- [28] Transdermal nitroglycerin. แหล่งข้อมูล : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020145s027lbl.pdf. ค้นเมื่อวันที่ 20 เมษายน 2565.