โครงการวิจัย

เรื่อง

# การทดสอบหาปริมาณสารกันเสียที่ถูกดูดซับบนแผ่นกรองเมมเบรนหลายชนิด

# Quantitative Analysis of Preservatives Adsorbed onto Different Kind of Membrane Filters


โดย

นายธีระพล ศรีชนะ

นายนิมิตร วรกุล

นางสุปรีดี สังฆรักษ์

นางสาวเขมรัตน์ บัวกิ่ง



Order Key 202

BIB Key 58079



ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์

มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์



โครงการนี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยของมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

วิทยาเขตหาดใหญ่

ประเภททุนอุดหนุนการวิจัยสำหรับนักวิจัยใหม่ ปี พ.ศ. 2535



วิจัยกันเกิน-วิจัย

เลขหมู่ QH63 ค๙๘ 2536 ฉ. 1

เลขทะเบียน .....

1/7 ส.ค. 2537

## บทคัดย่อ

การทดลองครั้งนี้ได้ศึกษาถึงผลของชนิดสารกันเสีย ชนิดและบริษัทผู้ผลิตแผ่นกรองเมมเบรนที่มีต่อปริมาณสารกันเสียที่ถูกดูดซับบนแผ่นกรอง โดยเลือกสารกันเสียที่นิยมใช้ในตำรับยาปราศจากเชื้อประเภทยาตามาทำการทดลอง 4 ชนิด คือ Propylparaben,Methylparaben,Benzalkonium chloride และ Phenylmercuric nitrate ทำการกรองผ่านแผ่นกรองเมมเบรนที่ต่างชนิดกันจากบริษัทผู้ผลิต 3 บริษัท คือ บริษัท Whatman (Cellulose nitrate) Millipore(ส่วนผสมของCellulose acetate และ Cellulose nitrate) Sartorius (Cellulose nitrate) และSartorius (Cellulose acetate) นอกจากนี้ได้ศึกษาถึงปัจจัยอื่นๆ ที่มีผลต่อการดูดซับขณะทำการกรอง เช่น ความเข้มข้นของสารกันเสีย ชนิดของบัฟเฟอร์ อัตราเร็วในการกรอง และ ปริมาตรที่ใช้ในการกรอง

จากการทดลองพบว่า Benzalkonium chloride ถูกดูดซับบนแผ่นกรองของบริษัท Whatman ที่ทำมาจาก Cellulose nitrate มากที่สุด (3-19%) รองลงมาเป็นของบริษัท Millipore (ส่วนผสมของ Cellulose acetate และ Cellulose nitrate) (0.5-17%)และแผ่นกรองของบริษัท Sartorius ที่ทำมาจาก Cellulose nitrate มีการดูดซับต่ำสุด (0-15%) ส่วน Propylparaben และ Methylparaben ถูกดูดซับบนแผ่นกรองของบริษัท sartorius ที่ทำจาก Cellulose acetate มากที่สุด (7.2-24.8%) ในขณะที่มีการดูดซับ <6.7%บนแผ่นกรองเมมเบรนชนิดอื่นและพบว่าสารกันเสีย Phenylmercuric nitrate ถูกดูดซับบนแผ่นกรองของบริษัท Sartorius ที่ทำมาจาก Cellulose acetate มากที่สุด (10-18%) รองลงมาเป็น Sartorius ที่ทำจาก Cellulose nitrate(6.37-11.83) Whatman ที่ทำจาก Cellulose nitrate (2-13% ) และ Millipore ที่ทำจากส่วนผสมของ Cellulose acetate และCellulose nitrate มีสารกันเสียดูดซับน้อยที่สุด (0-9%) รวมทั้งพบว่าเปอร์เซ็นต์การดูดซับจะลดน้อยลงเมื่อสารกันเสียมีความเข้มข้นสูงขึ้น อัตราเร็วในการกรองสูงขึ้น หรือ ปริมาตรที่ใช้ในการกรองมากขึ้น ส่วนชนิดของบัฟเฟอร์พบว่า ไม่แตกต่างกันในเปอร์เซ็นต์การดูดซับบนแผ่นกรองใน กรณี Methylparaben และ Propylparaben แต่ Benzalkonium chloride ใน Borate buffer จะมีการดูดซับสารกันเสียลดลง เมื่อเทียบกับ Phosphate buffer

## Abstract

The adsorption of four commonly used preservatives; benzalkonium chloride, methylparaben, propylparaben and phenylmercuric nitrate onto membrane filters were evaluated.Membrane filters used were cellulose nitrate (Whatman, Sartorius), cellulose acetate(Sartorius) and mixed cellulose (cellulose nitrate and cellulose acetate).(Millipore)

The factors effecting the adsorption during filtration such as concentration, phosphate buffer, borate buffer, filtration rate and volume loading were also studied.

It was found that benzalkonium chloride was adsorbed more on cellulose nitrate (3-19%) (Whatman) than the others. The amount adsorbed on mixed cellulose (Millipore) was 0.5-17% and on cellulose nitrate(Sartorius) was 0-15%,respectively.

7.2-24.8% of methylparaben and propyl paraben were adsorbed by cellulose acetate(Sartorius).But other kinds of membrane adsorbed lower than 6.7%.Significant amount of phenylmercuric nitrate was adsorbed on cellulose acetate (Sartorius) and cellulose nitrate (Sartorius).(10-18%, 6.37-11.83% respectively) On the other hand mixed cellulose (Millipore) adsorbed only 0-9% that is the lowest extent.

It was concluded that the percent adsorption would be decreased due to increasing concentration, filtration rate and volume loading. For methylparaben and propylparaben, Buffer did not play a significant role in adsorption. But it was noted that benzalkonium chloride in borate buffer was adsorbed lesser comparing with phosphate buffers.



Keywords

Membrane Filters, Preservative, Adsorption

# สารบัญ

กิตติกรรมประกาศ
บทคัดย่อ

| | หน้า |
|---|---|
| บทนำ | 1 |
| วัตถุประสงค์ของการวิจัย | 2 |
| สารเคมี อุปกรณ์ | 3 |
| วิธีการทดลอง | 4 |
| ผลและวิจารณ์ผลการวิจัย | 7 |
| เอกสารอ้างอิง | 19 |

# บทนำ

การผลิตยาปราศจากเชื้อมีวิธีการทำให้ปราศเชื้อในขั้นตอนสุดท้ายได้ 2 แบบ คือ

1. การใช้ความร้อน (Heat sterilization)
2. การกรองผ่านแผ่นกรองเมมเบรน (Sterilization with membrane filtration)

ในกรณีของยาที่ไม่สามารถทนต่อความร้อนสูงซึ่งใช้ในการทำให้ปราศจากเชื้อได้ ก็จะใช้การกรองด้วยแผ่นกรองเมมเบรนโดยเทคนิคปราศจากเชื้อ (Aseptic techniques)แผ่นกรองเมมเบรนมีด้วยกันหลายชนิด แต่ละชนิดมีองค์ประกอบที่แตกต่างกันออกไป ตัวอย่างเช่น Acrylic polypropylene, Teflon, Nylon, Polycarbonate, Cellulose nitrate, Cellulose acetate,Polyvinylidene fluoride เป็นต้น

การกรองเป็นการขจัดอนุภาคที่มีขนาดใหญ่และเชื้อโรคที่อาจปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์ออกไป แต่โดยปกติยาเตรียมปราศจากเชื้อที่มีขนาดการใช้มากกว่าหนึ่งครั้งจำเป็นต้องใช้สารกันเสียเพื่อช่วยให้ผลิตภัณฑ์มีความปราศจากเชื้อตลอดระยะการใช้ยา (Parker et al 1984) ที่มาของปัญหา คือ เมื่อใช้วิธีการกรองเพื่อทำการไร้เชื้อในขั้นตอนสุดท้าย สารกันเสียที่มีอยู่ในตำรับจะถูกดูดซับที่แผ่นกรองทำให้ประสิทธิภาพและปริมาณของสารกันเสียลดลงไปจนมีปริมาณไม่เพียงพอต่อการที่จะถนอมผลิตภัณฑ์นั้นได้

ในการศึกษาครั้งนี้จะทดสอบเฉพาะสารกันเสียที่ใช้มากในโรงพยาบาลและโรงงานอุตสาหกรรมและยังไม่เคยมีผู้ทดลองศึกษา ตัวอย่าง เช่น Methylparaben, Propylparaben, Benzalkonium chloride Phenylmecuric nitrate เป็นต้น โดยใช้แผ่นกรองเมมเบรนซึ่งมีหลายชนิดและหลายบริษัทที่ผลิตโดยเฉพาะชนิดที่นิยมใช้กันมากอย่างแพร่หลาย เช่น Cellulose nitrate, Cellulose acetate, Polyvinylidene fluoride ซึ่งผลิตโดยหลายบริษัท เช่น Millipore, Whatman และSartorius ได้มีผู้ทำการวิจัยเกี่ยวกับเรื่องนี้มาบ้างแล้ว เช่น การทดลองของ Guilfoyle และคณะในปี 1990 ที่แสดงผลการดูดซับของสารกันเสียโดยแผ่นกรองเมมเบรนที่เป็น Nylon จากหลายบริษัท พบว่าสารกันเสีย เช่น Phenol, Methylparaben, Propylparaben และBenzalkonium chloride จะถูกดูดซับบนแผ่นกรองดังกล่าว

สารกันเสียที่นิยมใช้ในเภสัชภัณฑ์ปราศจากเชื้อมีหลายชนิด เช่น Propylparaben,Methylparaben, Phenylmercuric nitrate, Borax, Chloroform, Benzyl alcohol,Thimerosal,Benzalkonium chloride สารกันเสียในแต่ละชนิดมีปริมาณที่ใช้แตกต่างกันและประสิทธิภาพในการป้องกันการปนเปื้อนแตกต่างกัน Ooteghem และ Herbots(1969) ได้ทำการทดลองพบว่าสารกันเสียหลายชนิดสามารถถูกดูดซับโดยแผ่นกรองเมมเบรน ซึ่งขึ้นอยู่กับชนิดของแผ่นกรองเมมเบรนนั้น Chiou และ Smith (1970) ได้ทดลองใช้แผ่นกรองเมมเบรนของ Millipore filter เส้นผ่านศูนย์กลาง 17.5 มิลลิเมตร เพื่อกรองสารประกอบอินทรีย์ เช่น Digitoxin, Hexachlorophene พบว่าการดูดซับของสารอินทรีย์มีตั้งแต่ปริมาณน้อยๆ จนถึงเกือบ 100 เปอร์เซ็นต์ และพบว่าสารประกอบที่ละลายน้ำได้ (Benzoic acid,Sodium phenobarbital, Salicylic acid) หรือมีประจุจะมีการดูดซับบนแผ่นกรองเมมเบรนน้อย

นอกจากนี้การดูดซับยังขึ้นกับความเข้มข้นของสารที่ใช้ อัตราการกรอง ปริมาตรสารที่กรองและขนาดของแผ่นกรองเมมเบรน การวิจัยนี้ สามารถนำมาพัฒนาเพื่อเลือกใช้ชนิดสารกันเสียและชนิดแผ่นกรองที่เหมาะสมในการทำไร้เชื้อของผลิตภัณฑ์ เพื่อให้ได้ตำรับที่มีความปราศจากเชื้อตลอดระยะเวลาที่ระบุในฉลาก นอกจากนี้ยังศึกษาถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับสูตรตำรับ เช่น ความเป็นไอโซโทนิค ความเป็นกรดด่าง และบัฟเฟอร์ รวมถึงปัจจัยอื่นๆที่เกี่ยวกับการกรอง เช่น อัตราการกรอง และปริมาตรสารที่ต้องการกรองที่มีผลต่อการดูดซับของสารกันเสียบนแผ่นกรองเมมเบรน

สารเคมี อุปกรณ์ และวิธีการทดลอง

สารเคมี

1. Benzalkonium chloride (Supawechakarn Co, Ltd.)
2. Methylparaben (Vidhyasom Co, Ltd.)
3. Propylparaben (Vidhyasom Co, Ltd.)
4. Phenylmercuric nitrate (Vidhyasom Co, Ltd.)
5. Borate buffer pH 6.35
6. Phosphate buffer pH 6.35
7. Phosphate buffer pH 7.11
8. NaCl (Vidhyasom Co, Ltd.)

อุปกรณ์

1. UV spectroscopy (Beckman DU-64)
2. HPLC (Waters 501)
3. ชุดเครื่องกรองพลาสติกแบบใช้ความดัน (Filtration set)
4. Automatic pump
5. ชนิดของแผ่นกรองทำด้วย Cellulose nitrate (Whatman, Sartorius)
   Cellulose acetate (Sartorius)
   Cellulose nitrate & Cellulose acetate (Millipore)

## วิธีการทดลอง

1. เตรียมสารละลายของสารกันเสีย Phenylmercuric nitrate,Methylparaben,Propylparaben และ Benzalkonium chloride ซึ่งมีความเข้มข้นที่แตกต่างกันสามค่าโดยนำไปวิเคราะห์หาปริมาณสารกันเสีย ก่อนการกรองแล้วนำไปกรองผ่านแผ่นกรองเมมเบรน ขนาด 0.22 ไมครอนและวิเคราะห์หาปริมาณสารกันเสียที่เหลือหลังจากการกรอง เพื่อหาว่าแผ่นกรองมีการดูดซับสารกันเสียไปปริมาณเท่าใด

2. วิเคราะห์หาปริมาณสารกันเสียโดยเทคนิค Spectroscopy (Methylparaben,Propylparaben, Benzalkonium chloride) และ High Performance Liquid Chromatography (Phenylmercuric nitrate)

3. เตรียมสารละลายของสารกันเสีย โดยปรับไอโซโทนิคและปรับบัฟเฟอร์ที่ pH ค่าต่างๆดังนี้ Phosphate buffer pH 7.2, Borate buffer pH 6.35 และปรับไอโซโทนิคด้วย NaCl ดูผลของความเป็นกรดด่างและบัฟเฟอร์ต่อการดูดซับของสารกันเสียบนแผ่นกรองเมมเบรน

4. ทดลองเปลี่ยนปริมาตรของสารที่กรอง อัตราเร็วในการกรองเพื่อดูผลการดูดซับของสารกันเสียบนแผ่นกรอง โดยทดลองดังนี้

| | | | |
|---|---|---|---|
| ปริมาตรการกรอง | 100 | 200 | มิลลิลิตร |
| อัตราเร็วในการกรอง | 50 | 75 | มิลลิลิตรต่อนาที |

5. เปลี่ยนชนิดของแผ่นกรองเมมเบรนและบริษัทผู้ผลิต โดยทดลองซ้ำตามข้อ 3 และข้อ 4

6. ในแต่ละการทดลองจะทำการทดลองซ้ำสามครั้งเพื่อยืนยันผลการทดลอง และสรุปผล และแนวทางในการเลือกชนิดแผ่นกรองและสารกันเสียที่สามารถเข้าคู่กันได้และสภาวะที่เหมาะสมในการกรอง โดยการแสดงเปรียบเทียบด้วยกราฟ

## แผนผังวิธีดำเนินการทดลอง

เตรียมสารละลายของสารกันเสีย

Benzalkonium chloride

ความเข้มข้นที่แตกต่างกัน 3 ค่า คือ 0.02% ,0.03% ,0.05%

MethylparabenและPropylparaben

ความเข้มข้นที่แตกต่างกัน 3 ค่า คือ 0.01% ,0.02% ,0.03%

Phenylmercuric nitrate

ความเข้มข้นที่แตกต่างกัน 2 ค่า คือ 0.001% ,0.002%

สภาวะการทดลองต่างๆกันดังนี้

เตรียมสารละลายโดยใช้

1 Phosphate buffer system pH 6.35,7.11

2 Borate buffer pH 6.35

↓

นำไปวิเคราะห์ หาปริมาณสารกันเสียก่อนการกรอง

↓

นำไปกรองผ่านแผ่นกรองเมมเบรน ขนาด 0.22ไมครอน โดยปรับเปลี่ยน

-อัตราเร็วในการกรอง 25 50 75 ml./min.

-ปริมาตรในการกรอง 100 200 ml.

-เปลี่ยนชนิดของแผ่นกรองเมมเบรนและบริษัทผู้ผลิต

Cellulose nitrate (Whatman & Sartorius)

Cellulose acetate (Sartorius)

Cellulose nitrate + Cellulose acetate (Millipore)

↓

วิเคราะห์หาปริมาณสารกันเสียที่เหลือหลังจากการกรอง เพื่อหาปริมาณที่ถูกดูดซับ

ตอนที่ 1

Benzalkonium chloride วิเคราะห์โดยเทคนิค UV spectroscopy ที่ความยาวคลื่น 257 nm

ตอนที่ 2

Methylparaben และ Propylparaben วิเคราะห์โดยเทคนิค UV spectroscopy ที่ความยาวคลื่น 275 nm และ 270 nm ตามลำดับ

ตอนที่ 3

Phenylmercuric nitrate วิเคราะห์โดยเทคนิค High Performance Liquid Chromatography ที่ความยาวคลื่น 258 nm

วิเคราะห์หาปริมาณสารกันเสียที่เหลือหลังจากการกรอง เพื่อหาปริมาณที่ถูกดูดซับ โดยเทคนิค High Performance Liquid Chromatography

สรุปผล โดยการแสดงเปรียบเทียบด้วยกราฟ

**การวิเคราะห์ข้อมูล**

วิเคราะห์หาปริมาณสารกันเสียก่อนและหลังการกรอง เพื่อหาปริมาณที่ถูกดูดซับ โดยแผ่นกรองเมมเบรนแล้วนำมาเปรียบเทียบเป็นเปอร์เซนต์การดูดซับว่าแผ่นกรองชนิดใดมีการดูดซับมากที่สุด และในสภาวะการทดลองแบบใดเหมาะแก่การกรองสารละลายสารกันเสียชนิดนั้น

## ผลและวิจารณ์ผลการวิจัย

จาก Langmuir equation

$$C/Y = 1/bY_m + C/Y_m \quad \text{----------(1)}$$

เมื่อ C = equilibrium concentration

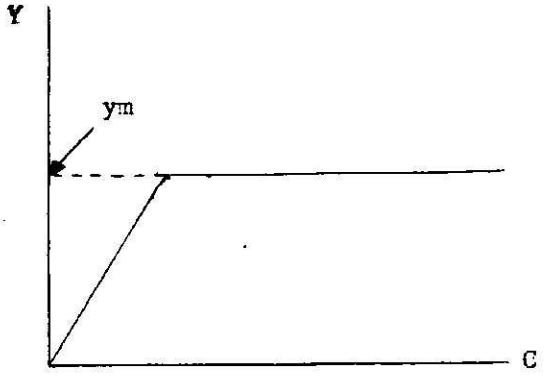
Y = ปริมาณสารที่ถูกดูดซับต่อหน่วยน้ำหนักของตัวดูดซับ

$Y_m$= ปริมาณสารที่ถูกดูดซับสูงสุด

b = ค่าคงที่

ถ้า plot กราฟระหว่าง C/Y กับ C จะได้กราฟเส้นตรง ความชันคือ $1/Y_m$ และ จุดตัดแกน X คือ $1/bY_m$

จากสมการ (1) ถ้า plot กราฟระหว่าง Y กับ C จะได้กราฟดังรูป




ซึ่งสามารถหาค่าปริมาณที่ถูกดูดซับสูงสุด ($Y_m$) ได้ ถ้าสารถูกดูดซับจนถึงจุดอิ่มตัว

จากการทดลองเพื่อตรวจสอบการดูดซับของสารกันเสียทั้งสี่ชนิดบนแผ่นกรองเมมเบรนทั้งสี่ชนิด เมื่อเขียนกราฟระหว่าง Y กับ C พบว่าไม่สามารถหาค่า $Y_m$ ได้ เนื่องจากการดูดซับไม่ถึงจุดอิ่มตัวในทุกแผ่นกรอง แสดงว่าในสภาวะที่ทำการศึกษาครั้งนี้ สารจะมีการดูดซับเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ เมื่อความเข้มข้นมากขึ้น

จากผลการดูดซับที่เวลาต่าง ๆ พบว่าเวลาที่ใช้ในการดูดซับจนถึงจุดสมดุลจะใช้เวลาประมาณ 20-30 นาที ซึ่งในการกรองจริง ๆ จะใช้เวลาน้อยกว่านี้ และจากการทดลองพบว่า การดูดซับยังไม่ถึงจุดอิ่มตัวในทุกแผ่นกรอง เนื่องจากยังมีการดูดซับเพิ่มขึ้นได้อีกเมื่อความเข้มข้นสูงขึ้น

ตอนที่ 1 Benzalkonium chloride (รูปที่ 1 และรูปที่ 2)

สภาวะในการกรองมีผลต่อการดูดซับดังนี้

- ความเข้มข้นของสารกันเสียปริมาณน้อย (0.02 %) จะถูกดูดซับเป็นเปอร์เซ็นต์สูงมาก (15-19%) ความเข้มข้นของสารกันเสียที่สูงขึ้น (0.07%) จะทำให้เปอร์เซ็นต์การดูดซับน้อยลง(0-3%) เนื่องจากความเข้มข้นของสารกันเสียที่สูงขึ้นจะทำให้มีปริมาณของสารที่ถูกดูดซับเพิ่มขึ้น แต่ความสามารถในการดูดซับเมื่อเทียบเป็นเปอร์เซ็นต์การดูดซับจะลดลง ปรากฏการณ์การดูดซับดังกล่าวจะพบในทุกชนิดของแผ่นกรองเมมเบรน

- อัตราเร็วในการกรองที่เพิ่มขึ้น จะทำให้เปอร์เซ็นต์การดูดซับสารกันเสียน้อยลง เช่นที่ปริมาตรการกรอง 100 มิลลิลิตร และความเข้มข้นของ Benzalkonium chloride ต่ำสุดใน Phosphate buffer มีการดูดซับสารกันเสีย 14-19% ที่อัตราเร็วในการกรอง 50 มิลลิลิตรต่อนาทีแต่ที่อัตราเร็วในการกรอง 75 มิลลิลิตรต่อนาทีการดูดซับลดลงเหลือเพียง 5-8.5% เนื่องจากเวลาในการสัมผัสกันระหว่างสารกันเสียกับแผ่นกรองเมมเบรนน้อยลง

- ปริมาตรในการกรองที่เพิ่มขึ้น จะทำให้เปอร์เซ็นต์การดูดซับสารกันเสียน้อยลง เนื่องจากปริมาตรที่เพิ่มขึ้นจะทำให้มีปริมาณสารที่ถูกดูดซับเพิ่มขึ้น แต่ความสามารถในการดูดซับยังมีเท่าเดิม ทำให้เมื่อเปรียบเทียบเปอร์เซ็นต์การดูดซับจึงน้อยลง

- ชนิดบัฟเฟอร์ พบว่าเปอร์เซ็นต์การดูดซับของสารกันเสียชนิดนี้ใน Borate buffer (6-12%) มีน้อยกว่า ใน Phosphate buffer (14-19%) เปรียบเทียบที่ปริมาตรในการกรอง 100 มิลลิลิตร ความเร็วในการกรอง 50 มิลลิลิตรต่อนาที ฉะนั้นควรจะเลือกใช้ Borate buffer มากกว่า Phosphate buffer ในการเตรียมสูตรตำรับยาตาที่มี Benzalkonium chloride เป็นสารกันเสีย

สำหรับชนิดของแผ่นกรองจะให้ผลการดูดซับน้อยมากกรณีเมมเบรนของบริษัท Sartorius ที่ทำมาจาก cellulose nitrate (0-15%) ส่วนเมมเบรนของบริษัท Whatman สารกันเสียจะถูกดูดซับบนแผ่นกรองสูงที่สุด(3-19%)รองลงมาคือของบริษัท millipore (0.5-17%)

จากผลการทดลองสรุปได้ว่า

สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อการดูดซับ Benzalkonium chloride พบว่าเปอร์เซ็นต์การดูดซับจะขึ้นกับความเข้มข้นของสารละลาย อัตราเร็วในการกรอง ปริมาตรในการกรอง คือ เปอร์เซ็นต์การดูดซับจะน้อยลงเมื่อความเข้มข้นของสารละลายเพิ่มขึ้น หรือ อัตราเร็วในการกรองเพิ่มขึ้น หรือปริมาตรในการกรองสูงขึ้น ควรเลือกใช้เมมเบรนที่ทำมาจาก cellulose nitrate ของบริษัท Sartorius โดยใช้ Borate buffer เป็นตัวปรับความเป็นกรดด่าง

ตอนที่ 2 Methylparaben, Propylparaben (รูปที่ 3-6)

สภาวะในการกรองมีผลต่อการดูดซับดังนี้

- ความเข้มข้นของ Methylparaben ที่สูงขึ้น จะทำให้เปอร์เซ็นต์การดูดซับน้อยลงเนื่องจากความเข้มข้นของสารกันเสียที่สูงขึ้น จะทำให้มีปริมาณของสารเพิ่มขึ้น แต่ความสามารถในการดูดซับยังมีเท่าเดิม ทำให้เมื่อเทียบเป็นเปอร์เซ็นต์การดูดซับจึงน้อยลง ทำนองเดียวกันกับ Propylparaben

- อัตราเร็วในการกรองที่เพิ่มขึ้น จะทำให้เปอร์เซ็นต์การดูดซับ Methylparaben และ Propylparaben น้อยลง แต่ผลการทดลองจะเห็นความแตกต่างได้ไม่ชัดเจน

- ปริมาตรในการกรองที่เพิ่มขึ้น จะทำให้เปอร์เซ็นต์การดูดซับน้อยลง เนื่องจากปริมาตรที่เพิ่มขึ้นจะทำให้มีการชะเอาสารที่ถูกดูดซับแล้วออกไปด้วยขณะการกรอง ทำให้เมื่อเปรียบเทียบเปอร์เซ็นต์การดูดซับจึงน้อยลง (10ร มิลลิลิตร บนแผ่นกรอง Cellulose acetate (Sartorius) Propylparaben ถูกดูดซับ 16-20% แต่ที่ปริมาตร 200 มิลลิลิตร การดูดซับมีเพียง 8-14 %)

- ความเป็นกรดด่าง (pH 6.5 และ pH 7.11 และชนิดบัฟเฟอร์ (Phosphate และ Borate buffer) พบว่าเปอร์เซ็นต์การดูดซับไม่แตกต่างกัน

สำหรับชนิดของแผ่นกรองจะให้ผลไม่แตกต่างกันคือ ทั้ง Methylparaben และ Propylparaben จะถูกดูดซับบนแผ่นกรองที่ทำจาก cellulose acetate (Sartorius) สูงที่สุดส่วนแผ่นกรองอีก 3 ชนิดไม่แตกต่างกัน

จากผลการทดลองสรุปได้ว่า

ในสภาวะที่ทำการทดลองการดูดซับจะไม่ถึงจุดอิ่มตัว แต่จะถึงจุดสมดุลของการดูดซับภายในเวลาประมาณ 20-30 นาที การดูดซับที่สูงที่สุด จะเกิดในแผ่นกรองที่ทำจาก Cellulose acetate (Sartorius) จึงไม่ควรใช้แผ่นกรองชนิดนี้ในการกรองสารละลายที่ใช้ methylparaben และ propylparaben เป็นสารกันเสีย เพราะอาจทำให้มีประสิทธิภาพไม่ดีพอในการถนอมผลิตภัณฑ์

สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อการดูดซับ พบว่าเปอร์เซ็นต์การดูดซับจะขึ้นกับ ความเข้มข้นของสารละลาย อัตราเร็วในการกรอง ปริมาตรในการกรอง คือ เปอร์เซ็นต์การดูดซับจะน้อยลงเมื่อความเข้มข้นของสารละลายเพิ่มขึ้น หรือ อัตราเร็วในการกรองเพิ่มขึ้น หรือ ปริมาตรในการกรองสูงขึ้น แต่จะไม่ขึ้นกับชนิดของบัฟเฟอร์และความเป็นกรดด่าง

ตอนที่ 3 Phenyl mercuric nitrate (รูปที่ 7 และรูปที่ 8)

สภาวะในการกรองมีผลต่อการดูดซับดังนี้

- ความเข้มข้นของสารกันเสียน้อยจะถูกดูดซับเป็นเปอร์เซ็นต์สูง ความเข้มข้นของสารกันเสียที่สูงขึ้นจะทำให้เปอร์เซ็นต์การดูดซับน้อยลง

- อัตราเร็วในการกรองที่เพิ่มขึ้น จะทำให้เปอร์เซ็นต์ดูดซับน้อยลง เนื่องจากเวลาในการสัมผัสสารกันเสียและแผ่นกรองเมมเบรนมีน้อยลง (อัตราเร็วในการกรอง 25 มิลลิลิตรต่อนาที มีการดูดซับ 6-18% แต่ที่อัตราเร็วในการกรอง 50 มิลลิลิตรต่อนาที มีการดูดซับ 1-10% เปรียบเทียบที่ความเข้มข้น 0.001%)

- ปริมาตรในการกรองที่เพิ่มขึ้น จะทำให้เปอร์เซ็นต์การดูดซับน้อยลง เนื่องจากปริมาตรที่เพิ่มขึ้นจะทำให้เมมเบรนเปียกเพิ่มขึ้น แต่ความสามารถในการดูดซับยังมีเท่าเดิม ทำให้เมื่อมีการกรองต่อไปเรื่อยจะมีการชะล้างสารบางส่วนที่ดูดซับแล้วออกไปในเวลาเดียวกัน การดูดซับจึงน้อยลง

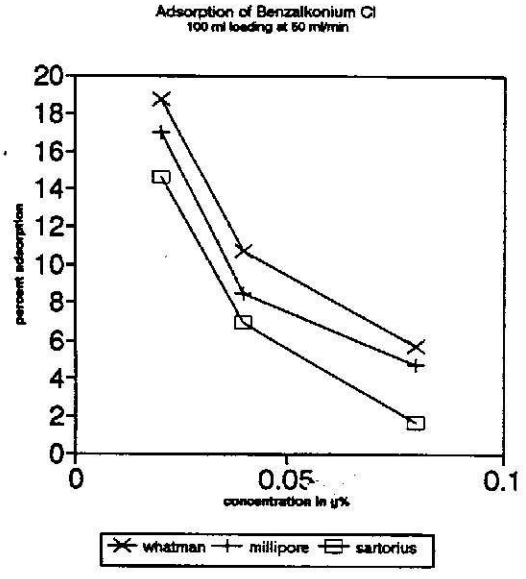
- ในการทดลองนี้ใช้บัฟเฟอร์เพียงชนิดเดียว พบว่าเปอร์เซ็นต์การดูดซับของสารกันเสียตัวชนิดนี้ใน Borate buffer มีน้อย ปริมาณของสารกันเสียในสูตรตำรับยาตามีเพียงพอที่จะรักษาความปราศจากเชื้อเอาไว้ได้ (0.0008%)

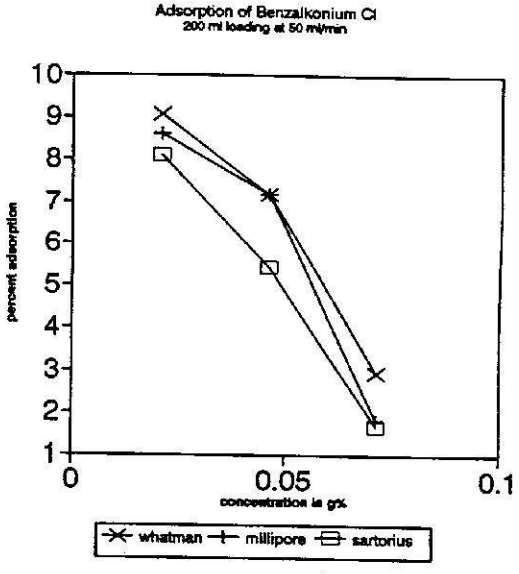
สำหรับชนิดของแผ่นกรองจะให้ผลการดูดซับน้อยมากในเมมเบรนของบริษัท Sartorius ที่ทำมาจาก cellulose nitrate ส่วนเมมเบรนของบริษัท Whatman จะถูกดูดซับบนแผ่นกรองสูงที่สุด รองลงมาคือของบริษัท millipore

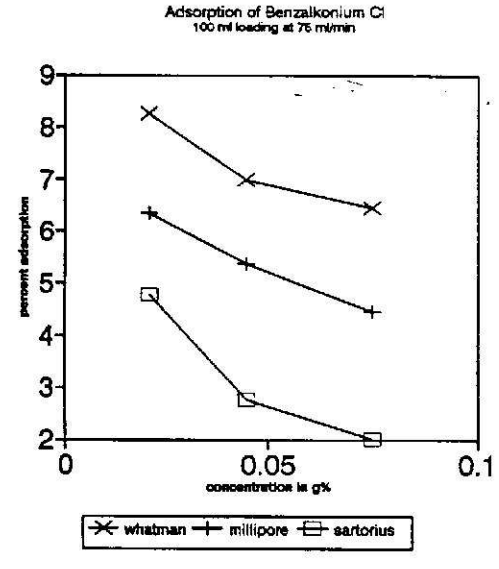
จากผลการทดลองสรุปได้ว่า

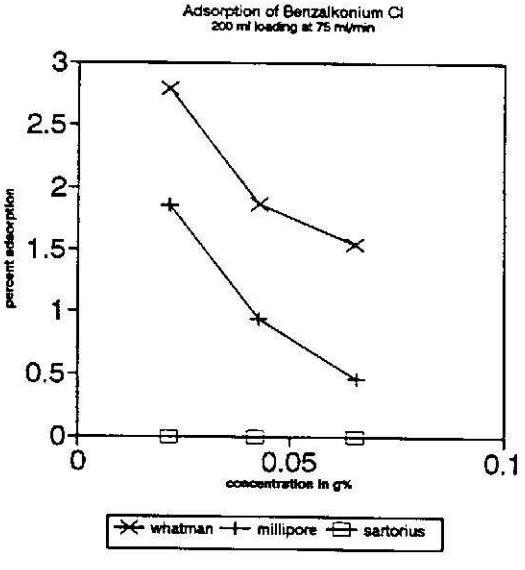
สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อการดูดซับ Phenyl mercuric nitrate พบว่าเปอร์เซ็นต์การดูดซับจะขึ้นกับความเข้มข้นของสารละลาย อัตราเร็วในการกรอง ปริมาตรในการกรอง คือ เปอร์เซ็นต์การดูดซับจะน้อยลงเมื่อความเข้มข้นของสารละลายเพิ่มขึ้น หรือ อัตราเร็วในการกรองเพิ่มขึ้น หรือปริมาตรในการกรองสูงขึ้น ควรเลือกใช้เมมเบรนที่ทำมาจาก cellulose nitrate ของบริษัท Sartorius

CENTRAL LIBRARY
PRINCE OF SONGKLA UNIVERSITY



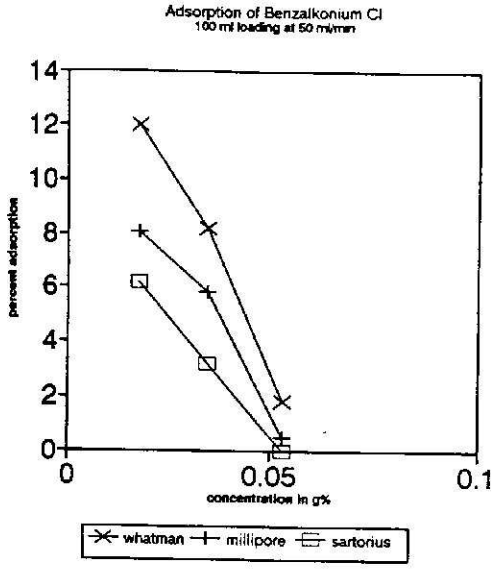



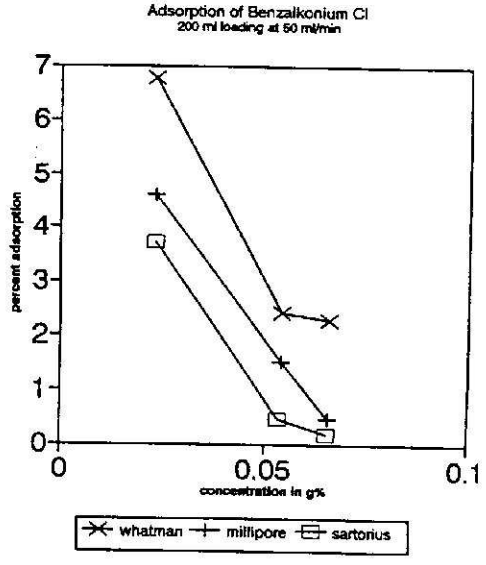



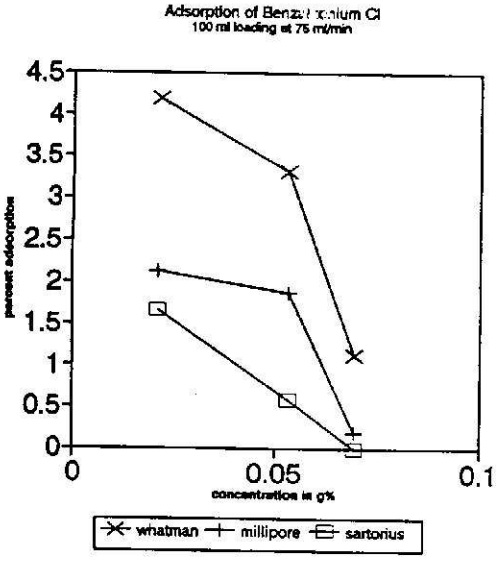



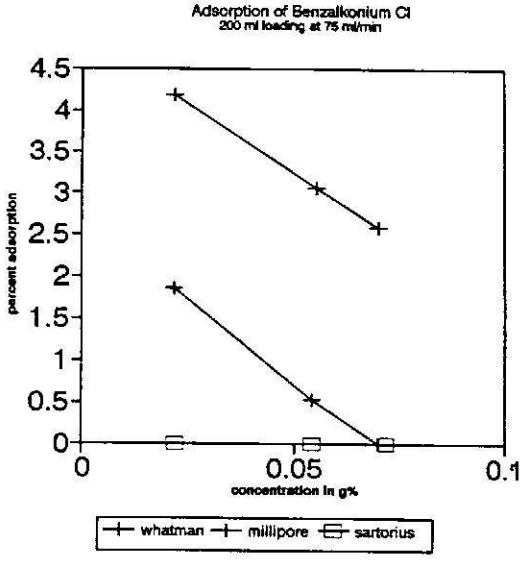

ที่ 1 แสดงเปอร์เซนต์การดูดซับของสารละลาย Benzalkonium chloride ที่ความเข้มข้นต่างๆ บนแผ่นกรองเมมเบรนสามชนิดที่สภาวะต่างกันใน Phosphate buffer pH 6.5

Ord... 202
BIB ... 58079

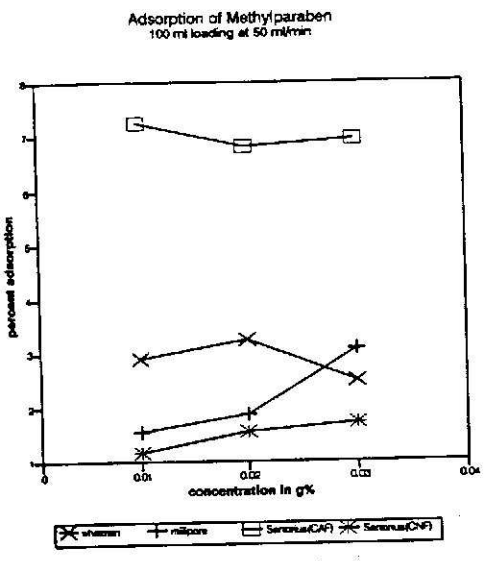


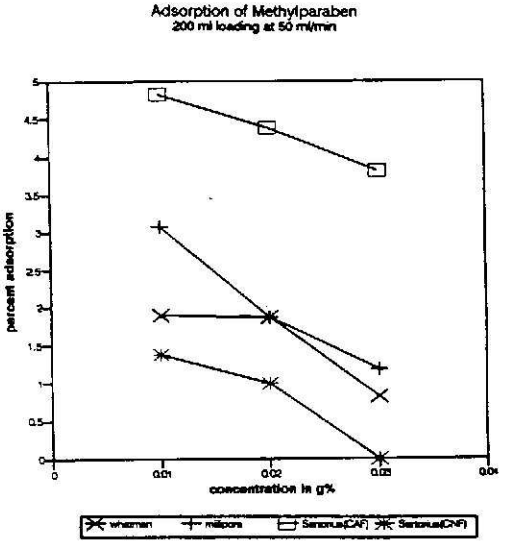



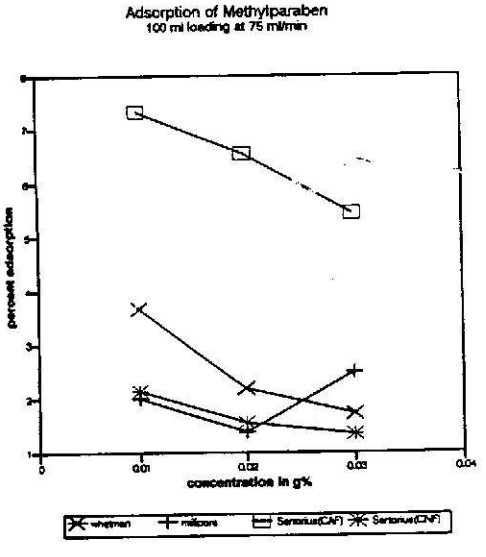



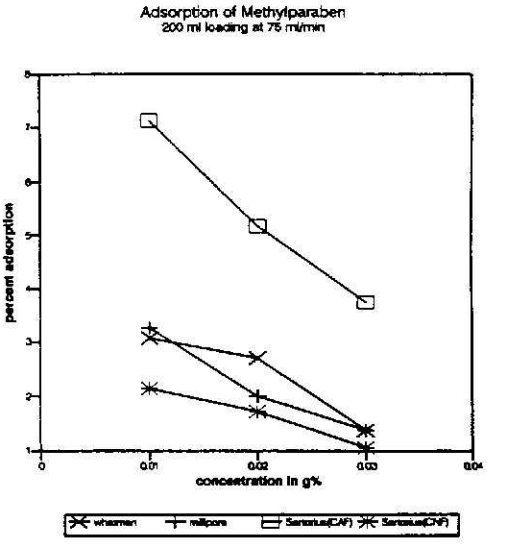




รูปที่ 2 แสดงเปอร์เซนต์การดูดซับของสารละลาย Benzalkonium chloride ที่ความเข้มข้นต่างๆ บนแผ่นกรองเมมเบรนสามชนิดที่สภาวะต่างกันใน Borate buffer pH 6.5

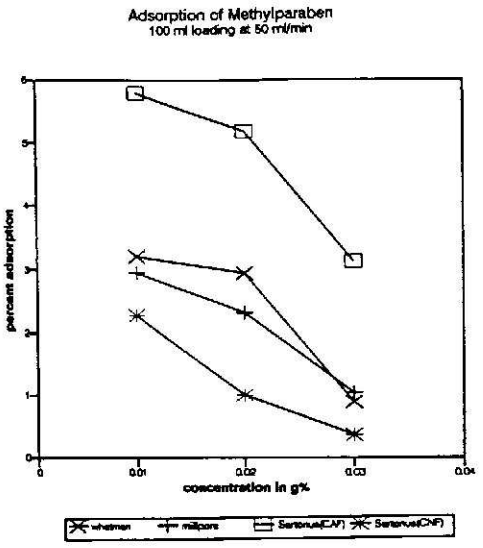


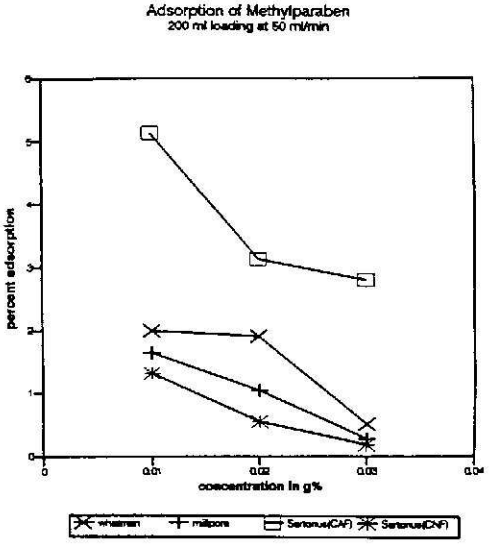



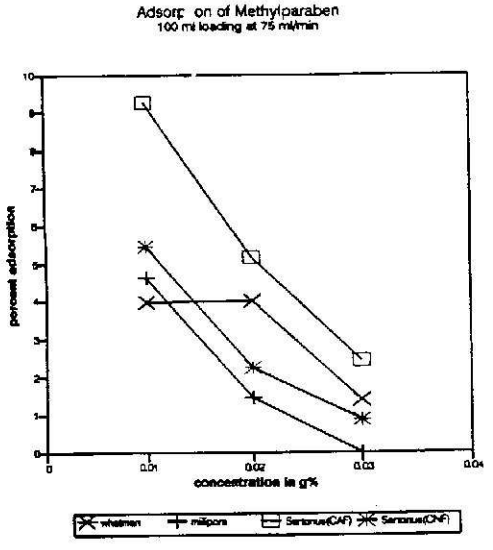



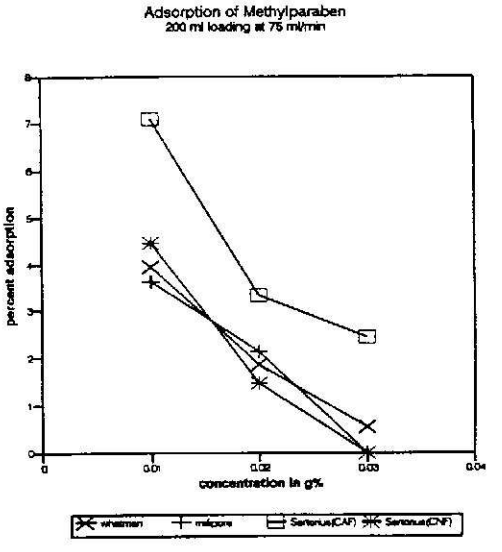




รูปที่ 3 แสดงเปอร์เซนต์การดูดซับของสารละลาย Methylparaben ที่ความเข้มข้นต่างๆ บนแผ่นกรองเมมเบรนสี่ชนิดที่สภาวะต่างกันใน Phosphate buffer pH 6.5

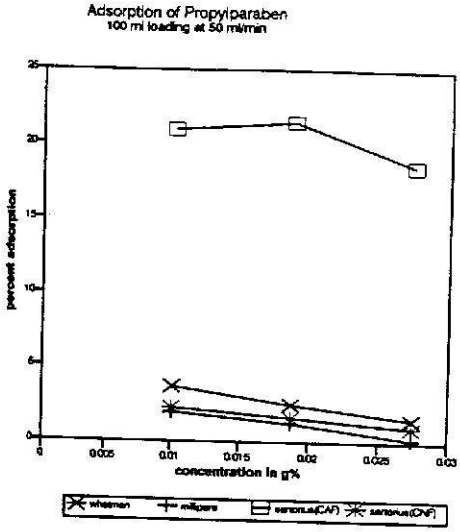


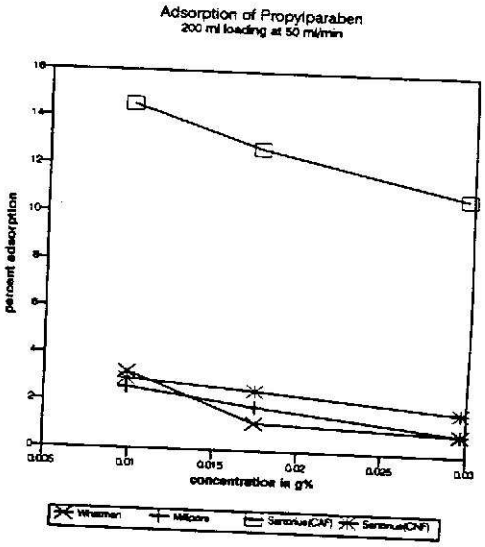



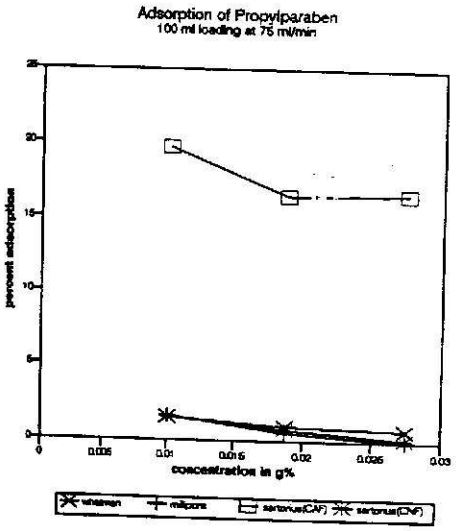



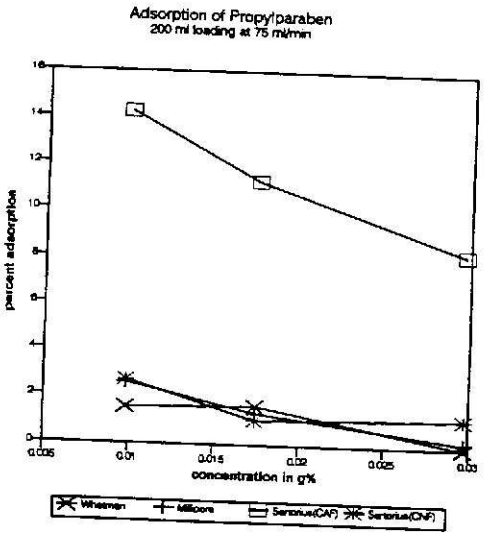




**รูปที่ 4** แสดงเปอร์เซนต์การดูดซับของสารละลาย Methylparaben ที่ความเข้มข้นต่างๆ บนแผ่นกรองเมมเบรนสี่ชนิดที่สภาวะต่างกันใน Borate buffer pH 6.5

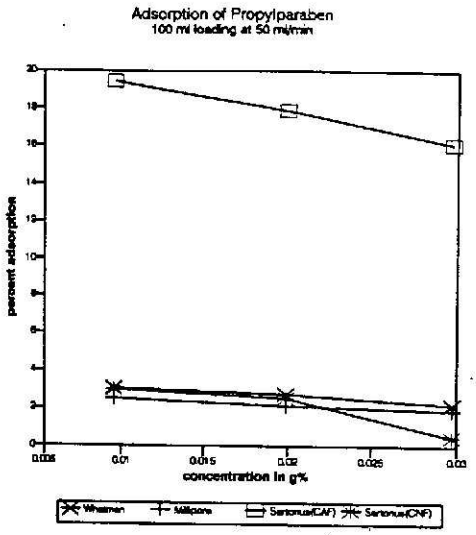


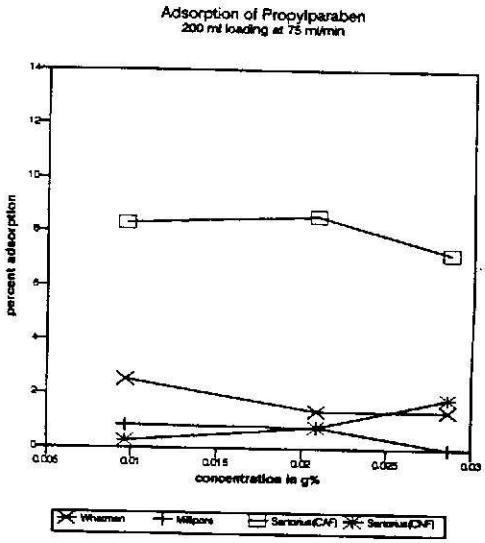



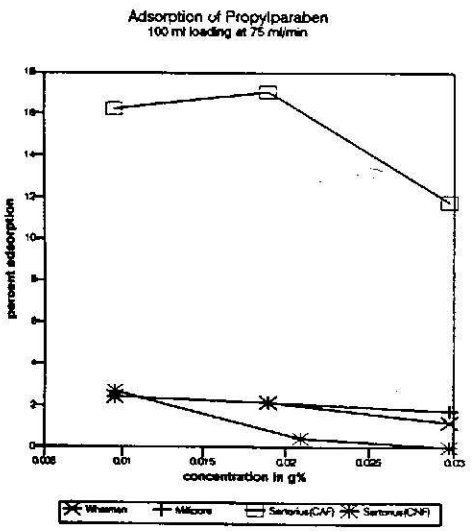



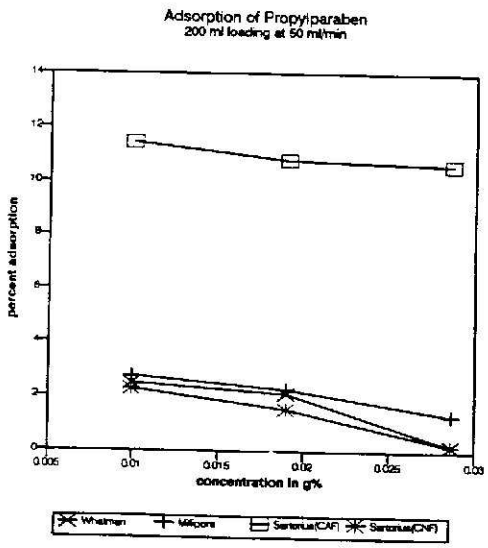




รูปที่ 5 แสดงเปอร์เซนต์การดูดซับของสารละลาย Propylparaben ที่ความเข้มข้นต่างๆ บนแผ่นกรองเมมเบรนสี่ชนิดที่สภาวะต่างกันใน Phosphate buffer pH 6.5

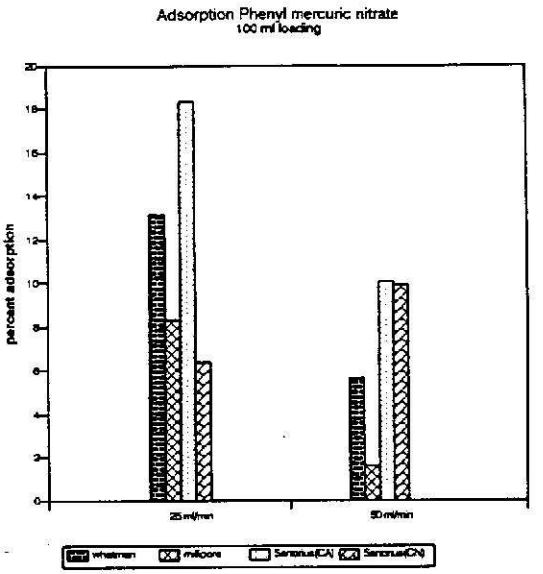


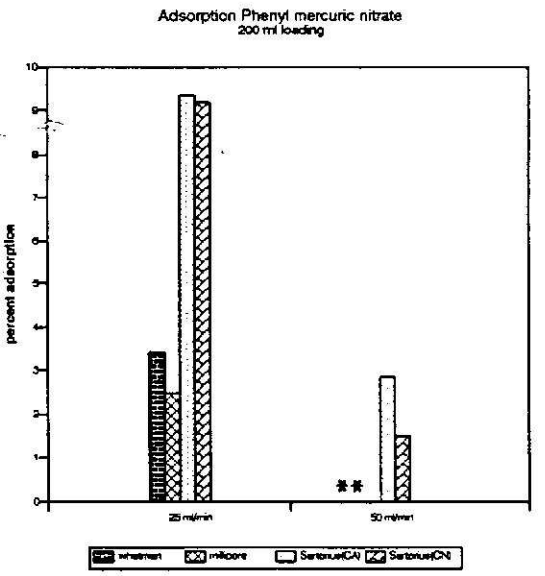



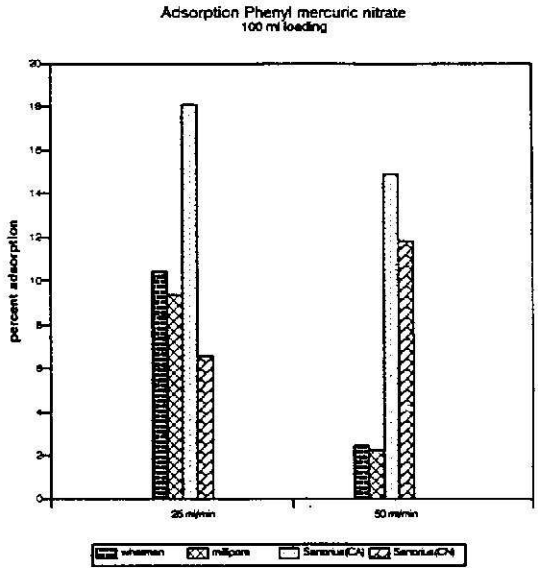

**รูปที่ 6** แสดงเปอร์เซนต์การดูดซับของสารละลาย Propylparaben ที่ความเข้มข้นต่างๆ บนแผ่นกรองเมมเบรนสี่ชนิดที่สภาวะต่างกันใน Borate buffer pH 6.5

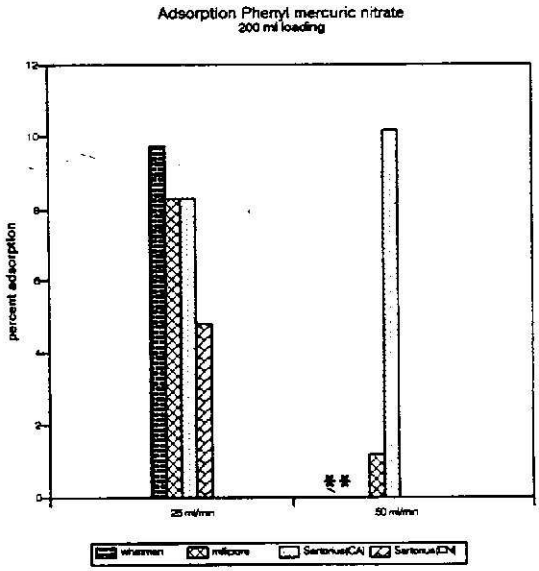



** Zero percent adsorption

รูปที่ 7 แสดงการดูดซับของสารละลาย 0.001 % Phenyl mercuric nitrate ในเมมเบรน สี่ชนิดที่สภาวะต่างกัน




** Zero percent adsorption

รูปที่ 8 แสดงการดูดซับของสารละลาย 0.002 % Phenyl mercuric nitrate ในเมมเบรน 4 ชนิดที่สภาวะต่างกัน

## เอกสารอ้างอิง

1. Akers,M.J., Considerations in selecting antimicrobial preservative agents for parenteral product development , Pharm.Tech. 1984 ; 5,36-44
2. Chiou,W.L. and Smith,L.D., Adsorption of organic compounds by commercial filter papers and its implication on quantitative-qualitative chemical Analysis , J.Pharm.Sci , 1970 ;59:6 ; 843-847
3. Guilfoyle,D.E., Roos,R. and Carito,S.L., An evaluation of preservative adsorption onto Nylon membrane filters , J. Paren. Sci & Tech. 1990 ; 4(6) 314-319
4. Leak,R.E., Bloomfield,S.F. and Finch,J.E., Testing of preservatives for pharmaceutical preparations , J.Pharm.Pharmacol. 1981 ; 69p
5. Ooteghem,M., Herbots,H. "The adsorption of preservatives on membrane filters" Pharm. Acta Helv. 44,602-6510 (1969)
6. Parker,M.J., Review paper , The preservation of Oral dosage forms , Int. J.Pharm. Tech. & Mfr. 1984 ; 5(2) 20-24
7. Pitt,A.M.,"The non-specific protein binding of polymeric microporous membranes",J. Paren. Sci & Tech. 1987;41(3) 110-113
8. Williams,R.E. and Mettzer,T.H., Membrane structure, the bubble point and particle retention : a new theory , Pharm.Tech. 1983 ;25-28