

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : MRG5680123

ชื่อโครงการ : การศึกษาถึงประสิทธิภาพของกระบวนการตกผลึกในการทำบริสุทธิ์
ตัวยาสำคัญ

ชื่อนักวิจัย : ดร.เล็ก วันทา มหาวิทยาลัยบูรพา

E-mail Address : lek@eng.buu.ac.th

ระยะเวลาโครงการ : 3 มิถุนายน 2556 ถึง 2 มิถุนายน 2558

บทคัดย่อ

สารตัวยาสำคัญที่ใช้ในการทดลองในงานวิจัยนี้ คือ แอลอีเอสทีดีน พหุสัณฐานของแอลอีเอสทีดีนที่ค้นพบตอนนี้มีอยู่สองรูปแบบ คือ รูปแบบ A ที่เสถียร และรูปแบบ B ที่ไม่เสถียร โดยทั่วไปการเกิดขึ้นของพหุสัณฐานแต่ละสัณฐานจะขึ้นอยู่กับอุณหภูมิศาสตร์ จลนศาสตร์ของการตกผลึก จลนศาสตร์ของการละลาย และจลนศาสตร์ของการเปลี่ยนรูปผลึก งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษา ทำความเข้าใจและวิเคราะห์ถึงลักษณะของจลนศาสตร์ของการตกผลึก และการละลายของพหุสัณฐานทั้งสอง นอกจากนี้ยังศึกษาเกี่ยวกับพฤติกรรมของการตกผลึกของพหุสัณฐานทั้งสองในสารละลายน้ำและเอทานอลด้วย

ทำการทดลองวัดอัตราการโตของผลึกรูปแบบ A และการละลายของผลึกรูปแบบ B ในสารละลายน้ำที่อุณหภูมิ 10, 25, และ 40 °C ด้วยวิธี desupersaturation สำหรับวัดอัตราการโต และวิธี deundersaturation สำหรับวัดอัตราการละลาย จากการทดลองพบว่าทั้งอัตราการโตของผลึกรูปแบบ A และการละลายของผลึกรูปแบบ B มีค่าเพิ่มขึ้นเมื่ออุณหภูมิเพิ่มขึ้น ที่อุณหภูมิทั้งสามค่าพบว่าอัตราการละลายของผลึกรูปแบบ B มีค่าสูงกว่าอัตราการโตของผลึกรูปแบบ A แสดงให้เห็นว่ากระบวนการเปลี่ยนรูปผลึกจากรูปแบบ B ที่ไม่เสถียรไปเป็นรูปแบบ A ที่เสถียร โดยอาศัยสารละลายเป็นสื่อกลางจะถูกควบคุมโดยกระบวนการโตของผลึกรูปแบบ A ที่เสถียร

การศึกษากลไกการเกิดและการโตของผลึกรูปแบบ B ในสารละลายน้ำและเอทานอลถูกศึกษาโดยวิธีการวัดเวลาเหนียวนา โดยทำการศึกษาที่ความเข้มข้นเกิดจุดอิ่มตัวค่าต่างๆ นอกจากนี้ยังได้ศึกษาผลึกที่เกิดขึ้นในช่วงเริ่มต้นการตกผลึกจากสารละลายน้ำและเอทานอลว่าผลึกที่ได้นั้นเป็นผลึกรูปแบบใด เวลาเหนียวนาที่วัดได้ถูกนำไปประมาณค่ากับสมการทาง

คณิตศาสตร์ของแบบจำลองกลไกการเกิดและการโตของผลึกของสองแบบจำลอง คือ แบบจำลอง mononuclear และ polynuclear จากการศึกษพบว่ากลไกการเกิดเป็นแบบจำลอง polynuclear และกลไกการโตเป็นแบบจำลอง two-dimensional nucleation-mediated growth และผลึกที่ได้ในช่วงต้นของการตกผลึกจะขึ้นกับสัดส่วนโดยปริมาตรของเอทานอลที่เติมลงไป กล่าวคือ จะเป็นผลึกรูปแบบ B ที่ไม่เสถียรเมื่อสัดส่วนโดยปริมาตรของเอทานอลมีค่าสูงๆ และ จะเป็นผลึกรูปแบบ A ผสมกับ B เมื่อสัดส่วนโดยปริมาตรของเอทานอลมีค่าต่ำๆ

คำหลัก : การละลายของผลึก การโตของผลึก การเกิดของผลึก ภาวะพหุสัณฐาน
ผลึกรูปแบบ A ที่เสถียรของแอลฮีสทีดิน ผลึกรูปแบบ B ที่ไม่เสถียรของแอลฮีสทีดิน

Abstract

Project Code : MRG5680123

Project Title : A Study into the Effectiveness of Crystallization Process in

Purification of Active Pharmaceutical Ingredients

Investigator : Dr.Lek Wantha Burapha University

E-mail Address : lekw@eng.buu.ac.th

Project Period : 3 June 2013 to 2 June 2015

Abstract

In this work, the active pharmaceutical ingredient (API), L-histidine (L-his), was used to be the model substance. There are two known polymorphic forms of L-his, the stable polymorph, A, and the metastable (unstable) polymorph, B. The formation of polymorphs is usually determined by thermodynamics, crystallization and dissolution kinetics, and transformation kinetics. This research aims to understand and predict the crystallization and dissolution kinetics of these polymorphs. The behavior of the crystallization in aqueous and water-ethanol solutions (anti-solvent crystallization) was also studied.

Experimental measurements of the growth rate of form A and the dissolution rate of form B in aqueous solution were performed at 10, 25, and 40 °C. The growth and dissolution kinetics were measured using desupersaturation and deundersaturation techniques, respectively. Both the growth and dissolution rates increase with increasing temperature. At all temperatures studied, the dissolution rate of form B is faster than the growth rate of form A, indicating that the solution-mediated transformation (SMT) of the polymorphs of L-his is likely to be controlled by the growth rate of form A.

The nucleation and growth mechanisms of form B in a water-ethanol system were determined based on the induction time measurements. The induction times were experimentally determined at different supersaturations. The experimental results of

induction time were correlated using the models of mononuclear and polynuclear mechanisms. The results showed that the primary nucleation mechanism of form B is identified as a polynuclear mechanism, and the growth mechanism is identified as two-dimensional nucleation-mediated growth. Moreover, the formation of the polymorphs from crystallization in water-ethanol solutions as a function of supersaturation and ethanol volume fraction was studied. The results showed that form B was obtained initially at higher ethanol volume fraction and supersaturation. A mixture of forms A and B was obtained at lower ethanol volume fraction and supersaturation.

Keywords : Crystal Dissolution, Crystal Growth, Crystal Nucleation, Polymorphism,

A polymorph of L-histidine, B Polymorph of L-histidine