Review Article

การประยุกต์ใช้เคมิคัลโซลเวตในทางเภสัชกรรม

วันชัย จงเจริญ[1], วีระเกียรติ บุญกนกวงศ์[2]* และ นฤพร สุตัณฑวิบูลย์[2]

[1] บริษัท เมดิกา อินโนวา จำกัด

[2] ภาควิชาวิทยาการเภสัชกรรมและเภสัชอุตสาหกรรม
หน่วยพัฒนาเภสัชภัณฑ์และการถ่ายทอดเทคโนโลยี, ศูนย์นวัตกรรมทางยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

* Corresponding author: Veerakiet.B@chula.ac.th

บทคัดย่อ

สารประกอบทางเคมีประเภทที่เรียกว่า โซลเวต (solvate) หมายถึง สารเคมีที่มีโครงสร้างที่เกิดจากการรวมกันระหว่างสารเคมีหลักกับโมเลกุลของตัวทำละลาย (solvent) ซึ่งมีอัตราส่วนโดยจำนวนต่อกันที่แน่นอนตามปริมาณสัมพันธ์ (stoichiometry) ในกรณีที่โมเลกุลของตัวทำละลายนั้นเป็นน้ำซึ่งถูกจับอยู่ในโครงสร้างของสารจะเรียกสารประกอบนั้นว่า ไฮเดรต (hydrate) โดยทั่วไปโซลเวตหรือไฮเดรตจะมีสมบัติทางเคมีกายภาพแตกต่างไปจากสารนั้นในรูปไม่มีตัวทำละลาย คุณสมบัติดังกล่าว เช่น สภาพไหลได้ สมบัติในการยึดเกาะ ความสามารถตอกอัดได้ สภาพละลายได้ เสถียรภาพทางกายภาพและทางเคมี เป็นต้น ด้วยเหตุผลข้างต้นจึงมีการศึกษาวิจัยเพื่อนำเอาประโยชน์ที่เหนือกว่าของโซลเวตมาใช้ทางเภสัชกรรม โดยเฉพาะเพื่อปรับปรุงคุณสมบัติต่าง ๆ ของผลึกหรืออนุภาคของสารเคมี นอกจากนี้ ภาวะของสารเคมีที่เกิดเป็นโซลเวตชนิดที่ไม่เป็นไปตามปริมาณสัมพันธ์ (nonstoichiometric solvate) ก็มีประโยชน์ในการประยุกต์ใช้ทางเภสัชกรรมและทางเคมีเช่นกัน

คำสำคัญ: โซลเวต, ไฮเดรต, ภาวะพหุสัณฐานเทียม, การลดขนาดอนุภาค, สมบัติทางเคมีกายภาพ

Thai Pharm Health Sci J 2009;4(3):377-386[§]

บทนำ

สารประกอบทางเคมี (chemical compounds) สามารถจัดแบ่งประเภทตามสมบัติทางสถานะของแข็ง (solid state properties) โดยใช้ลักษณะรูปร่างภายนอก (habit) เช่น รูปทรงต่าง ๆ ของอนุภาคหรือผลึก และโดยใช้ลักษณะการจัดเรียงตัวของโครงสร้างภายใน (internal structure) หากพิจารณาลักษณะการจัดเรียงตัวของโครงสร้างภายในเป็นเกณฑ์ จะสามารถแบ่งประเภทของสารได้เป็นสองกลุ่ม โดยกลุ่มที่หนึ่ง คือ สารที่มีลักษณะการจัดเรียงตัวของหน่วยแลตทิซ (lattice unit) อย่างมีระเบียบแบบแผน หรือที่เรียกว่าสถานะผลึก (crystalline state) และกลุ่มที่สอง คือ สารที่มีลักษณะการจัดเรียงตัวที่อิสระหรือไม่มีแบบแผน หรือที่เรียกว่าสถานะอสัณฐาน (amorphous state) ซึ่งสารทั้งสองกลุ่มนี้มีคุณสมบัติทางเคมีกายภาพที่แตกต่างกันโดยสิ้นเชิง เช่น สารที่อยู่ในสถานะอสัณฐานจะมีความสามารถในการละลายน้ำได้ดีมากกว่าเมื่ออยู่ในสถานะผลึก

สารทางเภสัชกรรมที่ใช้ในการเตรียมเภสัชภัณฑ์ส่วนใหญ่จะอยู่ในรูปของแข็งผลึก (crystalline solid) มากกว่ารูปอสัณฐาน (amorphous form) อย่างไรก็ตาม สารในกลุ่มที่มีลักษณะเป็นของแข็งผลึกเองก็มีความแตกต่างและความหลากหลายอยู่มาก จึงทำให้สามารถจำแนกสารในกลุ่มนี้อย่างกว้าง ๆ ได้เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มแรกซึ่งเป็นสารที่มีโครงสร้างของสารเคมีหลักเพียงชนิดเดียวหรือเอนทิตีเดี่ยว (single entity) ซึ่งอาจมีความแตกต่างกันของการจัดเรียงตัวภายในโครงสร้างหรือที่เรียกว่าการเกิดภาวะพหุสัณฐาน (polymorphism)[1-4] และกลุ่มที่สองซึ่งเป็นสารที่มีโครงสร้างที่เกิดจากการรวมกันระหว่างสารเคมีหลักกับโมเลกุลของตัวทำละลายอินทรีย์ซึ่งอาจหมายรวมถึงน้ำด้วย อาจเรียกสารประกอบในกลุ่มนี้ว่า โซลเวต (solvate) หรือ

[§] 14th year of Srinakharinwirot Journal of Pharmaceutical Science

molecular adduct ซึ่งเป็นกลุ่มสารที่ได้รับความสนใจน้อย แต่พบว่ามีข้อดีหลายประการที่สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในทางเภสัชกรรมได้อย่างมีประสิทธิภาพ การเกิด molecular adduct หรือ solvate จะขึ้นอยู่กับคุณสมบัติทางเคมีและขนาดที่เหมาะสมของโมเลกุลตัวทำละลายที่จะสามารถอยู่ในโครงสร้างของสารเคมีหลักได้ไม่ว่าจะด้วยแรงทางพันธะหรือความจำเพาะของขนาดต่อช่องว่างในโมเลกุลของสารหลักก็ตาม และจะต้องสามารถอยู่ได้อย่างเสถียรในสภาวะปกติอีกด้วย การเกิดสารประกอบประเภทนี้อาจถูกเรียกได้ว่าภาวะพหุสัณฐานเทียม (pseudopolymorphism)[2,5-9] อย่างไรก็ตาม แม้ว่าคุณสมบัติที่แสดงออกของพหุสัณฐานเทียม (pseudopolymorphs) จะมีลักษณะที่คล้ายกับพหุสัณฐาน (polymorphs) แต่ในความเป็นจริงแล้ว ลักษณะและคุณสมบัติของพหุสัณฐานเทียมเหล่านี้เกิดจากโมเลกุลของตัวทำละลายที่บรรจุหรือสอดแทรกอยู่ในโครงสร้างของสารหลักโดยที่แลตทิซผลึก (crystal lattice) ของสารหลักนั้นไม่ได้เปลี่ยนแปลงไปจากเดิมเลย จึงไม่อาจเรียกปรากฏการณ์การเกิดภาวะพหุสัณฐานเทียมว่าเป็นภาวะพหุสัณฐานได้

Molecular adduct ที่มีโมเลกุลของน้ำถูกจับไว้ในโครงสร้างหลัก นิยมเรียกว่า ไฮเดรต (hydrate)[10-11] ในทางเภสัชกรรมจะพบว่าวัตถุดิบทางยาจำนวนมากมีสภาพที่เป็นไฮเดรต เช่น ampicillin trihydrate และ amoxicillin trihydrate เป็นต้น ซึ่งมีข้อดีเหนือกว่ารูปแบบที่ปราศจากน้ำ (anhydrous form) อยู่หลายประการ นอกจากนี้ ในบรรดาโซลเวตเองยังสามารถแบ่งออกตามเกณฑ์การเกิดอัตราส่วนของโมเลกุลของสารหลักต่อโมเลกุลของตัวทำละลายอินทรีย์ในการก่อรวมตัวอย่างเสถียร ถ้าอัตราส่วนนี้เป็นไปเป็นตามปริมาณสัมพันธ์ (stoichiometry) จะเรียกโซลเวตชนิดนี้ว่า stoichiometric solvate หรือเรียกสั้น ๆ ว่า solvate แต่ถ้าอัตราส่วนนี้ไม่เป็นไปตามปริมาณสัมพันธ์ จะเรียกโซลเวตเหล่านี้ว่า nonstoichiometric solvate ซึ่งสารในกลุ่ม nonstoichiometric solvates นี้ยังสามารถแบ่งออกตามลักษณะการจัดเรียงตัวของตัวทำละลายอินทรีย์ในโครงสร้างหลักได้อีก โดยมีชื่อเรียกเฉพาะ เช่น cage, channel หรือ clathrate ในทางเภสัชกรรมสามารถพบรูปแบบ clathrate ได้ในวัตถุดิบบางชนิด เช่น warfarin USP 24[12]

การรวมตัวหรือการจัดเรียงตัวของโมเลกุลตัวทำละลายอินทรีย์ในโครงสร้างหลักที่แตกต่างกันย่อมส่งผลให้โซลเวตมีสมบัติทางเคมีกายภาพที่แตกต่างไปจากเอนทิตีเดี่ยวของสารชนิดเดียวกัน[11] โดยความแตกต่างนี้อาจเป็นข้อได้เปรียบหรือข้อจำกัดของการนำเอาโซลเวตมาใช้ในทางเภสัชกรรมก็ได้ ดังนั้น บทความนี้จึงได้รวบรวมประโยชน์และการประยุกต์ใช้โซลเวตในทางเภสัชกรรมเพื่อเป็นแนวทางในการพัฒนาการผลิตเภสัชภัณฑ์ต่อไป

การลดขนาดอนุภาคด้วยเทคนิค solvation และ desolvation

จากความรู้พื้นฐานที่เกี่ยวข้องกับโครงสร้างทางเคมีและความสามารถในการก่อรวมตัวระหว่างโครงสร้างหลักของสารเคมีกับโมเลกุลของตัวทำละลายอินทรีย์ที่มีความเหมาะสมกันทั้งในด้านขนาดและด้านสมบัติทางโครงสร้าง (เช่น ประจุและการเรียงตัว เป็นต้น) ทำให้โมเลกุลของสารทั้งสองสามารถอยู่ร่วมกันได้อย่างเสถียรด้วยแรงทางพันธะต่าง ๆ เช่น พันธะไฮโดรเจน (hydrogen bond) แรงทางไฟฟ้าสถิต (electrostatic force) หรือแรงแวนเดอร์วาลส์ (van der Waals force) รวมถึงความจำเพาะของการจัดเรียงตัวของโมเลกุลตัวทำละลายอินทรีย์ในช่องว่างของโครงสร้างสารเคมีหลักอีกด้วย เมื่อโซลเวตได้รับแรงกระตุ้น (เช่น จากการให้พลังงานในรูปความร้อนหรือแรงทางเชิงกล) จะสามารถเร่งหรือทำลายพันธะระหว่างโมเลกุลของตัวทำละลายอินทรีย์กับโครงสร้างหลัก ทำให้โมเลกุลของตัวทำละลายหลุดออกจากโครงสร้างหลัก และส่งผลให้เกิดความไม่สมบูรณ์ในโครงสร้างของโมเลกุลของสารเคมีหลักและ/หรืออาจเกิดการเปลี่ยนแปลงการจัดเรียงตัวของโครงสร้างภายในโมเลกุลหลักที่เรียกว่าการเกิดภาวะพหุสัณฐาน

กรณีที่เกิดความไม่สมบูรณ์ในโครงสร้างของสารเคมีหลัก โดยยังคงมีการจัดเรียงตัวของโครงสร้างภายในที่ไม่เปลี่ยนแปลงจะสามารถนำมาประยุกต์ใช้เพื่อการลดขนาดอนุภาคและอาจส่งผลไปสู่การเพิ่มพื้นที่ผิวของอนุภาคที่มีขนาดเล็กลง ซึ่งจะนำไปสู่การเพิ่มความสามารถในการละลายของยาที่ละลายน้ำได้น้อย โดยใช้การก่อเกิด molecular adduct ของสารเคมีกับโมเลกุลตัวทำละลายที่เหมาะสม แล้วไล่โมเลกุลของตัวทำละลายออกจากโครงสร้างด้วยวิธีการเพิ่มอุณหภูมิร่วมกับการลดความดัน การทำแห้งเยือกแข็ง (freeze drying) หรือการใช้แรงทางเชิงกล (mechanical stress) หลังจากเกิดโครงสร้างที่ไม่สมบูรณ์หรือเปราะบางแล้วอาจจะให้พลังงานเพียงเล็กน้อย เช่น การบดอนุภาคด้วยแรงเพียงเล็กน้อยก็จะสามารถทำให้ผลึกของสารนั้นแตกออกเป็นชิ้นเล็ก ๆ ได้ ทำให้มีพื้นที่ผิวโดยรวมมากขึ้นต่อน้ำหนักของสารที่เท่ากัน เมื่อเทียบกับอนุภาคก่อนทำการลด

ขนาด แต่ในบางครั้งพลังงานเชิงกลที่ให้เข้าไปหลังจากเกิดโครงสร้างที่ไม่สมบูรณ์แล้วอาจจะไม่มีความจำเป็นต่อการลดขนาดอนุภาคก็ได้ เนื่องจากหลังจากโมเลกุลของตัวทำละลายอินทรีย์ออกจากโครงสร้างหลักของสารเคมีจะเกิดการล้มหรือแตกออกเป็นชิ้นเล็ก ๆ ได้เอง ตัวอย่างการศึกษาวิธีการลดขนาดอนุภาคยาด้วย solvation-desolvation method ได้แสดงในตารางที่ 1

ปัจจัยที่มีผลต่อการลดขนาดอนุภาคด้วยเทคนิค solvation-desolvation นี้ ปัจจัยแรก คือ ***ชนิดของตัวทำละลายอินทรีย์***ที่ใช้ในการทำให้เกิด molecular adduct โดยพบว่าสารเคมีหลักชนิดใดชนิดหนึ่งสามารถเกิดการรวมตัวกับโมเลกุลของตัวทำละลายอินทรีย์ได้มากกว่าหนึ่งชนิด แต่ไม่จำเป็นที่โซลเวตทุก ๆ ชนิดจะสามารถเกิด desolvation แล้วจะทำให้ขนาดอนุภาคเล็กลงได้ นอกจากนี้ ***วิธีการทำ desolvation*** ยังมีความสำคัญต่อการลดขนาดอนุภาคด้วยเช่นกัน โดยพบว่าโซลเวตชนิดเดียวกันเมื่อใช้วิธีการทำ desolvation ที่แตกต่างกันอาจสามารถไล่ตัวทำละลายอินทรีย์ออกจากโซเวตได้แตกต่างกัน ซึ่งจะส่งผลถึงความสามารถในการลดขนาดอนุภาคของสาร

ปัจจัยต่อมาที่มีผลต่อการลดขนาดอนุภาค คือ ***อุณหภูมิ***ที่ใช้เพื่อไล่โมเลกุลของตัวทำละลายอินทรีย์ออกจากโครงสร้าง ซึ่งจะส่งผลโดยตรงต่อความสามารถในการลดขนาดอนุภาค จากการศึกษาของ Chinapak[20] พบว่าเมื่อใช้อุณหภูมิที่ต่ำเกินไปในการกำจัดน้ำออกจาก beclomethasone dipropinate monohydrate จะไม่สามารถลดขนาดอนุภาคของสารนี้ได้ในขณะที่เมื่อใช้อุณหภูมิที่สูงขึ้นจะมีประสิทธิภาพในการลดขนาดอนุภาคได้ด้วยวิธีการเดียวกัน เนื่องจากการใช้อุณหภูมิที่ต่ำเกินไปจะไม่สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดความไม่สมบูรณ์ของโครงสร้างที่มากพอ ดังนั้นการใช้วิธีลดความดันร่วมกับการเพิ่มอุณหภูมิในการไล่ตัวทำละลายอินทรีย์จึงเป็นทางเลือกที่เหมาะสมต่อการลดขนาดอนุภาคด้วยเทคนิคนี้ และยังเหมาะกับตัวยาที่ไวต่อความร้อนอีกด้วย เช่น sulfathiazole ammonia adduct ซึ่งอุณหภูมิที่สูงประมาณ 80 องศาเซลเซียสจะไม่เพียงพอต่อการ deammoniation จึงต้องใช้การลดความดันร่วมด้วยจึงจะสามารถไล่ ammonia ออกจากโครงสร้างของ sulfathiazole ได้ นอกจากนี้ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับ***จำนวนรอบ (cycle)*** ของการทำ solvation และ desolvation ยังส่งผลอย่างชัดเจนต่อขนาดอนุภาคที่ได้หลังจากผ่านกระบวนการนี้ เช่น griseofulvin chloroform adduct เมื่อผ่านการทำ solvation และ desolvation จำนวน 2 รอบทำให้ขนาดอนุภาคเล็กลงกว่าเริ่มต้น ในขณะที่เมื่อผ่านกระบวนการนี้เป็นจำนวนรอบมากขึ้นกลับไม่มีผลต่อการลดขนาดอนุภาค[21] และ chloramphenicol palmitate ammonia adduct ก็ให้ผลในทิศทางเดียวกัน[15]

อย่างไรก็ตาม การลดขนาดอนุภาคด้วยวิธีการนี้ สิ่งที่สำคัญและจำเป็นต่อการประเมินผลขนาดอนุภาคที่เล็กลงคือพหุสัณฐานที่อาจเกิดขึ้นได้หลังจากการก่อ molecular adduct รวมถึงตัวทำละลายอินทรีย์ที่อาจตกค้างอยู่ในอนุภาคนั้นว่ามีปริมาณมากน้อยอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้หรือไม่ และอาจจะเกิดอันตรายกับผู้ใช้ได้หรือไม่

ตารางที่ 1 การลดขนาดอนุภาคของสารบางชนิดด้วยเทคนิค solvation-desolvation

Chemical	Solvent	Desolvation method	Reference
Barbiturates	Ammonia	การเพิ่มอุณหภูมิร่วมกับการลดความดัน	13
Sulfonamides	Ammonia	การเพิ่มอุณหภูมิร่วมกับการลดความดัน	14
Chloramphenicol palmitate	Ammonia	การเพิ่มอุณหภูมิร่วมกับการลดความดัน	15
Chloramphenicol	Ammonia	การเพิ่มอุณหภูมิร่วมกับการลดความดัน	15
	Pyridine	การเพิ่มอุณหภูมิร่วมกับการลดความดัน	16
Griseofulvin	Benzene	การทำแห้งเยือกแข็ง (freeze drying)	17
	Chloroform	การเพิ่มอุณหภูมิร่วมกับการลดความดัน	18
	Dioxane	การเพิ่มอุณหภูมิร่วมกับการลดความดัน	19
Beclomethasone dipropionate	Water	Isothermal dehydration	20

การปรับปรุงสมบัติทางกายภาพของอนุภาคโดยเทคนิค solvation

การจัดเรียงตัวของโครงสร้างภายในผลึกอาจสะท้อนถึงสมบัติทางกายภาพของสารเคมีได้ เมื่อเกิดการเปลี่ยนแปลงของการจัดเรียงตัวภายในผลึก (โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงของพหุสัณฐานของสาร) จะส่งผลต่อสมบัติต่าง ๆ ของสารได้ ดังนั้นภาวะของการเกิดเป็น molecular adduct ก็ย่อมส่งผลกระทบต่อสมบัติดังกล่าวด้วยเช่นกัน เนื่องจากว่า ถึงแม้การจัดเรียงตัวของหน่วยแลตทิซในสารจะไม่เปลี่ยนแปลง แต่การมีโมเลกุลชนิดอื่น (ซึ่งคือ โมเลกุลของตัวทำละลายอินทรีย์) สอดแทรกหรือเกิดพันธะกับสารเคมีหลักย่อมทำให้สมบัติของสารที่แสดงออกเปลี่ยนแปลงตามไปด้วย ด้วยเหตุนี้ การเปลี่ยนแปลงสมบัติทางกายภาพของสารเมื่อเกิด solvation จึงมีประโยชน์และถูกนำมาประยุกต์ใช้ต่อการพัฒนารูปผลึกหรืออนุภาคในทางเภสัชกรรม จากการศึกษาพบว่า lactose และ dextrose monohydrate เมื่อถูกทำให้สูญเสียน้ำออกจากโมเลกุลไปบางส่วน จะทำให้อนุภาคที่ได้มีสภาพไหลได้ (flowability) และสมบัติในการยึดเกาะ (binding property) ที่ดีขึ้น เมื่อเทียบกับรูปแบบ hydrate ที่ยังมีโมเลกุลของน้ำอยู่ครบสมบูรณ์[22-24] ดังนั้น anhydrous lactose และ anhydrous dextrose จึงเป็นตัวเลือกที่ดีในการใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณในกระบวนการผลิตยาเม็ดด้วยวิธีการตอกอัดโดยตรง (direct compression)

การเปลี่ยนแปลงรูปร่างผลึกของสารบางประเภทสามารถทำได้โดยเทคนิค solvation ตัวอย่างเช่น paracetamol ซึ่งผงยามีลักษณะผลึกรูปเข็ม ซึ่งเป็นลักษณะด้อยที่ไม่เอื้อต่อกระบวนการผลิตยาเม็ดด้วยวิธีการตอกอัดโดยตรง เนื่องจากผลึกรูปเข็มมีลักษณะการไหลที่ไม่ดีและยังปราศจากความสามารถในการยึดเกาะอีกด้วย จึงได้มีความพยายามในการพัฒนาวิธีการผลิตโดยการเติมสารปรุงแต่งยา (excipient) ชนิดต่าง ๆ รวมถึงการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตยาเม็ด paracetamol ด้วยวิธีที่หลากหลาย[25] แต่เป็นที่น่าสนใจว่าเมื่อ paracetamol เกิด solvation กับ dioxane แล้วกำจัด dioxane ออกจากผลึกที่ได้ จะทำให้รูปร่างผลึกเปลี่ยนแปลงไปจากเริ่มต้นโดยมีความกลมมากขึ้น ทำให้การไหลของผงยาดีขึ้นและบริเวณพื้นผิวของผลึกยังมีลักษณะ sintered-like อีกด้วย จากลักษณะเด่นทั้งสองประการนี้ทำให้ paracetamol-dioxane solvate ที่ทำการ desolvate แล้วสามารถตอกอัดโดยตรงได้ ซึ่งช่วยให้กระบวนการผลิตยาเม็ด paracetamol สะดวกรวดเร็วและลดต้นทุนการผลิตได้[26]

การเกิดโซเวตในระหว่างกระบวนการผลิตสามารถนำมาใช้เพื่อเปลี่ยนแปลงสมบัติของรูปผลึกของสารบางชนิดได้ Wong และ Mitchell[27] ศึกษา hydrate form ของ chlorpromazine (CPZ) ที่เกิดขึ้นในระหว่างการทำแกรนูลเปียกโดยใช้สารผสมระหว่าง ethanol และน้ำเป็น binding liquid หลังจากอบแห้งไล่น้ำออกบางส่วน พบว่าแกรนูลที่เกิดขึ้นมีความสามารถในการถูกตอกอัดได้ดีกว่าอนุภาคของวัตถุดิบ CPZ ซึ่งมีความสามารถในการถูกตอกอัดที่ต่ำมากและยังอาจส่งผลให้เกิด picking, laminating รวมถึง capping ได้ เมื่อทำการตรวจสอบพบว่า CPZ ในแกรนูลนั้นเปลี่ยนแปลงเป็นรูป monohydrate ดังนั้นสังเกตได้ว่า water of hydration ส่งผลต่อการเสียสภาพของอนุภาครวมทั้งการเกิด interparticulate bonding นอกจากนี้ ยังพบว่า carbamazepine dihydrate form มีคุณสมบัติในการตอกอัดที่เหนือกว่า α และ β form โดยเฉพาะ β form นั้นแทบจะไม่สามารถตอกอัดเป็นเม็ดได้เลย หรืออาจกล่าวได้ว่ามีความสามารถในการยึดเกาะที่ต่ำมาก อย่างไรก็ตาม แม้ว่า CBZ dihydrate จะมีสมบัติในการตอกอัดที่ดี แต่ภายใต้แรงตอกอัดที่เหมาะสมสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเป็น β form ได้เช่นกัน ดังนั้นจึงต้องเฝ้าระวังการเปลี่ยนแปลงนี้[28]

Solvation state ของสารบางชนิดยังช่วยให้การสังเคราะห์สารเคมีในรูปแบบ ansolvate มีความเหมาะสมและคุ้มทุนต่อการผลิตหรือสังเคราะห์ โดยมีผลลดต้นทุนและแรงงานในการผลิต เนื่องจากได้ปริมาณผลผลิตที่มากขึ้น ตัวอย่างของการใช้โซลเวตช่วยในการสังเคราะห์ ได้แก่ gabapentin ในรูป monohydrate[29] เมื่อใช้ hydrate form ในการสังเคราะห์จะสามารถเพิ่มผลผลิตของการสังเคราะห์ได้มากกว่าเดิมถึงร้อยละ 12 และยังให้อนุภาคที่มีสมบัติทางกายภาพที่เหนือกว่าการสังเคราะห์แบบเดิมที่ไม่ใช้ hydrate form อีกด้วย

Amoxicillin N-methyl-2-pyrrolidone solvate เป็นสารเคมีที่ดูดความชื้น (hygroscopic) น้อยกว่า amoxicillin sodium ทำให้สามารถใช้ solvate form ซึ่งเป็นรูปแบบที่เสถียรมาเตรียมเป็นยาผงสำหรับฉีดได้โดยมีเสถียรภาพทางกายภาพและทางเคมีเป็นที่น่าพอใจ[30] นอกจากนี้ N-acetyl-muramyl-L-α-aminobutyryl-D-isoglutamine (ABU-MDP) ในรูปผลึก hydrate ก็มีความสามารถในการดูดความชื้นน้อยกว่า ABU-MDP ในรูป anhydrous ซึ่งมีความสามารถในการดูดน้ำและสามารถเกิดปฏิกิริยาเคมีที่รวดเร็วเมื่อเพิ่มอุณหภูมิ ในขณะเดียวกัน hydrate ของ ABU-MDP นั้น ยังให้ฤทธิ์เป็นตัวเสริม (adjuvant) ที่เหนือกว่า anhydrous form อีกด้วย[31]

กล่าวโดยสรุป solvate form ของสารบางประเภททำให้สมบัติทางเคมีกายภาพของผลึกเปลี่ยนแปลงไปจาก ansolvate form ซึ่งอาจมีทั้งข้อดีและข้อเสีย ดังนั้นเราจึงสามารถนำประโยชน์ที่เกิดขึ้นมาประยุกต์ใช้ในทางเภสัชกรรมได้ แต่การจะทำนายว่ายาหรือสารเคมีชนิดใดบ้างที่เมื่อเกิด solvation แล้วจะทำให้สมบัติทางกายภาพเป็นผลดีตามต้องการเป็นเรื่องที่ยาก และยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับหลักการนี้มากนัก

Solvation state กับการประยุกต์ใช้ในตำรับยาเตรียม

Hydrate form ของสารต่าง ๆ มีความสามารถในการละลายในน้ำได้น้อยกว่า anhydrous form ของตัวมันเอง[32] เนื่องจากกฎของสมดุล เมื่อพิจารณาไฮเดรตที่อยู่ในสภาวะที่มีน้ำในระบบการละลายของไฮเดรตจะเป็นดังสมการ

$A.H_2O \leftrightarrow A_{(aq)} + H_2O$ ($A.H_2O$ คือ hydrate form ของสาร A)

เมื่อนำ $A.H_2O$ เติมลงในน้ำจะเกิดการแยกตัวของโมเลกุลน้ำออกจาก hydrate form จึงทำให้ในระบบมีปริมาณน้ำมากขึ้น และจากกฎของสมดุลจะทำให้เกิดการผันกลับไปทางด้านสารตั้งต้น ซึ่งทำให้มี $A.H_2O$ มากขึ้นหรือหมายถึง $A.H_2O$ มีค่าการละลายน้อยลงหรือมีการแตกตัวในน้ำน้อยลง

Hydration state ที่เสถียรสามารถใช้ในการตั้งตำรับยาน้ำแขวนตะกอนได้ ส่วนการใช้ anhydrous form เพื่อการเตรียมยาน้ำแขวนตะกอน เมื่อกระจายผงยาในกระสายยาที่เป็นน้ำจะทำให้มียาบางส่วนละลายสู่วัฏภาคน้ำอย่างรวดเร็วจนถึงสภาวะอิ่มตัวยิ่งยวด และเหลือยาบางส่วนตกผลึกกลับออกมาเป็นของแข็ง ต่อมาของแข็งบางส่วนจะละลายกลับเข้าสู่วัฏภาคน้ำอีกครั้งวนเวียนเช่นนี้ตลอดไป เรียกว่าเกิด Ostwald ripening แต่การตกผลึกกลับมาจะทำให้ผลึกที่เกิดขึ้นมีขนาดใหญ่ขึ้น (crystal growth) และมีการละลายที่เปลี่ยนแปลงไป รวมถึงอาจเกิดการอัดตัวแน่น (caking) ที่ก้นภาชนะ เนื่องจากเกิดการทับถมของตะกอนที่มีขนาดแตกต่างกัน หรืออาจกล่าวได้ว่าเกิดความไม่มีเสถียรภาพของผลึก ดังนั้นการใช้ hydrate form ซึ่งมีค่าการละลายต่ำกว่า anhydrous form จึงเหมาะกับการเป็นวัตถุดิบในการเตรียมยาน้ำแขวนตะกอน เนื่องจากลดโอกาสการตกผลึกที่มีขนาดเปลี่ยนแปลงไปจากเริ่มต้น Hoelgaard และ Møller[33] พบว่า metronidazole benzoate dihydrate มีความเหมาะสมในการเป็นวัตถุดิบในการเตรียมยาน้ำแขวนตะกอนมากกว่า anhydrate form I และ II

ถึงแม้ว่า hydrate form จะเหมาะสมในการใช้เป็นวัตถุดิบสำหรับการเตรียมยาน้ำแขวนตะกอน แต่ความเหมาะสมของขนาดผลึกเริ่มต้นและองค์ประกอบในตำรับก็สำคัญไม่ยิ่งหย่อนไปกว่ากัน ดังนั้นการลดขนาดของ hydrate form จึงยังคงจำเป็นก่อนนำไปเตรียมเป็นเภสัชภัณฑ์ แต่การลดขนาด hydrate form อาจส่งผลต่อการสูญเสียน้ำออกจากโครงสร้างผลึกได้ ซึ่งจะทำให้สารเริ่มต้นกลายเป็น anhydrous form แทน จึงต้องศึกษาให้ละเอียดเสียก่อนว่าเมื่อมีการลดขนาด hydrate form แล้วอนุภาคหรือผลึกที่ได้ยังคงเป็น hydrate form อยู่หรือไม่ และมีแต่ขนาดของอนุภาคเท่านั้นที่เปลี่ยนไป เช่น triazinoindole hydrate ที่ผ่านการลดขนาดด้วย air mill ยังคงให้รูป hydrate ที่มีขนาดเล็กลงและสามารถเพิ่มเสถียรภาพทางกายภาพได้เมื่อเตรียมเป็นเภสัชภัณฑ์รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน[34]

อย่างไรก็ตาม มีข้อมูลบางส่วนที่ขัดแย้งกับสมมติฐานข้างต้น เนื่องจากพบว่า hydrate form ของสารบางชนิดสามารถละลายน้ำได้ดีกว่า anhydrous form เช่น tranilast[35], acyclovir[36], และ carbamazepine[37] เหตุผลในเรื่องนี้คงต้องพิจารณาถึงรูปแบบของพหุสัณฐาน (polymorphic form) ของ hydrate form ที่อาจจะสามารถละลายน้ำได้ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับพหุสัณฐานของ anhydrous form จึงมีโอกาสสูงที่จะทำให้ hydrate form ละลายน้ำได้ดีกว่า anhydrous form

หากพิจารณาการละลายในน้ำของโซลเวตที่เกิดจากตัวทำละลายอินทรีย์ การละลายของโซลเวตในน้ำจะตรงกันข้ามกับการละลายของไฮเดรตในน้ำ เนื่องจากเมื่อละลายโซลเวตในน้ำ ตัวทำละลายอินทรีย์ในโซลเวตจะหลุดออกจากโครงสร้างผลึก และน้ำในระบบจะถูกใช้ไปเพื่อการล้อมรอบสารเคมีหลัก จึงทำให้โมเลกุลของโซลเวตกลายเป็นโมเลกุลของสารเคมีหลักที่มีน้ำล้อมรอบ ($A_{(aq)}$) ทิศทางของปฏิกิริยาในสมดุลจะไปข้างหน้ามากขึ้น ดังนั้นโซลเวตจึงสามารถละลายน้ำได้ดีกว่าไฮเดรต ตัวอย่างของยาหรือสารเคมีบางชนิดที่รูปแบบโซลเวตมีสภาพละลายได้ (solubility) มีค่ามากกว่าในรูปแบบไฮเดรตแสดงข้อมูลอยู่ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 รูปแบบโซลเวต (solvate form) ของยาหรือสารเคมีที่มีการละลายในน้ำดีกว่ารูปแบบไฮเดรต (hydrate form)

Chemical	Solvating molecule	Relative water solubility	Reference
Succinyl sulfathiazole	Pentanol	Pentanol > Anhydrous > Hydrate	32
Fludocortisone acetate	Pentanol	Pentanol > Hydrate	32
Urapidil	Methanol	Methanol > Anhydrous form I > Anhydrous form II	38
Oxyphenbutazone	Benzene Cyclohexane	Benzene > Cyclohexane > Anhydrous > Hemihydrate > Monohydrate	39
Sulindac	Acetone Chloroform	Chloroform ~ Acetone > Anhydrous	40
Sulfamethoxydiazine	Chloroform Dioxane	Amorphous > Dioxane > Chloroform > Form I and II	41
Glibenclamide	Pentanol Toluene	Pentanol >> Toluene > Anhydrous form I and II	42

ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ที่จะนำเอา solvate form ของสารบางชนิดที่มีค่าการละลายสูงกว่า anhydrous form หรือ hydrate form มาใช้ในการตั้งตำรับยาเตรียม เพื่อช่วยให้สามารถละลายน้ำได้มากขึ้น และยังอาจส่งผลต่อโอกาสการเอื้อประโยชน์ในร่างกายได้ อย่างไรก็ตาม การประยุกต์ใช้โซลเวตนี้ต้องพิจารณาถึง solvating molecule ด้วยว่ามีอันตรายหรือเกิดพิษรุนแรงมากน้อยเพียงใด ถึงแม้จะไม่เป็นอันตรายมากแต่ปริมาณที่เกิดขึ้นนั้นอาจมากพอที่จะเกิดพิษทั้งในระยะสั้นหรือระยะยาวได้

Hydrate form ที่มีการละลายในน้ำต่ำกว่า anhydrous form นั้น ย่อมส่งผลต่อการเอื้อประโยชน์ของยาในร่างกาย (bioavailability) เนื่องจากเป็นที่ทราบกันอย่างกว้างขวางแล้วว่าการละลายเป็นขั้นตอนสำคัญในการกำหนดปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย ตัวอย่างเช่น ampicillin anhydrous สามารถละลายในน้ำได้ดีกว่า trihydrate form จึงให้การเอื้อประโยชน์ที่สูงกว่าทั้งในคนและสุนัข[43] ภายหลังมีการศึกษาพบว่าค่าการละลายของ ampicillin ในน้ำ ไม่ได้เป็นปัจจัยหลักที่กำหนดการเอื้อประโยชน์ในร่างกาย แต่องค์ประกอบของตำรับส่งผลต่อการเอื้อประโยชน์มากกว่า อย่างไรก็ตาม มีงานวิจัยบางรายงานแสดงให้เห็นว่า hydrate form ให้การเอื้อประโยชน์ที่สูงมากกว่า anhydrous form ตัวอย่างเช่น Kahela และคณะ[37] ศึกษาพบว่า carbamazepine (CBZ) dihydrate ให้การเอื้อประโยชน์ที่สูงกว่า anhydrous CBZ ทั้งนี้เหตุผลส่วนหนึ่งเนื่องมาจาก CBZ dihydrate มีความสามารถในการเปียก (wettability) และละลายได้ดีกว่า anhydrous CBZ และเนื่องมาจาก anhydrous CBZ มีอัตราการเกิดการโตของผลึก (crystal growth) อย่างรวดเร็ว ส่วน CBZ dihydrate มีอัตราการโตของผลึกช้ามาก จึงทำให้โดยรวมแล้ว anhydrous CBZ มีค่าการละลายต่ำกว่า CBZ dihydrate และทำให้ CBZ dihydrate มีการเอื้อประโยชน์ที่สูงกว่า anhydrous CBZ

ในปี ค.ศ. 1975 Haleblian[44] พบว่าอัตราการดูดซึมนอกกายของ monoethanol solvate ของ t-butyl acetate ของ hydrocortisone มีค่าสูงกว่า hemiacetone solvate และมากกว่า anhydrous form ประมาณ 5 เท่า และอัตราการดูดซึมนอกกายของ monoethanol solvate ของ t-butyl acetate ของ prednisone มีค่าสูงกว่า hemichloroform solvate และมากกว่า anhydrous form ประมาณ 2 เท่า ซึ่งเป็นไปตามสมมติฐานหรือหลักฐานที่มีการศึกษามาข้างต้น นอกจากนี้ยังมียาชนิดอื่น ที่ให้ผลการศึกษาในทิศทางเดียวกัน เช่น fluprednisolone t-butylamine solvate[45]

Solvation กับการเพิ่มเสถียรภาพทางเคมี

จากข้างต้นที่ได้กล่าวแล้วว่า solvation state ของสารย่อมแสดงสมบัติทางเคมีกายภาพที่แตกต่างออกไปจาก ansolvate form การศึกษาของ Haleblian[44] พบว่า hydrate form ของ cyanocobalamine (vitamin B12) ซึ่งเป็นวิตามินที่สลายตัวได้ง่ายและไวต่อทั้งแสงและอุณหภูมิจะมีเสถียรภาพทางเคมี

มากกว่า conventional vitamin B12 และ cefazolin monohydrate เป็นอีกตัวอย่างหนึ่งของสารที่มีเสถียรภาพดีกว่า anhydrous form แต่ในทางตรงกันข้าม บางครั้งการมี hydration state มากเกินไปกลับทำให้เสถียรภาพลดลงเนื่องจากมีแนวโน้มที่จะสูญเสียโมเลกุลของน้ำออกจากโครงสร้างได้มากขึ้น[46] Engel และคณะ[47] ยังแสดงให้เห็นว่า cephalexin monohydrate จะเสถียรต่อการสัมผัสกับความชื้นมากกว่า anhydrous form นอกจากนี้ cefadroxyl hemihydrates ยังมีเสถียรภาพทางเคมีมากกว่า monohydrate form ซึ่งเป็นรูปแบบที่ใช้ในการเตรียมผลิตภัณฑ์ในปัจจุบัน[48] และ cefixime trihydrate มีเสถียรภาพทางเคมีในสภาวะที่มีความชื้นมากกว่า partially hydrate และ anhydrous form[49]

Nonstoichiometric solvate กับการประยุกต์ใช้ในทางเคมีและทางเภสัชกรรม

Nonstoichiometric solvate หรือ clathrate มักไม่ค่อยมีประโยชน์ในทางเภสัชกรรมมากนัก เนื่องจากพบว่ามีสารจำนวนน้อยชนิดที่เกิดสภาวะเช่นนี้ แต่ก็มียาสเตียรอยด์บางชนิดที่ใช้ประโยชน์จาก clathrate ในการเพิ่มเสถียรภาพทางเคมีกายภาพของรูปแบบยาเตรียมได้[50] จากการศึกษาพบว่าปัญหาที่เกิดขึ้นจากการใช้ beclomethasone dipropionate (BCP) anhydrous micronized form ในการเตรียมเภสัชภัณฑ์รูปแบบยาแขวนตะกอนในสารขับดันชนิด CFC propellant 11 เพื่อบรรจุในอุปกรณ์ยาสูดกำหนดขนาด (metered-dose inhaler; MDI) ของรูปแบบยาละอองลอย (aerosol) คือจะเกิดการโตของผลึก (crystal growth) และไปอุดตันที่ actuator ของ MDI ทำให้ประสิทธิภาพการนำส่งยาเข้าสู่ระบบทางเดินหายใจลดลง เนื่องจากขนาดอนุภาคที่ใหญ่ขึ้นกว่าขนาดเริ่มต้น แต่กลับพบว่าเมื่อเตรียม BCP ในรูป nonstoichiometric solvate ด้วยสารขับดันชนิด propellant 11 (BCP-propellant 11 clathrate) แล้วนำมาใช้เป็นวัตถุดิบเริ่มต้นในการเตรียมยาแขวนตะกอนในสารขับดัน propellant 11 กลับไม่พบปรากฏการณ์ดังกล่าวข้างต้น

ประโยชน์อื่น ๆ ของ clathrate ที่สามารถประยุกต์ใช้กับสารเคมีต่าง ๆ[44] ได้แก่ การใช้แยกสารเคมีออกจากกันโดยอาศัยสมบัติพื้นฐานของ clathrate ที่ให้สถานะทางกายภาพต่างจาก intact form อาทิ การแยก thiophene ออกจาก benzene การแยก rare gas (เช่น argon กับ neon) ออกจากกัน หรือการจัดเก็บสารเคมีบางชนิดที่อยู่ในสถานะไอให้กลายเป็นสถานะของแข็ง (เช่น hydroquinone กับ inert gas) รวมถึงการจัดการกับสารเคมีที่เป็นพิษและระเหยได้โดยผ่านทาง clathrate ที่มีเสถียรภาพและไม่ทำให้สารนั้นระเหยได้ เช่น dimethyl mercury (ซึ่งเป็นสารระเหยง่ายที่มีพิษ) กับ 4-p-hydroxyphenyl-2,2,4-trimethyl thiochroman เป็นต้น

บทสรุป

จากพื้นฐานความรู้ทางเคมีร่วมกับการค้นพบลักษณะและสมบัติทางกายภาพที่แตกต่างกันระหว่างรูปแบบโซลเวต (solvate form) กับรูปแบบที่ปราศจากโซลเวต (ansolvate form) ของสารชนิดเดียวกัน สามารถนำไปสู่การประยุกต์ใช้ในทางเภสัชกรรมและทางเคมีได้อย่างกว้างขวาง ไม่ว่าการปรับปรุงลักษณะอนุภาคให้มีสมบัติตามต้องการ การเพิ่มเสถียรภาพทางเคมีกายภาพของสาร รวมไปถึงการใช้เป็นเครื่องมือในการลดขนาดอนุภาคหรือใช้เป็นทางผ่านในการสังเคราะห์สารเคมีบางชนิดเพื่อให้ได้ปริมาณผลผลิตที่เพิ่มมากขึ้น อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดที่สำคัญของวิธีการเหล่านี้ คือ โมเลกุลของตัวทำละลายอินทรีย์ที่ใช้มักจะเป็นอันตรายและไม่ปลอดภัย ยกเว้นในกรณีที่สามารถพัฒนาใช้ไฮเดรตแทนโซลเวตได้เนื่องจากโมเลกุลของน้ำไม่เป็นพิษ นอกจากนี้ การศึกษาถึงหลักเกณฑ์หรือทฤษฎีการเกิดโซลเวตในปัจจุบันยังมีองค์ความรู้ทางด้านนี้น้อยมากและยังไม่สามารถสรุปเป็นกฎเกณฑ์ที่แน่นอนได้ จึงยังคงเป็นข้อจำกัดของการใช้วิธีการนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Baraldi C, Gamberini MC, Tinti A, Palazzoli F, Ferioli V. Vibrational study of acetazolamide polymorphism. *J Mol Struc* 2009;918:88-96.
2. Suitchmezian V, Jeβ I, Näther C. Investigations on the polymorphism and pseudopolymorphism of triamcinolone diacetate. *Int J Pharm* 2006;323:101-109.
3. Othman A, Evans JSO, Evans IR, Harris RK, Hodgkinson P. Structural study of polymorphs and solvates of finasteride. *J Pharm Sci* 2006;96(5):1380-1397.
4. Brittain HG, Grant DJW. Effects of polymorphism and solid-state solvation on solubility and dissolution rate. In: Brittain HG (ed.). Polymorphism in pharmaceutical solid. New York. Marcel Dekker, 1999.

5. Kamada K, Yoshimura S, Murata M, et al. Characterization and monitoring of pseudo-polymorphs in manufacturing process by NIR. *Int J Pharm* 2009;368:103-108.
6. Byrn SR, Pfeiffer RR, Stowell JG. Solid state chemistry of drugs, 2nd ed. Indiana. SSCI Inc., 1999.
7. Guillory JK. Generation of polymorphs, hydrates, solvates, and amorphous solids. In: Brittain HG (ed.). Polymorphism in pharmaceutical solid. New York. Marcel Dekker, 1999.
8. Morris KR. Structural aspects of polymorphism. In: Brittain HG (ed.). Polymorphism in pharmaceutical solid. New York. Marcel Dekker, 1999.
9. Bechtloff B, Nordhoff S, Ulrich J. Pseudopolymorphs in industrial use. *Cryst Res Technol* 2001;36(12):1315-1328.
10. Morris KR, Rodrigues HN. Hydrates. In: Swarbrick J, Boylan JC (eds.). Encyclopedia of pharmaceutical technology (Vol. 7). New York. Marcel Dekker, 1993.
11. Khankari RK, Grant DJW. Pharmaceutical hydrates. *Thermochim Acta* 1995;248:61-79.
12. United State Pharmacopeial Convention Inc. The United States Pharmacopoeia, 24th ed. Maryland. Rand McNally, 2000: pp.1750.
13. Sekiguchi K, Tsuda Y, Kanke M, Suzuki E, Iwatsuru M. Ammonia adduct of barbiturates and their applications to particle size reduction. *Chem Pharm Bull* 1978;26(4):1279-1290.
14. Sekiguchi K, Tsuda Y, Kanke M. Studies on the method of size reduction of medicinal compounds V: Size reduction of several sulfonamides by desorption of ammonia from their ammonia compounds. *Chem Pharm Bull* 1974;22(12):2972-2978.
15. Tsuda Y, Kanke M, Miyachi I, Maeno K, Sekiguchi K. Ammonia adducts of chloramphenicol palmitate and their applications to particle size reduction. *Chem Pharm Bull* 1980;28(3):947-955.
16. Himuro I, Tsuda Y, Sekiguchi K, Horikoshi I, Kanke M. Studies on the method of size reduction of medicinal compounds IV: Solvate formation of chloramphenicol and its application to size reduction. *Chem Pharm Bull* 1971;19(5):1034-1040.
17. Suzuki E, Shirotani K, Tsuda Y, Sekiguchi K. Studies on the method of size reduction of medicinal compounds VIII: Size reduction by freeze-drying and the influence of pharmaceutical adjuvants on the micromeretic properties of freeze-dried powders. *Chem Pharm Bull* 1979;27(5):1214-1222.
18. Sekiguchi K, Ito K, Owada E, Ueno K. Studies on the method of size reduction of medicinal compounds II: Size reduction of griseofulvin by solvation and desolvation method using chloroform (2). *Chem Pharm Bull* 1964;12(10):1192-1197.
19. Sekiguchi K, Shirotani K, Kanke M, Furukawa H, Iwatsuru M. Studies on the method of size reduction of medicinal compounds VI: Solvate formation of griseofulvin with benzene and dioxane. *Chem Pharm Bull* 1976;24(7):1621-1630.
20. Chinapak A. Particle size reduction by desolvation technique of a model drug: Beclomethasone dipropionate. M.Sc. in Pharm. (Industrial Pharmacy) thesis. Bangkok. Chulalongkorn University, 2001.
21. Sekiguchi K, Horikoshi I, Himuro I. Studies on the method of size reduction of medicinal compounds III: Size reduction of griseofulvin by solvation and desolvation method using chloroform (3). *Chem Pharm Bull* 1968;16(12):2495-2502.
22. Lerk CF, Andreae AC, Bohr AH, et al. Increased binding capacity and flowability of α-lactose monohydrate after dehydration. *J Pharm Pharmacol* 1983;35:747-748.
23. Lerk CF, Zuurman K, Kussendrager K. Effect of dehydration on the binding capacity of particulate hydrates. *J Pharm Pharmacol* 1984;36:399.
24. Wong DYT, Waring MJ, Wright P, Aulton ME. Elucidation of the compressive deformation behavior of α-lactose single crystals by mechanical strength and acoustic emission analyses. *Int J Pharm* 1991;72:233-241.
25. Garakeni HA, Ford JL, Rubinstein MH, Rajabi-Siahboomi AR. Highly compressible paracetamol II: compression properties. *Int J Pharm* 2000;208:101-110.
26. Facheux JM, Guyot-Hermann AM, Guyot JC, Confat P, Drache M, Huvenne JP, Bouche P. Compression ability improvement by solvation/desolvation process: application to paracetamol for direct compression. *Int J Pharm* 1993;99:99-107.
27. Wong MWY, Mitchell AG. Physicochemical characterization of a phase change produced during wet granulation of

chlorpromazine hydrochloride and its effects on tableting. *Int J Pharm* 1992;88:261-273.

28. Lefebvre C, Guyot-Hermann AM, Draguet-Brrugmans M, Bouché R, Guyot AC. Polymorphic transitions of carbamazepine during grinding and compression. *Drug Dev Ind Pharm* 1986;12:1913-1927.
29. Butler DE, Greenman BJ, U.S. Patent 4, 894, 476 (1990).
30. Heitman H, van der Drift JK, Leenderts EJAM, Grootveld HH, U.S. Patent 4, 318, 852 (1982).
31. Chan TW, Becker AR, U.S. Patent 4, 629, 782 (1986).
32. Shefter E, Higuchi R. Dissolution behavior of crystalline solvated and nonsolvated forms of some pharmaceuticals. *J Pharm Sci* 1963;52:781-791.
33. Hoelgaard A, Møller N. Hydrate formation of metronidazole benzoate in aqueous suspensions. *Int J Pharm* 1983;15:213-221.
34. Caldwell HC. Labile triazinoindole hydrates. *J Pharm Sci* 1973;76(2):334-336.
35. Kawashima Y, Niwa T, Takeuchi H, Hino T, Itoh Y, Furuyama S. Characterization of polymorphs of tranilast anhydrate and tranilast monohydrate when crystallized by two solvent change spherical crystallization techniques. *J Pharm Sci* 1991;80(5):472-478.
36. Kirstl A, Srcic S, Vrecer F, Šuštar B, Vojnovic D. Polymorphism and pseudopolymorphism: influencing the dissolution properties of the guanine derivative acyclovir. *Int J Pharm* 1996;139:231-235.
37. Kahela P, Aaltonen R, Lewing E, Anttila M, Kristoffersson E. Pharmacokinetics and dissolution of two crystalline forms of carbamazepine. *Int J Pharm* 1983;14:103-112.
38. Botha SA, Caira MR, Guillory JK, Lötter AP. Physical characterization of the methanol solvate of urapidil. *J Pharm Sci* 1989;78(1):28-34.
39. Stoltz M, Lötter AP, van der Waat JG. Physical characterization of two oxyphenbutazone pseudopolymorphs. *J Pharm Sci* 1988;77(12):1047-1049.
40. Tros de Ilarduya MC, Martín C, Goñi MM, Martínez-Uhárriz MC. Dissolution rate of polymorphs and two new pseudopolymorphs of sulindac. *Drug Dev Ind Pharm* 1997;23(11):1095-1098.
41. Moustafa MA, Ebian AR, Khalil SA, Motawi MM. Sulphamethoxydiazine crystal forms. *J Pharm Pharmacol* 1971;23:868-874.
42. Suleiman MS, Najib NM. Isolation of physicochemical characterization of solid crystal forms of glibenclamide. *Int J Pharm* 1989;50:103-109.
43. Poole JW, Bahal CK. Dissolution behavior and solubility of anhydrous and trihydrate forms of ampicillin. *J Pharm Sci* 1968;57(11):1945-1948.
44. Haleblian JK. Characterization of habits and crystalline modification of solids and their pharmaceutical applications. *J Pharm Sci* 1975;64(8):1269-1288.
45. Haleblian JK, Koda RT, Biles JA. Isolation and characterization of some solid phases of fluprednisolone. *J Pharm Sci* 1971;60(10):1485-1491.
46. Cise MD, Osborne HE. U.S. Patent 4, 104, 470 (1978).
47. Engel GL, Indelicato JM, Rose HA, U.S. Patent 4, 600, 773 (1986).
48. Marsili L, U.S. Patent 4, 962, 195 (1990).
49. Kitamura S, Koda S, Miyame A, Yasuda T, Morimoto Y. Dehydration effect on the stability of cefixime trihydrate. *Int J Pharm* 1990;59:217-224.
50. Nachiengtung N. Solid state characterization of beclomethasone dipropionate solvates and polymorphs. Ph.D. thesis. Indiana. Purdue University, 1997.

Review Article

Pharmaceutical Applications of Chemical Solvates

Wanchai Chongcharoen[1], Veerakiet Boonkanokwong[2]* and Narueporn Sutanthavibul[2]

[1] Medica Innova Co., Ltd., Bangkok 10310, Thailand

[2] Department of Pharmaceutics and Industrial Pharmacy
Pharmaceutical Development and Technology Transfer (PDT[T]) Unit, Drug and Health Products Innovation Promotion Center (CU.D.HIP)
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand

* Corresponding author: Veerakiet.B@chula.ac.th

ABSTRACT

Chemical solvate means a structure of molecular adduct between crystal lattices and guest molecules with respect to certain stoichiometric arrangement. Guest molecules are mostly solvents including water. If water molecules are entrapped in crystal lattices, this chemical compound is called hydrate. Solvates or hydrates generally have different physicochemical properties from their original nonsolvated crystals. The examples of such properties are flowability, binding property, compressibility, solubility, chemical and physical stability. Research in solvate formation of various organic solids proves that it is beneficial to improve or modify some characteristics of former crystals. Our literature review indicates solvation and desolvation processes can be used to achieve desirable specific characteristics of organic solids. Various applications of solvate formation or modification are summarized and presented in this article. Furthermore, some cases of nonstoichiometric molecular adduct or so-called clathrate are one of the most promising advantages for pharmaceutical application and chemical management. Conclusively, solvation with or without desolvation step can be applied in numerous pharmaceutical and chemical aspects.

Keywords: Solvate, hydrate, pseudopolymorphism, particle size reduction, physicochemical properties

Thai Pharm Health Sci J 2009;4(3):377-386