รายงานผลการวิจัย

เรื่อง

การศึกษาความเป็นไปได้ในการสังเคราะห์ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน จากแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้ว

FEASIBILITY STUDIES OF SYNTHESIS THE SILVER SULFADIAZINE FROM USED X-RAY FILMS

สุวรรณา เหลืองชลธาร

รองศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กรกฎาคม พ.ศ. 2531

I13098949

รายงานผลการวิจัย

เรื่อง

การศึกษาความเป็นไปได้ในการสังเคราะห์ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนจากแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้ว

FEASIBILITY STUDIES OF SYNTHESIS THE SILVER SULFADIAZINE FROM USED X-RAY FILMS.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สุวรรณา เหลืองชลธาร

รองศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กรกฎาคม พ.ศ. 2531

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร. สุนิพนธ์ ภุมมางกูร หัวหน้าภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้ความอนุเคราะห์และสนับสนุนการวิจัยมาโดยตลอด

ขอขอบพระคุณ เภสัชกรปรมินทร์ วีรอนันตวัฒน์ โรงพยาบาลเสนา จังหวัดพระนครศรีอยุธยา ที่ได้เอื้อเฟื้อสูตรตำรับ และวิธีการเตรียมซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนตามวิธีโรงพยาบาล

ขอขอบพระคุณห้างหุ้นส่วน จำกัด ขายยาเบอร์ลิน และ เภสัชกรธวัชชัย ทิพย์ทินกร ที่ได้เอื้อเฟื้อ ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมาตรฐาน

ขอขอบพระคุณอาจารย์ สุรพงษ์ เก็งทอง ภาควิชาเภสัชพฤกษศาสตร์ ที่ได้ช่วยถ่ายภาพผงผลึกจากกล้องจุลทรรศน์ ตลอดจนได้ช่วยล้างฟิลม์ภาพดังกล่าวให้ด้วย

ในที่สุดนี้ขอขอบพระคุณ คุณโสรัจจะ เหลืองชลธาร ที่ได้ช่วยเหลือในการพิมพ์รายงานการวิจัยทั้งหมด

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายงานผลการวิจัยเรื่อง: การศึกษาความเป็นไปได้ ในการสังเคราะห์ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน จากแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้ว

ชื่อผู้วิจัย: รองศาสตราจารย์ สุวรรณา เหลืองชลธาร

สถานที่ทำงาน: ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีที่วิจัย: 2531

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

ได้ศึกษาการสังเคราะห์ซิลเวอร์ไนเตรต จากแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้ว ซึ่งพบว่ามีปริมาณเงิน 1.38% และเมื่อเตรียมเป็นซิลเวอร์ไนเตรต USP XXI จะมีเปอร์เซ็นต์ผลผลิต 93.8% แต่การสังการเคราะห์ซิลเวอร์ไนเตรต จากแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้วนี้ ถ้าเตรียมปริมาณน้อยๆ จะไม่คุ้มทุนและไม่เหมาะที่จะเตรียมขึ้นใช้เองในโรงพยาบาล

ได้ศึกษาการสังเคราะห์ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ตามตำรับโรงพยาบาล และจากโซเดียมซัลฟาไดอะซีน พบว่าทั้งสองวิธีให้ผลผลิต ที่มีคุณภาพไม่แตกต่างกัน แต่ให้เปอร์เซ็นต์ผลผลิตต่างกัน โดยวิธีสังเคราะห์ตามตำรับโรงพยาบาล มีเปอร์เซ็นต์ผลผลิตสูงกว่า คือ 92.0% และยังเป็นวิธีที่เตรียมได้ง่าย สะดวก รวดเร็ว และประหยัด ส่วนวิธีสังเคราะห์จากโซเดียมซัลฟาไดอะซีน จะให้เปอร์เซ็นต์ผลผลิต 84.5% คุณภาพของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ที่สังเคราะห์ได้ทั้งสองวิธีนี้ ได้มาตรฐานตามข้อกำหนดในเภสัชตำรับดัช IX เกือบทุกประการ โดยพบว่ามีปริมาณเงิน 29.88% และ 29.94% (กำหนด 29.6-30.3%) ตามลำดับ และมีปริมาณซัลฟาไดอะซีน 69.2% และ 70.6% (กำหนด 69.1-71.2%) ตามลำดับ แต่มีขนาดอนุภาคไม่ได้มาตรฐานตามข้อกำหนดในเภสัชตำรับ ซึ่งพบว่ามีขนาดอนุภาคเฉลี่ยประมาณ 20 ไมโครเมตร

ได้ศึกษาวิธีลดขนาดอนุภาคของผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน โดยวิธีบดด้วยมือและปั่นด้วยเครื่องไฟฟ้า พบว่าการบดผงยาด้วยมือพร้อมกับแอ็บโซลูตเอธานอล ในโกร่งกระเบื้อง ประมาณ 5 นาที จะลดขนาดอนุภาคของผงยาให้เข้ามาตรฐานตามข้อกำหนดได้ กล่าวคือ 90% ของผงยามีขนาดอนุภาคเท่ากับหรือเล็กกว่า 10 ไมโครเมตร 99% ของผงยามีขนาดอนุภาคไม่เกิน 20 ไมโครเมตร และ 100% ของผงยามีขนาดอนุภาคไม่เกิน 50 ไมโครเมตร

ดังนั้นการสังเคราะห์ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ตามตำรับโรงพยาบาลนั้นเหมาะสมดีอยู่แล้ว แต่ชอให้เพิ่มการลดขนาดอนุภาคของผงยา โดยการบดพร้อมกับแอ็บโซลูตเอธานอล ประมาณ 5 นาที ก่อนจะนำไปเตรียมเป็นยาสำเร็จรูปต่อไป

Research Title: FEASIBILITY STUDIES OF SYNTHESIS THE SILVER SULFADIAZINE FROM USED X-RAY FILMS.

Researcher: Associate Professor SUWANNA LAUNGCHONLATAN
Department of Pharmaceutical Chemistry,
Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Chulalongkorn University

Year: 1988

ABSTRACT

The synthesis of silver nitrate from used x-ray films was studied. The silver content in the films was found to be 1.38% and the recovery percentage yield of the silver nitrate USP XXI was found to be 93.8%. The small scale synthesis of silver nitrate from used x-ray films in the hospital was concluded not to be feasible

Two methods of synthesizing silver sulfadiazine according to the hospital formular method and the method of using sodium sulfadiazine were compared. It was found that the qaulities of the products obtained from both methods are comparable. However, the percentage yields were 92.0% and 84.5%, respectively.In addition, the hospital formular method is simple, rapid, and economical. The qaulities of silver sulfadiazine from both methods was satisfied by The Dutch Pharmacopeia IX. The silver content were found to be 29.88% and 29.94% (standard content 29.6-30.3%), respectively, and the sulfadiazine content were found to be 69.2% and 70.6% (standard content 69.1-71.2%) , respectively. However, the average particle size found (20 micrometer) was not agreed with the monograph of the above-mentioned reference.

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

The methods of reducing the particle size of the silver sulfadiazine by hand grinding and by electrical blending were studied. Grinding the powder with absolute ethanol in a porcelain mortar for about 5 minutes can reduce the particle size to the acceptable micronized form of which 90% of the particles was 10 micrometer or less , 99% not larger than 20 micrometer and 100% not larger than 50 micrometer.

Conclusively, the hospital formular method was much suitable and particle size reduction by hand grinding prior to the formulation of the finished product was recommended.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญเรื่อง

หน้า

รายงานผลการวิจัย 1
กิตติกรรมประกาศ 2
บทคัดย่อภาษาไทย 3
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ 4
สารบัญเรื่อง 6
สารบัญตาราง 10
สารบัญรูป 11
บทที่ 1 บทนำ 13
1.1 แผลไหม้ 14
1.2 อาการแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษาแผลไหม้ 19
1.3 การรักษาแผลไหม้ 24
1.4 ยาทาเฉพาะที่ 25
1.5 การประเมินฤทธิ์ยาต้านเชื้อแบคทีเรีย 26
1.6 ยาที่ใช้รักษาแผลไหม้ 28
1.7 เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยารักษาแผลไหม้ชนิดต่างๆ 29
บทที่ 2 ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน 37
2.1 ประวัติ 37
2.2 ลักษณะ 37
2.3 คุณสมบัติทางกายภาพ 38
2.3.1 การละลาย 38
2.3.2 การหลอมเหลว 39
2.3.3 ดิฟเฟอเรนเชียลสแกนนิงแคลอริมิตรี 39
2.3.4 การดูดแสงอุลตราไวโอเลต 40
2.3.5 การดูดแสงอินฟราเรด 41
2.3.6 นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์ 43
2.3.7 แมสสเปกตรัม 45
2.3.8 โครงสร้างผลึก 46
2.3.9 การนำไฟฟ้า 48
2.3.10 ค่าคงที่ความคงตัว 48
2.4 คุณภาพวิเคราะห์ 48
2.4.1 การวิเคราะห์ธาตุ 48

สารบัญเรื่อง (ต่อ)

หน้า

2.4.2 การฟิสูจน์เอกลักษณ์ 49
2.4.3 การตรวจหาความบริสุทธิ์ 50
2.5 การหาปริมาณวิเคราะห์ 51
2.5.1 การวิเคราะห์หาปริมาณโดยการไทเทรชัน 51
2.5.2 การวิเคราะห์หาปริมาณโดยวิธีสเปกโทรสโคปี 51
2.5.3 การวิเคราะห์หาปริมาณโดยวิธีทำให้เกิดสีกับไดไซโซน 52
2.5.4 ทินแลโครมาโตกราฟี 52
2.5.5 ไฮเพอร์ฟอร์แมนซ์ลิควิดโครมาโตกราฟี 53
2.5.6 การวิเคราะห์หาปริมาณยาสำเร็จรูปซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน . 54
2.5.7 การวิเคราะห์หาปริมาณซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน 54
2.6 ความคงตัว 54
2.7 เภสัชวิทยา 55
2.7.1 การออกฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน 56
2.7.2 กลวิธานการแตกตัวของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน 58
2.7.3 กลวิธานการต้านเชื้อจุลชีพของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน 59
2.7.4 ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ไม่มีผลต่อสมดุลอิเล็กโทรไลต์ในร่างกาย 61
2.7.5 ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนไม่ทำให้เกิดรอยเปื้อนดำ 61
2.8 การทดสอบทางคลีนิก 62
2.8.1 การใช้ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนรักษาแผลไหม้ 62
2.8.2 ประสิทธิผลของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ในการรักษาแผลไหม้ที่ติดเชื้อ Pseudomonas aeruginosa 63
2.8.3 การใช้ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ในการรักษาแผลเปื่อยที่ขา .. 64
2.9 คุณสมบัติที่ดีที่เหมาะสม ของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ในการรักษาแผลไหม้ 64
2.10 การวิจัยและพัฒนายารักษาแผลไหม้ 66
2.10.1 สารประกอบซิลเวอร์ซัลโฟนาไมด์ 66
2.10.2 โลหะซัลฟาไดอะซีน 69
2.10.3 คุณสมบัติของยาที่พัฒนาใหม่ 70
2.11 ยาทาเฉพาะที่ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน 71

สารบัญเรื่อง (ต่อ)

หน้า

บทที่ 3 การสังเคราะห์ 73
3.1 การสังเคราะห์ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน 73
3.2 การสังเคราะห์ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนในโรงพยาบาล 75
3.3 การสังเคราะห์ซิลเวอร์ไนเตรต 75
บทที่ 4 การวิจัย 77
4.1 ปัญหาที่ทำวิจัย 77
4.2 แนวทางการวิจัย 77
4.3 การทดลอง 77
4.3.1 วัสดุอุปกรณ์ 77
4.3.2 การสังเคราะห์ซิลเวอร์ไนเตรต จากแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้ว..... 78
4.3.3 การสังเคราะห์เงินจากแผ่นฟิลม์ถ่ายรูปที่ใช้แล้ว 79
4.3.4 การวิเคราะห์หาคุณภาพและปริมาณ ของซิลเวอร์ไนเตรตที่สังเคราะห์ขึ้น 80
4.3.5 การสังเคราะห์ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนตามตำรับโรงพยาบาล 81
4.3.6 การสังเคราะห์โซเดียมซัลฟาไดอะซีน..... 82
4.3.7 การสังเคราะห์ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน จากโซเดียมซัลฟาไดอะซีน 83
4.3.8 การสังเคราะห์ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ตามวิธี Braun and Towle 83
4.3.9 การวิเคราะห์ธาตุ 83
4.3.10 การลดขนาดอนุภาคของผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน 84
4.3.11 การวิเคราะห์คุณภาพและปริมาณของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน . 84
บทที่ 5 ผลและการวิจารณ์ผล 91
5.1 การสังเคราะห์ซิลเวอร์ไนเตรต จากแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้ว. 91
5.2 การสังเคราะห์เงินจากแผ่นฟิลม์ถ่ายรูปที่ใช้แล้ว 95
5.3 การพิจารณาความคุ้มทุน ในการสังเคราะห์ซิลเวอร์ไนเตรต จากแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้ว..... 96
5.4 การพิจารณาความเหมาะสม ในการสังเคราะห์ซิลเวอร์ไนเตรต จากแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้ว 97

สารบัญเรื่อง (ต่อ)

หน้า

5.5 การวิเคราะห์หาคุณภาพและปริมาณ ของซิลเวอร์ไนเตรต ที่สังเคราะห์ขึ้น 98

5.6 การสังเคราะห์ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนตามตำรับโรงพยาบาล ... 98

5.7 การสังเคราะห์โซเดียมซัลฟาไดอะซีน 101

5.8 การสังเคราะห์ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน จากโซเดียมซัลฟาไดอะซีน 102

5.9 การสังเคราะห์ ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ตามวิธี Braun and Towle 103

5.10 การวิเคราะห์ธาตุ 103

5.11 การลดขนาดอนุภาคของผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน 105

5.12 การวิเคราะห์คุณภาพและปริมาณของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน 106

เอกสารอ้างอิง 112

ภาคผนวก 117

รายการรูป 117

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1.1	พื้นที่ผิวสัมพัทธ์ของส่วนต่างๆของร่างกาย ที่เปลี่ยนแปลงตามการเจริญเติบโต	18
1.2	เปรียบเทียบฤทธิ์ยาต้านเชื้อแบคทีเรีย	27
1.3	การต้านเชื้อราชนิดต่างๆของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน	26
1.4	ยาที่ใช้รักษาแผลไหม้และผลข้างเคียง	29
1.5	แสดงจำนวนเชื้อที่ไม่มีเหลืออยู่ในแผลไหม้ของคนไข้	32
1.6	เปรียบเทียบการรักษาแผลไหม้ด้วย โพวิโดน-ไอโอดีน กับซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน	34
1.7	เปรียบเทียบอัตราการตายของหนู จากการรักษาแผลไหม้ด้วยซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน และ PHEMA	35
1.8	เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงน้ำหนัก ของหนูที่รอดชีวิต จากการรักษาด้วยซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน และ PHEMA	36
2.1	การละลายของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน	38
2.2	การหลอมเหลว	39
2.3	การดูดแสงอุลตราไวโอเลตของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน	41
2.4	การดูดแสงอินฟราเรดของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน	42
2.5	^{1}H และ ^{13}C NMR ของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน	44
2.6	ข้อมูลการวิเคราะห์โครงสร้างผลึกของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน	46
2.7	รูปแบบเอ็กซเรย์ดิฟแฟรกชันของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน	47
2.8	ปริมาณธาตุต่างๆในซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน	49
2.9	ประสิทธิผล ของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ในการรักษาแผลไหม้ระดับต่างๆ	63
2.10	อัตราการตายของหนู ที่เกิดจากการใช้ยาชนิดต่างๆรักษาแผลไหม้	67
4.1	การวิเคราะห์หาปริมาณซิลเวอร์ไนเตรตที่สังเคราะห์ได้	81
4.2	การวิเคราะห์หาปริมาณเงินในซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน	87
4.3	การวิเคราะห์หาปริมาณซัลฟาไดอะซีนในซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน	89
5.1	ชนิดและปริมาณของธาตุ ที่พบในซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนที่สังเคราะห์ได้	104

สารบัญรูป

รูปที่		หน้า
1.1	แสดงความลึกของแผลไหม้ตามกายวิภาคของผิวหนัง	16
1.2	แสดงการแบ่งพื้นที่ผิวของร่างกายตามกฎของเก้า	17
1.3	แสดงเปอร์เซนต์พื้นที่ผิวของร่างกายเด็ก	18
1.4	โอกาสฟื้นตัวรอดชีวิตของคนไข้ ช่วงอายุต่างๆที่มีแผลไหม้ระดับที่ 3 .	19
1.5	ประสิทธิภาพ ของยาทาเฉพาะที่ชนิดต่างๆ ที่ใช้รักษาแผลไหม้ 30% ในหนู	30
1.6	ประสิทธิภาพ ของยาทาเฉพาะที่ชนิดต่างๆ ที่ใช้รักษาแผลไหม้ 65% ในหนู	30
2.1	DSC เธอร์โมแกรมของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน	40
2.2	สเปกตรัมการดูดแสงอุลตราไวโอเลต ของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ..	41
2.3	สเปกตรัมการดูดแสงอินฟราเรดของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน	42
2.4	^{1}H NMR สเปกตรัมของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน	44
2.5	แมสสเปกตรัมของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน	45
2.6	โครงสร้างผลึกของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน	46
2.7	สเปกตรัมการดูดแสง ของสารมีสีซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน-ไดไธโซน .	53
2.8	เส้นมาตรฐานการวิเคราะห์ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน	53
2.9	การจับตัว ของเงินกับกรดดีอ็อกซีริโบนิวคลีอิก ของแบคทีเรีย	60
2.10	แสดงเปอร์เซ็นต์ของเกลือเงินต่างๆ ที่ทำปฏิกิริยากับเซรุ่ม	62
6.1	อินฟราเรดสเปกตรัมของซัลฟาไดอะซีน	117
6.2	อินฟราเรดสเปกตรัมของโซเดียมซัลฟาไดอะซีน	118
6.3	อินฟราเรดสเปกตรัมของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมาตรฐาน	119
6.4	อินฟราเรดสเปกตรัม ของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ที่เตรียมตามตำรับโรงพยาบาล	120
6.5	อินฟราเรดสเปกตรัมของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ที่เตรียมจากโซเดียมซัลฟาไดอะซีน	121
6.6	อินฟราเรดสเปกตรัม ของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ที่เตรียมตามวิธี Braun and Towle	122
6.7	อินฟราเรดสเปกตรัมของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ที่บดแล้ว	123
6.8	อินฟราเรดสเปกตรัมของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ที่ปั่นด้วยเครื่องไฟฟ้า	124
6.9	อุลตราไวโอเลตสเปกตรัมของซัลฟาไดอะซีน	125

สารบัญรูป (ต่อ)

รูปที่		หน้า
6.10	อุลตราไวโอเลตสเปกตรัมของ ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมาตรฐาน ...	126
6.11	อุลตราไวโอเลตสเปกตรัมของ ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ที่เตรียมตามตำรับโรงพยาบาล.....	127
6.12	อุลตราไวโอเลตสเปกตรัม ของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ที่เตรียมจากโซเดียมซัลฟาไดอะซีน	128
6.13	อุลตราไวโอเลตสเปกตรัม ของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ที่เตรียมตามวิธี Braun and Towle	129
6.14	อุลตราไวโอเลตสเปกตรัมของ ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ที่บดแล้ว....	130
6.15	ทินแลโครมาโตแกรมของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน.....	131
6.16	ภาพถ่ายผงผลึกในกล้องจุลทรรศน์ ของผงผลึกซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมาตรฐาน	132
6.17	ภาพถ่ายผงผลึกในกล้องจุลทรรศน์ ของผงผลึกซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนที่เตรียมตามตำรับโรงพยาบาล	133
6.18	ภาพถ่ายผงผลึกในกล้องจุลทรรศน์ ของผงผลึกซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนที่เตรียมจากโซเดียมซัลฟาไดอะซีน	134
6.19	ภาพถ่ายผงผลึกในกล้องจุลทรรศน์ ของผงผลึกซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนที่เตรียมตามวิธี Braun and Towle	135
6.20	ภาพถ่ายผงผลึกในกล้องจุลทรรศน์ ของผงผลึกซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนที่ปั่นด้วยเครื่องไฟฟ้า 10 นาที	136
6.21	ภาพถ่ายผงผลึกในกล้องจุลทรรศน์ ของผงผลึกซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนที่ปั่นด้วยเครื่องไฟฟ้า 20 นาที	137
6.22	ภาพถ่ายผงผลึกในกล้องจุลทรรศน์ ของผงผลึกซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนที่บดด้วยมือ	138

บทที่ 1

บทนำ

แผลไหม้(burn) เป็นอุบัติเหตุที่เกิดขึ้นได้ทั่วไปในชีวิตประจำวัน เช่น ถูกไฟไหม้ น้ำร้อนลวก ไฟฟ้าช็อต ถูกสารเคมี และถูกรังสีต่างๆ ซึ่งถ้าเป็นแผลไหม้ที่ไม่รุนแรงนักก็มักรักษาตัวเองที่บ้าน แต่ถ้าเป็นแผลไหม้ชนิดรุนแรงก็มักไปรับการรักษาในสถานพยาบาลต่างๆ เคยมีผู้สำรวจพบว่าอุบัติเหตุแผลไหม้ที่เข้ารักษาในสถานพยาบาลมีประมาณ 3% ของอุบัติเหตุทั้งหมด และในจำนวนนี้มีประมาณ 5% ของคนไข้แผลไหม้มักจะตายเนื่องจากการติดเชื้อแบคทีเรียที่เกิดจากบาดแผล แล้วรุกรานเข้าไปจนเกิดการติดเชื้อในกระแสโลหิต ดังนั้นสิ่งที่สำคัญมากที่สุดในการรักษาแผลไหม้ คือการป้องกันการติดเชื้อที่บาดแผลเป็นอันดับแรก

โดยทั่วไปผิวหนังที่ดีของคน มีหน้าที่ป้องกันการรุกรานจากเชื้อจุลชีพต่างๆได้ดี แต่เมื่อผิวหนังนั้นถูกไฟไหม้ไปแล้ว ในตอนแรกๆบาดแผลจะปราศจากเชื้อจุลชีพ เนื่องจากความร้อนได้ทำลายเชื้อจุลชีพไปจนหมดสิ้น แต่ต่อไปผิวหนังส่วนที่ตายเนื่องจากถูกไฟไหม้ซึ่งเป็นโปรตีน จะเกิดรวมตัวกัน มีลักษณะเป็นอาหารที่ดีของเชื้อแบคทีเรีย จึงทำให้เชื้อเจริญเติบโตได้อย่างรวดเร็ว จนเกิดการติดเชื้อที่แผลไหม้ได้

นอกจากความร้อนจะไปทำลายผิวหนังแล้ว ระบบเลือดต่างๆที่อยู่ใต้ผิวหนัง ก็จะถูกทำลายไปด้วย ดังนั้นจึงทำให้ร่างกายขาดกลไกการป้องกันตัวเองในเซลล์ ด้วยเหตุผลนี้จึงอธิบายได้ว่า เราไม่สามารถรักษาแผลไหม้โดยวิธีให้ยาต้านเชื้อจุลชีพโดยผ่านทางระบบเลือดได้ เพราะยานั้นไม่สามารถถูกนำ หรือกระจายไปสู่บริเวณบาดแผลได้ ดังนั้นวิธีที่ดีที่สุดในการรักษาแผลไหม้ คือการใช้ยาต้านเชื้อจุลชีพที่มีประสิทธิภาพสูง ทาเฉพาะบริเวณแผลไหม้นั้นๆ เพื่อป้องกันการติดเชื้อในระยะแรกให้ดีที่สุด

* เชื้อจุลชีพที่เกิดในแผลไหม้นั้น พบว่ามักมีหลายชนิดปนกัน ส่วนใหญ่ ได้แก่ Staphylococci, Streptococci, Proteus vulgaris, Escherichia coli, Clostridium tetani, และ Pseudomonas aeruginosa สารต้านเชื้อแบคทีเรียเฉพาะที่ที่นิยมใช้ ได้แก่ คลอร์เฮ็กซิดีน ไอโอดีน เจนตามัยซิน และไนโตรฟิวราโซน และยาใหม่ๆที่นำมาใช้ ได้แก่ มาฟีไนด์อะซิเตต (10% ในยาขี้ผึ้ง) และซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน(1.0% ครีมชนิดน้ำมันในน้ำ) ในบรรดายาทั้งหลายเหล่านี้

พบว่าซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ได้รับความนิยมใช้มากที่สุด

มาฟีไนด์ และซิลเวอร์ไนเตรต ได้นำมาใช้รักษาแผลไหม้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1964 ซึ่งพบว่ายาทั้งสองสามารถลดอัตราการตาย เนื่องจากการติดเชื้อในกระแสโลหิตได้อย่างมาก แต่อย่างไรก็ตามยาทั้งสองนี้มีผลข้างเคียงที่รุนแรงมาก กล่าวคือ มาฟีไนด์จะทำให้แผลเจ็บปวดมาก และเมื่อตัวยาถูกดูดซึมเข้าร่างกายแล้ว มักจะไปยับยั้งคาร์บอนิกแอนไฮเดรส จึงทำให้ร่างกายเกิดสภาวะเป็นกรด ซึ่งอุบัติการนี้เกิดสูงมากถึงประมาณ 10% นอกจากนี้ตัวยายังไปยับยั้งการสร้างเซลล์บุผิวอีกด้วย ส่วนการใช้ซิลเวอร์ไนเตรต พบว่ามักทำให้ร่างกายเกิดสภาวะการขาดคลอไรด์ (เนื่องจากอนุมูลซิลเวอร์ไปตกตะกอนอนุมูลคลอไรด์เกิดเป็น ซิลเวอร์คลอไรด์) ต่อจากนั้นจึงเกิดสภาวะการขาดโซเดียม และโพแทสเซียม และเกิดสภาวะเมตฮีโมโกลบินนีเมีย (ฮีโมโกลบินในเลือดเปลี่ยนไปเป็นเมตฮีโมโกลบิน) ทั้งนี้เกิดจากอนุมูลไนเตรตถูกรีดิวซ์ไปเป็นอนุมูลไนไตรต์ นอกจากนี้การใช้ซิลเวอร์ไนเตรตทาแผล ทำให้มีรอยเปื้อนดำบริเวณที่ทา และทำให้บาดแผลสมานตัวไม่ดี และยังมีวิธีการใช้ที่ยุ่งยาก คือจำเป็นต้องให้แผลไหม้แช่อยู่ในสารละลายอย่างต่อเนื่องกัน ดังนั้นยาทั้งสองนี้จึงไม่นิยมใช้

ปี ค.ศ. 1968 Fox ได้แนะนำให้ใช้ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนรักษาแผลไหม้ ซึ่งพบว่าได้ผลการรักษาดีกว่ายาเก่าๆที่เคยใช้มา ในขณะที่มีผลข้างเคียงน้อยกว่ามาก และมีอาการที่ไม่รุนแรง โดยอุบัติการปฏิกิริยาที่ไม่พึงประสงค์ที่พบ เช่น ผิงหนังเป็นผื่น มีไข้ หัวใจเต้นเร็ว เม็ดเลือดขาวผิดปกติ ซึ่งอาการเหล่านี้จะเกิดน้อยกว่า 0.1% และผลข้างเคียงที่นับว่ารุนแรงมากที่สุดคือ เม็ดเลือดขาวต่ำ (Leukopenia) ซึ่งมีอุบัติการประมาณ 3-5% แต่ภายในหนึ่งสัปดาห์ จำนวนเม็ดเลือดขาวจะกลับคืนสู่สภาพปกติ ทั้งๆที่ยังอยู่ในระหว่างการใช้ยาต่อไป และเป็นที่รู้กันว่าผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นส่วนมากเกิดมาจากยาซัลฟาไดอะซีนที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิต (ซึ่งมีประมาณ 10% ของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนที่ทาแผล) นอกจากนี้ยังได้มีการนำซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนไปใช้รักษาแผลเปื่อยอื่นๆเพิ่มมากขึ้น นอกเหนือจากการใช้รักษาแผลไหม้

1.1 แผลไหม้

แผลไหม้(burn) เป็นแผลที่เกิดจากการถูกความร้อนเผาไหม้เช่น ถูกไฟไหม้ น้ำร้อนลวก น้ำมันลวก ไฟฟ้าช็อต สารเคมีราด ถูกสารรังสี ถูกแดดนานๆ เป็นต้น โดยสารเหล่านี้มักไปทำลายผิวหนัง จนถึงเนื้อเยื่อใต้ผิวหนังในส่วนที่ลึกลงไป ทำให้เนื้อเยื่อตาย เกิดการติดเชื้อที่บาดแผล จนอาจเกิดการรุกราน เข้าไปติดเชื้อใน

กระแสโลหิตได้ จึงทำให้การรักษาแผลไหม้ทำได้ยากยิ่งขึ้น

1.1.1 การแบ่งชนิดของแผลไหม้ (Classification of Burns)

เมื่อเกิดแผลไหม้ขึ้น มีความจำเป็นต้องไปโรงพยาบาลทุกครั้งหรือไม่? อาจไม่จำเป็นเสมอไป ทั้งนี้ขึ้นกับความรุนแรงของแผลไหม้เหล่านั้น ซึ่งปัจจัยที่สำคัญในการพิจารณาความรุนแรงของแผลไหม้ มีดังนี้

1.1.1.1 ตำแหน่งที่เกิดแผลไหม้ (The location of the burn)

1.1.1.2 ความลึกของแผลไหม้ (The depth of the burn)

1.1.1.3 ขอบเขตของแผลไหม้ (The extent of the burn)

1.1.1.4 อายุของคนไข้ที่เกิดแผลไหม้ (The age of the patient)

1.1.1.5 สภาพโดยทั่วไปของร่างกาย (General physical condition)

1.1.1.1 ตำแหน่งที่เกิดแผลไหม้ (The Location of the Burn)

1) ตำแหน่งแผลไหม้ที่เป็นส่วนสำคัญของร่างกาย เช่น บริเวณใบหน้า คอ แขน มือ เท้า ข้อต่อของร่างกาย อวัยวะสืบพันธ์ และเยื่อบุผิวของอวัยวะสำหรับหายใจ เป็นต้น

2) ตำแหน่งแผลไหม้ที่เป็นส่วนไม่สำคัญของร่างกาย เช่น ลำตัว ต้นแขน หน้าแขน แก้มก้น ต้นขา และ หน้าแข้ง เป็นต้น

1.1.1.2 ความลึกของแผลไหม้ (The Depth of the Burn)

ความลึกของแผลไหม้ แบ่งเป็น 4 ระดับที่ 1,2,3 และ 4 ดังแสดงในรูปที่ 1.1

<u>ชนิดของแผลไหม้ที่แบ่งตามความลึก</u> ดังนี้

1) <u>แผลไหม้ระดับที่ 1</u> (First degree burn)

เป็นแผลไหม้ที่เนื้อเยื่อส่วนอีพิเดอร์มิสถูกทำลาย บางทีเรียก epidermal burn มีอาการผิวหนังแดง แต่แผลไม่บ่น และแผลมักสมานได้อย่างรวดเร็ว เช่น แผลไหม้จากแสงแดด เป็นต้น

2) <u>แผลไหม้ระดับที่ 2</u> (Second degree burn)

เป็นแผลไหม้ที่ลึกถึงเนื้อเยื่อส่วน อีพิเดอร์มิส และ เดอร์มิส แผลไหม้นี้จะมีลักษณะเฉพาะตัวคือ มีความเจ็บปวด และเกิดแผลพองขึ้น ระหว่างชั้นผิวหนัง

อีพิเดอร์มิส และ เดอร์มิส ผิวหนังมีสีแดง และผิวหนังส่วนที่เป็นแผลไหม้ มักจะถูกสร้างขึ้นใหม่จากส่วนที่เป็นเซลล์พื้นฐานของต่อมเหงื่อ และเซลล์ขุมขน แผลไหม้ระดับที่ 2 นี้ ยังแบ่งเป็นอีก 2 อย่าง คือ

2.1) แผลไหม้ส่วนบนของเดอร์มิส (Superficial dermal burn)

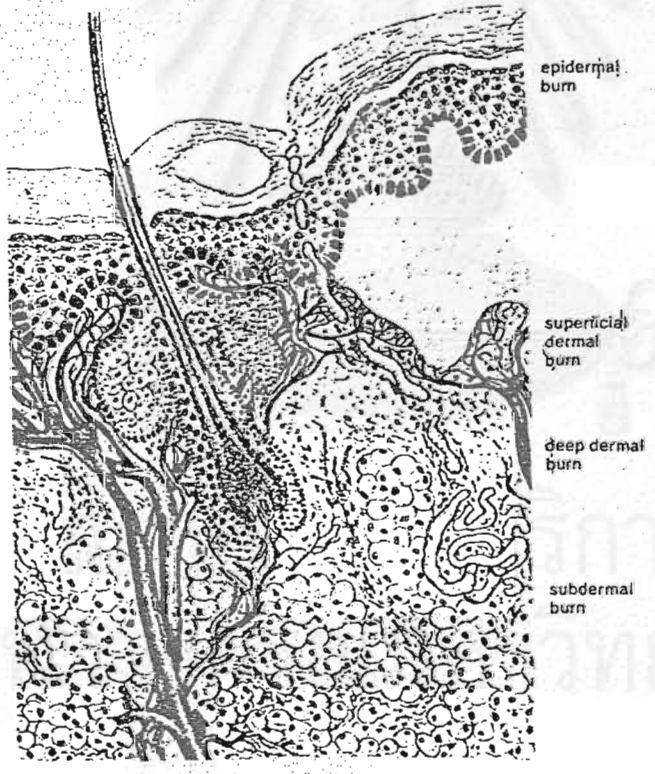
2.2) แผลไหม้ส่วนลึกของเดอร์มิส (Deep dermal burn)

3) <u>แผลไหม้ระดับที่ 3</u> (Third degree burn)

เป็นแผลไหม้ถึงเนื้อเยื่อส่วนเดอร์มิสชั้นล่าง (Subdermal burn หรือ Full-thickness burn) เนื้อเยื่อจะถูกทำลายทั้งเยื่อบุผิวทั้งหมด รวมทั้งต่อมเหงื่อและต่อมขุมขน แผลไหม้นี้มีลักษณะเฉพาะตัวคือ แผลจะแห้ง ขาวซีดจนเป็นสีน้ำตาล ผิวหนังด้านบนจะชาด้าน พบว่าแผลไหม้ระดับที่ 2 ที่เกิดลึกๆจะเปลี่ยนเป็นแผลไหม้ระดับที่ 3 ได้

4) <u>แผลไหม้ระดับที่ 4</u> (Fourth degree burn)

เป็นแผลไหม้ที่ลึกลงไปถึงชั้นซับคิวเทเนียส และลึกลงไปถึงชั้นกล้ามเนื้อ และบางทีอาจลึกลงไปถึงกระดูกก็ได้ แผลไหม้ชนิดนี้ บางทีเรียกว่า แผลไหม้เกรียม (Char burn)



<u>รูปที่</u> 1.1. แสดงความลึกของแผลไหม้ตามภายวิภาคของผิวหนัง

การวินิจฉัยความลึกของแผลไหม้ ที่เกิดขึ้นทันทีทันใดนี้ทำได้ยาก เนื่องจากผิวหนังในแต่ละส่วนของร่างกายมีความลึกแตกต่างกันมาก อย่างไรก็ตาม ถ้าพบว่าในเด็กที่มีแผลไหม้ถึง 10% ของพื้นที่ผิวของร่างกายทั้งหมด หรือผู้ใหญ่ที่มีแผลไหม้ถึง

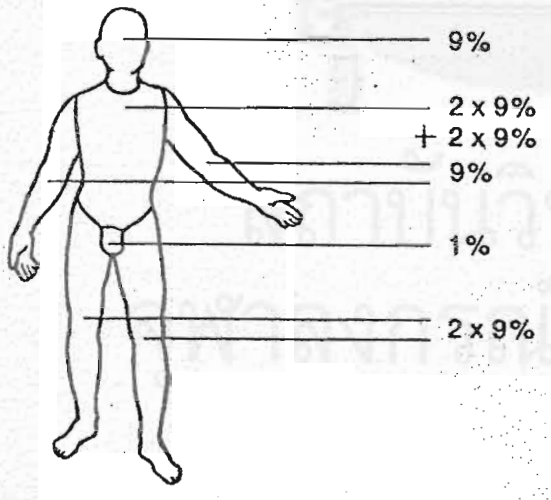
15% ของพื้นที่ผิวของร่างกายทั้งหมด ควรให้สารละลายอิเล็กโทรไลต์ เข้าหลอดเลือดดำทันที

<u>คนไข้ที่เกิดแผลไหม้ ซึ่งควรส่งเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลทันที</u> มีดังนี้

1) แผลไหม้ระดับที่ 2 ที่มีการไหม้ 15-20% ของพื้นที่ผิวของร่างกาย
2) แผลไหม้ระดับที่ 2 ในส่วนลึก หรือ แผลไหม้ระดับที่ 3 ในคนที่สูงอายุ
3) แผลไหม้ระดับที่ 2 ส่วนบนหรือส่วนลึกที่มีการไหม้ มากกว่า 30% ของพื้นที่ผิวของร่างกาย
4) แผลไหม้ระดับที่ 3 ที่มีการไหม้มากกว่า 2% ของพื้นที่ผิวของร่างกาย
5) แผลไหม้ที่เกิดในส่วนที่จัดว่าเป็นส่วนสำคัญของร่างกาย
6) แผลไหม้ที่เกิดกับคนที่มีสภาวะของร่างกายไม่ดี (การหายใจขัด กระดูกหัก เนื้อเยื่ออ่อนถูกทำลาย เป็นต้น)
7) แผลไหม้ที่เกิดจากไฟฟ้าช็อต

1.1.1.3 ขอบเขตของแผลไหม้ (The Extent of the Burn)

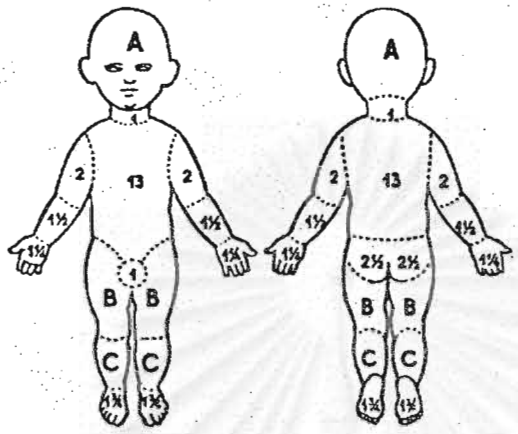
ขอบเขตของแผลไหม้ จะวัดเป็นจำนวนเปอร์เซนต์ของพื้นที่ผิวของร่างกายที่มีแผลไหม้ วิธีวัดที่นิยมใช้กันทั่วไปในการหาขอบเขตของแผลไหม้ สำหรับผู้ใหญ่ให้ใช้กฎของเก้า (Rule of Nines) ดังแสดงในรูปที่ 1.2



ร่างกายทั้งหมดมี 11 ส่วน ดังนี้
หน้า 1 ส่วน
ลำตัวด้านหน้า 2 ส่วน
ลำตัวด้านหลัง 2 ส่วน
แขนข้างละ 1 ส่วนรวมเป็น 2 ส่วน
ขาข้างละ 2 ส่วนรวมเป็น 4 ส่วน
แต่ละส่วนให้มีพื้นที่ผิวประมาณ 9%
พื้นที่ผิวร่างกาย จึงรวมเป็น 99%
อวัยวะเพศอีก 1%
รวมเป็น 100%

<u>รูปที่</u> 1.2 แสดงการแบ่งพื้นที่ผิวของร่างกายตามกฎของเก้า

การประเมินขอบเขตของแผลไหม้ต่อพื้นที่ผิวของร่างกายในเด็ก จะทำได้ยาก เพราะส่วนหัวของเด็กมักใหญ่แต่ส่วนขามักเล็ก ดังนั้นการหาขอบเขตของแผลไหม้ในเด็กจึงนิยมใช้วิธีของ Lunn and Browder ดังแสดงในรูปที่ 1.3 และตารางที่ 1.1



รูปที่ 1.3 แสดงเปอร์เซนต์พื้นที่ผิวของร่างกายเด็ก

ตารางที่ 1.1 พื้นที่ผิวสัมพัทธ์ของส่วนต่างๆของร่างกายเด็ก ที่เปลี่ยนแปลงตามการเจริญเติบโต

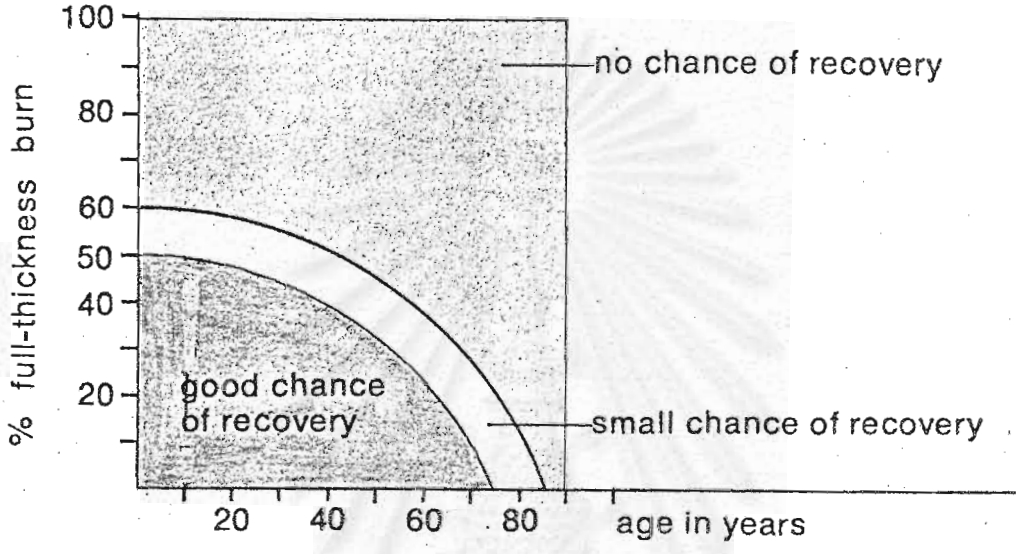
ส่วนของร่างกาย (เป็น%)	อายุของเด็ก (ปี)					
	0	1	5	10	15	>15
A = 1/2 ของหัว	9.5	9.5	6.5	5.5	4.5	3.5
B = 1/2 ของขาส่วนบน	2.75	3.25	4.0	4.25	4.25	4.75
C = 1/2 ของขาส่วนล่าง	2.25	2.25	2.75	3.0	3.25	3.5

การแบ่งความรุนแรงของแผลไหม้ตามขอบเขตของการถูกไฟไหม้ มีดังนี้

1) แผลไหม้เล็กน้อย มีขอบเขตแผลไหม้ไม่เกิน 5% ของพื้นที่ผิวของร่างกาย
2) แผลไหม้ปานกลาง มีขอบเขตแผลไหม้ 5-20% ของพื้นที่ผิวของร่างกาย
3) แผลไหม้รุนแรง มีขอบเขตแผลไหม้ เกินกว่า 20% ของพื้นที่ผิวของร่างกาย

1.1.1.4 อายุของคนไข้ที่เกิดแผลไหม้ (The Age of the Patient)

แผลไหม้ที่มีขอบเขตและความลึกเท่ากัน พบว่าจะมีอัตราตายไม่เท่ากัน ทั้งนี้ขึ้นกับอายุของคนไข้ ถ้าคนไข้เป็นเด็กและผู้สูงอายุแล้ว มักจะมีความเสี่ยงต่อความตายมากกว่าคนไข้ที่มีอายุระหว่าง 20-60 ปี ซึ่งเปอร์เซนต์ความรอดตายของคนไข้สัมพันธ์กับขนาดของพื้นที่ผิวของแผลไหม้ ในกลุ่มอายุต่างๆ ได้แสดงในรูปที่ 1.4



รูปที่ 1.4 โอกาศฟื้นตัวรอดชีวิตของคนไข้ช่วงอายุต่างๆ ที่มีแผลไหม้ระดับที่ 3

1.1.1.5 สภาวะโดยทั่วไปของร่างกาย (General Physical Condition)

คนไข้ที่มีโรคประจำตัวหลายอย่าง (เช่นโรคหัวใจ โรคเบาหวาน โรคตับ โรคไต และ โรคทางจิตประสาท) พบว่าการรักษาแผลไหม้ จะมีความยากลำบากยิ่งขึ้น เมื่อเกิดแผลไหม้อย่างรุนแรง คนไข้มักจะตายเนื่องจากการช็อค ใน 2-3 วันแรก หรืออาจตายเนื่องจากการติดเชื้อจุลชีพ ในระยะต่อไป (1-3)

1.2 อาการแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษาแผลไหม้ (Complications Arising During Treatment of Burns)

อาการแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้ในระหว่างการรักษาแผลไหม้นั้น มีหลายอย่าง ซึ่งจะแบ่งตามความรุนแรงของแผลไหม้ดังนี้

1.2.1 แผลไหม้ในระยะเฉียบพลัน หรือ การช็อคจากแผลไหม้
1.2.2 แผลไหม้ในระหว่างเฉียบพลัน
1.2.3 การติดเชื้อจุลชีพของแผลไหม้ที่มีเนื้อเยื่อตาย
1.2.4 จุลชีพบนแผลไหม้

1.2.1 แผลไหม้ในระยะเฉียบพลัน หรือการช็อคจากแผลไหม้ (Acute Phase of the Burn Injury, Burn Shock)

การช็อคจากแผลไหม้มีลักษณะเฉพาะตัว เกิดขึ้นเนื่องจากการสูญเสียของเหลวในร่างกายไปมากๆ พบว่าการสูญเสียของเหลวจะเกิดมากที่สุดในช่วง 8 ชั่วโมงแรกหลังจากแผลไหม้นั้นเกิดบวม และอาจจะเกิดการสูญเสียของเหลวนั้นติดต่อกันไปอีก 48-72 ชั่วโมง เมื่อมีการสูญเสียของเหลวจากร่างกายมากๆ จะทำให้ปริมาตรของพลาสมาในเลือดลดลงอย่างรวดเร็ว จนขาดสัดส่วนที่เหมาะสมของปริมาณเม็ดเลือดแดงกับพลาสมา นั่นคือความเข้มข้นของเม็ดเลือดเพิ่มมากขึ้น จนเกิดเม็ดเลือดแดงถูกทำลาย โดยเม็ดเลือดแตกออก (hemolysis) ดังนั้นภายหลังการถูกไฟไหม้ 1 ชั่วโมง จึงมักพบว่ามีฮีโมโกลบิน อยู่ในพลาสมา และในปัสสาวะ นอกจากเม็ดเลือดแดงจะแตกแล้ว ยังอาจพบเม็ดเลือดแดงจับตัวรวมกันตกตะกอน (agglutination) ซึ่งทำให้เกิดการสูญเสียเม็ดเลือดแดง และอาจทำให้เกิดสภาวะเส้นเลือดถูกอุดตันได้ (thrombosis) ซึ่งในแผลไหม้ชนิดรุนแรงที่เกิดลึกๆ พบว่าเม็ดเลือดแดงถูกทำลายถึง 25% หรือมากกว่านี้

นอกจากนี้ยังพบว่าในเลือดของคนไข้บางคนที่ถูกไฟไหม้ จะมีท็อกซินของแผลไหม้ (burn toxins) ซึ่งยังไม่รู้ว่าเป็นสารเคมีชนิดใดและมักจะเกิดที่ผิวหนังที่ถูกไฟไหม้ที่มีการสลายตัวของโปรตีน และสารดังกล่าวอาจจะเป็นต้นเหตุของการช็อคจากแผลไหม้ก็ได้ แต่อย่างไรก็ตาม สารเหล่านี้อาจไปมีผลต่ออวัยวะที่ทำหน้าที่กำจัดพิษ เช่น ตับ ไต และระบบการสร้างเม็ดเลือด เป็นต้น

อาการช็อคจากแผลไหม้ พบว่าในระยะแรกมีอาการผิวหนังซีด เนื่องจากเส้นเลือดหดตัว ต่อไปผิวหนังจะมีสีคล้ำลงๆจนดำ เนื่องจากเส้นเลือดฝอยไม่ทำงาน (paralysis) ชีพจรเต้นเร็วและเบา แต่ความดันเลือดจะต่ำลง การขับปัสสาวะจะถูกขัดขวางอย่างสมบูรณ์ และการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหารและลำไส้จะหยุดไปด้วย ในขณะที่เยื่อเมือกของมันก็ไม่สามารถจะดูดซึมของเหลวได้ เนื่องจากเส้นเลือดหดตัว จึงต้องรีบให้ของเหลวทดแทนของเหลวที่สูญเสียไปทันที

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.2.2 แผลไหม้ในระหว่างเฉียบพลัน
(Subacute Phase of the Burn Injury)

หลังจากเกิดแผลไหม้แล้ว ประมาณ 2-3 วัน พบว่าของเหลวในร่างกายจะถูกดูดซึมย้อนกลับ จากของเหลวที่อยู่ในระหว่างเซลล์ (interstitium) กลับเข้าสู่ระบบเลือด และถ้าไตยังทำหน้าที่ได้ ก็จะเกิดการขับปัสสาวะเพิ่มขึ้น อาการบวมน้ำจะค่อยๆหายไป และเนื่องจากมีการเผาผลาญต่างๆเพิ่มมากขึ้น คนไข้จึงมีน้ำหนักตัวลดลงอย่างรวดเร็ว ทำให้เกิดสภาวะโลหิตจาง (anaemia) และสภาวะโปรตีนในเลือดต่ำ (hypoproteinaemia) จนอาจทำให้เกิดการขาดไนโตรเจนในร่างกาย (negative nitrogen balance) จนกว่าแผลจะสมานตัวกันอย่างสมบูรณ์ อาการต่างๆจึงจะดีขึ้น

1.2.3 การติดเชื้อจุลชีพของแผลไหม้ที่มีเนื้อเยื่อตาย
(Infection of the Burn Necrosis)

เป็นที่รู้กันดีแล้วว่า การติดเชื้อของแผลไหม้ที่มีเนื้อเยื่อตาย จะเกิดในระหว่าง 2-3 วันแรกที่ถูกไฟไหม้ เพราะในบาดแผลไหม้นั้นมักมีน้ำเหลือง และเนื้อเยื่อที่ตาย ซึ่งเป็นอาหารที่ดีของเชื้อจุลชีพ ทำให้เชื้อจุลชีพเจริญเติบโตได้ดี นอกจากนี้ความร้อนยังไปทำลายระบบการป้องกันตนเองของเนื้อเยื่อ จึงทำให้เชื้อจุลชีพได้รุกรานเข้าไปในบาดแผลส่วนลึก จนทำให้การสมานตัวของแผลช้าลง และอาจทำให้เกิดอาการแทรกซ้อนที่รุนแรงในระหว่างการรักษาแผลไหม้นั้นๆ

การติดเชื้อแบคทีเรีย อาจเกิดได้ทั้งบริเวณเฉพาะที่ ที่บาดแผลนั้น และเกิดการติดเชื้อที่รุกรานเข้าไปในแผลส่วนลึก จนถึงเข้าไปในกระแสโลหิตได้

<u>การติดเชื้อเฉพาะที่ (Local Infection)</u>

การติดเชื้อแบคทีเรีย ที่มักพบได้ทั่วไปในบาดแผลที่บริเวณผิวๆ ซึ่งมักไม่ทำลายเนื้อเยื่อที่ตายแล้ว หรือเนื้อเยื่อที่ดี

<u>การติดเชื้อที่รุนรานเข้าไป (Invasive Infection)</u>

การติดเชื้อแบคทีเรีย ซึ่งเกิดจากภายนอกแล้วแพร่รุกรานเข้าไปในแผล ซึ่งมี 2 ชนิด

1) การติดเชื้อที่รุกรานเฉพาะที่ (Locally invasive infection)

เกิดจากแบคทีเรียได้แพร่รุกรานเข้าไปในบาดแผล ทำให้เซลล์เกิดการอักเสบ และระบบน้ำเหลืองบริเวณนั้นอักเสบไปด้วย

2) การติดเชื้อที่รุกรานทั่วไป (Generally invasive infection)

เกิดจากแบคทีเรียรุกรานเข้าไปในอวัยวะอื่นๆ และเข้าไปในเซลล์ในร่างกาย ทั้งในกระแสโลหิต และในระบบน้ำเหลือง

แผลไหม้ที่รุนแรง มักเกิดจากการติดเชื้อจุลชีพที่รุกราน เข้าไปในระบบโลหิต (Septicaemia) อุบัติการณ์ติดเชื้อเข้าสู่ร่างกายนี้ จะเกิดมากที่สุดในระหว่าง 5-10 วันแรกหลังจากถูกไฟไหม้ ดังนั้นจึงมีความสำคัญอย่างยิ่งที่ต้องระมัดระวังแผลไหม้ในช่วงตันนี้ อย่าให้มีการติดเชื้อจากสิ่งแวดล้อม และแม้ว่าจะไม่พบเชื้อจากการตรวจเลือดเลยก็ตาม แต่ ก็ไม่ได้หมายความว่าจะไม่มีการติดเชื้อจากแบคทีเรีย ทั้งนี้เพราะบาดแผลไฟไหม้มักติดเชื้อได้ง่ายมาก และมักติดเชื้อเป็นจำนวนมาก (พบว่ามีแบคทีเรียมากกว่า 10^5 ตัว/กรัม) อาการรุนแรงที่พบมีดังนี้ เกิดสภาวะเลือดมีปริมาณน้อย (hypovolemia) เกิดสภาวะขาดเกล็ดเลือด (thrombocytopaenia) การทำงานของลำไส้ใหญ่หยุดชะงัก ต่อไประบบประสาทถูกทำลาย ซึ่งคนไข้มักถึงแก่ความตาย

<u>ปัจจัยซึ่งมักทำให้คนไข้ติดเชื้อได้ง่าย</u>

1) อายุ (คนสูงอายุและเด็ก มักติดเชื้อได้ง่าย)
2) กลวิธานการป้องกันตนเองถูกทำลาย (impaired defence mechanisms)
3) สภาวะทุโภชนาการ (poor nutrition status)
4) เป็นเบาหวาน (diabetes mellitus)
5) มะเร็งในเม็ดเลือดขาว (leukaemia)
6) สภาวะที่มีแกมมาโกลบูลินต่ำหรือไม่มี (hypo-or agammaglobulinaemia)
7) ร่างกายอ่อนเพลีย

แผลไหม้ที่รุนแรงและลึก มักเกิดการติดเชื้อจุลชีพ ได้ง่าย ดังนั้นการให้สารละลายต่างๆทางหลอดเลือดดำ อาจเป็นบริเวณที่ทำให้เกิดการติดเชื้อได้

แหล่งการติดเชื้อจุลชีพ มักอยู่ที่ตัวบาดแผลเอง โดยเนื้อเยื่อที่ตายในแผลไหม้นี้จะเป็นอาหารที่ดีที่สุดในการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย ซึ่งในขณะนั้นจะไม่มีเลือดมาสู่บริเวณนั้นๆ (ระบบเลือดก็เป็นแหล่งการป้องกันไม่ให้แบคทีเรียไปทำลายเซลล์ และยังยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียได้ด้วย)

เนื้อเยื่อที่ถูกไฟไหม้จะปลอดจากเชื้อจุลชีพ ใน 24 ชั่วโมงแรก เนื่องจากแบคทีเรียทั้งหมดถูกทำลายไปแล้วด้วยความร้อน ต่อจากนั้นแบคทีเรียจะเกิดจากบาดแผลเองและจากเนื้อเยื่อที่อยู่รอบๆ ทั้งนี้ขึ้นกับวิธีการดูแลแผลไหม้เหล่านั้น

1.2.4 เชื้อจุลชีพบนแผลไหม้
(Organisms Most Likely to Infect a Burn Wound)

เชื้อจุลชีพที่สำคัญที่พบในแผลไหม้ ได้แก่ Pseudomonas aeruginosa, Staphylococus aureus, Proteus vulgaris, Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Providencia, และ Candida albicans เป็นต้น

เชื้อ Pseudomonas aeruginosa เป็นปัญหาที่ใหญ่ที่สุดในการรักษาแผลไหม้ ซึ่งมีแหล่งการติดเชื้อเรียกว่า pyo-prone areas โดยปกติเชื้อ Pseudomonas นี้มีอยู่เป็นจำนวนมากในลำไส้ใหญ่ แล้วมันจะรุกรานเข้าสู่ระบบน้ำเหลืองได้ เชื้อนี้ยากที่จะตรวจได้พบในกระแสโลหิต (การเพาะเชื้อไม่ขึ้น) จนกว่าจะเกิดการติดเชื้อในระยะต่อมา ซึ่งมีลักษณะเฉพาะตัว คือเม็ดเลือดขาวน้อยกว่าปกติ (Leukopaenia) และเกิดการทำลายเนื้อเยื่อที่สร้างขึ้นใหม่อย่างรวดเร็ว จึงพบว่ามีเนื้อเยื่อตายรอบๆ แผลไหม้ ซึ่งมักเกิดประมาณ 12-36 ชั่วโมง ก่อนที่คนไข้จะตาย อัตราการตายที่เกิดจากการติดเชื้อ Pseudomonas นี้พบว่าสามารถจะลดลงจาก 100% เหลือประมาณ 60% ได้ โดยการใช้ยาต้านเชื้อจุลชีพที่เหมาะสม

Staphylococus aureus ทำให้เกิดโรคติดเชื้อซึ่งมีลักษณะเฉพาะตัว คือ ในระยะต้นๆ เนื้อเยื่อจะถูกทำลาย ต่อจากนั้นอีก 2-6 วัน การทำงานของกระเพาะอาหารและลำไส้ใหญ่จะน้อยลง อุณหภูมิในร่างกายเพิ่มขึ้น ปัสสาวะน้อย (Oliguria) ซึ่งเป็นผลมาจากความดันต่ำ อัตราตายจากเชื้อนี้มักต่ำประมาณ 10%

Proteus vulgaris ที่ทำให้เกิดโรคติดเชื้อร่วมกับ Pseudomonas aeruginosa และ Staphylococus aureus จะเกิดอันตรายมาก ซึ่งเรียกว่า satanic trio

Candida albicans เป็นยีสต์ที่พบในแผลไหม้ที่รุนแรง ซึ่งมักได้รับการรักษาด้วยยาต้านเชื้อจุลชีพชนิดครอบจักรวาล หรือคอร์ติโคสเตียรอยด์ เป็นเวลานานๆ

หรือคนไข้ ซึ่งได้รับอาหารโดยฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ อาการที่แสดงคือ การเกิดลิ่มในเส้นเลือด (thrombosis) เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (endocarditis) และการติดเชื้อจุลชีพในปอด

การวินิจฉัยชนิดของเชื้อจุลชีพในโรคติดเชื้อนี้ มักทำได้ลำบาก การวินิจฉัยอย่างสมบูรณ์ทำได้เพียงในศพเท่านั้น (autopsy) และการรักษาโดยทั่วไปมักจะเริ่มต้นสายเกินไปเสมอ จึงทำให้อัตราการตายในคนไข้ที่เกิดจากเชื้อจุลชีพเหล่านี้ มักสูงมาก อาจถึง 90% (4-9)

1.3 การรักษาแผลไหม้ (Burn Therapy)

<u>มโนมติปัจจุบันในการรักษาแผลไหม้</u> มีเป้าหมายหลักดังนี้ คือ

1) ให้ป้องกันหรือลดการรุกรานของเชื้อแบคทีเรีย ที่จะเข้าสู่กระแสโลหิต และป้องกันเชื้อจุลชีพที่อยู่รอบๆเนื้อเยื่อ ให้มีจำนวนน้อยที่สุดเท่าที่จะทำได้
2) ให้กำจัดเนื้อเยื่อที่ตายแล้วในแผลไหม้ ตั้งแต่ในระยะต้นๆออกไป และให้มีการสร้างเนื้อเยื่อใหม่ขึ้นทดแทน
3) ให้ป้องกันเนื้อเยื่อ และเยื่อบุผิวที่สร้างขึ้นใหม่นั้น
4) ให้สร้างเนื้อเยื่อปกคลุมเพื่อต่อต้านการติดเชื้อจุลชีพ และช่วยให้แผลสมานตัวเร็วขึ้น

แผลไหม้ที่ลึกๆ ถึงขั้นระดับที่ 3 นั้น พบว่าไม่มีระบบเลือด ที่จะมาหล่อเลี้ยงยังบริเวณนั้นๆ ดังนั้นการใช้ยาต้านเชื้อจุลชีพทางระบบเลือด จึงไม่ได้ประโยชน์อันใดนอกจากจะใช้ยาต้านเชื้อจุลชีพในกรณีที่เกิดโรคแทรกซ้อนต่างๆ เช่น ช็อค ปอดบวม การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ เกิดการทำลายเนื้อเยื่อที่สร้างขึ้นใหม่ เกิดการไม่ยอมรับเนื้อเยื่อที่นำมาแต่งซ่อมเสริม (autograft) เป็นต้น

<u>ในการรักษาแผลไหม้ควรมีความรู้ว่า</u>

1) ไม่มียาต้านจุลชีพเฉพาะที่ (Topical agent) ตัวใด ที่สามารถจะทำให้เนื้อเยื่อที่ตายแล้วของแผลไหม้นั้นปราศจากเชื้อจุลชีพทั้งหมดได้ เพียงแต่ยาสามารถลดจำนวนและชนิดของเชื้อแบคทีเรียที่จะแพร่รุกรานได้มากหรือน้อยเท่านั้น
2) การรักษาแผลไหม้ระดับที่ 1 และระดับที่ 2 ในส่วนต้นๆนั้น สามารถให้สารที่ช่วยบุผิวของบาดแผลไหม้ได้ ส่วนการรักษาแผลไหม้ที่ลึกๆ จนถึงแผลไหม้ระดับที่ 3

นั้น ควรตัดเนื้อเยื่อที่ตายออก (necrectomy) และตัดเนื้อเยื่อจากส่วนอื่นของร่างกายที่เหมาะสม มาแต่งซ่อมเสริมทันที

อย่างไรก็ดี การผ่าตัดรักษาแผลไหม้ที่ลึกๆและรุนแรง อาจต้องผ่าตัดหลายครั้ง และต่อจากนั้น จึงมีการใช้สารต้านเชื้อจุลชีพเฉพาะที่ ดังกรณีต่อไปนี้

1) เมื่อไม่สามารถตัดเนื้อเยื่อส่วนที่ตายทั้งหมดออกไปได้ในการผ่าตัดครั้งเดียว อันเนื่องมาจากขอบเขตของแผลไหม้มีขนาดใหญ่มาก และสภาพโดยทั่วไปของร่างกายคนไข้ไม่เหมาะสม หรือมีเลือดออกมาก

2) ในกรณีที่แผลไหม้ในระดับที่ 2 ส่วนต้น เปลี่ยนไปเป็น แผลไหม้ที่ลึกๆ และยังไม่พบเนื้อเยื่อที่ตาย

3) เมื่อไม่สามารถผ่าตัดได้ทันที ควรป้องกันการติดเชื้อไว้ก่อน

กรรมวิธีปฐมภูมิในการป้องกันและรักษาการติดเชื้อของแผลไหม้ ให้ใช้ยาต้านเชื้อจุลชีพเฉพาะที่ที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย หรือมีฤทธิ์หยุดการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย ทาบริเวณบาดแผลให้ทั่ว (3,10)

1.4 ยาทาเฉพาะที่ (Topical Agents)

<u>ลักษณะของยาทาเฉพาะที่ในอุดมคติ</u> ควรมีคุณสมบัติ ดังนี้

1) เป็นยาทาเฉพาะที่ที่มีประสิทธิภาพ
2) ออกฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียได้อย่างกว้างขวาง
3) สามารถแทรกซึมเข้าสู่บาดแผลไฟไหม้ได้ ในความเข้มข้นที่สูงพอที่จะต้านเชื้อแบคทีเรียชนิดต่างๆ
4) ไม่เป็นพิษต่อเนื้อเยื่อปกติที่ไม่ถูกไฟไหม้
5) ไม่ทำให้เชื้อแบคทีเรียเกิดดื้อยา
6) ไม่ยับยั้งการเจริญเติบโตของเนื้อเยื่อที่จะสร้างขึ้นใหม่
7) ไม่ยับยั้งหรือหน่วงเหนี่ยวการกำจัดเนื้อเยื่อที่ตายแล้ว
8) ถูกกำจัดออกได้ง่าย
9) ใช้ได้ง่าย
10) ปราศจากฤทธิ์ข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์

1.5 การประเมินฤทธิ์ยาต้านเชื้อจุลชีพ
(Evaluation of Antimicrobial Agents)

มีการศึกษาฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรียชนิดต่างๆ ของยาปฏิชีวนะที่นิยมใช้กันทั่วไป เปรียบเทียบกับยาต้านเชื้อที่เป็นสารเคมี เช่น ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน และโซเดียมซัลฟาไดอะซีน เป็นต้น โดยวิธีหาความไว (sensitivity) ของเชื้อที่มีต่อยานั้น ใช้วิธีวางแผ่นยาลงบนวุ้นที่มีเชื้อจุลชีพต่างๆ (disk plate method) แล้ววัดบริเวณใสที่เชื้อนั้นๆ ถูกยับยั้งไม่ให้เจริญเติบโต เพื่อหาว่าเชื้อตัวใดที่ไวกับยาตัวใด (sensitive)(S) และเชื้อตัวใดที่ดื้อต่อยาตัวใด (resistant)(R) และการหาความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ (MIC) ได้ใช้วิธีเจือจางเป็นสองเท่าในอาหารเลี้ยงเชื้อ Trypticase soy broth จากการทดลองพบว่า ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนเป็นยาต้านเชื้อแบคทีเรียได้อย่างกว้างขวางทั้ง เชื้อชนิดกรัมบวกและกรัมลบเช่น Pseudomonas aeruginosa, Staphylococus aureus, Proteus mirabilis, Klebsiella, Serratia, Escherichia coli, Enterobacter เป็นต้น ดังแสดงในตารางที่ 1.2

นอกจากนี้ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ยังมีฤทธิ์ต้านเชื้อราได้ดีอีกด้วย ดังแสดงในตารางที่ 1.3 (8) โดยเฉพาะ Candida albicans ซึ่งมักทำให้เกิดโรคติดเชื้อราแทรกซ้อนที่รุนแรงอย่างหนึ่งในแผลไหม้ ดังนั้นจึงนิยมใช้ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนทาป้องกันและรักษา การติดเชื้อจุลชีพในแผลไหม้ (8)

ตารางที่ 1.3 การต้านเชื้อราชนิดต่างๆของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

ชนิดของเชื้อรา	ความเข้มข้นต่ำสุดที่ยับยั้งเชื้อราได้ (ไมโครกรัม/มล.)
Candida albicans	50
Mucor pusillus	50
Aspergillus fumigatus	100
Aspergillus flavus	100
Rhizopus nigricans	100

ตารางที่ 1.2 เปรียบเทียบฤทธิ์ของยาต้านเชื้อแบคทีเรียชนิดต่างๆ

เชื้อแบคทีเรีย	รหัส	MIC ของซิตเวอร์ซัลฟาไดอะซีน (HG/ml)	ยาต้านเชื้อแบคทีเรีย															
			คาร์เบนิซิลลิน	เซฟาโลติน	แอมพิซิลลิน	เพนิซิลลินจี	เมธิซิลลิน	ลินโคมัยซิน	อีริโธรมัยซิน	เจนตามัยซิน	คานามัยซิน	สเตร็ปโตมัยซิน	คลอแรมเฟนิคอล	เตตร้าไซคลิน	โคลิสติน	กรดนาลิดิคิค	ไนโตรฟิวแรนโทอิน	โซเดียมซัลฟาไดอะซีน
Serratia	1101	6.25	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	-	-	-
Serratia	1254	3.13	R	R	R	-	-	-	-	S	R	-	R	R	-	-	-	R
E.coli	RTF	3.13	S	S	S	R	R	R	S	S	S	R	R	R	S	-	-	-
E.coli	1200	25	R	R	R	-	-	-	-	S	R	-	R	R	S	S	-	R
E.coli	1334	6.25	S	R	R	-	-	-	-	S	S	-	R	R	S	R	-	S
P.aeruginosa	1186	1.56	R	R	R	-	-	-	-	R	R	-	R	R	S	R	-	R
P.multiphilia	1422	<.78	R	R	R	-	-	-	-	S	R	-	R	R	R	S	R	S
P.multiphilia	1610	25	R	R	R	-	-	-	-	R	R	-	S	R	S	-	-	S
Klebsiella	1415	50	R	R	R	-	-	-	-	S	R	-	R	R	S	-	-	R
Enterobacter	1249	1.56	R	R	R	-	-	-	-	S	S	-	R	S	-	-	-	S
Enterobacter	1521	1.56	S	R	R	-	-	-	-	S	R	-	S	R	S	-	-	S
P.mirabilis	1231	1.56	R	R	R	-	-	-	-	S	R	-	R	R	-	-	-	R
P.rettgeri	1157	6.25	S	R	R	-	-	-	-	S	R	-	R	R	R	S	-	R
Providencia	1505	12.5	S	R	R	-	-	-	-	S	S	-	R	R	R	R	R	R
Hevellea	1642	6.25	R	R	R	-	-	-	-	S	S	-	R	S	R	S	R	R
S.aureus	1212	50	-	R	R	R	R	R	R	S	-	-	R	R	-	-	-	R
S.aureus	1436	25	-	S	R	R	R	R	R	S	-	-	S	R	-	-	-	S
S.epidermidis	1202	25	-	S	R	R	R	R	R	S	-	-	R	R	-	-	-	R
Enterococcus (gr.D Streptococcus)	1561	50	-	R	R	R	R	R	R	R	-	-	R	R	-	-	-	R

R= เชื้อที่ดื้อต่อยา, S= เชื้อที่ไวต่อยา

1.6 ยาที่ใช้รักษาแผลไหม้ (Drugs Used in Burn Therapy)

ยาที่ใช้รักษาแผลไหม้ ควรเป็นยาที่สามารถป้องกัน และรักษาการติดเชื้อจุลชีพต่างๆได้ดี ซึ่งยาเหล่านั้นมักใช้ทาเฉพาะที่ที่บริเวณแผลไหม้นั้นๆ (การใช้ยาฉีดหรือยากิน มักไม่ได้ประโยชน์ในการรักษา เพราะยาไม่สามารถกระจายไปยังบริเวณบาดแผลได้ อันเนื่องจากเส้นเลือดบริเวณนั้นถูกทำลายจนหมด การใช้ยาฉีดหรือยากินเฉพาะในกรณีที่มีการติดเชื้อทุติยภูมิ ซึ่งเชื้อจุลชีพได้รุกรานเข้าสู่ร่างกาย อัวยวะต่างๆ ระบบน้ำเหลือง หรือระบบเลือด เป็นต้น)

ยาที่ใช้รักษาแผลไหม้โดยทั่วไป ได้แก่ มาฟีไนด์อะซิเตต, ซิลเวอร์ไนเตรต, โพวิโดนไอโอดีน, เจนตามัยซิน และซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ซึ่งแต่ละชนิดมักมีผลข้างเคียงต่างๆกัน ดังแสดงในตารางที่ 1.4 (3)

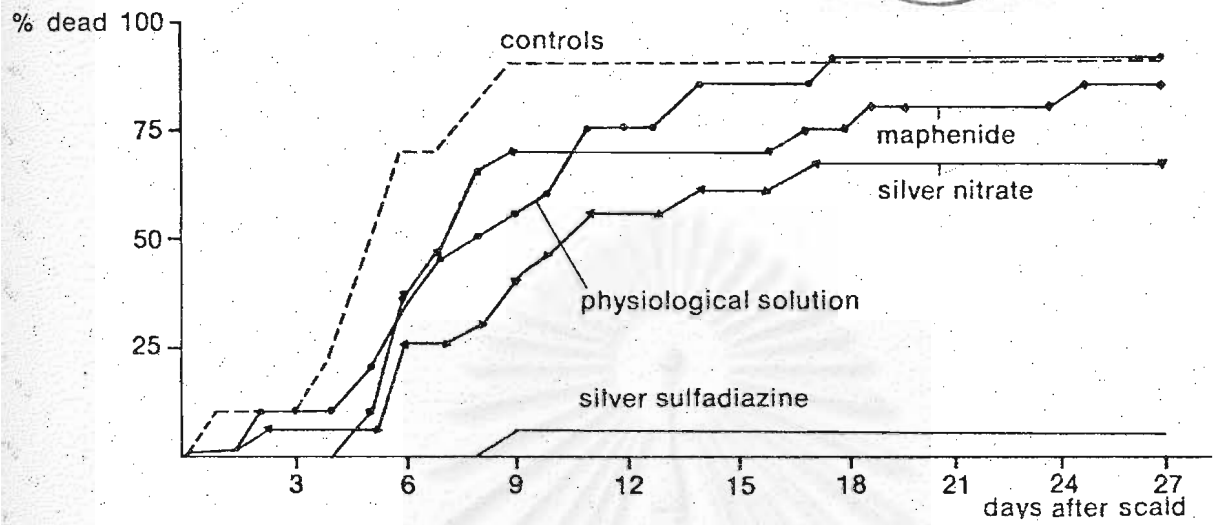
1.6.1 การประเมินประสิทธิภาพของยาที่ใช้รักษาแผลไหม้

ได้ศึกษาประสิทธิภาพการรักษาแผลไหม้ของยาชนิดต่างๆ ในหนูที่ทำให้เกิดแผลไหม้ 30% ของพื้นที่ผิวของร่างกายแล้วทำให้ติดเชื้อ Pseudomonas aeruginosa แล้วเปรียบเทียบอัตราการตายของหนู จากการทดลองพบว่าซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมีประสิทธิภาพในการต้านเชื้อ Pseudomonas ในแผลไหม้ได้ดีว่ายาต้านเชื้อชนิดอื่นๆ เช่น มาฟีไนด์ และซิลเวอร์ไนเตรต เป็นต้น ดังแสดงในรูปที่ 1.5 และ 1.6 (10)

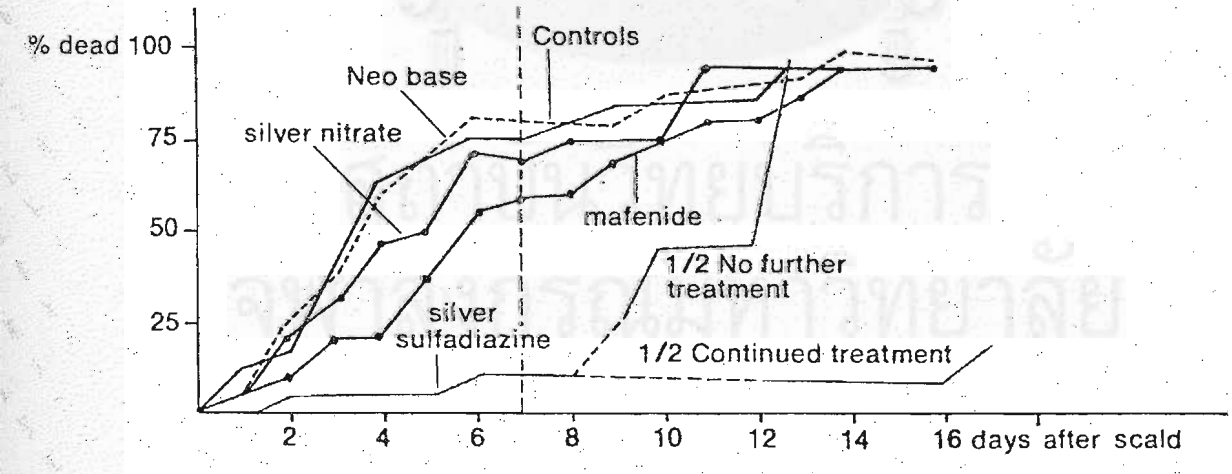
นอกจากนี้ยังได้ทดลองใช้ยาทาเฉพาะที่ชนิดต่างๆรักษาแผลไหม้ในหนู ที่ทำให้เกิดขึ้น 65% ของพื้นที่ผิวของร่างกายแล้วทำให้ติดเชื้อด้วย Pseudomonas aeruginosa สำหรับการรักษาด้วย ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน หลังจากวันที่ 7 แล้วให้แบ่งการรักษาเป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่มที่ 1 ให้รักษาต่อไปเหมือนเดิม ส่วนกลุ่มที่ 2 ให้หยุดการรักษาผลปรากฏว่า ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน มีประสิทธิภาพในการรักษาแผลไหม้ ได้ยาวนานต่อไป ดังแสดงในรูปที่ 1.6

ตารางที่ 1.4 ยาที่ใช้รักษาแผลไหม้ และผลข้างเคียง

ตัวยา	ยาเตรียม (ความแรง,%)	ผลข้างเคียง
มาฟีไนด์อะซิเตต	ครีม 11.2%	เกิดการสนองตอบต่อยามากเกินไป เกิดผื่นแดง ผิวหนังอักเสบ เจ็บปวดมากบริเวณที่ทายา เกิดสภาวะร่างกายเป็นกรดเนื่องจากไปยับยั้งคาร์บอนิกแอนไฮเดรส หายใจลึกและถี่ผิดปกติหายใจเร็วมาก และยับยั้งการสร้างเซลล์บุผิว
ซิลเวอร์ไนเตรต	ยาน้ำ 0.5%	ทำให้ร่างกายขาดอิเล็กโทรไลต์ เนื่องจากสูญเสียโซเดียม และโพแทสเซียมจากของเหลวนอกเซลล์ ออสโมลาริตีของเลือดลดลง เกิดอุจจาระร่วง เกิดเมตฮีโมโกลบิน และมีรอยเปื้อนดำที่แผล ทำให้แผลสมานตัวไม่ดี
โพวิโดน-ไอโอดีน	ครีม 10% ยาน้ำ 1%	เกิดเจ็บปวดบริเวณแผลที่ทายา เกิดการสนองตอบต่อยามากเกินไป เกิดสภาวะร่างกายเป็นกรดเนื่องจากไอโอดีนจับตัวกับโปรตีน เกิดไตเสื่อมสมรรถภาพ จนในที่สุดถึงตาย
เจนตามัยซิน	ครีม 0.1% ขี้ผึ้ง 0.1%	ทำให้เชื้อพัฒนาตัวเองให้ดื้อต่อยาได้โดยเฉพาะ Proteus และ Pseudomonas ทำให้เกิดพิษต่อหู และต่อไต
ซิลเวอร์-ซัลฟาไดอะซีน	ครีม 1.0%	ทำให้เกิดการสนองตอบต่อยามากเกินไป เกิดผื่นแดง แต่โอกาสเกิดมักน้อยกว่ายาตัวอื่นๆ ถ้าให้รักษาแผลไหม้ที่มีขนาดใหญ่ และใช้นานๆ พบว่าซัลโฟนาไมด์ในเซรุ่มอาจสูงถึงขีดระดับการใช้ยาซัลฟาในการรักษา(คือ 8-12 มก.%) ผลข้างเคียงเหมือนการใช้ซัลโฟนาไมด์ทั่วไป ไม่ทำให้เจ็บปวดบริเวณแผลที่ทายา ไม่ทำให้สมดุลของอิเล็กโทรไลต์ในร่างกายเปลี่ยนไป ไม่ทำให้เกิดรอยเปื้อนดำ ไม่เกิดหายใจลึกและถี่ ไม่มีพิษต่อไต ต่อระบบเลือด และไม่ทำให้เชื้อแบคทีเรียดื้อยา แต่ในกรณีที่คนไข้เป็นโรคตับไตรุนแรงควรควบคุมปริมาณยาให้เหมาะสม ผลข้างเคียงที่นับว่ารุนแรงมากที่สุดคือเม็ดเลือดขาวต่ำ แต่อาการนี้จะกลับคืนสู่สภาพปกติภายใน 1 สัปดาห์ แม้ว่ายังอยู่ในระหว่างการใช้ยาโดยไม่จำเป็นต้องหยุดยา



รูปที่ 1.5 ประสิทธิภาพของยาทาเฉพาะที่ชนิดต่างๆ ที่ใช้รักษาแผลไหม้ 30% ในหนู



รูปที่ 1.6 ประสิทธิภาพของยาทาเฉพาะที่ชนิดต่างๆ ที่ใช้รักษาแผลไหม้ 65% ในหนู

1.7 การเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยารักษาแผลไหม้ชนิดต่างๆ

ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบ ประสิทธิภาพของยารักษาแผลไหม้ ชนิดต่างๆ คือ ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน เจนตามัยซิน มาฟีไนด์ และ โพวิโดนไอโอดีน เป็นต้น

1.7.1 เปรียบเทียบประสิทธิภาพของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน กับเจนตามัยซิน ในการทาป้องกันการติดเชื้อจากแผลไหม้

โรคติดเชื้อที่รุนแรงในแผลไหม้มักเกิดจากเชื้อ Pseudomonas aeruginosa Staphylococcus aureus และ Candida albicans ในการศึกษาได้ใช้คนไข้ที่ถูกไฟไหม้ชนิดรุนแรง 71 คน ในช่วงเวลา 18 เดือน เปรียบเทียบการรักษาด้วยการทาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนครีม 1.0% และเจนตามัยซินครีม 1.0% พบว่าการป้องกันการติดเชื้อ Pseudomonas aeruginosa ในคนไข้ที่ใช้ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนได้ผล 37% ของจำนวนคนไข้ 38 คน และในคนไข้ที่ใช้เจนตามัยซินได้ผล 30% ของจำนวนคนไข้ 33 คน ซึ่งจากการศึกษาครั้งนี้พบว่าคนไข้ 8 คน หลังจากการใช้เจนตามัยซินแล้ว เกิดมีเชื้อ Pseudomonas aeruginosa ที่ดื้อต่อเจนตามัยซิน จึงได้เปลี่ยนไปใช้ ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ในการรักษาต่อไป (13)

จึงเห็นได้ว่าซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน เป็นยาที่มีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยในการใช้ป้องกันและรักษาโรคติดเชื้อจากแผลไหม้ได้ดี

ส่วนเจนตามัยซินไม่ควรใช้อย่างพร่ำเพรื่อในแผลไหม้ แต่ควรเป็นยาที่สงวนไว้ใช้กับคนไข้ที่แพ้ต่อยาซัลโฟนาไมด์ หรือใช้เฉพาะกับ Pseudomonas aeruginosa สายพันธุ์ที่ไวต่อเจนตามัยซินเท่านั้น

1.7.2 เปรียบเทียบประสิทธิภาพของมาฟีไนด์(Mafenide) กับซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนในการรักษาแผลไหม้

มีการศึกษาเปรียบเทียบการใช้มาฟีไนด์ [Mafenide acetate = p-amino metylbenzene sulfonate (Sulfamylon ® Wintrop)] กับซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ในคนไข้ที่ถูกไฟไหม้จำนวน 645 คน ที่นักอยู่ในหน่วยพยาบาลแผลไหม้ของโรงพยาบาล Royal Brisbana ประเทศออสเตรเลีย ตั้งแต่ปี ค.ศ.1967-1976 เป็นเวลา 9 ปี โดยจัดเป็นกลุ่มคนไข้ที่ไม่ได้รับยา(control group) 175 คน กลุ่มคน

ไข้ที่ได้รับยามาฟีไนด์ 156 คน และคนไข้ที่ได้รับยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน 314 คน ผลจากการตรวจเชื้อชนิดต่างๆ ในแผลไหม้ของคนไข้เหล่านี้ได้แสดงในตารางที่ 1.5

ตารางที่ 1.5 แสดงจำนวนเชื้อที่มีเหลืออยู่ในแผลไหม้ของคนไข้ที่ได้รับยาชนิดต่างๆ

ชนิดของเชื้อจุลชีพ	เปอร์เซนต์เชื้อจุลชีพที่เหลืออยู่ ในกลุ่มคนไข้ที่ได้รับยาต่างๆ		
	ไม่ได้รับยา	มาฟีไนด์	ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน
No growth	4.4	8.3	41.3
Pseudomonas	42.3	33.3	25.2
Staphylococcus	55.4	52.6	41.4
Streptococcus	11.4	36.5	7.6
Proteus	13.1	22.4	5.4
Klebsiella	2.3	16.7	7.6
Escherichia coli	17.7	5.8	7.0
Candida albicans	20.0	5.8	0.9

เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มคนไข้ที่ได้รับยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน กับกลุ่มคนไข้ที่ไม่ได้รับยา จะเห็นว่าซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน สามารถลดการติดเชื้อ และลดอัตราการตายอย่างมีนัยสำคัญ โดยลดการติดเชื้อจาก Pseudomonas, Staphylococcus, Proteus, E.coli และ Candida albicans

จากการทดลองพบว่า ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนลดการติดเชื้อต่างๆในแผลไหม้ได้ดีกว่ามาฟีไนด์ ยกเว้นเชื้อ E.coli ซึ่งลดการติดเชื้อได้น้อยกว่าเล็กน้อย

ดังนั้นซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน จึงมีประสิทธิภาพในการใช้กับแผลไหม้ได้ดีกว่ามาฟีไนด์ (14)

ส่วนผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยานั้น พบว่ามาฟีไนด์มีอุบัติการทำให้เกิดความเจ็บปวดบริเวณแผลที่ทายามาก และทำให้เกิดสภาวะร่างกายเป็นกรด อันเนื่องจากยาไปยับยั้งคาร์บอนิกแอนไฮเดรส อุบัติการนี้เกิดสูงมากถึงประมาณ 10% ส่วน ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมีผลข้างเคียงน้อยกว่ามาก ผลข้างเคียงที่รุนแรงที่สุดคือ ทำให้เม็ดเลือดขาวต่ำ ซึ่งเกิดประมาณ 3-5% แต่ภายในหนึ่งสัปดาห์ เม็ดเลือดขาวจะกลับคืนสู่สภาพปกติ ทั้งๆที่ยังอยู่ในระหว่างการใช้ยาต่อไป (37)

1.7.3 เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน กับโพวิโดน-ไอโอดีน ในการรักษาแผลไหม้

การติดเชื้อในแผลไหม้มักมีเชื้อจุลชีพร่วมอยู่ด้วยกันหลายชนิด (แบคทีเรียชนิดกรัมลบและกรัมบวก และเชื้อรา) ดังนั้นยาทาเฉพาะที่ที่จะใช้กับแผลไหม้นั้น ควรมีฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพได้อย่างกว้างขวาง และสามารถแทรกซึมผ่านเนื้อเยื่อที่ตายแล้วไปยังเชื้อจุลชีพในบาดแผลได้ นอกจากนี้ยาที่ใช้ควรใช้ได้ง่าย ไม่ทำให้เจ็บปวด ไม่มีพิษ และไม่ทำให้เกิดการแพ้ยา

ในการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ โพวิโดน-ไอโอดีน ในรูปแบบยาเตรียม Foam solution กับซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนครีม ในการรักษาแผลไหม้ใหม่ๆ โดยสุ่มคนไข้เป็น 2 กลุ่มๆละ 9 คน ทั้งสองกลุ่มมีคนไข้ที่มีลักษณะใกล้เคียงกันทั้งอายุ ความรุนแรงของพื้นที่ผิวที่ถูกไฟไหม้ กลุ่มแรกรักษาด้วยโพวิโดน-ไอโอดีน ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งให้รักษาด้วยซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

ผลจากการใช้โพวิโดน-ไอโอดีน ในคนไข้ 9 คน พบว่ามีการติดเชื้อแบคทีเรียในบาดแผล 7 คน ในวันที่ 11 หลังจากถูกไฟไหม้ และในจำนวนนี้มีคนไข้ 5 คน ที่มีการติดเชื้อในกระแสโลหิต จึงต้องหยุดการรักษาด้วยโพวิโดน-ไอโอดีน นอกจากนี้คนไข้ 3 คน ที่ใช้ โพวิโดน-ไอโอดีน แล้วเกิดเจ็บปวดและปวดแสบร้อนในขณะที่ใช้ยา จนต้องหยุดการรักษาด้วย โพวิโดน-ไอโอดีน มีเพียงคนไข้ 1 คน เท่านั้นที่สามารถรักษาได้ด้วย โพวิโดน-ไอโอดีน จนถึงการผ่าตัดแต่งซ่อมเสริมเนื้อเยื่อ

ส่วนผลจากการใช้ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ในคนไข้ 9 คน พบว่ามีการติดเชื้อแบคทีเรียในบาดแผล เพียง 2 คน แต่หลังจากการรักษาไปจนถึง วันที่ 18 และ 32 ไม่ปรากฏว่ามีคนไข้คนใดที่มีการติดเชื้อในกระแสโลหิตเลย ดังนั้นจึงสามารถใช้ยานี้จนรักษาได้อย่างสมบูรณ์ ดังแสดงในตารางที่ 1.6 (15)

จากการทดลองนี้มีข้อน่าสังเกต ในการใช้ยารักษาแผลไหม้ คือ เรื่องการติดเชื้อเข้าสู่กระแสโลหิต และความเจ็บปวดเนื่องจากการใช้ยาทาแผล ดังนั้นจึงเสนอแนะว่าควรเลือกใช้ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนครีม ทาแผลไหม้เป็นอันดับแรก เพื่อป้องกันและรักษาโรคติดเชื้อ ส่วนคนไข้ที่แพ้ยาซัลโฟนาไมด์ก็ควรเลือกใช้เจนตามัยซินแทน

ตารางที่ 1.6 เปรียบเทียบการรักษาแผลไหม้โดยใช้ โพวิโดน-ไอโอดีน กับซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

คนไข้	โพวิโดน-ไอโอดีนโฟม			ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนครีม		
	เชื้อจุลชีพ	วันที่ติดเชื้อ	เชื้อเข้าเลือด	เชื้อจุลชีพ	วันที่ติดเชื้อ	เชื้อเข้าเลือด
1	-	-	-	S.aureus	21	-
2	S.aureus	4	-	-	-	-
3	-	-	-	S.aureus	8	-
4	P.aeruginosa	6	+	Enterobacter	18	-
5	Providencia	9	+	P.aeruginosa	32	-
6	Acinetobacter	9	-	-	-	-
	P.aeruginosa	9	-			
	Klebsiella	9	-			
	E.coli	9	-			
7	P.aeruginosa	9	+	-	-	-
	S.aureus	9	+			
8	P.aeruginosa	11	+	P.aeruginosa	21	-
	Enterobacter	11	+	Enterobacter	21	-
	E.coli	11	+	S.aureus	36	-
9	S.aureus	5	+	Citrobacter	8	-
				Serratia	14	-
				S.aureus	25	-

1.7.4 การใช้ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ร่วมกับสารที่ทำให้เกิดฟิลม์ เคลือบแผลไหม้

การใช้สารแต่งแผลเพื่อให้เกิดเป็นฟิลม์เคลือบแผลไหม้นั้น มีความจำเป็นสำหรับบางประเทศที่มีอุหภูมิสูงมาก จนไม่สามารถจะใช้วิธีพันผ้าหนาๆได้

Polyhydroxyethylmethacrylate(PHEMA) เป็นสารแต่งแผลตัวหนึ่ง ซึ่งทำให้เกิดเป็นฟิลม์เคลือบบนบาดแผล และมีประสิทธิภาพป้องกันการปนเปื้อนจากเชื้อจุลชีพจากภายนอกได้ ถ้าใช้สารนี้ทาลงบนบาดแผลทันทีทันใดหลังจากเกิดการฉีดขาดของเนื้อเยื่อที่ยังไม่มีการติดเชื้อเลย และพบว่าบาดแผลนี้จะสะอาดไปจนกว่าจะกำจัดฟิลม์นี้ออก หรือทิ้งไว้ประมาณ 10-14 วันต่อมา แต่อย่างไรก็ตามโดยทั่วไปมักเกิดการติดเชื้อก่อนที่จะมีการใช้ฟิลม์นี้ ดังนั้นการใช้ยาต้านเชื้อแบคทีเรียเฉพาะที่ทาแผลจึงจำเป็นสำหรับป้องกันการติดเชื้อ ซึ่งอาจจะรุกลามเข้าไปในกระแสโลหิตได้

ในปี ค.ศ. 1979 Fox และคณะฯ ได้ทดลองรักษาหนูที่ทำให้เกิดแผลไหม้แล้วทำให้ติดเชื้อด้วย Pseudomonas aeruginosa โดยวิธีดังนี้

หนูทั้งหมด 90 ตัว แบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม

กลุ่มที่ 1 ไม่ได้รักษา เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ (Control group)

กลุ่มที่ 2 ทาด้วย PHEMA หลังจากถูกไฟไหม้แล้ว 4 ชั่วโมง หลังจากนั้นให้ทาซ้ำๆ ทุกๆวันที่ 4 (ทาวันเว้นสามวัน)

กลุ่มที่ 3 ทาด้วย 5% ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน-PHEMA หลังจากถูกไฟไหม้แล้ว 4 ชั่วโมง หลังจากนั้นให้ทาซ้ำๆ ทุกๆวันที่ 4

กลุ่มที่ 4 ทาด้วย 1% ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนครีม วันละครั้ง

การทดลองนี้ให้ประเมินประสิทธิผลในการรักษา จากปริมาณหนูที่รอดชีวิตและการไม่สูญเสียน้ำหนักของร่างกาย ซึ่งผลการทดลองได้แสดงในตารางที่ 1.7 และ 1.8 (16)

ตารางที่ 1.7 เปรียบเทียบอัตราการตายของหนู จากการรักษาแผลไหม้ด้วยซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน และ PHEMA

รายการ / กลุ่ม	1=ไม่ได้รักษา	2=PHEMA	3=AgSD+PHEMA	4=AgSD
จำนวนหนูที่มีแผลไหม้	22	23	24	21
จำนวนหนูที่ตาย	22	22	5	1
อัตราการตาย,%	100	96	21	5

ตารางที่ 1.8 เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงน้ำหนัก ของหนูที่รอดชีวิตจากการรักษาด้วยซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน และ PHEMA

การรักษา	จำนวนหนู	จำนวนวันหลังจากการถูกไฟไหม้			
		4	6	8	10
ไม่ได้รับการรักษา	20	-30.5	-42.1	-32.3	-34.5
PHEMA	23	-23.3	-28.2	-26.3	-32.2
AgSD + PHEMA	24	- 1.1	- 0.5	- 3.0	- 0.5
AgSD	21	+ 2.0	+ 1.3	+ 5.7	+ 5.5

- น้ำหนักลดลง, + น้ำหนักเพิ่มขึ้น

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

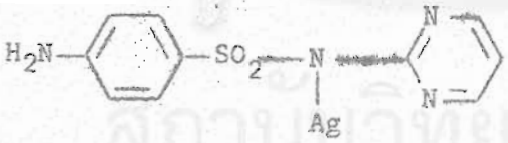
ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน
(SILVER SULFADIAZINE)

2.1 ประวัติ

ในปี ค.ศ.1943 Wruble,M. ได้ตีพิมพ์เกี่ยวกับการสังเคราะห์ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนเป็นครั้งแรก (17) และได้พบว่าสารนี้มีฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพได้ ต่อมาปี ค.ศ. 1968 Fox ได้ศึกษาวิจัยจนสรุปได้ว่า ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนเป็นยาทาเฉพาะที่ที่เหมาะสมกับการรักษาแผลไหม้ (10) และยานี้ได้ยอมรับ ให้ใช้รักษาคนไข้ในสหรัฐอเมริกา ตั้งแต่ปี ค.ศ.1973 ซึ่งปรากฏว่าเป็นยาที่ฤทธิ์ในการต้านเชื้อจุลชีพได้อย่างกว้างขวาง (18) โดยเตรียมเป็นครีม 1% ในตัวยาพื้นชนิดน้ำมันในน้ำ ใช้ทาเฉพาะที่บนแผลไหม้

2.2 ลักษณะ

ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน



$C_{10}H_9AgN_4O_2S$ น้ำหนักโมเลกุล 357.14

ชื่อ: Silver sulfadiazine

ชื่อตาม Chemical Abstract: monosilver(I) salt of 4-amino-N-2-pyrimidinylbenzene sulfonamide [22199-08-2]

ชื่อพ้อง: Silver sulfadiazine (salt) of N'-2-pyrimidinylbenzene sulfanilamide

ลักษณะ: ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน เป็นผงผลึกเล็กๆมีสีขาวหรือขาวขุ่น ไม่มีกลิ่น ตัวยาคงตัวได้ดีในอากาศ แต่ถ้าถูกแดดจะทำให้ผงยาค่อยๆเปลี่ยนเป็นสีเหลือง

2.3 คุณสมบัติทางกายภาพ (Physical Properties)

2.3.1 การละลาย (Solubitity)

การละลายของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน หาได้โดยละลายซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ในน้ำกลั่นสองครั้ง ที่ 25 องศาเซลเซียส จนถึงจุดสมดุลเกิดเป็นสารละลายอิ่มตัว จึงวัดหาปริมาณซัลฟาไดอะซีน ด้วยอุลตราไวโอเลตสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ ส่วนปริมาณเงิน ให้วิเคราะห์โดยใช้อะตอมิกแอปซอร์พชันสเปกโทรสโคปี (19) สำหรับ Nesbitt and Sandmann (20) ได้วิเคราะห์หาปริมาณเงินโดยใช้อิเล็กโทรดที่วัดเฉพาะอนุมูลเงิน (silver-ionselective electrode) ที่ 25 องศาเซลเซียส ในกรดไนตริก-โพแทสเซียสไนเตรตบัฟเฟอร์ พีเอช 2-3 ความแรงไอออน 0.1 ค่าการละลายได้แสดงในตารางที่ 2.1 (21)

ตารางที่ 2.1 การละลายของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

ตัวทำละลาย	การละลาย,มก/100 มล.	พีเอช
น้ำ	0.34	6.8
น้ำ	0.2	-
น้ำ,ความแรงไอออน = 0.1	20	0.13
น้ำ,ความแรงไอออน = 0.1	2.3	3.85
น้ำ *	0.19	6
น้ำ *	0.11	7
ไดเมธิลซัลฟ็อกไซด์	>35	
สารละลายแอมโมเนีย 10% น้ำหนัก/ปริมาตร	>2.103	
สารละลายแอมโมเนีย 25% น้ำหนัก/ปริมาตร	>5.103	

* ค่าการคำนวณ

จากตารางจะเห็นว่า การละลายของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน จะเพิ่มขึ้นเมื่อพีเอชลดลง และซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมีค่าการแตกตัว (degree of dissociation) เท่ากับ 1 ที่พีเอช 7 (38) นั่นหมายความว่า ส่วนของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ที่ละลายในน้ำ เป็นการแตกตัวอย่างสมบูรณ์ เป็นอนุมูลเงินและซัลฟาไดอะซีน ซึ่งได้ผล

สอดคล้องกับ Nesbitt and Sandmann (20) นอกจากนี้ยังอธิบายกันว่าซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนในตัวทำละลายอื่นๆ มีดังนี้ ละลายได้น้อยในอะซีโตน เกือบไม่ละลายในเอธานอล คลอโรฟอร์ม และไดเอธิลอีเธอร์ ละลายได้ในสารละลายแอมโมเนีย และสลายตัวในกรดแร่ชนิดแรงปานกลาง (21)

2.3.2 การหลอมเหลว (Melting Range and Melting Point)

ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนหลอมตัว พร้อมกับเกิดการสลายตัว ข้อมูลของจุดหลอมเหลว มีผู้ศึกษาต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 2.2 (21)

ตารางที่ 2.2 การหลอมเหลวของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

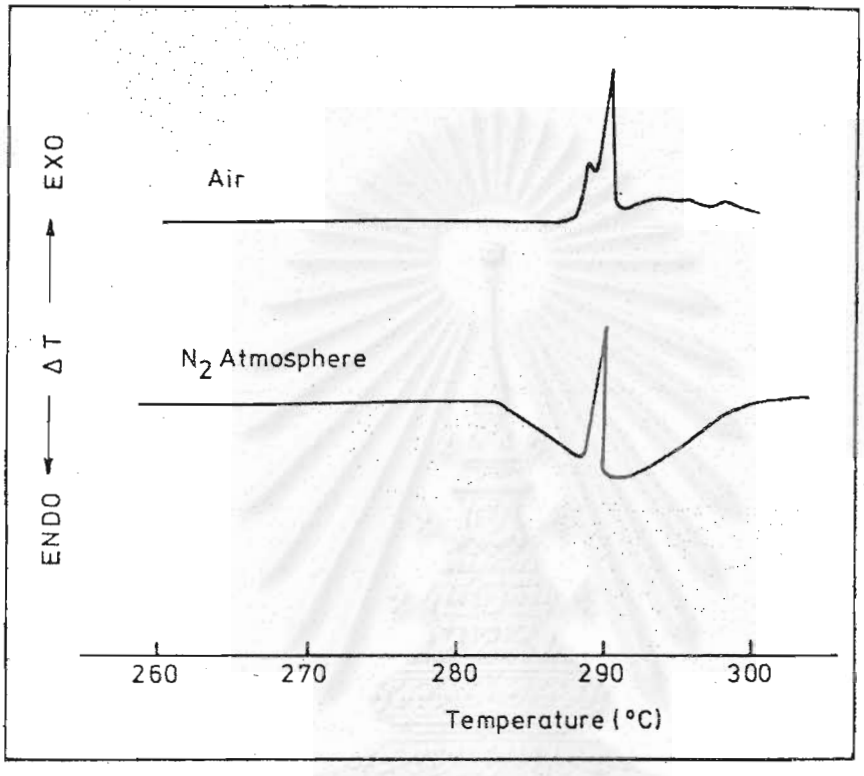
จุดหลอมเหลว/ช่วงการหลอมเหลว
271
277
286-288
286-290
290

2.3.3 ดิฟเฟอเรนเชียล สแกนนิ่งแคลอริมิตรี (Differential Scanning Calorimetry)(DSC)

มีการศึกษาทดลองหา DSC เธอร์โมแกรม ของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน โดยใช้เครื่อง Mettler TA 3000 ต่อกับเซลล์ สำหรับวัด DSC 30 และปากกาอะลูมินา และกับ Pierced lid sample holder ใช้ตัวอย่างประมาณ 3 มก. และอัตราเร็วการให้ความร้อน 5 K/นาที ได้ DSC เธอร์โมแกรม ดังแสดงในรูปที่ 2.1(21)

จากรูปจะเห็นได้ว่าเมื่อซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนอยู่ในอากาศจะมี exothermic double-peak ปรากฏที่ประมาณ 290 องศาเซลเซียส และเมื่ออยู่ในบรรยากาศของไนโตรเจน หรือฮีเลียม จะมี endothermic peak ปรากฏระหว่าง 283-300 องศาเซลเซียส และ exothermic peak ปรากฏที่ประมาณ 290 องศาเซลเซียส

โดยปกติ exothermic effect จะไม่พบจากซิลฟาไดอะซีน หรือโซเดียมซิลฟาไดอะซีนเลย แต่ที่พบจากซิลเวอร์ซิลฟาไดอะซีนนั้น อาจมาจากปฏิกิริยาเคมีของซิลเวอร์หรือการเร่งให้เกิดโดยซิลเวอร์ สำหรับกระบวนการ exothermic พบว่ามีลักษณะร่วมของช่วงการหลอมเหลว ของซิลเวอร์ซิลฟาไดอะซีน(21)



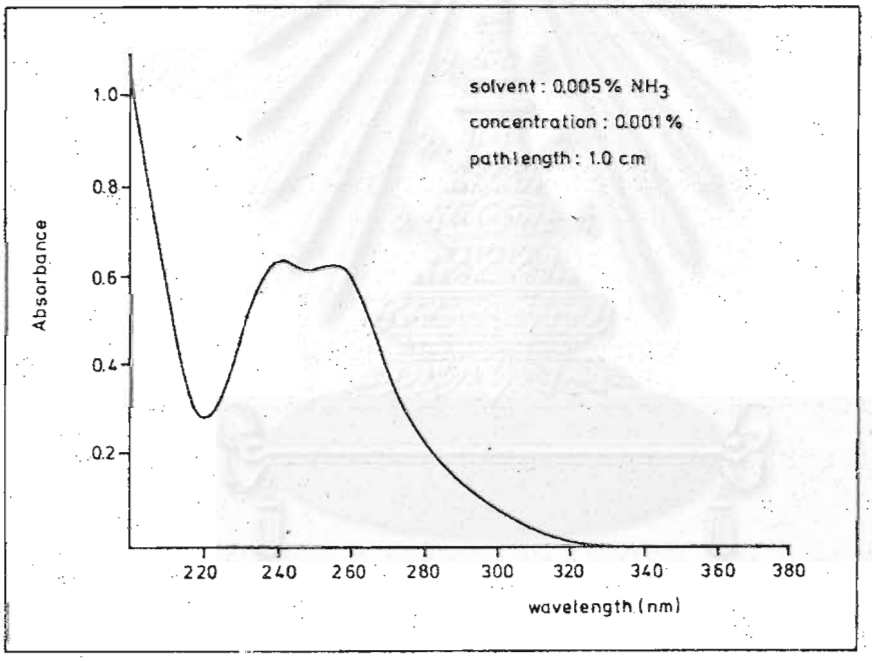
รูปที่ 2.1 DSC เธอร์โมแกรมของซิลเวอร์ซิลฟาไดอะซีน

2.3.4 การดูดแสงอุลตราไวโอเลต (Ultraviolet Absorption)

สเปกตรัมการดูดแสงอุลตราไวโอเลตของซิลเวอร์ซิลฟาไดอะซีน ได้วิเคราะห์โดยละลายผงยาในสารละลายเจือจางมากๆ ของแอมโมเนียในน้ำ ซึ่งมีผู้ทดลอง 2 คนได้ค่าแตกต่างกันเล็กน้อย (21) ดังนี้ Indemans ทดลองวิเคราะห์ซิลเวอร์ซิลฟาไดอะซีน 0.0010% ในสารละลายแอมโมเนีย 0.005% ใช้เครื่องสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ Urikon 810/820 ได้สเปกตรัม ดังแสดงในรูปที่ 2.2 และตารางที่ 2.3 ส่วน Horlington ทดลองจากซิลเวอร์ซิลฟาไดอะซีน 0.0015% ในสารละลายแอมโมเนีย 0.05% ใช้เครื่องสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ SP800 ได้ค่าการดูดแสง แสดงในตารางที่ 2.3

ตารางที่ 2.3 การดูดแสงอุลตราไวโอเลตของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

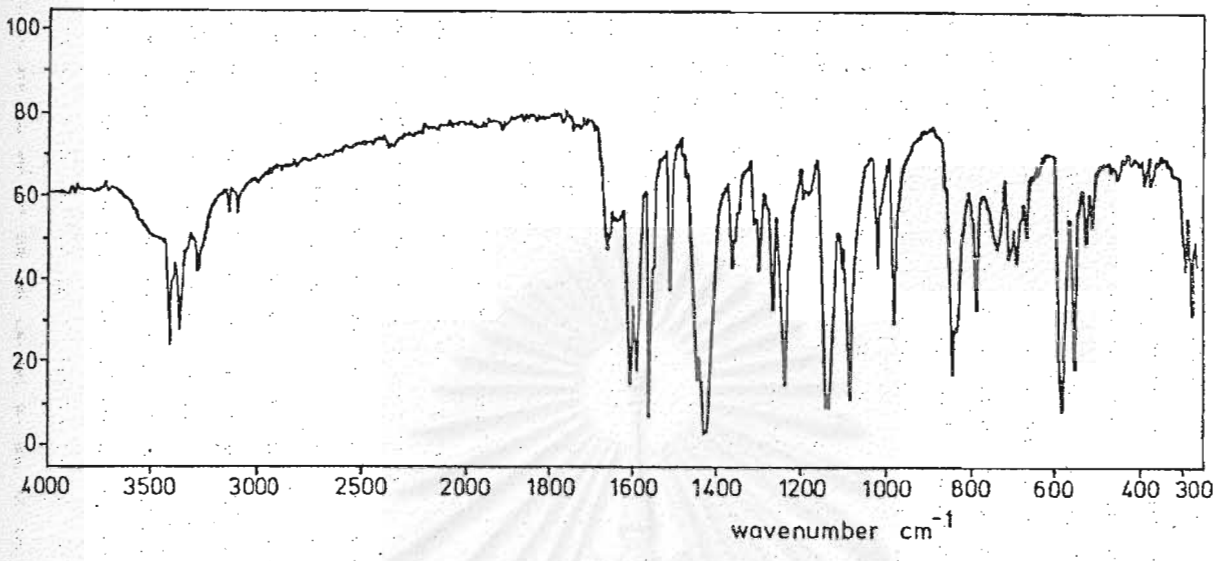
ตัวทำละลาย	ความยาวคลื่นดูดแสงสูงสุด (นาโนเมตร)	E1%,1 ซม.	ค่าการดูดแสง (ลิตร.โมล$^{-1}$.ซม.$^{-1}$)
แอมโมเนีย 0.005%	241	616	22,000
	254.5	614	21,930
แอมโมเนีย 0.05%	240	621	22,170
	254	617	22,050



รูปที่ 2.2 สเปกตรัมการดูดแสงอุลตราไวโอเลตของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

2.3.5 การดูดแสงอินฟราเรด (Infrared Absorption)

สเปกตรัมการดูดแสงอินฟราเรดของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ได้แสดงในรูปที่ 2.3 ซึ่งเตรียมตัวอย่างโดยวิธี KBr pellet และพีกการดูดแสงอินฟราเรดที่สำคัญได้แสดงในตารางที่ 2.4 (21,22)



รูปที่ 2.3 สเปกตรัมการดูดแสงอินฟราเรด ของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

ตารางที่ 2.4 การดูดแสงอินฟราเรดของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

หมายเลขคลื่น ,ซม.$^{-1}$ (Wavenumber)	ลักษณะการดูดแสงอินฟราเรด
3390	NH_2 asymmetric stretching
3340	NH_2 symmetric stretching
1655	NH_2 vibration
1595	phenyl skeletal vibrations
1500	phenyl skeletal vibrations
1560	pyrimidine skeletal vibration
1230	SO_2 asymmetric stretching
1125	SO_2 symmetric stretching
1070	aromatic vibration

สิ่งที่น่าสนใจคือ ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนจากแหล่งที่ต่างกัน พบว่าจะมีอินฟราเรดสเปกตรัมต่างกันบ้างเล็กน้อย ความแตกต่างมักเกิดในย่านการดูดแสงที่เหนือ 3000 ซม.$^{-1}$ ระหว่าง 1630 และ 1660 ซม.$^{-1}$ ใกล้ 1600 ซม.$^{-1}$ ใกล้ 1360 ซม.$^{-1}$ ระหว่าง 1200 และ 1300 ซม.$^{-1}$ และ 650 และ 750 ซม.$^{-1}$ (21)

เนื่องจาก SO_2 stretching vibration มักทำให้เกิดโครงสร้างหลายแบบซึ่งมี sub-band ปรากฏข้างๆ พีกหลัก (23) และ sub-band เหล่านี้เกิดจากอะไรยังอธิบายไม่ได้แน่ชัด Wysor and Scovill (24) ได้แยกความแตกต่างของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนจากอินฟราเรดสเปกตรัม ว่ามี 2 รูปแบบ และทั้ง 2 รูปแบบก็เป็นสารที่มีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย แต่มีเพียงรูปแบบหนึ่งที่มีฤทธิ์ต้าน trypanosome ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนทั้ง 2 รูปแบบ อาจเป็นผลที่เกิดมาจากการสังเคราะห์ และแม้ว่าจะใช้วิธีการสังเคราะห์ที่เหมือนกันก็ตาม ก็อาจมีรูปแบบต่างกันได้ สำหรับโพลีมอร์ฟของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ยังไม่พบหลักฐานทางวิธีกายภาพในปัจจุบัน (21)

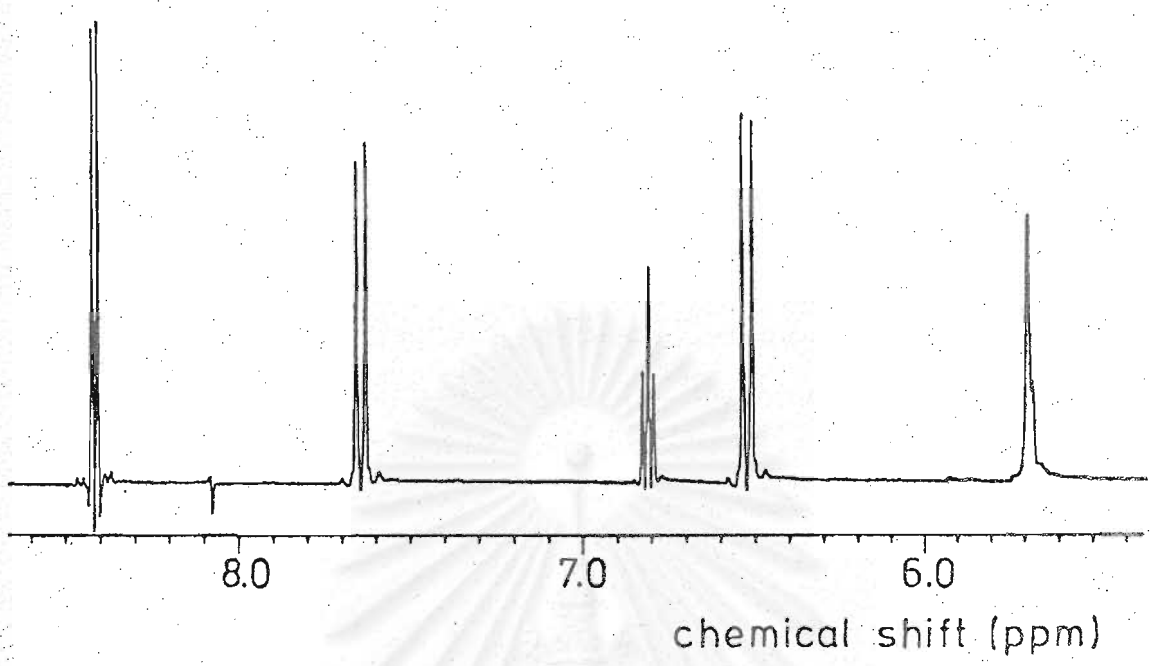
2.3.6 นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์(Nuclear Magnetic Resonance)(NMR)

^{1}H NMR สเปกตรัมของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ซึ่งละลายใน DMSO-d_6 และมีเตตร้าเมธิลซิเลน(tetramethylsilane) เป็นสารมาตรฐานอินเทอร์นอล บันทึกสเปกตรัมที่ความถี่ 300.13 เม็กกะเฮิรต์ส ดังแสดงในรูปที่ 2.4 และ chemical shift ได้แสดงในตารางที่ 2.5 (21)

Chemical shifts ที่แสดงนี้พบว่าคล้ายคลึงกับซัลฟาไดอะซีน (25) เพียงแต่ chemical shifts ของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมักอยู่ high field มากกว่าซัลฟาไดอะซีน ประมาณ 0.3 ppm (NH_2) หรือน้อยกว่านี้

^{13}C NMR สเปกตรัม ก็ได้ทดลองในสภาวะเดียวกันกับ ^{1}H NMR เพียงแต่เปลี่ยนความถี่ เป็น 75.46 เม็กกะเฮิรต์ส แต่เนื่องจากซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมีการละลายต่ำมากใน DMSO-d_6 จึงไม่ได้บันทึกสเปกตรัมที่สมบูรณ์ chemical shifts ของ proton-noise decoupled spectrum ได้แสดงในตารางที่ 2.5 ในทำนองเดียวกัน chemical shift ของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน จะอยู่ high field กว่าซัลฟาไดอะซีนเล็กน้อย ประมาณ 4.5 ppm หรือน้อยกว่า

ส่วน ^{13}C NMR ของซัลฟาไดอะซีนได้รายงานโดย chang และคณะฯ (26)



รูปที่ 2.4 ^{1}H NMR สเปกตรัมของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

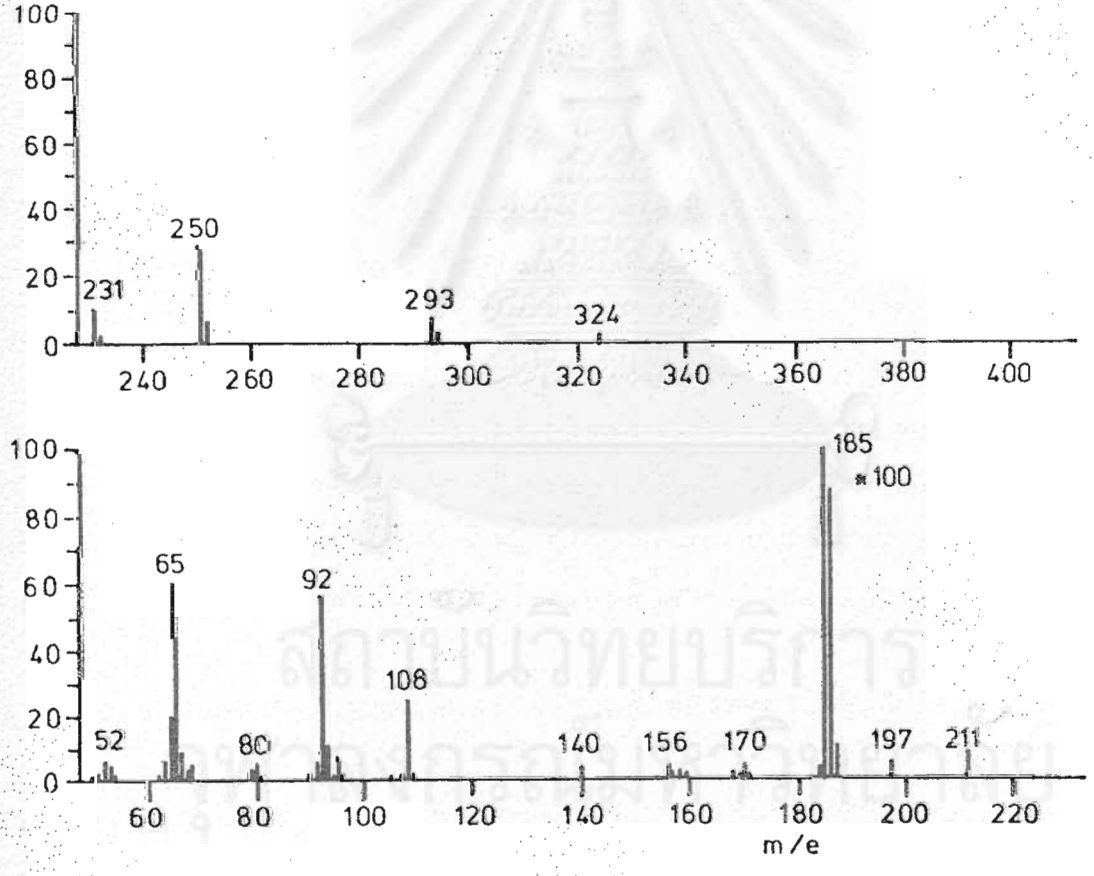
ตารางที่ 2.5 ^{1}H และ ^{13}C NMR สเปกตรัมของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

Chemical shift δ (ppm)	Multiplicity	Number of atoms	Assignments
5.69	singlet	2	NH_2
6.52	doublet	2	H-4
6.81	triplet	1	H-1
7.65	doublet	2	H-3
8.42	doublet	2	H-2
111.2		1	C-4'
111.8		2	C-3
129.6		2	C-2
151.4		1	C-4
159.0		2	C-3'

2.3.7 แมสสเปกตรัม (Mass Spcetrum)

แมสสเปกตรัมของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ได้บันทึกจากเครื่อง ที่ใช้อิเล็กตรอนอิมแพ็กโมด มีพลังงานไอออไนส์ 70 อิเล็กตรอนโวลต์ อุณหภูมิของโพรบ์ 250 องศาเซลเซียส (15) ได้สเปกตรัมดังแสดงในรูปที่ 2.5 จากรูปพบว่าพีกฐานอยู่ที่ m/e 185 ในขณะที่โมเลคิวลาร์ไอออนพีกต่ำมาก m/e 250 ความแรงสัมพัทธ์ (relative intensity) 0.3%

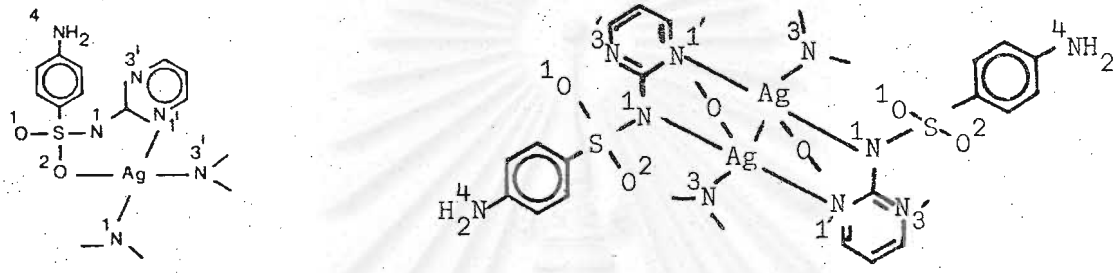
พบว่าแมสสเปกตรัมของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนนี้ สอดคล้องกับซัลฟาไดอะซีนทั้งตำแหน่งและความแรงสัมพัทธ์ของพีก (25) และพีกของ Ag^+ (m/e 108) ซึ่งต่ำเมื่อเทียบกับพีกของซัลฟาไดอะซีน



รูปที่ 2.5 แมสสเปกตรัมของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน: พีกที่มี m/e สูงกว่า 190 ให้คูณด้วยแฟกเตอร์ 100 เท่า

2.3.8 โครงสร้างผลึก (Crystal Structure)

Cook and Turner (27) และ Baenziger and Struss (28) ได้ศึกษาโครงสร้างผลึก ของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน โดยใช้วิธีเอ็กซเรย์ดิฟแฟรกชัน (x-ray diffraction) พบว่าโครงสร้างของสารเป็นโพลีเมอร์ ดังแสดงในรูปที่ 2.6 โดยอนุมูลเงิน 1 อะตอม (Ag^{+1}) จับเป็นโคออร์ดิเนตกับ ซัลฟาไดอะซีน 3 โมเลกุล และในทำนองเดียวกัน ซัลฟาไดอะซีน 1 โมเลกุล จับเป็นโคออร์ดิเนตกับอนุมูลเงิน 3 อะตอม (โดยส่วนของอะโรมาติกพริยมารีเอมีน ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องในการจับเป็นพันธะโคออร์ดิเนต)



A B

รูปที่ 2.6 โครงสร้างผลึกของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน, แบบ A โดย Cook and Turner และแบบ B โดย Baenziger and Struss

Cook and Turner (27) ได้สรุปว่าโครงสร้างของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมี 4-โคออร์ดิเนชัน เป็นลักษณะเตตร้าฮีดรอลของ Ag(I) ส่วน Baenziger and Struss (28) ได้สรุปว่าโครงสร้างของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมี 5-โคออร์ดิเนชัน เป็นลักษณะไตรโกนอลไบพิรามิดอล ดังนั้นทั้งสองคณะฯ ได้สรุปว่าซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน เป็นสารโพลีเมอร์ โดยมีข้อมูลการวิเคราะห์โครงสร้างผลึก ตามตารางที่ 2.6

ตารางที่ 2.6 ข้อมูลการวิเคราะห์โครงสร้างผลึกของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

Space group	$p2_1/c$ (28)	p21/c (27)
a (^{o}A)	6.173	6.172
b (^{o}A)	9.600	9.603
c (^{o}A)	20.30	20.33
β (^{o})	96.22	96.60

ตารางที่ 2.7 รูปแบบเอ็กซเรย์ดิฟแฟรกชันของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

2 θ องศา	d ($^{\circ}$A)	I/I_o *
8.80	10.05	20
10.21	8.664	100
16.20	5.505	6
18.17	4.882	3
18.49	4.798	10
19.91	4.459	7
20.05(s)	4.43	2
20.6(s)	4.32	4
20.66	4.299	6
23.67	3.759	5
24.28	3.666	12
25.62	3.477	2
26.69	3.340	2
27.91	3.197	8
28.11	3.174	5
28.85	3.094	4
30.91	2.893	2
31.51	2.839	4
33.20	2.698	9
33.60	2.667	2
34.63	2.590	2
36.06	2.491	2
36.33	2.473	3
37.17	2.419	5
37.44	2.402	5
38.53	2.337	6

* ความแรงสัมพัทธ์เป็น% ของสัญญาณที่แรงที่สุด การสะท้อนรังสีที่มีความแรงต่ำกว่า 2% จะไม่รายงาน (S)= พีกที่มีพีกเล็กๆติดอยู่ข้างๆ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปแบบของเอ็กซเรย์ดิฟแฟรกชันซึ่งบันทึกโดยใช้รังสี Cu-K (λ =1.5418°A) พบว่าได้ผลสอดคล้องกันดี กับรายงานของการวิเคราะห์ 1 ผลึก โดยพบว่ามีการสะท้อนรังสี ที่ 2θ = 10.2 องศา ส่วนการสะท้อนรังสีที่อื่นๆ มีความแรงต่ำกว่า 20% เมื่อเทียบกับการสะท้อนรังสีของเส้นหลัก รูปแบบเอ็กซเรย์ดิฟแฟรกชันของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนได้แสดงในตารางที่ 2.7 (21)

2.3.9 การนำไฟฟ้า (Conductivity)

Bult and Klasen (22) ได้วัดการนำไฟฟ้าของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน พบว่าโมลาร์คอนดักติวิตี (Molar conductivily) ใน DMSO มีค่า $\wedge_m$ = 2.2 $ohm^{-1}.cm.^{2}mole^{-1}$ เมื่อวัดที่ความเข้มข้น $1x10^{-3}$ โมลาร์ เมื่อพิจารณาจากช่วงมาตรฐานของ 1:1 อิเล็กโทรไลต์ใน DMSO, $\wedge_m$ = 23-42 (29) จึงสรุปได้ว่าซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนเกือบไม่แตกตัวในตัวทำละลายนี้ (21)

2.3.10 ค่าคงที่ความคงตัว (Stability Constant)

ค่าคงที่ความคงตัว ของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนในน้ำ ซึ่งวัดจากความเข้มข้นของอนุมูลเงิน โดยใช้ ion-selective silver sulfide electrode พบว่า ค่าคงที่ความคงตัวที่ได้จากการวัด มีค่า log k =3.62 $\pm$ 0.05 ; n=9 ที่ 25 องศาเซลเซียส ความแรงไอออน 0.1 (โซเดียมไนเตรต) ส่วนค่าคงที่ความคงตัวที่ได้จากคำนวณมีค่า log k'=3.57 ที่พีเอช 7.4 (30)

2.4 คุณภาพวิเคราะห์ (Qualitaitve Analysis)

2.4.1 การวิเคราะห์ธาตุ (Elemental Analysis)

การวิเคราะห์ธาตุต่างๆของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน (28) ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 2.8

ตารางที่ 2.8 ปริมาณธาตุต่างๆในซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

ธาตุ	% ธาตุที่คำนวณได้ตามทฤษฎี	% ธาตุที่พบจริง
C	33.63	33.3
H	2.54	1.9
N	15.69	15.7
Ag	30.20	30.22

2.4.2 การพิสูจน์เอกลักษณ์ (Identification Test)

การพิสูจน์เอกลักษณ์ของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน อยู่ที่การพิสูจน์เอกลักษณ์ของอนุมูลเงินและซัลฟาไดอะซีน

1) การพิสูจน์เอกลักษณ์ของเงิน

ละลายสารตัวอย่างในสารละลายแอมโมเนีย 35% หรือ ในกรดไนตริกเจือจาง แล้วหยดกรดไฮโดรคลอริกลงไป จะเกิดตะกอนขาว ซึ่งตะกอนนี้ละลายได้ในสารละลายแอมโมเนีย 10%

2) การพิสูจน์เอกลักษณ์ของซัลฟาไดอะซีน

2.1) ทดสอบหมู่พริยมารีอะโรมาติกเอมีน

ละลายสารตัวอย่างในกรดไฮโดรคลอริกเจือจาง (ซึ่งละลายได้บางส่วน) เติมสารละลายโซเดียมไนไตรต์ 10% หลังจากนั้นอีก 2 นาที จึงเติมสารละลายอัลคาไลน์ 2-แนฟทอล 5% จะได้สารสีส้มหรือสีแดง (31)

2.2) ทดสอบหมู่ 2-อะมิโนไพริมิดีน

เติมสารละลาย รีซอร์ซินอล 5% ในเอธานอล 94% โดยปริมาตร ลงในผงยาตัวอย่าง แล้วเติมกรดซัลฟิวริก 95% จะได้สีแดงเข้ม (32)

2.3) ทดสอบซัลฟาไดอะซีน

ละลายสารตัวอย่างในสารละลายแอมโมเนีย แล้วนำไปวัดการดูดแสงอุลตราไวโอเลต พบว่ามีการดูดแสงสูงสุดที่ 255 และ 240 นาโนเมตร โดยมีค่าการ

ดูดแสง E1%,1 ซม. อยู่ระหว่าง 610 และ 660 โดยมีอัตราส่วนค่าการดูดแสงของ E1%,1 ซม.ที่ 255 / E1%,1 ซม.ที่ 240 มีค่า 0.94-1.00 (21)

นอกจากนี้วิธีที่มีประโยชน์มากที่สุด ในการพิสูจน์เอกลักษณ์ คือการเทียบอินฟราเรดสเปกตรัมกับสารมาตรฐาน

2.4.3 การตรวจหาความบริสุทธิ์ (Purity Test)

เภสัชตำรับดัช IX ได้กำหนดวิธีตรวจหาความบริสุทธิ์ ของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน (21) ดังนี้

ละลายผงยาตัวอย่างที่ได้บดละเอียดดีแล้ว 2.5 กรัม ในน้ำ 50 มล. เขย่านาน 5 นาที แล้วกรอง ล้างตะกอนด้วยน้ำอีก 50 มล. รวมสารละลายทั้งหมดไว้ตรวจสอบ พีเอช, ไนเตรต, และเงินอิสระ โดยกำหนดให้มีปริมาณสารต่างๆ ดังนี้

พีเอช: 4.5-6.5

ไนเตรต: <0.1% ตรวจสอบโดยทำให้เกิดสีกับสารละลายโซเดียมโครมาโทรเพต 0.05% ในกรดซัลฟิวริก

เงินอิสระ: <100 ส่วนในล้านส่วน ตรวจสอบโดยทำปฏิกิริยากับ กรดไฮโดรคลอริก แล้ววัดความขุ่นเทียบกับสารมาตรฐาน

การตรวจสอบความบริสุทธิ์โดยวิธีอื่นๆ

น้ำหนักที่สูญหายไปเมื่อทำให้แห้ง: เมื่อเผาสารตัวอย่าง 100-105 องศาเซลเซียส น้ำหนักหายไปไม่เกิน 0.5%

ทินแลโครมาโตกราฟี: ได้โครมาโตแกรมของสารตัวอย่าง ไม่แตกต่างจากสารมาตรฐาน

ใช้แผ่นกระจกเป็นซิลิกาเจล GF_{254} R. โมบายล์เฟส เป็น คลอโรฟอร์ม-เมธานอล-แอมโมเนีย 25% (70:40:10 โดยปริมาตร) และตรวจวัดโครมาโตแกรมที่ 254 นาโนเมตร

สิ่งปนเปื้อนที่ดูดแสงได้: สารละลายซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน 5% ในแอมโมเนีย

35% วัดการดูดแสงที่ 400 นาโนเมตร ต้องได้ค่าไม่เกิน 0.20 ซึ่ง Indemans ได้รายงานการตรวจสอบตัวอย่าง 3 ชนิด พบว่ามีค่าการดูดแสงอยู่ระหว่าง 0.199 ถึง 0.273 ในขณะที่ตัวอย่างดังกล่าว ได้ผ่านการตรวจสอบความบริสุทธิ์อื่นๆแล้ว (21)

ขนาดผงยา: ขนาดผงยาของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ที่จะใช้เป็นยาทาเฉพาะที่สำหรับรักษาแผลไหม้ได้นั้น จำเป็นต้องมีขนาดเล็กมากที่สุด จึงจะมีประสิทธิภาพดี ในปัจจุบันได้มีข้อกำหนดว่า 90% ของผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ต้องมีขนาด 10 ไมโครเมตร หรือน้อยกว่า และ 99% ของผงยาต้องมีขนาดไม่เกิน 20 ไมโครเมตร และ 100% ของผงยาต้องมีขนาดไม่เกิน 50 ไมโครเมตร (21)

2.5 ปริมาณวิเคราะห์ (Quantitative Analysis)

เภสัชตำรับดัช IX ได้กำหนดมาตรฐานซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ให้มีเงิน 29.6-30.3 % และซัลฟาไดอะซีน 69.1-71.2% ซึ่ง Indemans ได้ศึกษาโดยวิเคราะห์ตัวอย่างซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน 3 ตัวอย่าง พบว่ามีเงิน 29.8-30.1% และมีซัลฟาไดอะซีน 69.3-69.8% ส่วน Horlington ได้รายงานผลการวิเคราะห์ตัวอย่าง 2 ชนิด พบว่ามีเงิน 29.6-30.08% และมีซัลฟาไดอะซีน 69.3-70.0% (21)

2.5.1 การวิเคราะห์หาปริมาณ โดยวิธีไทเทรชัน (Volumetric Method)

1) การวิเคราะห์หาปริมาณเงิน

ละลายซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ในกรดไนตริก 65% แล้วเติมน้ำเจือจางลง 10 เท่า จึงวิเคราะห์หาปริมาณเงินโดยวิธีโวฮาร์ด ไทเทรตด้วยสารละลายมาตรฐานไธโอไซยาเนต ใช้ Fe^{3+} เป็นอินดิเคเตอร์

2) การวิเคราะห์หาปริมาณซัลฟาไดอะซีน

ละลายซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ในกรดไฮโดรคลอริกเจือจาง แล้ววิเคราะห์หาปริมาณพริมารีอะโรมาติกเอมีน โดยไทเทรตด้วยสารละลายมาตรฐาน โซเดียมไนไตรต์ หาจุดยุติโดยวิธีไบแอมเปอโรมิตรี (33)

2.5.2 การวิเคราะห์หาปริมาณ โดยวิธีสเปกโทรสโคปี

ละลายสารตัวอย่างซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ในแอมโมเนียเข้มข้น แล้วเจือจาง

ด้วยน้ำ จนได้ความเข้มข้นที่เหมาะสม เพื่อวิเคราะห์หาปริมาณเงิน และซัลฟาไดอะซีนต่อไป

1) การวิเคราะห์หาปริมาณเงิน

ใช้วิธีอะตอมิกแอปซอร์พชันสเปกโทรสโคปี โดยจุดไฟด้วยก๊าซอะเซทิลีน-อากาศ และใช้ hollow-cathode lamp เช่น 3UAX/Ag วัดการดูดแสงที่ 328.1 นาโนเมตร (19,21)

2) การวิเคราะห์หาปริมาณซัลฟาไดอะซีน

2.1) วัดการดูดแสงอุลตราไวโอเลตที่ 254 นาโนเมตร (21)

2.2) ใช้ปฏิกิริยา Bratton-Marshall reaction (34) ดังนี้

ไดอะโซไทส์ ซัลฟาไดอะซีน ด้วยโซเดียมไนไตรต์ จากนั้นจึงคัปปิงด้วย N-(1-naphthyl)-ethylenediamine dihydrochloride จะได้สีชมพู ซึ่งวัดการดูดแสงที่ 545 นาโนเมตร (21)

2.5.3 การวิเคราะห์หาปริมาณ โดยวิธีทำให้เกิดสีกับไดไธโซน (35)

สารละลายตัวอย่างซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน 10 มล. เจือจางด้วยกรดซัลฟิวริก 0.5 นอร์มอล ใส่ในกรวยสกัดแยก แล้วเติมสารละลายไดไธโซน 5 มล. [เตรียมโดยละลาย ไดไธโซน dithizone (diphenylthiocarbazone) 1 มก. ใน CCl_4 100 มล.] เขย่าแรงๆ และตั้งทิ้งไว้ให้แยกชั้น นำสารละลายชั้นล่างไปวัดการดูดแสงที่ 498 นาโนเมตร ดังแสดงในรูปที่ 2.7 และวิเคราะห์เทียบกับสารมาตรฐานซิลเวอร์ไนเตรต โดยวิธีเดียวกัน แล้วเตรียมเป็นเส้นมาตรฐาน ดังแสดงในรูปที่ 2.8 หาปริมาณซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ในสารตัวอย่าง จากค่าการดูดแสงโดยเทียบจากสารมาตรฐาน หรือเส้นมาตรฐาน

2.5.4 ทินแลโครมาโตกราฟี

ให้ละลายตัวอย่างยา ในสารละลายแอมโมเนีย 35% แล้วเจือจางด้วยเมธานอลเมื่อจำเป็น จึงนำไปวิเคราะห์โดยทินแลโครมาโตกราฟี ใช้แผ่นซิลิกาเจล F254 และใช้โมบายล์เฟส อย่างใดอย่างหนึ่ง ดังนี้ (21)

ก. เอธานอล-แอมโมเนีย 25% (95:5) ได้ Rf ประมาณ 0.5

ข. คลอโรฟอร์ม-เมธานอล-แอมโมเนีย 25% (70:40:10) ได้ Rf 0.3

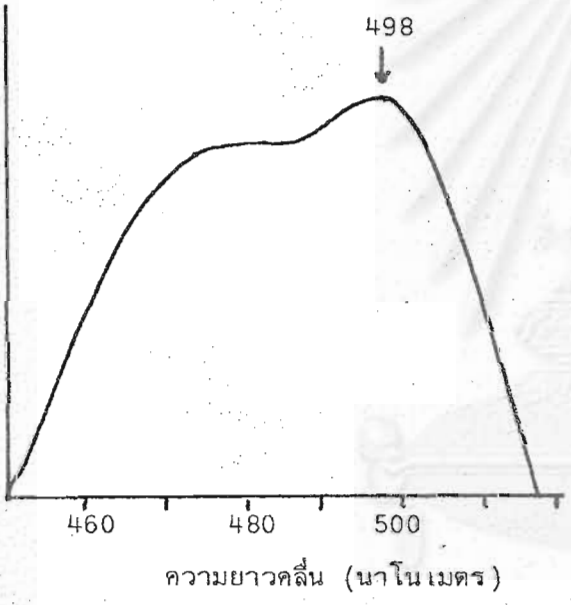
ค. คลอโรฟอร์ม-เมธานอล-แอมโมเนีย 25% (30:10:2) ได้ Rf 0.12

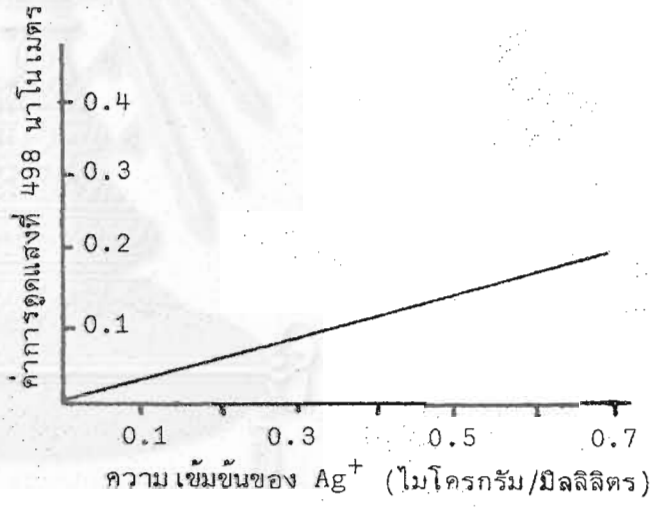
ง. เอธิลอะซิเตต ได้ Rf 0.42

จ. 2โพรพานอล-2บิวทานอล-เอธิลอะซิเตต-แอมโมเนีย 35% (1:1:2:1) ได้ Rf 0.25

<u>โครมาโตแกรมตรวจได้โดยวิธีใดวิธีหนึ่ง</u> ดังนี้

1. ส่องใต้แสงอุลตราไวโอเลตที่ 254 นาโนเมตร
2. อบด้วยไอของไอโอดีน
3. พ่นด้วย โพแทสเซียมไดโครเมต 5% ในกรดซัลฟิวริก 40% โดยน้ำหนัก
4. พ่นด้วย N,N-dimethylaminobenzaldehyde 0.1% ในเอธานอล-กรดไฮโดรคลอริกเข้มข้น (99:1) ควรมีสารไม่ต่ำกว่า 0.2 ไมโครกรัม





<u>รูปที่</u> 2.7 สเปกตรัมการดูดแสงของสารมีสี ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน-ไดไธโซน

<u>รูปที่</u> 2.8 เส้นมาตรฐานการวิเคราะห์ ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

2.5.5. ไฮเพอร์ฟอร์แมนซ์ลิควิดโครมาโตกราฟี (High Performance Liquid Chromatography)

ใช้รีเวิร์สเฟสไฮเพอร์ฟอร์แมนซ์ลิควิดโครมาโตกราฟี ใช้คอลัมน์ C18 เช่น Partisil 10 ODS และโมบายล์เฟส เป็น กรดอะซิติก 1%-เมธานอล (80:20)

ใช้ ออร์โธครีซอล เป็นสารละลายมาตรฐานอินเทอร์นอล วัดการดูดแสงอุลตราไวโอเลตที่ 254 นาโนเมตร ในการวิเคราะห์โดยวิธีนี้ เป็นการหาปริมาณซัลฟาไดอะซีนในซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

2.5.6 การวิเคราะห์หาปริมาณยาสำเร็จรูปซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

การแยกซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนออกจากครีมที่เป็นตัวยาพื้น ให้ละลายในตัวทำละลายอินทรีย์ที่เหมาะสม โดยมีวิธีการสกัดตามลำดับดังนี้

ก. สกัดด้วย ตัวทำละลายผสมของเอธานอล 94% -คลอโรฟอร์ม (1:1) และ

ข. สกัดด้วย นอร์มอล-บิวทานอล และไดเอธิลอีเธอร์

นำสารที่ได้ไปพิสูจน์เอกลักษณ์และวิเคราะห์หาปริมาณ ตามวิธี ในข้อ 2.5

การวิเคราะห์โดยตรง โดยรีฟลักซ์ครีมทั้งหมดด้วยกรดไฮโดรคลอริก 2 โมลาร์ นาน 30 นาที กรองแยกเอาซัลฟาไดอะซีนไปวิเคราะห์หาปริมาณโดยวิธี ไบแอมเพอโรมิตริกไทเทรชัน หรือละลายครีมในแอมโมเนียเข้มข้น แล้วทำให้เป็นกรดด้วยกรดอะซิติก 1% นำสารละลายส่วนใส ไปวิเคราะห์หาปริมาณโดยวิธีไฮเพอร์ฟอร์แมนซ์ลิควิดโครมาโตกราฟี

2.5.7 การวิเคราะห์หาปริมาณซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนในของเหลวในร่างกาย

เมื่อทาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนบนแผลไหม้ พบว่าซัลฟาไดอะซีนจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตได้ประมาณ 10% การวิเคราะห์หาปริมาณซัลฟาไดอะซีนในของเหลวในร่างกายสามารถใช้วิธีของ Stober and De Witte(25) และวิธีของ Delaveau and Friedrich -Noue (35) ซึ่งใช้ปฏิกิริยา Bratton-Marshall ในการวิเคราะห์หาปริมาณซัลฟาไดอะซีน ในพลาสมา เซรุ่ม และ ปัสสาวะ

2.6 ความคงตัว (Stability)

ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนในสภาวะที่เป็นของแข็ง เมื่อตั้งทิ้งให้ถูกแสงเพียง 1 วัน สีจะเปลี่ยนไปเป็นสีเหลืองจางๆ และสีจะคงเป็นเช่นนั้นไปอย่างน้อยอีก 2 ปี และเมื่อทดสอบโดยทินแลโครมาโตกราฟี ก็ไม่ปรากฏว่ามีการเปลี่ยนแปลงปริมาณของเงินและของซัลฟาไดอะซีน แต่อย่างไร

เมื่ออบผงยาที่ 20 องศาเซลเซียส ในที่มืด เป็นเวลานาน 4 วัน ไม่ปรากฏว่าผงยามีการเปลี่ยนแปลงแต่อย่างใด และเมื่อนำผงยาไปอบที่ 20 องศาเซลเซียส ในที่มืด และมีความชื้นสัมพัทธ์สูง (90%) ปรากฏว่าภายหลัง 2 ปี ผงยาจะมีสีเหลืองจางๆเกิดขึ้น

เมื่ออบผงยาที่ 50 องศาเซลเซียส ในที่มืด ภายหลัง 2 ปี ผงยาจะมีสีเหลืองจางๆ สีเหลืองนี้จะเพิ่มมากขึ้นเมื่อเพิ่มอุณหภูมิสูงขึ้น แต่ผลจากการทดสอบทินแลโครมาโตกราฟี ไม่ปรากฏว่ามีการเปลี่ยนแปลงปริมาณของเงินและซัลฟาไดอะซีนแต่อย่างไร (21)

อันเนื่องจากตัวยาละลายน้ำได้น้อยมาก มีค่าคงที่ความคงตัวปานกลาง และมีลักษณะของโครงสร้างเป็นโพลีเมอร์นี้เอง จึงทำให้ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมีความคงตัวต่อแสงได้ดีมาก

2.7 เภสัชวิทยา (Pharmacology)

ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน มีฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพได้อย่างกว้างขวาง ทั้งเชื้อแบคทีเรียชนิดกรัมบวก กรัมลบ เชื้อรา และไวรัส เป็นต้น ดังนั้นจึงได้นำซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนครีม 1% โดยน้ำหนัก ในยาฟื้นชนิดน้ำมันในน้ำ ไปใช้ทารักษาแผลไหม้ ซึ่งจากผลการรักษาคนไข้ในปัจจุบัน ยานี้จึงได้รับการคัดเลือกให้เป็นยาตัวแรก (drug of the first choice) ที่ใช้ในการรักษาแผลไหม้ (21)

ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนเมื่ออยู่ในแผลไหม้ จะค่อยๆแตกตัวให้อนุมูลเงินและซัลฟาไดอะซีน และอนุมูลเงินนี้เองที่มีฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพ ส่วนซัลฟาไดอะซีนเป็นเพียงสารที่ช่วยการต้านเชื้อจุลชีพให้ดีขึ้น เพราะความเข้มข้นของซัลฟาไดอะซีนที่มีอยู่นั้นน้อยเกินไปกว่าที่จะต้านเชื้อจุลชีพได้ ดังนั้นซัลฟาไดอะซีนจึงทำหน้าที่ เสมือนเป็นตัวค่อยๆปลดปล่อยให้อนุมูลเงินออกมาอย่างช้าๆ เพื่อให้มีฤทธิ์ในการต้านเชื้อจุลชีพได้ยาวนานขึ้น และช่วยการสร้างเยื่อบุผิวให้ดีขึ้นด้วย (37)

ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน สามารถแทรกซึมเข้าไปในเนื้อเยื่อที่ตายแล้ว ของแผลไหม้ และยังสามารถแทรกซึมเข้าไปในของเหลวที่หลั่งออกมาจากแผลไหม้ได้อีกด้วย ซึ่งผลอันนี้เองที่ทำให้ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน มีประสิทธิภาพในการรักษาแผลไหม้ได้ โดยยานี้ไปมีฤทธิ์เสมือนเป็นยาต้านเชื้อจุลชีพที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิต ดังนั้นยานี้

จึงสามารถต้านเชื้อแบคทีเรียในแผลเน่าที่ถูกไฟไหม้ได้ แต่การใช้ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนในแผลไหม้ มีสิ่งที่ควรต้องคำนึงถึง คือปริมาณเงินและซัลฟาไดอะซีนที่อาจถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตด้วย ทั้งนี้เพราะของเหลวที่หลั่งออกมาจากแผลไหม้นั้น จะมาจากการไหลเวียนของกระแสโลหิต ซึ่งถ้ามีเงินหรือซัลฟาไดอะซีนมากเกินไป ย่อมทำให้เกิดอันตรายต่อร่างกายมาก แต่จากการศึกษาได้พบว่ามีเงินที่ถูกดูดซึมย้อมกลับเข้าสู่ร่างกายนั้นมีน้อยมาก ไม่ถึง 1% จึงไม่มีผลแต่อย่างใด นอกจากนี้ยังได้มีการทดลองศึกษาโดยใช้เงินที่ติดฉลากด้วยสารกัมมันตภาพ ก็ปรากฏว่าไม่พบเงินที่อวัยวะที่สำคัญใดๆ (vital organs) จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง ได้พิสูจน์ให้เห็นว่าปริมาณเงินที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตที่สูงที่สุดนั้น จะถูกขับถ่ายออกทางน้ำดี

ส่วนซัลฟาไดอะซีน สามารถถูกดูดซึมย้อนกลับเข้าสู่กระแสโลหิต ได้สูงถึง 10% และพบว่าความเข้มข้นของซัลฟาไดอะซีนในพลาสมา จะสูงสุดระหว่างวันที่ 3 ถึง วันที่ 7 ของการรักษาแผลไหม้ และอาจเกิดขึ้นอีกในระหว่างวันที่ 3 ถึงวันที่ 11 ของการรักษาแผลไหม้ที่ลึกและรุนแรง บางครั้งซัลฟาไดอะซีนในพลาสมา อาจมีความเข้มข้นมากถึงระดับที่ใช้รักษาได้ (8-12 มก.%) แต่โดยปกติค่านี้จะต่ำลงจนถึง 2.0 มก.% ยกเว้นในกรณีที่แผลไหม้มีบริเวณกว้างมาก จนทำให้ต้องใช้ยานี้เป็นจำนวนมากๆ จึงทำให้ยานี้ถูกดูดซึมมากขึ้นด้วย สำหรับซัลฟาไดอะซีนนั้นปกติจะถูกขับถ่ายออกจากร่างกายทางปัสสาวะ

จากการศึกษาพบว่าความเข้มข้นเกือบทั้งหมดของเงิน (>99%) ยังคงเหลืออยู่ในแผลไหม้ (21) ส่วนซัลฟาไดอะซีนจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิต ประมาณ 10% ทั้งนี้ขึ้นกับพื้นที่ผิวของแผลที่ถูกไฟไหม้ด้วย ส่วน Grossman (39) ได้รายงานว่าปริมาณยาในเลือดมีได้ถึง 3 มก./100 มล. และถูกขับถ่ายทางไต 2 กรัม/ 24 ชั่วโมง

2.7.1 การออกฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

การออกฤทธิ์ของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ที่มีต่อการต้านเชื้อจุลชีพทั้งภายในสิ่งมีชีวิตและในหลอดทดลอง ได้สนใจศึกษากันมาก โดยคาดคิดว่าในขณะที่ทายาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนบนแผลไหม้นั้น น่าจะมีส่วนของยาที่มีฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพได้ทั้ง 3 ส่วน คือ ตัวยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนเอง และส่วนของการแตกตัวของยา ได้แก่ อนุมูลเงิน และซัลฟาไดอะซีน สำหรับอนุมูลเงินนั้นมีฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพได้ดีมาก พบว่าค่าความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดที่จะยับยั้งเชื้อจุลชีพ (MIC) และค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่จะฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้ (MBC) มีค่า 0.1 ไมโครกรัม/มล. หรือน้อยกว่า และพบว่าอนุมูล

เงินมีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียได้จำนวนมาก ทั้งชนิด กรัมบวก กรัมลบ และยังมีฤทธิ์ต้านเชื้อรา ทรีโพนีมา และไวรัส ได้แต่ถ้าอยู่ในตัวกลางอาหารเลี้ยงเชื้อ ในเซรุ่ม หรือในบาดแผลไหม้ พบว่าค่า MIC และ MBC ของอนุมูลเงินมีค่าสูงขึ้นเป็น 1-20 ไมโครกรัม/มล. ดังนั้นจึงเห็นได้ว่าประสิทธิภาพในการต้านเชื้อลดลงไป 10 หรือมากกว่า 10 เท่า ทั้งนี้เนื่องจากมีสารบางอย่างที่สามารถจับตัวกับอนุมูลเงินได้ เช่น โปรตีน กรดอะมิโน โดยเฉพาะสารที่มีหมู่ซัลฟ์ไฮดริล (-SH) ฟอสเฟต คลอไรด์ และอนุมูลอื่นๆ ที่มีคุณสมบัติรีดิวซ์ เป็นต้น ดังนั้นอนุมูลเงินจึงมักทำให้เกิดผลข้างเคียงต่างๆ เช่น สภาวะที่ร่างกายขาดคลอไรด์ และการเกิดรอยเปื้อนดำบนบาดแผล แต่สำหรับซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ไม่ทำให้เกิดสภาวะการขาดคลอไรด์ และไม่ทำให้เกิดรอยเปื้อนดำ

ค่าความเข้มข้นต่ำที่สุดที่จะยับยั้งเชื้อ Pseudomonas aeruginosa ของซัลฟาไดอะซีนในหลอดทดลอง พบว่าอยู่ในช่วง 500-1000 ไมโครกรัม/มล. ดังนั้นซัลฟาไดอะซีน จึงมีฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพต่ำกว่าอนุมูลเงิน ที่อยู่ในสภาวะเดียวกันถึง 50-500 เท่า ส่วนค่าความเข้มข้นต่ำที่สุดที่ยับยั้งเชื้อ Pseudomonas aeruginosa ของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนในหลอดทดลอง พบว่าอยู่ในช่วง 5-100 ไมโครกรัม/มล. ดังนั้นฤทธิ์การต้านเชื้อจุลชีพของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน จึงต่ำกว่าของอนุมูลเงินประมาณ 5 เท่า (37)

ฤทธิ์การต้านเชื้อแบคทีเรียของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนนั้น ไม่น่าจะเกิดจากตัวซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนเอง เนื่องจากการละลายต่ำมาก (ละลายในน้ำได้เพียง 2 ไมโครกรัม/มล. และละลายในอาหารเลี้ยงเชื้อได้ ประมาณ 20 ไมโครกรัม/มล.) ซึ่งค่านี้ ต่ำกว่าค่าความเข้มข้นต่ำที่สุด ที่จะยับยั้งเชื้อจุลชีพได้ (5-100 ไมโครกรัม/มล.) ดังนั้นฤทธิ์การต้านเชื้อจุลชีพนั้น จึงน่าจะเกิดจากอนุมูลเงินที่แตกตัวออกมามากกว่า (37)

ซัลฟาไดอะซีนที่อยู่ในซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนนั้น ออกฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพด้วยหรือไม่? ซึ่งจากการศึกษาพบว่าซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ไม่ต่อต้านกรดพารา-อะมิโนเบนโซอิกเลย (12) ดังนั้นฤทธิ์การต้านเชื้อจุลชีพจึงไม่น่าจะเกิดจากซัลฟาไดอะซีน ส่วน Grossman (39) ได้รายงานว่าการทาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนครีม 500 กรัม/ตารางเมตร (เทียบเท่าซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน 5 กรัม) บนแผลไหม้ ปรากฏว่าความเข้มข้นของซัลฟาไดอะซีนในระดับเลือดได้เพิ่มขึ้นเป็น 0.6-3.7 มก./100 มล. และมีการขับถ่ายออกทางไตประมาณ 10% ของซัลไดอะซีนทั้งหมดที่ใช้ และได้มีราย

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

งานอื่นที่ให้ผลสอดคล้องกันในการรักษาแผลไหม้ชนิดรุนแรง (50-60% พื้นที่ผิวของร่างกาย) พบว่าการขับถ่ายซัลฟาไดอะซีนทั้งหมดใน 24 ชั่วโมง มีมากถึงประมาณ 2 กรัม ซึ่งปริมาณซัลฟาไดอะซีนที่ถูกดูดซึม นี้จะสัมพันธ์กับระดับซัลฟาไดอะซีนอิสระในบาดแผล และจากปริมาณซัลฟาไดอะซีนที่ถูกดูดซึมได้นี้เอง ทำให้เกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ได้ ส่วนซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนเอง จะเข้าไปในชั้นใต้ผิวหนังได้ต่ำ (40)

ส่วนซัลฟาไดอะซีนที่ถูกปลดปล่อย ออกมาจากซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนนั้น พบว่ามีความเข้มข้นต่ำเกินไปกว่าที่จะมีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียได้ ดังนั้นจึงไม่มีผลต่อต้านกรดพารา-อะมิโนเบนโซอิก ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนครีม 1% โดยน้ำหนักในตัวยาพื้นชนิดน้ำมันในน้ำ ใช้ทาแผลไหม้หนา 2-3 มม. วันละครั้ง ภายหลังที่ยาถูกกับน้ำเหลืองจากแผล 24-48 ชั่วโมง จะทำให้ความเข้มข้นของตัวยาลดลง 10-20 เท่า (วัดได้ 50-100 มก.% หรือเทียบเท่า 50-1000 ไมโครกรัม/มล.) แต่ความเข้มข้นของอนุมูลเงินและซัลฟาไดอะซีนจะต่ำกว่านี้ เพราะซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนบางส่วน ยังไม่ละลายและยังไม่แตกตัว ส่วนซัลฟาไดอะซีนบางส่วนจะถูกดูดซึมไป (ประมาณ 10% ของขนาดยาที่ทา) ดังนั้นซัลฟาไดอะซีน จึงเป็นเพียงส่วนช่วยให้การออกฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนดีขึ้น โดยซัลฟาไดอะซีนทำหน้าที่เป็นตัวจับอนุมูลเงินให้ปลดปล่อยออกไปอย่างช้าๆ เพื่อไปต้านเชื้อจุลชีพ (43) ซึ่งข้อสรุปนี้ได้สอดคล้องกับ Coward และคณะฯ (44) ผู้พบว่าปฏิกิริยาของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน และซิลเวอร์ไนเตรต ที่มีต่อเมมเบรนนั้นต่างกัน เมื่ออยู่ในบาดแผลซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนเป็นเสมือนโมเลกุลที่ไม่แตกตัว แต่เมื่อกินเข้าไปซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนจะถูกดูดซึมเข้าไปในกระแสโลหิตได้ ในรูปของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน (9) และก่อนที่จะถูกดูดซึมนั้น คาดว่าคงจะมีการแตกตัว ของโพลีเมอร์ของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

2.7.2 กลวิธานการแตกตัวของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

ได้มีการทดลองต่างๆ ที่แสดงว่าซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ได้ทำปฏิกิริยากับสารต่างๆ หลายชนิดที่มีอยู่ในอาหารเลี้ยงเชื้อในหลอดทดลอง และในบาดแผลที่ถูกไฟไหม้ (เช่น โปรตีน กรดดีอ็อกซีริโบนิวคลีอิก อนุมูลคลอไรด์) พร้อมกับมีการแตกตัวเป็นอนุมูลเงิน และซัลฟาไดอะซีน ตัวอย่างได้ทดลองผสมเชรุ่มของคนกับซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน แล้วนำไปเพาะเลี้ยงเชื้อจุลชีพเป็นเวลา 24 ชั่วโมง พบว่าซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมีการแตกตัว 70% ในทำนองเดียวกันนี้ได้พบว่า ยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนที่ทาให้กับคนไข้ ก็จะมีการแตกตัวของยาที่บริเวณบาดแผลที่ทายานั้นๆ

การแตกตัวของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ไปเป็นอนุมูลเงินและซัลฟาไดอะซีน อย่างช้าๆ ในตัวกลางที่มีสารจับกับอนุมูลเงิน (X:)

$$AgSD \text{ (ไม่ละลาย)} \rightleftharpoons Ag^{+} \text{ (ละลาย)} \rightleftharpoons AgX$$

ส่วนของอนุมูลเงินที่ละลายได้มักมีปริมาณต่ำ และอนุมูลเงินที่แตกตัวจากซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ส่วนมากจะไปจับกับสารต่างๆในบาดแผล ซึ่งไม่ใช่เชื้อจุลชีพ (41) เช่น อนุมูลเงินไปจับกับอนุมูลคลอไรด์ จากน้ำเหลืองในแผลไหม้ โดยมีกลวิธานดังนี้

$$AgSD + NaCl \text{ (น้ำเหลืองในแผลไหม้)} \longrightarrow AgCl + NaSD$$

$$AgSD + NaCl \longrightarrow Na^{+} + AgCl_2^{-}$$

$$AgCl_2^{-} \longrightarrow Ag^{+} + 2Cl^{-}$$

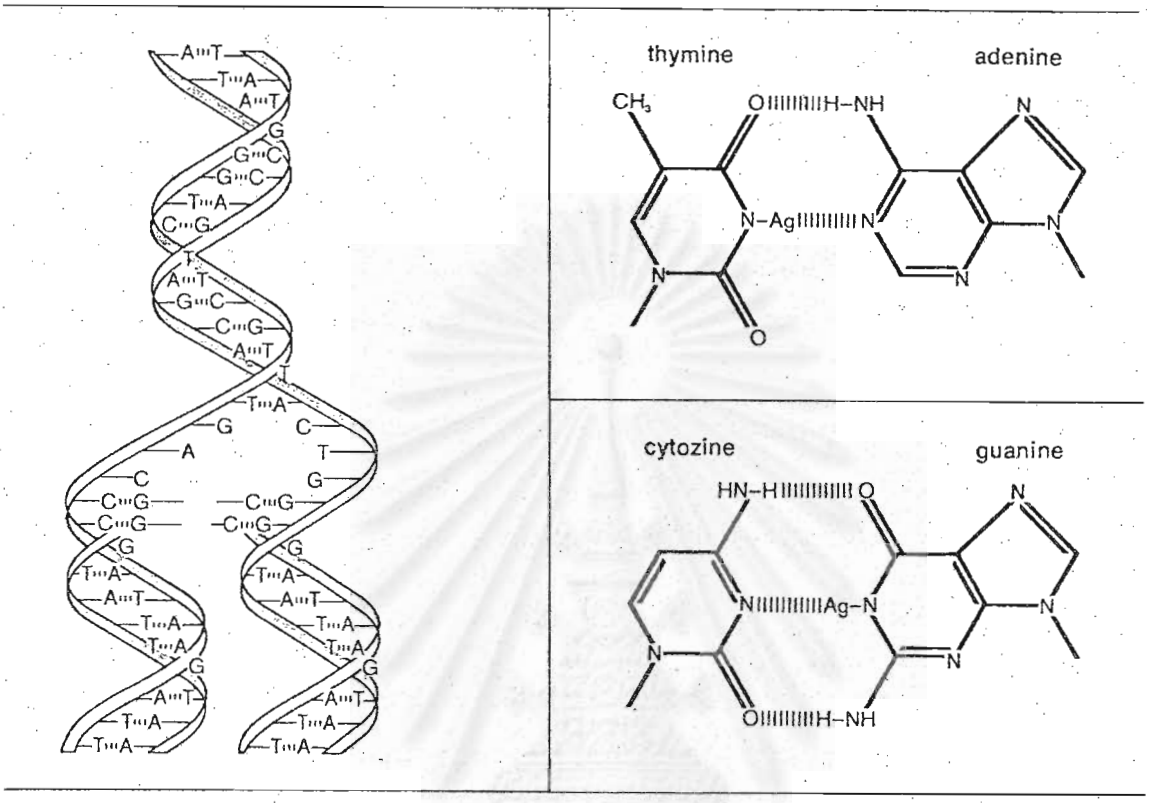
จากกลวิธานดังกล่าว สามารถอธิบายได้ว่าอนุมูลเงินสามารถมีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อได้ยาวนาน เมื่อทำปฏิกิริยากับเซรุ่ม หรือ น้ำเหลืองในแผล หรือของเหลวจากร่างกายที่มี NaCl จึงเหมาะที่จะใช้ยานี้รักษาแผลไหม้ได้ดี (35) เพราะเชื้อจุลชีพในบาดแผลมักชอบจับกับอนุมูลเงิน ได้มากกว่าสารใดๆในบาดแผล จึงทำให้อนุมูลเงินสามารถมีฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพได้ดี (37)

ส่วนซัลฟาไดอะซีนจะจับตัวกับอนุมูลโซเดียม ทำให้เพิ่มการละลายได้ดีขึ้น จึงถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตได้บ้าง และอาจมีผลจากฤทธิ์ของยาที่ถูกดูดซึมได้บ้างเล็กน้อย (35) ส่วน Fox and Modak (12) ได้แนะนำว่า ประสิทธิภาพของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนนั้น เป็นผลมาจากปฏิกิริยาของยากับเซรุ่ม หรือของเหลวจากร่างกายที่มีโซเดียมคลอไรด์ ซึ่งจะทำให้ฤทธิ์การต้านเชื้อเกิดได้ช้าๆ และยาวนานขึ้น เพราะอนุมูลเงินค่อยๆถูกปล่อยออกมาจากแผลไหม้อย่างช้าๆ จึงใช้รักษาแผลไหม้ได้ดี และปริมาณยาที่เหลืออยู่ในน้ำเหลืองของบาดแผล จะช่วยการสร้างเยื่อบุผิวให้ดีขึ้นด้วย

2.7.3 กลวิธานการต้านเชื้อจุลชีพของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

Modak and Fox (43) ได้พบว่าการยับยั้งเชื้อจุลชีพของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนนั้น สัมพันธ์กับปริมาณของอนุมูลเงินที่จับกับ DNA (กรดดีอ็อกซีริโบนิวคลีอิก) ของเชื้อแบคทีเรีย โดยเงินจะเข้าไปแทนที่ไฮโดรเจน ในพันธะไฮโดรเจน-ไนโตรเจนของหมู่เฟียวรีน (ของกรดอะมิโน อะดีนิน หรือ กัวนีน) กับหมู่ไพริมิดีน (ของกรดอะ

มิโน ไธมีน หรือ ซิสโตซีน) พันธะของไนโตรเจน-เงินนี้ จะเกิดขึ้นทันทีทันใด และเป็นพันธะที่แข็งแรงมากกว่า พันธะของไนโตรเจน-ไฮโดรเจน ดังนั้นแบคทีเรียที่มีเงิน-กรดนิวคลีอิก คอมเพล็กซ์ จึงหยุดการเจริญเติบโต หรือตายได้ (20) ดังแสดงในรูปที่ 2.9



(T = thymine; A = adenine; C = cytosine; G = guanine)

รูปที่ 2.9 การจับตัวของเงินกับกรดดีอ็อกซีริโบนิวคลีอิก ของแบคทีเรีย

นอกจากนี้ยังมีรายงานอื่นๆที่กล่าวว่า ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนต้านเชื้อจุลชีพ โดยจับกับเซลล์เมมเบรนของแบคทีเรีย มากกว่าที่จะจับกับ DNA ส่วน Rosenbranz and Carr (42) พบว่าอนุมูลเงินออกฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพ โดยไปเปลี่ยนหน้าที่ของ Mesosonal ของเซลล์ในเชื้อจุลชีพ

Modak and Fox (43) พบว่าซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ออกฤทธิ์ต่อโครงสร้างภายนอกของเซลล์ในส่วนไซโตพลาสมิกเมมเบรนของ Pseudomonas aeruginosa จึงทำให้เกิดการต้านเชื้อจุลชีพได้ ซึ่งจากการทดลองโดยการติดฉลาก $^{110}Ag^{35}SD$ ได้แสดงให้เห็นว่า ^{110}Ag จะไปจับกับเซลล์ และ ^{35}SD จะถูกปลดปล่อยเข้าไปอยู่ในของเหลวของร่างกาย

ดังนั้นโดยสรุปแล้ว กลวิธานการออกฤทธิ์ของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนนั้น ยังไม่มีหลักฐานอธิบายได้อย่างสมบูรณ์แน่ชัด

2.7.4 ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ไม่มีผลต่อสมดุลอิเล็กโทรไลต์ในร่างกาย

เกลือเงินของสารอินทรีย์ต่างชนิดกัน จะมีอัตราเร็วในการแตกตัวให้อนุมูลเงินต่างกัน และอนุมูลเงินนี้เอง ที่สามารถรวมตัวกับอนุมูลคลอไรด์ เซลล์โปรตีน และพลาสมาโปรตีนในเซรุ่มได้ จึงทำให้การใช้ยาเหล่านี้มีผลต่อสมดุลของอิเล็กโทรไลต์ต่างๆ ในร่างกาย ต่างกันไปด้วย เช่น

ซิลเวอร์ซัลฟาซีสโตซีน (silver sulfacytosine), ซิลเวอร์ซัลฟาเมอราซีน (silver sulfamerazine), ซิลเวอร์ซัลฟาไธอะโซล (silver sulfathiazole) แตกตัวได้ช้ามาก ดังนั้นยาเหล่านี้จึงตกเป็นตะกอนนอนก้น และไม่ทำลายเชื้อจุลชีพ

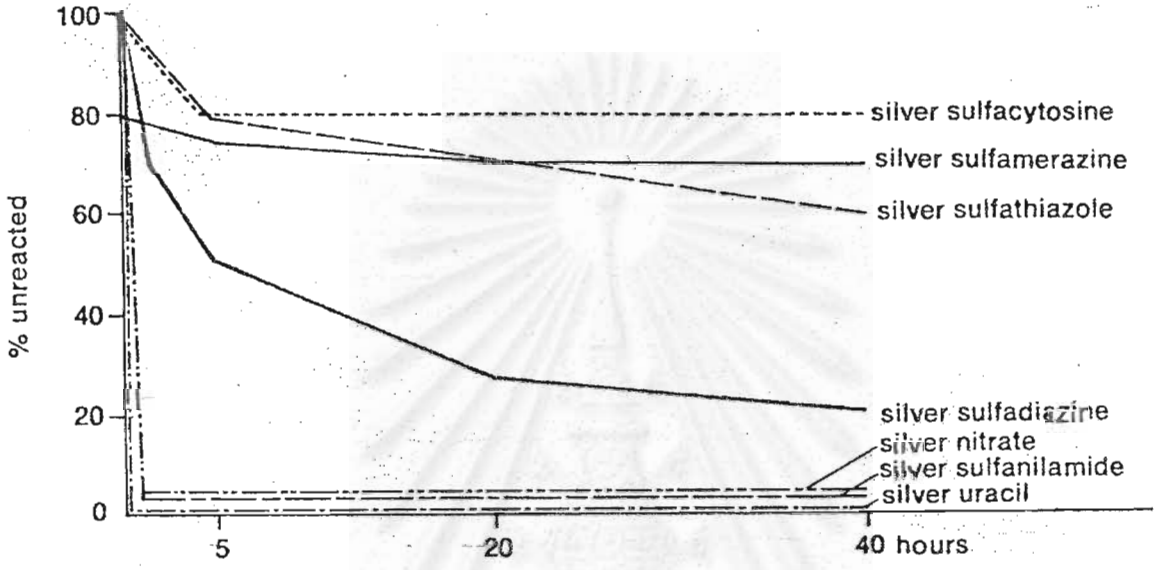
ซิลเวอร์ไนเตรต, ซิลเวอร์ยูราซิล (silver uracil), และซิลเวอร์ซัลฟานิลาไมด์ (silver sulfanilamide) แตกตัวได้เร็วมาก โดยปลดปล่อยให้อนุมูลเงินจำนวนมากและทันทีทันใด ดังนั้นจึงไปจับกับอนุมูลคลอไรด์ และพลาสมาโปรตีนจำนวนมาก เกิดเป็นเกลือซิลเวอร์คลอไรด์ตกตะกอน ดังนั้นยาเหล่านี้จึงไม่เหมาะที่จะใช้รักษาแผลไหม้ เพราะจะทำให้ร่างกายเกิดสภาวะการขาดคลอไรด์ได้

ส่วนซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนแตกตัวได้ปานกลาง และปลดปล่อยอนุมูลเงินออกมาอย่างช้าๆสม่ำเสมอกัน จึงไม่ทำให้เกิดการรวมตัวอย่างมากและรวดเร็วกับ อนุมูลคลอไรด์ เซลล์โปรตีน และพลาสมาโปรตีน ดังนั้นซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน จึงไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงสมดุลของอิเล็กโทรไลต์ในร่างกาย และจะทำให้ปฏิกิริยาการต้านเชื้อจุลชีพเกิดได้นานๆ โดยมีผลข้างเคียงต่ำ เพราะยานี้จะไปทำลายเฉพาะเชื้อจุลชีพเท่านั้น แต่ไม่ไปทำลายเซลล์ผิวหนัง หรือเนื้อเยื่อใต้ผิวหนังของคนไข้

ปริมาณของเกลือเงินชนิดต่างๆ ที่ทำปฏิกิริยากับเซรุ่มของมนุษย์ ได้แสดงในรูปที่ 2.10 โดยใช้เกลือเงินชนิดละ 10 ไมโครโมล (12)

2.7.5 ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนไม่ทำให้เกิดรอยเปื้อนดำ

ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนแตกตัวได้ปานกลาง และค่อยๆแตกตัวให้อนุมูลเงินอย่างช้าๆ จึงทำให้อนุมูลเงินเหล่านั้นส่วนใหญ่ไปทำปฏิกิริยากับเชื้อจุลชีพ และมีเพียงส่วนน้อยที่จับกับคลอไรด์ในน้ำเหลืองของแผลไหม้ ดังนั้นจึงไม่มีอนุมูลเงินอิสระเหลืออยู่ จนไปทำให้เกิดการสลายตัวเป็นสีดำติดอยู่เป็นรอยเปื้อนที่แผล (argyria) ซึ่งพบว่าผลอันนี้ จะต่างจากซิลเวอร์ไนเตรต ที่ทำให้เกิดรอยเปื้อนดำบนแผล



รูปที่ 2.10 แสดงเปอร์เซนต์ของเกลือเงินชนิดต่างๆ ที่ไม่ทำปฏิกิริยากับเซรุ่ม

2.8 การทดสอบทางคลินิก (Clinical Testing)

2.8.1 การใช้ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนรักษาแผลไหม้

ได้ศึกษาการใช้ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนครีม ในคลินิกที่มีการรักษาแผลไหม้ชนิดรุนแรง ที่เป็นแผลกว้าง 20-40% ของพื้นที่ผิวของร่างกาย โดยใช้ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนครีม ทาคลุมเนื้อเยื่อที่ตายแล้ว ทิ้งไว้นานประมาณ 7-10 วัน หลังจากนั้นจึงผ่าตัดเอาเนื้อเยื่อที่ดีส่วนอื่นๆของร่างกาย มาแต่งซ่อมเสริมแผลไหม้ พบว่าการรักษาแผลไหม้ชนิดรุนแรง โดยการใช้ยาทาเฉพาะที่ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนร่วมกับการผ่าตัดเนื้อเยื่อที่ตายแล้วออกไป จะได้ผลดีมาก โดยสามารถลดการติดเชื้อในแผลไหม้ได้อย่างมีนัยสำคัญ จาก 50% จะลดลงเหลือ 30% ภายหลังจากการใช้ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนรักษา 5 วัน และหลังจาก Fortnight's application จะลดลงเหลือ 5%

ในคนไข้ที่ได้รับการรักษาด้วยซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนครีมแต่งแผลนั้น พบว่าจะมีความเจ็บปวดน้อยกว่าการใช้ยาอื่นๆ ส่วนการสร้างเนื้อเยื่อปกคลุมผิวจะเกิดได้สมบูรณ์ ภายใน 7-10 วัน สำหรับแผลไหม้ตื้นๆ ส่วนแผลไหม้ที่ลึกลงไป จะมีเนื้อเยื่อปกคลุมผิวได้สมบูรณ์ใน 14-21 วัน และพบว่าทุกๆกรณีของแผลไหม้ ที่ใช้ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน จะไม่มีการกลับกลายเป็นแผลไหม้ที่ลึกไปกว่าเดิม

2.8.2 ประสิทธิผลของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ในการรักษาแผลไหม้ที่ติดเชื้อ Pseudomonas

Pseudomonas aeruginosa เป็นเชื้อจุลชีพที่ก่อให้เกิดปัญหาโรคติดเชื้อที่มากที่สุดและรุนแรงที่สุดในแผลไหม้ อย่างไรก็ตามซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนก็ได้รับการพิสูจน์ว่าเป็นยาทาเฉพาะที่ที่ดีที่สุดในการต้านเชื้อแบคทีเรียจากแผลไหม้ (11) โดยเฉพาะการต้านเชื้อ Pseudomonas aeruginosa (10) โดยทำให้การสมานแผลไหม้เกิดได้อย่างรวดเร็ว ซึ่งจากการทดลองใช้ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน รักษาแผลไหม้ในระดับต่างๆของคนไข้ในโรงพยาบาลออสเตรเลีย พบว่าคนไข้รอดตายได้มากขึ้น ดังแสดงในตารางที่ 2.9

ตารางที่ 2.9 ประสิทธิผลของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนในการรักษาแผลไหม้ระดับต่างๆ

เปอร์เซ็นต์พื้นที่ผิวของร่างกายที่ถูกไฟไหม้	จำนวนคนไข้	จำนวนคนตาย
10-19	21	-
20-29	14	1
30-39	8	2
40-49	10	4
50-59	-	-
60-69	3	1
70-79	4	3
80-89	3	3

2.8.3 การใช้ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนในการรักษาแผลเปื่อยที่ขา

แผลเปื่อยที่ขา (Leg ulcers) โดยทั่วไปเป็นผลที่เกิดจาก การไหลเวียนของระบบเลือดดำหรือระบบเลือดแดงผิดปกติ จึงทำให้การสมานแผลเกิดได้ช้า และอาจทำให้เกิดติดเชื้อแบคทีเรียได้หลายชนิด ซึ่งในการรักษาแผลเปื่อยที่ขานั้น ไม่แนะนำให้ใช้ยาปฏิชีวนะชนิดกินหรือฉีดเป็นเวลานานๆ เพราะอาจทำให้เชื้อจุลชีพดื้อยาในขณะที่ความเข้มข้นของยาก็มีไม่เพียงพอ ที่จะไปรักษาการติดเชื้อที่แผลนั้นได้

ได้ศึกษาการใช้ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน รักษาแผลเปื่อยที่ขา จากคนไข้ 64 คน เป็นหญิง 35 คน และเป็นชาย 29 คน มีอายุระหว่าง 20-70 ปี มีแผลเปื่อยที่ขา ซึ่งมีขนาดกว้างเฉลี่ย 16 มม^2. (กว้างที่สุด 216 มม^2.) และขนาดความลึก 1-6 มม. ในจำนวนนี้มีคนไข้ 54 คน เคยได้รับการรักษาด้วย heparin และ escin มาแล้ว แต่ไม่ได้ผลแต่อย่างไร คนไข้ทั้งหมดได้ทาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน วันละ 1-2 ครั้ง ให้มีความหนา 2-3 มม. ปิดแผลและพันแผลที่มียางยืด จนกว่าจะถึงเวลาเปลี่ยนยาใหม่ จึงให้ล้างทำความสะอาดแผล เอายาเก่าออกให้หมด และให้ทายาใหม่ ผลการรักษาพบว่าภายหลัง 6 สัปดาห์ คนไข้ 52 คน (84%) มีบาดแผลสมานได้ดีและปราศจากเชื้อ ส่วนคนไข้อีก 7 คน (11.3%) เนื้อเยื่อบุผิวของแผลได้สร้างขึ้นอย่างสมบูรณ์ มีคนไข้เพียง 3 คน (4.7%) ซึ่งไม่ได้ผลการรักษา ส่วนคนไข้อีก 2 คนไม่ได้รับการรักษาอย่างสมบูรณ์ จึงต้องตัดทิ้งโดยไม่นำมาประเมินผลร่วมด้วย (45)

จากการศึกษาดังกล่าว จึงได้แนะนำให้ใช้ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน รักษาแผลเปื่อยที่ขา

2.9 คุณสมบัติที่ดีที่เหมาะสมของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ในการรักษาแผลไหม้

จากการศึกษาต่างๆ สรุปได้ว่า ในปัจจุบันซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนเป็นยาที่ได้รับการคัดเลือกเป็นอันดับแรก ให้ใช้ป้องกันและรักษาแผลไหม้ต่างๆ ทั้งชนิดไม่รุนแรงจนถึงแผลไหม้ในระดับที่ 2 และระดับที่ 3 (35) ทั้งนี้เพราะซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมีคุณสมบัติต่างๆ ดังนี้

1) ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน มีฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพในแผลไหม้ได้ดีมากๆ และมีฤทธิ์อยู่ได้นาน (10,12)

2) ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน มีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียได้อย่างกว้างขวาง ทั้งเชื้อชนิดกรัมบวกและกรัมลบ เช่น Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis, Staphylococcus aureus, Klebsiella, Serratia, Escherichia coli, และ Enterobacter เป็นต้น นอกจากนั้นยังมีฤทธิ์ต้านเชื้อราต่างๆ เช่น Candida albicans, Phycomycetes และ Aspergillus sp. เป็นต้น (8,11)

3) ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนสามารถแทรกซึมเข้าไปในบาดแผลไหม้ ในระดับที่มีความเข้มข้นสูงมากพอที่จะรักษาแผลไหม้ได้ (10)

4) ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนไม่ทำลายหรือติดแน่นกับเนื้อเยื่อส่วนที่ไม่ถูกไฟไหม้ และไม่ทำให้เกิดพิษ ซึ่งความเข้มข้นของซัลฟาไดอะซีนในเซรุ่ม ต้องน้อยกว่า 2 มก.% และไม่เกิดการถูกดูดซึมย้อนกลับของเงิน

5) จนถึงปัจจุบันยังไม่พบว่ามีจุลชีพใดที่ดื้อต่อซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

6) ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนไม่ยับยั้งการเจริญเติบโตของเนื้อเยื่อ และเยื่อบุผิวใหม่ที่สร้างขึ้น และใช้ได้กับแผลไหม้ ซึ่งเตรียมให้พร้อมเพื่อการผ่าตัดแต่งซ่อมเสริมด้วยเนื้อเยื่อจากส่วนอื่นๆของร่างกาย (grafting) (3)

7) ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนสามารถแทรกซึม เข้าไปในสะเก็ดแผลได้ และไม่ยับยั้งการเจริญเติบโตของเนื้อเยื่อที่เกิดใหม่ จึงทำให้เยื่อบุผิวอ่อนนุ่ม

8) ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนถูกขับถ่ายออกจากร่างกายได้ง่าย ซึ่งพบว่าความเข้มข้นของซัลฟาไดอะซีนในพลาสมานั้น มีน้อยกว่า 10 มก./ลิตร และความเข้มข้นในปัสสาวะมีน้อยกว่า 200 มก./ลิตร

9) ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนใช้ง่าย ทาแล้วไม่เจ็บ พบว่าส่วนของยาที่แทรกซึมเข้าในเนื้อเยื่อที่ไม่ถูกไฟไหม้นั้นน้อยมาก และยานั้นไม่ติดแน่นกับแผล ไม่ทำให้เกิดสีดำติดเปื้อนบนผิวหนัง และไม่ทำให้เกิดซิลเวอร์คลอไรด์ และซิลเวอร์โปรตีน จากเงินอิสระที่ถูกปลดปล่อยออกมา

10) ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมีผลข้างเคียงน้อยมาก มีรายงานว่าคนไข้ที่ไวต่อยาอาจเกิดผื่นแดง แต่ก็พบน้อยกว่ายาทาเฉพาะที่ตัวอื่นๆ ยาที่เตรียมเป็นครีม พบว่าไม่รบ

กวนสมดุลของอิเล็กโทรไลต์ในร่างกาย แม้ว่าจะใช้ยาเป็นเวลานาน ก็ไม่พบว่ายานี้มีผลต่อไต หรือ ทำให้มีผลข้างเคียงต่อระบบเลือด (1,13)

2.10 การวิจัยและพัฒนายารักษาแผลไหม้

แม้ว่าซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน จะมีประสิทธิภาพในการรักษาแผลไหม้ได้ดี แต่ซัลฟาไดอะซีนที่ถูกปลดปล่อยออกมานั้น สามารถถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตได้ จึงเป็นอันตรายต่อไตสูง และยังทำให้เกิดเชื้อแบคทีเรียชนิดกรัมลบแบซิลไล ดื้อต่อซัลฟาไดอะซีนได้มาก (48) ดังนั้นยานี้จึงมีข้อจำกัด ห้ามใช้กับคนไข้ที่แพ้ยาซัลโฟนาไมด์ และคนไข้ที่มีไตไม่ปกติ

สำหรับการวิจัยและพัฒนายาตัวใหม่ๆ จากอนุพันธุ์ของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนนั้น มีส่วนของโครงสร้างอยู่ 2 ส่วน ที่น่าพิจารณาคือ ส่วนของอนุมูลเงิน และส่วนของซัลฟาไดอะซีน ดังนั้นจึงมีการสังเคราะห์สารขึ้นมากมาย และศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างของโมเลกุล กับประสิทธิภาพการต้านเชื้อจุลชีพ ดังนี้

2.10.1 สารประกอบซิลเวอร์ซัลโฟนาไมด์

จากการศึกษาฤทธิ์การต้านเชื้อแบคทีเรียในหลอดทดลอง พบว่าซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมีฤทธิ์การต้านเชื้อจุลชีพได้อย่างกว้างขวาง จึงได้มีความสนใจสารประกอบเงินชนิดอื่นๆ เป็นจำนวนมาก และได้สังเคราะห์สารเหล่านี้ขึ้น แล้วนำมาศึกษาประสิทธิภาพการรักษาแผลไหม้ ซึ่งทำให้เกิดขึ้นบนผิวหนังของหนูให้มีขนาด 30% ของพื้นที่ผิวของร่างกาย แล้วทำให้ติดเชื้อด้วย Pseudomonas aeruginosa จากนั้นจึงวัดอัตราการตายของหนู ซึ่งเกิดจากการใช้ยาชนิดต่างๆ เปรียบเทียบกับหนูที่ไม่ได้รับยา ผลปรากฏว่า ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน มีประสิทธิภาพการรักษาแผลไหม้ได้ดีที่สุด (10) ดังแสดงใน ตารางที่ 2.10

จากผลการทดลองดังกล่าวนี้ ยากแก่การอธิบายฤทธิ์ของยาในกลุ่มสารประกอบเงิน เพราะยาบางตัวพบว่ามีฤทธิ์ต้านเชื้อได้น้อยกว่าการไม่ได้ใช้ยาเลย ซึ่งผลอันนี้ยังอธิบายไม่ได้ แม้ว่าการทดลองฤทธิ์การฆ่าเชื้อในหลอดลองสำหรับสารประกอบเงินทุกตัว พบว่าได้ผลใกล้เคียงกัน (38) แต่เมื่อทดลองในสัตว์ทดลอง กลับได้ผลแตกต่างกันมาก ซึ่งจากการทดลองนี้ บอกได้แต่เพียงว่าซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน มีฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพในแผลไหม้ได้มากกว่าตัวยาอื่นๆ ตัวยาชี้ผังพื้น จึงทำให้ป้องกันการติดเชื้อ

ได้ เมื่อเทียบกับหนูที่ไม่ได้รับการรักษา

ตารางที่ 2.10 อัตราการตายของหนูที่เกิดจากการใช้ยาชนิดต่างๆรักษาแผลไหม้

ยาชนิดต่างๆ	จำนวนหนู	อัตราการตาย,%
ไม่ได้ใช้ยา	132	82.2
ซิลเวอร์เพนิซิลลิน	40	100.0
ซิลเวอร์เซฟาโลซิน (Keflin)	30	100.0
ซิลเวอร์โคลิสติน	20	100.0
ซิลเวอร์อะซิเตต	40	100.0
ซิลเวอร์อะมิโนเบนโซเอต	20	100.0
ซิลเวอร์ไนโตรเบนโซเอต	20	100.0
ซิลเวอร์ซาลิไซเลต	30	70.0
ซิลเวอร์เอธิลีนไดเอมีนเตตร้าอะซิติกแอซิด	20	100.0
ซิลเวอร์ฟลูออโรยูราซิล	40	73.0
ซิลเวอร์ซัลฟาไธอะโซล	20	40.0
ซิลเวอร์ซัลฟาเมธิโซล	20	65.0
ซิลเวอร์ซัลฟาเมอราซีน	20	90.0
ซิลเวอร์โซมิดีน	20	60.0
ซิลเวอร์มาฟีไนด์	20	100.0
มาฟีไนด์ไฮโดรคลอไรด์ หรืออะซิเตต (sulfamylon)	70	74.5
ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน	144	25.6
ซิลเวอร์ไนเตรต (0.5%)	100	67.5
เจนตามัยซิน (0.1%)	30	30.0
ซัลฟาไดอะซีนโซเดียม	50	80.0
โซเดียมคลอไรด์ (0.9%)	20	90.0
ตัวยาชี้ผึ้งพื้น	20	65.0

2.10.1.1 ความสัมพันธ์ระหว่างคุณสมบัติของสารประกอบเงิน กับฤทธิ์การต้านเชื้อจุลชีพ

Nesbitt and Sandmann (47) ได้รายงานว่าเปอร์เซนต์การตายของหนูที่ถูกทำให้เกิดแผลไหม้และติดเชื้อด้วย Pseudomonas aeruginosa ไม่มีความสัมพันธ์กันโดยตรงกับค่า pKa + logKs (เมื่อ pKa = ค่าคงที่การแตกตัว, Ks = solubility product) ซึ่งเขาศึกษาสารประกอบซิลเวอร์ซัลโฟนาไมด์เพียง 3 ชนิดเท่านั้น ส่วน Bult และคณะฯ (49) ได้ศึกษาสารประกอบซิลเวอร์ซัลโฟนาไมด์ 10 ชนิด พบว่าเปอร์เซนต์การตายของหนู ไม่มีความสัมพันธ์กันโดยตรงกับค่าคงที่ความคงตัว และค่าการละลาย ซึ่งค่าการละลาย ของสารทั้ง 10 ตัว มีค่าระหว่าง 2.8-4.0 และค่าการละลายในน้ำ (จากความเข้มข้นของอนุมูลเงิน) มีค่าระหว่าง 0.01-0.2 มก./100 มล.

Wysor (50) พบว่าการละลายของสารประกอบเงิน ไม่ได้สอดคล้องกับความคงตัวที่อยู่ในสารละลายที่มีอนุมูลคลอไรด์ (อนุมูลเงินจับกับอนุมูลคลอไรด์) และไม่ได้สอดคล้องกับการแตกตัวด้วย ซึ่งพบโดย Fox and Modak (12)

จนปัจจุบันนี้ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้าง ของสารประกอบซิลเวอร์ซัลโฟนาไมด์ กับประสิทธิภาพในการต้านเชื้อจุลชีพในแผลไหม้นั้น ยังไม่สามารถจะอธิบายได้อย่างแน่ชัด (37)

อนุมูลเงินในสารละลายนั้นมีพิษสูง แต่ถ้าเป็นเกลือของเงินแล้ว จะมีความปลอดภัยมากกว่า และมีประสิทธิภาพต้านเชื้อแบคทีเรียได้ในความเข้มข้นที่น้อยกว่า 1 ส่วนในพันส่วน

ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ใช้เป็นยาทาแผลไหม้ที่มีประสิทธิภาพสูง มากกว่าเกลือเงินชนิดอื่นๆ โดยมีรายงานว่าซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน แตกต่างจากซิลเวอร์ไนเตรต ที่ ไม่ทำให้เกิดรอยเปื้อนดำบนแผล ทาได้ง่าย ทาแล้วไม่เจ็บแผล และไม่ทำให้เกิดสภาวะที่ร่างกายขาดคลอไรด์

การใช้ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนในการรักษาแผลไหม้ มีข้อดีที่ไม่ทำให้คนไข้เกิดสภาวะไวต่อยาสูงเกินไป (ซึ่งมักเป็นลักษณะทั่วๆไปในการใช้ยาปฏิชีวนะ) และทำให้มีขอบเขตการต้านเชื้อจุลชีพกว้างขวาง ทั้งเชื้อแบคทีเรีย เชื้อรา และเชื้อไวรัส

และทำให้การดื้อยาของเชื้อต่างๆ ที่จะเกิดกับอนุมูลเงินมีได้น้อย

สำหรับโซเดียมซัลโฟนาไมด์ มีคุณสมบัติไม่เหมาะที่จะใช้กับแผลไหม้ เนื่องจากสารมีฤทธิ์เป็นด่างสูง จึงทำลายเนื้อเยื่ออย่างรุนแรง

2.10.2 โลหะซัลฟาไดอะซีน

เป็นที่รู้จักกันดีแล้วว่ามีอนุมูลโลหะจำนวนมาก ที่มีฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพได้ เช่น สังกะสี เซอเรียม เงิน ทอง แคดเมียม และบิสมัท เป็นต้น จากการศึกษาสารประกอบโลหะซัลโฟนาไมด์อื่นๆ ในการต้านเชื้อจุลชีพสำหรับแผลไหม้ ทั้งในหนูและในหลอดทดลองนั้น พบว่ามีสารดังต่อไปนี้ ที่มีฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพได้ พอๆกับซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน (AgSD) คือ เซอเรียมซัลฟาไดอะซีน [$Ce(SD)_3$] โคบอลต์ซัลฟาไดอะซีน [$Co(SD)_2$] ซิงค์ซัลฟาไดอะซีน [$Zn(SD)_2$] และซิงค์ซัลฟาเมธ็อกซาโซล เป็นต้น (51-53)

โกลด์ซัลฟาไดอะซีน (AuSD) มีฤทธิ์การต้านเชื้อจุลชีพในหลอดทดลองได้ดีกว่าซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน (54) และซัลฟาไดอะซีนของโลหะที่เป็นพิษ เช่น Hg(II) และ Cd(II) มีฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพในหลอดทดลองได้ดี (55)

นอกจากนี้โลหะที่น่าสนใจเป็นพิเศษในการนำมาใช้รักษาบาดแผล คือ สังกะสีกับเซอเรียม โดยเฉพาะสังกะสีเป็นโลหะที่น่าสนใจมาก เพราะเป็นส่วนประกอบตามธรรมชาติของของเหลวในร่างกาย และเป็นสารที่มีความจำเป็นต่อการสมานบาดแผล นอกจากนี้ยังมีพิษต่ำต่อระบบต่างๆในร่างกาย และเซอเรียมเป็นสารที่มีพิษต่ำต่อเซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม หลังจาก Fox และคณะฯ ได้นำซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนไปใช้รักษาคนไข้ได้ประมาณ 8 ปีแล้ว เขาได้สังเคราะห์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีน และเซอเรียมซัลฟาไดอะซีน และพบว่าสารทั้งสองมีฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพในแผลไหม้ ทั้งในหลอดทดลอง และในสัตว์ทดลองได้ โดยมีผลเท่าเทียมกับซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน (51-52) แต่จากการศึกษาของ Bult และคณะฯ (57) พบว่าซิงค์ซัลฟาไดอะซีน และเซอเรียมซัลฟาไดอะซีนนั้น เป็นเพียงส่วนผสมของซิงค์ไฮดรอกไซด์ กับซัลฟาไดอะซีน และส่วนผสมของเซอเรียมไฮดรอกไซด์ กับซัลฟาไดอะซีน ซึ่งสารดังกล่าวนี้ จะทำให้เกิดผลข้างเคียงอันไม่พึงปรารถนาจากซัลฟาไดอะซีน ซึ่งไปต่อต้านกรดพารา-อะมิโนเบนโซอิก, เสี่ยงต่อการเกิดพิษที่ตับและไต และการแพ้ยาซัลโฟนาไมด์ ซึ่งมีรายงานว่าซัลฟาไดอะซีนในซิงค์และเซอเรียมซัลฟาไดอะซีน ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายในหนูทดลอง

เพิ่มมากขึ้น เมื่อเทียบกับซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน (52)

สารประกอบโลหะซัลฟาไดอะซีนที่ใช้รักษาแผลไหม้ มักมีการละลายในน้ำต่ำ เช่น ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน 0.2 มก./100 มล. ส่วนซิงค์ซัลฟาไดอะซีน 56 มก./100 มล. และเซอเรียมซัลฟาไดอะซีน 83 มก./100 มล. เป็นต้น

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผล ของการใช้ ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนร่วมกับเซอเรียมไนเตรต และซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนอย่างเดียว ในการรักษาแผลไหม้ ผลปรากฏว่าการใช้สารร่วมกันดังกล่าว ไม่ได้ดีมากกว่า การใช้ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนเพียงอย่างเดียว นอกจากนี้การใช้สารร่วมกัน มักทำให้เกิดสารสีเขียว อันเป็นผลจากอนุมูลเซอเรียมที่แยกตัวออกมาช้าๆ จึงทำให้ยากต่อการทำผ่าตัดซ่อมเสริมตกแต่งบาดแผล (58)

โดยสรุปความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างของยา กับฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรียในสิ่งมีชีวิต ของสารประกอบโลหะซัลโฟนาไมด์ ยังไม่ทราบแน่ชัด แม้ได้มีการศึกษาตัวยาหลายๆชนิด ต่ออัตราการตายของหนูที่ทำให้เกิดแผลไหม้และติดเชื้อ กับค่าของ pKa, logK, การละลาย, [Ag], [ซัลโฟนาไมด์] และโครงสร้างต่างๆ แต่ก็ยังไม่มีหลักฐานที่จะสรุปลงไปได้อย่างแน่ชัด (56) และแม้ว่าความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างของสาร กับประสิทธิภาพในการต้านเชื้อจุลชีพในแผลไหม้ ของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ยังไม่ได้ข้อมูลชัดเจน แต่อย่างไรก็ตามในปัจจุบัน ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนก็เป็นยาที่เหมาะสมมากที่สุด ในการใช้ทารักษาแผลไหม้ แต่ยังมีข้อเสียจากพิษของซัลฟาไดอะซีน ดังนั้นการทดแทนซัลฟาไดอะซีนในซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนด้วยสารอื่นๆที่มีความปลอดภัยกว่า ก็ควรมีการค้นคว้าศึกษากันต่อไป (57)

2.10.3 คุณสมบัติของยาที่พัฒนาใหม่

สารที่จะนำมาทดแทนซัลฟาไดอะซีน ในซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนนั้น ควรเป็นอนุมูลที่สามารถจับกับอนุมูลเงินได้ และตัวมันเองมีฤทธิ์ต่อร่างกายได้ต่ำ ซึ่งควรเป็นไอออนลบ (L:) ที่มีคุณสมบัติดังนี้ (37)

1) AgL ควรมีค่า logK ปานกลาง ถ้ามีค่าต่ำมากไปจะทำให้เกิดสภาวะร่างกายขาดคลอไรด์ เกิดรอยเปื้อนดำที่แผล และโดยทั่วไปจะเกิดปฏิกิริยาอย่างรวดเร็วระหว่างอนุมูลเงิน กับสารประกอบในบาดแผล แต่ถ้าค่า logK สูงเกินไป จะยับยั้งการปลดปล่อยอนุมูลเงินจาก AgL

2) AgL ควรมีความคงตัวต่อแสงได้ดี

3) AgL ควรมีการละลายต่ำ ถ้าละลายดีเกินไป จะทำให้อัตราเร็วของปฏิกิริยาระหว่าง AgL กับสารประกอบในบาดแผลเร็วขึ้น จนอาจทำให้เกิดรอยเปื้อนดำ

4) AgL ควรมีขนาดอนุภาคเล็กมาก ขนาดไมโครไนส์ เพื่อช่วยการละลายให้ดีขึ้น แต่ก็ควรมีการละลายต่ำ เพื่อให้มีการแตกตัวเป็นอนุมูลเงินได้ช้าๆ จะได้มีฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพได้ยาวนานขึ้น

ในปัจจุบันยังไม่มียาใดที่ใช้รักษาแผลไหม้ได้ดีเท่า ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

2.11 ยาทาเฉพาะที่ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนครีม

ส่วนประกอบ: ครีม 100 กรัม ประกอบด้วย ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน 1 กรัม ในตัวยาพื้นไฮโดรฟิลิก

คุณสมบัติ: ครีมซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน เป็นยาทาเฉพาะที่ใช้ป้องกันและรักษาการติดเชื้อจุลชีพจากแผลไหม้ โดยยานี้จะแทรกซึมผ่านเนื้อเยื่อที่ตายแล้ว เข้าไปในชั้นผิวหนังที่ลึกลงไป และเร่งการสมานบาดแผลอย่างรวดเร็ว

ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน แตกตัวในของเหลวที่หลั่งจากเนื้อเยื่อ เกิดเป็นอนุมูลเงิน ซึ่งไปฆ่าเชื้อจุลชีพ โดยการรวมตัวกับกรดดีอ็อกซีไรโบนิวคลิอิก แต่อนุมูลเงินนี้ไม่มีผลต่อเซลล์ของผิวหนัง และเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง ส่วนซัลฟาไดอะซีนยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียที่ไวต่อยาซัลโฟนาไมด์

ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนครีม มีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียอย่างกว้างขวาง หลายชนิด ทั้งชนิดกรัมบวก และกรัมลบ โดยเฉพาะเชื้อ Pseudomonas aeruginosa, Proteus sp., Escherichia coli, Klebsiella sp., รวมทั้งเชื้อรา เช่น Candida albicans, Phycomycetes และ Aspergillus sp. เป็นต้น(8,11)

เนื่องจากซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมีกลวิธานการออกฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพทั้ง 2 แบบ ดังนั้น เชื้อจึงเกิดดื้อต่อยาได้น้อยกว่ายาอื่นๆ

สรรพคุณ: ใช้รักษาแผลไหม้ทุกระดับและทุกลักษณะ

สิ่งไม่พึงปรารถนา: ไม่ควรใช้ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน กับทารกแรกเกิด และในหญิงที่

กำลังตั้งครรภ์ เพราะอาจจะทำให้เกิด Kernicterus ยานี้ควรใช้ในกรณีที่มีแผลไหม้มากกว่า 20% ของพื้นที่ผิวของร่างกายทั้งหมด หรือเมื่อจะเป็นประโยชน์แก่คนไข้ที่มีแผลไหม้ มากกว่าโอกาสที่จะเสี่ยงต่อทารกในครรภ์

ข้อระวัง: ไม่ควรใช้ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน กับคนไข้ที่แพ้ยาซัลโฟนาไมด์ และคนไข้ที่ขาดกลูโคส-6-ฟอสเฟต ดีไฮโดรเจนเนส เพราะอาจทำให้เกิดเม็ดเลือดแตก เมื่อทาครีมนี้เป็นบริเวณกว้างมากๆ

ผลข้างเคียง: เมื่อใช้ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน กับแผลไหม้ที่มีพื้นที่กว้างมากๆ และต้องใช้ยานี้เป็นเวลานานๆ อาจทำให้เซรุ่มมีซัลโฟนาไมด์เข้มข้นมากขึ้น จนถึงระดับของยาซัลโฟนาไมด์ที่ใช้รักษา (มีซัลโฟนาไมด์ในเลือด 8-12 มก.%) ซึ่งอาจจะทำให้เกิดผลข้างเคียงโดยทั่วๆไปของซัลโฟนาไมด์ได้ เช่น ทำให้ตับและไตเสื่อมสมรรถภาพไป แต่โดยทั่วไปในระหว่างการรักษาแผลไหม้ด้วยซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนนั้น เราจะไม่ควบคุมปริมาณซัลโฟนาไมด์ในเซรุ่ม ยกเว้นในกรณีจำเป็นซึ่งคนไข้เป็นโรคไตและตับเรื้อรังอยู่ก่อนแล้ว

ในการนำสารประกอบของซัลโฟนาไมด์ มาใช้ทาเฉพาะที่ เช่น ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนนี้ ทำให้เกิดข้อสงสัยกันว่า จะทำให้เกิดอาการไวต่อยาซัลโฟนาไมด์หรือไม่ แต่จากการศึกษาของ Fox (46) พบว่าอาการไวต่อยาซัลโฟนาไมด์ที่เกิดขึ้นนั้น มีน้อยกว่า 10 คน ในคนไข้ที่ได้รับยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมากกว่า 10,000 คน

ขนาดยาและวิธีใช้: ให้ทาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนครีม วันละ 2-3 ครั้ง ให้ทั่วแผลไหม้ และก่อนจะทาครั้งต่อไป ควรทำความสะอาดแผลด้วยน้ำยาล้างแผลก่อน เพื่อกำจัดยาเก่า และสารที่หลั่งออกมา เพราะยานี้จะมีผลดีต่อผิวที่สะอาด และให้ใช้ผ้าที่สะอาดปิดทับแผลไว้ด้วย

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

การสังเคราะห์

3.1 การสังเคราะห์ ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

การสังเคราะห์สารประกอบของเงิน ได้เริ่มครั้งแรกโดย Braun and Towle (59) ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1941 ตามวิธีดังนี้

$$HL + NaOH \text{ (or } NH_3) \xrightarrow{H_2O} NaL + H_2O$$

$$NaL + AgNO_3 \xrightarrow{H_2O} AgL + NaNO_3$$

(HL = ซัลโฟนาไมด์)

<u>การเตรียม เอ็น'-ซิลเวอร์ซัลฟานิลาไมด์</u>

ละลายซิลเวอร์ไนเตรต 14.0 กรัม หรือ 0.082 โมล ในน้ำกลั่น 100 มล. แล้วค่อยๆหยดลงใน สารละลาย <u>เอ็น'</u>-โซเดียมซัลฟานิลาไมด์ [เตรียมโดยใช้ซัลฟานิลาไมด์ ทำปฏิกิริยากับแอลกอฮอลิกโซเดียมไฮดรอกไซด์ จะได้ผลผลิต 97%] 15.0 กรัม หรือ 0.0773 โมล ในน้ำ 100 มล. พร้อมกับคนแรงๆ จะเกิดตะกอนขาวทันที เมื่อสิ้นสุดปฏิกิริยาแล้ว จึงกรองตะกอนออกภายใต้สุญญากาศ และล้างตะกอนด้วยน้ำเย็น จนกระทั่งน้ำที่ล้างตะกอนปราศจากอนุมูลเงิน จากนั้นจึงทำตะกอนให้แห้งในที่มืด เป็นเวลา 24 ชั่วโมง และนำไปอบแห้งในเดสิเคเตอร์เหนือแท่งโพแทสเซียมไฮดรอกไซด์ นาน 48 ชั่วโมง และอบที่ 100 องศาเซลเซียส อีก 4 ชั่วโมง

การวิเคราะห์จาก $C_8H_7O_2N_2SAg$ พบว่าคำนวณ Ag ได้ 38.68 แต่พบ Ag จริง 39.47 และ 39.25

Sandmann และคณะฯ (60) ได้เสนอวิธีเตรียม ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนและวิธีทำให้สารบริสุทธิ์ ดังรายละเอียดดังนี้

<u>การเตรียมโซเดียมซัลฟาไดอะซีน</u>

ละลายซัลฟาไดอะซีน 1.0 กรัม ในโซเดียมไฮดรอกไซด์ 5 นอร์มอล ที่มากเกินพอ 7% และเติมน้ำจนเกิดสารละลายใส จึงระเหยจนแห้ง แล้วตกผลึกโซเดียมซัลฟาไดอะซีนในเอธานอล 95% กรอง และทำให้แห้งในสุญญากาศ ค้างคืน จากนั้นนำผงยาไปวิเคราะห์คุณภาพ โดยเทียบกับอินฟราเรดสเปกตรัม ของสารมาตรฐาน

การเตรียมซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

ให้เตรียมตามวิธี Braun and Towle (59) ตามรายละเอียดข้างต้นจนได้ตะกอน และทำให้แห้งในสุญญากาศที่ 40 องศาเซลเซียส ค้างคืน

การทำซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนให้บริสุทธิ์

ละลายซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนในแอมโมเนียมไฮดรอกไซด์ โดยให้ความร้อนอ่อนๆ ถ้าจำเป็น กรองสารละลาย และตั้งทิ้งไว้ให้สารระเหยไปช้าๆ ที่อุณหภูมิห้อง จะได้ผลึกไม่มีสี ให้กรองและล้างผลึกด้วยน้ำกลั่นและอะซีโตน ทำผลึกให้แห้งในสุญญากาศที่ 40 องศาเซลเซียส ค้างคืน

ส่วน DeWit และคณะฯ (61) ได้เสนอวิธีเตรียมสารประกอบซิลเวอร์ซัลโฟนาไมด์ โดยไม่จำเป็นต้องแยกโซเดียมซัลโฟนาไมด์ ออกมาก่อน ดังรายละเอียดดังนี้

การเตรียมซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

ละลายซัลโฟนาไมด์ ประมาณ 4 กรัม ในน้ำ 60 มล. แล้วเติมโซเดียมไฮดรอกไซด์ 1 นอร์มอล โดยให้มีจำนวนโมลเท่ากัน แล้วนำไปอุ่นที่ 50 องศาเซลเซียส ถ้าผงยาละลายไม่หมดให้กรองออก จากนั้นให้เจือจางสารละลายจนได้ 150 มล. และค่อยเติมสารละลายซิลเวอร์ไนเตรต ที่มีจำนวนโมลเท่ากัน(80 มล.) ทีละหยดๆ พร้อมกับคนตลอดเวลา จากนั้นจึงตั้งทิ้งไว้ 1 ชั่วโมง ในที่มืด แล้วกรองตะกอนซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนออก พร้อมกับล้างด้วยน้ำ 100 มล. แล้วล้างด้วยเอธานอล 50 มล. จึงทำให้แห้งในสุญญากาศ แล้วนำไปวิเคราะห์

จะเห็นได้ว่า วิธีการเตรียมซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน แต่ละวิธี มีสภาวะแตกต่างกันบ้าง ซึ่งสภาวะเหล่านี้น่าจะมีผลต่อผลผลิต ซึ่งจะมากหรือน้อยเพียงไรนั้น เป็นสิ่งที่น่าสนใจศึกษา โดยเฉพาะผลที่มีต่อขนาดของผงยา

เป็นที่ทราบกันดีแล้วว่า ประสิทธิภาพการต้านเชื้อจุลชีพ ของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนนั้น ขึ้นอยู่กับการแตกตัวเป็นอนุมูลเงิน (ซึ่งเป็นตัวออกฤทธิ์) และเนื่องจากซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมีการละลายน้ำน้อยมาก 0.2 มก./100 มล. ดังนั้นการทำผงยาให้มีขนาดเล็กที่สุด (micronized form) ย่อมจะช่วยให้ยาออกฤทธิ์ได้ดีขึ้น ซึ่งเภสัชตำรับดัช IX ได้กำหนดขนาดผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนว่า 90% ของผงยาควรมีขนาด 10 ไมโครเมตร หรือน้อยกว่า และ 99% ของผงยาควรมีขนาดไม่เกิน 20 ไมโครเมตร และ 100% ของผงยามีขนาดไม่เกิน 50 ไมโครเมตร (21)

โดยทั่วไปการทำปฏิกิริยาระหว่าง ธาตุทรานสิชัน และธาตุหมู่ IB และ IIB กับสารที่มี N เป็น heteroaromatic N-1 substituent มักจะเกิดเป็นสารโคออร์ดิเนตได้ แต่ Bult และคณะฯ (57) พบว่าปฏิกิริยาของโซเดียมซัลฟาไดอะซีน กับซิงค์ไนเตรต หรือ เซอเรียมไนเตรต ในน้ำจะเกิดเป็นของผสมของซัลฟาไดอะซีนกับซิงค์ไฮดรอกไซด์ และเซอเรียมไฮดรอกไซด์ ซึ่งกรณีนี้ก็ควรต้องระมัดระวังในการเตรียมซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนด้วย ดังนั้นจึงควรศึกษาสภาวะการเตรียมกับผลผลิตที่จะได้ โดยตรวจดูขนาดผงยา, คุณภาพของยาโดยอินฟราเรดสเปกตรัม, และความคงตัวต่อแสง ทั้งนี้เพราะถ้ายาที่เป็นสารประกอบเชิงซ้อนของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนจริง ย่อมจะมีคุณสมบัติแตกต่างจาก สารผสมของซิลเวอร์ไฮดรอกไซด์กับ ซัลฟาไดอะซีน (37,60)

3.2 การสังเคราะห์ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนในโรงพยาบาล

ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนครีม เป็นยาภายนอกตำรับหนึ่งที่ได้รับการคัดเลือกให้มีการผลิตขึ้นใช้เองในโรงพยาบาลชุมชน (64) โดยได้รับการพิจารณาว่าเป็นยาที่มีความจำเป็นสูง, มีความคุ้มทุนสูง, มีความพร้อมในการผลิตสูง, มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูง, มีความเสี่ยงต่ำ และไม่สามารถหาสมุนไพรมาใช้ทดแทนได้

วิธีการเตรียมยาดังนี้

สูตรตำรับ

ซัลฟาไดอะซีน	250	กรัม
โซเดียมไฮดรอกไซด์	40	กรัม
ซิลเวอร์ไนเตรต	170	กรัม
น้ำบริสุทธิ์	2800	มล.

เตรียมจนได้ตะกอนซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน กรอง เก็บตะกอนจนแห้ง

3.3 การสังเคราะห์ซิลเวอร์ไนเตรต

Perlman และคณะฯ (63) ได้เสนอวิธีสังเคราะห์เงิน จากสารเหลือทิ้งซิลเวอร์คลอไรด์ โดยละลายซิลเวอร์คลอไรด์ในแอมโมเนียม จะได้สารละลายซิลเวอร์ไดแอมมีนคลอไรด์ จากนั้นจึงรีดิวซ์ด้วยกรดแอสคอร์บิก โดยใช้ อัตราส่วน กรดแอสคอร์บิก 9 กรัม ต่อซิลเวอร์คลอไรด์ 18 กรัม พบว่าจะได้เงิน 13.7 กรัม

ส่วน Hill and Bellows (62) ได้เสนอวิธีสังเคราะห์เงินจาก เศษเงินที่ปนอยู่กับโลหะต่างๆ โดยให้วัสดุที่มีเงิน 59 กรัม ลงในกรดไนตริกที่เข้มข้นและอุ่น จำนวน 125 มล. รอจนเงินละลายหมด จึงนำสารขึ้นและฉีดน้ำล้างสารละลายที่ติดอยู่นั้น ลงไปรวมในสารละลายกรดทั้งหมด แล้วเติมน้ำให้เจือจางอย่างน้อย 5 เท่า จากนั้นจึงให้ตกตะกอนเงินออกมา เป็นซิลเวอร์คลอไรด์ โดยเติมกรดไฮโดรคลอริกเจือจาง หรือ สารละลายแคลเซียมคลอไรด์ ให้มากเกินพอ แล้วตั้งทิ้งให้ตะกอนนอนก้น รินสารละลายส่วนบนทิ้งและล้างตะกอนด้วยน้ำหลายๆ ครั้งเพื่อกำจัดสารอื่นๆ ที่อาจปนเปื้อนอยู่ด้วย เช่น ทองแดง, นิกเกิล, สังกะสี เป็นต้น ให้เก็บตะกอนไว้ในลักษณะเปียก เพราะซิลเวอร์คลอไรด์ที่เปียกจะละลายในแอมโมเนียเข้มข้นได้ดีกว่าที่อยู่ในลักษณะผงแห้ง จากนั้นให้เติมแอมโมเนียมไฮดรอกไซด์ให้มากเกินพอ ประมาณ 200 มล. ถ้าพบว่ามีสารบางส่วน ละลายไม่หมดให้กรองออก ทั้งนี้เพราะอาจเป็นไฮดรอกไซด์ของสารอื่นๆ และถ้าพบว่าสารละลายมีสีน้ำเงินแสดงว่ามีคอปเปอร์แอมมีนคอมเพล็กซ์ปนอยู่ด้วย จากนั้นจึงเติมสารละลายกรดแอสคอร์บิก (ประมาณ 15 กรัม) เตรียมเป็น 1 โมลาร์ ในน้ำ ลงในสารละลายที่ใสให้มากเกินพอ เพื่อให้แน่ใจว่าได้เกิดปฏิกิริยารีดักชันอย่างสมบูรณ์ ซึ่งจะเห็นตะกอนของเงินเป็นผงละเอียดสีเทาตกลงมาอย่างช้าๆ (ซึ่งถ้าเป็นโลหะอื่นๆจะไม่ถูกรีดิวซ์ด้วยกรดแอสคอร์บิก) ให้ตั้งทิ้งไว้จนตะกอนนอนก้น จึงรินสารละลายส่วนใสทิ้ง และล้างตะกอนด้วยน้ำหลายๆ ครั้ง แล้วกรองตะกอนเงิน ด้วยกระดาษกรองและล้างด้วยอะซีโตน ปล่อยจนแห้ง พบว่าจะได้เงิน 28 กรัม จึงละลายเงินในกรดไนตริกเข้มข้นจำนวนน้อยที่สุดจะได้ซิลเวอร์ไนเตรต 44 กรัม พบว่าวิธีนี้สามารถสังเคราะห์เงินกลับคืนได้ถึง 95-100% และพบว่า วิธีนี้มีความคุ้มทุนสูง จากราคาของสารเคมีที่ใช้ในการสังเคราะห์ 2.10 เหรียญ จะได้เงิน ซึ่งมีค่า 5.40 เหรียญ และถ้าเตรียมเป็นซิลเวอร์ไนเตรต จะมีค่าถึง 45 เหรียญ

จากวิธีดังกล่าว จึงนำมาใช้กับการสังเคราะห์ซิลเวอร์ไนเตรต จากแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้ว โดยนำแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้วมาแช่ในกรดไนตริกเข้มข้น ให้เกิดเป็นซิลเวอร์ไนเตรต กรองสารปนเปื้อนต่างๆออกไป แล้วตกตะกอนด้วยกรดไฮโดรคลอริกเข้มข้น จะได้ตะกอนซิลเวอร์คลอไรด์ ล้างด้วยน้ำหลายๆครั้ง และกรอง ทำให้แห้ง ชั่งน้ำหนัก และรีดิวซ์ด้วยกรดแอสคอร์บิกจำนวนที่เหมาะสม จนได้ผงเงิน กรอง และล้างตะกอน ทำตะกอนให้แห้ง และนำไปละลายในกรดไนตริกเข้มข้น จนได้ซิลเวอร์ไนเตรต เป็นสารละลายใส ระเหยให้เข้มข้น และตั้งทิ้งให้ตกผลึก กรอง และทำให้แห้ง นำซิลเวอร์ไนเตรต ไปวิเคราะห์หาคุณภาพและปริมาณตามเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา ต่อไป

บทที่ 4

การวิจัย

4.1 ปัญหาที่ทำวิจัย

เงินเป็นโลหะมีตระกูลที่มีราคาแพงมาก จึงทำให้สารประกอบเงินต่างๆที่ใช้ในทางยามีราคาแพงมากด้วย เช่น ซิลเวอร์ไนเตรตมีราคาในตลาด (ปี ค.ศ. 1986) 24-38 เหรียญ/25 กรัม หรือ 75-140 เหรียญ/100 กรัม (62) สำหรับในประเทศไทย ซิลเวอร์ไนเตรตมีราคาประมาณ 2300 บาท/100 กรัม (ปี ค.ศ. 1988)

เกลือเงินในสารเหลือทิ้งหลายชนิด เช่น ฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้ว, ฟิลม์ถ่ายรูปที่ทิ้งแล้ว หรือ ซิลเวอร์คลอไรด์ในห้องปฏิบัติการทางเคมี ได้ถูกทิ้งขว้างไป หรือขายเป็นเศษวัสดุเหลือทิ้งในราคาถูกมาก จึงน่าที่จะสังเคราะห์นำเกลือเงินนั้นกลับมาใช้ประโยชน์ได้อีก โดยเฉพาะในสถานพยาบาลที่มีการเตรียมยา ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนขึ้นใช้เอง ซึ่งต้องใช้ซิลเวอร์ไนเตรต เป็นสารทำปฏิกิริยา และในสถานพยาบาลนั้นๆ มักมีแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้วจำนวนมาก จึงน่าจะวิจัยความเหมาะสมหรือความคุ้มทุนในการเตรียมซิลเวอร์ไนเตรต จากแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้ว แล้วนำมาเตรียมเป็นยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ต่อไป

4.2 แนวทางการวิจัย

4.2.1 ศึกษาการสังเคราะห์ซิลเวอร์ไนเตรต จากแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้ว

4.2.2 ตรวจหาคุณภาพของซิลเวอร์ไนเตรตที่สังเคราะห์ขึ้น

4.2.3 สังเคราะห์ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนโดยใช้สภาวะการทดลองต่างๆ

4.2.4 เปรียบเทียบคุณสมบัติของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ที่เตรียมโดยสภาวะการทดลองต่างๆ นั้น

4.3 การทดลอง

4.3.1 วัสดุอุปกรณ์

อุปกรณ์ 1) เครื่องระเหยแห้งชนิดหมุนภายใต้ความดันต่ำ ของ Buchi

2) อินฟราเรดสเปคโทรโฟโตมิเตอร์ ของ Shimadzu IR 400

3) กล้องจุลทรรศน์สำหรับหาขนาดอนุภาค ของ Olympus BH2
4) อุลตราไวโอเลตสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ ของ Bausch and Lomb Spectronic 2000
5) เครื่องวิเคราะห์ธาตุ ของ CHNO-240C
6) เครื่องกรองภายใต้ความดันต่ำที่ใช้ซินเตอร์กล๊าส เบอร์ 3 และ 4

วัสดุ 1) แผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้ว และแผ่นฟิลม์ถ่ายรูปที่ใช้แล้ว
2) กรดไนตริกเข้มข้น 65%
3) แอมโมเนียเข้มข้น 30%
4) กรดแอสคอร์บิก
5) ซัลฟาไดอะซีน
6) โซเดียมไฮดรอกไซด์
7) แอ็ปโซลูตเอธานอล
8) กรดไฮโดรคลอริกเข้มข้น
9) แอมโมเนียมไธโอไซยาเนต
10) เฟอร์ริกแอมโมเนียมซัลเฟต

4.3.2 การสังเคราะห์ ซิลเวอร์ไนเตรต จากแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้ว

เตรียมกรดไนตริกเข้มข้น 50% (เทกรดไนตริกเข้มข้น 65% จำนวน 1770 มล. ลงในน้ำที่ปราศจากอนุมูลคลอไรด์ 530 มล.) จำนวนประมาณ 2300 มล. ใส่ในโถแก้ว (สารละลายนี้อุ่นๆ) และนำไปไว้ในตู้ควัน ชั่งแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้ว 1800 กรัม ค่อยๆ แบ่งแช่ลงในกรดไนตริกทีละน้อยๆ เมื่อเงินในแผ่นฟิลม์ละลายหมดแล้ว จะเห็นเป็นแผ่นพลาสติกใส จึงยกแผ่นพลาสติกเปล่าขึ้น ปล่อยให้สะเด็ดน้ำ แล้วล้างสารละลายที่ติดอยู่ในอ่างน้ำกลั่น พร้อมกับฉีดน้ำกลั่นล้างให้ทั่วแผ่นพลาสติกเปล่านั้น ให้นำสารละลายทั้งหมดมารวมกันจะได้สารละลายขุ่นสีเหลืองและมีตะกอนลักษณะเจลลาตินสีขาวปนเทาจำนวนมาก ให้กรองตะกอนออกโดยใช้เครื่องกรองภายใต้ความดันต่ำ ใช้กรวยซินเตอร์กลาส เบอร์ 3 และล้างตะกอนด้วยน้ำกลั่นหลายๆครั้ง จะได้สารละลายใสสีเหลือง จึงนำมาเติมกรดไฮโดรคลอริกเข้มข้นทีละหยดพร้อมกับคนสารละลายให้ทั่ว จะเกิดตะกอนขาวของซิลเวอร์คลอไรด์ ให้เติมกรดไฮโดรคลอริกมากเกินพอ และตั้งทิ้งให้ตะกอนนอนก้น ล้างตะกอนโดยวิธีดีแคนเทชัน หลายๆครั้ง ประมาณ 5 ครั้ง จึงกรองตะกอนซิลเวอร์คลอไรด์ออกมา ด้วยเครื่องกรองภายใต้ความดันต่ำ ใช้ซินเตอร์กล๊าสเบอร์ 4 ปล่อยทิ้งไว้ให้ตะกอนแห้ง ชั่งน้ำหนักซิลเวอร์

คลอไรด์ได้ 33 กรัม (คิดเป็นเปอร์เซ็นต์เงินที่มีในแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้ว 1.38)

ละลายซิลเวอร์คลอไรด์ ในแอมโมเนียเข้มข้น โดยให้มีแอมโมเนียมากเกินพอ ประมาณ 70 มล. ถ้ามีตะกอน ให้กรองจนได้สารละลายใส แล้วเติมกรดแอสคอร์บิก (คำนวณให้มีจำนวนโมลเท่ากับซิลเวอร์คลอไรด์ คือ 40.5 กรัม) ให้มากเกินพอ โดยใช้ประมาณ 45 กรัม ละลายในน้ำ แล้วค่อยๆ หยดสารละลายกรดแอสคอร์บิก ลงในสารละลายซิลเวอร์ไดแอมมีนคลอไรด์ทีละหยดๆ พร้อมกับคนสารละลายให้ทั่ว จะได้ตะกอนเงินสีเทาดำละเอียด แขวนลอยตัวอยู่ในสารละลายสีน้ำตาลเข้ม ให้ใส่กรดแอสคอร์บิกให้มากเกินพอ เพื่อให้เกิดปฏิกิริยารีดักชันอย่างสมบูรณ์ กรองตะกอนเงินด้วยกระดาษกรอง และล้างด้วยน้ำหลายๆครั้ง ทำตะกอนให้แห้ง และชั่งน้ำหนัก พบว่าได้ตะกอนเงินสีเทาดำ 22.6 กรัม คิดเป็น

ผลผลิตเงินจริง (actual yield) = 1.26%

เปอร์เซ็นต์ผลผลิต (percentage yield) = 91.3%

นำผงเงิน 22.6 กรัม เติมน้ำที่ปราศจากคลอไรด์ 40 มล. คนให้ทั่วจนผงยาเปียกสม่ำเสมอ เติมกรดไนตริกเข้มข้นทีละน้อยๆด้วยความระมัดระวัง เพราะจะเกิดปฏิกิริยาที่รุนแรงมาก และมีก๊าซสีน้ำตาลแดงเกิดขึ้นมาก จึงควรทำในตู้ดูดควัน ให้พยายามใช้กรดไนตริกให้น้อยที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ จนได้สารละลายใสพอดี โดยใช้ประมาณ 35 มล. จะได้สารละลายใสสีเหลือง ถ้าสารละลายไม่ใสให้กรองผ่านซินเตอร์กล๊าสเบอร์ 3 ต้มสารละลายเพื่อระเหยน้ำออก จนได้ความเข้มข้นที่เหมาะสม ตั้งทิ้งให้ตกผลึก จะได้ผลึกใสของซิลเวอร์ไนเตรต เก็บผลึก ทำให้แห้ง และชั่งน้ำหนักได้ 33.4 กรัม คิดเป็น

เปอร์เซ็นต์ผลผลิต = 93.8%

ผลผลิตตามทฤษฎี (theoretical yield) = 35.6 กรัม

4.3.3 การสังเคราะห์เงิน จากแผ่นฟิลม์ถ่ายรูปที่ใช้แล้ว

ชั่งแผ่นฟิลม์ถ่ายรูปที่ใช้แล้ว 4700 กรัม ละลายในกรดไนตริก 50% จำนวน 4000 มล. และทดลองโดยวิธีเดียวกันกับข้อ 4.3.2 พบว่าได้ตะกอนซิลเวอร์คลอไรด์ 111.7 กรัม คิดเป็นเปอร์เซ็นต์เงินที่มีอยู่ในแผ่นฟิลม์ถ่ายรูปที่ใช้แล้ว 1.79% และเมื่อรีดิวซ์ด้วยกรดแอสคอร์บิกแล้ว จะได้เงิน 77.2 กรัม คิดเป็น

ผลผลิตจริง = 1.64%

เปอร์เซ็นต์ผลผลิต = 91.6%

4.3.4. การวิเคราะห์คุณภาพและปริมาณของซิลเวอร์ไนเตรตที่สังเคราะห์ขึ้น

ได้วิเคราะห์คุณภาพ ของซิลเวอร์ไนเตรตที่สังเคราะห์ขึ้น ตามข้อกำหนดในเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา USP XXI

Silver Nitrate

$AgNO_3$ 169.87
Nitric acid silver(1+) salt.
Silver(1+) nitrate [*7761-88-8*].

» Silver Nitrate, powdered and then dried in the dark over silica gel for 4 hours, contains not less than 99.8 percent and not more than 100.5 percent of $AgNO_3$.

Packaging and storage—Preserve in tight, light-resistant containers.

Clarity and color of solution—A solution of 2 g in 20 mL of water is clear and colorless.

Identification—

A: A solution (*1* in 50) responds to the tests for *Silver* ⟨191⟩.

B: Mix a solution (1 in 10) in a test tube with 1 drop of diphenylamine TS, and then carefully superimpose it upon sulfuric acid: a deep blue color appears at the zone of contact.

Copper—To 5 mL of a solution (1 in 10) add 6 *N* ammonium hydroxide, dropwise, until a precipitate first formed is just dissolved: no blue color is produced.

Assay—Powder about 1 g of Silver Nitrate, and dry in the dark over silica gel for 4 hours. Weigh accurately about 700 mg of this dried salt, dissolve in 50 mL of water, add 2 mL of nitric acid and 2 mL of ferric ammonium sulfate TS, and titrate with 0.1 *N* ammonium thiocyanate VS. Each mL of 0.1 *N* ammonium thiocyanate is equivalent to 16.99 mg of $AgNO_3$.

การวิเคราะห์หาปริมาณซิลเวอร์ไนเตรต โดยชั่งผงยาตัวอย่าง อย่างถูกต้องแม่นยำให้มีเนื้อยาประมาณ 700 มก. เติมน้ำ 50 มล. เขย่าจนละลายหมด เติมกรดไนตริกเข้มข้น 2 มล. และเติมสารละลายทดสอบเฟอร์ริกแอมโมเนียมซัลเฟต 2 มล. จึงไทเทรตด้วยสารละลายมาตรฐานแอมโมเนียมไธโอไซยาเนต 0.1 นอร์มอล จนถึงจุดยุติเป็นสีน้ำตาลแดง

ตารางที่ 4.1 การวิเคราะห์หาปริมาณ ซิลเวอร์ไนเตรต ที่สังเคราะห์ได้

รายการ	ตัวอย่าง 1	ตัวอย่าง 2
น้ำหนักสารตัวอย่างซิลเวอร์ไนเตรต	0.71935	0.62715
ปริมาตรไทแทรนต์ NH_4SCN 0.09980 N.	42.40	36.95
เปอร์เซ็นต์ ซิลเวอร์ไนเตรต	99.94	99.90
เฉลี่ยเปอร์เซ็นต์ซิลเวอร์ไนเตรต	99.92	

ปฏิกิริยาเคมี

$$AgNO_3 + NH_4SCN \longrightarrow \underset{\text{ตะกอนขาว}}{AgSCN\downarrow} + NH_4NO_3$$

จุดยุติ

$$3NH_4SCN + Fe(NH_4)(SO_4)_2 \longrightarrow \underset{\text{ตะกอนแดง}}{Fe(SCN)_3\downarrow} + 2(NH_4)_2SO_4$$

การคำนวณ

ดังนั้น NH_4SCN 0.1 นอร์มอล 1 มล. $\equiv$ $AgNO_3$ 16.99 มก.

% $AgNO_3$ ในตัวอย่าง 1 = [16.99x0.09980x42.40x100]/[0.1x719.35]

= 99.94 %

% $AgNO_3$ ในตัวอย่าง 2 = [16.99x0.09980x36.95x100]/[0.1x627.15]

= 99.90 %

เฉลี่ยเปอร์เซ็นต์ ซิลเวอร์ไนเตรตในสารตัวอย่าง = 99.92

4.3.5 การสังเคราะห์ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนตามตำรับโรงพยาบาล

จากสูตรตำรับโรงพยาบาลเสนา (จากต้นตำรับของ ภญ. เชาวรัตน์ มั่นนรม โรงพยาบาลสระบุรี) วิธีการสังเคราะห์ตามวิธี ภก. ปรมินทร์ วีรอนันตวัฒน์

	สูตรตำรับ		น้ำหนักโมเลกุล
ซัลฟาไดอะซีน	25	กรัม	250.3
โซเดียมไฮดรอกไซด์	4	กรัม	40.0
ซิลเวอร์ไนเตรต	16.9	กรัม	169.9

ขั้นที่ 1 การเตรียมโซเดียมซัลฟาไดอะซีน

$$C_{10}H_{10}N_4O_2S + NaOH \longrightarrow C_{10}H_9NaN_4O_2S + H_2O$$

ชั่งซัลฟาไดอะซีน 25 กรัม เติมน้ำ 50 มล. คนจนเป็นเพส และชั่งโซเดียมไฮดรอกไซด์ 4 กรัม เติมน้ำ 50 มล. คนจนได้สารละลายใส แล้วค่อยๆ หยดสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ ลงในซัลฟาไดอะซีนช้าๆ และคนให้ทั่ว จนได้สารละลายใส จึงเติมน้ำจนครบ 800 มล. ถ้ามีตะกอนให้กรองออก แล้ววัดพีเอชของสารละลายโซเดียมซัลฟาไดอะซีน พบว่าได้ 10.5

ขั้นที่ 2 การเตรียมซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

$$C_{10}H_9NaN_4O_2S + AgNO_3 \longrightarrow \underset{\text{ตะกอนขาว}}{C_{10}H_9AgN_4O_2S\downarrow} + NaNO_3$$

ชั่งซิลเวอร์ไนเตรต 16.5 กรัม (ใช้น้อยกว่าในสูตรตำรับเล็กน้อย) ละลายน้ำจนครบ 800 มล. ถ้าสารละลายไม่ใส ให้กรองจนใส วัดพีเอชได้ 5.5 ค่อยๆ หยดสารละลายซิลเวอร์ไนเตรต ทีละหยดๆ ลงในสารละลายโซเดียมซัลฟาไดอะซีน พร้อมกับคนให้ทั่ว จะเกิดตะกอนสีขาวทันที เมื่อเติมสารละลายซิลเวอร์ไนเตรต จนหมดแล้ว คนให้ทั่ว และตั้งทิ้งไว้ในที่มืด 1 ชั่วโมง วัดพีเอชได้ 7.8 ให้ล้างตะกอนโดยวิธีดีแคนเทชัน หลายๆครั้ง และทดสอบจนไม่มีอนุมูลโซเดียม (โดยให้ทำปฏิกิริยากับโคบอลต์ยูรานิลอะซิเตต) และไม่มีอนุมูลเงิน (ทดสอบโดยให้ทำปฏิกิริยากับกรดไฮโดรคลอริก) และวัดพีเอชของสารละลายได้เป็น 6.8 กรองตะกอนซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน โดยผ่านผ้าลินินชนิดหนา และปล่อยทิ้งไว้ให้แห้งในอากาศ เก็บตะกอนและบดให้ละเอียด ชั่งได้น้ำหนัก 31.9 กรัม เก็บในขวดสีชา และนำไปวิเคราะห์คุณภาพและปริมาณต่อไป

4.3.6 การสังเคราะห์โซเดียมซัลฟาไดอะซีน

$$C_{10}H_{10}N_4O_2S + NaOH \longrightarrow C_{10}H_9NaN_4O_2S + H_2O$$

ชั่งซัลฟาไดอะซีน 200 กรัม เติมน้ำ 250 มล. คนจนเป็นเพส ชั่งโซเดียมไฮดรอกไซด์ 32 กรัม ละลายในน้ำ 250 มล. ค่อยๆ หยดลงในซัลฟาไดอะซีนช้าๆ จนหมดคนให้ทั่ว จะได้สารละลายสีเหลืองใส ถ้ามีตะกอนให้กรองออก เติมเอธานอล

95% แล้วนำไประเหยเอาตัวทำละลายบางส่วนออก ภายใต้ความดันต่ำ และนำไปแช่เย็นให้ตกผลึก กรองผลึกโซเดียมซัลฟาไดอะซีน และล้างด้วยแอ็ปโซลูตเอธานอล ทำให้แห้ง และชั่งน้ำหนักได้ 200.5 กรัม เก็บใส่ขวดสีชา และนำไปวิเคราะห์คุณภาพต่อไป

4.3.7 การสังเคราะห์ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนจากโซเดียมซัลฟาไดอะซีน

$$C_{10}H_9NaN_4O_2S + AgNO_3 \longrightarrow C_{10}H_9AgN_4O_2S + + NaNO_3$$

ตะกอนขาว

ชั่งโซเดียมซัลฟาไดอะซีน 0.1 โมล 27.2 กรัม เติมน้ำ 800 มล. วัดพีเอช ได้ 10.0 และชั่งซิลเวอร์ไนเตรต 0.1 โมล ประมาณ 16.5 กรัม (ให้ใช้น้อยกว่าสูตรตำรับเล็กน้อย) ละลายน้ำ 800 มล. วัดพีเอชได้ 5.5 ค่อยๆหยดสารละลายซิลเวอร์ไนเตรตลงในสารละลายโซเดียมซัลฟาไดอะซีนช้าๆ ทีละหยด พร้อมกับคนให้ทั่ว จะได้ตะกอนขาวเกิดขึ้นทันที และเมื่อปฏิกิริยาเคมีเกิดสมบูรณ์แล้ว วัดพีเอชได้ 8.0 ตั้งทิ้งในที่มืด 1 ชั่วโมง และล้างตะกอนด้วยวิธีดีแคนเทชัน จนสารละลายปราศจากอนุมูลโซเดียม และอนุมูลเงิน และวัดพีเอชของสารละลายได้ 6.8 จึงกรองผ่านผ้าลินินหนาๆ และทิ้งให้แห้งในอากาศ บดให้ละเอียด ชั่งน้ำหนักได้ 31.8 กรัม เก็บใส่ขวดสีชา และนำไปวิเคาะห์คุณภาพต่อไป

4.3.8 การสังเคราะห์ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนตามวิธี Braun and Towle

ชั่งซิลเวอร์ไนเตรต 16.5 กรัม ละลายในน้ำ 120 มล. และชั่งโซเดียมซัลฟาไดอะซีน 27.2 กรัม ละลายในน้ำ 200 มล. วัดพีเอช 10.5 ค่อยๆหยดสารละลายซิลเวอร์ไนเตรต ลงในสารละลายโซเดียมซัลฟาไดอะซีน ช้าๆ พร้อมทั้งคนให้ทั่ว จะเกิดตะกอนขาวทันที เมื่อเกิดปฏิกิริยาเคมีสมบูรณ์แล้ว วัดพีเอชได้ 8.0 ทิ้งไว้ในที่มืด 1 ชั่วโมง ล้างตะกอนโดยวิธีดีแคนเทชัน จนหมดอนุมูลโซเดียม และอนุมูลเงิน และวัดพีเอชของสารละลายได้ 6.8 กรองตะกอนซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ด้วยผ้าลินินหนาๆ และทิ้งให้ตะกอนแห้งในอากาศ บดให้ละเอียด ชั่งได้หนัก 31.4 กรัม เก็บใส่ขวดสีชา และนำไปวิเคราะห์คุณภาพต่อไป

4.3.9 การวิเคราะห์ธาตุ

ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนที่ได้สังเคราะห์ขึ้นทั้ง 3 วิธี ได้นำไปวิเคราะห์หาอัตรา

ส่วนของธาตุที่เป็นองค์ประกอบ คือ C, H, N, และ O เพื่อหาสูตรเอ็มไพริคอล ซึ่งได้แสดงผลในตารางที่ 5.1

4.3.10 การลดขนาดอนุภาค ของผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

ได้ทดลองลดขนาดอนุภาค ของผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน 2 วิธี คือ
1) ใช้ปั่น ด้วยเครื่องปั่นไฟฟ้า (blender) นาน 10 นาที และ 20 นาที พบว่าได้ผงยามีลักษณะฟู สีขาว ไม่แตกต่างจากผงยาก่อนปั่นมากนัก
2) ใช้บดด้วยโกร่งกระเบื้องด้วยมือ โดยใช้แอ็ปโซลูตเอธานอล เติมลงไปด้วยเล็กน้อย เพื่อช่วยให้ผงยาเปียก และบดอยู่นาน 5 นาที จนแอลกอฮอล์ระเหยไปหมด พบว่าได้ผงยามีลักษณะหนักขึ้น และมีสีคล้ำลงเล็กน้อย

นำผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนที่สังเคราะห์ได้ทั้ง 3 วิธี และผงยาที่ได้ทดลองลดขนาดอนุภาคแล้ว ไปส่องกล้องจุลทรรศน์เพื่อหาขนาดอนุภาค ซึ่งได้ผลแสดงในข้อ 5.11

4.3.11 การวิเคราะห์คุณภาพและปริมาณ ของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

นำผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนที่สังเคราะห์ได้ทั้ง 3 วิธี คือ สังเคราะห์ตามตำรับโรงพยาบาล (4.3.5), สังเคราะห์จากโซเดียมซัลฟาไดอะซีน (4.3.7), สังเคราะห์ตามวิธี Braun and Towle (4.3.8) และผงยาที่ได้จากการบดซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนที่สังเคราะห์ตามตำรับโรงพยาบาล (4.3.9 ข้อ 2) ไปวิเคราะห์คุณภาพและปริมาณ เทียบกับซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมาตรฐาน ตามข้อกำหนดในเภสัชตำรับดัช IX ดังนี้

1) <u>ลักษณะทางกายภาพ</u>

ดูลักษณะผงยา สี กลิ่น

2) <u>การละลาย</u>

ทดลองละลายผงยาในน้ำ ในตัวทำละลายอินทรีย์ ในกรดไนตริก และในด่างแอมโมเนีย

3) ความเป็นกรด

ผงยา 2.5 กรัม เติมน้ำ 50 มล. เขย่านาน 5 นาที กรองและล้างด้วยน้ำอีก 50 มล. กรอง สารละลายที่กรองได้ นำไปวัดพีเอช และวิเคราะห์ ไนเตรต และเงินอิสระ

4) การพิสูจน์เอกลักษณ์โดยวิธีเคมี

4.1) อนุมูลเงิน

ละลายผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน 30 มก. ในกรดไนตริก 0.1 นอร์มอล กรอง นำสารละลายมาทดสอบอนุมูลเงิน โดยเติมกรดไฮโดรคลอริก จะเกิดตะกอนขาว ของซิลเวอร์คลอไรด์ ซึ่งไม่ละลายในกรดไนตริก แต่ละลายได้ในแอมโมเนียมไฮดรอกไซด์ 6 นอร์มอล

4.2) ซัลฟาไดอะซีน

ละลายผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน 15 มก. ในกรดไฮโดรคลอริกเจือจาง 10 มล. เติมสารละลายทดสอบโซเดียมไนไตรต์ 3 หยด ผสมและตั้งทิ้งไว้ 2 นาที เติมสารละลายทดสอบแอมโมเนียมซัลฟาเมต 1 มล. ผสมและตั้งทิ้งไว้ 1 นาที จึงเติมสารละลายทดสอบ เอ็น-(1-แนฟธิล) เอธิลีนไดเอมีน ไดไฮโดรคลอไรด์ ผสมจะมีสีม่วงแดงเกิดขึ้น

5) การพิสูจน์เอกลักษณ์โดยวิธีทินแลโครมาโตกราฟี

สเตชันนารีเฟส: แผ่นซิลิกาเจล จีเอฟ 254

โมบายล์เฟส: ใช้คลอโรฟอร์ม-เมธานอล (88:15)

ดีเทคชัน: อุลตราไวโอเลต

: ฉีดพ่นด้วย สารละลาย 4-ไดเมธิลอะมิโน-ออร์โธ-เบนซัลดีไฮด์ 1.0% น้ำหนัก/ปริมาตร ในสารละลายผสม ของกรดไฮโดรคลอริก-เมธานอล (25:27)

ทดลอง: ละลายผงยาด้วยโมบายล์เฟส หรือไดเมธิลซัลฟ็อกไซด์ และหยดลงบนแผ่นซิลิกาเจล จีเอฟ 254 นำไปแช่ในโมบายล์เฟส จนตัวทำละลายขึ้นไปได้สูง 10 ซม. นำแผ่นซิลิกาเจลมาทำให้แห้ง แล้วนำโครมาโตแกรม ไปส่องดูภายใต้แสงอุลตราไวโอเลต และนำไปฉีดพ่นด้วยน้ำยาสำหรับฉีดพ่น พบว่าจะได้โครมาโตแกรม ดังแสดงในรูปที่ 6.15 โดยมีจุดของสารเป็นสีเหลือง

6) การพิสูจน์เอกลักษณ์ โดยวิธีอินฟราเรดสเปกโทรสโคปี

นำผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนทั้ง 5 ชนิด ไปวิเคราะห์ โดยวิธีอินฟราเรดสเปก

โทรสโคปี ใช้วิธีโพแทสเซียมโบรไมด์ดิสค์ แล้วนำสเปกตรัมไปเทียบกับ สารมาตรฐานที่วิเคราะห์โดยวิธีเดียวกัน ได้ผลดังแสดงในรูปที่ 6.3-6.8 นอกจากนี้ยังให้นำไปเปรียบเทียบกับสเปกตรัมของซัลฟาไดอะซีน และโซเดียมซัลฟาไดอะซีน ดังแสดงในรูปที่ 6.1-6.2 ตามลำดับ

7) อนุมูลไนเตรต

นำสารละลายซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน 2.5% ในน้ำ ตามข้อ 3 มาเติมสารละลายเกลือโซเดียมของกรดโครมาโทรปิกในกรดซัลฟิวริก 0.05% สีที่เกิดขึ้นต้องเข้มไม่เกินสารละลายไนเตรตมาตรฐาน 0.1%

8) อนุมูลโซเดียม

นำสารละลายซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน 2.5% ในน้ำ ตามข้อ 3 มาเติมกรดไนตริกเจือจาง 2-3 หยด เติมสารละลายทดสอบโคบอลต์ยูรานิลอะซิเตต ในปริมาตร 5 เท่า ถ้ามีโซเดียมอยู่ด้วย จะเห็นเป็นตะกอนสีทองของโซเดียมโคบอลต์ยูรานิลอะซิเตต และให้ทดลองเปรียบเทียบกับ สารละลายมาตรฐานโซเดียม 0.1%

9) อนุมูลเงินอิสระ

นำสารละลายซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน 2.5% ในน้ำ ตามข้อ 3 มาเติมกรดไฮโดรคลอริก ถ้ามีเงินอิสระจะเกิดตะกอนขาว ซึ่งไม่ละลายในกรดไนตริก แต่ละลายในแอมโมเนียมไฮดรอกไซด์ 6 นอร์มอล ให้ทดลองเปรียบเทียบความขุ่นกับสารละลายซิลเวอร์มาตรฐาน 100 ส่วนในล้านส่วน

10) ซัลโฟนาไมด์อิสระ

ดูผลจากการพิสูจน์เอกลักษณ์ โดยวิธีทินแลโครมาโตกราฟี

11) น้ำหนักที่สูญเสียไปเมื่อทำให้แห้ง

อบภาชนะแก้ว (ที่จะใส่ผงยา) ที่ 105 องศาเซลเซียส จนได้น้ำหนักคงที่ แล้วบรรจุผงยาที่จะวิเคราะห์ลงไป ชั่งให้รู้น้ำหนักแน่นอน แล้วอบที่ 100-105 องศาเซลเซียส จนน้ำหนักคงที่ หาน้ำหนักของผงยาที่หายไป

12) การวิเคราะห์หาปริมาณซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

12.1) การวิเคราะห์หาปริมาณเงิน ในซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

ชั่งผงยาตัวอย่างซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน อย่างถูกต้องแม่นยำประมาณ 300

มก. เติมกรดไนตริกเข้มข้น 5 มล. เติมน้ำที่ปราศจากคลอไรด์ 50 มล. เขย่าจนสารละลายหมด เติมสารละลายทดสอบเฟอร์ริกแอมโมเนียมซัลเฟต 2 มล. ไทเทรตด้วยสารละลายมาตรฐาน แอมโมเนียมไธโอไซยาเนต 0.1 นอร์มอล จนถึงจุดยุติเป็นสีแดงน้ำตาล

แอมโมเนียมไธโอไซยาเนต 0.1 นอร์มอล 1 มล. สมมูลกับซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ($C_{10}H_9AgN_4O_2S$) 35.72 มก. หรือสมมูลกับเงิน (Ag) 10.79 มก.

ตารางที่ 4.2 การวิเคราะห์หาปริมาณเงิน ในซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน	น้ำหนักสาร	ปริมาตร NH_4SCN	ปริมาณ AgSD	ปริมาณเฉลี่ย AgSD	ปริมาณ Ag	ปริมาณเฉลี่ย Ag
มาตรฐาน	0.31090	8.64	99.57	99.44 (± 0.19)	30.08	30.04 (±0.06)
	0.31570	8.75	99.30		30.00	
เตรียมตามตำรับโรงพยาบาล	0.28700	7.92	98.87	98.90 (±0..04)	29.87	29.88 (±0.01)
	0.29045	8.02	98.93		29.88	
เตรียมจากโซเดียมซัลฟาไดอะซีน	0.28915	7.98	98.88	99.12 (±0.34)	29.87	29.94 (±0.10)
	0.31300	8.68	99.36		30.01	
เตรียมตามวิธี Braun & Towle	0.28940	7.63	94.46	94.62 (±0.22)	28.53	28.58 (±0.07)
	0.30130	7.97	94.77		28.63	
ที่บดแล้ว	0.22125	6.12	99.05	99.07 (±0.02)	29.92	29.93 (±0.01)
	0.22130	6.12	99.08		29.93	

* AgSD = ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน, (NH_4SCN) ความเข้มข้น 0.1003 นอร์มอล

ปฏิกิริยาเคมี: $C_{10}H_9AgN_4O_2S + HNO_3 \longrightarrow AgNO_3 + C_{10}H_{10}N_4O_2S$

$AgNO_3 + NH_4SCN \longrightarrow AgSCN \downarrow + NH_4NO_3$

ตะกอนขาว

จุดยุติ: $Fe(NH_4)(SO_4)_2 + 3NH_4SCN \longrightarrow Fe(SCN)_3 \downarrow + 2(NH_4)_2SO_4$

ตะกอนแดง

การคำนวณ:

ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมาตรฐาน

1) % AgSD = [35.72x0.1003x8.64]/[0.1 x 310.90] x100 = 99.57

2) % AgSD = [35.72x0.1003x8.75]/[0.1 x 315.70] x100 = 99.30

เฉลี่ย % AgSD = 99.44 , SD = 0.19

1) % Ag = [10.79x0.1003x8.64]/[0.1x310.90] x 100 = 30.08

2) % Ag = [10.79x0.1003x8.75]/[0.1x315.70] x 100 = 30.00

เฉลี่ย % Ag = 30.04 , SD = 0.06

สำหรับซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ที่เตรียมโดยวิธีอื่นๆ ก็คำนวณโดยวิธีเดียวกันนี้

12.2) การวิเคราะห์หาปริมาณซัลฟาไดอะซีน ในซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

ชั่งตัวอย่างซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน อย่างถูกต้องแม่นยำ ประมาณ 100 มก. ใส่ในขวดแก้ววัดปริมาตรขนาด 100 มล. ละลายและเจือจางด้วยสารละลายแอมโมเนีย 10% จนครบปริมาตร ปิเปตสารละลายนี้ 5.0 มล. เติมน้ำจนครบ 50.0 มล. ผสมให้เข้ากัน แล้วปิเปตสารละลายนี้ 5.0 มล. เติมน้ำจนครบ 50.0 มล. นำไปวัดการดูดแสงอุลตราไวโอเลต ตั้งแต่ช่วง 215-320 นาโนเมตร เทียบกับน้ำ พบว่าได้สเปกตรัมการดูดแสงอุลตราไวโอเลต ดังแสดงในรูปที่ 6.10-6.14

ให้วิเคราะห์ซัลฟาไดอะซีนมาตรฐานควบคู่ไปด้วย โดยชั่งสารตัวอย่าง อย่างถูกต้องแม่นยำ ประมาณ 60 มก. และวิเคราะห์โดยวิธีเดียวกันกับสารตัวอย่างซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน พบว่าได้สเปกตรัมการดูดแสงอุลตราไวโอเลต ดังแสดงในรูปที่ 6.9 ซึ่งได้ผลการวิเคราะห์ดังนี้

ตัวอย่างการคำนวณหาปริมาณซัลฟาไดอะซีน ในซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมาตรฐาน มีดังนี้

ที่ความยาวคลื่น 241 นาโนเมตร

เปอร์เซ็นต์ซัลฟาไดอะซีน = [0.600 x 59.55]/[0.519 x 99.65] x 100

= 69.09

ที่ความยาวคลื่น 254 นาโนเมตร

เปอร์เซ็นต์ซัลฟาไดอะซีน = [0.598 x 59.55]/[0.517 x 99.65] x 100

= 69.12

ในการรายงานปริมาณซัลฟาไดอะซีน ในซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนนั้น จะใช้ค่าการคำนวณ จากค่าการดูดแสงที่ 254 นาโนเมตร ดังนั้นจึงได้สรุปว่ามีปริมาณซัลฟาไดอะซีน ในซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมาตรฐาน 69.1%

ตารางที่ 4.3 การวิเคราะห์หาปริมาณซัลฟาไดอะซีน ในซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

สาร	น้ำหนัก (กรัม)	ที่ λ 241 นม. A	ปริมาณ HSD	ที่ λ 254 นม. A	ปริมาณ HSD	ปริมาณซัลฟาไดอะซีน
ซัลฟาไดอะซีน	0.05955	0.519		0.517		100.0%
AgSD มาตรฐาน	0.09965	0.600	69.09	0.598	69.12	69.1%
AgSD เตรียมตามตำรับโรงพยาบาล	0.10155	0.612	69.15	0.610	69.19	69.2
AgSD เตรียมจากโซเดียมซัลฟาไดอะซีน	0.09780	0.601	70.51	0.599	70.55	70.6%
AgSD เตรียมตามวิธี Braun and Towle	0.10640	0.660	71.17	0.658	71.23	71.2%
AgSD ที่บดแล้ว	0.10090	0.613	69.71	0.611	69.75	69.8%

A = ค่าการดูดแสง, SDH = ซัลฟาไดอะซีน, AgSD = ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

13) ขนาดอนุภาค

นำผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนทุกชนิดที่เตรียมได้ และผงยามาตรฐาน ไปส่องกล้องจุลทรรศน์ เพื่อวัดขนาดอนุภาคจากสเกลที่ได้ปรับความยาวมาตรฐานแล้ว ได้ผลดังแสดงในรูปที่ 6.16-6.22

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

ผลและการวิจารณ์ผล

5.1 การสังเคราะห์ซิลเวอร์ไนเตรต จากแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้ว

แผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้ว เป็นวัสดุเหลือทิ้ง ที่มีเป็นจำนวนมากในสถานพยาบาลต่างๆ จึงต้องมีการกำจัดทิ้ง โดยการขายประมูลให้แก่พ่อค้าในราคาถูกๆ แต่ในแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์เหล่านี้มีเงิน ซึ่งเป็นสารที่มีราคาแพง ดังนั้นถ้าสามารถสังเคราะห์เงิน เหล่านั้นกลับคืนมา ให้เป็นซิลเวอร์ไนเตรต ได้อย่างคุ้มทุน ก็สามารถประหยัดค่าใช้จ่ายในการผลิตซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ในสถานพยาบาลได้ ดังนั้นจึงได้ศึกษาการสังเคราะห์ซิลเวอร์ไนเตรต จากแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้ว โดยพิจารณาถึงความเหมาะสม, ความคุ้มทุน, ความพร้อมและความเป็นไปได้เพียงไร ในการสังเคราะห์ขึ้นใช้เอง ในสถานพยาบาล

วิธีสังเคราะห์ซิลเวอร์ไนเตรต จากแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้ว ได้ใช้วิธีสังเคราะห์ของ Hill and Bellows (62) โดยแช่แผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้ว 1800 กรัม ลงในกรดไนตริกเข้มข้นมากเกินพอ ปรากฏว่าเงินละลายได้ดี เกิดเป็นซิลเวอร์ไนเตรต และมีก๊าซเกิดขึ้นด้วย ก๊าซนี้คือไนตริกอ็อกไซด์ ซึ่งเมื่อถูกกับอ็อกซิเจนจะเกิดเป็นก๊าซไนโตรเจนไดอ็อกไซด์ ซึ่งมีสีน้ำตาลแดง ทั้งนี้เนื่องจากเงินเป็นโลหะที่อยู่ต่ำว่าไฮโดรเจน ในอนุกรมอีเล็กโทรโมทีฟ (electromotive series) เงินจึงไม่สามารถเข้าแทนที่ไฮโดรเจนในกรด จึงไม่เกิดก๊าซไฮโดรเจน

$$3Ag + 4HNO_3 \longrightarrow 3\ AgNO_3 + NO + 2H_2O$$

$$2NO + O_2\ (\text{ในอากาศ}) \longrightarrow 2NO_2\uparrow \quad \text{ก๊าซสีน้ำตาลแดง}$$

การละลายของเงินในแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้วด้วยกรดไนตริกนี้ เป็นวิธีที่ดีมาก เพราะปฏิกิริยาเกิดได้เร็ว เงินจึงละลายได้ดี ได้เป็นสารละลายของซิลเวอร์ไนเตรต ซึ่งละลายในน้ำได้ดีมาก จึงสามารถกรองสารละลายซิลเวอร์ไนเตรตออกจากสารปนเปื้อนอื่นๆได้ แต่ถ้าไปใช้สารเคมีอื่นๆละลายเงินแล้ว ปฏิกิริยามักจะยุ่งยากและเกลือเงินที่ละลายน้ำได้ก็มีน้อยมาก ดังนั้นการเปลี่ยนเงินที่มีอยู่ในฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้วให้เป็นซิลเวอร์ไนเตรต จึงเป็นวิธีที่ดีที่สุด สำหรับสารปนเปื้อนอื่นๆ ซึ่งมีลักษณะเจลลาตินเหนียวๆ ก็สามารถกรองออกได้ ส่วนสารปนเปื้อนที่มีสีเหลือง

สามารถจะแยกออกได้ โดยการตกตะกอนซิลเวอร์ไนเตรต ให้เป็นซิลเวอร์คลอไรด์ ด้วยกรดไฮโดรคลอริก ซึ่งวิธีนี้เป็นวิธีที่ดีที่สุดวิธีหนึ่งในการแยกอนุมูลเงินออกจากสารอื่นๆ เพราะอนุมูลของสารอื่นๆ ที่เป็นเกลือคลอไรด์ ส่วนใหญ่ละลายน้ำได้ดีมาก มียกเว้นเกลือเพียงไม่กี่ตัวที่ไม่ละลายน้ำ เช่น ซิลเวอร์คลอไรด์, เลดคลอไรด์ และเมอร์คิวรัสคลอไรด์ เป็นต้น

$$AgNO_3 + HCl \longrightarrow AgCl + + HNO_3$$

ตะกอนขาว

กรอง และ ล้างตะกอนซิลเวอร์คลอไรด์ หลายๆครั้ง ด้วยน้ำ จนน้ำล้างตะกอนไม่มีสี สำหรับซิลเวอร์คลอไรด์นี้ เป็นตะกอนสีขาวที่ไวต่อแสงมาก ขณะที่กรองจะพบว่าตะกอนจะเปลี่ยนเป็นสีม่วงอย่างรวดเร็วโดยเฉพาะตะกอนส่วนบนๆ ที่สัมผัสกับแสง เมื่อทำให้แห้งและชั่งน้ำหนักได้ 33 กรัม คิดเป็นเปอร์เซ็นต์เงินที่มีในแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้วเท่ากับ 1.38%

ซิลเวอร์คลอไรด์	1	โมล	มาจาก	เงิน	1 อะตอม
"	143.31	กรัม	"	"	107.86 กรัม
"	33	กรัม	"	"	107.86x33/143.31
					= 24.84 กรัม

ดังนั้นเปอร์เซ็นต์เงินในแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้ว = 24.84x100/1800 = 1.38%

ซิลเวอร์คลอไรด์ไม่ละลายในน้ำและไม่ละลายในตัวทำละลายใดๆ แต่สามารถละลายได้ในแอมโมเนียเข้มข้น โดยเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนซิลเวอร์ไดแอมมีนคลอไรด์

$$AgCl + 2NH_4OH \longrightarrow Ag(NH_3)_2Cl + 2H_2O$$

ในสารละลายซิลเวอร์ไดแอมมีนคลอไรด์นี้ จะมีแอมโมเนียเข้มข้นมากเกินพอ และสารละลายนี้ควรจะใส ไม่มีตะกอนใดๆ ถ้าพบว่ามีตะกอน ให้กรองตะกอนทิ้ง เพราะขั้นตอนต่อไปจะเตรียมเป็นตะกอนของโลหะเงิน ดังนั้นถ้ามีตะกอนใดๆเหลืออยู่จะเกิดเป็นสารปนเปื้อนติดอยู่ได้

ในการรีดิวซ์ซิลเวอร์ไดแอมมีนคลอไรด์ ให้เป็นโลหะเงินอิสระนั้น Hill and Bellows (62) แนะนำให้ใช้กรดแอสคอร์บิก เพราะเป็นตัวรีดิวซ์ที่ดี และรีดิวซ์ได้

เฉพาะโลหะเงิน โดยไม่เกิดปฏิกิริยากับโลหะอื่นๆ ดังนั้นจึงเป็นปฏิกิริยาที่มีความจำเพาะเจาะจงอย่างยิ่ง ทำให้ลดการปนเปื้อนได้ดี

$$Ag^{+} + e \text{ (จากกรดแอสคอร์บิก)} \longrightarrow Ag$$

ปริมาณของกรดแอสคอร์บิกที่ใช้ในปฏิกิริยา อย่างน้อยควรมีจำนวนโมลเท่ากับเกลือเงิน ซึ่งได้คำนวณจากซิลเวอร์คลอไรด์ (AgCl = 143.3, กรดแอสคอร์บิก = 176)

ซิลเวอร์คลอไรด์	1	โมล	ใช้กรดแอสคอร์บิก	1 โมล
"	143.3	กรัม	"	176 กรัม
"	33	"	"	176x33/143.3 กรัม
			=	40.5 กรัม

แต่ในการทดลองได้ใช้กรดแอสคอร์บิกมากเกินพอถึง 45 กรัม เพื่อให้แน่ใจว่าปฏิกิริยารีดักชันได้เกิดขึ้นอย่างสมบูรณ์ กรดแอสคอร์บิกที่ใช้ ได้ละลายในน้ำจนเป็นสารละลายใสเสียก่อน จึงค่อยๆ หยดลงไปในสารละลายซิลเวอร์ไดแอมมีนคลอไรด์ช้าๆทีละหยด พร้อมกับคนสารละลายให้ทั่ว พบว่าปฏิกิริยานี้จะเกิดขึ้นเร็วมาก โดยจะเห็นเป็นตะกอนสีเทาดำละเอียดและหนักเกิดขึ้นทันที และสารละลายจะมีสีน้ำตาลเข้มมาก อันเนื่องจากสารโพลีเมอร์ ที่เกิดจากกรดแอสคอร์บิก ในแอมโมเนีย อย่างไรก็ตามควรเติมกรดแอสคอร์บิก จนเห็นว่าไม่มีตะกอนของเงินอีสระเกิดขึ้นอีก และควรเติมให้มากพอ สำหรับ Perlman และคณะฯ (63) แนะนำให้ใช้ซิลเวอร์คลอไรด์ 18 กรัม ต่อกรดแอสคอร์บิก 9 กรัม นั้นน่าจะน้อยเกินไป

ตะกอนเงินที่ได้จากการรีดิวซ์ ให้กรอง และล้างด้วยน้ำหลายๆ ครั้ง จนน้ำล้างตะกอนไม่มีสีและไม่มีฤทธิ์เป็นด่าง ทำตะกอนให้แห้งและชั่งน้ำหนัก ได้เงิน 22.6 กรัม คิดเป็นผลผลิตเงินจริง (actual yield) เป็น 1.26%

จากฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้ว	1800	กรัม	สังเคราะห์ได้เงิน	22.6 กรัม
"	100	"	"	22.6x100/1800
			=	1.26%

จะเห็นได้ว่าในขั้นตอนการสังเคราะห์ ซิลเวอร์คลอไรด์ จากแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้ว คำนวณเป็นเยอร์เซ็นต์เงินที่มีอยู่ในฟิลม์เอ็กซเรย์ 1.38% ซึ่งเป็นผลผลิต

เงินตามทฤษฎี (theoretical yield) แต่จากขั้นตอนการรีดิวซ์ซิลเวอร์คลอไรด์ไปเป็นเงินอิสระ จะได้ผลผลิตเงินจริง 1.26% ดังนั้นจึงคิดเป็นเปอร์เซ็นต์ผลผลิต (percentage yield) ได้ 91.3%

เปอร์เซ็นต์ผลผลิต = [ผลผลิตจริง] / [ผลผลิตตามทฤษฎี] x 100

เปอร์เซ็นต์ผลผลิต = 1.26/1.38 x100 = 91.3%

เปอร์เซ็นต์ผลผลิตที่ได้ 91.3% นั้นอาจเนื่องจาก มีการสูญเสียเงินไปบางส่วนในกระบวนการสังเคราะห์ เช่น ในการละลายซิลเวอร์คลอไรด์ให้เป็นซิลเวอร์ไดแอมมีนคลอไรด์ ในการรีดิวซ์ซิลเวอร์ไดแอมมีนคลอไรด์ ให้เป็นเงินอิสระ และในการกรอง ล้างและเก็บตะกอน เป็นต้น

ในการเตรียมซิลเวอร์ไนเตรต โดยละลายเงินอิสระด้วยกรดไนตริกนั้น มีสิ่งที่ควรคำนึง คือ การละลายของเกลือซิลเวอร์ไนเตรตในน้ำนั้นดีมาก พบว่า ซิลเวอร์ไนเตรต 1 กรัม ละลายในน้ำ 0.4 มล. ที่ 25 องศาเซลเซียส และละลายในน้ำเดือด 0.1 มล. แต่ละลายในแอลกอฮอล์ได้น้อยกว่า คือ สาร 1 กรัม ละลายในแอลกอฮอล์ 30 มล. ที่ 25 องศาเซลเซียส และละลายในแอลกอฮอล์เดือดได้ 6.5 มล. ดังนั้นจึงควรใช้ปริมาณกรดไนตริกเข้มข้นให้น้อยที่สุดในการละลายเงิน ให้เป็นซิลเวอร์ไนเตรต เพื่อจะได้ไม่ต้องเสียเวลา และค่าใช้จ่าย ในการระเหยน้ำออกจนกว่าจะได้ความเข้มข้นที่พอเหมาะที่ตกผลึกได้ นอกจากนี้ปฏิกิริยาการละลายเงินในกรดไนตริกนี้รุนแรง เพราะจะเกิดก๊าซไนตริกอ็อกไซด์ แล้วเปลี่ยนเป็นไนโตรเจนไดอ็อกไซด์ ซึ่งมีสีน้ำตาลแดง และมีฤทธิ์ระคายเคืองมาก ดังนั้นในการเตรียมซิลเวอร์ไนเตรต จึงต้องทำในตู้ควันโดยตลอด

$$3Ag + 4HNO_3 \longrightarrow 3AgNO_3 + NO\uparrow + 2H_2O$$

$$2NO + O_2 \text{ (ในอากาศ)} \longrightarrow 2NO_2\uparrow \quad \text{สีน้ำตาลแดง}$$

ในการเตรียมซิลเวอร์ไนเตรตนี้ ได้ใช้ผงเงิน 22.6 กรัม เติมน้ำที่ปราศจากอนุมูลคลอไรด์ 40 มล. คนและทำผงยาให้เปียกน้ำให้ทั่ว แล้วเติมกรดไนตริกเข้มข้นทีละหยดๆ ช้าๆ และคนให้ทั่ว รอจนปฏิกิริยาเกิดหมดและไม่เกิดก๊าซอีกแล้ว จึงเติมส่วนต่อไป โดยพยายามใช้กรดไนตริกเข้มข้นให้น้อยที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ ซึ่งในการทดลองใช้ประมาณ 35 มล. (มีกรดไนตริกมากเกินพอเล็กน้อย) จะได้สารละลายสีเหลืองใส ถ้าไม่ใส หรือมีตะกอนเงินเหลืออยู่ ต้องกรองทิ้งให้หมด โดยใช้เครื่องกรองภายใต้ความดันต่ำๆใช้ซินเตอร์กล๊าสเบอร์ 3 จากนั้นจึงถ่ายสารละลายซิลเวอร์

ไนเตรตใส่ในภาชนะใหม่ที่จะตกผลึก แล้วต้มสารละลายเพื่อระเหยน้ำออก จนได้ความเข้มข้นเหมาะสม ตั้งทิ้งไว้ให้ตกผลึก จะได้ผลึกใสของซิลเวอร์ไนเตรต กรองและล้างผลึกด้วยแอ็ปโซลูตเอธานอลทีละน้อย เพื่อเอากรดที่เหลือออก ทำให้แห้งและชั่งน้ำหนักได้ 33.4 กรัม คิดเป็นเปอร์เซ็นต์ผลผลิต 93.82% ซึ่งผลผลิตตามทฤษฎีควรได้ 35.6 กรัม

จากปฏิกิริยาการเตรียมซิลเวอร์ไนเตรตจากเงิน

เงิน	3 อะตอม	เตรียมซิลเวอร์ไนเตรตได้	3 โมล
"	3x107.86 กรัม	"	3x169.9 กรัม
"	22.6 "	"	[3x169.9x22.6]/[3x107.86]

ผลผลิตตามทฤษฎี = 35.6 กรัม

ผลผลิตจริง = 33.4 กรัม

เปอร์เซ็นต์ผลผลิตซิลเวอร์ไนเตรต = 33.4x100 / 35.6

= 93.8%

ในกระบวนการเตรียมซิลเวอร์ไนเตรต จากเงินนี้ พบว่ามีการสูญเสียซิลเวอร์ไนเตรตไปบางส่วน ในกระบวนการตกผลึก ซึ่งยังต้องมีสารเหลืออยู่ในสารละลายที่ตกผลึกไม่หมด และมีข้อระมัดระวังการให้แอลกอฮอล์ ควรใช้ให้น้อยที่สุด การระเหยแอลกอฮอล์ในกรดไนตริกและซิลเวอร์ไนเตรตนั้น มีปฏิกิริยาที่รุนแรงมาก

สิ่งที่ควรระวัง คือ น้ำที่ใช้ในการทดลองทั้งหมด ต้องปราศจากคลอไรด์

5.2 การสังเคราะห์เงินจากแผ่นฟิลม์ถ่ายรูปที่ใช้แล้ว

จากแผ่นฟิลม์ถ่ายรูปที่ใช้แล้ว 4700 กรัม สังเคราะห์ซิลเวอร์คลอไรด์ โดยวิธีเดียวกันกับการสังเคราะห์จากแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้ว พบว่าได้ซิลเวอร์คลอไรด์ 111.7 กรัม คิดเป็นเปอร์เซ็นต์เงินที่มีอยู่ในฟิลม์ถ่ายรูปที่ใช้แล้ว 1.79

ซิลเวอร์คลอไรด์	1 โมล	มาจากเงิน	1 อะตอม
"	143.31 กรัม	"	107.86 กรัม
"	111.7 "	"	107.86 x 111.7 / 143.31

= 84.07 กรัม

เปอร์เซ็นต์เงินในแผ่นฟิลม์ถ่ายรูปที่ใช้แล้ว = 84.07x100/4700 = 1.79%

จะเห็นได้ว่าปริมาณเงินที่มีอยู่ในแผ่นฟิลม์ถ่ายรูปที่ใช้แล้ว (1.79%) มีค่ามากกว่าปริมาณเงินที่มีอยู่ในแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้ว (1.38%) ทั้งนี้เพราะแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์มีส่วนของพลาสติกหนามากกว่าแผ่นฟิลม์ถ่ายรูป นอกจากนี้ยังมีปริมาณเงินที่เหลืออยู่ในแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์น้อยกว่า เพราะส่วนใหญ่ของเงินจะถูกน้ำยาล้างรูปล้างออกไป ซึ่งถ้าดูจากลักษณะฟิลม์ จะเห็นได้ว่าแผ่นฟิลม์ถ่ายรูปมีส่วนที่ดำมากกว่าแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ แสดงว่ามีเงินติดอยู่มากกว่า

จากการรีดิวซ์ซิลเวอร์คลอไรด์ จนได้เป็นเงินอิสระ พบว่ามีปริมาณ 77.2 กรัม คิดเป็นผลผลิตจริง 1.64% และเปอร์เซ็นต์ผลผลิต 91.6%

จากฟิลม์ถ่ายรูปที่ใช้แล้ว 4700 กรัม สังเคราะห์ได้เงิน 77.2 กรัม

" 100 " " 77.2x100/4700

ผลผลิตเงินจริง = 1.64%

เปอร์เซ็นต์ผลผลิต = ผลผลิตจริง x100 / ผลผลิตตามทฤษฎี

= 1.64 x 100 / 1.79 = 91.6%

จะเห็นได้ว่า เปอร์เซ็นต์ผลผลิตของเงิน จากซิลเวอร์คลอไรด์ ที่เตรียมจากแผ่นฟิลม์เอกซ์เรย์ที่ใช้แล้ว มีค่า 91.3% และจากแผ่นฟิลม์ถ่ายรูปที่ใช้แล้ว มีค่า 91.6% แสดงว่าเปอร์เซ็นต์ผลผลิตของเงิน จากแผ่นฟิลม์ทั้งสองชนิดนี้ มีค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

5.3 การพิจารณาความคุ้มทุน ในการสังเคราะห์ซิลเวอร์ไนเตรต จากแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้ว

ราคาสารเคมี ในปี ค.ศ 1988 ซึ่งเป็นราคาเฉลี่ยของแต่ละบริษัท มีดังนี้

ซิลเวอร์ไนเตรต	2300 บาท/ 100 กรัม
กรดไนตริก ชนิดวิเคราะห์	300 บาท/ 2.5 ลิตร
กรดแอสคอร์บิก	310 บาท/ 450 กรัม
แอมโมเนียเข้มข้น	230 บาท/ 2.5 ลิตร

จากการทดลอง: เตรียมซิลเวอร์ไนเตรตได้ 33.4 กรัม คิดเป็นเงิน 768.2 บาท

ค่าสารเคมี: กรดไนตริก 1770+35 = 1805 มล. คิดเป็นเงิน = 216.6 บาท

กรดแอสคอร์บิก 45 กรัม " = 31.0 บาท

แอมโมเนียเข้มข้น 70 มล. " = 6.4 บาท

กรดไฮโดรคลอริกเข้มข้น และแอลกอฮอล์ ประมาณ 10.0 บาท

รวม = 264.0 บาท

จากการทดลอง สังเคราะห์ซิลเวอร์ไนเตรต จากแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้ว ได้มูลค่าประมาณ 768 บาท จะเสียค่าสารเคมี 264 บาท ซึ่งจะเห็นว่าแตกต่างจากการทดลองของ Hill and Bellows (62) ที่สังเคราะห์ซิลเวอร์ไนเตรต (จากวัสดุที่มีโลหะเงิน) ได้มูลค่า $ 45 แต่เสียค่าสารเคมีเพียง $ 2.10 การที่ค่าสารเคมีที่ทดลองในครั้งนี้มีมูลค่าสูงมาก เพราะส่วนใหญ่เป็นค่ากรดไนตริก ชนิดวิเคราะห์ ซึ่งมีราคาแพงมาก และยังต้องใช้เป็นจำนวนมากเกินพออีกด้วย ทั้งนี้เพราะในห้องปฏิบัติการเคมี มีความจำเป็นต้องสั่งซื้อกรดนี้มาจากต่างประเทศ ซึ่งมีใช้กันแต่ชนิดนี้เท่านั้น นอกจากนี้สารเคมีทุกชนิดที่ใช้ ก็ล้วนแต่ต้องสั่งมาจากต่างประเทศทั้งสิ้น จึงทำให้มีมูลค่า สูงกว่าราคาของสารเคมี จากภายในประเทศของเขาเอง นอกจากนี้ ปริมาณเงิน ที่มีอยู่ในแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้วนั้น มีปริมาณน้อย แต่ที่ต้องใช้กรดไนตริกปริมาณมาก เนื่องจากแผ่นฟิลม์มีขนาดใหญ่ และในการทดลองไม่ได้ย่อยแผ่นฟิลม์ให้มีขนาดเล็กลง เพราะต้องการนำแผ่นพลาสติกที่เหลือ ไปใช้ประโยชน์อย่างอื่นอีก ดังนั้นค่าสารเคมีที่ใช้จริงๆ สามารถทำให้ถูกลงได้ ถ้าเปลี่ยนไปใช้กรดไนตริกที่มีความบริสุทธิ์ต่ำกว่านี้ และใช้จำนวนกรดไนตริกให้พอเหมาะกับปริมาณสาร (ซึ่งต้องย่อยแผ่นฟิลม์ให้เล็กลงมากๆ)

นอกจากค่าสารเคมีแล้ว ค่ากระแสไฟฟ้า และค่าแรงงาน ก็ต้องคิดด้วย แต่เนื่องจากการสังเคราะห์สารจำนวนน้อยๆ ทั้งค่ากระแสไฟฟ้า และค่าแรงงาน ที่คิดได้มักไม่ใช่ค่าที่แท้จริง ในที่นี้จึงไม่ได้คิด แต่อย่างไรก็ตาม การเตรียมสารยิ่งมาก ค่าใช้จ่ายต่างๆ ทั้งค่ากระแสไฟฟ้า และค่าแรงงาน ต่อหน่วยของสารที่สังเคราะห์ขึ้นนั้นมักจะถูกลงเสมอ ดังนั้นการสังเคราะห์ซิลเวอร์ไนเตรต จากแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้วนั้น ควรทำกันในโรงงานอุตสาหกรรม มากกว่าที่จะเตรียมขึ้นใช้เองในโรงพยาบาล ซึ่งใช้ซิลเวอร์ไนเตรต ในปริมาณน้อย และถ้าเตรียมขึ้นไว้ใช้เองจะไม่คุ้มทุน

5.4 พิจารณาความเหมาะสมในการสังเคราะห์ซิลเวอร์ไนเตรต จากแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้ว

การเตรียมซิลเวอร์ไนเตรต จากแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้วนั้น มีความยุ่งยากมากในช่วงต้นๆ นับตั้งแต่การล้างเงินออกจากแผ่นฟิลม์ ซึ่งทำได้ยากลำบาก เพราะแผ่นพลาสติกมักจะมีแรงดึดตัวมาก ทำให้สารละลายกรด และซิลเวอร์ไนเตรต

กระเด็นถูกผู้ทดลองเสมอๆ ซึ่งสารละลายซิลเวอร์ไนเตรต ในกรดไนตริกเข้มข้นนี้มีอันตรายสูงมาก เพราะกรดไนตริกจะระคายเคืองและตกตะกอนโปรตีนที่ผิวหนัง ทำให้ผิวหนังมีสีเหลือง ส่วนซิลเวอร์ไนเตรต จะทำให้เกิดรอยเปื้อนดำติดแน่นที่ผิวหนังและเสื้อผ้า แต่กระบวนการต่อจากนั้น ตั้งแต่การตกตะกอนเป็นซิลเวอร์คลอไรด์ จนถึงการเตรียมเป็นซิลเวอร์ไนเตรตเพื่อตกผลึกนั้น ไม่ยุ่งยากนัก แต่อย่างไรก็ดี การสังเคราะห์ซิลเวอร์ไนเตรต เป็นจำนวนไม่มากในสถานพยาบาลนั้นไม่เหมาะสม นอกจากจะไปใช้เตรียมในอุตสาหกรรมจึงจะดีกว่า โดยเฉพาะถ้าในสถานพยาบาลมีบุคคลากรทางสาธารณสุขจำกัด แต่การจะสังเคราะห์สารนั้น ต้องอาศัยผู้ที่มีประสบการณ์เฉพาะ และอาศัยเครื่องมือบางอย่าง เช่น ตู้ควัน การกรองสารภายใต้สุญญากาศ เป็นต้น ซึ่งถ้าสถานพยาบาล จะต้องลงทุนซื้อเครื่องมือเหล่านี้ ก็จะไม่คุ้มทุน ดังนั้นถ้าซิลเวอร์ไนเตรต ที่จะใช้ไม่มากพอแล้ว ก็ไม่เหมาะที่จะสังเคราะห์ใช้เอง เพราะไม่คุ้มทุน

โดยสรุปการสังเคราะห์ซิลเวอร์ไนเตรต จากแผ่นฟิลม์เอ็กซเรย์ที่ใช้แล้ว ในสถานพยาบาลนั้นไม่เหมาะสม แต่เหมาะที่จะสังเคราะห์ในอุตสาหกรรม เพราะมีความคุ้มทุนสูง

5.5 การวิเคราะห์คุณภาพและปริมาณ ของซิลเวอร์ไนเตรต ที่สังเคราะห์ขึ้น

ซิลเวอร์ไนเตรตที่สังเคราะห์ขึ้นมีลักษณะเป็นผลึกใสขาว เมื่อตรวจสอบคุณภาพพบว่ามีคุณภาพ ตามข้อกำหนดในเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา USP XXI โดยมีปริมาณซิลเวอร์ไนเตรตเฉลี่ย 99.9 %

5.6 การสังเคราะห์ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ตามตำรับโรงพยาบาล

จากการศึกษาวิจัยของ สำลี ใจดี และคณะฯ (64) ได้พิจารณาคัดเลือกตำรับยาต่างๆ ที่ควรได้มีการผลิตขึ้นใช้เองในโรงพยาบาลชุมชน โดยมีการวิจัยยาในแต่ละตำรับ ในแง่ ความจำเป็นที่ต้องมียานั้นๆใช้ในโรงพยาบาล, ความพร้อมของโรงพยาบาลที่จะผลิตยานั้นเองได้หรือไม่, ความเหมาะสม, ความคุ้มทุน, ค่าแรง, ต้นทุนดำเนินการ และค่าเสื่อมราคาต่างๆ ตลอดจนยาที่ผลิตขึ้นเองนั้น จะมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยหรือไม่? มากน้อยเพียงไร จากนั้นจึงได้สรุปว่ายาตำรับใดควรจะผลิตขึ้นใช้เองหรือซื้อมา ซึ่งจากการศึกษาวิจัย คณะฯ ผู้วิจัยได้เสนอว่า ตำรับยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนครีม เป็นหนึ่งในหลายๆตำรับ ที่ได้รับการคัดเลือกว่าควรให้มีการผลิต

ขึ้นใช้เองในโรงพยาบาลชุมชน เพราะมีความคุ้มทุนสูงมาก, ทุกโรงพยาบาลมีความจำเป็นต้องใช้ยานี้ และโรงพยาบาลมีความพร้อมที่จะผลิตเองได้ และเป็นยาที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงมาก ในขณะที่ไม่มีความเสี่ยงอันตราย และไม่สามารถหาสมุนไพรมาใช้ทดแทนได้

ดังนั้นจึงน่าที่จะศึกษาวิจัยคุณภาพมาตรฐาน ของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ที่สังเคราะห์ขึ้นเองในโรงพยาบาลชุมชน ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้ ได้ทดลองสังเคราะห์ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ตามสูตรตำรับของโรงพยาบาลเสนา จังหวัดพระนครศรีอยุธยา (ต้นตำรับเดิมนั้นเป็นของโรงพยาบาลสระบุรี) โดยใช้วิธีการและเทคนิคของเภสัชกรปรมินทร์ วีรอนันตวัฒน์ ดังนี้

การเตรียมโซเดียมซัลฟาไดอะซีน โดยใช้ซัลฟาไดอะซีนทำปฏิกิริยากับโซเดียมไฮดรอกไซด์ ในปริมาณที่มีจำนวนโมลเท่ากัน พบว่าได้สารละลายใสของโซเดียมซัลฟาไดอะซีน ถ้าไม่ใสอาจใช้ความร้อนช่วย และถ้ายังมีตะกอน ต้องกรองทิ้ง เพราะตะกอนนั้นอาจเป็นสิ่งปนเปื้อนอื่นๆ หรือเป็นซัลฟาไดอะซีนที่ไม่ละลายในน้ำ ซึ่งจากการทดลองพบว่าสารละลายนี้ มีสีเหลืองอ่อนมีพีเอช 10.5 เนื่องจากเป็นเกลือของด่างแก่ (โซเดียมไฮดรอกไซด์) และกรดอ่อน (ซัลฟาไดอะซีน) จากนั้นจึงเติมน้ำให้เจือจางมากๆ เพราะขั้นต่อไปจะเป็นการเตรียมยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ซึ่งเป็นตะกอนที่เกิดขึ้นทันที ที่โซเดียมซัลฟาไดอะซีนทำปฏิกิริยากับ ซิลเวอร์ไนเตรต ดังนั้นถ้าสารละลายมีความเข้มข้นมากเกินไป จะทำให้มีโอกาสเกิดการปนเปื้อนจากโซเดียมซัลฟาไดอะซีนที่ติดอยู่ในตะกอนได้

สารละลายซิลเวอร์ไนเตรตในน้ำ ก็ต้องใส ซึ่งมีข้อที่ควรระวังมาก คือ น้ำที่ใช้ต้องปราศจากอนุมูลคลอไรด์ และคาร์บอเนต ไม่เช่นนั้นจะทำให้เกิดตะกอนขาวของซิลเวอร์คลอไรด์ และซิลเวอร์คาร์บอเนตได้ ดังนั้นถ้าพบว่ามีตะกอนเกิดขึ้น ต้องกรองทิ้ง ถ้าไม่กรองทิ้งจะทำให้ตะกอนเหล่านี้ ไปเป็นสิ่งปนเปื้อนในซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนที่สังเคราะห์ขึ้น นอกจากนี้ยังควรระวังว่า ซิลเวอร์ไนเตรตมีความไวต่อแสงมาก ถ้าทิ้งไว้นานๆจะทำให้สารละลายมีสีคล้ำของซิลเวอร์อ็อกไซด์ได้ จึงควรทดลองให้เร็วๆ สารละลายซิลเวอร์ไนเตรตในน้ำ พบว่ามีพีเอช 5.5 ซึ่งเป็นกรดเล็กน้อย และควรเตรียมเป็นสารละลายที่เจือจางพอสมควร

เมื่อจะเตรียมซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ให้เติมสารละลายซิลเวอร์ไนเตรต ลงในสารละลายโซเดียมซัลฟาไดอะซีนให้ช้าที่สุด ทีละหยดๆ พร้อมกับคนสารละลาย

ตลอดเวลา ซึ่งจะเห็นตะกอนขาวของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนเกิดขึ้นทันที ถ้าเติมสารเร็วเกินไป จะทำให้ตะกอนที่ได้อาจมีสิ่งปนเปื้อนมาก และเมื่อเติมสารที่ทำปฏิกิริยากัน จนหมดแล้ว ต้องตั้งทิ้งให้ปฏิกิริยาเกิดอย่างสมบูรณ์ในที่มืดอีก 1 ชั่วโมง วัดพีเอชได้ 7.8 แสดงว่าปฏิกิริยานี้ยังมีโซเดียมซัลฟาไดอะซีนเหลืออยู่อีกเล็กน้อย เมื่อกรองและล้างตะกอนไปเรื่อยๆ จนน้ำล้างตะกอนไม่มีอนุมูลของโซเดียม (โดยทดสอบกับโคบอลต์ยูรานิลอะซิเตตแล้วไม่มีตะกอนสีทองเกิดขึ้น) ซึ่งอนุมูลโซเดียมนี้ อาจมาจากโซเดียมไนเตรตที่เกิดขึ้นจากปฏิกิริยา และจากโซเดียมซัลฟาไดอะซีนที่มีมากเกินพอ และพบว่าไม่มีอนุมูลเงิน (ทดสอบโดยทำปฏิกิริยากับกรดไฮโดรคลอริกแล้วไม่มีตะกอนขาวเกิดขึ้น) ซึ่งอนุมูลเงินนี้อาจมาจากซิลเวอร์ไนเตรต และพบว่าสารละลายสุดท้ายที่ล้างสารปนเปื้อนต่างๆหมดแล้ว มีพีเอช 6.8

ในการสังเคราะห์ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนนี้ นิยมใช้ซิลเวอร์ไนเตรต น้อยกว่าจำนวนที่สมมูลกับโซเดียมซัลฟาไดอะซีนเล็กน้อย นั่นคือใช้ 16.5 กรัม แทนที่จะเป็น 16.9 กรัม ทั้งนี้เพราะไม่ต้องการไม่มีอนุมูลเงิน เหลือติดอยู่กับตะกอนซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ซึ่งมักจะทำให้ผงยามีสีดำ อันเกิดจากซิลเวอร์ออกไซด์ได้ ดังนั้นในปฏิกิริยานี้ จึงมีโซเดียมซัลฟาไดอะซีนเหลืออยู่ ซึ่งต้องล้างตะกอนซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ให้ปราศจากโซเดียมซัลฟาไดอะซีนที่มากเกินพอ เพราะถ้ามีซัลฟาไดอะซีนอิสระเหลืออยู่จะทำให้เกิดพิษจากซัลฟาไดอะซีน ที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตได้ ดังนั้นจึงได้ทดสอบน้ำล้างตะกอน ให้ปราศจากอนุมูลโซเดียมและเงิน ดังกล่าว

การคำนวณผลผลิตของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ใช้ซิลเวอร์ไนเตรตเป็นตัวกำหนด

ใช้ซิลเวอร์ไนเตรต	16.5	กรัม
สังเคราะห์ได้ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน	31.9	กรัม

ซิลเวอร์ไนเตรต 1 โมล สังเคราะห์ได้ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน 1 โมล

" 169.9 กรัม " " 357.13 กรัม

" 16.5 กรัม " " 357.13x16.5/169.9

ผลผลิตซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนตามทฤษฎี = 34.68 กรัม

ผลผลิตซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนจริง = 31.9 กรัม

เปอร์เซ็นต์ผลผลิต = 31.9x100/34.68

= 92.0 %

การกรองตะกอนซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนนั้น ได้ใช้ตามวิธีที่ใช้กันในโรงพยาบาลชุมชน คือ กรองด้วยผ้าลินินหนาๆ ซึ่งพบว่ากรองได้ดี แต่อาจสูญเสียตะกอนไปบ้างเล็กน้อย ในระยะต้นๆของการกรอง ทั้งนี้เพราะตะกอนได้หลุดรอดผ่านผ้ากรองไปได้ แต่เมื่อกรองต่อไปๆ ตะกอนที่อุดรูผ้ามากขึ้น จะช่วยทำให้การสูญเสียตะกอนน้อยลง การกรองโดยวิธีนี้ทำได้ง่าย สะดวก ประหยัด ต้นทุนต่ำ และไม่ต้องใช้เครื่องมือพิเศษอะไรมากนัก แต่กลับจะได้ตะกอนขาวดี ส่วนเปอร์เซ็นต์ผลผลิตจะลดลงเหลือ 92.0% อันเนื่องจาก มีการสูญเสียตะกอนไปบ้างระหว่างการกรอง

5.7 การสังเคราะห์โซเดียมซัลฟาไดอะซีน

การสังเคราะห์โซเดียมซัลฟาไดอะซีนขึ้นนี้ เพื่อต้องการนำไปใช้ในการเตรียมซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนต่อไปในภายหลัง วิธีการสังเคราะห์ได้ใช้ปฏิกิริยาของ ซัลฟาไดอะซีนกับโซเดียมไฮดรอกไซด์ แล้วให้ตกผลึกโซเดียมซัลฟาไดอะซีนในเอธานอล ซึ่งต้องใช้วิธีระเหยเอาน้ำออก ภายใต้ความดันต่ำในเครื่องระเหยชนิดหมุน ดังนั้นการเตรียมนี้ จึงต้องใช้เครื่องมือพิเศษ (ซึ่งโรงพยาบาลชุมชนมักไม่มี) ในการตกผลึกโซเดียมซัลฟาไดอะซีนนั้น มักทำได้ยาก อันเนื่องจากโซเดียมซัลฟาไดอะซีน มีการละลายน้ำดีมาก จึงจำเป็นต้องใช้แอลกอฮอล์จำนวนมากเพื่อช่วยการระเหยเอาน้ำออกไป และเพื่อลดการละลายของสารเมื่ออยู่ในแอลกอฮอล์ด้วย ดังนั้นวิธีนี้จึงทำให้ต้นทุนการผลิตสูงขึ้น) ซึ่งจากการทดลองหลังจากทำผงยาให้แห้งแล้ว ผงยามีสีขาว มีน้ำหนัก 200.5 กรัม มีอินฟราเรดสเปกตรัมดังแสดงในรูปที่ 6.2 ซึ่งจะเห็นได้ว่าแตกต่างจากอินฟราเรดสเปกตรัมของซัลฟาไดอะซีน ดังแสดงในรูปที่ 6.1

การคำนวณผลผลิต ได้ใช้ซัลฟาไดอะซีนเป็นตัวกำหนด เพราะโซเดียมไฮดรอกไซด์ที่ใช้นั้น มีปริมาณมากเกินพอ

ซัลฟาไดอะซีน 1 โมล	สังเคราะห์โซเดียมซัลฟาไดอะซีนได้	1	โมล
" 250.28 กรัม	"	272.28	กรัม
" 200	"	272.28x200/250.28	
ผลผลิตโซเดียมซัลฟาไดอะซีนตามทฤษฎี	=	217.6	กรัม
ผลผลิตโซเดียมซัลฟาไดอะซีนจริง	=	200.5	กรัม
เปอร์เซ็นต์ผลผลิต	=	200.5x100/217.6	
	=	92.1 %	

เปอร์เซ็นต์ผลผลิตของโซเดียมซัลฟาไดอะซีนมี 92.1 % เพราะตัวยาบางส่วนมีเหลือค้างอยู่ ในสารละลายที่เหลือจากการตกผลึก

5.8 การสังเคราะห์ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนจากโซเดียมซัลฟาไดอะซีน

การสังเคราะห์ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน โดยใช้สารละลายโซเดียมซัลฟาไดอะซีน (แทนการใช้ซัลฟาไดอะซีน ทำปฏิกิริยากับโซเดียมไฮดรอกไซด์) ทำปฏิกิริยากับซิลเวอร์ไนเตรต ก็เพราะเกรงว่า เมื่อให้ซัลฟาไดอะซีนในโซเดียมไฮดรอกไซด์ ทำปฏิกิริยากับซิลเวอร์ไนเตรตโดยตรง อาจจะทำให้เกิดตะกอนขาว ของซิลเวอร์ไฮดรอกไซด์ ผสมกับซัลฟาไดอะซีน เช่นเดียวกันกับปัญหาการสังเคราะห์ซิงค์ซัลฟาไดอะซีน ซึ่งมักเกิดเป็นของผสมทางกายภาพของ ซัลฟาไดอะซีน กับ ซิงค์ไฮดรอกไซด์ หรือ กับ เบสิกซิงค์ซัลฟาไดอะซีน $Zn(HSD)_2(OH)_2$ (57) ดังนี้

$$C_{10}H_9N_4O_2S^- + H^+ + Na^+ + OH^- \rightleftharpoons C_{10}H_9N_4O_2S^- + Na^+ + H_2O$$

$$Ag^+ + NO_3^- + C_{10}H_9N_4O_2S^- + H^+ + Na^+ + OH^- \rightleftharpoons \underset{\text{ตะกอนขาว}}{AgOH} + \underset{\text{ตะกอนขาว}}{C_{10}H_{10}N_4O_2S} + NaNO_3$$

ดังนั้นจึงได้เตรียมเป็นโซเดียมซัลฟาไดอะซีนบริสุทธิ์ขึ้นก่อน แล้วนำมาทำปฏิกิริยากับสารละลายซิลเวอร์ไนเตรต โดยใช้จำนวนโมลเท่ากัน และเตรียมตามตำรับโรงพยาบาล ในวิธีที่ 4.3.5 เพื่อเปรียบเทียบความยากง่าย และผลผลิตซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ซึ่งพบว่าการเตรียมผลิกโซเดียมซัลฟาไดอะซีนนั้นยากกว่ามาก และใช้เวลายานานกว่า ค่าใช้จ่ายสูงกว่า ส่วนการเตรียมเป็นซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนนั้นทั้ง 2 วิธี ใช้กระบวนการเตรียมที่ไม่แตกต่างกัน

$$AgNO_3 + C_{10}H_9NaN_4O_2S \longrightarrow \underset{\text{ตะกอนขาว}}{C_{10}H_9AgN_4O_2S} \downarrow + NaNO_3$$

ตะกอนซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนที่ได้มีสีขาว มีน้ำหนัก 31.8 กรัม คิดเป็นเปอร์เซ็นต์ผลผลิต 91.7% ซึ่งจะเห็นได้ว่าเปอร์เซ็นต์ผลผลิต ไม่ต่างจากการสังเคราะห์ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ตามตำรับโรงพยาบาล อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งจะได้เปอร์เซ็นต์ผลผลิต 92.0%

การคำนวณผลผลิต ใช้ซิลเวอร์ไนเตรต เป็นตัวกำหนด เพราะโซเดียมซัลฟาไดอะซีนมีปริมาณมากเกินพอ

ซิลเวอร์ไนเตรต	1	โมล.	สังเคราะห์ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนได้	1	โมล.
"	169.9	กรัม	"	357.13	กรัม
"	16.5	"	"	357.13x16.5/169.9	

ผลผลิตซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนตามทฤฎี = 34.68 กรัม

ผลผลิตซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนจริง = 31.8 กรัม

เปอร์เซนต์ผลผลิต = 31.8x100/34.68

= 91.7 %

แต่ถ้าคำนวนโดยตั้งต้นจาก ซัลฟาไดอะซีนเหมือนกัน พบว่าวิธีนี้ จะมีเปอร์เซนต์ผลผลิตเพียง

91.7x92.1 /100 = 84.5 %

ซึ่งน้อยกว่าวิธีเตรียมตามตำรับโรงพยาบาลมาก

5.9 การสังเคราะห์ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ตามวิธี Braun and Towle

การสังเคราะห์ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนตามวิธีของ Braun and Towle (59) ได้ใช้โซเดียมซัลฟาไดอะซีน ทำปฏิกิริยากับ ซิลเวอร์ไนเตรต โดยให้มีจำนวนโมลเท่ากัน แต่สารละลายที่ทำปฏิกิริยากันนั้น มีความเข้มข้นมากกว่าวิธีที่ 4.3.5 ประมาณ 5 เท่า โดยสารละลายผสมแล้วมีปริมาตร รวมเป็น 320 มล. ในขณะที่วิธีเตรียมตามตำรับโรงพยาบาล มีปริมาตรของสารละลายผสมรวมกันเป็น 1600 มล.

ในการเตรียมยาที่ต้องการตะกอนนั้น จะต้องพิจารณาความเข้มข้นของสารที่ทำปฏิกิริยากัน และการละลายของผลผลิตที่ได้ ถ้าสารละลายเจือจางมาก และผลผลิตมีการละลายน้ำดี ก็อาจทำให้สูญเสียผลผลิตบางส่วนที่ละลายไปในน้ำ แต่ถ้าสารละลายเข้มข้นมาก ตะกอนที่เกิดขึ้นจะเกิดมาก และเกิดทันที จนไปห่อหุ้มสารอื่นๆ เช่น สารที่ทำปฏิกิริยา หรือ ผลผลิตพลอยได้อื่นๆ เข้าไปในตะกอน จึงมักทำให้ตะกอนมีสิ่งปนเปื้อนมาก ดังนั้นการเตรียมยาที่เป็นตะกอน ในสารละลายที่เจือจางมากๆ ตามวิธีโรงพยาบาล น่าจะมีความบริสุทธิ์สูงกว่า

ตะกอนซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนที่ได้เป็นผงสีขาว มีน้ำหนัก 31.4 กรัม คิดเป็นเปอร์เซ็นต์ผลผลิต 90.5% ซึ่งจะเห็นได้ว่า เปอร์เซ็นต์ผลผลิตของวิธีการเตรียมทั้ง 3 วิธี ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

5.10 การวิเคราะห์ธาตุ

การวิเคราะห์หาชนิดและปริมาณธาตุ ที่เป็นองค์ประกอบ ในสารที่สังเคราะห์

ขั้นนั้นเป็นวิธีหนึ่ง ในการหาสูตรเอ็มไพริคอลของสาร เพื่อบอกให้ทราบว่าสารนั้นๆมีอัตราส่วนของธาตุแต่ละชนิดเป็นอย่างไร ซึ่งต้องสอดคล้องกับสูตรโครงสร้างของสารนั้นด้วย

จากผลการวิเคราะห์ธาตุ ของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ที่สังเคราะห์ขึ้นทั้ง 3 วิธี มีดังนี้

ตารางที่ 5.1 ชนิดและปริมาณของธาตุที่พบในซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนที่สังเคราะห์ได้

ชนิดของธาตุ	ปริมาณธาตุ (เปอร์เซ็นต์)			
	จากการคำนวน	จากตำรับ ร.พ	จากโซเดียมซัลฟาไดอะซีน	จากวิธี Braun and Towle
C	33.63	33.82	33.70	34.14
H	2.54	2.54	2.46	2.58
N	15.69	15.62	15.50	15.74

การคำนวณตามทฤษฎี จากสูตรเอ็มไพริคอล $C_{10}H_9AgN_4O_2S$ มีดังนี้

10 C = 10x12.01	= 120.1	=	33.63 %
9 H = 9x1.008	= 9.072	=	2.54 %
Ag = 1x107.9	= 107.9	=	30.21 %
4 N = 4x14.01	= 56.04	=	15.69 %
2 O = 2x16.00	= 32.00	=	8.96 %
1 S = 1x32.06	= 32.06	=	8.98 %
รวม	= 357.172	=	100.00 %

จากการทดลอง พบว่าเปอร์เซ็นต์ของ C H N ในซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ที่สังเคราะห์ได้ทั้ง 3 วิธี ได้ผลสอดคล้องกับปริมาณที่ได้จากการคำนวณ ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าสารที่สังเคราะห์ขึ้นจาก ซัลฟาไดอะซีนทำปฏิกิริยากับซิลเวอร์ไนเตรตนั้น เป็นซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนอย่างแน่นอน โดยมีสูตรเอ็มไพริคอลเป็น $C_{10}H_9AgN_4O_2S$

5.11 การลดขนาดอนุภาค ของผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

ผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ที่เตรียมขึ้นทั้ง 3 วิธี เมื่อนำไปตรวจดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ ปรากฏว่ามีลักษณะเป็นผลึกรูปเข็ม และมีขนาดไม่เข้ามาตรฐานตามเภสัชตำรับดัช IX เพราะส่วนมากมีขนาดอนุภาคเฉลี่ย ประมาณ 20 ไมโครเมตร ดังแสดงในรูปที่ 6.17-6.19 ซึ่งจะต่างจากผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมาตรฐาน ที่มีลักษณะเป็นผงละเอียด และมีขนาดอนุภาค ตามข้อกำหนดในมาตรฐาน กล่าวคือ 90% ของผงยา มีขนาดเท่ากับหรือเล็กกว่า 10 ไมโครเมตร 99% ของผงยา มีขนาดไม่เกิน 20 ไมโครเมตร และ 100% ของผงยา มีขนาดไม่เกิน 50 ไมโครเมตร ดังแสดงในรูปที่ 6.16

ดังนั้นจึงได้ทดลองลดขนาดอนุภาคของผงยา โดยการปั่นด้วยเครื่องไฟฟ้า และการบดด้วยมือ สำหรับผงยาที่ปั่นด้วยเครื่องไฟฟ้า พบว่าจะมีลักษณะเป็นผงฟูสีขาว และมีลักษณะไม่แตกต่างจากผงยาเดิมมากนัก กล่าวคือผงยามีประจุไฟฟ้ามาก และเมื่อนำไปตรวจดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ พบว่า ผงยามีลักษณะและขนาดอนุภาคเหมือนเดิม ดังแสดงในรูปที่ 6.20-2.21

ส่วนผงยาที่ได้จากการบดในโกร่งกระเบื้อง ด้วยมือโดยใช้แอ็ปโซลูตเอธานอลช่วยทำให้ตัวยาเปียก และบดนานประมาณ 5 นาที จนแอลกอฮอล์ระเหยไปหมด พบว่าจะได้ผงยาแห้งมีลักษณะหนัก และสีคล้ำลงเล็กน้อย เมื่อนำไปตรวจดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ พบว่ามีลักษณะเป็นผงละเอียด และมีขนาดอนุภาคเล็กลง จนเข้าตามข้อกำหนดในมาตรฐานเภสัชตำรับดัช IX ได้ ดังแสดงในรูปที่ 6.22

สำหรับขนาดอนุภาคของผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนนี้ มีความสำคัญต่อคุณภาพและประสิทธิภาพในการรักษา ทั้งนี้เพราะซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมีการละลายน้ำน้อยมาก ประมาณ 0.2 มก./100 มล. ดังนั้นขนาดของผงยายิ่งเล็กเท่าไร ยิ่งทำให้การแตกตัวของเงินดีขึ้น และทำให้การออกฤทธิ์ของยาดีมากขึ้นด้วย

โดยสรุปผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนที่เตรียมขึ้น ไม่ว่าจะโดยวิธีใดๆก็ตาม ควรนำมาบดเพื่อลดขนาดอนุภาคให้เล็กที่สุด จนเข้ามาตรฐานตามข้อกำหนดในเภสัชตำรับดัช IX

5.12 การวิเคราะห์คุณภาพและปริมาณ ของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

การวิเคราะห์คุณภาพและปริมาณ ของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ที่ได้สังเคราะห์ขึ้น ทั้ง 3 วิธี คือ สังเคราะห์ตามตำรับโรงพยาบาล (4.3.5) สังเคราะห์จากโซเดียมซัลฟาไดอะซีน (4.3.7) และสังเคราะห์ตามวิธี Braun and Towle (4.3.8) และยังได้วิเคราะห์ผงยา ที่ได้จากการบดซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ที่สังเคราะห์ตามตำรับโรงพยาบาล (4.3.9 ข้อ 2) โดยเปรียบเทียบกับซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมาตรฐาน ซึ่งได้ผลดังนี้

5.12.1 ลักษณะทางกายภาพ

ผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนที่สังเคราะห์ได้ทั้ง 3 วิธี พบว่า มีสีขาว ฟู เบา มีประจุไฟฟ้ามาก ไม่มีกลิ่น ส่วนผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมาตรฐาน และผงยาที่ได้จากการบดแล้ว พบว่ามีสีขาวคล้ำกว่า ผงยาหนักกว่าเป็นผงยาละเอียด และไม่ค่อยจะมีประจุไฟฟ้า

5.12.2 การละลาย

ผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนทั้ง 5 ชนิด ไม่ละลายในน้ำ ไม่ละลายในตัวทำละลายอินทรีย์ ละลายได้ช้าๆในแอมโมเนีย และละลายได้ในกรดไนตริก

สำหรับผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนที่สังเคราะห์ได้ทั้ง 3 วิธี เมื่อละลายในกรดไนตริก จะค่อยๆ แตกตัวเป็นสีขาวขุ่นๆ ก่อนแล้วจึงละลายไปหมด ส่วนผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมาตรฐาน และผงยาที่ได้จากการบดแล้ว เมื่อละลายในกรดไตริก จะแตกตัวเป็นสีขาวขุ่นส่วนหนึ่ง และมีตะกอนสีเหลืองเหนียวอีกส่วนหนึ่ง ส่วนที่เป็นสีขาวจะละลายไปก่อนอย่างรวดเร็ว ส่วนตะกอนเหลืองจึงค่อยๆละลายต่อไปจนหมด

5.12.3 ความเป็นกรด

สารละลายซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนทั้ง 5 ชนิดในน้ำ พบว่ามีพีเอชไม่แตกต่างกัน คือ อยู่ในช่วง 5.5-6 และทุกตัวเข้าตามข้อกำหนดในเภสัชตำรับดัช IX ที่ให้มีพีเอชอยู่ระหว่าง 4.5-6.5

5.12.4 การพิสูจน์เอกลักษณ์โดยวิธีเคมี

5.12.4.1 ทดสอบอนุมูลเงิน

ทดสอบโดยละลายผงยาตัวอย่าง ในกรดไนตริก แล้วเติมกรดไฮโดรคลอริกลงไป พบว่าผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนทั้ง 5 ชนิด เกิดตะกอนสีขาวของซิลเวอร์คลอไรด์ ซึ่งละลายได้แอมโมเนีย เกิดเป็นซิลเวอร์ไดแอมมีนคลอไรด์ ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนทั้ง 5 ชนิด มีอนุมูลเงินอยู่ด้วย

$$C_{10}H_9AgN_4O_2S + HNO_3 \longrightarrow AgNO_3 + C_{10}H_{10}N_4O_2S$$

$$AgNO_3 + HCl \longrightarrow \underset{\text{ตะกอนขาว}}{AgCl\downarrow} + HNO_3$$

$$AgCl + 2NH_4OH \longrightarrow \underset{\text{ซิลเวอร์ไดแอมมีนคลอไรด์}}{Ag(NH_3)_2Cl} + 2H_2O$$

5.12.4.2 ทดสอบซัลโฟนาไมด์

ทดสอบซัลโฟนาไมด์ โดยวิธีไดอะโซไทส์และคัปปิง ทำให้เกิดสีม่วงแดง ผลการวิเคราะห์พบว่าผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนทั้ง 5 ชนิด มีซัลโฟนาไมด์อยู่ด้วย

5.12.5 การพิสูจน์เอกลักษณ์โดยวิธีทินแลโครมาโตกราฟี

การพิสูจน์เอกลักษณ์โดยวิธีทินแลโครมาโตกราฟี ตามวิธีที่ 4.3.11 ข้อ 5 จะได้โครมาโตแกรมของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนทั้ง 5 ชนิด ดังแสดงในรูปที่ 6.15 ซึ่งจะเห็นว่า ผงยาแต่ละชนิดจะมีจุดในโครมาโตแกรมเพียงจุดเดียว มีค่า hRf เท่ากัน คือ ประมาณ 0.57 และเมื่อฉีดพ่นโครมาโตแกรมด้วย 4-ไดเมธิลอะมิโน-ฮยร์โธ-เบนซัลดีไฮด์ จะได้สีเหลืองเหมือนกัน

5.12.6 การพิสูจน์เอกลักษณ์ โดยวิธีอินฟราเรดสเปกโทรสโคปี

อินฟราเรดสเปกตรัมของซิลเวอร์ซัลไดอะซีน ที่สังเคราะห์ขึ้น พบว่ามีลักษณะเหมือนกับสารมาตรฐาน ดังแสดงในรูปที่ 6.3-6.8 โดยมีพีกของพริยมารีเอมีน (NH2) แสดงที่ 3340, 3390 และ 1655 ซม.$^{-1}$ พีกของเฟนิลแสดงที่ 1595 และ

1500 ซม.$^{-1}$ พีกของพรัยริมิดีนแสดงที่ 1550 ซม.$^{-1}$ พีกของอะโรมาติกแสดงที่ 1070 ซม.$^{-1}$ และพีกของ $-SO_2-$ แสดงที่ 1225 และ 1120 ซม.$^{-1}$ ดังนั้นจึงพิสูจน์ได้ว่าซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนที่สังเคราะห์ได้ กับซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมาตรฐานเป็นสารที่มีโครงสร้างเหมือนกัน และเป็นสารชนิดเดียวกัน

นอกจากนี้อินฟราเรดสเปกตรัม ของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ยังแตกต่างจากสเปกตรัมของซัลฟาไดอะซีน และโซเดียมซัลฟาไดอะซีน ดังแสดงในรูปที่ 6.1-6.2 ตามลำดับ

5.12.7 อนุมูลไนเตรต

การที่จะต้องวิเคราะห์อนุมูลไนเตรตด้วย ก็เพราะในการสังเคราะห์ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน จะมีโซเดียมไนเตรต เป็นผลพลอยได้ ซึ่งสารนี้อาจจะติดค้างกลายเป็นสิ่งปนเปื้อนในผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนได้ ผลจากการวิเคราะห์พบว่าซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ทั้ง 5 ชนิด มีอนุมูลไนเตรตน้อยกว่า 0.1%

5.12.8 อนุมูลโซเดียม

การที่จะต้องวิเคราะห์อนุมูลโซเดียมด้วย ก็เพราะในการสังเคราะห์ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนนั้น จะมีโซเดียมซัลฟาไดอะซีนเป็นสารที่ทำปฏิกิริยา และมีโซเดียมไนเตรตเป็นผลพลอยได้ ซึ่งสารทั้งสองนี้อาจจะติดค้าง กลายเป็นสิ่งปนเปื้อนในผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนได้ ผลจากการวิเคราะห์พบว่าซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนทั้ง 5 ชนิด มีอนุมูลโซเดียมน้อยกว่า 0.1%

$$Na^+ + 3UO_2(C_2H_3O_2).Co(C_2H_3O_2)_2 + C_2H_3O_2.H + 6H_2O$$

$$\downarrow$$

$$3UO_2(C_2H_3O_2)_2.Co(C_2H_3O_2)_2.Na(C_2H_3O_2).6H_2O + + H^+$$

ละกอนสีทอง

5.12.9 อนุมูลเงินอิสระ

การที่ต้องวิเคราะห์อนุมูลเงินอิสระ เพราะในการสังเคราะห์ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนนั้น ได้ใช้ซิลเวอร์ไนเตรต เป็นสารทำปฏิกิริยา ซึ่งสารนี้อาจติดค้าง และกลายเป็นสิ่งปนเปื้อนในผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนได้ นอกจากนี้ถ้ามีซิลเวอร์ไนเตรตติด

ค้างอยู่จริงแล้ว จะเกิดผลเสียมาก เพราะสารนี้มีฤทธิ์ระคายเคืองสูง เป็นสารตกตะกอนโปรตีน และจะทำให้ผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมีสีดำคล้ำได้ ดังนั้นผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน จึงมีข้อกำหนดให้มีเงินอิสระน้อยกว่าหรือเท่ากับ 100 ส่วนในล้านส่วน ซึ่งการวิเคราะห์ผงยาทุกตัว พบว่ามีเงินอิสระน้อยกว่า 100 ส่วนในล้านส่วน

5.12.10 ซัลโฟนาไมด์อิสระ

การที่ต้องวิเคราะห์ซัลโฟนาไมด์อิสระ เพราะในการสังเคราะห์ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ได้ใช้โซเดียมซัลฟาไดอะซีน หรือ ซัลฟาไดอะซีน เป็นสารทำปฏิกิริยา ซึ่งสารนี้อาจติดค้างอยู่ และกลายเป็นสิ่งปนเปื้อนในผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนได้ ซึ่งถ้ามีซัลฟาไดอะซีนอิสระติดค้างอยู่จริงแล้ว จะเกิดผลเสียมาก เพราะตัวยาอาจถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย จนเป็นอันตรายต่อไตได้ และตัวยาซัลโฟนาไมด์ที่ใช้ทาภายนอกนานๆ อาจจะก่อให้เกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาซัลโฟนาไมด์

สำหรับวิธีตรวจสอบได้ดูจาก ทินแลโครมาโตแกรม ตามวิธีพิสูจน์เอกลักษณ์ ถ้าพบว่าโครมาโตแกรมมีจุดมากกว่า 1 จุด แสดงว่ามีสารปนเปื้อนอื่นๆอยู่ด้วย จึงต้องวิเคราะห์ต่อไปว่า มีสารปนเปื้อนอะไรบ้าง หรือจะยอมให้มีสารปนเปื้อนอะไรบ้างมากน้อยเท่าไร

5.12.11 น้ำหนักที่สูญเสียไปเมื่อทำให้แห้ง

ผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ทั้ง 5 ชนิด พบว่ามีน้ำหนักสูญเสียไปเมื่อทำให้แห้ง ประมาณ 0.4% ซึ่งเป็นไปตามข้อกำหนดในเภสัชตำรับดัช IX ซึ่งกำหนดไม่ให้เกิน 0.5% น้ำหนักที่สูญหายไปนั้น อาจเป็นความชื้นที่มีอยู่ในผงยา หรือสารระเหยเมื่อถูกความร้อน หรือสารสลายตัวเมื่อถูกความร้อน เป็นต้น

5.12.12 การวิเคราะห์หาปริมาณซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

5.12.12.1 การวิเคราะห์หาปริมาณเงินในซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

การวิเคราะห์หาปริมาณเงิน ในซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนที่เตรียมตามตำรับโรงพยาบาล, ที่เตรียมจากโซเดียมซัลฟาไดอะซีน และที่บดจากผงยาที่เตรียมตามตำรับโรงพยาบาล พบว่ามีปริมาณเงิน 29.88, 29.94 และ 29.93 เปอร์เซ็นต์ ตามลำ

ดับ ซึ่งแสดงว่าเข้ามาตรฐานปริมาณเงิน ตามข้อกำหนดในเภสัชตำรับดัช IX ที่กำหนดให้มีเงินอยู่ในช่วง 29.6-30.3% ส่วนซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมาตรฐานวิเคราะห์ได้ 30.04% แต่ซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ที่เตรียมตามวิธีของ Braun and Towle นั้นพบว่า มีปริมาณเงินเพียง 28.58% ซึ่งต่ำกว่ามาตรฐาน ทั้งนี้อาจจะเป็นเพราะวิธีของ Braun and Towle ใช้สารละลายที่เข้มข้นกว่า จึงอาจทำให้ตะกอนของยาที่เตรียมได้มีสารปนเปื้อนมาก

5.12.12.2 การวิเคราะห์หาปริมาณซัลฟาไดอะซีน ในซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

การวิเคราะห์หาปริมาณ ซัลฟาไดอะซีน ในซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ใช้วิธีสเปกโทรโฟโตมิตรี โดยวัดการดูดแสงอุลตราไวโอเลต ของสารละลาย 0.001% ในแอมโมเนีย 0.05% จะได้สเปกตรัมดังแสดงในรูปที่ 6.9-6.14 ซึ่งพบว่าซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมีการดูดแสงสูงสุดที่ประมาณ 241 และ 254 นาโนเมตร จึงได้คำนวณหาปริมาณเทียบกับ ซัลฟาไดอะซีนมาตรฐาน ดังแสดงในตารางที่ 4.3 ซึ่งค่าทั้งสองแตกต่างกันเพียงเล็กน้อยเท่านั้น จึงได้ใช้ค่าที่คำนวณจากความยาวคลื่นที่ 254 นาโนเมตร ตามคำแนะนำจากวารสารเล่ม 21 ซึ่งผลที่ได้พบว่าซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนทุกตัวอย่างมีปริมาณ ซัลฟาไดอะซีนอยู่ในช่วงที่มาตรฐานกำหนด คือ 69.1-71.2% เป็นที่น่าสังเกตว่า ตัวอย่างที่เตรียมตามวิธีของ Braun and Towle ซึ่งสารละลายมีความเข้มข้นมากนั้น จะได้ปริมาณเงินต่ำ แต่จะได้ปริมาณซัลฟาไดอะซีนสูงมาก อาจเป็นเพราะซัลฟาไดอะซีนถูกติดค้าง เข้าไปอยู่ในระหว่างโมเลกุลของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนก็ได้

5.13 ขนาดอนุภาค

ผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนที่เตรียมได้ทั้ง 3 วิธี และผงยาที่ได้จากปั่นด้วยเครื่องไฟฟ้า พบว่ามีลักษณะเป็นผลึกรูปเข็ม มีขนาดอนุภาคเฉลี่ยอยู่ในช่วง 20 ไมโครเมตร ดังแสดงในรูปที่ 6.17-6.21 ซึ่งไม่ได้มาตรฐานตามข้อกำหนดในเภสัชตำรับดัช IX ที่กำหนดว่า 90% ของผงยาควรมีอนุภาคเล็กกว่าหรือเท่ากับ 10 ไมโครเมตร 99% ของผงยาไม่ควรมีอนุภาคใหญ่กว่า 20 ไมโครเมตร และ 100% ของผงยาไม่ควรมีอนุภาคใหญ่กว่า 50 ไมโครเมตร

ส่วนผงยาที่ได้จาก การบดซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนกับแอ็ปโซลูตเอธานอล ในโกร่งกระเบื้อง และผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมาตรฐานนั้น พบว่ามีขนาดอนุภาค

ตามข้อกำหนดในเภสัชตำรับดัช IX ดังแสดงในรูปที่ 6.22 และ 6.16 ตามลำดับ

มาตรฐานข้อกำหนดขนาดอนุภาค ของผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนนี้ ถือว่าเป็นมาตรฐานสำคัญอันหนึ่ง ในการบ่งชี้ถึงประสิทธิภาพของยาที่จะใช้รักษาแผลไหม้เพราะผงยานี้ละลายน้ำได้น้อยมาก (0.2 มก/100 มล.) ดังนั้นผงยายิ่งมีขนาดเล็กเท่าไร ยิ่งจะทำให้ตัวยาออกฤทธิ์ได้ดียิ่งขึ้นเท่านั้น

ดังนั้นโดยสรุปแล้ว วิธีการสังเคราะห์ผงยาซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนในโรงพยาบาลนั้น เป็นวิธีที่ดีอยู่แล้ว กล่าวคือ เตรียมได้ง่าย สะดวก รวดเร็ว ประหยัด และได้ผงยาที่มีความบริสุทธิ์และปริมาณตัวยาต่างๆ ตามมาตรฐานที่กำหนดในเภสัชตำรับดัช IX ยกเว้นแต่ขนาดอนุภาคของผงยายังไม่ได้มาตรฐาน แต่ก็สามารถจะเตรียมให้เข้ามาตรฐานได้โดยวิธีง่ายๆ โดยการบดผงยานั้นๆ พร้อมกับแอ็ปโซลูตเอธานอลในโกร่งกระเบื้อง บดจนแอลกอฮอล์ระเหยแห้งหมด ซึ่งใช้เวลาประมาณ 5 นาที ก็จะได้ขนาดอนุภาคตามข้อกำหนดมาตรฐานได้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เอกสารอ้างอิง

1) Ballin,J.C.,"Evaluation of a New Topical Agent for Burn Therapy, Silver Sulfadiazine (Silvadene)." JAMA, 230 (8), 1184 (1974)

2) Lowbury,E.J.L, Jackson,D.M., Lilly,H.A., Bull,J.P.,Cason, J.S., Davies,J.W.L., and Ford,P.M, "Alternative Forms of Local Treatment for Burus." The Lancet, 7734,NOV,20(1971)

3) Moleski,R.J."The Burn Wound-Topical Therapy for Infection Control." Drug Intelligence and Clinical Pharmacy, 12, 28 (1978)

4) Gayle,W.E., Mayhall,C.G., Lamb,V.A., Apollo,E., and Hayness,B.W., "Resistant Enterobactcr Cloacae in a Burn Center: The Ineffectiveness of Silver Sulfadiazine." The Journal of Trauma, 18(4), 317 (1978)

5) Jarrett,F., Maki,D.G. and Chan,C,K.,"Management of Septic Thrombosis of the Inferior Venacava Caused by Candida." Arch. Surg., 113, 637 (1978)

6) Lowbury,E.J.L., Babb,J.R., Bridges,K., and Jackson,D.M., "Topical Chemoprophylaxis with Silver Sulfadiazine and Silver Nitrate Chlorhexidine Creams: Emergence of Sulpho namide-Resistant Gram-Negative Bacilli."Brit.Med.Journal, 1, 493 (1976)

7) Tokumaru,T., and Fox,C.L.,Jr., "Antiviral Activities of Silver Sulfadiazine in Occular Infection." Research Communications in Chemical Pathology and Pharmcology, 81(4), 151 (1974)

8) Wlodkowski,T.J., and Rosenkranz,H.S.,"Antifungal Activity of Silver Sulfadiazine." The Lancet, Sept, 29 (1973)

9) Wysor,M.S., "Orally-Administered Silver Sulfadiazine : Chemotherapy and Toxicology in CF-1 Mice ; Plasmodium Berghei(Malaria) and Pseudomonas aeruginosa."Chemotherapy, 21, 302 (1975)

เอกสารอ้างอิง

10) Fox,C.L.,Jr. "Silver Sulfadiazine A New Topical Therapy for Pseudomonas in Burns, Therapy of Pseudomonas Infection in Burns." Arch.Surg., 96, 184 (1968)

11) Carr,H.S., Wlodkowski,T.J., and Rosenkranz,H.S., " Notes Silver Sulfadiazine: In Vitro Antibacterial Activity." Antimicrob. Ag. Chemother., 4(5), 585 (1973)

12) Fox,C.L.,Jr., and Modak,S.M., "Mechanism of Silver Sulfadiazine Action on Burn Wound Infections." Antimicrob. Ag. Chemother., 5(6), 582 (1974)

13) Snelling,C.F.T., Ronald,A.R., Waters,W.R., Yaworski,D.S., Drulak,K., and Sunderland,M.,"Comparison of Silver Sulfadiazine and Gentamicin for Topical Prophylaxis against Burn Wound Sepsis." CMA Journal, 119, 466 (1978)

14) Pegg,S.P., Ramsay,K., Meldrum,L., and Laundy,M.,"Clinical Comparison of Maphenide and Silver Sulfadiazine." Scand, J. Plast. Reconstr. Surg., 13, 95 (1979)

15) Snelling,C.F.T."Comparative Evaluation of Povidone-Iodine Aerosol Foam Solution and Silver Sulphadiazine Cream as Prophylactic Topical Antibacterial Agents for Treatment of the Burn Wound." Burns, 7, 143 (1980)

16) Fox,C.L.,Jr, Modak,S., Stanford,J.W., and Bradshaw,W., "Silver Sulphadiazine-Poly Hydroxyethylmethacrylate (PHEMA) Dressing." Burns, 7, 295 (1980)

17) Wruble,M., J.Am. Pharm. Ass., 32, 80 (1943)

18) Van Saene,J.J.M., Bult,A., and Lerk,C.F., Pharm. Weekblad. Sci. Ed., 5, 61 (1983)

19) Bult,A., and Klasen,H.B., Arch. Pharm. (Weinheim), 313, 1016 (1980)

20) Nesbitt,R.U.,Jr., and Sandmann,B.J., "Solubility Studies of Silver Sulfadiazine." J. Pharm. Sci., 66 (4), 519-522 (1977)

21) Bult,A., and Plug,C.M., " Silver Sulfadiazine." In Analytical Profiles of Drug Substances, vol 13, Edited by Florey,K., Academic Press, New york, p 553 (1984)

22) Bult,A., and Klasen,H.B., J. Pharm. Sci., 67, 284 (1978)

23) Bellamy,L.J., Advances in Infrared Group Frequencies, Chapman and Hall, London, p 219 (1968)

24) Wysor,M.S., and Scovill,J.P., Drug Exptl. Clin. Res., VIII, 155 (1982)

25) Stober,H., and De Witte,W., Analytical Profiles of Drug Substances. vol 11, Edited by Florey,K., Academic Press, New York, p 523 (1982)

26) Chang,C., Floss,H.G., and Peck,G.E., J. Med. Chem., 18, 505 (1975)

27) Cook,D.A., and Turner,M.F., J.Chem.Soc., Perkin Trans II, 1021 (1975)

28) Baenziger,N.C., and Struss,A.W., Inorg. Chem., 15, 1807 (1976)

29) Geary,W.J., Coord. Chem. Rev., 7, 81 (1971)

30) Boelema,G.J., Butl,A., Metting,H.J., Bajema,B.L., and Doornbos,D.A., Pharm. Weekblad, Sci. Ed., 4, 38 (1982)

31) European Pharmacopoeia, 2 nd. Ed., Part I, Council of Europe, V.3.1.1 (1980)

32) European Pharmacopoeia, Ed. I, Part III, Council of Europe, p 347 (1975)

33) European Pharmacopoeia, 2 nd. Ed., Part I, Council of Europe V.3.5.1. (1980)

34) Bratton,A.C., and Marshall,F.K., J. Biol. Chem., 128, 537 (1939)

35) Mohar, M., "In Vitro Release of Silver Sulfadiazine from 1% W/W Cream." Ljubljana, Jan, 1-13 (1982)

เอกสารอ้างอิง (ต่อ)

36) Delaveau,P., and Friedrich-Noue,Ph., Therapie, 32, 563 (1977)

37) Bult,A., "Silver Sulfadiazine and Related Antibacterial Metal Sulfanilamides: Facts and Fancy." Pharmacy International, Dec, 400-404 (1982)

38) Bult,A., Bajeme,B.L., Klasen,H.B., Metting,H.L., and Fox, C.L., Pharm. Weekbl., 3, 79-81 (1981)

39) Grossman,A.R., Am. Fam. Physician, 1, 69-75 (1970)

40) Harrison,H.N., Arch. Surg. (Chicago), 114, 281-288 (1979)

41) Tilton,R.C., and Rosenberg,B., Applied Environ. Microb., 35, 1116-1120 (1978)

42) Rosenbranz,H.S., and Carr,H.S. Antiomicrob. Ag. Chemother. 2, 367-372 (1972)

43) Modak,S.M., and Fox,C.L., Biochem. Pharmacol., 22, 2391-2404 (1973)

44) Coward,J.E., Carr,H.S., and Roserbranz H.S., Antimicrob. Ag. Chemother., 3, 621-624 (1973)

45) Bender,E., Fortschr. Med., 29, 1372 (1982)

46) Fox,C.L., Pahlavi Med. J., 8, 45 (1977)

47) Nesbitt,R.U., and Sandmann,B.J., J. Pharm. Sci., 67, 1012-1017 (1978)

48) Bridges,K., and Lowbury,E.J.L., J. CLin. Path., 30, 160-164 (1977)

49) Bult,A., Bajema,B.L., Boelema,G.J., Van Saene,J.J.M and Doornbos,D.A., "Remarks on the Structure-Activity Relationship of Silver Sulfanilamides." J. Pharm. Sci., 73 (1), 133 (1984)

50) Wysor.M.S., Chemotherapy, 21, 284-288 (1975)

51) Fox,C.L., Modak,S.M., and Stanford.J.W., Surg. Gynecol. Obstet., 142, 553-559 (1976)

52) Ibid., Burn, 4, 233-239 (1978)

เอกสารอ้างอิง (ต่อ)

53) Fox,C.L., Modak,S.M., Stanford,J.W., and Fox,P.I., Scand. J. Plast. Recostr Surg., 13, 89-94 (1979)

54) Yamashita,S., Seyama.Y., and Ishikawa,N., Experientia,34, 472 (1978)

55) Rao,P.G., Ranganatham,P., Srinivasan,K.K., and Sharada, N.R., Current Sci., India., 48, 99-101 (1979)

56) Bult,A., "Metal Compounds of Sulfanilamides Derivaties." Pharm. Weekblad Sci. Ed., 3, 213-223 (1981)

57) Bult,A., Hulsing,N., and Weyland,J.W., "Zinc and Cerium Sulfadiazine, Zinc Sulfathiazole, Real Compounds or Physical Mixtures." Pharm. Weekbl, Sci. Ed., 2, 190-195 (1980)

58) Munster,A.M., Helving,E., and Rowland,S. "Cerium Nitrate-Silver Sulfadiazine Cream in the Treatment of Burns: A Prospective Evaluation." Surgery, 88, 658 (1980)

59) Braun,C.E., and Towle,J.L., N'-Silver Derivatives of Sulfanilamide and Some Related Compounds." J. Am. Chem. Soc. 63, 3523 (1941)

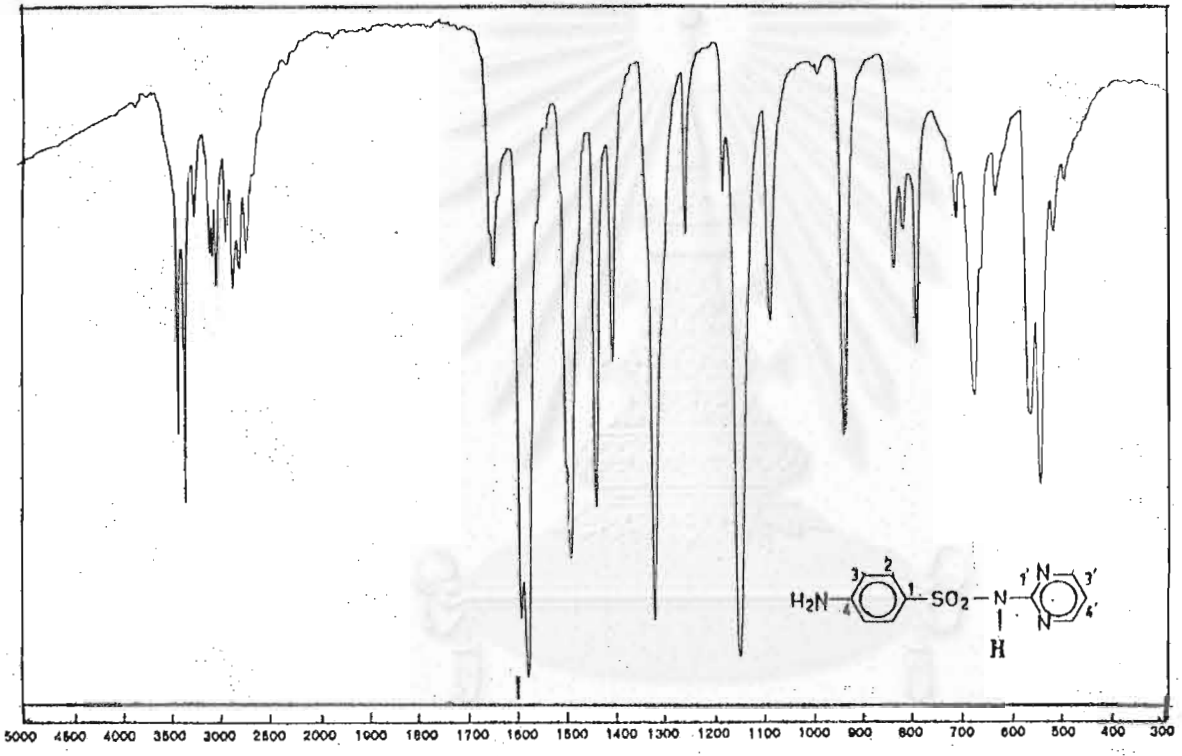
60) Sandmann, B.J., Nesbitt,R.U., Jr., and Sandmann, R.A., "Characterization of Silver Sulfadiazine and Related Compounds." J. Pharm. Sci., 63(6), 948-951 (1974)

61) Dewit,P.P., VanDoorne,H. and Bult, A."Synthesis, Physical Properties and Microbiological Activities of More Water Soluble Silver Sulfadiazine Derivatives." Pharm. Weekblad Sci.Ed., 5, 298-301 (1983)

62) Hill,J.W., and Bellows,L., "Production or Recovery of Silver for Laboratory Use." J. Chem. Ed., 63(4),357(1986)

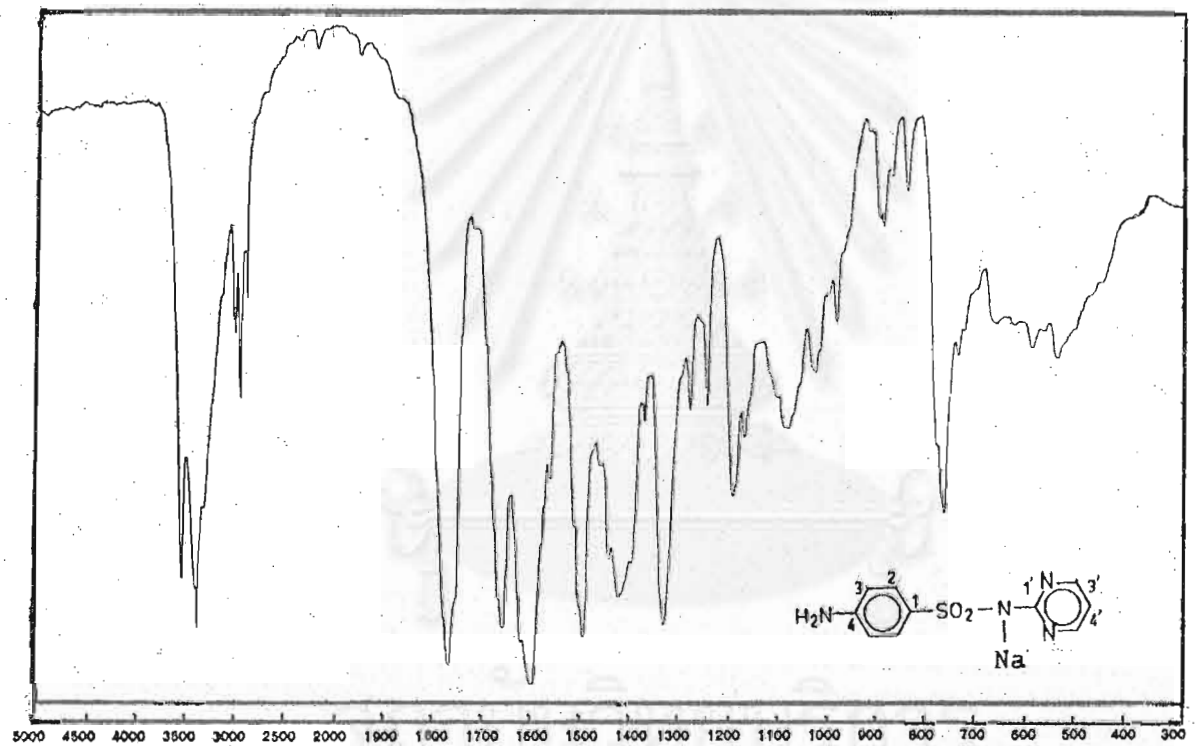
63) Perlman, el.al., Talanta, 26, 603 (1979)

64) สำลี ใจดี และ คณะฯ รายงานการวิจัยระบบงานผลิตยาในโรงพยาบาลชุมชน, p 48, 2/14 , ธันวาคม (2527)

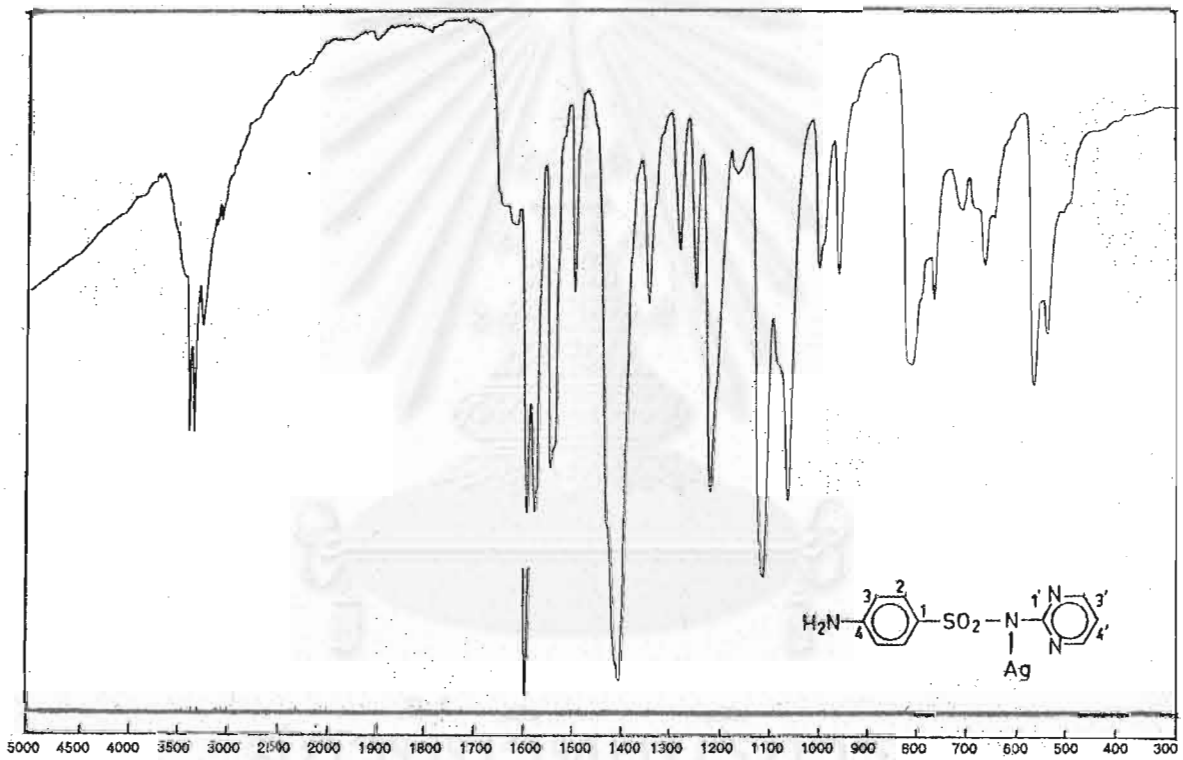


รูปที่ 6.1 อินฟราเรดสเปกตรัมของซัลฟาไดอะซีน

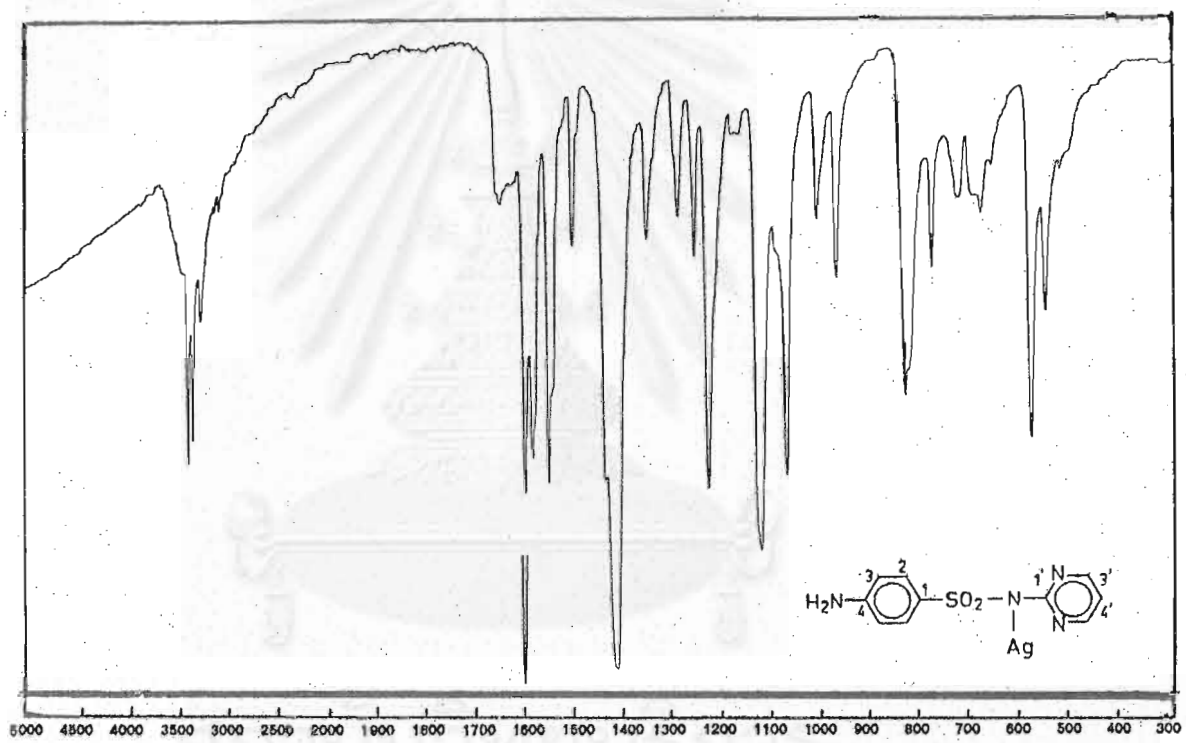
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



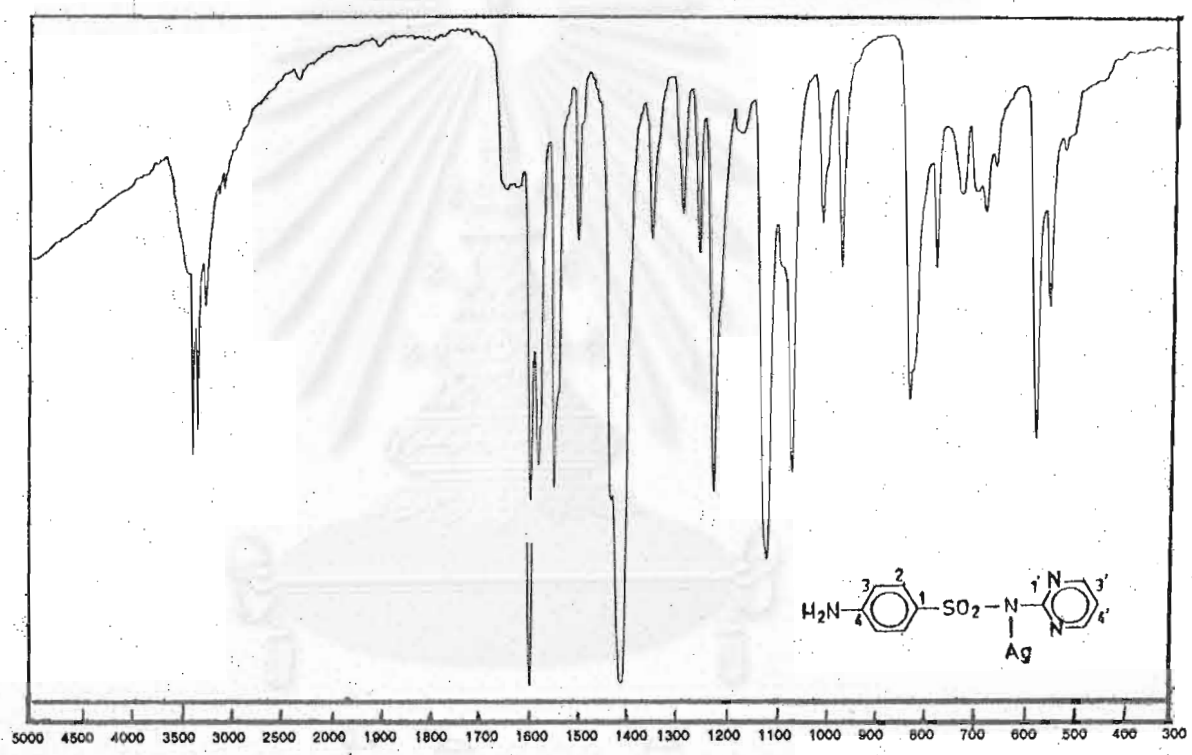
รูปที่ 6.2 อินฟราเรดสเปกตรัมของโซเดียมซัลฟาไดอะซีน



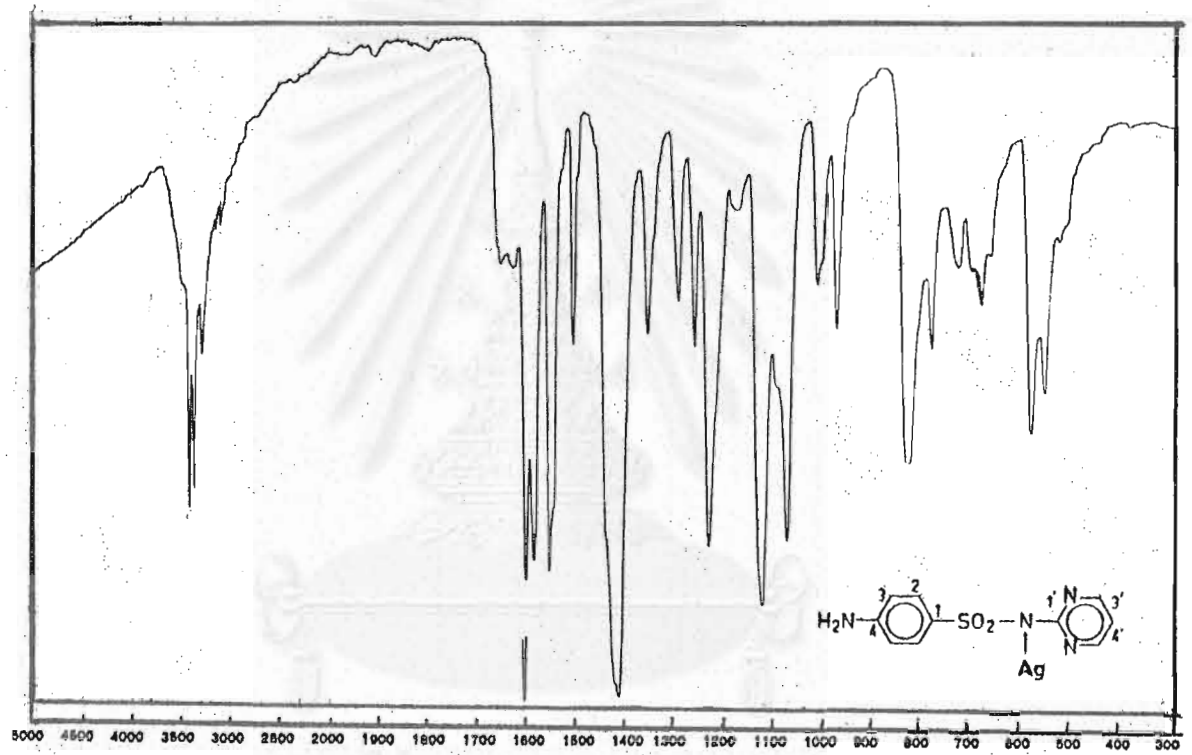
รูปที่ 6.3 อินฟราเรดสเปกตรัมของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมาตรฐาน



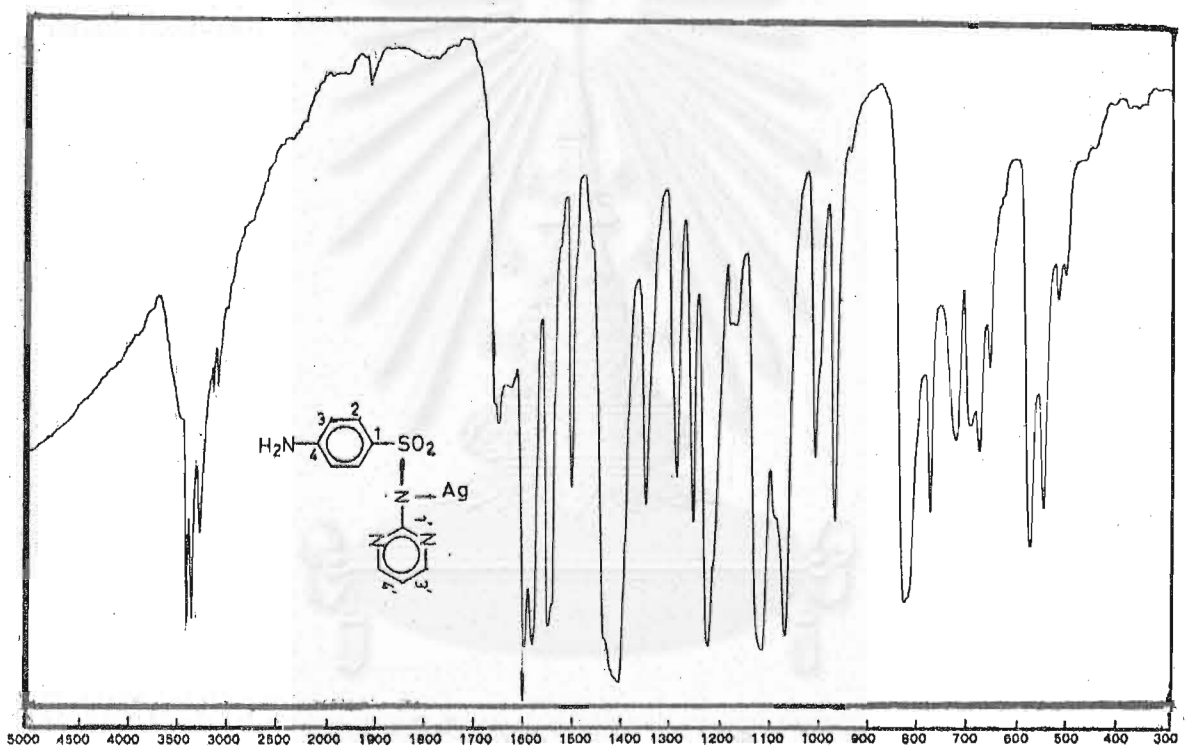
รูปที่ 6.4 อินฟราเรดสเปกตรัมของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ที่เตรียมตามตำรับโรงพยาบาล



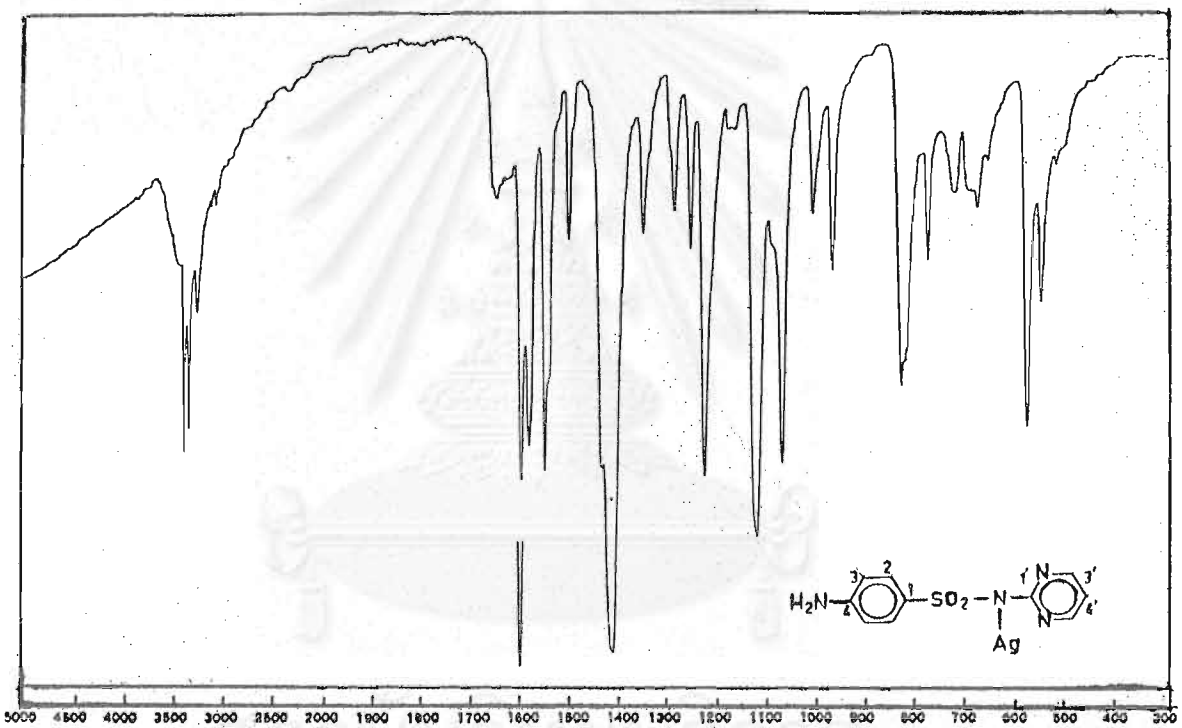
รูปที่ 6.5 อินฟราเรดสเปกตรัมของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ที่เตรียมจากโซเดียมซัลฟาไดอะซีน



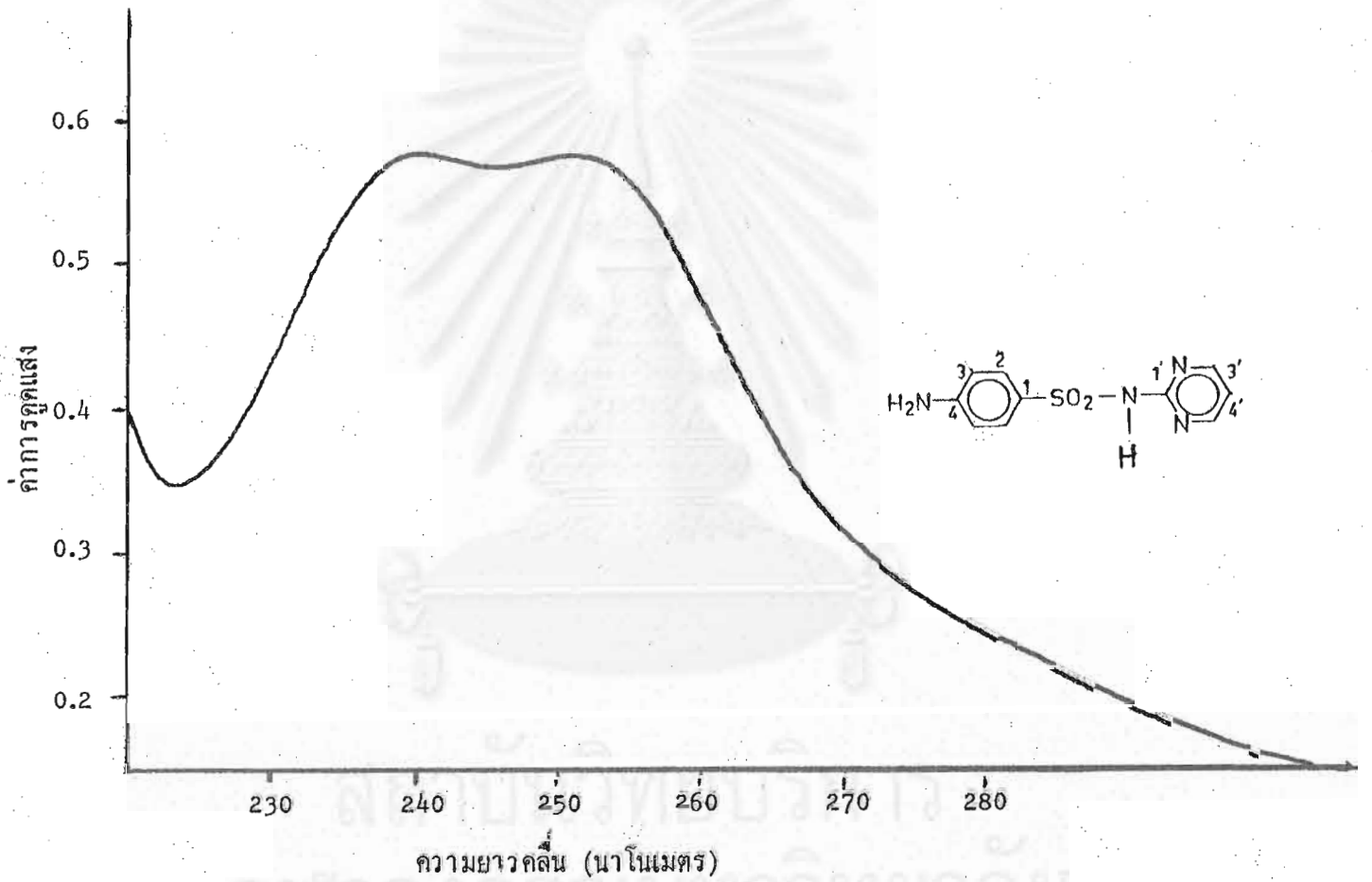
รูปที่ 6.6 อินฟราเรดสเปกตรัมของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ที่เตรียมตามวิธี Braun and Towle



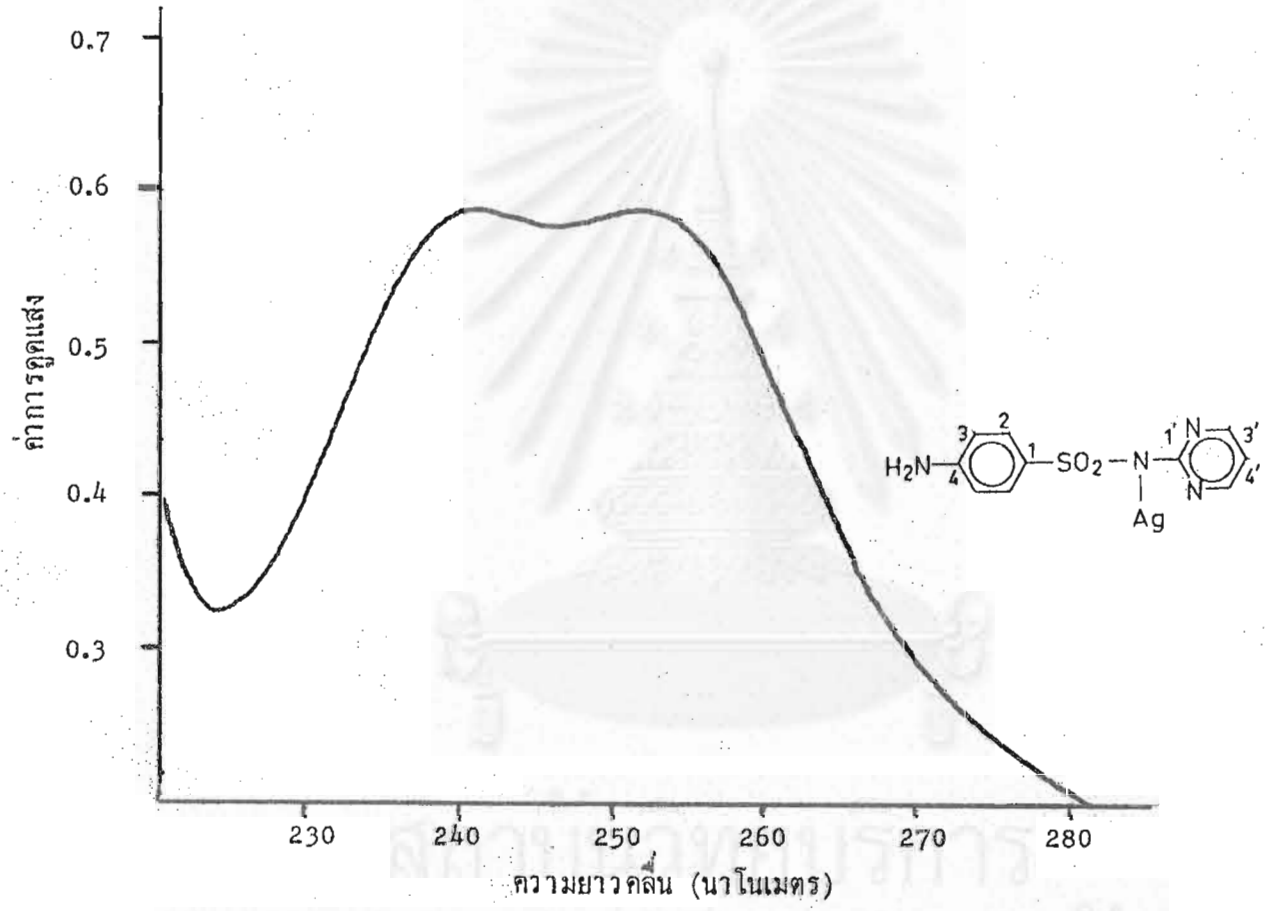
รูปที่ 6.7 อินฟราเรดสเปกตรัมของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนที่บดแล้ว



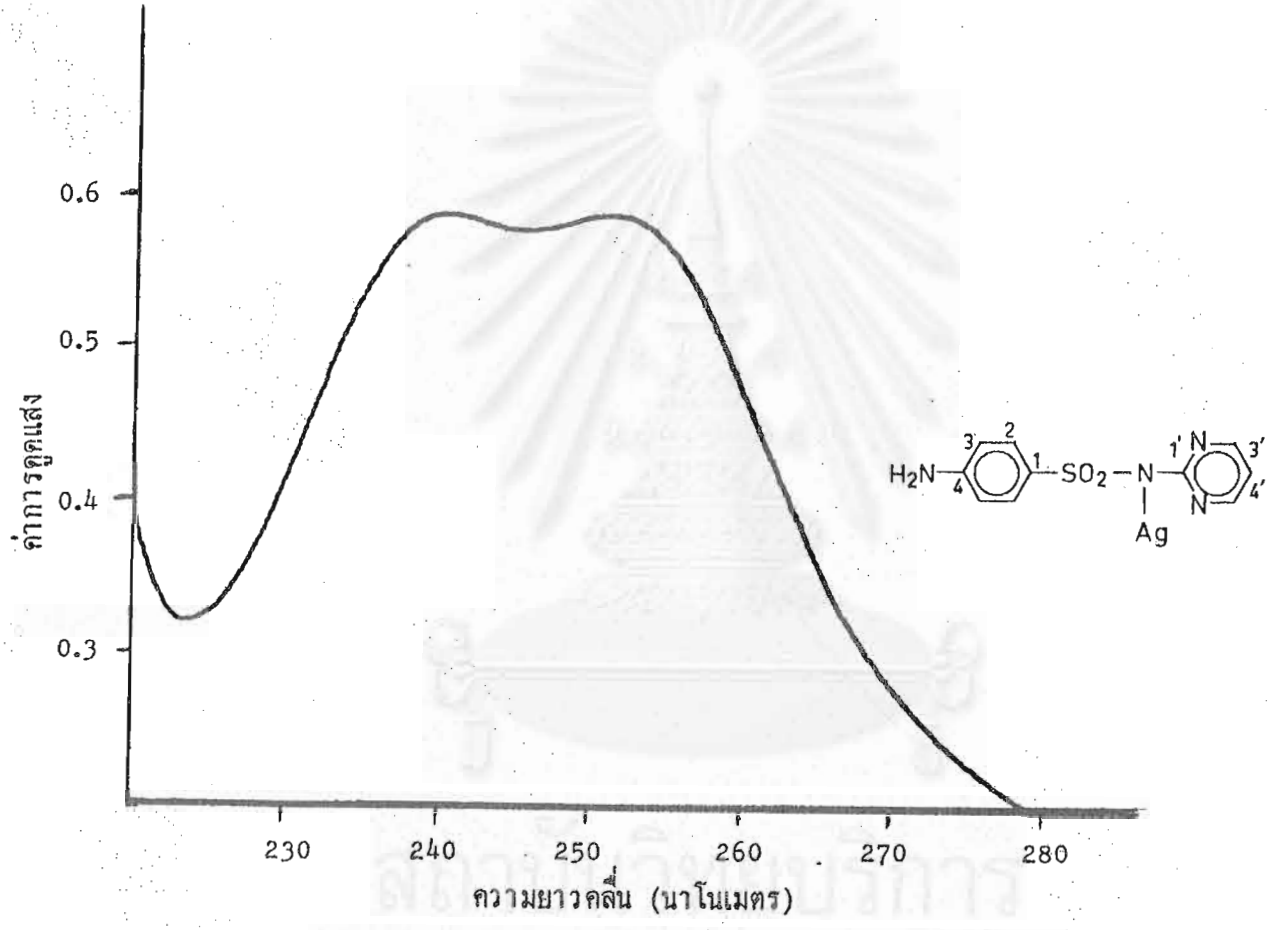
รูปที่ 6.8 อินฟราเรดสเปกตรัมของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนที่ปั่นด้วยเครื่องไฟฟ้า



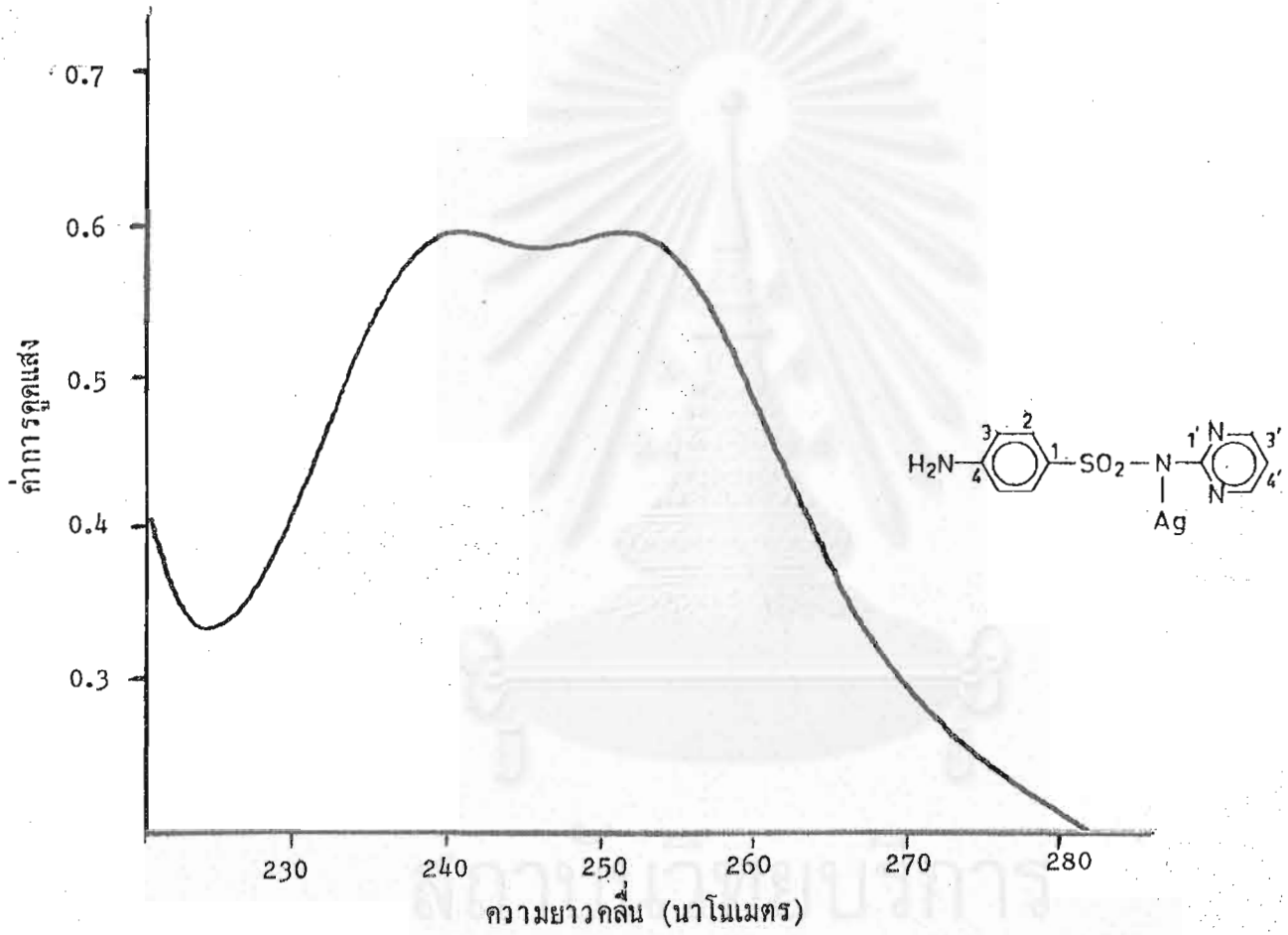
รูปที่ 6.9 อุลตราไวโอเลตสเปกตรัมของซัลฟาไดอะซีน



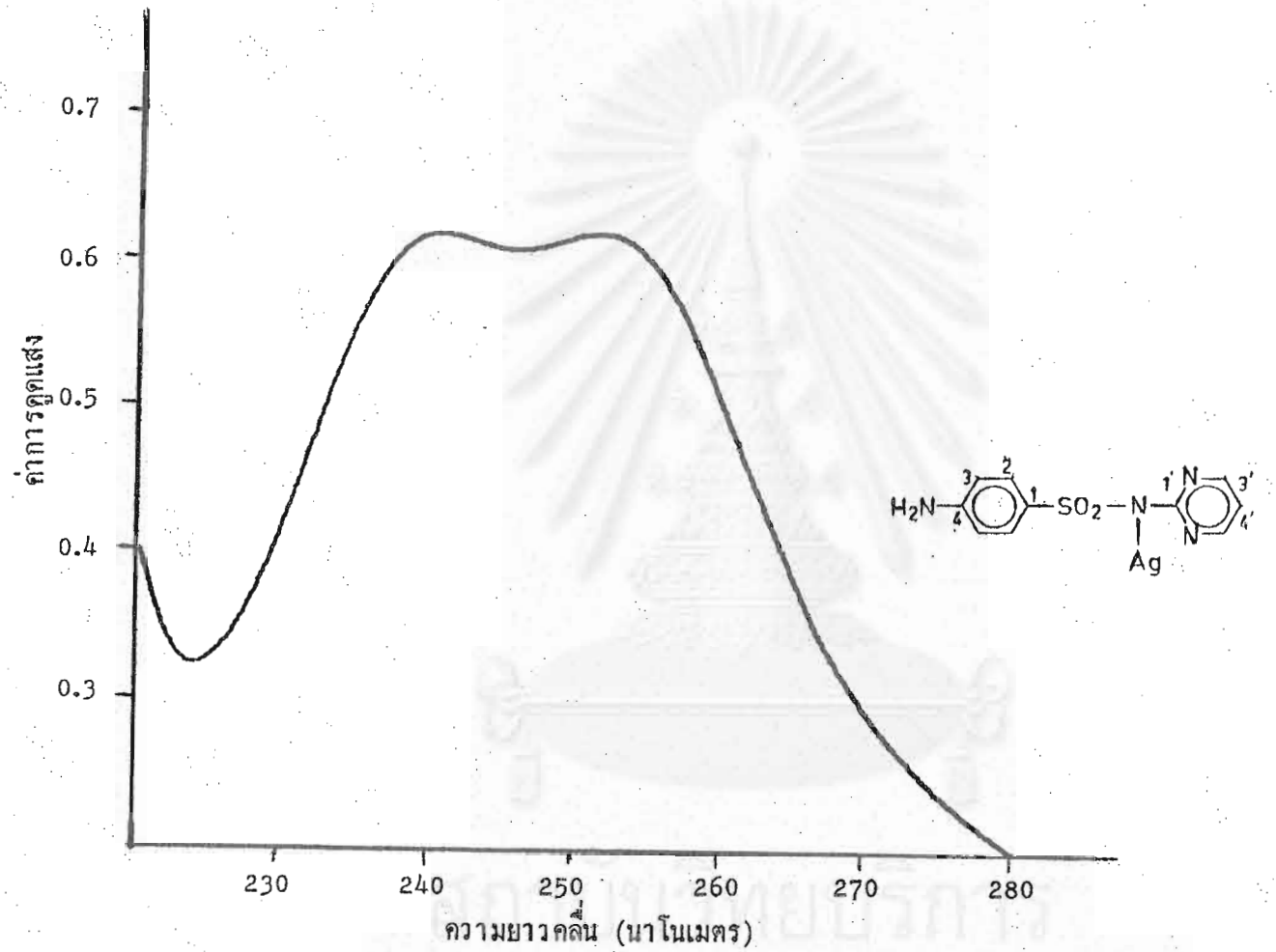
รูปที่ 6.10 อุลตราไวโอเลตสเปกตรัมของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมาตรฐาน



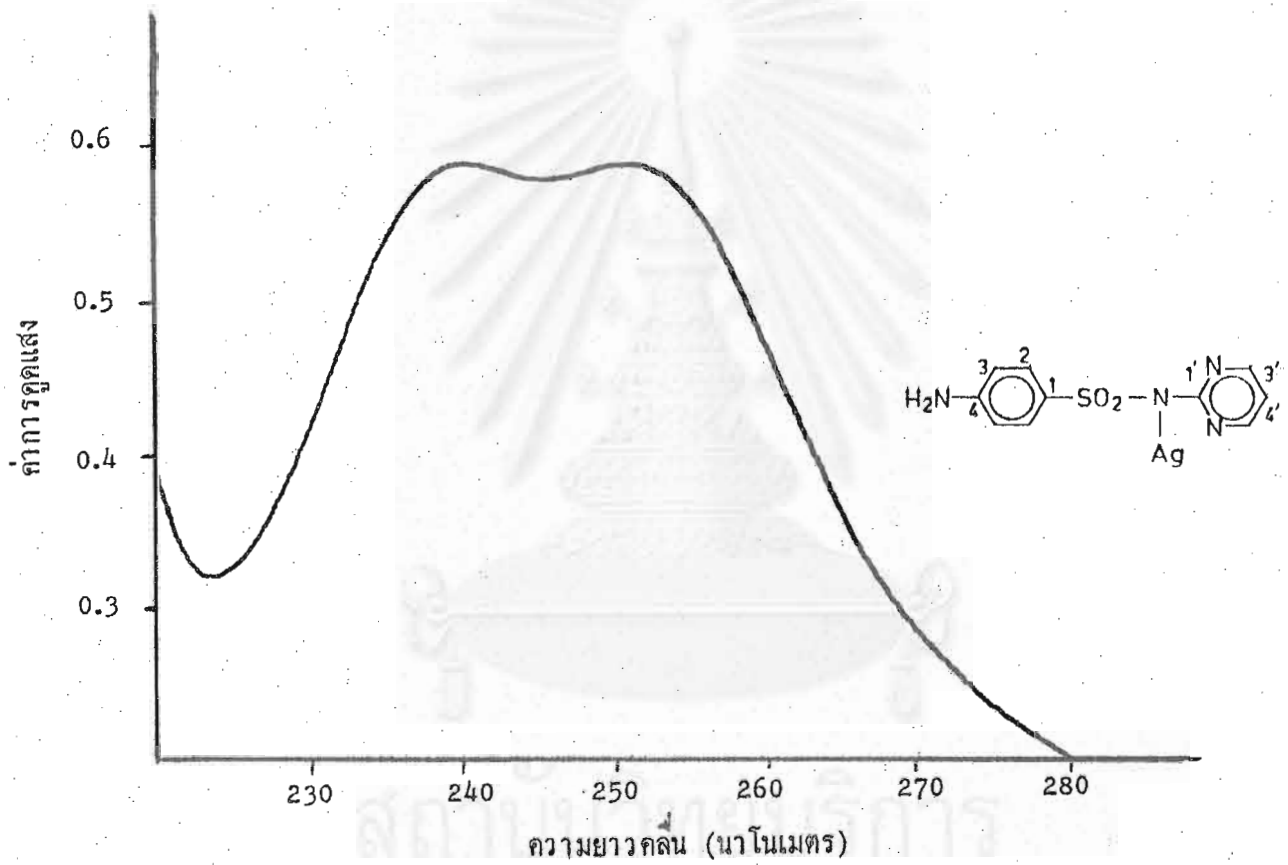
รูปที่ 6.11 อุลตราไวโอเลตสเปกตรัมของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนที่เตรียมตามตำรับโรงพยาบาล



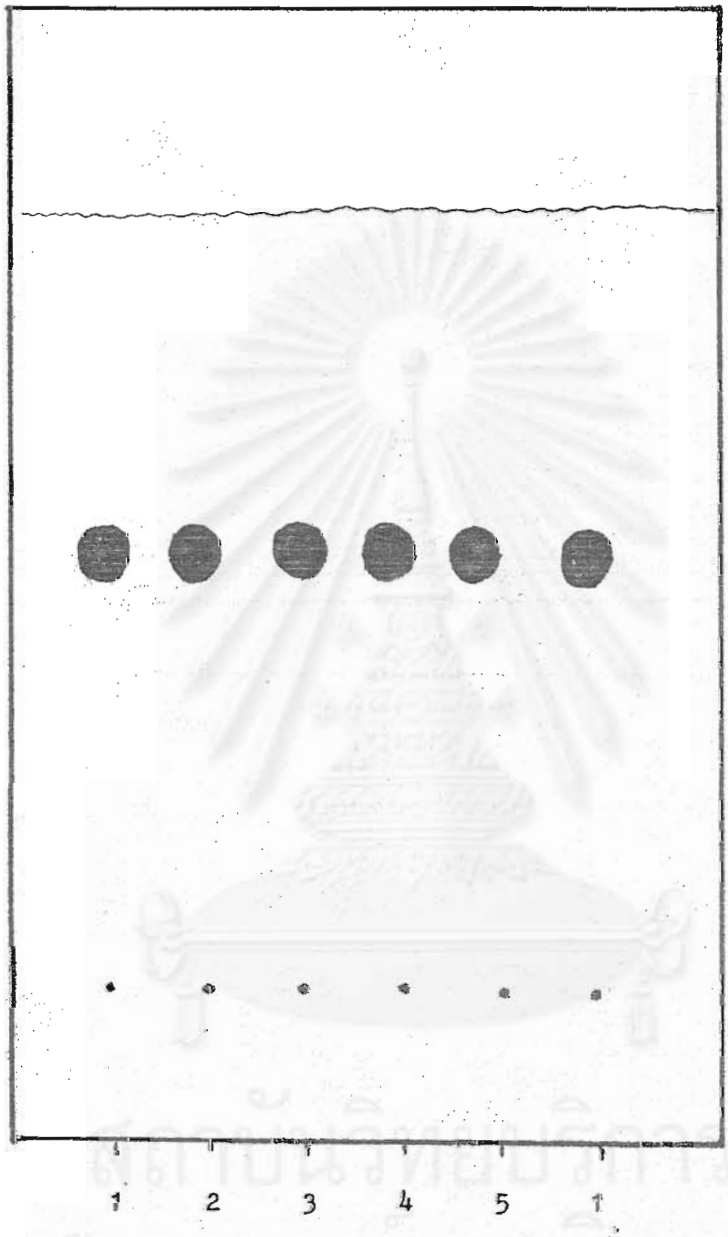
รูปที่ 6.12 อุลตราไวโอเลตสเปกตรัมของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนที่เตรียมจากโซเดียมซัลฟาไดอะซีน



รูปที่ 6.13 อุลตราไวโอเลตสเปกตรัมของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนที่เตรียมตามวิธี Braun and Towle

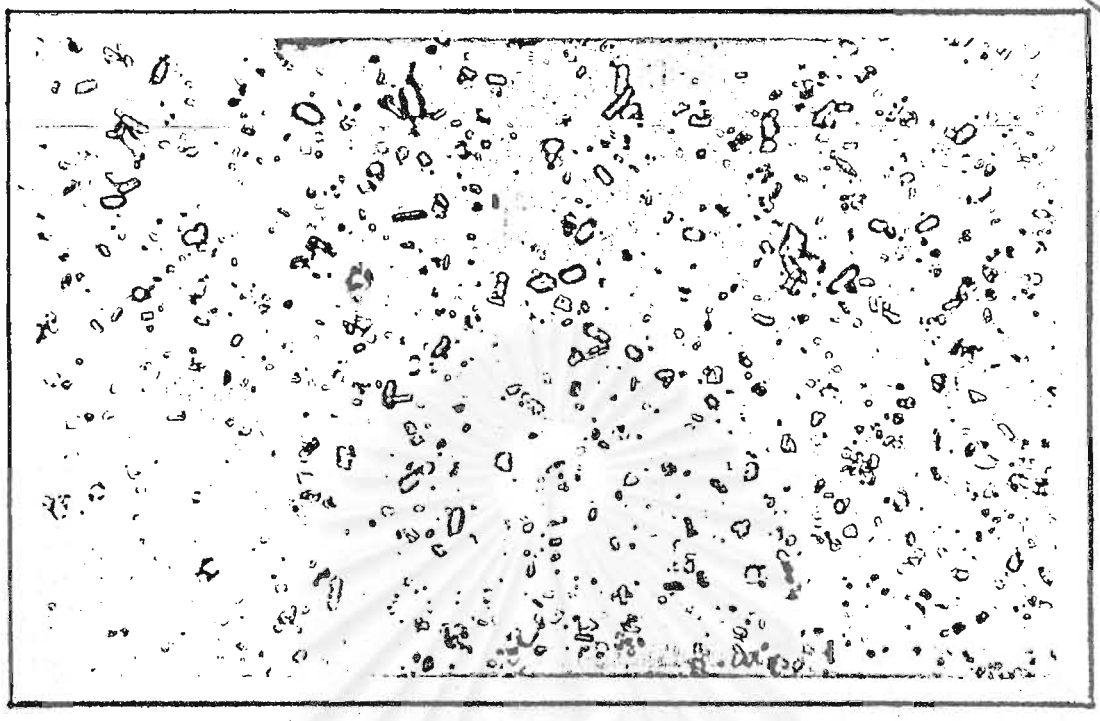


รูปที่ 6.14 อุลตราไวโอเลตสเปกตรัมของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนที่บดแล้ว

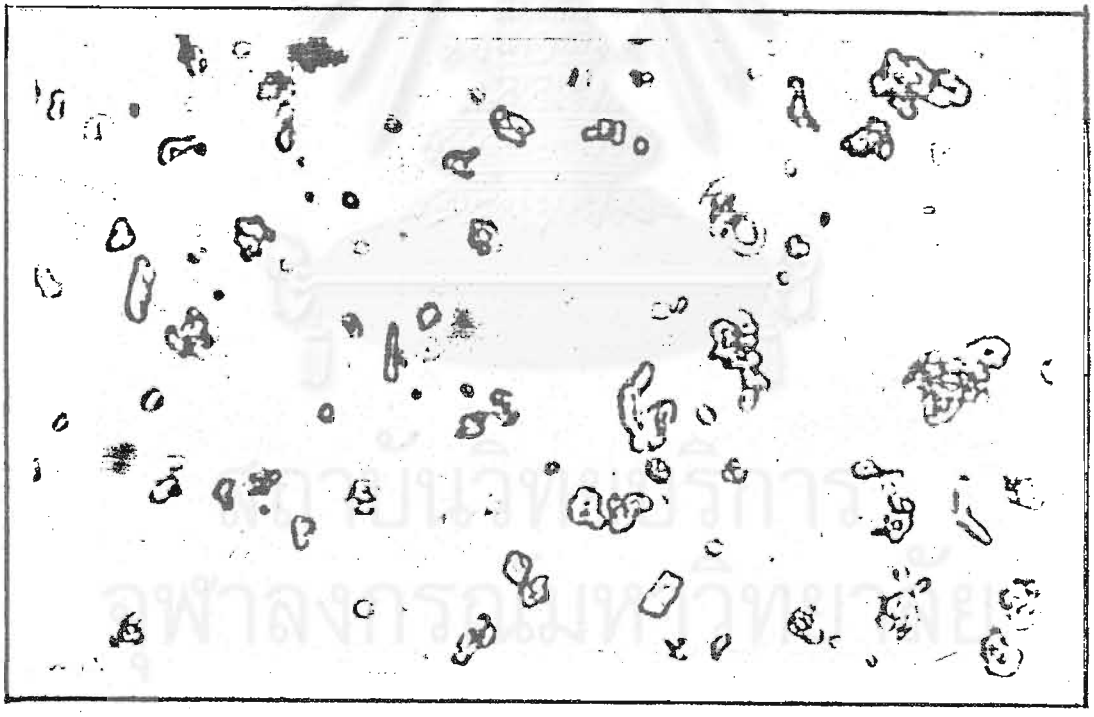


รูปที่ 6.15 ทินแลโครมาโตแกรมของซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน

1 = สารมาตรฐาน , 2 = เตรียมตามตำรับโรงพยาบาล , 3 = เตรียมจากโซเดียมซัลฟาไดอะซีน , 4 = เตรียมตามวิธีของ Braun and Towle , 5 = ผงยาที่บดแล้ว



ก

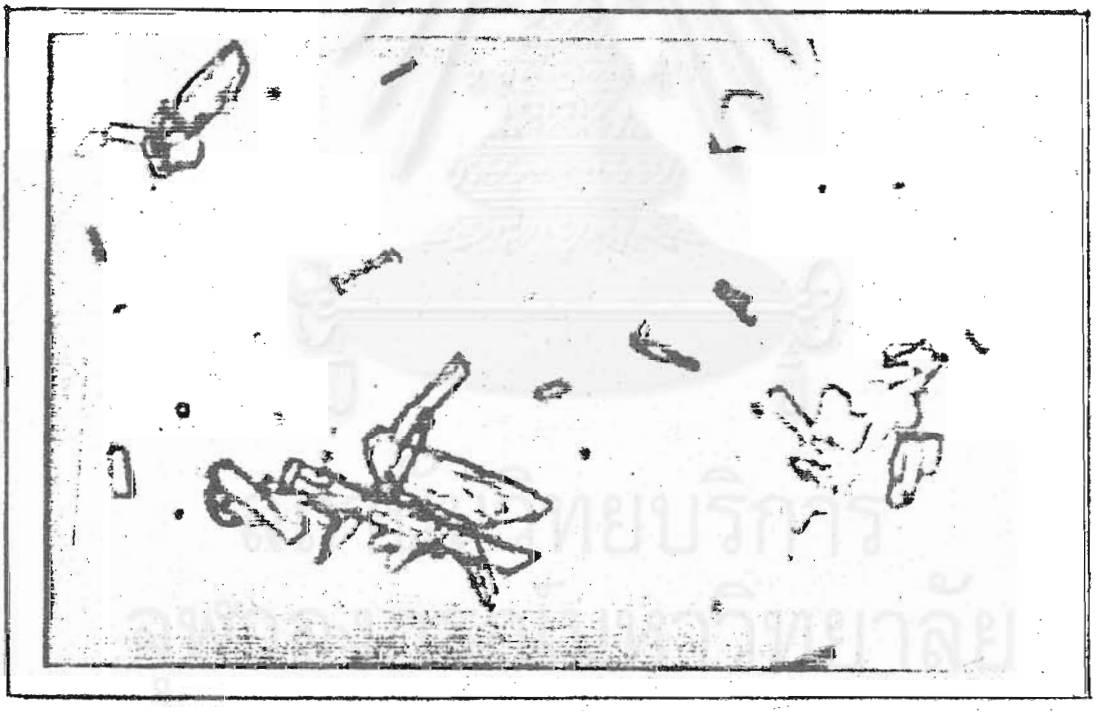


ข

รูปที่ 6.16 ภาพถ่ายในกล้องจุลทรรศน์ของผงผลึกซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนมาตรฐาน

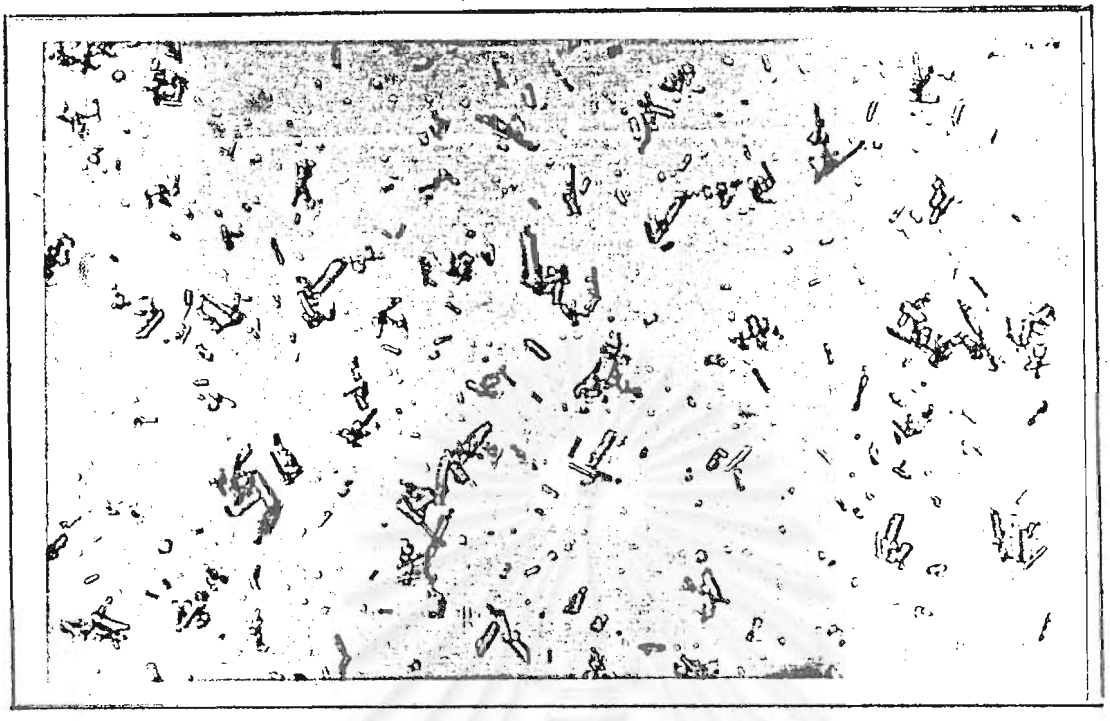
ก = × 40 , ข = × 100

ก



ข

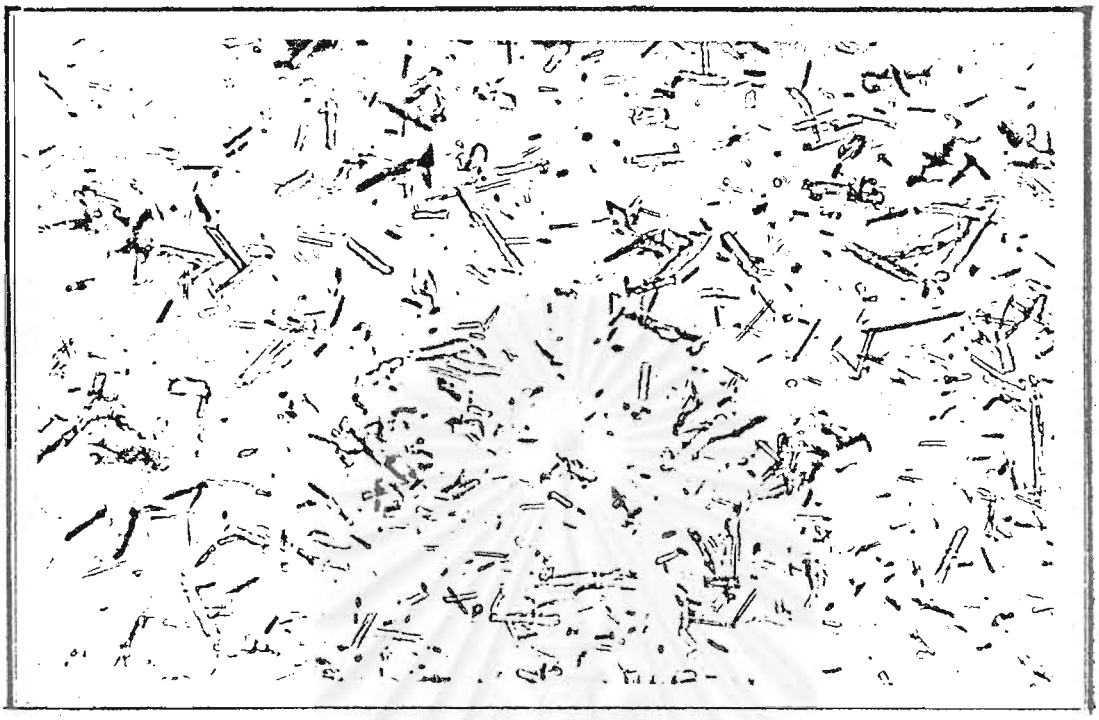
รูปที่ 6.17 ภาพถ่ายในกล้องจุลทรรศน์ของผงผลึกซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีนที่เตรียมตามตำรับโรงพยาบาล ก = × 40 , ข = × 100



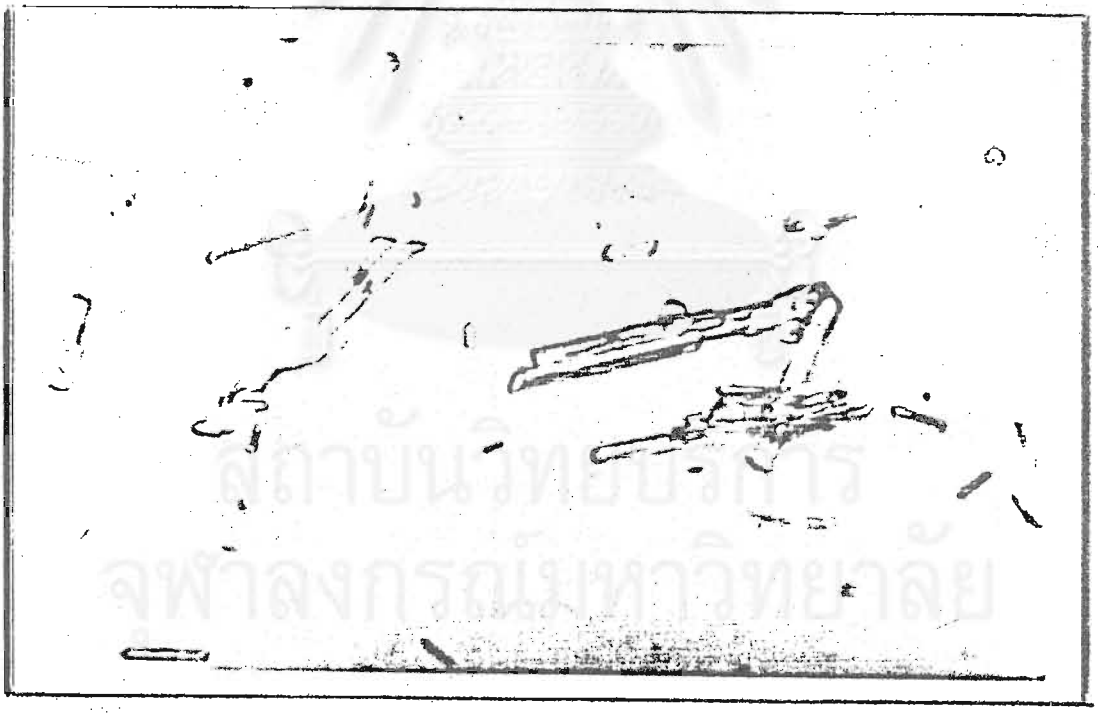
ก

ข

รูปที่ 6.18 ภาพถ่ายในกล้องจุลทรรศน์ของผงผลึกซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ที่เตรียมจาก โซเดียมซัลฟาไดอะซีน , ก = × 40 , ข = × 100



ก

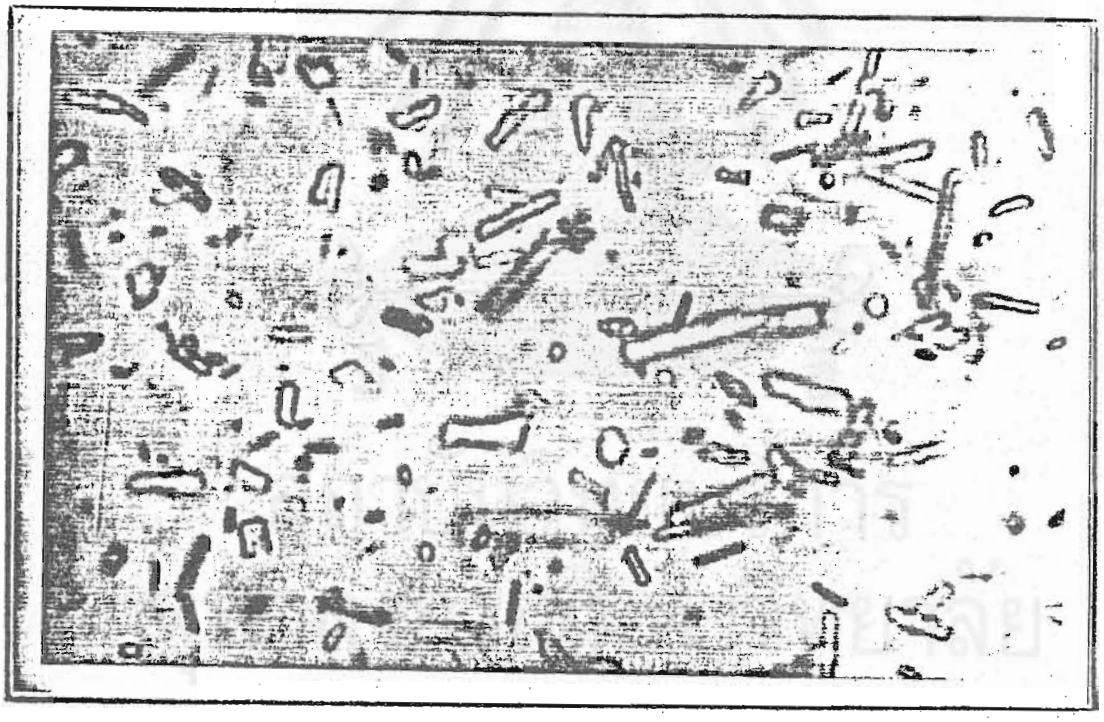


ข

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

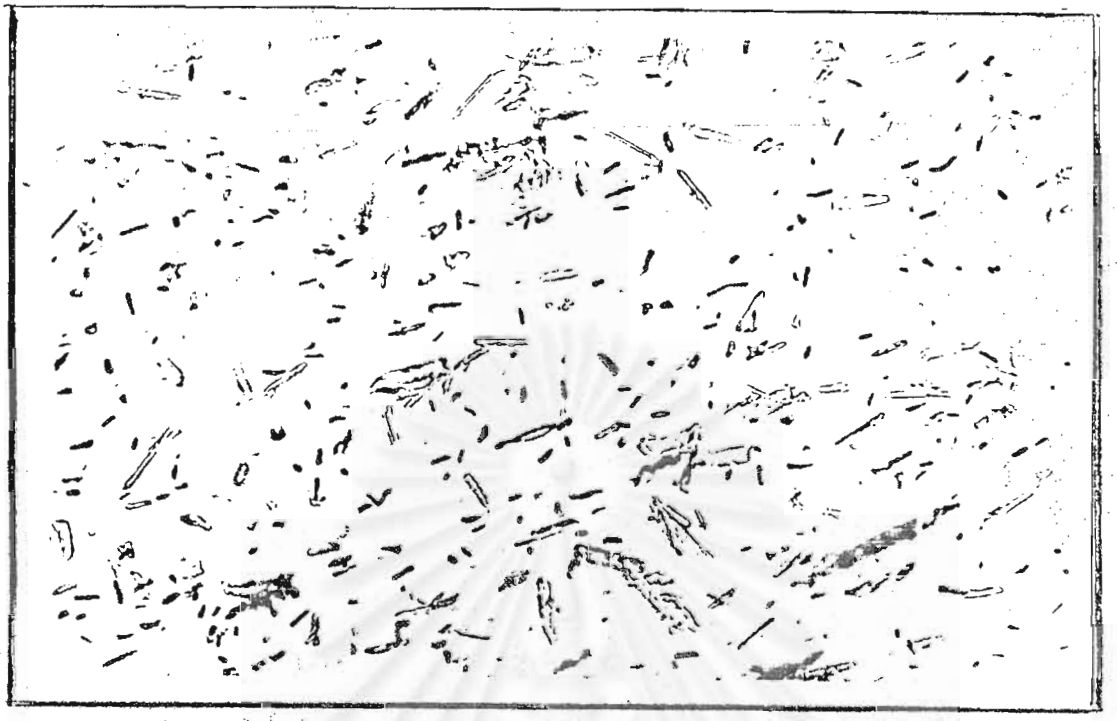
รูปที่ 6.19 ภาพถ่ายในกล้องจุลทรรศน์ของผงผลึกซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ที่เตรียมจากวิธี Braun and Towle , ก = × 40 , ข = × 100

ก



ข

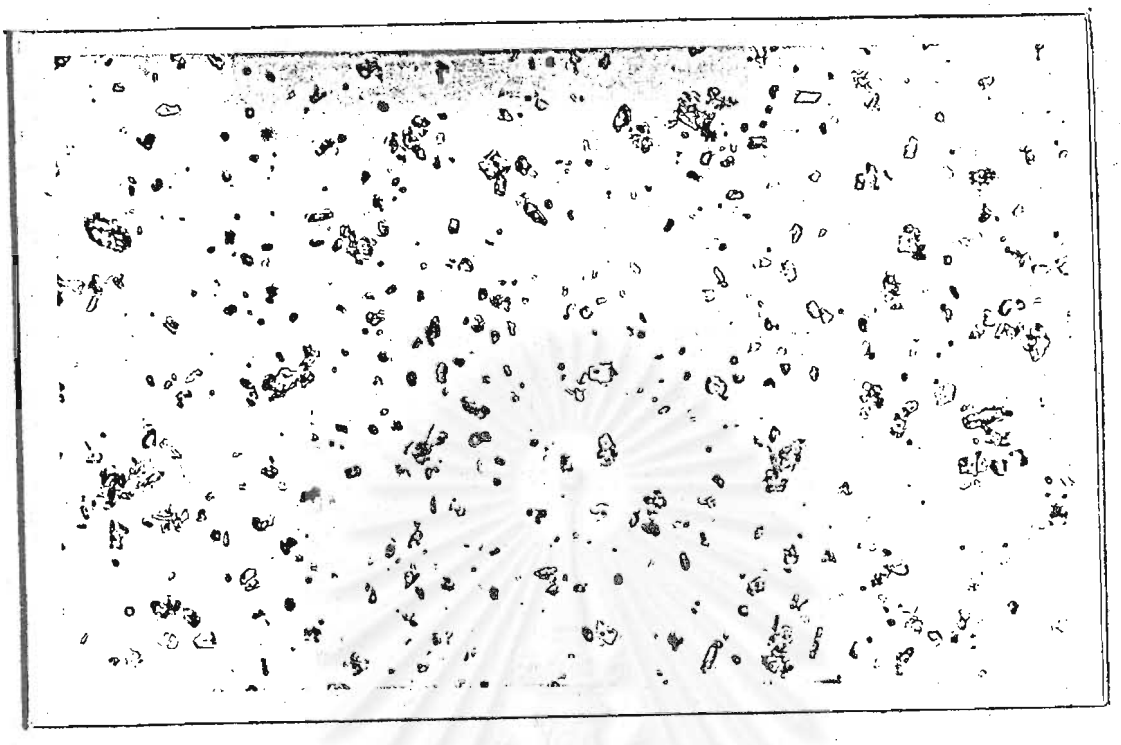
รูปที่ 6.20 ภาพถ่ายในกล้องจุลทรรศน์ของผงผลึกซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ที่ปั่นด้วยเครื่องไฟฟ้า 10 นาที , ก = × 40 , ข = × 100



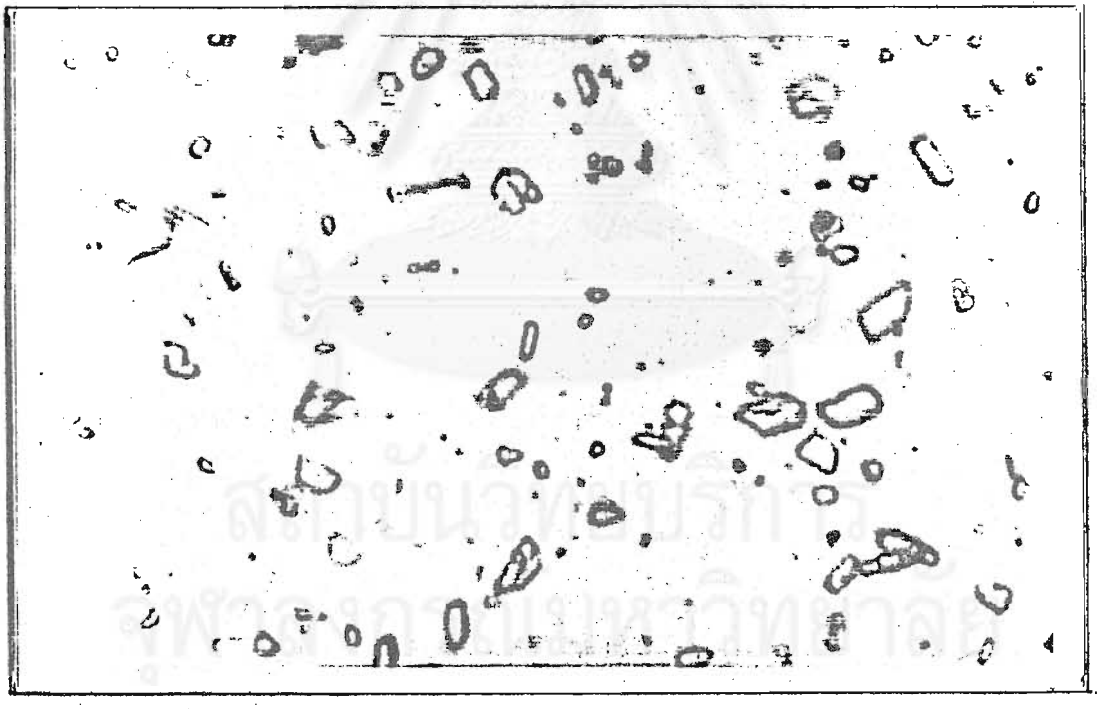
ก

ข

รูปที่ 6.21 ภาพถ่ายในกล้องจุลทรรศน์ของผงผลึกซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ที่ปั่นด้วยเครื่องไฟฟ้า 20 นาที , ก = × 40 , ข = × 100



ก



ข

รูปที่ 6.22 ภาพถ่ายในกล้องจุลทรรศน์ของผงผลึกซิลเวอร์ซัลฟาไดอะซีน ที่บดด้วยมือ

ก = × 40 , ข = × 100