



โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การเพิ่มการละลายของสารสกัดกระชายดำโดยใช้ระบบนำส่งยา

ชนิดเกิดอิมัลชันได้เอง

Enhanced dissolution of *Kaemferia parviflora* extract by

self-emulsifying drug delivery systems

โดย

นสภ.ณัฐธิดา ไวยรุปี 55210046

นสภ.วรางคณา บุญญานวัตร 55210077

นสภ.ณัฐชาติ แก้วอินทร 55210112

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต

ปีการศึกษา 2559

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การเพิ่มการละลายของสารสกัดกระชายดำโดยใช้ระบบนำส่งยา

ชนิดเกิดอิมัลชันได้เอง

Enhanced dissolution of *Kaemferia parviflora* extract by
self-emulsifying drug delivery systems

โดย

นสภ.ณัฐธิดา ไวยรูปี 55210046

นสภ.วรางคณา บุญญานวัตร 55210077

นสภ.ณัฐชาติ แก้วอินทร 55210112

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต

ปีการศึกษา 2559

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คำนำ

กระชายดำ เป็นพืชที่พบได้ในแถบภาคเหนือของประเทศไทย นิยมใช้ส่วนเหง้าเป็นยาแผนโบราณ ซึ่งมีฤทธิ์ในการรักษาโรคต่าง ๆ มากมาย เช่น โรคที่เกี่ยวข้องกับอาการปวดและอักเสบต่าง ๆ แผลในกระเพาะอาหาร โรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ โรคความดันโลหิตสูง เป็นต้น ซึ่งสารสำคัญที่พบในกระชายดำเป็นสารที่จัดอยู่ในกลุ่มฟลาโวนอยด์ที่มีคุณสมบัติละลายน้ำยาก โดยตัวยาที่มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ยากนี้ จะส่งผลให้มีการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้น้อย ทำให้ไม่ได้รับผลการรักษาตามที่ต้องการจะเป็น ซึ่งการเพิ่มการละลายของกระชายดำจึงเป็นสิ่งที่จำเป็นอย่างยิ่ง

ดังนั้น จึงสนใจศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการเพิ่มการละลายของสารสกัดกระชายดำ โดยใช้ระบบนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้เอง เพื่อนำผลการศึกษาที่ได้ไปเป็นแนวทางในการพัฒนาสูตรตำรับของกระชายดำที่ดีที่สุดต่อไป และหวังว่าการศึกษาวิจัยในครั้งนี้จะเป็นประโยชน์สำหรับผู้สนใจศึกษาต่อไป

คณะผู้วิจัย

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ปีการศึกษา 2559

เรื่อง การเพิ่มการละลายของสารสกัดกระชายดำโดยใช้ระบบนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้เอง

ผู้จัดทำโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

1. นสภ.ณัฐธิดา ไวยรูปี รหัส 55210046
2. นสภ.วรางคณา บุญญานวัตร รหัส 55210077
3. นสภ.ณัฐชาติ แก้วอินทร รหัส 55210112

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

1. ภก.อ.ดร. ยศนันท์ วีระพล
2. ภญ.อ.สุกวรรณิการ์ ทับทิมศรี

บทคัดย่อ

สารสกัดกระชายดำ(KPD) พบสารสำคัญที่มีฤทธิ์ลดความดันโลหิตสูงซึ่งเป็นสารกลุ่มฟลาโวนอยด์ที่มีคุณสมบัติละลายน้ำยากจึงส่งผลทำให้มีการดูดซึมและชีวประสิทธิผลต่ำวัตถุประสงค์ของงานวิจัยเพื่อศึกษาการเพิ่มการละลาย ด้วยเทคนิคระบบนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้เองชนิดของแข็ง เตรียมตำรับที่มีส่วนประกอบของสารช่วยในการเกิดอิมัลชัน ได้แก่ polyoxyl 35 castor oil, caprylic/ capric glyceride และ diethylene glycolmonoethyl ether ที่อัตราส่วน 1:1:8 และใช้ตัวดูดซับที่แตกต่างกัน 5 ชนิด (1:1) ศึกษาการทดสอบการละลาย สมบัติของสารสกัดกระชายดำและตำรับ differential scanning calorimetry, powder X-ray diffractometry, scanning electron microscope, photon correlation spectroscopy พบว่าสูตรตำรับ SEDDS สามารถเพิ่มการละลายของ TMF ซึ่งเป็นสารสำคัญของ KPD เท่ากับ 93.03% ส่วนตำรับที่มีการดูดซับบนตัวพา Fujicalin[®], Neusilin[®] UFL2 และ Neusilin[®] US2 โดยมีอัตราการปลดปล่อย KPD เท่ากับ 77.33% 68.87% และ 69.50% ตามลำดับ ดังนั้น ตำรับที่พัฒนาขึ้นสามารถเพิ่มการละลายของยาละลายน้ำยาก

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก

Senior Project Academic Year 2016

: Enhanced dissolution of *Kaempferia parviflora* extract by self-emulsifying drug delivery systems

By

- | | | |
|---------------------|-------------|-------------|
| 1. Miss. Nutthida | Waiyarupee | ID 55210046 |
| 2. Miss. Warangkana | Boonyanuwat | ID 55210077 |
| 3. Mr. Nathachat | Kaew-Intorn | ID 55210112 |

Advisor:

1. Dr. Yotsanan Weerapol
2. Miss. Suphunnika Tubtimsri

Abstract

Dichloromethane extract of *Kaempferia parviflora* (KPD) has Bioactive flavonoids that can be lowering blood pressure. It has poor solubility properties that affect to low oral absorption and oral bioavailability. The purpose of this study was to improve solubility of *Kaempferia parviflora* extract by Solid self-emulsifying drug delivery systems (S-SEDDS). The formulation is composing of emulsifier is polyoxyl 35 castor oil, caprylic/capric glyceride, diethylene glycolmonoethyl ether at a ratio of 1:1:8, using five different solid carriers (ratio 1:1). The dissolution study, solid state characterization of the S-SEDDS was performed by scanning electron microscope, differential scanning calorimetry, photon correlation spectroscopy and X-ray powder diffraction. Our results proposed that the developed SEDDS formations could be improved TMF (active marker in KPD) by 93.03% and S-SEDDS formulation with Fujicalin[®], Neusilin[®] UFL2 and Neusilin[®] US2 were 77.33%, 68.87% and 69.50% ,respectively. Thus, developed formulation can be applied to improve solubility for poorly-water-solubility

Major Advisor

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยความกรุณาอย่างยิ่งจาก อาจารย์เภัชกร ดร.ยศนันท์ วีระพล และอาจารย์เภัชกรหญิงสุกฤษฎีการ ทัฬหีศรี อาจารย์ที่ปรึกษาโครงงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์ ผู้ซึ่งกรุณาสั่งสอน ให้ความรู้ คำแนะนำ คำปรึกษา ในการจัดทำโครงงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้ตั้งแต่กระบวนการเริ่มต้น การเขียนโครงร่างโครงงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์ ขั้นตอน และกระบวนการดำเนินงานวิจัย ตลอดจนการตรวจแก้ไขโครงงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์จนเสร็จสมบูรณ์ ทั้งนี้ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณในความกรุณาเป็นอย่างสูง

ขอกราบขอบพระคุณคณะอาจารย์สาขาวิชาเภสัชศาสตร์ทุกท่านที่ให้ความรู้ คำแนะนำ คำปรึกษา ในการทำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้

คณะผู้วิจัย

นสภ.ณัฐธิดา ไวยรูปี 55210046

นสภ.วรางคณา บุญญานวัตร 55210077

นสภ.ณัฐชาติ แก้วอินทร 55210112

(8/12/2559)

สารบัญ

เรื่อง	หน้า
คำนำ	๗
บทคัดย่อภาษาไทย	๘
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	๙
กิตติกรรมประกาศ	๑๑
บทที่ 1 บทนำ	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหา	1
วัตถุประสงค์ของงานวิจัย	3
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	3
กรอบแนวคิด	3
นิยามศัพท์เฉพาะ	4
บทที่ 2 วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	5
กระชายดำ	5
พอลิเมอร์	7
ตัวพา	13
แนวทางการเพิ่มการละลายของยาที่ละลายน้ำได้ยาก	21
งานวิจัยอื่นๆที่เกี่ยวข้อง	24
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย	29
บทที่ 4 ผลการวิจัย	33
บทที่ 5 สรุปและวิจารณ์ผลการวิจัย	46
เอกสารอ้างอิง	50
ภาคผนวก	54

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 แสดงอัตราส่วนของส่วนประกอบในตำรับระหว่างCCG : P35 : DGE.....	31
ตารางที่ 2 ลักษณะทางกายภาพของ SEDDS กับตัวพา ในอัตราส่วน 1:1	33
ตารางที่ 3 ค่าขนาดอนุภาคเฉลี่ย และค่าการกระจายขนาดของการเกิดอิมัลชัน.....	44
ตารางที่ 4 การละลาย TMF ใน SGF pH 1.2 ที่มีชนิดของตัวพาแตกต่างกัน (MEAN±SD)	55
ตารางที่ 5 การคำนวณปริมาณ TMF ที่ละลายที่ 20 นาที โดยใช้สถิติ ANOVA	56
ตารางที่ 6 การวิเคราะห์ปริมาณ TMF ที่ละลายที่ 20 นาที โดยเปรียบเทียบพหุคูณแบบภายหลัง	
ด้วยการทดสอบแบบ LSD	57
ตารางที่ 7 การคำนวณปริมาณ TMF ที่ละลายที่ 120 นาที โดยใช้สถิติ ANOVA.....	59
ตารางที่ 8 การวิเคราะห์ปริมาณ TMF ที่ละลายที่ 120 นาที โดยเปรียบเทียบพหุคูณแบบภายหลัง	
ด้วยการทดสอบแบบ LSD	60

สารบัญรูปภาพ

รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมี CAPRYLIC/ CAPRIC GLYCERIDE (CCG).....	7
รูปที่ 2 แสดงความสามารถของการเพิ่มการละลายของ CO-SURFACTANT ในแต่ละชนิด.....	8
รูปที่ 3 โครงสร้างทางเคมีของ DGE.....	9
รูปที่ 4 แสดงความสามารถของการเพิ่มการละลายของ CO-SURFACTANT ในแต่ละชนิด.....	10
รูปที่ 5 โครงสร้างทางเคมีของ P35.....	11
รูปที่ 6 แสดงการเปรียบเทียบความสามารถของการเพิ่มการละลายระหว่างตำรับ P35 และ P40	12
รูปที่ 7 แสดงการเปรียบเทียบความสามารถของการเพิ่มการละลายระหว่างตำรับ P35 และ NDP POWDER.....	13
รูปที่ 8 โครงสร้างทางเคมีของตัวพา FS200	13
รูปที่ 9 โครงสร้างทางเคมีของ PCS12	15
รูปที่ 10 โครงสร้างทางเคมีของ X800	16
รูปที่ 11 แสดงการเปรียบเทียบการเพิ่มการละลายของตัวพาแต่ละชนิด.....	17
รูปที่ 12 โครงสร้างทางเคมีของ X700	18
รูปที่ 13 โครงสร้างทางเคมีของ X2,000	19
รูปที่ 14 TERNARY PHASE DIAGRAM ของ P35, DGE และ CCG (7)	25
รูปที่ 15 ค่าการละลายของ SEF และ SEP ใน STIMULATED GASTRIC FLUID (9).....	26
รูปที่ 16 ค่าเฉลี่ยเวลาการละลายของ SEF และ SEP (8)	27
รูปที่ 17 กราฟแสดง PLASMA CONCENTRATION ต่อเวลาของ NIFEDIPINE POWDER, COMMERCIAL PRODUCT, SEF, และ SEP (8)	27
รูปที่ 18 ข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ของ ANDROGRAPHOLIDE ของสูตรตำรับต่างๆ (10)	28
รูปที่ 19 การวิเคราะห์ SEM เพื่อทดสอบลักษณะพื้นผิวภายนอกของสาร	39
รูปที่ 20 ผลการวิเคราะห์ XRPD ของ KPD และ SEDDS ที่ดูดซับบนตัวพาทั้ง 5 ชนิด.....	40
รูปที่ 21 ผลการวิเคราะห์ DSC ของ KPD และ SEDDS ที่ดูดซับบนตัวพาทั้ง 5 ชนิด	41

รูปที่ 22ทดสอบการละลาย TMF ของ KPD ในแต่ละสูตรตำรับ SGF PH 1.2 โดยชนิดของตัวพาที่ต่างกัน.....	42
รูปที่ 23แสดงความความสามารถการปลดปล่อยยาออกจากตัวพาที่แตกต่างกัน (SGF PH 1.2) ที่นาที่ที่ 20.....	43
รูปที่ 24 แสดงความความสามารถการปลดปล่อยยาออกจากตัวพาที่แตกต่างกัน (SGF PH 1.2)	43
รูปที่ 25 ความสัมพันธ์ระหว่าง PEAK AREA กับ ปริมาณ TMF	54

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหา

กระชายดำ (*Kaemferia parviflora* Wall. Ex Baker) เป็นพืชใบเลี้ยงเดี่ยว ไม้ล้มลุก มีเหง้าใต้ดิน พบได้ตามบริเวณป่าดิบร้อนชื้น แถบประเทศเขตร้อนบริเวณเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ และยังพบได้ในแถบภาคเหนือของประเทศไทย ซึ่งเป็นพืชที่จัดอยู่ในวงศ์ขิงขมิ้นเบอราซี (Zingiberaceae) โดยทั่วไปจะนิยมใช้ส่วนเหง้ามาประกอบอาหาร และยังสามารถใช้เป็นยาแผนโบราณได้อีกด้วย กระชายดำมีฤทธิ์ในการรักษาโรคต่าง ๆ มากมาย เช่น โรคที่เกี่ยวข้องกับอาการปวดและอักเสบต่าง ๆ แผลในกระเพาะอาหาร โรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ โรคความดันโลหิตสูง นอกจากนี้ยังช่วยลดระดับน้ำตาลในเลือด เพิ่มการไหลเวียนเลือดและการทำงานของหลอดเลือดได้อีกด้วย (1)

กระชายดำมีสารสำคัญที่จัดอยู่ในกลุ่มฟลาโวนอยด์ ทั้งหมด 11 ชนิด ซึ่งมีฤทธิ์ในการรักษาโรคแตกต่างกัน เช่น 5,7,4'-ไตรเมทอกซีฟลาโวน (5,7,4'-trimethoxyflavone) และ 5,7,3',4'-เตตระเมทอกซีฟลาโวน (5,7,3',4'-tetramethoxyflavone) มีฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรีย ส่วน 3,5,7,4'-เตตระเมทอกซีฟลาโวน (3,5,7,4'-tetramethoxyflavone) และ 5,7,4'-ไตรเมทอกซีฟลาโวน (5,7,4'-trimethoxyflavone) มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อราแคนดิดาอัลบิแคนส์ (*Candida albicans*) (2, 3) จากรายงานการศึกษาที่ผ่านมา พบว่ามีการสกัดสารสำคัญออกจากกระชายดำโดยใช้ตัวทำละลายในการสกัดคือไดคลอโรมีเทน (KPD) และได้สารสำคัญ 3 ชนิด คือ 5,7-ไดเมทอกซีฟลาโวน (5,7dimethoxyflavone; DMF), 5,7,4'-ไตรเมทอกซีฟลาโวน (5,7,4'-trimethoxyflavone; TMF) และ 3,5,7,3',4'-เพนตะทอกซีฟลาโวน (3,5,7,3',4'-pentathoxyflavone; PMF) (1) ซึ่งเป็นสารกลุ่มฟลาโวนอยด์ที่มีคุณสมบัติละลายน้ำยาก (poor solubility) โดยตัวยาที่มีคุณสมบัติละลายน้ำ

ได้ยาก จะส่งผลให้มีการดูดซึมต่ำ (low oral absorption) ทำให้ไม่ได้ผลในการรักษาตามที่ควรจะเป็น (4) ดังนั้นการเพิ่มการละลายของกระชายดำ จึงเป็นสิ่งจำเป็นอย่างยิ่ง

โดยแนวทางการพัฒนายาที่มีปัญหาการละลายจำแนกวิธีการเพิ่มการละลายได้ออกเป็น 3 วิธี คือ

1. การเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางเคมีของตัวยา เช่น การใช้อนุพันธ์ของตัวยา โดยการดัดแปลงหมู่ฟังก์ชันของอนุพันธ์ที่เป็นอนุพันธ์ย้อนกลับได้ การทำเป็นสารประกอบเชิงซ้อน โดยการเติมสารบางชนิด เช่น นิโคตินาไมด์ (Nicotinamide) และ เบต้า-ไซโคลเด็กซ์ทริน (β -Cyclodextrin) เป็นต้น
2. การเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของตัวยา เช่น การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างการจัดเรียงโมเลกุลของตัวยา ที่มีความยากง่ายที่แตกต่างกันขึ้นอยู่กับโครงสร้างตั้งต้นของตัวยา การลดขนาดของอนุภาค ซึ่งทำให้มีพื้นที่ผิวที่เพิ่มขึ้น ทำให้ค่าการละลายและอัตราการละลายของตัวยาที่ละลายน้ำได้ยากนั้นเพิ่มสูงขึ้น
3. การใช้สารอื่นในตำรับหรือเทคนิคในการผลิต (5) เช่น เทคนิคการเพิ่มการละลายและชีวประสิทธิผลของยาโดยใช้ไขมัน ซึ่งเรียกระบบนี้ว่า ระบบนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้เอง (self-emulsifying drug delivery systems, SEDDS)

จากงานวิจัยของกนกวรรณและคณะ (6) ได้ศึกษาการเพิ่มการละลายของสารสกัดกระชายดำโดยใช้วิธีโซลิดดิสเพอร์ชัน (solid dispersions) ผลการศึกษาพบว่าวิธีดังกล่าวสามารถเพิ่มการละลายของสารสกัดกระชายดำได้เพียง 85%

ระบบนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้เอง เป็นระบบของเหลวที่ประกอบไปด้วย น้ำมัน สารลดแรงตึงผิว สารลดแรงตึงผิวร่วม และตัวยาสำคัญ ซึ่งสามารถเกิดเป็นอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (O/W) ขนาดเล็ก (เล็กกว่า 300 นาโนเมตร) ได้เองเมื่อสัมผัสกับของเหลวในกระเพาะอาหาร ซึ่งส่งผลให้ยามีการละลายและการดูดซึมเพิ่มมากขึ้น (7)

นอกจากนี้ระบบนำส่งดังกล่าวยังมีข้อดี คือสามารถบรรจุอยู่ในแคปซูลเจลาตินชนิดนิ่มหรือแคปซูลเจลาตินชนิดแข็ง มีความคงตัวทางกายภาพและเคมี และยังช่วยลดปัญหาความแปรปรวนของระดับยาในเลือดในผู้ป่วยที่มีปัญหาเกี่ยวกับกระเพาะอาหาร (7)

จากข้อมูลและปัญหาที่กล่าวมาข้างต้น ทางคณะผู้ดำเนินงานวิจัยจึงเลือกใช้ระบบนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้เอง เพื่อเพิ่มการละลายของสารสกัดกระชายดำ รวมทั้งพัฒนาสูตรตำรับที่มีสารกระชายดำดังกล่าว เพื่อให้สะดวกและเหมาะสมต่อการนำไปใช้ และยังสามารถนำองค์ความรู้ที่ได้ไปเป็นแนวทางในการปรับปรุงยาที่ละลายน้ำยากอื่น ๆ ต่อไป

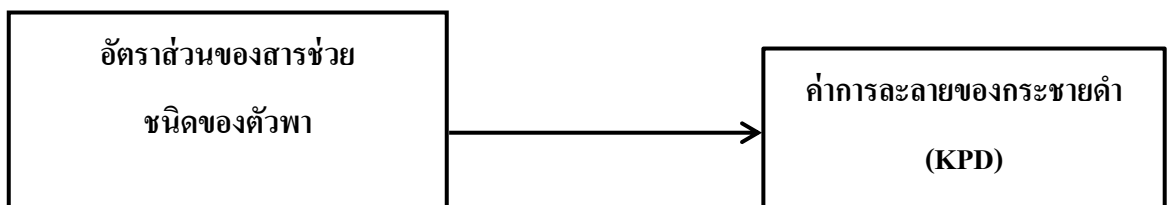
วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

1. เพื่อเพิ่มการละลายของสารสกัดกระชายดำ
2. เพื่อพัฒนาสูตรตำรับของสารสกัดกระชายดำ

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบถึงแนวทางในการเลือกสารช่วยที่เหมาะสมในการเพิ่มการละลายของสารสกัดกระชาย โดยระบบนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้เอง
2. ทราบอัตราส่วนที่เหมาะสมของสารสกัดกระชายดำและสารช่วยในตำรับ
3. ทราบปัจจัยที่ส่งผลต่อการปลดปล่อยสารสำคัญ

กรอบแนวคิด



นิยามศัพท์

1. สารสกัดกระชายดำ (KPD) คือ สารที่ได้จากการนำเหง้าสดของกระชายดำ (*Kaempferia parviflora*) ที่ถูกสกัดด้วยไดคลอโรมีเทน (1)
2. ระบบนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้เอง คือ ระบบนำส่งยาที่มีของเหลวผสมประกอบด้วย น้ำมัน สารลดแรงตึงผิว สารลดแรงตึงผิวร่วม และตัวยาสำคัญ เมื่อสัมผัสกับของเหลวในกระเพาะอาหารจะสามารถเกิดอิมัลชันหรือไม่เกิดอิมัลชันขนาดเล็กได้เองอย่างรวดเร็ว (7)

ตัวพา (Carrier) คือ ตัวดูดซับที่เป็นของแข็งใช้ดูดซับสารสกัดกระชายดำในการขนส่งเข้าไปในร่างกายเพื่อเพิ่มพื้นที่ผิวในการสัมผัสกับของเหลวในกระเพาะอาหารทำให้เพิ่มการละลายมากขึ้น ส่งผลให้สารสกัดกระชายดำสามารถดูดซึมและมีการปลดปล่อยได้ดีขึ้น (8)

บทที่ 2

วรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1. กระชายดำ (*Kaempferia parviflora* อยู่ในวงศ์ Zingiberaceae)

2.1.1. ลักษณะของกระชายดำ

ต้นกระชายดำ มีถิ่นกำเนิดในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ พบได้หนาแน่นในแถบมาเลเซียสุมาตรา เกาะบอร์เนียว อินโดจีน และในประเทศไทย และมีเขตการกระจายพันธุ์ทั่วไปในเอเชียเขตร้อน ในประเทศจีนตอนใต้ อินเดีย และพม่า สำหรับประเทศไทยนั้นมีการปลูกกระชายดำมากในจังหวัดเลย ตาก กาญจนบุรี และจังหวัดอื่นๆ ทางภาคเหนือ โดยจัดเป็นไม้ล้มลุกมีอายุหลายปี มีเหง้าอยู่ใต้ดิน เหง้ากระชายดำ นั้นมีลักษณะเป็นรูปทรงกลม เป็นปุ่มปมเรียงต่อกัน และมักมีขนาดเท่า ๆ กัน มีหลายเหง้าและอวบน้ำ ผิวเหง้ามีสีน้ำตาลอ่อนถึงสีน้ำตาลเข้ม และอาจพบรอยที่ผิวเหง้าเป็นบริเวณที่จะงอกของต้นใหม่ ส่วนเนื้อภายในของเหง้ามีสีม่วงอ่อน สีม่วงเข้ม ไปจนถึงสีม่วงดำ เหง้ามีกลิ่นหอมเฉพาะตัว และมีรสชาติขมเล็กน้อย โดยกระชายดำที่ดินนั้นจะต้องมีสีม่วงเข้มถึงสีดำ กระชายดำเป็นพืชที่ชอบที่ร่ม ดินร่วนซุยหรือเป็นดินปนทรายที่มีการระบายน้ำได้ดี ชอบอากาศหนาวเย็น และขยายพันธุ์ด้วยวิธีการแบ่งเหง้า สามารถขยายพันธุ์ได้ตลอดทั้งปี แต่ถ้าต้องการให้หัวหรือเหง้ามีคุณภาพต้องปลูกและเก็บเกี่ยวตามฤดูกาล คือปลูกในช่วงเดือนเมษายนถึงเดือนพฤษภาคม และเก็บเกี่ยวในช่วงเดือนธันวาคมถึงเดือนมกราคม

2.1.2. สรรพคุณส่วนที่นำมาใช้ทางยา

โดยทั่วไป ใช้ส่วนเหง้า มีสรรพคุณตามตำรายาไทย ใช้บำรุงกำลัง แก้ปวดเมื่อย และอาการเหนื่อยล้า และเพิ่มสมรรถภาพทางเพศ ขับลม เป็นยาอายุวัฒนะ (เชื่อว่าช่วยบำรุงสมรรถภาพทางเพศชาย) แก้อุจจาระเสีย แก้ปวดท้อง หรือโขลกกับเหล้าขาวคั้นน้ำดื่ม แก้อาการปวดศีรษะ ไข้หวัด คอแห้ง ใช้กวาดคอเด็ก แก้โรคตานขโมยในเด็ก หรือต้มดื่มแก้โรคตา

2.1.3. ผลการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

- 1) ฤทธิ์ต้านอักเสบสาร 5,7 -ไดเมธอกซีฟลาโวน (5,7-DMF) ที่แยกได้จากเหง้ากระชายดำมีฤทธิ์ต้านการอักเสบและมีฤทธิ์ลดไข้จากการศึกษาฤทธิ์ต้านอักเสบของสารนี้ในสัตว์ทดลองด้วยวิธีการต่าง ๆ พบว่าสาร 5,7-DMF สามารถต้านการอักเสบแบบเฉียบพลันได้ดีกว่าแบบเรื้อรังโดยแสดงฤทธิ์ยับยั้งการบวมของอุ้งเท้าหนูขาวจากสารคาราจีแนน (carrageenan) และคาโอลิน (kaolin) ได้ 16.0-48.0% และ 43.7-80.9% ตามลำดับ นอกจากนี้ พบว่า สาร 5,7-DMF มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างสาร prostaglandin G อย่างมีนัยสำคัญ
- 2) ฤทธิ์ต้านเชื้อจุลินทรีย์สาร 5,7,4'-trimethoxyflavone และ 5,7,3',4' - tetramethoxyflavone แสดงฤทธิ์ต้านเชื้อ *Plasmodium falciparum* ที่เป็นสาเหตุของโรคมาลาเรีย ส่วนสาร 3,5,7,4'-tetramethoxyflavone และ 5,7,4'-trimethoxyflavone แสดงฤทธิ์ต้านเชื้อ *Candida albicans* และแสดงฤทธิ์ต้านเชื้อ *Mycobacterium* อย่างอ่อน
- 3) ฤทธิ์ต่อระบบสืบพันธุ์สารสกัดกระชายดำด้วยเอทานอล โดยการกรอกสารเข้าสายในกระเพาะอาหาร พบว่าสามารถเพิ่มการไหลเวียนของเลือดไปยังอวัยวะเพศผู้ของหนูขาวและสุนัขได้ นอกจากนี้การป้อนสารสกัดกระชายดำ ยังมีผลเพิ่มความหนาแน่นของอสุจิ และระดับ testosterone แต่ไม่ทำให้พฤติกรรมทางเพศเปลี่ยนแปลงสำหรับหนูขาวซึ่งได้รับสารสกัดแอลกอฮอล์ความเข้มข้นสูงขนาด 1,000 มก./กก. น้ำหนักตัว/วัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ สามารถป้องกันภาวะการผสมไข่ไม่ติดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่สารสกัดขนาดดังกล่าวมีผลทำให้ตับโตขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

2.1.4. การศึกษาทางพิษวิทยา

การศึกษาพิษเรื้อรังระยะเวลา 6 เดือน ของผงกระชายดำในหนูขาว ในขนาด 20, 200, 1000 และ 2000 มก/กก./วัน เทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่าหนูที่ได้รับกระชายดำทุกกลุ่มมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น อาการและสุขภาพไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม และพบว่าหนูที่ได้รับกระชายดำขนาด 2,000 มก./กก./วัน มีน้ำหนักสัมพัทธ์ของตับสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ และมีเม็ดเลือดขาวอีโอสิโนฟิลต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ แต่ยังคงอยู่ในช่วงค่าปกติ ในหนูเพศเมียที่ได้รับกระชายดำขนาด 2,000 มก./กก./วัน มีระดับโคเลสเตอรอลสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมี

นัยสำคัญ และทุกกลุ่มไม่พบความเป็นพิษของกระชายดำเมื่อตรวจจ้วยะภายในโดยวิธีทางจุลพยาธิวิทยา

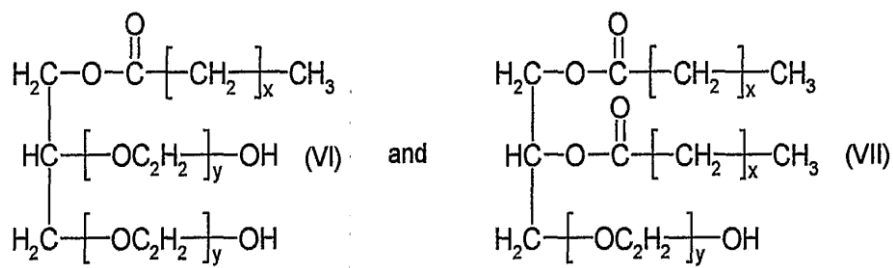
2.2. พอลิเมอร์

2.2.1. caprylic/ capric glyceride (CCG) (11)

1) ข้อมูลทั่วไป

CCG มีชื่อทางเคมีคือ Caprylocaproyl polyoxyl glycerides โดยทั่วไปมักนำไปใช้ในการเพิ่มการดูดซึมในตำรับ(dissolution enhancer) สารก่ออิมัลชัน (emulsifying agent) สารลดแรงตึงผิว (nonionic surfactant) สารเพิ่มการละลาย (solubilizing agent) และช่วยเพิ่มการปลดปล่อย ในทางเภสัชกรรมมักใช้เป็นสารก่ออิมัลชัน และ เป็นสารเพิ่มการละลายในการเตรียมตำรับยารับประทานและ ยาเฉพาะที่ นอกจากนี้ยังมีการนำไปใช้ในอุตสาหกรรมเครื่องสำอางรวมถึงอุตสาหกรรมอาหารอีกด้วย

2) โครงสร้างทางเคมี



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมี caprylic/ capric glyceride (CCG)

3) คุณสมบัติจำเพาะ

(1) ทางเคมีและฟิสิกส์

โครงสร้าง CCG ประกอบไปด้วยส่วนที่ชอบน้ำและไม่ชอบน้ำ ได้แก่ glycerol (monoesters, diesters, triesters) และ polyethylene glycols (PGE) (monoesters, diesters) มีค่าเฉลี่ยมวลโมเลกุลอยู่ระหว่าง 200-400 มีลักษณะเป็นของเหลวมันๆ มีสีเหลืองอ่อน

(2) ความสามารถในการละลาย

สามารถกระจายตัวในน้ำร้อนและละลายได้ดีในเมทิลีนคลอไรด์ (methylene chloride)

(3) ความหนืด

75–95mPas ที่ 208C

(4) การจัดเก็บ

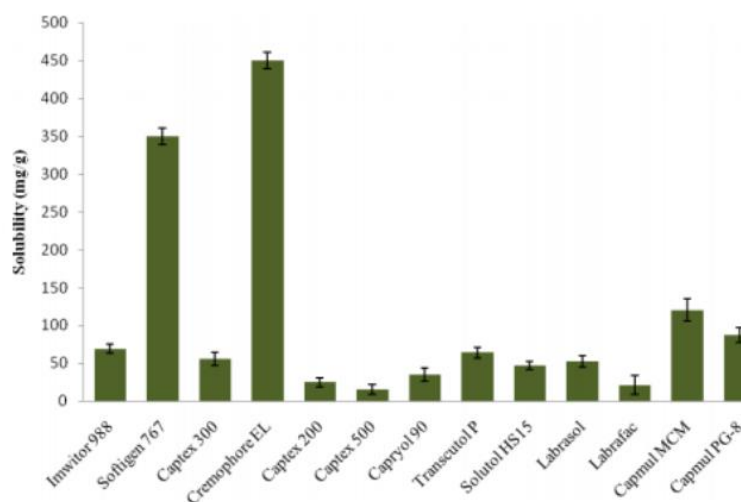
ควรเก็บให้พ้นแสง ความชื้น ความร้อน และ อากาศ

(5) ความคงตัวของสาร

มีความคงตัวสูง แต่อย่างไรก็ตามควรระวังการเกิดออกซิเดชัน oxidation และ(ไฮโดรลิซิส)hydrolysis

4) ผลการศึกษาและงานวิจัย

จากการศึกษาระบบนำส่งยา self micro-emulsifying drug delivery systems (SMEDDS) ของยา Efavirenz โดยเปรียบเทียบการใช้ co-surfactant ในแต่ละตำรับที่แตกต่างกัน ซึ่งจากผลการศึกษาพบว่าตำรับที่มีใช้ caprylic/ capric glyceride (Softigen[®] 767) เป็น co-surfactant สามารถเพิ่มการละลายได้ดีเป็นอันดับสองรองจาก polyethoxylated castor oil (Cremophor[®] EL) อย่างมีนัยสำคัญ



รูปที่ 2 แสดงความสามารถของการเพิ่มการละลายของ co-surfactant ในแต่ละชนิด

2.2.2. Diethylene glycol monoethyl ether (DGE) (13)

1) ข้อมูลทั่วไป

DGE โดยส่วนมากถูกนำมาใช้ในทางอุตสาหกรรม มักถูกใช้เป็นตัวทำละลาย ไนโตรเซลลูโลส (nitrocellulose) เรซิน (resins) และ ใช้ในอุตสาหกรรมย้อมผ้า แต่ไม่นิยมนำมาใช้ในอุตสาหกรรมผลิตอาหาร และเนื่องจากมีความบริสุทธิ์ >99% จึงมักนิยมนำไปใช้ในอุตสาหกรรมการผลิตเครื่องสำอางเตรียมยาสำหรับโรคทางผิวหนังเนื่องจากมันมีคุณสมบัติการเป็นทั้ง lipophilic และ hydrophilic จึงช่วยเพิ่มการดูดซึมเข้าสู่ผิวหนังได้ดี โดยพบว่าการบริหารยาทางผิวหนังมีค่า LD50 เท่ากับ 9500 mg/kg (ในกระต่ายทดลอง) และสำหรับการบริหารยาทางปากมีค่า LD50 เท่ากับ 5130 mg/kg (ในหนูทดลอง) โครงสร้างทางเคมี

2) โครงสร้างทางเคมี



รูปที่ 3 โครงสร้างทางเคมีของ DGE

3) คุณสมบัติจำเพาะ

(1) ทางเคมีและฟิสิกส์

Diethylene glycolmonoethyl ether (DGE) ประกอบด้วย ether ethylene oxide และ 2-ethoxyethano น้ำหนักโมเลกุล 134.175 กรัม/โมล มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดเล็กน้อยไม่มีสี มีกลิ่นอ่อนๆ รสขม

(3) ความสามารถในการละลาย

สามารถละลายได้ใน ether pyridine chloroform และ organic solvents ละลายได้ดีใน ethyl ether และน้ำ

(4) ความหนืด

3.85 Pa.s ที่ 25 deg C

(5) การจัดเก็บ

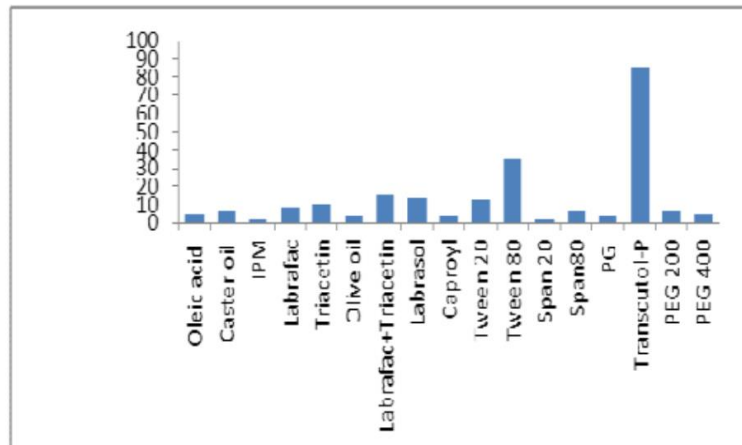
ควรเก็บในภาชนะปิดสนิท (ควรเก็บไว้ในภาชนะที่มีการบรรจุ nitrogen และหลังจากเปิดใช้ไม่ควรเก็บไว้นาน) สามารถเก็บได้นานถึง 3 ปีหลังจากการผลิต

(6) ความคงตัวของสาร

หลีกเลี่ยงการสัมผัสกับความชื้นและอากาศเนื่องจากจะทำให้สารเสื่อมคุณภาพ

4) ผลการศึกษาและงานวิจัย

จากการศึกษาการขนส่งยา glibenclamide ผ่านผิวหนังโดยระบบนาโนอิมัลชัน(nanoemulsion) โดยเปรียบเทียบการใช้สารลดแรงตึงผิว (co-surfactant) ในแต่ละตำรับที่แตกต่างกัน ซึ่งจากผลการศึกษาพบว่าตำรับที่ใช้ Diethylene glycol monoethyl ether(DGE) เป็น co-surfactant สามารถเพิ่มการละลายได้มากที่สุดเมื่อเทียบกับตำรับที่ใช้สารลดแรงตึงผิว (co-surfactant) ตัวอื่นอย่างมีนัยสำคัญ(12)



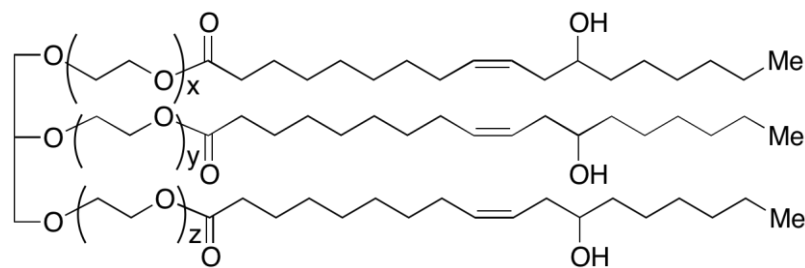
รูปที่ 4 แสดงความสามารถของการเพิ่มการละลายของ co-surfactant ในแต่ละชนิด

2.2.3. polyoxyl 35 castor oil (P35) (11)

1) ข้อมูลทั่วไป

มันมักถูกนำมาใช้เป็น อิมัลซิไฟเออร์ (emulsifier) และ สารเพิ่มการละลาย (solubilizing agent) เหมาะสำหรับการเตรียมตำรับน้ำมันหอมระเหย ใช้ละลายวิตามินที่ละลายในไขมัน เช่นวิตามิน A,D,E,K และ ตำรับที่ละลายในไขมันอื่นๆ นอกจากนี้ยังมีการนำไปใช้ในตำรับ self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) เพื่อเพิ่มชีวประสิทธิผล

2) โครงสร้างทางเคมี



รูปที่ 5 โครงสร้างทางเคมีของ P35

3) คุณสมบัติจำเพาะ

(1) ทางเคมีและฟิสิกส์

ประกอบด้วยส่วนที่ไม่ชอบน้ำประมาณ 83% ขององค์ประกอบทั้งหมด โดยองค์ประกอบหลักคือ glycerol polyethylene glycol ricinoleate และในส่วนที่ชอบน้ำ 17% ประกอบด้วย free polyethylene glycols และ glycerol ethoxylates ที่อุณหภูมิสูงกว่า 26 องศา จะมีลักษณะเป็นของเหลว สีเหลืองอ่อน มีกลิ่นอ่อนๆ

(2) ความสามารถในการละลาย

สามารถละลายได้ใน polyoxyethylene castor oil ชนิดอื่นๆ และสามารถละลายใน กรดไขมัน กรดแอลกอฮอล์ certain ในสัตว์และ น้ำมันจากพืช ได้เมื่อโดนความร้อน

(3) ความหนืด

600–850 cPs

(4) การจัดเก็บ

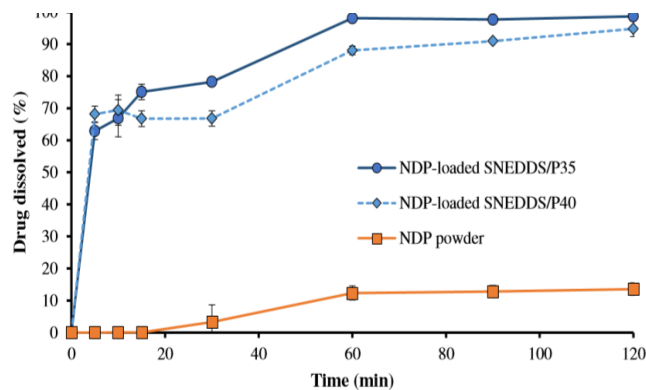
ควรจัดเก็บในภาชนะปิดสนิท ปราศจากแสง ความชื้นที่และเก็บในห้องที่อุณหภูมิต่ำกว่า 25 องศา

5) ความคงตัวของสาร

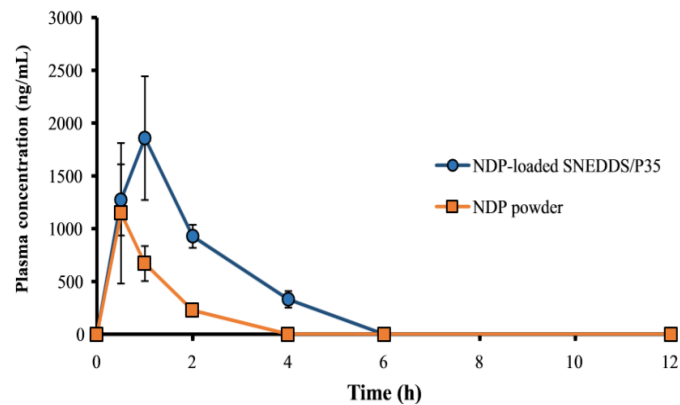
สามารถเก็บไว้ได้นานถึง 2 ปี หลังจากผลิต

4) ผลการศึกษาและงานวิจัย

จากการศึกษาการขนส่ง nifedipine ซึ่งเป็นยาละลายน้ำยากโดยใช้ระบบ SEDDS เตรียมโดยใช้ ternary phase diagram มีการเปรียบเทียบระหว่างตำรับที่ใช้ P35 และ P40 เป็นสารลดแรงตึงผิว (co-surfactant) ซึ่งผลการศึกษาพบว่าตำรับที่ใช้ P35 สามารถเพิ่มการละลายรวมถึงเพิ่มการดูดซึม nifedipine เข้าสู่กระแสเลือดได้ดีกว่าตำรับที่ใช้ P40 อย่างมีนัยสำคัญ(7)



รูปที่ 6 แสดงการเปรียบเทียบความสามารถของการเพิ่มการละลายระหว่างตำรับ P35 และ P40



รูปที่ 7 แสดงเปรียบเทียบความสามารถของการเพิ่มการละลายระหว่างตำรับ P35 และ NDP powder

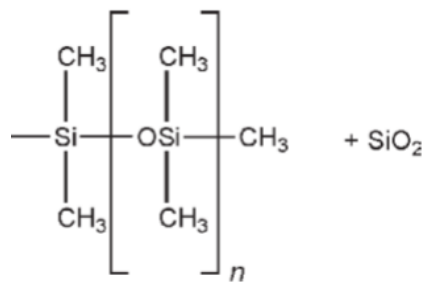
2.3. ตัวพา

2.3.1 Aerosil® 200 (silicon dioxide: FS200) (14)

1) ข้อมูลทั่วไป

ซิลิกา มีลักษณะเป็นผลึกสี่เหลี่ยมและความบริสุทธิ์สูง มักถูกนำมาในทางเภสัชกรรมเพื่อเป็นสารป้องกันการเกาะกลุ่มกัน (Caking) ของผลิตภัณฑ์เมื่อถูกตั้งทิ้งไว้ นาน นอกจากนี้ยังนำไปใช้เป็นสารเพิ่มความแข็งและป้องกันการแตกหักในการผลิตยาเม็ด

2) โครงสร้างทางเคมี



รูปที่ 8 โครงสร้างทางเคมีของตัวพา FS200

3) คุณสมบัติจำเพาะ

(1) ทางเคมีและฟิสิกส์

ลักษณะเป็นผง สีขาว ไม่มีกลิ่น ไม่มีรสชาติ จุดหลอมเหลว 1610°C (2930°F)

(2) ความสามารถในการละลาย

ไม่สามารถละลายใน ethanol (95%) และในน้ำได้ แต่สามารถละลายได้บางส่วนใน benzene, chloroform, และ ether

(3) ขนาดและรูพรุน (23)

ขนาดเฉลี่ย $0.012\ \mu\text{m}^3$

ขนาดเฉลี่ยของรูพรุน -

พื้นที่ผิวเฉพาะ $200 \pm 25\ \text{m}^2/\text{g}$

ความสามารถในการดูดซับน้ำมัน

(4) การจัดเก็บ

ควรเก็บในภาชนะที่ปิดสนิท อากาศถ่ายเทสะดวก อุณหภูมิไม่เกิน 23°C (73.4°F)

(5) ความคงตัวของสาร:มีความคงตัว

สามารถเก็บรักษาได้นานถึง 2 ปี หลังจากวันผลิต

4) ผลการศึกษาและงานวิจัย

จากการศึกษาโดยนํายา Simvastatin ที่ละลายน้ำได้น้อย ซึ่งใช้เป็นยาลดระดับไขมันในเลือด เตรียมโดยวิธี SEDDS ซึ่งใช้ตัวดูดซับทั้งหมด 4 ชนิด โดยหนึ่งในนั้นเป็น Aerosil® 200 เพื่อช่วยให้ค่าการละลายของยาดีขึ้น และปลดปล่อยตัวยາได้ดีขึ้น ซึ่งผลการศึกษาพบว่าการใช้ Aerosil® 200 เป็นตัวดูดซับ จะทำให้มีค่าการปลดปล่อยตัวยาได้มากกว่าเดิม และสามารถปลดปล่อยตัวยาได้ประมาณ 49.1% ซึ่งสามารถสรุปได้ว่าตัวดูดซับ Aerosil® 200 เป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่ช่วยให้ยาที่ละลายน้ำได้น้อยมีค่าการละลายและปลดปล่อยตัวยาได้ดีขึ้น (22)

2.3.2 Fluorite[®] RE (calcium silicate:PCS120) (27)

1) ข้อมูลทั่วไป

PCS120 มีความหนาแน่นต่ำและมีการดูดซึมน้ำสูง มักจะถูกนำมาใช้เป็นสารกันการรวมตัวเป็นก้อน (anti-caking agent)

2) โครงสร้างทางเคมี



รูปที่ 9 โครงสร้างทางเคมีของ PCS12

3) คุณสมบัติจำเพาะ

(1)ทางเคมีและฟิสิกส์

สูตรโมเลกุล $\text{Ca}_2\text{O}_4\text{Si}$ เป็นหนึ่งในกลุ่มของสารที่ได้จากการทำปฏิกิริยาแคลเซียมออกไซด์และซิลิกาในอัตราส่วนต่างๆ ยกตัวอย่างเช่น $3\text{CaO} \cdot \text{SiO}_2$, Ca_3SiO_5 ; $2\text{CaO} \cdot \text{SiO}_2$, Ca_2SiO_4 ; $3\text{CaO} \cdot 2\text{SiO}_2$, $\text{Ca}_3\text{Si}_2\text{O}_7$ และ $\text{CaO} \cdot \text{SiO}_2$, CaSiO_3 PCS120 มีลักษณะเป็นผงสีขาวละเอียด

(2)ความสามารถในการละลาย

ไม่สามารถละลายในน้ำ และ เอทานอล แต่ละลายได้ดีใน กรดไฮโดรคลอริก

(3)ขนาดและรูปทรง (23)

ขนาดเฉลี่ย 26

ขนาดเฉลี่ยของรูปทรง 150

พื้นที่ผิวเฉพาะ 100 m^2

(4)การจัดเก็บ

ควรเก็บในภาชนะที่ปิดสนิท เก็บในสถานะที่อุณหภูมิต่ำและ แห้ง

(5)ความคงตัวของสาร

เป็นสารที่มีความคงตัวสูง การทำปฏิกิริยาจากเชื้อด้วยความร้อนที่ 160 องศา อย่างน้อย 1 ชม อาจถูกเปลี่ยนไปเป็น ethylene oxide หรือ gamma irradiation

4) ผลการศึกษาและงานวิจัย

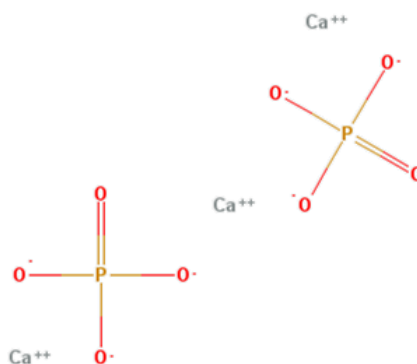
จากการศึกษาสูตรตำรับอิมัลชันเกิดขึ้นเองเพื่อเพิ่มการละลายของยา tacrolimus โดยดูดซับบนตัวพา Fourier พบว่ามันสามารถเพิ่มการละลายได้ดีเมื่อเทียบกับตำรับที่ขายกันทั่วไปตามท้องตลาด

2.3.3 Fujicalin® (calcium phosphate: X800) (17)

1) ข้อมูลทั่วไป

X800ถูกดัดแปลงมาจาก Dibasic Calcium Phosphate Anhydrous (DCPA) มันถูกออกแบบมาเพื่อนำไปใช้เป็นสารช่วยในการบีบอัดโดยตรงและเพิ่มการไหลแต่มันยังคงสามารถสลายตัวได้อย่างรวดเร็ว เมื่อเปรียบเทียบกับ DCPA อื่น ๆ และ DCPA มันมีลักษณะเป็นแกรนูลและมีขนาดเล็กแต่มีพื้นที่ผิวมาก

2) โครงสร้างทางเคมี



รูปที่ 10 โครงสร้างทางเคมีของ X800

3) คุณสมบัติจำเพาะ

(1) ทางเคมีและฟิสิกส์

ขนาดเฉลี่ยของอนุภาค 115 μm ความสามารถในการดูดซับน้ำ 1.2 ml/g ลักษณะเป็นผงแห้งของ dibasic calcium phosphate มันสามารถดูดซับน้ำมันได้ดี

(2) ความสามารถในการละลาย

ละลายได้ในน้ำเย็น

(3) ขนาดและรูพรุน (23)

ขนาดเฉลี่ย $115\ \mu\text{m}$

ขนาดเฉลี่ยของรูพรุน -

พื้นที่ผิวเฉพาะ $40\ \text{m}^2/\text{g}$ ความสามารถในการดูดซับน้ำมัน $1.1\ \text{ml/g}$

(4) การจัดเก็บ

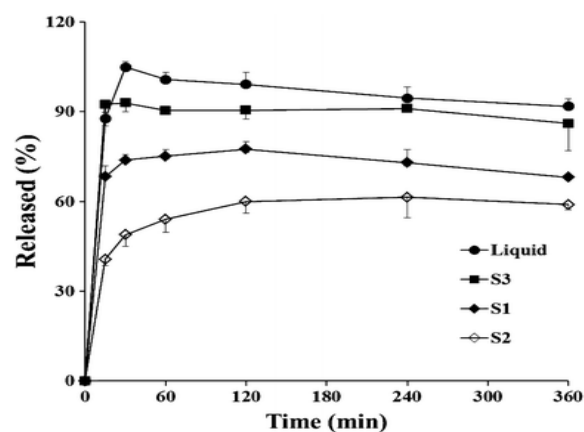
ควรเก็บในภาชนะที่ปิดสนิท เก็บในสถานะ ที่อุณหภูมิห้องและแห้ง

(5) ความคงตัวของสาร

สามารถเก็บไว้ใช้ได้นาน 3 ปีหลังจากการผลิต

4) ผลการศึกษาและงานวิจัย

จากการศึกษาการใช้ Fujicalin[®] (S3) เป็นตัวพาในตำรับ self-emulsifying drug delivery system (S-SEDDS) ของ tacrolimus สำหรับการเพิ่มอัตราการและการดูดซึมเมื่อบริหารยาทางปากพบว่าตำรับที่ใช้ตัวพาดังกล่าวสามารถเพิ่มการละลายได้ถึง 90% (25)



รูปที่ 11 แสดงการเปรียบเทียบการเพิ่มการละลายของตัวพาแต่ละชนิด

2.3.4 Neusilin® US2 (Magnesium Aluminometasilicate:X700) (19)

1) ข้อมูลทั่วไป

X700 เป็นแกรนูลที่มีน้ำหนักเบาและละเอียดที่สุดของ Magnesium aluminometasilicate ซึ่งได้มีการยอมรับอย่างกว้างขวางว่า เป็นสารช่วยที่นำไปใช้ได้หลากหลายที่จะช่วยปรับปรุงคุณภาพของยา เนื่องจากพื้นที่ผิวที่มีขนาดใหญ่และธรรมชาติที่มีรูพรุน จึงทำให้สามารถดูดซับน้ำมันหรือน้ำได้ปริมาณมาก และสามารถบดอัดเป็นเม็ดยาที่มีคุณภาพสูงได้อีกด้วย ยิ่งไปกว่านั้น ยังมีคุณสมบัติที่เป็น กลางซึ่งแตกต่างจาก magnesium aluminum silicates แบบดั้งเดิมที่มีคุณสมบัติเป็นต่าง

2) โครงสร้างทางเคมี



รูปที่ 12 โครงสร้างทางเคมีของ X700

3) คุณสมบัติจำเพาะ

(1) ทางเคมีและฟิสิกส์

Neusilin US2® มีลักษณะเป็นผงแกรนูลสีขาว มีรูปผลึกเป็นแบบ amorphous มีค่าเฉลี่ยของขนาดอนุภาคอยู่ที่ 106 μm มีค่า pH of 5% slurry = 6.0 - 8.0 สามารถดูดซับน้ำมันได้ 2.7 - 3.4 mL/g^2 ดูดซับน้ำได้ 2.4 - 3.1 mL/g และมีค่าความหนาแน่นประมาณ 0.13 - 0.18 g/mL

(2) ความสามารถในการละลาย

ไม่ละลายในน้ำ หรือในแอลกอฮอล์ได้

(3) ขนาดและรูพรุน (23)

ขนาดเฉลี่ย 44-177 μm

ขนาดเฉลี่ยของรูพรุน 5-6 unit

พื้นที่ผิวเฉพาะ 300 m^2

ความสามารถในการดูดซับน้ำมัน 320 unit

(4)การจัดเก็บสาร

จัดเก็บสารในขวดที่บรรจุ ปิดฝาให้สนิท วางในที่เย็น ร้อน หรือตามอุณหภูมิห้อง
ได้ เป็นสารที่ทนต่อความร้อนและเก็บได้นาน

(5)ความคงตัวของสาร

มีความคงตัวในสารอนินทรีย์

2.3.5 Neusilin[®] UFL2 (Magnesium Aluminometasilicate: X2,000) (20)

1) ข้อมูลทั่วไป

X2,000 เป็นสารสังเคราะห์จาก Magnesium Aluminometasilicate ผลิตโดยผ่านกระบวนการ spray-drying มีรูปผลึกแบบ Amorphous โดยมีโครงสร้างเป็นทรงกลมและมีรูพรุนสูง ที่ช่วยให้มีการไหลและการตักอัดที่ดี และสามารถดูดซับน้ำมันได้มาก นอกจากนี้ยังใช้เป็นตัวดูดซับที่ดีสำหรับการเตรียม solid SEDDS เพื่อปรับปรุงการละลายของยาที่ละลายน้ำได้ยาก

2) โครงสร้างทางเคมี



รูปที่ 13 โครงสร้างทางเคมีของ X2,000

3) คุณสมบัติจำเพาะ

(1) ทางเคมีและฟิสิกส์

Neusilin® UFL2 เป็นผงละเอียดสีขาว มีลักษณะที่ไม่แน่นอน รูปผลึกเป็นแบบ amorphous มีค่าเฉลี่ยของขนาดอนุภาคอยู่ที่ $3.1\ \mu\text{m}$ มีค่า pH of 5% slurry = 6.0 - 8.0 สามารถดูดซับน้ำมันได้ $2.7 - 3.4\ \text{ml/g}^2$ ดูดซับน้ำได้ $2.4 - 3.1\ \text{mL/g}$ และมีค่าความหนาแน่น ประมาณ $0.06 - 0.11\ \text{g/mL}$

(2) ความสามารถในการละลาย

ไม่ละลายในน้ำและเอทานอล

(3) ขนาดและรูพรุน (23)

ขนาดเฉลี่ย $3-5\ \mu\text{m}$

ขนาดเฉลี่ยของรูพรุน -

พื้นที่ผิวเฉพาะ $300\ \text{m}^3$

ความสามารถในการดูดซับน้ำมัน 305 ± 35

คงตัวในสารอินทรีย์ต่างๆ

(4) ความสามารถในการละลาย

ไม่ละลายในน้ำและเอทานอล

(5) การจัดเก็บสาร

จัดเก็บสารในขวดที่บรรจุ ปิดฝาให้สนิท วางในอุณหภูมิห้องได้ เป็นสารที่ทนต่อ ความร้อนและเย็นได้นาน

4) ผลการศึกษาและงานวิจัย

จากการศึกษาโดยนำยา simvastatin ที่ละลายน้ำได้น้อย ซึ่งใช้เป็นยาลดระดับไขมันในเลือด เตรียมโดยวิธี SEDDS ซึ่งใช้ตัวดูดซับทั้งหมด 4 ชนิด โดยหนึ่งในนั้นเป็น X2000 เพื่อช่วยให้ค่าการละลายของยาดีขึ้น ปลดปล่อยตัวยาได้ดีขึ้น ซึ่งผลการศึกษาพบว่าทั้ง X700 และ X2000 มีค่าการปลดปล่อยตัวยาได้มากกว่าตัวดูดซับชนิดอื่นๆ และสามารถปลดปล่อยตัวยาได้ประมาณ 62.7 และ 70.4 % ตามลำดับ ซึ่งสามารถสรุปได้ว่าตัวดูดซับ X700 และ X2000

เป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่จะช่วยให้ยาที่ละลายน้ำได้น้อยมีค่าการละลายและปลดปล่อยตัวยาได้ดีขึ้น (22)

2.4 แนวทางการเพิ่มการละลายของยาที่ละลายน้ำได้ยาก

วิธีการเพิ่มการละลายของตัวยาสามารถจำแนกเป็น 3 วิธี ดังนี้

2.4.1 การเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางเคมีของตัวยา

เช่น การใช้อนุพันธ์ของตัวยา โดยการดัดแปลงหมู่ฟังก์ชันของอนุพันธ์ที่เป็นอนุพันธ์ย้อนกลับได้ การทำเป็นสารประกอบเชิงซ้อน โดยการเติมสารบางชนิด เช่น นิโคตินาไมด์ (Nicotinamide) และ เบต้า-ไซโคลเดกซ์ตริน (β -Cyclodextrin) เป็นต้น

2.4.2 การเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของตัวยา

เช่น การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างการจัดเรียงโมเลกุลของตัวยา ที่มีความยากง่ายที่แตกต่างกันขึ้นอยู่กับโครงสร้างตั้งต้นของตัวยา การลดขนาดของอนุภาค ซึ่งทำให้มีพื้นที่ผิวที่เพิ่มขึ้น ทำให้ค่าการละลายและอัตราการละลายของยาที่ละลายน้ำได้ยากนั้นเพิ่มสูงขึ้น

2.4.3 การใช้สารอื่นในตำรับหรือเทคนิคในการผลิต

เช่น เทคนิคการเพิ่มการละลายและชีวประสิทธิผลของยาโดยใช้ไขมัน ซึ่งเรียกระบบนี้ว่า ระบบนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้เอง

เทคนิคการเตรียมตำรับ SEDDS/SMEDDS ให้อยู่ในรูปแบบของแข็ง ได้แก่

1) การพ่นให้แห้ง (spray drying) ทำโดยผสมตำรับ SEDDS/SMEDDS กับ solid carrier แล้วนำไปสเปรย์ผ่าน atomizer ให้เป็น droplet ในเครื่อง spray dryer เพื่อระเหยน้ำที่เป็นองค์ประกอบในอิมัลชัน คุณสมบัติของผงแห้งที่ได้จากการทำให้แห้งด้วยวิธีนี้ขึ้นกับ atomizer อุณหภูมิ ทิศทางของกระแสอากาศและการออกแบบ chamber เป็นต้น จากนั้นนำผงแห้งที่ได้ไปผลิตเป็นยาเม็ดหรือนำไปบรรจุในแคปซูลเจลาตินชนิดแข็งต่อไป

2) การดูดซับบนตัวดูดซับ (solid carriers) เป็นวิธีที่ทำได้ง่ายโดยการผสมตำรับ SEDDS กับตัวดูดซับในเครื่องผสมหรือใช้ตัวดูดซับเป็นสารเพิ่มปริมาณในกระบวนการทำให้แห้งโดยวิธีการพ่นให้แห้งหรือการทำให้แห้งแบบเยือกแข็ง (freeze drying) วิธีนี้มีข้อดีคือมีความสม่ำเสมอของตัว

ยาสำคัญสามารถผสม SEDDS/SMEDDS ได้ปริมาณมากถึง 70% อย่างไรก็ตามการเลือกใช้ solid carrier ควรพิจารณาถึงประสิทธิภาพในการดูดซับ SEDDS/SMEDDS ที่เป็นของเหลว ควรมีประสิทธิภาพในการดูดซับสูง โดยที่ผงแห้งที่ได้ต้องมีการไหลที่ดี มีความสามารถในการตอกอัดเป็นเม็ด และปลดปล่อยยาออกจากระบบได้ง่ายเมื่อนำผงแห้งกระจายในน้ำหรือตัวกลางอีกครั้ง ประเภทของตัวดูดซับที่ใช้ทางเภสัชกรรมมีดังนี้

(1) Porous silica เป็นตัวดูดซับที่นิยมใช้กันมาก เพราะมีความพรุนสูง นอกจากจะใช้ในการดูดซับ SEDDS/SMEDDS แล้ว สามารถใช้ดูดซับสารประเภทอิมัลชัน โปรลิโพโซม (proliposomes) หรือโปรนิโอโซม (proniosomes) ได้เช่นกัน ตัวดูดซับประเภทนี้มีหลายชนิด ขึ้นกับขนาด ความพรุนและพื้นที่ผิว ทำให้มีประสิทธิภาพในการดูดซับแตกต่างกัน โดยอนุภาคที่มีขนาดใหญ่ มีความพรุนสูงและมีพื้นที่ผิวเฉพาะ (specific surface area) สูง พบว่ามีประสิทธิภาพในการดูดซับดีกว่าอนุภาคที่มีขนาดเล็ก

(2) Polysaccharide หรือ carbohydrate ตัวอย่าง polysaccharide ที่มีน้ำหนักโมเลกุลน้อยได้แก่ mannitol, sorbitol, sucrose, lactose, trehalose ส่วน polysaccharide ที่มีน้ำหนักโมเลกุลมาก ได้แก่ maltodextrin, cyclodextrins, dextrans เป็นต้น สารกลุ่มนี้ใช้เป็น cryo-protectant ในการทำให้ SEDDS หรือ SMEDDS อยู่ในรูปผงแห้งโดยวิธีการพ่นให้แห้งหรือการทำให้แห้งแบบเยือกแข็ง ผงแห้งที่เกิดขึ้นเป็นอสัณฐาน (amorphous) สูงและดูดความชื้นได้ง่าย นอกจากนี้ถ้าใช้สารที่ดูดความชื้นง่าย เช่น lactose หรือ sucrose ควรควบคุมความชื้นขณะเก็บรักษา เพราะอาจก่อให้เกิด re-crystallisation ของสารดังกล่าว ทำให้ผงแห้งเกาะกลุ่มกัน เมื่อกระจายในน้ำอีกครั้ง ขนาดของ SEDDS หรือ SMEDDS ที่เกิดขึ้นจะมีขนาดใหญ่ขึ้น

(3) Polymeric carriers ตัวอย่างสารที่นิยมใช้ได้แก่ poloxamers (หรือ pluronics), hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), carboxymethylcellulose sodium (sodium CMC), polyvinylpyrrolidone (PVP) เป็นต้น เนื่องจากสารกลุ่มนี้เป็น polymer ที่ละลายน้ำได้ดี นิยมใช้ในการเพิ่มการละลายของยาที่ละลายน้ำยาก ดังนั้นสารกลุ่มนี้จึงทำหน้าที่เป็นสารที่ป้องกันการตกตะกอนของยาหรือช่วยเพิ่มการละลายยาจนเกิดสภาวะอิ่มตัวยิ่งยวด (supersaturation) เช่น การใช้ HPMC เป็น supersaturation promoter ร่วมกับ lactose เป็น solid carrier ในการทำให้

ยา docetaxel SEDDS อยู่ในรูปผงแห้งโดยกระบวนการพ่นให้แห้ง พบว่าการเตรียมโดยกระบวนการดังกล่าวทำให้อัตราการละลายและชีวประสิทธิผลของยาดีกว่ายาที่อยู่ในรูปของเหลว SEDDS และ solid SEDDS ที่ไม่มี HPMC

(4) Protein carrier เนื่องจากโครงสร้างของโปรตีนมีส่วนที่ชอบน้ำและชอบไขมันจึงทำหน้าที่เป็นสารทำอิมัลชัน (emulsifier) ได้ ตัวอย่างโปรตีนที่ใช้เป็น solid carrier ได้แก่ gelatin สามารถพองตัวและละลายได้ในน้ำ เมื่อผสมกับ SEDDS จะอยู่ในรูปแบบของเหลวหรือกึ่งแข็ง ขึ้นกับอัตราส่วนระหว่าง SEDDS กับ gelatin ทำให้บรรจุยาได้ทั้งในแคปซูลเจลาตินชนิดนิ่มหรือแคปซูลเจลาตินชนิดแข็ง เช่นการเตรียมไมโครแคปซูลของยา flurbiprofen ที่ละลายในไขมัน Labrafil M 1944 CS, Labrasol, Transcutol HP ความเข้มข้น 12.5, 80 และ 7.5% ตามลำดับได้ SMEDDS รูปแบบของเหลว เมื่อใช้ gelatin เป็น solid carrier ในกระบวนการ coacervation เพื่อหุ้ม SMEDDS ให้อยู่ในรูปไมโครแคปซูล พบว่าการละลายและชีวประสิทธิผลของยาดังกล่าวเพิ่มขึ้น ส่วน glycine ใช้เป็นสารช่วยเพิ่มปริมาณในกระบวนการทำให้แห้งของอิมัลชันด้วยวิธีการทำให้แห้งแบบเยือกแข็ง

3) Melt granulation เป็นการใช้สารยึดเกาะ (binder) ที่หลอมเหลวที่อุณหภูมิต่ำแล้วผสมในตำรับ SEDDS วิธีนี้ไม่มีขั้นตอนการทำให้แห้งเหมือนการทำแกรนูลแห้ง (wet granulation) เนื่องจากสารยึดเกาะนี้สามารถแข็งตัวที่อุณหภูมิห้อง ปัจจัยที่ต้องควบคุม ได้แก่ อัตราเร็วของเครื่องผสม เวลาที่ใช้ในการผสมขนาดอนุภาคของสารยึดเกาะ ความหนืดของสารยึดเกาะ สามารถเลือกใช้สารยึดเกาะที่มีคุณสมบัติเป็น self-emulsifier ได้ เช่น Gelucire® (mixtures of mono-/di-/tri-glycerides and polyethylene glycols (PEG) esters of fatty acids), lecithin, polysorbates

4) Melt extrusion/extrusion spheronization เป็นการผสมแห้งของสารช่วยกับยาให้เข้ากัน แล้วทำให้เป็ดยกด้วยสารยึดเกาะหรือ SEDDS/SMEDDS จากนั้นอัดเป็นเส้นโดยใช้เครื่องอัด polymer เป็น solid carrier ให้ผงแห้งที่มีลักษณะกลม พื้นผิวเรียบ ขณะที่ผิวหน้าของผงแห้งที่เตรียมโดยใช้ silica จะมีความหยาบกว่าและมีรูปร่างที่ไม่แน่นอน เมื่ออัดเป็นเส้น (extruder) แล้วนำไปปั่นเป็นเม็ดกลมเล็ก ๆ ในเครื่อง spheronizer ให้เป็นเพลเลต (pellet) อบเพลเลตให้แห้ง คัดแยกขนาด จะได้ SEDDS pellet ที่มีความสม่ำเสมอของตัวยาลำคัญ สามารถบรรจุยาได้ปริมาณ

มาก (60%) ปัจจัยที่ต้องควบคุมได้แก่ อุณหภูมิ ความเร็วและแรงดันที่ใช้ในการอัดเป็นเส้น ขนาดรูเปิดของเครื่องอัดเส้น ปริมาณและส่วนประกอบของสารยัดเกาะหรือ SEDDS

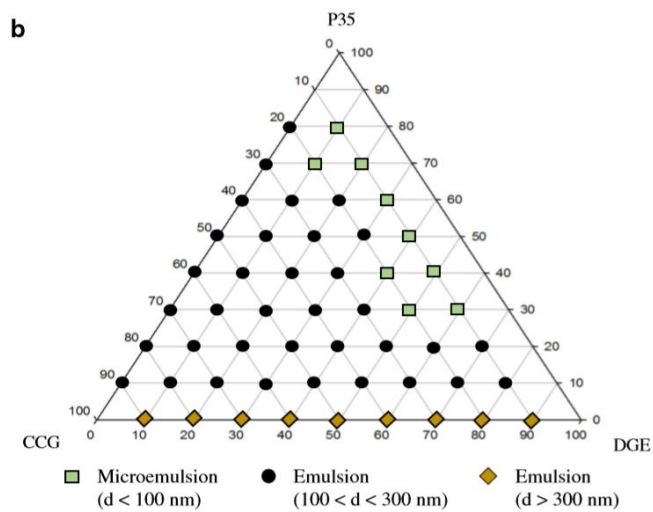
นอกจากนี้คณะผู้วิจัยได้ทำการทบทวนวรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

2.5 Effects of *Kaempferia parviflora* rhizomes dichloromethane extract on vascular functions in middle-aged male rat

จากงานวิจัยข้างต้น ผู้วิจัยได้ศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาโดยใช้เหง้าของกระชายดำ มาสกัดด้วยไดคลอโรมีเทน (dichloromethane) พบว่ามีสารสำคัญที่จัดอยู่ในกลุ่มฟลาโวนอยด์ (Flavonoids) จากนั้นผู้วิจัยจึงนำสารสกัดที่ได้ไปทำการทดลองในหนูทดลอง พบว่ามีฤทธิ์สามารถลดความดันโลหิตได้(1)

2.6 Spontaneous Emulsification of Nifedipine-Loaded Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System

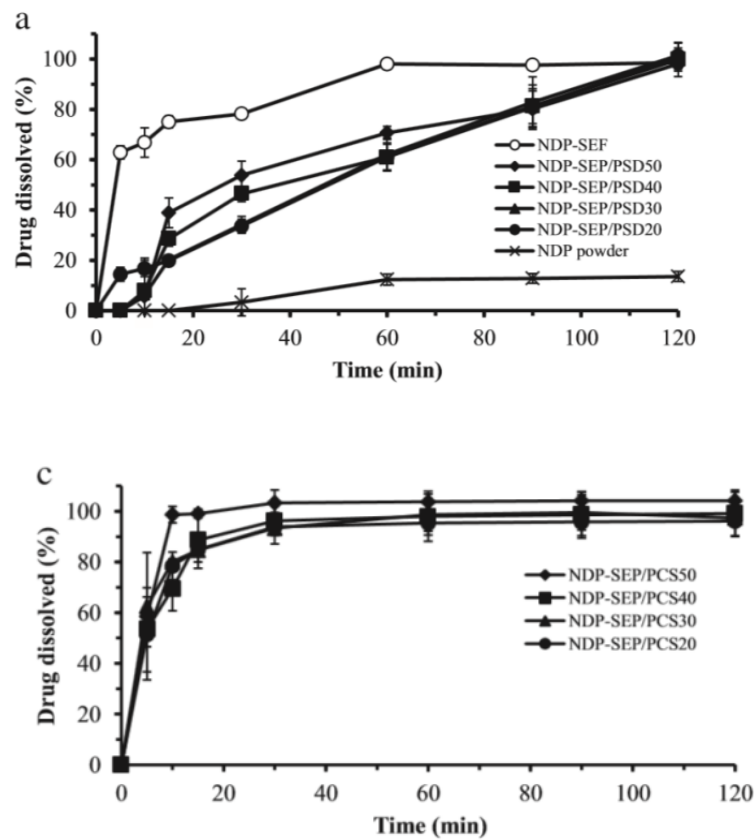
จากงานวิจัยผู้วิจัยศึกษาการขนส่งยา nifedipine ซึ่งเป็นยาที่ละลายน้ำยากโดยใช้ระบบ SEDDS ผู้วิจัยเตรียมตำรับโดยใช้ ternary phase diagram เพื่อหาอัตราส่วนของสารช่วยที่เหมาะสมที่สามารถทำให้เกิด emulsion ขนาด 100-300 nm โดยสารช่วยที่ผู้วิจัยเลือกใช้ในตำรับมีด้วยกัน 3 ตัวได้แก่ จากงานวิจัยข้างต้น ผู้วิจัยได้ศึกษาการนำส่งยา Nifedipine ที่เป็นยาละลายน้ำยาก โดยใช้ระบบ SEDDS ซึ่งสามารถเตรียมตำรับโดยใช้ ternary phase diagram เป็นแนวทางในการหาอัตราส่วนของสารช่วยที่เหมาะสม เพื่อให้เกิดอิมัลชันขนาด 100-300 nm โดยสารช่วยที่ผู้วิจัยเลือกใช้ในตำรับมีด้วยกัน 3 ชนิด ได้แก่ 1. Polyoxy 35 castor oil (P35) 2. Diethylene glycolmonoethyl ether (DGE) และ 3. Caprylic/capricglyceride (CCG) พบว่าอัตราส่วนที่เหมาะสมที่ทำให้เกิดอิมัลชันขนาด 100-300 nm คือ P35: DGE: CCG ที่อัตราส่วนแตกต่างกัน ดังนี้ คือ 60:10:30, 10:80:10 และ 10:10:80 ซึ่งเป็นอัตราส่วนที่พวกเรานำมาเป็นแนวทางในการพัฒนาตำรับต่อไป(7)



รูปที่ 14 Ternary phase diagram ของ P35, DGE และ CCG (7)

2.7. Fabrication of spontaneous emulsifying powders for improved dissolution of poorly water-soluble drugs

จากงานวิจัยข้างต้นผู้วิจัยได้ศึกษาการเพิ่มการละลายของยา Nifedipine, Felodipine, Manidipine และ Itraconazole โดยเปรียบเทียบระบบนำส่งยา 2 รูปแบบ คือ liquid spontaneous emulsifying formulation (SEF) ซึ่งเป็นระบบนำส่งยาแบบ SEDDS ที่ไม่มีการดูดซับบนตัวพาที่เป็นของแข็ง และ fabricate spontaneous emulsifying powders (SEP) ซึ่งเป็นระบบระบบนำส่งยา SEDDS ที่มีการดูดซับบนตัวพาที่เป็นของแข็ง พบว่าระบบ SEP ให้ผลการละลายของยาได้ดีกว่าระบบ SEF(9)



รูปที่ 15 ค่าการละลายของ SEF และ SEP ใน stimulated gastric fluid (9)

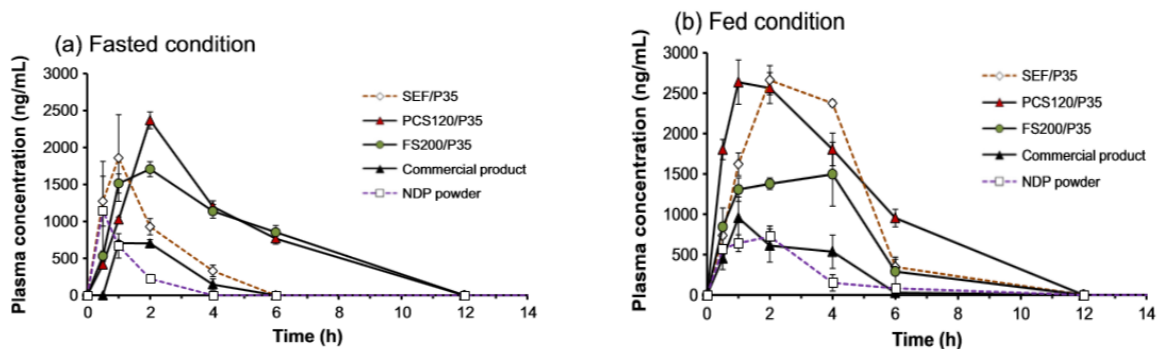
2.8.Enhanced dissolution and oral bioavailability of nifedipine by spontaneous emulsifying powders: Effect of solid carriers and dietary state

จากงานวิจัยข้างต้น ผู้วิจัยได้ศึกษาผลของตัวพาและสถานะของกระเพาะอาหารทั้งในช่วงที่ท้องอิ่ม และท้องว่าง ว่าจะส่งผลให้ชีวประสิทธิผลของ Nifedipine เพิ่มขึ้นหรือไม่ ซึ่งพบว่าในสูตรตำรับ fabricate spontaneous emulsifying powder (SEP) ที่มีตัวพาเป็น Porous calcium silicate, FS200, Aerosil 380(FS380) หรือ Aerosil 300/30000 (FS300/30000) สามารถเพิ่มการละลายได้มากกว่า เมื่อเทียบกับสูตรตำรับ liquid spontaneous emulsifying formulation (SEF) ที่ไม่มีตัวพา (8)

Formulation	Mean dissolution time $\pm$ S.D. (min)	
	P35	P40
SEF	18.1 $\pm$ 0.8	13.9 $\pm$ 1.1
FS130	37.2 $\pm$ 1.4	40.3 $\pm$ 6.1
FS200	14.1 $\pm$ 0.2	14.5 $\pm$ 1.0
FS300	20.1 $\pm$ 1.2	20.9 $\pm$ 2.6
FS380	14.3 $\pm$ 1.8	18.3 $\pm$ 2.1
FS300/3500	25.3 $\pm$ 4.9	24.4 $\pm$ 2.1
FS300/30000	15.0 $\pm$ 3.7	18.9 $\pm$ 1.3
PSD300	41.7 $\pm$ 4.0	41.3 $\pm$ 3.1
PSD311	20.7 $\pm$ 0.5	21.0 $\pm$ 2.9
PSD340	17.6 $\pm$ 0.4	28.0 $\pm$ 3.2
PSD700	N/A	N/A
PCS120	4.8 $\pm$ 1.4	7.1 $\pm$ 0.9

รูปที่ 16 ค่าเฉลี่ยเวลาการละลายของ SEF และ SEP (8)

เปรียบเทียบผลการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกายแต่ละสูตรตำรับในสภาวะที่ท้องอิ่ม และท้องว่าง พบว่าในสูตรตำรับที่มีการดูดซับบนของแข็งชนิด Porous calcium silicate (PCS120) หรือ Aerosil® 200 (FS200) ยาจะมีการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ไม่แตกต่างกัน(8)



รูปที่ 17 กราฟแสดง plasma concentration ต่อเวลาของ nifedipine powder, commercial product, SEF, และ SEP (8)

2.9. Liquid and solid self-microemulsifying drug delivery systems for improving the oral bioavailability of andrographolide from a crude extract of *Andrographis paniculata*

จากงานวิจัยข้างต้น คณะผู้วิจัยได้ทำปรับปรุงชีวประสิทธิผลของสารสกัดฟ้าทะลายโจร ด้วยวิธี self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) โดยการเตรียมตำรับจะประกอบไปด้วย สารสกัดฟ้าทะลายโจร(11.1%), Capryol 90® (40%), Cremophor RH 40® (40%) และ Labrasol® (8.9%) จากนั้นจะนำตำรับที่เตรียมได้มาดูดซับบน colloidal silicon

dioxide และ microcrystalline cellulose เพื่อให้ได้เป็น SMEDDS pellets โดยใช้ extrusion/spheronization technique ซึ่งผลการทดลองที่ได้คือ สูตรตำรับ liquid SMEDDS และ SMEDDS pellet มีค่า C_{max} มากกว่า 5 และ 6 เท่า (ในขนาด 17.5 mg/kg ของ andrographolide) ตามลำดับ เมื่อเทียบกับสารสกัดฟ้าทะลายโจรในรูปแบบ aqueous suspension นอกจากนี้สูตรตำรับ liquid SMEDDS และ SMEDDS pellet มีค่า AUC_{0-12h} เพิ่มขึ้น 15 และ 13 เท่า ตามลำดับ เมื่อเทียบกับสารสกัดฟ้าทะลายโจรในรูปแบบ aqueous suspension ซึ่งผลที่ได้จึงสามารถบ่งบอกได้ว่า liquid SMEDDS และ SMEDDS pellet มีประสิทธิภาพในการปรับปรุงค่าการละลาย และชีวประสิทธิผลของสารสกัดฟ้าทะลายโจรได้

Formulations	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (min)	AUC_{0-12h} (ng h/mL)
Liquid SMEDDS of <i>A. paniculata</i> extract ^a	0.8 ± 0.05	90	2882.8 ± 123.50
Liquid SMEDDS of <i>A. paniculata</i> extract (half dose) ^b	0.54 ± 0.07	90	1707.24 ± 145.8
SMEDDS pellets of <i>A. paniculata</i> extract (half dose) ^b	0.44 ± 0.06	90	1480.85 ± 321.29
Crude <i>A. paniculata</i> extract ^a	0.09 ± 0.02	90	109.75 ± 4.07

^a A single dose of 35 mg/kg of andrographolide.

^b A single dose of 17.5 mg/kg of andrographolide.

รูปที่ 18 ข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ของ andrographolide ของสูตรตำรับต่างๆ (10)

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1. เคมีภัณฑ์

1. สารสกัดกระชายดำ (KPD, Prince of songkla University, Hat-Yai, Thailand)
2. Methanol (Lot No. 12 04 0213, RCI labscan, Thailand)
3. Sodium chloride (NaCl) (Lot No. 1105238, Ajax Finechem, New zealand)
4. Trifluoroacetic acid (TFA) (Lot No. 1491509, Fisher Chemical, United Kingdom)
5. Hydrochloric acid (HCl) (Lot No. 1508100007, Ajax Finechem, New zealand)
6. Polyoxyl 35 castor oil (P35) (Lot No. 62564436W0, BASF, Germany)
7. Diethylene glycolmonoethyl ether (DGE) (Lot No. 450829025, GATTEFOSSE, France)
8. Caprylic/capric glyceride (CCG)
9. Aerosil[®] 200 (silicon dioxide: FS200)
10. Florite[®] RE (calcium silicate: PCS120) (Lot No. S20967, Tomita Pharmaceutical, Japan)
11. Fujicalin[®] (calcium phosphate: X800) (Lot No. CP503501, Fuji Chemical Industries, Japan)
12. Neusilin[®] US2 (silicon dioxide: X700) (Lot No. 410034, Fuji Chemical Industries, Japan)
13. Neusilin[®] UFL2 (silicon dioxide: X2,000) (Lot No. 509033, Fuji Chemical Industries, Japan)

3.2. เครื่องมือและอุปกรณ์

1. High Performance Liquid Chromatography (HPLC) (1260 Qual Pump VL, Agilent technologic, USA)
2. Differential Scanning Calorimetry (DSC) (model Sapphire, perkin Elmer, USA)
3. Dissolution Tester (DT720, Erweka, Germany)
4. Powder X-ray diffraction (PXRD) (model MiniFlex II, Rigaku, Japan)
5. Scanning electron microscopy (SEM) (LEO 1450VP EDAX[®], USA)
6. Photon correlation spectroscopy (PCS) (model Zetasizer Nano ZS, Malvern, England).

3.3. ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย

1. การเตรียมสารตัวอย่าง

นำเหง้าสดของกระชายดำ (*Kaempferia parviflora*) จำนวน 20 kg นำมาผสมและสกัดแบบต่อเนื่องด้วยวิธีการหมัก จำนวน 2 ครั้ง โดยใช้ 95% ethanol ครั้งละ 20 L เป็นเวลา 2 วัน จนได้สารสกัดสีเข้ม จากนั้นทำการสกัดแยก 3 ครั้งด้วย 100% dichloromethane ครั้งละ 20 mL นำส่วนของสารละลาย dichloromethane มาผ่านการกรองและทำการระเหยภายใต้สภาวะความดันต่ำ จากนั้นนำสารแห้งที่เหลือไปสกัดภายใต้ความดันสูงในภาวะสุญญากาศเพื่อสกัด dichloromethane ออก จนได้สารสกัดกระชายดำ (KPD) มีสีเหลืองขุ่นเหนียวมีค่าร้อยละผลผลิตเท่ากับ 2.6 (1)

2. การเตรียมตำรับ SEDDS

เตรียมตำรับ SEDDS โดยเตรียมส่วนผสมระหว่าง oil, surfactant และ co-surfactant ได้แก่ CCG : P35 : DGE ที่อัตราส่วน 10 : 10 : 80, 30 : 60 : 10 และ 80 : 10 : 10 และชั่ง KPD 500 mg ผสมลงไป จากนั้นนำไปเขย่าที่ความเร็ว 150 รอบต่อนาที ที่อุณหภูมิ 25 °C นาน 72 ชั่วโมง

ตารางที่ 1 แสดงอัตราส่วนของส่วนประกอบในตำรับระหว่าง CCG : P35 : DGE

ตำรับที่	อัตราส่วนของ CCG: P35: DGE	Solubility (µg/ml)
1	10:10:80	9.94±0.21
2	30:60:10	8.45±0.49
3	80:10:10	8.62±0.20

จากนั้นนำตำรับ SEDDS มาชั่งน้ำหนักให้ได้ 10 g ผสมกับตัวพา 10 g ทั้ง 5 ชนิดด้วยโกร่ง

3. การวิเคราะห์

3.1. วิเคราะห์หาปริมาณสารสำคัญในตำรับที่อัตราส่วนต่างๆ โดยเครื่อง high performance liquid chromatography (HPLC)

หลังจากเขย่ามาเป็นเวลา 72 ชั่วโมง นำตัวอย่างไป Centrifuged ต่อที่ 3,500 rpm เป็นเวลา 15 นาที และนำส่วนใสของสารมาวิเคราะห์ HPLC โดยใช้ Symmetry[®] C₁₈ column และมี mobile phase เป็นน้ำ+0.05% trifluoroacetic acid และ methanol+0.05% trifluoroacetic acid ในอัตราส่วน 5 : 95 >> 100 : 0 ที่กรองผ่าน membrane ขนาด 0.22 µm และผ่านการ sonicate ก่อนใช้ โดยมี flow rate ของ mobile phase เป็น 1.0 mL/min และ UV detection wavelength 254 nm (7)

3.2. ศึกษาสมบัติของสารสกัดกระชายดำและตำรับ ดังนี้

3.2.1. ศึกษาสมบัติทางความร้อนด้วย differential scanning calorimetry (DSC)

ใช้ตัวอย่าง 2.5 mg และใช้ความร้อน 20 – 250°C ที่ heating rate 10°C/min. (9)

โดยตัวอย่างที่นำมาศึกษาด้วย DSC ได้แก่

- 1) ตำรับที่เป็น SEDDS powder ทั้ง 5 ตำรับ
- 2) ตำรับที่เป็นสารผสมทางกายภาพระหว่าง SEDDS และตัวพาทั้ง 5 ชนิด

3.2.2. ศึกษาสัณฐานวิทยาภายใต้เครื่อง scanning electron microscope (SEM)

นำสารตัวอย่างมาฉาบทองแล้วนำไปส่องกล้องจุลทรรศน์แบบส่องกราดความต่างศักย์ 20 kV (9)

- 1) KPD และตัวพาทั้ง 5 ชนิด FS200, PCS120, X800, X700, X2,000
- 2) เป็น SEDDS powder ทั้ง 5 ตัวรับ
- 3) ตัวรับที่เป็นสารผสมทางกายภาพระหว่าง SEDDS และตัวพาทั้ง 5 ชนิด

3.2.3. ศึกษาโครงสร้างผลึกด้วยเครื่อง X-ray powder diffraction (XRPD)

ศึกษาการตรวจสอบโครงสร้างผลึก โดยใช้เทคนิค X-ray powder diffraction (XPD) ที่ 30 kV, 15 mA และ angle speed 4°/min เหนือช่วง 5°- 45° 2 θ ใช้ Cu K α radiation wavelength of 1.5406 Å (9)

3.2.4. ศึกษาขนาดอนุภาคของการเกิดอิมัลชันด้วยเครื่อง Photon correlation spectroscopy (PCS)

นำสูตรตัวรับ SEDDS ที่ดูดซับบนตัวพาทั้ง 5 ตัวรับ และตัวรับ SEDDS ปริมาณ 0.1 mL จากนั้นนำไปเจือจางด้วยน้ำปริมาณ 19.09 mL นำไปปั่นเหวี่ยง (666xg) เป็นเวลา 10 นาที จากนั้นนำส่วนใสไปวัดขนาดอิมัลชันด้วยเครื่อง Photon correlation spectroscopy (PCS) (7)

3.3. ศึกษาการทดสอบการละลาย (dissolution study)

ศึกษาโดยใช้ USP dissolution apparatus II ทดสอบสูตรตัวรับที่มีส่วนผสมระหว่าง CCG : P35 : DGE ที่อัตราส่วน 10 : 10 : 80 ที่ผสมกับตัวพาทั้ง 5 ชนิด โดยชั่งน้ำหนักแต่ละสูตรตัวรับให้มีปริมาณของ KPD เท่ากับ 90 mg จากนั้นนำไปทดสอบใน dissolution vessel ที่บรรจุ simulated gastric (SGF) 900 mL เป็นตัวกลางทำละลาย ที่อุณหภูมิ 37 $\pm$ 0.5 °C ใช้ความเร็วที่ 50 rpm จากนั้นสุ่มตัวอย่างสารละลายแต่ละสูตรตัวรับ 5 mL ที่เวลา 5, 10, 15, 30, 60, 90, และ 120 นาที และเติม SGF กลับคืน 5 mL ทุกครั้งที่มีการสุ่มตัวอย่าง จากนั้นนำไปกรองผ่าน membrane ขนาด 0.45 μ m และนำไปตรวจสอบปริมาณยาที่ละลายในตัวการทำละลายด้วย HPLC (7)

3.4. วิเคราะห์และสรุปผลการทดลอง

วิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS ช่วยในการวิเคราะห์ข้อมูล และสถิติที่จะใช้ในการวิเคราะห์ one way ANOVA ($p < 0.05$)

บทที่ 4

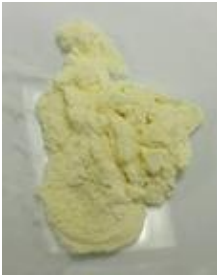
ผลการวิจัย

4.1. ผลการศึกษาการเตรียมตำรับนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้ขึ้นเอง

การพัฒนาตำรับโดยใช้ระบบนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้ขึ้นเอง ที่ได้จากการผสม KPD ด้วย oil, surfactant และ co-surfactant ได้แก่ CCG : P35 : DGE ที่อัตราส่วน 10 : 10 : 80 และเขย่าเป็นเวลา 72 ชั่วโมง จากนั้นนำมาดูดซับบนตัวพาที่เป็นของแข็งที่แตกต่างกัน 5 ชนิด คือ FS200, PCS120, X800, X700 และ X2,000 (1:1)

พบว่า SEDDS ที่ดูดซับบนตัวพา X800 มีลักษณะจับกันเป็นก้อนสีเหลือง ส่วน FS200 และ PCS120 เป็นผงละเอียดเล็ก สีเหลืองอ่อน, X700 มีลักษณะเป็นแกรนูลละเอียดสีเหลือง และ X2,000 เป็นผงละเอียดสีเหลือง ตามตารางที่ 2

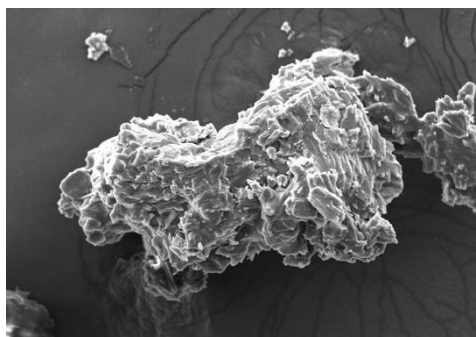
ตารางที่ 2 ลักษณะทางกายภาพของ SEDDS กับตัวพา ในอัตราส่วน 1:1

ชนิดของตัวพา	ลักษณะที่ได้หลังผสมกับ SEDDS
FS200	 ผงละเอียดเล็ก สีเหลืองอ่อน
PCS120	 ผงละเอียดเล็ก สีเหลืองอ่อน

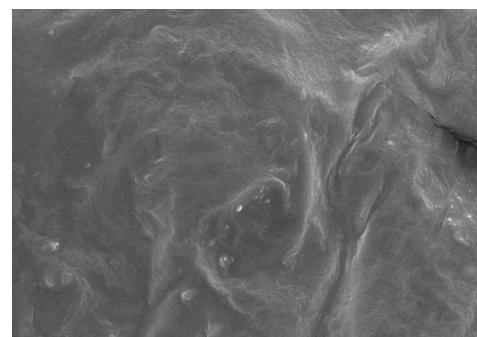
X800		จับกันเป็นก้อน สีเหลือง
X700		เป็นแกรนูลละเอียด สีเหลือง
X2,000		เป็นผงสีเหลือง

4.2. ผลการศึกษาสัณฐานวิทยาของสารละลายตัวอย่างภายใต้เครื่อง scanning electron microscope (SEM)

a. KPD

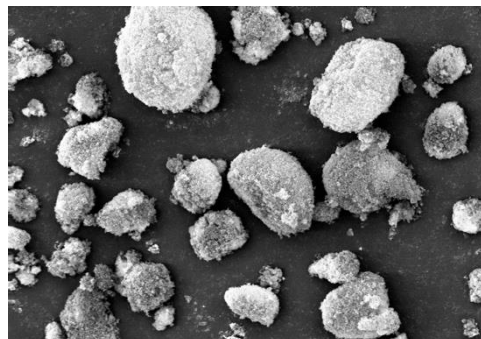
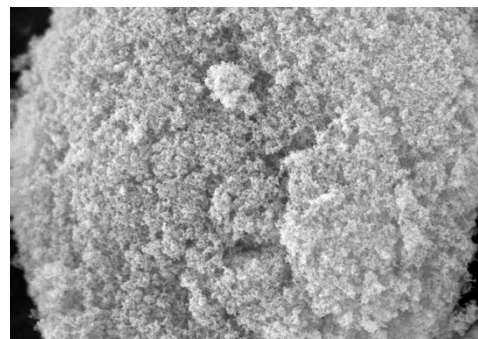


20 μm

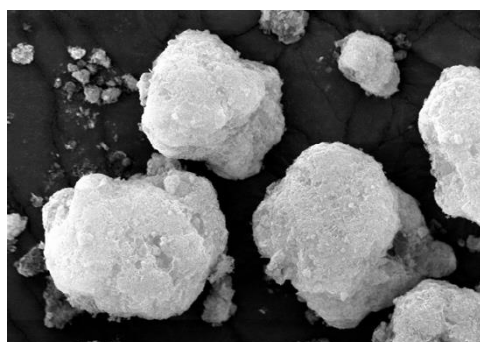
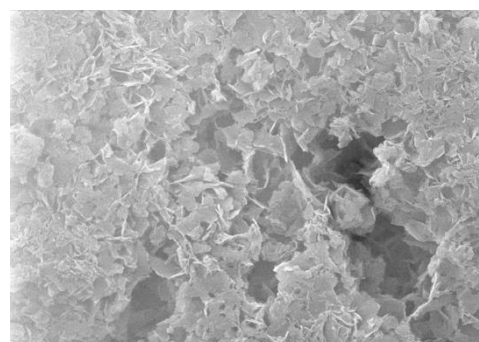


2 μm

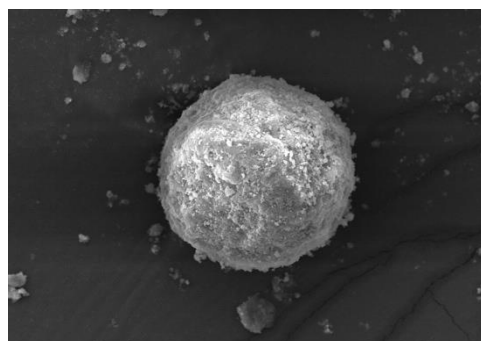
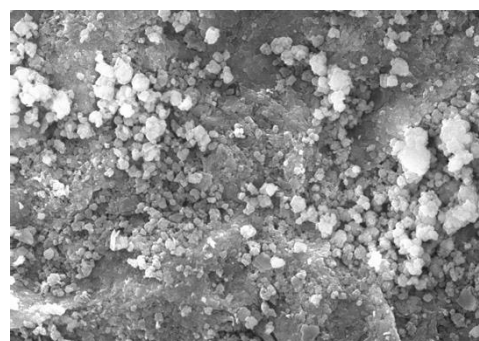
b. FS200

3 μm 1 μm

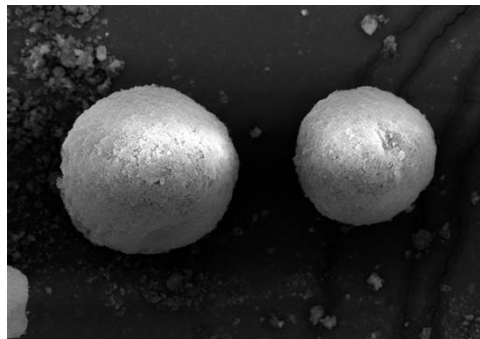
c. PCS120

2 μm 1 μm

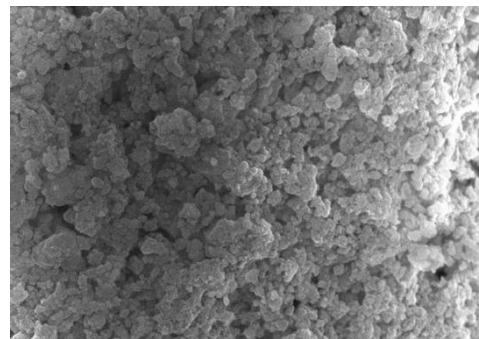
d. X800

2 μm 1 μm

e. X700

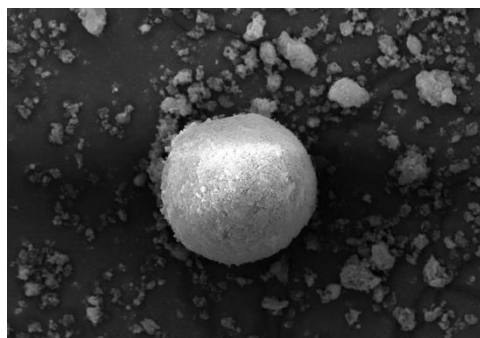


2 μm

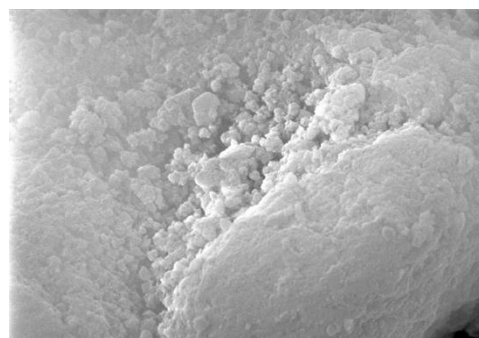


1 μm

f. X2,000

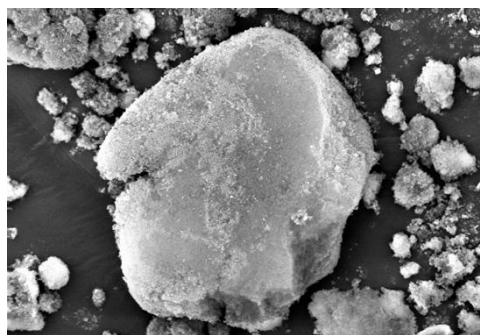


2 μm

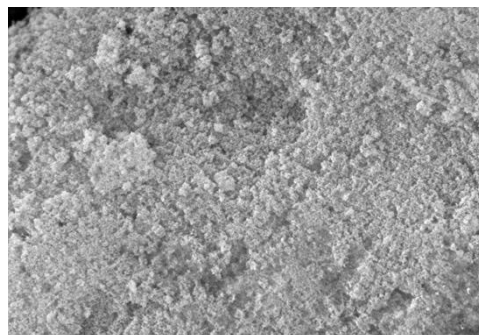


1 μm

g. SEDDS/ FS200 (1:1)

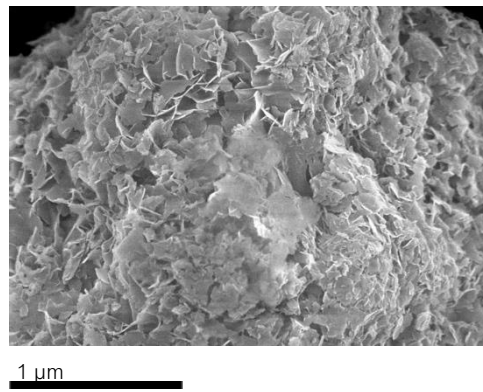
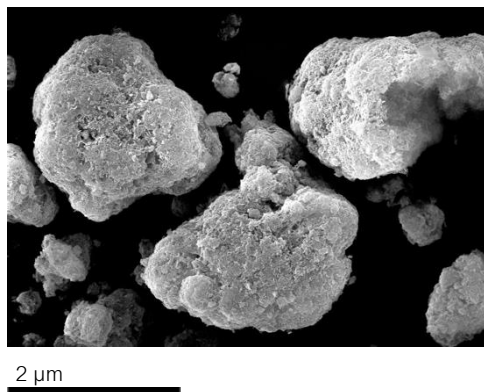


2 μm

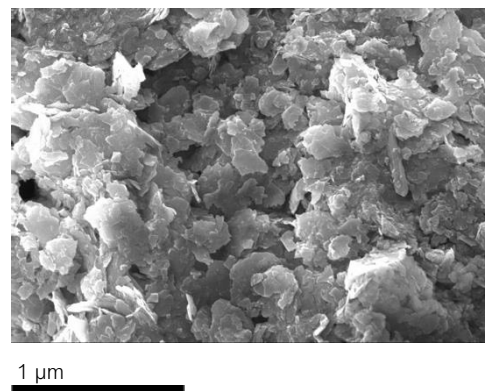
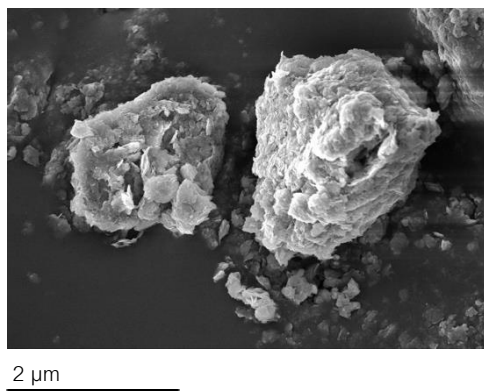


1 μm

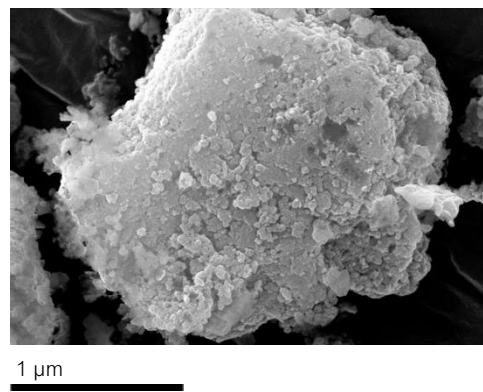
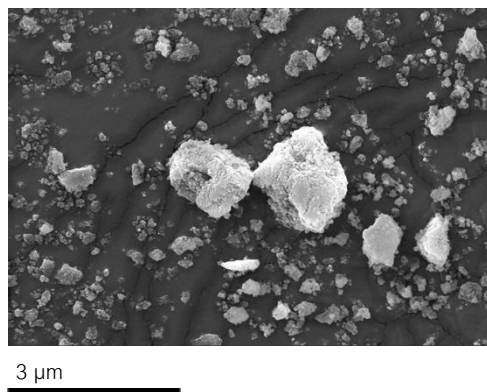
h. SEDDS/ PCS120 (1:1)



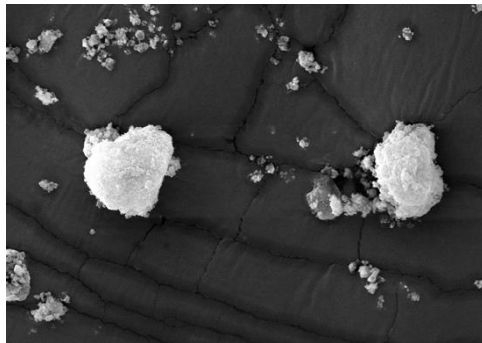
i. SEDDS/ X800 (1:1)



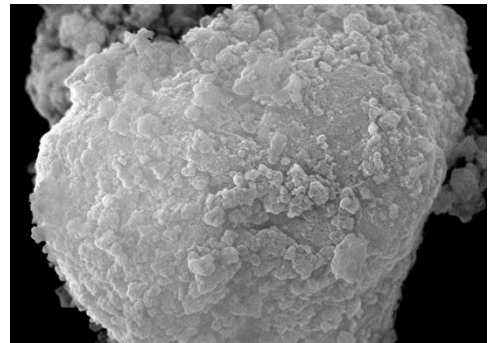
j. SEDDS/ X700 (1:1)



k. SEDDS/ X2,000 (1:1)

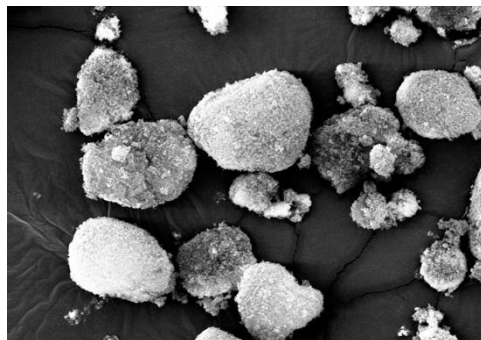


3 μm

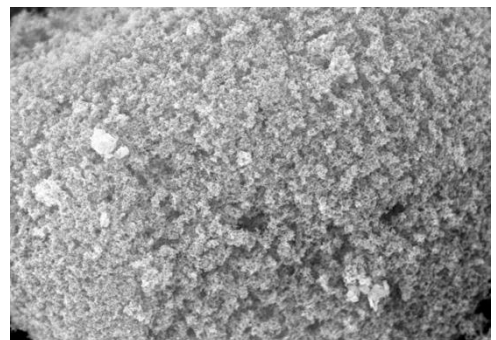


1 μm

l. ผสมทางกายภาพ KPD/ FS200 (1:1)

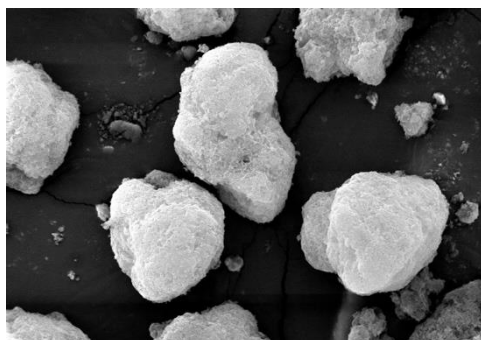


2 μm

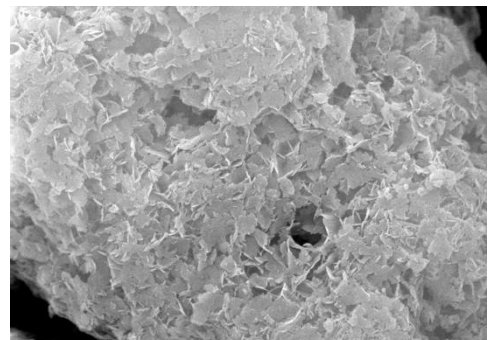


1 μm

m. ผสมทางกายภาพ KPD/ PCS120 (1:1)

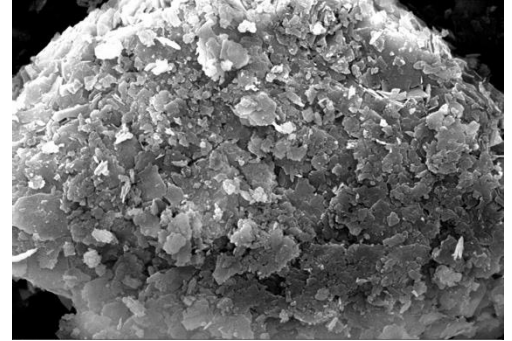
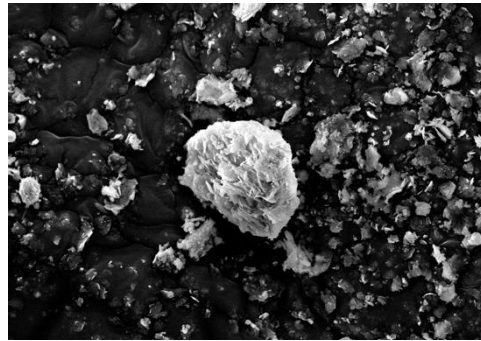


2 μm

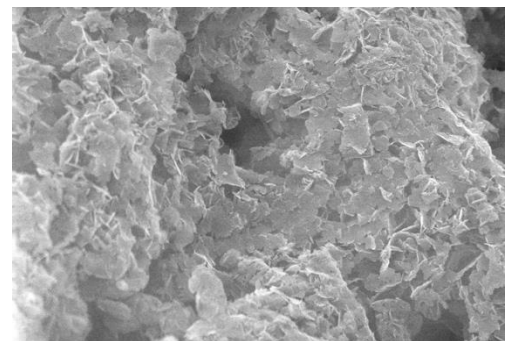
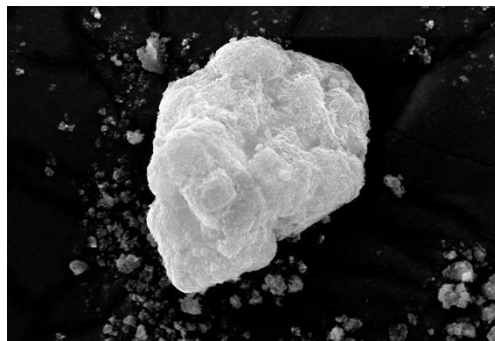


1 μm

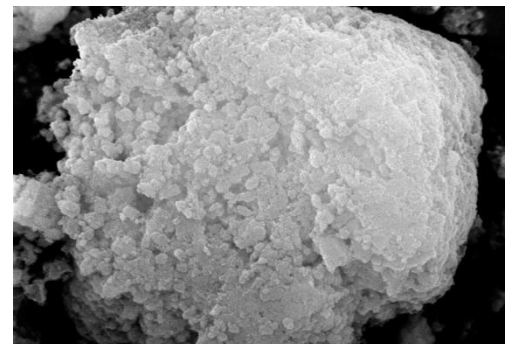
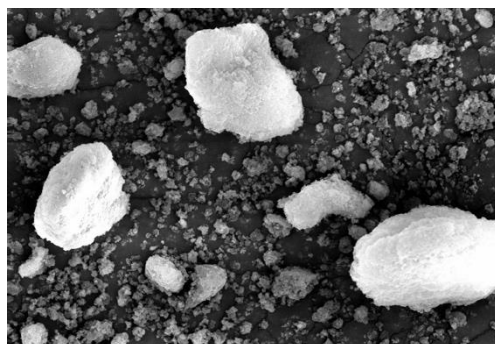
น. ผสมทางกายภาพ KPD/ X800 (1:1)



อ. ผสมทางกายภาพ KPD/ X700 (1:1)



ป. ผสมทางกายภาพ KPD/ X2,000 (1:1)

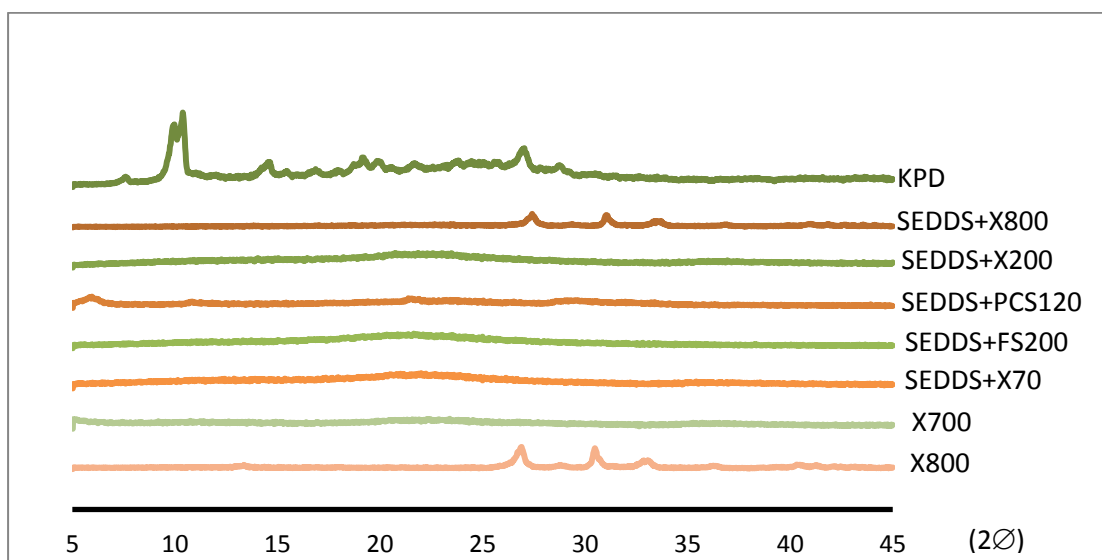


รูปที่ 19 การวิเคราะห์ SEM เพื่อทดสอบลักษณะพื้นผิวภายนอกของสาร

การตรวจสอบลักษณะทางกายภาพวิเคราะห์โดย SEM จากรูปที่ 19 พบว่า KPD มีลักษณะพื้นผิวภายนอกที่ไม่เรียบเนียน เช่นเดียวกับกับตัวดูดซับชนิดอื่นๆ ซึ่งมีรูพรุนจำนวนมาก โดยตัวดูดซับชนิด X2,000 มีขนาดอนุภาคเฉลี่ย 3-5 μm , X700 มีขนาดอนุภาคเฉลี่ย 44-177 μm ซึ่งทั้งคู่มีพื้นที่ผิวเฉพาะที่เท่ากัน คือ 300 m^2/g , FS200 มีขนาดอนุภาคเฉลี่ย 0.012 μm และมีพื้นที่ผิวเฉพาะขนาด $200 \pm 25 \text{ m}^2/\text{g}$, PCS120 มีขนาดอนุภาคเฉลี่ย 26 μm และมีพื้นที่ผิวเฉพาะขนาด 100 m^2/g และตัวดูดซับชนิด X800 มีขนาดอนุภาคเฉลี่ย 115 μm และมีพื้นที่ผิวเฉพาะขนาด 40 m^2/g

สรุปได้ว่า สารที่มีอนุภาคขนาดใหญ่ มีความพรุนสูง และมีพื้นที่ผิวเฉพาะ (specific surface area) สูง พบว่ามีประสิทธิภาพในการดูดซับดีกว่าอนุภาคที่มีขนาดเล็ก (23)

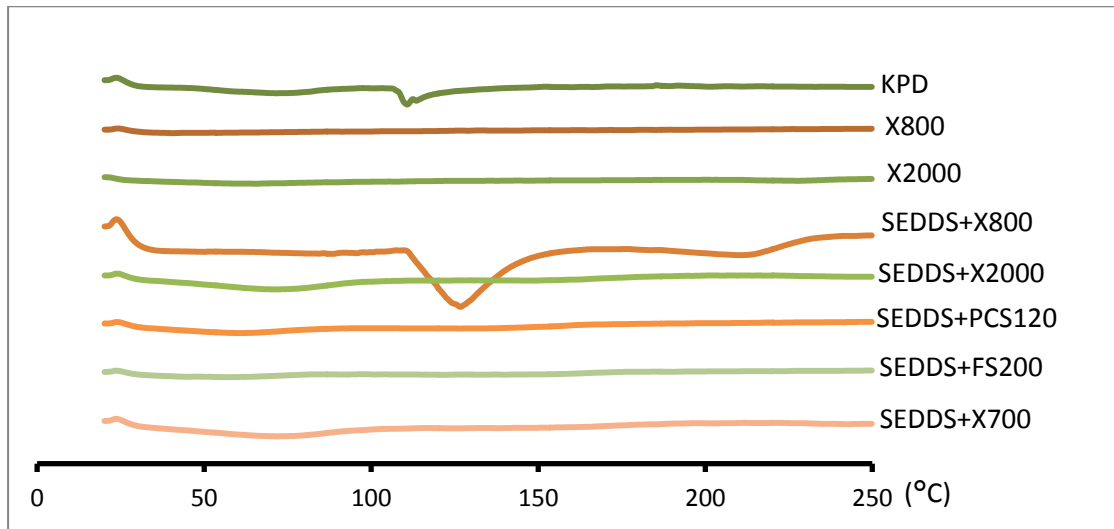
4.3. การศึกษาโครงสร้างผลึก โดยใช้เทคนิค X-ray powder diffraction (XRPD)



รูปที่ 20 ผลการวิเคราะห์ XRPD ของ KPD และ SEDDS ที่ดูดซับบนตัวพาทั้ง 5 ชนิด

ผลการทดลอง XRPD พบว่า จากรูปที่ 20 ไม่พบ peak ของสาร KPD ในตำรับ SEDDS powder บนตัวพาที่แตกต่างกันทั้ง 4 ชนิด ได้แก่ PCS200 FS200 X700 และ X2000 มีเพียงตำรับ SEDDS powder บนตัวพา X800 เท่านั้นที่พบ peak ของ KPD เล็กน้อย

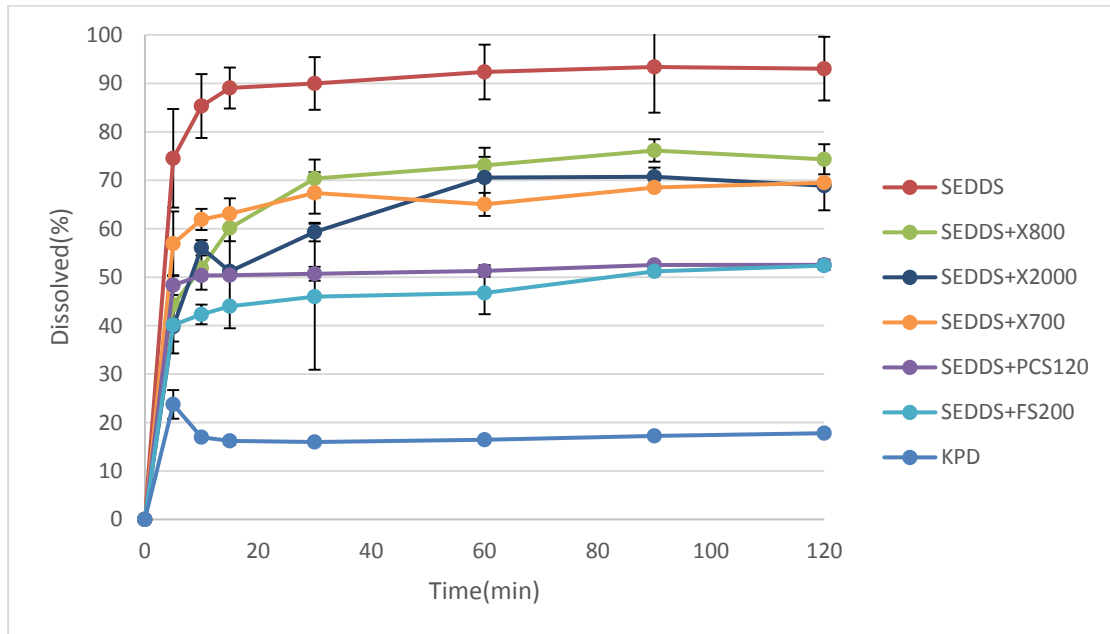
4.4 การศึกษาคุณภาพทางความร้อนด้วย differential scanning calorimetry (DSC)



รูปที่ 21 ผลการวิเคราะห์ DSC ของ KPD และ SEDDS ที่ดูดซับบนตัวพาทั้ง 5 ชนิด

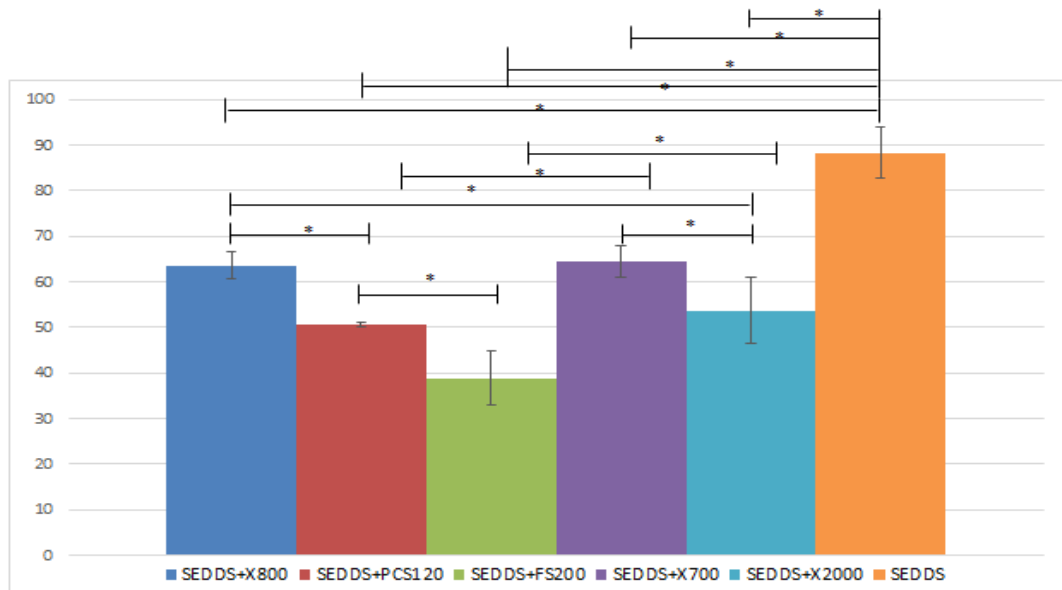
ผลการศึกษา DSC จากรูปที่ 21 พบว่า KPD มีการดูดความร้อนที่ 20 – 250°C โดยเปรียบเทียบกับตำรับที่เป็น SEDDS powder บนตัวพาที่แตกต่างกันทั้ง 5 ชนิด พบว่ามี 4 ได้แก่ PCS200 FS200 X700 และ X2000 ตำรับที่ไม่พบ peak การดูดความร้อนของ KPD และมีเพียงตำรับ SEDDS powder บนตัวพา X800 ที่มีการดูดความร้อนที่ค่าเดียวกับ KPD

4.5. การทดสอบละลาย TMF ของ KPD

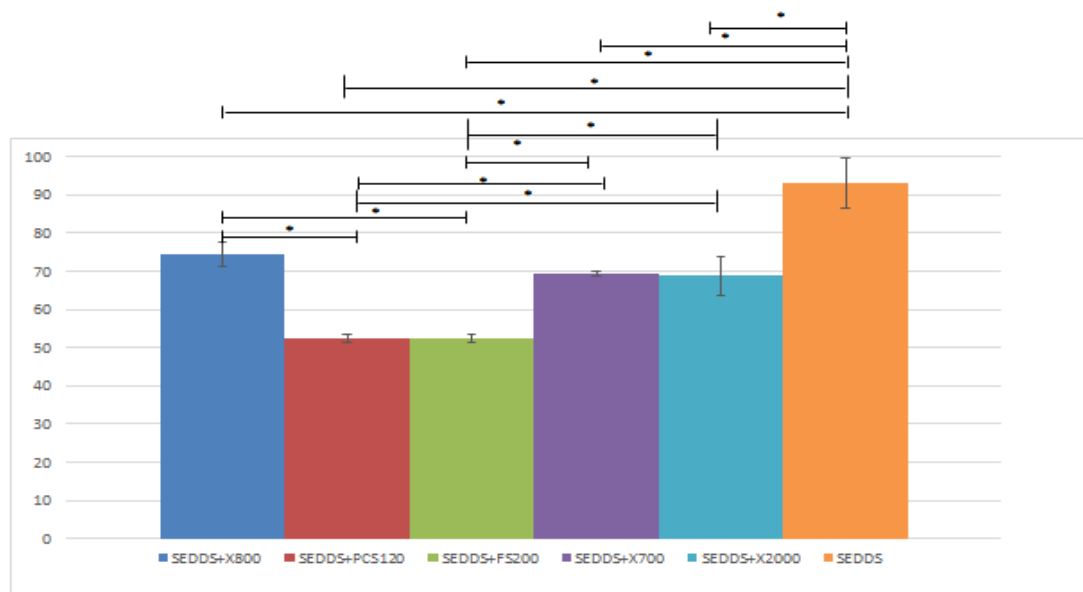


รูปที่ 22 ทดสอบการละลาย TMF ของ KPD ในแต่ละสูตรตำรับ SGF pH 1.2 โดยชนิดของตัวพาที่แตกต่างกัน

จากรูปภาพที่ 22 การทดสอบการละลายของ TMF จาก KPD ในสภาวะทดสอบการละลายในกระเพาะ (SGF pH1.2) พบว่า มีการละลายเป็นร้อยละ 17 และการทดสอบการละลายของ SEDDS และ SEDDS ที่ดูดซับบนตัวพาพบว่าตำรับที่มีการละลายมากที่สุดคือตำรับ SEDDS มีการละลายเป็น 5 เท่าของ KPD ตามด้วยตำรับ SEDDS ที่ดูดซับบนตัวพา X800, X2000, X700, PCS200 และ FS200 ซึ่งมีการละลายเป็น 4.3, 4.1, 3.8, 3, 2.7 เท่าของ KPD ตามลำดับ



รูปที่ 23 แสดงความสามารถการปลดปล่อยยาออกจากตัวพาที่แตกต่างกัน (SGF pH 1.2) ที่
นาที่ที่ 20



รูปที่ 24 แสดงความสามารถการปลดปล่อยยาออกจากตัวพาที่แตกต่างกัน (SGF pH 1.2)
ที่นาที่ที่ 120

* p value < 0.05

4.6. การวัดขนาดอนุภาคของการเกิดอิมัลชัน

การวัดขนาดอนุภาคของการเกิดอิมัลชัน โดยใช้เครื่อง Photon correlation spectroscopy

ตารางที่ 3 ค่าขนาดอนุภาคเฉลี่ย และค่าการกระจายขนาดของการเกิดอิมัลชัน

Sample name	Z-Average (d.nm)	PdI
FS200	8471.67	0.727
FS200 (centrifuged)	4254.67	0.356
PCS120	2.457×10^4	0.645
PCS120 (centrifuged)	5045.33	0.566
X800	965.23	0.694
X800 (centrifuged)	351.30	0.515
X2,000	4123.33	0.687
X2,000 (centrifuged)	3455.00	0.793
X700	5818.67	1.000
X700 (centrifuged)	4364.33	0.732

จากตารางที่ 3 การวัดค่าขนาดอนุภาคเฉลี่ยของการเกิดอิมัลชันของตัวดูดซับแต่ละชนิด พบว่าอนุภาคของ PCS120 มีขนาดใหญ่ที่สุด คือ มีค่า Z-Average เท่ากับ 2.457×10^4 , FS200 มีค่า Z-Average เท่ากับ 8471.67, X700 มีค่า Z-Average เท่ากับ 5818.67, X2,000 มีค่า Z-Average เท่ากับ 4123.33 และ X800 มีขนาดเล็กที่สุด คือ มีค่า Z-Average เท่ากับ 965.23

การวัดค่าการกระจายขนาดของการเกิดอิมัลชัน พบว่า X700 มีค่าการกระจายขนาดของอนุภาคอิมัลชันมากที่สุด คือ มีค่า PdI เท่ากับ 1.000, FS200 มีค่า PdI เท่ากับ 0.727, X800 มีค่า PdI เท่ากับ 0.694, X2,000 มีค่า PdI เท่ากับ 0.687 และ PCS120 มีค่าการกระจายขนาดของอนุภาคอิมัลชันน้อยที่สุด คือ มีค่า PdI เท่ากับ 0.645

สามารถสรุปได้ว่า ขนาดอนุภาคของการเกิดอิมัลชันของตัวดูดซับชนิด PCS120 มีขนาดใหญ่ที่สุด และ X800 มีขนาดอนุภาคของการเกิดอิมัลชันเล็กที่สุด ซึ่งจากการวัดค่าการกระจายขนาด

ของการเกิดอีมีลชัน ตัวดูดซับชนิด X700 มีค่าการกระจายขนาดมากที่สุด และ PCS120 มีค่าการกระจายขนาดน้อยที่สุด ซึ่งบอกได้ว่า PCS120 มีการกระจายของขนาดอนุภาคอีมีลชันสม่ำเสมอมากที่สุด

บทที่ 5

สรุปและอภิปรายผล

กระช่ายดำ เป็นพืชที่มีสารสำคัญจัดอยู่ในกลุ่มฟลาโวนอยด์ทั้งหมด 11 ชนิด ซึ่งมีฤทธิ์ในการรักษาโรคแตกต่างกัน แต่สารกลุ่มดังกล่าว มีคุณสมบัติในการละลายน้ำได้ยาก ซึ่งจะทำให้สารสำคัญถูกดูดซึมได้ต่ำและไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ในการรักษาได้ ดังนั้นการเพิ่มการละลายของกระช่ายดำจึงเป็นสิ่งที่จำเป็น

โดยระบบนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้เอง เป็นหนึ่งในเทคนิคการเพิ่มการละลายของยาโดยใช้ไขมัน ซึ่งสามารถเตรียมได้โดยใช้ส่วนผสมระหว่าง oil, surfactant และ co-surfactant ได้แก่ CCG : P35 : DGE ที่อัตราส่วน 10 : 10 : 80, 30 : 60 : 10 และ 80 : 10 : 10 ซึ่งพบว่าอัตราส่วน 10 : 10 : 80 สามารถกักเก็บสารสกัดกระช่ายดำได้มากที่สุด จึงเลือกสูตรตำรับนี้มาทำการศึกษาต่อ

โดยเลือกเทคนิคการเตรียมตำรับ SEDDS โดยการดูดซับบนตัวพาชนิดของแข็ง ซึ่งเป็นวิธีที่ง่ายและใช้ตัวพาในกลุ่มของ porous silica ที่นิยมใช้กันเนื่องจากมีความพรุนสูง โดยแต่ละชนิดของตัวพาจะมีขนาด ความพรุนและพื้นที่ผิวที่แตกต่างกัน ซึ่งผู้วิจัยได้เลือกตัวพาชนิด FS200, PCS120, X800, X700 และ X2,000 ที่มีขนาด ความพรุนและพื้นที่ผิวที่แตกต่างกัน

จากการศึกษาคุณภาพทางความร้อนด้วยเครื่อง DSC เป็นการศึกษาคุณสมบัติที่เปลี่ยนแปลงไปเมื่อสารโดนความร้อนเพื่อบ่งชี้ถึงความสามารถในการละลายของ KPD ในแต่ละสูตรตำรับซึ่งแสดงกราฟของ KPD, ตัวพาและ SEDDS ที่ดูดซับบนตัวพา จากรูปที่ 21 พบ peak ของ KPD ที่ช่วงความร้อน 120-130 °C แสดงถึงรูปผลึก crystalline ที่ไม่ละลายน้ำของ KPD โดย peak ดังกล่าวไม่ปรากฏในกราฟของตำรับ SEDDS ที่ดูดซับบนตัวพาทั้ง 4 ชนิด คือ X2000, FS200, PCS120 และ X700 ซึ่งบ่งบอกได้ว่ารูปผลึก crystalline เปลี่ยนมาอยู่ในรูปผลึก amorphous แสดงถึงผลของการเพิ่มการละลายของตำรับ SEDDS แต่ตำรับ SEDDS ที่ดูดซับบน

ตัวพา X800 ยังพบว่ามีการดูดความร้อนที่ค่าเดียวกับ KPD ซึ่งแสดงถึงว่าอาจมี KPD บางส่วนที่กลับมามีอยู่ในรูปผลึก crystalline

จากการศึกษาโครงสร้างผลึกด้วยเครื่อง XRPD เพื่อยืนยันผลของ DSC แสดงกราฟของ KPD, ตัวพาและ SEDDS ที่ดูดซับบนตัวพาดังแสดงในรูปที่ 20 พบ peak ของ KPD ที่ช่วง 10-30 2theta ซึ่ง peak ดังกล่าวไม่ปรากฏในกราฟของตำรับ SEDDS ที่ดูดซับบนตัวพาทั้ง 5 ชนิด คือ X2000, FS200, PCS120, X800 และ X700

จากการศึกษาโครงสร้างผลึกด้วยเครื่อง DSC และ XRPD พบว่า ตำรับ SEDDS ที่ดูดซับบนตัวพาทั้ง 4 ชนิด คือ X2000, FS200, PCS120 และ X700 สามารถเพิ่มการละลายของ KPD ได้ซึ่งยืนยันจากผลของกราฟ DSC และ XRPD มีเพียงตำรับ SEDDS ที่ดูดซับบนตัวพา X800 ที่มีผลของกราฟ DSC และ XRPD ที่ขัดแย้งกัน โดยคาดว่าอาจเกิดจากความผิดพลาดในขั้นตอนการเตรียมตำรับหรือความผิดพลาดของเครื่องมือ ซึ่งต้องทำการตรวจสอบซ้ำอีกครั้งในภายหลัง

จากการศึกษาการทดสอบการละลายของสารสกัดกระชายดำที่เตรียมอยู่ในรูปของตำรับ SEDDS ที่ดูดซับบนตัวพาทั้ง 5 ชนิด ได้แก่ FS200, PCS120, X800, X700 และ X2,000 ในอัตราส่วน 1:1, liquid SEDDS และ KPD โดยใช้ USP dissolution apparatus II ในตัวกลาง simulated gastric (SGF) 900 mL ที่อุณหภูมิ 37 ± 0.5 °C ใช้ความเร็วที่ 50 rpm พบว่า ตำรับ liquid SEDDS มีอัตราการปลดปล่อย KPD มากกว่า 74% ภายใน 5 นาทีแรก และมีอัตราการปลดปล่อยสูงสุดถึง 93.03% ที่ 120 นาที โดย liquid SEDDS มีอัตราการปลดปล่อย KPD สูงสุดเมื่อเทียบกับสูตรตำรับที่ดูดซับบนตัวพาทั้ง 5 ชนิดและ KPD ในส่วนของสูตรตำรับอื่นที่ดูดซับบนตัวพาทั้ง 5 ชนิด พบว่า ที่ 20 นาที สูตรตำรับที่ดูดซับบน X700 มีอัตราการปลดปล่อย KPD อยู่ที่ 64.53% ซึ่งมากกว่าตัวพาอื่นๆอีก 3 ชนิด ได้แก่ PCS120, FS200, X2000 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีอัตราการปลดปล่อยที่น้อยกว่า liquid SEDDS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ตำรับที่มีอัตราการปลดปล่อย KPD รองลงมาคือ X800 ที่มีอัตราการปลดปล่อย KPD อยู่ที่ 63.56% ซึ่งมากกว่าตัวพาอื่นๆอีก 3 ชนิด ได้แก่ PCS120, FS200, X2000 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน รองลงมาคือ X2000, PCS120 และ FS200 ที่มีอัตราการปลดปล่อย KPD อยู่ที่ 53.70%, 50.50% และ 38.81% ตามลำดับ

ส่วนที่ 120 นาที พบว่า liquid SEDDS ยังคงเป็นตำรับที่มีอัตราการปลดปล่อย KPD สูงสุดเมื่อเทียบกับสูตรตำรับที่ดูดซับบนตัวพาทั้ง 5 ชนิดและ KPD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งตรงกับงานวิจัยอื่นๆ ที่มีอัตราการปลดปล่อยด้วยยาสำคัญที่มากกว่าสูตรตำรับที่ดูดซับบนตัวพาชนิดต่างๆ (22,24,25) โดยตำรับที่ดูดซับบนตัวพาทั้ง 5 ตำรับพบว่า X800 มีอัตราการปลดปล่อย KPD ได้มากกว่า PCS120 และ FS200 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย X800 มีอัตราการปลดปล่อย KPD ที่ 120 นาทีอยู่ที่ 74.33% ส่วน PCS120 และ FS200 อยู่ที่ 52.56% และ 52.39% ตามลำดับ เนื่องจาก X800 มีขนาดอนุภาคใหญ่กว่า PCS120 และ FS200 จึงสามารถดูดซับ liquid SEDDS ได้มากกว่าอนุภาคขนาดเล็ก (23) ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Dae Ro Lee และคณะ ที่ทำการเพิ่มการละลายของตัวยา tacrolimus โดยใช้ระบบ SEDDS ที่ดูดซับบนตัวพา X800 เช่นกัน ซึ่งได้ค่าการปลดปล่อยด้วยยาสำคัญเท่ากับ 92% หลังจากผ่านไป 15 นาที ซึ่งผู้วิจัยดังกล่าวได้ตั้งตำรับผสม SEDDS กับ X800 ในอัตราส่วน 1: 2 จึงทำให้ได้อัตราการปลดปล่อยด้วยยาสำคัญที่สูงกว่า (25)

ตำรับที่ดูดซับบนตัวพา X700 และ X2000 พบว่าทั้ง 2 ตำรับ มีอัตราการปลดปล่อย KPD อยู่ที่ 69.50% และ 68.87% ซึ่งไม่ได้มีความแตกต่างกันทางสถิติ เนื่องจากทั้ง X700 และ X2000 มีคุณสมบัติทางกายภาพที่ใกล้เคียงกันคือ มีพื้นที่ผิวเฉลี่ยที่เหมือนกันคือเท่ากับ 300 m^2 และมีความสามารถในการดูดซับน้ำมันที่ใกล้เคียงกันคือ 305 ± 35 กรัมของหยดนํ้ามันต่อ 100 กรัมของ X700 และ X2000 ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Jun-Bom Park และคณะ ที่ทำการเพิ่มการละลายของตัวยา simvastatin โดยใช้ระบบ SEDDS ที่ดูดซับบนตัวพา X700 และ X2000 ซึ่งได้ค่าการปลดปล่อยด้วยยาสำคัญเท่ากับ 62.7% และ 70.4% ตามลำดับ (22)

ตำรับ PCS120 ที่มีอัตราการปลดปล่อย KPD ที่ 120 นาที เท่ากับ 52.56% ซึ่งเมื่อเทียบกับงานวิจัยของ Kush Trivedi และคณะ ที่ทำการเพิ่มการละลายของตัวยา fexofenadine โดยใช้ระบบ SEDDS ที่ดูดซับบนตัวพา PCS120 โดยได้ค่าการปลดปล่อยด้วยยาสำคัญเท่ากับ 70% ภายใน 5 นาทีแรก ซึ่งผู้วิจัยดังกล่าว ได้ตั้งตำรับผสม SEDDS กับ PCS120 ในอัตราส่วน 1: 2 จึงทำให้ได้อัตราการปลดปล่อยด้วยยาสำคัญที่สูงกว่า(24)

ดังนั้นการเพิ่มการละลายของยาที่ละลายน้ำได้ยาก โดยวิธี SEDDS สามารถช่วยเพิ่มการละลายของยาได้ โดยใช้ส่วนประกอบส่วนผสมระหว่าง oil, surfactant และ co-surfactant ได้แก่ CCG : P35 : DGE ที่อัตราส่วน 10 : 10 : 80 และสามารถนำมาดูดซับบนตัวพาชนิดต่างๆ ในการเพิ่มการละลายตามคุณสมบัติที่แตกต่างกันของตัวดูดซับแต่ละชนิด และอัตราส่วนระหว่าง liquid SEDDS ที่เหมาะสมกับตัวพา จะสามารถเพิ่มการละลายได้

เอกสารอ้างอิง

1. Yorsin S, Kanokwiroon K, Radenahmad N, Jansakul C. Effects of *Kaempferia parviflora* rhizomes dichloromethane extract on vascular functions in middle-aged male rat. *Journal of Ethnopharmacology*. 2014;156:162-174.
2. Yenjai C, Prasanphen K, Daodee S, Wongpanich V, Kittakoop P. Bioactive flavonoids from *Kaempferia parviflora*. *Fitoterapia*. 2004;75(1):89-92.
3. Sutthanut K, Sripanidkulchai B, Yenjai C, Jay M. Simultaneous identification and quantitation of 11 flavonoid constituents in *Kaempferia parviflora* by gas chromatography. *Journal of Chromatography A*. 2007;1143(1-2):227-233.
4. Mekjaruskul C, Yang Y-T, Leed MGD, Sadgrove MP, Jay M, Sripanidkulchai B. Novel formulation strategies for enhancing oral delivery of methoxyflavones in *Kaempferia parviflora* by SMEDDS or complexation with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *International Journal of Pharmaceutics*. 2013;445(1-2):1-11.
5. กองควบคุมยาสํานักงานคณะกรรมการอาหารและยากระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการพัฒนาเภสัชภัณฑ์ที่มีปัญหาการละลาย. 2547:1-22.
6. กนกวรรณเลาหวงค์และคณะ. การเพิ่มการละลายของสารสกัดกระชายดำโดยวิธีโซลิดดิสเพอร์ชัน. 2558.
7. Weerapol Y, Limmatvapirat S, Kumpugdee-Vollrath M, Srimornsak P. Spontaneous emulsification of nifedipine-loaded self-nanoemulsifying drug delivery system. *AAPS PharmSciTech*. 2015;16(2):435-443.

8. Weerapol Y, Limmatvapirat S, Jansakul C, Takeuchi H, Srimornsak P.
Enhanced dissolution and oral bioavailability of nifedipine by
spontaneous emulsifying powders: effect of solid carriers and dietary
state. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official
journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik
eV*. 2015;91:25-34.
9. Weerapol Y, Limmatvapirat S, Takeuchi H, Srimornsak P. Fabrication of
spontaneous emulsifying powders for improved dissolution of poorly
water-soluble drugs. *Powder Technology*. 2015;271:100-108.
10. Sermkaew N, Ketjinda W, Boonme P, Phadoongsombut N, Wiwattanapatapee R.
Liquid and solid self-microemulsifying drug delivery systems for
improving the oral bioavailability of andrographolide from a crude extract
of *Andrographis paniculata*. *European Journal of Pharmaceutical
Sciences*. 2013;50(3-4):459-466.
11. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editors. *Handbook of Pharmaceutical
Excipients*. 6th ed. London: PRS Publishing; 2009.
12. Wais M, Samad A, Khale A, Aqil M, Khan M. Investigation of nanoemulsion
system for transdermal delivery of glibenclamide, *International Journal of
Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2012;4:482-487.
13. Diethylene glycol monoethyl ether [Online]. n.d. [cited 2016 Jul 9];[19 screens].
Available from: URL: [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/
Diethylene_glycol_monoethyl_ether](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diethylene_glycol_monoethyl_ether)
14. sciencelab.com [Internet]. Houston, Texas: ScienceLab.com; 1997 [cited 2016
Nov 16]. Available: [http://www.sciencelab.com/msds.php?msdsId=
9927653](http://www.sciencelab.com/msds.php?msdsId=9927653)

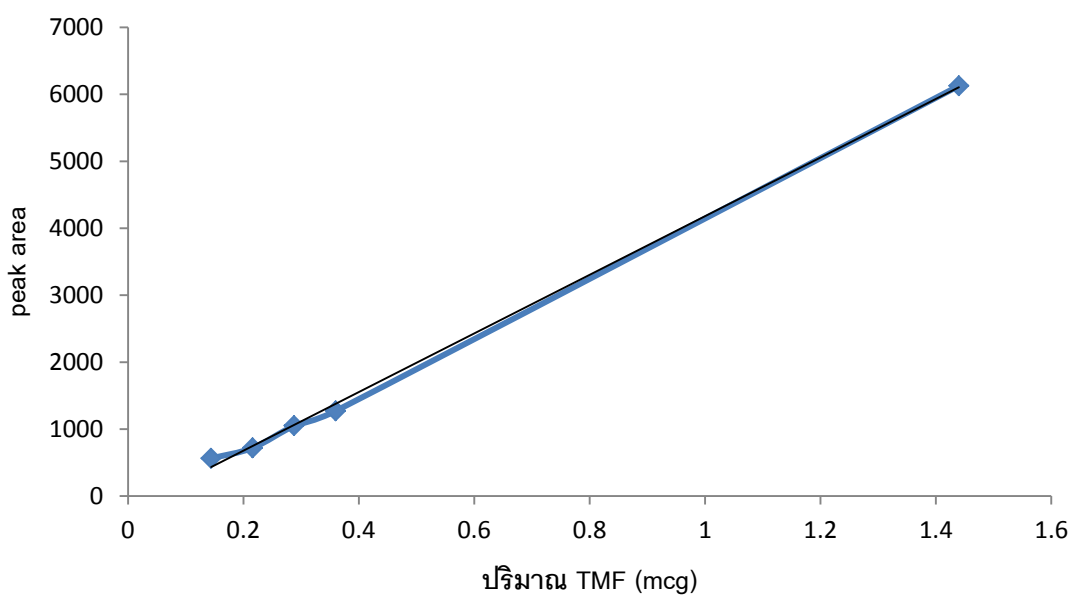
15. FLORITE[®] [Internet]. Osaka: .tomitaph; 2015-09 [cited 2016 Nov 16]. Available from: <http://www.tomitaph.co.jp/english/data/FLORITE.pdf>
16. Pstoffer. Geologycafe [Internet]. [cited 2016 Nov 16]. Available from: <http://geologycafe.com/gems/chapter1.html>
17. fujichemical.co [Internet]: fujichemical; 2007-12 [cited 2016 Nov 16]. Available from: http://www.fujichemical.co.jp/english/newsletter/newsletter_pharma_0712.html
18. Patel PV, Patel HK, Panchal SS, Mehta TA. Self micro-emulsifying drug delivery system of tacrolimus: Formulation, in vitro evaluation and stability studies. International journal of pharmacructical investigation. 2013;3(2):95-104.
19. Neusilin[®] [Online]. 2007 [cited 2016 Nov 16];[4 screens]. Available from: URL: http://www.neusilin.com/multicms/neusilin/pdf/news/29/2_neusilin_newsletter_nov07.pdf
20. Fuji chemical industry co., LTD. Neusilin[®] The Extraordinary Excipient for Oral Solid Dosage Forms. 2007
21. Sridhar V. Solubility improvement by solid dispersion and their characterization: indomethacin and phenytoin. The University of Toledo. 2013;82.
22. Park JB, Choi BK, Kang CY. Effects of absorbent materials on a self-emulsifying drug delivery system for a poorly water soluble drug. Journal of Pharmaceutical Investigation. 2015;45(6):529-539.
23. วริษฐา ศิลาอ่อน. ระบบนำส่งยาที่เกิดอิมัลชัน/ไมโครอิมัลชันเองของยาค่าการละลายน้ำต่ำสำหรับการให้ทางปาก. กลุ่มวิชาเภสัชเคมีและเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี 2558;1:59-77.

24. Trivedi K, Patel PV, Pujara Z. Development and characterization of liquid and solid selfemulsifying drug delivery system of fexofenadine. *Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2013;43:385-394.
25. Lee DR, Kim YH, Park KW, Ho MJ, Jung HJ, Cho HR, et al. Fujicalin®-based solid supersaturable self-emulsifying drug delivery system (S-SEDDS) of tacrolimus for enhanced dissolution rate and oral absorption. *Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2015;45:651-658.
26. Deshmukh A, Kulakrni S. Novel Self Micro-emulsifying Drug Delivery Systems (SMEDDS) of Efavirenz. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* 2012;4(8):3914-3919
27. Calcium silicate [Online]. [cited 2016 Nov 10];[2 screens]. Available from: URL: <http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/Monograph1 / additive-096-m1.pdf>

ภาคผนวก

การคำนวณกราฟความเข้มข้นมาตรฐาน (Standard curve)

การคำนวณ standard curve หาปริมาณสาร TMF ที่ละลายออกมาจาก KPD โดยใช้สมการแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ TMF เทียบกับ peak area



รูปที่ 25 ความสัมพันธ์ระหว่าง peak area กับ ปริมาณ TMF

จากการทดลองได้กราฟที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง peak area กับ ปริมาณ TMF พบว่าสมการ standard curve ที่ UV 254 คือ $y = 4377.4x - 196.99$ ($R^2 = 0.999$)

ภาคผนวก ก

การคำนวณหาการปลดปล่อย TMF ของ KPD

ตารางที่ 4 การละลาย TMF ใน SGF pH 1.2 ที่มีชนิดของตัวพาแตกต่างกัน (mean $\pm$ SD)

สาร	ปริมาณ TMF ที่ละลาย (%w/w)						
	5	10	15	30	60	90	120
KPD	23.74 ± 2.94	16.98 ± 0.48	16.20 ± 0.79	15.98 ± 0.12	16.44 ± 0.20	17.24 ± 0.41	17.80 ± 0.52
SEDDs	74.53 ± 10.18	85.34 ± 6.60	89.04 ± 4.24	89.99 ± 5.42	92.35 ± 5.64	93.40 ± 9.43	93.03 ± 6.56
Fujicalin (X800)	44.34 ± 3.20	51.89 ± 4.48	60.15 ± 2.72	70.38 ± 3.90	73.08 ± 1.77	76.16 ± 2.30	74.33 ± 3.11
Florite (PCS120)	48.36 ± 2.04	50.35 ± 0.80	50.40 ± 0.13	50.69 ± 1.44	51.31 ± 1.17	52.52 ± 0.59	52.56 ± 1.08
Aerosil200 (FS200)	40.14 ± 3.41	42.32 ± 2.02	44.01 ± 0.28	45.96 ± 15.07	46.75 ± 4.37	51.19 ± 0.63	52.40 ± 0.92
Neu-US2 (X700)	56.93 ± 6.64	61.91 ± 2.18	63.09 ± 3.19	67.39 ± 4.28	65.03 ± 2.39	68.51 ± 0.39	69.50 ± 0.60
Neu-UFL2 (X2000)	39.77 ± 5.50	56.06 ± 1.59	51.20 ± 11.75	59.31 ± 1.92	70.56 ± 6.15	70.74 ± 1.89	68.87 ± 5.06

ภาคผนวก ข

การวิเคราะห์โดยใช้สถิติ ANOVA

ตารางที่ 5 การคำนวณปริมาณ TMF ที่ละลายที่ 20 นาที โดยใช้สถิติ ANOVA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	4240.438	5	848.088	35.951	.000
Within Groups	283.081	12	23.590		
Total	4523.519	17			

ภาคผนวก ค

ตารางที่ 6 การวิเคราะห์ปริมาณ TMF ที่ละลายที่ 20 นาที โดยเปรียบเทียบพหุคูณแบบภายหลัง
ด้วยการทดสอบแบบ LSD

Multiple Comparisons

Dependent Variable: min20

(I) Sample			Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
LSD	1	2	13.05667 [*]	3.96570	.006	4.4162	21.6972
		3	24.75000 [*]	3.96570	.000	16.1095	33.3905
		4	-.96667	3.96570	.812	-9.6072	7.6738
		5	9.84667 [*]	3.96570	.029	1.2062	18.4872
		6	-24.75333 [*]	3.96570	.000	-33.3938	-16.1128
	2	1	-13.05667 [*]	3.96570	.006	-21.6972	-4.4162
		3	11.69333 [*]	3.96570	.012	3.0528	20.3338
		4	-14.02333 [*]	3.96570	.004	-22.6638	-5.3828
		5	-3.21000	3.96570	.434	-11.8505	5.4305
		6	-37.81000 [*]	3.96570	.000	-46.4505	-29.1695
	3	1	-24.75000 [*]	3.96570	.000	-33.3905	-16.1095
		2	-11.69333 [*]	3.96570	.012	-20.3338	-3.0528
		4	-25.71667 [*]	3.96570	.000	-34.3572	-17.0762
		5	-14.90333 [*]	3.96570	.003	-23.5438	-6.2628
		6	-49.50333 [*]	3.96570	.000	-58.1438	-40.8628
4	1	.96667	3.96570	.812	-7.6738	9.6072	
	2	14.02333 [*]	3.96570	.004	5.3828	22.6638	
	3	25.71667 [*]	3.96570	.000	17.0762	34.3572	

5	5	10.81333 [*]	3.96570	.018	2.1728	19.4538
	6	-23.78667 [*]	3.96570	.000	-32.4272	-15.1462
	1	-9.84667 [*]	3.96570	.029	-18.4872	-1.2062
	2	3.21000	3.96570	.434	-5.4305	11.8505
	3	14.90333 [*]	3.96570	.003	6.2628	23.5438
	4	-10.81333 [*]	3.96570	.018	-19.4538	-2.1728
6	6	-34.60000 [*]	3.96570	.000	-43.2405	-25.9595
	1	24.75333 [*]	3.96570	.000	16.1128	33.3938
	2	37.81000 [*]	3.96570	.000	29.1695	46.4505
	3	49.50333 [*]	3.96570	.000	40.8628	58.1438
	4	23.78667 [*]	3.96570	.000	15.1462	32.4272
	5	34.60000 [*]	3.96570	.000	25.9595	43.2405

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

ภาคผนวก ง

ตารางที่ 7 การคำนวณปริมาณ TMF ที่ละลายที่ 120 นาที โดยใช้สถิติ ANOVA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3451.650	5	690.330	51.243	.000
Within Groups	161.660	12	13.472		
Total	3613.310	17			

ภาคผนวก จ

ตารางที่ 8 การวิเคราะห์ปริมาณ TMF ที่ละลายที่ 120 นาที โดยเปรียบเทียบพหุคูณแบบภายหลัง
ด้วยการทดสอบแบบ LSD

Multiple Comparisons

Dependent Variable: min120

(I) Sample	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
LSD	1 2	21.77928 [*]	2.99685	.000	15.2497 28.3089
		21.93738 [*]	2.99685	.000	15.4078 28.4670
		4.83441	2.99685	.133	-1.6952 11.3640
		5.46040	2.99685	.093	-1.0692 11.9900
		-18.69803 [*]	2.99685	.000	-25.2276 -12.1684
	2 1	-21.77928 [*]	2.99685	.000	-28.3089 -15.2497
		.15810	2.99685	.959	-6.3715 6.6877
		-16.94487 [*]	2.99685	.000	-23.4745 -10.4153
		-16.31888 [*]	2.99685	.000	-22.8485 -9.7893
		-40.47731 [*]	2.99685	.000	-47.0069 -33.9477
	3 1	-21.93738 [*]	2.99685	.000	-28.4670 -15.4078
		-.15810	2.99685	.959	-6.6877 6.3715
		-17.10297 [*]	2.99685	.000	-23.6326 -10.5734
		-16.47698 [*]	2.99685	.000	-23.0066 -9.9474
		-40.63541 [*]	2.99685	.000	-47.1650 -34.1058
	4 1	-4.83441	2.99685	.133	-11.3640 1.6952
		16.94487 [*]	2.99685	.000	10.4153 23.4745
		17.10297 [*]	2.99685	.000	10.5734 23.6326

5	5	.62599	2.99685	.838	-5.9036	7.1556
	6	-23.53244 [*]	2.99685	.000	-30.0620	-17.0029
	1	-5.46040	2.99685	.093	-11.9900	1.0692
	2	16.31888 [*]	2.99685	.000	9.7893	22.8485
	3	16.47698 [*]	2.99685	.000	9.9474	23.0066
	4	-.62599	2.99685	.838	-7.1556	5.9036
6	6	-24.15843 [*]	2.99685	.000	-30.6880	-17.6289
	1	18.69803 [*]	2.99685	.000	12.1684	25.2276
	2	40.47731 [*]	2.99685	.000	33.9477	47.0069
	3	40.63541 [*]	2.99685	.000	34.1058	47.1650
	4	23.53244 [*]	2.99685	.000	17.0029	30.0620
	5	24.15843 [*]	2.99685	.000	17.6289	30.6880

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.