



โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การเพิ่มการละลายของ Quercetin โดย ระบบนำส่งยาชนิดที่เกิดอิมัลชันตัวเองและ
โซลิดดิสเพอซัน

(Improvement dissolution of Quercetin via self emulsifying drug delivery systems
(SEDDS) and solid dispersions)

โดย

นสภ. พิชาดา ทองสม	รหัสบัณฑิต 56210019
นสภ. ภาวรัญชน์ สงไย	รหัสบัณฑิต 56210021
นสภ. วานทิพย์ สดใส	รหัสบัณฑิต 56210028
นสภ. อังคณา รัชตเมธากร	รหัสบัณฑิต 56210101

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต

ปีการศึกษา 2560

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คำนำ

Quercetin (3,3',4',5,7-pentahydroxy-2-phenylchromen-4-one) เป็นสารที่จัดอยู่ในประเภท Flavonoid ลักษณะเป็นผงสีเหลืองสว่าง พบได้ทั่วไปในผักและผลไม้ เป็นสารที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา มากมาย อันได้แก่ ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant), ฤทธิ์ต้านการอักเสบ (anti-inflammatory), ฤทธิ์ต้าน เชื้อแบคทีเรีย (anti-bacterial), ฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด (anti-coagulative), ฤทธิ์ลดความดันโลหิตสูง (anti-hypertensive) และ ฤทธิ์เป็นสารต้านมะเร็ง (antineoplastic) แม้ quercetin จะมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ที่ดีแต่เนื่องจากมีคุณสมบัติการละลายน้ำได้น้อย ทำให้มีการดูดซึมต่ำจึงส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพในการ รักษา ดังนั้นการเพิ่มการละลายจึงเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับยาประเภทนี้

จากข้อมูลความสามารถในการละลายของยา quercetin ที่กล่าวไว้ข้างต้น ทำให้ผู้วิจัยสนใจศึกษา แนวทางการเพิ่มการละลายของยาที่ละลายน้ำได้ยากโดยใช้เทคนิค amorphous solid dispersion (ASDs) และเทคนิค self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) ซึ่งเป็นเทคนิคที่ได้รับความนิยมในการเพิ่ม การละลายและจากปัญหาของงานวิจัยฉบับนี้ผู้วิจัยหวังว่าจะเป็นประโยชน์หรือเป็นแนวทางในการศึกษา ต่อสำหรับผู้สนใจเกี่ยวกับการเพิ่มการละลายของยา quercetin ด้วยเทคนิค ASDs และเทคนิค SEDDS

คณะผู้วิจัย

23 พฤศจิกายน 2560

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ปี 2560

เรื่อง การเพิ่มการละลายของ quercetin โดย ระบบนำส่งยาชนิดที่เกิดอิมัลชันได้เองและโซลิดดิสเพอซัน

ผู้จัดทำโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

- | | |
|---------------------------|--------------------|
| 1. นสภ. พิชาดา ทองสม | รหัสนิสิต 56210019 |
| 2. นสภ. ภรณ์ชญ์ สงไย | รหัสนิสิต 56210021 |
| 3. นสภ. วานทิพย์ สดใส | รหัสนิสิต 56210028 |
| 4. นสภ. อังคณา รัชตเมธากร | รหัสนิสิต 56210101 |

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

ภก.อ.ดร.ยศนันท์ วีระพล

บทคัดย่อ

Quercetin เป็นสารที่ถูกนำมาใช้เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ, สารต้านการอักเสบ, สารต้านเชื้อแบคทีเรีย, สารต้านการแข็งตัวของเลือด และสารต้านเซลล์มะเร็ง โดยพบว่า quercetin มีคุณสมบัติในการละลายน้ำต่ำ ส่งผลให้มีค่าชีวประสิทธิผลต่ำเมื่อให้ในรูปแบบของยารับประทาน ซึ่งงานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มค่าการละลายของยา quercetin โดยใช้เทคนิค amorphous solid dispersion (ASDs) ที่เตรียมจากพอลิเมอร์ hydroxypropyl cellulose 3 ชนิด (SSL, SL และ L) ในอัตราส่วน 1:1, 1:2 และ 1:3 และเทคนิค Self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) ซึ่งเตรียมจากการนำ quercetin มาละลายในสารละลายผสม CCG: P35: DGE (ในอัตราส่วน 10:10:80) พบว่า เทคนิค ASDs ไม่สามารถเพิ่มค่าการละลายของ quercetin ได้ ส่วนเทคนิค SEDDS สามารถเพิ่มค่าการละลายของ quercetin ได้ เป็น 20.46 เท่า ที่เวลา 20 นาที และ 16.95 เท่า ที่เวลา 120 นาที

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก.....

Senior Project Academic Year 2017

: Improvement dissolution of quercetin via self emulsifying drug delivery systems (SED DS) and solid dispersions (ASDs)

By

1. Miss Pichada	Thongsom	ID	56210019
2. Miss Pawarun	Songyai	ID	56210021
3. Miss Wantip	Sodsai	ID	56210028
4. Miss Angkana	Ratchatametakorn	ID	56210101

Advisor :

Dr. Yotsanan Weerapol

Abstract

Quercetin has been used for health promoting such as antioxidant, anti-inflammatory, anti-bacterial, anti-coagulative, anti-bacterial and antineoplastic. The poorly water-soluble quercetin has been a significant problem of bioavailability for oral administration. The purpose of this study is improvement the quercetin solubility by amorphous solid dispersion (ASDs) and Self-emulsifying drug delivery system (SED DS). The hydroxypropyl cellulose polymer 3 types (SSL, SL and L) at the ratio 1:1, 1:2 and 1:3 were contained in ASDs. SED DS was fabricated by dissolved quercetin in mixture of CCG: P35: DGE (at ratio 10:10:80). The dissolution profiles of SED DS shown the higher solubility than unmodified quercetin and ASDs. Moreover, SED DS can increase solubility of quercetin for 20.46 folds and 16.95 folds at 20 mins. and 120 mins., respectively.

Major advisor

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างยิ่งจาก อาจารย์เภสัชกรดร.ยศนันท์ วีระพล อาจารย์ที่ปรึกษาโครงงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์ ผู้ซึ่งกรุณาสั่งสอน ให้ความรู้ คำแนะนำ คำปรึกษา ในการจัดทำโครงงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้ตั้งแต่กระบวนการเริ่มต้น การเขียนโครงร่างโครงงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์ ขั้นตอนและกระบวนการดำเนินงานวิจัย ตลอดจนการตรวจแก้ไขโครงงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์และขอขอบคุณผู้ปกครองและเพื่อนๆที่คอยให้กำลังใจและช่วยเหลือจนเสร็จสมบูรณ์ ทั้งนี้ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณในความกรุณาเป็นอย่างสูง

ขอกราบขอบพระคุณคณะอาจารย์สาขาวิชาเภสัชศาสตร์ทุกท่านที่ให้ความรู้ คำแนะนำ คำปรึกษาในการทำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้

คณะผู้วิจัย

นสภ. พิชาดา ทองสม	รหัสบัณฑิต 56210019
นสภ. ภาวัญชน์ สงไย	รหัสบัณฑิต 56210021
นสภ. วานทิพย์ สดใส	รหัสบัณฑิต 56210028
นสภ. อังคณา รัชตเมธากร	รหัสบัณฑิต 56210101

(23/11/2560)

สารบัญ

เรื่อง	หน้า
คำนำ	๗
บทคัดย่อภาษาไทย	๘
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	๙
กิตติกรรมประกาศ	๑๑
บทที่ 1 บทนำ	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหา	1
วัตถุประสงค์ของงานวิจัย	5
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	5
กรอบแนวคิด	5
นิยามศัพท์เฉพาะ	6
บทที่ 2 วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	7
ยาเคอควิซีน (quercetin)	7
พอลิเมอร์	14
น้ำมัน (Oil)	19
สารลดแรงตึงผิว (Surfactant)	22
ตัวพา	24
แนวทางการเพิ่มการละลายของยาที่ละลายน้ำได้ยาก	25
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย	29
บทที่ 4 ผลการวิจัย	35
บทที่ 5 สรุปและวิจารณ์ผลการวิจัย	49
เอกสารอ้างอิง	52
ภาคผนวก	56

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 ค่าความเข้มข้นของสารที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง (antagonist) ได้ 50% (IC ₅₀)	13
ตารางที่ 2 ค่าความหนืดของ hydroxypropyl cellulose	16
ตารางที่ 3 สัดส่วนน้ำหนักของ quercetin กับ polymer	31
ตารางที่ 4 แสดงอัตราส่วนของส่วนประกอบในตำรับระหว่างCCG : P35 : DGE	32
ตารางที่ 5 สภาวะที่เหมาะสมที่ใช้ในการทดสอบ	33
ตารางที่ 6 ลักษณะทางกายภาพของโซลิดดิสเพอร์ชัน	36
ตารางที่ 7 ลักษณะทางกายภาพของตำรับนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้ขึ้นเอง	46
ตารางที่ 8 การละลาย quercetin ใน SGF pH 1.2 โดยใช้อัตราส่วนของพอลิเมอร์ที่แตกต่างกัน	57
ตารางที่ 9 การละลาย quercetin ใน SGF pH 1.2 โดยชนิดและอัตราส่วนของพอลิเมอร์ที่แตกต่างกัน	58
ตารางที่ 10 การคำนวณปริมาณ quercetin เทียบกับโซลิดดิสเพอร์ชัน เกรด SSL	
อัตราส่วน 1:1 ที่ละลายที่ 20 นาที โดยใช้สถิติ Independent T-test	58
ตารางที่ 11 การคำนวณปริมาณ quercetin เทียบกับโซลิดดิสเพอร์ชัน เกรด SSL	
อัตราส่วน 1:1 ที่ละลายที่ 120 นาที โดยใช้สถิติ Independent T-test	58
ตารางที่ 12 การคำนวณปริมาณ quercetin ระบบนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้เอง quercetin เทียบกับ	
ระบบนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้เอง quercetin โดยการดูดซับบนตัวพา magnesium	
Aluminometasilicate : X700 ที่ละลายที่ 20 นาที โดยใช้สถิติ Independent T-test	59
ตารางที่ 13 การคำนวณปริมาณ quercetin ระบบนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้เอง quercetin เทียบกับ	
ระบบนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้เอง quercetin โดยการดูดซับบนตัวพา magnesium	
aluminometasilicate : X700 ที่ละลายที่ 120 นาที โดยใช้สถิติ Independent T-test	59
ตารางที่ 14 การคำนวณปริมาณ quercetin โซลิดดิสเพอร์ชัน เกรด SSL อัตราส่วน 1:1 เทียบกับ	
ระบบนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้เอง quercetin โดยการดูดซับบนตัวพา magnesium	
aluminometasilicate:X700 ที่ละลายที่ 20 นาที โดยใช้สถิติ Independent T-test	59

ตารางที่ 15 การคำนวณปริมาณ quercetin โซลิดดิสเพอร์ชัน เกรด SSL อัตราส่วน 1:1 เทียบกับ ระบบนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้เอง quercetin โดยการดูดซับบนตัวพา magnesium aluminometasilicate:X700 ที่ละลายที่ 120 นาที โดยใช้สถิติ Independent T-test	60
ตารางที่ 16 การคำนวณปริมาณ quercetin ที่ละลายที่ 20 นาที โดยใช้สถิติ ANOVA	61
ตารางที่ 17 การวิเคราะห์ปริมาณ quercetin ที่ละลายที่ 20 นาที โดยเปรียบเทียบพหุคูณแบบภายหลัง ด้วยการทดสอบแบบ LSD	62
ตารางที่ 18 การคำนวณปริมาณ quercetin ที่ละลายที่ 120 นาที โดยใช้สถิติ ANOVA	65
ตารางที่ 19 การวิเคราะห์ปริมาณ quercetin ที่ละลายที่ 120 นาที โดยเปรียบเทียบพหุคูณแบบภายหลัง ด้วยการทดสอบแบบ LSD	66

สารบัญรูปภาพ

รูปที่ 1 โครงสร้างยา quercetin	7
รูปที่ 2 ผลของยา quercetin ต่อระดับระดับกลูตาไธโอน (Endogenous blood glutathione levels) ในร่างกาย และระดับสารต้านอนุมูลอิสระโดยรวม (Total plasma antioxidant capacity)	8
รูปที่ 3 ผลของยา quercetin ต่อระดับระดับMalondialdehyde (MDA)	9
รูปที่ 4 ผลของยา quercetin ต่อระดับ TNF α /IL-10 (panel A) และ IL-8/IL-10 (panel B) ในผู้ป่วย Sarcoidosis	9
รูปที่ 5 ประสิทธิภาพของยา quercetin ในการต้านเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อต่อยา	10
รูปที่ 6 โครงสร้างอนุพันธ์ของยา quercetin	12
รูปที่ 7 โครงสร้างทางเคมีของ Hydroxypropyl cellulose	14
รูปที่ 8 โครงสร้างทางเคมี caprylic/ capric glyceride (CCG)	18
รูปที่ 9 Ternary diagram ของ CR-EL, AK-MCM และ Capryol 90 (CAE)	19
รูปที่ 10 โครงสร้างทางเคมี polyoxyl 35 castor oil (P35)	20
รูปที่ 11 กราฟแสดงความสามารถของการเพิ่มการละลายของ co-surfactant ในแต่ละชนิด	21
รูปที่ 12 โครงสร้างทางเคมีของ DGE	22
รูปที่ 13 แสดงความสามารถของการเพิ่มการละลายของสารลดแรงตึงผิว (co-surfactant) แต่ละชนิด	23
รูปที่ 14 โครงสร้างทางเคมีของ X700	24
รูปที่ 15 กราฟแสดงผลการทดสอบการละลายของโซลิดดิสเพอร์ชัน	40
รูปที่ 16 การวิเคราะห์ด้วย HPLC เพื่อทดสอบสารประกอบภายในโซลิดดิสเพอร์	45
รูปที่ 17 การวิเคราะห์ด้วย HPLC เพื่อทดสอบสารประกอบภายในตำรับนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้เอง	47
รูปที่ 18 กราฟแสดงการทดสอบการละลายของยา quercetin ตำรับนำส่งยา SEDDS และ Solid SEDDS ใน SGF pH 1:2	48
รูปที่ 19 ความสัมพันธ์ระหว่าง peak area กับปริมาณ quercetin	56

บทที่ 1

บทนำ

ที่มาและความสำคัญ

quercetin (3,3',4',5,7-pentahydroxy-2-phenylchromen-4-one)^[1] หรือ Vitamin P เป็นสารที่จัดอยู่ในประเภท flavonoid ลักษณะเป็นผงสีเหลืองสว่าง ซึ่งพบได้ทั่วไปในผักและผลไม้ พบมากในแปะก๊วย, Saint John's wort โดย quercetin เป็นสารที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant), ฤทธิ์ต้านการอักเสบ (anti-inflammatory), ฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย (anti-bacterial), ฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด (anti-coagulative), ฤทธิ์ลดความดันโลหิตสูง (anti-hypertensive) และมีฤทธิ์เป็นสารต้านมะเร็ง (antineoplastic)^[2] ซึ่งมีข้อบ่งใช้ คือใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง, เคมีป้องกัน, โรคเกี่ยวกับระบบหัวใจและหลอดเลือด และโรคต่อมลูกหมากอักเสบ ซึ่งขนาดยาทั่วไปชนิดรับประทานที่ใช้ในการรักษา คือ 400 - 500 mg รับประทาน 3 ครั้งต่อวัน^[3] หรือ 500 - 1,000 mg ต่อวัน โดยจากการศึกษาพบว่ารับประทานยามากกว่า 1,000 mg ต่อวันติดต่อกัน 12 สัปดาห์ ไม่มีพบอุบัติการณ์การเกิดพิษ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยในการใช้ยาในระยะยาวที่เพียงพอ และมีความเสี่ยงในการเป็นสารก่อมะเร็ง มีรายงานว่าใช้ quercetin ขนาดสูงทางหลอดเลือดดำมีผลเป็นพิษต่อไต^[4]

ยา quercetin รูปแบบผลิตภัณฑ์อาหารเสริม มีข้อมูลทางคลินิกด้านฤทธิ์ antioxidant ในผู้ป่วย sarcoidosis พบว่าเพิ่มฤทธิ์ antioxidant ในเลือด และลดตัวชี้วัดภาวะความเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันและการอักเสบ อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาฤทธิ์ quercetin ทางคลินิกในโรคความดันโลหิตสูง ไม่พบตัวชี้วัดภาวะความเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันและไม่มีฤทธิ์ antioxidant ในอาสาสมัครที่ร่างกายแข็งแรง พบว่ามีการเพิ่มระดับ quercetin ในกระแสเลือดและใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง รวมถึงยังมีการศึกษาทางคลินิกในระยะ phase 1 พบว่า quercetin มีฤทธิ์ในการรักษาโรคมะเร็ง แต่อย่างไรก็ตามจำนวนของผู้ป่วยน้อยเกินที่จะสามารถสรุปผลได้

โดยยา quercetin มีค่า $\log P$ เท่ากับ 1.48 ทำให้ยา quercetin มีคุณสมบัติการละลายในน้ำต่ำ แต่สามารถละลายได้ดีใน ether กับ methanol และละลายได้ใน ethanol, acetone, pyridine และ acetic acid และยา quercetin มีจุดหลอมเหลว (melting Point) เท่ากับ 316.5 °C ดังนั้นจุดประสงค์ในการทำงานวิจัยนี้คือ เพื่อเพิ่มคุณสมบัติการละลายของยา quercetin^[1]

โดยยา quercetin รูปแบบที่มีในท้องตลาด ได้แก่ quercetin bioflavonoids 100 vegetarian caps^[5], quercetin with bromelain veg capsules^[6], organika quercetin with bromelain 500mg ในรูปแบบผลิตภัณฑ์อาหารเสริม และ Jarrow formulas quercetin 500 mg สำหรับ antioxidant และ cardiovascular supports^[7]

เทคนิคการแก้ปัญหาการละลายของยานั้นมีหลายเทคนิค เช่น encapsulation, nanoemulsifying drug delivery system (SEDDS), protein- or cellulose-base nanoparticles และ amorphous solid dispersion (ASDs)^[8]

โดยงานในวิจัยนี้ได้ทำการเปรียบเทียบระหว่าง 2 วิธี คือ วิธี amorphous solid dispersion (ASDs) และวิธี self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) เพราะว่าเป็นวิธีเพิ่มการละลายที่ง่ายที่สุดจากหลายเทคนิคข้างต้น โดยวิธี amorphous solid dispersion และวิธี self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) แตกต่างกันซึ่งมีวิธีเตรียม ดังนี้

1. Amorphous solid dispersion (ASDs) ซึ่งเป็นวิธีการที่ใช้ในการแก้ปัญหาการละลายของยาที่มีค่าการละลายต่ำ และมีขั้นตอนในการเตรียมได้หลายวิธี โดยพบว่าวิธีที่นิยมใช้ในทางเภสัชกรรม ได้แก่ melt extrusion ซึ่งเหมาะกับยาที่มีจุดหลอมเหลว (melting Point) ไม่สูงมาก, spray drying เหมาะกับยาที่สามารถละลายในตัวทำละลายที่สามารถระเหยได้ และ co-precipitation เหมาะกับยาที่มีจุดหลอมเหลวสูงและยาที่มีค่าการละลายต่ำในตัวทำละลายอินทรีย์ทั่วไป (common organic solvents)^[9] ดังนั้นยา quercetin จึงเหมาะกับวิธี co-precipitation ในการทำ amorphous solid dispersion เนื่องจากยา quercetin มีจุดหลอมเหลวสูง

co-precipitation เป็นวิธีการนำสารที่มีคุณสมบัติการละลายต่ำกับ polymer มาแยกละลายในตัวทำละลาย (solvent) ชนิดเดียวกันจากนั้นผสมสารละลายทั้ง 2 ชนิดเข้ากันแล้วนำสารละลายที่ได้ไประเหยตัวทำละลาย (solvent) ออกจนหมด ทำให้ได้ตะกอนที่มีสารกระจายตัวอย่างไม่เป็นระเบียบใน polymer (amorphous form) ซึ่งสามารถเพิ่มการละลายของสารนั้นได้ เนื่องจากป้องกันการจับตัวกันของโมเลกุลสาร (crystalization)

polymer ที่นิยมใช้ในเทคนิค ASDs คือ อนุพันธ์ cellulose เนื่องจากเป็นสารจากธรรมชาติที่ไม่เป็นอันตรายและมีค่า Tg สูง โดยมีการสังเคราะห์สาร cellulose acetate suberate (CASub), hydroxypropylcellulose acetate (HPCA) และ cellulose acetate adipate propionate (CAAdP) เพื่อใช้สำหรับ ASDs โดยเฉพาะ^[8] ซึ่งในงานวิจัยนี้ได้นำ hydroxypropyl cellulose มาใช้ในการทำ ASDs เพราะเป็น polymer ในกลุ่ม cellulose เพียงชนิดเดียวที่สามารถละลายได้ดีทั้งในน้ำและ organic solvent เช่น dimethyl formamide, dimethyl sulfoxide, dioxane, ethanol (95%), methanol, isopropanol (95%) และ propylene glycol (PEG-10) โดยผู้วิจัยได้เลือกใช้ hydroxypropyl cellulose เกรด SSL, SL และ L เพื่อทำการเปรียบเทียบระหว่างเกรดและหาเกรดที่ช่วยเพิ่มการละลายได้ดีที่สุด

โดยข้อดีของวิธีนี้คือ 1.1 ให้การกระจายตัวยาที่มีขนาดเล็กมากจนถึงระดับโมเลกุลในพาหะที่ละลายน้ำได้ 1.2 ยามักไม่อยู่ในรูปผลึกทำให้ใช้พลังงานน้อยในการละลาย 1.3 ตัวยาจะอยู่ในสภาวะสารละลายยิ่งยวด อาจทำหน้าที่ป้องกันการตกตะกอน 1.4 ไม่เกิดการเกาะกลุ่มของอนุภาคขนาดเล็กของยา 1.5 เพิ่มความสามารถในการเปียกและการกระจายตัวของยาในน้ำ 1.6 เกิดสารประกอบเชิงซ้อนซึ่งสามารถละลายน้ำได้ระหว่างตัวยากับพาหะ^[11]

ข้อจำกัดสำหรับวิธีนี้ คือ 1.1 จำกัดการใช้เฉพาะยาที่มีขนาดการใช้ต่ำหรือค่อนข้างต่ำ เนื่องจากต้องใช้พาหะจำนวนมากในการเพิ่มการละลายของยา 1.2 ความคงตัวของ solid dispersion มักไม่ดี ยาเม็ดที่เตรียมจาก solid dispersion ทนทานน้อยกว่ายาเม็ดที่เตรียมด้วยวิธีธรรมดา แต่เมื่อเก็บไว้นานยาเม็ดที่เตรียมจาก solid dispersion มักจะแข็งขึ้นและการละลายลดลง นอกจากนี้ความคงตัวที่อุณหภูมิและความชื้นสูงจะต่ำกว่ายาเม็ดธรรมดา 1.3 กระบวนการตอกอัดมัก

ทำลายคุณสมบัติที่เพิ่มการละลายของ solid dispersion และพหุบางตัวยังทำหน้าที่เป็นสารยึดเกาะ ทำให้การแตกตัวของยาเม็ดช้าลง ดังนั้นการเพิ่มการละลายของ Solid Dispersion อาจถูกทำลายไป^[11]

2. self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) เป็น isotropic mixture ที่ประกอบด้วย ตัวยา น้ำมัน สารลดแรงตึงผิว (surfactants) และตัวทำละลายร่วม (co-solvents) เป็นอิมัลชันที่มีขนาดของ droplet อยู่ในช่วงนาโนเมตรถึงไมโครเมตร แบ่งออกเป็นประเภท self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) ซึ่งมีขนาด droplet อยู่ระหว่าง 100-250 nm และ self-nanoemulsification drug delivery systems (SNEDDS) ขนาด droplet เล็กกว่า 100 nm^[12] SEDDS โดยทั่วไปจะบรรจุใน hard หรือ soft gelatin capsules เมื่อมีการเคลื่อนที่ในระบบทางเดินอาหารและผสมกับของเหลวในระบบทางเดินอาหารจะทำให้เกิดเป็นอิมัลชันได้เอง

คุณสมบัติของตัวยาสำคัญและสารช่วยในตำรับ เช่น น้ำมัน สารลดแรงตึงผิว และตัวทำละลายร่วม คุณสมบัติของตัวยาสำคัญ ได้แก่ ขีดการละลาย (solubility) ของยาในน้ำมัน ยาที่ละลายน้ำยากสามารถละลายได้ดีในน้ำมันหลายชนิด น้ำมันที่ใช้ในระบบนำส่งยาอิมัลชันชนิดเกิดขึ้นเองส่วนใหญ่ประกอบด้วยกรดไขมันที่มีคาร์บอน 6-18 คาร์บอน ซึ่งมีสถานะเป็นของเหลวมีความหนืดต่ำทำให้ละลายยาได้ดีจึงช่วยเพิ่มการดูดซึมยาผ่านทางระบบน้ำเหลือง ตัวอย่างกรดไขมัน เช่น caproic acid, caprylic acid, capric acid, stearic acid, oleic acid, linoleic acid และ linolenic acid เป็นต้น ตัวอย่างน้ำมันที่ได้จากธรรมชาติที่นิยมใช้ เช่น corn oil, olive oil, peanut oil, rapeseed oil, sesame oil, soybean oil, hydrogenated soybean oil, hydrogenated vegetable oils และ medium chain triglycerides เป็นต้น^[13]

การเตรียมตำรับในรูปแบบ SEDDS มีข้อดีคือ 2.1 เพิ่มความสามารถในการละลายของยา 2.2 เพิ่ม bioavailability ของยา 2.3 เพิ่ม drug loading capacity 2.4 เป็นระบบที่มีเสถียรภาพทางอุณหพลวัตที่ดี (thermodynamic stability) 2.5 สามารถป้องกันตัวยาหลักจากสภาวะแวดล้อมทั้งบรรยากาศภายนอกและสภาวะแวดล้อมภายในร่างกายมนุษย์ได้ดี 2.6 ลด intra-subject และ inter-subject variability และผลจากอาหาร รวมทั้ง target ที่ยาไปออกฤทธิ์มีความจำเพาะเจาะจง 2.7 เมื่อเทียบกับยา

ที่อยู่ในรูปแบบ solid dosage form ตัวยาที่เป็นแบบ self-emulsifying นั้นสามารถเพิ่มการละลายของยา และลดการระคายเคืองภายในทางเดินอาหาร^[14]

ข้อจำกัดสำหรับวิธีนี้ คือ 2.1 ความไม่คงตัวของเคมีของยาและ surfactant ที่ความเข้มข้นสูง ปริมาณ surfactant ที่มากในตำรับ (30-60%) ส่งผลต่อการระคายเคืองทางเดินอาหาร 2.2 co-solvent ที่สามารถระเหยได้ในสูตรตำรับ self-emulsifying เมื่อบรรจุใน soft หรือ hard gelatin capsule จะไปมีผลให้ยาที่ชอบไขมัน (lipophilic drug) เกิดการตกตะกอน^[15]

ดังนั้นการเตรียมยา quercetin โดยวิธี ASDs และวิธี SEDDS จะเพิ่มการละลายของตัวยา quercetin ทำให้ยาสามารถละลายน้ำได้ดีขึ้น ส่งผลให้ยามีชีวประสิทธิภาพที่ดีขึ้น

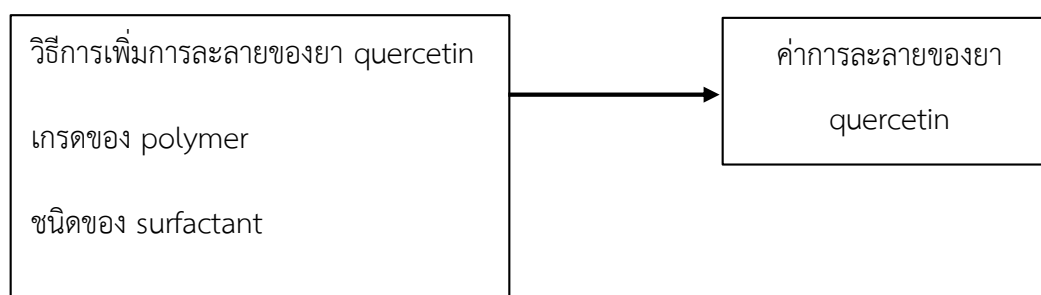
วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

1. เพื่อเพิ่มการละลายของยา quercetin
2. เพื่อพัฒนาสูตรตำรับของยา quercetin

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบถึงแนวทางในการเลือกสารช่วยที่เหมาะสมในการเพิ่มการละลายของยา quercetin โดยระบบนำส่งยาชนิดที่เกิดอิมัลชันได้เองและโซลิดดิสเพอซัน
2. ทราบอัตราส่วนที่เหมาะสมของยา quercetin และสารช่วยในตำรับ
3. ทราบปัจจัยที่ส่งผลต่อการปลดปล่อยสารสำคัญ

กรอบแนวคิด



นิยามศัพท์

1. amorphous solid dispersion (ASDs) เป็นวิธีการที่ใช้ในการแก้ปัญหายาที่มีค่าการละลายต่ำ และมีขั้นตอนในการเตรียมได้หลายวิธี โดยพบว่าวิธีที่นิยมใช้ในทางเภสัชกรรม ได้แก่ Melt extrusion ซึ่งเหมาะกับยาที่มีจุดหลอมเหลว (melting Point) ไม่สูงมาก, spray drying เหมาะกับยาที่สามารถละลายในตัวทำละลายที่สามารถระเหยได้ และ co-precipitation เหมาะกับยาที่มีจุดหลอมเหลว (melting Point) สูงและยาที่มีค่าการละลายต่ำในตัวทำละลายอินทรีย์สามัญ (common organic solvents)^[7]

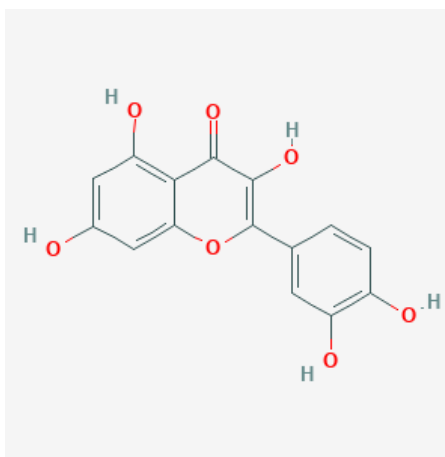
2. self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) เป็น isotropic mixture ที่ประกอบด้วยตัวยา น้ำมัน สารลดแรงตึงผิว (surfactants) และตัวทำละลายร่วม (cosolvents) เป็นอิมัลชันที่มีขนาดของ droplet อยู่ในช่วงนาโนเมตรถึงไมโครเมตร^[12] SEDDS โดยทั่วไปจะบรรจุใน hard หรือ soft gelatin capsules เมื่อมีการเคลื่อนที่ในระบบทางเดินอาหารและผสมกับของเหลวในระบบทางเดินอาหารจะทำให้เกิดเป็นอิมัลชัน^[13]

บทที่ 2

วรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1. ยาเคอซีทิน (quercetin)

2.1.1. ลักษณะของยาเคอซีทิน (quercetin)



รูปที่1 โครงสร้างยา quercetin

ยา quercetin (3,3',4',5,7-pentahydroxy-2-phenylchromen-4-one)^[1] หรือ Vitamin P เป็นสารที่จัดอยู่ในประเภท Flavonoid ลักษณะเป็นผงสีเหลืองสว่าง ซึ่งพบได้ทั่วไปในผักและผลไม้ พบมากในแปะก๊วย และ Saint John's wort^[2]

2.1.2.ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

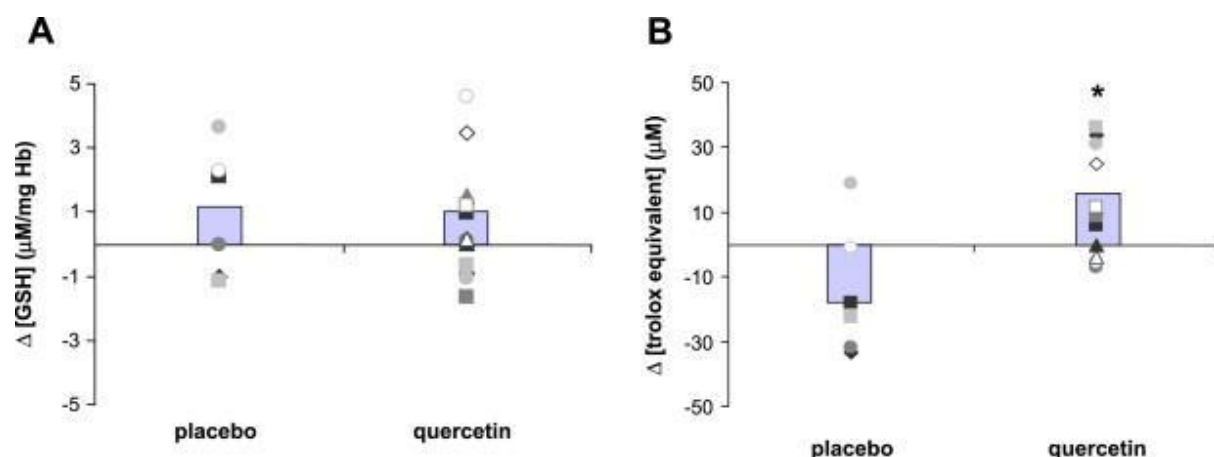
ยา quercetin เป็นสารที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant), ฤทธิ์ด้านการอักเสบ (anti-inflammatory), ฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย (anti-bacterial), ฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือด (anti-

coagulative), ฤทธิ์ลดความดันโลหิตสูง (anti-hypertensive) และ มีฤทธิ์เป็นสารต้านมะเร็ง (anticancer)^[2]

2.1.3. ผลการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

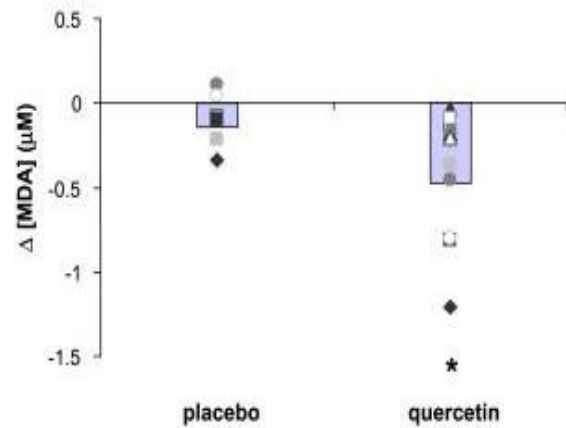
1) ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ(antioxidant)

จากงานวิจัยเรื่อง ยา quercetin ช่วยลดตัวบ่งชี้ของภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันและการอักเสบในผู้ป่วย Sarcoidosis (quercetin reduces markers of oxidative stress and inflammation in sarcoidosis) พบว่า ยา quercetin ไม่ส่งผลกระทบต่อระดับกลูตาไธโอน (Endogenous blood glutathione levels) ในร่างกาย ดังที่แสดงในกราฟ A แต่ยา quercetin สามารถเพิ่มสารต้านอนุมูลอิสระโดยรวม (Total plasma antioxidant capacity) โดยระดับสารต้านอนุมูลอิสระแสดงในรูปของ trolox equivalent ซึ่งจะเห็นได้ว่าระดับของ trolox equivalent เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับยา quercetin ดังที่แสดงในกราฟ B



รูปที่ 2 ผลของยา quercetin ต่อระดับระดับกลูตาไธโอน (Endogenous blood glutathione levels) ในร่างกาย และระดับสารต้านอนุมูลอิสระโดยรวม (Total plasma antioxidant capacity)

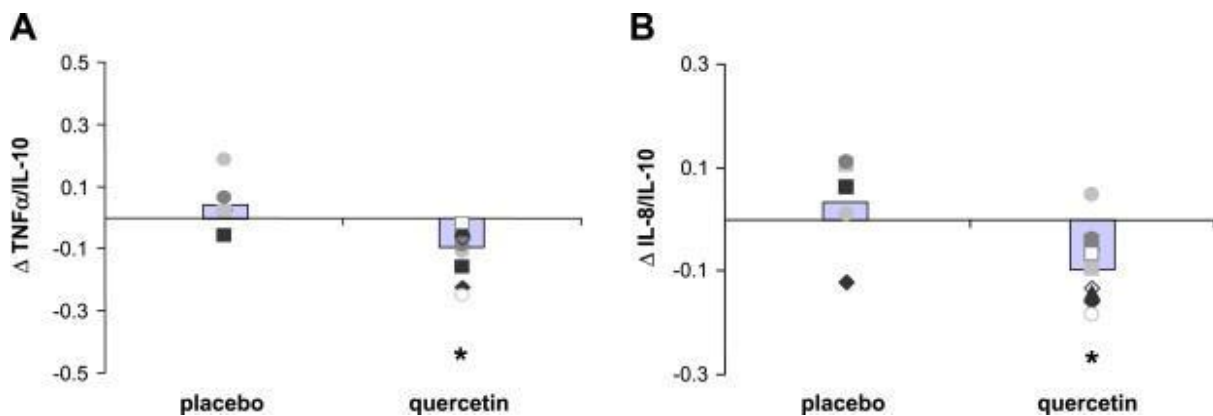
และพบว่า ยา quercetin สามารถลดระดับ Malondialdehyde (MDA) ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ถึงการทำลายไขมันได้อย่างมีนัยสำคัญ



รูปที่ 3 ผลของยา quercetin ต่อระดับระดับ Malondialdehyde (MDA)

2)ฤทธิ์ต้านการอักเสบ (anti-inflammatory)

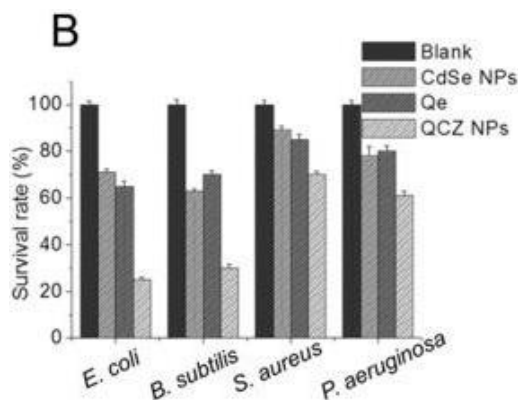
จากงานวิจัยเรื่อง ยา quercetin ช่วยลดตัวบ่งชี้ของภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันและการอักเสบในผู้ป่วย Sarcoidosis (quercetin reduces markers of oxidative stress and inflammation in sarcoidosis) พบว่า ยา quercetin สามารถลดระดับ TNF/IL-10 และระดับ IL-8/IL-10 ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ถึงการอักเสบอย่างมีนัยสำคัญ^[16]



รูปที่ 4 ผลของยา quercetin ต่อระดับ TNF α /IL-10 (panel A) และ IL-8/IL-10 (panel B) ในผู้ป่วย Sarcoidosis

3)ฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย (anti-bacterial)

จากงานวิจัยเรื่องประสิทธิภาพในการต้านเชื้อแบคทีเรียและฤทธิ์เป็นสารต้านมะเร็งของยา quercetin ในรูปแบบของอนุภาคนาโน (quercetin loading CdSe/ZnS nanoparticles as efficient antibacterial and anticancer materials) พบว่า ยา quercetin มีฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรียที่ดีต่อยาได้แตกต่างกัน โดยในงานวิจัยนี้ได้ทำการทดสอบกับเชื้อ *E.coli*, *B.subtilis*, *S.aureus* และ *P.aeruginosa* ซึ่งยา quercetin มีประสิทธิภาพในการต้านเชื้อ *E.coli* และ *B.subtilis* cells ดีกว่า *S.aureus* และ *P. aeruginosa*^[17]



รูปที่ 5 ประสิทธิภาพของยา quercetin ในการต้านเชื้อแบคทีเรียที่ดีต่อยา

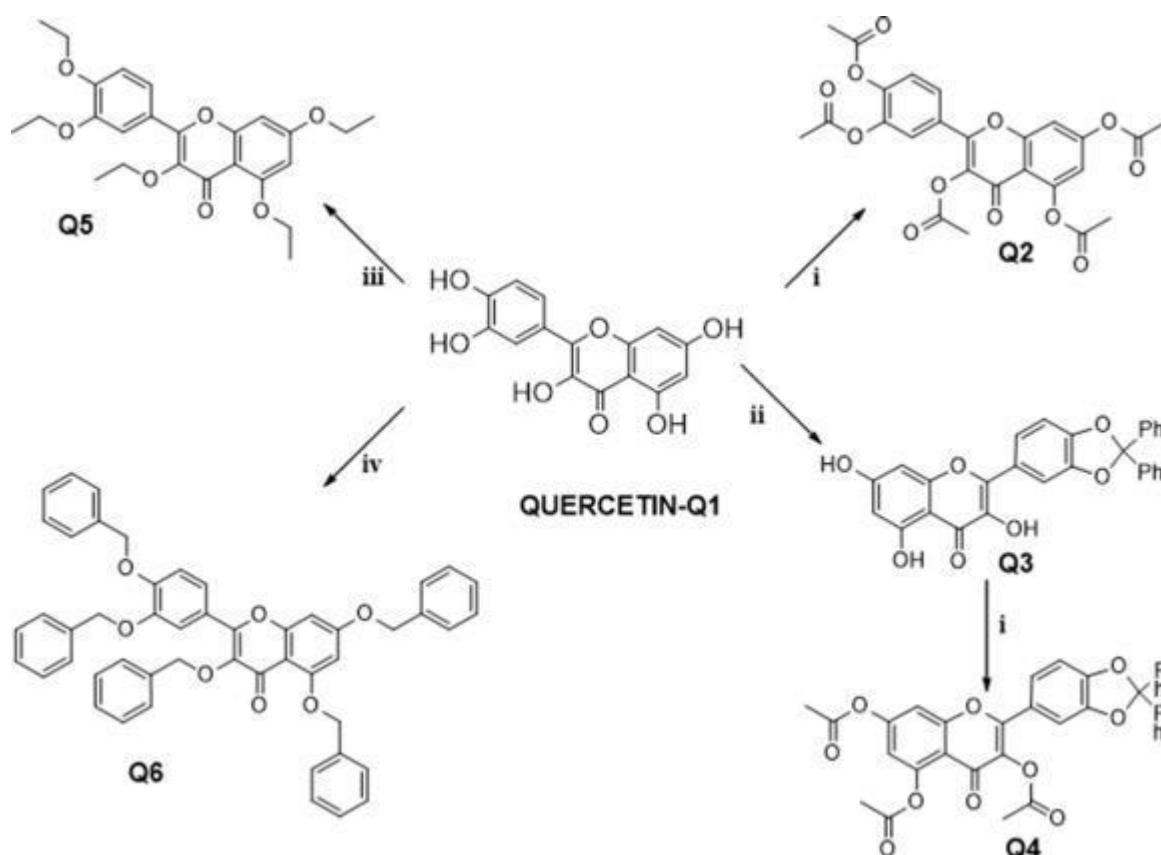
4)ฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด (anti-coagulative)

จากงานวิจัยเรื่อง *trans-resveratrol* และ quercetin ป้องกันการเกิด human platelet aggregation และการสังเคราะห์สาร eicosanoid เพื่อป้องกันการเกิด coronary heart disease (The red wine phenolics *trans-resveratrol* and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis: Implications for protection against coronary heart disease) พบว่า *trans-Resveratrol* และ quercetin มีคุณสมบัติเป็น dose-dependent ในการยับยั้ง thrombin-induced และ

ADP-induced platelet aggregation ในขณะที่ ethanol มีคุณสมบัติในการยับยั้ง thrombin-induced aggregation^[18]

5)ฤทธิ์ลดความดันโลหิตสูง(anti-hypertensive)

จากงานวิจัยเรื่อง การสังเคราะห์และคุณลักษณะของอนุพันธ์ของยา quercetin (Quercetin derivatives as novel antihypertensive agents: Synthesis and physiological characterization) พบว่า อนุพันธ์ Q1 ทำให้หลอดเลือดขยายตัว (vasodilation) ที่ความเข้มข้นต่ำ (10^{-10} to 10^{-8} M) และไม่ส่งผลกระทบต่ออัตราการเต้นของหัวใจ, อนุพันธ์ Q2 มีฤทธิ์เป็น negative inotropic effect และ negative lusitropic effect โดยอนุพันธ์ Q2 ส่งผลกระทบต่ออัตราการเต้นของหัวใจ แต่ไม่มีนัยสำคัญ และทำให้หลอดเลือดเกิดการหดตัว (vasoconstriction), อนุพันธ์ Q3 พบว่าไม่มีผลต่อการทำงานของหัวใจในหนู Rat ยกเว้นความเข้มข้นของอนุพันธ์ Q3 ที่ความเข้มข้นสูง (10^{-7} M) จะพบว่าเกิดหลอดเลือดขนาดเล็กเกิดการหดตัว (vasoconstriction), อนุพันธ์ Q4 พบว่า สามารถลดค่า LVP และ $LVdP/dt \max$ ที่ความเข้มข้น 10^{-6} M และไม่ส่งผลต่อค่าพารามิเตอร์อื่นของหัวใจ, อนุพันธ์ Q5 มีคุณสมบัติเป็น dose-dependent negative inotropic effect และ negative lusitropic effect โดยอนุพันธ์ Q5 ไม่ส่งผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจ และลดความดันในหลอดเลือดหัวใจได้อย่างมีนัยสำคัญที่ความเข้มข้นสูง (10^{-8} M to 10^{-6} M) และอนุพันธ์ Q6 ไม่ส่งผลต่อการทำงานของหัวใจ^[19]



รูปที่ 6 โครงสร้างอนุพันธ์ของยา quercetin

6)ฤทธิ์เป็นสารต้านมะเร็ง(anticancer)

จากงานวิจัยเรื่อง ประสิทธิภาพในการต้านเชื้อแบคทีเรียและฤทธิ์เป็นสารต้านมะเร็งของยา quercetin ในรูปแบบของอนุภาคนาโน (Quercetin loading CdSe/ZnS nanoparticles as efficient antibacterial and anticancer materials) พบว่า ยา quercetin มีฤทธิ์ในการยับยั้งการแบ่งเซลล์ BGC-823, A549, Hela และ MCF-7 โดยเฉพาะเซลล์ BGC-823 และยา Quercetin ที่อยู่ในรูปอนุภาคนาโน มีฤทธิ์ในการต้านมะเร็งคล้ายกับยา cisplatin^[17]

Complexes	Cell line				
	BGC-823	A549	Hela	MCF-7	Hs68
quercetin	65.7 ± 1.9	68.3 ± 2.8	79.8 ± 4.1	56.1 ± 3.9	> 100
CdSe nanoparticles	62.8 ± 3.7	57.3 ± 4.7	60.6 ± 3.7	49.6 ± 1.2	> 100
Qe/CdSe/ZnS nanoparticles	11.3 ± 0.9	25.6 ± 0.5	19.8 ± 2.4	28.1 ± 2.8	> 100
Cisplatin	10.6 ± 0.7	17.4 ± 0.9	9.2 ± 1.1	20.8 ± 1.9	3.8 ± 0.3

ตารางที่ 1 ค่าความเข้มข้นของสารที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง (antagonist) ได้ 50% (IC_{50}) ($\mu\text{g/mL}$)

2.1.4. ผลการศึกษาทางพิษวิทยา

จากการศึกษาทางพิษวิทยาและสารที่ก่อให้เกิดมะเร็งของยา quercetin ในหนูทดลอง F344/N เพศผู้และเพศเมีย เปรียบเทียบผลกับสารที่เคยทำการศึกษามาก่อน โดยให้สารเป็นระยะเวลา 2 ปี ที่ความเข้มข้น 0, 1000, 10,000 หรือ 40,000 ppm ขนาดยาที่ถูกนำส่งประมาณ 40-1900 mg/kg/day พบว่าไม่มีผลต่อการรอดชีวิตและไม่มีผลการรักษาทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับการเกิดพิษ โดยในกลุ่มที่ได้รับปริมาณยาในขนาดที่สูง ในช่วงระยะเวลาการศึกษาครั้งหลัง พบว่า ทำให้น้ำหนักตัวลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม เมื่อมีการประเมินผลในช่วง 6 เดือนและ 15 เดือน ยังไม่พบผลทางการรักษา

ที่เกี่ยวข้องกับรอยโรคที่มาจากพิษ แต่ที่ระยะเวลา 2 ปี เกิดความเป็นพิษและทำให้เกิดเนื้องอกที่ไตในหนูเพศผู้ รวมถึงเพิ่มระดับความรุนแรงของโรคไตอักเสบเรื้อรัง การเจริญของเซลล์ที่มากเกินไป และการเกิดเนื้องอกที่ท่อ^[18]

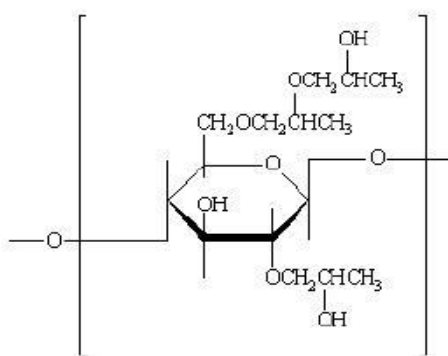
2.2. พอลิเมอร์ (Polymer)

2.2.1. hydroxypropyl cellulose

1) ข้อมูลทั่วไป

Hydroxypropyl cellulose (HPC) คือ อนุพันธ์ของเซลลูโลสที่สามารถละลายได้ทั้งน้ำและสารละลายออร์แกนิก โดยจะใช้เป็นสารปรุงแต่งยา หรือสารเพิ่มปริมาณยา (excipient), สารปกป้องในตำรับยาตา (topical ophthalmic protectant) และสารหล่อลื่น (lubricant)

2) โครงสร้างทางเคมี



รูปที่ 7 โครงสร้างทางเคมี hydroxypropyl cellulose

3) คุณสมบัติจำเพาะ

(1) ทางเคมีและฟิสิกส์

- ผงสีขาวเหลือง ไม่มีกลิ่น ไม่มีรสชาติ ให้ pH เท่ากับ 5.0–8.5 เมื่อละลายใน aqueous solution ที่ความเข้มข้น 1% w/w
- ความหนาแน่น 0.5g/cm^3
- แรงตึงผิว (interfacial tension) 12.5mN/m เมื่อละลายใน aqueous solution ที่ความเข้มข้น 0.1% เปรียบเทียบกับ mineral oil.
- จุดหลอมเหลว (melting point) $135\text{--}140\text{ }^{\circ}\text{C}$

(2) ความสามารถในการละลาย

- ละลายได้ 1 ใน 10 ส่วนในสารละลาย dichloromethane
- ละลายได้ 1 ใน 2.5 ส่วนในสารละลาย 95% ethanol
- ละลายได้ 1 ใน 2 ส่วนในสารละลาย methanol
- ละลายได้ 1 ใน 5 ส่วนในสารละลาย propan-2-ol
- ละลายได้ 1 ใน 2 ส่วนในน้ำ
- ไม่ละลายใน aliphatic hydrocarbons, aromatic hydrocarbons, carbon tetrachloride, petroleum distillates, glycerin, และ oils
- ละลายได้ดีในน้ำที่อุณหภูมิต่ำกว่า $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ และไม่ละลายในน้ำร้อน โดยเกิดการตกตะกอนและพองตัวที่อุณหภูมิระหว่าง 40 และ $45\text{ }^{\circ}\text{C}$
- ละลายในตัวทำละลายอินทรีย์ทั้งในอุณหภูมิร้อนและเย็น เช่น dimethyl formamide; dimethyl sulfoxide; dioxane; ethanol (95%); methanol; propan-2-ol (95%); and propylene glycol.

อย่างไรก็ตาม grade ของ hydroxypropyl cellulose มีผลต่อคุณภาพการละลายในตัวทำละลายอินทรีย์บางตัว เช่น acetone, butyl acetate, cyclohexanol, dichloromethane, lactic acid, methyl acetate, methyl ethyl ketone, propan-2-ol (99%) และ tert-butanol

(3) ความหนืด

ค่าความหนืดของ hydroxypropyl cellulose นั้นมีหลายช่วง โดยแสดงในตารางที่ 5 (Table V) โดยการเตรียมสารละลาย ควรค่อยๆ ใส่ hydroxypropyl cellulose ลงในตัวทำละลายพร้อมกับคนแรงๆ ซึ่งความหนืดจะเพิ่มขึ้น เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของ hydroxypropyl cellulose เพิ่มขึ้น

Table V: Viscosity of aqueous solutions of *Klucel* (Ashland Aqualon Functional Ingredients) at 25°C.

Grade	Viscosity (mPa s) of various aqueous solutions of stated concentration			
	1%	2%	5%	10%
<i>Klucel HF</i>	1500–3000	—	—	—
<i>Klucel MF</i>	—	4000–6500	—	—
<i>Klucel GF</i>	—	150–400	—	—
<i>Klucel JF</i>	—	—	150–400	—
<i>Klucel LF</i>	—	—	75–150	—
<i>Klucel EF</i>	—	—	—	200–600

ตารางที่ 2 ค่าความหนืดของ hydroxypropyl cellulose

(4) การจัดเก็บ

เก็บในภาชนะปิดสนิท ในที่แห้งและเย็น

(5) ความคงตัวของสาร

hydroxypropyl cellulose เป็นสารที่มีความคงตัว ถึงแม้ว่าตัวสารจะดูความชื้นหลังการอบแห้งแล้วก็ตาม โดยสารละลายของ hydroxypropyl cellulose จะคงตัวที่ pH 6.0–8.0 แต่ที่ pH ต่ำ สารละลายของ hydroxypropyl cellulose จะถูก acid hydrolysis ทำให้ความหนืดของสารละลายลดลง ซึ่งอัตราการเกิด hydrolysis จะเพิ่มขึ้น เมื่อเพิ่มอุณหภูมิและความเข้มข้นของ hydrogen ion และที่ pH สูง และ alkali catalyzed oxidation จะเกิดการย่อย polymer ทำให้ความหนืดของสารละลายลดลง^[10]

4) ผลการศึกษาและงานวิจัย

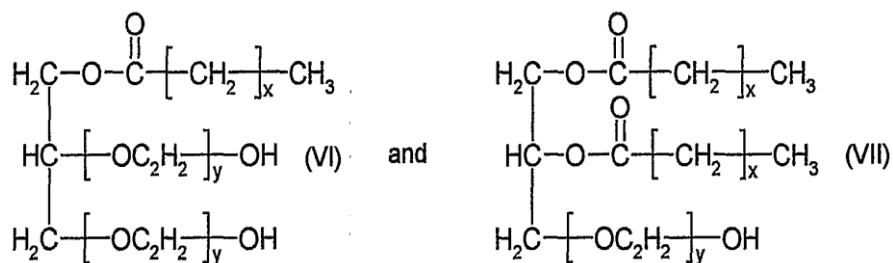
จากงานวิจัยเรื่อง ประสิทธิภาพของของ hydroxypropylcellulose และ Tween 80 ในทางเคมีกายภาพ และ การดูดซึมของยา ezetimibe ในรูปแบบ solid dispersion (Effect of hydroxypropylcellulose and Tween 80 on physicochemical properties and bioavailability of ezetimibe-loaded solid dispersion) การเพิ่มการละลายของยา Ezetimibe จัดอยู่ใน Biopharmaceutics Classification System (BSC) class 2 ซึ่งมีค่าการละลายและการดูดซึมต่ำ และเป็นยาละลายช้าในกระแสเลือด โดยยับยั้งการดูดซึมของคอเลสเตอรอลในลำไส้เล็ก โดยงานวิจัยนี้ ได้ทำการเพิ่มการละลายด้วยวิธีการ solid dispersions และทำการเปรียบเทียบ polymer ระหว่าง hydroxypropyl cellulose กับ tween 80 พบว่า hydroxypropylcellulose สามารถเพิ่มการละลายดีกว่า Tween 80 ในวิธี solid dispersions การให้ยาในรูปแบบรับประทาน^[20]

2.2.2 caprylic/ capric glyceride (CCG) (22)

1) ข้อมูลทั่วไป

caprylic/ capric glyceride (CCG) เป็นส่วนผสมของ glycerol กับ C8:0 (octanoic) และ C10:0 (decanoic) fatty acids ซึ่งมาจากน้ำมันมะพร้าวและน้ำมันปาล์ม ซึ่งสารละลายนี้สามารถละลายได้ดีในสารละลายอินทรีย์ และสามารถให้เพิ่มค่า bioavailability ของยา ซึ่งสามารถนำมาใช้เป็น co-surfactant และยังมีคุณสมบัติเป็น bacteriostatic อีกด้วย

2) โครงสร้างทางเคมี



รูปที่ 8 โครงสร้างทางเคมี caprylic/ capric glyceride (CCG)

3) คุณสมบัติจำเพาะ

(1) ทางเคมีและฟิสิกส์

โดยมีชื่อพ้อง คือ **Akoline-MCM (AK-MCM)** ซึ่งประกอบด้วย monoglycerides 55-69%, free glycerol of 2,5% และ hydroxyl ซึ่งมีค่า 342-418mg KOH/g

(2) ความหนืด

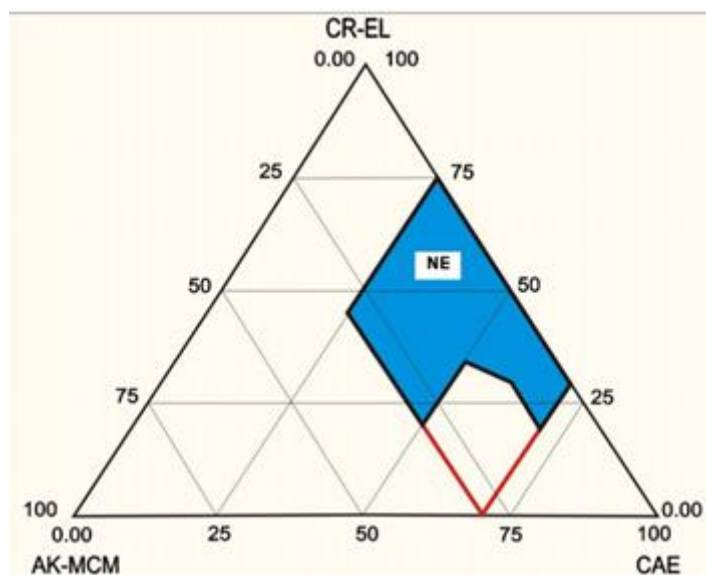
20-25 cP (77°F)

3) ผลการศึกษาและงานวิจัย

จากผลของงานวิจัยนี้ ได้มีการศึกษารูปแบบการนำส่ง self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) ของ cefpodoxime proxetil โดยมีการเปรียบเทียบ co-surfactant ในแต่ละตำรับที่แตกต่างกัน ผลที่ได้คือ AK-MCM สามารถละลายยาได้ดี อีกทั้งมีความเข้ากันของสารทั้งสามตัวคือ CAE, AK-MCM และ CR-EL

4) ผลการศึกษาและงานวิจัย

จากผลของงานวิจัยนี้ ได้มีการศึกษารูปแบบการนำส่ง self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) ของ cefpodoxime proxetil โดยมีการเปรียบเทียบ co-surfactant ในแต่ละตำรับที่แตกต่างกัน ผลที่ได้คือ AK-MCM สามารถละลายยาได้ดี อีกทั้งมีความเข้ากันของสารทั้งสามตัวคือ CAE, AK-MCM และ CR-EL



รูปที่ 9 Ternary diagram ของ CR-EL, AK-MCM และ Capryol 90 (CAE)

2.3. น้ำมัน (Oil)

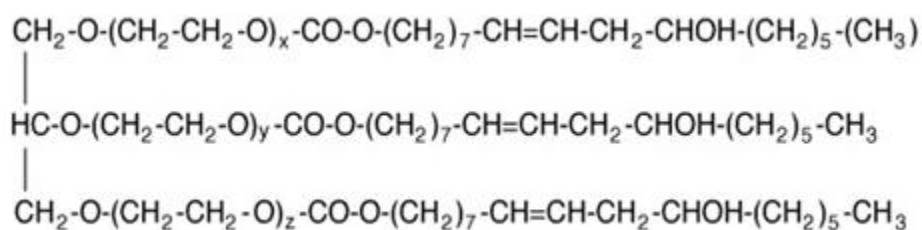
2.3.1. polyoxyl 35 castor oil (P35) (22)

1) ข้อมูลทั่วไป

มีชื่อทางเคมีคือ 2-hydroxyethyl(Z,12R)-12-hydroxyoctadec-9-enoate ซึ่งเป็นสารช่วยที่ใช้สำหรับยาที่มีค่าการละลายน้ำไม่ดี (poorly-water soluble) มักถูกใช้เป็นสารช่วย

ละลายในยาที่เป็น hydrophobic drugs รวมถึง anaesthetics, photosensitisers, sedatives, immunosuppressive agents and (experimental) anticancer drugs

2) โครงสร้างทางเคมี



รูปที่ 10 โครงสร้างทางเคมี polyoxyl 35 castor oil (P35)

3) คุณสมบัติจำเพาะ

(1) ทางเคมีและฟิสิกส์

เป็นสารที่ช่วยเพิ่มการละลายโดยเกิดจากการผสมระหว่าง castor oil กับ ethylene oxide ในสัดส่วน 1 : 35 แล้วนำมาทำให้บริสุทธิ์

(2) ความสามารถในการละลาย

ให้สารละลายที่ใสเมื่อละลายในน้ำและละลายในสารอินทรีย์ เช่น

ethanol, n-propanol, isopropanol, ethyl acetate, chloroform, carbon tetrachloride, trichloroethylene,

toluene และ xylene

(3) ความหนืด

600 - 750 mPa·s

(4) การจัดเก็บ

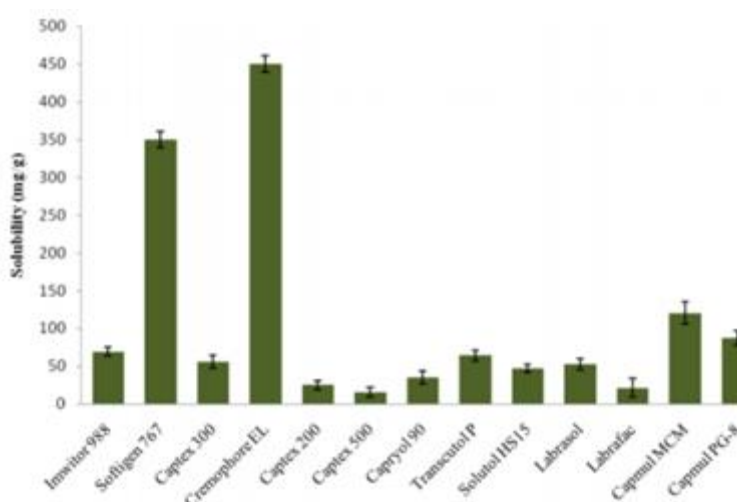
เก็บในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทห้ามโดนแสง ถ้าหากต้องการเก็บไว้เป็นเวลานาน
แนะนำให้เก็บภายในภาชนะที่สมบูรณ์

(5) ความคงตัวของสาร

สามารถเก็บได้ อย่างน้อย 24 เดือนในกรณี que เก็บไว้ในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทที่
อุณหภูมิห้อง (25 ° C)

4) ผลการศึกษาและงานวิจัย

จากการศึกษางานวิจัยเรื่อง ยา efavirenz ในรูปแบบ self micro-emulsifying drug delivery systems. (novel self micro-emulsifying drug delivery systems (SMEDDS) of efavirenz) โดยมีการเปรียบเทียบระบบการนำส่งยาของ efavirenz ด้วยระบบ self-emulsifying drug delivery systems ในแต่ละตำรับที่มีการใช้ co-surfactant ที่แตกต่างกัน พบว่า ตำรับที่มีการใช้ polyethoxylated castor oil (Cremophor® EL) มีค่าการละลายมากที่สุดในการทดลอง อย่างมีนัยสำคัญ [26]



รูปที่ 11 กราฟแสดงความสามารถของการเพิ่มการละลายของ co-surfactant ในแต่ละชนิด

2.4. สารลดแรงตึงผิว (Surfactant)

2.2.2. 2.4.1 diethylene glycol monoethyl ether (DGE) (24)

1) ข้อมูลทั่วไป

DGE โดยส่วนมากถูกนำมาใช้ในทางอุตสาหกรรม มักถูกใช้เป็นตัวทำละลายใน ไตรเซลลูโลส (nitrocellulose) เรซิน (resins) และ ใช้ในอุตสาหกรรมย้อมผ้า แต่ไม่นิยมนำมาใช้ใน อุตสาหกรรมผลิตอาหาร และเนื่องจากมีความบริสุทธิ์ >99% จึงมักนิยมนำไปใช้ในอุตสาหกรรมการผลิต เครื่องสำอางการเตรียมยาสำหรับโรคทางผิวหนังเนื่องจากมันมีคุณสมบัติการเป็นทั้ง lipophilic และ hydrophilic จึงช่วยเพิ่มการดูดซึมเข้าสู่ผิวหนังได้ดี โดยพบว่าการบริหารยาทางผิวหนังมีค่า LD50 เท่ากับ 9500 mg/kg (ในกระต่ายทดลอง) และสำหรับการบริหารยาทางปากมีค่า LD50 เท่ากับ 5130 mg/kg (ในหนูทดลอง) โครงสร้างทางเคมี

2) โครงสร้างทางเคมี



รูปที่ 12 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) การจับเก็บ

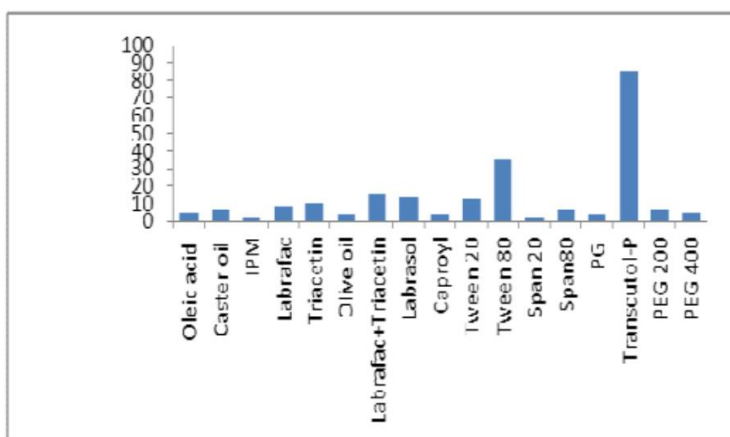
ควรเก็บในภาชนะปิดสนิท (ควรเก็บไว้ในภาชนะที่มีการบรรจุ nitrogen และ
หลังจากเปิดใช้ไม่ควรเก็บไว้นาน) สามารถเก็บได้นานถึง 3 ปีหลังจากการผลิต

(6) ความคงตัวของสาร

หลีกเลี่ยงการสัมผัสกับความชื้นและอากาศเนื่องจากจะทำให้สารเสื่อมคุณภาพ

4) ผลการศึกษาและงานวิจัย

โดยศึกษาการนำส่งยา glibenclamide เข้าผ่านผิวหนังด้วยระบบนาโนอิมัลชัน
(nanoemulsion) โดยการศึกษาจะให้เทียบระหว่างสารลดแรงตึงผิว ต่างชนิดกัน ทั้งหมด 17 ชนิด โดยผล
การทดลอง พบว่าตำรับที่ใช้สารลดแรงตึงผิว diethylene glycol monoethyl ether(DGE) มีความสามารถ
ในการเพิ่มการละลายได้มากที่สุด ในตำรับทั้งหมด โดยผลมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (23)



รูปที่ 13 แสดงความสามารถของการเพิ่มการละลายของสารลดแรงตึงผิว (co-surfactant) แต่ละชนิด

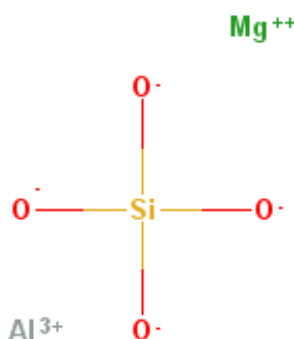
2.5 ตัวพา (carrier)

neusilin[®]US2 (magnesium aluminum silicate:X700)(28)

1) ข้อมูลทั่วไป

magnesium aluminum silicate มักถูกใช้เป็นสารช่วยแขวนตะกอน (suspending agent) และสารที่ทำให้คงตัว (stabilizing agent) ในตำรับยาเม็ด, ซีฟิ่ง และครีม โดยในตำรับยาเม็ด magnesium aluminum silicate ยังถูกใช้เป็นสารช่วยยึดเกาะ (binder) และสารช่วยแตกตัว (disintegrant)

2) โครงสร้างทางเคมี



รูปที่ 14 โครงสร้างทางเคมีของ X700

3) คุณสมบัติจำเพาะ

(1) ทางเคมีและฟิสิกส์

magnesium aluminum silicate มีลักษณะเป็นผงสีขาวถึงสีครีม, ไม่มีกลิ่น, ไม่มีรสชาติ, นุ่ม, เกิดเล็ดเลี่ยน หรือ ละเอียดเป็นผง, เป็นแผ่นหลากหลายขนาดตั้งแต่ 0.3 - 0.4 mm ถึง 1.0 - 2.0 mm, หนา 25 - 240 mm มีรูขนาด 20 - 120 mm

(2) ความสามารถในการละลาย

ไม่ละลายในน้ำ, สารละลายอินทรีย์ และแอลกอฮอล์

(3) ขนาดและรูพรุน (13)

ขนาดเฉลี่ย 44-177 μm

ขนาดเฉลี่ยของรูพรุน 5-6 unit

พื้นที่ผิวเฉพาะ 300 m^2/g

ความสามารถในการดูดซับน้ำมัน 320 unit

(4) ความคงตัวของสารและการจัดเก็บสาร

magnesium aluminum silicate มีความคงตัวที่สภาวะที่แห้ง และสามารถคงตัวในช่วง pH ที่กว้าง ส่วนการจัดเก็บสารควรจัดเก็บอยู่ในภาชนะที่ปิดสนิท และจัดเก็บในสถานที่แห้งและเย็น

2.6 แนวทางการเพิ่มการละลายของยาที่ละลายน้ำได้ยาก

1) วิธีการเพิ่มการละลายของยา

แบ่งเป็น 3 วิธี

1. วิธีการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางเคมีของตัวยาสำคัญ

เช่น การดัดแปลงหมู่โครงสร้างของอนุพันธ์สาร การทำเป็นสารประกอบเชิงซ้อน โดยการเติมสารบางชนิด

2. วิธีการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของตัวยาสำคัญ

มักจะใช้วิธีการเปลี่ยนแปลงการจัดเรียงโมเลกุลของตัวยา การลดขนาดของอนุภาค การเพิ่มพื้นที่ผิวทำให้มีการเพิ่มค่าการละลายและอัตราการละลายของตัวยาสำคัญที่ละลายน้ำยากให้เพิ่มขึ้น เช่น การทำ Solid dispersion

3.วิธีการใช้สารอื่นในตำรับหรือเทคนิคในการผลิต

ซึ่งอาจจะเป็นเทคนิคการเพิ่มไขมันเพื่อเพิ่มการละลายหรือชีวประสิทธิผล นั่นก็คือระบบการเกิดอิมัลชัน เช่น SEDDS

self emulsifying drug delivery systems (SEDDS)^[13]

SEDDS มีลักษณะทางกายภาพเป็นของเหลวใส มีความหนืดซึ่งสามารถเกิดเป็นอิมัลชันอย่างรวดเร็วเมื่อสัมผัสโดนกับของเหลวในระบบทางเดินอาหารขึ้น กับองค์ประกอบในสูตรตำรับ ปัจจัยที่ส่งผลกับการปลดปล่อยยาออกจากระบบ SEDDS คือ ขนาดของอนุภาค ความมีขี้้ว กลไกการเกิดอิมัลชันของ SEDDS เมื่อยาอยู่ในรูปแบบ SEDDS และสัมผัสกับน้ำย่อยในระบบทางเดินอาหารยาจะกระจายตัวเป็นหยดน้ำมันขนาดเล็กเกิดเป็นอิมัลชัน เกิดเป็นอิมัลชัน ชนิดน้ำมันในน้ำขึ้น

กลไกการเกิดอิมัลชันในระบบทางเดินอาหาร

เมื่อรับประทานอาหารหรือยาที่มีไขมันเป็นองค์ประกอบ เอนไซม์ lipase จะหลั่งมาจาก ต่อม น้ำลายและเยื่อกระเพาะอาหาร เพื่อย่อย triglyceride จากนั้นเกิดเป็นอิมัลชันใน กระเพาะอาหาร เมื่อเคลื่อนที่ไปยังลำไส้เล็กจะเกิดกระบวนการ lipolysis จากตับอ่อนและเกลือน้ำดี ที่หลังจากถุงน้ำดี เกิดเป็น FA และ monoglycerides จะทำให้ขนาดหยด อิมัลชันจะลดลง ซึ่งยาที่ละลายน้ำยากสามารถละลายได้ใน intermediate phase

การประยุกต์ SEDDS/SMEDDS ทางเภสัชกรรม

1.เพิ่มการละลายและ bioability ของยาที่ละลายน้ำยาก

2.ยาที่จัดอยู่ใน BCS class II และ IV แบ่งเป็น 2 ลักษณะคือ

- ยาที่มีการจัดเรียงตัวฟอรั่มในรูปแบบของผลึกแข็งแรงยานี้จะละลายในไขมันได้น้อย แต่สามารถละลาย ได้ในระบบที่มีสารลดแรงตึงผิวอยู่หรือระบบตัวทำละลายร่วม

- ยาที่มีค่า partition coefficient (LogP) สูงและมีจุดหลอมเหลวต่ำ จะละลายในระบบที่เป็นไขมันได้ดี เทคนิคการเพิ่มการละลายโดยใช้ไขมันจึงเหมาะกับยากลุ่มนี้

solid dispersion^[27]

solid dispersion เป็นการกระจายตัวยาในสภาวะของแข็งโดยใช้สารช่วยที่ละลายน้ำได้และเป็นสารเฉื่อยมารวมกัน เทคนิคนี้เรียกรวมๆคือ eutectic mixture และ solid solution กลายเป็นชื่อ solid eutectic mixture สามารถเตรียมโดยการหลอมสารสองชนิดในอัตราส่วนที่เหมาะสมหลังจากนั้นทำให้เย็นอย่างรวดเร็วเพื่อให้สารเกิดการตกผลึกขนาดเล็กพร้อมๆ กันของสารผสมทั้งสอง ส่วน solid solution คือการกระจายอนุภาคของตัวยาในขณะที่โมเลกุลอยู่ในตัวพาที่เป็นของแข็ง โดยจะแบ่ง solid solution ตามความความเข้ากันของสาร ได้เป็นระบบที่ต่อเนื่องเนื้อเดียวกัน และระบบที่ไม่ต่อเนื่อง (continuous and discontinuous) ตามลักษณะการกระจายตัวของตัวยาสำคัญในตัวพาได้ 17 ระบบผลึกที่เข้าไปแทนที่ (substitutional crystalline) ระบบผลึกที่แทรกในช่องว่าง (interstitial crystalline) และระบบอสัณฐาน ระบบผลึกที่เข้าไปแทนที่จะเกิดกับโมเลกุลของตัวยากับตัวพา และมีปริมาณน้อยกว่า 20%

กลไกของ solid dispersion ในการเพิ่มอัตราการละลายของยา คือเพิ่มการกระจายตัวยาที่มีขนาดเล็กมากจนถึงระดับโมเลกุลในสารช่วยตัวพาที่ละลายน้ำได้ผลของสารช่วยตัวพาทำให้เกิดการละลายของยาอาจเกิดการแพร่รอบ ๆ อนุภาคของยาสำคัญ เมื่อเริ่มมีการละลาย เนื่องจากสารช่วยตัวพาจะละลายได้หมดทันที ยาสำคัญมักไม่อยู่ในรูปผลึก ทำให้ใช้พลังงานต่ำในการละลายตัวยาสำคัญจะอยู่ในสภาวะสารละลายยิ่งยวดโดยทำหน้าที่ป้องกันการตกตะกอน หากมีการตกตะกอนก็จะอยู่ในสภาวะสัณฐานที่กึ่งเสถียร (metastable) ซึ่งมีค่าการละลายสูงไม่ทำให้เกิดการเกาะกลุ่มของอนุภาคของยาสำคัญ เพิ่มความเปียกและการกระจายตัวของยาสำคัญในน้ำ เกิดสารประกอบเชิงซ้อนซึ่งสามารถละลายน้ำได้กับตัวยาสำคัญและสารช่วยพา

เทคนิคการเตรียม solid dispersion เป็นเทคนิคที่นำมาใช้ในทางอุตสาหกรรมได้ เพียงแต่ระบบนี้จะมีข้อจำกัดในการผลิตเนื่องจากมีปัญหาในกระบวนการผลิต solid dispersion ที่ได้มักจะเป็นมวลสารที่เหนียวติดกัน ทำให้ระบบการไหลที่ไม่ดีและปัญหา เช่น

- จำกัดการใช้เฉพาะยาที่มีขนาดการใช้ต่ำ เนื่องจากต้องใช้สารช่วยพาปริมาณมาก ในการช่วยเพิ่มการละลายยาสำคัญ
- การใช้วิธีหลอมเหลวอาจทำให้ตัวยาสำคัญหรือสารช่วยพา สลายได้
- ความคงตัวไม่ค่อยดี ยาที่เตรียมโดยวิธีนี้มักแตกตัวง่าย มักให้การแตกตัวและละลายดีกว่ายาเม็ดที่เตรียมโดยวิธีธรรมดา แต่เมื่อเก็บไว้นาน มักจะแข็งขึ้นและละลายลดลง อีกทั้งความคงตัวที่อุณหภูมิและความชื้นสูงจะน้อยกว่ายาเม็ดธรรมดา
- กระบวนการตอกอัดยาเม็ดจะทำลายคุณสมบัติที่เพิ่มการละลายของยาชนิด Solid Dispersion

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

3.1 เคมีภัณฑ์

1. Quercetin hydrate, 95% (Lot No.A0372949, Acros, Spain)
2. Hydroxypropyl cellulose grade SL (Lot No.NFA-1011, Nippon Soda co., Ltd, Japan)
3. Hydroxypropyl cellulose grade SSL (Lot No.NFB-0521, Nippon Soda co., Ltd, Japan)
4. Hydroxypropyl cellulose grade L (Lot No.NFA-1211, Nippon Soda co., Ltd, Japan)
5. Methanol (Lot No.153697-0919, Qrac, NewZealand)
6. Sodium chloride (NaCl) (Lot No.1105238, Ajaxfinechem Pty Ltd, New Zealand)
7. Hydrochloric acid (HCL) (Lot No.10 07 0057, RCI labscan, Thailand)
8. Caprylic/capric glyceride (CCG)
9. Diethylene glycol monoethy ether (DGE) (Lot No. WPYF52C, Basf SE, Germany)
10. Polyoxyl 35 castor oil (P35) (Lot No.87121075L0, Basf SE, Germany)
11. Magnesium aluminometasilicate (Neusilin[®] US2) (silicon dioxide: X700) (Lot No. 410034, Fuji Chemical Industries, Japan)

12. Trifluoroacetic acid (TFA) (Lot No. 1491509, Fisher Chemical, United Kingdom)

3.2 เครื่องมือและอุปกรณ์

1. Electric analytical balance (MS204, Maettler Toledo, Switzerland)
2. High Performance Liquid Chromatography (HPLC) (1260 Qual Pump VL, Agilent technologic, USA)
3. Dissolution Tester (DT720, Erweka, Germany)

3.3 ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย

1 การเตรียม Standard stock solution

- 1.1 ชั่งสาร standard quercetin 25 mg
- 1.2 เทใส่ volumetric flask 25 ml และเติมตัวทำละลาย methanol ปรับจนครบปริมาตร
- 1.3 โดยความเข้มข้นของสารละลาย standard stock solution ที่ได้ คือ 1000 µg/ml
- 1.4 จากนั้นนำสารละลายที่ได้ไปเจือจางให้ได้ความเข้มข้น 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1 mg/ml
- 1.5 นำสารละลายข้อที่ 1.4 นำไปทดสอบด้วยเครื่อง HPLC

2. การเตรียมตำรับ Solid dispersion

- 2.1 นำ Hydroxypropyl cellulose เกรด SL, SSL, L และยา quercetin มาชั่งน้ำหนักตามสัดส่วนดังตาราง

ตาราง 3 สัดส่วนน้ำหนักของ quercetin กับ polymer

Quercetin : Hydroxypropyl cellulose (w/w)	Quercetin (g)	Hydroxypropyl cellulose (g)
1:1	5	5
1:2	4	8
1:3	3	9

2.2 โดยละลายยา quercetin และ Hydroxypropyl cellulose ลงใน Methyl alcohol ตาม
สัดส่วนโดยวิธีการแยกละลาย

2.3 นำสารละลายตัวอย่างมาผสมกัน ภายในปิกเกอร์

2.4 ระเหย Methyl alcohol

3. การเตรียมตัวรับ self-emulsifying drug delivery system

3.1 ผสมยา Quercetin เข้ากับสารละลาย oil

3.2 นำ surfactant ละลายในสารละลายที่มีคุณสมบัติเป็น hydrophilic พร้อมใส่ co-
surfactant โดยใช้ magnetic stirrer ซึ่งสัดส่วนระหว่าง oil ,surfactant และ co-
surfactant ได้แก่ Caprylic/capric glyceride (CCG), Polyoxyl 35 castor oil (P35)
และ Diethylene glycol monoethyl ether (DGE) เป็นอัตราส่วน 10 : 10 : 80, 30 : 60
: 10 และ 80 : 10 : 10 โดยใช้ยา Quercetin 5 g ผสมลงไป จากนั้นนำไปเขย่าที่
ความเร็ว 150 รอบต่อนาที ที่อุณหภูมิ 25 °C นาน 72 ชั่วโมง

3.3 บันทึกข้อมูลและบันทึกผลเป็น ternary phase diagram

ตาราง 4 แสดงอัตราส่วนของส่วนประกอบในตำรับระหว่าง CCG : P35 : DGE

ตำรับที่	อัตราส่วนของ CCG : P35 : DGE	Solubility ($\mu\text{g/ml}$) $\pm$ S.D.
1	10 : 10 : 80	42.24 $\pm$ 0.0015
2	30 : 60 : 10	26.66 $\pm$ 4.2268
3	80 : 10 : 10	12.06 $\pm$ 0.0015

3.4 จากนั้นเตรียมตำรับ SEDDS อัตราส่วน 10 : 10 : 80 ให้ได้น้ำหนัก 50 กรัม ผสมตัวพาสิลิคอนไดออกไซด์ (X700) 50 กรัม ด้วยโกร่ง

4. ขั้นตอนการวิเคราะห์

1. วิเคราะห์การแยกสารด้วย high performance liquid chromatography (HPLC)

นำสารละลาย standard stock solution ,solid dispersion และ self-emulsifying drug delivery system เข้าเครื่อง HPLC โดยสภาวะที่เหมาะสมในการทดสอบ ดังแสดงในตารางที่ 7

ตาราง 5 : สภาวะที่เหมาะสมที่ใช้ในการทดสอบ

Parameter	Description
Column	C18
Column size	5 μ m 250x4 , 6mm
Mobile phase	Methanol : 0.1% ortho phosphoric acid (65:35%)
Flow rate	1 ml/min
Detector and wavelength	UV detector, 369 nm
Injection loop capacity	20 μ l

2. การทดสอบการละลายน้ำ dissolution study

2.1 การทดสอบการปลดปล่อยยา โดยใช้ USP Apparatus 2 (paddle method) โดยนำสารละลาย standard stock solution ,solid dispersion และ self-emulsifying drug delivery system ตามอัตราส่วนมาทดสอบอยู่ใน vessel ที่มีสารละลายบัฟเฟอร์ pH 1.2 ขนาด 900 ml ควบคุมอุณหภูมิที่ 37 องศาเซลเซียส, ความเร็วรอบ paddle ที่ 50 รอบ/นาที

2.2 วิธีการเตรียมสารละลายบัฟเฟอร์

2.2.1 ชั่ง NaCl ปริมาณ 12 g ละลายลงในน้ำกลั่น 500 ml

2.2.2. ละลาย HCl 42 ml ลงในน้ำกลั่น 500 ml

2.3 นำบัฟเฟอร์ที่เตรียมแล้วเทลงในน้ำกลั่น 5000 ml

2.4 นำสารละลาย ASDs และ SEDDS ที่ชั่งในปริมาณเทียบเท่าปริมาณ quercetin 400 mg เทลงใน vessels ที่มีสารละลายบัฟเฟอร์ pH 1.2 ขนาด 900 ml ให้อยู่ในสภาวะความร้อน 37 องศาเซลเซียส การหมุน 50 rpm เก็บสารตัวอย่างทุก 5,10,15,30,60,90 และ 120 นาที เพื่อนำไปทดสอบหาการละลายด้วยเครื่อง HPLC ต่อไป

บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 ผลการศึกษาการเตรียมตัวรับโซลิดิสเพอร์ชัน

การพัฒนาโดยใช้เทคนิคโซลิดิสเพอร์ชัน ซึ่งได้จากการระเหยตัวทำละลาย methyl alcohol จากการทดลองโดยใช้พอลิเมอร์ hydroxypropyl cellulose ทั้ง 3 เกรด คือ SL , SSL และ L ระเหยเป็นเวลา 5 วัน ในอัตราส่วน 1:1 , 1:2 , 1:3 พบว่า โซลิดิสเพอร์ชันในอัตราส่วน 1:3 ของพอลิเมอร์ มีลักษณะเป็นของแข็ง เป็นแผ่นฟิล์มหนา เหนียวเกาะเป็นแผ่น เมื่อผงเกาะรวมกันมากไป จึงทำการลดอัตราส่วนลง เป็นอัตราส่วน 1:2 และ 1:1 พบว่าโซลิดิสเพอร์ชันของพอลิเมอร์อัตราส่วน 1:1 ที่เป็นของแข็ง เป็นผงไม่จับกันเป็นแผ่นฟิล์ม และ 1:2 มีลักษณะเป็นของแข็งแผ่นฟิล์ม คล้ายกันกับอัตราส่วน 1:3 แต่มีความเหนียวน้อยกว่า

ตาราง 6 ลักษณะทางกายภาพของโซลิดิฟิเคชัน

ชนิดและอัตราส่วนพอลิเมอร์	ลักษณะทางกายภาพ 120 ชั่วโมง
SSL 1:1	
SL 1:1	

L 1:1



SSL 1:2



SL 1:2



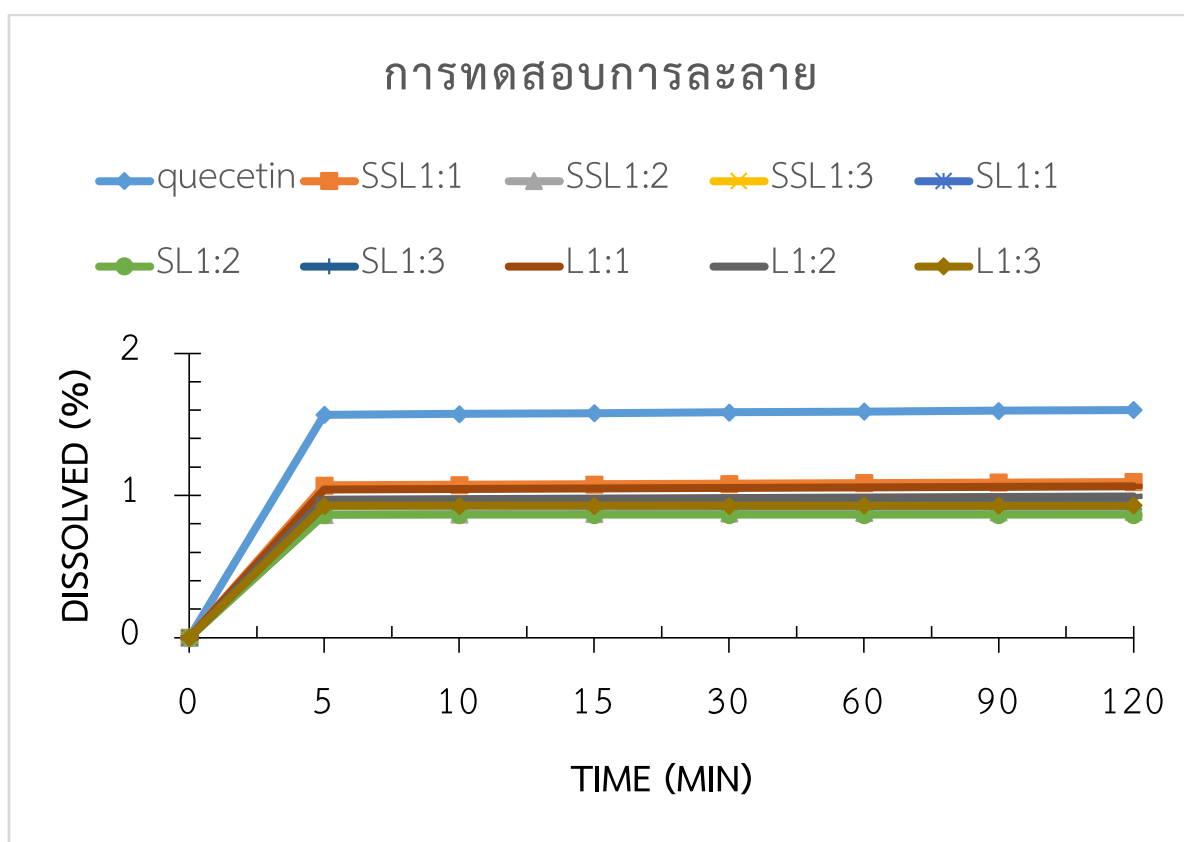
L 1:2	
SSL 1:3	
SL 1:3	

L 1:3



4.2 ผลการทดสอบการละลายไซลิสดีสเพอร์ชัน

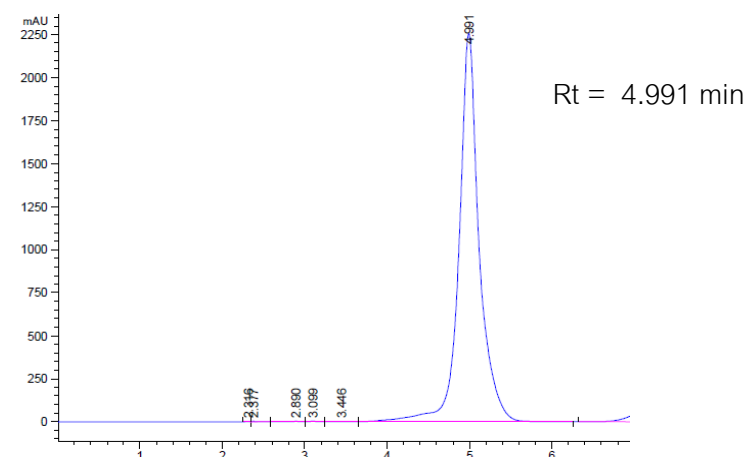
การละลายของ quercetin ในตัวกลางจำลองสภาวะในกระเพาะอาหาร (SGF pH 1.2) พบว่า มีค่าการละลายยาเป็นร้อยละ 1.60 และการทดสอบการละลายของไซลิสดีสเพอร์ชันของ HPC เกรด SL, SSL และ L พบว่า ไซลิสดีสเพอร์ชันของ HPC ที่มีการละลายของ quercetin มากที่สุด คือ เกรด SSL ที่อัตราส่วน 1:1 ซึ่งมีค่าการละลายของตำรับร้อยละเท่ากับ 1.0947 ซึ่งมีค่าการละลายน้อยกว่า quercetin



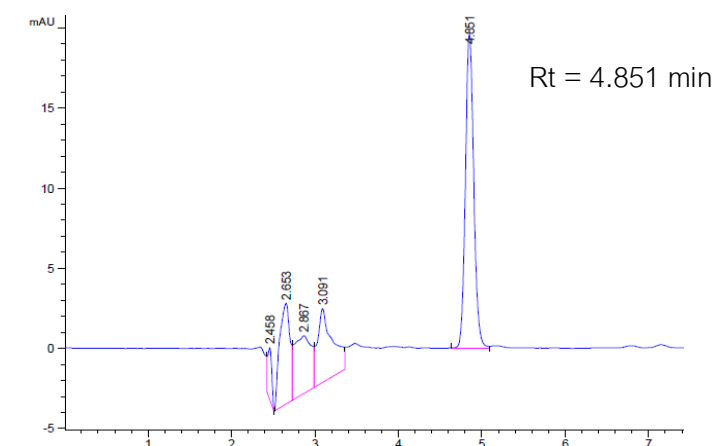
รูปที่ 15 กราฟแสดงผลการทดสอบการละลายของไซลิสดีสเพอร์ชัน

4.3 การวิเคราะห์ทดสอบสารประกอบภายในโซลิดดิสเพอร์ชัน

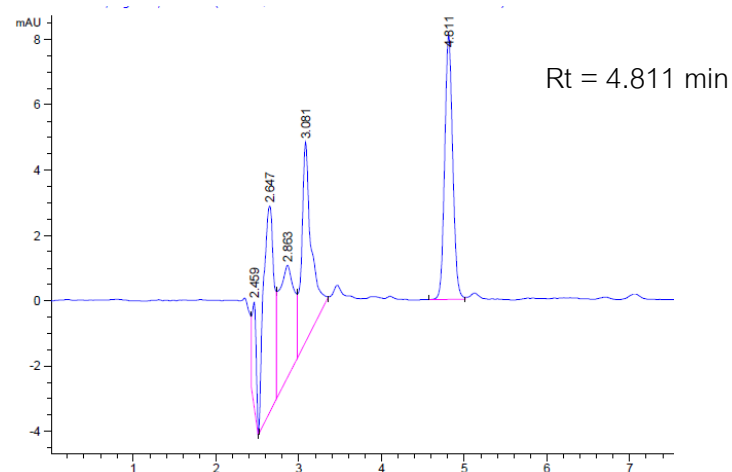
a. standard quercetin



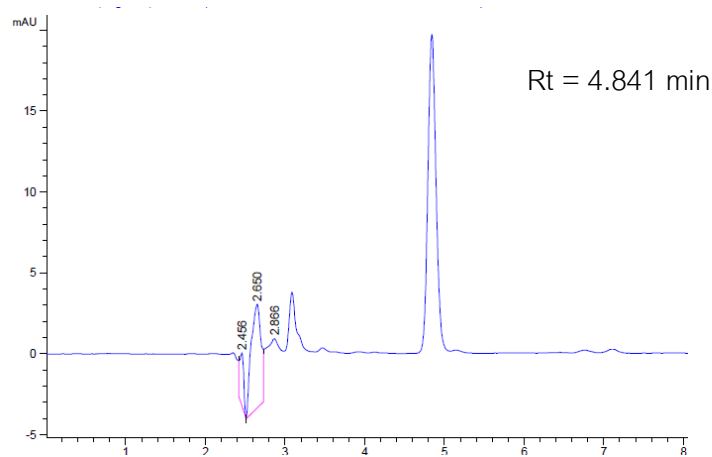
b. ASDs HPC grade SSL 1:1



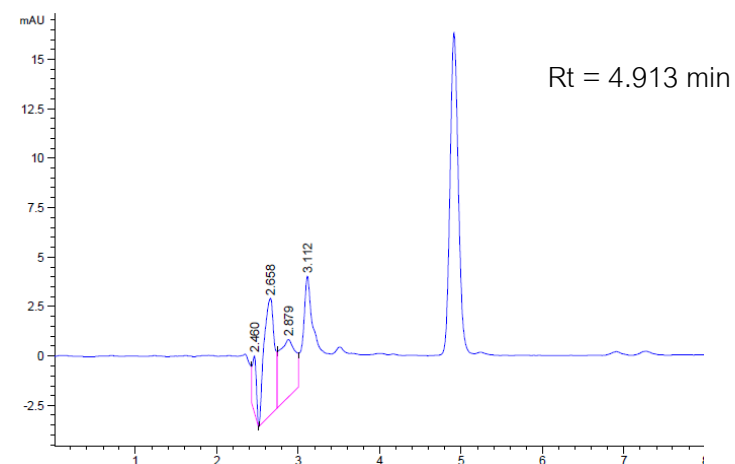
c. ASDs HPC grade SL 1:1



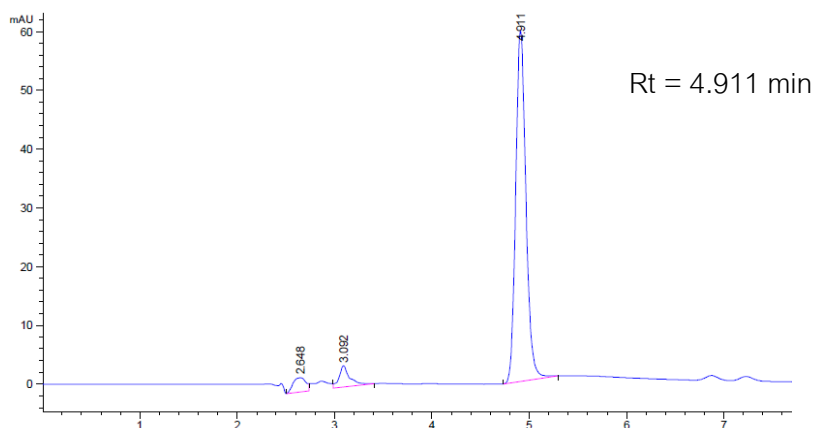
d. ASDs HPC grade L 1:1



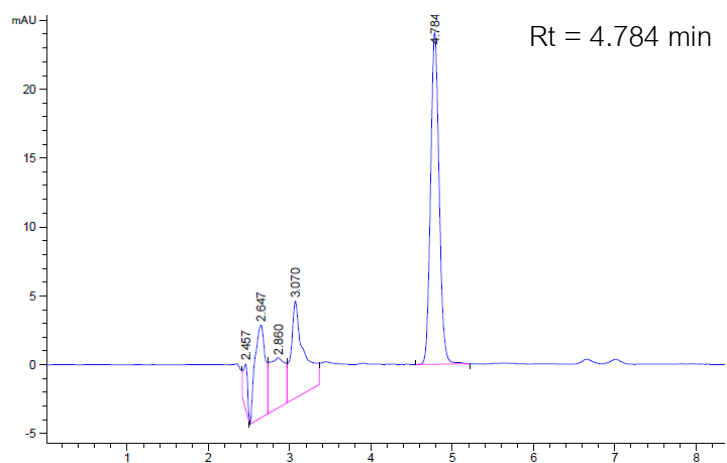
e. ASDs HPC grade SSL 1:2



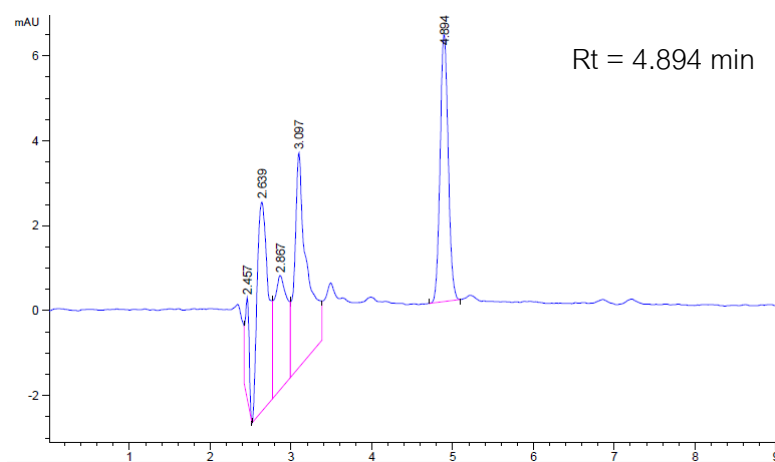
f. ASDs HPC grade SL 1:2



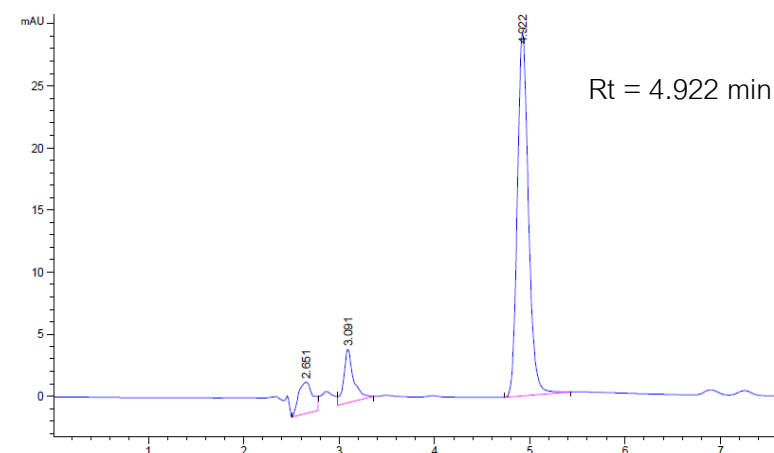
g. ASDs HPC grade L 1:2



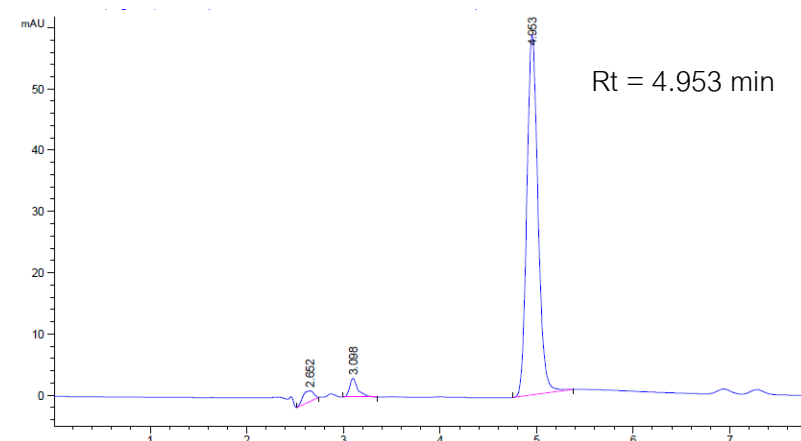
h. ASDs HPC grade SSL 1:3



i. ASDs HPC grade SL 1:3



j. ASDs HPC grade L 1:3



รูปที่ 16 การวิเคราะห์ด้วย HPLC เพื่อทดสอบสารประกอบภายในโซลิดิสเฟอรัชัน

การวิเคราะห์ด้วย HPLC เพื่อทดสอบสารประกอบภายในโซลิดิสเฟอรัชัน ที่ความยาวคลื่น 369 nm พบว่า standard quercetin ที่นำมาใช้ในการทดสอบมี retention time คือ 4.991 นาที และตำรับโซลิดิสเฟอรัชันที่นำมาทดสอบคือ ASDs/HPC เกรด SSL , SL , L โดยที่อัตราส่วน 1:1 มี retention time คือ 4.851 ,4.811 ,4.841 อัตราส่วน 1:2 คือ 4.913, 4.911, 4.784 และอัตราส่วน 1:3 คือ 4.894, 4.922 ,4.953 ตามลำดับ

4.4 ผลการศึกษาการเตรียมตำรับนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้ขึ้นเอง

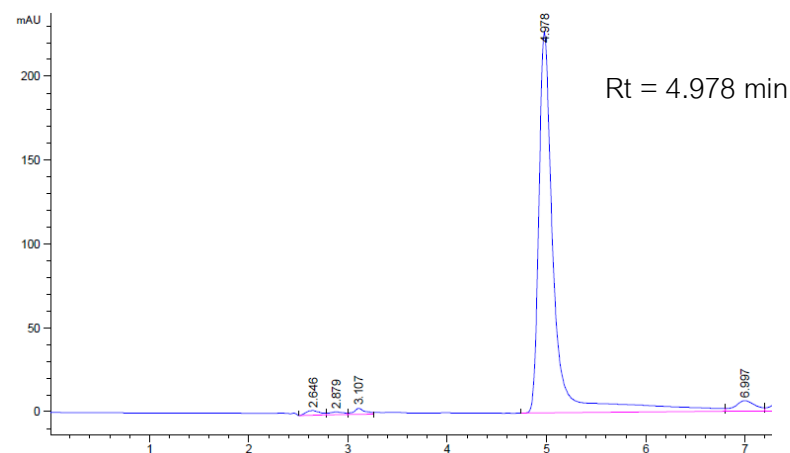
การพัฒนาตำรับโดยใช้ระบบนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้เอง ที่เตรียมจากยาquercetin, oil, surfactant และ co-surfactant ได้แก่ CCG : P35 : DGE ที่อัตราส่วน 10 : 10 : 80 ซึ่งเป็นอัตราส่วนที่ดีที่สุดและ เขย่าเป็นเวลา 72 ชั่วโมง จากนั้นนำมาดูด้วยตาเปล่าที่เป็นของแข็งคือ X700 (1:1)

พบว่า SEDDS ที่ดูด้วยตาเปล่า X700 มีลักษณะเป็นผงละเอียดสีเหลือง ส่วนที่ไม่ได้ผสมจะเป็นของเหลวมีเหลือ

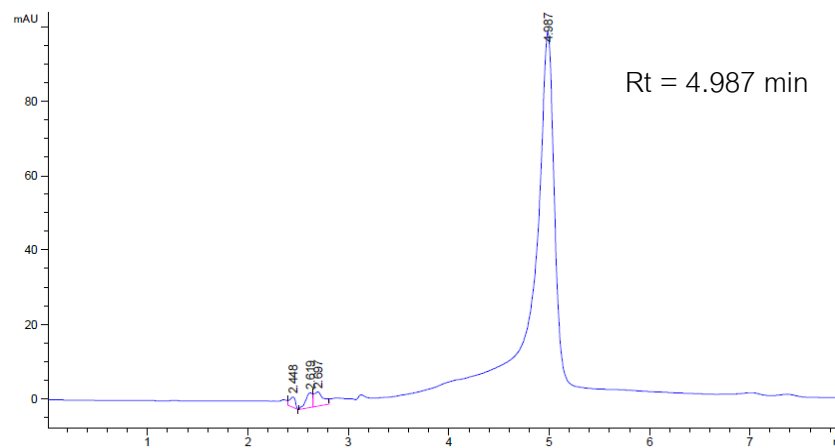
ตาราง7 ลักษณะทางกายภาพของตำรับนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้ขึ้นเอง

รูปแบบสารอิมัลชัน	ลักษณะทางกายภาพ
liquid SEDDS	
solid SEDDS	

k. liquid SEDDS



l. solid SEDDS

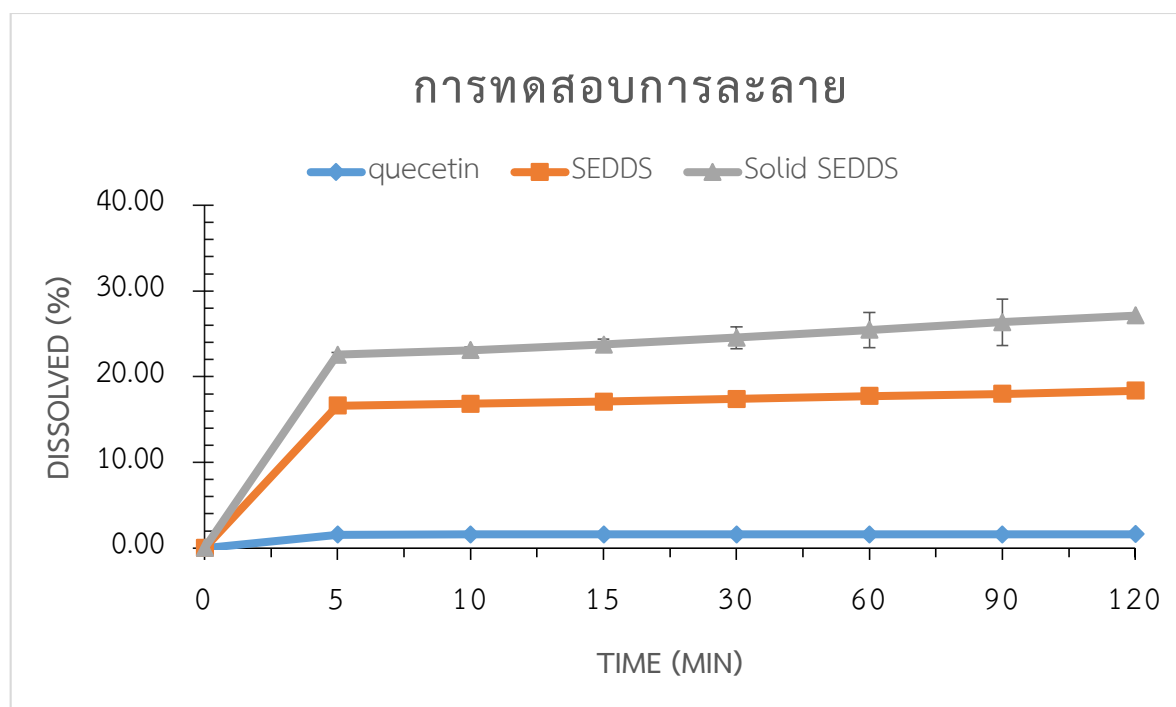


รูปที่ 17 การวิเคราะห์ด้วย HPLC เพื่อทดสอบสารประกอบภายในตำรับนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้เอง

การวิเคราะห์ด้วย HPLC เพื่อทดสอบสารประกอบภายในตำรับนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้ขึ้น
เอง ที่ความยาวคลื่น 369 nm พบว่า standard quercetin ที่นำมาใช้ในการทดสอบมี retention time

คือ 4.991 นาที และตำรับนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้ขึ้นเองที่นำมาทดสอบคือ liquid SEDDS และ solid SEDDS พบว่ามี retention time คือ 4.978 และ 4.987 ตามลำดับ

4.5 ผลการทดสอบการละลายตำรับนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้ขึ้นเอง



รูปที่ 18 กราฟแสดงการทดสอบการละลายของยา quercetin ตำรับนำส่งยา SEDDS และ Solid SEDDS ใน SGF pH 1:2

การละลายของยา quercetin ชนิดเกิดอิมัลชันได้เองชนิดของเหลว ในสภาวะทดสอบการละลายในกระเพาะ (SGF pH1.2) พบว่า มีการละลายเป็นร้อยละ 18.36 และการทดสอบการละลายของชนิดเกิดอิมัลชันได้ขึ้นเองโดยการดูดซับบนตัวพาชนิดของแข็ง มีการปลดปล่อยของตัวยามากกว่าอิมัลชันชนิดของเหลว โดยมีค่าการละลายเป็นร้อยละ 27.14

บทที่ 5

สรุปและอภิปรายผล

Quercetin เป็นสารที่จัดอยู่ในประเภท flavonoid ลักษณะเป็นผงสีเหลืองสว่าง พบได้ทั่วไปในผักและผลไม้ เป็นสารที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยามากมาย แต่เนื่องจากมีคุณสมบัติการละลายน้ำได้น้อย ทำให้มีการดูดซึมต่ำ

ดังนั้นจึงพิจารณาการเพิ่มการละลายของยา quercetin เพื่อให้ละลายน้ำได้มากขึ้นและเพิ่มการดูดซึม การพัฒนาตำรับการเพิ่มการละลายของยาที่ละลายน้ำยากมีหลายวิธี โดยเลือกใช้วิธี ASDs เปรียบเทียบกับ วิธี SEDDS ในการเพิ่มการละลาย ซึ่งวิธี ASDs และวิธี SEDDS แตกต่างกันในวิธีเตรียม ดังนี้ วิธี ASDs จะใช้วิธีการเตรียมแบบ co-precipitation โดยการนำยา quercetin กับ hydroxypropyl cellulose มาแยกละลายใน methanol จากนั้นผสมสารละลายทั้ง 2 ชนิดเข้ากันแล้วนำสารละลายที่ได้ไประเหย methanol ออกจนหมด โดยทำการเปรียบเทียบการเพิ่มการละลายยา quercetin ของพอลิเมอร์ hydroxypropyl cellulose เกรด SSL, SL และ L ในอัตราส่วน 1:1, 1:2 และ 1:3 วิธี SEDDS โดยระบบนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้เอง นั้นสามารถเตรียมได้โดยใช้ส่วนผสมระหว่าง oil, surfactant และ co-surfactant ได้แก่ CCG : P35 : DGE ที่อัตราส่วน 10 : 10 : 80, 30 : 60 : 10 และ 80 : 10 : 10 ซึ่งพบว่าอัตราส่วน 10 : 10 : 80 สามารถกักเก็บยา quercetin ได้มากที่สุด จึงเลือกสูตรตำรับนี้มาทำการศึกษาต่อ

โดยเลือกเทคนิคการเตรียมตำรับ SEDDS โดยการดูดซับบนตัวพาชนิดของแข็ง ซึ่งเป็นวิธีที่ง่ายและใช้ตัวพาในกลุ่มของ porous silica ที่นิยมใช้กันเนื่องจากมีความพรุนสูง โดย

แต่ละชนิดของตัวพามีขนาดความพรุนและพื้นที่ผิวที่แตกต่างกัน ซึ่งผู้วิจัยได้เลือกตัวพาสินชนิด magnesium aluminometasilicate:X700 (Neusilin® US2) เนื่องจาก X700 เป็นแกรนูลที่มีน้ำหนักเบาและละเอียดที่สุด รวมถึงมีพื้นที่ผิวที่มีขนาดใหญ่และธรรมชาติที่มีรูพรุน จึงทำให้สามารถดูดซับน้ำมันหรือน้ำได้ปริมาณมาก และสามารถบดอัดเป็นเม็ดยาที่มีคุณภาพสูงได้อีกด้วย ยิ่งไปกว่านั้น ยังมีคุณสมบัติที่เป็นกลาง

จากการศึกษาการทดสอบการละลายของยา quercetin ที่เตรียมอยู่ในรูปของตำรับ ASDs ที่เตรียมจาก hydroxypropyl cellulose เกรด SSL, SL และ L ในอัตราส่วน 1:1, 1:2 และ 1:3 และ SEDDS ที่ดูดซับบนตัวพา X700 ในอัตราส่วน 1:1 และ liquid SEDDS โดยใช้ USP dissolution apparatus II ในตัวกลาง simulated gastric (SGF) 900 ml ที่อุณหภูมิ 37 ± 0.5 °C ใช้ความเร็วที่ 50 rpm

ตำรับ ASDs ของ HPC เปรียบเทียบค่าการละลายของแต่ละเกรดพบว่าในอัตราส่วน 1:1 และ 1:2 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ อัตราส่วน 1:3 เกรด SL และ L ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยเกรดที่มีการละลายของ quercetin มากที่สุด คือ เกรด SSL ที่อัตราส่วน 1:1 ที่เวลา 20 นาที มีค่าการละลายร้อยละ 1.1538 เทียบกับ quercetin มีค่าการละลายร้อยละ 1.6869 และที่เวลา 120 นาที มีค่าการละลายร้อยละ 1.0947 เทียบกับ quercetin มีค่าการละลายร้อยละ 1.6013 โดยเมื่อเปรียบเทียบการละลายของตำรับ ASDs กับ quercetin พบว่ามีค่าการละลายลดลง ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะมีการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน ทำให้เกิดการสลายตัวของยา quercetin โดยจากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าตำรับยา quercetin ในรูปแบบ ASDs ซึ่งเตรียมจากพอลิเมอร์ที่เป็นอนุพันธ์ของเซลลูโลส มีการสลายตัวของ quercetin อย่างรวดเร็ว โดยอัตราการสลายตัวของ quercetin สัมพันธ์กับคุณสมบัติไม่ชอบน้ำของพอลิเมอร์^[29]

สำหรับยา quercetin ที่เตรียมอยู่ในรูปของตำรับ SEDDS เปรียบเทียบค่าการละลายระหว่างสูตรตำรับที่ดูดซับบน X700 และ liquid SEDDS พบว่า ที่เวลา 20 นาที liquid SEDDS มีค่าการละลายร้อยละ 22.7487 เทียบกับสูตรตำรับที่ดูดซับบน X700 มีค่าการละลายร้อยละ 34.5115 และที่เวลา 120 นาที liquid SEDDS มีค่าการละลายร้อยละ 18.3631 เทียบกับสูตรตำรับที่ดูดซับบน X700 มีค่าการละลายร้อยละ 27.1414 โดยเมื่อเปรียบเทียบการละลายพบว่า สูตรตำรับที่ดูดซับบน X700 มีอัตราการปลดปล่อยยา quercetin สูงสุด และเมื่อเปรียบเทียบการละลายระหว่างสูตรตำรับที่ดูดซับบน X700 กับ liquid SEDDS พบว่าที่เวลา 20 นาที และ 120 นาที มีค่าการละลายแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากตำรับ Solid SEDDS มีการดูดซับด้วยตัวพา silicon dioxide (X700) ทำให้มีพื้นที่ผิวมาก จึงเพิ่มการละลายของตำรับ

ดังนั้นการเพิ่มการละลายของยาที่ละลายน้ำได้ยาก โดยเปรียบเทียบระหว่างวิธี ASDs และวิธี SEDDS พบว่าวิธี SEDDS สามารถช่วยเพิ่มการละลายของยา quercetin ได้มากกว่าวิธี ASDs โดยใช้ส่วนผสมส่วนผสมระหว่าง oil, surfactant และ co-surfactant ได้แก่ CCG : P35 : DGE ที่อัตราส่วน 10 : 10 : 80 ดูดซับบน X700 สามารถเพิ่มการละลายของยา quercetin ได้ 20.46 เท่าที่เวลา 20 นาที และ 16.95 เท่าที่เวลา 120 นาที

เอกสารอ้างอิง

1. Quercetin. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> (accessed 13 January 2017).
2. Keerthi Srinivasa, Jerry W. Kinga, Luke R. Howardb, Jeana K. Monrad. Solubility and solution thermodynamic properties of quercetin and quercetin dihydrate in subcritical water. *Journal of Food Engineering* 2010; 100(2).
3. Quercetin. <http://www.micromedexsolutions.com> (accessed 13 January 2017).
4. Ara DerMarderosian, PhD , John A. Beutler, PhD. *The Review of Natural Products*, 8th ed. : Clinical Drug Information; 2014.
5. NutriCology. *QUERCETIN BIOFLAVONOIDS 100 VEGETARIAN CAPS.* <http://www.nutricology.com/quercetin-bioflavonoids-100-vegetarian-caps> (accessed 13 Jan 2017).
6. NOW Health Group. *Quercetin with Bromelain Veg Capsules.* <https://www.nowfoods.com/supplements/quercetin-bromelain-veg-capsules> (accessed 3 Jan 2017).
7. Jarrow Formulas. *Quercetin* . <http://www.jarrow.com/product/263/Quercetin> (accessed 13 Jan 2017).
8. Andrew D. Gilleya, Hale Cigdem Arcab, Brittany L.B. Nicholsd, Laura I. Mosquera-Giraldoe, Lynne S. Taylore et al. Novel cellulose-based amorphous solid dispersions enhance quercetin solution concentrations in vitro. *Carbohydrate Polymers* ; 157, pp 86-93.
9. Yanbin Huang, Wei-Guo Daib (2013) 'Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs', *Acta Pharmaceutica Sinica B*, (19), pp. 18–25.

10. Raymond C Rowe, Paul J Sheekey, Walter G Cook, Marian E Fenton. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 7th ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association; 2012.
11. P S Argade, D D Magar, R B Saudagar. Solid Dispersion: Solubility Enhancement Technique for poorly water soluble Drugs. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research* ; 3(4): 428-429.
12. Singh B, Bandopadhyay S, Kapil R, Singh R, Katare O (2009) Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS): formulation development, characterization, and applications. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 26: 427-521.
13. วริษฐา คีลาอ่อน. ระบบนำส่งยาที่เกิดอิมัลชัน/ไมโครอิมัลชันเองของยาค่าการละลายน้ำต่ำสำหรับการให้ทางปาก. *วารสารวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี* 2558; 17(1): 63.
14. ShilpiRawat¹ ,Derle DV², Parve BS ¹ and Shinde PR¹. (2014) 'SELF EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SEDDS): A METHOD FOR BIOAVAILABILITY ENHANCEMENT', *INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL, CHEMICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES*, (), pp. 480.
15. Patel D, Sawant KK. Self micro emulsifying drug delivery system formulation and development and biopharmaceutical evaluation of lipophilic drug curre. *Drug delivery*. 2009;6:419-24.
16. Agnes W. Boots, Marjolein Drentb, Vincent C.J. de Boerd, Aalt Basta, Guido R.M.M. Haenen. *Clinical Nutrition. Quercetin reduces markers of oxidative stress and inflammation in sarcoidosis* 2011; 30(4) .

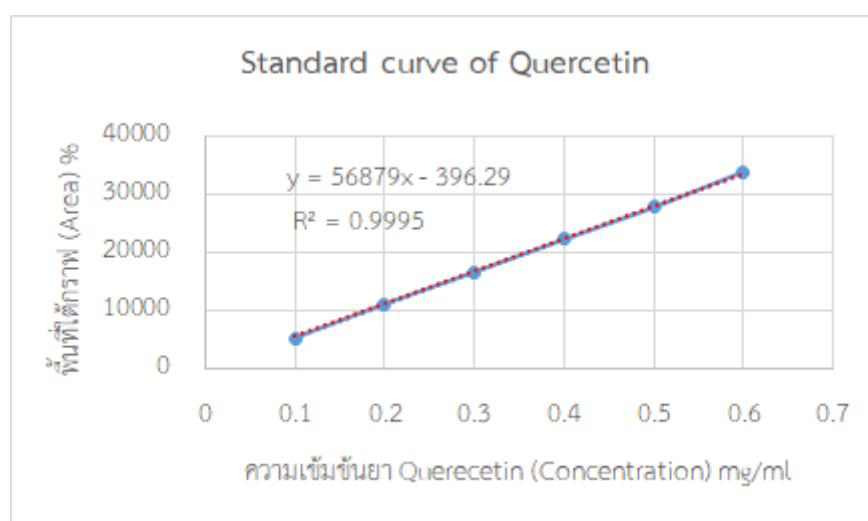
17. Xiaofang Yang, Weiwei Zhang, Zhiwei Zhao, Nuan Li, Zhipeng Mou, Dongdong Sun, et al. *Journal of Inorganic Biochemistry. Quercetin loading CdSe/ZnS nanoparticles as efficient antibacterial and anticancer materials* 2017; 167.
18. Dunnick JK1, Hailey JR.. *Fundam Appl Toxicol.. Toxicity and carcinogenicity studies of quercetin, a natural component of foods.* 1992; 19(3) .
19. Fedora Granda, Ortensia I. Parisia, Roberta A. Mordoccoa, Carmine Roccac, Francesco Puocia, Luca Scrivano, et al. *European Journal of Pharmaceutical Sciences. Quercetin derivatives as novel antihypertensive agents: Synthesis and physiological characterization* 2016; 82(20) .
20. Rehmana Rashida, Dong Wuk Kima, Fakhar ud Dina, Omer Mustaphaa, Abid Mehmood Yousaf a, Jong Hyuck Parka, et al. *Carbohydrate Polymers. Effect of hydroxypropylcellulose and Tween 80 on physicochemical properties and bioavailability of ezetimibe-loaded solid dispersion* 2015; 130 .
21. USP 35: United States Pharmacopeia and the National Formulary (USP 35 - NF 30). Rockville (MD): The United States Pharmacopeial Convention; 2012.
22. Drug & excipient profile.
http://shodhganga.inflibnet.ac.in/bitstream/10603/18248/7/07_chapter3.pdf (accessed 10 February 2017).
23. Capryol™ 90 Propylene glycol monocaprylate (type II) NF.
http://www.gattefosse.com/node.php?articleid=162&alerteclef=login_ok (accessed 10 February 2017).

24. propyleneglycolcaprylate .
<http://www.thegoodscentscompany.com/data/rw1662461.html> (accessed 10 February 2017).
25. Amal Ali Elkordya, Xin Ning Tana, Ebtessam Ahmed Essab, c. Spironolactone release from liquisolid formulations prepared with Capryol™ 90, Solutol® HS-15 and Kollicoat® SR 30 D as non-volatile liquid vehicles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2013; 83(2).
26. Department of Pharmaceutics, AISSMS College of Pharmacy, Pune, (M.S) India Pin: 411001 . Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. *Novel Self Micro-emulsifying Drug Delivery Systems (SMEDDS) of Efavirenz Ashish Deshmukh* and Shirishkumar Kulakrni* 2012; 4(8) .
27. กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข 2547. *แนวทางการพัฒนาเภสัชภัณฑ์ที่มีปัญหาการละลาย*, 1 ed. ประเทศไทย: กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2547.
28. Neusilin® [Online]. 2007 [cited 2017 Nov 16];[4 screens]. Available from: URL: http://www.neusilin.com/multicms/neusilin/pdf/news/29/2_neusilin_newsletter_nov07.pdf
29. Li B, Konecke S, Harich K, Wegiel L, Taylor LS, Edgar KJ. Solid dispersion of quercetin in cellulose derivative matrices influences both solubility and stability. *Carbohydrate Polymers*. 2013;92(2):2033-40.
30. Zhao G, Duan J, Xie Y, Lin G, Luo H, Li G, et al. Effects of solid dispersion and self-emulsifying formulations on the solubility, dissolution, permeability and pharmacokinetics of isorhamnetin, quercetin and kaempferol in total flavones of Hippophae rhamnoides L. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2013;39(7):1037-45.

ภาคผนวก

การคำนวณกราฟความเข้มข้นมาตรฐาน (Standard curve)

การคำนวณ standard curve หาปริมาณยา quercetin โดยใช้สมการแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ quercetin เทียบกับ peak area



รูปที่ 19 ความสัมพันธ์ระหว่าง peak area กับปริมาณ quercetin

จากการทดลองได้กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง peak area กับปริมาณ quercetin พบว่าสมการ standard curve ที่ UV 369 คือ $y = 56879x - 396.29$ ($R^2 = 0.9995$)

การคำนวณหาการปลดปล่อย quecetin ของ ASDs

ตารางที่ 8 การละลาย quecetin ใน SGF pH 1.2 โดยใช้อัตราส่วนของพอลิเมอร์ที่แตกต่างกัน

(mean±SD)

สาร	ปริมาณ quecetin ที่ละลาย (%)						
	5	10	15	30	60	90	120
quecetin	1.5669±0.0000	1.5728±0.0000	1.5786±0.0001	1.5843±0.0004	1.5900±0.0007	1.5956±0.0010	1.6013±0.0013
โซลิดดิสเพอร์ชัน quecetin+HPC grade SSL							
1:1	1.0706±0.0000	1.0746±0.0003	1.078±0.0007	1.0824±0.0011	1.0864±0.0014	1.0904±0.0017	1.0947±0.0022
1:2	0.8647±0.0000	0.8681±0.0003	0.8716±0.0004	0.8752±0.0005	0.8787±0.0006	0.8822±0.0007	0.8858±0.0009
1:3	0.9287±0.0000	0.9322±0.0002	0.9356±0.0003	0.9389±0.0004	0.9423±0.0006	0.9456±0.0007	0.9490±0.0008
โซลิดดิสเพอร์ชัน quecetin+HPC grade SL							
1:1	0.9377±0.0000	0.9410±0.0002	0.9443±0.0003	0.9476±0.0004	0.9510±0.0006	0.9544±0.0008	0.9578±0.0088
1:2	0.8647±0.0000	0.8647±0.0000	0.8647±0.0000	0.8647±0.0000	0.8647±0.0000	0.8647±0.0000	0.8647±0.0000
1:3	0.9289±0.0002	0.9287±0.0000	0.9287±0.0000	0.9288±0.0000	0.9288±0.0000	0.9288±0.0000	0.9288±0.0000
โซลิดดิสเพอร์ชัน quecetin+HPC grade L							
1:1	1.0404±0.0000	1.0446±0.0003	1.0487±0.0006	1.0530±0.0010	1.0572±0.0014	1.0614±0.0018	1.0657±0.0021
1:2	0.9714±0.0000	0.9750±0.0004	0.9784±0.0007	0.9819±0.0011	0.9857±0.0018	0.9898±0.0033	0.9937±0.0043
1:3	0.9287±0.0000	0.9287±0.0000	0.9287±0.0000	0.9287±0.0000	0.9288±0.0000	0.9288±0.0000	0.9288±0.0000

การคำนวณหาการปลดปล่อย quecetin ของ SEDDS

ตารางที่ 9 การละลาย quecetin ใน SGF pH 1.2 โดยชนิดและอัตราส่วนของพอลิเมอร์ที่แตกต่างกัน
(mean±SD)

สาร	ปริมาณ quecetin ที่ละลาย (%)						
	5	10	15	30	60	90	120
quecetin	1.5669±0.0000	1.5728±0.0000	1.5786±0.0001	1.5843±0.0004	1.5900±0.0007	1.5956±0.0010	1.6013±0.0013
ระบบนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันตัวเอง quecetin							
	16.6256±0.0007	16.8259±0.0433	17.0917±0.0801	17.3894±0.1232	17.7400±0.1816	17.9841±0.2215	18.3630±0.2857
ระบบนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันตัวเอง quecetin โดยการดูดซับบนตัวพา magnesium aluminometasilicate:X700							
1:1	22.5459±0.0046	23.0949±0.2913	23.7538±0.3681	24.5364±0.6400	25.4447±1.3053	26.3620±2.0691	27.1414±2.7045

การวิเคราะห์โดยใช้สถิติ Independent T-test

ตารางที่ 10 การคำนวณปริมาณ quecetin quercetin เทียบกับโซลิดดิสเพอร์ชัน เกรด SSL อัตราส่วน 1:1 ที่ละลายที่ 20 นาที โดยใช้สถิติ Independent T-test

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
disso	Equal variances assumed	.571	.492	-90.849	4	.000	-.5331333	.0058684	-.5494265	-.5168401
	Equal variances not assumed			-90.849	3.517	.000	-.5331333	.0058684	-.5503491	-.5159175

ตารางที่ 11 การคำนวณปริมาณ quecetin quercetin เทียบกับโซลิดดิสเพอร์ชัน เกรด SSL อัตราส่วน 1:1 ที่ละลายที่ 120 นาที โดยใช้สถิติ Independent T-test

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
				F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
		Lower	Upper							
disso	Equal variances assumed	1.276	.322	-338.968	4	.000	-.5065779	.0014945	-.5107272	-.5024286
	Equal variances not assumed			-338.968	3.232	.000	-.5065779	.0014945	-.5111466	-.5020092

ตารางที่ 12 การคำนวณปริมาณ quecetin ระบบนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้เอง quecetin เทียบกับ ระบบนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้เอง quecetin โดยการดูดซับบนตัวพา magnesium aluminometasilicate:X700 ที่ละลายที่ 20 นาที่ โดยใช้สถิติ Independent T-test

Independent Samples Test									
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference
disso	Equal variances assumed	11.645	.027	3.821	4	.019	15.8760000	4.1548852	4.3401894 27.4118106
	Equal variances not assumed			3.821	2.065	.059	15.8760000	4.1548852	-1.4759105 33.2279105

ตารางที่ 13 การคำนวณปริมาณ quecetin ระบบนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้เอง quecetin เทียบกับ ระบบนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้เอง quecetin โดยการดูดซับบนตัวพา magnesium aluminometasilicate:X700 ที่ละลายที่ 120 นาที่ โดยใช้สถิติ Independent T-test

Independent Samples Test									
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference
disso	Equal variances assumed	12.104	.025	5.591	4	.005	8.7783020	1.5701102	4.4189773 13.1376267
	Equal variances not assumed			5.591	2.045	.029	8.7783020	1.5701102	2.1620612 15.3945428

ตารางที่ 14 การคำนวณปริมาณ quecetin โซลิดดิสเพอร์ชัน เกรด SSL อัตราส่วน 1:1 เทียบกับ ระบบนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้เอง quecetin โดยการดูดซับบนตัวพา magnesium aluminometasilicate:X700 ที่ละลายที่ 20 นาที่ โดยใช้สถิติ Independent T-test

Independent Samples Test									
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference
disso	Equal variances assumed	15.386	.017	-9.091	4	.001	-37.4708667	4.1217533	-48.9146885 -26.0270449
	Equal variances not assumed			-9.091	2.000	.012	-37.4708667	4.1217533	-55.2052926 -19.7364407

ตารางที่ 15 การคำนวณปริมาณ quecetin โซลิดดิสเพอร์ชัน เกรด SSL อัตราส่วน 1:1 เทียบกับ ระบบ

นำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้เอง quecetin โดยการดูดซับบนตัวพา magnesium

aluminometasilicate:X700 ที่ละลายที่ 120 นาที โดยใช้สถิติ Independent T-test

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
disso	Equal variances assumed	15.183	.018	-16.681	4	.000	-26.0466691	1.5614207	-30.3818679	-21.7114702
	Equal variances not assumed			-16.681	2.000	.004	-26.0466691	1.5614207	-32.7649113	-19.3284268

การวิเคราะห์โดยใช้สถิติ ANOVA

ตารางที่ 16 การคำนวณปริมาณ quercetin ที่ละลายที่ 20 นาที โดยใช้สถิติ ANOVA

ANOVA

disso

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.223	8	.028	1120.873	.000
Within Groups	.000	18	.000		
Total	.224	26			

ตารางที่ 17 การวิเคราะห์ปริมาณ quercetin ที่ละลายที่ 20 นาที โดยเปรียบเทียบพหุคูณแบบภายหลังด้วยการทดสอบแบบ LSD

Multiple Comparisons						
Dependent Variable: disso						
LSD						
(I) group	(J) group	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	.1462333 [*]	.0040729	.000	.137677	.154790
	3	.0252667 [*]	.0040729	.000	.016710	.033823
	4	.2150667 [*]	.0040729	.000	.206510	.223623
	5	.2888733 [*]	.0040729	.000	.280317	.297430
	6	.1088667 [*]	.0040729	.000	.100310	.117423
	7	.1542333 [*]	.0040729	.000	.145677	.162790
	8	.2249133 [*]	.0040729	.000	.216357	.233470
	9	.2249867 [*]	.0040729	.000	.216430	.233543
2	1	-.1462333 [*]	.0040729	.000	-.154790	-.137677
	3	-.1209667 [*]	.0040729	.000	-.129523	-.112410
	4	.0688333 [*]	.0040729	.000	.060277	.077390
	5	.1426400 [*]	.0040729	.000	.134083	.151197
	6	-.0373667 [*]	.0040729	.000	-.045923	-.028810
	7	.0080000	.0040729	.065	-.000557	.016557
	8	.0786800 [*]	.0040729	.000	.070123	.087237
	9	.0787533 [*]	.0040729	.000	.070197	.087310
3	1	-.0252667 [*]	.0040729	.000	-.033823	-.016710
	2	.1209667 [*]	.0040729	.000	.112410	.129523
	4	.1898000 [*]	.0040729	.000	.181243	.198357
	5	.2636067 [*]	.0040729	.000	.255050	.272163
	6	.0836000 [*]	.0040729	.000	.075043	.092157
	7	.1289667 [*]	.0040729	.000	.120410	.137523
	8	.1996467 [*]	.0040729	.000	.191090	.208203
	9	.1997200 [*]	.0040729	.000	.191163	.208277
4	1	-.2150667 [*]	.0040729	.000	-.223623	-.206510
	2	-.0688333 [*]	.0040729	.000	-.077390	-.060277
	3	-.1898000 [*]	.0040729	.000	-.198357	-.181243
	5	.0738067 [*]	.0040729	.000	.065250	.082363
	6	-.1062000 [*]	.0040729	.000	-.114757	-.097643
	7	-.0608333 [*]	.0040729	.000	-.069390	-.052277
	8	.0098467 [*]	.0040729	.026	.001290	.018403

Multiple Comparisons

Dependent Variable: disso

LSD

(I) group	(J) group	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
4	1	-.2150667 [*]	.0040729	.000	-.223623	-.206510
	2	-.0688333 [*]	.0040729	.000	-.077390	-.060277
	3	-.1898000 [*]	.0040729	.000	-.198357	-.181243
	5	.0738067 [*]	.0040729	.000	.065250	.082363
	6	-.1062000 [*]	.0040729	.000	-.114757	-.097643
	7	-.0608333 [*]	.0040729	.000	-.069390	-.052277
	8	.0098467 [*]	.0040729	.026	.001290	.018403
	9	.0099200 [*]	.0040729	.025	.001363	.018477
5	1	-.2888733 [*]	.0040729	.000	-.297430	-.280317
	2	-.1426400 [*]	.0040729	.000	-.151197	-.134083
	3	-.2636067 [*]	.0040729	.000	-.272163	-.255050
	4	-.0738067 [*]	.0040729	.000	-.082363	-.065250
	6	-.1800067 [*]	.0040729	.000	-.188563	-.171450
	7	-.1346400 [*]	.0040729	.000	-.143197	-.126083
	8	-.0639600 [*]	.0040729	.000	-.072517	-.055403
	9	-.0638867 [*]	.0040729	.000	-.072443	-.055330
6	1	-.1088667 [*]	.0040729	.000	-.117423	-.100310
	2	.0373667 [*]	.0040729	.000	.028810	.045923
	3	-.0836000 [*]	.0040729	.000	-.092157	-.075043
	4	.1062000 [*]	.0040729	.000	.097643	.114757
	5	.1800067 [*]	.0040729	.000	.171450	.188563
	7	.0453667 [*]	.0040729	.000	.036810	.053923
	8	.1160467 [*]	.0040729	.000	.107490	.124603
	9	.1161200 [*]	.0040729	.000	.107563	.124677
7	1	-.1542333 [*]	.0040729	.000	-.162790	-.145677
	2	-.0080000	.0040729	.065	-.016557	.000557
	3	-.1289667 [*]	.0040729	.000	-.137523	-.120410
	4	.0608333 [*]	.0040729	.000	.052277	.069390
	5	.1346400 [*]	.0040729	.000	.126083	.143197
	6	-.0453667 [*]	.0040729	.000	-.053923	-.036810
	8	.0706800 [*]	.0040729	.000	.062123	.079237
	9	.0707533 [*]	.0040729	.000	.062197	.079310

Multiple Comparisons

Dependent Variable: disso

LSD

(I) group	(J) group	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
8	1	-.2249133 [*]	.0040729	.000	-.233470	-.216357
	2	-.0786800 [*]	.0040729	.000	-.087237	-.070123
	3	-.1996467 [*]	.0040729	.000	-.208203	-.191090
	4	-.0098467 [*]	.0040729	.026	-.018403	-.001290
	5	.0639600 [*]	.0040729	.000	.055403	.072517
	6	-.1160467 [*]	.0040729	.000	-.124603	-.107490
	7	-.0706800 [*]	.0040729	.000	-.079237	-.062123
	9	.0000733	.0040729	.986	-.008483	.008630
9	1	-.2249867 [*]	.0040729	.000	-.233543	-.216430
	2	-.0787533 [*]	.0040729	.000	-.087310	-.070197
	3	-.1997200 [*]	.0040729	.000	-.208277	-.191163
	4	-.0099200 [*]	.0040729	.025	-.018477	-.001363
	5	.0638867 [*]	.0040729	.000	.055330	.072443
	6	-.1161200 [*]	.0040729	.000	-.124677	-.107563
	7	-.0707533 [*]	.0040729	.000	-.079310	-.062197
	8	-.0000733	.0040729	.986	-.008630	.008483

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

ตารางที่ 18 การคำนวณปริมาณ quercetin ที่ละลายที่ 120 นาที โดยใช้สถิติ ANOVA

ANOVA

disso

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.141	8	.018	5179.524	.000
Within Groups	.000	18	.000		
Total	.141	26			

ตารางที่ 19 การวิเคราะห์ปริมาณ quercetin ที่ละลายที่ 120 นาที โดยเปรียบเทียบพหุคูณแบบภายหลัง
ด้วยการทดสอบแบบ LSD

Multiple Comparisons

Dependent Variable: disso

LSD

(I) group	(J) group	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	.1368546 [*]	.0015064	.000	.133690	.140019
	3	.0290238 [*]	.0015064	.000	.025859	.032189
	4	.2089293 [*]	.0015064	.000	.205764	.212094
	5	.2299538 [*]	.0015064	.000	.226789	.233119
	6	.1009478 [*]	.0015064	.000	.097783	.104113
	7	.1457223 [*]	.0015064	.000	.142557	.148887
	8	.1659274 [*]	.0015064	.000	.162763	.169092
	9	.1658924 [*]	.0015064	.000	.162728	.169057
2	1	-.1368546 [*]	.0015064	.000	-.140019	-.133690
	3	-.1078308 [*]	.0015064	.000	-.110996	-.104666
	4	.0720747 [*]	.0015064	.000	.068910	.075239
	5	.0930992 [*]	.0015064	.000	.089934	.096264
	6	-.0359068 [*]	.0015064	.000	-.039072	-.032742
	7	.0088677 [*]	.0015064	.000	.005703	.012033
	8	.0290728 [*]	.0015064	.000	.025908	.032238
	9	.0290378 [*]	.0015064	.000	.025873	.032203
3	1	-.0290238 [*]	.0015064	.000	-.032189	-.025859
	2	.1078308 [*]	.0015064	.000	.104666	.110996
	4	.1799054 [*]	.0015064	.000	.176741	.183070
	5	.2009300 [*]	.0015064	.000	.197765	.204095
	6	.0719240 [*]	.0015064	.000	.068759	.075089
	7	.1166985 [*]	.0015064	.000	.113534	.119863
	8	.1369036 [*]	.0015064	.000	.133739	.140068
	9	.1368686 [*]	.0015064	.000	.133704	.140033
4	1	-.2089293 [*]	.0015064	.000	-.212094	-.205764
	2	-.0720747 [*]	.0015064	.000	-.075239	-.068910
	3	-.1799054 [*]	.0015064	.000	-.183070	-.176741
	5	.0210246 [*]	.0015064	.000	.017860	.024189
	6	-.1079815 [*]	.0015064	.000	-.111146	-.104817
	7	-.0632069 [*]	.0015064	.000	-.066372	-.060042

Multiple Comparisons

Dependent Variable: disso

LSD

(I) group	(J) group	Mean Difference (I- J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
4	1	-.2089293 [*]	.0015064	.000	-.212094	-.205764
	2	-.0720747 [*]	.0015064	.000	-.075239	-.068910
	3	-.1799054 [*]	.0015064	.000	-.183070	-.176741
	5	.0210246 [*]	.0015064	.000	.017860	.024189
	6	-.1079815 [*]	.0015064	.000	-.111146	-.104817
	7	-.0632069 [*]	.0015064	.000	-.066372	-.060042
	8	-.0430019 [*]	.0015064	.000	-.046167	-.039837
	9	-.0430368 [*]	.0015064	.000	-.046202	-.039872
5	1	-.2299538 [*]	.0015064	.000	-.233119	-.226789
	2	-.0930992 [*]	.0015064	.000	-.096264	-.089934
	3	-.2009300 [*]	.0015064	.000	-.204095	-.197765
	4	-.0210246 [*]	.0015064	.000	-.024189	-.017860
	6	-.1290060 [*]	.0015064	.000	-.132171	-.125841
	7	-.0842315 [*]	.0015064	.000	-.087396	-.081067
	8	-.0640264 [*]	.0015064	.000	-.067191	-.060862
	9	-.0640614 [*]	.0015064	.000	-.067226	-.060897
6	1	-.1009478 [*]	.0015064	.000	-.104113	-.097783
	2	.0359068 [*]	.0015064	.000	.032742	.039072
	3	-.0719240 [*]	.0015064	.000	-.075089	-.068759
	4	.1079815 [*]	.0015064	.000	.104817	.111146
	5	.1290060 [*]	.0015064	.000	.125841	.132171
	7	.0447745 [*]	.0015064	.000	.041610	.047939
	8	.0649796 [*]	.0015064	.000	.061815	.068144
	9	.0649446 [*]	.0015064	.000	.061780	.068109
7	1	-.1457223 [*]	.0015064	.000	-.148887	-.142557
	2	-.0088677 [*]	.0015064	.000	-.012033	-.005703
	3	-.1166985 [*]	.0015064	.000	-.119863	-.113534
	4	.0632069 [*]	.0015064	.000	.060042	.066372
	5	.0842315 [*]	.0015064	.000	.081067	.087396
	6	-.0447745 [*]	.0015064	.000	-.047939	-.041610
	8	.0202051 [*]	.0015064	.000	.017040	.023370
	9	.0201701 [*]	.0015064	.000	.017005	.023335

Multiple Comparisons

Dependent Variable: disso

LSD

(I) group	(J) group	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
8	1	-.1659274 [*]	.0015064	.000	-.169092	-.162763
	2	-.0290728 [*]	.0015064	.000	-.032238	-.025908
	3	-.1369036 [*]	.0015064	.000	-.140068	-.133739
	4	.0430019 [*]	.0015064	.000	.039837	.046167
	5	.0640264 [*]	.0015064	.000	.060862	.067191
	6	-.0649796 [*]	.0015064	.000	-.068144	-.061815
	7	-.0202051 [*]	.0015064	.000	-.023370	-.017040
	9	-.0000349	.0015064	.982	-.003200	.003130
9	1	-.1658924 [*]	.0015064	.000	-.169057	-.162728
	2	-.0290378 [*]	.0015064	.000	-.032203	-.025873
	3	-.1368686 [*]	.0015064	.000	-.140033	-.133704
	4	.0430368 [*]	.0015064	.000	.039872	.046202
	5	.0640614 [*]	.0015064	.000	.060897	.067226
	6	-.0649446 [*]	.0015064	.000	-.068109	-.061780
	7	-.0201701 [*]	.0015064	.000	-.023335	-.017005
	8	.0000349	.0015064	.982	-.003130	.003200

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