



โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การเพิ่มการละลายของตัวยา Itraconazole โดยใช้
ระบบนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันตัวเอง

(Enhanced dissolution of Itraconazole by self-emulsifying
drug delivery systems)

โดย

- | | |
|-----------------------|---------------------|
| 1. นสภ.พงศธร มุลิ | รหัสบัณฑิต 57210196 |
| 2. นสภ.พรธิรา เสรีกิจ | รหัสบัณฑิต 57210198 |
| 3. นสภ.นพพล วงศ์คำ | รหัสบัณฑิต 58210177 |

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2561

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การเพิ่มการละลายของตัวยา Itraconazole โดยใช้
ระบบนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้เอง

(Enhanced dissolution of Itraconazole by self-emulsifying
drug delivery systems)

โดย

- | | |
|-----------------------|---------------------|
| 1. นสภ.พงศธร มุลิ | รหัสบัณฑิต 57210196 |
| 2. นสภ.พรธิรา เสรีกิจ | รหัสบัณฑิต 57210198 |
| 3. นสภ.นพพล วงศ์คำ | รหัสบัณฑิต 58210177 |

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2561

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คำนำ

ยา Itraconazole เป็นยาในกลุ่ม synthetic triazole มีคุณสมบัติเด่นโดยออกฤทธิ์ในการต้านเชื้อราที่ผิวหนังได้ดี เป็นยาที่มีความเป็นพิษที่ค่อนข้างต่ำ ทำให้มีการใช้อย่างแพร่หลายในการรักษาโรคที่เกิดจากการติดเชื้อราแบบเรื้อรัง โดยตัวยา Itraconazole เป็นยาที่มีคุณสมบัติเป็นเบสอ่อนและมีค่าการละลายน้ำต่ำมากแต่สามารถละลายได้ดีในไขมัน และมีค่าชีวประสิทธิผลค่อนข้างต่ำ การแตกตัวของยา Itraconazole นั้นจำเป็นต้องอาศัยสภาวะที่เป็นกรด ซึ่งจากเหตุผลดังกล่าวอาจส่งผลให้เกิดความแปรปรวนในการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกาย จึงอาจทำให้ยาไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาได้ และทำให้การทำยาให้อยู่ในรูปเม็ดที่มีความแรงเหมาะสมกับข้อบ่งใช้ค่อนข้างยาก ส่งผลให้เกิดความยุ่งยากในการบริหารยา เพราะฉะนั้นการเพิ่มค่าการละลายของยา Itraconazole จึงมีความสำคัญและควรได้รับการพัฒนาเป็นอย่างมาก

ดังนั้นกลุ่มของผู้ทำการวิจัยจึงสนใจศึกษาเกี่ยวกับวิธีการเพิ่มการละลายของยา Itraconazole โดยใช้ระบบนำส่งยาที่เกิดอิมัลชันได้เอง เพื่อนำผลการศึกษาที่ได้ไปเป็นแนวทางในการพัฒนาสูตรตำรับของยา Itraconazole ให้มีประสิทธิภาพต่อไป ซึ่งหวังเป็นอย่างยิ่งว่าการศึกษาวิจัยในครั้งนี้จะก่อให้เกิดประโยชน์สำหรับผู้สนใจต่อไป

คณะผู้วิจัย

บทคัดย่อภาษาไทย

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ปีการศึกษา 2561

เรื่อง การเพิ่มการละลายของตัวยา Itraconazole โดยใช้ระบบนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้เอง

ผู้จัดทำโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

1. นสภ.พงศธร มุลิ รหัสนิสิต 57210196
2. นสภ.พรธีรา เสรีกิจ รหัสนิสิต 57210198
3. นสภ.นพพล วงศ์คำ รหัสนิสิต 58210177

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

1. ภก.ผศ.ดร.ยศนันท์ วีระพล

บทคัดย่อ

ยา Itraconazole เป็นยาต้านเชื้อราในกลุ่ม triazole และมีคุณสมบัติในการต้านเชื้อราได้ค่อนข้างกว้าง แต่จากคุณสมบัติของตัวยาที่มีค่าการละลายน้ำต่ำมาก และเป็นยาที่จัดอยู่ในกลุ่ม BCS class II model drug ส่งผลให้ตัวยา Itraconazole มีค่าชีวประสิทธิผลค่อนข้างต่ำ จึงอาจทำให้ยาไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาได้ ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มความสามารถในการละลายของยา Itraconazole โดยการใช้เทคนิคระบบนำส่งยาที่เกิดอิมัลชันได้เอง ซึ่งเทคนิคดังกล่าวต้องใช้สารช่วยที่ทำให้เกิดอิมัลชัน ได้แก่ Polyoxyl 35 castor oil (P35), Caprylic/capric glyceride (CCG) และ Diethylene glycol monoethyl ether (DGE) ในอัตราส่วน 1:1:8 รวมถึงสารละลายกรด-เบสความเข้มข้นต่างๆอย่างละ 5 ความเข้มข้น จากนั้นจึงนำตำรับที่ได้มาศึกษาเพื่อหาปริมาณยาสูงสุด การละลายและการปลดปล่อยของตัวยา รวมถึงขนาดอนุภาคของตำรับ พบว่าความเข้มข้นของกรดมากขึ้นจะทำให้สามารถบรรจุยาลงในตำรับได้มากขึ้น โดยจากการทดลองแสดงให้เห็นว่าตำรับที่ใส่กรดความเข้มข้น 5 และ 10 ไมโครลิตร สามารถบรรจุยาได้ดีที่สุดคือ 20.48 และ 108.31 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ และทั้ง 2 ตำรับมีการปลดปล่อยตัวยาได้ทั้งหมดภายในเวลา 15 นาที ดังนั้นจากผลการศึกษาพบว่าตำรับที่เตรียมขึ้นสามารถเพิ่มการละลายของตัวยา Itraconazole ได้

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก ภก.ผศ.ดร.ยศนันท์ วีระพล

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ

Senior Project Academic Year 2018

: Enhanced dissolution of Itraconazole by self-emulsifying drug delivery systems

By

1. Mr.Pongsatorn Muli ID 57210196

2. Miss.Pornteera Setkit ID 57210198

3. Mr.Nawaphon Wongkham ID 58210177

Advisor:

1. Assist.Prof.Dr. Yotsanan Weerapol

ABSTRACT

Itraconazole is a triazole antifungal with a broad spectrum of activity. However, due to its low solubility and being a BCS class II drug, it has low oral bioavailability. This study aimed to increase the solubility of itraconazole using self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS). The formulation consisted of polyoxyl 35 castor oil (P35), caprylic/capric glyceride (CCG), diethylene glycol monoethyl ether (DGE) at a ratio of 1:1:8. The formulation was used to formulate additional formulations by adding 5 concentrations of acid or base. Each formulation was determined for maximum drug loading, dissolution profile, drug release and size of the emulsion droplet. The result showed that the increasing concentration of HCl related to more the loading efficiency. The formulation containing 5 μ L and 10 μ L HCl were able to load 20.48 mg/mL and 108.31 mg/mL of itraconazole, respectively. Itraconazole can be released completely from these two formulations within 15 minutes. Thus, the prepared formulation in this study can improve Itraconazole solubility.

Major Advisor Assist.Prof.Dr. Yotsanan Weerapol

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดีเนื่องด้วยความช่วยเหลือของ ภก.ผศ.ดร. ยศนันท์ วีระพล อาจารย์ที่ปรึกษาโครงงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์ ซึ่งท่านได้ให้คำแนะนำ คำปรึกษา ข้อคิดเห็นต่าง ๆ รวมถึงช่วยแก้ปัญหาต่างที่เกิดขึ้นระหว่างดำเนินการโครงงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้ตั้งแต่กระบวนการเริ่มต้นตลอดจนเสร็จสมบูรณ์ ทั้งนี้กลุ่มผู้ทำงานวิจัยขอกราบขอบพระคุณในความกรุณาเป็นอย่างสูง

สุดท้ายนี้กลุ่มผู้ทำการวิจัยขอกราบขอบพระคุณคณะเภสัชศาสตร์ที่อำนวยความสะดวกในด้านของเครื่องมือและอุปกรณ์ต่างๆที่ใช้ในการดำเนินการวิจัยและขอกราบขอบพระคุณอาจารย์ทุกท่านที่ให้คำปรึกษาและคำแนะนำในการทำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้

คณะผู้วิจัย

สารบัญ

คำนำ	๗
บทคัดย่อภาษาไทย	๑
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	๖
กิตติกรรมประกาศ	๙
สารบัญตาราง	๙
สารบัญภาพ	๑๑
บทที่ 1 บทนำ	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหา	1
วัตถุประสงค์	3
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	3
กรอบแนวคิด	3
บทที่ 2 วรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	4
2.1 Itraconazole	4
2.2 สารลดแรงตึงผิวในตำรับ	6
2.3 แนวทางการเพิ่มค่าการละลายยาที่ละลายน้ำได้ยาก	12
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย	14
3.1 เคมีภัณฑ์	14
3.2 เครื่องมือและอุปกรณ์	14
3.3 ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย	15
บทที่ 4 ผลการวิจัย	18
4.1 ผลการศึกษาการเตรียมตำรับนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้ขึ้นเอง	18

สารบัญ (ต่อ)

4.2 ผลการศึกษาปริมาณยาสูงสุดในตำรับ	22
4.3 ผลการศึกษาการละลายของยา Itraconazole.....	24
4.4 ผลการศึกษาขนาดอนุภาคของการเกิดอิมัลชัน.....	28
4.5 ผลการศึกษาความคงตัว (stability test)	28
4.6 ผลการศึกษา pH ของตำรับ.....	30
บทที่ 5 สรุปและวิจารณ์ผลการวิจัย	36
เอกสารอ้างอิง	จ
ภาคผนวก.....	๗

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะทางกายภาพของตำรับ SEDDS ที่เตรียมขึ้น	22
ตารางที่ 2 แสดงขนาดอนุภาคของตำรับยา Itraconazole และ Ibuprofen ที่เตรียมโดยเทคนิค SEDDS	28
ตารางที่ 3 แสดงผลการทำ stability ของยา Itraconazole ที่สภาวะต่างๆ	29
ตารางที่ 4 แสดง pH ของตำรับต่างๆ ก่อนทำ dissolution test	30
ตารางที่ 5 แสดง pH ของตำรับที่ใส่ HCl ความเข้มข้น 5 μ L หลังทำ dissolution test	31
ตารางที่ 6 แสดง pH ของตำรับที่ใส่ HCl ความเข้มข้น 10 μ L หลังทำ dissolution test	31
ตารางที่ 7 แสดง pH ของตำรับที่ใส่ HCl ความเข้มข้น 25 μ L หลังทำ dissolution test	31
ตารางที่ 8 แสดง pH ของตำรับที่ใส่ HCl ความเข้มข้น 50 μ L หลังทำ dissolution test	32
ตารางที่ 9 แสดง pH ของตำรับที่ใส่ HCl ความเข้มข้น 100 μ L หลังทำ dissolution test	32
ตารางที่ 10 แสดง pH ของตำรับที่ไม่ได้ใส่กรด-เบส หลังทำ dissolution test	32
ตารางที่ 11 แสดง pH ของตำรับที่ใส่ NaOH ความเข้มข้น 5 μ L หลังทำ dissolution test	33
ตารางที่ 12 แสดง pH ของตำรับที่ใส่ NaOH ความเข้มข้น 10 μ L หลังทำ dissolution test	33
ตารางที่ 13 แสดง pH ของตำรับที่ใส่ NaOH ความเข้มข้น 25 μ L หลังทำ dissolution test	33
ตารางที่ 14 แสดง pH ของตำรับที่ใส่ NaOH ความเข้มข้น 50 μ L หลังทำ dissolution test	34
ตารางที่ 15 แสดง pH ของตำรับที่ใส่ NaOH ความเข้มข้น 100 μ L หลังทำ dissolution test	34
ตารางที่ 16 ปริมาณ Itraconazole ที่สามารถบรรจุได้ในตำรับ	ณ
ตารางที่ 17 การละลาย Itraconazole ใน SGF pH 1.2 ที่มีปริมาณกรด-เบสแตกต่างกัน	ณ

สารบัญภาพ

รูปที่ 1 แสดงฤทธิ์การต้านเชื้อราของยา Itraconazole ในการทดลองแบบ in vitro	4
รูปที่ 2 แสดงโครงสร้างทางเคมีของยา Itraconazole	6
รูปที่ 3 แสดงโครงสร้างทางเคมีของ Polyoxyl 35 Castor oil	7
รูปที่ 4 แสดงถึงความสามารถในการเพิ่มค่าการละลายของ P35 และ P40	8
รูปที่ 5 แสดงโครงสร้างทางเคมีของสาร CCG	8
รูปที่ 6 แสดงความสามารถในการเพิ่มค่าการละลายของ CCG.....	10
รูปที่ 7 แสดงโครงสร้างทางเคมีของ DGE	10
รูปที่ 8 แสดงความสามารถในการเพิ่มค่าการละลายของสาร DGE	11
รูปที่ 9 แสดงอัตราส่วนของสารลดแรงตึงผิวและสารตัวพาในวิธี SEP และ SEF	13
รูปที่ 10 แสดงอัตราการละลายของยาที่เตรียมขึ้นด้วยวิธี SEP และ SEF	13
รูปที่ 11 แสดงความเข้มข้นของยา Itraconazole ในกรดที่ความเข้มข้นต่างๆ.....	23
รูปที่ 12 ความเข้มข้นของยา Itraconazole ในเบสที่ความเข้มข้นต่างๆ	23
รูปที่ 13 แสดงผล dissolution ของตำรับยา Itraconazole ที่เติมกรดเทียบเท่ากับ 10 μ L	24
รูปที่ 14 แสดงผล dissolution ของตำรับยา Itraconazole ที่เติมกรดเทียบเท่ากับ 5 μ L	24
รูปที่ 15 แสดงผล dissolution ของตำรับยา Itraconazole ที่ไม่ได้เติมกรด-เบส	25
รูปที่ 16 แสดงผล dissolution ของตำรับยา Itraconazole ที่เติมเบสเทียบเท่ากับ 5 μ L	25
รูปที่ 17 แสดงผล dissolution ของตำรับยา Itraconazole ที่เติมเบสเทียบเท่ากับ 10 μ L	26
รูปที่ 18 แสดงผล dissolution ของตำรับยา Itraconazole ที่เติมเบสเทียบเท่ากับ 25 μ L	26
รูปที่ 19 แสดงผล dissolution ของตำรับยา Itraconazole ที่เติมเบสเทียบเท่ากับ 50 μ L	27
รูปที่ 20 แสดงผล dissolution ของตำรับยา Itraconazole ที่เติมเบสเทียบเท่ากับ 100 μ L	27
รูปที่ 21 แสดงผล dissolution ของตำรับยา Itraconazole ที่เติมกรดเทียบเท่ากับ 25 μ L	36
รูปที่ 22 แสดงผล dissolution ของตำรับยา Itraconazole ที่เติมกรดเทียบเท่ากับ 50 μ L	36
รูปที่ 23 ความสัมพันธ์ระหว่าง peak area กับ ความเข้มข้น Itraconazole.....	๕

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหา

ยา Itraconazole เป็นยาในกลุ่ม synthetic triazole มีคุณสมบัติเด่นโดยออกฤทธิ์ในการต้านเชื้อราที่ผิวหนังได้ดี สามารถพบรูปแบบยา Itraconazole ได้ทั้งในรูปแบบรับประทานที่หวังผลแบบ systemic และรูปแบบยาใช้ภายนอก โดยกลไกการออกฤทธิ์ของยา Itraconazole นี้จะไปยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P-450 ของเชื้อรา ผลที่ได้ทำให้การสังเคราะห์ ergosterol ของเชื้อราลดลง โดยยา Itraconazole เป็นยาที่มีความเป็นพิษที่ค่อนข้างต่ำ ทำให้มีการใช้อย่างแพร่หลายในการรักษาโรคที่เกิดจากการติดเชื้อราแบบเรื้อรัง และยังมีผลการศึกษากว่ากว่าการใช้ยา Itraconazole นั้นอาจเหนี่ยวนำให้เกิดการบาดเจ็บของตับระดับเล็กน้อยถึงปานกลางได้ (1)

ยา Itraconazole เป็นยาที่มีคุณสมบัติเป็นเบสอ่อน มีค่า pKa เท่ากับ 3.7 มีค่าการละลายน้ำต่ำมาก (1 นาโนกรัม/มิลลิลิตร) แต่สามารถละลายได้ดีในไขมัน มีค่า logP เท่ากับ 7.13 และมีค่าชีวประสิทธิผลค่อนข้างต่ำ การแตกตัวของยา Itraconazole นั้นจำเป็นต้องอาศัยสภาวะที่เป็นกรด ด้วยเหตุนี้จึงต้องรับประทานหลังอาหารและต้องเป็นอาหารที่มีไขมันสูงเพื่อให้สภาวะในกระเพาะอาหารเหมาะสมกับการละลายและการดูดซึมของยา Itraconazole เนื่องจากยา Itraconazole ถูกจัดอยู่ในกลุ่ม biopharmaceutics classification system (BCS) class II model drug ซึ่งจากเหตุผลดังกล่าวอาจส่งผลให้เกิดความแปรปรวนในการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกาย จึงอาจทำให้ยาไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาได้ และทำให้การทำยาให้อยู่ในรูปแบบเม็ดที่มีความเหมาะสมกับข้อบ่งใช้ค่อนข้างยาก จึงทำให้เกิดความยุ่งยากในการบริหารยา เพราะฉะนั้นถ้าสามารถเพิ่มค่าการละลายของยา Itraconazole ได้ จะทำให้สามารถเพิ่มการดูดซึมของยาและลดจำนวนครั้งของการให้ยา Itraconazole ได้ อีกทั้งยังสามารถเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาให้แก่ผู้ป่วยรวมถึงสามารถเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยได้ ดังนั้นการเพิ่มค่าการละลายของยา Itraconazole จึงมีความสำคัญและควรได้รับการพัฒนาเป็นอย่างมาก (2,3)

โดยแนวทางการพัฒนายาที่มีปัญหาเกี่ยวกับค่าการละลายจำแนกออกได้หลายวิธี เช่น การลดขนาด การใช้สารลดแรงตึงผิว (surfactant) ไซโคลเด็กซ์ทรีนและอนุพันธ์ (cyclodextrins and derivatives) สารช่วยเพิ่มการดูดซึม (permeation enhancers) การใช้เทคนิคโซลิดดิสเพอซัน (solid dispersion technique) และระบบนำส่งยาที่เกิดอิมัลชัน/ไมโครอิมัลชันได้เอง (self-emulsifying drug delivery, SEDDS) (4)

ระบบนำส่งยาที่เกิดอิมัลชัน/ไมโครอิมัลชันได้เอง เป็นระบบของเหลวผสมที่ประกอบด้วย น้ำมัน สารลดแรงตึงผิว สารลดแรงตึงผิวร่วม และตัวทำละลาย สามารถเกิดเป็นอิมัลชันขนาดเล็ก หรือไมโครอิมัลชันได้เองเมื่อมีการเคลื่อนที่ของระบบทางเดินอาหารและผสมกับของเหลวในระบบทางเดินอาหาร ระบบนำส่งยาชนิดอิมัลชันหรือไมโครอิมัลชันเกิดขึ้นเองจึงเหมาะกับยาที่ละลายน้ำยากโดยยาสามารถละลายได้เพิ่มขึ้นในน้ำมันหรือของผสมระหว่างน้ำมันและสารลดแรงตึงผิว ทำให้ยาดูดซึมได้มากขึ้นและเพิ่มชีวประสิทธิผลของยาได้ซึ่งเตรียมได้หลายวิธีได้แก่ การดูดซับบนตัวดูดซับที่เป็นของแข็ง ทำให้แห้งโดยวิธีการพ่นให้แห้ง การทำให้แห้งแบบเยือกแข็ง การทำเป็นเพลเลต ดังนั้นการทำให้ระบบนำส่งยาชนิดอิมัลชันหรือไมโครอิมัลชันเกิดขึ้นเองอยู่ในรูปแบบของแข็ง จึงเป็นแนวทางที่มีความเป็นไปได้สูงในการผลิตในระดับอุตสาหกรรม เนื่องจากเป็นวิธีที่มีต้นทุนการผลิตต่ำและยามีความคงตัวมากขึ้น

ซึ่งระบบนำส่งยาอิมัลชันชนิดเกิดขึ้นเองมีข้อดีคือ เป็นระบบนำส่งยาที่เป็นของเหลวสามารถบรรจุในแคปซูลเจลาตินชนิดนิ่ม หรือกึ่งแข็ง/ของแข็งบรรจุในแคปซูลเจลาติน ชนิดแข็ง (hard gelatin capsule) หรือตอกอัดเป็นเม็ดได้ ตัวยาที่ละลายน้ำยากจะละลายได้ในหยดน้ำมันขนาดเล็ก และจะแพร่กระจายอย่างรวดเร็วในระบบทางเดินอาหาร และเนื่องจากมีหยดน้ำมันขนาดเล็กถึง 200 นาโนเมตร ทำให้ไม่มีขั้นตอนการละลายซึ่งเป็น rate limiting step ของการดูดซึมยาที่ละลายน้ำยาก ส่งผลให้การดูดซึมยาและชีวประสิทธิผลของยาดีขึ้นนอกจากนี้ยังเป็นระบบสามารถเตรียมได้ง่ายและมีความคงตัวมากกว่าอิมัลชันทั่วไป (5)

จากบทงานวิจัยของ Ji-Yeon Hong และคณะ (2) ได้ศึกษาการตั้งสูตรตำรับที่เป็นอิมัลชันที่เกิดขึ้นได้เองเพื่อปรับปรุงค่าการดูดซึมและแตกตัวของยา Itraconazole พบว่าการใช้วิธีอิมัลชันที่เกิดขึ้นเองได้ในหนูสามารถเพิ่มค่าความเข้มข้นของระดับยาสูงสุด (C_{max}) และค่าปริมาณยาที่ถูกดูดซึม (AUC) ได้ 2.8-3.7 เท่าหรือมากกว่าได้

จากข้อมูลและปัญหาที่กล่าวมาในข้างต้นทางคณะผู้ดำเนินงานวิจัยจึงสนใจที่จะทำงานวิจัยเรื่องการเพิ่มค่าการละลายของยา Itraconazole ด้วยวิธี self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) เพราะเล็งเห็นถึงประโยชน์ในเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรคที่เกิดจากการติดเชื้อราและการปรับความแรงของขนาดยา Itraconazole ในรูปแบบที่เป็นยาเม็ด เพื่อความสะดวกในการบริหารยาของผู้ป่วย

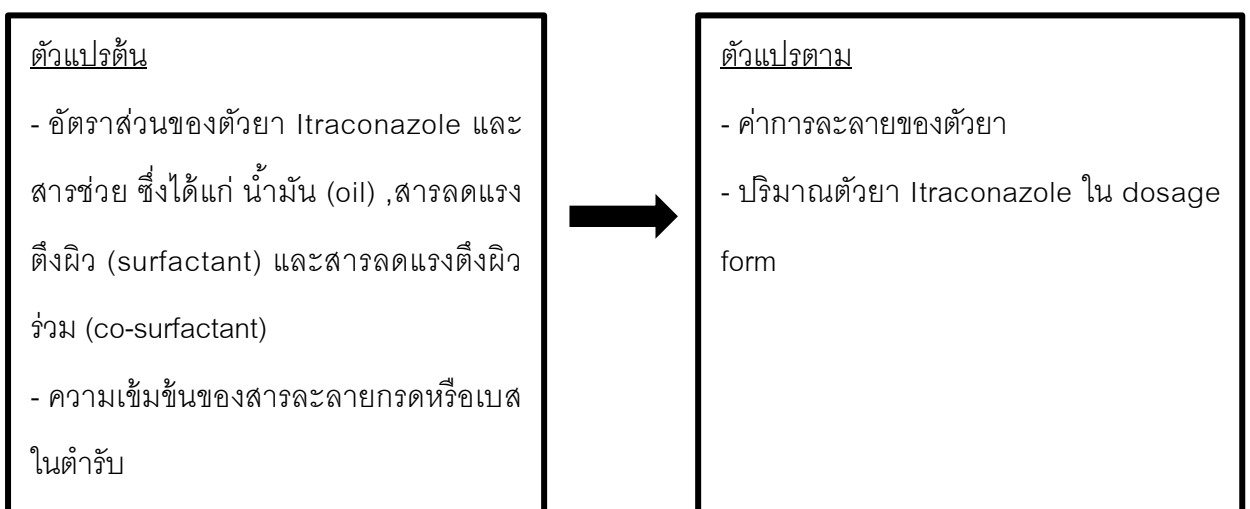
วัตถุประสงค์

1. เพื่อเพิ่มการละลายของยา Itraconazole
2. เพื่อพัฒนาสูตรตำรับยา self-emulsifying drug delivery system; SEDDS

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบอัตราส่วนที่เหมาะสมของยา Itraconazole และสารช่วยในตำรับสำหรับการทำเป็นรูปแบบ SEDDS
2. ทราบถึงปัจจัยต่างๆที่ส่งผลต่อการละลายและการปลดปล่อยสารสำคัญของตำรับ
3. ทราบถึงความเข้มข้นของกรด-เบสที่เหมาะสมในการเพิ่มค่าการละลายของยา Itraconazole
3. สามารถเพิ่มค่าการละลายของยา Itraconazole ได้โดยวิธี SEDDS

กรอบแนวคิด



บทที่ 2

วรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 Itraconazole

2.1.1 กลไกการออกฤทธิ์ของยา Itraconazole (2,6)

Itraconazole เป็นยาต้านไวรัสในกลุ่ม Triazole มีกลไกการออกฤทธิ์โดยการยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 14 α -demethylase ของไวรัส ซึ่งเอนไซม์ดังกล่าวนี้มีบทบาทสำคัญในการสร้างผนังเซลล์ของเชื้อราโดยจะทำหน้าที่ในการเปลี่ยนสาร lanosterol ให้เป็น ergosterol จากงานวิจัยของ Karel De Beule แสดงให้เห็นว่า ยา Itraconazole สามารถออกฤทธิ์ต้านเชื้อราได้ดีต่อเชื้อราในกลุ่ม dermatophytes, yeasts (*Cryptococcus*, *Candida*, *Aspergillus*, *Blastomyces* และ *Histoplasma capsulatum*), *Aspergillus spp.*, *Penicillium spp.*, dimorphic fungi และ various phaeohyphomycetes และออกฤทธิ์ได้ไม่ดีต่อเชื้อราในกลุ่ม fusarium species และ zygomycetes ดังที่แสดงไว้ในรูปที่ 1

Fungi	Tested No. of		Cumulative % of completely inhibited strains						
	Species	Strains	Concentration ($\mu\text{g ml}^{-1}$)						
			0.001	0.01	0.1	1.0	10	100	>100
Dermatophytes	25	750	2.5	18.8	93.6	99.6	100	–	–
<i>C. albicans</i>	1	2134	0.2	9.4	71.2	98.0	99.9	100	–
Other <i>Candida</i> spp.	17	1735	2.0	22.5	87.1	97.9	99.8	100	–
<i>Cr. neoformans</i>	1	62	4.8	48.4	100	–	–	–	–
<i>T. glabrata</i>	1	327	0.5	9.2	87.3	97.3	99.5	100	–
Other <i>Torulopsis</i> spp.	4	17	12.0	36.0	88.0	100	–	–	–
<i>P. ovale</i> ^a	1	86	0	7.0	95.3	100	–	–	–
<i>P. pachydermatis</i>	1	29	0	51.7	100	–	–	–	–
Other yeasts spp.	11	82	17.1	48.8	85.4	92.7	96.3	100	–
<i>A. fumigatus</i>	1	243	0	3.7	74.9	99.2	100	–	–
Other <i>Aspergillus</i> spp.	12	134	0	3.7	44.7	91.8	96.3	100	–
<i>Penicillium</i> spp.	25	91	1.1	3.3	42.9	93.4	98.9	100	–
<i>Sp. schenckii</i>	1	34	0	79.4	100	–	–	–	–
Dimorphic fungi MP	4	27	22.2	88.9	96.3	100	–	–	–
Dimorphic fungi YP	4	24	20.8	87.5	100	–	–	–	–
Phaeohyphomycetes	13	33	12.1	27.3	97.0	100	–	–	–
Eufungi (mycetoma)	10	13	7.7	30.8	76.9	84.6	84.6	92.3	100
<i>Fusarium</i> spp.	11	36	0	0	2.8	8.3	16.7	58.3	100
Zygomycetes	13	30	0	0	10.0	23.3	73.3	96.7	100
Entomophthorales	2	3	0	0	33.3	100	–	–	–
Various other fungi	94	223	0.9	2.7	32.7	46.6	54.7	77.6	100
Total No. of fungi	252	6113							

รูปที่ 1 แสดงฤทธิ์การต้านเชื้อราของยา Itraconazole ในการทดลองแบบ *in vitro* (6)

2.1.2 เภสัชจลนศาสตร์ของยา Itraconazole (7,8)

- การดูดซึม (absorption)

Itraconazole เป็นยาที่มีคุณสมบัติเป็นเบสอ่อน มีค่า pK_a เท่ากับ 3.7 ทำให้การละลายและการแตกตัวของยา Itraconazole นั้นจำเป็นต้องอาศัยสภาวะที่เป็นกรดของกระเพาะอาหาร มีค่าชีวประสิทธิผลประมาณ 55% และเป็นยาที่มีค่าการละลายน้ำที่ต่ำมากแต่สามารถละลายได้ดีในไขมัน ดังนั้นการรับประทานยา Itraconazole ร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูงจึงสามารถช่วยเพิ่มการดูดซึมของยาได้

- การกระจาย (distribution)

Itraconazole มีค่าปริมาตรการกระจายอยู่ที่ประมาณ 796 ± 185 ลิตร และมีค่า protein binding 99.8%

- เมแทบอลิซึม (metabolism)

กระบวนการ metabolized ของยา Itraconazole นั้นเกิดขึ้นที่บริเวณตับ โดยอาศัยปฏิกิริยาหลัก คือ oxidation ได้เป็นสาร metabolite หลายชนิด รวมไปถึง hydroxy-itraconazole ซึ่งเป็น major metabolite ของยา Itraconazole

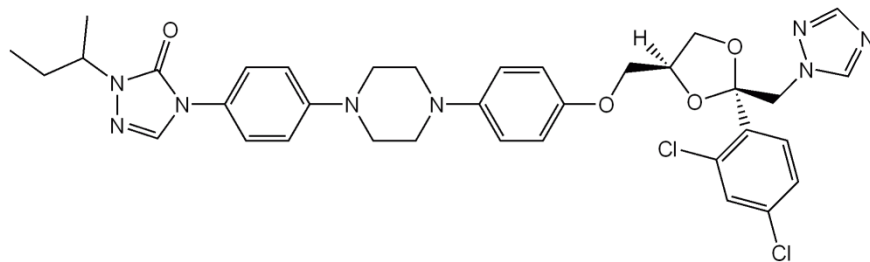
- การกำจัด (elimination)

Itraconazole สามารถถูกกำจัดออกจากร่างกายได้ 2 ทาง ได้แก่ ทางอุจจาระ ซึ่งยาที่ถูกกำจัดออกจะอยู่ในรูปแบบของ parent drug 3-8% และทางปัสสาวะจะถูกขับออกในรูปแบบ parent drug น้อยกว่า 0.03% และรูปแบบ inactive metabolites อีกประมาณ 40% โดยยา Itraconazole นั้นมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 21 ชั่วโมง

2.1.3 ผลข้างเคียงของยา Itraconazole (9,10)

ผู้ป่วยที่ใช้ยา Itraconazole ส่วนใหญ่ไม่เกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา แต่อาจจะพบได้ในผู้ป่วยที่ใช้ยาในขนาดสูงเป็นระยะเวลานานและมักเกิดชั่วคราวไม่รุนแรง เช่น คลื่นไส้ ท้องเสีย ปวดท้อง ปวดศีรษะมึนงง คัด ค่าของเอนไซม์ในตับเพิ่มขึ้น โพแทสเซียมในร่างกายต่ำ ดีซ่าน และอาการ stevens-Johnson syndrome กลุ่มอาการข้างเคียงที่รุนแรงและสามารถเกิดขึ้นได้ เช่น ภาวะตับล้มเหลว ภาวะหัวใจล้มเหลว และมีการของโรคหลอดเลือดหัวใจ เป็นต้น จากงานวิจัย

ของ R. M. Tucker และคณะ (9) แสดงให้เห็นว่า อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยคือ อาการข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินอาหาร ซึ่งได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน เป็นต้น, ภาวะ triglyceride ในเลือดสูง, ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ และการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ transaminases ในตับ นอกจากนี้ยังพบอีกว่าผู้ป่วยสามารถทนต่อยา Itraconazole ได้ดีกว่ายา Miconazole และยา Ketoconazole



รูปที่ 2 แสดงโครงสร้างทางเคมีของยา Itraconazole ($C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$; molecular weight, 705.64; formula, (+)-cis-4[4-[4-[4-[[2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]-1-piperazinyl]phenyl]-2,4-dihydro-2-(1-methylpropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-one.) (8)

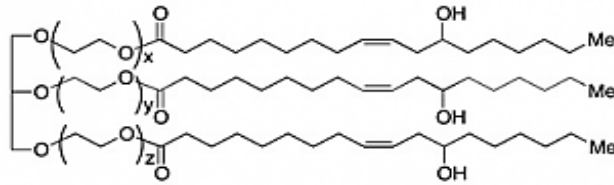
2.2 สารลดแรงตึงผิวในตำรับ

2.2.1 Polyoxyl 35 castor oil (P35) (11)

1) ข้อมูลทั่วไป

P35 มีลักษณะของเหลวมีสีเหลืองอ่อน ใช้เป็น emulsifying agent, solubilizing agent wetting agent ใช้ละลายวิตามินที่ละลายในไขมัน เช่น A, D, E และ K นอกจากนี้ยังใช้ในตำรับ self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) เพื่อเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลในยาอีกด้วย

2) โครงสร้างทางเคมี



รูปที่ 3 แสดงโครงสร้างทางเคมีของ Polyoxyl 35 castor oil (11)

3) คุณสมบัติจำเพาะ

(1) ทางฟิสิกส์เคมี

P35 ประกอบไปด้วยส่วนที่ไม่ชอบน้ำ 83% ซึ่งมีองค์ประกอบหลักคือ glycerol polyethylene glycol ricinoleate และส่วนที่ชอบน้ำ 17% ซึ่งมีองค์ประกอบหลักคือ free polyethylene glycols และ glycerol ethoxylates

(2) ความสามารถในการละลาย

P35 สามารถละลายได้ใน castor oil, chloroform, ethanol, fatty acids, fatty alcohols, olive oil และ น้ำ

(3) ความหนืด

P35 มีความหนืดเท่ากับ 600-850 CPs

(4) การจัดเก็บ

ควรจัดเก็บในภาชนะปิดสนิท ปราศจากแสง ความชื้นที่และเก็บในห้องที่อุณหภูมิต่ำกว่า 25 องศาเซลเซียส

(5) ความคงตัว

สามารถเก็บไว้ได้นานถึง 2 ปี หลังจากวันที่ผลิต

4) ผลการศึกษาและงานวิจัย

จากการศึกษาของ Weerapol และคณะ (12) เป็นการศึกษาการใช้เทคนิคตำรับยาที่เกิดอิมันชันเองได้ของยา Nifedipine ซึ่งจากการศึกษาพบว่าการใช้ P35 สามารถเพิ่มค่าการละลาย

ของยา Nifedipine ได้มากกว่า Polyoxyl 40 castor oil (P40) เมื่อใช้อัตราส่วนของ P35:CCG:DGE เท่ากับ 1:1:8 ซึ่งได้ค่าการละลายที่มากที่สุดคือ 95.8 ± 0.33 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร

Formulation	Ratio of P35:CCG:DGE	Solubility (mg/mL)	Formulation	Ratio of P40:CCG:DGE	Solubility (mg/mL)
1	7:3:0	20.8 ± 0.4	A	7:3:0	27.5 ± 1.7
2	7:2:1	22.8 ± 1.9	B	7:2:1	42.9 ± 1.2
3	7:1:2	41.2 ± 3.0	C	7:1:2	45.4 ± 1.3
4	8:2:0	26.4 ± 1.0	D	8:2:0	32.9 ± 1.8
5	8:1:1	31.8 ± 1.0	E	8:1:1	34.3 ± 2.7
6	9:1:0	23.1 ± 3.2	F	9:1:0	18.6 ± 1.3
7	4:1:5	55.0 ± 0.1	G	4:1:5	55.3 ± 0.6
8	3:1:6	34.6 ± 0.1	H	3:1:6	47.7 ± 0.1
9	2:1:7	84.9 ± 0.7	I	2:1:7	92.4 ± 0.4
10	1:1:8	95.8 ± 0.3	J	1:1:8	92.6 ± 0.5
11	3:2:5	65.6 ± 0.5	K	3:2:5	65.4 ± 0.4
12	2:2:6	81.0 ± 0.3	L	2:2:6	79.9 ± 0.3
13	2:3:5	81.5 ± 3.9	M	2:3:5	78.5 ± 0.1
14	3:3:4	57.7 ± 0.1	N	3:3:4	60.8 ± 0.2
15	2:6:2	27.3 ± 3.7	O	2:6:2	29.8 ± 3.9
16	3:5:2	25.6 ± 3.9	P	3:5:2	30.3 ± 4.7
17	2:5:3	29.2 ± 4.4	Q	2:5:3	35.8 ± 5.4

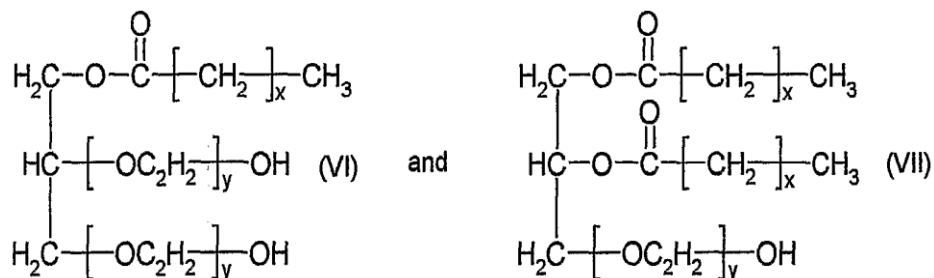
รูปที่ 4 แสดงถึงความสามารถในการเพิ่มค่าการละลายของ P35 และ P40 (12)

2.2.2 Caprylic/capric glyceride (CCG) หรือ Caprylocaproyl polyoxylglycerides (13)

1) ข้อมูลทั่วไป

มีลักษณะเป็นของเหลวกึ่งน้ำมันที่มีสีเหลืองขี้ด มีหน้าที่ในตำรับสำหรับช่วยเพิ่มการละลาย สารก่ออิมัลชัน สารลดแรงตึงผิว สารช่วยให้ความคงตัว และสารช่วยควบคุมการปลดปล่อยตัวยา โดยปกติแล้วมักถูกนำมาใช้ในตำรับที่เกิดอิมัลชันเองได้ และเพิ่มความคงตัวให้กับยารับประทานและยาใช้เฉพาะที่

2) โครงสร้างทางเคมี



รูปที่ 5 แสดงโครงสร้างทางเคมีของสาร CCG (14)

3) คุณสมบัติจำเพาะ

(1) ทางฟิสิกส์เคมี

มีลักษณะเป็นของเหลวกึ่งน้ำมันที่มีสีเหลืองซีด เป็นสารผสมระหว่าง monoester, diester และ triester ของ glycerol มวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 200-400 กรัม/โมล

(2) ความสามารถในการละลาย

สามารถละลายในเมทิลีน คลอไรด์ (methylene chloride) ได้ค่อนข้างดี และกระจายตัวในน้ำร้อน

(3) ความหนืด

CCG มีความหนืดเท่ากับ 80-110 มิลลิปาสคาล (mPa) ที่อุณหภูมิ 20 องศาเซลเซียส

(4) การจัดเก็บ

ควรจัดเก็บให้พ้น แสง ความร้อน ความชื้น และอากาศ

(5) ความคงตัว

เป็นสารที่มีความคงตัวมาก และเป็นสารที่ค่อนข้างเฉื่อยต่อการเกิดปฏิกิริยา แต่สามารถเกิดปฏิกิริยา oxidation ได้

4) ผลการศึกษาและงานวิจัย

จากการศึกษาของ Duy Hieu Truong และคณะ (15) เป็นการพัฒนาดำรับยา โดยใช้เทคนิคตำรับยาที่สามารถเกิดอิมัลชันได้เองเพื่อเพิ่มชีวประสิทธิผลของยา Erlotinib โดยเป็นเปรียบเทียบตัวทำละลายชนิดต่างๆ ซึ่งจากการศึกษาพบว่าการใช้ CCG หรือ labrasol เป็นตัวทำละลายจะช่วยให้ตำรับยา Erlotinib มีค่าการละลายสูงเป็นอันดับ 3 รองจาก transcutool และ PEG 400

Vehicle	Solubility (mg/mL)
Water	3.24±0.45 ($\times 10^{-3}$)
Oils	
Labrafil M 2125 CS	6.90±0.38
Labrafil M 1944 CS	3.88±0.13
Capryol PGMC	6.11±0.38
Labrafac Lipophile WL 1349	0.34±0.01
Peceol	4.26±0.57
Plurol	2.18±0.19
Maisine 35-1	1.97±0.13
Sunflower seed oil	0.13±0.03
Castor oil	0.53±0.08
Surfactants and co-surfactants	
Tween 20	21.90±1.54
Tween 80	12.31±1.16
Span 20	3.47±0.15
Brij 30	21.84±3.04
Capryol 90	20.95±1.83
Labrasol	64.65±5.01
Transcutol HP	96.89±2.35
PEG 400	84.42±1.13

Each value represents the mean±S.D. ($n=3$)
 PEG polyethylene glycol

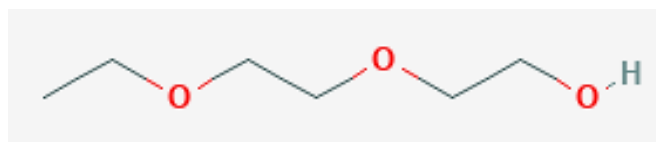
รูปที่ 6 แสดงความสามารถในการเพิ่มค่าการละลายของ CCG (15)

2.2.3 Diethylene glycol monoethyl ether (DGE) (16)

1) ข้อมูลทั่วไป

DGE ใช้เป็นสารทำละลายสำหรับเซลลูโลสเอสเตอร์ แล็กเกอร์ขาวและเรซิน

2) โครงสร้างทางเคมี



รูปที่ 7 แสดงโครงสร้างทางเคมีของ DGE (16)

3) คุณสมบัติจำเพาะ

(1) ทางฟิสิกส์เคมี

DGE ประกอบด้วย ethylene oxide และ 2-ethoxyethanol มีมวลโมเลกุล 134.175

กรัม/โมล มีลักษณะเป็นของเหลว หนืดเล็กน้อย ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น มีรสขม

(2) ความสามารถในการละลาย

DGE ละลายได้ดีในน้ำที่ 25 องศาเซลเซียส ละลายได้ดีมากใน ethyl ether และละลายได้ใน ethanol, acetone, benzene, ether, pyridine และ chloroform

(3) ความหนืด

Diethylene glycol monoethyl ether มีความหนืดเท่ากับ 3.85 mPa.s ที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส

(4) การจัดเก็บ

ควรเก็บแยกจากสาร strong oxidants และ ในสถานที่ที่มีการระบายอากาศดี

(5) ความคงตัว

มีความหนาแน่นน้อยกว่าน้ำ ละลายน้ำและ ถูกออกซิไดซ์อย่างรวดเร็วในอากาศ อาจระเบิดได้

4) ผลการศึกษาและงานวิจัย

จากการศึกษาของ Kikwai L และคณะ (17) เป็นการศึกษาผลของตัวทำละลายต่อการซึมผ่านหนังหมูของยาเมลาโทนินแบบแผ่นแปะ โดยเปรียบเทียบการใช้ตัวทำละลายชนิดต่างๆ ที่แตกต่างกัน ซึ่งจากการศึกษาพบว่าตัวรับที่ใช้ DGE หรือ transcitol สามารถเพิ่มค่าการละลายของตัวรับยาเมลาโทนินแบบแผ่นแปะได้สูงที่สุดคือ 278.546623 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร

Vehicles	Solubility (mg ml ⁻¹)	Flux (μg cm ⁻² h ⁻¹)	K _p (cm h ⁻¹)
Ethyl oleate	0.49±0.08	1.80±0.36	3.67±0.74×10 ⁻³
Isopropyl myristate	0.61±0.01	3.45±0.53	5.66±0.86×10 ⁻³
Water	3.17±0.06	2.26±0.45	7.20±1.43×10 ⁻⁴
Lauroglycol FCC	15.85±1.06	3.18±0.51	1.77±0.32×10 ⁻⁴
Phosal™ 50 PG	71.35±7.90	2.25±0.43	2.15±0.60×10 ⁻⁵
Propylene glycol	100.34±5.60	1.42±0.01	1.41±0.01×10 ⁻⁵
Ethanol	156.87±23.86	2.86±0.54	1.81±0.35×10 ⁻⁵
Labrasol™	159.00±14.68	0.60±0.10	3.78±0.65×10 ⁻⁶
Polyethylene glycol 400	229.90±41.99	2.51±0.58	1.11±0.26×10 ⁻⁵
Transcitol™	278.54±6.23	2.06±0.62	7.39±2.22×10 ⁻⁶
Mineral oil	ND	0.49±0.16	—

รูปที่ 7 แสดงความสามารถในการเพิ่มค่าการละลายของสาร DGE (17)

2.3 แนวทางการเพิ่มค่าการละลายยาที่ละลายน้ำได้ยาก

แนวทางการเพิ่มค่าการละลายของตัวยาทางเภสัชกรรมสามารถจำแนกได้เป็น 3 แนวทางหลักๆ ดังนี้ (18)

2.3.1 การเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางเคมีของตัวยา เช่น การใช้อนุพันธ์ของตัวยา โดยการดัดแปลงที่หมู่ฟังก์ชันของตัวยาให้เป็นอนุพันธ์ที่ละลายน้ำได้ดี และอนุพันธ์ที่ได้ควรเป็นอนุพันธ์ที่สามารถย้อนกลับได้ ซึ่งสามารถเตรียมได้ 2 วิธีคือ 1) การเติมหมู่ที่แตกตัวเป็นไอออนได้ และ 2) การเติมหมู่เพื่อลดจุดหลอมเหลว และการทำเป็นสารประกอบเชิงซ้อน เป็นการเติมสารที่สามารถทำปฏิกิริยากับยาแล้วเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่ละลายน้ำได้ดีขึ้น เช่น Nicotinamide, β -cyclodextrin เป็นต้น

2.3.2 การเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของตัวยา เช่น การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างการจัดเรียงโมเลกุลของตัวยา สามารถทำได้หลายวิธีขึ้นกับโครงสร้างตั้งต้นของตัวยานั้นๆ การลดขนาดอนุภาคของตัวยา ซึ่งจะเป็นการเพิ่มพื้นที่ผิวให้กับตัวยา และพื้นที่ผิวที่เพิ่มขึ้นจะส่งผลให้เพิ่มค่าการละลายของยานั้นๆ ได้

2.3.3 การใช้สารอื่นในตำรับหรือเทคนิคในการผลิต เช่น การใช้ solid dispersion, solid surface dispersion และ SEDDS/SMEDDS เป็นต้น

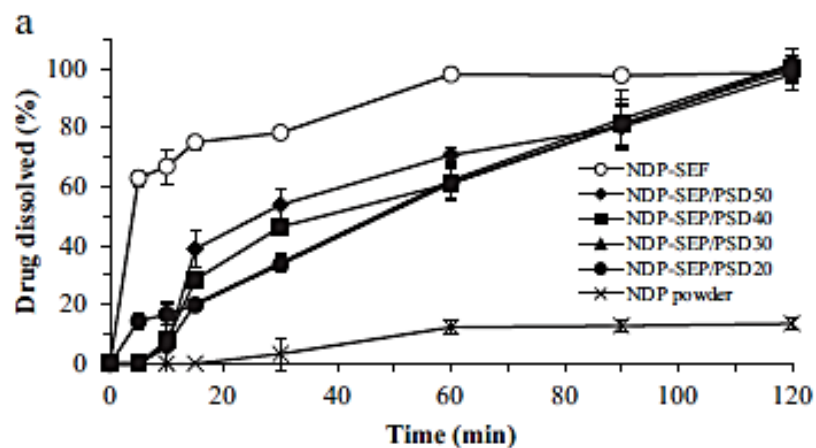
โดยระบบ SEDDS/SMEDDS (19) เป็นส่วนหนึ่งของระบบนำส่งยาชนิดไขมันแต่ไม่ต้องการน้ำดีจากทางเดินอาหารในการกระจายตัว ดังนั้นการเกิดเป็นหยดของอิมัลชันจะเกิดได้อย่างสมบูรณ์มากขึ้น มีขนาดเล็กสม่ำเสมอส่งผลให้มีการดูดซึมยามากขึ้นและลดการแปรปรวนในการดูดซึมยาได้ดี

จากงานวิจัยของ Weerapol และคณะ (20) เรื่อง Fabrication of spontaneous emulsifying powders for improved dissolution of poorly water-soluble drugs ซึ่งผู้วิจัยได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับการเพิ่มค่าการละลายของยาที่มีค่าการละลายน้ำต่ำซึ่งได้แก่ Nifedipine, Felodipine, Manidipine และ Itraconazole โดยใช้ P35, CCG, DGE เป็นสารลดแรงตึงผิว และ

ใช้ fumed silica, porous silicon dioxide, porous calcium silicate เป็นสารตัวพา โดยทำการเปรียบเทียบระบบนำส่งยา 2 รูปแบบ ได้แก่ Fabricate spontaneous emulsifying powders (SEP) และ Liquid spontaneous emulsifying formulation (SEF) จากการศึกษาพบว่าระบบนำส่งยาแบบ SEP ซึ่งจะประกอบไปด้วยตัวยา สารลดแรงตึงผิว และตัวพา สามารถเพิ่มการละลายของยาได้ดีกว่าระบบนำส่งยาแบบ SEF ซึ่งมีส่วนประกอบเพียงแค่ตัวยา และสารลดแรงตึงผิว โดยระบบนำส่งยาแบบ SEP ที่สารลดแรงตึงผิวที่ประกอบไปด้วย P35, CCG, DGE ในอัตราส่วน 1:1:8 และ สารตัวพาซึ่งได้แก่ porous calcium silicate 50% สามารถเพิ่มค่าการละลายได้ดีที่สุด

Formulation	P35 (%)	CCG (%)	DGE (%)	Solid carrier	Amount of solid carrier (%)
SEF	10	10	80	–	–
SEP/FS20	8	8	64	FS	20
SEP/FS30	7	7	56	FS	30
SEP/FS40	6	6	48	FS	40
SEP/FS50	5	5	40	FS	50
SEP/PSD20	8	8	64	PSD	20
SEP/PSD30	7	7	56	PSD	30
SEP/PSD40	6	6	48	PSD	40
SEP/PSD50	5	5	40	PSD	50
SEP/PCS20	8	8	64	PCS	20
SEP/PCS30	7	7	56	PCS	30
SEP/PCS40	6	6	48	PCS	40
SEP/PCS50	5	5	40	PCS	50

รูปที่ 8 แสดงอัตราส่วนของสารลดแรงตึงผิวและสารตัวพาในวิธี SEP และ SEF (20)



รูปที่ 9 แสดงอัตราการละลายของยาที่เตรียมขึ้นด้วยวิธี SEP และ SEF (20)

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 เคมีภัณฑ์

1. Polyoxyl 35 castor oil (Kolliphor[®]) (Lot No. 04321136W0, BASF, Germany)
2. Caprylic/capric glyceride (Imwitor[®])
3. Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol[®]) (Lot No. 6H016036I, CARLO ERBA Reagents, France)
4. Distilled water
5. Sodium chloride (Lot No. 1506196155, Ajax Finechem, Australia)
6. Hydrochloric acid (Lot No. H8040-1-2501, QReC, New zealand)
7. Acetonitrile (Lot No. A1133-4-4001, QReC, New zealand)
8. Methanol (LiChrosolv[®]) (Lot No. I863807, Merck KGaA, Germany)
9. Phosphate buffer
10. Diethylamine (Lot No. A209561701, LOBA CHEMIE, India)
11. Orthophosphoric acid (Lot No. K47754573, Merck KGaA, Switzerland)
12. Itraconazole
13. 2-propanol (LiChrosolv[®]) (Lot No. K49039440, Merck KGaA, Germany)

3.2 เครื่องมือและอุปกรณ์

1. High Performance Liquid Chromatography (HPLC, model G1311C, Aligent Technologies 1260 Infinity plus multiwavelength UV-vis detector, Germany)

2. Zetasizer (model Zetasizer, DKSH, Thailand)
3. Dissolution tester apparatus II (model PWS3C, Pharma Test, Germany)
4. Centrifuge (model MPW-260R, X-Lab Solutions, Poland)
5. Sonicator bath (model WUC-D22H, DAIHAN Scientific, Korea)
6. Orbital Shaker (model NB-101M, N-BIOTEK, Korea)
7. Incubator (model RI 115 (230V), BINDER, Germany)
8. pH meter (model AG 8603, METTLER TOLEDO, Switzerland)

3.3 ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย (20)

3.3.1 การเตรียมตำรับ SEDDS

การเตรียมตำรับ SEDDS ทำได้โดยทำการผสมระหว่าง P35 : CCG: DGE ที่อัตราส่วน 1:1:8 เข้าด้วยกันภายในภาชนะป้องกันแสง จนกระทั่งได้สารละลายใส จากนั้นนำไปผสมกับสารละลายกรดหรือเบสที่ทำการเจือจางให้ได้ความเข้มข้นที่ 5, 10, 25, 50 และ 100% ตามลำดับ ซึ่งกรดที่ใช้ได้แก่ hydrochloric acid ความเข้มข้น 37% w/v และเบสที่ใช้ได้แก่ sodium hydroxide ความเข้มข้น 6 นอร์มอล โดยจะใส่กรดหรือเบสแต่ละความเข้มข้นลงไปอย่างละ 100 ไมโครลิตร ต่อ 1 ตำรับ แล้วจึงนำยา Itraconazole มาบรรจุลงในตำรับ จากนั้นนำไปเขย่าที่ความเร็ว 200 รอบ/นาที ที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส นาน 72 ชั่วโมง

3.3.2 การวิเคราะห์

- 1) วิเคราะห์หาปริมาณของยา Itraconazole ในตำรับต่างๆ โดยเครื่อง high performance liquid chromatography (HPLC)

- (1) ศึกษาปริมาณยาสูงสุดที่สามารถบรรจุในแต่ละความเข้มข้นของกรด-เบส (drug content)

ในขั้นตอนการบรรจุยา Itraconazole ให้ทำการบรรจุยาในแต่ละความเข้มข้นของกรดหรือเบสให้มากเกินพอ แล้วนำไปเขย่า 72 ชั่วโมง หลังจากนั้นนำไปปั่นเหวี่ยงด้วยเครื่อง centrifuge ด้วยความเร็ว 1,000 รอบต่อนาที เป็นเวลา 10 นาที

และนำส่วนที่ใสไปทำการเจือจางด้วย 2-propanol จากนั้นจึงนำไปวิเคราะห์ด้วยเครื่อง HPLC โดยใช้ ACE[®] C18 column ซึ่ง mobile phase ที่ใช้ได้แก่ acetonitrile 740 มิลลิลิตร และน้ำ 740 มิลลิลิตร ผสมกับ diethylamine 1 มิลลิลิตร ซึ่งปรับ pH ด้วย orthophosphoric acid จนได้ pH 2.45 โดย mobile phase ที่ใช้ทุกชนิดต้องนำมากรองผ่าน membrane ขนาด 0.22 ไมโครเมตร และนำไป sonicate ก่อนใช้ โดยอัตราส่วนของ mobile phase ที่ใช้ได้แก่ 63:37 (acetonitrile : น้ำผสมกับ diethylamine และ orthophosphoric acid) โดยใช้ flow rate เป็น 1.0 มิลลิลิตร/นาที่ และ UV detector wavelength 263 นาโนเมตร

3.3.3 ศึกษาสมบัติของตำรับ ดังนี้

1) ศึกษาขนาดของอนุภาคด้วยเครื่อง Zetasizer

นำสูตรตำรับ SEF ที่เตรียมได้มาเจือจางด้วยน้ำ 199 เท่า จากนั้นนำไปวัดขนาดของอนุภาคด้วยเครื่อง Zetasizer โดยใช้ disposable cuvette รุ่น ZEN0040 อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส และ equilibration time 120 นาที โดยทำการศึกษาจำนวน 3 ครั้ง ต่อ 1 ความเข้มข้น (n=3)

3.3.4 ศึกษาการทดสอบการละลาย (*in vitro* dissolution study)

ศึกษาการทดสอบการละลายด้วย dissolution apparatus II ซึ่งตัวกลางที่ใช้คือ simulate gastric fluid usp (SGF) ที่ปราศจากเอนไซม์ปริมาตร 900 มิลลิลิตร โดยควบคุมอุณหภูมิที่ 37 ± 0.5 องศาเซลเซียส และใช้ rotation speed เท่ากับ 50 รอบต่อนาที จากนั้นเก็บสารละลายตัวอย่าง 5 มิลลิลิตร ผ่าน membrane ชนิด nylon ขนาด 0.45 ไมโครเมตร ที่เวลา 5, 10, 15, 30, 60, 90 และ 120 นาที โดยทำการศึกษาจำนวน 3 ครั้ง ต่อ 1 ความเข้มข้น (n=3)

1) ขั้นตอนการเตรียม SGF เตรียมได้โดยการนำ sodium chloride 2 กรัม และ

hydrochloric acid เข้มข้น 7 มิลลิลิตร มาละลายด้วยน้ำ จากนั้นปรับปริมาตรด้วยน้ำจนได้สารละลายปริมาตร 1,000 มิลลิลิตร

- 2) ขั้นตอนการเตรียมยาสำหรับทดสอบการละลาย เตรียมได้โดยการนำยา Itraconazole 100 มิลลิกรัม มาละลายในยาพื้น (P35 : CCG: DGE ที่อัตราส่วน 1 : 1 : 8) ปริมาตร 10 มิลลิลิตร สำหรับตำรับที่เดิมกรด hydrochloric acid ที่ความเข้มข้นต่างๆ และ ปริมาตร 40 มิลลิลิตร สำหรับตำรับยาที่เดิมเบส sodium hydroxide ที่ความเข้มข้นต่างๆ

3.3.5 ศึกษาความคงตัวของตำรับ (stability)

ศึกษาโดยการนำตำรับที่เตรียมได้ของยา Itraconazole ที่มีความเข้มข้นของกรด HCl ที่ 5 และ 10% มาทดสอบใน 2 สภาวะ สภาวะแรกคือที่อุณหภูมิ 25 ± 2 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ $60 \pm 5\%$ เป็นระยะเวลา 15 วัน และสภาวะที่สองที่อุณหภูมิ 40 ± 2 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ $75 \pm 5\%$ เป็นระยะเวลา 15 วันเช่นกัน หลังจากนั้นนำไปเก็บที่สภาวะดังกล่าวแล้วจะนำตำรับดังกล่าวมาเปรียบเทียบลักษณะทางกายภาพด้วยตาเปล่า วัดขนาดอนุภาคด้วยเครื่อง Zetasizer (model Zetasizer, DKSH, Thailand) และหาปริมาณยาที่เหลืออยู่ในตำรับดังกล่าวด้วยเครื่อง High Performance Liquid Chromatography (HPLC, model G1311C, Aligent Technologies 1260 Infinity plus multiwavelength UV-vis detector, Germany) โดยจะนำผลของตำรับที่มีความเข้มข้นของกรด HCl ที่เท่ากัน ขณะก่อนและหลังทำการทดสอบความคงตัวมาทำการเปรียบเทียบกันเพื่อดูความแตกต่าง

3.3.6 ศึกษา pH ของตำรับ

ศึกษาโดยการนำตำรับที่เตรียมได้ของยา Itraconazole ทุกความเข้มข้นของกรด-เบสมาทำการวัด pH ซึ่งจะทำการวัด pH ของยาพื้นที่ใส่กรด-เบสแต่ละความเข้มข้น (ไม่ใส่ยา) และวัด pH ของตำรับหลังจากทำ dissolution test โดยทำการวัดความเข้มข้นละ 3 ครั้ง ($n=3$)

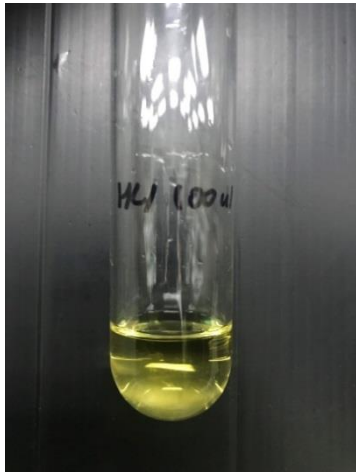
บทที่ 4

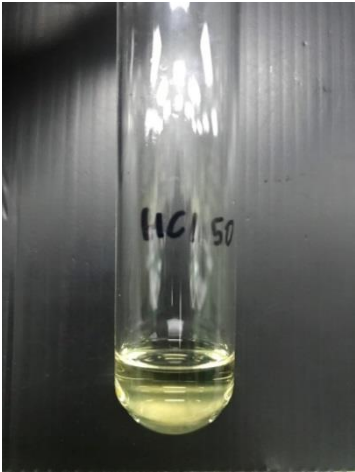
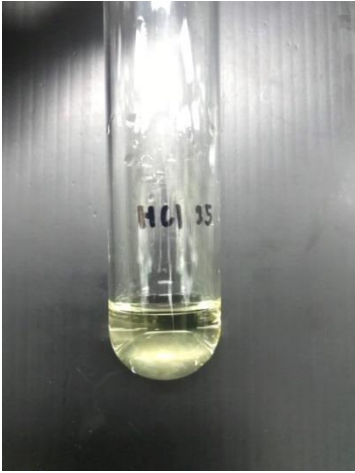
ผลการวิจัย

4.1 ผลการศึกษาการเตรียมตำรับนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้ขึ้นเอง

การพัฒนาตำรับโดยใช้ระบบนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันได้ขึ้นเอง ที่ได้จากการผสมยา Itraconazole ด้วย น้ำมัน สารลดแรงตึงผิวและสารลดแรงตึงผิวร่วม ได้แก่ P35 : CCG : DGE ที่อัตราส่วน 1 : 1 : 8 จำนวน 3 มิลลิลิตร ที่ทำการเติมด้วย 37% hydrochloric acid และ 6 นอร์มอล sodium hydroxide ที่ความเข้มข้น 5, 10, 25, 50 และ 100% ตามลำดับ ปริมาตร 100 ไมโครลิตร จากนั้นนำไปเขย่าเป็นเวลา 72 ชั่วโมง จากนั้นนำไปปั่นเหวี่ยงด้วยเครื่องปั่นเหวี่ยงด้วยความเร็ว 1,000 รอบต่อนาที เป็นเวลา 10 นาที

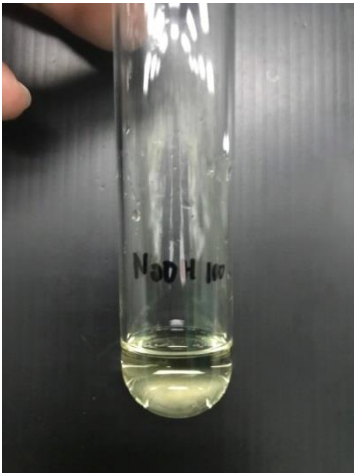
พบว่าตำรับที่มีความเข้มข้นของกรดสูงสุด นั่นคือความเข้มข้นที่ 100% ของ concentration hydrochloric acid ทำให้สีของตำรับเกิดสีเหลืองได้สูงสุด ซึ่งลักษณะของตำรับที่ได้เป็นไปตามตารางที่ 1

ตำรับ SEDDS	ลักษณะทางกายภาพ
100 μ L HCl + ITZ	

ตำรับ SEDDS	ลักษณะทางกายภาพ
50 μ L HCl + ITZ	
25 μ L HCl + ITZ	
10 μ L HCl + ITZ	

ตำรับ SEDDS	ลักษณะทางกายภาพ
5 μ L HCl + ITZ	
ITZ (non-acid and base)	
5 μ L NaOH + ITZ	

ตำรับ SEDDS	ลักษณะทางกายภาพ
10 μ L NaOH + ITZ	
25 μ L NaOH + ITZ	
50 μ L NaOH + ITZ	

ตำรับ SEDDS	ลักษณะทางกายภาพ
100 μ L NaOH + ITZ	

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะทางกายภาพของตำรับ SEDDS ที่เตรียมขึ้น

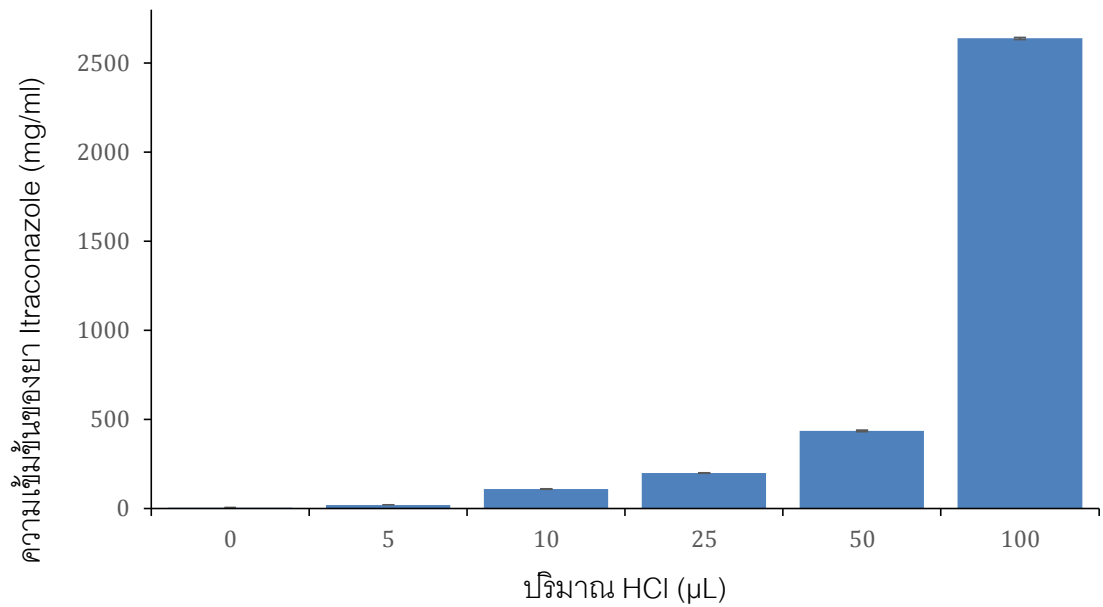
โดยทั่วไปแล้วสีของตำรับที่เตรียมได้จะมีสีเหลืองอ่อนและใส และพบว่าตำรับที่มีความเข้มข้นของกรด-เบสที่มากขึ้นจะทำให้สีของตำรับมีความเข้มเพิ่มมากขึ้น

4.2 ผลการศึกษาปริมาณยาสูงสุดในตำรับ

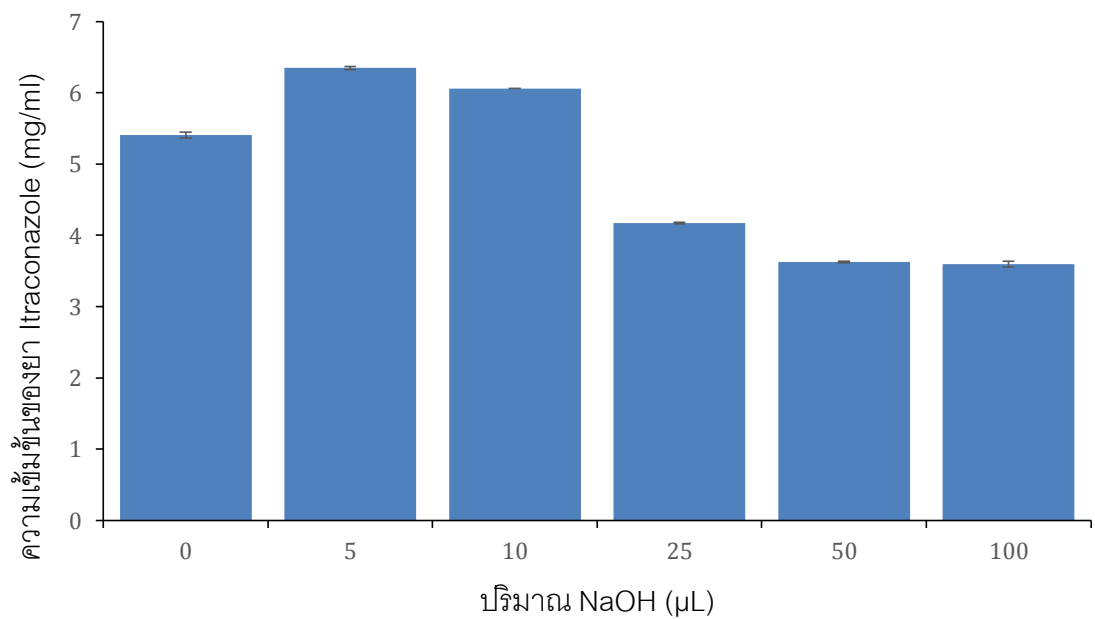
การศึกษาปริมาณยาสูงสุดที่สามารถบรรจุลงในตำรับยาที่ความเข้มข้นของกรด-เบส ที่ความเข้มข้นต่างๆ โดยการนำส่วนที่ใสหลังจากนำไปเข้าเครื่องปั่นเหวี่ยง จากนั้นนำมาเจือจางด้วย 2-propanol ให้ได้พื้นที่ได้กราฟจากการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง high performance liquid chromatography (HPLC) ให้อยู่ในช่วงพื้นที่ได้กราฟของ standard curve จากนั้นนำค่าพื้นที่ได้กราฟที่ได้มาทำการคำนวณเพื่อหาปริมาณยาที่สามารถบรรจุลงในตำรับที่ความเข้มข้นต่างๆ

พบว่าผลการศึกษาปริมาณยาสูงสุดที่สามารถบรรจุในตำรับของยา Itraconazole โดยตำรับที่มีความเข้มข้นที่ 5, 10, 25, 50 และ 100% ของ hydrochloric acid ปริมาตร 100 ไมโครลิตร สามารถบรรจุยาซึ่งมีความเข้มข้นเท่ากับ 20.48, 108.31, 199.07, 435.13 และ 2637.14 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร และตำรับที่มีความเข้มข้นที่ 5, 10, 25, 50 และ 100% ของ sodium hydroxide ปริมาตร 100 ไมโครลิตร สามารถบรรจุยาโดยมีความเข้มข้นเท่ากับ 6.34, 4.17, 3.62 และ 3.59 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร และในตำรับที่ไม่ได้มีการเติมทั้งกรด-เบส สามารถบรรจุยาให้มีความ

เข้มข้นได้เท่ากับ 5.40 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งพบว่าปริมาณความเข้มข้นของกรดแปรผันตามปริมาณสูงสุดของการบรรจุยาลงในตำรับดังรูปที่ 11 และ 12



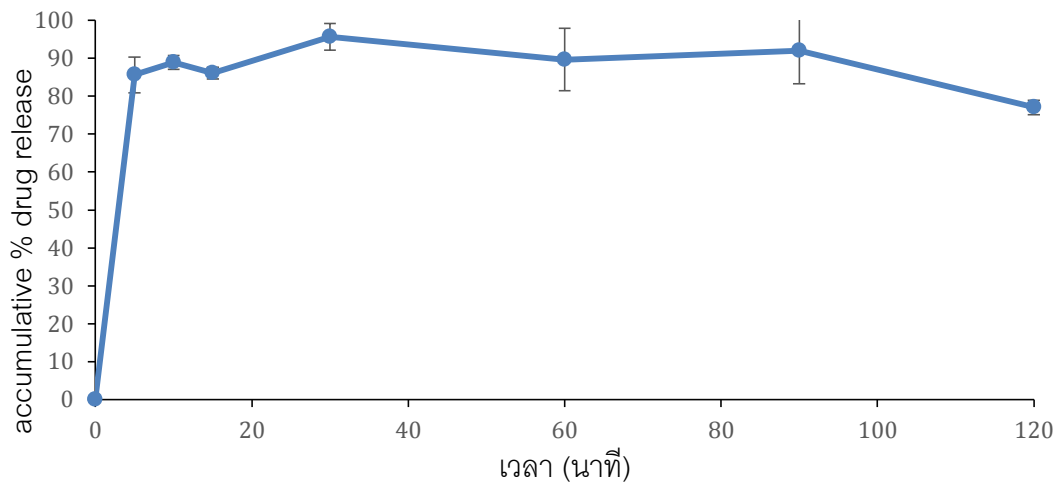
รูปที่ 10 แสดงความเข้มข้นของยา Itraconazole ในกรดที่ความเข้มข้นต่างๆ



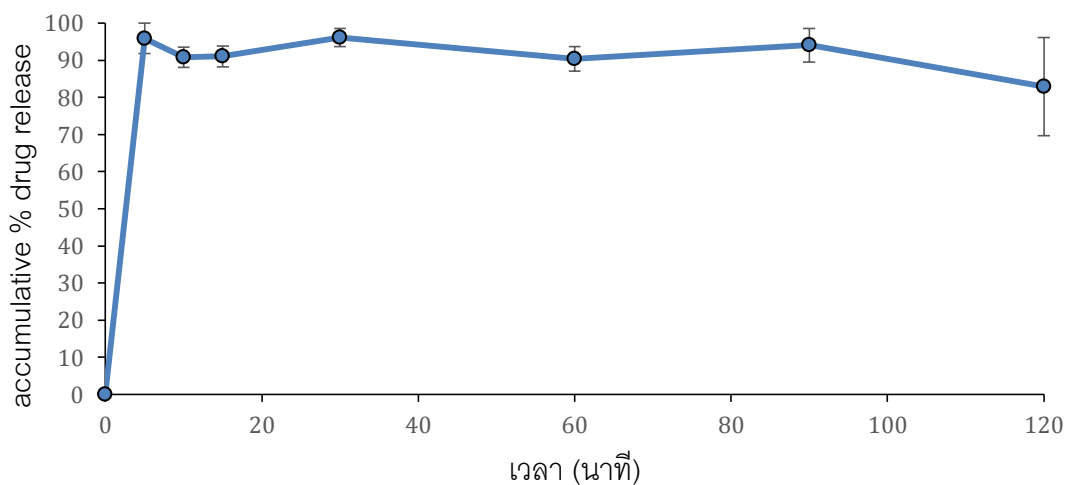
รูปที่ 11 ความเข้มข้นของยา Itraconazole ในเบสที่ความเข้มข้นต่างๆ

4.3 ผลการศึกษาการละลายของยา Itraconazole

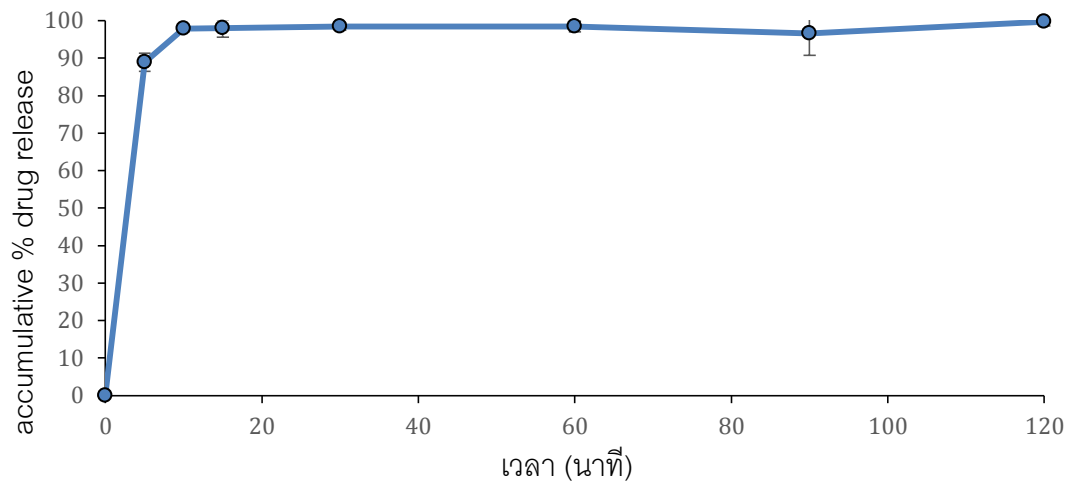
การศึกษากการละลายของยา Itraconazole ด้วยตัวกลางที่เป็น SGF (pH 1.2) เพื่อหาการปลดปล่อยยาออกจากอิมัลชัน โดยการแสดงผลระหว่าง accumulative % drug release กับเวลา พบว่าได้ผลดังกราฟต่อไปนี้



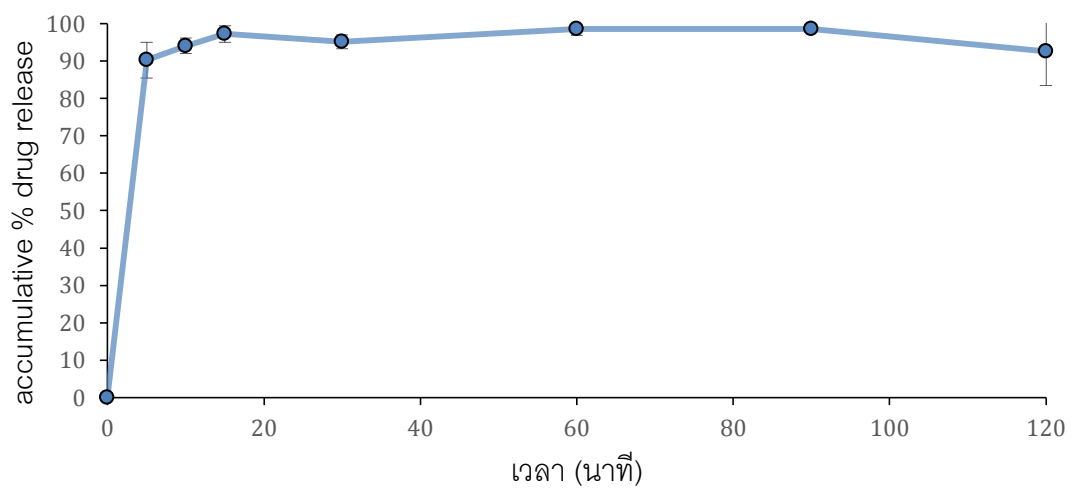
รูปที่ 13 แสดงผล dissolution ของตำรับยา Itraconazole ที่เติมกรด HCl เทียบเท่ากับ 10 μ L (10% HCl) จำนวน 100 μ L



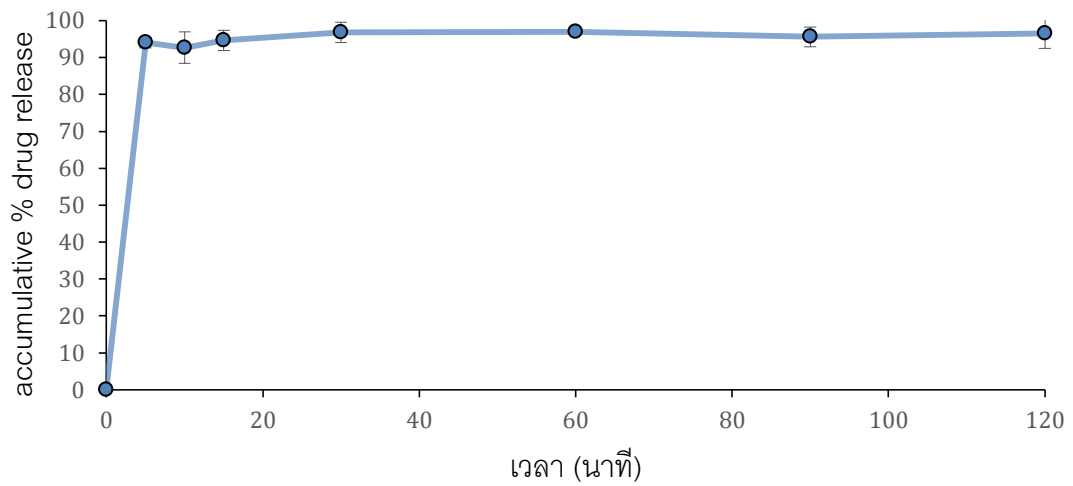
รูปที่ 12 แสดงผล dissolution ของตำรับยา Itraconazole ที่เติมกรด HCl เทียบเท่ากับ 5 μ L (5% HCl) จำนวน 100 μ L



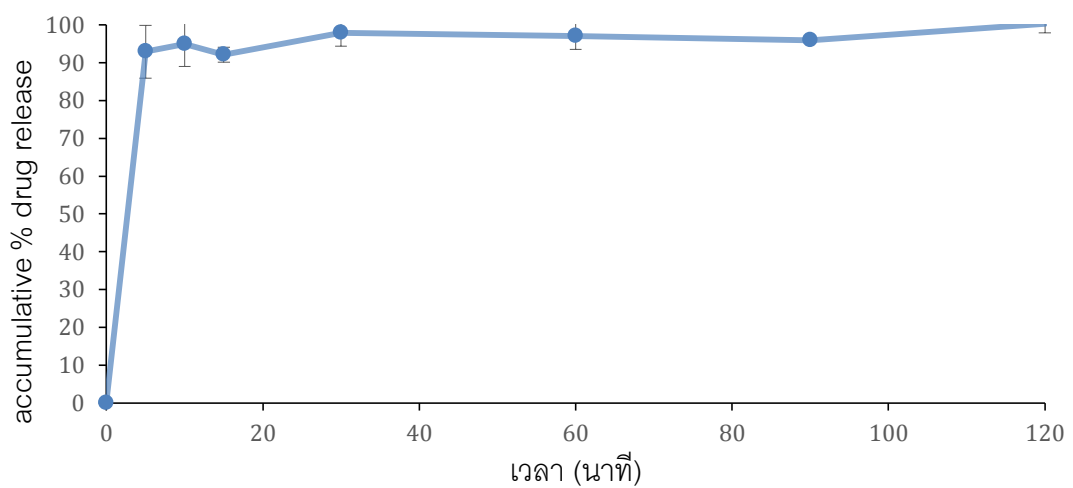
รูปที่ 13 แสดงผล dissolution ของตำรับยา Itraconazole ที่ไม่ได้เติมกรด-เบส



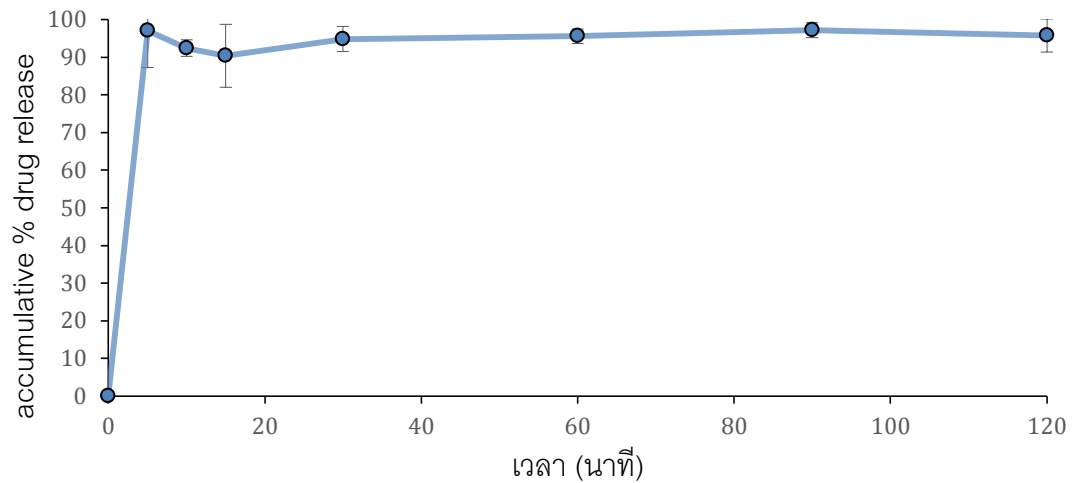
รูปที่ 14 แสดงผล dissolution ของตำรับยา Itraconazole ที่เติมเบส NaOH เทียบเท่ากับ 5 μL
(5% NaOH) จำนวน 100 μL



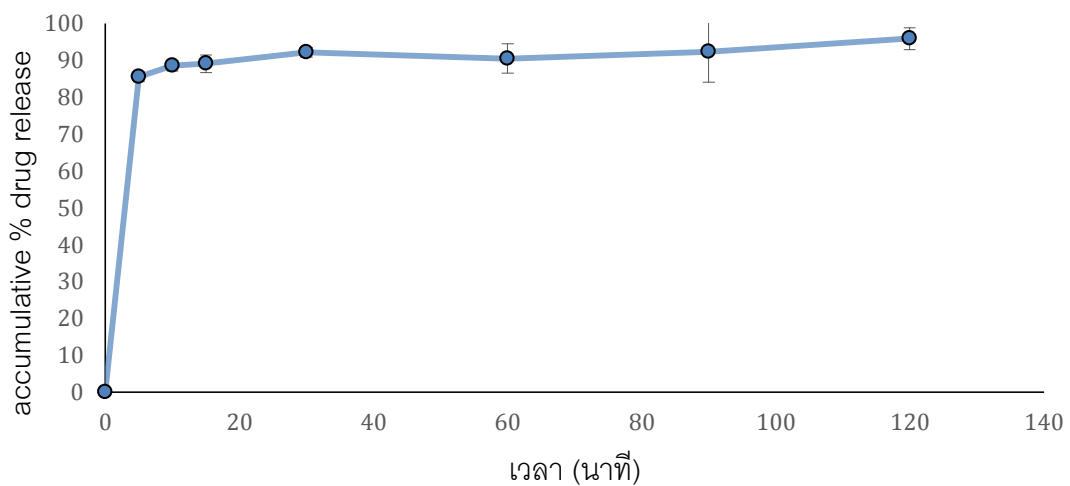
รูปที่ 15 แสดงผล dissolution ของตำรับยา Itraconazole ที่เติมเบส NaOH เทียบเท่ากับ 10 μ L (10% NaOH) จำนวน 100 μ L



รูปที่ 16 แสดงผล dissolution ของตำรับยา Itraconazole ที่เติมเบส NaOH เทียบเท่ากับ 25 μ L (25% NaOH) จำนวน 100 μ L



รูปที่ 17 แสดงผล dissolution ของตำรับยา Itraconazole ที่เติมเบส NaOH เทียบเท่ากับ 50 μL (50% NaOH) จำนวน 100 μL



รูปที่ 18 แสดงผล dissolution ของตำรับยา Itraconazole ที่ได้ทำการเติมเบส NaOH เทียบเท่ากับ 100 μL (25% NaOH) จำนวน 100 μL

พบว่าปริมาณความเข้มข้นของกรดและเบสในแต่ละความเข้มข้น ไม่ได้ส่งผลต่อการปลดปล่อยของยาในตำรับ ยกเว้นตำรับที่ใช้ความเข้มข้นของ HCl ที่ 25, 50 และ 100 ไมโครลิตร นั้นได้กราฟที่ไม่สอดคล้องกับความเป็นจริง

4.4 ผลการศึกษาขนาดอนุภาคของการเกิดอิมัลชัน

จากการศึกษาขนาดอนุภาคของตำรับ SEF ของยา Itraconazole และ Ibuprofen ที่ความเข้มข้นของกรด HCl ที่ 5 และ 10% (เทียบเท่ากับ 5 และ 10 ไมโครลิตร ของ hydrochloric acid) ซึ่งนำมาเจือจางด้วยน้ำ 199 เท่า พบว่าได้ผลเปรียบเทียบดังตารางที่ 2

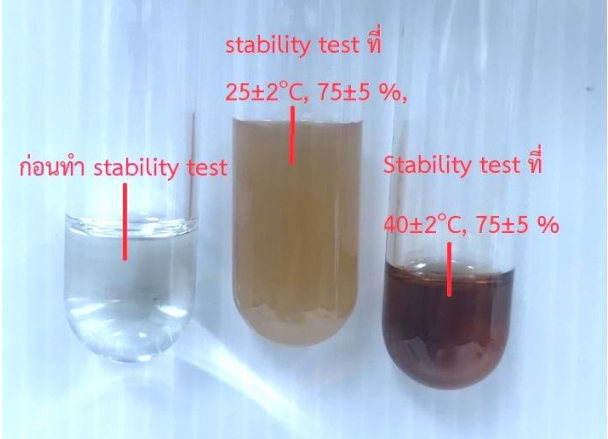
Sample Name	Z-Average (d.nm)	Pdl
5 μ L HCl Itraconazole	35.57	0.232
10 μ L HCl Itraconazole	28.45	0.117
5 μ L HCl Ibuprofen	93.46	0.463
10 μ L HCl Ibuprofen	138.22	0.300

ตารางที่ 2 แสดงขนาดอนุภาคการเกิดอิมัลชันในยา Itraconazole และ Ibuprofen ที่เตรียมโดยเทคนิค SEDDS

จากตารางที่ 2 ในส่วนของตำรับยา Itraconazole พบว่าตำรับที่ใช้ความเข้มข้นของ HCl จำนวน 10 μ L นั้นให้ขนาดของอนุภาคอิมัลชันเล็กกว่าที่ใช้ HCl ความเข้มข้น 5 ไมโครลิตร ซึ่งตรงข้ามกับขนาดอนุภาคอิมัลชันที่วัดได้ในตำรับยา ibuprofen

4.5 ผลการศึกษาคงตัว (stability test)

จากการศึกษาคงตัวของยา Itraconazole ที่ตำรับความเข้มข้นของ HCl ที่ 5 และ 10 ไมโครลิตร ที่สภาวะทั้งสองสภาวะ โดยนำลักษณะทางกายภาพและปริมาณยาที่คงเหลือมาเทียบกับกับตำรับที่เตรียมได้ก่อนทำ stability test ได้ผลดังตารางที่ 3

ตำรับ SEDDS		ก่อนทำ Stability test	หลังทำ Stability test 30±2°C, 75±5 %, 15 วัน	หลังทำ Stability test 40±2°C, 75±5 %, 15 วัน
5 µL HCl + ITZ	ลักษณะทาง กายภาพ	 stability test ที่ 25±2°C, 75±5 %, Stability test ที่ 40±2°C, 75±5 % ก่อนทำ stability test		
	ปริมาณยาที่ เหลืออยู่ (%)	100±3.25	4.85±3.84	4.24±2.44
10 µL HCl + ITZ	ลักษณะทาง กายภาพ	 หลังทำ Stability test 25±2°C, 75±5 % หลังทำ Stability test 40±2°C, 75±5 % ก่อนทำ Stability test		
	ปริมาณยาที่ เหลืออยู่ (%)	100±2.56	1.53±3.12	1.25±2.11

ตารางที่ 3 แสดงผลการทำ stability ของยา Itraconazole ที่สภาวะต่างๆ

จากตารางที่ 3 พบว่าลักษณะทางกายภาพของตำรับทั้งสองความเข้มข้นเกิดสีน้ำตาลเข้มเพิ่มขึ้นตามสภาวะการทดสอบ โดยในสภาวะแรงจะทำให้สีของตำรับมีความเข้มมากที่สุดรองลงมาเป็นที่สภาวะปกติ และก่อนทำ stability test ตามลำดับ และปริมาณยาที่เหลืออยู่ในตำรับเมื่อเวลาผ่านไป 15 วัน โดยตำรับที่มีความเข้มข้นของกรด HCl จำนวน 5 ไมโครลิตร สภาวะปกติและ

สภาวะเร่งเหลือปริมาณยาอยู่เพียง 4.85% และ 4.24% ตามลำดับ และตำรับที่มีความเข้มข้นของ HCl จำนวน 10 ไมโครลิตร ที่สภาวะปกติและสภาวะเร่งพบว่าเหลือปริมาณยาเท่ากับ 1.53 และ 1.25% ตามลำดับ

4.6 ผลการศึกษา pH ของตำรับ

จากการศึกษาผลของการเปลี่ยนแปลง pH ของตำรับก่อน-หลัง การทดสอบ dissolution test โดยการวัดค่า pH ของตำรับต่างๆ ด้วยเครื่อง pH meter โดยได้ผลดังตารางที่ 4

ตำรับ	pH
HCl 5 μ L + ITZ	0.64
HCl 10 μ L + ITZ	0.52
HCl 25 μ L + ITZ	0.33
HCl 50 μ L + ITZ	0.21
HCl 100 μ L + ITZ	0.08
NaOH 5 μ L + ITZ	8.52
NaOH 10 μ L + ITZ	9.69
NaOH 25 μ L + ITZ	10.68
NaOH 50 μ L + ITZ	11.60
NaOH 100 μ L + ITZ	12.78

ตารางที่ 4 แสดง pH ของตำรับต่างๆ ก่อนทำ dissolution test

ตำรับ	เวลา (นาที)	pH
HCl 5 μ L + ITZ	5	1.11
	10	1.10
	15	1.08
	30	1.09
	60	1.10
	90	1.09
	120	1.11

ตารางที่ 5 แสดง pH ของตำรับที่ใส่ HCl ความเข้มข้น 5 μ L หลังทำ dissolution test

ตำรับ	เวลา (นาที)	pH
HCl 10 μ L + ITZ	5	1.09
	10	1.09
	15	1.09
	30	1.09
	60	1.09
	90	1.10
	120	1.12

ตารางที่ 6 แสดง pH ของตำรับที่ใส่ HCl ความเข้มข้น 10 μ L หลังทำ dissolution test

ตำรับ	เวลา (นาที)	pH
HCl 25 μ L + ITZ	5	1.13
	10	1.12
	15	1.11
	30	1.13
	60	1.13
	90	1.12
	120	1.11

ตารางที่ 6 แสดง pH ของตำรับที่ใส่ HCl ความเข้มข้น 25 μ L หลังทำ dissolution test

ตำรับ	เวลา (นาที)	pH
HCl 50 μ L + ITZ	5	1.15
	10	1.15
	15	1.16
	30	1.17
	60	1.15
	90	1.16
	120	1.15

ตารางที่ 8 แสดง pH ของตำรับที่ได้ HCl ความเข้มข้น 50 μ L หลังทำ dissolution test

ตำรับ	เวลา (นาที)	pH
HCl 100 μ L + ITZ	5	1.00
	10	1.03
	15	1.02
	30	1.03
	60	1.01
	90	1.00
	120	1.00

ตารางที่ 7 แสดง pH ของตำรับที่ได้ HCl ความเข้มข้น 100 μ L หลังทำ dissolution test

ตำรับ	เวลา (นาที)	pH
ITZ (non acid and base)	5	1.09
	10	1.11
	15	1.09
	30	1.10
	60	1.10
	90	1.10
	120	1.09

ตารางที่ 8 แสดง pH ของตำรับที่ไม่ได้ใส่กรด-เบส หลังทำ dissolution test

ตำรับ	เวลา (นาที)	pH
NaOH 5 μ L + ITZ	5	1.06
	10	1.08
	15	1.09
	30	1.09
	60	1.09
	90	1.09
	120	1.08

ตารางที่ 9 แสดง pH ของตำรับที่ใส่ NaOH ความเข้มข้น 5 μ L หลังทำ dissolution test

ตำรับ	เวลา (นาที)	pH
NaOH 10 μ L + ITZ	5	1.12
	10	1.11
	15	1.10
	30	1.08
	60	1.08
	90	1.07
	120	1.08

ตารางที่ 10 แสดง pH ของตำรับที่ใส่ NaOH ความเข้มข้น 10 μ L หลังทำ dissolution test

ตำรับ	เวลา (นาที)	pH
NaOH 25 μ L + ITZ	5	1.12
	10	1.11
	15	1.11
	30	1.11
	60	1.12
	90	1.11
	120	1.13

ตารางที่ 11 แสดง pH ของตำรับที่ใส่ NaOH ความเข้มข้น 25 μ L หลังทำ dissolution test

ตำรับ	เวลา (นาที)	pH
NaOH 50 μ L + ITZ	5	1.11
	10	1.09
	15	1.11
	30	1.09
	60	1.09
	90	1.08
	120	1.10

ตารางที่ 12 แสดง pH ของตำรับที่ได้ NaOH ความเข้มข้น 50 μ L หลังทำ dissolution test

ตำรับ	เวลา (นาที)	pH
NaOH 100 μ L + ITZ	5	1.11
	10	1.11
	15	1.12
	30	1.11
	60	1.09
	90	1.11
	120	1.10

ตารางที่ 13 แสดง pH ของตำรับที่ได้ NaOH ความเข้มข้น 100 μ L หลังทำ dissolution test

บทที่ 5

สรุปและวิจารณ์ผลการวิจัย

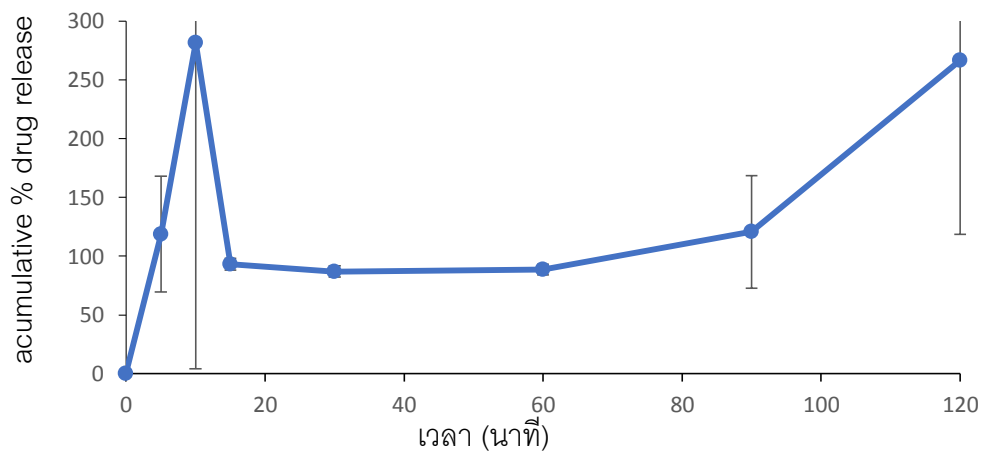
ยา Itraconazole เป็นยาในกลุ่ม synthetic triazole มีคุณสมบัติเด่นโดยออกฤทธิ์ในการต้านเชื้อราที่ผิวหนังได้ดี โดยกลไกการออกฤทธิ์ของยา Itraconazole นี้จะไปยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P-450 ของเชื้อรา ผลที่ได้ทำให้การสังเคราะห์ ergosterol ของเชื้อราลดลง โดยยา Itraconazole เป็นยาที่มีความเป็นพิษที่ค่อนข้างต่ำ เป็นยาที่มีคุณสมบัติเป็นเบสอ่อน มีค่าการละลายน้ำต่ำมาก (1 นาโนกรัม/มิลลิลิตร) แต่สามารถละลายได้ดีในไขมัน และมีค่าชีวประสิทธิผลค่อนข้างต่ำ ดังนั้นการเพิ่มค่าการละลายของยาจึงเป็นสิ่งที่จำเป็น

ซึ่งพบว่าวิธีการเพิ่มค่าการละลายโดยเทคนิคการเกิดระบบอิมัลชันขึ้นได้เองนั้นเป็นวิธีการที่ทำได้โดยง่าย ซึ่งสามารถเตรียมได้โดยการนำน้ำมัน สารลดแรงตึงผิว และสารลดแรงตึงผิวร่วม ซึ่งจากการศึกษาครั้งนี้ได้เลือกใช้สารได้แก่ CCG : P35 : DGE เท่ากับ 1 : 1 : 8 ซึ่งสามารถกักเก็บตัวยา Itraconazole ได้สูงที่สุด จึงได้นำสูตรตำรับนี้มาทำการศึกษาต่อ โดยการศึกษาได้นำ 37% w/v HCl และ 6 นอร์มอล NaOH มาทำการศึกษาถึงผลในการเพิ่มค่าการละลายของยาในตำรับ ซึ่งได้เลือกใช้ปริมาณกรด-เบสที่ 5, 10, 25, 50 และ 100 ไมโครลิตร

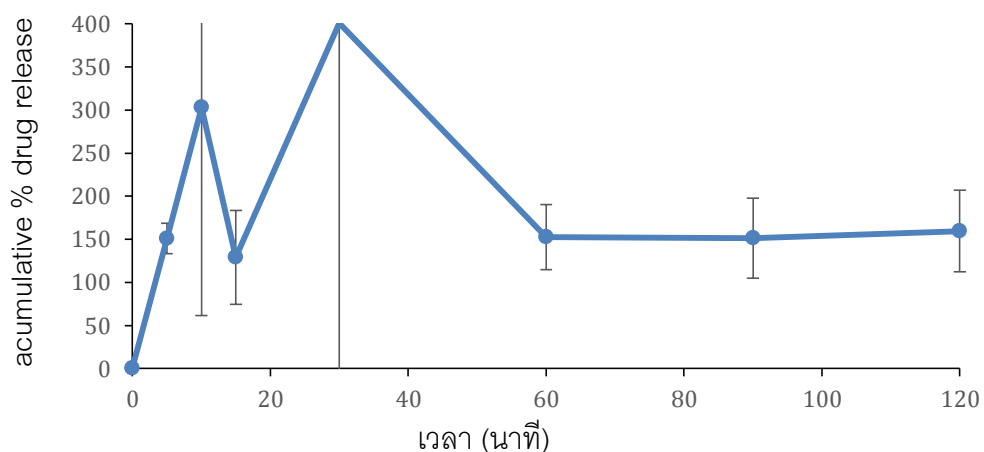
จากการศึกษาปริมาณยาสูงสุดที่สามารถบรรจุได้ในตำรับโดยการศึกษาที่ความเข้มข้นต่างๆ โดยพบว่า ปริมาณกรดที่มากขึ้นจะทำให้การละลายของยา Itraconazole เพิ่มขึ้น ซึ่งในการตำรับที่ใช้ HCl จำนวน 100 ไมโครลิตร นั้นเพิ่มค่าการละลายของยา Itraconazole ได้สูงที่สุด ส่วนในตำรับที่เติม NaOH ผลพบว่าให้ค่าการละลายของยาได้ไม่แตกต่างกัน

จากการศึกษาการละลายของยา Itraconazole ที่ความเข้มข้นต่างๆของกรด-เบส พบว่าในทุกตำรับนั้นมักให้การปลดปล่อยของยาได้เท่าๆกันโดย เมื่อเวลาผ่านช่วง 15 นาทีไป จะทำการปลดปล่อยตัวยาจนหมด แต่ในตำรับของกรดที่มีปริมาณตั้งแต่ 25 ไมโครลิตรขึ้นไป เมื่อทำการ

วิเคราะห์ด้วยเครื่อง HPLC ส่งผลทำให้ได้กราฟที่แปลกไปและไม่คงที่ ทำให้สภาวะที่ใช้ในการวิเคราะห์ไม่เหมาะสมต่อการแยกยาออก ทำให้ได้ค่าที่แปรปรวนไปจากความจริงอย่างมาก ทำให้ผู้ทำการทดลองได้ทำการนำผลการทดลองการละลายของตำรับกรดที่ใช้ปริมาณมากกว่า 25 ไมโครลิตรขึ้นไปออกผลการศึกษา กราฟที่ได้เป็นดังนี้



รูปที่ 21 แสดงผล dissolution ของตำรับยา Itraconazole ที่เติมกรด HCl เทียบเท่ากับ 25 μL (25% HCl) จำนวน 100 μL



รูปที่ 22 แสดงผล dissolution ของตำรับยา Itraconazole ที่เติมกรด HCl เทียบเท่ากับ 50 μL (50% HCl) จำนวน 100 μL

เอกสารอ้างอิง

1. Pubchem. [Online]. [cited 2018 January 15. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/itraconazole#section=Top>
2. Hong J, Kim J, Song Y, Park J, Kim C. A new self-emulsifying formulation of itraconazole with improved dissolution and oral absorption. *Journal of Controlled Release*. 2006;110(2):332-8.
3. Mali KK, Dhawale SC, Dias RJ. Microemulsion based bioadhesive gel of itraconazole using tamarind gum: in-vitro and ex-vivo evaluation. *Marmara Pharmaceutical Journal*. 2017;21(3):688-700.
4. ยศนันท์ วีระพล. การเพิ่มการละลายและการดูดซึมของยาละลายน้ำยากรูปแบบรับประทานโดยอาศัยระบบนำส่งยาชนิดไขมัน. 2017.
5. วริษฐา ศิลาอ่อน. ระบบนำส่งยาที่เกิดอิมัลชัน/ไมโครอิมัลชันเองของยาค่าการละลายน้ำต่ำสำหรับการให้ทางปาก. *วารสารวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี*. 2015 1-4;(1): p. 59-81.
6. De Beule K. Itraconazole: pharmacology, clinical experience and future development. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1996;6(3):175-181.
7. Drug information handbook. 26th ed. [Hudson, Ohio]: Lexicomp; 2017.
8. Itraconazole - DrugBank [Internet]. Drugbank.ca. 2018 [cited 20 February 2018]. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01167>.
9. Tucker R, Haq Y, Denning D, Stevens D. Adverse events associated with itraconazole in 189 patients on chronic therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1990;26(4):561-566.
10. Itraconazole: Indication, dosage, side Effect, precaution | MIMS.com Thailand [Internet]. Mims.com. 2018 [cited 23 February 2018]. Available from: <http://www.mims.com/thailand/drug/info/itraconazole/?type=brief&mtype=generic>

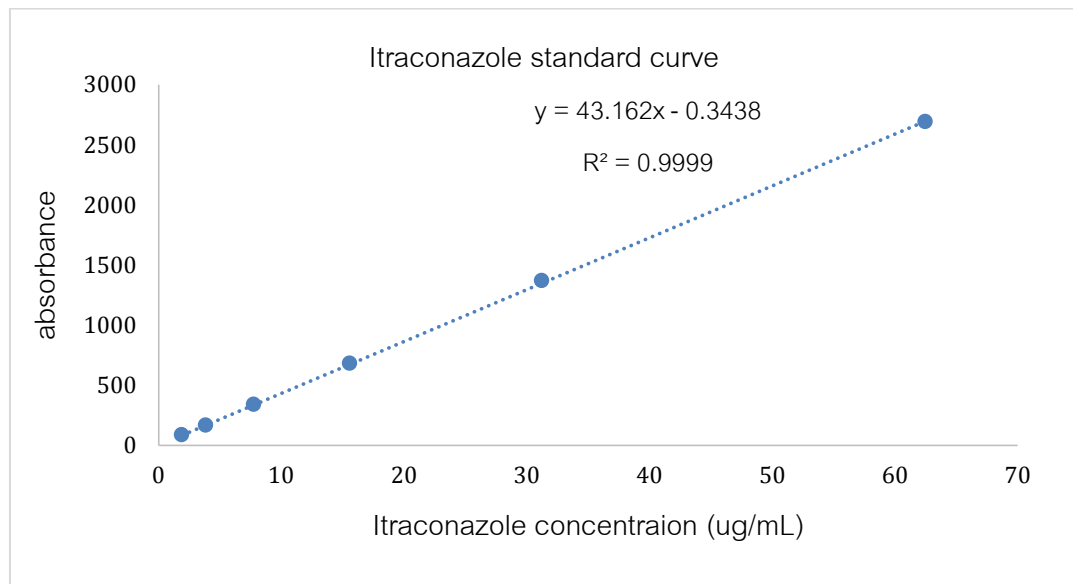
11. Antibodies p, proteins s, conjugates c, staining c, iggs c, products s. Polyoxyl 35 Castor Oil | CAS 61791-12-6 [Internet]. Scbt.com. 2018 [cited 23 February 2018]. Available from: <https://www.scbt.com/scbt/product/polyoxyl-35-castor-oil-61791-12-6>
12. Weerapol Y, Limmatvapirat S, Kumpugdee-Vollrath M, Sriamornsak P. Spontaneous emulsification of nifedipine-loaded self-nanoemulsifying drug delivery system. AAPS PharmSciTech. 2015;16(2):435-43.
13. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editors. Handbook of pharmaceutical excipients, 6th ed. London: PRS Publisting; 2009.
14. EP1521599A2 - Absorption enhancing agent - Google Patents [Internet]. Patents.google.com. 2018 [cited 23 February 2018]. Available from: <https://patents.google.com/patent/EP1521599A2>
15. Truong D, Tran T, Ramasamy T, Choi J, Lee H, Moon C et al. Development of solid self-emulsifying formulation for Improving the oral bioavailability of erlotinib. AAPS PharmSciTech. 2016;17(2):466–73.
16. Diethylene glycol monoethyl ether [Internet]. Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. 2018 [cited 23 February 2018]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diethylene_glycol_monoethyl_ether
17. Kikwai L, Kanikkannan N, Babu RJ, Singh M. Effect of vehicles on the transdermal delivery of melatonin across porcine skin in vitro. Journal of Controlled Release. 2002;83(2):307-11.
18. กองควบคุมยาสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการพัฒนาเภสัชภัณฑ์ที่มีปัญหาการละลาย. 2547:1-22.
19. Date AA, Desai N, Dixit R, Nagarsenker M. Self-nanoemulsifying drug delivery systems: formulation insights, applications and advances. Nanomedicine. 2010;5(10):1595-1616.

20. 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.

ภาคผนวก

การคำนวณกราฟความเข้มข้นมาตรฐาน (Standard curve)

การคำนวณ standard curve หาปริมาณสารยา Itraconazole โดยใช้สมการแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยา Itraconazole เทียบกับ peak area



รูปที่ 23 ความสัมพันธ์ระหว่าง peak area กับ ความเข้มข้น Itraconazole

จากการทดลองได้กราฟที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง peak area กับ ความเข้มข้น Itraconazole พบว่า สมการ standard curve ที่ UV 263 คือ $y = 43.162x - 0.3438$ ($R^2 = 0.9999$)

ภาคผนวก ก

การคำนวณปริมาณยาที่สามารถบรรจุได้ในตำรับ

ตำรับ	ความเข้มข้นสูงสุด (mg/ml)
ITZ+100 μ l HCl	2637.143 $\pm$ 4.82
ITZ+50 μ l HCl	435.129 $\pm$ 5.45
ITZ+25 μ l HCl	199.065 $\pm$ 1.07
ITZ+10 μ l HCl	108.315 $\pm$ 0.94
ITZ+5 μ l HCl	20.483 $\pm$ 0.35
ITZ	5.403 $\pm$ 0.04
ITZ+5 μ l NaOH	6.345 $\pm$ 0.02
ITZ+10 μ l NaOH	6.059 $\pm$ 0.02
ITZ+25 μ l NaOH	4.171 $\pm$ 0.01
ITZ+50 μ l NaOH	3.625 $\pm$ 0.01
ITZ+100 μ l NaOH	3.593 $\pm$ 0.04

ตารางที่ 16 ปริมาณ Itraconazole ที่สามารถบรรจุได้ในตำรับ

ภาคผนวก ข

การคำนวณการปลดปล่อยของยา Itraconazole ออกจากตำรับ

ตำรับ	ปริมาณ Itraconazole ที่ปลดปล่อย (%)						
	5	10	15	30	60	90	120
ITZ+100 μ l HCl	199.119 ± 85.579	99.294 ± 8.837	1816.261 ± 2235.415	1072.178 ± 1344.645	101.577 ± 8.602	136.957 ± 40.845	140.765 ± 56.564
ITZ+50 μ l HCl	150.909 ± 17.844	302.765 ± 241.162	129.165 ± 54.594	400.885 ± 433.004	152.475 ± 181.523	159.467 ± 47.393	159.467 ± 47.393
ITZ+25 μ l HCl	118.721 ± 49.244	281.716 ± 277.487	93.209 ± 4.926	87.038 ± 4.735	88.696 ± 4.627	120.681 ± 47.973	266.613 ± 147.952
ITZ+10 μ l HCl	85.620 ± 4.674	88.902 ± 1.821	86.106 ± 1.552	95.648 ± 3.553	89.657 ± 8.263	91.943 ± 8.648	77.057 ± 1.881
ITZ+5 μ l HCl	95.881 ± 4.107	90.785 ± 2.727	91.035 ± 2.860	96.167 ± 2.483	90.433 ± 3.326	94.055 ± 4.503	82.901 ± 13.172
ITZ	88.923 ± 2.374	97.915 ± 0.888	97.962 ± 2.295	98.454 ± 1.059	98.457 ± 1.407	96.629 ± 5.911	99.782 ± 1.118
ITZ+5 μ l NaOH	90.258 ± 4.784	94.057 ± 2.072	97.238 ± 2.221	95.147 ± 1.839	95.649 ± 1.804	98.528 ± 0.350	92.624 ± 9.157
ITZ+10 μ l NaOH	90.258 ± 4.784	94.057 ± 2.072	97.238 ± 2.221	95.147 ± 1.839	98.649 ± 1.804	98.528 ± 0.350	92.624 ± 9.157
ITZ+25 μ l NaOH	94.053 ± 1.380	92.718 ± 4.287	94.686 ± 2.690	96.864 ± 2.732	96.935 ± 0.553	95.670 ± 2.674	96.583 ± 4.132
ITZ+50 μ l NaOH	92.929 ± 6.997	94.986 ± 6.00	92.113 ± 1.987	97.860 ± 3.437	97.048 ± 3.466	95.919 ± 0.625	100.340 ± 2.484
ITZ+100 μ l NaOH	97.075 ± 9.818	92.406 ± 2.182	90.341 ± 8.341	94.828 ± 3.363	95.556 ± 1.926	97.176 ± 2.029	95.779 ± 4.358

ตารางที่ 17 การละลาย Itraconazole ใน SGF pH 1.2 ที่มีปริมาณกรด-เบสแตกต่างกัน

(mean $\pm$ SD)