



## โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การพัฒนาและประเมินสูตรตำรับไอทราโคนาโซลสำหรับใช้เฉพาะที่  
Development and evaluation of novel Itraconazole topical formulation

โดย

|              |                |               |
|--------------|----------------|---------------|
| นสภ. กชกร    | สุพร           | รหัส 57210001 |
| นสภ. นิดานุช | เจริญชนม์      | รหัส 57210093 |
| นสภ. ศุภณัฐ  | เกษมสันตินาวิน | รหัส 56210066 |

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาในหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2561

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

## โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

### เรื่อง

การพัฒนาและประเมินสูตรตำรับไอทราโคนาโซลสำหรับใช้เฉพาะที่  
(Development and evaluation of novel Itraconazole topical formulation)

### โดย

|              |                |               |
|--------------|----------------|---------------|
| นสภ. กชกร    | สุพร           | รหัส 57210001 |
| นสภ. นิดานุช | เจริญชนม์      | รหัส 57210093 |
| นสภ. ศุภณัฐ  | เกษมสันตินาวิน | รหัส 56210066 |

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิตปีการศึกษา 2561

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

## คำนำ

ในปัจจุบันนี้ประเทศไทย มีอุบัติการณ์การเกิดโรคในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี (Human Immunodeficiency Virus) ถึง 44,000 คน ในปี 2560 และผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีจะพบโรคจากการติดเชื้อฉวยโอกาสต่างๆได้ง่ายกว่าคนปกติ *Candida albicans* เป็นเชื้อฉวยโอกาสที่สามารถก่อโรค โดยแนวทางการรักษาเชื้อราในช่องปากของประเทศไทยจะใช้ยาต้านเชื้อราสำหรับใช้เฉพาะที่ ซึ่งมียาไอทราโคนาโซลเป็นยาทางเลือกของทั้งในประเทศไทยและอเมริกา และมีประโยชน์มากในการรักษาเชื้อราในช่องปาก อย่างไรก็ตามไอทราโคนาโซลเกิดกระบวนการเมตาบอลิซึมที่ตับผ่านเอนไซม์ CYP3A4 ดังนั้นจึงมีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาที่เหนี่ยวนำหรือยับยั้งเอนไซม์ดังกล่าว และยาที่อาจเกิดเมตาบอลิซึมผ่านตับได้ รวมถึงไอทราโคนาโซลยังมีผลข้างเคียงเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร เช่น ท้องเสีย ปวดท้อง อาหารไม่ย่อย คลื่นไส้ และมีผลทำให้เอนไซม์ตับสูงขึ้น ในปัจจุบันมีผู้พัฒนาสูตรตำรับยาไอทราโคนาโซลชนิดยาน้ำใส (itraconazole oral solutions) ขึ้นในท้องตลาด ซึ่งมีประสิทธิภาพดีในการรักษาเชื้อราในช่องปาก แต่ยังคงต้องรับประทานยาในปริมาณมาก อาจทำให้ความร่วมมือในการใช้ยาลดลง รวมถึงยังมีวิธีบริหารยาที่ออกฤทธิ์ทั้งเฉพาะที่ในช่องปากและออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย ซึ่งยังไม่สามารถลดผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ได้ จึงควรพัฒนายาไอทราโคนาโซลสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก ทั้งนี้ไอทราโคนาโซลเป็นยาที่มีค่าการละลายต่ำแต่มีการซึมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ได้สูง จัดอยู่ใน biopharmaceutical classification system class II

คณะผู้วิจัยจึงได้เล็งเห็นความสำคัญของปัญหาและคาดว่าหากใช้ ไอทราโคนาโซลในรูปแบบที่สามารถเกิดอิมัลชันได้เอง (self-emulsion) สำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก ซึ่งมีฤทธิ์เกาะติดเยื่อเมือกที่ดีจะลดปัญหาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแบบออกฤทธิ์ทั่วร่างกายได้ จึงทำการศึกษาและพัฒนาตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเอง (self-emulsifying topical itraconazole) สำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปากขึ้นเพื่อหวังให้เป็นประโยชน์สำหรับการรักษาโรคเชื้อราในช่องปากที่เกิดจากเชื้อ *Candida albicans* ในคนไข้ต่อไป

## โครงร่างโครงงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์

**เรื่อง** การพัฒนาและประเมินสูตรตำรับไอทราโคนาโซลสำหรับใช้เฉพาะที่

**ผู้จัดทำโครงงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์**

นสภ. กชกร สุพร รหัส 57210001

นสภ. นิดานุช เจริญชนม์ รหัส 57210093

นสภ. ศุภณัฐ เกษมสันตินาวิน รหัส 56210066

**อาจารย์ที่ปรึกษาโครงงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์**

ภก.ผศ.ดร.ยศนันท์ วีระพล

**ปีการศึกษา 2560**

### บทคัดย่อ

ไอทราโคนาโซลเป็นยาทางเลือกสำหรับรักษาการติดเชื้ออวัยวะจาก *Candida albicans* ซึ่งส่งผลให้เกิดพยาธิสภาพที่เยื่อเมือกในช่องปาก มีค่าการละลายต่ำ มีการซึมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์สูง งานวิจัยนี้จึงมีจุดประสงค์เพื่อพัฒนาระบบนำส่งยาไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเอง สำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปากเพื่อเพิ่มค่าการละลายของยาและลดผลข้างเคียง

การทดสอบและตั้งตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้ในช่องปากได้ทำการสร้างแผนผังวิภูภาค โดยใช้น้ำมัน capric glycerides (Imwitor®742) สารลดแรงตึงผิว polyoxyl castor oil (Kolliphor®EL) และน้ำ ศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพและทางเภสัชกรรมของยาพื้นและตำรับไอทราโคนาโซลด้วยการวัดขนาดอนุภาค ศึกษาการไหล วิเคราะห์หาปริมาณยา ศึกษาลักษณะกายภาพของสูตรตำรับ ศึกษาจลนศาสตร์ของการฆ่าเชื้อและศึกษาความคงตัวที่สภาวะปกติและสภาวะเร่ง

ตำรับที่ได้มีสีเหลืองใสเป็นเจล ขนาดหลังเจือจางด้วยน้ำมีขนาด  $50.34 \pm 0.5$  นาโนเมตร ถึง  $101.20 \pm 1.04$  นาโนเมตร การไหลเป็นแบบ shear-thinning มีโครงสร้างแบบอสัณฐาน และสามารถฆ่าเชื้อได้ภายใน 6 ชั่วโมง สรุปได้ว่าตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเอง ที่ในช่องปาก มีคุณสมบัติทางกายภาพที่เหมาะสมและมีจลนศาสตร์การฆ่าเชื้อที่ดี จึงเป็นแนวทางการศึกษาที่น่าสนใจและไปศึกษาและพัฒนาต่อไป

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก.....

Senior Project Year 2018

:Development and evaluation of novel Itraconazole topical formulation

By

- |                     |                 |          |
|---------------------|-----------------|----------|
| 1. Miss. Kotchakorn | Suporn          | 57210001 |
| 2. Miss. Nidanuch   | Charoenchon     | 57210093 |
| 3. Mr. Suphanat     | Kasemsantinawin | 56210066 |

Advisor:

Assist. Prof. Yotsanan Werapol (Ph.D.)

---

### ABSTRACT

Itraconazole is an antifungal used for the treatment of *Candida albicans* infection which is usually considered to be opportunistic. Itraconazole has low water solubility but high membrane permeability. This study aimed to develop an itraconazole self-emulsifying drug delivery system for improving solubility and reducing side effect of itraconazole.

Itraconazole self-emulsion for the topical use in oral cavity was fabricated using capric glycerides (Imwitor<sup>®</sup> 742), oil phase, polyoxyl castor oil (Kolliphor<sup>®</sup> EL), surfactant phase, and water. The amount of each component was used to construct a ternary phase diagram. The physical and pharmaceutical properties of selected formulations were studied including size and size distribution, rheology, solubility, structure, antifungal activity, long term stability and accelerated stability.

Itraconazole self-emulsions were yellow and clear with diameter after diluted in water that ranged from  $50.34 \pm 0.50$  nm to  $101.20 \pm 1.04$  nm. The itraconazole self-emulsions demonstrated gel properties with shear-thinning rheology and were an amorphous form. The formulations had a fungicidal activity against *Candida albicans* within 6 h. Therefore, the itraconazole self-emulsions had good physical properties and antifungal activity. Thus, this study provided useful information for the development of itraconazole topical formulations.

Major Advisor.....

## กิตติกรรมประกาศ

การศึกษาวิจัยเรื่อง การพัฒนาและประเมินสูตรตำรับไอทราโคนาโซลสำหรับใช้เฉพาะที่ สำเร็จลงได้นี้ด้วยคำแนะนำ คำปรึกษาและความช่วยเหลือจาก ภก.ผศ.ดร.ยศนันท์ วีระพล อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัยและ ภาญ.สุกรรณิการ์ ทับทิมศรี ซึ่งได้ให้คำแนะนำในการวิจัย

นอกจากนี้ ทางคณะผู้จัดทำต้องขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ประจำห้องปฏิบัติการทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ทุกท่านที่คอยให้ความช่วยเหลือทั้งในเรื่องสถานที่ อุปกรณ์ ตลอดจนการจัดเตรียมสารเคมี

ขอขอบคุณ ภาญ.พรทิพย์ เบญจศิริมงคล, นางสาวศรีสุตา ก้อนทอง, ภาญ.นวินดา ชินะตั้งกูร, ภาญ.ลลิตทิพย์ สุทธาพิทักษ์สกุล, ภก.กษิตพงษ์ สุวานะวุฒม์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากรเป็นอย่างสูงในการอนุเคราะห์อุปกรณ์การศึกษากการปลดปล่อยและขอขอบคุณ ภก.ดร. ณัฐวุฒิ ลีลากนก ที่ช่วยตรวจสอบบทคัดย่อภาษาอังกฤษ เป็นผลให้การศึกษาวิจัยครั้งนี้สำเร็จ ลุล่วงไปได้ด้วยดี

คณะผู้วิจัย

27 พฤศจิกายน 2561

## สารบัญ

|                                                  | หน้า |
|--------------------------------------------------|------|
| คำนำ                                             | ข    |
| บทคัดย่อ                                         | ค    |
| กิตติกรรมประกาศ                                  | จ    |
| 1.บทนำ                                           |      |
| 1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา                    | 1    |
| 1.2 วัตถุประสงค์                                 | 3    |
| 1.3 กรอบแนวความคิด                               | 4    |
| 1.4 คำถามวิจัย                                   | 4    |
| 1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ                    | 5    |
| 2.เอกสารและวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง                 |      |
| 2.1 ยาต้านเชื้อรา                                | 6    |
| 2.2. ไอทราโคนาโซล                                | 8    |
| 2.2.1 รูปแบบเภสัชภัณฑ์ของไอทราโคนาโซล            |      |
| ที่มีวางขายในท้องตลาด                            | 9    |
| 2.2.2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องการเพิ่มการละลาย |      |
| ของยาไอทราโคนาโซล                                | 10   |

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| 2.3. การนำส่งยาแบบเกิดอิมัลชันเอง                             |    |
| (self-micro-emulsion drug delivery system : SEDDS)            | 12 |
| 2.3.1 การเลือกวัสดุภาคน้ำมัน                                  | 14 |
| 2.3.2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการตั้งตำรับ itraconazole (ITZ) | 14 |
| ในรูปแบบ SEDDS                                                |    |
| 2.4 สารเคมีและเครื่องมือ                                      |    |
| 2.4.1 สารเคมี                                                 | 15 |
| 2.4.2 เครื่องมือ                                              | 15 |
| 3.วิธีการดำเนินการวิจัย                                       |    |
| 3.1 การเตรียมกราฟมาตรฐาน (standard curve) ของไอทราโคนาโซล     | 16 |
| 3.2 การทดสอบและตั้งตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเอง       |    |
| สำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก                                    | 16 |
| 3.1.1 การสร้างแผนภาพไตรภาค (ternary phase diagram) โดยวิธี    |    |
| ไทเตรทด้วยน้ำ (water titration method)                        | 16 |
| 3.1.2 ศึกษาลักษณะของยาพื้น                                    | 16 |
| 3.1.2.1 วัดขนาดอนุภาคของยาพื้น                                | 17 |
| 3.1.2.2. ทดสอบความสามารถในการละลายของไอทราโคนาโซล             |    |
| ในสูตรตำรับยาพื้น                                             | 17 |
| 3.1.2.4. ตั้งตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับ       |    |
| ใช้เฉพาะที่ในช่องปาก                                          | 17 |

|                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------|----|
| a. การประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของตำรับไธทราโคนาโซล          |    |
| ชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก                | 17 |
| 3.3.1 เตรียมตำรับไธทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับ       |    |
| ใช้เฉพาะที่ในช่องปาก                                         | 17 |
| 3.3.1.1 วัดขนาดอนุภาคของตำรับไธทราโคนาโซล                    |    |
| ชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก                | 18 |
| 3.3.1.2 ศึกษาการไหล (Rheology) ของตำรับไธทราโคนาโซล          |    |
| ชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก                | 18 |
| 3.3.1.2.1 Amplitude sweep                                    | 18 |
| 3.3.1.2.2 Frequency sweep                                    | 19 |
| 3.3.1.2.3 Temperature sweep                                  | 19 |
| 3.3.1.3 ศึกษาความหนืด (viscosity) ของตำรับไธทราโคนาโซล       |    |
| ชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก                | 19 |
| 3.3.1.4 การศึกษาโครงสร้างของตำรับไธทราโคนาโซลชนิด            |    |
| เกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปากด้วย                |    |
| powder X-ray diffraction (PXRD)                              | 19 |
| 3.4. การประเมินคุณสมบัติทางเภสัชกรรมของตำรับไธทราโคนาโซลชนิด |    |
| เกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก                    | 19 |
| 3.4.1 ทดสอบหาปริมาณตัวยาสำคัญในตำรับไธทราโคนาโซล             |    |
| ชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับ ใช้เฉพาะที่ในช่องปาก               | 19 |
| 3.4.2 ศึกษาการปลดปล่อยตัวยาไธทราโคนาโซลจากตำรับ              |    |
| ไธทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก    | 20 |
| 3.4.3 ศึกษาความคงตัวของตำรับไธทราโคนาโซลชนิด                 |    |
| เกิดอิมัลชันเองที่อุณหภูมิต่างๆ                              | 20 |

|                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.4.3.1 ศึกษาความคงตัวของตำรับไอทราโคนาโซล<br>ชนิดเกิดอิมัลชันเองที่สภาวะปกติ                         | 20 |
| 3.5. การประเมินฤทธิ์ของตำรับไอทราโคนาโซลชนิด<br>เกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก             | 21 |
| 3.5.1 ศึกษาฤทธิ์การยับยั้งเชื้อ <i>Candida albicans</i><br>โดยใช้วิธีหา kinetic of killing            | 21 |
| 4.ผลการวิจัย                                                                                          |    |
| 4.1 การทดสอบและตั้งตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเอง<br>สำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก                 | 22 |
| 4.1.1 การสร้างแผนภาพไตรภาค (ternary phase diagram)<br>โดยวิธีไทเทรตด้วยน้ำ (water titration method)   | 22 |
| 4.1.2 ศึกษาลักษณะของยาพื้น                                                                            | 24 |
| 4.1.2.1 การวัดขนาดอนุภาคและการกระจายขนาด<br>ของอนุภาคของยาพื้น                                        | 24 |
| 4.1.2.2 ความสามารถในการละลายยาไอทราโคนาโซลของยาพื้น<br>เมื่อศึกษาค่าการละลายของยาไอทราโคนาโซลในยาพื้น | 27 |
| 4.2 การประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของตำรับไอทราโคนาโซลชนิด<br>เกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก | 28 |
| 4.2.1 เตรียมตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่<br>ในช่องปาก                        | 28 |

|                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.2.2. การวัดขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของอนุภาคของสูตรตำรับ                                                              | 28 |
| 4.2.3. ศึกษาการไหล (Rheology) ของตำรับไอทราโคนาโซลชนิด<br>เกิดอิมัลชันเอง สำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก                      | 31 |
| 4.2.3.1 Amplitude sweep                                                                                                   | 31 |
| 4.2.3.2 Frequency sweep                                                                                                   | 32 |
| 4.2.3.3 Temperature sweep                                                                                                 | 33 |
| 4.2.4. ศึกษาความหนืด (viscosity) ของตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิด<br>อิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก                    | 34 |
| 4.2.5. ศึกษาโครงสร้างของตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเอง<br>สำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก                                | 36 |
| 4.3 การประเมินคุณสมบัติทางเภสัชกรรมของตำรับไอทราโคนาโซลชนิด<br>เกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก                  | 36 |
| 4.3.1 ทดสอบหาปริมาณตัวยาสำคัญในตำรับไอทราโคนาโซล<br>ชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก                         | 36 |
| 4.3.2 ศึกษาการปลดปล่อยตัวยาไอทราโคนาโซลจากตำรับ<br>ไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับ<br>ใช้เฉพาะที่ในช่องปาก          | 37 |
| 4.3.3 การประเมินฤทธิ์ของตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเอง<br>สำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก                                | 39 |
| 4.3.3.1 ศึกษาฤทธิ์การฆ่าเชื้อ <i>Candida albicans</i> โดย<br>ใช้วิธีศึกษาจลนศาสตร์ของการฆ่าเชื้อ<br>(kinetics of killing) | 39 |

|                                                                                                                                     | หน้า |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 4.4 ศึกษาความคงตัวของตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองที่อุณหภูมิต่างๆ                                                           | 42   |
| 4.4.1 ศึกษาความคงตัวของตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองที่อุณหภูมิ 30°C                                                         | 42   |
| 4.4.1.1 ทดสอบหาปริมาณตัวยาสำคัญในตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปากคงเหลือ                              | 42   |
| 4.4.1.2 การวัดขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของอนุภาคของสูตรตำรับ                                                                       | 42   |
| 4.4.1.3 ศึกษาการไหล (Rheology) ของตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก                                    | 44   |
| 4.4.1.3.1 amplitude sweep                                                                                                           | 46   |
| 4.4.1.3.2 frequency sweep                                                                                                           | 47   |
| 4.4.1.4 ศึกษาความหนืด (viscosity) ของตำรับไอทราโคนาโซล ชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก                                | 48   |
| 4.4.2 ศึกษาความคงตัวของตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองที่อุณหภูมิ 40°C                                                         | 49   |
| 4.4.2.1 ทดสอบหาปริมาณตัวยาสำคัญในตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปากคงเหลือ                              | 49   |
| 4.4.2.2 การวัดขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของอนุภาคของสูตรตำรับศึกษาการวัดขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของอนุภาคของสูตรตำรับไอทราโคนาโซล | 50   |

|           |                                                          |    |
|-----------|----------------------------------------------------------|----|
| 4.4.2.3   | ศึกษาการไหล (Rheology) ของตำรับไอทราโคนาโซล              |    |
|           | ชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก            | 52 |
| 4.4.2.3.1 | amplitude sweep                                          | 52 |
| 4.4.2.3.2 | frequency sweep                                          | 53 |
| 4.4.2.3.3 | temperature sweep                                        | 54 |
| 4.4.2.4   | ศึกษาความหนืด (viscosity) ของตำรับไอทราโคนาโซล           |    |
|           | ชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก            | 55 |
| 5.        | สรุปและวิจารณ์ผลการวิจัย                                 |    |
| 5.1       | วิจารณ์ผลการวิจัย                                        | 57 |
| 5.1.1     | การทดสอบและตั้งตำรับไอทราโคนาโซล                         |    |
|           | ชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก            | 57 |
| 5.1.2     | การประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของตำรับไอทราโคนาโซล         |    |
|           | ชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก            | 58 |
| 5.1.3     | การประเมินคุณสมบัติทางเภสัชกรรมของตำรับไอทราโคนาโซล      |    |
|           | ชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก            | 60 |
| 5.1.4     | ศึกษาความคงตัวของตำรับไอทราโคนาโซล                       |    |
|           | ชนิดเกิดอิมัลชันเองที่อุณหภูมิต่างๆ ในด้านปริมาณตัวยาคัญ | 61 |
| 5.2       | สรุปผลการวิจัย                                           | 63 |
|           | เอกสารอ้างอิง                                            | 64 |

## สารบัญตาราง

หน้า

|                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------|----|
| ตารางที่ 1 แสดงสัดส่วนของ capric glycerides :polyoxy caster oil : water |    |
| ของสูตร S1-S7                                                           | 24 |
| ตารางที่ 1.1 แสดงผลการวัดขนาดอนุภาคของยาพื้นสูตร S1-S7                  | 24 |
| ตารางที่ 1.2 แสดงผลการวัดขนาดอนุภาคของยาพื้นสูตร S1-S7 (ต่อ)            | 25 |
| ตารางที่ 2 แสดงค่าการละลายของไอทราโคนาโซลเฉลี่ยในยาพื้นสูตรต่างๆ        | 27 |
| ตารางที่ 3 แสดงขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของอนุภาคของสูตร S1            | 29 |
| ตารางที่ 4 แสดงขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของอนุภาคของสูตร S2            | 29 |
| ตารางที่ 5 แสดงขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของอนุภาคของสูตร S5            | 29 |
| ตารางที่ 6 แสดงขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของอนุภาคของสูตร S6            | 30 |
| ตารางที่ 7 แสดงผลการวัดความหนืดที่อุณหภูมิ 25°C                         |    |
| โดยผ่านการวิเคราะห์ผลด้วย power law                                     | 35 |
| ตารางที่ 8 แสดงผลการวัดความหนืดที่อุณหภูมิ 37°C                         |    |
| โดยผ่านการวิเคราะห์ผลด้วย power law                                     | 35 |
| ตารางที่ 9 แสดงปริมาณตัวยาสำคัญในตำรับไอทราโคนาโซลในยาพื้นสูตรต่างๆ     | 37 |
| ตารางที่ 10 แสดงผลการเปรียบเทียบสมการกำกับกราฟของจลนศาสตร์              |    |
| การปลดปล่อยยาในรูปแบบต่างๆ                                              | 37 |
| ตารางที่ 11 แสดงค่าพื้นที่ใต้กราฟของกราฟจลนศาสตร์ของการฆ่าเชื้อ         |    |
| ตารางที่ 12 แสดงปริมาณยาที่เหลืออยู่ในสูตรตำรับหลังจากเก็บที่           |    |
| อุณหภูมิ 30°C นาน 30 วัน                                                | 41 |
| ตารางที่ 13 แสดงการวัดขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของอนุภาคของตำรับ       |    |
| ไอทราโคนาโซลสูตร S2 หลังจากเก็บที่ 30°C นาน 30 วัน                      | 43 |
| ตารางที่ 14 แสดงการวัดขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของอนุภาคของตำรับ       |    |
| ไอทราโคนาโซลสูตร S5 หลังจากเก็บที่ 30°C นาน 30 วัน                      | 43 |

|                                                                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ตารางที่ 15 แสดงการวัดขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของอนุภาคของตำรับ<br>ไอทราโคนาโซลสูตร S6 หลังจากเก็บที่ 30°C นาน 30 วัน         | 44 |
| ตารางที่ 16 แสดงผลการวัดความหนืดที่อุณหภูมิ 25°C หลังจากเก็บไว้ที่ 30°C นาน 30 วัน<br>โดยผ่านการวิเคราะห์ห้ด้วย power law       | 48 |
| ตารางที่ 17 แสดงผลการวัดความหนืดที่อุณหภูมิ 37°C หลังจากเก็บไว้ที่ 30°C นาน 30 วัน<br>โดยผ่านการวิเคราะห์ห้ด้วย power law       | 49 |
| ตารางที่ 18 แสดงปริมาณยาที่เหลืออยู่ในสูตรตำรับหลังจากเก็บ<br>ที่อุณหภูมิ 40°C นาน 30 วัน                                       | 50 |
| ตารางที่ 19 แสดงการวัดขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของอนุภาคของตำรับ<br>ไอทราโคนาโซลสูตร S2 หลังจากเก็บที่อุณหภูมิ 40°C นาน 30 วัน | 51 |
| ตารางที่ 20 แสดงการวัดขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของอนุภาคของตำรับ<br>ไอทราโคนาโซลสูตร S5 หลังจากเก็บที่อุณหภูมิ 40°C นาน 30 วัน | 51 |
| ตารางที่ 21 แสดงการวัดขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของอนุภาคของตำรับ<br>ไอทราโคนาโซลสูตร S6 หลังจากเก็บที่อุณหภูมิ 40°C นาน 30 วัน | 52 |
| ตารางที่ 22 แสดงผลการวัดความหนืดที่อุณหภูมิ 25°C หลังจากเก็บไว้ที่ 40°C นาน 30 วัน โดย<br>ผ่านการวิเคราะห์ผลด้วย power law      | 56 |
| ตารางที่ 23 แสดงผลการวัดความหนืดที่อุณหภูมิ 37°C หลังจากเก็บไว้ที่ 40°C นาน 30 วัน โดย<br>ผ่านการวิเคราะห์ผลด้วย power law      | 56 |

## สารบัญรูปภาพ

|                                                                                                              | หน้า |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| รูปที่ 2-1 แสดงโครงสร้างของไอทราโคนาโซล                                                                      | 8    |
| รูปที่ 4.1 แสดง tertiary phase diagram<br>ของ capric glycerides : polyoxy caster oil : water                 | 22   |
| รูปที่ 4.2 แสดง tertiary phase diagram<br>ของ capric glycerides : polyoxy caster oil : water                 | 23   |
| รูปที่ 4.3 กราฟแสดงขนาดและการกระจายขนาดของอนุภาคของยาพื้นสูตร S1-S7                                          | 26   |
| รูปที่ 4.4 แสดงลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับที่มีตัวยาไอทราโคนาโซล                                             | 28   |
| รูปที่ 4.5 กราฟแสดงผล amplitude sweep เป็นการแสดงความสัมพันธ์<br>ระหว่าง $G'$ , $G''$ และความเครียดเฉือน (%) | 32   |
| รูปที่ 4.6 กราฟแสดงผล frequency sweep เป็นการแสดงความสัมพันธ์<br>ระหว่าง $G'$ , $G''$ กับ ความถี่ (Hz)       | 33   |
| รูป ก. คือผลการทดลอง frequency sweep ที่ 25 °C                                                               | 33   |
| รูป ข. คือผลการทดลอง frequency sweep ที่ 37 °C                                                               | 33   |
| รูปที่ 4.7 กราฟแสดงผล temperature weep เป็นการแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง $G'$ , $G''$                           | 34   |
| รูปที่ 4.8 แสดงผล powder X-ray diffraction (PXRD)                                                            | 36   |
| รูปที่ 4.9 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างยาที่ถูกปลดปล่อยสะสมกับเวลา)ของตำรับ                                   | 38   |
| รูป ก. แสดงกราฟจลนศาสตร์การปลดปล่อยตัวยาของสูตร S2                                                           | 38   |
| รูป ข. แสดงกราฟจลนศาสตร์การปลดปล่อยตัวยาของสูตร S5                                                           | 38   |
| รูป ค. แสดงกราฟจลนศาสตร์การปลดปล่อยตัวยาของสูตร S6                                                           | 38   |
| รูปที่ 4.10 กราฟจลนศาสตร์ของการฆ่าเชื้อ แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง<br>log CFU/mL กับ เวลา                       | 40   |

|                                                                                              | หน้า |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| รูปที่ 4.11 แผนภูมิแสดงพื้นที่ใต้กราฟของกราฟจลนศาสตร์ของการฆ่าเชื้อ                          | 41   |
| รูปที่ 4.12 กราฟแสดงผล amplitude sweep หลังจากเก็บไว้ที่ 30°C นาน 30 วัน                     |      |
| เป็นการแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง $G'$ , $G''$ (Pa) กับความเครียดเฉือน (%)                      | 45   |
| รูป ก. คือผลการทดลอง amplitude sweep ของสูตร S5 ที่ 25°C                                     | 45   |
| รูป ข. คือผลการทดลอง amplitude sweep ของสูตร S5 ที่ 37 °C                                    | 45   |
| รูป ค. คือผลการทดลอง amplitude sweep ของสูตร S6 ที่ 25°C                                     | 45   |
| รูป ง. คือผลการทดลอง amplitude sweep ของสูตร S6 ที่ 37 °C                                    | 45   |
| รูปที่ 4.13 กราฟแสดงผล frequency sweep หลังจากเก็บไว้ที่ 30°C นาน 30 วัน                     |      |
| เป็นการแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง $G'$ , $G''$ (Pa) กับความถี่ (Hz)                             | 47   |
| รูป ก. คือผลการทดลอง frequency sweep ของสูตร S5 ที่ 25°C                                     | 47   |
| รูป ข. คือผลการทดลอง frequency sweep ของสูตร S5 ที่ 37 °C                                    | 47   |
| รูป ค. คือผลการทดลอง frequency sweep ของสูตร S6 ที่ 25°C                                     | 47   |
| รูป ง. คือผลการทดลอง frequency sweep ของสูตร S6 ที่ 37 °C                                    | 47   |
| รูปที่ 4.14 กราฟแสดงผล temperature sweep หลังจากเก็บไว้ที่ 30°C นาน 30 วัน                   |      |
| เป็นการแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง $G'$ , $G''$ (Pa) กับอุณหภูมิ (°C)                            | 47   |
| รูป ก. คือผลการทดลอง temperature sweep ของสูตร S2                                            | 47   |
| รูป ข. คือผลการทดลอง temperature sweep ของสูตร S5                                            | 47   |
| รูป ค. คือผลการทดลอง temperature sweep ของสูตร S6                                            | 47   |
| รูปที่ 4.15 กราฟแสดงผล amplitude sweep ของสูตร S6 ที่ 25°C หลังจากเก็บไว้ที่ 40°C นาน 30 วัน |      |
| เป็นการแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง $G'$ , $G''$ (Pa) กับความเครียดเฉือน (%)                      | 53   |
| รูปที่ 4.16 กราฟแสดงผล frequency sweep ของสูตร S6 ที่ 25°C หลังจากเก็บไว้ที่ 40°C นาน 30 วัน |      |
| เป็นการแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง $G'$ , $G''$ (Pa) กับ ความถี่ (Hz)                            | 54   |

|                                                                                   | หน้า |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------|
| รูปที่ 4.17 กราฟแสดงผล temperature sweep หลังจากเก็บไว้ที่ 40°C นาน 30 วัน        |      |
| เป็นการแสดง ความสัมพันธ์ระหว่าง $G', G''$ (Pa) กับอุณหภูมิ ( $^{\circ}\text{C}$ ) | 55   |
| รูป ก. คือผลการทดลอง temperature sweep ของสูตร S2                                 | 55   |
| รูป ข. คือผลการทดลอง temperature sweep ของสูตร S5                                 | 55   |
| รูป ค. คือผลการทดลอง temperature sweep ของสูตร S6                                 | 55   |



# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา

Candida เป็นเชื้อฉวยโอกาสที่สามารถก่อโรคได้ โดยส่วนใหญ่ที่พบจะเป็นชนิด *Candida albicans* ซึ่งเป็นเชื้อราที่เกิดขึ้นและพบได้ในสภาวะร่างกายปกติ แต่เมื่อร่างกายมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง จะทำให้ *Candida albicans* สามารถเจริญเติบโตได้มากกว่าปกติ และส่งผลให้เกิดพยาธิสภาพของร่างกาย ส่วนใหญ่จะพบในเยื่อเมือกในช่องปาก ซึ่งมักทำให้ผู้ป่วยมีอาการปวด แสบปวดร้อนและรับประทานอาหารได้ลำบาก รอยโรคที่มักพบได้บ่อยคือมีฝ้าขาวที่ลิ้น(1) ซึ่งมีการอุบัติการณ์การเกิดโรคในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี (Human Immunodeficiency Virus) ในผู้ใหญ่ และเด็ก ถึง 44,000 คน โดยมีผู้ป่วยที่เป็นเพศชายอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป 24,000 คน ผู้ป่วยที่เป็นเพศหญิงอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป 19,000 คน และผู้ป่วยที่เป็นเด็กแรกเกิดจนถึง 14 ปี 3,400 คน ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีทั้งหมดในประเทศไทยเมื่อปีพ.ศ. 2560 (2) โดยแนวทางการรักษาเชื้อราในช่องปากของประเทศไทยจะให้ยาต้านเชื้อราสำหรับใช้เฉพาะที่ ได้แก่ nystatin oral suspension หรือยาอม clotrimazole เป็นการรักษามาตรฐาน ส่วนยาด้านเชื้อราชนิดรับประทานซึ่งแนะนำให้ใช้เป็นการรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง ได้แก่ยาคีโตโคนาโซล (ketoconazole) โดยมีการรักษาทางเลือกคือไอทราโคนาโซล (itraconazole) และฟลูโคนาโซล (fluconazole) ชนิดรับประทาน แต่หากอ้างอิงตามแนวทางการรักษาของ IDSA (Infectious Disease Society of America) พบว่าให้ยาอม clotrimazole หรือ miconazole mucoadhesive buccal เป็นตัวเลือกแรก และใช้ nystatin suspension เป็นการรักษารอง หากผู้ป่วยมีอาการรุนแรงให้ใช้ฟลูโคนาโซลชนิดรับประทาน และหากใช้ฟลูโคนาโซลไม่ได้ผลให้ใช้ไอทราโคนาโซลแทน สำหรับคนไข้ที่ต้องให้ยาอย่างต่อเนื่องแนะนำให้ใช้ฟลูโคนาโซล (3)

ไอทราโคนาโซลเป็นยาทางเลือกของทั้งในประเทศไทยและอเมริกา เมื่อใช้การรักษาตามมาตรฐานไม่ได้ผล ซึ่งไอทราโคนาโซลจะมีประโยชน์มากในการรักษาเชื้อราในช่องปากที่เชื้อดื้อต่อยาฟลูโคนาโซล (4) โดย ไอทราโคนาโซลเป็นยาด้านเชื้อราในกลุ่ม triazole ซึ่งมีความสามารถในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อรา (fungistatic) โดยยับยั้งการทำงานของ cytochrome p-450

demethylase ที่ใช้ในการสร้าง ergosterol ซึ่งเป็นส่วนประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) ทำให้เชื้อราไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้ในที่สุด โดยไอทราโคนาโซลมีข้อดี คือ ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อราได้อย่างกว้างขวางเมื่อเปรียบเทียบกับยาอื่นๆ โดยออกฤทธิ์คล้าย ยาคีโตโคนาโซล แต่พบอันตรกิริยาระหว่างยากับยาน้อยกว่าเนื่องจากยา ควบคุม cytochrome p-450 demethylase ของมนุษย์น้อยกว่า และยังพบว่าเกิด hepatotoxicity ต่ำกว่ายาคีโตโคนาโซลอีกด้วย(5) อย่างไรก็ตาม ไอทราโคนาโซลเกิดกระบวนการเมตาบอลิซึมที่ตับผ่านเอนไซม์ CYP3A4 ดังนั้นจึงมีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาที่เหนี่ยวนำหรือยับยั้งเอนไซม์ดังกล่าว และยาที่อาจเกิดเมตาบอลิซึมผ่านตับได้ รวมถึงไอทราโคนาโซลยังมีผลข้างเคียงเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร เช่น ท้องเสีย ปวดท้อง อาหารไม่ย่อย คลื่นไส้ และมีผลทำให้เอนไซม์ตับสูงขึ้นได้ในคนไข้จำนวนเล็กน้อย นอกจากนี้ bioavailability ของไอทราโคนาโซลยังขึ้นอยู่กับสิ่งที่รับประทานเข้าไปพร้อมกัน เช่น ไอทราโคนาโซลจะมี bioavailability สูงขึ้นเมื่อรับประทานพร้อมอาหาร แต่จะต่ำลงเมื่อรับประทานพร้อมสิ่งที่ลดความเป็นกรดในกระเพาะอาหาร เช่น ยาลดกรด เป็นต้น ดังนั้นประสิทธิภาพของยา ไอทราโคนาโซลจะขึ้นอยู่กับยาหรืออาหารที่รับประทานร่วมด้วย (6) ดังนั้นเพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ และปัญหาของการดูดซึม และอันตรกิริยาระหว่างยาที่อาจทำให้ประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ของไอทราโคนาโซลไม่แน่นอน ในปัจจุบันมีผู้พัฒนาสูตรตำรับยาไอทราโคนาโซลชนิดยาน้ำใส (itraconazole oral solutions) จำหน่ายในท้องตลาด ซึ่งมีประสิทธิภาพดี ในการรักษาเชื้อราในช่องปากเทียบเท่ากับยาฟลูโคนาโซล (7) แต่ยังคงรับประทานยาในปริมาณมาก อาจทำให้ความร่วมมือในการใช้ยาต่ำลง รวมถึงยังมีวิธีบริหารยาที่ออกฤทธิ์ทั้งเฉพาะที่ในช่องปากและออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย (8) ซึ่งยังไม่สามารถลดผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ได้ จึงควรพัฒนายาไอทราโคนาโซลสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปากขึ้น

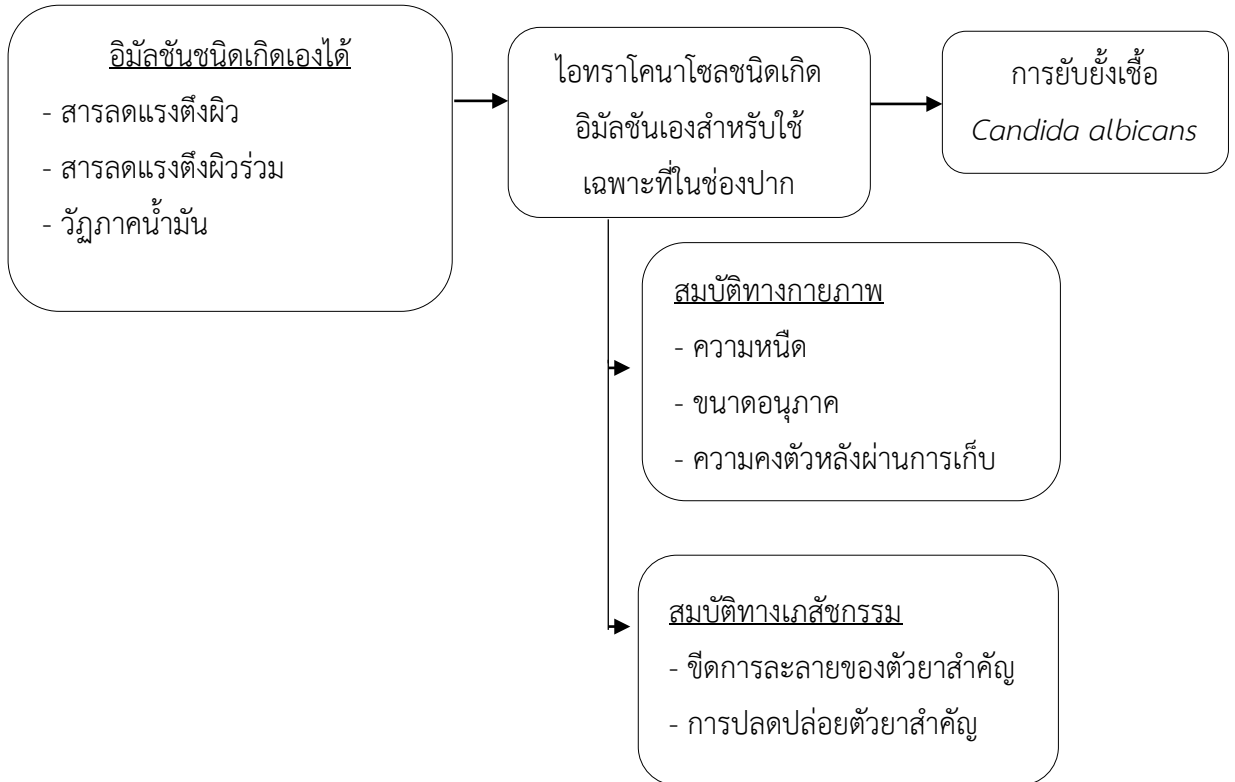
ไอทราโคนาโซลเป็นยาที่มีค่าการละลายต่ำแต่มีการซึมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ได้สูง จัดอยู่ใน biopharmaceutical classification system class II (9) ในการออกฤทธิ์ของยานั้น ยาจะต้องละลายเป็นโมเลกุลเล็กๆ ก่อนจึงจะสามารถออกฤทธิ์ได้ ดังนั้นระบบนำส่งยาแบบสามารถเกิดอิมัลชันได้เอง (self-emulsion) ซึ่งทำให้ยาที่ละลายน้ำได้ยากนั้นละลายในน้ำมัน โดยจะกระจายตัวเป็นอนุภาคเล็กๆ ที่ถูกห่อหุ้มด้วยสารก่ออิมัลชันเมื่อถูกเจือจางด้วยน้ำและมีแรงคนเพียงเล็กน้อย และยังคงความสามารถในการเป็นอิมัลชันได้แม้ถูกเจือจางด้วยน้ำปริมาณมากๆ ทำให้ยาสามารถออกฤทธิ์ได้ดีขึ้นเนื่องจากยาสามารถละลายได้ดีขึ้น ส่งผลให้สามารถบริหารยาใน

ปริมาณที่ลดลงได้ และยังสามารถออกแบบให้มีการออกฤทธิ์เนิ่นได้อีกด้วย การพัฒนาตำรับชนิดเกิดอิมัลชันได้เอง สำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปากซึ่งมีฤทธิ์เกาะติดเยื่อเมือกที่ดีจะช่วยให้ตัวยาสามารถออกฤทธิ์ช้าเชื้อราเฉพาะที่ได้ดียิ่งขึ้นเนื่องจากมี contact time ที่มากขึ้น ซึ่งในปัจจุบัน ยาไอทราโคนาโซลในรูปแบบที่สามารถเกิดอิมัลชันได้เอง (self-emulsion) ยังไม่มีการพัฒนาขึ้นสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก คณะผู้วิจัยจึงได้เล็งเห็นความสำคัญของปัญหาและคาดว่าหากใช้ยาในรูปแบบเฉพาะที่ในช่องปาก จะลดปัญหาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแบบออกฤทธิ์ทั่วร่างกายได้ จึงทำการศึกษาและพัฒนาตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเอง (self-emulsifying topical itraconazole) สำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปากขึ้นเพื่อหวังให้เป็นประโยชน์สำหรับการรักษาโรคเชื้อราในช่องปากที่เกิดจากเชื้อ *Candida albicans* ในคนไข้ต่อไป

## 1.2 วัตถุประสงค์

1. เพื่อพัฒนาสูตรตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเอง สำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก
2. เพื่อให้ตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเอง สำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปากที่มีลักษณะทางกายภาพที่เหมาะสมและมีความคงตัวดี
3. เพื่อให้ตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเอง สำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปากมีคุณสมบัติทางเภสัชกรรมที่เหมาะสม และมีฤทธิ์ในการต้านเชื้อ *Candida albicans* ที่ดี

### 1.3 กรอบแนวความคิด



### 1.4 คำถามวิจัย

1. การพัฒนาสูตรตำรับไอทราโคนาโซลอิมัลชันชนิดเกิดไม่โครอิมัลชันเองสำหรับใช้แบบเฉพาะที่ในช่องปากจะมีประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อ *Candida albicans* ได้ดีหรือไม่
2. สูตรตำรับที่ดีของไอทราโคนาโซลอิมัลชันชนิดเกิดไม่โครอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปากคือตำรับแบบใด
3. คุณสมบัติทางเภสัชกรรมที่เหมาะสมเพื่อให้ตำรับไอทราโคนาโซลอิมัลชันชนิดเกิดไม่โครอิมัลชันเองสำหรับใช้แบบเฉพาะที่ในช่องปากที่มีประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อ *Candida albicans* ได้ดีมีลักษณะแบบใด

### 1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. สามารถพัฒนาสูตรตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเอง สำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปากได้
2. ตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเอง สำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปากมีลักษณะทางกายภาพที่เหมาะสมและมีความคงตัวดี
3. ตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเอง สำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปากมีคุณสมบัติทางเภสัชกรรมที่เหมาะสม และมีฤทธิ์ในการต้านเชื้อ *Candida albicans* ที่ดี

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### 2.1 ยาต้านเชื้อรา

Antifungal ในยากลุ่ม azoles เป็นยากลุ่มที่ยับยั้งการสร้าง ergosterol ของเชื้อราโดยไม่ให้ เอนไซม์ 14  $\alpha$ -demethylase เปลี่ยน lanosterol ไปเป็น ergosterol (10) ได้ เชื้อราในเซลล์ที่ไม่มี ergosterol จะไม่สามารถทนการซึมผ่านของสารน้ำได้ และจะเกิดการรั่วไหลของสารต่างภายในเซลล์ออกมาเช่นกัน ในที่สุดเซลล์จะตาย ยากลุ่มนี้แบ่งกลุ่มย่อยออกมาได้อีกเป็นสองกลุ่มได้แก่

##### กลุ่ม triazoles

1st generation ได้แก่ itraconazole, fluconazole

2nd generation ได้แก่ voriconazole, posaconazole

##### กลุ่ม imidazole

ได้แก่ clotrimazole, econazole, ketoconazole เป็นต้น

ทั้งสองกลุ่มมีโครงสร้างทางเคมีคล้ายกันแต่กลุ่ม imidazoles มีผลยับยั้งการสังเคราะห์ testosterone ของคนด้วย จึงได้มีการพัฒนายากลุ่ม triazole ออกมาให้ไม่มีผลดังกล่าว อีกทั้งยังมีฤทธิ์แรงขึ้น สามารถฆ่าเชื้อราได้อย่างกว้างขวาง

#### 1. Itraconazole

##### กลไกการออกฤทธิ์

itraconazole เป็น highly lipophilic และ fungistatic ออกฤทธิ์กว้างขวางต่อเชื้อกลาก yeasts, moulds, dimorphic และ dematiaceous fungi ออกฤทธิ์เหมือน imidazoles คือ กัดการสร้าง ergosterol โดยยับยั้ง 14 $\alpha$ -demethylase เกิดการสะสมของ 14 $\alpha$ -methylsterols ทำให้เกิดความผิดปกติ ของโครงสร้างและการทำงานของ membrane เชื้อราหยุดการเจริญเติบโต

##### ขนาดยาและรูปแบบยา

itraconazole มีรูปแบบ 100 มก. แคปซูล และยาชนิดรับประทาน 10 มก. / มล. ยาแคปซูล ควรรับประทานพร้อมอาหารมื้อหนัก เพื่อยาจะได้ดูดซึมเต็มที่

##### ข้อบ่งใช้ Oropharyngeal candidiasis

Oral solution 100 - 200 มก. / วัน. 2 อาทิตย์. Oral solution 5 มก. / กก. / วัน. 2 อาทิตย์

##### ผลข้างเคียง

ผลข้างเคียงที่พบบ่อย คือ คลื่นไส้ อาเจียน ที่พบบ้างได้แก่ hypertriglyceridemia, edema, urticaria, anaphylaxis, erythema multiforme, headache, neuropathy, impotence, hypertension, leukopenia, nephrotic syndrome และ liver enzymes สูงเล็กน้อย

## 2. Fluconazole

fluconazole เป็น triazole มีฤทธิ์ fungistatic ต่อ yeasts (ยกเว้น *C.krusei*) และเชื้อกลาก

### กลไกการออกฤทธิ์

fluconazole ไปยับยั้ง 14- $\alpha$  demethylase เหมือน itraconazole เป็น first-line therapy สำหรับ mucocutaneous candidiasis

### ขนาดยาและรูปแบบยา

fluconazole มีรูปแบบ 50-, 100-, 150- และ 200-มก. แคปซูล fluconazole ได้รับการรับรองให้ใช้ในเด็กอายุ 6 เดือนขึ้นไป ในการรักษา tinea capitis และอื่น ๆ (10, 11)

## 3. Ketoconazole

ketoconazole เป็นยาต้านเชื้อรา imidazoles ชนิดรับประทานที่มีการใช้อย่างกว้างขวาง ตั้งแต่ ค.ศ.1981

### เภสัชวิทยา

ketoconazole ละลายในไขมันได้ดี ยาคูดซึมได้ดี จากกระเพาะอาหารถ้ารับประทานยาพร้อมอาหารมื้อใหญ่ หรือมีภาวะความเป็นกรดสูงในกระเพาะอาหาร ยาถูก extensively metabolized ในตับโดย CYP3A4 isoenzyme

### ข้อบ่งใช้

ketoconazole มีฤทธิ์ *in vitro* fungistatic ต่อ dermatophytes, yeasts (ยกเว้น *C.glabrata*), molds, dimorphic และ dematiaceous fungi ยาออกฤทธิ์ช้า และได้ผลไม่ดีในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องและผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบ (12)

### ผลข้างเคียง

ไม่ควรใช้ ketoconazole ในผู้ป่วยที่เป็นหรือเคยเป็นโรคตับ ketoconazole มีฤทธิ์กด testosterone biosynthesis จึงทำให้เกิด gynecomastia, impotence, azoospermia, menstrual irregularities และยังทำให้ plasma cortisol ต่ำลงถ้ารับประทานร่วมกับสุรา ยามี disulfiram-like reaction

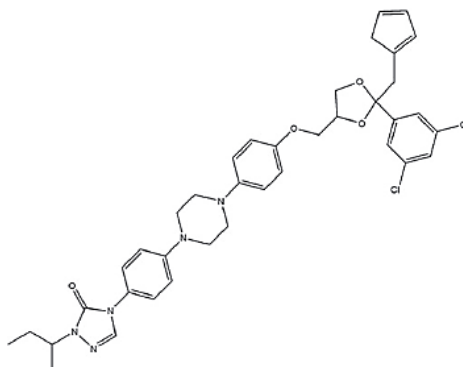
### ข้อบ่งใช้

เนื่องจากยา มีพิษต่อตับสูงมาก โดยเฉพาะถ้ากินยาติดต่อกันนานกว่า 2 สัปดาห์ และ ketoconazole เป็น strong CYP3A4 inhibitor ทำให้มี drug interaction และ cardiac adverse effect รุนแรง ปัจจุบันมียาต้านเชื้อราใหม่ ๆ ที่มีประสิทธิภาพดีกว่า ผลข้างเคียงน้อยกว่า ปัจจุบันข้อบ่งใช้ของ ketoconazole จึงจำกัดเฉพาะการรักษาเกลื้อน เท่านั้น ขนาดยาวันละ 200 มก. 10 - 14 วัน

## 2.2. ไอทราโคนาโซล

ไอทราโคนาโซลเป็นยาฆ่าเชื้อราชนิด triazole ที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้างสามารถออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อราหลากหลายชนิด เช่น *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, และ *Sporothrix schenckii* เป็นต้น (13) และยังเป็นยาทางเลือกในการรักษาโรคเชื้อราในช่องปากจากเชื้อ *Candida albicans* (3) ซึ่งเป็นเชื้อฉวยโอกาสที่มักพบในคนไข้ภูมิคุ้มกันต่ำ โดยไอทราโคนาโซลมีกลไกการออกฤทธิ์คือ ยับยั้ง cytochrome P450 ของเชื้อรา ส่งผลให้ไม่สามารถสร้าง ergosterol ซึ่งเป็นส่วนประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ได้ ทำให้เชื้อราตายในที่สุด (13)

ไอทราโคนาโซลเป็นผงสีเหลืองอ่อน มีสูตรโครงสร้างดังรูปที่ 2-1 มีน้ำหนักโมเลกุล 705.64 g/mol ค่า  $\text{Log } P = 5.66$  และตัวยาเป็นเบสอ่อนที่มีค่า  $\text{pK}_a = 3.7$  และมีค่าการละลายในน้ำต่ำ คือที่ pH ที่เป็นกลางมีค่าการละลายน้ำ 1 ng/mL และที่ pH=1 มีค่าการละลายน้ำ 6 ug/mL (13, 14)



รูปที่ 2.1 แสดงโครงสร้างของไอทราโคนาโซล(14)

ไอทราโคนาโซลอยู่ใน Biopharmaceutics Classification system (BSC) class II นั่นคือ มีค่าการซึมผ่านที่สูงแต่มีค่าการละลายต่ำ ซึ่งการละลายที่ต่ำนั้นทำให้มีค่าการดูดซึมต่ำเมื่อให้ยา โดยการรับประทาน การละลายและดูดซึมของไอทราโคนาโซลขึ้นอยู่กับค่า pH ดังนั้นการ รับประทานอาหารจึงมีผลต่อการดูดซึมยาก่อนข้างมาก เช่น เมื่ออยู่ในสภาวะที่เป็นกรด(ไม่มี อาหารในกระเพาะ) จะมีค่าการละลายที่สูงกว่าเมื่ออยู่ในลำไส้เล็กที่มีสภาวะเป็นเบส ดังนั้นหาก ต้องการให้ยาถูกดูดซึมมากขึ้นจึงต้องรับประทานพร้อมอาหาร (6)

## 2.2.1 รูปแบบเภสัชภัณฑ์ของไอทราโคนาโซลที่มีวางขายในท้องตลาด

ในปัจจุบันมีเภสัชภัณฑ์ไอทราโคนาโซลวางขายในท้องตลาด ทั้งหมด 4 รูปแบบด้วยกัน ได้แก่ยาแคปซูลเม็ดเคลือบ (pellets coated capsule) ยาแคปซูลที่ไม่ใช่เม็ดเคลือบ ยาน้ำใส สำหรับรับประทาน และยาเม็ด (15)

ยาไอทราโคนาโซลชนิดแคปซูลเม็ดเคลือบ ผลิตโดยใช้เม็ดน้ำตาลที่เคลือบด้วยไอทราโคนาโซลซึ่งทำการอบแห้งแบบพ่นกระจาย (spray-dried) โดยใช้การกระจายตัวของไอทราโคนาโซล ใน hydroxypropyl methylcellulose ขนาดยา 100 mg/capsule ซึ่งสันนิษฐานว่าการปลดปล่อย ยาออกจาก HPMC เป็นการเพิ่มความเร็วในการละลายยาไอทราโคนาโซลในกระเพาะอาหาร ซึ่ง รูปแบบเภสัชภัณฑ์ชนิดนี้สามารถเพิ่มอัตราการดูดซึมและความเร็วในการดูดซึมได้เมื่อเทียบกับยา ไอทราโคนาโซลรูปแบบธรรมดา อย่างไรก็ตาม อาหารก็ยังมีผลต่อการดูดซึมยาโดยต้อง รับประทานหลังอาหารจึงจะมีดูดซึมที่ดี (6)

ไอทราโคนาโซลในรูปแบบยาน้ำใสสำหรับรับประทาน ความแรง 10 mg/ml ทำได้โดยใช้ hydroxypropyl-beta-cyclodextrin ช่วยในการละลาย โดยยาในรูปแบบนี้มีข้อดีคือข้ามขั้นการ ละลายในทางเดินอาหาร ทำให้มีความเข้มข้นของไอทราโคนาโซลในทางเดินอาหารมากขึ้น (6)

งานวิจัยของ Joachim Brouwers et al (6) พบว่าการให้ยาไอทราโคนาโซลในรูปแบบยา น้ำใสจะทำให้ยาส่วนใหญ่สามารถคงอยู่ในรูปละลายได้ในกระเพาะอาหาร แต่จะตกตะกอนใน ลำไส้เล็ก อย่างไรก็ตามการละลายของไอทราโคนาโซลในลำไส้เล็กเมื่อรับประทานยาไอทราโคนา โซลในรูปแบบยาน้ำใสมีค่ามากกว่าการรับประทานยาไอทราโคนาโซลในรูปแบบแคปซูลเม็ด เคลือบอย่างชัดเจน (38% เทียบกับ 2.5%) เนื่องจากความสามารถในการดูดซึมยาไอทราโคนา

โพลีเมอร์แคปซูลเม็ดเคลือบอาศัยกลไกของการเป็นสารละลายอิมัลชันที่ยึดของยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาจากเม็ดยา

จากงานวิจัยของ N.R. Blatchford (16) ซึ่งเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้ยาไอทราโคนาโซลชนิดแคปซูลมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคเชื้อราในช่องปากได้เทียบเท่ากับการใช้ยาอมโคลไตรมาโซล โดยไอทราโคนาโซลมีการรักษาที่เร็วกว่าและมีการกลับเป็นซ้ำที่น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ

จากงานวิจัยของ Peter Philips et al (17) ที่ทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพการใช้ยาไอทราโคนาโซลชนิดยาน้ำใสสำหรับรับประทานกับยาฟลูโคนาโซลในการรักษาโรคเชื้อราในช่องปากในคนไข้เอชไอวี พบว่ายาไอทราโคนาโซลชนิดยาน้ำใสสำหรับรับประทานมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับยาฟลูโคนาโซล โดยการให้ไอทราโคนาโซลชนิดยาน้ำใสสำหรับรับประทานจะมีการออกฤทธิ์ทั้งในรูปแบบออกฤทธิ์ทั่วร่างกายและออกฤทธิ์เฉพาะที่ซึ่งแตกต่างจากไอทราโคนาโซลชนิดแคปซูล ซึ่งคาดว่าจะการกลืนยากด้วยไอทราโคนาโซลชนิดยาน้ำใสสำหรับรับประทานมากกว่า 10 วินาทีที่จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาได้

งานวิจัยของ Stuart Maddin et al.(18) ซึ่งทำการเปรียบเทียบยาไอทราโคนาโซลชนิดเม็ด 200 mg ไอทราโคนาโซลชนิดแคปซูล 100 mg และยาหลอก(placebo) ในการรักษาเชื้อราที่เล็บเท้า พบว่าการให้ยาโคนาโซลมีประสิทธิภาพมากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ และพบว่าไอทราโคนาโซลชนิดเม็ดมีประสิทธิภาพต่ำกว่าไอทราโคนาโซลชนิดแคปซูล

## 2.2.2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องการเพิ่มการละลายของยาไอทราโคนาโซล

จากงานวิจัยของ Ji-Yeon Hong และคณะ (19) ได้ทำการเพิ่มการละลายของไอทราโคนาโซลโดยใช้การนำส่งยาแบบการเกิดอิมัลชันเองเพื่อหวังผลเพิ่มการดูดซึมเมื่อให้ยาโดยการรับประทาน โดยใช้ไขมันคือ tocopherol acetate สารลดแรงตึงผิวคือ Pluronic® L64 และสารลดแรงตึงผิวร่วมคือ Transcutol® และมีการเติม HCl ลงไปเพื่อเพิ่มการละลายของไอทราโคนาโซลให้มากขึ้น เมื่อทำการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการให้ยาไอทราโคนาโซลแบบเกิดอิมัลชันเองมีค่าการดูดซึมยาที่ดีขึ้นเมื่อเทียบกับการให้ยาไอทราโคนาโซลชนิดแคปซูล และมีค่าการดูดซึมคงที่โดยไม่ขึ้นกับการรับประทานอาหาร ซึ่งต่างจากการให้ยาไอทราโคนาโซลชนิดแคปซูล เนื่องจากไอทรา

โคนาโซลแบบเกิดอิมัลชันเองจะเกิดเป็นอนุภาคเล็ก ๆ ขนาด 100-1000 nm ในทางเดินอาหาร ส่งผลช่วยลดปัญหาการละลายได้

จากงานวิจัยของ Jong Soo Woo และคณะ (20) ได้ทำการเปรียบเทียบค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ในอาสาสมัครสุขภาพดีของการให้ยาไทรานโคนาโซลชนิดเกิดไมโครอิมัลชันเองกับไทรานโคนาโซลชนิดแคปซูล พบว่าค่าความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือด ( $C_{max}$ ) ของไทรานโคนาโซลชนิดเกิดไมโครอิมัลชันเองมีค่ามากกว่าไทรานโคนาโซลชนิดแคปซูล และ bioavailability ของไทรานโคนาโซลชนิดเกิดไมโครอิมัลชันเองมีค่าสูงกว่าแบบแคปซูลอย่างมีนัยสำคัญ รวมถึงการดูดซึมไม่เปลี่ยนแปลงไปตามอาหารที่รับประทาน นอกจากนี้ยังมีค่า  $T_{max}$  ที่เร็วกว่าแบบแคปซูลรวมทั้งมีค่าครึ่งชีวิตที่มากกว่าอีกด้วย

จากงานวิจัยของ Y. Chen และคณะ (21) ได้ทำการศึกษาเพื่อตั้งตำรับไทรานโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันได้เอง โดยมีการทดสอบค่าการละลายของไทรานโคนาโซลในส่วนประกอบต่างๆ ในตำรับ ความเข้ากันได้ของตำรับ มีการสร้างแผนภาพไตรภาคเทียม (pseudo-ternary phase diagrams) การหาเวลาในการก่ออิมัลชัน รวมถึงลักษณะทางกายภาพ ขนาดอนุภาค และการศึกษาการปลดปล่อยตัวยาในหลอดทดลอง พบว่าระบบนำส่งยาแบบเกิดอิมัลชันได้เองที่เหมาะสมประกอบด้วย glyceryl monolinoleate (Maisine<sup>TM</sup> 35-1) 25% polyoxyl 35 hydrogenated castor oil (Cremophor EL<sup>®</sup>) 30% และ Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol<sup>®</sup>P) 45% โดยใช้เวลาในการก่ออิมัลชัน 1 นาที ซึ่งอิมัลชันที่ได้มีขนาดอนุภาค 162.5 nm และปริมาณของไทรานโคนาโซลที่ถูกปลดปล่อยออกมาจากตำรับเมื่อใช้ตัวกลางเป็นสารน้ำในลำไส้จำลอง พบว่ามีค่า 90.9% ที่ 2 ชั่วโมง ซึ่งมีค่ามากกว่าไทรานโคนาโซลแบบผงธรรมดาถึง 174.8 เท่า และมีค่ามากกว่าไทรานโคนาโซลแบบแคปซูล 9 เท่า

จากงานวิจัยของ Arpan Chudasama และคณะ (22) ทำการศึกษากการพัฒนาสูตรตำรับไทรานโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้รับประทาน โดยใช้ Capryol 90 เป็นวัฏภาคน้ำมัน ใช้ Labrasol และ Tween<sup>®</sup> 20 เป็นสารลดแรงตึงผิว และใช้ Transcutol<sup>®</sup>P เป็นสารลดแรงตึงผิวร่วม โดยใช้อัตราส่วนระหว่างวัฏภาคน้ำมันต่อสารผสมระหว่างสารลดแรงตึงผิวกับสารลดแรงตึงผิวร่วมคือ 1:9, 1:6 และ 1:4 โดยมีการใช้อัตราส่วนระหว่างสารลดแรงตึงผิวต่อสารลดแรงตึงผิวร่วมคือ 1:1, 2:1, 4:1 และ 9:1 โดยพบว่าขนาดอนุภาคเป็นผลมาจากอัตราส่วนของวัฏภาคน้ำมัน

ต่อสารลดแรงตึงผิวและสารลดแรงตึงผิวร่วม อย่างไรก็ตาม อัตราส่วนที่แตกต่างกันของส่วนประกอบในสูตรตำรับและขนาดอนุภาคที่แตกต่างกันไม่ได้ส่งผลให้เกิดความแตกต่างต่อการดูดซึมตัวยาไอทราโคนาโซลในหนูทดลอง แต่สูตรตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองมีค่า bioavailability สูงกว่าไอทราโคนาโซลชนิดแคปซูล 1.70 - 2.33 เท่า

จากงานวิจัยของ Frantz Le Dévédec และคณะ (23) ทำการศึกษาการใช้ PEGylated bile acids (BA-PEGs) เป็นสารลดแรงตึงผิวในการตั้งสูตรตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันได้เอง โดยทำการเปลี่ยนแปลงความยาวของสายโซ่ PEG เพื่อให้สามารถบรรจุไอทราโคนาโซลในตำรับยาได้อย่างเหมาะสม โดยใช้ BA-PEGs ร่วมกับ oleic acid เพื่อเพิ่มการละลายและการดูดซึมของตัวยาไอทราโคนาโซล โดยทำการเตรียมโดยวิธีการหลอมเหลว พบว่าสามารถบรรจุยาไอทราโคนาโซลได้ถึง 20% และทำให้มีค่า bioavailability เพิ่มขึ้นอยู่ในช่วงระหว่าง 32%-100% เมื่อเทียบกับไอทราโคนาโซลอิสระ (free itraconazole) และไอทราโคนาโซลในรูปแบบเภสัชภัณฑ์ต่างๆ ที่มีวางขายในท้องตลาด รวมถึงสูตรตำรับที่ได้พัฒนามานานมีพิษต่อเซลล์น้อย สามารถเข้ากันได้กับเลือด อีกทั้งยังสามารถบริหารยาได้หลายช่องทางด้วย โดยจากการทดลองพบว่าเมื่อให้สายโซ่ PEG ยาว จะทำให้ยาเหมาะที่จะใช้เป็นยาฉีด แต่หากให้ PEG สายสั้น จะเหมาะกับการใช้รับประทาน ดังนั้น BA-PEGs จึงเป็นสารลดแรงตึงผิวที่อาจใช้ได้ในการพัฒนาสูตรตำรับเพื่อเพิ่มการละลายของยาที่ละลายน้ำได้ยาก

จากงานวิจัยของ Tang B และคณะ (24) ทำการศึกษาใช้ capric glycerides (Imwitor® 742) ช่วยเพิ่มการละลายของไอทราโคนาโซล เป็นวัตรภาคน้ำมัน มี polyoxyl castor oil (Kolliphor® EL) เป็นสารลดแรงตึงผิวทำให้ตำรับอิมัลชันที่ขนาดเหมาะสมและมีการปลดปล่อยตัวยาไอทราโคนาโซลออกมามากกว่าตำรับปกติเมื่อใช้คู่กับ diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol® P) ซึ่งทำให้ตำรับอิมัลชันที่ขนาดเหมาะสมและมีการปลดปล่อยตัวยาไอทราโคนาโซลออกมามากกว่าตำรับปกติเมื่อใช้คู่กับ castor oil

### 2.3. การนำส่งยาแบบเกิดอิมัลชันเอง (self-micro-emulsion drug delivery system : SEDDS)

จากงานวิจัยของ Bo Tang (14) และงานวิจัยของ Weerapol ได้กล่าวว่าในการพัฒนาระบบนำส่งยาในยาที่ละลายน้ำได้น้อยหรือไม่ละลายน้ำ ซึ่งเป็นยาที่มี Bioavailability (BA) ต่ำ หรือ

ตัวยาที่ชอบละลายในไขมันนั้น ใช้วิธีเพิ่มการละลายด้วยเทคนิค SEDDS นั้น มีหลักการคือใช้ยาพื้นที่เป็น lipid-base ในการตั้งตำรับ ซึ่งยาพื้นนั้นมีส่วนประกอบเป็น น้ำมัน สารลดแรงตึงผิว สารลดแรงตึงผิวร่วม และตัวทำละลาย การออกแบบและพัฒนาตำรับเพื่อเพิ่ม BA ของตัวยาสำคัญ แล้วตำรับดังกล่าวนั้นก็ยังสามารถปลดปล่อยตัวยา และสามารถดูดซึมเข้าสู่บริเวณที่ต้องการให้ออกฤทธิ์เพื่อหวังผลในการรักษา สูตรตำรับ SEDDS นั้นจะสามารถอยู่ในรูปของ soft หรือ hard gelatin capsule และ oil in water emulsion (O/W emulsion)

จากงานวิจัยของ Mahapatra (17) ได้กล่าวว่า SEDDS คือสารผสมเนื้อเดียวของยา น้ำมัน และสารลดแรงตึงผิว อาจจะมีการเพิ่มส่วนที่ไม่ชอบน้ำซึ่งอาจจะเป็นสารลดแรงตึงผิวร่วม หรือสารอิมัลชันร่วม แล้วจึงใช้น้ำเป็นตัวกลางในการเจือจางระบบ ทำให้เกิดระบบอิมัลชันที่เป็น o/w ซึ่งขนาดของอิมัลชันที่ได้จะอยู่ในช่วงนาโนเมตรถึงไมครอนจะเรียกว่าระบบขนส่งยาแบบ self-emulsion หากได้ขนาดของอิมัลชันอยู่ระหว่าง 100-250 นาโนเมตรจะได้ระบบนำส่งยาที่เรียกว่า self-micro-emulsion หากได้ขนาดของอิมัลชันที่น้อยกว่า 100 นาโนเมตรจะได้ระบบนำส่งยาที่เป็นแบบ self-nano-emulsion โดยประโยชน์ของตำรับรูปแบบของ self-micro-emulsion จะทำในรูปแบบของแข็ง (solid dosage formation) ทำให้เกิดการละลายปลดปล่อยตัวยาออกมาช้าๆ ซึ่งในงานวิจัยนี้ยังได้กล่าวถึงกลไกของระบบการเกิดอิมัลชันเอง ซึ่งคาดว่าเกิดการเปลี่ยนแปลงของพลังงานในระบบ โดยพลังงานอิสระจากภายนอกจะเหนี่ยวนำให้เกิดสร้างพื้นผิวใหม่ของอิมัลชันระหว่างวัฏภาคน้ำกับน้ำมัน ซึ่งพลังงานอิสระนี้มีความจำเป็นในการเกิดอิมัลชันเองของระบบนี้

จากงานวิจัยของ Leonaviciute G (18) ได้กล่าวถึงลักษณะของอิมัลชันแบบเกิดเอง ซึ่งมีลักษณะเฉพาะตัว เช่น ค่า negative zeta potential ขนาดของอิมัลชัน polydispersity index สามารถทำการวัดได้จากการนำ SEDDS ปริมาณ 1 กรัม เจือจางใน 100 มิลลิลิตร 50 มิลลิโมลของ tris buffer ที่ pH 6.8 และทำการวิเคราะห์ที่อุณหภูมิห้องโดยอาศัยเครื่อง proton correlation spectroscopy

### 2.3.1 การเลือกวัสดุภาคน้ำมัน

จากงานวิจัยของ Bo Tang (14) และงานวิจัยของ Charman SA (15) กล่าวว่าระบบ self-emulsifying ในตำรับจะต้องอยู่ในรูป O/W emulsion โดยส่วนของวัสดุภาคน้ำมันจะประกอบไปด้วยส่วนที่ชอบไขมัน เช่น triglyceride oil และ surfactant ชนิดไม่มีประจุและต้องเป็นประเภทที่สามารถนำมาใช้ในตำรับยารับประทานได้ (ethoxylate glyceryl trioleate, polyethylene glycol 600, Tween 80) โดยจะสามารถเลือกส่วนประกอบของวัสดุภาคน้ำมันจากค่า HLB (hydrophilic-lipophilic balance) ต้องมีค่าความเข้มข้นของ surfactant อยู่ในช่วงระหว่าง 30-60 %w/w และต้องมีอัตราส่วนของ surfactant และ co-surfactant ที่เหมาะสมด้วย โดยตำรับ SEDDS นั้นสามารถบริหารได้ทั้งรูปแบบการรับประทานและรูปแบบยาฉีด (intravenous ; IV) ได้ด้วย โดยตำรับในรูปแบบ IV จะต้องเป็นตำรับ intravenous lipid emulsion

อัตราการเกิด emulsification ของระบบ oil-surfactant จะสามารถหาความสัมพันธ์จาก phase diagrams การเกิด emulsification จะเกี่ยวข้องโดยตรงกับขนาดของอนุภาคหยดน้ำมันภายในระบบ emulsion ซึ่งขนาดที่เหมาะสมที่สุดในการเกิดนั้นต้องมีค่า  $\leq 50$  nm ซึ่งจะสามารถเกิด emulsion ได้เองเมื่ออยู่ในของเหลวของร่างกาย เช่น น้ำลายของมนุษย์

โดยการวิจัยครั้งนี้ คณะผู้ทำการวิจัยได้เลือกสารเคมีที่นำมาใช้เป็นวัสดุภาคน้ำมัน โดยพิจารณาวิธีการดังในงานวิจัยของ Weerapol et al (16) โดยสารเคมีที่ใช้ คือ glycerol monocaprylocaprate, type 1, ใช้คู่สารลดแรงตึงผิวคือ polyoxyl castor oil ซึ่งเป็นสาร surfactant ส่วนสาร co-surfactant คือ diethylene glucol monoethyl ether ซึ่งการใช้สารที่กล่าวมาข้างต้นนั้นใช้เพื่อหวังผลในการเพิ่มการละลายของตัวยา ITZ (เพิ่มค่า BA ของตัวยา ITZ)

### 2.3.2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการตั้งตำรับ itraconazole (ITZ) ในรูปแบบ SEDDS

จากงานวิจัยของ Mahapatra (17) มีการใช้วิธีการเกิดอิมัลชันเองนี้ในการตั้งตำรับยาของยาชนิดอื่น แล้วจำหน่ายในท้องตลาดในหลายรูปแบบ มีทั้งยาชนิดที่เป็นยาต้านเชื้อจุลชีพ เช่น cyclosporine (Neoral<sup>®</sup>) ทำในรูปแบบ soft gelatin capsule โดยบริษัท Novartis ยาในกลุ่มยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) เช่น ibuprofen (Solufen<sup>®</sup>) และ fenofibrate (Lipirex<sup>®</sup>) ทำในรูปแบบ hard gelatin capsule โดยบริษัท Sanofi-Aventis

จากงานวิจัยของ R. Neslihan Gursoy (3) และงานวิจัยของ Yotsanan Weerapol (6) ได้กล่าวว่ามีกำรทำยาในรูปแบบ SEDDS มีตำรับสำหรับเพิ่มการละลายของยา ITZ บ้างแล้ว แต่ยังไม่มิตำหรับสำหรับใช้เป็นยาออกฤทธิ์เฉพาะที่ สำหรับยาชนิดอื่นนั้นมีการตั้งตำรับในรูปแบบ SEDDS ซึ่งยาบางชนิดนั้นมีการวางขายในท้องตลาด ยกตัวอย่างเช่น Sandimmune<sup>®</sup> และ Sandimmun Neoral<sup>®</sup> เป็นตัวยาสำคัญคือ cyclosporin A, Norvir<sup>®</sup> เป็นตัวยาสำคัญคือ Ritonavir และ Fortovase<sup>®</sup> ซึ่งมีตัวยาสำคัญคือ saquinavir

## 2.4 สารเคมีและเครื่องมือ

### 2.4.1 สารเคมี

1. Itraconazole
2. Kolliphor<sup>®</sup> EL (polyoxyl 35 Castor oil), BASF SE, Ludwigshafen Germany
3. Imwitor 742<sup>®</sup>
4. Transcutol (capric glycerides)
5. Phosphonic acid
6. Methanol
7. Acetonitrile
8. Diethylamine
9. Difco<sup>™</sup> Sabouraud Dextrose Agar ,Becton, Dickinson spark, MD, USA

### 2.4.2 เครื่องมือ

1. HPLC (Agilent 1260 infinity II LC systems, Agilent Technology, Santa Clara, CA, USA)
2. Sonicator bath (WUC-D22H, DAIHAN Scientific, Gangwon-do, Korea)
3. Magnetic stirrer (ST-900EC, Scilution, Bangkok, Thailand)
4. Centrifuge (SorvallTM LegendTM X1R Centrifuge, Thermo ScientificTM,
5. Rheometer (Kinexus Lab Series refinding Rheometer Captability, UK

### บทที่3

## วิธีการดำเนินการวิจัย

### 3.1 การเตรียมกราฟมาตรฐาน (standard curve) ของไอทราโคนาโซล (25)

ชั่งไอทราโคนาโซล 100 mg ด้วยเครื่องชั่งสำหรับงานวิเคราะห์ (analytical balance) ลงขวดปริมาตร (volumetric flask) 100 มิลลิลิตร ละลายและปรับปริมาตรด้วย methanol จะได้สารละลายสต็อก (stock solution) ความเข้มข้น 1,000  $\mu\text{g/mL}$  จากนั้นนำไปเจือจางจนได้ความเข้มข้นระหว่าง 20-100  $\mu\text{g/mL}$  ทั้งหมด 10 ความเข้มข้น และความเข้มข้นระหว่าง 0.1 – 20  $\mu\text{g/mL}$  ทั้งหมด 10 ความเข้มข้น และนำไปวิเคราะห์ด้วย High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

### 3.2 การทดสอบและตั้งตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก

3.1.1 การสร้างแผนภาพไตรภาค (ternary phase diagram) โดยวิธีไทเตรตด้วยน้ำ (water titration method) (26)

ศึกษาหาสัดส่วนของส่วนประกอบต่าง ๆ ที่ใช้ในสูตรตำรับชนิดเกิดอิมัลชันเอง เพื่อหาสูตรยาพื้นที่เหมาะสมในการนำไปใช้ตั้งตำรับยาไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเอง โดยการใช้การไทเทรตสารเนื้อเดียวกันระหว่างวัฏภาคน้ำมัน capric glycerides (Imwitor<sup>®</sup> 742) สารลดแรงตึงผิว polyoxyl castor oil (Kolliphor<sup>®</sup> EL) และน้ำ ที่อุณหภูมิห้อง โดย อัตราส่วนระหว่างวัฏภาคน้ำมัน (Imwitor) : สารลดแรงตึงผิว (kolliphor EL) เริ่มต้นคือ 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2 และ 9:1 จากนั้นค่อยๆ ไทเตรตน้ำลงไปในส่วนผสมดังกล่าว ผสมให้เข้ากัน บันทึกปริมาตรน้ำที่ทำให้เกิดของเหลวใส ของเหลวขุ่น และความหนืดสูงขึ้นจนคล้ายเจล แล้วนำค่าที่ได้มาสร้างแผนภาพไตรภาค

#### 3.1.2 ศึกษาลักษณะของยาพื้น

เตรียมยาพื้นชนิดเกิดอิมัลชันเอง โดยชั่ง capric glycerides และ polyoxyl castor oil และน้ำ ตามอัตราส่วนระหว่างวัฏภาคน้ำมัน (Imwitor<sup>®</sup> 742) : สารลดแรงตึงผิว (Kolliphor EL) : น้ำ ซึ่งเลือกจากพื้นที่ที่เกิดไมโครอิมัลชันที่ได้จากแผนภาพไตรภาค โดยใช้อัตราส่วนตามตารางที่ 1 แล้วผสมให้เข้ากัน (27)

### 3.1.2.1 วัดขนาดอนุภาคของยาพื้น (28)

วัดขนาดอนุภาคของยาพื้นโดยการเจือจางยาพื้นด้วยน้ำกลั่น ในอัตราส่วน 1:100, 1:500 และ 1:1000 พร้อมเขย่าให้เข้ากัน จากนั้นนำไปวัดขนาดของอนุภาคยาพื้นด้วยเครื่อง zetasizer nano S (Malvern instruments, Worcestershire, UK) ที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส ทำการทดลองซ้ำ 3 ครั้ง เพื่อให้ได้ค่า z-average (ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของอนุภาคในหน่วยนาโนเมตร) และ PDI จากนั้นได้ทำการคัดเลือกตำรับที่เหมาะสมจากการทำ phase diagram

### 3.1.2.2. ทดสอบความสามารถในการละลายของไอทราโคนาโซลในสูตรตำรับยาพื้น (13)

ศึกษาค่าการละลายของไอทราโคนาโซล เพื่อเลือกส่วนประกอบที่จะใช้ในสูตรตำรับชนิดเกิดอิมัลชันได้เองในสูตรตำรับยาพื้นสูตรต่างๆ โดยนำไอทราโคนาโซล ที่มากเกินไปสำหรับการละลาย ผสมกับกับวัฏภาคน้ำมัน สารลดแรงตึงผิว ในอัตราส่วนตามสูตรตำรับยาพื้นทีเลือกมา จำนวน 1 กรัม นำสูตรตำรับยาแขวนตะกอนที่ได้มาทำให้อิมัลชันโดยการเขย่า 200 รอบต่อนาที เป็นเวลา 48 ชั่วโมง หลังจากตำรับอิมัลชันแล้วนำไปปั่นเหวี่ยงด้วยเครื่องปั่นเหวี่ยงที่ 10,000 รอบต่อนาที 60 นาที ทำการเก็บสารละลายใสส่วนบน จากนั้นทำการวิเคราะห์หาความเข้มข้นของไอทราโคนาโซลด้วย HPLC

### 3.1.2.3. ตั้งตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก

พิจารณาขนาดอนุภาคของยาพื้น ความหนืดของยาพื้น และขีดการละลายของไอทราโคนาโซลในสูตรตำรับยาพื้น เลือกสูตรตำรับที่เหมาะสมที่สุดเพื่อทำการศึกษาและพัฒนาต่อไป

## 3.3. การประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก

### 3.3.1 เตรียมตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก

เตรียมยาพื้นชนิดเกิดอิมัลชันเอง โดยชั่ง capric glycerides และ polyoxyl castor oil และน้ำ ตามอัตราส่วนระหว่างวัฏภาคน้ำมัน (imwitor<sup>®</sup> 742) : สารลดแรงตึงผิว (kolliphor EL) : น้ำ ซึ่งเลือกจากพื้นที่ที่เกิดไมโครอิมัลชันที่ได้จากแผนภาพไตรภาค โดยใช้อัตราส่วนตามตารางที่ 1 แล้วผสมให้เข้ากัน จากนั้นเติมไอทราโคนาโซลลงไปมากเกินไป นำสูตรตำรับยาแขวนตะกอนที่ได้มาทำให้อิมัลชันโดยการเขย่า 200 รอบต่อนาที เป็นเวลา 48 ชั่วโมง หลังจากตำรับอิมัลชันแล้ว

นำไปปั่นเหวี่ยงด้วยเครื่องปั่นเหวี่ยงที่ 10,000 รอบต่อนาที 60 นาที ทำการเก็บสารละลายใส่  
ส่วนบนและนำไปศึกษาต่อ

### 3.3.1.1 วัดขนาดอนุภาคของตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้ เฉพาะที่ในช่องปาก (28)

ศึกษาการวัดขนาดของตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับในเฉพาะที่ในช่อง  
ปากโดยการแบ่งผสมตำรับแล้วเจือจางด้วยในอัตราส่วน 1:100, 1:500 และ 1:1000 พร้อมเขย่า  
ให้เข้ากัน ขนาดของหยดน้ำมันที่ได้ของตำรับหลังจากการเจือจางจะถูกวัดนำไปวัดขนาดของ  
อนุภาคยาพื้นด้วยเครื่อง zetasizer nano S (Malvern instruments, Worcestershire, UK) ที่  
อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส แล้วทำการวิเคราะห์ซ้ำเดิม 3 ครั้ง

### 3.3.1.2 ศึกษาการไหล (Rheology) ของตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชัน เองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก

ศึกษาลักษณะการไหลของตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ใน  
ช่องปาก โดยใช้ Rheometer (Malvern Kinexus<sup>®</sup>) ดังนี้

#### 3.3.1.2.1 Amplitude sweep

ทำการศึกษา Amplitude sweep ที่อุณหภูมิ 25 °C และ 37 °C กำหนดให้ความถี่คงที่  
เท่ากับ 1 Hz แต่ค่าแอมพลิจูดเปลี่ยนแปลงตั้งแต่ช่วง 0.1-100% จะได้ค่าแอมพลิจูดหรือค่า  
ความเครียดความเค้น (shear strain) โดยการศึกษา amplitude sweep จะทำให้ทราบช่วง  
linear-viscoelastic region โดยเลือกค่าความเครียดความเค้น (shear strain) ช่วงหนึ่งในช่วงนี้เพื่อใช้  
ในการศึกษาการไหลลำดับต่อไป

#### 3.3.1.2.2 Frequency sweep

ศึกษา frequency sweep ที่อุณหภูมิ 25 °C และ 37 °C โดยกำหนดค่าความเครียดความ  
เค้นคงที่เท่ากับ 0.5% แต่มีการเปลี่ยนแปลงค่าความถี่ระหว่าง 0.1-10 Hz ซึ่งจะทำให้ทราบถึง  
ความแข็งแรงของโครงสร้างภายในของสาร

#### 3.3.1.2.3 Temperature sweep

ศึกษา temperature sweep โดยกำหนดค่าความเครียดความเค้นคงที่เท่ากับ 0.5%,  
ความถี่คงที่เท่ากับ 1 Hz และทำการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิจาก 25 °C – 45 °C ซึ่งทำให้ทราบถึง  
คุณสมบัติการไหลที่อุณหภูมิต่างๆ

3.3.1.3 ศึกษาความหนืด (viscosity) ของตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก

ศึกษาความหนืด (viscosity) ของตำรับที่อุณหภูมิ 25 °C และ 37 °C แล้วนำผลที่ได้วิเคราะห์ด้วย power law

3.3.1.4 การศึกษาโครงสร้างของตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปากด้วย powder X-ray diffraction (PXRD)

ศึกษาโครงสร้างของตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปากด้วย powder X-ray diffraction (PXRD) เพื่อให้ทราบถึงการจัดเรียงตัวของโครงสร้างยาและยาพื้น เพื่ออธิบายลักษณะการเกิดเจลของตำรับ

### 3.4. การประเมินคุณสมบัติทางเภสัชกรรมของตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก

3.4.1 ทดสอบหาปริมาณตัวยาสำคัญในตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก (13)

เตรียมตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันได้เองตามสูตรตำรับที่เลือก ตามวิธีในข้อ

3.3.1 จากนั้นแบ่งมาเจือจางด้วย isopropanol ให้ได้ความเข้มข้นที่เหมาะสมที่จะนำไปวิเคราะห์หาปริมาณด้วย HPLC โดยใช้ C18 column ใช้วัฏภาคเคลื่อนที่เป็น acetonitrile : water : diethylamine ในอัตราส่วน 63 : 37 : 0.05 ปรับ pH ด้วย phosphoric acid ให้ได้ 2.45 ปรับอัตราเร็วในการไหลของวัฏภาคเคลื่อนที่ 1.0 มิลลิลิตรต่อนาที ความยาวคลื่น 263 นาโนเมตร โดยทำการกรองวัฏภาคเคลื่อนที่ผ่านเยื่อเมมเบรนขนาด 0.22 ไมโครเมตร และทำการกำจัดแก๊สโดยใช้ sonicator ก่อนนำไปเข้าเครื่อง HPLC

3.4.2 ศึกษาการปลดปล่อยตัวยาไอทราโคนาโซลจากตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก (29)

ศึกษาการปลดปล่อยตัวยาไอทราโคนาโซลจากตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปากใช้วิธีการศึกษาการปลดปล่อยแบบ in vitro โดยใช้เครื่องมือ flow through cell แล้วศึกษาการปลดปล่อยที่อุณหภูมิ 37±0.5 องศาเซลเซียส โดยสารละลายที่ใช้คือน้ำลายเทียม โดยอ้างอิงจากงานวิจัยของ Knutson KJ และคณะ (30) โดยมีสูตรของน้ำลายเทียมดังนี้ KCl 0.5 g/L, NaCl 0.4 g/L CaCl<sub>2</sub> 0.6 g/L NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.69 g/L และ ยูเรีย 1g/L โดยปรับ

pH ด้วยกรดไฮโดรคลอริกให้ได้ pH = 5.8 แล้วเก็บตัวอย่างที่เวลา 5,10,15,30,45,60,90 นาที และ 2,3,4,5,6 ชั่วโมง จากนั้นเก็บสารละลายตัวอย่างที่เวลาต่างๆ ในขวดสีชา 3 mL จากนั้นนำสารละลายตัวอย่างที่ได้ไปวิเคราะห์หาปริมาณของตัวยาไอทราโคนาโซลด้วยวิธี HPLC

### 3.4.3 ศึกษาความคงตัวของตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองที่อุณหภูมิ ต่าง ๆ (8)

#### 3.4.3.1 ศึกษาความคงตัวของตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองที่สภาวะปกติ

ศึกษาความคงตัวของตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองที่สภาวะปกติ ศึกษาแบบระยะยาว (long term) โดยการเก็บที่อุณหภูมิ  $30 \pm 2$  องศาเซลเซียส/ RH  $75 \pm 5\%$  เป็นอย่างน้อยเวลา 3 เดือน และศึกษาในสภาวะเร่ง (accelerated) ที่อุณหภูมิ  $40 \pm 2$  องศาเซลเซียส/ RH  $75 \pm 5\%$  เป็นอย่างน้อยเวลา 3 เดือน แล้วนำไปศึกษาขนาดอนุภาคของตำรับ วิธีตามข้อ 3.1.2.1 และศึกษาความหนืดด้วยการวัด amplitude, frequency และ temperature sweep เพื่อหาความหนืดของตำรับ ด้วยเครื่อง rheometer ตามข้อ 3.3.1.2 รวมถึงศึกษาความหนืดตามข้อ 3.3.1.3

## 3.5. การประเมินฤทธิ์ของตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก

### 3.5.1 ศึกษาฤทธิ์การยับยั้งเชื้อ *Candida albicans* โดยใช้วิธีหา kinetic of killing (31)

ศึกษาการออกฤทธิ์การยับยั้งเชื้อ *Candida albicans* โดยใช้วิธีหา Kinetic of killing โดยการเตรียมเชื้อ *Candida albicans* ให้มีความเข้มข้น  $0.5 \times 10^6$  Mcfaland แล้วนำไปเจือจางด้วย SDB จนได้ความเข้มข้น  $1.5 \times 10^6$  จากนั้นนำเชื้อที่เตรียมไว้มา 9 มิลลิลิตร เติมตำรับที่ทำการบรรจุยาเรียบร้อยแล้วลงไป 1 มิลลิลิตร จึงนำไปเขย่าในอ่างน้ำควบคุมอุณหภูมิด้วยความเร็วรอบ 200 รอบ/นาที ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียสทำการเก็บสารละลายตัวอย่างปริมาตร 100 ไมโครลิตร ของแต่ละตำรับที่เวลา 0, 5, 15, 30, 60, 120, 240 และ 360 นาทีตามลำดับ แล้วนำตัวอย่างดังกล่าวเทลงบนอาหารเลี้ยงเชื้อแบบแข็ง SDA ที่เตรียมไว้ ทำให้เชื้อกระจายบนอาหารเลี้ยงเชื้อด้วยแท่งแก้วสำหรับกระจายเชื้อ (spreader) ที่ทำการฆ่าเชื้อด้วยวิธีเฝ้าไฟ เกลี่ยสารละลายตัวอย่างเพื่อเป็นการให้เซลล์ของเชื้อแยกออกจากกัน หลังจากนั้นนำไปบ่มที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 48 ชั่วโมง แล้วจึงทำการนับจำนวนโคโลนี โดยทำการทดลองซ้ำสองครั้ง จากนั้นนำค่าไปเขียนกราฟระหว่าง log CFU/mL เทียบกับเวลา

Negative control เตรียมโดยใช้น้ำกลั่นที่ผ่านการฆ่าเชื้อด้วยเครื่อง autoclave

Positive control เตรียมจากการใช้ Daktarin<sup>®</sup> oral gel

Blank เตรียมจากยาพื้นเปล่าสูตร S2 ที่ยังไม่ได้ใส่ยาลงไปในตัวรับ

ตัวรับที่ทดสอบได้แก่ S2, S5 และ S6

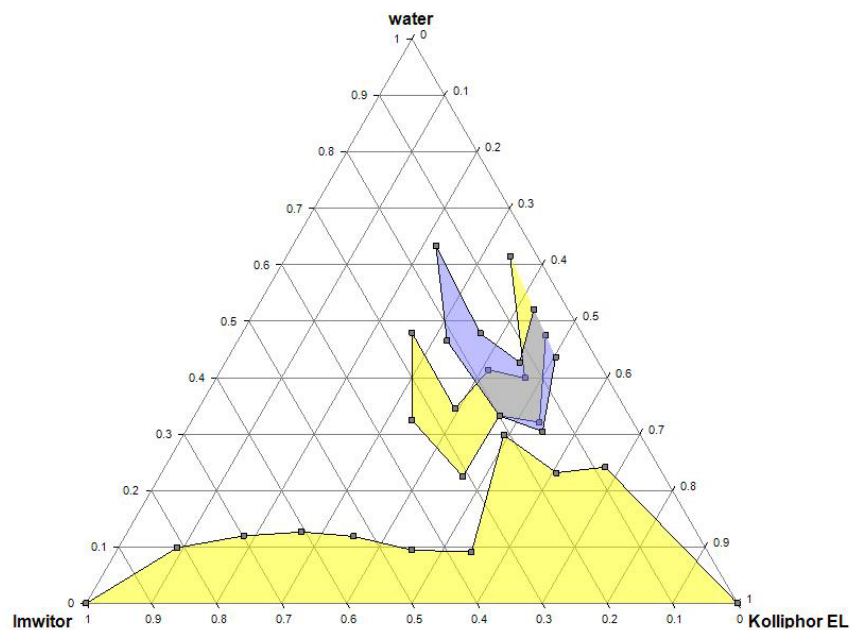
## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

#### 4.1 การทดสอบและตั้งตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก

4.1.1 การสร้างแผนภาพไตรภาค (ternary phase diagram) โดยวิธีไทเทรตด้วยน้ำ (water titration method)

สร้าง tertiary phase diagram ของ capric glycerides (Imwitor<sup>®</sup> 742) ซึ่งเป็นวัฏภาคน้ำมัน และ polyoxyl castor oil (Kolliphor<sup>®</sup> EL) ซึ่งเป็นสารลดแรงตึงผิว โดยการไทเทรตน้ำลงไป ในสารเนื้อเดียวกันของ capric glycerides : polyoxy castor oil สัดส่วนต่างๆ กันตั้งแต่ 9:1, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 8:3, 7:2, และ 9:1

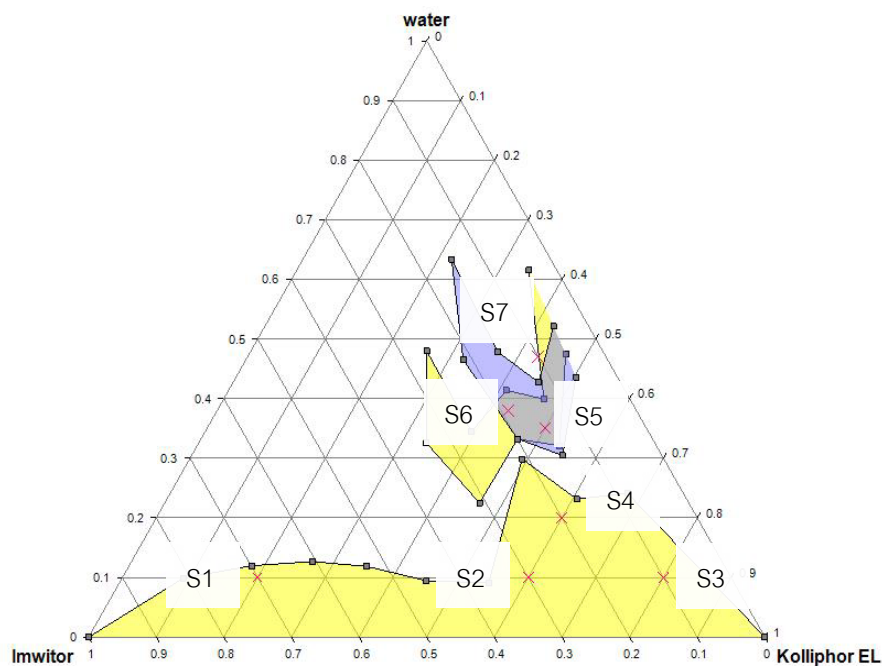


รูปที่ 4.1 แสดง tertiary phase diagram ของ capric glycerides : polyoxy castor oil : water

พื้นที่สีเหลืองคือพื้นที่แสดงการเกิดไมโครอิมัลชัน

พื้นที่สีฟ้าคือพื้นที่แสดงการเกิดลักษณะทางกายภาพที่คล้ายเจล

จากการศึกษา tertiary phase diagram มีลักษณะดังรูปที่ 1 พบว่าเมื่อมีสัดส่วนของสารลดแรงตึงผิวมากขึ้นจะทำให้พื้นที่ของการเกิดไมโครอิมัลชันมากขึ้น และมีบางสัดส่วนของสารผสมที่แปรสภาพจากของเหลวซึ่งสามารถไหลได้ง่าย กลายเป็นสารที่มีความหนืดและแสดงลักษณะคล้ายเจล โดยพบในบริเวณที่มีสัดส่วนของน้ำและสารลดแรงตึงผิวมาก ดังนั้นจึงเลือกสูตรยาพื้นที่สนใจจาก tertiary phase diagram ในรูปที่ 1 โดยเลือกสัดส่วนที่เกิดไมโครอิมัลชันบริเวณขอบเพื่อให้สามารถเจือจางด้วยน้ำได้มาก เลือกบริเวณที่มีลักษณะคล้ายเจลและเป็นไมโครอิมัลชันเนื่องจากมีลักษณะทางกายภาพที่เหมาะสม และเลือกจุดที่เกิดไมโครอิมัลชันซึ่งอยู่เหนือบริเวณพื้นที่ที่เกิดไมโครอิมัลชันลักษณะคล้ายเจลเพื่อใช้เปรียบเทียบคุณสมบัติต่างๆ โดยสูตรที่เลือกแสดงในรูปที่ 2 และตารางที่ 1



รูปที่ 4.2 แสดง tertiary phase diagram ของ capric glycerides : polyoxy caster oil : water

และสัดส่วนของสารที่เลือกเพื่อนำไปศึกษาต่อ

พื้นที่สีเหลืองคือพื้นที่แสดงการเกิดไมโครอิมัลชัน

พื้นที่สีฟ้าคือพื้นที่แสดงการเกิดลักษณะทางกายภาพที่คล้ายเจล

เครื่องหมายกากบาทสีแดงแสดงสัดส่วนที่เลือกเพื่อนำไปศึกษาต่อ

ตารางที่ 1 แสดงสัดส่วนของ capric glycerides :polyoxy caster oil : water ของสูตร S1-S7

| สูตร | capric glycerides | polyoxy caster oil | water |
|------|-------------------|--------------------|-------|
| S1   | 0.7               | 0.2                | 0.1   |
| S2   | 0.3               | 0.6                | 0.1   |
| S3   | 0.1               | 0.8                | 0.1   |
| S4   | 0.2               | 0.6                | 0.2   |
| S5   | 0.15              | 0.5                | 0.35  |
| S6   | 0.19              | 0.43               | 0.38  |
| S7   | 0.1               | 0.43               | 0.47  |

#### 4.1.2 ศึกษาลักษณะของยาพื้น

ในการเลือกสัดส่วนของสารผสมระหว่าง capric glycerides : polyoxy caster oil : water ที่เหมาะสมเพื่อนำไปศึกษาต่อต้องมีการศึกษาลักษณะเบื้องต้นของสูตรต่างๆ ที่เลือกมาจาก tertiary phase diagram ซึ่งมีสัดส่วนของ capric glycerides : polyoxy caster oil : water แตกต่างกัน โดยเบื้องต้นจะเลือกสูตรที่เหมาะสมจากขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดอนุภาครวมถึงความสามารถในการละลายยาไอทราโคนาโซลของยาพื้นแต่ละสูตร

##### 4.1.2.1 การวัดขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของอนุภาคของยาพื้น

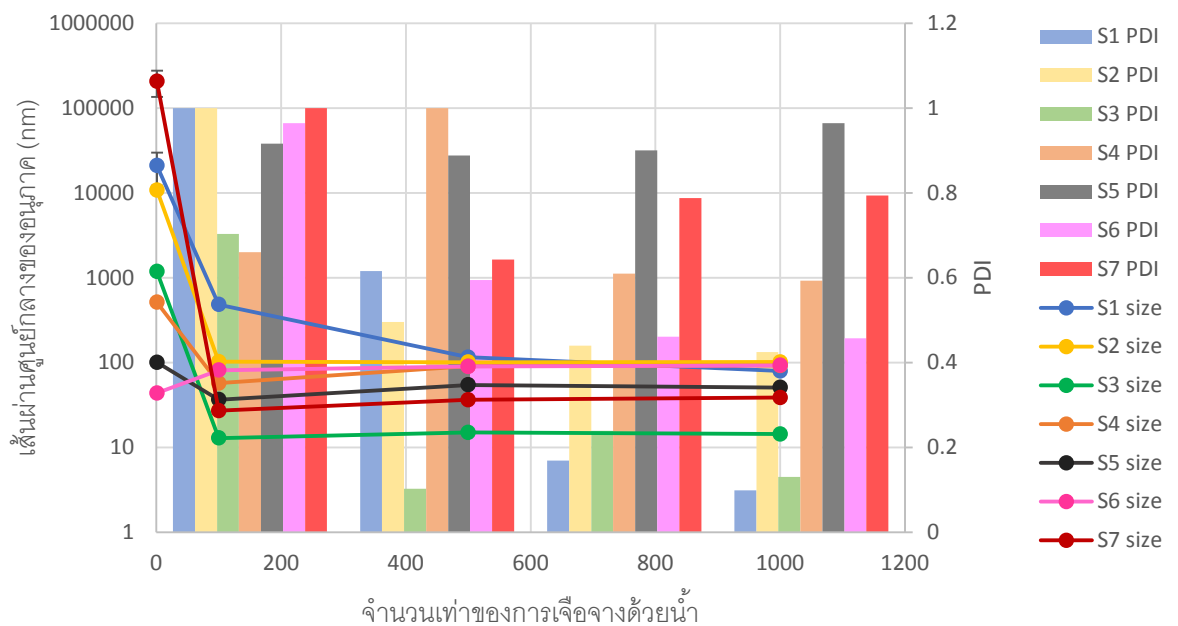
วัดขนาดอนุภาคของยาพื้นด้วยเครื่อง zeta seizer โดยทำการวัดขนาดอนุภาคของยาพื้นก่อนทำการเจือจางด้วยน้ำและหลังจากเจือจางสูตรตำรับที่เลือกมาทั้งหมด 7 สูตรด้วยน้ำในอัตราส่วน 1:100, 1:500 และ 1:1000 ได้ผลการทดลองดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1.1 แสดงผลการวัดขนาดอนุภาคของยาพื้นสูตร S1-S7

| สูตร | จำนวนเท่าของการเจือจางด้วยน้ำ(เท่า) | เส้นผ่านศูนย์กลางของอนุภาค (nm) | Polydispersity Index (PDI) |
|------|-------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| S1   | ก่อนเจือจางด้วยน้ำ                  | 20970.00±8755.72                | 1.000                      |
|      | 100                                 | 482.63±16.94                    | 0.616                      |
|      | 500                                 | 115.43±1.56                     | 0.169                      |
|      | 1000                                | 79.58±1.22                      | 0.099                      |

ตารางที่ 1.1 แสดงผลการวัดขนาดอนุภาคของยาพื้นสูตร S1-S7 (ต่อ)

| สูตร | จำนวนเท่าของการ<br>เจือจางด้วยน้ำ(เท่า) | เส้นผ่านศูนย์กลางของอนุภาค (nm) | Polydispersity<br>Index (PDI) |
|------|-----------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| S2   | ก่อนเจือจางด้วยน้ำ                      | 10754.67±12003.20               | 1.000                         |
|      | 100                                     | 102.50±0.10                     | 0.496                         |
|      | 500                                     | 100.99±1.77                     | 0.440                         |
|      | 1000                                    | 101.53±1.01                     | 0.425                         |
| S3   | ก่อนเจือจางด้วยน้ำ                      | 1183.00±69.07                   | 0.703                         |
|      | 100                                     | 12.88±0.14                      | 0.103                         |
|      | 500                                     | 15.02±0.44                      | 0.239                         |
|      | 1000                                    | 14.39±1.20                      | 0.131                         |
| S4   | ก่อนเจือจางด้วยน้ำ                      | 512.23±5.04                     | 0.660                         |
|      | 100                                     | 57.33±1.48                      | 1.000                         |
|      | 500                                     | 90.84±0.58                      | 0.610                         |
|      | 1000                                    | 92.31±0.55                      | 0.593                         |
| S5   | ก่อนเจือจางด้วยน้ำ                      | 100.49±7.32                     | 0.916                         |
|      | 100                                     | 36.51±0.59                      | 0.888                         |
|      | 500                                     | 54.57±4.44                      | 0.900                         |
|      | 1000                                    | 50.95±1.20                      | 0.964                         |
| S6   | ก่อนเจือจางด้วยน้ำ                      | 43.67±4.91                      | 0.964                         |
|      | 100                                     | 81.30±0.16                      | 0.595                         |
|      | 500                                     | 89.71±0.21                      | 0.461                         |
|      | 1000                                    | 92.70±1.53                      | 0.457                         |
| S7   | ก่อนเจือจางด้วยน้ำ                      | 205300.00±70245.57              | 1.000                         |
|      | 100                                     | 27.08±0.11                      | 0.643                         |
|      | 500                                     | 36.49±0.24                      | 0.788                         |
|      | 1000                                    | 38.7±0.68                       | 0.794                         |



รูปที่ 4.3 กราฟแสดงขนาดและการกระจายขนาดของอนุภาคของยาพื้นสูตร S1-S7

จากรูปที่ 4.3 และตารางที่ 1 พบว่ายาพื้นทุกสูตรเมื่อถูกเจือจางด้วยน้ำจะทำให้มีขนาดอนุภาคเล็กลงและมีการกระจายขนาดที่แคบลงด้วย ยกเว้นสูตร S5 และ S4 ซึ่งมีค่า PDI สูงขึ้นเล็กน้อยเมื่อทำการเจือจางด้วยน้ำ โดยจากการสังเกตด้วยตาเปล่าพบว่าเมื่อทำการเจือจางทุกสูตรจะเปลี่ยนจากสารละลายใสเป็นสารละลายโปร่งแสง แต่ไม่มีสูตรใดขุ่นคล้ายนม

พิจารณาเส้นผ่านศูนย์กลางของอนุภาคก่อนเจือจางมีเพียงสูตร S5 และ S6 เท่านั้นที่มีขนาดอยู่ในช่วงที่เป็นไมโครมิลลัน อย่างไรก็ตามยาพื้นทุกสูตรเมื่อทำการเจือจางแล้วมีขนาดน้อยกว่า 100 นาโนเมตร ยกเว้นสูตร S1 ซึ่งเมื่อทำการเจือจาง 100 เท่าแล้วมีขนาด 482 นาโนเมตร

พิจารณาการกระจายขนาดของอนุภาค พบว่าทุกสูตรก่อนเจือจางด้วยน้ำมีการกระจายขนาดกว้าง เมื่อเจือจางด้วยน้ำพบว่ามีเพียงสูตร S1 และ S3 เท่านั้นที่มีการกระจายขนาดอนุภาคแคบ (PDI น้อยกว่า 0.200) หลังจากเจือจางด้วยน้ำ 500 เท่า และ 100 เท่า ตามลำดับ

ดังนั้นจากผลการศึกษาขนาดและการกระจายขนาดของอนุภาคของยาพื้นสูตร S1-S7 พบว่าสูตรที่เหมาะสมในการนำไปศึกษาต่อคือ S2, S3, S4, S5, S6 และ S7 โดย S1 อาจไม่ถูกนำไปศึกษาต่อเนื่องจากขนาดอนุภาคหลังเจือจาง 100 เท่ามีขนาดใหญ่กว่าสูตรอื่นๆ และขนาดอนุภาคก่อนเจือจางมีขนาดใหญ่เป็นอันดับ 2 รองจากสูตร S7 อย่างไรก็ตามต้องพิจารณาผล

การศึกษานี้ร่วมกับผลการศึกษาค่าการละลายของยาไอทราโคนาโซลในยาพื้นสูตร S1-S7 จึงจะเลือกสูตรตำรับที่เหมาะสมในการศึกษาต่อไปได้

#### 4.1.2.2 ความสามารถในการละลายยาไอทราโคนาโซลของยาพื้น

เมื่อศึกษาค่าการละลายของยาไอทราโคนาโซลในยาพื้นแต่ละสูตรได้ผลการทดลองดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงค่าการละลายของไอทราโคนาโซลเฉลี่ยในยาพื้นสูตรต่างๆ

| สูตร | capric<br>glycerides | polyoxy<br>caster oil | water | ค่าการละลายเฉลี่ยของไอทราโคนาโซล<br>(mg/mL) |
|------|----------------------|-----------------------|-------|---------------------------------------------|
| S1   | 0.7                  | 0.2                   | 0.1   | 1.0228±0.04                                 |
| S2   | 0.3                  | 0.6                   | 0.1   | 0.9712±0.05                                 |
| S3   | 0.1                  | 0.8                   | 0.1   | 0.8472±0.01                                 |
| S4   | 0.2                  | 0.6                   | 0.2   | 0.8043±0.09                                 |
| S5   | 0.15                 | 0.5                   | 0.35  | 0.5429±0.12                                 |
| S6   | 0.19                 | 0.43                  | 0.38  | 0.4898±0.09                                 |
| S7   | 0.1                  | 0.43                  | 0.47  | 0.4134±0.08                                 |

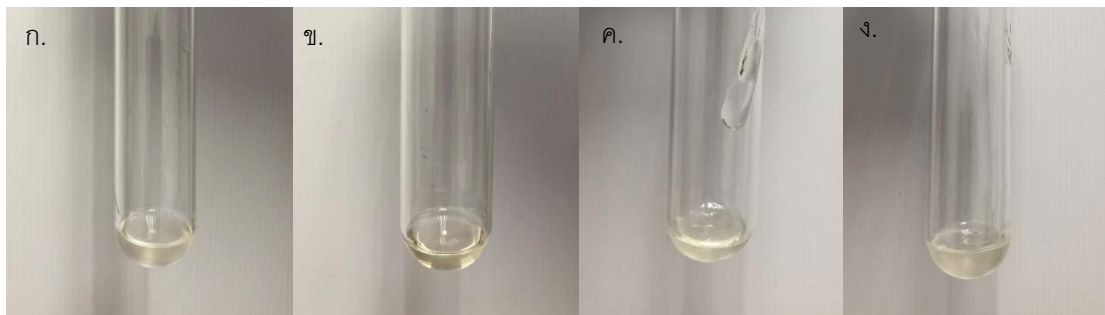
หมายเหตุ : รายงานผลเป็นค่าเฉลี่ย  $\pm$  S.D.

พิจารณาค่าการละลายเฉลี่ยของยาไอทราโคนาโซลในยาพื้นสูตรต่างๆ พบว่าทุกสูตรสามารถละลายไอทราโคนาโซลได้มากกว่า 50 เท่าของความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ หรือ minimum inhibitory concentration (MIC) โดยสามารถเรียงลำดับยาพื้นสูตรต่างๆ ตามค่าการละลายเฉลี่ยของไอทราโคนาโซลจากมากไปน้อยได้ดังนี้  $S1 > S2 > S3 > S4 > S5 > S6 > S7$  ตามลำดับ โดยสูตรที่เลือกนำไปศึกษาต่อคือ S1 และ S2 เนื่องจากสามารถละลายไอทราโคนาโซลได้สูงที่สุดสองอันดับแรก และเลือกสูตร S5 และ S6 ไปศึกษาต่อเนื่องจากถึงแม้จะสามารถละลายยาไอทราโคนาโซลได้น้อยกว่าสูตรอื่นๆ แต่มีลักษณะทางกายภาพที่แตกต่างจากสูตรอื่นๆ คือมีลักษณะเป็นของเหลวหนืดคล้ายเจล และสูตรอื่นที่ถึงแม้จะมีค่าการละลายสูงกว่า S5 และ S6 แต่ไม่ได้นำไปศึกษาต่อเนื่องจากมีค่าการละลายต่ำกว่า S1 และ S2 รวมถึงมีลักษณะทางกายภาพเป็นของเหลวสีเหลืองใสเหมือนกัน

## 4.2 การประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก

### 4.2.1 เตรียมตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก

เตรียมยาพื้นสูตร S1, S2, S5 และ S6 สูตรละ 15 กรัม และเติมยาไอทราโคนาโซลมากเกินไปพอ เขย่าที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 48 ชั่วโมง จากนั้นนำไปปั่นเหวี่ยงและเก็บส่วน supernatant ไปศึกษาต่อ ผลจากการเตรียมตำรับโดยวิธีดังกล่าวมีลักษณะทางกายภาพดังรูปที่ 4.4



รูปที่ 4.4 แสดงลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับที่มีตัวยาไอทราโคนาโซล

รูป ก. คือสูตร S1 รูป ข. คือสูตร S2 รูป ค. คือสูตร S5 และ รูป ง. คือสูตร S6

สูตร S1, S5 และ S6 เมื่อละลายยาไอทราโคนาโซลลงไปแล้วทำให้สารผสมเปลี่ยนจากสารสีเหลืองใสเป็นสารสีเหลืองโปร่งแสง ยกเว้นสูตร S2 ที่ยังคงความใสไว้ได้เหมือนก่อนละลายยาไอทราโคนาโซล

### 4.2.2. การวัดขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของอนุภาคของสูตรตำรับ

เมื่อวัดขนาดอนุภาคและการกระจายอนุภาคของสูตร S1, S2, S5 และ S6 ด้วยเครื่อง zeta seizer ได้ผลดังตารางที่ 3 ตารางที่ 4 ตารางที่ 5 และตารางที่ 6

ตารางที่ 3 แสดงขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของอนุภาคของสูตร S1

| จำนวนเท่าของการ<br>เจือจางด้วยน้ำ<br>(เท่า) | สูตร S1                             |       | สูตร S1 แบบมีตัวยาไฮทราโคนาโซล      |       |
|---------------------------------------------|-------------------------------------|-------|-------------------------------------|-------|
|                                             | เส้นผ่านศูนย์กลางของ<br>อนุภาค (nm) | PDI   | เส้นผ่านศูนย์กลางของ<br>อนุภาค (nm) | PDI   |
| ก่อนเจือจางด้วยน้ำ                          | 20970.00±8755.72                    | 1.000 | 2356.00±333.46                      | 1.000 |
| 100                                         | 482.63±16.94                        | 0.616 | 1064.67±12.22                       | 0.603 |
| 500                                         | 115.43±1.56                         | 0.169 | 236.90±5.54                         | 0.368 |
| 1000                                        | 79.58±1.22                          | 0.099 | 84.4±0.36                           | 0.109 |

ตารางที่ 4 แสดงขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของอนุภาคของสูตร S2

| จำนวนเท่าของการ<br>เจือจางด้วยน้ำ<br>(เท่า) | สูตร S2                             |       | สูตร S2 แบบมีตัวยาไฮทราโคนาโซล      |       |
|---------------------------------------------|-------------------------------------|-------|-------------------------------------|-------|
|                                             | เส้นผ่านศูนย์กลางของ<br>อนุภาค (nm) | PDI   | เส้นผ่านศูนย์กลางของ<br>อนุภาค (nm) | PDI   |
| ก่อนเจือจางด้วยน้ำ                          | 10754.67±12003.20                   | 1.000 | 4162.33±53.59                       | 0.387 |
| 100                                         | 102.50±0.10                         | 0.496 | 101.20±1.04                         | 0.505 |
| 500                                         | 100.99±1.77                         | 0.440 | 98.46±2.03                          | 0.461 |
| 1000                                        | 101.53±1.01                         | 0.425 | 92.76±1.19                          | 0.109 |

ตารางที่ 5 แสดงขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของอนุภาคของสูตร S5

| จำนวนเท่าของการ<br>เจือจางด้วยน้ำ<br>(เท่า) | สูตร S5                             |       | สูตร S5 แบบมีตัวยาไฮทราโคนาโซล      |       |
|---------------------------------------------|-------------------------------------|-------|-------------------------------------|-------|
|                                             | เส้นผ่านศูนย์กลางของ<br>อนุภาค (nm) | PDI   | เส้นผ่านศูนย์กลางของ<br>อนุภาค (nm) | PDI   |
| ก่อนเจือจางด้วยน้ำ                          | 100.49±7.32                         | 0.916 | 388533.33±412553.23                 | 1.000 |
| 100                                         | 36.51±0.59                          | 0.888 | 50.34±0.65                          | 0.951 |
| 500                                         | 54.69±4.24                          | 0.900 | 61.68±0.99                          | 0.586 |
| 1000                                        | 50.95±1.20                          | 0.964 | 99.10±5.20                          | 0.849 |

ตารางที่ 6 แสดงขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของอนุภาคของสูตร S6

| จำนวนเท่าของการ<br>เจือจางด้วยน้ำ<br>(เท่า) | สูตร S6                             |       | สูตร S6 แบบมีตัวยาไอทราโคนาโซล      |       |
|---------------------------------------------|-------------------------------------|-------|-------------------------------------|-------|
|                                             | เส้นผ่านศูนย์กลางของ<br>อนุภาค (nm) | PDI   | เส้นผ่านศูนย์กลางของ<br>อนุภาค (nm) | PDI   |
| ก่อนเจือจางด้วยน้ำ                          | 43.67±4.91                          | 0.973 | 294.73±33.89                        | 0.578 |
| 100                                         | 81.30±0.16                          | 0.595 | 81.33±0.65                          | 0.505 |
| 500                                         | 89.71±0.21                          | 0.461 | 81.32±1.37                          | 0.472 |
| 1000                                        | 92.70±1.53                          | 0.457 | 82.70±0.81                          | 0.476 |

พิจารณาตารางที่ 3 พบว่าเมื่อละลายตัวยาไอทราโคนาโซลลงในสูตร S1 แล้วเส้นผ่านศูนย์กลางของอนุภาคก่อนเจือจางด้วยน้ำมีขนาด  $2356.00 \pm 333.46$  นาโนเมตร ซึ่งมีขนาดเล็กลงเมื่อเทียบกับก่อนละลายยา อย่างไรก็ตาม เมื่อเจือจางด้วยน้ำ 100-1000 เท่า ปรากฏว่าสูตร S1 ที่มีไอทราโคนาโซลละลายอยู่มีขนาดใหญ่มากกว่าสูตร S1 เดียวๆ แต่ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ อย่างไรก็ตามขนาดอนุภาคของสูตร S1 ที่มีไอทราโคนาโซลละลายอยู่ หลังเจือจางด้วยน้ำมีขนาดอนุภาคใหญ่กว่าสูตร S2, S5 และ S6 จึงไม่ได้นำไปศึกษาต่อ และการกระจายขนาดอนุภาคก่อนและหลังละลายยา ไอทราโคนาโซลลงในสูตร S1 ไม่มีความแตกต่างกัน

พิจารณาจากตารางที่ 4 ซึ่งแสดงขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดอนุภาคของสูตร S2 พบว่าเมื่อละลายตัวยาไอทราโคนาโซลลงในสูตร S2 แล้วเส้นผ่านศูนย์กลางของอนุภาคก่อนเจือจางด้วยน้ำมีขนาด  $4162.33 \pm 53.59$  นาโนเมตร ซึ่งมีขนาดเล็กลงเมื่อเทียบกับก่อนละลายยา และหลังจากเจือจางด้วยน้ำ 100 – 1000 เท่า พบว่าขนาดเล็กลงจนอยู่ในช่วง 100 นาโนเมตร โดยความแตกต่างของขนาดอนุภาคก่อนและหลังละลายยาไอทราโคนาโซลลงในสูตร S2 ไม่นัยสำคัญทางสถิติ สำหรับการกระจายขนาดอนุภาคก่อนและหลังละลายยาไอทราโคนาโซลในตำรับพบว่ายังไม่มีความแตกต่างมากนัก

จากตารางที่ 5 และ 6 ซึ่งแสดงขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดอนุภาคของสูตร S5 และ S6 ตามลำดับ พบว่าเมื่อละลายไอทราโคนาโซลลงในสูตร S5 และ S6 ทำให้เส้นผ่านศูนย์กลางของอนุภาคก่อนเจือจางด้วยน้ำมีขนาดใหญ่มากกว่าสูตร S5 และ S6 ที่ไม่มีไอทราโคนาโซล แต่ความแตกต่างดังกล่าวไม่นัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามเมื่อเจือจางด้วยน้ำ 100-1000 เท่า พบว่าอนุภาคมีเส้นผ่านศูนย์กลางเล็กกว่า 100 นาโนเมตร รวมทั้งความแตกต่างของขนาดอนุภาค

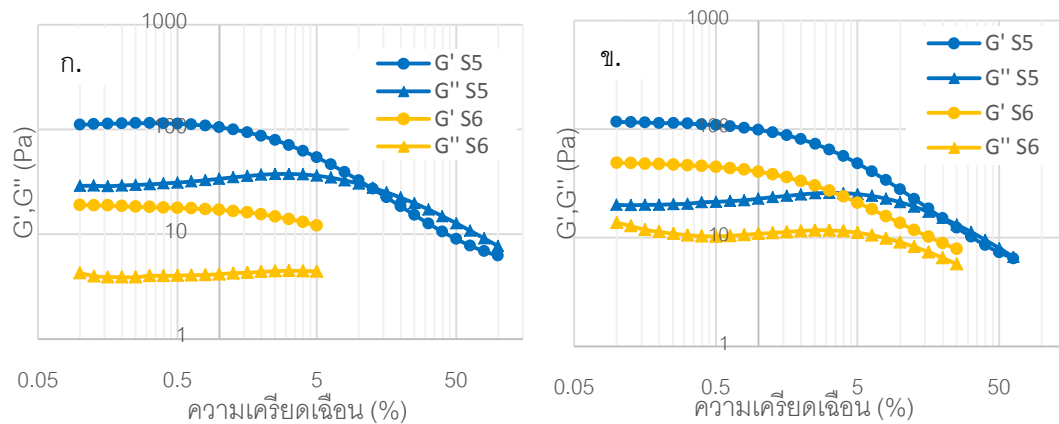
และการกระจายขนาดอนุภาคก่อนและหลังการละลายไอทราโคนาโซลลงในตำรับไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นจึงเลือกสูตร S2 S5 และ S6 ไปศึกษาต่อ

4.2.3. ศึกษาการไหล (Rheology) ของตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก

#### 4.2.3.1 Amplitude sweep

จากการศึกษาการไหล (rheology) ของตำรับไอทราโคนาโซลสูตร S2, S5 และ S6 โดยใช้เครื่อง rheometer (Kinexus®) โดยทำการศึกษา amplitude sweep (32) ที่อุณหภูมิ 25°C และ 37°C ด้วยการกำหนดให้ความถี่คงที่ (ความถี่ = 1 Hz) แต่เปลี่ยนค่าแอมพลิจูด ไปเรื่อยๆ จาก 0.1-100% จะทำให้ทราบแอมพลิจูดหรือความเครียดเฉือน (shear strain) ที่เปลี่ยน linear-viscoelastic (LVE) region ซึ่งเป็นเส้นตรงให้กลายเป็นเส้นที่ไม่ตรง ซึ่งเกิดขึ้นเมื่อโครงสร้างของสารเสียสภาพ (deformation) โดยค่า ความเครียดเฉือนที่ใช้ในการศึกษาการไหลในลำดับต่อไปจะใช้ค่าความเครียดเฉือน ที่อยู่ในช่วง LVE region นอกจากนี้ในการศึกษา amplitude sweep จะทำให้ทราบคุณสมบัติ viscoelasticity เบื้องต้นของสารโดยพิจารณาจากค่า  $G'$  (storage modulus) และ  $G''$  (loss modulus) โดยหาก  $G'$  สูงกว่า  $G''$  แปลว่าสารแสดงคุณสมบัติความยืดหยุ่น (elastic) เด่นกว่าการไหลหนืด (viscous) หรือหมายถึงสารมีคุณสมบัติแบบของแข็งมากกว่าของเหลว หรือสารมีคุณสมบัติเป็นเจล

ผลการทดลอง amplitude sweep แสดงดังรูปที่ 4.5 โดยตำรับไอทราโคนาโซลทั้ง S5 และ S6 มีค่า  $G'$  สูงกว่า  $G''$  ทั้งที่ 25 และ 37°C แปลว่าสารมีคุณสมบัติเป็นเจล ซึ่งเป็นคุณสมบัติทางกายภาพที่ต้องการนำไปศึกษาต่อเนื่องจากเหมาะสมกับการใช้ทาในช่องปาก อย่างไรก็ตามจะเห็นว่าสูตร S5 เมื่อความเครียดเฉือนสูงกว่า 15% จะทำให้  $G''$  สูงกว่า  $G'$  แปลว่า S5 จะเปลี่ยนคุณสมบัติจากเจลเป็นสารที่มีคุณสมบัติการไหลหนืดเด่นกว่าคุณสมบัติความยืดหยุ่น และพบว่าสูตร S5 มีค่า  $G'$  และ  $G''$  สูงกว่า S6 แสดงว่าสูตร S5 มีโครงสร้างที่แสดงความเป็นเจลมากกว่า S6 (33) แต่สูตร S2 ไม่สามารถวัด amplitude sweep ได้เนื่องจากสารมีสมบัติความเฉื่อยเด่นกว่าความหนืด (inertial effect เด่นกว่า viscous effect) อย่างไรก็ตามพิจารณาจากกราฟ amplitude sweep ในรูปที่ 4.5 พบว่าค่าความเครียดเฉือนที่อยู่ในช่วง LVE region ของทั้ง 25 และ 37 °C ซึ่งจะใช้ในการศึกษาการไหลในลำดับต่อไปคือ 0.5%



รูปที่ 4.5 กราฟแสดงผล amplitude sweep เป็นการแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง  $G', G''$  (Pa) กับ

ความเครียดเฉือน (%) โดย  $\bullet$  แสดง  $G'$  ของสูตร S5  $\blacktriangle$  แสดง  $G''$  ของสูตร S5

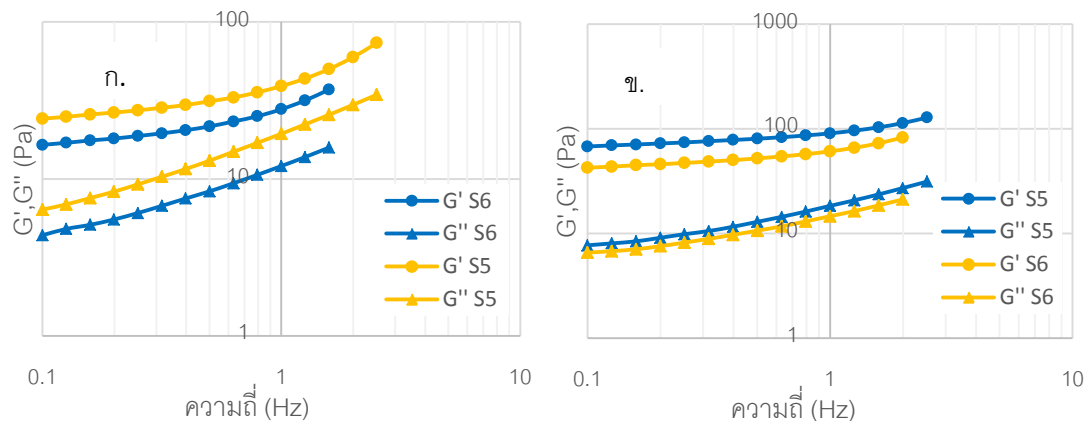
$\bullet$  แสดง  $G'$  ของสูตร S6 และ  $\blacktriangle$  แสดง  $G''$  ของสูตร S6

รูป ก. คือผลการทดลอง amplitude sweep ที่ 25 °C

รูป ข. คือผลการทดลอง amplitude sweep ที่ 37 °C

#### 4.2.3.2 Frequency sweep

ศึกษา frequency sweep ของสูตร S5 และ S6 โดยใช้ความเครียดเฉือนคงที่เท่ากับ 0.5% และเปลี่ยนแปลงความถี่จาก 0.1-10 Hz ได้ผลการทดลองดังรูปที่ 4.6 โดยจะเห็นว่าที่อุณหภูมิ 25°C  $G'$  และ  $G''$  ของทั้ง S5 และ S6 เพิ่มขึ้นตามความถี่โดยจะเพิ่มขึ้นมากหลังจากความถี่มากกว่า 0.5 Hz แสดงว่าโครงสร้างของ S5 และ S6 ยังไม่แข็งแรงมากนักจึงมีการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างไปได้ตามความถี่ที่มากขึ้น อย่างไรก็ตาม ทั้ง S5 และ S6 ยังมีค่า  $G'$  สูงกว่า  $G''$  ที่ทุกๆ ความถี่ ดังนั้นจึงยังแสดงสมบัติเป็นเจลอยู่ แต่การเพิ่มขึ้นของ  $G'$  และ  $G''$  ตามความถี่นั้นกลับพบได้น้อยลงที่อุณหภูมิ 37°C โดยการเพิ่มขึ้นของ  $G'$  และ  $G''$  ตามความถี่นั้นจะเพิ่มขึ้นมากหลังจากความถี่มากกว่า 1 Hz และไม่ได้เพิ่มขึ้นจนเห็นได้ชัดเหมือนกับที่อุณหภูมิ 25°C และทั้ง S5 และ S6 ยังมีค่า  $G'$  สูงกว่า  $G''$  ที่ทุกๆ ความถี่ แสดงว่าสารยังแสดงสมบัติความเป็นเจลอยู่



รูปที่ 4.6 กราฟแสดงผล frequency sweep เป็นการแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง  $G', G''$  (Pa) กับ

ความถี่ (Hz) โดย  $\bullet$  แสดง  $G'$  ของสูตร S5  $\blacktriangle$  แสดง  $G''$  ของสูตร S5

$\bullet$  แสดง  $G'$  ของสูตร S6 และ  $\blacktriangle$  แสดง  $G''$  ของสูตร S6

รูป ก. คือผลการทดลอง frequency sweep ที่ 25 °C

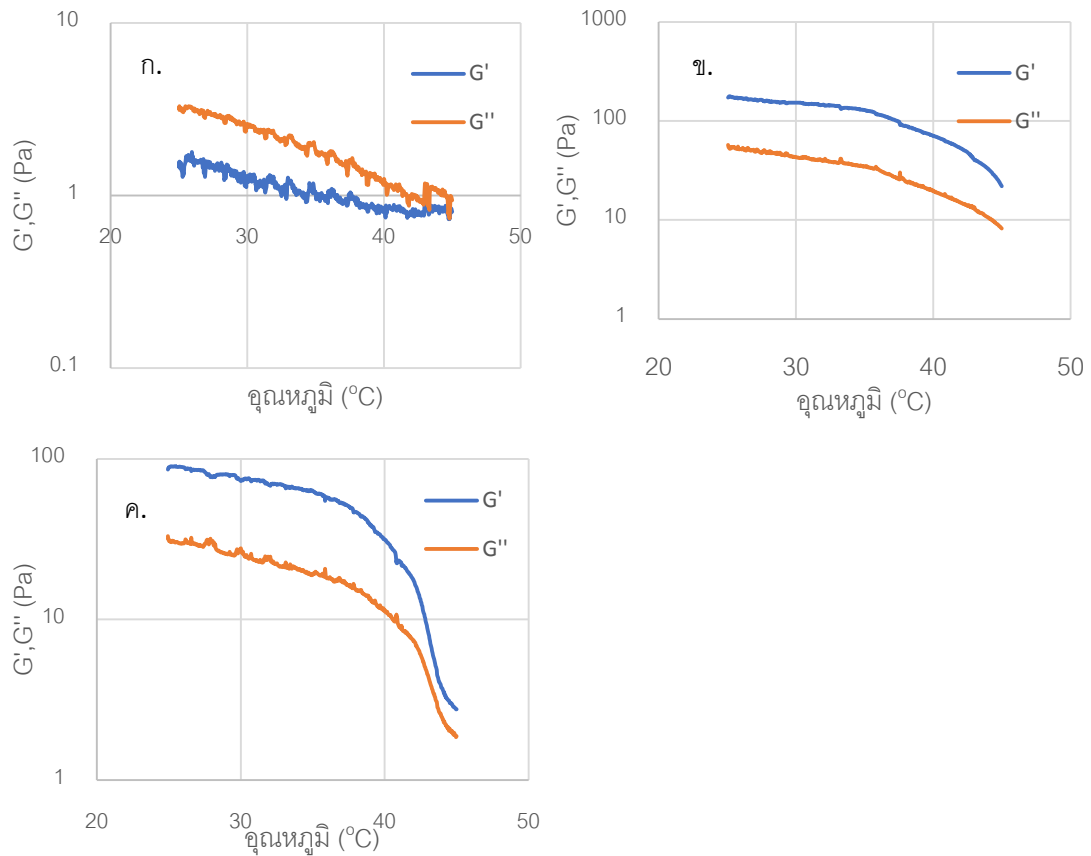
รูป ข. คือผลการทดลอง frequency sweep ที่ 37 °C

#### 4.2.3.3 Temperature sweep

ศึกษา temperature sweep โดยกำหนดให้ความเร็วเปลี่ยนแปลงคงที่เท่ากับ 0.5% และความถี่เท่ากับ 1 Hz และเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิจาก 25°C – 45°C พบว่าสามารถศึกษา temperature sweep ของตำรับไฮทราโคนาโซลสูตร S2 ได้ดังแสดงในรูปที่ 4.7 รูป ก. โดย S2 มี  $G''$  สูงกว่า  $G'$  แปลว่าคุณสมบัติการไหลหนืดเด่นกว่าความยืดหยุ่น ดังนั้นโครงสร้างของ S2 ไม่ได้แสดงคุณสมบัติเป็นเจลอย่างของ S5 และ S6

พิจารณาจากรูปที่ 4.7 ทั้ง S2 S5 และ S6 เมื่ออุณหภูมิสูงขึ้นจะทำให้ค่า  $G'$  และ  $G''$  ลดลง โดยสำหรับสูตร S5 และ S6 เมื่ออุณหภูมิสูงขึ้นจะทำให้  $G'$  และ  $G''$  ใกล้กันมากขึ้นเรื่อยๆ โดยจะสังเกตเห็นได้ใน S6 มากกว่า S5 แสดงว่าโครงสร้างของทั้ง S5 และ S6 มีคุณสมบัติเป็นของไหลหนืดมากขึ้นเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น สำหรับ S2 พบการซ้อนทับกันของ  $G'$  และ  $G''$  ที่อุณหภูมิมากกว่า 40°C อย่างไรก็ตาม ตำรับยานี้ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อใช้ในช่องปากที่อุณหภูมิ 37°C ซึ่งเป็นอุณหภูมิที่ยังไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ  $G'$  และ  $G''$  มากนัก จึงถือว่าสูตรตำรับยังสามารถนำไปพัฒนาต่อได้ และเนื่องจากสูตร S5 และ S6 มีสมบัติเป็นของไหลหนืดมากขึ้นที่อุณหภูมิร่างกายอาจส่งผลต่อการปลดปล่อยยาออกจากโครงสร้าง และจากผลการทดลองพบว่าเมื่อ

อุณหภูมิสูงกว่า  $40^{\circ}\text{C}$  จะทำให้  $G'$  และ  $G''$  ลดลงอย่างมาก ดังนั้นจึงอนุมานได้ว่าไม่ควรเก็บยาที่อุณหภูมิสูงกว่า  $40^{\circ}\text{C}$



รูปที่ 4.7 กราฟแสดงผล temperature weep เป็นการแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง  $G', G''$

(Pa) กับ อุณหภูมิ ( $^{\circ}\text{C}$ ) โดย — แสดง  $G'$  และ — แสดง  $G''$

รูป ก. คือผลการทดลอง temperature sweep ของสูตร S2

รูป ข. คือผลการทดลอง temperature sweep ของสูตร S5

รูป ค. คือผลการทดลอง temperature sweep ของสูตร S6

4.2.4. ศึกษาความหนืด (viscosity) ของตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก

จากการศึกษาความหนืดของตำรับไอทราโคนาโซลสูตร S2 S5 และ S6 โดยใช้เครื่อง rheometer (Kinexus<sup>®</sup>) ที่อุณหภูมิ 25 และ  $37^{\circ}\text{C}$  และวิเคราะห์ผลโดยใช้ power law ได้ผลการทดลองดังตารางที่ 7 และตารางที่ 8 ตามลำดับ

ตารางที่ 7 แสดงผลการวัดความหนืดที่อุณหภูมิ 25°C โดยผ่านการวิเคราะห์ผลด้วย power law

| สูตร | สัมประสิทธิ์ความหนืด (k) | ดัชนีการไหล (n) | $r^2$         |
|------|--------------------------|-----------------|---------------|
| S2   | 0.0175±0.0016            | 1.1817±0.0389   | 0.9838±0.0104 |
| S5   | 2.8950±1.6797            | 0.3614±0.1099   | 0.9715±0.0227 |
| S6   | 1.3200±0.2818            | 0.3429±0.0897   | 0.9676±0.0281 |

ตารางที่ 8 แสดงผลการวัดความหนืดที่อุณหภูมิ 37°C โดยผ่านการวิเคราะห์ผลด้วย power law

| สูตร | สัมประสิทธิ์ความหนืด (k) | ดัชนีการไหล (n) | $r^2$         |
|------|--------------------------|-----------------|---------------|
| S2   | 0.0671±0.0516            | 0.9559±0.21     | 0.9715±0.0244 |
| S5   | 2.9810±0.9140            | 0.5108±0.1655   | 0.9887±0.0158 |
| S6   | 1.2419±0.7307            | 0.4819±0.1483   | 0.9872±0.0115 |

จากสมการ  $\eta = K \dot{\gamma}^{n-1}$  โดย  $\eta$  คือความหนืด  $k$  คือสัมประสิทธิ์ความหนืด  $\dot{\gamma}$  คือ อัตราเฉือน (shear rate)  $n$  คือดัชนีการไหล ถ้าค่า  $n = 1$  (34) หมายถึงการไหลเป็นแบบ Newtonian แต่ถ้า  $n < 1$  หมายถึงการไหลเป็นแบบ non-Newtonian ซึ่งแสดงพฤติกรรมของของไหลเป็นแบบ shear-thinning (ยิ่งให้แรงความหนืดยิ่งลดลง) ในทางกลับกัน หาก  $n > 1$  หมายถึงการไหลเป็นแบบ non-Newtonian ซึ่งแสดงพฤติกรรมของของไหลเป็นแบบ shear-thickening (ยิ่งให้แรงความหนืดยิ่งมากขึ้น)

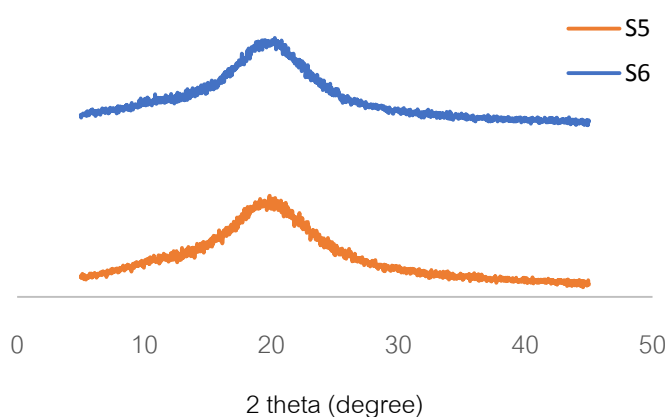
พิจารณาค่า  $k$  หรือสัมประสิทธิ์ความหนืดหากสัมประสิทธิ์ความหนืดมีค่ามากหมายถึงโครงสร้างภายในของสารมีแรงยึดเหนี่ยวกันมาก เช่นหากมีอัตราเฉือนและดัชนีการไหลเท่ากัน สารที่มีสัมประสิทธิ์ความหนืดมากกว่าจะทำให้มีความหนืดมากกว่า แสดงว่าโครงสร้างไม่ยอมไหลผ่านกัน มีแรงต้านการไหลมาก กล่าวคือมีแรงยึดเหนี่ยวกันของโครงสร้างภายในของสารมากกว่าสารที่มีสัมประสิทธิ์ความหนืดน้อยกว่านั่นเอง

จากตารางที่ 7 และตารางที่ 8 ดัชนีการไหลของสาร S5 และ S6 มีค่าดัชนีการไหลน้อยกว่า 1 คือมีพฤติกรรมการไหลแบบ shear-thinning โดย S5 มีค่าสัมประสิทธิ์ความหนืดมากกว่า S6 แสดงว่า S5 มีแรงยึดเหนี่ยวกันของโครงสร้างภายในของสารมากกว่า S6 แต่ S2 มีค่าดัชนีการไหลเข้าใกล้ 1 แสดงว่าพฤติกรรมการไหลใกล้เคียงกับการไหลแบบ newtonian ทั้งที่อุณหภูมิ 25°C และ 37°C แต่สูตร S5 และ S6 มีค่าดัชนีการไหลมากขึ้นที่อุณหภูมิ 37°C หมายความว่าเมื่ออุณหภูมิเพิ่มขึ้นพฤติกรรมการไหลเปลี่ยนแปลงไปโดยทำให้มีพฤติกรรมการไหลเป็นแบบ shear-thinning น้อยลง

4.2.5. ศึกษาโครงสร้างของตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก

ศึกษาโครงสร้างของตำรับไอทราโคนาโซลสูตร S5 และ S6 โดยใช้ powder X-ray diffraction (PXRD) ได้ผลการทดลองดังแสดงในรูปที่ 4.8 โดยพบว่าทั้งโครงสร้างของ S5 และ S6 เป็น amorphous form

ศึกษาโครงสร้างของตำรับไอทราโคนาโซลโดยใช้ PXRD ไม่ได้ทำการทดลองกับสูตร S2 เนื่องจากสารไหลง่ายเกินไปจึงไม่สามารถวัดได้



รูปที่ 4.8 แสดงผล powder X-ray diffraction (PXRD)

— แสดง S5                      — แสดง S6

### 4.3 การประเมินคุณสมบัติทางเภสัชกรรมของตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก

4.3.1 ทดสอบหาปริมาณตัวยาสำคัญในตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก

เตรียมตำรับโดยเติมไอทราโคนาโซลมากเกินไปลงในยาพื้นสูตร S2, S5 และ S6 ตามลำดับ เขย่าทิ้งไว้ 2 วัน และนำไปปั่นเหวี่ยงเพื่อให้ไอทราโคนาโซลที่มากเกินไปตกตะกอน จากนั้นเก็บส่วนใสมาวิเคราะห์ พบว่ามีตัวยาสำคัญในตำรับไอทราโคนาโซลในยาพื้นสูตรต่างๆ ดังตารางที่ 9

ตารางที่ 9 แสดงปริมาณตัวยาสำคัญในตำรับไอทราโคนาโซลในยาพื้นสูตรต่างๆ

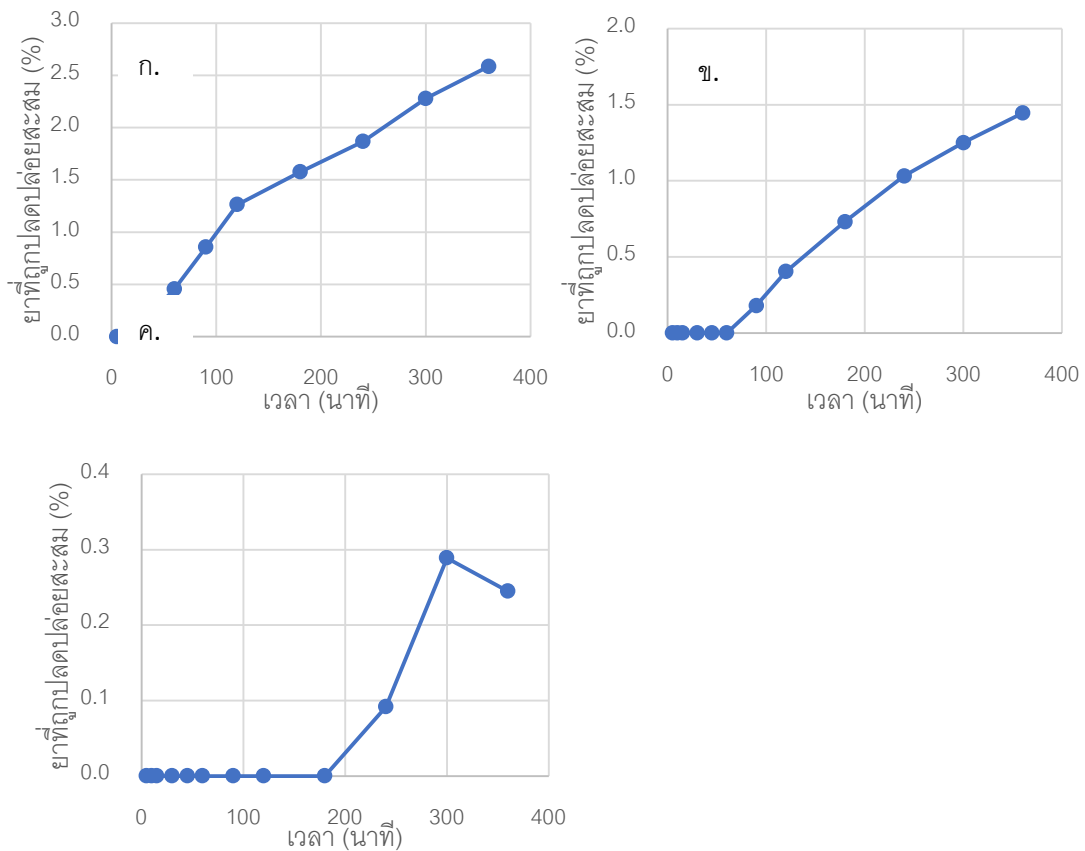
| สูตร | capric<br>glycerides | polyoxy<br>caster oil | water | ค่าการละลายเฉลี่ยของไอทราโคนาโซล<br>(mg/mL) |
|------|----------------------|-----------------------|-------|---------------------------------------------|
| S2   | 0.3                  | 0.6                   | 0.1   | 0.9677±0.10                                 |
| S5   | 0.15                 | 0.5                   | 0.35  | 0.5412±0.09                                 |
| S6   | 0.19                 | 0.43                  | 0.38  | 0.4798±0.06                                 |

4.3.2 ศึกษาการปลดปล่อยตัวยาไอทราโคนาโซลจากตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก

ในการศึกษาการปลดปล่อยตัวยาไอทราโคนาโซลจากสูตร S2, S5 และ S6 โดยใช้ flow through cell apparatus ได้ผลการทดลองดังรูปที่ 4.9 โดยเมื่อทำการศึกษาจลนศาสตร์การปลดปล่อยของยาโดยเทียบกับจลนศาสตร์อันดับศูนย์ (zero order kinetics) จลนศาสตร์อันดับหนึ่ง (first order kinetics) และการปลดปล่อยยาแบบ Higuchi model โดยทำการสร้างกราฟความสัมพันธ์ตามรูปแบบของจลนศาสตร์การปลดปล่อยของยาแบบต่างๆ และเลือกรูปแบบจลนศาสตร์การปลดปล่อยของยาที่ทำให้สมการกำกับกราฟมีค่า  $r^2$  เข้าใกล้ 1 มากที่สุดเป็นรูปแบบจลนศาสตร์การปลดปล่อยของยาของสูตรตำรับ โดยผลการเปรียบเทียบกับสมการแสดงดังตารางที่ 10 ตารางที่ 10 แสดงผลการเปรียบเทียบสมการกำกับกราฟของจลนศาสตร์การปลดปล่อยยารูปแบบต่างๆ

| สูตร | จลนศาสตร์อันดับศูนย์ |                        | จลนศาสตร์อันดับหนึ่ง | จลนศาสตร์ฮิกูชิ        |
|------|----------------------|------------------------|----------------------|------------------------|
| S2   | สมการ <sup>n</sup>   | $y = 0.0075x + 0.0600$ | ไม่เป็นเส้นตรง       | $y = 0.1759x - 0.7887$ |
|      | $r^2$                | 0.9715                 | -                    | 0.9902                 |
| S5   | สมการ                | $y = 0.0049x - 0.2185$ | ไม่เป็นเส้นตรง       | $y = 0.1337x - 1.068$  |
|      | $r^2$                | 0.9843                 | -                    | 0.9985                 |
| S6   | สมการ                | $y = 0.0013x - 0.1743$ | ไม่เป็นเส้นตรง       | $y = 0.0451x - 0.5701$ |
|      | $r^2$                | 0.5463                 | -                    | 0.5751                 |

<sup>n</sup> หมายถึง สมการกำกับกราฟ



รูปที่ 4.9 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างยาที่ถูกปลดปล่อยสะสม (%) กับเวลา (นาที) ของตำรับ ไอโพรโคนาโซลสูตรต่างๆ

รูป ก. แสดงกราฟจลนศาสตร์การปลดปล่อยตัวยาของสูตร S2

รูป ข. แสดงกราฟจลนศาสตร์การปลดปล่อยตัวยาของสูตร S5

รูป ค. แสดงกราฟจลนศาสตร์การปลดปล่อยตัวยาของสูตร S6

พิจารณาจากรูปที่ 4.9 พบว่าการปลดปล่อยยาออกจากตำรับของ S2 S5 และ S6 มี lag time คือเวลาที่ยายังไม่ถูกปลดปล่อย ได้แก่ 10 นาที 1 ชั่วโมง และ 3 ชั่วโมงตามลำดับ โดยสูตรที่สามารถปลดปล่อยตัวยาออกมาได้มากที่สุดในหกชั่วโมงคือ S2 ปลดปล่อยตัวยาออกมาได้ทั้งหมด 2.58% และสูตรที่ปลดปล่อยตัวยาออกมาได้น้อยที่สุดในหกชั่วโมงคือ S6 ปลดปล่อยตัวยาออกมาเพียง 0.24% เท่านั้น

จากตารางที่ 10 พบว่ารูปแบบจลนศาสตร์การปลดปล่อยของยาที่สามารถอธิบายพฤติกรรมของการปลดปล่อยยาไอโพรโคนาโซลจากสูตร S2 S5 และ S6 ได้ดีที่สุดคือการปลดปล่อยยาแบบฮิกูชิ เนื่องจากมีค่า  $r^2$  เข้าใกล้ 1 มากที่สุด โดยทั้ง S2, S5 และ S6 เมื่อสร้างกราฟเพื่อเทียบ

กับจลนศาสตร์อันดับหนึ่งพบว่ากราฟไม่เป็นเส้นตรง และเมื่อเทียบกับอันดับศูนย์เป็นเส้นตรงแต่มี  $r^2$  น้อยกว่าแบบ Higuchi model

#### 4.3.3 การประเมินฤทธิ์ของตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก

##### 4.3.3.1 ศึกษาฤทธิ์การฆ่าเชื้อ *Candida albicans* โดยใช้วิธีศึกษาจลนศาสตร์ของการฆ่าเชื้อ (kinetics of killing)

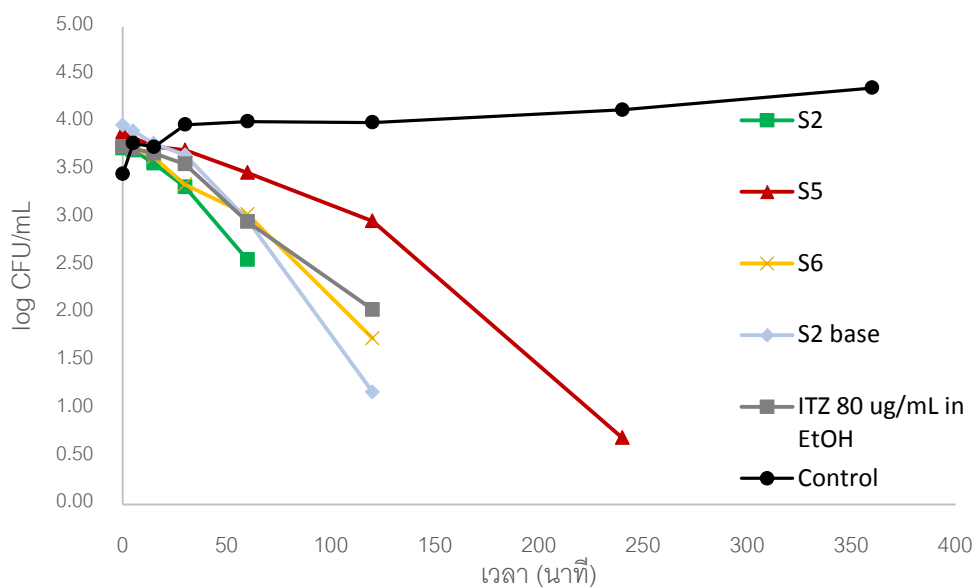
จากการศึกษาจลนศาสตร์ของการยับยั้งเชื้อ ได้ผลดังรูปที่ 4.10 โดยพบว่าตำรับไอทราโคนาโซลทั้งสูตร S2 S5 และ S6 มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ *Candida albicans* ที่เวลา 2 ชั่วโมง 6 ชั่วโมง และ 4 ชั่วโมง ตามลำดับ เพื่อศึกษาผลของยาพื้นต่อการฆ่าเชื้อ ในการทดลองนี้เลือกยาพื้นสูตร S2 มาใช้ เนื่องจากมีส่วนประกอบของสารลดแรงตึงผิว (polyoxyl castor oil) มากที่สุด (60% ของตำรับ) โดยพบว่ายาพื้นมีคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อ *Candida albicans* โดยสามารถฆ่าเชื้อได้หมดที่เวลา 4 ชั่วโมง และ Daktarin® (ไมโคนาโซล 2%) (positive control) ไม่มีเชื้อขึ้นบนอาหารเลี้ยงเชื้อ ตั้งแต่นาทีที่ 0 ที่ทำการสุมตัวอย่าง น้ำที่ได้รับการฆ่าเชื้อโดยใช้เครื่องนึ่งฆ่าเชื้อโรคด้วยแรงดันไอน้ำ (autoclave) พบว่ามีเชื้อขึ้นตั้งแต่นาทีที่ 0 และมากขึ้นเรื่อยๆ จนเริ่มคงที่ที่ 30 นาที หลังจากนั้นการเพิ่มจำนวนของเชื้อเป็นไปอย่างช้าๆ

ในการเปรียบเทียบอัตราเร็วในการฆ่าเชื้อโดยพิจารณาจากค่าพื้นที่ใต้กราฟ (area under the killing curve หรือ AUKC) ความสัมพันธ์ระหว่าง  $\log CFU/mL$  กับ เวลา (นาที่) หรือกราฟจลนศาสตร์ของการฆ่าเชื้อ โดยอัตราเร็วในการฆ่าเชื้อแปรผกผันกับค่าพื้นที่ใต้กราฟจลนศาสตร์ของการฆ่าเชื้อ(35) โดยผลการเปรียบเทียบแสดงดังรูป 4.11และตารางที่ 11 ซึ่งสามารถเปรียบเทียบอัตราเร็วในการฆ่าเชื้อของตำรับไอทราโคนาโซลสูตรต่างๆ จากมากไปน้อยได้ดังนี้  $S2 > S6 > S5$

พิจารณาเปรียบเทียบระหว่างตำรับไอทราโคนาโซลสูตร S2 ซึ่งเป็นสูตรที่สามารถฆ่าเชื้อได้เร็วที่สุด และยาพื้นสูตร S2 ซึ่งไม่มีไอทราโคนาโซลละลายอยู่ จะเห็นว่าตำรับไอทราโคนาโซล

สูตร S2 มีอัตราเร็วในการฆ่าเชื้อมากกว่ายาพื้นสูตร S2 แสดงว่าถึงแม้ยาพื้นจะมีผลในการฆ่าเชื้อ แต่สูตรตำรับไอทราโคนาโซลก็สามารถฆ่าเชื้อได้เร็วกว่าเนื่องจากผลของยาไอทราโคนาโซลในตำรับ

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างตำรับไอทราโคนาโซลสูตร S2 S5 และ S6 กับไอทราโคนาโซลที่ละลายในเอทานอลความเข้มข้น 80  $\mu\text{g/mL}$  ในรูปสารละลาย (solution) พบว่า S2 และ S6 สามารถฆ่าเชื้อได้เร็วกว่าไอทราโคนาโซลที่ละลายในเอทานอลความเข้มข้น 80  $\mu\text{g/mL}$  อย่างไรก็ตาม ตำรับไอทราโคนาโซลสูตร S2, S5 และ S6 ยังไม่สามารถฆ่าเชื้อได้เร็วเท่า Daktarin<sup>®</sup> ที่สามารถฆ่าเชื้อได้หมดตั้งแต่นาทีที่ 0 ที่ทำการสุม



รูปที่ 4.10 กราฟจลนศาสตร์ของการฆ่าเชื้อ แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง log CFU/mL กับ

เวลา (นาที) โดย ■ แสดงเส้นกราฟของตำรับไอทราโคนาโซลสูตร S2

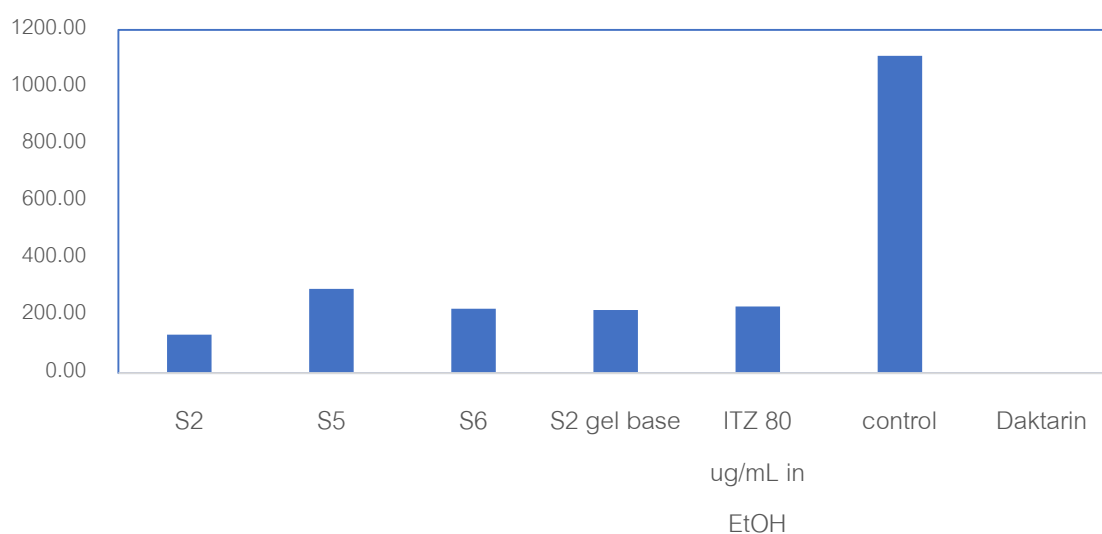
▲ แสดงเส้นกราฟของตำรับไอทราโคนาโซลสูตร S5

× แสดงเส้นกราฟของตำรับไอทราโคนาโซลสูตร S6

◆ แสดงเส้นกราฟของยาพื้นสูตร S2

■ แสดงเส้นกราฟของไอทราโคนาโซลที่ละลายในเอทานอลความเข้มข้น 80  $\mu\text{g/mL}$

● แสดงเส้นกราฟของน้ำที่ได้รับการฆ่าเชื้อด้วยเครื่องนึ่งฆ่าเชื้อโรคด้วยแรงดันไอน้ำ



รูปที่ 4.11 แผนภูมิแสดงพื้นที่ใต้กราฟของกราฟเภสัชศาสตร์ของการฆ่าเชื้อ

ตารางที่ 11 แสดงค่าพื้นที่ใต้กราฟของกราฟเภสัชศาสตร์ของการฆ่าเชื้อ

| สูตร                 | พื้นที่ใต้กราฟของกราฟเภสัชศาสตร์ของการฆ่าเชื้อ |
|----------------------|------------------------------------------------|
| S2                   | 133.50±0.87                                    |
| S5                   | 294.02±2.47                                    |
| S6                   | 224.73±8.98                                    |
| S2 gel base          | 219.95±8.22                                    |
| ITZ 80 ug/mL in EtOH | 232.35±2.19                                    |
| control              | 1109.34±8.30                                   |
| Daktarin             | 0.00±0.00                                      |

#### 4.4 ศึกษาความคงตัวของตำรับไฮทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองที่อุณหภูมิต่าง ๆ

##### 4.4.1 ศึกษาความคงตัวของตำรับไฮทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองที่อุณหภูมิ 30°C

ศึกษาความคงตัวของตำรับไฮทราโคนาโซลสูตร S2 S5 และ S6 ที่อุณหภูมิ 30°C เป็นเวลาหนึ่งเดือน ได้ผลการทดลองดังนี้

4.4.1.1 ทดสอบหาปริมาณตัวยาสำคัญในตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชัน  
เองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปากคงเหลือ

ปริมาณยาไอทราโคนาโซลที่เหลืออยู่ในตำรับหลังจากเก็บที่อุณหภูมิ 30°C นาน 1 เดือน  
ได้ผลการทดลองดังตารางที่ 12 โดยจะเห็นว่าสูตร S2 S5 และ S6 มีความคงตัวดี คือมีร้อยละของ  
ปริมาณสารที่เหลืออยู่เมื่อเทียบกับปริมาณสารในวันแรกที่เตรียมเฉลี่ยอยู่ในช่วง 100% แสดงว่า  
ตัวยาไอทราโคนาโซลที่อยู่ในสูตรตำรับไม่ได้สลายตัวไป

ตารางที่ 12 แสดงปริมาณยาที่เหลืออยู่ในสูตรตำรับหลังจากเก็บที่อุณหภูมิ 30°C นาน 30 วัน

| สูตร | ปริมาณยาที่เหลืออยู่ในสูตรตำรับ (%) |
|------|-------------------------------------|
| S2   | 100.00%±14.03%                      |
| S5   | 101.91%±11.22%                      |
| S6   | 98.13%±17.69%                       |

4.4.1.2 การวัดขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของอนุภาคของสูตรตำรับ

ศึกษาการวัดขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของอนุภาคของสูตรตำรับไอทราโคนา  
โซลสูตร S2 S5 และ S6 หลังจากเก็บที่อุณหภูมิ 40°C นาน 30 วัน เทียบกับวันที่ 0 ได้ผลดังแสดง  
ในตารางที่ 13 ตารางที่ 14 และตารางที่ 15 ตามลำดับ

พิจารณาผลการทดลองโดยเปรียบเทียบขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดอนุภาคของ  
ตำรับในวันที่ 0 และวันที่ 30 พบว่าทั้ง S2, S5 และ S6 มีขนาดอนุภาคและการกระจายขนาด  
อนุภาคของตำรับในวันที่ 0 และวันที่ 30 ไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ อย่างไรก็ตามจะสังเกต  
ได้ว่าเมื่อเก็บไว้เป็นเวลา 30 วันขนาดอนุภาคของ S2, S5 และ S6 เมื่อถูกเจือจางมีขนาดใหญ่ขึ้น  
แต่ว่าตำรับไอทราโคนาโซลสูตร S2 และ S5 ก่อนถูกเจือจางด้วยน้ำมีขนาดเล็กกว่าวันที่ 0 ส่วน S6  
มีขนาดใหญ่กว่าวันที่ 0 โดยดังที่กล่าวมาก่อนแล้วความแตกต่างนี้นั้นไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ  
ดังนั้นจึงกล่าวได้ขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของอนุภาคของตำรับไอทราโคนาโซลสูตร  
S2, S5 และ S6 เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 30°C นาน 30 วัน ไม่มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับวันที่ 0

ตารางที่ 13 แสดงการวัดขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของอนุภาคของตำรับ

ไฮทราโคนาโซลสูตร S2 หลังจากเก็บที่ 30°C นาน 30 วัน

| วันที่ 0                              |                                             |       | วันที่ 30                             |                                             |       |
|---------------------------------------|---------------------------------------------|-------|---------------------------------------|---------------------------------------------|-------|
| จำนวนเท่า<br>ของการเจือ<br>จางด้วยน้ำ | ขนาดเส้นผ่าน<br>ศูนย์กลางของ<br>อนุภาค (nm) | PDI   | จำนวนเท่า<br>ของการเจือ<br>จางด้วยน้ำ | ขนาดเส้นผ่าน<br>ศูนย์กลางของ<br>อนุภาค (nm) | PDI   |
| ไม่เจือจาง                            | 4162.33±53.59                               | 0.387 | ไม่เจือจาง                            | 3354.00±123.8                               | 1.000 |
| 100                                   | 101.20±1.04                                 | 0.505 | 100                                   | 114.60±0.91                                 | 0.488 |
| 500                                   | 98.46±2.03                                  | 0.461 | 500                                   | 123.33±0.75                                 | 0.524 |
| 1000                                  | 92.76±1.19                                  | 0.109 | 1000                                  | 122.27±269.6                                | 0.524 |

ตารางที่ 14 แสดงการวัดขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของอนุภาคของตำรับ

ไฮทราโคนาโซลสูตร S5 หลังจากเก็บที่ 30°C นาน 30 วัน

| วันที่ 0                              |                                             |       | วันที่ 30                             |                                             |       |
|---------------------------------------|---------------------------------------------|-------|---------------------------------------|---------------------------------------------|-------|
| จำนวนเท่า<br>ของการเจือ<br>จางด้วยน้ำ | ขนาดเส้นผ่าน<br>ศูนย์กลางของ<br>อนุภาค (nm) | PDI   | จำนวนเท่า<br>ของการเจือ<br>จางด้วยน้ำ | ขนาดเส้นผ่าน<br>ศูนย์กลางของ<br>อนุภาค (nm) | PDI   |
| ไม่เจือจาง                            | 5082.67±1263.74                             | 1.000 | ไม่เจือจาง                            | 137.70±28.15                                | 1.000 |
| 100                                   | 50.34±0.65                                  | 0.951 | 100                                   | 89.84±2.82                                  | 1.000 |
| 500                                   | 61.68±0.99                                  | 0.586 | 500                                   | 86.60±7.72                                  | 1.000 |
| 1000                                  | 99.1±5.20                                   | 0.849 | 1000                                  | 512.67±97.27                                | 1.000 |

ตารางที่ 15 แสดงการวัดขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของอนุภาคของตำรับ

ไฮทราโคนาโซลสูตร S6 หลังจากเก็บที่ 30°C นาน 30 วัน

| วันที่ 0                      |                                     |       | วันที่ 30                     |                                     |       |
|-------------------------------|-------------------------------------|-------|-------------------------------|-------------------------------------|-------|
| จำนวนเท่าของการเจือจางด้วยน้ำ | ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของอนุภาค (nm) | PDI   | จำนวนเท่าของการเจือจางด้วยน้ำ | ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของอนุภาค (nm) | PDI   |
| ไม่เจือจาง                    | 294.73±33.89                        | 0.578 | ไม่เจือจาง                    | 1356.00±269.06                      | 0.606 |
| 100                           | 81.33±0.65                          | 0.505 | 100                           | 145.57±9.94                         | 1.000 |
| 500                           | 81.32±1.37                          | 0.472 | 500                           | 112.67±2.18                         | 0.542 |
| 1000                          | 82.7±0.81                           | 0.476 | 1000                          | 117.03±2.78                         | 0.541 |

4.4.1.3 ศึกษาการไหล (Rheology) ของตำรับไฮทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก

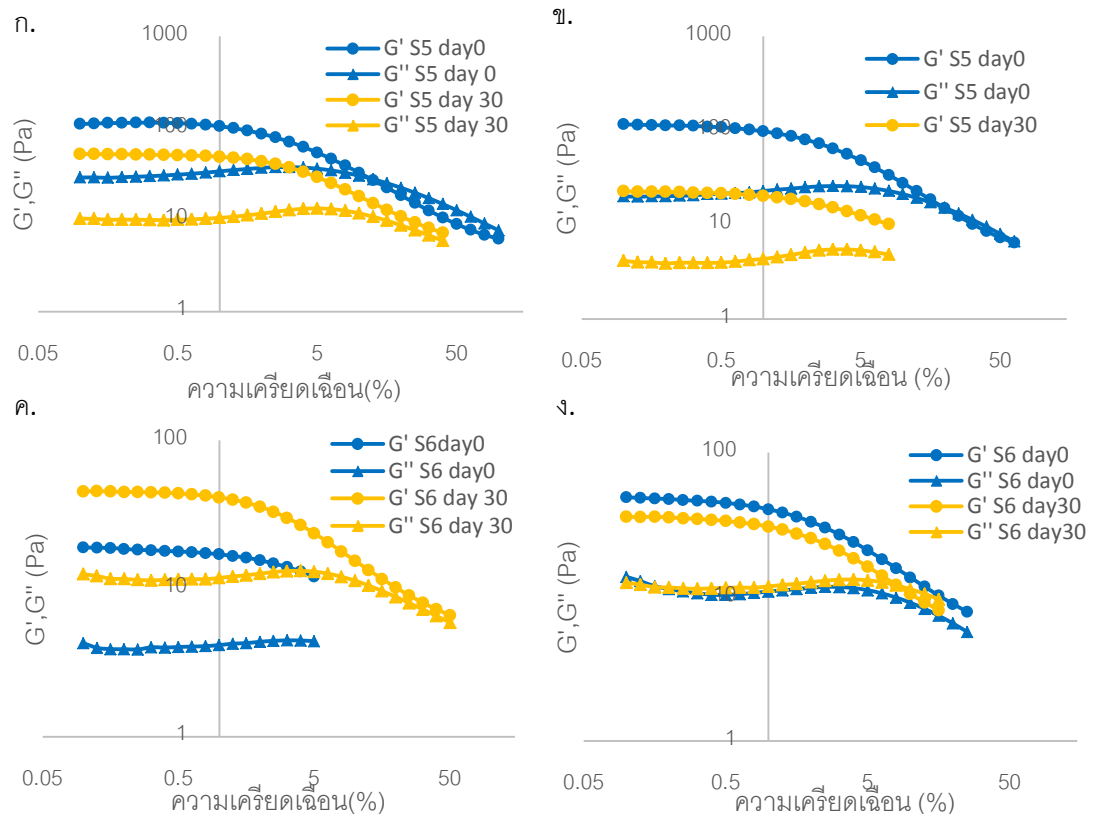
ศึกษาการไหลของตำรับไฮทราโคนาโซลสูตร S2 S5 และ S6 เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 30°C นาน 1 เดือนเพื่อศึกษาความคงตัวของลักษณะทางกายภาพของตำรับ โดยศึกษาทั้ง amplitude sweep และ frequency sweep ที่อุณหภูมิ 25°C และ 37°C รวมถึง temperature sweep ได้ผลการทดลองดังนี้

#### 4.4.1.3.1 amplitude sweep

การศึกษา amplitude sweep ของตำรับไฮทราโคนาโซลสูตร S2 S5 และ S6 เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 30°C นาน 1 เดือน กำหนดความถี่คงที่คือ 1 Hz และเปลี่ยนแปลงค่าความเครียดเฉือนตั้งแต่ 0.1 – 100% โดยศึกษาที่ 2 อุณหภูมิ ได้แก่ 25°C และ 37°C ได้ผลดังรูปที่ 4.12 โดยตำรับไฮทราโคนาโซลสูตร S2 ไม่สามารถวัด amplitude sweep ได้เนื่องจากเนื่องจากสารมีสมบัติความเฉื่อยเด่นกว่าความหนืด

จากรูป 4.12 ตำรับไฮทราโคนาโซลสูตร S5 ซึ่งถูกเก็บที่อุณหภูมิ 30°C นาน 1 เดือนเมื่อเมื่อทดสอบ amplitude sweep ที่ 25°C และ 37°C เทียบกับวันที่ 0 พบว่าวันที่ 30 มีลักษณะของ G' และ G'' ไม่ต่างไปจากวันที่ 0 มากนัก โดยมีค่า G' มากกว่า G'' แสดงว่าสารยังแสดงคุณสมบัติของความเป็นเจลอยู่ แต่สูตร S5 ในวันที่ 30 พบว่า G' สูงกว่า G'' ทุกความเครียดเฉือน ซึ่งต่างจากวันที่ 0 และพบว่าค่า G' และ G'' ต่ำลงแปลว่าเมื่อเวลาผ่านไปทำให้สูตร S5 มีโครงสร้างที่แสดง

ความเป็นเจลน้อยลง แต่สำหรับตำรับไฮทราโคนาโซลสูตร S6 กลับพบว่าที่  $25^{\circ}\text{C}$  เมื่อเวลาผ่านไป มีค่า  $G'$  และ  $G''$  เพิ่มขึ้น แสดงว่ามีโครงสร้างที่แสดงความเป็นเจลมากขึ้น แต่ที่  $37^{\circ}\text{C}$  พบว่ามีค่า  $G'$  และ  $G''$  ไม่ต่างจากเดิมเท่าไรนัก โดยค่า  $G'$  ของตำรับไฮทราโคนาโซลสูตร S6 วันที่ 30 มีค่ามากกว่า  $G''$  ทั้งอุณหภูมิ  $25^{\circ}\text{C}$  และ  $37^{\circ}\text{C}$  แปลว่าสารยังคงแสดงคุณสมบัติของเจล แต่สูตร S6 ในวันที่ 30 เมื่อวัดที่อุณหภูมิ  $37^{\circ}\text{C}$  เมื่อมีความเครียดเฉือนมากกว่า 10% จะทำให้มีค่า  $G''$  สูงกว่า  $G'$  คือสารเปลี่ยนคุณสมบัติเป็นมีคุณสมบัติเป็นของไหลหนืดมากกว่าความยืดหยุ่น และเมื่อพิจารณา LVE region ค่าความเครียดเฉือนที่นำไปใช้ศึกษาต่อได้คือ 0.5%



รูปที่ 4.12 กราฟแสดงผล amplitude sweep หลังจากเก็บไว้ที่  $30^{\circ}\text{C}$  นาน 30 วัน เป็นการแสดง

ความสัมพันธ์ระหว่าง  $G', G''$  (Pa) กับความเครียดเฉือน (%) โดย

● แสดง  $G'$  ของวันที่ 0 ▲ แสดง  $G''$  ของวันที่ 0

● แสดง  $G'$  ของวันที่ 30 และ ▲ แสดง  $G''$  ของวันที่ 30

รูป ก. คือผลการทดลอง amplitude sweep ของสูตร S5 ที่  $25^{\circ}\text{C}$

รูป ข. คือผลการทดลอง amplitude sweep ของสูตร S5 ที่  $37^{\circ}\text{C}$

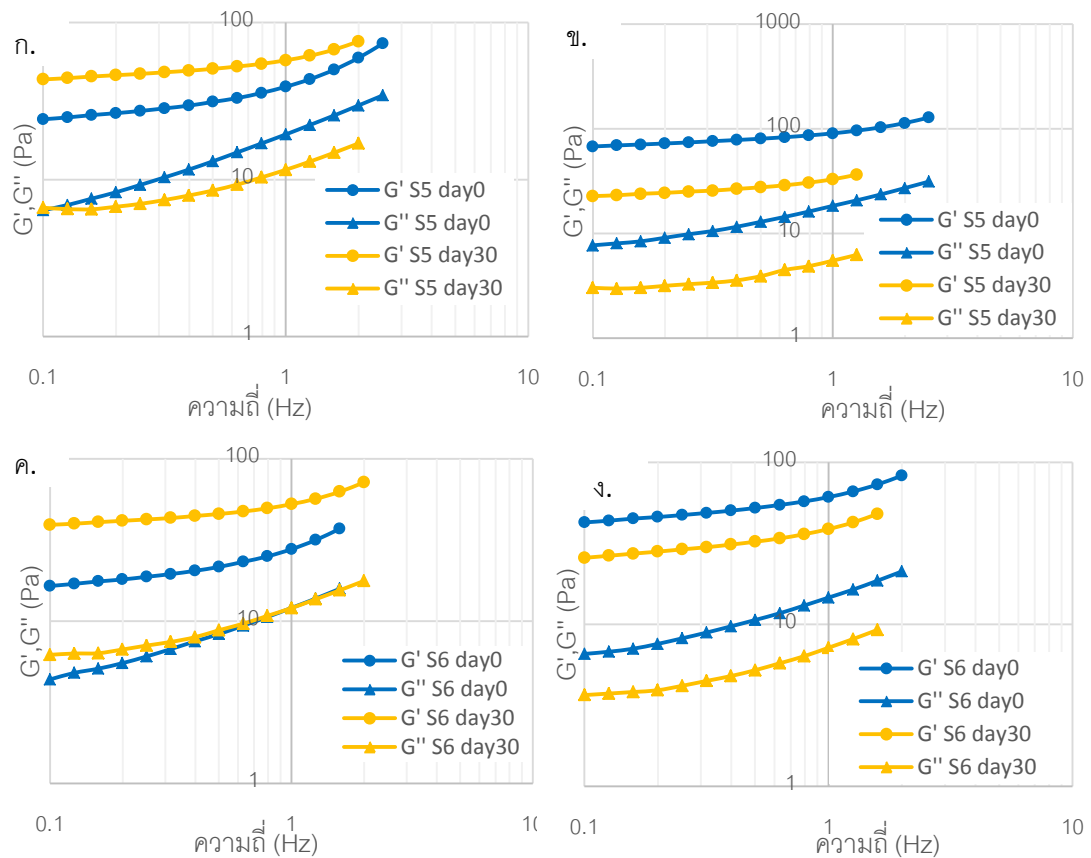
รูป ค. คือผลการทดลอง amplitude sweep ของสูตร S6 ที่  $25^{\circ}\text{C}$

รูป ง. คือผลการทดลอง amplitude sweep ของสูตร S6 ที่ 37 °C

#### 4.4.1.3.2 frequency sweep

การศึกษา frequency sweep ของตำรับไอทราโคนาโซลสูตร S2 S5 และ S6 เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 30°C นาน 1 เดือน ใช้ค่าความเครียดเฉือน 0.5% และเปลี่ยนค่าความถี่ตั้งแต่ 0.1 – 10 Hz โดยทำการศึกษาที่ 25°C และ 37°C ได้ผลดังรูปที่ 4.13 โดยตำรับไอทราโคนาโซลสูตร S2 ไม่สามารถวัด amplitude sweep ได้เนื่องจากเนื่องจากสารมีสมบัติความเหนียวเด่นกว่าความหนืด

จากรูป 4.13 พบว่าตำรับไอทราโคนาโซลทั้งสูตร S5 และ S6 เมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30°C นาน 1 เดือนจะมีลักษณะของ  $G'$  และ  $G''$  ที่วัดได้ที่อุณหภูมิ 25°C เพิ่มขึ้นตามความถี่ที่เพิ่มขึ้น และเมื่อความถี่มีค่ามากกว่า 0.5 Hz จะยังมีผลต่อค่าดังกล่าวมากขึ้นเหมือนกับผลของวันที่ 0 และพบว่าในวันที่ 30 มีค่า  $G'$  มากกว่าวันที่ 0 และความต่างของ  $G'$  กับ  $G''$  มากขึ้นกว่าเดิม แต่ในทางกลับกัน ผลของการศึกษา frequency sweep ที่อุณหภูมิ 37°C กลับพบว่าค่า  $G'$  และ  $G''$  ในวันที่ 30 ถึงแม้จะมีลักษณะที่เหมือนกับของวันที่ 0 คือเพิ่มขึ้นตามความถี่ที่เพิ่มขึ้น และเมื่อความถี่สูงกว่า 1 Hz จะยังทำให้ความถี่มีผลต่อค่า  $G'$  และ  $G''$  เพิ่มขึ้น แต่ทั้งค่า  $G'$  และ  $G''$  นั้น ลดลงจากวันที่ 0 อย่างไรก็ดีตามตำรับไอทราโคนาโซลสูตร S5 และ S6 ในวันที่ 30 มีค่า  $G'$  สูงกว่า  $G''$  ทุกความถี่ แสดงว่าโครงสร้างของสารยังแสดงคุณสมบัติของเจลที่ทุกความถี่ที่ทำการทดลอง



รูปที่ 4.13 กราฟแสดงผล frequency sweep หลังจากเก็บไว้ที่ 30°C นาน 30 วัน เป็นการแสดง

ความสัมพันธ์ระหว่าง  $G', G''$  (Pa) กับความถี่ (Hz) โดย  $\bullet$  แสดง  $G'$  ของวันที่ 0

$\blacktriangle$  แสดง  $G''$  ของวันที่ 0  $\bullet$  แสดง  $G'$  ของวันที่ 30 และ  $\blacktriangle$  แสดง  $G''$  ของวันที่ 30

รูป ก. คือผลการทดลอง frequency sweep ของสูตร S5 ที่ 25°C

รูป ข. คือผลการทดลอง frequency sweep ของสูตร S5 ที่ 37°C

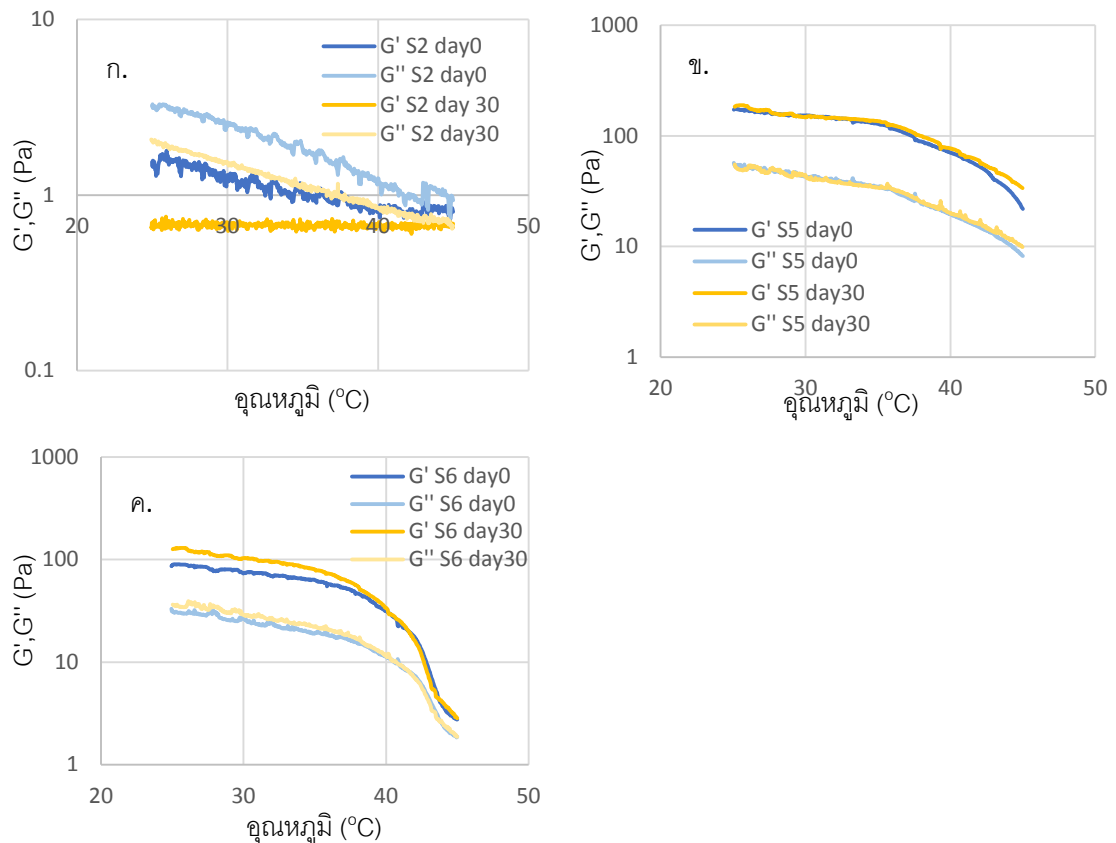
รูป ค. คือผลการทดลอง frequency sweep ของสูตร S6 ที่ 25°C

รูป ง. คือผลการทดลอง frequency sweep ของสูตร S6 ที่ 37°C

#### 4.4.1.3.3 temperature sweep

จากการศึกษา temperature sweep ของตำรับไฮทราโคนาโซลสูตร S2, S5 และ S6 เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 30°C นาน 30 วัน กำหนดความเครียดเฉือนคงที่คือ 0.5% และความถี่คงที่คือ 1Hz และมีการเปลี่ยนอุณหภูมิตั้งแต่ 25-45°C ได้ผลการทดลองดังรูปที่ 4.14 โดยจะเห็นว่าตำรับไฮทราโคนาโซลทั้ง S5 และ S6 ที่เก็บที่อุณหภูมิ 30°C นาน 30 วัน มีค่า  $G'$  และ  $G''$  เหมือนกับของวันที่ 0 โดยค่า  $G'$  หลังจากเก็บไว้ 30 วัน มีค่าสูงกว่าของวันที่ 0 เล็กน้อย และค่า  $G''$  สูงกว่า

$G''$  ทุกอุณหภูมิแสดงว่าสารยังคงแสดงคุณสมบัติของเจลถึงแม้จะผ่านการเก็บมาแล้ว 30 วัน ส่วนค่า  $G'$  และ  $G''$  น้อยกว่าวันที่ 0 แต่ยังมีลักษณะของค่า  $G'$  และ  $G''$  เหมือนเดิม นั่นคือมีค่า  $G''$  มากกว่า  $G'$  แสดงว่าสารแสดงคุณสมบัติเป็นของไหลหนืดมากกว่าความยืดหยุ่นเหมือนกับวันที่ 0



รูปที่ 4.14 กราฟแสดงผล temperature sweep หลังจากเก็บไว้ที่  $30^{\circ}\text{C}$  นาน 30 วัน เป็นการแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง  $G', G''$  (Pa) กับอุณหภูมิ ( $^{\circ}\text{C}$ ) โดย — แสดง  $G'$  ของวันที่ 0 — แสดง  $G''$  ของวันที่ 0 — แสดง  $G'$  ของวันที่ 30 และ — แสดง  $G''$  ของวันที่ 30

รูป ก. คือผลการทดลอง temperature sweep ของสูตร S2

รูป ข. คือผลการทดลอง temperature sweep ของสูตร S5

รูป ค. คือผลการทดลอง temperature sweep ของสูตร S6

#### 4.4.1.4 ศึกษาความหนืด (viscosity) ของตำรับไพอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชัน เองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก

จากการศึกษาความหนืดของตำรับไพอทราโคนาโซลสูตร S2, S5 และ S6 หลังจากเก็บที่อุณหภูมิ 30°C นาน 30 วัน โดยศึกษาที่อุณหภูมิ 25 และ 37°C และวิเคราะห์ผลโดยใช้ power law ได้ผลการทดลองดังตารางที่ 16 และตารางที่ 17 ตามลำดับ

ตารางที่ 16 แสดงผลการวัดความหนืดที่อุณหภูมิ 25°C หลังจากเก็บไว้ที่ 30°C นาน 30 วัน โดย  
ผ่านการวิเคราะห์ผลด้วย power law

| สูตร         | สัมประสิทธิ์ความหนืด(k) | ดัชนีการไหล(n) | $r^2$         |
|--------------|-------------------------|----------------|---------------|
| S2 วันที่ 0  | 0.0175±0.0016           | 1.1817±0.0389  | 0.9838±0.0104 |
| S2 วันที่ 30 | 0.0740±0.0851           | 1.0080±0.0877  | 0.9915±0.0083 |
| S5 วันที่ 0  | 2.8950±1.6797           | 0.3614±0.1099  | 0.9715±0.0227 |
| S5 วันที่ 30 | 5.9833±0.8464           | 0.3470±0.0355  | 0.9723±0.108  |
| S6 วันที่ 0  | 1.3200±0.2818           | 0.3429±0.0897  | 0.9676±0.0281 |
| S6 วันที่ 30 | 5.6017±3.3551           | 0.3725±0.0765  | 0.9838±0.0137 |

ตารางที่ 17 แสดงผลการวัดความหนืดที่อุณหภูมิ 37°C หลังจากเก็บไว้ที่ 30°C นาน 30 วัน โดย  
ผ่านการวิเคราะห์ผลด้วย power law

| สูตร         | สัมประสิทธิ์ความหนืด(k) | ดัชนีการไหล(n) | $r^2$         |
|--------------|-------------------------|----------------|---------------|
| S2 วันที่ 0  | 0.0671±0.0516           | 0.9559±0.21    | 0.9715±0.0244 |
| S2 วันที่ 30 | 0.0632±0.0692           | 1.0067±0.1304  | 0.9929±0.0064 |
| S5 วันที่ 0  | 2.9810±0.9140           | 0.5108±0.1655  | 0.9887±0.0158 |
| S5 วันที่ 30 | 2.2197±0.7208           | 0.4220±0.0859  | 0.9573±0.0221 |
| S6 วันที่ 0  | 1.2419±0.7307           | 0.4819±0.1483  | 0.9872±0.0115 |
| S6 วันที่ 30 | 2.1363±0.5099           | 0.4324±0.1150  | 0.9552±0.0105 |

จากตารางที่ 16 และ 17 พบว่าผลการวัดความหนืดที่อุณหภูมิ 25°C และ 37°C ของตำรับไพอทราโคนาโซลสูตร S2, S5 และ S6 หลังจากเก็บที่อุณหภูมิ 30°C นาน 30 วัน เมื่อเปรียบเทียบกับวันที่ 0 พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ

#### 4.4.2 ศึกษาความคงตัวของตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองที่อุณหภูมิ 40°C

ศึกษาความคงตัวของตำรับไอทราโคนาโซลสูตร S2, S5 และ S6 ที่อุณหภูมิ 40°C เป็นเวลาหนึ่งเดือน ได้ผลการทดลองดังนี้

##### 4.4.2.1 ทดสอบหาปริมาณตัวยาสำคัญในตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปากคงเหลือ

ปริมาณยาไอทราโคนาโซลที่เหลืออยู่ในตำรับหลังจากเก็บที่อุณหภูมิ 40°C นาน 1 เดือน ได้ผลการทดลองดังตารางที่ 18 โดยจะเห็นว่าตำรับไอทราโคนาโซลสูตร S2 S5 และ S6 มีร้อยละของยาไอทราโคนาโซลที่เหลืออยู่ในตำรับน้อยลงมากกว่า 90% ซึ่งเป็นค่าที่ใช้คิดอายุบนชั้นของยา (shelf life) หมายความว่าเมื่อเก็บยาในสภาวะเร่งที่ 40°C ทำให้ตำรับยาไม่คงตัวและมีการสลายของตัวยาไอทราโคนาโซล โดยตำรับไอทราโคนาโซลสูตร S6 เป็นสูตรที่มีการสลายของยาไอทราโคนาโซลมากที่สุด

ตารางที่ 18 แสดงปริมาณยาที่เหลืออยู่ในสูตรตำรับหลังจากเก็บที่อุณหภูมิ 40°C นาน 30 วัน

| สูตร | ปริมาณยาที่เหลืออยู่ในสูตรตำรับ (%) |
|------|-------------------------------------|
| S2   | 87.12±4.74%                         |
| S5   | 86.68±4.92%                         |
| S6   | 8.90±1.75%                          |

##### 4.4.2.2 การวัดขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของอนุภาคของสูตรตำรับ

ศึกษาการวัดขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของอนุภาคของสูตรตำรับไอทราโคนาโซลสูตร S2, S5 และ S6 หลังจากเก็บที่อุณหภูมิ 40°C นาน 30 วัน เทียบกับวันที่ 0 ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 19 ตารางที่ 20 และตารางที่ 21 ตามลำดับ

พิจารณาผลการทดลองโดยเปรียบเทียบขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดอนุภาคของตำรับในวันที่ 0 และวันที่ 30 พบว่าทั้ง S2, S5 และ S6 มีขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดอนุภาคของตำรับในวันที่ 0 และวันที่ 30 ไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ อย่างไรก็ตามจะสังเกตได้ว่าเมื่อเก็บไว้เป็นเวลา 30 วันขนาดอนุภาคของ S2 และ S6 เมื่อถูกเจือจางมีขนาดใหญ่ขึ้น แต่ว่าตำรับไอทราโคนาโซลสูตร S2, S5 และ S6 ก่อนถูกเจือจางด้วยน้ำ และสูตร S5 หลังเจือจางด้วย

น้ำมีขนาดเล็กกว่าวันที่ 0 และ โดยดังที่กล่าวมาก่อนแล้วความแตกต่างนี้นั้นไม่นับสำคัญทางสถิติ ดังนั้นจึงกล่าวได้ขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของอนุภาคของตำรับไฮทราโคนาโซลสูตร S2, S5 และ S6 เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 40°C นาน 30 วัน ไม่มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับวันที่ 0

ตารางที่ 19 แสดงการวัดขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของอนุภาคของตำรับไฮทราโคนาโซลสูตร S2 หลังจากเก็บที่อุณหภูมิ 40°C นาน 30 วัน

| วันที่ 0                      |                                     |       | วันที่ 30                     |                                     |       |
|-------------------------------|-------------------------------------|-------|-------------------------------|-------------------------------------|-------|
| จำนวนเท่าของการเจือจางด้วยน้ำ | ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของอนุภาค (nm) | PDI   | จำนวนเท่าของการเจือจางด้วยน้ำ | ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของอนุภาค (nm) | PDI   |
| ไม่เจือจาง                    | 4162.33±53.59                       | 0.387 | ไม่เจือจาง                    | 940.17±42.21                        | 0.554 |
| 100                           | 101.20±1.04                         | 0.505 | 100                           | 149.57±2.58                         | 0.459 |
| 500                           | 98.46±2.03                          | 0.461 | 500                           | 113.10±0.36                         | 0.479 |
| 1000                          | 92.76±1.19                          | 0.109 | 1000                          | 107.20±1.93                         | 0.530 |

ตารางที่ 20 แสดงการวัดขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของอนุภาคของตำรับ

ไฮทราโคนาโซลสูตร S5 หลังจากเก็บที่อุณหภูมิ 40°C นาน 30 วัน

| วันที่ 0                      |                                     |       | วันที่ 30                     |                                     |       |
|-------------------------------|-------------------------------------|-------|-------------------------------|-------------------------------------|-------|
| จำนวนเท่าของการเจือจางด้วยน้ำ | ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของอนุภาค (nm) | PDI   | จำนวนเท่าของการเจือจางด้วยน้ำ | ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของอนุภาค (nm) | PDI   |
| ไม่เจือจาง                    | 5082.67±1263.74                     | 1.000 | ไม่เจือจาง                    | 73.47±11.79                         | 1.000 |
| 100                           | 50.34±0.65                          | 0.951 | 100                           | 31.86±14.16                         | 0.589 |
| 500                           | 61.68±0.99                          | 0.586 | 500                           | 31.96±0.57                          | 0.817 |
| 1000                          | 99.1±5.20                           | 0.849 | 1000                          | 38.62±0.24                          | 0.891 |

ตารางที่ 21 แสดงการวัดขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของอนุภาคของตำรับ

ไฮทราโคนาโซลสูตร S6 หลังจากเก็บที่อุณหภูมิ 40°C นาน 30 วัน

| วันที่ 0                              |                                             |       | วันที่ 30                             |                                             |       |
|---------------------------------------|---------------------------------------------|-------|---------------------------------------|---------------------------------------------|-------|
| จำนวนเท่า<br>ของการเจือ<br>จางด้วยน้ำ | ขนาดเส้นผ่าน<br>ศูนย์กลางของ<br>อนุภาค (nm) | PDI   | จำนวนเท่า<br>ของการเจือ<br>จางด้วยน้ำ | ขนาดเส้นผ่าน<br>ศูนย์กลางของ<br>อนุภาค (nm) | PDI   |
| ไม่เจือจาง                            | 294.73±33.89                                | 0.578 | ไม่เจือจาง                            | 45.25±4.89                                  | 0.989 |
| 100                                   | 81.33±0.65                                  | 0.505 | 100                                   | 136.63±0.38                                 | 0.542 |
| 500                                   | 81.32±1.37                                  | 0.472 | 500                                   | 104.73±1.97                                 | 0.589 |
| 1000                                  | 82.7±0.81                                   | 0.476 | 1000                                  | 119.33±2.97                                 | 0.586 |

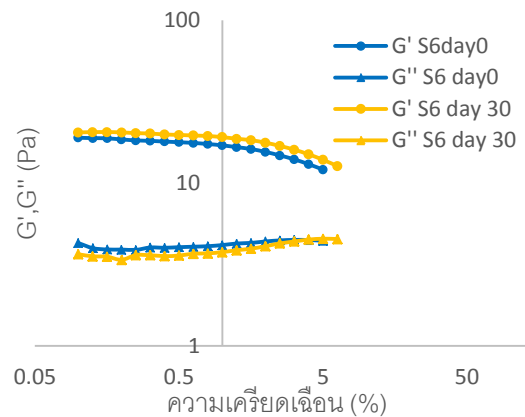
4.4.2.3 ศึกษาการไหล (Rheology) ของตำรับไฮทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชัน  
เองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก

ศึกษาการไหลของตำรับไฮทราโคนาโซลสูตร S2, S5 และ S6 เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 40°C นาน 1 เดือนเพื่อศึกษาความคงตัวของลักษณะทางกายภาพของตำรับ โดยศึกษาทั้ง amplitude sweep และ frequency sweep ที่อุณหภูมิ 25°C และ 37°C รวมถึง temperature sweep ได้ผลการทดลองดังนี้

#### 4.4.2.3.1 amplitude sweep

การศึกษา amplitude sweep ของตำรับไฮทราโคนาโซลสูตร S2 S5 และ S6 เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 40°C นาน 1 เดือน กำหนดความถี่คือ 1 Hz และเปลี่ยนแปลงค่าความเครียดเฉือนตั้งแต่ 0.1 – 100% โดยศึกษาที่ 2 อุณหภูมิ ได้แก่ 25°C และ 37°C ได้ผลดังรูปที่ 4.15 โดยตำรับไฮทราโคนาโซลสูตร S2 และ S5 ไม่สามารถวัด amplitude sweep ได้ทั้งสองอุณหภูมิ และสูตร S6 ไม่สามารถวัด amplitude sweep ได้ที่อุณหภูมิ 37°C เนื่องจากเนื่องจากสารมีสมบัติความเหนียวเด่นกว่าความหนืด

จากรูป 4.15 พบว่าค่ารับไฮทราโคนาโซลสูตร S6 เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 40°C นาน 30 วันมีผล amplitude sweep ที่มี  $G'$  และ  $G''$  ไม่แตกต่างกับค่ารับไฮทราโคนาโซลสูตร S6 ที่วันที่ 0



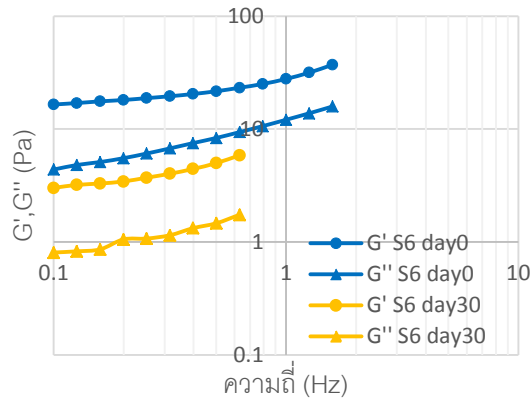
รูปที่ 4.15 กราฟแสดงผล amplitude sweep ของสูตร S6 ที่ 25°C หลังจากเก็บไว้ที่ 40°C นาน 30 วัน เป็นการแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง  $G', G''$  (Pa) กับความเครียด (%)

โดย ● แสดง  $G'$  ของวันที่ 0 แสดง ▲  $G''$  ของวันที่ 0 ● แสดง  $G'$  ของวันที่ 30 และ ▲ แสดง  $G''$  ของวันที่ 30

#### 4.4.2.3.2 frequency sweep

การศึกษา frequency sweep ของตำรับไฮทราโคนาโซลสูตร S2 S5 และ S6 เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 40°C นาน 30 วัน ใช้ค่าความเครียด 0.5% และเปลี่ยนค่าความถี่ตั้งแต่ 0.1 – 10 Hz โดยทำการศึกษาที่ 25°C และ 37°C ได้ผลดังรูปที่ 4.16 โดยตำรับไฮทราโคนาโซลสูตร S2 และ S5 ไม่สามารถวัด amplitude sweep ที่ทั้งสองอุณหภูมิได้ และสูตร S6 ไม่สามารถวัด amplitude sweep ที่ 37°C ได้ เนื่องจากเนื่องจากสารมีสมบัติความเหนียวเด่นกว่าความหนืด

จากรูป 4.16 พบว่าค่ารับไฮทราโคนาโซลสูตร S6 เมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 40°C นาน 30 วัน จะมีลักษณะของ  $G'$  และ  $G''$  ที่วัดได้ที่อุณหภูมิ 25°C เพิ่มขึ้นตามความถี่ที่เพิ่มขึ้น และเมื่อความถี่มีค่ามากกว่า 0.5 Hz จะยังมีผลต่อค่าดังกล่าวมากขึ้นเหมือนกับผลของวันที่ 0 และพบว่าในวันที่ 30 มีค่า  $G'$  และ  $G''$  น้อยกว่าวันที่ 0 อย่างไรก็ตามค่ารับไฮทราโคนาโซลสูตร S6 ในวันที่ 30 พบว่าค่า  $G'$  สูงกว่า  $G''$  ทุกความถี่ แสดงว่าโครงสร้างของสารยังแสดงคุณสมบัติของเจลที่ทุกความถี่ที่ทำการทดลอง



รูปที่ 4.16 กราฟแสดง

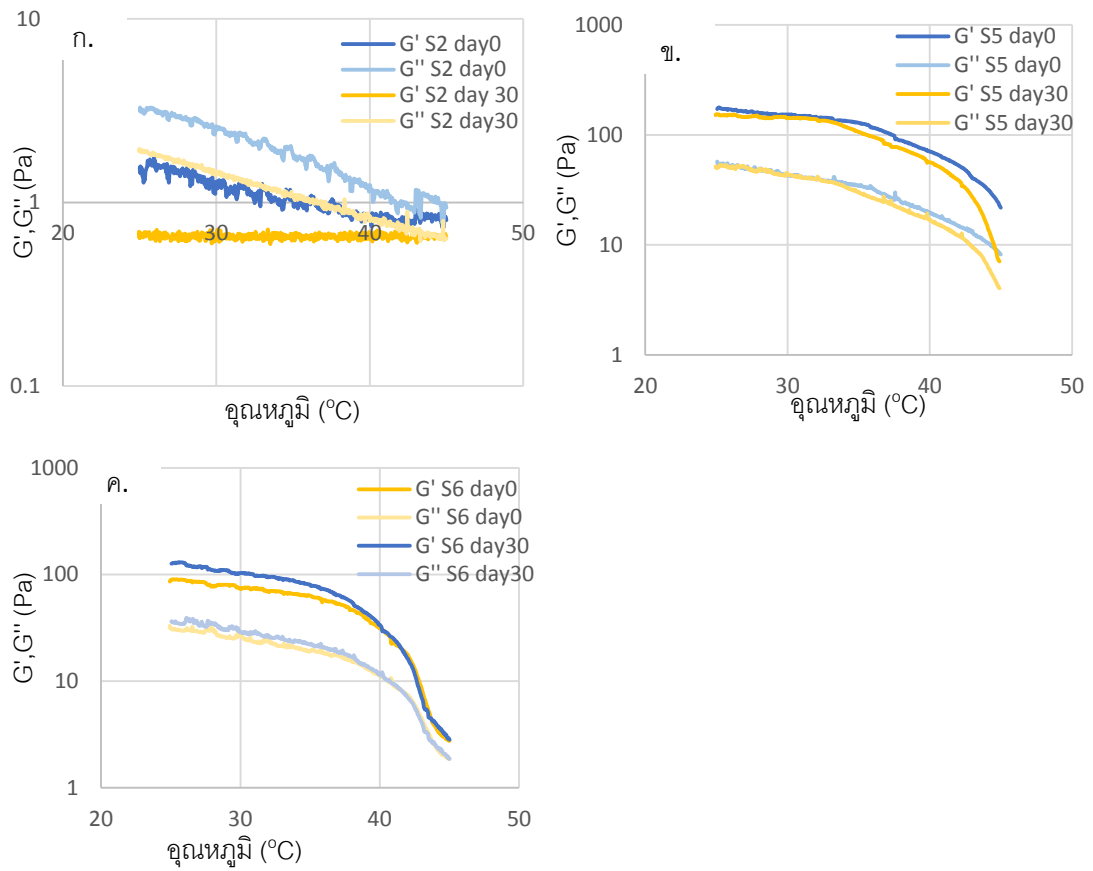
กเก็บไว้ที่ 40°C นาน 30

วัน เป็นการแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง  $G', G''$  (Pa) กับ ความถี่ (Hz)

โดย ● แสดง  $G'$  ของวันที่ 0 ▲ แสดง  $G''$  ของวันที่ 0 ● แสดง  $G'$  ของวันที่ 30 ▲ แสดง  $G''$  ของวันที่ 30

#### 4.4.2.3.3 temperature sweep

จากการศึกษา temperature sweep ของตัวรับไอทราโคนาโซลสูตร S2 S5 และ S6 เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 40°C นาน 30 วัน กำหนดความเครียดเฉือนคงที่คือ 0.5% และความถี่คงที่คือ 1Hz และมีการเปลี่ยนอุณหภูมิตั้งแต่ 25-45°C ได้ผลการทดลองดังรูปที่ 4.17 โดยจะเห็นว่าตัวรับไอทราโคนาโซลทั้ง S5 และ S6 ที่เก็บที่อุณหภูมิ 40°C นาน 30 วัน มีค่า  $G'$  และ  $G''$  เหมือนกับของวันที่ 0 โดยค่า  $G'$  และ  $G''$  หลังจากเก็บไว้ 30 วัน มีค่าต่ำกว่าของวันที่ 0 เล็กน้อย และค่า  $G'$  สูงกว่า  $G''$  ทุกอุณหภูมิแสดงว่าสารยังคงแสดงคุณสมบัติของเจล ถึงแม้จะผ่านการเก็บมาแล้ว 30 วัน อย่างไรก็ตาม ตัวรับไอทราโคนาโซลสูตร S6 หลังจากเก็บไว้ 30 วัน มีค่า  $G'$  และ  $G''$  ต่ำกว่าวันที่ 0 ที่อุณหภูมิต่ำกว่า 40°C และสูตร S5 มี  $G'$  และ  $G''$  ต่ำกว่าวันที่ 0 ที่อุณหภูมิสูงกว่า 34°C ส่วนตัวรับไอทราโคนาโซลสูตร S2 พบว่าวันที่ 30 มีค่า  $G'$  และ  $G''$  น้อยกว่าวันที่ 0 แต่ยังมีลักษณะของค่า  $G'$  และ  $G''$  เหมือนเดิม นั่นคือมีค่า  $G''$  มากกว่า  $G'$  แสดงว่าสารแสดงคุณสมบัติเป็นของไหลหนืดมากกว่าความยืดหยุ่นเหมือนกับวันที่ 0



รูปที่ 4.14 กราฟแสดงผล temperature sweep หลังจากเก็บไว้ที่  $40^{\circ}\text{C}$  นาน 30 วัน เป็นการแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง  $G', G''$  (Pa) กับอุณหภูมิ ( $^{\circ}\text{C}$ ) โดย — แสดง  $G'$  ของวันที่ 0  
— แสดง  $G''$  ของวันที่ 0 — แสดง  $G'$  ของวันที่ 30 และ — แสดง  $G''$  ของวันที่

30

รูป ก. คือผลการทดลอง temperature sweep ของสูตร S2

รูป ข. คือผลการทดลอง temperature sweep ของสูตร S5

รูป ค. คือผลการทดลอง temperature sweep ของสูตร S6

#### 4.4.2.4 ศึกษาความหนืด (viscosity) ของตำรับไพอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชัน เองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก

จากการศึกษาความหนืดของตำรับไพอทราโคนาโซลสูตร S2, S5 และ S6 หลังจากเก็บที่อุณหภูมิ 40°C นาน 30 วัน โดยศึกษาที่อุณหภูมิ 25 และ 37°C และวิเคราะห์ผลโดยใช้ power law ได้ผลการทดลองดังตารางที่ 22 และตารางที่ 23 ตามลำดับ

ตารางที่ 22 แสดงผลการวัดความหนืดที่อุณหภูมิ 25°C หลังจากเก็บไว้ที่ 40°C นาน 30 วัน โดยผ่านการวิเคราะห์ผลด้วย power law

| สูตร         | สัมประสิทธิ์ความหนืด(k) | ดัชนีการไหล(n) | $r^2$         |
|--------------|-------------------------|----------------|---------------|
| S2 วันที่ 0  | 0.0175±0.0016           | 1.1817±0.0389  | 0.9838±0.0104 |
| S2 วันที่ 30 | 0.0561±0.0483           | 0.9375±0.0823  | 0.9937±0.0059 |
| S5 วันที่ 0  | 2.8950±1.6797           | 0.3614±0.1099  | 0.9715±0.0227 |
| S5 วันที่ 30 | 1.7658±0.5399           | 0.3229±0.0467  | 0.9537±0.0174 |
| S6 วันที่ 0  | 1.3200±0.2818           | 0.3429±0.0897  | 0.9676±0.0281 |
| S6 วันที่ 30 | 1.3080±1.0921           | 0.5076±0.2901  | 0.9765±0.0238 |

ตารางที่ 23 แสดงผลการวัดความหนืดที่อุณหภูมิ 37°C หลังจากเก็บไว้ที่ 40°C นาน 30 วัน โดย

ผ่านการวิเคราะห์ผลด้วย power law

| สูตร         | สัมประสิทธิ์ความหนืด(k) | ดัชนีการไหล(n) | $r^2$         |
|--------------|-------------------------|----------------|---------------|
| S2 วันที่ 0  | 0.0671±0.0516           | 0.9559±0.21    | 0.9715±0.0244 |
| S2 วันที่ 30 | 0.0294±0.0221           | 1.0946±0.1142  | 0.9769±0.0190 |
| S5 วันที่ 0  | 2.9810±0.9140           | 0.5108±0.1655  | 0.9887±0.0158 |
| S5 วันที่ 30 | 0.3483±0.0857           | 0.5531±0.0386  | 0.9613±0.0102 |
| S6 วันที่ 0  | 1.2419±0.7307           | 0.4819±0.1483  | 0.9872±0.0115 |
| S6 วันที่ 30 | 0.2194±0.0153           | 0.6242±0.0463  | 0.9921±0.0025 |

จากตารางที่ 16 และ 17 พบว่าผลการวัดความหนืดที่อุณหภูมิ 25°C และ 37°C ของตำรับไพอทราโคนาโซลสูตร S2, S5 และ S6 หลังจากเก็บที่อุณหภูมิ 40°C นาน 30 วัน เมื่อเปรียบเทียบกับวันที่ 0 พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ

## บทที่ 5

### สรุปและวิจารณ์ผลการวิจัย

#### 5.1 วิจัยผลการวิจัย

5.1.1 การทดสอบและตั้งตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก

จากการสร้างแผนภาพไตรภาค ทำให้ทราบพื้นที่ในการเกิดไมโครอิมัลชัน ซึ่งระบบนำส่งยาชนิดเกิดอิมัลชันเองคือการที่วัฏภาคน้ำ น้ำมัน (capric glycerides) และสารลดแรงตึงผิว (polyoxyl castor oil) กลายเป็นอิมัลชันได้โดยอาศัยแรงคนเพียงเล็กน้อย โดยสารลดแรงตึงผิวจะถูกดูดซับอยู่ที่ผิวสัมผัสระหว่างน้ำและน้ำมัน ป้องกันการเกิดการรวมกลุ่มกันจนใหญ่ขึ้นของหยดน้ำมันหรือหยดน้ำ (coalescence) (36) โดยงานวิจัยของ Khan F และคณะ (36) ระบุว่ายิ่งระบบใดมีพื้นที่ในการเกิดไมโครอิมัลชันมากแปลว่าระบบนั้นเป็นระบบที่สามารถเกิดอิมัลชันเองได้ดี ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงเลือกสูตรจากแผนภาพไตรภาคระหว่าง capric glycerides : polyoxyl castor oil : water ในส่วนที่เกิดเป็นไมโครอิมัลชันเพื่อไปศึกษาต่อ

ผลจากการวัดขนาดและการกระจายขนาดของอนุภาค จะเห็นว่าเมื่อยาพื้นสูตรต่างๆ ถูกเจือจางด้วยน้ำ เมื่อสังเกตด้วยตาเปล่าพบว่าสารเปลี่ยนจากสารละลายใสไปเป็นสารละลายโปร่งแสง แต่ไม่มีสูตรใดขุ่นคล้ายนม ซึ่งสามารถยืนยันผลนี้ได้จากงานวิจัยของ Conxita Solans และคณะ (37) ซึ่งพบว่าสารที่มีคุณสมบัติที่สามารถก่ออิมัลชันได้เองเมื่อเตรียมในรูปแบบไมโครอิมัลชันสารในตำรับจะเรียงตัวกันในรูปแบบต่างๆ เช่น ไมเซลล์แบบที่เป็นผลึกลูกบาศก์ ซึ่งเมื่อถูกเจือจางด้วยน้ำจะทำให้สารลดแรงตึงผิวที่ถูกยัดอยู่ในโครงสร้างดังกล่าวค่อยๆ กระจายตัวออกมาห่อหุ้มอนุภาคภายใน กลายเป็นนาโนอิมัลชัน ทำให้ไม่เกิดการแยกชั้น โดยเมื่อพิจารณาขนาดอนุภาคแล้วจะเห็นว่าเมื่อมีสารลดแรงตึงผิวมากขึ้น ขนาดอนุภาคก่อนเจือจางจะลดลง ซึ่งเหมือนกับในงานวิจัยของ Liya Zeng และคณะ (38) ซึ่งมีให้เหตุผลว่าเป็นเพราะสารลดแรงตึงผิวสามารถลดแรงตึงผิวที่บริเวณผิวประจันของน้ำและ capric glycerides ได้ รวมถึงสารลดแรงตึงผิวสามารถแพร่เข้าสู่วัฏภาคน้ำช่วยให้เกิดอนุภาคของวัฏภาคภายในที่มีขนาดเล็กได้ สำหรับการกระจายขนาดอนุภาคพบว่าเมื่อมีส่วนประกอบของสารลดแรงตึงผิวมาก ทำให้มีการกระจายขนาดของอนุภาคแคบ เหมือนกับที่พบในงานวิจัยของ Liya Zeng และคณะ (38)

พิจารณาความสามารถในการละลายยาไอทราโคนาโซลของยาพื้น พบว่าเมื่อในตำรับมีสัดส่วนของ capric glycerides เพิ่มขึ้น จะทำให้มีค่าการละลายของยาไอทราโคนาโซลมากขึ้น และเมื่อมีปริมาณ capric glycerides เท่ากัน พบว่าเมื่อ polyoxy caster oil มากขึ้นจะทำให้มีค่าการละลายมากขึ้น ทางกลับกัน หากมีสัดส่วนของน้ำมากขึ้นจะทำให้ค่าการละลายของไอทราโคนาโซลลดลง ซึ่งสอดคล้องกับค่าการละลายของไอทราโคนาโซลในตัวทำละลายที่นำมาใช้ โดยมีค่าการละลายของไอทราโคนาโซลในตัวทำละลายที่นำมาใช้ดังนี้ ค่าการละลายในน้ำคือ  $2.8 \pm 2 \mu\text{g/mL}$  (13) ค่าการละลายใน polyoxy caster oil คือประมาณ 2.5 mg/mL และใน capric glycerides ประมาณ 6 mg/mL อย่างไรก็ตาม capric glycerides ในงานวิจัยของ Arpan Chudasama และคณะ (39) ที่นำมาอ้างอิงนั้น เป็นคนละสูตรกับในงานวิจัยนี้ แต่เมื่อพิจารณาค่า log P ของไอทราโคนาโซลซึ่งมีค่า 5.66 (14) พบว่าไอทราโคนาโซลสามารถละลายได้ดีในตัวทำละลายไม่มีขั้ว ดังนั้นในสูตรที่มีสัดส่วนของ capric glyceride และ polyoxy caster oil มากกว่า จึงสามารถละลายตัวยาไอทราโคนาโซลได้มากกว่าสูตรที่มีสัดส่วนของน้ำมาก สำหรับผลความสามารถในการละลายของไอทราโคนาโซลจะเลือกสูตรที่มีค่าการละลายมากกว่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ (minimum inhibitory concentration, MIC) 10 เท่า มาทำการศึกษาต่อ โดยอ้างอิงจากงานวิจัยของ David Burgess และคณะ (40) คือค่า MIC ของไอทราโคนาโซลสำหรับเชื้อ *Candida albicans* สายพันธุ์ 96-2542 ซึ่งเป็นสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาไอทราโคนาโซล คือ  $8 \mu\text{g/mL}$

เมื่อพิจารณาผลของการวัดขนาดและการกระจายขนาดของอนุภาค ร่วมกับผลความสามารถในการละลายและลักษณะทางกายภาพ พบว่าสูตรที่เหมาะสมในการนำไปศึกษาต่อคือสูตร S1, S2, S5 และ S6

#### 5.1.2 การประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเอง สำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก

หลังจากที่ละลายตัวยาไอทราโคนาโซลลงในสูตรตำรับเท่ากับค่าการละลายของยาแล้ว นั้น พบว่าสารชุดนั้น มีเพียงสูตร S2 เท่านั้นที่ยังใสอยู่ และเมื่อวัดขนาดและการกระจายขนาดของอนุภาคพบว่าเมื่อมีตัวยาไอทราโคนาโซลละลายอยู่มีขนาดอนุภาคก่อนทำการเจือจางด้วยน้ำใหญ่กว่าตอนที่ยังไม่มีตัวยาไอทราโคนาโซลละลายอยู่ นั้นเป็นเหตุผลหนึ่งที่ทำให้เมื่อมองด้วยตาเปล่า

แล้วเห็นว่าสารขุ่นขึ้น อย่างไรก็ตามถึงแม้ขนาดอนุภาคก่อนเจือจางของสูตรที่มีตัวยาไอทราโคนาโซลละลายอยู่จะมีขนาดใหญ่ในระดับไมโครเมตรและมีการกระจายขนาดกว้าง แต่เมื่อเจือจางด้วยน้ำกลับพบว่ามีความหนาแน่นผ่านศูนย์กลางของอนุภาคเล็กลงเหลืออยู่ในช่วง 100 นาโนเมตร ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Liya Zeng และคณะ (38) ที่พบว่าเมื่อใช้ polyoxy caster oil เป็นสารลดแรงตึงผิวโดยใช้ความเข้มข้นที่ 50% โดยน้ำหนัก จะมีความหนาแน่นผ่านศูนย์กลางของอนุภาคประมาณ 146.94 นาโนเมตร ทั้งนี้ความแตกต่างกันของขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของอนุภาคนั้นไม่น่าสำคัญทางสถิติ แต่สูตร S1 มีความหนาแน่นหลังถูกเจือจางด้วยน้ำใหญ่กว่าช่วง 100 นาโนเมตร จึงไม่นำไปศึกษาต่อ

เมื่อศึกษาการไหลโดยการศึกษา amplitude sweep frequency sweep และ temperature sweep พบว่าสูตร S2 ไม่สามารถวัด amplitude sweep และ frequency sweep ได้เนื่องจากสารมีคุณสมบัติความเหนียวเด่นกว่าความหนืด หรือสารหนืดน้อยไปจนไม่สามารถวัดได้นั่นเอง แต่สำหรับ S5 และ S6 เมื่อวัด amplitude sweep พบว่ามีค่า  $G'$  สูงกว่า  $G''$  แสดงว่ามีโครงสร้างที่แสดงสมบัติความยืดหยุ่นมากกว่าไหลหนืด หรือแสดงสมบัติเป็นเจลนั่นเอง (32) โดยจากงานวิจัยของ Liya Zeng และคณะ (38) พบว่าเมื่อใช้ Kolliphor® EL เป็นสารลดแรงตึงผิวในตำรับอิมัลชันจะมีสัดส่วนของวัฏภาคน้ำ น้ำมัน และสารลดแรงตึงผิว ช่วงหนึ่งที่เหมาะสมทำให้ได้อิมัลชันที่มีความหนืดมากกว่าปกติ โดยงานวิจัยของ Kunieda H. (41) และคณะ กล่าวว่าเมื่อสารลดแรงตึงผิวที่ละลายในน้ำได้มีสัดส่วนเยอะในน้ำ (มากกว่า 40%) จะทำให้เกิดสารหนืดขึ้น โดยเกิดจากการที่สารลดแรงตึงผิวและวัฏภาคน้ำเรียงตัวเป็นผลึกของเหลว (liquid crystal) และมีวัฏภาคน้ำมันแทรกอยู่ด้านใน (42)

สำหรับ frequency sweep ของ S5 และ S6 พบว่าค่า  $G'$  และ  $G''$  เพิ่มขึ้นตามความถี่ที่มากขึ้นแสดงว่าโครงสร้างภายในยังไม่แข็งแรงมากพอทำให้โครงสร้างสารเปลี่ยนแปลงไปตามความถี่ที่มากขึ้น โดยทั้ง S5 และ S6 มีลักษณะการเพิ่มขึ้นของ  $G'$  และ  $G''$  ไปในทิศทางเดียวกัน แสดงว่าโครงสร้างของทั้งสองสูตรมีความแข็งแรงใกล้เคียงกัน แต่การที่ S5 มีค่า  $G'$  มากกว่า S6 ที่ทุกความถี่แสดงว่า S5 มีโครงสร้างเจลมากกว่า S6 (33)

ในส่วนของการ temperature sweep พบว่าเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้นจะทำให้  $G'$  และ  $G''$  ลดลง ซึ่งผลการทดลองนี้สอดคล้องกับงานวิจัยของ Jinyu Pang (43) และคณะ เนื่องจากเมื่ออุณหภูมิ

สูงขึ้นทำให้ ภูมิภาคภายในและส่วนประกอบของอิมัลชันมีพลังงานมากขึ้น สามารถเคลื่อนที่ได้ อย่างอิสระมากขึ้น ทำให้ค่า  $G'$  และ  $G''$  ลดลงได้ (44) อย่างไรก็ตามตำรับไอทราโคนาโซลสูตร S5 และ S6 มีค่า  $G'$  สูงกว่า  $G''$  ทุกอุณหภูมิ แสดงว่ายังแสดงคุณสมบัติของเจลมากกว่าคุณสมบัติ ไหลหนืด แต่สูตร S2 มีค่า  $G''$  สูงกว่า  $G'$  แสดงว่าสารแสดงคุณสมบัติของไหลหนืดมากกว่าเจล

จากผลการศึกษาความหนืดของตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเอง พบว่าสูตร S5 และ S6 มีการไหลแบบ shear-thinning และ S5 มีแรงยึดเหนี่ยวของโครงสร้างภายในมากกว่า S6 ทำให้มีค่าสัมประสิทธิ์ความหนืดมากกว่า S6 ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาการไหลที่ค่า  $G'$  ของ S5 มีค่ามากกว่า S6 และสูตร S2 มีการไหลแบบ newtonian และมีค่าสัมประสิทธิ์ความหนืดต่ำ มากเมื่อเทียบกับสูตร S5 และ S6 ซึ่งแสดงว่าสารมีความหนืดต่ำมาก และไหลง่ายมาก ทำให้ไม่ สามารถวัด amplitude sweep และ frequency ได้นั่นเอง

เพื่อให้ทราบถึงการเรียงตัวของโครงสร้างภายในจึงได้ทำการศึกษาโดยใช้ powder X-ray diffraction (PXRD) แต่จากการทดลองพบว่าสารมีโครงสร้างเป็น amorphous ซึ่งเป็นไปได้ว่า โครงสร้างภายในของอิมัลชันอาจเรียงตัวเป็น amorphous จริงๆ หรืออาจเป็นเพราะเครื่องมือนี้ไม่สามารถตรวจเจอได้ ดังนั้นจึงควรใช้เครื่องมืออื่นในการตรวจสอบเพิ่มเติมเช่น small angle X-ray diffraction (SAXs) ซึ่งสามารถวัดการกระเจิงของแสงของอนุภาคที่ขนาดนาโนเมตรได้(45) โดย อ้างอิงจากงานวิจัยของ Andrei V. Petukhov และคณะ(46) ซึ่งกล่าวว่า SAXs ใช้ในการวิเคราะห์ หาโครงสร้างของของเหลวผลึก (liquid crystal) และยังพบอีกด้วยว่ามีงานวิจัยหลายงานวิจัยใช้ SAXs ในการหาโครงสร้าง liquid crystal ของอิมัลชัน (47, 48)

### 5.1.3 การประเมินคุณสมบัติทางเภสัชกรรมของตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเอง สำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปาก

พิจารณาค่าการละลายของไอทราโคนาโซลในยาพื้นสูตร S2,S5 และ S6 พบว่ามีค่าการ ละลายเฉลี่ยสอดคล้องกับค่าที่ได้ตอนหาค่าการละลายของไอทราโคนาโซลเบื้องต้น แสดงว่าตำรับ ไอทราโคนาโซลสูตร S2,S5 และ S6 สามารถเตรียมซ้ำได้โดยไม่ทำให้ปริมาณยาเปลี่ยนแปลง

เมื่อศึกษาการปลดปล่อยตัวยาไอทราโคนาโซลจากสูตร S2,S5 และ S6 ในน้ำลายเทียม โดยใช้เครื่อง flow through cell พบว่าพฤติกรรมการปลดปล่อยยาแบบอิทธิฤทธิ์ โดยเป็นการอธิบาย การปลดปล่อยยาจากระบบเมทริกซ์ (matrix system) โดยมีการปลดปล่อยตามกฎของฟลิคส์ (Flick's law) และอาศัยกลไกในการปลดปล่อยยาหลายกลไกร่วมกัน ได้แก่การแพร่และการกร่อน

(49, 50) อย่างไรก็ตามจะเห็นว่ายาไอทราโคนาโซลถูกปลดปล่อยออกจากตำรับสูงสุดเพียง 2.5% เท่านั้น อาจเป็นเพราะค่าต่างๆ ที่ใช้ในการศึกษายังไม่ใช่ค่าที่ถูกต้อง

สำหรับจลนศาสตร์ของการฆ่าเชื้อ *Candida albicans* สามารถเรียงลำดับความเร็วในการฆ่าเชื้อของสูตรตำรับไอทราโคนาโซลจากมากไปน้อยได้ดังนี้  $S2 > S6 > S5$  โดยพบว่ายาพื้นสูตร S2 สามารถฆ่าเชื้อได้เช่นกัน แต่เมื่อมีตัวยาไอทราโคนาโซลอยู่ทำให้สามารถฆ่าเชื้อได้เร็วกว่า จึงสามารถกล่าวได้ว่าตัวยาไอทราโคนาโซลสามารถถูกปลดปล่อยออกจากตำรับได้ อย่างไรก็ตามควรทำการศึกษาต่อเพื่อดูว่าตัวยาไอทราโคนาโซลถูกปลดปล่อยออกมาเท่าไร และควรเปรียบเทียบยาพื้นของสูตร S5 และ S6 กับสูตรตำรับไอทราโคนาโซลสูตร S5 และ S6 ด้วยเพื่อยืนยันผลว่าการที่สามารถยับยั้งเชื้อได้นั้นไม่ใช่ผลจากยาพื้นเพียงอย่างเดียว ซึ่งสารในยาพื้นที่คาดว่าจะมีผลยับยั้งการเจริญเติบโตของ *Candida albicans* คือ polyoxy caster oil เนื่องจากเป็นสารลดแรงตึงผิว โดยงานวิจัยของ QilinYu และคณะ (51) กล่าวว่าสารลดแรงตึงผิวมีผลในการยับยั้งการพัฒนากล้ามเนื้อหรือ hypha จึงทำให้ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *Candida albicans* ได้

เมื่อพิจารณาคุณลักษณะทางกายภาพและทางเภสัชกรรมของสูตรตำรับที่เลือกมาศึกษา ได้แก่สูตร S2, S5 และ S6 สามารถยืนยันได้ว่าสูตรที่เลือกมาเป็นสูตรที่ดี มีขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดอนุภาคเหมาะสม โดยสูตร S5 และ S6 มีลักษณะการไหลและความหนืดเหมาะสมแก่การทาในช่องปาก และสามารถฆ่าเชื้อได้ ถึงแม้จะไม่สามารถฆ่าเชื้อได้ดีเท่า miconazole 2% และไม่สามารถบรรจุยาได้ถึง 10 mg/mL ดังตำรับในท้องตลาดก็ตาม โดยพบว่าสูตรที่สามารถฆ่าเชื้อได้ดีที่สุดคือสูตร S2 เนื่องจากลักษณะทางกายภาพไม่ได้แสดงคุณสมบัติเป็นเจลเหมือนสูตรอื่นๆ จึงอาจทำให้ปลดปล่อยยาออกมาได้ดีกว่า รวมถึงเป็นสูตรที่มีส่วนประกอบของสารลดแรงตึงผิวมากที่สุดด้วย

#### 5.1.4 ศึกษาความคงตัวของตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองที่อุณหภูมิต่าง ๆ

ในด้านปริมาณตัวยาสัญญพบว่าเมื่อศึกษาความคงตัวระยะยาวโดยเก็บที่อุณหภูมิ 30°C ยาไอทราโคนาโซลมีความคงตัวดี แต่เมื่อเก็บในสภาวะเร่งหรือที่อุณหภูมิ 40°C ทำให้ปริมาณยาไอทราโคนาโซลลดลงมากกว่า 90% ซึ่งเป็นค่าที่ใช้กำหนดอายุของยาบนชั้น (shelf-life)

เมื่อพิจารณาขนาดอนุภาคพบว่าทั้งการศึกษาความคงตัวระยะยาวและสภาวะเร่ง พบว่าขนาดและการกระจายขนาดของอนุภาคไม่แตกต่างกันในทางสถิติ อย่างไรก็ตามที่สภาวะเร่งจะ

เห็นว่าเส้นผ่านศูนย์กลางก่อนเจือจางมีขนาดเล็กกว่าวันที่ 0 มาก ซึ่งไม่สอดคล้องกับงานวิจัยอื่น เช่นงานวิจัยของ Amm Eid และคณะ (52) ซึ่งพบว่าที่สภาวะเร่งจะทำให้ขนาดอนุภาคใหญ่ขึ้น เนื่องจากโดยปกติอิมัลชันจะเป็นระบบที่ไม่คงตัวทางเทอร์โมไดนามิกส์ ดังนั้นจึงต้องพยายามทำให้ขนาดของอนุภาคภายในใหญ่ขึ้นเพื่อลดพื้นที่ผิวให้สารลดแรงตึงผิวสามารถทำงานได้เพียงพอ อาจเป็นไปได้ว่าเมื่อตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิ  $40^{\circ}\text{C}$  ทำให้สารลดแรงตึงผิวและอนุภาคน้ำมันสามารถเคลื่อนที่ได้มากขึ้น อาจทำให้เกิดการสร้างเป็นโครงสร้างอื่นขึ้นทำให้ขนาดเล็กลง แต่อย่างไรก็ตาม ดังที่กล่าวมาก่อนหน้านี้ ความแตกต่างดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

สำหรับลักษณะการไหลพบว่าเมื่อเก็บที่อุณหภูมิ  $30^{\circ}\text{C}$  มีลักษณะของ  $G'$  และ  $G''$  ที่เหมือนกับของเดิม จะต่างกันแค่ค่าของ  $G'$  และ  $G''$  เท่านั้น เมื่อมองด้วยตาเปล่าจากกราฟพบว่าค่าไม่ได้แตกต่างกันมากนัก แต่เพื่อความแม่นยำควรทำการทดลองซ้ำหลายครั้งและเปรียบเทียบทางสถิติด้วยเพื่อจะได้ทราบว่าความต่างนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่ แต่หากพิจารณาโดยใช้การดูจากเส้นกราฟพบว่าเส้นกราฟไม่ต่างจากเดิมมากนัก ดังนั้นจึงอาจถือได้ว่าไม่แตกต่างกันและตำรับไอทราโคนาโซลมีความคงตัวดี แต่เมื่อศึกษาที่สภาวะเร่งกลับพบว่าตำรับไอทราโคนาโซลสูตร S2 และ S5 ไม่สามารถวัดค่า  $G'$  และ  $G''$  โดยวิธี amplitude sweep และ frequency sweep ได้อีกเนื่องจากคุณสมบัติความเหนียวเด่นกว่าความหนืดหรือก็คือสารมีความหนืดน้อยเกินไปซึ่งอาจเป็นผลจากการเคลื่อนที่ของส่วนประกอบของอิมัลชันได้มากขึ้นเมื่ออุณหภูมิมากขึ้น(44) อย่างไรก็ตามตำรับไอทราโคนาโซลสูตร S6 ยังสามารถวัด amplitude sweep และ frequency sweep ที่  $25^{\circ}\text{C}$  ได้ โดยจาก amplitude sweep พบว่ายังคงมีลักษณะของ  $G'$  และ  $G''$  ที่คล้ายเดิม แต่ frequency sweep กลับพบว่าสารมีค่า  $G'$  และ  $G''$  ลดลงมาก แต่เนื่องจากไม่ได้ทำการวิเคราะห์ทางสถิติจึงไม่สามารถบอกได้ว่าความต่างนี้มีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่ และในส่วนของ temperature sweep พบว่าตำรับไอทราโคนาโซลทั้งสูตร S2, S5 และ S6 ยังคงมีลักษณะของ  $G'$  และ  $G''$  เหมือนเดิมเมื่อเทียบกับวันที่ 0

เมื่อพิจารณาการศึกษาความหนืดทั้งในการศึกษาความคงตัวระยะยาว และในสภาวะเร่งพบว่าสัมประสิทธิ์ความหนืดและดัชนีการไหลไม่มีแตกต่างจากวันที่ 0 ในทางสถิติ อย่างไรก็ตามจะเห็นว่าค่าสัมประสิทธิ์ความหนืดเปลี่ยนไปเมื่อเก็บไว้ 30 วัน โดยพบว่าในการศึกษาความคงตัวระยะยาว ตำรับไอทราโคนาโซลสูตร S5 และ S6 มีค่าสัมประสิทธิ์ความหนืดเพิ่มขึ้นเมื่อวัดความหนืดที่  $25^{\circ}\text{C}$  แต่ในสภาวะเร่งกลับพบว่าตำรับไอทราโคนาโซลสูตร S5 และ S6 มีค่าสัมประสิทธิ์

ความหนืดลดลง ซึ่งสอดคล้องกับผลการทดสอบการไหลที่ไม่สามารถวัดค่า  $G'$  และ  $G''$  ของสารได้จากการหา amplitude sweep เนื่องจากโครงสร้างภายในของสารมีแรงยึดเหนี่ยวระหว่างกันน้อยลง ทำให้สารไหลได้ง่ายขึ้นและส่งผลให้ความหนืดน้อยเกินไปจนไม่สามารถวัดค่า  $G'$  และ  $G''$  ด้วยการหา amplitude sweep ได้นั่นเอง

จากผลการศึกษาความคงตัวทั้งหมดพบว่าสูตรตำรับไอทราโคนาโซลสูตร S2, S5 และ S6 นั้นยังมีความคงตัวไม่ดีเท่าที่ควร ถึงแม้ความแตกต่างของขนาดและการกระจายขนาดของอนุภาคการไหล และความหนืดจะไม่มี ความแตกต่างกันในทางสถิติ และลักษณะภายนอกไม่มีความแตกต่างกัน แต่พบว่าที่สภาวะเร่งปริมาณยาไอทราโคนาโซลลดลงอย่างมาก ดังนั้นจึงควรทำการศึกษาเพื่อเพิ่มความคงตัวของตำรับต่อไป

## 5.2 สรุปผลการวิจัย

สามารถพัฒนาตำรับไอทราโคนาโซลชนิดเกิดอิมัลชันเองสำหรับใช้เฉพาะที่ในช่องปากได้ ซึ่งตำรับไอทราโคนาโซลที่มีลักษณะทางกายภาพและทางเภสัชกรรมที่เหมาะสมคือสูตร S2, S5 และ S6 ซึ่งลักษณะทางกายภาพที่เหมาะสมคือมีขนาดและการกระจายขนาดของอนุภาคที่เหมาะสม และสูตร S5 และ S6 มีลักษณะการไหลและความหนืดที่เหมาะสมสำหรับใช้ในช่องปาก มีคุณสมบัติทางเภสัชกรรมที่ดีนั้นคือสามารถละลายตัวยาไอทราโคนาโซลได้มากกว่าค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ แต่ในส่วนของการปลดปล่อยตัวยาสำคัญนั้นยังไม่สามารถยืนยันผลได้เนื่องจากการตั้งค่าต่างๆ ในการทดลองยังไม่เหมาะสม และสูตรตำรับไอทราโคนาโซลที่ได้มีฤทธิ์ในการต้านเชื้อ *Candida albicans* ได้ภายใน 6 ชั่วโมง แต่ยังไม่สามารถฆ่าเชื้อได้เร็วเท่าไมโคนาโซล 2% ที่มีขายในท้องตลาด และความคงตัวยังไม่ดีเท่าที่ควร จึงควรทำการวิจัยและพัฒนาต่อเพื่อให้ได้สูตรตำรับที่คงตัวดีขึ้นและสามารถฆ่าเชื้อ *Candida albicans* ได้เร็วขึ้น

## เอกสารอ้างอิง

1. อรรณภู ม. โรคราแคนดิดาในช่องปาก ตอนที่ 1 : ลักษณะทางคลินิกและสาเหตุของการเกิดโรค. Journal of the Dental Association of Thailand. 2006;56(1):52-63.
2. <http://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/thailand>. 2017.
3. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 2015;62(4):e1-e50.
4. Lashof AO, De Bock R, Herbrecht R, De Pauw B, Krcmery V, Aoun M, et al. An open multicentre comparative study of the efficacy, safety and tolerance of fluconazole and itraconazole in the treatment of cancer patients with oropharyngeal candidiasis. European journal of cancer. 2004;40(9):1314-9.
5. Khoza S, Moyo I, Ncube D. Comparative Hepatotoxicity of Fluconazole, Ketoconazole, Itraconazole, Terbinafine, and Griseofulvin in Rats. Journal of Toxicology. 2017;2017:6746989.
6. Brouwers J, Geboers S, Mols R, Tack J, Augustijns P. Gastrointestinal behavior of itraconazole in humans–Part 1: supersaturation from a solid dispersion and a cyclodextrin-based solution. International journal of pharmaceutics. 2017;525(1):211-7.
7. Graybill JR, Vazquez J, Darouiche RO, Morhart R, Greenspan D, Tuazon C, et al. Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients. The American journal of medicine. 1998;104(1):33-9.
8. Beacon P. Itraconazole 10 mg/ml Oral Solution England: Beacon Pharmaceuticals; 2016 [cited 2018 2 February]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3293/smpc/print>.
9. Abuhelwa AY, Foster DJR, Mudge S, Hayes D, Upton RN. Population Pharmacokinetic Modeling of Itraconazole and Hydroxyitraconazole for Oral SUBA-Itraconazole and Sporanox Capsule Formulations in Healthy Subjects in Fed and Fasted States. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2015;59(9):5681-96.
10. <https://www.drugs.com/drug-class/azole-antifungals.html>.
11. <https://www.medicinenet.com/fluconazole-oral/article.htm#SideEffects>.

12. <http://www.mims.com/Thailand/drug/search/?q=ketoconazole>.
13. Sriamornsak P, Burapapadh K. Characterization of recrystallized itraconazole prepared by cooling and anti-solvent crystallization. *asian journal of pharmaceutical sciences*. 2015;10(3):230-8.
14. Weerapol Y, Limmatvapirat S, Takeuchi H, Sriamornsak P. Fabrication of spontaneous emulsifying powders for improved dissolution of poorly water-soluble drugs. *Powder Technology*. 2015;271:100-8.
15. DS W, YD F, AC G, EJ L, A M, JR G, et al. Itraconazole: *Nucleic Acids Res*; 2005 [cited 2018 February, 8]. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01167>.
16. Blatchford N. Treatment of oral candidosis with itraconazole: a review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1990;23(3):565-7.
17. Phillips P, Beule KD, Frechette G, Tchamouroff S, Vandercam B, Weitner L, et al. A double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole capsules for the treatment of oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS. *Clinical infectious diseases*. 1998;26(6):1368-73.
18. Maddin S, Quiring J, Bulger L. Randomized, placebo-controlled, phase 3 study of itraconazole for the treatment of onychomycosis. *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2013;12(7):758-63.
19. Hong J-Y, Kim J-K, Song Y-K, Park J-S, Kim C-K. A new self-emulsifying formulation of itraconazole with improved dissolution and oral absorption. *Journal of Controlled Release*. 2006;110(2):332-8.
20. Woo JS, Song Y-K, Hong J-Y, Lim S-J, Kim C-K. Reduced food-effect and enhanced bioavailability of a self-microemulsifying formulation of itraconazole in healthy volunteers. *European journal of pharmaceutical sciences*. 2008;33(2):159-65.
21. Chen Y, Zheng QL, Liu H, Xin HW. Study on itraconazole self-emulsifying drug delivery system 2008. 1714-9 p.
22. Chudasama A, Shah B, Patel V, Nivsarkar M, Vasu K, Shishoo C. Development of self emulsifying drug delivery system of itraconazole for oral delivery: formulation and

pharmacokinetic consideration. *Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2015;45(3):271-83.

23. Le Dévedec F, Strandman S, Hildgen P, Leclair Gg, Zhu X. PEGylated bile acids for use in drug delivery systems: enhanced solubility and bioavailability of itraconazole. *Molecular pharmaceutics*. 2013;10(8):3057-66.

24. Tang B, Cheng G, Gu J-C, Xu C-H. Development of solid self-emulsifying drug delivery systems: preparation techniques and dosage forms. *Drug discovery today*. 2008;13(13-14):606-12.

25. Parikh SK, Patel AD, Dave J, Patel C, Sen D. Development and validation of UV Spectrophotometric method for estimation of itraconazole bulk drug and pharmaceutical formulation. *International Journal of Drug Development and Research*. 2011;3(2).

26. Boonme P, Krauel K, Graf A, Rades T, Junyaprasert VB. Characterization of microemulsion structures in the pseudoternary phase diagram of isopropyl palmitate/water/Brij 97: 1-butanol. *Aaps Pharmscitech*. 2006;7(2):E99-E104.

27. Weerapol Y, Limmatvapirat S, Nunthanid J, Sriamornsak P. Self-nanoemulsifying drug delivery system of nifedipine: impact of hydrophilic–lipophilic balance and molecular structure of mixed surfactants. *AAPS PharmSciTech*. 2014;15(2):456-64.

28. Wu L, Qiao Y, Wang L, Guo J, Wang G, He W, et al. A Self-microemulsifying Drug Delivery System (SMEDDS) for a Novel Medicative Compound Against Depression: a Preparation and Bioavailability Study in Rats. *AAPS PharmSciTech*. 2015;16(5):1051-8.

29. Gandhi K, Maganti RS, Kaur H, Vinod K, Verma P. Formulation and Evaluation of Sol-Gel Drug Delivery System for Intracanal pH Sensitive Controlled Delivery of Chlorhexidine. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2017;11(4):ZC68.

30. Knutson KJ, Berzins DW. Corrosion of orthodontic temporary anchorage devices. *European Journal of Orthodontics*. 2013;35(4):500-6.

31. MacGowan AP, Rynn C, Wootton M, Bowker KE, Holt HA, Reeves DS. In vitro assessment of colistin's antipseudomonal antimicrobial interactions with other antibiotics. *Clinical Microbiology and Infection*. 1999;5(1):32-6.

32. Motyka AL. An introduction to rheology with an emphasis on application to dispersions. *Journal of chemical education*. 1996;73(4):374.
33. Madbouly SA, Otaigbe JU, Nanda AK, Wicks DA. Rheological behavior of aqueous polyurethane dispersions: effects of solid content, degree of neutralization, chain extension, and temperature. *Macromolecules*. 2005;38(9):4014-23.
34. Chhabra RP. Non-Newtonian fluids: an introduction. *Rheology of complex fluids*: Springer; 2010. p. 3-34.
35. Tisdale J, Pasko M, Mylotte J. Antipseudomonal activity of simulated infusions of gentamicin alone or with piperacillin assessed by serum bactericidal rate and area under the killing curve. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1989;33(9):1500-5.
36. Khan F, Islam MS, Roni MA, Jalil R-U. Systematic development of self-emulsifying drug delivery systems of atorvastatin with improved bioavailability potential. *Scientia pharmaceutica*. 2012;80(4):1027-43.
37. Solans C, Solé I. Nano-emulsions: formation by low-energy methods. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*. 2012;17(5):246-54.
38. Zeng L, Xin X, Zhang Y. Development and characterization of promising Cremophor EL-stabilized o/w nanoemulsions containing short-chain alcohols as a cosurfactant. *RSC Advances*. 2017;7(32):19815-27.
39. Chudasama A, Shah B, Patel V, Nivsarkar M, Vasu K, Shishoo C. Development of self emulsifying drug delivery system of itraconazole for oral delivery: formulation and pharmacokinetic consideration 2015.
40. Burgess DS, Hastings RW, Summers KK, Hardin TC, Rinaldi MG. Pharmacodynamics of fluconazole, itraconazole, and amphotericin B against *Candida albicans*. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2000;36(1):13-8.
41. Kunieda H, Evans D, Solans C, Yoshida M. The structure of gel-emulsions in a water/nonionic surfactant/oil system. *Colloids and Surfaces*. 1990;47:35-43.
42. Alam MM, Aramaki K. Liquid crystal-based emulsions: Progress and prospects. *Journal of oleo science*. 2014;63(2):97-108.

43. Pang J, Du S, Chang R, Pei Q, Cui D. Effect of emulsifier content on the rheological properties of asphalt emulsion residues. *Journal of Applied Polymer Science*. 2015;132(15).
44. Juntarasakul O, Maneeintr K, editors. Evaluation of stability and viscosity measurement of emulsion from oil from production in northern oilfield in Thailand. IOP Conference Series: Earth and Environmental Science; 2018: IOP Publishing.
45. Giannini C, Ladisa M, Altamura D, Siliqi D, Sibillano T, De Caro L. X-ray diffraction: a powerful technique for the multiple-length-scale structural analysis of nanomaterials. *Crystals*. 2016;6(8):87.
46. Petukhov AV, Meijer J-M, Vroege GJ. Particle shape effects in colloidal crystals and colloidal liquid crystals: small-angle X-ray scattering studies with microradian resolution. *Current opinion in colloid & interface science*. 2015;20(4):272-81.
47. Mao L, Calligaris S, Barba L, Miao S. Monoglyceride self-assembled structure in O/W emulsion: formation, characterization and its effect on emulsion properties. *Food Research International*. 2014;58:81-8.
48. Lv X, Zhang S, Ma H, Dong P, Ma X, Xu M, et al. In situ monitoring of the structural change of microemulsions in simulated gastrointestinal conditions by SAXS and FRET. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2018;8(4):655-65.
49. Basak SC, Kumar KS, Ramalingam M. Design and release characteristics of sustained release tablet containing metformin HCl. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2008;44(3):477-83.
50. Jain A, Jain SK. In vitro release kinetics model fitting of liposomes: an insight. *Chemistry and physics of lipids*. 2016;201:28-40.
51. Yu Q, Zhang B, Ma F, Jia C, Xiao C, Zhang B, et al. Novel mechanisms of surfactants against *Candida albicans* growth and morphogenesis. *Chemico-Biological Interactions*. 2015;227:1-6.
52. Eid AMM, Elmarzugi N, El-Enshasy HA. Preparation and evaluation of olive oil nanoemulsion using sucrose monoester. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2013;5(Suppl 3):434-40