

การพัฒนาเบื้องต้นสำหรับระบบนำส่งยาชนิด
multivesicular liposomes

นางสาว ประพิมพร ชัยวนนท์
นาย พิพัฒน์ ภัทรมนัสกุล

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาเภสัชศาสตร์บัณฑิต
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

พ.ศ. 2539

**THE PRELIMINARY FORMULATION AND
DEVELOPMENT OF MULTIVESICULAR
LIPOSOMES**

MISS PRAPIMPORN CHAIVANON

MR. PIPAT PHATTARAMANUSKUL

**A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLM
ENT
OF REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF
BACHELOR OF SCIENCE IN PHARMACY
FACULTY OF PHARMACY**

MAHIDOL UNIVERSITY

1996

บทคัดย่อ

ระบบนำส่งยาประเภทไลโปโซมชนิดหลายห้อง(multivesicular liposomes, MVL) ได้ถูกเตรียมขึ้นโดยดัดแปลงจากวิธีของ Sinil Kim และคณะ เพื่อใช้บรรจุยาเตตราเคนซึ่งเป็นยาชาเฉพาะที่ชนิดหนึ่งก่อนการพัฒนาไปเป็นระบบนำส่งยาที่ใช้กับผิวหนังต่อไปจำเป็นต้องมีการกำหนดส่วนประกอบและสัดส่วนของไขมันประเภทต่างๆรวมทั้งการศึกษาความคงตัวทางกายภาพและความสามารถในการบรรจุ ยาเตตราเคนใน MVL ที่เตรียมขึ้น จากการทดลองพบว่า MVL ที่มีส่วนประกอบคือ Phosphatidylcholine (PC) : Cholesterol (CH) : Dicylphosphate (DiPO_4) , PC : CH : Triolein (TO) และ PC : CH : TO : DiPO_4 ที่มีอัตราส่วนโดยไมโครโมลเท่ากับ 5.5 : 4.5 : 1 , 5.5 : 4.5 : 1 และ 5.5 : 4.5 : 1 : 1 ตามลำดับ มีความคงตัวทางกายภาพดีภายหลังที่ทิ้งไว้ ณ อุณหภูมิ 4 °C เป็นเวลา 1 สัปดาห์ โดยดูจากขนาดอนุภาคภายใต้กล้องจุลทรรศน์กำลังขยาย 400 เท่า MVL ที่มีส่วนประกอบของ PC : CH ที่มีอัตราส่วนโดยไมโครโมลเท่ากับ 5.5 : 4.5 มีความคงตัวทางกายภาพน้อยที่สุด โดยดูจากขนาดของอนุภาคที่ใหญ่ขึ้นอย่างชัดเจน ภายใต้กล้องจุลทรรศน์กำลังขยายขนาด 400 เท่าเช่นกัน ความสามารถในการเก็บกักยาเตตราเคนไว้ที่ผิวของ MVL มีค่าสูงสุดเท่ากับ 10.3 % ในตำรับที่มีส่วนประกอบของ PC : CH : TO : DiPO_4 รองลงมาคือ 9.25 % และ 4.4 % ในตำรับ MVL ที่มีส่วนประกอบของ PC : CH : DiPO_4 และ PC : CH : TO ตามลำดับ พบว่าตำรับ MVL ที่มีส่วนประกอบของ PC : CH ซึ่งมีความคงตัวทางกายภาพน้อยที่สุดนั้น จะเก็บกักยาได้น้อยที่สุดคือ 3.6 % นอกจากนี้ยังพบว่า การเพิ่มปริมาณของส่วนประกอบโดยรวมเป็น 2 เท่า ในตำรับ MVL ชนิด PC : CH : TO : DiPO_4 คือจาก 36 ไมโครโมลเป็น 72 ไมโครโมล จะเพิ่มเปอร์เซ็นต์การเก็บกักยาเป็น 2 เท่าด้วย (จาก 10.3 % เป็น 20.0 %) เมื่อใช้ปริมาณเตตราเคนคงเดิม จึงมีความเป็นไปได้ในการพัฒนา MVL ชนิด PC : CH : TO : DiPO_4 เป็นระบบนำส่งยาชาเฉพาะที่เตตราเคนต่อไป

Abstract

Multivesicular liposomes (MVL) were prepared according to the method of Sinil Kim et al. with some modification. MVL were chosen as a topical drug delivery system for tetracaine, a local anaesthetic agent. Before the development of MVL-loaded tetracaine into a successful topical drug delivery system could be accomplished, there is a need for preliminary studies on the types and proportion of various lipids to be incorporated into MVL. Moreover, studies on physical stability of MVL and % encapsulation efficiency of tetracaine in MVL are as much important. The results obtained from this study revealed that MVL made from Phosphatidylcholine(PC):Cholesterol(CH):Dicetyl phosphate (DiPO_4), PC:CH:Triolein (TO), and PC:CH:TO: DiPO_4 at lipid micromole ratio of 5.5:4.5:1, 5.5:4.5:1, and 5.5:4.5:1:1, respectively, were as much stable physically after each preparation was kept at 4 °C for a week. The criteria used to judge that MVL had physical stability was the examination of liposomal size under microscope at 400 times magnification. The least stable MVL was the preparation composed of PC:CH at 5.5:4.5 micromole ratio since particle sizes appeared larger under microscope at the same magnification during regular examination. The % encapsulation efficiency of tetracaine on MVL surface was found to be 10.3% in PC:CH:TO: DiPO_4 followed by 9.25% and 4.4% in MVL composed of PC:CH: DiPO_4 and PC:CH:TO, respectively. The least stable MVL preparation, PC:CH, was found to incorporate the least amount of tetracaine which corresponded to only 3.6% of encapsulation efficiency. Furthermore, increasing the amount of total lipid, e.g., doubling the amount of total lipid from 36 micromole to 72 micromole in MVL preparation composed of PC:CH:TO: DiPO_4 showed a significant increase in % encapsulation efficiency. A nearly 2 times increase in % encapsulation efficiency was evidenced

(from 10.3% to 20.0%) when the amount of tetracaine was kept constant. Conclusively, MVL-loaded tetracaine preparation composed of PC:CH:TO:DiPO₄ has a potential to be further developed into a topical drug delivery system for tetracaine.

กิตติกรรมประกาศ

ในการศึกษาโครงการพิเศษนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดีโดยได้รับคำปรึกษา คำแนะนำ และช่วยตรวจสอบแก้ไขข้อบกพร่อง ตลอดจนให้ความรู้และข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อโครงการนี้ จากอาจารย์ที่ปรึกษา คือ ดร.เอี่ยมพร ศรีภักษณพล และ อาจารย์ ดวงดาว ฉันทศาสตร์

ขอขอบคุณบุคลากรทุกฝ่ายที่ให้ความสะดวกในการทำโครงการพิเศษนี้ ได้แก่

บิดามารดาที่ให้โอกาสทางการศึกษา

อ. รุ่งระวี เต็มศิริฤกษ์กุล และ อ. วงศ์สถิตย์ นั้วสกุล

คุณ กาญจนา ทิมอ่ำและเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการเภสัชกรรมทุกท่าน

นักศึกษาปริญญาโทคณะเภสัชศาสตร์ม.มหิดล (พี่ดาและพี่โป่ง)

ห้องวิจัยกลาง คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ศูนย์เครื่องมือวิจัยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี จุฬาลงกรณ์

มหาวิทยาลัย

นายมนตรี จาตุรันต์ภิญโญ รวมทั้งพี่และเพื่อนที่ให้การกำลังใจมาตลอด