

การเตรียมอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลของยาไอบูโพรเฟน
จากโซลิดดิสเพอร์ชันด้วยวิธีการหลอม

นางสาว สุนีย์ เตชะกสิกรพาณิชย์
นางสาว อรชารี ทิพทวี

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
พ.ศ. 2549

PREPARATION OF IBUPROFEN NANOPARTICLES
FROM SOLID DISPERSIONS BY MELTING METHOD

MISS SUNEE TECHAKASIKORNPANICH
MISS ONCHAREE THIPTAWEE

A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN PARTIAL FULFILMENT
OF THE REQUIREMENT FOR
THE BACHELOR DEGREE OF SCIENCE IN PHARMACY
FACULTY OF PHARMACY
MAHIDOL UNIVERSITY

2006

โครงการพิเศษ

เรื่อง การเตรียมอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลของยาไอบูโพรเฟน
จากไซลิคดิสเพอร์ชันด้วยวิธีการหลอม

.....
(นางสาวสุนีย์ เตชะกสิกรพาณิชย์)

.....
(นางสาวอรชารี ทิพทวี)

.....
(รศ.ดร. สานิต พุทธิพิพัฒน์ขจร)
อาจารย์ที่ปรึกษา

บทคัดย่อ

การเตรียมอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลของยาไอบูโพรเฟน จากโซลิดดิสเพอร์ชันด้วยวิธีการหลอม

สุนีย์ เตชะกสิกรพาณิชย์, อรรชารี ทิพทวี

อาจารย์ที่ปรึกษา : สาธิต พุทธิพิพัฒน์ขจร

ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ : ไอบูโพรเฟน, นาโนปาร์ติเคิล, โซลิดดิสเพอร์ชัน, วิธีการหลอม

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเตรียมอนุภาคของยาไอบูโพรเฟนที่มีขนาดนาโนเมตร หรือนาโนปาร์ติเคิลจากโซลิดดิสเพอร์ชันซึ่งเตรียมด้วยวิธีการหลอม ระบบโซลิดดิสเพอร์ชันประกอบด้วยยาไอบูโพรเฟน พอลิเอทิลีนกลัยคอล 6000 และ เจลลูโลส 44/14 โดยศึกษาเปรียบเทียบกับระบบโซลิดดิสเพอร์ชันซึ่งประกอบด้วย ยาไอบูโพรเฟน และพอลิเอทิลีนกลัยคอล 6000 และ ระบบโซลิดดิสเพอร์ชันซึ่งประกอบด้วย ยาไอบูโพรเฟน และ เจลลูโลส 44/14 เตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันโดยผสมสารแต่ละชนิดในสัดส่วนที่กำหนด และนำไปหลอมที่อุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียส จนสารหลอมเป็นของเหลวหมด นำไปตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง จนเย็นลงเป็นของแข็ง จะได้โซลิดดิสเพอร์ชัน เตรียมอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลโดยนำโซลิดดิสเพอร์ชันมากระจายตัวในน้ำ จะได้อนุภาคยาไอบูโพรเฟนที่มีขนาดเล็กแขวนลอยอยู่ในน้ำ วัดขนาดอนุภาคด้วยไฟฟอสเคอโรเลชันสเปกโทรสโกปี ผลการศึกษาพบว่า จะเกิดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิล เมื่อมียาไอบูโพรเฟน น้อยกว่า 1 ส่วนโดยน้ำหนัก ในระบบที่มีพอลิเอทิลีนกลัยคอล 6000 และ เจลลูโลส 44/14 ในปริมาณอย่างละ 1 ส่วนโดยน้ำหนัก และ เมื่อมีเจลลูโลส 44/14 ไม่น้อยกว่า 2 ส่วนโดยน้ำหนัก ในระบบที่มี ยาไอบูโพรเฟน และ พอลิเอทิลีนกลัยคอล 6000 ในปริมาณอย่างละ 1 ส่วนโดยน้ำหนัก สำหรับระบบโซลิดดิสเพอร์ชันที่ประกอบด้วยยาไอบูโพรเฟน และ พอลิเอทิลีนกลัยคอล 6000 ไม่เกิดนาโนปาร์ติเคิลในทุกสัดส่วนที่ศึกษา แต่ระบบโซลิดดิสเพอร์ชันที่ประกอบด้วยยาไอบูโพรเฟน และ เจลลูโลส 44/14 เกิดนาโนปาร์ติเคิลได้ เมื่อมียาไอบูโพรเฟนไม่เกิน 1 ส่วนโดยน้ำหนักในระบบที่มีเจลลูโลส 44/14 ในปริมาณ 1 ส่วนโดยน้ำหนัก หรือเมื่อมีเจลลูโลส 44/14 ไม่น้อยกว่า 1 ส่วนโดยน้ำหนักในระบบที่มียาไอบูโพรเฟนในปริมาณ 1 ส่วนโดยน้ำหนัก ผลการศึกษาด้วยดีฟเฟอเรนเชียล สแกนนิ่งคาลอริเมตรี พบว่าตัวยาไอบูโพรเฟนกระจายอยู่ในระดับโมเลกุล ในระบบโซลิดดิสเพอร์ชัน ที่ให้อนุภาคนาโนปาร์ติเคิลหลังจากกระจายตัวในน้ำ ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการกระจายตัวกลับจากโซลิดดิสเพอร์ชันเป็นวิธีการหนึ่งในการเตรียมอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลของยา

Abstract

Preparation of ibuprofen nanoparticles from solid dispersions by melting method

Sunee Techakasikompanit, Oncharee Thiptawee

Project advisor: Satit Puttipipatkachorn

Department of Manufacturing Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

Keyword: ibuprofen, nanoparticles, solid dispersion, melting method

The objective of this study was to prepare ibuprofen nanoparticles from solid dispersion prepared by melting method. Solid dispersion systems consisting of ibuprofen, polyethylene glycol 6000 (PEG 6000) and Gelucire 44/14 were studied in comparison with those consisting of ibuprofen and PEG 6000 and those consisting of ibuprofen and Gelucire 44/14. Solid dispersions were prepared by mixing ibuprofen with additives at predetermined weight ratio and then heated at 100°C until complete melting. The melted solution was cooled down at room temperature until congealing. The solid dispersions were redispersed with water to obtain drug particles suspended in water. Size of drug particles was measured by photon correlation spectroscopy. The results indicated that drug nanoparticles were formed when lower than 1 weight ratio of ibuprofen was present in the systems with PEG 6000 and Gelucire 44/14 at 1:1 weight ratio and when no less than 2 weight ratio of Gelucire 44/14 was present in the systems with ibuprofen and PEG 6000 at 1:1 weight ratio. Drug nanoparticles could not be formed from the systems containing ibuprofen and PEG 6000 at all weight ratios studied. On the other hand, the systems containing ibuprofen and Gelucire 44/14 could provide drug nanoparticles when less than 1 weight ratio of ibuprofen was present in the systems with 1 weight ratio of Gelucire 44/14 and when no less than 1 weight ratio of Gelucire 44/14 was present in the systems with 1 weight ratio of ibuprofen. Differential scanning calorimetry study indicated that ibuprofen was molecularly dispersed in solid dispersion systems which were able to form drug nanoparticles after redispersing in water. This study demonstrated that redispersion from solid dispersions was a method to obtain drug nanoparticles.

กิตติกรรมประกาศ

โครงการพิเศษนี้ประสบความสำเร็จลุล่วงด้วยดี โดยได้รับความช่วยเหลือจากอาจารย์ที่ปรึกษา คือ **รศ.ดร. สาธิต พุทธิพิพัฒน์ขจร** ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ซึ่งได้ให้คำแนะนำในการค้นคว้าข้อมูล การทำการทดลอง การรวบรวมข้อมูล การวิเคราะห์ผล ตลอดจนให้แนวทางในการแก้ปัญหาโดยตลอด ผู้วิจัยจึงขอกราบขอบพระคุณท่านอาจารย์เป็นอย่างสูง

นอกจากนี้ยังได้รับความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจาก คุณกวีวุฒิ กนกแก้ว ภญ.จิราพร ชินกุลพิทักษ์ ภก.ธนู ทองนพคุณ ภญ.จารุณีย์ ศักดิ์วินิจล และนักศึกษาปริญญาโท-เอก ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ที่กรุณาช่วยเหลือแนะนำในเรื่องการปฏิบัติการให้สำเร็จลุล่วงมาโดยตลอด ผู้วิจัยจึงขอขอบพระคุณทุกท่านมา ณ ที่นี้ด้วย

ผู้ทำการวิจัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	ก
Abstract	ข
กิตติกรรมประกาศ	ค
สารบัญ	ง
สารบัญตาราง	จ
สารบัญรูป	ช
สัญลักษณ์และคำย่อ	ญ
บทนำ	1
ทบทวนวรรณกรรม	2
วัสดุและวิธีการวิจัย	5
ผลการวิจัย	10
วิจารณ์ผลการวิจัย	53
สรุปผลการวิจัย	57
ข้อเสนอแนะ	59
เอกสารอ้างอิง	60

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	สัดส่วนของสารในตำรับไซลิคติดิสเพอร์ชันที่ประกอบด้วย Ibuprofen และ Gelucire 44/14	6
2	สัดส่วนของสารในตำรับไซลิคติดิสเพอร์ชันที่ประกอบด้วย Ibuprofen และ PEG 6000	6
3	สัดส่วนของสารในตำรับไซลิคติดิสเพอร์ชันที่ประกอบด้วย Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14	7
4	ผลของปริมาณยา Ibuprofen ต่อขนาดอนุภาคยา Ibuprofen ที่เตรียมจากระบบกระจายตัวของแข็งซึ่งประกอบด้วย Ibuprofen และ Gelucire 44/14	15
5	ผลของปริมาณยา Ibuprofen ต่อ ขนาดอนุภาคยา Ibuprofen ที่เตรียมจากระบบกระจายตัวของแข็งซึ่งประกอบด้วย Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14	16
6	ผลของปริมาณ Gelucire 44/14 ต่อขนาดอนุภาคยา Ibuprofen ที่เตรียมจากระบบกระจายตัวของแข็งซึ่งประกอบด้วย Ibuprofen และ Gelucire 44/14	17
7	ผลของปริมาณ Gelucire 44/14 ต่อขนาดอนุภาคยา Ibuprofen ที่เตรียมจากระบบกระจายตัวของแข็งซึ่งประกอบด้วย Ibuprofen , PEG 6000 และ Gelucire 44/14	18
8	ผลของปริมาณ PEG 6000 ต่อขนาดอนุภาคยา Ibuprofen ที่เตรียมจากระบบกระจายตัวของแข็งซึ่งประกอบด้วย Ibuprofen , PEG 6000 และ Gelucire 44/14	19
9	ผลของ ANOVA test จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับไซลิคติดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 0.25:1, 0.5:1, 1:1, 2:1 และ 4:1	20
10	ผลของ LSD ที่ $p = 0.05$ จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับไซลิคติดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 0.25:1, 0.5:1, 1:1, 2:1 และ 4:1	21

ตารางที่		หน้า
11	ผลของ ANOVA test จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิล ที่เตรียมจากตำรับโซลิดดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 0.25:1:1, 0.5:1:1, 1:1:1, 2:1:1 และ 4:1:1	22
12	ผลของ LSD ที่ $p = 0.05$ จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิล ที่เตรียมจากตำรับโซลิดดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 0.25:1:1, 0.5:1:1, 1:1:1, 2:1:1 และ 4:1:1	23
13	ผลของ ANOVA test จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิล ที่เตรียมจากตำรับโซลิดดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:0.25, 1:0.5, 1:1, 1:2 และ 1:4	24
14	ผลของ LSD ที่ $p = 0.05$ จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิล ที่เตรียมจากตำรับโซลิดดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:0.25, 1:0.5, 1:1, 1:2 และ 1:4	25
15	ผลของ ANOVA test จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิล ที่เตรียม จากตำรับโซลิดดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:1:0.25, 1:1:0.5, 1:1:1, 1:1:2 และ 1:1:4	26
16	ผลของ LSD ที่ $p = 0.05$ จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิล ที่เตรียมจากตำรับโซลิดดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:1:0.25, 1:1:0.5, 1:1:1, 1:1:2 และ 1:1:4	27
17	ผลของ ANOVA test จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิล ที่เตรียมจากตำรับโซลิดดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:0.25:1, 1:0.5:1, 1:1:1, 1:2:1 และ 1:4:1	28
18	ผลของ LSD ที่ $p = 0.05$ จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิล ที่เตรียมจากตำรับโซลิดดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:0.25:1, 1:0.5:1, 1:1:1, 1:2:1 และ 1:4:1	29
19	ผลของปริมาณยา Ibuprofen ต่อความคงตัวของขนาดอนุภาคยา Ibuprofen ที่เตรียมจากระบบกระจายตัวของแข็งซึ่งประกอบด้วย Ibuprofen และ Gelucire 44/14	30

ตารางที่		หน้า
20	ผลของปริมาณยา Ibuprofen ต่อความคงตัวของขนาดอนุภาคยา Ibuprofen ที่เตรียมจากระบบกระจายตัวของแข็งซึ่งประกอบด้วย Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14	30
21	ผลของปริมาณ Gelucire 44/14 ต่อความคงตัวของขนาดอนุภาคยา Ibuprofen ที่เตรียมจากระบบกระจายตัวของแข็งซึ่งประกอบด้วย Ibuprofen และ Gelucire 44/14	31
22	ผลของปริมาณ Gelucire 44/14 ต่อความคงตัวของขนาดอนุภาคยา Ibuprofen ที่เตรียมจากระบบกระจายตัวของแข็งซึ่งประกอบด้วย Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14	31
23	ผลของปริมาณ PEG 6000 ต่อความคงตัวของขนาดอนุภาคยา Ibuprofen ที่เตรียมจากระบบกระจายตัวของแข็งซึ่งประกอบด้วย Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14	32

สารบัญรูป

รูปที่		หน้า
1	DSC thermograms ของ Ibuprofen , PEG 6000 และ Gelucire 44/14	33
2	DSC thermograms ของ Physical Mixtures อัตราส่วนต่างๆ	34
3	DSC thermograms ของตำรับยาเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันด้วยวิธีการหลอม ที่มี PEG 6000 เป็นตัวพา	35
4	DSC thermograms ของตำรับยาเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันด้วยวิธีการหลอม ที่มี Gelucire 44/14 เป็น surfactant	36
5	DSC thermograms ของตำรับยาเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันด้วยวิธีการหลอม ที่มี PEG 6000 และ Gelucire 44/14	37
6	IR Spectrum ของตัวยา Ibuprofen	38
7	IR Spectrum ของ Gelucire 44/14	39
8	IR Spectrum ของ PEG 6000	40
9	IR Spectrum ของ Physical Mixture ที่ประกอบด้วย Ibuprofen : PEG 6000 = 0.5 : 1	41
10	IR Spectrum ของ Physical Mixture ที่ประกอบด้วย Ibuprofen : PEG 6000 = 1 : 1	42
11	IR Spectrum ของ Physical Mixture ที่ประกอบด้วย Ibuprofen : PEG 6000 : Gelucire 44/14 = 0.5 : 1 : 1	43
12	IR Spectrum ของ Physical Mixture ที่ประกอบด้วย Ibuprofen : PEG 6000 : Gelucire 44/14 = 1 : 1 : 1	44
13	IR Spectrum ของ Physical Mixture ที่ประกอบด้วย Ibuprofen : Gelucire 44/14 = 0.5 : 1	45
14	IR Spectrum ของ Physical Mixture ที่ประกอบด้วย Ibuprofen : Gelucire 44/14 = 1 : 1	46
15	IR Spectrum ของตำรับยาโซลิดดิสเพอร์ชันที่ประกอบด้วย Ibuprofen : PEG 6000 = 0.5 : 1	47

รูปที่		หน้า
16	IR Spectrum ของตำรับยาโซลิดดิสเพอร์ชันที่ประกอบด้วย Ibuprofen : PEG 6000 = 1 : 1	48
17	IR Spectrum ของตำรับยาโซลิดดิสเพอร์ชันที่ประกอบด้วย Ibuprofen : PEG 6000 : Gelucire 44/14 = 0.5 : 1 : 1	49
18	IR Spectrum ของตำรับยาโซลิดดิสเพอร์ชันที่ประกอบด้วย Ibuprofen : PEG 6000 : Gelucire 44/14 = 1 : 1 : 1	50
19	IR Spectrum ของตำรับยาโซลิดดิสเพอร์ชันที่ประกอบด้วย Ibuprofen : Gelucire 44/14 = 0.5 : 1	51
20	IR Spectrum ของตำรับยาโซลิดดิสเพอร์ชันที่ประกอบด้วย Ibuprofen : Gelucire 44/14 = 1 : 1	52

สัญลักษณ์และคำย่อ

มก.	=	มิลลิกรัม
มล.	=	มิลลิลิตร
ANOVA	=	Analysis of Variance
°C	=	องศาเซลเซียส
DSC	=	Differential Scanning Calorimetry
FTIR	=	Fourier Transform Infrared
g	=	กรัม
GEL	=	Gelucire 44/14
IBU	=	Ibuprofen
IR	=	Infrared
LSD	=	Least Significant Different
mean	=	ค่าเฉลี่ย
NED	=	Not Enough Data
nm	=	นาโนเมตร
PEG	=	Polyethylene Glycol 6000
PM	=	Physical Mixture
SD	=	Standard Deviation
Sig.	=	Significant
Std.	=	Standard
SW	=	Sample Warning

บทนำ

ไอบูโพรเฟน (Ibuprofen) (1) [2-(4-Isobutylphenyl) propanoic acid] เป็นยาในกลุ่ม NSAIDs (non-steroidal antiinflammatory drugs) ที่ใช้ลดอาการปวด บรรเทาอาการอักเสบ และลดไข้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ แต่เนื่องจากยาไอบูโพรเฟนมีความสามารถในการละลายต่ำ ซึ่งเป็นผลให้ชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของยาดังกล่าวต่ำ การลดขนาดอนุภาคของยาเป็นวิธีหนึ่งในการเพิ่มการละลาย ขนาดอนุภาคของตัวยาที่ลดลงทำให้เพิ่มพื้นที่ผิวสัมผัสกับตัวกลาง การละลายของยาจึงเพิ่มขึ้น ในการทดลองนี้ได้เลือกใช้เทคนิค โซลิดดิสเพอร์ชัน (solid dispersion) ในการลดขนาดอนุภาคยา

โซลิดดิสเพอร์ชัน (2) หมายถึง การกระจายตัวยาสำคัญตั้งแต่หนึ่งชนิดขึ้นไปในตัวพา (inert carrier หรือ matrix) ในสถานะที่เป็นของแข็ง ซึ่งเทคนิคนี้สามารถลดขนาดของอนุภาคของตัวยาได้ถึงระดับที่เป็นคอลลอยด์หรือระดับโมเลกุล เมื่อระบบที่มีตัวยากระจายอยู่ในตัวพาที่ละลายน้ำได้ดี (water-soluble carrier) สัมผัสกับตัวกลางของการละลาย (dissolution medium) ตัวพาจะละลายอย่างรวดเร็ว และยาที่มีขนาดละเอียดจะปลดปล่อยตัวยาออกมา เป็นเหตุให้ตัวยามีการละลายเพิ่มขึ้น โดยทั่วไปสามารถเตรียม โซลิดดิสเพอร์ชัน ได้ 3 วิธี ได้แก่ วิธีการหลอม [melting (fusion) method] วิธีการระเหยตัวทำละลาย [solvent (coprecipitation) method] และวิธีการหลอมและระเหยตัวทำละลาย (melting-solvent method)

วิธีการหลอม (3) เป็นวิธีการที่ใช้ส่วนผสมของตัวยาและตัวพาที่ละลายน้ำได้ นำมาหลอมรวมโดยใช้ความร้อนแล้วทำให้เย็นและแข็งตัวอย่างรวดเร็วในอ่างน้ำแข็ง (อาจนำมาบดย่อยและผ่านแรง) ข้อดีของวิธีนี้คือ เตรียมง่าย และประหยัด ส่วนข้อเสียคือ สารต่างๆรวมทั้งยาหรือตัวพาอาจเสื่อมสลายหรือระเหยได้ หลีกเลียงได้ถ้าส่วนผสมถูกหลอมในภาชนะปิด หลอมภายใต้สุญญากาศหรือในบรรยากาศไนโตรเจน จุดหลอมเหลวของระบบนี้ขึ้นกับส่วนประกอบในระบบ เช่น สัดส่วนโดยน้ำหนักของตัวยาต่อตัวพาในระบบ

ในการศึกษาครั้งนี้ เป็นการทดลองลดขนาดอนุภาคยาไอบูโพรเฟนโดยใช้เทคนิค โซลิดดิสเพอร์ชัน วิธีการหลอม ซึ่งกลุ่มผู้วิจัยได้แบ่งการทดลองออกเป็นสองระบบ คือ ระบบ binary system ประกอบด้วย ยาไอบูโพรเฟน และตัวพา คือ polyethylene glycol 6000 (PEG 6000) กับระบบ ternary system ซึ่งประกอบด้วย ยาไอบูโพรเฟน , PEG 6000 และสารลดแรงตึงผิว (surfactant) คือ Gelucire 44/14 โดยแต่ละระบบประกอบด้วย ยาไอบูโพรเฟน , PEG 6000 และ Gelucire 44/14 ในอัตราส่วนต่างๆกัน แล้วเปรียบเทียบว่าระบบใดสามารถลดขนาดอนุภาคยาไอบูโพรเฟนได้ดีกว่ากัน จากนั้นได้ศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพของอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมได้

ทบทวนวรรณกรรม

Solid dispersion

Solid dispersion (4,5) หมายถึง การนำตัวยาชนิดหนึ่งหรือมากกว่า มากระจายในตัวพาหรือสารของแข็งที่ไม่ทำปฏิกิริยากัน ตัวพาที่อาจเป็น polymer หรือ surfactant จะเข้าไปจับกับอนุภาคของตัวยา ทำให้ตัวยามีขนาดอนุภาคเล็กลงได้ถึงระดับที่เป็นคอลลอยด์หรือโมเลกุล ตัวพาที่ละลายน้ำได้ดีจะทำให้ตัวยาถูกปลดปล่อยออกมาได้เร็ว เป็นเหตุให้ตัวยามีการละลายที่ดี ส่วนตัวพาที่ไม่ละลายน้ำหรือละลายน้ำได้น้อยจะทำให้ตัวยาถูกปลดปล่อยออกมาได้ช้า เป็นผลให้ตัวยามีอัตราการละลายช้า สามารถประยุกต์ใช้ในการเตรียมยาให้มีระยะเวลาการออกฤทธิ์นานขึ้นได้

วิธีการเตรียม Solid dispersion มีวิธีการเตรียมได้ดังนี้

1. **Melting Method** หรือวิธีการหลอม เตรียมขึ้นครั้งแรกโดย Sekiguchi และ Obi (6) เพื่อให้ปลดปล่อยตัวยาอย่างรวดเร็ว โดยใช้ส่วนผสมของตัวยาและตัวพาที่ละลายน้ำได้ นำมาหลอมรวมโดยใช้ความร้อนแล้วทำให้เย็นและแข็งตัวอย่างรวดเร็วในอ่างน้ำแข็ง นำมาบดย่อยและผ่านแรงวิธีการนี้ถูกพัฒนาต่อมาโดย Goldberd และคณะ (7), Chiou และ Riegelman (8) ข้อดี คือเตรียมง่าย และประหยัด ข้อเสียคือ สารต่าง ๆ รวมทั้งยาหรือตัวพาอาจสลาย หรือระเหยได้ หลีกเลียงได้ถ้าส่วนผสมถูกหลอมในภาชนะปิด หลอมภายใต้สุญญากาศ หรือภายใต้บรรยากาศไนโตรเจนป้องกันการ oxidation ของตัวยา หรือ ตัวพา จุดหลอมเหลวของระบบ ขึ้นกับส่วนประกอบในระบบ เช่น การเลือกตัวพา และสัดส่วนของน้ำหนักของตัวยาในระบบ หลักการนี้ถูกใช้เตรียม solid dispersion ของ steroid และ cardiac glycoside ใน polyethylene glycol 6000

2. **Solvent Method** หรือวิธีการระเหยตัวทำละลาย ใช้ในการเตรียม solid solution หรือ mixed crystal ของ สารอินทรีย์ หรือสารอนินทรีย์ เตรียมได้โดยละลายของแข็ง 2 ชนิด ลงในตัวทำละลาย โดยเรียงลำดับตามการระเหยของตัวทำละลาย ใช้ในการเตรียม solid dispersion ของ griseofulvin-polyvinylpyrrolidone, sulfathiazole-polyvinylpyrrolidone, reserpine-polyvinylpyrrolidone ข้อดีคือ จะถูกป้องกันการสลายตัวของตัวยา หรือ ตัวพาจากความร้อนไว้ โดยการระเหยของตัวทำละลาย ซึ่งต้องการอุณหภูมิต่ำ ๆ ข้อเสียคือค่าใช้จ่ายสูง ลำบากในการแยกตัวทำละลายและสร้างรูปแบบผลึก

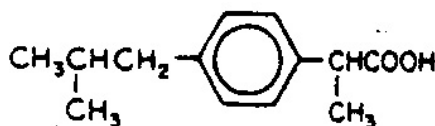
3. **Melting-solvent Method** มีการค้นพบว่า 5-10% ของส่วนประกอบที่เป็นของเหลวสามารถเข้ากันได้กับ Polyethylene glycol 6000 (PEG 6000) โดยปราศจากการสูญเสียคุณสมบัติของของแข็งอย่างมีนัยสำคัญ (9) ของแข็งสามารถกระจายในของเหลวที่เหมาะสม อย่าง

เช่น PEG ถ้าอุณหภูมิต่ำกว่า 70 °C มันจะเป็นตัวทำละลายที่ดี polymorph ของยาอาจตกตะกอนออกมาได้ถ้าใช้ตัวทำละลายไม่เหมาะสม ดังนั้นต้องใช้เทคนิคของตัวทำละลายและการหลอมละลายร่วมกัน ข้อจำกัดคือ ใช้ได้เฉพาะกับยาฤทธิ์แรงขนาดรับประทานต่ำกว่า 50 มก. มีการเตรียม spironolactone-PEG 6000 และ griseofulvin-PEG 6000 (10)

ข้อมูลทั่วไปของตัวยาและตัวพา

1. Ibuprofen (11,12)

โครงสร้าง :



ชื่อทางเคมี : (±)-2-(4-*isobutylphenyl*) propionic acid

(±)-(α-methyl-4(2-methyl-propyl) benzeneacetic acid

p-isobutyl-hydratropic acid

สูตรโมเลกุล : C₁₃H₁₈O₂

น้ำหนักโมเลกุล : 206.281

ลักษณะ : ผลึกสีขาว

จุดหลอมเหลว : 75-77 °C

ความสามารถในการละลาย : ละลายน้ำได้น้อยมาก

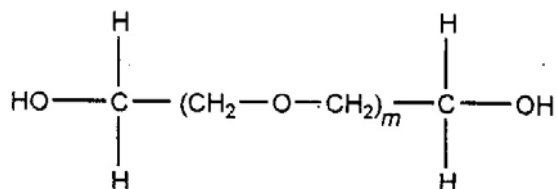
ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา : เป็นยาในกลุ่ม NSAIDs ใช้เป็น anti-inflammatory, anti-analgesic และ antipyretic agent ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ prostaglandin โดยยับยั้ง cyclooxygenase enzyme ซึ่งเป็นตัวไปกระตุ้นให้ arachidonic acid เปลี่ยนเป็น prostaglandin

ประโยชน์ : ใช้ในการรักษา Inflammatory disorders, rheumatoid disorders รวมทั้ง juvenile rheumatoid arthritis, mild to moderate pain, fever, dysmenorrhea, gout, ankylosing spondylitis, acute migraine headache

การเก็บรักษา : เก็บในภาชนะป้องกันแสงปิดสนิท ที่ 15-30 °C

2. Polyethylene Glycol 6000 (PEG 6000) (13)

โครงสร้าง :



PEG 6000 คือ polymer ของ ethylene ซึ่งมีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 1300-1600

ลักษณะ : powder หรือ creamy-white flakes

จุดหลอมเหลว : 56-63 °C

ความสามารถในการละลาย : ละลายน้ำ, เข้ากันได้กับทุกสัดส่วนของ PEGs ชนิดอื่น, ละลายใน acetone, dichloromethane, ethanol และ methanol, ละลายได้บ้างใน aliphatic hydrocarbons และ ether, ไม่ละลายใน fixed oils และ mineral oils

ประโยชน์ : ใช้เป็นสารช่วยละลายยึดเกาะ (binder) ในยาเม็ด, ช่วยเพิ่มการละลายของสารที่ละลายน้ำได้น้อยโดยทำในรูปแบบ solid dispersion, ใช้เป็นสารเพิ่มความยืดหยุ่น (plasticizers) ในยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

การเก็บรักษา : เก็บในภาชนะปิดสนิทที่แห้งและเย็น

3. Gelucire 44/14 (14)

เป็นสารสังเคราะห์โดยใช้ปฏิกิริยา alcoholysis/esterification โดยใช้ hydrogenated palm kernel oil และ PEG 1500 เป็นสารเริ่มต้น

คือ saturated polyglycolized glyceride ประกอบด้วย mono-, di-, triglyceride และ mono-, difatty acid esters ของ polyethylene glycol (PEG)

ลักษณะ : white waxy solid

จุดหลอมเหลว : 44 °C

HLB : 14

ข้อดี : 1. เพิ่ม bioavailability

2. เพิ่มความสามารถในการละลายและความคงตัว

3. ไม่เป็นพิษ

การเก็บรักษา : เก็บในภาชนะปิดสนิทที่แห้งและเย็น

วัสดุและวิธีการวิจัย

เคมีภัณฑ์

1. Ibuprofen (Lot number IBU0108606, Siam Pharmaceuticals Co., Ltd., Thailand)
2. Polyethylene glycol 6000 (Lot number 358476/1, Namsiang Co., Ltd., Thailand)
3. Gelucire 44/14 (Lot number 100712, GATTEFOSSÉ SAS, France)
4. Distilled water (Government Pharmaceutical Organization, Thailand)

เครื่องมือและอุปกรณ์

1. เครื่องชั่ง Electric Analytical Balance (Model : A 200 S, Sartorius®, GMBH Gottingen, Germany)
2. Hot air oven (Model ED 53/E2, Binder, Germany)
3. Ultrasonic bath (Model T700/H, Sinten/HTW, Germany)
4. Sub-micron particle size analyzer (Model N4MD, Coulter, Counter, USA)
5. Differential Scanning Calorimeter (DSC7, Perkin Elmer, USA)
6. เครื่อง Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy (Model Magna-IR 550, Nicolet, USA)(Collector Cell, Spectra Tech, USA)

วิธีการวิจัย

1. ตำรับโซลิดดิสเพอร์ชัน

1.1. ตำรับโซลิดดิสเพอร์ชันระบบ Binary system ที่ศึกษา

1.1.1. Ibuprofen + Gelucire 44/14 สัดส่วนของสารแต่ละตำรับ แสดงดังตารางที่ 1

1.1.2. Ibuprofen + PEG 6000 สัดส่วนของสารแต่ละตำรับ แสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 1 สัดส่วนของสารในตำรับไซลิคดิสเพอร์ชันที่ประกอบด้วย Ibuprofen และ Gelucire 44/14

อัตราส่วนโดยน้ำหนักของ IBU : GEL	ปริมาณสารที่ใช้ในการเตรียมตัวอย่าง (g)	
	Ibuprofen	Gelucire 44/14
0.25 : 1	0.05	0.2
0.5 : 1	0.1	0.2
2 : 1	0.4	0.2
4 : 1	0.8	0.2
1 : 0.25	0.2	0.05
1 : 0.5	0.2	0.1
1 : 1	0.2	0.2
1 : 2	0.2	0.4
1 : 4	0.2	0.8

ตารางที่ 2 สัดส่วนของสารในตำรับไซลิคดิสเพอร์ชันที่ประกอบด้วย Ibuprofen และ PEG 6000

อัตราส่วนโดยน้ำหนักของ IBU : PEG	ปริมาณสารที่ใช้ในการเตรียมตัวอย่าง (g)	
	Ibuprofen	PEG 6000
0.25 : 1	0.05	0.2
0.5 : 1	0.1	0.2
2 : 1	0.4	0.2
4 : 1	0.8	0.2
1 : 0.25	0.2	0.05
1 : 0.5	0.2	0.1
1 : 1	0.2	0.2
1 : 2	0.2	0.4
1 : 4	0.2	0.8

1.2. ตำรับโซลิดดิสเพอร์ชันระบบ Ternary system ที่ศึกษา

1.2.1. Ibuprofen + PEG 6000 + Gelucire 44/14 สัดส่วนของสารแต่ละตำรับ
แสดงดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 สัดส่วนของสารในตำรับโซลิดดิสเพอร์ชันที่ประกอบด้วย Ibuprofen , PEG 6000
และ Gelucire 44/14

อัตราส่วนโดยน้ำหนักของ IBU : PEG : GEL	ปริมาณสารที่ใช้ในการเตรียมตัวอย่าง (g)		
	Ibuprofen	PEG 6000	Gelucire 44/14
0.25 : 1 : 1	0.05	0.2	0.2
0.5 : 1 : 1	0.1	0.2	0.2
1 : 1 : 1	0.2	0.2	0.2
2 : 1 : 1	0.4	0.2	0.2
4 : 1 : 1	0.8	0.2	0.2
1 : 0.25 : 1	0.2	0.05	0.2
1 : 0.5 : 1	0.2	0.1	0.2
1 : 2 : 1	0.2	0.4	0.2
1 : 4 : 1	0.2	0.8	0.2
1 : 1 : 0.25	0.2	0.2	0.05
1 : 1 : 0.5	0.2	0.2	0.1
1 : 1 : 2	0.2	0.2	0.4
1 : 1 : 4	0.2	0.2	0.8

2. การเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันและอนุภาคนาโนปาร์ติเคิล

- 2.1. ชั่งสารแต่ละตำรับ ตามอัตราส่วนโดยน้ำหนัก
- 2.2. หลอมสารในปีกเกอร์โดยใช้ hot air oven ที่อุณหภูมิ 100 °C เป็นเวลา 10 นาที
คนให้เข้ากันอย่างสม่ำเสมอ
- 2.3. ตั้งทิ้งไว้ให้สารเย็นตัวจนเป็นของแข็งที่อุณหภูมิต่ำกว่าห้อง จะได้โซลิดดิสเพอร์ชัน

2.4 เติมน้ำ 10 มล. แล้วนำไป sonication ด้วย ultrasonic bath ที่ระดับความแรง 9 เป็นเวลา 30 นาที จะได้เป็นอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลแขวนลอยอยู่ในน้ำ

3. การประเมินขนาดของอนุภาคนาโนปาร์ติเคิล

นำ suspension ของยา Ibuprofen มาประเมินขนาดอนุภาคด้วยเครื่อง COULTER® Model N4MD sub-micron particle analyzer โดยนำ suspension ที่เตรียมได้มาเจือจางใน cuvette ของเครื่องให้อยู่ในช่วง 5×10^{-5} ถึง 5×10^{-4} counts per second จากนั้นวัดขนาดอนุภาคด้วยเครื่องดังกล่าวโดยใช้ Unimodal analysis อย่างน้อยซ้ำรับละ 3 ครั้ง แล้วนำไปหาค่าเฉลี่ยของขนาดอนุภาค

4. การประเมินผลทางสถิติ

เปรียบเทียบความแตกต่างของขนาดอนุภาคระหว่างนาโนปาร์ติเคิลตำรับต่างๆ โดยเลือกใช้การทดสอบ Multiple Comparison in ANOVA ซึ่งประกอบด้วย Analysis of Variance (ANOVA, $p < 0.05$) ร่วมกับ Least Significant Difference Procedure (LSD) ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ($p = 0.05$) เพื่อดูว่าขนาดอนุภาคของโมเลกุลยาที่ได้จากโซลิดดิสเพอร์ชันในแต่ละตำรับมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญหรือไม่

5. การประเมินความคงตัวทางกายภาพของอนุภาคนาโนปาร์ติเคิล

นำ suspension ของตัวยา Ibuprofen ที่เตรียมได้มาแบ่งใส่ vial ขนาด 30 มล. จำนวน 4 vial แล้วตั้งทิ้งไว้ 1, 3, 5 และ 7 วันตามลำดับ เพื่อประเมินความคงตัวทางกายภาพของอนุภาคนาโนปาร์ติเคิล โดยดูจากการเปลี่ยนแปลงของลักษณะ suspension ที่เกิดขึ้นโดยการสังเกตด้วยตาเปล่า และขนาดอนุภาคที่เปลี่ยนแปลงไปด้วยเครื่อง COULTER® Model N4MD sub-micron particle analyzer

6. การศึกษา Differential Scanning Calorimetry (DSC)

นำผงยาโซลิดดิสเพอร์ชันมาศึกษาคุณสมบัติทางความร้อนด้วย differential scanning calorimetry (DSC) เปรียบเทียบกับผงยาของสารแต่ละตัวและสารผสมแบบกายภาพ (physical mixture) โดยนำตัวอย่างที่ชั่งน้ำหนักอย่างแม่นยำด้วยเครื่องชั่งไฟฟ้าสำหรับวิเคราะห์ ปริมาณ 2-10 มก. (ซึ่งสารแต่ละตัวอย่างให้มีน้ำหนักใกล้เคียงกัน) มาบรรจุใน aluminum pan ของเครื่อง จากนั้นนำมาวัดเทอร์โมกราฟด้วยเครื่อง differential scanning calorimeter โดยใช้อัตราการสแกน 10°C ต่อนาที ตั้งแต่ 30°C ถึง 100°C และทำการทดลองภายใต้บรรยากาศก๊าซไนโตรเจน

7. การประเมินโครงสร้างโมเลกุลด้วย Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy

Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy เป็นวิธีที่ใช้ในการตรวจวัดโครงสร้าง, จำแนกประเภท, หมู่ฟังก์ชันของสารตัวอย่าง, สัณฐานของไอโซเมอร์ และใช้ในการบ่งบอกองค์ประกอบของสารที่เป็นตัวเกิดปฏิกิริยา โดยใช้หลอดสเปกโตรมิเตอร์ที่มีสถานะเป็นของแข็ง ซึ่งตัวอย่างปริมาณเล็กน้อย (ประมาณ 0.5-1.0 มก.) แล้วผสมกับผงโปแตสเซียมโบรไมด์ (KBr) แห้ง ประมาณ 100 มก. จากนั้นนำสารผสมมาตอกด้วย hydraulic press เพื่อเตรียมเป็น disk แล้วนำไปวัด spectrum ด้วย FTIR spectrophotometer

ผลการวิจัย

ลักษณะของยาเตรียมโซลิดิสเพอร์ชัน

จากการทดลองเตรียมตำรับโซลิดิสเพอร์ชันโดยเทคนิคการหลอม พบว่า ตำรับที่ประกอบด้วย Ibuprofen และ PEG 6000 ได้โซลิดิสเพอร์ชันที่มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาวขุ่น ในทุกอัตราส่วน

ตำรับที่ประกอบด้วย Ibuprofen และ Gelucire 44/14 อัตราส่วน 1:1 ได้โซลิดิสเพอร์ชันที่มีลักษณะแข็งใส แต่เมื่อมีสัดส่วนของตัวยา Ibuprofen น้อยลงหรือมีสัดส่วนของ Gelucire 44/14 เพิ่มมากขึ้น จะได้โซลิดิสเพอร์ชันที่มีความแข็งลดลงและมีความขุ่นมากขึ้น

ตำรับที่ประกอบด้วย Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14 อัตราส่วน 1:1 ได้โซลิดิสเพอร์ชันที่มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว เมื่อมีสัดส่วนของตัวยา Ibuprofen น้อยลงจะยังคงได้ยาเตรียมที่มีลักษณะเช่นเดียวกับอัตราส่วน 1:1 แต่เมื่อมีสัดส่วนของ PEG 6000 เพิ่มขึ้น จะได้โซลิดิสเพอร์ชันที่มีลักษณะเป็นผลึกของแข็งสีขาว และเมื่อมีสัดส่วนของ Gelucire 44/14 เพิ่มขึ้น จะได้โซลิดิสเพอร์ชันที่มีลักษณะกึ่งแข็งสีขาว

ลักษณะของ suspension

จากการทดลองนำโซลิดิสเพอร์ชันมากระจายตัวในน้ำ พบว่า

ตำรับที่ประกอบด้วย Ibuprofen และ PEG 6000 ทุกอัตราส่วน ได้ suspension ที่มีอนุภาคสีขาวขนาดใหญ่แขวนลอยอยู่ และเมื่อตั้งทิ้งไว้จะเกิดการตกตะกอนลงมาอย่างรวดเร็ว

ส่วนตำรับที่ประกอบด้วย Ibuprofen และ Gelucire 44/14 ทุกอัตราส่วน ได้ suspension ที่มีลักษณะเช่นเดียวกับตำรับที่ประกอบด้วย Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14 ทุกอัตราส่วน กล่าวคือ ลักษณะของ suspension มีสีขาวขุ่น ซึ่งระดับของความขุ่นจะสูงขึ้นเมื่อในตำรับมีสัดส่วนของ Ibuprofen เพิ่มมากขึ้น

ผลการศึกษานาโนอนุภาคของนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากโซลิดิสเพอร์ชัน

1. ผลของปริมาณยา Ibuprofen ต่อขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิล

ตำรับที่ประกอบด้วย Ibuprofen และ Gelucire 44/14 ในสัดส่วนที่ทำการศึกษ พบว่าเกิดนาโนปาร์ติเคิลที่อัตราส่วน 0.25:1, 0.5:1 และ 1:1 ดังแสดงในตารางที่ 4

ตำรับที่ประกอบด้วย Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14 ในสัดส่วนที่ทำการศึกษ พบว่าเกิดนาโนปาร์ติเคิลที่อัตราส่วน 0.25:1:1 และ 0.5:1:1 ดังแสดงในตารางที่ 5

2. ผลของปริมาณ Gelucire 44/14 ต่อขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิล

ตำรับที่ประกอบด้วย Ibuprofen และ Gelucire 44/14 ในสัดส่วนที่ทำการศึกษ พบว่าเกิดนาโนปาร์ติเคิลที่อัตราส่วน 1:1, 1:2 และ 1:4 ดังแสดงในตารางที่ 6

ตำรับที่ประกอบด้วย Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14 ในสัดส่วนที่ทำการศึกษ พบว่าเกิดนาโนปาร์ติเคิลที่อัตราส่วน 1:1:2 และ 1:1:4 ดังแสดงในตารางที่ 7

3. ผลของปริมาณ PEG 6000 ต่อขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิล

ตำรับที่ประกอบด้วย Ibuprofen และ PEG 6000 ไม่เกิดนาโนปาร์ติเคิลในทุกสัดส่วนที่ทำการศึกษ และไม่สามารถวัดขนาดอนุภาคได้ด้วยเครื่อง COULTER® Model N4MD sub-micron particle analyzer เนื่องจากขนาดอนุภาคใหญ่เกินกว่าที่เครื่องจะสามารถตรวจวัดได้

ตำรับที่ประกอบด้วย Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14 ไม่เกิดนาโนปาร์ติเคิลในทุกสัดส่วนที่ทำการศึกษ ดังแสดงในตารางที่ 8

การประเมินผลทางสถิติ

ผลของ ANOVA test จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับโซลิดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 0.25:1, 0.5:1, 1:1, 2:1 และ 4:1 ได้แสดงดังตารางที่ 9

ผลของ LSD ที่ $p = 0.05$ จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับโซลิดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 0.25:1, 0.5:1, 1:1, 2:1 และ 4:1 ได้แสดงดังตารางที่ 10

ผลของ ANOVA test จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับโซลิดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 0.25:1:1, 0.5:1:1, 1:1:1, 2:1:1 และ 4:1:1 ได้แสดงดังตารางที่ 11

ผลของ LSD ที่ $p = 0.05$ จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับไซลิคดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 0.25:1:1, 0.5:1:1, 1:1:1, 2:1:1 และ 4:1:1 ได้แสดงดังตารางที่ 12

ผลของ ANOVA test จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับไซลิคดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:0.25, 1:0.5, 1:1, 1:2 และ 1:4 ได้แสดงดังตารางที่ 13

ผลของ LSD ที่ $p = 0.05$ จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับไซลิคดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:0.25, 1:0.5, 1:1, 1:2 และ 1:4 ได้แสดงดังตารางที่ 14

ผลของ ANOVA test จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับไซลิคดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:1:0.25, 1:1:0.5, 1:1:1, 1:1:2 และ 1:1:4 ได้แสดงดังตารางที่ 15

ผลของ LSD ที่ $p = 0.05$ จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับไซลิคดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:1:0.25, 1:1:0.5, 1:1:1, 1:1:2 และ 1:1:4 ได้แสดงดังตารางที่ 16

ผลของ ANOVA test จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับไซลิคดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:0.25:1, 1:0.5:1, 1:1:1, 1:2:1 และ 1:4:1 ได้แสดงดังตารางที่ 17

ผลของ LSD ที่ $p = 0.05$ จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับไซลิคดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:0.25:1, 1:0.5:1, 1:1:1, 1:2:1 และ 1:4:1 ได้แสดงดังตารางที่ 18

การประเมินความคงตัวของอนุภาคนาโนปาร์ติเคิล

จากการทดลองผู้ทำการทดลองได้ศึกษาความคงตัวของอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลของตำรับยาไซลิคดิสเพอร์ชัน ดังนี้

1. การเปลี่ยนแปลงของลักษณะ suspension

เมื่อตั้ง suspension ทิ้งไว้หลายวัน พบว่าลักษณะของ suspension มีความขุ่นลดลง และเกิดการตกตะกอนของอนุภาคมากขึ้น ทำให้จำนวนครั้งของการ redisperse เพิ่มมากขึ้นตามจำนวนวันที่ทำการศึกษา

2. การเปลี่ยนแปลงของขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิล

ผู้ทำการวิจัยเลือกทำการศึกษาเฉพาะอัตราส่วนที่สามารถวัดขนาดอนุภาคได้ด้วยเครื่อง COULTER® Model N4MD sub-micron particle analyzer ซึ่งพบว่าเมื่อตั้ง suspension ที่ทิ้งไว้หลายวัน ขนาดอนุภาคจะใหญ่ขึ้นตามจำนวนวันที่ทำการศึกษา ดังแสดงในตารางที่ 19-23

Differential Scanning Calorimetry (DSC)

จากการศึกษาเทอร์โมแกรมที่ได้จากเครื่อง Differential Scanning Calorimeter พบว่าเทอร์โมแกรมของตัวยา Ibuprofen, Gelucire 44/14 และ PEG 6000 (รูปที่ 1) แสดงจุดหลอมเหลวของตัวยา Ibuprofen, Gelucire 44/14 มีค่าเท่ากับ 75.79 °C, 36.23 °C ตามลำดับ และจุดหลอมเหลวของ PEG 6000 ซึ่งมี 2 peak มีค่าเท่ากับ 59.39 °C และ 72.57 °C

จากรูปที่ 2 เทอร์โมแกรมของ Physical Mixture ซึ่งประกอบด้วย ตัวยา Ibuprofen และ PEG 6000 พบว่ามีจุดหลอมเหลว 2 peak ของ ตัวยา Ibuprofen และ PEG 6000 ประมาณ 73 °C และ 53 °C ตามลำดับ, เทอร์โมแกรมของ Physical Mixture ที่ประกอบด้วยตัวยา Ibuprofen และ Gelucire 44/14 พบว่ามีจุดหลอมเหลว 1 peak ของตัวยา Ibuprofen มีค่าประมาณ 74 °C และเทอร์โมแกรมของ Physical Mixture ที่ประกอบด้วยตัวยา Ibuprofen, Gelucire 44/14 และ PEG 6000 พบว่ามีจุดหลอมเหลว 2 peak ของ ตัวยา Ibuprofen และ PEG 6000 ประมาณ 73 °C และ 51°C ตามลำดับ โดยไม่พบจุดหลอมเหลวของ Gelucire 44/14 เนื่องจากหลังจากผสมสารแบบ Physical mixture แล้วเกิด Eutectic mixture มีลักษณะเยิ้มเหลวที่อุณหภูมิห้อง

จากรูปที่ 3 เทอร์โมแกรมของตำรับยาเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันด้วยวิธีการหลอม ที่มี PEG 6000 เป็นตัวพา ในอัตราส่วนต่างๆ พบว่ามีจุดหลอมเหลว ประมาณ 47.5 °C เมื่อเปรียบเทียบกับ Physical Mixture พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงจุดหลอมเหลวของ PEG 6000 และไม่ปรากฏ peak ยา Ibuprofen

จากรูปที่ 4 เทอร์โมแกรมของตำรับยาเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันด้วยวิธีการหลอม ที่มี Gelucire 44/14 เป็น surfactant ในอัตราส่วนต่างๆ พบว่ามีจุดหลอมเหลวของตัวยา Ibuprofen ประมาณ 71 °C เมื่อเปรียบเทียบกับ Physical Mixture ซึ่งไม่พบจุดหลอมเหลวของ Gelucire 44/14 เช่นกัน

จากรูปที่ 5 เทอร์โมแกรมของตำรับยาเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันด้วยวิธีการหลอม ที่มี PEG 6000 เป็นตัวพา และ Gelucire 44/14 เป็น surfactant ด้วยอัตราส่วน 1:1:1 มีจุดหลอมเหลว 2 peak มีค่าเท่ากับ 72 °C และ 75 °C เมื่อเปรียบเทียบกับ Physical Mixture พบว่า จุดหลอมเหลว

ยา Ibuprofen เปลี่ยนแปลงเป็น 2 peak โดยไม่พบจุดหลอมเหลวของ PEG 6000 และ Gelucire 44/14 แต่เทอร์โมแกรมของตำรับยาเตรียมไซลิดิสเพอร์ชันด้วยวิธีการหลอม ที่มี PEG 6000 เป็นตัวพา และ Gelucire 44/14 เป็น surfactant ด้วยอัตราส่วน 0.5:1:1 ไม่แสดงจุดหลอมเหลว

Fourier transform Infrared (FTIR) Spectrometry

ผลการศึกษา IR Spectrum ของตัวยา Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14 แสดงในรูปที่ 6, 7 และ 8 ตามลำดับ สำหรับ IR Spectrum ของ Physical Mixture ในอัตราส่วนต่างๆ แสดงในรูปที่ 9 -14 ซึ่งไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ของตำแหน่ง IR peak เมื่อเปรียบเทียบกับ IR Spectrum ของวัตถุดิบตั้งต้น

ส่วน IR Spectrum ของตำรับยาเตรียมไซลิดิสเพอร์ชันด้วยวิธีการหลอมในอัตราส่วนต่างๆ แสดงในรูปที่ 15-20 จากลักษณะของ IR Spectrum ของตำรับยาเตรียมไซลิดิสเพอร์ชันที่ประกอบด้วย ตัวยา Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14 ในอัตราส่วนต่างๆ, ตำรับยาเตรียมไซลิดิสเพอร์ชันที่ประกอบด้วย ตัวยา Ibuprofen และ PEG 6000 ในอัตราส่วนต่างๆ และ ตำรับยาเตรียมไซลิดิสเพอร์ชันที่ประกอบด้วย ตัวยา Ibuprofen และ Gelucire 44/14 ในอัตราส่วน 1:1 ซึ่งไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ของตำแหน่ง IR peak เมื่อเปรียบเทียบกับ IR Spectrum ของ Physical Mixture ในแต่ละตำรับ และ IR Spectrum ของวัตถุดิบตั้งต้น ส่วนลักษณะของ IR Spectrum ของตำรับยาเตรียมไซลิดิสเพอร์ชันที่ประกอบด้วย ยา Ibuprofen และ Gelucire 44/14 ในอัตราส่วน 0.5:1 พบว่า IR peak ส่วนใหญ่คล้ายกับ IR Spectrum ของยา Ibuprofen ที่เป็นวัตถุดิบเริ่มต้น

ตารางที่ 4 ผลของปริมาณยา Ibuprofen ต่อขนาดอนุภาคยา Ibuprofen ที่เตรียมจากระบบกระจายตัวของแข็งซึ่งประกอบด้วย Ibuprofen และ Gelucire 44/14

Ratio of IBU : GEL	No.	Particle Diameter (nm)		SD of Size Distribution	Polydispersity Index
		Mean	95% limits		
0.25 : 1	1	137	132 – 142	43	0.16
	2	140	134 – 145	45	0.18
	3	146	140 – 151	39	0.10
	mean	141	–	–	–
0.5 : 1	1	199	190 – 208	65	0.19
	2	208	199 – 217	77	0.31
	3	235	223 – 246	broad	0.50
	mean	214	–	–	–
1 : 1	1	153	147 – 159	broad	0.53
	2	167	160 – 173	broad	0.62
	3	273	259 – 287	broad	0.88
	mean	198	–	–	–
2 : 1	1	>10,000	7,220 – >10,000	NED	1.1
	2	>10,000	>10,000	NED	– 0.034
	3	>10,000	>10,000	SW	– 4.7
	mean	>10,000	–	–	–
4 : 1	1	>10,000	0 – >10,000	SW	– 13.39
	2	>10,000	0 – >10,000	SW	– 23.3
	3	>10,000	>10,000	SW	– 3.0
	mean	>10,000	–	–	–

หมายเหตุ NED = Not Enough Data

SW = Sample Warning

ตารางที่ 5 ผลของปริมาณยา Ibuprofen ต่อ ขนาดอนุภาคยา Ibuprofen ที่เตรียมจากระบบกระจายตัวของแข็งซึ่งประกอบด้วย Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14

Ratio of IBU : PEG : GEL	No.	Particle Diameter (nm)		SD of Size Distribution	Polydispersity Index
		Mean	95% limits		
0.25 : 1 : 1	1	136	131 – 141	41	0.14
	2	138	133 – 143	40	0.13
	3	142	137 – 147	38	0.10
	mean	139	–	–	–
0.5 : 1 : 1	1	229	218 – 240	broad	0.38
	2	243	231 – 255	broad	0.40
	3	330	312 – 349	120	0.26
	mean	267	–	–	–
1 : 1 : 1	1	>10,000	8,890 – >10,000	NED	0.81
	2	>10,000	>10,000	NED	0.0077
	3	>10,000	>10,000	NED	– 0.87
	mean	>10,000	–	–	–
2 : 1 : 1	1	7,990	5,760 – >10,000	NED	1.2
	2	>10,000	8,000 – >10,000	NED	1.1
	3	>10,000	8,480 – >10,000	NED	1.2
	mean	>10,000	–	–	–
4 : 1 : 1	1	>10,000	>10,000	NED	0.31
	2	>10,000	>10,000	NED	– 2.00
	3	>10,000	>10,000	NED	– 1.90
	mean	>10,000	–	–	–

หมายเหตุ NED = Not Enough Data

SW = Sample Warning

ตารางที่ 6 ผลของปริมาณ Gelucire 44/14 ต่อขนาดอนุภาคยา Ibuprofen ที่เตรียมจากระบบกระจายตัวของแข็งซึ่งประกอบด้วย Ibuprofen และ Gelucire 44/14

Ratio of IBU : GEL	No.	Particle Diameter (nm)		SD of Size Distribution	Polydispersity Index
		Mean	95% limits		
1 : 0.25	1	>10,000	8,910 – >10,000	NED	0.64
	2	>10,000	>10,000	NED	- 0.20
	3	>10,000	>10,000	SW	- 3.6
	mean	>10,000	-	-	-
1 : 0.5	1	>10,000	>10,000	NED	0.58
	2	>10,000	>10,000	SW	- 2.7
	3	>10,000	>10,000	NED	- 2.2
	mean	>10,000	-	-	-
1 : 1	1	153	147 – 159	broad	0.53
	2	167	160 – 173	broad	0.62
	3	273	259 – 287	broad	0.88
	mean	198	-	-	-
1 : 2	1	267	253 – 280	95	0.26
	2	269	255 – 283	broad	0.36
	3	277	263 – 292	100	0.29
	mean	271	-	-	-
1 : 4	1	287	272 – 302	broad	0.51
	2	302	285 – 318	broad	0.58
	3	303	286 – 319	broad	0.57
	mean	297	-	-	-

หมายเหตุ NED = Not Enough Data

SW = Sample Warning

ตารางที่ 7 ผลของปริมาณ Gelucire 44/14 ต่อขนาดอนุภาคยา Ibuprofen ที่เตรียมจาก ระบบกระจายตัวของแข็งซึ่งประกอบด้วย Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14

Ratio of IBU : PEG : GEL	No.	Particle Diameter (nm)		SD of Size Distribution	Polydispersity Index
		Mean	95% limits		
1 : 1 : 0.25	1	>10,000	>10,000	NED	- 1.1
	2	>10,000	>10,000	SW	- 3.9
	3	>10,000	>10,000	SW	- 3.8
	mean	>10,000	-	-	-
1 : 1 : 0.5	1	>10,000	>10,000	NED	0.74
	2	>10,000	>10,000	NED	- 2.2
	3	>10,000	>10,000	NED	- 1.6
	mean	>10,000	-	-	-
1 : 1 : 1	1	>10,000	8,890 - >10,000	NED	0.81
	2	>10,000	>10,000	NED	0.0077
	3	>10,000	>10,000	NED	- 0.87
	mean	>10,000	-	-	-
1 : 1 : 2	1	317	300 - 335	120	0.28
	2	327	308 - 345	broad	0.36
	3	371	349 - 393	broad	0.40
	mean	338	-	-	-
1 : 1 : 4	1	243	236 - 261	90	0.28
	2	255	242 - 267	65	0.086
	3	259	246 - 272	broad	0.34
	mean	252	-	-	-

หมายเหตุ NED = Not Enough Data

SW = Sample Warning

ตารางที่ 8 ผลของปริมาณ PEG 6000 ต่อขนาดอนุภาคยา Ibuprofen ที่เตรียมจากระบบกระจายตัวของแข็งซึ่งประกอบด้วย Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14

Ratio of IBU : PEG : GEL	No.	Particle Diameter (nm)		SD of Size Distribution	Polydispersity Index
		Mean	95% limits		
1 : 0.25 : 1	1	>10,000	>10,000	NED	0.47
	2	>10,000	>10,000	NED	- 0.30
	3	>10,000	>10,000	NED	- 1.1
	mean	>10,000	-	-	-
1 : 0.5 : 1	1	3,370	2,760 – 3,980	broad	1.1
	2	>10,000	>10,000	NED	0.099
	3	>10,000	>10,000	NED	0.58
	mean	>10,000	-	-	-
1 : 1 : 1	1	>10,000	>10,000	NED	0.81
	2	>10,000	>10,000	NED	0.0077
	3	>10,000	>10,000	NED	- 0.87
	mean	>10,000	-	-	-
1 : 2 : 1	1	>10,000	>10,000	NED	0.74
	2	>10,000	>10,000	NED	- 0.057
	3	>10,000	>10,000	SW	- 8.4
	mean	>10,000	-	-	-
1 : 4 : 1	1	3,010	2,490 – 3,520	broad	1.2
	2	>10,000	>10,000	NED	0.55
	3	>10,000	>10,000	NED	0.07
	mean	>10,000	-	-	-

หมายเหตุ NED = Not Enough Data

SW = Sample Warning

ตารางที่ 9 ผลของ ANOVA test จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับโซลิดดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 0.25:1, 0.5:1, 1:1, 2:1 และ 4:1

Source of Variation	Sum of Square	Degree of Freedom	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3E+008	4	86716745.767	92698.916	.000
Within Groups	9354.667	10	935.467		
Total	3E+008	14			

หมายเหตุ Sig. = Significant

ตารางที่ 10 ผลของ LSD ที่ $p = 0.05$ จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับไซลิคดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 0.25:1, 0.5:1, 1:1, 2:1 และ 4:1

(I) Ibu	(J) Ibu	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
0.25	0.5	-73.000*	24.973	.015	-128.64	-17.36
	1	-56.667*	24.973	.047	-112.31	-1.02
	2	-9859.000*	24.973	.000	-9914.64	-9803.36
	4	-9859.000*	24.973	.000	-9914.64	-9803.36
0.5	0.25	73.000*	24.973	.015	17.36	128.64
	1	16.333	24.973	.528	-39.31	71.98
	2	-9786.000*	24.973	.000	-9841.64	-9730.36
	4	-9786.000*	24.973	.000	-9841.64	-9730.36
1	0.25	56.667*	24.973	.047	1.02	112.31
	0.5	-16.333	24.973	.528	-71.98	39.31
	2	-9802.333*	24.973	.000	-9857.98	-9746.69
	4	-9802.333*	24.973	.000	-9857.98	-9746.69
2	0.25	9859.000*	24.973	.000	9803.36	9914.64
	0.5	9786.000*	24.973	.000	9730.36	9841.64
	1	9802.333*	24.973	.000	9746.69	9857.98
	4	.000	24.973	1.000	-55.64	55.64
4	0.25	9859.000*	24.973	.000	9803.36	9914.64
	0.5	9786.000*	24.973	.000	9730.36	9841.64
	1	9802.333*	24.973	.000	9746.69	9857.98
	2	.000	24.973	1.000	-55.64	55.64

* The mean difference is significant at the .05 level.

หมายเหตุ Std. Error = Standard Error

Sig. = Significant

ตารางที่ 11 ผลของ ANOVA test จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับไฮลิดดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 0.25:1:1, 0.5:1:1, 1:1:1, 2:1:1 และ 4:1:1

Source of Variation	Sum of Square	Degree of Freedom	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3E+008	4	82720242.267	306.439	.000
Within Groups	2699407.3	10	269940.733		
Total	3E+008	14			

หมายเหตุ Sig. = Significant

ตารางที่ 12 ผลของ LSD ที่ $p = 0.05$ จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับโซลิดดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 0.25:1:1, 0.5:1:1, 1:1:1, 2:1:1 และ 4:1:1

(I) Ibu	(J) Ibu	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
0.25	0.5	-128.677	424.218	.768	-1073.88	816.55
	1	-9861.333*	424.218	.000	-10806.55	-8916.12
	2	-9191.333*	424.218	.000	-10136.55	-8246.12
	4	-9861.333*	424.218	.000	-10806.55	-8916.12
0.5	0.25	128.667	424.218	.768	-816.55	1073.88
	1	-9732.667*	424.218	.000	-10677.88	-8787.45
	2	-9062.667*	424.218	.000	-10007.88	-8117.45
	4	-9732.667*	424.218	.000	-10677.88	-8787.45
1	0.25	9861.333*	424.218	.000	8916.12	10806.55
	0.5	9732.667*	424.218	.000	8787.45	10677.88
	2	670.000	424.218	.145	-275.22	1615.22
	4	.000	424.218	1.000	-945.22	945.22
2	0.25	9191.333*	424.218	.000	8246.12	10136.55
	0.5	9062.667*	424.218	.000	8117.45	10007.88
	1	-670.000	424.218	.145	-1615.22	275.22
	4	-670.000	424.218	.145	-1615.22	275.22
4	0.25	9861.333*	424.218	.000	8916.12	10806.55
	0.5	9732.667*	424.218	.000	8787.45	10677.88
	1	.000	424.218	1.000	-945.22	945.22
	2	670.000	424.218	.145	-275.22	1615.22

* The mean difference is significant at the .05 level.

หมายเหตุ Std. Error = Standard Error

Sig. = Significant

ตารางที่ 13 ผลของ ANOVA test จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับไฮลิดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:0.25, 1:0.5, 1:1, 1:2 และ 1:4

Source of Variation	Sum of Square	Degree of Freedom	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3E+008	4	84765273.100	473725.45	.000
Within Groups	1789.333	10	178.933		
Total	3E+008	14			

หมายเหตุ Sig. = Significant

ตารางที่ 14 ผลของ LSD ที่ $p = 0.05$ จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับไซลิคดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:0.25, 1:0.5, 1:1, 1:2 และ 1:4

(I) Gel	(J) Gel	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
0.25	0.5	.000	10.922	1.000	-24.34	24.34
	1	.000	10.922	1.000	-24.34	24.34
	2	9661.667*	10.922	.000	9637.33	9686.00
	4	9747.667*	10.922	.000	9723.33	9772.00
0.5	0.25	.000	10.922	1.000	-24.34	24.34
	1	.000	10.922	1.000	-24.34	24.34
	2	9661.667*	10.922	.000	9637.33	9686.00
	4	9747.667*	10.922	.000	9723.33	9772.00
1	0.25	.000	10.922	1.000	-24.34	24.34
	0.5	.000	10.922	1.000	-24.34	24.34
	2	9661.667*	10.922	.000	9637.33	9686.00
	4	9747.667*	10.922	.000	9723.33	9772.00
2	0.25	-9661.667*	10.922	.000	-9686.00	-9637.33
	0.5	-9661.667*	10.922	.000	-9686.00	-9637.33
	1	-9661.667*	10.922	.000	-9686.00	-9637.33
	4	86.000*	10.922	.000	61.66	110.34
4	0.25	-9747.667*	10.922	.000	-9772.00	-9723.33
	0.5	-9747.667*	10.922	.000	-9772.00	-9723.33
	1	-9747.667*	10.922	.000	-9772.00	-9723.33
	2	-86.000*	10.922	.000	-110.34	-61.66

* The mean difference is significant at the .05 level.

หมายเหตุ Std. Error = Standard Error

Sig. = Significant

ตารางที่ 15 ผลของ ANOVA test จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับไฮลิดดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:1:0.25, 1:1:0.5, 1:1:1, 1:1:2 และ 1:1:4

Source of Variation	Sum of Square	Degree of Freedom	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3E+008	4	85466676.767	96820.493	.000
Within Groups	8827.333	10	882.733		
Total	3E+008	14			

หมายเหตุ Sig. = Significant

ตารางที่ 16 ผลของ LSD ที่ $p = 0.05$ จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับโซลิดดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:1:0.25, 1:1:0.5, 1:1:1, 1:1:2 และ 1:1:4

(I) Gel	(J) Gel	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
0.25	0.5	.000	24.259	1.000	-54.05	54.05
	1	9802.333*	24.259	.000	9748.28	9856.39
	2	9729.000*	24.259	.000	9674.95	9783.05
	4	9702.667*	24.259	.000	9648.61	9756.72
0.5	0.25	.000	24.259	1.000	-54.05	54.05
	1	9802.333*	24.259	.000	9748.28	9856.39
	2	9729.000*	24.259	.000	9674.95	9783.05
	4	9702.667*	24.259	.000	9648.61	9756.72
1	0.25	-9802.333*	24.259	.000	-9856.39	-9748.28
	0.5	-9802.333*	24.259	.000	-9856.39	-9748.28
	2	-73.333*	24.259	.013	-127.39	-19.28
	4	-99.667*	24.259	.002	-153.72	-45.61
2	0.25	-9729.000*	24.259	.000	-9783.05	-9674.95
	0.5	-9729.000*	24.259	.000	-9783.05	-9674.95
	1	73.333*	24.259	.013	19.28	127.39
	4	-26.333	24.259	.303	-80.39	27.72
4	0.25	-9702.667*	24.259	.000	-9756.72	-9648.61
	0.5	-9702.667*	24.259	.000	-9756.72	-9648.61
	1	99.667*	24.259	.002	45.61	153.72
	2	26.333	24.259	.303	-27.72	80.39

* The mean difference is significant at the .05 level.

หมายเหตุ Std. Error = Standard Error

Sig. = Significant

ตารางที่ 17 ผลของ ANOVA test จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับไฮลิดดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:0.25:1, 1:0.5:1, 1:1:1, 1:2:1 และ 1:4:1

Source of Variation	Sum of Square	Degree of Freedom	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	18572040	4	4643010.000	.750	.580
Within Groups	61878000	10	6187800.000		
Total	80450040	14			

หมายเหตุ Sig. = Significant

ตารางที่ 18 ผลของ LSD ที่ $p = 0.05$ จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับโซลิดดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:0.25:1, 1:0.5:1, 1:1:1, 1:2:1 และ 1:4:1

(I) PEG	(J) PEG	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
0.25	0.5	2210.000	2031.059	.302	-2315.48	6735.48
	1	.000	2031.059	1.000	-4525.48	4525.48
	2	.000	2031.059	1.000	-4525.48	4525.48
	4	2330.000	2031.059	.278	-2195.48	6855.48
0.5	0.25	-2210.000	2031.059	.302	-6735.48	2315.48
	1	-2210.000	2031.059	.302	-6735.48	2315.48
	2	-2210.000	2031.059	.302	-6735.48	2315.48
	4	120.000	2031.059	.954	-4405.48	4645.48
1	0.25	.000	2031.059	1.000	-4525.48	4525.48
	0.5	2210.000	2031.059	.302	-2315.48	6735.48
	2	.000	2031.059	1.000	-4525.48	4525.48
	4	2330.000	2031.059	.278	-2195.48	6855.48
2	0.25	.000	2031.059	1.000	-4525.48	4525.48
	0.5	2210.000	2031.059	.302	-2315.48	6735.48
	1	.000	2031.059	1.000	-4525.48	4525.48
	4	2330.000	2031.059	.278	-2195.48	6855.48
4	0.25	-2330.000	2031.059	.278	-6855.48	2195.48
	0.5	-120.000	2031.059	.954	-4645.48	4405.48
	1	-2330.000	2031.059	.278	-6855.48	2195.48
	2	-2330.000	2031.059	.278	-6855.48	2195.48

* The mean difference is significant at the .05 level.

หมายเหตุ Std. Error = Standard Error

Sig. = Significant

ตารางที่ 19 ผลของปริมาณยา Ibufrofen ต่อความคงตัวของขนาดอนุภาคยา Ibufrofen ที่เตรียมจากระบบกระจายตัวของแข็งซึ่งประกอบด้วย Ibufrofen และ Gelucire 44/14

Ratio of IBU : GEL	Mean Particle Diameter (nm)				
	0 วัน	1 วัน	3 วัน	5 วัน	7 วัน
0.25 : 1	141	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
0.5 : 1	214	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
1 : 1	198	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
2 : 1	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
4 : 1	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000

ตารางที่ 20 ผลของปริมาณยา Ibufrofen ต่อความคงตัวของขนาดอนุภาคยา Ibufrofen ที่เตรียมจากระบบกระจายตัวของแข็งซึ่งประกอบด้วย Ibufrofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14

Ratio of IBU : PEG : GEL	Mean Particle Diameter (nm)				
	0 วัน	1 วัน	3 วัน	5 วัน	7 วัน
0.25 : 1 : 1	139	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
0.5 : 1 : 1	267	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
1 : 1 : 1	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
2 : 1 : 1	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
4 : 1 : 1	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000

ตารางที่ 21 ผลของปริมาณ Gelucire 44/14 ต่อความคงตัวของขนาดอนุภาคยา Ibuprofen ที่เตรียมจากระบบกระจายตัวของแข็งซึ่งประกอบด้วย Ibuprofen และ Gelucire 44/14

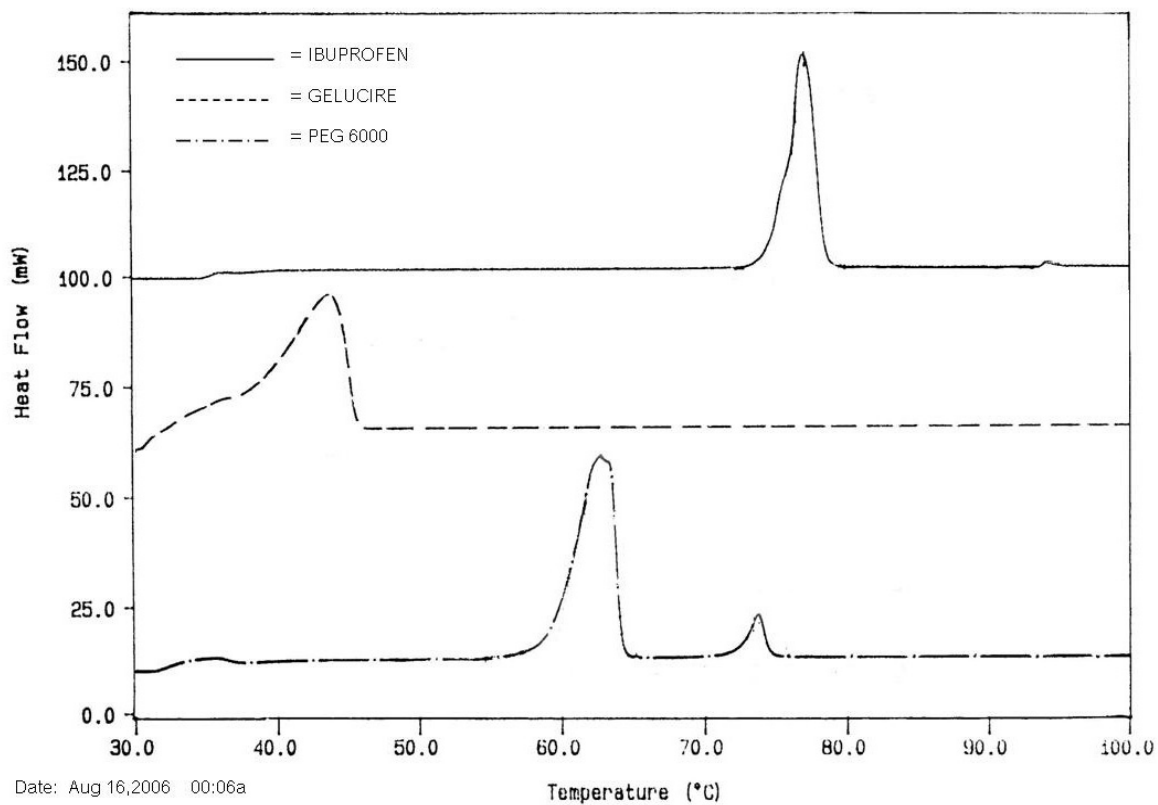
Ratio of IBU : GEL	Mean Particle Diameter (nm)				
	0 วัน	1 วัน	3 วัน	5 วัน	7 วัน
1 : 0.25	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
1 : 0.5	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
1 : 1	198	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
1 : 2	271	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
1 : 4	297	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000

ตารางที่ 22 ผลของปริมาณ Gelucire 44/14 ต่อความคงตัวของขนาดอนุภาคยา Ibuprofen ที่เตรียมจากระบบกระจายตัวของแข็งซึ่งประกอบด้วย Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14

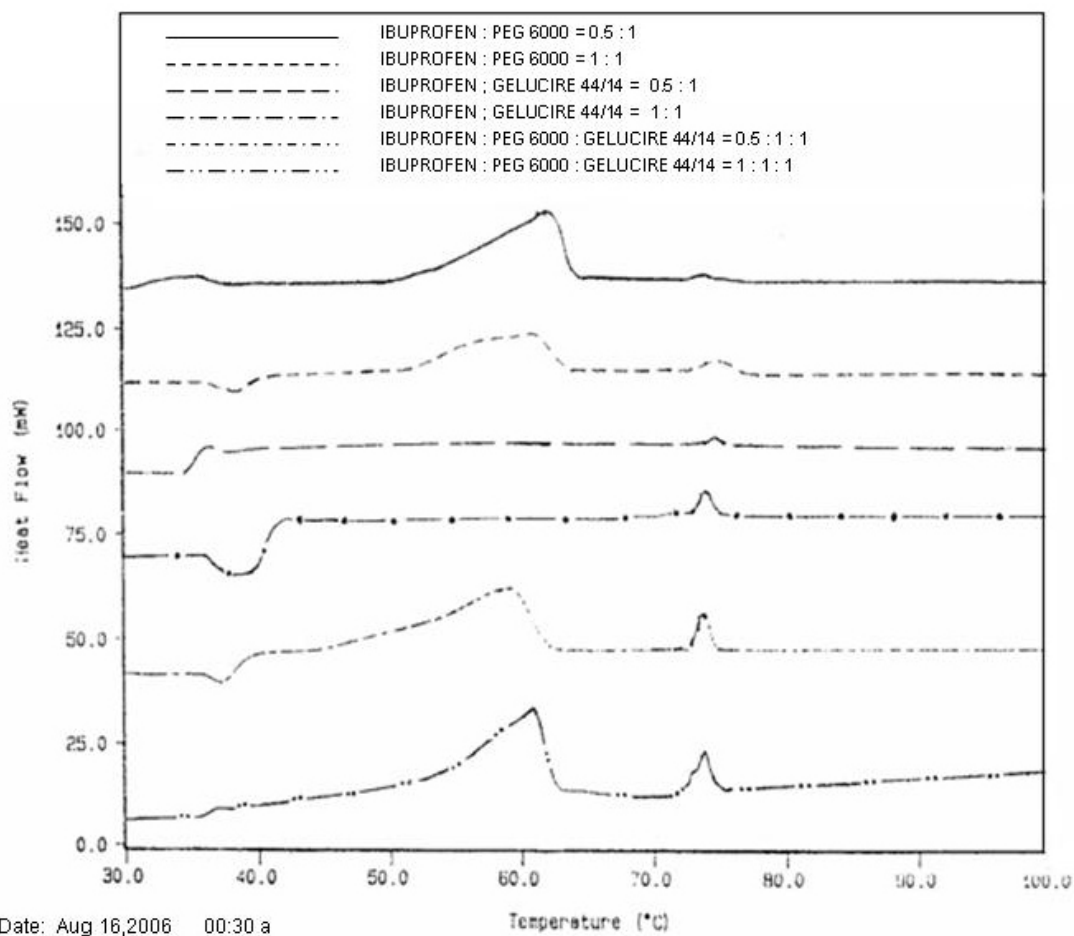
Ratio of IBU : PEG : GEL	Mean Particle Diameter (nm)				
	0 วัน	1 วัน	3 วัน	5 วัน	7 วัน
1 : 1 : 0.25	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
1 : 1 : 0.5	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
1 : 1 : 1	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
1 : 1 : 2	338	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
1 : 1 : 4	252	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000

ตารางที่ 23 ผลของปริมาณ PEG 6000 ต่อความคงตัวของขนาดอนุภาคยา Ibuprofen ที่ได้เตรียมจากระบบกระจายตัวของแข็งซึ่งประกอบด้วย Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14

Ratio of IBU : PEG : GEL	Mean Particle Diameter (nm)				
	0 วัน	1 วัน	3 วัน	5 วัน	7 วัน
1 : 0.25 : 1	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
1 : 0.5 : 1	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
1 : 1 : 1	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
1 : 2 : 1	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
1 : 4 : 1	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000



รูปที่ 1 DSC thermograms ของ Ibuprofen , PEG 6000 และ Gelucire 44/14



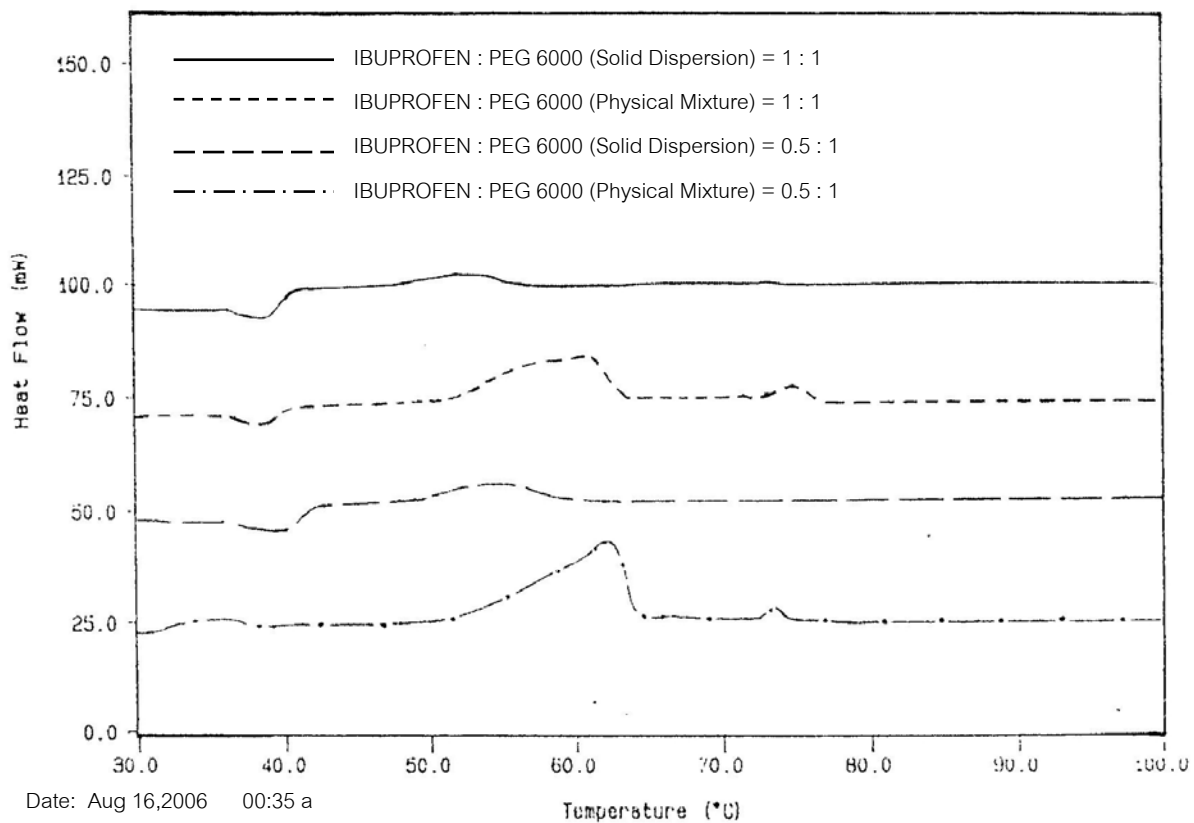
Date: Aug 16, 2006 00:30 a

Scanning Rate: 10.0 C/min

Sample Wt: 4.250 mg

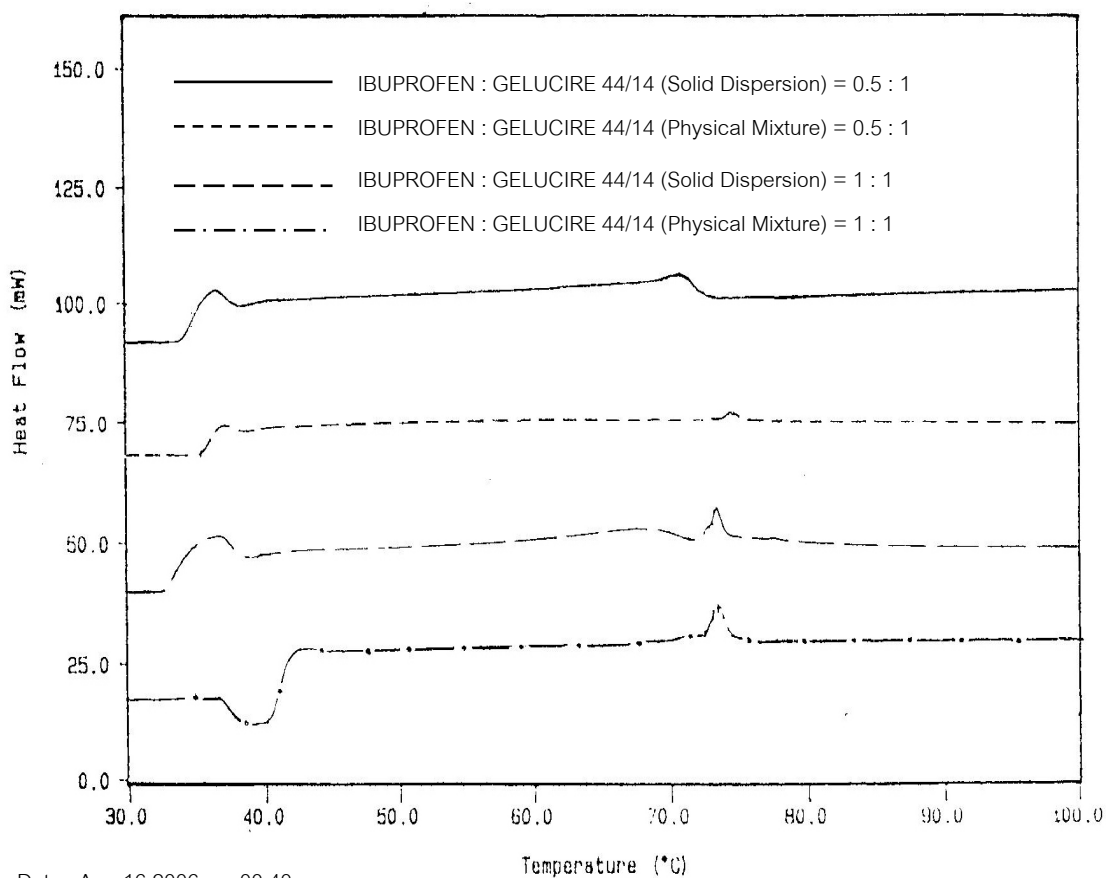
PERKIN-ELMER DSC7

รูปที่ 2 DSC thermograms ของ Physical Mixtures อัตราส่วนต่างๆ



PERKIN-ELMER

รูปที่ 3 DSC thermograms ของตำรับยาเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันด้วยวิธีการหลอมที่มี PEG 6000 เป็นตัวพา



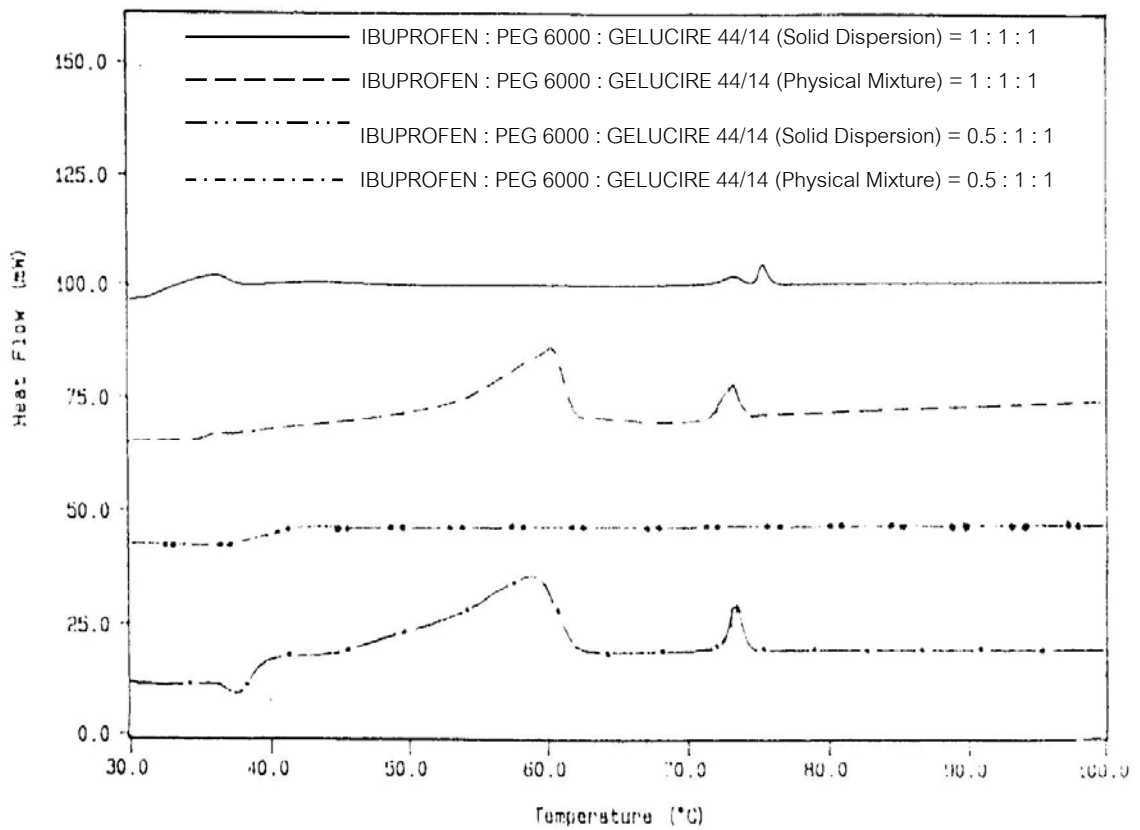
Date: Aug 16,2006 00:40 a

Scanning Rate: 10.0 C/min

Sample Wt: 4.520

PERKIN-ELMER

รูปที่ 4 DSC thermograms ของตำรับยาเตรียมซิลิโคนเพอร์ซันด้วยวิธีการหลอมที่มี Gelucire 44/14 เป็น surfactant



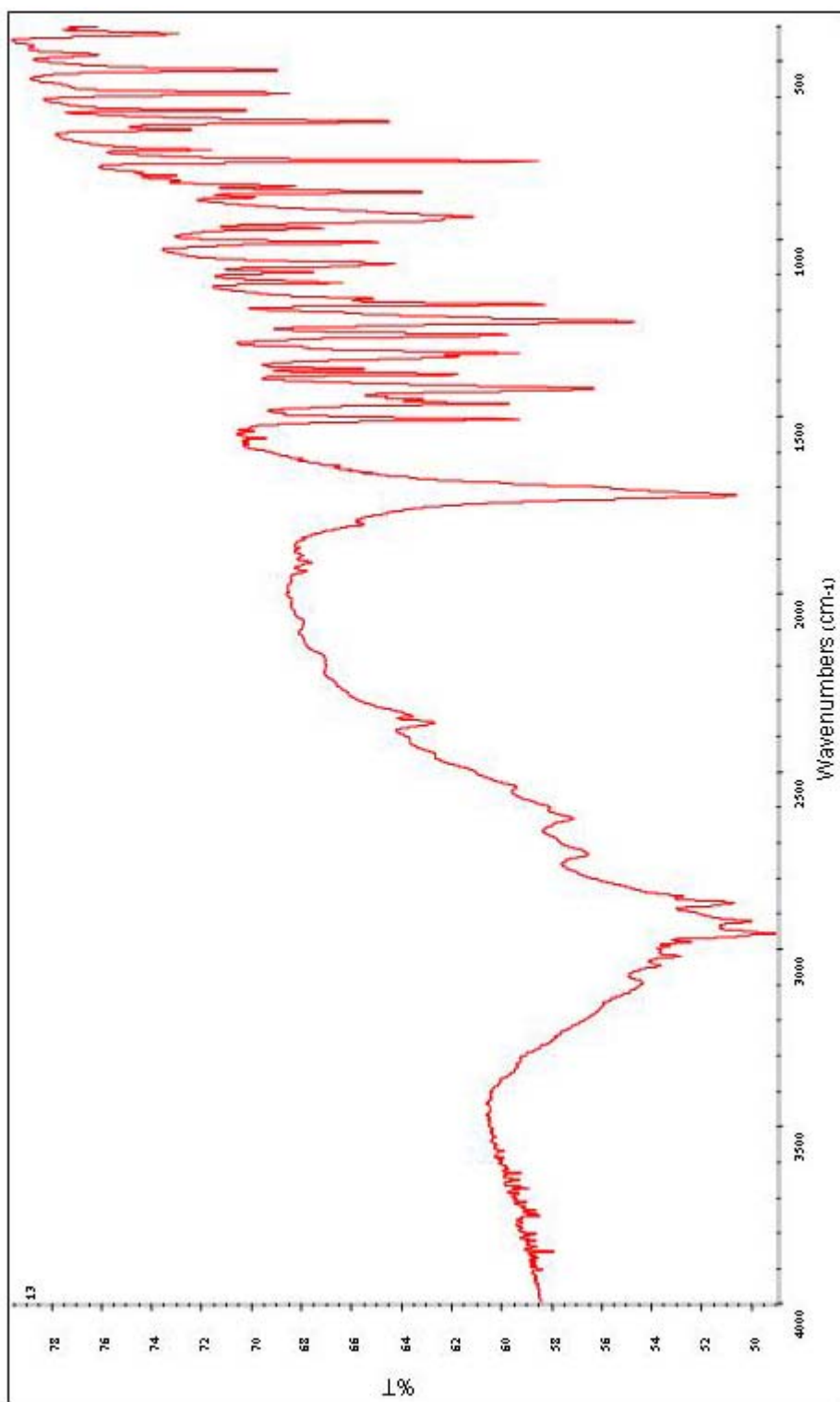
Date: Aug 16,2006 00:45 a

Scanning Rate: 10.0 C/min

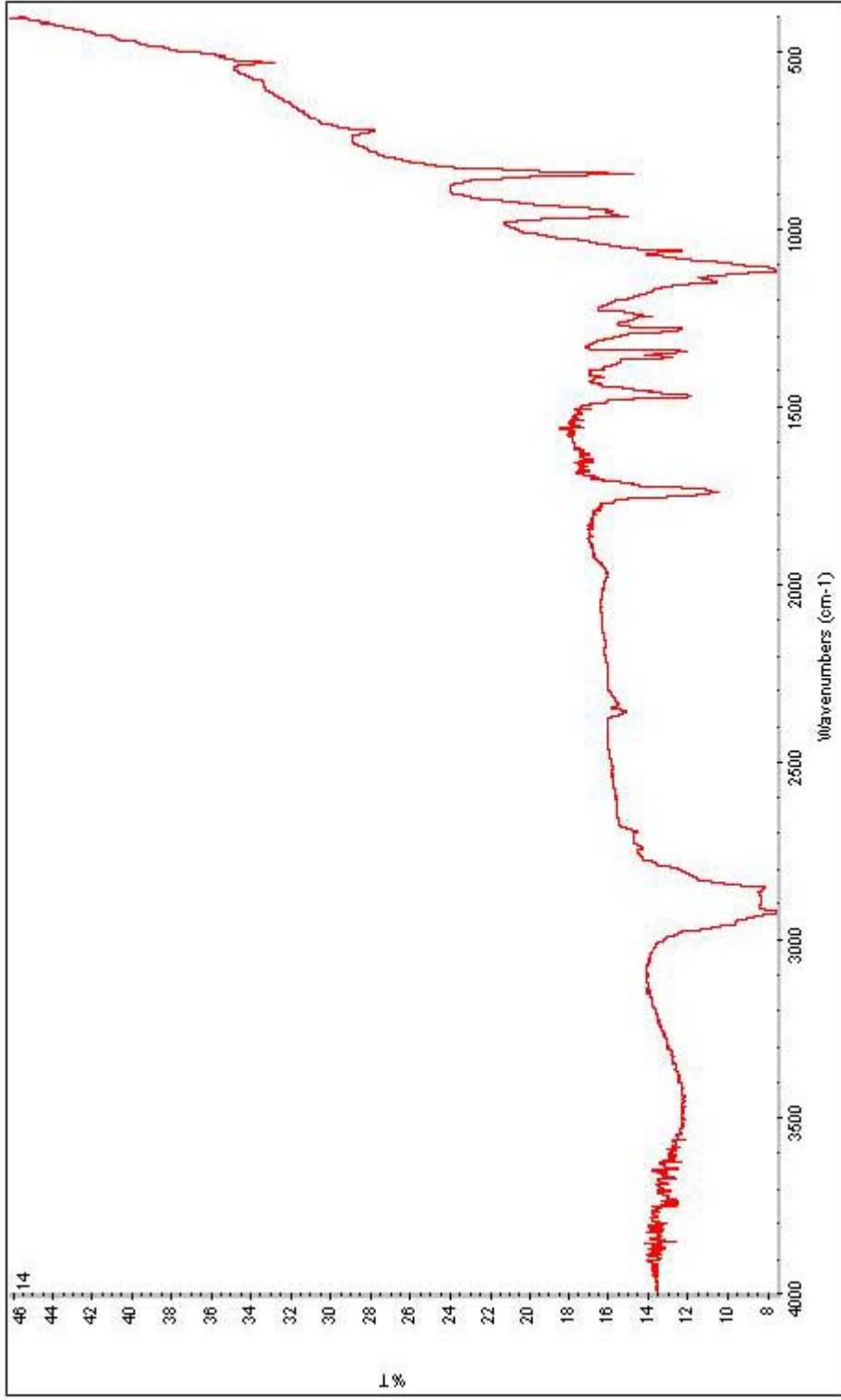
Sample Wt: 4.540 mg

PERKIN-ELMER

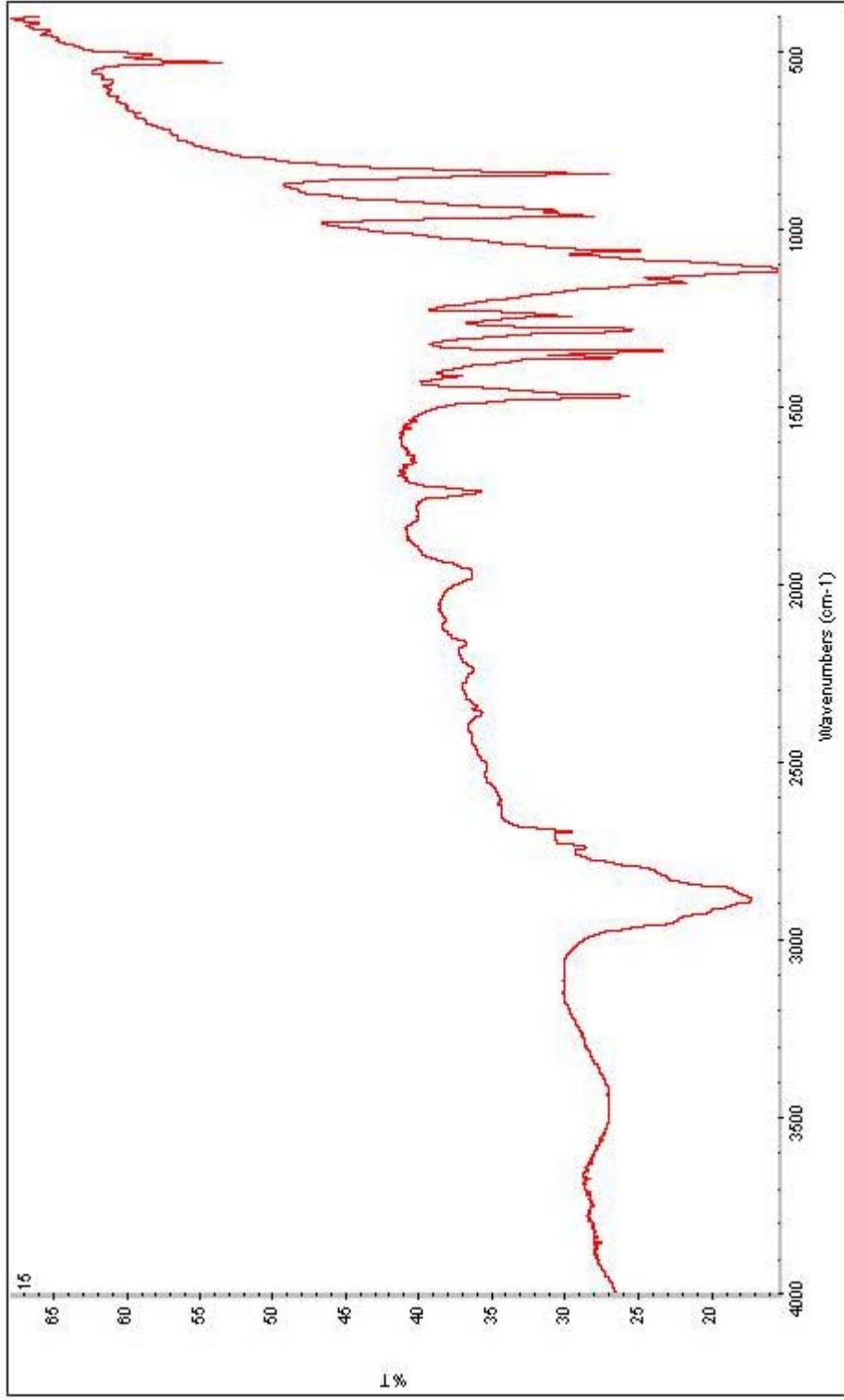
รูปที่ 5 DSC thermograms ของตำรับยาเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันด้วยวิธีการหลอมที่มี PEG 6000 และ Gelucire 44/14



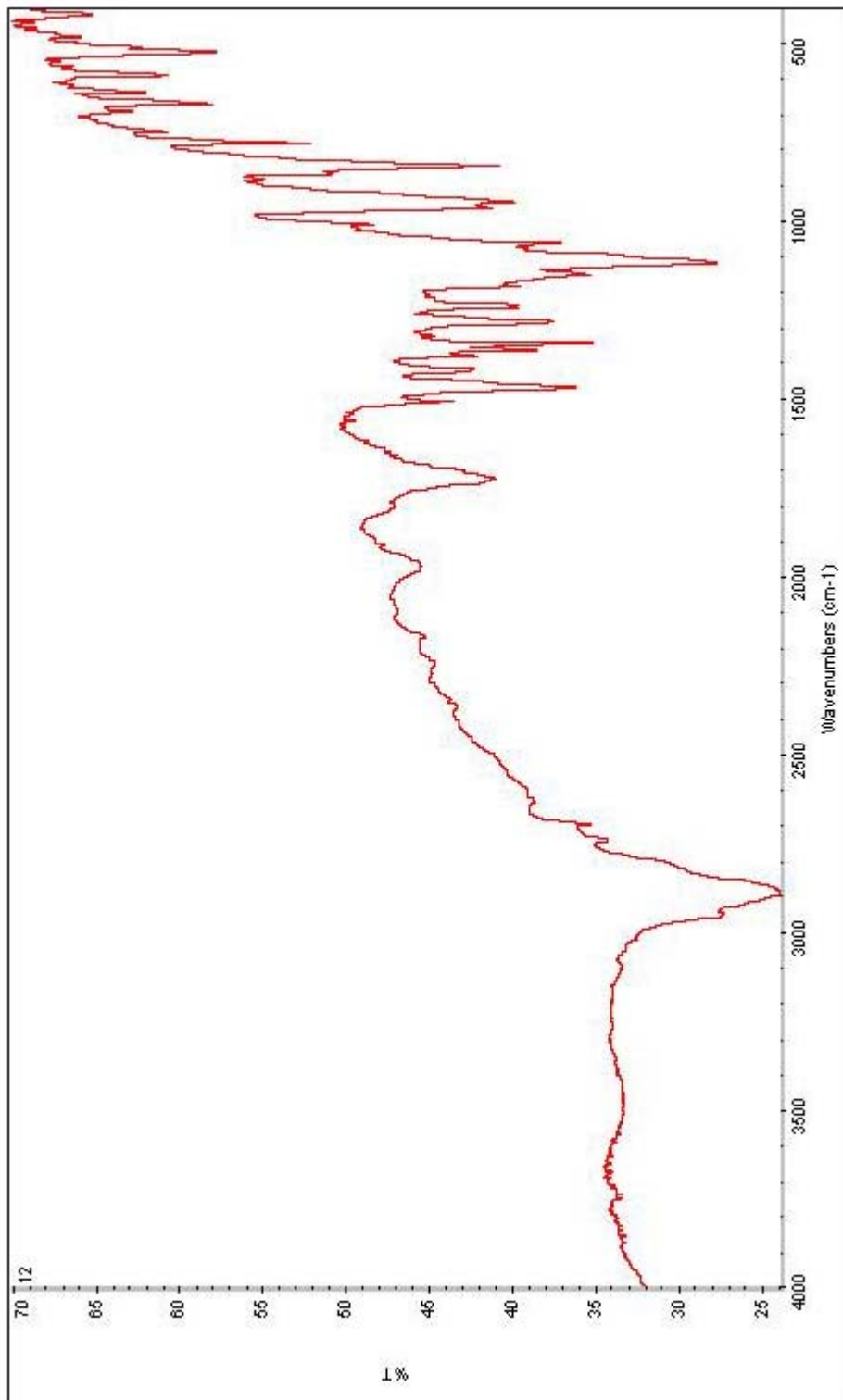
រូបភាព 6 IR Spectrum ទាន់ Ibuprofen



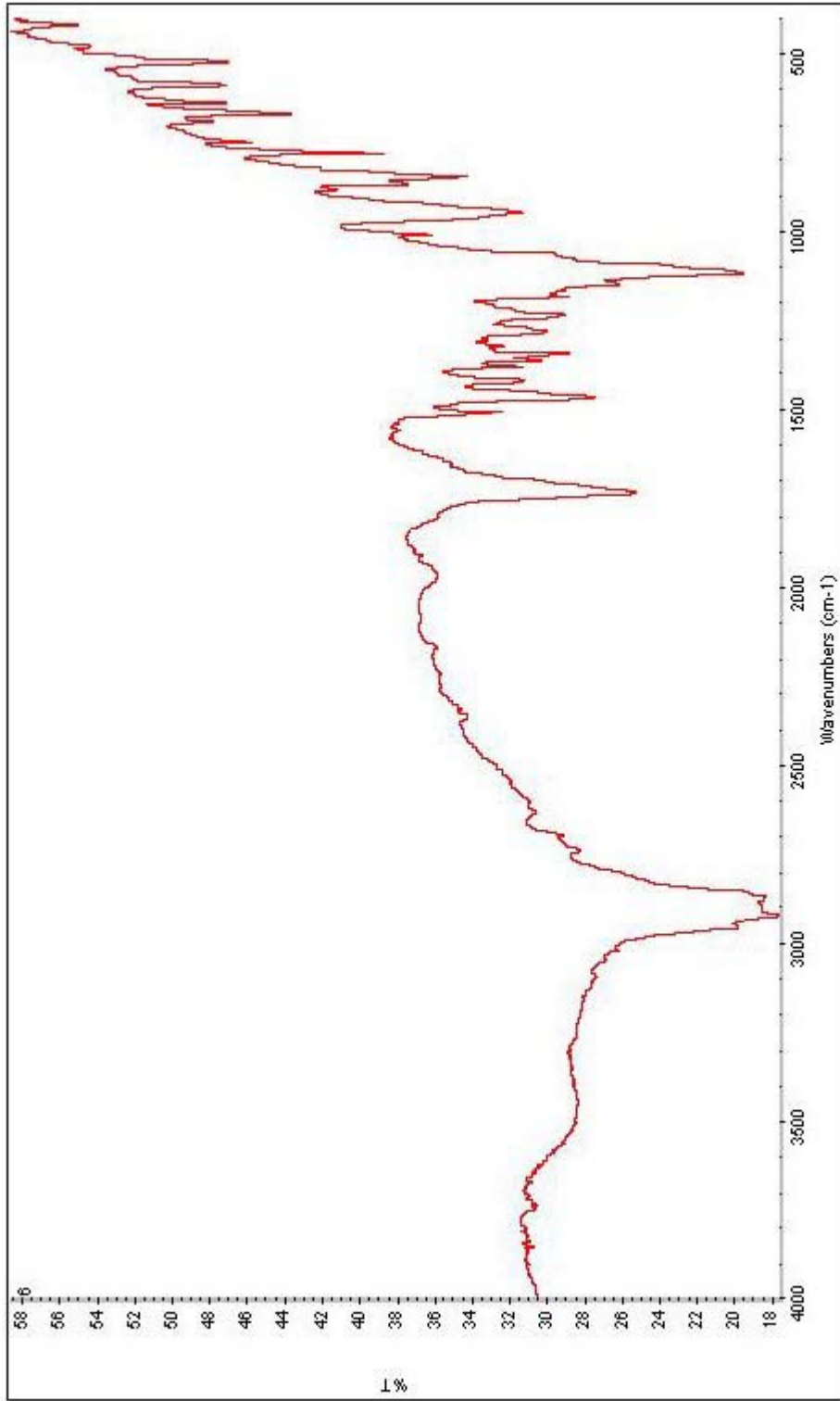
รูปที่ 7 IR Spectrum ของ Gelucire 44/14



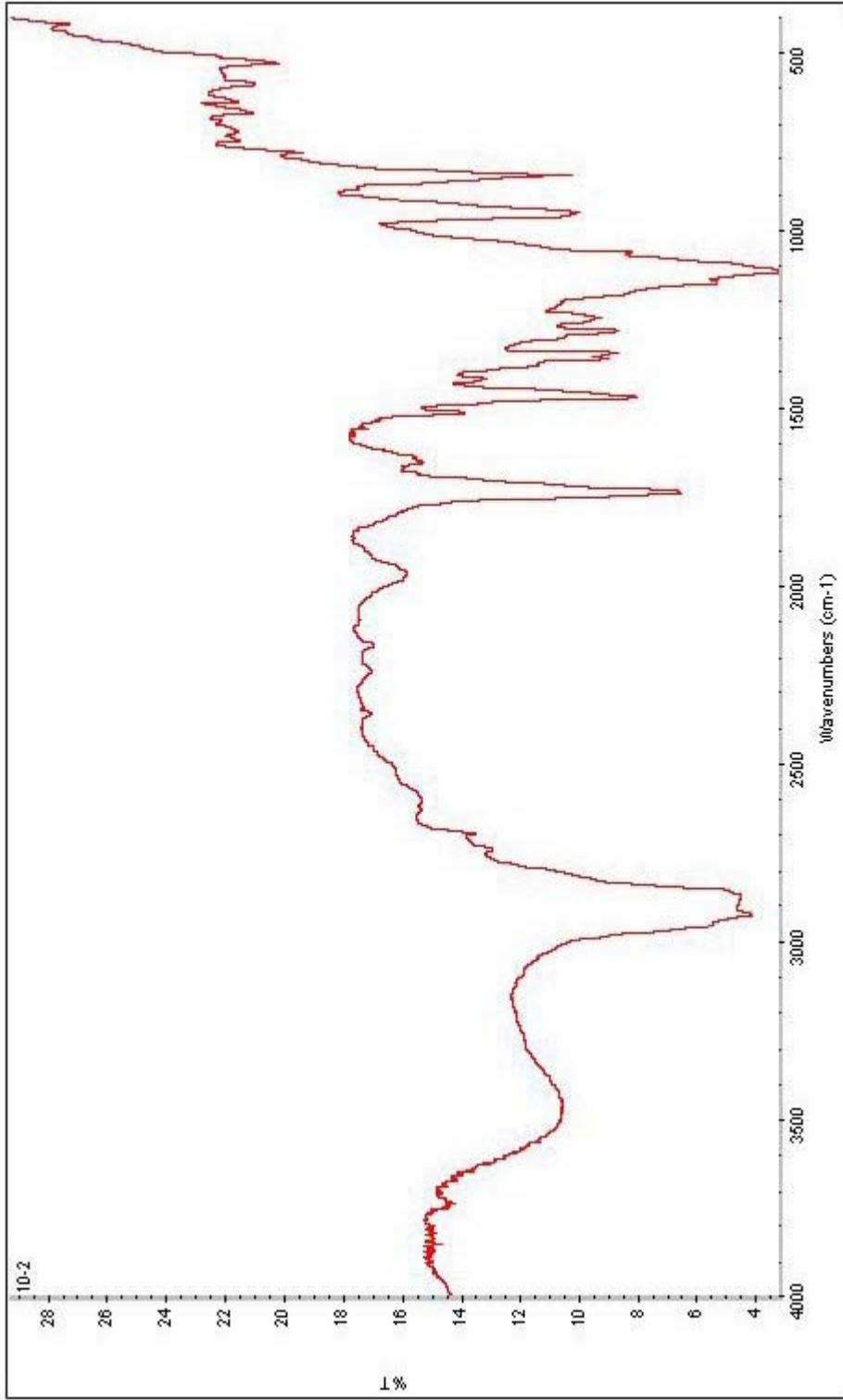
รูปที่ 8 IR Spectrum ของ PEG 6000



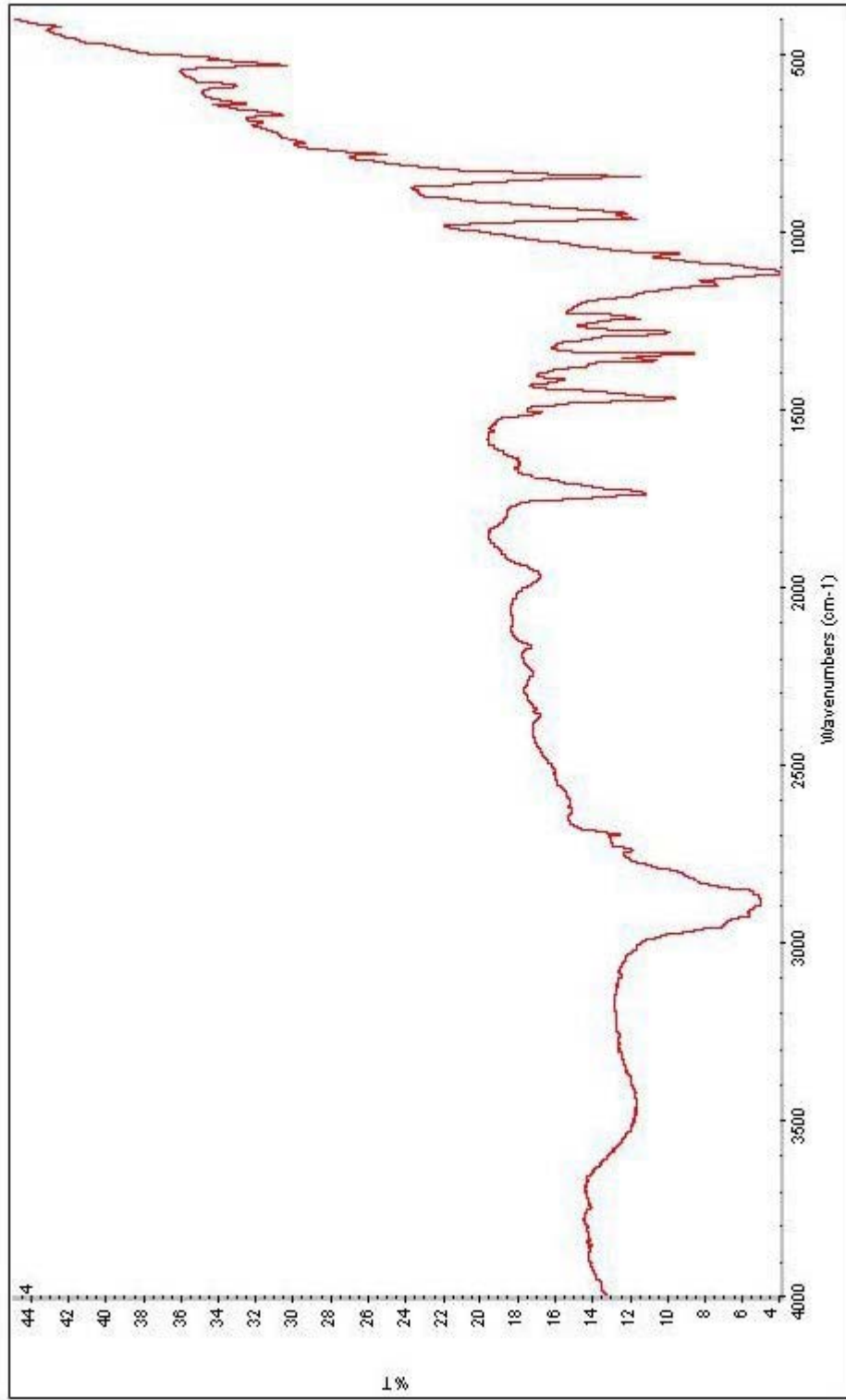
รูปที่ 9 IR Spectrum ของ Physical Mixture ที่ประกอบด้วย Ibuprofen : PEG 6000 = 0.5 : 1



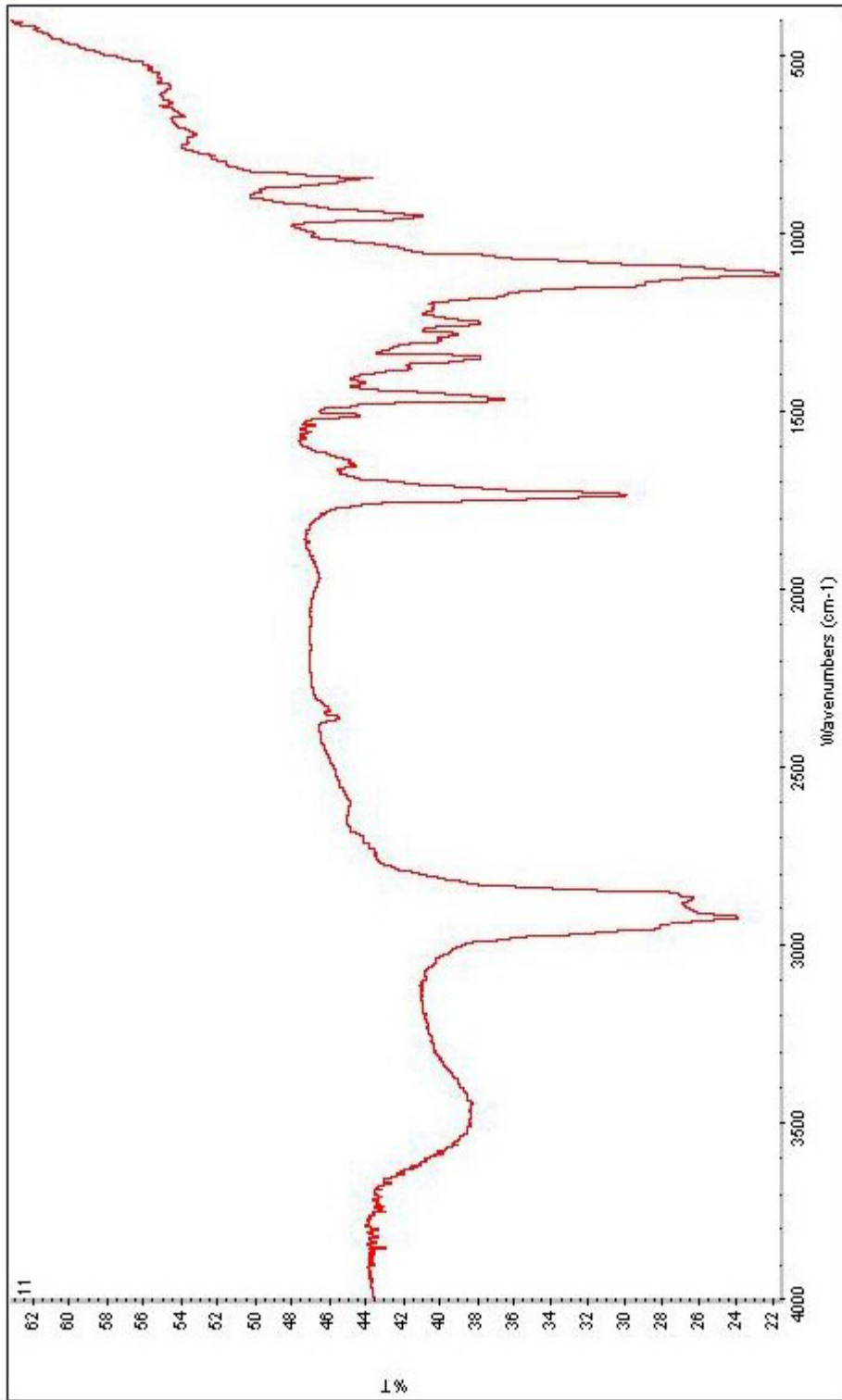
รูปที่ 10 IR Spectrum ของ Physical Mixture ที่ประกอบด้วย Ibuprofen : PEG 6000 = 1 : 1



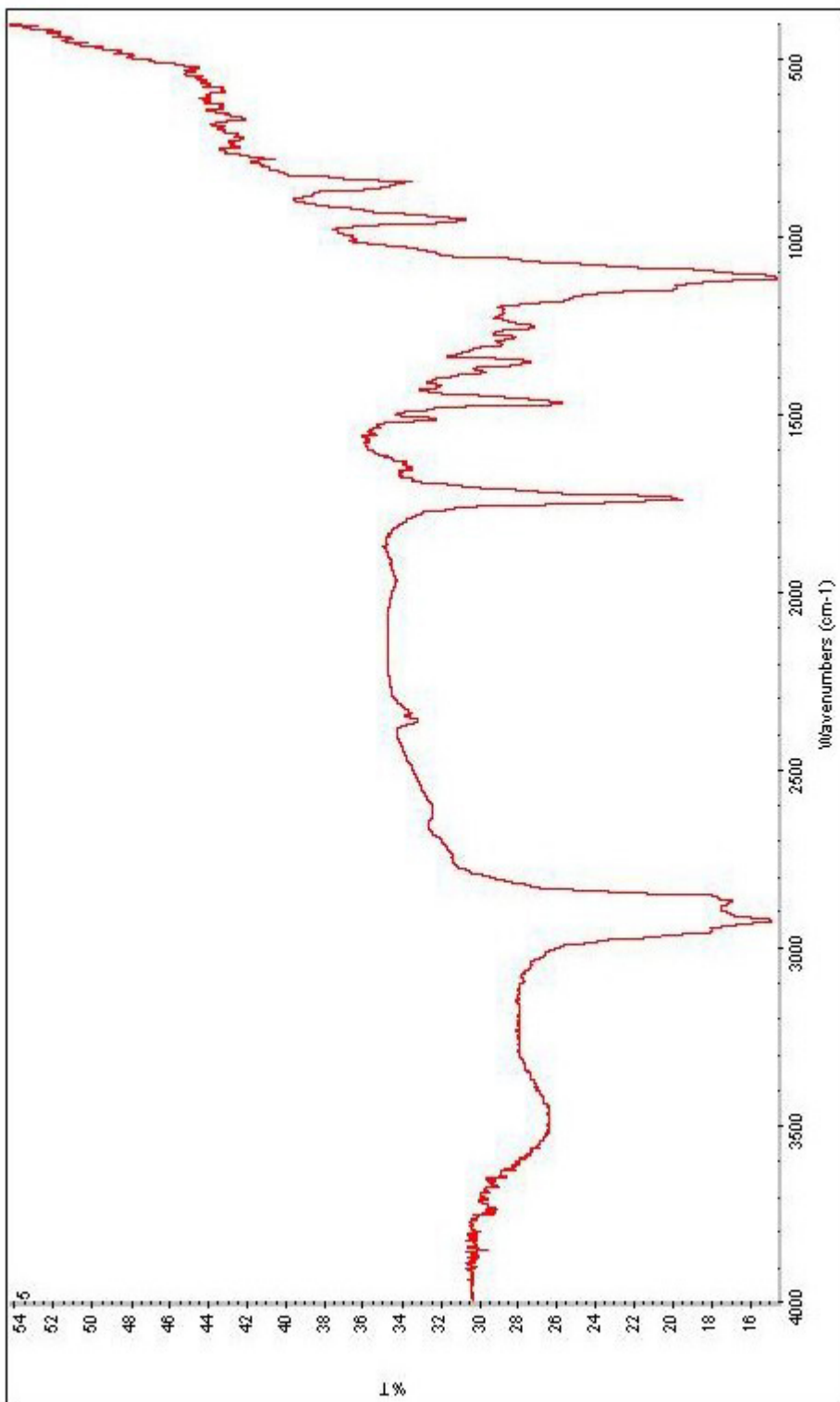
รูปที่ 11 IR Spectrum ของ Physical Mixture ที่ประกอบด้วย Ibuprofen : PEG 6000 : Gelucire 44/14 = 0.5 : 1 : 1



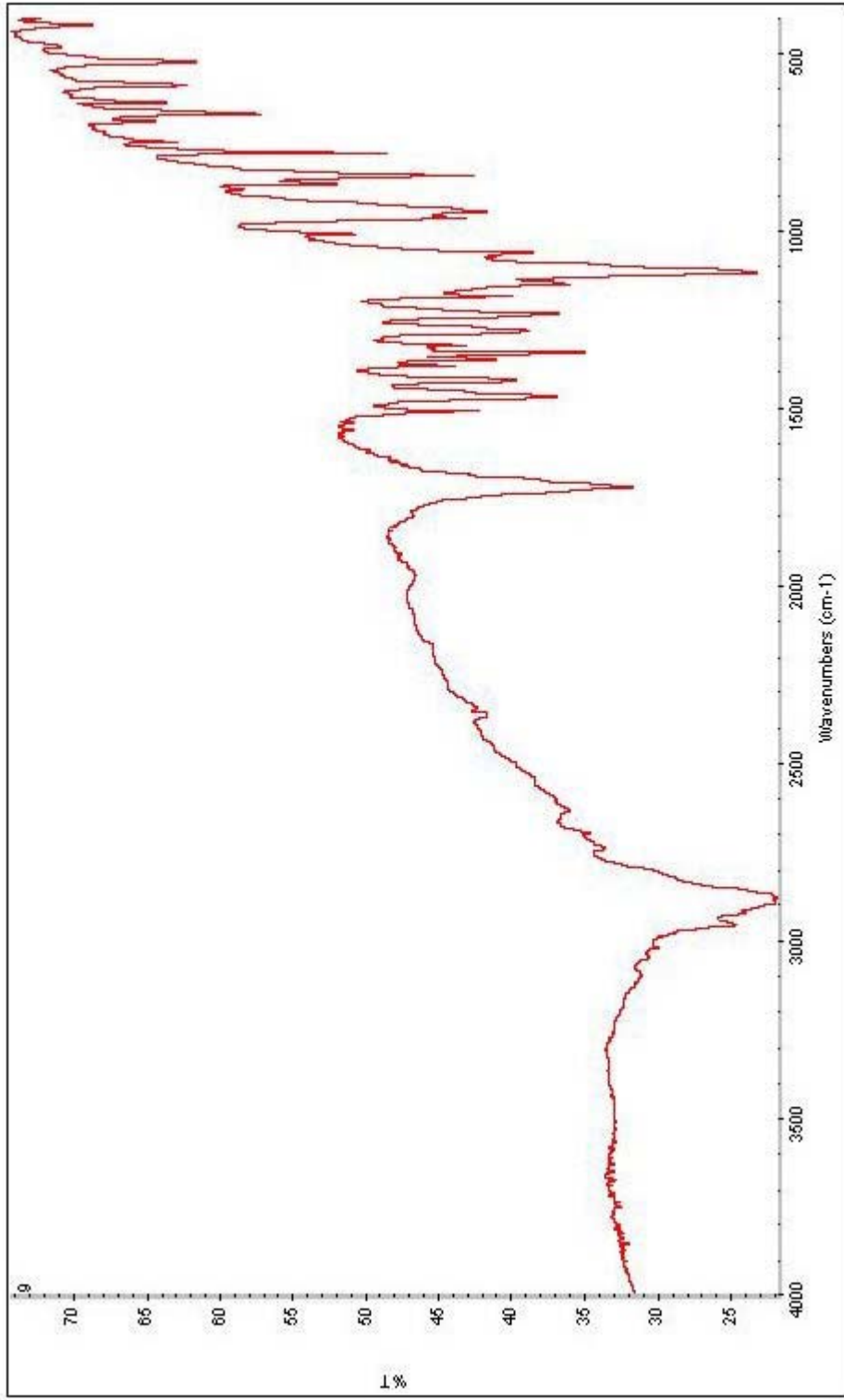
รูปที่ 12 IR Spectrum ของ Physical Mixture ที่ประกอบด้วย Ibuprofen : PEG 6000 : Gelucire 44/14 = 1 : 1 : 1



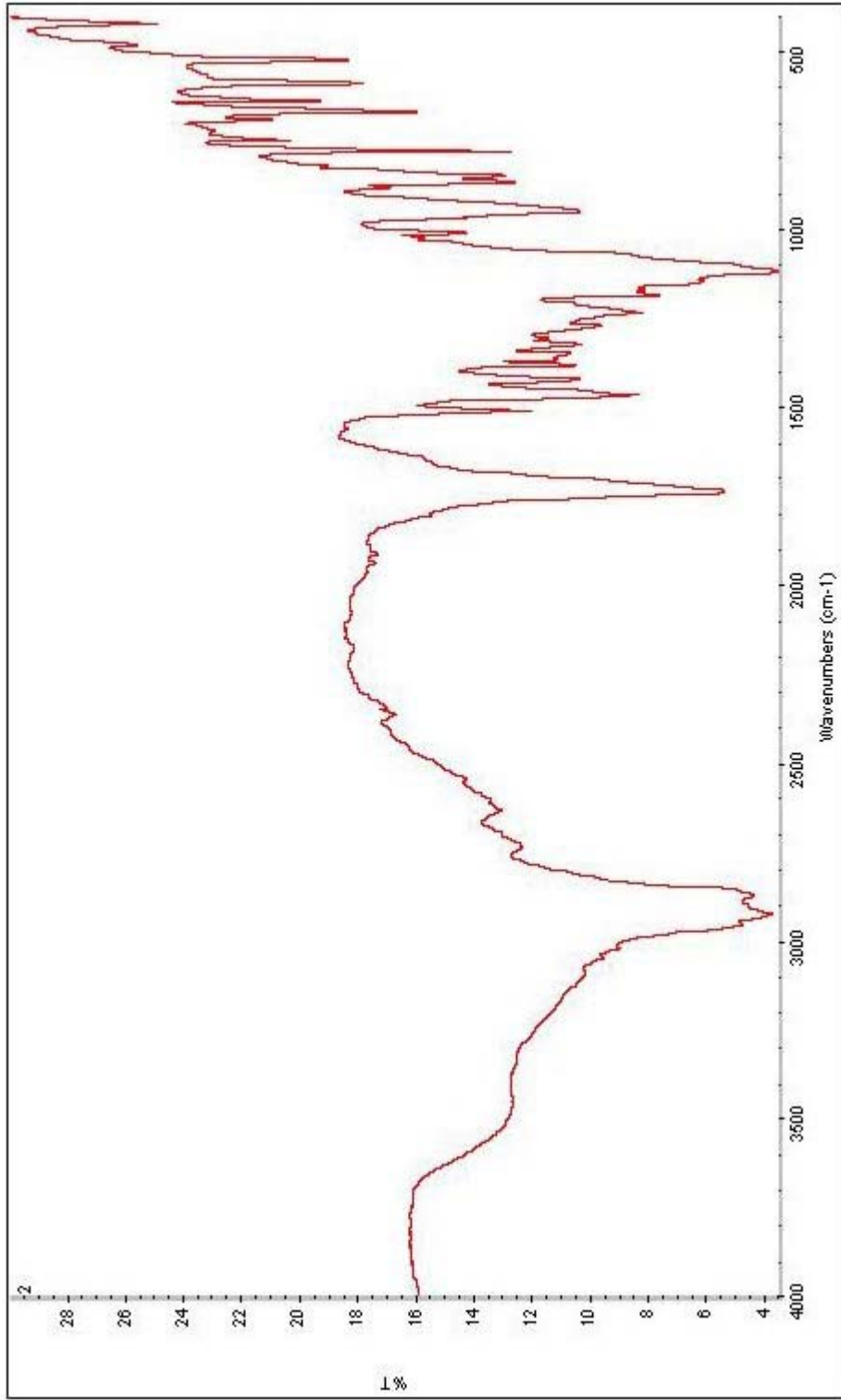
รูปที่ 13 IR Spectrum ของ Physical Mixture ที่ประกอบไปด้วย Ibuprofen : Gelucire 44/14 = 0.5 : 1



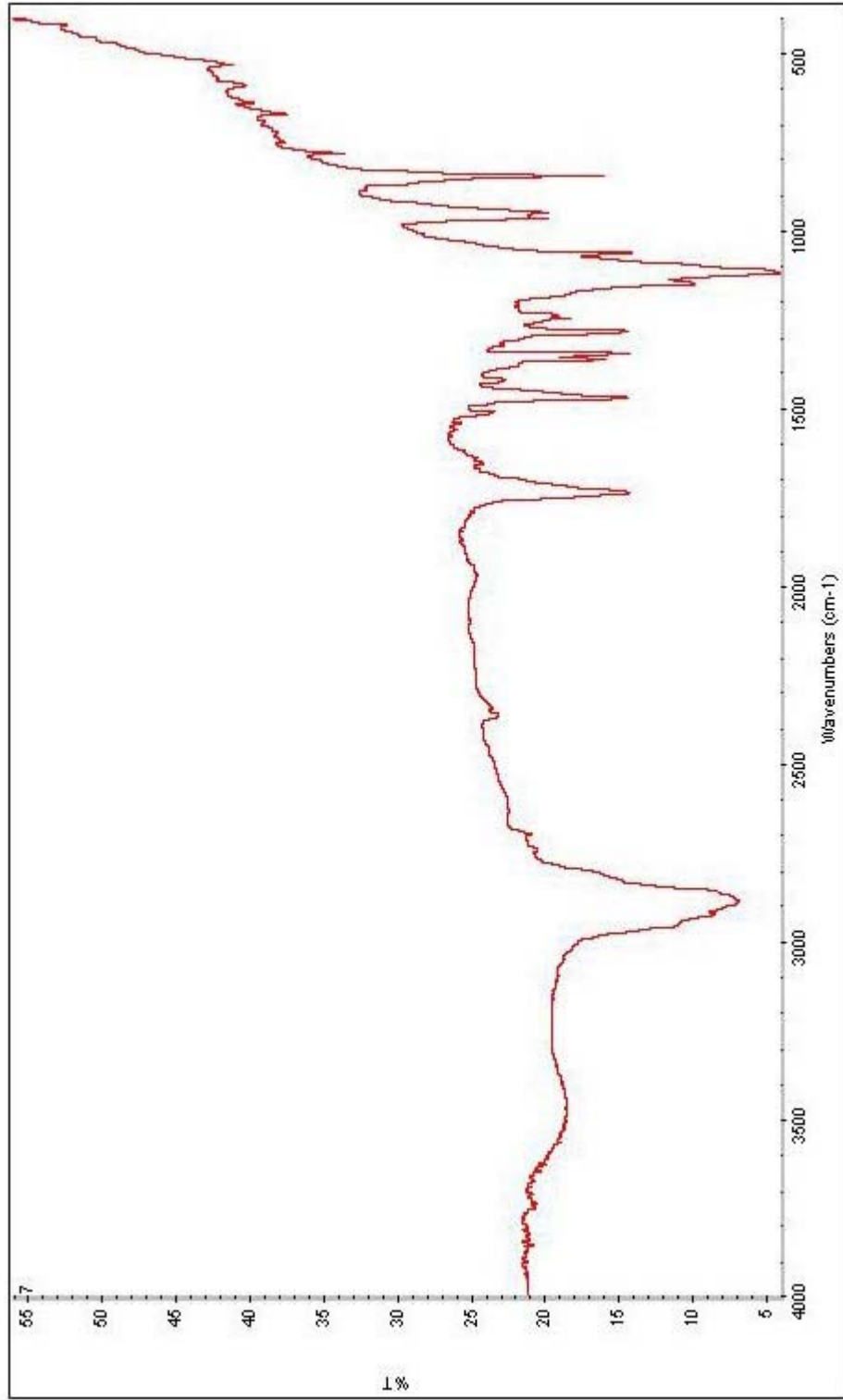
รูปที่ 14 IR Spectrum ของ Physical Mixture ที่ประกอบด้วย Ibuprofen : Gelucire 44/14 = 1 : 1



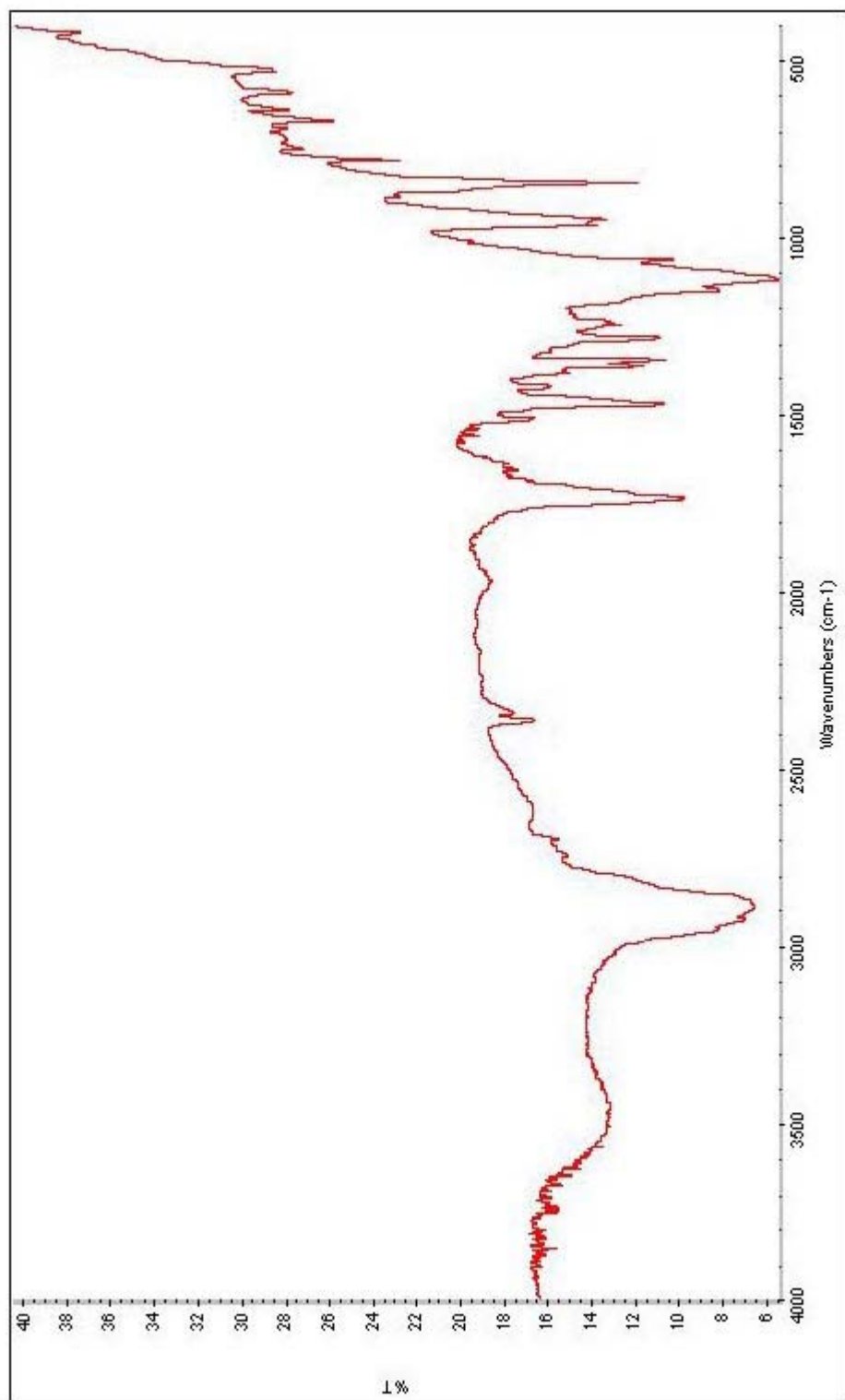
รูปที่ 15 IR Spectrum ของตำรับยาไอบูโพรเฟนที่ประกอบด้วย Ibufrofen : PEG 6000 = 0.5 : 1



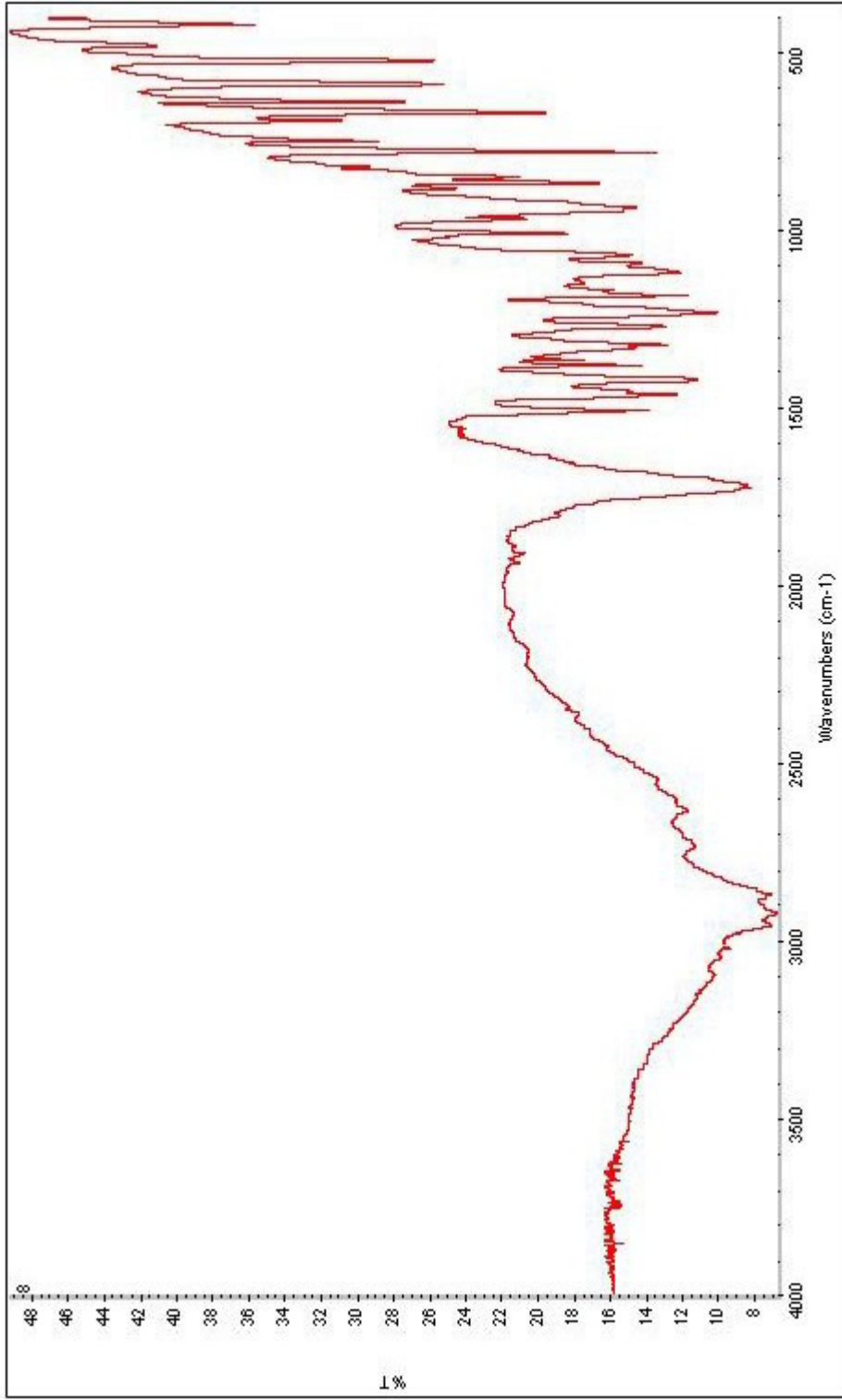
รูปที่ 16 IR Spectrum ของตำรับโซลิดดิสเพอร์ชันที่ประกอบด้วย Ibuprofen : PEG 6000 = 1 : 1



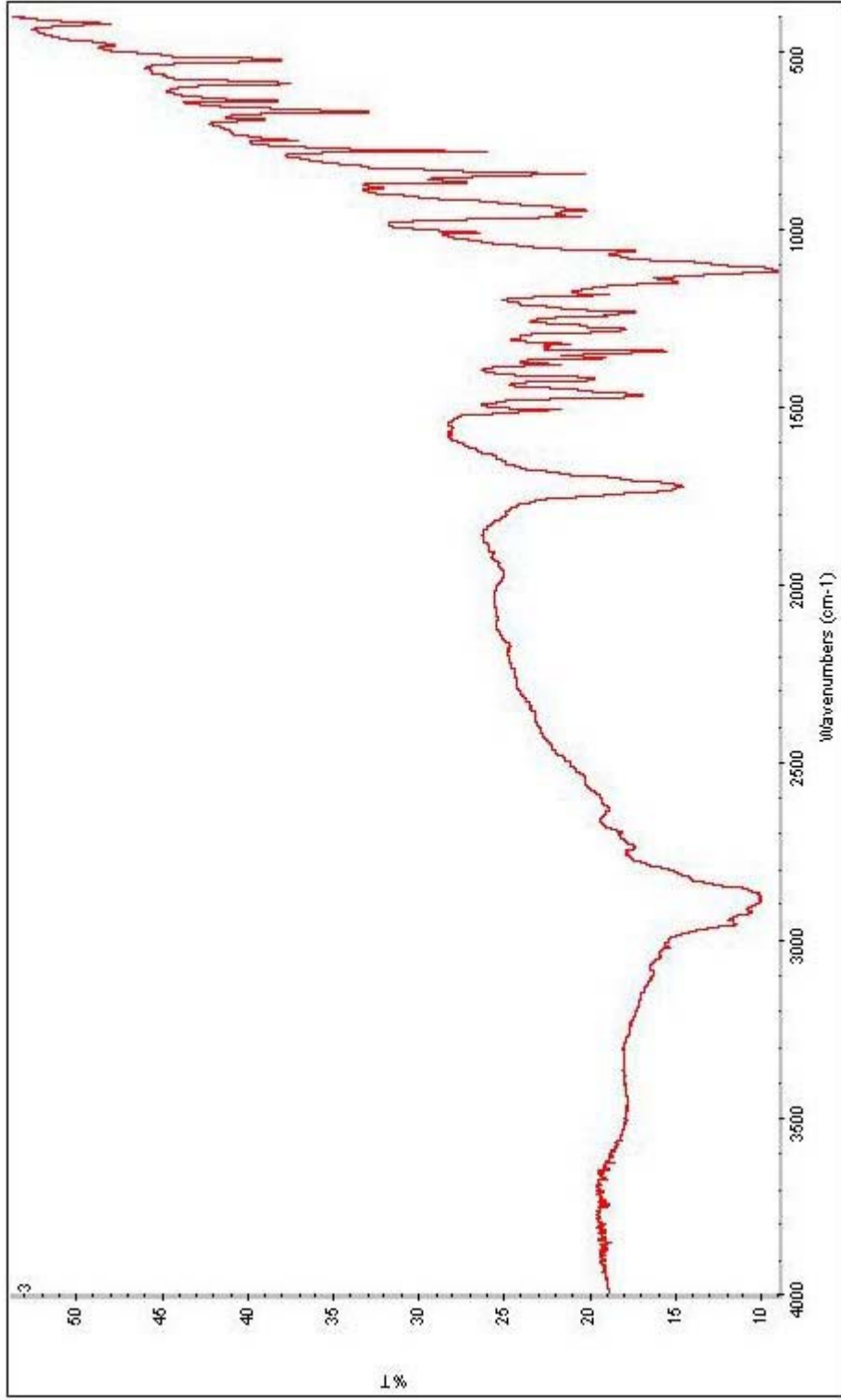
รูปที่ 17 IR Spectrum ของตำรับโซลิดิสเพอร์ชันที่ประกอบด้วย Ibuprofen : PEG 6000 : Gelucire 44/14 = 0.5 : 1 : 1



รูปที่ 18 IR Spectrum ของตำรับไซเลคิซิลเพอร์ซิมที่ประกอบด้วย Ibuprofen : PEG 6000 : Gelucire 44/14 = 1 : 1 : 1



รูปที่ 19 IR Spectrum ของตำรับไซเลคิซิลเพอร์ซิมที่ประกอบด้วย Ibuprofen : Gelucire 44/14 = 0.5 : 1



รูปที่ 20 IR Spectrum ของตำรับโซลิดดิสเพอร์ชันที่ประกอบด้วย Ibuprofen : Gelucire 44/14 = 1 : 1

วิจารณ์ผลการวิจัย

ลักษณะของยาเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชัน

ในการเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชัน ควรควบคุมอุณหภูมิของ hot air oven และระยะเวลาที่ใช้ในการหลอมให้อยู่ที่ระดับอุณหภูมิ 100 °C เป็นเวลา 10 นาที เพราะหากตัวยา Ibuprofen ได้รับความร้อนสูงหรือนานจนเกินไป อาจทำให้ตัวยาเกิดการเสื่อมสลายได้ นอกจากนี้ ในตำรับยาเตรียมที่มีสัดส่วนของ Gelucire 44/14 อยู่ในปริมาณสูง จะทำให้สารเกิดการแข็งตัวได้ช้า ดังนั้น อาจนำสารที่หลอมเหลวแล้วไปแช่ ice bath เพื่อทำให้สารแข็งตัวได้เร็วขึ้น

ลักษณะของ suspension

ในบางตำรับ หลังจากนำโซลิดดิสเพอร์ชันมากระจายตัวในน้ำโดย sonication ด้วยความแรงและเวลาที่กำหนดแล้ว ก็ยังเหลือโซลิดดิสเพอร์ชันบางส่วนที่กระจายตัวออกมาไม่หมด ซึ่งจะทำให้ได้ suspension ที่มีความเข้มข้นของตัวยา Ibuprofen ที่น้อยกว่าที่ควรจะเป็น ดังนั้น อาจเพิ่มโอกาสในการทำให้โซลิดดิสเพอร์ชันกระจายตัวออกมาได้มากขึ้น โดยการใช้ stirring rod ช่วยหรือเพิ่มระยะเวลาที่ใช้ในการ sonication ให้นานขึ้น

ผลการศึกษาขนาดอนุภาคของนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากโซลิดดิสเพอร์ชัน

จากการทดลองพบว่าปริมาณของ Ibuprofen และ Gelucire 44/14 มีผลต่อการเกิดอนุภาคขนาดนาโนปาร์ติเคิลได้ในบางตำรับ เนื่องจากในตำรับมีปริมาณของตัวพา (PEG 6000) และสารลดแรงตึงผิว (Gelucire 44/14) ในสัดส่วนที่พอเหมาะ ซึ่งจะไปดูดซับบนผิวของอนุภาคตัวยา Ibuprofen และยับยั้งการเติบโตของขนาดอนุภาค ทำให้อนุภาคยามีขนาดเล็กและเป็นนาโนปาร์ติเคิลได้

การประเมินผลทางสถิติ

จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับไซลิคดิสเพอร์ชันในสัดส่วนต่างๆที่ทำการศึกษา โดยใช้ ANOVA test และ LSD ที่ $p = 0.05$ ได้ผลดังนี้ คือ

1. ผลของปริมาณยา Ibuprofen ต่อขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิล

ในตำรับที่ประกอบด้วย Ibuprofen และ Gelucire 44/14 ที่มี Gelucire 44/14 อยู่ 1 ส่วน โดยน้ำหนัก พบว่าปริมาณของ Ibuprofen ที่แตกต่างกันในแต่ละตำรับมีผลทำให้ขนาดอนุภาคของตัวยา Ibuprofen แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ยกเว้น ขนาดของอนุภาคที่ได้จากตำรับที่มีสัดส่วนของสารทั้งสองเท่ากับ 0.5:1 ไม่มีความแตกต่างกับ 1:1 และที่สัดส่วน 2:1 ไม่มีความแตกต่างกับ 4:1 อย่างมีนัยสำคัญ ดังแสดงในตารางที่ 7 และ 8

ในตำรับที่ประกอบด้วย Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14 ที่มี PEG 6000 และ Gelucire 44/14 อย่างละ 1 ส่วนโดยน้ำหนัก พบว่าปริมาณของ Ibuprofen ที่แตกต่างกันในแต่ละตำรับมีผลทำให้ขนาดอนุภาคของตัวยา Ibuprofen แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ยกเว้น ขนาดอนุภาคที่ได้จากตำรับที่มีสัดส่วนของสารทั้งสามเท่ากับ 0.25:1:1 ไม่มีความแตกต่างกับ 0.5:1:1 อย่างมีนัยสำคัญ และ ที่สัดส่วน 1:1:1, 2:1:1 และ 4:1:1 ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ดังแสดงในตารางที่ 9 และ 10

2. ผลของปริมาณ Gelucire 44/14 ต่อขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิล

ในตำรับที่ประกอบด้วย Ibuprofen และ Gelucire 44/14 ที่มี Ibuprofen อยู่ 1 ส่วนโดยน้ำหนัก พบว่าปริมาณของ Gelucire 44/14 ที่แตกต่างกันในแต่ละตำรับมีผลทำให้ขนาดอนุภาคของตัวยา Ibuprofen แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ยกเว้น ขนาดอนุภาคที่ได้จากตำรับที่มีสัดส่วนของสารทั้งสองเท่ากับ 1:0.25, 1:0.5 และ 1:1 ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ดังแสดงในตารางที่ 11 และ 12

ในตำรับที่ประกอบด้วย Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14 ที่มี Ibuprofen และ PEG 6000 อย่างละ 1 ส่วนโดยน้ำหนัก พบว่าปริมาณของ Gelucire 44/14 ที่แตกต่างกันในแต่ละตำรับมีผลทำให้ขนาดอนุภาคของตัวยา Ibuprofen แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ยกเว้น ขนาดอนุภาคที่ได้จากตำรับที่มีสัดส่วนของสารทั้งสามเท่ากับ 1:1:0.25 ไม่มีความแตกต่างกับ 1:1:0.5 และที่สัดส่วน 1:1:2 ไม่มีความแตกต่างกับ 1:1:4 อย่างมีนัยสำคัญ ดังแสดงในตารางที่ 13 และ 14

3. ผลของปริมาณ PEG 6000 ต่อขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิล

ในตำรับที่ประกอบด้วย Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14 ที่มี Ibuprofen และ Gelucire 44/14 อย่างละ 1 ส่วนโดยน้ำหนัก พบว่าปริมาณของ PEG 6000 ที่แตกต่างกันในแต่ละ

ตำรับไม่มีผลทำให้ขนาดอนุภาคของตัวยา Ibuprofen แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ดังแสดงในตารางที่ 15 และ 16

การประเมินความคงตัวของอนุภาคนาโนปาร์ติเคิล

ผลของความคงตัวทางกายภาพของตำรับที่ทำการศึกษาโดยการตั้ง suspension ที่ทิ้งไว้หลายวัน คือ มีการเปลี่ยนแปลงลักษณะของ suspension และขนาดอนุภาค แสดงว่าอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมได้นั้นยังไม่มี ความคงตัว ดังนั้น อาจทำการทดลองต่อไปว่ามีปัจจัยใดบ้างที่ทำให้อนุภาคที่เตรียมได้มีความคงตัวมากขึ้น

ผลการศึกษา Differential Scanning Calorimetry (DSC)

จากผลการทดลองที่ได้จากวิธี Differential Scanning Calorimetry แสดงให้เห็นว่า เทอร์โมแกรมของยา Ibuprofen กับสารที่ผสมกันแบบ Physical Mixtures จะให้เทอร์โมแกรมไม่แตกต่างจากยา Ibuprofen ที่เป็นวัตถุุดิบเริ่มต้น โดยทั่วไป จุดหลอมเหลวของตัวยา Ibuprofen และ Gelucire 44/14 มีค่าเท่ากับ $75.79\text{ }^{\circ}\text{C}$ และ $36.23\text{ }^{\circ}\text{C}$ ตามลำดับ สำหรับเทอร์โมแกรมของตำรับยาไฮลิดิสเพอร์ชัน สัดส่วนที่ได้นาโนปาร์ติเคิล จะไม่พบ peak ของยา Ibuprofen เนื่องจากตัวยา Ibuprofen จะกระจายอยู่ในระดับโมเลกุล ซึ่งในตำรับยาเตรียมด้วยวิธีไฮลิดิสเพอร์ชัน ระบบที่ประกอบด้วย ยา Ibuprofen, Gelucire 44/14 และ PEG6000 ในอัตราส่วน 0.5:1:1 จะไม่พบจุดหลอมเหลวของยา Ibuprofen อาจอธิบายได้ว่า ผงยา Ibuprofen ที่ใช้ศึกษาครั้งนี้ เป็นรูปผลึก (crystal form) แต่เมื่อเตรียมให้อยู่ในรูปตำรับยาที่เตรียมด้วยวิธีไฮลิดิสเพอร์ชันแล้วยา Ibuprofen จะเปลี่ยนจากรูปผลึก(crystal form) ไปเป็น รูปอสัณฐาน (amorphous form) ซึ่งเป็นรูปที่ไม่แสดงจุดหลอมเหลว และกระจายตัวระดับโมเลกุลอย่างแท้จริง (true molecular dispersion) นอกจากนี้ จะสังเกตเห็นว่าจะไม่เกิด peak ของ Gelucire 44/14 เช่นกัน เนื่องจาก Gelucire 44/14 เป็นสารที่มีคุณสมบัติเป็น eutectic mixture กล่าวคือ เมื่อนำไปผสมกับสารอื่นจะเกิดการหลอมละลาย จึงไม่แสดง peak ในเทอร์โมแกรม

ผลการศึกษา Fourier transform Infrared (FTIR) Spectrometry

จากผลการทดลองที่ได้จาก FTIR พบว่า IR Spectrum ที่ได้จากตำรับยาไซลิคดิสเพอร์ชัน ในแต่ละตำรับ คล้ายคลึงกับผลรวม IR Spectrum ที่เป็นวัตถุดิบเริ่มต้นกับตัวพา โดยพบ IR peak ซึ่งแสดงถึงหมู่ function ที่สำคัญของส่วนประกอบในตำรับยาเตรียมแต่ละตำรับ ซึ่งแสดงให้เห็นว่า กระบวนการเตรียมโดยวิธีไซลิคดิสเพอร์ชันด้วยวิธีการหลอม และสารที่เป็นส่วนประกอบของ ตำรับไม่มีผลในการเปลี่ยนแปลง functional group หรือ โครงสร้างของตัวยา Ibuprofen แต่ IR Spectrum ของ ตำรับยาเตรียมไซลิคดิสเพอร์ชันที่ประกอบด้วย ยา Ibuprofen และ Gelucire 44/14 ในอัตราส่วน 0.5:1 ส่วนใหญ่คล้ายกับ IR Spectrum ของ ยา Ibuprofen ที่เป็นวัตถุดิบ เริ่มต้น อาจเนื่องมาจาก ความผิดพลาดของผู้ทดลองในการเตรียมตำรับไซลิคดิสเพอร์ชัน แล้วยา กระจายใน Gelucire 44/14 ไม่สม่ำเสมอ หรือ การสุ่มสารตัวอย่างในการวัด IR ได้ปริมาณสาร แตกต่างกัน เป็นต้น

สรุปผลการวิจัย

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเตรียมอนุภาคของยา Ibuprofen ในระดับนาโนปาร์ติเคิล จากวิธีโซลิดิสเพอร์ชันด้วยวิธีการหลอม ซึ่งมีการศึกษาต่างๆ ดังนี้

ผลของปริมาณยา Ibuprofen ต่อขนาดอนุภาค

จากผลการวิจัยในสัดส่วนที่ทำการศึกษา พบว่าปริมาณยา Ibuprofen มีผลต่อขนาดอนุภาค ซึ่งผลการศึกษาทั้งใน binary system (เฉพาะระบบที่ประกอบด้วยยา Ibuprofen และ Gelucire 44/14) และ ternary system นั้นมีแนวโน้มคล้ายคลึงกัน กล่าวคือ เมื่อปริมาณยา Ibuprofen ลดลง จะทำให้เกิดอนุภาคที่มีขนาดเล็กยิ่งขึ้นจนเกิดเป็นนาโนปาร์ติเคิลได้

ผลของปริมาณสารลดแรงตึงผิว (Gelucire 44/14) ต่อขนาดอนุภาค

จากผลการวิจัยในสัดส่วนที่ทำการศึกษา พบว่าปริมาณสารลดแรงตึงผิว (Gelucire 44/14) มีผลต่อขนาดอนุภาค ซึ่งผลการศึกษาทั้งใน binary system (เฉพาะระบบที่ประกอบด้วยยา Ibuprofen และ Gelucire 44/14) และ ternary system นั้นมีแนวโน้มคล้ายคลึงกัน กล่าวคือ เมื่อปริมาณสารลดแรงตึงผิว (Gelucire 44/14) เพิ่มมากขึ้น จะทำให้เกิดอนุภาคที่มีขนาดเล็กยิ่งขึ้นจนเกิดเป็นนาโนปาร์ติเคิลได้

ผลของปริมาณตัวพา (PEG 6000) ต่อขนาดอนุภาค

เมื่อวัดขนาดอนุภาคของยา Ibuprofen ที่เตรียมจาก ternary system พบว่าขนาดของอนุภาคที่ได้อยู่นอกช่วงที่เครื่อง COULTER® Model N4MD sub-micron particle analyzer จะสามารถวัดได้ ส่วน suspension ที่เตรียมจาก binary system (เฉพาะระบบที่ประกอบด้วยยา Ibuprofen และ PEG 6000) นั้นสามารถมองเห็นขนาดอนุภาคของยา Ibuprofen ซึ่งเป็นตะกอนสีขาวได้ด้วยตาเปล่า แสดงว่า ในสัดส่วนที่ทำการศึกษาทั้งหมดนั้นไม่เพียงพอที่จะทำให้ทราบว่

ปริมาณตัวพา (PEG 6000) มีผลต่อขนาดอนุภาคหรือไม่ ดังนั้น อาจต้องออกแบบการทดลองต่อไป เพื่อให้ทราบว่าผลของตัวพาดังกล่าวมีอิทธิพลต่อขนาดอนุภาคยา Ibuprofen หรือไม่

ผลของความคงตัวของอนุภาคนาโนปาร์ติเคิล

ผลการศึกษาความคงตัวจากการเปลี่ยนแปลงลักษณะของ suspension และ การเปลี่ยนแปลงขนาดอนุภาค พบว่า ตำรับยาเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันที่ทำการศึกษามีความคงตัวของอนุภาคนาโนปาร์ติเคิล

ผลการตรวจสอบรูปผลึกและโครงสร้างโมเลกุลของตัวยา Ibuprofen ด้วยวิธี DSC และ FTIR

จากผลการทดลองที่ได้จาก DSC, IR ซึ่งเป็นวิธีที่ใช้ในการตรวจสอบรูปผลึกและโครงสร้างโมเลกุลของตัวยา Ibuprofen ที่เป็นวัตถุดิบเริ่มต้น และ ตำรับยาเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันในแต่ละตำรับ

ผลการศึกษาที่ได้จาก IR Spectra ของตำรับยาเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันตำรับต่างๆ กับสารผสม physical mixtures ที่ประกอบด้วย ตัวยาและตัวพาต่างๆ นั้น พบว่า IR Spectra คล้ายคลึงกัน ดังนั้น การเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันด้วยวิธีการหลอม ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงโครงสร้างโมเลกุลของตัวยา Ibuprofen

แต่จากการศึกษา Differential Scanning Calorimetry (DSC) ของตำรับยาเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชัน ระบบซึ่งประกอบด้วย ยา Ibuprofen และ Gelucire 44/14 พบว่ายา Ibuprofen จะเปลี่ยนจากรูปผลึก (crystal form) ไปเป็นรูปอสัณฐาน (amorphous form) แบบไม่สมบูรณ์ ส่วนตำรับยาเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชัน ระบบซึ่งประกอบด้วย ยา Ibuprofen, PEG 6000 และ Gelucire 44/14 ในอัตราส่วน 0.5:1:1 พบว่าตัวยา Ibuprofen รูปผลึก (crystal form) จะเปลี่ยนไปเป็นรูปอสัณฐาน (amorphous form) อย่างสมบูรณ์ และ กระจายตัวระดับโมเลกุลใน PEG 6000 และ Gelucire 44/14 อย่างแท้จริง (true molecular dispersion)

ข้อเสนอแนะ

1. ศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับปัจจัยอื่นๆ ที่มีผลทำให้ได้ยาไอบูโพรเฟนที่มีอนุภาคนาโนปาร์ติเคิล เช่น ปริมาณของสารต่างๆในระบบ ปริมาณน้ำที่ใช้ในการกระจายตัว อุณหภูมิที่ใช้ในการหลอม ระยะเวลาที่ใช้ในการหลอมและการแข็งตัว เป็นต้น
2. ศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อความคงตัวของขนาดอนุภาคของยาไอบูโพรเฟน
3. ทำการพัฒนายาเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันของยาไอบูโพรเฟนเพื่อหารูปแบบของผลิตภัณฑ์ที่เหมาะสม
4. ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ และ เภสัชพลศาสตร์ของตำรับ ในสัตว์ทดลอง และในมนุษย์ตามลำดับ
5. เปรียบเทียบผลของการลดขนาดของอนุภาคยาไอบูโพรเฟนโดยใช้เทคนิคโซลิดดิสเพอร์ชัน วิธีการหลอมกับวิธีอื่น รวมทั้งข้อดี-ข้อเสียของแต่ละวิธี เพื่อหาวิธีการเตรียมตำรับที่เหมาะสม
6. ออกแบบการทดลองเพื่อหาตัวพาที่ละลายน้ำได้ดี (water-soluble carrier) ตัวอื่นที่สามารถทำให้ได้ยาไอบูโพรเฟนที่มีอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลได้

เอกสารอ้างอิง

1. เหวดี คุ่มประสิทธิ์ดี, วนิดา ม่วงมิ่งสุข. โครงการสังเคราะห์ยาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตอรอยด์ Ibuprofen และนาโปรเซน [โครงการพิเศษปริญญาเภสัชศาสตร์บัณฑิต]. กรุงเทพฯ: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2540.
2. วิมล ชี้อตรง, ศุภิมน ปิยามมย์. การเตรียม Ibuprofen solid dispersion capsule และคุณสมบัติทางกายภาพ [โครงการพิเศษปริญญาเภสัชศาสตร์บัณฑิต]. กรุงเทพฯ: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2535.
3. เพ็ชรกิจ แดงประเสริฐ. Solid Dispersion . ไทยเภสัชสาร 2531;13(2):199-208.
4. วีระศักดิ์ เลิศสังข์แจ่มใส, อนงค์นาฏ ตันติสุขวิวงษ์. การเตรียมตำรับโซลิดดิสเพอร์ชันโดยเทคนิคการหลอม [โครงการพิเศษปริญญาเภสัชศาสตร์บัณฑิต]. กรุงเทพฯ: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2537.
5. กิตติศักดิ์ รักทองหล่อ, มลินทร์ ตีวารี. การตั้งตำรับยาเม็ดสำหรับโซลิดดิสเพอร์ชันของโพลีเอทิลีนไกลคอล-ไพรอกซิแคม [โครงการพิเศษปริญญาเภสัชศาสตร์บัณฑิต]. กรุงเทพฯ: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2541.
6. Sekiguchi K, Obi N. Studied on absorption of eutectic mixture I.. A comparison of the behavior of mixture of sulfathiazole and that of ordinary sulfathiazole in man. Chem Pharm Bull 1961;9(11):866-872.
7. Goldberg AH, Gidaldi M, Kanig JL, Mayersohn M. Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drug via solid solutions and eutectic mixture IV. Chloramphenical-urea system. J Pharm Sci 1966;55(6):581-583.
8. Chiou WL, Riegelman S. Preparation and dissolution characteristic of several fast release solid dispersion of griseofulvin. J Pharm Sci 1969;58(12):1505-1510.
9. Chiou WL, Niagi S. Pharmaceutical application of solid dispersion system: Dissolution of griseofulvin succinic acid eutectic mixture. J Pham Sci 1976; 65(8): 1212-1214.
10. Chiou WL, Niagi S. Phase diagram and dissolution rate studies on sulfathiazole urea solid dispersion. J Pham Sci 1971; 60(9): 1333-1338.

11. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Ibuprofen. Drug information handbook 13th ed. Cleveland: Lexi-Comp Inc., 2005: 823-825.
12. Moffat AC. Ibuprofen. Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids, and post-mortem material 2nd ed. London: The Pharmaceutical press, 1986: 677-678.
13. Rowe RC, Sheskey PJ, Weller PJ. Polyethylene glycols. Handbook of Pharmaceutical Excipients 4th London: The Pharmaceutical Press, 2003: 454-458.
14. Specification sheet about Gelucire 44/14. Gattefosse sheet 1990.
15. กัลยา วานิชย์บัญชา. การใช้ SPSS for Windows ในการวิเคราะห์ข้อมูล. พิมพ์ครั้งที่ 8. กรุงเทพฯ: บริษัท ธรรมสาร จำกัด, 2549.
16. L.J. Bellamy. The Infra-red Spectra of Complex Molecules. London: Chapman and Hall Ltd., 1975
17. Bill George, Peter McIntyre. Infrared Spectroscopy. London: Thames Polytechnic, 1987
18. กิตติพงษ์ วีระวัฒน์เมธีธร, จิรภรณ์ ชังวิทยาธร, กิตติศักดิ์ ศรีภา. Interpretation of Spectra การแปลข้อมูลสเปกตรัม. กรุงเทพฯ: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, 2541