

การเตรียมอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลของยาไอบูโพรเฟน  
จากไซลิคดิสเพอร์ชันด้วยวิธีการระเหยตัวทำละลาย

นางสาว บุษบา ชีวชุติรุ่งเรือง  
นางสาว สรริสา ดวงพัตรา

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร  
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
ปีการศึกษา 2549

Preparation of ibuprofen nanoparticles  
from solid dispersion by solvent evaporation method

MISS BUSABA CHEWACHUTIRUNGRUANG

MISS SARISA DUANGPATRA

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  
จากโซลิดดิสเพอร์ชันด้วยวิธีการระเหยตัวทำละลาย

.....  
(นางสาวบุษบา ชีวชุติรุ่งเรือง)

.....  
(นางสาวสรริสา ดวงพัตรา)

.....  
(อาจารย์สาธิต พุทธิพิพัฒน์ขจร)  
อาจารย์ที่ปรึกษา

## บทคัดย่อ

### การเตรียมอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลของยาไอบูโพรเฟน จากโซลิดดิสเพอร์ชันด้วยวิธีการระเหยตัวทำละลาย

บุษบา ชีวชูติรุ่งเรือง, สรริสา ดวงพัตรา

อาจารย์ที่ปรึกษา : สาธิต พุทธิพิพัฒน์ขจร

ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ : ไอบูโพรเฟน , นาโนปาร์ติเคิล , โซลิดดิสเพอร์ชัน , วิธีการระเหยตัวทำละลาย

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเตรียมอนุภาคของยาไอบูโพรเฟนที่มีขนาดนาโนเมตรหรือนาโนปาร์ติเคิลจากโซลิดดิสเพอร์ชันซึ่งเตรียมด้วยวิธีการระเหยตัวทำละลาย ระบบโซลิดดิสเพอร์ชันประกอบด้วย ยาไอบูโพรเฟน ไฮดรอกซีโพรพิลเซลลูโลส และ เจลูลูไซร์ 44/14 โดยศึกษาเปรียบเทียบกับระบบโซลิดดิสเพอร์ชันซึ่งประกอบด้วย ยาไอบูโพรเฟน และไฮดรอกซีโพรพิลเซลลูโลส และระบบโซลิดดิสเพอร์ชันซึ่งประกอบด้วย ยาไอบูโพรเฟน และ เจลูลูไซร์ 44/14 เตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันโดยผสมสารแต่ละชนิดในสัดส่วนที่กำหนด ละลายด้วยเอทานอลจนได้สารละลายใส นำไประเหยแห้งเพื่อไล่ตัวทำละลายที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส จะได้ของแข็งที่เรียกว่าโซลิดดิสเพอร์ชันเตรียมอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลโดยนำโซลิดดิสเพอร์ชันมากระจายตัวในน้ำ จะได้อนุภาคยาไอบูโพรเฟนที่มีขนาดเล็กแขวนลอยอยู่ในน้ำ วัดขนาดอนุภาคยาด้วยโฟตอนคอรีเลชันสเปกโตรสโคปี ผลการศึกษาพบว่า จะเกิดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิล เมื่อมีสัดส่วนยาไอบูโพรเฟน ต่อ ไฮดรอกซีโพรพิลเซลลูโลส ต่อ เจลูลูไซร์ 44/14 เท่ากับ 0.5:1:1 และ 1:1:1 สำหรับระบบโซลิดดิสเพอร์ชันที่ประกอบด้วยยาไอบูโพรเฟน และ ไฮดรอกซีโพรพิลเซลลูโลส ไม่เกิดนาโนปาร์ติเคิลในทุกสัดส่วนที่ศึกษา แต่ ระบบโซลิดดิสเพอร์ชันที่ประกอบด้วยยาไอบูโพรเฟน และ เจลูลูไซร์ 44/14 เกิดนาโนปาร์ติเคิลได้ เมื่อมีเจลูลูไซร์ 44/14 ไม่น้อยกว่า 1 ส่วนโดยน้ำหนักในระบบที่มียาไอบูโพรเฟนในปริมาณ 1 ส่วนโดยน้ำหนัก ผลการศึกษาด้วยดีฟเฟอร์เรนเชียล สแกนนิ่งคาลอริเมตรี พบว่าตัวยาไอบูโพรเฟนกระจายอยู่ในระดับโมเลกุล ในระบบโซลิดดิสเพอร์ชัน ที่ให้อนุภาคนาโนปาร์ติเคิลหลังจากกระจายตัวในน้ำ ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการกระจายตัวกลับจากโซลิดดิสเพอร์ชันเป็นวิธีการหนึ่งในการเตรียมอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลของยา

## Abstract

### Preparation of ibuprofen nanoparticles from solid dispersions by solvent evaporation method

Busaba Chewachutirungruang, Sarisa Duangpatra

**Project advisor:** Satit Puttipatkhachorn

Department of Manufacturing Pharmacy , Faculty of Pharmacy , Mahidol University

**Keyword:** ibuprofen, nanoparticles, solid dispersion, solvent evaporation method

The objective of this study was to prepare ibuprofen nanoparticles from solid dispersion prepared by solvent method. Solid dispersion systems consisting of ibuprofen, L-hydroxypropylcellulose (L-HPC) and Gelucire 44/14 were studied in comparison with those consisting of ibuprofen and L-HPC and those consisting of ibuprofen and Gelucire 44/14. Solid dispersions were prepared by mixing ibuprofen with additives at predetermined weight ratio and then dissolved with ethanol until clear solution was obtained. The solution was evaporated at 60 °C to obtain solid mass, namely solid dispersion. 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 weight ratios of ibuprofen:L-HPC:Gelucire 44/14 were 0.5:1:1 and 1:1:1. Drug nanoparticles could not be formed from the systems containing ibuprofen and L-HPC at all weight ratios studied. On the other hand, the systems containing ibuprofen and Gelucire 44/14 could provide drug nanoparticles 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

โครงการพิเศษนี้สำเร็จลุล่วงตามความมุ่งหมายได้ด้วยความช่วยเหลือจาก รศ.ดร.สาธิต พุทธิพิพัฒน์ขจร ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ซึ่งได้ให้คำแนะนำและแนวทางในการค้นคว้าหาข้อมูล การทำการทดลอง การรวบรวมข้อมูล และการเรียบเรียงข้อมูล ผู้ทำการวิจัยจึงขอกราบขอบพระคุณท่านอาจารย์เป็นอย่างสูงมา ณ ที่นี้

นอกจากนี้ยังได้รับความช่วยเหลือจาก ภญ.จิราพร ชินกุลพิทักษ์ ภก.ธนู ทองนพคุณ ภญ.จากรุณีย์ ศักดิ์วินิชล คุณกวีวุฒิ กนกแก้ว และเจ้าหน้าที่ของภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ช่วยกรุณาให้คำแนะนำในการใช้เครื่องมือในการทดลอง ให้ความช่วยเหลือ และเชื้ออำนาจความสะดวกในระหว่างทำการทดลอง ผู้ทำการวิจัยจึงขอขอบพระคุณมา ณ ที่นี้

นางสาว นุชบา ชีวชุตีรุ่งเรือง

นางสาว สิริสา ดวงพัตรา

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	ก
Abstract	ข
กิตติกรรมประกาศ	ค
สารบัญ	ง
สารบัญตาราง	จ
สารบัญรูป	ช
สัญลักษณ์และคำย่อ	ญ
บทนำ	1
วัตถุประสงค์	2
ประโยชน์ที่ได้รับ	3
ทบทวนวรรณกรรม	4
วัสดุและวิธีการวิจัย	7
เคมีภัณฑ์	7
เครื่องมือและอุปกรณ์	7
วิธีดำเนินการวิจัย	7
ผลการวิจัย	10
วิจารณ์ผลการวิจัย	69
ข้อสรุปและข้อเสนอแนะ	72
เอกสารอ้างอิง	73

## สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	สัดส่วนโดยน้ำหนักของสารในแต่ละตำรับ binary system ที่ใช้ศึกษาผลของปริมาณ L-HPC และ Gelucire 44/14 ที่มีต่อขนาดอนุภาคของยา Ibuprofen	17
2	สัดส่วนโดยน้ำหนักของสารในแต่ละตำรับ ternary system ที่ใช้ศึกษาผลของปริมาณ L-HPC และ Gelucire 44/14 ที่มีต่อขนาดอนุภาคของยา Ibuprofen	18
3	สัดส่วนโดยน้ำหนักของสารในแต่ละตำรับ ที่ใช้ศึกษาผลของปริมาณสารแต่ละชนิด ที่มีต่อขนาดอนุภาคยา Ibuprofen	19
4	สัดส่วนโดยน้ำหนักของสาร ที่นำมาศึกษาคุณสมบัติทางความร้อนด้วย Differential Scanning Calorimetry (DSC)	20
5	ผลของปริมาณ L-HPC ที่มีต่อขนาดอนุภาคยา Ibuprofen ในระบบ binary systems ที่ประกอบด้วย Ibuprofen และ L-HPC เมื่อวัดขนาดอนุภาคหลัง sonication ทันที	21
6	ผลของปริมาณ Gelucire 44/14 ที่มีต่อขนาดอนุภาคยา Ibuprofen ในระบบ binary systems ที่ประกอบด้วย Ibuprofen และ Gelucire 44/14 เมื่อวัดขนาดอนุภาคหลัง sonication ทันที	22
7	ผลของปริมาณ L-HPC และ Gelucire 44/14 ที่มีต่อขนาดอนุภาคยา Ibuprofen ในระบบ ternary systems ที่ประกอบด้วย Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 เมื่อวัดขนาดอนุภาคหลัง sonication ทันที	23
8	ผลของปริมาณ L-HPC ที่มีต่อขนาดอนุภาคยา Ibuprofen ในระบบ ternary systems ที่ประกอบด้วย Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 เมื่อวัดขนาดอนุภาคหลัง sonication ทันที	24
9	ผลของปริมาณ Gelucire 44/14 ที่มีต่อขนาดอนุภาคยา Ibuprofen ในระบบ ternary systems ที่ประกอบด้วย Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 เมื่อวัดขนาดอนุภาคหลัง sonication ทันที	25



- 10 ผลของปริมาณ Ibuprofen ที่มีต่อขนาดอนุภาคยา Ibuprofen ในระบบ ternary systems ที่ประกอบด้วย Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 เมื่อวัดขนาดอนุภาคหลัง sonication ทันที 26
- 11 ผลของ ANOVA test จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิล ที่เตรียมจากตำรับไซลิคดิสเพอร์ชัน ที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:0.125, 1:0.25, 1:0.5, 1:0.75, 1:1, 1:1.25, 1:1.5, 1:2, 1:3 และ 1:5 27
- 12 ผลของ LSD ที่  $p=0.05$  จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิล ที่เตรียมจากตำรับไซลิคดิสเพอร์ชัน ที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:0.125, 1:0.25, 1:0.5, 1:0.75, 1:1, 1:1.25, 1:1.5, 1:2, 1:3 และ 1:5 28
- 13 ผลของ ANOVA test จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิล ที่เตรียมจากตำรับไซลิคดิสเพอร์ชัน ที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:0.125:0.125, 1:0.25:0.25, 1:0.5:0.5, 1:0.75:0.75, 1:1:1, 1:1.25:1.25, 1:1.5:1.5, 1:2:2, 1:3:3 และ 1:5:5 31
- 14 ผลของ LSD ที่  $p=0.05$  จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิล ที่เตรียมจากตำรับไซลิคดิสเพอร์ชัน ที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:0.125:0.125, 1:0.25:0.25, 1:0.5:0.5, 1:0.75:0.75, 1:1:1, 1:1.25:1.25, 1:1.5:1.5, 1:2:2, 1:3:3 และ 1:5:5 32
- 15 ผลของ ANOVA test จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิล ที่เตรียมจากตำรับไซลิคดิสเพอร์ชัน ที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:0.25:1, 1:0.5:1 และ 1:1:1 35
- 16 ผลของ LSD ที่  $p=0.05$  จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิล ที่เตรียมจากตำรับไซลิคดิสเพอร์ชัน ที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:0.25:1, 1:0.5:1 และ 1:1:1 36

- 17 ผลของ ANOVA test จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาค  
นาโนปาร์ติเคิล ที่เตรียมจากตำรับไซลิคดิสเพอร์ชัน ที่มีอัตราส่วน  
ของ Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:1:0.25,  
1:1:0.5 และ 1:1:1 37
- 18 ผลของ LSD ที่  $p=0.05$  จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาค  
นาโนปาร์ติเคิล ที่เตรียมจากตำรับไซลิคดิสเพอร์ชัน ที่มีอัตราส่วน  
ของ Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:1:0.25,  
1:1:0.5 และ 1:1:1 38
- 19 ผลของ ANOVA test จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาค  
นาโนปาร์ติเคิล ที่เตรียมจากตำรับไซลิคดิสเพอร์ชัน ที่มีอัตราส่วน  
ของ Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 0.25:1:1,  
0.5:1:1 และ 1:1:1 39
- 20 ผลของ LSD ที่  $p=0.05$  จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาค  
นาโนปาร์ติเคิล ที่เตรียมจากตำรับไซลิคดิสเพอร์ชัน ที่มีอัตราส่วน  
ของ Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 0.25:1:1,  
0.5:1:1 และ 1:1:1 40

## สารบัญรูป

รูปที่		หน้า
1	ตัวอย่างลักษณะของ suspension ที่ได้จากการนำโซลิดดิสเพอร์ชันมากระจายตัวในน้ำ	41
2	ผลของปริมาณ L-HPC และ Gelucire 44/14 ต่อขนาดอนุภาคยา Ibuprofen	42
3	ผลของปริมาณ L-HPC ต่อขนาดอนุภาคยา Ibuprofen	43
4	ผลของปริมาณ Gelucire 44/14 ต่อขนาดอนุภาคยา Ibuprofen	44
5	ผลของปริมาณ Ibuprofen ต่อขนาดอนุภาคยา Ibuprofen	45
6	ความคงตัวของอนุภาคยา Ibuprofen ที่เตรียมจากระบบ binary system ของ Ibuprofen : Gelucire 44/14	46
7	ความคงตัวของอนุภาคยา Ibuprofen ที่เตรียมจากระบบ ternary system ของ Ibuprofen : L-HPC : Gelucire 44/14	47
8	ตัวอย่าง suspension ที่มีความคงตัว	48
9	ตัวอย่าง suspension ที่ไม่มีความคงตัว	49
10	DSC thermograms ของ Ibuprofen , L-HPC และ Gelucire 44/14	50
11	DSC thermograms ของ Physical Mixture และ Solid Dispersion ที่ประกอบด้วย Ibuprofen และ L-HPC ในอัตราส่วน 1 : 1 และ 0.5 : 1	51
12	DSC thermograms ของ Physical Mixture และ Solid Dispersion ที่ประกอบด้วย Ibuprofen และ Gelucire 44/14 ในอัตราส่วน 1 : 1 และ 0.5 : 1	52
13	DSC thermograms ของ Physical Mixture และ Solid Dispersion ที่ประกอบด้วย Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 ในอัตราส่วน 1 : 1 : 1 และ 0.5 : 1 : 1	53
14	IR spectrum ของตัวยา Ibuprofen	54
15	IR spectrum ของ L-HPC	55
16	IR spectrum ของ Gelucire 44/14	56

17	IR spectrum ของโซลิดดิสเพอร์ชันที่ประกอบด้วย Ibuprofen:L-HPC: Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:1:1	57
18	IR spectrum ของ Physical Mixture ที่ประกอบด้วย Ibuprofen:L-HPC: Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:1:1	58
19	IR spectrum ของโซลิดดิสเพอร์ชันที่ประกอบด้วย Ibuprofen:L-HPC: Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:1:0	59
20	IR spectrum ของ Physical Mixture ที่ประกอบด้วย Ibuprofen:L-HPC: Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:1:0	60
21	IR spectrum ของโซลิดดิสเพอร์ชันที่ประกอบด้วย Ibuprofen:L-HPC: Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:0:1	61
22	IR spectrum ของ Physical Mixture ที่ประกอบด้วย Ibuprofen:L-HPC: Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:0:1	62
23	IR spectrum ของโซลิดดิสเพอร์ชันที่ประกอบด้วย Ibuprofen:L-HPC: Gelucire 44/14 เท่ากับ 0.5:1:1	63
24	IR spectrum ของ Physical Mixture ที่ประกอบด้วย Ibuprofen:L-HPC: Gelucire 44/14 เท่ากับ 0.5:1:1	64
25	IR spectrum ของโซลิดดิสเพอร์ชันที่ประกอบด้วย Ibuprofen:L-HPC: Gelucire 44/14 เท่ากับ 0.5:1:0	65
26	IR spectrum ของ Physical Mixture ที่ประกอบด้วย Ibuprofen:L-HPC: Gelucire 44/14 เท่ากับ 0.5:1:0	66
27	IR spectrum ของโซลิดดิสเพอร์ชันที่ประกอบด้วย Ibuprofen:L-HPC: Gelucire 44/14 เท่ากับ 0.5:0:1	67
28	IR spectrum ของ Physical Mixture ที่ประกอบด้วย Ibuprofen:L-HPC: Gelucire 44/14 เท่ากับ 0.5:0:1	68

**สัญลักษณ์และคำย่อ**

B	=	Broad
g	=	กรัม
Gel	=	Gelucire 44/14
HPC	=	L-HPC
Ibu	=	Ibuprofen
M.D.	=	Mean Diameter
mean	=	ค่าเฉลี่ย
mg	=	มิลลิกรัม
mL	=	มิลลิลิตร
NED	=	Not enough data
nm	=	นาโนเมตร
P.I.	=	Polydispersity Index
S.D.	=	Standard Deviation
SW	=	Sample warning
°C	=	องศาเซลเซียส
≥	=	มากกว่าหรือเท่ากับ

## บทนำ

**ยาไอบูโพรเฟน (Ibuprofen)** (1,2) เป็นยาในกลุ่ม Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) ชนิด propionic acid derivatives ซึ่งยาในกลุ่ม NSAIDs นี้ เป็นกลุ่มยาที่นำมาใช้บรรเทาอาการอักเสบนอกเหนือจากการใช้ยาในกลุ่ม corticosteroids โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญคือ ยับยั้งการสร้าง prostaglandin โดยจะไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase (COX) ซึ่งเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ในการเปลี่ยน arachidonic acid ให้เป็น prostaglandin ชนิดต่างๆ ซึ่งเป็นสาเหตุของอาการปวด บวม และมีไข้ นอกจากกลไกการออกฤทธิ์ที่กล่าวมาแล้ว ยาในกลุ่ม NSAIDs ยังสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ lipoxygenase ที่ใช้ในกระบวนการสร้าง leukotriene B<sub>4</sub> ซึ่งเป็น mediator ที่ทำให้มีการชุมนุมของเม็ดเลือดขาว (เกิดการหลั่งของเอนไซม์หลายชนิดจาก lysosome มาทำลายกระดูกอ่อนและเนื้อเยื่อบริเวณใกล้เคียง) ด้วยกลไกนี้เอง NSAIDs จึงถูกนำมาใช้ร่วมในการรักษาโรคข้ออักเสบชนิดต่างๆ อีกด้วย

จะเห็นได้ว่า จากประโยชน์และประสิทธิภาพของ NSAIDs ที่กล่าวมา ประกอบกับยากลุ่มนี้เป็นยาที่นิยมนำมาใช้ในการรักษาโรคกันอย่างแพร่หลาย บางกรณีอาจจำเป็นต้องใช้ติดต่อกันประจำและเป็นเวลานาน แต่ยาในกลุ่ม NSAIDs บางตัวนั้น มีความสามารถในการละลายน้ำ (solubility) ต่ำมาก เช่น Ibuprofen ทำให้การดูดซึมยาเข้าสู่กระแสโลหิตไม่ดี ดังนั้นจึงต้องใช้ปริมาณยาในขนาดสูงเพื่อให้ได้ระดับในการรักษา ซึ่งอาจก่อให้เกิดอาการข้างเคียงได้ ดังนั้น การลดขนาดอนุภาคเป็นแนวทางหนึ่งในการเพิ่มการละลาย และเพิ่มชีวประสิทธิผลของยาในร่างกายได้ ในการศึกษานี้จึงสนใจเตรียมอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลของยา Ibuprofen จากโซลิดดิสเพอร์ชัน

**Solid dispersion** (3,4) หมายถึง การนำตัวยาหนึ่งชนิดหรือมากกว่า มากระจายในตัวพาหรือสารของแข็งที่ไม่ทำปฏิกิริยากัน ตัวพาที่อาจเป็น polymer หรือ surfactant จะเข้าไปจับกับอนุภาคของตัวยา ทำให้ตัวยามีขนาดอนุภาคเล็กลง ได้ถึงระดับที่เป็นคอลลอยด์หรือไมเลกุล ตัวพาที่ละลายน้ำได้ดีจะทำให้ตัวยากลับปลดปล่อยออกมาได้เร็ว เป็นเหตุให้ตัวยามีการละลายที่ดี ส่วนตัวพาที่ไม่ละลายน้ำหรือละลายน้ำได้น้อยจะทำให้ตัวยากลับปลดปล่อยออกมาได้ช้า เป็นผลให้ตัวยามีอัตราการละลายช้า สามารถประยุกต์ใช้ในการเตรียมยาให้มีระยะเวลาการออกฤทธิ์นานขึ้นได้

วิธีการเตรียม Solid dispersion มีวิธีเตรียมได้ดังนี้

1. **Melting method** หรือวิธีการหลอม เตรียมขึ้นครั้งแรกโดย Sekiguchi และ Obi (5) เพื่อให้ปลดปล่อยตัวยารวดเร็ว โดยใช้ส่วนผสมของตัวยากับตัวพาที่ละลายน้ำได้ นำมาหลอมรวมโดยใช้ความร้อนแล้วทำให้เย็นและแข็งตัวอย่างรวดเร็วในอ่างน้ำแข็ง นำมาบดย่อยและ

ผ่านแรง วิธีการนี้ถูกพัฒนาต่อมาโดย Goldberg และคณะ (6), Chiou และ Riegelman (7) ข้อดีคือเตรียมง่าย และประหยัด ข้อเสียคือ สารต่าง ๆ รวมทั้งยาหรือตัวพาอาจสลาย หรือระเหยได้ หลีกเลียงได้ถ้าส่วนผสมหลอมในภาชนะปิด หลอมภายใต้สุญญากาศ หรือภายใต้บรรยากาศไนโตรเจนป้องกันการ oxidation ของตัวยา หรือ ตัวพา จุดหลอมเหลวของระบบ ขึ้นกับส่วนประกอบในระบบ เช่น การเลือกตัวพา และสัดส่วนของน้ำหนักของตัวยาในระบบ

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 จะป้องกันการสลายตัวของตัวยา หรือ ตัวพาจากความร้อนไว้ โดยการระเหยของตัวทำละลาย ที่อุณหภูมิต่ำ ๆ ข้อเสียคือค่าใช้จ่ายสูง ลำบากในการแยกตัวทำละลาย เพื่อให้เกิดเป็น solid ที่สมบูรณ์ เพราะอาจเกิดเป็นผลึกของสารขึ้นได้

3. **Melting-solvent method** มีการค้นพบว่า 5-10% ของส่วนประกอบที่เป็นของเหลวสามารถเข้ากันได้กับ polyethylene glycol 6000 (PEG 6000) โดยปราศจากการสูญเสียคุณสมบัติของของแข็งอย่างมีนัยสำคัญ (8) ของแข็งสามารถกระจายในของเหลวที่เหมาะสมอย่างเช่น PEG ถ้าอุณหภูมิต่ำกว่า 70 °C จะเป็นตัวทำละลายที่ดี polymorph ของยาอาจตกตะกอนออกมาได้ถ้าใช้ตัวทำละลายไม่เหมาะสม ดังนั้นต้องใช้เทคนิคของตัวทำละลายและการหลอมระบายน่วมกัน ข้อจำกัดคือ ใช้ได้เฉพาะกับยาฤทธิ์แรงขนาดรับประทานต่ำกว่า 50 mg เช่น การเตรียม spironolactone-PEG 6000 และ griseofulvin-PEG 6000 (9)

## วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาการลดขนาดอนุภาคยา Ibuprofen ด้วยเทคนิคโซลิดดิสเพอร์ชัน วิธีการระเหยตัวทำละลาย โดยหาอัตราส่วนที่เหมาะสมของ Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 เพื่อให้ได้อนุภาคตัวยาในรูปนาโนปาร์ติเคิล
2. เพื่อทดลองเตรียมอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลของยา Ibuprofen จากโซลิดดิสเพอร์ชันที่เตรียมได้
3. เพื่อศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพ เช่น ขนาดอนุภาคและความคงตัวทางกายภาพ ของ อนุภาคนาโนปาร์ติเคิลของยา Ibuprofen จากโซลิดดิสเพอร์ชันที่เตรียมได้

## ประโยชน์ที่ได้รับ

ทราบอัตราส่วนที่เหมาะสมของ Ibuprofen : L-HPC : Gelucire 44/14 ที่ทำให้ได้อนุภาคนาโนปาร์ติเคิล ตลอดจนทราบถึงวิธีการเตรียมและประโยชน์จากการใช้เทคนิคโซลิดดิสเพอร์ชัน วิธีการระเหยตัวทำละลาย ทั้งนี้เพื่อเป็นประโยชน์ในการพัฒนาตัวยา Ibuprofen ให้มีประสิทธิภาพในการรักษามากยิ่งขึ้น นอกจากนี้ผลการศึกษาก็จะเป็นแนวทางในการเตรียมอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลของยาที่มีคุณสมบัติละลายน้ำได้น้อยชนิดอื่น ๆ

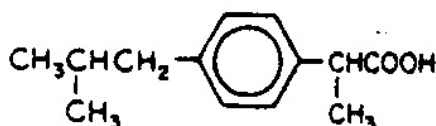


## บททวนวรรณกรรม

### ข้อมูลทั่วไปของตัวยาและตัวพา

#### 1. Ibuprofen (10,11)

สูตรโครงสร้าง :



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

(±)-( $\alpha$ -methyl-4(2-methyl-propyl) benzeneacetic acid

*p*-isobutyl-hydratropic acid

สูตรโมเลกุล : C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>

น้ำหนักโมเลกุล : 206.281

ลักษณะ : ผลึกหรือผงสีขาวหรือค่อนข้างขาว มีกลิ่นอ่อนๆ

จุดหลอมเหลว : 75-77 °C

ความสามารถในการละลาย : ละลายน้ำได้น้อยมาก ละลายดีมากในแอลกอฮอล์

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา : เป็นยาในกลุ่ม NSAIDs ใช้เป็น anti-inflammatory, anti-analgesic และ antipyretic agent ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ prostaglandin โดยยับยั้ง cyclooxygenase enzyme ทั้ง cyclooxygenase-I และ cyclooxygenase-II ซึ่งเป็นตัวไปกระตุ้นให้ arachidonic acid เปลี่ยนเป็น prostaglandin ซึ่งผลการยับยั้ง cyclooxygenase-II เป็นส่วนที่ทำให้เกิดฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา และการยับยั้ง cyclooxygenase-I ทำให้เกิดอาการข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารและกระบวนการรวมตัวของเกร็ดเลือด

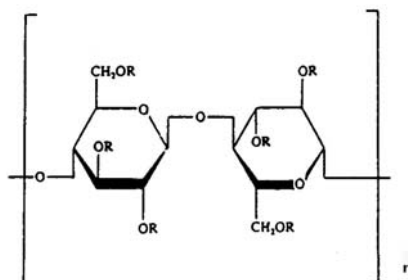
ประโยชน์ : ใช้ในการรักษา Inflammatory disorders, rheumatoid disorders รวมทั้ง juvenile rheumatoid arthritis, mild to moderate pain, fever, dysmenorrhea, gout, ankylosing spondylitis, acute migraine headache

ขนาดยา : ในผู้ใหญ่รับประทาน 400-800 mg วันละ 3-4 ครั้ง

การเก็บรักษา : เก็บในภาชนะป้องกันแสงปิดสนิท ที่ 15-30 °C

## 2. Hydroxypropyl Cellulose (10,12)

สูตรโครงสร้าง :



Where R is H or  $[-CH_2-CH(CH_3)-O]_m H$

ชื่อทางเคมี : Cellulose, 2-hydroxypropyl ether

สูตรโมเลกุล : Hydroxypropyl Cellulose เป็น partially substituted poly (hydroxypropyl) ether of cellulose อาจประกอบด้วย silica ไม่เกิน 0.6% และมี anticaking agent ที่เหมาะสม โดยมีวงจำหน่ายในหลายเกรดและความหนืด โดย L-HPC ที่ใช้ในการวิจัยนี้เป็นชนิดที่มีความหนืดต่ำ

ความสามารถในการละลาย : ละลายได้ดีในน้ำที่มีอุณหภูมิต่ำกว่า  $38^{\circ}C$  และในแอลกอฮอล์ แต่ไม่สามารถละลายได้ในน้ำร้อน

ลักษณะ : ผงสีขาวหรือเหลืองอ่อน ไม่มีกลิ่นและรส

จุดหลอมเหลว : เริ่มหลอมที่  $130^{\circ}C$

น้ำหนักโมเลกุล : 50,000-1,250,000

ประโยชน์ : สามารถใช้เป็น coating agent, emulsifying agent, stabilizing agent, suspending agent, tablet binder, thickening agent, viscosity-increasing agent

การเก็บรักษา : เก็บในภาชนะปิดสนิท ในที่แห้งและเย็น

## 3. Gelucire 44/14 (13)

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

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

ลักษณะ : white waxy solid

จุดหลอมเหลว :  $44^{\circ}C$

HLB : 14

ข้อดี : 1. เพิ่มการดูดซึมและ bioavailability ของตัวยาสำคัญ

2. เพิ่มความสามารถในการละลายและความคงตัว
3. ใช้ป้องกันการเกิดปฏิกิริยา oxidation และ hydrolysis
4. ไม่เป็นพิษ

การเก็บรักษา : เก็บในภาชนะปิดสนิทกันแสงที่แห้งและเย็น

## วัสดุและวิธีการวิจัย

### เคมีภัณฑ์

1. Ibuprofen (Lot number IBU0108606, Siam Pharmaceuticals Co.,Ltd., Thailand)
2. L-hydroxypropylcellulose (Shin-Etsu Chemical Co.,Ltd., Tokyo, Japan)
3. Gelucire 44/14 (Lot number 100712, GATTEFOSSÉ SAS, France)
4. Absoluted ethanol (Lot number 414607, Farmitalia Carlo Erba, Italy)

### เครื่องมือและอุปกรณ์

1. เครื่องชั่ง electric analytical balance (Model : A 200 S, Sartorius GmbH, Germany)
2. Glass desiccator (diameter of 10 inches)
3. Water bath (Mettler GmbH, Schwabach, Germany)
4. Ultrasonic bath (Model T700/H, Sinten/HTW, Germany)
5. เครื่องวัดขนาดอนุภาค (COULTER<sup>®</sup> Model N4MD sub-micron particle analyzer, Coulter counter, USA)
6. เครื่อง Differential scanning calorimeter (DSC 7, Perkin Elmer, USA)
7. เครื่อง Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy (Model Magna-IR 550, Nicolet, USA )(Collector Cell, Spectra Tech, USA)

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### 1. ตำรับโซลิดดิสเพอร์ชัน

##### 1.1 Binary system

##### 1.1.1 Ibuprofen + L-HPC

##### 1.1.2 Ibuprofen + Gelucire 44/14

##### 1.2 Ternary system

##### 1.2.1 Ibuprofen + L-HPC + Gelucire 44/14

สัดส่วนของสารในแต่ละตำรับ แสดงในตารางที่ 1, 2 และ 3

## 2. การเตรียมตำรับโซลิดดิสเพอร์ชัน

- 2.1 ชั่ง Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 ตามอัตราส่วนโดยน้ำหนักของแต่ละตำรับ ดังแสดงในตารางที่ 1, 2 และ 3
- 2.2 นำสารทุกชนิดที่ชั่งได้จากข้อ 2.1 ละลายใน ethanol 15 mL
- 2.3 ระเหย ethanol ออกที่อุณหภูมิ 60 °C เป็นเวลา 4 ชั่วโมง จะได้เป็นของแข็งที่เรียกว่า solid dispersion
- 2.4 เก็บ solid dispersion ที่ได้จากข้อ 2.3 ใน desiccator เป็นเวลา 1 วัน เพื่อให้แห้งสนิท

## 3. การเตรียมนาโนปาร์ติเคิล

นำ solid dispersion ที่ได้จากข้อ 2.4 มากระจายตัวในน้ำ 40 mL ด้วยวิธีการ sonication เป็นเวลา 1 ชั่วโมง จะได้ suspension ที่มีอนุภาคยา Ibuprofen แขนงลอยอยู่ในน้ำ

## 4. การวัดขนาดอนุภาคของ Ibuprofen

- 4.1 เมื่อนำโซลิดดิสเพอร์ชันที่ได้ มากระจายตัวในน้ำ แล้วได้เป็น suspension แล้วให้นำ suspension ที่ได้ มาทำการวัดขนาดอนุภาคทันที
- 4.2 เจือจาง suspension ที่ได้ให้อยู่ในช่วง  $5 \times 10^4$  ถึง  $1 \times 10^6$  counts per second
- 4.3 เท suspension ที่เจือจางแล้วจากข้อ 4.2 ลงใน cuvette
- 4.4 นำ cuvette วางลงในเครื่องวัดขนาดอนุภาค แล้วทำการวัดตามขั้นตอนของเครื่อง โดยแต่ละตำรับต้องทำการวัดอย่างน้อย 3 ครั้ง เพื่อนำไปหาค่าเฉลี่ย

## 5. 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

## 6. การศึกษาความคงตัวทางกายภาพ

นำ suspension ที่เหลือจากการวัดขนาดอนุภาคในครั้งแรก มาแบ่งใส่ vial ขนาด 30 มิลลิลิตร จำนวน 4 vial เพื่อนำมาวัดขนาดอนุภาคหลังจากตั้งทิ้งไว้ 1, 3, 5 และ 7 วัน ที่อุณหภูมิห้อง เพื่อดูความคงตัวทางกายภาพของ suspension

## 7. การศึกษาคุณสมบัติทางความร้อนด้วย Differential Scanning Calorimetry (DSC)

ตัวอย่างที่นำมาศึกษาด้วย Differential Scanning Calorimetry มีดังนี้ คือ

- 1) ผงยา Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14
- 2) ตำรับที่ได้จากการผสมแบบกายภาพ (Physical mixture) โดยนำสารแต่ละตัวมาผสมให้เข้ากันในปีกเกอร์โดยการคนเบาๆ
- 3) ตำรับที่เป็นไซลิดดิสเพอร์ชัน

สัดส่วนของสารที่นำมาศึกษาด้วย Differential Scanning Calorimetry แสดงในตารางที่ 4

วิธีการศึกษาทำโดย นำตัวอย่างที่ต้องการศึกษา มาชั่งน้ำหนักอย่างแม่นยำด้วย analytical balance ให้ได้น้ำหนักอยู่ในช่วง 2-10 มิลลิกรัม โดยพยายามชั่งแต่ละตัวอย่างให้มีน้ำหนักใกล้เคียงกัน ซึ่งในการทดลองนี้ น้ำหนักของแต่ละตัวอย่างอยู่ในช่วง 5-6 มิลลิกรัม แล้วนำมาบรรจุใน aluminum pan จากนั้นทำการวัด DSC scan ด้วยเครื่อง Differential Scanning Calorimeter โดยใช้อัตราการ scan  $10^{\circ}\text{C}$  ต่อนาที ตั้งแต่  $30^{\circ}\text{C}$  ถึง  $100^{\circ}\text{C}$  ภายใต้บรรยากาศก๊าซไนโตรเจน

## 8. การประเมินโครงสร้างโมเลกุลด้วย Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy

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

## ผลการวิจัย

### 1. ลักษณะของโซลิดดิสเพอร์ชัน

จากการทดลองการเตรียมตำรับโซลิดดิสเพอร์ชันโดยเทคนิคการระเหยตัวทำละลาย พบว่าตำรับที่มี L-HPC เป็นส่วนประกอบอยู่ด้วย ซึ่งก็คือ ตำรับที่ประกอบด้วยยา Ibuprofen และ L-HPC และตำรับที่ประกอบด้วยยา Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 โซลิดดิสเพอร์ชันที่ได้จะมีลักษณะเป็นสารกึ่งแข็งสีขาวใส เมื่อมีปริมาณ L-HPC อยู่ในสัดส่วนที่น้อย แต่เมื่อเพิ่มปริมาณของ L-HPC มากขึ้น จะได้โซลิดดิสเพอร์ชันที่มีสีเหลืองเพิ่มขึ้น ตามปริมาณของ L-HPC ส่วนตำรับที่ประกอบด้วยยา Ibuprofen และ Gelucire 44/14 โซลิดดิสเพอร์ชันที่ได้ จะมีลักษณะเป็นสารกึ่งแข็งใส ในทุกสัดส่วน

### 2. ลักษณะของ suspension

จากการทดลองพบว่า เมื่อนำโซลิดดิสเพอร์ชันที่ได้มากระจายตัวในน้ำ จะได้เป็น suspension สีขาวขุ่น ซึ่งมีระดับความขุ่นแตกต่างกันไป ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของ suspension โดยถ้า suspension มีความเข้มข้นมากหรือมีปริมาณสารอยู่มาก ก็จะมีระดับความขุ่นสูง ดังแสดงในรูปที่ 1

### 3. การศึกษาผลของปริมาณ L-HPC และ Gelucire 44/14 ที่มีต่อขนาดอนุภาคของยา Ibuprofen

- 3.1 จากการทดลองพบว่า ตำรับ binary system ที่ประกอบด้วยยา Ibuprofen และ L-HPC ไม่เกิดนาโนปาร์ติเคิล ในทุกสัดส่วนที่ศึกษา ดังแสดงในตารางที่ 5 และรูปที่ 2
- 3.2 ตำรับ binary system ที่ประกอบด้วยยา Ibuprofen และ Gelucire 44/14 จะเกิดนาโนปาร์ติเคิลได้ เมื่อมี Gelucire 44/14 ไม่น้อยกว่า 1 ส่วนโดยน้ำหนักในระบบที่มียา Ibuprofen ในปริมาณ 1 ส่วนโดยน้ำหนัก ยกเว้น เมื่อ Ibuprofen : Gelucire 44/14 เท่ากับ 1 : 1.5 และ 1 : 2 จะไม่เกิดนาโนปาร์ติเคิล ดังแสดงในตารางที่ 6 และรูปที่ 2
- 3.3 ตำรับ ternary system ที่ประกอบด้วยยา Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 จะ

เกิดนาโนปาร์ติเคิล เมื่อมีสัดส่วนยา Ibuprofen ต่อ L-HPC ต่อ Gelucire 44/14 เป็น  $1 : \geq 1 : \geq 1$  โดยน้ำหนัก ดังแสดงในตารางที่ 7 และรูปที่ 2

#### 4. การศึกษาผลของปริมาณสารแต่ละชนิด ที่มีต่อขนาดอนุภาคของยา Ibuprofen

จากผลการศึกษาในข้อ 3 ได้เลือกสัดส่วนของตำรับ ternary system ที่ได้เป็นนาโนปาร์ติเคิล มา 1 สัดส่วน เพื่อใช้เป็นสัดส่วนตั้งต้น ในการเปลี่ยนแปลงปริมาณของสารแต่ละชนิดในตำรับ เพื่อศึกษาผลของปริมาณสารแต่ละชนิด ที่มีต่อขนาดอนุภาคยา Ibuprofen โดยสัดส่วนที่เลือกมา คือ Ibuprofen : L-HPC : Gelucire 44/14 เท่ากับ  $1 : 1 : 1$  แล้วทำการปรับปริมาณ L-HPC เพื่อศึกษาผลของปริมาณ L-HPC ที่มีต่อขนาดอนุภาคยา Ibuprofen และทำการปรับปริมาณของ Gelucire 44/14 และ Ibuprofen เช่นเดียวกันกับกรณีของ L-HPC ได้ผลดังนี้

- 4.1 จากการทดลองเพื่อศึกษาผลของปริมาณ L-HPC ที่มีต่อขนาดอนุภาคของยา Ibuprofen พบว่า เมื่อลดปริมาณ L-HPC ลง จะทำให้ไม่เกิดเป็นนาโนปาร์ติเคิล ดังแสดงในตารางที่ 8 และรูปที่ 3
- 4.2 จากการทดลองเพื่อศึกษาผลของปริมาณ Gelucire 44/14 ที่มีต่อขนาดอนุภาคของยา Ibuprofen พบว่า เมื่อลดปริมาณ Gelucire 44/14 ลง จะทำให้ไม่เกิดเป็นนาโนปาร์ติเคิล ดังแสดงในตารางที่ 9 และรูปที่ 4
- 4.3 จากการทดลองเพื่อศึกษาผลของปริมาณยา Ibuprofen เอง ที่มีต่อขนาดอนุภาคของยา Ibuprofen พบว่า เมื่อลดปริมาณยา Ibuprofen ลง จะเกิดเป็นนาโนปาร์ติเคิลใน สัดส่วนที่มี Ibuprofen : L-HPC : Gelucire 44/14 เท่ากับ  $0.5 : 1 : 1$  แต่จะไม่เกิดเป็นนาโนปาร์ติเคิลใน สัดส่วนที่มี Ibuprofen : L-HPC : Gelucire 44/14 เท่ากับ  $0.25:1:1$  ดังแสดงในตารางที่ 10 และรูปที่ 5

#### 5. การประเมินผลทางสถิติ

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

**ระบบ binary system ที่ประกอบด้วย Ibuprofen:L-HPC**

ไม่มีสัดส่วนใดเลยที่เกิดเป็นนาโนปาร์ติเคิล จึงไม่ทำการประเมินผลทางสถิติ



### **ระบบ binary system ที่ประกอบด้วย Ibuprofen:Gelucire 44/14**

ผลของ ANOVA test จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับไซลิคดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen:Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:0.125, 1:0.25, 1:0.5, 1:0.75, 1:1, 1:1.25, 1:1.5, 1:2, 1:3 และ 1:5 ได้แสดงดังตารางที่ 11

ผลของ LSD ที่  $p = 0.05$  จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับไซลิคดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen:Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:0.125, 1:0.25, 1:0.5, 1:0.75, 1:1, 1:1.25, 1:1.5, 1:2, 1:3 และ 1:5 ได้แสดงดังตารางที่ 12

พบว่า ในตำรับที่ประกอบด้วย Ibuprofen และ Gelucire 44/14 ที่มี Ibuprofen อยู่ 1 ส่วนโดยน้ำหนัก และมี Gelucire 44/14 อยู่น้อยกว่า 1 ส่วนโดยน้ำหนัก มีขนาดอนุภาคของ Ibuprofen อยู่ในระดับไมครอน โดยไม่มีความแตกต่างกัน ยกเว้นในตำรับที่มี Gelucire 44/14 อยู่ 0.5 ส่วนโดยน้ำหนัก จะมีขนาดอนุภาคของ Ibuprofen แตกต่างกับตำรับอื่นอย่างมีนัยสำคัญ

ในตำรับที่ประกอบด้วย Ibuprofen และ Gelucire 44/14 ที่มี Ibuprofen อยู่ 1 ส่วนโดยน้ำหนัก และมี Gelucire 44/14 อยู่ 1 ส่วนโดยน้ำหนัก จะมีขนาดอนุภาคของ Ibuprofen อยู่ในระดับนาโนปาร์ติเคิล ซึ่งมีความแตกต่างกับตำรับที่มี Gelucire 44/14 อยู่น้อยกว่า 1 ส่วนโดยน้ำหนัก อย่างมีนัยสำคัญ

ในตำรับที่ประกอบด้วย Ibuprofen และ Gelucire 44/14 ที่มี Ibuprofen อยู่ 1 ส่วนโดยน้ำหนัก และมี Gelucire 44/14 อยู่มากกว่า 1 ส่วนโดยน้ำหนัก จะมีขนาดอนุภาคของ Ibuprofen อยู่ในระดับนาโนปาร์ติเคิล โดยไม่มีความแตกต่างกัน และไม่มีความแตกต่างกับตำรับที่มี Gelucire 44/14 อยู่ 1 ส่วนโดยน้ำหนัก ยกเว้นในตำรับที่มี Gelucire 44/14 อยู่ 1.5 และ 2 ส่วนโดยน้ำหนัก จะมีขนาดอนุภาคของ Ibuprofen อยู่ในระดับไมครอน ซึ่งมีความแตกต่างกับตำรับอื่นอย่างมีนัยสำคัญ

### **ระบบ ternary system ที่ประกอบด้วย Ibuprofen:L-HPC:Gelucire 44/14**

ผลของ ANOVA test จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับไซลิคดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen:L-HPC:Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:0.125:0.125, 1:0.25:0.25, 1:0.5:0.5, 1:0.75:0.75, 1:1:1, 1:1.25:1.25, 1:1.5:1.5, 1:2:2, 1:3:3 และ 1:5:5 ได้แสดงดังตารางที่ 13

ผลของ LSD ที่  $p = 0.05$  จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับไซลิคดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen:L-HPC:Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:0.125:0.125, 1:0.25:0.25, 1:0.5:0.5, 1:0.75:0.75, 1:1:1, 1:1.25:1.25, 1:1.5:1.5, 1:2:2, 1:3:3 และ 1:5:5 ได้แสดงดังตารางที่ 14

พบว่า ในตำรับที่ประกอบด้วย Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 ที่มี Ibuprofen อยู่ 1 ส่วนโดยน้ำหนัก มี L-HPC และ Gelucire 44/14 แต่ละตัวอยู่น้อยกว่า 1 ส่วนโดยน้ำหนัก จะมีขนาดอนุภาคของ Ibuprofen อยู่ในระดับไมครอน โดยไม่มีความแตกต่างกัน

ในตำรับที่ประกอบด้วย Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 ที่มี Ibuprofen อยู่ 1 ส่วนโดยน้ำหนัก มี L-HPC และ Gelucire 44/14 อย่างละ 1 ส่วนโดยน้ำหนัก จะมีขนาดอนุภาคของ Ibuprofen อยู่ในระดับนาโนปาร์ติเคิล ซึ่งมีความแตกต่างกับตำรับที่มี L-HPC และ Gelucire 44/14 แต่ละตัวน้อยกว่า 1 ส่วนโดยน้ำหนัก อย่างมีนัยสำคัญ

ในตำรับที่ประกอบด้วย Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 ที่มี Ibuprofen อยู่ 1 ส่วนโดยน้ำหนัก มี L-HPC และ Gelucire 44/14 แต่ละตัวอยู่มากกว่า 1 ส่วนโดยน้ำหนัก จะมีขนาดอนุภาคของ Ibuprofen อยู่ในระดับนาโนปาร์ติเคิล ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในแต่ละตำรับ และแตกต่างกับตำรับที่มี L-HPC และ Gelucire 44/14 อยู่ 1 ส่วนโดยน้ำหนัก อย่างมีนัยสำคัญ ยกเว้นในตำรับที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen:L-HPC:Gelucire 44/14 เป็น 1:1.5:1.5 จะไม่มีความแตกต่างกับตำรับที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen:L-HPC:Gelucire 44/14 เป็น 1:2:2

**ผลของปริมาณ L-HPC ที่มีต่อขนาดอนุภาค Ibuprofen ในระบบ ternary system ที่ประกอบด้วย Ibuprofen:L-HPC:Gelucire 44/14**

ผลของ ANOVA test จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับโซลิดดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen:L-HPC:Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:0.25:1, 1:0.5:1 และ 1:1:1 ได้แสดงดังตารางที่ 15

ผลของ LSD ที่  $p = 0.05$  จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับโซลิดดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen:L-HPC:Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:0.25:1, 1:0.5:1 และ 1:1:1 ได้แสดงดังตารางที่ 16

ในตำรับที่ประกอบด้วย Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 ที่มี Ibuprofen และ Gelucire 44/14 อย่างละ 1 ส่วนโดยน้ำหนัก พบว่าเมื่อปริมาณของ L-HPC เท่ากับ 0.25 และ 0.5 ส่วนโดยน้ำหนัก จะมีขนาดอนุภาคของ Ibuprofen อยู่ในระดับไมครอน โดยไม่มีความแตกต่างกัน แต่เมื่อปริมาณของ L-HPC เท่ากับ 1 ส่วนโดยน้ำหนัก จะมีขนาดอนุภาคของ Ibuprofen อยู่ในระดับนาโนปาร์ติเคิล ซึ่งมีความแตกต่างกับตำรับอื่นอย่างมีนัยสำคัญ

**ผลของปริมาณ Gelucire 44/14 ที่มีต่อขนาดอนุภาค Ibuprofen ในระบบ ternary system ที่ประกอบด้วย Ibuprofen:L-HPC:Gelucire 44/14**

ผลของ ANOVA test จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับโซลิดดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen:L-HPC:Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:1:0.25, 1:1:0.5 และ 1:1:1 ได้แสดงดังตารางที่ 17

ผลของ LSD ที่  $p = 0.05$  จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับโซลิดดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen:L-HPC:Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:1:0.25, 1:1:0.5 และ 1:1:1 ได้แสดงดังตารางที่ 18

ในตำรับที่ประกอบด้วย Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 ที่มี Ibuprofen และ L-HPC อย่างละ 1 ส่วนโดยน้ำหนัก พบว่าเมื่อปริมาณของ Gelucire 44/14 เท่ากับ 0.25 และ 0.5 ส่วนโดยน้ำหนัก จะมีขนาดอนุภาคของ Ibuprofen อยู่ในระดับไมครอน โดยไม่มีความแตกต่างกัน แต่เมื่อปริมาณของ Gelucire 44/14 เท่ากับ 1 ส่วนโดยน้ำหนัก จะมีขนาดอนุภาคของ Ibuprofen อยู่ในระดับนาโนปาร์ติเคิล ซึ่งมีความแตกต่างกับตำรับอื่นอย่างมีนัยสำคัญ

**ผลของปริมาณ Gelucire 44/14 ที่มีต่อขนาดอนุภาค Ibuprofen ในระบบ ternary system ที่ประกอบด้วย Ibuprofen:L-HPC:Gelucire 44/14**

ผลของ ANOVA test จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับโซลิดดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen:L-HPC:Gelucire 44/14 เท่ากับ 0.25:1:1, 0.5:1:1 และ 1:1:1 ได้แสดงดังตารางที่ 19

ผลของ LSD ที่  $p = 0.05$  จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับโซลิดดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen:L-HPC:Gelucire 44/14 เท่ากับ 0.25:1:1, 0.5:1:1 และ 1:1:1 ได้แสดงดังตารางที่ 20

ในตำรับที่ประกอบด้วย Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 ที่มี L-HPC และ Gelucire 44/14 อย่างละ 1 ส่วนโดยน้ำหนัก พบว่าเมื่อปริมาณของ Ibuprofen เท่ากับ 0.5 และ 1 ส่วนโดยน้ำหนัก จะมีขนาดอนุภาคของ Ibuprofen อยู่ในระดับนาโนปาร์ติเคิล ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อปริมาณของ Ibuprofen เท่ากับ 0.25 ส่วนโดยน้ำหนัก จะมีขนาดอนุภาคของ Ibuprofen อยู่ในระดับไมครอน ซึ่งมีความแตกต่างกับตำรับอื่นอย่างมีนัยสำคัญ

## 6. การศึกษาความคงตัวของ suspension

จากการทดลองพบว่า สัดส่วนที่ได้เป็นนาโนปาร์ติเคิล เมื่อวัดขนาดอนุภาคหลังจาก sonication ทันที และวัดเมื่อตั้ง suspension ทิ้งไว้ 1, 3, 5 และ 7 วัน จะมีความคงตัวที่แตกต่างกันไปในแต่ละตำรับ ทั้งในลักษณะทางกายภาพที่สังเกตเห็นได้ และขนาดอนุภาค โดย binary system ที่ประกอบด้วย Ibuprofen และ L-HPC ไม่เกิดเป็นนาโนปาร์ติเคิลตั้งแต่เริ่มต้น จึงไม่ได้ทำการศึกษาความคงตัว สำหรับ binary system ที่ประกอบด้วย Ibuprofen และ Gelucire 44/14 เกิดนาโนปาร์ติเคิลใน 4 สัดส่วนที่ศึกษา คือ 1:1, 1:1.25, 1:3 และ 1:5 โดยสัดส่วน 1:3 จะไม่มีความคงตัว เมื่อตั้งทิ้งไว้เพียง 1 วัน ขนาดอนุภาคก็มีขนาดเป็นไมครอนแล้ว แต่ในสัดส่วน 1:1, 1:1.25 และ 1:5 จะมีความคงตัวมาก เมื่อตั้งทิ้งไว้เป็นระยะเวลา 7 วัน ขนาดอนุภาคก็ยังคงเป็นนาโนปาร์ติเคิลอยู่ และสำหรับ ternary system ที่ประกอบด้วย Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 เกิดนาโนปาร์ติเคิลใน 6 สัดส่วนที่ศึกษา คือ 1:1:1, 1:1.25:1.25, 1:1.5:1.5, 1:2:2, 1:3:3 และ 1:5:5 โดยสัดส่วน 1:1.5:1.5, 1:2:2 และ 1:3:3 จะไม่มีความคงตัว เมื่อตั้งทิ้งไว้เพียง 1 วัน ขนาดอนุภาคก็มีขนาดเป็นไมครอนแล้ว แต่ในสัดส่วน 1:1:1, 1:1.25:1.25 และ 1:5:5 จะมีความคงตัวถึง 3, 5 และ 7 วัน ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 6 และ 7 โดยเมื่อสังเกตดูลักษณะของ suspension จะเห็นได้ว่า ระบบที่มีความคงตัวสูง ลักษณะของ suspension ก็คงตัวเช่นกัน คือ suspension จะตกตะกอนช้า จะมีความขุ่นใกล้เคียงกับตอนหลังจาก sonication เสร็จ แต่ในระบบที่มีความคงตัวต่ำ suspension จะตกตะกอนอย่างรวดเร็ว จนด้านบนเป็นสารละลายใส ดังแสดงในรูปที่ 8

## 7. ผลการศึกษา Differential Scanning Calorimetry (DSC)

จากการทดลอง Differential Scanning Calorimetry (DSC) ได้เทอร์โมแกรมของยา Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 ของสารเดี่ยว ๆ ดังแสดงในรูปที่ 10 และยาเตรียมซิลิติดิสเพอร์ชัน ซึ่งมีอัตราส่วนของ Ibuprofen : L-HPC : Gelucire 44/14 ต่าง ๆ พบว่าระบบ solid dispersion ทุกสัดส่วนที่ให้อนุภาคนาโนปาร์ติเคิล จะไม่พบ peak ของยา Ibuprofen ดังแสดงในรูปที่ 11, 12 และ 13

## 8. ผลการศึกษา Fourier transform Infrared (FTIR) Spectrometry

ผลการศึกษา IR Spectrum ของตัวยา Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 แต่ละตัว เดี่ยวๆ แสดงในรูปที่ 14, 15 และ 16 ตามลำดับ สำหรับ IR Spectrum ของ Physical Mixture และ ยาเตรียมไซลิคดิสเพอร์ชันในอัตราส่วนต่างๆ แสดงในรูปที่ 17-28 พบว่า IR Spectrum ของทั้ง Physical Mixture และยาเตรียมไซลิคดิสเพอร์ชัน ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของตำแหน่ง IR peak เมื่อเปรียบเทียบกับ IR Spectrum ของวัตถุดิบตั้งต้น และเมื่อเปรียบเทียบดู IR Spectrum ระหว่าง Physical Mixture และยาเตรียมไซลิคดิสเพอร์ชันที่ประกอบด้วยสารชนิด เดียวกัน ในอัตราส่วนเท่ากัน ก็ไม่พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของตำแหน่ง IR peak เช่นกัน

ตารางที่ 1 สัดส่วนโดยน้ำหนักของสารในแต่ละตำรับ binary system ที่ใช้ศึกษาผลของปริมาณ L-HPC และ Gelucire 44/14 ที่มีต่อขนาดอนุภาคของยา Ibuprofen

Binary system		
Ibuprofen : L-HPC	น้ำหนักของสารที่แท้จริงโดยประมาณ (g)	
	Ibuprofen	L-HPC
1 : 0.125	1	0.125
1 : 0.25	1	0.25
1 : 0.5	1	0.5
1 : 0.75	1	0.75
1 : 1	1	1
1 : 1.25	1	1.25
1 : 1.5	1	1.5
1 : 2	1	2
1 : 3	0.5	1.5
1 : 5	0.5	2.5
Ibuprofen : Gelucire 44/14	น้ำหนักของสารที่แท้จริงโดยประมาณ (g)	
	Ibuprofen	Gelucire 44/14
1 : 0.125	1	0.125
1 : 0.25	1	0.25
1 : 0.5	1	0.5
1 : 0.75	1	0.75
1 : 1	1	1
1 : 1.25	1	1.25
1 : 1.5	1	1.5
1 : 2	1	2
1 : 3	0.5	1.5
1 : 5	0.5	2.5

ตารางที่ 2 สัดส่วนโดยน้ำหนักของสารในแต่ละตำรับ ternary system ที่ใช้ศึกษาผลของปริมาณ L-HPC และ Gelucire 44/14 ที่มีต่อขนาดอนุภาคของยา Ibuprofen

Ternary system			
Ibuprofen : L-HPC : Gelucire 44/14	น้ำหนักของสารที่แท้จริงโดยประมาณ (g)		
	Ibuprofen	L-HPC	Gelucire 44/14
1 : 0.125 : 0.125	1	0.125	0.125
1 : 0.25 : 0.25	1	0.25	0.25
1 : 0.5 : 0.5	1	0.5	0.5
1 : 0.75 : 0.75	1	0.75	0.75
1 : 1 : 1	1	1	1
1 : 1.25 : 1.25	1	1.25	1.25
1 : 1.5 : 1.5	1	1.5	1.5
1 : 2 : 2	1	2	2
1 : 3 : 3	0.5	1.5	1.5
1 : 5 : 5	0.5	2.5	2.5

ตารางที่ 3 สัดส่วนโดยน้ำหนักของสารในแต่ละตำรับ ที่ใช้ศึกษาผลของปริมาณสารแต่ละชนิด ที่มี  
ต่อขนาดอนุภาคยา Ibuprofen

Ibuprofen : L-HPC : Gelucire 44/14	น้ำหนักของสารที่แท้จริงโดยประมาณ (g)		
	Ibuprofen	L-HPC	Gelucire 44/14
<i>ศึกษาผลของปริมาณ L-HPC</i>			
1 : 0.25 : 1	1	0.25	1
1 : 0.5 : 1	1	0.5	1
1 : 1 : 1	1	1	1
<i>ศึกษาผลของปริมาณ Gelucire 44/14</i>			
1 : 1 : 0.25	1	1	0.25
1 : 1 : 0.5	1	1	0.5
1 : 1 : 1	1	1	1
<i>ศึกษาผลของปริมาณ Ibuprofen</i>			
0.25 : 1 : 1	0.25	1	1
0.5 : 1 : 1	0.5	1	1
1 : 1 : 1	1	1	1



ตารางที่ 4 สัดส่วนโดยน้ำหนักของสาร ที่นำมาศึกษาคุณสมบัติทางความร้อนด้วย Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Ibuprofen : HPC : Gelucire	
Physical mixture	Solid dispersion
0.5 : 1 : 0	0.5 : 1 : 0
1 : 1 : 0	1 : 1 : 0
0.5 : 0 : 1	0.5 : 0 : 1
1 : 0 : 1	1 : 0 : 1
0.5 : 1 : 1	0.5 : 1 : 1
1 : 1 : 1	1 : 1 : 1

ตารางที่ 5 ผลของปริมาณ L-HPC ที่มีต่อขนาดอนุภาคยา Ibuprofen ในระบบ binary systems ที่ประกอบด้วย Ibuprofen และ L-HPC เมื่อวัดขนาดอนุภาคหลัง sonication ทันที

สัดส่วน Ibu:HPC	ปริมาณสารโดยประมาณ (g)			ครั้งที่ 1			ครั้งที่ 2			ครั้งที่ 3			เฉลี่ย	
	Ibuprofen	HPC	Gelucire	M.D. (nm)	S.D. (nm)	P.I.	M.D. (nm)	S.D. (nm)	P.I.	M.D. (nm)	S.D. (nm)	P.I.	M.D. (nm)	S.D.
1:0.125	1	0.125	-	>10000	NED	0.82	>10000	NED	0.97	>10000	NED	0.85	>10000	NED
1:0.25	1	0.25	-	>10000	NED	-0.56	>10000	NED	-0.65	>10000	NED	-0.45	>10000	NED
1:0.5	1	0.5	-	>10000	NED	-0.19	>10000	NED	-0.27	>10000	NED	0.33	>10000	NED
1:0.75	1	0.75	-	>10000	SW	-13.3	>10000	NED	0.95	>10000	NED	0.73	>10000	NED
1:1	1	1	-	>10000	NED	1.1	>10000	NED	-0.97	>10000	NED	1.13	>10000	NED
1:1.25	1	1.25	-	>10000	NED	0.91	>10000	NED	0.77	>10000	NED	0.89	>10000	NED
1:1.5	1	1.5	-	>10000	NED	0.94	>10000	NED	1	>10000	NED	1	>10000	NED
1:2	1	2	-	>10000	NED	-0.43	>10000	NED	0.96	>10000	NED	0.99	>10000	NED
1:3	0.5	1.5	-	>10000	NED	0.68	>10000	NED	0.59	>10000	NED	0.98	>10000	NED
1:5	0.5	2.5	-	>10000	NED	0.46	>10000	NED	-1.9	>10000	NED	-1.9	>10000	NED

ตารางที่ 6 ผลของปริมาณ Gelucire 44/14 ที่มีต่อขนาดอนุภาคยา Ibuprofen ในระบบ binary systems ที่ประกอบด้วย Ibuprofen และ Gelucire 44/14 เมื่อวัดขนาดอนุภาคหลัง sonication ทันที

สัดส่วน Ibu:HPC	ปริมาณสารโดยประมาณ (g)			ครั้งที่ 1			ครั้งที่ 2			ครั้งที่ 3			เฉลี่ย	
	Ibuprofen	HPC	Gelucire	M.D. (nm)	S.D. (nm)	P.I.	M.D. (nm)	S.D. (nm)	P.I.	M.D. (nm)	S.D. (nm)	P.I.	M.D. (nm)	S.D.
1:0.125	1	-	0.125	>10000	SW	-1.9	>10000	SW	-2.3	>10000	NED	1.5	>10000	NED
1:0.25	1	-	0.25	>10000	SW	-2.5	>10000	SW	-2.9	>10000	SW	-1.9	>10000	NED
1:0.5	1	-	0.5	6,320	NED	1.1	5,540	NED	0.98	5,630	NED	1.2	5,830	426.73
1:0.75	1	-	0.75	>10000	NED	-1.6	>10000	NED	-0.87	>10000	NED	-2.1	>10000	NED
1:1	1	-	1	154	B	0.87	174	B	0.56	182	B	0.65	170	14.42
1:1.25	1	-	1.25	320	B	0.54	307	B	0.96	285	B	0.77	304	17.69
1:1.5	1	-	1.5	>10000	NED	0.98	>10000	NED	0.78	>10000	NED	1.1	>10000	NED
1:2	1	-	2	>10000	NED	0.84	>10000	NED	0.95	>10000	NED	1.1	>10000	NED
1:3	0.5	-	1.5	242	B	0.49	244	B	0.48	246	B	0.46	244	2
1:5	0.5	-	2.5	342	B	0.71	324	B	0.71	350	B	0.66	339	13.32

ตารางที่ 7 ผลของปริมาณ L-HPC และ Gelucire 44/14 ที่มีต่อขนาดอนุภาคยา Ibuprofen ในระบบ ternary systems ที่ประกอบด้วย Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 เมื่อวัดขนาดอนุภาคหลัง sonication ทันที

สัดส่วน Ibu:HPC:Gel	ปริมาณสารโดยประมาณ (g)			ครั้งที่ 1			ครั้งที่ 2			ครั้งที่ 3			เฉลี่ย	
	Ibuprofen	HPC	Gelucire	M.D. (nm)	S.D. (nm)	P.I.	M.D. (nm)	S.D. (nm)	P.I.	M.D. (nm)	S.D. (nm)	P.I.	M.D. (nm)	S.D.
1:0.125:0.125	1	0.125	0.125	>10,000	NED	-0.39	>10,000	NED	-0.37	>10,000	NED	-1.2	>10,000	NED
1:0.25:0.25	1	0.25	0.25	>10,000	NED	0.097	>10,000	NED	0.12	>10,000	NED	-0.1	>10,000	NED
1:0.5:0.5	1	0.5	0.5	>10,000	NED	0.98	>10,000	NED	0.97	>10,000	NED	0.95	>10,000	NED
1:0.75:0.75	1	0.75	0.75	>10,000	NED	0.16	>10,000	NED	0.35	>10,000	NED	0.19	>10,000	NED
1:1:1	1	1	1	220	78	0.25	229	67	0.42	211	B	0.35	220	9
1:1.25:1.25	1	1.25	1.25	147	45	0.31	104	B	0.47	115	B	0.65	122	22.34
1:1.5:1.5	1	1.5	1.5	308	B	0.44	312	B	0.45	351	B	0.58	324	23.76
1:2:2	1	2	2	329	B	0.67	328	B	0.58	333	B	0.58	330	2.64
1:3:3	0.5	1.5	1.5	154	B	0.47	177	B	0.6	159	B	0.58	163	12.1
1:5:5	0.5	2.5	2.5	56.7	B	0.7	73.3	B	0.87	61.1	B	0.71	63.7	8.6

**ตารางที่ 8** ผลของปริมาณ L-HPC ที่มีต่อขนาดอนุภาคยา Ibuprofen ในระบบ ternary systems ที่ประกอบด้วย Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 เมื่อวัดขนาดอนุภาคหลัง sonication ทันที

สัดส่วน Ibu:HPC:Gel	ปริมาณสารโดยประมาณ (g)			ครั้งที่	Particle diameter (nm)			P.I.
	Ibuprofen	HPC	Gelucire		mean	95% limits	S.D.	
1 : 0.25 : 1	1	0.25	1	1	>10,000	8,400-15,900	NED	0.97
				2	>10,000	14,700-40,300	NED	0.87
				3	>10,000	17,600-62,400	NED	-0.29
				mean ± S.D.	>10,000		NED	
1 : 0.5 : 1	1	0.5	1	1	>10,000	9,360-18,600	NED	1
				2	>10,000	10,800-23,100	NED	1.2
				3	>10,000	18,500-74,800	NED	-0.8
				mean ± S.D.	>10,000		NED	
1 : 1 : 1	1	1	1	1	220	210-230	78	0.25
				2	229	220-235	67	0.42
				3	211	205-220	B	0.35
				mean ± S.D.	220		9	

ตารางที่ 9 ผลของปริมาณ Gelucire 44/14 ที่มีต่อขนาดอนุภาคยา Ibuprofen ในระบบ ternary systems ที่ประกอบด้วย Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 เมื่อวัดขนาดอนุภาคหลัง sonication ทั้งนี้

สัดส่วน Ibu:HPC:Gel	ปริมาณสารโดยประมาณ (g)			ครั้งที่	Particle diameter (nm)			P.I.
	Ibuprofen	HPC	Gelucire		mean	95% limits	S.D.	
1 : 1 : 0.25	1	1	0.25	1	>10,000	16,100-48,900	NED	0.33
				2	>10,000	17,100-57,400	NED	0.34
				3	>10,000	17,700-63,300	NED	0.27
				mean ± S.D.	>10,000			
1 : 1 : 0.5	1	1	0.5	1	>10,000	10,100-21,000	NED	1
				2	>10,000	12,700-30,300	NED	0.69
				3	>10,000	18,500-76,200	SW	-5.2
				mean ± S.D.	>10,000			
1 : 1 : 1	1	1	1	1	220	210-230	78	0.25
				2	229	220-235	67	0.42
				3	211	205-220	B	0.35
				mean ± S.D.	220 ± 9			

ตารางที่ 10 ผลของปริมาณ Ibufrofen ที่มีต่อขนาดอนุภาคยา Ibufrofen ในระบบ ternary systems ที่ประกอบด้วย Ibufrofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 เมื่อวัดขนาดอนุภาคหลัง sonication ทันที

สัดส่วน	ปริมาณสารโดยประมาณ (g)			ครั้งที่	Particle diameter (nm)			P.I.
	Ibu:HPC:Gel	Ibufrofen	HPC		Gelucire	mean	95% limits	
0.25 : 1 : 1	0.25	1	1	1	>10,000	12,400-29,400	NED	0.93
				2	>10,000	17,200-58,100	NED	0.73
				3	>10,000	8,620-16,500	NED	1.1
				mean ± S.D.	>10,000			
0.5 : 1 : 1	0.5	1	1	1	189	182-196	B	0.38
				2	194	186-201	B	0.35
				3	198	190-206	B	0.43
				mean ± S.D.	193.7 ± 4.51			
1 : 1 : 1	1	1	1	1	220	210-230	78	0.25
				2	229	220-235	67	0.42
				3	211	205-220	B	0.35
				mean ± S.D.	220 ± 9			

ตารางที่ 11 ผลของ ANOVA test จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับโซลิดดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:0.125, 1:0.25, 1:0.5, 1:0.75, 1:1, 1:1.25, 1:1.5, 1:2, 1:3 และ 1:5

Source of Variation	Sum of Squares	Degree of Freedom	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	6E+008	9	70225054.222	3841.584	.000
Within Groups	365604.67	20	18280.233		
Total	6E+008	29			



ตารางที่ 12 ผลของ LSD ที่  $p=0.05$  จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิล  
 ที่เตรียมจากตำรับโซลิดดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen และ  
 Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:0.125, 1:0.25, 1:0.5, 1:0.75, 1:1, 1:1.25, 1:1.5,  
 1:2, 1:3 และ 1:5

(I) ratio	(J) ratio	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1:0.125	1:0.25	.000	110.394	1.000	-230.28	230.28
	1:0.5	4170.000*	110.394	.000	3939.72	4400.28
	1:0.75	.000	110.394	1.000	-230.28	230.28
	1:1	9830.000*	110.394	.000	9599.72	10060.28
	1:1.25	9696.000*	110.394	.000	9465.72	9926.28
	1:1.5	.000	110.394	1.000	-230.28	230.28
	1:2	.000	110.394	1.000	-230.28	230.28
	1:3	9756.000*	110.394	.000	9525.72	9986.28
	1:5	9661.333*	110.394	.000	9431.06	9891.61
1:0.25	1:0.125	.000	110.394	1.000	-230.28	230.28
	1:0.5	4170.000*	110.394	.000	3939.72	4400.28
	1:0.75	.000	110.394	1.000	-230.28	230.28
	1:1	9830.000*	110.394	.000	9599.72	10060.28
	1:1.25	9696.000*	110.394	.000	9465.72	9926.28
	1:1.5	.000	110.394	1.000	-230.28	230.28
	1:2	.000	110.394	1.000	-230.28	230.28
	1:3	9756.000*	110.394	.000	9525.72	9986.28
	1:5	9661.333*	110.394	.000	9431.06	9891.61
1:0.5	1:0.125	-4170.000*	110.394	.000	-4400.28	-3939.72
	1:0.25	-4170.000*	110.394	.000	-4400.28	-3939.72
	1:0.75	-4170.000*	110.394	.000	-4400.28	-3939.72
	1:1	5660.000*	110.394	.000	5429.72	5890.28
	1:1.25	5526.000*	110.394	.000	5295.72	5756.28
	1:1.5	-4170.000*	110.394	.000	-4400.28	-3939.72
	1:2	-4170.000*	110.394	.000	-4400.28	-3939.72
	1:3	5586.000*	110.394	.000	5355.72	5816.28
	1:5	5491.333*	110.394	.000	5261.06	5721.61

ตารางที่ 12 (ต่อ)

(I) ratio	(J) ratio	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1:0.75	1:0.125	.000	110.394	1.000	-230.28	230.28
	1:0.25	.000	110.394	1.000	-230.28	230.28
	1:0.5	4170.000*	110.394	.000	3939.72	440.28
	1:1	9830.000*	110.394	.000	9599.72	10060.28
	1:1.25	9696.000*	110.394	.000	9465.72	9926.28
	1:1.5	.000	110.394	1.000	-230.28	230.28
	1:2	.000	110.394	1.000	-230.28	230.28
	1:3	9756.000*	110.394	.000	9525.72	9986.28
	1:5	9661.333*	110.394	.000	9431.06	9891.61
1:1	1:0.125	-9830.000*	110.394	.000	-10060.28	-9599.72
	1:0.25	-9830.000*	110.394	.000	-10060.28	-9599.72
	1:0.5	-5660.000*	110.394	.000	-5890.28	-5429.72
	1:0.75	-9830.000*	110.394	.000	-10060.28	-9599.72
	1:1.25	-134.000	110.394	.239	-364.28	96.28
	1:1.5	-9830.000*	110.394	.000	-10060.28	-9599.72
	1:2	-9830.000*	110.394	.000	-10060.28	-9599.72
	1:3	-74.000	110.394	.510	-304.28	156.28
	1:5	-168.667	110.394	.142	-398.94	61.61
1:2	1:0.125	.000	110.394	1.000	-230.28	230.28
	1:0.25	.000	110.394	1.000	-230.28	230.28
	1:0.5	4170.000*	110.394	.000	3939.72	4400.28
	1:0.75	.000	110.394	1.000	-230.28	230.28
	1:1	9830.000*	110.394	.000	9599.72	10060.28
	1:1.25	9696.000*	110.394	.000	9465.72	9926.28
	1:1.5	.000	110.394	1.000	-230.28	230.28
	1:3	9756.000*	110.394	.000	9525.72	9986.28
	1:5	9661.333*	110.394	.000	9431.06	9891.61
1:3	1:0.125	-9756.000*	110.394	.000	-9986.28	-9525.72
	1:0.25	-9756.000*	110.394	.000	-9986.28	-9525.72
	1:0.5	-5586.000*	110.394	.000	-5816.28	-5355.72
	1:0.75	-9756.000*	110.394	.000	-9986.28	-9525.72
	1:1	74.000	110.394	.510	-156.28	304.28
	1:1.25	-60.000	110.394	.593	-290.28	170.28
	1:1.5	-9756.000*	110.394	.000	-9986.28	-9525.72
	1:2	-9756.000*	110.394	.000	-9986.28	-9525.72
	1:5	-94.667	110.394	.401	-324.94	135.61

ตารางที่ 12 (ต่อ)

(I) ratio	(J) ratio	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1:5	1:0.125	-9661.333*	110.394	.000	-9891.61	-9431.06
	1:0.25	-9661.333*	110.394	.000	-9891.61	-9431.06
	1:0.5	-5491.333*	110.394	.000	-5721.61	-5261.06
	1:0.75	-9661.333*	110.394	.000	-9891.61	-9431.06
	1:1	168.667	110.394	.142	-61.61	398.94
	1:1.25	34.667	110.394	.757	-195.61	264.94
	1:1.5	-9661.333*	110.394	.000	-9891.61	-9431.06
	1:2	-9661.333*	110.394	.000	-9891.61	-9431.06
	1:3	94.667	110.394	.401	-135.61	324.94

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

ตารางที่ 13 ผลของ ANOVA test จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับโซลิดดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:0.125:0.125, 1:0.25:0.25, 1:0.5:0.5, 1:0.75:0.75, 1:1:1, 1:1.25:1.25, 1:1.5:1.5, 1:2:2, 1:3:3 และ 1:5:5

Source of Variation	Sum of Squares	Degree of Freedom	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	7E+008	9	76783524.972	583922.89	.000
Within Groups	2629.920	20	131.496		
Total	7E+008	29			

ตารางที่ 14 ผลของ LSD ที่  $p=0.05$  จากการศึกษาวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับไซลิคดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:0.125:0.125, 1:0.25:0.25, 1:0.5:0.5, 1:0.75:0.75, 1:1:1, 1:1.25:1.25, 1:1.5:1.5, 1:2:2, 1:3:3 และ 1:5:5

(I) ratio	(J) ratio	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1:0.125:0.125	1:0.25:0.25	.000	9.363	1.000	-19.53	19.53
	1:0.5:0.5	.000	9.363	1.000	-19.53	19.53
	1:0.75:0.75	.000	9.363	1.000	-19.53	19.53
	1:1:1	9776.667*	9.363	.000	9757.14	9796.20
	1:1.25:1.25	9878.000*	9.363	.000	9858.47	9897.53
	1:1.5:1.5	9676.333*	9.363	.000	9656.80	9695.86
	1:2:2	9670.000*	9.363	.000	9650.47	9689.53
	1:3:3	9836.667*	9.363	.000	9817.14	9856.20
	1:5:5	9936.300*	9.363	.000	9916.77	9955.83
1:0.25:0.25	1:0.125:0.125	.000	9.363	1.000	-19.53	19.53
	1:0.5:0.5	.000	9.363	1.000	-19.53	19.53
	1:0.75:0.75	.000	9.363	1.000	-19.53	19.53
	1:1:1	9776.667*	9.363	.000	9757.14	9796.20
	1:1.25:1.25	9878.000*	9.363	.000	9858.47	9897.53
	1:1.5:1.5	9676.333*	9.363	.000	9656.80	9695.86
	1:2:2	9670.000*	9.363	.000	9650.47	9689.53
	1:3:3	9836.667*	9.363	.000	9817.14	9856.20
	1:5:5	9936.300*	9.363	.000	9916.77	9955.83
1:0.5:0.5	1:0.125:0.125	.000	9.363	1.000	-19.53	19.53
	1:0.25:0.25	.000	9.363	1.000	-19.53	19.53
	1:0.75:0.75	.000	9.363	1.000	-19.53	19.53
	1:1:1	9776.667*	9.363	.000	9757.14	9796.20
	1:1.25:1.25	9878.000*	9.363	.000	9858.47	9897.53
	1:1.5:1.5	9676.333*	9.363	.000	9656.80	9695.86
	1:2:2	9670.000*	9.363	.000	9650.47	9689.53
	1:3:3	9836.667*	9.363	.000	9817.14	9856.20
	1:5:5	9936.300*	9.363	.000	9916.77	9955.83

ตารางที่ 14 (ต่อ)

(I) ratio	(J) ratio	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1:0.75:0.75	1:0.125:0.125	.000	9.363	1.000	-19.53	19.53
	1:0.25:0.25	.000	9.363	1.000	-19.53	19.53
	1:0.5:0.5	.000	9.363	1.000	-19.53	19.53
	1:1:1	9776.667*	9.363	.000	9757.14	9796.20
	1:1.25:1.25	9878.000*	9.363	.000	9858.47	9897.53
	1:1.5:1.5	9676.333*	9.363	.000	9656.80	9695.86
	1:2:2	9670.000*	9.363	.000	9650.47	9689.53
	1:3:3	9836.667*	9.363	.000	9817.14	9856.20
1:5:5	9936.300*	9.363	.000	9916.77	9955.83	
1:1:1	1:0.125:0.125	-9776.667*	9.363	.000	-9796.20	-9757.14
	1:0.25:0.25	-9776.667*	9.363	.000	-9796.20	-9757.14
	1:0.5:0.5	-9776.667*	9.363	.000	-9796.20	-9757.14
	1:0.75:0.75	-9776.667*	9.363	.000	-9796.20	-9757.14
	1:1.25:1.25	101.333*	9.363	.000	81.80	120.86
	1:1.5:1.5	-100.333*	9.363	.000	-119.86	-80.80
	1:2:2	-106.667*	9.363	.000	-126.20	-87.14
	1:3:3	60.000*	9.363	.000	40.47	79.53
1:5:5	159.633*	9.363	.000	140.10	179.16	
1:2:2	1:0.125:0.125	-9670.000*	9.363	.000	-9689.53	-9650.47
	1:0.25:0.25	-9670.000*	9.363	.000	-9689.53	-9650.47
	1:0.5:0.5	-9670.000*	9.363	.000	-9689.53	-9650.47
	1:0.75:0.75	-9670.000*	9.363	.000	-9689.53	-9650.47
	1:1:1	106.667*	9.363	.000	87.14	126.20
	1:1.25:1.25	208.000*	9.363	.000	188.47	227.53
	1:1.5:1.5	6.333	9.363	.507	-13.20	25.86
	1:3:3	166.667*	9.363	.000	147.14	186.20
1:5:5	266.300*	9.363	.000	246.77	285.83	
1:3:3	1:0.125:0.125	-9836.667*	9.363	.000	-9856.20	-9817.14
	1:0.25:0.25	-9836.667*	9.363	.000	-9856.20	-9817.14
	1:0.5:0.5	-9836.667*	9.363	.000	-9856.20	-9817.14
	1:0.75:0.75	-9836.667*	9.363	.000	-9856.20	-9817.14
	1:1:1	-60.000*	9.363	.000	-79.53	-40.47
	1:1.25:1.25	41.333*	9.363	.000	21.80	60.86
	1:1.5:1.5	-160.333*	9.363	.000	-179.86	-140.80
	1:2:2	-166.667*	9.363	.000	-186.20	-147.14
1:5:5	99.633*	9.363	.000	80.10	119.16	

ตารางที่ 14 (ต่อ)

(I) ratio	(J) ratio	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1:5:5	1:0.125:0.125	-9936.300*	9.363	.000	-9955.83	-9916.77
	1:0.25:0.25	-9936.300*	9.363	.000	-9955.83	-9916.77
	1:0.5:0.5	-9936.300*	9.363	.000	-9955.83	-9916.77
	1:0.75:0.75	-9936.300*	9.363	.000	-9955.83	-9916.77
	1:1:1	-159.633*	9.363	.000	-179.16	-140.10
	1:1.25:1.25	-58.300*	9.363	.000	-77.83	-38.77
	1:1.5:1.5	-259.967*	9.363	.000	-279.50	-240.44
	1:2:2	-266.300*	9.363	.000	-285.83	-246.77
1:3:3	-99.633*	9.363	.000	-119.16	-80.10	

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

ตารางที่ 15 ผลของ ANOVA test จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับโซลิดดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:0.25:1, 1:0.5:1 และ 1:1:1

Source of Variation	Sum of Squares	Degree of Freedom	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2E+008	2	95648400.000	3542533.3	.000
Within Groups	162.000	6	27.000		
Total	2E+008	8			



**ตารางที่ 16** ผลของ LSD ที่  $p=0.05$  จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับไซลิคดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:0.25:1, 1:0.5:1 และ 1:1:1

(I) ratio	(J) ratio	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1:0.25:1	1:0.5:1	.000	4.243	1.000	-10.38	10.38
	1:1:1	9780.000*	4.243	.000	9769.62	9790.38
1:0.5:1	1:0.25:1	.000	4.243	1.000	-10.38	10.38
	1:1:1	9780.000*	4.243	.000	9769.62	9790.38
1:1:1	1:0.25:1	-9780.000*	4.243	.000	-9790.38	-9769.62
	1:0.5:1	-9780.000*	4.243	.000	-9790.38	-9769.62

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

ตารางที่ 17 ผลของ ANOVA test จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับโซลิดดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:1:0.25, 1:1:0.5 และ 1:1:1

Source of Variation	Sum of Squares	Degree of Freedom	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2E+008	2	95648400.000	3542533.3	.000
Within Groups	162.000	6	27.000		
Total	2E+008	8			

**ตารางที่ 18** ผลของ LSD ที่  $p=0.05$  จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับไซลิคดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:1:0.25, 1:1:0.5 และ 1:1:1

(I) ratio	(J) ratio	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1:0.25:1	1:0.5:1	.000	4.243	1.000	-10.38	10.38
	1:1:1	9780.000*	4.243	.000	9769.62	9790.38
1:0.5:1	1:0.25:1	.000	4.243	1.000	-10.38	10.38
	1:1:1	9780.000*	4.243	.000	9769.62	9790.38
1:1:1	1:0.25:1	-9780.000*	4.243	.000	-9790.38	-9769.62
	1:0.5:1	-9780.000*	4.243	.000	-9790.38	-9769.62

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

ตารางที่ 19 ผลของ ANOVA test จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับไซลิคดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 0.25:1:1, 0.5:1:1 และ 1:1:1

Source of Variation	Sum of Squares	Degree of Freedom	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2E+008	2	95906633.444	2839341.1	.000
Within Groups	202.667	6	33.778		
Total	2E+008	8			

**ตารางที่ 20** ผลของ LSD ที่  $p=0.05$  จากการวิเคราะห์ข้อมูลขนาดอนุภาคนาโนปาร์ติเคิลที่เตรียมจากตำรับไซลิคดิสเพอร์ชันที่มีอัตราส่วนของ Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 เท่ากับ 0.25:1:1, 0.5:1:1 และ 1:1:1

(I) ratio	(J) ratio	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
0.25:1:1	0.5:1:1	9806.333*	4.745	.000	9794.72	9817.94
	1:1:1	9780.000*	4.745	.000	9768.39	9791.61
1:0.5:1	1:0.25:1	-9806.333*	4.745	.000	-9817.94	-9794.72
	1:1:1	-26.333*	4.745	.001	-37.94	-14.72
1:1:1	1:0.25:1	-9780.000*	4.745	.000	-9791.61	-9768.39
	1:0.5:1	26.333*	4.745	.001	14.72	37.94

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

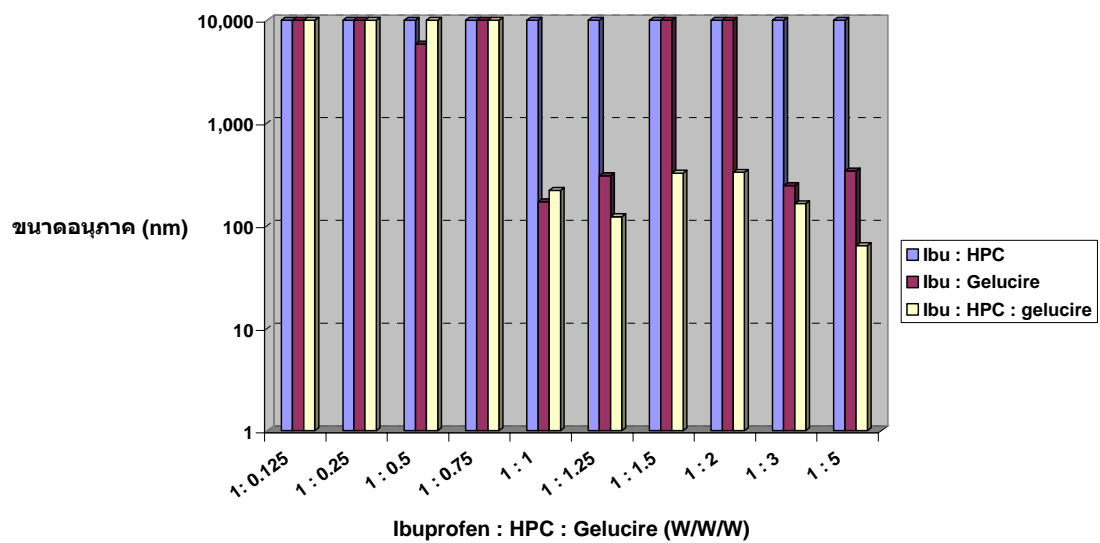


suspension ที่ได้จากโซลิดดิสเพอร์ชัน  
ที่ประกอบด้วย Ibuprofen, L-HPC และ  
Gelucire 44/14 ในอัตราส่วน 1:3:3

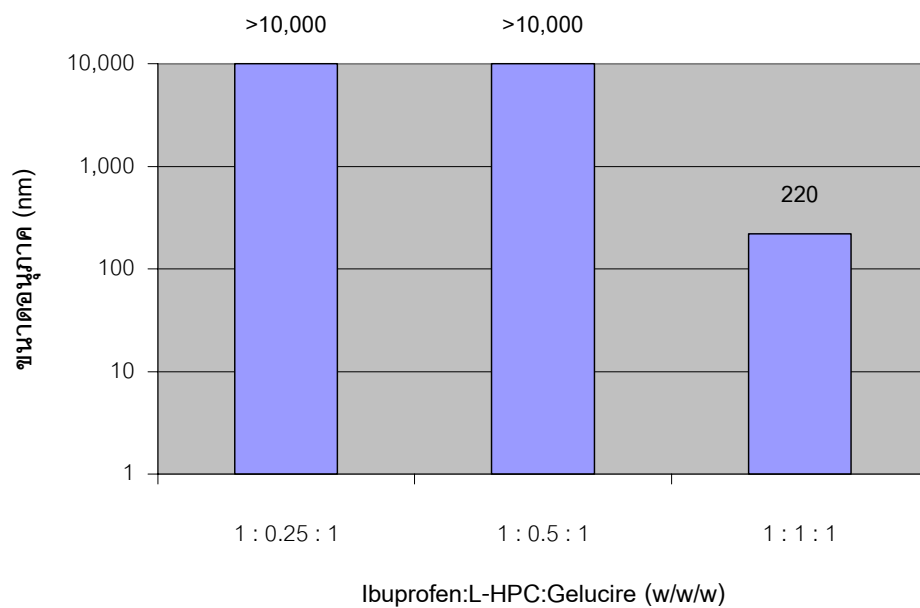


suspension ที่ได้จากโซลิดดิสเพอร์ชัน  
ที่ประกอบด้วย Ibuprofen, L-HPC และ  
Gelucire 44/14 ในอัตราส่วน 1:5:5

รูปที่ 1 ตัวอย่างลักษณะของ suspension ที่ได้จากการนำโซลิดดิสเพอร์ชันมากระจายตัวในน้ำ

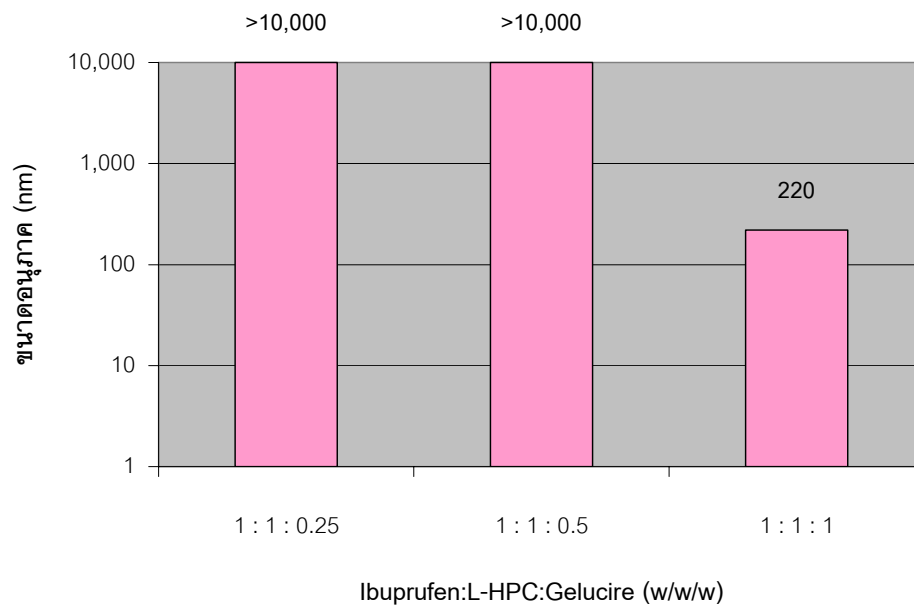


รูปที่ 2 ผลของปริมาณ L-HPC และ Gelucire 44/14 ต่อขนาดอนุภาคยา Ibuprofen

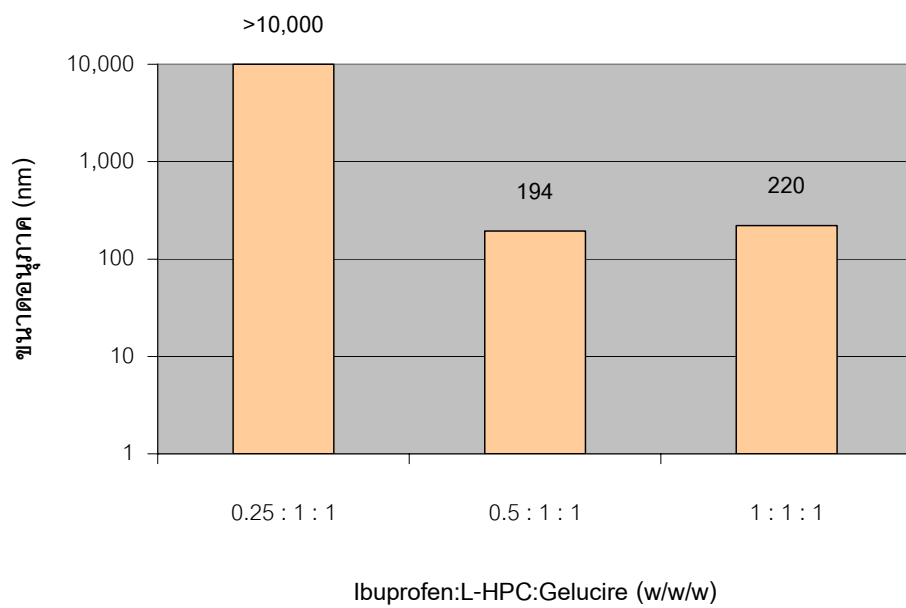


รูปที่ 3 ผลของปริมาณ L-HPC ต่อขนาดอนุภาคยา Ibuprofen

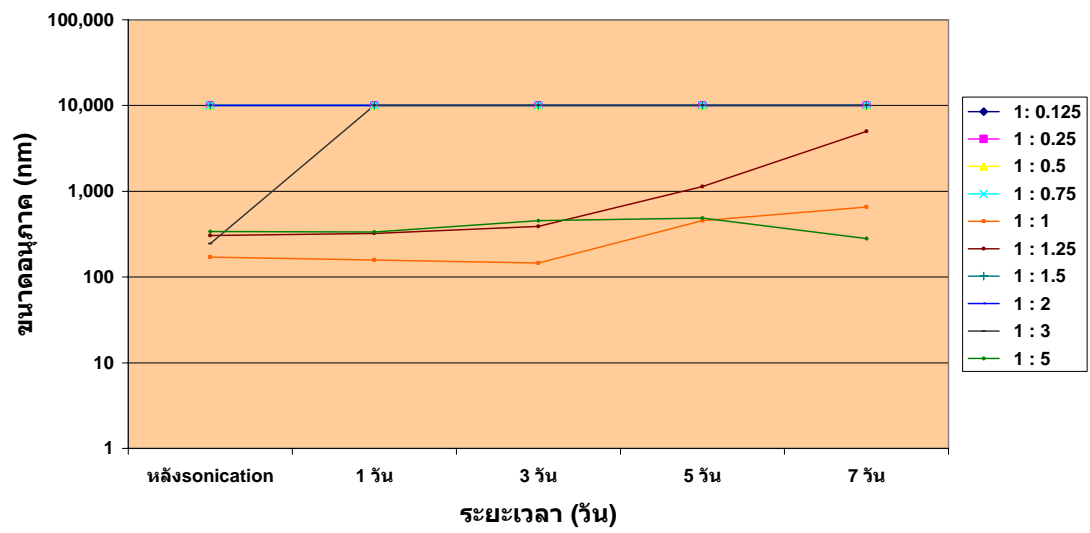




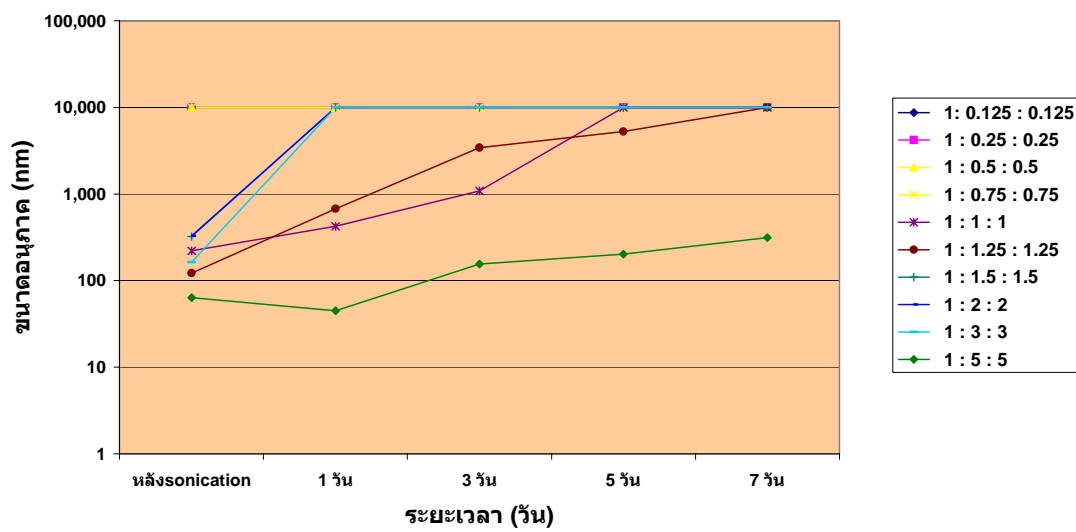
รูปที่ 4 ผลของปริมาณ Gelucire 44/14 ต่อขนาดอนุภาคยา Ibuprofen



รูปที่ 5 ผลของปริมาณ Ibuprofen ต่อขนาดอนุภาคยา Ibuprofen



รูปที่ 6 ความคงตัวของอนุภาคยา Ibuprofen ที่เตรียมจากระบบ binary system ของ Ibuprofen : Gelucire 44/14



รูปที่ 7 ความคงตัวของอนุภาคยา Ibuprofen ที่เตรียมจากระบบ ternary system ของ Ibuprofen : L-HPC : Gelucire 44/14



หลัง sonication



ตั้งทิ้งไว้ 1 วัน



ตั้งทิ้งไว้ 3 วัน



ตั้งทิ้งไว้ 5 วัน



ตั้งทิ้งไว้ 7 วัน

**รูปที่ 8** ตัวอย่างลักษณะของ suspension ที่มีความคงตัว



หลัง sonication



ตั้งทิ้งไว้ 1 วัน



ตั้งทิ้งไว้ 3 วัน

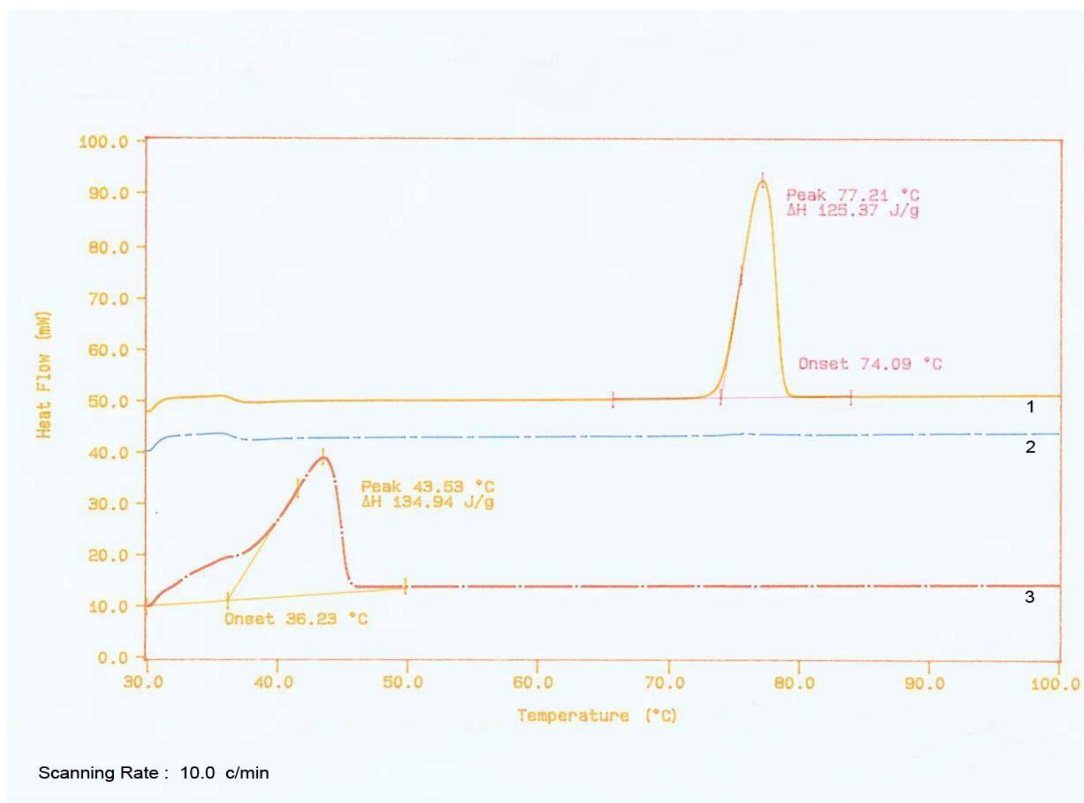


ตั้งทิ้งไว้ 5 วัน



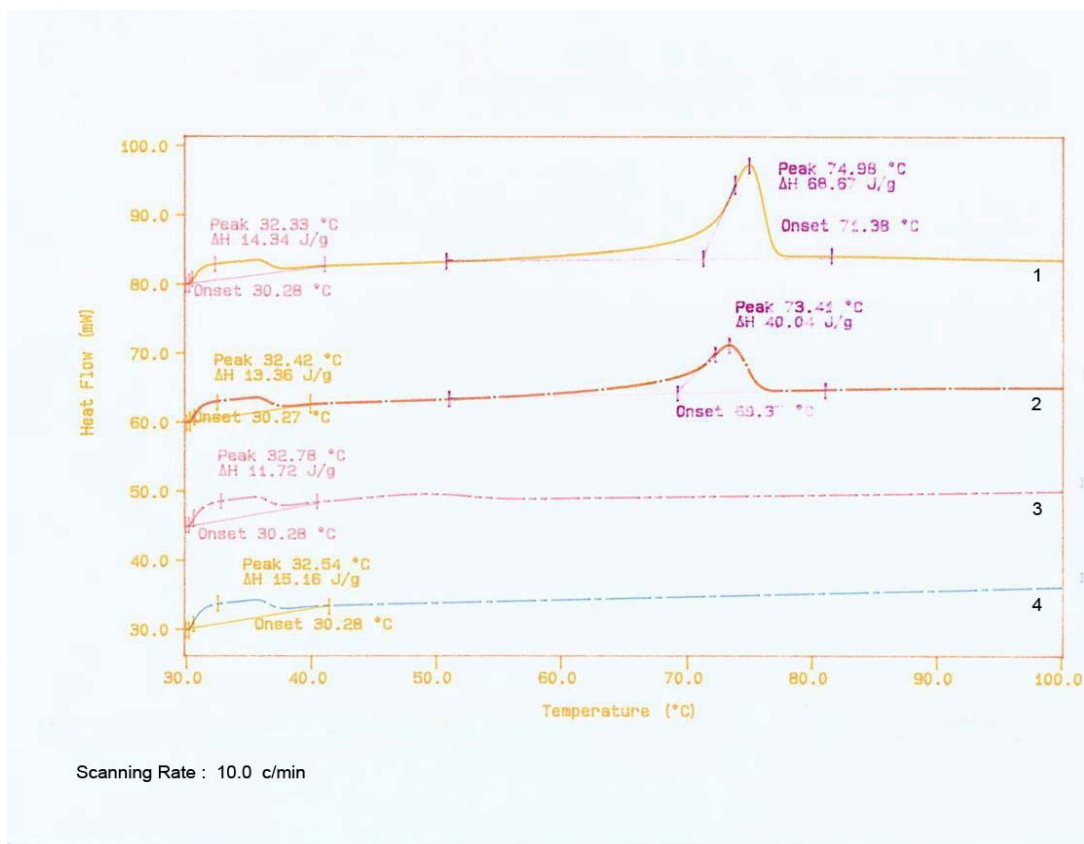
ตั้งทิ้งไว้ 7 วัน

รูปที่ 9 ตัวอย่างลักษณะของ suspension ที่ไม่มีความคงตัว



หมายเหตุ : 1 คือ Ibuprofen  
 2 คือ L-HPC  
 3 คือ Gelucire 44/14

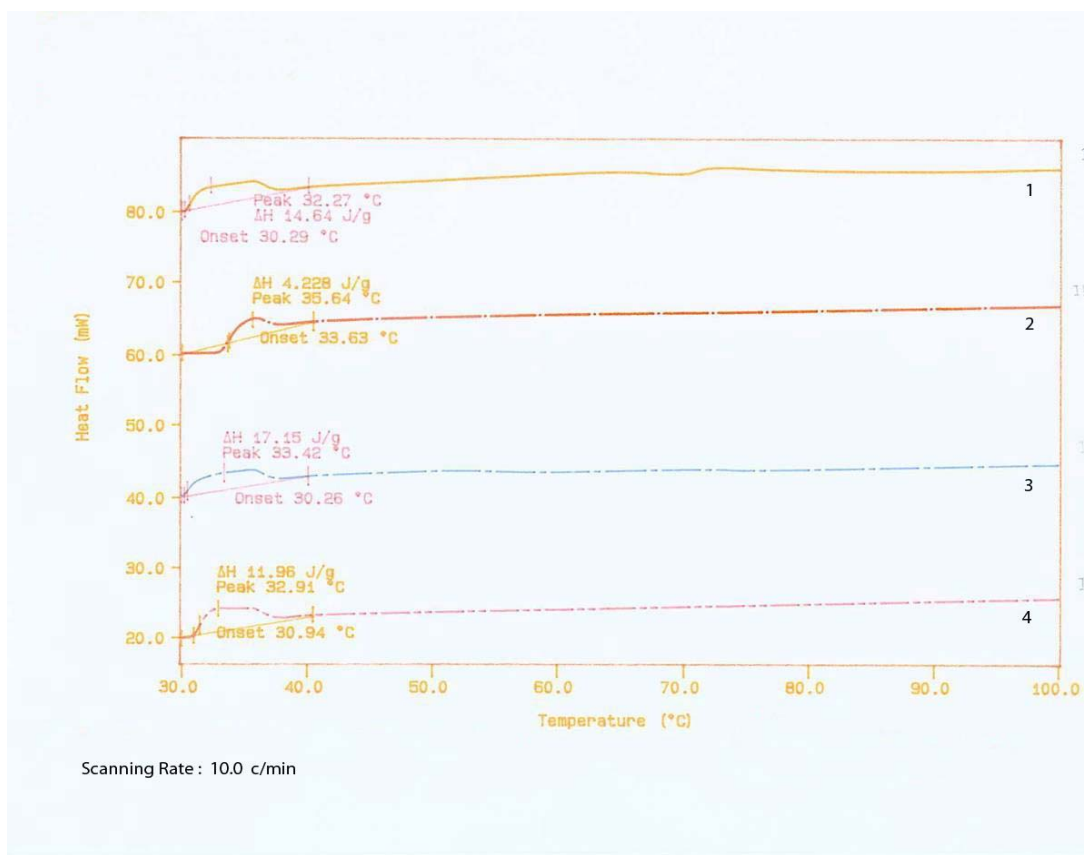
รูปที่ 10 DSC thermograms ของ Ibuprofen , L-HPC และ Gelucire 44/14



- หมายเหตุ : 1 คือ Physical Mixture ของ Ibuprofen : L-HPC เท่ากับ 1 : 1  
 2 คือ Physical Mixture ของ Ibuprofen : L-HPC เท่ากับ 0.5 : 1  
 3 คือ Solid Dispersion ของ Ibuprofen : L-HPC เท่ากับ 1 : 1  
 4 คือ Solid Dispersion ของ Ibuprofen : L-HPC เท่ากับ 0.5 : 1

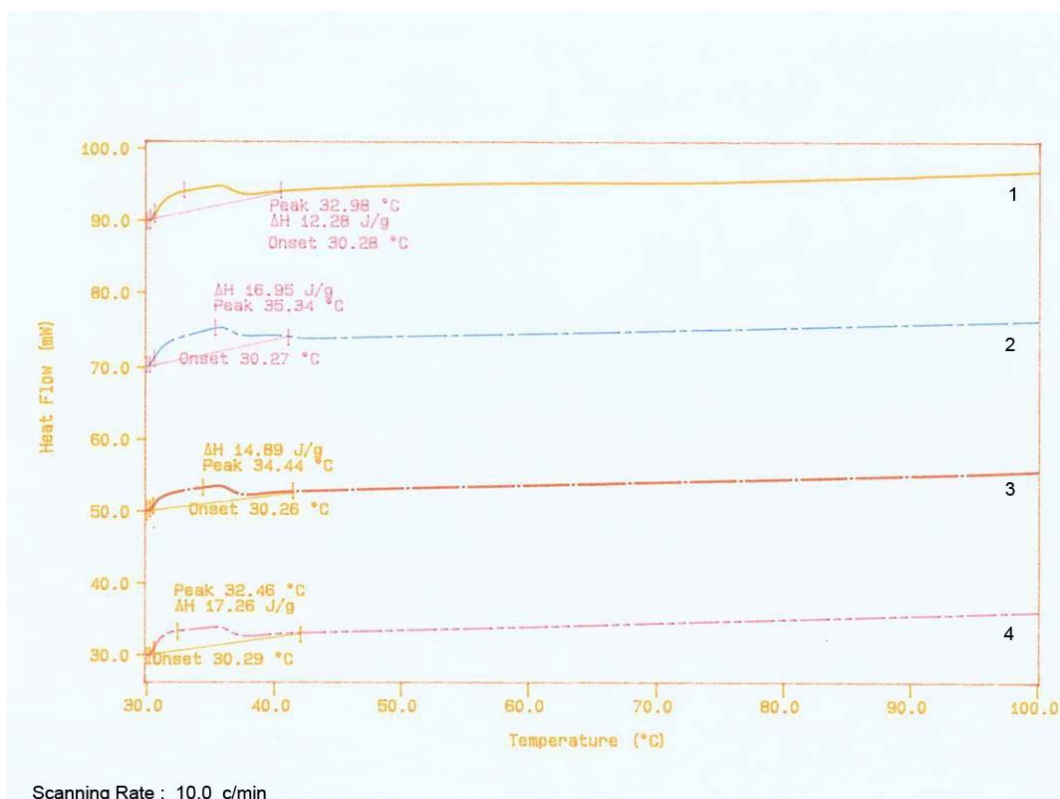
รูปที่ 11 DSC thermograms ของ Physical Mixture และ Solid Dispersion ที่ประกอบด้วย Ibuprofen และ L-HPC ในอัตราส่วน 1 : 1 และ 0.5 : 1





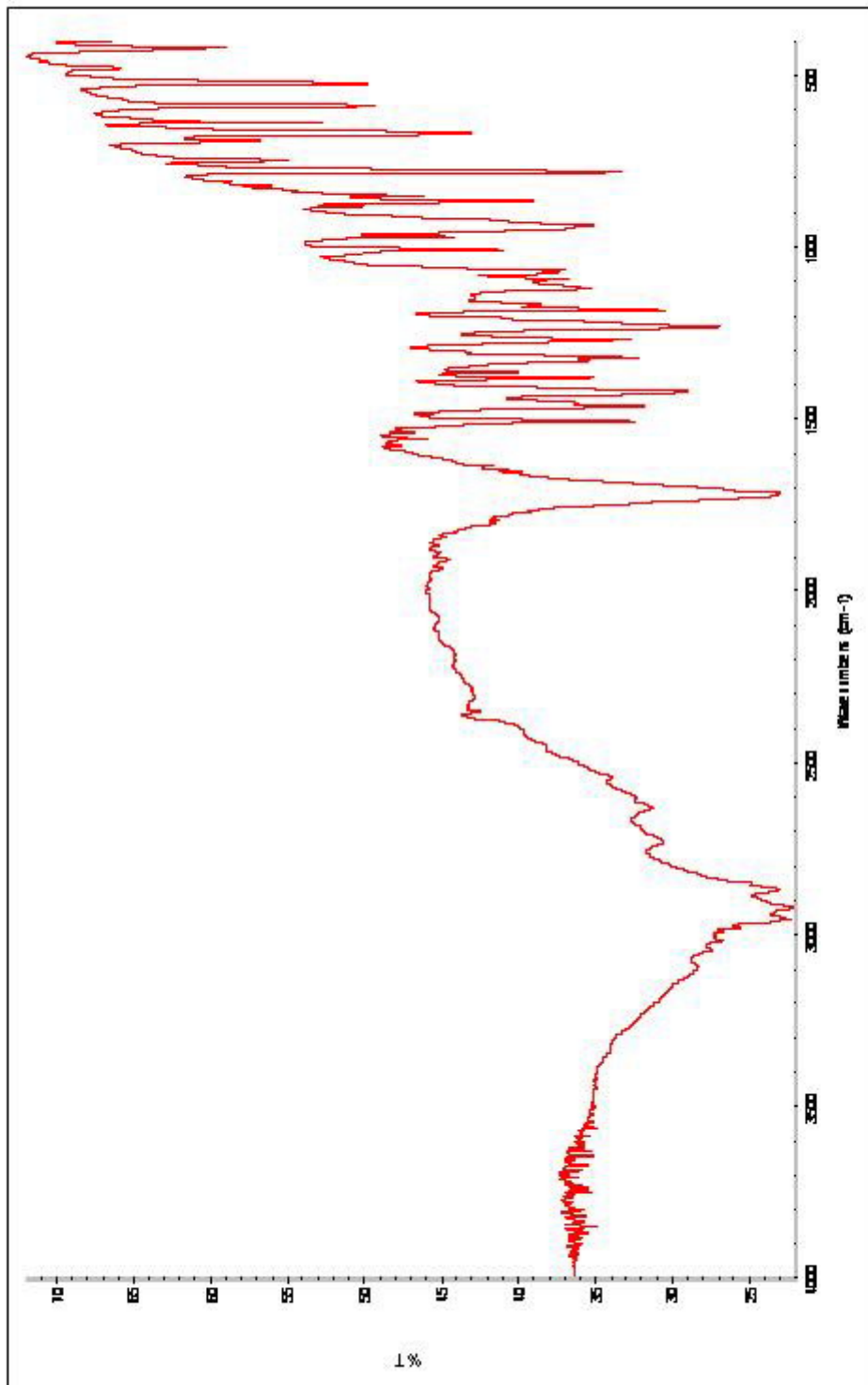
- หมายเหตุ : 1 คือ Physical Mixture ของ Ibuprofen : Gelucire 44/14 เท่ากับ 1 : 1  
 2 คือ Physical Mixture ของ Ibuprofen : Gelucire 44/14 เท่ากับ 0.5 : 1  
 3 คือ Solid Dispersion ของ Ibuprofen : Gelucire 44/14 เท่ากับ 1 : 1  
 4 คือ Solid Dispersion ของ Ibuprofen : Gelucire 44/14 เท่ากับ 0.5 : 1

รูปที่ 12 DSC thermograms ของ Physical Mixture และ Solid Dispersion ที่ประกอบด้วย Ibuprofen และ Gelucire 44/14 ในอัตราส่วน 1 : 1 และ 0.5 : 1

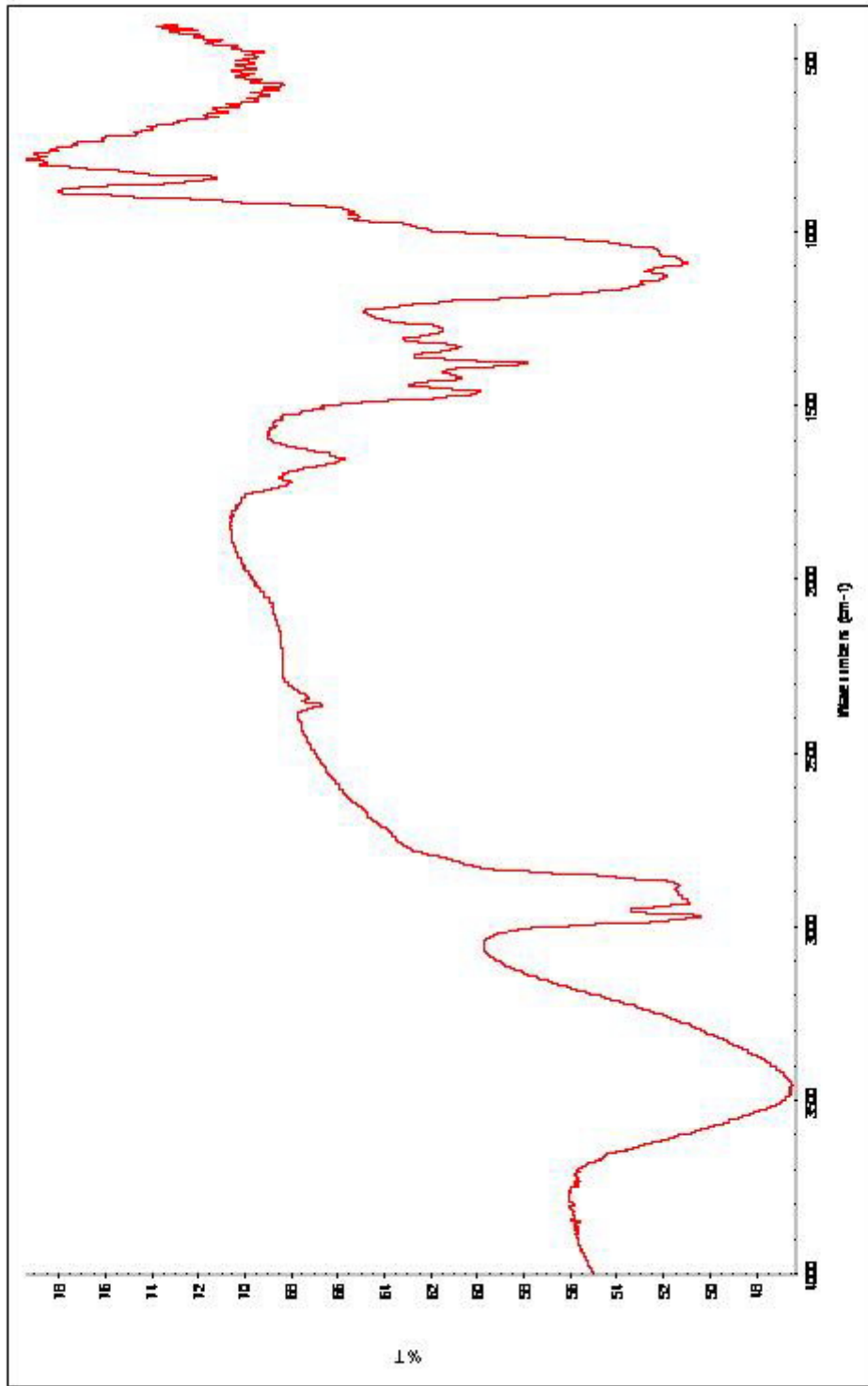


- หมายเหตุ : 1 คือ Physical Mixture ของ Ibuprofen : L-HPC : Gelucire 44/14 เท่ากับ 1 : 1 : 1  
 2 คือ Physical Mixture ของ Ibuprofen : L-HPC : Gelucire 44/14 เท่ากับ 0.5 : 1 : 1  
 3 คือ Solid Dispersion ของ Ibuprofen : L-HPC : Gelucire 44/14 เท่ากับ 1 : 1 : 1  
 4 คือ Solid Dispersion ของ Ibuprofen : L-HPC : Gelucire 44/14 เท่ากับ 0.5 : 1 : 1

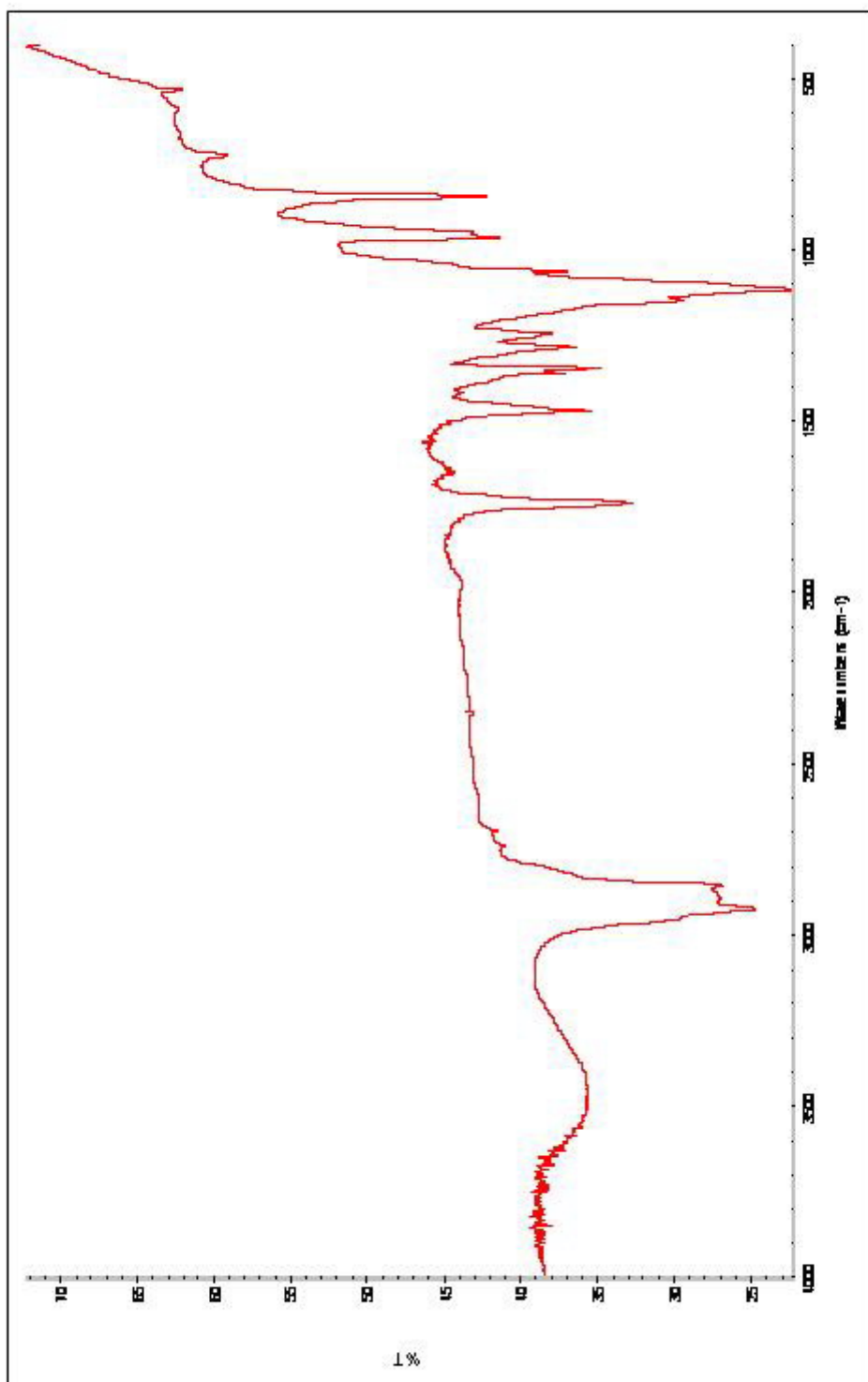
รูปที่ 13 DSC thermograms ของ Physical Mixture และ Solid Dispersion ที่ประกอบด้วย Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 ในอัตราส่วน 1 : 1 : 1 และ 0.5 : 1 : 1



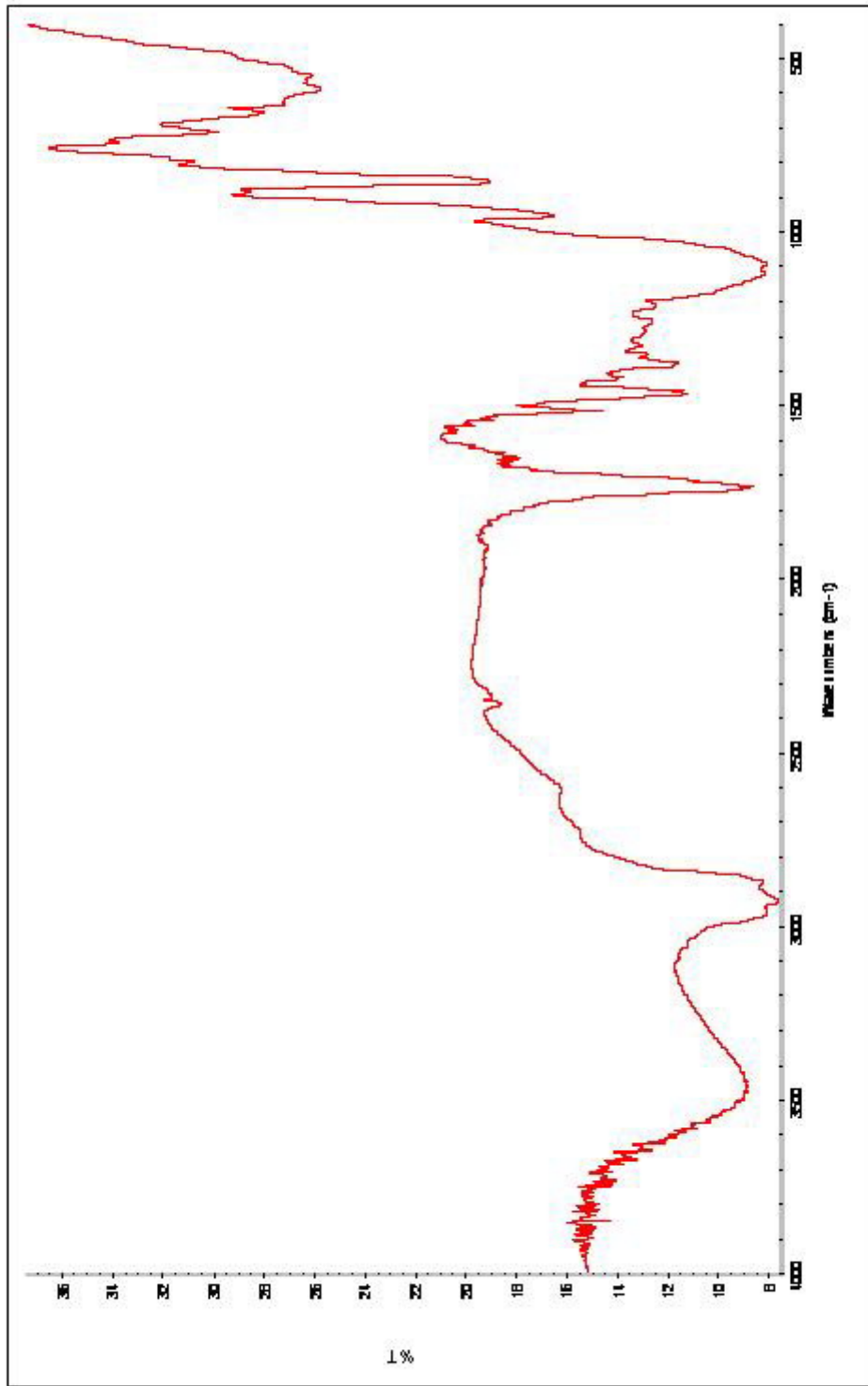
รูปที่ 14 IR spectrum ของตัวยา Ibuprofen



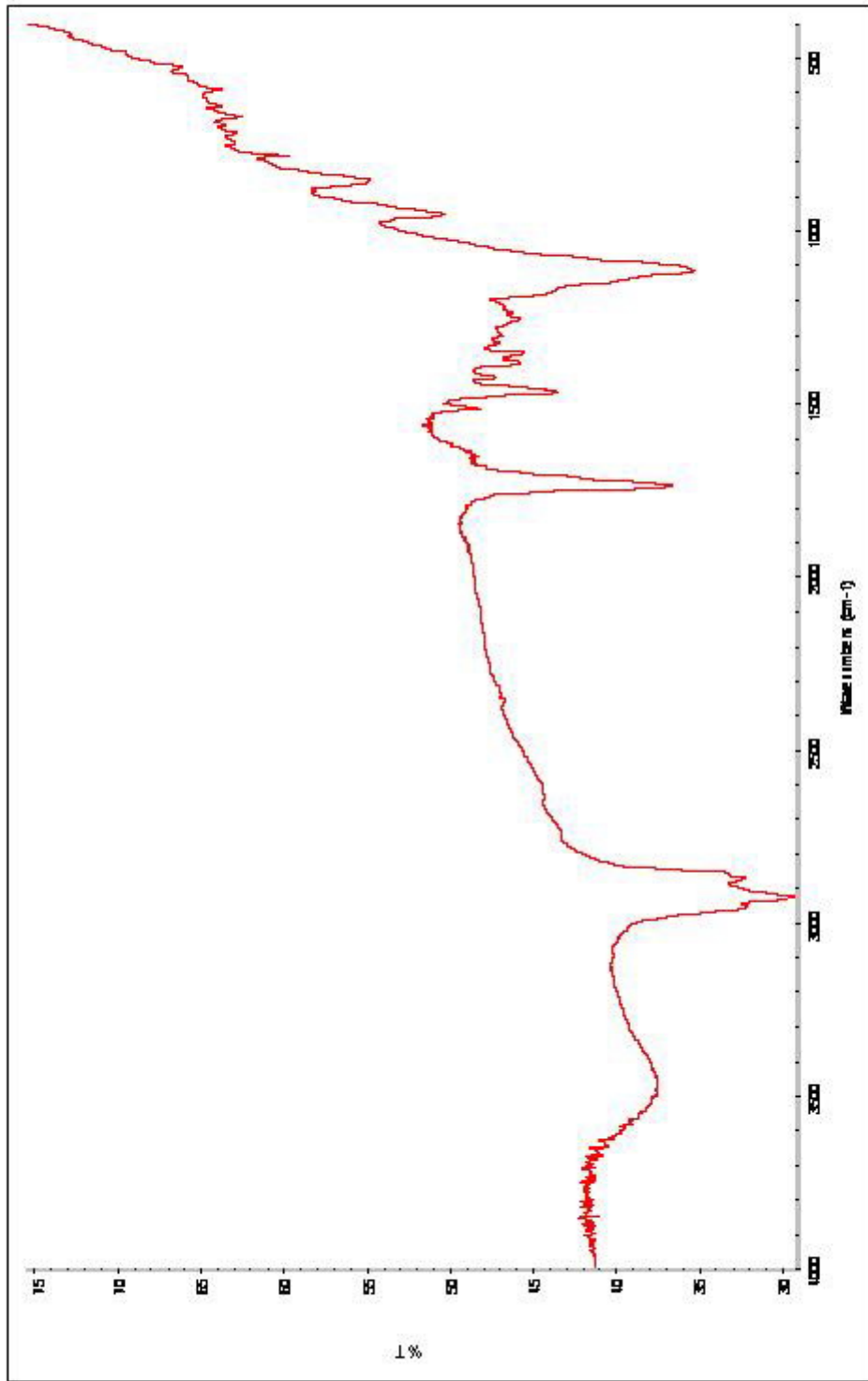
รูปที่ 15 IR spectrum ของ L-HPC



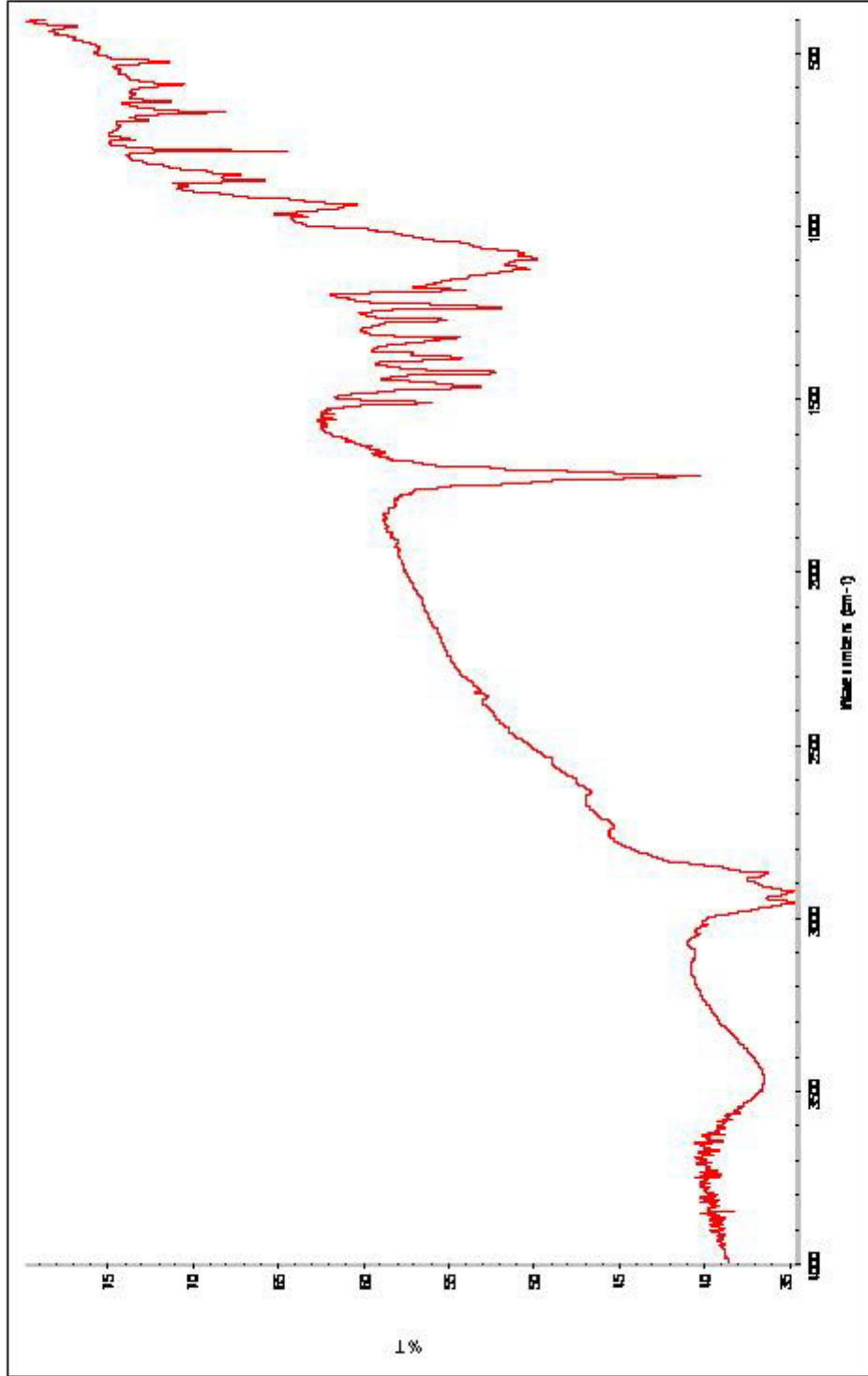
รูปที่ 16 IR spectrum ของ Gelucire 44/14



**รูปที่ 17** IR spectrum ของไซลิคัตติลเพอร์รีนที่ประกอบด้วย Ibuprofen:L-HPC:Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:1:1

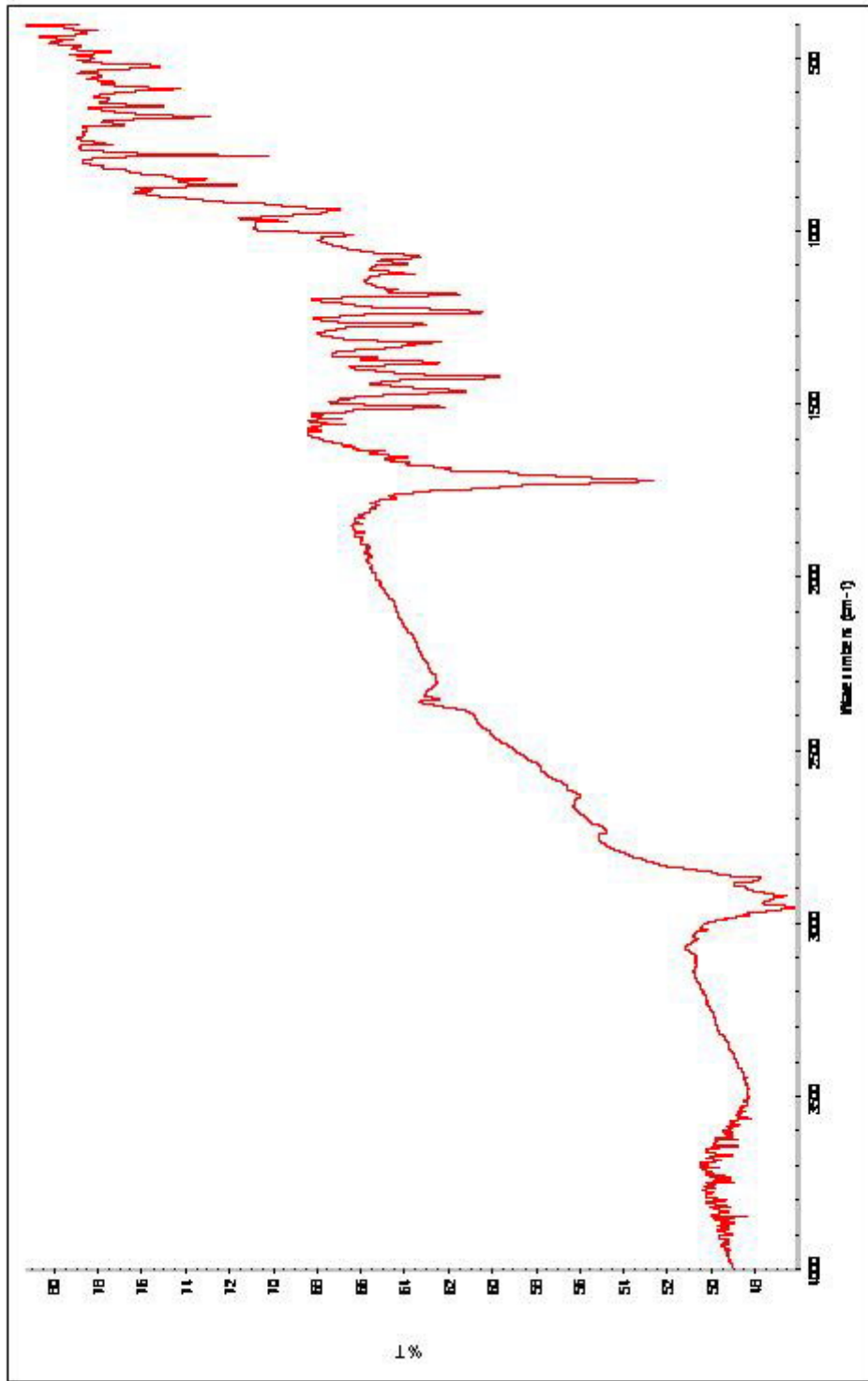


**รูปที่ 18** IR spectrum ของ Physical Mixture ที่ประกอบด้วย Ibuprofen:L-HPC:Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:1:1

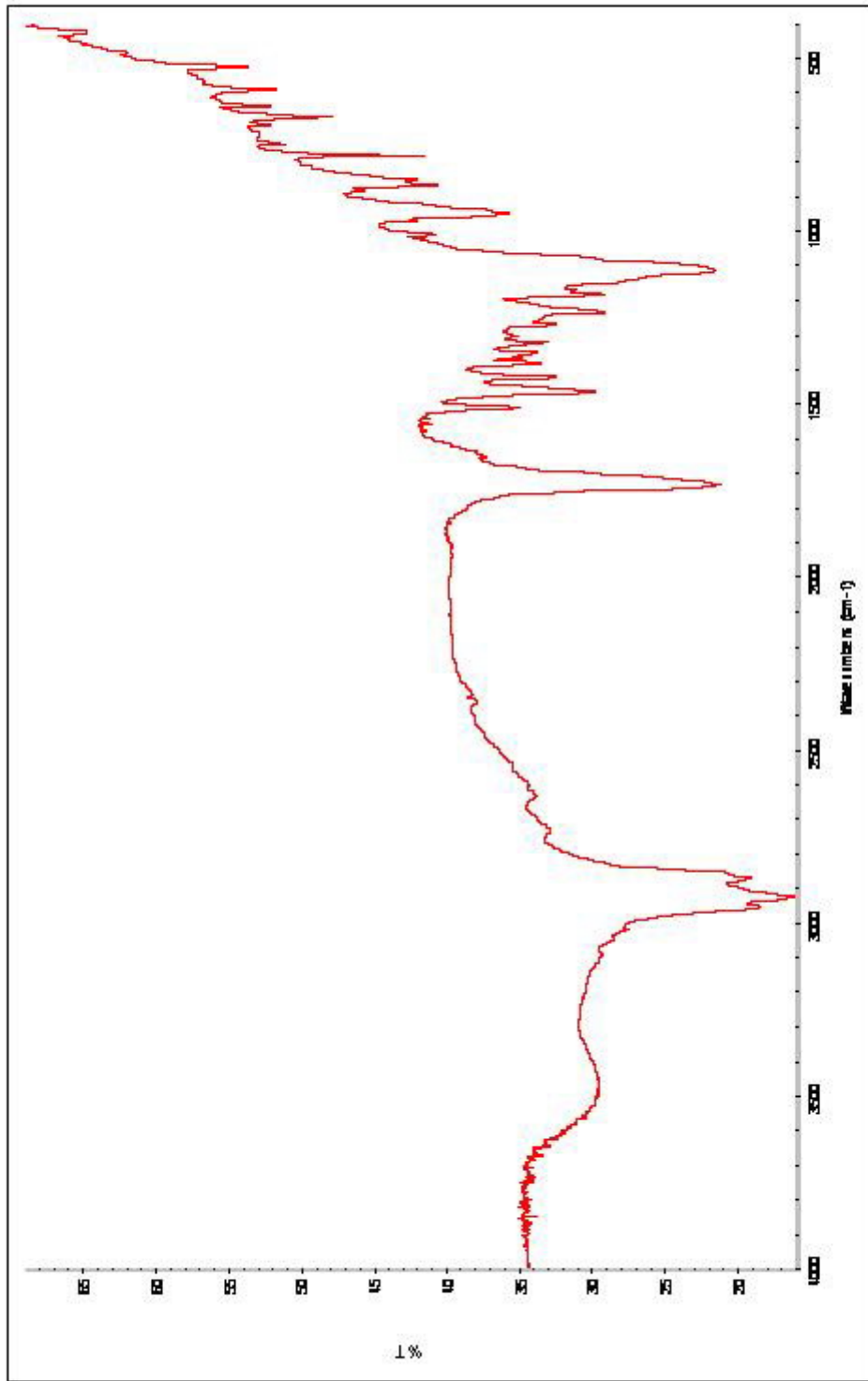


**รูปที่ 19** IR spectrum ของไซลิคัตติลเพอร์รันทึบประกอบด้วย Ibuprofen:L-HPC:Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:1:0

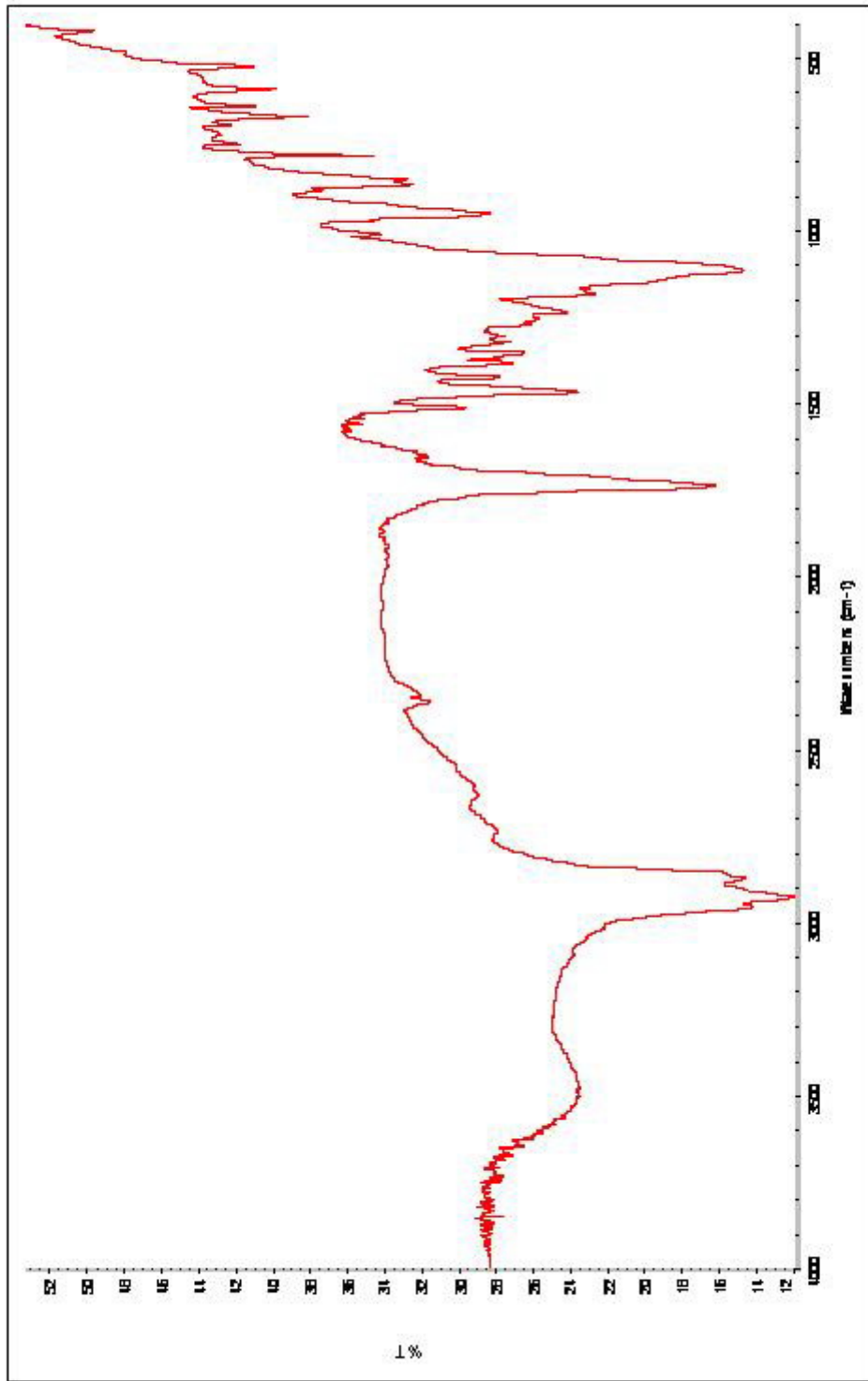




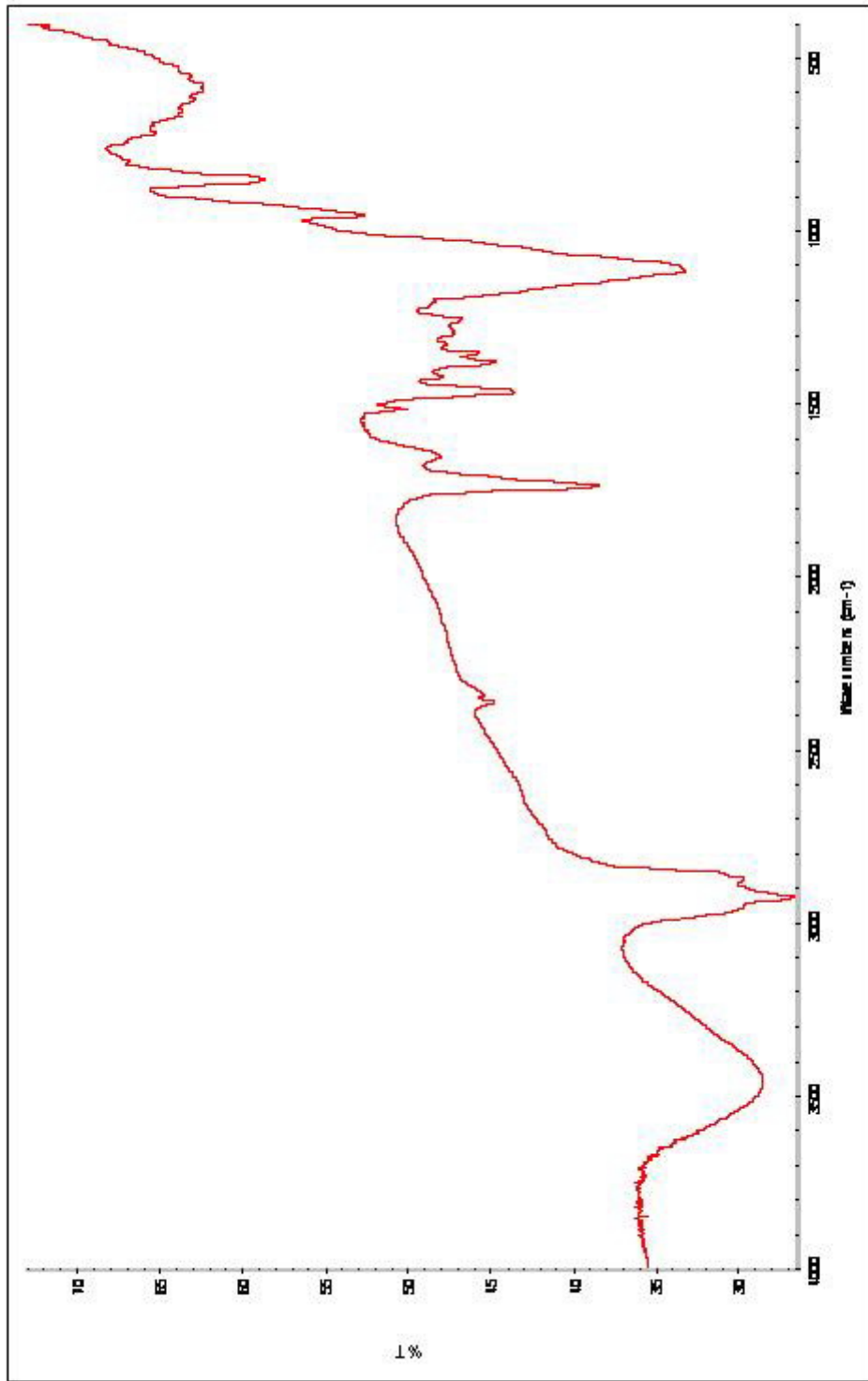
**รูปที่ 20** IR spectrum ของ Physical Mixture ที่ประกอบด้วย Ibuprofen:L-HPC:Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:1:0



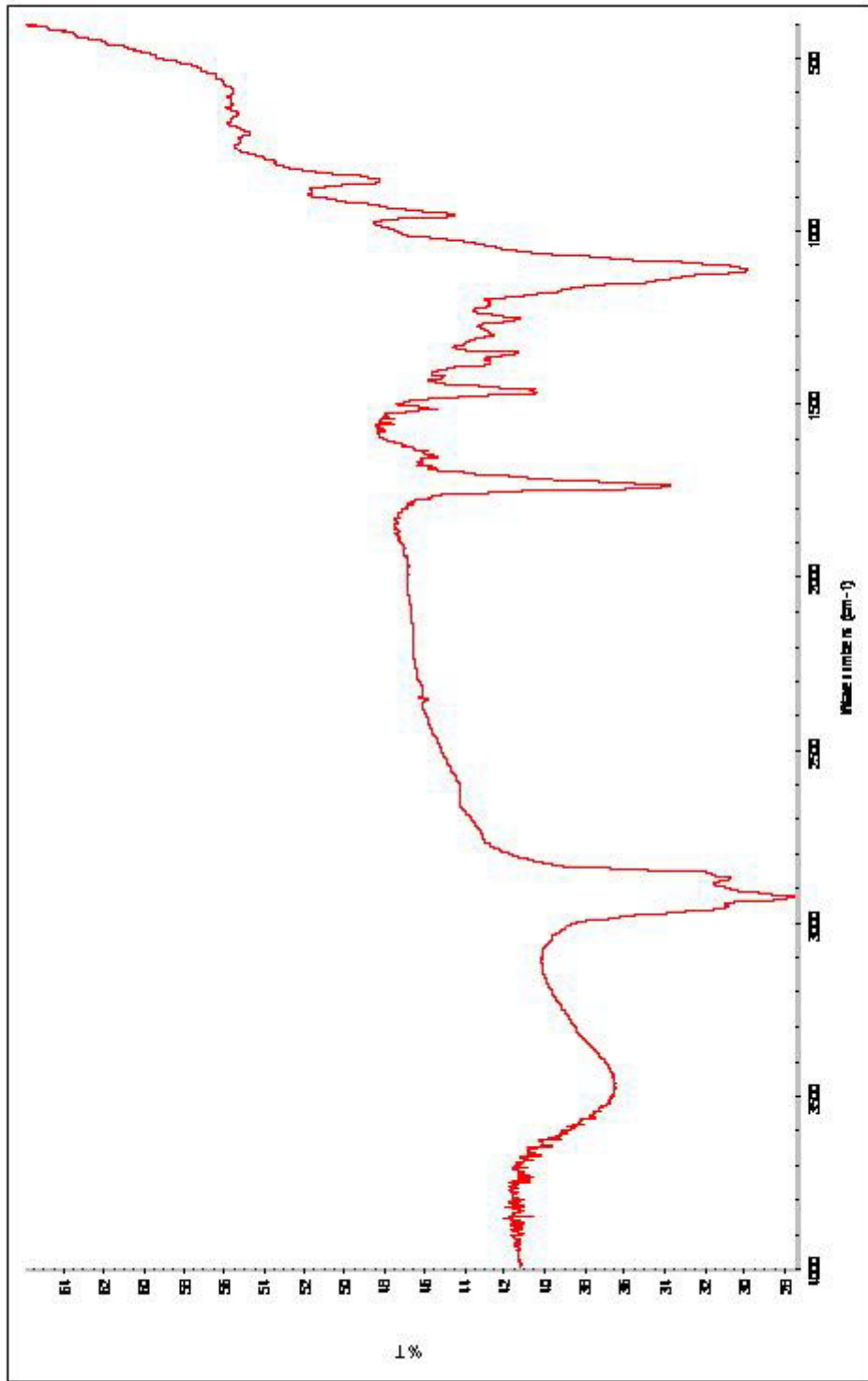
**รูปที่ 21** IR spectrum ของโซลิดดิสเพอร์ชันที่ประกอบด้วย Ibuprofen:L-HPC:Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:0:1



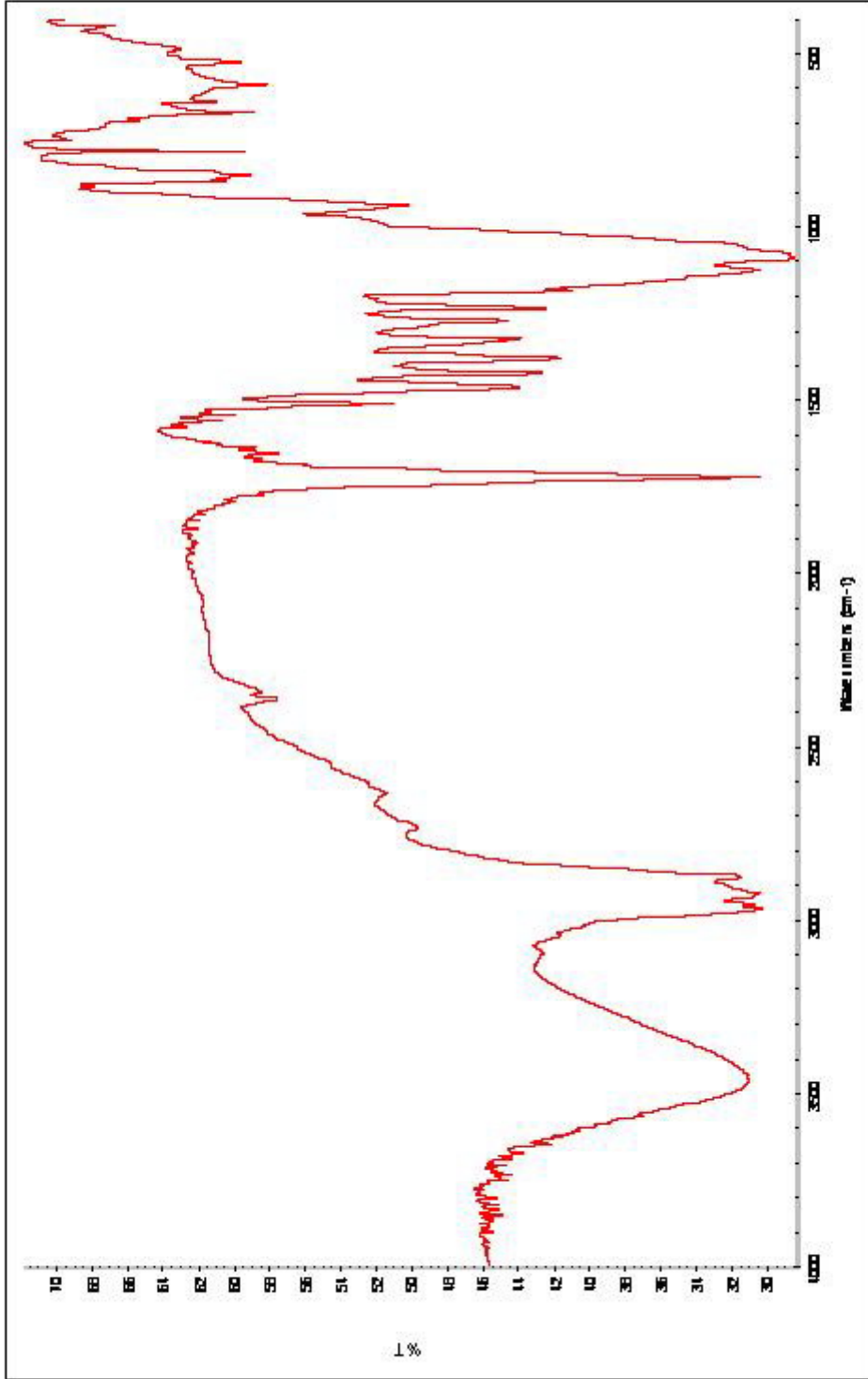
**รูปที่ 22** IR spectrum ของ Physical Mixture ที่ประกอบด้วย Ibuprofen:L-HPC:Gelucire 44/14 เท่ากับ 1:0:1



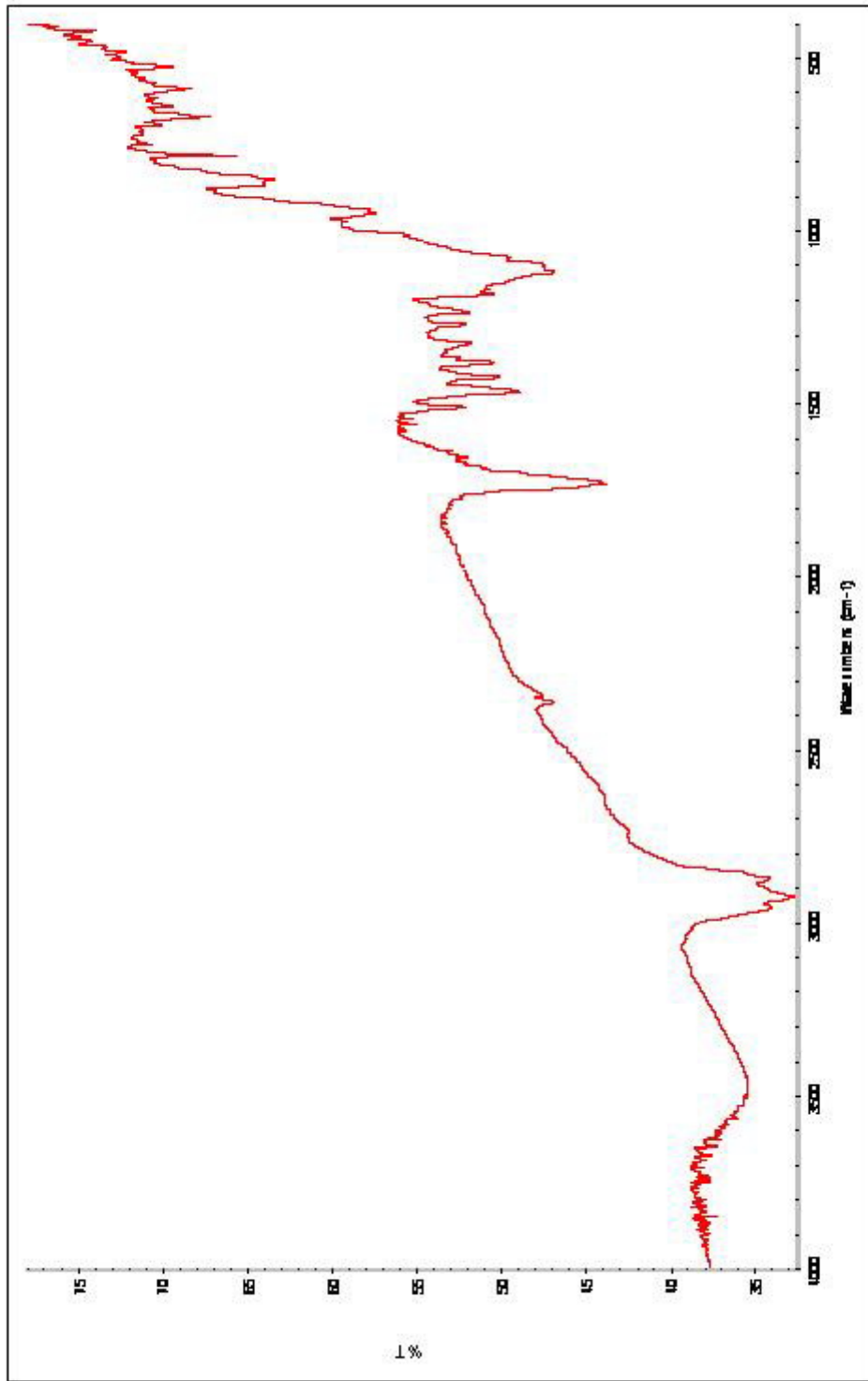
**รูปที่ 23** IR spectrum ของโพลิเมอร์ที่ประกอบด้วย Ibuprofen:L-HPC:Gelucire 44/14เท่ากับ 0.5:1:1



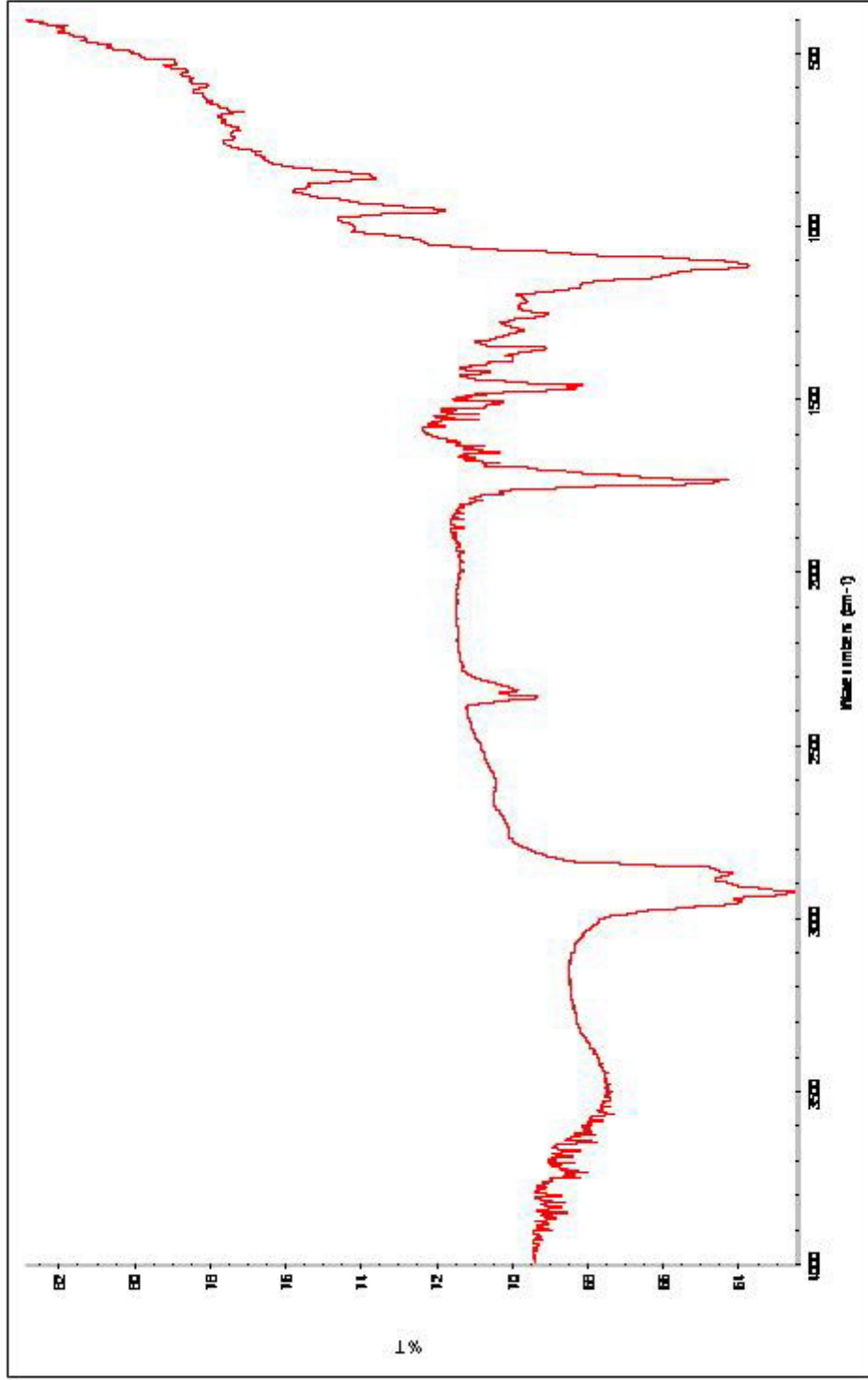
รูปที่ 24 IR spectrum ของ Physical Mixture ที่ประกอบด้วย Ibuprofen:L-HPC:Gelucire 44/14 เท่ากับ 0.5:1:1



**รูปที่ 25** IR spectrum ของไซติดีดิลเพอร์ซันที่ประกอบด้วย Ibuprofen:L-HPC:Gelucire 44/14 เท่ากัน 0.5:1:0

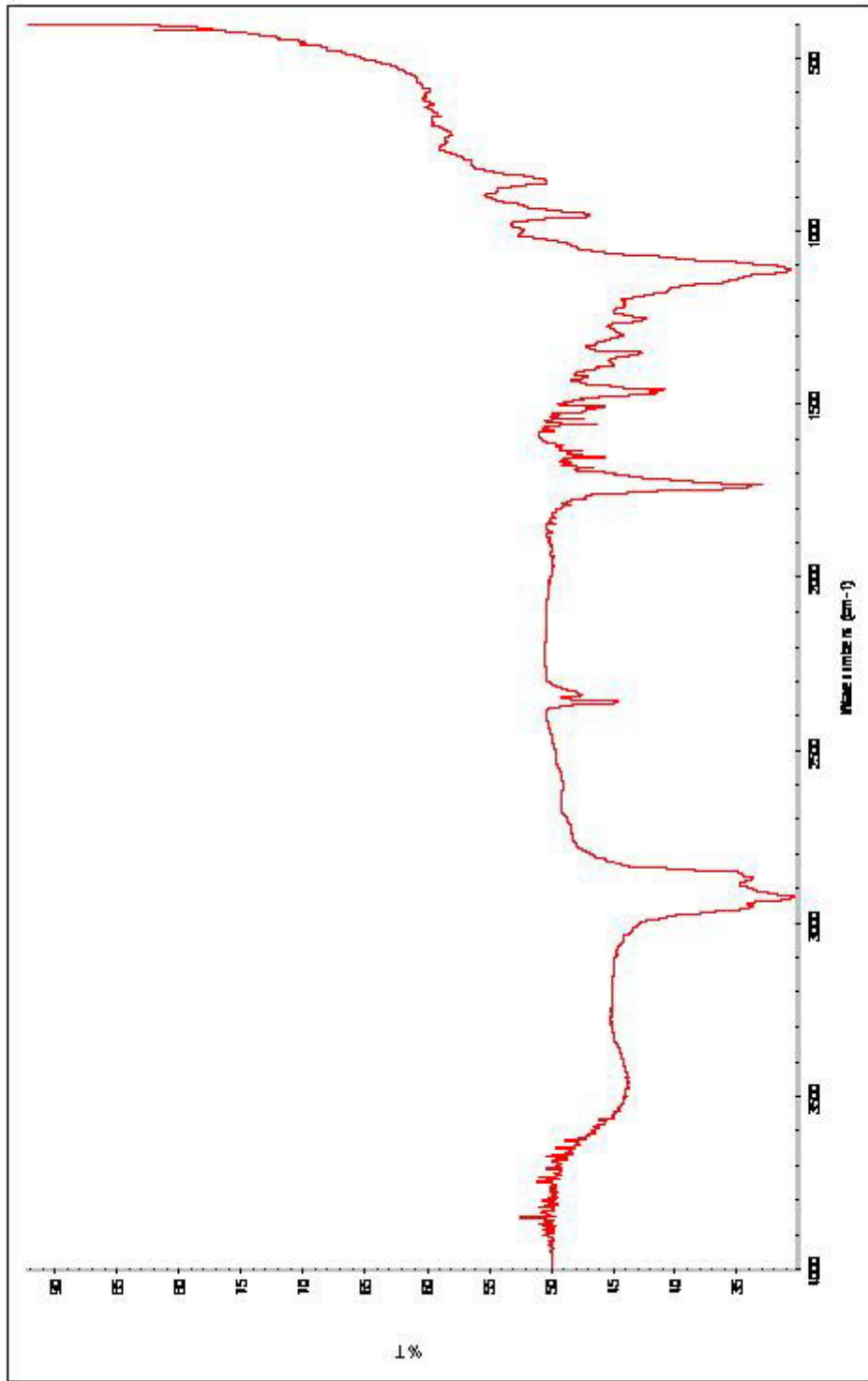


**รูปที่ 26** IR spectrum ของ Physical Mixture ที่ประกอบด้วย Ibuprofen:L-HPC:Gelucire 44/14 เท่ากับ 0.5:1:0



รูปที่ 27 IR spectrum ของโพลีดีดิสเพอร์ชันที่ประกอบด้วย Ibuprofen:L-HPC:Gelucire 44/14 เท่ากับ 0.5:0:1





**รูปที่ 28** IR spectrum ของ Physical Mixture ที่ประกอบด้วย Ibuprofen:L-HPC:Gelucire 44/14 เท่ากับ 0.5:0.1

## วิจารณ์ผลการวิจัย

### 1. ลักษณะของโซลิดดิสเพอร์ชัน

ในการเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันนั้น จำเป็นต้องมีการควบคุมอุณหภูมิในขั้นตอนของการระเหยตัวทำละลาย (ethanol) ให้อยู่ที่ระดับอุณหภูมิ 60 °C เนื่องจากเป็นระดับอุณหภูมิที่เหมาะสม สามารถทำให้ตัวทำละลายระเหยได้ โดยไม่ทำให้ตัวยาเสื่อมสลาย จากการทดลองโซลิดดิสเพอร์ชันที่ได้ จะมีลักษณะเป็นสารกึ่งแข็ง สีขาวใส แต่ในระบบโซลิดดิสเพอร์ชันที่มี L-HPC เป็นส่วนประกอบ เมื่อเพิ่มปริมาณของ L-HPC มากขึ้น จะทำให้โซลิดดิสเพอร์ชันมีสีออกเหลืองเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ ในการเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันที่มี Gelucire 44/14 เป็นส่วนประกอบ เมื่อเพิ่มปริมาณ Gelucire 44/14 มากขึ้น จะทำให้โซลิดดิสเพอร์ชันมีความเหลวเพิ่มมากขึ้น ดังนั้น ในระบบที่มี Gelucire 44/14 ประกอบอยู่มาก จึงจำเป็นต้องนำโซลิดดิสเพอร์ชันที่ได้หลังจากระเหยตัวทำละลายแล้ว ไปแช่น้ำแข็งเพื่อเพิ่มความแข็งของโซลิดดิสเพอร์ชันที่ได้

### 2. ลักษณะของ suspension

หลังจากนำโซลิดดิสเพอร์ชันที่ได้มากระจายตัวในน้ำ จะได้เป็น suspension สีขาวขุ่น แต่ในการ sonication นั้น บางครั้งก็ไม่สามารถทำการกระจายตัวโซลิดดิสเพอร์ชันออกมาได้หมด อาจทำให้ suspension ที่ได้ นั้น มีความเข้มข้นน้อยกว่าที่ควรจะเป็น

### 3. การศึกษาผลของปริมาณ L-HPC และ Gelucire 44/14 ที่มีต่อขนาดอนุภาคของยา Ibuprofen

จากการทดลองพบว่า มีบางสัดส่วนที่สามารถเกิดเป็นนาโนปาร์ติเคิลได้ เนื่องจากในสัดส่วนนั้น มีปริมาณของ polymer และ surfactant ในสัดส่วนที่พอเหมาะ จึงไปดูดซับที่ผิวอนุภาคของยา Ibuprofen และยับยั้งการเติบโตของอนุภาค ทำให้ได้อนุภาคในขนาดนาโนเมตร โดยจากผลการวิจัยพบว่า ใน binary system ที่ประกอบด้วย Ibuprofen และ L-HPC จะไม่เกิดเป็นนาโนปาร์ติเคิลเลย อาจเป็นผลจากการที่ในระบบมี polymer เพียงอย่างเดียว ซึ่งไม่เพียงพอที่จะช่วยยับยั้งการเติบโตของขนาดอนุภาคได้ ส่วนใน binary system ที่ประกอบด้วย Ibuprofen และ

Gelucire 44/14 สามารถเกิดเป็นนาโนปาร์ติเคิลได้ เมื่อมี Gelucire 44/14 ไม่น้อยกว่า 1 ส่วนโดยน้ำหนักในระบบที่มียา Ibuprofen ในปริมาณ 1 ส่วนโดยน้ำหนัก แสดงให้เห็นว่า เมื่อมี surfactant ในปริมาณที่เพียงพอ ก็สามารถไปดูดซับอยู่ที่ผิวอนุภาคของยา และยับยั้งการเติบโตของขนาดอนุภาคได้ เช่นเดียวกับใน ternary system ที่ต้องมีปริมาณ polymer และ surfactant ที่เพียงพอ ก็สามารถทำให้เกิดเป็นนาโนปาร์ติเคิลได้เช่นกัน

#### 4. การศึกษาผลของปริมาณสารแต่ละชนิด ที่มีต่อขนาดอนุภาคของยา

##### Ibuprofen

จากการทดลองพบว่าปริมาณของสารทั้ง 3 ชนิด คือ L-HPC, Gelucire 44/14 และ ตัวยา Ibuprofen เอง ต่างก็มีผลต่อการเกิดเป็นนาโนปาร์ติเคิล เนื่องจากปริมาณของ polymer และ surfactant ที่เหมาะสมและเพียงพอกับปริมาณยา จะดูดซับอยู่ที่ผิวอนุภาคของยา ไปยับยั้งการเติบโตของขนาดอนุภาคยา ทำให้ได้อนุภาคยาในขนาดนาโนเมตร

#### 5. การศึกษาความคงตัวของทางกายภาพของ suspension

พบว่า suspension ที่ได้เป็นนาโนปาร์ติเคิลหลังจากการ sonication จะมีความคงตัวที่แตกต่างกันไป โดย suspension ที่ไม่คงตัวจะสังเกตเห็นว่ามีการตกตะกอนของอนุภาคลงมาอนกั้นและเมื่อนำไปวัดขนาดอนุภาคก็จะมีขนาดอนุภาคที่ใหญ่ขึ้น ไม่เป็นนาโนปาร์ติเคิล ส่วน suspension ที่มีความคงตัว จะเกิดการตกตะกอนช้ากว่า ทำให้ยังสังเกตเห็น suspension มีความขุ่นอยู่ และเมื่อนำไปวัดขนาดอนุภาคก็พบว่ายังเป็นนาโนปาร์ติเคิลอยู่ โดยจากการศึกษา พบว่า ใน binary system ที่ประกอบด้วย Ibuprofen และ Gelucire 44/14 มีแนวโน้มว่าความคงตัวจะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ เมื่อมีสัดส่วนของ Gelucire 44/14 มากขึ้น และมีสัดส่วนของยาน้อยลง โดยสัดส่วนที่มีความคงตัวมากที่สุดคือ 1:5 แสดงให้เห็นว่าปริมาณของ surfactant ที่มีอยู่มาก จะสามารถยับยั้งการเติบโตของขนาดอนุภาคยา Ibuprofen ได้ดี ส่วนใน ternary system ที่ประกอบด้วย Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 มีแนวโน้มว่าความคงตัวจะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ เมื่อมีสัดส่วนของ polymer หรือ surfactant มากขึ้น และมีสัดส่วนของยาน้อยลงเช่นกัน โดยสัดส่วนที่มีความคงตัวมากที่สุดคือ 1:5:5 ซึ่งอาจเป็นผลจากปริมาณของ polymer และ surfactant ในระบบที่มีอยู่ค่อนข้างมาก ทำให้ระบบมีความคงตัวมาก

## 6. ผลการศึกษา Differential Scanning Calorimetry (DSC)

เทอร์โมแกรมของสัดส่วนที่ได้นำโนปาร์ติเคิลจะไม่พบ peak ของยา Ibuprofen เนื่องจากตัวยา Ibuprofen จะกระจายอยู่ในระดับโมเลกุล โดย Ibuprofen จะเปลี่ยนจาก crystal form ไปเป็น amorphous form ซึ่งไม่แสดงจุดหลอมเหลว ทำให้ไม่พบ peak ขึ้นในเทอร์โมแกรม นอกจากนี้ จะสังเกตเห็นว่าจะไม่พบ peak ของ Gelucire 44/14 เช่นกัน เนื่องจาก Gelucire 44/14 เป็นสารที่มีคุณสมบัติเป็น eutectic mixture คือ เมื่อนำไปผสมกับสารอื่นจะเกิดการหลอมละลาย เมื่อนำไปทำ DSC scan จึงไม่พบ peak

## 7. ผลการศึกษา Fourier transform Infrared (FTIR) Spectrometry

จากผลการทดลองที่ได้จาก FTIR พบว่า IR Spectrum ที่ได้จาก Physical Mixture และตำรับยาไซลิคดิสเพอร์ชันในแต่ละตำรับ มีความคล้ายคลึงกับผลรวมของ IR Spectrum ที่เป็นวัตถุดิบเริ่มต้น โดยพบ IR peak ซึ่งแสดง ถึงหมู่ function ที่สำคัญของส่วนประกอบในตำรับยาเตรียมแต่ละตำรับ ซึ่งแสดงให้เห็นว่ากระบวนการเตรียมโดยวิธีไซลิคดิสเพอร์ชันด้วยวิธีการระเหยตัวทำละลาย และ สารที่เป็นส่วนประกอบของตำรับไม่มีผลในการเปลี่ยนแปลง functional group หรือ โครงสร้างโมเลกุลของตัวยา Ibuprofen

## ข้อสรุปและข้อเสนอแนะ

การศึกษาในครั้งนี้เป็นการหาสัดส่วนที่เหมาะสมของสาร 3 ชนิด คือ Ibuprofen, L-HPC และ Gelucire 44/14 เพื่อให้ได้โซลิดิสเพอร์ชันที่เกิดเป็นนาโนปาร์ติเคิล โดยโซลิดิสเพอร์ชันนี้เตรียมจากวิธี solvent method หรือ วิธีการระเหยตัวทำละลาย โดยใช้ absolute ethanol เป็นตัวทำละลาย ประเมินคุณสมบัติของโซลิดิสเพอร์ชันด้วย Differential Scanning Calorimetry (DSC) วัดขนาดอนุภาคของ nanosuspension ที่เตรียมได้ และศึกษาความคงตัวทางกายภาพของ nanosuspension

จากผลการทดลองจะเห็นว่า เมื่อระบบมีปริมาณยา Ibuprofen น้อย และมีปริมาณ polymer และ surfactant ที่มาก จะทำให้มีแนวโน้มที่ทำให้เกิดเป็นนาโนปาร์ติเคิลได้มากกว่า แต่จะมีความคงตัวที่แตกต่างกันออกไปในแต่ละสัดส่วน โดยในสัดส่วนที่มี polymer และ surfactant เป็นส่วนประกอบอยู่มากที่สุด จะมีความคงตัวมากที่สุด

จากการศึกษา Differential Scanning Calorimetry (DSC) พบว่า ในสัดส่วนที่เกิดนาโนปาร์ติเคิลนั้น จะมีตัวยา Ibuprofen กระจายอยู่ในระดับโมเลกุลในโซลิดิสเพอร์ชัน

จากการศึกษา Fourier transform Infrared (FTIR) Spectrometry พบว่า กระบวนการเตรียมนาโนปาร์ติเคิลของยา Ibuprofen โดยวิธีโซลิดิสเพอร์ชันด้วยวิธีการระเหยตัวทำละลาย ไม่มีผลในการเปลี่ยนแปลง functional group หรือ โครงสร้างโมเลกุลของตัวยา Ibuprofen

จะเห็นได้ว่า ในครั้งนี้ได้ศึกษาผลของปริมาณสารที่มีต่อขนาดอนุภาคตัวยาเท่านั้น ดังนั้นจึงมีข้อเสนอแนะเพิ่มเติม คือ ควรศึกษาปัจจัยอื่นๆที่มีผลต่อขนาดอนุภาคของตัวยาได้อีก เช่น ปริมาณของตัวทำละลาย ชนิดของตัวทำละลาย ระยะเวลาที่ใช้ระเหยตัวทำละลาย ปริมาณน้ำที่ใช้ในการกระจายตัว เป็นต้น นอกจากนี้ การศึกษาความคงตัวทางกายภาพ อาจทำได้โดยเก็บสารในรูปของแข็งที่เป็นโซลิดิสเพอร์ชัน ซึ่งอาจมีความคงตัวที่ดีกว่าสารที่เก็บในรูป suspension และโซลิดิสเพอร์ชันที่เก็บในรูปของแข็งนั้น ยังสามารถพัฒนาต่อไปได้อีก เช่น ตอกให้อยู่ในรูปของยาเม็ด เป็นต้น

## เอกสารอ้างอิง

1. เรวดี คุ่มประสิทธิ์ดี, วนิดา ม่วงมิ่งสุข. โครงการสังเคราะห์ยาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตอรอยด์ Ibuprofen และนาโปรเซน [โครงการพิเศษปริญญาเภสัชศาสตร์บัณฑิต]. กรุงเทพฯ: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2540.
2. นางลักษณะ สุขวานิชย์ศิลป์. เภสัชวิทยา เล่ม 3. กรุงเทพฯ: ภาคเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2535; 66-69.
3. วีระศักดิ์ เลิศสังข์แจ่มใส, อนงค์นาฏ ตันตีสุวิพงษ์. การเตรียมตำรับไซลิดิสเพอร์ชันโดยเทคนิคการหลอม [โครงการพิเศษปริญญาเภสัชศาสตร์บัณฑิต]. กรุงเทพฯ: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2537.
4. กิตติศักดิ์ รัชทองหล่อ, มิลินทร์ ตีวารี. การตั้งตำรับยาเม็ดสำหรับไซลิดิสเพอร์ชันของโพลีเอทิลีนไกลคอล-ไพรอกซิแคม [โครงการพิเศษปริญญาเภสัชศาสตร์บัณฑิต]. กรุงเทพฯ: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2541.
5. Sekiguchi K, Obi N. Studies 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.
6. Goldberg AH, Gidadi M, Kanig JL, Mayersohm 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.
7. Chiou WL, Riegelman S. Preparation and dissolution characteristics of several fast release solid dispersion of griseofulvin. J Pharm Sci 1969; 58(12): 1505-1510.
8. Chiou WL, Niagi S. Pharmaceutical application of solid dispersion system: Dissolution of griseofulvin succinic acid eutectic mixture. J Pharm Sci 1976; 65(8): 1212-1214.
9. Chiou WL, Niagi S. Phase diagram and dissolution rate studies on sulfathiazole urea solid dispersion. J Pharm Sci 1971; 60(9): 1333-1338.
10. James E.F. Reynolds, editor. Martindale: the extra pharmacopoeia. 3st ed. London: Royal Pharmaceutical Society, 1996.

11. American Society of Health-System Pharmacists. AHFS Drug Information 2000. USA: Authority of the Board of the American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 2000.
12. Ainley Wade, Paul J. Weller. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 2nd ed. Washington: American Pharmaceutical Association, 1994.
13. Specification sheet about Gelucire 44/14. Gattefosse sheet 1990.
14. กัลยา วานิชย์บัญชา. การใช้ SPSS for Windows ในการวิเคราะห์ข้อมูล. พิมพ์ครั้งที่ 8. กรุงเทพฯ: บริษัท ธรรมสาร จำกัด, 2549.
15. L.J. Bellamy. The Infra-red Spectra of Complex Molecules. London: Chapman and Hall Ltd., 1975.
16. Bill George, Peter McIntyre. Infrared Spectroscopy. London: Thames Polytechnic, 1987.
17. กิตติพงษ์ วีรวัฒน์เมธินทร์, จิรภรณ์ อังวิทยาธร, กิตติศักดิ์ ศรีภา. Interpretation of Spectra การแปลข้อมูลสเปกตรัม. กรุงเทพฯ: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, 2541.