

การพัฒนาพอลิเมอร์ไมเซลล์ที่บรรจุยาไดอะซีแพม  
ในรูปแบบแห้งสำหรับให้ยาทางทวารหนัก

นางสาวธนภรณ์ รุ่งวิมลสิน  
นางสาวอติตญา เอโกมล

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร  
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
พ.ศ. 2555

DEVELOPMENT OF DIAZEPAM-LOADED POLYMERIC  
MICELLES AS DRIED POWDER FOR  
RECTAL ADMINISTRATION

MISS TANAPORN RUNGVIMOLSIN  
MISS ATITAYA A-GOMOL

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

2012

โครงการพิเศษ  
เรื่อง การพัฒนาพอลิเมอร์ไมเซลล์ที่บรรจุยาไดออกซีแพม  
ในรูปแบบแห้งสำหรับให้ยาทางทวารหนัก

.....  
(นางสาวธนภรณ์ รุ่งวิมลสิน)

.....  
(นางสาวอทิติญา เอกโกล)

.....  
(อ.ดร.จิรพงศ์ สุขศิริวงศ์)  
อาจารย์ที่ปรึกษา

.....  
(รศ.ดร.ดวงดาว ฉันทศาสตร์)  
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

## บทคัดย่อ

### การพัฒนาพอลิเมอริกไมเซลล์ที่บรรจุยาไดอาซีแพมในรูปแบบผงแห้งสำหรับให้ยาทางทวารหนัก

ธนภรณ์ รุ่งวิมลสิน, อทิติญา เอโกมล

อาจารย์ที่ปรึกษา : จิรพงศ์ สุขสิริวรพงศ์\*, ดวงดาว ฉันทศาสตร์\*

\*ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ : พอลิเมอริกไมเซลล์, ไดอาซีแพม, ยารูปแบบผงแห้ง, การทำให้แห้งแบบเยือกแข็ง

โครงการพิเศษนี้จัดทำขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาระบบนำส่งยาไดอาซีแพมในรูปแบบพอลิเมอริกไมเซลล์และทำให้อยู่ในรูปผงแห้ง จากการศึกษาก่อนการตั้งตำรับเพื่อหาความเข้มข้นของ d- $\alpha$ -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS) ที่เหมาะสมพบว่า TPGS ความเข้มข้น 7.5, 10 และ 15 %w/v สามารถบรรจุยาไดอาซีแพมความเข้มข้น 5 มก./มล.ได้ ขนาดอนุภาคเฉลี่ยของไมเซลล์หลังบรรจุยามีค่า  $13 \pm 1$  นาโนเมตร ค่าการกระจายขนาดอนุภาค (PI) อยู่ในช่วง 0.183 – 0.301 ค่าประจุบนพื้นผิวของอนุภาค (zeta potential, ZP) อยู่ในช่วง (-1.7) – (-3.8) mV ทุกตำรับมี %yield และ %entrapment efficiency (%EE) มากกว่า 80% แต่อนุภาคหลัง reconstitute มีขนาดใหญ่ขึ้น 1.5-2.0 เท่า จึงศึกษาการตั้งตำรับพอลิเมอริกไมเซลล์เพื่อให้อยู่ในรูปผงแห้งโดยการทำให้แห้งแบบเยือกแข็งและเติม poloxamer 407 (P407) ความเข้มข้น 1, 3 และ 5 %w/v ลงในตำรับเพื่อใช้เป็นสารเพิ่มความคงตัวระหว่างการทำให้แห้งแบบเยือกแข็ง พบว่าการเติม P407 ไม่ทำให้ขนาดอนุภาคหลังเตรียมเสร็จใหม่เปลี่ยนแปลงจากตำรับที่ไม่เติม P407 ยกเว้นตำรับที่ใช้ TPGS 10 และ 15 %w/v ร่วมกับ P407 ความเข้มข้น 3 และ 5 %w/v ขนาดอนุภาคที่ได้มีขนาดเล็กกว่าแต่ค่า PI เพิ่มขึ้นและ ZP มีค่าลบน้อยกว่าตำรับที่ไม่เติม P407 นอกจากนี้ยังพบว่า การเติม P407 ความเข้มข้น 1, 3 และ 5 %w/v ทำให้ขนาดอนุภาคเฉลี่ยหลังทำ reconstitute ไม่แตกต่างจากขนาดอนุภาคหลังเตรียมเสร็จใหม่ และทุกตำรับมีค่า %yield และ %EE มากกว่า 80% จากผลการทดลองจึงเลือกตำรับที่มี P407 ความเข้มข้น 1 %w/v มาศึกษาการปลดปล่อยยาวนาน 24 ชั่วโมง พบว่าตำรับที่ประกอบด้วย TPGS 7.5 %w/v มีอัตราและปริมาณการปลดปล่อยยามากที่สุด และเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของ TPGS ในตำรับ พบว่าทั้งอัตราและปริมาณการปลดปล่อยยาลดลง ลักษณะการปลดปล่อยยาเป็นไปตาม Higuchi's model บ่งชี้ว่ากลไกการปลดปล่อยยาไดอาซีแพมจากพอลิเมอริกไมเซลล์นี้เป็นแบบ Fickian diffusion

## Abstract

### Development of diazepam-loaded polymeric micelles as dried powder for rectal administration

Tanaporn Rungvimolsin, Atitaya A-gomol

Project Advisor : Jiraphong Suksiriworapong\*, Doungdaw Chantasart\*

\*Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

**Keyword** : polymeric micelles , diazepam, dried powder, rectal administration

The aim of this special project was to develop diazepam-loaded polymeric micelles as a dried powder form. According to the preformulation result to optimize the proper d- $\alpha$ -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS) concentration, TPGS at 7.5, 10 and 15 %w/v could entirely entrap diazepam at 5 mg/mL with the mean particle size of  $13 \pm 1$  nm, the polydispersity index (PI) within the range of 0.183 – 0.301 and the zeta potential (ZP) ranged from -1.7 to -3.8 mV. The %yield and %entrapment efficiency (%EE) of all formulations were higher than 80%. However, the mean particle size after reconstitution was 1.5-2.0 times greater than that after fresh preparation. Hence, the dried powder formulation of diazepam-loaded polymeric micelles was further developed by an addition of poloxamer 407 (P407) as a freeze drying stabilizer at 1, 3, and 5 %w/v. The results illustrated that the addition of P407 did not change the mean particle size of all formulations compared with that without P407 except for ones consisting of 10 and 15 %w/v TPGS with 3 and 5 %w/v P407. Those formulations exhibited smaller particle size, higher PI value and less negative ZP. Additionally, the mean particle size after reconstitution was unchanged as compared to that after freshly prepared. The %yield and %EE of all formulations were greater than 80%. Therefore, the formulations containing 1 %w/v P407 were chosen to further examine the release characteristics of diazepam. From the results, the formulation containing 7.5 %w/v TPGS showed the fastest release rate and the highest extent of drug release over 24 h. The increment of TPGS concentration decreased both release rate and extent of drug release. The release profiles of diazepam were fitted to the Higuchi's model indicating that the mechanism of diazepam released from TPGS polymeric micelles was Fickian diffusion.