แบบรายงานความก้าวหน้า

1. รายละเอียดเกี่ยวกับแผนงานวิจัย / โครงการวิจัย

ชื่อเรื่อง (ภาษาไทย) การศึกษาการใช้แป้งข้าวเหนียวดำเป็นสารก่ออิมัลชันร่วมในนาโนอิมัลชันของยาละลายน้ำยาก

(ภาษาอังกฤษ) The study of black glutinous rice starch as co-emulsifier in nanoemulsion of poorly water soluble drug

ชื่อผู้วิจัย นางสาว วิภาลักษณ์ ปฐมชัยวิวัฒน์

หน่วยงานที่สังกัด คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

หมายเลขโทรศัพท์ 0-3425 5800 โทรสาร 0-3425 5801 e-mail vipaluk@hotmail.com

ได้รับอนุมัติงบประมาณ ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2558 งบประมาณที่ได้รับ 437,500 บาท (สี่แสนสามหมื่นเจ็ดพันห้าร้อยบาทถ้วน) ระยะเวลาทำการวิจัย 1 ปี เริ่มทำการวิจัยเมื่อ พฤษภาคม 2558 ถึง พฤษภาคม 2559

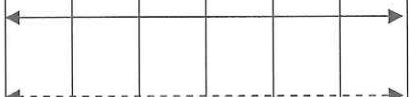
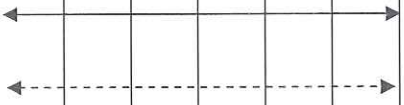
2. รายละเอียดเกี่ยวกับผลงานความก้าวหน้าของการวิจัย

2.1 วัตถุประสงค์ของแผนงานวิจัย / โครงการวิจัย (โดยสรุป)

โครงการวิจัยนี้จะทำการศึกษาความสามารถในการเป็นสารก่ออิมัลชันร่วมของแป้งข้าวเหนียวดำพันธุ์ลืมผัวในตำรับยาที่เป็นนาโนอิมัลชันของยาที่ละลายน้ำยาก เพื่อทดแทนการใช้สารสังเคราะห์ โดยใช้ itraconozole เป็นตัวแทนของยาที่ละลายน้ำยาก และทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของแป้งข้าวเหนียวดำกับแป้งชนิดอื่นและสารก่ออิมัลชันร่วมอื่นที่ได้จากธรรมชาติในการเป็นสารก่ออิมัลชันร่วมของตำรับยาที่เป็นนาโนอิมัลชั่นชนิดน้ำมันในน้ำของยาที่ละลายน้ำยาก โดยศึกษาปัจจัยต่าง ๆ ในกระบวนการการผลิตนาโนอิมัลชัน เช่น ส่วนประกอบที่เหมาะสม ทดสอบความสามารถของการเป็นสารก่ออิมัลชันร่วมของแป้งข้าวเหนียวดำโดยค่อย ๆ เพิ่มสัดส่วนของแป้งข้าวเหนียวดำแทนที่สารก่ออิมัลชันในตำรับนาโนอิมัลชัน ดูลักษณะของยาเตรียมที่ได้ ทดสอบขนาดอนุภาคของวัฏภาคน้ำมันที่บรรจุยา ความคงตัวของตำรับยา

2.2 แสดงตารางเปรียบเทียบผลการดำเนินงานตามแผนการดำเนินงานวิจัยที่ได้เสนอไว้กับงานวิจัยที่ได้ดำเนินการจริง ในรูปของแผนการดำเนินงานตลอดแผนงานวิจัย / โครงการวิจัย ว่ามีกิจกรรม / ขั้นตอน ปฏิบัติตามลำดับอย่างไร

รายละเอียดกิจกรรม	ความก้าวหน้าของโครงการ / เดือน											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1. ศึกษาค้นคว้าและรวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับแป้งข้าวเหนียวดำพันธุ์ลืมผัว สารก่ออิมัลชันร่วมและตำรับยาในรูปแบบนาโนอิมัลชัน ทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับยาไอทราโคนาโซลรวมทั้งการเตรียมตำรับยานาโนอิมัลชัน	←→	←→										
	←- - -	- - - →										
2. เตรียมแป้งข้าวเหนียวดำจากข้าวเหนียวพันธุ์ลืมผัว	←	—	—	—	—	→						
	←	- - -	- - -	- - -	- - -	- - - →						
3. เตรียมสูตรตำรับยาไอทราโคนาโซลอิมัลชัน โดยวิธี homogenization โดยศึกษาปัจจัยต่างๆในกระบวนการการผลิตนาโนอิมัลชัน เช่น แรง เวลา ส่วนประกอบที่เหมาะสม	←	—	—	—	—	→						
	←	- - -	- - -	- - -	- - -	- - - →						
4. เตรียมยาในรูปแบบนาโนอิมัลชันโดยใช้แป้งข้าวเหนียวดำเป็นสารก่ออิมัลชันร่วมที่อัตราส่วนต่างๆทดสอบขนาดอุนภาคที่เตรียมได้ วัด Zeta potential อัตราการละลาย ลักษณะทางกายภาพเช่น สี ลักษณะของยาเตรียมที่ได้ เป็นต้น	←	—	—	—	—	→						
	←	- - -	- - -	- - -	- - -	- - - →						

5. เตรียมยาในรูปแบบนาโนอิมัลชันโดยใช้แป้งชนิดอื่นและสารก่ออิมัลชันร่วมอื่นที่ได้จากธรรมชาติที่อัตราส่วนต่างๆทดสอบขนาดอุนภาคที่เตรียมได้ วัด Zeta potential ลักษณะทางกายภาพเช่น สี ลักษณะของยาเตรียมที่ได้ เป็นต้น												
6. ศึกษาความคงตัวของตำรับนาโนอิมัลชันเมื่อตั้งไว้ในอุณหภูมิห้องและที่เก็บในสภาวะเย็น หรือการทดสอบความคงตัวโดยการ Centrifuge หรือทำ Temperature Cycling Study ทดสอบขนาดอนุภาคหลังจากตั้งทิ้งไว้ % creaming ลักษณะทางกายภาพเช่น สี ลักษณะของยาเตรียมที่ได้ เป็นต้น												
7.รวบรวมข้อมูลสรุปผลและเขียนรายงาน												

แผนงานทั้งโครงการที่วางไว้

ผลการดำเนินงานจนถึงปัจจุบัน

และการดำเนินโครงการทั้งหมดที่ได้ดำเนินการมาแล้วจนถึงปัจจุบัน คิดเป็นร้อยละ 60 ของแผนการดำเนินงานตลอดโครงการ

2.3 แสดงรายละเอียดของผลการดำเนินงาน พร้อมสรุปและวิเคราะห์ผลที่ได้ดำเนินการไปแล้ว [ทั้งนี้ ให้แนบบทความ ผลงานความก้าวหน้าทางวิชาการของแผนงานวิจัย / โครงการวิจัย ระหว่างที่ทำการวิจัย ที่เคยพิมพ์ในวารสารทางวิชาการแล้วหรือบทความที่จะนำไปเผยแพร่ทางสื่อมวลชนได้ (ถ้ามี)]

การดำเนินการวิจัย

1. ศึกษา ค้นคว้าและรวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้อง
2. เตรียมสูตรตำรับยาไอทราโคนาโซลอิมัลชันโดยวิธี homogenization โดยศึกษาปัจจัยต่างๆในกระบวนการการผลิตนาโนอิมัลชัน เช่น ส่วนประกอบที่เหมาะสม เวลา แรง เป็นต้น
3. เตรียมยาในรูปแบบนาโนอิมัลชันโดยใช้แป้งข้าวเหนียวดำเป็นสารก่ออิมัลชันร่วมที่อัตราส่วนต่าง ๆ ทดสอบขนาดอุนภาคที่เตรียมได้ วัด Zeta potential อัตราการละลาย ลักษณะทางกายภาพเช่น สี ลักษณะของยาเตรียมที่ได้ เป็นต้น
4. เตรียมยาในรูปแบบนาโนอิมัลชันโดยใช้แป้งชนิดอื่นที่อัตราส่วนต่าง ๆ ทดสอบขนาดอุนภาคที่เตรียมได้ วัด Zeta potential ลักษณะทางกายภาพเช่น สี ลักษณะของยาเตรียมที่ได้ เป็นต้น
5. ศึกษาความคงตัวของตำรับนาโนอิมัลชันเมื่อตั้งไว้ในอุณหภูมิห้องและที่เก็บในสภาวะเย็น หรือการทดสอบความคงตัวโดยการ Centrifuge ทดสอบขนาดอนุภาคหลังจากตั้งทิ้งไว้ % creaming ลักษณะทางกายภาพเช่น สี ลักษณะของยาเตรียมที่ได้ เป็นต้น

ผลการดำเนินการวิจัย

1. ศึกษาปัจจัยในกระบวนการการผลิตนาโนอิมัลชัน

เตรียมสูตรตำรับยาไอทราโคนาโซลอิมัลชันโดยวิธี homogenization โดยศึกษาปัจจัยต่างๆ ในกระบวนการการผลิตนาโนอิมัลชัน เช่น ส่วนประกอบที่เหมาะสม แรง เวลา

1.1 ผลของสูตรตำรับ

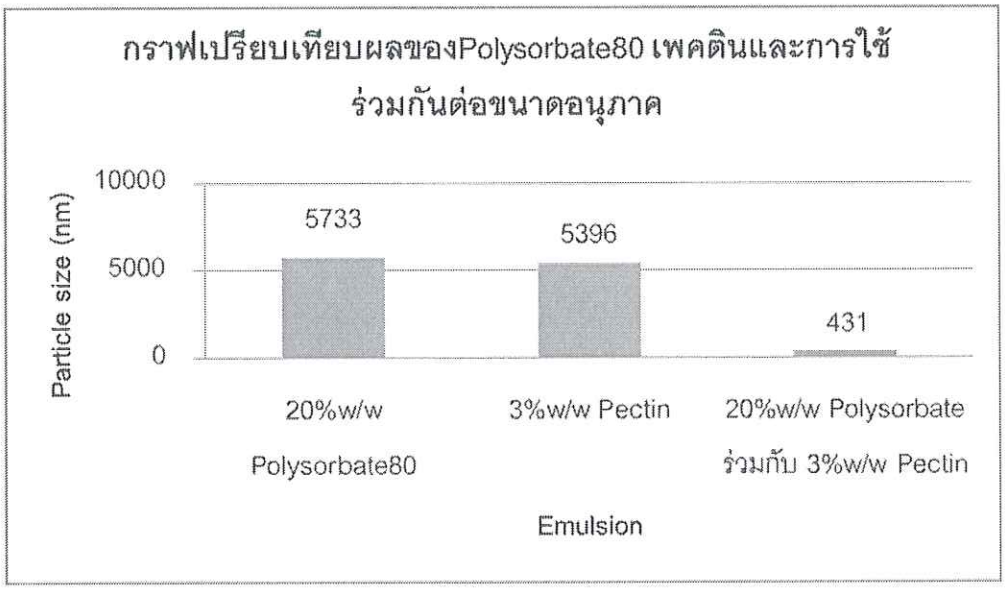
เตรียมสูตรตำรับยาไอทราโคนาโซลอิมัลชันโดยวิธี homogenization ใช้สูตรที่มีปริมาณ castor oil 30% w/w จำนวนรอบ 12,000 rpm เวลาที่ใช้ในการปั่น 20 นาทีคงที่ พิจารณาการใช้ตัวทำอิมัลชันคือ polysorbate 80 20 %w/w หรือตัวทำอิมัลชันร่วมคือเพคติน 3% w/w เพียงอย่างเดียว พบว่าขนาดอนุภาคมีขนาดใหญ่กว่า 500 nm ดังแสดงในตารางที่ 1

การใช้ polysorbate 80 ปริมาณ 20 % w/w ซึ่งเป็นตัวทำอิมัลชันเพียงอย่างเดียวไม่สามารถทำให้เกิดอนุภาคขนาดเล็กในช่วง 100-500 nmได้ การใช้ตัวทำอิมัลชันร่วมกันระหว่าง polysorbate 80 และเพคตินจะเสริมฤทธิ์กันคือ polysorbate 80 เป็นสารลดแรงตึงผิวระหว่างวัฏภาคน้ำและวัฏภาคน้ำมัน เพคตินซึ่งมีหมู่โครงสร้างที่ไม่ชอบน้ำและหมู่โครงสร้างที่ชอบน้ำอยู่รวมกัน จะแทรกตัวอยู่ระหว่างรอยต่อของวัฏภาคน้ำและน้ำมันยื่นโครงสร้างส่วนที่ไม่ชอบน้ำเข้าไปในวัฏภาคน้ำมันและโครงสร้างส่วนที่ชอบน้ำอยู่ในวัฏภาคน้ำ โดยช่วยลดแรงตึงผิวระหว่างสองวัฏภาค นอกจากนี้แรงผลักกันระหว่างประจุของเพคตินยังทำให้อิมัลชันที่ได้เกิดความคงตัวและสามารถลดขนาดอนุภาคได้ดีกว่าการใช้ polysorbate 80 เพียงอย่างเดียว ดังนั้นการใช้ตัว

ทำอิมัลชันร่วมกันระหว่าง polysorbate 80 และเพคตินสามารถลดขนาดอนุภาคและทำให้ได้อนุภาคอยู่ในช่วง 100-500 nmได้ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ผลของ Polysorbate 80 เพคตินและการใช้ร่วมกันที่มีผลต่อขนาดอนุภาค

ตำรับสาร (กรัม, %w/w)	F1	F2	F3
Itraconazole	0.0185	0.0185	0.0185
Castor oil	30	30	30
Polysorbate 80	20	-	20
Pectin	-	3	3
Water qs to	100	100	100
จำนวนรอบ (rpm)	12,000	12,000	12,000
ขนาดอนุภาค (nm)	5733±13668	5396±2230	431±100.7
ผลการเกิดอนุภาคนาโน	X	X	/



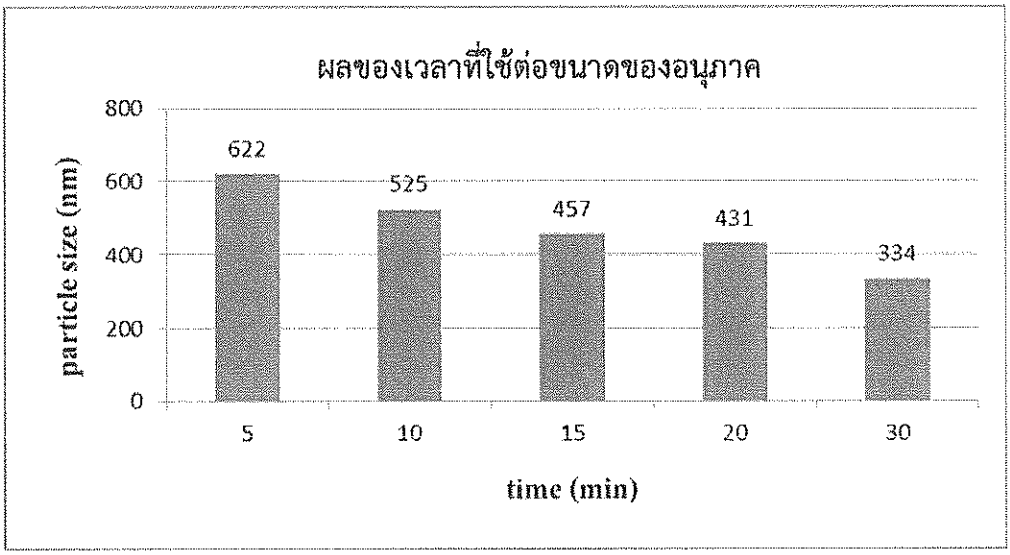
รูปที่ 1 ผลของ Polysorbate 80 เพคติน และการใช้ร่วมกันที่มีผลต่อขนาดอนุภาค

1.2 ผลของการเวลาและแรงในการเตรียม

เตรียมสูตรตำรับยาไอทราโคนาโซลอิมัลชัน F3 จากข้อ 1.1 โดยวิธี homogenization ใช้สูตรที่มีปริมาณ castor oil 30% w/w และจำนวนรอบ 12,000 rpm คงที่ โดยเปลี่ยนแปลงเวลาที่ใช้ในการปั่นเป็น 5, 10, 15, 20 และ 30 นาที พิจารณาเปรียบเทียบขนาดอนุภาคในเวลาต่างๆ พบว่า ระยะเวลาที่ใช้ปั่น 5 นาทีได้ขนาดอนุภาคที่มีขนาดใหญ่ คือ 622 nm ที่ 10 นาที ได้ขนาดอนุภาค 525 nm ที่ 15 นาทีได้ขนาดอนุภาค 457 nm ที่ 20 นาที ได้ขนาดอนุภาค 431 nm และ 30 นาที่ได้อนุภาคขนาด 334 nm ดังแสดงในตารางที่ 2 ในการเตรียมตำรับไอทราโคนาโซลนาโนอิมัลชัน ส่วนผลของแรงเมื่อเปรียบเทียบกับที่ความแรง 10,000 rpm พบว่าขนาดที่ได้ใหญ่กว่า 1000 nm จึงเลือกระยะเวลาที่ใช้ปั่น 30 นาที จำนวนรอบ 12,000 rpm ซึ่งทำให้ได้ขนาดอนุภาคอยู่ในช่วงนาโนที่เล็กที่สุดเป็นสภาวะที่ใช้เตรียมนาโนอิมัลชันที่จะเตรียมต่อไป

ตารางที่ 2 ผลของการเปลี่ยนแปลงเวลาที่ใช้ในการปั่นต่อขนาดอนุภาค

ตำรับสาร (กรัม, %w/w)	T1	T2	T3	T4	T5
Itraconazole	0.0185	0.0185	0.0185	0.0185	0.0185
Castor oil	30	30	30	30	30
Polysorbate	20	20	20	20	20
Pectin	3	3	3	3	3
Water qs to	100	100	100	100	100
จำนวนรอบ (rpm)	12,000	12,000	12,000	12,000	12,000
เวลา (min)	5	10	15	20	30
ขนาดอนุภาค	622±69	525±73.8	457±134	431±100.7	334±11.4
ผลการเกิดอนุภาคนาโน	X	X	/	/	/



รูปที่ 2 ผลของเวลาที่ใช้ในการปั่นต่อขนาดอนุภาคที่ได้

2. เตรียมยาในรูปแบบนาโนอิมัลชันโดยใช้สารก่ออิมัลชันร่วมชนิดต่างๆ

จากผลการทดลองที่ได้จะใช้สูตรตำรับในตารางที่ 3 เพื่อเตรียมยาในรูปแบบนาโนอิมัลชันโดยใช้สารก่ออิมัลชันร่วมชนิดต่างๆ เนื่องจากเป็นสูตรตำรับที่ให้อนุภาคขนาดนาโนเมตร โดยใช้จำนวนรอบและเวลาในการปั่นเท่ากับ 12,000 รอบต่อนาที และ 30 นาที ตามลำดับซึ่งเป็นสภาวะในการเตรียมที่เหมาะสมที่สุดจากการทดสอบก่อนหน้านี้

ตารางที่ 3 สูตรตำรับที่ใช้เตรียมยาในรูปแบบนาโนอิมัลชัน

ตำรับสาร (% w/w)	ปริมาณ (กรัม)
Itraconazole	0.0185
Castor oil	30
Polysorbate 80	20
Pectin	3
Water qs to	100
จำนวนรอบ (rpm)	12,000
เวลา (นาที)	30

2.1 การศึกษาความคงตัวทางกายภาพโดยวัดค่า %creaming ของยาไอทราโคนาโซลอิมัลชัน

2.1.1 เมื่อใช้แป้งข้าวเหนียวดำเป็นอิมัลชันร่วมและใช้ปริมาณ polysorbate 80 ในสูตรตำรับคงที่

สูตรตำรับที่ใช้กำหนดให้ปริมาณ polysorbate 80 ในสูตรตำรับคงที่ และเปลี่ยนแปลงปริมาณสารก่ออิมัลชันร่วมคือแป้งข้าวเหนียวดำและเพคติน โดยใช้แป้งข้าวเหนียวดำแทนที่เพคตินโดยมีปริมาณรวมกันเท่ากับสูตรเริ่มต้นคือ 3 กรัม อัตราส่วนของเพคตินต่อแป้งข้าวเหนียวดำที่ใช้เท่ากับ 100:0, 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60, 30:70, 20:80, 10:90 และ 0:100

ลักษณะของนาโนอิมัลชันที่เตรียมได้พบว่าทุกตำรับให้เนื้อสีน้ำตาลอ่อนๆ เนื้อละเอียดเนียนข้นและเมื่อนำตำรับที่เตรียมได้ไปทดสอบความคงตัว โดยนำไป centrifuge ที่ 2500 รอบ/นาที อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 30 นาที พบว่าในสูตรตำรับที่มีปริมาณของแป้งข้าวเหนียวดำน้อยกว่าหรือเท่ากับ 50% เท่านั้นที่ให้ %creaming เท่ากับ 100 ดังตารางที่ 4 เมื่อใช้ปริมาณแป้งข้าวเหนียวดำมากกว่า 50% จะพบว่าชั้นน้ำมันแยกตัวออกมาบางส่วน เมื่อออกแรงเขย่าเบาๆ ไม่สามารถทำให้อิมัลชันกลับมาเป็นเนื้อเดียวกันได้

ตารางที่ 4 อัตราส่วนของเพคตินและแป้งข้าวเหนียวดำที่ใช้ในตำรับยาไอทราโคนาโซลอิมัลชันและ % creaming ที่ได้หลังจากนำไป centrifuge

เพคติน:แป้งข้าวเหนียวดำ	%Creaming
100:0	100
90:10	100
80:20	100
70:30	100
60:40	100
50:50	100
40:60	99.81
30:70	99.89
20:80	69.23
10:90	76.00
0:100	68.00

2.1.2 เมื่อใช้แป้งข้าวโพดเป็นอิมัลชันร่วมและใช้ปริมาณ polysorbate 80 ในสูตรตำรับคงที่

สูตรตำรับที่ใช้กำหนดให้ปริมาณ polysorbate 80 ในสูตรตำรับคงที่ และเปลี่ยนแปลงปริมาณสารก่ออิมัลชันร่วมคือแป้งข้าวโพดและเพคติน โดยใช้แป้งข้าวโพดแทนที่เพคตินโดยมีปริมาณรวมกันเท่ากับสูตรเริ่มต้นคือ 3 กรัม อัตราส่วนของเพคตินต่อแป้งข้าวโพดที่ใช้เท่ากับ 100:0, 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60, 30:70, 20:80, 10:90 และ 0:100

ลักษณะของนาโนอิมัลชันที่เตรียมได้พบว่าทุกตำรับให้เนื้อสีขาว เนื้อละเอียดเนียนข้นและเมื่อนำตำรับที่เตรียมได้ไปทดสอบความคงตัวโดยนำไป centrifuge ที่ 2500 รอบ/นาที อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 30 นาที พบว่าทุกอัตราส่วนของแป้งข้าวโพดได้สูตรตำรับมีความคงตัวดี เมื่อหลังจากนำไป centrifuge แล้วคำนวณ %creaming ได้ 100 ในทุกตำรับ ดังแสดงในตารางที่ 5 และถึงแม้ว่าน้ำมันจะมีการแยกชั้นในบางตำรับ แต่ก็สามารถกลับมาเป็นอิมัลชันได้ดังเดิมเมื่อออกแรงเขย่าเบาๆ ซึ่งถือเป็นเรื่องที่เกิดตามปกติของยาอิมัลชันที่มีความคงตัว

ตารางที่ 5 อัตราส่วนของเพคตินและแป้งข้าวโพดที่ใช้ในตำรับยาไอทราโคนาโซลอิมัลชันและ % creaming ที่ได้หลังจากนำไป centrifuge

เพคติน:แป้งข้าวโพด	%Creaming
100:0	100
90:10	100
80:20	100
70:30	100
60:40	100
50:50	100
40:60	100
30:70	100
20:80	100
10:90	100
0:100	100

2.1.3 เมื่อใช้แป้งข้าวเหนียวดำเป็นอิมัลซันร่วมและใช้ปริมาณเพคตินในสูตรตำรับคงที่

เมื่อกำหนดให้ปริมาณเพคตินในสูตรตำรับคงที่ และเปลี่ยนแปลงปริมาณสาร polysorbate 80 โดยใช้แป้งข้าวเหนียวดำแทนที่ polysorbate 80 โดยมีปริมาณรวมกันเท่ากับสูตรเริ่มต้นคือ 20 กรัม โดยเปลี่ยนอัตราส่วนแป้งข้าวเหนียวดำต่อ polysorbate 80 ดังนี้ polysorbate 80 ต่อแป้งข้าวเหนียวดำเท่ากับ 100:0, 95:5, 90:10, 85:15, 80:20, 75:25, 65:35, 60:40, 55:45 และ 50:50 หลังจากนั้นนำไป centrifuge ที่ 2500 รอบ/นาที อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 30 นาที

ตารางที่ 6 แสดงอัตราส่วนของ polysorbate 80 และแป้งข้าวเหนียวดำที่ใช้ในตำรับ และ % creaming หลังจาก centrifuge พบว่าในสูตรตำรับที่ประกอบด้วยแป้งข้าวเหนียวดำเท่ากับ 5%, 10%, 15%, 20% และ 25% มีค่า % creaming เท่ากับ 100 หลังนำไป centrifuge ส่วนแป้งข้าวเหนียวดำในปริมาณที่มากกว่านั้นให้ตำรับที่มี % Creaming ที่ต่ำลงแสดงถึงตำรับไม่คงตัวดีพอ อาจเป็นปริมาณที่ไม่เหมาะสมที่จะนำมาเป็นสารก่ออิมัลซันร่วม

ตารางที่ 6 อัตราส่วนของ polysorbate 80 และแป้งข้าวเหนียวดำที่ใช้ในตำรับยาไอทราโคนาโซลอิมัลซันและ % creaming ที่ได้หลังจากนำไป centrifuge

polysorbate 80 : แป้งข้าวเหนียวดำ	% Creaming
100:0	100
95:5	100
90:10	100
85:15	100
80:20	100
75:25	100
70:30	88.00
65:35	89.00
60:40	78.00
55:45	81.00
50:50	85.00

2.1.4 เมื่อใช้แป้งข้าวโพดเป็นอิมัลชันร่วมและใช้ปริมาณเพคตินในสูตรตำรับคงที่

เมื่อกำหนดให้ปริมาณเพคตินในสูตรตำรับคงที่ และเปลี่ยนแปลงปริมาณสาร polysorbate 80 โดยใช้แป้งข้าวโพดแทนที่ polysorbate 80 โดยมีปริมาณรวมกันเท่ากับสูตรเริ่มต้นคือ 20 กรัม โดยใช้อัตราส่วนแป้งข้าวโพดต่อ polysorbate 80 ต่างๆ กันคือ polysorbate 80 ต่อแป้งข้าวโพดเท่ากับ 100:0, 95:5, 90:10, 85:15, 80:20, 75:25, 65:35, 60:40, 55:45 และ 50:50 หลังจากนั้นนำไป centrifuge ที่ 2500 รอบ/นาที อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 30 นาที

ตารางที่ 7 แสดงอัตราส่วนของ polysorbate 80 และแป้งข้าวโพดที่ใช้ในตำรับ และ % creaming หลังจาก centrifuge พบว่าในสูตรตำรับที่ทุกอัตราส่วนของแป้งข้าวโพด ให้ % creaming ที่ได้หลังจากนำไป centrifuge เท่ากับ 100 % ซึ่งแสดงว่าตำรับมีความคงตัวดี

ตารางที่ 7 อัตราส่วนของ polysorbate 80 และแป้งข้าวโพดที่ใช้ในตำรับยาไอทราโคนาโซลอิมัลชันและ % creaming ที่ได้หลังจากนำไป centrifuge

polysorbate 80 : แป้งข้าวโพด	% Creaming
100:0	100
95:5	100
90:10	100
85:15	100
80:20	100
75:25	100
70:30	100
65:35	100
60:40	100
55:45	100
50:50	100

สรุป

จากการศึกษาความคงตัวทางกายภาพจากการวัด % creaming โดยเปลี่ยนแปลงปริมาณแป้งข้าวโพดหรือข้าวเหนียวดำต่อเพคตินหรือ polysorbate 80 ในสัดส่วนต่างๆ พบว่า เมื่อใช้แป้งข้าวโพดมาเป็นสารก่ออิมัลชันร่วมจะให้ % creaming เท่ากับ 100 ในทุกสูตรตำรับ แต่อย่างไรก็ตามมีเพียงปริมาณของแป้งข้าวเหนียวดำบางสัดส่วนเท่านั้นที่ให้ % creaming เท่ากับ 100 แสดงให้เห็นว่าแป้งข้าวโพดมีความสามารถในการเป็นสารก่ออิมัลชันร่วมได้ดีกว่าแป้งข้าวเหนียวดำ เพราะจะทำให้อิมัลชันมีความเสถียรมากกว่า กล่าวคือ % creaming เท่ากับ 100 ซึ่งหมายความว่าเมื่ออนุภาคน้ำมันเกิดการแยกชั้นแล้วสามารถกลับมาเป็นอิมัลชันได้ดังเดิม เมื่อออกแรงเขย่าเบาๆ ซึ่งคุณสมบัติที่บ่งบอกความคงตัวของตำรับอิมัลชันที่ดี

2.2 การศึกษาความคงตัวทางกายภาพจากค่า zeta-potential ของตำรับยาไอทราโคนาโซลอิมัลชัน

Zeta-potential เป็นค่าที่บอกถึงความคงตัวของตำรับได้เช่นเดียวกัน ประจุที่ล้อมรอบแต่ละอนุภาคในนาโนอิมัลชันควรมีประจุลบเพื่อให้เกิดแรงผลักกันอย่างอ่อน ๆ ระหว่างอนุภาค เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดปรากฏการณ์ coalescence กล่าวคือตำรับที่มีความคงตัวดีจะมีค่า zeta-potential น้อยกว่า -20 mV ถ้าค่ามากกว่านี้เพิ่มโอกาสเกิด coalescence

2.2.1 เมื่อใช้แป้งข้าวเหนียวดำเป็นอิมัลชันร่วมและใช้ปริมาณ polysorbate 80 ในสูตรตำรับคงที่

เมื่อกำหนดให้ปริมาณ polysorbate 80 ในสูตรตำรับคงที่ และเปลี่ยนแปลงปริมาณสารก่ออิมัลชันร่วมคือแป้งข้าวเหนียวดำและเพคติน โดยใช้แป้งข้าวเหนียวดำแทนที่เพคตินโดยมีปริมาณรวมกันเท่ากับสูตรเริ่มต้นคือ 3 กรัม อัตราส่วนของเพคตินต่อแป้งข้าวเหนียวดำที่ใช้เท่ากับ 100:0, 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60, 30:70, 20:80, 10:90 และ 0:100 และนำมาวัดค่า zeta-potential ก่อนและหลังนำไป centrifuge จากนั้นนำไปเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 4 °C และ 25 °C เป็นเวลา 7 วัน ค่าที่ได้แสดงในตารางที่ 8 พบว่าสูตรตำรับที่ได้จากก่อนและหลังนำไป centrifuge หรือหลังจากเก็บตำรับไว้ที่อุณหภูมิ 4 °C และ 25 °C เป็นเวลา 7 วัน ค่า zeta-potential ก่อนและหลังนำไป centrifuge เท่ากับ -36.80 ถึง -45.65 และ-39.48 ถึง -46.59 ตามลำดับ ส่วนตำรับที่เก็บที่อุณหภูมิ 4 °C และ 25 °C จะให้ค่า zeta-potential เท่ากับ -43.78 ถึง -46.98 และ -34.26 ถึง -51.98 ตามลำดับ โดยมีแนวโน้มว่าเมื่อปริมาณแป้งข้าวเหนียวดำเพิ่มขึ้นค่า zeta-potential จะเป็นลบน้อยกว่า และเมื่อเก็บไว้ที่ 25 °C เป็นเวลา 7 วันค่า zeta-potential เป็นลบน้อยลง ดังแสดงในตารางที่ 8 ค่า zeta-potential ของทุกสูตรตำรับมีค่า ≤-20 mV แสดงว่าตำรับน่าจะมีความคงตัวดี และสามารถเก็บไว้ได้นาน 7 วันทั้ง 2 อุณหภูมิ โดยไม่น่าจะเกิดปรากฏการณ์ coalescence เมื่อพิจารณาจากค่า zeta-potential

2.2.2 เมื่อใช้แป้งข้าวโพดเป็นอิมัลซันร่วมและใช้ปริมาณ polysorbate 80 ในสูตรตำรับคงที่

เมื่อกำหนดให้ปริมาณ polysorbate 80 ในสูตรตำรับคงที่ และเปลี่ยนแปลงปริมาณสารก่ออิมัลซันร่วมคือแป้งข้าวโพดและเพคติน โดยใช้แป้งข้าวโพดแทนที่เพคตินโดยมีปริมาณรวมกันเท่ากับสูตรเริ่มต้นคือ 3 กรัม โดยใช้อัตราส่วนของเพคตินต่อแป้งข้าวโพดเท่ากับ 100:0, 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60, 30:70, 20:80, 10:90 และ 0:100 และนำมาวัดค่า zeta-potential ก่อนและหลังนำไป centrifuge จากนั้นนำไปเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 4 °C และ 25 °C เป็นเวลา 7 วัน ค่าที่ได้แสดงในตารางที่ 9 พบว่าค่า zeta-potential ก่อนและหลังนำไป centrifuge เท่ากับ -33.55 ถึง -55.38 และ -45.38 ถึง -53.58 ตามลำดับ ส่วนตำรับที่เก็บที่อุณหภูมิ 4 °C และ 25 °C จะให้ค่า zeta-potential เท่ากับ -33.38 ถึง -45.51 และ -27.85 ถึง –43.78 ตามลำดับ โดยมีแนวโน้มว่าเมื่อปริมาณแป้งข้าวโพดเพิ่มขึ้นค่า zeta-potential จะเป็นลบมากขึ้น และเมื่อเก็บไว้ที่ 25 °C เป็นเวลา 7 วันค่า zeta-potential เป็นลบน้อยลง ทุกตำรับค่า zeta-potential มีค่า≤ -20 mV ทั้ง 4 สภาวะ

ตารางที่ 8 ค่า zeta-potential ก่อนและหลังนำไป centrifuge และหลังจากเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 4 °C และ 25 °C เป็นเวลา 7 วันของตำรับที่มีอัตราส่วนของแป้งข้าวเหนียวดำต่อเพคตินต่างๆ

ตำรับ/สาร		ตำรับที่										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
% แป้งข้าวเหนียวดำ		0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
% pectin		100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	0%
Zeta potential At 0 day	Pre-centrifuge	-37.37	-43.10	-42.89	-45.28	-43.37	-45.65	-44.70	-43.97	-41.60	-39.62	-36.80
	std	1.58	1.29	1.32	1.06	1.39	1.62	1.64	1.32	1.60	1.17	1.063
	Post-centrifuge	-43.38	-44.76	-43.98	-42.6	-44.26	-41.80	-46.59	-41.55	-41.05	-42.64	-39.48
	std	1.28	1.08	1.21	1.24	1.24	0.80	1.30	1.28	1.28	1.29	1.15
ผลของ Zeta potential < -20 mV		/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Zeta potential At 7 day	4 degrees	-45.51	-46.98	-45.58	-45.8	-46.69	-46.02	-45.05	-44.99	-45.54	-43.45	-43.78
	Std	1.09	1.29	0.99	1.35	1.30	1.08	1.14	0.98	1.14	1.00	0.82
	25 degrees	-43.78	-34.36	-44.80	-45.12	-40.57	-41.57	-51.98	-38.34	-34.26	-37.19	-36.22
	Std	0.98	1.00	1.37	0.99	1.27	0.57	1.91	1.26	1.15	1.52	0.95
ผลของ Zeta potential < -20 mV		/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

ตารางที่ 9 ค่า zeta-potential ก่อนและหลังนำไป centrifuge และหลังจากเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 4 °C และ 25 °C เป็นเวลา 7 วันของตำรับที่มีอัตราส่วนของแป้งข้าวโพดต่อเพคตินต่างๆ

ตำรับ/สาร		ตำรับที่										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	% แป้งข้าวโพด	0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
	% pectin	100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	0%
Zeta potential At 0 day	Pre-centrifuge	-37.37	-48.40	-52.43	-54.58	-52.25	-49.61	-55.38	-39.37	-33.55	-44.29	-40.59
	Std	1.58	1.47	1.199	1.45	1.02	1.40	1.70	1.37	0.96	1.41	1.12
	Post-centrifuge	-43.38	-45.43	-46.23	-49	-53.58	-48.42	-46.98	-43.64	-44.63	-46.01	-46.50
	Std	1.28	1.38	1.44	1.29	1.14	1.47	1.33	1.07	0.85	0.90	0.75
ผลของ Zeta potential < -20 mV		/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Zeta potential At 7 day	4 degrees	-45.51	-33.53	-33.38	-39.53	-34.18	-40.54	-37.36	-36.52	-37.11	-34.14	-37.27
	Std	1.09	1.12	0.96	1.29	1.22	0.62	1.13	0.93	0.91	1.21	0.88
	25 degrees	-43.78	-32.46	-31.29	-27.85	-34.04	-38.45	-33.63	-36.63	-36.93	-35.52	-35.68
	Std	0.98	0.92	0.82	1.24	1.26	0.58	0.71	1.58	1.16	0.63	0.95
ผลของ Zeta potential < -20 mV		/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

2.2.3 เมื่อใช้แป้งข้าวเหนียวดำเป็นอิมัลซันร่วมและใช้ปริมาณเพคตินในสูตรตำรับคงที่

เมื่อกำหนดให้ปริมาณเพคตินในสูตรตำรับคงที่และเปลี่ยนแปลงปริมาณสาร polysorbate 80 โดยใช้แป้งข้าวเหนียวแทนที่ polysorbate 80 และมีปริมาณรวมกันเท่ากับสูตรเริ่มต้นคือ 20 กรัม โดยใช้อัตราส่วนแป้งข้าวเหนียวดำต่อ polysorbate 80 ดังนี้ อัตราส่วน polysorbate 80 ต่อแป้งข้าวเหนียวดำเท่ากับ 100:0, 95:5, 90:10, 85:15, 80:20, 75:25, 65:35, 60:40, 55:45 และ 50:50 และนำมาวัดค่า zeta-potential ก่อนและหลังนำไป centrifuge จากนั้นนำไปเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 4 °C และ 25 °C เป็นเวลา 7 วัน ค่าที่ได้แสดงในตารางที่ 10 พบว่าค่า zeta-potential ก่อนและหลังนำไป centrifuge เท่ากับ -31.39 ถึง -44.82 และ -40.59 ถึง -49.38 ตามลำดับ ส่วนตำรับที่เก็บที่อุณหภูมิ 4 °C และ 25 °C จะให้ค่า zeta-potential เท่ากับ -42.38 ถึง -60.49 และ -39.59 ถึง -57.38 ตามลำดับ โดยมีแนวโน้มว่าเมื่อปริมาณแป้งข้าวเหนียวดำเพิ่มขึ้นค่า zeta-potential จะเป็นลบน้อยลง และเมื่อเก็บไว้ที่ 25 °C เป็นเวลา 7 วันค่า zeta-potential เป็นลบมากขึ้น ทุกตำรับค่า zeta-potential มีค่า ≤ -20 mV ทั้ง 4 สภาวะ จึงมีความเป็นไปจากการพิจารณาค่า zeta-potential ตำรับน่าจะไม่เกิดปรากฏการณ์ coalescence เนื่องจากค่า Zeta-potential มีค่า ≤ -20 mV

2.2.4 เมื่อใช้แป้งข้าวโพดเป็นอิมัลซันร่วมและใช้ปริมาณเพคตินในสูตรตำรับคงที่

เมื่อกำหนดให้ปริมาณเพคตินในสูตรตำรับคงที่ และเปลี่ยนแปลงปริมาณสาร polysorbate 80 โดยใช้แป้งข้าวโพดแทนที่ polysorbate 80 โดยมีปริมาณรวมกันเท่ากับสูตรเริ่มต้นคือ 20 กรัม อัตราส่วนแป้งข้าวโพดต่อ polysorbate 80 ดังนี้ polysorbate 80 ต่อแป้งข้าวโพดเท่ากับ 100:0, 95:5, 90:10, 85:15, 80:20, 75:25, 65:35, 60:40, 55:45 และ 50:50 และนำมาวัดค่า zeta-potential ก่อนและหลังนำไป centrifuge จากนั้นนำไปเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 4 °C และ 25 °C เป็นเวลา 7 วัน ค่าที่ได้แสดงในตารางที่ 11 พบว่าค่า zeta-potential ก่อนและหลังนำไป centrifuge เท่ากับ -31.70 ถึง -54.47 และ -37.41 ถึง -53.01 ตามลำดับ ส่วนตำรับที่เก็บที่อุณหภูมิ 4 °C และ 25 °C จะให้ค่า zeta-potential เท่ากับ -38.23 ถึง -47.91 และ -35.93 ถึง -44.60 ตามลำดับ โดยมีแนวโน้มว่าเมื่อปริมาณแป้งข้าวโพดเพิ่มขึ้นค่า zeta-potential จะเป็นลบน้อยลงหลังการนำไป centrifuge และเมื่อเก็บไว้ที่ 25 °C เป็นเวลา 7 วันค่า zeta-potential เป็นลบมากขึ้นโดยเฉพาะตำรับที่มีปริมาณแป้งข้าวโพดสูง ทุกตำรับค่า zeta-potential มีค่า ≤ -20 mV ทั้ง 4 สภาวะ จึงมีความเป็นไปจากการพิจารณาค่า zeta-potential ตำรับน่าจะไม่เกิดปรากฏการณ์ coalescence เนื่องจากค่า Zeta-potential มีค่า ≤ -20 mV

สรุป

จากการทดลองวัดค่า zeta-potential พบว่าทั้งแป้งข้าวเหนียวดำและแป้งข้าวโพดซึ่งถูกใช้เป็นสารก่ออิมัลชันร่วมกับเพคตินและ polysorbate 80 ในสัดส่วนต่างๆ ให้ค่า zeta-potential ≤-20 mV แสดงว่าทุกตำรับน่าจะมีความคงตัวดี

ตารางที่ 10 ค่า zeta-potential ก่อนและหลังนำไป centrifuge และหลังจากเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 4 °C และ 25 °C เป็นเวลา 7 วันของตำรับที่มีอัตราส่วนของแป้งข้าวเหนียวดำต่อ polysorbate 80 ต่างๆ

ตำรับ/สาร		ตำรับที่										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	% แป้งข้าวเหนียวดำ	0%	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%	50%
	% Polysorbate 80	100%	95%	90%	85%	80%	75%	70%	65%	60%	55%	50%
Zeta potential	Pre-centrifuge	-37.37	-33.54	-44.82	-38.31	-40.03	-36.05	-31.39	-33.54	-35.11	-35.71	-33.71
At 0 day	Std	1.58	1.66	0.95	0.84	0.98	0.99	1.05	0.75	0.60	0.95	0.58
	Post-centrifuge	-43.38	-43.38	-43.44	-49.38	-42.79	-43.27	-42.09	-43.18	-43.71	-41.18	-40.59
	Std	1.28	1.317	1.29	1.07	0.83	1.06	0.77	0.90	0.98	1.09	0.73
ผลของ Zeta potential < -20 mV			/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Zeta potential	4 degrees	-45.51	-45.94	-42.58	-51.93	-52.96	-46.20	-53.62	-52.93	-60.49	-52.60	-51.12
At 7 day	Std	1.09	1.85	1.07	0.85	1.13	1.14	1.12	1.21	1.37	1.35	1.00
	25 degrees	-43.78	-43.15	-39.59	-41.84	-49.22	-52.07	-45.78	-49.87	-57.38	53.92	-51.67
	Std	0.98	1.58	0.89	0.92	0.74	0.95	0.80	0.76	1.25	1.19	1.10
ผลของ Zeta potential < -20 mV			/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

ตารางที่ 11 ค่า zeta-potential ก่อนและหลังนำไป centrifuge และหลังจากเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 4 °C และ 25 °C เป็นเวลา 7 วันของตำรับที่มีอัตราส่วนของแป้งข้าวโพดต่อ polysorbate 80 ต่างๆ

ตำรับ/สาร		ตำรับที่										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	% แป้งข้าวโพด	0%	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%	50%
	% Polysorbate 80	100%	95%	90%	85%	80%	75%	70%	65%	60%	55%	50%
Zeta potential	Pre-centrifuge	-37.37	-38.75	-43.54	-54.47	-49.29	-38.83	-36.61	-37.34	-31.70	-36.41	-36.77
At 0 day	std	1.58	1.01	0.623	1.08	1.2	0.65	0.65	1.30	1.35	1.05	0.83
	Post-centrifuge	-43.38	-53.01	-52.10	-49.450	-51.50	-38.99	-39.68	-42.12	-42.95	-37.41	-39.63
	std	1.28	0.63	1.08	0.93	0.86	0.95	0.88	0.59	0.9	0.69	0.67
ผลของ Zeta potential < -20 mV		/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Zeta potential	4 degrees	-45.51	-45.16	-38.23	-44.27	-44.10	-47.43	-44.70	-47.91	-43.69	-47.61	-46.72
At 7 day	std	1.09	0.92	1.04	0.81	1.39	0.58	0.77	0.81	1.08	0.85	0.68
	25 degrees	-43.78	-35.93	-37.24	-38.54	-39.71	-34.99	-44.60	-41.5	-44.53	-44.53	-44.40
	std	0.98	0.797	0.81	1.02	0.97	1.10	0.62	0.57	0.86	0.65	0.78
ผลของ Zeta potential < -20 mV		/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

2.4 ระบุรายละเอียดที่ได้แก้ไขปรับปรุงตามข้อเสนอแนะของผู้ประเมิน(ถ้ามี) -

2.5 งบประมาณที่ได้ใช้จ่ายไปแล้วนับตั้งแต่เริ่มทำการวิจัยเป็นเงินทั้งสิ้น 61,009. 00 บาท

2.6 งานตามแผนงานวิจัย / โครงการวิจัยที่จะทำต่อไป

1. เตรียมยาในรูปแบบนาโนอิมัลชันโดยใช้แป้งข้าวเหนียวดำเป็นสารก่ออิมัลชันร่วมที่อัตราส่วนต่าง ๆ ทดสอบขนาดอุนภาคที่เตรียมได้
2. เตรียมยาในรูปแบบนาโนอิมัลชันโดยใช้แป้งชนิดอื่นที่อัตราส่วนต่าง ๆ ทดสอบขนาดอุนภาคที่เตรียมได้
3. ศึกษาความคงตัวของตำรับนาโนอิมัลชัน เมื่อตั้งไว้ในอุณหภูมิห้องและที่เก็บในสภาวะเย็น ทดสอบขนาดอนุภาคหลังจากตั้งทิ้งไว้ หรือการทดสอบความคงตัวโดยการ centrifuge
4. เตรียมยาในรูปแบบนาโนอิมัลชันโดยใช้แป้งข้าวเหนียวดำที่ดัดแปรทางเคมี เพื่อปรับปรุงความสามารถในการเป็นสารก่ออิมัลชั่นร่วมของแป้งขาวเหนียวดำ และทดสอบขนาดอุนภาคที่เตรียมได้ วัด Zeta potential ลักษณะทางกายภาพเช่น สี ลักษณะของยาเตรียมที่ได้ ทดสอบความคงตัวโดยการ centrifuge ทดสอบขนาดอนุภาคหลังจากตั้งทิ้งไว้ เป็นต้น

2.7 คำชี้แจงเกี่ยวกับปัญหาและหรืออุปสรรค (ถ้ามี) -

(ลงชื่อ) .....

(ภญ.อ.ดร. วิภาลักษณ์ ปฐมชัยวิวัฒน์)

หัวหน้าโครงการวิจัย

วันที่ 14 มกราคม 2559

หมายเหตุ : แบบฟอร์มนี้ใช้สำหรับข้อเสนอการวิจัยทั้งแผนงานวิจัยและโครงการวิจัย