

J 4789465



สำนักหอสมุด
สาขาวิทยาศาสตร์สุขภาพ



คณะเภสัชศาสตร์
มหาวิทยาลัยนครสวรรค์

การศึกษาคณะสมบัติทางกายภาพของตำรับครีม
ในรูปแบบโซลิดไลปิดไมโครพาร์ติเคิล

โดย

นางสาวบุศยามาศ แก้วเกตุรัตน์กุล
นางสาวสมศรี กริพจน์

สำนักหอสมุด มหาวิทยาลัยนครสวรรค์

วันลงทะเบียน 26 ก.ค. 2548

เลขทะเบียน 48M014A

เลขเรียกหนังสือ W4
บ 667 ก
2548

ปฏิญานีพจน์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต
มหาวิทยาลัยนครสวรรค์
กุมภาพันธ์ 2548

ชื่อเรื่อง การศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพของตำรับครีมในรูปแบบโซลิดไลปิดไมโครพาร์ติเคิล

คณะผู้ดำเนินการวิจัย นส.นุศยามาศ แก้วเกตุรัตนกุล
 นส.สมศรี กรีพจน์
 อาจารย์ที่ปรึกษา ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วรี ดิยะบุญชัย
 ภาควิชา เทคโนโลยีเภสัชกรรม
 ปีการศึกษา 2547

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาชนิดและความเข้มข้นของไขมัน สารก่ออิมัลชัน และอัตราส่วนที่มีผลต่อคุณสมบัติทางกายภาพ ด้านเนื้อครีม รูปร่าง ขนาดอนุภาค การไหล และรูปผลึกของไขมันในตำรับครีม ไขมันที่ทำการศึกษาได้แก่ cetyl alcohol stearyl alcohol stearic acid และ tripalmitin สารก่ออิมัลชันที่ทำการศึกษาได้แก่ poloxamer 188 และ soybean lecithin (Lipoid[®] s 100-3) โซลิดไลปิดไมโครพาร์ติเคิลครีมเตรียมโดยใช้ความร้อนด้วยเครื่องปั่นละเอียดความเร็วรอบสูง ผลการศึกษาพบว่าชนิดและความเข้มข้นของไขมันและสารก่ออิมัลชันมีผลต่อคุณสมบัติทางกายภาพของตำรับ โดยทั่วไป เมื่อความเข้มข้นของไขมันและสารก่ออิมัลชันเพิ่มขึ้น ตำรับจะมีเนื้อครีมข้นขึ้น อนุภาครูปร่างทรงกลม พบเศษไขมันน้อยลงจำนวนอนุภาคขนาดเล็กมากขึ้นและมีความหนืดเพิ่มขึ้น โดย stearyl alcohol ส่งผลให้ตำรับมีจำนวนอนุภาคขนาดเล็กและความหนืดมากที่สุดเมื่อใช้ poloxamer เป็นสารก่ออิมัลชัน ขณะที่ stearic acid ส่งผลให้ตำรับมีจำนวนอนุภาคขนาดเล็กและความหนืดมากที่สุดเมื่อใช้ Lipoid[®] นอกจากนี้พบว่า ตำรับที่เตรียมจาก tripalmitin มีการจัดเรียงตัวของไขมันเป็นแบบผลึกมากที่สุด เมื่อเปลี่ยนชนิดและความเข้มข้นของสารก่ออิมัลชัน พบว่าสารก่ออิมัลชัน 2 ชนิด ให้อนุภาครูปร่างขนาดเล็ก โดยตำรับที่เตรียมจาก Lipoid[®] จะให้จำนวนอนุภาคขนาดเล็กมากกว่า การกระจายขนาดอนุภาคแคบและมีเศษไขมันน้อยกว่า เมื่อเทียบกับตำรับที่เตรียมจาก poloxamer 188 เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนของ poloxamer 188 ต่อ Lipoid[®] ในตำรับ ที่อัตราส่วน 1 ต่อ 2 มีจำนวนอนุภาคมากที่สุด และที่อัตราส่วน 1 ต่อ 1 ตำรับมีความหนืดมากที่สุด อย่างไรก็ตามพบว่าทุกตำรับมีรูปแบบการไหลของครีมเป็นพลาสติกร่วมกับไซโซโทรปี

Title: Study of physical properties of cream containing solid lipid microparticles

By: Bussyamas Kaewketrattanakul

Somsri Kreepot

Advisor: Assistance Professor Dr. Waree Tiyaboonchai

Department: Pharmaceutical Technology

Academic Year: 2004

Abstract

The purpose of this study is investigate the type and concentration of lipid and emulsifiers and ratio between emulsifiers which affected to the physical properties of solid-lipid microparticles such as morphology, particle size, texture, rheology and lipid crystallinity. The lipids used in this study was as follow; cetyl alcohol, stearyl alcohol, stearic acid and tripalmitin. Poloxamer 188 and Lipoid[®]s100-3 were employed as emulsifiers. The solid lipid microparticles creams were prepared by hot high speed homogenizer method. The result showed that type and concentration of lipids and emulsifiers affected to the physical properties of solid lipid microparticles creams. When the concentration of lipids and emulsifiers increased, the texture of cream were more sticky and viscous, an increasing in the amount of small particles and having the spherical shape and less lipid fragments. The formulas of the solid lipid microparticles creams used stearyl alcohol and emulsifiers as poloxamer and used stearic acid and emulsifiers as Lipoid[®]. The both formulas provided the most of amount of small particles and the highest viscosity. Moreover the solid lipid microparticles creams, the formula were prepared from tripalmitin, had the most of crystalline rearrangement of lipid. But the another formulas which were prepared from the other lipids, showed amorphous plus crystal. When we varied type and concentration of emulsifiers, poloxamer and Lipoid[®], the both emulsifiers provided the solid lipid microparticles creams that had the small spherical particles. The formulas were prepared from Lipoid[®] manifested more amount of small particles, narrow size distribution and less lipid fragments than the another formulas that prepared from poloxamer. When we varied ratio between poloxamer and Lipoid[®] the result showed that the formulas had ratio between poloxamer and Lipoid[®] as 1:2 that provided the most of small particles. The formulas had ratio between poloxamer and Lipoid[®] as 1:1 that provided the highest viscosity. However, all formulas exhibited a plastic flow with thixotropy characteristics.

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ ผศ.ดร.วีร ดิยะบุญชัย ที่ช่วยให้คำปรึกษาทุกด้านในการทำโครงการ ทำให้โครงการสำเร็จได้ด้วยดี

ขอขอบคุณ ผศ.ดร.ศักดิ์ชัย วิทยาอารีย์กุล สำหรับให้คำแนะนำการใช้เครื่อง Differential Scanning Calorimeter

ขอขอบคุณ ผศ.ดร.อรรถวิทย์ สมศิริ สำหรับการให้คำแนะนำการใช้เครื่องวัดความหนืด

ขอขอบคุณนักวิทยาศาสตร์ของคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวรทุกท่านที่ให้คำแนะนำในการใช้เครื่องมือและอำนวยความสะดวกในการทำโครงการ

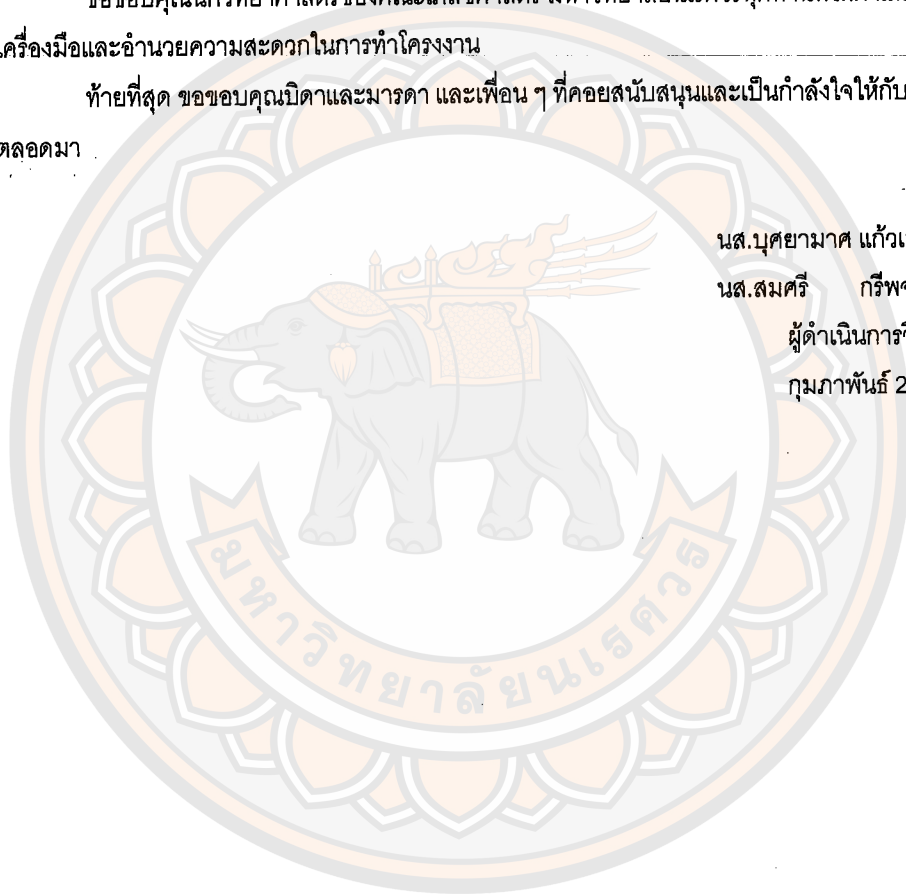
ท้ายที่สุด ขอขอบคุณบิดาและมารดา และเพื่อน ๆ ที่คอยสนับสนุนและเป็นกำลังใจให้กับคณะผู้วิจัยตลอดมา

นส.บุศยามาศ แก้วเกตุรัตน์กุล

นส.สมศรี กรีพจน์

ผู้ดำเนินการวิจัย

กุมภาพันธ์ 2548

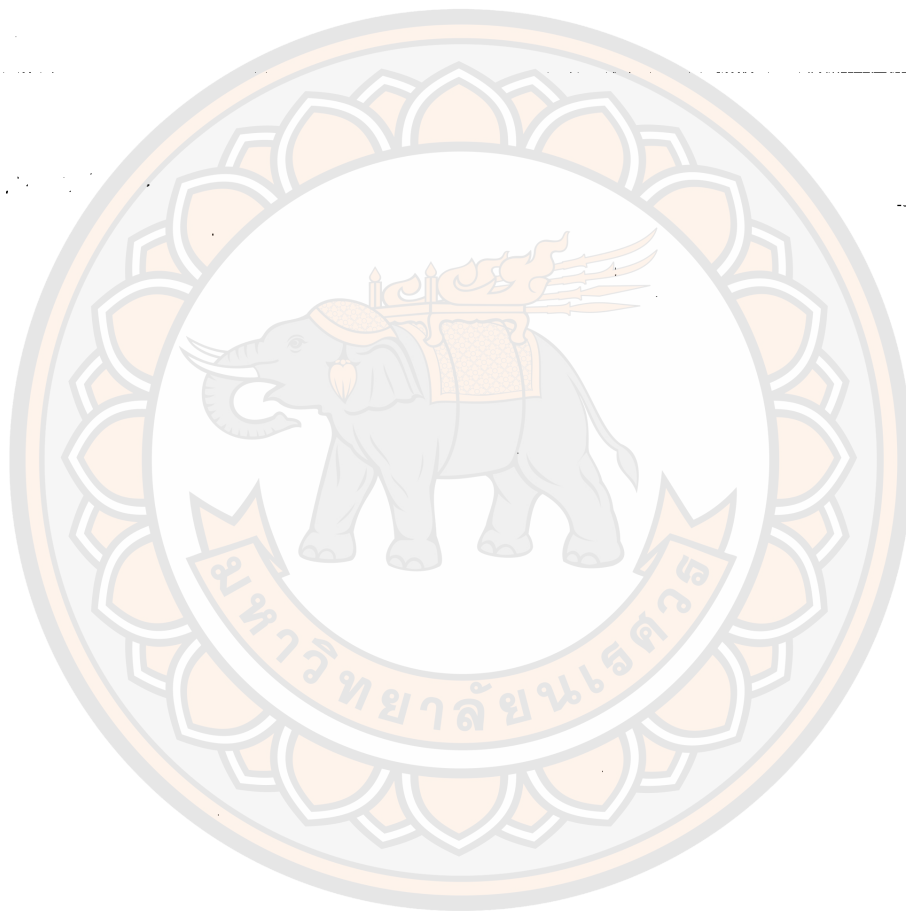


สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	I
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	II
กิตติกรรมประกาศ	III
สารบัญตาราง	VI
สารบัญรูป	VII
รายการคำย่อ	IX
บทที่ 1 บทนำ	
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย	1
ขอบเขตของการศึกษา	2
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	2
บทที่ 2 ปรีทัศน์วรรณกรรม	
Solid Lipid Nanoparticles (SLN)	3
กระบวนการผลิต Solid lipid nanoparticle (SLN)	5
ข้อมูลเบื้องต้นของสารที่ใช้ในการศึกษา	7
บทที่ 3 วิธีการทดลอง	
สารเคมี	15
เครื่องมือและอุปกรณ์	15
วิธีดำเนินการทดลอง	15
บทที่ 4 ผลการศึกษาและการอภิปรายผลการศึกษา	
ด้านลักษณะเนื้อครีม	18
ด้านลักษณะรูปร่างอนุภาค	20
ด้านขนาดอนุภาคและการกระจายอนุภาค	23
ด้านการไหล	27
ด้านรูปผลึกของอนุภาคไขมัน	30
บทที่ 5 สรุปผลและข้อเสนอแนะ	
สรุปผลการศึกษา	37
ข้อเสนอแนะ	37
เอกสารอ้างอิง	38

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
ภาคผนวก	40
ภาคผนวก ก	41
ภาคผนวก ข	42
ภาคผนวก ค	52



สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
4-1 แสดงลักษณะเนื้อครีมของชนิดไขมันที่ความเข้มข้นร้อยละ 20 และ สารก่ออิมัลชันที่ความเข้มข้นร้อยละ 3	18
4-2 แสดงลักษณะเนื้อครีมของไขมันและสารก่ออิมัลชันที่ความเข้มข้นต่างๆ	19
4-3 แสดงชนิดของไขมันและสารก่ออิมัลชันที่มีผลต่อคุณสมบัติการไหลของ ไขมันความเข้มข้นร้อยละ 10 และสารก่ออิมัลชันความเข้มข้นร้อยละ 5	28
4-4 แสดงความเข้มข้นของไขมันและสารก่ออิมัลชันที่มีผลต่อคุณสมบัติ การไหลของไขมัน cetyl alcohol	29
4-5 แสดงอัตราส่วนของสารก่ออิมัลชันที่มีผลต่อการไหล Stearyl alcohol ความเข้มข้นร้อยละ 20 และสารก่ออิมัลชันความเข้มข้นร้อยละ 3	30
4-6 แสดงค่าyieldของตำรับที่เตรียมจาก Stearyl alcohol ที่ความเข้มข้นต่างๆ และสารก่ออิมัลชันความเข้มข้นร้อยละ 3	30
4-7 แสดงผลของการทำ DSC ไขมันความเข้มข้นร้อยละ 20 และ สารก่ออิมัลชัน ความเข้มข้น ร้อยละ 3	36
ข-1 แสดงการกระจายขนาดอนุภาคและจำนวนอนุภาคของไขมันชนิดต่างๆ ที่ ไขมันความเข้มข้นร้อยละ 20 ของตำรับร่วมกับ poloxamer ร้อยละ 3 ของตำรับ	42
ข-2 แสดงการกระจายขนาดอนุภาคและจำนวนอนุภาคของไขมันชนิดต่างๆ ที่ไขมัน ความเข้มข้นร้อยละ 10 ของตำรับร่วมกับ poloxamer ร้อยละ 5 ของตำรับ	43
ข-3 แสดงการกระจายขนาดอนุภาคและจำนวนอนุภาคของไขมันชนิดต่างๆ ที่ไขมัน ความเข้มข้นร้อยละ 10 ของตำรับร่วมกับ lipid ร้อยละ 5 ของตำรับ	45
ข-4 แสดงการกระจายขนาดและจำนวนอนุภาคของไขมัน cetyl alcohol ที่ความเข้มข้น ร้อยละ 10 ของตำรับ ร่วมกับ poloxamer ที่ความเข้มข้นต่างๆ	46
ข-5 แสดงการกระจายขนาดอนุภาคและจำนวนอนุภาคของไขมัน cetyl alcohol ที่ความเข้มข้นต่างๆ ของตำรับร่วมกับ poloxamer ร้อยละ 5 ของตำรับ	48
ข-6 แสดงการกระจายขนาดอนุภาคและจำนวนอนุภาคของไขมัน stearyl alcohol ความเข้มข้นร้อยละ 20 ของตำรับร่วมกับสารก่ออิมัลชันร้อยละ 3 ของตำรับ ระหว่าง poloxamer: lipid ที่อัตราส่วนต่างๆ	49
ค-1 แสดงค่าyieldของตำรับครีมในรูปแบบโซลิดไลปิดไมโครพาร์ติเคิล	52

สารบัญรูป

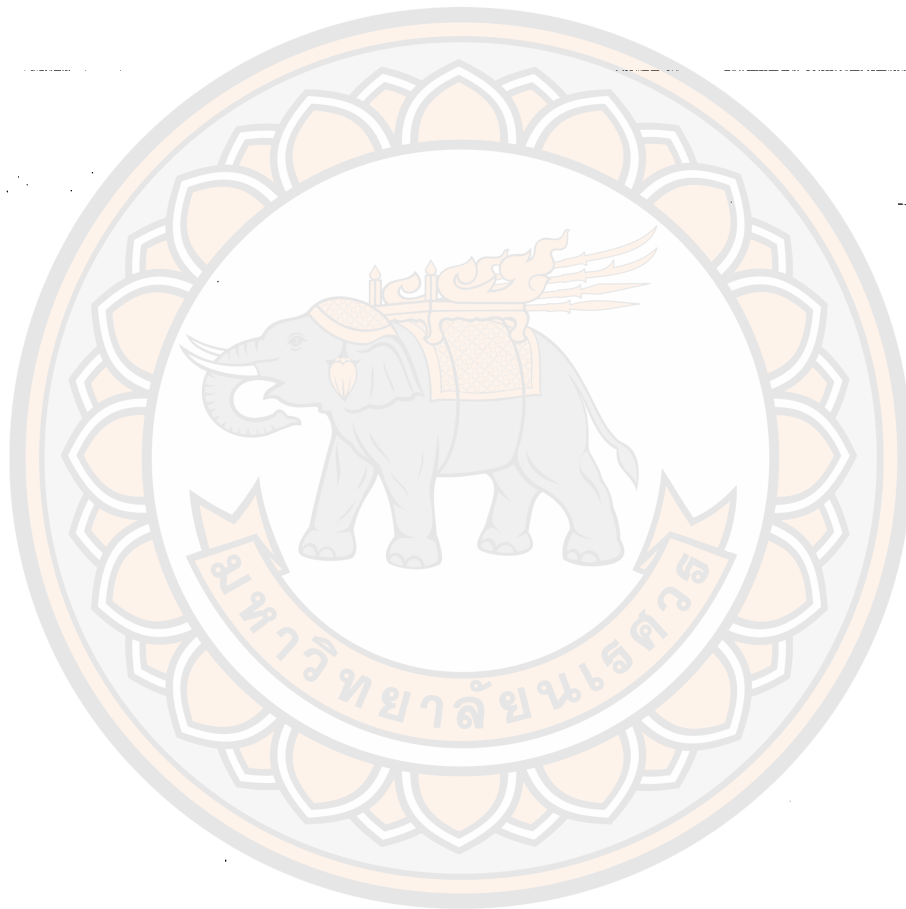
รูปที่	หน้า
2-1 แสดงขั้นตอนการผลิต SLN ด้วยวิธี Hot HPH technique และ Cold HPH technique	6
2-2 แสดงสูตรโครงสร้าง cetyl alcohol	8
2-3 แสดงสูตรโครงสร้าง stearyl alcohol	9
2-4 แสดงสูตรโครงสร้าง stearic acid	10
2-5 แสดงสูตรโครงสร้าง tripalmitin	11
2-6 แสดงสูตรโครงสร้าง poloxamer	12
2-7 แสดงสูตรโครงสร้าง lecithin13	
4-1 แสดงลักษณะรูปร่างอนุภาคของตำรับครีมที่มีส่วนผสมของไขมันและ สารก่ออิมัลชันชนิดต่างๆ	20
4-2 แสดงลักษณะรูปร่างอนุภาคของตำรับครีมที่มีส่วนผสมของไขมันและ สารก่ออิมัลชันชนิดต่างๆ	21
4-3 แสดงลักษณะรูปร่างของตำรับครีมที่มีไขมันความเข้มข้นต่างๆ	22
4-4 แสดงลักษณะรูปร่างอนุภาคของตำรับครีมที่มีสารก่ออิมัลชันที่ความเข้มข้นต่างๆ	23
4-5 แสดงลักษณะการกระจายขนาดอนุภาคของไขมันชนิดต่างๆ	24
4-6 แสดงลักษณะการกระจายขนาดอนุภาคของตำรับครีมที่ใช้ Poloxamer	25
4-7 แสดงลักษณะการกระจายขนาดอนุภาคของตำรับครีมที่ใช้ Lipoid	25
4-8 แสดงลักษณะการกระจายขนาดอนุภาคของไขมันความเข้มข้นต่างๆ	26
4-9 แสดงลักษณะการกระจายขนาดอนุภาคของสารก่ออิมัลชันความเข้มข้นต่างๆ	26
4-10 แสดงรูปแบบการไหลของตำรับครีม solid lipid microparticles	27
4-11 แสดงเทอร์โมแกรมของ pure cetyl alcohol	31
4-12 แสดงเทอร์โมแกรมของ ตำรับที่ประกอบด้วย cetyl alcohol ร้อยละ 20 และ poloxamer 188 ความเข้มข้น ร้อยละ 3	31
4-13 แสดงเทอร์โมแกรมของ pure stearyl alcohol	32
4-14 แสดงเทอร์โมแกรมของ ตำรับที่ประกอบด้วย stearyl alcohol ร้อยละ 20 และ poloxamer 188 ความเข้มข้น ร้อยละ 3	32
4-15 แสดงเทอร์โมแกรมของ pure stearic acid	33
4-16 แสดงเทอร์โมแกรมของ ตำรับที่ประกอบด้วย stearic acid ร้อยละ 20 และ poloxamer 188 ความเข้มข้น ร้อยละ 3	33

สารบัญรูป(ต่อ)

รูปที่	หน้า
4-17 แสดงเทอร์โมแกรมของ pure tripalmitin	34
4-18 แสดงเทอร์โมแกรมของ ตำรับที่ประกอบด้วย tripalmitin ร้อยละ 20 และ poloxamer 188 ความเข้มข้นร้อยละ 3	34
ข-1 แสดงการกระจายขนาดอนุภาคและจำนวนอนุภาคของตำรับที่มีไขมันชนิดต่างๆ ร้อยละ 20 ร่วมกับ poloxamer ร้อยละ 3	44
ข-2 แสดงการกระจายขนาดอนุภาคและจำนวนอนุภาคของตำรับที่มีไขมันชนิดต่างๆ ร้อยละ 10 ร่วมกับ poloxamer ร้อยละ 5	44
ข-3 แสดงการกระจายขนาดอนุภาคและจำนวนอนุภาคของตำรับที่มีไขมันชนิดต่างๆ ร้อยละ 10 ร่วมกับ lipid ร้อยละ 5	47
ข-4 แสดงการกระจายขนาดและจำนวนอนุภาคของตำรับ ไขมัน cetyl alcohol ร้อยละ 10 ร่วมกับ poloxamer ที่ความเข้มข้นต่างๆ	47
ข-5 แสดงการกระจายขนาดอนุภาคและจำนวนอนุภาคของตำรับไขมัน cetyl alcohol ร้อยละ 10 ร่วมกับ poloxamer ที่ความเข้มข้นต่างๆ	50
ข-6 แสดงการกระจายขนาดและจำนวนอนุภาคของไขมัน stearyl alcohol 20% ร่วมกับ สารก่ออิมัลชัน 3% ระหว่าง poloxamer: lipid ที่อัตราส่วนต่างๆ	50
ข-7 ลักษณะรูปร่างอนุภาคของตำรับครีมเมื่อเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนระหว่าง Poloxamer : Lipids ที่ความเข้มข้นร้อยละ 3 ของตำรับ	51

รายการคำย่อ

- SLN = Solid Lipid Nanoparticle
SD = Standard Deviation
cP = centi Poise
RPM = Round Per Minute



บทที่ 1

บทนำ

ระบบนำส่งทางผิวหนังมีหลายรูปแบบ เช่น microemulsions, Liposomes และ solid particles (เช่น microsponge delivery system (MDS), thalaspheeres) แต่อย่างไรก็ตาม ก็ไม่มีรูปแบบใดที่สามารถนำไปใช้ได้แพร่หลายเนื่องจากเหตุผลหลายด้าน เช่น emulsions ที่มีก่ไม่คงตัวทางกายภาพทำให้เกิดการรวมตัวของสารสำคัญ สารสำคัญถูกขับออกจากหยดน้ำมัน และการเกิด breaking ของ emulsion เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง solid particles กับ liposomes และ emulsions พบว่า solid particles มีข้อดีกว่าบางอย่าง เช่น ป้องกันการรวมกันของสารสำคัญ ป้องกันการเสื่อมสลายทางเคมี และสามารถปรับเปลี่ยนการปลดปล่อยสารสำคัญได้หลากหลาย สำหรับข้อดีของ liposomes และ emulsions คือ เข้ากันได้ดีกับส่วนประกอบอื่นในตำรับ และยังสามารถทำในระดับอุตสาหกรรมขนาดใหญ่ได้ง่าย ดังนั้นจึงได้มีการรวมข้อดีของทั้ง solid particles, emulsions และ liposomes เข้าด้วยกัน โดยพัฒนาเป็นรูปแบบ Solid lipid nanoparticle (SLN) ที่มีการเปลี่ยนจากการใช้ liquid lipid (oil) ของ emulsions มาเป็น solid lipid แทน Solid Lipid Nanoparticles (SLNs) เป็นรูปแบบหนึ่งที่ได้รับ ความสนใจในอุตสาหกรรมการผลิตยาและเครื่องสำอาง ข้อดีที่ทำให้ SLN เป็นระบบนำส่งสารที่กำลังได้รับความสนใจ คือ เพิ่มระยะเวลาที่สารได้สัมผัสบนผิวหนัง และสามารถเพิ่มการแพร่ผ่านของสารทางผิวหนังได้ดีทำให้เป็นระบบนำส่งสารที่ไปสู่เป้าหมายได้ดีกว่าระบบนำส่งสารแบบอื่น (1) แต่ยังมีข้อจำกัดของ SLN คือ สามารถบรรจุยาหรือสารสำคัญได้ในปริมาณน้อย ตัวยากถูกขับออกกระหว่างการเก็บรักษา (2,3) ซึ่งเกิดจากปัจจัยหลายประการ ที่ส่งผลต่อคุณสมบัติทางกายภาพ ของ SLN เช่น ชนิดและความเข้มข้นของไขมันและสารก่ออิมัลชัน และวิธีการเตรียม (1,3,4) ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงได้สนใจศึกษาชนิดและ ความเข้มข้นของไขมันและสารก่ออิมัลชัน และอัตราส่วนของสารก่ออิมัลชันที่ส่งผลต่อคุณสมบัติทางกายภาพด้านเนื้อครีม รูปร่างอนุภาค ขนาดอนุภาค การไหล และรูปแบบผลึกของไขมันในตำรับ เพื่อที่จะได้ทราบชนิดและความเข้มข้นของไขมันและสารก่ออิมัลชันที่มีผลคุณสมบัติทางกายภาพของตำรับครีมในรูปแบบโซลิดไลปิดไมโครพาร์ติเคิล และเป็นข้อมูลเบื้องต้นในการนำไปพัฒนาตำรับในรูปแบบโซลิดไลปิดไมโครพาร์ติเคิล

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาชนิดของไขมันและสารก่ออิมัลชันที่มีผลต่อคุณสมบัติทางกายภาพของตำรับครีมในรูปแบบโซลิดไลปิดไมโครพาร์ติเคิล
2. เพื่อศึกษาความเข้มข้นของไขมันและสารก่ออิมัลชันที่มีผลต่อคุณสมบัติทางกายภาพของตำรับครีมในรูปแบบโซลิดไลปิดไมโครพาร์ติเคิล
3. เพื่อศึกษาอัตราส่วนของสารก่ออิมัลชัน 2 ชนิดที่มีผลต่อคุณสมบัติทางกายภาพของตำรับครีมในรูปแบบโซลิดไลปิดไมโครพาร์ติเคิล

ขอบเขตของการศึกษา

ในการเตรียมสูตรตำรับครีมในรูปแบบครีมในรูปแบบโซลิดไลปิดไมโครพาร์ติเคิล ใช้วิธี hot homogenization ด้วยเครื่องมือ high speed homogenizer เพื่อหาชนิดและความเข้มข้นของไขมันและสารก่อกอิมัลชันที่มีผลต่อคุณสมบัติทางกายภาพ 5 ด้าน ลักษณะเนื้อครีม รูปร่างอนุภาค ขนาดของอนุภาค การไหล รูปผลึกของไขมัน

วิธีดำเนินการศึกษา

1. เตรียมตำรับครีมในรูปแบบ Solid Lipid Microparticles ด้วยวิธี hot homogenization ด้วยเครื่อง high speed homogenizer โดยมีการเปลี่ยนแปลงส่วนประกอบในสูตรตำรับ ดังนี้
 - ชนิดของไขมันในตำรับ ได้แก่ cetyl alcohol stearyl alcohol stearic acid และ tripalmitin ที่ความเข้มข้นความเข้มข้น ร้อยละ 10 20 30 ของน้ำหนักสูตรตำรับ
 - ชนิดของสารก่อกอิมัลชันในตำรับ ได้แก่ poloxamer 188 และ lipoid[®] S 100-3 ที่ความเข้มข้นร้อยละ 1 3 และ 5 ของน้ำหนักสูตรตำรับ
 - เปลี่ยนแปลงอัตราส่วนของสารก่อกอิมัลชันทั้ง 2 ชนิดรวมกันที่ความเข้มข้นร้อยละ 3 ของน้ำหนักสูตรตำรับ ในอัตราส่วนของ poloxamer 188 : lipoid[®] S 100-3 เป็น 1:2 1:1 และ 2:1
2. ศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพของดังนี้
 - ลักษณะเนื้อครีม โดยการสังเกตด้วยสายตา
 - รูปร่างอนุภาค ด้วยกล้องจุลทรรศน์กำลังขยาย 400 เท่า พร้อมกับถ่ายภาพรูปร่างอนุภาค
 - ขนาดของอนุภาค และการกระจายขนาดอนุภาค ด้วยเครื่อง Coulter-Counter
 - การไหลของตำรับครีม ด้วยเครื่อง Bob and Cup Viscometer Brookfield Model DVIII
 - รูปผลึกของไขมันด้วยเครื่อง Differential Scanning Calorimeter (DSC)
3. วิเคราะห์ข้อมูลและสรุปผลการทดลอง

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

เพื่อที่จะได้ทราบชนิดและความเข้มข้นของไขมันและสารก่อกอิมัลชันที่มีผลคุณสมบัติทางกายภาพของตำรับครีมในรูปแบบโซลิดไลปิดไมโครพาร์ติเคิล สามารถนำองค์ความรู้ที่ได้จากงานวิจัยไปใช้ในการพัฒนาตำรับในรูปแบบโซลิดไลปิดไมโครพาร์ติเคิล และโซลิดไลปิดนาโนพาร์ติเคิลต่อไป

บทที่ 2 ปริทัศน์วรรณกรรม

Solid Lipid Nanoparticles (SLN)

ระบบนำส่งยาที่มีมาหลายปี เช่น oil in water emulsion liposomes microparticles และ nanoparticles ที่ผลิตจากสารโพลีเมอร์ที่สังเคราะห์ขึ้น และสารที่ได้จากธรรมชาติ อิมัลชันชนิดไขมันกระจายตัวในน้ำแนะนำให้มีการใช้สำหรับการให้ยาทาง parenteral เป้าหมายของอิมัลชันเพื่อลดผลข้างเคียงของยาเท่านั้น เช่น ลดความเจ็บปวดจากการฉีดยา และลดการอักเสบจากบริเวณที่ฉีด แต่พบว่ารูปแบบอิมัลชันมีข้อจำกัดสำหรับการนำส่งยา คือ มีความไม่คงตัวทางกายภาพ มีการรวมตัวของยา จึงมีการพัฒนาระบบนำส่งยาในรูปแบบ ไลโปโซม ในปี 1986 ใช้เป็นผลิตภัณฑ์สำหรับผิวหนัง หรือยาฉีด แต่ผลิตภัณฑ์ที่ได้มีราคาแพง ในทางเภสัชศาสตร์ การใช้ solid lipid matrix ในการสร้างระบบปลดปล่อยยาแบบเนิ่นนาน มีมานานหลายปีแล้ว เช่น การปลดปล่อยยาจาก lipid pellet เป็นต้น ต่อมาได้มีการพัฒนาระบบนำส่งขึ้นในรูปแบบ lipid microparticle เช่น การผลิตด้วย spray-congealing เป็นต้น จนกระทั่งเริ่มมีการพัฒนามาเป็นรูปแบบ lipid nanoparticle โดย รุ่นแรก คือ lipid nanopellets ซึ่งนำไปใช้บริหารยาทางปาก แต่หลังจากนั้นการพัฒนายังไม่เป็นที่พอใจต่อเนื่อง จนกระทั่งได้มีการพัฒนาเป็นรุ่นที่ 2 อีกครั้ง เรียกว่า solid lipid nanoparticle หรือ SLN ซึ่งสามารถผลิตได้ทั้งเทคนิค high pressure homogenization และ microemulsion precipitation technique

SLN มีข้อดีที่ดีกว่า nanoparticulate carrier technology แบบเดิม เช่น liposome , emulsion เป็นต้น ซึ่งมีข้อจำกัดหลายด้าน เช่น emulsions มักไม่คงตัวทางกายภาพทำให้เกิดการรวมตัวของสารสำคัญ สารสำคัญถูกขับออกจากหยดน้ำมัน และการเกิด breaking ของ emulsion จากการเปรียบเทียบระหว่าง solid particles กับ liposomes และ emulsions พบว่า solid particles มีข้อดีกว่าบางอย่าง เช่น ป้องกันการรวมกันของสารสำคัญ ป้องกันการเสื่อมสลายทางเคมี และสามารถปรับเปลี่ยนการปลดปล่อยสารสำคัญได้หลากหลาย สำหรับข้อดีของ liposomes และ emulsions คือ เข้ากันได้ดีกับส่วนประกอบอื่นในตำรับ และยังสามารถทำในระดับอุตสาหกรรมขนาดใหญ่ได้ง่าย ดังนั้นจึงได้มีการรวมข้อดีของทั้ง solid particles, emulsions และ liposomes เข้าด้วยกัน โดยพัฒนาเป็นรูปแบบ Solid lipid nanoparticle (SLN) ซึ่งเปลี่ยนจากการใช้ liquid lipid (oil) ของ emulsions มาเป็น solid lipid แทน ข้อดีที่สำคัญอีกอย่างหนึ่งของ SLN คือ เพิ่มการแพร่ผ่านของสารทางผิวหนังได้ดีขึ้น และเพิ่มระยะเวลาที่สารได้สัมผัสกับผิวหนัง (5,6) ดังนั้น SLN จึงเป็นระบบนำส่งยาที่สามารถนำส่งยาหรือสารสำคัญไปสู่เป้าหมายได้ดีกว่าระบบนำส่งยาแบบเดิม อย่างไรก็ตาม SLN ก็มีข้อจำกัดคือ สามารถบรรจุยาลงใน SLN ได้ในปริมาณน้อย ยาถูกขับออกจาก SLN ในระหว่างการเก็บรักษา (2-4) ซึ่งข้อจำกัดดังกล่าวสามารถเกิดจากปัจจัยได้หลายประการ เช่น ชนิดและความเข้มข้นของไขมันและสารก่ออิมัลชัน กระบวนการผลิต เป็นต้น ซึ่งส่งผลต่อความคงตัวทางกายภาพและเคมีของ SLN (7)

ส่วนประกอบของ Solid lipid nanoparticle (4)

ประกอบด้วยไขมันแข็ง (solid lipid) สารก่ออิมัลชัน (emulsifier) และน้ำ ไขมันที่ใช้มีอยู่ด้วยกันหลายชนิด จะแบ่งเป็นประเภทใหญ่ ๆ ดังนี้

1. Triglyceride เช่น tripalmitin tristearin และ tricaprin เป็นต้น
2. partial triglyride เช่น glycerol monostearate (Imwitor[®])
glyceryl behenate (Compritol[®] 888 ATO เป็นต้น)
3. กรดไขมัน (fatty acid) เช่น stearic acid palmitic acid และ decanoic acid เป็นต้น
4. fatty alcohol เช่น cetyl alcohol stearyl alcohol cetostearyl alcohol เป็นต้น
5. Steroids เช่น cholesterol
6. Waxes เช่น cetyl palmitate

การแบ่งสารก่ออิมัลชันที่ใช้ขึ้นกับประจุ และน้ำหนักโมเลกุล ซึ่งใช้เป็น stabilize ในการกระจาย ไขมัน สามารถใช้สารก่ออิมัลชันร่วมกันได้ เพื่อป้องกันอนุภาคมารวมตัวกันเป็นกลุ่มก้อน ตัวอย่างสารก่ออิมัลชันที่มีการใช้

- Soybean lecithin (Lipoid[®] S75, S100)
- Egg lecithin(Lipoid[®] S80)
- Phosphatidylcholine (Epikuron[®] 170, Epikuron[®] 200)
- Poloxamer 188, 182, 407
- Poloxamine 908
- Tyloxapol
- Polysorbate 20, 60, 80
- Sodium cholate
- Sodium glycocholate
- Dioctyl sodium sulfosuccinate

ครีม (Creams) (8)

ครีมเป็นรูปแบบยาเตรียมที่เป็นอิมัลชันชนิดหนึ่งที่อยู่ในรูปกึ่งแข็ง ซึ่งอาจจะเป็นอิมัลชันชนิด oil in water (OW) หรือที่เรียกว่า Aqueous cream และ water in oil (W/O) หรือ oil cream และ multiple emulsion (W/O/W หรือ OW/O) การเลือกใช้อิมัลชันชนิดใดขึ้นกับวัตถุประสงค์การใช้ และสภาวะแวดล้อมทั่วไป เช่น ประเทศที่มีอากาศหนาวเย็น และแห้งมาก ๆ อิมัลชันชนิด W/O จะช่วยรักษาความชุ่มชื้นได้ดีกว่าชนิด OW แต่เมื่อนำอิมัลชันชนิดดังกล่าวมาใช้ในประเทศร้อน จะให้ความรู้สึกที่เหนียวเหนอะหนะ ไม่น่าใช้

ลักษณะของยาครีมที่ดี

1. คงตัวดีในอุณหภูมิห้อง
2. เนื้อครีมทาแผ่กระจายบนผิวหนังได้ง่าย และไม่เหนียวติดผิวหนัง
3. เนื้อครีมมีลักษณะอ่อนนุ่มและเนียน มองดูน่าใช้

4. ทำให้ผิวหนังชุ่มชื้นและอ่อนนุ่ม
5. ล้างน้ำออกง่าย

ชนิดของยาครีม

ยาครีมแบ่งออกเป็น 2 ชนิดคือ

1. ครีมที่ใช้เป็นยา หรือ ยาครีม (medicated creams) เป็นยาครีมที่มีตัวยาละลายหรือกระจายตัวอยู่ในยาพื้นชนิดอิมัลชัน ตัวยาที่ใช้มีฤทธิ์ในการรักษา
2. ครีมที่ใช้เป็นเครื่องสำอาง (cosmetic creams) เป็นครีมที่ไม่มีตัวยา ใช้บำรุงผิวหนังให้ชุ่มชื้น อ่อนนุ่ม หรือใช้ป้องกันผิวหนัง ครีมชนิดนี้จึงไม่ต้องซึมผ่านเข้าสู่ผิวหนัง เป็นข้อแตกต่างจากยาครีมชนิดที่ใช้รักษา

กระบวนการผลิต Solid lipid nanoparticle (SLN) (9)

เทคนิคในการผลิต lipid nanoparticle นั้น มีหลากหลายวิธี โดยสรุปแล้วมี 5 วิธี ดังนี้

1. High pressure homogenisation (HPH)

วิธีนี้เป็นวิธีที่เหมาะสมในการผลิตทั้ง SLN โดยสามารถผลิตได้ทั้งที่อุณหภูมิสูง (hot HPH technique) หรือที่ อุณหภูมิต่ำกว่าอุณหภูมิห้อง (cold HPH technique)

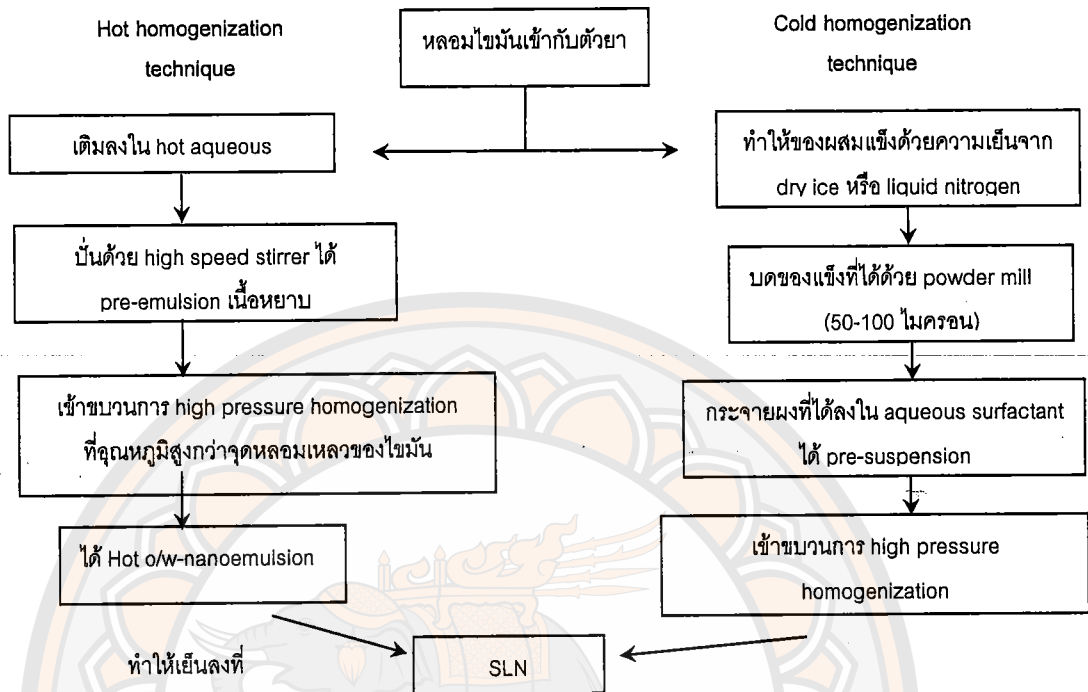
1.1) hot HPH technique : หลอมไขมันและตัวยาเข้าด้วยกัน (ที่อุณหภูมิสูงกว่าจุดหลอมเหลวของไขมันประมาณ 5 °C) จากนั้นเติม aqueous surfactant solution ที่มีอุณหภูมิเดียวกัน แล้วปั่นด้วย high speed stirring ก็จะได้ hot pre-emulsion จากนั้นนำ hot pre-emulsion ที่ได้ไปเข้ากระบวนการ high pressure homogenization ที่อุณหภูมิสูงกว่าจุดหลอมเหลวของไขมัน (3-5 รอบ ที่ 500-1,500 bar) และทำให้อุณหภูมิลดลงที่อุณหภูมิต่ำกว่าจุดหลอมเหลวของไขมัน จะเกิด nanoemulsion recrystallises ทำให้เกิด SLN ตามมา

1.2) cold HPH technique : เป็นวิธีที่เหมาะสมในการผลิตกับตัวยาที่ไม่ทนความร้อนหรือเป็น hydrophilic drug โดยขั้นแรก จะเป็นการหลอมไขมันและตัวยาเข้าด้วยกัน จากนั้นทำให้แข็งด้วยการลดอุณหภูมิต่ำอย่างรวดเร็ว ใน dry ice หรือ liquid nitrogen ผลของความเย็นจะทำให้ตัวยาระบายใน lipid matrix จากนั้น นำของแข็งที่ได้ไปบดใน powder mill จะได้อนุภาคระดับไมครอน (ช่วง 50-100 ไมครอน) นำผงที่บดแล้วไปกระจายใน cold aqueous surfactant solution ได้เป็น pre-suspension ซึ่งจะถูกนำไปเข้ากระบวนการ high pressure homogenization ที่อุณหภูมิต่ำหรือต่ำกว่า (5 รอบที่ 500 bar) ก็จะได้ตำรับ SLN ออกมา แต่เมื่อเปรียบเทียบกับวิธี hot HPH พบว่า วิธี cold HPH จะให้อนุภาคขนาดใหญ่กว่า และการกระจายขนาดอนุภาคกว้างกว่า และแม้ว่าวิธี cold HPH จะเป็นการหลีกเลี่ยงการใช้อุณหภูมิสูง แต่ก็ไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้หมด เนื่องจากมีการใช้ความร้อนในการหลอมไขมันเข้ากับตัวยาในขั้นตอนแรก แสดงดังรูป 2-1

2. Microemulsion

ขั้นแรกเตรียม microemulsion ด้วย stirring (โดยตำรับทั่วไปประกอบด้วย solid lipid ที่ถูกหลอม ร้อยละ 10 surfactant ร้อยละ 15 และ cosurfactant ร้อยละ 10) ที่อุณหภูมิ 65-70 °C จากนั้นนำไปกระจายในน้ำเย็นจัดที่มากเกินพอ (2-3 °C) ในสัดส่วนของ emulsion ต่อ น้ำเย็น ประมาณ 1:25 - 1:50 พร้อมกับปั่น

ด้วย sterring จากนั้นกำจัดน้ำที่มากเกินไปด้วยวิธี ultra-filtration หรือ lyophilisation เพื่อเพิ่มความเข้มข้นของอนุภาค



รูปที่ 2-1 แสดงขั้นตอนการผลิต SLN ด้วยวิธี Hot HPH technique และ Cold HPH technique

3. Solvent emulsification- evaporation หรือ -diffiusion

4.1) Solvent emulsification- evaporation : เป็นใช้หลักการตกตะกอนใน o/w emulsion โดยไขมันจะถูกละลายใน organic solvent ที่ไม่เข้ากับน้ำ (เช่น cyclohexane) ซึ่งเป็น emulsifier ในวัฏภาคน้ำ จากนั้นระเหยเอา solvent ออกไปภายใต้ความดันต่ำ การระเหยเอา solvent ออกไป จะทำให้ไขมันตกตะกอนเกิดเป็น nanoparticle กระจายอยู่ในวัฏภาคน้ำ ข้อดีของวิธีการนี้คือไม่มีการใช้ความร้อนในระหว่างการตกตะกอนซึ่งเหมาะสมกับตัวยาที่ไม่ทนความร้อน แต่ปัญหาที่อาจจะเกิดขึ้นเนื่องจากการที่มี solvent หลงเหลืออยู่ในตำรับ ทำให้ตำรับที่ได้มีความเข้มข้นของ ไขมันอยู่น้อยเนื่องจากไขมันสามารถละลายใน organic solvent ได้จำกัด ดังนั้นการระเหยหรือการใช้ ultrafiltration เพื่อกำจัด solvent ให้หมดจึงจะช่วยให้ความเข้มข้นของอนุภาคไขมันมีเพิ่มขึ้น

4.2) Solvent - diffiusion technique : วิธีนี้ใช้ solvent ที่เข้ากับน้ำได้บางส่วน (เช่น benzyl alcohol, ethyl formate) เริ่มแรกจะผสมน้ำกับ solvent ให้อิ่มตัวเพื่อให้เกิดสมดุล thermodynamic ระหว่างของเหลวทั้ง 2 จากนั้นละลายไขมันลงไป ตามด้วยเติม solvent-saturated aqueous surfactant solution ที่อุณหภูมิสูง แล้วเติมน้ำที่มากเกินไป (อัตราส่วน 1:5-1:10) จะเกิดการตกตะกอนของอนุภาคไขมัน เนื่องจาก organic solvent ของ emulsion droplet ได้แพร่ไปสู่ continuous phase จากนั้นมีการกำจัดน้ำที่มากเกินไปออกไปด้วยวิธี ultra-filtration หรือ lyophilisation เพื่อทำให้อนุภาคมีความเข้มข้นขึ้น

4. w/o/w double emulsion method

จากการผลิตด้วยวิธี Solvent emulsification-evaporation เพื่อให้อนุภาคไขมันที่บรรจุตัวยาที่ชอบน้ำ ได้ตกตะกอนออกมา โดยตัวยาที่ชอบน้ำนี้จะถูก encapsulate ด้วย stabilizer อยู่ใน internal water phase เพื่อป้องกันตัวยาเข้าไปใน external water phase ในระหว่างการทำให้ solvent ระเหยออกไป เทคนิคนี้ใช้ในการเตรียม sodium cromoglycate-containing SLN อย่างไรก็ดีตามขนาดอนุภาคก็ยังคงอยู่ในช่วงไมโครเมตร

ข้อมูลเบื้องต้นของสารที่ใช้ในการศึกษา

คุณสมบัติสารในตำรับ

Cetyl alcohol (10)

Nonproprietary

BP: Cetyl alcohol

JP:Cetanol

PhEur:Alcohol cetylicus

USPNF: Cetyl alcohol

Synonyms

Avol; Cachalot; Crodacol C70; Crodacol C90; Crodacol C95; ethal; ethol;

1-hexadecyl alcohol; Hyfatol 16-95; Hyfatol 16-98; Kessco CA; Lanette 16; Lipocol C; palmityl alcohol;

Rita CA; Tego Alkanol 16

Chemical name

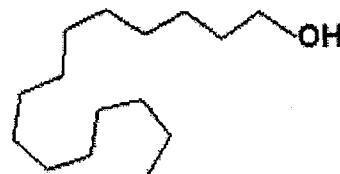
Hexadecan-1-ol

Empirical formular

 $C_{16}H_{34}O$

Molecular weight

242.44



รูปที่ 2-2 แสดงสูตรโครงสร้าง cetyl alcohol (11)

Function Category

Coating agent, emulsifying agent , stiffening agent

Typical property

จุดเดือด : 344°C

จุดหลอมเหลว : อยู่ในช่วง 42-52 °C

ความหนาแน่น : 0.908 g/cm³

การละลาย : ละลายได้ดีในเอทานอล (ร้อยละ 95) และอีเทอร์ และจะละลายได้เพิ่มขึ้นเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น ไม่ละลายในน้ำ เมื่อหลอมเหลวเข้ากันกับไขมัน พาราฟิน

เหลว

และพาราฟินแข็ง และ isopropyl myristate

ความหนืด : ประมาณ 7 cP ที่ อุณหภูมิ 50°C

Stability and storage conditions

มีความคงตัวทั้งในกรดและด่าง ที่มีแสงและอากาศ ไม่กลายเป็น rancid ควรเก็บในภาชนะปิด เย็น สถานที่แห้ง

Incompatibilities

ไม่เข้ากันกับสารที่เป็น oxidizing agent ที่แรง

Stearyl alcohol (10)

Nonproprietary

BP: Stearyl alcohol

JP: Stearyl alcohol

PhEur:Alcohol stearyllicus

USPNF: Stearyl alcohol

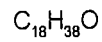
Synonyms

Cachalot; Crodacol S95; Hyfatol 18-95; Hyfatol 18-98; Lanette 18; Lipocol S-DF,O; n-octadecanol; octadecyl alcohol; Rita SA; stenol; Tego Alkanol 18

Chemical name

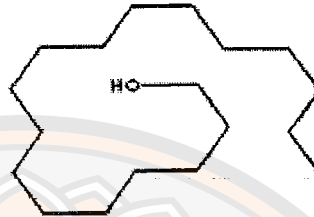
1-Octadecanol

Empirical formular



Molecular weight

270.48



รูปที่ 2-3 แสดงสูตรโครงสร้าง stearyl alcohol (12)

Function Category
stiffening agent

Typical property

จุดเดือด : 210°C ที่ 2 kPa (15mmHg)

จุดหลอมเหลว : อยู่ในช่วง 59.4-59.8 °C

ความหนาแน่น : 0.844-0.906 g/cm³

การละลาย : ละลายได้ดีใน Chloroform เอทานอล(ร้อยละ 95) อีเทอร์ เฮกเซน

propylene

glycol และ vegetable oil ไม่ละลายในน้ำ

ความหนืด : ประมาณ 9.82 mPa s ที่ อุณหภูมิ 64°C

Stability and storage conditions

มีความคงตัวทั้งในกรดและด่าง ที่มีแสงและอากาศ ไม่กลายเป็น rancid ควรเก็บในภาชนะ
ปิด เย็น สถานที่แห้ง

Incompatibilities

ไม่เข้ากันกับสารที่เป็น oxidizing agent ที่แรง

Stearic acid (10)

Nonproprietary

BP: Stearic acid

JP: Stearic acid

PhEur: Acidum stearicum

USPNF: Stearic acid

Synonyms

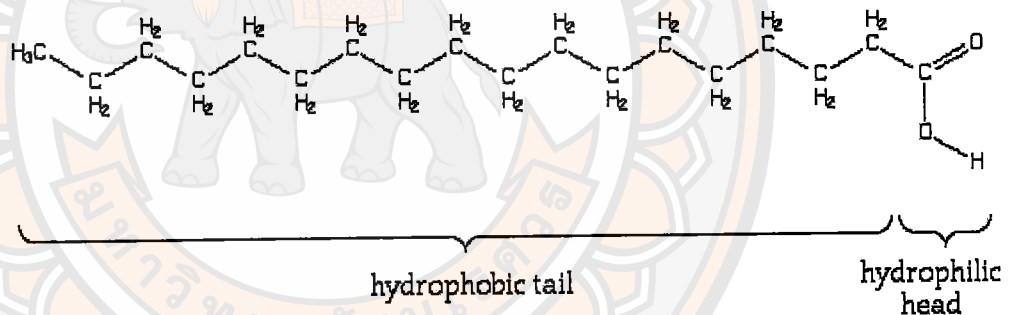
Crodaacid E570; Emerosol; Hystrene; Industrene; Kortacid 1895; Pristerene

Chemical name

Octadecanoic acid

Empirical formular $C_{18}H_{36}O_2$ **Molecular weight**

284.47



รูปที่ 2-4 แสดงสูตรโครงสร้าง stearic acid (13)

Function

emulsifying agent ; solubilizing agent; tablet lubricant; capsule lubricant

Typical property

จุดเดือด :361

จุดหลอมเหลว : มากกว่า 54 °C

ความหนาแน่น (จริง) : 0.980 g/cm³การละลาย : ละลายได้ดีใน เบนซีน carbon tetrachloride chloroform เอทานอล อีเทอร์
เฮกเซน propylene glycol ไม่ละลายในน้ำ**Stability and storage conditions**

ควรเก็บในภาชนะปิด เย็น สถานที่แห้ง

Incompatibilities

ไม่เข้ากันกับ metal hydroxide และ oxidizing agent

Tripalmitin (14)

Synonyms

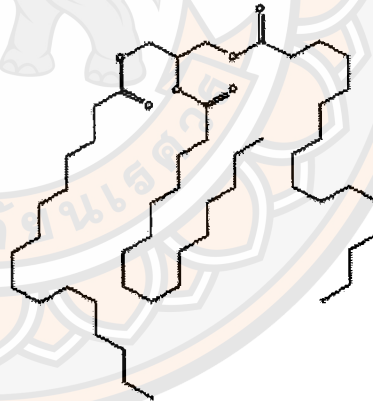
Glycerol tripalmitate, Glyceryl tripalmitate, Tripalmitoylglycerol และ Palmitin

Empirical formular



Molecular weight

807.35



รูปที่ 2-5 แสดงสูตรโครงสร้าง tripalmitin (15)

Function Category

stiffening agent

Typical property

จุดหลอมเหลว : 66 °C

การละลาย : ละลายได้ดีในอีเทอร์และครอโรฟอร์ม แต่ไม่ละลายในน้ำ

Stability and storage conditions : เก็บในตู้เย็น ป้องกันแสง อากาศและความชื้น

Incompatibilities: Oxidizing agents

Poloxamer 188 (10)

Nonproprietary

BP: poloxamers

PhEur : poloxamera

USPNF : poloxamer

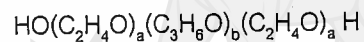
Synonyms

Lutrol; Monilan; Pluronic; polyethelene-propylene glycol copolymer; polyoxypropylene copolymer; Supronic; Synperonic

Chemical name

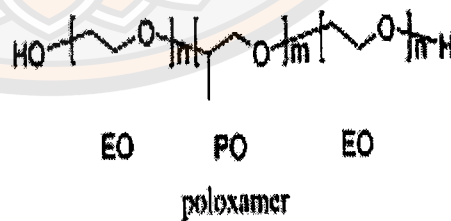
α -Hydro- ω -hydroxypoly(oxyethelene)poly(oxypropylene)poly(oxyethelene) block copolymer

Empirical formular



Molecular weight

7680-9510



รูปที่ 2-6 แสดงสูตรโครงสร้าง poloxamer 188 (16)

Function Category

Dispersing agent; emulsifying agent; coemulsifying agent; solubilizing agent; tablet lubricant; wetting agent

Typical property

จุดหลอมเหลว : 52-57°C

ความหนาแน่น : 1.06 g/cm³ ที่ 25°C

HLB : 29

การละลาย : ละลายได้ในน้ำ และเอทานอล (ร้อยละ 95)

Surface tension : 26 mN/m (26 Dynes/cm) ที่ สารละลายของ poloxamer188

ร้อยละ 0.001 น้ำหนักโดยปริมาตร ที่อุณหภูมิ 25°C

ความหนืด : 1000 cP เมื่อหลอมเหลวที่ 77 °C

Stability and storage conditions

สารละลายมีความคงตัวในกรด ต่าง และ metal ion
ควรเก็บสารในภาชนะปิดสนิท เย็นและแห้ง

Incompatibilities

ขึ้นกับความเข้มข้น poloxamer 188 ไม่เข้ากันกับ phenol และ paraben

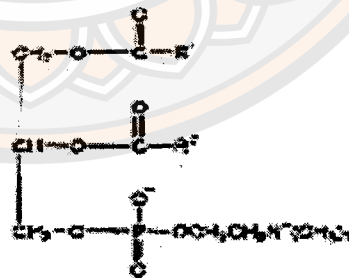
Soybean lecithin (Lipoid[®]) (10)

Nonproprietary

USPNF : Lecithin

Molecular weight

ประมาณ 800



α-Phosphatidyl choline

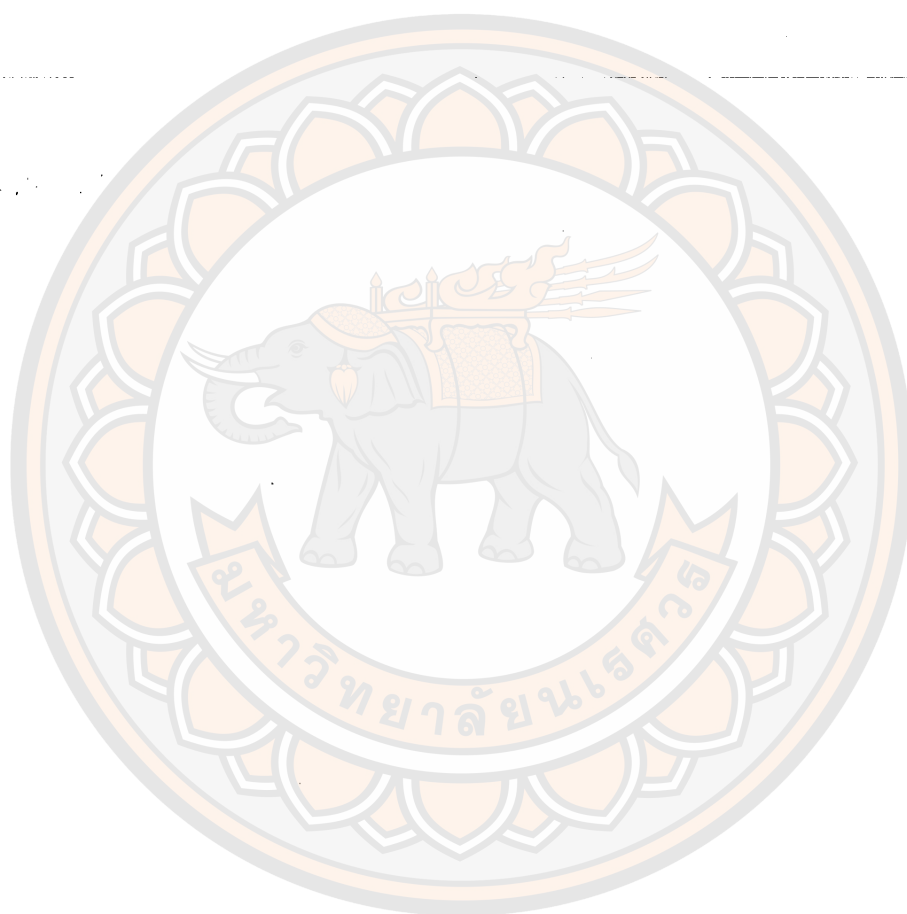
รูปที่ 2-7 แสดงสูตรโครงสร้าง lecithin

Function Category

Emulsifier, liposome foaming material, stabilizers, solubilizers

Lipoid[®] S100-3 เป็น hydrogenated phosphatidyl choline จาก fat free soybean lecithin ร้อยละ 100 น้ำหนัก lecithin มีส่วนที่มีขั้ว คือ กลุ่มที่เป็น phosphate และ alcohol ส่วนที่ไม่มีขั้ว คือ กรดไขมัน

การละลาย : ละลายได้ดีในไขมันและสามารถกระจายตัวได้ในน้ำ



บทที่ 3 วิธีการทดลอง

สารเคมีที่ใช้ (Materials)

- Cethyl alcohol (Lot&control No. ABD28, บริษัทศรีจันทร์สหโอสถ จำกัด, ประเทศไทย)
- Stearyl alcohol (Lot&control No. ADD44, บริษัทศรีจันทร์สหโอสถ จำกัด, ประเทศไทย)
- Stearic acid (Lot&control No. ACL 31, บริษัทศรีจันทร์สหโอสถ จำกัด, ประเทศไทย)
- Tripalmitin (Lot&control No.083Ko768, SIGMA_ALDRICH, Inc.,USA)
- Lipoid[®] s100-3 (GMBH. Rrigenstrasse4 บริษัทดีพีโอ (ไทยแลนด์) จำกัด)
- Poloxamer 188 (Lot&control No.60-0480,BASF Aktiengesellschaft)
- 0.9 % w/v normal saline

เครื่องมือและอุปกรณ์การทดลอง (Instruments)

- เครื่องวัดความหนืด (Bob and Cup SC4-21, SC4-14 Viscometer, Brookfield Model DVIII, USA.)
- เครื่องวัดอนุภาค (Coulter[®] multisizer Accucomp[®] color software รุ่น PN 4235890 บริษัท Coulter Electronics)
- กล้องจุลทรรศน์ (Olympus[®] Bx40 บริษัท Olympus optical จำกัด)
- เครื่อง Differential Scanning Calorimeter (DSC) (Perkin[®] รุ่น DSC 7 บริษัท เพอร์กิน เอลเมอริ)
- High speed homogenizer (Ultra-Turrax[®] T25 บริษัท Janke&Kunkel GMBH)
- Hot plate (Thermolyne[®] nuova II stir plate)
- เครื่องชั่ง analytical balance (Mettler-Toledo AL 204, satorius)
- solid pan (aluminum)

วิธีการดำเนินการทดลอง

1. การเตรียม Solid Lipid Microparticles ด้วยวิธี hot melt homogenization ด้วยเครื่อง

high speed homogenizer

- 1.1 ชั่งไขมันในปริมาณตามสูตรตำรับ เติลงในปีกเกอร์ จากนั้นหลอมที่อุณหภูมิ 70°C (วัฏภาคไขมัน)
- 1.2 ชั่งสารก่อกอิมัลชันในปริมาณตามสูตรตำรับ เติลงในปีกเกอร์ ตวงน้ำในปริมาณตามสูตรตำรับ เติลงไป หากเป็น poloxamer 188 ให้ละลายที่อุณหภูมิห้องก่อน จากนั้นหลอมที่อุณหภูมิ 70°C (วัฏภาคน้ำ) หากเป็น lipoid ให้กระจายในน้ำก่อนแล้วจึงหลอมเหลว
- 1.3 เทวัฏภาคไขมัน ลงในวัฏภาคน้ำแล้วปั่นด้วยเครื่อง high speed homogenizer ความเร็วรอบ 9500 รอบ ต่อนาที โดยควบคุมอุณหภูมิให้คงที่ที่ 70°C ปั่น นาน 10 นาที
- 1.4 หยุดให้ความร้อนนำไปปั่นด้วย magnetic bar นาน 10 นาที (ให้อุณหภูมิค่อย ๆ ลดลง) จะเกิด solid lipid particles ที่อุณหภูมิห้อง
- 1.5 ทำการเปลี่ยนแปลงส่วนประกอบในสูตรตำรับ ดังนี้

- ชนิดของไขมันในตำรับ ได้แก่ cetyl alcohol stearyl alcohol stearic acid และ tripalmitin ที่ความเข้มข้นความเข้มข้นร้อยละ 10 20 และ 30 ของน้ำหนักสูตรตำรับ
- ชนิดของสารก่ออิมัลชันในตำรับ ได้แก่ poloxamer 188 และ lipoid[®] S 100-3 ที่ความเข้มข้นร้อยละ 1 3 และ 5 ของน้ำหนักสูตรตำรับ
- เปลี่ยนแปลงอัตราส่วนของสารก่ออิมัลชันทั้ง 2 ชนิดรวมกันที่ความเข้มข้นร้อยละ 3 ของน้ำหนักสูตรตำรับ ในอัตราส่วนของ poloxamer 188 : lipoid[®] S 100-3 เป็น 1:2 1:1 และ 2:1

2. ทำการศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพของครีมในรูปแบบ Solid Lipid Microparticles ดังนี้

2.1 ลักษณะเนื้อครีม

โดยการสังเกตลักษณะครีมด้วยตาเปล่า และการทาหลงบนผิว

2.2 รูปร่างอนุภาค

ละลายตัวอย่าง 20 มิลลิกรัม ในน้ำ 50 มิลลิลิตร คนให้ละลาย แล้วนำไป sonicate นาน 3 นาที จากนั้นเตรียมสไลด์ และนำสารที่ละลายแล้วไปหยดบนสไลด์ และนำไปส่องด้วยกล้องจุลทรรศน์ที่กำลังขยาย 400 เท่า แล้วถ่ายรูปไว้

2.3 ขนาดของอนุภาค และการกระจายขนาดอนุภาค

วัดขนาดของอนุภาค และการกระจายขนาดอนุภาคด้วยเครื่อง Coulter-Counter โดยใช้หัววัด 70 ไมโครเมตร ด้วยการนำครีมมากระจายในน้ำกลั่น 20 มิลลิลิตร บั่นด้วยแท่งแม่เหล็กนาน 3 นาที แล้วหยดสารละลายจำนวน 5 หยดในถ้วยแก้วของเครื่องวัดขนาดอนุภาคที่มีสารละลาย 0.9 % w/v normal saline อยู่ และวัดขนาดอนุภาค

2.4 คุณสมบัติการไหล

ด้วย Bob and Cup viscometer Brookfield Model DVIII SC4-21 หรือ SC4-14 ให้ความเร็วรอบเพิ่ม 10 RPM ทุก ๆ วินาที เริ่มที่ 10 RPM จนถึง 150 RPM และลดความเร็วรอบลงจนถึง 20 RPM

2.5 รูปผลึกของไขมัน

ทดสอบรูปผลึกของไขมัน ด้วยเครื่อง Differential Scanning Calorimeter (DSC) ของตำรับที่มีส่วนประกอบของไขมันความเข้มข้นร้อยละ 20 น้ำหนักสูตรตำรับ และสารก่ออิมัลชัน ความเข้มข้นร้อยละ 3 น้ำหนักสูตรตำรับ

2.5.1 นำ solid pan และฝาที่สะอาดซึ่งน้ำหนัก

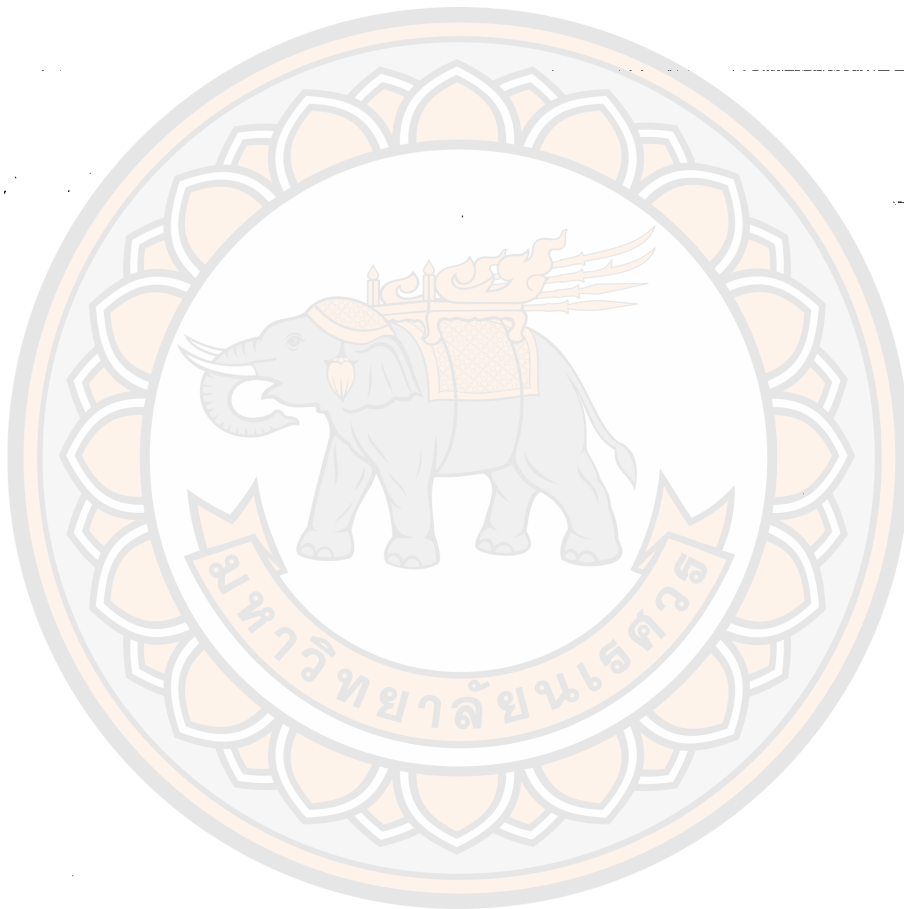
2.5.2 บรรจุสารตัวอย่างลงใน pan ให้มีน้ำหนักประมาณ 5- 10 มิลลิกรัม ซึ่งน้ำหนัก

2.5.3 นำ pan ที่บรรจุสารตัวอย่างแล้วปิดฝาโดยใช้เครื่องตอก

2.5.4 ซึ่งน้ำหนัก pan ที่ sealed แล้ว นำมาห้กลับกับ pan และฝาเปล่าในตอนแรกจะได้ น้ำหนักตัวอย่าง

2.5.5 run pure material (ไขมัน , สารก่ออิมัลชันที่ใช้) เทียบกับ pan เปล่า ที่ช่วงอุณหภูมิ 20-80°C อัตราเร็ว 10 °C/นาที

2.5.6 run สารตัวอย่าง เทียบกับ pan เผล่า ที่ช่วงอุณหภูมิ 20-80°C อัตราเร็ว 10 °C/นาที



บทที่ 4

ผลการศึกษาและอภิปรายผลการศึกษา

ลักษณะเนื้อครีมของตำรับครีมในรูปแบบ solid lipid microparticles ชนิดไขมันและสารก่ออิมัลชัน

ไขมันความเข้มข้นร้อยละ 20 และสารก่ออิมัลชันร้อยละ 3 พบว่า ทุกสูตรตำรับจะได้ครีมชั้น เนื้อเนียนและไม่แยกชั้นเมื่อตั้งทิ้งไว้ 1 วัน และตำรับที่ใช้ lipoid เนื้อครีมจะชั้น เนื้อเนียน เมื่อทาแล้วรู้สึกทง่าย สิ้นผิว มากกว่าตำรับที่ใช้ poloxamer ซึ่งคาดว่าเกิดจาก สารก่ออิมัลชัน lipoid ในตำรับเป็นสารก่ออิมัลชันได้ดีกว่าสารก่ออิมัลชัน poloxamer เนื่องจากสารก่ออิมัลชัน lipoid มีมวลโมเลกุลน้อยกว่าจึงทำปฏิกิริยากับไขมันได้ดีจึงทำให้ตำรับเกิดเป็นหยดไขมันขนาดเล็กที่สม่ำเสมอ ดังแสดงในตาราง 4-1

ตารางที่ 4-1 แสดงลักษณะเนื้อครีมของชนิดไขมันที่ความเข้มข้นร้อยละ 20 และสารก่ออิมัลชันที่ความเข้มข้นร้อยละ 3

ชนิดไขมัน	ชนิดสารก่ออิมัลชัน	เนื้อครีม	การแยกชั้น	การทาผิวและการซึมผ่านผิวหนัง
Cetyl alcohol	Poloxamer	ครีมชั้น เนื้อเนียน	เมื่อตั้งทิ้งไว้ไม่แยกชั้น	ผิวแห้ง ไม่ทึงคราบขาว ซึมได้ดี
Stearyl alcohol		ครีมชั้น เนื้อเนียน	เมื่อตั้งทิ้งไว้ไม่แยกชั้น	ผิวแห้ง ไม่ทึงคราบขาว ซึมได้ดี
Stearic acid		ครีมชั้น เนื้อเนียน	เมื่อตั้งทิ้งไว้ไม่แยกชั้น	ผิวแห้ง ไม่ทึงคราบขาว ซึมได้ดี
Tripalmitin		ครีมชั้น เนื้อเนียน	เมื่อตั้งทิ้งไว้ไม่แยกชั้น	ผิวแห้ง ไม่ทึงคราบขาว ซึมได้ดี
Cetyl alcohol	Lipoid	ครีมชั้น เนื้อเนียนละเอียด	เมื่อตั้งทิ้งไว้ไม่แยกชั้น	ทง่าย สิ้นผิว ผิวไม่ค้อยแห้ง ไม่ทึงคราบขาว ซึมได้ดี
Stearyl alcohol		ครีมชั้น เนื้อเนียนละเอียด	เมื่อตั้งทิ้งไว้ไม่แยกชั้น	ทง่าย สิ้นผิว ผิวไม่ค้อยแห้ง ไม่ทึงคราบขาว ซึมได้ดี
Stearic acid		ครีมชั้น เนื้อเนียนละเอียด	เมื่อตั้งทิ้งไว้ไม่แยกชั้น	ทง่าย สิ้นผิว ผิวไม่ค้อยแห้ง ไม่ทึงคราบขาว ซึมได้ดี
Tripalmitin		ครีมชั้น เนื้อเนียนละเอียด	เมื่อตั้งทิ้งไว้ไม่แยกชั้น	ทง่าย สิ้นผิว ผิวไม่ค้อยแห้ง ไม่ทึงคราบขาว ซึมได้ดี

ความเข้มข้นของไขมันและสารก่ออิมัลชัน

เมื่อความเข้มข้นของไขมันและสารก่ออิมัลชันเพิ่มขึ้นพบว่า ครีมจะข้นขึ้นและแข็งตัวเมื่อตั้งทิ้งไว้ เนื่องจากเมื่อเพิ่มปริมาณไขมันและสารก่ออิมัลชันจะทำให้เกิดอนุภาคจำนวนมากขึ้น อนุภาคเกาะกันเป็นร่างแห จึงทำให้ครีมข้นและแข็งตัวเมื่อตั้งทิ้งไว้ ดังแสดงในตาราง 4-2

ตารางที่ 4-2 แสดงลักษณะเนื้อครีมของไขมัน cetyl alcohol และสารก่ออิมัลชัน poloxamer ที่ความเข้มข้นต่างๆ

ความเข้มข้นของไขมัน % (w/w)	ความเข้มข้นของสารก่ออิมัลชัน % (w/w)	เนื้อครีม	การแยกชั้น	การทำผิวและการซึมผ่านผิวหนัง
10%	1%	ครีมเหลว ไหลตามภาชนะ เนื้อเนียน	เมื่อตั้งทิ้งไว้ ไม่แยกชั้น	ทาง่าย สิ้นผิว ไม่ทิ้งคราบขาว ซึมได้ดี
20%		ครีมค่อนข้างข้น เนื้อเนียน	เมื่อตั้งทิ้งไว้ ไม่แยกชั้น	ทาง่าย สิ้นผิว ไม่ทิ้งคราบขาว ซึมได้ดี
30%		ครีมค่อนข้างข้น เนื้อเนียน	เมื่อตั้งทิ้งไว้ ไม่แยกชั้น	ทาง่าย สิ้นผิว ไม่ทิ้งคราบขาว ซึมได้ดี
10%	3%	ครีมเหลว ไหลตามภาชนะได้	เมื่อตั้งทิ้งไว้ ไม่แยกชั้น	ทาง่าย สิ้นผิว ไม่ทิ้งคราบขาว ซึมได้ดี
20%		ครีมข้น เนื้อเนียน	เมื่อตั้งทิ้งไว้ ไม่แยกชั้น	ทาง่าย สิ้นผิว ไม่ทิ้งคราบขาว ซึมได้ดี
30%		ครีมข้น เนื้อเนียน	เมื่อตั้งทิ้งไว้ ครีมค่อนข้างแข็ง	ทาง่าย สิ้นผิว ไม่ทิ้งคราบขาว ซึมได้ช้า
10%	5%	ครีมเหลว ไหลตามภาชนะได้	เมื่อตั้งทิ้งไว้ ไม่แยกชั้น	ทาง่าย สิ้นผิว ไม่ทิ้งคราบขาว ซึมได้ดี
20%		ครีมข้น เนื้อเนียน	เมื่อตั้งทิ้งไว้ ไม่แยกชั้น	ทาง่าย สิ้นผิว ไม่ทิ้งคราบขาว ซึมได้ค่อนข้างดี
30%		ครีมข้นมาก	เมื่อตั้งทิ้งไว้ ครีมแข็งตัว	ทาง่าย สิ้นผิว ไม่ทิ้งคราบขาว ซึมได้ยาก

อัตราส่วนของสารก่ออิมัลชัน 2 ชนิด

พบว่าอัตราส่วนของ poloxamer188 : lipoid[®] ไม่มีผลต่อลักษณะเนื้อครีมของตำรับครีม โดยทั้ง 3 ตำรับมีอัตราส่วนของ poloxamer188 : lipoid[®] เป็น 1:1 1:2 และ 2:1 จะมีเนื้อครีมข้น เนื้อเนียนละเอียด เมื่อตั้งทิ้ง

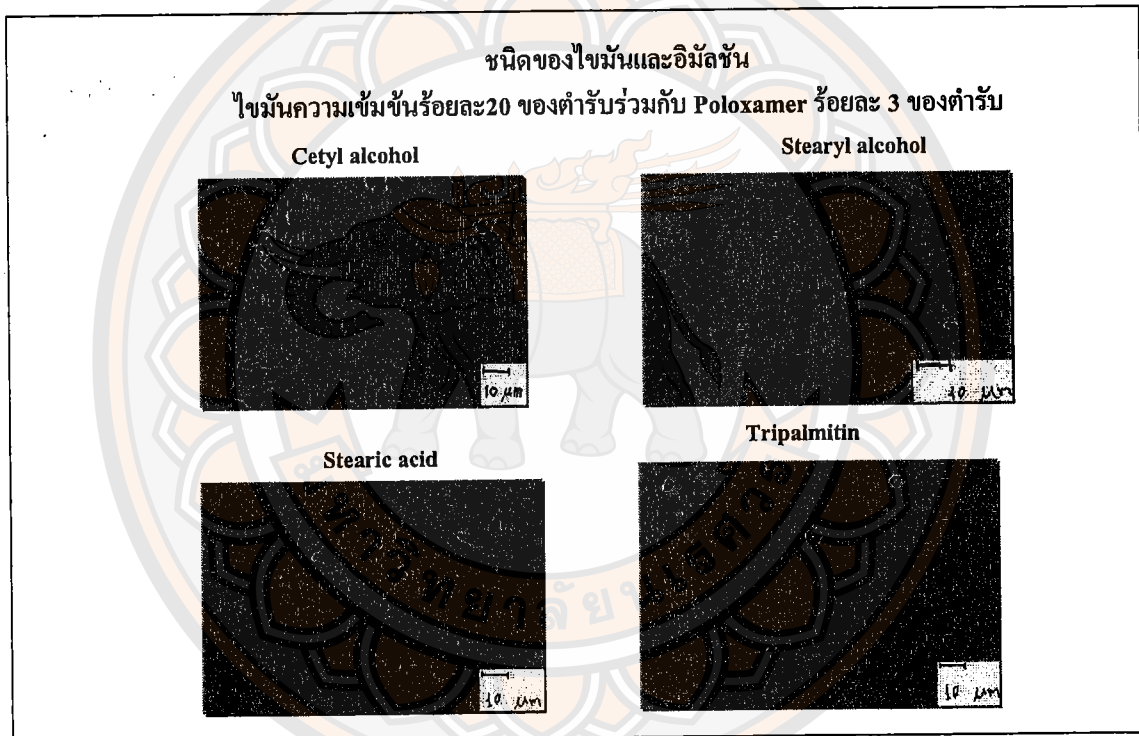
ไว้ไม่แยกชั้น และเมื่อนำมาทาผิวหนึ่ง สามารถทาทิ้ง ชีมน้ำมันผิวหนึ่งได้ดี เนื่องมาจากมีการตั้งตำรับครีม จำนวนสามตำรับจึงอาจยังไม่เห็นความแตกต่างของเนื้อครีม

ลักษณะรูปร่างอนุภาคของ solid lipid microparticles

ชนิดไขมันและสารก่ออิมัลชัน

ตำรับครีมที่ประกอบด้วยไขมันความเข้มข้นร้อยละ 20 และ poloxamer ร้อยละ 3 พบว่าตำรับที่ประกอบด้วย cetyl alcohol มีอนุภาคทรงกลมจำนวนน้อย ขนาดค่อนข้างสม่ำเสมอ และพบเศษไขมันมากกว่าไขมันตัวอื่นๆ ซึ่งจากผลการวัด DSC ชี้ให้เห็นว่า pure lipid ของไขมัน cetyl alcohol เป็นรูปผลึกมากที่สุด

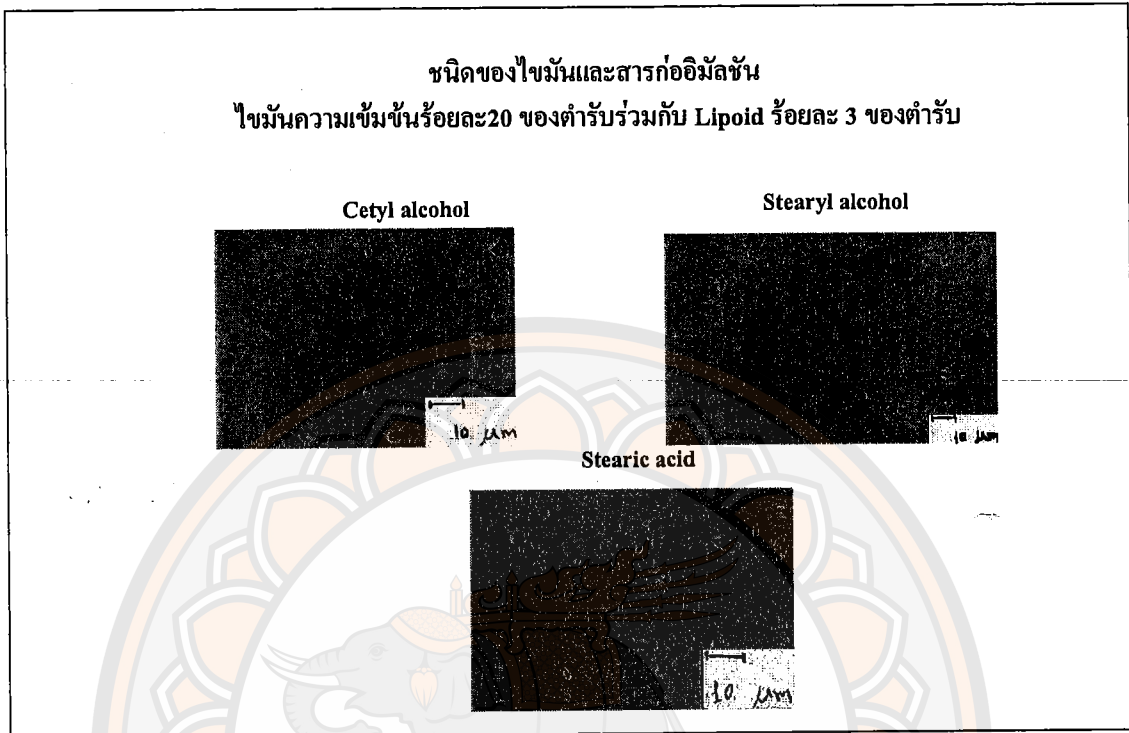
จึงมีความ rigid ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงเป็นอนุภาคได้น้อย จึงพบเศษไขมันมาก ดังแสดงในรูป 4-1



รูปที่ 4-1 แสดงลักษณะรูปร่างอนุภาคของตำรับครีมที่มีส่วนประกอบของไขมันและสารก่ออิมัลชันชนิดต่างๆ

ตำรับครีมที่ประกอบด้วยไขมัน cetyl alcohol ความเข้มข้นร้อยละ 20 และ poloxamer ร้อยละ 3 พบว่าตำรับจะให้อนุภาคทรงกลมจำนวนน้อยและพบเศษไขมันมากกว่าตำรับที่ประกอบด้วย cetyl alcohol ร้อยละ 20 และ lipoid ร้อยละ 3 ดังแสดงในรูป 4-1 และ 4-2 คาดว่าสารก่ออิมัลชัน Lipoid เป็นสารก่ออิมัลชันได้ดีกับไขมัน cetyl alcohol มากกว่า poloxamer เนื่องจาก lipoid เป็นสารที่มีมวลโมเลกุลขนาดเล็ก (10) จึงสามารถทำปฏิกิริยารวมตัวกับไขมัน cetyl alcohol ทำให้เกิดอนุภาคจำนวนมาก อนุภาคมีรูปร่างทรงกลม และพบเศษไขมันน้อยกว่าตำรับครีมที่ประกอบด้วยไขมัน cetyl alcohol ร่วมกับ poloxamer จากผลการ

วัด DSC ซึ่งให้เห็นว่าตำรับที่มีส่วนผสมของไขมัน cetyl alcohol กับ lipid มีความเป็น amorphous มากกว่าตำรับไขมัน cetyl alcohol ร่วมกับ poloxamer



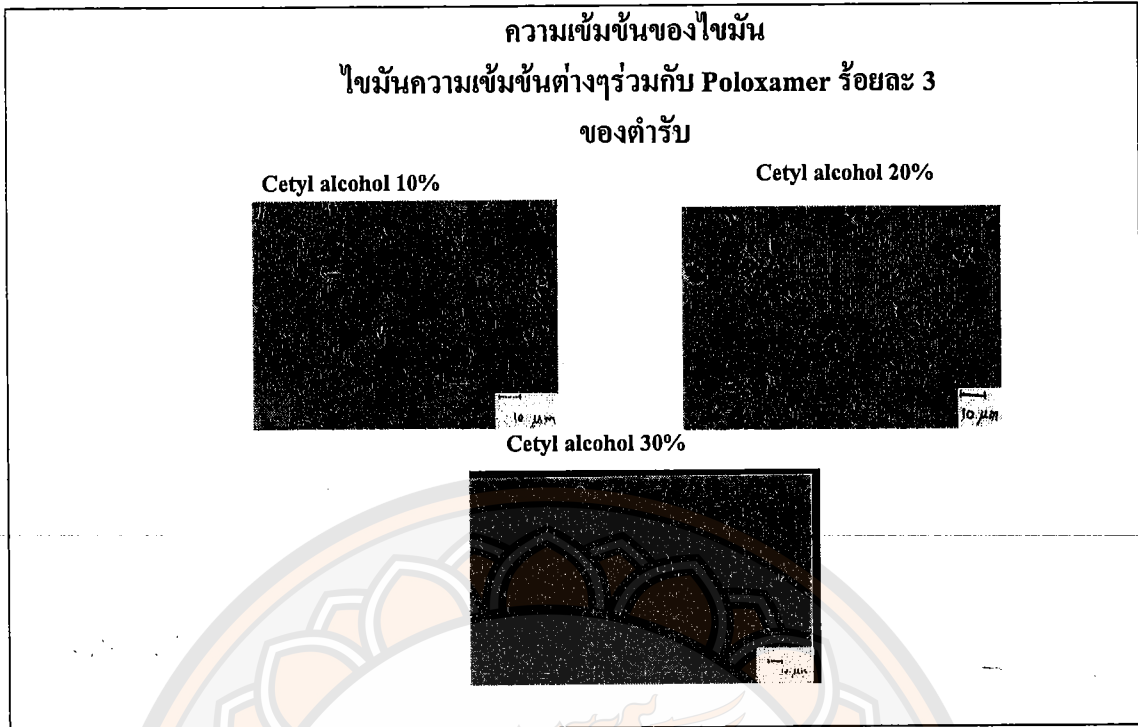
รูปที่ 4-2 แสดงลักษณะรูปร่างอนุภาคของตำรับครีมที่มีส่วนผสมของไขมันและสารก่ออิมัลชันชนิดต่างๆ

ความเข้มข้นของไขมันและสารก่ออิมัลชัน

ตำรับที่มีส่วนผสมไขมัน cetyl alcohol ที่ความเข้มข้นต่างๆ กับ poloxamer ร้อยละ 3 พบว่าไขมันความเข้มข้นร้อยละ 10 จะพบอนุภาคจำนวนน้อย รูปร่างค่อนข้างเป็นทรงกลม ขนาดไม่สม่ำเสมอ และพบเศษไขมันจำนวนมากว่าที่ความเข้มข้นอื่น

ไขมันความเข้มข้นร้อยละ 20 จะพบอนุภาคจำนวนมากขึ้น รูปร่างเป็นทรงกลม ขนาดค่อนข้างสม่ำเสมอ และยังพบเศษไขมัน

ไขมันความเข้มข้นร้อยละ 30 จะพบอนุภาคจำนวนมากขึ้น รูปร่างเป็นทรงกลม ขนาดค่อนข้างสม่ำเสมอ และยังพบเศษไขมัน คาดว่าเมื่อปริมาณไขมันเพิ่มขึ้นทำให้มีอนุภาคจำนวนมากขึ้น รูปร่างเป็นทรงกลมมากขึ้น และพบเศษไขมันน้อยลง เนื่องจากมีปริมาณไขมันเพียงพอที่สัมผัสกับสารก่ออิมัลชันในการทำปฏิกิริยาดังแสดงในรูปที่ 4-3



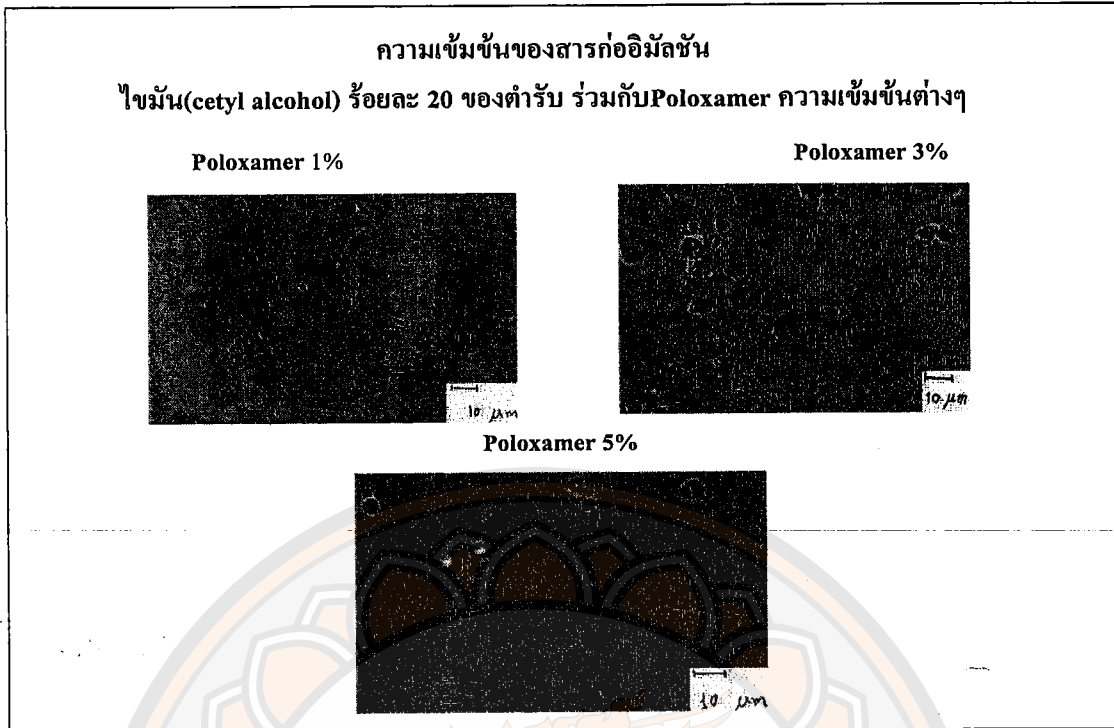
รูปที่ 4-3 แสดงลักษณะรูปร่างของตำรับครีมที่มีไขมันความเข้มข้นต่างๆ

ตำรับที่มีส่วนประกอบไขมัน cetyl alcohol ความเข้มข้นร้อยละ 20 กับ poloxamer ที่ความเข้มข้นต่างๆ พบว่า

สารก่ออิมัลชันความเข้มข้นร้อยละ 1 จะพบอนุภาคจำนวนน้อย รูปร่างค่อนข้างเป็นทรงกลม ขนาดไม่สม่ำเสมอ และพบเศษไขมันจำนวนมาก

สารก่ออิมัลชันความเข้มข้นร้อยละ 3 จะพบอนุภาคจำนวนมากขึ้น รูปร่างเป็นทรงกลม ขนาดค่อนข้างสม่ำเสมอ และยังพบเศษไขมัน

สารก่ออิมัลชันความเข้มข้นร้อยละ 5 จะพบอนุภาคจำนวนมากขึ้น รูปร่างเป็นทรงกลม ขนาดไม่สม่ำเสมอ และยังพบเศษไขมันบ้างเล็กน้อย เนื่องจากเมื่อสารก่ออิมัลชันเพิ่มขึ้นจะทำให้ได้อนุภาครูปร่างเป็นทรงกลม ขนาดสม่ำเสมอ และพบเศษไขมันน้อยลง และมีจำนวนอนุภาคมากขึ้น เพราะมีปริมาณสารก่ออิมัลชันมากเกินไปจะรวมตัวกับไขมันทำให้เกิดหยดอนุภาคไขมันขนาดเล็ก ดังแสดงในรูป 4-4



รูปที่ 4-4 แสดงลักษณะรูปร่างอนุภาคของตำรับครีมที่มีสารก่ออิมัลชันที่มีความเข้มข้นต่างๆ

อัตราส่วนของสารก่ออิมัลชัน 2 ชนิด

พบว่าอัตราส่วนของ poloxamer188 : lipid[®] ไม่มีผลต่อลักษณะรูปร่าง โดยทั้ง 3 ตำรับมีอัตราส่วนของ poloxamer188 : lipid[®] เป็น 1:1 1:2 และ 2:1 จะมีอนุภาครูปร่างเป็นทรงกลม ขนาดสม่ำเสมอ และไม่ค้อยพบเศษไขมัน แต่ตำรับที่มีอัตราส่วนของ poloxamer188 : lipid[®] เป็น 1:2 มีจำนวนอนุภาคมากกว่าอัตราส่วนอื่น

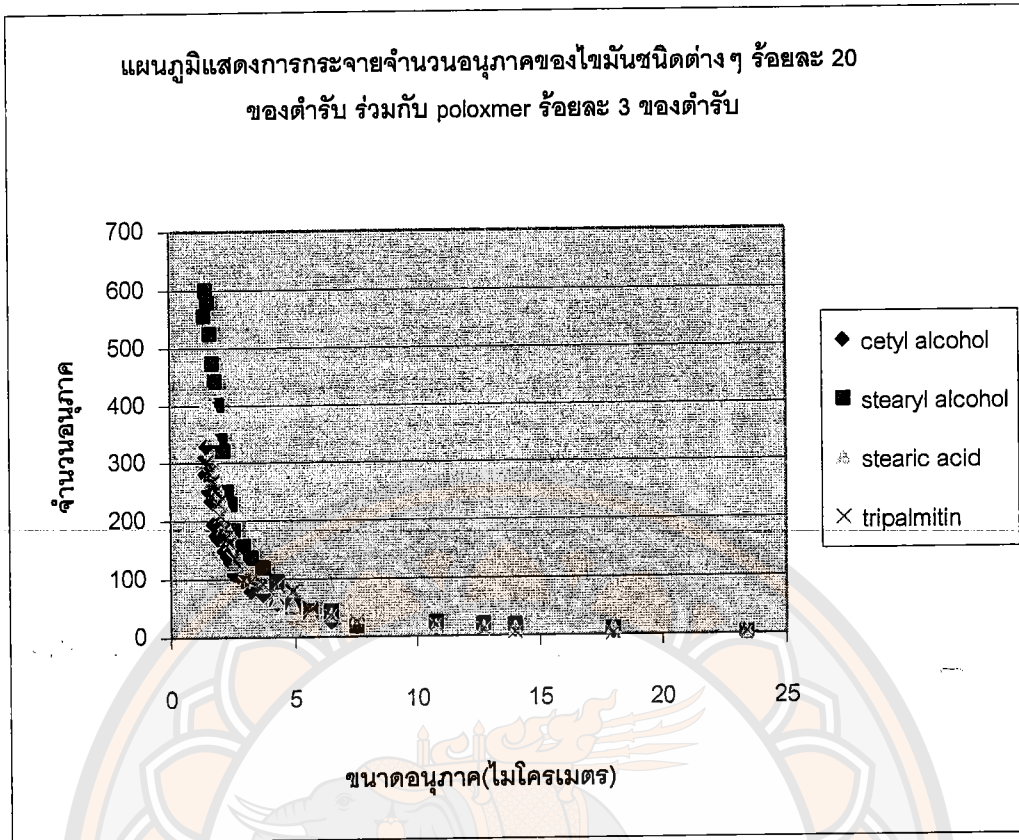
ขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดอนุภาคของ solid lipid microparticles

การกระจายอนุภาคของทุกตำรับที่ชนิดและความเข้มข้นของไขมันและสารก่ออิมัลชันต่างกันจะพบว่าการกระจายอนุภาคอยู่ในช่วงตันไมโครเมตร (1.402-3.701 ไมโครเมตร) มีจำนวนอนุภาคมากที่สุด

พบว่าชนิดและความเข้มข้นของไขมันและสารก่ออิมัลชันมีผลต่อจำนวนอนุภาค เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของไขมันและสารก่ออิมัลชันจะพบจำนวนอนุภาคขนาดเล็กเพิ่มขึ้น

ชนิดของไขมัน

ไขมันชนิดต่างๆ มีผลต่อการกระจายขนาดและจำนวนอนุภาค (17) พบว่าตำรับมีแนวโน้มการกระจายอนุภาคอยู่ในช่วงตันไมโครเมตร พบว่าไขมัน stearyl alcohol จะมีอนุภาคขนาดเล็กจำนวนมากว่าตำรับครีมที่มีส่วนประกอบเป็นไขมันชนิดอื่น คาดว่าไขมัน stearyl alcohol สามารถจะรวมตัวกับสารก่ออิมัลชันได้ดี จึงทำให้มีจำนวนอนุภาคขนาดเล็กมากกว่าตำรับอื่น ทั้งนี้อาจเนื่องมาจาก stearyl alcohol ที่ใช้อยู่เป็นรูป amorphous มากกว่าไขมันชนิดอื่น จึงเกิดเป็นอนุภาคได้ง่ายกว่าไขมันชนิดอื่น ดังแสดงในรูป 4-5



รูปที่ 4-5 แสดงลักษณะการกระจายขนาดอนุภาคของไขมันชนิดต่างๆ

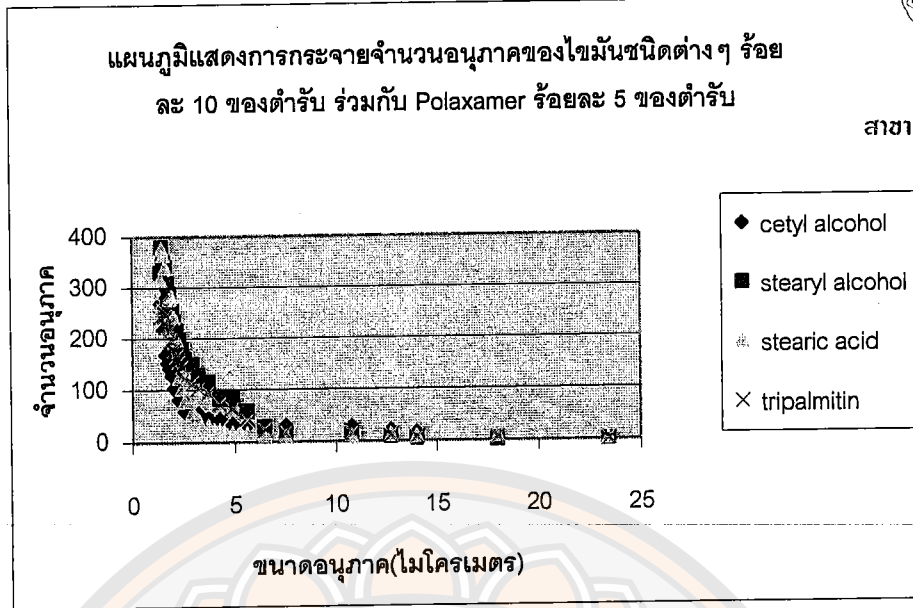
ชนิดของสารก่ออิมัลชัน

ชนิดของสารก่ออิมัลชันมีผลต่อการกระจายขนาดและจำนวนอนุภาคในตำรับ(18) พบว่าตำรับที่ใช้ Lipoid มีการกระจายขนาดอนุภาคและจำนวนอนุภาคในช่วงต้นไมครอนมากกว่าตำรับครีมที่ใช้ Poloxamer เนื่องจาก lipoid มีมวลโมเลกุลน้อยกว่า(มวลโมเลกุลประมาณ 800) ในโมเลกุลมีทั้งส่วนที่ชอบน้ำและชอบไขมัน (phospholipid) จึงสามารถลดแรงตึงผิวได้ดี สามารถก่อให้เกิดอนุภาคได้ดีกว่า poloxamer 188 ซึ่งมีมวลโมเลกุลประมาณ 8000 (10) ดังแสดงในรูป 4-6 และ 4-7

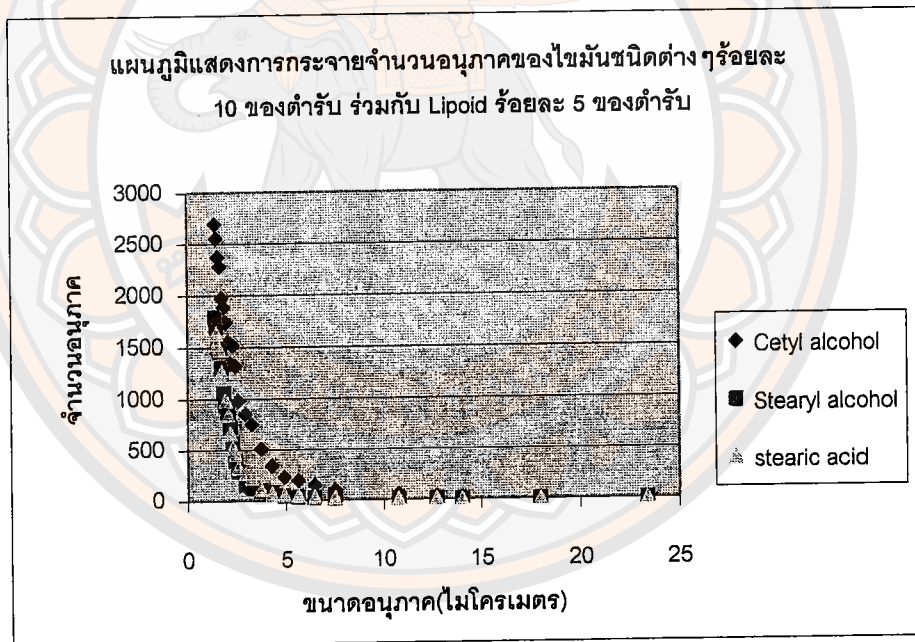


สำนักหอสมุด
สาขาวิทยาศาสตร์สุขภาพ

26 ก.ค. 2548
A640164



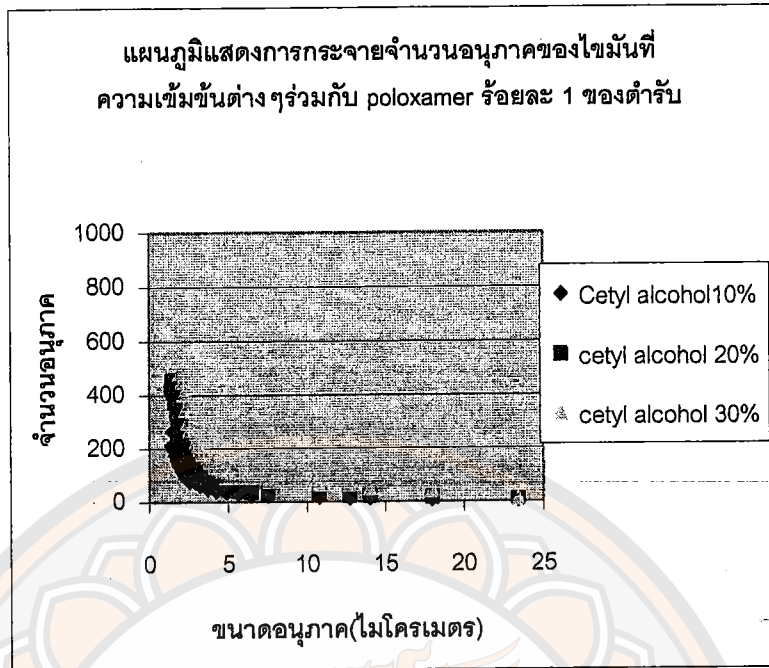
รูปที่ 4-6 แสดงลักษณะการกระจายขนาดอนุภาคของตำรับครีมที่ใช้ Poloxamer



รูปที่ 4-7 แสดงลักษณะการกระจายขนาดอนุภาคของตำรับครีมที่ใช้ Lipoid

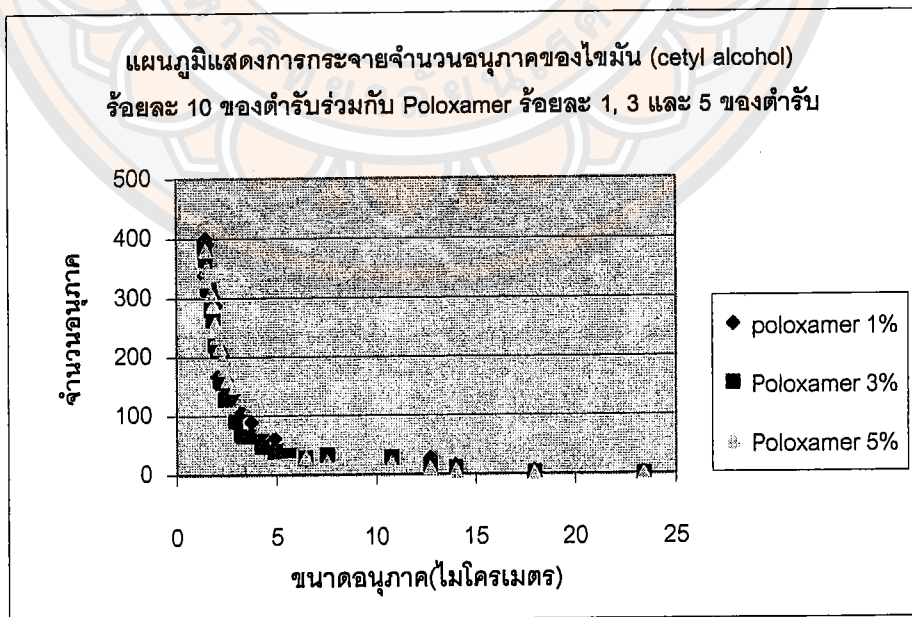
ความเข้มข้นของไขมันและสารก่ออิมัลชัน

ตำรับครีมที่ใช้ไขมันความเข้มข้นสูงจะให้จำนวนอนุภาคขนาดเล็กมากกว่าและมีการกระจายขนาดกว้างกว่าตำรับครีมที่ใช้ไขมันความเข้มข้นต่ำ (21) จึงเป็นผลมาจากการเพิ่มปริมาณไขมันในตำรับนั่นเอง ดังแสดงในรูป 4-8



รูปที่ 4-8 แสดงลักษณะการกระจายขนาดอนุภาคของไขมันความเข้มข้นต่างๆ

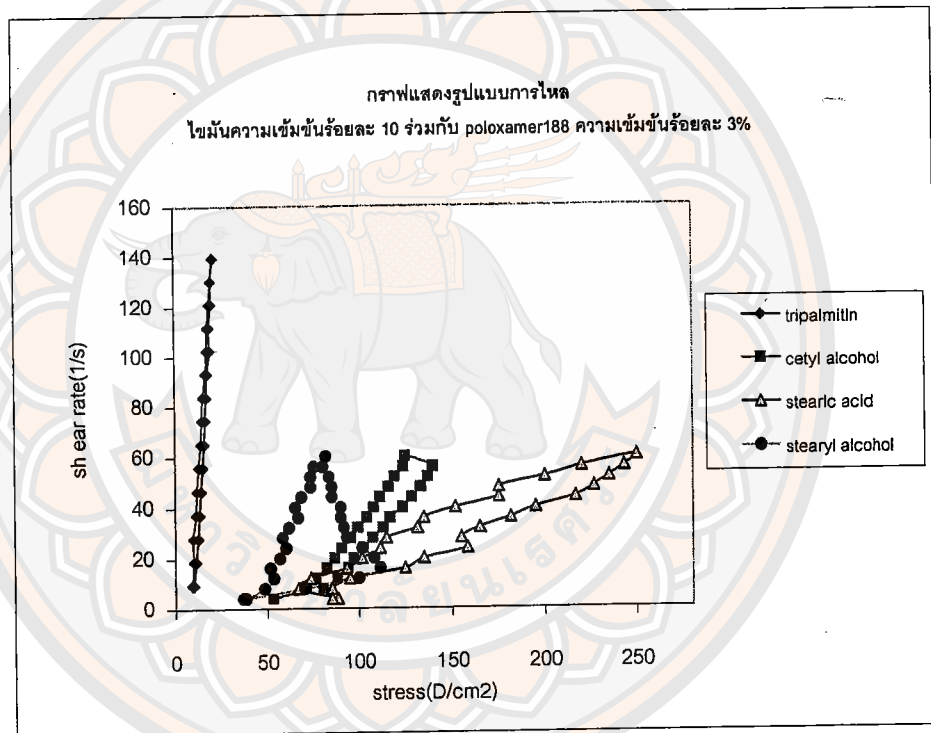
ตำรับครีมที่ใช้สารก่อกอิมัลชันความเข้มข้นสูงจะให้จำนวนอนุภาคขนาดเล็กและการกระจายขนาดอนุภาคแคบกว่าตำรับครีมที่ใช้สารก่อกอิมัลชันความเข้มข้นต่ำ คาดว่าเป็นเพราะสารก่อกอิมัลชันในปริมาณสูงจะทำให้ลดแรงตึงผิวของไขมันได้ดี และทำให้เกิดเป็นอนุภาคขนาดเล็กจำนวนมาก แต่อย่างไรก็ตามพบว่าไม่สามารถลดขนาดของอนุภาคให้ต่ำกว่า 1 ไมโครเมตรได้ สามารถจะรวมตัวกับไขมันได้เพียงพอจึงทำให้มีจำนวนอนุภาคขนาดเล็กมาก ดังแสดงในรูปที่ 4-9



รูปที่ 4-9 แสดงลักษณะการกระจายขนาดอนุภาคของสารก่อกอิมัลชันความเข้มข้นต่างๆ

คุณสมบัติการไหลของ solid lipid microparticles

ตำรับครีมในรูปแบบ solid lipid microparticles มีรูปแบบการไหลเป็นพลาสติกร่วมกับริโซโทรปี คือ ต้องให้แรงไปกระทำที่จุดจุดหนึ่งครีมจึงจะเริ่มไหล ค่าแรงที่ใช้ไปในการทำให้ครีมเกิดการไหลแบบพลาสติก เรียกว่า yield value หน่วยเป็น dyne/cm^2 ซึ่งเป็นผลมาจากการที่อนุภาคของ solid lipid มีการเกาะกลุ่มกันอยู่อย่างหลวม ๆ (flocculation) ด้วยแรงอ่อน ๆ เมื่อให้แรงไปจึงเกิดการทำลายของแรง จึงเกิดการไหลแบบพลาสติก และเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงการจัดเรียงตัวใหม่ของอนุภาคและมีการคืนรูป แต่การคืนรูปเกิดขึ้นอย่างช้า ๆ ต้องอาศัยช่วงเวลาหนึ่ง ในช่วงเวลานี้ของไหลจะแสดงความหนืดต่างไปจากเดิมและนานพอที่จะวัดอัตราเร็วของการไหลหนึ่ง ๆ ได้ ทำให้ Rheogram ของการไหลเส้นกราฟจะไม่ทับเส้นกราฟขึ้น เรียกรูปแบบการไหลแบบไม่ไซนิวoidalเนียนและขึ้นกับเวลาว่า การไหลแบบริโซโทรปี (19) ดังแสดงในรูป 4-10



รูปที่ 4-10 แสดงรูปแบบการไหลของตำรับครีม solid lipid microparticles

ชนิดไขมันและสารก่ออิมัลชันที่มีผลต่อคุณสมบัติการไหล

ผลการศึกษาพบว่าชนิดของไขมันที่มีผลต่อความหนืดนั้นขึ้นอยู่กับชนิดของสารก่ออิมัลชันด้วย พบแนวโน้มว่าเมื่อสารก่ออิมัลชันที่ใช้เป็น poloxamer 188 ตำรับที่เตรียมมาจากไขมัน stearyl alcohol ส่งผลให้ตำรับครีมมีความหนืดมากที่สุดรองลงมาเป็น cetyl alcohol stearic acid และ tripalmitin ตามลำดับ และเมื่อสารก่ออิมัลชันเป็น lipid ตำรับที่เตรียมมาจาก ไขมัน stearic acid ตำรับครีมมีความหนืดมากที่สุดรองลงมาเป็น

cetyl alcohol และ stearyl alcohol ตามลำดับ และตำรับที่เตรียมจาก ไขมัน stearic acid และ stearyl alcohol มี 1 ครั้งที่ตำรับครีมแข็งตัว คาดว่าตำรับน่าจะมีความหนืดมาก ดังนั้นเมื่อสารก่ออิมัลชันเป็น lipoid ผลที่ได้ก็น่าจะมีแนวโน้มเช่นเดียวกันกับตำรับที่เตรียมจาก poloxamer 188 แต่ที่ผลการทดลองเป็นเช่นนี้เกิดจากความผิดพลาดในการทดลอง ดังแสดงในตารางที่ 4-3

พบว่าชนิดของสารก่ออิมัลชันมีผลคุณสมบัติการไหลของตำรับครีมในรูปแบบ solid lipid microparticles โดยตำรับที่ใช้ lipoid[®] เป็นสารก่ออิมัลชัน ส่งผลให้ตำรับมีความหนืดมากกว่าตำรับที่ใช้ poloxamer 188 เนื่องจาก lipoid มีมวลโมเลกุลน้อยกว่า (มวลโมเลกุลประมาณ 800) ในโมเลกุลมีทั้งส่วนที่ชอบน้ำและชอบไขมัน (phospholipid) จึงสามารถลดแรงตึงผิวได้ดี สามารถก่อให้เกิดอนุภาคได้ดีกว่า poloxamer 188 ซึ่งมีมวลโมเลกุลประมาณ 8000 (10) ซึ่งสอดคล้องกับขนาดอนุภาคที่วัดได้ ตำรับที่มี lipoid เป็นสารก่ออิมัลชัน จะมีอนุภาคขนาดเล็กจำนวนมากกว่า ตำรับที่มีสารก่ออิมัลชันเป็น poloxamer 188 ดังแสดงในตารางที่ 4-3

ตารางที่ 4-3 แสดงชนิดของไขมันและสารก่ออิมัลชันที่มีผลต่อคุณสมบัติการไหลของไขมันความเข้มข้นร้อยละ 10 และสารก่ออิมัลชันความเข้มข้นร้อยละ 5

ชนิด	ค่ายீล (D/cm ²)	
	Mean ± SD	
	Poloxamer188	Lipoid [®]
Tripalmitin	1.6 ± 0.4	-
Cetyl alcohol	20a	2600 ± 200
Stearic acid	110 ± 54.8	4425a
Stearyl alcohol	298.3 ± 132.5	650a

หมายเหตุ - คือ ไม่ได้ทำการศึกษา

a คือ ไม่มี SD เพราะในการทำซ้ำ มี 1 ครั้งที่ครีมแข็งตัว วัดความหนืดไม่ได้

ความเข้มข้นของไขมันและสารก่ออิมัลชันที่มีผลต่อคุณสมบัติการไหล

ผลการศึกษาพบว่าความเข้มข้นของไขมันมีผลต่อคุณสมบัติการไหลของตำรับครีม solid lipid microparticles มีแนวโน้มว่าเมื่อความเข้มข้นของไขมันเพิ่มขึ้น ความหนืดจะเพิ่มขึ้นด้วย โดยที่ความเข้มข้นของไขมันร้อยละ 30 ของน้ำหนักสูตรตำรับ ครีมจะมีความหนืดมากที่สุด รองลงมาเป็นร้อยละ 20 และ 10 ตามลำดับ เนื่องจากเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของไขมัน จะเกิดอนุภาคมากขึ้น จำนวนอนุภาคเพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้ตำรับมีความหนืดเพิ่มมากขึ้น (20) ดังแสดงในตารางที่ 4-4

ผลการศึกษาพบว่าความเข้มข้นของสารก่ออิมัลชันมีผลต่อคุณสมบัติการไหลของตำรับครีม solid lipid microparticles มีแนวโน้มว่าเมื่อความเข้มข้นของสารก่ออิมัลชันเพิ่มขึ้น ความหนืดจะเพิ่มขึ้นด้วย โดยที่ความเข้มข้นของสารก่ออิมัลชันร้อยละ 5 ของน้ำหนักสูตรตำรับ ครีมจะมีความหนืดมากที่สุด รองลงมาเป็นร้อยละ 3 และ 1 ตามลำดับ เนื่องจากเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารก่ออิมัลชันจะยังสามารถลด surface tension ขณะ

homogenized อยู่ เกิดเป็นอนุภาคได้ดีขึ้น ได้อนุภาคที่มีขนาดเล็กเพิ่มมากขึ้น ทำให้ความหนืดของตำรับครีมเพิ่มมากขึ้นด้วย ดังแสดงในตารางที่ 4-4

ตารางที่ 4-4 แสดงความเข้มข้นของไขมันและสารก่อกอิมัลชันที่มีผลต่อคุณสมบัติการไหลของไขมัน cetyl alcohol

ความเข้มข้น (% w/w)	ค่าyield (D/cm ²)					
	mean±SD					
	Poloxamer188			Lipoid [®]		
	1	3	5	1	3	5
10	9.1 ±10.4	59 ±33	20a	521 ±70.1	1753.5 ±112.4	2600 ±200
20	49.3 ±12.5	88 ±50.1	183.3 ±25.4	1248.3 ±147.5	1926 ±303.5	1978.3 ±385.8
30	118.3 ±55.1	4967 ±114.7	377.5a	1800 ±100	-	-

หมายเหตุ - คือ ไม่ได้ทำการศึกษา

a คือ ไม่มี SD เพราะในการทำซ้ำ มี 1 ครั้งที่ครีมแข็งตัว วัดความหนืดไม่ได้

อัตราส่วนของสารก่อกอิมัลชัน 2 ที่มีผลต่อคุณสมบัติการไหล

พบว่าที่อัตราส่วนของ poloxamer188 : lipoid[®] มีผลต่อคุณสมบัติการไหลของตำรับครีม โดยตำรับที่มีอัตราส่วนของ poloxamer188 : lipoid[®] เป็น 1:1 จะมีความหนืดมากที่สุด รองลงมาเป็นอัตราส่วน 1:2 และอัตราส่วน 2:1 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 4-5 และที่อัตราส่วนของ poloxamer188 : lipoid[®] เป็น 1:1 สารก่อกอิมัลชัน 2 ชนิดนี้จะทำให้ตำรับครีมมีความหนืดมากกว่าตำรับที่เตรียมโดยใช้สารก่อกอิมัลชันเพียงชนิดเดียว ดังแสดงในตารางที่ 4-6

ตารางที่ 4-5 แสดงอัตราส่วนของสารก่ออิมัลชันที่มีผลต่อการไหลของตำรับที่จาก stearyl alcohol ความเข้มข้นร้อยละ 20 และสารก่ออิมัลชันความเข้มข้นร้อยละ 3

Poloxamer188 : lipid [®]	ค่าyield (D/cm ²) mean±SD
1:2	986.7±11.5
1:1	2250±199.7
2:1	1206.7±426.2

ตารางที่ 4-6 แสดงค่าyieldของตำรับที่เตรียมจาก Stearyl alcohol ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ และสารก่ออิมัลชันความเข้มข้นร้อยละ 3

ความเข้มข้น (% w/w)	ค่าyield (D/cm ²) mean±SD	
	Poloxamer188	Lipoid [®]
10	107.3±17.8	1110±304.1
20	1016.7±246	1245a
30	NO	NO

หมายเหตุ a คือ ไม่มี SD เพราะในการทำซ้ำ มี 1 ครั้งที่ครีมแข็งตัว วัดความหนืดไม่ได้
NO คือ ครีมแข็งตัวไม่สามารถวัดความหนืดได้

รูปผลึกของไขมันในตำรับครีมในรูปแบบ solid lipid microparticles

การศึกษาผลึกไขมัน ด้วยเครื่อง DSC นั้น ทำให้ทราบถึงรูปผลึกของไขมันใน SLN ซึ่งจะมีผลต่อความคงตัวและการกักเก็บสารสำคัญ กล่าวคือ สารที่มีรูปผลึกแบบ crystal ที่สมบูรณ์แบบ (perfect crystal) SLN ที่มีรูปผลึก less ordered crystal จะบรรจุสารได้ปริมาณมาก เนื่องมีการช่องว่างภายในมากกว่า และการเพิ่มของช่วงอุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมเหลวมีความสัมพันธ์กับความไม่บริสุทธิ์ของสาร หรือ less ordered crystal ซึ่ง less ordered crystal อาจเรียกได้ว่า รูปแบบ amorphous สำหรับสารที่มีรูปผลึกแบบ less ordered crystal หรือ amorphous นั้นจะใช้พลังงานในการหลอมเหลว (melting enthalpy) น้อยกว่า (21)

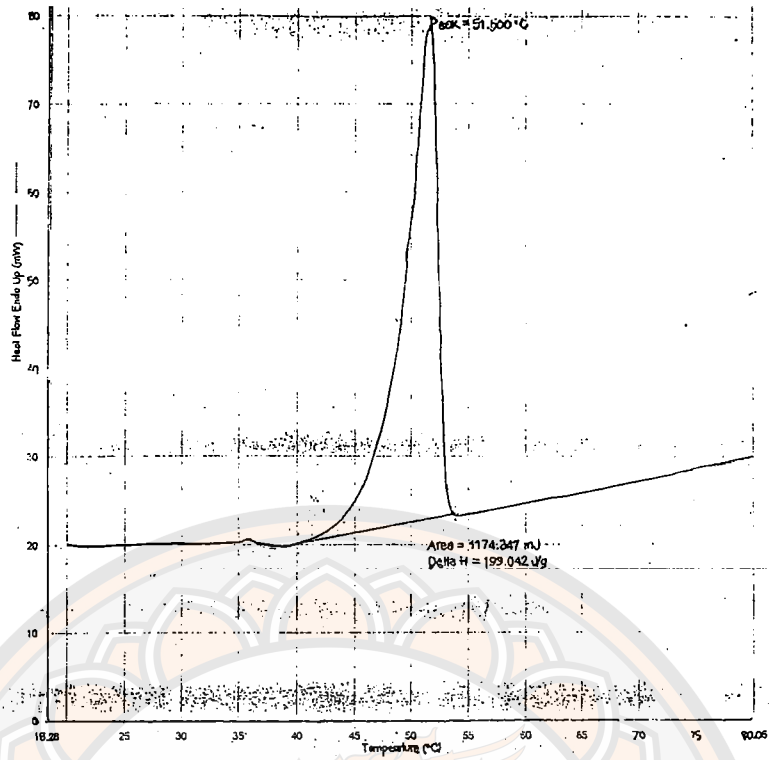
จากการศึกษาพบว่าเมื่อเปรียบเทียบอุณหภูมิเริ่มต้นและอุณหภูมิสูงสุดของการหลอมเหลวของ pure lipid กับตัวอย่างครีม พบว่าตำรับที่เตรียมจาก Cetyl alcohol และ tirpalmitin มีอุณหภูมิเริ่มต้นและอุณหภูมิสูงสุดของการหลอมเหลวลดลงเพียงเล็กน้อย และช่วงอุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมเหลวกว้างขึ้น (รูปร่าง peak ที่กว้างขึ้น) เมื่อเทียบกับ pure lipid ดังรูปที่ 4-11, 4-12, 4-17, 4-18 และตารางที่ 4-7 ซึ่งคาดว่าเกิดจากการที่

อนุภาคไขมันมีขนาดเล็ก และมีรูปผลึกไขมันแบบ crystal บางส่วนเปลี่ยนแปลงไปเป็น amorphous ในทางตรงกันข้าม ตำรับที่เตรียมจาก Stearyl alcohol จุดหลอมเริ่มต้นและจุดหลอมสูงสุดของการหลอมเหลวมี 2 จุด ดังรูปที่ 4-13, 4-14 และตารางที่ 4-7 ซึ่งคาดว่าเกิดจากการที่อนุภาคไขมันมีขนาดเล็ก และมีรูปผลึกไขมันแบบ crystal บางส่วนเปลี่ยนแปลงไปเป็น amorphous ทำให้จุดหลอมเริ่มต้นและจุดหลอมสูงสุดของการหลอมเหลวลดลงอย่างชัดเจน และช่วงจุดหลอมที่ใช้ในการหลอมเหลวกว้างขึ้น รูปร่าง peak ที่กว้างขึ้น ดังรูปที่ 4-15, 4-16 และตารางที่ 4-7 ซึ่งคาดว่าเกิดจากการที่อนุภาคไขมันมีขนาดเล็ก และมีรูปผลึกไขมันแบบ crystal บางส่วนเปลี่ยนแปลงไปเป็น amorphous ทำให้จุดหลอมลดลง

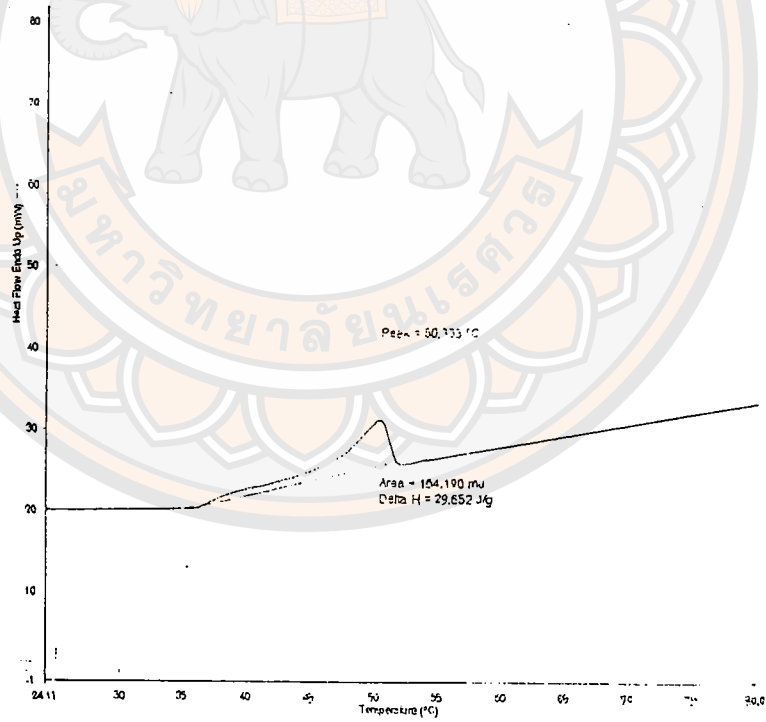
ดังนั้นจึงมีแนวโน้มว่า Cetyl alcohol และ tripalmitin ของ solid lipid microparticles จะมีรูปผลึกเป็นแบบ crystal มากกว่า Stearyl alcohol และ Stearic acid (พบว่าที่จุดหลอมเหลวจุดหลอมประมาณ 61°C Tripalmitin มีรูปผลึกไขมันเป็นแบบ crystal (22))

นอกจากนี้ยังพบว่าตำรับครีมที่มี lipoid[®] เป็นสารก่ออิมัลชันจะใช้พลังงานในการหลอมเหลวน้อยกว่าตำรับที่มี poloxamer 188 เป็นสารก่ออิมัลชันจึงมีแนวโน้มว่าตำรับที่มี lipoid[®] เป็นสารก่ออิมัลชัน จะมีรูปผลึกไขมันแบบ amorphous มากกว่าตำรับที่มี poloxamer 188 เป็นสารก่ออิมัลชัน เช่น ตำรับที่ประกอบด้วย stearic acid ร้อยละ 20 และ poloxamer 188 ความเข้มข้น ร้อยละ 3 ใช้พลังงานในการหลอมเหลว 53.31 J/g ส่วนตำรับที่ใช้ lipoid ใช้พลังงานในการหลอมเหลว 49.04 J/g

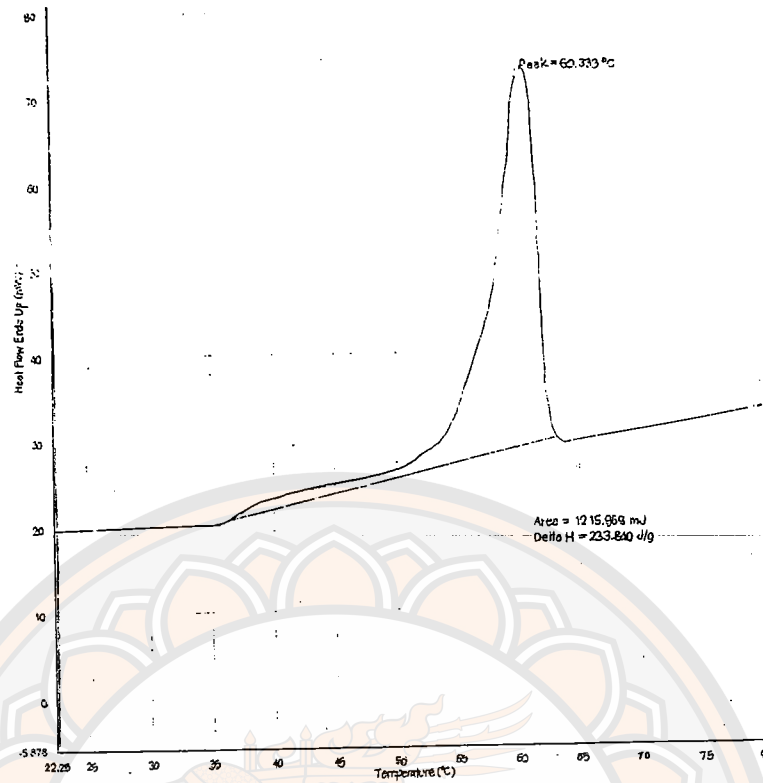
ในการทดลองอัตราเร็วในการเปลี่ยนแปลงจุดหลอม 10°C ต่อนาที นั้นเร็วเกินไปทำให้ไม่เห็นผลการเปลี่ยนแปลงจุดหลอมหรือการหลอมเหลวและรูปผลึกของสารในช่วงแรก จึงควรมีการลดอัตราเร็วในการเปลี่ยนแปลงจุดหลอมลงเป็น $2-5^{\circ}\text{C}$ ต่อนาที เพื่อจะให้เห็นการเปลี่ยนแปลงจุดหลอมหรือการหลอมเหลวและรูปผลึกของสารได้ชัดเจนขึ้น และจากการทดลองไม่สามารถคำนวณหา % crystallinity ที่แท้จริงได้ เนื่องจากพลังงานที่ได้จากการทดลองนั้นเป็นค่าพลังงานรวมที่ใช้ในการหลอมเหลวของสาร



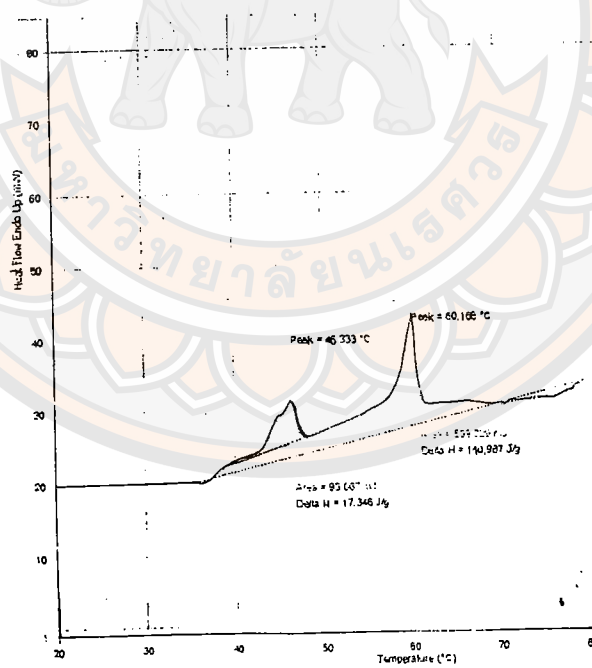
รูปที่ 4-11 แสดงเทอร์โมแกรมของ pure cetyl alcohol



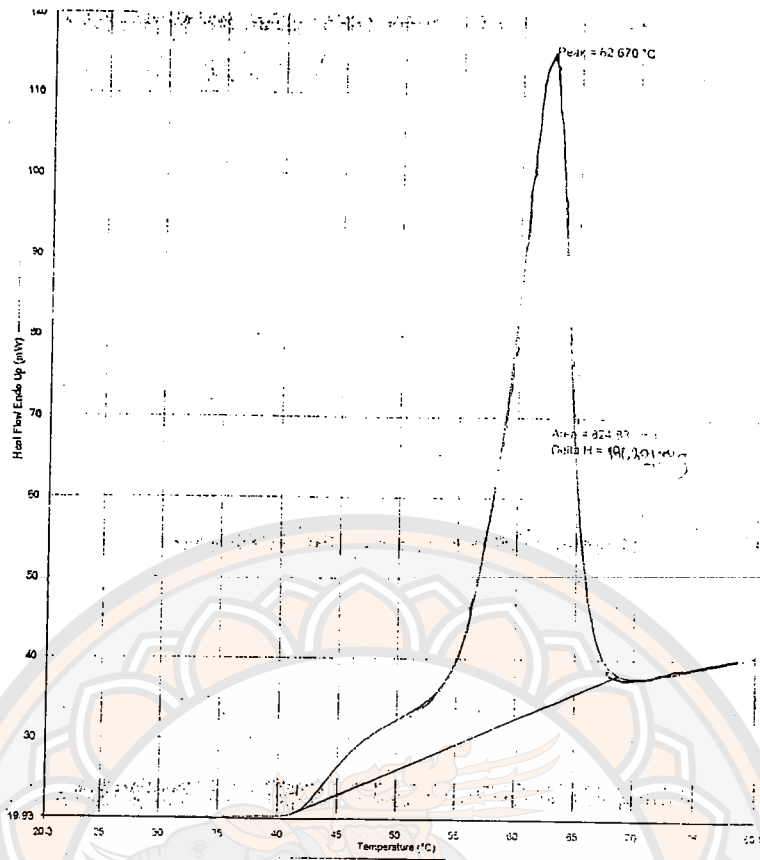
รูปที่ 4-12 แสดงเทอร์โมแกรมของ ตำรับที่ประกอบด้วย cetyl alcohol ร้อยละ 20 และ poloxamer 188 ความเข้มข้น ร้อยละ 3



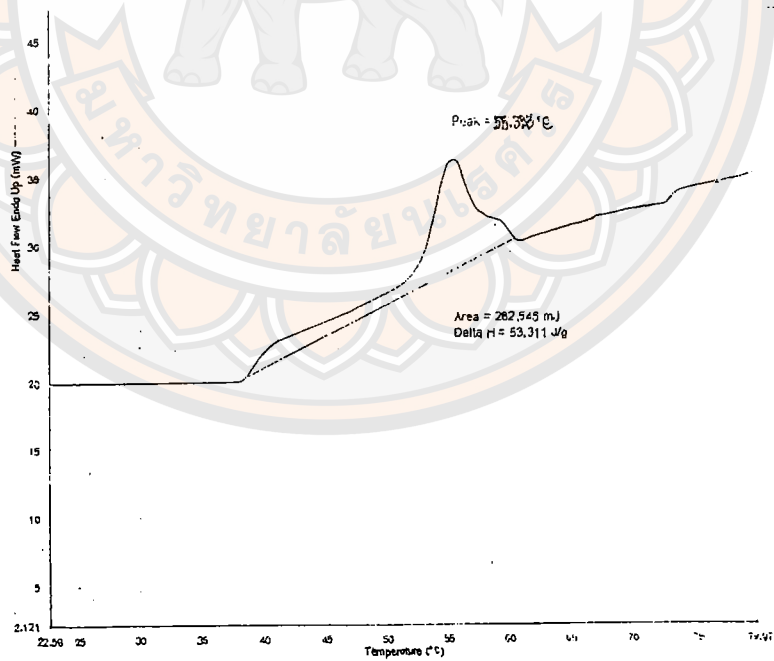
รูปที่ 4-13 แสดงเทอร์โมแกรมของ pure stearyl alcohol



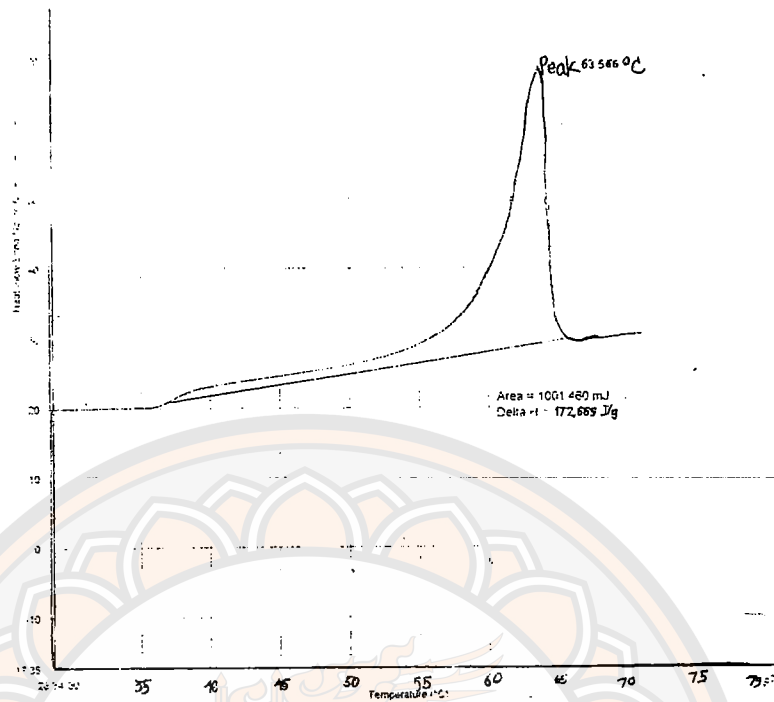
รูปที่ 4-14 แสดงเทอร์โมแกรมของ ตำรับที่ประกอบด้วย stearyl alcohol ร้อยละ 20 และ poloxamer 188 ความเข้มข้น ร้อยละ 3



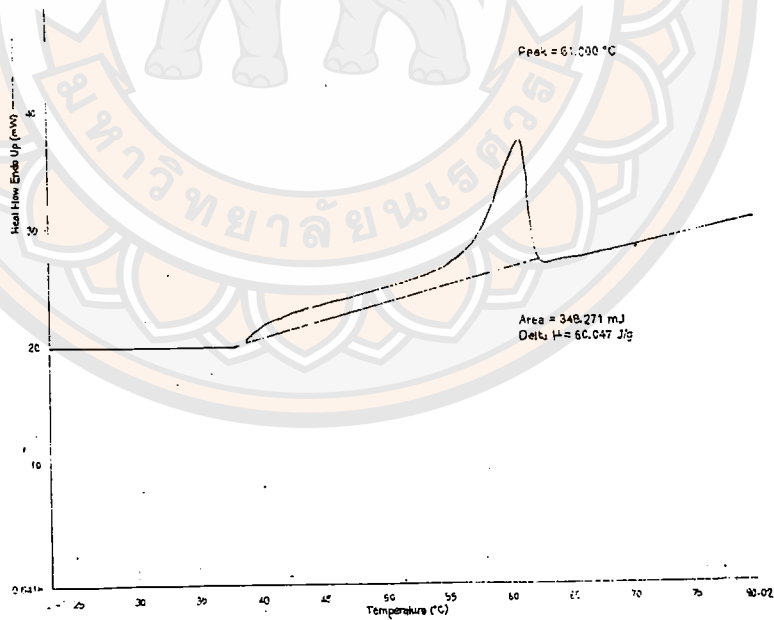
รูปที่ 4-15 แสดงเทอร์โมแกรมของ pure stearic acid



รูปที่ 4-16 แสดงเทอร์โมแกรมของ ตำรับที่ประกอบด้วย stearic acid ร้อยละ 20 และ poloxamer 188 ความเข้มข้น ร้อยละ 3



รูปที่ 4-17 แสดงเทอร์โมแกรมของ pure tripalmitin



รูปที่ 4-18 แสดงเทอร์โมแกรมของ ตำรับที่ประกอบด้วย tripalmitin ร้อยละ 20 และ poloxamer 188 ความเข้มข้นร้อยละ 3

ตารางที่ 4-7 แสดงผลของการทำ DSC ไขมันความเข้มข้นร้อยละ 20 และ สารก่ออิมัลชันความเข้มข้น ร้อยละ 3

Type lipid	Pure lipid		Lipid in formula			
			poloxamer		Lipoid	
	Onset Temp (°C)	Max. peak (°C)	Onset Temp. (°C)	Max. peak (°C)	Onset Temp. (°C)	Max. peak (°C)
Cetyl alcohol	40	51.5	37	50.3	39.5	51
Stearyl alcohol	37	60.3	35	46.3, 60.2	39	46, 60.5
Stearic acid	41	62.7	37.5	55.3	40.5	54.7
Tripalmitin	36.5	63.7	39	61	-	-

หมายเหตุ - คือ ไม่ได้ทำการศึกษา

Onset temp. (onset temperature) คือ อุณหภูมิเริ่มต้นของการหลอมเหลวของสาร

Max. peak (maximum peak temperature) คือ อุณหภูมิสูงสุดของการหลอมเหลวของสาร

บทที่ 5

สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ

ในการศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพของตำรับครีมในรูปแบบโซลิดไลปิดไมโครพาร์ติเคิล พบว่าชนิดและความเข้มข้นของไขมันและสารก่อกอิมัลชันมีผลต่อคุณสมบัติทางกายภาพของตำรับ และเมื่อความเข้มข้นของไขมันและสารก่อกอิมัลชันเพิ่มขึ้น ตำรับจะมีเนื้อครีมข้นขึ้น อนุภาครูปรางทรงกลม พบเศษไขมันน้อยลง จำนวนอนุภาคขนาดเล็กมากขึ้นและมีความหนืดเพิ่มขึ้น โดย stearyl alcohol ส่งผลให้ตำรับมีจำนวนอนุภาคขนาดเล็กและความหนืดมากที่สุดเมื่อใช้ poloxamer เป็นสารก่อกอิมัลชัน ในขณะที่ stearic acid ส่งผลให้ตำรับมีจำนวนอนุภาคขนาดเล็กและความหนืดมากที่สุดเมื่อใช้ Lipoid[®]

นอกจากนี้พบว่า ตำรับที่เตรียมจาก tripalmitin มีการจัดเรียงตัวของไขมันเป็นแบบผลึกมากที่สุด เมื่อเปลี่ยนชนิดและความเข้มข้นของสารก่อกอิมัลชัน พบว่าสารก่อกอิมัลชัน 2 ชนิด ให้อนุภาคทรงกลมขนาดเล็ก โดยตำรับที่เตรียมจาก Lipoid[®] จะให้จำนวนอนุภาคขนาดเล็กมากกว่า การกระจายขนาดอนุภาคแคบและมีเศษไขมันน้อยกว่าเมื่อเทียบกับตำรับที่เตรียมจาก poloxamer 188 เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนของ poloxamer 188 ต่อ Lipoid[®] ในตำรับ ที่อัตราส่วน 1 ต่อ 2 มีจำนวนอนุภาคมากที่สุด และที่อัตราส่วน 1 ต่อ 1 ตำรับมีความหนืดมากที่สุด อย่างไรก็ตามพบว่าทุกตำรับมีรูปแบบการไหลของครีมเป็นพลาสติกร่วมกับไซโทโรปี สรุปว่าทั้งชนิดและความเข้มข้นของไขมันและสารก่อกอิมัลชันที่ใช้ในตำรับ และการเปลี่ยนอัตราส่วนระหว่างสารก่อกอิมัลชัน 2 ชนิด มีผลต่อคุณสมบัติทางกายภาพของตำรับครีมในรูปแบบโซลิดไลปิดไมโครพาร์ติเคิล ทั้ง 5 ด้าน คือ เนื้อครีม ลักษณะรูปร่างอนุภาค การกระจายขนาดอนุภาคและจำนวนอนุภาค การไหล และรูปผลึกของอนุภาคไขมัน ตำรับดังกล่าวควรได้รับการพัฒนาเพื่อให้ได้ตำรับที่ดีมากยิ่งขึ้นต่อไป

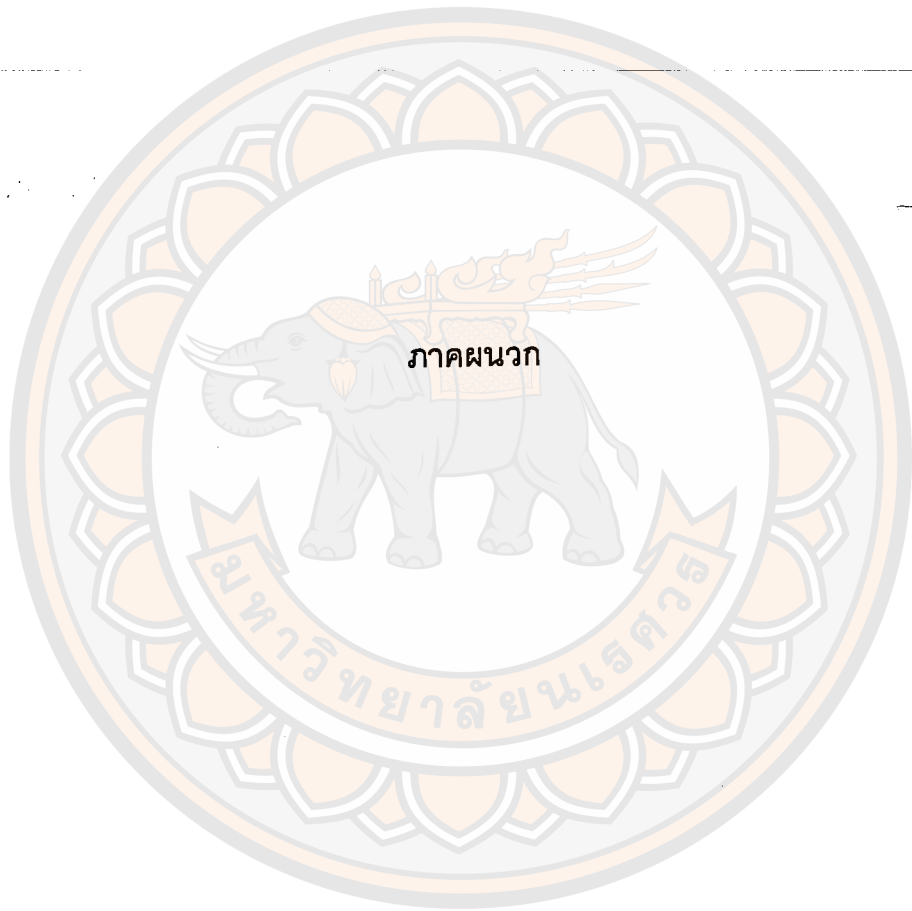
ข้อเสนอแนะ

1. ควรมีการศึกษาชนิดไขมันและสารก่อกอิมัลชันอื่น ๆ เพิ่มเติมถึงผลต่อคุณสมบัติทางกายภาพ เพื่อให้ได้ข้อมูลที่กว้าง
2. ควรมีการศึกษาชนิดและความเข้มข้นของไขมันและสารก่อกอิมัลชันถึงผลต่อคุณสมบัติทางเคมีด้วย
3. ควรมีการศึกษาถึงกระบวนการผลิตที่มีผลต่อคุณสมบัติทางกายภาพ เช่น ความเร็วรอบในการหมุนระยะเวลาในการ homogenized เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Mei Z, Chen H, Weng T, Yang Y, Yang X. Solid lipid nanoparticles and microemulsion for topical delivery of triplide. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2003;56:189-96.
2. Muller RH, Radtke M, Wissing SA. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructure lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2002;54(Suppl1): 131-55.
3. Muller RH, Mader K, Gohla S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery a review of the state of the art. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2000;50:161-77.
4. Mehnert W, Mader K. Solid lipid nanoparticles production characterization and applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001;47: 165-96.
5. Wissing SA, Muller RH. Solid lipid nanoparticles as carrier for sunscreen: in vitro release and in vivo skin penetration. *Control Release.* 2002;81:225-33.
6. Jennings V, Harkort S, Gohla S. Vitamin A-loaded solid lipid nanoparticles for topical use: drug release properties. *Control Release.* 2000;66:115-26.
7. Heurtault B, Saulnier P, Pech B, Proust JE, Benoit JP. Physico-chemical stability of colloidal lipid particles. *Biomaterials.* 2003;24:4283-300.
8. อัจฉรา อุทิศวรรณกุล. เกล็ดขี้ผึ้งรูปแบบยาแก้มแข็ง. ใน: อัจฉรา อุทิศวรรณกุล บรรณาธิการ. รูปแบบเภสัชภัณฑ์. กรุงเทพฯ: จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2536. หน้า 111-2.
9. Wissing SA, Kayser O, Muller RH. Solid lipid nanoparticles for parenteral drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2004; 56: 1257-72.
10. Rowe RC, Sheskey PJ, Weller PJ. *Handbook of pharmaceutical excipients.* 4th ed. Washington: American Pharmaceutical Association; 2003.
11. Ingredients- Cetyl alcohol [homepage on the Internet]. Simon Quellen Field. Date unknown [revised unknown: cited 2005 Jan 21]. Available from: http://sci-toys.com/ingredients/cetyl_alcohol.html
12. Stearyl alcohol [homepage on the Internet]. Information chemicaland21 ;date unknown [revised unknown :cited 2005 Jan 21]. Available from: <http://www.chemicaland21.com/arokorhi/industrialchem/solalc/STEARYL%20ALCOHOL.htm>
13. Stearic Acid, a Fatty Acid [homepage on the Internet]. Grant C. Chemistry Teaching Laboratories : date unknown [revised 1997 Jan 14:cited 2005 Jan 21]. Available from: http://chemlabs.uoregon.edu/GeneralResources/models/stearic_acid.html
14. Lewis RJ. *Hanley 's Condense Chemical Dictionary.* 12th ed. New York: Van nostrand reinhold: 1993. p.1186.

15. Tripalmitin [homepage on the Internet]. Cambridge: CambridgeSoft Corporation; 2004 [revised unknown: cited 2005 Jan 21]. Available from:
http://chemfinder.cambridgesoft.com/result.asp?mol_rel_id=555-44-2
16. Csaba N., Caamano P., Sanchez A., Dominguez F. and Alonso M. J.. PLGA:Poloxamer and PLGA:Poloxamine Blend Nanoparticles:New Carriers for Gene Delivery. *Biomacromolecules* 2005; 6: 271-8.
17. Siekmann B. Westesen K. Submicron-sized parenteral carrier systems based on solid lipids. *Pharm. Pharmacol. Lett.* 1992;1: 123-6.
18. Muller RH, Mehnert W, Lucks JS, Schwarz C, Muhlen Az, Weyhers H. et al. Solid lipid nanoparticles (SLN) – An alternative colloidal carrier system for controlled drug delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 1995;41: 62-9.
19. Martin A, Bustanante P, Chun AHC. Rheology. In: Martin A, Bustanante P, Chun AHC editors. *Physical pharmacy* 4 th ed. Marvern:Lea&Febiger;1993. p 453-73.
20. Lippacher A, Muller RH, Mader K. Liquid and semisolid SLN™ dispersions for topical application:rheological characterization. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2004;xx:xxx.
21. Hou D, Xie C, Huang K, Zhu C. The production and characteristics of solid lipid nanoparticles (SLNs). *Biomaterials.* 2003;24:1781-5.
22. Larsson K, and Quinn PJ. Physical properties:structure and physical characteristics. In: Gunstone FD, Harword JL, Padly FB. *The Lipid Handbook* . 2nd ed. London: Chapman & Hall;1994. p. 449-57.



ภาคผนวก ก

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

เครื่องวัดขนาดอนุภาค (Coulter-Counter)

เป็นเครื่องมือวัดขนาดอนุภาคที่ใช้สารละลายตัวอย่างหยดลงไปในถ้วยแก้วที่บรรจุน้ำเกลือความเข้มข้นร้อยละ 0.9 นำหนักโดยปริมาตรและทำการวัดการกระจายขนาดอนุภาค

หลักการ

แขวนกระจายอนุภาคที่ต้องการวัดขนาดและจำนวนในของเหลวที่เป็นตัวนำไฟฟ้า ของเหลวนี้จะถูกดูดผ่านช่องเล็กๆ ที่มีอิเล็กโทรดอยู่ทั้งสองข้างของช่อง เมื่ออนุภาคผ่านช่องนี้จะเกิดการเปลี่ยนแปลงความต้านทานไฟฟ้าระหว่างอิเล็กโทรดทั้งสองนั้น ทำให้เกิดสัญญาณไฟฟ้าเป็นระลอกๆ สัญญาณแต่ละครั้งจะขึ้นกับปริมาณของอนุภาคที่ผ่านเข้าไปโดยสัญญาณที่เกิดขึ้นถูกแปลงเป็นขนาดและเครื่องจะทำการนับจำนวนอนุภาค

เครื่องวัดความหนืด (Bob and Cup Viscometer Brookfield Model DVIII)

เป็นเครื่องวัดความหนืดชนิดที่บรรจุตัวอย่างในช่องว่างระหว่างส่วนที่หมุน (rotating portion) และส่วนที่อยู่กับที่ (stationary portion) เหมาะสำหรับศึกษาวิทยาศาสตร์การไหลของของไหลทั้งแบบนิวโตเนียน และแบบไม่ใช่นิวโตเนียน

หลักการ

ทำให้ตัวอย่างไหลแบบ laminar flow อยู่ในช่องว่างช่องว่างดังกล่าว โดยการหมุนที่ความเร็วต่าง ๆ กัน และวัดที่แรงทำให้เกิดการเคลื่อนที่นี้

Differential Scanning Calorimeter (DSC)

เป็นเครื่องมือที่ใช้ในการวิเคราะห์โดยใช้หลักการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ (Thermal analysis) ซึ่งจะใช้วิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติของสารทางกายภาพ และทางเคมี โดยเฉพาะเพื่อพิสูจน์เอกลักษณ์ และความบริสุทธิ์ของสาร

หลักการ

สารแต่ละชนิดจะมี Critical temperature ค่าหนึ่ง ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของสารนั้น ๆ การศึกษาโดยใช้เครื่อง Differential Scanning Calorimeter นี้ เป็นการเปรียบเทียบความแตกต่างในการดูดกลืนพลังงาน หรือคายพลังงานของสารตัวอย่างโดยบรรจุสารตัวอย่างใน pan โลหะ เช่น อลูมิเนียม นิเกิล และทำการให้ความร้อนแก่สารตัวอย่างนั้น เทียบกับ เทียบกับ pan อ้างอิงซึ่งเป็น pan เปล่า จากแหล่งความร้อนเดียวกัน ในอัตราเร็วของการเพิ่มอุณหภูมิค่าหนึ่ง เมื่อมีการเพิ่มอุณหภูมิ จะมีการบันทึกค่าการเปลี่ยนแปลงพลังงาน ซึ่งจะได้เทอร์โมแกรมที่เป็นลักษณะเฉพาะของสารนั้น ซึ่งหากสารมีการเปลี่ยนแปลงทางเคมีและทางกายภาพ จะแสดงออกมาทางเทอร์โมแกรมดังกล่าว

ภาคผนวก ข

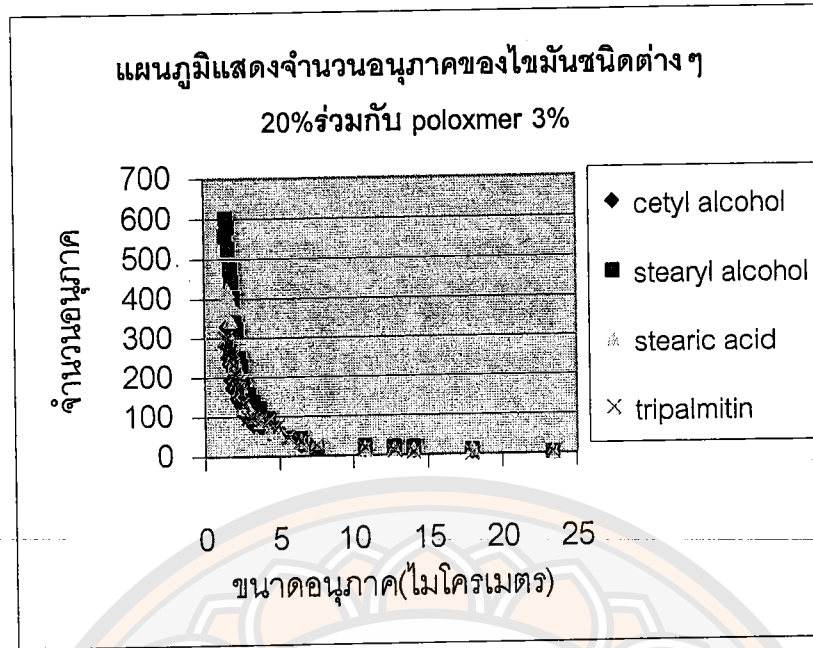
ข้อมูลการวัดขนาดอนุภาค

ตารางที่ ข-1 แสดงการกระจายขนาดอนุภาคและจำนวนอนุภาคของไขมันชนิดต่างๆ ที่ไขมันความเข้มข้นร้อยละ 20 ของตำรับร่วมกับ poloxamer ร้อยละ 3 ของตำรับ

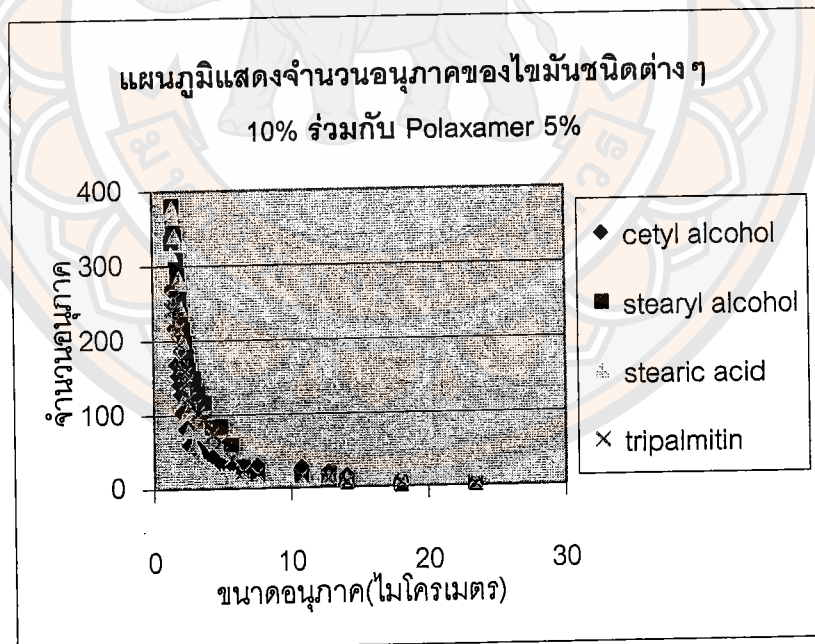
ชนิดของไขมัน 20% ร่วมกับ Poloxamer 3%	จำนวนอนุภาค			
	cetyl alcohol	stearyl alcohol	stearic acid	tripalmitin
ขนาดอนุภาค				
1.402	281	557	367	300
1.462	329	601	407	303
1.545	251	580	422	283
1.633	234	526	402	267
1.726	194	474	346	268
1.825	175	443	293	252
1.929	169	402	260	231
2.039	170	340	244	209
2.155	148	321	228	190
2.278	139	250	217	172
2.408	129	229	181	163
2.545	108	184	125	134
2.924	97	157	121	97
3.222	79	137	101	97
3.701	74	120	89	92
4.251	58	96	63	90
4.883	55	55	56	79
5.609	42	45	38	49
6.444	26	44	37	37
7.505	18	19	34	26
10.76	14	24	17	19
12.71	15	21	14	11
14	10	19	12	6
17.97	5	11	12	3
23.39	2	2	4	3

ตารางที่ ข-2 แสดงการกระจายขนาดอนุภาคและจำนวนอนุภาคของไขมันชนิดต่างๆ ที่ไขมัน
ความเข้มข้นร้อยละ 10 ของตำรับร่วมกับ poloxamer ร้อยละ 5 ของตำรับ

ชนิดของไขมัน10% ร่วมกับ Poloxamer 5%	จำนวนอนุภาค			
	ขนาด	cetyl alcohol	stearyl alcohol	stearic acid
1.402	268	331	316	242
1.462	272	380	377	273
1.545	217	351	364	257
1.633	168	340	340	245
1.726	153	308	219	226
1.825	141	288	278	215
1.929	128	256	283	195
2.039	103	235	243	177
2.155	106	216	199	165
2.278	81	198	124	156
2.408	83	180	103	145
2.545	59	161	79	123
2.924	56	150	59	113
3.222	55	129	43	103
3.701	45	116	31	95
4.251	43	83	24	73
4.883	33	84	18	64
5.609	32	59	16	41
6.444	30	29	13	23
7.505	31	20	11	19
10.76	28	19	10	16
12.71	21	10	13	12
14	16	6	10	7
17.97	8	1	10	5
23.39	2	0	4	2



รูปที่ ข-1 แสดงการกระจายขนาดอนุภาคและจำนวนอนุภาค
ของตำรับที่มีไขมันชนิดต่างๆ 20% ร่วมกับ poloxamer 3%



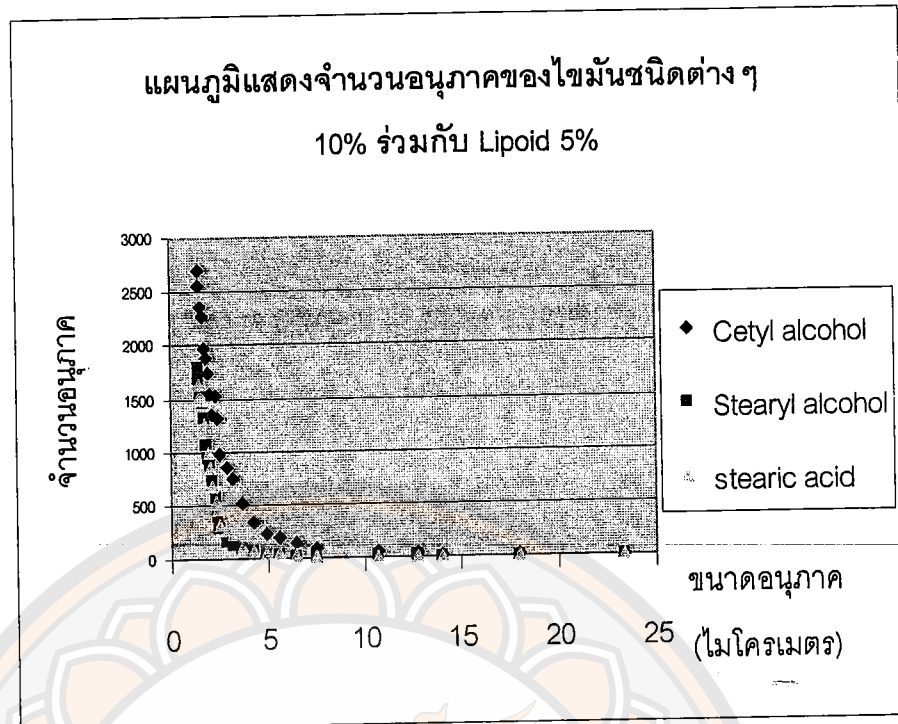
รูปที่ ข-2 แสดงการกระจายขนาดอนุภาคและจำนวนอนุภาค
ของตำรับที่มีไขมันชนิดต่างๆ 10% ร่วมกับ poloxamer 5%

ตารางที่ ข-3 แสดงการกระจายขนาดอนุภาคและจำนวนอนุภาคของไขมันชนิดต่างๆ ที่ไขมัน
ความเข้มข้นร้อยละ 10 ของตำรับร่วมกับ lipoid ร้อยละ 5 ของตำรับ

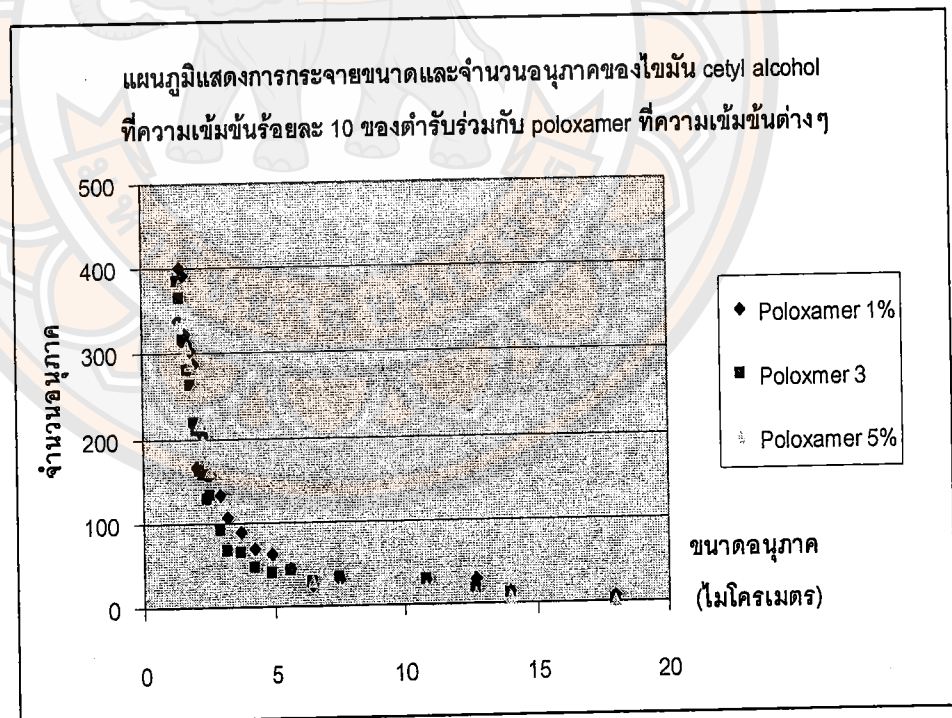
ขนาดอนุภาค lipoid 5%	จำนวนอนุภาค		
	Cetyl alcohol	Stearyl alcohol	stearic acid
1.402	2691	1791	1511
1.462	2554	1695	1636
1.545	2369	1523	1515
1.633	2281	1462	1483
1.726	1972	1306	1264
1.825	1888	1063	1203
1.929	1744	939	989
2.039	1552	867	849
2.155	1347	724	667
2.278	1519	569	528
2.408	1319	391	464
2.545	978	288	328
2.924	851	156	270
3.222	751	125	229
3.701	510	96	108
4.251	344	79	71
4.883	229	44	55
5.609	195	32	50
6.444	149	25	35
7.505	97	18	24
10.76	55	13	8
12.71	32	10	8
14	16	7	3
17.97	10	3	2
23.39	4	4	1

ตารางที่ ข-4 แสดงการกระจายขนาดและจำนวนอนุภาคของไขมัน cetyl alcohol ที่ความเข้มข้นร้อยละ 10 ของ
 ดำรับร่วมกับ poloxamer ที่ความเข้มข้นต่างๆ

Cetyl alcohol 10%			
ขนาดอนุภาค	Poloxamer 1%	Poloxamer 3	Poloxamer 5%
1.402	338	386	331
1.462	400	365	380
1.545	391	317	351
1.633	324	315	340
1.726	311	281	308
1.825	302	263	288
1.929	287	220	256
2.039	167	211	235
2.155	213	161	216
2.278	203	156	198
2.408	158	128	180
2.545	158	132	161
2.924	133	91	150
3.222	106	66	129
3.701	89	65	116
4.251	69	47	83
4.883	61	39	84
5.609	45	41	59
6.444	25	28	29
7.505	32	33	20
10.76	28	29	19
12.71	28	17	10
14	14	11	6
17.97	6	2	1
23.39	1	0	0



รูปที่ ๓-3 แสดงการกระจายขนาดอนุภาคและจำนวนอนุภาค
ของตำรับที่มีไขมันชนิดต่างๆ 10% ร่วมกับ lipoid 5%



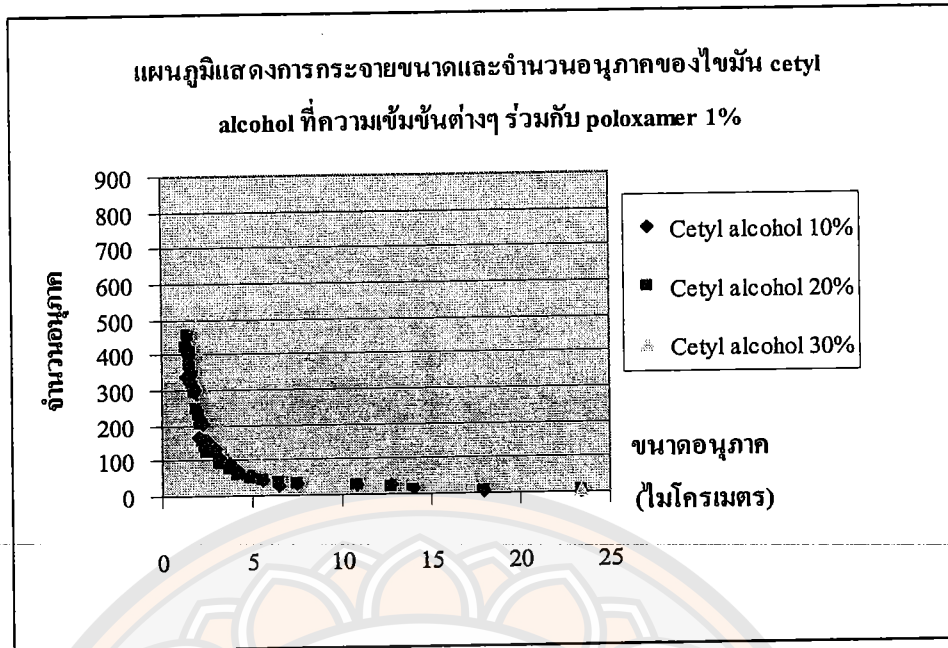
รูปที่ ๓-4 แสดงการกระจายขนาดและจำนวนอนุภาคของตำรับ ไขมัน cetyl
alcohol 10% ร่วมกับ poloxamer ที่ความเข้มข้นต่างๆ

ตารางที่ ข-5 แสดงการกระจายขนาดอนุภาคและจำนวนอนุภาคของไขมัน cetyl alcohol ที่ความเข้มข้นต่างๆ ของ
ตำรับร่วมกับ poloxamer ร้อยละ 5 ของตำรับ

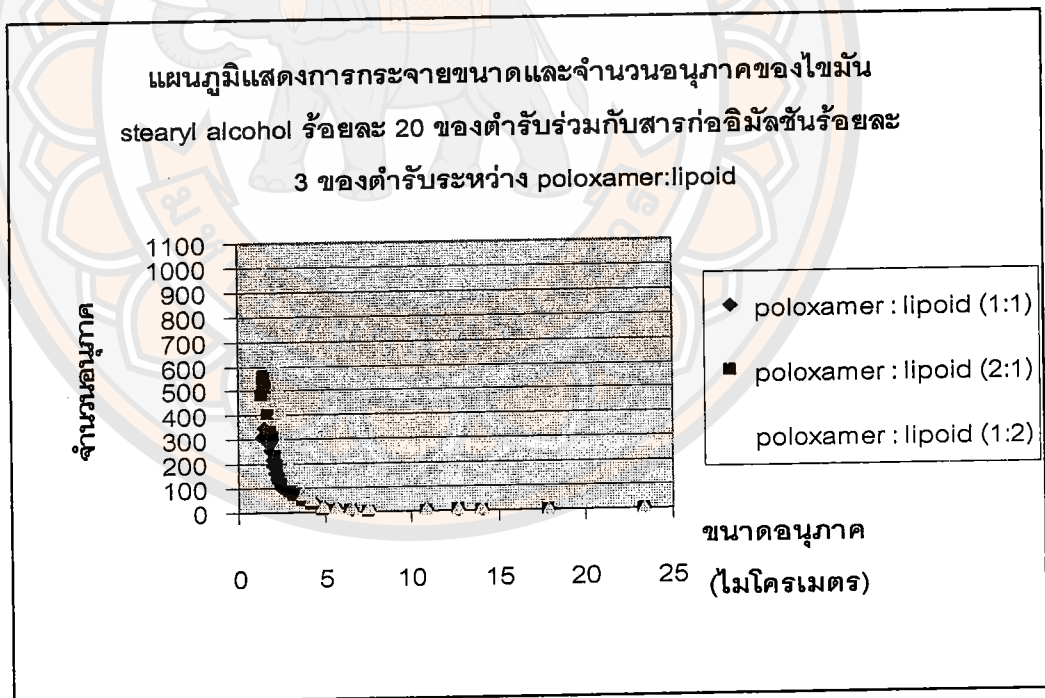
Cetyl alcohol + Poloxamer 1%			
ขนาดอนุภาค	10%	20%	30%
1.402	338	424	755
1.462	400	456	829
1.545	391	408	742
1.633	324	371	676
1.726	311	336	649
1.825	302	293	553
1.929	287	246	484
2.039	167	230	452
2.155	213	203	404
2.278	203	158	347
2.408	158	141	297
2.545	158	124	272
2.924	133	125	225
3.222	106	93	201
3.701	89	74	169
4.251	69	60	129
4.883	61	50	92
5.609	45	41	92
6.444	25	36	92
7.505	32	33	77
10.76	28	28	65
12.71	28	23	63
14	14	22	49
17.97	6	16	41
23.39	1	8	8

ตารางที่ ข-6 แสดงการกระจายขนาดอนุภาคและจำนวนอนุภาคของไขมัน stearyl alcohol ความเข้มข้นร้อยละ 20 ของตำรับร่วมกับสารก่ออิมัลชันร้อยละ 3 ของตำรับ ระหว่าง poloxamer: lipoid ที่อัตราส่วนต่างๆ

ชนิดไขมัน stearyl alcohol 20%	poloxamer: lipoid = 3%		
	1:1	2:1	1:2
ขนาดอนุภาค			
1.402	308	484	952
1.462	347	529	979
1.545	316	555	926
1.633	293	511	993
1.726	284	402	928
1.825	257	335	837
1.929	220	307	759
2.039	194	282	610
2.155	162	229	604
2.278	138	191	529
2.408	124	146	418
2.545	100	114	285
2.924	86	88	192
3.222	79	70	153
3.701	59	48	78
4.251	43	30	57
4.883	25	10	26
5.609	16	9	16
6.444	9	6	14
7.505	6	1	15
10.76	6	3	10
12.71	1	5	4
14	1	2	5
17.97	2	1	3
23.39	2	1	2

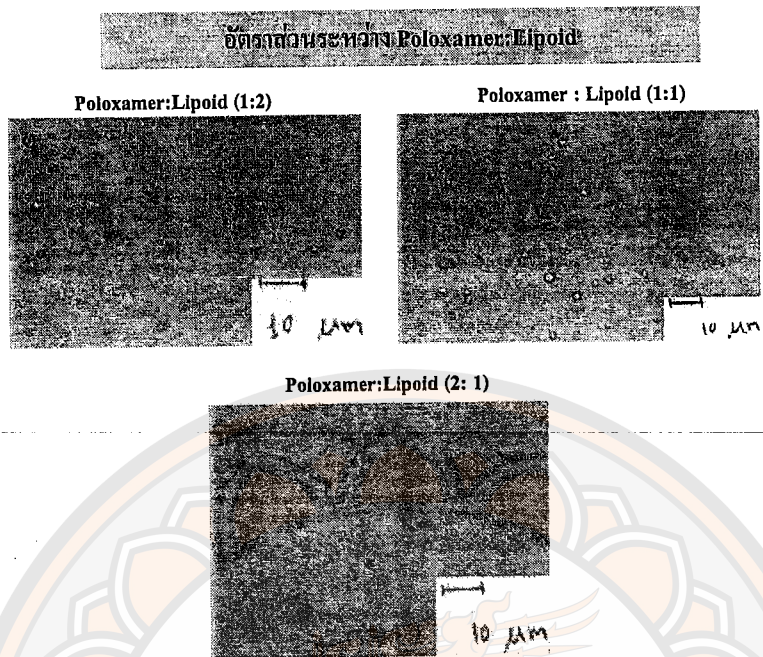


รูปที่ ข-5 แสดงการกระจายขนาดอนุภาคและจำนวนอนุภาคของตำรับไขมัน cetyl alcohol 10% ร่วมกับ poloxamer ที่ความเข้มข้นต่างๆ



รูปที่ ข-6 แสดงการกระจายขนาดและจำนวนอนุภาคของไขมัน stearyl alcohol 20% ร่วมกับ สารก่อกอิมัลชัน 3% ระหว่าง poloxamer: lipoid ที่อัตราส่วนต่างๆ

ลักษณะรูปร่างอนุภาค



รูปที่ ข-7 ลักษณะรูปร่างอนุภาคของตำรับครีมเมื่อเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนระหว่าง Poloxamer : Lipoids ที่ความเข้มข้นร้อยละ 3 ของตำรับ

ภาคผนวก ค

ตารางที่ ค- แสดงค่าของค่ารับครีมนิวเมทิลไดโอดไมโครพาร์ติเคิล

ชนิดไขมัน	ความเข้มข้นสารกึ่งอิ่มตัว (%w/w)	ค่าเฉลี่ย (D/cm ²)								
		poloxamer			lipoid			mean±SD		
		10%	20%	30%	10%	20%	30%	10%	20%	30%
cetyl alcohol	1	9.1±10.4	49.3±12.5	118.3±55.1	521±70.1	1248.3±147.5	1800±100			
	3	59±33	88±50.1	496.7±114.7	1753.3±112.4	1926±303.5	NO			
	5	20a	183.3±28.4	377.5a	2600±200	1978.3±385.8	NO			
stearyl alcohol	1	102.3a	216.7±66.6	1193.3±250.3	631.7±47.5	NO	NO			
	3	107.3±17.8	1016.7±246	NO	1100±304.1	1245a	NO			
	5	298.3±132.5	700+100	NO	650a	NO	NO			
stearic acid	1	22.3±12.5	51.7±12.6	NO	576.7±28.9	446.7±33.3	780±131.1			
	3	55.7+6	131.7+72.4	NO	2166.7±152.8	1550±350	NO			
	5	110.7±54.8	415a	NO	4425a	NO	NO			
tripalmitin	1	2.8±1.5	0.8a	NO						
	3	8±8.8	20a	NO						
	5	1.6±0.4	1833.3±1205.5	NO						

หมายเหตุ a คือ ไม่มี SD เพราะในการทำซ้ำ มี 1 ครั้งที่ได้รับแจ้งตัว วัดความหนืดไม่ได้
NO คือ ครีมนิวเมทิลไม่สามารถวัดความหนืดได้ทั้ง 3 ตัวอย่าง