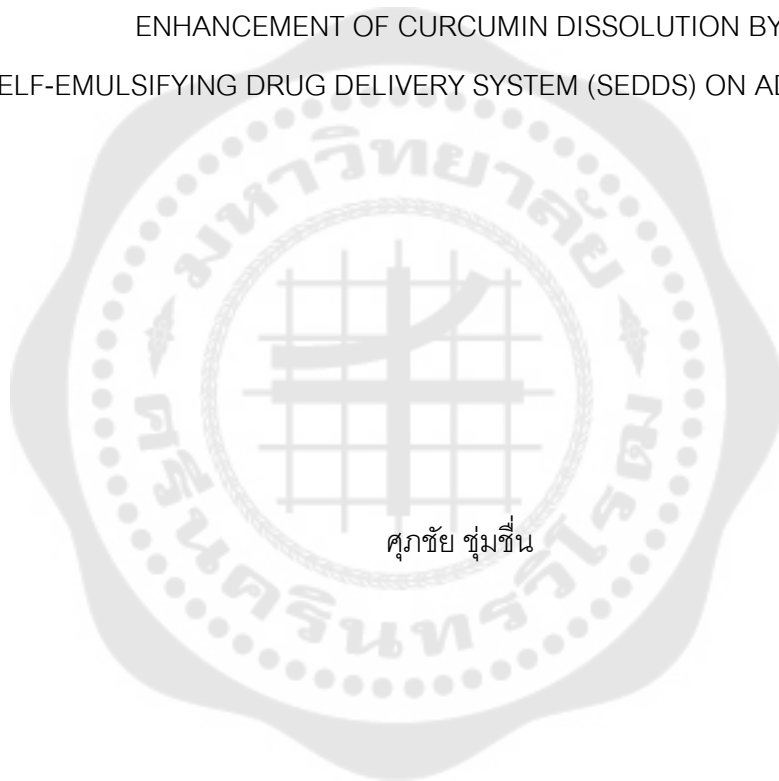




การเพิ่มการละลายของเคอร์คูมินโดยระบบก่อกอิมัลชันด้วยตนเองบนสารดูดซับ

ENHANCEMENT OF CURCUMIN DISSOLUTION BY  
SELF-EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SEDDS) ON ADSORBENTS



ศุภชัย ชุ่มชื่น

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

2564

การเพิ่มการละลายของเคอร์คูมินโดยระบบก่อกิมัลชันด้วยตนเองบนสารดูดซับ



ปริญญานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร  
วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาวิทยาการเภสัชภัณฑ์  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ  
ปีการศึกษา 2564  
ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

ENHANCEMENT OF CURCUMIN DISSOLUTION BY  
SELF-EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SEDDS) ON ADSORBENTS



SUPACHAI CHUMCHUEN

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of MASTER OF SCIENCE  
(Pharmaceutical Product Development)  
Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University

2021

Copyright of Srinakharinwirot University

ปริญญานิพนธ์

เรื่อง

การเพิ่มการละลายของเคอร์คูมินโดยระบบก่อกิมัลชันด้วยตนเองบนสารดูดซับ

ของ

ศุภชัย ชุ่มชื่น

ได้รับอนุมัติจากบัณฑิตวิทยาลัยให้นับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวิทยาการเภสัชภัณฑ์

ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

.....  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉัตรชัย เอกปัญญาสกุล)

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

คณะกรรมการสอบปากเปล่าปริญญานิพนธ์

..... ที่ปรึกษาหลัก ..... ประธาน  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ธนู ทองนพคุณ) (รองศาสตราจารย์ ดร.ชุตา จิตตสุโก)

..... กรรมการ  
(อาจารย์ ดร.วิภาพร เสรีเด่นชัย)

ชื่อเรื่อง	การเพิ่มการละลายของเคอร์คูมินโดยระบบก่อดิมัลชันด้วยตนเองบนสารดูดซับ
ผู้วิจัย	ศุภชัย ชุ่มชื่น
ปริญญา	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต
ปีการศึกษา	2564
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ธนุ ทองนพคุณ

เคอร์คูมินเป็นสารที่สกัดได้จากขมิ้นชันที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยามากมาย แต่เป็นสารที่ละลายน้ำได้น้อยจึงทำให้มีค่าชีวประสิทธิผลต่ำ การศึกษานี้ได้ทำการปรับปรุงการละลายของเคอร์คูมินโดยการเตรียมเป็นระบบก่อดิมัลชันด้วยตนเองรูปแบบของแข็ง (solid self-emulsifying drug delivery system, solid SEDDS) โดยการดูดซับระบบ SEDDS บนสารดูดซับที่แตกต่างกัน ระบบ SEDDS ประกอบด้วย caprylic capric triglyceride หรือ olive oil เป็นเฟสน้ำมัน ร่วมกับการใช้ polysorbate 80 และ propylene glycol เป็นสารลดแรงตึงผิวและตัวทำละลายร่วมในระบบตามลำดับ เมื่อได้ระบบ SEDDS ที่เหมาะสมจึงทำการบรรจุเคอร์คูมินก่อนนำไปวิเคราะห์ขนาดอนุภาคหดยอดิมัลชันที่เกิดขึ้นเมื่อนำระบบกระจายในตัวกลาง จากนั้นคัดเลือกระบบเพื่อนำไปทดสอบกับสารดูดซับ 4 ชนิด ได้แก่ colloidal silicon dioxide, lactose monohydrate, dibasic calcium phosphate และ calcium carbonate ผลการศึกษาพบว่า caprylic capric triglyceride สามารถเตรียมได้ระบบ SEDDS ที่ให้หดยอดิมัลชันได้ขนาดเล็กในช่วง 10-200 นาโนเมตร ขณะที่การใช้ olive oil ทำให้ได้หดยอดิมัลชันขนาดใหญ่ประมาณ 3-5 ไมโครเมตร ซึ่งการเพิ่มสัดส่วนของสารลดแรงตึงผิวเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ได้หดยอดิมัลชันที่มีขนาดเล็ก เมื่อนำระบบ SEDDS ไปดูดซับบนสารดูดซับพบว่า solid SEDDS ที่เตรียมได้ทั้งหมดสามารถเพิ่มอัตราการละลายของเคอร์คูมินได้อย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับผงเคอร์คูมินตั้งต้น โดยการใช้ lactose monohydrate และ dibasic calcium phosphate สามารถปลดปล่อยเคอร์คูมินได้กว่าร้อยละ 90 โดยน้ำหนักภายในเวลา 120 นาที ขณะที่การใช้ colloidal silicon dioxide ปลดปล่อยเคอร์คูมินได้ประมาณร้อยละ 20 ส่วนการใช้ calcium carbonate แสดงแนวโน้มการเกิดการเสื่อมสลายของเคอร์คูมิน

คำสำคัญ : เคอร์คูมิน, ระบบก่อดิมัลชันด้วยตนเอง, สารดูดซับ, การละลาย

Title	ENHANCEMENT OF CURCUMIN DISSOLUTION BY SELF-EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SEDDS) ON ADSORBENTS
Author	SUPACHAI CHUMCHUEN
Degree	MASTER OF SCIENCE
Academic Year	2021
Thesis Advisor	Assistant Professor Dr. Thanu Thongnopkoon

Curcumin is a pigment compound extracted from turmeric. It possesses many pharmaceutical activities, but its aqueous solubility is low, leading to limited bioavailability. This study aimed to improve the dissolution of curcumin by creating solid self-emulsifying drug delivery systems (Solid SEDDS) which adsorbed on various adsorbents. Caprylic capric triglyceride or olive oil was used as an oil phase, whereas polysorbate 80 and propylene glycol were used as surfactant and cosolvent in the SEDDS, respectively. The SEDDS samples owning suitable properties were then loaded with curcumin and characterized for the droplet size of the systems emulsified in aqueous media. The systems showing appropriate properties were subsequently ground with four types of adsorbents, i.e., colloidal silicon dioxide, lactose monohydrate, dibasic calcium phosphate and calcium carbonate. The results showed that caprylic capric triglyceride can provide the finely emulsified droplets with the size ranging between 10-200 nm, whereas the use of olive oil resulted in the formation of larger droplet sizes, ranging between 3-5  $\mu\text{m}$ . The increase in surfactant concentration was the crucial factor to obtain a smaller droplet size. Regarding solid SEDDS, it was found that all produced solid SEDDS could distinctively improve the dissolution of curcumin compared with the intact curcumin powder. Curcumin in the solid SEDDS using lactose monohydrate and dibasic calcium phosphate can be released up to 90% by weight within 120 min. In contrast, curcumin in the samples using colloidal silicon dioxide can be dissolved by approximately 20% by weight, whereas the use of calcium carbonate as an adsorbent showed signs of curcumin degradation.

Keyword : Curcumin, Solid self-emulsifying drug delivery system, Adsorbent, Dissolution

## กิตติกรรมประกาศ

ปริญญานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วง ได้ด้วยความช่วยเหลือและให้คำแนะนำจากอาจารย์ที่ปรึกษาหลัก ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ธนุ ทองนพคุณ ที่ให้คำปรึกษาตลอดเวลาทำการวิจัยทุกขั้นตอน ทั้งยังคอยให้คำแนะนำในการแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆทั้งด้านความรู้และการใช้ชีวิต ที่ทำให้การศึกษาของข้าพเจ้าดีขึ้น

รวมทั้งขอขอบคุณคณาจารย์คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ที่ได้ประสิทธิประสาทวิชาความรู้ในหลายสาขาให้เป็นแนวทางในการทำวิจัยและขอขอบพระคุณคณะกรรมการสอบปากเปล่า รองศาสตราจารย์ ดร.ชุติมา วีรนิชพงศ์ ประธานกรรมการ และกรรมการท่านอื่นๆ จากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ศิริวรรณ อธิคมกุลชัย อาจารย์ ดร.วิภาพร เสรีเด่นชัย และ อาจารย์ ดร.ดวงรัตน์ ชูวิสิฐกุล ตลอดจน รองศาสตราจารย์ ดร.ชุดา จิตตสุโก คณะกรรมการภายนอกจาก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่ได้เป็นกรรมการในการสอบป้องกันวิทยานิพนธ์

ขอขอบคุณ บิดามารดา และคนในครอบครัว ที่คอยให้กำลังใจช่วยเหลือ และอยู่เคียงข้างตลอดมา ความสำเร็จและประโยชน์อันเกิดจากงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยขอมอบให้เป็นความสำเร็จของท่านเหล่านี้เช่นกัน

ศุภชัย ชุ่มชื่น

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญรูปภาพ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ภูมิหลังและที่มาของการวิจัย.....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
ความสำคัญของการวิจัย.....	3
ขอบเขตการวิจัย.....	3
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	4
นิยามศัพท์เฉพาะ.....	5
กรอบแนวคิดในงานวิจัย.....	5
สมมุติฐานการวิจัย.....	6
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	6
บทที่ 2 แนวคิด ทฤษฎี และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	7
ข้อมูลทั่วไป ลักษณะทางพฤกษศาสตร์ของขมิ้นชัน.....	7
สารสำคัญของขมิ้นชันและสรรพคุณ.....	8
เภสัชวิทยาของเคอร์คูมิน.....	9
เทคนิคการเพิ่มการละลายสำหรับตัวยาที่ละลายน้ำยาก.....	10



การใช้ตัวทำละลายร่วม (cosolvent) .....	10
การใช้สารลดแรงตึงผิว (micellar solubilization) .....	10
ระบบกระจายตัวของแข็ง (solid dispersion).....	10
ระบบก่อดิมัลชันด้วยตนเอง (self-emulsifying drug delivery systems, SEDDS) .....	11
น้ำมัน (oil) หรือไขมัน (lipid) .....	13
สารลดแรงตึงผิว (surfactant) .....	14
สารดูดซับ (adsorbent).....	15
สมบัติของสารในสถานะของแข็งกับการละลาย .....	16
กลไกในการเกิดอิมัลชันในระบบทางเดินอาหาร.....	19
ข้อพิจารณาในการเลือกสารเพื่อเตรียมระบบ SEDDS .....	20
การประเมินสมบัติทางเคมีกายภาพของระบบ SEDDS .....	20
การประเมินการไหลของผงยา .....	24
งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง .....	27
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย .....	30
3.1 สารเคมีและอุปกรณ์.....	31
3.2 การทดสอบการละลายของเคอร์คูมินในตัวทำละลายที่คัดเลือก .....	32
3.3 การเตรียมระบบก่อดิมัลชันด้วยตนเอง (SEDDS) ของเคอร์คูมิน .....	32
3.4 การวิเคราะห์ขนาดอนุภาคเมื่อกระจายตัวรับ SEDDS ของเคอร์คูมินในของเหลวตัวกลาง .....	35
3.5 การดูดซับตัวรับ SEDDS ของเคอร์คูมินบนสารดูดซับ .....	36
3.6 การวิเคราะห์ตัวรับ solid-SEDDS ของเคอร์คูมิน.....	37
ขนาดอนุภาคของหยดอิมัลชันที่เกิดขึ้นเมื่อกระจายตัวรับ solid-SEDDS ของเคอร์คูมินใน ของเหลวตัวกลาง .....	37
3.7 การทดสอบการละลายของตัวรับ solid-SEDDS ของเคอร์คูมิน.....	37

บทที่ 4 ผลการดำเนินการวิจัย.....	38
4.1 การทดสอบการละลายของเคอร์คูมินในตัวทำละลายที่คัดเลือก.....	38
4.2 การเตรียมระบบก่อดิมัลชันด้วยตนเอง (SEDDS) ของเคอร์คูมิน .....	40
4.3 การวิเคราะห์ขนาดอนุภาคเมื่อกระจายตัวรับ SEDDS ของเคอร์คูมินในของเหลวตัวกลาง .....	45
4.4 การดูดซับตัวรับ SEDDS ของเคอร์คูมินบนสารดูดซับ.....	49
4.5 การวิเคราะห์ระบบ solid SEDDS ของเคอร์คูมิน.....	52
การวัดขนาดอนุภาคของหยดอิมัลชันเมื่อนำระบบ solid SEDDS ไปกระจายในของเหลว ตัวกลาง .....	52
4.6 การทดสอบการละลายของระบบ solid SEDDS ของเคอร์คูมิน.....	54
บทที่ 5 อภิปรายและสรุปผล.....	62
บรรณานุกรม.....	72
ประวัติผู้เขียน.....	86

## สารบัญตาราง

หน้า

ตาราง 1 ลักษณะของระบบก่อดิมัลชันด้วยตนเองของ Myritol <sup>®</sup> 318:polysorbate 80:PG .....	43
ตาราง 2 ลักษณะของระบบก่อดิมัลชันด้วยตนเองของ olive oil:polysorbate 80:PG .....	44
ตาราง 3 ขนาดอนุภาค (mean $\pm$ SD)และค่าการกระจายขนาดอนุภาค (polydispersity index, PDI $\pm$ SD) ของหยดอิมัลชันที่เกิดจากการกระจายระบบ SEDDS ของ Myritol <sup>®</sup> 318:polysorbate 80:PG ที่บรรจุเคอร์คูมิน 20 มิลลิกรัม ในน้ำปราศจากไอออนและของเหลวกระเพาะอาหารจำลอง (pH 1.2 SGF) .....	46
ตาราง 4 ขนาดอนุภาค ( $D_{4,3} \pm$ SD) และค่าการกระจายขนาดอนุภาค (polydispersity index, PDI $\pm$ SD) ของหยดอิมัลชันที่เกิดจากการกระจายระบบ SEDDS ของ olive oil : polysorbate 80 : PG ที่บรรจุเคอร์คูมิน 20 มิลลิกรัม ในน้ำปราศจากไอออนและของเหลวกระเพาะอาหารจำลอง (pH 1.2 SGF) .....	48
ตาราง 5 ความสามารถในการดูดซับของสารดูดซับ (adsorbent) ต่อระบบ SEDDS และความสามารถในการไหลของระบบก่อดิมัลชันด้วยตนเองรูปแบบของแข็ง (solid SEDDS) .....	51
ตาราง 6 ขนาดอนุภาค (mean $\pm$ SD)และค่าการกระจายของขนาดหยดอิมัลชัน (PDI $\pm$ SD) ที่เกิดจากการกระจายระบบ solid SEDDS ในน้ำปราศจากไอออนและของเหลวกระเพาะอาหารจำลอง (SGF) .....	53
ตาราง 7 การละลายของเคอร์คูมินจากระบบ solid SEDDS ของ Myritol <sup>®</sup> 318 : polysorbate 80 : PG ที่อัตราส่วน 1:8:1 โดยน้ำหนัก ที่ดูดซับบนสารดูดซับต่างชนิดกันในของเหลวกระเพาะอาหารจำลอง (pH 1.2) .....	55
ตาราง 8 การละลายของเคอร์คูมินจากระบบ solid SEDDS ของ Myritol <sup>®</sup> 318 : polysorbate 80 : PG ที่อัตราส่วน 3:5:2 โดยน้ำหนัก ที่ดูดซับบนสารดูดซับต่างชนิดกันในของเหลวกระเพาะอาหารจำลอง (pH 1.2) .....	56
ตาราง 9 การละลายของเคอร์คูมินจากระบบ solid SEDDS ของ olive oil : polysorbate 80 : PG ที่อัตราส่วน 5:4:1 โดยน้ำหนัก ที่ดูดซับบนสารดูดซับต่างชนิดกันในของเหลวกระเพาะอาหารจำลอง (pH 1.2) .....	57

ตาราง 10 การละลายของเคอร์คูมินจากระบบ solid SEDDS ของ Myritol<sup>®</sup> 318 : polysorbate 80 : PG ที่อัตราส่วน 1:8:1 โดยน้ำหนัก ที่ดูดซับบน lactose monohydrate ใน phosphate buffer (pH 6.8) เปรียบเทียบกับผลการทดสอบในของเหลวกระเพาะอาหารจำลอง (pH 1.2).....58



## สารบัญรูปภาพ

	หน้า
ภาพประกอบ 1 ลักษณะทางพฤกษศาสตร์ของขมิ้นชัน.....	7
ภาพประกอบ 2 โครงสร้างโมเลกุลของเคอร์คูมิน.....	9
ภาพประกอบ 3 ตัวอย่างการศึกษาโดยใช้แผนภาพไตรภาคเทียม (pseudoternary phase diagram) .....	12
ภาพประกอบ 4 โครงสร้างโมเลกุลของ polysorbate 80 .....	15
ภาพประกอบ 5 การจัดเรียงโครงสร้างของสารรูปแบบของแข็ง .....	17
ภาพประกอบ 6 Diffractograms ของผงยาในรูปแบบของแข็ง.....	18
ภาพประกอบ 7 การจัดเรียงโครงสร้างภายในของของแข็งรูปผลึกและรูปอสัณฐาน.....	19
ภาพประกอบ 8 Differential Scanning Calorimeter .....	21
ภาพประกอบ 9 Photon Correlation Spectroscopy.....	22
ภาพประกอบ 10 Scanning Electron Microscope.....	23
ภาพประกอบ 11 X-ray diffractometry (XRD).....	24
ภาพประกอบ 12 เครื่องเคาะผงยา (tapping apparatus).....	26
ภาพประกอบ 13 แผนภาพไตรภาคเทียมสำหรับเตรียมตำรับ SEDDS ของเคอร์คูมินที่ใช้ Myritol <sup>®</sup> 318 เป็นน้ำมัน (แกนแสดงร้อยละโดยน้ำหนักของส่วนประกอบแต่ละชนิด).....	33
ภาพประกอบ 14 แผนภาพไตรภาคเทียมสำหรับเตรียมตำรับ SEDDS ของเคอร์คูมินที่ใช้ olive oil เป็นน้ำมัน (แกนแสดงร้อยละโดยน้ำหนักของส่วนประกอบแต่ละชนิด) .....	34
ภาพประกอบ 15 การละลายของเคอร์คูมินในน้ำมัน สารลดแรงตึงผิวและตัวทำละลายร่วม .....	39
ภาพประกอบ 16 แผนภาพไตรภาคเทียมของระบบก่อกิมล์ชันด้วยตนเองที่ประกอบด้วย Myritol <sup>®</sup> 318 : polysorbate 80 : PG.....	41
ภาพประกอบ 17 แผนภาพไตรภาคเทียมของระบบก่อกิมล์ชันด้วยตนเองที่ประกอบด้วย olive oil : polysorbate 80 : PG .....	42

ภาพประกอบ 18 การละลายของเคอร์คูมินจากระบบ solid SEDDS ของ Myritol<sup>®</sup> 318 :  
 polysorbate 80 : PG ในของเหลวเฉพาะอาหารจำลองเปรียบเทียบกับ intact curcumin ..... 59

ภาพประกอบ 19 การละลายของเคอร์คูมินจากระบบ solid SEDDS ของ olive oil : polysorbate  
 80 : PG (5:4:1) ในของเหลวเฉพาะอาหารจำลองเปรียบเทียบกับ intact curcumin ..... 60

ภาพประกอบ 20 การละลายของเคอร์คูมินจากระบบ solid SEDDS ของ Myritol<sup>®</sup> 318 :  
 polysorbate 80 : PG ที่อัตราส่วน 1:8:1 โดยน้ำหนัก ที่ดูดซับบน lactose monohydrate ใน  
 phosphate buffer (pH 6.8) เปรียบเทียบกับผลการทดสอบในของเหลวเฉพาะอาหารจำลอง  
 (pH 1.2)..... 61



## บทที่ 1

### บทนำ

#### ภูมิหลังและที่มาของการวิจัย

สารสำคัญที่พบในเหง้าของขมิ้นชัน (*Curcuma longa* Linn.) ประกอบไปด้วยสารกลุ่มเคอร์คูมินอยด์และน้ำมันหอมระเหย (volatile oils) เป็นหลัก (Nelson et al., 2017) โดยสารในกลุ่มเคอร์คูมินอยด์มี 3 ชนิดหลัก ได้แก่ เคอร์คูมิน (curcumin) พบร้อยละ 80 ดีเมทอกซีเคอร์คูมิน (demethoxycurcumin) พบร้อยละ 15 และบิสดีเมทอกซีเคอร์คูมิน (bisdemethoxycurcumin) พบร้อยละ 2 (Rolfe, Mackonochie, Mills, & McLennan, 2020) เคอร์คูมินมีลักษณะเป็นผงสีเหลืองสว่าง เป็นสารในกลุ่ม polyphenolic compound (Kocaadam & Şanlıer, 2017) เมื่อพิจารณาโครงสร้างของเคอร์คูมินพบว่ามีสมบัติ keto-enol tautomerism กล่าวคือหมู่คาร์บอนิลสามารถเปลี่ยนเป็นหมู่ไฮดรอกซิลได้เมื่ออยู่ในสภาวะของสารละลายที่มีความเป็นกรดต่างแตกต่างกัน (Monya, 2017) มีการวิจัยพบว่าเคอร์คูมินมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลากหลาย มีสมบัติในการรักษาบาดแผล ยับยั้งเชื้อจุลินทรีย์ มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ (Chumchuen, 2020b) มีสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่มีประสิทธิภาพ รวมทั้งสามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งได้ (Khan, Ali, Shah, Shah, & Yasinzai, 2019) ดังนั้นเคอร์คูมินจึงถูกนำมาใช้ประโยชน์ทั้งทางด้านอาหาร เครื่องสำอาง ยารักษาโรค และมีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับเคอร์คูมินอย่างต่อเนื่อง

การแบ่งกลุ่มตามระบบชีวเภสัชศาสตร์ (biopharmaceutic classification system; BCS) ได้จัดให้เคอร์คูมินอยู่ใน BCS กลุ่มที่ 4 คือมีการละลายและการดูดซึมผ่านทางเดินอาหารต่ำ โดยมีความสามารถในการละลายในน้ำน้อยกว่า 0.6 µg/mL และถูกดูดซึมผ่านลำไส้เล็กได้น้อย จึงทำให้มีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ต่ำ นอกจากนี้หากพิจารณาตามโครงสร้างพบว่าหมู่ carbonyl ไม่สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนกับน้ำได้ จึงไม่ละลายน้ำ นอกจากนี้เคอร์คูมินยังมีปัญหาเรื่องการเสื่อมสภาพได้เมื่อสัมผัสแสง สภาวะที่เป็นต่าง และความร้อน (Gosangari & Dyakonov, 2013) มีการศึกษาพบว่าเคอร์คูมินละลายได้ดีในสภาวะที่เป็นต่างและละลายได้น้อยในสภาวะที่เป็นกรดและกลาง (S. Wang, Li, Peng, & Ba, 2017) ตัวทำละลายที่สามารถทำละลายเคอร์คูมินได้ เช่น acetone, methanol และน้ำมันบางชนิด (Watcharin, Wanitchayadamkerng, & Thao, 2017)

เทคนิคการเพิ่มการละลายของตัวยาที่ละลายน้ำยากในปัจจุบันมีหลายวิธี อาทิเช่น การสังเคราะห์ตัวยาให้อยู่ในรูปเกลือ ซึ่งมีข้อเสียคือตัวยาอาจเกิดปฏิกิริยาย้อนกลับมาอยู่ในรูปเดิมเมื่ออยู่ในสภาวะกรดต่างที่ไม่เหมาะสม ทำให้ตัวยาเกิดการตกตะกอนในระบบทางเดินอาหารได้ (R. Tang & Zhou, 2016) การเตรียมระบบกระจายตัวของแข็ง (solid dispersion) ซึ่งเป็นกระบวนการกระจายตัวยาในพอลิเมอร์ที่ละลายน้ำได้ดี โดยต้องใช้ตัวทำละลายอินทรีย์หรือใช้ความร้อนในการเตรียม ซึ่งอาจส่งผลกับความคงสภาพของตัวยาได้ นอกจากนี้ยังสามารถเพิ่มการละลายของตัวยาโดยการลดขนาดอนุภาคของผงยาซึ่งช่วยเพิ่มพื้นที่ผิวสัมผัส ทำให้ตัวยาละลายได้ดีขึ้น แต่ต้องใช้อุปกรณ์ลดขนาดที่มีประสิทธิภาพเพียงพอ (B. Tang, Cheng, Gu, & Xu, 2008) (Gonçalves et al., 2018) (Ujhelyi et al., 2018)

ปัจจุบันได้มีการประยุกต์ใช้น้ำมันเพื่อช่วยเพิ่มการละลายของตัวยาที่ละลายน้ำยาก ประกอบกับที่พบว่าเคอร์คูมินสามารถละลายได้ในน้ำมันบางชนิด ซึ่งเป็นตัวทำละลายที่มีขั้วต่ำ จึงมีเทคนิคการเพิ่มการละลายที่น่าสนใจอีกวิธีหนึ่งคือการเตรียมเป็นระบบก่อกอิมัลชันด้วยตนเอง (Self-Emulsifying Drug Delivery System, SEDDS) ซึ่งระบบประกอบด้วยตัวยาสำคัญที่ละลายในน้ำมันผสมอยู่กับสารลดแรงตึงผิวและสารลดแรงตึงผิวร่วม เมื่อระบบ SEDDS สัมผัสกับของเหลวในทางเดินอาหารจะเกิดเป็นหยดอิมัลชันขนาดเล็กชนิดน้ำมันกระจายในน้ำ (oil in water emulsion) ทำให้ตัวยาสามารถละลายได้อย่างรวดเร็วและหยดอิมัลชันที่มีอนุภาคขนาดเล็กยังพร้อมถูกดูดซึมผ่านระบบทางเดินอาหารได้ทันที (Vasconcelos, Marques, & Sarmiento, 2018) (Rohrer, ZupanČič, Hetenyi, Kurpiers, & Bernkop-Schnuerch, 2018) โดยทั่วไประบบ SEDDS มีลักษณะเป็นของเหลว ซึ่งมีการใช้เทคนิคอื่นเพิ่มเติมเพื่อให้ระบบสามารถนำไปใช้ได้สะดวกและมีความคงสภาพของตัวยาดีขึ้น เช่น การเปลี่ยนให้ระบบอยู่ในรูปของแข็งโดยการพ่นแห้งร่วมกับตัวพาของแข็ง การปรับผสมระบบ SEDDS กับสารดูดซับ (Mandić, Pobirk, Vrečer, & Gašperlin, 2017) (Kazi, Al-Qarni, & Alanazi, 2017)

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อเพิ่มการละลายของเคอร์คูมินโดยการเตรียมเป็นระบบก่อกอิมัลชันด้วยตนเองที่ดูดซับบนสารดูดซับ

เพื่อศึกษาผลของชนิดของน้ำมันที่มีต่อสมบัติทางกายภาพและการละลายของเคอร์คูมินจากระบบก่อกอิมัลชันด้วยตนเอง



เพื่อศึกษาผลของชนิดของสารดูดซับที่มีต่อสมบัติทางกายภาพ ความคงสภาพและการละลายของเคอร์คูมินจากระบบก่อกอิมัลชันด้วยตนเองที่ดูดซับบนสารดูดซับ

### ความสำคัญของการวิจัย

ตัวยาที่ละลายน้ำยากอาจส่งผลให้การรักษาไม่เกิดประสิทธิภาพเท่าที่ควร ส่งผลให้ต้องใช้ปริมาณยาในแต่ละครั้งมากขึ้น ในกรณีตัวยาที่พัฒนามาจากสมุนไพร สารสำคัญในสมุนไพรส่วนใหญ่เป็นสารที่ละลายน้ำได้ยากอีกทั้งยังมีปริมาณน้อย ทำให้การบริโภคยาสมุนไพรแต่ละครั้งต้องบริโภคปริมาณมาก ส่งผลต่อความสามารถในการบริหารยาและความร่วมมือในการใช้ยา (patient compliance) ของผู้ป่วย ขมิ้นชันเป็นหนึ่งในสมุนไพรที่นิยมรับประทานอย่างมาก เนื่องจากมีข้อมูลกล่าวถึงสรรพคุณที่หลากหลายโดยเฉพาะสรรพคุณที่เกี่ยวข้องกับโรคหรือความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร เช่น ท้องอืด แผลในกระเพาะอาหาร ซึ่งเคอร์คูมิน เป็นสารสำคัญที่พบเป็นหลักในขมิ้นชันและจากการศึกษาพบว่าเคอร์คูมินมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่หลากหลาย ทั้งฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ ฤทธิ์ต้านการอักเสบ รวมถึงฤทธิ์การต้านการเติบโตของเซลล์มะเร็ง (Alsamydai & Jaber, 2018) แต่ข้อจำกัดสำคัญอย่างหนึ่งของเคอร์คูมินคือมีความสามารถในการละลายน้ำที่ต่ำมากและเสื่อมสลายได้ง่ายเมื่อสัมผัสกับแสงและสภาวะที่เป็นด่าง ซึ่งมีผลทำให้การนำเคอร์คูมินไปเตรียมเป็นตำรับยาและใช้ให้เกิดประโยชน์สูงสุดนั้นทำได้ยาก จากข้อจำกัดดังกล่าวทำให้มีผู้วิจัยจำนวนมากทำวิจัยเกี่ยวกับการเพิ่มความสามารถในการละลายของเคอร์คูมินควบคู่ไปกับการวิจัยเพื่อเพิ่มความคงสภาพของเคอร์คูมิน ซึ่งในการวิจัยครั้งนี้ได้ประยุกต์เทคนิคการเพิ่มความสามารถในการละลายโดยใช้ระบบก่อกอิมัลชันด้วยตนเอง (self-emulsifying drug delivery system, SEDDS) ร่วมกับการนำระบบดังกล่าวไปดูดซับบนสารดูดซับโดยประสงค์ให้ได้ผลิตภัณฑ์รูปแบบของแข็งซึ่งสามารถนำไปเตรียมเป็นตำรับยาในรูปแบบของแข็งอย่างยาเม็ดและแคปซูลต่อไปได้ อีกทั้งคาดหมายว่าเคอร์คูมินในระบบ SEDDS ที่ถูกดูดซับบนสารดูดซับนั้นมีความคงสภาพดีเทียบเท่ากับเคอร์คูมินในระบบ SEDDS รูปแบบของเหลว

### ขอบเขตการวิจัย

การเพิ่มการละลายของเคอร์คูมินโดยการเตรียมเป็นระบบก่อกอิมัลชันด้วยตนเอง (self-emulsifying drug delivery system, SEDDS) ทำโดยให้เคอร์คูมินละลายในส่วนผสมของน้ำมัน สารลดแรงตึงผิวและตัวทำละลายร่วมในอัตราส่วนที่แตกต่างกัน ทั้งนี้ได้ทำการศึกษาน้ำมันที่ใช้ต่างกัน 2 ชนิด ซึ่งออกแบบการทดลองโดยใช้แผนภาพไตรภาค (pseudoternary phase diagram) จากนั้นคัดเลือกอัตราส่วนที่ทำให้ได้ระบบที่มีสมบัติทางกายภาพที่เหมาะสมและเมื่อกระจายในน้ำแล้วได้หยดอิมัลชันที่มีขนาดเล็กมาทำการดูดซับบนสารดูดซับ (adsorbent) โดย

ทำการศึกษากับสารดูดซับที่แตกต่างกัน 4 ชนิด แล้วทำการวิเคราะห์สมบัติทางกายภาพ ได้แก่ ลักษณะภายนอก ลักษณะทางสัณฐานวิทยา ขนาดอนุภาคของหยดอิมัลชันเมื่อกระจายระบบ SEDDS ในน้ำและในของเหลวกระเพาะอาหารจำลอง และความสามารถในการละลายของเคอร์คูมินจากระบบดังกล่าว โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบกับระบบก่อิมัลชันด้วยตนเองรูปแบบของเหลวและผงเคอร์คูมินตั้งต้น (intact curcumin powder)

### ตัวแปรต้น

- ชนิดของน้ำมัน ได้แก่ caprylic capric triglyceride และ olive oil
- ชนิดของสารดูดซับ ได้แก่ colloidal silicon dioxide, lactose monohydrate, calcium carbonate และ dibasic calcium phosphate

### ตัวแปรตาม

- ขนาดหยดอิมัลชันเมื่อกระจายระบบ SEDDS ในน้ำและในของเหลวกระเพาะอาหารจำลอง
- อัตราการละลายของเคอร์คูมินจากระบบ SEDDS ที่ดูดซับบนสารดูดซับ

### การวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติเชิงพรรณนาใช้ในการหาค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดของหยดอิมัลชันเมื่อกระจายระบบ SEDDS ในน้ำปราศจากไออนและในของเหลวกระเพาะอาหารจำลอง

สถิติเชิงอนุมานใช้ independent sample t-test และ Analysis of Variance (ANOVA) ในการวิเคราะห์เปรียบเทียบนัยสำคัญของความแตกต่างของความสามารถในการละลายระหว่างระบบ solid SEDDS ที่ดูดซับบนสารดูดซับต่างชนิดกันกับผงเคอร์คูมินตั้งต้น

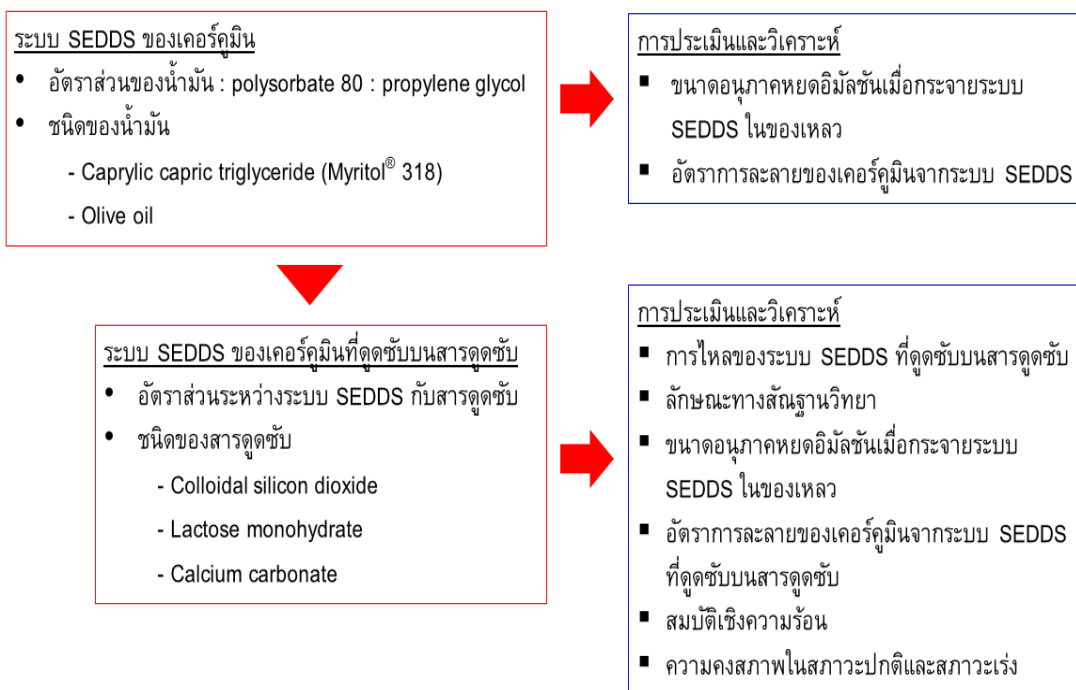
## นิยามศัพท์เฉพาะ

Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS) หรือระบบก่อกอิมัลชันด้วยตนเอง เป็นวิธีการนำส่งตัวยาเข้าสู่ร่างกายโดยให้ตัวยาละลายในส่วนผสมของน้ำมันและสารลดแรงตึงผิว เมื่อนำส่งเข้าสู่ร่างกายและสัมผัสกับของเหลวในร่างกายจะเกิดเป็นหยดอิมัลชันขนาดเล็กที่พร้อม ถูกดูดซึมและสามารถเพิ่มการละลายของตัวยาได้

แผนภูมิไตรภาค (ternary phase diagram) คือแผนภาพสามเหลี่ยมที่แสดงอัตราส่วนของสารผสม 3 ชนิด โดยกำหนดให้ผลรวมของสารทั้ง 3 ชนิดเท่ากับ 100 ส่วน สามารถใช้ในการ ออกแบบการทดลองระบบที่ประกอบด้วยสาร 3 ชนิด เช่น ระบบก่อกอิมัลชันด้วยตนเอง (SEDDS) การเพิ่มการละลายด้วยสารช่วยละลาย (solubilization)

สารดูดซับ (adsorbent) เป็นของแข็งที่มีลักษณะเป็นผงขนาดเล็กละเอียดที่ใช้ในการดูดซับของเหลว

## กรอบแนวคิดในงานวิจัย



### สมมติฐานการวิจัย

- เคอร์คูมินที่เตรียมเป็นระบบ SEDDS มีอัตราการละลายที่ดีกว่าเคอร์คูมินตั้งต้น
- ระบบ SEDDS ของเคอร์คูมินที่เตรียมจากน้ำมันต่างชนิดกันมีสมบัติทางกายภาพและอัตราการละลายของเคอร์คูมินที่ต่างกัน
- ระบบ SEDDS ของเคอร์คูมินที่ดูดซับบนสารดูดซับมีอัตราการละลายของเคอร์คูมินไม่แตกต่างจากระบบ SEDDS ของเคอร์คูมินรูปแบบของเหลว
- ระบบ SEDDS ของเคอร์คูมินที่ดูดซับบนสารดูดซับมีความคงสภาพเมื่อเก็บในสภาวะปกติและสภาวะเร่งในระยะเวลาที่กำหนด

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- สามารถเพิ่มอัตราการละลายของเคอร์คูมินได้โดยการเตรียมเป็นระบบก่อกอิมัลชันด้วยตนเองที่ดูดซับบนสารดูดซับ
- ทราบถึงชนิดของน้ำมันและสารดูดซับที่เหมาะสมสำหรับการเตรียมระบบก่อกอิมัลชันด้วยตนเองที่ดูดซับบนสารดูดซับของเคอร์คูมิน
- สามารถประยุกต์หลักการในการเตรียมเป็นระบบก่อกอิมัลชันด้วยตนเองเพื่อใช้เป็นแนวทางในการเพิ่มอัตราการละลายของตัวยาอื่นที่มีปัญหาการละลายได้

## บทที่ 2

### แนวคิด ทฤษฎี และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### ข้อมูลทั่วไป ลักษณะทางพฤกษศาสตร์ของขมิ้นชัน

ขมิ้นชัน (turmeric, *Curcuma longa*) อาจเรียกว่าขี้มิ้นหรือขมิ้นหยวก จัดอยู่ในวงศ์ขิง Zingiberaceae เป็นพืชล้มลุก มีเหง้า (rhizome) อยู่ใต้ดิน ลักษณะภายนอกเป็นรอยบากเรียงตามแนวนอนคล้ายนิ้วมือ เนื้อภายในเป็นสีเหลืองส้มออกน้ำตาล (Nair, 2019) มีกลิ่นเฉพาะตัว ลำต้นเรียวยาวเป็นกลีบสีเขียวอ่อน ใบเดี่ยว เส้นกลางใบสีน้ำตาลเข้มถึงแดง ดอกช่อแทงออกจากเหง้า กลีบดอกสีเหลืองอ่อน (Debjit Bhowmik, Kumar, Chandira, & Jayakar, 2009) ใบประดับสีเขียวอ่อน ดอกและผลมีรูปกลมสีเขียวถึงชมพู ภาพประกอบที่ 1 (Sahebkar, 2016)



ภาพประกอบ 1 ลักษณะทางพฤกษศาสตร์ของขมิ้นชัน

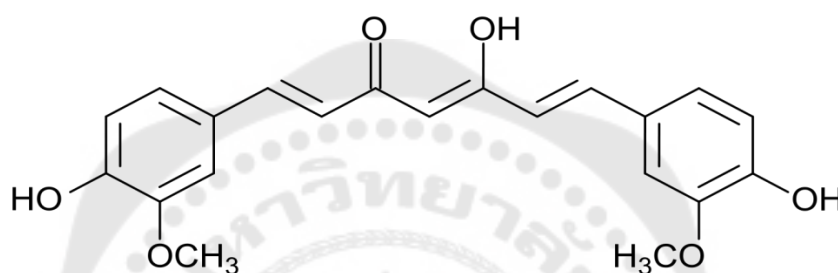
ที่มา: Wikipedia สารานุกรมเสรี. (2020: Online).

### สารสำคัญของขมิ้นชันและสรรพคุณ

สารสำคัญที่พบในเหง้าของขมิ้นชันประกอบไปด้วยสารกลุ่มเคอร์คูมินอยด์ (curcuminoids) และน้ำมันหอมระเหย (volatile oils) (S. Li et al., 2011) โดยสารสำคัญในกลุ่มเคอร์คูมินอยด์ประกอบด้วยเคอร์คูมิน (curcumin) ร้อยละ 80 ดีเมทอกซีเคอร์คูมิน (demethoxycurcumin) ร้อยละ 15 และบิสดีเมทอกซีเคอร์คูมิน (bisdemethoxycurcumin) ร้อยละ 2 ส่วนน้ำมันหอมระเหยที่พบเป็นหลัก ได้แก่ ทูเมอร์อน (tumerone) พบร้อยละ 23 (Niu, Wu, Mao, & Yang, 2013) (Indira Priyadarsini, 2013)

เคอร์คูมินมีสูตรโมเลกุลเป็น  $C_{21}H_{20}O_6$  (ภาพประกอบ 2) น้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 368.39 g/mol มีชื่อตามโครงสร้างเคมีว่า (1E,6E)-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)hepta-1,6-diene-3,5-dione (Tønnesen, Másson, & Loftsson, 2002) มีจุดหลอมเหลวที่ประมาณ 175 องศาเซลเซียส (Bhatia et al., 2016) ละลายได้น้อยในตัวทำละลายอินทรีย์ (W.-H. Lee et al., 2013) เช่น เมทานอล ไม่ละลายในน้ำ (Tapal & Tikku, 2012) ละลายได้บ้างในสภาวะเป็นกรดและกลาง (Manju & Sreenivasan, 2011) แต่จะเสื่อมสภาพเมื่ออยู่ในสภาวะที่เป็นด่างโดยเฉพาะเมื่อมีค่า pH มากกว่า 8 การเสื่อมสลายของเคอร์คูมินจะเกิดที่ตำแหน่งฟีนอลิก (phenolic) โดยปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสในด่าง (alkaline hydrolysis) เกิดเป็น trans-6-(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)-2,4-dioxo-5-hexanal, ferulaldehyde, ferulic acid, feruloyl methane และ vanillin ทั้งนี้อาจสังเกตการเสื่อมสลายของเคอร์คูมินได้จากการที่เคอร์คูมินเปลี่ยนสีเป็นสีน้ำตาลเข้ม (dark brown) ซึ่งคาดว่าเกิดจากการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นที่ตำแหน่งของหมู่คีโตน (ketone) แต่ยังไม่สามารถอธิบายปฏิกิริยาที่ชัดเจนได้ นอกจากนี้มีรายงานว่าเคอร์คูมินสามารถละลายได้ในน้ำมันบางชนิด รวมทั้งในเซลล์ของมนุษย์ (Kavirayani Indira Priyadarsini, 2014) (Kadota et al., 2016) (K Indira Priyadarsini, 2009) อย่างไรก็ตามมีการศึกษาพบว่าในสภาวะที่มีค่า pH สูงขึ้นจะทำให้สารเคอร์คูมินละลายได้เพิ่มมากขึ้นเป็นเพราะโครงสร้างเปลี่ยนให้มีความชอบน้ำมากขึ้น (Zheng & McClements, 2020) (Cheng et al., 2017) (Cabrera-Trujillo, Sotelo-Díaz, & Quintanilla-Carvajal, 2016) (Zheng, Zhang, Peng, & McClements, 2019) นอกจากนี้เคอร์คูมินยังปรากฏค่าคงที่การแตกตัว (Dissociation constant: pKa) 3 ค่า เท่ากับ 7.8, 8.5 และ 9.0 (Zebib, Mouloungui, & Noirot, 2010) แสดงว่าสารดังกล่าวมีสมบัติในการแตกตัวได้น้อย อาจเป็นไปได้ว่าเคอร์คูมินมีสมบัติเป็นกรดอ่อน (weak acid) (Ilyas, Kim, & Srivastava, 2020)

เคอร์คูมินมีลักษณะเป็นผงสีเหลืองสว่างถึงส้มแดง จัดเป็นสารในกลุ่ม polyphenolic compound เมื่อพิจารณาโครงสร้างของเคอร์คูมินพบว่ามีลักษณะเป็น keto-enol tautomerism กล่าวคือเป็นโครงสร้างที่ประกอบไปด้วยหมู่คาร์บอนิลที่สามารถเปลี่ยนเป็นหมู่ไฮดรอกซิลได้ (Das, Kasoju, & Bora, 2010) (Basniwal, Buttar, Jain, & Jain, 2011) เมื่ออยู่ในสภาวะความเป็นกรดต่างที่แตกต่างกัน (Thongnopkoon et al., 2018) ภาพประกอบ 2 แสดงโครงสร้างโมเลกุลของเคอร์คูมินรูปอินอล (enol form)



ภาพประกอบ 2 โครงสร้างโมเลกุลของเคอร์คูมิน  
ที่มา: Wikipedia สารานุกรมเสรี. (2019: Online).

### เภสัชวิทยาของเคอร์คูมิน

เคอร์คูมินมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่หลากหลาย ตัวอย่างเช่น การลดอาการอักเสบ โดยการรับประทานเคอร์คูมินปริมาณ 1,200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ติดต่อกันเป็นเวลา 2 สัปดาห์จะสามารถลดการหลั่งสารโปรสตาแกลนดิน (prostaglandin) (Menon & Sudheer, 2007) ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทที่ทำให้เกิดอาการอักเสบ (Henrotin et al., 2013) เคอร์คูมินสามารถต้านอนุมูลอิสระได้โดยมีสมบัติในการแย่งจับอิเล็กตรอนของอนุมูลอิสระ (free radicals) ทำให้อนุมูลอิสระไม่สามารถเกิดปฏิกิริยาแบบลูกโซ่ได้ (Ak & Gülçin, 2008)

เคอร์คูมินแสดงฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเมื่อทดลองในหลอดทดลองโดยพบว่าเคอร์คูมินสามารถยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 ที่ระดับความเข้มข้น 88 ไมโครโมล (Chumchuen, 2020a; S. C. Gupta et al., 2011)

เคอร์คูมินสามารถกำจัดธาตุเหล็กในผู้ป่วยธาลัสซีเมียได้โดยพบว่าเคอร์คูมินมีสมบัติในการไปจับกับ transferrin ในพลาสมาของผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดเบต้าให้ไปอยู่ในรูป non-transferrin bound iron (NTBI) (Mohammadi et al., 2018)

เคอร์คูมินสามารถเพิ่มภูมิคุ้มกันในการป้องกันการเกิดอัลไซเมอร์ มีงานวิจัยทางคลินิกพบว่าได้ทำการเจาะเลือดผู้ป่วยจำนวน 10 คนและแยกนำ macrophage ออกจากเลือดพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับเคอร์คูมินวันละ 100 มิลลิกรัม 3 ครั้ง ติดต่อกันเป็นเวลา 2 สัปดาห์ใน macrophage สามารถทำลาย amyloid protein ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับเคอร์คูมิน (M. Tang & Taghibiglou, 2017)

เคอร์คูมินแสดงฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อมาลาเรีย (*P. Falciparum*) ได้ โดยการวิจัยในหนูพบว่าเมื่อให้เคอร์คูมินทางปากครั้งละ 5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ติดต่อกัน 2 สัปดาห์ สามารถลดปริมาณเชื้อมาลาเรียได้ถึงร้อยละ 85 (Oglah, Mustafa, Bashir, Jasim, & Mustafa, 2020) (Chakrabarti, Rawat, Cooke, Coppel, & Patankar, 2013)

### เทคนิคการเพิ่มการละลายสำหรับตัวยาที่ละลายน้ำยาก

**การใช้ตัวทำละลายร่วม (cosolvent)** ตัวทำละลายร่วมมีหน้าที่ลดความมีขั้ว (polarity) หรือค่าคงที่ไดอิเล็กตริก (dielectric constant) ของตัวทำละลายที่มีขั้วสูง เช่น น้ำ ให้มีขั้วต่ำลงเพื่อละลายตัวยาที่มีขั้วต่ำได้ โดยส่วนมากตัวทำละลายที่ใช้ในยาละลายน้ำยากมักมีสมบัติเป็นตัวทำละลายแบบกึ่งมีขั้ว (semi-polar solvent) (สถาพร, 2549) (ชุตินา, 2561) เช่น เอทานอล โพรพานอลีน ไกลคอล กลีเซอริน โดยการเลือกใช้ตัวทำละลายร่วมต้องพิจารณาว่าไม่เป็นพิษต่อร่างกาย ไม่ทำให้ตำรับมีความหนืดมากเกินไปและควรใช้ตัวทำละลายร่วมในปริมาณน้อยที่สุดที่สามารถละลายตัวยาสำคัญได้ (Jouyban, 2008)

**การใช้สารลดแรงตึงผิว (micellar solubilization)** ต้องใช้สารลดแรงตึงผิวในปริมาณที่มีความเข้มข้นมากกว่าค่าความเข้มข้นวิกฤตไมเซลล์ (critical micelle concentration, CMC) ของสารลดแรงตึงผิวนั้น และต้องเข้ากันได้ (compatible) (Rangel-Yagui, Pessoa Jr, & Tavares, 2005) กับตัวยาในตำรับ ประสิทธิภาพของสารลดแรงตึงผิวบางชนิดขึ้นกับปัจจัยในการเตรียมตำรับ ตัวอย่างเช่น Cetomacrogol® เป็นสารลดแรงตึงผิวชนิดไม่มีประจุที่ใช้เป็นตัวทำละลายไฮโดรฟิลิก ประสิทธิภาพการทำละลายจะดีขึ้นเมื่อมีการเพิ่มอนุหนุมิ (Sailaja, Suhasini, Kumar, & Gandhi, 2003)

**ระบบกระจายตัวของแข็ง (solid dispersion)** เป็นการกระจายตัวยาสำคัญที่ละลายน้ำได้น้อยในตัวพาของแข็ง (solid carrier) ที่มีสมบัติละลายน้ำได้ดีซึ่งส่วนใหญ่นิยมใช้พอลิเมอร์ที่ละลายน้ำได้ดี (hydrophilic polymers) เป็นตัวพา (Chiou & Riegelman, 1971) การเตรียมระบบกระจายตัวของแข็งต้องใช้ตัวทำละลายอินทรีย์หรือใช้ความร้อนเพื่อทำละลายหรือหลอมตัว

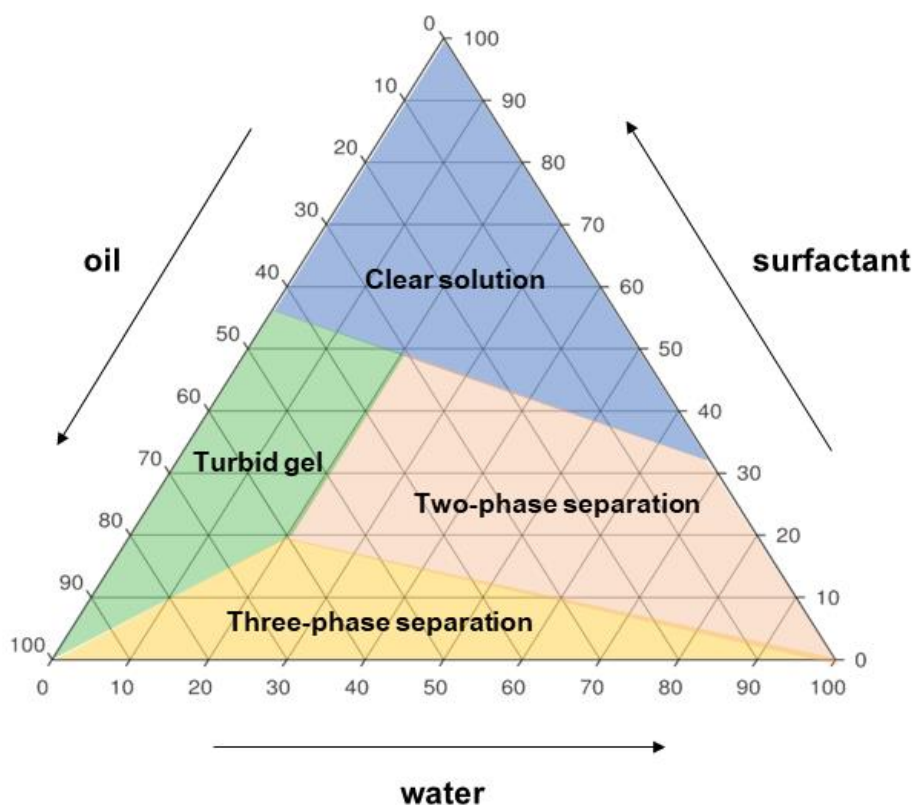


ยาให้ผสมเป็นเนื้อเดียวกันกับตัวพา (S. Singh, Baghel, & Yadav, 2011) ทำให้มีข้อจำกัดเกี่ยวข้องกับต้นทุนและความปลอดภัยของตัวทำละลายอินทรีย์ที่ใช้ รวมทั้งความไม่คงสภาพของตัวยาเมื่อสัมผัสกับความชื้นสูงด้วย (ฐิติรักษ์, 2558) (Huang & Dai, 2014)

### **ระบบก่อดิมัลชันด้วยตนเอง (self-emulsifying drug delivery systems, SEDDS)**

ระบบ SEDDS เป็นเทคนิคหนึ่งซึ่งช่วยเพิ่มการละลายของตัวยาที่ละลายน้ำได้ยาก เป็นการละลายตัวยาสำคัญในน้ำมัน สารลดแรงตึงผิวและสารลดแรงตึงผิวร่วมหรือตัวทำละลายร่วมอื่นที่สามารถทำละลายตัวยาสำคัญในระบบได้ (Mishra et al., 2021) เมื่อระบบดังกล่าวสัมผัสกับของเหลวในร่างกายจะเกิดเป็นอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (oil in water emulsion) ซึ่งจะมีขนาดอนุภาคของหยดอิมัลชันที่แตกต่างกันไปตั้งแต่ระดับนาโนเมตรถึงไมโครเมตร (Lin et al., 2018) ขึ้นกับปัจจัยที่แตกต่างกันในการเตรียมโดยเฉพาะอัตราส่วนขององค์ประกอบที่ใช้ในระบบอนุภาคของหยดอิมัลชันที่มีขนาดเล็กทำให้ตัวยาที่อยู่ในหยดอิมัลชันนั้นละลายในของเหลวในทางเดินอาหารได้อย่างรวดเร็ว (Betageri, 2019) นอกจากนี้เมื่ออนุภาคของหยดอิมัลชันเคลื่อนที่ไปถึงระบบทางเดินอาหารและหยดอิมัลชันมีขนาดเล็กพอก็สามารถถูกดูดซึมผ่านผนังทางเดินอาหารและระบบน้ำเหลืองได้ทันที (วริษา, 2558) (Abdulkarim, Sharma, & Gumbleton, 2019) (Zhu, Ye, & Zhang, 2020) (N. Singh, Rai, & Bhattacharya, 2020)

การทำการศึกษาระบบ SEDDS สามารถทำการศึกษได้หลายวิธี เช่น การทำการออกแบบการทดลอง (design of experimental, DOE) ซึ่งเป็นการศึกษาผลของตัวแปรที่สนใจโดยใช้เฟกทอเรียลดีไซน์ (factorial design) (Akiladevi, Prakash, Biju, & Madumitha, 2020) ซึ่งสามารถทำการศึกษาทุกปัจจัยที่ต้องการได้อย่างครอบคลุม (Thorn & Urban, 2014) แต่มีข้อจำกัดในเรื่องการคำนวณที่ค่อนข้างซับซ้อน (Seto, Morizane, Ueno, Sato, & Onoue, 2018) นอกจากนี้อาจทำการศึกษาระบบ SEDDS โดยการให้แผนภาพไตรภาค (ternary phase diagram, TPD) ซึ่งเป็นการหาอัตราส่วนขององค์ประกอบในระบบที่เหมาะสมโดยใช้แผนภาพสามเหลี่ยมเป็นตัวกำหนดปริมาณของแต่ละองค์ประกอบและสามารถใช้แสดงผลการศึกษาได้สามารถอ่านผลการศึกษาได้ง่าย ไม่ซับซ้อน (N. Singh et al., 2020) (Lucia, Argudo, Guzmán, Rubio, & Ortega, 2017) อย่างไรก็ตามถ้าต้องการศึกษาให้ครบถ้วนทุกอัตราส่วนอาจต้องใช้ทรัพยากรจำนวนมาก (วราภรณ์, 2552) ตัวอย่างการศึกษาโดยใช้แผนภาพไตรภาคแสดงในภาพประกอบ 3



ภาพประกอบ 3 ตัวอย่างการศึกษาโดยใช้แผนภาพไตรภาคเทียม (pseudoternary phase diagram)

ระบบนำส่งยาโดยใช้ไขมันหรือน้ำมันเป็นส่วนประกอบสามารถแบ่งได้เป็น 4 ประเภทดังต่อไปนี้ (Yu et al., 2018)

ประเภทที่ 1 ระบบที่ใช้ไขมันหรือน้ำมันเป็นองค์ประกอบเดี่ยว ซึ่งการนำส่งยาดังระบบนี้จะให้หยดอิมัลชันที่เกิดขึ้นมีขนาดใหญ่ เพราะในระบบมีการใช้น้ำมันเพียงชนิดเดียวหรืออาจใช้น้ำมันหลายชนิดผสมร่วมกัน เพื่อใช้ในการเพิ่มการละลายของตัวยาสำคัญ นอกจากนี้ใช้ระบบการย่อยอาหารที่มีเกลือน้ำดี (bile salt) หรือฟอสโฟลิพิด (phospholipid) ในการลดแรงตึงผิวเพื่อทำให้ตัวยาละลายหรือกระจายในของเหลวในระบบทางเดินอาหารได้ และเหมาะกับตัวยาที่มีค่าสัมประสิทธิ์การแบ่งวัฏภาคของน้ำและน้ำมัน (partition coefficient) มากกว่า 4 (Kelidari et al., 2017) ซึ่งแสดงถึงความสามารถในการถูกดูดซึมผ่านเยื่อเมมเบรนในทางเดินอาหารได้ดี

ประเภทที่ 2 ระบบที่ผสมระหว่างไขมันหรือน้ำมันกับสารลดแรงตึงผิวที่ไม่ชอบน้ำ ระบบนี้ยังคงให้อนุภาคของหยดอิมัลชันที่มีขนาดอยู่ในช่วง 150-350 นาโนเมตร ระบบดังกล่าวใช้สารลดแรงตึงผิวมากกว่าร้อยละ 50 เพื่อให้เกิดอิมัลชันเมื่อสัมผัสกับของเหลวในกระเพาะอาหาร อย่างไรก็ตาม

ก็ตามปริมาณสารลดแรงตึงผิวที่มากอาจขัดขวางการเกิดอิมัลชันได้โดยการเกิดเป็น liquid crystalline gel ขึ้นแทน (ฤดีกร, 2561)

ประเภทที่ 3 เป็นระบบที่ประกอบด้วยไขมันหรือน้ำมัน สารลดแรงตึงผิวที่ชอบน้ำ และตัวทำละลายร่วม โดยอาจเพิ่มหรือลดปริมาณของไขมันหรือน้ำมันกับตัวทำละลายร่วมเป็นสัดส่วนกัน เป็นระบบที่ให้หยดอิมัลชันขนาดเล็ก

ประเภทที่ 4 เป็นระบบที่เป็นส่วนผสมของสารลดแรงตึงผิวชนิดชอบน้ำหรือไม่ชอบน้ำผสมกับตัวทำละลายร่วม โดยไม่มีส่วนประกอบของไขมันหรือน้ำมัน ขนาดอนุภาคที่เกิดขึ้นมีขนาดเล็กกว่า 50 นาโนเมตร

ข้อดีของการเตรียมระบบ SEDDS ของตัวยานอกเหนือจากการเพิ่มการละลายของตัวยาสำคัญได้แล้ว ยังสามารถลดการทำลายตัวยาสำคัญจากกรดในกระเพาะอาหารได้ เนื่องจากตัวยาสำคัญถูกห่อหุ้มด้วยไขมันหรือน้ำมัน จึงไม่สัมผัสกับกรดในกระเพาะอาหารโดยตรง นอกจากนี้ยังลดการถูกทำลายที่ตับ (first pass metabolism) เนื่องจากอนุภาคของหยदन้ำมันที่เกิดขึ้นจากการกระจายระบบ SEDDS ในของเหลวของทางเดินอาหารนั้นมีขนาดเล็กมากจนสามารถถูกดูดซึมผ่านระบบน้ำเหลืองได้ (Bhattacharya, 2020)

ข้อจำกัดอย่างหนึ่งของระบบ SEDDS เกิดจากการที่ระบบ SEDDS เดิมมีสถานะเป็นของเหลวที่มีส่วนประกอบของน้ำมัน ทำให้ต้องคิดหาวิธีการบรรจุหรือเตรียมเป็นรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่สามารถนำไปใช้ได้สะดวกขึ้น นอกจากนี้เภสัชภัณฑ์รูปแบบของเหลวยังมีความคงสภาพต่ำเมื่อเทียบกับเภสัชภัณฑ์รูปแบบของแข็ง (Jagdale & Phargade, 2018)

### **น้ำมัน (oil) หรือไขมัน (lipid)**

น้ำมันหรือไขมันเป็นองค์ประกอบที่สำคัญของระบบ SEDDS ใช้เป็นตัวทำละลายตัวยาสำคัญและก่อให้เกิดหยดอิมัลชัน เมื่อนำระบบ SEDDS ไปกระจายในตัวกลางที่เป็นน้ำหรือของเหลวในกระเพาะอาหาร หลักการเลือกน้ำมันหรือไขมันเพื่อเตรียมเป็นระบบ SEDDS ต้องพิจารณาปัจจัยหลายอย่าง ได้แก่ ความปลอดภัยในการรับประทาน ความสามารถในการทำละลายตัวยาสำคัญ ความหนืดและความคงสภาพ ในการศึกษานี้เลือกใช้น้ำมัน 2 ชนิด ได้แก่ caprylic capric triglyceride (Myritol<sup>®</sup> 318) และน้ำมันมะกอก (olive oil)

caprylic capric triglyceride (Myritol<sup>®</sup> 318) เป็นน้ำมันที่ได้จากการสกัดเนื้อในของมะพร้าว ไม่มีกลิ่น ไม่มีสี ไม่เป็นไขซึ่งต่างจากน้ำมันมะพร้าวเพราะ จำนวนพันธะที่อิ่มตัวมากกว่า หากพิจารณาตามจำนวนคาร์บอนจะถูกจัดอยู่ในกลุ่ม medium chain triglycerides

เพราะมีคาร์บอนจำนวน 14 ตัว (Tan, Ng, & Loo, 2021) นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยพบว่าน้ำมันชนิดนี้มีสรรพคุณในการป้องกันโรคอัลไซเมอร์ (Lakshmi Gopal & Blessy, 2019) และพบว่าน้ำมันชนิดนี้มีขนาดโมเลกุลเล็กกว่าน้ำมันมะพร้าวจึงทำให้เมื่อรับประทานจะสามารถดูดซึมได้ดีที่ลำไส้ และสามารถเข้าสู่ต่อมน้ำเหลืองได้โดยไม่ผ่านตับ (Fei, Kostewicz, Sheu, & Dressman, 2013)

น้ำมันมะกอก (olive oil) ได้จากการบดลูกมะกอก น้ำมันที่ได้มีสีเหลือง ไม่เป็นไข จัดอยู่ในกลุ่ม medium chain triglycerides เช่นกัน น้ำมันมะกอกประกอบด้วยองค์ประกอบหลายชนิด เช่น oleic acid, linoleic acid, palmitic acid, สารกลุ่ม sterols, เม็ดสี (pigment) มีงานวิจัยพบว่ารับประทานน้ำมันมะกอกวันละ 60 มิลลิลิตร เป็นเวลา 3 สัปดาห์ มีผลทำให้ระบบหัวใจ และหลอดเลือดดีขึ้น (Polychniatou & Tzia, 2018) (Nagaraju et al., 2021)

### สารลดแรงตึงผิว (surfactant)

สารลดแรงตึงผิวเป็นสารประกอบอินทรีย์ซึ่งประกอบด้วย 2 ส่วน คือ ส่วนที่ชอบน้ำ (hydrophilic group) และส่วนที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic group) หลักการทำงานของสารลดแรงตึงผิวทำโดยการดูดซับสิ่งที่ละลายในน้ำมันได้ไว้และเมื่อสัมผัสกับน้ำจะเกิดเป็นสารแขวนลอยที่ไม่ละลายในน้ำ (Tadros, 2018) ลักษณะสำคัญของสารลดแรงตึงผิวคือเมื่อใส่สารลดแรงตึงผิวเพียงเล็กน้อยลงในน้ำ สารลดแรงตึงผิวจะไปลดแรงตึงผิวของน้ำเพื่อให้เกิดกระบวนการต่างๆขึ้น เช่น การเกิดฟอง การเปียกของผงยาและการชำระล้างทำความสะอาด สามารถแบ่งประเภทของสารลดแรงตึงผิวได้เป็น 4 ประเภทตามสมบัติหรือประจุของส่วนที่ชอบน้ำ ได้แก่ (Christian & Scamehorn, 2020)

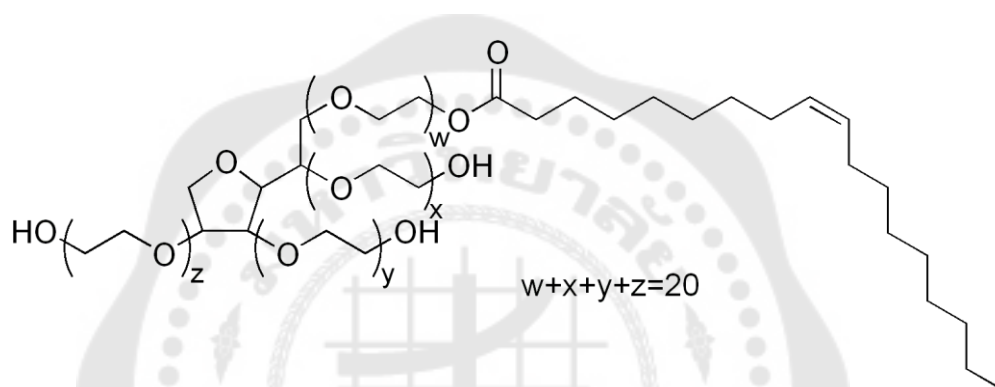
1. สารลดแรงตึงผิวที่มีประจุบวก (cationic surfactant) ได้แก่ cetyltrimethyl ammonium bromide สารลดแรงตึงผิวที่มีประจุบวกมักจะพบในยาสีฟัน ครีมนวดผม และน้ำยาปรับผ้านุ่ม (V. R. M. Gupta, 2017)

2. สารลดแรงตึงผิวที่มีประจุลบ (anionic surfactant) ได้แก่ sodium dodecyl sulphate นิยมใช้เป็นส่วนประกอบในผงซักฟอกและสบู่

3. สารลดแรงตึงผิวที่ไม่มีประจุ (nonionic surfactant) ได้แก่ polyoxyethylene alcohol สารลดแรงตึงผิวที่ไม่มีประจุนี้นำไปผสมในสบู่เหลวล้างหน้า (Iwase, Kuroiwa, Yoshida, Uenishi, & Murayama, 2012)

4. สารลดแรงตึงผิวที่มีทั้งประจุบวกและประจุลบ (zwitterionic surfactant) ได้แก่ b-N-alkylaminopropionic acids ใช้เป็นส่วนประกอบในเครื่องสำอาง สารป้องกันการกัดกร่อน และสารยับยั้งแบคทีเรีย (K. Liu et al., 2020)

polysorbate 80 (polyoxyethylene sorbitan monooleate) ค้นเคยในชื่อทางการค้าว่า Tween® 80 เป็นของเหลวหนืดสีเหลือง มีกลิ่นเฉพาะตัว เป็นสารลดแรงตึงผิวที่ละลายน้ำได้ดี และละลายได้ใน ethanol, cottonseed oil, corn oil, ethyl acetate, methanol และ toluene



ภาพประกอบ 4 โครงสร้างโมเลกุลของ polysorbate 80  
ที่มา: Wikipedia สารานุกรมเสรี. (2020: Online).

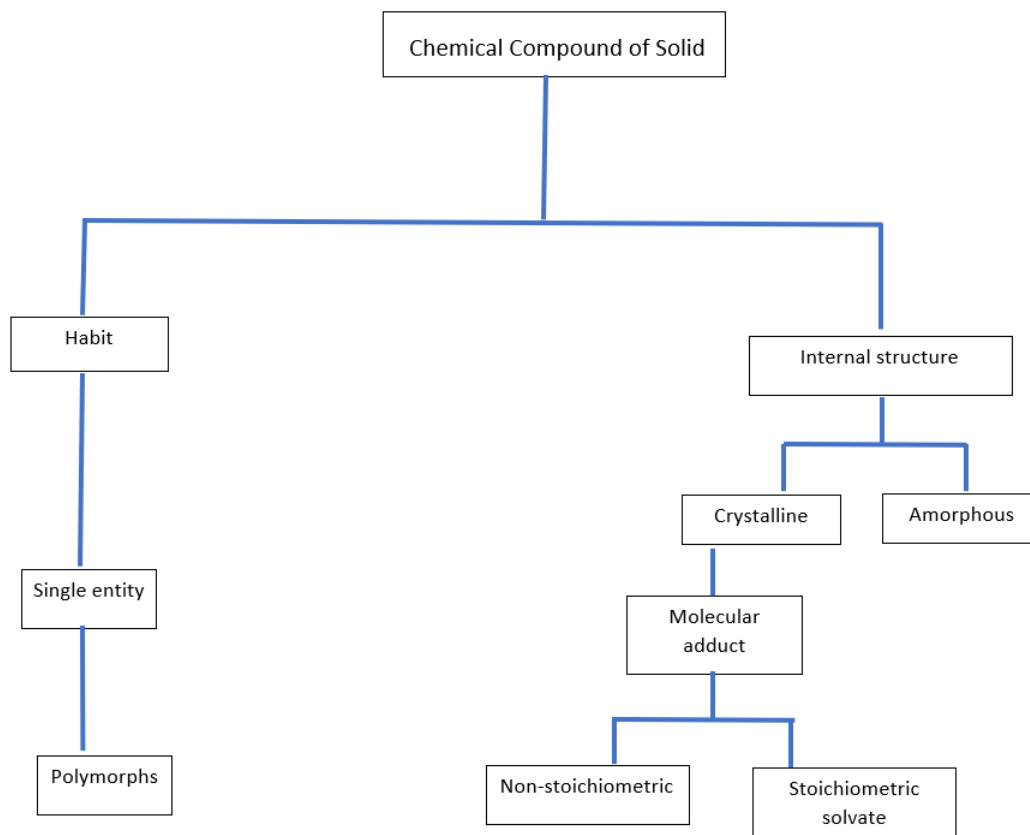
#### สารดูดซับ (adsorbent)

สารดูดซับเป็นของแข็งที่ใช้ในการดูดซับความชื้นหรือของเหลวเพื่อให้ตัวรับมีสถานะเป็นของแข็งและมีความคงสภาพ สารดูดซับส่วนใหญ่อยู่ในรูปผงละเอียด ประสิทธิภาพการดูดซับอาจขึ้นกับความพรุนและพื้นที่ผิวที่ใช้ในการดูดซับ ตัวอย่างสารดูดซับในทางเภสัชกรรม เช่น colloidal silicon dioxide, magnesium carbonate, calcium carbonate (Mahajan, Surti, & Koladiya, 2018) (Hilfiker & Von Raumer, 2019) colloidal silicon dioxide ( $\text{SiO}_2$ ) หรือ colloidal silica มีลักษณะผงสีขาวละเอียด ละลายได้น้อยในตัวทำละลายอินทรีย์ น้ำและกรด ยกเว้นกรดไฮโดรฟลูออริก แต่ละลายในเบสแก่ (Zayed, 2014) มีขนาดอนุภาคเล็ก มีความหนาแน่นต่ำมาก และมีพื้นที่ผิวจำเพาะสูง จึงมีประสิทธิภาพในการดูดซับที่ดี (Alexander, Heston, & Iler, 1954) มีความคงสภาพค่อนข้างดี มีความเฉื่อย เกิดปฏิกิริยากับสารอื่นได้น้อย (จูติรักษ์, 2558) (Chaudhari, Bhadiyadra, & Dave, 2020)

calcium carbonate ( $\text{CaCO}_3$ ) เป็นสารจากธรรมชาติที่เกิดจากการตกตะกอนและสะสมตัวของ หินในทะเล แคลเซียมคาร์บอเนตอยู่ในรูปผงสีขาวขนาดเล็ก ไม่ละลายในน้ำและเอทานอล (Brečević & Nielsen, 1989) ใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณในยาเม็ด ใช้เป็นสารช่วยเพิ่มเนื้อ (bulking agent) ในยาเม็ดเคลือบน้ำตาล และใช้เป็นสารทึบแสง (opacifier) สำหรับยาเม็ดเคลือบฟิล์มได้ (Csako, McGriff, Rotman-Pikielny, Sarlis, & Pucino, 2001) หลักการในการเลือกสารดูดซับ เพื่อใช้ในด้านเภสัชกรรมส่วนใหญ่พิจารณาจากความสามารถในการดูดซับ รวมถึงวัตถุประสงค์ ของการดูดซับและรูปแบบสุดท้ายของเภสัชภัณฑ์ที่ต้องการเตรียม สารดูดซับที่นิยมใช้มากที่สุด ได้แก่ colloidal silicon dioxide เนื่องจากมีพื้นที่ผิวจำเพาะสูง ทำให้มีประสิทธิภาพในการดูดซับที่ดี และใช้ปริมาณน้อยเมื่อคิดเป็นอัตราส่วนโดยน้ำหนักเทียบกับสารดูดซับชนิดอื่น อย่างไรก็ตาม colloidal silicon dioxide มีความหนาแน่นต่ำมากและไม่มีสมบัติในการตอกอัด (compactibility) อีกทั้งผงผสมที่ได้จะมีปริมาณมากเมื่อเทียบกับน้ำหนักของสารสำคัญ ทำให้เมื่อดูดซับสารสำคัญ ที่เป็นของเหลวแล้วไม่สามารถนำผงผสมไปเตรียมเป็นเภสัชภัณฑ์ที่ต้องผ่านกระบวนการตอกอัด หรือต้องมีสมบัติการไหลที่ดีอย่างยาเม็ดหรือแคปซูลได้โดยตรง สำหรับ calcium carbonate นั้น นิยมใช้ในตำรับที่ส่วนผสมในตำรับเมื่อสัมผัสกันแล้วเกิดการเยิ้มเหลว (eutectic mixture) หรือ สารสำคัญเป็นของเหลวหรือมีสถานะกึ่งแข็ง ทั้งนี้ calcium carbonate มีความหนาแน่นสูงกว่า colloidal silicon dioxide แต่ calcium carbonate มีสมบัติเป็นด่างค่อนข้างสูง (pH ของ slurry mixture เท่ากับ 9) จึงต้องพิจารณาเมื่อนำไปผสมกับสารสำคัญที่เสื่อมสลายได้ในสภาวะต่าง (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009)

### สมบัติของสารในสถานะของแข็งกับการละลาย

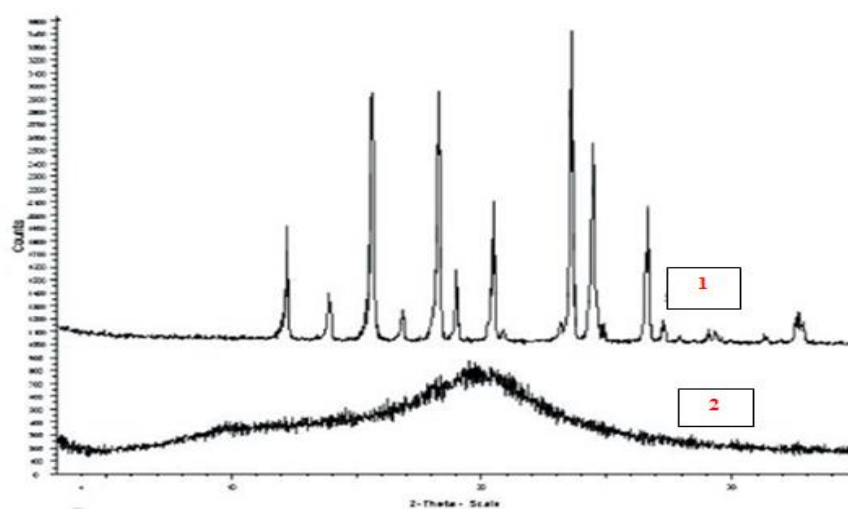
ปัจจุบันยาพัฒนาจากสมุนไพรมักอยู่ในรูปแบบของแข็ง (solid dosage form) เนื่องจากการขนส่งที่ทำได้ง่ายกว่า สามารถกำหนดขนาดการใช้ได้และมีความคงสภาพสูงเมื่อเปรียบเทียบกับตำรับยารูปแบบอื่น ขณะที่ตำรับยาที่อยู่ในรูปของเหลว (liquid dosage form) มีโอกาสเกิดการเจริญของเชื้อจุลินทรีย์และเกิดความไม่คงสภาพของสารสำคัญ ทำให้ตำรับยาที่อยู่ในรูปของแข็งมีการใช้จำนวนมากและมีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง การศึกษาสมบัติเชิงลึกของตัวยาและตำรับยาที่อยู่ในรูปของแข็งจึงมีความสำคัญ หากพิจารณาการจัดเรียงโครงสร้างภายในของตัวยาที่อยู่ในรูปของแข็งสามารถพิจารณาได้ตามภาพประกอบที่ 5



ภาพประกอบ 5 การจัดเรียงโครงสร้างของสารรูปแบบของแข็ง

ตัวยาที่อยู่ในรูปของแข็งเมื่อทำการพิจารณาโครงสร้างภายนอกจะสามารถอธิบายได้เฉพาะรูปร่าง (habit) แต่เมื่อพิจารณาการจัดเรียงตัวของโครงสร้างภายในซึ่งไม่สามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่า จำเป็นต้องใช้เครื่องมือในการศึกษาจะพบว่าโครงสร้างภายใน (internal structure) สามารถแบ่งการเรียงตัวของตัวยาในรูปของแข็งได้ 2 แบบคือแบบผลึก (crystalline) และอสัณฐาน (amorphous) โดยการเรียงตัวแบบผลึกนั้นโมเลกุลของตัวยาจะจัดเรียงตัวอย่างเป็นระเบียบและมีรูปแบบการจัดเรียงตัวที่ชัดเจน ขณะที่รูปแบบอสัณฐานจะมีการเรียงตัวของโครงสร้างภายในแบบไม่เป็นระเบียบ ซึ่งเป็นผลทำให้มีอัตราการละลายดีกว่าที่อยู่ในรูปผลึก เนื่องจากการเรียงตัวที่ไม่เป็นระเบียบทำให้ใช้แรงในการทำลายพันธะไม่มาก (Ashcroft & Mermin, 1976) หรืออาจกล่าวตามกลไกการละลายว่าโมเลกุลของตัวทำละลายสามารถเข้าไปล้อมรอบโมเลกุลของตัวถูกละลายและละลายออกมาได้สะดวก อย่างไรก็ตามตัวยารูปอสัณฐานจะมีความคงตัวที่ต่ำ เนื่องจากโมเลกุลภายในมีการจับกันแบบหลวมๆไม่แข็งแรง ทำให้ตัวยารูปอสัณฐานสามารถเปลี่ยนไปเป็นรูปผลึกได้เมื่ออยู่ในสภาวะที่เหมาะสม ซึ่งสามารถตรวจสอบรูปผลึกและรูปอสัณฐานของตัวยาได้

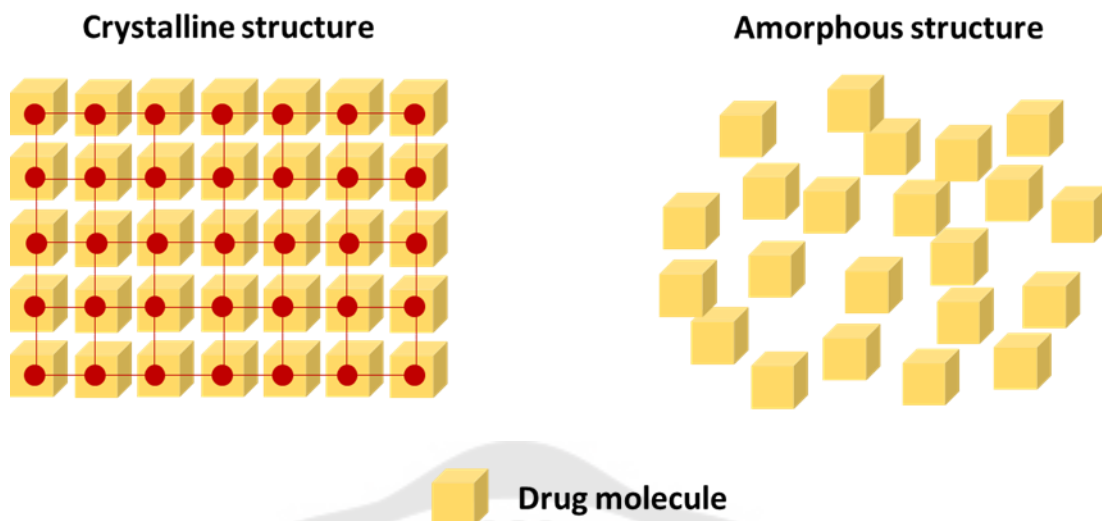
โดยเครื่องมือ X-ray diffractometer ที่มีหลักการทำงานโดยการยิงรังสีเอกซ์ไปบนตัวอย่างที่เป็นของแข็ง ในกรณีที่ตัวอย่างเป็นรูปผลึกรังสีเอกซ์จะเกิดการเลี้ยวเบนที่มีรูปแบบจำเพาะแล้วไปตกกระทบกับเครื่องตรวจจับ (detector) แล้วแสดงกราฟ (diffractogram) ที่มีพีคจำนวนหนึ่งเรียงกันอย่างมีรูปแบบจำเพาะดังแสดงในภาพประกอบที่ 6 (1) ขณะที่ตัวอย่างรูปอสัณฐานจะไม่เกิดการเลี้ยวเบนของรังสีเอกซ์และแสดงกราฟที่ไม่แสดงพีคใดๆ (halo pattern) ดังแสดงในภาพประกอบที่ 6 (2)



ภาพประกอบ 6 Diffractograms ของผงยาในรูปแบบของแข็ง  
ภาพดัดแปลงจาก (Young, 2012)

ตัวยาที่มีการจัดเรียงตัวแบบผลึกจะมีการเรียงตัวของโมเลกุลที่เป็นระเบียบ ทำให้มีความคงสภาพสูงกว่า เนื่องจากมีการจับกันอย่างเหนียวแน่นในโครงสร้างดังภาพประกอบที่ 7 ทำให้การละลายน้ำต่ำกว่าเพราะต้องใช้พลังงานในการทำลายพันธะระหว่างโมเลกุลจึงจะละลายได้ นอกจากนี้เมื่อนำตัวยาไปหลอมหรือเพิ่มอุณหภูมิให้สูงขึ้น ตัวยารูปผลึกจะแสดงจุดหลอมเหลว (melting point) ที่ชัดเจน ขณะที่ตัวยารูปอสัณฐานจะแสดงเป็นอุณหภูมิเปลี่ยนสภาพแก้ว (glass transition temperature)





ภาพประกอบ 7 การจัดเรียงโครงสร้างภายในของของแข็งรูปผลึกและรูปอสัณฐาน

### กลไกในการเกิดอิมัลชันในระบบทางเดินอาหาร

โดยปกติเมื่อรับประทานตำรับยาหรืออาหารที่มีองค์ประกอบของไขมันหรือน้ำมันเข้าสู่ร่างกายแล้วน้ำย่อยไลเปสจะหลั่งออกมาช่วยย่อยไตรกลีเซอไรด์ ไดกลีเซอไรด์ และกรดไขมัน ได้เป็นหยดอิมัลชันแบบหยาบในกระเพาะอาหาร เมื่อระบบดังกล่าวเคลื่อนไปสู่ลำไส้เล็กบริเวณส่วนต้น จะมีการผลิตน้ำย่อยออกมาจากตับและถุงน้ำดีเพื่อทำการย่อยระบบดังกล่าวให้เกิดเป็นโมโนกลีเซอไรด์ (Rahman, Hussain, Hussain, Mirza, & Iqbal, 2013) นอกจากนี้ระบบดังกล่าวที่เกิดการย่อยจะเกิดโครงสร้างแบบ multi-lamellar liquid crystalline บริเวณผิวหน้าของหยดอิมัลชัน และพร้อมที่จะเกิดการดูดซึมในที่สุด (Porter, Trevaskis, & Charman, 2007) ปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการดูดซึมตัวยา ได้แก่ ขนาดอนุภาคของหยดอิมัลชันและความมีขั้วของตัวยา (ฤดีกร, 2561) ดังนั้นเมื่อนำส่งตำรับ SEDDS เข้าร่างกายโดยการรับประทานจะเกิดปรากฏการณ์เช่นเดียวกับการรับประทานน้ำมันหรือไขมัน กล่าวคือเมื่อระบบ SEDDS สัมผัสกับของเหลวในทางเดินอาหารจะเกิดเป็นหยดอิมัลชันขนาดเล็ก ทั้งนี้สารลดแรงตึงผิวและตัวทำละลายร่วมในระบบ SEDDS จะทำหน้าที่คล้ายกับเอนไซม์หรือน้ำย่อยที่ช่วยผสมน้ำมันให้เข้ากับของเหลวในทางเดินอาหารและช่วยทำให้ได้หยดอิมัลชันที่มีขนาดเล็กลงมากขึ้น ตัวยาที่เดิมละลายอยู่ในระบบ SEDDS เมื่อระบบ SEDDS สัมผัสกับของเหลวในทางเดินอาหาร ตัวยาจึงถูกละลายและถูกห่อหุ้มด้วยน้ำมันในรูปของหยดอิมัลชันขนาดเล็กมาก ทำให้มีพื้นที่ผิวสัมผัสกับของเหลวมากขึ้น ส่งเสริมให้ตัวยาละลายได้ดีขึ้น (อ่อน, 2015) นอกจากนี้ถ้าหยดอิมัลชันที่เกิดขึ้นมีขนาดเล็กมาก

พอกก็สามารถถูกดูดซึมผ่านระบบน้ำเหลืองในทางเดินอาหารได้ทันที ทำให้ตัวยาแพร่กระจายไปทั่วร่างกายได้อย่างรวดเร็วและเพิ่มชีวประสิทธิผลของตัวยาได้ (Yi, Wan, Xu, & Yang, 2008) (Chae et al., 2005)

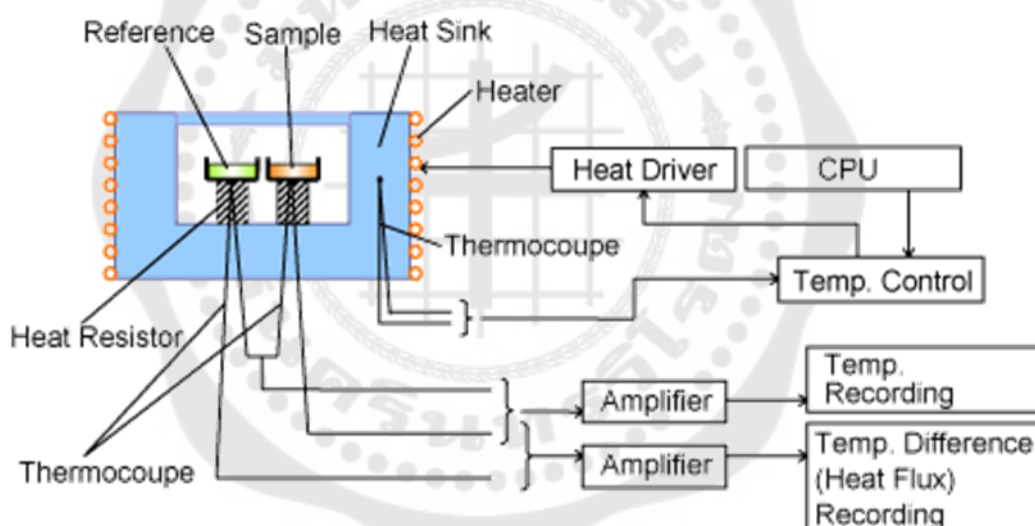
### ข้อพิจารณาในการเลือกสารเพื่อเตรียมระบบ SEDDS

หลักการเลือกตัวทำละลายเพื่อทำละลายตัวยาสำคัญในการเตรียมระบบ SEDDS ควรพิจารณาหลายปัจจัยร่วมกัน น้ำมันที่ใช้ส่วนใหญ่อยู่ในรูปเอสเทอร์และอาจพิจารณาได้จากความยาวของสายคาร์บอนในไตรกลีเซอไรด์ของกรดไขมัน ตัวยาที่ละลายน้ำยากนิยมใช้น้ำมันที่มีจำนวนคาร์บอนที่มากกว่า 8 เพราะสามารถช่วยละลายตัวยาได้ดีและลดการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันได้ กรณีของสารลดแรงตึงผิวควรเลือกชนิดที่ไม่มีประจุ เนื่องจากเป็นชนิดที่มีความเป็นพิษต่ำ เหมาะกับการนำไปใช้ในยาสำหรับรับประทาน อย่างไรก็ตามควรศึกษาความปลอดภัยหรือปริมาณที่รับประทานได้ของสารลดแรงตึงผิวและตัวทำละลายร่วมที่จะนำมาใช้เตรียมระบบ SEDDS เนื่องจากต้องใช้ในอัตราส่วนค่อนข้างสูงโดยเฉพาะในกรณีที่ต้องการให้ได้หยดอิมัลชันที่มีขนาดเล็กมาก

### การประเมินสมบัติทางเคมีกายภาพของระบบ SEDDS

โดยทั่วไประบบ SEDDS ถูกเตรียมขึ้นแล้วอยู่ในรูปของเหลวซึ่งประกอบด้วยตัวยาที่ละลายอยู่ในระบบที่ประกอบด้วยน้ำมัน สารลดแรงตึงผิวและสารลดแรงตึงผิวร่วมหรือตัวทำละลายร่วม การประเมินระบบ SEDDS รูปแบบของเหลวจึงเน้นที่การตรวจสอบขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดอนุภาคของหยดอิมัลชันที่เกิดขึ้นเมื่อกระจายระบบ SEDDS ในของเหลวเป็นหลักเนื่องจากเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการออกฤทธิ์ของตัวยา ร่วมกับการประเมินความคงสภาพทางเคมีและกายภาพของระบบ SEDDS ที่เตรียมได้ แต่เมื่อมีการประยุกต์และนำระบบ SEDDS รูปแบบของเหลวมาดูดซับบนสารดูดซับและเปลี่ยนเป็นรูปแบบของแข็งแล้ว จึงมีการใช้วิธีวิเคราะห์เชิงของแข็ง (solid state characterization techniques) เข้ามาประเมินระบบดังกล่าวด้วย ตัวอย่างวิธีวิเคราะห์เชิงของแข็งที่ใช้ในการประเมิน เช่น differential scanning calorimetry (DSC), scanning electron microscopy (SEM), x-ray diffractometry (XRD) (Shafiq et al., 2007)

Differential Scanning Calorimeter (DSC) (ภาพประกอบ 8) เป็นการวัดสมบัติเชิงความร้อนของตัวอย่าง ทำโดยให้ความร้อนกับตัวอย่างด้วยอัตราการเพิ่มอุณหภูมิที่คงที่ โดยอุณหภูมิที่เพิ่มขึ้นจะทำให้ตัวอย่างมีการดูดและคายพลังงานเกิดเป็นปรากฏการณ์ต่างๆ เช่น การหลอมเหลว การระเหยของน้ำผลึกหรือความชื้น การเสื่อมสลาย ซึ่งเทคนิค DSC แสดงผลออกมาเป็นเทอร์โมแกรม (thermogram) ที่สามารถระบุจุดหลอมเหลวและพลังงานที่ใช้ในการหลอมเหลวได้ นอกจากนี้ยังสามารถตีความผลเกี่ยวกับการพิสูจน์เอกลักษณ์ (identification) จากค่าของจุดหลอมเหลว (melting point) ความบริสุทธิ์ (purity) ความเป็นผลึก (crystallinity) สมบัติพหุสัณฐาน (polymorphism) และอันตรกิริยา (molecular interaction) ระหว่างสารผสมได้ด้วย สามารถใช้เทคนิค DSC ในการวิเคราะห์สมบัติทางกายภาพของตัวยาสำคัญในระบบ SEDDS ได้ โดยเฉพาะเมื่อทำการดูดซับระบบ SEDDS บนสารดูดซับแล้ว (Rocco et al., 2004)

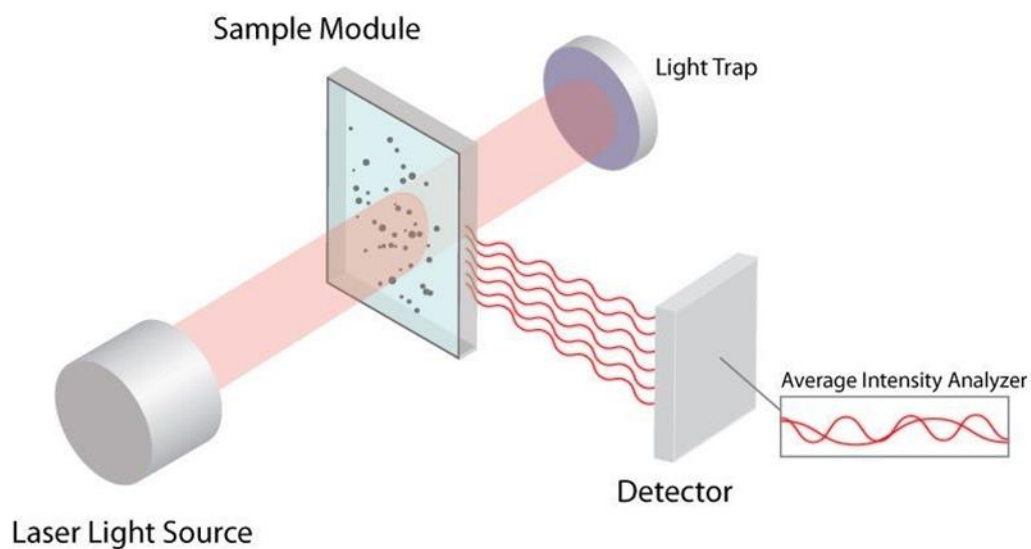


ภาพประกอบ 8 Differential Scanning Calorimeter

ที่มา: hitachi-hightech.com (2021: online).

Photon Correlation Spectroscopy (PCS) หรือ dynamic light scattering ดังที่แสดงในภาพประกอบ 9 เป็นเทคนิคเชิงแสงที่ใช้วิเคราะห์ขนาดอนุภาคของตัวอย่างที่มีขนาดเล็กระดับนาโนเมตรจนถึงขนาดประมาณ 5 ไมโครเมตร สามารถวิเคราะห์ตัวอย่างทั้งที่เป็นอนุภาคของแข็งและอนุภาคหยดน้ำมันของตำรับอิมัลชัน ดังนั้นจึงใช้เทคนิค PCS ในการวิเคราะห์หยดอิมัลชันที่เกิดขึ้นเมื่อทำการกระจายระบบ SEDDS ในตัวกลางของเหลวแล้วได้ โดยสามารถใช้ได้กับทั้งระบบ

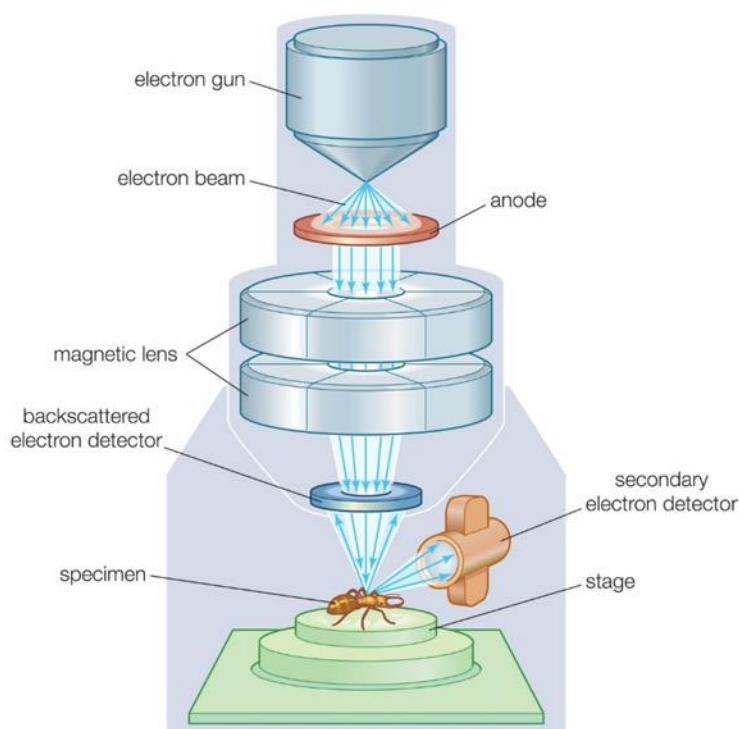
SEDDS ที่เป็นรูปของเหลวและที่ดูดซับบนสารดูดซับแล้ว แต่ต้องระวังไม่ให้สารดูดซับมีผลรบกวนการวิเคราะห์ (Gulari, Gulari, Tsunashima, & Chu, 1979)



ภาพประกอบ 9 Photon Correlation Spectroscopy

ที่มา: particletechlabs.com (2021: online).

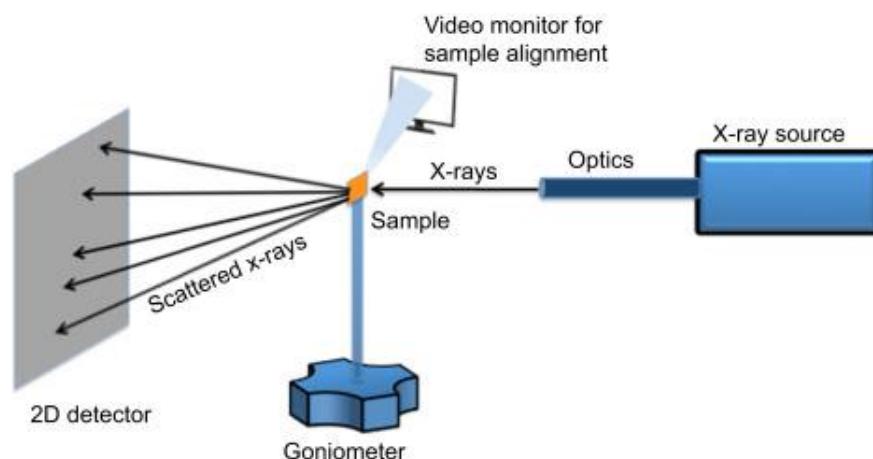
Scanning Electron Microscope (SEM) (ภาพประกอบ 10) เป็นการใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนชนิดส่องกราดศึกษาลักษณะภายนอกและรูปร่างของอนุภาคของแข็ง สามารถใช้วิเคราะห์ลักษณะพื้นผิว ความพรุน และขนาดอนุภาคได้ สามารถวิเคราะห์ตัวอย่างที่มีขนาดอนุภาคเล็กระดับนาโนเมตรได้ ทั้งนี้ตัวอย่างต้องเป็นผงแห้งและค่อนข้างทนอุณหภูมิสูงได้ เนื่องจากระหว่างการวิเคราะห์มีการใช้ลำแสงอิเล็กตรอนยิงเข้าตัวอย่างและเกิดความร้อนได้ (Binks & Kirkland, 2002)



ภาพประกอบ 10 Scanning Electron Microscope

ที่มา: britannica.com (2021: online).

X-ray diffractometry (XRD) เป็นการวิเคราะห์สมบัติเชิงผลึกของตัวอย่างของแข็งโดยใช้หลักการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ที่ยิงเข้าไปที่ตัวอย่าง การเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์จะแตกต่างกันในตัวอย่างที่มีการจัดเรียงตัวของหน่วยเซลล์ (unit cell) หรือแลตทิซผลึก (crystal lattice) แตกต่างกัน แสดงเป็นกราฟการเลี้ยวเบน (diffractogram) ที่มีรูปแบบแตกต่างกัน สามารถใช้เทคนิค XRD ในการวิเคราะห์ความเป็นผลึก ความเป็นอสัณฐาน (amorphization) และสมบัติพหุสัณฐาน (polymorphism) ได้ สามารถใช้เทคนิค XRD วิเคราะห์สมบัติของตัวยานในระบบ SEDDS ที่ดูดซับบนสารดูดซับแล้วได้ (Zevin & Kimmel, 2012) หลักการทำงานของ XRD แสดงดังภาพประกอบที่



ภาพประกอบ 11 X-ray diffractometry (XRD)

ที่มา: slri.co.th (2021: online).

Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) ใช้ในการศึกษาโครงสร้างโมเลกุลของตัวอย่างด้วยหลักการการดูดกลืนรังสีในช่วงคลื่นใต้แดง (infrared) ทำให้หมู่ฟังก์ชันภายในโมเลกุลของตัวอย่างเกิดการสั่นสะเทือนและเปลี่ยนแปลงในรูปแบบที่ต่างกัน แสดงออกมาเป็นสเปกตรัม (spectrum) ที่แตกต่างกัน ขึ้นกับโครงสร้างของโมเลกุล ดังนั้นจึงใช้เทคนิค FTIR ในการพิสูจน์เอกลักษณ์และตรวจสอบอันตรกิริยาระดับโมเลกุล (molecular interaction) ระหว่างตัวยาสำคัญกับสารอื่นที่ผสมลงในตัวอย่างได้ (Ferraro, 2012)

นอกจากเทคนิคที่กล่าวมาแล้ว เมื่อเตรียมระบบ SEDDS ขึ้นส่วนใหญ่มีการทำการศึกษาระยะการละลายของตัวยาสำคัญเปรียบเทียบกับตัวยาสำคัญตั้งต้น เนื่องจากวัตถุประสงค์หลักข้อหนึ่งของการเตรียมระบบ SEDDS คือการเพิ่มการละลายของตัวยาสำคัญที่ละลายน้ำได้น้อย การศึกษาการละลายอาจทำในตัวอย่างที่เป็นน้ำบริสุทธิ์ ของเหลวจำลองสภาวะในกระเพาะอาหาร (simulated gastric fluid, pH 1.2) และของเหลวจำลองสภาวะของลำไส้เล็ก (simulated intestinal fluid, pH 6.8) (ฤดีกร, 2561) (Kale & Patravale, 2008)

### การประเมินการไหลของผงยา

การไหลของผงยาเป็นสมบัติทางอนุภาคศาสตร์ที่สำคัญของผงยา มีความสัมพันธ์กับการนำไปใช้ประโยชน์โดยเฉพาะกับตำรับยาในรูปแบบของแข็งทั้งยาเม็ด ยาผงและแคปซูล เนื่องจากการไหลของผงยาที่ดีจะทำให้ปริมาณตัวยาสำคัญในแต่ละหน่วยมีความสม่ำเสมอใกล้เคียงกันและทำให้กระบวนการผลิตเป็นไปอย่างราบรื่นมีประสิทธิภาพ (Sogaard, Pedersen, Allesø, Garnaes,

& Rantanen, 2014) กรณีของระบบ SEDDS ที่ดูดซับบนสารดูดซับนั้นอาจใช้วิธีการประเมินการไหลของผงยาเพื่อประเมินความแห้งของระบบที่เปลี่ยนจากของเหลวมาเป็นผงของแข็ง ถ้าอัตราส่วนระหว่างระบบ SEDDS กับสารดูดซับมีความเหมาะสม คาดว่าระบบ SEDDS ที่ดูดซับบนสารดูดซับซึ่งมีสถานะเป็นของแข็งจะมีความสามารถในการไหลเทียบเท่ากับการไหลของสารดูดซับตั้งต้นนั้น ทั้งนี้วิธีการประเมินการไหลของผงยาที่นิยมมี 3 วิธี (Monton, Saingam, Suksaeree, Sakunpak, & Kraisintu, 2014) ได้แก่ การวัดมุมทรงตัว (angle of repose) การวัดค่าดัชนีการตอกอัดของคาร์ส (Carr's compressibility index) และการวัดอัตราส่วนเฮาส์เนอร์ (Hausner's ratio)

การวัดมุมทรงตัว (angle of repose) เป็นการปล่อยผ่านผงยาที่ผ่านแรงแล้วปริมาณหนึ่งผ่านกรวยให้ตกลงอย่างอิสระบนพื้นราบ (funnel method) แล้ววัดความสูงของกองผงยา (h) กับรัศมีของกองผงยา (r) จากนั้นคำนวณออกมาเป็นค่ามุมของกองผงยาที่ทำกับแนวพื้นราบ ผงยาที่มีค่ามุมทรงตัวต่ำแสดงว่ามีความสามารถในการไหลที่ดี (Amidon & Houghton, 1995) การวัดเป็นค่าดัชนีการตอกอัดของคาร์ส (Carr's compressibility index) เป็นวิธีการหนึ่งที่ระบุไว้ในเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา (USP) ทำโดยการชั่งผงยาปริมาณหนึ่ง (ค่าแนะนำที่ 100 กรัม) บรรจุลงในกระบอกตวงขนาด 250 มิลลิลิตร อ่านค่าปริมาตรเริ่มต้น ( $V_0$ ) หน่วยเป็นมิลลิลิตร จากนั้นนำกระบอกตวงไปเคาะด้วยเครื่องเคาะ (tapping apparatus) (ภาพประกอบ 12) ซึ่งมีพารามิเตอร์การใช้งานตามที่กำหนดในเภสัชตำรับ โดยทำการเคาะตามจำนวนครั้งที่แนะนำในเภสัชตำรับ กระทั่งปริมาตรของผงยาในกระบอกตวงไม่เปลี่ยนแปลงหรือเปลี่ยนแปลงจากการอ่านปริมาตรครั้งก่อนหน้าไม่เกินร้อยละ 2 แล้วบันทึกเป็นค่าปริมาตรหลังทดสอบ ( $V_f$ ) จากนั้นนำไปคำนวณค่าดัชนีการตอกอัดของคาร์สตามสมการที่ 1 ผงยาที่ค่าดัชนีการตอกอัดของคาร์สมีค่าต่ำแสดงว่าผงยานั้นมีความสามารถในการไหลที่ดี (Crean et al., 2009) (Y. S. Lee, Poynter, Podczek, & Newton, 2000)

$$\text{Carr's compressibility index} = [(V_0 - V_f) / V_0] \times 100$$

สมการที่ 1

นอกจากนี้อาจประเมินความสามารถในการไหลของผงยาจากค่าอัตราส่วนเฮาส์เนอร์ (Hausner's ratio) ซึ่งระบุไว้ในเอกสารตำรับสหรัฐอเมริกาเช่นกัน มีวิธีการประเมินเช่นเดียวกับการประเมินค่าดัชนีการตอกอัดของคาร์ส แต่ใช้สูตรคำนวณและแปลผลการคำนวณต่างกัน ค่าของค่าอัตราส่วนเฮาส์เนอร์ได้ตามสมการที่ 2 ผงยาที่มีค่าอัตราส่วนเฮาส์เนอร์ต่ำหรือมีค่าใกล้เคียง 1 แสดงว่ามีการไหลที่ดี (Guo, Beddow, & Vetter, 1985)

$$\text{Hausner's ratio} = V_o / V_f$$

สมการที่ 2



ภาพประกอบ 12 เครื่องเคาะผงยา (tapping apparatus)

ที่มา: scilution.co.th (2002: Online).



## งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

Liu และคณะได้ศึกษาการเพิ่มการละลายของเคอร์คูมินด้วยเทคนิค SEDDS โดยใช้ส่วนผสมคือ ethanol, Cremophore<sup>®</sup> และ myristate ผสมกับเคอร์คูมินปริมาณ 0.05 กรัม พบว่าเคอร์คูมินสามารถละลายได้ภายใน 10 นาที (Z. Liu et al., 2017) Hong และคณะได้ศึกษาการเพิ่มการละลายของเคอร์คูมินโดยใช้ส่วนผสมของ castor oil : Tween80 : ethanol พบว่าได้ขนาดอนุภาคเท่ากับ 222 nm และมีการละลายเท่ากับ 1.93 mg/mL (Hong & Rao, 2019) ในขณะที่ Wu และคณะได้ศึกษาการเพิ่มการละลายของเคอร์คูมินด้วยเทคนิคแบบเดียวกันนี้แต่เปลี่ยนองค์ประกอบโดยใช้ Lauroglycol FCC<sup>®</sup> : Labrasol<sup>®</sup> : Transcutol<sup>®</sup> HP และนำไปดูดซับโดยใช้สารดูดซับเป็น Aerosil<sup>®</sup> 200 เทียบกับในลักษณะที่เป็นของเหลว พบว่าเคอร์คูมินที่เตรียมในรูปแบบมีการละลายสมบูรณ์ที่เวลา 5 นาที แต่รูปแบบของเหลวมีความคงสภาพดีกว่าเมื่อผ่านไป 3 เดือน (WU, YIN, & WANG, 2013) ส่วน Jaisamut และคณะได้ศึกษาการเพิ่มการละลายของเคอร์คูมินโดยใช้ระบบที่ประกอบไปด้วย Capryol 90<sup>®</sup> : Cremophor EL<sup>®</sup> : Labrasol<sup>®</sup> และอีกระบบที่เพิ่ม Labrafac<sup>®</sup> PG โดยใช้องค์ประกอบเหมือนระบบแรก พบว่าระบบที่เพิ่ม Labrafac<sup>®</sup> PG เคอร์คูมินสามารถละลายได้เร็วกว่าระบบแรกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Jaisamut, Wiwattanawongsa, & Wiwattanapatapee, 2017)

นอกจากนี้การเพิ่มการละลายของเคอร์คูมินยังพบการศึกษาในรูปแบบ spray drying จากการศึกษาของ Askarizadeh และคณะได้ศึกษาโดยเปรียบเทียบตัวพา 2 ชนิด ได้แก่ hydroxy propyl methylcellulose (HPMC)15LV และ polyvinylpyrrolidone (PVP) K30 ผสมกับ lactose monohydrate พบว่าการใช้ตัวพา HPMC15LV มีประสิทธิภาพในการเพิ่มการละลายของเคอร์คูมินได้เร็วกว่าและสามารถลดการอยู่รอดของเซลล์มะเร็งปอดได้ (Askarizadeh, Barreto, Henney, Majeed, & Sahebkar, 2020) Ravichandran และคณะ ได้พัฒนาผงเคอร์คูมินโดยการลดขนาดอนุภาคให้อยู่ในระดับนาโนเมตร โดยการนำเคอร์คูมินไปเตรียมด้วยวิธี spray drying พบว่าผงยาที่มีขนาดนาโนเมตรมีประสิทธิภาพในการละลายน้ำได้ดีกว่าขนาดไมโครเมตร (Ravichandran, 2013) Fang และคณะ ได้ปรับปรุงการละลายของเคอร์คูมินโดยการเตรียมเป็นระบบกระจายตัวของแข็ง (solid dispersion) ด้วยวิธีการใช้ตัวทำละลาย (solvent method) และใช้ตัวพาเป็น cellulose acetate เทียบกับผงยาตั้งต้น พบว่าตัวยาที่ผสมกับตัวพาในระบบกระจายตัวของแข็งมีประสิทธิภาพในการละลายน้ำได้เร็วกว่าผงยาตั้งต้น (Fang et al., 2016) Wang และคณะได้พัฒนายาพ่นที่ใช้รักษาโรคมะเร็งในระยะแรก โดยใช้เคอร์คูมินเป็นตัวยาสำคัญ

และพัฒนามาให้อยู่ในรูปแบบ liposomal dry powder โดยทำการระเหยตัวทำละลายออกด้วยเทคนิค freeze-drying ซึ่งตำรับที่เตรียมได้มีแนวโน้มสามารถรักษามะเร็งปอดได้ดี (L. Wang, Gulati, Santra, Rose, & Zhang, 2018) นอกจากนี้มีการศึกษาของ Hu และคณะ ได้พัฒนาแคปซูลที่ทำจากโปรตีน kafirin ที่ได้จากต้นข้าวฟ่างเทียบกับ chitosan ในการนำส่งเคอร์คูมินพบว่าแคปซูลที่ทำจากข้าวฟ่างมีประสิทธิภาพในการทำให้เคอร์คูมินละลายได้เร็วกว่าชนิดที่ทำจาก chitosan (Hu et al., 2015) Li และคณะได้ศึกษาการเพิ่มการละลายของเคอร์คูมินโดยใช้ตัวทำละลายร่วมกับ sodium lauryl sulfate ที่ไปช่วยลดแรงตึงผิวของน้ำทำให้เคอร์คูมินละลายน้ำได้มากขึ้น (H. Li et al., 2014) Araiza และคณะได้พัฒนายาพ่นสำหรับปอดที่ผสมเคอร์คูมินโดยใช้เทคนิค micronization ด้วย supercritical fluid technology โดยผสมเคอร์คูมินกับ polyvinylpyrrolidone (PVP) และ hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin พบว่ายาพ่นดังกล่าวมีประสิทธิภาพในการนำส่งเคอร์คูมินที่บริเวณปอดได้ (Araiza-Calahorra, Akhtar, & Sarkar, 2018) Zamarioli และคณะได้พัฒนาเคอร์คูมินในรูปแบบ nanosuspension โดยทำการผสม Tween 80 ร่วมด้วย พบว่าเคอร์คูมินที่ผ่านการลดขนาดแล้วมีประสิทธิภาพในการละลายน้ำดีขึ้นแต่ประสิทธิภาพในการต้านอนุมูลอิสระไม่เพิ่มขึ้น (Zamarioli, Martins, Carvalho, & Freitas, 2015)

Yang และคณะได้เตรียมระบบ hydrogel สำหรับรักษาโรคสะเก็ดเงินโดยใช้เคอร์คูมิน โดยนำเคอร์คูมินมาผสมกับ polylactic-co-glycolic acid (PLGA) และทำให้มีขนาดอนุภาคระดับนาโนเมตรเพื่อแก้ไขปัญหาการละลายน้ำ ผลการทดลองพบว่าตำรับดังกล่าวสามารถซึมผ่านผิวหนังไปถึงระบบไหลเวียนโลหิตได้และสามารถรักษาโรคสะเก็ดเงินในหนูได้ (Yang et al., 2017) Setthacheewakul และคณะได้ศึกษาการเพิ่มการละลายของเคอร์คูมินในรูปแบบเพลเล็ต (pellet) ด้วยเทคนิค extrusion พบว่าเคอร์คูมินสามารถละลายได้อย่างรวดเร็ว (Setthacheewakul, Mahattanadul, Phadoongsombut, Pichayakorn, & Wiwattanapataptee, 2010) Esmaili และคณะได้ทำการศึกษาการเพิ่มการละลายของเคอร์คูมินโดยนำไปผสมกับโปรตีน Beta casein ที่มีโครงสร้างเป็น amphiphilic พบว่าตำรับที่เตรียมได้สามารถเพิ่มการละลายของเคอร์คูมินได้แตกต่างจากผงเคอร์คูมินตั้งต้น (Esmaili et al., 2011) Mohammadian และคณะได้ศึกษาการเพิ่มการละลายของเคอร์คูมินโดยการนำไปผสมกับโปรตีน 2 ชนิดในอัตราส่วนที่เท่ากัน ได้แก่ whey protein nanofibrils และ whey protein isolate พบว่าโปรตีนทั้งสองชนิดสามารถเพิ่มการละลายของเคอร์คูมินได้มากถึง 1200 เท่าและ 180 เท่าตามลำดับ (Mohammadian et al., 2019) Xu และคณะได้ศึกษาการเพิ่มการละลายของเคอร์คูมินโดยใช้เทคนิค solid dispersion โดยผสมเคอร์คูมินกับ polyvinylpyrrolidone K30 พบว่าเพิ่มการละลายของเคอร์คูมินได้แตกต่างอย่างมี

นัยสำคัญทางสถิติกับผงเคอร์คูมิน (Xu, Wang, Mei, Luo, & Xu, 2008) Zou และคณะได้ศึกษาการเพิ่มการละลายของเคอร์คูมินโดยนำผงเคอร์คูมินมาผสมกับน้ำมันชนิดต่างๆ ได้แก่ น้ำมันมะพร้าว น้ำมันดอกทานตะวัน น้ำมันข้าวโพดและน้ำมันตับปลา แล้วนำไปเขย่าที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส และนำสารผสมมาเตรียมเป็นอิมัลชันแล้วทดสอบการละลาย ผลการทดลองพบว่าเคอร์คูมินในน้ำมันตับปลา มีการละลายดีที่สุดเมื่อศึกษาในสภาวะกระเพาะอาหารจำลองและมีค่าชีวประสิทธิผลเท่ากับร้อยละ 38 (Zou et al., 2016)

นอกจากนี้มีการศึกษาเกี่ยวกับความคงสภาพของเคอร์คูมินอยู่จำนวนมาก ตัวอย่างเช่นงานวิจัยของ Kharat และคณะได้ศึกษาความคงสภาพของเคอร์คูมินเมื่อเตรียมในรูปแบบที่ละลายในน้ำกับรูปแบบอิมัลชัน และนำไปเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส และในสภาวะที่มี pH ต่ำกว่า 7 พบว่าเมื่อเวลาผ่านไป 1 เดือน เคอร์คูมินรูปแบบอิมัลชันมีปริมาณคงเหลือร้อยละ 85 มีการเปลี่ยนสีไปเล็กน้อยเมื่อเก็บในสภาวะที่เป็นกรดและมีสีจางลงเมื่อเก็บในสภาวะที่เป็นเบส (Kharat, Skrzynski, Decker, & McClements, 2020) Paolino และคณะได้ศึกษาความคงสภาพของเคอร์คูมินในสภาวะที่มีค่า pH ต่างกัน ได้แก่ pH 1.0, 1.2, 6.8, 7.0 และ 7.4 ผลการทดลองพบว่าเคอร์คูมินคงสภาพได้ดีในสภาวะที่เป็นกรด แต่จะเสถียรภาพเมื่อ pH เพิ่มขึ้น โดย pH ที่เหมาะสมที่ทำให้เคอร์คูมินมีความคงสภาพคือ pH 1.2 (Paolino et al., 2016) Jeliński และคณะได้ปรับปรุงความสามารถในการละลาย ความคงสภาพ และศึกษาการนำส่งเคอร์คูมินโดยได้ทดลองผสมเคอร์คูมินกับ choline chloride และ glycerol ที่เป็นระบบ eutectic mixture การศึกษาความคงสภาพทดลองโดยการนำเคอร์คูมินละลายในเมทานอลเปรียบเทียบกับเคอร์คูมินรูปแบบ eutectic mixture พบว่าเคอร์คูมินทั้งสองรูปแบบเสื่อมสลายได้เมื่อสัมผัสแสง การทดสอบการละลายพบว่าเคอร์คูมินรูปแบบ eutectic mixture มีการละลายเพิ่มขึ้นทั้งที่ทดสอบในสภาวะ fasted state simulated intestinal fluid และสภาวะ fasted state simulated gastric fluid (Jeliński, Przybytek, & Cysewski, 2019)

### บทที่ 3

## วิธีการดำเนินการวิจัย

การศึกษาวิจัยนี้เป็นการเพิ่มการละลายของเคอร์คูมินโดยการเตรียมเป็นระบบก่อดิมัลชันด้วยตนเองและนำไปดูดซับบนสารดูดซับที่เป็นของแข็ง ก่อนนำไปประเมินสมบัติทางเคมีกายภาพของระบบ โดยหัวข้อในการศึกษามีดังนี้

3.1 สารเคมีและอุปกรณ์

3.2 การทดสอบการละลายของเคอร์คูมินในตัวทำละลายที่คัดเลือก

3.3 การเตรียมระบบก่อดิมัลชันด้วยตนเอง (SEDDS) ของเคอร์คูมิน

3.4 การวิเคราะห์ขนาดอนุภาคเมื่อกระจายตำรับ SEDDS ของเคอร์คูมินในของเหลว

ตัวกลาง

3.5 การดูดซับตำรับ SEDDS ของเคอร์คูมินบนสารดูดซับ

3.6 การวิเคราะห์ตำรับ solid-SEDDS ของเคอร์คูมิน

3.7 การทดสอบการละลายของตำรับ solid-SEDDS ของเคอร์คูมิน

### 3.1 สารเคมีและอุปกรณ์

#### อุปกรณ์

1. Dissolution tester apparatus 2 (Vankel<sup>®</sup>, VK 750D, USA)
2. UV-Visible spectrophotometer (Shimadzu<sup>®</sup>, UV-1601, Japan)
3. Vortex mixer (VM-10, Daihan Scientific Co. Ltd, Korea)
4. เครื่องชั่งทศนิยม 2 ตำแหน่ง (MS3002TS/00, Mettler Toledo, Thailand)
5. เครื่องชั่งทศนิยม 4 ตำแหน่ง (XS205DU, Mettler Toledo, Thailand)
6. โกร่งแก้วและลูกโกร่ง (glass mortar and pestle)
7. Photon correlation spectroscopy (Zetasizer<sup>®</sup>, Malvern<sup>®</sup>, Nano-ZS<sup>®</sup>, United Kingdom)

#### สารเคมี

1. เคอร์คูมิน (curcumin powder 70%) จาก *Curcuma longa* (Sigma Aldrich, USA)
2. Colloidal silicon dioxide (Cab-O-Sil<sup>®</sup>, Technochemical, Thailand)
3. Calcium carbonate (PC Drug center Co. Ltd, Bangkok, Thailand)
4. Cremophor<sup>®</sup> RH40 (Catalite Co. Ltd, Bangkok, Thailand)
5. Dibasic calcium phosphate (PC Drug center Co. Ltd, Bangkok, Thailand)
6. Lactose monohydrate (PC Drug center Co. Ltd, Bangkok, Thailand)
7. Caprylic capric triglyceride (Myritol<sup>®</sup> 318) (PC Drug center Co. Ltd, Bangkok, Thailand)
8. Olive oil (PC Drug center Co. Ltd, Bangkok, Thailand)
9. Polysorbate 80 (PC Drug center Co. Ltd, Bangkok, Thailand)
10. Propylene glycol (SL Quality Supply Co. Ltd, Bangkok, Thailand)
11. Polyethylene glycol 400 (Cosemeplus Co. Ltd, Bangkok, Thailand)

### 3.2 การทดสอบการละลายของเคอร์คูมินในตัวทำละลายที่คัดเลือก

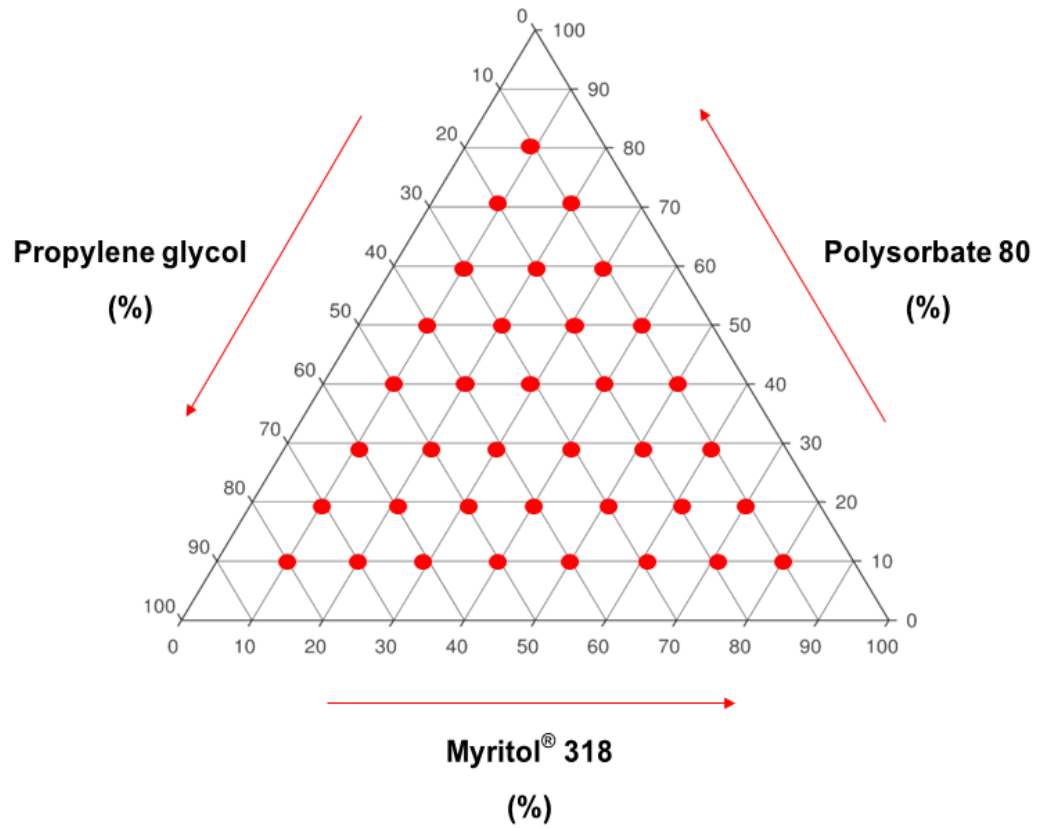
เนื่องจากเคอร์คูมินละลายน้ำได้น้อย จึงทำการคัดเลือกน้ำมัน สารลดแรงตึงผิวและตัวทำละลายร่วมที่มีแนวโน้มสามารถละลายเคอร์คูมินได้ เพื่อศึกษาความสามารถในการละลายเคอร์คูมินและใช้เตรียมเป็นระบบก่อกอิมัลชันด้วยตนเอง ดังนี้

- น้ำมัน ได้แก่ caprylic capric triglyceride (Myritol<sup>®</sup> 318) และ olive oil
- สารลดแรงตึงผิว ได้แก่ Cremophor<sup>®</sup> RH40 และ polysorbate 80
- ตัวทำละลายร่วม ได้แก่ propylene glycol และ polyethylene glycol 400

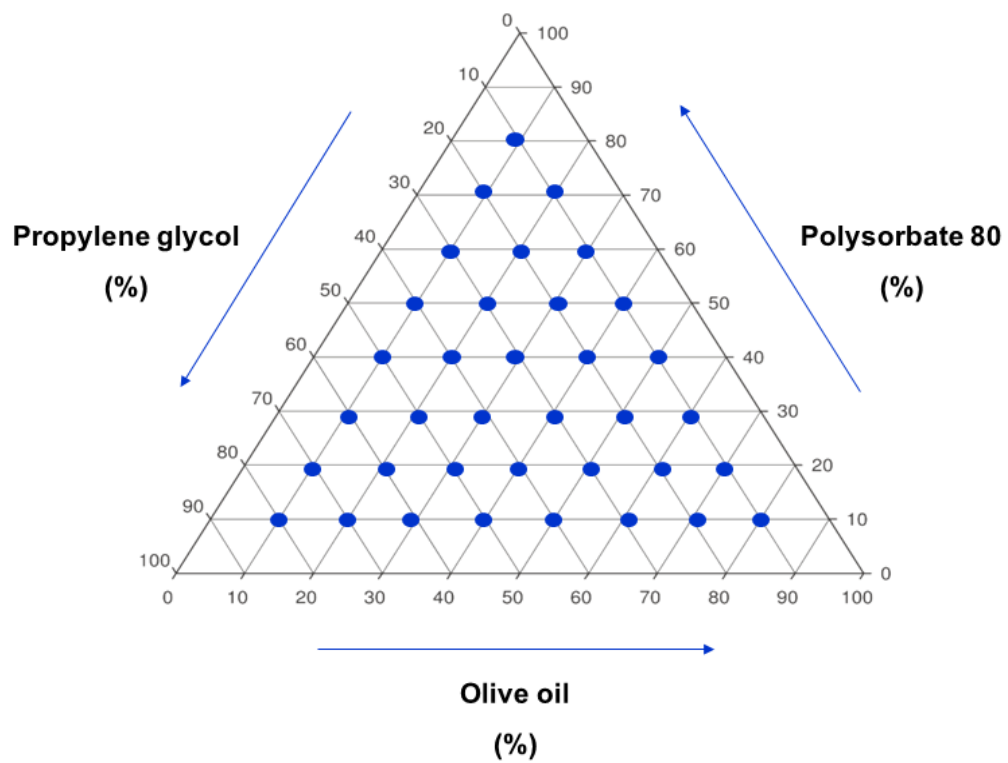
ทำการทดสอบ โดยชั่งเคอร์คูมิน 20 มิลลิกรัม ละลายในตัวทำละลายแต่ละชนิดชนิดละ 3 กรัม ปั่นผสมโดยใช้ vortex mixer ที่ความเร็วสูงสุด (700 rpm) เป็นเวลา 1 นาที สังเกตความสามารถในการทำละลายของตัวทำละลายแต่ละชนิด บันทึกผลแล้วคัดเลือกตัวทำละลายเพื่อใช้เตรียมเป็นระบบ SEDDS ของเคอร์คูมินต่อไป

### 3.3 การเตรียมระบบก่อกอิมัลชันด้วยตนเอง (SEDDS) ของเคอร์คูมิน

จากการศึกษาในข้อ 3.2 พบว่าน้ำมัน Myritol<sup>®</sup> 318 และ olive oil สามารถทำละลายเคอร์คูมินได้ สารลดแรงตึงผิวและตัวทำละลายร่วมที่เหมาะสม ได้แก่ polysorbate 80 และ propylene glycol ตามลำดับ จากนั้นนำสารดังกล่าวมาเตรียมเป็นระบบ SEDDS โดยใช้แผนภาพไตรภาคเทียม (pseudoternary phase diagram) โดยกำหนดให้ชั่งส่วนประกอบแต่ละชนิด (น้ำมัน สารลดแรงตึงผิวและตัวทำละลายร่วม) ในหน่วยกรัมและให้น้ำหนักรวมกันเท่ากับ 10 กรัม ปั่นผสมส่วนประกอบทั้งสามในหลอดทดลองโดยใช้ vortex mixer ที่ความเร็วสูงสุด (700 rpm) เป็นเวลา 30 วินาที สังเกตลักษณะของระบบ SEDDS ที่เตรียมได้ คัดเลือกระบบ SEDDS ที่มีลักษณะภายนอกเป็นสารละลายใส เป็นเนื้อเดียวกัน ไม่แยกชั้น แล้วทำการผสมเคอร์คูมิน 20 มิลลิกรัมลงในระบบโดยใช้การปั่นผสมด้วย vortex mixer ที่ความเร็วสูงสุด (700 rpm) เป็นเวลา 30 วินาที สังเกตการละลายของเคอร์คูมินในระบบ SEDDS ที่คัดเลือกแล้วบันทึกผล



ภาพประกอบ 13 แผนภาพไตรภาคเพื่อเตรียมตัวรับ SEDDS ของเคอร์คูมินที่ใช้ Myritol® 318 เป็นน้ำมัน (แกนแสดงร้อยละโดยน้ำหนักของส่วนประกอบแต่ละชนิด)



ภาพประกอบ 14 แผนภาพไตรภาคเติมสำหรับเตรียมตำรับ SEDDS ของเคอร์คูมินที่ใช้ olive oil เป็นน้ำมัน (แกนแสดงร้อยละโดยน้ำหนักของส่วนประกอบแต่ละชนิด)



### 3.4 การวิเคราะห์ขนาดอนุภาคเมื่อกระจายตัวรับ SEDDS ของเคอร์คูมินในของเหลวตัวกลาง

ทำการวิเคราะห์ขนาดอนุภาคของหยดอิมัลชันที่เกิดขึ้นเมื่อกระจายระบบ SEDDS ในน้ำปราศจากไอออนและในของเหลวกระเพาะอาหารจำลอง (simulated gastric fluid, SGF) ตามขั้นตอนดังนี้

- คัดเลือกระบบ SEDDS ของเคอร์คูมินที่มีลักษณะเป็นสารละลายใสสีเหลือง เป็นเนื้อเดียว ไม่มีการแยกชั้น เพื่อนำไปทำการวิเคราะห์ขนาดอนุภาคของหยดอิมัลชันเมื่อกระจายระบบลงในของเหลวตัวกลาง
- บีบระบบ SEDDS ตัวอย่างละ 50 ไมโครลิตร ลงในน้ำปราศจากไอออนและของเหลวกระเพาะอาหารจำลองปริมาตร 10 มิลลิลิตร ที่บรรจุในหลอดทดลอง
- บั่นผสมโดยใช้ vortex mixer ที่ความเร็วสูงสุดเป็นเวลา 30 วินาที ระบบจะเปลี่ยนเป็นอิมัลชันขุ่นที่เกิดจากการกระจายของหยดน้ำมันขนาดเล็กในของเหลวตัวกลาง ตั้งทิ้งไว้ 5 นาทีเพื่อให้เกิดการสร้างอนุภาคของอิมัลชันที่คงสภาพ
- นำไปวัดขนาดอนุภาคของหยดอิมัลชันด้วยเครื่อง Zetasizer โดยกำหนดพารามิเตอร์เป็นการวัดหยดน้ำมัน ดัชนีการหักเหแสง (refractive index) เท่ากับ 1.44 ตัวกลางเป็นน้ำ ที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส ทำการวัดซ้ำตัวอย่างละ 3 ครั้ง ( $n = 3$ )
- บันทึกขนาดอนุภาคของหยดอิมัลชันเป็นค่าเส้นผ่านศูนย์กลางของอนุภาค ( $d_{4,3}$ ) และค่าการกระจายขนาดอนุภาค (polydispersity index, PDI) แสดงพร้อมทั้งค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD)

### 3.5 การดูดซับตำรับ SEDDS ของเคอร์คูมินบนสารดูดซับ

จากการพิจารณาผลการศึกษาในข้อ 3.4 ทำการคัดเลือกตำรับ SEDDS ที่มีสมบัติเหมาะสมและให้ขนาดอนุภาคของหยดอิมัลชันขนาดเล็กเมื่อกระจายตำรับในของเหลวตัวกลาง นำตำรับดังกล่าวมาดูดซับบนสารดูดซับ 4 ชนิด ได้แก่ colloidal silicon dioxide, lactose monohydrate, dibasic calcium phosphate และ calcium carbonate โดยใช้วิธีการบดผสม (simple grinding) ในโกร่งแก้ว เพื่อเปลี่ยนสถานะของระบบ SEDDS จากของเหลวให้เป็นของแข็ง เริ่มจากการชั่งน้ำหนักตำรับ SEDDS ที่คัดเลือกมา 1.0 กรัม ใส่ลงในโกร่งแก้ว จากนั้นชั่งน้ำหนักสารดูดซับ 1.0 กรัม เติมลงในตำรับ SEDDS ที่อยู่ในโกร่งแก้ว แล้วบดผสมตำรับ SEDDS กับสารดูดซับให้กระจายเข้ากันอย่างทั่วถึง ถ้าสังเกตได้ว่าสารผสมยังเปียกหรือมีลักษณะเป็นเพสต์ (paste) ให้เติมสารดูดซับลงไปบดผสมเพิ่มครั้งละ 0.5 กรัม กระทั่งได้เป็นผงแห้งร่วนสีเหลืองของตำรับ SEDDS ที่ผสมกับสารดูดซับ และกำหนดให้เป็นระบบ SEDDS รูปแบบของแข็ง (solid-SEDDS) บันทึกน้ำหนักของสารดูดซับแต่ละชนิดที่บดผสมกับตำรับ SEDDS แล้วได้เป็นผงแห้งร่วน แสดงค่าเป็นอัตราส่วนโดยน้ำหนักระหว่างระบบ SEDDS กับสารดูดซับ ทั้งนี้ลักษณะผงแห้งร่วนของสารผสมระหว่างตำรับ SEDDS กับสารดูดซับประเมินจากการวิเคราะห์ค่าอัตราส่วนเฮาส์เนอร์ (Hausner's ratio) โดยกำหนดให้ผงแห้งร่วนของสารผสมต้องมีค่าอัตราส่วนเฮาส์เนอร์ระหว่าง 1.00-1.35 ซึ่งแสดงถึงความสามารถในการไหลในช่วงดีมาก (excellent) ถึงปานกลาง (passable) หรือมีค่าอัตราส่วนเฮาส์เนอร์แตกต่างจากค่าอัตราส่วนเฮาส์เนอร์ของสารดูดซับตั้งต้นไม่เกินร้อยละ 20 การวิเคราะห์ค่าอัตราส่วนเฮาส์เนอร์ทำโดยแรงผงตัวอย่าง (solid-SEDDS) ผ่านแรงที่มีรูเปิดขนาด 0.42 มิลลิเมตร แล้วบรรจุผงตัวอย่างลงในกระบอกตวงที่มีขนาดเหมาะสม อ่านค่าปริมาตรของผงผสมเริ่มต้น ( $V_0$ ) แล้วทำการเคาะกระบอกตวงโดยการยกกระบอกตวงให้สูงจากพื้นประมาณ 2 เซนติเมตรแล้วปล่อยลงพื้นราบตามแรงโน้มถ่วง กระทั่งปริมาตรของผงผสมคงที่ ( $V_f$ ) แล้วคำนวณค่าอัตราส่วนเฮาส์เนอร์ตามสมการที่ 2

$$\text{อัตราส่วนเฮาส์เนอร์ (Hausner's ratio)} = V_0 / V_f$$

สมการที่ 2

### 3.6 การวิเคราะห์ตำรับ solid-SEDDS ของเคอร์คูมิน

#### ขนาดอนุภาคของหยดอิมัลชันที่เกิดขึ้นเมื่อกระจายตำรับ solid-SEDDS ของเคอร์คูมินในของเหลวตัวกลาง

ทำการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบขนาดอนุภาคของหยดอิมัลชันที่เกิดขึ้นจากตำรับ SEDDS ที่อยู่ในรูปของเหลวกับตำรับ solid-SEDDS ซึ่งดูดซับบนสารดูดซับแล้ว โดยนำตัวอย่าง (solid-SEDDS) มากระจายในน้ำปราศจากไอออน ปริมาตร 10 มิลลิลิตร ที่บรรจุในหลอดทดลอง ทำการปั่นผสมด้วย vortex mixer ที่ความเร็วสูงสุด (700 rpm) เป็นเวลา 30 วินาที แล้วตั้งทิ้งไว้ 10 นาที จากนั้นทำการวิเคราะห์ขนาดอนุภาคของหยดอิมัลชันที่เกิดขึ้นด้วยเครื่อง Zetasizer ตามวิธีการเช่นเดียวกับข้อ 3.4

### 3.7 การทดสอบการละลายของตำรับ solid-SEDDS ของเคอร์คูมิน

ศึกษาการละลายของตำรับ solid-SEDDS ของเคอร์คูมินเทียบกับผงเคอร์คูมินตั้งต้นด้วยเครื่องทดสอบการละลายแบบที่ 2 (dissolution apparatus type 2, paddle method) ในตัวกลาง 2 ชนิด ได้แก่ ของเหลวกระเพาะอาหารจำลอง (pH 1.2) เพื่อจำลองสภาวะในกระเพาะอาหาร และฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (phosphate buffer, pH 6.8) เพื่อจำลองสภาวะในลำไส้เล็ก ทำการศึกษาโดยใช้ตัวกลาง 500 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิ  $37 \pm 0.5$  องศาเซลเซียส ความเร็วของใบพาย (paddle) เท่ากับ 50 รอบต่อนาที (rpm) ทำการศึกษาตัวอย่างละ 3 ซ้ำ ( $n = 3$ ) โดยกำหนดให้ปริมาณตัวอย่างที่ใช้ทดสอบมีเคอร์คูมินเทียบเท่ากับ 2 มิลลิกรัมต่อตัวอย่าง และทำการวิเคราะห์โดยใช้ตัวอย่างลงในเวสเซล (vessel) โดยตรง เก็บตัวอย่างเพื่อทำการวิเคราะห์ปริมาณเคอร์คูมินที่เวลา 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 และ 120 นาที โดยมีการแทนที่ปริมาตรตัวกลางให้เท่าเดิมทุกครั้งที่เก็บตัวอย่าง ทำการวิเคราะห์ปริมาณเคอร์คูมินด้วยวิธี UV-visible spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 432 นาโนเมตร และคำนวณปริมาณเคอร์คูมินโดยการเทียบกับกราฟมาตรฐาน (standard curve)

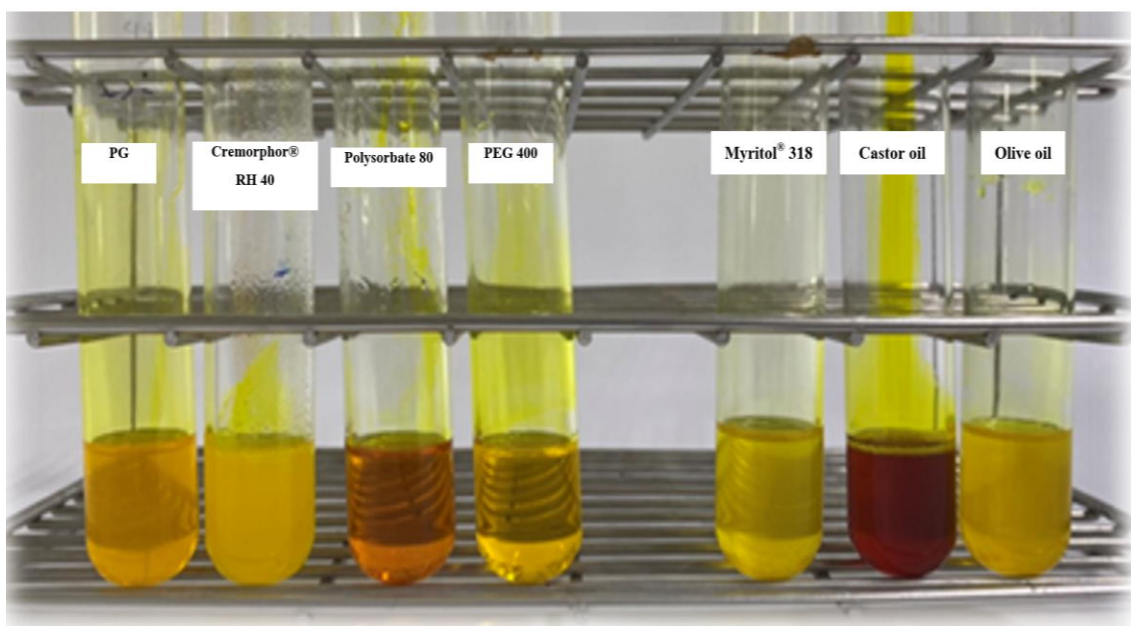
## บทที่ 4

### ผลการดำเนินการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการเพิ่มการละลายของเคอร์คูมินโดยการเตรียมเป็นระบบก่อกอิมัลชันด้วยตนเอง แล้วนำไปดูดัชนีบนสารดูดัชนีที่เป็นของแข็ง ก่อนนำไปประเมินสมบัติทางเคมีกายภาพ โดยมีผลการดำเนินการวิจัยดังต่อไปนี้

#### 4.1 การทดสอบการละลายของเคอร์คูมินในตัวทำละลายที่คัดเลือก

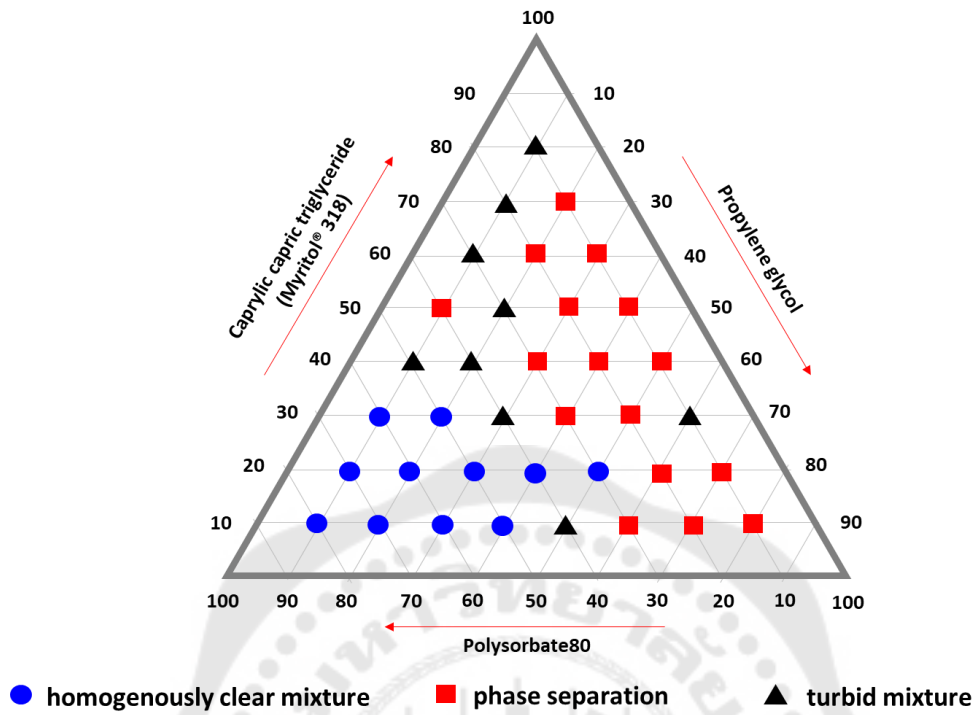
จากการทดสอบเพื่อพิจารณาน้ำมัน สารลดแรงตึงผิว และตัวทำละลายร่วมที่มีประสิทธิภาพในการทำละลายเคอร์คูมินเพื่อนำมาใช้เตรียมเป็นส่วนประกอบของระบบก่อกอิมัลชันด้วยตนเอง พบว่าน้ำมันที่มีประสิทธิภาพในการทำละลายเคอร์คูมินเรียงจากมากไปน้อย ได้แก่ caprylic capric triglyceride (Myritol<sup>®</sup> 318), olive oil และ castor oil ตามลำดับ โดยพบว่าเมื่อใช้ castor oil จะทำให้เคอร์คูมินเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลแดง (ภาพประกอบ 14) ซึ่งแสดงถึงแนวโน้มการเกิดการเสื่อมสลายของเคอร์คูมิน จึงพิจารณาเลือกใช้ Myritol<sup>®</sup> 318 และ olive oil เป็นน้ำมันในระบบก่อกอิมัลชันด้วยตนเองต่อไป ในภาพประกอบ 14 มีประสิทธิภาพในการทำละลายเคอร์คูมินได้ดีกว่า Cremophor<sup>®</sup> RH40 อย่างชัดเจน จึงเลือกใช้ polysorbate 80 เป็นสารลดแรงตึงผิวในระบบก่อกอิมัลชันด้วยตนเองสำหรับเคอร์คูมิน กรณีของตัวทำละลายร่วมพบว่า propylene glycol (PG) และ polyethylene glycol 400 (PEG 400) มีประสิทธิภาพในการทำละลายเคอร์คูมินใกล้เคียงกัน จึงเลือกใช้ PG ในการเป็นตัวทำละลายร่วมในระบบก่อกอิมัลชันด้วยตนเองของเคอร์คูมินต่อไป โดยพิจารณาจากค่าความเป็นพิษเมื่อรับประทานและค่าความหนืดของ PG ที่ต่ำกว่า PEG 400 ซึ่งทำให้ PG มีความเป็นไปได้ในการผสมเข้ากับส่วนประกอบอื่นของระบบได้ดีกว่า



ภาพประกอบ 15 การละลายของเคอร์คูมินในน้ำมัน สารลดแรงตึงผิวและตัวทำละลายร่วม

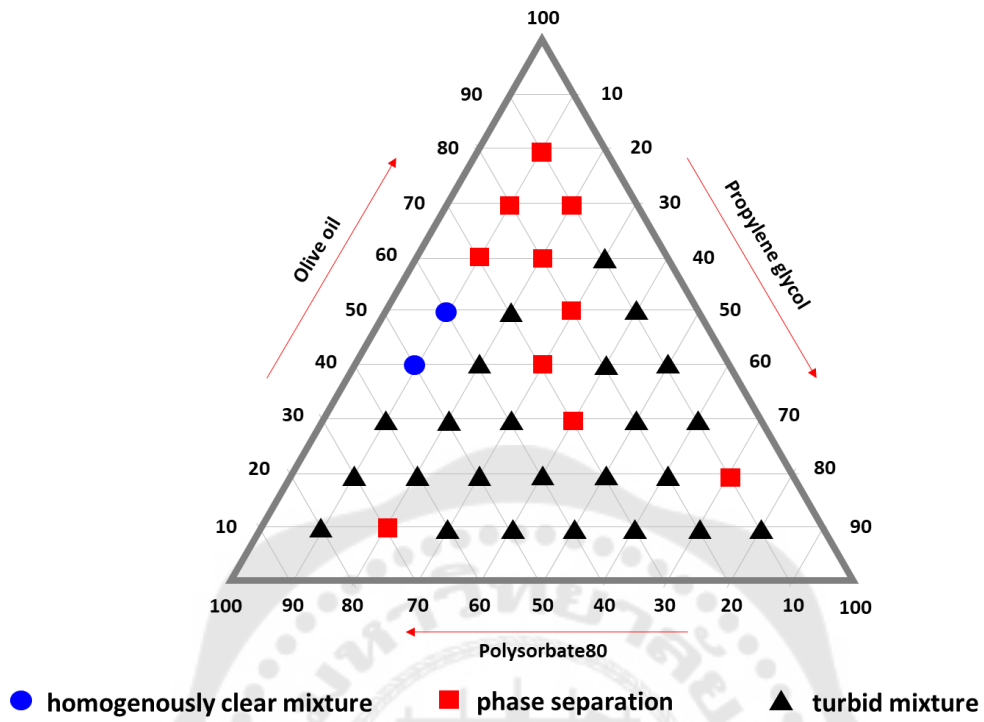
#### 4.2 การเตรียมระบบก่อกิมัลชันด้วยตนเอง (SEDDS) ของเคอร์คูมิน

จากการเตรียมระบบก่อกิมัลชันด้วยตนเองในอัตราส่วนโดยน้ำหนักที่ต่างกัน ซึ่งแสดงได้โดยใช้แผนภาพไตรภาคเทียม (pseudoternary phase diagram) ของ 2 ระบบที่ใช้ไขมันแตกต่างกัน (Myritol<sup>®</sup> 318 และ olive oil) และใช้สารลดแรงตึงผิว (polysorbate 80) กับตัวทำละลายร่วม (PG) ชนิดเดียวกัน พบว่าระบบที่ใช้ไขมันเป็น Myritol<sup>®</sup> 318 สามารถสร้างเป็นระบบก่อกิมัลชันด้วยตนเองที่มีสมบัติเหมาะสมได้ด้วยอัตราส่วนหลากหลายมากกว่าการใช้ olive oil เป็นไขมัน ตามที่แสดงเป็นจุดสีน้ำเงินในภาพประกอบที่ 16 และ 17 และตาราง 1 และ 2 ซึ่งสมบัติของระบบก่อกิมัลชันด้วยตนเองที่เหมาะสมพิจารณาจากการรวมกันของส่วนประกอบทั้งหมด (ไขมัน สารลดแรงตึงผิวและตัวทำละลายร่วม) ในระบบได้เป็นสารผสมที่มีลักษณะเป็นสารละลายใส รวมกันเป็นเนื้อเดียวและไม่แยกชั้น (homogeneously clear mixture)



ภาพประกอบ 16 แผนภาพไตรภาคเติมของระบบก่อกิมัลชันด้วยตนเองที่ประกอบด้วย Myritol<sup>®</sup>

318 : polysorbate 80 : PG



ภาพประกอบ 17 แผนภาพไตรภาคเทียบมของระบบก่อกิมัลชันด้วยตนเองที่ประกอบด้วย olive oil :  
polysorbate 80 : PG



ตาราง 1 ลักษณะของระบบก่อกิมัลชันด้วยตนเองของ Myritol® 318:polysorbate 80:PG

ลำดับที่	อัตราส่วนโดยน้ำหนัก (กรัม)			ลักษณะที่เตรียมได้
	Myritol® 318	Polysorbate 80	PG	
1	1	8	1	ละลายใส
2	2	7	1	ละลายใส
3	1	7	2	ละลายใส
4	3	6	1	ละลายใส
5	2	6	2	ละลายใส
6	1	6	3	ละลายใส
7	3	5	2	ละลายใส
8	2	5	3	ละลายใส
9	1	5	4	ละลายใส
10	5	4	1	แยกชั้น
11	4	4	2	ขุ่นและตกตะกอน
12	3	4	3	ขุ่นและตกตะกอน
13	2	4	4	ละลายใส
14	1	4	5	ขุ่นและตกตะกอน
15	4	3	3	ขุ่นและแยกชั้น
16	2	3	5	ใส
17	6	2	2	ขุ่นและแยกชั้น
18	5	2	3	ขุ่นและแยกชั้น
19	4	2	4	ขุ่นและแยกชั้น
20	3	2	5	ใสแต่แยกชั้น
21	2	2	6	ขุ่น
22	8	1	1	ขุ่นและตกตะกอน
23	3	3	4	ขุ่นและแยกชั้น
24	4	1	5	ขุ่นและแยกชั้น
25	2	1	7	ขุ่นและแยกชั้น
26	1	1	8	ขุ่นและแยกชั้น
27	1	3	6	แยกชั้น
28	3	1	6	ขุ่น
29	5	1	4	แยกชั้น
30	2	5	3	ขุ่น
31	7	1	2	ละลาย
32	7	2	1	ขุ่น
33	6	3	1	ขุ่น
34	4	5	1	ขุ่น
35	1	7	2	แยกชั้น
36	5	3	2	ขุ่นมาก

ตาราง 2 ลักษณะของระบบก่อกิมัลชันด้วยตนเองของ olive oil:polysorbate 80:PG

ลำดับที่	อัตราส่วนโดยน้ำหนัก (กรัม)			ลักษณะที่เตรียมได้
	Olive oil	Polysorbate 80	PG	
1	1	8	1	ขุ่น
2	2	7	1	ขุ่น
3	1	7	2	ขุ่น
4	3	6	1	ขุ่น
5	2	6	2	ขุ่น
6	1	6	3	ขุ่น
7	3	5	2	ขุ่น
8	2	5	3	ขุ่น
9	1	5	4	ขุ่น
10	5	4	1	ใส
11	4	4	2	ขุ่น
12	3	4	3	ขุ่น
13	2	4	4	ขุ่น
14	1	4	5	ขุ่น
15	4	3	3	แยกชั้น
16	2	3	5	ขุ่น
17	6	2	2	แยกชั้น
18	5	2	3	แยกชั้น
19	4	2	4	ขุ่น
20	3	2	5	ขุ่น
21	2	2	6	ขุ่น
22	8	1	1	แยกชั้น
23	3	3	4	แยกชั้น
24	4	1	5	ตกตะกอน
25	2	1	7	ขุ่นและแยกชั้น
26	1	1	8	ตกตะกอน
27	1	3	6	ตกตะกอน
28	3	1	6	ตกตะกอน
29	5	1	4	ขุ่น
30	2	5	3	ขุ่น
31	7	1	2	แยกชั้น
32	7	2	1	แยกชั้น
33	6	3	1	แยกชั้น
34	4	5	1	ใส
35	1	7	2	แยกชั้น
36	5	3	2	ขุ่น

#### 4.3 การวิเคราะห์ขนาดอนุภาคเมื่อกระจายตำรับ SEDDS ของเคอร์คูมินในของเหลวตัวกลาง

เมื่อนำระบบก่อยุติมันด้วยตนเอง (SEDDS) ที่มีสมบัติตามต้องการมาบรรจุเคอร์คูมิน ปริมาณ 20 มิลลิกรัม โดยการปั่นผสมด้วย vortex mixer แล้วคัดเลือกตำรับที่สามารถทำละลาย เคอร์คูมินได้อย่างสมบูรณ์มากระจายในของเหลวตัวกลาง ได้แก่ น้ำปราศจากไอออนและของเหลวในกระเพาะอาหารจำลอง (pH 1.2 simulated gastric fluid, SGF) โดยใช้เทคนิคการปั่นผสมด้วย vortex mixer พบว่าระบบ SEDDS ที่ประกอบด้วย Myritol<sup>®</sup> 318: polysorbate 80: PG หลายอัตราส่วนสามารถให้หยดอิมัลชันที่มีขนาดเล็กในระดับนาโนเมตรได้ดังแสดงในตาราง 3 ทั้งนี้ระบบที่มีอัตราส่วนโดยน้ำหนักเท่ากับ 1:8:1 ให้อนุภาคหยดอิมัลชันที่มีขนาดอนุภาคเล็กที่สุด โดยมีขนาดเท่ากับ  $14.79 \pm 0.16$  nm และมีค่าการกระจายขนาดอนุภาค (polydispersity index, PDI) เท่ากับ  $0.198 \pm 0.01$  เมื่อกระจายในน้ำ ซึ่งค่า PDI ที่ต่ำกว่า 0.5 แสดงว่าตัวอย่างมีการกระจายขนาดแคบหรืออนุภาคมีขนาดใกล้เคียงกัน และเมื่อนำระบบ SEDDS ที่คัดเลือก 4 ตำรับไปกระจายในของเหลวในกระเพาะอาหารจำลองพบว่าหยดอิมัลชันมีแนวโน้มที่มีขนาดอนุภาคใหญ่ขึ้น (ตาราง 3) แสดงว่าสมบัติความเป็นกรดของของเหลวตัวกลางมีผลกับขนาดของหยดอิมัลชันที่เกิดจากระบบ SEDDS

ตาราง 3 ขนาดอนุภาค (mean  $\pm$  SD)และค่าการกระจายขนาดอนุภาค (polydispersity index, PDI  $\pm$  SD) ของหยดอิมัลชันที่เกิดจากการกระจายระบบ SEDDS ของ Myritol<sup>®</sup> 318:polysorbate 80:PG ที่บรรจุเคอร์คูมิน 20 มิลลิกรัม ในน้ำปราศจากไอออนและของเหลวกระเพาะอาหารจำลอง (pH 1.2 SGF)

Myritol <sup>®</sup> 318 : polysorbate 80 : PG (Ratios by weight)	Deionized water		pH 1.2 SGF	
	Droplet size (nm)	PDI	Droplet size (nm)	PDI
1 : 8 : 1	14.79 $\pm$ 0.16	0.198 $\pm$ 0.014	-	-
1 : 7 : 2	23.59 $\pm$ 1.90	0.323 $\pm$ 0.010	32.73 $\pm$ 0.40	0.512 $\pm$ 0.013
1 : 5 : 4	23.65 $\pm$ 0.11	0.412 $\pm$ 0.003	103.83 $\pm$ 31.66	0.318 $\pm$ 0.163
2 : 7 : 1	25.38 $\pm$ 0.21	0.354 $\pm$ 0.004	-	-
1 : 6 : 3	36.71 $\pm$ 0.87	0.468 $\pm$ 0.004	-	-
2 : 5 : 3	77.77 $\pm$ 0.75	0.466 $\pm$ 0.005	-	-
3 : 6 : 1	126.73 $\pm$ 1.77	0.258 $\pm$ 0.006	130.43 $\pm$ 0.60	0.258 $\pm$ 0.009
3 : 5 : 2	154.03 $\pm$ 1.85	0.305 $\pm$ 0.050	164.10 $\pm$ 2.01	0.285 $\pm$ 0.037
2 : 6 : 2	157.20 $\pm$ 1.55	0.231 $\pm$ 0.007	-	-
2 : 4 : 4	183.47 $\pm$ 2.25	0.408 $\pm$ 0.012	-	-
2 : 3 : 5	235.60 $\pm$ 14.66	0.621 $\pm$ 0.108	-	-

นอกจากนี้พบว่าเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของเคอร์คูมินในระบบ SEDDS ของ Myritol® 318:polysorbate 80:PG (อัตราส่วนโดยน้ำหนักเท่ากับ 1:8:1) จาก 20 มิลลิกรัมเป็น 40 และ 80 มิลลิกรัม ตามลำดับ พบว่าเมื่อนำระบบไปกระจายในน้ำปราศจากไอออนแล้วระบบให้อนุภาคหยดอิมัลชันเท่ากับ  $17.85 \pm 0.56$  และ  $18.16 \pm 0.36$  nm ตามลำดับ และมีค่าการกระจายขนาดอนุภาคเท่ากับ  $0.252 \pm 0.07$  และ  $0.456 \pm 0.45$  ตามลำดับ แสดงว่าปริมาณของเคอร์คูมินในระบบ SEDDS มีผลกับขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดอนุภาคของหยดอิมัลชันที่เกิดจากการกระจายระบบ SEDDS ในตัวกลางของเหลว โดยการเพิ่มปริมาณเคอร์คูมินในระบบมีแนวโน้มทำให้ขนาดของอนุภาคและค่าการกระจายขนาดอนุภาคของหยดอิมัลชันมีค่ามากขึ้น

เมื่อนำระบบ SEDDS ของ olive oil:polysorbate 80:PG ที่บรรจุเคอร์คูมิน 20 มิลลิกรัมไปกระจายในน้ำปราศจากไอออน พบว่าได้หยดอิมัลชันที่มีขนาดอนุภาคและค่าการกระจายขนาดอนุภาคตามที่แสดงในตาราง 4 โดยหยดอิมัลชันที่เกิดจากทั้งระบบที่มีอัตราส่วนโดยน้ำหนักเท่ากับ 5:4:1 และ 4:5:1 มีขนาดอนุภาคอยู่ในช่วง 3,000 – 5,000 nm ซึ่งถือว่ามีขนาดใหญ่ จึงไม่ได้ทำการทดลองกระจายระบบ SEDDS ของ olive oil:polysorbate 80:PG ในของเหลวกระเพาะอาหารจำลอง

ตาราง 4 ขนาดอนุภาค ( $D_{4,3} \pm SD$ ) และค่าการกระจายขนาดอนุภาค (polydispersity index,  $PDI \pm SD$ ) ของหยดอิมัลชันที่เกิดจากการกระจายระบบ SEDDS ของ olive oil : polysorbate 80 : PG ที่บรรจุเคอร์คูมิน 20 มิลลิกรัม ในน้ำปราศจากไอออนและของเหลวกระเพาะอาหารจำลอง (pH 1.2 SGF)

Olive oil : polysorbate 80 : PG (Ratios by weight)	Deionized water		pH 1.2 SGF	
	Droplet size (nm)	PDI	Droplet size (nm)	PDI
5 : 4 : 1	3850.67 ± 550.53	0.436 ± 0.504	-	-
4 : 5 : 1	4411.00 ± 2144.76	0.862 ± 0.214	-	-

#### 4.4 การดูดซับตำรับ SEDDS ของเคอร์คูมินบนสารดูดซับ

จากการพิจารณาคัดเลือกระบบ SEDDS ที่เหมาะสมกับการนำไปพัฒนาเป็นรูปแบบของแข็ง (solid SEDDS) สำหรับรับประทาน พบว่าถึงแม้ระบบ SEDDS ที่ประกอบด้วย Myritol® 318 : polysorbate 80 : PG ที่อัตราส่วน 1:8:1 จะให้หยดอิมัลชันที่มีขนาดเล็กที่สุดเมื่อนำระบบมากระจายในตัวกลาง แต่เนื่องจากเป็นระบบที่มีสัดส่วนของสารลดแรงตึงผิว (polysorbate 80) ค่อนข้างสูงซึ่งอาจเป็นอันตรายเมื่อใช้เป็นตำรับสำหรับรับประทาน จึงคัดเลือกระบบ SEDDS ที่มีสัดส่วนของสารลดแรงตึงผิวต่ำลงมาแต่ยังคงให้หยดอิมัลชันที่มีขนาดเล็กในระดับที่เหมาะสมอีกระบบหนึ่งเพื่อนำมาบดผสมกับสารดูดซับ ซึ่งระบบดังกล่าว ได้แก่ ระบบ SEDDS ของ Myritol® 318 : polysorbate 80 : PG ที่อัตราส่วนโดยน้ำหนักเท่ากับ 3:5:2

จากการนำระบบ SEDDS ของ Myritol® 318 : polysorbate 80 : PG ทั้งสองอัตราส่วนมาบดผสมกับสารดูดซับ 4 ชนิด ได้แก่ colloidal silicon dioxide, lactose monohydrate, dibasic calcium phosphate และ calcium carbonate ซึ่งกำหนดให้ทำการบดผสม (simple grinding) โดยการเพิ่มปริมาณสารดูดซับที่ละส่วนลงบดผสมกับระบบ SEDDS ในโกร่งแก้ว จนกระทั่งสังเกตได้ว่าได้ระบบก่อกอิมัลชันด้วยตนเองรูปแบบของแข็ง (solid SEDDS) ที่มีลักษณะเป็นผงแห้งร่วน และกำหนดให้จุดยุติของการบดผสมเท่ากับอัตราส่วนโดยน้ำหนักของระบบ SEDDS ต่อสารดูดซับที่น้ำหนักของสารดูดซับสามารถทำให้เตรียมได้ระบบ solid SEDDS ที่มีค่า Hausner's ratio เทียบเท่าหรือต่ำกว่าค่า Hausner's ratio ตั้งต้นของสารดูดซับนั้น ซึ่งอนุมานได้ว่าสามารถเตรียมได้ระบบ solid SEDDS ที่แห้งและมีสมบัติการไหลเทียบเท่าหรือดีกว่าสารดูดซับตั้งต้นนั้น ทั้งนี้จากการทำการทดลองพบว่าค่า Hausner's ratio ตั้งต้นของ colloidal silicon dioxide, lactose monohydrate, dibasic calcium phosphate และ calcium carbonate เท่ากับ 1.39, 2.05, 1.07 และ 1.05 ตามลำดับ

ผลการทดลองพบว่า colloidal silicon dioxide เป็นสารดูดซับที่มีประสิทธิภาพสูงสุดเนื่องจากใช้ปริมาณต่ำที่สุดในการดูดซับเพื่อเปลี่ยนระบบ SEDDS ให้อยู่ในรูปผงแห้งได้ กล่าวคือใช้ปริมาณเป็น 2 เท่าโดยน้ำหนักของระบบ SEDDS (อัตราส่วน 1:2) ตามที่แสดงในตารางที่ 5 รองลงมาได้แก่ calcium carbonate, lactose monohydrate และ dibasic calcium phosphate ตามลำดับ โดยผลการทดลองของระบบ SEDDS นี้ทั้งสองอัตราส่วนเป็นไปในทิศทางเดียวกัน อย่างไรก็ตามพบว่าปริมาณสารดูดซับที่เข้าบดผสมให้ได้ผงแห้งร่วนของ solid SEDDS นั้นใช้ปริมาณไม่เท่ากัน ซึ่งอาจเกิดอัตราส่วนของส่วนประกอบแต่ละตัวในระบบที่ไม่เท่ากัน ทำให้สมบัติทางกายภาพโดยรวม เช่น การละลาย ความชอบน้ำและน้ำมัน ของทั้งสองระบบนี้แตกต่างกัน

นอกจากการศึกษาอัตราส่วนที่เหมาะสมของสารดูดซับในการเตรียมเป็น solid SEDDS แล้ว เมื่อนำระบบ solid SEDDS ที่เตรียมได้มาทดสอบสมบัติการไหลโดยการตรวจวัด angle of repose และ compressibility index พบว่าระบบ SEDDS ของ Myritol<sup>®</sup> 318 : polysorbate 80 : PG ทั้งสองอัตราส่วนมีสมบัติการไหลจัดอยู่ในลักษณะ fair (aid not needed) ถึง passable (may hang up) กล่าวคือ มีค่า angle of repose อยู่ในช่วง 36-46 องศา และมีค่า compressibility index อยู่ระหว่าง 16-25% โดยสมบัติการไหลที่ตรวจวัดจากทั้งสองวิธีค่อนข้างให้ผลการทดลองที่สอดคล้องกัน

กรณีของระบบ SEDDS ที่ประกอบด้วย olive oil : polysorbate 80 : PG ได้นำระบบที่อัตราส่วน 5:4:1 มาทดสอบกับสารดูดซับทั้ง 3 ชนิด ได้ผลการทดลองดังที่แสดงในตารางที่ 5 ซึ่งพบว่าความสามารถในการดูดซับของ colloidal silicon dioxide ใกล้เคียงกับของ lactose monohydrate และดีกว่าของ calcium carbonate และเมื่อตรวจวัดความสามารถในการไหลของระบบ solid SEDDS นี้พบว่ามีค่า angle of repose อยู่ในช่วง 34-49 องศา และมีค่า compressibility index อยู่ระหว่าง 16-25% ซึ่งจัดอยู่ในการไหลแบบ fair (aid not needed) ถึง passable (may hang up) เช่นกัน อย่างไรก็ตามตัวอย่างที่ใช้ colloidal silicon dioxide เป็นสารดูดซับมีสมบัติการไหลค่อนข้างไปทางรูปแบบ poor (must agitate) เนื่องจากมีค่า angle of repose สูงแต่มีค่า compressibility index จัดอยู่ในรูปแบบ passable (may hang up) ซึ่งความไม่สอดคล้องกันนี้อาจเกิดขึ้นได้จากข้อจำกัดของวิธีการวัด การวัดที่ไม่เป็นไปตามที่ระบุในเกสซ์ตำรับ และความคลาดเคลื่อนจากการตรวจวัด เช่น การระบุปริมาตรผงตัวอย่างก่อนและหลังการเคาะในการวิเคราะห์ compressibility index การอ่านค่าเส้นผ่านศูนย์กลางและความสูงของกองผงตัวอย่างในการวิเคราะห์ angle of repose



ตาราง 5 ความสามารถในการดูดซับของสารดูดซับ (adsorbent) ต่อระบบ SEDDS และ  
ความสามารถในการไหลของระบบก่อก้อนด้วยตนเองรูปแบบของแข็ง (solid SEDDS)

ระบบ SEDDS	Adsorbent	Ratio of SEDDS : Adsorbent (by weight)	Hausner's ratio	Angle of repose (°)	Compressibility index (%)
MT : PS : PG 1 : 8 : 1	CD	1 : 2	1.36	45.53	21.56
	LM	1 : 8	1.09	40.92	17.56
	CC	1 : 3	1.10	39.69	15.67
MT : PS : PG 3 : 5 : 2	CD	1 : 2	1.36	46.56	19.98
	LM	1 : 18	1.93	41.34	18.31
	CC	1 : 7	1.02	46.23	14.34
	CP	1 : 22	1.05	36.12	15.23
OO : PS : PG 5 : 4 : 1	CD	1 : 1	1.27	48.99	22.12
	LM	1 : 1	1.03	36.86	18.56
	CC	1 : 4	1.12	34.08	17.98

MT: Myritol<sup>®</sup> 318, PS: polysorbate 80, PG: propylene glycol

CD: colloidal silicon dioxide, LM: lactose monohydrate, CP: dibasic calcium phosphate,

CC: calcium carbonate

#### 4.5 การวิเคราะห์ระบบ solid SEDDS ของเคอร์คูมิน

ในการวิเคราะห์ solid SEDDS ของเคอร์คูมินซึ่งดูดซับโดยใช้สารดูดซับ 3 ชนิด ได้ทำการวิเคราะห์ขนาดอนุภาคของหยดอิมัลชันเมื่อทำการกระจายระบบ solid SEDDS ในของเหลวตัวกลางและการวิเคราะห์อัตราการละลายของเคอร์คูมินจากระบบ solid SEDDS ซึ่งได้ผลการวิเคราะห์เป็นดังนี้

##### **การวัดขนาดอนุภาคของหยดอิมัลชันเมื่อนำระบบ solid SEDDS ไปกระจายในของเหลวตัวกลาง**

จากการทดลองพบว่าระบบ solid SEDDS ที่ประกอบด้วย Myritol<sup>®</sup> 318 : polysorbate 80 : PG ที่ดูดซับด้วย lactose monohydrate เมื่อนำไปกระจายในน้ำปราศจากไขมันจะให้ขนาดหยดอิมัลชันเล็กที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับระบบ solid SEDDS ที่ใช้สารดูดซับชนิดอื่น (ตาราง 6) โดยมีเส้นผ่านศูนย์กลางเท่ากับ  $29.89 \pm 1.45$  nm และค่าการกระจายของขนาดอนุภาคเท่ากับ  $0.45 \pm 0.76$  แต่เมื่อนำไปกระจายในของเหลวกระเพาะอาหารจำลอง (SGF) พบว่ามีเส้นผ่านศูนย์กลางเพิ่มขึ้นเล็กน้อยเท่ากับ  $45.87 \pm 0.87$  nm และค่าการกระจายของขนาดอนุภาคเท่ากับ  $0.76 \pm 0.56$  ส่วนระบบ solid SEDDS ที่ประกอบด้วย olive oil : polysorbate 80 : PG ที่ดูดซับด้วย lactose monohydrate เมื่อนำไปกระจายในน้ำ พบว่าให้หยดอิมัลชันที่มีขนาดอนุภาคเล็กที่สุดเช่นกัน โดยมีเส้นผ่านศูนย์กลางเท่ากับ  $356.01 \pm 0.76$  nm และค่าการกระจายของขนาดอนุภาคเท่ากับ  $0.23 \pm 0.34$  และเมื่อนำไปกระจายในของเหลวกระเพาะอาหารจำลองพบว่ามีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางเพิ่มขึ้นเท่ากับ  $987.02 \pm 0.81$  nm และมีค่าการกระจายของขนาดอนุภาคเท่ากับ  $0.45 \pm 0.43$

ตาราง 6 ขนาดอนุภาค (mean  $\pm$  SD)และค่าการกระจายของขนาดหยดไขมัน (PDI  $\pm$  SD) ที่เกิดจากการกระจายระบบ solid SEDDS ในน้ำปราศจากไขมันและของเหลวเฉพาะอาหารจำลอง (SGF)

สารดูดซับ	D <sub>4,3</sub> (nm)	D <sub>4,3</sub> (nm) - SGF	PDI	PDI - SGF
ระบบ SEDDS ของ Myritol <sup>®</sup> 318 : polysorbate 80 : PG ที่อัตราส่วน 3:5:2				
CD	987.78 $\pm$ 0.78	2543.67 $\pm$ 0.98	0.87 $\pm$ 1.67	0.45 $\pm$ 0.67
LM	29.89 $\pm$ 1.45	45.87 $\pm$ 0.87	0.45 $\pm$ 0.76	0.76 $\pm$ 0.56
CC	109.78 $\pm$ 0.56	350.45 $\pm$ 0.45	0.12 $\pm$ 0.45	0.98 $\pm$ 1.08
ระบบ SEDDS ของ olive oil : polysorbate 80 : PG ที่อัตราส่วน 5:4:1				
CD	3710.45 $\pm$ 1.08	5610.45 $\pm$ 1.98	0.56 $\pm$ 1.07	0.65 $\pm$ 1.12
LM	356.01 $\pm$ 0.76	987.02 $\pm$ 0.81	0.23 $\pm$ 0.34	0.45 $\pm$ 0.43
CC	1478.06 $\pm$ 0.15	3987.36 $\pm$ 1.87	0.23 $\pm$ 1.03	0.87 $\pm$ 1.98

CD: colloidal silicon dioxide, LM: lactose monohydrate, CC: calcium carbonate

D<sub>4,3</sub> : ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของหยดไขมันที่อยู่ในรูปอิมัลชัน

#### 4.6 การทดสอบการละลายของระบบ solid SEDDS ของเคอร์คูมิน

จากการทดสอบการละลายของผงเคอร์คูมินตั้งต้น (intact curcumin) และตำรับ solid SEDDS ในสภาวะกระเพาะอาหารจำลองซึ่งมี pH เท่ากับ 1.2 พบว่าผงเคอร์คูมินตั้งต้นละลายได้น้อยกว่า 3% โดยน้ำหนัก ภายในเวลา 120 นาที ตำรับ solid SEDDS ของ Myritol® 318 : polysorbate 80 : PG ที่อัตราส่วน 1:8:1 ที่ดูดซับบน lactose monohydrate มีอัตราการปลดปล่อยเคอร์คูมินออกมาเร็วที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้สารดูดซับชนิดอื่น โดยปลดปล่อยเคอร์คูมินออกมาเท่ากับ 92.54% โดยน้ำหนักที่เวลา 120 นาที รองลงมาได้แก่ colloidal silicon dioxide (ตารางที่ 7 และภาพประกอบ 17) และตำรับดังกล่าวปลดปล่อยเคอร์คูมินได้ดีกว่าตำรับ solid SEDDS ของ Myritol® 318 : polysorbate 80 : PG ที่อัตราส่วน 3:5:2 ที่ดูดซับบน lactose monohydrate เช่นกันที่ปลดปล่อยเคอร์คูมินออกมาเท่ากับ 88.01% โดยน้ำหนักที่เวลา 120 นาที (ตารางที่ 8 และภาพประกอบ 17) กรณีของตำรับ solid SEDDS ของ olive oil : polysorbate 80 : PG ที่อัตราส่วน 5:4:1 พบว่าตัวอย่างที่ดูดซับบน lactose monohydrate มีการปลดปล่อยเคอร์คูมินออกมาเร็วที่สุดเช่นกัน โดยปลดปล่อยออกมาเท่ากับ 87.01% โดยน้ำหนักในเวลา 120 นาที (ตารางที่ 9 และภาพประกอบ 18) รองลงมาได้แก่ตัวอย่างที่ดูดซับบน calcium carbonate และ colloidal silicon dioxide ตามลำดับ

เมื่อนำตำรับ solid SEDDS ของ Myritol® 318 : polysorbate 80 : PG ที่อัตราส่วน 1:8:1 ที่ดูดซับบน lactose monohydrate ไปทดสอบการละลายใน phosphate buffer (pH 6.8) พบว่าสามารถปลดปล่อยเคอร์คูมินออกมาได้เท่ากับ 96.01% โดยน้ำหนักในเวลา 120 นาที (ตารางที่ 10 ภาพประกอบ 19) เมื่อเปรียบเทียบกับทดสอบการละลายในของเหลวกระเพาะอาหารจำลอง (pH 1.2) พบว่าเคอร์คูมินในระบบ solid SEDDS สามารถละลายใน phosphate buffer (pH 6.8) ได้ดีกว่าของเหลวกระเพาะอาหารจำลองเล็กน้อย

ตาราง 7 การละลายของเคอร์คูมินจากระบบ solid SEDDS ของ Myritol® 318 : polysorbate 80 : PG ที่อัตราส่วน 1:8:1 โดยน้ำหนัก ที่ดูดซับบนสารดูดซับต่างชนิดกันในของเหลวกระเพาะอาหารจำลอง (pH 1.2)

เวลา (นาที)	อัตราการละลายของเคอร์คูมิน (% curcumin release)			
	Intact curcumin	ชนิดของสารดูดซับของระบบ solid SEDDS		
		colloidal silicon dioxide	lactose monohydrate	calcium carbonate
5	1.50 ± 0.57	6.02 ± 1.55	67.58 ± 0.63	49.19 ± 6.65
10	1.23 ± 0.66	5.81 ± 0.47	75.48 ± 0.41	57.04 ± 4.36
15	1.46 ± 0.70	6.42 ± 1.95	70.77 ± 0.62	72.19 ± 2.36
30	1.76 ± 0.58	13.60 ± 0.21	81.75 ± 0.96	69.31 ± 1.37
45	1.92 ± 0.56	14.16 ± 1.85	77.71 ± 4.29	63.34 ± 0.34
60	2.29 ± 0.55	18.52 ± 2.22	86.08 ± 1.96	58.15 ± 0.52
90	1.82 ± 0.80	25.27 ± 1.55	88.72 ± 1.82	48.18 ± 2.14
120	2.83 ± 0.10	23.24 ± 5.08	92.54 ± 0.35	45.21 ± 0.74

ตาราง 8 การละลายของเคอร์คูมินจากระบบ solid SEDDS ของ Myritol<sup>®</sup> 318 : polysorbate 80 : PG ที่อัตราส่วน 3:5:2 โดยน้ำหนัก ที่ดูดซับบนสารดูดซับต่างชนิดกันในของเหลวกระเพาะอาหารจำลอง (pH 1.2)

เวลา (นาที) ชนิดตัวดูด ซับ	อัตราการละลายเคอร์คูมิน (%)			
	Intact curcumin	colloidal silicon dioxide	lactose monohydrate	Dibasic calcium phosphate
5	1.50 ± 0.57	8.03 ± 1.22	41.89 ± 0.63	45.23 ± 1.44
10	1.23 ± 0.66	7.72 ± 1.77	53.54 ± 0.41	60.81 ± 3.66
15	1.46 ± 0.70	9.37 ± 1.25	69.54 ± 0.62	73.27 ± 2.94
30	1.76 ± 0.58	9.66 ± 1.21	72.05 ± 0.96	76.03 ± 1.21
45	1.92 ± 0.56	7.99 ± 0.59	73.53 ± 4.29	77.59 ± 1.41
60	2.29 ± 0.55	8.65 ± 1.07	67.26 ± 0.84	73.85 ± 2.12
90	1.82 ± 0.80	9.91 ± 1.61	70.78 ± 2.93	84.50 ± 9.91
120	2.83 ± 0.10	22.74 ± 7.32	89.52 ± 5.91	99.14 ± 1.48

\* ไม่ทำการทดสอบระบบ solid SEDDS ที่ดูดซับบน calcium carbonate เนื่องจากแสดงแนวโน้มการเสื่อมสลายของเคอร์คูมิน

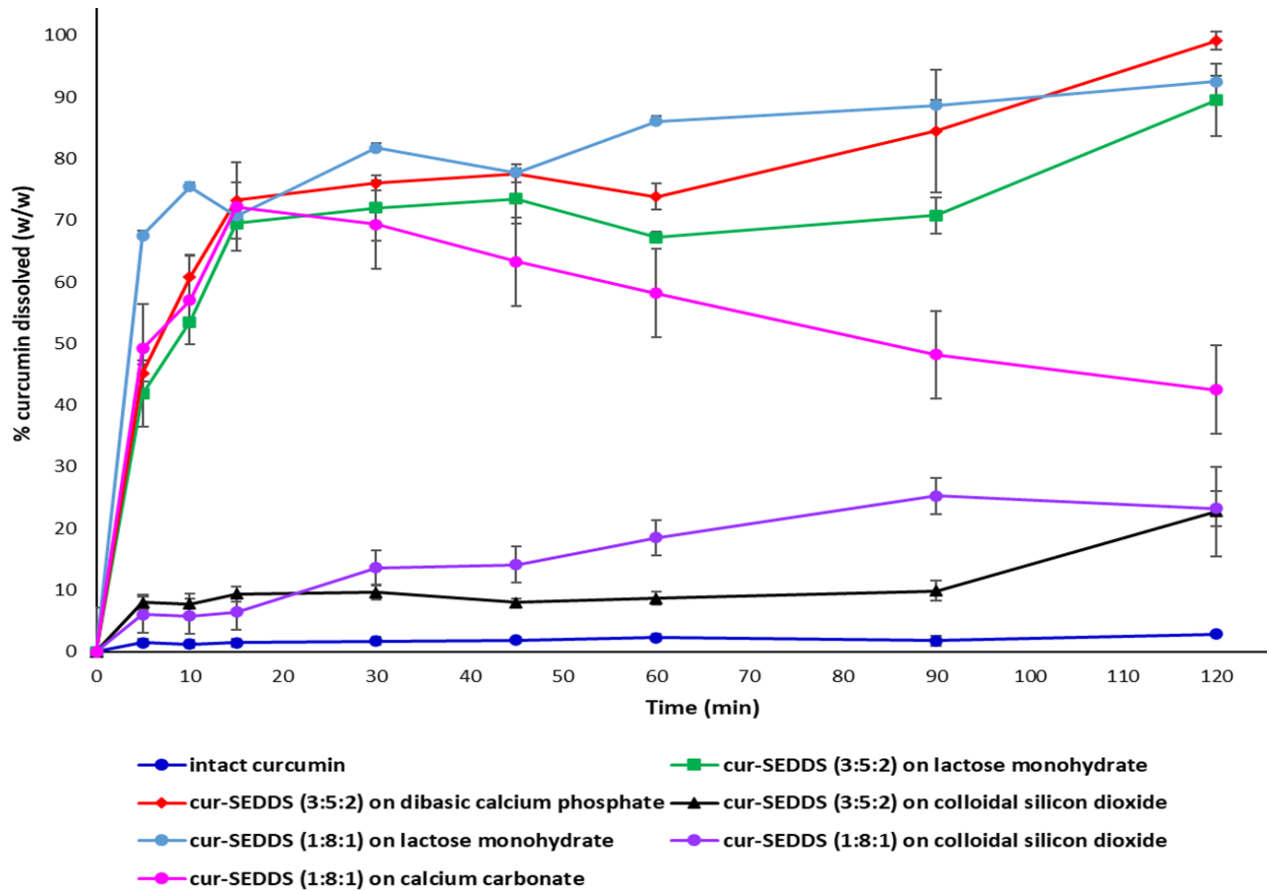
ตาราง 9 การละลายของเคอร์คูมินจากระบบ solid SEDDS ของ olive oil : polysorbate 80 : PG ที่อัตราส่วน 5:4:1 โดยน้ำหนัก ที่ดูดซับบนสารดูดซับต่างชนิดกันในของเหลวกระเพาะอาหารจำลอง (pH 1.2)

เวลา (นาที)	อัตราการละลายของเคอร์คูมิน (% curcumin release)			
	Intact curcumin	ชนิดของสารดูดซับของระบบ solid SEDDS		
		colloidal silicon dioxide	lactose monohydrate	calcium carbonate
5	1.50 ± 0.57	4.31 ± 0.17	66.87 ± 0.39	49.14 ± 1.23
10	1.23 ± 0.66	4.72 ± 0.67	69.98 ± 0.56	57.04 ± 0.78
15	1.46 ± 0.70	4.64 ± 1.12	72.12 ± 1.12	67.92 ± 0.78
30	1.76 ± 0.58	4.94 ± 0.11	79.34 ± 0.34	60.13 ± 3.09
45	1.92 ± 0.56	5.10 ± 0.56	78.67 ± 1.03	59.06 ± 1.04
60	2.29 ± 0.55	5.92 ± 1.08	86.10 ± 0.03	51.06 ± 1.10
90	1.82 ± 0.80	5.43 ± 1.00	87.34 ± 0.56	48.16 ± 0.98
120	2.83 ± 0.10	5.89 ± 0.97	88.01 ± 0.23	36.71 ± 1.54

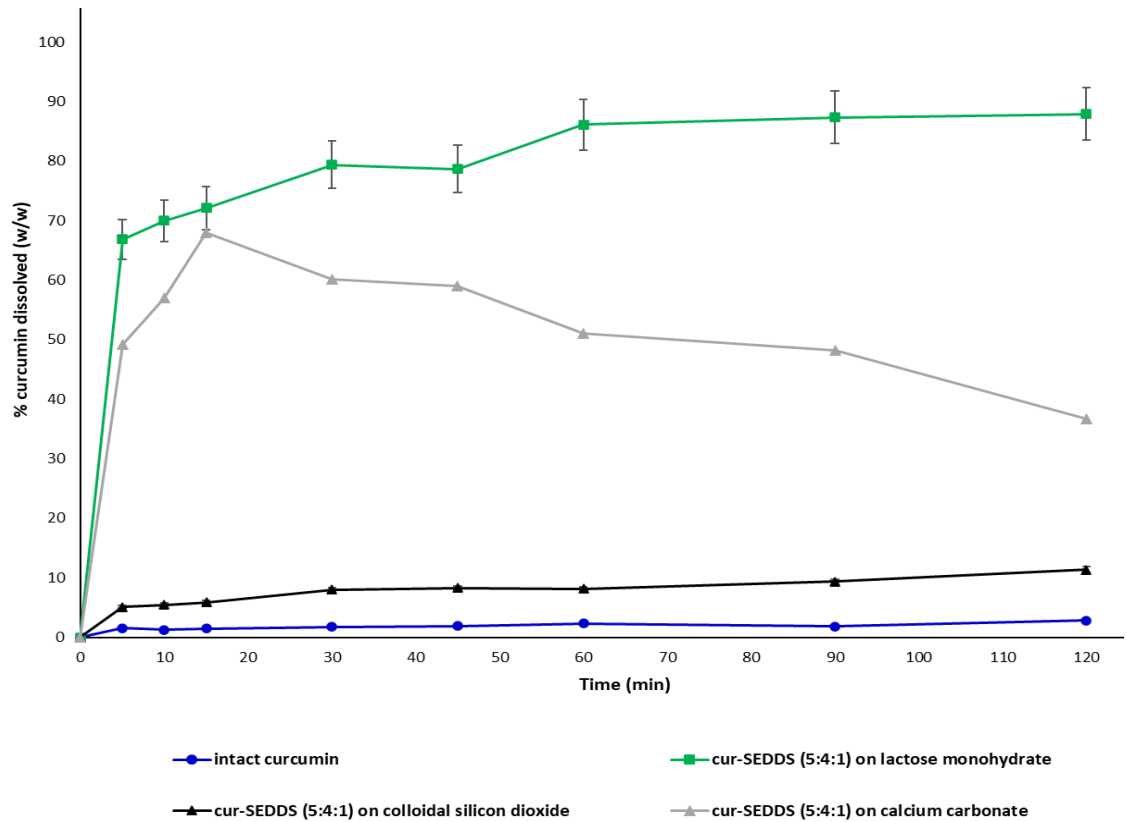
ตาราง 10 การละลายของเคอร์คูมินจากระบบ solid SEDDS ของ Myritol<sup>®</sup> 318 : polysorbate 80 : PG ที่อัตราส่วน 1:8:1 โดยน้ำหนัก ที่ดูดซับบน lactose monohydrate ใน phosphate buffer (pH 6.8) เปรียบเทียบกับผลการทดสอบในของเหลวกระเพาะอาหารจำลอง (pH 1.2)

เวลา (นาที) ชนิดตัวดูดซับ	อัตราการละลายเคอร์คูมิน (%)	
	Intact curcumin	lactose monohydrate
5	1.30 ± 0.89	62.90 ± 1.07
10	1.26 ± 1.56	62.98 ± 1.92
15	1.57 ± 1.23	70.67 ± 0.65
30	1.89 ± 0.76	75.98 ± 0.98
45	2.21 ± 0.05	88.01 ± 0.78
60	2.19 ± 0.56	93.98 ± 0.98
90	2.28 ± 1.56	97.98 ± 0.12
120	2.34 ± 0.09	96.01 ± 0.78

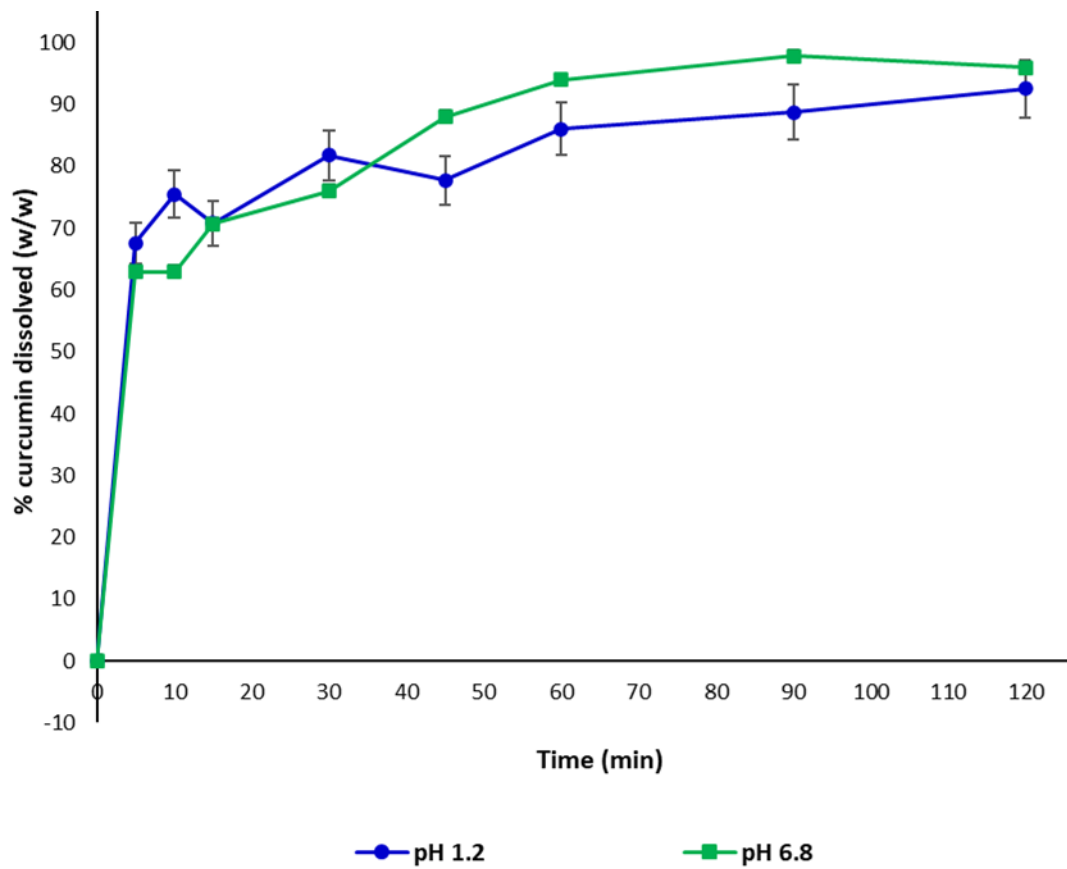




ภาพประกอบ 18 การละลายของเคอร์คูมินจากระบบ solid SEDDS ของ Myritol® 318 : polysorbate 80 : PG ในของเหลวกระเพาะอาหารจำลองเปรียบเทียบกับ intact curcumin



ภาพประกอบ 19 การละลายของเคอร์คูมินจากระบบ solid SEDDS ของ olive oil : polysorbate 80 : PG (5:4:1) ในช่องเหลวกระเพาะอาหารจำลองเปรียบเทียบกับ intact curcumin



ภาพประกอบ 20 การละลายของเคอร์คูมินจากระบบ solid SEDDS ของ Myritol<sup>®</sup> 318 : polysorbate 80 : PG ที่อัตราส่วน 1:8:1 โดยน้ำหนัก ที่ดูดซับบน lactose monohydrate ใน phosphate buffer (pH 6.8) เปรียบเทียบกับผลการทดสอบในของเหลวกระเพาะอาหารจำลอง (pH 1.2)

## บทที่ 5

### อภิปรายและสรุปผล

จากการทดสอบหาตัวทำละลายที่เหมาะสมในการทำละลายเคอร์คูมินเพื่อใช้สร้างระบบ SEDDS โดยทำการคัดเลือกน้ำมัน สารลดแรงตึงผิว และตัวทำละลายร่วม ผลการทดลองพบว่า เคอร์คูมินสามารถละลายได้ดีในน้ำมัน caprylic capric triglyceride (Myritol<sup>®</sup> 318) ใกล้เคียงกับ olive oil โดยสังเกตจากการปั่นผสม เคอร์คูมิน 20 มิลลิกรัมในน้ำมัน 3 กรัม พบว่าเมื่อใช้ caprylic capric triglyceride แล้วจะได้สารละลายสีเหลืองใสเช่นเดียวกับเมื่อใช้ olive oil สอดคล้องกับงานวิจัยก่อนหน้านี้ที่พบว่าเคอร์คูมินสามารถละลายได้บางส่วนในตัวทำละลายที่มีขั้วต่ำ (Glandt & Chapman, 1995) ขณะที่เมื่อใช้ castor oil เป็นตัวทำละลายจะได้สารละลายสีน้ำตาลเข้มซึ่งแสดงถึงแนวโน้มการเสื่อมสลายของเคอร์คูมิน (Indira Priyadarsini, 2013) ดังนั้นจึงคัดเลือก caprylic capric triglyceride และ olive oil เพื่อใช้เป็นน้ำมันในระบบ SEDDS ต่อไป ทั้งนี้ทั้ง caprylic capric triglyceride และ olive oil จัดเป็น polar oil ซึ่งมี polarity index เท่ากับ 21.3 mN/m และ 16.9 mN/m ตามลำดับ (Müller, Petersen, Hommos, & Pardeike, 2007) ซึ่งแสดงได้ว่า caprylic capric triglyceride มีขั้วต่ำกว่า olive oil

เมื่อนำ caprylic capric triglyceride และ olive oil มาเตรียมเป็นระบบ SEDDS โดยกำหนดให้ใช้ polysorbate 80 และ propylene glycol (PG) เป็นสารลดแรงตึงผิวและตัวทำละลายร่วมในตำรับตามลำดับ พบว่าการใช้ caprylic capric triglyceride เป็นน้ำมันในระบบสามารถผสมเข้าเป็นเนื้อเดียวกับ polysorbate 80 และ PG ได้เป็นสารละลายใสเนื้อเดียว (homogenously clear mixture) ได้หลายอัตราส่วนมากกว่าการใช้ olive oil เป็นน้ำมันในระบบตามที่แสดงด้วยแผนภาพไตรภาคเทียม (ภาพประกอบ 15 และ 16) โดยอาจเป็นเพราะการใช้ caprylic capric triglyceride มีขั้วต่ำจึงสามารถผสมเข้ากับ PG ซึ่งเป็นตัวทำละลายกึ่งมีขั้ว (semipolar solvent) ได้ดี โดยมี polysorbate 80 เป็นตัวช่วยให้ระบบผสมเข้ากันได้และมีความคงสภาพ นอกจากนี้ olive oil เป็นน้ำมันที่มีส่วนประกอบหลายอย่าง เช่น triacylglycerols, fatty acids, sterols, aliphatic alcohols, tocopherols รวมทั้งเม็ดสี (pigments) จึงอาจทำให้ส่วนประกอบบางตัวไม่สามารถผสมเข้ากับหรือไม่สามารถละลายได้ใน polysorbate 80 และ PG ทำให้มีเพียง 2 อัตราส่วนที่สามารถเกิดเป็นระบบ SEDDS ที่มีลักษณะเป็นสารละลายใสเนื้อเดียวได้ นอกจากนี้ยังมีรายงานเกี่ยวกับการผสมเข้ากันอย่างจำกัด (limited miscibility) ของ polysorbate, PG กับน้ำมันระเหยยาก (fixed oil) บางชนิดด้วย (Rowe, Sheskey, & Quinn,

2009) ทั้งนี้เหตุผลที่เลือกใช้ polysorbate 80 และ PG เป็นสารลดแรงตึงผิวและตัวทำละลายร่วมในระบบ SEDDS เนื่องจากมีการศึกษาพบว่าสารทั้งสองมีประสิทธิภาพในการทำละลายเคอร์คูมินได้ดี (Gosangari & Dyakonov, 2013; Sharma & Pathak, 2016; Kamal & Nazzal, 2018) โดยค่าการละลายของเคอร์คูมินใน polysorbate 80 เท่ากับ 13.53 mg/mL และค่าการละลายของเคอร์คูมินใน PG เท่ากับ 1.60 mg/mL นอกจากนี้ polysorbate 80 เป็นสารลดแรงตึงผิวชนิดไม่มีประจุที่ค่อนข้างปลอดภัย สามารถรับประทานได้ (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009) ส่วน PG เป็นตัวทำละลายร่วมที่สามารถรับประทานได้ และมีสมบัติเป็นสารกันเสียในตำรับยาละลายได้เมื่อใช้ในความเข้มข้นที่เหมาะสม (LaKind, McKenna, Hubner, & Tardiff, 1999) ทั้งนี้เมื่อนำเคอร์คูมิน 20 มิลลิกรัมมาละลายโดยการปั่นผสม (vortexing) ในระบบ SEDDS ที่เตรียมได้จากการใช้ส่วนผสมและอัตราส่วนที่แตกต่างกันทั้งหมด 2 ระบบพบว่าเคอร์คูมินสามารถละลายได้ดีและเกิดเป็นสารละลายใสสีเหลือง จึงได้นำระบบ SEDDS ที่บรรจุเคอร์คูมิน (20 mg) ทั้งหมดไปทำการกระจายในตัวกลาง ได้แก่ น้ำปราศจากไอออนและตัวกลางจำลองสภาวะกระเพาะอาหาร (pH 1.2) ต่อไป เพื่อศึกษาลักษณะการเกิดอิมัลชันด้วยตนเอง (self-emulsifying property) และศึกษาขนาดอนุภาคของหยดอิมัลชันที่เกิดขึ้น

เมื่อนำระบบ SEDDS ที่บรรจุเคอร์คูมิน (cur-SEDDS) ไปกระจายในน้ำปราศจากไอออนพบว่าระบบ cur-SEDDS ที่ประกอบด้วย Myritol<sup>®</sup> 318:polysorbate 80:PG สามารถให้หยดอิมัลชันขนาดเล็กในระดับนาโนเมตรได้ โดยเฉพาะเมื่อระบบมีความเข้มข้นของ polysorbate 80 มากกว่าร้อยละ 50 จะสามารถให้หยดอิมัลชันที่มีขนาดเล็กกว่า 100 นาโนเมตรได้ โดยในการศึกษานี้พบว่าหยดอิมัลชันมีขนาดเล็กที่สุดเมื่อมีความเข้มข้นของ polysorbate 80 เท่ากับร้อยละ 80 (Myritol<sup>®</sup> 318:polysorbate 80:PG เท่ากับ 1:8:1 โดยน้ำหนัก) ที่ทำให้เกิดหยดอิมัลชันขนาดเท่ากับ  $14.79 \pm 0.16$  นาโนเมตร และหยดอิมัลชันที่ได้จะมีขนาดใหญ่ขึ้นเมื่อลดความเข้มข้นของ polysorbate 80 ในระบบลง และยังพบว่า PG สามารถผสมเข้ากับ polysorbate 80 ได้และอาจมีส่วนทำให้ได้หยดอิมัลชันที่มีขนาดเล็กเช่นเดียวกัน ทั้งนี้ระบบ cur-SEDDS ทุกอัตราส่วนที่ศึกษาให้หยดอิมัลชันที่มีการกระจายขนาดอนุภาค (polydispersity index, PDI) ที่ค่อนข้างแคบ ( $PDI < 0.7$ ) แสดงว่าหยดอิมัลชันที่ได้มีขนาดใกล้เคียงกัน ดังนั้นเห็นได้ว่าปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อขนาดอนุภาคของหยดอิมัลชันที่เกิดจากการกระจายระบบ cur-SEDDS ในตัวกลาง ได้แก่ สัดส่วนของสารลดแรงตึงผิวในระบบ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยก่อนหน้านี้พบว่าสารลดแรงตึงผิวปริมาณที่เพียงพอจะมีประสิทธิภาพในการทำอิมัลชัน (emulsifying ability) ทำให้เกิดอิมัลชันได้สมบูรณ์ (complete emulsification) โดยสามารถลดแรงตึงระหว่างผิว (interfacial

tension) ระหว่างน้ำมันและตัวกลางที่เป็นน้ำได้ จึงทำให้ได้หยดอิมัลชันขนาดเล็ก (J. Huang et al., 2018; G. Quan et al., 2016) ดังนั้นเมื่อพิจารณา ระบบ cur-SEDDS ของ olive oil: polysorbate 80:PG (อัตราส่วน 5:4:1 และ 4:5:1 โดยน้ำหนัก) ที่นำมากระจายในน้ำปราศจากไอออนแล้วพบว่าได้หยดอิมัลชันที่มีขนาดใหญ่ในช่วงไมโครเมตร รวมทั้งมีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานและค่าการกระจายขนาดอนุภาคที่ค่อนข้างสูง อาจเกิดจากการมีความเข้มข้นของสารลดแรงตึงผิวไม่เพียงพอ ทำให้ไม่สามารถลดแรงตึงระหว่างผิวระหว่างน้ำมัน (olive oil) และน้ำได้เพียงพอ ทำให้ได้หยดอิมัลชันที่มีขนาดใหญ่ นอกจากนี้ อาจเกิดจากการที่ olive oil มีส่วนประกอบของสารหลายประเภทดังที่กล่าวมาแล้วซึ่งอาจสร้างแรงตึงระหว่างผิวกับน้ำที่แตกต่างกันออกไป และความเข้มข้นของ polysorbate 80 ที่ใช้ไม่สามารถลดแรงตึงระหว่างผิวได้ครอบคลุมส่วนประกอบทุกประเภท จึงทำให้ได้หยดอิมัลชันที่มีขนาดใหญ่ นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่าเคอร์คิวมินสามารถละลายใน caprylic capric triglyceride (1.85 mg/g ของ caprylic capric triglyceride) ได้มากกว่าใน olive oil (0.45 mg/g ของ olive oil) (M. Takenaka et al., 2013) ดังนั้นเมื่อกระจายระบบ cur-SEDDS ในน้ำ ระบบที่ใช้ olive oil จึงอาจทำให้เคอร์คิวมินเกิดการอิ่มตัว (saturated solution) ได้อย่างรวดเร็วแล้วเกิดการตกตะกอน (precipitation) ได้ง่ายและรวดเร็วกว่าระบบที่ใช้ caprylic capric triglyceride

เมื่อนำระบบ cur-SEDDS ที่คัดเลือกเป็นตัวแทนจากระบบที่เตรียมจากน้ำมันต่างชนิดกัน ไปกระจายในของเหลวกระเพาะอาหารจำลอง (pH 1.2) พบว่าระบบ cur-SEDDS ที่เตรียมจากน้ำมันทั้ง 2 ชนิดมีแนวโน้มเหมือนกันกล่าวคือเกิดหยดอิมัลชันที่มีขนาดใหญ่ขึ้นเล็กน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับ การนำไปกระจายในน้ำปราศจากไอออน แต่ยังมีค่าการกระจายขนาดที่ค่อนข้างคงที่ การที่ได้หยดอิมัลชันที่มีขนาดใหญ่ขึ้นเมื่อกระจายระบบ cur-SEDDS ในของเหลวกระเพาะอาหารจำลองคาดว่าเกิดจากการที่มีอิเล็กโทรไลต์ ได้แก่ potassium chloride (KCl) ในของเหลวตัวกลางดังกล่าว ทำให้มีผลกระทบกับการเกิดการอิ่มตัวที่รวดเร็วขึ้น (saturated behavior) ของเคอร์คิวมิน ทำให้เคอร์คิวมินมีแนวโน้มตกตะกอนและแยกตัวออกมาได้อย่างรวดเร็ว เกิดเป็นอนุภาคขนาดใหญ่ขึ้นได้ ทั้งนี้พบว่าข้อมูลเกี่ยวกับความคงสภาพของส่วนประกอบแต่ละชนิดของระบบ SEDDS ในสภาวะที่เป็นกรดมีจำนวนน้อยมาก นอกจากนี้จากทฤษฎีความคงสภาพของอิมัลชัน DLVO (Derjaguin-Landau-Verwey-Overbeek) ที่กล่าวว่าความคงสภาพของตัวรับอิมัลชันขึ้นกับระยะห่างระหว่างอนุภาคคอลลอยด์ในระบบ ซึ่งการนำระบบ SEDDS ไปกระจายในของเหลวกระเพาะอาหารจำลองจะมีประจุของโปรตอนมาทำลายค่าศักย์ไฟฟ้าในระบบทำให้ระยะห่างระหว่างอนุภาคแต่ละอนุภาคลดลง จึงส่งเสริมให้เกิดการเกาะรวมกันของอนุภาคและทำ

ให้อนุภาคหยดอิมัลชันมีขนาดใหญ่ขึ้น (Feeney, Napper, & Gilbert, 1987; Smith, 2012) ดังนั้นกล่าวได้ว่าหากตั้งตำรับให้ระบบ SEDDS อยู่ในรูปแบบรับประทาน เมื่อรับประทานแล้วอาจทำให้ได้ขนาดหยดอิมัลชันที่ใหญ่ขึ้นเมื่อระบบสัมผัสกับของเหลวในกระเพาะอาหาร และอาจส่งผลต่อชีวประสิทธิผล (bioavailability) และประสิทธิภาพในการรักษาของตัวยาได้

ในการนำระบบ cur-SEDDS มาดูดัดชั้นบนสารดูดัดชั้น ได้คัดเลือกระบบ cur-SEDDS ที่มีสมบัติที่เหมาะสมมาทำการดูดัดชั้นบนสารดูดัดชั้นที่แตกต่างกัน 4 ชนิด ได้แก่ colloidal silicon dioxide (CD), lactose monohydrate (LM), calcium carbonate (CC) และ dibasic calcium phosphate (CP) โดยสารดูดัดชั้นทั้ง 4 ชนิดเป็นสารช่วยทางเภสัชกรรมที่ใช้กันแพร่หลายในตำรับยาในรูปแบบของแข็ง สำหรับระบบ cur-SEDDS ของ Myritol® 318:polysorbate 80:PG ที่คัดเลือกเป็นระบบที่มีอัตราส่วนเท่ากับ 1:8:1 และ 3:5:2 โดยน้ำหนัก โดยอัตราส่วน 1:8:1 เป็นอัตราส่วนที่สามารถให้อิมัลชันเมื่อนำระบบไปกระจายในตัวกลางได้ขนาดเล็กที่สุดประมาณ 15 nm จึงคาดว่าจะช่วยเพิ่มการละลายของเคอร์คูมินได้ดีที่สุด ขณะที่อัตราส่วน 3:5:2 เป็นอัตราส่วนที่ให้หยดอิมัลชันขนาดประมาณ 150 nm ซึ่งคาดว่าจะมีขนาดเล็กเพียงพอที่จะช่วยเพิ่มอัตราการละลายและการดูดซึมของเคอร์คูมินได้ และที่อัตราส่วนนี้มีการใช้สารลดแรงตึงผิวที่ความเข้มข้นต่ำลงมาที่ร้อยละ 50 ซึ่งทำให้ตำรับมีความปลอดภัยมากขึ้นเมื่อนำไปเตรียมเป็นรูปแบบรับประทาน (Wen et al., 2015) ทั้งนี้ค่าความเป็นพิษ (median lethal dose, LD<sub>50</sub>) ของ polysorbate 80 มีค่าประมาณ 25 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมเมื่อให้โดยการรับประทาน (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009) ซึ่งมีค่าแตกต่างอย่างมากเมื่อเทียบกับปริมาณที่คาดว่าจะใช้ในการตั้งตำรับยา รับประทานรูปแบบ solid-SEDDS ดังนั้นจึงคาดว่าความเข้มข้นของสารลดแรงตึงผิวที่ใช้ในการศึกษานี้จะไม่ก่อให้เกิดการระคายเคืองกับระบบทางเดินอาหารหรือเกิดความเป็นพิษเมื่อรับประทาน สำหรับระบบ cur-SEDDS ของ olive oil:polysorbate 80:PG ที่คัดเลือกได้แก่ระบบที่มีอัตราส่วนเท่ากับ 5:4:1 โดยน้ำหนักที่ให้หยดอิมัลชันขนาดเล็กกว่าเมื่อเทียบกับอัตราส่วนอื่นของระบบเดียวกัน ผลการทดลองพบว่า colloidal silicon dioxide มีความสามารถในการดูดัดชั้นดีที่สุด โดยการพิจารณาจากน้ำหนักที่น้อยที่สุดที่สามารถผสมกับระบบ cur-SEDDS แล้วทำให้เกิดผงแห้ง ลำดับต่อมาได้แก่ calcium carbonate, lactose monohydrate และ dibasic calcium phosphate ตามลำดับ การที่ colloidal silicon dioxide มีความสามารถในการดูดัดชั้นสูงเนื่องจากมีอนุภาคขนาดเล็กมากประมาณ 15 นาโนเมตร ทำให้มีพื้นที่ผิวในการดูดัดชั้นมาก (ประมาณ 100-400 m<sup>2</sup>/g) (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009) สอดคล้องกับทฤษฎีการดูดัดชั้นของ BET (Brunauer-Emmett-Teller) ที่กล่าวว่าสารดูดัดชั้นที่มีประสิทธิภาพในการดูดัดชั้นได้ดีต้องมีขนาด

อนุภาคขนาดเล็ก ซึ่งการดูดซับนั้นจะเกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็ว (B. Das, Mondal, Bhaumik, & Roy, 2014) หรืออีกสมมุติฐานหนึ่งอาจเป็นเพราะ colloidal silicon dioxide มีสมบัติชอบไขมัน (hydrophobic property) (J. Huang et al., 2018) ทำให้สามารถจับกับน้ำมันในระบบได้ดีและใช้ปริมาณน้อยในการดูดซับระบบ cur-SEDDS ให้เป็นผงแห้งได้อย่างรวดเร็ว ซึ่งความสามารถในการดูดซับที่ดีของ colloidal silicon dioxide นี้สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่กล่าวว่าพื้นที่ผิวจำเพาะ (specific surface area) ที่มีปริมาณมากของ colloidal silicon dioxide เป็นปัจจัยสำคัญที่ช่วยให้ดูดซับของเหลวได้ (Atef & Belmonte, 2008) (Chairuk, Tubtimsri, Jansakul, Siamornsak, & Weerapol, 2020) (Seo, Han, Chun, & Choi, 2012) (Ajay, Harita, Tarique, & Amin, 2012) นอกจากนี้การที่ colloidal silicon dioxide มีอนุภาคขนาดเล็กและมีความหนาแน่นต่ำมาก ( $0.029-0.042 \text{ g/cm}^3$ ) (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009) ทำให้มีจำนวนอนุภาคและปริมาตรมากเมื่อเทียบกับน้ำหนัก จึงใช้ในปริมาณที่น้อยในการดูดซับของเหลวเมื่อเทียบเป็นสัดส่วนโดยน้ำหนัก ทั้งนี้พบว่าความสามารถในการดูดซับของ colloidal silicon dioxide ต่อระบบ cur-SEDDS ทั้ง 2 ระบบ (caprylic capric triglyceride และ olive oil) มีความแตกต่างกัน ทั้งนี้อาจเกิดจากแต่ละระบบที่นำมาทำการดูดซับมีอัตราส่วนของน้ำมัน polysorbate 80 และ propylene glycol ที่แตกต่างกัน จึงยังไม่สามารถอธิบายได้ชัดเจน อย่างไรก็ตามนอกจากอัตราส่วนของส่วนประกอบในระบบ cur-SEDDS ที่แตกต่างกันแล้ว ความสามารถในการดูดซับอาจเกี่ยวข้องกับควมมีขั้วที่แตกต่างกันของน้ำมันทั้งสองชนิดด้วย (K Indira Priyadarsini, 2009) (Panner Selvam, Kulkarni, & Dixit, 2011) กรณีของ calcium carbonate พบว่ามีความสามารถในการดูดซับระบบ cur-SEDDS ได้ดีรองลงมาจาก colloidal silicon dioxide ทั้งนี้ calcium carbonate ถูกใช้เป็นสารดูดซับในตำรับยาที่ตัวยามีแนวโน้มดูดความชื้นหรือตัวยามีโอกาสเกิดการเชื่อมเหลวเมื่อสัมผัสกับสารอื่นในตำรับ (eutectic mixture) อยู่แล้ว ซึ่งอาจเป็นเพราะ calcium carbonate มีขนาดอนุภาคเล็กและมีรูพรุนทำให้มีความสามารถในการดูดซับของเหลวได้ (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009) อย่างไรก็ตามพบว่าเมื่อใช้ calcium carbonate ในการดูดซับระบบ cur-SEDDS แล้วจะได้ผงแห้งที่มีสีน้ำตาลแดงซึ่งแตกต่างจากตัวอย่างอื่นที่ได้ผงแห้งสีเหลือง ซึ่งการเปลี่ยนสีเป็นสีน้ำตาลแดงนี้แสดงถึงแนวโน้มการเกิดการเสื่อมสลาย (degradation) ของเคอร์คูมินในตัวอย่างดังกล่าว ทั้งนี้มีการศึกษาแสดงว่าเคอร์คูมินจะเสื่อมสลายในสภาวะต่าง (Indira Priyadarsini, 2013; Schneider, Gordon, Edwards, & Luis, 2015) (Pan, Luo, Gan, Baek, & Zhong, 2014) ซึ่ง calcium carbonate มีสมบัติเป็นด่าง (pH เท่ากับ 9) (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009) จึงอาจทำให้เคอร์คูมินเกิดการเสื่อมสลายได้ กรณีของ lactose monohydrate



พบว่าต้องใช้ปริมาณสูงเพื่อดูดซับกับระบบ cur-SEDDS ทั้งนี้อาจเกิดจากอนุภาคที่มีขนาดใหญ่ ทำให้มีพื้นที่ผิวน้อย จึงมีความสามารถในการดูดซับต่ำ และสามารถละลายน้ำได้ ซึ่ง lactose monohydrate อาจละลายได้ในส่วนประกอบตัวใดตัวหนึ่งของระบบ cur-SEDDS ทำให้ประสิทธิภาพในการดูดซับต่ำลง นอกจากนี้การที่ lactose monohydrate มีความหนาแน่นสูง ( $0.5-0.8 \text{ g/cm}^3$ ) (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009) ทำให้เมื่อคิดเป็นสัดส่วนโดยน้ำหนักจึงต้องใช้ปริมาณสูงในการดูดซับ อย่างไรก็ตามสมบัติการละลายน้ำได้ของ lactose monohydrate อาจช่วยส่งเสริมการละลายของเคอร์คูมินและความสามารถในการเกิดอิมัลชันของระบบ cur-SEDDS เมื่อนำระบบไปกระจายในตัวกลางที่เป็นน้ำได้ (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009; Pedersen, Fäldt, Bergenståhl, & Kristensen, 1998) กรณีการใช้ dibasic calcium phosphate เป็นสารดูดซับพบว่าต้องใช้สัดส่วนโดยน้ำหนักสูงที่สุดเพื่อบดผสมกับระบบ cur-SEDDS แล้วได้เป็นผงแห้งตามต้องการ ซึ่งอาจเกิดจากสมบัติของสารดังกล่าวที่เป็นอนุภาคขนาดใหญ่และมีความหนาแน่นสูงกว่าสารดูดซับอื่นอย่างชัดเจน ( $0.915 \text{ g/cm}^3$ ) (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009) ทำให้เมื่อคิดเทียบเป็นน้ำหนักแล้วต้องใช้ปริมาณมาก ทั้งนี้ dibasic calcium phosphate ถูกใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณ (filler) ในยาเม็ดและแคปซูล ซึ่งมีจุดเด่นที่มีการไหลที่ดี ทำให้ตำรับยาที่ได้มีน้ำหนักที่ค่อนข้างสม่ำเสมอ นอกจากนี้ประเด็นเรื่องความสามารถในการดูดซับของสารดูดซับแต่ละชนิดแล้วจากการทำการศึกษาพบว่าสารดูดซับที่มีความหนาแน่นสูง ได้แก่ lactose monohydrate, calcium phosphate และ dibasic calcium phosphate สามารถบดผสมรวมกับระบบ cur-SEDDS ที่เป็นของเหลวได้ง่ายด้วยวิธีการบดผสมอย่างง่าย (simple grinding) โดยใช้โกร่งและลูกโกร่ง แตกต่างกับการใช้ colloidal silicon dioxide ที่มีความหนาแน่นต่ำ มีความสามารถในการดูดซับสูง แต่บดผสมให้เข้ากันกับระบบ cur-SEDDS ด้วยวิธีดังกล่าวได้ยาก กล่าวโดยสรุปได้ว่าจากการศึกษานี้สามารถเรียงลำดับประสิทธิภาพของสารดูดซับต่อระบบ cur-SEDDS จากมากไปน้อยเมื่อพิจารณาจากปริมาณของสารดูดซับที่ใช้ได้ว่า colloidal silicon dioxide มีประสิทธิภาพในการดูดซับดีที่สุด รองลงมา ได้แก่ calcium carbonate, lactose monohydrate และ dibasic calcium phosphate ตามลำดับ ขณะที่ dibasic calcium phosphate สามารถบดผสมกับ cur-SEDDS ได้ง่ายและรวดเร็วที่สุด รองลงมา ได้แก่ lactose monohydrate, calcium carbonate และ colloidal silicon dioxide ตามลำดับ ดังนั้นการเลือกใช้สารดูดซับเพื่อปรับเปลี่ยนระบบ cur-SEDDS จากรูปของเหลวเป็นรูปผงแห้ง (solid SEDDS) ต้องคำนึงถึงปัจจัยหลายด้าน เช่น ประสิทธิภาพในการดูดซับ วัตถุประสงค์ของการใช้สารดูดซับ ความเข้ากันได้ (compatibility) กับสารสำคัญในตำรับ วิธีการหรืออุปกรณ์ที่ใช้เตรียมและลักษณะของผลิตภัณฑ์สุดท้ายที่ต้องการ

หลังจากดูดซับระบบ cur-SEDDS บนสารดูดซับแล้วจะได้เป็นระบบก่อดิมัลชันด้วยตนเอง รูปแบบของแข็ง (solid SEDDS) ที่มีลักษณะเป็นผงแห้งสีเหลือง ซึ่งต่อมาได้นำ solid SEDDS ที่เตรียมได้ไปกระจายในของเหลวตัวกลางเพื่อตรวจสอบขนาดของหยดอิมัลชันที่เกิดขึ้นอีกครั้ง ผลการทดลองพบว่ามีเพียง solid SEDDS ที่ใช้ lactose monohydrate เป็นสารดูดซับเท่านั้นที่สามารถตรวจวัดขนาดของหยดอิมัลชันที่เกิดขึ้นได้อย่างเหมาะสมและพบว่าหยดอิมัลชันมีขนาดเล็กในระดับนาโนเมตรใกล้เคียงกับเมื่อวิเคราะห์ขณะที่อยู่ในรูปของเหลว (cur-SEDDS) ทั้งนี้เป็นเพราะ lactose monohydrate เป็นสารดูดซับที่สามารถละลายในน้ำได้ เมื่อทำการกระจายระบบ solid SEDDS ในน้ำ อนุภาคของ lactose monohydrate จึงเกิดการละลายและไม่รบกวนการวัดขนาดอนุภาคด้วยเทคนิค dynamic light scattering หรือ photon correlation spectroscopy ซึ่งแตกต่างจาก solid SEDDS ที่ใช้ colloidal silicon dioxide, calcium carbonate และ dibasic calcium phosphate เป็นสารดูดซับที่พบว่าตรวจวัดได้ค่าขนาดอนุภาคที่มีขนาดใหญ่และค่าการกระจายขนาดอนุภาคที่แสดงได้ว่าการกระจายขนาดอนุภาคกว้าง ซึ่งคาดว่าเกิดจากการที่สารดูดซับทั้ง 3 ประเภทดังกล่าวไม่ละลายในน้ำ ทำให้อนุภาคของสารดูดซับที่ผ่านการบดผสมนั้นมารบกวนการวิเคราะห์ จึงไม่สามารถสะท้อนค่าของขนาดอนุภาคของหยดอิมัลชันที่เกิดขึ้นจริงได้อย่างไรก็ตามจากการตรวจวิเคราะห์ตัวอย่าง solid SEDDS ที่ใช้ lactose monohydrate เป็นสารดูดซับแล้วพบว่าขนาดหยดอิมัลชันที่เกิดขึ้นมีค่าใกล้เคียงกับเมื่อทดสอบในรูปแบบของเหลว (cur-SEDDS) แสดงว่าการดูดซับบนสารดูดซับของแข็งไม่ส่งผลกระทบต่อขนาดของหยดอิมัลชันที่เกิดขึ้นเมื่อนำระบบ solid SEDDS ไปกระจายในตัวกลาง

ต่อมาได้คัดเลือกตัวอย่าง solid SEDDS ไปทดสอบการละลาย (dissolution study) ในของเหลวกระเพาะอาหารจำลอง (pH 1.2 simulated gastric fluid, SGF) ซึ่งผลการทดลองพบว่าเคอร์คูมินสามารถละลายหรือปลดปล่อยออกมาอย่างรวดเร็วเมื่อเทียบกับการละลายของผงเคอร์คูมินตั้งต้นที่มีการละลายเพียงร้อยละ 3 โดยประมาณ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่าเคอร์คูมินละลายได้น้อยในสภาวะกรดและละลายได้มากขึ้นเมื่อค่า pH สูงขึ้น (Bangphumi, Kittiviriyakul, Towiwat, Rojsithsak, & Khemawoot, 2016) โดยจากการทดลองพบว่าเคอร์คูมินในตัวอย่าง solid SEDDS ที่ใช้ dibasic calcium phosphate และ lactose monohydrate เป็นสารดูดซับสามารถปลดปล่อยออกมาได้อย่างรวดเร็วใกล้เคียงกัน โดยปลดปล่อยออกมาได้กว่าร้อยละ 90 ภายในเวลา 120 นาที ซึ่งอาจเป็นเพราะ dibasic calcium phosphate เป็นสารดูดซับที่มีความหนาแน่นสูงและเปียกน้ำได้ อีกทั้งสามารถละลายได้ในตัวกลางที่มีสมบัติเป็นกรด (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009) ซึ่งสอดคล้องกับตัวกลางที่ใช้ใน

การศึกษานี้ที่ใช้ตัวกลางที่จำลองสภาวะในกระเพาะอาหาร (pH 1.2 simulated gastric fluid) ขณะที่ lactose monohydrate เป็นสารดูดซับที่มีความหนาแน่นสูงรองลงมาและสามารถละลายน้ำได้ เมื่อกระจายตัวอย่างในตัวกลางจึงทำให้ตัวอย่างจมลงในตัวกลางอย่างรวดเร็วแล้วเกิดการสร้างหยดอิมัลชันและปลดปล่อยเคอร์คูมินได้อย่างรวดเร็ว แสดงให้เห็นว่าสารดูดซับที่มีความหนาแน่นสูงและมีสมบัติชอบน้ำหรือเปียกน้ำได้ง่ายสามารถส่งเสริมการปลดปล่อยเคอร์คูมินออกจากตำรับ solid SEDDS ได้ กรณีของตัวอย่าง solid SEDDS ที่ใช้ colloidal silicon dioxide เป็นสารดูดซับพบว่าสามารถปลดปล่อยเคอร์คูมินออกมาได้เพียงร้อยละ 20 ที่เวลา 120 นาที ซึ่งคาดว่าเกิดจากสมบัติของ colloidal silicon dioxide ที่มีความหนาแน่นต่ำมาก เมื่อกระจายตัวอย่างในตัวกลางทำให้ตัวอย่างลอยอยู่บนผิวของตัวกลางเป็นเวลานาน ไม่สามารถจมลงในตัวกลางได้ จึงทำให้ไม่สามารถเกิดอิมัลชันและปลดปล่อยเคอร์คูมินออกจากตำรับได้ สำหรับกรณีของตัวอย่าง solid SEDDS ที่ใช้ calcium carbonate เป็นสารดูดซับพบว่าเคอร์คูมินสามารถถูกปลดปล่อยออกมาได้รวดเร็วในช่วง 20 นาทีแรก จากการที่ตัวอย่างสามารถจมลงในตัวกลางและเกิดเป็นหยดอิมัลชันได้อย่างรวดเร็ว ก่อนที่ความเข้มข้นของเคอร์คูมินที่วิเคราะห์ได้จะลดลงเป็นลำดับในเวลาต่อมาซึ่งคาดว่าอาจเกิดจากการเสื่อมสลายของเคอร์คูมินที่สัมผัสกับสภาวะต่างบริเวณรอบอนุภาคที่เกิดการละลาย (microenvironment) ร่วมกับโอกาสที่ cur-SEDDS อาจถูกดูดซับอยู่ภายในรูพรุนของอนุภาคของ calcium carbonate ทำให้ปลดปล่อยเคอร์คูมินออกมาได้ช้าลง ในช่วงหลังของการทดสอบการละลาย (Heger, van Golen, Broekgaarden, & Michel, 2014) ทั้งนี้ในการทดสอบการละลายจากตัวอย่าง solid SEDDS ของระบบ Myritol® 318:polysorbate 80:PG ที่ใช้สารดูดซับชนิดเดียวกันแต่มีอัตราส่วนขององค์ประกอบในระบบต่างกันพบว่าระบบที่ให้หยดอิมัลชันขนาดเล็กกว่ามีแนวโน้มทำให้เคอร์คูมินปลดปล่อยออกมาได้เร็วกว่า อย่างไรก็ตาม คาดว่าการดูดซับของระบบ SEDDS บนสารดูดซับที่เตรียมด้วยวิธีการบดผสมนี้เป็นเพียงการดูดซับทางกายภาพ (physical adsorption) ไม่ได้เกิดการดูดซับทางเคมี (chemical adsorption) ดังนั้นรูปแบบการละลายของเคอร์คูมินออกจาก solid SEDDS จึงอาจขึ้นกับความชอบพอ (affinity) ของเคอร์คูมินต่อระบบ SEDDS ที่มีอัตราส่วนขององค์ประกอบที่แตกต่างกัน รวมทั้งความชอบพอของระบบ cur-SEDDS ต่อสารดูดซับแต่ละชนิดที่มีสมบัติแตกต่างกันด้วย โดยอาจมีระบบที่มีความเข้มข้นของน้ำมัน สารลดแรงตึงผิวและตัวทำละลายร่วมที่ทำให้เคอร์คูมินสามารถถูกดูดซับหรือแทรกตัวจับกับสารดูดซับได้ดีจนทำให้ปลดปล่อยออกมาจากตำรับช้าลงได้ (Duff, Ross, & Vaughan, 1988)

สำหรับการทดสอบการละลายของตัวอย่าง solid SEDDS ของระบบ olive oil:polysorbate 80:PG ที่มีอัตราส่วนโดยน้ำหนักเท่ากับ 5:4:1 พบว่ามีแนวโน้มของรูปแบบการละลายเช่นเดียวกับของระบบ Myritol<sup>®</sup>:polysorbate 80:PG กล่าวคือตัวอย่าง solid SEDDS ที่ใช้ lactose monohydrate เป็นสารดูดซับมีอัตราการปลดปล่อยเคอร์คูมินออกมาเร็วที่สุด ลำดับถัดมาได้แก่ตัวอย่าง solid SEDDS ที่ใช้ calcium carbonate เป็นสารดูดซับที่พบว่ามีความเร็วในการเสื่อมสลายของเคอร์คูมินเช่นกัน และตัวอย่าง solid SEDDS ที่ใช้ colloidal silicon dioxide เป็นสารดูดซับมีการปลดปล่อยเคอร์คูมินออกมาได้ช้าที่สุด อย่างไรก็ตามยังพบว่า solid SEDDS ที่ใช้ olive oil เป็นน้ำมันและได้หาคือมีขนาดค่อนข้างใหญ่ยังสามารถเพิ่มอัตราการละลายของเคอร์คูมินได้อย่างชัดเจนเมื่อเปรียบเทียบกับผงเคอร์คูมินตั้งต้น

นอกจากนี้ได้คัดเลือกตัวอย่าง solid SEDDS ของระบบ Myritol<sup>®</sup>:polysorbate 80:PG ที่อัตราส่วน 1:8:1 โดยน้ำหนัก ไปทดสอบการละลายในตัวกลางฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (pH 6.8) เพื่อจำลองสภาวะในลำไส้เล็กพบว่าเคอร์คูมินสามารถปลดปล่อยออกมาจากตำรับได้อย่างรวดเร็ว โดยปลดปล่อยออกมาได้กว่าร้อยละ 90 ภายในเวลา 120 นาที แสดงให้เห็นว่าสภาวะความเป็นกรดต่างของระบบทางเดินอาหารไม่มีผลกระทบต่ออัตราการละลายหรือการปลดปล่อยเคอร์คูมินนอกจากตำรับ solid SEDDS ที่เตรียมได้

ดังนั้นสรุปได้ว่าการศึกษานี้สามารถเตรียมระบบก่อกอิมัลชันด้วยตนเองรูปแบบของแข็ง (solid SEDDS) ของเคอร์คูมินได้ และ solid SEDDS ทุกตำรับที่เตรียมขึ้นสามารถทำให้เคอร์คูมินปลดปล่อยออกมาได้อย่างรวดเร็วเมื่อเทียบกับผงเคอร์คูมินตั้งต้น ทั้งนี้ปัจจัยที่สำคัญที่มีผลต่อการเตรียมเป็นระบบ SEDDS ของเคอร์คูมิน (cur-SEDDS) ให้มีสมบัติตามต้องการ ได้แก่ ชนิดของน้ำมันและอัตราส่วนขององค์ประกอบในระบบ โดยชนิดของน้ำมันและความเข้มข้นของสารลดแรงตึงผิวในระบบถือเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อขนาดอนุภาคของหยาบคิมัลชันที่ได้เมื่อนำระบบไปกระจายในตัวกลาง เมื่อนำระบบ cur-SEDDS มาดูดซับบนสารดูดซับที่แตกต่างกันเพื่อเตรียมเป็น solid SEDDS แล้วทำการทดสอบการละลายพบว่าชนิดของสารดูดซับถือเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อความสามารถในการดูดซับและรูปแบบการปลดปล่อยเคอร์คูมินออกจากระบบ โดยจากการศึกษานี้พบว่าสารดูดซับที่มีความสามารถในการดูดซับที่ดีและนิยมใช้อย่าง colloidal silicon dioxide กลับไม่สามารถเพิ่มอัตราการละลายของเคอร์คูมินได้ดีนัก แต่การใช้สารดูดซับเป็น lactose monohydrate และ dibasic calcium phosphate ซึ่งเป็นสารเพิ่มปริมาณสำหรับใช้ในยา รูปแบบของแข็งกลับสามารถเพิ่มการละลายของเคอร์คูมินได้อย่างชัดเจน ดังนั้นการเลือกใช้สารดูดซับเพื่อเปลี่ยนจากระบบ SEDDS รูปแบบของเหลวเป็นระบบ SEDDS รูปแบบของแข็งต้อง

คำนึงถึงปัจจัย ได้แก่ ความสามารถในการดูดซับ ความยากง่ายในการเตรียมหรือการบดผสม รูปแบบการละลายของสารสำคัญในผลิตภัณฑ์สุดท้ายที่ต้องการ รวมถึงความเข้ากันได้ (compatibility) ระหว่างสารสำคัญกับสารดูดซับนั้นด้วย ทั้งนี้ควรทำการศึกษาเพิ่มเติมในหัวข้อความคงสภาพ (stability) ทั้งทางกายภาพและเคมีของตำรับ solid SEDDS ที่เตรียมขึ้น เนื่องจากตำรับดังกล่าวเกิดจากการนำระบบ SEDDS รูปแบบของเหลวดูดซับบนสารดูดซับ โดยคาดหวังว่าเคอร์คูมินจะถูกดูดซับในรูปอสัณฐาน (amorphous) หรือในระดับโมเลกุล (molecular level) บนสารดูดซับเพื่อจะสามารถเพิ่มการละลายได้ ดังนั้นเคอร์คูมินที่ถูกดูดซับอยู่นั้นจึงอาจเปลี่ยนสภาพไปเป็นรูปผลึกหรือมีขนาดอนุภาคที่ใหญ่ขึ้นได้เมื่อเก็บรักษาไว้ในสภาวะใดสภาวะหนึ่งเป็นระยะเวลาานาน ซึ่งจะส่งผลต่ออัตราการละลายหรือการปลดปล่อยเคอร์คูมินออกจากตำรับต่อไปได้ นอกจากนี้เคอร์คูมินเป็นสารสำคัญที่สามารถเสื่อมสลายได้จากหลายปัจจัย เช่น การสัมผัสแสง ความเป็นกรดต่าง ดังนั้นการศึกษาความคงสภาพจึงเป็นสิ่งสำคัญที่จะทำให้การตั้งตำรับยาโดยอาศัยหลักการเตรียมในรูปแบบ solid SEDDS เกิดประสิทธิภาพสูงสุด

## บรรณานุกรม

- Abdulkarim, M., Sharma, P. K., & Gumbleton, M. (2019). Self-emulsifying drug delivery system: Mucus permeation and innovative quantification technologies. *Advanced drug delivery reviews*, 142, 62-74.
- Ak, T., & Gülçin, İ. (2008). Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin. *Chemico-biological interactions*, 174(1), 27-37.
- Akiladevi, D., Prakash, H., Biju, G., & Madumitha, N. (2020). Nano-novel approach: Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)-Review Article. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 13(2), 983-990.
- Alexander, G. B., Heston, W., & Iler, R. K. (1954). The solubility of amorphous silica in water. *The Journal of Physical Chemistry*, 58(6), 453-455.
- Alsamydai, A., & Jaber, N. (2018). Pharmacological aspects of curcumin. *Int J Pharm*, 5(6), 313-326.
- Amidon, G. E., & Houghton, M. E. (1995). The effect of moisture on the mechanical and powder flow properties of microcrystalline cellulose. *Pharmaceutical research*, 12(6), 923-929.
- Araiza-Calahorra, A., Akhtar, M., & Sarkar, A. (2018). Recent advances in emulsion-based delivery approaches for curcumin: From encapsulation to bioaccessibility. *Trends in Food Science & Technology*, 71, 155-169.
- Askarizadeh, A., Barreto, G. E., Henney, N. C., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2020). Neuroprotection by curcumin: A review on brain delivery strategies. *International Journal of Pharmaceutics*, 585, 119476.
- Basniwal, R. K., Buttar, H. S., Jain, V., & Jain, N. (2011). Curcumin nanoparticles: preparation, characterization, and antimicrobial study. *Journal of agricultural and food chemistry*, 59(5), 2056-2061.
- Betageri, G. V. (2019). Self-emulsifying drug delivery systems and their marketed products: A review. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP): Free full text articles from Asian J Pharm*, 13(02).

- Bhatia, N. K., Kishor, S., Katyal, N., Gogoi, P., Narang, P., & Deep, S. (2016). Effect of pH and temperature on conformational equilibria and aggregation behaviour of curcumin in aqueous binary mixtures of ethanol. *RSC advances*, 6(105), 103275-103288.
- Bhattacharya, S. (2020). Self-Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS) and its Pharmaceutical Applications. *Applied Clinical Research, Clinical Trials and Regulatory Affairs*, 7(3), 206-224.
- Binks, B., & Kirkland, M. (2002). Interfacial structure of solid-stabilised emulsions studied by scanning electron microscopy. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 4(15), 3727-3733.
- Brečević, L., & Nielsen, A. E. (1989). Solubility of amorphous calcium carbonate. *Journal of crystal growth*, 98(3), 504-510.
- Cabrera-Trujillo, M. A., Sotelo-Díaz, L. I., & Quintanilla-Carvajal, M. X. (2016). Effect of amplitude and pulse in low frequency ultrasound on oil/water emulsions. *Dyna*, 83(199), 63-68.
- Chae, G. S., Lee, J. S., Kim, S. H., Seo, K. S., Kim, M. S., Lee, H. B., & Khang, G. (2005). Enhancement of the stability of BCNU using self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) and in vitro antitumor activity of self-emulsified BCNU-loaded PLGA wafer. *International Journal of Pharmaceutics*, 301(1-2), 6-14.
- Chakrabarti, R., Rawat, P. S., Cooke, B. M., Coppel, R. L., & Patankar, S. (2013). Cellular effects of curcumin on Plasmodium falciparum include disruption of microtubules. *PLoS One*, 8(3), e57302.
- Chaudhari, S. P., Bhadiyadra, M., & Dave, R. H. (2020). Evaluating the effect of the porous and non-porous colloidal silicon dioxide as a stabilizer on amorphous solid dispersion. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 10(5), 255-263.
- Cheng, C., Peng, S., Li, Z., Zou, L., Liu, W., & Liu, C. (2017). Improved bioavailability of curcumin in liposomes prepared using a pH-driven, organic solvent-free, easily scalable process. *RSC advances*, 7(42), 25978-25986.
- Chiou, W. L., & Riegelman, S. (1971). Pharmaceutical applications of solid dispersion

- systems. *Journal of pharmaceutical sciences*, 60(9), 1281-1302.
- Christian, S. D., & Scamehorn, J. F. (2020). *Solubilization in surfactant aggregates*: CRC Press.
- Crean, B., Chen, X., Banks, S., Cook, W., Melia, C., & Roberts, C. (2009). An Investigation into the Rheology of Pharmaceutical Inter-granular Material Bridges at High Shear Rates. *Pharmaceutical Research*, 26(5), 1101-1111. doi:10.1007/s11095-009-9828-z
- Csako, G., McGriff, N. J., Rotman-Pikielny, P., Sarlis, N. J., & Pucino, F. (2001). Exaggerated levothyroxine malabsorption due to calcium carbonate supplementation in gastrointestinal disorders. *Annals of Pharmacotherapy*, 35(12), 1578-1583.
- Das, R. K., Kasoju, N., & Bora, U. (2010). Encapsulation of curcumin in alginate-chitosan-pluronic composite nanoparticles for delivery to cancer cells. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 6(1), 153-160.
- Debjit Bhowmik, C., Kumar, K., Chandira, M., & Jayakar, B. (2009). Turmeric: a herbal and traditional medicine. *Archives of applied science research*, 1(2), 86-108.
- Esmaili, M., Ghaffari, S. M., Moosavi-Movahedi, Z., Atri, M. S., Sharifizadeh, A., Farhadi, M., . . . Moosavi-Movahedi, A. A. (2011). Beta casein-micelle as a nano vehicle for solubility enhancement of curcumin; food industry application. *LWT-food science and technology*, 44(10), 2166-2172.
- Fang, X.-B., Zhang, J.-M., Xie, X., Liu, D., He, C.-W., Wan, J.-B., & Chen, M.-W. (2016). pH-sensitive micelles based on acid-labile pluronic F68–curcumin conjugates for improved tumor intracellular drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 502(1-2), 28-37.
- Fei, Y., Kostewicz, E. S., Sheu, M.-T., & Dressman, J. B. (2013). Analysis of the enhanced oral bioavailability of fenofibrate lipid formulations in fasted humans using an in vitro–in silico–in vivo approach. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 85(3), 1274-1284.
- Ferraro, J. R. (2012). *Practical Fourier transform infrared spectroscopy: industrial and*



*laboratory chemical analysis*: Elsevier.

- Gonçalves, A., Nikmaram, N., Roohinejad, S., Estevinho, B. N., Rocha, F., Greiner, R., & McClements, D. J. (2018). Production, properties, and applications of solid self-emulsifying delivery systems (S-SEDS) in the food and pharmaceutical industries. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 538, 108-126.
- Gosangari, S., & Dyakonov, T. (2013). Enhanced dissolution performance of curcumin with the use of supersaturatable formulations. *Pharmaceutical development and technology*, 18(2), 475-480.
- Gulari, E., Gulari, E., Tsunashima, Y., & Chu, B. (1979). Photon correlation spectroscopy of particle distributions. *The Journal of Chemical Physics*, 70(8), 3965-3972.
- Guo, A., Beddow, J., & Vetter, A. (1985). A simple relationship between particle shape effects and density, flow rate and Hausner ratio. *Powder Technology*, 43(3), 279-284.
- Gupta, S. C., Prasad, S., Kim, J. H., Patchva, S., Webb, L. J., Priyadarsini, I. K., & Aggarwal, B. B. (2011). Multitargeting by curcumin as revealed by molecular interaction studies. *Natural product reports*, 28(12), 1937-1955.
- Gupta, V. R. M. (2017). Solubility enhancement of ebastine by self-nanoemulsifying delivery strategy: formulation, optimization and characterization. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, 10(4), 3779-3787.
- Hilfiker, R., & Von Raumer, M. (2019). *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry: Solid Form and Drug Development*: John Wiley & Sons.
- Hong, Y., & Rao, Y. (2019). Current status of nanoscale drug delivery systems for colorectal cancer liver metastasis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 114, 108764.
- Hu, K., Huang, X., Gao, Y., Huang, X., Xiao, H., & McClements, D. J. (2015). Core-shell biopolymer nanoparticle delivery systems: Synthesis and characterization of curcumin fortified zein-pectin nanoparticles. *Food chemistry*, 182, 275-281.
- Huang, Y., & Dai, W.-G. (2014). Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 4(1), 18-25.

- Ilyas, S., Kim, H., & Srivastava, R. R. (2020). Role of chemistry in alternative energy: the thermodynamics and electrochemical approach. In *Alternative Energy Resources* (pp. 293-315): Springer.
- Indira Priyadarsini, K. (2013). Chemical and structural features influencing the biological activity of curcumin. *Current pharmaceutical design*, 19(11), 2093-2100.
- Iwase, T., Kuroiwa, J., Yoshida, M., Uenishi, K., & Murayama, K. (2012). Surfactant. In Jagdale, S., & Phargade, P. (2018). Development and optimization of floating capsule for solid self microemulsified drug delivery of hydrochlorothiazide. *Current Drug Therapy*, 13(1), 83-97.
- Jaisamut, P., Wiwattanawongsa, K., & Wiwattanapatapee, R. (2017). A novel self-microemulsifying system for the simultaneous delivery and enhanced oral absorption of curcumin and resveratrol. *Planta medica*, 83(05), 461-467.
- Jeliński, T., Przybytek, M., & Cysewski, P. (2019). Natural deep eutectic solvents as agents for improving solubility, stability and delivery of curcumin. *Pharmaceutical research*, 36(8), 1-10.
- Jouyban, A. (2008). Review of the cosolvency models for predicting solubility of drugs in water-cosolvent mixtures. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 11(1), 32-58.
- Kadota, K., Okamoto, D., Sato, H., Onoue, S., Otsu, S., & Tozuka, Y. (2016). Hybridization of polyvinylpyrrolidone to a binary composite of curcumin/ $\alpha$ -glucosyl stevia improves both oral absorption and photochemical stability of curcumin. *Food chemistry*, 213, 668-674.
- Kale, A. A., & Patravale, V. B. (2008). Design and evaluation of self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) of nimodipine. *Aaps Pharmscitech*, 9(1), 191-196.
- Kazi, M., Al-Qarni, H., & Alanazi, F. K. (2017). Development of oral solid self-emulsifying lipid formulations of risperidone with improved in vitro dissolution and digestion. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 114, 239-249.
- Kelidari, H. R., Moazeni, M., Babaei, R., Saeedi, M., Akbari, J., Parkoohi, P. I., . . . Nokhodchi, A. (2017). Improved yeast delivery of fluconazole with a

- nanostructured lipid carrier system. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 89, 83-88.
- Khan, M., Ali, M., Shah, W., Shah, A., & Yasinzai, M. (2019). Curcumin-loaded self-emulsifying drug delivery system (cu-SEDDS): a promising approach for the control of primary pathogen and secondary bacterial infections in cutaneous leishmaniasis. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103(18), 7481-7490. doi:10.1007/s00253-019-09990-x
- Kharat, M., Skrzynski, M., Decker, E. A., & McClements, D. J. (2020). Enhancement of chemical stability of curcumin-enriched oil-in-water emulsions: Impact of antioxidant type and concentration. *Food chemistry*, 320, 126653.
- Kocaadam, B., & Şanlıer, N. (2017). Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Critical reviews in food science and nutrition*, 57(13), 2889-2895.
- Lakshmi Gopal, R., & Blessy, B. (2019). ESSENTIALS OF COCONUT OIL.
- Lee, W.-H., Loo, C.-Y., Bebawy, M., Luk, F., Mason, R. S., & Rohanizadeh, R. (2013). Curcumin and its derivatives: their application in neuropharmacology and neuroscience in the 21st century. *Current neuropharmacology*, 11(4), 338-378.
- Lee, Y. S., Poynter, R., Podczeczek, F., & Newton, J. M. (2000). Development of a dual approach to assess powder flow from avalanching behavior. *Aaps Pharmscitech*, 1(3), 44-52.
- Li, H., Zhang, N., Hao, Y., Wang, Y., Jia, S., Zhang, H., . . . Zhang, Z. (2014). Formulation of curcumin delivery with functionalized single-walled carbon nanotubes: characteristics and anticancer effects in vitro. *Drug delivery*, 21(5), 379-387.
- Li, S., Yuan, W., Deng, G., Wang, P., Yang, P., & Aggarwal, B. (2011). Chemical composition and product quality control of turmeric (*Curcuma longa* L.).
- Lin, X., Hu, Y., Liu, L., Su, L., Li, N., Yu, J., . . . Yang, Z. (2018). Physical Stability of Amorphous Solid Dispersions: a Physicochemical Perspective with Thermodynamic, Kinetic and Environmental Aspects. *Pharmaceutical Research*, 35(6), 1-18. doi:10.1007/s11095-018-2408-3
- Liu, K., Liang, Q., Qin, M., Shen, D., Yin, H., Ren, Z., . . . Wu, Z. (2020). Zwitterionic-

- surfactant-assisted room-temperature coating of efficient perovskite solar cells. *Joule*, 4(11), 2404-2425.
- Liu, Z., Cui, C., Xu, P., Dang, R., Cai, H., Liao, D., . . . Jiang, P. (2017). Curcumin activates AMPK pathway and regulates lipid metabolism in rats following prolonged clozapine exposure. *Frontiers in neuroscience*, 11, 558.
- Lucia, A., Argudo, P. G., Guzmán, E., Rubio, R. G., & Ortega, F. (2017). Formation of surfactant free microemulsions in the ternary system water/eugenol/ethanol. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 521, 133-140.
- Mahajan, A., Surti, N., & Koladiya, P. (2018). Solid dispersion adsorbate technique for improved dissolution and flow properties of lurasidone hydrochloride: characterization using 32 factorial design. *Drug development and industrial pharmacy*, 44(3), 463-471.
- MandiĆ, J., Pobirk, A. Z., Vrečer, F., & Gašperlin, M. (2017). Overview of solidification techniques for self-emulsifying drug delivery systems from industrial perspective. *International Journal of Pharmaceutics*, 533(2), 335-345.
- Manju, S., & Sreenivasan, K. (2011). Conjugation of curcumin onto hyaluronic acid enhances its aqueous solubility and stability. *Journal of colloid and interface science*, 359(1), 318-325.
- Menon, V. P., & Sudheer, A. R. (2007). Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin. *The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease*, 105-125.
- Mishra, V., Nayak, P., Yadav, N., Singh, M., Tambuwala, M. M., & Aljabali, A. A. (2021). Orally administered self-emulsifying drug delivery system in disease management: Advancement and patents. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 18(3), 315-332.
- Mohammadi, E., Tamaddoni, A., Qujeq, D., Nasser, E., Zayeri, F., Zand, H., . . . Mir, S. M. (2018). An investigation of the effects of curcumin on iron overload, hepcidin level, and liver function in  $\beta$ -thalassemia major patients: A double-blind randomized controlled clinical trial. *Phytotherapy Research*, 32(9), 1828-1835.

- Mohammadian, M., Salami, M., Momen, S., Alavi, F., Emam-Djomeh, Z., & Moosavi-Movahedi, A. A. (2019). Enhancing the aqueous solubility of curcumin at acidic condition through the complexation with whey protein nanofibrils. *Food Hydrocolloids*, *87*, 902-914.
- Monton, C., Saingam, W., Suksaeree, J., Sakunpak, A., & Kraisintu, K. (2014). Preformulation and physical properties study of fast disintegrating tablets from Thai traditional formula. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci*, *6*, 431-434.
- Monya, B. (2017). Deceptive curcumin offers cautionary tale for chemists. *Nature*, *541*(7636), 144. doi:10.1038/541144a
- Nagaraju, P. G., Sindhu, P., Dubey, T., Chinnathambi, S., CG, P. P., & Rao, P. J. (2021). Influence of sodium caseinate, maltodextrin, pectin and their Maillard conjugate on the stability, in vitro release, anti-oxidant property and cell viability of eugenol-olive oil nanoemulsions. *International journal of biological macromolecules*, *183*, 158-170.
- Nair, K. P. (2019). *Turmeric (Curcuma Longa L.) and Ginger (Zingiber Officinale Rosc.)- World's Invaluable Medicinal Spices: The Agronomy and Economy of Turmeric and Ginger*: Springer Nature.
- Nelson, K. M., Dahlin, J. L., Bisson, J., Graham, J., Pauli, G. F., & Walters, M. A. (2017). The essential medicinal chemistry of curcumin: miniperspective. *Journal of medicinal chemistry*, *60*(5), 1620-1637.
- Niu, M., Wu, S., Mao, L., & Yang, Y. (2013). CRM1 Is a Cellular Target of Curcumin: New Insights for the Myriad of Biological Effects of an Ancient Spice. *Traffic*, *14*(10), 1042-1052. doi:10.1111/tra.12090
- Oglah, M. K., Mustafa, Y. F., Bashir, M. K., Jasim, M. H., & Mustafa, Y. F. (2020). Curcumin and its derivatives: A review of their biological activities. *Syst Rev Pharm*, *11*(3), 472.
- Paolino, D., Vero, A., Cosco, D., Pecora, T. M., Cianciolo, S., Fresta, M., & Pignatello, R. (2016). Improvement of oral bioavailability of curcumin upon microencapsulation with methacrylic copolymers. *Frontiers in pharmacology*, *7*, 485.

- Polychniatou, V., & Tzia, C. (2018). Evaluation of surface-active and antioxidant effect of olive oil endogenous compounds on the stabilization of water-in-olive-oil nanoemulsions. *Food chemistry*, 240, 1146-1153.  
doi:10.1016/j.foodchem.2017.08.044
- Porter, C. J., Trevaskis, N. L., & Charman, W. N. (2007). Lipids and lipid-based formulations: optimizing the oral delivery of lipophilic drugs. *Nature reviews Drug discovery*, 6(3), 231-248.
- Priyadarsini, K. I. (2009). Photophysics, photochemistry and photobiology of curcumin: Studies from organic solutions, bio-mimetics and living cells. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, 10(2), 81-95.
- Priyadarsini, K. I. (2014). The chemistry of curcumin: from extraction to therapeutic agent. *Molecules*, 19(12), 20091-20112.
- Rahman, M. A., Hussain, A., Hussain, M. S., Mirza, M. A., & Iqbal, Z. (2013). Role of excipients in successful development of self-emulsifying/microemulsifying drug delivery system (SEDDS/SMEDDS). *Drug development and industrial pharmacy*, 39(1), 1-19.
- Rangel-Yagui, C. O., Pessoa Jr, A., & Tavares, L. C. (2005). Micellar solubilization of drugs. *J. Pharm. Pharm. Sci*, 8(2), 147-163.
- Ravichandran, R. (2013). Studies on dissolution behaviour of nanoparticulate curcumin formulation.
- Rocco, J., Lima, J., Frutuoso, A., Iha, K., Ionashiro, M., Matos, J., & Suárez-Iha, M. (2004). Thermal degradation of a composite solid propellant examined by DSC. *Journal of thermal analysis and calorimetry*, 75(2), 551-557.
- Rohrer, J., Zupančič, O., Hetenyi, G., Kurpiers, M., & Bernkop-Schnuerch, A. (2018). Design and evaluation of SEDDS exhibiting high emulsifying properties. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 44, 366-372.
- Rolfe, V., Mackonochie, M., Mills, S., & McLennan, E. (2020). Turmeric/curcumin and health outcomes: A meta-review of systematic reviews. *European Journal of Integrative Medicine*, 101252.

- Sahebkar, A. (2016). Curcumin: A Natural Multitarget Treatment for Pancreatic Cancer. *Integrative Cancer Therapies*, 15(3). doi:10.1177/1534735415624139
- Sailaja, D., Suhasini, K., Kumar, S., & Gandhi, K. S. (2003). Theory of rate of solubilization into surfactant solutions. *Langmuir*, 19(9), 4014-4026. doi:10.1021/la0268698
- Seto, Y., Morizane, C., Ueno, K., Sato, H., & Onoue, S. (2018). Supersaturable self-emulsifying drug delivery system of Krill oil with improved oral absorption and hypotriglyceridemic function. *Journal of agricultural and food chemistry*, 66(21), 5352-5358.
- Setthacheewakul, S., Mahattanadul, S., Phadoongsombut, N., Pichayakorn, W., & Wiwattanapatapee, R. (2010). Development and evaluation of self-microemulsifying liquid and pellet formulations of curcumin, and absorption studies in rats. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 76(3), 475-485.
- Shafiq, S., Shakeel, F., Talegaonkar, S., Ahmad, F. J., Khar, R. K., & Ali, M. (2007). Development and bioavailability assessment of ramipril nanoemulsion formulation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 66(2), 227-243.
- Singh, N., Rai, S., & Bhattacharya, S. (2020). A Conceptual Analysis of solid Self-emulsifying drug Delivery System and its Associate Patents for the Treatment of Cancer. *Recent Patents on Nanotechnology*.
- Singh, S., Baghel, R. S., & Yadav, L. (2011). A review on solid dispersion. *International journal of pharmacy & life sciences*, 2(9).
- Søgaard, S. V., Pedersen, T., Allesø, M., Garnæs, J., & Rantanen, J. (2014). Evaluation of ring shear testing as a characterization method for powder flow in small-scale powder processing equipment. *International Journal of Pharmaceutics*, 475(1-2), 315-323.
- Tadros, T. F. (2018). *Surfactants in agrochemicals*: Routledge.
- Tan, K.-X., Ng, L.-L. E., & Loo, S. C. J. (2021). Formulation Development of a Food-Graded Curcumin-Loaded Medium Chain Triglycerides-Encapsulated Kappa Carrageenan (CUR-MCT-KC) Gel Bead Based Oral Delivery Formulation. *Materials*, 14(11), 2783.

- Tang, B., Cheng, G., Gu, J.-C., & Xu, C.-H. (2008). Development of solid self-emulsifying drug delivery systems: preparation techniques and dosage forms. *Drug discovery today*, 13(13-14), 606-612.
- Tang, M., & Taghibiglou, C. (2017). The mechanisms of action of curcumin in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 58(4), 1003-1016.
- Tang, R., & Zhou, Y. (2016). Method for improving water solubility of curcumin and solution photostability. In.
- Tapal, A., & Tikku, P. K. (2012). Complexation of curcumin with soy protein isolate and its implications on solubility and stability of curcumin. *Food chemistry*, 130(4), 960-965.
- Thorn, & Urban, C. M. E. A. (2014). Experimental Design. In *Encyclopedia of Environmental Change* (pp. 386-387).
- Tønnesen, H. H., Måsson, M., & Loftsson, T. (2002). Studies of curcumin and curcuminoids. XXVII. Cyclodextrin complexation: solubility, chemical and photochemical stability. *International Journal of Pharmaceutics*, 244(1-2), 127-135.
- Ujhelyi, Z., Vecsernyés, M., Fehér, P., Kósa, D., Arany, P., Nemes, D., . . . Váradi, J. (2018). Physico-chemical characterization of self-emulsifying drug delivery systems. *Drug Discovery Today: Technologies*, 27, 81-86.
- Vasconcelos, T., Marques, S., & Sarmiento, B. (2018). Measuring the emulsification dynamics and stability of self-emulsifying drug delivery systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 123, 1-8.
- Wang, L., Gulati, P., Santra, D., Rose, D., & Zhang, Y. (2018). Nanoparticles prepared by proso millet protein as novel curcumin delivery system. *Food chemistry*, 240, 1039-1046.
- Wang, S., Li, T., Peng, X., & Ba, X. (2017). Improving solubility of curcumin in aqueous system by the self-assembly of hyperbranched poly(amide-ester) and curcumin.(Research Article)(Report). *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 8(4), 1613. doi:10.13040/IJPSR.0975-8232.8 (4).1613-18
- Watcharin, W., Wanitchayadamkerng, K., & Thao, L. P. (2017). Curcumin nanosuspension:



- Screening for antioxidant and antibacterial activities and study of protein adsorption. *The Journal of Applied Science*. Retrieved from The Journal of Applied Science Vol 16 No Special (2017): vol.16, Special issue [2017] PACCON 61-67  
วารสารวิทยาศาสตร์ประยุกต์ 2586-9663 1513-7805
- WU, C.-y., YIN, D.-d., & WANG, X.-l. (2013). Formulation optimization methods and the application of self-emulsifying drug delivery system. *Chinese Journal of New Drugs*, 02.
- Xu, D., Wang, S., Mei, X., Luo, X., & Xu, S. (2008). Studies on solubility enhancement of curcumin by Polyvinylpyrrolidone K30. *Zhong yao cai= Zhongyaocai= Journal of Chinese medicinal materials*, 31(3), 438-442.
- Yang, Z., Sun, N., Cheng, R., Zhao, C., Liu, Z., Li, X., . . . Tian, Z. (2017). pH multistage responsive micellar system with charge-switch and PEG layer detachment for co-delivery of paclitaxel and curcumin to synergistically eliminate breast cancer stem cells. *Biomaterials*, 147, 53-67.
- Yi, T., Wan, J., Xu, H., & Yang, X. (2008). A new solid self-microemulsifying formulation prepared by spray-drying to improve the oral bioavailability of poorly water soluble drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 70(2), 439-444.
- Yu, Y., Feng, R., Yu, S., Li, J., Wang, Y., Song, Y., . . . Li, S. (2018). Nanostructured lipid carrier-based pH and temperature dual-responsive hydrogel composed of carboxymethyl chitosan and poloxamer for drug delivery. *International journal of biological macromolecules*, 114, 462-469.
- Zamarioli, C. M., Martins, R. M., Carvalho, E. C., & Freitas, L. A. (2015). Nanoparticles containing curcuminoids (*Curcuma longa*): development of topical delivery formulation. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 25, 53-60.
- Zayed, G. (2014). Dissolution rate enhancement of ketoprofen by surface solid dispersion with colloidal silicon dioxide. *Unique Journal of Pharmaceutical and Biological Sciences*, 1, 33-38.
- Zebib, B., Mouloungui, Z., & Noirot, V. (2010). Stabilization of curcumin by complexation

- with divalent cations in glycerol/water system. *Bioinorganic chemistry and applications*, 2010.
- Zevin, L. S., & Kimmel, G. (2012). *Quantitative X-ray diffractometry*: Springer Science & Business Media.
- Zheng, B., & McClements, D. J. (2020). Formulation of more efficacious curcumin delivery systems using colloid science: enhanced solubility, stability, and bioavailability. *Molecules*, 25(12), 2791.
- Zheng, B., Zhang, X., Peng, S., & McClements, D. J. (2019). Impact of curcumin delivery system format on bioaccessibility: nanocrystals, nanoemulsion droplets, and natural oil bodies. *Food & function*, 10(7), 4339-4349.
- Zhu, Y., Ye, J., & Zhang, Q. (2020). Self-emulsifying Drug Delivery System Improve Oral Bioavailability: Role of Excipients and Physico-chemical Characterization. *Pharmaceutical Nanotechnology*, 8(4), 290-301.
- Zou, L., Zheng, B., Zhang, R., Zhang, Z., Liu, W., Liu, C., . . . McClements, D. J. (2016). Influence of lipid phase composition of excipient emulsions on curcumin solubility, stability, and bioaccessibility. *Food Biophysics*, 11(3), 213-225.
- ชุติมา, ว. (2561). เคมีฟิสิกส์ประยุกต์ทางเภสัชศาสตร์ = *Applied physical pharmacy* (พิมพ์ครั้งที่ 1.. ed.): นครนายก : สาขาเทคโนโลยีเภสัชกรรม มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ.
- ฤดีกร, ว. (2561). เทคโนโลยีนำส่งยาสมุนไพรทางรับประทาน = *Oral delivery technology in herbal medicines* (พิมพ์ครั้งที่ 1.. ed.): สงขลา : คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์.
- วราภรณ์, จ. (2552). นาโนเทคโนโลยี : การนำส่งยาและเครื่องสำอางทางผิวหนัง = *Nanotechnology : skin delivery of drugs and cosmetics* (พิมพ์ครั้งที่ 1.. ed.): กรุงเทพฯ : ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล.
- อ่อน, ว. ร. ช. ฎ. ศ. (2015). ระบบ นำ ส่ง ยา ที่ เกิด อิมัลชัน/ไมโคร อิมัลชัน เอง ของ ยา ค่า การ ละลาย น้ำ ต่ำ สำหรับ การ ให้ ทาง ปาก. วารสาร วิทยาศาสตร์ และ เทคโนโลยี มหาวิทยาลัย อุบลราชธานี, 17(1), 60-83.



## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นายศุภชัย ชุ่มชื่น
วัน เดือน ปี เกิด	15 มิถุนายน 2536
สถานที่เกิด	จังหวัดพิษณุโลก
วุฒิการศึกษา	2551 ม.3 โรงเรียนสุรวิทยาคาร จังหวัดสุรินทร์ 2554 ม.6 วิทย-คณิต โรงเรียนสุรวิทยาคาร จังหวัดสุรินทร์ 2559 ป.ตรี แพทย์แผนไทยประยุกต์ คณะแพทย์แผนไทยอภัยภูเบศร มหาวิทยาลัยบูรพา จังหวัดชลบุรี 2562-ปัจจุบัน ป.โท วิทยาการเภสัชภัณฑ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ จังหวัดนครนายก
ที่อยู่ปัจจุบัน	อำเภอบางพลี จังหวัดสมุทรปราการ
ผลงานตีพิมพ์	1.Supachai Chumchuen. Effectiveness of Thai massage with Derris scandens pain in Osteoarthritis Patients. Journal of Traditional Thai Medical Research 2019;5(2):29-40. (in Thai) 2.Supachai Chumchuen. Wisdom of Folk Medicine at Wat Salut Community, Bang Phli District, Samut Prakan Province. Journal of Humanities and Social Sciences Mahasarakham University 2019;38(5):95-104. (in Thai) 3.Supachai Chumchuen. Thai Traditional Medicines for Psoriasis and Their Herbal Pharmacological Activities. Thai Pharm Health Sci J 2020;15(2):130-37. (in Thai) 4.Supachai Chumchuen. Antioxidant activity and total phenolic content of water extract form Sam-li-Nga leaves in coconut oil. HCU Journal 2020;24(2):155-160. 5.Supachai Chumchuen. Antioxidant Activity of The Flower Fruit and Leaf, Anitdesma Velutinum-A Comparison. The word journal of pharmacy and pharmaceutical sciences, 2020.9(4):1160-6. 6.Supachai Chumchuen. Evaluation and formulation of gel form Antitdesma velutinum leaves extract for antioxidant and antiwrinkle activities. European Journal of Pharmaceutical and Medical Research. 2020; 7(5): 707-11. 7.Supachai Chumchuen. Chronic Constipation: Treatment by Thai Traditional Medicine. Burapha Journal of Medicine. 2020; 7(2): 78-93. (in Thai)

