

ผลของไขมันเลวและไขมันแข็งต่อลักษณะทางกายภาพ ขนาดอนุภาค ค่าศักย์ไฟฟ้าซีตา ความหนืด ความเป็นกรด-ด่าง ของการเตรียมอนุภาค ตัวพาไขมันขนาดนาโนเมตร

สุริมา ญาติโสม¹, ตันติมา กำลัง², อุษณา พัวเพิ่มพูลศิริ^{1*}

Received: 31 January 2017

Accepted: 4 April 2017

บทคัดย่อ

บทนำ: งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของไขมันเลวและไขมันแข็งต่อการเตรียมตัวพาไขมันขนาดนาโนเมตร (NLCs) สำหรับนำส่งยาหรือสารสำคัญที่ละลายน้ำและซึมผ่านผิวหนังได้น้อย เพื่อนำไปพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ใช้ภายนอกในรูปแบบพ่นฝอย **วิธีดำเนินการวิจัย:** ตัวพาไขมันขนาดนาโนเมตรเตรียมขึ้นโดยการผสมส่วนของไขมันเลวและไขมันแข็งที่อุณหภูมิ 85 องศาเซลเซียส ด้วยวิธีโฮโมจิไนซ์ความเร็วสูงและโพรบโซนิกเคเตอร์ ไขมันของเลวและไขมันแข็งที่ใช้ได้แก่ medium chain-triglyceride (MCT) และ compritol[®] 888ATO ตามลำดับ โดยมีสารลดแรงตึงผิวได้แก่ Tween[®] 80 ที่ความเข้มข้น 3% และทำการศึกษาผลของปริมาณไขมันรวมในระบบได้แก่ 6, 9 และ 12% ที่อัตราส่วนไขมันของเลวต่อไขมันของแข็ง 1:2 และ 1:4 จากนั้นนำตำรับที่ได้ประเมินคุณลักษณะทางกายภาพ ขนาดอนุภาค การกระจายตัวของอนุภาค ความต่างศักย์ไฟฟ้าซีตา ความหนืด และค่าความเป็นกรด-ด่าง **ผลการวิจัย:** พบว่าตัวพาไขมันขนาดนาโนเมตรเป็นของเหลวสีขาวมีลักษณะขุ่น ขนาดอนุภาคเฉลี่ยอยู่ในช่วง 154.5±0.74 นาโนเมตร ถึง 923.8±0.62 นาโนเมตร ค่าการกระจายตัวน้อยกว่า 0.3 ส่วนค่าต่างศักย์ไฟฟ้าอยู่ในช่วง -13.8 ถึง -23.4 มิลลิโวลต์ มีความหนืดต่ำ และค่าความเป็นกรด-ด่างอยู่ในช่วงประมาณ 5 ถึง 6 เหมาะสำหรับใช้กับผิวหนัง **สรุปผลการวิจัย:** ปริมาณไขมันรวมเท่ากับ 6% ในอัตราส่วนไขมันของเลวต่อไขมันของแข็ง 1:2 เมื่อใช้ Tween[®] 80 เป็นสารลดแรงตึงผิวเหมาะสมในการเตรียมระบบนำส่งตัวพาไขมันขนาดนาโนเมตรเพื่อนำไปพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ใช้ภายนอกในรูปแบบพ่นฝอย

คำสำคัญ: ระบบตัวพาไขมันขนาดนาโนเมตร, ลักษณะทางกายภาพ, ขนาดอนุภาค, ปริมาณไขมันรวม, รูปแบบพ่นฝอย

วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน 2560; 13 (ฉบับพิเศษ): 122-130

¹ กลุ่มวิชาเภสัชเคมีและเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อ.วารินชำราบ จ.อุบลราชธานี 34190

² สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งประเทศไทย เขตโนนธานี จ.ปทุมธานี 12120

* **ติดต่อผู้พิมพ์:** อุษณา พัวเพิ่มพูลศิริ กลุ่มวิชาเภสัชเคมีและเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อ.วารินชำราบ จังหวัดอุบลราชธานี 34190 โทร. 045-353602 e-mail: utsana@gmail.com

Effects of Liquid lipid and Solid Lipid on Physical Characteristics Particle Size Zeta-potential Viscosity pH of Nanostructured Lipid Carriers (NLCs) Fabrication

Surima Yatsom¹, Tantima Kumlung², Utsana Puapernpoonsiri^{1*}

Abstract

Introduction: The aim of this study is to study the effect of liquid lipid and solid lipid on Nanostructured Lipid Carriers (NLCs) preparations. NLCs is useful for insoluble water and less permeation soluble drug delivery for topical spray formulation development. **Methods:** NLCs was prepared by mixing the melted liquid lipid and solid lipid at 85 degree celsius with high speed homogenizer and probe sonicator. MCT and compritol[®] 888ATO were used as the liquid lipid (LL) and solid lipid (SL), respectively. Tween[®] 80 was also used surfactant at 3% and total lipid concentration at 6, 9 and 12% with ratio of LL to SL 1:2 and 1:4 were also investigated. The physical appearance, particles size, polydispersity index (PDI), zeta potential, viscosity and pH were evaluated in all formulations. **Results:** Nanostructure Lipid carrier colloidal solutions. The average particle size range between 154.5±0.74 nm and 923.8±0.62 nm (PDI less than 0.3) with a low viscosity. Zeta potential was shown in range of -13.8 to -23.4 mV In addition, low viscosity. The value of pH was about 5 to 6 in all formulations so it is applicable for skin application. **Conclusion:** NLCs formulation with total lipid concentration 6% total lipid in ratio LL:SL 1:2 with Tween[®] 80 surfactant used suitable for nanostructure lipid carriers preparation for topical spray formulation development.

Keywords: Nanostructured Lipid Carriers (NLCs), Physical characteristic, Particles size, Total lipids, Sprays
IJPS 2017; 13 (Supplement): 122-130

¹ Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University, Ubon Ratchathani, 34190

² Thailand Institute of Scientific and Technological Research, Pathum Thani 12120, Thailand

* **Corresponding author:** Utsana Puapernpoonsiri, Division of Pharmaceutical Chemistry and Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University, Ubon Ratchathani, 34190
Tel: 045-353602 e-mail: utsana@gmail.com

บทนำ

สารสกัดสมุนไพรที่มีคุณสมบัติในการรักษาโรคส่วนใหญ่จะมีความสามารถในการละลายน้ำได้น้อยและซึมผ่านผิวหนังได้น้อยเช่น น้ำมันโพลีสารสกัดพริก สารสกัดตะไคร้หอม (Bua in et al., 2009; Maroon et al., 2010) เป็นต้น ทำให้มีข้อจำกัดในการพัฒนารูปแบบผลิตภัณฑ์ ระบบนำส่งตัวพาไขมันโครงสร้างขนาดนาโนเมตร (Nanostructured Lipid Carrier ; NLCs) เป็นระบบที่ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อใช้บรรจุและกักเก็บสารสำคัญที่ละลายน้ำได้น้อยเนื่องจากตัวยาจะสามารถละลายเข้ากันได้กับไขมันที่เป็นส่วนประกอบในตำรับนั้นเอง (Kuar et al., 2009; Pinto et al., 2014) อีกทั้งเป็นการแก้ไขข้อจำกัดของระบบตัวพาไขมันแข็งขนาดนาโนเมตร (SLNs) โดย NLCs จะมีโครงสร้างและการจัดเรียงตัวไม่เป็นระเบียบ อนุภาคเป็นของแข็งที่อุณหภูมิห้องและอุณหภูมิร่างกาย (Adiya et al., 2014) และ NLCs มีส่วนประกอบหลักเป็นไขมันสองชนิดคือไขมันของแข็ง (solid lipid) และไขมันของเหลว (liquid lipid) โดยทั่วไปอัตราส่วนระหว่างไขมันของแข็งต่อไขมันของเหลวอยู่ในช่วง 70:30 ถึง 99.9:0.01 โดยประกอบด้วยไขมันของแข็งไม่เกิน 95% (Pardeike et al., 2009) สารลดแรงตึงผิวไม่เกิน 5% ในระบบ (Nagaich and Gulati, 2016) ซึ่งชนิดและอัตราส่วนของไขมันมีผลต่อขนาดของอนุภาควัพาไขมันขนาดนาโนเมตร โดยไขมันของเหลวจะช่วยให้อนุภาคมีช่องว่าง ทำให้กักเก็บตัวยามากขึ้น ส่วนไขมันของแข็งที่มีจุดหลอมเหลวสูงกว่าจะทำให้อนุภาคแข็งหุ้มยาไว้ และสารลดแรงตึงผิวช่วยลดแรงตึงผิวระหว่างอนุภาค ทำให้อนุภาคกระจายตัวได้ในของเหลวและระบบคงตัว (Kaur et al., 2015) ไขมันและสารลดแรงตึงผิวที่ใช้ในการเตรียมตัวพาไขมันขนาดนาโนเมตรเป็นสารในกลุ่มที่จัดอยู่ใน

Generally Recognize As Safe (GRAS) ที่องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกายอมรับว่าปลอดภัยต่อผู้บริโภค และด้วยขนาดอนุภาคที่เล็กระดับนาโนเมตรจึงทำให้ระบบ NLCs ช่วยเพิ่มความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังได้มากขึ้นดังรายงานการวิจัยของ Gainza และคณะ ในปี 2015 ในการเตรียมสาร rhGEF ให้อยู่ในรูป NLCs เพื่อประเมินการหายของแผลในสัตว์ทดลองพบว่า rhGEF-NLCs สามารถลดระยะเวลาของการหายของแผล และสามารถกระตุ้นการเพิ่มจำนวนของเซลล์ไฟโบรบลาสต์และเพิ่มปริมาณคอลลาเจนที่แผลได้ ดังนั้นเป็นการยืนยันว่าระบบ NLCs สามารถนำมาประยุกต์กับการรักษาแผลเรื้อรังในทางคลินิกได้ นอกจากนั้นระบบนำส่งตัวพาไขมันขนาดนาโนเมตรเป็นระบบที่มีองค์ประกอบที่ใช้ต้นทุนต่ำ จึงมีความน่าสนใจในการนำมาพัฒนาเพื่อเป็นระบบนำส่งยาสำหรับสารเคมีหรือสารสกัดสมุนไพรที่มีค่าการละลายน้ำน้อยเพื่อแก้ปัญหาการกักเก็บ การปลดปล่อยและความคงตัวของสารในกลุ่มดังกล่าวต่อไป

วัตถุประสงค์งานวิจัย

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของไขมันเหลวและไขมันแข็งต่อการเตรียมตัวพาไขมันขนาดนาโนเมตร (NLCs) สำหรับนำส่งยาหรือสารสำคัญที่ละลายน้ำและซึมผ่านผิวหนังได้น้อยเพื่อนำไปพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ยาใช้ภายนอกในรูปแบบพ่นฝอย

วิธีดำเนินการวิจัย

1. อุปกรณ์และสารเคมี

Compritol[®] 888ATO (Gattefossé, France), Medium chain triglycerides (MCT ประกอบด้วยคาร์บอน 6 ถึง 12 อะตอม) (Wanarat, Thailand), Tween[®] 80 (Sigma Aldrich, USA), Vitamin-E

(alpha-tocopheryl acetate), phenoxyethanol, High Probe sonicator (DANBURY, USA), Zetasizer Nano ZS (Malvern, USA), Viscometers (Thermo Scientific HAAKE MARS III, Germany), pH meter (LAQUAtwin, Japan)

2. การเตรียมระบบนำส่งตัวพาไขมันขนาดนาโนเมตร

ระบบ NLCs เตรียมด้วยวิธีโฮโมจิไนซ์ความเร็วสูง (high speed homogenization) และโพรบโซนิกเคชัน (probe sonication) โดยทำการผสมวัตถุดิบภายนอกประกอบด้วยสารลดแรงตึงผิวในน้ำ ได้แก่ Tween® 80 ที่ความเข้มข้น 3% กับส่วนของหลอมเหลวของวัตถุดิบภายในที่ประกอบด้วยไขมัน

ของแข็ง ได้แก่ compritol® 888 ATO ไขมันของเหลว ได้แก่ MCT ภายใต้อุณหภูมิ 85 องศาเซลเซียส จากนั้นปั่นผสมด้วยเครื่องโฮโมจิไนเซอร์ความเร็วสูง (High speed Homogenizer) ที่ความเร็วรอบ 14,450 รอบต่อนาทีเป็นเวลา 5 นาที และนำไปลดขนาดด้วยเครื่องโพรบโซนิกเคเตอร์ (probe sonicator) จากนั้นนำตัวรับที่ได้ตรวจสอบและประเมินลักษณะทางกายภาพขนาดอนุภาค การกระจายตัวของอนุภาค ค่าศักย์ไฟฟ้าซีตา ความหนืด และค่าความเป็นกรด-ด่าง ตารางที่ 1 แสดงปริมาณและองค์ประกอบของระบบ NLCs ในการศึกษา

ตารางที่ 1 ปริมาณและองค์ประกอบของระบบ NLCs

ปริมาณไขมันรวม(%)	อัตราส่วนไขมันของเหลวต่อไขมันของแข็ง (LL:SL)	สารลดแรงตึงผิว(3%)
6	1:2 หรือ 1:4	
9	1:2 หรือ 1:4	Tween® 80
12	1:2 หรือ 1:4	

3. การตรวจสอบและประเมินคุณลักษณะของระบบ NLCs

3.1 ลักษณะทางกายภาพ

สังเกตลักษณะผลิตภัณฑ์และทำการบันทึกลักษณะเนื้อสัมผัสและสีที่เกิดขึ้น

3.2 ขนาดอนุภาค ค่าการกระจายตัวและค่าต่างศักย์ไฟฟ้าซีตา

วัดขนาด การกระจายตัวของอนุภาคและค่าศักย์ไฟฟ้าซีตาด้วยเครื่อง Zetasizer Nano ZS (Malvern, USA) ที่ 25 องศาเซลเซียส ประมวลผลข้อมูลโดยโปรแกรม malvern mastersizer software และรายงานผลเป็นค่า ขนาดอนุภาค (particle size) ในหน่วยนาโนเมตร (nm) การกระจายตัวของ

อนุภาค (polydispersity index; PDI) และค่าศักย์ไฟฟ้าซีตา (zeta potential) หน่วยเป็นมิลลิโวลต์ (mV)

3.3 ความหนืด

การวัดความหนืดของอนุภาค NLCs ทำโดยใช้ตัวอย่างขนาด 1 มิลลิลิตรวางบนพื้นผิวของเพลทของเครื่องวัดความหนืด (Thermo Scientific HAAKE MARS III Rheometers, Germany) จากนั้นทำการวัดที่แรงเฉือนที่เท่ากัน ที่อุณหภูมิ 20 ± 1 องศาเซลเซียส จากนั้นประมวลผลผ่านโปรแกรม MARS III และบันทึกค่าความหนืดเป็นหน่วยเซนติพอยส์ (centipoise; cP)

3.4 ค่าความเป็นกรด-ด่าง

หยดตัวอย่างตัวพาไขมันขนาดนาโนเมตร ปริมาตร 250 ไมโครลิตรลงบนเครื่องวัดความเป็นกรด-ด่าง อ่านค่าบันทึกข้อมูล

4.การวิเคราะห์ทางสถิติ

ข้อมูลแสดงผลเป็นค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean $\pm$ SD) และวิเคราะห์ค่าทางสถิติโดยใช้ One-Way ANOVA, post hoc-Tukey test ค่า $p < 0.05$ ถือว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

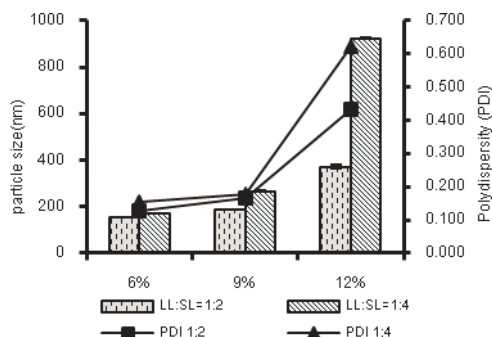
ผลการวิจัย

1. ลักษณะทางกายภาพ

ลักษณะทางกายภาพของตำรับตัวพาไขมันขนาดนาโนเมตรที่ได้มีลักษณะเป็นของเหลวสีขาวและขุ่นคล้ายคอลลอยด์ อย่างไรก็ตามสามารถพบลักษณะที่เป็นของกึ่งแข็งสีขาวได้ในตำรับที่มีปริมาณไขมันรวมมาก จากผลการศึกษาพบว่าที่ปริมาณไขมันรวม 9% ในอัตราส่วน 1:4 และที่ปริมาณไขมันรวม 12% ในอัตราส่วน 1:2 และ 1:4 พบลักษณะของตำรับเป็นของกึ่งแข็งและมีสีขาว

2. ขนาดอนุภาคและการกระจายตัวของตัวพาไขมันขนาดนาโนเมตร (NLCs)

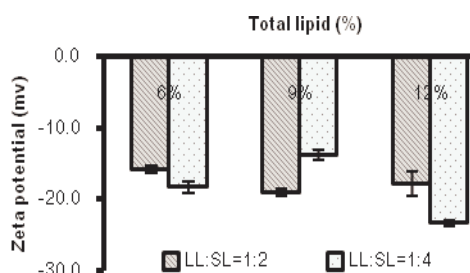
จากรูปที่ 1 พบว่าปริมาณของไขมันรวมและอัตราส่วนระหว่างไขมันเหลวต่อไขมันแข็งมีผลต่อขนาดและการกระจายตัวของอนุภาค พบว่าปริมาณไขมันรวมที่ 6 9 และ 12% มีขนาดอนุภาคอยู่ในช่วง 154.5 ± 0.75 ถึง 923.8 ± 0.62 นาโนเมตร โดยเมื่อปริมาณไขมันเพิ่มขึ้นขนาดของอนุภาคจะขนาดใหญ่ขึ้น ในเช่นเดียวกันกับอัตราส่วนระหว่างไขมัน เมื่อเพิ่มอัตราส่วนไขมันแข็งจาก 1:2 เป็น 1:4 ขนาดอนุภาคเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



รูปที่ 1 ขนาดอนุภาคและการกระจายตัวของอนุภาคของตำรับที่มีปริมาณไขมันรวม 6, 9 และ 12% ที่อัตราส่วนไขมันเหลวต่อไขมันแข็ง (LL : SL) เท่ากับ 1:2 และ 1:4 (n = 3, mean $\pm$ SD โดย *, $P < 0.05$)

3. ค่าศักย์ไฟฟ้าซีตา

ค่าต่างศักย์ไฟฟ้าบนผิวอนุภาคของตัวพาไขมันขนาดนาโนเมตรวัดได้ด้วยเครื่อง Zetasizer Nano ZS (Malvern, USA) หากค่าต่างศักย์ไฟฟ้ามีค่าตั้งแต่ ± 30 ถึง ± 60 mV แสดงถึงตำรับที่มีความคงตัว ผลการวิจัยพบว่าค่าต่างศักย์ไฟฟ้าเป็นประจุลบอยู่ในช่วง -13.8 ถึง -23.4 mV จากรูปที่ 2 มีแนวโน้มว่าค่าต่างศักย์ไฟฟ้าเพิ่มขึ้นตามปริมาณของไขมันรวมและอัตราส่วนของไขมัน โดยพบว่าที่ 6% เมื่ออัตราส่วนระหว่างไขมันเพิ่มจาก 1:2 เป็น 1:4 ค่าต่างศักย์ไฟฟ้าเพิ่มขึ้นและที่ปริมาณไขมัน 12% ค่าต่างศักย์ไฟฟ้าเพิ่มขึ้นมากกว่า 6% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



รูปที่ 2 ค่าต่างศักย์ไฟฟ้าบนผิวอนุภาคของตัวพาไขมันขนาดนาโนเมตรของตำรับที่มีปริมาณไขมันรวม 6, 9 และ 12 % ที่อัตราส่วนไขมันเหลวต่อไขมันแข็ง (LL : SL) เท่ากับ 1:2 และ 1:4 (n = 3, mean $\pm$ SD โดย *; P < 0.05)

ตารางที่ 2 ความหนืดของระบบ NLCs

อัตราส่วน	ความหนืด (centipoise; cP)		
	ปริมาณไขมันรวม		
	6%	9%	12%
1:2	18.9	381.7	743.0
1:4	20.5	13080.0	18580.0

5. ค่าความเป็นกรด-ด่าง

ค่าความเป็นกรด-ด่างของตัวพาไขมันขนาดนาโนเมตรทุกตำรับอยู่ในช่วง 5 ถึง 6

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

จากรูปที่ 1 ปริมาณไขมันเพิ่มขึ้นขนาดของอนุภาคจะขนาดใหญ่ขึ้นทั้งนี้เนื่องจากเมื่อปริมาณไขมันแข็งเพิ่มขึ้นในระบบจะส่งผลต่อความสามารถในการไหลของระบบขณะเตรียมอนุภาคโดยระบบจะ

4. ความหนืด

ความหนืดของตัวพาไขมันขนาดนาโนเมตร (NLCs) วัดที่อุณหภูมิ 20 ± 1 องศาเซลเซียสพบว่าปริมาณไขมันที่เพิ่มขึ้นส่งผลให้ความหนืดเพิ่มขึ้นเช่นเดียวกันกับอัตราส่วนของไขมันแข็งที่อัตราส่วน 1:4 ความหนืดมากกว่าอัตราส่วน 1:2 โดยความหนืดอยู่ในช่วง 18.9 ± 0.01 ถึง 20.5 ± 0.03 เซนติพอยส์

มีความหนืดที่เพิ่มขึ้น ดังนั้นเมื่อลดอุณหภูมิในการเตรียมหลังจากการลดขนาดแล้วขนาดอนุภาคจึงมีขนาดใหญ่ขึ้น

จากผลการวิจัยตำรับตัวพาไขมันขนาดนาโนเมตรที่ใช้ Tween® 80 เป็นสารลดแรงตึงผิวที่ปริมาณไขมันรวม 6% ที่อัตราส่วนไขมันเหลวต่อไขมันแข็ง 1:2 มีขนาดอนุภาคเล็กกว่าตำรับอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.05) ค่าการกระจายตัวของขนาดอนุภาคเป็นแบบพีกเดียวและมีค่าน้อยกว่า 0.3 แสดงว่าอนุภาคมีการกระจายตัวอย่างสม่ำเสมอ หากมีปริมาณไขมันของเหลวมากหรือมีปริมาณไขมันรวมมากเกินไปในระบบ จะทำให้

ขนาดอนุภาคใหญ่ขึ้น เนื่องจากความเข้มข้นของสารลดแรงตึงผิวไม่เพียงพอที่จะลดแรงตึงผิวของแต่ละอนุภาคได้ อาจทำให้อนุภาคเกาะกลุ่มกัน หรือมีลักษณะกึ่งแข็งกึ่งเหลวได้ (Das et al., 2012) จากผลการศึกษาของ Balguri และคณะในปี 2016 พบว่าเมื่อเตรียมยาอินโดเมธาซินความเข้มข้น 8% ในรูปของ NLCs พบว่าเมื่อเพิ่มปริมาณไขมันเหลวให้มีปริมาณมากกว่าไขมันแข็งในตำรับขนาดของอนุภาคจะมีขนาดใหญ่ขึ้น และเมื่อปริมาณไขมันรวมเพิ่มขึ้นก็ส่งผลให้ขนาดของอนุภาคใหญ่ขึ้นเช่นกัน แต่อย่างไรก็ตามยังมีรายงานบางส่วนกล่าวว่าการเพิ่มขึ้นของปริมาณไขมันเหลวในระบบการเตรียม NLCs ก็อาจทำให้ขนาดอนุภาคลดลงทั้งนี้ขึ้นกับชนิดของ stabilizer ที่เลือกใช้ในตำรับ (Gaba et al., 2015)

ค่าศักย์ไฟฟ้าซีตาที่วัดได้มีประจุเป็นลบซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยอื่นที่ใช้ชนิดของไขมันในกลุ่มเดียวกัน (Choi et al., 2010) ประจุที่แสดงนั้นมีค่าอยู่ในช่วงต่ำกว่า -30 mV และขนาดอนุภาคมีขนาดเล็กกว่า 500 นาโนเมตร จึงสามารถคาดการณ์ได้ว่าอนุภาคของแข็งจะเกิดแรงผลักระหว่างอนุภาคที่อยู่ใกล้กันทำให้อนุภาคสามารถกระจายตัวได้ดี ลดการเกาะกลุ่มกันของอนุภาค ทำให้ส่งผลต่อความคงตัวของตำรับ (Freitas and Müller, 1998; Bulguri et al., 2016) ทั้งนี้เนื่องจากความคงตัวของอนุภาคในระบบคอลลอยด์สามารถเกิดขึ้นได้จากหลายปัจจัยเช่น 1) แรงผลักระหว่างประจุบนผิวอนุภาคที่เหมาะสมเพื่อป้องกันการเกิดการเกาะกลุ่มกันของอนุภาค 2) โครงสร้างของสารที่เป็นองค์ประกอบของอนุภาคทำให้สามารถลดแรงสัมผัสกันระหว่างอนุภาคหรือแรงแวนเดอร์วาลส์ เช่นการเตรียมอนุภาคให้อยู่ในรูป dimple microsphere เป็นต้น

Mohamed and van der Walle , 2006) 3) โครงสร้างของอนุภาคมีหุ้มสารที่เป็น steric hindrance ทำให้กีดขวางการเกาะกลุ่มกันของอนุภาค ดังรายงานของ zirak และ Pezeshki (2015) ที่เตรียม NLC โดยใช้ poloxamer 407 เป็นสารลดแรงตึงผิวใช้ compritol ATO 888 และ octyl octanoate เป็นไขมันแข็งและไขมันเหลวในระบบ ตามลำดับ พบว่า ความคงตัวของระบบคอลลอยด์ที่เกิดขึ้นเป็นผลมาจากโครงสร้างของ poloxamer ที่ใช้ มากกว่าแรงผลักระหว่างผิวอนุภาค ดังนั้นค่าศักย์ไฟฟ้าซีตาจึงเป็นเพียงปัจจัยหนึ่งที่ใช้ในการพิจารณาเกี่ยวกับความคงตัวของระบบ NLCs

ความหนืดของตำรับพบว่าเมื่อมีปริมาณของไขมันแข็งได้แก่ Compritol® 888 ATO เพิ่มขึ้นความหนืดจะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วที่อุณหภูมิต่ำกว่า 70 องศาเซลเซียส ทั้งนี้เนื่องจากไขมันแข็งดังกล่าวเป็นสารในกลุ่มกลีเซอไรด์ที่มีสายอัลคิลยาวและมีจุดหลอมเหลวที่ 74 องศาเซลเซียส ดังนั้นเมื่ออุณหภูมิลดลงความหนืดจึงเพิ่มขึ้น เช่นเดียวกันเมื่อตำรับมีปริมาณไขมันแข็งในสัดส่วนที่มากก็อาจส่งผลต่อลักษณะความหนืดของตำรับที่เกิดขึ้นเช่นกัน (Huang et al., 2008)

สรุปผลการวิจัย

จากผลการศึกษามารถสรุปได้ว่าองค์ประกอบที่เหมาะสมในการเตรียมตำรับตัวพาไขมันขนาดนาโนเมตรได้แก่ ปริมาณไขมันรวมเท่ากับ 6% โดยอัตราส่วนไขมันเหลวต่อไขมันแข็ง 1:2 เมื่อใช้ Tween® 80 เป็นสารลดแรงตึงผิวเนื่องจากจะทำให้ได้ขนาดอนุภาคที่มีขนาดเล็ก ความหนืดอยู่ในช่วง 18.9 ± 0.01 ถึง 20.5 ± 0.03 เซนติพอยส์ซึ่งเป็นความหนืดที่สามารถทำให้ไหลเองได้และสามารถแผ่กระจายได้ง่ายบนพื้นผิว และ

อนุภาคมีความคงตัวดีเนื่องจากประจุไฟฟ้าที่ผิวของอนุภาคที่เกิดขึ้น อย่างไรก็ตามงานวิจัยนี้ควรศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับความสามารถในการกักเก็บและความคงตัวของอนุภาคต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งประเทศไทย (วว.) ที่ให้การสนับสนุนงบประมาณสำหรับงานวิจัยและขอขอบคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี ที่ให้ความอนุเคราะห์ด้านเครื่องมือ และสถานที่เพื่อดำเนินงานวิจัย

References

- Aditya NP, Macedo AS, Doktorovova S, Souto EB, Kim S, Chang PS, Ko S. Development and evaluation of lipid nanocarriers for quercetin delivery: A comparative study of solid lipid nanoparticles (SLN), nanostructured lipid carriers (NLC), and lipid nanoemulsions (LNE). *LWT - Food Sci Tech*, 2014; 59: 115-121.
- Balguri SP, Adelli GR, Majumdar S. Topical ophthalmic lipid nanoparticle formulations (SLN, NLC) of indomethacin for delivery to the posterior segment ocular tissues. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016; 109: 224–235
- Bua-in S, Paisooksantivatana Y. Essential Oil and Antioxidant Activity of Cassumunar Ginger (Zingiberaceae: Zingiber montanum (Koenig) Link ex Dietr.) Collected from Various Parts of Thailand. *Kasetsart J Nat. Sci*, 2009; 43: 467 – 475.
- Choi WS, Cho HI, Lee HY, Lee SH, Choi WY. Enhanced Occlusiveness of Nanostructured Lipid Carrier (NLC)-based Carbogel as a Skin Moisturizing Vehicle. *J Pharm Inves*, 2010; 40(6): 373-378.
- Das S, Wai KNg, Reginald B.H.T. Are nanostructured lipid carriers (NLCs) better than solid lipid nanoparticles (SLNs): Development, characterizations and comparative evaluations of clotrimazole-loaded SLNs and NLCs?. *Euro J Pharm Sci*, 2012; 47: 139–151.
- Doktorovová S, Kováčevic' AB, Garcia ML, Souto EB. Preclinical safety of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: Current evidence from in vitro and in vivo evaluation. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016; 108: 235–252.
- Freitas, C., Müller, R.H. Effect of light and temperature on zeta potential and physical stability in solid lipid nanoparticle (SLN[®]) dispersions. *Int J Pharm*, 1998; 168: 221–229.
- Gaba B, Fazil M, Khan S, Ali A, Baboota S, Ali J. Nanostructured lipid carrier system for topical delivery of terbinafine hydrochloride. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University* 2015; 53: 147–159.
- Huang ZR, Hua SC, Yang YL, Fang JY. Development and evaluation of lipid nanoparticles for camptothecin de-livery:

- a comparison of solid lipid nanoparticles, nanostructured lipid carriers, and lipid emulsion. *Acta pharmacol sin*, 2008; 29(9): 1094-1102.
- Kaur S, Nautyal U, Singh R, Singh S, Devi A. Nanostructure Lipid Carrier (NLC): the new generation of lipid nanoparticles. *Asian Pac J Health Sci*, 2015; 2(2): 76-93.
- Maroon CJ, Bost JW, Maroon A. Natural anti-inflammatory agents for pain relief. *Surg Neurol Int.*, 2010; 1(80): 6-9.
- Mitria K, Shegokara R, Gohlac S, Anselmib C, Müller HR. Lipid nanocarriers for dermal delivery of lutein: Preparation, characterization, stability and performance. *Int J Pharm*, 2011; 414: 267-275.
- Mohamed F, van der Walle CF. PLGA microcapsules with novel dimpled surfaces for pulmonary delivery of DNA. *Int J Pharm*. 2006; 311(1-2): 97-107.
- Nagaich U, Gulati N. Nanostructured lipid carriers (NLC) based controlled release topical gel of clobetasol propionate: design and in vivo characterization. *Drug Deliv Trans Res*, 2016; 6(3): 289-98.
- Parimala B, Boominathan R, Mandal SC. Evaluation of anti-inflammatory activity of *Cleome viscosa*. *Indian J Nat Prod*, 2003, 19:8-12.
- Pinto MF, Moura CC, Nunes C, Segundo MA, Costa Lima SA, Reis S. A new topical formulation for psoriasis: Development of methotrexate-loaded nanostructured lipid carriers. *Int J Pharm*, 2014; 477(1-2): 519-26.
- Tichota DM, Silva AC, Lobo JMS, Amaral MH. Design, characterization, and clinical evaluation of argan oil nanostructured lipid carriers to improve skin hydration. *Int J Nanomed*, 2014; 9: 3855-3864.
- Zirak MB, Pezeshki A. Effect of Surfactant Concentration on the Particle Size, Stability and Potential Zeta of Beta carotene Nano Lipid Carrier. *Int J Curr Microbiol App Sci*, 2015; 4(9): 924-932.