การพัฒนาแผ่นฟิล์มสำหรับติดช่องปากที่บรรจุเอเซียติโคไซด์จากสารสกัดบัวบกและสารสกัดว่านหาง
จระเข้เพื่อการรักษาเยื่อเมือกช่องปากอักเสบจากการฉายรังสี

นางสาวศโลชา เชื้อดี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย
The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรม ภาควิชาวิทยาการเภสัชกรรมและเภสัชอุตสาหกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2559
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

DEVELOPMENT OF BUCCAL FILMS CONTAINING ASIATICOSIDE FROM *CENTELLA ASIATICA* EXTRACT AND ALOE VERA EXTRACT FOR THE TREATMENT OF RADIATION-INDUCED ORAL MUCOSITIS

Miss Salocha Chuadee

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Pharmaceutics
Department of Pharmaceutics and Industrial Pharmacy
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University
Academic Year 2016
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การพัฒนาแผ่นฟิล์มสำหรับติดช่องปากที่บรรจุเอเซียติโคไซด์จากสารสกัดบัวบกและสารสกัดว่านหางจระเข้เพื่อการรักษาเยื่อเมือกช่องปากอักเสบจากการฉายรังสี
โดย	นางสาวศโลชา เชื้อดี
สาขาวิชา	เภสัชกรรม
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	อาจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.จุฑารัตน์ กิจส่งเสริมธน

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

.....คณบดีคณะเภสัชศาสตร์

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.รุ่งเพ็ชร สกุลบำรุงศิลป์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์ เภสัชกร ดร.ภาคภูมิ เต็งอำนวย)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(อาจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.จุฑารัตน์ กิจส่งเสริมธน)

.....กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร. ร้อยตำรวจโทวลัยศิริ ม่วงศิริ)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(รองศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.สุนันท์ พงษ์สามารถ)

ศโลชา เชื้อดี : การพัฒนาแผ่นฟิล์มสำหรับติดช่องปากที่บรรจุเอเชียติโคไซด์จากสารสกัดบัวบกและสารสกัดว่านหางจระเข้เพื่อการรักษาเยื่อเมือกช่องปากอักเสบจากการฉายรังสี (DEVELOPMENT OF BUCCAL FILMS CONTAINING ASIATICOSIDE FROM *CENTELLA ASIATICA* EXTRACT AND ALOE VERA EXTRACT FOR THE TREATMENT OF RADIATION-INDUCED ORAL MUCOSITIS) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: อ. ภญ. ดร.จุฑารัตน์ กิจส่งเสริมธน, 104 หน้า.

เยื่อเมือกช่องปากอักเสบเป็นผลข้างเคียงที่พบมากในผู้ป่วยโรคมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอที่ได้รับการรักษาโดยการฉายรังสี ในปัจจุบันยังไม่มีการรักษาใดที่เป็นมาตรฐาน แต่การรักษาแบบเฉพาะที่ เป็นการรักษาที่เหมาะสมกับรอยโรคเยื่อเมือกช่องปากอักเสบมากที่สุด แต่ก็พบว่าตำรับยาที่มีใช้ในปัจจุบันมักอยู่ในรูปของยาน้ำสารละลาย น้ำยาบ้วนปาก และขี้ผึ้งป้ายแผล ซึ่งตำรับที่กล่าวมาทั้งหมดสามารถยึดเกาะอยู่บริเวณแผลเพื่อนำส่งยาได้เพียงระยะเวลาสั้นๆทำให้ผู้ป่วยต้องใช้ยาบ่อยครั้งมากขึ้น ดังนั้นแผ่นฟิล์มที่ยึดเกาะเยื่อเมือกได้นานจึงเป็นตำรับที่น่าสนใจในการศึกษา ในปัจจุบันมีการศึกษาสารสกัดจากบัวบกและสารสกัดว่านหางจระเข้ เพื่อนำมาใช้ในการรักษาเยื่อเมือกช่องปากอักเสบ เนื่องจากสารทั้งสองชนิดมีฤทธิ์สมานแผล และยังมีฤทธิ์ต้านอาการอักเสบ จึงเป็นสารที่น่าสนใจนำมาเตรียมเป็นตำรับแผ่นฟิล์มเพื่อนำส่งไปบริเวณแผลเยื่อเมือกช่องปากอักเสบ ในการศึกษานี้ได้เตรียมแผ่นฟิล์มจากพอลิเมอร์ 3 ชนิด คือ พอลีไวนิลแอลกอฮอล์ (PVA) , ไฮดรอกซีโพรพิล เมทิลเซลลูโลส (HPMC) และไฮดรอกซีโพรพิล เซลลูโลส (HPC)

โดยเตรียมแผ่นฟิล์มจากพอลิเมอร์เดี่ยวๆและผสมระหว่าง PVA และ HPC หรือ HPMC ที่อัตราส่วน 3:1 และ 2:2 โดยใช้กลีเซอรีนเป็นพลาสติกไซเซอร์ที่ปริมาณร้อยละ 5 และ 10 ของน้ำหนักพอลิเมอร์ แผ่นฟิล์มทั้ง 12 สูตรจะถูกนำไปศึกษาลักษณะทางกายภาพ ความแข็งแรง ความสามารถในการยืดหยุ่น การพองตัวของแผ่นฟิล์ม อุณหภูมิการเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้วของแผ่นฟิล์ม แรงที่แผ่นฟิล์มสามารถยึดเกาะอยู่กับเยื่อเมือกช่องปาก แรงที่ทำให้แผ่นฟิล์มหลุดลอกออกจากเยื่อเมือกช่องปาก เวลาที่แผ่นฟิล์มสามารถยึดเกาะอยู่บริเวณเยื่อเมือกช่องปาก จากนั้นจึงทำการคัดเลือกสูตรตำรับเพื่อนำไปศึกษาต่อในหัวข้อการวิเคราะห์หาปริมาณเอเชียติโคไซด์ ปริมาณอะซิแมนแนน การปลดปล่อยเอเชียติโคไซด์ออกจากแผ่นฟิล์ม และศึกษาความคงตัวทางเคมีและกายภาพ

ผลการศึกษาพบว่าแผ่นฟิล์ม HPMC เดี่ยวๆ มีความแข็งแรงสูงสุด ในขณะที่แผ่นฟิล์มผสมของ PVA:HPMC ทั้งสองอัตราส่วน (3:1 และ 2:2) กลับมีความแข็งแรงน้อยกว่า และยังพบว่าปริมาณกลีเซอรีนที่มากขึ้นส่งผลให้แผ่นฟิล์มมีความแข็งแรงลดลง เมื่อพิจารณาความสามารถในการยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์ม พบว่าแผ่นฟิล์ม PVA เดี่ยว และ PVA:HPMC มีความยืดหยุ่นมากกว่าแผ่นฟิล์ม HPMC เดี่ยว ซึ่งผลการศึกษาที่ได้ตรงข้ามกับความแข็งแรงของแผ่นฟิล์ม โดยแผ่นฟิล์มที่มีความแข็งแรงสูงกลับมีความสามารถในการยืดหยุ่นต่ำ และพบว่าปริมาณกลีเซอรีนที่มากขึ้นส่งผลให้แผ่นฟิล์มมีความยืดหยุ่นมากขึ้นโดยเฉพาะสูตรผสมระหว่าง PVA และ HPC ที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.05). ในส่วนของการศึกษาความสามารถในการพองตัวของแผ่นฟิล์มพบว่าแผ่นฟิล์ม HPMC และแผ่นฟิล์ม PVA:HPMC เป็นส่วนประกอบ มีความสามารถในการพองตัวมากกว่าสูตรอื่นๆแต่ก็พบว่าไม่มีสูตรใดเลยที่มีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อพิจารณาการเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้วของแผ่นฟิล์ม พบว่า PVA มีอุณหภูมิการเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้วมากที่สุด เมื่อนำมาใช้ในรูปแบบของพอลิเมอร์ผสมพบว่า HPMC และ HPC ทำให้ PVA มีอุณหภูมิการเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้วลดลง การศึกษาแรงในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์ม พบว่าแผ่นฟิล์ม PVA:HPMC (3:1) มีความสามารถในการยึดเกาะสูงสุดทั้งในด้านของแรงและเวลาที่สามารถยึดเกาะได้ ปริมาณของตัวยาทั้งสองคือเอเชียติโคไซด์และอะซีแมนแนน อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ และทุกสูตรตำรับมีการปลดปล่อยเอเชียติโคไซด์ ในรูปแบบปฏิกิริยาอันดับศูนย์ ในการศึกษาความคงตัวพบว่าแผ่นฟิล์มทุกสูตรมีความคงตัวทางเคมีที่ดี แผ่นฟิล์ม PVA และ PVA:HPMC (3:1) มีความคงตัวทางกายภาพทั้งดีเมื่อพิจารณาจากค่าความแข็งแรงและความยืดหยุ่น และพบว่าที่เวลา 1, 3 และ 6 เดือน แผ่นฟิล์มทุกสูตรตำรับมีความสามารถในการยึดเกาะเพิ่มมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.05) จากการทดสอบคุณสมบัติทั้งด้านกายภาพ เคมี และเชิงกล พบว่าแผ่นฟิล์มที่มีความเหมาะสมที่จะนำไปใช้นำส่งยาบริเวณแผลเยื่อเมือกช่องปากอักเสบมากที่สุด คือสูตร PVA:HPMC (3:1) และปริมาณกลีเซอรีนที่เหมาะสมคือ 10% ของน้ำหนักพอลิเมอร์ เนื่องจากมีความแข็งแรงและยืดหยุ่นได้ดี มีความสามารถในการยึดเกาะสูง อีกทั้งยังมีความคงตัวทั้งทางเคมีและกายภาพที่ดี

ภาควิชา วิทยาการเภสัชกรรมและเภสัชอุตสาหกรรม ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

ปีการศึกษา 2559

5776130533 : MAJOR PHARMACEUTICS
KEYWORDS: BUCCAL FILM / POLYVINYL ALCOHOL (PVA) / HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE (HPMC) / HYDROXYPROPYL CELLULOSE (HPC) / GLYCERIN / ASIATICOSIDE / ALOE VERA

SALOCHA CHUADEE: DEVELOPMENT OF BUCCAL FILMS CONTAINING ASIATICOSIDE FROM *CENTELLA ASIATICA* EXTRACT AND ALOE VERA EXTRACT FOR THE TREATMENT OF RADIATION-INDUCED ORAL MUCOSITIS. ADVISOR: JUTARAT KITSONGSERMTHON, Ph.D., 104 pp.

Mucositis is the most common side effect for cancer patient treated by radiotherapy. In present, there are no standard therapy and local theatment is the most suitable for mucositis. Local delivery systems such as solutions, mouthwashes and oral ointments, provide short action due to lack of mucoadhesion. Thus, the extended release buccal films are an interesting dosage form for mucositis. *Centella asiatica* extract and aloe vera extract have been reported for mucositis treatment since they have would healing and anti-oxidantive effects. The buccal films containing asiaticoside and aloe vera had been formulated in this study.

The buccal films were prepared from polyvinyl alcohol (PVA), hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), hydroxypropyl cellulose (HPC) and their combinations at 3:1 and 2:2 ratios with 5% and 10% w/w of glycerin as plasticizer. These twelve buccal films were investigated on physical appearance, tensile strength, elongation at break, swelling index, glass transition temperature, mucoadhesion strength, peeling strength, residence time, drug content (asiaticoside and acemannan), *in vitro* drug release and stability study.

The results revealed that HPMC films showed maximum tensile strength whereas PVA films and PVA:HPMC (3:1 and 2:2) also showed adequate tensile strength. The higher the amount of glycerin, the less the tensile strength. PVA films and PVA:HPMC films had higher elongation at break than that of HPMC films. The films with high tensile strength demonstrated lower elasticity. The increase of glycerin significantly improved the elasticity only on PVA:HPC films (p-value < 0.05). Although films composed of HPMC had the highest swelling index, none of all film formulations showed significant difference in swelling and glycerin did not have a significant effect on swelling. PVA films showed maximum glass transition temperature (T_g) and when HPMC was added in the combinations with PVA, T_g were decreased. PVA:HPMC (3:1) films showed the highest mucoadhesion strength and the longest residence time. The content for both asiaticoside and acemannan were in the acceptable range. All films showed the zero-order release kinetics for asiaticoside. All formulations had more adhesion strength at 1, 3 and 6 month. Thus, PVA:HPMC (3:1) films with 10% w/w glycerin were suitable for buccal delivery since the films showed excellent strength and elasticity, highest mucoadhesion and good stability.

Department: Pharmaceutics and Industrial Pharmacy Student's Signature .....
Field of Study: Pharmaceutics Advisor's Signature .....
Academic Year: 2016

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ เภสัชกรหญิง ดร.จุฑารัตน์ กิจส่งเสริมธน อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ได้กรุณาให้คำปรึกษา คำแนะนำ ให้ความรู้ และข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่องานวิจัยเป็นอย่างดีตลอดมา

ขอขอบพระคุณ ภาควิชาวิทยาการเภสัชกรรมและเภสัชอุตสาหกรรม ที่เอื้อเฟื้อสถานที่และอุปกรณ์ในการทำการศึกษาวิจัย

ขอขอบพระคุณ บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่กรุณาสนับสนุนทุนผู้ช่วยวิจัย

ขอขอบพระคุณ สำนักงานพัฒนาการวิจัยการเกษตร (องค์การมหาชน) ที่สนับสนุนทุนการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ (รหัสทุน CRP5705021760)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย ..... ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ..... จ

กิตติกรรมประกาศ ..... ฉ

สารบัญ ..... ช

บทที่ 1 1

บทนำ 1

บทที่ 2 1

ทบทวนวรรณกรรม 1

2.1 ปาก 1

2.2 โรคเยื่อเมือกช่องปากอักเสบ 2

2.3 สารสกัดบัวบก 5

2.4 สารสกัดว่านหางจระเข้ 6

2.5 การยึดเกาะเยื่อเมือก (mucoadhesion) 8

2.5.1 ทฤษฎีการเกิดแรงยึดเกาะ 8

2.5.2 วิธีการศึกษาความสามารถในการยึดเกาะ 11

2.6 Buccal film 15

2.6.1 สารก่อฟิล์ม 16

2.6.2 พลาสติกไซเซอร์ 17

2.6.3 วิธีการเตรียม 18

2.6.4 การตรวจสอบคุณลักษณะทางกายภาพของแผ่นฟิล์ม 19

บทที่ 3 20

วัสดุอุปกรณ์และวิธีการศึกษา 20

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

หน้า

3.1 สารเคมี อุปกรณ์ และเครื่องมือ 20
3.1.1 สารเคมี 20
3.1.2 อุปกรณ์ และเครื่องมือ 21
3.2 การศึกษาการละลายเบื้องต้นของแผ่นฟิล์ม 22
3.3 การเตรียมตำรับแผ่นฟิล์ม 22
3.4 การทดสอบคุณลักษณะทางกายภาพและคุณสมบัติเชิงกล 24
3.4.1 ลักษณะทางกายภาพของแผ่นฟิล์ม 24
3.4.2 ความหนา 24
3.4.3 น้ำหนัก 24
3.4.4 ศึกษาความแข็งแรงและความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์ม 25
3.4.5 ศึกษาความสามารถในการพองตัวของแผ่นฟิล์ม (Swelling index) 26
3.4.6 ศึกษาการเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้วของพอลิเมอร์ (Differential scanning calorimetry) 26
3.5 ศึกษาความสามารถในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์ม 26
3.5.1 ศึกษาแรงในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์มกับเยื่อเมือกช่องปาก (adhesion strength) 26
3.5.2 ศึกษาแรงในการทำให้แผ่นฟิล์มหลุดออกจากเยื่อเมือกช่องปากโดยการลอกออก (Peeling strength) 27
3.5.3 ศึกษาเวลาที่แผ่นฟิล์มสามารถยึดติดอยู่กับเยื่อเมือกช่องปาก (Residence time) 28
3.6 การคัดเลือกสูตรตำรับเพื่อนำไปศึกษาต่อ 29
3.7 การวิเคราะห์หาปริมาณเอเซียติโคไซด์และอะซีแมนแนนในแผ่นฟิล์ม (Drug content) 29
3.7.1 การวิเคราะห์หาปริมาณเอเซียติโคไซด์ 29
3.7.2 วิเคราะห์หาปริมาณอะซีแมนแนน 31
3.8 การศึกษาการปลดปล่อยเอเซียติโคไซด์ออกจากแผ่นฟิล์ม (*In vitro* drug release) 31
3.9 ความคงตัวทางเคมีและกายภาพ 32

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

หน้า

3.10 การประเมินผลทางสถิติ 33
บทที่ 4 34
ผลการศึกษาและอภิปราย 34
4.1 การศึกษาการละลายของแผ่นฟิล์มเบื้องต้น 34
4.2 การทดสอบคุณลักษณะทางกายภาพและเชิงกล 34
4.2.1 การทดสอบคุณลักษณะทางกายภาพ 34
4.2.2 ความหนาและน้ำหนัก 35
4.2.3 การศึกษาความแข็งแรงและความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์ม 36
4.2.4 ความสามารถในการพองตัวของแผ่นฟิล์ม (Swelling index) 42
4.2.5 การศึกษาอุณหภูมิการเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้วของแผ่นฟิล์ม (DSC) 43
4.3 การศึกษาความสามารถในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์ม 46
4.3.1 การศึกษาแรงในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์มบนเยื่อเมือก 46
4.3.2 การศึกษาแรงในการหลุดลอกออกของแผ่นฟิล์ม (Peeling strength) 48
4.3.3 เวลาที่แผ่นฟิล์มสามารถคงอยู่บนเยื่อเมือกช่องปากได้ (Residence time) 49
4.4 การคัดเลือกสูตรตำรับเพื่อนำไปศึกษาต่อ 51
4.5 ร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญในแผ่นฟิล์ม (% Drug content) 52
4.5.1 การตรวจสอบความถูกต้องของการวิเคราะห์เอเซียติโคไซด์ 52
4.5.2 ปริมาณอะซีแมนแนน ในแผ่นฟิล์ม 54
4.6 การศึกษาการปลดปล่อยเอเซียติโคไซด์ออกจากแผ่นฟิล์ม (*In vitro* drug release) 55
4.7 การศึกษาความคงตัว (Stability) 56
4.7.1 ปริมาณเอเซียติโคไซด์ (Drug content) 56
4.7.2 การปลดปล่อยเอเซียติโคไซด์ออกจากแผ่นฟิล์ม 58
4.7.3 ความแข็งแรงและความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์ม 60

หน้า

4.7.4 ความสามารถในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์ม (Adhesion) 62
บทที่ 5 64
บทสรุป 64
5.1 บทสรุป 64
5.2 การศึกษาในอนาคต 64
รายการอ้างอิง 66
ภาคผนวก 73
ภาคผนวก ก 74
ภาคผนวก ข 81
ภาคผนวก ค 83
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ 104

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 1

บทนำ

โรคเยื่อเมือกช่องปากอักเสบ เป็นภาวะที่ชั้นเยื่อเมือกภายในช่องปากถูกทำลาย ซึ่งเป็นผลข้างเคียงหนึ่งจากการรักษาโรคมะเร็ง เกิดขึ้นได้ทั้งจากการรักษาโดยรังสีบำบัดและเคมีบำบัด แต่จะพบมาในการรักษาแบบรังสีบำบัดมากกว่า อาการเหล่านี้จึงพบในผู้ป่วยโรคมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอมากเนื่องจากต้องรักษาด้วยรังสีบำบัดเป็นหลัก โรคเยื่อเมือกช่องปากอักเสบเป็นผลข้างเคียงที่ทำให้เกิดปัญหาต่อการรักษามะเร็งอย่างมาก เนื่องจากเมื่อมีอาการอักเสบจะต้องหยุดการรักษามะเร็งก่อนเพื่อทำการรักษาผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น ดังนั้นการรักษาโรคมะเร็งจะล่าช้าออกไปและเพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษา ความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นจะทำให้ผู้ป่วยเจ็บปวดระหว่างพูดคุยและรับประทานอาหารได้น้อยลง นำไปสู่ภาวะพร่องโภชนาการ

ซึ่งในปัจจุบันการจัดการกับโรคเยื่อเมือกช่องปากอักเสบมีด้วยกันหลายวิธี เช่น การใช้น้ำยาบ้วนปาก ขี้ผึ้งป้ายปาก การใช้ยาต้านการปวดอักเสบ เป็นต้น แต่ก็ยังไม่มีวิธีที่เป็นมาตรฐาน รอยโรคเยื่อเมือกช่องปากอักเสบจะอยู่บริเวณผิวภายในช่องปากบริเวณกระพุ้งแก้ม ซึ่งรอยโรคจะมีลักษณะเป็นแผลตื้นๆบริเวณกว้างซึ่งอยู่ที่บริเวณพื้นผิวของเยื่อเมือกช่องปาก ดังนั้นการนำส่งยาแบบเฉพาะที่จึงเป็นการรักษาที่เหมาะสม ซึ่งตำรับยาที่มีใช้ก่อนหน้ามักจะอยู่ในรูปแบบของเหลว หรือยาทาเฉพาะที่ซึ่งสามารถถูกกำจัดออกได้ง่ายโดยน้ำลายทำให้ตัวยาสำคัญสัมผัสแผลได้ในระยะเวลาสั้นๆ เท่านั้น แผ่นฟิล์มแปะเยื่อเมือกช่องปากจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจ เนื่องจากมีคุณสมบัติเหมาะสมกับการนำส่งตัวยาไปที่บริเวณแผลได้โดยตรง ทั้งยังสามารถทราบขนาดยาที่ใช้ได้อย่างแน่นอนจากขนาดของแผ่นฟิล์ม เมื่อแปะแผ่นฟิล์มลงบนแผลจะเกิดเป็นเจลเคลือบอยู่ที่บริเวณแผลช่วยลดการเสียดสี ลดอาการเจ็บปวดได้อีกด้วย ส่วนประกอบสำคัญของตำรับที่ทำให้แผ่นฟิล์มสามารถยึดเกาะอยู่บริเวณเยื่อเมือกได้นานขึ้นนั่นคือพอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติในการเกาะติดเยื่อเมือกช่องปาก (mucoadhesive) โดยกลุ่มพอลิเมอร์ที่นิยมนำมาใช้มักเป็นพอลิเมอร์ชนิดชอบน้ำ เนื่องจากสามารถพองตัวและเกิดอันตรกิริยากับสายของ mucin ที่บริเวณเยื่อเมือกช่องปากทำให้เกิดแรงในการยึดเกาะที่ดี ซึ่งชนิดของพอลิเมอร์มีผลต่อการยึดเกาะเยื่อเมือกช่องปากต่างกัน

สารสกัดใบบัวบกสามารถกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนและสร้างเส้นเลือดใหม่บริเวณแผลทำให้มีฤทธิ์ในการสมานแผล อีกทั้งยังมีฤทธิ์ต้านการอักเสบอีกด้วย (Gohil K.J., Patel J.A., and Gajjar A.K., 2010) ในส่วนของสารสกัดว่านหางจระเข้ก็มีความสามารถในการสมานแผลจากการกระตุ้นการหลั่ง growth factor บางประเภทและยังมีฤทธิ์การต้านเชื้อจุลชีพอีกด้วย (Yattes K., M,. 2012) มีการศึกษาพบว่าสารสกัดใบบัวบกและสารสกัดว่านหางจระเข้เป็นสมุนไพรที่สามารถใช้ในการรักษาเยื่อเมือกอักเสบจากการฉายรังสีได้อย่างมีประสิทธิภาพ (Chithra P., Sajithlal G.B., and Chandrakasan G., 1998; Shukla A., Rasik A.M., Jain G.K., et al., 1999; Zanuzzo F.S. et al., 2015) เป็นไปได้ว่าเมื่อใช้สารสกัดทั้งสองชนิดร่วมกันจะช่วยส่งเสริมคุณสมบัติในช่วยสมานแผล

ดังนั้นจึงสนใจในการพัฒนาตำรับแผ่นฟิล์มบรรจุเอเซียติโคไซด์และสารสกัดว่านหางจระเข้ที่สามารถยึดเกาะบนแผลเยื่อเมือกอักเสบได้นาน สามารถเคลือบบนแผลลดการเสียดสีครอบคลุมช่วงเวลาระหว่างมื้ออาหาร ค่อยๆปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกมาเพื่อรักษาเยื่อเมือกอักเสบ และเป็นแผ่นฟิล์มที่มีความแข็งแรงยืดหยุ่นได้ดี มีความคงตัวทางกายภาพและทางเคมี

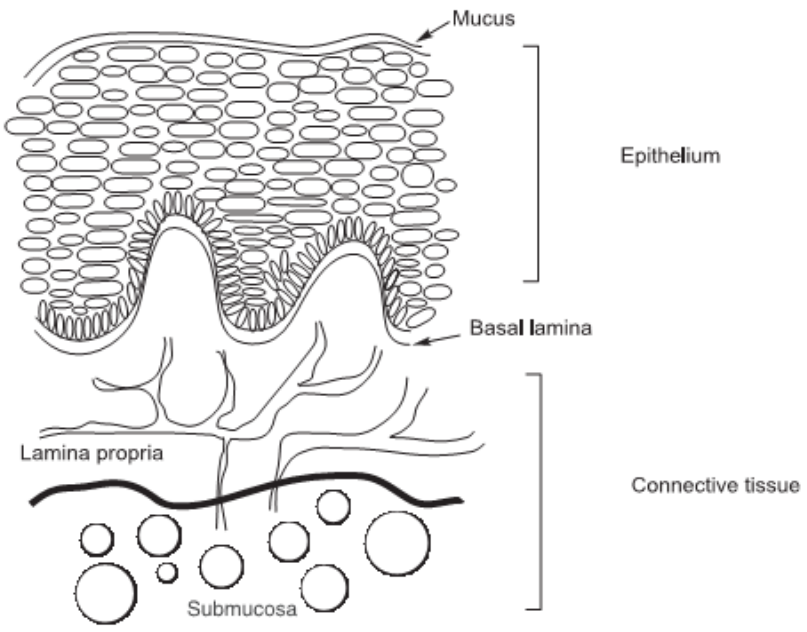
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

2.1 ปาก

ภายในช่องปากประกอบด้วย ริมฝีปาก ลิ้น เพดานแข็ง เพดานอ่อน และกระพุ้งแก้ม (buccal) โดยมีเยื่อเมือกช่องปากเป็นส่วนประกอบหลักและมีพื้นที่มากถึง 200 ตารางเซนติเมตร เยื่อเมือกช่องปากจะแบ่งเป็น 3 ชั้นหลักๆคือ เซลเยื่อบุผิว (epithelial), เยื่อรองรับพื้นฐาน (basal lamina) และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue) โดยเนื้อเยื่อเกี่ยวพันจะเป็นชั้นล่างสุด ถัดขึ้นมาจึงเป็นชั้นเยื่อรองรับพื้นฐาน และชั้นบนสุดจะเป็นเซลล์เยื่อบุผิว โดยบริเวณพื้นผิวของเยื่อบุผิว จะมีเมือกจากน้ำลายเคลือบอยู่ช่วยในการหล่อลื่น คลุกเคล้าอาหาร และยังส่งผลต่อการพูด การเคี้ยวอีกด้วย ดังแสดงตามรูปที่ 2.1



รูปที่ 2.1 แสดงโครงสร้างของเยื่อเมือกช่องปาก (Chinna Reddy P., Chaitanya K.S., and Madhusudan Rao Y., 2011)

ชั้นของเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการนำส่งยาบริเวณเยื่อเมือกช่องปากมากที่สุดจะเป็นชั้นเยื่อบุผิว ซึ่งแบ่งได้เป็น 2 ประเภทคือ ก) keratinized เป็นส่วนประกอบของเพดานแข็ง และอวัยวะอื่นในปากที่ยืดหยุ่นได้น้อย ข) non-keratinized เป็นส่วนประกอบของเพดานอ่อน ด้านหน้าลิ้น alveolar mucosa ริมฝีปากและเยื่อเมือกบริเวณแก้ม (Chinna Reddy P. et al., 2011) non-keratinized จึงเป็นบริเวณสำคัญในการนำส่งยาบริเวณเยื่อเมือกแก้ม โดยมีความหนาอยู่ที่ประมาณ 0.5 มิลลิเมตร (Rajaram D.M. and Laxman S.D., 2016)

ส่วนประกอบในช่องปากอีกชนิดที่มีความสำคัญต่อการนำส่งยาทางเยื่อเมือกช่องปากคือ น้ำลาย โดยต่อมน้ำลายจะหลั่งน้ำลายปริมาณวันละ 1-1.5 ลิตรต่อวัน ซึ่งจะค่อยๆหลั่งออกมาในอัตรา 0.33-1.42 มิลลิลิตรต่อนาที (Lam J.K. et al., 2014) ในสภาวะร่างกายปกติ น้ำลายจะมีค่าความเป็นกรดด่างที่ pH ประมาณ 5.5-7.0 (Rajaram D.M. and Laxman S.D., 2016) ภายในน้ำลายจะประกอบด้วยสารอินทรีย์และอนินทรีย์มากมายหลายชนิด โดยพบว่าสารอินทรีย์ในน้ำลายมีส่วนประกอบหลักๆคือสารจำพวกโปรตีนและเอนไซม์ โดยมี amylase เป็นเอนไซม์หลักที่ช่วยในการย่อย นอกจากนี้ยังมีสารจำพวกกรดอะมิโน ยูเรีย คาร์โบไฮเดรต เช่น เมือก และไขมันต่างๆ (Rajaram D.M. and Laxman S.D., 2016) ส่วนสารอนินทรีย์จะประกอบด้วย แคลเซียมไอออนและฟลูออไรด์ นอกจากนี้ยังมีไฮโดรเจนไอออนและฟอสเฟตไอออนซึ่งเป็นส่วนสำคัญที่ช่วยรักษาสมดุลกรดเบสในช่องปาก ในสภาวะปกติของร่างกายเมือกจะแสดงคุณสมบัติเป็นประจุลบซึ่งมีบทบาทในการช่วยสร้างแรงยึดเกาะของชั้นเจลที่มีประจุต่างกันกับบริเวณต่างๆในช่องปาก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

2.2 โรคเยื่อเมือกช่องปากอักเสบ

โรคเยื่อเมือกช่องปากอักเสบ (Oral mucositis) เป็นผลข้างเคียงที่มักพบในผู้ป่วยมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ เนื่องจากมะเร็งชนิดนี้จำเป็นต้องรักษาด้วยการฉายรังสีผ่านบริเวณศีรษะและลำคอเป็นหลัก ดังนั้นจึงส่งผลต่อเยื่อเมือกที่บริเวณริมฝีปากและหลอดอาหาร โดยรังสีจะทำให้เยื่อเมือกเกิดการอักเสบเซลล์เยื่อบุผิวตาย และส่งผลให้เยื่อเมือกที่เป็นชั้นป้องกันการกระทบกระเทือนจากอวัยวะอื่นขาดความสมบูรณ์ ยิ่งระยะเวลาการฉายรังสีนานมากขึ้นเท่าไหร่ อาการของโรคจะยิ่งรุนแรงมากขึ้นเรื่อยๆ (Rosenthal D.I. and Trotti A., 2009)

โดยอาการของโรคเยื่อเมือกอักเสบจะมีความแตกต่างจากโรคแผลภายในปาก (Aphthous ulcer) ตรงที่รอยโรคเยื่อเมือกอักเสบจะมีขนาดใหญ่มากกว่าและรุนแรงมากกว่า ส่งผลให้ผู้ป่วยมี

ความเจ็บปวดขณะพูดคุย กลืนหรือรับประทานอาหารลำบาก การรับรสเปลี่ยนแปลงไป มีอาการเคลื่อนไส้อาเจียน ทำให้ผู้ป่วยมีความอ่อนเพลีย และนำไปสู่ภาวะพร่องโภชนาการ (Naidu M.U. et al., 2004; Rosenthal D.I. and Trotti A., 2009) เมื่อผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะพร่องโภชนาการ การดำเนินไปของโรคมะเร็งจะยิ่งรวดเร็วมากขึ้น และทำให้การรักษาโรคมะเร็งล่าช้าออกไปเนื่องจากต้องทำการรักษาอาการข้างเคียงก่อนจึงจะทำการรักษาโรคมะเร็งต่อไปได้ โดยระดับความรุนแรงของโรคจะแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล (Naidu M.U. et al., 2004) ปัจจัยที่ส่งเสริมอาการของโรคเยื่อเมือกช่องปากอักเสบ คือ อายุ เพศ การสูบบุรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ ชนิดของมะเร็ง โรคร่วมต่างๆ และที่สำคัญคือการรักษาสุขลักษณะอนามัยภายในช่องปากของผู้ป่วย (Naidu M.U. et al., 2004; Rosenthal D.I. and Trotti A., 2009) โดยเยื่อเมือกช่องปากอักเสบจะเกิดได้จาก 2 กลไก คือ

1) การอักเสบของเยื่อเมือกช่องปากทางตรง

โดยปกติแล้วเซลล์เยื่อบุผิวจะมีอัตราการผลัดเซลล์เร็ว ประมาณ 7-14 วัน แต่เนื่องจากการรักษามะเร็งด้วยวิธีการฉายรังสีหรือการใช้ยาเคมีบำบัดจะไปขัดขวางการเกิดและเจริญเติบโตของเซลล์เยื่อบุผิวส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอัตราการผลัดเปลี่ยนและการตายของเซลล์เยื่อบุผิว

2) การอักเสบของเยื่อเมือกช่องปากทางอ้อม

เป็นการรุกรานของเชื้อราและแบคทีเรีย ซึ่งเยื่อเมือกช่องปากอักเสบประเภทนี้ มักจะเกิดหลังจากการอักเสบทางตรง ซึ่งแบ่งได้เป็น 4 ระยะ คือ

ระยะที่ 1 Initial inflammatory/vascular phase เป็นระยะแรกเริ่มของการอักเสบและมีการสร้างเส้นเลือดเพิ่มมากขึ้น ซึ่งจะเกิดขึ้นในช่วงที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษา (เคมีบำบัดและรังสีบำบัด) โดยเยื่อเมือกช่องปากจะปลดปล่อยอนุมูลอิสระและสารสื่ออักเสบออกมา ซึ่งสารสื่ออักเสบเหล่านี้จะไปเพิ่มการไหลเวียนของเลือดและยิ่งเพิ่มการรับยาเคมีบำบัดเข้าสู่ร่างกาย ส่งผลให้เกิดผลข้างเคียงและผลเสียอื่นๆต่อเซลล์ในร่างกายมากขึ้น

ระยะที่ 2 Epithelial phase ในระยะนี้ เคมีบำบัดและรังสีบำบัดจะทำให้เซลล์เยื่อบุผิวในช่องปากแบ่งตัวช้าลง ส่งผลให้อัตราการผลัดเปลี่ยนหมุนเวียนและเกิดใหม่ของเซลล์ลดลง นำไปสู่การเกิดแผลในช่องปาก ในระยะนี้จะเริ่มส่งผลให้คนไข้มีปัญหาในการเคี้ยว การกลืน และการพูด

ระยะที่ 3 Ulcerative/bacteriological phase (psuedomembraneous) เป็นระยะที่การอักเสบของเยื่อเมือกเกิดเป็นแผล และมีการติดเชื้อร่วมกันของทั้งเชื้อราและแบคทีเรีย

ระยะที่ 4 Healing phase ระยะนี้จะเกิดขึ้นหลังจากการรักษาประมาณ 12-16 วัน เป็นระยะที่เข้าสู่การรักษาตัวเองของเซลล์ เมื่อการอักเสบลดลงแล้ว จะเริ่มมีการสร้างเซลล์เยื่อบุผิวใหม่ขึ้นมาทดแทนเซลล์ที่ตายไป เป็นระยะที่เกิดการสมานแผล

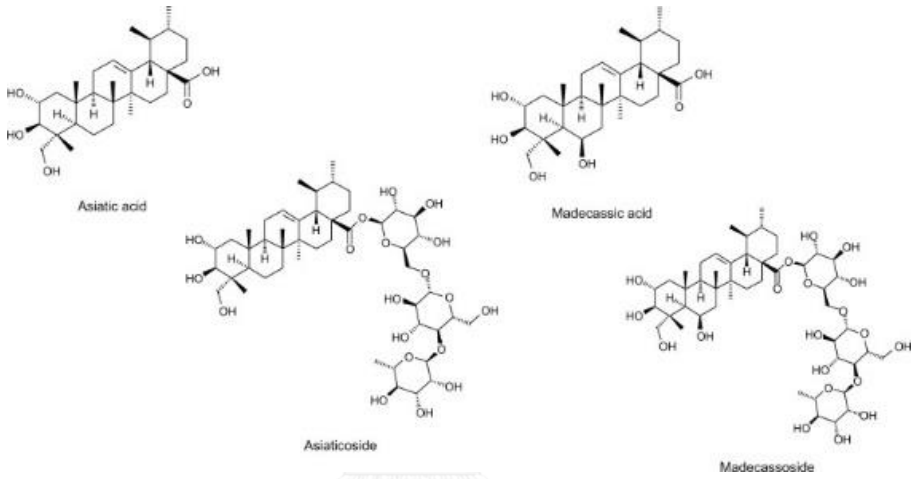
การดูแลและรักษาเยื่อเมือกอักเสบที่มีใช้ในปัจจุบันมีหลายวิธี โดย Multinational association of supportive care in cancer / International society of oral oncology (MASCC/ISO) ซึ่งเป็นคณะกรรมการที่มีสมาชิกระดับนานาชาติกว่า 60 ประเทศ มีหน้าที่ส่งเสริมการดูแลผู้ป่วยมะเร็ง และตีพิมพ์งานวิชาการที่เกี่ยวข้องกับการรักษามะเร็งมากมาย ได้แนะนำกลุ่มยาสำหรับรักษาโรคเยื่อเมือกช่องปากอักเสบจากการรักษามะเร็งไว้ดังนี้ (Lalla R.V., Saunders D.P., and Peterson D.E., 2014)

- กลุ่ม Growth factors และ cytokines เช่น Palifermin เป็นยาชนิดเดียวที่ United state food and drug administration และ European medicines agency อนุญาตให้ใช้ในการรักษาเยื่อเมือกช่องปากอักเสบ
- กลุ่มยาต้านการอักเสบ ช่วยยับยั้งการสร้างสารสื่ออักเสบ เช่น Benzydamine hydrochroride ในรูปแบบน้ำยาบ้วนปาก ใช้เพื่อป้องกันเยื่อเมือกช่องปากอักเสบสำหรับผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่ได้รับการรักษาด้วยรังสี
- กลุ่มยาต้านการติดเชื้อ มีทั้งในรูปแบบยาอมที่เตรียมจาก polymyxin, tobramycin, amphotericin, bacitracin, clotrimazole และ gentamicin โดยพบว่า polymyxin, tobramycin และ amphotericin ในรูปแบบขี้ผึ้งซึ่งเป็นตำรับที่นิยมใช้
- กลุ่มยาเคลือบบริเวณแผล เช่น sucrafate นิยมใช้ในการป้องกันการเกิดเยื่อเมือกอักเสบบริเวณทางเดินอาหาร
- สมุนไพรและสารอื่นๆ เช่น สังกะสีซึ่งเป็นแร่ธาตุที่มีความจำเป็นต่อกระบวนการสร้างเนื้อเยื่อ และยังมีฤทธิ์เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ ในส่วนของสมุนไพรอื่นๆส่วนมากจะเป็นสารที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระเช่น วิตามินอี น้ำผึ้ง ว่านหางจระเข้และคาโมมาย เป็นต้น

นอกจากนี้ยังมีการรักษาอีกมากมายที่ถูกนำมาใช้ในการรักษาเยื่อเมือกช่องปากอักเสบแต่ก็ยังไม่มีการรักษาใดเป็นการรักษาที่เป็นมาตรฐาน

2.3 สารสกัดบัวบก

บัวบก มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า *Centella asiatica* จัดอยู่ในวงศ์ Apiaceae เป็นพืชที่พบมากในแถบเอเชีย (Azerad R., 2016) โดยมีการนำมาใช้ในการรักษาต่างๆ อาทิเช่น สมานแผล คลายกังวลช่วยให้นอนหลับ ต้านการซึมเศร้า กันชัก ต้านอนุมูลอิสระ ป้องกันและรักษาผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษาโรคมะเร็งจากการฉายรังสี และลดการอักเสบเป็นต้น (Gohil K.J. et al., 2010)



รูปที่ 2.2 โครงสร้างของสารสำคัญในสารสกัดบัวบก (Maramaldi G. et al., 2014)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บัวบกประกอบไปด้วย triterpenoid 4 ชนิดหลัก คือ ส่วนของ glycones คือ asiaticoside และ madecassoside ส่วนของ aglycone คือ asiatic acid และ madecassic acid (Wu F. et al., 2012) โดยพบว่า asiaticoside และ asiatic acid เป็นสารสำคัญที่มีฤทธิ์ในการสมานแผล ด้วยกลไกกระตุ้นกระบวนการสร้างคอลลาเจนและการสร้างเส้นเลือดใหม่ อีกทั้งยังกระตุ้นการเพิ่มจำนวนเซลล์เนื้อเยื่อบริเวณแผลทำให้แผลตื้นขึ้น (Poizot A. and Dumez D., 1978) โดยเมื่อพิจารณากลไกการเกิดโรคเยื่อเมือกช่องปากอักเสบ จะพบว่าสารสกัดบัวบกจะสามารถต้านอนุมูลอิสระ เพื่อช่วยลดการอักเสบจึงสามารถช่วยลดอาการในระยะที่ 1 หรือ Initial inflammatory/vascular phase อีกทั้งยังช่วยกระตุ้นการเพิ่มจำนวนเซลล์เพื่อช่วยสมานแผล ในระยะที่ 4 หรือ healing phase จากการศึกษาของ Maquart พบว่าเอเซียติโคไซด์มีประสิทธิภาพสูงกว่าส่วนประกอบอื่นๆในบัวบก เนื่องจากมีฤทธิ์รักษาได้แม้ใช้ในปริมาณต่ำ (Maquart F.X. et al., 1999; Gohil K.J. et al., 2010) จากนั้นได้มีการนำคุณสมบัติดังกล่าวมาใช้ประโยชน์ในการรักษาเยื่อเมือกช่องปากอักเสบ การศึกษาโดย Shukla ใน

หมู โดยทาสารละลายเอเซียติโคไซด์ที่มีความเข้มข้น 0.2% ลงบนแผลเป็นเวลา 7 วัน พบว่าสามารถเพิ่มการสร้างสารต้านอนุมูลอิสระได้ (Shukla A., Rasik A.M., and Dhawan B.N., 1999) และพบว่าเมื่อทาสารละลายเอเซียติโคไซด์ที่มีความเข้มข้น 0.4% เป็นเวลา 7 วัน สามารถเพิ่มความยืดหยุ่นของแผลและเพิ่มการสร้างคอลลาเจน ทำให้แผลมีขนาดเล็กลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (Shukla A., Rasik A.M., Jain G.K., et al., 1999)

เอเซียติโคไซด์มีโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 2.2 ($C_{48}H_{78}O_{19}$) โดยมีมวลโมเลกุล 959.133 กรัมต่อโมล มีจุดหลอมเหลวอยู่ที่ 235 – 238 องศาเซลเซียส มีค่าการละลายในน้ำ 0.798 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ในเอทานอล 33-100 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร และในโพรพิลีนไกลคอล มากกว่า 1,000 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ("Asiaticoside," 2017) ในด้านของความคงตัวทางเคมี เมื่อศึกษาที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบความเปลี่ยนแปลงของปริมาณสารที่ลดลงจากจุดเริ่มต้นจนมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อศึกษาที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 4 เดือน ไม่พบความเปลี่ยนแปลงใดๆ เมื่อศึกษาความคงตัวในกรดด่างที่ pH 5.8 และ 7 เป็นเวลา 4 เดือน ไม่พบความแตกต่างของปริมาณสารจากจุดเริ่มต้น แต่เมื่อศึกษาความคงตัวที่ pH 8.2 เป็นเวลา 8 สัปดาห์ พบว่าปริมาณสารลดลงจากจุดเริ่มต้นจนมีนัยสำคัญทางสถิติ (Puttarak P., Brantner A., and Panichayupakaranant P., 2016)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

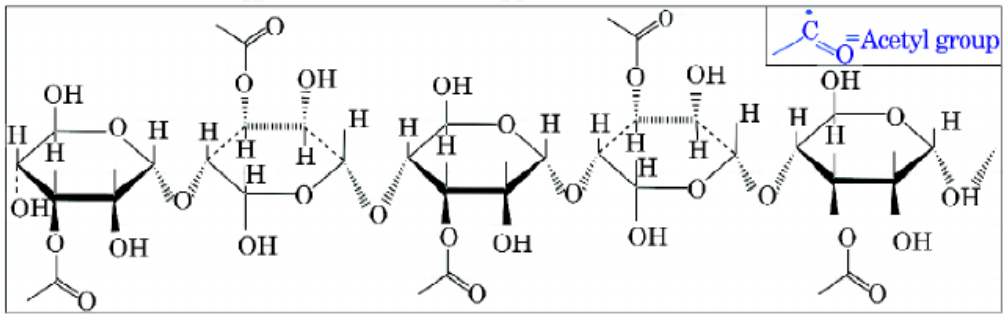
2.4 สารสกัดว่านหางจระเข้

ว่านหางจระเข้ (Aloe vera) มีชื่อวิทยาศาสตร์คือ *Aloe vera (L.) Burm.f.* จัดอยู่ในวงศ์ Xanthorrhoeaceae และอยู่ในวงศ์ย่อย Asphodeloideae ว่านหางจระเข้มีต้นกำเนิดในแถบชายฝั่งทะเลเมดิเตอร์เรเนียนและบริเวณตอนใต้ของทวีปแอฟริกาโดยมี ลักษณะลำต้นสั้น ใบหนา ภายในใบมีลักษณะเป็นวุ้นใส ว่านหางจระเข้มีส่วนประกอบหลักคือ น้ำ โดยมีมากกว่า 95% ของส่วนประกอบทั้งหมด นอกจากนี้ยังมี พอลิแซคคาไรด์, เทนนิน และเอนไซม์ มีการนำว่านหางจระเข้มาใช้ประโยชน์อย่างกว้างขวางทั้งในอุตสาหกรรมอาหาร เครื่องสำอาง และยา มีทั้งในรูปแบบของเจล, ขี้ผึ้งและสารละลาย (Chithra P. et al., 1998) โดยฤทธิ์ที่นำมาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์มีหลายประการ อาทิเช่น การสมานแผล การรักษาเบาหวาน การรักษาอาการอักเสบต่างๆ หรือแม้แต่การต้านเชื้อรา โดยเชื่อว่าผลการรักษาเกิดจากการเสริมฤทธิ์กันของสารสำคัญมากกว่าหนึ่งชนิด (Hamman J.H., 2008) ซึ่งประโยชน์ของว่านหางจระเข้ที่นำมาใช้อย่างแพร่หลายประการหนึ่งคือ ฤทธิ์สมานแผล โดย

พบว่าเกิดจากกลไกการกระตุ้นการทำงานของ leukocyte ที่ไปเพิ่มการสร้างคอลลาเจน เพิ่มการแบ่งตัวของเซลล์เยื่อบุผิว ยับยั้งการอักเสบและยังทำให้ผิวมีความชุ่มชื้นมากขึ้น (Chithra P. et al., 1998; Zanuzzo F.S. et al., 2015) โดยตัวยาสำคัญในว่านหางจระเข้ที่ทำให้เกิดฤทธิ์สมานแผลเป็นสารกลุ่มคาร์ไฮเดรต ที่มีชื่อว่าอะซีแมนแนน (acemannan) มีโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 2.3 (Zhang L. and Tizard I.R., 1996) มีการศึกษาอะซีแมนแนนในรูปแบบของเจลและขี้ผึ้ง เพื่อใช้รักษา radiation induce acute skin reaction ในหนูและพบว่าขนาดของแผลลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ทายา (Roberts D.B. and Travis E.L., 1995) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของเจลว่านหางจระเข้และเจล triamcinolone พบว่ารักษาแผลในปากของผู้ป่วยที่เกิดจากความผิดปกติของภูมิคุ้มกัน (lichen planus) ได้ไม่แตกต่างกัน (Reddy R.L. et al., 2012) โดยเมื่อพิจารณากลไกการเกิดโรคเยื่อเมือกช่องปากอักเสบ จะพบว่าสารสกัดว่านหางจระเข้จะสามารถช่วยต้านเชื้อราซึ่งยับยั้งโรคเยื่อเมือกช่องปากอักเสบในระยะที่ 3 คือ ulcerative / bacteriological phase และกระตุ้นการเพิ่มจำนวนเซลล์เพื่อช่วยสมานแผล ในระยะที่ 4 หรือ healing phase

นอกจากนี้ในว่านหางจระเข้ยังพบพอลิแซคคาไรด์ปริมาณมาก ซึ่งสามารถทำหน้าที่เป็นสารก่อฟิล์ม (Hamman J.H., 2008) เมื่อใช้เป็นส่วนประกอบในตำรับจึงมีส่วนช่วยให้สามารถเตรียมให้อยู่ในรูปเจลหรือฟิล์มได้ง่ายขึ้น

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 2.3 แสดงโครงสร้างอะซีแมนแนน (Ray A. and Ghosh S., 2014)

2.5 การยึดเกาะเยื่อเมือก (mucoadhesion)

ในการนำส่งยาสำคัญบริเวณเยื่อเมือกช่องปากแบบออกฤทธิ์เนิ่น มีความจำเป็นที่จะต้องทำให้ตำรับยึดเกาะบริเวณเยื่อเมือกช่องปากได้นาน เพื่อให้ตำรับค่อยๆปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกมา มีข้อดีคือช่วยลดความถี่ในการบริหารยาเพื่อเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย Mucoadhesion เป็นคำที่ใช้นิยามพื้นผิว 2 ชนิด ที่เกิดแรงยึดเกาะซึ่งกันและกัน โดยการยึดเกาะจะเกิดขึ้น 2 ระยะ คือ ระยะที่ 1 ระยะสัมผัส (contact stage) เป็นระยะที่พื้นผิวมีการสัมผัสกัน ตำรับมีการเปียก พองตัวและแผ่กระจายออกไป ระยะที่ 2 (consolidation stage) ความชื้นจะทำให้สายโซ่ของพอลิเมอร์แตกออก และสายโซ่นั้นไปทำปฏิกิริยาจนเกิดแรงยึดเกาะระหว่างเยื่อเมือกกับสายโซ่ของพอลิเมอร์ โดยการยึดเกาะเกิดได้จากแรงต่างๆ เช่น แรงเวนเดอร์วาล แรงยึดเหนี่ยวระหว่างประจุ พันธะไฮโดรเจน เป็นต้น โดยมี 5 ทฤษฎีที่อธิบายปรากฏการณ์นี้คือ

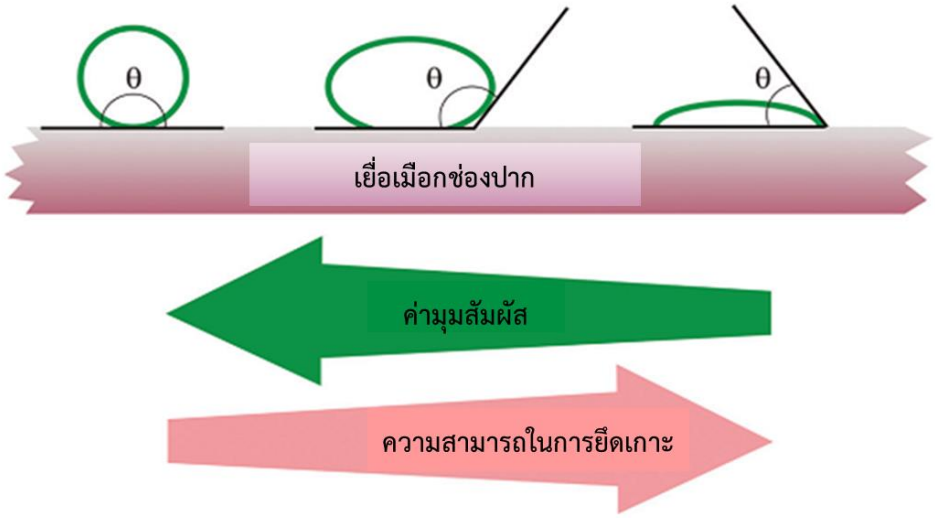
2.5.1 ทฤษฎีการเกิดแรงยึดเกาะ (Rajaram D.M. and Laxman S.D., 2016)

1) electrostatic : ทฤษฎีนี้เกิดจากหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่าเมื่อเยื่อเมือกและตำรับมีประจุที่ตรงข้ามกันและสัมผัสกัน จะเกิดการแลกเปลี่ยนอิเล็คตรอนซึ่งกันและกัน โดยสร้างเป็นชั้นของอิเล็คตรอนซ้อนกัน 2 ชั้นที่บริเวณพื้นผิวและเกิดแรงดึงดูดระหว่างกัน

2) adsorption : ทฤษฎีนี้ตำรับจะยึดเกาะบนเยื่อเมือกในช่องปากด้วยปฏิกิริยาเคมี เช่น เวนเดอร์วาล (Van der Waals), พันธะไฮโดรเจนและแรงดึงดูดระหว่างโมเลกุลที่ไม่ชอบน้ำ ตัวอย่างเช่น การเกิดพันธะไฮโดรเจนของเมือกในน้ำลายกับพอลิเมอร์ที่มี carboxy groups เป็นต้น แม้ว่าแรงนี้จะน้อยแต่เมื่อมีจำนวนมากก็เป็นเหตุผลที่ทำให้เกิดแรงดึงดูดที่สำคัญในการยึดเกาะได้

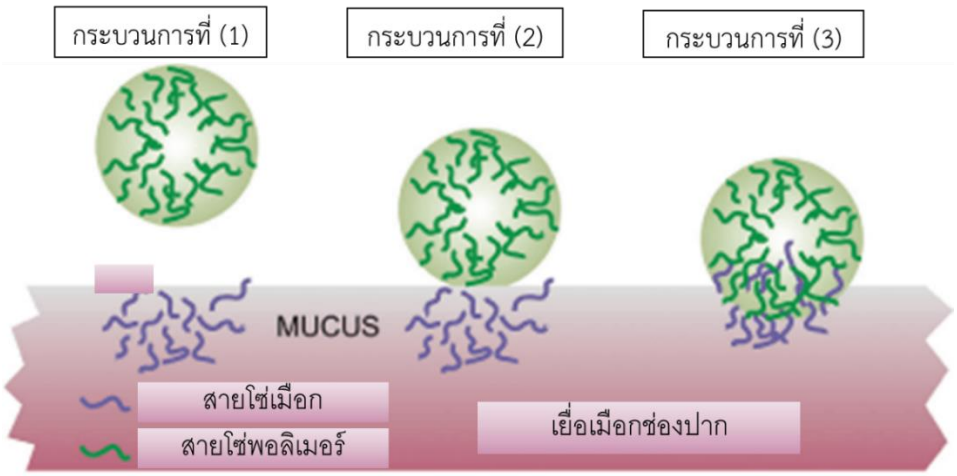
3) wetting : ทฤษฎีนี้ใช้อธิบายระบบของของเหลวต่อความสามารถในการยึดเกาะบนเยื่อเมือก ซึ่งความสามารถในการยึดเกาะนี้คาดคะเนได้ด้วยเทคนิคการวัดค่ามุมสัมผัส (contact angle) โดยค่ามุมสัมผัสเป็นมุมระหว่างระนาบของปฏิสัมพันธ์ของของเหลว-ก๊าซกับระนาบของปฏิสัมพันธ์ของเหลว-ของแข็ง จากรูปที่ 2.4 แสดงให้เห็นว่ายิ่งค่ามุมสัมผัสมีค่าน้อยลงเท่าไหร่ ของเหลวจะแผ่กระจายได้มากขึ้น ส่งผลให้พื้นมีที่ผิวสัมผัสระหว่างตำรับกับเยื่อเมือมากขึ้น ความสามารถในการยึดเกาะเพิ่มมากขึ้นไปด้วย โดยหากค่ามุมสัมผัสมีค่าน้อยจะแสดงว่าของเหลวแผ่กระจายได้ดี ดังนั้นของเหลวที่ต้องการให้เกิดแรงยึดเกาะมาก ควรจะมีค่ามุมสัมผัสเท่ากับ 0 หรือเข้าใกล้ 0 เพื่อให้ของเหลวนั้นแผ่กระจายไปได้มากที่สุด นอกจากนี้เมื่อพอลิเมอร์สัมผัสกับของเหลวจะมี

การพองตัว โมเลกุลของพอลิเมอร์จะเผยส่วนโครงสร้างเช่น hydroxyl ออกมา ซึ่งทำให้ช่วยเพิ่มแรงยึดเกาะกับเยื่อเมือกช่องปากได้ (Bahri-Najafi R. et al., 2014)



รูปที่ 2.4 อิทธิพลของค่ามุมสัมผัสต่อแรงยึดเกาะของตำรับและเยื่อเมือกช่องปาก (Carvalho F.C. et al., 2010)

4) diffusion : หลักของทฤษฎีนี้ คือการเกิดการแพร่ผ่านของสายโซ่พอลิเมอร์จากระบบนำส่งยา ไปสู่สายโซ่โปรตีนของเมือกในน้ำลาย (glycoprotein mucin chain) และเกิดเป็นพันธะกึ่งถาวร กระบวนการแสดงดังรูปที่ 2.5 โดยจะเริ่มต้นจากกระบวนการที่ (1) คือตำรับเคลื่อนเข้ามาใกล้กับเยื่อเมือก กระบวนการที่ (2) คือระบบนำส่งและเยื่อเมือกสัมผัสกัน โดยความแตกต่างของความเข้มข้นของเมือกในน้ำลายจะเป็นแรงขับให้สายโซ่ของพอลิเมอร์ในระบบนำส่งแพร่เข้าไปในโครงข่ายของเมือกและสายโซ่ของเมือกในน้ำลายก็แพร่กลับเข้าไปในโครงข่ายสายโซ่ของตำรับเช่นกัน จากนั้นจึงเกิดกระบวนการที่ (3) เกิดเป็นพันธะระหว่างสายโซ่ทั้งสอง โดยสายโซ่ทั้งสองจะต้องแพร่เข้าไปลึกประมาณ 0.2-0.5 ไมโครเมตร จึงจะเกิดแรงยึดเกาะกันได้ ความลึกของการแพร่จะขึ้นอยู่กับ diffusion coefficient ของทั้ง 2 เฟส การศึกษาของ Sheikh กล่าวว่า มวลโมเลกุลของพอลิเมอร์มีผลต่อ diffusion coefficient คือเมื่อมวลโมเลกุลลดลงจะพบว่า ความหนาแน่นของการเกิด cross linking จะมากขึ้น (Shaikh R. et al., 2011)



รูปที่ 2.5 แสดงการเกิดการแพร่ของสายโซ่พอลิเมอร์และเยื่อเมือกช่องปาก (Carvalho F.C. et al., 2010)

5) fracture : ใช้อธิบายถึงแรงที่ทำให้ตำรับและเยื่อเมือกช่องปากหลุดออกจากกัน โดยตัวแปรสำคัญคือพื้นที่ผิวที่ตำรับและเยื่อเมือกช่องปากสัมผัสกัน

ในการเตรียมระบบนำส่งยาที่มีความสามารถในการยึดเกาะเยื่อเมือกช่องปาก มีปัจจัยที่ต้องคำนึงถึงเพราะส่งผลต่อแรงที่จะเกิดขึ้นนั่นคือ 1) ความชอบน้ำของพอลิเมอร์ (hydrophilicity) โดยพิจารณาจากจำนวนของกลุ่มโครงสร้างที่ชอบน้ำ เช่น carboxyl หรือ hydroxyl เพราะจะส่งผลให้เกิดพันธะไฮโดรเจนกับเยื่อเมือกช่องปากได้ อีกทั้งยังส่งผลต่อการพองตัวของพอลิเมอร์ด้วย เมื่อพอลิเมอร์พองตัวได้มากสายโซ่ก็จะเคลื่อนที่อย่างอิสระและแพร่เข้าไปจับกับสายโซ่ของเมือกในน้ำลายได้มากขึ้น 2) มวลโมเลกุล มีการศึกษาว่ามวลโมเลกุลที่เหมาะสมที่ทำให้ตำรับมีแรงยึดเกาะสูงสุด คือก็พบว่าพอลิเมอร์ที่มีมวลโมเลกุลไม่เกิน 100,000 กรัมต่อโมล (Gurny R., Meyer J.M., and Peppas N.A., 1984) แต่พอลิเมอร์แต่ละชนิดมีมวลโมเลกุลที่เหมาะสมแตกต่างกัน 3) ความหนาแน่นของโครงสร้างภายในพอลิเมอร์ (cross linking density) ซึ่งมักเป็นส่วนกลับกันกับความสามารถในการพองตัวของพอลิเมอร์ โดยหากพอลิเมอร์มีความหนาแน่นของโครงสร้างน้อยระบบนำส่งจะสามารถพองตัวได้มาก อีกทั้งยังทำให้สายโซ่ของพอลิเมอร์เคลื่อนที่อย่างอิสระมากขึ้น แรงในการยึดเกาะก็จะมีมากขึ้นด้วย 4) ความเป็นกรดด่างของพอลิเมอร์เป็นคุณลักษณะเฉพาะของพอลิเมอร์แต่ละชนิด แต่การเปลี่ยนแปลงความเป็นกรดด่างในช่องปากจะส่งผลต่อพอลิเมอร์เป็นชนิดมีประจุเป็นหลัก เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของความเป็นกรดด่างจะส่งผลต่อการเกิดอิเล็คตรอนอิสระและแรงระหว่างประจุได้

ดังนั้นปัจจัยนี้จึงไม่ส่งผลต่อพอลิเมอร์ชนิดไม่มีประจุ และ 5) ความเข้มข้นของพอลิเมอร์ ในตำรับของแข็งเช่นตำรับยาเม็ด ยิ่งพอลิเมอร์มีความเข้มข้นมากขึ้นแรงในการยึดเกาะก็จะมากขึ้น

2.5.2 วิธีการศึกษาความสามารถในการยึดเกาะ

วิธีการศึกษาความสามารถที่ระบบนำส่งยาสามารถยึดเกาะอยู่กับเยื่อเมือกช่องปากได้นั้นมีอยู่หลายวิธีด้วยกัน ซึ่งการทดสอบที่เหมาะสมจะขึ้นอยู่กับรูปแบบของระบบนำส่งยาและการนำไปใช้งาน โดยการศึกษาความสามารถในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์มแปะเยื่อเมือกช่องปาก แบ่งได้เป็น 2 ชนิดหลักๆคือ การศึกษาเวลาและแรงที่ระบบแผ่นฟิล์มยึดเกาะกับเยื่อเมือกช่องปาก

2.5.2.1 เวลาที่แผ่นฟิล์มสามารถยึดเกาะอยู่ได้ (residence time) จะแบ่งรูปแบบการทดลองได้เป็น 3 ชนิดคือ

2.5.2.1.1 การทดลองในสิ่งมีชีวิต เป็นการทดลองในอาสาสมัครสุขภาพดี (Ammar H.O. et al., 2017) โดยใช้แผ่นฟิล์มที่ไม่มีตัวยาสำคัญในการทดสอบแปะที่กระพุ้งแก้มด้านบน จับเวลาจนกว่าแผ่นฟิล์มจะหลุดจากกระพุ้งแก้มหรือกร่อนหายไปจนหมด โดยระหว่างทำการศึกษา อาสาสมัครจะไม่ได้รับอนุญาตให้ดื่มน้ำหรือรับประทานอาหาร

2.5.2.1.2 การทดลองด้วยอุปกรณ์ในห้องปฏิบัติการและใช้บางส่วนของสิ่งมีชีวิตมาร่วมทดสอบ เช่นเยื่อเมือกช่องปากของแกะ หมู หรือหนูแฮมสเตอร์ แต่นิยมใช้เยื่อเมือกช่องปากของหมูเนื่องจากมีโครงสร้างคล้ายมนุษย์มากที่สุดและมีขนาดใหญ่เหมาะสมแก่การนำมาทดสอบ โดยนำเยื่อเมือกช่องปากที่เตรียมเสร็จแล้วติดลงบนแผ่นกระจก จากนั้นทำให้แผ่นฟิล์มเปียกด้วยสารละลายตัวกลางที่จะใช้ศึกษา อาจจะเป็นน้ำลายเทียม (Nair A.B. et al., 2013) หรือ Phosphate buffer saline (PBS) (Semalty A., Semalty M., and Nautiyal U., 2010) โดยหันแผ่นฟิล์มด้านที่เปียกติดลงบนเยื่อเมือกช่องปาก ใช้นิ้วกดเบาๆไว้ประมาณ 10 วินาที จากนั้นจะนำมาทดลองต่อในอุปกรณ์ได้ 3 ประเภทคือ

ก) บีกเกอร์ คือติดแผ่นกระจกไว้ด้านในของบีกเกอร์ด้วยเทปกาว เติมสารละลายลงในบีกเกอร์ ควบคุมอุณหภูมิให้อยู่ที่ 37 องศาเซลเซียส หลังจากนั้น 2 นาที ตั้งค่าให้ใบพัดปั่นที่ความเร็ว 50 รอบต่อนาที (ซึ่งเลียนแบบสภาวะในช่องปาก) จับเวลาจนกว่าแผ่นฟิล์มจะหลุดออกจากเยื่อเมือกช่องปากหรือ กร่อนหายไปจนหมด (Ammar H.O. et al., 2017)

ข) Dissolution apparatus คือติดแผ่นกระจกไว้ด้านในของโถ (vessel) เครื่อง dissolution apparatus เติมสารละลายตัวกลางลงในโถ ควบคุมอุณหภูมิให้อยู่ที่ 37 องศา

เซลเซียส หลังจากนั้น 2 นาที ตั้งค่าให้ใบพัดปั่นที่ความเร็ว 50 รอบต่อนาที (ซึ่งเลียนแบบสภาวะในช่องปาก) จับเวลาจนกว่าแผ่นฟิล์มจะหลุดออกจากเยื่อเมือกช่องปากหรือกร่อนหายไปจนหมด

ค) Disintegration apparatus คือติดแผ่นกระจกไว้ด้านในของตะกร้าที่จะใช้ทดสอบในแนวตั้ง เตรียมสารละลายตัวกลางให้มี pH 6.4 บางการศึกษาควบคุมให้มี pH 6.8 อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เติมสารละลายตัวกลางลงในเครื่องมือปริมาตร 800 มิลลิลิตร เปิดให้เครื่องมือขยับขึ้นลง จดบันทึกเวลาที่แผ่นฟิล์มหลุดออกจากเยื่อเมือกช่องปากหรือกร่อนหายไปจนหมด (Semalty A. et al., 2010)

2.5.2.1.3 การทดลองด้วยอุปกรณ์ในห้องปฏิบัติการณ์ จะใช้กระดาษกรองแทนเยื่อเมือกช่องปากของคนและใช้ mucin ของวัวผสมกับน้ำลายเทียมแทนน้ำลายของคน (Hagesaether E. and Sande S.A., 2008) จากนั้นการทดลองจะแบ่งตามอุปกรณ์ที่ใช้ได้อีก 3 ประเภท เช่นเดียวกับการศึกษาในข้อ 2)

2.5.2.2 แรงที่แผ่นฟิล์มยึดเกาะอยู่บนเยื่อเมือกช่องปาก (force of mucoadhesion) การเลือกวิธีการศึกษาในส่วนนี้มีความสำคัญ ต้องเลือกให้เหมาะสมกับรูปแบบและการใช้งานของแผ่นฟิล์มที่นำมาทดสอบ

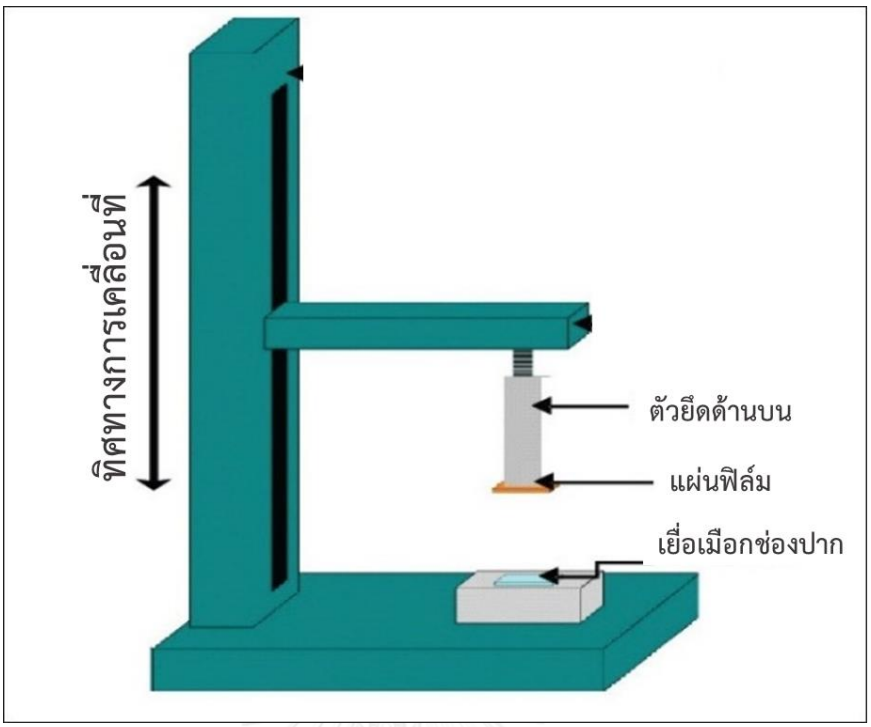
2.5.2.2.1 การศึกษาแรงที่ตำรับยึดเกาะอยู่บนเยื่อเมือกช่องปาก (adhesion) โดยศึกษาแรงที่มากที่สุดที่ทำให้แผ่นฟิล์มหลุดออกจากเยื่อเมือกช่องปาก และอนุมานว่าแรงนั้นคือแรงที่แผ่นฟิล์มยึดเกาะอยู่กับเยื่อเมือกช่องปาก วิธีการศึกษานี้เป็นวิธีที่มีการนำมาใช้อย่างแพร่หลายในการศึกษาความสามารถในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์ม เช่นการศึกษาของ Kumria เพื่อหาแรงในการยึดเกาะเยื่อเมือกของแผ่นฟิล์มติดเยื่อเมือกช่องปากที่บรรจุ Loratadine (Kumria R., Nair A.B., and Al-Dhubiab B.E., 2014) การศึกษาด้วยวิธีนี้สามารถบอกจำนวนแรง เพื่อใช้เปรียบเทียบได้อย่างชัดเจน ซึ่งสามารถทดสอบได้ด้วยอุปกรณ์หลายชนิดด้วยกันคือ

ก) การดัดแปลงเอาหลักสมดุลคานมาใช้ในการวัดแรง ทำได้โดยเตรียมเยื่อเมือกช่องปาก แล้วยึดเยื่อเมือกช่องปากไว้ที่ด้านบนของ vial นำ vial ไปวางไว้ตรงกลางบีกเกอร์ยึดให้แน่นด้วยเทปกาว เติม PBS ลงในบีกเกอร์พอให้สัมผัสกับผิวเยื่อเมือกช่องปาก จากนั้นติดแผ่นฟิล์มไว้ที่ใต้จานด้านซ้ายของคานด้วยเทปกาว จานทั้ง 2 ข้างจะถูกทำให้สมดุลด้วยน้ำหนัก 5 กรัม จากนั้นน้ำหนัก 5 กรัมทางด้านขวาจะถูกยกออกและปล่อยคานด้านซ้ายที่มีแผ่นฟิล์มสัมผัสอยู่กับเยื่อเมือกช่องปาก ให้อยู่ในท่าที่สมดุลนั้นประมาณ 5 นาที จากนั้นจะค่อยๆหยดน้ำลงที่จานด้านขวาอย่างช้าๆด้วย infusion set ด้วยอัตรา 100 หยด/นาที หยดไปเรื่อยๆจนแผ่นฟิล์มที่ติดอยู่กับจานด้านซ้ายหลุด

ออกจากเยื่อเมือกช่องปาก ปริมาณของน้ำขณะที่ทำให้แผ่นฟิล์มหลุดออกจากเยื่อเมือกช่องปากนั้นจะถูกบันทึกไว้ว่าเป็นแรงที่บ่งบอกความสามารถในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์มเรียกว่า “การวัดแรงโดยใช้น้ำ” แต่หากเปลี่ยนจากการใช้น้ำหยดลงบนคานด้านขวามาเป็นการวางตุ้มน้ำหนัก โดยจะวางทีละน้อยค่อยๆเพิ่มน้ำหนักขึ้นที่จานด้านขวาเรื่อยๆจนแผ่นฟิล์มหลุดออกจากเยื่อเมือกช่องปาก น้ำหนักรวมทั้งหมดที่ทำให้แผ่นฟิล์มหลุดออกจากเยื่อเมือกช่องปากคือแรงที่บ่งบอกความสามารถในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์ม จะเรียกว่า “การวัดแรงโดยใช้ตุ้มน้ำหนัก” (Jelvehgari M. et al., 2014) โดยข้อแตกต่างของคานดัดแปลงทั้ง 2 ชนิดนี้คือ คานดัดแปลงที่ให้แรงโดยใช้น้ำจะมีการให้แรงอย่างต่อเนื่องต่างจากคานที่ให้แรงโดยใช้ตุ้มน้ำหนักซึ่งจะให้แรงไม่ต่อเนื่องและเป็นอัตราไม่คงที่ อาจทำให้ส่งผลต่อแรงที่วัดได้ ดังนั้น คานที่ให้แรงโดยการใช้น้ำน่าจะมีความเหมาะสมกว่าการใช้คานที่ให้แรงโดยตุ้มน้ำหนัก

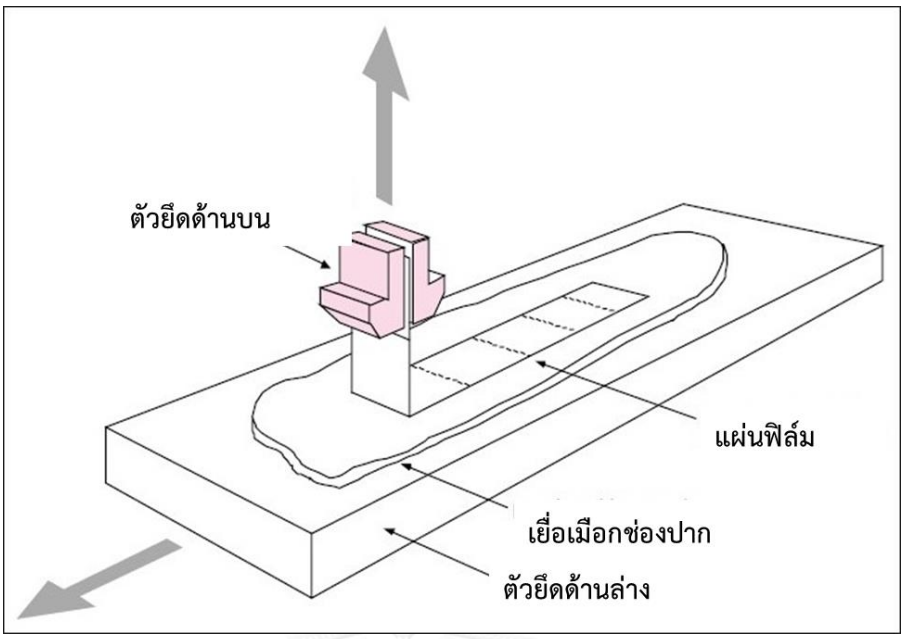
ข) การทดสอบโดยเครื่อง Universal testing machine หรือ Texture analyzer โดยปกติเครื่องทั้งสองนี้ เป็นเครื่องมือที่นิยมใช้วัดความแข็งแรงของวัตถุและวัดความหนืด การจัดอุปกรณ์จะคล้ายๆกัน คือติดแผ่นฟิล์มที่ต้องการทดสอบไว้ที่ตัวยึดด้านบน และยึดเยื่อเมือกช่องปากไว้กับตัวยึดด้านล่างของเครื่องมือดังแสดงในรูปที่ 2.6 เลื่อนตัวยึดด้านบนลงมาประกบให้อยู่ในลักษณะเหมือนแซนวิชด้วยแรงค่าหนึ่งและประกบค้างไว้เป็นเวลา 10 วินาที จากนั้นค่อยๆขยับโพรบขึ้นช้าๆด้วยอัตราเร็ว 1 มิลลิเมตร/นาที จนกว่าเยื่อเมือกช่องปากและแผ่นฟิล์มจะหลุดออกจากกัน แรงที่ได้จะวัดออกมาให้หน่วยของนิวตันหรือกิโลกรัม

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University



รูปที่ 2.6 แสดงการจัดอุปกรณ์ทดสอบแรงในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์มด้วยเครื่อง texture analyzer (Shaikh R. et al., 2011)

2.5.2.2.2 แรงที่ทำให้แผ่นฟิล์มหลุดลอกออกจากเยื่อเมือกช่องปาก (peeling strength) เป็นการศึกษาที่สามารถใช้อุปกรณ์คล้ายกันกับหลักสมดุลคานหรือใช้เครื่อง Universal testing machine หรือ Texture analyzer เพียงแต่ลักษณะของการหลุดออกของแผ่นฟิล์มจะเป็นการลอกออกจากมุมใดมุมหนึ่งก่อน ดังแสดงในรูปที่ 2.7 (Shaikh R. et al., 2011) การศึกษาลักษณะนี้จะเหมาะกับระบบนำส่งที่เป็นแผ่นแปะหรือแผ่นฟิล์ม เนื่องจากระบบมีลักษณะเป็นแผ่นบางๆการหลุดลอกมักจะหลุดจากมุมใดมุมหนึ่งก่อน



รูปที่ 2.7 แสดงการทดสอบแรงที่แผ่นฟิล์มใช้ในการลอกออกจากเยื่อเมือก (peeling strength) (Shaikh R. et al., 2011)

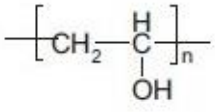
2.6 Buccal film

แผ่นฟิล์มที่ใช้ในการนำส่งตัวยาสำคัญทางเยื่อเมือกช่องปาก มีหลากหลายรูปแบบ ทั้งแบบแผ่นฟิล์มที่ละลายเร็วเพื่อนำส่งตัวยาภายในครั้งเดียว ที่มีข้อดีคือใช้น้ำลายเพียงเล็กน้อยเป็นตัวทำละลายและไม่จำเป็นต้องเคี้ยวหรือดื่มน้ำโดยที่ตัวยาสามารถดูดซึมผ่านทางเยื่อเมือกช่องปากหรือออกฤทธิ์ภายในช่องปากได้ทันที และอีกชนิดคือแผ่นฟิล์มที่ออกแบบให้ละลายอย่างช้าๆ ค่อยๆปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกมาในช่วงระยะเวลาหนึ่ง (Semalty M., Semalty A., and Kumar G., 2008) ซึ่งสามารถใช้นำส่งตัวยาสำคัญได้ทั้ง 2 ระบบคือออกฤทธิ์เฉพาะที่หรือเข้าสู่กระแสเลือด ปริมาณตัวยาสำคัญที่เหมาะสมที่สามารถบรรจุลงในตำรับแผ่นฟิล์มคือประมาณ 5-30% ของน้ำหนักแผ่นฟิล์ม (Hanif M., Zaman M., and Chaurasiya V., 2014) โดยลักษณะของแผ่นฟิล์มที่ใช้นำส่งยาทางเยื่อเมือกช่องปากในอุดมคติ ควรจะมีความปลอดภัย ไม่เป็นพิษ ใช้งานได้ง่ายไม่รบกวนกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วย ช่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย มีความแข็งแรง ยึดเกาะเยื่อเมือกช่องปากได้ดีและมีการปลดปล่อยตัวยาสำคัญได้อย่างเหมาะสม (Rajaram D.M. and Laxman S.D., 2016)

2.6.1 สารก่อฟิล์ม

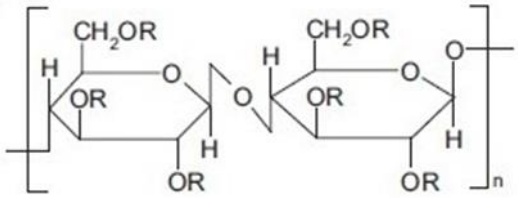
การพัฒนาตำรับแผ่นฟิล์มออกฤทธิ์เฉพาะที่ดีนั้นควรจะต้องมีความสามารถยึดเกาะอยู่บริเวณเยื่อเมือกได้นานเพื่อจะค่อยๆปลดปล่อยตัวยาได้นานยิ่งขึ้น โดยมีส่วนประกอบสำคัญในตำรับคือพอลิเมอร์ ซึ่งพอลิเมอร์ที่มีความเหมาะสมควรจะต้องเกิดแรงยึดเกาะได้มาก มีความคงตัว ไม่ระคายเคือง ไม่เป็นพิษ และต้นทุนในการผลิตไม่สูง (Rajaram D.M. and Laxman S.D., 2016) พอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติเป็น mucoadhesive หรือมีความสามารถในการยึดเกาะเยื่อเมือกช่องปากที่ได้รับความนิยมคือ พอลิเมอร์ชนิดชอบน้ำ เนื่องจากสามารถพองตัวและเกิดอันตรกิริยากับสายโซ่ของเมือกในน้ำลายบริเวณเยื่อเมือกช่องปาก โดยนิยมเลือกพอลิเมอร์ที่ได้มาจากการสังเคราะห์เพื่อลดปัจจัยรบกวนอื่นๆที่เกิดจากกระบวนการผลิตวัตถุดิบ ตัวอย่างพอลิเมอร์ชนิดชอบน้ำที่ได้จากการสังเคราะห์ เช่น hydroxypropyl cellulose (HPC), hydroxypropylmethy cellulose (HPMC), hydroxylethyl cellulose (HEC), sodium carboxymethyl cellulose (SCMC), polyvinyl alcohol (PVA), polyvinyl pyrrolidone (PVP) (Semalty M. et al., 2008) โดยพอลิเมอร์ที่สนใจเลือกมาทำการศึกษามี 3 ชนิดคือ

ก) Polyvinyl alcohol (PVA) มีสูตรทางเคมีคือ $(C_2H_4O)_n$ มีโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 2.8 ซึ่งในท้องตลาดจะพบ PVA มวลโมเลกุล 20,000-200,000 เมื่อนำมาเตรียมในรูปแบบของสารละลายจะมีความหนืดต่างกัน มีการนำมาใช้ประโยชน์ทางยามากมายเช่น เคลือบเม็ดยา หล่อลื่น เพิ่มความคงตัวให้ตำรับอิมัลชั่น เพิ่มความหนืดให้ตำรับ และเตรียมตำรับแผ่นแปะ โดย PVA ชนิด fully hydrolyzed มีจุดหลอมเหลวอยู่ที่ 228 องศาเซลเซียส และชนิด partial hydrolyzed มีจุดหลอมเหลวอยู่ที่ 180-190 องศาเซลเซียส PVA สามารถละลายได้ดีในน้ำ และลายได้น้อยในเอทานอล และไม่ละลายเลยในตัวทำละลายอินทรี การเตรียมสารละลาย PVA เตรียมได้ง่ายโดยละลายในน้ำร้อน 90 องศาเซลเซียส (Rowe R.C. et al., 2012) PVA ที่เลือกศึกษามีชื่อการค้าว่า Mowiol® 88-8 มวลโมเลกุล 67,000 มี % hydrolyzed ที่ 88 % โดย %hydrolyed ที่เหมาะสมของ PVA ต่อการเตรียมแผ่นฟิล์มจะอยู่ในช่วง 85-89%



รูปที่ 2.8 แสดงโครงสร้างพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (Shaikh R. et al., 2011)

ข) Hydroxypropylmethy cellulose (HPMC) มีโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 2.9 เป็นพอลิเมอร์ชนิดไม่มีประจุ ละลายได้น้อยในน้ำร้อนแต่ละลายได้ดีในน้ำเย็น มีคุณสมบัติในการยึดเกาะเยื่อเมือกปานกลาง(Morales J.O. and McConville J.T., 2011) ชื่อการค้า Methocel® เกรดที่เลือกใช้คือ E15 ซึ่งนิยมนำมาใช้เป็นสารก่อฟิล์ม เนื่องจากเมื่อเตรียมเป็นสารละลายพอลิเมอร์แล้วมีความหนืดเหมาะสม มี % methoxyl 29% และ % hydroxypropyl 8.5% มวลโมเลกุล 63,000 เมื่อเตรียมเป็นแผ่นฟิล์มแล้วได้แผ่นฟิล์มที่มีลักษณะผิวเรียบแข็งแรง แต่มีลักษณะกรอบยืดหยุ่นได้น้อย



รูปที่ 2.9 แสดงโครงสร้างไฮดรอกซี่โพรพิลเซลลูโลส (HPC) และ และ ไฮโดรโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (HPMC) (HPC: R = H และ $CH_2CH(OH)CH_3$ และ HPMC: R = H, CH_3 และ $CH_2CH(OH)CH_3$) (Shaikh R. et al., 2011)

ค) hydroxypropyl cellulose (HPC) มีโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 2.9 เป็นพอลิเมอร์ชนิดไม่มีประจุ มีมวลโมเลกุล 50,000 - 1,250,000 pH 5 - 8.5 มีจุดหลอมเหลวอยู่ที่ 130 องศาเซลเซียส ละลายได้ดีในน้ำที่อุณหภูมิต่ำกว่า 38 องศาเซลเซียส ความสามารถในการยึดเกาะปานกลาง(Morales J.O. and McConville J.T., 2011) มีการนำมาใช้อย่างแพร่หลายทั้งในตำรับยารับประทานและยาใช้เฉพาะที่ เช่นใช้เป็นสารช่วยในการยึดเกาะ เคลือบเม็ดยาให้มีคุณลักษณะออกฤทธิ์เนิ่น HPC ชนิดที่เลือกนำมาศึกษา มีชื่อการค้าว่า Klucel® เกรดที่เลือกใช้คือ EXF pharm มวลโมเลกุล 80,000 ซึ่งเป็นพอลิเมอร์เกรดที่ใช้ในการเตรียมยา ผงพอลิเมอร์มีความละเอียด ละลายได้ง่าย

2.6.2 พลาสติกไซเซอร์

ส่วนประกอบที่สำคัญของตำรับฟิล์มอีกชนิด คือพลาสติกไซเซอร์ ซึ่งมีหน้าที่ทำให้แผ่นฟิล์มมีความยืดหยุ่นและคงตัวมากขึ้น โดยพลาสติกไซเซอร์ที่นิยมใช้คือ กลีเซอรีน (glycerin), โพรพิลีนไกล

คอล (Propylene glycol; PG) และโพลิเอธิลีนไกลคอล (PEG) การศึกษาโดย Navarro และคณะ เพื่อเปรียบเทียบคุณสมบัติความเป็นพลาสติกไซเซอร์ของ เมนิทอล (mannitol) และกลีเซอรีน ในตำรับแผ่นฟิล์มที่เตรียมโดย HPMC พบว่า เมื่อเพิ่มปริมาณกลีเซอรีนในตำรับจะทำให้แผ่นฟิล์มมีความยืดหยุ่น มีอัตราการซึมผ่านของไอน้ำมากขึ้น (Navarro-Tarazaga M.L., Sothornvit R., and Perez-Gago M.B., 2008) นอกจากนี้ การศึกษาโดย Shaw และคณะเพื่อศึกษาคุณสมบัติความเป็นพลาสติกไซเซอร์ของ กลีเซอรีน, ไซลิทอล (xylitol) และ ซอร์บิทอล (sorbitol) พบว่าเมื่อเพิ่มปริมาณกลีเซอรีนหรือซอร์บิทอล จะมีอัตราการซึมผ่านของไอน้ำและ % elongation at break เพิ่มขึ้น (Shaw D., Lee R., and Roberts R.A., 2002) การศึกษาโดย Lim และ Wan เพื่อเปรียบเทียบคุณสมบัติความเป็นพลาสติกไซเซอร์ของ โพรพิลีนไกลคอล, กลีเซอรีน และ โพลิเอธิลีนไกลคอล 600 (PEG600) ในตำรับแผ่นฟิล์มที่เตรียมโดย PVA พบว่า แผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก กลีเซอรีนและโพรพิลีนไกลคอล มีคุณลักษณะที่ดีกว่าพอลิเอทิลีนไกลคอล (Lim L.Y. and Wan L.S., 2008) จากการศึกษาจะเห็นได้ว่าผลที่ได้เป็นไปในทางเดียวกันคือกลีเซอรีนทำให้แผ่นฟิล์มมีลักษณะที่ดี ดังนั้นจึงเห็นว่ากลีเซอรีนเหมาะสมที่จะนำไปใช้ในการศึกษาต่อไป (Mura P. et al., 2010)

2.6.3 วิธีการเตรียม

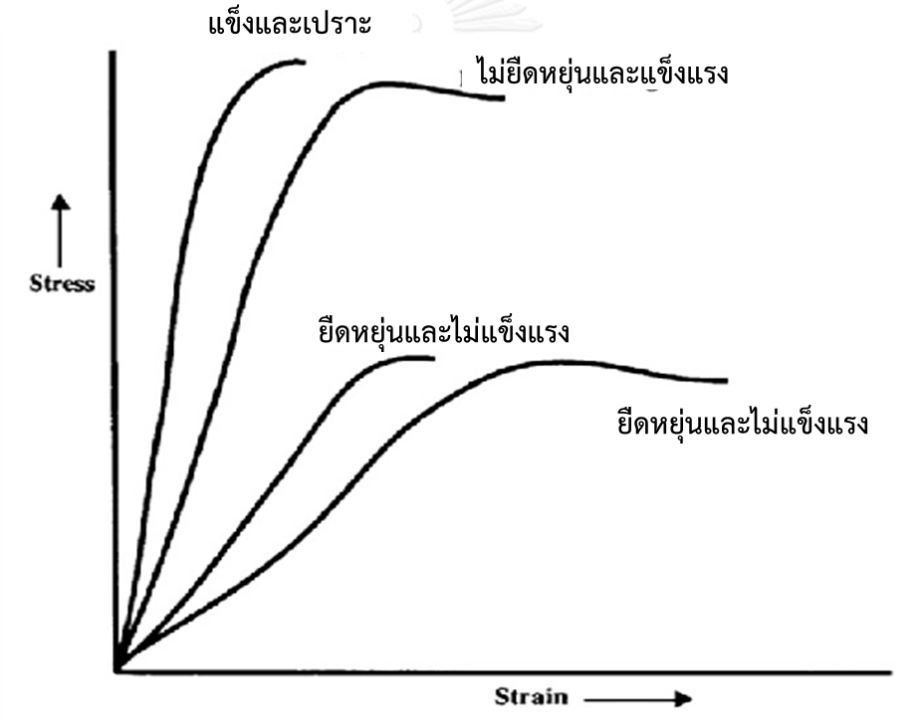
การเตรียมแผ่นฟิล์มมี 2 วิธีคือ hot melt extrusion และ solvent casting (Morales J.O. and McConville J.T., 2011)

2.6.3.1 Hot melt extrusion เป็นการเตรียมแผ่นฟิล์มโดยการหลอมส่วนประกอบทั้งหมดในตำรับแล้วจึงนำไปขึ้นรูปเป็นฟิล์ม ดังนั้นส่วนประกอบทั้งหมดของตำรับควรจะมีจุดหลอมเหลวที่ไม่สูงเกินไป จึงจะสามารถหลอมรวมกันได้ง่าย และต้องไม่สลายตัวได้ง่ายเมื่ออยู่ในสภาวะที่มีความร้อนสูง

2.6.3.2 Solvent casting เป็นการละลายส่วนประกอบต่างๆของตำรับลงในตัวทำละลายแล้วนำไปขึ้นรูปเป็นแผ่นฟิล์ม จากนั้นจึงระเหยเอาตัวทำละลายออก วิธีนี้เป็นวิธีที่ทำได้ง่ายแต่มีข้อเสียตรงที่ต้องใช้ตัวทำละลาย เนื่องจากในกระบวนการทำให้แห้งอาจระเหยเอาตัวทำละลายออกไปไม่หมดและเกิดการตกค้างของตัวทำละลายในแผ่นฟิล์มได้ ข้อเสียในส่วนนี้สามารถหลีกเลี่ยงได้โดยเลือกใช้ตัวทำละลายที่มีความปลอดภัย สามารถรับประทานได้เช่นเอทานอลหรือน้ำ เนื่องจากหากมีตัวทำละลายเหลืออยู่ก็จะไม่ก่อให้เกิดอันตรายแก่ผู้ป่วย ดังนั้น วิธี solvent casting จึงเป็นวิธีที่มีความน่าสนใจที่จะนำมาเตรียมแผ่นฟิล์มสำหรับใช้ในศึกษาต่อไป

2.6.4 การตรวจสอบคุณลักษณะทางกายภาพของแผ่นฟิล์ม

ในการตรวจสอบคุณลักษณะทางกายภาพของแผ่นฟิล์มก็เป็นอีกส่วนที่สำคัญ เนื่องจากแผ่นฟิล์มต้องมีแรงจากการขนส่ง และการหยิบใช้ของผู้ป่วย จึงได้มีการออกแบบการทดสอบหลายชนิดเพื่อนำค่าที่ได้มาอธิบายคุณลักษณะเชิงกลของแผ่นฟิล์มเช่น การศึกษาความสามารถในการหักงอของแผ่นฟิล์มจากค่า folding endurance การศึกษาความแข็งแรงของแผ่นฟิล์มจากค่า tensile strength ศึกษาความสามารถในการยืดออกของแผ่นฟิล์มจากค่า elongation at break และศึกษาความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มจากค่า elastic modulus (Rajaram D.M. and Laxman S.D., 2016) โดยแผ่นฟิล์มที่มีคุณลักษณะที่ดีควรที่จะมีความแข็งแรงและยืดหยุ่นที่เหมาะสม กล่าวคือมีค่า tensile strength ปานกลาง, elongation at break สูง และมีค่า elastic modulus ต่ำ



รูปที่ 2.10 แสดงตัวอย่างกราฟ stress-strain ของแผ่นฟิล์ม (Morales J.O. and McConville J.T., 2011)

บทที่ 3

วัสดุอุปกรณ์และวิธีการศึกษา

3.1 สารเคมี อุปกรณ์ และเครื่องมือ

3.1.1 สารเคมี

1) สารสกัดบัวบก (Asiaticoside 92.5% : Batch No. HFJS20151115, Xi'an Haoxuan Bio-Tech Co.,Ltd, China)

2) สารสกัดว่านหางจระเข้ (Aloe vera powder 200XS : Batch No. 08-14-E1-AC, Tipco Biotech Co., Ltd., Prachuabkirikhan, Thailand)

3) พอลีไวนิลแอลกฮอล์ น้ำหนักโมเลกุล 130,000 (Polyvinyl alcohol, Mowiol® 18-88 Mw 130,000 : batch No. BCBS5300V Sigma, Thailand)

4) ไฮดรอกซี่โพรพิลเมทิลเซลลูโลส (Hydroxypropylmethyl cellulose, Methocel® E15 : batch No. 20140014, Maxway Co.,Ltd., Bangkok, Thailand)

5) ไฮดรอกซี่โพรพิลเซลลูโลส (Hydroxypropyl cellulose, Klucel™ EXF PHARM : Batch No. 52891, Ashland, United States)

6) แซคคารินโซเดียม (Saccharine sodium)

7) น้ำมันเปเปอร์มิ้นต์ (Peppermint oil)

8) Brilliant blue

9) เอทิลแอลกอฮอล์ (Ethyl alocohol)

10) โพรพิลีนไกลคอล (Propylene glycol)

11) อะซิโตรไนไตรล์ (Acetonitrile, HPLC grade Batch No. Labscan Co.,Ltd .Ireland)

12) เมทานอล (Methanol, HPLC grade Batch No. Labscan Co.,Ltd .Ireland)

13) น้ำบริสุทธิ์สูง (Ultrapure Water)

14) Listerine pocket pack® (Lot No. 0337LZ, Johnson & Johnson Healthcare Product Division of McNEIL-PPC, Inc.)

3.1.2 อุปกรณ์ และเครื่องมือ

1) เครื่องชั่งทศนิยม 3 ตำแหน่ง (Analytical balance, PG 403-S, Mettler-Toledo, Thailand)

2) ตู้อบลมร้อน (Hot air oven, Bed 115, WTC binder, Germany)

3) Disintegration apparatus (ZT 31, ERWEKA, Germany)

4) Dissolution apparatus (VK7000, Venkel, USA)

5) High performance liquid chromatrography (HPLC) instrument equipped with the following

1. Liquid chromatograph: LC-20AB, Shimadzu, Japan.
2. UV-VIS detector: PD-20A, Shimadzu, Japan.
3. Auto sampler: SIL-20A HT, Shimadzu, Japan.
4. C-18 column, 250 x 4.6 mm, 5 µm : Halo®, Advanced material technology, Inc, USA)

6) UV-visible spectrophotometer (UV-1601, Shimadzu, Japan)

7) Differential scanning calorimeter (DSC, DSC822, Mettler-Toledo, Thailand)

8) เครื่องวัดแรงดึงและความยืดหยุ่น (Universal testing machine, Shimadzu Model EZ-S, Japan)

9) แท่งแม่เหล็กกวนสาร (Magnetic stirrer, Fisher scientific, China)

10) เมมเบรน: เซลลูโลสเมมเบรน, ขนาดรูพรุน 12,000-14,000, เส้นผ่านศูนย์กลาง 15.9 mm, Membrane filtration products, Inc, USA)

11) เมมเบรนกรองตัวทำละลาย (แผ่นกรองเมมเบรนไนลอน, ขนาดรูพรุน 0.45 ไมโครเมตร , เส้นผ่านศูนย์กลาง 47 มิลลิเมตร)

12)หัวกรองกระบอกฉีดยา (หัวกรองไนลอน, ขนาดรูพรุน 0.45 ไมโครเมตร, เส้นผ่านศูนย์กลาง 13 มิลลิเมตร, Vertical)

13) บีกเกอร์

14) กระบอกตวงสาร

15) หลอดทดลอง

16) ปิเปตต์

17) ขวดวัดปริมาตร (Volumetric flask)

18) กระบอกฉีดยา

19) ฟอยล์

20) Parafilm

21)ถาดเทฟลอน

22)ไมโครมิเตอร์

3.2 การศึกษาการละลายเบื้องต้นของแผ่นฟิล์ม

เตรียมแผ่นฟิล์มจากพอลิเมอร์ 3 ชนิดคือ PVA HPMC และ HPC โดยเตรียมสารละลายพอลิเมอร์แต่ละชนิดในน้ำให้มีความเข้มข้นร้อยละ 6 โดยน้ำหนัก จากนั้นเทลงแม่พิมพ์และอบด้วยตู้อบลมร้อน ที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 15 ชั่วโมง เมื่อตัวทำละลายระเหยจนหมด ใช้คีมดึงแผ่นฟิล์มออกจากแม่พิมพ์ ตัดให้มีขนาด 2x2 เซนติเมตร นำไปทดสอบการละลายเบื้องต้น ด้วยเครื่อง disintegration apparatus เป็นเวลา 1 ชั่วโมง จดบันทึกเวลาที่แผ่นฟิล์มละลายหรือกร่อนหายไปจนหมด

3.3 การเตรียมตำรับแผ่นฟิล์ม

จากการศึกษาเบื้องต้น เลือกศึกษาพอลิเมอร์ 3 ชนิด คือ PVA, HPMC และ HPC โดยศึกษาแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากพอลิเมอร์เดี่ยว PVA, HPMC และ HPC และพอลิเมอร์ผสมระหว่าง PVA กับ HPMC และ PVA กับ HPC จำนวน 2 อัตราส่วนคือ 3:1 และ 2:2 และเลือกใช้กลีเซอรีน (g) เป็นพลาสติกไซเซอร์ร้อยละ 5 และ 10 ของน้ำหนักพอลิเมอร์ เพื่อช่วยให้แผ่นฟิล์มมีลักษณะผิวเรียบแข็งแรงและยืดหยุ่นได้ดี โดยรายละเอียดสรุปได้ดังตารางที่ 1 ตัวยาสำคัญของตำรับคือเอเซียติโคไซด์ร้อยละ 2 และสารสกัดว่านหางจระเข้ร้อยละ 5

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 3.1 แสดงสูตรตำรับของแผ่นฟิล์มที่ใช้ในการศึกษาในรูปสัดส่วนโดยน้ำหนัก

สูตรตำรับ		สัดส่วนโดยน้ำหนัก											
		PVA g5	PVA g10	HPMC g5	HPMC g10	PVA:HPMC 3:1 g5	PVA:HPMC 3:1 g10	PVA:HPMC 2:2 g5	PVA:HPMC 2:2 g10	PVA:HPC 3:1 g5	PVA:HPC 3:1 g10	PVA:HPC 2:2 g5	PVA:HPC 2:2 g10
เอเซียติโคไซด์	ตัวยาสำคัญ	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
สารสกัดว่านหางจระเข้	ตัวยาสำคัญ	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
PVA	สารก่อฟิล์ม	80	80	-	-	60	60	40	40	60	60	40	40
HPMC	สารก่อฟิล์ม	-	-	80	80	20	20	40	40	-	-	-	-
HPC	สารก่อฟิล์ม	-	-	-	-	-	-	-	-	20	20	40	40
กลีเซอรีน	พลาสติกไซเซอร์	4	8	4	8	4	8	4	8	4	8	4	8
แซคคารินโซเดียม	สารให้ความหวาน	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
น้ำมันเปปเปอร์มิ้นต์	สารแต่งกลิ่น	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
Brilliant blue	สารแต่งสี	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
เอทานอล	ตัวทำละลาย	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
น้ำบริสุทธิ์	ตัวทำละลาย	1253	1253	1253	1253	1253	1253	1253	1253	1253	1253	1253	1253

เตรียมสารละลายพอลิเมอร์ โดยแยกเตรียมสารละลายพอลิเมอร์แต่ละชนิดโดยใช้น้ำเป็นตัวทำละลายให้ได้ความเข้มข้นร้อยละ 6 จากนั้นนำสารละลายพอลิเมอร์ที่เตรียมได้ผสมตามอัตราส่วนของแต่ละสูตรตำรับ ให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส (Bianchi S.E. et al., 2011) ขณะปั่นผสมด้วยแท่งแม่เหล็กกวนสารที่อัตราเร็ว 700 รอบต่อนาที เป็นเวลา 30 นาที จากนั้นตั้งทิ้งไว้ให้อุณหภูมิลดลงเท่ากับอุณหภูมิห้อง เตรียมสารละลายสารสกัดว่านหางจระเข้ โดยผสมผงสารสกัดว่านหางจระเข้กับน้ำ จากนั้นนำไปปั่นเหวี่ยง 10,000 รอบต่อนาที เป็นเวลา 30 นาที และเก็บสารละลายใสด้านบนมาผสมกับสารละลายพอลิเมอร์ เติมน้ำมันเปเปอร์มิ้นต์, แซคคารินโซเดียม และกลีเซอรีนปริมาณตามสูตรตำรับ ปั่นผสมด้วยแท่งแม่เหล็กกวนสาร ที่อัตราเร็ว 700 รอบต่อนาที เป็นเวลา 15 นาที และเติมสารละลายเอเซียติโคไซด์ในเอทานอล ความเข้มข้นร้อยละ 0.44 ปั่นผสมต่อไปอีกประมาณ 10 นาทีตั้งทิ้งไว้จนฟองอากาศหายไปจนหมด เทสารผสมลงในแม่พิมพ์ที่เคลือบด้วยเทฟลอนและนำไปอบด้วยตู้อบลมร้อน ที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 15 ชั่วโมง เมื่อตัวทำละลายระเหยจนหมด ใช้คีมดึงแผ่นฟิล์มออกจากแม่พิมพ์

3.4 การทดสอบคุณลักษณะทางกายภาพและคุณสมบัติเชิงกล

3.4.1 ลักษณะทางกายภาพของแผ่นฟิล์ม

ศึกษาลักษณะทางกายภาพภายนอกของแผ่นฟิล์มที่สามารถสัมผัสและมองเห็นได้ด้วยตาเปล่า คือความใส ความเรียบ และความเป็นเนื้อเดียวกัน (Lodhi M. et al., 2013)

3.4.2 ความหนา

ศึกษาความหนาของแผ่นฟิล์มเพื่อพิจารณาถึงความสม่ำเสมอของการเตรียมแผ่นฟิล์ม โดยตัดแผ่นฟิล์มให้ได้ขนาด 2x2 เซนติเมตร จากนั้นสุ่มแผ่นฟิล์มตำรับละ 3 แผ่น วัดความหนาโดยใช้ไมโครมิเตอร์ โดยวัดที่ตำแหน่งต่างๆกันของแผ่นฟิล์ม 5 จุด คือมุม 4 ด้าน และตรงกลางของแผ่นฟิล์ม จากนั้นนำมาหาค่าเฉลี่ย (Bourtoom T., 2008) จากการศึกษาเบื้องต้นความหนาที่เหมาะสมจะอยู่ที่ประมาณ 10 ไมโครเมตร และควรควบคุมความหนาให้อยู่ในช่วงร้อยละ 85-115 ของความหนาที่เหมาะสม

3.4.3 น้ำหนัก

ศึกษาน้ำหนักของแผ่นฟิล์มเพื่อพิจารณาถึงความสม่ำเสมอของการเตรียมแผ่นฟิล์ม โดยตัดแผ่นฟิล์มให้ได้ขนาด 2x2 เซนติเมตร สุ่มแผ่นฟิล์มตำรับละ 3 แผ่น ไปชั่งน้ำหนัก แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ย

จากการศึกษาเบื้องต้นน้ำหนักที่เหมาะสมจะอยู่ที่ประมาณ 50 มิลลิกรัม โดยช่วงน้ำหนักยอมรับได้ควรอยู่ในช่วงร้อยละ 85-115 ของน้ำหนักที่เหมาะสม

3.4.4 ศึกษาความแข็งแรงและความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์ม

ศึกษาด้วยเครื่อง Universal testing machine (Shaw N.B. et al., 2002; Singh S. et al., 2008) โดยจะทำการทดสอบสูตรตำรับแผ่นฟิล์มที่ศึกษาทั้งหมด 12 สูตรตำรับและ Listerine pocket pack® ซึ่งเป็นแผ่นฟิล์มที่มีขายในท้องตลาดเพื่อเป็นข้อมูลเปรียบเทียบ ตัดแผ่นฟิล์มให้มีลักษณะเหมือนดัมเบล โดยตัดให้ส่วนคอดของดัมเบลมีความกว้าง 0.5 เซนติเมตร ยาว 2 เซนติเมตร จากนั้นยึดแผ่นฟิล์มไว้กับตัวยึดด้านบนและด้านล่าง ตั้งค่าให้เครื่องมือดึงแผ่นฟิล์มขึ้นด้วยอัตราเร็ว 100 มิลลิเมตรต่อนาทีจนกว่าแผ่นฟิล์มจะขาดออกจากกัน บันทึกแรงที่ใช้และความยาวก่อนและหลังทำการศึกษาของแผ่นฟิล์ม ทำซ้ำสามครั้งใน 1 สูตรตำรับ ค่า tensile strength elongation at break และ elastic modulus ได้จากการคำนวณตามสมการที่ 1, 2 และ 3 (Sadeghi F., Fereydoon M., and Ajji A., 2011)

ความแข็งแรงของแผ่นฟิล์ม (Tensile strength) (นิวตันต่อตารางมิลลิเมตร)

$$= \frac{\text{แรงที่ทำให้แผ่นฟิล์มขาดออกจากกัน (นิวตัน)}}{\text{พื้นที่หน้าตัดของแผ่นฟิล์ม (ตารางมิลลิเมตร)}} \quad \text{------►} \quad \text{สมการที่ 1}$$

ความสามารถในการยืดออกของแผ่นฟิล์ม (Elongation at break) (ร้อยละของตารางมิลลิเมตร)

$$= \frac{\text{ความยาวที่แผ่นฟิล์มยืดออก (มิลลิเมตร)} \times 100}{\text{ความยาวเริ่มต้นของแผ่นฟิล์ม}} \quad \text{------►} \quad \text{สมการที่ 2}$$

ความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์ม (Elastic modulus)

$$= \text{ความชันของกราฟ stress-strain} \quad \text{------►} \quad \text{สมการที่ 3}$$

3.4.5 ศึกษาความสามารถในการพองตัวของแผ่นฟิล์ม (Swelling index)

ตัดแผ่นฟิล์มให้มีขนาด 2x2 เซนติเมตร จากนั้นสุ่มแผ่นฟิล์มตำรับละ 3 แผ่น วางแผ่นฟิล์มลงบนฟอยล์ที่พับให้มีลักษณะเหมือนกระทง ชั่งน้ำหนักแผ่นฟิล์มรวมทั้งกระทงฟอยล์ทีละชุด จดบันทึกน้ำหนักเบื้องต้น จากนั้นวางลงบนจานเพาะเชื้อ ค่อยๆหยดน้ำลายเทียม ครั้งละ 20 ไมโครลิตร จนแผ่นฟิล์มพองตัวเต็มที่ และตั้งทิ้งไว้เป็นเวลา 2 ชั่วโมง เมื่อครบ 2 ชั่วโมง ซับน้ำลายเทียมส่วนเกินออกจากแผ่นฟิล์มด้วยกระดาษกรอง แล้วชั่งน้ำหนักแผ่นฟิล์มอีกครั้ง คำนวณ % Swelling index ตามสมการที่ 4

% Swelling Index

$$= \frac{(\text{น้ำหนักแผ่นฟิล์มเริ่มต้น} - \text{น้ำหนักแผ่นฟิล์มหลังการศึกษา}) \times 100}{\text{น้ำหนักแผ่นฟิล์มเริ่มต้น}} \quad \text{---▶ สมการที่ 4}$$

3.4.6 ศึกษาการเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้วของพอลิเมอร์ (Differential scanning calorimetry)

ศึกษา thermogram ของแผ่นฟิล์ม เพื่อศึกษาการเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้วของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA หรือ HPMC และสูตรผสมระหว่าง PVA กับ HPMC และ PVA กับ HPC และเติมกลีเซอรีนร้อยละ 5 และ 10 ในแต่ละสูตรตำรับ รวมทั้งหมด 12 สูตร โดยตั้งค่าให้ความร้อนเพิ่มขึ้นด้วยอัตรา 10 องศาเซลเซียส/นาที (Okamoto H. et al., 2001)

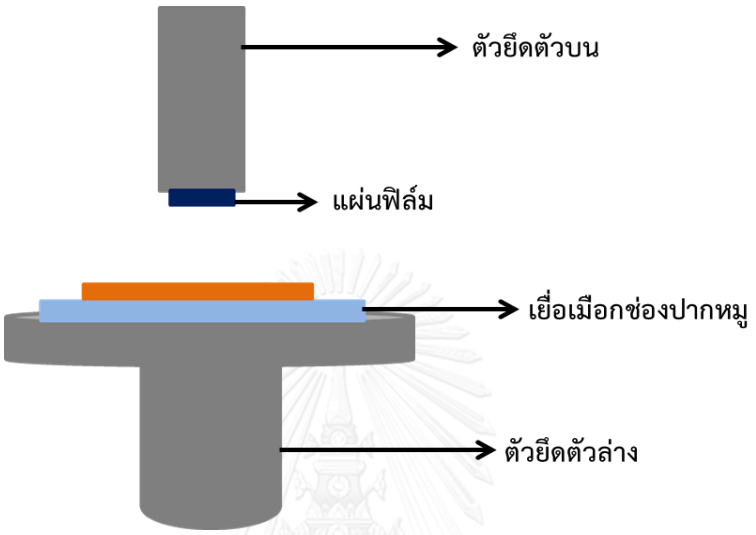
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

3.5 ศึกษาความสามารถในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์ม

3.5.1 ศึกษาแรงในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์มกับเยื่อเมือกช่องปาก (adhesion strength)

ศึกษาแรงในการทำให้แผ่นฟิล์มหลุดออกจากเยื่อเมือกช่องปากเพื่อทราบถึงแรงที่แผ่นฟิล์มสามารถยึดเกาะอยู่กับเยื่อเมือกช่องปากได้ ด้วยเครื่อง Universal testing machine โดยเริ่มจากเตรียมเยื่อเมือกช่องปากของหมู และเตรียมน้ำลายเทียมตามสูตรของเภสัชตำรับโรงพยาบาล (คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา, 2006) จากนั้นติดเยื่อเมือกช่องปากเข้ากับแผ่นกระจก แล้วยึดแผ่นกระจกไว้ที่ฐานอลูมิเนียมซึ่งเป็นตัวยึดด้านล่างของเครื่องมือ เมื่อเริ่มทำการศึกษาใช้กระดาษซับเยื่อเมือกช่องปากหมูให้แห้ง แล้วจึงหยดน้ำลายเทียม 1 หยด จากนั้นยึดแผ่นฟิล์มขนาด 2x2 เซนติเมตรไว้กับตัวยึดด้านบนด้วยเทปกาวสองหน้า ตั้งค่าเครื่องมือให้ตัวยึดด้านบนขยับลงมาจนแผ่นฟิล์มและเยื่อ

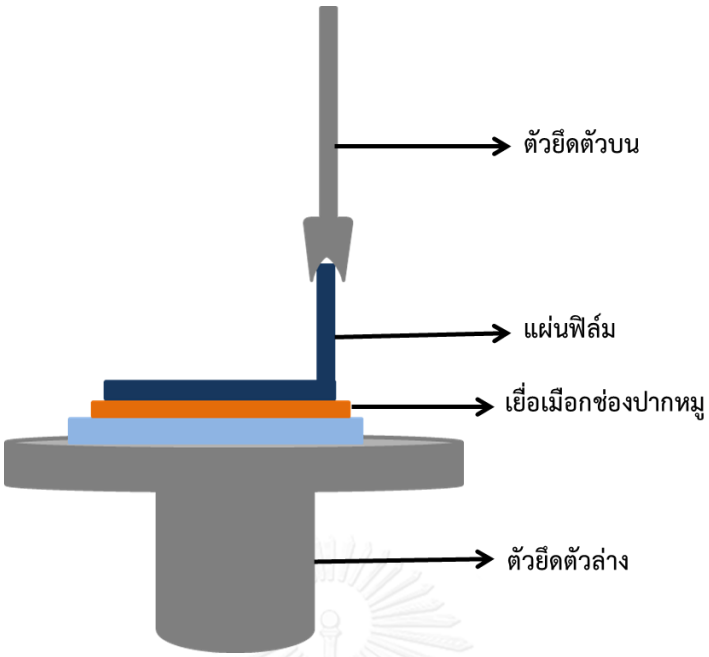
เมือกช่องปากแตะกันด้วยแรง 1 นิวตัน เป็นเวลา 10 วินาที จากนั้นตั้งค่าให้ตัวยึดด้านบนจะขยับขึ้นด้วยอัตราเร็ว 60 มิลลิเมตรต่อนาที จนแผ่นฟิล์มหลุดออกจากเยื่อเมือกช่องปาก และมีระยะห่าง 10 มิลลิเมตร (Peh K.K. and Wong C.F., 1999) จดบันทึกค่าแรงที่ได้ ทำซ้ำสามครั้งในหนึ่งสูตรตำรับ



รูปที่ 3.1 แสดงอุปกรณ์ในการทดสอบแรงในการยึดเกาะของเยื่อเมือกช่องปากด้วยเครื่อง universal testing machines

3.5.2 ศึกษาแรงในการทำให้แผ่นฟิล์มหลุดออกจากเยื่อเมือกช่องปากโดยการลอกออก (Peeling strength)

ศึกษาด้วยเครื่อง universal testing machine ยึดเยื่อเมือกช่องปากของหมูเข้ากับแผ่นกระจก แล้วจึงยึดแผ่นกระจกไว้ที่ฐานอลูมิเนียมซึ่งเป็นตัวยึดด้านล่างของเครื่องมือ เมื่อเริ่มทำการศึกษา ซับเยื่อเมือกช่องปากของหมูจนแห้ง จากจึงนั้นหยดน้ำลายเทียมลงบนเยื่อเมือกช่องช่องปากของหมู 1 หยด วางแผ่นฟิล์มขนาด 2x5 เซนติเมตร ให้ปลายข้างหนึ่งยาว 2 เซนติเมตรแตะลงบนเยื่อเมือกช่องปาก วางกระจกสไลด์ทับแผ่นฟิล์มแล้วจึงวางตุ้มน้ำหนัก 100 กรัมทับลงบนสไลด์อีกชั้นเป็นเวลา 10 วินาที พร้อมทั้งยึดปลายอีกด้านหนึ่งของแผ่นฟิล์มด้วยตัวยึดตัวบน จากนั้นตั้งค่าให้ตัวยึดตัวบนขยับขึ้นด้วยอัตราเร็ว 60 มิลลิเมตรต่อนาที จนกว่าแผ่นฟิล์มหลุดออกจากเยื่อเมือกช่องปากและมีระยะห่าง 10 มิลลิเมตร (Costa Idos S. et al., 2014) จดบันทึกค่าแรงที่ได้ ทำซ้ำสามครั้งในหนึ่งสูตรตำรับ



รูปที่ 3.2 แสดงอุปกรณ์ในการทดสอบแรงในการหลุดลอกออกของแผ่นฟิล์มด้วยเครื่อง universal testing machine

3.5.3 ศึกษาเวลาที่แผ่นฟิล์มสามารถยึดติดอยู่กับเยื่อเมือกช่องปาก (Residence time)

ศึกษาด้วยเครื่อง Dissolution apparatus type 2 (paddle) เริ่มจากการเตรียมเยื่อเมือกช่องปากของหมูยึดไว้กับแผ่นกระจกสไลด์โดยใช้พาราฟิล์มมัดส่วนบนและล่าง ซับเยื่อเมือกช่องปากของหมูจนแห้ง จากจึงนั้นหยดน้ำลายเทียมลงบนเยื่อเมือกช่อง 1 หยด วางแผ่นฟิล์มขนาด 2x2 เซนติเมตรลงบนเยื่อเมือกช่องปากที่เปียกด้วยน้ำลายเทียมเรียบร้อยแล้ว (Patel V.M., Prajapati B.G., and Patel M.M., 2007) ยึดกระจกสไลด์ที่เตรียมในขั้นต้นลงข้างๆโถแก้วด้วยกาวดินน้ำมัน เติมน้ำลายเทียมลงไปในโถแก้วจนครบ 900 มิลลิลิตร ตั้งค่าให้ใบพัด (paddle) หมุนด้วยอัตราเร็ว 50 รอบต่อนาที และควบคุมอุณหภูมิให้อยู่ที่ 37 ± 0.5 องศาเซลเซียส สังเกตและบันทึกเวลาเมื่อแผ่นฟิล์มหลุดออกจากเยื่อเมือกช่องปากหรือกร่อนหายไปจนหมด ทำซ้ำสามครั้งในหนึ่งสูตรตำรับ

3.6 การคัดเลือกสูตรตำรับเพื่อนำไปศึกษาต่อ

คัดเลือกแผ่นฟิล์มที่มีความใส เรียบเนียนเป็นเนื้อเดียวกัน ไม่เปราะขาดหรือได้รับความเสียหายได้ง่ายจากกระบวนการเตรียม มีความแข็งแรงและยืดหยุ่นได้ดี มีความสามารถในการยึดเกาะที่ดี

3.7 การวิเคราะห์หาปริมาณเอเซียติโคไซด์และอะซีแมนแนนในแผ่นฟิล์ม (Drug content)

3.7.1 การวิเคราะห์หาปริมาณเอเซียติโคไซด์

3.7.1.1 การสกัดเอเซียติโคไซด์ออกจากแผ่นฟิล์ม

วิธีทดสอบดัดแปลงจาก Semalty และคณะ ตัดแผ่นฟิล์มขนาด 2x2 เซนติเมตร สุ่มแผ่นฟิล์มมาตำรับละ 3 แผ่น จากนั้นนำแผ่นฟิล์มใส่ลงในหลอดทดลอง เติมเมทานอล ลงไป 2 มิลลิลิตร จากนั้นนำไปเขย่าเป็นเวลา 4 ชั่วโมง นำสารละลายที่ได้ไปกรองด้วยเมมเบรนที่มีรูพรุนขนาด 0.45 ไมโครเมตร แล้วจึงนำไปวิเคราะห์ (Semalty M. et al., 2008)

3.7.1.2 การตรวจสอบความถูกต้องของการวิเคราะห์เอเซียติโคไซด์

3.7.1.2.1 การวิเคราะห์ปริมาณเอเซียติโคไซด์ในแผ่นฟิล์ม ด้วย HPLC-UV โดยใช้คอลัมน์ Halo® (c18) 250x4.6 มิลลิเมตร Mobile phase ระบบ binary gradient ประกอบด้วยอะซิโตรไนไตลร์และน้ำบริสุทธิ์ขั้นสูง (Ultrapure water) โดยมีอัตราส่วนของ mobile phase ตามตารางที่ 3.1

ตารางที่ 3.1 แสดงอัตราส่วนของ mobile phase ของคอนดิชั่น HPLC

เวลา (นาที)	อะซิโตรไนไตลร์	น้ำบริสุทธิ์ขั้นสูง
0	30	70
12	100	0
15	30	70
30	30	70

อัตราเร็ว 1 มิลลิลิตรต่อนาที ปริมาตรของสารตัวอย่างที่ใช้ฉีดเพื่อวิเคราะห์ คือ 20 ไมโครลิตร เป็นเวลา 15 นาที และวัดด้วยเครื่องตรวจวัดค่าการดูดกลืนแสงของสาร (Ultraviolet detector) ที่ความยาวคลื่น 220 นาโนเมตร หาค่าเฉลี่ยของปริมาณเอเซียติโคไซด์ในแผ่นฟิล์มทั้ง 3 แผ่น

3.7.1.2.2 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์เอเซียติโคไซด์ (Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2), 2003)

ก) ความแม่นยำ (Accuracy)

เตรียมตัวอย่างสารละลายเอเซียติโคไซด์ในเมทานอล 3 ความเข้มข้น 2.50, 5.00 และ 10.00 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ทำการวิเคราะห์ซ้ำ ความเข้มข้นละ 3 ครั้ง จากนั้นนำมาคำนวณหา % recovery จากสมการดังนี้

% recovery = (ความเข้มข้นที่วิเคราะห์ได้/ความเข้มข้นที่เตรียมสารตัวอย่าง) x 100

ข) ความเที่ยงตรง (Precision)

a) Repeatability

เตรียมตัวอย่างสารละลายเอเซียติโคไซด์ในเมทานอล 3 ความเข้มข้น 2.50, 5.00 และ 10.00 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ทำการวิเคราะห์ซ้ำความเข้มข้นละ 3 ครั้ง ภายในวันเดียวกัน โดยในแต่ละความเข้มข้นจะต้องมี %RSD ของพื้นที่ใต้กราฟไม่เกิน 2%

b) Intermediate Precision

เตรียมตัวอย่างสารละลายเอเซียติโคไซด์ในเมทานอล 3 ความเข้มข้น 2.50, 5.00 และ 10.00 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ทำการวิเคราะห์ซ้ำ 3 วัน โดยในแต่ละความเข้มข้นจะต้องมี %RSD ของพื้นที่ใต้กราฟไม่เกิน 2%

ค) Linearity และ range

เตรียมตัวอย่างสารละลายเอเซียติโคไซด์ในเมทานอล 7 ความเข้มข้น ความเข้มข้น 2.5 5.0, 10.0, 30.0, 50.0, 80.0 และ 100.0 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ทำการวิเคราะห์ปริมาณ แล้วนำมาพล็อตกราฟ ค่า r^2 ไม่ควรน้อยกว่า 0.999

3.7.2 วิเคราะห์หาปริมาณอะซีแมนแนน

3.7.2.1 การสกัดอะซีแมนแนนออกจากแผ่นฟิล์ม

ตัดแผ่นฟิล์มขนาด 2x2 เซนติเมตร สุ่มแผ่นฟิล์มมาตำรับละ 3 แผ่น จากนั้นนำแผ่นฟิล์มใส่ลงในหลอดทดลอง เติมน้ำลงไป 2 มิลลิลิตร จากนั้นนำไปเขย่าเป็นเวลา 4 ชั่วโมง นำสารละลายที่ได้ไปกรองด้วยเมมเบรนที่มีรูพรุนขนาด 0.45 ไมโครเมตร แล้วจึงนำไปวิเคราะห์

3.7.2.2 การวิเคราะห์ปริมาณอะซีแมนแนนในแผ่นฟิล์ม

ด้วย colorimetric assay โดยเตรียมสารละลาย congo red ในน้ำ ให้มีความเข้มข้นร้อยละ 0.01 โดยน้ำหนัก ตวงให้มีปริมาณ 300 ไมโครลิตรลงในหลอดทดลอง และเตรียมสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ (Sodium hydroxide) 0.2 โมลาร์ ตวงให้มีปริมาณ 1.5 มิลลิลิตรลงในหลอดทดลอง ปั่นผสมด้วยเครื่องเขย่าสาร (vortex shaker) จากนั้นเติมสารละลายที่ได้จากขั้นข้อ 3.7.2.1 แรกลงในหลอดทดลอง 1.2 มิลลิลิตร ปั่นผสมเบาๆ และทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง 20 นาที จากนั้นนำไปวัดการดูดกลืนแสงแบบแสกนที่ 400-800 นาโนเมตรด้วยเครื่องวิเคราะห์การดูดกลืนแสง (UV-VIS spectrophotometer) คำนวณปริมาณของอะซีแมนแนนโดยการเปรียบเทียบกับ กราฟมาตรฐาน (standard curve) (Madan J., Sharma A.K., and Singh R., 2017) หาค่าเฉลี่ยของปริมาณอะซีแมนแนนในแผ่นฟิล์มทั้ง 3 แผ่น

3.8 การศึกษาการปลดปล่อยเอเซียติโคไซด์ออกจากแผ่นฟิล์ม (*In vitro* drug release)

สุ่มแผ่นฟิล์มตำรับละ 3 แผ่น โดยตัดแผ่นฟิล์มเป็นวงกลมให้มีเส้นผ่านศูนย์กลางขนาด 1.5 เซนติเมตรและชั่งน้ำหนักแผ่นฟิล์ม จากนั้นวางแผ่นฟิล์มลงบน donor ของ franz cell เมื่อเริ่มทำการศึกษา ควบคุมสภาวะให้คล้ายกับภายในช่องปาก โดยใช้ PBS pH 6.8 ผสม sodium lauryl sulfate ร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก เป็นสารละลายตัวกลาง ควบคุมอุณหภูมิให้อยู่ที่ 37 ± 0.5 องศาเซลเซียส และตั้งค่าให้แท่งแม่เหล็กกวนสารหมุนด้วยอัตราเร็ว 50 รอบต่อนาที (Okamoto H. et al., 2001; Castan H. et al., 2015) หยดสารละลายตัวกลางลงบนแผ่นฟิล์ม 300 ไมโครลิตร เก็บสารละลายตัวอย่างครั้งละ 0.5 มิลลิลิตร ที่เวลา 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 และ 360 นาที โดยทุกครั้งที่เก็บตัวอย่างสารละลายออกมาจะเติมสารละลายตัวกลางลงไปทดแทนในปริมาณที่เท่ากัน นำสารละลายตัวอย่างที่เก็บออกมาไปกรองด้วยเมมเบรนที่มีรูพรุนขนาด 0.45 ไมโครเมตร วิเคราะห์หาปริมาณเอเซียติโคไซด์ ตามวิธีข้อ 3.7.1.2.1 คำนวณหาความเข้มข้นสะสมของปริมาณเอเซียติโคไซด์ใน

แต่ละช่วงเวลาแล้วนำไปพร็อตกราฟร่วมกับเวลา ซึ่งมีค่าคงที่ของอัตราการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ คำนวณได้ตามสมการที่ 5

$$K_t = (Q_0-Q_t)/t \quad \text{---►} \quad \text{สมการที่ 5}$$

โดย K คือค่าคงที่, Q_0 คือ ความเข้มข้นเริ่มต้น โดยส่วนมากจะเท่ากับ 0, Q_t คือความเข้มข้นของตัวยาสำคัญในสารละลายตัวกลางที่เวลาหนึ่ง และ t คือเวลาที่ทำการทดสอบ (Dash S. et al., 2010) จากนั้นจึงนำค่าที่ได้ไปหารูปแบบการปลดปล่อยที่เหมาะสมต่อไป

3.9 ความคงตัวทางเคมีและกายภาพ

ทดสอบความคงตัวโดยใช้สภาวะเร่งตาม Association of Southeast Asian Nations Pharmaceutical Product Working Group (ASEAN PPWG) (Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2), 2003) โดยบรรจุแผ่นฟิล์มลงในซองที่ทำจากฟอยล์ และซีลปิดผนึกปากซองให้มิดชิด โดยเก็บจำนวน 12 แผ่นต่อ 1 สูตรตำรับ จากนั้นนำไปเก็บในตู้ที่ควบคุมอุณหภูมิและความชื้นอยู่ที่อุณหภูมิ 40 ± 2 องศาเซลเซียส ความชื้น 75 % RH ± 5% RH เป็นเวลา 6 เดือน แล้วจึงเก็บตัวอย่างแผ่นฟิล์มมาประเมิน ที่เวลา 0, 1, 3 และ 6 เดือน

การประเมินคุณลักษณะของแผ่นฟิล์มนั้นประกอบด้วย

3.9.1 การวิเคราะห์ปริมาณเอเซียติโคไซด์ในแผ่นฟิล์มตามวิธีข้อ 3.7.1.2.1

3.9.2 ลักษณะทางกายภาพ เช่น สี กลิ่น และลักษณะผิวของแผ่นฟิล์ม โดยประเมินจากลักษณะทางกายภาพที่มองเห็น

3.9.3 การศึกษาการปลดปล่อยเอเซียติโคไซด์ออกจากแผ่นฟิล์ม (*In vitro* drug release) ตามวิธีข้อ 3.8

3.9.4 ศึกษาความแข็งแรงและความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์ม ตามวิธีข้อ 3.4.4

3.9.5 ศึกษาแรงในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์มกับเยื่อเมือกช่องปาก (Adhesion strength) ตามวิธีข้อ 3.5.1

3.10 การประเมินผลทางสถิติ

เปรียบเทียบผลของชนิดและอัตราส่วนของพอลิเมอร์ด้วย One way ANOVA และประเมิน post hoc ด้วย Turkey's test และเปรียบเทียบผลของปริมาณกลีเซอรีน ด้วย Student's t-test และแสดงแถบความคลาดเคลื่อนโดย +/- ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 4

ผลการศึกษาและอภิปราย

4.1 การศึกษาการละลายของแผ่นฟิล์มเบื้องต้น

จากการศึกษาพบว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA ละลายได้ช้าที่สุด โดยเมื่อเวลาผ่านไป 1 ชั่วโมงแผ่นฟิล์มยังละลายไม่หมด ถัดมาเป็นแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPC ละลายกร่อนหายไปจนหมดที่เวลา 4.18 นาที และแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC ละลายกร่อนหายไปจนหมดที่เวลา 1.9 นาที จากผลการศึกษาจะเห็นว่า แผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA มีความสามารถในการละลายช้าที่สุด ซึ่งเป็นแผ่นฟิล์มที่มีคุณสมบัติเหมาะสมกับวัตถุประสงค์ของการศึกษาคือต้องการให้มีความสามารถยึดเกาะได้นานและละลายช้า เพื่อให้แผ่นฟิล์มค่อยๆปลดปล่อยตัวยาสำคัญได้เป็นเวลานานเท่าที่ต้องการ ดังนั้นในการศึกษาต่อไปนี้จึงใช้ PVA เป็นพอลิเมอร์หลัก โดยใช้สัดส่วนที่มากกว่าร้อยละ 50 เพื่อให้แผ่นฟิล์มมีคุณสมบัติเหมาะสมในการออกฤทธิ์เฉพาะที่ โดยจะทำการศึกษาแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากพอลิเมอร์เดี่ยวคือ PVA หรือ HPMC (เนื่องจาก HPC ไม่สามารถลอกออกจากแม่พิมพ์ได้จึงไม่ได้ใช้ในการศึกษาต่อไป) และแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากพอลิเมอร์ผสมโดยมี PVA เป็นหลักผสมกับ HPMC หรือ HPC ในอัตราส่วน 3:1 และ 2:2

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

4.2 การทดสอบคุณลักษณะทางกายภาพและเชิงกล

4.2.1 การทดสอบคุณลักษณะทางกายภาพ

พอลิเมอร์เดี่ยวทั้งสามชนิด (PVA, HPMC และ HPC) เมื่อนำมาเตรียมเป็นแผ่นฟิล์มพบว่าได้แผ่นฟิล์มที่มีลักษณะที่ดี มีความเรียบ ใส ยกเว้นแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC จะมีความขุ่นเล็กน้อย แผ่นฟิล์มที่เตรียมจากพอลิเมอร์เดี่ยวทั้งสามมีความสามารถในการลอกออกจากแม่พิมพ์แตกต่างกัน สูตรที่เตรียมจาก PVA หรือ HPMC สามารถลอกออกจากแม่พิมพ์ได้ง่าย แต่แผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPC ลอกออกจากแม่พิมพ์ได้ยาก ฉีกขาดง่าย ส่วนแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากพอลิเมอร์ผสมระหว่าง PVA และ HPMC ทั้งสองอัตราส่วน (3:1 และ 2:2) พบว่าได้แผ่นฟิล์มที่มีความเรียบ ไม่ฉีกขาดง่าย แต่แผ่นฟิล์ม PVA:HPMC 2:2 มีลักษณะขุ่น ส่วนแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA และ HPC ทั้งสองอัตราส่วน (3:1 และ 2:2) พบว่าได้แผ่นฟิล์มที่มีลักษณะที่ดี มีความเรียบ ใสและลอกออกจากแม่พิมพ์ได้ง่าย

4.2.2 ความหนาและน้ำหนัก

เมื่อพิจารณาจากเกณฑ์น้ำหนักของ The United States Pharmacopia 34 (The United States Pharmacopeia USP 34, 2011) ซึ่งกล่าวว่าแผ่นฟิล์มควรมีความหนาไม่ควรมากหรือน้อยไปกว่าร้อยละ 15 ของความหนาที่เหมาะสม ซึ่งจากการศึกษาเบื้องต้นพบว่า ความหนาที่เหมาะสมคือ 10 ไมโครเมตร ดังนั้น ความหนาที่ผ่านเกณฑ์จึงอยู่ในช่วง 8.5 – 11.5 ไมโครเมตร ในส่วนของน้ำหนักก็ควรจะมีน้ำหนักไม่มากหรือน้อยไปกว่าร้อยละ 15 ของน้ำหนักที่เหมาะสม จากการศึกษาเบื้องต้นพบว่าแผ่นฟิล์มควรจะมีน้ำหนักประมาณ 50 มิลลิกรัม ดังนั้นน้ำหนักที่ผ่านเกณฑ์จึงอยู่ในช่วง 42.50 – 57.5 มิลลิกรัม จึงกล่าวได้ว่าน้ำหนักและความหนาอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้ และกระบวนการผลิตสามารถเตรียมแผ่นฟิล์มให้มีคุณลักษณะไม่แตกต่างกันในแต่ละสูตรตำรับ

ตารางที่ 4.1 แสดงผลการศึกษาลักษณะทางกายภาพ

สูตรตำรับ		น้ำหนัก (มิลลิกรัม)	ความหนา (ไมโครเมตร)
PVA	g5	49.51 ± 0.80	10.00 ± 0.50
PVA	g10	49.15 ± 0.46	10.67 ± 0.29
HPMC	g5	51.64 ± 0.46	11.33 ± 2.89
HPMC	g10	51.77 ± 1.45	11.17 ± 0.58
PVA:HPMC 3:1	g5	49.76 ± 1.34	11.17 ± 0.29
PVA:HPMC 3:1	g10	49.23 ± 0.85	11.00 ± 0.50
PVA:HPMC 2:2	g5	50.88 ± 0.86	10.67 ± 0.58
PVA:HPMC 2:2	g10	51.3 ± 1.28	10.17 ± 0.29
PVA:HPC 3:1	g5	50.64 ± 0.89	10.67 ± 0.58
PVA:HPC 3:1	g10	51.33 ± 1.31	10.83 ±0.29
PVA:HPC 2:2	g5	51.52 ± 1.34	10.83± 0.29
PVA:HPC 2:2	g10	52.14 ± 1.87	10.50 ± 0.58

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

4.2.3 การศึกษาความแข็งแรงและความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์ม

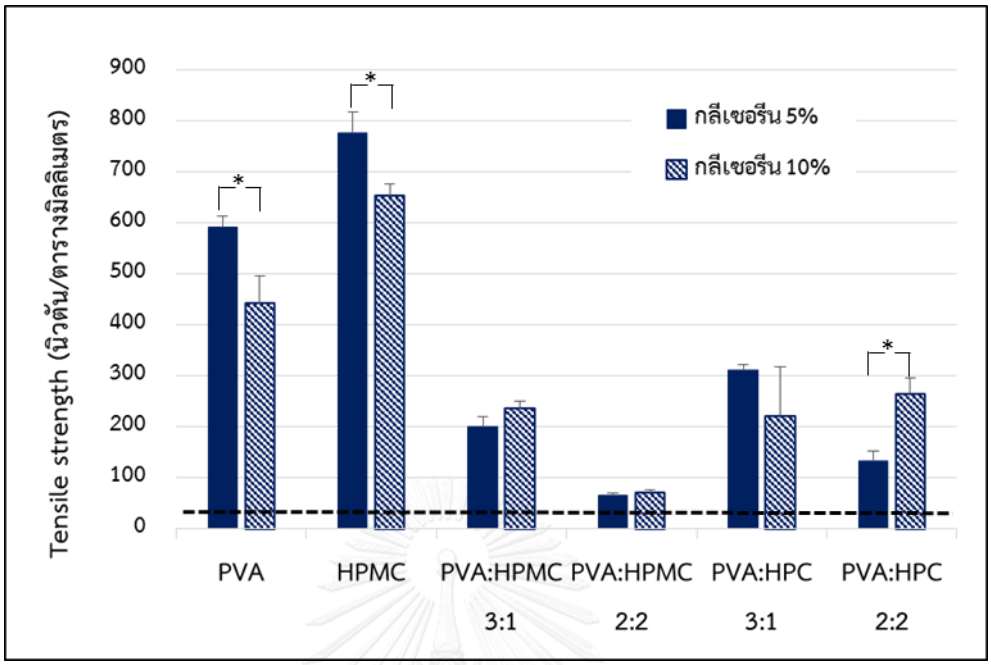
4.2.3.1 ค่าความแข็งแรงของแผ่นฟิล์ม (Tensile strength) คือแรงที่มากที่สุดที่ทำให้แผ่นฟิล์มขาดออกจากกัน หากมีค่ามากจะหมายถึงแผ่นฟิล์มมีความแข็งแรงมาก จากรูปที่ 4.1 แสดงให้เห็นว่า เมื่อเปรียบเทียบค่าความแข็งแรงของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากพอลิเมอร์เดี่ยว (PVA หรือ HPMC) พบว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC มีความแข็งแรงมากกว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.000 สำหรับทั้งกลีเซอรีน 5% และ 10%) และเมื่อเปรียบเทียบแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA หรือ HPMC เดี่ยวๆกับสูตรผสมระหว่าง PVA และ HPMC ทั้งสองอัตราส่วน (3:1 และ 2:2) พบว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC เดี่ยวๆ มีค่า tensile strength มากกว่าสูตรผสมทั้งสองอัตราส่วนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.000 สำหรับ (HPMC g5 และ PVA:HPMC 3:1 g5), (HPMC g10 และ PVA:HPMC 3:1 g10), (HPMC g5 และ PVA:HPMC 2:2 g5) และ (HPMC g10 และ PVA:HPMC 2:2 g10)) และแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA เดี่ยวๆก็มีความแข็งแรงมากกว่าสูตรผสมทั้งสองอัตราส่วน (3:1 และ 2:2) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (p-value = 0.000 สำหรับ (PVA g5 และPVA:HPMC 3:1 g5), (PVA g10 และ PVA:HPMC 3:1 g10), (PVA g5 และ PVA:HPMC 2:2 g5) และ (PVA g10 และPVA:HPMC 2:2 g10)) และเมื่อเปรียบเทียบแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA เดี่ยวๆกับแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากพอลิเมอร์ผสมระหว่าง PVA และ HPC พบว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA เดี่ยวๆมีความแข็งแรงมากกว่าสูตรผสมระหว่าง PVA และ HPC ทั้งสองอัตราส่วน (3:1 และ 2:2) จนพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.000 สำหรับ (PVA g5 และ PVA:HPMC 3:1 g5), (PVA g10 และ PVA:HPMC 3:1 g10), (PVA g5 และ PVA:HPMC 2:2 g5) และ (PVA g10 และ PVA:HPMC 2:2 g10)) จากผลการศึกษานี้จะเห็นได้ว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากพอลิเมอร์ผสมระหว่าง PVA กับ HPMC และ PVA กับ HPC มีค่า tensile strength น้อยกว่า แผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก พอลิเมอร์เดี่ยวๆ (PVA หรือ HPMC) ซึ่งอาจเกิดจากคุณสมบัติเฉพาะของพอลิเมอร์แต่ละชนิด เมื่อนำมาผสมกันจึงช่วยปรับคุณสมบัติให้ดีขึ้นได้เมื่อเทียบกับแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากพอลิเมอร์เดี่ยวๆ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Zivanovic และคณะ ในปี 2007 (Zivanovic S. et al., 2007)

เมื่อศึกษาผลของปริมาณกลีเซอรีนต่อความแข็งแรงของแผ่นฟิล์ม พบว่าในสูตรตำรับที่เตรียมจากพอลิเมอร์เดี่ยวๆคือ PVA หรือ HPMC นั้น เมื่อปริมาณกลีเซอรีนเพิ่มขึ้นมีผลให้ค่า tensile strength ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.030 และ 0.021 สำหรับแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA และ HPMC ตามลำดับ) ในส่วนของสูตรผสมพบว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากสูตรตำรับ

PVA:HPMC ทั้งสองอัตราส่วน (3:1 และ 2:2) และ PVA:HPC 2:2 พบว่ากลีเซอรีนที่มากขึ้นมีผลให้มี tensile strength มากขึ้นด้วย แต่มีเพียงสูตร PVA:HPC 2:2 เท่านั้น ที่มีค่า tensile strength แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.010) อย่างไรก็ตามเมื่อเพิ่มปริมาณกลีเซอรีนในสูตรตำรับ PVA:HPC 3:1 กลับพบว่าค่า tensile strength ลดลงแต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Bourtoom ในปี 2008 ที่พบว่าเมื่อเพิ่มปริมาณกลีเซอรีน ค่า tensile strength ลดลง (Bourtoom T., 2008) และอธิบายได้ว่าพลาสติกไซเซอร์เข้าไปแทรกภายในโมเลกุลของพอลิเมอร์ โดยไปแย่งจับกับสายโซ่ในโครงสร้างของพอลิเมอร์ ทำให้โมเลกุลของพอลิเมอร์จับกับอย่างหลวมๆมากขึ้น และส่งผลให้แผ่นฟิล์มมีความแข็งแรงลดลง

เนื่องจากในการศึกษาความแข็งแรงและความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มยังไม่มีค่าความแข็งแรงและความยืดหยุ่นที่แน่นอนที่สามารถบ่งบอกได้ว่าคุณสมบัติของแผ่นฟิล์มที่ดีควรมีค่าความแข็งแรงและความยืดหยุ่นเท่าไหร่ ดังนั้นจึงได้มีการศึกษาเปรียบเทียบความแข็งแรงและความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มกับ Listerine pocket packs® ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด เพื่อเปรียบเทียบแผ่นฟิล์มในการศึกษานี้ว่า มีความแข็งแรงเพียงพอต่อการขนส่งและการหยิบใช้ของผู้ป่วยหรือไม่ โดยพบว่า Listerine pocket packs® มีค่าความแข็งแรงของแผ่นฟิล์ม (tensile strength) อยู่ที่ 228±18.45 นิวตัน ซึ่งมีค่า tensile strength สูงกว่าสูตรผสมระหว่าง PVA:HPMC 2:2 เพียงสูตรเดียว แต่เมื่อเปรียบเทียบกับสูตรอื่นๆอีก 10 สูตรนั้นพบว่า Listerine pocket packs® มีความแข็งแรงน้อยกว่า จึงบอกได้ว่าแผ่นฟิล์มที่ทำการศึกษาในครั้งนี้มีความแข็งแรงมากกว่าแผ่นฟิล์มที่มีในท้องตลาด

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University



รูปที่ 4.1 แสดงผลการศึกษาความแข็งแรงของแผ่นฟิล์ม (tensile strength)

(**---** แสดงค่า tensile strength ของ Listerine pocket packs®)

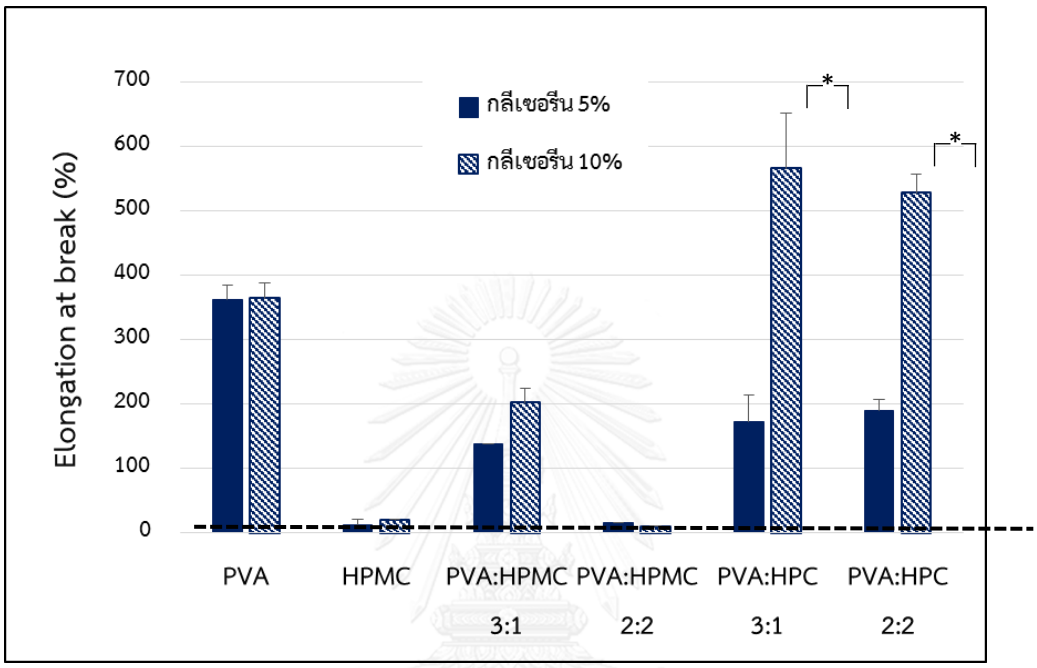
* แสดงถึงนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.05)

4.2.3.2 ในส่วนของ % elongation at break ซึ่งแสดงผลการศึกษาในรูปที่ 4.2 ได้แสดงถึงความสามารถในการยืดออกของแผ่นฟิล์ม โดยหากแผ่นฟิล์มมี % elongation at break มากจะมีความสามารถในการยืดออกมาก เมื่อเปรียบเทียบแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากพอลิเมอร์เดี่ยวๆจะพบว่า PVA มี % elongation at break มากกว่า HPMC จนพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.000 สำหรับทั้งกลีเซอรีน 5% และ 10%) และเมื่อเปรียบเทียบ PVA และ HPMC เดี่ยวๆกับสูตรผสมระหว่าง PVA และ HPMC ทั้งสองอัตราส่วน (3:1 และ 2:2) พบว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC เดี่ยวๆ มี % elongation at break น้อยกว่าสูตรผสมระหว่าง PVA และ HPMC แต่พบว่ามีเพียงสูตร PVA:HPMC 3:1 เท่านั้น ที่มี % elongation at break มากกว่า HPMC เดี่ยวๆ จนพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.000 สำหรับ (HPMC g5 และ PVA:HPMC 3:1 g5) และ (HPMC g10 และ PVA:HPMC 3:1 g10)) ส่วนแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA เดี่ยวๆ พบว่ามี % elongation at break มากกว่าสูตรผสมระหว่าง PVA และ HPMC ทั้งสอง

อัตราส่วน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.000 สำหรับ (PVA g5 และ PVA:HPMC 3:1 g5), (PVA g10 และ PVA:HPMC 3:1 g10), (PVA g5 และ PVA:HPMC 2:2 g5) และ(PVA g10 และ PVA:HPMC 2:2 g10)) เมื่อเปรียบเทียบแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA เดี่ยวๆ กับสูตรผสมระหว่าง PVA และ HPC พบว่าสูตร PVA:HPC 3:1 g10 และ PVA:HPC 2:2 g10 เท่านั้นที่มี % elongation at break มากกว่า PVA g10 จนพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.000 สำหรับ PVA:HPC 3:1 g10 และ PVA:HPC 2:2 g10) ส่วนสูตร PVA:HPC 3:1 g5 และ PVA:HPC 2:2 g5 พบว่ามี % elongation at break น้อยกว่าสูตร PVA g5 แต่ไม่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และจากผลการศึกษาจะเห็นว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC มี % elongation at break หรือความสามารถในการยืดออกต่ำกว่าทุกๆสูตรตำรับ แต่แผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA เดี่ยวๆมีความสามารถในการยืดออกสูง ด้วยคุณสมบัติเฉพาะของพอลิเมอร์แต่ละชนิดที่มีความแตกต่างกัน เมื่อนำมาเตรียมแผ่นฟิล์มในลักษณะของพอลิเมอร์ผสมระหว่าง HPMC และ PVA ทำให้แผ่นฟิล์มที่ได้มีความสามารถในการยืดออกมากกว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC เดี่ยวๆ จึงอาจกล่าวได้ว่า PVA ช่วยเพิ่มคุณสมบัติในการยืดออกของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC ได้ และเมื่อพิจารณาแผ่นฟิล์มสูตร PVA:HPC 3:1 g10 และ PVA:HPC 2:2 g10 พบว่าได้แผ่นฟิล์มที่มีความสามารถในการยืดออกสูงมากกว่า PVA เดี่ยวๆ แม้ว่าในขั้นตอนการเตรียมนั้นจะพบว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPC เดี่ยวๆฉีดขาดง่ายจนไม่สามารถลอกออกจากแม่พิมพ์เป็นแผ่นได้ แต่เมื่อนำมาผสมกับ PVA กลับได้แผ่นฟิล์มที่มีความสามารถในการยืดออกที่สูงมาก เมื่อพิจารณาปริมาณกลีเซอรีนที่ส่งผลต่อ % elongation at break พบว่าสูตรตำรับ PVA, HPMC, PVA:HPMC 3:1, PVA:HPC 3:1 และ PVA:HPC 2:2 ที่เมื่อปริมาณกลีเซอรีนเพิ่มขึ้นทำให้แผ่นฟิล์มมี %elongation at break มากขึ้น แต่พบว่ามีเพียงสูตร PVA:HPC 3:1 และ PVA:HPC 2:2 เท่านั้นที่ปริมาณกลีเซอรีนส่งผลให้มี %Elongation at break ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.000 สำหรับ PVA:HPC 3:1 และ PVA:HPC 2:2)

ในทางทฤษฎีนั้นพลาสติกไซเซอร์จะช่วยลดแรงยึดเหนี่ยวภายในโมเลกุลของพอลิเมอร์โดยเข้าไปแทรกอยู่ระหว่างสายพอลิเมอร์ทำให้สายของพอลิเมอร์คลายตัว และส่งผลให้แผ่นฟิล์มมีความสามารถในการยืดออกเพิ่มมากขึ้น (Bourtoom T., 2008) ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Okeke และ Boateng ในปี 2016 ซึ่งแสดงให้เห็นว่าเมื่อปริมาณกลีเซอรินเพิ่มขึ้นความสามารถในการยืดออกของแผ่นฟิล์มเพิ่มมากขึ้นอย่างสอดคล้องกัน (Okeke O.C. and Boateng J.S., 2016)

เมื่อพิจารณาเปรียบเทียบผลการศึกษาความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มกับ Listerine pocket packs® พบว่า Listerine pocket packs® มีค่า %elongation at break 4.79±0.23 % ซึ่งมีค่าต่ำกว่าแผ่นฟิล์มทุกตำรับที่ทำการศึกษา จึงกล่าวได้ว่าแผ่นฟิล์มที่ทำการศึกษาทุกตำรับมีความสามารถในการยืดออกมากกว่าและมีคุณสมบัติเชิงกลที่ดีกว่าแผ่นฟิล์มที่วางขายในท้องตลาด



รูปที่ 4.2 แสดงถึงความสามารถในการยืดออกของแผ่นฟิล์ม (Elongation at break)

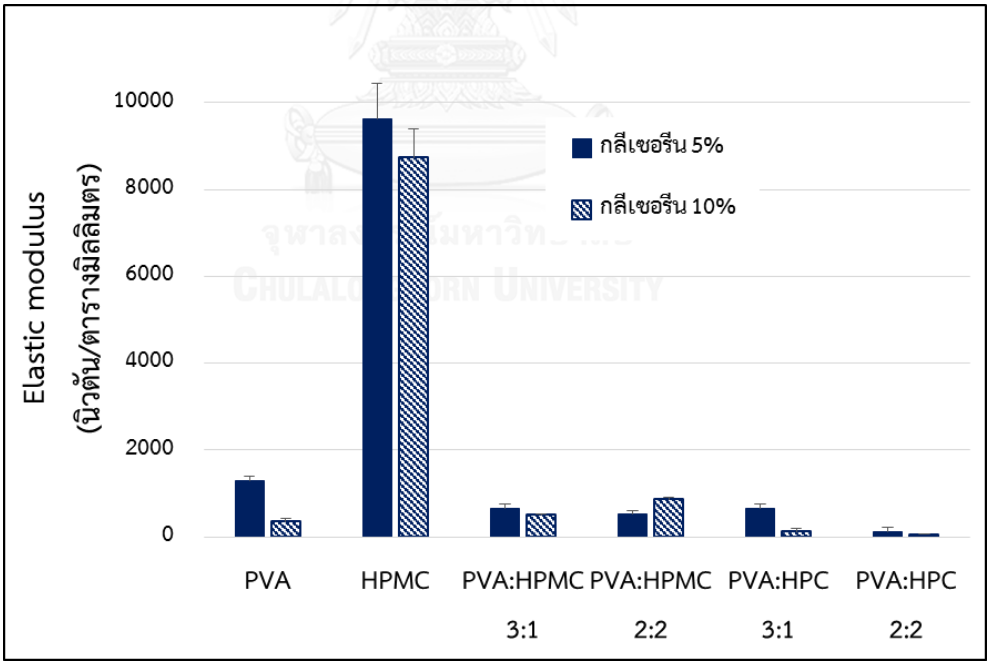
(**---** แสดงค่า % Elongation at break ของ Listerine pocket packs®)

* แสดงถึงนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.050)

elastic modulus เป็นค่าที่แสดงความยืดหยุ่นของวัสดุ ซึ่งคำนวณได้จากความชันของกราฟ stress-strain โดยในวัสดุแต่ละชนิดจะมีค่า elastic modulus แตกต่างกัน และค่า elastic modulus จะตรงข้ามกับผลของ elongation at break กล่าวคือหากมีค่า elastic modulus มากจะมีความสามารถในการยืดหยุ่นต่ำ จากรูปที่ 4.3 แสดงให้เห็นว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC มีค่า elastic modulus มากกว่า แผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.000 สำหรับทั้งกลีเซอรีน 5% และ 10%) แต่หากเปรียบเทียบแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC เดี่ยวๆ กับสูตรผสมระหว่าง PVA และ HPMC ทั้งสองอัตราส่วน (3:1 และ 2:2) พบว่าสูตรผสมมีค่า elastic modulus น้อยกว่าสูตรเดี่ยวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.000 สำหรับ (HPMC ร5 และ

PVA:HPMC 3:1 g5), (PVA g10 และ PVA:HPMC 3:1 g10), (PVA g5 และ PVA:HPMC 2:2 g5) และ (PVA g10 และ PVA:HPMC 2:2 g10)) และเมื่อเปรียบเทียบค่า elastic modulus ของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA กับสูตรผสมระหว่าง PVA และ HPMC จะพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อเปรียบเทียบแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA เดี่ยวๆกับสูตรผสมระหว่าง PVA และ HPC จะพบว่าสูตรผสมทั้งสองอัตราส่วน (3:1 และ 2:2) มีค่า elastic modulus น้อยกว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA เดี่ยวๆ แต่มีเพียงสูตรผสมระหว่าง PVA:HPC 2:2 g5 เท่านั้นที่มีค่า elastic modulus น้อยกว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA g5 จนพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.007)

ในทุกสูตรตำรับจะพบว่าปริมาณกลีเซอรีนที่มากขึ้น ทำให้มีค่า elastic modulus ลดลง ยกเว้นแต่แผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA และ HPMC ในอัตราส่วน 2:2 เท่านั้นที่ปริมาณกลีเซอรีนที่มากกว่า ทำให้มีค่า elastic modulus มากขึ้น แต่ก็ไม่มีสูตรใดเลยที่กลีเซอรีนมีผลจนพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



รูปที่ 4.3 แสดงค่า Elastic modulus ของแผ่นฟิล์ม

* แสดงถึงนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.050)

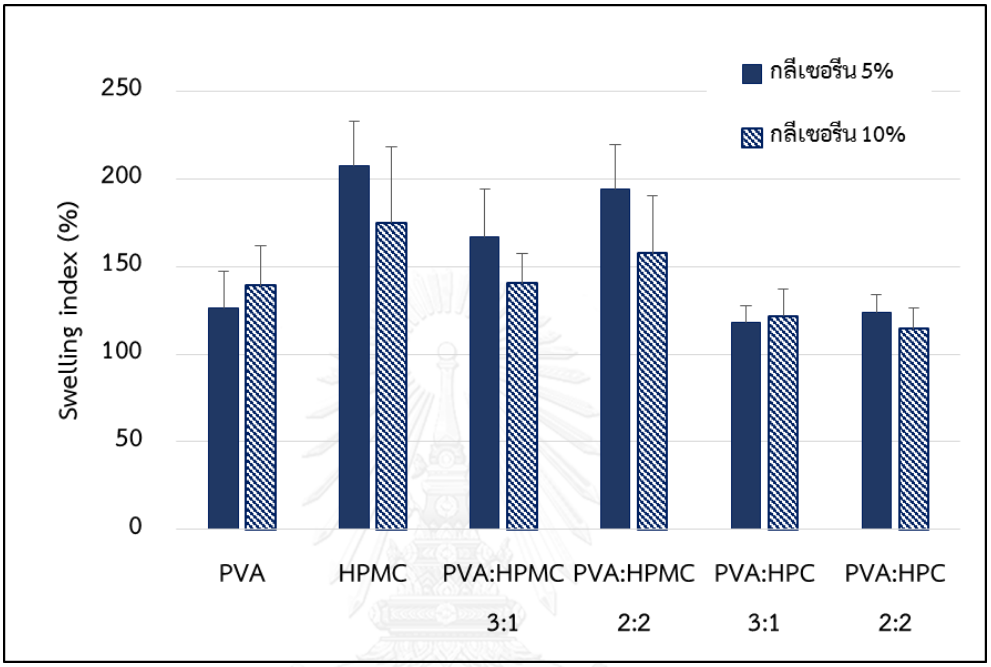
จากผลการศึกษาในครั้งนี้จะสังเกตได้ว่าแผ่นฟิล์มที่มีค่า tensile strength สูงมักจะมีค่า % elongation at break ต่ำ ซึ่งผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Okeke และ Boateng ในปี 2016 ที่พบว่าค่า tensile strength และ % elongation at break มีความสัมพันธ์แบบแปรผกผันกัน (Okeke O.C. and Boateng J.S., 2016) เนื่องจากการใช้งานแผ่นฟิล์มมีความจำเป็นต้องสัมผัสแผ่นฟิล์ม จับ แปะลงบริเวณแผล นอกจากนี้การเก็บหรือการขนส่งก็จำเป็นต้องมีแรงต่อแผ่นฟิล์ม ดังนั้นแผ่นฟิล์มที่ดีควรจะมีทั้งความแข็งแรงและยืดหยุ่น (Bahri-Najafi R. et al., 2014) กล่าวคือควรมีค่า tensile strength ปานกลางและมีค่า Elongation at break สูง

4.2.4 ความสามารถในการพองตัวของแผ่นฟิล์ม (Swelling index)

ความสามารถในการพองตัวของแผ่นฟิล์ม สามารถนำมาใช้ทำนายความสามารถในการยึดเกาะระหว่างแผ่นฟิล์มที่ชอบน้ำกับเยื่อเมือกช่องปากได้ โดยพบว่าความสามารถในการพองตัวของแผ่นฟิล์มจะส่งผลต่อระยะแรกของการยึดเกาะนั่นคือระยะสัมผัส (Contact stage) เมื่อแผ่นฟิล์มพองตัวมากขึ้นการสัมผัสเยื่อเมือกก็จะทำได้ดีขึ้น ส่งผลให้มีแรงในการยึดเกาะมากขึ้น (Patel N. et al., 2016) จากรูปที่ 4.4 แสดงให้เห็นว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC เดี่ยวๆนั้น มีความสามารถในการพองตัวมากกว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA เดี่ยวๆ แต่พบว่าแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อเปรียบเทียบแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA เดี่ยวๆ และสูตรผสมระหว่าง PVA และ HPMC พบว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากสูตรผสมระหว่าง PVA และ HPMC ทั้งสองอัตราส่วน (3:1 และ 2:2) มีความสามารถในการพองตัวมากกว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA เดี่ยวๆ แต่ก็พบว่าแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งผลการศึกษานี้สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Patel และคณะ ในปี 2016 ที่พบว่าแผ่นฟิล์มที่มีส่วนประกอบของ HPMC จะมีความสามารถในการพองตัวมากที่สุด ซึ่งมากกว่า PVA และ HPC (Patel N. et al., 2016) เกิดจาก HPMC เป็นพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำมาก และมีกลุ่มของ hydroxyl ขนาดใหญ่จึงสามารถดูดซับน้ำไว้ภายในโครงสร้างของพอลิเมอร์ได้ดี (Kumria R. et al., 2014; Castan H. et al., 2015) และเมื่อเปรียบเทียบแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA เดี่ยวๆ กับแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากสูตรตำรับผสมระหว่าง PVA และ HPC พบว่าสูตรผสมระหว่าง PVA และ HPC ทั้งสองอัตราส่วน (3:1 และ 2:2) มีความสามารถในการพองตัวมากกว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA เดี่ยวๆ แต่ก็พบว่าแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อพิจารณาผลของกลีเซอรีนในสูตรตำรับ PVA พบว่า มีค่า % swelling index มากขึ้นเมื่อปริมาณกลีเซอรีนเพิ่มขึ้น แต่สูตรที่มี HPMC เป็นส่วนประกอบทั้งสูตรเดี่ยว (HPMC) สูตรผสม (PVA:HPMC 3:1 และ 2:2) พบว่าเมื่อปริมาณกลีเซอรีนเพิ่มขึ้น แผ่นฟิล์มมี % swelling index ลดลง

และสูตรผสมระหว่าง PVA และ HPC ทั้งสองอัตราส่วน (3:1 และ 2:2) ก็พบว่ามี % swelling index ลดลงเช่นกัน แต่พบว่าแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งเกิดจากกลีเซอรีนมีคุณสมบัติดูดความชื้นจึงทำให้ช่วยเพิ่มความสามารถในการพองตัวของแผ่นฟิล์มได้ (Hagesaether E. and Sande S.A., 2008)



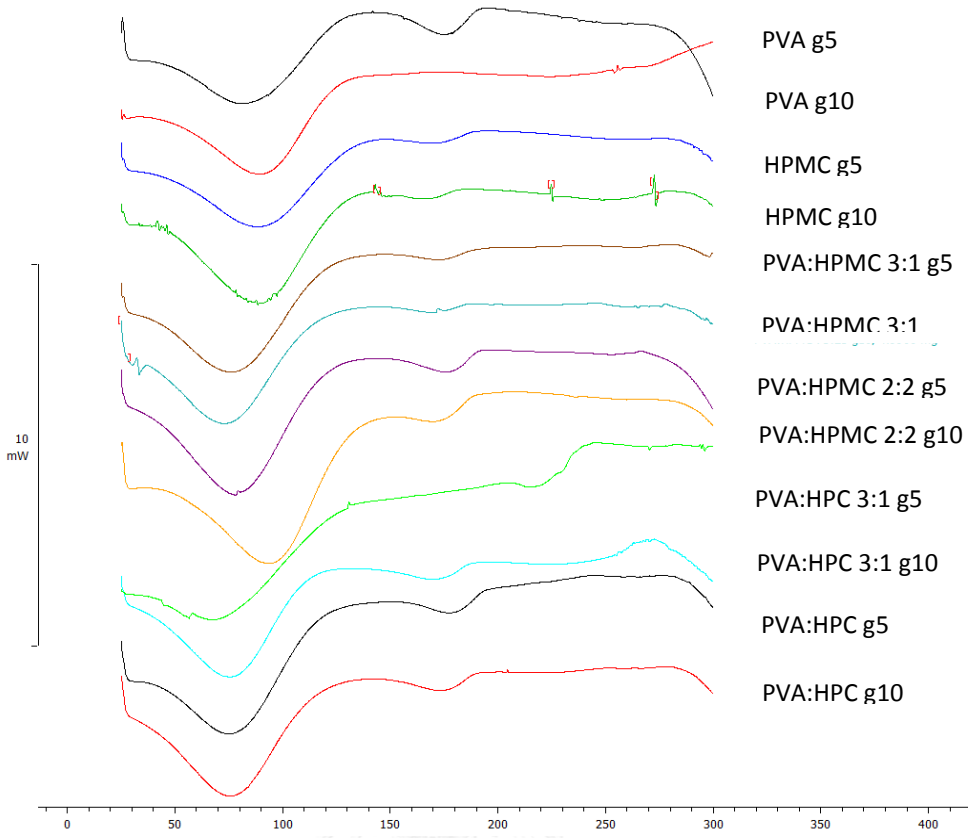
รูปที่ 4.4 แสดงความสามารถในการพองตัวของแผ่นฟิล์ม (Swelling index)

* แสดงถึงนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.050)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

4.2.5 การศึกษาอุณหภูมิการเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้วของแผ่นฟิล์ม (DSC)

อุณหภูมิการเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้ว (Glass transition temperature; Tg) เป็นอุณหภูมิที่ทำให้สารเปลี่ยนสถานะจากของแข็งคล้ายแก้ว (glassy) เป็นลักษณะคล้ายยาง (rubbery) (El-Zaher N.A. and Osiris W.G., 2005) ซึ่งค่า Tg จะสามารถบอกถึงคุณลักษณะของแผ่นฟิล์ม เช่น ความยืดหยุ่นได้ โดยหากแผ่นฟิล์มมีค่า Tg ต่ำ จะมีความยืดหยุ่นมากกว่าแผ่นฟิล์มที่มีค่า Tg สูง



รูปที่ 4.5 แสดง thermogram ของแผ่นฟิล์มในสูตรตำรับต่างๆ

จากรูปที่ 4.5 แสดง Thermogram ของแผ่นฟิล์มแต่ละสูตรตำรับนำมาพิจารณาร่วมกับตารางที่ 4.2 เพื่อเปรียบเทียบค่า Tg ของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากพอลิเมอร์เดี่ยวๆทั้งสองชนิดคือ PVA และ HPMC จะพบว่าค่า Tg ของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA เดี่ยวๆ ต่ำกว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC เดี่ยวๆ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ El-Zaher ในปี 2005 และเมื่อพิจารณาแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากสูตรผสมระหว่าง PVA และ HPMC จะพบว่า Tg ของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA และ HPMC ในอัตราส่วน 3:1 มีค่า Tg ต่ำกว่า PVA และ HPMC ที่อัตราส่วน 2:2 นั่นอาจเป็นเพราะว่า HPMC เดี่ยวๆ มีค่า Tg สูง (McPhillips H. et al., 1999) เมื่อผสมกับ PVA ที่มีค่า Tg ต่ำกว่าทำให้สูตรผสมมีค่า Tg ลดลง เมื่อพิจารณาเปรียบเทียบสูตรผสมระหว่าง PVA และ HPC จะพบว่าค่า Tg ไม่ได้แตกต่างจากแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA เดี่ยวๆ อาจเนื่องจาก PVA และ HPC มี Tg ใกล้เคียงกัน ตามการศึกษาก่อนหน้าที่รายงานว่า PVA มีค่า Tg อยู่ประมาณ 63.21 องศาเซลเซียส (El-Zaher N.A. and Osiris W.G., 2005) และ HPC มีค่า Tg อยู่ประมาณ 55.80 องศาเซลเซียส (El-Zaher N.A. and Osiris W.G., 2005) เมื่อนำมาผสมกันจึงไม่ทำให้ค่า Tg เปลี่ยนไปมาก

และเมื่อศึกษาคุณสมบัติของกลีเซอรีนซึ่งทำหน้าที่เป็นพลาสติกไซเซอร์ พบว่าในสูตรตำรับที่ใช้สารก่อฟิล์มชนิดเดียวกัน เมื่อปริมาณกลีเซอรีนเพิ่มขึ้นจะทำให้มีค่า Tg ลดลง ซึ่งอธิบายได้ตามการศึกษาของ Pouplin และคณะ ที่กล่าวว่า พลาสติกไซเซอร์จะไปสร้างพันธะกับพอลิเมอร์ ทำให้สายโซ่ของพอลิเมอร์จับกันเองได้น้อยลง ค่า Tg จึงลดลง (Pouplin M., Redl A., and Gontard N., 1999)

จากผลการศึกษาในส่วนนี้จะเห็นได้ว่าการเลือกชนิดของพอลิเมอร์และปริมาณพลาสติกไซเซอร์มีส่วนสำคัญที่ส่งผลต่อค่า Tg ของแผ่นฟิล์ม โดยสัดส่วนของพอลิเมอร์และปริมาณของพลาสติกไซเซอร์สามารถช่วยปรับปรุงค่า Tg ให้ลดลงได้ ซึ่งส่งผลต่อคุณสมบัติความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มได้ โดยจากการศึกษาพบว่าแผ่นฟิล์มที่มีค่า Tg ต่ำจะมีลักษณะยืดหยุ่นได้มาก กล่าวคือมีค่า elongation at break สูง ซึ่งเป็นคุณลักษณะที่ต้องการ

ตารางที่ 4.2 แสดงอุณหภูมิการเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้วของแผ่นฟิล์มสูตรตำรับต่างๆ

สูตรตำรับ	ค่า Tg (องศาเซลเซียส)
ผลการศึกษา	
PVA g5	104
PVA g10	102
HPMC g5	112
HPMC g10	109
PVA:HPMC 3:1 g5	102
PVA:HPMC 3:1 g10	98
PVA:HPMC 2:2 g5	116
PVA:HPMC 2:2 g10	106
PVA:HPC 3:1 g5	96
PVA:HPC 3:1 g10	94
PVA:HPC 2:2 g5	97
PVA:HPC 2:2 g10	94

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สูตรตำรับ	ค่า Tg (องศาเซลเซียส)
การทบทวนวรรณกรรม	
PVA (El-Zaher N.A. and Osiris W.G., 2005)	64
HPMC (McPhillips H. et al., 1999)	162
HPC (El-Zaher N.A. and Osiris W.G., 2005)	56

4.3 การศึกษาความสามารถในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์ม

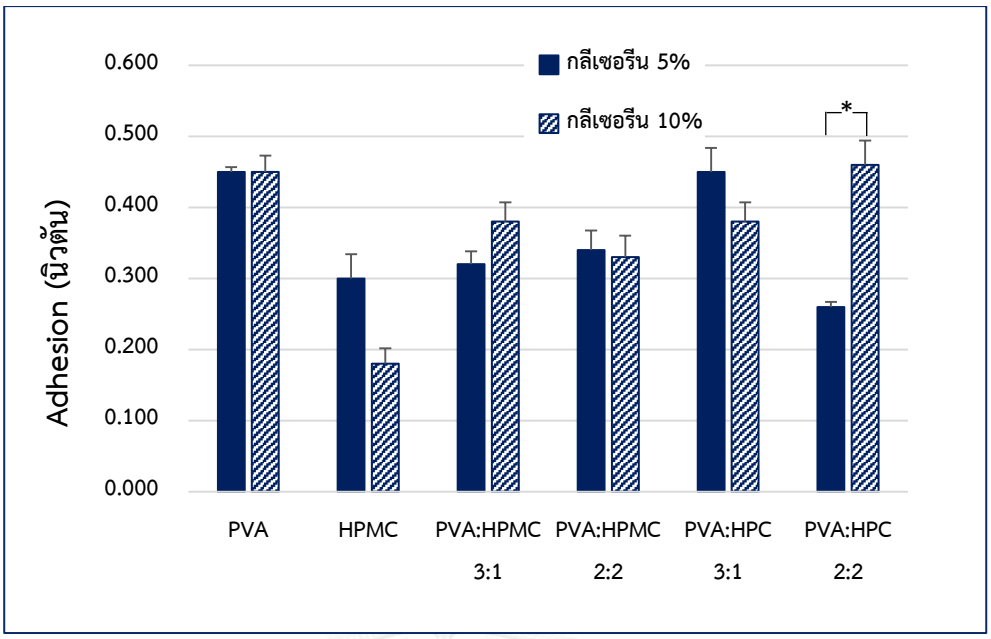
4.3.1 การศึกษาแรงในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์มบนเยื่อเมือก

การศึกษาแรงที่แผ่นฟิล์มยึดเกาะอยู่กับเยื่อเมือกช่องปากหมู แสดงผลการศึกษาดังรูปที่ 4.6 พบว่าในแต่ละสูตรตำรับมีความแตกต่างกัน เมื่อเปรียบเทียบแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากพอลิเมอร์เดี่ยวๆ (PVA และ HPMC) พบว่า PVA มีแรงในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์มบนเยื่อเมือกมากกว่า HPMC โดยเฉพาะในสูตรตำรับกลีเซอรีน 5% พบว่ามีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.025) และเมื่อพิจารณาเปรียบเทียบแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA หรือ HPMC เดี่ยวๆ กับสูตรผสมระหว่าง PVA และ HPMC พบว่าสูตรผสมที่เตรียมจาก PVA และ HPMC ทั้งสองอัตราส่วน (3:1 และ 2:2) มีแรงในการยึดเกาะมากกว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากพอลิเมอร์เดี่ยวๆทั้งสองชนิด โดยพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA เดี่ยวๆ (p-value = 0.000, 0.001 และ 0.000 สำหรับ (PVA g5 และ PVA:HPMC 2:2 g5), (PVA g10 และ PVA:HPMC 3:1 g10) และ (PVA g10 และ PVA:HPMC 2:2 g10) ตามลำดับ) ส่วนสูตรผสมระหว่าง PVA และ HPC นั้นพบว่ามีแรงยึดเกาะเยื่อเมือกต่ำกว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA เดี่ยวๆ โดยเฉพาะ สูตร PVA:HPC 2:2 g5 ที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.060) ยกเว้นแต่เพียงสูตร PVA:HPC 2:2 g10 เท่านั้น ที่มีค่ามากกว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA เดี่ยวๆ และพบว่าสูตรนี้มีแรงในการยึดเกาะแผ่นฟิล์มสูงสุดอีกด้วย

การยึดเกาะเยื่อเมือกของแผ่นฟิล์มจากพอลิเมอร์ เกิดเมื่อพอลิเมอร์ดูดซับน้ำเข้าไปและเกิดการพองตัว เมื่อพอลิเมอร์พองตัวจะเผยส่วนโครงสร้างที่จะสามารถเกิดแรงยึดเกาะกับเยื่อเมือกช่องปากออกมา ในกลุ่มพอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติชอบน้ำเช่น HPMC จะมี hydroxyl เป็นส่วนประกอบ เมื่อ

เกิดการพองตัวส่วนโครงสร้างที่เป็น hydroxyl จะเผยออกมาและไปสร้างพันธะไฮโดรเจนกับเยื่อเมือกช่องปากทำให้เกิดแรงยึดเกาะที่ดี เมื่อการพองตัวของแผ่นฟิล์มส่งผลต่อการเผยส่วนโครงสร้าง ร้อยละการพองตัวของแผ่นฟิล์ม (%swelling index) จึงส่งผลต่อความสามารถในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์มด้วย (Bahri-Najafi R. et al., 2014) แต่จากการศึกษานี้พบว่าแผ่นฟิล์มที่มีร้อยละของการพองตัวสูงกลับมีแรงในการยึดเกาะต่ำ เช่นการเปรียบเทียบในคู่ของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากพอลิเมอร์เดี่ยว ที่พบว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC มีร้อยละของการพองตัวสูงกว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA แต่กลับมีแรงยึดเกาะเยื่อเมือกต่ำกว่า ซึ่งอาจเกิดได้จากความสามารถในการพองตัวมากเกินไปของแผ่นฟิล์ม เพราะแผ่นฟิล์มที่มีคุณสมบัติในการยึดเกาะที่ดีจะสัมพันธ์กับความสามารถในการพองตัวของแผ่นฟิล์มที่เหมาะสม หากแผ่นฟิล์มมีความสามารถในการพองตัวมากเกินไป ก็จะส่งผลให้แรงในการยึดเกาะเยื่อเมือกลดลงได้ (Castan H. et al., 2015) จึงอาจเป็นเหตุผลที่ทำให้สูตร HPMC และสูตรผสม PVA และ HPMC มี % swelling index สูงแต่กลับมีแรงในการยึดเกาะต่ำ

เมื่อศึกษาผลของปริมาณกลีเซอรีน จะพบว่าเมื่อปริมาณกลีเซอรีนเพิ่มขึ้นจะทำให้แผ่นฟิล์มส่วนใหญ่มีความสามารถในการยึดเกาะเยื่อเมือกลดลงแต่ก็ไม่ได้มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นแต่เพียงแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA และ HPC ในอัตราส่วน 2:2 เท่านั้นที่เมื่อปริมาณกลีเซอรีนเพิ่มขึ้นจะส่งผลให้แผ่นฟิล์มมีแรงในการยึดเกาะเยื่อเมือกมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.000) ผลในส่วนนี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Hagesaether และ Sande ที่พบว่ากลีเซอรีนมีผลต่อการยึดเกาะเยื่อเมือก กล่าวคือแผ่นฟิล์มที่มีกลีเซอรีนมีความสามารถในการยึดเกาะมากขึ้นจากการที่กลีเซอรีนมีคุณสมบัติในการดูดความชื้น จึงส่งผลให้แผ่นฟิล์มดูดความชื้นได้ดีขึ้น การดูดความชื้นของแผ่นฟิล์มส่งผลให้พอลิเมอร์เผยส่วนโครงสร้างที่สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนกับเยื่อเมือกช่องปากและเกิดแรงในการยึดเกาะของเยื่อเมือกช่องปากได้ (Hagesaether E. and Sande S.A., 2008)



รูปที่ 4.6 แสดงความสามารถในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์ม

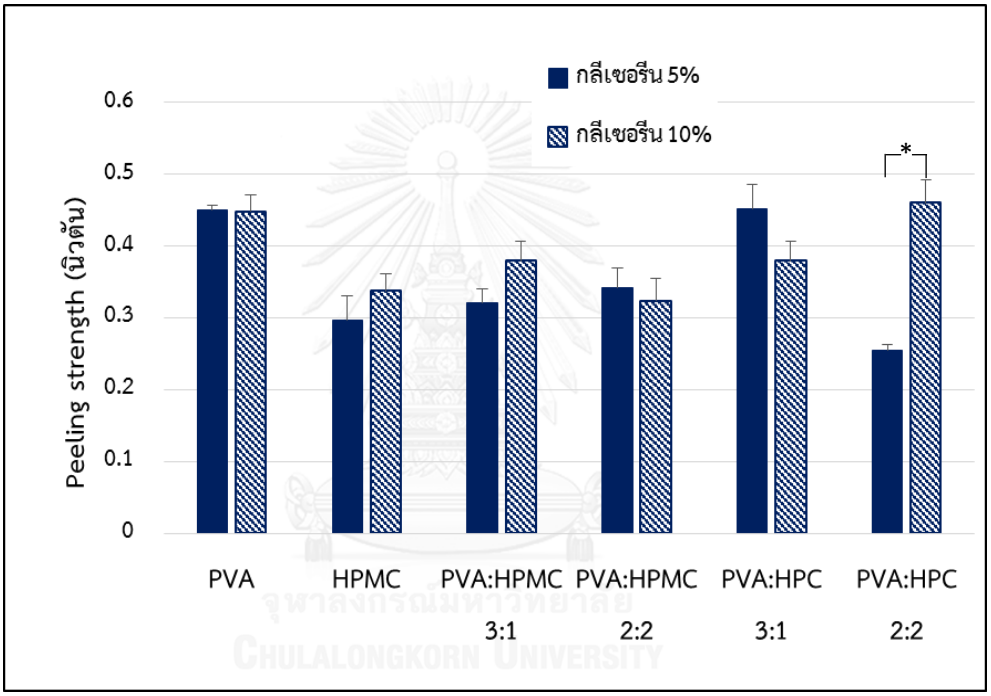
* แสดงถึงนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.050)

4.3.2 การศึกษาแรงในการหลุดลอกออกของแผ่นฟิล์ม (Peeling strength)

ในสภาวะจริงเมื่อแผ่นฟิล์มแปะลงบริเวณเยื่อเมือกช่องปาก แผ่นฟิล์มจะถูกน้ำลายชะ และจะลอกออกจากมุมใดมุมหนึ่งก่อนแล้วจึงลอกออกทั้งแผ่น ดังนั้นการศึกษาแรงในการหลุดลอกออกของแผ่นฟิล์ม จึงเป็นค่าที่บ่งบอกว่าต้องใช้แรงมากเท่าใดจึงจะทำให้แผ่นฟิล์มหลุดลอกออกจากเยื่อเมือกช่องปากได้ แต่จากผลการศึกษาในครั้งนี้ไม่พบว่ามีสูตรใดเลยที่ต้องใช้แรงแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากรูปที่ 4.7 แสดงให้เห็นผลการศึกษาแรงที่ใช้ในการหลุดลอกออกของแผ่นฟิล์ม ซึ่งพบว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA เดี่ยวๆ ต้องการแรงที่ทำให้แผ่นฟิล์มหลุดลอกออกจากเยื่อเมือกช่องปากมากกว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC เดี่ยวๆ แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับความสามารถในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์ม (adhesion) ที่พบว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA เดี่ยวๆมีความสามารถในการยึดเกาะมากกว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC เดี่ยวๆ และเมื่อพิจารณาเปรียบเทียบแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากพอลิเมอร์เดี่ยวๆ PVA หรือ HPMC กับสูตรผสมระหว่าง PVA และ HPMC พบว่าสูตรผสมที่เตรียมจาก PVA และ HPMC ทั้งสองอัตราส่วน (3:1 และ 2:2) ใช้แรงในการทำให้แผ่นฟิล์มหลุดลอกออกจากเยื่อเมือกช่องปากน้อยกว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA เดี่ยวๆ และยังพบว่าสูตรผสม PVA:HPMC ต้องการแรงที่ทำให้แผ่นฟิล์มหลุดลอกออกจากเยื่อเมือกช่องปากมากกว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC เดี่ยวๆ แต่ไม่พบความ

แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนสูตรผสมระหว่าง PVA และ HPC นั้นพบว่าต้องการใช้แรงที่ทำให้แผ่นฟิล์มหลุดลอกออกจากเยื่อเมือกช่องปากมากกว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA เดี่ยวๆ โดยพบว่ามีเพียงสูตรผสม PVA:HPC 3:1 g5 เท่านั้นที่มีความแตกต่างกันกับแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA เดี่ยวๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.000)

เมื่อศึกษาผลของปริมาณกลีเซอรีนพบว่าในทุกสูตรตำรับใช้แรงที่ทำให้แผ่นฟิล์มลอกออกจากเยื่อเมือกช่องปากไม่แตกต่างกัน



รูปที่ 4.7 แสดงแรงที่ใช้ในการลอกออกของแผ่นฟิล์ม (Peeling strength)
* แสดงถึงนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.050)

4.3.3 เวลาที่แผ่นฟิล์มสามารถคงอยู่บนเยื่อเมือกช่องปากได้ (Residence time)

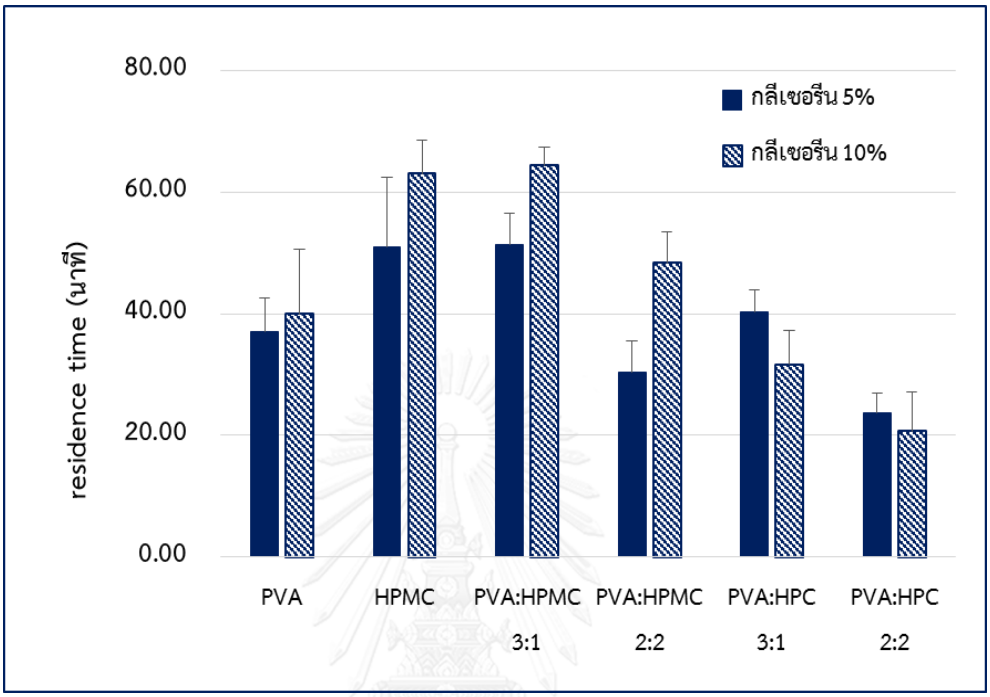
การศึกษาเวลาที่แผ่นฟิล์มยึดเกาะอยู่บนเยื่อเมือกช่องปากได้เพื่อเป็นการยืนยันคุณสมบัติในการยึดเกาะของตำรับเมื่ออยู่ในช่องปาก ซึ่งแสดงผลการศึกษาดังแสดงในรูป 4.8 เมื่อเปรียบเทียบแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากพอลิเมอร์เดี่ยวๆ (PVA และ HPMC) พบว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC เดี่ยวๆ สามารถยึดเกาะอยู่บนเยื่อเมือกช่องปากได้นานมากกว่า PVA โดยเฉพาะสูตร PVA g10 พบว่ามีเวลาที่แผ่นฟิล์มยึดเกาะอยู่บนเยื่อเมือกช่องปากน้อยกว่า HPMC g10 จนพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

ทางสถิติ (p-value = 0.008) ผลการศึกษาที่ได้สอดคล้องกับการผลการศึกษาการพองตัว ที่พบว่า HPMC สามารถพองตัวได้มากที่สุดและมีเวลาที่สามารถในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์มบนเยื่อเมือกช่องปากนานมากที่สุดเช่นกัน และเมื่อเปรียบเทียบผลของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากพอลิเมอร์เดี่ยว PVA หรือ HPMC กับสูตรผสมระหว่าง PVA และ HPMC พบว่าสูตรผสมระหว่าง PVA และ HPMC สามารถเกาะอยู่บนเยื่อเมือกช่องปากได้นานมากกว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA เดี่ยวๆ ยกเว้นแผ่นฟิล์มสูตร PVA:HPMC 2:2 g5 ที่สามารถเกาะอยู่บนเยื่อเมือกช่องปากได้นานน้อยกว่าแผ่นฟิล์มสูตร PVA g5 นอกจากนี้ยังพบว่าแผ่นฟิล์มสูตร PVA:HPMC 3:1 สามารถเกาะอยู่บนเยื่อเมือกช่องปากได้นานน้อยกว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC เดี่ยวๆ จนพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญสถิติ (p-value = 0.022 และ 0.009 สำหรับ กลีเซอรีน 5% และ 10% ตามลำดับ) และเมื่อเปรียบเทียบผลของ PVA เดี่ยวๆกับสูตรผสมระหว่าง PVA และ HPC พบว่าสูตรผสมระหว่าง PVA และ HPC ทั้งสองอัตราส่วน (3:1 และ 2:2) สามารถเกาะอยู่บนเยื่อเมือกช่องปากได้นานน้อยกว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA เดี่ยวๆ แต่แผ่นฟิล์มที่เตรียมจากพอลิเมอร์ผสมระหว่าง PVA และ HPC 3:1 g10 เท่านั้นที่สามารถเกาะอยู่บนเยื่อเมือกช่องปากได้นานน้อยกว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA g10 จนพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญสถิติ (p-value = 0.039)

เมื่อศึกษาผลของปริมาณกลีเซอรีนพบว่าเมื่อปริมาณกลีเซอรีนเพิ่มขึ้นแผ่นฟิล์มจะสามารถเกาะอยู่บนเยื่อเมือกช่องปากได้นานมากขึ้น ยกเว้นสูตรผสมที่เตรียมจาก PVA และ HPC ทั้งสองอัตราส่วน (3:1 และ 2:2) เท่านั้นที่เมื่อปริมาณกลีเซอรีนเพิ่มขึ้นส่งผลให้แผ่นฟิล์มสามารถเกาะอยู่บนเยื่อเมือกช่องปากได้นานน้อยลง และจากการพิจารณาผลของกลีเซอรีนไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกสูตรตำรับ

แผ่นฟิล์มที่มีคุณลักษณะเหมาะสม ควรจะยึดเกาะบริเวณเยื่อเมือกช่องปากได้นาน 4-6 ชั่วโมง ซึ่งเป็นเวลาระหว่างมื้ออาหาร แต่เนื่องจากในการทดลองนี้ เลือกใช้ dissolution apparatus 2 อ้างอิงจากการศึกษาของ Velmurugan และ Srinivas ในปี 2013 ซึ่งเป็นวิธีการที่สามารถทำได้สะดวก (Velmurugan S. and Srinivas P., 2013) และเนื่องจากข้อจำกัดด้านเครื่องมือในการศึกษา จึงจำเป็นที่จะต้องใช้น้ำลายเทียม 900 มิลลิลิตรเป็นสารละลายตัวกลางในการศึกษา ซึ่งเป็นปริมาณที่มากกว่าความเป็นจริง เนื่องจากสภาวะจริงน้ำลายจะค่อยๆหลั่งออกมาในอัตรา 0.33-1.42 มิลลิลิตรต่อนาที (Lam J.K. et al., 2014) ซึ่งเป็นปริมาณครั้งละน้อยๆหมุนเวียนไปตลอดทั้งวัน ดังนั้นผล

การศึกษาในครั้งนี้จะทำได้เพียงเปรียบเทียบความสามารถที่แผ่นฟิล์มแต่ละสูตรตำรับสามารถยึดเกาะกับเนื้อเยื่อช่องปากได้



รูปที่ 4.8 แสดงเวลาที่แผ่นฟิล์มสามารถยึดเกาะอยู่บนเยื่อเมือกช่องปากได้ (Residence time)

4.4 การคัดเลือกสูตรตำรับเพื่อนำไปศึกษาต่อ

การคัดเลือกแผ่นฟิล์มเพื่อใช้นำไปศึกษาความคงตัว จะเลือกจากแผ่นฟิล์มที่มีลักษณะเรียบใส เพื่อให้ได้แผ่นฟิล์มที่มีคุณลักษณะภายนอกที่ดี จากนั้นจึงพิจารณาตัดสูตรที่มีความแข็งแรงและยืดหยุ่นต่ำนั่นคือ มีค่า tensile strength ต่ำและ % elongation at break ต่ำออก เหลือสูตรที่มีคุณสมบัติเหมาะสมคือ PVA g10, PVA:HPMC 3:1 g10, PVA:HPC 3:1 g10 และ PVA:HPC 2:2 g10 เพื่อนำไปศึกษาปริมาณตัวยาสำคัญและความคงตัวต่อไป

4.5 ร้อยละของปริมาณตัวยาสำคัญในแผ่นฟิล์ม (% Drug content)

4.5.1 การตรวจสอบความถูกต้องของการวิเคราะห์เอเซียติโคไซด์

4.5.1.1 ความแม่นยำ (Accuracy)

เมื่อได้ทดลองวิเคราะห์ปริมาณเอเซียติโคไซด์แล้วนำมาคำนวณหา % recovery พบว่า % recovery ที่ได้อยู่ในช่วงที่ยอมรับได้คือร้อยละ 98-102 ดังนั้นทั้งสามความเข้มข้นดังแสดงในตารางที่ 4.3 จึงถือว่าผ่านเกณฑ์

ตารางที่ 4.3 แสดงผลการศึกษาความแม่นยำของวิธีทดสอบ

ความเข้มข้น ที่เตรียมจริง	ความเข้มข้นที่คำนวณได้จาก สมการกราฟมาตรฐาน	% recovery
2.60	2.64	101.92
5.19	5.29	101.85
10.38	10.48	100.97

4.5.1.2 ความเที่ยงตรง (Precision)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ก. Repeatability

เมื่อทำการวิเคราะห์ปริมาณเอเซียติโคไซด์ซ้ำ ที่ความเข้มข้นละสามครั้ง แล้วนำมาคำนวณหา % RSD พบว่ามี %RSD ไม่เกิน 2% ในทุกสูตรตำรับดังแสดงในตารางที่ 4.4 จึงถือว่าผ่านเกณฑ์

ตารางที่ 4.4 แสดงผลการศึกษา Repeatability

ความเข้มข้น (ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร)	ครั้งที่วิเคราะห์			ค่าเฉลี่ย	SD	%RSD
	1	2	3			
2.60	9234	9088	9047	9123.00	98.29	1.08
5.19	17889	17978	17969	17945.33	48.99	0.27
10.38	35370	35282	35242	35298.00	65.48	0.19

ข. Intermediate Precision

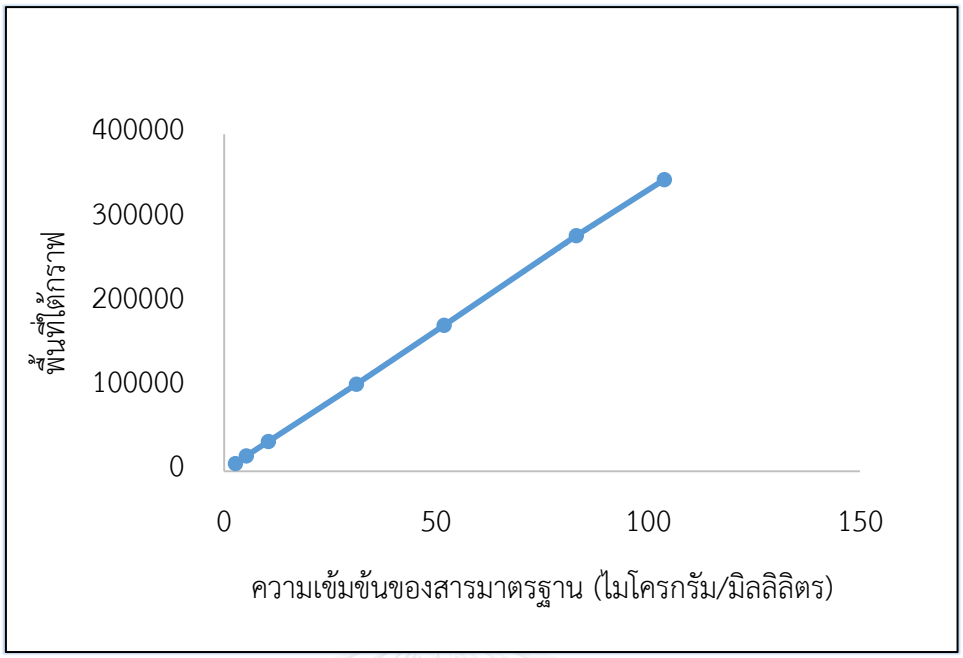
เมื่อทำการวิเคราะห์ปริมาณเอเซียติโคไซด์ซ้ำที่ความเข้มข้นละสามครั้ง โดยแต่ละครั้งทำการวิเคราะห์ต่างวันเวลากัน จากนั้นนำปริมาณเอเซียติโคไซด์ที่วิเคราะห์ได้มาคำนวณหา % RSD พบว่ามีค่า % RSD ไม่เกิน 2% ในทุกสูตรตำรับดังแสดงในตารางที่ 4.5 จึงถือว่าผ่านเกณฑ์

ตารางที่ 4.5 แสดงผลการศึกษา Intermediate Precision

ความเข้มข้น (ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร)	พื้นที่ใต้กราฟเฉลี่ย			ค่าเฉลี่ย	SD	% RSD
	วันที่ 1	วันที่ 2	วันที่ 3			
2.60	9123	9104	9350	9192.33	136.87	1.49
5.19	17945	18083	17493	17840.44	308.67	1.73
10.38	35298	36647	36397	36114.00	717.65	1.99

4.5.1.3 Linearity และ range

วิเคราะห์ปริมาณเอเซียติโคไซด์ 6 ความเข้มข้น แล้วนำพื้นที่ใต้กราฟและปริมาณเอเซียติโคไซด์ที่ชั่งได้ มาพร็อตกราฟมาตรฐาน ดังแสดงในรูปที่ 4.9 พบว่าค่า R^2 = 0.9999 ซึ่งผ่านเกณฑ์ที่ยอมรับได้ คือมากกว่า 0.9990



รูปที่ 4.9 กราฟมาตรฐานในการวิเคราะห์ปริมาณเอเซียติโคไซด์

4.5.2 ปริมาณอะซีแมนแนน ในแผ่นฟิล์ม

ตารางที่ 4.6 แสดงปริมาณอะซีแมนแนนในแผ่นฟิล์ม

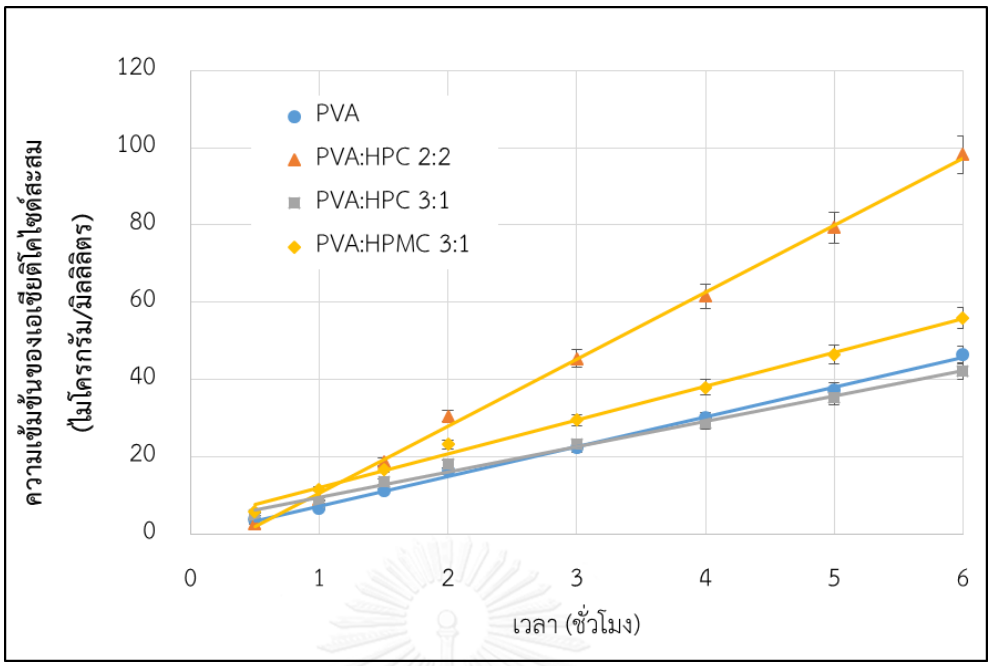
สูตรตำรับ		ร้อยละของปริมาณอะซีแมนแนนในแผ่นฟิล์ม
PVA	g10	102.13
PVA:HPMC 3:1	g10	99.41
PVA:HPC 2:2	g10	103.81
PVA:HPC 3:1	g10	101.53

เมื่อพิจารณาจากเกณฑ์ปริมาณตัวยาสำคัญตาม USP 34 ซึ่งกล่าวว่าตำรับควรจะมีปริมาณตัวยาสำคัญไม่มากหรือน้อยไปกว่าร้อยละ 15 ของตัวยาสำคัญในตำรับ (The United States Pharmacopeia USP 34, 2011) โดยแผ่นฟิล์มนี้มีอะซีแมนแนน ร้อยละ 5 ของน้ำหนักแผ่นฟิล์ม

จากตารางที่ 4.6 แสดงให้เห็นว่าแผ่นฟิล์มทุกสูตรตำรับ มีปริมาณอะซีแมนแนนอยู่ในช่วงร้อยละ 85-115 จึงถือว่าผ่านเกณฑ์

4.6 การศึกษาการปลดปล่อยเอเซียติโคไซด์ออกจากแผ่นฟิล์ม (*In vitro* drug release)

การศึกษาการปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกจากแผ่นฟิล์ม จะใช้เวลาในการศึกษาเป็นเวลา 6 ชั่วโมง เนื่องจากเป็นเวลาระหว่างมื้ออาหาร รูปที่ 4.10 แสดงการปล่อยปล่อยเอเซียติโคไซด์ออกจากแผ่นฟิล์ม โดยพบว่าทุกสูตรตำรับมีการปลดปล่อยเอเซียติโคไซด์แบบเนิ่นและมีอัตราการปลดปล่อยคงที่ โดยที่เวลา 6 ชั่วโมง แผ่นฟิล์มที่เตรียมจากสูตรตำรับ PVA และ HPC ในอัตราส่วน 2:2 มีปริมาณเอเซียติโคไซด์สะสมมากที่สุดอยู่ที่ 48.52% รองลงมาคือสูตรผสม PVA:HPC 3:1, PVA:HPMC 3:1 และ PVA ตามลำดับ จากทฤษฎีเมื่อแผ่นฟิล์มสัมผัสกับน้ำจะเกิดการพองตัวกลายเป็นชั้นเจลเคลือบอยู่บริเวณเยื่อเมือกช่องปากและชั้นเจลนี้จะสามารถช่วยควบคุมการปลดปล่อยเอเซียติโคไซด์ของแผ่นฟิล์มให้เป็นไปอย่างช้าๆ เนื่องจากชั้นเจลไปป้องกันการกร่อนของแผ่นฟิล์ม ลดการแพร่ผ่านของน้ำไปสู่แผ่นฟิล์มในส่วนอื่นเอเซียติโคไซด์จึงละลายออกมาได้น้อย (Lodhi M. et al., 2013; Ammar H.O. et al., 2017) เมื่อพิจารณาผลการศึกษา swelling index ซึ่งบ่งบอกความสามารถในการพองตัวและเกิดเป็นชั้นเจลร่วมกัน จึงพบว่าผลจากการศึกษาในครั้งนี้สอดคล้องกับทฤษฎีที่กล่าวไปข้างต้น กล่าวคือ แผ่นฟิล์มที่เตรียมจากสูตรตำรับ PVA และ HPC ในอัตราส่วน 2:2 มี %swelling index น้อยที่สุดแต่กลับมีการปลดปล่อยเอเซียติโคไซด์จนมีปริมาณสะสมที่ 6 ชั่วโมงมากที่สุด การศึกษาของ Patal และคณะ พบว่าแผ่นแปะที่เตรียมจาก HPMC และ HPC มีความสามารถในการพองตัวได้ดี แต่มีการปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกมาได้น้อยกว่าแผ่นแปะที่เตรียมจาก PVA (Patel N. et al., 2015) และเมื่อพล็อตกราฟระหว่างความเข้มข้นเอเซียติโคไซด์สะสมกับเวลา พบว่าได้กราฟที่มีลักษณะเป็นเส้นตรง ซึ่งบอกได้ว่าแผ่นฟิล์มทุกสูตรตำรับมีการปลดปล่อยแบบปฏิกิริยาอันดับศูนย์ เมื่อคำนวณหาค่า K_t หรือค่า K ที่เวลา 6 ชั่วโมงของการปลดปล่อยเอเซียติโคไซด์ในสูตรตำรับต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 4.7 พบว่า สูตรผสมระหว่าง PVA และ HPC ที่อัตราส่วน 2:2 มีค่า K_t เท่ากับ 3.13 ซึ่งแสดงให้เห็นว่า สูตรตำรับนี้มีอัตราการปลดปล่อยเอเซียติโคไซด์สูงสุด รองลงมาคือ PVA:HPMC 3:1 (K_t =1.558), PVA (K_t =1.495) และ PVA:HPC 3:1 (K_t =1.135) ตามลำดับ



รูปที่ 4.10 แสดงการปล่อยปล่อยตัวเอเซียติโคไซด์ออกจากแผ่นฟิล์ม

ตารางที่ 4.7 แสดงค่าคงที่ของการปลดปล่อยเอเซียติโคไซด์ออกจากแผ่นฟิล์ม

	สูตรตำรับ		ค่าคงที่ของการปลดปล่อยเอเซียติโคไซด์ (K_t)
1	PVA	g10	1.495
2	PVA:HPMC 3:1	g10	1.558
3	PVA:HPC 3:1	g10	1.135
4	PVA:HPC 2:2	g10	3.130

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

4.7 การศึกษาความคงตัว (Stability)

4.7.1 ปริมาณเอเซียติโคไซด์ (Drug content)

การศึกษาความคงตัวของแผ่นฟิล์ม โดยเก็บแผ่นฟิล์มในสภาวะ 40°C ± 2°C ความชื้น 75% RH ± 5% โดยพบปริมาณเอเซียติโคไซด์ตามที่วิเคราะห์ได้ดังแสดงในตารางที่ 4.8 โดยแผ่นฟิล์มนี้มีเอเซียติโคไซด์ ร้อยละ 2 ของน้ำหนักแผ่นฟิล์ม เมื่อพิจารณาจากเกณฑ์ปริมาณตัวยาสำคัญตาม USP

34 ซึ่งกล่าวว่าตำรับควรจะมีปริมาณตัวยาสำคัญไม่มากหรือน้อยไปกว่าร้อยละ 15 ของตัวยาสำคัญในแผ่นฟิล์ม ดังนั้นร้อยละ 2 ของปริมาณเอเซียติโคไซด์ในแผ่นฟิล์มที่ผ่านเกณฑ์จะต้องมีปริมาณอยู่ในช่วง 85-115% เมื่อพิจารณาแผ่นฟิล์มทั้ง 4 ตำรับ จะพบว่าที่เวลา 0, 1, 3 และ 6 เดือน แผ่นฟิล์มยังคงมีปริมาณเอเซียติโคไซด์อยู่ในเกณฑ์ที่ USP ยอมรับได้

แม้ว่าทุกสูตรตำรับจะผ่านเกณฑ์ USP ทุกจุดเวลาที่ทดสอบ (0, 1, 3 และ 6 เดือน) แต่ก็พบว่าที่เวลา 1 เดือน แผ่นฟิล์มสูตร PVA:HPC 2:2 g10 มีปริมาณเอเซียติโคไซด์เพิ่มมากขึ้นจนแตกต่างไปจากจุดเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.009) และที่เวลา 3 เดือน แผ่นฟิล์มสูตร PVA g10, PVA:HPC 3:1 g10 และ PVA:HPC 2:2 g10 มีปริมาณเอเซียติโคไซด์เพิ่มมากขึ้นจนพบความแตกต่างไปจากจุดเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value= 0.000, 0.003 และ 0.000 สำหรับ PVA g10, PVA:HPC 3:1 g10 และ PVA:HPC 2:2 g10 ตามลำดับ) และที่เวลา 6 เดือน พบว่าแผ่นฟิล์มสูตร PVA g10, PVA:HPC 3:1 g10 และ PVA:HPC 2:2 g10 มีปริมาณเอเซียติโคไซด์เพิ่มมากขึ้นจนพบความแตกต่างไปจากจุดเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value= 0.001, 0.000 และ 0.000 สำหรับ PVA g10, PVA:HPC 3:1 g10 และ PVA:HPC 2:2 g10 ตามลำดับ) จะเห็นได้ว่ามีเพียงสูตร PVA:HPMC 3:1 g10 เท่านั้นที่มีความคงตัว โดยมีปริมาณเอเซียติโคไซด์ไม่แตกต่างจากจุดเริ่มต้น ซึ่งอาจเกิดจากพีครบกวนของสารประกอบอื่นๆในตำรับ จึงต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

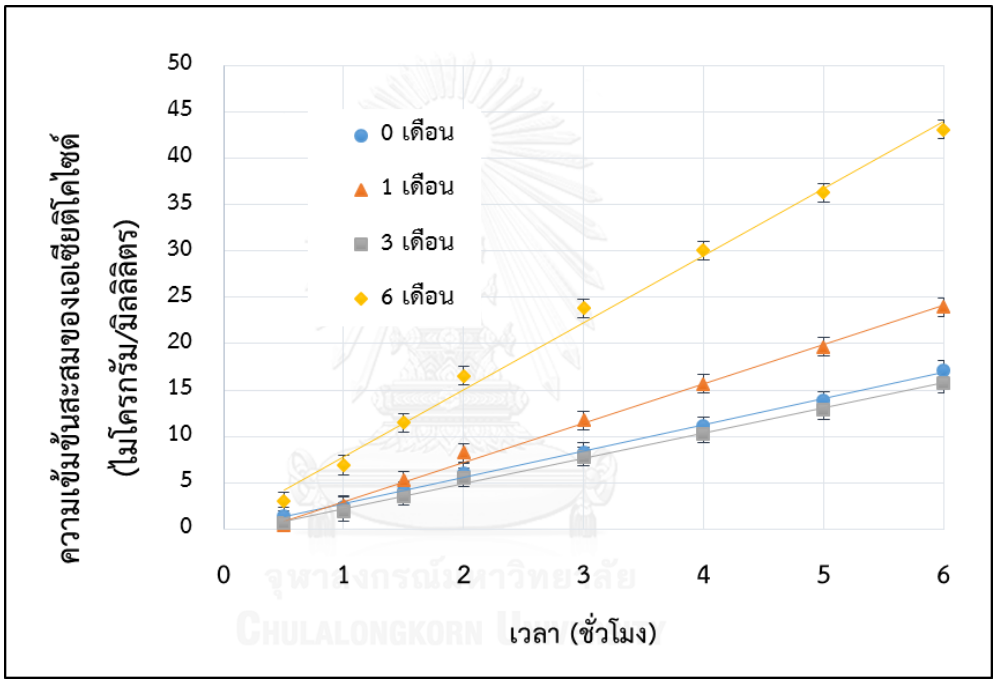
ตาราง 4.8 แสดงร้อยละของปริมาณเอเซียติโคไซด์ในแผ่นฟิล์ม

สูตรตำรับ	ร้อยละของปริมาณเอเซียติโคไซด์ในแผ่นฟิล์ม			
	0 เดือน	1 เดือน	3 เดือน	6 เดือน
PVA g10	94.34 ± 4.30	95.50 ± 0.86	108.32 ± 0.65*	107.62 ± 0.11*
PVA:HPMC 3:1 g10	95.79 ± 4.06	96.78 ± 1.52	103.10 ± 1.17	99.73 ± 1.63
PVA:HPC 3:1 g10	93.33 ± 2.85	96.29 ± 3.28	101.97 ± 2.48*	106.11 ± 1.72*
PVA:HPC 2:2 g10	92.65 ± 0.38	94.99 ± 0.78*	100.59 ± 0.64*	101.06 ± 1.17*

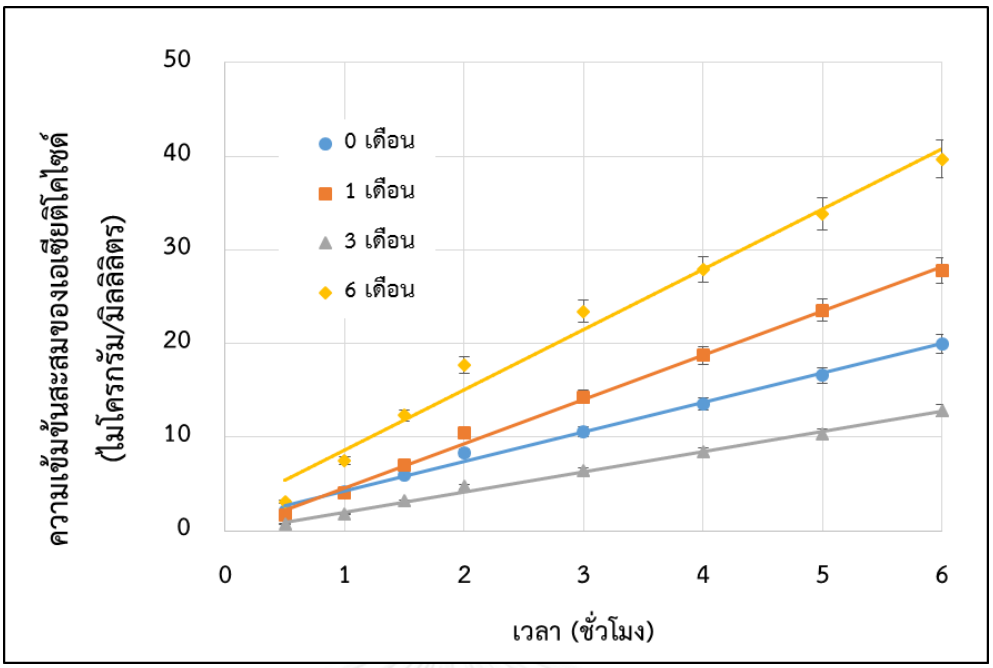
* แสดงถึงนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.050)

4.7.2 การปลดปล่อยเอเซียติโคไซด์ออกจากแผ่นฟิล์ม

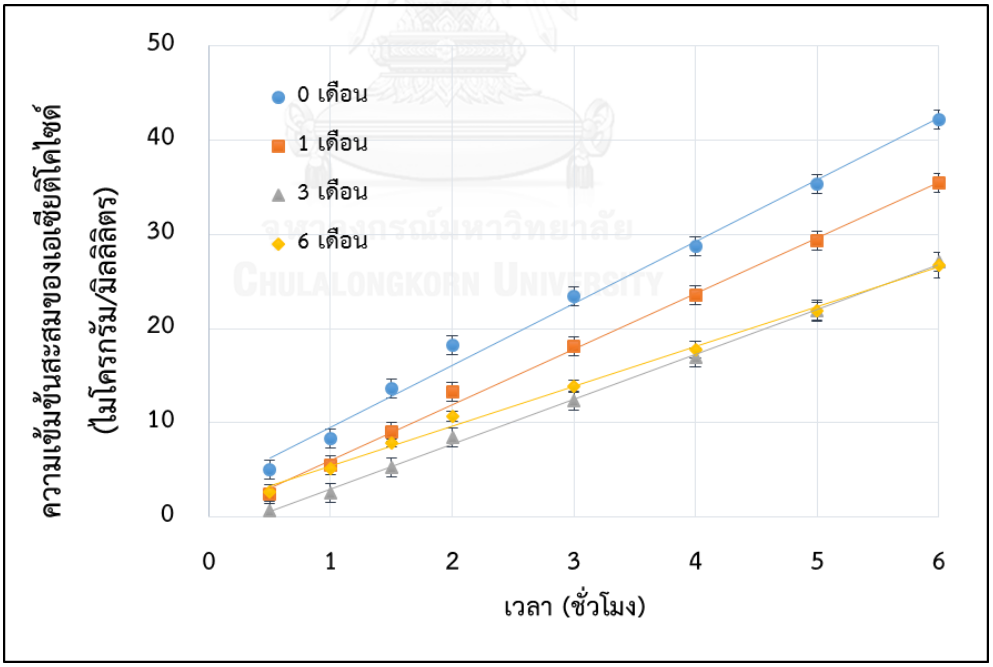
การศึกษาความคงตัวของแผ่นฟิล์ม ในหัวข้อการปลดปล่อยเอเซียติโคไซด์ จะพบว่าเมื่อเวลาผ่านไป แผ่นฟิล์มมีการปลดปล่อยเอเซียติโคไซด์ในอัตราที่มากขึ้นในทุกสูตรตำรับ แต่มีเพียงแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากสูตรผสม PVA:HPMC 3:1 g10 เท่านั้นที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับเวลาเริ่มต้น (p-value = 0.049, 0.045 และ 0.038 สำหรับ 1, 3 และ 6 เดือน ตามลำดับ)



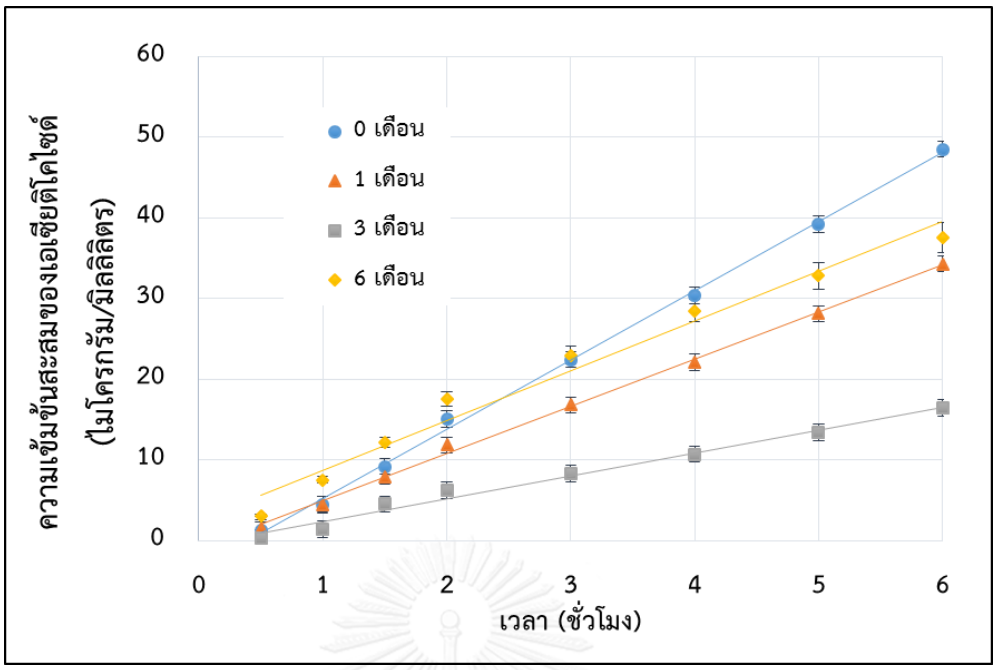
รูปที่ 4.11 แสดงการปลดปล่อยเอเซียติโคไซด์ของแผ่นฟิล์มสูตร PVA g10



รูปที่ 4.12 แสดงการปลดปล่อยเอเซียติโคไซด์จากแผ่นฟิล์มสูตร PVA:HPMC 3:1 g10



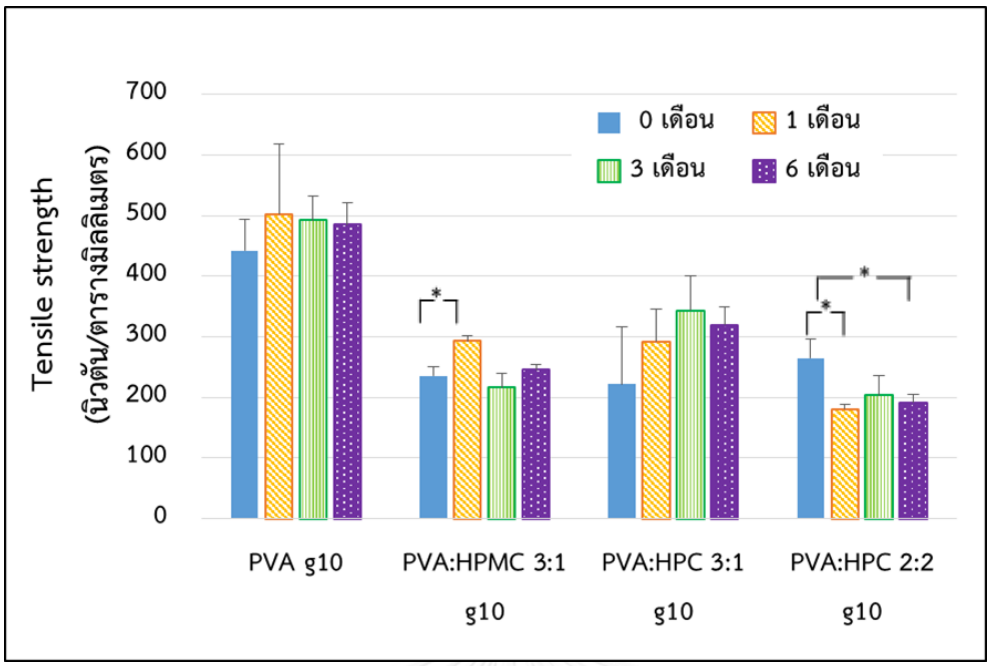
รูปที่ 4.13 แสดงการปลดปล่อยเอเซียติโคไซด์จากแผ่นฟิล์มสูตร PVA:HPC 3:1 g10



รูปที่ 4.14 แสดงการปลดปล่อยเอเซียติโคไซด์จากแผ่นฟิล์มสูตร PVA:HPC 2:2 g10

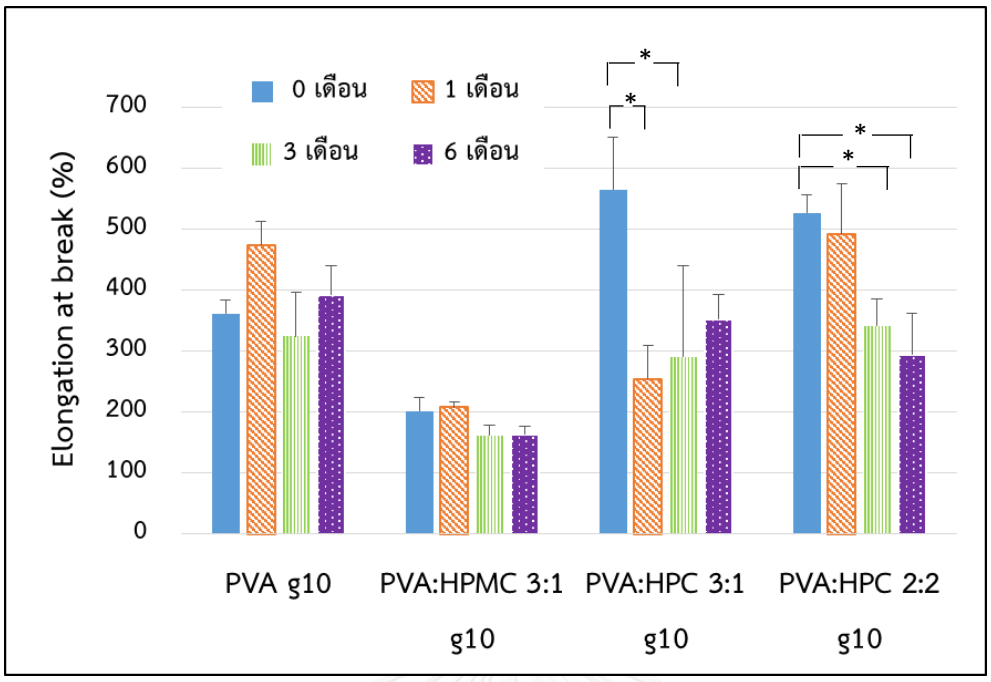
4.7.3 ความแข็งแรงและความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์ม

การศึกษาความคงตัวของแผ่นฟิล์ม ในหัวข้อความแข็งแรงของแผ่นฟิล์ม โดยเก็บแผ่นฟิล์มในสภาวะ 40 องศาเซลเซียส ± 2 ความชื้น 75 % RH ± 5% จากรูปที่ 4.15 พบว่าแผ่นฟิล์มสูตร PVA g10 และ PVA:HPC 3:1 g10 ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากจุดเวลาเริ่มต้นจนถึงที่เวลา 6 เดือน แต่พบว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA:HPMC 3:1 g10 มีความแข็งแรงมากขึ้นจนแตกต่างจากจุดเริ่มต้นที่เวลา 1 เดือนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value=0.070) และแผ่นฟิล์มสูตร PVA:HPC 2:2 g10 พบว่ามีความแข็งแรงลดลงจนแตกต่างจากจุดเริ่มต้นที่เวลา 1 และ 6 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value=0.011 และ 0.024 สำหรับที่เวลา 1 และ 6 เดือน ตามลำดับ) จะเห็นได้ว่าแผ่นฟิล์มซึ่งต้องอยู่ในอุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียสเป็นเวลานาน มีแนวโน้มที่จะมีความแข็งแรงมากขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Gennadios และคณะ ในปี 1996 ที่พบว่าเมื่อแผ่นฟิล์มสัมผัสกับความร้อน จะเกิดกระบวนการ curing โดยความร้อนจะส่งผลให้พอลิเมอร์หลอม เกิดการเคลื่อนที่ของสายโซ่พอลิเมอร์ ทำให้ช่องว่างระหว่างพอลิเมอร์ลดลง พอลิเมอร์จึงยึดเกาะกันแข็งแรงมากขึ้น ทำให้แผ่นฟิล์มมีความแข็งมากขึ้น (Gennadios A. et al., 1996)



รูปที่ 4.15 แสดงผลการศึกษาความแข็งแรงของแผ่นฟิล์ม (Tensile strength) ที่เวลาต่างๆ
* แสดงถึงนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.050)

จากรูปที่ 4.16 พบว่า แผ่นฟิล์มสูตร PVA g10 และ PVA:HPMC 3:1 g10 เมื่อนำไปศึกษาความคงตัวที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบความสามารถในการยืดออกของแผ่นฟิล์มที่เวลา 6 เดือนกับความสามารถในการยืดออกที่จุดเวลาเริ่มต้น แต่แผ่นฟิล์มสูตร PVA:HPC 3:1 g10 พบความเปลี่ยนแปลงที่จุดเวลา 1 เดือน โดยพบว่ามีความสามารถในการยืดออกเพิ่มขึ้นจนแตกต่างจากจุดเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value=0.014) และแผ่นฟิล์มสูตร PVA:HPC 2:2 g10 พบว่ามีความสามารถในการยืดออกลดลงจนพบแตกต่างจากจุดเริ่มต้นที่เวลา 1 และ 6 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value=0.022 และ 0.006 สำหรับที่เวลา 1 และ 6 เดือน ตามลำดับ) ซึ่งอาจเกิดได้จากความร้อนที่แผ่นฟิล์มได้รับทำให้พอลิเมอร์มีการยึดเกาะกันเองของของสายโซ่ภายในโครงสร้างพอลิเมอร์มากขึ้น ทำให้แผ่นฟิล์มมีลักษณะแข็งและยืดหยุ่นได้น้อยลง (Gennadios A. et al., 1996) และสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Sadeghi ที่พบว่าเมื่อเก็บแผ่นฟิล์มที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียสนานมากกว่า 1 เดือนพบว่าแผ่นฟิล์มมี % elongation at break ลดลง (Sadeghi F., Shahabi M., and Afrasiabi H., 2011)

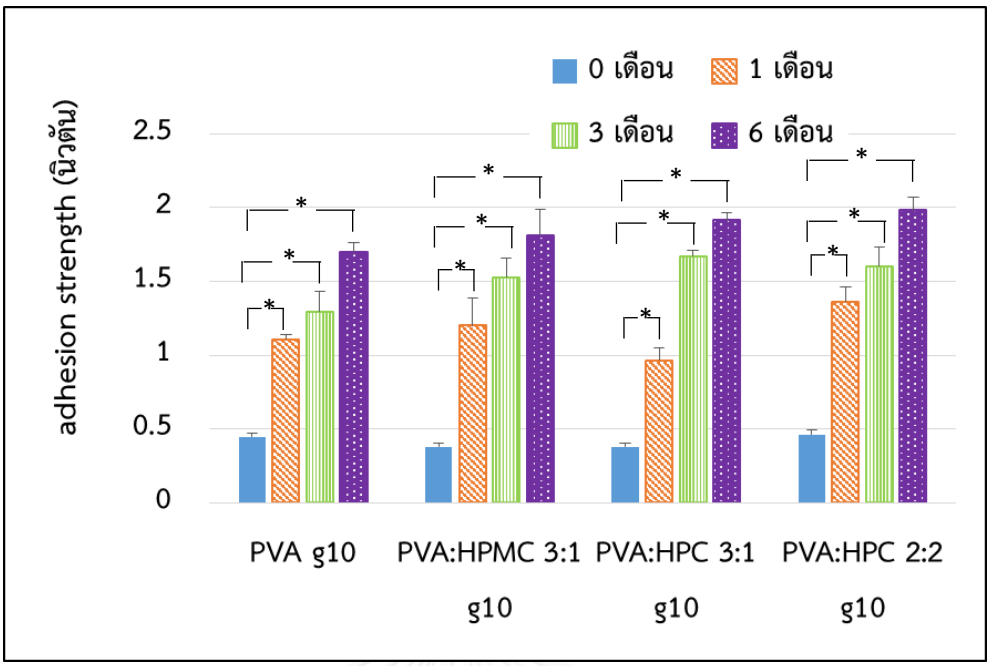


รูปที่ 4.16 แสดงผลการศึกษาความสามารถในการยืดออกของแผ่นฟิล์ม (Elongation at break) ที่เวลาต่างๆ

* แสดงถึงนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.050)

4.7.4 ความสามารถในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์ม (Adhesion)

จากการศึกษาแรงในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์มพบว่าแผ่นฟิล์มทุกสูตรตำรับ ดังแสดงผลการศึกษาในรูปที่ 4.17 พบว่ามีแรงในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์มกับเยื่อเมือกช่องปากเพิ่มมากขึ้นในแต่ละช่วงเวลา และพบว่าแตกต่างจากที่เวลาเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทุกช่วงเวลา (p-value = 0.000) ซึ่งอาจเกิดจากความชื้นในสภาวะการเก็บรักษา เนื่องจากพอลิเมอร์ที่เลือกใช้เป็นพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำจึงมีคุณสมบัติชอบดูดความชื้น เมื่อเก็บในสภาวะที่มีความชื้นสูง (75% RH) แผ่นฟิล์มจึงอาจดูดความชื้นทำให้แผ่นฟิล์มมีความเหนียวที่บริเวณพื้นผิว ส่งผลให้มีแรงยึดเกาะกับเยื่อเมือกช่องปากได้ดีขึ้น (Szymanska E. and Winnicka K., 2015)



รูปที่ 4.17 แสดงผลการศึกษาความสามารถในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์ม (adhesion) ที่เวลาต่างๆ

* แสดงถึงนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.050)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 5

บทสรุป

5.1 บทสรุป

ผลการศึกษาเพื่อพัฒนาและหาสูตรตำรับของแผ่นฟิล์มที่เหมาะสมในการนำส่งยาบริเวณเยื่อเมือกช่องปาก พบว่าแผ่นฟิล์มสูตรตำรับที่มีความเหมาะสมมากที่สุด คือแผ่นฟิล์มสูตรตำรับ PVA:HPMC ในอัตราส่วน 3:1 โดยปริมาณกลีเซอรีนที่เหมาะสมคือร้อยละ 10 ของน้ำหนักพอลิเมอร์ ซึ่งเป็นแผ่นฟิล์มที่มีความเรียบ ใส มีความแข็งแรงในระดับปานกลางและสามารถยืดหยุ่นได้ดี มีการกระจายตัวยาสำคัญในแผ่นฟิล์มอย่างเหมาะสม เมื่อศึกษาความสามารถในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์มกับเยื่อเมือกช่องปาก ก็พบว่ามีเวลาในการยึดเกาะเยื่อเมือกช่องปากนานมากที่สุด และมีแรงที่ใช้ในการหลุดลอกออกจากเยื่อเมือกช่องปากสูงแต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในทุกสูตรตำรับ ส่วนแรงในการยึดเกาะถึงแม้จะพบว่าจะมีแรงในการยึดเกาะน้อยกว่าสูตร PVA g10 แต่เมื่อพิจารณาความสามารถในการพองตัวจะเห็นว่า PVA:HPMC 3:1 g10 มีความสามารถในการพองตัวมากกว่าซึ่งน่าจะเหมาะสมกับคุณสมบัติที่ต้องการให้แผ่นฟิล์มเคลือบแผลเพื่อลดการเสียดสีได้ดีกว่า และแผ่นฟิล์มสูตรตำรับนี้ยังมีความคงตัวทั้งด้านเคมีและกายภาพ โดยพบว่ามีปริมาณเอเซียติโคไซด์และอะซีแมนแนนอยู่ในเกณฑ์ที่กำหนด ในส่วนของการปลดปล่อยเอเซียติโคไซด์ พบว่ามีความเปลี่ยนแปลงโดยเมื่อเวลาผ่านไปแผ่นฟิล์มมีอัตราการปลดปล่อยเอเซียติโคไซด์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ก็พบว่าแม้จะมีการปลดปล่อยที่อัตราช้าลงแต่ปริมาณเอเซียติโคไซด์ก็ยังคงเพียงต่อการรักษา ในส่วนของการยึดเกาะก็พบว่ามากขึ้นตามช่วงเวลาจึงถือเป็นข้อดีสำหรับตำรับที่ต้องการให้ยึดเกาะได้นาน

5.2 การศึกษาในอนาคต

5.2.1 จากผลการศึกษาความคงตัวของแผ่นฟิล์มที่เมื่อเก็บในสภาวะที่ใช้ศึกษา คือ 40 องศาเซลเซียส 75% RH แล้วแผ่นฟิล์มมีปริมาณเอเซียติโคไซด์เพิ่มมากขึ้น อีกทั้งยังมีความสามารถในการยึดเกาะเพิ่มมากขึ้น จึงควรศึกษาความชื้นในแผ่นฟิล์มเพื่อมายืนยันสาเหตุที่เกี่ยวข้องที่ทำให้แผ่นฟิล์มฟิล์มมีคุณลักษณะเปลี่ยนแปลงไป

5.2.2 จากการศึกษาความสามารถในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์มซึ่งพบว่าแผ่นฟิล์มสูตร PVA g10 มีแรงในการยึดเกาะมากที่สุดแต่แผ่นฟิล์มสูตร PVA:HPMC 3:1 g10 กลับมีเวลาในการยึดเกาะบนเยื่อเมือกช่องปากนานที่สุด ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาในสิ่งมีชีวิตเพิ่มเติมเพื่อยืนยันว่าสูตรใดมีแรงยึดเกาะดีที่สุด เนื่องจากในกรออกแบบการทดลองที่ผ่านมาอาจจะยังไม่สื่อถึงสภาวะจริงในช่องปากได้ดีเท่ากับการศึกษาในสิ่งมีชีวิตจริง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

รายการอ้างอิง

Ammar, H. O., Ghorab, M. M., Mahmoud, A. A., and Shahin, H. I. (2017). Design and In Vitro/In Vivo Evaluation of Ultra-Thin Mucoadhesive Buccal Film Containing Fluticasone Propionate. *AAPS PharmSciTech,* 18(1), 93-103.

Asiaticoside. (2017). Retrieved 5 may 2017, from PubChem Compound Database https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/108062

Azerad, R. (2016). Chemical structures, production and enzymatic transformations of sapogenins and saponins from Centella asiatica (L.) Urban. *Fitoterapia,* 114, 168-187.

Bahri-Najafi, R., Tavakoli, N., Senemar, M., and Peikanpour, M. (2014). Preparation and pharmaceutical evaluation of glibenclamide slow release mucoadhesive buccal film. *Res Pharm Sci,* 9(3), 213-223.

Bianchi, S. E., Angeli, V. W., Souza, K. C. B. d., Miron, D. d. S., Carvalho, G. d. A., Santos, V. d., et al. (2011). Evaluation of the solubility of the HPMC: PVA blends in biological fluids in vitro. *Materials Research,* 14(2), 166-171.

Bourtoom, T. (2008). Plasticizer effect on the properties of biodegradable blend film from rice starch-chitosan. *Songklanakarin J. Sci,* 30, 149-165.

Carvalho, F. C., Bruschi, M. L., Evangelista, R. C., and Gremião, M. P. D. (2010). Mucoadhesive drug delivery systems. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences,* 46, 2-17.

Castan, H., Ruiz, M. A., Clares, B., and Morales, M. E. (2015). Design, development and characterization of buccal bioadhesive films of Doxepin for treatment of odontalgia. *Drug Deliv,* 22(6), 869-876.

Chinna Reddy, P., Chaitanya, K. S., and Madhusudan Rao, Y. (2011). A review on bioadhesive buccal drug delivery systems: current status of formulation and evaluation methods. *Daru,* 19(6), 385-403.

Chithra, P., Sajithlal, G. B., and Chandrakasan, G. (1998). Influence of aloe vera on the healing of dermal wounds in diabetic rats. *J Ethnopharmacol,* 59(3), 195-201.

Costa Idos, S., Abranches, R. P., Garcia, M. T., and Pierre, M. B. (2014). Chitosan-based mucoadhesive films containing 5-aminolevulinic acid for buccal cancer's treatment. *J Photochem Photobiol B,* 140, 266-275.

Dash, S., Murthy, P. N., Nath, L., and Chowdhury, P. (2010). Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Pol Pharm,* 67(3), 217-223.

El-Zaher, N. A., and Osiris, W. G. (2005). Thermal and structural properties of poly(vinyl alcohol) doped with hydroxypropyl cellulose. *Journal of Applied Polymer Science,* 96(5), 1914-1923.

Gennadios, A., Ghorpade, V. M., Weller, C. L., and Hanna, M. A. (1996). Heat curing of soy protein films. *Biological systems engineering,* 39(2), 575-579.

Gohil, K. J., Patel, J. A., and Gajjar, A. K. (2010). Pharmacological Review on Centella asiatica: A Potential Herbal Cure-all. *Indian J Pharm Sci,* 72(5), 546-556.

Gurny, R., Meyer, J. M., and Peppas, N. A. (1984). Bioadhesive intraoral release systems: design, testing and analysis. *Biomaterials,* 5(6), 336-340.

Hagesaether, E., and Sande, S. A. (2008). Effect of pectin type and plasticizer on in vitro mucoadhesion of free films. *Pharm Dev Technol,* 13(2), 105-114.

Hamman, J. H. (2008). Composition and applications of Aloe vera leaf gel. *Molecules,* 13(8), 1599-1616.

Hanif, M., Zaman, M., and Chaurasiya, V. (2014). Polymers used in buccal film: a review. *Designed Monomers and Polymers,* 18(2), 105-111.

Jelvehgari, M., Valizadeh, H., Jalali Motlagh, R., and Montazam, H. (2014). Formulation and physicochemical characterization of buccoadhesive microspheres containing diclofenac sodium. *Adv Pharm Bull,* 4(3), 295-301.

Kumria, R., Nair, A. B., and Al-Dhubiab, B. E. (2014). Loratidine buccal films for allergic rhinitis: development and evaluation. *Drug Dev Ind Pharm,* 40(5), 625-631.

Lalla, R. V., Saunders, D. P., and Peterson, D. E. (2014). Chemotherapy or radiation-induced oral mucositis. *Dent Clin North Am,* 58(2), 341-349.

Lam, J. K., Xu, Y., Worsley, A., and Wong, I. C. (2014). Oral transmucosal drug delivery for pediatric use. *Adv Drug Deliv Rev,* 73, 50-62.

Lim, L. Y., and Wan, L. S. (2008). The Effect of Plasticizers on the Properties of Polyvinyl Alcohol Films. *Drug Development and Industrial Pharmacy,* 20(6), 1007-1020.

Lodhi, M., Dubey, A., Narayan, R., Prabhu, P., and Priya, S. (2013). Formulation and evaluation of buccal film of Ivabradine hydrochloride for the treatment of stable angina pectoris. *Int J Pharm Investig,* 3(1), 47-53.

Madan, J., Sharma, A. K., and Singh, R. (2017). Fast Dissolving Tablets of Aloe Vera Gel. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research,* 8(1), 63-70.

Maquart, F. X., Chastang, F., Simeon, A., Birembaut, P., Gillery, P., and Wegrowski, Y. (1999). Triterpenes from Centella asiatica stimulate extracellular matrix accumulation in rat experimental wounds. *Eur J Dermatol,* 9(4), 289-296.

Maramaldi, G., Togni, S., Franceschi, F., and Lati, E. (2014). Anti-inflammaging and antiglycation activity of a novel botanical ingredient from African biodiversity (Centevita). *Clin Cosmet Investig Dermatol,* 7, 1-9.

McPhillips, H., Craig, D. Q., Royall, P. G., and Hill, V. L. (1999). Characterisation of the glass transition of HPMC using modulated temperature differential scanning calorimetry. *Int J Pharm,* 180(1), 83-90.

Morales, J. O., and McConville, J. T. (2011). Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *Eur J Pharm Biopharm,* 77(2), 187-199.

Mura, P., Corti, G., Cirri, M., Maestrelli, F., Mennini, N., and Bragagni, M. (2010). Development of mucoadhesive films for buccal administration of flufenamic acid: Effect of cyclodextrin complexation. *J Pharm Sci,* 99(7), 3019-3029.

Naidu, M. U., Ramana, G. V., Rani, P. U., Mohan, I. K., Suman, A., and Roy, P. (2004). Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis--complicating the treatment of cancer. *Neoplasia,* 6(5), 423-431.

Nair, A. B., Kumria, R., Harsha, S., Attimarad, M., Al-Dhubiab, B. E., and Alhaider, I. A. (2013). In vitro techniques to evaluate buccal films. *J Control Release,* 166(1), 10-21.

Navarro-Tarazaga, M. L., Sothornvit, R., and Perez-Gago, M. B. (2008). Effect of plasticizer type and amount on hydroxypropyl methylcellulose-beeswax

edible film properties and postharvest quality of coated plums (cv. Angeleno). *J Agric Food Chem,* 56(20), 9502-9509.

Okamoto, H., Taguchi, H., Iida, K., and Danjo, K. (2001). Development of polymer film dosage forms of lidocaine for buccal administration. I. Penetration rate and release rate. *J Control Release,* 77(3), 253-260.

Okeke, O. C., and Boateng, J. S. (2016). Composite HPMC and sodium alginate based buccal formulations for nicotine replacement therapy. *Int J Biol Macromol,* 91, 31-44.

Patel, N., Prabhu, P., Dubey, A., and Kamath, J. V. (2015). Design and Evaluation of Buccal Patch Containing Combination of Hydrochlorothiazide and Lisinopril. *RGUHS J Pharm Sci,* 5(4), 142-154.

Patel, N., Prabhu, P., Dubey, A., and Kamath, J. V. (2016). Design and Evaluation of Buccal Patch Containing Combination of Hydrochlorothiazide and Lisinopril. *RGUHS J Pharm Sci,* 5(4), 142-154.

Patel, V. M., Prajapati, B. G., and Patel, M. M. (2007). Formulation, evaluation, and comparison of bilayered and multilayered mucoadhesive buccal devices of propranolol hydrochloride. *AAPS PharmSciTech,* 8(1), 22.

Peh, K. K., and Wong, C. F. (1999). Polymeric films as vehicle for buccal delivery: swelling, mechanical, and bioadhesive properties. *J Pharm Pharm Sci,* 2(2), 53-61.

Poizot, A., and Dumez, D. (1978). [Modification of the kinetics of healing after iterative exeresis in the rat. Action of a triterpenoid and its derivatives on the duration of healing]. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D,* 286(10), 789-792.

Pouplin, M., Redl, A., and Gontard, N. (1999). Glass transition of wheat gluten plasticized with water, glycerol, or sorbitol. *J. Agric. Food Chem,* 47, 538-543.

Puttarak, P., Brantner, A., and Panichayupakaranant, P. (2016). Biological Activities and Stability of a Standardized Pentacyclic Triterpene Enriched Centella asiatica Extract. *Natural Product Sciences,* 22(1).

Rajaram, D. M., and Laxman, S. D. (2016). Buccal Mucoadhesive Films: A Review. *Systematic Reviews in Pharmacy,* 8(1), 31-38.

Chulalongkorn University

Ray, A., and Ghosh, S. (2014). Aloe vera L. Gel: Biochemical Composition, Processing and Nutraceutical Applications. *RPMP,* 42, 1-20.

Reddy, R. L., Reddy, R. S., Ramesh, T., Singh, T. R., Swapna, L. A., and Laxmi, N. V. (2012). Randomized trial of aloe vera gel vs triamcinolone acetonide ointment in the treatment of oral lichen planus. *Quintessence Int,* 43(9), 793-800.

Roberts, D. B., and Travis, E. L. (1995). Acemannan-containing wound dressing gel reduces radiation-induced skin reactions in C3H mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 32(4), 1047-1052.

Rosenthal, D. I., and Trotti, A. (2009). Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol,* 19(1), 29-34.

Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Cook, W. G., and Fenton, M. E. (2012). *Handbook of Pharmaceutical excipients* (7 ed.). London.

Sadeghi, F., Fereydoon, M., and Ajji, A. (2011). Rheological, Mechanical and Barrier Properties of Multilayer Nylon/Clay Nanocomposite Film. *Advance in polymer technology,* 32(51), 53-64.

Sadeghi, F., Shahabi, M., and Afrasiabi, H. (2011). Comparison of physicomechanical properties of films prepared from organic solutions and aqueous dispersion of Eudragit RL. *Daru,* 19(2), 100-106.

Semalty, A., Semalty, M., and Nautiyal, U. (2010). Formulation and evaluation of mucoadhesive buccal films of enalapril maleate. *Indian J Pharm Sci,* 72(5), 571-575.

Semalty, M., Semalty, A., and Kumar, G. (2008). Formulation and characterization of mucoadhesive buccal films of glipizide. *Indian J Pharm Sci,* 70(1), 43-48.

Shaikh, R., Raj Singh, T. R., Garland, M. J., Woolfson, A. D., and Donnelly, R. F. (2011). Mucoadhesive drug delivery systems. *J Pharm Bioallied Sci,* 3(1), 89-100.

Shaw, D., Lee, R., and Roberts, R. A. (2002). Species differences in response to the phthalate plasticizer monoisononylphthalate (MINP) in vitro: a comparison of rat and human hepatocytes. *Arch Toxicol,* 76(5-6), 344-350.

Shaw, N. B., Monahan, F. J., O'riordan, E. D., and O'sullivan, M. (2002). Physical properties of WPI films plasticized with glycerol, xylitol, or sorbitol. *Journal of Food Science,* 67(1), 164-167.

Shukla, A., Rasik, A. M., and Dhawan, B. N. (1999). Asiaticoside-induced elevation of antioxidant levels in healing wounds. *Phytother Res,* 13(1), 50-54.

Shukla, A., Rasik, A. M., Jain, G. K., Shankar, R., Kulshrestha, D. K., and Dhawan, B. N. (1999). In vitro and in vivo wound healing activity of asiaticoside isolated from Centella asiatica. *J Ethnopharmacol,* 65(1), 1-11.

Singh, S., Jain, S., Muthu, M. S., Tiwari, S., and Tilak, R. (2008). Preparation and evaluation of buccal bioadhesive films containing clotrimazole. *AAPS PharmSciTech,* 9(2), 660-667.

Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2). (2003). International conference on harmonization.

Szymanska, E., and Winnicka, K. (2015). Stability of chitosan-a challenge for pharmaceutical and biomedical applications. *Mar Drugs,* 13(4), 1819-1846.

The United States Pharmacopeia USP *34. (2011). (*34 ed.). United States: United States Pharmacopeial Convention.

Velmurugan, S., and Srinivas, P. (2013). Formulation and in vitro evaluation of losartan potassium mucoadhesive buccal tablets. *asian journal of pharmaceutical and clinical research,* 6(3), 125-130.

Wu, F., Bian, D., Xia, Y., Gong, Z., Tan, Q., Chen, J., et al. (2012). Identification of Major Active Ingredients Responsible for Burn Wound Healing of Centella asiatica Herbs. *Evid Based Complement Alternat Med,* 2012, 848093.

Yattes, K., M,. (2012). Acemannan Review. 1-7.

Zanuzzo, F. S., Zaiden, S. F., Senhorini, J. A., Marzocchi-Machado, C. M., and Urbinati, E. C. (2015). Aloe vera bathing improved physical and humoral protection in breeding stock after induced spawning in matrinxa (Brycon amazonicus). *Fish Shellfish Immunol,* 45(1), 132-140.

Zhang, L., and Tizard, I. R. (1996). Activation of a mouse macrophage cell line by acemannan: the major carbohydrate fraction from Aloe vera gel. *Immunopharmacology,* 35(2), 119-128.

Zivanovic, S., Li, J., Davidson, P. M., and Kit, K. (2007). Physical, mechanical, and antibacterial properties of chitosan/PEO blend films. *Biomacromolecules,* 8(5), 1505-1510.

คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา. (2006). เภสัชตำรับโรงพยาบาล ตำรับน้ำลายเทียม.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ภาคผนวก ก

1. ใบรับประกันการวิเคราะห์เอเชียติโคไซด์

Xi'an Haoxuan Bio-Tech Co.,Ltd
Office Add: Rm. 806, Building 3, Orient Plaza, Nanerhuan East Sec., Beilin Dist., Xi'an, China
Factory Add: No 16. East Hongqing Industrial Zone, Baqiao District,Xi'an 710025,China
Website:www.haoxuanbio.com Tel No: 86-029-62635756 Fax No: 86-029-62273938

CERTIFICATE OF ANYLASIS

Product name:	Asiaticoside	CAS NO:	240-851-7
Botanical source:	*Centella Asiatica L.*	Extract Part:	Herb
Batch No.:	HFJJS20151115	Batch Qty:	20KG
Analysis Date:	2015.11.16	Storage:	2 years

Item	Specification	Results
Assay (HPLC)		
Asiaticoside:	≥90%	92.56%
Physical Control		
Appearance:	White to Creamy fine powder	Complies
Odor:	Characteristic	Complies
Particle Size:	Pass 80 mesh	Complies
Heavy metal:	≤20PPM	Complies
Arsenic:	≤0.5PPM	Complies
Pb:	≤0.5PPM	Complies
Hg:	≤0.05PPM	Complies
Cd:	≤0.3PPM	Complies
Cu:	≤5PPM	Complies
BHC:	≤0.1PPM	Complies
DDT:	≤0.1PPM	Complies
PCNB:	≤0.1PPM	Complies
Loss on Drying:	≤3%	1.54%
Ash:	≤1%	0.30%
Microbiological Control		
Total Plate Count:	＜1000CFU/gm	Complies
Total Yeast & Mold:	＜100CFU/gm	Complies
Salmonella:	Negative	Complies
E.Coli:	Negative	Complies
Staphylococcus:	Negative	Complies
Storage:	Under a cool,dry,dark and airtight place.	

QA Manager : Jiao Yuejuan QC Manager : Zhang Qin Analyst : Ma Haijuan

2. ใบรับประกันการวิเคราะห์ว่านหางจระเข้

Rev.01/12 **TIPCO BIOTECH CO., LTD.**

Certificate of Analysis

Product : **Aloe vera Powder 200XS**
Lot Number : **08-14-E1-AC**
Mfg. Date. : **08/08/2014** **Exp. Date.** : **08/08/2016**

Description: The bright cream to beige powder was extracted from natural inner leaf gel of *Aloe barbadensis* L. It is water soluble powder.

Items	Specification	Test Results
Physical appearance	Light cream to beige powder	Conforms
Moisture content	< 8%	7.18 %
pH (1:99)	3.5-7.0	5.29
Acid (1:99)	< 5%	3.15%
Ash	< 25%	9.59%
Microbiology		
- Total Plate count	< 1000 cfu/g	Pass
- Yeast/Mold	< 100 cfu/g	Pass
- *E.coli*	Negative (absent in 1 g)	Negative
- Coliform	< 100 cfu/g	Pass

Storage : Store at room temperature in an air-tight container, keep in dry place and away from sunlight and heat.
Shelf life : 2 years since manufacturing date in sealed pack.

NATTAYA HIRUN

Analyzed by Mrs. Nattaya Hirun **Approved by** Mr. Teerapong Saisin

Tipco Biotech Co., Ltd. 504 Phetkasem Road, Tambol Prachuabhirikhan, Amphur Muang, Prachuabhirikhan 77000
Tel. (66)32-811-224-30#1554, 1555 Fax. (66)32-811-240

3. ใบรับประกันการวิเคราะห์พอลิไวนิลแอลกอฮอล์

SIGMA-ALDRICH®

3050 Spruce Street, Saint Louis, MO 63103 USA
Email USA: techserv@sial.com Outside USA: eurtechserv@sial.com

Certificate of Analysis

Product Name:	MOWIOL™ 18-88 M_w ~ 130,000
Product Number:	81365
Batch Number:	BCBS5300V
Brand:	Aldrich
CAS Number:	9002-89-5
Formula:	$[-CH_2CHOH-]_n$
Formula Weight:	
Quality Release Date:	21 JUL 2016

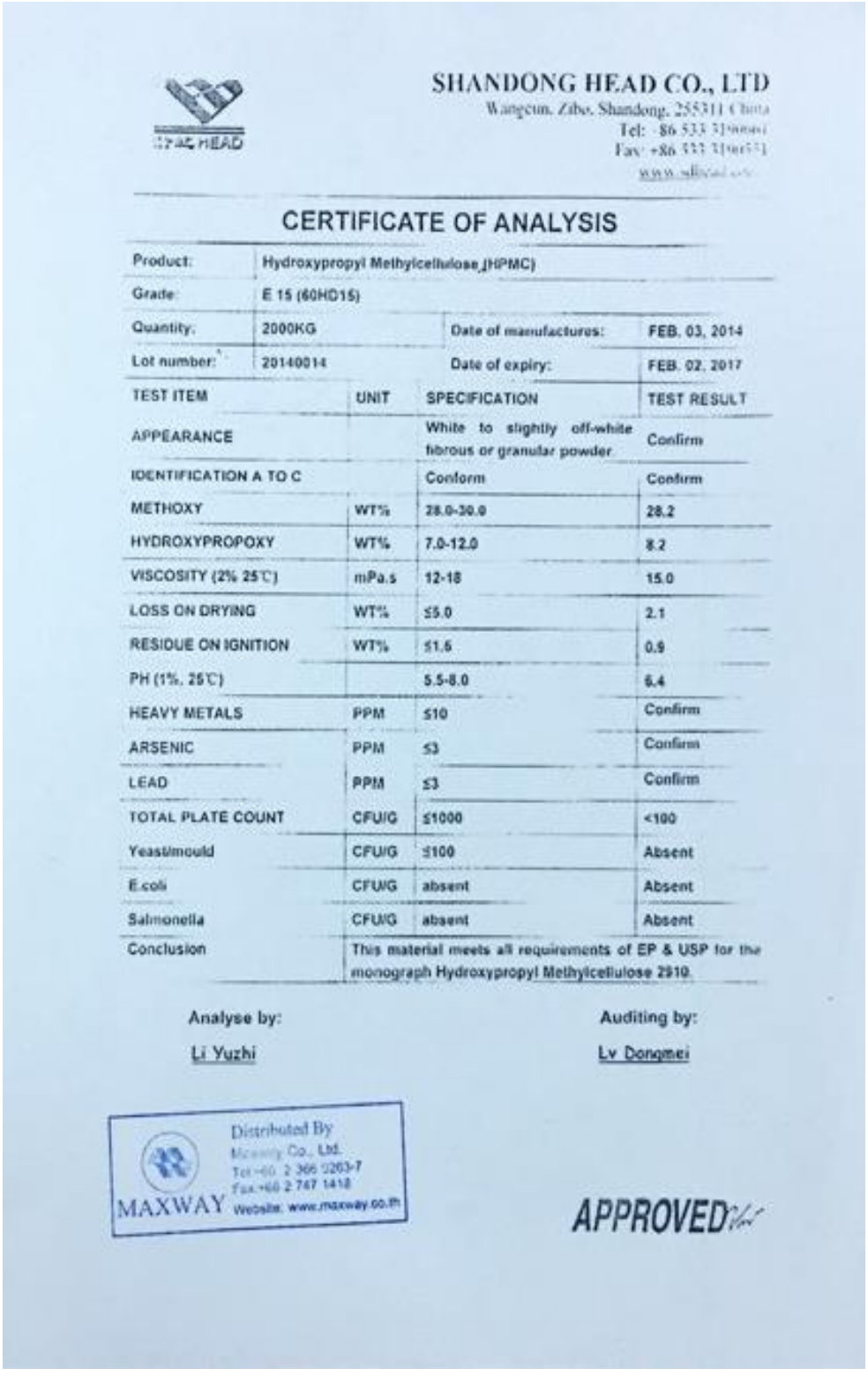
TEST	SPECIFICATION	RESULT
APPEARANCE (COLOR)	WHITE TO FAINT BEIGE	OFF-WHITE
APPEARANCE (FORM)	CRYSTALS OR FLAKES	FLAKES
RESIDUE ON IGNITION	≤ 0.5 %	0.20 %
INFRARED SPECTRUM	CONFORMS TO STRUCTURE	CONFORMS
VISCOSITY (ROTATION)	16 - 20 MPAS	18.2 MPAS
VISCOSITY (CONDITIONS)	4 % IN H2O, 20 C	4 % IN H2O, 20 C
MISCELLANEOUS TESTS	DEGREE OF HYDROLYSIS 86.7-88.7 % MOL ,RESIDUAL CONTENT OF ACETYL 10.0-11.6 %	DEGREE OF HYDROLYSIS 87.1 % MOL, RESIDUAL CONTENT OF ACETYL 11.2 %
ESTER VALUE	130 - 150	146

Claudia Geitner

Dr. Claudia Geitner
Manager Quality Control
Buchs, Switzerland

Sigma-Aldrich warrants that at the time of the quality release or subsequent retest date this product conformed to the information contained in this publication. The current specification sheet may be available at Sigma-Aldrich.com. For further inquiries, please contact Technical Service. Purchaser must determine the suitability of the product for its particular use. See reverse side of invoice or packing slip for additional terms and conditions of sale.

4. ใบรับประกันการวิเคราะห์ไฮดรอกซี่โพรพิลเมทิลเซลลูโลส



SHANDONG HEAD CO., LTD

Wangcun, Zibo, Shandong, 255311 China

Tel: +86 533 3[illegible]

Fax: +86 533 3[illegible]

www.sdhead.com

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product:	Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC)		
Grade:	E 15 (60HD15)		
Quantity:	2000KG	Date of manufactures:	FEB. 03, 2014
Lot number:	20140014	Date of expiry:	FEB. 02, 2017

TEST ITEM	UNIT	SPECIFICATION	TEST RESULT
APPEARANCE		White to slightly off-white fibrous or granular powder	Confirm
IDENTIFICATION A TO C		Conform	Confirm
METHOXY	WT%	28.0-30.0	28.2
HYDROXYPROPOXY	WT%	7.0-12.0	8.2
VISCOSITY (2% 25℃)	mPa.s	12-18	15.0
LOSS ON DRYING	WT%	≤5.0	2.1
RESIDUE ON IGNITION	WT%	≤1.5	0.9
PH (1%, 25℃)		5.5-8.0	6.4
HEAVY METALS	PPM	≤10	Confirm
ARSENIC	PPM	≤3	Confirm
LEAD	PPM	≤3	Confirm
TOTAL PLATE COUNT	CFU/G	≤1000	<100
Yeast/mould	CFU/G	≤100	Absent
E.coli	CFU/G	absent	Absent
Salmonella	CFU/G	absent	Absent
Conclusion	This material meets all requirements of EP & USP for the monograph Hydroxypropyl Methylcellulose 2910.		

Analyse by: Li Yuzhi

Auditing by: Lv Dongmei

Distributed By
Maxway Co., Ltd.
Tel:+66 2 366 0263-7
Fax:+66 2 747 1418
Website: www.maxway.co.th
MAXWAY

APPROVED

5. ใบรับประกันการวิเคราะห์ไฮดรอกซี่โพรพิลเซลลูโลส

ASHLAND

Page 1 of 2

Certificate of Analysis

MAXWAY CO.,LTD.
335/47 SRINAKARIN RD
BANGKOK 10250
THAILAND

Customer Order: FP14-0239

Shipped Quantity: 4.000 DR
Shipped From: ASI US HOPEWELL PLT
Order Number: 7109389/000010
Delivery: 850394505/000010
Date Shipped: August 27, 2014
Sold To Number: 656661

KLUCEL EF PHARM DRUM 45.36KG
Klucel(TM) EF PHARM Hydroxypropylcellulose
Ashland Material Number: 431216

Batch: 40221

Characteristics	Specification	Results
Loss on Drying, as Packaged, %	0.0 - 5.0	1.2
Moles of Substitution	3.4 - 4.1	4.0
Hydroxypropoxy Groups, %	53.4 - 77.5	75.7
10% Visc., Water, 25 C, cps	300 - 600	485
pH of 2% Solution	5.0 - 7.5	6.5
Visc., 10% EtOH Sol., cps	150 - 700	430
PSZE - total thru 30, %	85.0 - 100.0	99.4
PSZE - on 20 and above, %	0.0 - 1.0	0.1
PSZE - on 30 and above, %	0.0 - 15.0	0.6
JP Ash, as Na2SO4, %	0.0 - 0.5	0.3
HF / R.O.I. as Na2SO4, %	0.0 - 0.2	0.2
10% Visc., 10 Sec-1, 20 C, cps	353 - 658	499
Arsenic, ppm	0 - 2	0
Lead, ppm	0 - 2	1
Heavy Metals (as Pb), ppm	0 - 20	3
Date of Manufacture		August 04, 2014
Retest Date		August 04, 2015
Shipped Quantity		4.000 DR

Notes:
All Klucel EF PHARM and EXF PHARM products have a nominal viscosity based on the EP monograqph of 470 cP.

Certified range data below are based on intermittent testing.
pH of a 1% solution in water, 5.0 to 8.0
EP Ash, %, as Na2SO4, < or = 1.6
EP Appearance of Solution:
Color, < or = Reference Solution Y6
Opalescence, < or = Reference Suspension III
EP Chloride, %, < or = 0.5
Silica, %, < or = 0.60
JP Clarity, average value > control solution
JP Sulfate, %, < or = 0.048
JP Chloride, %, < or = 0.142

APPROVED

The quality of the above lot(s) conforms to the monograph for Hydroxypropyl Cellulose in the compendia of the NF, Ph.Eur., JP and FCC current editions.

GMP Compliance: Manufactured in a dedicated facility using current IPEC-PQG GMPs for

Printed: September 19, 2014 07:39:35

MAXWAY
Distributed By
Maxway Co., Ltd.
Tel:+66 2 366 0263-7
Fax:+66 2 747 1418
Website: www.maxway.co.th

ASHLAND

Certificate of Analysis

MAXWAY CO.,LTD.
335/47 SRINAKARIN RD
BANGKOK 10250
THAILAND

Customer Order: FP14-0239

Shipped Quantity: 4.000 DR
Shipped From: ASI US HOPEWELL PLT
Order Number: 7109389/000010
Delivery: 850394505/000010
Date Shipped: August 27, 2014
Sold To Number: 656661

KLUCEL EF PHARM DRUM 45.36KG
Klucel(TM) EF PHARM Hydroxypropylcellulose
Ashland Material Number: 431216

Batch: 40221

Characteristics	Specification	Results

excipients.

RESIDUAL SOLVENTS: Meets requirements of USP <467> and ICH Q3C.

Identification Testing: Meets requirements of NF, Ph. Eur., JP and FCC.

RETEST INTERVAL: Our recommended retest interval for Aqualon Klucel "H" viscosity grades be rechecked for viscosity 6 months after the date of manufacture. After 6 months, the product should be properly re-evaluated immediately prior to use. All other types should be tested 12 months from date of manufacture and at 12 month intervals thereafter.

Best if used within 3 years of date of manufacture.

Data shown above are from actual lot(s) analyses.

Responsible Manufacturing Facility:
Ashland Specialty
Ingredients G.P.
Affiliate of Ashland Inc.
1111 HERCULES ROAD
HOPEWELL VA 23860

APPROVED

Approved by:

LaTanya Winston

Quality Manager

Phone: 877-546-2782 CUSTOMER SERVICE

Distributed By
Maxway Co., Ltd.
Tel.+66 2 366 0263-7
Fax.+66 2 747 1418
Website: www.maxway.co.th
MAXWAY

Printed: September 19, 2014 07:39:35

6. Listerine pocket packs®

6.1 ส่วนประกอบตำรับ

Pullulan, Menthol, Flavor, Sucralose, Potassium acesulfame, Polysorbate 80, Copper gluconate, Glyceryl oleate, Carageenan, Methyl salicylate, Eucalyptol, Thymol, Menthyl succinate, Ceratonia silique (carob) gum, Glucose, Propylene glycol, Xanthan gum and Green 3

6.2 บรรจุภัณฑ์ของ Listerine pocket packs®

ภาคผนวก ข

1. การเตรียมสาร

1.1 การเตรียมสารละลายพอลิเมอร์

1.1.1 การเตรียมสารละลายพอลิเมอร์ HPMC 6%

ชั่งน้ำหนัก 94 กรัม แบ่งมา 70 กรัมนำไปแช่เย็น และอีก24 กรัมให้ความร้อนที่ 80 องศาเซลเซียส ชั่ง HPMC หนัก 6 กรัมกระจายลงในน้ำร้อนเมื่อกระจายในน้ำจนเป็นเนื้อเดียวกันจากนั้นเติมน้ำเย็นและคนจน HPMC ละลาย

1.1.2 การเตรียมสารละลายพอลิเมอร์ HPC 6%

ชั่งน้ำหนัก 94 กรัม แบ่งมา 70 กรัมนำไปแช่เย็น และอีก24 กรัมให้ความร้อนที่ 80 องศาเซลเซียส ชั่ง HPC หนัก 6 กรัมกระจายลงในน้ำร้อนเมื่อกระจายในน้ำจนเป็นเนื้อเดียวกันจากนั้นเติมน้ำเย็นและคนจน HPMC ละลาย

1.1.3 การเตรียมสารละลายพอลิเมอร์ PVA 6%

ชั่งน้ำหนัก 94 กรัมให้ความร้อนที่ 80 องศาเซลเซียส ชั่ง PVA หนัก 6 กรัมกระจายลงในน้ำร้อนคนจน PVA ละลาย

1.2 การเตรียมน้ำลายเทียม (Artificial saliva: เภสัชตำรับโรงพยาบาล)

ชั่งส่วนประกอบตามสูตรตำรับต่อไปนี้

Carboxymethyl Cellulose Sodium	0.30 กรัม
Magnesium Sulfate	0.003 กรัม
Potassium Chloride	0.06 กรัม
Monobasic Sodium Phosphate Dihydrate	0.05 กรัม
Paraben Conc.	1.00 มิลลิลิตร

ปรับปริมาตรด้วยน้ำจนครบ 100 มิลลิลิตร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

1.3 การเตรียมสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 6.8 (Phosphate buffer saline)

เตรียมสารละลาย $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ 1 โมลาร์ โดยชั่ง $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ 13.8 g เติมน้ำจนครบ 100 มิลลิลิตร และเตรียมสารละลาย Na_2HPO_4 1 โมลาร์ โดยชั่ง $Na_2HPO_4$14.2 g เติมน้ำจนครบ 100 มิลลิลิตร จากนั้นผสมสารละลาย $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ 46.3 มิลลิลิตรเข้ากับสารละลาย Na_2HPO_4 53.7 มิลลิลิตรและเติมน้ำจนครบ 1,000 มิลลิลิตร

2. การเตรียมหมู

นำหัวหมูสดมาตัดเอาเฉพาะเยื่อเมือกช่องปากส่วนแก้มด้านใน ตัดเอาเนื้อออกจนเหลือแต่เยื่อเมือกช่องปาก ใช้ฟอยล์ห่อชิ้นเยื่อเมือก เก็บใส่ถุงซิปแล้วเก็บในตู้แช่ -80 องศาเซลเซียส เมื่อต้องการนำมาใช้ในการศึกษา นำชิ้นเยื่อเมือกวางในอุณหภูมิห้องจนละลายจึงนำไปทดสอบแผ่นฟิล์มได้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ภาคผนวก ค

1.ผลการศึกษาและค่าสถิติ

1.1 การศึกษาความแข็งแรงและความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์ม

1.1.1 การศึกษาความแข็งแรงของแผ่นฟิล์ม (tensile strength) (นิวตันต่อตารางมิลลิเมตร)

ชื่อสูตรตำรับ	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย	SD
PVA g5	568.39	591.39	613.22	591.00	22.42
PVA g10	485.06	458.30	384.05	442.47	52.33
HPMC g5	774.25	734.06	818.00	775.44	41.98
HPMC g10	631.28	676.33	652.63	653.41	22.54
PVA:HPMC 3:1 g5	185.75	193.65	223.40	200.93	19.85
PVA:HPMC 3:1 g10	239.65	220.17	247.95	235.92	14.26
PVA:HPMC 2:2 g5	64.21	63.69	69.80	65.90	3.39
PVA:HPMC 2:2 g10	70.03	63.89	75.63	69.85	5.87
PVA:HPC 3:1 g5	321.80	302.06	309.40	311.09	9.98
PVA:HPC 3:1 g10	331.65	157.17	175.82	221.54	95.81
PVA:HPC 2:1 g5	131.67	113.64	152.63	132.64	19.51
PVA:HPC 2:1 g10	275.81	229.20	288.57	264.53	31.25

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

วิเคราะห์ความแปรปรวนโดยใช้ One-way ANOVA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1806211.041	11	164201.004	117.346	0.000
Within Groups	33582.947	24	1399.289		
Total	1839793.988	35			

1.1.2 การศึกษาความสามารถในการยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์ม (Elongation at break) (%)

ชื่อสูตรตำรับ	% Elongation at break			ค่าเฉลี่ย	SD
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3		
PVA g5	355.60	343.22	387.25	362.02	22.70
PVA g10	343.59	388.89	358.81	363.77	23.05
HPMC g5	8.45	9.66	21.17	13.09	7.02
HPMC g10	17.90	20.37	19.89	19.39	1.31
PVA:HPMC 3:1 g5	137.57	138.38	137.77	137.90	0.43
PVA:HPMC 3:1 g10	197.01	182.18	226.03	201.74	22.31
PVA:HPMC 2:2 g5	16.67	14.16	14.94	15.26	1.28
PVA:HPMC 2:2 g10	9.68	9.24	11.30	10.07	1.09
PVA:HPC 3:1 g5	215.32	131.63	169.49	172.15	41.91
PVA:HPC 3:1 g10	531.66	501.61	663.29	565.52	86.00
PVA:HPC 2:1 g5	190.86	170.51	206.27	189.21	17.93
PVA:HPC 2:1 g10	551.78	494.22	535.66	527.22	29.69

วิเคราะห์ความแปรปรวนโดยใช้ One-way ANOVA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1300899.525	11	118263.593	118.728	0.000
Within Groups	23906.057	24	996.086		
Total	1324805.581	35			

1.1.3 การศึกษา Elastic modulus ของแผ่นฟิล์ม (นิวตันต่อตารางมิลลิเมตร)

ชื่อสูตรตำรับ	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย	SD
PVA g5	355.60	343.22	387.25	362.02	22.70
PVA g10	343.59	388.89	358.81	363.77	23.05
HPMC g5	8.45	9.66	21.17	13.09	7.02
HPMC g10	17.90	20.37	19.89	19.39	1.31
PVA:HPMC 3:1 g5	137.57	138.38	137.77	137.90	0.43
PVA:HPMC 3:1 g10	197.01	182.18	226.03	201.74	22.31
PVA:HPMC 2:2 g5	16.67	14.16	14.94	15.26	1.28
PVA:HPMC 2:2 g10	9.68	9.24	11.30	10.07	1.09
PVA:HPC 3:1 g5	215.32	131.63	169.49	172.15	41.91
PVA:HPC 3:1 g10	531.66	501.61	663.29	565.52	86.00
PVA:HPC 2:1 g5	190.86	170.51	206.27	189.21	17.93
PVA:HPC 2:1 g10	551.78	494.22	535.66	527.22	29.69

วิเคราะห์ความแปรปรวนโดยใช้ One-way ANOVA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	380094993.005	11	34554090.273	327.552	0.000
Within Groups	2531806.245	24	105491.927		
Total	382626799.250	35			

1.2 การศึกษาความสามารถในการพองตัวของแผ่นฟิล์ม (%)

ชื่อสูตรตำรับ	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย	SD
PVA g5	103.03	132.98	143.36	126.46	20.94
PVA g10	165.05	129.63	122.50	139.06	22.79
HPMC g5	180.77	231.31	210.00	207.36	25.38
HPMC g10	200.88	199.02	125.17	175.02	43.19
PVA:HPMC 3:1 g5	188.79	175.63	135.77	166.73	27.61
PVA:HPMC 3:1 g10	128.00	133.33	159.79	140.38	17.03
PVA:HPMC 2:2 g5	204.67	164.66	212.26	193.86	25.58
PVA:HPMC 2:2 g10	132.76	194.44	145.45	157.55	32.57
PVA:HPC 3:1 g5	109.17	116.67	128.21	118.02	9.59
PVA:HPC 3:1 g10	135.85	105.45	123.81	121.70	15.31
PVA:HPC 2:1 g5	114.55	134.82	122.50	123.96	10.22
PVA:HPC 2:1 g10	127.43	111.90	103.97	114.44	11.94

วิเคราะห์ความแปรปรวนโดยใช้ One-way ANOVA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	32072.385	11	2915.671	5.140	0.000
Within Groups	13613.208	24	567.217		
Total	45685.593	35			

1.3 การศึกษาความสามารถในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์ม

1.3.1 การศึกษาแรงในการยึดเกาะเยื่อเมือกของแผ่นฟิล์ม (Adhesion strength) (นิวตัน)

ชื่อสูตรตำรับ	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย	SD
PVA g5	0.45	0.46	0.45	0.45	0.01
PVA g10	0.46	0.47	0.42	0.45	0.02
HPMC g5	0.33	0.26	0.30	0.30	0.03
HPMC g10	0.20	0.17	0.16	0.18	0.02
PVA:HPMC 3:1 g5	0.31	0.34	0.31	0.32	0.02
PVA:HPMC 3:1 g10	0.37	0.41	0.36	0.38	0.03
PVA:HPMC 2:2 g5	0.31	0.37	0.35	0.34	0.03
PVA:HPMC 2:2 g10	0.36	0.30	0.32	0.33	0.03
PVA:HPC 3:1 g5	0.49	0.44	0.43	0.45	0.03
PVA:HPC 3:1 g10	0.37	0.41	0.36	0.38	0.03
PVA:HPC 2:1 g5	0.26	0.26	0.25	0.26	0.01
PVA:HPC 2:1 g10	0.43	0.50	0.46	0.46	0.03

วิเคราะห์ความแปรปรวนโดยใช้ One-way ANOVA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	0.157	11	0.014	21.256	0.000
Within Groups	0.016	24	0.001		
Total	0.174	35			

1.3.2 การศึกษาการหลุดลอกออกของแผ่นฟิล์ม (peel strength) (นิวตัน)

ชื่อสูตรตำรับ	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย	SD
PVA g5	0.45	0.46	0.45	0.45	0.01
PVA g10	0.46	0.47	0.42	0.45	0.02
HPMC g5	0.33	0.26	0.30	0.30	0.03
HPMC g10	0.35	0.36	0.31	0.34	0.02
PVA:HPMC 3:1 g5	0.31	0.34	0.31	0.32	0.02
PVA:HPMC 3:1 g10	0.37	0.41	0.36	0.38	0.03
PVA:HPMC 2:2 g5	0.31	0.36	0.35	0.34	0.03
PVA:HPMC 2:2 g10	0.36	0.30	0.32	0.32	0.03
PVA:HPC 3:1 g5	0.49	0.44	0.43	0.45	0.03
PVA:HPC 3:1 g10	0.37	0.41	0.36	0.38	0.03
PVA:HPC 2:1 g5	0.26	0.26	0.25	0.26	0.01
PVA:HPC 2:1 g10	0.43	0.50	0.46	0.46	0.03

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

วิเคราะห์ความแปรปรวนโดยใช้ One-way ANOVA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	0.103	11	0.009	0.913	0.544
Within Groups	0.245	24	0.010		
Total	0.348	35			

1.3.3 การศึกษาเวลาที่แผ่นฟิล์มสามารถยึดติดอยู่กับเยื่อเมือกช่องปาก (residence time) (นาที)

ชื่อสูตรตำรับ	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย	SD
PVA g5	43	36	32	37.00	5.57
PVA g10	36	52	32	40.00	10.58
HPMC g5	46	43	64	51.00	11.36
HPMC g10	64	68	57	63.00	5.57
PVA:HPMC 3:1 g5	57	50	47	51.33	5.13
PVA:HPMC 3:1 g10	61	67	65	64.33	3.06
PVA:HPMC 2:2 g5	26	29	36	30.33	5.13
PVA:HPMC 2:2 g10	43	49	53	48.33	5.03
PVA:HPC 3:1 g5	40	44	37	40.33	3.51
PVA:HPC 3:1 g10	37	26	32	31.67	5.51
PVA:HPC 2:1 g5	26	20	25	23.67	3.21
PVA:HPC 2:1 g10	14	21	27	20.67	6.51

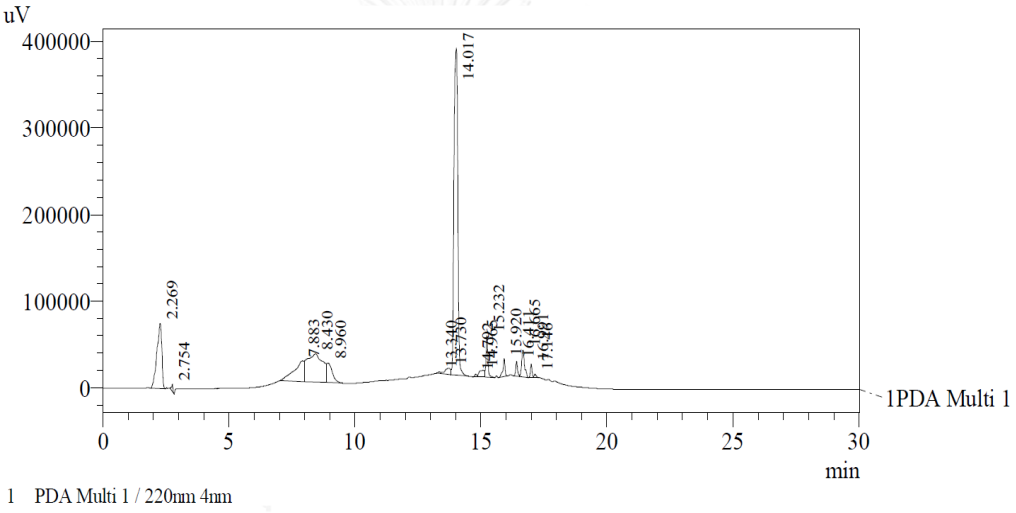
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

วิเคราะห์ความแปรปรวนโดยใช้ One-way ANOVA

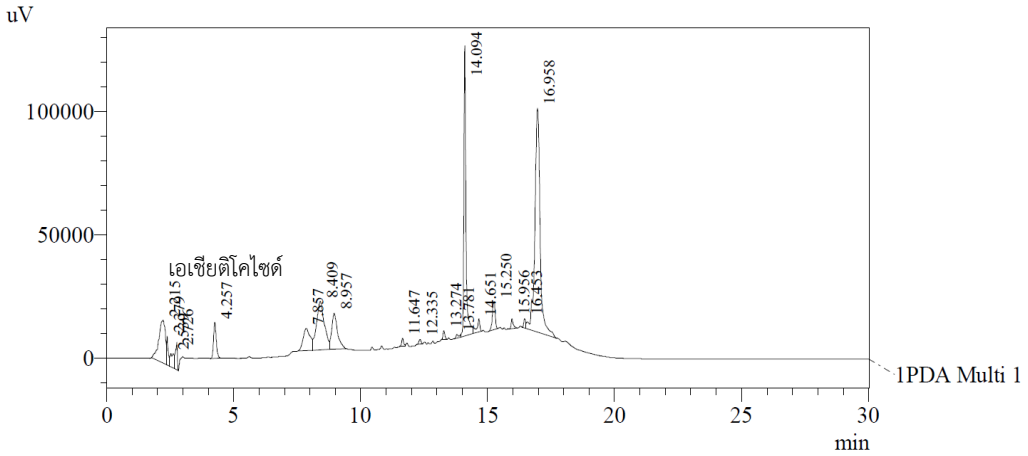
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	6640.306	11	603.664	14.916	0.000
Within Groups	971.333	24	40.472		
Total	7611.639	35			

1.3.การวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญในแผ่นฟิล์ม (Drug content)

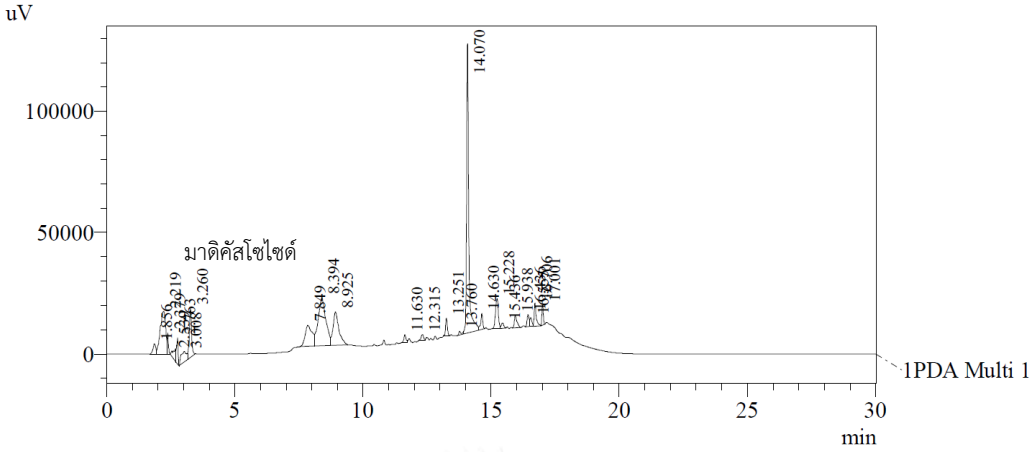
1.3.1 การพัฒนาวิธีวิเคราะห์เอเชียติโคไซด์ (ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) ในแผ่นฟิล์ม



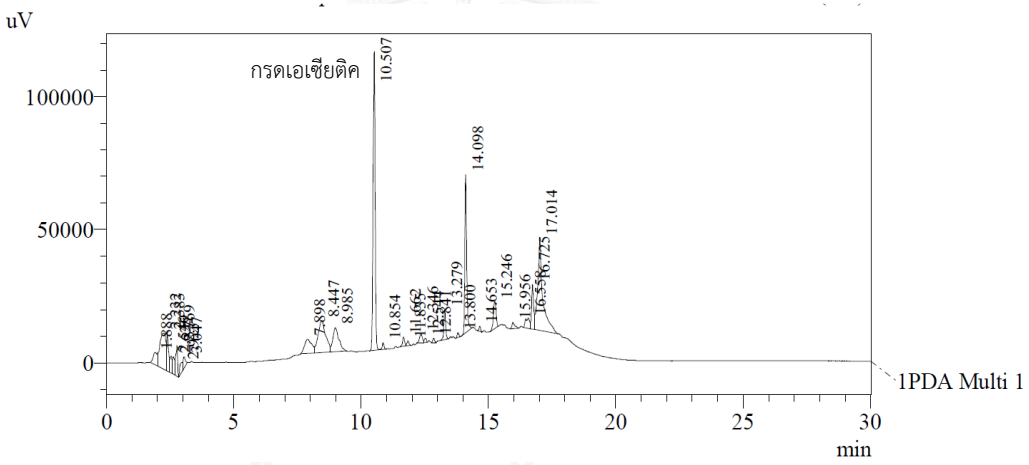
รูปที่ 1 แสดงพีคของเมทานอลเมื่อวิเคราะห์ด้วย HPLC-UV detector



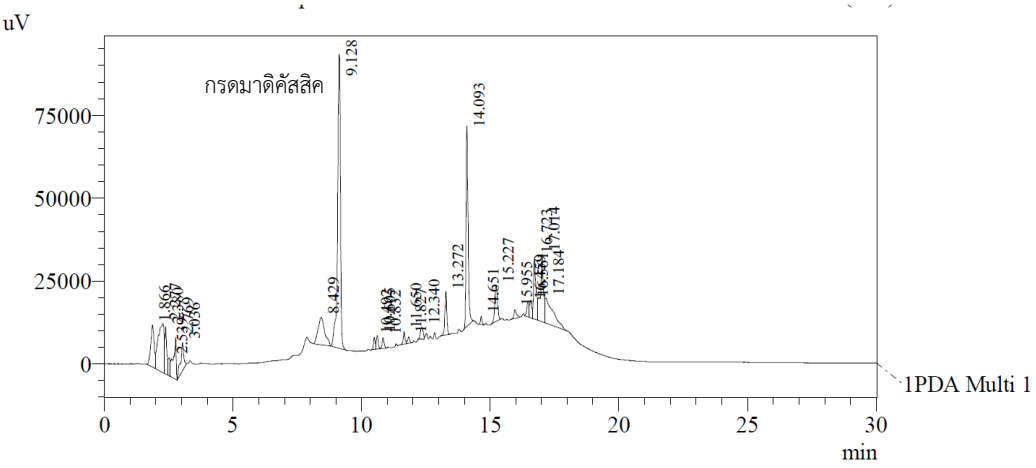
รูปที่ 2 แสดงพีคของเอเชียติโคไซด์ (Asiaticoside) วิเคราะห์ด้วย HPLC-UV detector



รูปที่ 3 แสดงพีคของมาดิคัสโซไซด์ (Madecassoside)วิเคราะห์ด้วย HPLC-UV detector



รูปที่ 4 แสดงพีคของกรดเอเชียติค (Asiatic acid) วิเคราะห์ด้วย HPLC-UV detector



รูปที่ 5 แสดงพีคของกรดมาดิคัสสิค (Madecassic acid) วิเคราะห์ด้วย HPLC-UV detector

ชื่อสาร	Retention time (นาที)
เอเซียติโคไซด์	4.24
มาดิคัสโซไซด์	3.26
กรดเอเซียติค	10.57
กรดมาดิคัสสิค	9.12

1.3.2 ความเที่ยงตรง

1.3.2.1 Repeatability

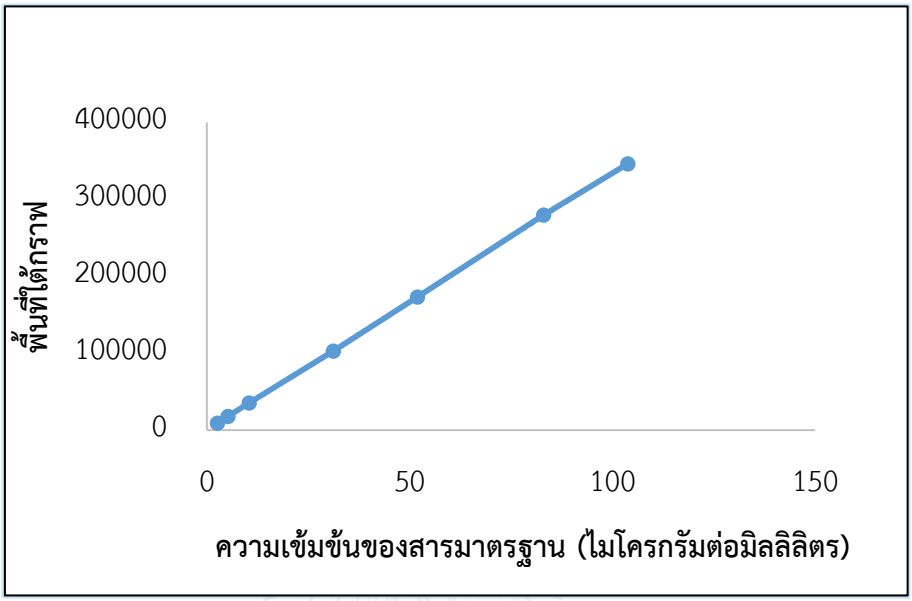
ความเข้มข้นสารมาตรฐาน (ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร)	พื้นที่ใต้กราฟ			ค่าเฉลี่ย	SD	% RSD
	วันที่ 1	วันที่ 2	วันที่ 3			
2.60	9123	9104	9350	9192.3	136.9	1.49
5.19	17945	18083	17493	17840.4	308.7	1.73
10.38	35298	36647	36397	36114.0	717.7	1.99

1.3.2.2 Intermediate precision

ความเข้มข้นสารมาตรฐาน (ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร)	พื้นที่ใต้กราฟ			ค่าเฉลี่ย	SD	% RSD
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3			
2.60	9234	9088	9047	9123	98.3	1.08
5.19	17889	17978	17969	17945	49.0	0.27
10.38	35370	35282	35242	35298	65.5	0.19

1.3.3 ความเป็นเส้นตรง

พบว่า มีค่า r^2 = 0.9999 y-intercept = 287.67 slope = 3340.6



รูปที่ 6 แสดงกราฟมาตรฐานระหว่างพื้นที่ใต้กราฟและความเข้มข้นของสารมาตรฐาน

1.4. การศึกษาความคงตัวของแผ่นฟิล์ม

1.4.1 การวิเคราะห์ปริมาณเอเชียติโคไซด์ (%) ในแผ่นฟิล์ม

1.4.1.1 ปริมาณเอเชียติโคไซด์ (%) ในแผ่นฟิล์มที่เวลา 0 เดือน

ชื่อสูตรตำรับ	ปริมาณเอเชียติโคไซด์ (%)				
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย	SD
PVA g10	91.89	91.84	99.29	94.34	4.3
PVA:HPMC 3:1 g10	96.59	92.03	91.36	95.79	4.06
PVA:HPC 2:2 g10	92.91	92.21	92.83	93.33	2.85
PVA:HPC 3:1 g10	92.44	94.62	100.30	92.65	0.38

1.4.1.2 ปริมาณเอเชียติโคไซด์ (%) ในแผ่นฟิล์มที่เวลา 1 เดือน

ชื่อสูตรตำรับ	ปริมาณเอเชียติโคไซด์ (%)				
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย	SD
PVA g10	95.34	94.73	96.43	95.50	0.86
PVA:HPMC 3:1 g10	92.54	98.66	97.68	96.29	3.28
PVA:HPC 2:2 g10	95.36	95.51	94.09	94.99	0.78
PVA:HPC 3:1 g10	98.44	95.46	96.45	96.78	1.52

1.4.1.3 ปริมาณเอเชียติโคไซด์ (%) ในแผ่นฟิล์มที่เวลา 3 เดือน

ชื่อสูตรตำรับ	ปริมาณเอเชียติโคไซด์ (%)				
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย	SD
PVA g10	107.62	108.45	108.91	108.32	0.65
PVA:HPMC 3:1 g10	102.11	104.40	102.78	103.10	1.17
PVA:HPC 2:2 g10	99.17	102.87	103.88	101.97	2.48
PVA:HPC 3:1 g10	100.85	101.06	99.85	100.59	0.64

1.4.1.4 ปริมาณเอเชียติโคไซด์ (%) ในแผ่นฟิล์มที่เวลา 6 เดือน

ชื่อสูตรตำรับ	ปริมาณเอเชียติโคไซด์ (%)				
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย	SD
PVA g10	107.62	107.82	107.79	107.74	0.11
PVA:HPMC 3:1 g10	98.61	101.60	98.98	99.73	1.63
PVA:HPC 2:2 g10	104.71	108.04	105.59	106.11	1.72
PVA:HPC 3:1 g10	101.22	102.14	99.82	101.06	1.17

วิเคราะห์ความแปรปรวนโดยใช้ One-way ANOVA

สูตรตำรับ		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
PVA g10	Between Groups	361.376	2	180.688	27.702	0.001
	Within Groups	39.136	6	6.523		
	Total	400.511	8			
PVA:HPMC 3:1 g10	Between Groups	55.042	2	27.521	4.720	0.059
	Within Groups	34.984	6	5.831		
	Total	90.025	8			
PVA:HPC 3:1 g10	Between Groups	132.364	2	66.182	11.629	0.009
	Within Groups	34.146	6	5.691		
	Total	166.510	8			
PVA:HPC 2:2 g10	Between Groups	147.188	2	73.594	18.749	0.003
	Within Groups	23.552	6	3.925		
	Total	170.739	8			

1.4.2 การศึกษาการปลดปล่อยเอเซียติโคไซด์ออกจากแผ่นฟิล์ม

1.4.2.1 ค่าคงที่ของการปลดปล่อยเอเซียติโคไซด์ในแผ่นฟิล์มที่เวลา 0 เดือน

ชื่อสูตรตำรับ	ค่าคงที่ของการปลดปล่อย (K_t)				
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย	SD
PVA g10	2.15	-	0.84	1.49	0.93
PVA:HPMC 3:1 g10	1.64	1.79	1.23	1.56	0.29
PVA:HPC 2:2 g10	0.95	1.37	1.09	1.14	0.21
PVA:HPC 3:1 g10	1.03	1.26	-	1.15	0.16

1.4.2.2 ค่าคงที่ของการปลดปล่อยเอเซียติโคไซด์ในแผ่นฟิล์มที่เวลา 1 เดือน

ชื่อสูตรตำรับ	ค่าคงที่ของการปลดปล่อย (K_t)				
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย	SD
PVA g10	0.97	-	0.98	0.98	0.07
PVA:HPMC 3:1 g10	1.16	0.94	0.93	1.01	0.13
PVA:HPC 2:2 g10	0.88	1.18	1.00	1.02	0.15
PVA:HPC 3:1 g10	1.18	1.07	2.16	1.47	0.60

1.4.1.3 ค่าคงที่ของการปลดปล่อยเอเซียติโคไซด์ในแผ่นฟิล์มที่เวลา 3 เดือน

ชื่อสูตรตำรับ	ค่าคงที่ของการปลดปล่อย (K_t)				
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย	SD
PVA g10	0.92	0.83	0.80	0.85	0.06
PVA:HPMC 3:1 g10	0.61	0.77	0.80	0.73	0.11
PVA:HPC 2:2 g10	0.92	1.00	0.71	0.88	0.15
PVA:HPC 3:1 g10	0.85	0.75	1.09	0.90	0.17

1.4.1.4 ค่าคงที่ของการปลดปล่อยเอเซียติโคไซด์ในแผ่นฟิล์มที่เวลา 6 เดือน

ชื่อสูตรตำรับ	ค่าคงที่ของการปลดปล่อย (K_t)				
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย	SD
PVA g10	1.48	1.02	0.92	1.14	0.30
PVA:HPMC 3:1 g10	0.94	1.25	0.75	0.98	0.25
PVA:HPC 2:2 g10	1.18	1.25	0.70	1.05	0.30
PVA:HPC 3:1 g10	1.18	1.25	0.07	0.84	0.66

Chulalongkorn University

วิเคราะห์ความแปรปรวนโดยใช้ One-way ANOVA

สูตรตำรับ		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
PVA g10	Between Groups	0.681	2	0.341	2.300	0.181
	Within Groups	0.888	6	0.148		
	Total	1.570	8			
PVA:HPMC 3:1 g10	Between Groups	1.068	2	0.534	14.377	0.005
	Within Groups	0.223	6	0.037		
	Total	1.291	8			
PVA:HPC 3:1 g10	Between Groups	0.084	2	0.042	1.339	0.331
	Within Groups	0.188	6	0.031		
	Total	0.271	8			
PVA:HPC 2:2 g10	Between Groups	8.360	2	4.180	0.991	0.425
	Within Groups	25.318	6	4.220		
	Total	33.678	8			

1.4.3 การศึกษาความแข็งแรงและความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์ม

1.4.3.1 การศึกษาความแข็งแรง (Tensile strength) (นิวตันต่อตาราง มิลลิเมตร)

1.4.3.1.1 ความแข็งแรงของแผ่นฟิล์มที่เวลา 0 เดือน (นิวตันต่อตาราง มิลลิเมตร)

ชื่อสูตรตำรับ	ความแข็งแรง (Tensile strength) (นิวตันต่อตารางมิลลิเมตร)				
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย	SD
PVA g10	485.06	458.30	384.05	442.47	52.33
PVA:HPMC 3:1 g10	239.65	220.17	247.95	235.92	14.26
PVA:HPC 2:2 g10	331.65	157.17	175.82	221.54	95.81
PVA:HPC 3:1 g10	275.81	229.20	288.57	264.53	31.25

1.4.3.1.2 ความแข็งแรงของแผ่นฟิล์มที่เวลา 1 เดือน (นิวตันต่อตารางมิลลิเมตร)

ชื่อสูตรตำรับ	ความแข็งแรง (Tensile strength) (นิวตันต่อตารางมิลลิเมตร)				
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย	SD
PVA g10	601.61	376.08	529.80	502.49	115.22
PVA:HPMC 3:1 g10	293.47	302.40	284.56	293.47	8.92
PVA:HPC 2:2 g10	341.75	299.92	234.10	291.92	54.27
PVA:HPC 3:1 g10	182.58	187.29	172.19	180.68	7.72

1.4.3.1.3 ความแข็งแรงของแผ่นฟิล์มที่เวลา 3 เดือน (นิวตันต่อตารางมิลลิเมตร)

ชื่อสูตรตำรับ	ความแข็งแรง (Tensile strength) (นิวตันต่อตารางมิลลิเมตร)				
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย	SD
PVA g10	460.63	537.57	478.55	492.25	40.26
PVA:HPMC 3:1 g10	223.07	190.94	235.82	216.61	23.13
PVA:HPC 2:2 g10	288.13	341.71	401.50	343.78	56.72
PVA:HPC 3:1 g10	180.73	241.13	189.39	203.75	32.66

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

1.4.3.1.4 ความแข็งแรงของแผ่นฟิล์มที่เวลา 6 เดือน (นิวตันต่อตารางมิลลิเมตร)

ชื่อสูตรตำรับ	ความแข็งแรง (Tensile strength) (นิวตันต่อตารางมิลลิเมตร)				
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย	SD
PVA g10	482.61	521.72	450.45	484.93	35.69
PVA:HPMC 3:1 g10	248.72	252.89	235.39	245.67	9.14
PVA:HPC 2:2 g10	352.06	297.00	310.56	319.87	28.69
PVA:HPC 3:1 g10	189.88	205.96	178.00	191.28	14.03

วิเคราะห์ความแปรปรวนโดยใช้ One-way ANOVA

สูตรตำรับ		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
PVA g10	Between Groups	6263.217	3	2087.739	0.442	0.730
	Within Groups	37817.175	8	4727.147		
	Total	44080.393	11			
PVA:HPMC 3:1 g10	Between Groups	9613.229	3	3204.410	14.221	0.001
	Within Groups	1802.673	8	225.334		
	Total	11415.902	11			
PVA:HPC 3:1 g10	Between Groups	25203.405	3	8401.135	2.079	0.181
	Within Groups	32327.985	8	4040.998		
	Total	57531.390	11			
PVA:HPC 2:2 g10	Between Groups	12667.072	3	4222.357	7.344	0.011
	Within Groups	4599.279	8	574.910		
	Total	17266.352	11			

1.4.3.2 การศึกษาความยืดหยุ่น (Elongation at break) (%)

1.4.3.2.1 ความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มที่เวลา 0 เดือน (%)

ชื่อสูตรตำรับ	ความยืดหยุ่น (Elongation at break) (%)				
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย	SD
PVA g10	343.59	388.89	358.81	363.77	23.05
PVA:HPMC 3:1 g10	197.01	182.18	226.03	201.74	22.31
PVA:HPC 2:2 g10	531.66	501.61	663.29	565.52	86.00
PVA:HPC 3:1 g10	551.78	494.22	535.66	527.22	29.69

1.4.3.2.2 ความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มที่เวลา 1 เดือน (%)

ชื่อสูตรตำรับ	ความยืดหยุ่น (Elongation at break) (%)				
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย	SD
PVA g10	534.90	195.16	404.90	378.32	171.42
PVA:HPMC 3:1 g10	216.76	208.13	199.50	208.13	8.63
PVA:HPC 2:2 g10	292.44	280.52	191.04	254.67	55.42
PVA:HPC 3:1 g10	506.76	404.73	567.95	493.15	82.46

1.4.3.2.3 ความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มที่เวลา 3 เดือน (%)

ชื่อสูตรตำรับ	ความยืดหยุ่น (Elongation at break) (%)				
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย	SD
PVA g10	491.76	497.46	517.66	502.294	13.61
PVA:HPMC 3:1 g10	159.84	146.67	180.00	162.17	16.78
PVA:HPC 2:2 g10	132.33	314.85	426.97	291.3823	148.72
PVA:HPC 3:1 g10	307.08	391.74	325.93	341.5847	44.45

1.4.1.2.4 ความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มที่เวลา 6 เดือน (%)

ชื่อสูตรตำรับ	ความยืดหยุ่น (Elongation at break) (%)				
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย	SD
PVA g10	389.63	442.79	346.53	392.98	48.22
PVA:HPMC 3:1 g10	171.63	147.58	171.72	163.64	13.91
PVA:HPC 2:2 g10	399.08	319.44	340.20	352.91	41.31
PVA:HPC 3:1 g10	270.82	371.76	240.58	294.39	68.69

Chulalongkorn University

วิเคราะห์ความแปรปรวนโดยใช้ One-way ANOVA

สูตรตำรับ		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
PVA g10	Between Groups	8660.752	3	2886.917	0.247	0.861
	Within Groups	93454.826	8	11681.853		
	Total	102115.577	11			
PVA:HPMC 3:1 g10	Between Groups	5363.366	3	1787.789	6.829	0.013
	Within Groups	2094.336	8	261.792		
	Total	7457.702	11			
PVA:HPC 3:1 g10	Between Groups	173826.107	3	57942.036	6.759	0.014
	Within Groups	68581.650	8	8572.706		
	Total	242407.757	11			
PVA:HPC 2:2 g10	Between Groups	115901.955	3	38633.985	10.751	0.004
	Within Groups	28749.090	8	3593.636		
	Total	144651.044	11			

1.4.4 การศึกษาแรงในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์ม (Adhesion strength) (นิวตัน)

1.4.4.1 แรงในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์ม(adhesion strength) (นิวตัน) ที่เวลา 0 เดือน

ชื่อสูตรตำรับ	แรงในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์ม (adhesion strength) (นิวตัน)				
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย	SD
PVA g10	0.46	0.47	0.42	0.45	0.02
PVA:HPMC 3:1 g10	0.37	0.41	0.36	0.38	0.03
PVA:HPC 2:2 g10	0.37	0.41	0.36	0.38	0.03
PVA:HPC 3:1 g10	0.43	0.50	0.46	0.46	0.03

1.4.4.2 แรงในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์ม(adhesion strength) (นิวตัน) ที่เวลา 1 เดือน

ชื่อสูตรตำรับ	แรงในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์ม (adhesion strength) (นิวตัน)				
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย	SD
PVA g10	1.09	1.08	1.15	1.11	0.04
PVA:HPMC 3:1 g10	1.12	1.42	1.08	1.20	0.19
PVA:HPC 2:2 g10	1.02	0.87	1.01	0.97	0.09
PVA:HPC 3:1 g10	1.25	1.42	1.43	1.36	0.10

1.4.4.3 แรงในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์ม(adhesion strength) (นิวตัน) ที่เวลา 3 เดือน

ชื่อสูตรตำรับ	แรงในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์ม (adhesion strength) (นิวตัน)				
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย	SD
PVA g10	1.15	1.31	1.42	1.29	0.14
PVA:HPMC 3:1 g10	1.38	1.56	1.64	1.53	0.13
PVA:HPC 2:2 g10	1.62	1.69	1.70	1.67	0.05
PVA:HPC 3:1 g10	1.70	1.51	1.60	1.60	0.09

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

1.4.4.4 แรงในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์ม (adhesion strength) (นิวตัน) ที่เวลา 6 เดือน

ชื่อสูตรตำรับ	แรงในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์ม (adhesion strength) (นิวตัน)				
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย	SD
PVA g10	1.74	1.63	1.73	1.70	0.06
PVA:HPMC 3:1 g10	1.72	2.01	1.71	1.81	0.17
PVA:HPC 2:2 g10	1.88	1.90	1.97	1.92	0.05
PVA:HPC 3:1 g10	2.05	1.88	2.02	1.98	0.09

วิเคราะห์ความแปรปรวนโดยใช้ One-way ANOVA

สูตรตำรับ		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
PVA g10	Between Groups	2.459	3	0.820	133.077	0.000
	Within Groups	0.049	8	0.006		
	Total	2.508	11			
PVA:HPMC 3:1 g10	Between Groups	3.453	3	1.151	55.486	0.000
	Within Groups	0.166	8	0.021		
	Total	3.619	11			
PVA:HPC 3:1 g10	Between Groups	4.363	3	1.454	452.790	0.000
	Within Groups	0.026	8	0.003		
	Total	4.389	11			
PVA:HPC 2:2 g10	Between Groups	3.802	3	1.267	172.126	0.000
	Within Groups	0.059	8	0.007		
	Total	3.861	11			

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

เภสัชกรหญิงศโลชา เชื้อดี สำเร็จการศึกษาปริญญาตรีเภสัชศาสตรบัณฑิต จากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพายัพในปีพ.ศ.2556 และเข้าศึกษาต่อหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเภสัชกรรม ณ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อภาคต้นการศึกษา พ.ศ.2557

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University