

การพัฒนาตำรับแผ่นฟิล์มสมานแผลในปาก

นางสาวฉัฐิรัตน์ จันทบุรณันท์
นายประเสริฐ ลีวัฒนภัทร

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

พ.ศ. 2549

DEVELOPMENT OF BUCCAL HEALING FILM

MISS TITIRAT CHANTABURANAN
MR. PRASERT LEEWATTANAPHAT

A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN PARTIAL FULFILMENT
OF THE REQUIPMENT FOR
THE BACHELOR DEGREE OF SCIENCE IN PHARMACY
FACULTY OF PHARMACY
MAHIDOL UNIVERSITY

โครงการพิเศษ
เรื่อง การพัฒนาตำรับแผ่นฟิล์มสมานแผลในปาก

.....
(นางสาวฐิติรัตน์ จันทบูรานันท์)

.....
(นายประเสริฐ ลีวัฒนภัทร)

.....
(ผศ.ดร.ดวงดาว ฉันทศาสตร์)
อาจารย์ที่ปรึกษา

.....
(รศ.ดร.วราภรณ์ จรรยาประเสริฐ)
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

การพัฒนาตำรับแผ่นฟิล์มสมานแผลในปาก

จิตรีรัตน์ จันทบุรณันท์, ประเสริฐ ลีวัฒนภัทร

อาจารย์ที่ปรึกษา : ดวงดาว ฉันทศาสตร์, วราภรณ์ จรรยาประเสริฐ

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ : ฟิล์มสมานแผล, ไตรแอมซิโนโลน, เมทิลเซลลูโลส, ไฮดรอกซีโพรพิล เมทิลเซลลูโลส

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาตำรับยา triamcinolone acetonide ในรูปแผ่นฟิล์มเพื่อใช้ลดการอักเสบและสมานแผลในช่องปาก โพลีเมอร์ที่ใช้เป็นสารกักฟิล์ม คือ methylcellulose (MC) 4000 (มวลโมเลกุล 330,000) และ hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) E15 (มวลโมเลกุล 63,000) โดยเตรียมฟิล์มด้วยโพลีเมอร์ที่ความเข้มข้น 0.5, 1.0, 2.0 และ 3.0 % โดยน้ำหนัก ในปริมาณ 20, 30 และ 40 กรัม และเติมกลีเซอรินเป็นสารเพิ่มความยืดหยุ่นที่ความเข้มข้น 0.1, 0.25, 0.5, 1.0 และ 3.0 % โดยน้ำหนัก ประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของแผ่นฟิล์มที่เตรียมขึ้น ได้แก่ ความหนา ความสม่ำเสมอของน้ำหนัก การละลาย ความสามารถในการลอกฟิล์มออกจากแผ่นกระจก ความยืดหยุ่น และลักษณะภายนอก เพื่อคัดเลือกความเข้มข้นและปริมาณของโพลีเมอร์และความเข้มข้นของกลีเซอรินที่เหมาะสมสำหรับเตรียมฟิล์มแต่ละชนิดเพื่อนำไปพัฒนาต่อไป ซึ่งพบว่าสูตรตำรับที่เหมาะสมของโพลีเมอร์ทั้งสองชนิดสำหรับนำมาเติม triamcinolone acetonide เข้มข้น 0.1% คือ MC 2.0% + Glycerin 0.1% โดยน้ำหนัก ปริมาณ 30 กรัม และ HPMC 3.0% โดยน้ำหนัก ปริมาณ 40 กรัม จากการศึกษานี้ได้ทดสอบการปลดปล่อยตัวยาออกจากแผ่นฟิล์ม triamcinolone acetonide ผ่าน cellulose ester tubing (molecular weight cut off 12,000 – 14,000 ดาลตัน) และวิเคราะห์ตัวยาด้วย ultraviolet spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 238.8 นาโนเมตร พบว่า การดูดกลืนแสงของโพลีเมอร์และตัวยาค่อนข้างทับกันบางส่วน ดังนั้นจึงจำเป็นต้องพัฒนาวิธีการศึกษาการปลดปล่อยตัวยาจากแผ่นฟิล์มดังกล่าวต่อไป

Abstract

Development of buccal healing film

Titirat Chantaburanan, Prasert Leewattanaphat

Project advisor : Doungdaw Chantasart, Varaporn Junyaprasert

Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

Keyword : Healing film, Triamcinolone acetonide, Methylcellulose, Hydroxypropyl methylcellulose

The objective of this investigation is to develop triamcinolone acetonide films in order to relief inflammation and heal ulcers in buccal. Two polymers, methylcellulose (MC) 4000 (MW 330,000) and hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) E15 (MW 63,000), were used to prepare the films at various concentrations (0.5, 1.0, 2.0 and 3.0% w/w) and amounts (20, 30 and 40 g) of polymer solutions using glycerin as a plasticizer at different concentrations; i.e. 0.1, 0.25, 0.5, 1.0 and 3.0% w/w. Physical characteristics of the films such as thickness, weight, dissolution, ability of peeling from the glass plate, elasticity and appearance were evaluated to determine suitable concentrations and an amounts of polymer solution and concentrations of glycerin for further development. It was found that the prepared films obtained from 30 g of 2.0% MC adding glycerin 0.1% and 40 g of 3.0% HPMC showed good physical properties. Consequently, the films of 0.1% triamcinolone acetonide were prepared in those 2 formulations. For the release study, the drug release from 0.1% triamcinolone acetonide film through cellulose acetate tubing (molecular weight cut off 12,000 – 14,000 dalton) was examined. Ultraviolet spectrophotometer at wavelength of 238.8 nm was used to analyze the amount of drug release. It was found that the absorbance of the drug was partially interfered by that of polymers. Therefore, the method for studying drug release should be further developed.

กิตติกรรมประกาศ

โครงการพิเศษนี้สำเร็จลุล่วงตามความมุ่งหมายได้ด้วยความช่วยเหลือจากอาจารย์ที่ปรึกษา ผศ.ดร.ดวงดาว ฉันทศาสตร์ และ รศ.ดร.วราภรณ์ จรรยาประเสริฐ ภาควิชาเภสัชกรรม ที่กรุณาให้คำปรึกษาและคำแนะนำที่ดีมาตลอด ผศ.ดร.นงลักษณ์ เรืองวิเศษ ภาควิชาเภสัชเคมี ที่กรุณาให้คำปรึกษาการวิเคราะห์ยา รศ.ดร.สาธิต พุทธิพัฒน์ขจร ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม ที่กรุณาให้ความอนุเคราะห์เครื่องมือ บ.สยามฟาร์มาซูติคอล จำกัด และบ.ราม่าโปรดักชั่น จำกัด ที่ให้ความอนุเคราะห์สารเคมีในการทำโครงการพิเศษครั้งนี้ จึงขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูง

ขอขอบคุณ คุณกาญจนา ทิมอ่ำ และคุณ ดวงใจ ขวัญอ่อน เจ้าหน้าที่ประจำห้องปฏิบัติการภาควิชาเภสัชกรรม ตลอดจนเจ้าหน้าที่ประจำห้องปฏิบัติการภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม ภาควิชาเภสัชเคมีและภาควิชาจุลชีววิทยา ที่คอยช่วยเหลือ ให้คำแนะนำและอำนวยความสะดวกในการใช้เครื่องมือ สารเคมีและอุปกรณ์ต่างๆ ตลอดจนการทำโครงการครั้งนี้ ขอขอบคุณนักศึกษาปริญญาโท - เอก ภาควิชาเภสัชกรรมและนักศึกษาปริญญาโท - เอก ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม ที่ช่วยเหลือในการใช้เครื่องมือ และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่หน่วยทะเบียนและประเมินผล เจ้าหน้าที่หน่วยพัสดุและเจ้าหน้าที่หน่วยปฏิบัติการคอมพิวเตอร์ทุกคนที่มีส่วนช่วยเหลือในการทำโครงการพิเศษครั้งนี้

ฐิติรัตน์ จันทบูรานันท์

ประเสริฐ ลีวัฒนภัทร

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	ก
Abstract	ข
กิตติกรรมประกาศ	ค
สารบัญ	ง
สารบัญตาราง	จ
สารบัญรูป	ฉ
สัญลักษณ์และคำย่อ	ช
บทนำ	1
วัตถุประสงค์และประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	2
ทบทวนวรรณกรรม	3
อุปกรณ์ เครื่องมือและเคมีภัณฑ์	14
วิธีการวิจัย	15
ผลการวิจัย	18
วิจารณ์ผลการวิจัย	26
สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ	30
เอกสารอ้างอิง	32
ภาคผนวก	35

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 คุณสมบัติทางกายภาพของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก MC ที่ความเข้มข้นและปริมาณต่างๆ	19
ตารางที่ 2 คุณสมบัติทางกายภาพของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC ที่ความเข้มข้นและปริมาณต่างๆ	20
ตารางที่ 3 คุณสมบัติทางกายภาพของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก MC 2% ที่ใช้ glycerin ในความเข้มข้นต่างๆ เป็นสารเพิ่มความยืดหยุ่น	21
ตารางที่ 4 คุณสมบัติทางกายภาพของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC 3% ที่ใช้ glycerin ในความเข้มข้นต่างๆ เป็นสารเพิ่มความยืดหยุ่น	22
ตารางที่ 5 ค่าการดูดกลืนแสงของสารต่างๆในตำรับที่มีความยาวคลื่น 238.8 nm	23
ตารางที่ 6 ค่าการดูดกลืนแสงของตำรับแผ่นฟิล์มของโพลีเมอร์ทั้งสองชนิด ใน phosphate buffer ที่เวลา 2 ชั่วโมง ที่ความยาวคลื่น 238.8 nm	24
ตารางที่ 7 ตารางแสดงค่าความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก MC 1.0%	46
ตารางที่ 8 ตารางแสดงค่าความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก MC 2.0%	47
ตารางที่ 9 ตารางแสดงค่าความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก MC 3.0%	48
ตารางที่ 10 ตารางแสดงค่าความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก MC 2.0% ที่เติม glycerin ความเข้มข้นต่างๆ	49
ตารางที่ 11 ตารางแสดงค่าความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC 1.0%	51
ตารางที่ 12 ตารางแสดงค่าความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC 2.0%	52
ตารางที่ 13 ตารางแสดงค่าความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC 3.0%	53
ตารางที่ 14 ตารางแสดงค่าความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC 1.0% ที่เติม glycerin ความเข้มข้นต่างๆ	54

สารบัญรูป

	หน้า
รูปที่ 1 แสดงการจัดเรียงตัวของผนังเซลล์ชั้นนอก (epithelium)	5
รูปที่ 2 แสดงกายวิภาคช่องปาก	6
รูปที่ 3 สูตรโครงสร้างของ triamcinolone acetonide	8
รูปที่ 4 สูตรโครงสร้างของ glycerin	9
รูปที่ 5 สูตรโครงสร้างของ HPMC	11
รูปที่ 6 สูตรโครงสร้างของ MC	12
รูปที่ 7 กราฟมาตรฐานแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของสารละลาย TA กับค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 238.8 nm	25

สัญลักษณ์และคำย่อ

AUC	=	area under the curve
°C	=	องศาเซลเซียส
cm	=	เซนติเมตร
E	=	ความยืดหยุ่น
EtOH	=	ethanol
g	=	กรัม
HCl	=	hydrochloric acid
HPMC	=	hydroxypropyl methylcellulose
HP β CD	=	hydroxypropyl- β -cyclodextrin
M	=	โมลาร์
MC	=	methylcellulose
mg	=	มิลลิกรัม
ml	=	มิลลิลิตร
mPa	=	มิลลิพาสคาล
MRT	=	mean residence time
NaOH	=	sodium hydroxide
PAA	=	polyacrylic acid
PX	=	piroxicam
R ²	=	coefficient of determination
SD	=	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
TA	=	triamcinolone acetone
UV	=	ultraviolet
%	=	เปอร์เซ็นต์

บทนำ

แผลในปาก (Apthous ulcer) หรือที่เรียกกันว่า “แผลร้อนใน” เป็นโรคที่เกิดขึ้นได้กับคนทุกวัย ทั้งเด็กและผู้ใหญ่ โดยที่ไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด มักจะพบบ่อยที่เกิดในคนที่มีภาวะความเครียด พักผ่อนไม่เพียงพอ และมีการสันนิษฐานว่าอาจเกิดจาก autoimmune ซึ่งในแต่ละคนจะมีความรุนแรงไม่เท่ากัน บางคนที่เกิดเป็นแผลในช่องปากและเป็นเรื้อรัง แผลที่เกิดการอักเสบนี้มักมีอาการเจ็บปวดร่วมด้วย ทำให้ผู้ป่วยมีปัญหารับประทานอาหารได้น้อยหรือไม่ได้เลย เมื่อเป็นติดต่อกันนานๆ จะทำให้ผู้ป่วยเกิดปัญหาแทรกซ้อนอื่นๆตามมาจากภาวะทุพโภชนาการได้ ซึ่งในการดูแลรักษาสามารถใช้ยาได้หลายชนิดมาช่วยบรรเทาอาการปวด เช่น topical steroids, topical analgesics, topical antibiotics และ topical antiseptics

ปัจจุบันแผ่นฟิล์มเป็นรูปแบบหนึ่งของเภสัชภัณฑ์ที่มีการนำมาใช้ประโยชน์อย่างแพร่หลายในการนำส่งยา แผ่นฟิล์มสามารถเตรียมแผ่นฟิล์มได้จากโพลิเมอร์หลายชนิด ได้แก่ โพลิเมอร์ธรรมชาติและโพลิเมอร์สังเคราะห์ ซึ่งโพลิเมอร์แต่ละชนิดจะมีคุณสมบัติเฉพาะแตกต่างกัน คุณสมบัติประการหนึ่งของโพลิเมอร์ที่นำมาใช้ในการเตรียมแผ่นฟิล์มคือ มีความสามารถในการยึดเกาะกับเนื้อเยื่อต่างๆในร่างกายได้ ตำรับแผ่นฟิล์มเป็นเภสัชภัณฑ์รูปแบบหนึ่งที่น่าสนใจเฉพาะที่ได้

Topical steroids สำหรับใช้รักษาแผลในปากที่มีจำหน่ายอยู่ในท้องตลาดปัจจุบัน เป็นรูปแบบเพสต์ (paste) ซึ่งปัญหาที่พบคือ เมื่อป้ายยาที่แผลในปากจะมียาบางส่วนติดบริเวณรอบๆ และข้างเคียง เช่น ฟัน เหงือก การนำตำรับแผ่นฟิล์มมาใช้เป็นตัวนำส่งยา steroid แทนรูปแบบเพสต์ จึงเป็นแนวทางหนึ่งในการพัฒนาตำรับ topical steroid และช่วยแก้ปัญหาดังกล่าวของ paste ได้ นอกจากนี้ยังเป็นตำรับที่ใช้ง่าย พกพาสะดวก โครงการพิเศษนี้จึงมุ่งหวังจะพัฒนาตำรับยา topical steroid ที่ใช้รักษาแผลในปากให้อยู่ในรูปแบบแผ่นฟิล์ม เพื่อให้ยาออกฤทธิ์เฉพาะที่

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาวิธีการเตรียมและพัฒนาตำรับแผ่นฟิล์ม
2. เพื่อพัฒนาผลิตภัณฑ์สแตย์รอดส์สำหรับรักษาแผลในปาก ในรูปแบบแผ่นฟิล์ม

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ได้ศึกษาวิธีการเตรียมและพัฒนาตำรับแผ่นฟิล์ม
2. สามารถพัฒนาผลิตภัณฑ์สแตย์รอดส์สำหรับรักษาแผลในปาก ในรูปแบบแผ่นฟิล์ม
3. ได้เรียนรู้วิธีการแก้ปัญหาต่างๆในการพัฒนาตำรับแผ่นฟิล์ม

ทบทวนวรรณกรรม

Bioadhesive polymers มีบทบาทสำคัญในทางยาและการประยุกต์ใช้ในการนำส่งยา เนื่องจากคุณสมบัติในการยึดเกาะที่ดีและการสัมผัสที่แนบสนิทระหว่างโพลิเมอร์กับเนื้อเยื่อซึ่งเป็นคุณสมบัติที่ต้องการสำหรับการนำส่งยา

Bioadhesive polymers ถูกนำมาใช้มากกับทั้งเนื้อเยื่อที่หนาและบาง^(1,2) โดยอาศัยระบบการยึดเกาะกับเยื่อเมือกมาใช้ในการนำส่งยา ซึ่งมีข้อดีเหนือกว่าระบบนำส่งยาในรูปแบบเก่าเนื่องจากมีความสามารถในการเพิ่มระยะเวลาที่ยาสัมผัสกับพื้นผิว ทำให้มีการดูดซึมของยาที่เพิ่มขึ้น และได้มีการนำมาใช้กับบริเวณที่เฉพาะเจาะจงเพื่อให้มี bioavailability ของยาเพิ่มขึ้น⁽³⁻⁵⁾ ในปัจจุบันระบบการยึดเกาะกับเยื่อเมือกทางกระพุ้งแก้ม จมูก หลอดตา และช่องคลอด ได้มีการนำมาใช้ประโยชน์ในการควบคุมการปลดปล่อยยา^(2,6,7) โดยเฉพาะทางกระพุ้งแก้มนั้นจะมีข้อดีมากมายเมื่อเทียบกับการให้ยาทางอื่นๆ⁽⁸⁾ เช่น สามารถบริหารยาได้ด้วยตนเอง ราคาถูก ออกฤทธิ์ได้รวดเร็ว มีระดับยาในเลือดสูง หลีกเลี่ยงผลของ first pass metabolism และการที่ยาสัมผัสกับทางเดินอาหาร แต่อย่างไรก็ตามการให้ทางกระพุ้งแก้มจะมีอุปสรรคที่มาขัดขวางการดูดซึมของยาจากสิ่งแวดล้อมในช่องปาก เช่น น้ำลาย การเคลื่อนไหวของลิ้น และการกลืน ซึ่งรูปแบบของยาที่ให้ทางเยื่อเมือกได้มีการพัฒนาอย่างหลากหลาย เช่น ยามืด^(9,10) เจล^(11,12) ออยเมนท์⁽¹³⁾ แผ่นแปะ^(14,15) และแผ่นฟิล์ม⁽¹⁶⁾ ซึ่งการจะออกแบบรูปแบบของยานั้นควรมีความเข้าใจในคุณสมบัติทางกายภาพ เคมี เภสัชจลนศาสตร์ และ เภสัชพลศาสตร์ของตัวยาและสารช่วยในตำรับ

Eaimtrakarn และคณะ⁽¹⁷⁾ ได้ศึกษาเปรียบเทียบระบบนำส่งยาในรูปแบบของ oral patch และ oral tablet ในเรื่อง dissolution time ใน in vitro และ AUC กับ MRT ใน in vivo ซึ่งพบว่า oral patch จะมี dissolution time ของยายาวกว่า และมี AUC กับ MRT มากกว่า oral tablet ซึ่งจากผลเหล่านี้บ่งบอกว่า ระบบนำส่งยาแบบ oral patch เป็นระบบนำส่งยาทางปากรูปแบบใหม่ที่มีประสิทธิภาพในการทำให้ตัวยาสสามารถอยู่ใน GI tract ได้ยาวนาน

โพลิเมอร์ต่างๆ ที่ได้จากธรรมชาติหรือการสังเคราะห์ได้ถูกนำมาทดสอบเพื่อนำมาใช้ในระบบการนำส่งยาผ่านทางเยื่อเมือก เช่น polyacrylic acid, polymethacrylate, hyaluronic acid, chitosan, collagen และ cellulose derivatives

Guo และคณะ⁽¹⁸⁾ กล่าวถึงการนำโพลิเมอร์ที่ละลายน้ำ เช่น hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, pectin, carrageenan และ guar gum ไปใช้ในทางเภสัชกรรม คือ ใช้เป็น

binders, film coatings, thickeners stabilizers และ ใช้ในการควบคุมการปลดปล่อยของยาในรูปแบบยาต่างๆ เช่น inhalation, implantation, transdermal, parenteral และ oral drug ซึ่งการนำไปใช้จะขึ้นกับคุณสมบัติของโพลิเมอร์ เช่น ขนาด โครงสร้าง การลึกร่อน การพองน้ำ และความไวต่อสิ่งแวดล้อม ณ บริเวณนั้น

Jug และคณะ⁽¹⁹⁾ ศึกษาอิทธิพลของ hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP β CD) complexation ต่อการปลดปล่อย piroxicam (PX) ออกจาก buccoadhesive tablet โดยเปรียบเทียบคุณสมบัติระหว่างยาเม็ดที่มีสารประกอบเชิงซ้อนของ PX-HP β CD กับยาเม็ดที่มี PX และ HP β CD เป็นส่วนประกอบ ซึ่งยาเม็ดนี้มีโพลิเมอร์ ที่ช่วยเพิ่มคุณสมบัติการยึดเกาะเยื่อ 2 ชนิดคือ hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) และ carbopol 940 (C940) เมื่อนำไปศึกษาการละลาย การพองตัวและความสามารถในการยึดเกาะเยื่อ พบว่ายาเม็ด ที่มีสารประกอบเชิงซ้อนของ PX-HP β CD มีอัตราการปลดปล่อย PX ดีกว่ายาเม็ดที่มี PX และ HP β CD เป็นส่วนประกอบ โดยความแตกต่างในการปลดปล่อย PX ขึ้นกับความสามารถในการละลายของสารประกอบเชิงซ้อน PX-HP β CD และคุณสมบัติการพองตัวของโพลิเมอร์

Triamcinolone acetonide (TA) เป็นยากลุ่มสเตียรอยด์ที่นิยมนำมาใช้รักษาแผลในปาก ซึ่งปัจจุบันได้มีการศึกษาและพัฒนากระบวนการนำส่งยา TA ผ่านเยื่อช่องปากในรูปแบบแผ่นฟิล์ม โดยการนำ bioadhesive polymer เข้ามาใช้เป็นส่วนประกอบในตำรับ เพื่อให้มีความสะดวกในการใช้ และเพิ่มประสิทธิภาพของการซึมผ่านของยามากขึ้น

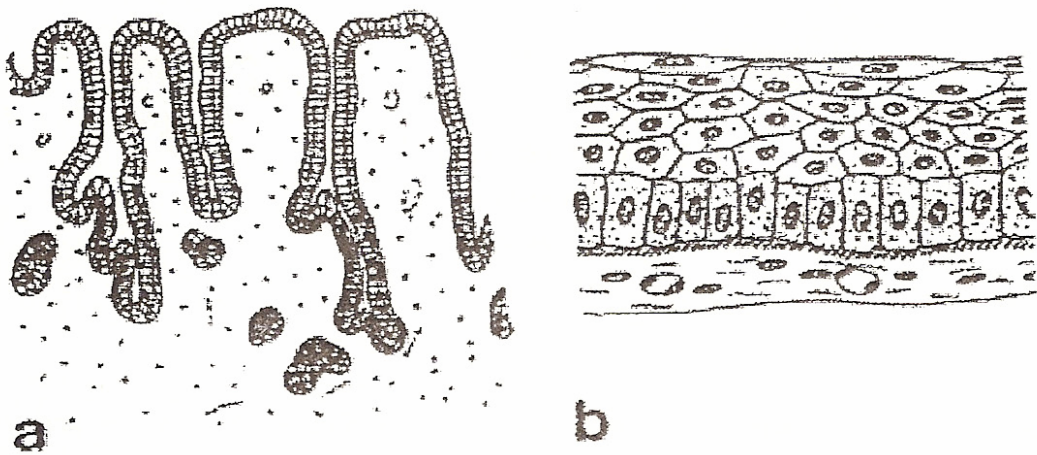
Ahn และคณะ⁽²⁰⁾ ศึกษาการปลดปล่อยยา triamcinolone acetonide (TA) ออกจากแผ่นฟิล์มโพลิเมอร์ ที่ประกอบด้วย chitosan และ poly(acrylic acid) (PAA) โดยวิธี in vitro พบว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PAA และ chitosan มีความสามารถในการยึดติดที่ดี และมีข้อจำกัดในการละลายน้ำ และยา TA สามารถกระจายตัวในแผ่นฟิล์มโดยไม่เกิดปฏิกิริยากัน แผ่นฟิล์มโพลิเมอร์ที่มี PAA ปริมาณสูงมีคุณสมบัติการละลายและอัตราการปลดปล่อย TA เร็ว และพบว่าการปลดปล่อย TA ออกจากแผ่นฟิล์มโพลิเมอร์ขึ้นกับเวลา, pH ของ medium และปริมาณ % น้ำหนักของยาที่บรรจุในแผ่นฟิล์ม ลักษณะการปลดปล่อย TA ออกจาก แผ่นฟิล์มโพลิเมอร์ chitosan/PAA อาจเป็นไปตาม non-Fickian diffusion

Ungphaiboon และ Maitani⁽²¹⁾ ได้ศึกษาผลกระทบของส่วนประกอบของน้ำกระสายยา เวลาที่เยื่อสัมผัสกับน้ำยาบ้วนปากและตัวทำละลายร่วม ที่มีผลต่อการซึมผ่านของ TA ผ่านเยื่อกระพุ้งแก้มของหนูแฮมสเตอร์ โดยการเปรียบเทียบปริมาณ TA ที่ซึมผ่านเยื่อจากตำรับน้ำยาบ้วนปาก 0.1%TA ที่มีและไม่มี carboxyvinyl polymer เป็นส่วนประกอบ ตำรับยาน้ำแขวน

ตะกอน และตำรับ Orabase พบว่าน้ำยาบ้วนปากมีปริมาณ TA ที่ซึมผ่านเยื่อของน้ำยาบ้วนปาก น้อยกว่ายาน้ำแขวนตะกอน แต่มากกว่า Orabase ซึ่งสรุปได้ว่าการใช้ carboxyvinyl polymer และ ethanol ปริมาณสูงไม่เหมาะสำหรับการใช้เป็นกระสายยาแต่เหมาะสำหรับการเป็นตัวนำพายาผ่านเยื่อกระพุ้งแก้ม

โครงสร้างและหน้าที่ของเยื่อภายในช่องปาก⁽²²⁾

ความแตกต่างระหว่างโครงสร้างของผิวหนังและผิวหนังเยื่อช่องปาก คือ การจัดเรียงตัวของผนังเซลล์ชั้นนอก (epithelium) กระเพาะอาหาร ลำไส้เล็ก ลำไส้ใหญ่ ประกอบด้วย เซลล์ชั้นเดียว (simple epithelium) ผิวหนัง เยื่อช่องปาก และผนังลำไส้ ถูกปกคลุมด้วย ชั้น stratified epithelium ประกอบด้วย multiple epithelium ซึ่งแสดงถึงรูปแบบที่แตกต่างกันระหว่างชั้นของเซลล์ที่ลึกที่สุด



รูปที่ 1 แสดงการจัดเรียงตัวของผนังเซลล์ชั้นนอก (epithelium)

a : simple (single layered) epithelium

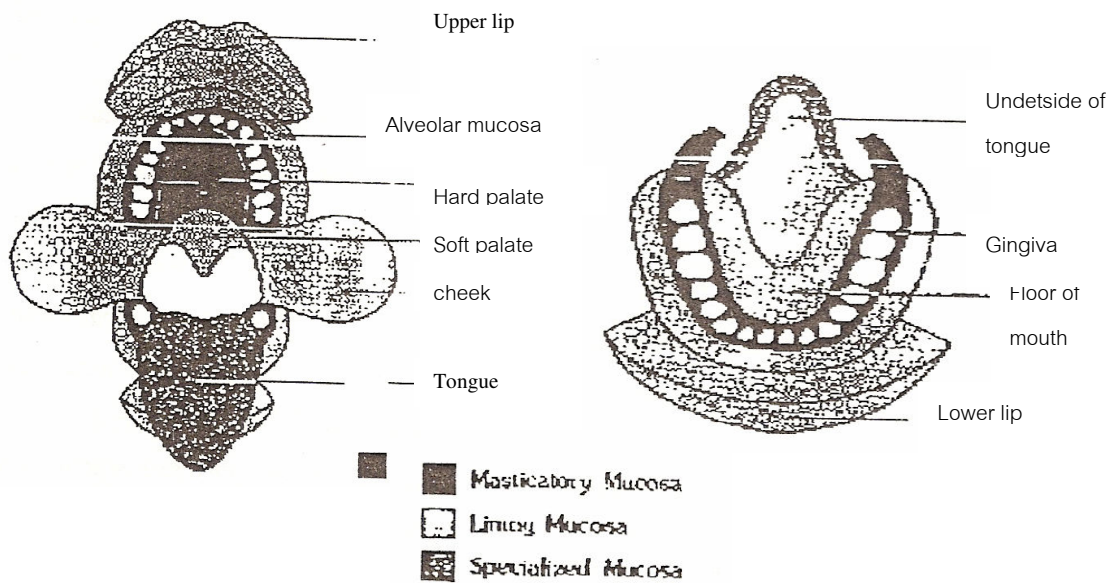
b : stratified (multilayered) epithelium

ช่องปากถูกปกคลุมด้วยชั้น stratified squamous epithelium ซึ่งจำแนกออกเป็น 3 บริเวณ

1. Masticatory mucosa (เหงือกและเพดานแข็ง) มีหน้าที่ในการบดเคี้ยว ซึ่งประกอบด้วย Keratinized epithelium ซึ่งเป็น collagenous connective tissue เรียงตัวชิดกันแน่น
2. Lining mucosa (บริเวณที่เหลือ ยกเว้น dorsal surface ของลิ้น) ประกอบด้วย non-

keratinized epithelium ซึ่งจะมีความหนาแตกต่างกันในแต่ละบริเวณ และ ยอมให้สารต่างๆซึมผ่านได้มากกว่า keratinized masticatory ชั้นนี้จะมี elastic connective tissue เรียงตัวหลวมๆ

3. Specialized mucosa (บริเวณ dorsum ของลิ้น) มีทั้งลักษณะของ masticatory mucosa และ lining mucosa เนื้อเยื่อประกอบด้วยทั้ง keratinized epithelium และ non-keratinized epithelium



รูปที่ 2 : แสดงกายวิภาคช่องปาก ซึ่งประกอบด้วย oral mucosa 3 ชนิด ; masticatory mucosa, lining mucosa และ specialized mucosa

พื้นที่ของ masticatory mucosa มีประมาณ 25%, lining mucosa มีประมาณ 60% และ specialized mucosa มีประมาณ 15% ทั้งโครงสร้างและพื้นที่ของ mucosa ที่มีชนิดแตกต่างกันนี้ จะมีผลต่อระบบนำส่งยาผ่านทางช่องปาก

การนำส่งยาผ่านทางเยื่อช่องปากเกิดที่ 3 ตำแหน่งหลัก

1. Sublingual
2. Buccal
3. Oral cavity

พบว่าชั้น sublingual ไม่เหมาะสมสำหรับระบบการนำส่งยาผ่านเยื่อช่องปากเนื่องจากบริเวณนี้จะมีความหนาแน่นของกล้ามเนื้อเรียบที่มาก การนำส่งผ่านยาทาง buccal mucosa มีความสามารถในการยอมให้สารผ่านได้ดีกว่าการนำส่งผ่านทางผิวหนังประมาณ 4-4000 เท่า

เยื่อในช่องปากประกอบด้วยเซลล์ที่เป็นแผ่นบางเรียงซ้อนกันหลายชั้น ชั้นนอกจะถูกปกคลุมด้วยน้ำลาย ซึ่งสร้างโดยต่อมน้ำลายจะเป็นตัวป้องกันเนื้อเยื่ออ่อน (Soft Tissue) จากสารเคมีต่างๆ พบว่าส่วนประกอบของน้ำลาย อาจมีผลต่อ transmucosal delivery system (TMD) ตัวอย่างเช่น mucin ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง ที่รู้จักกันดี คือ MG1 จะมีผลสำคัญกับคุณสมบัติการยึดเกาะ (bioadhesive) นอกจากนี้ในน้ำลายยังประกอบด้วยโปรตีนมากมาย รวมถึง เอนไซม์บางตัวด้วย ซึ่งอาจจะไปจับทำลายยาได้ ทำให้ความเข้มข้นในการดูดซึมยาลดลง ในน้ำลายจะมี pH ประมาณ 6.5-7.5

ในชั้นถัดเข้ามาจะเป็นเยื่อผิวที่ประกอบด้วยส่วนที่เป็น keratin และ non-keratin ซึ่งลักษณะเฉพาะตัวของชั้นนี้จะยอมให้ยาที่มีคุณสมบัติชอบน้ำ (hydrophilic) ผ่านได้น้อยมาก

ในบริเวณกระพุ้งแก้ม (buccal region) เยื่อผิวจะเป็นชนิด non-keratinized และมีความหนาประมาณ 500-600 μm การอักเสบเรื้อรังและการที่เยื่อผิวถูกทำลายนั้นจะเป็นการลดหน้าที่ของผนังกัน (barrier) ทำให้สารต่างๆสามารถซึมผ่านได้มากขึ้น

ชั้นล่างของเยื่อผิว คือ basement membrane (basal lamina) และ lamina propria มีความสามารถในการยอมให้ยาหลายตัวซึมผ่าน แต่อาจมีการจำกัดการดูดซึมของยาบางตัว เช่น ยาในกลุ่ม β -blockers นอกจากนี้องค์ประกอบทางกายภาพของช่องปากที่ต้องคำนึงถึงก็มีส่วนสำคัญ เช่น พื้นผิว ความหนา ตำแหน่งของช่องปาก โครงสร้างของช่องปาก อัตราการไหลของน้ำลาย และ องค์ประกอบของน้ำลาย เป็นต้น

คุณสมบัติของสารที่ใช้ในการทดลอง

1. Triamcinolone acetonide (TA)⁽²³⁻²⁷⁾

1.1 ชื่อพ้อง

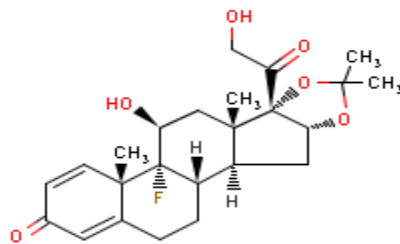
9 α -fluoro-11 β ,16 α ,17,21-tetrahydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione cyclic
16,17-acetal with acetone; 9 α -fluoro-16 α -hydroxyprednisolone acetonide;
triamcinolone 16,17-acetonide; 9 α -fluoro-11 β ,21-dihydroxy-16 α ,17 α -isopropylidene-

dioxy-1,4-pregnadiene-3,20-dione; 9 α -fluoro-16 α ,17 α -
isopropylidenedioxyprednisolone

1.2 สูตรโมเลกุล : C₂₄H₃₁FO₆

1.3 น้ำหนักโมเลกุล : 434.49

1.4 สูตรโครงสร้าง



รูปที่ 3 สูตรโครงสร้างของ triamcinolone acetonide

1.5 คุณสมบัติทางเคมีและกายภาพ

Triamcinolone acetonide เป็น synthetic glucocorticoid มีลักษณะเป็นผงผลึกสีขาว ไม่มีกลิ่น

1.6 การละลาย

- very slightly soluble in water; soluble, at 20 °C
- 1 in 150 parts of alcohol
- 1 in 40 parts of chloroform
- 1 in 11 parts of acetone

1.7 วิธีการวิเคราะห์

- Direct Spectrophotometric Analysis อาศัยคุณสมบัติการดูดกลืนแสงของ $\Delta^{1,4}$ -diene-3-keto system ที่ความยาวคลื่น 239 nm
- Colorimetric Analysis
- Polargraphic Analysis
- Chromatographic Analysis ได้แก่ column chromatography, gas liquid chromatography, high performance liquid chromatography, thin layer chromatography
- Fluorimetric Analysis

- Titrimetric Analysis
- Differential Borohydride Analysis
- Radioimmunoassay

1.8 รูปแบบของเภสัชภัณฑ์

ยาฉีดพ่น ครีม โลชั่น ยาน้ำกระจายตัว ออยเมนต์ เฟสท์ และ ยาเม็ด

2. Glycerin⁽²⁸⁾

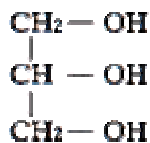
2.1 ชื่อพ้อง

Croderol; E422; glycerine; Glycon G-100; Kemstrene; Pricerine; 1,2,3-propanetriol; trihydroxypropane glycerol

2.2 สูตรโมเลกุล : $C_3H_8O_3$

2.3 น้ำหนักโมเลกุล : 92.09

2.4 สูตรโครงสร้าง



รูปที่ 4 สูตรโครงสร้างของ glycerin

2.5 คุณสมบัติทางเคมีและกายภาพ

glycerin มีลักษณะเป็นของเหลวใส ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น มีความข้นหนืด ดูดความชื้นได้และมีรสหวาน คิดเป็น 0.6 เท่าของ sucrose

ความหนาแน่น : 1.2620 g/cm^3 ที่อุณหภูมิ 25°C

จุดเดือด : 290°C

จุดหลอมเหลว : 17.8°C

2.6 ความคงตัวและการเก็บรักษา

glycerin ดูดความชื้นได้ ซึ่ง glycerin บริสุทธิ์จะไม่ถูกออกซิไดส์โดยอากาศ แต่จะสลายตัวเมื่อถูกความร้อนและให้ acrolein ซึ่งเป็นพิษออกมา สารผสมของ glycerin กับน้ำ ethanol และ propylene glycol มีความคงตัวทางเคมี glycerin อาจจะถูกผลึกได้ที่อุณหภูมิต่ำ และผลึกที่เกิดขึ้นจะหลอมได้ที่อุณหภูมิสูงถึง 20°C ควรเก็บ glycerin ในภาชนะบรรจุปิดสนิท ในที่เย็นและแห้ง

2.7 ความไม่เข้ากัน

glycerin อาจจะถูกเปิดได้ถ้าผสมกับ strong oxidizing agent เช่น chromium trioxide, potassium chlorate, potassium permanganate ในสารละลายเจือจางปฏิกิริยานี้จะเกิดขึ้นอย่างช้าๆ และจะมี oxidized product เกิดขึ้นด้วย glycerin จะเปลี่ยนเป็นสีดำถ้าถูกแสงหรือสัมผัสกับ zinc oxide หรือ bismuth nitrate

ถ้ามี iron ปนเปื้อนใน glycerin มันจะเกิดเป็นสีดำเมื่อผสมกับ phenols, salicylates และ tannin “glyceroboric acid” เป็น complex ที่เกิดจากการรวมตัวกันของ glycerin กับ boric acid ซึ่งมีความเป็นกรดแรงกว่า boric acid

2.8 การนำไปใช้

glycerin ถูกนำมาใช้ในการผลิตเภสัชภัณฑ์หลากหลายรูปแบบ ได้แก่ ยารับประทาน ยาหยุ ยาตา ยาที่ใช้เฉพาะที่ และยาที่ให้ทางหลอดเลือดดำ นอกจากนี้ยังมีการใช้ในทางเครื่องสำอางและใช้เป็น food additive ด้วย

ในการนำไปใช้ในรูปแบบยาใช้เฉพาะที่และทางเครื่องสำอางนั้นจะอาศัยคุณสมบัติของ glycerin ในการเป็น humectant และ emollient ส่วนในรูปแบบของยาที่ให้ทางหลอดเลือดดำ glycerin จะทำหน้าที่หลักเป็น solvent ในรูปแบบยาน้ำรับประทาน glycerin ทำหน้าที่เป็น sweetening agent, antimicrobial preservative และ viscosity-increasing agent และ glycerin ยังสามารถใช้เป็น plasticizer ของ gelatin ในการผลิต soft gelatin capsule และ gelatin suppositories ดังนั้น glycerin จึงถูกจัดเป็น therapeutic agent ที่นำมาประยุกต์ใช้ในทางคลินิก

3. Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)⁽²⁸⁾

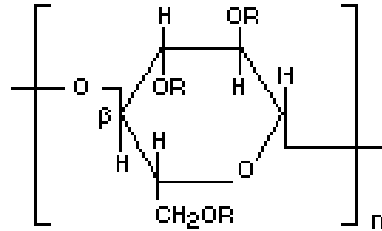
3.1 ชื่อพ้อง

Cellulose, hydroxypropyl methyl ether, E464, HPMC, methylcellulose propylene glycol ether, methyl hydroxypropylcellulose, Culminal MHPC[®], Methocel[®]

3.2 โครงสร้างและน้ำหนักโมเลกุล

HPMC เป็นอนุพันธ์ของ cellulose ซึ่งถูกแทนที่ที่ออกซิเจนบางส่วนด้วยหมู่ methyl และหมู่ 2-hydroxypropyl มีหลายชนิด แตกต่างกันที่หมู่แทนที่และความหนืด โดยความหนืดวัดจากสารละลายในน้ำความเข้มข้น 2% w/w ที่ 20 °C หน่วยวัดเป็น mPas น้ำหนักโมเลกุลประมาณ 10,000 -1,500,000

3.3 สูตรโครงสร้าง



where R = H or CH₃ or CH₂CHOHCH₃

รูปที่ 5 สูตรโครงสร้างของ HPMC

3.4 คุณสมบัติทางเคมีและกายภาพ

เป็นเส้นใยหรือแกรนูลที่ไม่มีกลิ่นและรส สีขาวหรือสีครีม และสามารถดูดความชื้นจากบรรยากาศ ซึ่งปริมาณความชื้นที่ดูดขึ้นกับความชื้นเริ่มต้น รวมทั้งความชื้นและอุณหภูมิของอากาศ

ความหนาแน่น : 0.5-0.7 g/cm

จุดหลอมเหลว : มีสีน้ำตาลที่ 190-200°C ไหม้เกรียมที่ 225-230°C

การละลาย : ละลายในน้ำเย็น เกิดเป็นคอลลอยด์หนืด

ความถ่วงจำเพาะ : 1.26

3.5 ความคงตัวและการเก็บรักษา

HPMC คงตัวดี แม้จะดูดความชื้นหลังผ่านการอบแห้ง ในสภาพสารละลายคงตัวที่ pH 3-11 เมื่อเพิ่มอุณหภูมิความหนืดจะลดลง ก่อเจลที่อุณหภูมิ 50-90°C ขึ้นกับชนิด HPMC ควรเก็บผง HPMC ในที่เย็นและแห้งในภาชนะปิดสนิท

3.6 ความไม่เข้ากัน

HPMC ไม่เข้ากันกับ oxidizing agent บางตัว

3.7 การนำไปใช้

- ใช้เป็นสารยึดเกาะในกระบวนการทำ แกรนูล ทั้งแบบเปียกและแบบแห้ง โดยความเข้มข้นที่ใช้คือ 2-5% w/w
- ใช้ทำเป็น matrix ในยาเม็ดที่ต้องการให้ออกฤทธิ์นานโดยใช้ high viscosity grade
- ใช้เป็นสารก่อกฟิล์มในการทำยาเม็ดเคลือบฟิล์ม โดยใช้สารละลายความเข้มข้น 2-10% w/w (ขึ้นกับชนิดของ HPMC) ถ้าตัวทำละลายเป็นน้ำมักใช้ lower viscosity grade แต่ถ้าเป็นตัวละลายอินทรีย์มักใช้ higher viscosity grades

- เป็นสารช่วยกระจายตัวและทำให้ชั้นเหนียวในตำรับยาใช้เฉพาะที่ โดยเฉพาะในตำรับตำรับยาตา ใช้ความเข้มข้น 0.45-1.0% w/w ในน้ำกระสายยาของยาหยอดตาและน้ำตาเทียม
- เป็นสารก่ออิมัลชัน สารช่วยกระจายตัว และสารที่ทำให้ตำรับเกิดความคงตัวทางกายภาพ ในตำหรับเจลตาเฉพาะที่และตำรับขี้ผึ้ง
- เป็นสารช่วยยึดติดใน plastic bandages
- เป็นสารช่วยเป็ยกใน hard contact lenses

4. Methylcellulose (MC)⁽²⁶⁾

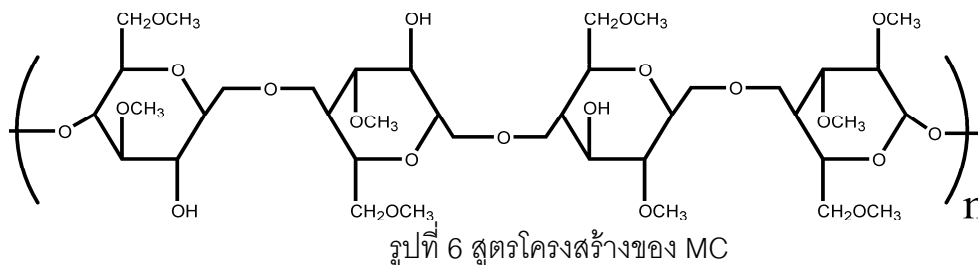
4.1 ชื่อพ้อง

Benecel, Celacol, Culminal MC, E461, Methocel, Metholose

4.2 โครงสร้างและน้ำหนักโมเลกุล

MC เป็นสายยาวของ cellulose ที่มีหมู่แทนที่ ซึ่ง 27-32% ของ hydroxyl groups จะอยู่ในรูปของ methyl ether น้ำหนักโมเลกุลประมาณ 70,000-440,000

4.3 สูตรโครงสร้าง



4.4 คุณสมบัติทางเคมีและกายภาพ

ผงสีขาว หรือเกือบขาว ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น และสามารถดูดความชื้นจากอากาศได้

จุดหลอมเหลว : เริ่มไหม้เกรียมที่ 280-300 °C

การละลาย : ไม่ละลายใน acetone, chloroform, ethanol, ether, saturated salt solution, toluene และ น้ำร้อน แต่จะละลายใน glacial acetic acid และ ส่วนผสมระหว่าง ethanol กับ chloroform ในปริมาณที่เท่ากัน ส่วนในน้ำเย็น MC จะพองตัวและกระจายอย่างช้าแล้วจะมีลักษณะใส

ความถ่วงจำเพาะ : 1.26-1.31 สำหรับผงแห้ง

4.5 ความคงตัวและการเก็บรักษา

ผง MC ดูดความชื้นได้บ้าง จึงควรเก็บในภาชนะที่ปิดสนิท สารละลายคงตัวใน
ด่างและเจือจางในกรด ช่วง pH 3-11 ที่อุณหภูมิห้อง

4.6 ความไม่เข้ากัน

MC ไม่เข้ากัน aminacrine hydrochloride, chlorocresol, mercuric chloride, phenol, resorcinol, tannic acid, silver nitrate, cetylpyridinium chloride, p-hydroxybenzoic acid, p-aminobenzoic acid, methylparaben, propylparaben และ butylparaben ส่วนพวก salts of mineral acids, polybasic acids, phenols และ tannins จะเกิดการตกตะกอนกับ MC solution

4.7 การนำไปใช้

- ใช้เป็นส่วนประกอบในยาระบาย โดยความเข้มข้นที่ใช้คือ 5-30% w/v
- ใช้ในตำรับครีม เจล และออยเมนต์ ในความเข้มข้น 1-5% w/w
- ใช้เป็นสารก่ออิมัลชัน โดยความเข้มข้นที่ใช้คือ 1-5% w/w
- ใช้เป็นส่วนผสมในตำรับยาตา โดยความเข้มข้นที่ใช้คือ 0.5-1% w/v
- ใช้ในตำรับยาน้ำแขวนตะกอน 1-2% w/v
- ใช้ในการควบคุมการปลดปล่อยยาในยาเม็ด โดยความเข้มข้นที่ใช้คือ 5-75% w/w
- ใช้เป็นสารเพิ่มการยึดเกาะในยาเม็ด โดยความเข้มข้นที่ใช้คือ 2-6% w/v
- ใช้เป็นสารก่อฟิล์มในการทำยาเม็ดเคลือบ โดยความเข้มข้นที่ใช้คือ 0.5-5% w/v
- ใช้เป็นสารช่วยในการแตกตัวในยาเม็ด โดยความเข้มข้นที่ใช้คือ 2-10% w/w

อุปกรณ์ เครื่องมือและเคมีภัณฑ์

อุปกรณ์และเครื่องมือ

1. Petri dish diameter 9 cm.
2. Incubator (Clayson, United Instrument, Switzerland)
3. pH meter (Accumet[®] BASIC, Fisher Scientific, USA)
4. Texture analyzer (Stable Micro System, UK)
5. Spectrophotometer (HITACHI U-3200, NISSEI SANGYO, Japan)
6. Magnetic stirrer and bar (Fisher Scientific, USA)
7. Hot plate
8. Analytical balance (OHAUS[®], United Instrument, Switzerland)
9. Micrometer (Minitest 600, ElektroPhysik, Germany)
10. Shaking water bath (Heto SBD 50, Scientific Promotion)
11. Water bath with thermostat (Thermomix_1440, B.Braun Melsungen AG, Germany)
12. Cuvette

เคมีภัณฑ์

1. Methylcellulose 4000 (MW 330,000)
2. Hydroxypropyl methylcellulose E15 (MW 65,000) (Lot number TK16012409, Dow Chemical, USA)
3. Triamcinolone acetonide
4. Glycerin
5. Sodium hydroxide (Batch number 3B003023E)
6. Potassium phosphate dimonobasic (Batch number 4G063045C)
7. Cellulose ester tubing

วิธีการวิจัย

1. การเตรียมแผ่นฟิล์มจากโพลีเมอร์

เตรียมแผ่นฟิล์มจาก โพลีเมอร์ 2 ชนิด คือ methylcellulose (MC) 4000 (M.W. 330,000) และ hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) E15 (M.W. 63,000) ที่ความเข้มข้นต่างๆและ ปริมาณต่างๆกัน

1.1 เตรียมแผ่นฟิล์มโดยใช้ MC ความเข้มข้น 0.5, 1.0, 2.0 และ 3.0% โดยน้ำหนัก

วิธีเตรียม : โปรง MC ลงในน้ำร้อนอุณหภูมิ 80-90° C ประมาณ 70 g คนจนกระจายตัวดี ปรับ ปริมาตรด้วยน้ำเย็นจนครบ 100 g แล้วแช่ในน้ำแข็ง คนจนได้สารละลายใส ตั้งทิ้งไว้จน พองอากาศหายไป เทสารละลายโพลีเมอร์ที่เตรียมได้ใส่ Petri dish ที่น้ำหนัก 20, 30 และ 40 g อบที่อุณหภูมิ 55° C จนแห้ง เป็นเวลา 32-36 ชั่วโมง

1.2 เตรียมแผ่นฟิล์มโดยใช้ HPMC ความเข้มข้น 0.5, 1.0, 2.0 และ 3.0% โดยน้ำหนัก

วิธีเตรียม : โปรง HPMC ลงในน้ำร้อนอุณหภูมิ 80-90° C ประมาณ 70 g คนจนกระจายตัวดี ปรับ ปริมาตรด้วยน้ำเย็น คนจนได้สารละลายใส ตั้งทิ้งไว้ให้ HPMC พองตัวและพองอากาศหายไป เท สารละลายโพลีเมอร์ที่เตรียมได้ใส่ Petri dish ที่น้ำหนัก 20, 30 และ 40 g อบที่อุณหภูมิ 55° C จน แห้ง เป็นเวลา 32-36 ชั่วโมง

2. การประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของฟิล์มที่เตรียมขึ้น

ประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของแผ่นฟิล์มที่เตรียมขึ้น ได้แก่ ความหนา ความ สม่ำเสมอของน้ำหนัก การละลาย ความสามารถในการลอกฟิล์มออกจาก Petri dish ความ ยืดหยุ่น และลักษณะภายนอก ดังนี้

2.1 การประเมินความสม่ำเสมอของความหนา วัดความหนาของแผ่นฟิล์มขนาด diameter 9 cm. จำนวน 20 จุด ด้วยเครื่อง Minitest 600 คำนวณความหนาเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน

2.2 การประเมินความสม่ำเสมอของน้ำหนัก ตัดฟิล์มเป็นแผ่นขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 1.2 cm. จำนวน 20 แผ่น ด้วยเครื่องชั่งแบบวิเคราะห์ (analytical balance) คำนวณหาน้ำหนักเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

2.3 การประเมินความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์ม วัดความยืดหยุ่นแผ่นฟิล์มขนาด 5×1 cm. จำนวน 6 แผ่น ด้วยเครื่อง Texture Analyser คำนวณหาความยืดหยุ่นเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

2.4 การประเมินการละลายของแผ่นฟิล์ม บันทึกเวลาของการละลายแผ่นฟิล์มขนาด เส้นผ่าศูนย์กลาง 1.2 cm ในสารละลาย phosphate buffer pH 6.6 ปริมาณ 10 ml ณ อุณหภูมิ 37 °C ใน water bath จำนวน 3 แผ่น คนสารละลายด้วย magnetic stirrer จนกระทั่งแผ่นฟิล์มละลายหมด คำนวณเวลาเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

2.5 การประเมินความสามารถในการลอกแผ่นฟิล์มออกจาก petri dish

2.6 การประเมินลักษณะภายนอก คือ ความใส ความเรียบของแผ่นฟิล์ม

3. การพัฒนาคุณสมบัติความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์ม

3.1 พัฒนาตำรับแผ่นฟิล์ม MC ที่คัดเลือกจากข้อ 2 โดยการเติม glycerin ที่ความเข้มข้น 0, 0.1, 0.25, 0.5, 1.0 และ 3.0% โดยน้ำหนัก

3.2 พัฒนาตำรับแผ่นฟิล์ม HPMC ที่คัดเลือกจากข้อ 2 โดยการเติม glycerin ที่ความเข้มข้น 0, 0.1, 0.25, 0.5, 1.0 และ 3.0% โดยน้ำหนัก

ประเมินคุณสมบัติทางกายภาพ ได้แก่ ความหนา ความสม่ำเสมอของน้ำหนัก ความยืดหยุ่น การละลาย ความยากง่ายในการลอกแผ่นฟิล์มออกจาก petri dish และลักษณะภายนอกของแผ่นฟิล์ม จากฟิล์มที่เตรียมขึ้นจากข้อ 3.1 และ 3.2 เพื่อคัดเลือกตำรับที่จะนำไปพัฒนาเป็นแผ่นฟิล์ม triamcinolone acetonide (TA)

4. การเตรียมตำรับแผ่นฟิล์ม triamcinolone acetonide (TA)

4.1 เตรียม TA stock solution

ละลาย TA ในสารละลายผสมของ H₂O : ethanol ในอัตราส่วน 65:35

4.2 เตรียมตำรับแผ่นฟิล์ม TA

เติม TA stock solution ลงในตำรับแผ่นฟิล์ม MC และ HPMC ที่คัดเลือกจากข้อ 3 โดยเตรียมให้มีปริมาณยา TA เข้มข้น 0.1% ของน้ำหนักแห้งของแผ่นฟิล์ม

5. การศึกษาอัตราการปลดปล่อยตัวยาของตำรับแผ่นฟิล์ม TA โดยใช้ UV spectrophotometer

5.1 วัดการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่นช่วง 200- 400 nm ของสารต่างๆในตำรับ

5.1.1 scan หา λ_{max} ของ TA ความเข้มข้น 1 mg% ในสารละลาย methanol

5.1.2 scan การดูดกลืนแสงของ methanol, phosphate buffer pH6.6, MC และ HPMC เพื่อดูการรบกวนที่ λ_{max} ของ TA ในสารละลาย methanol

5.2 ทำ standard curve ของ TA ในสารละลาย methanol ความเข้มข้น 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 และ 2.5mg%

5.3 ทดสอบการปลดปล่อยยา TA จากตำรับแผ่นฟิล์ม

5.3.1 ชั่งแผ่นฟิล์ม MC เปล่าที่ไม่มีตัวยา และแผ่นฟิล์ม TA หนักอย่างละ 0.35 g (n=3)

5.3.2 บรรจุแผ่นฟิล์มที่เตรียมในข้อ 5.3.1 ใส่ใน cellulose ester tubing ที่มี phosphate buffer pH 6.6 ปริมาณ 2 ml

5.3.3 ใส่ถุง cellulose ester tubing ที่เตรียมในข้อ 5.3.2 ใน beaker ขนาด 50 ml ซึ่งมี phosphate buffer pH 6.6 อยู่ 18 ml (รวม phosphate buffer = 20 ml) เขย่า beaker ในเครื่อง shaking water bath ที่ควบคุมอุณหภูมิ 37 °C

5.3.4 เก็บตัวอย่างสารละลายครั้งละ 2 ml ที่เวลา 5, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 และ 120 นาที โดยเติม phosphate buffer pH 6.6 ใน beaker ทุกครั้งที่เก็บตัวอย่าง เพื่อรักษาปริมาณ ให้ครบ 20 ml ทุกครั้ง

5.3.5 วัดค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายที่ได้ ณ เวลาต่างๆ ด้วย UV spectrophotometer

5.3.6 คำนวณหาปริมาณการปลดปล่อยยา TA ที่เวลาต่างๆ และคำนวณปริมาณยาปลดปล่อยสะสม

5.3.7 การศึกษาการปลดปล่อยตัวยาออกจาก แผ่นฟิล์ม HPMC ทำเช่นเดียวกับตำรับแผ่นฟิล์ม MC ในข้อ 5.3.1-5.3.6

ผลการวิจัย

1. การเตรียมแผ่นฟิล์มจากโพลิเมอร์

จากการเตรียมแผ่นฟิล์มจาก MC และ HPMC โดยเตรียมฟิล์มด้วยโพลิเมอร์ที่ความเข้มข้น 0.5, 1.0, 2.0 และ 3.0 % โดยน้ำหนัก ปริมาณ 20, 30 และ 40 g และประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของแผ่นฟิล์มที่เตรียมขึ้น ได้แก่ ความหนา ความสม่ำเสมอของน้ำหนัก การละลาย ความสามารถในการลอกฟิล์มออกจาก petri dish ความยืดหยุ่น และลักษณะภายนอก ผลการประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก MC และ HPMC ที่ความเข้มข้นและปริมาณที่ใช้ต่างๆจะเป็นไปตามตารางที่ 1 และตารางที่ 2 ผลการทดลองพบว่าความเข้มข้นและปริมาณที่ใช้ที่เหมาะสมของโพลิเมอร์ คือ MC 2.0 % โดยน้ำหนัก ปริมาณ 30 g และ HPMC 3.0 % โดยน้ำหนัก ปริมาณ 40 g

2. การพัฒนาตำรับแผ่นฟิล์ม

จากการเตรียมแผ่นฟิล์มจาก MC และ HPMC ที่ได้จากข้อ 1 นำมาพัฒนาคุณสมบัติความยืดหยุ่นโดยการเติมกลีเซอรินความเข้มข้น 0.1, 0.25, 0.5, 1.0 และ 3.0 % โดยน้ำหนัก และประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของฟิล์มที่ได้ ผลการประเมินแสดงค่ารายละเอียดในตารางที่ 3 และตารางที่ 4 จากผลการทดลองพบว่าสูตรต้นตำรับที่เหมาะสมที่จะนำเตรียมตำรับยา TA ในรูปแผ่นฟิล์ม คือ MC 2.0% + glycerin 0.1% ปริมาณ 30 g และ HPMC 3.0% ปริมาณ 40 g

3. การศึกษาการปลดปล่อยตัวยาของตำรับแผ่นฟิล์ม TA โดยใช้ UV spectrophotometer

ตารางที่ 5, 6 และ 7 แสดงผลการศึกษาการปลดปล่อยตัวยาออกจากแผ่นฟิล์ม TA ผ่าน cellulose ester tubing และกราฟมาตรฐานของ TA ที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง absorbance กับ concentration (mg%) จะเป็นไปตามรูปที่ 3

วิจารณ์ผลการวิจัย

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อคัดเลือกความเข้มข้นของโพลิเมอร์ ปริมาณที่ใช้และความเข้มข้นของสารเพิ่มความยืดหยุ่นที่เหมาะสม เพื่อใช้ในการเตรียมตำรับยา TA ในรูปแผ่นฟิล์ม ที่มีคุณสมบัติทางกายภาพที่ดี โดยโพลิเมอร์ที่ใช้คือ MC และ HPMC ซึ่งแผ่นฟิล์มที่เหมาะสมควรมีลักษณะดังนี้ คือ ใส เรียบ สามารถลอกออกจาก petri dish เป็นแผ่นฟิล์มได้ง่ายและมีความยืดหยุ่นที่ดี และสามารถควบคุมการละลายได้ (มากกว่า 2 ชั่วโมง)

1. การเตรียมแผ่นฟิล์มจากโพลิเมอร์

1.1 การเตรียมแผ่นฟิล์มจาก MC

จากการศึกษาในขั้นตอนการเตรียมแผ่นฟิล์มโดยใช้ MC เป็นสารก่อฟิล์ม ความเข้มข้น 0.5, 1.0, 2.0 และ 3% w/w ในปริมาณ 20, 30, และ 40 g ซึ่งจากการทดลองพบว่า

1.1.1 MC 0.5%

แผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก MC 0.5 % ทั้ง 3 ปริมาณ มีลักษณะใสและเรียบแต่จะบางมากจนไม่สามารถลอกออกจาก petri dish เป็นแผ่นฟิล์มได้ ซึ่งแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้ไม่ผ่านตามคุณสมบัติที่กำหนดไว้

1.1.2 MC 1.0%

แผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก MC 1.0 % ทั้ง 3 ปริมาณ มีลักษณะใสและเรียบ โดยที่ปริมาณ 20 และ 30 g จะมีการละลายของแผ่นฟิล์มเร็ว (น้อยกว่า 2 ชั่วโมง) ลอกออกจาก petri dish เป็นแผ่นฟิล์มได้ยาก และมีความยืดหยุ่นไม่ดี ($E=3.5-7.7$) ดังนั้นแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้ไม่ผ่านตามคุณสมบัติที่กำหนดไว้ ส่วนที่ปริมาณ 40 g แม้สามารถลอกออกจาก petri dish เป็นแผ่นฟิล์มได้ง่าย โดยมีการละลายของแผ่นฟิล์มเร็ว ความยืดหยุ่นปานกลาง ($E=2.8$) ซึ่งแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้ไม่ผ่านตามคุณสมบัติที่กำหนดไว้

1.1.3 MC 2.0%

แผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก MC 2.0 % ทั้ง 3 ปริมาณ มีลักษณะใส เรียบและมีความยืดหยุ่นปานกลาง ($E=2.2-2.5$) โดยที่ปริมาณ 20 g มีการละลายของแผ่นฟิล์มเร็ว และสามารถลอกออกจาก Petri dish เป็นแผ่นฟิล์มได้ปานกลาง ซึ่งแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้ไม่ผ่านตามคุณสมบัติที่กำหนดไว้ ส่วนที่ปริมาณ 30 และ 40 g มีการละลายของแผ่นฟิล์มที่มากกว่า 2 ชั่วโมง และ

สามารถลอกออกจาก petri dish เป็นแผ่นฟิล์มได้ง่าย ซึ่งที่ความเข้มข้นและปริมาณนี้ผ่านตามคุณสมบัติที่กำหนดไว้เพื่อใช้เตรียมแผ่นฟิล์ม

1.1.4 MC 3.0%

แผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก MC 3.0 % ทั้ง 3 ปริมาณ มีลักษณะใส เรียบ มีการละลายของแผ่นฟิล์มที่มากกว่า 2 ชั่วโมง มีความยืดหยุ่นปานกลาง ($E=2.1-2.2$) และสามารถลอกออกจาก petri dish เป็นแผ่นฟิล์มได้ง่าย แต่มีฟองอากาศในแผ่นฟิล์ม ซึ่งแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้ไม่ผ่านตามคุณสมบัติที่กำหนดไว้

1.2 การเตรียมแผ่นฟิล์มจาก HPMC

จากการศึกษาในขั้นตอนการเตรียมแผ่นฟิล์มโดยใช้ HPMC เป็นสารก่อก้อนฟิล์ม ความเข้มข้น 0.5, 1.0, 2.0 และ 3% โดยน้ำหนัก ปริมาณ 20, 30, และ 40 g ซึ่งจากการทดลองจะพบว่า

1.2.1 HPMC 0.5%

แผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC 0.5 % ทั้ง 3 ปริมาณ มีลักษณะใสและเรียบ แต่จะบางมากจนทำให้ไม่สามารถลอกออกจาก petri dish เป็นแผ่นฟิล์มได้ ซึ่งแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้ไม่ผ่านตามคุณสมบัติที่กำหนดไว้

1.2.2 HPMC 1.0%

แผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC 1.0 % ทั้ง 3 ปริมาณ มีลักษณะใส เรียบและมีความยืดหยุ่นปานกลาง ($E=2.4-3.0$) แต่มีการละลายของแผ่นฟิล์มเร็วและสามารถลอกออกจาก petri dish เป็นแผ่นฟิล์มได้ปานกลาง ซึ่งแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้ไม่ผ่านตามคุณสมบัติที่กำหนดไว้

1.2.3 HPMC 2.0%

แผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC 2.0 % ทั้ง 3 ปริมาณ มีลักษณะใส เรียบและมีความยืดหยุ่นปานกลาง ($E=2.0-2.4$) และสามารถลอกออกจาก petri dish เป็นแผ่นฟิล์มได้ง่าย แต่มีการละลายของแผ่นฟิล์มเร็ว ซึ่งแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้ไม่ผ่านตามคุณสมบัติที่กำหนดไว้เพื่อใช้เตรียมแผ่นฟิล์ม

1.2.4 HPMC 3.0%

แผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC 3.0 % ทั้ง 3 ปริมาณ มีลักษณะใสและเรียบ โดยที่ปริมาณ 20 และ 30 g จะมีความยืดหยุ่นปานกลาง ($E=2.2-2.6$) และสามารถลอกออกจาก petri dish เป็นแผ่นฟิล์มได้ง่าย แต่มีการละลายของแผ่นฟิล์มเร็ว ซึ่งแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้ไม่ผ่านตามคุณสมบัติที่กำหนดไว้ ส่วนที่ปริมาณ 40 g จะมีความยืดหยุ่นที่ดี ($E=1.8$) มีการละลายของ

แผ่นฟิล์มที่มากกว่า 2 ชั่วโมง และสามารถลอกออกจาก petri dish เป็นแผ่นฟิล์มได้ง่าย ซึ่งที่ความเข้มข้นและปริมาณนี้ผ่านตามคุณสมบัติที่กำหนดไว้

ดังนั้นความเข้มข้นและปริมาณที่ใช้ในการเตรียมแผ่นฟิล์มที่เหมาะสมเพื่อจะนำไปพัฒนาในขั้นต่อไป ของ MC คือ MC 2.0 %โดยน้ำหนัก ปริมาณ 30 g และ MC 2.0 %โดยน้ำหนัก ปริมาณ 40 g ซึ่งแม้ว่า MC 2.0 %โดยน้ำหนัก ปริมาณ 40 g จะมีความยืดหยุ่นที่ดีกว่าเล็กน้อย แต่เนื่องจากทั้งคู่มีคุณสมบัติทางกายภาพที่ใกล้เคียงกันและสามารถลอกออกจาก petri dish เป็นแผ่นฟิล์มได้โดยที่แผ่นฟิล์มไม่ฉีกขาด จึงเลือก MC 2.0 %โดยน้ำหนัก ปริมาณ 30 g สำหรับความเข้มข้นและปริมาณที่ใช้ในการเตรียมแผ่นฟิล์มที่ผ่านตามคุณสมบัติที่กำหนดและเลือกเพื่อจะนำไปพัฒนาในขั้นต่อไปของ HPMC คือ HPMC 3.0 %โดยน้ำหนัก ปริมาณ 40 g

2. การพัฒนาตำรับแผ่นฟิล์ม

2.1 การพัฒนาตำรับแผ่นฟิล์มของ MC

จากการพัฒนาตำรับแผ่นฟิล์มของ MC โดยเติม glycerin เป็นสารเพิ่มความยืดหยุ่น และเพื่อช่วยเพิ่มความสามารถในการลอกเป็นแผ่นฟิล์มที่ความเข้มข้น 0.1, 0.25, 0.5, 1.0 และ 3.0 %โดยน้ำหนัก และประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของแผ่นฟิล์ม ซึ่งจากการทดลองจะพบว่า

2.1.1 MC 2.0% + glycerin 0.1% และ MC 2.0% + glycerin 0.25%

แผ่นฟิล์มที่ได้มีลักษณะใส เรียบ มีความยืดหยุ่นดี ($E=1.2-1.9$) และสามารถลอกออกจาก petri dish เป็นแผ่นฟิล์มได้ง่ายขึ้น ซึ่งแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้ผ่านตามคุณสมบัติที่กำหนดไว้

2.1.2 MC 2.0% + glycerin 0.5%

แผ่นฟิล์มที่ได้มีลักษณะใส เรียบ มีความยืดหยุ่นที่ดีมาก ($E=0.9$) และสามารถลอกออกจาก petri dish เป็นแผ่นฟิล์มได้ง่ายมาก แต่จะขึ้นเล็กน้อยและเกิดฝ้าขึ้นเมื่อตั้งทิ้งไว้ ซึ่งแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้ไม่ผ่านตามคุณสมบัติที่กำหนดไว้

2.1.3 MC 2.0% + glycerin 1.0% และ MC 2.0% + glycerin 3.0%

แผ่นฟิล์มที่ได้มีลักษณะใส เรียบ และสามารถลอกออกจาก petri dish เป็นแผ่นฟิล์มได้ง่ายมากๆ แต่ฟิล์มที่ได้ขึ้นมาก ซึ่งแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้ไม่ผ่านตามคุณสมบัติที่กำหนดไว้

2.2 การพัฒนาตำรับแผ่นฟิล์มของ HPMC

2.2.1 HPMC 3.0% + glycerin 0.25%

แผ่นฟิล์มที่ได้มีลักษณะใส เรียบ และมีความยืดหยุ่นที่ดีมาก ($E=1.0$) แต่คุณสมบัติการลอกออกจาก petri dish เป็นแผ่นฟิล์มไม่เพิ่มขึ้น

2.2.2 HPMC 3.0% + glycerin 0.5%

แผ่นฟิล์มที่ได้มีลักษณะใส เรียบ และมีความยืดหยุ่นที่ดีมาก ($E=0.7$) แต่ความสามารถในลอกออกจาก petri dish เป็นแผ่นฟิล์มไม่เพิ่มขึ้น อีกทั้งจะขึ้นและเป็นฝ้าเมื่อตั้งทิ้งไว้ ซึ่งแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้ไม่ผ่านตามคุณสมบัติที่กำหนดไว้

2.2.3 HPMC 3.0% + glycerin 1.0% และ HPMC 3.0% + glycerin 3.0%

แผ่นฟิล์มที่ได้มีลักษณะขุ่น และความสามารถในลอกออกจาก petri dish เป็นแผ่นฟิล์มไม่เพิ่มขึ้น ซึ่งแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้ไม่ผ่านตามคุณสมบัติที่กำหนดไว้

ดังนั้นสูตรตำรับที่เหมาะสมที่จะนำมาเติมด้วย TA ของ MC คือ MC 2.0% + glycerin 0.1% แม้ว่า MC 2.0% + glycerin 0.25% จะมีความยืดหยุ่นดีกว่า อย่างไรก็ตามสูตรตำรับทั้ง 2 ตำรับมีคุณสมบัติทางกายภาพที่ใกล้เคียงกัน และสามารถลอกออกจาก petri dish เป็นแผ่นฟิล์มได้โดยไม่ฉีกขาด ส่วนสูตรตำรับที่เหมาะสมของ HPMC คือ HPMC 3.0% เนื่องจากการเติม glycerin ลงใน HPMC แม้ว่าจะเพิ่มความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์ม แต่จะไม่ได้เพิ่มความสามารถในการลอกออกเป็นแผ่นฟิล์ม และทั้งสูตรตำรับที่เติม glycerin และสูตรตำรับที่ไม่ได้เติม glycerin สามารถลอกออกจาก petri dish เป็นแผ่นฟิล์มได้โดยไม่ฉีกขาด

3. การศึกษาการปลดปล่อยด้วยยาออกจากแผ่นฟิล์ม TA

จากการศึกษาการปลดปล่อยด้วยยา TA โดยวัดการดูดกลืนแสง UV ที่ความยาวคลื่น 238.8 nm พบว่าการดูดกลืนแสงของ MC และ HPMC บางส่วนมีการซ้อนทับกับการดูดกลืนแสงของ TA ดังนั้นในการศึกษาการปลดปล่อยด้วยยาออกจากแผ่นฟิล์มจึงใช้ cellulose ester tubing บรรจุเตรียมฟิล์ม โดยคาดว่า MC และ HPMC ไม่สามารถแพร่ผ่าน cellulose ester tubing ออกมาได้ ซึ่งจากการทดลองจะพบว่า

- การดูดกลืนแสงของสารละลายในตำรับ MC 2.0% + glycerin 0.1% และ MC 2.0% + glycerin 0.1% + TA 0.1% ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ
- การดูดกลืนแสงของสารละลายในตำรับ HPMC 3.0% และ HPMC 3.0% + TA 0.1% ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า ด้วยยา TA ไม่สามารถแพร่ผ่าน cellulose ester tubing ในขณะที่ MC และ HPMC บางส่วนยังสามารถแพร่ผ่าน cellulose ester tubing ดังนั้นจึงจำเป็นต้องพัฒนาวิธีการศึกษาการปลดปล่อยด้วยยาจากแผ่นฟิล์มดังกล่าวต่อไป

สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาวิจัยและพัฒนาตำรับแผ่นฟิล์มไตรแอมซีโนโลนอะเซตโตไนด์ แบ่งขั้นตอนหลักๆ ได้ 4 ขั้นตอน คือ การเตรียมแผ่นฟิล์มจากโพลิเมอร์ การพัฒนาแผ่นฟิล์ม การเตรียมตำรับแผ่นฟิล์มและการศึกษาการปลดปล่อยยาจากแผ่นฟิล์ม TA

ในขั้นตอนการเตรียมแผ่นฟิล์มจะพบว่าความเข้มข้นของโพลิเมอร์และปริมาณที่เหมาะสมที่ใช้ในการเตรียมแผ่นฟิล์มของโพลิเมอร์แต่ละชนิด โดยพิจารณาจากการประเมินคุณสมบัติทางกายภาพ (เช่น ความหนา น้ำหนัก ระยะเวลาการละลายของแผ่นฟิล์ม ความสามารถในการลอกออกจาก petri dish ความยืดหยุ่น และลักษณะภายนอก) คือ MC 2.0% โดยน้ำหนัก ปริมาณ 30 g และ HPMC 3.0% โดยน้ำหนัก ปริมาณ 40 g แล้วนำไปพัฒนาต่อโดยการเติมสารเพิ่มความยืดหยุ่น คือ glycerin เพื่อให้ความสามารถในการลอกของแผ่นฟิล์มจาก petri dish ได้ง่ายขึ้น และทำให้แผ่นฟิล์มมีความยืดหยุ่นที่ดีขึ้น โดยที่ความง่ายในการลอกออกของแผ่นฟิล์มและการเพิ่มความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มแปรผันตรงกับปริมาณของ glycerin ซึ่งจากการประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของแผ่นฟิล์มเช่นเดียวกัน จะพบว่าสูตรตำรับที่เหมาะสมสำหรับการนำไปเติมด้วยยา TA คือ MC 2.0% + glycerin 0.1% ปริมาณ 30 g และ HPMC 3.0% ปริมาณ 40 g จากนั้นเมื่อเตรียมตำรับแผ่นฟิล์ม TA แล้วนำไปศึกษาการปลดปล่อยด้วยยาจากแผ่นฟิล์ม พบว่าการดูดกลืนแสงของโพลิเมอร์และยาซ้อนทับกันบางส่วน และยา TA ไม่สามารถแพร่ผ่าน cellulose ester tubing ออกมาได้ ดังนั้นจึงจำเป็นที่จะต้องพัฒนาวิธีการศึกษาการปลดปล่อยยาจากแผ่นฟิล์มดังกล่าวต่อไป

ข้อเสนอแนะ

1. จากการพัฒนาตำรับแผ่นฟิล์ม โดยมีส่วนประกอบในตำรับแผ่นฟิล์ม คือ MC และ HPMC มีคุณสมบัติในการดูดความชื้น (hygroscopic) ดังนั้นจึงควรเก็บแผ่นฟิล์มที่เตรียมขึ้นไว้ในภาชนะที่ปิดสนิท หรือบรรจุสารดูดความชื้นในภาชนะที่เก็บแผ่นฟิล์ม
2. อาจแต่งสี กลิ่น และรสของตำรับแผ่นฟิล์ม เพื่อให้แผ่นฟิล์มมีความน่าใช้มากขึ้น
3. ควรวิเคราะห์ content uniformity ของแผ่นฟิล์ม TA ก่อนที่จะศึกษาการปลดปล่อยตัวยาออกจากแผ่นฟิล์ม แต่เนื่องจากการศึกษาการปลดปล่อยตัวยาออกจากแผ่นฟิล์มด้วย UV spectrophotometer ครอบคลุมการดูดกลืนแสง จึงทดลองหาวิธีในการแยกวิเคราะห์ด้วย TA ก่อนที่จะศึกษาถึง content uniformity ของแผ่นฟิล์ม หรือเปลี่ยนแปลงวิธีวิเคราะห์
4. ควรศึกษาการระคายเคืองต่อเยื่อช่องปาก การซึมผ่านของตัวยาผ่านเยื่อช่องปากของ และความสามารถในการยึดเกาะของแผ่นฟิล์มกับเยื่อช่องปากเพิ่มเติม

เอกสารอ้างอิง

1. Gross L, Hoffman R. Medical and biological adhesives. In: Skeist I, editor. Handbook of adhesives, 2nd ed. New York: Van Nostrand-Reinhold, 1977.
2. N.A. Peppas and P.A. Buri, Surface, interfacial and molecular aspects of bioadhesion on soft tissues. *J Control Rel* 1985; 2: 257–275.
3. S.A. Mortazavi and J.D. Smart, An in vitro method for assessing the duration of mucoadhesion. *J Control Rel* 1994; 31: 207–212.
4. L. Maggi, E. Carena, M.L. Torre, P. Giunchedi and U. Conte, In vitro/ex vivo methods for the evaluation of bioadhesive polymers, a preliminary study. *STP Pharma Sci* 1994; 4: 343–348.
5. C. Caramella, M.C. Bonferoni, S. Rossi and F. Ferrari, Rheological and tensile tests for the assessment of polymer-mucin interactions. *Eur J Pharm Biopharm* 1994; 40:213–217.
6. R. Langer and N.A. Peppas, New drug delivery systems. *BMES Bull* 1992; 16: 3–7.
7. A.J. Kinloch, The science of adhesion, Part I: surface and interfacial aspects. *J Mater Sci* 1980; 15: 2141–2166.
8. M.J. Rathbone and J. Hadgraft, Absorption of drugs from the human oral cavity. *Int J Pharm* 1991; 74: 9–24.
9. Davis SS, Daly PB, Kennerley JW, et al. Design and evaluation of sustained release formulations for oral and buccal administration. In: Bussmann WD, Dries RR, Wagner W, editors. *Controlled release nitroglycerin in buccal and oral form*. Basel: Karger, 1982.
10. J.M. Schor, S.S. Davis, A. Nigalaye, et al. Sudarin transmucosal tablets. *Drug Dev Ind Pharm* 1983; 9: 1359–1377.

11. M. Ishida, N. Nambu and T. Nagai, Highly viscous gel ointment containing Carbopol for application to the oral mucosa. *Chem Pharm Bull* 1983;31: 4561–4564.
12. K.D. Bremecker, H. Stempel and G. Klein, Novel concept for a mucosal adhesive ointment. *J Pharm Sci* 1984; 73: 548–552.
13. S.J. Sveinsson and P.W. Holbrook, Oral mucosa adhesive ointment containing liposomal corticosteroid. *Int J Pharm* 1993; 95: 105–109.
14. R. Anders and H.P. Merkle, Evaluation of laminated mucoadhesive patches for buccal drug delivery. *Int J Pharm* 1989; 49: 231–240.
15. J.H. Guo, Bioadhesive polymer buccal patches for buprenorphine controlled delivery: formulation in vitro adhesion and release properties. *Drug Dev Ind Pharm* 1994; 20: 2809–2821.
16. Y. Kohda, H. Kobayashi, Y. Baba, et al. Controlled release of lidocaine from buccal mucosa-adhesive films with solid dispersion. *Int J Pharm* 1997;158: 147–155.
17. Eaimtrakarn S, Prasad YR, Shivanand P, et al. Possibility of a patch system as a new oral delivery system. *Int J Pharm* 2003; 250: 111-7.
18. Guo JH, Skinner GW, Harcum WW, et al. Pharmaceutical applications of naturally occurring water-soluble polymers. *PSTT* 1998; 1(6): 254-60.
19. Jug M, Bećirević-Laćan. Influence of hydroxypropyl- β - cyclodextrin complexation on piroxicam release from buccoadhesive tablets. *Eur J Pharm Sci* 2004; 21: 251-60.
20. Ahn JS, Choi HK, Chun MK, et al. Release of triamcinolone acetonide from mucoadhesive polymer composed of chitosan and poly(acrylic acid) in vitro. *Biomater* 2002; 23: 1411-6.
21. Ungphaiboon S, Maitani Y. In vitro permeation studies of triamcinolone acetonide mouthwashes. *Int j Pharm* 2001; 220: 111-7.
22. Michael JR, editor. *Oral mucosal drug delivery*. New York: Marcel Dekker, 1996: 1-18.
23. Florey K, editor. *Analytical profiles of drug substances volume 1*. New York: Academic Press, 1972: 399, 412-6.

24. Florey K, editor. Analytical profiles of drug substances volume 11. New York: Academic Press, 1982: 615-42.
25. McEvoy GK, editor. AHFs drug information. Philadelphia: National Publishing, 2005: 2941-2.
26. Triamcinolone, USP 24 – NF 19 (U.S. Pharmacopeia&National Formulary). Asian ed. Ontario: Webcom Limited. 1999: 1685-7.
27. GörÖg, editor. Steroid analysis in the pharmaceutical industry. 1st ed. Chichester: Ellis Horwood Limited, 1989: 5-16.
28. Wade A, Weller PJ, editors. Handbook of pharmaceutical excipients. 2nd ed. Washington: American Pharmaceutical Association, 1994: 186-9, 204-6, 229-31, 306-9.
29. Martin A, editor. Physical pharmacy. 4th ed. Philadelphia: Lea&Febiger, 1993: 575-8.
30. Gennaro AR, editor. Remington's pharmaceutical sciences. 18th ed. Pennsylvania: Mack Publishing. 1990: 310-1.
31. Beringerin P, DerMarderosian A, Felton L, Gennaro AK, editors. Remington. 21th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2005: 886.
32. Lund W, editor. The Pharmaceutical codex. 11th ed. London: The Pharmaceutical Press, 1979: 955-7.
33. Syatma Ne et al. Effect of hydrophilic plasticizer on mechanical, thermal and surface properties of chitosan film. J Agric. Food Chem 2005; 53, 3950-7.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก การคำนวณ

ภาคผนวก ข การหา Ratio ของ Ethanol : H₂O ในการละลาย TA

ภาคผนวก ค การเตรียม TA standard solution สำหรับทำ Standard curve

ภาคผนวก ง วิธีการเตรียม Phosphate buffer pH 6.6

ภาคผนวก จ ตารางค่าความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์ม

ภาคผนวก ก
การคำนวณ

การคำนวณปริมาณยา TA 0.1% ของน้ำหนักรวมแผ่นฟิล์มแห้ง

1. ปริมาณ TA ของตำรับ MC 2.0% + Glycerin 0.1%

สารละลาย MC 30 g มีน้ำหนักแห้งเฉลี่ย = $(0.53 + 0.54 + 0.55) / 3 \text{ g} = 0.54 \text{ g}$

เทสารละลาย MC 30 g มีน้ำหนักแห้ง 0.54 g

ถ้าเตรียมสารละลาย MC 100 g มีน้ำหนักแห้ง $(0.54 \times 100) / 30 = 1.8 \text{ g}$

∴ ต้องใช้ยา TA $(1.8 \times 0.1) / 100 = 0.0018 \text{ g}$ (หรือ 1.8 mg) ในสารละลาย MC 100 g

2. ปริมาณ TA ของตำรับ HPMC

สารละลาย HPMC 40 g มีน้ำหนักแห้งเฉลี่ย = $(1.06 + 1.07 + 1.13) / 3 \text{ g} = 1.09 \text{ g}$

เทสารละลาย HPMC 40 g มีน้ำหนักแห้ง 1.09 g

ถ้าเตรียมสารละลาย HPMC 100 g มีน้ำหนักแห้ง $(1.09 \times 100) / 40 \text{ g} = 2.7 \text{ g}$

∴ ต้องใช้ยา TA $(2.7 \times 0.1) / 100 = 0.0027 \text{ g}$ (หรือ 2.7 mg) ในสารละลาย HPMC 100 g

การคำนวณหาปริมาตรของ TA stock solution ที่ใช้ในตำรับแผ่นฟิล์มแต่ละชนิด

1. ตำรับ MC 2% + Glycerin 0.1 %

จาก TA stock solution 45 mg% หมายความว่า

มี TA 45 mg ใน TA stock solution 100 ml

ต้องการ TA 1.8 mg ต้องใช้ TA stock solution เท่ากับ $(1.8 \times 100) / 45 \text{ ml} = 4 \text{ ml}$

∴ ต้องใช้ TA stock solution 4 ml ในสารละลาย MC 100 g

2. ตำรับ HPMC

จาก TA stock solution 45 mg% หมายความว่า

มี TA 45 mg ใน TA stock solution 100 ml

ต้องการ TA 2.7 mg ต้องใช้ TA stock solution เท่ากับ $(2.7 \times 100) / 45 \text{ ml} = 6 \text{ ml}$

∴ ต้องใช้ TA stock solution 6 ml ในการเตรียมสารละลาย HPMC 100 g

การคำนวณหาค่า Elasticity (E) ของแผ่นฟิล์ม

Hooke's law

$$\frac{F}{A} = E \left(\frac{L - L_0}{L_0} \right)$$

เมื่อ	E	= Young's modulus หรือ modulus of elasticity
	F	= force
	A	= cross-section area of the filament
	L	= length under tension
	L ₀	= original length
	$\frac{F}{A}$	= tensile stress มีหน่วยเป็น lb/in ² (หรือ psi), dyne/cm ² , N/m ² (1 psi = 6.895 × 10 ⁴ dyne/cm ² = 6895 N/m ²)
	$\frac{L - L_0}{L_0}$	= strain หรือ elongation

จากสมการ Hooke's law แสดงความสัมพันธ์ของ stress และ strain ซึ่งแปรผันตรงกัน โดยมีค่าคงที่คือ E ซึ่งเรียกว่า Young's modulus หรือ modulus of elasticity เป็นค่าที่บ่งบอกถึง hardness, stiffness, softness, flexibility โดยค่า E จะแปรผกผันกับความเป็น elasticity คือ ถ้าค่า E เพิ่มขึ้น ความเป็น elasticity จะลดลง แต่ถ้าค่า E ลดลง ความเป็น elasticity จะเพิ่มขึ้น

ภาคผนวก ข

การหา Ratio ของ Ethanol : H₂O ในการละลาย 45 mg% TA

การหา Ratio ของ Ethanol : H₂O ในการละลาย 45 mg% TA solution

หาการละลาย TA ในสารละลาย ratio ของ EtOH : H₂O ที่เหมาะสม

วิธีทำ : บดและชั่งยา TA 0.045 g 3 ชุด ละลายในสารละลายผสมโดยปริมาตรของ EtOH : H₂O ได้แก่ 40:60 , 35:65 และ 30:70

ตารางที่ 7 ตารางแสดงผลการละลายของ TA ในสารละลายผสมโดยปริมาตรของ EtOH : H₂O

สารละลายผสมโดยปริมาตรของ EtOH : H ₂ O	การละลาย
40:60	สารละลายใส
35:65	สารละลายใส
30:70	ขุ่นเล็กน้อย

ดังนั้นจึงเลือก สารละลายผสมโดยปริมาตรของ EtOH : H₂O เท่ากับ 35:65 ในการทำ TA stock solution

ภาคผนวก ค

การเตรียม TA standard solution สำหรับทำ Standard curve

การเตรียม TA standard solution สำหรับทำ Standard curve

1. บดและชั่งยา TA 10 mg ละลายใน methanol 100 ml จะได้ stock solution ที่มีความเข้มข้น 0.1 mg/ml
2. เตรียม TA standard solution ความเข้มข้น 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 mg% ดังตาราง

ความเข้มข้น(mg%)	ปริมาตร stock solution ที่ใช้ (ml)	ปริมาตร methanol (ml)
0.5	0.5	9.5
1.0	1.0	9.0
1.5	1.5	8.5
2.0	2.0	8.0
2.5	2.5	7.5

ภาคผนวก ง

วิธีการเตรียม Phosphate buffer pH 6.6

วิธีการเตรียม Phosphate buffer pH 6.6

1.เตรียมสารละลาย Potassium phosphate monobasic ให้มีความเข้มข้น 0.2 M โดยละลาย Potassium phosphate monobasic 27.22 g ในน้ำกลั่น แล้วปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่นจนครบ 1,000 ml

2. เตรียมสารละลาย Sodium hydroxide ให้มีความเข้มข้น 0.2 M โดยละลาย Sodium hydroxide 8 g ในน้ำกลั่น แล้วปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่นจนครบ 1,000 ml

3. นำสารละลายจากข้อ 1. ปริมาตร 50 ml ผสมสารละลายในข้อ 2. ในปริมาตร 16.4 ml แล้วปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่นจนครบ 200 ml

4. ทำการปรับ pH ด้วยสารละลาย NaOH หรือ HCl จนได้ pH 6.6 ± 0.05

ภาคผนวก จ
ตารางค่าความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์ม

ตารางที่ 7 ตารางแสดงค่าความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก MC 1.0% w/w

MC 1.0%	ปริมาณที่เตรียม		Stress	Strain	E	E	SD
			MPa	%			
1	20g		57.82	5.71	10.13	7.71	2.71
2	20g		55.09	5.47	10.07		
3	20g		57.74	5.91	9.77		
4	20g		63.59	11.37	5.59		
5	20g		52.79	7.56	6.98		
6	20g		47.65	12.86	3.71		

MC 1.0%	ปริมาณที่เตรียม		Stress	Strain	E	E	SD
			MPa	%			
1	30g		69.97	26.23	2.67	3.46	0.95
2	30g		60.57	15.79	3.84		
3	30g		64.12	15.89	4.04		
4	30g		83.29	32.52	2.56		
5	30g		78.18	28.60	2.73		
6	30g		58.27	11.88	4.91		

MC 1.0%	ปริมาณที่เตรียม		Stress	Strain	E	E	SD
			MPa	%			
1	40g		82.85	28.68	2.89	2.81	0.12
2	40g		83.35	28.18	2.96		
3	40g		88.62	30.61	2.90		
4	40g		91.05	33.52	2.72		
5	40g		81.54	29.70	2.75		
6	40g		87.22	32.60	2.68		

ตารางที่ 8 ตารางแสดงค่าความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก MC 2.0% w/w

MC 2.0%	ปริมาณที่เตรียม		Stress	Strain	E	E	SD
			MPa	%			
1	20g		55.65	18.68	2.98	2.52	0.43
2	20g		88.39	45.56	1.94		
3	20g		91.08	39.14	2.33		
4	20g		87.29	35.40	2.47		
5	20g		97.09	41.03	2.37		
6	20g		71.72	23.43	3.06		

MC 2.0%	ปริมาณที่เตรียม		Stress	Strain	E	E	SD
			MPa	%			
1	30g		89.03	35.45	2.51	2.32	0.22
2	30g		77.33	32.52	2.38		
3	30g		81.91	37.79	2.17		
4	30g		83.05	31.50	2.64		
5	30g		77.51	36.93	2.10		
6	30g		88.94	41.40	2.15		

MC 2.0%	ปริมาณที่เตรียม		Stress	Strain	E	E	SD
			MPa	%			
1	40g		71.28	31.91	2.23	2.18	0.09
2	40g		80.61	37.14	2.17		
3	40g		95.99	45.50	2.11		
4	40g		98.58	48.61	2.03		
5	40g		101.80	45.68	2.23		
6	40g		85.28	37.26	2.29		

ตารางที่ 9 ตารางแสดงค่าความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก MC 3.0% w/w

HPMC 3.0%	ปริมาณที่เตรียม		Stress	Strain	E	E	SD
			MPa	%			
1	20g		59.36	22.00	2.70	2.57	0.41
2	20g		61.18	30.62	2.00		
3	20g		65.51	25.75	2.54		
4	20g		58.71	19.96	2.94		
5	20g		69.02	22.65	3.05		
6	20g		73.80	33.28	2.22		

HPMC 3.0%	ปริมาณที่เตรียม		Stress	Strain	E	E	SD
			MPa	%			
1	30g		67.01	34.55	1.94	2.17	0.53
2	30g		64.51	39.80	1.62		
3	30g		63.44	32.18	1.97		
4	30g		55.30	25.44	2.17		
5	30g		51.95	16.40	3.17		
6	30g		62.81	29.09	2.16		

HPMC 3.0%	ปริมาณที่เตรียม		Stress	Strain	E	E	SD
			MPa	%			
1	40g		60.88	31.37	1.94	1.86	0.15
2	40g		61.27	31.34	1.95		
3	40g		64.38	35.17	1.83		
4	40g		66.60	37.94	1.76		
5	40g		69.23	42.25	1.64		
6	40g		71.42	35.13	2.03		

ตารางที่ 10 ตารางแสดงค่าความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก MC 2.0% w/w ที่เติม glycerin ความเข้มข้นต่างๆ

MC 2.0%	ปริมาณที่เตรียม		Stress	Strain	E	E	SD
			MPa	%			
1	30g		68.83	29.49	2.33	2.42	0.18
2	30g		90.80	36.05	2.52		
3	30g		97.20	37.47	2.59		
4	30g		86.07	39.12	2.20		
5	30g		114.39	43.98	2.60		
6	30g		87.91	38.86	2.26		

MC 2.0%	ปริมาณที่เตรียม		Stress	Strain	E	E	SD
glycerin 0.1%			MPa	%			
1	30g		73.22	42.22	1.73	1.88	0.13
2	30g		87.25	49.19	1.77		
3	30g		73.33	36.88	1.99		
4	30g		96.80	50.05	1.93		
5	30g		61.21	30.14	2.03		
6	30g		87.06	48.71	1.79		

MC 2.0%	ปริมาณที่เตรียม		Stress	Strain	E	E	SD
glycerin 0.25%			MPa	%			
1	30g		75.06	57.18	1.31	1.19	0.11
2	30g		60.17	45.86	1.31		
3	30g		59.60	55.55	1.07		
4	30g		44.03	36.47	1.21		
5	30g		78.47	73.17	1.07		
6	30g		58.71	51.36	1.14		

MC 2.0%	ปริมาณที่เตรียม		Stress	Strain	E	E	SD
glycerin 0.5%			MPa	%			
1	30g		28.40	30.82	0.92	0.85	0.08
2	30g		54.30	70.13	0.77		
3	30g		56.44	71.44	0.79		
4	30g		51.08	60.58	0.84		
5	30g		42.29	53.58	0.79		
6	30g		70.84	73.51	0.96		

ตารางที่ 11 ตารางแสดงค่าความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC 1.0% w/w

HPMC 1.0%	ปริมาณที่เตรียม		Stress	Strain	E	E	SD
			MPa	%			
1	20g		49.40	15.25	3.24	2.95	0.38
2	20g		62.24	22.31	2.79		
3	20g		64.03	28.96	2.21		
4	20g		51.13	19.00	2.69		
5	20g		54.07	18.26	2.96		
6	20g		57.67	15.04	3.83		

HPMC 1.0%	ปริมาณที่เตรียม		Stress	Strain	E	E	SD
			MPa	%			
1	30g		54.15	22.41	2.42	2.89	0.71
2	30g		54.59	21.28	2.57		
3	30g		59.38	14.12	4.20		
4	30g		61.26	19.96	3.07		
5	30g		57.58	25.61	2.25		
6	30g		53.74	18.98	2.83		

HPMC 1.0%	ปริมาณที่เตรียม		Stress	Strain	E	E	SD
			MPa	%			
1	40g		50.97	21.20	2.40	2.41	0.29
2	40g		50.65	18.46	2.74		
3	40g		54.45	26.56	2.05		
4	40g		47.84	18.98	2.52		
5	40g		80.09	30.30	2.64		
6	40g		68.18	32.82	2.08		

ตารางที่ 12 ตารางแสดงค่าความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC 2.0% w/w

HPMC 2.0%	ปริมาณที่เตรียม		Stress	Strain	E	E	SD
			MPa	%			
1	20g		57.11	22.23	2.57	2.29	0.29
2	20g		49.40	25.25	1.96		
3	20g		62.24	30.31	2.05		
4	20g		64.03	28.96	2.21		
5	20g		56.18	25.09	2.24		
6	20g		51.13	19.00	2.69		

HPMC 2.0%	ปริมาณที่เตรียม		Stress	Strain	E	E	SD
			MPa	%			
1	30g		54.08	24.69	2.19	2.10	0.27
2	30g		55.10	21.14	2.61		
3	30g		61.60	32.47	1.90		
4	30g		67.98	34.53	1.97		
5	30g		68.46	33.74	2.03		
6	30g		65.69	34.83	1.89		

HPMC 2%	ปริมาณที่เตรียม		Stress	Strain	E	E	SD
			MPa	%			
1	40g		52.42	33.42	1.57	1.88	0.25
2	40g		50.86	26.61	1.91		
3	40g		68.94	36.48	1.89		
4	40g		62.17	35.11	1.77		
5	40g		51.44	22.09	2.33		
6	40g		66.67	36.67	1.82		

ตารางที่ 13 ตารางแสดงค่าความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC 3.0% w/w

HPMC 3.0%	ปริมาณที่เตรียม		Stress	Strain	E	E	SD
			MPa	%			
1	20g		59.36	22.00	2.70	2.57	0.41
2	20g		61.18	30.62	2.00		
3	20g		65.51	25.75	2.54		
4	20g		58.71	19.96	2.94		
5	20g		69.02	22.65	3.05		
6	20g		73.80	33.28	2.22		

HPMC 3.0%	ปริมาณที่เตรียม		Stress	Strain	E	E	SD
			MPa	%			
1	30g		67.01	34.55	1.94	2.17	0.53
2	30g		64.51	39.80	1.62		
3	30g		63.44	32.18	1.97		
4	30g		55.30	25.44	2.17		
5	30g		51.95	16.40	3.17		
6	30g		62.81	29.09	2.16		

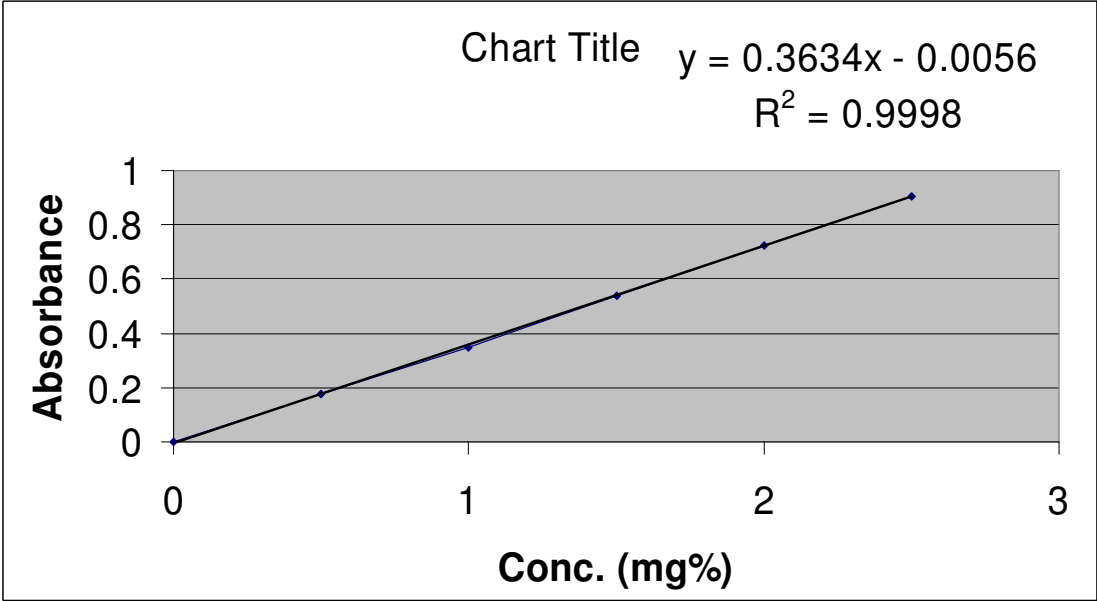
HPMC 3.0%	ปริมาณที่เตรียม		Stress	Strain	E	E	SD
			MPa	%			
1	40g		60.88	31.37	1.94	1.86	0.15
2	40g		61.27	31.34	1.95		
3	40g		64.38	35.17	1.83		
4	40g		66.60	37.94	1.76		
5	40g		69.23	42.25	1.64		
6	40g		71.42	35.13	2.03		

ตารางที่ 14 ตารางแสดงค่าความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC 1.0% w/w ที่เติม glycerin ความเข้มข้นต่างๆ

HPMC 3.0%	ปริมาณที่เตรียม		Stress	Strain	E	E	SD
			MPa	%			
1	40g		63.28	38.54	1.64	1.74	0.18
2	40g		60.66	35.36	1.72		
3	40g		64.56	39.38	1.64		
4	40g		64.66	41.36	1.56		
5	40g		65.07	35.63	1.83		
6	40g		59.99	29.26	2.05		

HPMC 3.0%	ปริมาณที่เตรียม		Stress	Strain	E	E	SD
Glycerin 0.25%			MPa	%			
1	40g		46.58	40.93	1.14	1.06	0.15
2	40g		45.70	49.07	0.93		
3	40g		44.65	46.73	0.96		
4	40g		41.12	45.19	0.91		
5	40g		43.84	39.02	1.12		
6	40g		47.24	37.02	1.28		

HPMC 3.0%	ปริมาณที่เตรียม		Stress	Strain	E	E	SD
Glycerin 0.5%			MPa	%			
1	40g		37.46	55.52	0.67	0.73	0.05
2	40g		36.24	50.93	0.71		
3	40g		40.84	53.15	0.77		
4	40g		36.88	51.99	0.71		
5	40g		35.30	43.08	0.82		
6	40g		35.25	50.11	0.70		



ตารางที่ 1 คุณสมบัติทางกายภาพของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก MC ที่ความเข้มข้นและปริมาณต่างๆ

MC	ปริมาณ	ความหนา (μm) mean \pm SD n=20	น้ำหนัก/แผ่น (mg) mean \pm SD n=10	ระยะเวลา การละลาย mean, n=3 ^a	ความ สามารถ ในการลอก ^b	ความยืดหยุ่น (E) mean \pm SD n=6 ^c	ลักษณะภายนอก
MC 1.0%	20g	21 \pm 3	2.8 \pm 0.4	30 min	+	7.71 \pm 2.71	ใส, เรียบ
	30g	32 \pm 5	4.9 \pm 0.8	37 min	++	3.46 \pm 0.95	ใส, เรียบ
	40g	40 \pm 3	5.2 \pm 0.4	59 min	+++	2.81 \pm 0.12	ใส, เรียบ
MC 2.0%	20g	49 \pm 9	6.1 \pm 1.4	1 hr 47 min	++	2.52 \pm 0.42	ใส, เรียบ
	30g	60 \pm 15	6.4 \pm 1.3	> 2 hr	+++	2.32 \pm 0.22	ใส, เรียบ
	40g	77 \pm 16	10.8 \pm 1.6	> 2 hr	+++	2.18 \pm 0.10	ใส, เรียบ
MC 3.0%	20g	69 \pm 8	8.6 \pm 0.8	> 2 hr	++	2.17 \pm 0.25	ใส, มีฟองอากาศ
	30g	87 \pm 14	12.2 \pm 0.8	> 2 hr	+++	2.22 \pm 0.30	ใส, มีฟองอากาศ
	40g	113 \pm 22	15.6 \pm 1.8	> 2 hr	+++	2.11 \pm 0.15	ใส, มีฟองอากาศ

หมายเหตุ ^a การละลาย : กำหนดให้ฟิล์มที่มีการละลายมากกว่า 2 ชั่วโมง สามารถควบคุมการละลายได้ดี

^b ความสามารถในการลอกออกจาก petri dish : + = ยาก, ++ = ปานกลาง, +++ = ง่าย, ++++ = ง่ายมาก, +++++ = ง่ายมากๆ

^c ความยืดหยุ่น : 0-1 = ดีมาก, 1-2 = ดี, 2-3 = ปานกลาง, >3 = ไม่ดี

ตารางที่ 2 คุณสมบัติทางกายภาพของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC ที่ความเข้มข้นและปริมาณต่างๆ

HPMC	ปริมาณ	ความหนา (μm) mean \pm SD n=20	น้ำหนัก/แผ่น (mg) mean \pm SD n=10	ระยะเวลา การละลาย mean, n=3 ^a	ความ สามารถ ในการลอก ^b	ความยืดหยุ่น (E) mean \pm SD n=6 ^c	ลักษณะภายนอก
HPMC 1.0%	20g	20 \pm 7	3.3 \pm 0.9	9 min	+	2.95 \pm 0.38	ใส, เรียบ
	30g	36 \pm 9	5.6 \pm 0.8	20 min	++	2.89 \pm 0.71	ใส, เรียบ
	40g	47 \pm 10	6.0 \pm 1.0	21 min	++	2.41 \pm 0.29	ใส, เรียบ
HPMC 2.0%	20g	44 \pm 6	6.1 \pm 1.1	24 min	+++	2.29 \pm 0.29	ใส, เรียบ
	30g	53 \pm 11	9.2 \pm 0.8	38 min	+++	2.10 \pm 0.27	ใส, เรียบ
	40g	80 \pm 7	10.8 \pm 1.0	53 min	+++	1.98 \pm 0.25	ใส, เรียบ
HPMC 3.0%	20g	78 \pm 14	9.1 \pm 0.7	1 hr 6 min	+++	2.57 \pm 0.41	ใส, เรียบ
	30g	102 \pm 18	13.6 \pm 2.3	1 hr 20 min	+++	2.17 \pm 0.53	ใส, เรียบ
	40g	127 \pm 23	19.4 \pm 5.3	> 2 hr	+++	1.84 \pm 0.15	ใส, เรียบ

หมายเหตุ ^a การละลาย : กำหนดให้ฟิล์มที่มีการละลายมากกว่า 2 ชั่วโมง สามารถควบคุมการละลายได้ดี

^b ความสามารถในการลอกออกจาก petri dish : + = ยาก, ++ = ปานกลาง, +++ = ง่าย, ++++ = ง่ายมาก, +++++ = ง่ายมากๆ

^c ความยืดหยุ่น : 0-1 = ดีมาก, 1-2 = ดี, 2-3 = ปานกลาง, >3 = ไม่ดี

ตารางที่ 3 คุณสมบัติทางกายภาพของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก MC 2% ที่เติม glycerin ในความเข้มข้นต่างๆ เป็นสารเพิ่มความยืดหยุ่น

MC	ความหนา(μm)	น้ำหนัก/แผ่น(mg)	ระยะเวลา	ความ	ความยืดหยุ่น (E)	ลักษณะภายนอก
	mean \pm SD n=20	mean \pm SD n=10	การละลาย mean, n=3	สามารถ ในการลอก ^a	mean \pm SD n=6 ^b	
MC 2.0%	74 \pm 8	9.2 \pm 0.6	> 2 hr	+++	2.42 \pm 0.18	ใส, เรียบ
MC 2.0% Glycerin 0.1%	78 \pm 7	9.5 \pm 0.3	> 2 hr	++++/-	1.88 \pm 0.13	ใส, เรียบ
MC 2.0% Glycerin 0.25%	79 \pm 10	11.0 \pm 1.5	> 2 hr	++++/-	1.19 \pm 0.11	ใส, เรียบ
MC 2.0% Glycerin 0.5%	83 \pm 18	11.6 \pm 0.6	> 2 hr	++++	0.85 \pm 0.08	ใส, เรียบ ขึ้นและเป็นฝ้าเมื่อทิ้งไว้
MC 2.0% Glycerin 1.0%				+++++		ใส, เรียบ ขึ้นมาก
MC 2.0% Glycerin 3.0%				+++++		ใส, เรียบ ขึ้นมาก

หมายเหตุ^a ความสามารถในการลอกออกจาก petri dish : + = ยาก, ++ = ปานกลาง, +++ = ง่าย, ++++ = ง่ายมาก, +++++ = ง่ายมากๆ

^b ความยืดหยุ่น : 0-1 = ดีมาก, 1-2 = ดี, 2-3 = ปานกลาง, >3 = ไม่ดี

ตารางที่ 4 คุณสมบัติทางกายภาพของแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC 3% ที่เติม glycerin ในความเข้มข้นต่างๆ เป็นสารเพิ่มความยืดหยุ่น

HPMC	ความหนา (μm)	น้ำหนัก/แผ่น (mg)	ระยะเวลา	ความ	ความยืดหยุ่น (E)	ลักษณะภายนอก
	mean \pm SD n=20	mean \pm SD n=10	การละลาย mean, n=3	สามารถ ในการลอก ^a	mean \pm SD n=6 ^b	
HPMC 3.0%	137 \pm 8	14.9 \pm 1.5	> 2 hr	+++	1.74 \pm 0.18	ใส, เรียบ
HPMC 3.0% Glycerin 0.25%	166 \pm 25	20.9 \pm 1.3	> 2 hr	+++	1.06 \pm 0.15	ใส, เรียบ
HPMC 3.0% Glycerin 0.5%	168 \pm 20	21.2 \pm 1.1	> 2 hr	+++	0.73 \pm 0.05	ใส, เรียบ ชื้นและเป็นฝ้าเมื่อทิ้งไว้
HPMC 3.0% Glycerin 1.0%				+++		ขุ่น, เรียบ
HPMC 3.0% Glycerin 3.0%				++++/-		ขุ่น, เรียบ

หมายเหตุ ^a ความสามารถในการลอกออกจาก petri dish : + = ยาก, ++ = ปานกลาง, +++ = ง่าย, ++++ = ง่ายมาก, +++++ = ง่ายมากๆ

^b ความยืดหยุ่น : 0-1 = ดีมาก, 1-2 = ดี, 2-3 = ปานกลาง, >3 = ไม่ดี

ตารางที่ 5 ค่าการดูดกลืนแสงของสารต่างๆในตำรับที่มีความยาวคลื่น 238.8 nm (Control)

สาร	น้ำหนักฟิล์ม (g)	ปริมาณ buffer (ml)	Absorbance (mean, n=3)
Phosphate buffer pH 6.6	-	-	0
Methanol	-	-	0
Phosphate buffer pH 6.6 glycerin 0.1%	-	10	0
Phosphate buffer pH 6.6 MC 2.0% + glycerin 0.1%	0.1666	10	0.1182
Phosphate buffer pH 6.6 HPMC 3.0%	0.1666	10	0.0824

ตารางที่ 6 ค่าการดูดกลืนแสงของตำรับแผ่นฟิล์มของโพลิเมอร์ทั้งสองชนิด ใน phosphate buffer pH 6.6 ที่เวลา 2 ชั่วโมง ที่ความยาวคลื่น 238.8 nm

สาร	ปริมาณ buffer (ml)	น้ำหนักฟิล์ม (g)	ปริมาณยา (mg%)	Absorbance (mean, n=3)
Phosphate buffer pH 6.6 MC 2.0% + glycerin 0.1% (control)	20	0.35	-	0.1165
Phosphate buffer pH 6.6 MC 2.0% + glycerin 0.1% Triamcinolone acetone 0.1%	20	0.35	1.75	0.1186
Phosphate buffer pH 6.6 HPMC 3.0% (control)	20	0.35	-	0.0577
Phosphate buffer pH 6.6 HPMC 3.0% Triamcinolone acetone 0.1%	20	0.35	1.75	0.0542

รูปที่ 7 กราฟมาตรฐานแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของสารละลาย TA กับค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 238.8 nm

