

การพัฒนาสูตรตำรับน้ำยาบ้วนปาก aminocaproic acid  
เพื่อใช้ในการหยุดเลือดออกในช่องปาก

นางสาว พณัฐภรณ์ เอี่ยมศิริ  
นางสาว พรวิมล จิตรัตนโสภณ

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร  
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
พ.ศ. 2549

FORMULATION OF AMINOCAPROIC ACID  
MOUTHWASH SOLUTION FOR HEMOSTASIS  
IN ORAL CAVITY

MISS PANATPORN IAMSIRI  
MISS PORNVIMON CHITRATANASOPON

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

โครงการพิเศษ

เรื่อง การพัฒนาสูตรตำรับน้ำยาบ้วนปาก **aminocaproic acid**  
เพื่อใช้ในการหยุดเลือดออกในช่องปาก

.....  
(นางสาวพนัญชรณ์ เอี่ยมศิริ)

.....  
(นางสาวพรวิมล จิตรัตนโสภณ)

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

.....  
(ผศ.ดร. สุรกิจ นาทีสุวรรณ)  
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

## บทคัดย่อ

### การพัฒนาสูตรตำรับน้ำยาบ้วนปาก aminocaproic acid เพื่อใช้ในการหยุดเลือดออกในช่องปาก

พณัฐภรณ์ เอี่ยมศิริ, พรวิมล จิตรัตนโสภณ

อาจารย์ที่ปรึกษา : ดวงดาว ฉันทศาสตร์, สุรกิจ นาทีสุวรรณ

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ : อะมิโนคาโปรอิก แอซิด, น้ำยาบ้วนปาก, การหยุดเลือดออกในช่องปาก

โครงการพิเศษนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาสูตรตำรับน้ำยาบ้วนปาก aminocaproic acid เพื่อใช้ในการหยุดเลือดออกในช่องปาก จากการทำให้ผลการชนิด invasive ในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดที่รับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือด การศึกษาที่แบ่งออกได้เป็น 2 ส่วนได้แก่ การพัฒนาสูตรตำรับและการทดสอบความคงตัวของสูตรตำรับ การพัฒนาสูตรตำรับน้ำยาบ้วนปาก เริ่มจากการเตรียมสารละลายพื้นที่มีคุณสมบัติทางกายภาพที่ดีได้แก่ การมีค่าความเป็นกรดต่างของตำรับอยู่ระหว่าง 5.0 - 9.5 และสารละลายพื้นสามารถละลายตัวยา aminocaproic acid ให้ได้สารละลายใสที่มีความเข้มข้น 5% จากการพัฒนาสูตรตำรับพบว่า มี 3 สูตรตำรับที่แสดงคุณสมบัติทางกายภาพที่ดี จึงนำสูตรตำรับดังกล่าวมา ศึกษาความคงตัวทางเคมีโดยการวิเคราะห์หาปริมาณ aminocaproic acid ในสูตรตำรับที่เวลา 0 วัน 7 วัน 14 วัน และ 30 วัน ผลการวิจัยพบว่าทั้ง 3 สูตรตำรับมีความคงตัวดีภายในเวลา 14 วัน โดยมีปริมาณยาอยู่ในช่วง 95.0%-115.0% โดยสรุปตำรับน้ำยาบ้วนปากที่เตรียมได้จากงานวิจัยนี้มีความเป็นไปได้ที่จะนำไปพัฒนาต่อไป โดยแนวทางหลักในการพัฒนาคือ การเพิ่มความคงตัวทางเคมีของตำรับ ซึ่งอาจเป็นประโยชน์ต่อการนำสูตรตำรับดังกล่าวไปใช้ในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดที่รับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดในทางทันตกรรมชนิด invasive ต่อไป

**Abstract**  
**Formulation of aminocaproic acid mouthwash solution**  
**for hemostasis in oral cavity**

Panatporn Iamsiri, Pornvimon Chitratanasopon

**Project advisor :** Doungdaw Chantasart , Surakit Nathisuwan

Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

**Keyword :** aminocaproic acid, mouthwash solution, hemostasis in oral cavity

This project was aimed to develop the formulation of aminocaproic acid mouthwash solution for hemostasis in oral cavity for invasive dental procedure among patients requiring long-term anti-coagulation therapy. There are two steps in this study including formulation of 5% aminocaproic acid solution and evaluation of its stability. Initially, base solution was first developed to meet optimal physical properties including having a pH of 5.0 – 9.5 and capacity to dissolve adequate amount of aminocaproic acid. From the initial phase, 3 formulations of aminocaproic acid mouthwash solution showed adequate physical properties and therefore were further evaluated for their chemical stability. The stability evaluation phase was performed using quantitative analysis at 0, 7, 14 and 30 days after being freshly prepared. The results showed that all 3 preparations were stable within 14 days since the quantity of aminocaproic acid were maintained between 95.0%-115.0% during this period. In conclusion, the developed formulations of aminocaproic acid mouthwash solution have a potential for further development with the focus on improving its long-term chemical stability. With improved stability, the formulation may be of benefit in promoting hemostasis from invasive dental procedure in patients requiring long-term anticoagulation therapy.

## กิตติกรรมประกาศ

โครงการพิเศษนี้สำเร็จลุล่วงตามความมุ่งหมายได้ด้วยความช่วยเหลือจาก ผศ.ดร. ดวงดาว ฉันทศาสตร์ ภาควิชาเภสัชกรรม และผศ.ดร.สุรภิจ นาทีสุวรรณ ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ซึ่งได้ให้คำปรึกษา คำแนะนำในการค้นคว้าข้อมูล การทำการทดลอง และรวบรวมข้อมูลตลอดจนการเรียบเรียงข้อมูลในการทำรายงาน ผู้วิจัยจึงขอกราบขอขอบพระคุณอาจารย์เป็นอย่างสูง

นอกจากนี้ทางผู้วิจัยยังได้รับความช่วยเหลือจาก อ.ดร.กิตติศักดิ์ ศรีภา ภาควิชาเภสัชเคมี ที่กรุณาให้คำแนะนำในเรื่องของการวิเคราะห์ตัวอย่างสำคัญ ศ.ดร.สมพล ประคองพันธ์ ภาควิชาเภสัชกรรมเทคโนโลยี ที่กรุณาให้คำแนะนำในเรื่องการเตรียมสารละลายไอโซโทนิก คุณประดิษฐา รัตนวิจิตร ภาควิชาเภสัชเคมี คุณกาญจนา ทิมอ่ำ และคุณดวงใจ ขวัญอ่อน ภาควิชาเภสัชกรรม คุณรัตนา นาคสง่า ภาควิชาสรีรวิทยา ที่กรุณาให้คำแนะนำในการใช้เครื่องมือและอำนวยความสะดวกต่าง ๆ ในระหว่างการทำการทดลอง ทำให้การวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี ผู้วิจัยจึงขอขอบพระคุณทุกท่านมา ณ ที่นี้ด้วย

พณัฐภรณ์ เขียมศิริ

พรวิมล จิตรัตนโสภณ

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	ก
Abstract	ข
กิตติกรรมประกาศ	ค
สารบัญ	ง
สารบัญตาราง	จ
สารบัญรูป	ฉ
สัญลักษณ์และคำย่อ	ช
บทนำ	1
ทบทวนวรรณกรรม	2
วิธีดำเนินการวิจัย	18
วัสดุและเครื่องมือ	24
ผลการวิจัย	26
ข้อสรุปและวิจารณ์ผลการวิจัย	34
ข้อเสนอแนะ	39
เอกสารอ้างอิง หรือ บรรณานุกรม	40

## สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1. สารที่รบกวนการทำงานของเอนไซม์เลือดแบ่งกลุ่มตามกลไกการออกฤทธิ์	5
2. ส่วนประกอบของตำรับที่ 1-7	26
3. ส่วนประกอบของตำรับที่ 8-14	28
4. ส่วนประกอบของตำรับที่คัดเลือกมาพัฒนาตำรับน้ำยาบ้วนปาก aminocaproic acid	30
5. ผลการวิเคราะห์ความคงตัวและค่า pH	31
6. ปริมาณตัวยา aminocaproic acid ในช่วงเวลาต่างๆของแต่ละสูตรตำรับ	33



## สารบัญรูป

รูปที่		หน้า
1.	แผนผังแสดงวิธีวิเคราะห์ความคงตัว	19
2.	รูปภาพแสดงผลการไตเตรตจุดยุติเพื่อใช้ในการหาความเข้มข้นของ perchloric acid	20
3.	รูปภาพแสดงสูตรตำรับที่ 1 การทดลองที่เวลา $t=0$	22
4.	รูปภาพแสดงสูตรตำรับที่ 2 การทดลองที่เวลา $t=0$	22
5.	รูปภาพแสดงสูตรตำรับที่ 3 การทดลองที่เวลา $t=0$	22
6.	กราฟแสดงปริมาณยา aminocaproic acid ในสูตรตำรับที่พัฒนาขึ้น ทั้ง 3 ตำรับ ที่เวลาต่างๆ คือ 0, 7, 14 และ 30 วัน	33
7.	แสดงผลลักษณะน้ำยาบ้วนปาก aminocaproic acid ที่พัฒนาได้ 3 ตำรับ	38

## สัญลักษณ์ และ คำย่อ

IV	=	intravenous
g	=	กรัม
hr	=	ชั่วโมง
mg	=	มิลลิกรัม
kg	=	กิโลกรัม
d	=	วัน
ml	=	มิลลิลิตร
N	=	Normality
Osm	=	Osmolarity
°C	=	องศาเซลเซียส
mPa.s	=	มิลลิปาสคาล
pH	=	ค่าความเป็นกรดต่าง
%w/v	=	เปอร์เซ็นต์น้ำหนักต่อปริมาตร
%v/v	=	เปอร์เซ็นต์ปริมาตรต่อปริมาตร

## บทนำ

โรคหัวใจและหลอดเลือดนับเป็นปัญหาสาธารณสุขสำคัญของโลกในศตวรรษปัจจุบัน เนื่องจากเป็นสาเหตุการตายอันดับหนึ่งของประชากรโลก สำหรับประเทศไทย โรคหัวใจและหลอดเลือดจัดเป็นหนึ่งในสามอันดับแรกของการตายมานานกว่า 20 ปี ส่วนหนึ่งอาจเนื่องมาจากการดำเนินชีวิตที่เปลี่ยนแปลงเป็นสังคมเมืองมากขึ้น ทำให้มีความชุกของปัจจัยเสี่ยงต่างๆมากขึ้น เช่น การบริโภคยาสูบที่เพิ่มขึ้น การออกกำลังกายที่ลดลง การบริโภคเกิน และบริโภคอาหารที่ไม่เหมาะสม เป็นต้น

ยาต้านการแข็งตัวของเลือด จัดเป็นยาที่มีบทบาทสำคัญในการรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ โรคหลอดเลือดดำอุดตัน ที่ขาและปอด ผู้ป่วยที่มีลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง เป็นต้น โดยที่ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดกินที่มีใช้ในประเทศไทยมีเพียงชนิดเดียว คือยา warfarin โดยการรับประทานยานี้ควรรับประทานอย่างต่อเนื่อง มิฉะนั้นแล้วจะก่อให้เกิดโรคแทรกซ้อน เช่น หลอดเลือดอุดตัน stroke หรืออัมพาตขึ้นได้ โดยอาการข้างเคียงที่สำคัญของยานี้ได้แก่ ภาวะเลือดออก อย่างไรก็ตาม ในบางสถานการณ์ ผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin อาจต้องหยุดทานยาชั่วคราวเช่น เมื่อได้รับการทำหัตถการชนิด invasive เนื่องจากหากไม่หยุดยา อาจทำให้ผู้ป่วยเสียเลือดมากและทำให้เกิดแผลหายช้า ซึ่งในหัตถการปฏิบัติทั่วไป มักให้ผู้ป่วยหยุดยาเป็นเวลาประมาณ 5-7 วัน อย่างไรก็ตามแนวทางปฏิบัติดังกล่าว จะเพิ่มความเสี่ยงจากการเกิดก้อนเลือดอุดตันในผู้ป่วยได้ และทำให้เกิดผลเสียต่อผู้ป่วยอย่างรุนแรง ปัญหาดังกล่าวนี้สามารถแก้ไขได้โดยให้ผู้ป่วยสามารถทำหัตถการชนิด invasive ได้โดยไม่ต้องหยุดยาหรืออาจลดจำนวนวันในการหยุดยาลง โดยการใช้น้ำยาบ้วนปากที่ผสมด้วยยา antifibrinolytic agent เพื่อส่งเสริมให้เลือดหยุดไหลเฉพาะที่ในช่องปาก โดยไม่ไปกระทบกับระบบอื่นๆ ของร่างกาย

ด้วยเหตุดังกล่าว จึงมีแนวคิดที่จะพัฒนาตำรับน้ำยาบ้วนปาก aminocaproic acid เพื่อเป็นทางเลือกใหม่ในการนำไปใช้ในทางทันตกรรมต่อไป

## บทบาทวรรณกรรม

โรคหัวใจและหลอดเลือดนับเป็นปัญหาสาธารณสุขสำคัญของโลกในศตวรรษปัจจุบัน เนื่องจากเป็นสาเหตุการตายอันดับหนึ่งของประชากรโลก สำหรับประเทศไทย โรคหัวใจและหลอดเลือดจัดเป็นหนึ่งในสามอันดับแรกของสาเหตุการตายมานานกว่า 20 ปี ส่วนหนึ่งอาจเนื่องมาจากการดำเนินชีวิตที่เปลี่ยนแปลงเป็นสังคมเมืองมากขึ้น ทำให้มีความชุกของปัจจัยเสี่ยงต่างๆมากขึ้น เช่น การบริโภคยาสูบที่เพิ่มขึ้น การออกกำลังกายที่ลดลง การบริโภคเกิน และบริโภคอาหารที่ไม่เหมาะสม เป็นต้น

ยาต้านการแข็งตัวของเลือด จัดเป็นยาที่มีบทบาทสำคัญในการรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด หลายชนิดเช่น หัวใจเต้นผิดจังหวะแบบ atrial fibrillation โรคหลอดเลือดดำอุดตันที่ขาและปอด (deep vein thrombosis/pulmonary embolism) โรคลิ้นหัวใจผิดปกติและการใส่ลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ (valvular heart disease / mechanical valve replacement) โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (ischemic stroke) เป็นต้น ผู้ป่วยที่มีภาวะดังกล่าวจำเป็นต้องใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อป้องกันการเกิดก้อนเลือดอุดตันในหลอดเลือดที่อวัยวะสำคัญเช่น สมองและปอด เป็นต้น ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดกินที่มีใช้ในประเทศไทยมีเพียงชนิดเดียวได้แก่ยา warfarin โดยการรับประทานยานี้ให้ได้ประสิทธิภาพสูงสุด จะต้องรับประทานอย่างต่อเนื่องโดยให้มีระดับค่า international normalized ratio (INR) อยู่ในช่วงของการรักษาตลอดเวลา มิฉะนั้นอาจเกิดก้อนเลือดอุดตัน ซึ่งอาจนำไปสู่การเกิดภาวะทุพพลภาพหรืออาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ อาการข้างเคียงที่สำคัญของยา warfarin ได้แก่ ภาวะเลือดออก ซึ่งเป็นผลจากการที่ยาไปยับยั้งการแข็งตัวของเลือด

ในบางสถานการณ์ ผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin อาจมีความจำเป็นทางการแพทย์ที่ต้องหยุดรับประทานยาชั่วคราว เช่น เพื่อรับการผ่าตัดการชนิด invasive โดยที่พบบ่อยที่สุดในเวชปฏิบัติ คือ การทำหัตถกรรม เนื่องจากหากไม่หยุดยา warfarin ล่วงหน้าก่อนการทำหัตถกรรม อาจทำให้เลือดแข็งตัวช้าและทำให้ผู้ป่วยเสียเลือดได้มากผิดปกติ ซึ่งในทางปฏิบัติทั่วไปในประเทศไทย นิยมให้ผู้ป่วยหยุดยาเป็นเวลาประมาณ 5-7 วันก่อนการทำหัตถกรรมชนิด invasive เช่น การถอนฟัน การผ่าฟันคุด เป็นต้น อย่างไรก็ตาม แนวทางปฏิบัติดังกล่าว ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดก้อนเลือดอุดตันในผู้ป่วยเหล่านี้ ซึ่งพบรายงานการเกิดภาวะทุพพลภาพหรือเสียชีวิตจากการปฏิบัติดังกล่าวในผู้ป่วยบางราย ปัญหาดังกล่าวนี้อาจสามารถแก้ไขได้หลายวิธีเช่น การทำหัตถกรรม

ชนิด invasive โดยไม่ต้องหยุดยาในกรณีที่โอกาสของการเกิดภาวะเลือดออกไม่มากนักเช่น การถอนฟันไม่เกิน 1 ซี่ หรือการให้หยุดยาในระยะที่สั้นลง อย่างไรก็ตาม การแก้ไขดังกล่าวอาจไม่เหมาะสมในผู้ป่วยบางรายเช่น การทำหัตถการชนิด invasive ที่มีการเกิดเลือดออกได้มากเช่น การถอนฟันในตำแหน่งฟันกรามพร้อมกันมากกว่า 1 ซี่ การผ่าฟันคุด และรวมไปถึงผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดก้อนเลือดอุดตันเมื่อหยุดยา เป็นต้น วิธีที่อาจทำให้สามารถใช้ยาตัวอื่นได้ อย่างต่อเนื่องโดยไม่ต้องหยุดยาได้แก่ การใช้ยาต้านปฏิกิริยาที่ผสมด้วยยา anti-fibrinolytic agents เช่น aminocaproic acid และ tranexamic acid เพื่อส่งเสริมให้เลือดหยุดไหลเฉพาะที่ในช่องปาก โดยไม่ไปกระทบกับระบบอื่นๆ ของร่างกาย ซึ่งจากงานวิจัยทางคลินิกหลายงานวิจัยในต่างประเทศพบว่า มีประสิทธิภาพดีและปลอดภัย โดยในต่างประเทศมีการทำน้ำยาเหล่านี้ ออกจำหน่ายในลักษณะผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป แต่ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย การสั่งนำเข้าผลิตภัณฑ์เหล่านี้ก็อาจทำให้ผลิตภัณฑ์ที่มีราคาสูงเกินกว่าที่ผู้ป่วยทั่วไปจะใช้ได้ สถานการณ์ดังกล่าวจึงทำให้ผู้ป่วยชาวไทยที่ใช้ยาตัวอื่นต้องเสี่ยงกับการเกิดภาวะก้อนเลือดอุดตันที่ส่งผลกระทบต่อชีวิตของผู้ป่วย ดังนั้นโครงการวิจัยนี้ จึงมีขึ้นเพื่อแก้ปัญหาการขาดแคลนยาที่จำเป็น โดยการคิดค้นและพัฒนาสูตรตำรับน้ำยาต้านปฏิกิริยาที่ผสม anti-fibrinolytic agents ที่มีประสิทธิภาพดี ปลอดภัยและมีราคาถูก เพื่อประโยชน์ต่อผู้ป่วยชาวไทยในประเทศและอาจนำไปสู่การพัฒนาเป็นอุตสาหกรรมส่งออกไปสู่ประเทศเพื่อนบ้านในแถบเอเชียได้อีกด้วย

นอกจากยาตัวอื่นที่เป็นยาในกลุ่ม anticoagulants (ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด) ในรูปแบบรับประทานแล้ว ยาที่มีผลต่อการแข็งตัวของเกร็ดเลือดซึ่งมีผลทำให้เกิดภาวะเลือดออกได้ง่าย ยังมีอีกหลายชนิดซึ่งสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่มใหญ่ๆ คือ 1. anticoagulant (ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด) 2. antiplatelet aggregation (ยาด้านการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด) 3. thrombolytic (ยาละลายก้อนเลือดที่อุดตันหลอดเลือด)

### Anticoagulants (ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด) (1,2)

กลไกการห้ามเลือดของร่างกายอาศัยการทำงานของเกร็ดเลือด ควบคู่ไปกับการทำงานของกระบวนการที่ทำให้เลือดแข็งตัว (coagulation system หรือ blood clotting system) กระบวนการนี้ซับซ้อนและอาศัย clotting factors แต่โดยปกติแล้ว clotting factors จะอยู่ในรูป inactive forms (pro-enzymes หรือ zymogens)

กระบวนการแข็งตัวของเลือดจะเริ่มทำงานเมื่อมีการบาดเจ็บของหลอดเลือดหรือเนื้อเยื่อ ทำให้เกิดการปลุกฤทธิ์ของ clotting factors ต่างๆอย่างรวดเร็ว จนในที่สุด fibrinogen ถูกเปลี่ยนเป็น fibrin และมีการสร้าง fibrin network เกิดขึ้นกลายเป็นก้อนเลือดเล็กๆที่ไปอุดบริเวณปากแผล

กระบวนการแข็งตัวของเลือดที่กล่าวมาข้างต้นนี้ควรเกิดขึ้นอย่างพอเหมาะ หากเมื่อไรการทำงาน of กระบวนการนี้เกิดมากเกินไป เลือดจะแข็งตัวจับเป็นก้อนเลือดเล็กๆได้ง่าย ซึ่งอาจทำให้เกิดมีการอุดตันของเส้นเลือดเล็กๆได้ และเนื้อเยื่อบริเวณนั้นก็จะเกิดการขาดเลือด ดังนั้นจึงมีการนำยา anticoagulant มาใช้เพื่อป้องกันและแก้ไขการอุดตันของหลอดเลือดเนื่องจากมีก้อนเลือดเล็กๆไปอุดตัน

anticoagulants ที่ใช้กันในปัจจุบัน อาจแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ

1. anticoagulant ที่ออกฤทธิ์รบกวน clotting mechanism โดยตรง เช่น heparin, direct thrombin inhibitors
2. anticoagulant ที่ออกฤทธิ์ลดการสร้าง clotting factor เช่น vitamin K antagonist (ได้แก่ warfarin)

### Antiplatelet aggregating agents (ยาต้านการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด)

ในสภาวะปกติเกร็ดเลือด (platelet) จะไม่เกาะติดกับผนังหลอดเลือด เกร็ดเลือดจะเกาะติดกับผนังหลอดเลือดได้ก็ต่อเมื่อสัมผัสกับ connective tissue protein ซึ่งเป็นส่วนประกอบของโครงสร้างของผนังหลอดเลือดเท่านั้นโปรตีนเหล่านี้เช่น fibrillar collagen

Type I & II, microfibriles, thromboplastin, fibronectin และ Von Willebrand factor

แต่เมื่อเกิดการฉีกขาดของเนื้อเยื่อ หรือ กรณีเกิดบาดแผลเล็กๆ เกร็ดเลือดจะเริ่มมีบทบาทสำคัญ กล่าวคือ ทันทีที่เกร็ดเลือดสัมผัสกับส่วนประกอบของเนื้อเยื่อบริเวณบาดแผล เช่น collagen จะเกิดการกระตุ้นการทำงานของเกร็ดเลือดเป็นผลให้เกร็ดเลือดเกาะกลุ่มกันเป็นก้อนเลือดเล็กๆ ช่วยอุดปากแผลไว้ นอกจากนี้เกร็ดเลือดยังหลั่งสารซึ่งมีฤทธิ์ทำให้เส้นเลือดหดตัวด้วยผลดังกล่าวทั้งสองจึงเสริมกันช่วยให้ปากแผลปิดลงเกือบทันทีที่มีการฉีกขาดของเนื้อเยื่อ ในช่วงเวลาเดียวกันกลไกการแข็งตัวของเลือดของร่างกายก็จะเริ่มทำงานด้วยเพื่อเสริมปฏิกิริยาของเกร็ดเลือด

สารที่มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการทำงานของเกร็ดเลือดคือ 1. thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) ซึ่งเป็น prostaglandin ชนิดหนึ่ง สารนี้หลังจากเกร็ดเลือด มีฤทธิ์กระตุ้นให้เกิดการเกาะกลุ่มกันของเกร็ดเลือดและทำให้หลอดเลือดหดตัว 2. prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) ซึ่งมีฤทธิ์ตรงกันข้ามกับ TXA<sub>2</sub> สารนี้สร้างและหลังจากผนังหลอดเลือด มีฤทธิ์ห้ามการเกาะกลุ่มกันของเกร็ดเลือดและทำให้หลอดเลือดขยายตัว จะเห็นได้ว่าสมดุลของ TXA<sub>2</sub> และ PGI<sub>2</sub> สำคัญมากในการควบคุมมิให้เกิดมีก้อนเลือดเล็กๆไปอุดตันตามหลอดเลือดในสภาวะปกติ แต่ในพยาธิสภาพบางอย่าง เช่น ในผู้ที่เคยเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด แสดงว่าเกร็ดเลือดของบุคคลนั้นอาจไวต่อสารกระตุ้นมากกว่าปกติ จึงเกิดการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดได้ง่าย จนเป็นผลให้มีการอุดตันของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจ ในกรณีเช่นนี้จำเป็นต้องป้องกันการกลับเป็นซ้ำอีกของโรคโดยให้ผู้ป่วยรับประทานยาที่ลดการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดหรือการทำงานของเกร็ดเลือด

### สารที่รบกวนการทำงานของเกร็ดเลือดแบ่งกลุ่มตามกลไกการออกฤทธิ์

ตารางที่ 1: สารที่รบกวนการทำงานของเกร็ดเลือดแบ่งกลุ่มตามกลไกการออกฤทธิ์

สาร	กลไกการออกฤทธิ์
1. phospholipase A <sub>2</sub> inhibitor	corticosteroid
2. cyclo-oxygenase inhibitor	aspirin, sulfinpyrazone, indomethacin, NSAIDs, indobufen, ditazole, suloctidil
3. thromboxane-synthetase inhibitor	imidazole, dazoxiben, dazmegrel, 1-n-butyl-imidazole, OKY-1581, OKY-045, UK 3724801
4. thromboxane-receptor antagonist	BM 13177
5. platelet fibrinogen receptor inhibitor	ticlopidine
6. cAMP phosphodiesterase inhibitor	dipyridamole
7. adenylyl cyclase stimulators	PGE <sub>1</sub> , PGD <sub>2</sub> , PGI <sub>2</sub>
8. miscellaneous	eicosapentanoic acid

## thrombolytic หรือ fibrinolytic agent(ยาละลายก้อนเลือดที่อุดตันหลอดเลือด )

จากกลไกการห้ามเลือดของร่างกาย เมื่อก้อนเลือดที่อุดปากแผลหมดหน้าที่ คือ บาดแผลหายสนิทแล้วร่างกายจะพยายามกำจัดก้อนเลือดออกจากผนังหลอดเลือดโดยอาศัย fibrinolytic system นอกจากนี้หากมีก้อนเลือดเกิดขึ้นในกระแสเลือด (thrombus) fibrinolytic system หรือ thrombolytic system ก็จะทำหน้าที่เช่นเดียวกัน

fibrinolytic system ทำงานโดยอาศัยสารสำคัญคือ plasminogen และ plasminogen activator และกระบวนการย่อยสลาย thrombus ถูกจำกัด หรือควบคุมโดย plasmin inhibitors เช่น antiplasmin

ผลของ fibrinolysis หรือ thrombolysis คือ เกิดการย่อย fibrin และการสลาย thrombus แต่นอกจากนี้ยังมี fibrin degradation product ถูกปล่อยออกมาในกระแสเลือดด้วย สารนี้มีฤทธิ์ anticoagulant (ป้องกันการแข็งตัวของเลือด) จึงอาจก่อให้เกิดการมีเลือดออกผิดปกติได้ง่าย

จากที่กล่าวมาข้างต้น จะเห็นได้ว่าร่างกายมีกระบวนการช่วยสลาย thrombus เพื่อป้องกันการอุดตันของหลอดเลือด แต่ในกรณีที่เกิดมีการอุดตันของหลอดเลือดจนเป็นผลให้เนื้อเยื่อบริเวณที่หลอดเลือดไปเลี้ยงอยู่ในภาวะขาดเลือด และ thrombolytic system ของร่างกายก็แก้ไขไม่ได้ จำเป็นที่ต้องให้ยา เพื่อช่วยส่งเสริมให้เกิด thrombolysis เร็วขึ้น มิฉะนั้นเนื้อเยื่อที่ขาดเลือดไปเลี้ยงอาจตายได้ และในที่สุดผู้ป่วยอาจเป็นอันตรายถึงชีวิต

thrombolytic agents หรือเรียกว่า exogenous plasminogen activators ที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบัน เช่น streptokinase, urokinase, antistreplase, alteplase ซึ่งยาจะมีฤทธิ์ทำให้เกิด thrombolysis โดยออกฤทธิ์ด้วยการไป activate plasminogen ให้เปลี่ยนเป็น plasmin และ plasmin จะทำหน้าที่ย่อยสลาย fibrin ต่อไป และอาจทำให้ความหนืดของเลือด การทำงานของเกร็ดเลือดเปลี่ยนแปลงได้ด้วย ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ในการสลายก้อนเลือดที่อุดตันอย่างรวดเร็ว เมื่อบริหารโดยการให้ทางหลอดเลือดดำ ปัจจุบันมีการนำยากลุ่มนี้มาใช้ในการรักษาโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายแบบพลงัน (acute myocardial infraction), โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) และ pulmonary embolism

สำหรับในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ต้องให้ยาที่มีผลต่อการแข็งตัวของเกร็ดเลือด ทั้ง 3 กลุ่มนี้ เมื่อมีความจำเป็นที่จะต้องทำหัตถการที่เกี่ยวข้องกับ invasive จะต้องหยุดยากลุ่มนี้ก่อน เนื่องจากยามีผลต่อการแข็งตัวของเลือด โดยมีฤทธิ์ทำให้เลือดออกได้ง่ายขึ้นและเลือดแข็งตัว



ช้าลงซึ่งส่งผลให้เกิดอันตรายแก่ผู้ป่วยได้ แต่การที่ต้องหยุดยาก่อนทำหัตถกรรมเป็นเวลาประมาณ 2-3 สัปดาห์ ก็ส่งผลเสียต่อผู้ป่วยเช่นกัน กล่าวคือ เสี่ยงต่อการอุดตันของหลอดเลือดได้และทำให้เนื้อเยื่อบริเวณดังกล่าวขาดเลือดไปเลี้ยง ตัวอย่างของภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นได้แก่ stroke, myocardial infarction, อัมพฤกษ์ และอัมพาต เป็นต้น ดังนั้นจึงได้มีแนวคิดในการที่จะลดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการหยุดยากกลุ่มนี้ในระหว่างที่มีการทำหัตถกรรมชนิด invasive โดยการให้ยาที่มีฤทธิ์ในการควบคุมภาวะ bleeding ที่เกิดจาก excessive fibrinolysis หรือ deficient coagulation ตัวอย่างยาที่มีฤทธิ์ดังกล่าวคือ ยาต้านฤทธิ์การสลายลิ่มเลือด

### ยาด้านฤทธิ์การสลายลิ่มเลือด

ภาวะ hyperplasminemia ซึ่งเกิดจากการให้ยาสลายลิ่มเลือดทำให้เกิดผลตามมาคือการมีเลือดออก (bleeding) การออกฤทธิ์ของยาสลายลิ่มเลือด การจับของ plasminogen กับ fibrin เกิดขึ้นที่ตำแหน่ง lysine binding sites ซึ่งปฏิกิริยานี้ สามารถยับยั้งได้โดยใช้ยาด้านฤทธิ์การสลายลิ่มเลือด (antifibrinolytic drug) ได้แก่ aminocaproic acid (amicar®) และ tranexamic acid (tramic®) ยาทั้งสองตัวสามารถให้ทางหลอดเลือดดำ (intravenous) หรือโดยการรับประทาน แต่ tranexamic acid มีความแรงและมีระยะเวลาการออกฤทธิ์ที่ยาวกว่า aminocaproic acid

1. aminocaproic acid เป็น lysine analog ออกฤทธิ์โดยจะจับกับ lysine binding sites บน plasminogen และ plasmin ทำให้ plasmin ไม่สามารถจับกับ fibrin ได้ aminocaproic acid มีคุณสมบัติเป็น potent inhibitor of fibrinolysis จึงมีการนำมาใช้ในการควบคุมภาวะ bleeding เช่น ลดภาวะ bleeding หลังจากการทำ prostatic surgery หรือ tooth extractions in hemophiliacs aminocaproic acid เป็นต้น ถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วหลังจากที่มีการให้ทาง oral administration และ 50% จะถูกขับออกทางไต มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 2 ชั่วโมง

dosage (3-5) : aminocaproic acid สามารถให้ในรูปแบบ orally, IV หรือ topically (as a mouthwash)

constant infusion : ให้แบบ loading dose 4-6 g หลังจากนั้นให้อีก 2-4 g ทุก 4 hr หรือ 1 g ทุก 1 hr

pediatric dosage : ให้แบบ loading dose 100 mg/kg หลังจากนั้นให้อีก 33 mg/kg/hr แต่ maximum dose ต้องไม่เกิน 18 g/24hr

treatment for dental surgery : จะให้ในรูปแบบ orally และให้ยาต่อเนื่องกันเป็นเวลา 7-10 วัน ถึงแม้ว่าการรักษาจะทำให้เลือดหยุดไหลแล้วก็ตาม (mouthwash จะให้ทุกๆ 4 ครั้ง/วัน)

adverse effects : itching, erythema, rash, diuresis, heartburn, nausea and diarrhea มีฤทธิ์เป็น antiadrenargic effect ซึ่งคล้ายกับฤทธิ์ ของ guanethidine ดังนั้นจึงอาจทำให้เกิด nasal stiffness, conjunctival suffusion and hypotension ในกรณี high doses (>24 g/d) ยาจะยับยั้งการเกิด platelet function และเป็นสาเหตุของการเกิด bleeding

2. tranexamic acid มีคุณสมบัติเหมือน aminocaproic acid ในการลด activity ของ fibrinolysis system โดยการออกฤทธิ์ยับยั้งตรง plasminogen จึงมีการนำยามาใช้ในผู้ป่วย hemophiliac เพื่อป้องกันภาวะ hemorrhage และลดความต้องการในการใช้ replacement of blood factors

dosage : tranexamic acid สามารถให้ในรูปแบบ orally, IV หรือ topically (as a mouthwash) โดย dose ที่ให้จะให้แบบ loading dose 30-50 mg/kg หลังจากนั้นให้อีก 10 mg/kg ทุก 3 hr/d

treatment for dental surgery : จะให้ในรูปแบบ orally และให้ยาต่อเนื่องกันเป็นเวลา 7-10 วัน ถึงแม้ว่าการรักษาจะทำให้เลือดหยุดไหลแล้วก็ตาม (mouthwash จะให้ทุกๆ 4 ครั้ง/วัน)

สำหรับผู้ป่วยที่ใช้ยา anticoagulant อยู่เป็นประจำ เมื่อจำเป็นต้องมีการทำทันตกรรม ชนิด invasive ขึ้นจะเกิดภาวะเลือดไหลไม่หยุด แต่ปัญหาดังกล่าวนี้สามารถแก้ไขได้โดยใช้น้ำยา บ้วนปากที่ผสมตัวยา antifibrinolytic agent ซึ่ง antifibrinolytic agent ที่เป็นที่ยอมรับอยู่ด้วยกัน 2 ชนิด คือ aminocaproic acid และ tranexamic acid แต่ได้เลือกพัฒนาตำรับน้ำยาบ้วนปาก aminocaproic acid เพราะ aminocaproic acid มีความคงตัวดี และสามารถทำการวิเคราะห์หา ปริมาณคงเหลือ เมื่อเวลาผ่านไปได้ ทำให้ศึกษาถึง shelf life ได้โดยใช้วิธีการtitrate ส่วน tranexamic acid มีปัญหาในเรื่องของการวิเคราะห์ เนื่องจาก tran-form เท่านั้นจึงจะมีฤทธิ์ในการ ทำให้เลือดแข็งตัวเร็วขึ้น ส่วน cis-form จะไม่มีฤทธิ์ อีกทั้งในการทำวิจัยไม่สามารถที่จะแยก cis-form ออกจาก tran-form ได้ จึงไม่สามารถทำการวิเคราะห์ได้ นอกจากนี้การใช้ในรูปแบบของ น้ำยาบ้วนปากนี้มีข้อดีหลายประการ ได้แก่ สามารถทำการกระตุ้นให้เกิดการหยุดเลือดไหลได้ เฉพาะที่ (topical effect) ไม่ก่อให้เกิด systemic effect และสะดวกในการใช้ โดยน้ำยาบ้วนปาก ที่ดีควรมีคุณสมบัติ ดังนี้ (6)

- 1) ต้องเป็นสารละลายใส ไม่มีตะกอน ไม่แยกชั้น

- 2) ไม่ระคายเคืองเยื่อช่องปาก
- 3) มีค่า pH 5-9.5 เนื่องจากหากสารละลายมีค่า pH ต่ำกว่า 5 สารละลายจะมีฤทธิ์เป็นกรดซึ่งจะละลายแร่ธาตุออกจากผิวเคลือบฟัน และหากค่า pH สูงกว่า 9.5 สารละลายจะมีฤทธิ์เป็นด่างมากจนทำลายเซลล์เยื่อผิวในช่องปากได้
- 4) มีรสชาติเหมาะสม ไม่รุนแรง

### หลักทั่วไปของการตั้งตำรับน้ำยาบ้วนปาก

1. ตำรับยาที่ได้ต้องมีความคงตัวดี
2. ประสิทธิภาพการรักษา และการออกฤทธิ์ดี
3. มีตัวยาถูกต้องตามขนาดที่ใช้รักษา
4. ปลอดภัยเมื่อใช้
5. สวยงามน่าใช้ มีลักษณะใส ตัวยาละลายได้ทั้งหมด ไม่ตกตะกอน กลิ่น สีส รส น่ารับประทาน

### ส่วนประกอบของสูตรน้ำยาบ้วนปาก

สารที่เป็นส่วนประกอบสำคัญในสูตรน้ำยาบ้วนปากมีดังนี้

1. น้ำ เป็นสารที่มีปริมาณสูงที่สุดในสูตร ใช้เป็นกระสายยาช่วยละลายตัวยาและสารชนิดอื่นๆในผลิตภัณฑ์
2. อีทิลแอลกอฮอล์ น้ำยาบ้วนปากส่วนมากมี ethanol เป็นส่วนผสมเพื่อหวังผล
  - 2.1 ละลายสารปรุงแต่งที่เป็นน้ำมัน หรือสารอินทรีย์ชนิดอื่นๆ
  - 2.2 ลดแรงตึงผิวจึงเพิ่มความสามารถในการเปียกและการแทรกซึมของสารออกฤทธิ์ ได้แก่ antiseptic, astringent และ deodorants
  - 2.3 ฤทธิ์ตกตะกอนโปรตีนอย่างอ่อนเพราะปริมาณที่ใช้ในน้ำยาบ้วนปากมีน้อย

ปริมาณอีทิลแอลกอฮอล์ที่ผสมในสูตรน้ำยาบ้วนปากมีความเข้มข้นตั้งแต่ร้อยละ 5-27

โดยน้ำหนัก ซึ่งความเข้มข้นนี้ไม่สามารถออกฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพได้ การใช้อีทิลแอลกอฮอล์ในความเข้มข้นสูงจะทำให้เกิดอาการแสบร้อนในปากและมีรายงานจากสถาบันมะเร็ง (cancer institute) ของประเทศอเมริกา กล่าวว่า การใช้น้ำยาบ้วนปากที่มีส่วนผสมของอีทิลแอลกอฮอล์ความเข้มข้นสูงกว่าร้อยละ 25 อาจเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งในช่องปาก แต่ขณะนี้ยังไม่มีรายงานผลการวิจัยที่ยอมรับได้

ดังนั้นจึงมีข้อเสนอแนะว่าควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาอมบ้วนปากที่มีส่วนผสมของอัลกอฮอล์ในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งในช่องปาก เช่น ผู้ที่สูบบุหรี่มาก และ/หรือดื่มเครื่องดื่มอัลกอฮอล์เป็นประจำ

ตัวอย่างปริมาณอัลกอฮอล์ในผลิตภัณฑ์น้ำยาบ้วนปาก

ผลิตภัณฑ์ (ตัวยาสําคัญ)	ปริมาณอัลกอฮอล์ (ร้อยละ)
Cepacol (cetylpyridinium)	14.0
Listerine (thymol)	26.9
Peridex (chlorhexidine)	11.6
Scope (cetylpyridinium)	18.9
Viadent (sanguinarine)	10.0

3. สารปรุงแต่ง (flavoring agents) ผลิตภัณฑ์น้ำยาบ้วนปากจะคล้ายยาสีฟันคือรสชาติมีความสำคัญในการดึงดูดใจผู้บริโภค สารปรุงแต่งรสหวานที่นิยมใช้คือ saccharin sodium แต่ปัจจุบันได้นำสารละลายของ glycerin และ sorbitol มาช่วยแต่งรสหวานเพื่อลดปริมาณความเข้มข้นของสารแต่งรสหวานแต่ละชนิด นอกจากนี้สารละลายของ glycerin และ sorbitol มีความหนืดจึงช่วยเพิ่มความหนืดให้ตำรับน้ำยาบ้วนปากทำให้ผู้ใช้รู้สึกมีรสหวานติดปากหลังจากบ้วนน้ำยาทิ้งไปและยังช่วยกลบรสที่ไม่ดีของสารเคมีชนิดอื่นที่เป็นส่วนประกอบในสูตรได้ด้วย สำหรับ sorbitol นั้นมีข้อดีที่นักวิจัยได้ทำการทดลองพบว่า หลังจากบ้วนน้ำยาทิ้งไป 20 นาที sorbitol จะยังไม่ถูกย่อยสลายเป็นกรด และยังช่วยเพิ่ม pH ให้แผ่นคราบจุลินทรีย์ โดยทั่วไปจะใช้ sorbitol หรือ glycerin ปริมาณความเข้มข้นตั้งแต่ร้อยละ 5-20

4. สารลดแรงตึงผิว สารชนิดนี้มีคุณสมบัติละลายสารประกอบพวกน้ำมันหรือสารที่ไม่สามารถละลายในน้ำ อีกทั้งยังทำให้เกิดฟอง จึงช่วยทำให้คราบอาหารหลุดออกมาได้ง่าย ปริมาณที่ใช้จะขึ้นอยู่กับปริมาณอัลกอฮอล์ที่เป็นส่วนผสมในสูตร ตัวอย่างสารลดแรงตึงผิวที่ใช้ในน้ำยาบ้วนปาก ได้แก่ poloxamer 407 และ 338 , polysorbate 80 สำหรับ sodium lauryl sulfate ซึ่งเป็นสารที่นิยมใช้ในยาสีฟันนั้นพบว่า ไม่นิยมนำมาใช้ในน้ำยาบ้วนปาก

5. สารชนิดอื่น ๆ ที่มีปริมาณน้อย (minor ingredients) สารเหล่านี้มักเป็นสารที่ผสมลงไปในสูตรเพื่อหวังผลให้ออกฤทธิ์ช่วยในการรักษาและป้องกันโรคในช่องปาก ได้แก่ antiseptic, astringent, fluoride, deodorants เป็นต้น

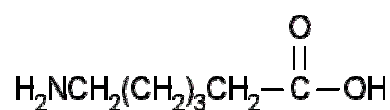
สารที่ใช้เป็นส่วนประกอบในตำรับน้ำยาบ้วนปาก aminocaproic acid มีดังนี้  
( 6-8,12,13 )

#### Aminocaproic acid

ชื่อเคมี : 6-Aminohexanoic acid

สูตรโมเลกุล :  $C_6H_{13}NO_2$

สูตรโครงสร้าง :



น้ำหนักโมเลกุล : 131.17

ลักษณะทางกายภาพ : เป็นผงผลึกละเอียด สีขาว ไม่มีกลิ่น และรสชาติ มีความคงตัวเมื่อถูกแสง และอากาศ มีจุดหลอมเหลวที่  $205^{\circ}C$

ค่าการละลาย : Aminocaproic acid 1g สามารถละลายได้ในน้ำ 3ml ละลายได้บ้างใน alcohol ไม่ละลายใน chloroform และ ether

ประโยชน์ในทางเภสัชกรรม : Aminocaproic acid มีคุณสมบัติเป็น potent inhibitor of fibrinolysis จึงมีการนำมาใช้ในการควบคุมภาวะ bleeding เช่น ลดภาวะ bleeding หลังจากการทำ prostatic surgery หรือ tooth extractions in hemophiliac เป็นต้น

#### น้ำ (waters)

น้ำมักใช้เป็นกระสายยา (vehicle) ของยาน้ำหลายชนิด เนื่องจากน้ำเป็นส่วนประกอบสำคัญของ physiological fluid ในร่างกายมนุษย์ จึงเข้ากันได้ (compatible) กับร่างกายมนุษย์ และไม่เป็นอันตราย (toxic) นอกจากนี้ยังเป็นตัวทำละลายที่ดีที่สามารถละลายสารได้หลายชนิด

น้ำที่ใช้ในการเตรียมยาทางเภสัชกรรม (Water for Pharmaceutical Purposes) แบ่งออกเป็น 5 ประเภท คือ

##### 1. Purified Water USP

- ได้จากการกลั่น (distillation) การทำ ion-exchange treatment (deionization or demineralization) หรือการทำ reverse osmosis

- ใช้กับยาเตรียมต่างๆไป แต่ใช้กับ parenteral products และ ยาตา
2. Water for injection USP
    - เป็นน้ำที่ได้จากการทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธีการกลั่น หรือ reverse osmosis และมีความบริสุทธิ์ตรงตามมาตรฐานของ Purified Water และถึงแม้จะไม่ระบุให้ทำ sterile แต่ต้องมีปริมาณ bacterial endotoxin อยู่ในขีดจำกัด
    - ใช้กับ parenteral solutions
    - ต้องปราศจากสารที่ทำให้เกิดไข้ (pyrogen)
  3. Sterile Water for Injection USP
    - อยู่ในรูปของ sterile packages และจะต้องไม่มี antimicrobial agent หรือ สารอื่นใดปนอยู่
    - เป็น solvent ใช้กับยาฉีดที่เป็นผงแห้ง มักจะบรรจุในภาชนะบรรจุ 1 dose ที่เป็นแก้ว หรือเป็นพลาสติกขนาดไม่เกิน 1 ลิตร ถ้าเป็นแก้วควรเป็นแก้ว Type I และ II
  4. Bacteriostatic Water for Injection USP
    - คือ Sterile Water for Injection ที่มีสารป้องกันการเติบโตของเชื้ออยู่ 1 ชนิด หรือมากกว่า
    - ใช้กับยา single dose หรือ multiple dose ที่บรรจุในภาชนะที่ทำจากแก้ว type I หรือ II แต่ต้องมีขนาดบรรจุไม่เกิน 30mL
  5. Sterile water for Irrigation
    - คือ Water for Injection ที่ทำการ sterile และบรรจุในภาชนะที่เหมาะสม จะต้องไม่มี antimicrobial และสารอื่นใดปนอยู่
    - บรรจุในภาชนะแก้วหรือพลาสติกขนาด 1 dose ถ้าเป็นแก้วควรเป็นแก้ว type I หรือ II ภาชนะบรรจุอาจจะมีขนาดมากกว่า 1 ลิตร แต่จะต้องออกแบบให้สามารถเทออกหมดได้อย่างรวดเร็ว

จากข้อมูลข้างต้นพบว่าน้ำที่เหมาะสมสำหรับนำมาใช้ในการเตรียมตำรับน้ำยาบ้วนปาก คือ Purified Water USP

### Ethyl alcohol

ลักษณะทางกายภาพ : เป็นของเหลวใส ไม่มีสี ติดไฟได้ง่าย ดูดความชื้นได้ มีจุดเดือด 78°C มีความหนาแน่นอยู่ในช่วง 0.805-0.812

ค่าการละลาย : เข้ากันได้กับน้ำ และ methylene chloride

เป็นตัวทำละลายที่มีความสำคัญ สารพวกเรซิน (Resins) น้ำมันหอมระเหย (Volatile oil) อัลคาลอยด์ (Alkaloids) และไกลโคไซด์ (Glycosides) สามารถละลายได้ในแอลกอฮอล์ แต่สารเนื้อเยื่อต่างๆ เช่น กัม (Gums) อัลบูมิน (Albumin) และแป้ง ไม่สามารถละลายได้ในแอลกอฮอล์

ประโยชน์ทางเภสัชกรรม : มีฤทธิ์ด้านการเจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์ที่ความเข้มข้นร้อยละ 60-95% โดยปริมาตร edetic acid หรือ edetate salts จะเพิ่มประสิทธิภาพในการต้านการเจริญของเชื้อจุลินทรีย์

การเก็บรักษา : ควรเก็บให้พ้นจากแสง

### Polysorbate 20 หรือ Tween 20

ชื่อเคมี : Polyoxyethylene 20 Sorbitan Monolaurate

ลักษณะทางกายภาพ : มีคุณสมบัติเป็น esters ซึ่งเกิดจากการผสมกันระหว่าง กรดไขมัน (fatty acids) คือ Lauric acid กับ sorbitol

คุณสมบัติทางกายภาพ : คล้ายน้ำมัน เป็นของเหลวใสสีเหลืองถึงสีเหลืองน้ำตาล ค่าความหนาแน่น (density) =1.10, ค่าความหนืด (viscosity)=400 mPa.s at 25°C, มี pH ปานกลาง

ค่าการละลาย : ละลายได้ดีในน้ำ, ethanol, ethyl acetate และ methanol

ไม่ละลายใน fatty oils และ liquid paraffin

ประโยชน์ทางเภสัชกรรม : เป็น Non-ionic surface-active agent หรือเรียกว่า “สารลดแรงตึงผิว” ใช้เป็นสารช่วยให้เกิดอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ และยังเป็นตัวช่วยละลาย (solubilizer) ในสารหลายชนิดรวมถึง essential oils และวิตามินที่ละลายในน้ำมัน อีกทั้งยังทำให้เกิดฟอง นอกจากนี้ยังใช้เป็นสารทำให้เปียก (wetting agent) ในตำรับยารับประทาน และยาฉีดแขวนตะกอน มีความเป็นพิษต่ำจึงใช้ได้ ในยาเตรียมสำหรับรับประทานและยาเตรียมสำหรับฉีด

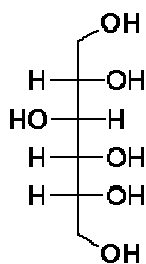
การเก็บรักษา : เก็บใน airtight container และภาชนะป้องกันแสง

## Sorbitol

ชื่อเคมี : D-Glucitol

สูตรโมเลกุล :  $C_6H_{14}O_6$

สูตรโครงสร้าง :



น้ำหนักโมเลกุล : 182.17

ลักษณะทางกายภาพ : เป็นผง แกรนูล หรือ เกล็ด ลักษณะขื่นสีขาวหรือไม่มีกลิ่น เป็นสารให้ความหวานโดยให้ความหวาน 0.54 เท่าของน้ำตาลซูโครส เป็นสารที่ inert คงตัวในอากาศที่ปราศจากสารเร่ง (catalysts) และคงตัวในที่เย็น มีจุดหลอมเหลว  $96^{\circ}C$

ค่าการละลาย : Sorbitol 1g ละลายได้ในน้ำ 0.45mL ละลายได้เล็กน้อยใน alcohol methanol หรือ acetic acid

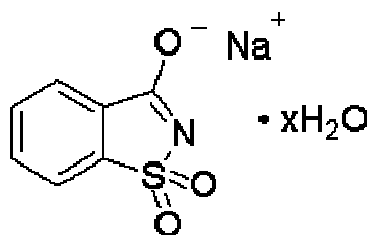
ประโยชน์ทางเภสัชกรรม : ใช้เป็นสารให้ความหวาน (sweetening agent)

## Saccharin Sodium

ชื่อเคมี : 1, 2-Benzisothiazolin-3-one 1, 1-dioxide sodium salt dehydrate

สูตรโมเลกุล :  $C_7H_4NNaO_3 \cdot 2H_2O$

สูตรโครงสร้าง :



น้ำหนักโมเลกุล : 241.19

ลักษณะทางกายภาพ : ผงสีขาว ไม่มีกลิ่น และมีรสหวานรุนแรง มีความหวานเป็น 300 เท่าของซูโครส (sucrose)



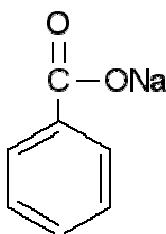
ค่าการละลาย : Saccharin Sodium 1g ละลายได้ในน้ำ 1.5mL หรือใน alcohol 50mL

ประโยชน์ทางเภสัชกรรม : ใช้เป็นสารให้รสหวาน (sweetening agent) แต่สารมักจะทำให้รสขมเล็กน้อยตามมาด้วย (bitter after taste) ตัวอย่างเช่น ใช้ใน น้ำกระสายยา (vehicles) อาหารกระป๋อง (canned foods) เครื่องดื่ม (beverages) และอาหารสำหรับผู้ป่วยเบาหวาน

### Sodium benzoate

สูตรโมเลกุล :  $C_7H_5NaO_2$

สูตรโครงสร้าง :



น้ำหนักโมเลกุล : 144.1

ลักษณะทางกายภาพ : เป็นผลึก ผง หรือ เกล็ด มีสีขาว ชื่นเล็กน้อย ละลายได้ดีในน้ำ และละลายได้น้อยใน alcohol (90%v/v)

ประโยชน์ทางเภสัชกรรม : ใช้เป็นสารต้านเชื้อ bacteria (Antibacterial agents or Preservative) ซึ่งความเข้มข้นที่มักใช้ในการต้านเชื้อ bacteria จะอยู่ในช่วง 0.1-0.2%W/V โดยมีประสิทธิภาพดีที่สุดที่ pH 2-5

### Menthol

สูตรโมเลกุล :  $C_{10}H_{20}O$

น้ำหนักโมเลกุล : 156.27

ลักษณะทางกายภาพ : เป็นผลึกรูปเข็ม (needle-like crystals) ไม่มีสี มีกลิ่นเหมือน peppermint oil ได้จากธรรมชาติและการสังเคราะห์ มีจุดหลอมเหลวอยู่ในช่วง  $41^{\circ}C-44^{\circ}C$  มีจุดแข็งตัวอยู่ในช่วง  $27^{\circ}C-28^{\circ}C$

ค่าการละลาย : ละลายได้ดีมากใน alcohol, chloroform และ ether ; ละลายได้ดีใน glacial acetic acid, mineral oil, fixed oils และ volatile oils ; ละลายได้บ้างใน glycerin ; ไม่ละลายในน้ำ

ประโยชน์ทางเภสัชกรรม : ที่ความเข้มข้นต่ำมีฤทธิ์ในการกระตุ้น sensory nerve endings ทำให้รู้สึกเย็นจึงนิยมใช้เป็น flavoring agent และมีฤทธิ์แก้ปวดเฉพาะที่ (Local analgesic effects) ที่ความเข้มข้นสูงมีผลทำให้เกิดการระคายเคือง (irritation) ปวดแสบปวดร้อน

การเก็บรักษา : ควรเก็บในภาชนะที่ปิดสนิทที่อุณหภูมิไม่เกิน 25° C

### Orange oil

ลักษณะทางกายภาพ : สกัดมาจากเปลือกของผล *citrus sinensis* (Linne') Osbeck (Fam Rutaceae) และมี aldehyde [Decanal (C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O)] เป็นส่วนประกอบอยู่ประมาณ 1.2-2.5% เป็นของเหลวสีเหลืองถึงสีส้ม มีกลิ่นและรสของเปลือกส้ม มีความถ่วงจำเพาะ = 0.842-0.846

ค่าการละลาย : เข้ากันได้กับ dehydrated alcohol และ carbon disulfide ละลายได้ใน glacial acetic acid

ประโยชน์ทางเภสัชกรรม : ใช้เป็นสารแต่งกลิ่น (flavoring agent) ใน elixirs และ ตำรับยาเตรียมอื่นๆ

### Peppermint oil

ลักษณะทางกายภาพ : สกัดมาจากต้น *Mentha piperita* Linne' (Fam Labiatae) เป็นของเหลวไม่มีสี หรือมีสีเหลืองอ่อนๆ มีรสและกลิ่นของ Peppermint ชุนรุนแรง มีค่าความถ่วงจำเพาะ=0.896-0.908

ค่าการละลาย : Peppermint oil 1 volume ละลายได้ใน 70% alcohol 3 volume

ประโยชน์ทางเภสัชกรรม : ใช้เป็นสารแต่งกลิ่นรส (flavoring agent) เป็นยาชาเฉพาะที่ (local anesthetic) มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อ (antiseptic) และทำให้ลมหายใจหอมสดชื่น นอกจากนี้ยังใช้เป็นสารแต่งกลิ่นรสในลูกอม และหมากฝรั่ง

### F.D.&C. Blue (NO.1)

Synonym : Brilliant Blue FCF

ลักษณะทางกายภาพ : เป็นผงมีสี Greenish blue ซึ่งเป็นสีที่ใช้ได้กับอาหาร ยา และ cosmetics เนื่องจากได้รับการตรวจสอบทั้งทางด้าน chemical, physical, biological และ clinical แล้วว่าปลอดภัยในการใช้

ประโยชน์ทางเภสัชกรรม : ใช้เป็นสารแต่งสี (coloring agent) เพื่อจุดประสงค์ในการตกแต่งผลิตภัณฑ์

#### Orange color

ลักษณะทางกายภาพ : เป็นสารละลายสีส้ม เกิดจากการผสมสีระหว่าง F.D.&C. Yellow NO.6 (Sunset Yellow FCF) และ F.D.&C. Red NO.4 (Ponceau SX) ซึ่งเป็นสีที่ใช้ได้กับอาหาร ยา และ cosmetics เนื่องจากได้รับการตรวจสอบทั้งทางด้าน chemical, physical, biological และ clinical แล้วว่าปลอดภัยในการใช้

ประโยชน์ทางเภสัชกรรม : ใช้เป็นสารแต่งสี (coloring agent) เพื่อจุดประสงค์ในการตกแต่งผลิตภัณฑ์

## วิธีดำเนินการวิจัย

การทดลองของโครงการพิเศษนี้แบ่งออกเป็น 2 ส่วน ได้แก่ การพัฒนาตำรับน้ำยาบ้วนปาก aminocaproic acid และ การวิเคราะห์ตำรับน้ำยาบ้วนปาก aminocaproic acid

### 1. การพัฒนาตำรับน้ำยาบ้วนปาก aminocaproic acid 5 %

- 1.1 เตรียม base solution โดยเลือกชนิด และปริมาณของสารซึ่งได้แก่ ตัวทำละลาย สารแต่งกลิ่น สารแต่งรส สารแต่งสี และสารกันบูด เป็นต้น เพื่อไม่ให้ทำให้เกิดผลเสียต่อร่างกาย ไม่ระคายเคืองเยื่อช่องปาก และสามารถทำละลายด้วยยา aminocaproic acid ได้มาใช้เป็นส่วนประกอบ
- 1.2 เติมหกกลิ่นและปรับรสชาติจนเป็นที่พึงพอใจแก่ผู้บริโภค
- 1.3 เติมตัวยา aminocaproic acid ลงใน base solution ที่เตรียมได้ในข้อ 1.1

### วิธีทำน้ำยาบ้วนปาก

1. ล้างอุปกรณ์ให้สะอาด เช็ดให้แห้ง
2. ชั่ง และตวงสารซึ่งเป็นส่วนประกอบของตำรับแต่ละตัว
3. นำสารที่เป็น water phase ผสมรวมกัน
4. นำสารที่เป็น oil phase ผสมรวมกัน
5. นำสารละลายที่ได้จากข้อ 4 ค่อยๆ เติลงในสารละลายที่ได้จากข้อ 3
6. ผสมให้เข้ากัน

### เทคนิคในการเตรียม base solution

1. สารที่เป็นของเหลว ที่มีปริมาณต่ำกว่า 2 mL ต้องใช้วิธีการ calibrate dropper โดยใช้ graduated cylinder ขนาด 5 mL แล้วใช้ dropper หยดของเหลวนับจนได้ปริมาตร 2 mL โดย dropper ต้องตั้งตรง นับจำนวนหยดที่ได้ จากนั้นนำมาเทียบบัญญัติไตรยางค์เพื่อหาปริมาตรที่ต้องการ เช่น ในการ calibrate peppermint oil ที่ใช้ในสูตรที่ 2 (ทดลองในวันที่ 2 ส.ค.2549) จาก peppermint oil ปริมาตร 2.00 mL ได้จำนวนหยดเป็น 104 หยด ถ้า peppermint oil ปริมาตร 0.02 mL จะได้จำนวนหยดเท่ากับ  $(0.02 \times 104) / 2$  ซึ่งคิดเป็น 1.04 หยด หรือ ประมาณ 1 หยด

2. ต้องใช้ อัลกอฮอล์ 70% เช็ดทำความสะอาดโต๊ะบริเวณที่เตรียม ก่อนทุกครั้ง แล้วจึงปูผ้ายาง หลังจากนั้นให้ใช้แอลกอฮอล์ 70% เช็ดทำความสะอาดบนผ้ายางอีกที

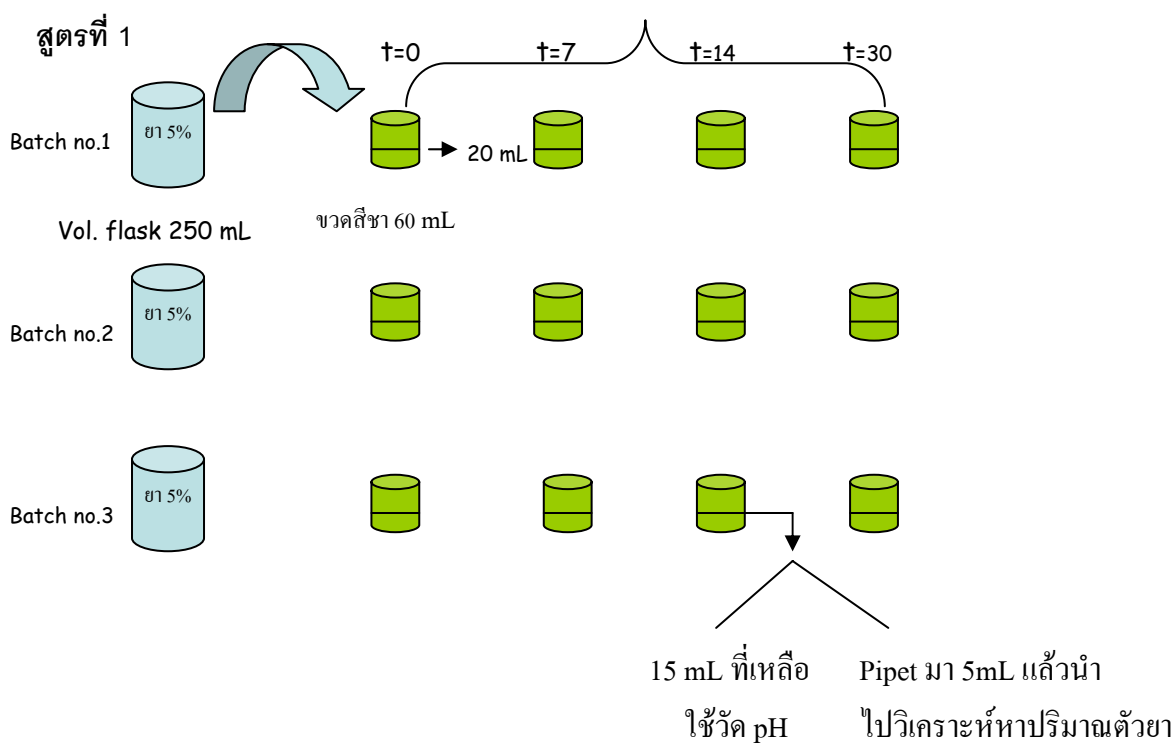
2. การวิเคราะห์ตำรับน้ำยาบ้วนปาก aminocaproic acid 5 % โดยประเมินด้านต่างๆ ดังนี้

2.1 ด้านการทำลายเชื้อในช่องปาก โดยการวัด pH ด้วยเครื่อง pH meter

2.2 ด้านความคงตัว เพื่อศึกษา shelf life โดยการไตเตรต (14-16) โดยเก็บตัวอย่างในขวดสีชา ณ อุณหภูมิ 30°C เป็นเวลา 0, 7, 14 และ 30 วัน

### การวิเคราะห์ความคงตัวของ 3 สูตรตำรับที่ได้รับการคัดเลือก

เก็บไว้ในตู้อบที่อุณหภูมิ 30°C



ทำเช่นเดียวกันนี้ กับสูตรที่ 2 และ 3

รูปที่ 1 แผนผังแสดงวิธีวิเคราะห์ความคงตัว

## วิธีการวิเคราะห์โดยการไตเตรตเพื่อหาความเข้มข้นของ perchloric acid (9, 10)

### 1. 0.1 N perchloric acid in dioxane

โดยการผสม perchloric acid ปริมาตร 8.5 mL ลงใน dioxane จากนั้นปรับปริมาตรเป็น 1,000 mL แล้วทำการ standardize ดังนี้

1.1 บด potassium biphthalate ในโถงกระเบื้องเคลือบ

1.2 นำไปอบให้แห้งที่ 120 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 2 ชั่วโมง

1.3 นำ potassium biphthalate มาชั่งให้ได้น้ำหนัก 700 mg โดยใช้ analytical balance

1.4 นำมาละลายด้วย glacial acetic acid ปริมาตร 50 mL ใน volumetric flask ขนาด 250 mL

1.5 เติม crystal violet TS จำนวน 2 หยด เพื่อใช้เป็น indicator

1.6 นำไปไตเตรตกับสารละลาย perchloric acid ที่เตรียมไว้ จนกระทั่งสีม่วงเปลี่ยนเป็นสีเขียวอมฟ้า



**รูปที่ 2** รูปภาพแสดงผลการไตเตรตจุดยุติเพื่อใช้ในการหาความเข้มข้นของ perchloric acid

1.7 หาปริมาตรของ perchloric acid ที่ใช้ไป

1.8 คำนวณหาความเข้มข้น โดยกำหนดให้ potassium biphthalate จำนวน 20.42 mg มีค่าเทียบเท่ากับ 0.1 N ของ perchloric acid ปริมาตร 1 mL

### วิธีคำนวณหาความเข้มข้น

$$\text{จาก } 20.42/0.1 \times 1 = \text{mg ของ potassium biphthalate} / N \times V_{\text{เจลีย์}}$$

$$N = \frac{\text{mg ของ potassium biphthalate} \times 0.1 \times 1}{V_{\text{เจลีย์}} \times 20.42}$$

$N$  = ความเข้มข้นของสารละลายที่ต้องการหา

$V_{\text{เจลีย์}}$  = ปริมาตรโดยเจลีย์ของ perchloric acid ที่ใช้ไป

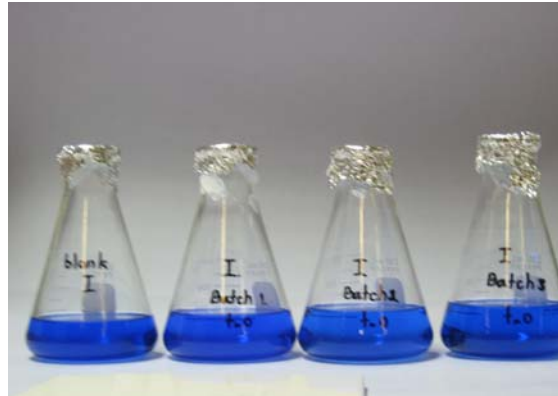
2. เตรียม 1 in 500 solution of crystal violet in chlorobenzene

โดยการชั่ง crystal violet powder มา 1 กรัม ละลายใน chlorobenzene แล้วปรับปริมาตรจนได้ 500 mL โดยใช้ volumetric flask ขนาด 500 mL

### วิธีวิเคราะห์โดยการไตเตรตเพื่อหาปริมาณ aminocaproic acid (9-11)

1. ชั่ง aminocaproic acid จำนวน 5 g ด้วย analytical balance ละลายด้วย base solution จนได้ปริมาตร 100 mL ใน volumetric flask ขนาด 100 mL
2. transfer syrup ซึ่งมี aminocaproic acid 250 mg (= 5 mL) ใส่ลงใน beaker ขนาด 250 mL
3. เติม glacial acetic acid 80 mL โดยใช้ buret ผสมให้เข้ากัน
4. เติม 1 ใน 500 ของ crystal violet ใน chlorobenzene จำนวน 10 หยด
5. ทำการ titrate กับ 0.1 N ของ perchloric acid ใน dioxane จนกระทั่งได้ end point เป็นน้ำเงิน

รูปภาพแสดงจุดยุติเมื่อสีเปลี่ยนจากจากม่วงไปเป็นน้ำเงิน



รูปที่ 3 รูปภาพแสดงสูตรตำรับที่ 1 การทดสอบที่เวลา  $t=0$



รูปที่ 4 รูปภาพแสดงสูตรตำรับที่ 2 การทดสอบที่เวลา  $t=0$



รูปที่ 5 รูปภาพแสดงสูตรตำรับที่ 3 การทดสอบที่เวลา  $t=0$



\*\*กำหนดให้ทุก mL ของ 0.1 N ของ จะมีปริมาณของ aminocaproic acid อยู่เท่ากับ 13.12 mg\*\*

\*\*จากเภสัชตำรับ(USP24) กำหนดให้ aminocaproic acid syrup ต้องมีปริมาณของ aminocaproic acid อยู่ในช่วง 95.0%-115.0% ที่กำหนดไว้บนฉลาก

### วิธีการคำนวณหาปริมาณยา

$$Y/(V_{\text{net}} \times N_{\text{HClO}_4}) = 13.12/(1 \times 0.1)$$

$$Y = \frac{13.12 \times V_{\text{net}} \times N_{\text{HClO}_4}}{1 \times 0.1}$$

การคิดเป็นเปอร์เซ็นต์

$$\% = (Y/250) \times 100$$

Y = ปริมาณยา (mg)

$V_{\text{net}}$  = ปริมาตรโดยเฉลี่ยของ perchloric acid เมื่อหักค่า blank แล้ว

$N_{\text{HClO}_4}$  = ความเข้มข้นของสารละลาย perchloric acid ที่คำนวณได้

### เทคนิคการ titrate

ทำ blank (ใส่ base solution 5 mL + glacial acetic acid 80 mL + 1 ใน 500 ของ crystal violet 10 หยด ) ด้วย เพื่อใช้ในการหาปริมาตรที่ถูกต้อง และใช้ช่วยในการเทียบสี

## วัสดุและเครื่องมือ

### อุปกรณ์และเครื่องมือในการวิจัย

1. Analytical balance (2001/070, United Instrument, USA)
2. pH meter (AB 15 pH meter, Fisher Scientific, USA)
3. Osmometer (Osmomat 030, P. Intertrade Equipment Co., Ltd.)
4. ตู้อบ 200 °c (7/18 Model 27, Precision Scientific)
5. ตู้อบ 30 °c (2/2512, Heraeus)
6. Autoburet
7. Buret
8. Transfer pipet
9. Beaker
10. Stirring rod
11. Cylinder
12. Flask
13. Volumetric flask
14. Dropper
15. Watch glass
16. ช้อนเขม
17. กระดาษชั่งยา
18. ขวดแก้วสีชา
19. ลูกยาง

**วัตถุดิบและสารเคมีที่ใช้ในการวิจัย**

1. Tween 20
2. Menthol
3. Ethanol 95%
4. Sodium saccharin
5. Sodium benzoate (Lot number 427865/1, Fluka, Switzerland)
6. Sorbitol 70%
7. Peppermint oil
8. Orange oil
9. Sterile water (Lot number 14-111XE, General Health Care, Thailand)
10. Crystal violet
11. 1,4-Dioxane (Labscan Asia Co., Ltd., Thailand)
12. Perchloric acid
13. Chlorobenzene (Lot number 438251, Carlo Erba, Italy)
14. Glacial acetic acid (Labscan Asia Co., Ltd., Thailand)
15. Potassium bipthalate (Lot number 403125/1 43199, Fluka, Switzerland)
16. 6-Aminohexanoic acid (Lot number 2004693, Fluka, Switzerland)



## ผลการพัฒนาตำรับสารละลายพื้น

### การพัฒนาตำรับสารละลายพื้นขั้นที่ 1

- ตำรับที่ 1      ผลิตรสชาติที่ได้มีลักษณะขุ่นขาว เมื่อตั้งทิ้งไว้จะเกิดการตกตะกอน แม้ว่าจะมีกลิ่นที่เป็นที่ดี แต่ไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้เป็นน้ำยาบ้วนปาก
- ตำรับที่ 2      ผลิตรสชาติที่ได้ยังคงมีลักษณะขุ่นขาว เมื่อตั้งทิ้งไว้จะเกิดการตกตะกอน ได้มีการลองเปลี่ยนกลิ่นไปใช้ clove oil โดยหวังว่าน่าจะมีกลิ่นหอมแบบสมุนไพรและยังได้รับฤทธิ์ของยาชาด้วย แต่กลิ่นที่ได้ก็ยังไม่เป็นที่ยอมรับ
- ตำรับที่ 3      ผลิตรสชาติที่ได้เป็นสารละลายใส เมื่อตั้งทิ้งไว้ไม่มีการแยกชั้นหรือตกตะกอน ตำรับนี้ได้มีการเน้นให้มีรสหวานมากขึ้น และแต่งกลิ่น raspberry โดยคาดหวังจะนำไปใช้กับเด็ก แต่ก็ยังไม่ได้รับการยอมรับเท่าที่ควร
- ตำรับที่ 4      ผลิตรสชาติที่ได้เป็นสารละลายใส เมื่อตั้งทิ้งไว้ไม่มีการแยกชั้นหรือตกตะกอน ตำรับนี้ได้มีการเน้นให้มีรสหวานมากขึ้น และแต่งกลิ่นส้ม โดยคาดหวังจะนำไปใช้กับเด็ก ได้รับการยอมรับพอสมควร เพราะเป็นกลิ่นมาตรฐานอยู่แล้ว แต่ก็ยังไม่ได้รับการยอมรับเท่าที่ควร
- ตำรับที่ 5      ผลิตรสชาติที่ได้เป็นสารละลายใส เมื่อตั้งทิ้งไว้ไม่มีการแยกชั้นหรือตกตะกอน ตำรับนี้ได้มีการเน้นให้มีรสหวานมากขึ้น และแต่งกลิ่นมะนาว โดยคาดหวังจะนำไปใช้กับเด็ก ได้รับการยอมรับพอสมควร
- ตำรับที่ 6      ได้มีการลองแต่งกลิ่นโดยใช้ในรูปแบบของ powder แทน oil โดยหวังผลจะลดส่วนผสมใน oil phase ลง พบว่าตำรับที่ได้มีลักษณะขุ่นเล็กน้อย
- ตำรับที่ 7      จากตำรับที่ 4 ได้ทดลองปรับสารละลายให้เป็น isotonic เพื่อที่เวลานำไปใช้กับผู้ป่วยจะได้ไม่แสบ แต่ไม่สามารถปรับให้เป็น isotonic ได้ เนื่องจาก osmolality ของตัวยา aminocaproic acid มีค่าสูงเมื่อเติมลงไปในการละลายพื้นจะได้ tonicity เกินค่า isotonicity ของเลือด

ตารางที่ 3: ส่วนประกอบของตำรับที่ 8-14

	ตำรับที่ 8	ตำรับที่ 9	ตำรับที่ 10	ตำรับที่ 11	ตำรับที่ 12	ตำรับที่ 13	ตำรับที่ 14
peppermint oil	-	0.02%	0.25%	-	0.02%	0.02%	-
orange oil	-	-	-	-	-	-	0.02%
orange powder	-	-	-	-	-	-	-
rasberry oil	-	-	-	-	-	-	-
lemon oil	0.30%	-	-	-	-	-	-
clove oil	-	-	-	-	-	-	-
eucalyptus oil	-	-	-	-	-	-	-
eugenol	-	0.01%	-	-	0.01%	-	-
thymol	-	-	-	-	-	-	-
methyl salicylate	-	-	-	1.00%	-	-	-
menthol	0.15%	0.02%	-	0.25%	0.02%	0.02%	0.02%
glycerin	15.00%	-	-	25.00%	-	-	-
sodium saccharin	0.10%	0.10%	0.10%	2.00%	0.10%	0.10%	0.10%
sorbitol 70%	-	-	10.00%	-	-	-	-
propylene glycol	-	-	-	25.00%	-	-	-
sod. benzoate	-	-	0.20%	-	0.20%	0.20%	0.20%
tween 20	-	0.20%	1.00%	-	0.20%	0.20%	0.20%
tween 80	1.00%	-	-	20.00%	-	-	-
NaCl	0.652%	-	-	-	-	-	-
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0.271%	-	-	-	-	-	-
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0.269%	-	-	-	-	-	-
ethanol	-	12.50%	10.00%	qs.to100%	5.00%	5.00%	5.00%
H <sub>2</sub> O	qs.to100%	qs.to100%	qs.to100%	-	qs.to100%	qs.to100%	qs.to100%

- ตำรับที่ 8 จากตำรับที่ 5 ได้มีการปรับสารละลายให้เป็น isotonic เพื่อที่เวลานำไปใช้กับผู้ป่วยจะได้ไม่แสบ แต่ไม่สามารถปรับให้เป็น isotonic ได้ เนื่องจาก osmolarity ตัวยา aminocaproic acid มี osmolarity สูงเมื่อเติมลงในตำรับจึงทำให้ osmolarity สูงกว่า isotonicity ของร่างกาย
- ตำรับที่ 9 ทดลองปรับสูตรตำรับโดยไม่ใช้ส่วนประกอบที่เป็นพวก electrolyte ผลิตรสชาติที่ได้เป็นสารละลายใส เมื่อตั้งทิ้งไว้ไม่มีการแยกชั้นหรือตกตะกอน ส่วนกลิ่นและรสชาติก็ได้รับการยอมรับเป็นอย่างดี แต่ยังคงมีสัดส่วนของ alcohol อยู่สูงอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดการแสบได้
- ตำรับที่ 10 ผลิตรสชาติที่ได้เป็นสารละลายใส เมื่อตั้งทิ้งไว้ไม่มีการแยกชั้นหรือตกตะกอน ส่วนกลิ่นและรสชาติก็ได้รับการยอมรับเป็นอย่างดี
- ตำรับที่ 11 ผลิตรสชาติที่ได้เป็นสารละลายใส เมื่อตั้งทิ้งไว้ไม่มีการแยกชั้นหรือตกตะกอน แต่เป็นตำรับที่มีสัดส่วนของ oil phase อยู่สูงมาก และยังใช้ alcohol เป็นตัวทำละลายแทนน้ำอีกด้วย จึงทำให้มีสัดส่วนของ alcohol อยู่สูงอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดการแสบได้
- ตำรับที่ 12 ผลิตรสชาติที่ได้เป็นสารละลายใส ไม่มีการแยกชั้นหรือตกตะกอนเมื่อตั้งทิ้งไว้ ส่วนกลิ่นและรสชาติก็ได้รับการยอมรับเป็นอย่างดี แต่พบว่า eugenol มีผลต่อสีของสารละลายแม้จะใส่ในปริมาณเพียงเล็กน้อยก็ตามทั้งนี้อาจส่งผลให้เกิดความคลาดเคลื่อนในการวิเคราะห์ได้
- ตำรับที่ 13 จากตำรับที่ 12 จึงปรับเปลี่ยนสูตรตำรับโดยไม่ใช้ eugenol ส่วน ผลิตรสชาติที่ได้เป็นสารละลายใส ไม่มีการแยกชั้นหรือตกตะกอนเมื่อตั้งทิ้งไว้ ส่วนกลิ่นและรสชาติก็ได้รับการยอมรับเป็นอย่างดี
- ตำรับที่ 14 จากตำรับที่ 13 เห็นว่ามีความเหมาะสมดี จึงมีการเปลี่ยนแปลงกลิ่น จาก peppermint oil ไปเป็น orange oil ก็ได้รับการยอมรับเป็นอย่างดี

### การพัฒนาตำรับสารละลายพื้นฐานที่ 2

เลือกตำรับที่มีความเหมาะสมที่จะนำมาใช้พัฒนาเป็นน้ำยาบ้วนปาก และได้รับการยอมรับเรื่องกลิ่นและรสชาติเป็นอย่างดี จึงทดลองใช้สูตรตำรับต่างๆ ละลายตัวยา aminocaproic acid เลือกสูตรตำรับสารละลายพื้นฐานที่สามารถละลายตัวยาปริมาณ 5% ได้สารละลายใส ซึ่งคัดเลือกได้ 3 ตำรับ คือ ตำรับที่ 10, 13 และ 14 ซึ่งมีส่วนประกอบตามตารางที่ 4

**ตารางที่ 4:** ส่วนประกอบของตำรับที่คัดเลือกมาพัฒนาตำรับน้ำยาบ้วนปาก aminocaproic acid

	ตำรับที่ 10 (สูตรที่ 1)	ตำรับที่ 13 (สูตรที่ 2)	ตำรับที่ 14 (สูตรที่ 3)
peppermint oil	0.25%	0.02%	-
orange oil	-	-	0.02%
menthol	-	0.02%	0.02%
tween 20	1.00%	0.20%	0.20%
sod. saccharin	0.10%	0.10%	0.10%
sorbitol 70%	10.00%	-	-
sod. benzoate	0.20%	0.20%	0.20%
ethanol	10.00%	5.00%	5.00%
sterile water	qs.to100%	qs.to100%	qs.to100%

ตำรับที่ 10 เป็นตำรับที่มีกลิ่นและรสชาติเหมาะสม และสามารถทำละลายตัวยาได้เป็นอย่างดี ดิจนได้สารละลายใส

ตำรับที่ 13 เป็นตำรับที่มีกลิ่นและรสชาติที่ดี สามารถทำละลายตัวยาได้เป็นอย่างดี ดิจนได้สารละลายใสและยังมีความรู้สึกเย็นซ่า เนื่องจากมีส่วนประกอบของ menthol

ตำรับที่ 14 เป็นตำรับที่มีกลิ่นและรสชาติที่ดี สามารถทำละลายตัวยาได้เป็นอย่างดี ดิจนได้สารละลายใสและยังมีความรู้สึกเย็นซ่า เนื่องจากมีส่วนประกอบของ menthol



## 2. การวิเคราะห์ตำรับน้ำยาบ้วนปาก aminocaproic acid

ตารางที่ 5: ผลการวิเคราะห์ความคงตัวและค่า pH

	สูตรที่ 1				สูตรที่ 2				สูตรที่ 3			
	b.1	b.2	b.3	เฉลี่ย	b.1	b.2	b.3	เฉลี่ย	b.1	b.2	b.3	เฉลี่ย
<i>เวลา t=0</i>												
$V_{\text{HClO}_4}$ (ml)	22.00	21.80	21.85	21.89	22.05	22.35	21.98	22.13	22.32	22.58	22.54	22.48
$V_{\text{blank}}$ (ml)				2.70				2.20				2.95
ปริมาณยา(mg)				239.9				249.2				244.2
ปริมาณยา (%)				96.0				99.7				97.7
ผ่านเกณฑ์USP24				ผ่าน				ผ่าน				ผ่าน
pH	7.30	7.30	7.31	7.30	7.41	7.42	7.44	7.42	7.44	7.41	7.43	7.43
<i>เวลา t=7</i>												
$V_{\text{HClO}_4}$ (ml)	21.70	21.80	21.85	21.78	21.95	22.05	22.09	22.03	21.95	22.45	22.30	22.23
$V_{\text{blank}}$ (ml)				2.70				2.20				2.95
ปริมาณยา(mg)				238.6				247.9				241.1
ปริมาณยา (%)				95.4				99.2				96.4
ผ่านเกณฑ์USP24				ผ่าน				ผ่าน				ผ่าน
pH	7.18	7.16	7.19	7.18	7.34	7.36	7.37	7.36	7.30	7.29	7.32	7.30
<i>เวลา t=14</i>												
$V_{\text{HClO}_4}$ (ml)	21.70	21.75	21.69	21.71	22.00	22.10	21.80	21.97	21.90	21.95	22.00	21.95
$V_{\text{blank}}$ (ml)				2.70				2.20				2.95
ปริมาณยา(mg)				237.7				247.3				237.6
ปริมาณยา (%)				95.1				98.9				95.0
ผ่านเกณฑ์USP24				ผ่าน				ผ่าน				ผ่าน
pH	7.29	7.31	7.32	7.31	7.52	7.52	7.51	7.52	7.56	7.52	7.54	7.54

	สูตรที่ 1				สูตรที่ 2				สูตรที่ 3			
	b.1	b.2	b.3	เฉลี่ย	b.1	b.2	b.3	เฉลี่ย	b.1	b.2	b.3	เฉลี่ย
เวลา $t=30$												
$V_{\text{HClO}_4}$ (ml)	15.20	15.25	15.24	15.23	15.55	15.45	15.49	15.50	15.38	15.40	15.39	15.39
$V_{\text{blank}}$ (ml)				2.70				2.20				2.95
ปริมาณยา(mg)				212.6				225.6				211.0
ปริมาณยา (%)				85.0				90.3				84.4
ผ่านเกณฑ์USP24				ไม่ผ่าน				ไม่ผ่าน				ไม่ผ่าน
pH	7.21	7.19	7.23	7.21	7.41	7.44	7.46	7.44	7.47	7.42	4.44	7.44

#### หมายเหตุ

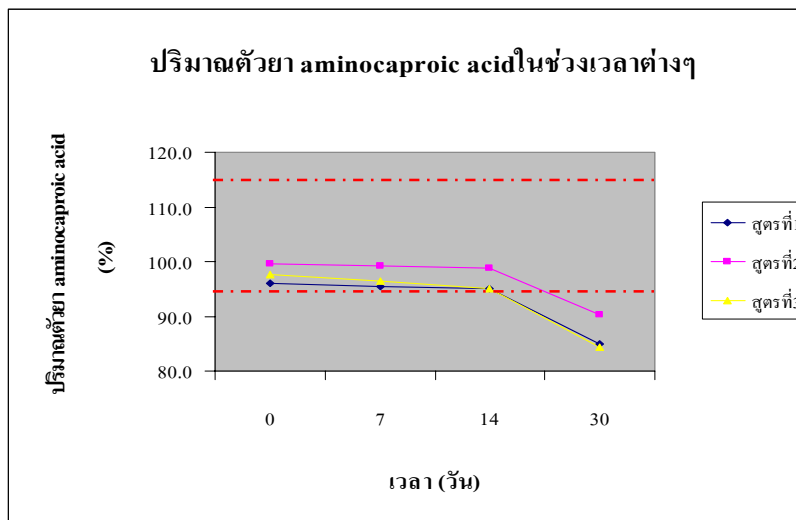
\*จากเภสัชตำรับ (USP24) กำหนดให้ aminocaproic acid syrup ต้องมีปริมาณของ aminocaproic acid อยู่ในช่วง 95.0%-115.0% ที่กำหนดไว้บนฉลาก

\*\* pH ที่เหมาะสมสำหรับน้ำยาบ้วนปาก คือ 5.0-9.5

$V_{\text{HClO}_4}$  = ปริมาตรของสารละลาย perchloric acid ที่ใช้ไป (ml)

$V_{\text{blank}}$  = ปริมาตรของสารละลาย perchloric acid ที่ใช้ไปในการไตเตรต blank (ml)

กราฟแสดงปริมาณตัวยา aminocaproic acid ในช่วงเวลาต่างๆ



รูปที่ 6 กราฟแสดงปริมาณตัวยา aminocaproic acid ในสูตรตำรับที่พัฒนาขึ้นทั้ง 3 ตำรับ ที่เวลาต่างๆ คือ 0, 7, 14 และ 30 วันดังรายละเอียดแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6: ปริมาณตัวยา aminocaproic acid ในช่วงเวลาต่างๆของแต่ละสูตรตำรับ

ปริมาณตัวยาใน ช่วงเวลาต่างๆ (%)	สูตรที่ 1	สูตรที่ 2	สูตรที่ 3
0 วัน	95.98	99.68	97.68
7 วัน	95.42	99.18	96.42
14 วัน	95.08	98.91	95.03
30 วัน	85.02	90.25	84.41

## สรุปและวิจารณ์ผลการวิจัย

การทดลองพัฒนาตำรับน้ำยาบ้วนปาก aminocaproic acid นี้ เริ่มต้นจากการพัฒนาตำรับพื้นฐานที่มีส่วนประกอบทั่วไปเพื่อหาสารละลายพื้ที่เหมาะสมที่สุด แล้วทำการทดสอบคุณสมบัติทางกายภาพ และความคงตัว ซึ่งได้แก่

### 1. การเตรียมสารละลายพื้

1.1 เลือกชนิด และปริมาณของสารที่นำมาใช้เป็นส่วนประกอบในตำรับ จากการค้นคว้าข้อมูลจากตำราหนังสือต่างๆ ร่วมกับการทดลองเพื่อให้ได้สารละลายพื้ที่เหมาะสม และมีความคงตัวที่ดี คือ ต้องเป็นสารละลายใส ไม่มีตะกอน ไม่แยกชั้น ไม่ระคายเคืองเยื่อช่องปาก (มีค่าความเป็นกรด-ด่างอยู่ในช่วง 5-9.5) และมีรสชาติเหมาะสม

เกณฑ์ในการพิจารณาทดสอบและเลือกสารละลายพื้ที่เหมาะสมมีดังนี้

- คุณสมบัติทางกายภาพ : สารละลายพื้มีลักษณะใส ไม่มีตะกอน เตรียมเสร็จเมื่อตั้งทิ้งไว้ได้สารละลายพื้ที่ไม่แยกชั้น จากผลการทดลองเตรียมสารละลายพื้ทั้งหมด 14 สูตรพบว่า มีสูตรที่ 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 และ 14 ที่มีคุณสมบัติทางกายภาพที่ดีและเหมาะสมตามเกณฑ์ที่กำหนด

- ความยอมรับในสารละลายพื้สูตรต่างๆที่เตรียมขึ้น ทดสอบโดยการให้ประสาทสัมผัสช่วยในการตัดสิน ซึ่งในการทดสอบให้อาสาสมัครจำนวน 5 คน และให้แต่ละคนทำการประเมินสารละลายพื้ครั้งละสูตร ทั้งหมด 14 สูตร โดยวิธีการอมกลั้วภายในช่องปากประมาณ 1 นาทีแล้วบ้วนทิ้ง ตัวอย่างของคุณสมบัติสารละลายพื้ที่นำมาใช้ในการตัดสิน ได้แก่ รสชาติ ต้องไม่เผ็ดร้อนรุนแรง จนทำให้เกิดการระคายเคืองภายในช่องปาก กลิ่นหอมดีและให้ความพึงพอใจกับผู้ใช้ และสีเป็นธรรมชาติสอดคล้องกับกลิ่นที่เติม (เช่น กลิ่นส้ม สารละลายพื้ควรมีสีส้มเป็นต้น) จากผลการประเมินพบว่าอาสาสมัครทั้ง 5 คนมีความยอมรับในสารละลายพื้สูตรที่ 10, 13 และ 14 สำหรับการทดสอบนี้จำนวนอาสาสมัครมีน้อยเกินไป รวมทั้งการเปรียบเทียบคุณสมบัติของสารละลายพื้ที่มีลักษณะใกล้เคียงกันหลายๆสูตร อาจทำให้ตัดสินยาก อย่างไรก็ตามตามสารละลายพื้สูตรต่างๆที่นำมาทดสอบความยอมรับโดยการให้ประสาทสัมผัสช่วยในการตัดสินใจ จะใช้เป็นเกณฑ์ประกอบในการเลือกสูตรสารละลายพื้ตั้งต้นที่เหมาะสม เพื่อเป็นข้อกำหนดประกอบการพิจารณาในการพัฒนาตำรับขั้นต่อไป เนื่องจากสารละลายพื้แต่ละสูตรมี

สารประกอบแตกต่างกัน ซึ่งสารประกอบที่มีในแต่ละสูตรจะทำให้คุณสมบัติทางกายภาพของสารละลายพื้น ความยอมรับและความพึงพอใจที่แตกต่างกัน

- การเกิดฟองระหว่างการเตรียม หลังจากการเตรียม และตั้งสารละลายพื้นทิ้งไว้ จะต้องมีมากเกินไปจนรบกวนรูปแบบ คุณลักษณะของตำรับน้ำยาบ้วนปากทั่วไป จากผลการเตรียมสารละลายพื้นพบว่าสารละลายพื้นเกิดฟองขึ้นเพียงเล็กน้อย และฟองหมดไปเมื่อตั้งสารละลายพื้นทิ้งไว้ ทั้งนี้มีข้อสังเกตว่าใน การเตรียมสารละลายพื้น เพื่อให้เกิดฟองน้อยที่สุดสามารถทำได้โดยการคนผสมสารให้เข้ากันเบาๆ และระวังไม่ให้พื้นผิวหน้าของสารละลายเกิดการแตกเป็นฟองเล็กๆในระหว่างที่คน นอกจากนี้สาเหตุที่ทำให้สารละลายพื้นมีฟองมากเกินไป หรือฟองไม่ยุบตัวหายไปเมื่อตั้งทิ้งไว้ อาจเกิดจากการใส่สารบางตัวในตำรับที่มีคุณสมบัติทำให้เกิดฟองในปริมาณที่สูง เช่น polysorbate (tween) ซึ่งแก้ไขปัญหาดังกล่าวได้โดยการลดปริมาณสารนี้ลงในสัดส่วนที่ไม่ทำให้คุณสมบัติโดยรวมของสารละลายพื้นเปลี่ยนแปลงไป

- ค่าความเป็นกรด-ด่างของสารละลายพื้นอยู่ในช่วง 5-9.5 เนื่องจากถ้าสารละลายพื้นมีค่าความเป็นกรด-ด่างต่ำกว่า 5 สารละลายพื้นจะมีฤทธิ์เป็นกรด ซึ่งจะละลายแร่ธาตุออกจากผิวเคลือบฟัน และถ้าค่าความเป็นกรด-ด่างสูงกว่า 9.5 สารละลายจะมีฤทธิ์เป็นด่างมากจนทำลายเซลล์เยื่อบุผิวในช่องปากได้ จากผลการทดลองเตรียมสารละลายพื้น พบว่าสารละลายทุกตำรับที่เตรียมได้มีค่าความเป็นกรด-ด่างอยู่ในช่วงที่กำหนด

- ค่า osmolarity เพื่อพิจารณาว่าสารละลายพื้นมีคุณสมบัติเป็นสารละลาย Isotonic กับร่างกายมนุษย์หรือไม่ ซึ่งสารละลายพื้นที่เหมาะสมสำหรับเตรียมเป็นตำรับน้ำยาบ้วนปากควรมีค่า osmolarity อยู่ในช่วง 0.280-0.300 Osm เนื่องจากหากสารละลายพื้นมีค่า osmolarity สูงหรือต่ำกว่าค่าที่กำหนดจะทำให้เกิดการระคายเคืองภายในช่องปาก จากการประเมินวัดค่า osmolarity โดยใช้เครื่องมือ osmometer พบว่าไม่มีสารละลายพื้นสูตรใดเลยที่มีคุณสมบัติเป็นสารละลาย isotonic ทั้งนี้เนื่องจากมีข้อจำกัดเกี่ยวกับคุณสมบัติของสาร และสารละลายพื้น หากต้องการทำให้ได้สารละลาย isotonic สารละลายพื้นจะชุน เนื่องจากต้องลดปริมาณของ ethanol ซึ่งเป็นส่วนประกอบสำคัญที่ควรมีอยู่ในสารละลายพื้นลง เนื่องจาก ethanol ปริมาณสูงจะทำให้ค่า osmolarity ของสารละลายพื้นที่วัดได้มีค่าเกินกว่าค่าความเป็นสารละลาย isotonic แต่เมื่อมีปริมาณ ethanol ในตำรับน้อยเกินไปจะมีผลทำให้สารละลายพื้นมีรสชาติที่ไม่ละลายน้ำกับรสชาติที่ละลายน้ำไม่เป็นสัดส่วนที่พอดีกันที่จะทำให้เกิดสารละลายใส ไม่ตกตะกอนหรือแยกชั้น นอกจากนี้หากต้องการทำให้ได้สารละลายใส สารละลายพื้นจะไม่มีคุณสมบัติเป็น osmolarity เนื่องจากมีปริมาณ ethanol สูงเกินไป

เมื่อพิจารณาจากความเหมาะสมทั้งในด้านของคุณสมบัติทางกายภาพ และ ความคงตัวของตำรับจึงเลือกตำรับสารละลายพืที่มีลักษณะใส ไม่ตกตะกอน หรือแยกชั้น เป็น เกณฑ์ในการตัดสินใจ เพื่อนำไปพัฒนาเป็นตำรับน้ำยาบ้วนปาก aminocaproic acid ต่อไป กรณีที่ไม่สามารถทำให้เป็นสารละลาย isotonic ได้อาจทำให้เกิดการระคายเคืองภายในช่องปาก จึงได้ แก้ไขปัญหาโดยการลดสัดส่วนของปริมาณ ethanol ลงให้มีปริมาณน้อยที่สุดที่ยังคงทำให้ สารละลายพืมีลักษณะใส ไม่ตกตะกอน หรือแยกชั้น ซึ่งปริมาณ ethanol ที่เหมาะสมคือ 5% ethanol และการเตรียมสารละลายพืให้มีความเป็นกรด-ด่างอยู่ในช่วงที่กำหนด

จากการเตรียมสารละลายพืทั้งหมด 14 ตำรับ สามารถพิจารณาเลือก สารละลายพืที่เหมาะสม และมีคุณสมบัติที่ดีได้จำนวน 3 ตำรับ คือ ตำรับที่ 10, 13 และ 14 เพื่อนำสารละลายพืที่ได้ไปทดสอบหาความคงตัวของตำรับต่อไป

1.2 การทดสอบความคงตัวของสารละลายพืโดยการตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิ 30 °c เป็น เวลา 14 วัน เพื่อดูระยะเวลาเก็บบนหิ้ง (shelf life) ว่าแต่ละตำรับมีความคงตัว และยังคงมี คุณสมบัติเป็นสารละลายใส ไม่ตกตะกอน หรือแยกชั้น และมีคุณสมบัติทางกายภาพเหมาะสม ไม่เปลี่ยนแปลงไปจนไม่สามารถยอมรับได้ จากผลการประเมินพบว่า สารละลายพืตำรับที่ 10, 13 และ 14 มีความคงตัวเมื่อตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิ 30 °c เป็นเวลา 14 วัน

## 2. การเติมตัวยา aminocaproic acid 5% ลงในสารละลายพื

2.1 คุณสมบัติทางกายภาพที่ดีของสารละลายหลังจากเติม 5% aminocaproic acid ที่นำมาใช้เป็นเกณฑ์พิจารณาในการตัดสินใจ และเลือกตำรับน้ำยาบ้วนปาก aminocaproic acid ที่เหมาะสมคือ

- คุณสมบัติในการละลาย : เมื่อเติม 5% aminocaproic acid ลงในสารละลาย พื aminocaproic acid ต้องละลายจนหมด และได้สารละลายใส เมื่อตั้งทิ้งไว้ไม่เกิดการ ตกตะกอน หรือแยกชั้น

- ความยอมรับในตำรับน้ำยาบ้วนปาก aminocaproic acid ที่เตรียมขึ้น ซึ่งทำ การทดสอบเช่นเดียวกับในสารละลายพื ตัวอย่างของคุณสมบัติของตำรับที่นำมาใช้ในการตัดสินใจ ได้แก่ กลิ่น สี และการเกิดฟอง สำหรับการทดสอบรสชาติ โดยวิธีการอมกลั้วภายในช่องปาก ประมาณ 1 นาที แล้วบ้วนทิ้งไป เพื่อประเมินว่า สารละลายตำรับมีความเผ็ดร้อนรุนแรง จนทำให้เกิดการระคายเคืองภายในช่องปากหรือไม่นั้น ยังไม่สามารถทำได้ และนอกจากนี้ในการทดสอบ สารละลายตำรับ เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพ ระยะเวลาและผลในการออกฤทธิ์ ผลข้างเคียงที่ เกิดขึ้น ความปลอดภัย และข้อห้าม ข้อควรระวังในการใช้ ยังคงไม่สามารถทำได้เช่นกัน เนื่องจาก

การทดสอบในลักษณะนี้จำเป็นต้องยื่นขอ ethic ซึ่งต้องใช้ระยะเวลานาน ดังนั้นในการประเมินผลดังกล่าวนี้ จึงควรทำการยื่นขอ ethic เพื่อนำไปทดลองวิจัยในผู้ป่วยจริงต่อไป

จากผลการทดลองเติมตัวยา aminocaproic acid 5% ลงในสารละลายพื้นพบว่า สูตรตำรับที่ยังคงมีคุณสมบัติทางกายภาพที่ดีคือ สูตรตำรับที่ 10, 13 และ 14

2.2 ค่าความเป็นกรด-ด่างของตำรับน้ำยาบ้วนปาก aminocaproic acid ควรอยู่ในช่วง 5-9.5 เพื่อไม่ให้เกิดการละลายแร่ธาตุออกจากผิวเคลือบฟัน และการทำลายเซลล์เยื่อเมือกในช่องปาก พบว่าหลังจากการเติมตัวยา aminocaproic acid 5% ลงในสารละลายพื้น ค่าความเป็นกรด-ด่างของสารละลายเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย และยังคงอยู่ในช่วงที่กำหนด

2.3 ค่า osmolarity เพื่อพิจารณาว่าสารละลายพื้นมีคุณสมบัติเป็นสารละลาย Isotonic กับร่างกายมนุษย์หรือไม่ (ค่าที่เหมาะสมควรอยู่ในช่วง 0.280-0.300 Osm) แต่เนื่องจากตำรับสารละลายพื้นที่เลือกมาเพื่อพัฒนาเป็นตำรับน้ำยาบ้วนปาก aminocaproic acid นั้นไม่มีคุณสมบัติเป็นสารละลาย isotonic และเมื่อทดลองวัดค่า osmolarity ของ aminocaproic acid 5% เพียงตัวเดียวพบว่าค่า osmolarity เท่ากับ 0.378 Osm ซึ่งเกินค่าความเป็นสารละลาย isotonic ดังนั้นจากข้อจำกัดในคุณสมบัติของตัวยา และสารละลายพื้น จึงไม่สามารถทำให้สารละลายตำรับมีคุณสมบัติเป็นสารละลาย isotonic ได้

2.4 การทดสอบความคงตัวของตำรับน้ำยาบ้วนปาก aminocaproic acid โดยการตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิ 30 °c เป็นเวลา 0, 7, 14 และ 30 วัน เพื่อประเมินระยะเวลาเก็บบนหิ้ง (shelf life) โดยการวิเคราะห์หาปริมาณ aminocaproic acid ที่เหลือเมื่อเวลาผ่านไป ด้วยวิธีการไตเตรตกับสารละลายมาตรฐาน 0.1 N perchloric acid ใน dioxane (ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นตัว titrant), conc glacial acetic acid (ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นตัว titor) และ crystal violet ใน chlorobenzene (ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นตัว indicator) จนกระทั่งได้จุดยุติเป็นสีฟ้า ซึ่งเกณฑ์ตำรับที่กำหนดให้ aminocaproic acid syrup ต้องมีปริมาณของ aminocaproic acid อยู่ในช่วง 95.0%-115.0% ที่กำหนดไว้บนฉลาก จากผลการทดสอบการประเมินความคงตัวทางเคมีของตำรับน้ำยาบ้วนปาก aminocaproic acid พบว่าสารละลายตำรับที่ผ่านเกณฑ์มาตรฐานตามที่เกณฑ์ตำรับกำหนดนั้นจะมีระยะเวลาเก็บบนหิ้ง (shelf life) ที่อุณหภูมิ 30 °c เป็นเวลานาน 14 วันและสารละลายตำรับยังคงมีความคงตัวในด้านของคุณสมบัติทางเคมีและกายภาพที่ดี

ดังนั้นจากการศึกษาและทดลองพัฒนาตำรับน้ำยาบ้วนปาก aminocaproic acid เพื่อใช้ในทางทันตกรรมพบว่าลักษณะและคุณสมบัติทางกายภาพของน้ำยาบ้วนปากที่เตรียมได้ คือ สารละลายใส ไม่มีตะกอน ไม่แยกชั้น มีค่าความเป็นกรดต่างอยู่ในช่วง 5-9.5 aminocaproic

acid อยู่ในช่วง 95.0%-115.0% ของปริมาณที่ระบุไว้บนฉลาก ซึ่งผ่านเกณฑ์มาตรฐานของเภสัชตำรับ และมีความคงตัวทางเคมีเมื่อตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิ 30 °c เป็นระยะเวลา 14 วัน และผลการทดลองนี้น่าจะเป็นจุดเริ่มต้นของการพัฒนาตำรับน้ำยาบ้วนปาก aminocaproic acid ในระดับอุตสาหกรรมต่อไป เพื่อใช้เป็นทางเลือกให้แก่ผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ต้องทำหัตถการชนิด invasive โดยไม่ต้องหยุดยาจำเป็นที่ต้องใช้ก่อนการทำหัตถการชนิด invasive

### ผลิตภัณฑ์น้ำยาบ้วนปาก aminocaproic acid



รูปที่ 7 ผลิตภัณฑ์น้ำยาบ้วนปาก aminocaproic acid  
ที่พัฒนาได้ 3 ตำรับ



## ข้อเสนอแนะ

1. การเตรียมตำรับน้ำยาบ้วนปาก aminocaproic acid ต้องใช้ภาชนะที่สะอาดและแห้ง ในระหว่างการผสมต้องค่อยๆเท oil phase ลงใน water phase เพื่อให้ได้สารละลายใส ไม่มีตะกอน และ ไม่เกิดการแยกชั้น เทคนิคในการคนผสมด้วยแท่งแก้ว ควรคนเบาๆ ระวังไม่ให้ผิวหน้าของสารละลายเกิดการแตกเป็นฟองเล็กๆและเพื่อทำให้มีฟองเกิดขึ้นน้อยที่สุด จะได้ไม่ทำให้เกิดปัญหาในขั้นตอนปรับปริมาตร
2. ในระหว่างการพัฒนาตำรับน้ำยาบ้วนปาก aminocaproic acid ประสบปัญหาในการคัดเลือกสูตรตำรับสารละลายที่จะทำให้ได้สารละลายใส ไม่มีตะกอน และ ไม่เกิดการแยกชั้นเมื่อตั้งทิ้งไว้ และในเรื่องของการปรับสารละลายให้เป็น isotonic เนื่องจากตัวยา aminocaproic acid เข้มข้น 5% เพียงอย่างเดียว มีค่า osmolarity เท่ากับ 0.378 Osm ซึ่งเป็นค่าที่สูงเกินกว่าที่จะสามารถปรับให้เป็น isotonic solution กับร่างกายของมนุษย์ (ค่า osmolarity อยู่ในช่วง 0.280 - 0.300 Osm) ได้
3. จากการศึกษาครั้งนี้ พบว่า ตำรับน้ำยาบ้วนปาก aminocaproic acid ทั้ง 3 ตำรับมีความคงตัวทางเคมี ณ อุณหภูมิ 30 °c ในภาชนะปิดสนิทสีขาว ซึ่งพบว่าตำรับน้ำยาบ้วนปาก aminocaproic acid ทั้ง 3 ตำรับ ไม่คงตัวทางเคมีที่เวลา 30 วัน ผู้วิจัยจึงขอเสนอให้ศึกษาปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อความคงตัวของตำรับน้ำยาบ้วนปาก aminocaproic acid ได้แก่ pH, อุณหภูมิ เป็นต้น
4. ในการทดลองครั้งนี้ ส่วนใหญ่มุ่งเน้นในด้านคุณสมบัติทางกายภาพและลักษณะภายนอกของตำรับ ยังไม่ได้ทำการประเมินทดสอบเกี่ยวกับเรื่องของความพึงพอใจในผลิตภัณฑ์ด้านรสชาติ การระคายเคืองภายในช่องปาก ประสิทธิภาพ ระยะเวลาและผลในการออกฤทธิ์ ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น ความปลอดภัย และข้อห้าม ข้อควรระวังในการใช้ เนื่องจากในการทดลองจำเป็นต้องยื่นขอ ethic ซึ่งต้องใช้ระยะเวลานาน จึงได้ทำเฉพาะตัวแบบสอบถามในลักษณะของ Hedonic scale เท่านั้น ในการทดลองเพื่อพัฒนาตำรับในขั้นต่อไปจึงควรมีการศึกษาวิจัยในคนใช้จริงเพื่อพิจารณาถึงประสิทธิผลของสารละลายและการพัฒนาปรับปรุงตำรับให้มีความสมบูรณ์สามารถนำไปใช้ประโยชน์ได้จริงในทางทันตกรรม

## เอกสารอ้างอิง

1. ปิยะมิตร ศรีธรา และ ทิพย์สุธน เอี่ยมสะอาด. โรคหัวใจและหลอดเลือด, Antiplatelet drugs, Anticoagulants และ Fibrinolytic drugs. ใน: ทิพย์สุธน เอี่ยมสะอาด, ภาริณี สิงห์ประสาท (บรรณาธิการ). ยากับโรคหัวใจและหลอดเลือด. กรุงเทพมหานคร: นิวไทยมิตรการพิมพ์, 2549:1-13, 77-101
2. ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์. ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด, ยาด้านการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด, ยาละลายก้อนเลือดที่อุดตันหลอดเลือด. ใน: จุฑามณี สุทธิสีสังข์, รัชณี เมฆมณี (บรรณาธิการ). เกสัชวิทยา. กรุงเทพมหานคร: นิวไทยมิตรการพิมพ์, 2540:420-53
3. Munson L, Paul (ed). Antifibrinolytic therapy, Principles of Pharmacology Basic Concepts and Clinical Applications. United States of America: An International Thomson Publishing Company, 1995: 1140-41
4. Hardman G, Joel and Limbird E, Lee (ed). Anticoagulant, Thrombolytic and Antiplatelet drugs, The pharmacological basis of therapeutics. 10<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Companies, Inc, 2001: 1533-34
5. Gennaro R (ed). Agents affecting blood coagulation, Remington The Science and Practice of Pharmacy. 20<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Marcel Dekker, 2000: 1251-61
6. วนิดา แสงอลังการ, ยาอมบ้วนปาก, กรุงเทพมหานคร: คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, 2539: 15-18
7. Sigma-Aldrich Corporate Offices. Cost of Aminocaproic acid. Available at: [www.sigma-aldrich.com](http://www.sigma-aldrich.com) Accessed date: March 25, 2006
8. วราภรณ์ จรรยาประเสริฐ. สารละลาย, ยาน้ำใสที่มีน้ำเป็นตัวทำละลายหลัก, ยาน้ำใสที่ใช้ในตำรับยา, สารช่วยในตำรับยา, การตั้งตำรับยาและความคงตัวของเภสัชภัณฑ์. รูปแบบยาน้ำใสและความคงตัวของเภสัชภัณฑ์, กรุงเทพมหานคร: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล 2540: 1-63
9. Aminocaproic acid, USP 24-NF 19 (U.S.Pharmacopoeia&National Formulary) Asian Edition. Canada:Webcom Limited, Toronto, Ontario, 1999: 111-12
10. Aminocaproic acid, British Pharmacopoeia 2004. London: Crown Copyright, 2004:115-16

11. Lunn George, Schmuff R. Norman. Aminocaproic acid. HPLC methods for Pharmaceutical analysis. New York: John Wiley&Sons, Inc., 1997: 315-17
12. Balsam M.S., Sagrin Edward. Mouthwashes, Cosmetics science and technology, Second Edition. New York: Interscience Publishers, Inc., 1972: 532-58
13. University of Washington's UW Medicine. Anticoagulation Around Dental Procedures. Available at: [www.UWMedicine.org/Periprocedural Anticoagulation.html](http://www.UWMedicine.org/PeriproceduralAnticoagulation.html). Accessed date: June 21, 2006

