



โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การพัฒนาผลิตภัณฑ์เจลช่วยกลืนจากคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสสำหรับผู้มีปัญหากลืนลำบาก

Development of pill swallowing gel from carboxymethyl cellulose

for patient with dysphagia

โดย

นสภ. รุจิรา ทศนารักษ์ รหัสนิต 59210084

นสภ. ญาณิศา ศิลปสาร รหัสนิต 59210102

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2563

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การพัฒนาผลิตภัณฑ์เจลช่วยกลืนจากคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสสำหรับผู้มีปัญหากลืนลำบาก

Development of pill swallowing gel from carboxymethyl cellulose
for patient with dysphagia

โดย

นสภ. รุธิรา ทศนารักษ์ รหัสนิต 59210084

นสภ. ญาณิศา ศิลปสาร รหัสนิต 59210102

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2563

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คำนำ

ภาวะกลืนลำบากคือภาวะที่มีความผิดปกติในการกลืน อาจทำให้เกิดการไอหรือสำลักขณะรับประทานอาหารหรือของเหลวต่าง ๆ ส่งผลให้ผู้ป่วยขาดสารอาหารหรือไม่ได้รับยาเพื่อรักษาอาการที่ผู้ป่วยกำลังเป็นอยู่ ซึ่งภาวะนี้สามารถพบได้ในคนหลายกลุ่ม เช่น ผู้สูงอายุที่มีภาวะการกลืนเสื่อม ผู้ที่มีโรคประจำตัว เช่น โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง, โรคเส้นเลือดในสมองแตก, โรคพาร์กินสัน ในปัจจุบันจึงมีเภสัชภัณฑ์ที่ออกแบบมาเพื่ออำนวยความสะดวกให้กับผู้ป่วยที่มีปัญหาการกลืนลำบากสามารถบริหารยาได้ง่ายขึ้น เช่น ยาเม็ดแตกตัวในช่องปาก แผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปาก เจลช่วยกลืนเม็ดยา ทางคณะผู้วิจัยเห็นถึงประโยชน์และช่องทางการพัฒนาสูตรตำรับเจลช่วยกลืนเม็ดยา โดยนำพอลิเมอร์จากการสังเคราะห์คือ คาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส และพอลิเมอร์ที่ได้จากธรรมชาติคือ ไคโตซาน มาทดลองเป็นสารก่อเจลในตำรับ ซึ่งตำรับเจลช่วยกลืนเม็ดยาจะช่วยให้ผู้ป่วยรับประทานยาได้สะดวกขึ้น และมีข้อดีเหนือกว่าเภสัชภัณฑ์สำหรับผู้ป่วยที่มีปัญหาการกลืนลำบากรูปแบบอื่น เพราะสามารถใช้ร่วมกับยาเม็ดได้ทุกชนิด นอกจากนี้ยังสามารถกลบรสอันไม่พึงประสงค์และกลิ่นของเม็ดยาได้

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อการเตรียมและสมบัติทางเคมีและกายภาพของเจลช่วยกลืนยาเม็ด พัฒนาและประเมินตำรับเจลช่วยกลืน ที่เตรียมจากคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสและไคโตซาน

คณะผู้วิจัย

นสภ. รุธิรา ทศนารักษ์ รหัสนิสิต 59210084

นสภ. ญาณิศา ศิลปสาร รหัสนิสิต 59210102

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ปีการศึกษา 2563

เรื่อง การพัฒนาผลิตภัณฑ์เจลช่วยกลืนจากคาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลสสำหรับผู้มีปัญหากลืนลำบาก

ผู้จัดทำโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

1. นสภ. รุจิรา ทศนารักษ์ รหัสนิสิต 59210084
2. นสภ. ญาณิศา ศิลปสาร รหัสนิสิต 59210102

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

1. ภญ.ผศ.ดร. ธนิกานต์ แสงนัม
2. ภก.รศ.ดร. กัมปนาท หวลบุตรตา

บทคัดย่อ

ภาวะกลืนลำบาก (dysphagia) คือภาวะที่มีความผิดปกติในการกลืนไม่ว่าจะเป็นอาหาร ของเหลวหรือแม้กระทั่งเม็ดยา ภาวะกลืนลำบากมักพบในผู้สูงอายุที่มีโรคประจำตัวและต้องรับประทานยาอย่างสม่ำเสมอ ภาวะนี้จึงส่งผลให้ผู้ป่วยสูงอายุมีความร่วมมือในการใช้ยาลดลง ในปัจจุบันจึงมีการออกแบบผลิตภัณฑ์ที่หลากหลายเพื่ออำนวยความสะดวกในรับประทานยาของผู้ป่วยกลุ่มนี้ งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาและประเมินตำรับเจลช่วยกลืนเม็ดยาที่เตรียมจากคาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลสและเตรียมจากไคโตซาน กระบวนการเตรียมผลิตภัณฑ์ทำได้โดยการนำโพลิเมอร์มาผสมกับตัวทำละลายในอัตราส่วนที่เหมาะสม เพื่อให้ได้เจลที่มีคุณสมบัติการไหลที่เหมาะสม จากนั้นจึงนำไปเติมสารช่วยไหลในสัดส่วนต่างๆ จากการศึกษาในครั้งนี้พบว่าตำรับที่ก่อเจลดีที่สุดคือตำรับไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 80 – 120 kDa ละลายด้วยตัวทำละลายกรดอะซิติกความเข้มข้น 1.2 % ที่ความเข้มข้น 6.25 % w/w และผสมกับกลีเซอรินความเข้มข้น 4 % w/w โดยตำรับมีสมบัติการไหลแบบ pseudoplastic มีความหนืด 151.93 ± 32.44 Pa.s สามารถพาเม็ดยาไหลในสายยางความยาว 300 มม. ได้ 6 วินาที โดยเทียบกับผลิตภัณฑ์ในท้องตลาดที่พาเม็ดยาไหลในท่อได้ 3 วินาที โดยถึงแม้ว่าผลิตภัณฑ์ที่พัฒนาได้จะไหลในท่อได้ช้ากว่าแต่เจลจากไคโตซานสามารถหุ้มเม็ดยาได้ดีกว่า มีปริมาณน้ำน้อยกว่าส่งผลให้ยาไม่แตกก่อนบริหาร จากการทดลองพบว่าตำรับเจลที่เตรียมจากไคโตซานสามารถนำมาพัฒนาต่อเพื่อเป็นเจลช่วยกลืนเม็ดยาได้

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก _____

Senior project year 2020

Title : Development of pill swallowing gel from carboxymethyl cellulose for patient with dysphagia

By :

1. Ruthira Tassanaruck ID 59210084

2. Yanisa Sillapasan ID 59210102

Advisor :

1. Asst.Prof. Tanikarn Sangnim, Ph.D

2. Assoc. Prof. Kampanart Huanbutta, Ph.D

ABSTRACT

Dysphagia is a condition of swallowing difficulties from certain foods, liquid or pills. This symptom is mostly found in elderly with chronic diseases mean that they have to administer drug for long period of time. Therefore, dysphagia might cause of low compliance of oral drugs administration in aging population. Nowadays many pharmaceutical company are aiming to come up with a new pill swallowing aid products prepared from carboxymethyl cellulose and chitosan. The gels formulations were prepared by dissolving the polymers in different solvents to receive proper gel rheology properties. Then glidant was added at several portion. From the result it was found that the optimized gel formulation came from 6.25% (w/w) chitosan with molecular weight of 80-120 kDa dissolved in 1.2% acetic acid and 4% (w/w) glycerine. Rheology of the developed pill swallowing gel was pseudoplastic with viscosity of 151.93 ± 32.44 Pa.s. The development of chitosan gel could enhance flowability of the pill in the 300 mm tube within 6 s while the reference product took 3 s. Even though, the reference product could carry the pill throughout the tube faster, however the chitosan gel could cover the pill better and since it has lower water content, the pill will not disintegrate right after immersed into the gel.

Major Advisor _____

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี เนื่องจากได้รับความกรุณาจาก
 ญ.ผศ.ดร. ธนิกันต์ แสงน้อม และ ภก.รศ.ดร. กัมปนาท หวลบุตตา ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัย
 คอยให้คำปรึกษาและข้อเสนอแนะตลอดระยะเวลาการทำโครงการวิจัยครั้งนี้ จึงกราบขอบพระคุณท่านอาจารย์
 ทั้งสองเป็นอย่างสูง

ผู้จัดทำโครงการวิจัยขอขอบคุณผู้ช่วยวิจัย นางสาววิภาดา ศิริตันหยง ที่คอยสนับสนุนให้คำปรึกษา
 และข้อเสนอแนะตลอดการทำโครงการวิจัยครั้งนี้ ให้สามารถดำเนินงานวิจัยได้อย่างสมบูรณ์ลุล่วง

คณะผู้วิจัย

นสภ. รุธิรา ทศนารักษ์ รหัสนิสิต 59210084

นสภ. ญาณิศา ศิลปสาร รหัสนิสิต 59210102

สารบัญ

	หน้า
คำนำ	ข
บทคัดย่อ	ค
กิตติกรรมประกาศ	จ
1. บทนำ	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา	1
1.2 วัตถุประสงค์	2
1.3 กรอบแนวคิด	2
1.4 สมมติฐานการวิจัย	3
1.5 ขอบเขตงานวิจัยและข้อตกลงเบื้องต้น	3
1.6 ข้อจำกัดในการวิจัย	3
1.7 นิยามศัพท์เฉพาะ	3
1.8 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	4
2. ทบทวนวรรณกรรม	5
2.1 Aging population situation	5
2.2 อาการกลืนลำบาก (Dysphagia)	6
2.3 ผลิตภัณฑ์สำหรับช่วยกลืน	6
2.4 เจล (gel)	10
2.5 คาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลส (Carboxymethyl cellulose)	13
2.6 ไคโตซาน (Chitosan)	14
2.7 กลีเซอริน (Glycerine)	15

สารบัญ

	หน้า
2.8 การวัดการไหลและความหนืด	16
2.9 ทีโอฟิลีน (Theophylline)	17
3. วิธีดำเนินการวิจัย	19
3.1 อุปกรณ์และสารเคมี	19
3.2 วิธีการทดลอง	20
4. ผลการวิจัย	24
4.1 การหาความเข้มข้นที่เหมาะสมของพอลิเมอร์	24
4.2 การประเมินสมบัติการไหล	27
4.3 การวัดค่าความเป็นกรด – ด่างของสาร	28
4.4 การหาปริมาณที่เหมาะสมของสารช่วยไหลในตำรับ	28
4.5 การประเมินสมบัติการไหล	32
4.6 การประเมินสมบัติการช่วยไหลของเจลบนภาคอะลูมิเนียม	33
4.7 การประเมินประสิทธิภาพการช่วยไหลของเม็ดยาในสายยาง	34
4.8 การศึกษาผลของเจลช่วยกลืนต่อการปลดปล่อยตัวยา	35
4.9 การปรับแต่งตำรับ	36
5. สรุปและวิจารณ์ผลการวิจัย	37
5.1 การหาความเข้มข้นที่เหมาะสมของพอลิเมอร์	37
5.2 การหาปริมาณที่เหมาะสมของสารช่วยไหลในตำรับ	39
5.3 การปรับแต่งตำรับ	41
5.4 สรุปผลการวิจัย	41

สารบัญ

	หน้า
5.5 ข้อเสนอแนะ	41
เอกสารอ้างอิง	42
ภาคผนวก	46

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 พอลิเมอร์สำหรับก่อเจล	10
ตารางที่ 2 ลักษณะของเจลที่เตรียมจากคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสที่ความเข้มข้นต่าง ๆ	24
ตารางที่ 3 ลักษณะของเจลที่เตรียมจากไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 30 – 80 kDa ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ	25
ตารางที่ 4 ลักษณะของเจลที่เตรียมจากไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 80 – 120 kDa ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ	26
ตารางที่ 5 แสดงค่าความหนืดที่ shear rate เท่ากับ 1 s^{-1} ของพอลิเมอร์แต่ละชนิดที่ ความเข้มข้นต่าง ๆ	27
ตารางที่ 6 แสดงค่าความเป็นกรด – ด่างของสารของพอลิเมอร์แต่ละชนิดที่ความเข้มข้นต่าง ๆ	28
ตารางที่ 7 ลักษณะของเจลที่เตรียมจากคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสที่ผสมกับกลีเซอริน ความเข้มข้นต่าง ๆ	28
ตารางที่ 8 ลักษณะของเจลที่เตรียมจากไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 30 – 80 kDa ที่ผสมกับกลีเซอรินความเข้มข้นต่าง ๆ	30
ตารางที่ 9 ลักษณะของเจลเตรียมจากไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 80 – 120 kDa ที่ผสมกับกลีเซอรินความเข้มข้นต่าง ๆ	31
ตารางที่ 10 แสดงค่าความหนืดที่ shear rate เท่ากับ 1 s^{-1} ของพอลิเมอร์แต่ละชนิดที่ ความเข้มข้นต่าง ๆ ของกลีเซอรินเปรียบเทียบกับตำรับอ้างอิง	32
ตารางที่ 11 อัตราเร็วในการไหลของเจลจากโพลีเมอร์แต่ละชนิดบนภาตะอะลูมิเนียม	33
ตารางที่ 12 อัตราการไหลของเจลจากโพลีเมอร์แต่ละชนิดในสายยาง	35
ตารางที่ 13 แสดงการคำนวณค่าทางสถิติของการปลดปล่อยยาด้วยโปรแกรม SPSS	35

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปที่ 1 ผลิตกัณธ์สารเพิ่มความหนืด	7
รูปที่ 2 ผลิตกัณธ์ยาเม็ดแตกตัวในช่องปาก	7
รูปที่ 3 ผลิตกัณธ์แผ่นฟิล์มละลายในช่องปาก	8
รูปที่ 4 ยาเม็ดขนาดเล็ก	8
รูปที่ 5 ยาเม็ดฟู	9
รูปที่ 6 ผลิตกัณธ์เจลลี่	9
รูปที่ 7 โครงสร้างของคาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลส	14
รูปที่ 8 โครงสร้างของกลีเซอริน	15
รูปที่ 9 แสดงรูปวัตถุเมื่อมีแรงการทำต่อหนึ่งหน่วยพื้นที่	16
รูปที่ 10 แสดงโครงสร้างของยาทีโอฟิลีน	17
รูปที่ 11 แสดงถึงชีวสมมูลของยาโดยแบ่งตาม Biopharmaceuticals Classification System (BCS)	18
รูปที่ 12 แสดงวิธีการประเมินสมบัติการช่วยไหลของเจลบนภาตอะลูมิเนียม	22
รูปที่ 13 แสดงวิธีการประเมินประสิทธิภาพการช่วยไหลของเม็ดยาในสายยาง	22
รูปที่ 14 กราฟแสดงค่าความหนืดที่ shear rate เท่ากับ 1 s^{-1} ของพอลิเมอร์แต่ละชนิด	
ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ	27
รูปที่ 15 กราฟแสดงค่าความหนืดที่ shear rate เท่ากับ 1 s^{-1} ของโพลิเมอร์แต่ละชนิด	
ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ ของกลีเซอรินเปรียบเทียบกับตำรับอ้างอิง	32
รูปที่ 16 ตัวอย่างการทดลองการช่วยไหลของเจลบนภาตอะลูมิเนียม	33
รูปที่ 17 กราฟแสดงอัตราเร็วในการไหลของเจลจากโพลิเมอร์แต่ละชนิดที่ความเข้มข้นต่าง ๆ	34
ของกลีเซอริน บนภาตอะลูมิเนียม เปรียบเทียบกับตำรับอ้างอิง	

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปที่ 18 ตัวอย่างการทดลองการช่วยไหลของเม็ดยาในสายยาง	34
รูปที่ 19 แสดงอัตราการปลดปล่อยตัวยาในรูปแบบต่าง ๆ	35

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหา

ภาวะกลืนลำบาก (Dysphagia) เป็นภาวะที่เกิดความผิดปกติในการกลืน ทำให้อาาจากกลืนสิ่งต่าง ๆ ได้ยากลำบากหรือมีอาการเจ็บเวลากลืน เช่น ขณะกลืนอาหารหรือของเหลวบางชนิด กลืนน้ำลาย เป็นต้น ทำให้ผู้ป่วยบางรายไม่สามารถกลืนได้ หรืออาจมีอาการอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น ไอหรือสำลักขณะรับประทานอาหาร และดื่มเครื่องดื่ม รู้สึกคล้ายมีอาหารติดอยู่ในลำคอหรือหน้าอก เป็นต้น ทั้งนี้ภาวะกลืนลำบากอาจทำให้ผู้ป่วยได้รับสารอาหารไปเลี้ยงร่างกายไม่เพียงพอ หรือหากเป็นติดต่อกันเป็นระยะเวลานานก็อาจส่งผลให้น้ำหนักตัวลดลงและอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ ภาวะกลืนลำบากมักจะเกิดในผู้สูงอายุที่เป็นโรคการกลืนเสื่อม และผู้ป่วยโรคต่าง ๆ ได้แก่ โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง เนื้องอกที่ก้านสมอง ผู้ป่วยที่ได้รับอุบัติเหตุของเส้นเลือดในสมอง เช่น เส้นเลือดในสมองอุดตัน เส้นเลือดในสมองแตก ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด เช่น การผ่าตัดเอากวาลองเสียงออก การใส่ท่อหายใจนาน ๆ ผู้ป่วยที่มีภาวะโรคต่าง ๆ เช่น มะเร็งกล่องเสียง มะเร็งหลอดอาหาร โรคหลอดเลือดสมอง โรคพาร์กินสัน เป็นต้น (1) นอกจากนี้ยังพบได้ในผู้ป่วยเด็กที่พิการมาแต่กำเนิด เช่น โรคสมองพิการ โรคปากแหว่งเพดานโหว่ ทำให้ชีวิตประจำวันของผู้ป่วยเหล่านี้เกิดผลกระทบต่อการกลืนอาหาร น้ำ และโดยเฉพาะอย่างยิ่งการกลืนยาซึ่งยาเป็นสิ่งจำเป็นในการรักษาสำหรับผู้ป่วย นอกจากภาวะกลืนลำบากจะทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตลดลงแล้วยังนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ เช่น ภาวะขาดน้ำขาดอาหาร การสำลักอาหาร เข้าปอด และยังทำให้เกิดการติดเชื้อ มีการอุดตันของทางเดินหายใจส่วนบนเกิดขึ้นบ่อย ๆ บางรายอาจรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิต (2) ด้วยเหตุนี้จึงมีการคิดค้นรูปแบบยาที่อำนวยความสะดวกให้กับผู้ที่มีปัญหาการกลืน เช่น ยาเม็ดแตกตัวในช่องปาก (Oral Disintegrating Tablets; ODTs), แผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปาก (Oral Disintegrating Films; ODFs), ยาเม็ดขนาดเล็กแตกตัวในช่องปาก (Oral Disintegrating Mini-tablets; ODMTs), แคปซูลแตกตัวในช่องปาก (Oral Disintegrating Capsules) (3) อย่างไรก็ตามการพัฒนาตำรับในรูปแบบยาที่กล่าวมาข้างต้น ส่งผลให้เพิ่มขึ้นตอนและข้อจำกัดในการผลิต และต้องใช้เวลาในการผลิตมากขึ้น จนอาจทำให้เกิดความยุ่งยากและไม่คุ้มทุนในการผลิต รวมถึงทำให้ต้นทุนต่อหน่วยมีราคาสูงขึ้น รูปแบบเภสัชภัณฑ์เหล่านี้จึงยังไม่แพร่หลายในท้องตลาดมากนัก อย่างไรก็ตามยังมีอีกวิธีหนึ่งที่สามารถช่วยลดปัญหาการกลืนเม็ดยาลำบากได้ นั่นคือการใช้ผลิตภัณฑ์หรืออุปกรณ์เพื่อช่วยในการกลืนเม็ดยา ซึ่งเป็นวิธีที่สะดวกสามารถใช้กับเม็ดยารูปแบบปกติ และสามารถช่วยให้ผู้ที่มีปัญหาการกลืนลำบากมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นได้

เจลช่วยกลืนเป็นหนึ่งในผลิตภัณฑ์ช่วยกลืนที่น่าสนใจ เนื่องจากใช้งานได้ง่าย เนื้อสัมผัสดี กลืนรสดี ช่วยกลบรสชาติของตัวยาหรือสารอื่น ๆ ในตำรับได้ เจลช่วยกลืนที่ดีไม่ควรส่งผลต่อการแตกตัวและการปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกจากเม็ดยาหรือแคปซูลซึ่งจะส่งผลต่อประสิทธิภาพการรักษา โดยเจลช่วยกลืนยาเม็ดยานั้นจะห่อหุ้มเม็ดยา และช่วยเพิ่มความสามารถในการไหลทำให้เม็ดยาสามารถเคลื่อนผ่านทางเดินอาหารได้สะดวกมากขึ้น และเมื่อถึงกระเพาะอาหารเจลช่วยกลืนจะถูกย่อยตามกระบวนการของ

ระบบทางเดินอาหาร โดยไม่ส่งผลกระทบต่อกระบวนการการออกฤทธิ์ของยา (4) อย่างไรก็ตามในประเทศไทย ยังไม่มีผลิตภัณฑ์เจลช่วยกลืนจำหน่ายในท้องตลาด เจลช่วยกลืนที่พบจะเป็นสินค้านำเข้าจากต่างประเทศ เช่น สหรัฐอเมริกา ญี่ปุ่น จึงมีราคาสูง ทำให้ผู้ป่วยเข้าถึงได้ยาก ผู้วิจัยจึงสนใจพัฒนาและประเมินตำรับเจลช่วยกลืน เม็ดยาที่มีคุณสมบัติที่ดี มีราคาเหมาะสม โดยใช้คาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสและไคโตซานเป็นสารก่อเจล

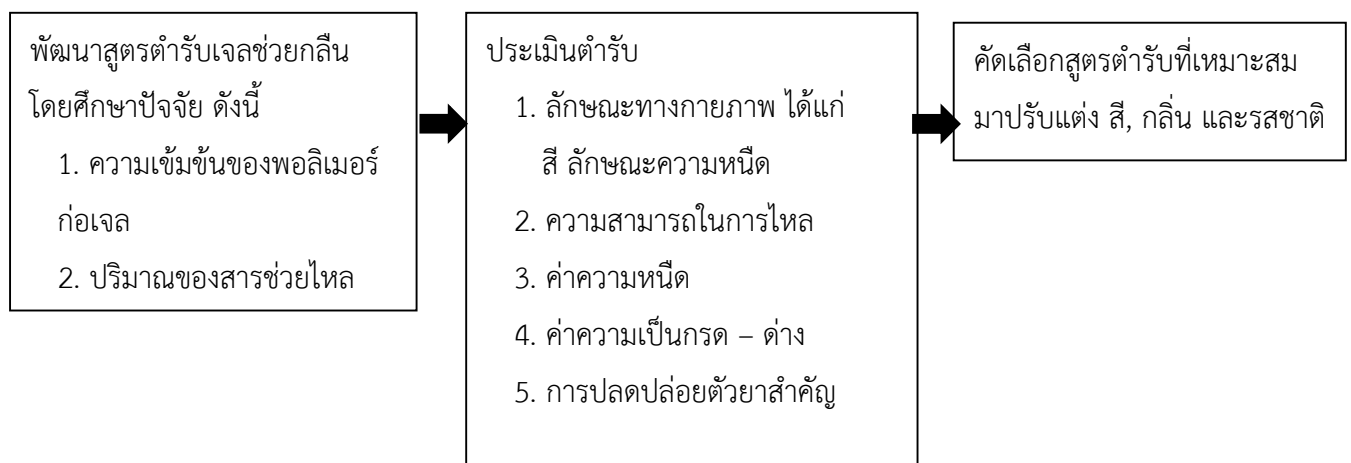
ในการผลิตเจลช่วยกลืนนั้นจำเป็นต้องมีพอลิเมอร์ทำหน้าที่เป็นสารก่อเจล ซึ่งพอลิเมอร์ที่สามารถก่อเจลได้มีหลากหลายชนิดไม่ว่าจะเป็นพอลิเมอร์จากธรรมชาติ เช่น ไคโตซาน (Chitosan), แอลจีเนต (Alginate) หรือพอลิเมอร์ที่มาจากสารสังเคราะห์ เช่น คาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส (Carboxymethyl cellulose), คาร์โบพอล (Carbopol) นอกจากนี้ในตำรับเจลยังประกอบด้วยสารช่วยกลุ่มต่าง ๆ ที่สำคัญ ได้แก่ สารช่วยไหล (Glidants) สารเพิ่มความหวาน (Sweetening agents) สารแต่งกลิ่นและรส (Flavoring agents) และสารกันเสีย (Preservatives) โดยผลิตภัณฑ์เจลช่วยกลืนที่ดีควรจะต้องมีรสชาติและกลิ่นที่ดี สามารถกลบรสและกลิ่นไม่พึงประสงค์ของยาได้ มีความหนืดที่เหมาะสมและไม่เกิดอันตรกิริยากับตัวยาที่ผู้ป่วยรับประทาน (5)

คณะผู้วิจัยมีวัตถุประสงค์ในการพัฒนาและประเมินตำรับเจลช่วยกลืนที่เตรียมจากคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสและไคโตซานสำหรับผู้มีปัญหาการกลืนลำบาก โดยจะประเมินสมบัติเชิงกายภาพ ความคงตัว การไหล รวมถึงผลของเจลที่มีต่อการแตกตัวและการปลดปล่อยของตัวยา โดยยาต้นแบบที่ใช้ในการวิจัยนี้คือ ทีโอฟิลีน (Theophylline)

วัตถุประสงค์

1. เพื่อพัฒนาและประเมินตำรับเจลช่วยกลืนที่เตรียมจากคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส และที่เตรียมจากไคโตซาน
2. เพื่อศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อการเตรียมและสมบัติทางเคมีและกายภาพของเจลช่วยกลืนยาเม็ดจากคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสและไคโตซาน

กรอบแนวคิด



สมมติฐานการวิจัย

1. ความเข้มข้นของคาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลส, ความเข้มข้นของโคโคซาน และปริมาณสารช่วยไหล ส่งผลต่อสมบัติทางเคมีและกายภาพของเจลช่วยกลืนยาเม็ด
2. ผลิตภัณฑ์เจลช่วยกลืนที่เตรียมจากคาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลสและโคโคซานมีสมบัติทางเคมีกายภาพ ความคงตัว และมีการไหลที่ดีกว่าหรือเทียบเท่ากับผลิตภัณฑ์เจลช่วยกลืนในท้องตลาด
3. ผลิตภัณฑ์เจลช่วยกลืนจากคาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลสและจากโคโคซานไม่เกิดอันตรกิริยากับตัวยา และไม่ส่งผลต่อการแตกตัวและการละลายของยา

ขอบเขตงานวิจัยและข้อตกลงเบื้องต้น

เตรียมตำรับระบบก่อกำเนิดเจลโดยใช้คาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลสและโคโคซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 30 – 80 kDa และ 80 – 120 kDa เพื่อเตรียมเจลสำหรับช่วยกลืนเม็ดยา และประเมินผลของตำรับ ได้แก่ ประเมินค่าความหนืด ความเป็นกรด – ด่าง ความสามารถในการไหล และการศึกษาผลของเจลช่วยกลืนต่อการแตกตัว และการละลายของยา

ข้อจำกัดในการวิจัย

ด้วยสถานการณ์การแพร่ระบาดของไวรัสโควิด-19 ทำให้ผู้วิจัยไม่สามารถทำการทดลองได้ตามแผนที่วางไว้

นิยามศัพท์เฉพาะ

1. เจลช่วยกลืน หมายถึง เจลที่ผลิตจากพอลิเมอร์เพื่อใช้ในการช่วยกลืนเม็ดยาสำหรับผู้ที่มีปัญหาการกลืนลำบาก
2. ภาวะกลืนลำบาก (Dysphagia) หมายถึง ภาวะที่เกิดความผิดปกติในการกลืน ทำให้อาจากกลืนสิ่งต่าง ๆ ได้ยากลำบากหรือมีอาการเจ็บเวลากลืน มักพบในผู้ป่วยที่ป่วยด้วยโรคหรือภาวะต่างๆ เช่น โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง, เนื้องอกที่ก้านสมอง, ผู้ป่วยที่ได้รับอุบัติเหตุของเส้นเลือดในสมอง
3. ภาวะกลืนลำบากของผู้สูงอายุ (Presbyphagia) หมายถึง การเสื่อมของร่างกายตามวัยส่งผลต่อระบบประสาท ให้การส่งกระแสประสาทช้าลงและใช้เวลาในการนำกระแสประสาทเพิ่มขึ้น การรับรสหรืออุณหภูมิลดลง กล้ามเนื้อต่าง ๆ ที่ใช้เคี้ยว ลิ้น อ่อนแรงลง มี sensory feedback จากช่องคอหอยลดลง ทำให้การกระตุ้น reflex การกลืนช้าลงไปเช่นกัน (6)

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบปัจจัยที่ส่งผลต่อสมบัติทางเคมีและกายภาพของเจลช่วยกลืนที่เตรียมจากพอลิเมอร์แต่ละชนิด
2. ได้ผลิตภัณฑ์เจลช่วยกลืนที่มีสมบัติดี ช่วยให้ผู้ที่มีปัญหาการกลืนลำบากสามารถบริหารยาได้สะดวกขึ้น
จึงช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้มีภาวะกลืนลำบากได้
3. ลดการนำเข้าผลิตภัณฑ์เจลช่วยกลืนจากต่างประเทศ
4. ผู้ที่มีปัญหาการกลืนลำบากในประเทศไทยสามารถเข้าถึงผลิตภัณฑ์เจลช่วยกลืนได้ง่ายขึ้น

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

2.1 Aging population situation

ตามพระราชบัญญัติผู้สูงอายุ พ.ศ. 2546 ได้นิยาม “ผู้สูงอายุ” ไว้ว่าเป็นวัยบั้นปลายของชีวิต ดังนั้น ปัญหาของผู้สูงอายุในทุกด้านโดยเฉพาะด้านสังคม และสาธารณสุขจึงแตกต่างจากคนในวัยอื่น ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีแล้วว่าจำนวนผู้สูงอายุเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องทั้งในประเทศไทยและทั่วโลก ซึ่งรัฐบาลไทยและทั่วโลก ได้ตระหนักถึงความสำคัญในเรื่องนี้ จึงมีความพยายามและมีการรณรงค์อย่างต่อเนื่องให้ทุกคนตระหนัก เข้าใจ และพร้อมดูแลผู้สูงอายุให้ทัดเทียม เช่นเดียวกับการดูแลประชากรในกลุ่มอายุอื่น (7)

ทั่วโลกมีการนิยามผู้สูงอายุต่างกัน ทั้งนิยามตามอายุเกิด ตามสังคม (Social) วัฒนธรรม (Culture) และสภาพร่างกาย (Functional markers) เช่น ในประเทศที่เจริญแล้ว มักจัดผู้สูงอายุนับจากอายุ 64 ปีขึ้นไป หรือบางประเทศอาจนิยามผู้สูงอายุตามอายุกำหนดให้เกษียณงาน (อายุ 50 หรือ 60 หรือ 64 ปี) หรือนิยามตามสภาพของร่างกาย สำหรับประเทศไทย “ผู้สูงอายุ” ตามพระราชบัญญัติผู้สูงอายุ พ.ศ. ๒๕๔๖ หมายความว่า บุคคลซึ่งมีอายุเกินกว่า 60 ปีบริบูรณ์ขึ้นไปและมีสัญชาติไทย ส่วนคำว่า “สังคมผู้สูงอายุ” องค์การสหประชาชาติ แบ่งเป็น 3 ระดับ คือ 1. ระดับการก้าวเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุ (Aging society หรือ Aging society) 2. ระดับสังคมผู้สูงอายุโดยสมบูรณ์ (Aged society) และ 3. ระดับ Super-aged society โดยให้นิยามของระดับต่าง ๆ ซึ่งทั้งประเทศไทยและรวมทั้งประเทศต่าง ๆ ทั่วโลกใช้ความหมายเดียวกันในนิยามของทุกระดับของสังคมผู้สูงอายุดังนี้ “การก้าวเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุ” คือการมีประชากรอายุ 60 ปีขึ้นไปรวมทั้งเพศชายและเพศหญิง มากกว่าร้อยละ 10 ของประชากรทั้งประเทศ หรือมีประชากรอายุตั้งแต่ 64 ปี เกินร้อยละ 7 ของประชากร ทั้งประเทศ “สังคมผู้สูงอายุโดยสมบูรณ์” คือ เมื่อประชากรอายุ 60 ปีขึ้นไป เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 20 หรือ ประชากรอายุ 65 ปี เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 14 ของประชากรโดยรวมทั้งหมดของทั้งประเทศ Super-aged society คือสังคมที่มีประชากรอายุ 65 ปีขึ้นไปมากกว่าร้อยละ 20 ของประชากรทั้งประเทศ (8)

โดยในช่วงวัยที่มีอายุมากขึ้นร่างกายจะเกิดการเปลี่ยนแปลงขึ้นในด้านต่าง ๆ เช่น การเปลี่ยนแปลงด้านร่างกาย ระบบต่าง ๆ ทำงานได้ลดลง ส่งผลให้ร่างกายเสื่อมถอยลงดังนี้ ร่างกายภายนอก ผิวหนังเหี่ยวย่น มีกระดูกบางเปลี่ยนเป็นสีเทาหรือสีขาว หลังโก่ง เคลื่อนไหวร่างกายได้ช้าลง กำลังน้อยลง กระดูกมีความเปราะบางมากขึ้น กระดูกอ่อนอ่อนบริเวณกล่องเสียงเชิงตัวและขาดความยืดหยุ่น ส่งผลให้การบิดเคี้ยวลำบากขึ้นเพราะเหงือกกร่น รากฟันโผล่ฟันขอบเหงือก ทำให้ฟันผุและเสียวฟันได้ง่าย รวมไปถึงกระดูกที่ผุกร่อนและกล้ามเนื้อที่ลีบเล็กลง (8)

การเปลี่ยนแปลงด้านจิตใจที่พบบ่อยในวัยสูงอายุ เช่น การรับรู้ ซึ่งผู้สูงอายุมักจะยึดติดกับความคิดและเหตุผลของตนเอง จำเหตุการณ์ปัจจุบันไม่ค่อยได้ หลง ๆ ลืม ๆ และชอบย้ำคำถามบ่อย ๆ เรียนรู้สิ่งใหม่ได้ยาก เพราะไม่มีความมั่นใจในการปรับตัว การแสดงออกทางอารมณ์อาจจะมีอาการซึมเศร้า หงุดหงิด ขี้ระแวง

วิตกกังวล โกรธง่าย เอาแต่ใจตนเอง มักจะคิดซ้ำซาก ลังเล หวาดระแวง หมกมุ่นเรื่องของตนเอง ทั้งเรื่องในอดีตและอนาคต กลัวลูกหลานทอดทิ้ง รวมถึงสนใจสิ่งแวดล้อมน้อยลง ผู้สูงอายุมักสนใจเฉพาะเรื่องที่เกี่ยวข้องกับตนเองมากกว่าเรื่องของผู้อื่น (8)

การเปลี่ยนแปลงด้านสังคม ได้แก่ ภาระหน้าที่และบทบาททางสังคมลดน้อยลง ทำให้ผู้สูงอายุห่างจากสังคม อีกทั้งคนส่วนใหญ่มักมองว่าผู้สูงอายุมีสมรรถภาพและความสามารถลดน้อยลง จึงไม่ให้ความสำคัญหรือใส่ใจมากนัก นอกจากนี้ยังเปลี่ยนแปลงบทบาทจากการเป็นผู้นำครอบครัว กลายเป็นผู้อาศัยหรือเป็นสมาชิกของครอบครัวเท่านั้น และเมื่อสมรรถภาพร่างกายลดลง ทำให้ความสามารถในการช่วยเหลือตัวเองหรือกิจวัตรประจำวันเป็นไปได้ยากลำบาก จะส่งผลกระทบต่อจิตใจ เกิดความไม่มั่นใจในตนเอง หดหู่กับสภาพตัวเอง อีกทั้งยังทำให้ผู้สูงอายุไม่กล้ามีสังคมหรือมีกิจกรรมร่วมกับผู้อื่น (8)

2.2 อาการกลืนลำบาก (Dysphagia)

อาการกลืนลำบาก (Dysphagia) หมายถึง อาการที่ผู้ป่วยรู้สึกลำบากในการกลืนหรือมีอาการเจ็บในขณะที่ยกลืนอาหารทั้งที่เป็นของแข็งและของเหลว ซึ่งหมายรวมถึงอาการที่ไม่สามารถเริ่มกลืนอาหารหรือเมื่อกินอาหารเข้าไปมีความรู้สึกติดที่ระบบทางเดินอาหาร การกลืนเป็นการทำงานร่วมกันของกล้ามเนื้อที่ระบบทางเดินอาหาร โดยเริ่มตั้งแต่ริมฝีปาก ช่องปาก คอหอย หลอดอาหาร เพื่อนำอาหารไปสู่อวัยวะที่ทำหน้าที่ในการย่อยและดูดซึมสารอาหาร คือ กระเพาะอาหาร ลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่ ซึ่งเมื่อกินเนื้อหรืออวัยวะ ที่ระบบทางเดินอาหารเกิดการบาดเจ็บหรืออักเสบจะส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดภาวะกลืนลำบาก (Dysphagia) ซึ่งบางครั้งผู้ป่วยอาจไม่รู้สึกรู้สิดำเนินการแต่คิดว่าอาหารแข็งเกินไป ความรู้สึกว่ามีก้อนที่บริเวณลำคอที่เกิดขึ้นในขณะที่ไม่ได้มีการกลืนหรือการที่บริเวณคอหอยไม่มีความรู้สึกก็ได้ ซึ่งภาวะที่เกิดขึ้นเรียกว่าอาการกลืนลำบาก (Dysphagia) พบได้มากในผู้สูงอายุหรือผู้ที่เป็นโรคเกี่ยวกับสมองและระบบประสาท (8)

2.3 ผลกระทบสำหรับช่วยกลืน

ผู้ป่วยภาวะกลืนลำบากมักมีปัญหาภาวะทุพโภชนาการ เพื่อลดความเสี่ยงจากภาวะแทรกซ้อนที่จะเกิดขึ้น จึงมีความจำเป็นที่จะต้องใส่ใจในอาหารต่าง ๆ ที่สามารถให้ผู้ป่วยรับประทานเพื่อใช้ฝึกการกลืนได้ โดยในส่วนใหญ่ ผู้ที่มีปัญหาในการกลืนจะเป็นกลุ่มของผู้สูงอายุที่มักพบปัญหาปากแห้ง (Xerostomia) ทำให้ส่งผลต่อการกลืน รวมถึงอายุที่มากขึ้นทำให้ต้องรับประทานยาสำหรับโรคประจำตัว เช่น ยาลดความดัน หรือ ยาเบาหวาน ซึ่งเป็นโรคที่ต้องรับประทานอย่างต่อเนื่องอย่างสม่ำเสมอ ซึ่งภาวะกลืนลำบากอาจทำให้ผู้ป่วยสูงอายุมีความยากลำบากมากขึ้นในการบริหารยาทางปากส่งผลให้ผู้ป่วยไม่มีความร่วมมือในการรับประทานยาแล้วอาจทำให้โรคที่เป็นอยู่มีความรุนแรงมากขึ้น

ดังนั้นผลิตภัณฑ์ช่วยกลืนสำหรับผู้ที่มีปัญหาในการกลืนจึงถือเป็นสิ่งอำนวยความสะดวกอย่างมาก เพื่อเพิ่มความร่วมมือในการรับประทานยาของผู้ที่มีปัญหาในการกลืน ซึ่งปัจจุบันมีผลิตภัณฑ์ช่วยกลืน

มากมายหลายรูปแบบ เช่น แบบผงสำหรับชง, ผลิตภัณฑ์พร้อมดื่ม, สารเพิ่มความหนืด, ผลิตภัณฑ์เจลชนิดขง, หรือแผ่นฟิล์มหุ้มเม็ดยา ซึ่งผลิตภัณฑ์เหล่านี้ อาจทำหน้าที่เสมือนน้ำลายเทียม (8)

2.3.1. สารเพิ่มความหนืด (Thickener)

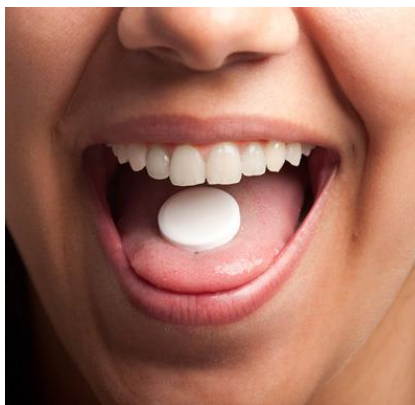
ช่วยลดการขาดน้ำ ลดการขาดสารอาหารได้ การใช้สารเพิ่มความหนืดซึ่งทำจากใยอาหาร ชนิดละลายน้ำได้ ไม่มีกลิ่น ไม่มีรส ไม่มีสี แต่จะไปทำให้น้ำหรือซุปรมีความหนืดมากขึ้น เกะเป็นเนื้อเดียวกันทำให้กลืนลงคอได้หมด ไม่เหลือค้างไว้จึงไม่สำคัญ เป็นการแก้ปัญหาการขาดน้ำได้อย่างมีประสิทธิภาพ ช่วยฟื้นฟูการกลืน และที่สำคัญเป็นการช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตแก่ผู้ป่วยที่มีปัญหาการกลืนให้มีความสุข สามารถอยู่ร่วมกับสังคมได้เหมือนปกติ (9)



รูปที่ 1 ผลิตภัณฑ์สารเพิ่มความหนืด

2.3.2. ยาเม็ดแตกตัวในช่องปาก (orally disintegrating tablets; ODT)

ยาเม็ดแตกตัวในช่องปาก (orally disintegrating tablets; ODT) นั้น จะแตกตัวทันทีเมื่อสัมผัสกับน้ำลาย โดยไม่จำเป็นต้องดื่มน้ำเพิ่ม เหมาะกับผู้ป่วยเด็กที่ไม่สามารถกลืนเม็ดยาได้และผู้ป่วยที่มีปัญหาการกลืน (10)



รูปที่ 2 ผลิตภัณฑ์ยาเม็ดแตกตัวในช่องปาก

2.3.3. แผ่นฟิล์มละลายในช่องปาก (Orodispersible films; ODF)

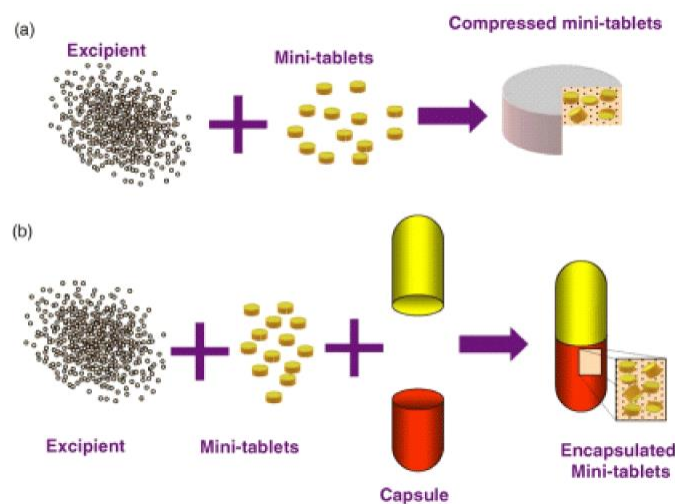
แผ่นฟิล์มละลายในช่องปาก (Orodispersible films; ODF) ออกแบบมาเพื่อใช้นำส่งยา ประกอบด้วยโพลิเมอร์ hydrophilic ที่ละลายอย่างรวดเร็วในช่องปาก สามารถวางแผ่นฟิล์มบนลิ้น เพื่อให้ดูดซึมผ่านทางเดินอาหาร วางใต้ลิ้นหรือตามแนวกระพุ้งแก้มเพื่อให้ได้วิธีดูดซึมที่แตกต่างออกไป (10)



รูปที่ 3 ผลิตภัณฑ์แผ่นฟิล์มละลายในช่องปาก

2.3.4. ยาเม็ดขนาดเล็ก (Oral Disintegrating Mini-tablets; ODM)

Oral Disintegrating Mini-tablets; ODMs ยาเม็ดขนาดเล็ก (mini-tablets) เป็นยาเม็ดที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางน้อยกว่า 5 มิลลิเมตร ส่วนใหญ่นิยมใช้บรรจุลงในแคปซูลหรือออกแบบให้เป็นรูปแบบยาหลายหน่วย (multiple-unit dosage form) (11)



รูปที่ 4 ยาเม็ดขนาดเล็ก

2.3.5. ยาเม็ดฟู่ (Effervescent)

เป็นยาที่ต้องละลายในน้ำ รोजनฟองฟู่หมดค่อยรับประทาน ยาเม็ดชนิดนี้เมื่อหย่อนลงในน้ำ จะเกิดฟองก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ขึ้นจากเม็ดยา ทำให้ยาเม็ดแตกตัวและละลายได้อย่างรวดเร็ว

การทำยาในรูปแบบเม็ดฟู เนื่องจากขนาดตัวยามีปริมาณมาก ทำให้มีขนาดใหญ่หากทำในรูปแบบยาเม็ดจะกลืนยาก เพราะฉะนั้นหากทำให้ยาอยู่ในรูปฟองฟูนั้นผู้ที่มีปัญหาในการกลืนก็จะสามารถบริโภคยาได้ (12)



รูปที่ 5 ยาเม็ดฟู

2.3.6. เจลลี่

เป็นเยลลี่สำหรับผู้สูงอายุ (aging) และผู้ที่มีปัญหาการกลืนลำบาก (dysphagia) สำลั้งง่าย มีเนื้อนุ่ม ลื่น กลืนง่าย (13)



รูปที่ 6 ผลิตภัณฑ์เจลลี่

2.4 เจล (gel)

เจล (gel) คือ ของผสมที่มีลักษณะกึ่งแข็งคล้ายวุ้น เป็นระบบคอลลอยด์ (colloid) ชนิดหนึ่งที่มีน้ำเป็นตัวกลาง เจลในอาหารส่วนใหญ่จะเป็นไฮโดรคอลลอยด์ (hydrocolloid) ซึ่งมีอนุภาคของแข็ง เป็นพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำ (hydrophilic polymer) ได้แก่ โพลีแซ็กคาไรด์ (polysaccharide), กัม (gum), โปรตีน (protein) อนุภาคเหล่านี้กระจายตัวในน้ำและรวมตัวกับน้ำได้ดี เมื่อให้ความร้อนแล้วทำให้เย็นตัวลงจะจับตัวกันเป็นตาข่าย 3 มิติ เป็นของกึ่งแข็ง โครงสร้างของเจล (gel structure) สามารถกักโมเลกุลของน้ำไว้ภายใน เจลจะมีลักษณะเป็นของกึ่งแข็ง เนื้อสัมผัสของเจลอาจเปราะ แข็ง หนืด หรือยืดหยุ่น ขึ้นอยู่กับขึ้นอยู่กับชนิดของอนุภาคของแข็งส่วนที่เป็นโครงสร้าง (14)

ผลิตภัณฑ์เจลช่วยกลืนถือเป็นสิ่งอำนวยความสะดวกในการบริหารยาของผู้ที่มีปัญหาในการกลืน เพื่อลดปัญหาเรื่องการสำลัก ในการผลิตเจลช่วยกลืนจะมีสารที่ทำให้เกิดเจลหลายชนิด เจลในอาหารสามารถแบ่งออกได้ตามแหล่งที่มาหรือกระบวนการที่ได้มา ดังนี้ (15)

1. Natural polymer เช่น acacia, chitosan, sodium alginate, pectin, tragacanth, gum, gelatin
2. Synthetic polymer เช่น cellulose (CMC, MC, HPMC, HEC, etc.), dextran, Eudragit® , PE, PEG, PVA, PVC, PVP, silicone, methyl methacrylate

2.4.1 ส่วนประกอบของสารก่อเจล

2.4.1.1. พอลิเมอร์

เป็นกลุ่มสารที่มีความสำคัญที่ใช้ในการเตรียมเภสัชภัณฑ์ประเภทต่างๆ ด้วยพอลิเมอร์มีคุณสมบัติที่หลากหลาย พอลิเมอร์จึงสามารถทำหน้าที่ต่างๆในเภสัชตำรับ เช่น สารช่วยเพิ่มความคงตัวของตำรับยาน้ำแขวนตะกอน สารก่อฟิล์มในยาเม็ดเคลือบ สารก่อเจล ดังนั้นการเข้าใจถึงพื้นฐานของคุณสมบัติของพอลิเมอร์และคุณลักษณะเฉพาะของพอลิเมอร์แต่ละชนิดจะสามารถทำให้เลือกประยุกต์ใช้พอลิเมอร์ได้อย่างเหมาะสม

ตารางที่ 1 พอลิเมอร์สำหรับก่อเจล

พอลิเมอร์ (Polymer)	คุณสมบัติของพอลิเมอร์
Natural Polymer	
Acacia (16)	-ละลายได้ทั้งในน้ำร้อนและน้ำเย็น -ไม่ละลายในสารละลายอินทรีย์ -ที่ pH 5-9 จะมีความหนืดสูงสุด -มีสมบัติลดแรงตึงผิว

ตารางที่ 1 พอลิเมอร์สำหรับก๊อเจล (ต่อ)

พอลิเมอร์ (Polymer)	คุณสมบัติของพอลิเมอร์
Natural Polymer	
Chitin/ Chitosan (15)	-ละลายดีในกรด -ใช้ในการควบคุมการปลดปล่อยยาได้ -สามารถใช้เตรียมเภสัชภัณฑ์รูปแบบต่างๆ เช่น ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม เจล ไมโครพาร์ทิเคิล และ ไลโปโซม
Alginate (16)	-รูปเกลียวจะละลายน้ำได้ดี
Pectin (16)	-ละลายน้ำได้ -มี pH เป็นกรด -สารก๊อเจลสำหรับยาที่เป็นกรด -การมีกลีเซอรินอยู่ด้วยจะช่วยให้เก็บน้ำไว้ได้ดี
Tragacanth (16)	-ให้ความหนืดสูงสุดเมื่อละลายในน้ำเย็น -การละลายในน้ำร้อนจะทำให้ความหนืดลดลง
Xanthan Gum (16)	-ละลายได้ในน้ำ -คงสภาพได้ดีใน pH ต่ำ
Gelatin (17)	-มีลักษณะใส เหนียวนุ่ม ยืดหยุ่น -มีสมบัติในการเปลี่ยนกลับได้ขึ้นอยู่กับอุณหภูมิ โดยเจลาตินมีการหลอมเหลวที่อุณหภูมิสูงและเกิดเป็นเจลเมื่อเย็นลง
Synthetic polymer	
Hydroxyethyl cellulose (HEC) (15)	-มีคุณสมบัติดูดน้ำ -ละลายน้ำได้ มีคุณสมบัติเป็นสารก๊อเจล

ตารางที่ 1 พอลิเมอร์สำหรับก๊อเจล (ต่อ)

พอลิเมอร์ (Polymer)	คุณสมบัติของพอลิเมอร์
Synthetic polymer	
Eudragit® (15) (Polymethacrylates copolymer) Eudragit RS 100, RL 100, NE, RS 30 D, S100)	-มีความใส ยืดหยุ่น -ยึดเกาะกับผิวได้ดี
Carboxymethyl cellulose (15)	-สามารถละลายน้ำได้ดี -ชะลอการปลดปล่อยของยาได้ -ใช้เป็นสารเพิ่มความหนืด
Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC, Hypromellose) (15)	-สีอ่อน -เป็นสารยึดเกาะ -มีความหนืดสูง -ใช้ในการชะลอการปลดปล่อยยา
Methyl cellulose (MC) (15)	-ละลายได้ในน้ำเย็น -ไม่ละลายในน้ำร้อน -ก๊อเจลลักษณะใส
Polyethylene glycol (PEG) (15)	-ไม่ซึมผ่านผิวหนังแม้จะละลายในน้ำและล้างออกได้ง่าย ด้วยคุณสมบัติเหล่านี้ PEG จึงถูกนำมาใช้เป็น ointment base
Polyvinyl alcohol (PVA) (15)	-ละลายน้ำได้ดี มีคุณสมบัติการเกาะติด -เป็นสารก่ออิมัลชันและสารก่อฟิล์มที่ดี -มีความยืดหยุ่นสูง
Polyvinylpyrrolidone (PVP) (15)	-ละลายน้ำได้ดี -มีความสามารถในการดูดซับน้ำ -เป็นสารช่วยเปียก

2.4.1.2. ตัวทำละลาย

ตัวทำละลายเป็นส่วนประกอบที่สำคัญในการก่อเจล ตัวทำละลายที่ใช้ในการก่อเจลจะช่วยให้การละลายพอลิเมอร์ ซึ่งพอลิเมอร์ที่สามารถก่อเจลได้ส่วนใหญ่จะละลายได้ดีในน้ำ หรือไม่ก็สามารถละลายได้ในกรด ซึ่งกรดที่ใช้ในการละลายพอลิเมอร์เพื่อรับประทานส่วนใหญ่ที่ใช้ในทางเภสัชกรรมคือกรดอะซิติก (15)

2.4.1.3. สารช่วยไหล

เป็นสารที่ช่วยเพิ่มการไหลของยา โดยจะช่วยลดแรงเสียดทานและต่อต้านการเกิดกระแสไฟฟ้าสถิตขึ้น มักใช้ในการเตรียมตำรับยาเม็ดตอกเนื่องจากจะไปช่วยลดแรงเสียดสีของผงยากับหลุมของเครื่องตอก (18)

2.4.2 การประเมินตำรับเจล

2.4.2.1. การก่อเจล

การก่อเจลจะดูจากความเป็นเนื้อเดียวกันของเจลที่ก่อตัวขึ้น โดยจะสังเกตว่าพอลิเมอร์ก่อเจลสามารถละลายในตัวทำละลายหมดหรือไม่ตามอัตราส่วนที่ตั้งไว้ รวมถึงมีการประเมินลักษณะทางกายภาพของผลิตภัณฑ์เจลว่ามีความใส, ความเหนียว, ผิวสัมผัสเหมาะแก่การรับประทานหรือไม่

2.4.2.2. การไหล

ตำรับเจลควรควรมีการไหลที่เหมาะสมแก่การรับประทานด้วย โดยจะมีการประเมินจาก

2.4.2.2.1 ไหลบนภาด

เป็นการทดสอบเพื่อหาอัตราการไหลของเจลช่วยกลืนแต่ละตำรับ

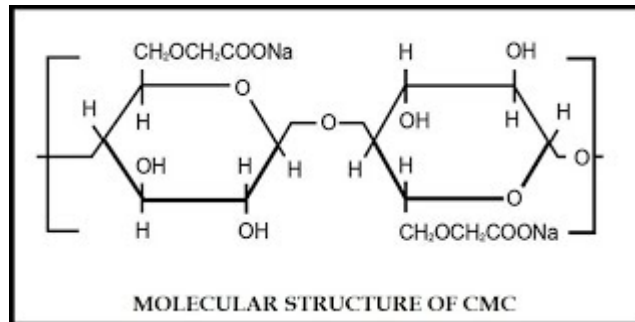
2.4.2.2.2 ไหลผ่านสายยาง

เพื่อทดสอบการกลืนเจลโดยการจำลองสภาพหลอดอาหารของมนุษย์

2.5 คาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส (Carboxymethyl cellulose)

คาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส (carboxymethyl cellulose, CMC) หรือโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส (sodium carboxymethylcellulose) เป็นไฮโดรคอลลอยด์ (hydrocolloid) คือพอลิเมอร์ชนิดชอบน้ำ (hydrophilic) ที่เป็คาร์โบไฮเดรตซึ่งเป็นอนุพันธ์ของเซลลูโลสที่มีหมู่ Carboxymethyl ($-\text{CH}_2\text{-COOH}$) ติดกับหมู่ hydroxyl ($-\text{OH}$) ของ glucopyranose monomers ซึ่งเป็นโครงสร้างหลักของพอลิเมอร์ไฮโดรคอลลอยด์ชนิดนี้ เป็นไฮโดรคอลลอยด์ที่ดัดแปรจากสารที่ได้จากธรรมชาติ (modified natural

hydrocolloids) เกิดจากการแปรหรือปรับปรุงคุณสมบัติของเซลลูโลสซึ่งเป็นส่วนประกอบของผนังเซลล์พืช ให้เกิดการแทนที่โครงสร้างเดิม ด้วยหมู่เมธิลและหมู่คาร์บอกซิเมทิล ซึ่งมีโครงสร้างโมเลกุล ดังรูปที่ 7 (19)



รูปที่ 7 โครงสร้างของคาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลส

โดยนิยมเตรียมในรูปแบบของเกลือโซเดียมหรือแคลเซียม เป็นพอลิเมอร์ที่สามารถละลายได้ดีในน้ำ และสามารถเกิดเจลได้ ทำให้มีการประยุกต์ใช้คาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลสเป็นสารช่วยแตกตัว หรือถ้าใช้ในปริมาณมากจะเป็นสารก่อเจลจึงช่วยชะลอการปลดปล่อยของยาได้ นอกจากนี้คาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลสยังเป็นสารเพิ่มความหนืดจึงสามารถนำมาเป็นสารเพิ่มความคงตัวของยาแขวนตะกอน หรือใช้เป็นส่วนประกอบของเจล คาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลสมีหลายชนิดดังนั้นการนำมาใช้ควรศึกษาคุณสมบัติเฉพาะตัวของแต่ละชนิดก่อน (15)

คาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลสนิยมใช้มากในการเตรียมเภสัชภัณฑ์รูปแบบรับประทานหรือยาใช้ภายนอก โดยอาศัยคุณสมบัติในการเพิ่มความหนืด เนื่องจากสารแขวนตะกอนที่มีความข้นหนืดที่พอเหมาะจะสามารถป้องกันการเกาะตัวของผงยา นอกจากนี้คาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลสยังถูกใช้เป็นสารยึดเกาะและสารช่วยแตกตัว ในยาเม็ด คาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลสมีคุณสมบัติดูดซับของเหลวจึงถูกประยุกต์ใช้ในพลาสติกปิดแผลเพื่อใช้ดูดซับของเหลวที่เกิดจากการอักเสบ นอกจากนี้ในงานวิจัยยังใช้คาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลสในการเคลือบแคปซูล ขนาดไมโครเมตรและใช้ในการนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่อีกด้วย (15)

2.6 Chitosan (20)

2.6.1 คุณสมบัติในการก่อเจลของไคโตซาน

เนื่องด้วยคุณสมบัติของไคโตซานสามารถก่อเจลได้เมื่อละลายในกรด จึงมีการนำไคโตซานมาใช้ประโยชน์ในทางการแพทย์ ซึ่งไคโตซานเป็นสารที่มีคุณสมบัติที่ดี สามารถเตรียมได้ในรูปแบบเม็ดเจล, แผ่นฟิล์มพองน้ำ, เพลเลต, แคปซูล และยาเม็ด

2.6.2 ผลของไคโตซานที่มีต่อร่างกาย

ไคโตซานมีขนาดโมเลกุลที่ใหญ่มากทำให้ไม่ถูกดูดซึมแต่จะถูกขับถ่ายออกมาก นอกจากการจับไขมันแล้ว ไคโตซานยังมีคุณสมบัติที่ช่วยจับพวกโลหะหนัก ซึ่งมาจากฝุ่นไอเสียรถยนต์ ยาฆ่าแมลง

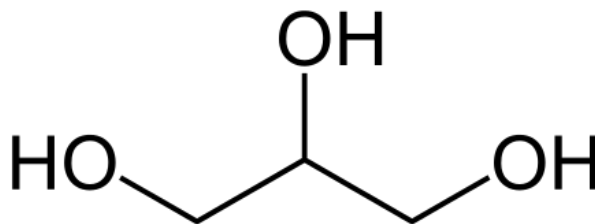
และสืผลสมอาหารได้เป็นอย่างดี วงการเภสัชกรรมจึงได้ใช้คุณสมบัติในการดักจับไขมันในทางเดินอาหารของโคโคซาน มาใช้ในการรับประทานเพื่อลดน้ำหนัก คอเลสเตอรอล และไตรกรีเซอร์ไรด์อย่างได้ผล ไขมันที่จับตัวกับโคโคซานจะไม่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิต แต่จะถูกขับถ่ายออกมาพร้อมอุจจาระ ซึ่งหมายความว่าไขมันในอาหารเมื่อที่เรารับประทานเข้าไปจะถูกดักจับเสียก่อน โดยไม่มีการดูดซึมเข้าร่างกายทำให้ร่างกายได้รับไขมันจากอาหารน้อยลง โคโคซานช่วยดักจับไขมันและช่วยลดน้ำหนัก โคโคซานไม่ถูกย่อยเช่นเดียวกับเส้นใยทั้งหลายจึงไม่ให้แคลอรี แต่ที่ต่างจากเส้นใยจากพืชทั่วไปคือ โคโคซานสามารถดักจับไขมันได้สูงประมาณ 8 – 10 เท่าของน้ำหนักตัวมันเอง กลายเป็นเหมือนก้อนวุ้นไขมันในทางเดินอาหารและถูกขับถ่ายออกในที่สุด

2.7 กลีเซอริน (Glycerine) (21) (22)

กลีเซอรินมีชื่อเรียกอื่น เช่น Glycerin, Glycerol, 1,2,3-propanetriol Trihydroxypropane มีสูตรโครงสร้างทางเคมีคือ $C_3H_8O_3$ และมีโครงสร้างดังรูปที่ 8 มีลักษณะเป็นของเหลวที่ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น มีความหนืด และมีรสหวาน โดยปกติมาจากน้ำมันของพืช ซึ่งโดยทั่วไปคือ น้ำมันมะพร้าว และน้ำมันปาล์ม กลีเซอรินสามารถละลายได้ดีในแอลกอฮอล์และน้ำแต่ไม่ละลายในไขมัน เนื่องจากกลีเซอรินมีคุณสมบัติทางเคมีที่หลากหลายจึงสามารถนำไปใช้เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์สารเคมีอื่น ๆ ได้

ด้วยคุณสมบัติที่สามารถละลายในแอลกอฮอล์และน้ำได้นี้จึงสามารถนำไปใช้ประโยชน์อย่างกว้างขวาง ซึ่งกลีเซอรินบริสุทธิ์สามารถนำไปประยุกต์ใช้ได้หลายรูปแบบ เช่น ใช้เป็นส่วนผสมหรือเป็นตัวช่วยในกระบวนการผลิตเครื่องสำอาง ผลิตภัณฑ์ในห้องน้ำและสุขอนามัยส่วนบุคคล อาหาร ยาสีฟัน ยาสระผม และนิยมใช้มากในอุตสาหกรรมสบู่ เพราะกลีเซอรินเป็นส่วนช่วยหล่อลื่นเหมือนมอยซ์เจอร์ไรเซอร์ เพื่อปกป้องผิวไม่ให้แห้งและดูดซับความชื้นเมื่อสัมผัสกับอากาศ ซึ่งจะทำให้รู้สึกผิวมีความชุ่มชื้น อ่อนโยนต่อผิว ขจัดความสกปรกที่ฝังแน่น ไม่ทำให้อุดตันรูขุมขน รวมทั้งปลอดภัยต่อผิวหนัง

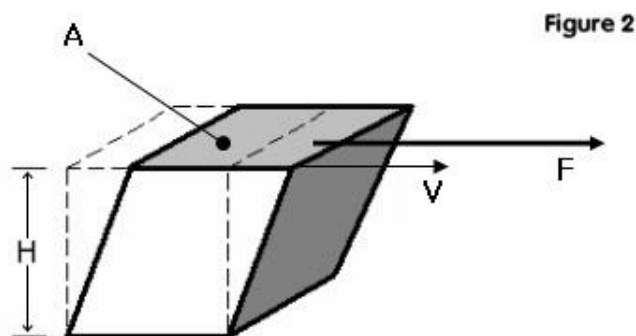
การที่กลีเซอรินเป็นสารที่ไม่มีพิษในทุก ๆ รูปแบบของการประยุกต์ใช้ ไม่ว่าจะใช้เป็นสารตั้งต้นหรือสารเติมแต่ง ทำให้กลีเซอรินได้รับความสนใจและนำไปใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ด้วยการทำยาเหน็บทวารใช้เป็นยาระบาย และยังสามารถใช้เป็นยาเฉพาะที่สำหรับปัญหาทางผิวหนังหลายชนิด รวมถึงโรงผิวหนัง ผื่น แผลไฟลวก แผลกดทับ และบาดแผลจากของมีคม กลีเซอรินถูกใช้เพื่อรักษาโรคเหงือกได้ด้วย เนื่องจากกลีเซอรินสามารถฆ่าเชื้อแบคทีเรียที่เกี่ยวข้องได้ ช่วยบรรเทาผิวเบิร์นจากการฟอกไต หรือการให้คีโมของผู้ป่วยมะเร็ง เพราะผิวจะแห้งมาก ๆ กลีเซอรินจึงช่วยบรรเทาผิวเบิร์นหรือผิวแห้งมากได้เป็นอย่างดี



รูปที่ 8 โครงสร้างของกลีเซอริน

2.8 การวัดการไหลและความหนืด

ความหนืด (Viscosity) เป็นตัวแปรสำคัญในการกลืน กล่าวคือหากอาหารที่มีความหนืดสูง ในขณะที่กลืนพบว่าต้องใช้แรงในการกลืนสูงตามไปด้วย ซึ่งไม่เหมาะกับผู้ที่มีการกลืนลำบาก ดังนั้นความหนืดจึงถือเป็นตัวแปรหลักในการพัฒนาผลิตภัณฑ์สำหรับช่วยกลืน ริโโอลยี (Rheology) มาจากภาษากรีก ซึ่งคำว่าริโอ (Rheo) แปลว่าการไหล ริโโอลยีจึงเป็นการศึกษาเกี่ยวกับการไหลหรือการเปลี่ยนรูปของวัตถุภายใต้แรงที่ถูกกระทำ โดยเมื่อมีแรงมากระทำต่อวัตถุแล้วทำให้วัตถุเกิดการเปลี่ยนรูป แสดงว่าเกิดความเครียด (Strain) ขึ้น และหากมีความเร็วเข้ามาเกี่ยวข้องในการเปลี่ยนรูปจะเรียกว่าอัตราความเครียด เมื่อมีแรงกระทำต่อหนึ่งหน่วยพื้นที่ เรียกว่าความเค้น (Stress) ความเครียดทั่วไปมักเกิดจาก 2 ระบบ คือ การเฉือน (Shear) และการยืด (Elongation) โดยจะแสดงตัวอย่างในรูปที่ 9 (23) (24)



รูปที่ 9 แสดงรูปวัตถุเมื่อมีแรงกระทำต่อหนึ่งหน่วยพื้นที่

2.8.1 Newtonian Fluid

เป็นลักษณะการไหลของของไหลที่แปรไปตามการสั่นนิฐานของนิวตัน คือ ที่อุณหภูมิหนึ่ง ๆ ของไหลจะมีค่าความหนืดเป็นค่าคงที่ ไม่เปลี่ยนแปลงขึ้นกับอัตราเฉือนหรือความเร็วในการกวน ไม่ว่าจะกวนเร็วหรือกวนช้า ตัวอย่างเช่น น้ำ น้ำมัน น้ำเชื่อม น้ำผลไม้ น้ำผึ้ง นม กาแฟ กลีเซอริน แอลกอฮอล์ เป็นต้น

2.8.2 Non Newtonian Fluid

เป็นลักษณะการไหลของของไหลที่ไม่แปรไปตามการสั่นนิฐานของนิวตันคือ ที่อุณหภูมิหนึ่ง ๆ ของไหลมีค่าความหนืดเป็นค่าไม่คงที่ การเปลี่ยนแปลงขึ้นอยู่กับอัตราเฉือนหรือความเร็วในการกวน ลักษณะการไหลแบบนี้แบ่งเป็น 4 แบบ

2.8.2.1 Pseudoplastic

ของไหลที่มีค่าความหนืดลดลงเมื่อเพิ่มอัตราเฉือน หรือยิ่งกวนเร็วยิ่งไหลง่าย พฤติกรรมแบบนี้แสดงสมบัติเป็น “shear thinning” ตัวอย่างเช่น น้ำผลไม้เข้มข้น กาวน้ำใส

สารช่วยแขวนตะกอน สารละลายพอลิเมอร์ที่ได้จากธรรมชาติ สารละลายพอลิเมอร์สังเคราะห์ เป็นต้น

2.8.2.2 Dilatant

ของไหลที่มีค่าความหนืดเพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มอัตราเฉือน หรือยิ่งกวนเร็วยิ่งหนืด พฤติกรรมแบบนี้แสดงสมบัติเป็น “shear thickening” ตัวอย่างเช่น น้ำดินขี้้น น้ำแป้ง เป็นต้น

2.8.2.3 Bingham Plastic

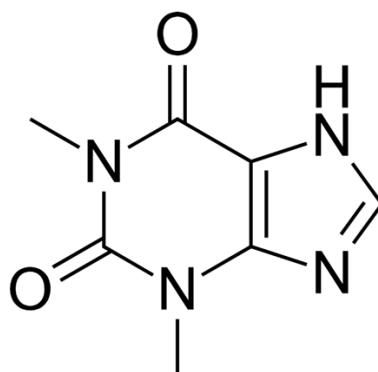
ของไหลที่เมื่อมีแรงกระทำสูงพอจึงจะเกิดลักษณะการไหลแบบ Newtonian Fluid ตัวอย่างเช่น ยาสีฟัน นมช็อกโกแลต เป็นต้น

2.8.2.4 Plastic

ของไหลที่เมื่อมีแรงกระทำสูงพอเพื่อเอาชนะค่าความเค้น ณ จุดคราก (yield stress) ถึงจะเริ่มไหลได้ และจะไหลแบบ Pseudoplastic หรือตามโมเดลของ Herschel-Buckley ตัวอย่างเช่น ซอสมะเขือเทศ สี ดินเหนียว มายองเนส ยาน้ำแขวนตะกอน เป็นต้น

2.9 ทีโอฟีลีน (Theophylline)

ทีโอฟีลีน (Theophylline) เป็นสารที่ได้จากการสกัดจากกลุ่มอัลคาลอยด์ มีกลไกในการยับยั้งเอนไซม์ Phosphodiesterase 4 (PDE) อย่างไม่จำเพาะ มีฤทธิ์ในการคลายกล้ามเนื้อเรียบที่ทางเดินหายใจ จึงทำให้มีข้อบ่งใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีโรคหอบหืด (Anti-asthmatic) ซึ่งการยับยั้งเอนไซม์ PDE นั้นมีฤทธิ์ในการขับปัสสาวะ, กระตุ้นหัวใจ, คล้ามกล้ามเนื้อเรียบ (26) จากส่วนที่เป็นหมู่ methyl 2 หมู่ที่ตำแหน่ง 1 และ 3 ของโครงสร้าง ดังรูปที่ 10 ทำให้นี้มีกลไกในการออกฤทธิ์ผ่านการยับยั้งเอนไซม์ phosphodiesterase, ยับยั้งการผลิต prostaglandin, รบกวนการขับของแคลเซียม (27)



รูปที่ 10 แสดงโครงสร้างของยาทีโอฟีลีน

Class	Features	Examples
I	High permeability. High solubility	Paracetamol, metoprolol, theophylline
II	High permeability. Low solubility	Atovaquone, carbamazepine, danazol, glibenclamide, griseofulvin, ketoconazole, troglitazone
III	Low permeability. High solubility	Acyclovir, atenolol, cimetidine, ranitidine
IV	Low permeability. Low solubility	Chlorothiazide, furosemide

รูปที่ 11 แสดงถึงชีวสมมูลของยาโดยแบ่งตาม

Biopharmaceuticals Classification System (BCS)

จากรูปที่ 11 แสดงถึงชีวสมมูลของยาโดยแบ่งตาม Biopharmaceuticals Classification System (BCS) จะพบว่ายาทีโอฟิลีนจัดอยู่ใน BCS class I แสดงถึงการที่ยามีความสามารถในการละลายและการซึมผ่านสูงกล่าวคือ ผลที่ได้จากการทดสอบการละลาย (dissolution test) ในหลอดทดลอง สามารถนำมาเทียบเท่าเป็นค่าชีวสมมูลในการละลายยาในร่างกายได้เลย ทีโอฟิลีนมีลักษณะเป็นผงสีขาวไม่มีกลิ่น มีความสามารถในการละลายน้ำได้เล็กน้อย สามารถละลายในน้ำร้อนได้แต่จะละลายได้ดีในสารละลายแอมโมเนีย (26) (28)

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 อุปกรณ์และสารเคมี

3.1.1 สารเคมี

- 1) คาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส (Carboxymethyl cellulose)
- 2) ไคโตซาน 30-80 kDa (Chitosan spec L112, Lot No. L112-200330/01, BIO21)
- 3) ไคโตซาน 80-120 kDa (Chitosan spec L112, Lot No. L112-200330/01, BIO21)
- 4) กรดอะซิติก (Acetic acid glacial, Lot No. 1666615)
- 5) กลีเซอริน (Glycerine)
- 6) ซูคราโลส (Sucralose)
- 7) สารแต่งกลิ่นส้ม (Orange oil)
- 8) เมทิลพาราเบน (Methyl paraben)
- 9) ตำรับอ้างอิง (Swallowing Aid Jelly, Ryukakusan Co., Ltd.)

3.1.2 อุปกรณ์และเครื่องมือ

- 1) เครื่องชั่งน้ำหนักทศนิยม 4 ตำแหน่ง (Analytical Balances, MS603S/01, METTLER-TOLEDO, Switzerland)
- 2) เครื่องกวนสารละลาย (Magnetic stirrer, UC152D, BioCote®, bUK)
- 3) เครื่องวัดความเป็นกรด – ด่าง (pH meter)
- 4) เครื่องรีโอมิเตอร์ (KINEXUS Lab+, Model : MS603s/01, METTLER-TOLEDO, Switzerland)
- 5) เครื่องทดสอบการละลายยา (Dissolution tester, DT 72x, ERWEKA, Germany)
- 6) เครื่องวัดการดูดกลืนแสง (UV-Vis spectrophotometer, 2J1-0004, Hitachi, Japan)

3.2 วิธีการทดลอง

3.2.1 การพัฒนาตำรับเจลช่วยกลืนจากพอลิเมอร์

3.2.1.1 การเตรียมเจลจากพอลิเมอร์

3.2.1.1.1 การเตรียมเจลจากคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส

นำผงคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสมาละลายกับน้ำ ให้มีความเข้มข้นต่าง ๆ ดังนี้ 1, 2, 3, 4, และ 5% w/w ปั่นกวนด้วยเครื่อง Magnetic stirrer จนคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสพองตัวสมบูรณ์ แล้วนำไปวัดค่าความหนืดและค่าความเป็นกรด – ต่างของสาร

3.2.1.1.2 การเตรียมเจลจากไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 30 – 80 kDa

นำผงไคโตซานมาละลายกับกรดอะซิติกความเข้มข้น 1% ให้มีความเข้มข้นต่าง ๆ ดังนี้ 3, 4, 5, 6, และ 7% w/w ปั่นกวนด้วยเครื่อง Magnetic stirrer จนไคโตซานพองตัวสมบูรณ์ แล้วนำไปวัดค่าความหนืดและค่าความเป็นกรด – ต่างของสาร

3.2.1.1.3 การเตรียมเจลจากไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 80 – 120 kDa

นำผงไคโตซานมาละลายกับกรดอะซิติกความเข้มข้น 1.2% ให้มีความเข้มข้นต่าง ๆ ดังนี้ 6, 6.25, และ 7% w/w ปั่นกวนด้วยเครื่อง Magnetic stirrer จนไคโตซานพองตัวสมบูรณ์ แล้วนำไปวัดค่าความหนืดด้วยเครื่องรีโอมิเตอร์ และค่าความเป็นกรด – ต่างของสาร

3.2.1.2 การหาปริมาณที่เหมาะสมของสารช่วยไหลในตำรับ

เลือกความเข้มข้นที่เหมาะสมของพอลิเมอร์ที่ได้จากข้อ 3.2.1.1 มาเติมสารช่วยไหล ซึ่งในการทดลองนี้จะใช้กลีเซอรินเป็นสารช่วยไหลที่ความเข้มข้น 1, 2, 3, 4, 5, 6, และ 7% w/w จากนั้นปั่นกวนให้เข้ากันด้วยเครื่อง Magnetic stirrer จนสารเป็นเนื้อเดียวกัน แล้วนำไปทดสอบค่าความหนืดด้วยเครื่องรีโอมิเตอร์, ประเมินสมบัติการช่วยไหลบนภาคอะลูมิเนียม และประสิทธิภาพการช่วยไหลในสายยาง จากนั้นเลือกเจลที่มีความเข้มข้นเหมาะสมของพอลิเมอร์และสารช่วยไหล มาทดสอบผลของเจลช่วยกลืนต่อการปลดปล่อยตัวยา

3.2.1.3 การปรับแต่งตำรับ

เลือกสูตรตำรับที่เหมาะสมเพื่อนำมาแต่งกลิ่นและรส เติมสารให้ความหวานและสารกันเสีย

3.2.2 การประเมินตำรับ

3.2.2.1 การประเมินสมบัติการไหล

การไหล (Rheology) เป็นศาสตร์ที่ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างแรงและการเสียรูปของวัตถุในช่วงเวลาที่สนใจ โดยที่แรงนั้นจะทำให้วัตถุเกิดการเสียรูปอย่างถาวรและเกิดเป็นการไหลของสารในที่สุด ซึ่งการทดสอบการไหลจะวัดได้จาก การไหลแบบเฉือน (Shear flow) การเกิดการเปลี่ยนรูป (Strain) และแรงการทำต่อหน่วยพื้นที่หรือความเค้น (Stress)

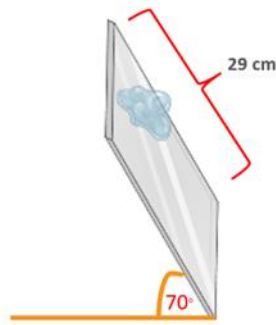
ทดสอบการไหลและความหนืดของตำรับด้วยเครื่องมือรีโอมิเตอร์ (KINEXUS Lab รุ่น Mettler Toledo, Model : MS603S/01) ซึ่งหัววัดที่ใช้ในการวัดค่าความหนืดเป็นรูปแบบ cone and plate แล้ววัดโดยใช้โปรแกรม rSpace กำหนดอุณหภูมิของเครื่องมือไว้ที่ 25 องศาเซลเซียส และกำหนดให้ค่า shear rate อยู่ในช่วง 0.1 – 100 Pa.s โดยจะมีการทดสอบสมบัติการไหลและความหนืดของตำรับ 2 รูปแบบ ได้แก่ ตำรับที่ทำการทดลอง และตำรับอ้างอิงที่มีจำหน่ายในท้องตลาด ซึ่งแต่ละตำรับจะทำการวัดค่าซ้ำทั้งหมด 3 ครั้ง แล้วนำค่าความหนืดที่ได้มาหาค่าเฉลี่ย จากนั้นเลือกตำรับที่มีค่าความหนืดเหมาะสมที่สุด โดยจะเลือกที่ค่า shear rate เท่ากับ 1 s^{-1} และเปรียบเทียบผลของแต่ละตำรับ

3.2.2.2 การวัดค่าความเป็นกรด – ด่างของสาร

ทดสอบค่าความเป็นกรด – ด่าง ด้วยเครื่องวัดความเป็นกรด – ด่าง (pH meter) โดยนำเจลแต่ละตำรับมาเจือจางด้วยน้ำปริมาตร 3 – 5 มิลลิลิตร จากนั้นนำปลายอิเล็กโทรดไปจุ่มลงในเจลเพื่อวัดค่าความเป็นกรด – ด่าง ทำการวัดค่าซ้ำทั้งหมด 3 ครั้ง แล้วนำค่าความเป็นกรด – ด่าง ที่ได้มาหาค่าเฉลี่ย

3.2.2.3 การประเมินสมบัติการช่วยไหลของเจลบนผิวดอะลูมิเนียม

เตรียมผิวดอะลูมิเนียมขนาดกว้าง 20 เซนติเมตร ยาว 29 เซนติเมตร เพื่อทดสอบประสิทธิภาพการช่วยไหลของเจล นำเจลของตำรับที่เตรียมได้และตำรับอ้างอิงมาทดสอบ โดยนำเจลปริมาตร 7.5 มิลลิลิตร วางกองบนแผ่นอะลูมิเนียม จากนั้นยกแผ่นอะลูมิเนียมให้มีมุมลาดเอียง 70 องศา แล้วบันทึกเวลาการไหลของเจลตั้งแต่เริ่มยกแผ่นอะลูมิเนียมขึ้นและหยุดเวลาเมื่อเจลถึงปลายของแผ่นอะลูมิเนียม หรือเมื่อเวลาผ่านไป 5 นาที สังเกตลักษณะการไหลของเจลบนแผ่นอะลูมิเนียม แล้วนำค่าที่ได้มาหาอัตราเร็วเฉลี่ยของการไหล



รูปที่ 12 แสดงวิธีการประเมินสมบัติการช่วยไหลของเจลบนภาตะลุมิเนียม

3.2.2.4 การประเมินประสิทธิภาพการช่วยไหลของเม็ดยาในสายยาง

ใช้สายยางใสขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 2 เซนติเมตร ความยาว 30 เซนติเมตร จำลองหลอดอาหารเพื่อทดสอบประสิทธิภาพการช่วยไหลของเจลช่วยกลืน โดยจะนำเจลของตำรับที่เตรียมได้และตำรับอ้างอิงมาทดสอบ โดยใช้เจลปริมาตร 7.5 มิลลิลิตร มาหุ้มยาเม็ดแป้ง (placebo) จากนั้นนำใส่ในท่อที่เตรียมไว้ แล้วบันทึกเวลาตั้งแต่เริ่มปล่อยเจลและหยุดเวลาเมื่อเจลถึงปลายอีกด้านของสายยาง หรือเมื่อเวลาผ่านไป 5 นาที สังเกตลักษณะการไหลของเจลในสายยาง ทำการวัดค่าซ้ำทั้งหมด 3 ครั้ง แล้วนำค่าที่ได้มาหาอัตราเร็วเฉลี่ยของการไหล



รูปที่ 13 แสดงวิธีการประเมินประสิทธิภาพการช่วยไหลของเม็ดยาในสายยาง

3.2.2.3 การศึกษาผลของเจลช่วยกลืนต่อการปลดปล่อยตัวยา

ทดสอบการปลดปล่อยตัวยาด้วยเครื่อง Dissolution tester (DT 72x, ERWEKA, Germany) ในการทดสอบจะใช้ยา Theophylline (Asmasolon®) ขนาด 125 มิลลิกรัม เป็นยาต้นแบบในการทดลอง เนื่องจากเป็นยาสำหรับรักษาโรคหอบหืดที่ต้องรับประทานต่อเนื่อง โดยมีประเมิน 3 รูปแบบ คือ 1) เม็ดยาเปล่า 2) เม็ดยาที่หุ้มด้วยเจลช่วยกลืนที่พัฒนาขึ้นจากพอลิเมอร์แต่ละชนิดปริมาตร 7.5 มิลลิลิตร และ 3) เม็ดยาที่หุ้มด้วยเจลจากตำรับอ้างอิง ปริมาตร 7.5 มิลลิลิตร ซึ่งแต่ละรูปแบบจะใช้เม็ดยาทั้งสิ้น 6 เม็ด และใช้

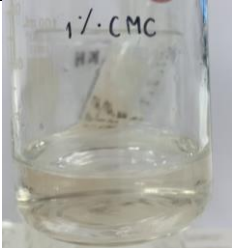
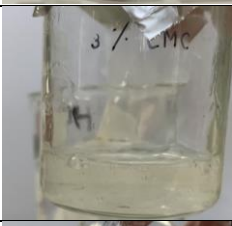
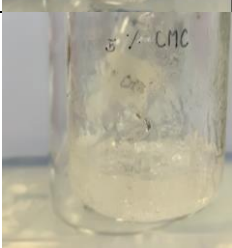
Apparatus 2 (Paddle Apparatus) ที่ความเร็วรอบการหมุน 50 รอบต่อนาที ตัวกลางคือน้ำกลั่นปริมาตร 900 มิลลิลิตร ควบคุมอุณหภูมิของตัวกลางขณะทำการทดลองที่ 37 ± 0.5 องศาเซลเซียส จากนั้นสูบล้างอย่างครั่งละ 15 มิลลิลิตร ที่เวลาต่าง ๆ ได้แก่ 10, 30, 45, 60 และ 120 นาที แล้วนำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่อง UV-VIS Spectrophotometer (2J1-0004, Hitachi, Japan) ที่ความยาวคลื่น 272 nm นำค่าการดูดกลืนแสงที่ได้มาคำนวณหาปริมาณตัวยาคที่ปลดปล่อยออกมาโดยแทนค่าในสมการที่ได้จากกราฟมาตรฐาน จากนั้นนำค่าที่ได้มาคำนวณค่าทางสถิติด้วยโปรแกรม SPSS

บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 การหาความเข้มข้นที่เหมาะสมของพอลิเมอร์

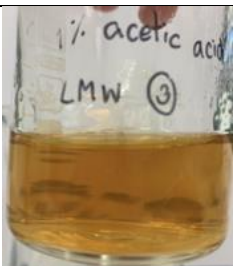
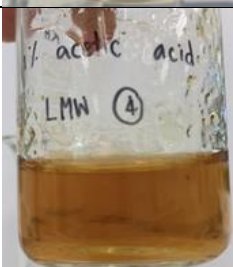
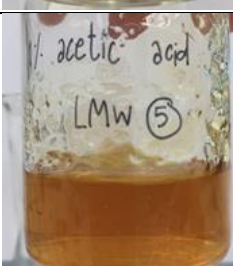
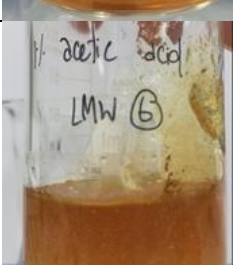
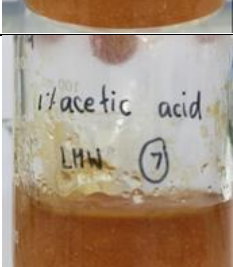
ตารางที่ 2 ลักษณะของเจลที่เตรียมจากคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสที่ความเข้มข้นต่าง ๆ

Conc. of CMC (% w/w)	ลักษณะเจลที่เตรียมได้	ค่าความหนืดเมื่อสังเกตด้วยตาเปล่า
1.0		+
2.0		++
3.0		++
4.0		++
5.0		+++

หมายเหตุ : + สารละลายเหลว, ++ สารละลายหนืดเล็กน้อย, +++ สารละลายหนืดมาก

จากผลการทดลองพบว่าเมื่อเพิ่มเปอร์เซ็นต์ความเข้มข้นของคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส ลักษณะเจลที่ได้จะมีความข้นหนืดเพิ่มขึ้นเช่นเดียวกัน

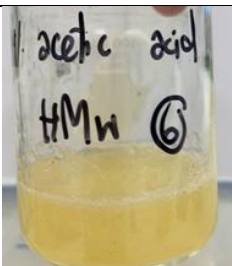
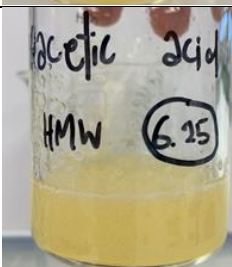
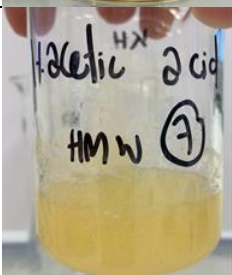
ตารางที่ 3 ลักษณะของเจลที่เตรียมจากโคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 30 – 80 kDa ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ

Conc. of LMW (% w/w)	ลักษณะเจลที่เตรียมได้	ค่าความหนืดเมื่อสังเกตด้วยตาเปล่า
3.0		+
4.0		+
5.0		++
6.0		+++
7.0		+++

หมายเหตุ : + สารละลายเหลว, ++ สารละลายหนืดเล็กน้อย, +++ สารละลายหนืดมาก

จากผลการทดลองพบว่าเมื่อเพิ่มเปอร์เซ็นต์ความเข้มข้นของโคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 30 – 80 kDa ลักษณะเจลที่ได้จะมีความข้นหนืดเพิ่มขึ้นเช่นเดียวกัน

ตารางที่ 4 ลักษณะของเจลที่เตรียมจากโคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 80 – 120 kDa ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ

Conc. of HMW (% w/w)	ลักษณะเจลที่เตรียมได้	ค่าความหนืดเมื่อสังเกตด้วยตาเปล่า
6.0		+
6.25		++
7.0		+++

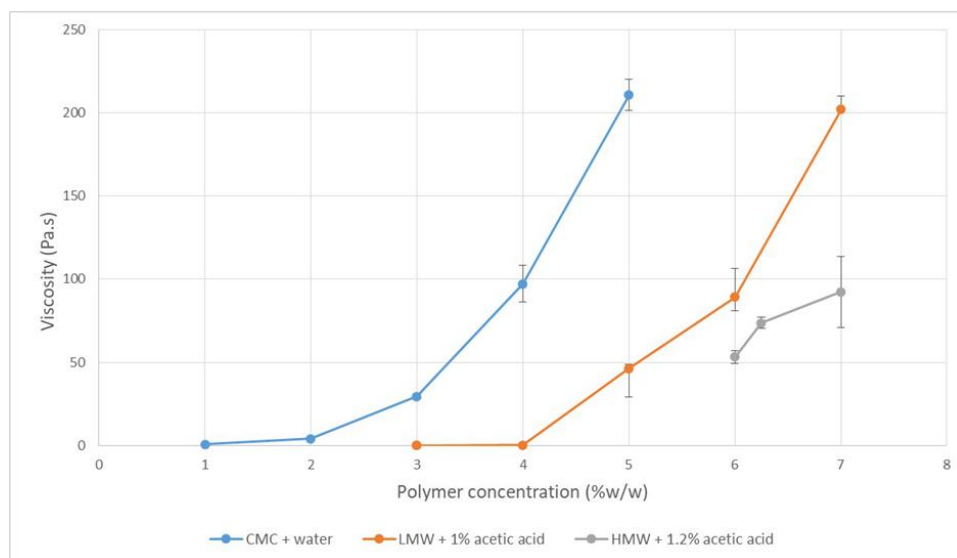
หมายเหตุ : + สารละลายเหลว, ++ สารละลายหนืดเล็กน้อย, +++ สารละลายหนืดมาก

จากผลการทดลองพบว่าเมื่อเพิ่มเปอร์เซ็นต์ความเข้มข้นของโคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 80 – 120 kDa ลักษณะเจลที่ได้จะมีความข้นหนืดเพิ่มขึ้นเช่นเดียวกัน

4.2 การประเมินสมบัติการไหล

ตารางที่ 5 แสดงค่าความหนืดที่ shear rate เท่ากับ 1 s^{-1} ของพอลิเมอร์แต่ละชนิดที่ความเข้มข้นต่าง ๆ

Conc. of Polymer (% w/w)	CMC		LMW Chitosan		HMW Chitosan	
	Viscosity (Pa.s)	S.D.	Viscosity (Pa.s)	S.D.	Viscosity (Pa.s)	S.D.
1	0.631	0.0252	-	-	-	-
2	3.890	0.3928	-	-	-	-
3	29.533	1.5901	0.011	0.0022	-	-
4	97.223	11.1110	0.050	0.0053	-	-
5	210.767	9.3511	46.300	2.3054	-	-
6	-	-	89.387	17.2248	53.193	3.6653
6.25	-	-	-	-	73.740	3.1981
7	-	-	202.167	8.2809	92.317	21.2609



รูปที่ 14 กราฟแสดงค่าความหนืดที่ shear rate เท่ากับ 1 s^{-1} ของพอลิเมอร์แต่ละชนิดที่ความเข้มข้นต่าง ๆ

จากผลการทดลองการวัดความหนืดของเจลที่เตรียมจากพอลิเมอร์แต่ละชนิดด้วยเครื่องรีโอมิเตอร์ พบว่าเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของพอลิเมอร์ค่าความหนืดของเจลก็จะเพิ่มขึ้นเช่นเดียวกัน

4.3 การวัดค่าความเป็นกรด – ด่างของสาร

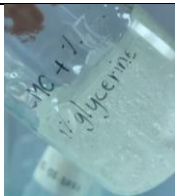
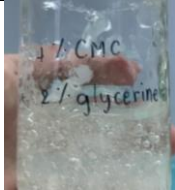
ตารางที่ 6 แสดงค่าความเป็นกรด – ด่างของสารของพอลิเมอร์แต่ละชนิดที่ความเข้มข้นต่าง ๆ

ความเข้มข้นของพอลิเมอร์ (% w/w)	CMC	LMW Chitosan	HMW Chitosan
1	7.40	-	-
2	7.27	-	-
3	7.06	5.68	-
4	6.94	5.60	-
5	6.85	5.14	-
6	-	5.10	5.28
6.25	-	-	5.54
7	-	4.60	5.94

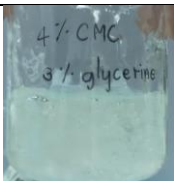
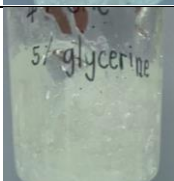
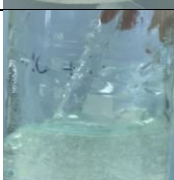
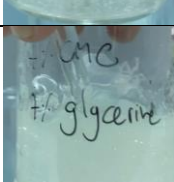
จากการวัดค่าความเป็นกรด – ด่างของพอลิเมอร์แต่ละชนิดที่ความเข้มข้นต่าง ๆ ด้วยเครื่องวัดความเป็นกรด – ด่าง (pH meter) พบว่าเจลที่เตรียมจากคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสและเจลที่เตรียมจากไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 30 – 80 kDa เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของพอลิเมอร์ค่าความเป็นกรดก็จะเพิ่มขึ้นเช่นกัน แต่เจลที่เตรียมจากไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 80 – 120 kDa เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของพอลิเมอร์ค่าความเป็นกรดจะลดลง

4.4 การหาปริมาณที่เหมาะสมของสารช่วยไหลในตำรับ

ตารางที่ 7 ลักษณะของเจลที่เตรียมจากคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสที่ผสมกับกลีเซอรินความเข้มข้นต่าง ๆ

Conc. of Glycerine (% w/w)	ลักษณะเจลที่เตรียมได้	ค่าความหนืดเมื่อสังเกตด้วยตาเปล่า
1		+++
2		+++

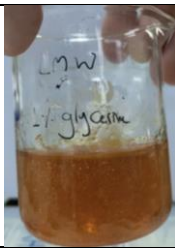
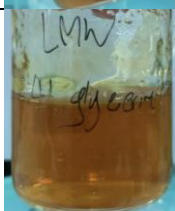
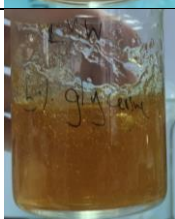
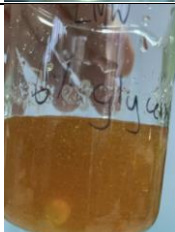
ตารางที่ 7 ลักษณะของเจลที่เตรียมจากคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสที่ผสมกับกลีเซอรินความเข้มข้นต่าง ๆ (ต่อ)

Conc. of Glycerine (% w/w)	ลักษณะเจลที่เตรียมได้	ค่าความหนืดเมื่อสังเกตด้วยตาเปล่า
3		+++
4		+++
5		+++
6		+++
7		+++

หมายเหตุ : + สารละลายเหลว, ++ สารละลายหนืดเล็กน้อย, +++ สารละลายหนืดมาก

จากผลการทดลองพบว่าเมื่อเพิ่มเปอร์เซ็นต์ความเข้มข้นของกลีเซอริน ลักษณะเจลที่ได้จะมีความหนืดไม่แตกต่างกัน

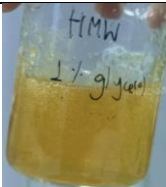
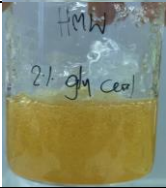
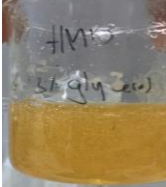
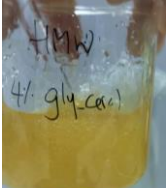
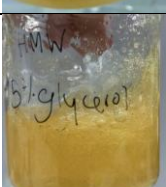
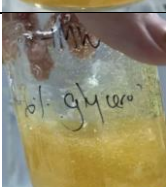
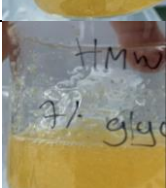
ตารางที่ 8 ลักษณะของเจลที่เตรียมจากโคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 30 – 80 kDa ที่ผสมกับกลีเซอริน ความเข้มข้นต่าง ๆ

Conc. of Glycerine (% w/w)	ลักษณะเจลที่เตรียมได้	ค่าความหนืดเมื่อสังเกตด้วยตาเปล่า
1		++
2		++
3		++
4		++
5		+++
6		++
7		++

หมายเหตุ : + สารละลายเหลว, ++ สารละลายหนืดเล็กน้อย, +++ สารละลายหนืดมาก

จากผลการทดลองพบว่าเมื่อเพิ่มเปอร์เซ็นต์ความเข้มข้นของกลีเซอริน ลักษณะเจลที่ได้จะมีความข้นหนืดไม่แตกต่างกัน ยกเว้นที่ความเข้มข้นของกลีเซอริน 5% เจลที่ได้จะมีความข้นหนืดมากกว่า

ตารางที่ 9 ลักษณะของเจลเตรียมจากโคโคซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 80 – 120 kDa ที่ผสมกับกลีเซอริน ความเข้มข้นต่าง ๆ

Conc. of Glycerine (% w/w)	ลักษณะเจลที่เตรียมได้	ค่าความหนืดเมื่อสังเกตด้วยตาเปล่า
1		++
2		+++
3		+++
4		+++
5		++
6		++
7		++

หมายเหตุ : + สารละลายเหลว, ++ สารละลายหนืดเล็กน้อย, +++ สารละลายหนืดมาก

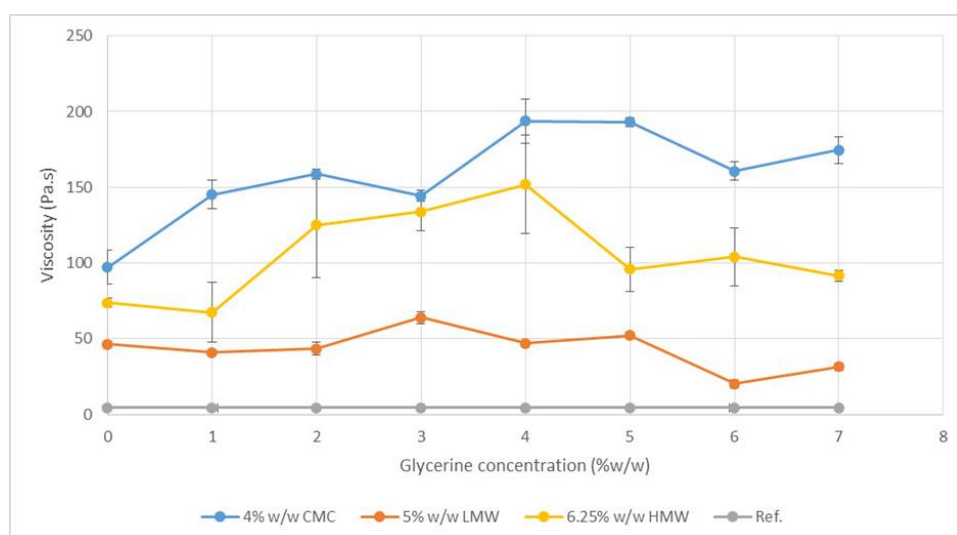
จากผลการทดลองพบว่าที่ผสมกลีเซอริน ความเข้มข้น 1, 5, 6 และ 7% เจลที่ได้จะมีความข้นหนืดเล็กน้อย แต่ที่ผสมกลีเซอริน ความเข้มข้น 2, 3 และ 4% เจลที่ได้จะมีความข้นหนืดมากกว่า

4.5 การประเมินสมบัติการไหล

ตารางที่ 10 แสดงค่าความหนืดที่ shear rate เท่ากับ 1 s^{-1} ของพอลิเมอร์แต่ละชนิดที่ความเข้มข้นต่าง ๆ ของกลีเซอริน เปรียบเทียบกับตำรับอ้างอิง

Conc. of Glycerine (% w/w)	4 % w/w CMC		5 % w/w LMW Chitosan		6.25 % w/w HMW Chitosan	
	Viscosity (Pa.s)	S.D.	Viscosity (Pa.s)	S.D.	Viscosity (Pa.s)	S.D.
0	97.223	11.1110	46.300	2.3054	73.740	3.1981
1	145.233	9.1816	41.030	1.2668	67.313	19.6643
2	158.767	3.3828	43.397	4.4221	125.077	34.7313
3	144.267	3.4559	64.017	3.8444	133.833	12.3062
4	193.633	14.5139	46.857	0.9635	151.933	32.4352
5	193.167	2.9838	52.243	2.3493	95.817	14.6939
6	160.667	6.0542	20.317	2.7406	104.113	19.0003
7	174.633	8.7888	31.433	2.4207	91.560	3.6916

ตำรับอ้างอิงมีค่าความหนืดเท่ากับ 4.430 Pa.s และมีค่า S.D. เท่ากับ 0

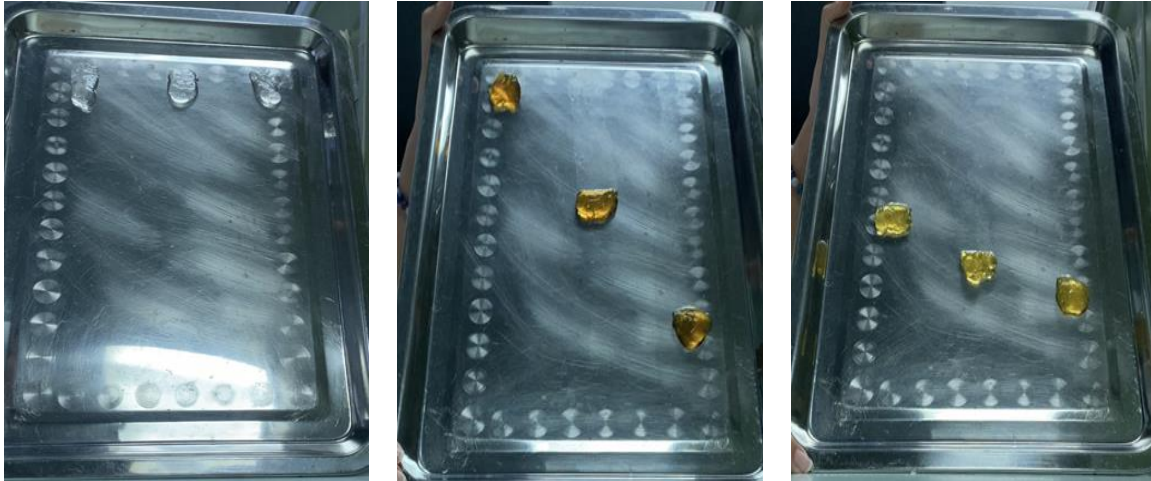


รูปที่ 15 กราฟแสดงค่าความหนืดที่ shear rate เท่ากับ 1 s^{-1} ของพอลิเมอร์แต่ละชนิด

ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ ของกลีเซอริน เปรียบเทียบกับตำรับอ้างอิง

จากผลการทดลองการวัดความหนืดของเจลที่เตรียมจากพอลิเมอร์แต่ละชนิดเปรียบเทียบกับตำรับอ้างอิงด้วยเครื่องรีโอมิเตอร์ พบว่าตำรับที่เตรียมจากคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสที่ผสมกับกลีเซอรินความเข้มข้น 3%, ตำรับที่เตรียมจากไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 30 – 80 kDa ที่ผสมกับกลีเซอรินความเข้มข้น 6% และตำรับที่เตรียมจากไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 80 – 120 kDa ที่ผสมกับกลีเซอรินความเข้มข้น 1% มีความหนืดใกล้เคียงกับตำรับอ้างอิงมากที่สุด

4.6 การประเมินสมบัติการช่วยไหลของเจลบนภาตอะลูมิเนียม

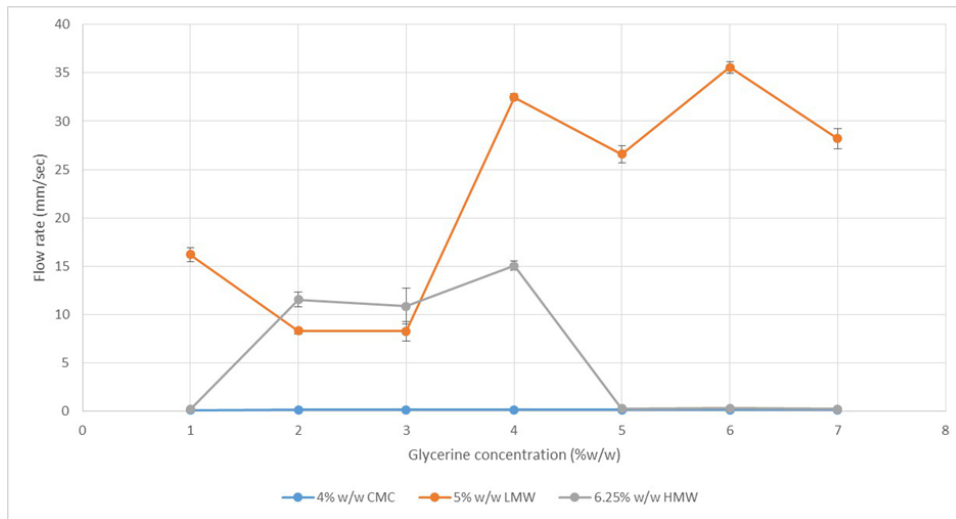


รูปที่ 16 ตัวอย่างการทดลองการช่วยไหลของเจลบนภาตอะลูมิเนียม

ตารางที่ 11 อัตราเร็วในการไหลของเจลจากพอลิเมอร์แต่ละชนิดที่ความเข้มข้นต่าง ๆ ของกลีเซอรินบนภาตอะลูมิเนียม

Conc. of Glycerine (% w/w)	4 % w/w CMC		5 % w/w LMW Chitosan		6.25 % w/w HMW Chitosan	
	Flow rate (mm/sec)	S.D.	Flow rate (mm/sec)	S.D.	Flow rate (mm/sec)	S.D.
1	0.124	0.0027	16.222	0.7239	0.199	0.0013
2	0.161	0.0011	8.310	0.3089	11.534	0.7551
3	0.157	0.0012	8.275	0.9859	10.847	1.8511
4	0.133	0.0013	32.491	0.3632	15.037	0.4922
5	0.148	0.0010	26.583	0.8713	0.259	0.0028
6	0.146	0.0020	35.560	0.6243	0.302	0.0025
7	0.151	0.0041	28.194	1.0656	0.230	0.0017

ตำรับอ้างอิงมีอัตราเร็วในการไหล 145 mm/sec และมีค่า S.D. เท่ากับ 0



รูปที่ 17 กราฟแสดงอัตราเร็วในการไหลของเจลจากโพลิเมอร์แต่ละชนิดที่ความเข้มข้นต่าง ๆ

ของกลีเซอริน บนถาดอะลูมิเนียม เปรียบเทียบกับตำรับอ้างอิง

จากผลการทดลองการวัดอัตราการช่วยไหลของเจลที่เตรียมจากพอลิเมอร์แต่ละชนิดเปรียบเทียบกับตำรับอ้างอิงบนถาดอะลูมิเนียม พบว่าตำรับที่เตรียมจากคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสที่ผสมกับกลีเซอรินความเข้มข้น 2%, ตำรับที่เตรียมจากไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 30 – 80 kDa ที่ผสมกับกลีเซอรินความเข้มข้น 6% และตำรับที่เตรียมจากไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 80 – 120 kDa ที่ผสมกับกลีเซอรินความเข้มข้น 4% มีอัตราการไหลใกล้เคียงกับตำรับอ้างอิงมากที่สุด

4.7 การประเมินประสิทธิภาพการช่วยไหลของเม็ดยาในสายยาง



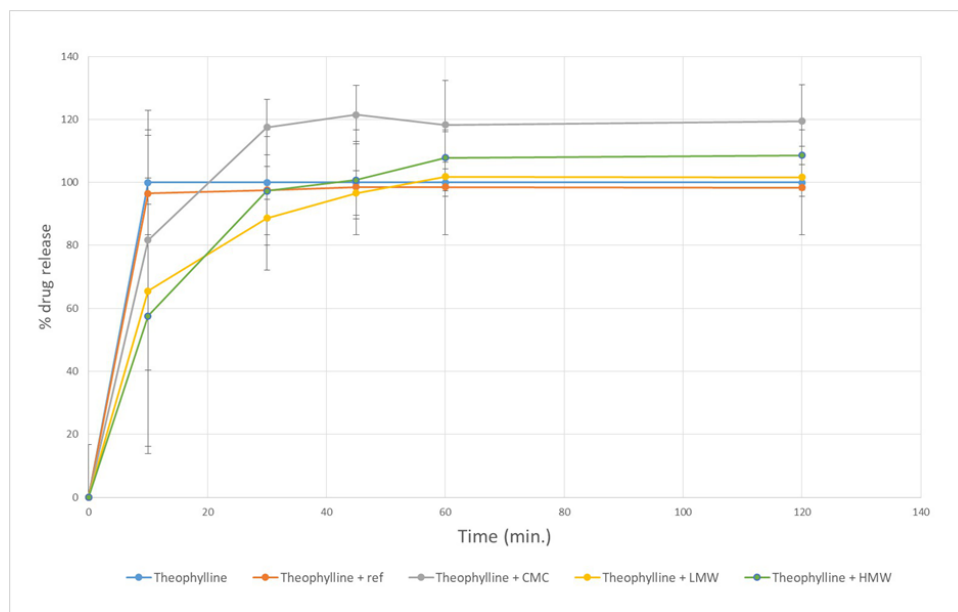
รูปที่ 18 ตัวอย่างการทดลองการช่วยไหลของเม็ดยาในสายยาง

ตารางที่ 12 อัตราการไหลของเจลจากโพลิเมอร์แต่ละชนิดในสายยาง

	Reference product	4 % w/w CMC	5 % w/w LMW Chitosan	6.25 % w/w HMW Chitosan
Flow rate (mm/sec)	125.000	0.104	0.136	47.620
S.D.	43.301	0.011	0.069	4.124

จากผลการทดลองการวัดอัตราการช่วยไหลของเจลที่เตรียมจากพอลิเมอร์แต่ละชนิดเปรียบเทียบกับตำรับอ้างอิงในสายยาง พบว่าตำรับที่เตรียมจากไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 30 – 80 kDa ที่ผสมกับกลีเซอรินความเข้มข้น 6% มีอัตราการไหลใกล้เคียงกับตำรับอ้างอิงมากที่สุด

4.8 การศึกษาผลของเจลช่วยกลืนต่อการปลดปล่อยตัวยา



รูปที่ 19 แสดงอัตราการปลดปล่อยตัวยาในรูปแบบต่าง ๆ

ตารางที่ 13 แสดงการคำนวณค่าทางสถิติของการปลดปล่อยยาด้วยโปรแกรม SPSS

Time (minute)	Theophylline compared with Theo. + Ref.	Theophylline compare with Theo. + CMC	Theophylline compare with Theo. + LMW	Theophylline compare with Theo. + HMW
10	0.066	0.357	0.047*	0.009*
30	0.147	0.040*	0.089	0.705
45	0.293	0.031*	0.271	0.894
60	0.315	0.114	0.436	0.065
120	0.270	0.064	0.440	0.001*

จากผลการทดลองการปลดปล่อยตัวยาด้วยเครื่อง Dissolution tester เมื่อเปรียบเทียบการปลดปล่อยตัวยาของเม็ดยาเปล่ากับเม็ดยาที่หุ้มด้วยเจลที่เตรียมจากพอลิเมอร์ชนิดต่าง ๆ และเจลจากตำรับอ้างอิงที่เวลาต่าง ๆ พบว่าการปลดปล่อยยาของเม็ดยาที่หุ้มด้วยเจลจากตำรับอ้างอิงมีความคล้ายคลึงกับเม็ดยาเปล่ามากที่สุด รองลงมาคือเม็ดยาที่หุ้มด้วยเจลที่เตรียมจากไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 30 – 80 kDa ผสมกับกลีเซอรินความเข้มข้น 6%

4.9 การปรับแต่งตำรับ

Rx	ปริมาณ
ไคโตซาน 80-120 kDa	6.25 g
กลีเซอริน	4.00 g
ซูคราโลส	0.05 g
สารแต่งกลิ่นส้ม qs.	
เมทิลพาราเบน qs.	
1.2 % กรดอะซิติก qs. To	100 g

บทที่ 5

สรุปและวิจารณ์ผลการวิจัย

5.1 การหาความเข้มข้นที่เหมาะสมของพอลิเมอร์

5.1.1 การเตรียมตำรับเจล

5.1.1.1 การเตรียมเจลจากคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส

การเตรียมเจลจากคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสที่มีความเข้มข้นต่าง ๆ โดยใช้ น้ำเป็น ตัวทำละลายเพื่อหาความเข้มข้นที่เหมาะสมที่สุดในการก่อเจลสำหรับช่วยกลืนเม็ดยา จากการศึกษาลักษณะทางกายภาพด้วยตาเปล่า เช่น ลักษณะเจล ความข้นหนืด จากตารางที่ 2 พบว่าตำรับคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสความเข้มข้น 1 % เจลที่ได้มีลักษณะเหลว, ตำรับ คาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสความเข้มข้น 2 และ 3 % เจลที่ได้มีลักษณะหนืดเล็กน้อย และตำรับ คาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสความเข้มข้น 4 และ 5 % เจลที่ได้มีลักษณะหนืดมาก

5.1.1.2 การเตรียมเจลจากไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 30 – 80 kDa

การเตรียมเจลจากไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 30 – 80 kDa ที่มี ความเข้มข้นต่าง ๆ โดยใช้กรดอะซิติกความเข้มข้น 1 % เป็นตัวทำละลาย เพื่อหาความเข้มข้น ที่เหมาะสมที่สุดในการก่อเจลสำหรับช่วยกลืนเม็ดยา จากการศึกษาลักษณะทางกายภาพด้วย ตาเปล่า เช่น ลักษณะเจล ความข้นหนืด จากตารางที่ 3 พบว่าตำรับไคโตซานที่มี มวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 30 – 80 kDa ความเข้มข้น 3 และ 4 % เจลที่ได้มีลักษณะเหลว, ตำรับไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 30 – 80 kDa ความเข้มข้น 5 % เจลที่ได้มีลักษณะ หนืดเล็กน้อย และตำรับไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 30 – 80 kDa ความเข้มข้น 6 และ 7 % เจลที่ได้มีลักษณะหนืดมาก

5.1.1.3 การเตรียมเจลจากไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 80 – 120 kDa

การเตรียมเจลจากไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 80 – 120 kDa ที่มี ความเข้มข้นต่าง ๆ โดยใช้กรดอะซิติกความเข้มข้น 1.2 % เป็นตัวทำละลาย เพื่อหา ความเข้มข้นที่เหมาะสมที่สุดในการก่อเจลสำหรับช่วยกลืนเม็ดยา จากการศึกษาลักษณะ ทางกายภาพด้วยตาเปล่า เช่น ลักษณะเจล ความข้นหนืด จากตารางที่ 4 พบว่าตำรับ ไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 80 – 120 kDa ความเข้มข้น 6 % เจลที่ได้มีลักษณะเหลว, ตำรับไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 80 – 120 kDa ความเข้มข้น 6.25 % เจลที่ได้

มีลักษณะหนืดเล็กน้อย และตำรับไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 80 – 120 kDa ความเข้มข้น 7 % เจลที่ได้มีลักษณะหนืดมาก

5.1.2 การประเมินสมบัติการไหล

จากตารางที่ 5 และรูปที่ 14 แสดงค่าความหนืดที่ shear rate เท่ากับ 1 s^{-1} ของพอลิเมอร์แต่ละชนิดที่ความเข้มข้นต่าง ๆ จะเห็นได้ว่าพอลิเมอร์ทั้ง 3 ชนิดเมื่อเพิ่มความเข้มข้นขึ้นก็จะมีค่าความหนืดเพิ่มขึ้น โดยตำรับที่มีค่าความหนืดสูงจะมีลักษณะของเจลที่ไหลได้เพียงเล็กน้อย จากผลการทดลองพบว่าตำรับคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสที่มีค่าความหนืดเหมาะสมที่สุด คือที่ความเข้มข้น 4 % โดยมีค่าความหนืดเท่ากับ $97.22 \pm 11.11 \text{ Pa.s}$, ตำรับไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 30 – 80 kDa ที่มีค่าความหนืดเหมาะสมที่สุด คือที่ความเข้มข้น 5 % โดยมีค่าความหนืดเท่ากับ $46.30 \pm 2.31 \text{ Pa.s}$ และตำรับไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 80 – 120 kDa ที่มีค่าความหนืดเหมาะสมที่สุด คือที่ความเข้มข้น 6.25 % โดยมีค่าความหนืดเท่ากับ $73.74 \pm 3.20 \text{ Pa.s}$

5.1.3 การวัดค่าความเป็นกรด – ด่างของสาร

จากตารางที่ 6 แสดงค่าความเป็นกรด – ด่างของพอลิเมอร์แต่ละชนิดที่ความเข้มข้นต่าง ๆ จะเห็นได้ว่าตำรับคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสมีค่าความเป็นกรด – ด่างอยู่ในช่วง 6.85 – 7.40, ตำรับไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 30 – 80 kDa มีค่าความเป็นกรด – ด่างอยู่ในช่วง 4.60 – 5.68 และตำรับไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 80 – 120 kDa มีค่าความเป็นกรด – ด่างอยู่ในช่วง 5.28 – 5.94 โดยทั้ง 3 สูตรตำรับมีค่าความเป็นกรด – ด่างที่ยอมรับได้สำหรับการบริหารตำรับทางปาก

จากผลการทดลองพบว่าตำรับที่มีความเหมาะสมคือ ตำรับคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสที่มีความเข้มข้น 4 % เจลที่ได้มีลักษณะหนืดมาก มีค่าความหนืดเท่ากับ $97.22 \pm 11.11 \text{ Pa.s}$ และมีค่าความเป็นกรด – ด่างอยู่ที่ 6.94, ตำรับไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 30 – 80 kDa ที่ความเข้มข้น 5 % เจลที่ได้มีลักษณะหนืดเล็กน้อย มีค่าความหนืดเท่ากับ $46.30 \pm 2.31 \text{ Pa.s}$ และมีค่าความเป็นกรด – ด่างอยู่ที่ 5.14, ตำรับไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 80 – 120 kDa ที่ความเข้มข้น 6.25 % เจลที่ได้มีลักษณะหนืดเล็กน้อย มีค่าความหนืดเท่ากับ $46.30 \pm 2.31 \text{ Pa.s}$ และมีค่าความเป็นกรด – ด่างอยู่ที่ 5.54 จึงนำตำรับเหล่านี้มาพัฒนาต่อ

5.2 การหาปริมาณที่เหมาะสมของสารช่วยไหลในตำรับ

5.2.1 การเตรียมตำรับเจลที่ผสมกับสารช่วยไหล

5.2.1.1 ตำรับเจลจากคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส

นำตำรับคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสความเข้มข้น 4 % ผสมกับสารช่วยไหลซึ่งในที่นี้คือกลีเซอรินความเข้มข้นต่าง ๆ เพื่อหาความเข้มข้นที่เหมาะสมของกลีเซอริน จากผลการศึกษาลักษณะทางกายภาพด้วยตาเปล่า เช่น ลักษณะเจล ความข้นหนืด ดังตารางที่ 7 พบว่าที่ความเข้มข้นของกลีเซอริน 1, 2, 3, 4, 5, 6 และ 7 % เจลที่ได้มีลักษณะหนืดมาก

5.2.1.2 การเตรียมเจลจากไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 30 – 80 kDa

นำตำรับไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 30 – 80 kDa ความเข้มข้น 5 % ผสมกับสารช่วยไหลซึ่งในที่นี้คือกลีเซอรินความเข้มข้นต่าง ๆ เพื่อหาความเข้มข้นที่เหมาะสมของกลีเซอริน จากผลการศึกษาลักษณะทางกายภาพด้วยตาเปล่า เช่น ลักษณะเจล ความข้นหนืด ดังตารางที่ 8 พบว่าที่ความเข้มข้นของกลีเซอริน 1, 2, 3, 4, 6 และ 7 % เจลที่ได้มีลักษณะหนืดเล็กน้อย, ที่ความเข้มข้นของกลีเซอริน 5 % เจลที่ได้มีลักษณะหนืดมาก

5.2.1.3 การเตรียมเจลจากไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 80 – 120 kDa

นำตำรับไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 80 – 120 kDa ความเข้มข้น 6.25 % ผสมกับสารช่วยไหลซึ่งในที่นี้คือกลีเซอรินความเข้มข้นต่าง ๆ เพื่อหาความเข้มข้นที่เหมาะสมของกลีเซอริน จากผลการศึกษาลักษณะทางกายภาพด้วยตาเปล่า เช่น ลักษณะเจล ความข้นหนืด ดังตารางที่ 9 พบว่าที่ความเข้มข้นของกลีเซอริน 1, 5, 6 และ 7 % เจลที่ได้มีลักษณะหนืดเล็กน้อย, ที่ความเข้มข้นของกลีเซอริน 2, 3, และ 4 % เจลที่ได้มีลักษณะหนืดมาก

5.2.2 การประเมินสมบัติการไหล

จากตารางที่ 10 และรูปที่ 15 แสดงค่าความหนืดที่ shear rate เท่ากับ 1 s^{-1} ของพอลิเมอร์แต่ละชนิดที่ผสมกับกลีเซอรินความเข้มข้นต่าง ๆ เปรียบเทียบกับค่าความหนืดของตำรับอ้างอิง ผลการทดลองพบว่าตำรับที่มีค่าความหนืดเหมาะสมที่สุดของพอลิเมอร์แต่ละชนิดคือ ตำรับคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส + กลีเซอริน ความเข้มข้น 1 % โดยมีค่าความหนืดเท่ากับ $145.23 \pm 9.18 \text{ Pa.s}$, ตำรับไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 30 – 80 kDa + กลีเซอรินความเข้มข้น 6 % โดยมีค่าความหนืดเท่ากับ $20.32 \pm 2.74 \text{ Pa.s}$ และตำรับไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 80 – 120 kDa + กลีเซอริน

ความเข้มข้น 4 % โดยมีค่าความหนืดเท่ากับ 151.93 ± 32.44 Pa.s ส่วนของตำรับอ้างอิงมีค่าความหนืดเท่ากับ 4.43 ± 0.80 Pa.s

5.2.3 การประเมินสมบัติการช่วยไหลของเจลบนภาคอะลูมิเนียม

ตารางที่ 11 แสดงอัตราเร็วในการไหลเฉลี่ยของเจลบนภาคอะลูมิเนียมจากพอลิเมอร์แต่ละชนิดที่ผสมกับกลีเซอรินความเข้มข้นต่าง ๆ เปรียบเทียบกับอัตราเร็วในการไหลเฉลี่ยของตำรับอ้างอิง ผลการทดลองพบว่าตำรับที่มีอัตราเร็วในการไหลเหมาะสมที่สุดของพอลิเมอร์แต่ละชนิดคือ ตำรับคาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลส + กลีเซอรินความเข้มข้น 1 % โดยมีอัตราเร็วในการไหลเท่ากับ 0.124 ± 0.003 mm/sec, ตำรับไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 30 – 80 kDa + กลีเซอรินความเข้มข้น 6 % โดยมีอัตราเร็วในการไหลเท่ากับ 35.560 ± 0.62 mm/sec และตำรับไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 80 – 120 kDa + กลีเซอรินความเข้มข้น 4 % โดยมีอัตราเร็วในการไหลเท่ากับ 15.04 ± 0.49 mm/sec ส่วนของตำรับอ้างอิงมีอัตราเร็วในการไหลเท่ากับ 145 ± 0 mm/sec

5.2.4 การประเมินประสิทธิภาพการช่วยไหลของเม็ดยาในสายยาง

ตารางที่ 12 แสดงอัตราเร็วในการไหลเฉลี่ยของเจลในสายยางที่จำลองขึ้นแทนหลอดอาหารจากตำรับคาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลส + กลีเซอรินความเข้มข้น 1 %, ตำรับไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 30 – 80 kDa + กลีเซอรินความเข้มข้น 6 % และตำรับไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 80 – 120 kDa + กลีเซอรินความเข้มข้น 4 % เปรียบเทียบกับค่าความหนืดของตำรับอ้างอิง ผลการทดลองพบว่าตำรับคาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลส + กลีเซอรินความเข้มข้น 1 % โดยมีอัตราเร็วในการไหลเท่ากับ 0.104 ± 0.011 mm/sec, ตำรับไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 30 – 80 kDa + กลีเซอรินความเข้มข้น 6 % โดยมีอัตราเร็วในการไหลเท่ากับ 0.136 ± 0.069 mm/sec และตำรับไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 80 – 120 kDa + กลีเซอรินความเข้มข้น 4 % โดยมีอัตราเร็วในการไหลเท่ากับ 47.620 ± 4.124 mm/sec ส่วนของตำรับอ้างอิงมีอัตราเร็วในการไหลเท่ากับ 125.00 ± 43.301 mm/sec

5.2.5 การศึกษาผลของเจลช่วยกลืนต่อการปลดปล่อยตัวยา

จากรูปที่ 18 คือกราฟแสดงการปลดปล่อยตัวยา Theophylline (Asmasolon®) ขนาด 125 มิลลิกรัม พบว่าเมื่อเวลาผ่านไป 2 ชั่วโมง เม็ดยาเปล่ามีการปลดปล่อยตัวยาสะสมออกมาปริมาณ 596.13 มิลลิกรัม, เม็ดยาเปล่าที่หุ้มด้วยตำรับคาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลส + กลีเซอรินความเข้มข้น 1 % มีการปลดปล่อยตัวยาสะสมออกมาปริมาณ 712.18 มิลลิกรัม, เม็ดยาเปล่าที่หุ้มด้วยตำรับไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 30 – 80 kDa + กลีเซอรินความเข้มข้น 6 % มีการปลดปล่อยตัวยาสะสม

ออกมาปริมาณ 605.98 มิลลิกรัม, เม็ดยาเปล่าที่หุ้มด้วยตำรับไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 80 – 120 kDa + กลีเซอรินความเข้มข้น 4 % มีการปลดปล่อยตัวยาสะสมออกมาปริมาณ 647.40 มิลลิกรัม และเม็ดยาเปล่าที่หุ้มด้วยตำรับอ้างอิง มีการปลดปล่อยตัวยาสะสมออกมาปริมาณ 586.19 มิลลิกรัม จะเห็นได้ว่าปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมามีปริมาณมากกว่าปริมาณยาที่บรรจุอยู่ในเม็ดยาตามทีนลากระบุไว้ จึงอาจต้องมีการทดลองซ้ำอีกครั้งหนึ่ง

5.3 การปรับแต่งตำรับ

จากผลการทดลองที่ผ่านมาพบว่าตำรับที่มีความใกล้เคียงกับตำรับอ้างอิงที่สุดคือ ตำรับไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 80 – 120 kDa + กลีเซอรินความเข้มข้น 4 % ในการปรับแต่งสูตรตำรับเลือกใช้ซูคราโลสเป็นสารให้ความหวานในตำรับ เนื่องจากเป็นสารให้ความหวานแทนน้ำตาลและไม่ให้พลังงาน จึงเหมาะสำหรับการใช้ในผู้สูงอายุที่มักมีปัญหากลืนลำบาก มีการใช้สารแต่งกลิ่นส้มเพื่อให้สอดคล้องกับสีของตำรับและเลือกใช้เมทิลพาราเบนเป็นสารกันเสีย

5.4 สรุปผลการวิจัย

จากผลการทดลองข้างต้น พบว่าการเตรียมตำรับเจลช่วยกลืนเม็ดยาสำหรับผู้มีปัญหาการกลืนลำบาก สูตรตำรับที่ดีที่สุดเตรียมจากพอลิเมอร์ได้แก่ ไคโตซานที่มีมวลโมเลกุลอยู่ในช่วง 80 – 120 kDa ความเข้มข้น 6.25 % ในตัวทำละลายกรดอะซิติกความเข้มข้น 1.2 % ที่มีสารช่วยไหลเป็นกลีเซอรินความเข้มข้น 1.2 % จากผลการประเมินตำรับพบว่าตำรับมีค่าความเป็นกรด – ด่างอยู่ที่ 5.54, มีค่าความหนืดเท่ากับ 151.93 ± 32.44 Pa.s, มีอัตราเร็วในการไหลบนลาดอะลูมิเนียมเท่ากับ 15.04 ± 0.49 mm/sec, มีอัตราเร็วในการไหลในสายยางเท่ากับ 47.620 ± 4.124 mm/sec และมีการปลดปล่อยตัวยาที่โอฟิลินสะสมออกมาปริมาณ 647.40 มิลลิกรัม จากนั้นจึงนำตำรับนี้ไปแต่งรสและกลิ่น รวมถึงใส่สารกันเสีย

5.5 ข้อเสนอแนะ

จากผลการทดลองและการปรับแต่งตำรับพบว่าเจลช่วยกลืนจากไคโตซานมีความสามารถที่จะนำมาพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์เจลช่วยกลืนต่อไปได้ แต่เนื่องจากไคโตซานเป็นพอลิเมอร์ที่มาจากธรรมชาติจึงควรทำการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับการเติมสารกันเสีย และการทดสอบความคงตัว (Stability Test)

เอกสารอ้างอิง

1. โรงพยาบาลศิริราช ปิยมหาราชการุณย์. ปัญหาภาวะกลืนลำบาก (Dysphagia) [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: โรงพยาบาลศิริราช ปิยมหาราชการุณย์; 2562 [เข้าถึงเมื่อ 28 ตุลาคม 2563]. เข้าถึงได้จาก: <https://www.siphphospital.com/th/news/article/share/971>
2. White GN, O'Rourke F, Ong BS, Cordato DJ, Chan DK. Dysphagia: causes, assessment, treatment, and management. *Geriatrics*. 2008 May 1;63(5).
3. อ.พญ.ศริญญา อูราธรรมกุล, รศ.นพ.จิระพงษ์ อังคะรา. โรคหูก คอ จมูก ในผู้ป่วยสูงอายุ. กรุงเทพฯ: คณะแพทยศาสตร์ศิริพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราชิราช; 2561 [เข้าถึงเมื่อ 4 พฤศจิกายน 2563].
4. Carnaby-Mann G, Crary M. Pill swallowing by adults with dysphagia. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2005 Nov 1;131(11):970-5.
5. A Satyanarayana D, K Kulkarni P, G Shivakumar H. Gels and jellies as a dosage form for dysphagia patients: a review. *Current Drug Therapy*. 2011 May 1;6(2):79-86.
6. Kluk A, Sznitowska M. Application properties of oral gels as media for administration of minitabets and pellets to paediatric patients. *International Journal of Pharmaceutics*. 2014 Jan 2;460(1-2):228-33.
7. พระราชบัญญัติผู้สูงอายุ พ.ศ. 2546 [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อวันที่ 2 เมษายน 2564]. เข้าถึงได้จาก: https://www.parliament.go.th/ewtadmin/ewt/elaw_parcy/ewt_dl_link.php?nid=1536
8. Tidarat Mingsamon. การเปลี่ยนแปลงในผู้สูงอายุ [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อวันที่ 2 เมษายน 2564]. เข้าถึงได้จาก: <https://www.thaihealth.or.th/Content/41684-%E0%B8%81%E0%B8%B2%E0%B8%A3%E0%B9%80%E0%B8%9B%E0%B8%A5%E0%B8%B5%E0%B9%88%E0%B8%A2%E0%B8%99%E0%B9%81%E0%B8%9B%E0%B8%A5%E0%B8%87%E0%B9%83%E0%B8%99%E0%B8%9C%E0%B8%B9%E0%B9%89%E0%B8%AA%E0%B8%B9%E0%B8%87%E0%B8%AD%E0%B8%B2%E0%B8%A2%E0%B8%B8.html>
9. มีปัญหาการกลืน สักอาหารบ่อยๆ ดูแลด้วย RESOURCE THICKEN UP [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อวันที่ 2 เมษายน 2564]. เข้าถึงได้จาก: https://www.nestlehealthscience-th.com/health-management/aging/nhs_resource

10. รูปแบบยาทางเลือก สำหรับใช้ในเด็ก. คลังข้อมูลยา; 2556 [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อวันที่ 2 เมษายน 2564]. เข้าถึงได้จาก: https://pharmacy.mahidol.ac.th/dic/news_week_full.php?id=1160
11. วิภาดา สัมประสิทธิ์, ปราณีต โอปนยะโสภิต. เทคโนโลยีการผลิตเภสัชภัณฑ์แตกตัวในช่องปาก. 2556 [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อวันที่ 2 เมษายน 2564]. เข้าถึงได้จาก: <http://ejournals.swu.ac.th/index.php/pharm/article/download/3949/3919>
12. เกร็ดน่ารู้เกี่ยวกับยาเม็ด [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อวันที่ 2 เมษายน 2564]. เข้าถึงได้จาก: <https://gertexhealthshop.com/topic26-tab-capsule.html>
13. เยลลี่ผู้สูงอายุ (BmuneJel). [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อวันที่ 2 เมษายน 2564]. เข้าถึงได้จาก: <https://www.prowellnutritions.com/17109348/%E0%B9%80%E0%B8%A2%E0%B8%A5%E0%B8%A5%E0%B8%B5%E0%B9%88%E0%B8%9C%E0%B8%B9%E0%B9%89%E0%B8%AA%E0%B8%B9%E0%B8%87%E0%B8%AD%E0%B8%B2%E0%B8%A2%E0%B8%B8-bmunejel>
14. Gelling agent/ สารที่ทำให้เกิดเจล[อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อวันที่ 2 เมษายน 2564]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.foodnetworksolution.com/wiki/word/1007/gel-%E0%B9%80%E0%B8%88%E0%B8%A5>
15. ภก.ผศ.ดร.กัมปนาท หวลบุตตา. โพลีเมอร์ที่ใช้ในงานด้านเภสัชกรรม. [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อวันที่ 2 เมษายน 2564]. เข้าถึงได้จาก: [file:///C:/Users/Lenovo/Downloads/%E0%B8%9E%E0%B8%AD%E0%B8%A5%E0%B8%B4%E0%B9%80%E0%B8%A1%E0%B8%AD%E0%B8%A3%E0%B9%8C%E0%B8%97%E0%B8%B5%E0%B9%88%E0%B9%83%E0%B8%8A%E0%B9%89%E0%B8%97%E0%B8%B2%E0%B8%87%E0%B9%80%E0%B8%A0%E0%B8%AA%E0%B8%B1%E0%B8%8A%E0%B8%81%E0%B8%A3%E0%B8%A3%E0%B8%A1%20\(Pharmaceutical%20polymers\)%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Lenovo/Downloads/%E0%B8%9E%E0%B8%AD%E0%B8%A5%E0%B8%B4%E0%B9%80%E0%B8%A1%E0%B8%AD%E0%B8%A3%E0%B9%8C%E0%B8%97%E0%B8%B5%E0%B9%88%E0%B9%83%E0%B8%8A%E0%B9%89%E0%B8%97%E0%B8%B2%E0%B8%87%E0%B9%80%E0%B8%A0%E0%B8%AA%E0%B8%B1%E0%B8%8A%E0%B8%81%E0%B8%A3%E0%B8%A3%E0%B8%A1%20(Pharmaceutical%20polymers)%20(1).pdf)
16. สถาพร นิมกุลรัตน์. สารเพิ่มความหนืด. 2549 [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อวันที่ 2 เมษายน 2564]. เข้าถึงได้จาก: <http://thesis.swu.ac.th/swuebook/h233173.pdf>
17. ณิชชากร วรสาร, ดร. นภกัศ ใจภักดี, ดร.เอกพล ลี้มพงษ์. การเตรียมและประเมินผลิตภัณฑ์กัมมี่เยลลี่ที่มีส่วนผสมของกลูโคแมนแนน. 2560 [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อวันที่ 2 เมษายน 2564]. เข้าถึงได้จาก: <https://gsbooks.gs.kku.ac.th/60/nigr2017/pdf/MMP17.pdf>

18. ภก. พิรุณ พุ่มพาศุณ. ยาเม็ด. [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อวันที่ 2 เมษายน 2564]. เข้าถึงได้จาก:
<https://www.western.ac.th/media/attachments/2020/07/30/.pdf>

19. ปิยพร ร่มแสง, มัตติกา ไชยลังกา, รังสรรค์ กุณชนะ, วิชชากร กันทรัญญ, อนุวัฒน์ โรจน์สินทรัพย์, นพพล เล็กสวัสดิ์. CMC biopolymer. [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อวันที่ 2 เมษายน 2564]. เข้าถึงได้จาก:
<https://www.agro.cmu.ac.th/absc/data/56/No07.pdf>

20. ไคโตซาน/ไคติน วิธีผลิต และประโยชน์ของไคโตซาน/ไคติน. [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อวันที่ 2 เมษายน 2564]. เข้าถึงได้จาก:
<https://www.sgethai.com/article/%E0%B9%84%E0%B8%84%E0%B9%82%E0%B8%95%E0%B8%8B%E0%B8%B2%E0%B8%99-%E0%B8%84%E0%B8%B7%E0%B8%AD%E0%B8%AD%E0%B8%B0%E0%B9%84%E0%B8%A3-gel%E0%B8%A1%E0%B8%B5%E0%B8%9B%E0%B8%A3%E0%B8%B0%E0%B9%82%E0%B8%A2%E0%B8%8A/>

21. Glycerin (กลีเซอริน) คืออะไร...? 2562. [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อวันที่ 2 เมษายน 2564]. เข้าถึงได้จาก:
<https://www.kamillthailand.com/th/articles/148121-glycerin-%28%E0%B8%81%E0%B8%A5%E0%B8%B5%E0%B9%80%E0%B8%8B%E0%B8%AD%E0%B8%A3%E0%B8%B5%E0%B8%99%29-%E0%B8%84%E0%B8%B7%E0%B8%AD%E0%B8%AD%E0%B8%B0%E0%B9%84%E0%B8%A3...>

22. รอบรู้เรื่อง “กลีเซอริน(glycerin)” คืออะไรและใช้ประโยชน์อะไรได้บ้าง. [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อวันที่ 2 เมษายน 2564]. เข้าถึงได้จาก:
<https://marumothai.com/article/%E0%B8%A3%E0%B8%AD%E0%B8%9A%E0%B8%A3%E0%B8%B9%E0%B9%89%E0%B9%80%E0%B8%A3%E0%B8%B7%E0%B9%88%E0%B8%AD%E0%B8%87-%E0%B8%81%E0%B8%A5%E0%B8%B5%E0%B9%80%E0%B8%8B%E0%B8%AD%E0%B8%A3%E0%B8%B5%E0%B8%99/>

23. Basic of rheology. [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อวันที่ 2 เมษายน 2564]. เข้าถึงได้จาก:
<https://wiki.anton-paar.com/cn-cn/basics-of-rheology/>

24. ทฤษฎีการไหลและความหนืด. [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อวันที่ 2 เมษายน 2564]. เข้าถึงได้จาก:
https://kb.psu.ac.th/psukb/bitstream/2553/2864/8/249421_ch2.pdf

25. สายัณห์ สุธงษ์พันธ์, วิรัตน์ ปฐมชัยอัมพร. ความหนืดคุณลักษณะเฉพาะของของไหล. 2549
 [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อวันที่ 2 เมษายน 2564]. เข้าถึงได้จาก: http://www.dss.go.th/images/st-article/pep_9_2549_viscosity.pdf

26. MERK. Theophylline. [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อวันที่ 7 เมษายน 2564]. เข้าถึงได้จาก
 :<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/t1633?lang=en®ion=TH>

27. พบแพทย์. Theophylline. [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อวันที่ 7 เมษายน 2564]. เข้าถึงได้จาก :
<https://www.pobpad.com/theophylline>

28. V. Mishra, U. Gupta, N. K. Jain. Biowaiver: an alternative to in vivo pharmacokinetic bioequivalence studies. [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อวันที่ 7 เมษายน 2564]. เข้าถึงได้จาก :
<file:///C:/Users/Lenovo/Downloads/2010Biowaiver.pdf>

ภาคผนวก

รายงานสรุปการเงิน

โครงการวิจัยประเภทงบประมาณเงินรายได้คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

ประจำปีงบประมาณ พ.ศ.2563 มหาวิทยาลัยบูรพา

ชื่อโครงการ การพัฒนาผลิตภัณฑ์เจลช่วนกลืนจากคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสสำหรับผู้มีปัญหากลืนลำบาก

ชื่อหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน(อ./ดร./ผศ./รศ./ศ.) ญ.ญ.ดร. ธนิกันต์ แสงน้อม

รายงานในช่วงตั้งแต่วันที่ (วัน/เดือน/ปี) 1/เมษายน/2563 ถึงวันที่ 9/เมษายน/2564

ระยะเวลาดำเนินการ 1 ปี – เดือน ตั้งแต่วันที่ 1/เมษายน/2563

รายรับ

จำนวนเงินที่ได้รับ (100%) 9000 บาท เมื่อ 2 กุมภาพันธ์ 2564

รายจ่าย

รายงาน	งบประมาณที่ตั้งไว้	งบประมาณที่ใช้จริง	จำนวนเงินคงเหลือ/เกิน
1.ค่าตอบแทน	0	0	0
2.ค่าจ้าง	0	0	0
3.ค่าวัสดุ	8,000	8,000	0
4.ค่าใช้สอย	1,000	1,000	0
5.ค่าครุภัณฑ์	0	0	0
6.ค่าใช้จ่ายอื่นๆ	0	0	0
รวม	9,000	9,000	0

(.....)

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัย