โครงงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การพัฒนาตำรับยาทีโอฟิลลีนในรูปแบบแผ่นฟิล์มละลายในช่องปาก ด้วยเทคนิคการพิมพ์แบบสองมิติ

Development of theophylline orodispersible film fabricated by 2D printing technique

โดย

นสภ. พัตราพร สถิรพันธุ์	**รหัส** 55210065
นสภ. ภานุวัฒน์ ธีระศักดิ์โสภณ	**รหัส** 55210072
นสภ. ศุภณัฐ ตรีเวชวินิจ	**รหัส** 55210082

โครงงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต

ปีการศึกษา 2559

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

โครงงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การพัฒนาตำรับยาทีโอฟิลลีนในรูปแบบแผ่นฟิล์มละลายในช่องปาก ด้วยเทคนิคการพิมพ์แบบสองมิติ

Development of theophylline orodispersible film fabricated by 2D printing technique

โดย

นสภ. พัตราพร สถิรพันธุ์	**รหัส** 55210065
นสภ. ภานุวัฒน์ ธีระศักดิ์โสภณ	**รหัส** 55210072
นสภ. ศุภณัฐ ตรีเวชวินิจ	**รหัส** 55210082

โครงงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาบัณฑิต
ปีการศึกษา 2559
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คำนำ

เทคโนโลยีการพิมพ์ยา (Printing medicine) เป็นเทคโนโลยีหนึ่งที่สามารถกำหนดขนาดยาในตำรับได้อย่างแม่นยำทำให้ได้ขนาดยาที่มีความเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละบุคคล (Personalized medicine) โดยผลิตภัณฑ์นี้มีอยู่ด้วยกันหลายรูปแบบหนึ่งในนั้นคือแผ่นฟิล์มละลายในช่องปาก (Orodispersible film) เป็นรูปแบบของตำรับที่ได้รับความนิยมรูปแบบหนึ่งที่ได้จากเทคโนโลยีนี้ โดยจากคุณสมบัติของแผ่นฟิล์มทำให้มีความคงตัวและพกพาสะดวกมากกว่าตำรับยาน้ำ มีความสะดวกในการใช้มากกว่ายาเม็ด ตำรับแผ่นฟิล์มที่ดีจะต้องละลายในปากได้อย่างรวดเร็ว มีความยืดหยุ่น และไม่นิ่มเหลวจนเกินไป คุณสมบัติเหล่านี้ขึ้นอยู่กับพอลิเมอร์ ที่ใช้เป็นแผ่นฐานรอง (Substrate) ในการทำเป็นแผ่นฟิล์ม ปัจจุบันพอลิเมอร์จากธรรมชาติถูกนำมาประยุกต์ใช้ในทางอุสาหกรรมมากขึ้น ซึ่งมีการศึกษาการนำกัมจากเมล็ดพืชหลายชนิดมาทำเป็นแผ่นฟิล์ม ได้แก่ มะขาม หางนกยูงฝรั่ง คูน เมล็ดกระถิน มะรุม กระเจี๊ยบ เป็นต้น เนื่องจากสารละลายกัมที่มีความเข้มข้นเหมาะสมสามารถสร้างแผ่นฟิล์มที่มีความปลอดภัยสูง ต้นทุนในการผลิตต่ำอีกทั้งในประเทศไทยมีวัตถุดิบดังกล่าวเป็นจำนวนมากและจัดได้ว่าเมล็ดพืชพวกนี้เป็นขยะทางอุสาหกรรม การนำวัตถุดิบเหล่านี้มาประยุกต์ใช้จะเป็นการเพิ่มมูลค่าของวัตถุดิบเหล่านี้ได้

การทดลองนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อค้นคว้าหาสภาวะที่เหมาะสมในการเตรียมแผ่นฟิล์มละลายในช่องปากที่ใช้เทคโนโลยีการพิมพ์สองมิติเพื่อในการบรรจุยาต้นแบบสำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายต่อไปในอนาคต

คณะผู้วิจัย

นสภ. พัตราพร สถิรพันธุ์ รหัส 55210065

นสภ. ภานุวัฒน์ ธีระศักดิ์โสภณ รหัส 55210072

นสภ. ศุภณัฐ ตรีเวชวินิจ รหัส 55210082

14 ธันวาคม 2559

โครงงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง การพัฒนาตำรับยาทีโอฟิลลีนในรูปแบบแผ่นฟิล์มละลายในช่องปากด้วยเทคนิคการพิมพ์แบบ 2 มิติ

ผู้จัดทำโครงงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์

1. นสภ. พัตราพร สถิรพันธุ์ รหัส 55210065
2. นสภ. ภานุวัฒน์ ธีระศักดิ์โสภณ รหัส 55210072
3. นสภ. ศุภณัฐ ตรีเวชวินิจ รหัส 55210082

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์

1. ภก. อ. ผศ. ดร. กัมปนาท หวลบุตตา
2. ภญ. อ. ธนิกานต์ แสงนิ่ม
3. ภก. อ. ดร. ยศนันท์ วีระพล
4. รศ. ดร. วันเชิง สิทธิกิจโยธิน (ภาควิชาวิศวกรรมเคมี คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา)

บทคัดย่อ

เทคโนโลยีการพิมพ์ยา (Medicine printing) เป็นหนึ่งในเทคโนโลยีที่ถูกนำมาประยุกต์ใช้เตรียมเภสัชภัณฑ์ที่มีความแม่นยำในการกำหนดขนาดของยาด้วยโปรแกรมจากคอมพิวเตอร์ ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะนำเทคโนโลยีนี้มาประยุกต์ใช้ในการพัฒนาตำรับแผ่นฟิล์มแตกตัวในปาก โดยเลือกใช้กัม (gum) จากเมล็ดมะขาม (*Tamarindus Indica* Linn.) เป็นสารก่อฟิล์ม ซอร์บิทอล (Sorbitol) เป็นสารเพิ่มความยืดหยุ่นของฟิล์ม (Plasticizer) และใช้ทีโอฟิลลีน (Theophylline) ซึ่งเป็นยาต้นแบบพิมพ์ลงบนแผ่นฟิล์ม จากผลการทดสอบคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มพบว่าเมื่อเพิ่มปริมาณซอร์บิทอลทำให้แผ่นฟิล์มสามารถหักงอได้มากขึ้น มีความเหนียวมากขึ้น แต่เมื่อเพิ่มปริมาณกัมพบว่าหักงอได้น้อยลง ความเหนียวลดลง โดยปริมาณของกัมและซอร์บิทอลที่เหมาะสมคือร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 97:3 ซอร์บิทอล จากผลการทดลอง FTIR พบว่ายาทีโอฟิลลีนและกัมไม่มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและไม่เกิดปฏิกิริยาต่อกันหลังจากผ่านการพิมพ์ การทดลองหาปริมาณยาที่พิมพ์ลงฟิล์มพบว่าเทคโนโลยีการพิมพ์ยานั้นมีความแม่นยำในการพิมพ์และสามารถทำการพิมพ์ยาซ้ำบริเวณเดิมได้เพื่อเพิ่มปริมาณยา แผ่นฟิล์มกัมที่พิมพ์ยาสามารถปลดปล่อยยาเกินร้อยละ 80 ของปริมาณยาที่ปลดปล่อยทั้งหมดใน 3 นาทีแรก จากงานผลการศึกษาวิจัยแสดงให้เห็นถึงความเป็นไปได้ในการประยุกต์ใช้กัมจากมะขามสร้างแผ่นฟิล์มละลายในปากเพื่อใช้พิมพ์ยาในรูปแบบสองมิติ

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก.....

Senior Project : Development of theophylline orodispersible film fabricated by 2D printing technique

By

1. Miss. Phattraporn Sthiraphan ID 55210065
2. Mr. Panuwat Teerasaksopon ID 55210072
3. Mr. Supanut Treewechvinit ID 55210082

Advisor :

1. Assist.Prof. Kampanart Huanbutta, Ph.D
2. Tanikan Sangnim
3. Yotsanan Weerapol, Ph.D
4. Assoc.Prof. Wancheng Sittikijyothin, Ph.D (Department of Chemical Engineering, Faculty of Engineering, Burapha University)

ABSTRACT

Medicine printing is one of the technologies which has been applied to prepare the pharmaceutical product. This precise technology can scale the size of medicine. Therefore, researchers are interested in this technology to develop the orodispersible film. In this study, seed gum from *Tamarindus Indica* Linn was selected to use as film former and sorbitol was used for plasticizing purpose. Theophylline was chosen as a printed model drug. The results of the film mechanical properties indicated that increasing of sorbitol enhanced film flexibility. On the other hand, increasing gum portion leaded to tough and stress film. The proper amount of gum and sorbitol to prepare film is 3.5 % w/w Gum and 97:3 sorbitol. The FTIR result revealed that there was no interaction between theophylline and gum after printing process. Drug loading study expressed that printing technology is very precise since the loaded drug on films accurately increased when the drug printing was repeated. Moreover, the *in vitro* drug release from the drug printed film reached 80% of total drug release within 3 minutes. In conclusion, these results showed that the gum from tamarind seed shine possibility of the gum film application to be potential printing substrate for the 2D printing technology.

Major Advisor.....

กิตติกรรมประกาศ

โครงงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี เนื่องจากได้รับความกรุณา จาก เภสัชกรผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. กัมปนาท หวลบุตตา และเภสัชกรหญิง อาจารย์ ธนิกานต์ แสงนิ่ม และรองศาสตราจารย์ ดร. วันเซ็ง สิทธิกิจโยธิน และเภสัชกร อาจารย์ ดร. ยศนันท์ วีระพล ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาโครงงานวิจัยคอยให้คำปรึกษาและข้อเสนอแนะตลอดระยะเวลาการทำโครงงานวิจัยครั้งนี้ จึงขอกราบขอบพระคุณท่านอาจารย์ทั้งสี่ท่านเป็นอย่างสูง

ผู้จัดทำโครงงานวิจัยขอขอบคุณคณะเภสัชศาสตร์ที่ให้ทุนสนับสนุนโครงงานวิจัย ให้สามารถดำเนินงานวิจัยได้อย่างสะดวกและให้ความเอื้อเฟื้อในการใช้อุปกรณ์ เครื่องมือและสารเคมี ในการทำโครงงานวิจัยในครั้งนี้

คณะผู้วิจัย

นสภ. พัตราพร สถิรพันธุ์ รหัส 55210065

นสภ. ภานุวัฒน์ ธีระศักดิ์โสภณ รหัส 55210072

นสภ. ศุภณัฐ ตรีเวชวินิจ รหัส 55210082

14 ธันวาคม 2559

สารบัญ

ปกใน ..... ก

คำนำ ..... ข

บทคัดย่อภาษาไทย ..... ค

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ..... ง

กิตติกรรมประกาศ ..... จ

บทที่ 1 บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา 1

วัตถุประสงค์ 2

กรอบแนวคิดการวิจัย 3

สมมติฐานการวิจัย 3

ขอบเขตของการวิจัยข้อตกลงเบื้องต้น 3

ข้อจำกัดในการวิจัย 4

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ 4

นิยามศัพท์ 4

บทที่ 2 วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 การพิมพ์ยา (Printing medicines) 6

2.2 แผ่นฟิล์มละลายในช่องปาก (Oro-dispersible films) 7

2.2.1. การหล่อ 8

2.2.2 การหลอม 9

2.2.3. การกลิ้ง 10

2.3 กัมจากเมล็ดมะขาม 11

2.4 สารเสริมสภาพพลาสติก (Plasticizer) 14

2.4.1 สารเสริมสภาพพลาสติกภายใน (Internal plasticizer) 15

2.4.2 สารเสริมสภาพพลาสติกภายนอก (External plasticizer) 15

2.5 ยาทีโอฟิลลีน(Theophylline) 16

2.6 เทคนิคการพิมพ์แบบฉีดหมึก (Ink-jet printing) 18

2.6.1 การพิมพ์ที่ใช้ระบบพ่นหมึกอย่างต่อเนื่อง (Continuous ink-jet printing) 19

2.6.2 การพิมพ์ที่ใช้ระบบพ่นหมึกตามสั่ง (Drop-on-demand printing) 21

บทที่ 3 วิธีดำเนินงานวิจัย

3.1 อุปกรณ์และสารเคมี 25

3.1.1 สารเคมี 25

3.1.2 อุปกรณ์และเครื่องมือ 26

3.2 วิธีการทดลอง 27

3.2.1 การเตรียมผงกัมดิบ 27

3.2.2 การเตรียมสารละลายยาทีโอฟิลลีนสำหรับเป็นหมึกพิมพ์ (Ink preparation) 28

3.2.3 การเตรียมแผ่นฟิล์ม 29

3.2.4 การพิมพ์ยา 30

3.2.5 การประเมินคุณสมบัติของแผ่นฟิล์มละลายในช่องปาก 31

บทที่ 4 ผลการวิจัย

4.1 ผลการวัดคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์ม 38

4.2 ผลคุณสมบัติทางเคมีและกายภาพ 41

4.2.1 การวิเคราะห์ลักษณะสัณฐานของแผ่นฟิล์มละลายในช่องปากโดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning Electron Microscope : SEM) 41

4.2.2 โครงสร้างของผลึกโมเลกุลยาบนแผ่นฟิล์มโดยใช้เครื่องทดสอบการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์แบบผง (Powder x-ray diffraction) 45

4.2.3 ดูลักษณะโครงสร้างของยาทีโอฟิลลีนโดยใช้เครื่องอินฟราเรดสเปคโตรสโครปี (Fourier transform infrared spectrometer) 46

4.2.4 ความหนาแผ่นฟิล์ม (Thickness) 48

4.2.5 ความชื้นของแผ่นฟิล์ม (Moisture content) 48

4.2.6 การทดสอบระยะเวลาที่ฟิล์มแตกตัว (Disintegration time) 49

4.2.7 ปริมาณยาบนแผ่นฟิล์ม (Drug loading) 50

4.2.8 การปลดปล่อยยา (Invitro dissolution profile) 51

บทที่ 5 วิจารณ์และสรุปผลการวิจัย

5.1 ผลการวัดคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์ม 53

5.2 ผลคุณสมบัติทางเคมีและกายภาพ 54

5.2.1 การวิเคราะห์ลักษณะสัณฐานของแผ่นฟิล์มละลายในช่องปากโดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning Electron Microscope : SEM) 54

5.2.2 โครงสร้างของผลึกโมเลกุลยาบนแผ่นฟิล์มโดยใช้เครื่องทดสอบการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์แบบผง (Powder x-ray diffraction) 55

5.2.3 ดูลักษณะโครงสร้างของยาทีโอฟิลลีนโดยใช้เครื่องอินฟราเรดสเปคโตรสโครปี (Fourier transform infrared spectrometer) 56

5.2.4 ความหนาแผ่นฟิล์ม (Thickness) 57

5.2.5 ความชื้นของแผ่นฟิล์ม (Moisture content) 57

5.2.6 ระยะเวลาที่ฟิล์มแตกตัว (Disintegration time) 58

5.2.7 ปริมาณยาทีโอฟิลลีนบนแผ่นฟิล์ม (Drug loading) 58

5.2.8 การปลดปล่อยตัวยา (Invitro dissolution profile) 59

5.3 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ 59

เอกสารอ้างอิง 61

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 ส่วนประกอบต่าง ๆ ของผงเมล็ดมะขาม..... 13
ตารางที่ 2 แสดงความเข้มข้นกัมจากมะขามของแผ่นฟิล์ม..... 29
ตารางที่ 3 แสดงให้เห็นถึงความเข้มข้นของยาแต่ละขวดที่นำไปสร้างกราฟมาตรฐานยาทีโอฟิลลีน..... 35
ตารางที่ 4 แสดงค่าความเค้น (stress) ความเครียด (strain) ร้อยละการยืด ณ จุดแตกหัก (% elongation at break) และค่ามอดูลัสความยืดหยุ่น (modulus of elasticity) ของแผ่นฟิล์มที่มีการเปลี่ยนแปลงค่าความเข้มข้นของกัมจากมะขามและอัตราส่วนของซอร์บิทอล..... 39
ตารางที่ 5 แสดงการเปรียบเทียบพื้นผิวของแผ่นฟิล์มจากกัมความเข้มข้นร้อยละ 3.5 ซอบิทอลร้อยละ 3 ระหว่างบริเวณที่ผ่านการพิมพ์ด้วยยา (D) กับบริเวณที่ไม่ได้ผ่านการพิมพ์ด้วยยา (F) ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดที่กำลังขยาย 500 เท่าและ 1000 เท่า..... 43
ตารางที่ 6 แสดงพื้นผิวแนวตัดขวางของแผ่นฟิล์มจากจากกัมความเข้มข้น 3.5% ซอบิทอล 3% ที่ผ่านกระบวนการพิมพ์ด้วยยา ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดที่กำลังขยาย 3500 เท่าและ 5000 เท่า..... 44
ตารางที่ 7 แสดงความหนาของแผ่นฟิล์มแต่ละตำรับโดยวัดตำแหน่งที่ต่างกัน 9 ตำแหน่งบนแผ่นฟิล์ม..... 48
ตารางที่ 8 แสดงร้อยละความชื้นของแผ่นฟิล์มในแต่ละตำรับที่มีการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นกัมและอัตราส่วนของซอร์บิทอล..... 49
ตารางที่ 9 ตารางแสดง Post hoc การเปรียบเทียบความหนาเฉลี่ยของแผ่นฟิล์มของแต่ละสูตรตำรับ โดยใช้สถิติ One-way anova..... 49
ตารางที่ 10 แสดงเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของแต่ละตำรับที่เปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของกัมจากมะขามและ อัตราส่วนของซอร์บิทอล..... 49

ตารางที่ 11 แสดงอัตราส่วนการปลดปล่อยยาในนาทีต่าง ๆ เทียบกับนาทีที่ 120…….. 52

สารบัญรูปภาพ

รูปที่ 1 แผ่นฟิล์มละลายในช่องปาก..... 7
รูปที่ 2 แสดงวิธีต่าง ๆ ในการเตรียมแผ่นฟิล์มละลายในช่องปาก..... 8
รูปที่ 3 แสดงวิธีเตรียมแผ่นฟิล์มโดยวิธีหล่อในสารละลาย..... 9
รูปที่ 4 โครงสร้างของเมล็ดพืช..... 11
รูปที่ 5 ส่วนเอนโดสเปิร์มของเมล็ดมะขาม..... 12
รูปที่ 6 ผงกัมจากเมล็ดมะขาม..... 12
รูปที่ 7 โครงสร้างของกัมจากเมล็ดมะขาม..... 13
รูปที่ 8 โครงสร้างทางเคมีของซอร์บิทอล..... 16
รูปที่ 9 โครงสร้างยา Theophylline..... 17
รูปที่ 10 ประเภทของเทคนิคการพิมพ์แบบพ่นหมึก..... 19
รูปที่ 11 Continuous ink-jet : A binary-deflection system..... 20
รูปที่ 12 Continuous ink-jet : Multiple deflection system..... 21
รูปที่ 13 roof-shooter thermal ink-jet..... 23
รูปที่ 14 side-shooter thermal ink-jet..... 23
รูปที่ 15 แสดงขั้นตอนการเตรียมผงกัม..... 28
รูปที่ 16 แสดงความสัมพันธ์ของความเค้นและมอดูลัสความยืดหยุ่นต่ออัตราส่วนของซอร์บิทอลในตำรับ..... 40
รูปที่ 17 แสดงความสัมพันธ์ของความเค้นและมอดูลัสความยืดหยุ่นต่อความเข้มข้นของกัมในตำรับ..... 40
รูปที่ 18 แสดงพื้นผิวของแผ่นฟิล์มที่มีความเข้มข้นของกัมจากมะขามแตกต่างกัน (ก. Gum 3.5% sorbitol 3%, ข. Gum 4% sorbitol 3%, ค. Gum 4.5 % sorbitol 3%, ง. Gum 5% sorbitol 3%) ที่ได้จากการส่องกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดที่กำลังขยาย 1000 เท่า..... 41

รูปที่ 19 แสดงพื้นผิวของแผ่นฟิล์มที่มีความเข้มข้นของซอร์บิทอลแตกต่างกัน (ก. กัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 100 : 0 ซอร์บิทอล, ข. กัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 99 : 1 ซอร์บิทอล, ค. กัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 97 : 3 ซอร์บิทอล, ง. กัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 95 : 5 ซอร์บิทอล) ที่ได้จากการส่องกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดที่กำลังขยาย 1000 เท่า..... 43
รูปที่ 20 แสดงค่า degree (2ø) ของผงกัม ผงยา ผงกัมและยาผสมกัน แผ่นฟิล์ม และแผ่นฟิล์มที่พิมพ์ยา..... 46
รูปที่ 21 แสดงผลการวิเคราะห์โครงสร้างของยาทีโอฟิลลีน โดยใช้หลักการ FTIR..... 47
รูปที่ 22 แสดงผลการวิเคราะห์โครงสร้างของกัมจากมะขาม โดยใช้หลักการ FTIR..... 47
รูปที่ 23 แสดงผลการวิเคราะห์โครงสร้างของยาทีโอฟิลลีนผสมกับกัมจากมะขาม โดยใช้หลักการ FTIR..... 47
รูปที่ 24 แสดงผลการวิเคราะห์โครงสร้างของสาร โดยใช้หลักการ FTIRรูปที่ แสดงผลการวิเคราะห์โครงสร้างของสาร โดยใช้หลักการ FTIRก แสดงถึงยาทีโอฟิลลีน ข แสดงถึงกัมจากมะขาม ค แสดงถึงผงกัมผสมกับผงยา ง แสดงถึงยาทีโอฟิลลีนที่ปรินท์ลงบนแผ่นฟิล์มที่ได้จากกัมจากมะขาม..... 48
รูปที่ 25 แสดงอัตราส่วนการปลดปล่อยตัวยาเทียบกับเวลา (นาที)..... 52
รูปที่ 26 แสดงปริมาณยาบนแผ่นฟิล์มในการพิมพ์ 1, 3 และ 5 ซ้ำ..... 53
รูปที่ 27 แสดงปริมาณยาบนแผ่นฟิล์มในพื้นที่ผิว 4, 12 และ 20 ตารางเซนติเมตร..... 53

บทที่ 1
บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

เทคโนโลยีการผลิตยาในศตวรรษที่ 21 มีแนวโน้มสู่การผลิตยาที่มีความจำเพาะกับผู้ป่วยในแต่ละบุคคลเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียงและเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา เทคโนโลยีการพิมพ์ยา (printing medicine) เป็นหนึ่งในเทคโนโลยีที่ถูกนำมาประยุกต์ใช้เตรียมเภสัชภัณฑ์ที่มีความแม่นยำในการกำหนดขนาดของยาด้วยโปรแกรมจากคอมพิวเตอร์ (1) รูปแบบตำรับยาที่ได้จากเทคโนโลยีนี้สามารถพัฒนาออกมาได้อย่างหลากหลายโดยรูปแบบการพิมพ์ยาแบบสองมิติสามารถนำมาดัดแปลงและพัฒนาเตรียมรูปแบบแผ่นฟิล์มละลายในช่องปากได้ (Orodispersible film) (2) ซึ่งมีประโยชน์ในผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่สามารถกลืนยาเม็ดได้ เช่น ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยเด็ก ผู้ป่วยทางจิต และผู้ป่วยหมดสติ รูปแบบของยาที่เป็นแผ่นฟิล์มนั้นทำให้เกิดความสะดวกในการรับประทานเนื่องจากไม่ต้องใช้น้ำช่วยในการกลืน (3) แผ่นฟิล์มสามารถละลายได้อย่างรวดเร็วตั้งแต่ในปากช่วยเพิ่มอัตราการละลายของยาส่งผลให้ ยาถูกดูดซึมเข้าร่างกายได้มากขึ้น จากคุณสมบัติของเทคโนโลยีการพิมพ์ยาที่กำหนดขนาดยาได้แม่นยำสามารถนำมาประยุกต์ใช้กับตำรับยาที่มีดัชนีช่วงการรักษาที่แคบ (Narrow therapeutic index) เช่น วาฟาลิน (Warfarin), ดิจ๊อกซิน (Digoxin), ฟีนิลโทอีน (Phenytoin) และ ทีโอฟิลลีน (Theophylline) เพื่อลดโอกาสการเกิดผลข้างเคียงจากการได้รับปริมาณยาสูงเกิน โดยในงานวิจัยนี้มีความสนใจในการนำยาทีโอฟิลลีนเป็นยาต้นแบบเนื่องจากเป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลายตามโรงพยาบาลทั่วไป โดยเฉพาะผู้สูงอายุที่เป็นโรคปอดอุดกลั้นเรื้อรังส่วนใหญ่จะได้รับการรักษาด้วยยาชนิดนี้และต้องรับประทานทุกวันเพื่อควบคุมอาการ ขนาดของยาเป็นสิ่งที่สำคัญ

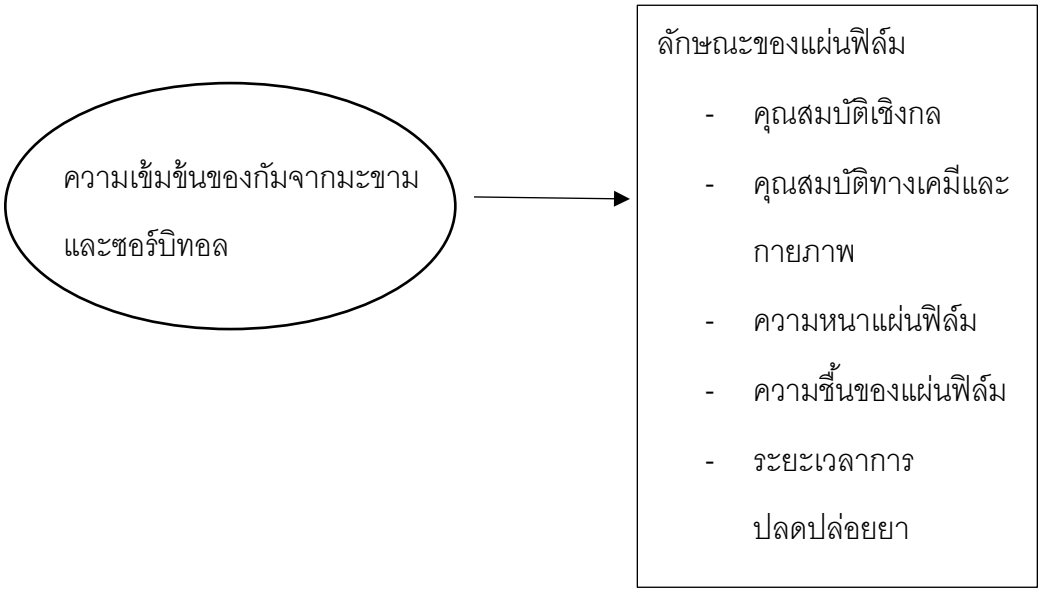
เนื่องจากยาชนิดนี้มีขนาดยาที่ใช้ในการรักษาใกล้เคียงกับขนาดยาที่ทำให้เกิดผลข้างเคียงที่อันตรายถึงชีวิต โดยขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยในแต่ละรายนั้นไม่เท่ากัน และขนาดในการรักษาของยานั้นไม่สามารถคาดเดาได้จากน้ำหนัก อายุ และเพศของผู้ป่วย จึงต้องมีการติดตามและปรับขนาดยาอยู่เสมอเป็นรายบุคคล (4) ซึ่งในอดีตมีงานวิจัยที่นำยาทีโอฟิลลีนมาประยุกต์ใช้กับเทคโนโลยีพิมพ์ยาแล้ว แต่ไม่ใช่รูปแบบตำรับแผ่นฟิล์มละลายในช่องปากแต่เป็นในรูปแบบของการพิมพ์ลงบนแผ่นรองรับชนิดมีรูพรุน (Porous substrate) (5)

คณะผู้วิจัยเห็นความสำคัญดังกล่าวจึงได้นำยาทีโอฟิลลีนมาเป็นยาต้นแบบเพื่อทดลองหาสภาวะและสูตรตำรับที่เหมาะสมสำหรับเตรียมตำรับยาแผ่นฟิล์มละลายในช่องปากด้วยเทคโนโลยีการพิมพ์ยาในรูปแบบสองมิติ

วัตถุประสงค์

1. เพื่อประยุกต์กัมจากมะขามมาเป็นตัวกลางในการสร้างแผ่นฟิล์มละลายในช่องปาก
2. เพื่อหาปัจจัยที่ส่งผลต่อการสร้างแผ่นฟิล์มละลายในช่องปากด้วยด้วยเทคนิคการพิมพ์แบบใช้ความต่างศักย์ (Piezoelectric ink-jet)
3. เพื่อพัฒนาตำรับยาทีโอฟิลลีนในรูปแบบแผ่นฟิล์มละลายในช่องปาก (Orodispersible film) ด้วยเทคนิคการพิมพ์แบบใช้แบบใช้ความต่างศักย์

กรอบแนวคิดการวิจัย



สมมติฐานการวิจัย

1. สามารถใช้กัมจากมะขามสร้างแผ่นฟิล์มละลายในช่องปากได้
2. ทราบปัจจัยที่ส่งผลต่อการสร้างแผ่นฟิล์มละลายในช่องปากด้วยเทคนิคการพิมพ์แบบสองมิติ
3. สามารถพัฒนาตำรับยาทีโอฟิลลีนในรูปแบบแผ่นฟิล์มละลายในช่องปากได้ด้วยเทคนิคการพิมพ์แบบสองมิติ

ขอบเขตของการวิจัยข้อตกลงเบื้องต้น

เตรียมแผ่นฟิล์มละลายในช่องปากโดยใช้พอลิเมอร์คือกัมจากมะขามโดยใช้เครื่องพิมพ์แบบฉีดหมึก (Inkjet printer) จะศึกษาคุณสมบัติของแผ่นฟิล์มในหัวข้อ คุณสมบัติเชิงกล (Mechanical properties) คุณสมบัติทางเคมีและกายภาพ (Physicochemical properties) ปริมาณยาบนแผ่นฟิล์ม (Drug loading) เวลาในการแตกตัวของเม็ดยา (Disintegration time) และปริมาณยาที่ปลดปล่อยจากแผ่นฟิล์ม (In-vitro drug release)

ข้อจำกัดในการวิจัย

ข้อจำกัดในเรื่องของสารเคมีที่ทางคณะไม่มีทำให้ต้องสั่งจากบริษัทโดยตรงทำให้ต้องรอเวลาในการขนส่งจึงส่งผลต่อการดำเนินงานวิจัยทำให้เกิดความล่าช้าในบางช่วงและในส่วนข้อจำกัดของเครื่องมือที่ใช้ในทดสอบที่ทางคณะไม่มีทำให้ต้องติดต่อขอทดสอบที่มหาวิทยาลัยศิลปากรทำให้ต้องใช้ระยะเวลาในการดำเนินการและในส่วนของเครื่องมือที่ทางคณะมีเพียงเครื่องเดียวแต่มีหลายกลุ่มงานวิจัยที่ต้องใช้ร่วมกัน เช่นเครื่องโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง (HPLC) ทำให้การทดสอบเกิดความล่าช้า

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

สามารถพัฒนาตำรับยาทีโอฟิลลีนในรูปแบบแผ่นฟิล์มละลายในช่องปากด้วยเทคนิคการพิมพ์ด้วยเทคนิคการพิมพ์แบบใช้ความต่างศักย์

นิยามศัพท์

1. Personalized medicine
   ยาที่ผลิตเพื่อใช้สำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย
2. Narrow therapeutic index drug
   ยาที่มีช่วงดัชนีการรักษาแคบ
3. Orodispersible film
   แผ่นฟิล์มละลายในช่องปาก
4. Piezoelectric ink jet printing
   เทคโนโลยีหัวพิมพ์ที่ใช้ระบบไฟฟ้าทำให้เกิดแรงดันช่วยในการพิมพ์
5. Theophylline
   ยาที่ใช้รักษาโรคหอบหืด ถุงลมโป่งพอง

6. 2D printing technology

การพิมพ์ภาพที่รูปร่างรูปทรงแต่ไม่มีความลึก

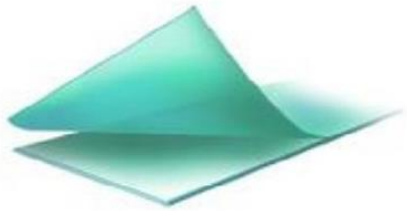
บทที่ 2
วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 **การพิมพ์ยา** (Printing medicines)

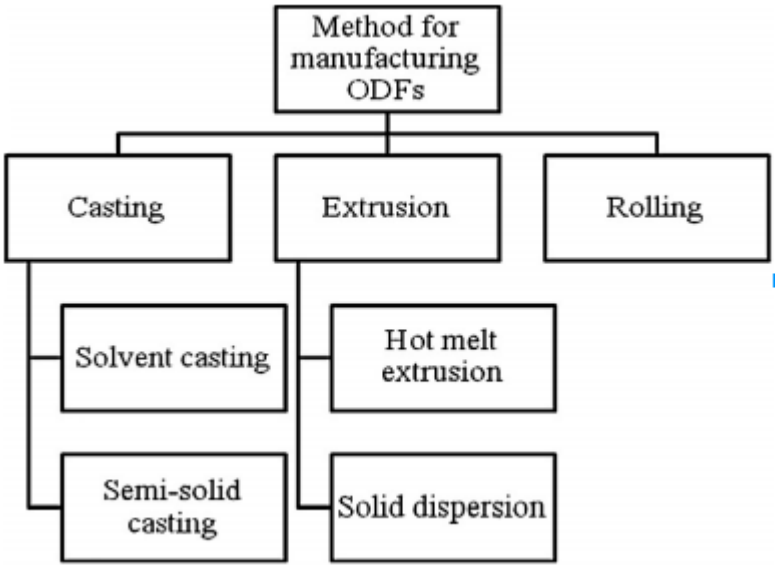
การพิมพ์ยาเป็นเทคโนโลยีใหม่ที่น่าสนใจ เป็นการนำสารละลายยามาแทนที่หมึกพิมพ์ในกระบวนการพิมพ์ เนื่องจากความสามารถของเครื่องพิมพ์ที่ทำให้ของเหลวอยู่ในรูปแบบละอองของเหลวที่มีปริมาตรที่อยู่ในช่วงของพิโคลิตรทำให้มีระดับของความแม่นยำที่สูง (3) เมื่อละอองยาผ่านการพิมพ์กลายเป็นแผ่นจะได้รูปแบบตำรับยาที่เป็นที่รู้จักอย่างแพร่หลาย เช่น แผ่นฟิล์มละลายในช่องปาก (1) เทคโนโลยีดังกล่าวสามารถตอบสนองความต้องการในอนาคตได้โดยพัฒนาให้เป็นระบบการนำส่งยาที่ใช้รับประทานส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับขนาดยาที่เหมาะสมกับ อายุ น้ำหนัก การดำเนินชีวิตประจำวันที่แตกต่างกัน เป็นต้น อีกทั้งยังสามารถนำมาใช้ในยาที่ต้องระวังในการปรับขนาดยา เช่น ยาที่เป็นอนุพันธุ์ของฝิ่น ฮอร์โมน ยาที่มีช่วงดัชนีการรักษาแคบ ในขณะเดียวกันยังสามารถลดความเสี่ยงในการให้ยาผู้ป่วยผิดขนาดในการรักษารวมถึงความสามารถของการพิมพ์ทำให้สามารถระบุชื่อของคนไข้หรือข้อความลงไปในแผ่นฟิล์มได้โดยไม่ต้องเพิ่มขั้นตอนในกระบวนการผลิต เทคโนโลยีการพิมพ์ยานั้นเหมาะที่จะใช้เตรียมตำรับยาในช่องปากซึ่งสามารถแบ่งประเภทของระบบยาจากการละลายภายในร่างกายและจลนศาสตร์การแตกตัวได้เป็นระบบยาที่ละลายได้อย่างรวดเร็ว ละลายอย่างช้า ๆ และระบบยาที่ไม่ละลายเลย โดยผลิตภัณฑ์จากเทคโนโลยีการพิมพ์ยาที่ได้รับความนิยมเป็นอย่างมากคือ แผ่นฟิล์มละลายในช่องปาก (2)

2.2 แผ่นฟิล์มละลายในช่องปาก (Oro-dispersible films)

แผ่นฟิล์มละลายในช่องปากเป็นเทคโนโลยีของตำรับยารูปแบบหนึ่งที่คนส่วนใหญ่ให้ความสนใจ เนื่องจากมีข้อดีเหนือกว่ารูปแบบยารับประทานที่มีอยู่ในท้องตลาด เช่น ความง่ายในการกลืน ความคงตัวที่มากกว่ายาน้ำและยาแขวนตะกอน แผ่นฟิล์มละลายในช่องปากส่วนใหญ่เตรียมจากพอลิเมอร์ที่ก่อรูปร่างเป็นแผ่นฟิล์มได้ดีโดยฟิล์มมีความบางดังแสดงในรูปที่ 1 ทำให้สามารถแตกตัวและละลายได้อย่างรวดเร็วเมื่อสัมผัสกับน้ำลายในปากอีกทั้งความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มทำให้มีความสะดวกในการพกพาและสะดวกในการรับประทานในขณะที่ไม่มีน้ำ เช่น ขณะเดินทางและไม่ต้องอาศัยการเคี้ยวดังนั้นจึงส่งผลดีสำหรับผู้ป่วยที่เป็นเด็ก ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยจิตเพศ ผู้ป่วยที่กลืนลำบาก แต่ข้อจำกัดของเทคโนโลยีนี้คือความจุของปริมาณยาบนแผ่นฟิล์ม ทำให้เทคโนโลยีนี้เหมาะสำหรับยาที่ใช้ขนาดต่ำในการออกฤทธิ์ และไม่สามารถใช้กับตำรับยาที่ต้องใช้ตัวทำละลายและความร้อนในกระบวนการผลิต รวมถึงต้องหาวิธีจัดการเรื่องรสชาติของตำรับอีกด้วย (6) การเตรียมแผ่นฟิล์มละลายในช่องปากเชิงอุตสาหกรรมในปัจจุบันสามารถเตรียมได้หลายวิธี เช่น การหล่อ (Casting) การหลอม (Extrusion) การกลิ้ง (Rolling) (7) ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 1 แผ่นฟิล์มละลายในช่องปาก (8)

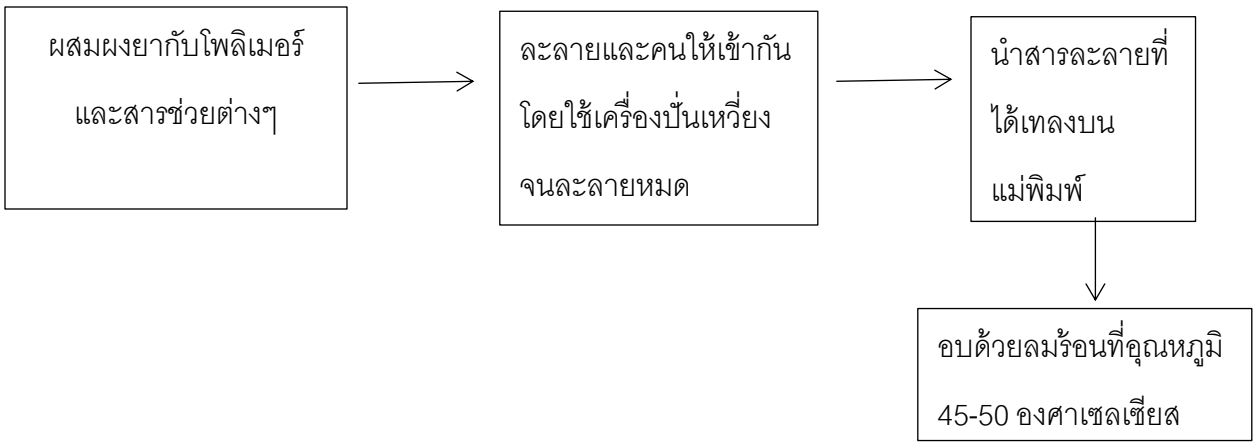


รูปที่ 2 แสดงวิธีต่าง ๆ ในการเตรียมแผ่นฟิล์มละลายในช่องปาก (7)

2.2.1 การหล่อ

2.2.1.1 การหล่อในสารละลาย (Solvent casting method)

วิธีการหล่อในสารละลายเป็นวิธีเตรียมแผ่นฟิล์มที่นิยมใช้ส่วนใหญ่ในเชิงอุตสาหกรรม เนื่องจากมีขั้นตอนที่ง่ายกว่าวิธีอื่น ๆ มีขั้นตอนการเตรียมโดยละลายตัวยาสำคัญในตัวทำละลายที่เหมาะสมจากนั้นนำมาผสมกับพอลิเมอร์และสารช่วยต่าง ๆ ให้เป็นเนื้อเดียวกันแล้วนำไปเทลงในภาชนะแบบพิมพ์ที่ใช้สร้างฟิล์ม ทำให้แห้งโดยใช้ความร้อน (7) ดังแสดงในรูปที่ 3



รูปที่ 3 แสดงวิธีเตรียมแผ่นฟิล์มโดยวิธีหล่อในสารละลาย (9)

2.2.1.2 กระบวนการหล่อโลหะกึ่งของแข็ง (Semi-solid casting method)

ขั้นตอนในการทำวิธีนี้คือผสมส่วนที่เป็นกรดที่ชอบน้ำ (Hydrophilic) แต่ไม่ละลายน้ำ จากนั้นใส่พลาสติกไซเซอร์ลงไปเพื่อให้ขึ้นรูปเป็นเจลแล้วนำมากลิ้งและทำให้แห้ง

2.2.2 การหลอม

2.2.2.1 การหลอมด้วยความร้อน (Hot melt extrusion)

การหลอมด้วยความร้อนเป็นเทคนิคที่ผสมตัวยาพอลิเมอร์และสารช่วยอื่น ๆ โดยจะถูกหลอมภายใต้ความร้อนที่สูงเพื่อทำให้สารรวมตัวเป็นเนื้อเดียวกันแล้วถูกนำไปขึ้นรูปเป็นแผ่นฟิล์มซึ่งเป็นกระบวนการที่ไม่จำเป็นต้องใช้สารละลายแต่อย่างไรก็ตามสารที่จะนำมาสร้างแผ่นฟิล์มด้วยวิธีนี้ต้องเป็นสารที่ทนความร้อนได้ซึ่งจัดได้ว่าเป็นข้อเสียหลักของกระบวนนี้เนื่องจากมีการใช้ความร้อนที่สูงในกระบวนการหลอม (10)

2.2.2.2 การกระจายตัวยาในสภาวะของแข็งโดยวิธีการหลอม (Solid dispersion extrusion)

การกระจายตัวยาในสภาวะของแข็งโดยวิธีการหลอมละลายยาในตัวทำละลายที่เหมาะสม แล้วเทลงในพอลิเมอร์ที่หลอมละลายกับส่วนประกอบอื่น ๆ ที่ไม่เข้ากันแล้วทำการตัดส่วนที่มีการกระจายตัวยาในสภาวะของแข็งใส่ลงไปบนแผ่นฟิล์มตัวอย่างการงานวิจัยที่ใช้วิธีนี้ได้แก่การกระจายตัวยาดอมเพอริโดนในของแข็งโดยใช้เบต้าไซโครเดกตริน (Beta cyclodextrin) พีอีจี 400 (PEG 400) และไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (Hydroxymethylcellulose) เป็นพอลิเมอร์ (10)

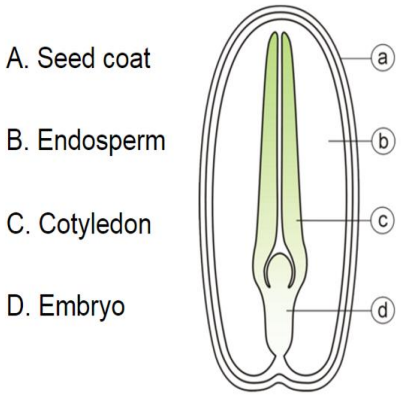
2.2.3. การกลิ้ง

กระบวนการรีดขึ้นรูปเป็นกระบวนการที่มีการเตรียมสารละลายที่มีคุณสมบัติการไหลที่มีความจำเพาะสำหรับการกลิ้งบนลูกกลิ้งซึ่งทำโดยเตรียมสารละลายแขวนตะกอนของยาและพอลิเมอร์ในน้ำหรือแอลกอฮอล์จากนั้นนำไปกลิ้งบนลูกกลิ้งแล้วระเหยตัวทำลายออกจึงจะได้เป็นแผ่นฟิล์ม (10)

โดยคณะผู้วิจัยเลือกการเตรียมแผ่นฟิล์มที่ละลายในปากโดยใช้วิธีการหล่อฟิล์มในสารละลาย เนื่องจากเป็นวิธีที่ง่าย เหมาะสม และคุ้มค่าที่สุดในการเตรียมแผ่นฟิล์มเชิงการทดลองทางห้องปฏิบัติการโดยคุณสมบัติของแผ่นฟิล์มที่เหมาะสม เช่น ความยืดหยุ่น เวลาที่ใช้ในการแตกตัวและการละลายขึ้นอยู่กับคุณสมบัติและปริมาณความเข้มข้นของพอลิเมอร์และสารเสริมสภาพพลาสติก (Plasticizer) ที่ใช้ ในอดีตจนถึงปัจจุบันพอลิเมอร์จากธรรมชาติถูกนำมาประยุกต์ใช้ในทางอุตสาหกรรมมากขึ้น ซึ่งมีการศึกษาการนำกัมจากเมล็ดพืชหลายชนิดมาทำเป็นแผ่นฟิล์ม ได้แก่ มะขาม หางนกยูงฝรั่ง คูน เมล็ดกระถิน มะรุม กระเจี๊ยบ เป็นต้น เนื่องจากสารละลายกัมจากธรรมชาติที่มีความเข้มข้นเหมาะสมสามารถสร้างแผ่นฟิล์มที่มีความปลอดภัยสูง ต้นทุนในการผลิตต่ำ อีกทั้งในประเทศไทยมีวัตถุดิบดังกล่าวเป็นจำนวนมากและจัดได้ว่าเมล็ดพืชพวกนี้เป็นขยะทางอุสาหกรรม กัมจากธรรมชาติจึงเป็นสารช่วยที่น่าสนใจในการใช้เป็นพอลิเมอร์ตัวอย่างในงานวิจัยครั้งนี้ (11)

2.3 กัมจากเมล็ดมะขาม

กัมเป็นสารไฮโดรคอลลอยด์ (Hydrocolloid) ซึ่งเป็นพอลิแซ็กคาไรด์ (Polysaccharide) ที่ได้จากธรรมชาติจัดเป็นคาร์โบไฮเดรตชนิดหนึ่ง (12) กัมสกัดได้จากพืชหรือสาหร่ายหรือสารจำพวกแป้งที่อยู่ในเมล็ดพืชที่สกัดได้จากเนื้อในเมล็ด (Endosperm) กัมเป็นสารที่มีคุณสมบัติให้ความหนืดและสามารถละลายน้ำได้ดีนอกจากนี้มีความสามารถในการเกิดเป็นเจลได้ ซึ่งกัมได้รับความนิยมมากในการนำมาใช้ในอุตสาหกรรมต่าง ๆ ทั้งอาหาร ยา และเครื่องสำอาง ซึ่งโครงสร้าง องค์ประกอบทางเคมี สมบัติทางกายภาพและของกัมจากเมล็ดพืชแต่ละชนิด แตกต่างกันไปขึ้นอยู่กับแหล่งของเมล็ดพืช สิ่งแวดล้อม รวมถึงกระบวนการต่าง ๆ ในการสกัด (13) สำหรับโครงงานงานวิจัยนี้จะใช้กัมจากเมล็ดมะขามที่ได้จากจังหวัดสุราษฎร์ธานีโดยใช้ส่วนของเอนโดสเปิร์มดังแสดงในรูปที่ 4

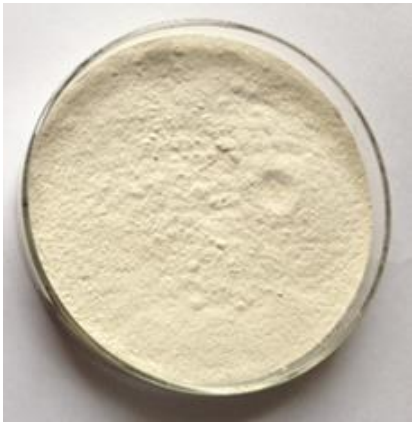


รูปที่ 4 โครงสร้างของเมล็ดพืช (14)

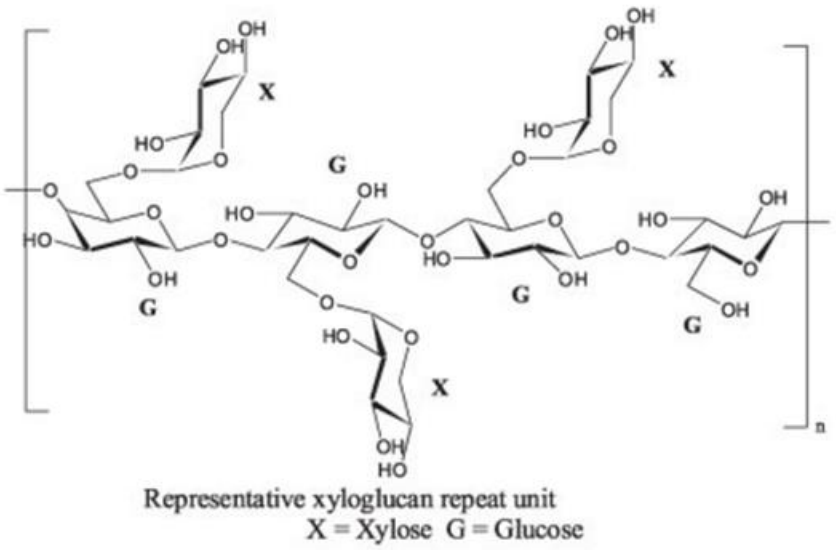
มะขาม *(Tamarindus indica* Linn.*)* จัดอยู่ในวงศ์ Leguminosae – Caesalpinioideae เป็นพืชใบเลี้ยงคู่ ไม้ต้นขนาดกลางจนถึงขนาดใหญ่แตกกิ่งก้านสาขามากปลูกได้ในเขตร้อนชื้น (14) ฝักมะขามมีลักษณะเป็นฝักสีน้ำตาลซึ่งมีลักษณะแข็ง แบน มันวาว มีสีน้ำตาลซึ่งเมล็ดมะขามถือเป็นของเหลือทิ้งจากอุตสาหกรรมการผลิตเนื้อมะขาม (15)

กัมจากเมล็ดมะขามสกัดได้จากเมล็ดมะขามในส่วนของเอนโดสเปิร์มดังแสดงในรูปที่ 5 เมื่อนำเมล็ดมะขามมาแยกเปลือกออกแล้วนำเอนโดสเปิร์มไปบดให้เป็นผงละเอียดจะได้ผงกัมจากเมล็ดมะขาม ลักษณะเป็นผงสีน้ำตาลอ่อนดังแสดงรูปที่ 6 ซึ่งโครงสร้างกัมจากมะขามประกอบด้วยพอลิแซกคาไรด์ประมาณร้อยละ 65 – 72 ของส่วนประกอบทั้งหมด น้ำตาลโมเลกุลเดี่ยว 3 ชนิด คือน้ำตาลกลูโคส น้ำตาลไซโรส และ น้ำตาลกาแลคโตส หรือเรียก “ไซโลกลูแคน ” ในอัตราส่วนประมาณ 2.8 : 2.25 : 1.0 ต่อกันเป็นสายพอลิเมอร์ (13,14) ดังแสดงในตารางที่ 1 มีน้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ยประมาณ 720,000-880,000 ดาลตันโครงสร้างสายหลักของกัมเมล็ดมะขามนั้นประกอบไปด้วย (1->4) -β-D-glucan ต่อกันเป็นสายหลัก (14) ดังแสดงรูปที่ 7

รูปที่ 5 ส่วนเอนโดสเปิร์มของเมล็ดมะขาม (14)



รูปที่ 6 ผงกัมจากเมล็ดมะขาม (14)



รูปที่ 7 โครงสร้างของกัมจากเมล็ดมะขาม (16)

ตารางที่ 1 ส่วนประกอบต่าง ๆ ของผงเมล็ดมะขาม *(17)*

ส่วนประกอบ	ปริมาณ (ร้อยละ)
พอลิแซคคาไรด์	65.1 – 72.2
โปรตีน	15.0 – 20.9
ไขมัน/น้ำมัน	3.9 – 8.0
ความชื้น	11.4 – 22.7
เถ้า	2.4 – 4.2

ความหนืดของสารละลายกัมสามารถเปลี่ยนแปลงได้ตามอุณหภูมิที่เพิ่มขึ้น เดิมโครงสร้างของกัมเป็นสายพอลิเมอร์ยาวเรียงต่อกันมีกิ่งแตกแขนงทางด้านข้างที่มีหมู่ไฮดรอกซิลทำให้เกิดปฏิกิริยารับน้ำ (Hydration) ได้ เมื่อทำการละลายกัมในน้ำจึงเกิดการพองตัวขึ้นเป็นสาระลายที่มีความหนืดเล็กน้อย การเพิ่มอุณหภูมิให้แก่สารละลายจะทำให้โครงสร้างพอลิเมอร์ของกัมอ่อนตัวและ

เกิดการขดตัวเปลี่ยนรูปร่างส่งผลให้สารละลายกัมมีความหนืดเพิ่มขึ้น โดยความหนืดจะขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของกัมจากเมล็ดมะขามและอุณหภูมิที่ใช้ในการละลาย (18)

การประยุกต์ใช้กัมจากเมล็ดมะขามทางอุตสาหกรรมต่าง ๆ ที่หลากหลายได้แก่อุตสาหกรรมอาหาร อุตสาหกรรมเครื่องสำอางและอุตสาหกรรมทางยา อุตสาหกรรมทางยาในปัจจุบันมีความสนใจในการนำกัมจากเมล็ดมะขามมาศึกษาวิจัยมาประยุกต์ใช้ใที่หลากหลายมากยิ่งขึ้น เนื่องจากกัมจากเมล็ดมะขามเป็นสารที่ได้จากธรรมชาติซึ่งมีความปลอดภัยตัวอย่างงานวิจัยที่นำกัมจากเมล็ดมะขามมาศึกษาเช่นการนำกัมจากเมล็ดมะขามมาประยุกต์ในการควบคุมการปลดปล่อยยา Verapamil HCl (19) การพัฒนายา Metronidazole ในรูปแบบของ Mucoadhesive buccal Patchesโดยใช้กัมจากเมล็ดมะขามเพื่อเป็น Mucoadhesive และเพื่อควบคุมการปลดปล่อยตัวยา (20)

ในงานวิจัยนี้นอกจากจะใช้กัมจากเมล็ดมะขามเป็นพอลิเมอร์แล้วยังมีการใช้พลาสติกไซเซอร์เพื่อเพิ่มความหยืดหยุ่นอีกด้วย

2.4 **สารเสริมสภาพพลาสติก** (Plasticizer)

สารเสริมสภาพพลาสติก (Plasticizer) คือสารเติมแต่งที่ใส่ลงในกระบวนการผลิตฟิล์มเพื่อทำให้มีคุณสมบัติเปลี่ยนไปคือ มีความอ่อนนุ่ม ยืดหยุ่นสูง ทนต่อสภาวะความเป็นกรดด่าง ทนต่ออุณหภูมิสูง และมีความเปราะต่ำ มีความเหนียวเพื่อป้องกันการแตก ระหว่างการจัดการและการเก็บรักษาสามารถนำไปใช้งานได้หลากหลาย ทั้งในอุตสาหกรรมอาหารและยา เป็นต้น โดยสารเหล่านี้จะไม่ทำปฏิกิริยากับฟิล์มแต่จะไปแรกอยู่ระหว่างโมเลกุลของฟิล์ม ทำให้แรงยึดเหนี่ยวระหว่างโมเลกุลอ่อนลง (21) สารเสริมสภาพพลาสติกแบ่งเป็นสองประเภทตามกลไกการทำงานคือ สารเสริมสภาพพลาสติกภายใน (Internal plasticizer) และสารเสริมสภาพพลาสติกภายนอก (External plasticizer)

2.4.1 สารเสริมสภาพพลาสติกภายใน (Internal plasticizer)

สารเสริมสภาพพลาสติกภายในส่วนใหญ่เป็นมอนอเมอร์ (Monomer) ทำให้เมื่อทำการผสมรวมกับสารละลายพอลิเมอร์ สารเสริมสภาพพลาสติกจะเข้าไปแทรกเป็นส่วนหนึ่งของสายโมเลกุลพอลิเมอร์โดยทำพันธะทางด้านข้างของโครงสร้างพอลิเมอร์สายหลักทำให้ลดการทำพันธะกันเองระหว่างสายโมเลกุลของพอลิเมอร์ผลที่ได้คือแผ่นพอลิเมอร์มีความอ่อนตัวมากขึ้น (22)

2.4.2 สารเสริมสภาพพลาสติกภายนอก (External plasticizer)

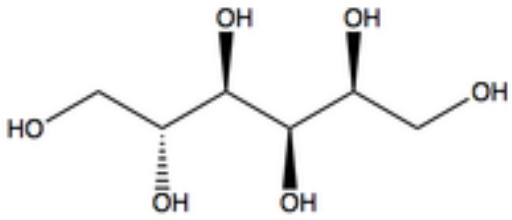
สารเสริมสภาพพลาสติกภายนอกเป็นสารที่มีความดันไอต่ำ (Vapor pressure) เมื่อทำการผสมรวมกับสารละลายพอลิเมอร์ จะไม่เกิดปฏิกิริยาเคมีหรือไม่เกิดการทำพันธะกับพอลิเมอร์สายหลัก แต่โมเลกุลของสารเสริมสภาพพลาสติกจะเข้าไปแทรกอยู่ระหว่างโมเลกุลของพอลิเมอร์ทำให้ลดแรงดึงดูดระหว่างโมเลกุลของพอลิเมอร์ ส่งผลให้พอลิเมอร์อ่อนตัวและเปลี่ยนแปลงรูปร่างได้ง่ายขึ้น (22) ชนิดของสารเสริมสภาพพลาสติกที่นิยมใช้สำหรับการเตรียมฟิล์มได้แก่

- สารพอลิออล (Polyol) เช่น กลีเซอรอล (Glycerol) ซอร์บิทอล (Sorbitol) และโพรไพลีนไกลคอล (Propylene glycol)
- โมโน ได หรือ โอลิโกแซ็กคาไรด์ (Mono, di หรือ oligosaccharide) เช่น น้ำตาลกลูโคส, ฟรุกโตส, ไซรัป, น้ำผึ้ง
- ไขมันและอนุพันธ์ของไขมัน เช่น โมโนกลีเซอไรด์และอนุพันธ์ของเอสเทอร์

ทางคณะผู้วิจัยได้เลือกใช้ซอร์บิทอลเป็นสารเสริมสภาพพลาสติกในงานวิจัยครั้งนี้

ซอร์บิทอล

ซอร์บิทอล (Sorbitol) มีโครงสร้างแสดงดังรูปที่ 8 เป็นน้ำตาลแอลกอฮอล์หรือสารให้ความหวาน ซึ่งให้แคลอรีน้อยกว่าซูโครสหรือน้ำตาลทั่วไปถึง 1 ใน 3 หากบริโภคมากเกินไปจะเกิดอาการท้องร่วงรุนแรงและน้ำหนักลด



รูปที่ 8 โครงสร้างทางเคมีของซอร์บิทอล (23)

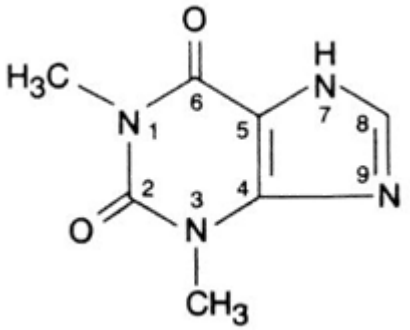
ซอร์บิทอล (Sorbital) พบตามธรรมชาติในผักและผลไม้ หรือผลิตได้จากกลูโคสไซรัป เป็นที่รู้จักกันในชื่อ Glucitol, Sorbogem และ Sorbo มีความหวานประมาณ 60 เปอร์เซ็นต์ ของน้ำตาลซูโครส ให้พลังงาน 2.6 กิโลแคลอรี่ต่อกรัม เป็นน้ำตาลแอลกอฮอล์ที่ร่างกายมนุษย์เผาผลาญได้ช้า เนื่องจากถูกรีดิวซ์หมู่แอลดีไฮด์ (Aldehyde group) เป็นหมู่ไฮดรอกซิล ดังรูปที่ 8 สามารถละลายน้ำได้ดี (Askar และ Treptow, 1985) เป็นสารดูดความชื้น ทำให้รักษาความชื้นได้ดี

ซอร์บิทอล (Sorbitol) ให้ความหวานประมาณ 60 เปอร์เซ็นต์ของซูโครส โดยเฉลี่ยในผู้ใหญ่ควรบริโภค 50 กรัม ซอร์บิทอลต่อวัน จะไม่ก่อให้เกิดการระบายท้อง อุตสาหกรรมอาหารใช้ซอร์บิทอลเป็นสารให้ความหวานในผลิตภัณฑ์ ต่าง ๆ เช่น หมากฝรั่งปราศจากน้ำตาลซึ่งไม่ก่อให้เกิดฟันผุ ใช้เป็นส่วนผสมในลูกกวาดปราศจากน้ำตาล อาหารสำหรับ คนเป็นโรคเบาหวาน ทางด้านการแพทย์ใช้ซอร์บิทอลเป็นสารช่วยระบายสำหรับคนท้องผูก (24)

2.5 ยาทีโอฟิลลีน(Theophylline)

ยาทีโอฟิลลีนเป็นอนุพันธ์ของ Methyl xanthine โครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 9 สูตรโมเลกุล $C_7H_8N_4O_2$ น้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 180.16 กรัมต่อโมล มีลักษณะเป็นผงสีขาว ไม่มีกลิ่น มีรสขม มีจุดหลอมเหลวที่ 273 องศาเซลเซียส ละลายได้เล็กน้อย (Slightly soluble) ในแอลกอฮอล์และน้ำ

(น้ำ 7.36 มก./ลิตร) (25) อุณหภูมิที่สารสลายตัวคือ 350 องศาเซลเซียส (26) คุณสมบัติของตัวยาสำคัญอยู่ใน BCS class I (High solubility, High Permeability) (27)



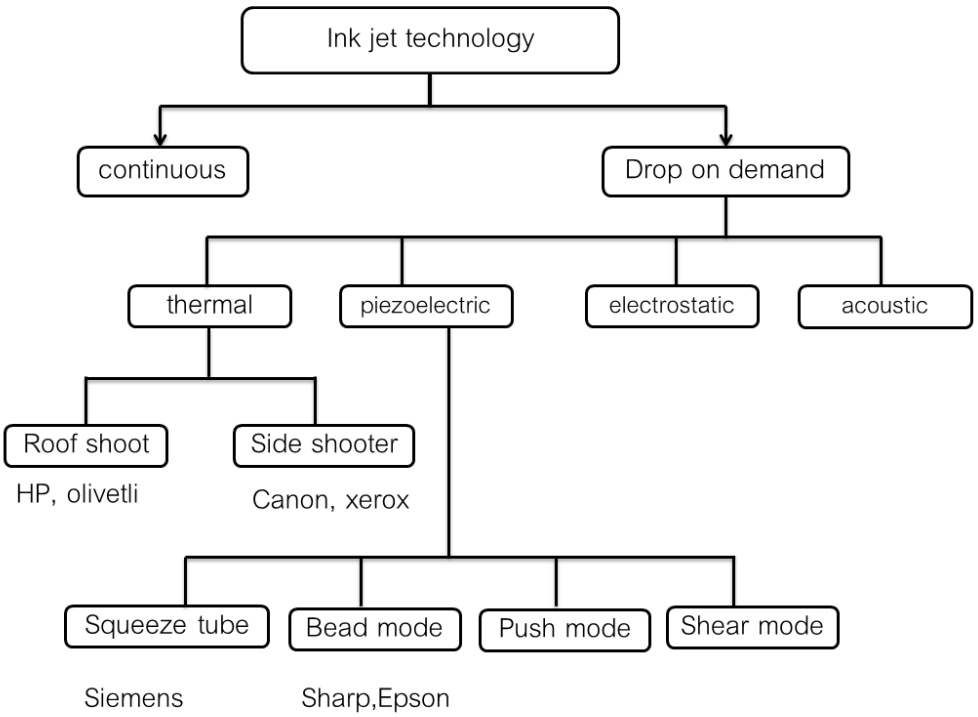
รูปที่ 9 โครงสร้างยา Theophylline (28)

ยาทีโอฟิลลีนเป็นยาที่ใช้ในการรักษาอาการทางเดินหายใจอุดกลั้นจากโรคหอบหืดเรื้องรังและโรคปอดเรื้อรังอื่น ๆ เช่น ถุงลมโป่งพอง หลอดลมอักเสบเรื้อรัง เป็นต้น ยาทีโอฟิลลีนในรูปแบบการให้ทางการรับประทานสามารถดูดซึมได้อย่างรวดเร็วแพร่กระจายอย่างอิสระไปตามเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของร่างกาย ถูกทำลายด้วยเอนไซม์จากตับ และขับออกทางปัสสาวะ เภสัชจลนศาสตร์ของยาทีโอฟิลลีนนั้นมีความหลากหลายมากรวมถึงในกลุ่มผู้ป่วยที่มีลักษณะที่คล้ายกันก็ตามและขนาดของยาไม่สามารถคาดเดาได้จาก อายุ เพศ น้ำหนัก และภูมิลำเนา ดังนั้นจึงต้องมีการติดตามความเข้มข้นของยาในเลือดบ่อยครั้ง ในผู้ป่วยปกติให้ติดตามทุก 1 วัน ในระยะยาวให้ติดตามทุก ๆ 6-12 เดือน และติดตามทุกครั้งเมื่อพบปัจจัยที่คาดว่าน่าจะส่งผลต่อการขับออกของยา เป็นต้น ช่วงความเข้มข้นของยาในเลือดที่มีผลในการรักษานั้นอยู่ในระดับที่ใกล้เคียงกับระดับของความเข้มข้นของยาในเลือดที่มีผลทำให้เกิดผลข้างเคียงที่อันตราย เช่น หัวใจเต้นผิดจังหวะ อาการชักที่ดื้อต่อการรักษาด้วยยาซึ่งมีอันตรายถึงชีวิต (29) ทำให้ปัจจุบันรูปแบบตำรับยารับประทานทีโอฟิลลีนที่ผลิตในท้องตลาด มีขนาดยาที่หลากหลาย ได้แก่ ยาเม็ดและแคปซูลออกฤทธิ์เนิ่นขนาด 100, 200, 300, 400, 450, 600

มิลลิกรัม ยาน้ำขนาด 80 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร การที่มีหลายขนาดยาในท้องตลาดทำให้เกิดความยุ่งยากต่อเภสัชกรในการจัดซื้อเภสัชภัณฑ์เข้าโรงพยาบาลให้มีขนาดยาที่เหมาะสมต่อผู้ป่วยทุกราย ด้วยเหตุนี้จึงมีความจำเป็นต้องพัฒนาเภสัชภัณฑ์เหมาะสมเพื่อให้มีการใช้ยาทีโอฟิลลีนอย่างมีประสิทธิภาพ

2.6 **เทคนิคการพิมพ์แบบฉีดหมึก** (Ink-jet printing)

เทคโนโลยีการพิมพ์แบบพ่นหมึกเป็นเทคโนโลยีที่มีการใช้กันอย่างแพร่หลายในชีวิตประจำวัน ไม่ว่าจะเป็นที่บ้านหรือในที่ทำงานใช้ในการพิมพ์งานเอกสารหรือพิมพ์รูปภาพ (30) โดยเทคโนโลยีการพิมพ์แบบพ่นหมึกจะแบ่งออกเป็น 2 รูปแบบตามหลักการทำงานคือ การพิมพ์ที่ใช้ระบบพ่นหมึกอย่างต่อเนื่อง (Continuous ink-jet printing) และการพิมพ์ที่ใช้ระบบพ่นหมึกตามสั่ง (Drop-on-demand printing) ดังแสดงในรูปที่ 10



รูปที่ 10 ประเภทของเทคนิคการพิมพ์แบบพ่นหมึก (29)

2.6.1 การพิมพ์ที่ใช้ระบบพ่นหมึกอย่างต่อเนื่อง (Continuous ink-jet printing)

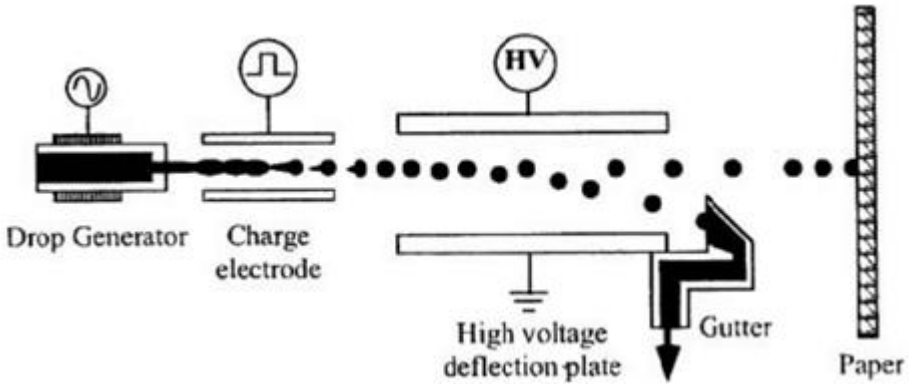
การพิมพ์ที่ใช้ระบบพ่นหมึกอย่างต่อเนื่องเป็นเทคโนโลยีที่นิยมในอุตสาหกรรมสิ่งพิมพ์ เนื่องจากพิมพ์ได้ปริมาณครั้งละมาก ๆ และมีความรวดเร็วในการพิมพ์ หลักการทำงานคือ เมื่อสร้างความต่างศักย์ที่ผนังของตลับบรรจุหมึกทำให้ผนังเกิดการเปลี่ยนรูปบีบเข้าหากันเกิดแรงดันผลักหมึกออกมาผ่านรูที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 50 - 80 μm เกิดเป็นสายหมึกที่ต่อเนื่องกัน (4) จากนั้นหมึกจะถูกทำให้เกิดประจุไฟฟ้าโดยตัวสร้างประจุ (Charge electrode) และจะผ่านเข้าสู่สนามไฟฟ้าแล้วเกิดการหักเหในสนามไฟฟ้าไปยังแผ่นรับหยดหมึกซึ่งระบบพ่นหมึกอย่างต่อเนื่องสามารถแบ่งได้เป็น 2 ประเภท

2.6.1.1 Binary deflection system

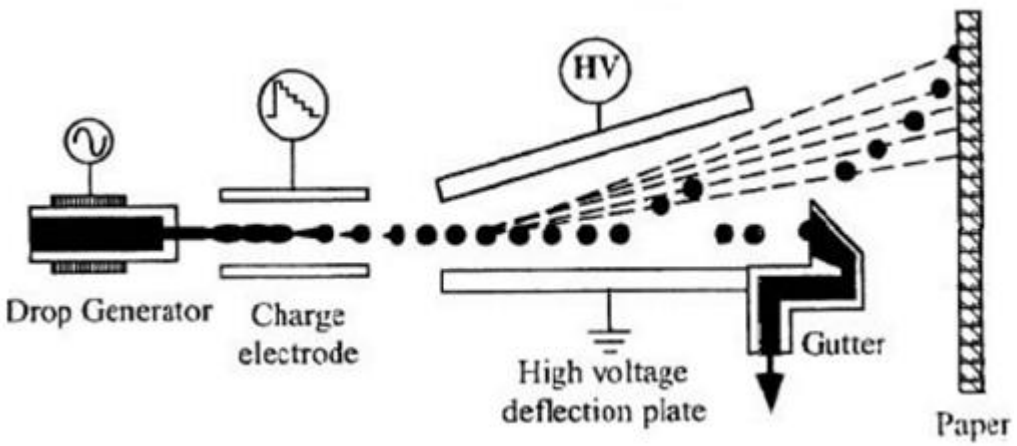
ระบบนี้หยดหมึกจะมีทั้งหยดที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดประจุและหยดที่ไม่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดประจุโดยหยดที่ถูกทำให้เกิดประจุจะวิ่งตรงออกไปติดบนแผ่นรับส่วนหยดที่ไม่มีประจุจะหักเหไปกระทบสันดักจับของระบบเกิดการหมุนเวียนกลับไปตลับหมึก ดังแสดงในรูปที่ 11

2.6.1.2 Multiple deflection system

ระบบนี้หยดหมึกที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดประจุจะวิ่งหักเหด้วยมุมที่แตกต่างกันไปตกบนแผ่นรับส่วนหยดที่ไม่มีประจุจะวิ่งตรงไปกระทบสันดักจับของระบบแล้วหมุนเวียนกลับไปตลับหมึก ดังแสดงในรูปที่ 12



รูปที่ 11 Continuous ink-jet : A binary-deflection system (31)



รูปที่ 12 Continuous ink-jet : Multiple deflection system (31)

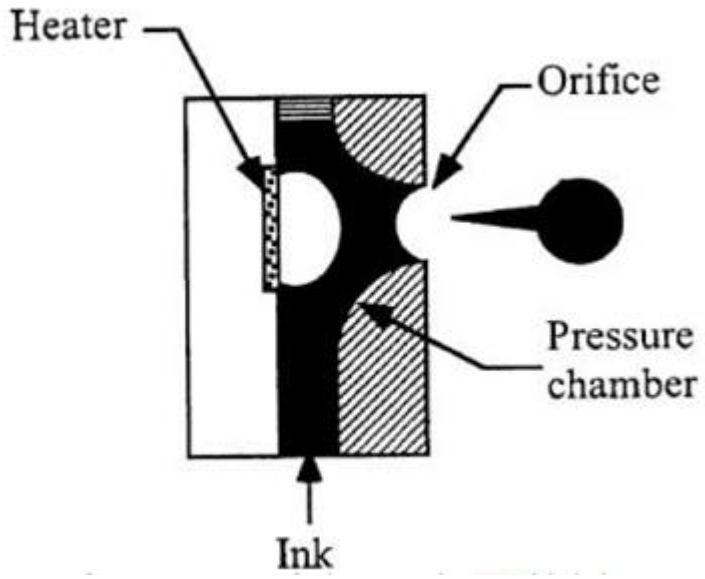
2.6.2 การพิมพ์ที่ใช้ระบบพ่นหมึกตามสั่ง (Drop-on-demand printing)

การพิมพ์ที่ใช้ระบบพ่นหมึกตามสั่งเป็นเทคนิคที่มีการใช้เป็นส่วนใหญ่ในปัจจุบันเนื่องจากมีความง่ายและมีแม่นยำสูงในราคาที่เหมาะสมจึงเป็นที่นิยมในท้องตลาด (31) โดยมีหลักการทำงานคือจะมีการพ่นหมึกออกมาเป็นหยดละออง (Droplets) (32) ที่มีความแม่นยำตามความเร็วที่เราต้องการ (33) ซึ่งสามารถแบ่งออกเป็น 4 ประเภท ได้แก่ แบบใช้ความร้อน (Thermal) แบบใช้ความต่างศักย์ (Piezoelectric) แบบใช้ไฟฟ้าสถิต (Electrostatic) และแบบใช้ความเร็วของเสียง (Acoustic ink-jet) แต่ในการใช้งานในท้องตลาดปัจจุบันมักใช้แบบใช้ความร้อนและแบบใช้ความต่างศักย์

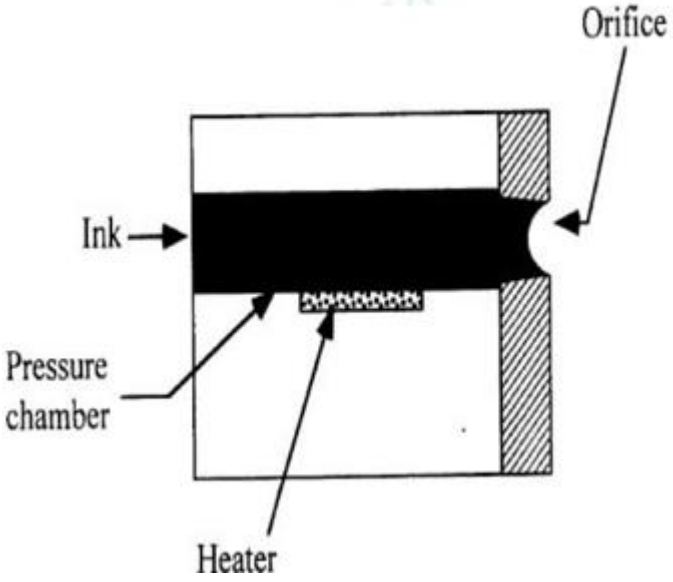
2.6.2.1 การพิมพ์แบบใช้ความร้อน (Thermal ink-jet)

ระบบการพิมพ์ที่อาศัยตัวความร้อน (Heater) ทำให้เกิดไอน้ำหมึกซึ่งขยายและดันให้หมึกแตกออกเป็นหยดเล็ก ๆ และถูกผลักออกจากหัวฉีด (Nozzle) (25) ซึ่งระยะเวลาในกระบวนการดังกล่าวใช้เวลาในช่วง 3-20 μs โดยตำแหน่งที่ให้ความร้อนแบ่งเป็นการวางด้านข้างต่อรูพ่นจะเรียกว่า Side-shooter thermal ink-jet ดังแสดงในรูปที่ 14 และการวางตำแหน่งที่ให้ความร้อนอยู่บนตำแหน่งรูพ่นจะเรียกว่า Roof-shooter thermal ink-jet ดังแสดงในรูป 13 ซึ่งในปี 2011 ได้มีการ

ตีพิมพ์งานวิจัยที่มีเนื้อหาเกี่ยวข้องกับเทคนิคพิมพ์ยาแบบใช้ความร้อนยี่ห้อ HP โดยมี Salbutamol sulphate เป็นยาต้นแบบและใช้กลีเซอรีนเป็นสารให้ความหนืด ชะลอการเปลี่ยนรูปผลึกของยารวมถึงชะลอการระเหยของตัวทำละลายและช่วยลดการอุดตันของหัวพ่นหมึกในเครื่องพิมพ์เครื่องมือที่ใช้ในการวัดคุณสมบัติทางกายภาพมีดังนี้ Ostwald U-tube viscometer ใช้วัดความหนืดโดยใช้น้ำกลั่นเป็นมาตรฐานควบคุมอุณหภูมิที่ 25 ± 0.5 องศาเซลเซียส โดยทำการทดลองในเครื่องอังน้ำ (Water bath) และใช้ไมโครเทนซิโอมิตเตอร์ในการวัดแรงตึงผิว โดยใช้ตัวอย่างสารละลาย 50 ไมโครกรัม โดยใช้น้ำกลั่นที่ 20 องศาเซลเซียส ในการเทียบมาตรฐาน เครื่องมืออัลตราไวโอเลต สเปกโตรสโคปี (UV-spectroscopy) และ โครมาโทกราฟีแบบของเหลวสมรรถนะสูง (High-performance liquid chromatography) ใช้วัดปริมาณและความเข้มข้นของยาในตำรับ วัดการละลายโดยการนำแผ่นฟิล์มวางบนน้ำกลั่น 2 ml ในจานรอง และจับเวลาจนกว่าแผ่นฟิล์มจะกลายเป็นเจลทั้งหมด ผลที่ได้จากงานวิจัยนี้พบว่าความหนืดของสารละลายที่เหมาะสมควรอยู่ในช่วง 1.1-1.5 mm^2s^{-1} เนื่องจากหากหนืดน้อยกว่านี้การพ่นหมึกจะมีแรงโน้มถ่วงเข้ามาเกี่ยวข้องและถ้าหากหนืดมากกว่านี้ยาที่พ่นออกมาจะมีปริมาณน้อยเกินไป แรงตึงผิวที่เหมาะสมสำหรับสารละลายที่เป็นน้ำเพื่อให้พ่นยาได้อย่างเหมาะสมคือ 55 mN m^{-1} ส่วนการทดลองของงานวิจัยนี้พบว่าแรงตึงผิวของสารละลายที่เตรียมอยู่ในช่วง 46-71 mN m^{-1} และพบว่าสามารถพ่นสารละลายได้อย่างดี และจากการทำกล่องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning electron microscope) ที่ตลับหมึกพบว่ารูพ่นหมึกนั้นมีขนาดที่สามารถพ่นตำรับยาน้ำแขวนตะกอนอนุภาคขนาดนาโนได้เช่นเดียวกันตำรับยาน้ำในส่วนของความร้อนนั้น พบว่าปริมาณของยาที่สัมผัสกับความร้อนมีไม่ถึงร้อยละ 0.5 โดยปริมาตรและเวลาที่ยาสัมผัสกับความร้อนอยู่ในหน่วยมิลลิวินาที และเคยมีงานวิจัยก่อนหน้านี้ที่ใช้อินซูลินและโกสฮอร์โมนเป็นยาตัวอย่าง พบว่าโปรตีนไม่ถูกสลายด้วยเทคนิคการใช้ความร้อน (1)



รูปที่ 13 Roof-shooter thermal ink-jet (31)



รูปที่ 14 Side-shooter thermal ink-jet (31)

2.6.2.2 แบบใช้ความต่างศักย์ (Piezoelectric ink-jet)

เป็นระบบการพิมพ์ที่อาศัยความต่างศักย์ของไฟฟ้าในการเปลี่ยนรูปทรงผนังบริเวณที่ปล่อยหมึกโดยวัสดุที่ใช้เป็นเซรามิกหรือคริสตอลที่สามารถเปลี่ยนขนาดตัวเองได้ถ้ามีกระแสไฟฟ้าไหลผ่าน เมื่อมีกระแสไฟฟ้าไหลผ่านเซรามิกจะเกิดแรงกดทับท่อหมึกแล้วสร้างแรงดันหมึกออกไปสู่กระดาษ ความถี่ในการขับหมึกสูงถึง 5000 ครั้งต่อวินาที ตัวอย่างเครื่องพิมพ์ที่ใช้ระบบการพิมพ์นี้ เช่น EPSON โดยในปี 2013 Natalja Genina (34) และคณะวิจัยได้ทำงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเทคโนโลยีการพิมพ์ยา โดยใช้เทคนิคเครื่องพิมพ์แบบใช้ความต่างศักย์ โดยมีโลเพอราไมด์ (Loperamide) และคาแฟอีน (Caffeine) เป็นยาต้นแบบแล้วพิมพ์ยาลงบนแผ่นน้ำตาลและ 5% Hydroxypropylcellulose (HPC) ที่ใช้เป็นวัสดุใช้พิมพ์ (Substate) พบว่าเทคนิคการพิมพ์ที่ใช้ระบบพ่นหมึกตามสั่งเหมาะสำหรับการนำมาประยุกต์ใช้กับการผลิตตำรับยาที่มีขนาดยาที่แม่นยำและเป็น personalized เนื่องจากปริมาณยาที่วัดได้ในแต่ละความเข้มข้นที่ทำการพิมพ์มีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานที่ต่ำระดับไมโครกรัม อีกทั้งปริมาณยาที่พิมพ์ลงบนการพิมพ์ที่ใช้ระบบพ่นหมึกตามสั่ง มีความสัมพันธ์เป็นเส้นตรงกับพื้นที่ในการพิมพ์ยาสามารถคำนวณออกมาเป็นสมการได้

บทที่ 3
วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 อุปกรณ์และสารเคมี

3.1.1 สารเคมี

3.1.1.1 กัมจากเมล็ดมะขาม (*Tamarindus indica* Linn.) จังหวัดสุราษฎร์ธานี

3.1.1.2 ทีโอฟิลลีน (Theophylline,lot No.00099360-A,BASF Aktiengesellschaft)

3.1.1.3 ซอร์บิทอล (Sorbitol, Lot No.,)

3.1.1.4 พาราเบน (Paraben, Lot No.,)

3.1.1.5 โซเดียม อะซิเตท ไตรไฮเดรท (Sodium acetate trihydrate, Lot No.,)

3.1.1.6 กรดน้ำส้มอย่างแรง (Glacial acetic acid, Lot No.1666615, Fisher chemical)

3.1.1.7 อะซิโตไนไตรล์ (Acetonitrile, Lot No.15030100, RCI Labscan)

3.1.1.8 เมทานอล (Methanol, Lot No.12040213, RCI Labscan)

3.1.1.9 โมโนโพแทสเซียมฟอสเฟต (Monopotassium phosphate, Lot No.P5104-1-1000, QReC New Zealand)

3.1.1.10 ไดโพแทสเซียมฟอสเฟต (Dipotassium phosphate, Lot No.0911134, Ajax Finechem)

3.1.2 อุปกรณ์และเครื่องมือ

3.1.2.1 เครื่องวัดคุณสมบัติเชิงกล (Texture analyser, TA. XT plus, Stable Micro Systems, UK)

3.1.2.2 เครื่องวิเคราะห์การเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ (powder X-ray diffractometer, D8, Bruker, Germany)

3.1.2.3 เครื่องล้างความถี่สูง (Ultrasonic cleaner, WUC-D22H, WiseClean, Germany)

3.1.2.4 เครื่องทดสอบการแตกตัว (Disintegration Tester, ZT 322, ERWEKA, Germany)

3.1.2.5 กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning electron microscope, LEO1450VP, LEO, UK)

3.1.2.6 เครื่องอินฟราเรดสเปคโตรสโครปี (Fourier transform infrared spectrometer, NICOLET 6700, Thermo scientific, USA)

3.1.2.7 เครื่องโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง (High-performance liquid chromatography, 1260 infinity, Agilent Technologies, USA)

3.1.2.8 เครื่องพิมพ์สองมิติ (Piezoelectric inkjet printing, L220, Epson, Japan)

3.1.2.9 เครื่องช่วยคนสาร (Magnetic stirrer with heating and ceramic heating plate, C-MAG HS 7, IKA, Malaysia)

3.1.2.10 เครื่องชั่งน้ำหนักดิจิตอลทศนิยม 4 ตำแหน่ง (Analytical Balances, MS 204, METTLER-TOLEDO, Switzerland)

3.1.2.11 เครื่องชั่งน้ำหนักดิจิตอลทศนิยม 2 ตำแหน่ง (Precision balances, MS3002S, METTLER-TOLEDO, Switzerland)

3. 1. 2. 12 ตู้ดูดความชื้น (Dry Cabinet, M- DYC- 116, Laboratory Equipment Manufacturers, Venus Technology, Thailand)

3.1.2.13 เครื่องวัด pH (Professional pH meter, SevenMulti™ S40, METTLER-TOLEDO, Switzerland)

3.1.2.14 เครื่องปั่นเหวี่ยง (Centrifuges, Sorvall™ Legend™ X1R, Thermo Scientific, USA)

3.1.2.15 เครื่องบดสมุนไพร (Milling Machine, SK 100, RETSCH, Germany)

3.1.2.16 คอลัมน์ (Column, C18 250x4.6mm 5 mcm, SGE Analytical Science, Australia)

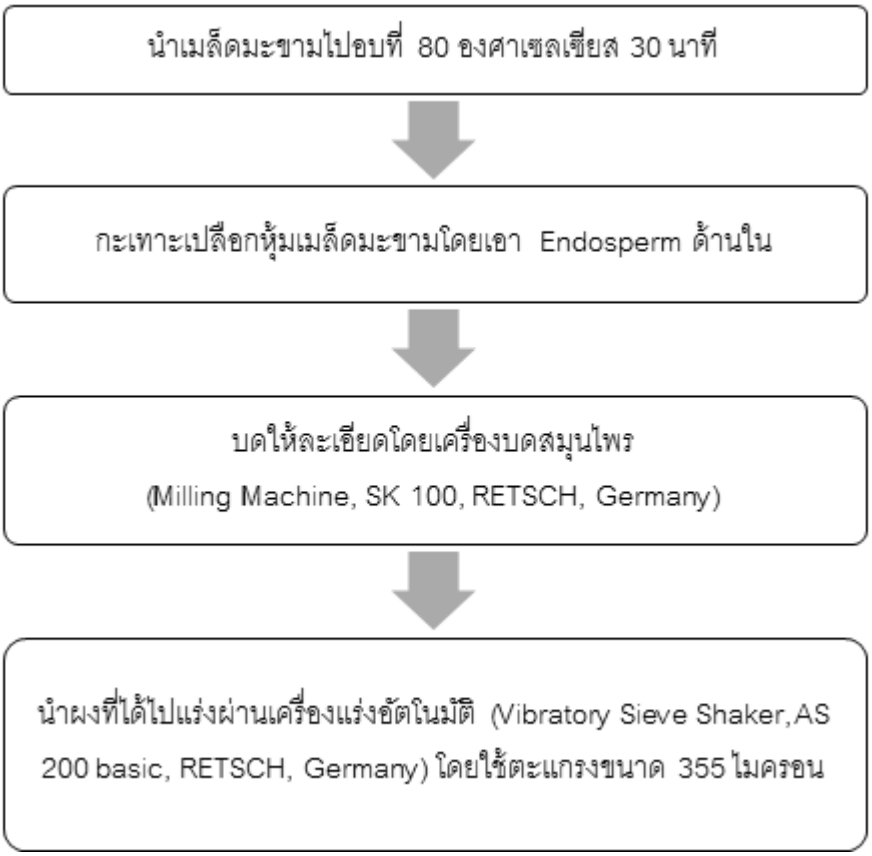
3.1.2.17 เครื่องตอกเม็ดยาแบบไฮดรอลิก (Atlas 15 ton Manual Hydraulic Press, GS15011, Specac LTD, UK)

3.1.2.18 เครื่องหาปริมาณความชื่น (Moisture meter, MA 150, Sartorius Weighing Technology GmbH, Germany)

3.2 วิธีการทดลอง

3.2.1 การเตรียมผงกัมดิบ

การเตรียมผงกัมดิบมีขั้นตอนการเตรียม ดังแสดงในรูปที่ 15 โดยเริ่มจากนำเมล็ดมะขามไปอบที่ 80 องศาเซลเซียส 30 นาที แกะเปลือกหุ้มเมล็ดมะขามโดยกะเทาะเมล็ดให้แตก เหลือเพียงแต่ส่วนที่เป็นสีขาวด้านใน หลังจากนั้นบดให้ละเอียดโดยเครื่องบดสมุนไพร นำผงที่ได้ไปแร่งผ่านเครื่องแร่งอัตโนมัติ โดยใช้ตะแกรงขนาด 355 ไมโครเมตร ดังแสดงในรูปที่ 15 จากนั้นนำผงกัมที่ผ่านแร่งเก็บในตู้ดูดความชื้น เพื่อนำไปทดสอบต่อไป



รูปที่ 15 แสดงขั้นตอนการเตรียมผงกัม

3.2.2 **การเตรียมสารละลายยาทีโอฟิลลีนสำหรับเป็นหมึกพิมพ์** (Ink preparation)

ชั่งยาทีโอฟิลลีน 830 มิลลิกรัมโดยใช้เครื่องชั่งน้ำหนักดิจิตอลทศนิยม 4 ตำแหน่ง จากนั้นนำไปปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่นในขวดวัดปริมาตร (Volumetric flask) 100 มิลลิลิตร และนำไปเพิ่มการละลายโดยใช้เครื่องล้างความถี่สูงที่ความถี่ 50% อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส นาน 15 นาที หลังจากนั้นนำสารละลายยาทีโอฟิลลีนที่ได้มาเทลงถังน้ำหมึกของเครื่องพิมพ์สองมิติจากนั้นนำแผ่นอะลูมิเนียมห่อถังน้ำหมึกไว้เพื่อป้องกันแสง

3.2.3 การเตรียมแผ่นฟิล์ม

เตรียมสารละลายผงกัมจากเมล็ดมะขาม ร้อยละความเข้มข้นต่าง ๆ (ร้อยละ 3.5, 4 , 4.5 และ 5 โดยน้ำหนัก) หลังจากนั้นนำสารละลายผงกัมจากเมล็ดมะขามที่ได้ไปปั่นผสมด้วยความเร็วรอบ 600 รอบต่อนาที ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง และปั่นผสมต่อด้วยความเร็วรอบ 600 รอบต่อนาที ที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 30 นาที ด้วยเครื่องช่วยคนสาร จากนั้นนำสารละลายที่ได้ทั้งหมดมาชั่งน้ำหนักเพื่อปรับปริมาตรให้ได้ร้อยละความเข้มข้นที่ต้องการ แล้วนำสารละลายผงกัมจากเมล็ดมะขามทำการหมุนเหวี่ยงด้วยเครื่องปั่นเหวี่ยงที่ความเร็ว 7,000 รอบต่อนาที เป็นเวลา 15 นาที เทสารละลายผงกัมจากเมล็ดมะขามที่ได้จากการหมุนเหวี่ยงลงในบีกเกอร์ใส่สารละลายซอร์บิทอลที่ความเข้มข้นร้อยละ 10 โดยปริมาตรโดยคิดสารละลายกัมต่อสารละลายซอร์บิทอลที่สัดส่วน 100:0, 99:1, 97:3 และ 95:5 ตามตารางที่ 2 นำสารละลายผงกัมจากเมล็ดมะขามไปกวนด้วยความเร็วรอบ 600 รอบต่อนาทีที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 5 นาที เทสารละลายปริมาณ 190 กรัม ลงในแม่พิมพ์ นำเข้าตู้อบที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 18 ชั่วโมง ลอกแผ่นฟิล์มออกจากพิมพ์ แล้วนำไปเก็บในตู้ดูดความชื้น

ตารางที่ 2 แสดงความเข้มข้นกัมจากมะขามของแผ่นฟิล์ม

แผ่นที่	สูตรตำรับ
1	กัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 100 : 0 ซอร์บิทอล
2	กัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 99 : 1 ซอร์บิทอล
3	กัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 97 : 3 ซอร์บิทอล
4	กัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 95 : 5 ซอร์บิทอล
5	กัมจากมะขามร้อยละ 4 โดยน้ำหนัก 97 : 3 ซอร์บิทอล
6	กัมจากมะขามร้อยละ 4.5 โดยน้ำหนัก 97 : 3 ซอร์บิทอล
7	กัมจากมะขามร้อยละ 5 โดยน้ำหนัก 97 : 3 ซอร์บิทอล

3.2.4 การพิมพ์ยา

เตรียมสารละลายยาทีโอฟิลลีนความเข้มข้น 5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ปริมาตร 100 มิลลิลิตร ในขวดปรับปริมาตร (Volumetric flask) ขนาด 100 มิลลิลิตร แล้วนำไปเพิ่มการละลายด้วยเครื่องล้างความถี่สูง 20 นาทีโดยให้อะลูมิเนียมแผ่นห่อขวดปรับปริมาตรไว้เพื่อป้องกันแสง หลังจากนั้นนำไปเทใส่ถังหมึกสีดำของเครื่องพิมพ์ นำแผ่นฟิล์มกัมจากมะขามมายึดไว้กับกระดาษและนำไปพิมพ์ขนาด 2x2 ตารางเซนติเมตร 4x3 ตารางเซนติเมตร และ 4x5 ตารางเซนติเมตร โดยจะพิมพ์ 1 ซ้ำ 3 ซ้ำ และ 5 ซ้ำ แต่ละครั้งที่พิมพ์ซ้ำจะพิมพ์ซ้ำห่างกัน 5 นาที เพื่อรอให้แผ่นฟิล์มแห้งก่อนจึงทำการพิมพ์ซ้ำ

3.2.5 การประเมินคุณสมบัติของแผ่นฟิล์มละลายในช่องปาก

3.2.5.1 คุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์ม ได้แก่

3.2.5.1.1 ความทนต่อแรงดึง (Tensile strength) และร้อยละของการยืด (Percent elongation)

การวัดความเค้นต่อแรงดึงและร้อยละของการยืด (Percent elongation)ทำได้โดยการใช้เครื่อง Texture analyser โดยตัดตัวอย่างแผ่นฟิล์มขนาด 2 x 2 เซนติเมตรแล้วนำไปยึดเกาะบนที่ยึด 2 ด้าน(บนและล่าง)ที่ห่างกัน 1 เซนติเมตรจากนั้นดึงที่ยึดเกาะให้เคลื่อนที่ขึ้นด้วยอัตราเร็ว 100 มิลลิเมตรต่อนาทีและใช้แรงในการดึง 0.05 นิวตัน อ่านค่าแรงที่สูงที่สุดในการทำให้แผ่นฟิล์มขาดเพื่อนำมาคำนวณ ความเค้นต่อแรงดึง (Tensile strength) คำนวณโดย ค่าแรงที่สูงที่สุดในการทำให้แผ่นฟิล์มขาดหารด้วยพื้นที่ตัดขวางของแผ่นฟิล์มและความยาวก่อนและหลังการวัดทำในแต่ละสูตรของสารละลาย พอลิเมอร์และทำซ้ำอย่างละ 6 ครั้ง **(28)** ตามสมการดังต่อไปนี้

$$\text{ความทนต่อแรงดึง (Tensile strength)} = \frac{\text{ค่าแรงที่สูงที่สุดในการทำให้แผ่นฟิล์มขาด}}{\text{พท.ตัดขวางของแผ่นฟิล์ม}} \quad \text{(1)}$$

$$\text{ร้อยละของการยืด (Percent elongation)} = \frac{\text{ความยาว ณ จุดที่ขาด} - \text{ความยาวเริ่มต้น}}{\text{ความยาวเริ่มต้น}} \times 100 \quad \text{(2)}$$

3.2.5.1.2 ความแข็งเกร็ง (Young's modulus)

หามอดุลัสของยังหรือมอดุลัสของสภาพยืดหยุ่นเป็นการวัดความแข็งเกร็ง (Stiffness) ของแผ่นฟิล์มที่สามารถคำนวนได้จากอัตราส่วนของความเค้น (Stress) ต่อความเครียด (Strain) ตามสมาการด้านล่าง

$$\text{มอดุลัสของสภาพยืดหยุ่น} = \frac{\text{ความเค้น}}{\text{ความเครียด}} \quad \text{(3)}$$

กรณีที่แผ่นฟิล์มมีความแข็งและเปราะแสดงว่าแผ่นฟิล์มมีค่า Tensile strength มากและมีค่า Young's modulus น้อย (7)

3.2.5.2 **คุณสมบัติทางเคมีและกายภาพ**

3.2.5.2.1 **การวิเคราะห์ลักษณะสัณฐานของแผ่นฟิล์มละลายในช่องปากโดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด** (Scanning Electron Microscope : SEM)

กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดเป็นกล้องจุลทรรศน์ที่ใช้อิเล็กตรอนเป็นแหล่งกำเนิดแสง เป็นเครื่องมือที่ใช้ศึกษาลักษณะสัณฐานของวัสดุในระดับจุลภาค ซึ่งเป็นรายละเอียดที่เล็กมาก

การทดสอบสัณฐานวิทยาโดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดมีขั้นตอนการเตรียมตัวอย่างดังนี้ ติดเทปกาวสองหน้าบน stub จากนั้นลอกกระดาษออกแล้วใช้ไม้พันสำลีแตะตัวอย่างเคาะเบาๆ บน Stub ที่ติดเทปสองหน้าไว้ใช้ลูกโป่งยางเป่าส่วนเกินออกแล้วนำไปฉาบผิวด้วยทอง นำไปทดสอบด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดที่กำลังขยาย 1000x บันทึกภาพจากหน้าจอโทรทัศน์

3.2.5.2.2 **โครงสร้างของผลึกโมเลกุลยาบนแผ่นฟิล์มโดยใช้เครื่องทดสอบการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์แบบผง** (Powder x-ray diffraction)

Powder x-ray diffraction คือเทคนิคสารตัวอย่างที่จะวิเคราะห์จะต้องถูกบดให้ละเอียด แล้วนำไปวัดเพื่อหาค่ามุมเลี้ยวเบน และความเข้มของ X-Ray ที่เลี้ยวเบนออกมา และมี Recorder ที่ทำหน้าที่ Plot ความเข้ม X-Ray ที่เลี้ยวเบนออกมาเทียบกับมุมที่เลี้ยวเบน (2 เซต้า) แบบอัตโนมัติ

โดยมีขั้นตอนการทำโดยนำตัวอย่างของยาทีโอฟิลลีนถูกวิเคราะด้วยเทคนิคการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กเซย์ด้วยสภาวะดังนี้ ใช้ตัวแยกแสงชนิดแกรไฟต์ (Monochromator) ใช้ Cu K_{α} เป็นแหล่งกำเนิดรังสีเอ็กซ์ ใช้ค่าความต่างศักย์ 45 กิโลโวลต์ กระแสไฟฟ้า 40 มิลลิแอมแปร์ ใช้ slit แบบ

diffraction slit แบบเดี่ยว และ soller slits แบบเดี่ยว และ receiving slit ความกว้างของแต่ละช่องคือ 0.15 นาโนเมตร scanning ratio : $2\Theta = 5^{\circ}\ min^{-1}$

3.2.5.2.3 **ดูลักษณะโครงสร้างของยาทีโอฟิลลีนโดยใช้เครื่องอินฟราเรดสเปคโตรสโครปี** (Fourier transform infrared spectrometer)

ดูลักษณะโครงสร้างของยาทีโอฟิลลีนโดยใช้เครื่องอินฟราเรดสเปคโตรสโครปี มีขั้นตอนดังนี้ ผสมผงยากับผงโพแทสเซียมโบรไมด์ในอัตราส่วน 1:100 ในโกร่งจากนั้นนำสารผสมที่ได้ทำการตอกเป็นแผ่นบางด้วยเครื่องอัดไฮโดรลิก (Hydrolic pressure) แล้วนำไปทดสอบด้วยเครื่องอินฟราเรดสเปคโตรสโคปี (Fourier Transform Infrared Spectrometer) วิเคราะห์ผลที่ได้

3.2.5.3 **ความหนาแผ่นฟิล์ม** (Thickness)

วัดความหนาของแผ่นฟิล์มโดยใช้เครื่อง Microprocess coating-thickness gauge และตัดแผ่นฟิล์มขนาด 2x2 เซนติเมตรจากนั้นใช้เครื่องวัดแตะไปที่แผ่นฟิล์มแล้วรออ่านผลที่วัดได้ ทำซ้ำ 5 ครั้ง หาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงแบนมาตรฐาน

3.2.5.4 **ความชื้นของแผ่นฟิล์ม** (Moisture content)

กดปุ่มเปิดเครื่อง เตรียมตัวอย่างที่ต้องการวัด คือ แผ่นฟิล์มแต่ละตำรับขนาด 12 ตารางเซนติเมตร (มีน้ำหนักประมาณ 2 กรัม) เปิดฝาเครื่องและใส่กระทงอลูมิเนียมเส้นผ่านศูนย์กลาง 92 มิลลิเมตร เลือกคำสั่ง “ปรับน้ำหนักให้เป็นศูนย์ (TARE)” และกดยืนยัน ใส่แผ่นฟิล์มแต่ละตำรับที่ต้องการวัดลงบนกระทง ปิดฝาเครื่องและเครื่องจะทำการวัดโดยอัตมัติหลังเวลาสองวินาที บันทึกผลที่ได้

3.2.5.5 ระยะเวลาการแตกตัวของฟิล์ม (Disintegration time)

การวิเคราะห์เวลาที่ใช้ในการแตกตัวของแผ่นฟิล์ม (Disintegration Time) ตามมาตรฐาน USP 36 NF 30 ยังไม่มีวิธีวัดการแตกตัวของแผ่นแผ่นฟิล์มละลายในช่องปากอย่างแน่นอน ผู้วิจัยจึงทำการทดสอบเสมือนยาเม็ด โดยใช้เครื่องทดสอบการแตกตัว ทำการควบคุมน้ำที่มีอุณหภูมิ 37 ± 1 องศาเซลเซียส ตามอุณหภูมิภายในร่างกายของมนุษย์ นำตัวอย่างใส่ในหลอดแก้ว 1 หลอดของตะกร้า (Basket Rack Assembly) หลอดละ 1 แผ่น เดินเครื่องเพื่อดูการแตกตัวของแผ่นฟิล์มตัวอย่าง รอจนกระทั่งไม่มีส่วนของแผ่นฟิล์มติดอยู่บนตะแกรงของเครื่อง จึงบันทึกเวลาที่ผ่านไปจากเริ่มต้น หากเกินกว่า 30 นาทีให้หยุดเครื่องแล้วบันทึกเวลาคือมากกว่า 30 นาที

3.2.5.6 การวิเคราะห์การปลดปล่อยยาออกจากแผ่นฟิล์ม (*Invitro* dissolution profile)

การวิเคราะห์การปลดปล่อยตัวยาออกจากแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากปัจจุบันยังไม่มีวิธีวิเคราะห์ที่ชัดเจน ทางผู้วิจัยจึงได้ทำตามงานวิจัยของ Aliaa N. ElMeshad และ Arwa S. El Hagrasy (35) เป็นการทดสอบเพื่อใช้เป็นตัวแทนบ่งบอกถึงความสัมพันธ์ระหว่างการปลดปล่อยของยาที่เกิดขึ้นในร่างกายและที่เกิดขึ้นโดยการทดลองภายนอกร่างกายจะแสดงให้ทราบว่าเมื่อเวลาผ่านไปจะมีปริมาณยาถูกปลดปล่อยออกมาเท่าใด

3.2.5.6.1 การสร้างกราฟมาตรฐานยาทีโอฟิลลีน

เตรียมสารละลาย ความเข้มข้น 5 มก./มล. โดยชั่งผงยาทีโอฟิลลีน 50 มิลลิกรัม ใส่ในขวดปรับปริมาตร ขนาด 50 มิลลิลิตร ละลายและปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่น เจือจางให้ได้ความเข้มข้นตามตารางที่ 3 จากนั้นนำไปวัดด้วยเครื่องโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูงที่ความยาวคลื่น 280 นาโนเมตร วัฏภาคคงที่ (Stationary phase) ที่ใช้เป็น C18 คอลัมน์เฟสย้อนกลับ 250 x 4.6 มิลลิเมตร วัฏภาคเคลื่อนที่ (Mobile phase) ที่ใช้เป็นสารละลายบัฟเฟอร์โซเดียมอะซิเตท ไตรไฮเดรท (ตาม USP 35 NF 30) โดยฉีดสารละลายละ 50 ไมโครลิตร เป็นเวลาตัวอย่างละ 45 นาที พีคที่สนใจคือพีคที่เวลา

ประมาณ 17 นาที นำค่าพื้นที่ใต้พีคที่ได้มาสร้างกราฟมาตรฐานระหว่างความเข้มข้นของยาทีโอฟิลลีน กับค่าพื้นที่ใต้พีค เพื่อหาสมการมาตรฐาน

ตารางที่ 3 แสดงให้เห็นถึงความเข้มข้นของยาแต่ละขวดที่นำไปสร้างกราฟมาตรฐานยาทีโอฟิลลีน

ขวดที่	ความเข้มข้น (มก./มล.)
1	0.0005
2	0.00125
3	0.0025
4	0.005
5	0.0125
6	0.025
7	0.05
8	0.125
9	0.25
10	0.5
11	1.25
12	2.5
13	5

3.2.5.6.2 การเตรียมสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 6.8 (อัตราส่วนการเตรียมสำหรับ 2,000 มิลลิลิตร)

ชั่งโมโนโพแทสเซียมฟอสเฟตมาจำนวน 136.09 กรัมและไดโพแทสเซียมฟอสเฟตจำนวน 174.18 กรัม ละลายในน้ำกลั่นอย่างละ 1 ลิตรจนหมด จากนั้นแบ่งสารละลายโมโนโพแทสเซียมฟอสเฟตมา 99.4 มิลลิลิตรผสมกับสารละลายไดโพแทสเซียมฟอสเฟต 100.6 มิลลิลิตร ในขวดปรับปริมาตร 2,000 มิลลิลิตร ปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่น วัดค่า pH ของสารละลายบัฟเฟอร์ที่ได้ด้วยเครื่องวัด pH หากเป็นกรดปรับ pH ด้วย สารละสายโซเดียมไฮดรอกไซด์ (NaOH) หากเป็นด่างปรับ pH ด้วยสารละลายไฮไดรคลอริก (HCl)

3.2.5.6.3 การทดสอบการปลดปล่อยตัวยาออกจากแผ่นฟิล์ม (Dissolution)

เตรียมเครื่องมือ Dissolution apparatus II (Paddle apparatus) และเติมสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 6.8 ปริมาณ 250 mL ลงใน Vessel 4 หลุม กำหนดอุณหภูมิ 37 ± 0.5 องศาเซลเซียส และความเร็วในการหมุนใบพัด 50 รอบต่อนาที จากนั้นนำแผ่นฟิล์มขนาด 2x2 ตารางเซนติเมตรที่พิมพ์ยา 1 ครั้งไปติดกระจกสไลด์ แล้วนำกระจกสไลด์ไปวางใน Vessel 4 หลุม แต่ละหลุมทำการเก็บตัวอย่างสารละลายตัวอย่างปริมาณ 3 มิลลิลิตร ณ จุดเวลาต่างๆ คือ นาทีที่ 1, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60 และ 120 นาที โดยจะเติมสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ลงไป 3 มิลลิลิตรทุกครั้งที่ทำการเก็บสารละลายตัวอย่างออกมา เมื่อได้สารละลายตัวอย่าง ณ เวลาต่างๆแล้วจะทำการกรองด้วย Syringe filter ปริมาณ 1 มิลลิลิตรใส่ HPLC vial เพื่อนำไปวัดด้วยเครื่องโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูงที่ความยาวคลื่น 280 นาโนเมตร วัฏภาคคงที่ (Stationary phase) ที่ใช้เป็น C18 คอลัมน์เฟสย้อนกลับ 250 x 4.6 มิลลิเมตร วัฏภาคเคลื่อนที่ (Mobile phase) ที่ใช้เป็นสารละลายบัฟเฟอร์โซเดียมอะซิเตท ไตรไฮเดรท (ตาม USP 35 NF 30) โดยฉีดสารละลายตัวอย่างตัวอย่างละ 50 ไมโครลิตร เป็นเวลาตัวอย่างละ 45 นาที พีคที่สนใจคือพีคที่เวลาประมาณ 17 นาที

3.2.5.7 **ปริมาณยาบนแผ่นฟิล์ม** (Drug loading)

นำแผ่นฟิล์มไปพิมพ์ยาทีโอฟิลลีนขนาด 2x2 ตารางเซนติเมตร พิมพ์ยา 1 ซ้ำ 3 ซ้ำ และ 5 ซ้ำ อย่างละ 3 แผ่น ขนาด 4x3 และ 4x5 ตารางเซนติเมตรพิมพ์ยา 1 ซ้ำ จำนวน 3 แผ่น หลังจากนั้นตัดแผ่นฟิล์มบริเวณที่มียาไปละลายด้วยสารละลายบัฟเฟอร์โซเดียมอะซิเตทไตรไฮเดรท (ตาม USP 35 NF 30) ในขวดปรับปริมาตรขนาด 50 มิลลิลิตรจนหมด นำไปกรองด้วย Syringe filter ใส่ HPLC vial แล้วนำไปวัดด้วยเครื่องโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูงที่ความยาวคลื่น 280 นาโนเมตร วัฏภาคคงที่ที่ใช้เป็น C18 คอลัมน์เฟสย้อนกลับ 250x4.6 มิลลิเมตร วัฏภาคเคลื่อนที่ที่ใช้เป็นสารละลายบัฟเฟอร์โซเดียมอะซิเตทไตรไฮเดรท (ตาม USP 35 NF 30) โดยฉีดสารละลายตัวอย่างตัวอย่างละ 50 ไมโครลิตร เป็นเวลาตัวอย่างละ 45 นาที พีคที่สนใจคือพีคที่เวลาประมาณ 17 นาที เพื่อนำไปวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญบนแผ่นฟิล์ม

3.3 สถิติและการวิเคราะห์ข้อมูล

นำข้อมูลที่ได้จากการศึกษามาหาค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน แสดงผลในรูป mean ± S.D. วิเคราะห์ด้วยสถิติ One way ANOVA โดยใช้โปรแกรม SPSS version 24.0

บทที่ 4
ผลการวิจัย

4.1 ผลการวัดคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์ม

ตารางที่ 4 แสดงค่าความเค้น (Stress) ความเครียด (Strain) ร้อยละการยืด ณ จุดแตกหัก (%Elongation at break) และค่ามอดูลัสความยืดหยุ่น (Modulus of elasticity) ของแผ่นฟิล์มที่มีการเปลี่ยนแปลงค่าความเข้มข้นของกัมจากมะขามและอัตราส่วนของซอร์บิทอลโดย

F1 คือกัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 100 : 0 ซอร์บิทอล

F2 คือกัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 99 : 1 ซอร์บิทอล

F3 คือกัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 97 : 3 ซอร์บิทอล

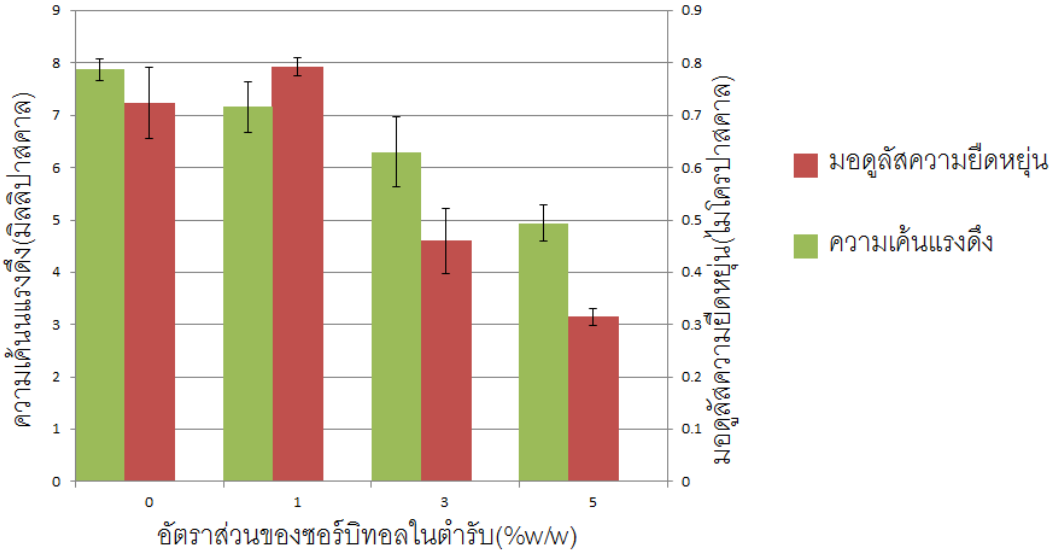
F4 คือกัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 95 : 5 ซอร์บิทอล

F5 คือกัมจากมะขามร้อยละ 4 โดยน้ำหนัก 97 : 3 ซอร์บิทอล

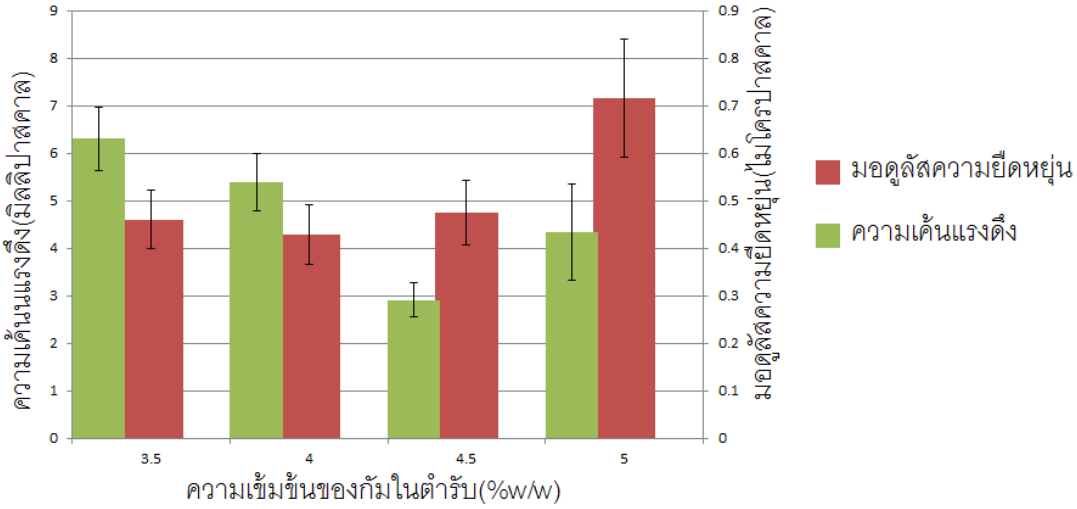
F6 คือกัมจากมะขามร้อยละ 4.5 โดยน้ำหนัก 97 : 3 ซอร์บิทอล

F7 คือกัมจากมะขามร้อยละ 5 โดยน้ำหนัก 97 : 3 ซอร์บิทอล

สูตรตำรับ	ความเค้นแรงดึง (Tensile strength)	ร้อยละการยืดณ จุดแตกหัก (% Elongation at break)	มอดูลัสความยืดหยุ่น (Modulus of elasticity)
F1	7.88±0.21	25.20±2.37	0.000725±0.000068
F2	7.16±0.48	26.98±5.92	0.000793±0.000174
F3	6.30±0.67	39.87±3.20	0.000460±0.000062
F4	4.94±0.34	53.78±4.29	0.000315±0.000016
F5	5.38±0.60	36.71±6.49	0.000429±0.000063
F6	2.91±0.36	24.26±5.18	0.000475±0.000067
F7	4.34±1.02	24.22±9.66	0.000715±0.000124



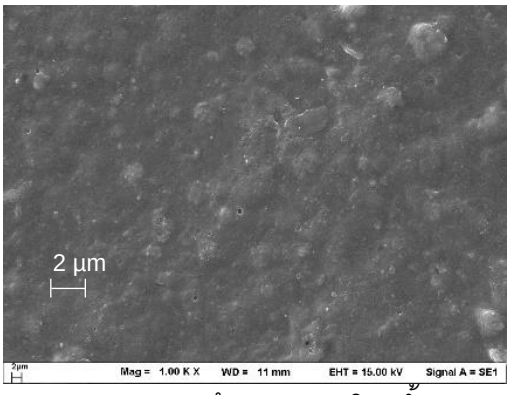
รูปที่ 16 แสดงความสัมพันธ์ของความเค้นและมอดูลัสความยืดหยุ่นต่ออัตราส่วนของซอร์บิทอลในตำรับ



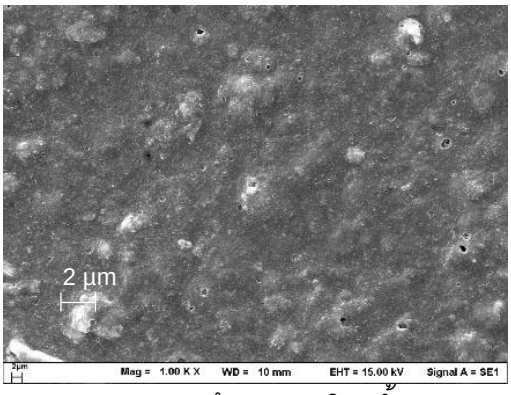
รูปที่ 17 แสดงความสัมพันธ์ของความเค้นและมอดูลัสความยืดหยุ่นต่อความเข้มข้นของกัมในตำรับ

4.2 ผลคุณสมบัติทางเคมีและกายภาพ

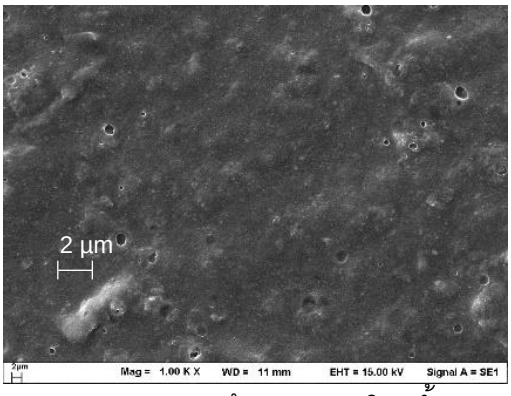
4.2.1 การวิเคราะห์ลักษณะสัณฐานของแผ่นฟิล์มละลายในช่องปากโดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning Electron Microscope : SEM)



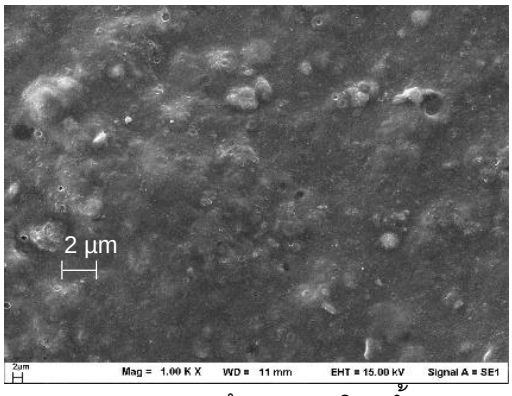
ก. กัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 97 : 3 ซอร์บิทอล



ข. กัมจากมะขามร้อยละ 4 โดยน้ำหนัก 97 : 3 ซอร์บิทอล

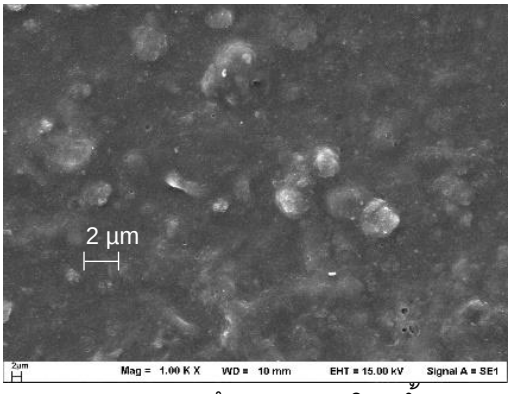


ค. กัมจากมะขามร้อยละ 4.5 โดยน้ำหนัก 97 : 3 ซอร์บิทอล

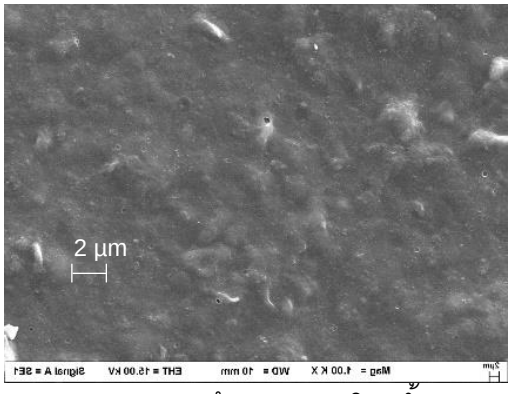


ง. กัมจากมะขามร้อยละ 5 โดยน้ำหนัก 97 : 3 ซอร์บิทอล

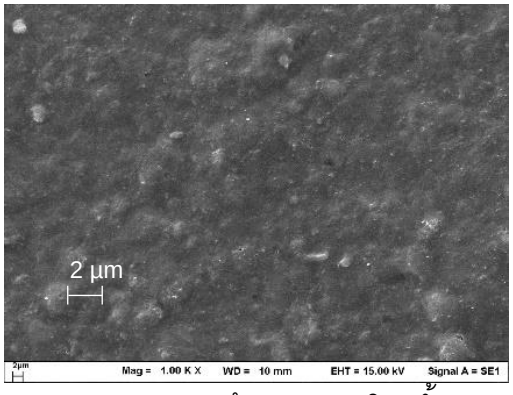
รูปที่ 18 แสดงพื้นผิวของแผ่นฟิล์มที่มีความเข้มข้นของกัมจากมะขามแตกต่างกัน (ก. Gum 3.5% sorbitol 3%, ข. Gum 4% sorbitol 3%, ค. Gum 4.5 % sorbitol 3%, ง. Gum 5% sorbitol 3%) ที่ได้จากการส่องกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดที่กำลังขยาย 1000 เท่า



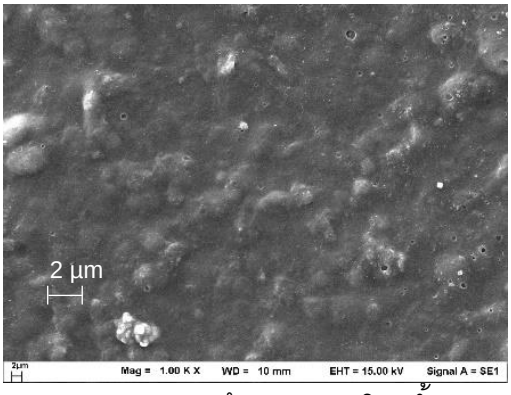
ก. กัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 100 : 0 ซอร์บิทอล



ข. กัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 99 : 1 ซอร์บิทอล



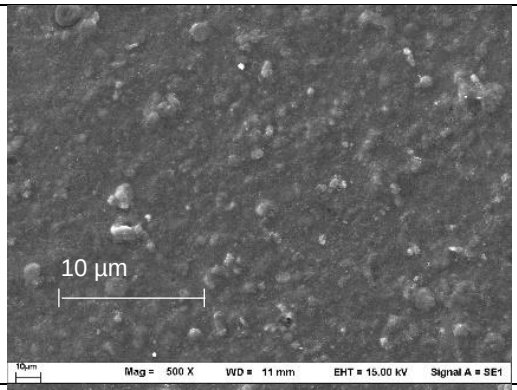
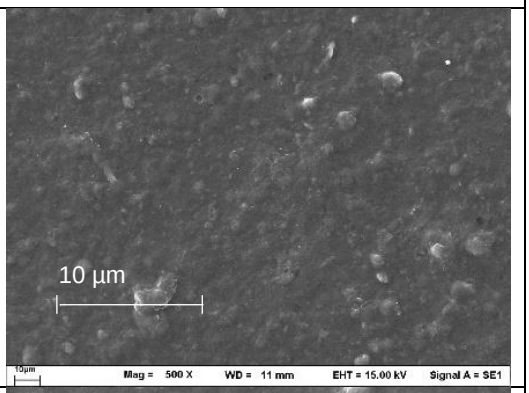
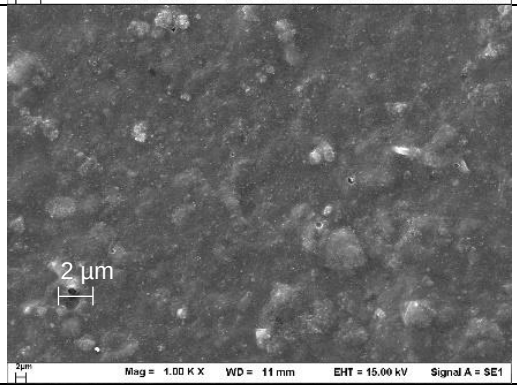
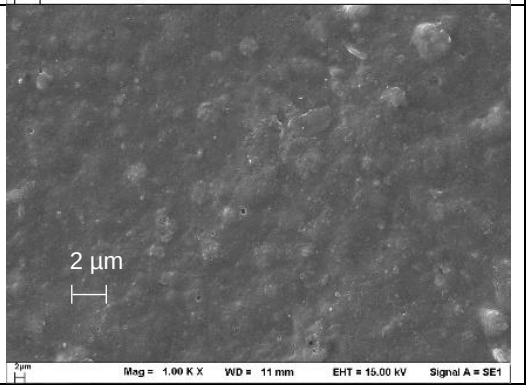
ค. กัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 97 : 3 ซอร์บิทอล



ง. กัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 95 : 5 ซอร์บิทอล

รูปที่ 19 แสดงพื้นผิวของแผ่นฟิล์มที่มีความเข้มข้นของซอร์บิทอลแตกต่างกัน (ก. กัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 100 : 0 ซอร์บิทอล, ข. กัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 99 : 1 ซอร์บิทอล, ค. กัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 97 : 3 ซอร์บิทอล, ง. กัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 95 : 5 ซอร์บิทอล) ที่ได้จากการส่องกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดที่กำลังขยาย 1000 เท่า

ตารางที่ 5 แสดงการเปรียบเทียบพื้นผิวของแผ่นฟิล์มจากกัมความเข้มข้นร้อยละ 3.5 ซอบิทอลร้อยละ 3 ระหว่างบริเวณที่ผ่านการพิมพ์ด้วยยา (D) กับบริเวณที่ไม่ได้ผ่านการพิมพ์ด้วยยา (F) ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดที่กำลังขยาย 500 เท่าและ 1000 เท่า

กำลังขยาย	กัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 97 : 3 ซอร์บิทอล ผ่านการพิมพ์ยา (D)	กัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 97 : 3 ซอร์บิทอล ไม่ได้ผ่านการพิมพ์ยา (F)
500 เท่า		
1000 เท่า		

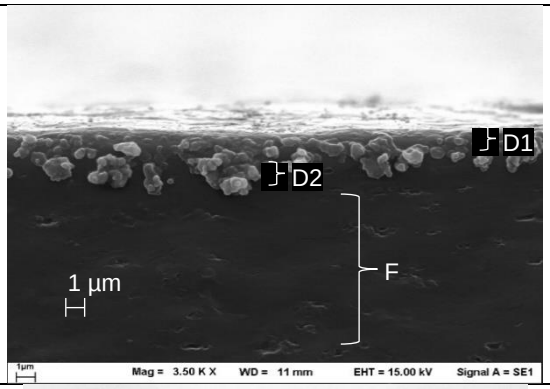
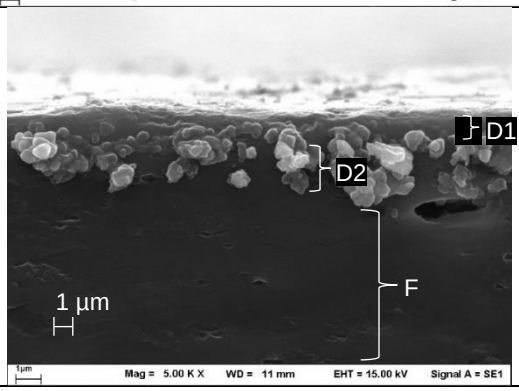
ตารางที่ 6 แสดงพื้นผิวแนวตัดขวางของแผ่นฟิล์มจากจากกัมความเข้มข้น 3.5% ซอบิทอล 3% ที่ผ่านกระบวนการพิมพ์ด้วยยา ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดที่กำลังขยาย 3500 เท่าและ 5000 เท่า

หมายเหตุ

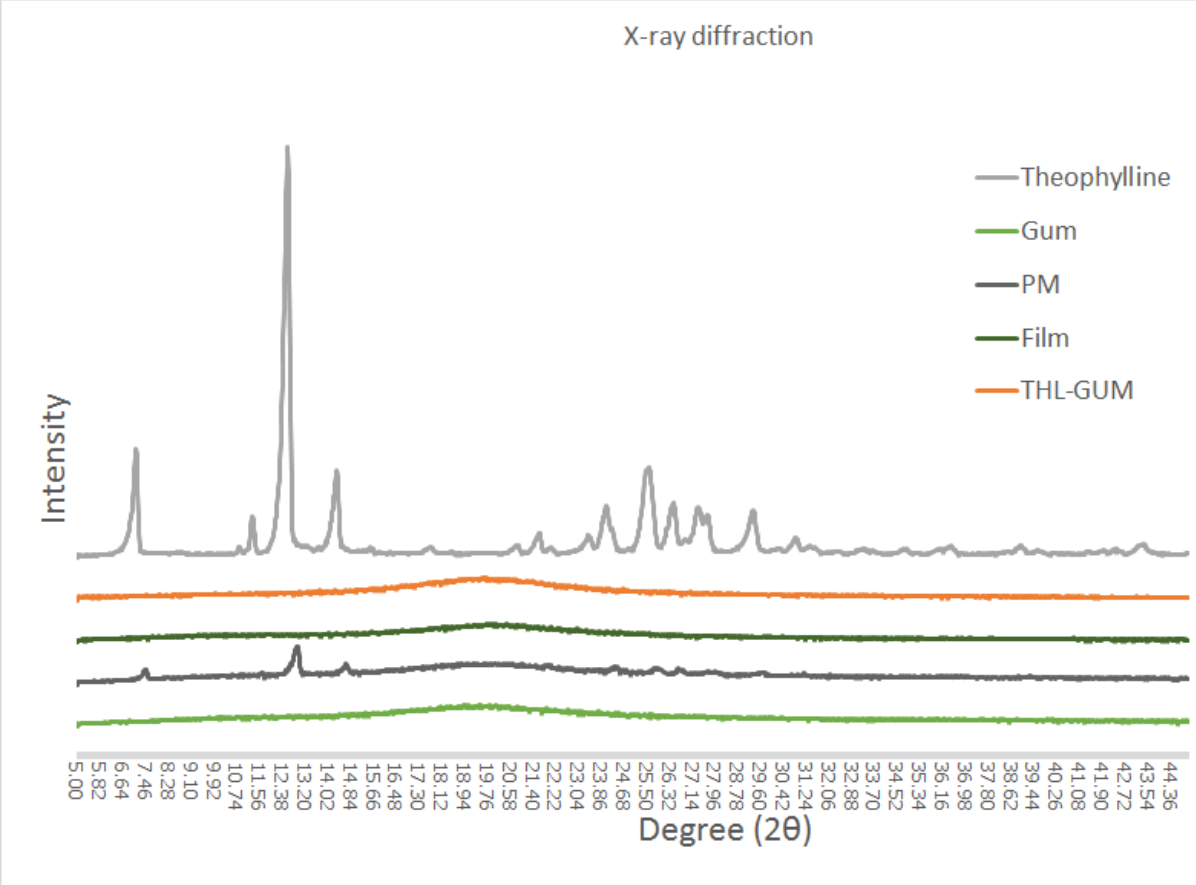
D1 แสดงบริเวณที่ยาดูดซับอยู่บนแผ่นฟิล์ม

D2 แสดงบริเวณที่ยาถูกดูดซึมเข้าไปในแผ่นฟิล์ม

F แสดงบริเวณเนื้อของแผ่นฟิล์มที่ไม่มียา

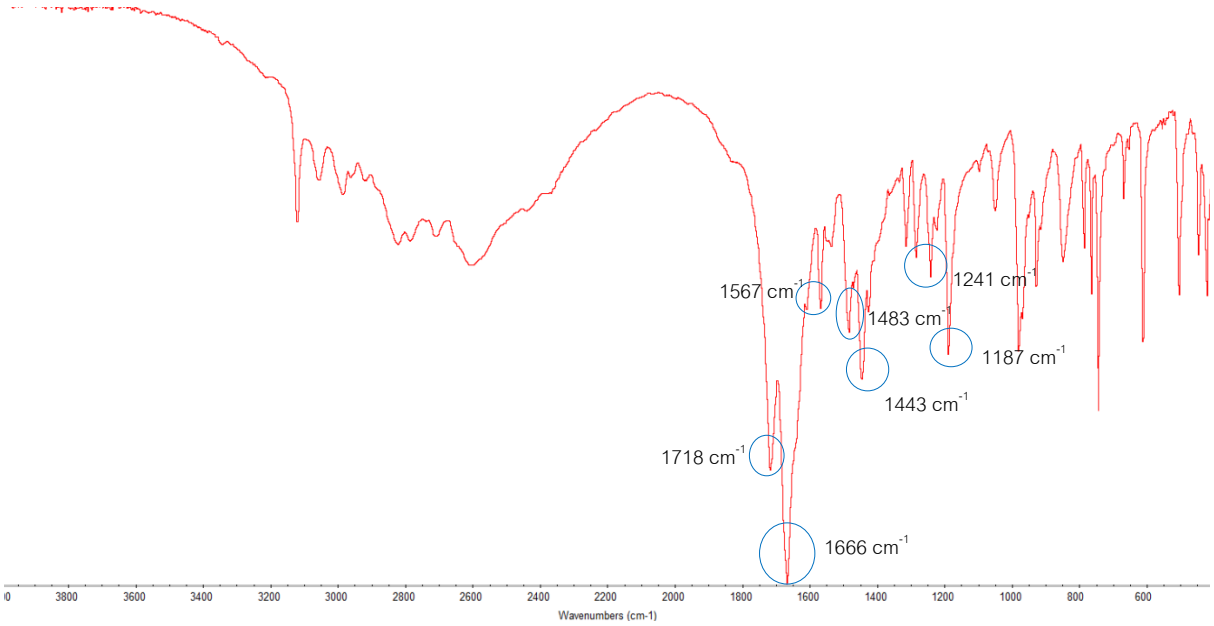
กำลังขยาย	แผ่นฟิล์ม
3500 เท่า	
5000 เท่า	

4.2.2 โครงสร้างของผลึกโมเลกุลยาบนแผ่นฟิล์มโดยใช้เครื่องทดสอบการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์แบบผง (Powder x-ray diffraction)

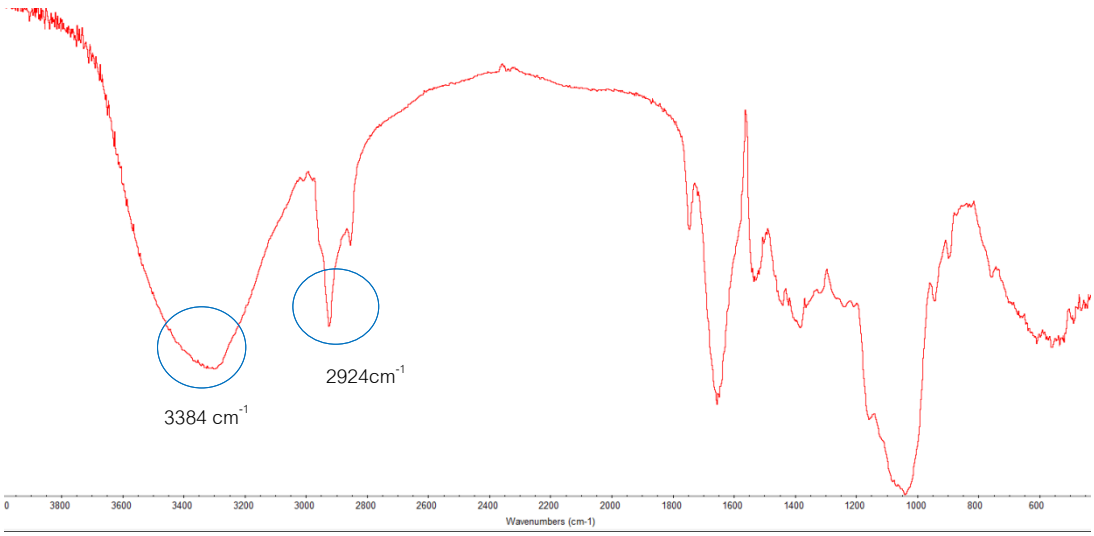


รูปที่ 20 แสดงค่า Degree (2ø) ของผงกัม ผงยา ผงกัมและยาผสมกัน แผ่นฟิล์ม และแผ่นฟิล์มที่พิมพ์ยา

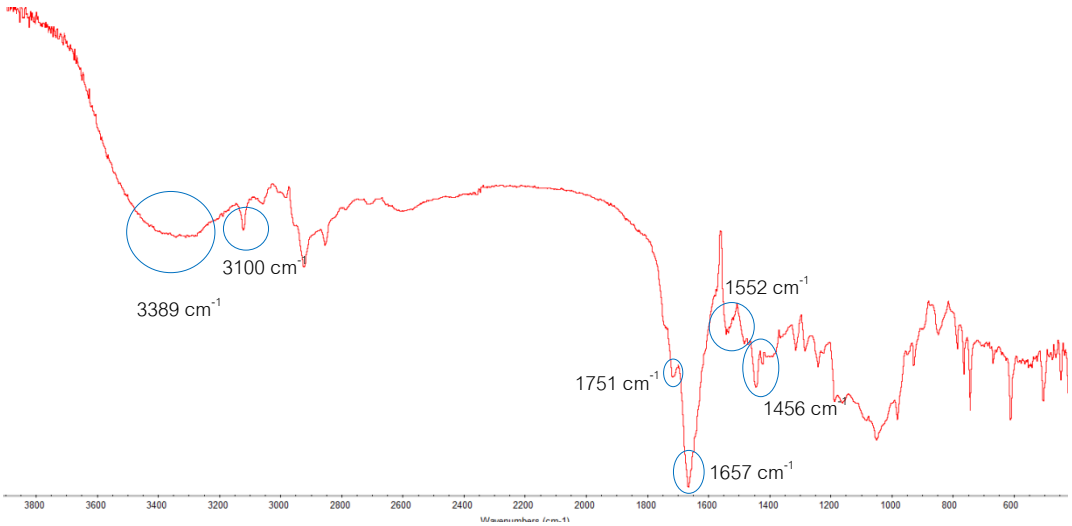
4.2.3 ดูลักษณะโครงสร้างของยาทีโอฟิลลีนโดยใช้เครื่องอินฟราเรดสเปคโตรสโครปี (Fourier transform infrared spectrometer)



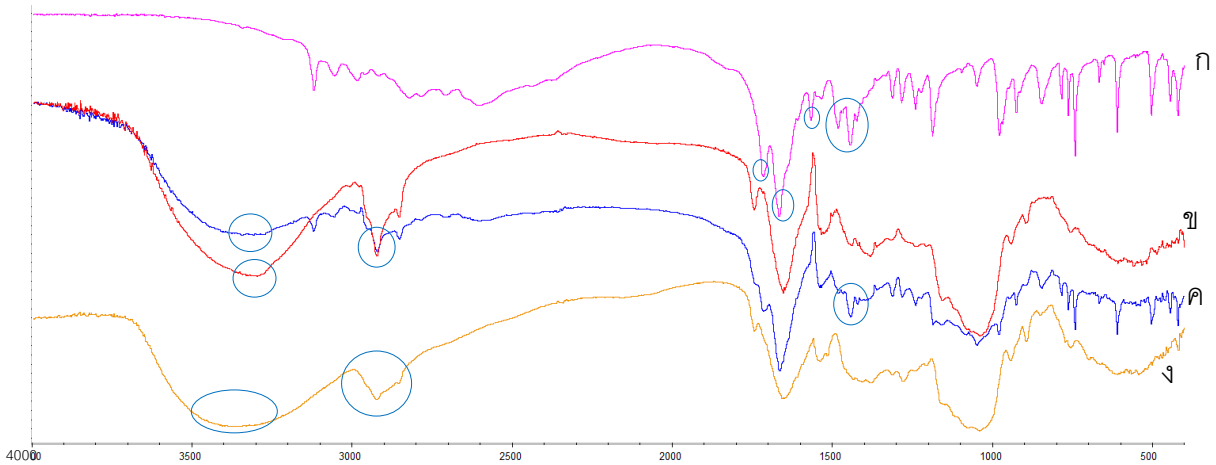
รูปที่ 21 แสดงผลการวิเคราะห์โครงสร้างของยาทีโอฟิลลีน โดยใช้หลักการ FTIR



รูปที่ 22 แสดงผลการวิเคราะห์โครงสร้างของกัมจากมะขาม โดยใช้หลักการ FTIR



รูปที่ 23 แสดงผลการวิเคราะห์โครงสร้างของยาทีโอฟิลลีนผสมกับกัมจากมะขาม โดยใช้หลักการ FTIR



รูปที่ 24 แสดงผลการวิเคราะห์โครงสร้างของสาร โดยใช้หลักการ FTIR ก.แสดงถึงยาทีโอฟิลลีน ข. แสดงถึงกัมจากมะขาม ค.แสดงถึงผงกัมผสมกับผงยา ง.แสดงถึงยาทีโอฟิลลีนที่ปรินท์ลงบนแผ่นฟิล์มที่ได้จากกัมจากมะขาม

4.2.4 **ความหนาแผ่นฟิล์ม** (Thickness)

ตารางที่ 7 แสดงความหนาของแผ่นฟิล์มแต่ละตำรับโดยวัดตำแหน่งที่ต่างกัน 9 ตำแหน่งบนแผ่นฟิล์ม แสดงผลเป็นค่า (Mean ± SD)

สูตรตำรับ	ความหนา (ไมโครเมตร)
F1 กัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 100 : 0 ซอร์บิทอล	109.11±23.24
F2 กัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 99 : 1 ซอร์บิทอล	106.56±30.63
F3 กัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 97 : 3 ซอร์บิทอล	106.89±10.47
F4 กัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 95 : 5 ซอร์บิทอล	109.11±18.74
F5 กัมจากมะขามร้อยละ 4 โดยน้ำหนัก 97 : 3 ซอร์บิทอล	117.22±21.28
F6 กัมจากมะขามร้อยละ 4.5 โดยน้ำหนัก 97 : 3 ซอร์บิทอล	131.33±30.71
F7 กัมจากมะขามร้อยละ 5 โดยน้ำหนัก 97 : 3 ซอร์บิทอล	151.33±18.21

4.2.5 **ความชื้นของแผ่นฟิล์ม** (Moisture content)

ตารางที่ 8 แสดงร้อยละความชื้นของแผ่นฟิล์มในแต่ละตำรับที่มีการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นกัมและอัตราส่วนของซอร์บิทอล (Mean ± SD)

สูตรตำรับ	ความชื้น(ร้อยละ)
F1 กัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 100 : 0 ซอร์บิทอล	9.30±1.04
F2 กัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 99 : 1 ซอร์บิทอล	9.29±0.25
F3 กัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 97 : 3 ซอร์บิทอล	8.31±0.36
F4 กัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 95 : 5 ซอร์บิทอล	7.49±0.62
F5 กัมจากมะขามร้อยละ 4 โดยน้ำหนัก 97 : 3 ซอร์บิทอล	9.40±1.12
F6 กัมจากมะขามร้อยละ 4.5 โดยน้ำหนัก 97 : 3 ซอร์บิทอล	9.71±1.57
F7 กัมจากมะขามร้อยละ 5 โดยน้ำหนัก 97 : 3 ซอร์บิทอล	9.38±0.32

ตารางที่ 9 ตารางแสดง Post hoc การเปรียบเทียบความหนาเฉลี่ยของแผ่นฟิล์มของแต่ละสูตรตำรับ โดยใช้สถิติ One-way anova

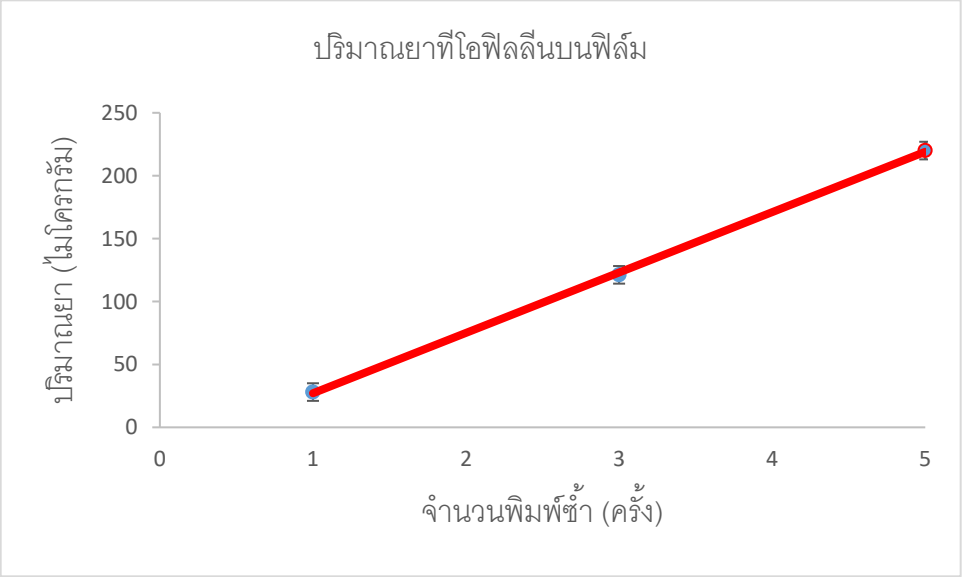
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	11.278	6	1.880	2.392	.084
Within Groups	11.001	14	.786		
Total	22.280	20			

4.2.6 **การทดสอบระยะเวลาที่ฟิล์มแตกตัว** (Disintegration time)

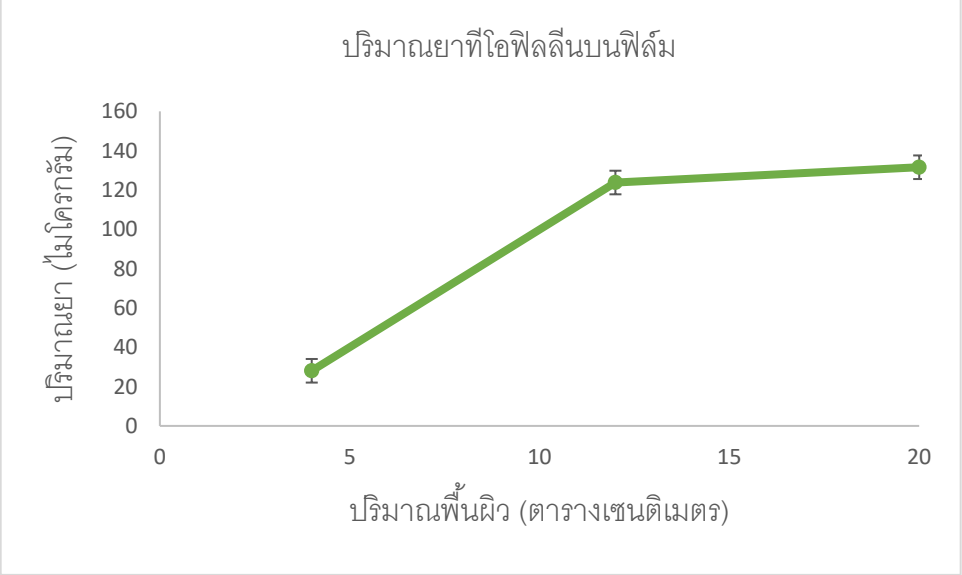
ตารางที่ 10 แสดงเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของแต่ละตำรับที่เปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของกัมจากมะขามและอัตราส่วนของซอร์บิทอล

สูตรตำรับ	ระยะเวลาที่ฟิล์มแตกตัว (นาที)
F1 กัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 100 : 0 ซอร์บิทอล	19.31 $\pm$ 0.88
F2 กัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 99 : 1 ซอร์บิทอล	11.16 $\pm$ 1.76
F3 กัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 97 : 3 ซอร์บิทอล	8.14 $\pm$ 0.98
F4 กัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนัก 95 : 5 ซอร์บิทอล	9.33 $\pm$ 0.13
F5 กัมจากมะขามร้อยละ 4 โดยน้ำหนัก 97 : 3 ซอร์บิทอล	17.57 $\pm$ 3.24
F6 กัมจากมะขามร้อยละ 4.5 โดยน้ำหนัก 97 : 3 ซอร์บิทอล	> 30
F7 กัมจากมะขามร้อยละ 5 โดยน้ำหนัก 97 : 3 ซอร์บิทอล	> 30

4.2.7 ปริมาณยาบนแผ่นฟิล์ม (Drug loading)

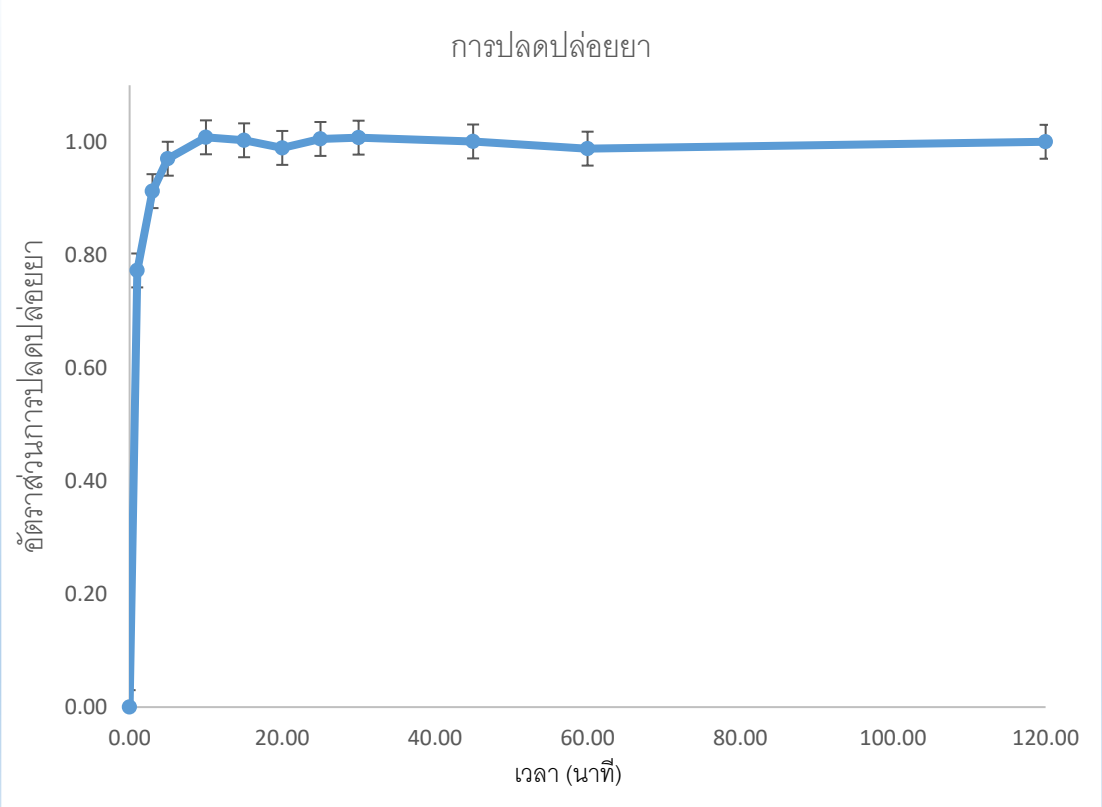


รูปที่ 25 แสดงปริมาณยาบนแผ่นฟิล์มในการพิมพ์ 1, 3 และ 5 ซ้ำ



รูปที่ 26 แสดงปริมาณยาบนแผ่นฟิล์มในพื้นที่ผิว 4, 12 และ 20 ตารางเซนติเมตร

4.2.8 การปลดปล่อยยา (*Invitro* dissolution profile)



รูปที่ 27 แสดงอัตราส่วนการปลดปล่อยตัวยาเทียบกับเวลา (นาที)

ตารางที่ 11 แสดงอัตราส่วนการปลดปล่อยยาในนาทีต่าง ๆ เทียบกับนาทีที่ 120

เวลา (นาที)	อัตราส่วนการปลดปล่อยยา
1	0.77 ± 0.16
3	0.91 ± 0.05
5	0.97 ± 0.07
10	1.01 ± 0.06
15	1.00 ± 0.03
20	0.99 ± 0.02
25	1.01 ± 0.04
30	1.01 ± 0.05
45	1.00 ± 0.05
60	0.99 ± 0.02
120	1.00 ± 0.00

บทที่ 5
สรุปและวิจารณ์ผลการวิจัย

5.1 ผลการวัดคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์ม

คุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มเปลี่ยนแปลงได้ตามอัตราส่วนของซอร์บิทอลและความเข้มข้นที่ต่างกันของกัมจากมะขามในส่วนของอัตราส่วนของซอร์บิทอลในตำรับที่แตกต่างกัน (F1-F4) พบว่าอัตราส่วนของซอร์บิทอลที่มากขึ้นส่งผลให้แผ่นฟิล์มมีค่ามอดูลัสความยืดหยุ่นที่ลดลง ดังแสดงในรูปที่ 16 ซึ่งแสดงถึงความแข็งที่ลดลงทำให้หักงอได้ง่ายขึ้น และมีค่าร้อยละการยืด ณ จุดแตกหักที่เพิ่มขึ้นซึ่งแสดงถึงความเหนียวของแผ่นฟิล์มที่เพิ่มขึ้น ในส่วนความเข้มข้นของกัมจากมะขามที่ต่างกัน (F3, F5, F6, F7) พบว่าเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของกัมจากมะขามในตำรับจะทำให้แผ่นฟิล์มมีความเหนียวที่น้อยลงและมีความแข็งที่เพิ่มขึ้นหักงอได้ยากดังแสดงในรูปที่ 17

การที่ปริมาณของซอร์บิทอลเพิ่มขึ้นในขณะที่ปริมาณกัมจากมะขามคงที่ทำให้ค่าความเค้นของแผ่นฟิล์มลดลงและค่ามอดูลัสความยืดหยุ่นที่ลดลงแต่ค่าร้อยละการยืด ณ จุดแตกหักเพิ่มขึ้นเนื่องมาจากผลของซอร์บิทอลที่ทำหน้าที่เป็นพลาสติกไซเซอร์ส่งผลต่อคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์ม โดยที่พลาสติกไซเซอร์จะล้อมรอบโมเลกุลของโพลิเมอร์ทำให้เกิดช่องว่างระหว่างโมเลกุลของโพลิเมอร์ที่เชื่อมต่อกันโดยที่ซอร์บิทอลจะเกิดพันธะระหว่างขั้วของหมู่ที่มีขั้วของโพลิเมอร์และหมู่ที่มีขั้วของโมเลกุลซอร์บิทอล (36)

ในทางตรงข้ามกันการที่เพิ่มปริมาณกัมจากมะขามในขณะที่ปริมาณซอร์บิทอลคงที่ทำให้ค่าความเค้นของแผ่นฟิล์มและค่ามอดูลัสความยืดหยุ่นที่เพิ่มขึ้นค่าร้อยละการยืด ณ จุดแตกหักลดลง ดังแสดงในรูปที่ 17 เนื่องมาจากผลของปริมาณกัมจากมะขามที่มากขึ้นทำให้เพิ่มพันธะที่เชื่อมระหว่างโมเลกุลเกิดโครงร่างตาข่าย (Cross linking) ของโพลิเมอร์ด้วยกันเองและทำให้เกิด

โครงร่างตาข่ายพอลิเมอร์ชนิดแทรกสอด (interpenetrating network) (36)

5.2 ผลคุณสมบัติทางเคมีและกายภาพ

5.2.1 การวิเคราะห์ลักษณะสัณฐานของแผ่นฟิล์มละลายในช่องปากโดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning Electron Microscope : SEM)

เมื่อทำการสังเกตแผ่นฟิล์มด้วยตาเปล่า แผ่นฟิล์มที่ได้จากสารละลายกัมความเข้มข้นร้อยละ 3.5 อัตราส่วนของซอร์บิทอล 3:97 มีสีน้ำตาลโปร่งแสงเล็กน้อย พื้นผิวส่วนใหญ่มีความเรียบและบางคล้ายแผ่นกระดาษแต่งอพับได้เหมือนพลาสติก แผ่นฟิล์มที่ได้จะมีสองหน้า หน้าแรกมีความมันและเรียบเนื่องจากเป็นด้านที่ติดกับแม่พิมพ์ที่เป็นกระจก หน้าที่สองเป็นหน้าที่มีความด้านและบางส่วนมีรอยขรุขระของฟองน้ำจากกรรมวิธีการเตรียมขึ้นรูปแผ่นฟิล์ม คณะผู้วิจัยได้ใช้แผ่นฟิล์มหน้าที่มีความด้านในการพิมพ์ยาเนื่องจากพื้นผิวที่ขรุขระสามารถยึดเกาะอนุภาคยาได้ดีกว่าด้านที่มีความมัน และจากคุณสมบัติของกัมและซอร์บิทอลดังที่ได้กล่าวไปในข้างต้นทำให้แผ่นฟิล์มมีความยืดหยุ่นและงอง่ายกว่ากระดาษ ดังนั้นเวลานำไปใช้ในการพิมพ์งานต้องรองด้วยแผ่นพลาสติกเสมอเพื่อเสริมความแข็งแรงของแผ่นฟิล์มทำให้สามารถป้องกันการติดขัดของแผ่นฟิล์มกับเครื่องพิมพ์ได้

เมื่อทำการเปรียบเทียบพื้นผิวของแผ่นฟิล์มในแต่ละความเข้มข้นของกัมในตำรับ (ร้อยละ 3.5, 4, 4.5, 5) ด้วยเทคนิคการใช้กล้องจุลทรรศน์แบบส่องกราดดังแสดงในรูปที่ 18 พบว่าพื้นผิวของแผ่นฟิล์มมีความขรุขระเพิ่มมากขึ้นตามความเข้มข้นของสารละลายกัมที่เพิ่มขึ้นโดยจากรูปจะสังเกตเห็นเกร็ดขาวๆกระจายตัวอยู่ทั่วแผ่นฟิล์ม จากการสืบค้นข้อมูลพบว่าในปี 2553 (18) คณะวิศวกรรมภาควิชาเคมีมหาวิทยาลัยบูรพาได้ทำงานวิจัยเกี่ยวกับผงกัมจากเมล็ดมะขามที่มีการดัดแปลงนำไขมันและโปรตีนบางส่วนออกแล้วพบว่าแผ่นฟิล์มที่ได้มีความเรียบมากขึ้น เนื่องจากสารละลายกัมที่ใช้มีส่วนประกอบของโปรตีนและไขมันรวมอยู่ด้วย ซึ่งเป็นโมเลกุลที่ไม่ละลายน้ำและแขวนลอยอยู่ในสารละลายกัมทำให้สารละลายมีความข่นและแผ่นฟิล์มที่ได้มีความขรุขระ

เมื่อทำการเปรียบเทียบพื้นผิวของแผ่นฟิล์มในแต่ละอัตราส่วนของซอร์บิทอลในตำรับ (0:100, 1:99, 3:97, 5:95) ดังแสดงในรูปที่ 19 พบว่าแผ่นฟิล์มแต่ละแผ่นมีลักษณะภายนอกและความขรุขระที่ใกล้เคียงกันไม่มีความแตกต่างในแต่ละอัตราส่วนของซอบิทอล

เมื่อทำการสังเกตอนุภาคยาที่ยึดเกาะอยู่บนแผ่นฟิล์มทั้งในแนวระนาบดังแสดงในตารางที่ 5 และแนวตัดขวางดังแสดงในตารางที่ 6 โดยในแนวระนาบ เป็นการเปรียบเทียบลักษณะของพื้นผิวระหว่างแผ่นฟิล์มที่ผ่านการพิมพ์ยา (D) และแผ่นฟิล์มที่ไม่ได้ผ่านการพิมพ์ยา (F) พบว่าแผ่นฟิล์มที่ผ่านการพิมพ์ยาจะมีความขรุขระและสีที่จางมากกว่าแผ่นฟิล์มที่ไม่ได้ผ่านการพิมพ์ยาเล็กน้อย ส่วนในแนวตัดขวาง (ตารางที่ 6) เป็นการดูชั้นของอนุภาคยาที่ยึดเกาะอยู่บนแผ่นฟิล์ม พบว่าสามารถสังเกตเห็นชั้นของอนุภาคยาที่ถูกดูดซับอยู่บนชั้นแผ่นฟิล์ม (D1) และสังเกตเห็นยาบางส่วนถูกดูดซึมเข้าไปในแผ่นฟิล์ม (D2) ได้

5.2.2 โครงสร้างของผลึกโมเลกุลยาบนแผ่นฟิล์มโดยใช้เครื่องทดสอบการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์แบบผง (Powder x-ray diffraction)

จากรูปที่ 20 จะเห็นว่าเมื่อนำผงยาทีโอฟิลลีนไปวัดการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์จะเห็นพีคที่ชัดเจนที่ตำแหน่ง 73º, 361º และ 1009º กราฟของกัมมีลักษณะพีคที่ไม่ชัดเจน และเมื่อนำผงยาทีโอฟิลลีนผสมกับผงกัมจากมะขามแล้วนำไปวัดการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ ก็ยังเห็นพีคเล็กน้อยในตำแหน่งเดียวกับยาทีโอฟิลลีน แต่เมื่อนำยาพิมพ์ลงบนแผ่นฟิล์มกัมจากมะขามแล้วนำไปวัดการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์พบว่าไม่เห็นพีคของยาเลย จากที่ผลเป็นเช่นนี้น่าจะเกิดจากโมเลกุลผงยาทีโอฟิลลีนนั้นมีภาวะพหุสัณฐาน (Polymorphism) เป็นรูปแบบผลึก (Crystalline form) แต่หลังจากนำยาทีโอฟิลลีนไปพิมพ์ลงบนแผ่นฟิล์มกัมจากมะขามแล้ว โมเลกุลของยาทีโอฟิลลีนได้เปลี่ยนเป็นรูปแบบอสัณฐาน (Amorphous form) ดังนั้นเมื่อนำไปวัดการเลี้ยวเบนรังสีเอ็กซ์จึงไม่พบพีคของผลึกยาทีโอฟิลลีนบนแผ่นฟิล์มเลย โดยที่การกลายเป็นรูปแบบอสัณฐานนั้นจะส่งผลให้การละลายน้ำของยาดี

ขึ้น เมื่อพิจารณาผลของการปลดปล่อยตัวยา (Dissolution) จะเห็นว่ายาสามารถละลายออกมาได้ตั้งแต่นาทีที่ 1 ซึ่งสอดคล้องกัน

5.2.3 ดูลักษณะโครงสร้างของยาทีโอฟิลลีนโดยใช้เครื่องอินฟราเรดสเปคโตรสโครปี (Fourier transform infrared spectrometer)

จากรูปที่ 21 แสดงค่าที่ทดสอบหมู่ฟังก์ชันสเปคตราของยาทีโอฟิลลินโดยผงของยาทีโอฟิลลินแสดงพีคเด่นที่ตำแหน่งช่วง 1800-1150 cm^{-1} ได้แก่พีคที่ตำแหน่ง 1666 cm^{-1} พีคที่ตำแหน่ง 1718 cm^{-1} ซึ่งแสดงถึง C=O Stretch จากหมู่คาร์บอนิล พีคที่ตำแหน่ง 1567 cm^{-1} แสดงถึง C=C Stretch จากแอลคีน พีคที่ตำแหน่ง 1483 cm^{-1} แสดงถึง C=N Stretch พีคที่ตำแหน่ง 1443 cm^{-1} แสดงถึง C-H Bending จากแอลเคน พีคที่ตำแหน่ง 1241 cm^{-1} แสดงถึง C-N Vibration และพีคที่ตำแหน่ง 1187 cm^{-1} แสดงถึง C-O Vibration ดังนั้นจากผลค่าทดสอบหมู่ฟังก์ชัน แสดงถึงส่วนประกอบต่างๆของโครงสร้างทีโอฟิลลีน จากรูปที่ 22 แสดงค่าทดสอบหมู่ฟังก์ชันสเปคตราของกัมดิบจากเมล็ดมะขามโดยผงกัมดิบแสดงพีคเด่นที่ตำแหน่งในช่วง 4000 – 2000 ได้แก่พีคที่ตำแหน่ง 3384 และ 2924 cm^{-1} แสดงถึง O-H Stretch จากแอลกอฮอล์ที่เป็นลักษณะเฉพาะของสารกลุ่มไกลโคไซลิค และ C-H Stretch จากแอลเคนตามลำดับ จากรูปที่ 23 แสดงให้เห็นว่า พบทั้งพีคที่เด่นในตำแหน่งของกัมจากมะขามและพีคที่เด่นของยาทีโอฟิลลีนซึ่งแสดงให้เห็นว่ากัมจากมะขามและยาไม่ทำปฏิกิริยาต่อกัน จากรูปที่ 24 แสดงการวิเคราะห์หาโครงสร้างของสาร โดยใช้หลักการ FTIR เส้น ง.แสดงถึงยาทีโอฟิลลีนที่ปรินท์ลงบนแผ่นฟิล์มที่ได้จากกัมจากมะขาม พบว่าพบพีคตำแหน่งที่สำคัญของกัมจากมะขามแต่ไม่พบพีคตำแหน่งที่สำคัญของยาทีโอฟิลลีน อาจเนื่องมาจากปริมาณยาทีโอฟิลลีนที่สามารถพิมพ์ลงบนแผ่นฟิล์มได้มีปริมาณที่น้อย (37)

5.2.4 **ความหนาแผ่นฟิล์ม** (Thickness)

ความหนาของแผ่นฟิล์มที่เหมาะสมทำให้เกิดความสะดวกในกระบวนการพิมพ์ยา การพกพา และการใช้งานของผู้ป่วย จากผลการทดลองดังแสดงในตารางที่ 7 พบว่าความหนาของแผ่นฟิล์มแปรผันตรงกับความเข้มข้นของกัมที่ใช้ในแต่ละสูตรตำรับโดยมีช่วงความหนา 106.56 – 151.33 ไมโครเมตร ซึ่งพบว่าความหนาของแผ่นฟิล์มจะเพิ่มขึ้นตามปริมาณความเข้มข้นของกัม ดังแสดงในตารางที่ 7 โดยสูตรตำรับที่หนาที่สุดคือกัมจากมะขามร้อยละ 5 โดยน้ำหนัก 97:3 ซอร์บิทอล เนื่องจากสูตรตำรับนี้มีปริมาณกัมมากที่สุดทำให้มีเนื้อกัมมากที่สุดทำให้ได้ความหนามากที่สุด แต่ไม่สัมพันธ์กับอัตราส่วนของซอร์บิทอลที่เพิ่มขึ้น อาจเป็นเพราะมีปริมาณในตำรับน้อยและจากคุณสมบัติของสารเสริมสภาพพลาสติกที่แทรกตัวอยู่ระหว่างโมเลกุลของกัมจึงให้ผลการทดลองที่ไม่แตกต่างกัน ซึ่งให้ผลตรงกับงานวิจัยของ Roy Amitava และคณะในปี 2009 (38) ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานที่มากแสดงถึงไม่ความสม่ำเสมอของความหนาแต่ละตำแหน่งบนแผ่นฟิล์ม ซึ่งความไม่สม่ำเสมอเกิดได้จากกรรมวิธีการขึ้นรูปแผ่นฟิล์ม ฟองน้ำที่เกิดขึ้น และความขรุขระบนแผ่นฟิล์ม ซึ่งความหนาที่ไม่สม่ำเสมอไม่ได้ส่งผลต่อปริมาณยาที่พิมพ์ลงบนแผ่นฟิล์ม

5.2.5 **ความชื้นของแผ่นฟิล์ม** (Moisture content)

ผลร้อยละความชื้นที่ได้แสดงถึงปริมาณความชื้นที่แทรกตัวอยู่ในเนื้อฟิล์ม ความชื้นที่มากส่งผลถึงความคงตัวของยาในตำรับ จากผลการทดลอง (ตารางที่ 8) สามารถบ่งบอกถึงคุณสมบัติการชอบน้ำหรือการดูดความชื้นของแต่ละตำรับที่มีการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของกัมและอัตราส่วนของซอร์บิทอล พบว่าอัตราส่วนของซอร์บิทอล (F1-F4) และความเข้มข้นของกัมที่ใช้ในการทดลองมีค่าความชื้นที่ใกล้เคียงหรือไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังตารางที่ เหตุที่เป็นเช่นนี้คาดว่าปริมาณกัมและปริมาณซอร์บิทอลในสูตรตำรับต่าง ๆ แตกต่างกันไม่มากพอที่จะส่งผลถึงคุณสมบัติการดูดความชื้นที่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

5.2.6 **ระยะเวลาที่ฟิล์มแตกตัว** (Disintegration time)

การศึกษาเวลาในการแตกตัวของแผ่นฟิล์มทำให้ทราบถึงระยะเวลาที่แผ่นฟิล์มสามารถคงรูปอยู่ในปากหรือระยะเวลาที่แผ่นฟิล์มเริ่มมีการละลาย โดยตำรับแผ่นฟิล์มละลายในช่องปากควรมีระยะเวลาการแตกตัวที่รวดเร็วเพื่อหวังผลละลายในช่องปาก จากผลการทดลองพบว่าระยะเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของแผ่นฟิล์มมีความสัมพันธ์กับความเข้มข้นของกัมและอัตราส่วนของซอร์บิทอลในตำรับ โดยพบว่าสูตรตำรับที่ใช้ระยะเวลาในการแตกตัวน้อยที่สุดคือสูตร F3 และสูตรตำรับที่ใช้ระยะเวลาในการแตกตัวนานที่สุดคือ F6 และ F7 ดังแสดงในตารางที่ 10 โดยเมื่อเพิ่มอัตราส่วนของซอร์บิทอลในตำรับจะทำให้แผ่นฟิล์มมีการแตกตัวได้เร็วมากขึ้น (F1-F4) เนื่องจากซอร์บิทอลมีโมเลกุลที่มีหมู่ไฮดรอกซีล้อมรอบสามารถละลายน้ำได้ดี เมื่อเพิ่มปริมาณในตำรับซอร์บิทอลจะเข้าไปแทรกระหว่างโมเลกุลพอลิเมอร์ของกัมทำให้โมเลกุลของกัมทำพันธะได้น้อยลง จึงส่งผลให้ละลายน้ำได้มากขึ้น ซึ่งให้ผลตรงข้ามกับการเพิ่มความเข้มข้นของกัมในตำรับโดยมีผลทำให้แผ่นฟิล์มมีระยะเวลาในการแตกตัวนานมากขึ้น (F3, F5, F6, F7) เนื่องจากเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายกัมจะเกิดการทำพันธะระหว่างโมเลกุลของพอลิเมอร์แน่นมากขึ้นทำให้เกิดการละลายน้ำได้น้อยลง อีกทั้งกัมจะก่อเจลเมื่อสัมผัสกับน้ำ ทำให้ขัดขวางการละลายของแผ่นฟิล์ม (18) นอกจากนี้ระยะเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของแผ่นฟิล์มยังมีความสัมพันธ์กับความหนาของแผ่นฟิล์ม โดยสูตรที่มีความหนาที่สุด (F7) จะมีระยะเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของแผ่นฟิล์มนานที่สุดดังตารางที่ 10

5.2.7 **ปริมาณยาที่โอฟิลลีนบนแผ่นฟิล์ม** (Drug loading)

จากรูปที่ 25 แสดงให้เห็นถึงปริมาณยาบนแผ่นฟิล์มเมื่อทำการพิมพ์ยา 1, 3 และ 5 ซ้ำลงบนแผ่นฟิล์มขนาด 2x2 ตารางเซนติเมตร ปริมาณยาจะเพิ่มขึ้นในสัดส่วน 3 และ 5 เท่า ตามลำดับ จึงสามาถบอกได้ว่าเครื่องพิมพ์นี้มีความแม่นยำในการพิมพ์ และสามารถพิมพ์ซ้ำได้ถึง 5 ซ้ำโดยที่มีความแม่นยำในการพิมพ์อยู่ จากรูปที่ 26 แสดงให้เห็นถึงปริมาณยาบนแผ่นฟิล์มเมื่อทำการเพิ่มปริมาณพื้นที่ผิวของแผ่นฟิล์มที่ใช้ในการพิมพ์ยาจะเห็นว่าเมื่อเพิ่มปริมาณพื้นที่ผิวจาก 2x2 ตารางเซนติเมตร

เป็น 4x3 ตารางเซนติเมตร ปริมาณยาที่พบเพิ่มขึ้น 4 เท่าซึ่งสอดคล้องกัน แต่เมื่อเพิ่มปริมาณพื้นที่ผิวในการพิมพ์ยาเป็น 4x5 ตารางเซนติเมตร พบว่า ปริมาณยาเพิ่มขึ้นมาใกล้เคียงกับพื้นที่ผิว 4x3 ตารางเซนติเมตร

จากการทดสอบปริมาณยาทีโอฟิลลีนบนแผ่นฟิล์ม เมื่อทำการพิมพ์ซ้ำหลาย ๆ ครั้งและเพิ่มพื้นที่ผิวในการพิมพ์ทำให้ทราบว่าเทคนิคการพิมพ์ยา เมื่อทำการพิมพ์ซ้ำปริมาณยาจะเพิ่มขึ้นเป็นจำนวนเท่าที่พิมพ์ซ้ำ แต่เมื่อเพิ่มพื้นที่ผิวในการพิมพ์พบว่าปริมาณยาจะเพิ่มได้แม่นยำถึงปริมาณพื้นที่ผิว 4x3 ตารางเซนติเมตร ถ้าเพิ่มพื้นที่ผิวมากกว่านี้ปริมาณยาก็ไม่เพิ่มขึ้นตามที่ควรจะเป็น

5.2.8 การปลดปล่อยตัวยา (*Invitro* dissolution profile)

เมื่อนำปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาในช่วงเวลาต่าง ๆ เปรียบเทียบกับช่วงเวลา 2 ชั่วโมง ได้ออกมาเป็นอัตราส่วนตามตารางที่ 11 จะเห็นว่ายาถูกปลดปล่อยออกมาอย่างรวดเร็วตั้งแต่นาทีที่ 1 และปลดปล่อยเมื่อเทียบกับนาทีที่ 120 ด้วยสัดส่วนคงที่ตั้งแต่นาทีที่ 3 จนถึงนาทีที่ 120 โดยเมื่อวิเคราะห์เป็นแล้วพบว่ามียาปลดปล่อยออกมาคิดเป็นร้อยละ 52.23 ± 2.47 เมื่อเทียบกับปริมาณยาจากแผ่นฟิล์มขนาด 2x2 ตารางเซนติเมตรที่พิมพ์ยาซ้ำ 5 ครั้งเหมือนกัน จากค่าที่ได้ทำให้ทราบว่าฟิล์มกัมจากมะขามมีการปลดปล่อยยาทันทีตั้งแต่นาทีแรกและคงที่อย่างรวดเร็วตั้งแต่นาทีที่ 3 แต่เมื่อถึงนาทีที่ 120 นั้น แผ่นฟิล์มยังแตกตัวไม่หมด อาจมียาบางส่วนยังอยู่ในแผ่นฟิล์มจึงทำให้มียาออกมาแค่ร้อยละ 52.23 ± 2.47

5.3 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

จากผลการทดลองสามารถสรุปได้ว่า กัมจากเมล็ดมะขามในปริมาณความเข้มข้นที่เหมาะสมสามารถนำมาใช้เป็นพอลิเมอร์ในตำรับแผ่นฟิล์มละลายในช่องปากโดยสามารถใช้เทคโนโลยีการพิมพ์สองมิติในการบรรจุยาทีโอฟีลีนบนแผ่นฟิล์ม โดยพบว่าตำรับของฟิล์มที่มีความเข้มข้นของกัมจากมะขามร้อยละ 3.5 โดยน้ำหนักและอัตราส่วนของซอร์บิทอลร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก สามารถเตรียมแผ่นฟิล์มที่คุณสมบัติเชิงกลที่เหมาะสม และสามารถละลายและปลดปล่อยยาในระยะเวลา

อันรวดเร็ว อย่างไรก็ตามเนื่องจากฟิล์มจากกัมมีคุณสมบัติก่อเจลได้ดี ส่งผลให้การทดสอบการแตกตัวด้วยเครื่องมือตามเภสัชตำรับที่ใช้ทดสอบยาเม็ดอาจได้ผลการทดลองที่ถูกต้องตามการใช้งานจริง นอกจากนี้กัมจากเมล็ดมะขามยังพอลิเมอร์จากธรรมชาติทำให้ต้องคำนึงถึงความคงตัวของฟิล์มหากเก็บไว้ระยะยาว จากงานวิจัยนี้แสดงให้เห็นถึงความเป็นไปได้ในการพัฒนาฟิล์มจากกัมเมล็ดมะขามเป็นแผ่นรองรับในการพิมพ์ยาแบบสองมิติเพื่อใช้เตรียมแผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปาก ในอนาคตสามารถนำมาพัฒนาต่อได้ด้วยการทดสอบความคงตัวของยาบนแผ่นฟิล์มในตำรับ เพื่อให้เกิดความเหมาะสมต่อการนำมาใช้ในอนาคตมากยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Buanz AB, Saunders MH, Basit AW, Gaisford S. Preparation of personalized-dose salbutamol sulphate oral films with thermal ink-jet printing. Pharmaceutical research. 2011;28(10):2386-92.

2. Planchette C, Pichler H, Wimmer-Teubenbacher M, Gruber M, Gruber-Woelfler H, Mohr S, et al. Printing medicines as orodispersible dosage forms: Effect of substrate on the printed micro-structure. International Journal of Pharmaceutics. 2016;509(1–2):518-27.

3. Genina N, Fors D, Vakili H, Ihalainen P, Pohjala L, Ehlers H, et al. Tailoring controlled-release oral dosage forms by combining inkjet and flexographic printing techniques. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2012;47(3):615-23.

4. Patrick Cooley DW, Bogdan Antohe, MicroFab Technologies, Inc. Applications of Ink-Jet Printing Technology to BioMEMS and Microfluidic Systems. SPIE Conference on Microfluidics and BioMEMS. 2001:1-11.

5. Sandler N, Maattanen A, Ihalainen P, Kronberg L, Meierjohann A, Viitala T, et al. Inkjet printing of drug substances and use of porous substrates-towards individualized dosing. J Pharm Sci. 2011;100(8):3386-95.

6. Buanz ABM, Belaunde CC, Soutari N, Tuleu C, Gul MO, Gaisford S. Ink-jet printing versus solvent casting to prepare oral films: Effect on mechanical properties and physical stability. International Journal of Pharmaceutics. 2015;494(2):611-8.

7. Irfan M, Rabel S, Bukhtar Q, Qadir MI, Jabeen F, Khan A. Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery system. Saudi Pharmaceutical Journal.

8. Fast dissolving oral films [Internet]. 2012 [cited 13 November 2016]. Available from: http://www.slideshare.net/jaggu007/fast-dissolving-oral-films.

9. El-Setouhy DA, Abd El-Malak NS. Formulation of a novel tianeptine sodium orodispersible film. AAPS PharmSciTech. 2010;11(3):1018-25.

10. Reeta Rani Thakur SN. ORALLY DISINTEGRATING PREPARATIONS: RECENT ADVANCEMENT IN FORMULATION AND TECHNOLOGY. Journal of Drug Delivery & Therapeutics. 2012; 2(3):87-96.

11. Kittiya Klahal JP, Wancheng Sittikijyothin, Rattanaphol Mongkholrattanasit. THICKENING AGENT BASED ON TAMARIND SEED GUM FOR DISPERSE PRINTING OF POLYESTER. RMUTP International Conference. 2012;1(1):1-6.

12. Guar gum [Internet]. 2004 [cited 13 November 2016]. Available from: http://www.foodnetworksolution.com/wiki/word/1110/guar-gum-%E0%B8%81%E0%B8%B1%E0%B8%A7%E0%B8%81%E0%B8%B1%E0%B8%A1

13. Sirikan N WS. Study on the Optimization of Extraction and Drying Methods on Physicochemical Properties of Tamarind (Tamarindus indica L.) Gum. วารสารวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี. 2015:1-56.

14. คุณสมบัติชีวเคมีและการประยุกต์ใช้ของเมล็ดมะขาม [Internet]. 2011 [cited 20 July 2016]. Available from: http://www.researchgate.net/profile/Maitree_Suttajit2/publication/257085368.

15. Kaur M, Sandhu KS, Kaur J. Pasting properties of Tamarind (Tamarindus indica) kernel powder in the presence of Xanthan, Carboxymethylcellulose and Locust bean gum in comparison to Rice and Potato flour. Journal of Food Science and Technology. 2013;50(4):809-14.

16. Madgulkar AR, Bhalekar MR, Asgaonkar KD, Dikpati AA. Synthesis and characterization of a novel mucoadhesive derivative of xyloglucan. Carbohydr Polym. 2016;135:356-62.

17. K. Khounvilay WS. Rheological behaviour of tamarind seed gum in aqueous solutions. Food Hydrocolloids. 2012;26(2):334-8.

18. กรรณิการ์ ปัญญากมลกิจ และนิพนธ์ กล่ำตะกูล. ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อสารละลายของทัมมารีนกัมในน้ำโดยใช้วิธีการวัดค่าความขุ่นของสารละลาย. [วิทยานิพนธ์] ชลบุรี:มหาวิทยาลัยบูรพา. 2553.

19. Kulkarni D DD, Sarin JPS, Singh S. Tamarind seed polyose: A potential polysaccharide for sustained release of verapamil hydrochloride as a model drug. Indian J Pharm Sci. 1997;59:1-7.

20. Sougata Jana DL, Kalyan Kumar Sen, Sanat Kumar Basu. Development and Evaluation of Epichlorohydrin Cross-linked Mucoadhesive Patches of Tamarind Seed Polysaccharide for Buccal Application International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research. 2010; 2(3):193-8.

21. Mustafizur R CS. An assessment of traditional plasticizers and research trends to meet new challenges. Progress in Polymer Science. 2004; 29(12):1223-48.

22. MARK EHIadHF. Principles of Plasticization American Chemical Society. 1965:1-24.

23. D-Sorbitol [Internet]. PubChem Compound Database. 2016 [cited 19 Nov 2016].

24. พิชญานิน เพชรล้อมทอง. Sugar and Sweetener: The Current Consumption Trend. วารสารเกษตรพระจอมเกล้า. 2008;32:1:77-86.

25. Theophylline [Internet]. 2016 [cited July 16]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/theophylline#section=Chemical-and-Physical-Properties.

26. Madarász J, Bombicz P, Czugler M, Pokol G. Comparison of theophyllinato Cu(II) complexes of ethanolamine and diethanolamine: Part 2. Structure and thermal study of the dimeric complex with diethanolamine. Polyhedron. 2000;19(4):457-63.

27. Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharmaceutical research. 1995;12(3):413-20.

28. Liew KB, Tan YT, Peh KK. Characterization of oral disintegrating film containing donepezil for Alzheimer disease. AAPS PharmSciTech. 2012;13(1):134-42.

29. pharmaceutical M. Theolair. 1998 May. Report No.

30. Kolakovic R, Viitala T, Ihalainen P, Genina N, Peltonen J, Sandler N. Printing technologies in fabrication of drug delivery systems. Expert Opin Drug Deliv. 2013;10(12):1711-23.

31. Le HP. Progress and Trends in Ink-jet Printing Technology. IS&TThe Society for Imaging Science and Technology. 1997:1-10.

32. Yan Wang JB. Ultra-high-resolution monolithic thermal bubble inkjet print head. Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers. 2007.

33. Elele E, Shen Y, Susarla R, Khusid B, Keyvan G, Michniak-Kohn B. Electrodeless Electrohydrodynamic Drop-on-Demand Encapsulation of Drugs into Porous Polymer Films for Fabrication of Personalized Dosage Units. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2012;101(7):2523-33.

34. Genina N, Janßen EM, Breitenbach A, Breitkreutz J, Sandler N. Evaluation of different substrates for inkjet printing of rasagiline mesylate. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2013;85(3, Part B):1075-83.

35. ElMeshad AN, El Hagrasy AS. Characterization and optimization of orodispersible mosapride film formulations. AAPS PharmSciTech. 2011;12(4):1384-92.

36. Elgozali A HM. EFFECT OF ADDITIVES ON THE MECHANICAL PROPERTIES OF POLYVINYL CHLORIDE. JSc Tech. 2008; 9(1):1-11.

37. Florey K. Analytical Profiles of Drug Substances. The Squibb Institute for Medical Research New Brunswick.4:3-67.

38. Roy A, Ghosh A, Datta S, Das S, Mohanraj P, Deb J, et al. Effects of plasticizers and surfactants on the film forming properties of hydroxypropyl methylcellulose for the coating of diclofenac sodium tablets. Saudi Pharmaceutical Journal. 2009;17(3):233-41.