



โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การพัฒนาตำรับยารูปแบบใหม่จากสารสกัดจากกัญชา
Development of novel pharmaceutical formulations loaded with cannabis
extract

โดย

- | | |
|----------------------------------|--------------------|
| 1. นสภ. ศิวกร ชีระวัชโรชัย | รหัสสถิติ 60210076 |
| 2. นสภ. คณิตกัญจน์ พิณนุช | รหัสสถิติ 60210180 |
| 3. นสภ. ภัทรศักดิ์ วัฒนะธรรมนนท์ | รหัสสถิติ 60210210 |

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2564

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

ก

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

การพัฒนาตำรับยาแบบใหม่จากสารสกัดจากกัญชา

Development of novel pharmaceutical formulations loaded with cannabis
extract

โดย

- | | |
|----------------------------------|--------------------|
| 1. นสภ. ศิวกร อีระวัชโรชัย | รหัสสถิติ 60210076 |
| 2. นสภ. คณิตกัญจน์ พิณนุช | รหัสสถิติ 60210180 |
| 3. นสภ. ภัทรศักดิ์ วัฒนะธรรมนนท์ | รหัสสถิติ 60210210 |

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2564

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คำนำ

สารสกัดจากกัญชา มีรายงานการวิจัยที่พบว่ามีสารสำคัญที่มีฤทธิ์ต่อจิตและประสาท ทำให้ผ่อนคลาย บรรเทาอาการหดเกร็งของกล้ามเนื้อ ช่วยทำให้อ่อนหลับ ลดอาการคลื่นไส้ อาเจียน และกระตุ้นการอยากอาหาร จากคุณสมบัติดังกล่าวนำไปสู่การพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ โดยรูปแบบที่ได้รับความนิยม ได้แก่ น้ำมันหยดใต้ลิ้น ทางคณะผู้วิจัยเห็นถึงข้อดีและข้อจำกัดของรูปแบบเภสัชภัณฑ์นี้ จึงได้คิดและพัฒนาในรูปแบบเภสัชภัณฑ์แบบใหม่ในรูปแบบ แผ่นฟิล์มแตกตัวในปาก โดยใช้สารสร้างเนื้อเจล Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) เป็นพอลิเมอร์สำหรับก่อก้อนฟิล์มในตำรับ ซึ่งมีข้อดีเหนือกว่ารูปแบบเภสัชภัณฑ์แบบเดิม คือ มีความคงตัวมากขึ้น พกพาสะดวก สามารถปรับขนาดยาได้ง่าย บริหารยาได้ง่าย จึงช่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย และส่งผลเพิ่มคุณภาพชีวิตให้แก่ผู้ใช้

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาวิธีการสกัดสารสำคัญจากใบกัญชาด้วยวิธีการสกัดแบบไหลย้อนกลับโดยสาร Tetrahydrocannabinol (THC) และ Cannabidiol (CBD) และ ศึกษาปัจจัยทางด้านสูตรตำรับที่ส่งผลต่อสมบัติทางกายภาพและทางเคมีของแผ่นฟิล์มชนิดที่แตกตัวในปากที่มีสารสกัดกัญชา รวมถึงพัฒนาแผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปาก (Oral Disintegrating Films: ODFs) จากสารสกัดกัญชาที่มีปริมาณสารสำคัญสม่ำเสมอตามที่มาตรฐานกำหนด

คณะผู้วิจัย

นสภ. ศิวกร ธีระวัชรโรชัย	รหัสனிสิต 60210076
นสภ. คณิตกัญจน์ พิกันสุข	รหัสனிสิต 60210180
นสภ. ภัทรศักดิ์ วัฒนะธรรมนนท์	รหัสனிสิต 60210210

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ปีการศึกษา 2564

เรื่อง การพัฒนาตำรับยาในรูปแบบใหม่จากสารสกัดจากกัญชา

ผู้จัดทำโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

1. นสภ. ศิวกร อีระวัชรโรชัย รหัสนิต 60210076
2. นสภ. คณิตกัญจน์ พิณนุช รหัสนิต 6021018
3. นสภ. ภัทรศักดิ์ วัฒนะธรรมนนท์ รหัสนิต 60210210

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

1. ญญ.ผศ.ดร. ธนิกานต์ แสงนัม (ที่ปรึกษาหลัก)
2. ภก.รศ.ดร. กัมปนาท หวลบุตรตา (ที่ปรึกษาร่วม)

บทคัดย่อ

ปัจจุบันพืชกัญชาได้รับอนุญาตให้มีการใช้อย่างถูกกฎหมายในด้านการแพทย์ในประเทศไทย โดยรูปแบบสารสกัดกัญชาส่วนใหญ่คือน้ำมันหยอดใต้ลิ้นซึ่งมีข้อจำกัดต่าง ๆ เช่น ไม่สะดวกในการบริหาร และการพกพา ปัญหาการควบคุมขนาดหยดและความคงตัวของสารสกัด คณะผู้วิจัยจึงได้พัฒนารูปแบบเภสัชภัณฑ์แผ่นฟิล์มแตกตัวในปากบรรจุสารสกัดกัญชาซึ่งเป็นเภสัชภัณฑ์รูปแบบเภสัชภัณฑ์แผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปาก (Oral disintegrating film) เพื่อลดข้อจำกัดของรูปแบบเภสัชภัณฑ์แบบเดิม ขั้นตอนการเตรียมผลิตภัณฑ์เริ่มจากการสกัดผงแห้งใบกัญชาด้วยวิธีการรีฟลักซ์โดยใช้เอทานอลเป็นตัวทำละลาย จากนั้นทำการวิเคราะห์ปริมาณสารสำคัญ Cannabidiol และ Tetrahydro cannabinoid โดยเทคนิคโครมาโตกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง โดยพบว่าสารสกัดกัญชาส่วนใบมีปริมาณ Cannabidiol และ Tetrahydro cannabinoid เท่ากับ 2.45 ไมโครกรัมและ 9.83 มิลลิกรัมต่อสารสกัดหยาบ 100 กรัม ตามลำดับ จากนั้นสารสกัดที่ได้นำมากระจายในพอลิเมอร์ชนิดต่าง ๆ ให้อยู่ในรูปแผ่นฟิล์ม โดยพบว่าตำรับแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากที่เหมาะสมที่สุดคือ HPMC ร้อยละ 2.5 โพรไพลีนไกลคอลร้อยละ 1.5 และสารสกัดกัญชาร้อยละ 2.11 โดยฟิล์มที่เตรียมได้แตกตัวได้ใน 20 วินาที หากประเมินด้วยวิธีการใช้เครื่องทดสอบการแตกตัว ลักษณะเชิงกลของฟิล์มมีความแข็งแรงและยืดหยุ่น (mean strength และ mean Breaking strain เท่ากับ 0.87 MPa และร้อยละ 161.25 ตามลำดับ) จากผลการทดลองทั้งหมดแสดงให้เห็นว่าการนำสารสกัดจากพืชกัญชามาพัฒนารูปแบบเภสัชภัณฑ์แผ่นฟิล์มแตกตัวในปากที่พัฒนาขึ้นใน

งานวิจัยนี้มีศักยภาพในการนำไปพัฒนาต่อเพื่อจำหน่ายในเชิงพาณิชย์และสามารถทดแทนการใช้สารสกัด
กัญชาในรูปแบบเดิม

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก

Senior project academic year 2021

: Development of novel pharmaceutical formulations of cannabis extract

1. Mr. Siwakorn Theerawatcharothai ID 60210076
2. Mr. Kantikan Fugnoot ID 6021018
3. Mr. Pattarasak Wattanathammanon ID 60210210

Advisor

1. Assistant Professor Tanikan Sangnim, Ph.D
2. Associate Professor Kampanart Huanbutta, Ph.D

ABSTRACT

Nowadays, cannabis plants are currently authorized to be used legally in Thailand in medical applications. The current dosage form of cannabis extract is oil for sublingual drops. However, there are lots of limitations to these forms, including difficulty in administering, carrying, volume control, and stability of the extract. Therefore, the researchers have developed oral disintegrating films loaded with cannabis extract to minimize the limitations of conventional dosage forms. The extraction process of cannabis leaves was conducted by the reflux technique, using ethanol as the solvent. The crucial compounds, cannabidiol (CBD) and tetrahydro cannabinoid (THC), from cannabis leaf extract were analyzed by the HPLC technique. The result found that the crude extract contains CBD and THC of 2.45 mm and 9.93 mg per 100 g of the crude extract, respectively. After that, various polymers were used as film formers for the dosage forms. The optimized formulation for oral disintegrating films was 2.5% HPMC, 1.5% propylene glycol, and 2.11% cannabis extract. The prepared films could

disintegrate in 20 seconds when tested by the disintegration tester. The film is strong and flexible according to the mechanical properties test (mean strength and mean breaking strain were 0.87 MPa and 161.25%, respectively). All of the experiments revealed that the produced oral disintegrating film containing cannabis extract had the potential to be commercialized and utilized instead of the conventional dosage forms.

Major Advisor

.....

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี เนื่องจากได้รับความกรุณาจากเภสัชกรหญิง ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ธนิกันต์ แสงนิม และเภสัชกร รองศาสตราจารย์ ดร. กัมปนาท หวลบุตรตา ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัยคอยให้คำปรึกษา และข้อเสนอแนะตลอดระยะเวลาทำโครงการวิจัยครั้งนี้ จึงกราบขอบพระคุณท่านอาจารย์ทั้งสองท่านเป็นอย่างสูง

ผู้จัดทำโครงการวิจัยขอขอบคุณผู้ช่วยวิจัย นางสาววิภาดา ศิริตันหยง ที่คอยสนับสนุนให้คำปรึกษา และข้อเสนอแนะตลอดทำโครงการวิจัยครั้งนี้ให้สามารถดำเนินงานวิจัยได้อย่างสมบูรณ์ลุล่วง

คณะผู้วิจัย

นสภ. ศิวกร อีระวัชโรชัย รหัสสนิสิต 60210076

นสภ. คณิตกัญจน์ พิณนุช รหัสสนิสิต 60210180

นสภ. ภัทรศักดิ์ วัฒนะธรรมนนท์ รหัสสนิสิต 60210210

สารบัญ

คำนำ	๗
บทคัดย่อ	๘
กิตติกรรมประกาศ	๑๑
1 บทนำ	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหา	1
กรอบแนวคิด	3
สมมติฐาน	3
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	4
นิยามศัพท์	4
2 การทบทวนวรรณกรรม	5
2.1 กัญชา	5
2.2 แผ่นฟิล์มแตกตัวในปาก (Oral Disintegrating Films: ODFs)	12
3 วิธีดำเนินการวิจัย	18
3.1 อุปกรณ์และสารเคมี	18
3.2 การสกัดสารสกัดจากกัญชา	20
3.3 การวิเคราะห์ปริมาณสารสำคัญของกัญชาด้วยเทคนิคโครมาโตกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง (high performance liquid chromatography)	21
3.4 การเตรียมระบบกักเก็บฟิล์ม	22
4 ผลการวิจัย	30

4.1 การเตรียมสารสกัดใบกัญชา	30
4.2 การวิเคราะห์ปริมาณสารสำคัญของใบกัญชา ด้วยเทคนิคโครมาโตกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง (high performance liquid chromatography)	31
4.3 การพัฒนาแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากจาก Eudragit® ประเภทต่างๆ	37
4.4 การพัฒนาแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากจากพอลิเมอร์ HPMC	45
4.5 การทดสอบคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มแตกตัวในปาก	51
4.6 การเตรียมแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากที่มีสารสกัดกัญชา	53
5 สรุปและวิจารณ์ผลการวิจัย	55
5.1 การเตรียมสารสกัดใบกัญชา	55
5.2 การวิเคราะห์ปริมาณสารสำคัญของใบกัญชา ด้วยเทคนิคโครมาโตกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง (high performance liquid chromatography)	55
5.3 การพัฒนาตำรับแผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปากด้วยวิธี solvent casting	56
5.4 การทดสอบการแตกตัวของแผ่นฟิล์มแตกตัวในปาก	56
5.5 การทดสอบสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มแตกตัวในปาก	57
5.6 การเตรียมแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากที่มีสารสกัดกัญชา	57
บทสรุปและข้อเสนอแนะ	58
เอกสารอ้างอิง	59
ภาคผนวก ก	61
ภาคผนวก ข	66

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 องค์ประกอบของตำรับแผ่นฟิล์มแตกตัวในปาก	12
ตารางที่ 2 การหาปริมาณความเข้มข้นที่แตกต่างกันของ Eudragit® E100	22
ตารางที่ 3 การหาปริมาณความเข้มข้นที่แตกต่างกันของ Eudragit® RL100	22
ตารางที่ 4 การหาปริมาณความเข้มข้นที่แตกต่างกันของ HPMC	23
ตารางที่ 5 ความเข้มข้นของ Eudragit® E100 เทียบอัตราส่วนกับ TEC	23
ตารางที่ 6 ความเข้มข้นของ Eudragit® RL100 เทียบอัตราส่วนกับ TEC	24
ตารางที่ 7 ความเข้มข้นของ HPMC เทียบอัตราส่วนกับ PEG	24
ตารางที่ 8 ความเข้มข้นของ HPMC เทียบอัตราส่วนกับ PG	24
ตารางที่ 9 ปริมาณ PEG ที่ใส่ในพอลิเมอร์ HPMC	25
ตารางที่ 10 ปริมาณ PG ที่ใส่ในพอลิเมอร์ HPMC	25
ตารางที่ 11 ปริมาณ Mannitol ที่ใส่ใน Eudragit® E100 โดยพัฒนาต่อจากสูตร F4c	26
ตารางที่ 12 ปริมาณ Croscarmellose sodium ที่ใส่ใน Eudragit® E100 โดยพัฒนาต่อจากสูตร F4c	26
ตารางที่ 13 ปริมาณ Mannitol ที่ใส่ใน Eudragit® RL 100 โดยพัฒนาต่อจากสูตร F5c	27
ตารางที่ 14 ปริมาณ Croscarmellose sodium ที่ใส่ใน Eudragit® RL100 โดยพัฒนาต่อจากสูตร F5c	27
ตารางที่ 15 ปริมาณ Cannabidiol ในสารสกัดใบกัญชา	35
ตารางที่ 16 ปริมาณ Tetrahydro cannabinoid ในสารสกัดใบกัญชา	36
ตารางที่ 17 การทดสอบการแตกตัวของแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากของสูตร Eudragit® E100 ทดสอบด้วยเครื่อง Disintegration tester โดยใช้ Mannitol เป็นสารช่วยแตกตัว	37
ตารางที่ 18 การทดสอบการแตกตัวของแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากของสูตร Eudragit® E100 ทดสอบด้วยเครื่อง Disintegration tester โดยใช้ Mannitol เป็นสารช่วยแตกตัว	39

ตารางที่ 19 การทดสอบการแตกตัวของแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากของสูตร Eudragit® RL100 ทดสอบด้วยเครื่อง Disintegration tester โดยใช้ Mannitol เป็นสารช่วยแตกตัว	41
ตารางที่ 20 การทดสอบการแตกตัวของแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากของสูตร Eudragit® RL100 ทดสอบด้วยเครื่อง Disintegration tester โดยใช้ Croscarmellose sodium (CCS) เป็นสารช่วยแตกตัว	43
ตารางที่ 21 การทดสอบการแตกตัวของแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากของสูตร HPMC โดยใช้ Polyethylene glycol (PEG) เป็นพลาสติกไฮเซอร์ ทดสอบด้วยเครื่อง Disintegration tester และ วิธี Beaker	45
ตารางที่ 22 การทดสอบการแตกตัวของแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากของสูตร HPMC โดยใช้ Propylene glycol (PG) เป็นพลาสติกไฮเซอร์ ทดสอบด้วยเครื่อง Disintegration tester และ วิธี Beaker	47
ตารางที่ 23 แสดงผลการแตกตัวของแผ่นฟิล์มสูตรตำรับ HPMC โดยใช้วิธีปักเกอร์ (Beaker)	49
ตารางที่ 24 แสดงผลการแตกตัวของแผ่นฟิล์มสูตรตำรับ HPMC โดยใช้วิธีเครื่อง Disintegration tester	50
ตารางที่ 25 ส่วนประกอบของแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากที่มีสารสกัดกัญชา (พัฒนาต่อจากสูตร F8b)	53
ตารางที่ 26 ส่วนประกอบของแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากที่มีสารสกัดกัญชาโดยพัฒนาต่อจากสูตร F9c	53

สารบัญรูปภาพ

รูปที่ 1 รูปใบและลำต้นของ Cannabis sativa (1)	5
รูปที่ 2 รูปใบและลำต้นของ Cannabis indica (1)	6
รูปที่ 3 รูปใบและลำต้นของ Cannabis ruderalis (1)	6
รูปที่ 4 โครงสร้างทางเคมีของ THC (Tetrahydrocannabinol) (3)	7
รูปที่ 5 โครงสร้างทางเคมีของ CBD (Cannabidiol) (3)	7
รูปที่ 6 การสกัดด้วยวิธีรีฟลักซ์ (Extraction with ethanol under reflux)	8
รูปที่ 7 การสกัดด้วยวิธีโซนิเคชัน (Extraction with sonication)	8
รูปที่ 8 การสกัดด้วยวิธีใช้ไมโครเวฟช่วยสกัด (Microwave-assisted extraction)	9
รูปที่ 9 การสกัดด้วยวิธีสาร Tween 20 (Extraction with Tween 20 solution)	9
รูปที่ 10 สารสกัดกัญชา ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรม (7)	11
รูปที่ 11 น้ำมันกัญชา (สูตรอาจารย์เดชา) (7)	11
รูปที่ 12 ตำรับกัญชาแผนไทย (7)	11
รูปที่ 13 รูปโครงสร้างทางเคมีของ Eudragit® E100	14
รูปที่ 14 รูปโครงสร้างทางเคมีของ Eudragit® RL และ RS	14
รูปที่ 15 รูปโครงสร้างทางเคมีของ Eudragit® L	15
รูปที่ 16 รูปโครงสร้างทางเคมีของ Eudragit® S	15
รูปที่ 17 รูปโครงสร้างทางเคมีของ HPMC	16
รูปที่ 18 การทดสอบการแตกตัวด้วยวิธีการคนในบีกเกอร์	28
รูปที่ 19 การทดสอบการแตกตัวด้วยเครื่องวัดการแตกตัวของยา	28
รูปที่ 20 สารสกัดจากใบกัญชา	30
รูปที่ 21 โครมาโตแกรมของสารมาตรฐาน Cannabidiol และ Tetrahydro cannabinoid	31
รูปที่ 22 โครมาโตแกรมของสารมาตรฐาน Cannabidiol และ Tetrahydro cannabinoid	32
รูปที่ 23 กราฟมาตรฐานของสารละลายมาตรฐาน Cannabidiol	32

รูปที่ 24 กราฟมาตรฐานของสารละลายมาตรฐาน Tetrahydro cannabinoid	33
รูปที่ 25 โคโรมาโตแกรมของสารสกัดจากใบกัญชาที่ความเข้มข้น 100 µg/ml	34
รูปที่ 26 โคโรมาโตแกรมของสารสกัดจากใบกัญชาที่ความเข้มข้น 1000 µg/ml	34
รูปที่ 27 โคโรมาโตแกรมของสารสกัดจากใบกัญชาที่ความเข้มข้น 4000 µg/ml	35
รูปที่ 28 การฟุ้งแสดงการเปรียบเทียบระยะเวลาการแตกตัวของสูตรต่าง ๆ ด้วยวิธีบีกเกอร์ (Beaker method) และวิธีเครื่องวัดการแตกตัวของยา (Disintegration tester; DT)	51
รูปที่ 29 ค่าเฉลี่ยของค่า Strength โดยเทียบกับปริมาณพลาสติกไซเซอร์ที่ใส่	52
รูปที่ 30 ค่าเฉลี่ยของค่า Strain โดยเทียบกับปริมาณพลาสติกไซเซอร์ที่ใส่	52
รูปที่ 31 ค่าเฉลี่ยของค่า Toughness โดยเทียบกับปริมาณพลาสติกไซเซอร์ที่ใส่	52
รูปที่ 32 ระยะเวลาการแตกตัวของ สูตรตำรับ F14a และ F14b	54

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหา

ผู้ป่วยมีฤทธิ์ต่อจิตและประสาททำให้ผ่อนคลาย บรรเทาอาการหดเกร็งของกล้ามเนื้อ ช่วยทำให้นอนหลับ ลดอาการคลื่นไส้อาเจียน กระตุ้นการอยากอาหาร ลดการอักเสบ ลดอาการชักเกร็ง ช่วยบรรเทาอาการปวด บรรเทาอาการวิตกกังวล บรรเทาอาการซึมเศร้า เป็นต้น โดยในปัจจุบันได้มีการอนุญาตการใช้กัญชา ในทางการแพทย์เพื่อรักษาหรือบรรเทาโรคต่าง ๆ ได้อย่างถูกต้องตามกฎหมาย มีรูปแบบในการบริหารส่วนใหญ่ คือ น้ำมันหยอดใต้ลิ้น ซึ่งมีข้อจำกัดในการใช้ทำให้เกิดปัญหาต่าง ๆ ตามมา เช่น ไม่สะดวกในการบริหาร, การพกพาไม่สะดวก ควบคุมขนาดหยดได้ยาก มีปัญหาในด้านความคงตัว เป็นต้น จึงจำเป็นต้องหาแนวทางการแก้ปัญหาด้วยการพัฒนารูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่เหมาะสม

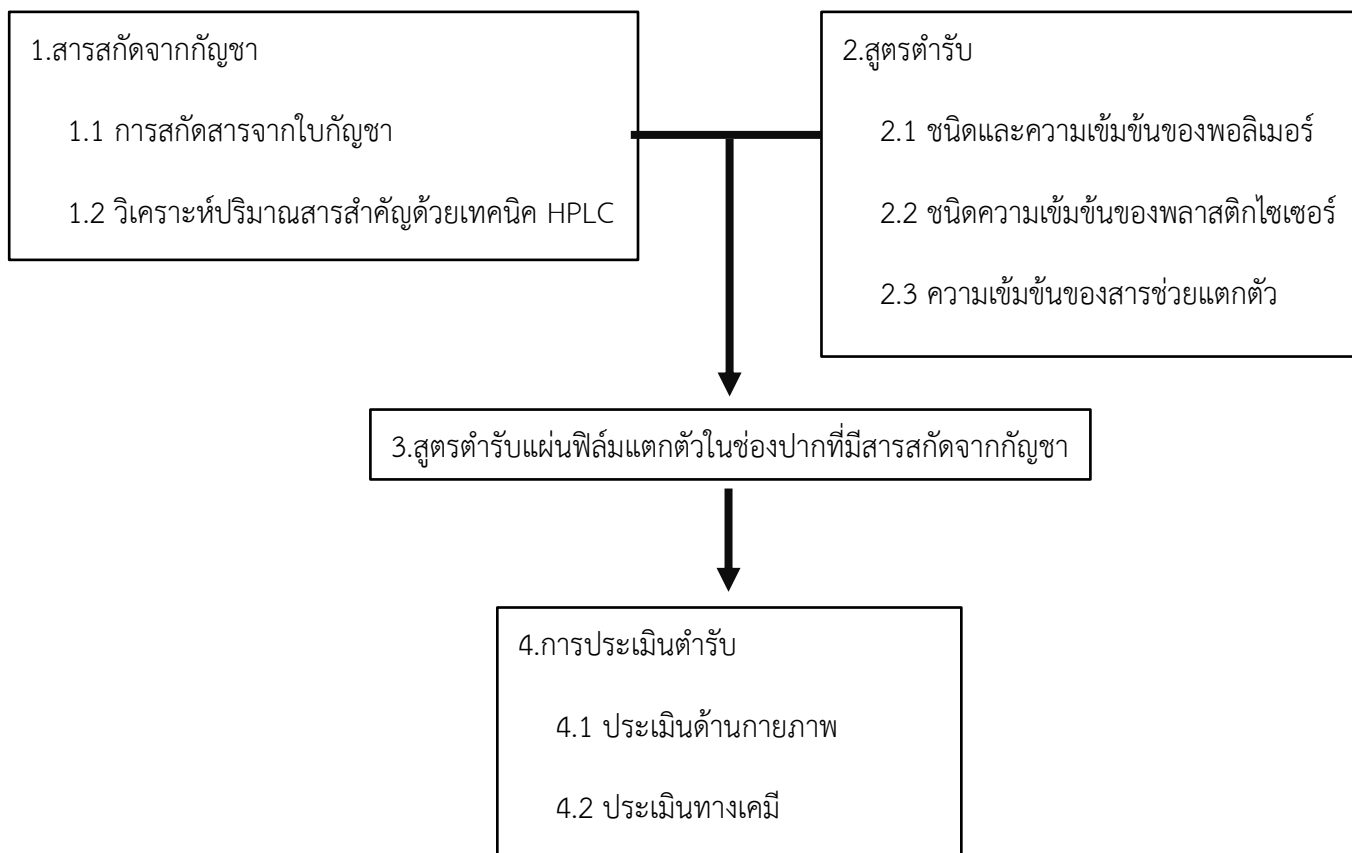
รูปแบบเภสัชภัณฑ์แผ่นฟิล์มแตกตัวในปาก (Oral Disintegrating Films: ODFs) เป็นรูปแบบยาเตรียมที่มีลักษณะเป็นฟิล์มแผ่นบางคล้ายแอสแตมบี้โปรษณียสามารถแตกตัวและดูดซึมได้ภายในช่องปาก โดย แผ่นฟิล์มเตรียมจากพอลิเมอร์ที่สามารถละลายน้ำได้และสามารถแตกตัวได้ภายในไม่กี่นาที หลังจากสัมผัสกับน้ำลาย ในช่องปาก ในปัจจุบัน ODFs เริ่มเป็นที่รู้จักมากขึ้นและมีการใช้ที่แพร่หลายมากขึ้นโดยเริ่มต้นพัฒนาในผลิตภัณฑ์ระงับกลิ่นปาก โดยข้อดีของแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากคือไม่จำเป็นต้องใช้น้ำในการช่วยบริหารยาจึงมีความสะดวกในการบริหารยา สามารถใช้ได้ในทุกที่ทุกเวลา พกพาได้สะดวก กำหนดขนาดยาได้อย่างแม่นยำ ในด้านการออกฤทธิ์ของยาตัวยาสารสามารถดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดได้ผ่านทางเยื่อช่องปากทำให้ตัวยานั้นไม่ผ่านการเปลี่ยนแปลงยาที่ตับก่อนเข้าสู่กระแสเลือดจึง ช่วยเพิ่มชีวประสิทธิผลได้

ด้วยเหตุนี้คณะผู้วิจัยจึงสนใจพัฒนาเภสัชภัณฑ์รูปแบบแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากบรรจุสารสกัดกัญชาซึ่งสามารถแก้ไขข้อจำกัดของเภสัชภัณฑ์รูปแบบเดิม (น้ำมันหยดใต้ลิ้น) การเตรียมเป็นแผ่นฟิล์มแตกตัวในปาก จะสามารถ ปรับขนาดการใช้ได้ง่าย และควบคุมปริมาณการใช้ในแต่ละครั้งได้แม่นยำเพิ่มการละลาย และความคงตัวของสารสำคัญ เหมาะกับรูปแบบการดูดซึมของสารสกัดกัญชา และเพิ่มประสิทธิภาพในการ

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาวิธีการสกัดสารสำคัญจากใบกัญชาด้วยวิธี Reflux
2. เพื่อหาปริมาณสารTetrahydrocannabinol (THC) และ Cannabidiol (CBD) ในสารสกัดกัญชา
3. เพื่อศึกษาปัจจัยทางด้านสูตรตำรับที่ส่งผลต่อสมบัติทางกายภาพและทางเคมีของแผ่นฟิล์มชนิดที่แตกตัว ในปากที่มีสารสกัดกัญชา
4. เพื่อพัฒนาแผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปาก (Oral Disintegrating Films: ODFs) จากสารสกัดกัญชาที่มีปริมาณสารสำคัญสม่ำเสมอ (ตามข้อกำหนดในประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุชื่อยาเสพติดให้โทษในประเภท ๕ พ.ศ. ๒๕๖๓)

กรอบแนวคิด



สมมติฐาน

1. กระบวนการสกัดสารด้วยวิธี Reflux สามารถสกัดสาร CBD และ THC ได้
2. ชนิดและความเข้มข้นของพอลิเมอร์, ชนิดและความเข้มข้นของพลาสติกไซเซอร์, และความเข้มข้นของสารช่วยแตกตัวที่ต่างกัน ส่งผลต่อสมบัติทางกายภาพและเคมีของแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากที่มีสารสกัดกัญชา
3. แผ่นฟิล์มที่พัฒนาได้สามารถแตกตัวได้ตามเกณฑ์มาตรฐานของเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ได้ทราบปัจจัยด้านสูตรตำรับที่ส่งผลต่อสมบัติทางกายภาพและเคมีของแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากที่มีสารสกัดจากกัญชา
2. ได้แนวทางการเตรียมและต้นแบบแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากที่มีสารสกัดจากกัญชา
3. สนับสนุนการใช้สมุนไพรภายในประเทศให้สามารถขยายผลผลิตเพื่อใช้ในอุตสาหกรรมเภสัชภัณฑ์ทางการแพทย์
4. เพิ่มความสะดวกสบายในการใช้ยา และเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วย

นิยามศัพท์

1. Dysphagia คือ อาการที่ผู้ป่วยมีความรู้สึกลำบากในการกลืนอาหารโดยต้องใช้เวลาและความพยายามมากขึ้นในการกลืน พบได้บ่อยในคนสูงอายุ
2. Cannabinoid คือ กลุ่มของสารที่อยู่ในกัญชาซึ่งประกอบไปด้วยสารหลายชนิด
3. Oral Disintegrating Films (ODFs) คือ รูปแบบยาเตรียมที่มีลักษณะเป็นแผ่นฟิล์มแผ่นบาง คล้ายแอสแตมปีโปรเซนิย์ สามารถแตกตัวและดูดซึมภายในช่องปาก

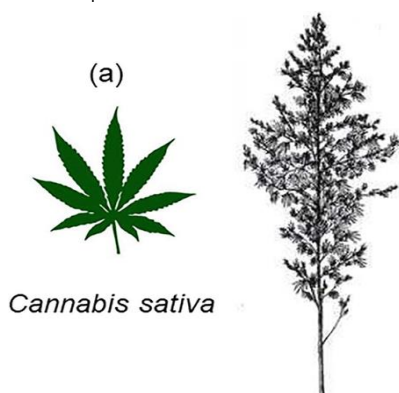
บทที่ 2

การทบทวนวรรณกรรม

2.1 กัญชา

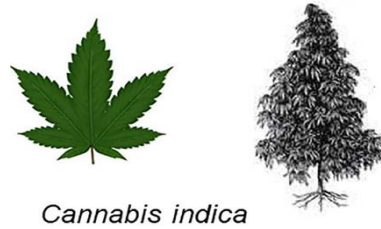
2.1.1 สายพันธุ์ของกัญชา กัญชาเป็นพืชในสกุล *Cannabis* อยู่ในวงศ์ *Cannabaceae* โดย 3 สายพันธุ์ที่พบบ่อย ได้แก่ (1)

2.1.1.1 สายพันธุ์ชาติวา (*Cannabis sativa*) ลำต้นสูง กิ่งก้านแผ่ขยายออก ใบสีเขียวเล็ก (รูปที่ 1) มีแหล่งกำเนิดบริเวณตอนกลางของทวีปแอฟริกา และเอเชีย-ตะวันออกเฉียงใต้ มีสาร THC (Tetrahydrocannabinol) ที่มีฤทธิ์กระตุ้นประสาท (Psychoactive) สูงกว่าอินดิกา



รูปที่ 1 รูปใบและลำต้นของ Cannabis sativa (1)

2.1.1.2 สายพันธุ์อินดิกา (*Cannabis indica*) ลำต้นเตี้ย ใบกว้าง สีเข้มกว่าสายพันธุ์ชาติวา (รูปที่ 2) มีแหล่งกำเนิดที่บริเวณอินเดียและตะวันออกเฉียงกลาง มีสาร CBD (Cannabidiol) ซึ่งออกฤทธิ์ระงับประสาท (Sedative) ทำให้กล้ามเนื้อผ่อนคลาย ลดการปวดเรื้อรัง



รูปที่ 2 รูปใบและลำต้นของ Cannabis indica (1)

2.1.1.3 สายพันธุ์รูเดอร์ลิส (Cannabis ruderalis) ลำต้นเล็ก เตี้ย ใบเล็กผสมกว้าง (รูปที่ 3) มีแหล่งกำเนิด บริเวณตอนกลางและตะวันออกของทวีปยุโรปมีปริมาณสาร THC น้อยเมื่อเทียบกับสองสายพันธุ์แรกแต่มีสาร CBD สูงมักนำไปผสมข้ามสายพันธุ์กับ ซาติวาและอินดิกาเพื่อให้ได้คุณสมบัติทาง ยา

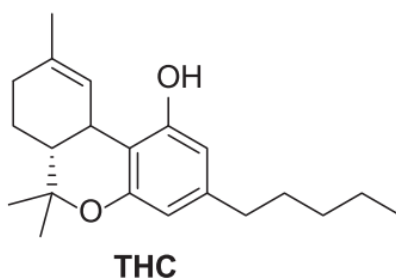


รูปที่ 3 รูปใบและลำต้นของ Cannabis ruderalis (1)

โดยสายพันธุ์ที่ใช้ในการเตรียมและทดลองจะเป็นกัญชาไทยสายพันธุ์หางกระรอก (Thai Stick) มีถิ่นกำเนิดพบได้ตามเทือกเขาภูพาน จังหวัดสกลนคร โดยสายพันธุ์นี้จะมีปริมาณ THC ที่สูงซึ่งมีความคล้ายคลึงกับสายพันธุ์ซาติวา

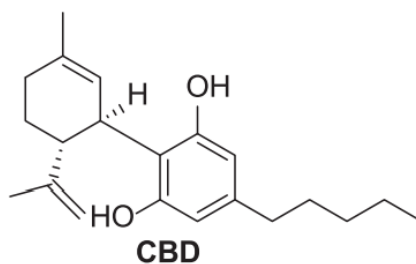
2.1.2 สารสกัดจากกัญชาเป็นสารอยู่ในกลุ่ม Cannabinoid ซึ่งจะมีสารตัวหลัก ๆ อยู่ 2 ชนิดคือ (2)

2.1.2.1 THC (Tetrahydrocannabinol) อยู่ในกลุ่มสาร Terpeno-phenolic มีหมู่ฟังก์ชันเป็น Benzotetrahydropyran มีฤทธิ์ต่อจิตและประสาท ทำให้ผ่อนคลาย ทำให้เสพติด บรรเทาอาการ หดเกร็งของกล้ามเนื้อ ช่วยทำให้อ่อนหลับ ลดอาการคลื่นไส้ อาเจียน และกระตุ้นการอยากอาหาร



รูปที่ 4 โครงสร้างทางเคมีของ THC (Tetrahydrocannabinol) (3)

2.1.2.2 CBD (Cannabidiol) อยู่ในกลุ่มสาร Terpenophenolic มีหมู่ฟังก์ชันเป็น Dibenzopyran มีฤทธิ์ลดการอักเสบ ลดอาการชักเกร็ง บรรเทาอาการปวด บรรเทาอาการวิตกกังวล บรรเทาอาการซึมเศร้า และมีคุณสมบัติยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์เนื้องอก ในหลอดทดลอง

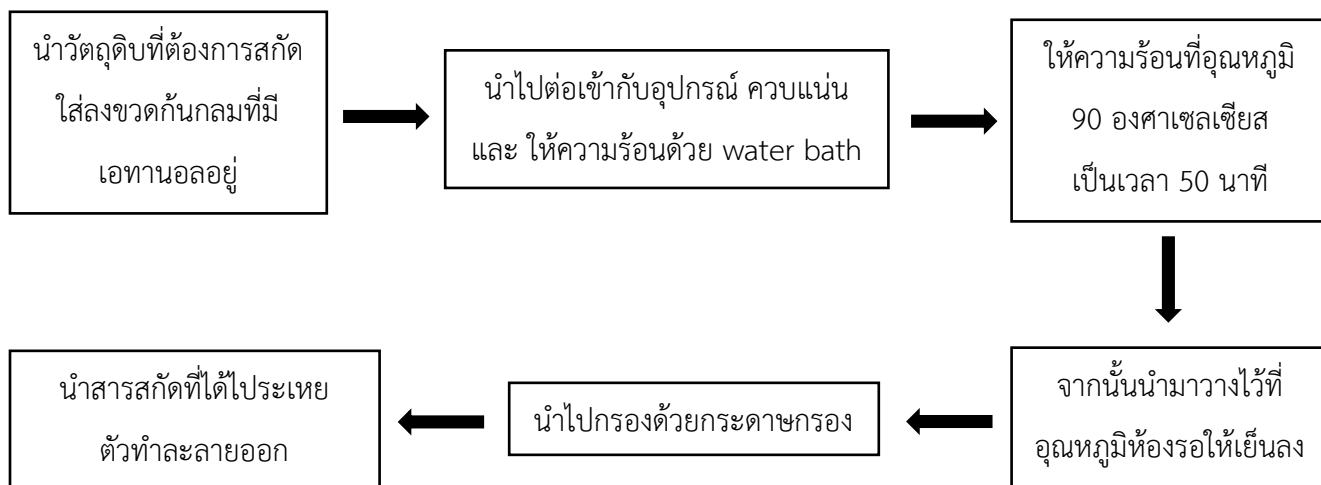


รูปที่ 5 โครงสร้างทางเคมีของ CBD (Cannabidiol) (3)

จากประกาศกระทรวงสาธารณสุขปีพุทธศักราช 2563 เรื่อง ระบุชื่อยาเสพติดให้โทษในประเภท 5 โดยกำหนดให้สารสกัดที่มี CBD (Cannabidiol) เป็นส่วนประกอบ และต้องมีสาร THC (Tetrahydrocannabinol) ไม่เกินร้อยละ 0.2 โดยน้ำหนัก จึงไม่จัดเป็นสารเสพติดให้โทษ

2.1.3 การสกัดสารสกัดจากกัญชา ในการสกัดสารสกัดจากกัญชาสามารถทำได้ในหลากหลายวิธี ส่วนใหญ่แล้วจะเป็นการสกัดที่ใช้เอทานอล (Ethanol) เป็นตัวทำละลาย (3) เช่น

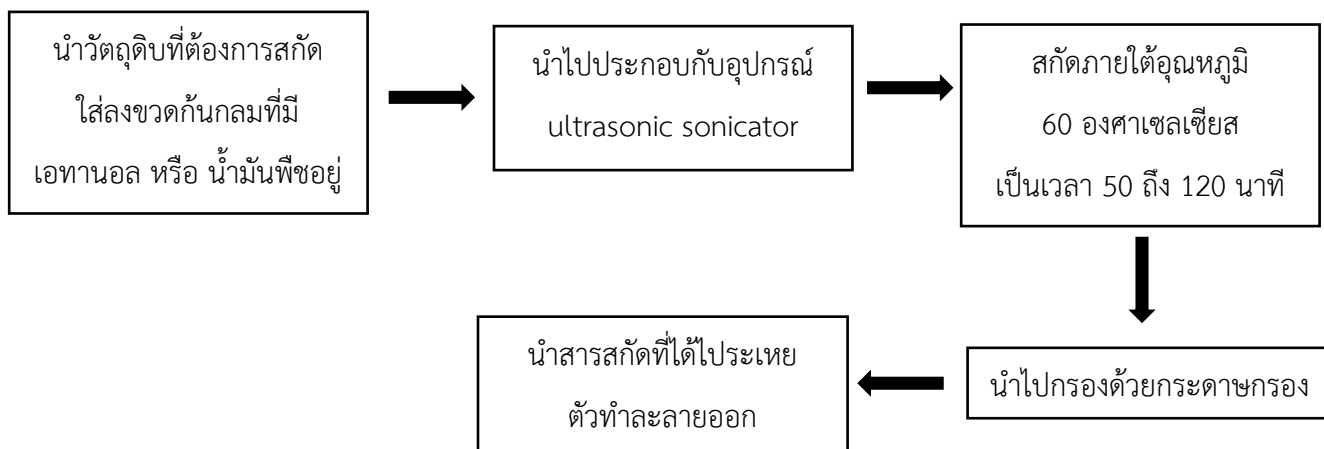
2.1.3.1 การสกัดด้วยวิธีรีฟลักซ์ (Extraction with ethanol under reflux) มีวิธีโดยสรุปดังรูปที่ 6



รูปที่ 6 การสกัดด้วยวิธีรีฟลักซ์ (Extraction with ethanol under reflux)

2.1.3.2 การสกัดด้วยวิธีโซนิเคชัน (Extraction with sonication) มีวิธีโดยสรุปดัง

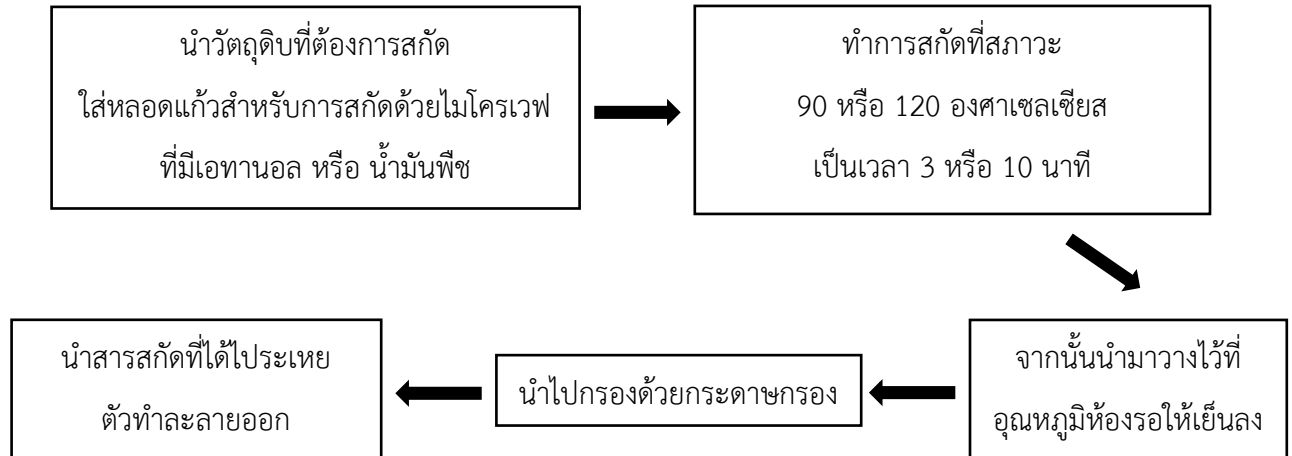
รูปที่ 7



รูปที่ 7 การสกัดด้วยวิธีโซนิเคชัน (Extraction with sonication)

2.1.3.3 การสกัดด้วยวิธีใช้ไมโครเวฟช่วยสกัด (Microwave-assisted extraction) มีวิธีโดยสรุปดัง

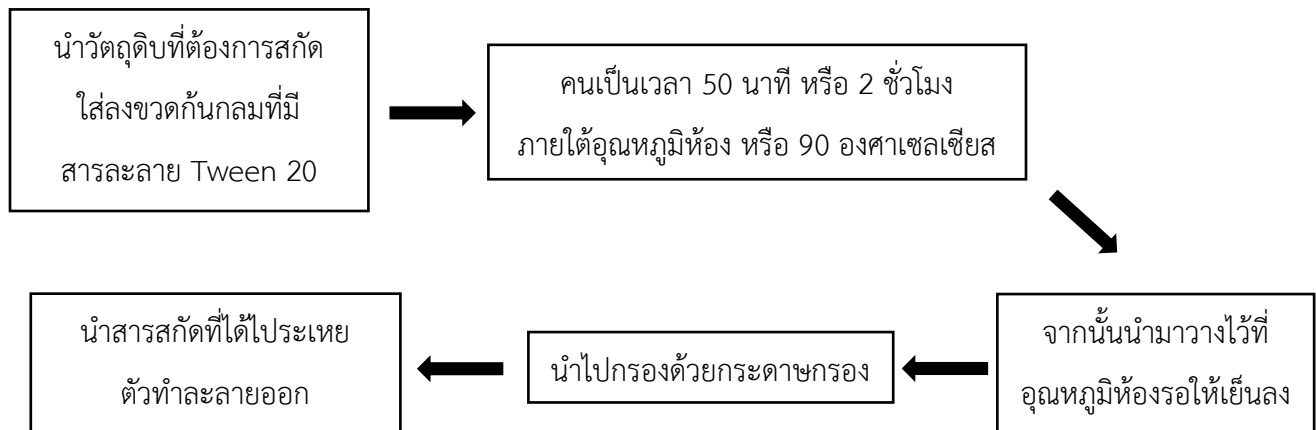
รูปที่ 8



รูปที่ 8 การสกัดด้วยวิธีใช้ไมโครเวฟช่วยสกัด (Microwave-assisted extraction)

2.1.3.4 การสกัดด้วยสารละลาย Tween 20 (Extraction with Tween 20 solution)

มีวิธีโดยสรุปดังรูปที่ 9



รูปที่ 9 การสกัดด้วยวิธีสาร Tween 20 (Extraction with Tween 20 solution)

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าวิธีที่สกัดสารได้มากที่สุดคือ การสกัดด้วยวิธีโซนิเคชัน และการสกัดด้วยวิธีรีฟลักซ์ เนื่องจากวิธีรีฟลักซ์นั้นเสมือนมีการถ่ายเทตัวทำละลายตลอดเวลาและวิธีโซนิเคชันจะช่วยลดระยะเวลาการสกัดให้ได้เร็วขึ้นด้วย

2.1.4 การวิเคราะห์ปริมาณสารสำคัญ

การวิเคราะห์ปริมาณสาร Cannabinoid ที่ได้จากการสกัดพืชกัญชาสามารถทำได้หลายวิธีโดยวิธีที่นิยมดังนี้

2.1.4.1 Thin layer chromatography (TLC) เป็นวิธีแยกสารโดยอาศัยความสามารถการละลาย และการดูดซับของสาร 2 สภาวะ (Phase) คือ stationary phase และ mobile phase วิธีนี้ใช้ในการวิเคราะห์ การแยกหาสารผสม, ระบุสารโดยเทียบกับสารมาตรฐาน และดูความบริสุทธิ์ (4)

2.1.4.2 High performance liquid chromatography (HPLC) เป็นเครื่องมือในการวิเคราะห์หาสารอยู่ในประเภทของ liquid chromatography โดยอาศัยหลักความสามารถการละลาย และการดูดซับของสาร 2 สภาวะ (Phase) คือ stationary phase และ mobile phase ซึ่งสามารถสลับ Phase ในการวิเคราะห์ได้ วิธีนี้ใช้ในการวิเคราะห์ การแยกหาสารผสม, ระบุสารโดยเทียบกับสารมาตรฐาน, ดูความบริสุทธิ์, และหาปริมาณสารได้ (3)

2.1.4.3 Gas chromatography (GC) เป็นเครื่องมือที่อาศัยหลักการคล้ายกับ HPLC แต่สารที่ใช้ในการวิเคราะห์ต้องเป็นสารที่สามารถระเหยกลายเป็นแก๊สได้ วิธีนี้ใช้ในการวิเคราะห์ การแยกหาสารผสม, ระบุสารโดยเทียบกับสารมาตรฐาน, ดูความบริสุทธิ์, และหาปริมาณสารได้ (5)

2.1.4.4 Mass spectroscopy (MS) เป็นเครื่องมือที่ใช้ในการหามวลโมเลกุลของสาร เพื่อระบุชนิดของสารโดยสารที่ใช้ในการวิเคราะห์ต้องเป็นสารที่สามารถระเหยกลายเป็นแก๊สได้ โดยวิธีนี้สามารถนำไปใช้วิเคราะห์ร่วมโดยใช้เป็น detector กับวิธีอื่นได้ เช่น วิธี HPLC และ GC เป็นต้น (6)

2.1.5 รูปแบบผลิตภัณฑ์กัญชาเพื่อการแพทย์ในปัจจุบัน

ปัจจุบันประเทศไทยเริ่มมีความนิยมในการนำกัญชามาใช้ในทางการแพทย์มากยิ่งขึ้นเพื่อใช้ในการบรรเทา อาการจากโรคมะเร็ง บรรเทาอาการจากผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด รักษาภาวะเบื่ออาหาร รักษาภาวะอาการ ปวดประสาทส่วนกลาง เป็นต้น ซึ่งผลิตภัณฑ์ที่นิยมใช้ ณ ปัจจุบัน คือสารสกัดน้ำมันกัญชา ในรูปแบบน้ำมันหยดบริเวณใต้ลิ้น (7) ตัวอย่างผลิตภัณฑ์กัญชาเพื่อการแพทย์ เช่น

- สารสกัดกัญชา ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรมและโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร สูตร CBD ขนาดบรรจุ 10 และ 30 มิลลิลิตร (ใน 1 มิลลิลิตร ประกอบด้วย CBD 100 มิลลิกรัม) ใช้กับโรคลมชักที่รักษายาก โรคลมชักที่ดื้อต่อการรักษา (รูปที่10)



รูปที่ 10 สารสกัดกัญชา ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรม (7)

- น้ำมันกัญชา (สูตรอาจารย์เดชา) ผลิตโดยกรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก โดยเป็นสารสกัดกัญชาในน้ำมันมะพร้าว ความเข้มข้น 10% ของน้ำหนักกัญชาแห้ง ใช้กับผู้ป่วยในโครงการติดตามผลการใช้น้ำมันกัญชา (รูปที่11)



รูปที่ 11 น้ำมันกัญชา (สูตรอาจารย์เดชา) (7)

- ตำรับกัญชาแผนไทย ผลิตโดยโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร ประกอบด้วยใบกัญชา 12 ส่วน จาก 78 ส่วน ใช้สำหรับช่วยให้นอนหลับ และช่วยเจริญอาหาร (รูปที่12)



รูปที่ 12 ตำรับกัญชาแผนไทย (7)

โดยปัญหาที่พบจากการใช้สารสกัดน้ำมันกัญชาในรูปแบบหยดใต้ลิ้น คือ ไม่สะดวกต่อการใช้งาน เช่น การควบคุมปริมาณการใช้ให้คงที่ในแต่ละครั้งได้ยาก ไม่สะดวกต่อการพกพา และรสชาติที่ไม่น่าพึงพอใจเป็นต้น โดยปัญหาเหล่านี้นำไปสู่การพัฒนาสูตรตำรับเป็นแผ่นฟิล์มแตกตัวในปาก

2.2 แผ่นฟิล์มแตกตัวในปาก (Oral Disintegrating Films: ODFs)

แผ่นฟิล์มแตกตัวในปาก คือรูปแบบยาเตรียมที่มีลักษณะเป็นฟิล์มแผ่นบางคล้ายแอสแตมบีไปรษณีย์ สามารถแตกตัวและดูดซึมได้ภายในช่องปาก โดยเตรียมจากพอลิเมอร์ที่สามารถละลายน้ำได้และสามารถแตกตัวได้ภายในไม่กี่นาทีหลังจากที่สัมผัสกับน้ำลายในช่องปาก ข้อดีของเภสัชภัณฑ์รูปแบบแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากคือ สามารถบริหารยาได้โดยไม่ต้องใช้น้ำดื่มในการช่วยบริหาร เหมาะกับผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านการกลืน (Dysphagia), เพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยได้เนื่องจากสามารถบริหารยาได้ง่าย พกพาได้สะดวก ขนส่งได้ง่าย ควบคุมขนาดยาในการบริหารยาในแต่ละครั้งได้อย่างคงที่ ตัวยาสามารถดูดซึมผ่านเยื่อช่องปากเข้าสู่กระแสเลือดได้โดยไม่ต้องผ่านการเปลี่ยนแปลงที่ตับส่งผลให้ยามีเวลาในการออกฤทธิ์ (Onset) ที่สั้น และมีความคงตัวที่ดี ไม่แตกหักง่าย ในส่วนของข้อจำกัดของแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากคือ หากยามีรสขมจัดอาจกลืนรสได้ยาก อาจจะต้องใช้วัตถุติดที่ต้นทุนที่สูง และไม่เหมาะกับตัวยามีขนาดสูง โดยองค์ประกอบของตำรับแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากมีส่วนประกอบดังที่แสดงในตารางที่ 1 (8)

ตารางที่ 1 องค์ประกอบของตำรับแผ่นฟิล์มแตกตัวในปาก

องค์ประกอบ	ปริมาณ % โดยน้ำหนัก (%w/w)
ตัวยาสำคัญ (Active pharmaceutical ingredient; API)	1 ถึง 30
พอลิเมอร์ (Film forming polymer)	40 ถึง 50
พลาสติกไซเซอร์ (Plasticizer)	0 ถึง 20
สารอื่นช่วยอื่นๆในตำรับ เช่น สารช่วยแตกตัว (Disintegrant), สี (Color), และกลิ่น (Flavor) เป็นต้น	0 ถึง 40

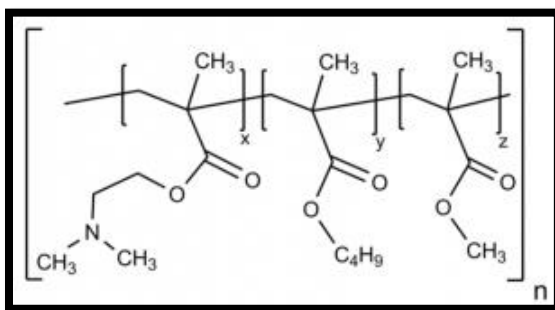
2.2.1 ตัวยาสำคัญ (API) เป็นตัวออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาอาจละลาย หรือเป็นอนุภาคที่กระจายตัวอยู่ในแผ่นฟิล์ม ขนาดของอนุภาคของตัวยาสำคัญจะส่งผลต่อการละลายและการดูดซึมของยาเนื่องจาก

ข้อจำกัดในการที่แผ่นฟิล์มสามารถบรรจุได้น้อยจึงมักนิยมทำกับยาที่มีความแรงสูง (high potency drug) โดยปริมาณยาสูงสุดที่บรรจุได้นั้นจะขึ้นกับความเข้ากันได้กับสารช่วยในตำรับ โดยทั่วไปขนาดยาสูงที่สุดจำกัดไว้ที่ 25 มิลลิกรัม ในปัจจุบันรูปแบบเภสัชภัณฑ์นี้ได้มีการนำไปใช้กับตัวยาสำคัญหลากหลาย เช่น Benadryl® Allergy quick dissolve strips (มีตัวยา Diphenhydramine HCl), Triaminic® Thin strips cold with stuffy nose (มีตัวยา Phenylephrine HCl), Risperidone HEXAL® SF (มีตัวยา Risperidone), และ Gas-X® Thin Strips (มีตัวยา Simethicone) เป็นต้น (8)

2.2.2 พอลิเมอร์ (Film forming polymer) เป็นสารช่วยสำคัญในการตั้งตำรับแผ่นฟิล์มที่แตกตัวในช่องปาก พอลิเมอร์สามารถแบ่งได้ 2 ประเภทตามแหล่งที่มาคือ พอลิเมอร์จากธรรมชาติ เช่น gelatin, pectin, chitosan, pullan, อนุพันธ์ของ alginate เป็นต้น และพอลิเมอร์สังเคราะห์ เช่น hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), hydroxyethyl cellulose, polyvinyl pyrrolidone, polyethylene glycol, polymethacrylates (EUDRAGIT), polyvinyl alcohol เป็นต้น หากต้องการให้แผ่นฟิล์มมีความคงตัวที่ดี ควรเลือกใช้พอลิเมอร์ที่มีความแข็งแรงเชิงกลที่ดีโดยอาจจะพิจารณาใช้พอลิเมอร์ชนิดเดียวหรือหลายชนิดร่วมกันเพื่อปรับคุณสมบัติของฟิล์มให้เป็นไปตามความต้องการ ในการตั้งตำรับควรเลือกพอลิเมอร์ที่มีการละลายที่ดี มีความคงตัวดี มีการแผ่และทนต่อแรงดึงที่ดี ไม่ก่อให้เกิดการระคายเคือง ไม่มีสารปนเปื้อน และ ไม่มีความเป็นพิษ (8)

2.2.2.1 Eudragit® (Polymethacrylates) เป็นพอลิเมอร์สังเคราะห์ที่มีทั้งขั้วบวกและขั้วลบของ dimethylamino-ethyl methacrylates, methacrylic acid, และ methacrylic acid esters ที่แตกต่างกันจึงส่งผลให้ Polymethacrylates มีคุณสมบัติที่หลากหลาย สามารถใช้เป็น ส่วนประกอบในสูตรตำรับที่ต้องการควบคุมการปลดปล่อยยาในเวลาที่เหมาะสมได้ อีกทั้ง Eudragit สามารถปกป้องตัวยาสำคัญหรือสารออกฤทธิ์ที่มีความไวต่อแสงและความชื้น และสามารถเพิ่มความร่วมมือในการใช้ผลิตภัณฑ์ โดยสามารถกลบรสและกลิ่นได้ดี ถึงแม้ว่าจะใช้เป็นแผ่นบาง Eudragit® บางประเภทสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาตามค่า pH ของตัวกลางได้ สามารถเพิ่มหรือปรับปรุงการนำส่งยาได้ดีขึ้น อีกทั้งมีการเคลือบสีที่ดีและมีพื้นผิวเรียบ (9)

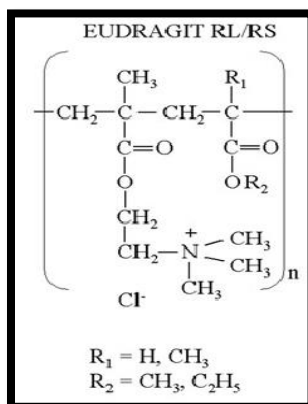
2.2.2.1.1 Eudragit® E100 (รูปที่ 13) เป็นพอลิเมอร์ที่มีลักษณะเป็นแกรนูล ไม่มีสีหรือสีเหลืองอ่อนละลายได้ดีในแอลกอฮอล์ และละลายได้ดีในน้ำที่มีค่า pH น้อยกว่า 5 สามารถนำไปใช้ในการช่วยนำส่งยา เคลือบยา กลบกลิ่น รส เช่น Orodispersible films and tablets with prednisolone microparticles (9)



รูปที่ 13 รูปโครงสร้างทางเคมีของ Eudragit® E100

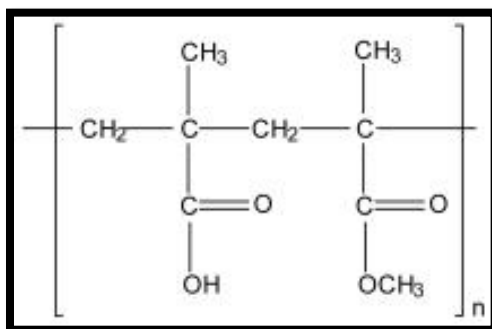
2.2.2.1.2 Eudragit® RL (รูปที่ 14) เป็นพอลิเมอร์ที่มีลักษณะเป็นแกรนูลไม่มีสี ละลายได้ดีในแอลกอฮอล์ยอมให้น้ำซึมผ่านได้ดี การละลายขึ้นกับเวลาไม่ขึ้นกับ pH เช่น Sustained release coating of tablets with Eudragit RS (9)

2.2.2.1.3 Eudragit® RS (รูปที่ 14) เป็นพอลิเมอร์ที่มีลักษณะเป็นแกรนูลไม่มีสีละลายได้ดีในแอลกอฮอล์ยอมให้น้ำซึมผ่านได้ดีแต่น้อยกว่า Eudragit® RL การละลายขึ้นกับเวลาไม่ขึ้นกับ pH เช่นเดียวกับ Eudragit RL เช่น Sustained release coating of tablets with Eudragit RL (9)



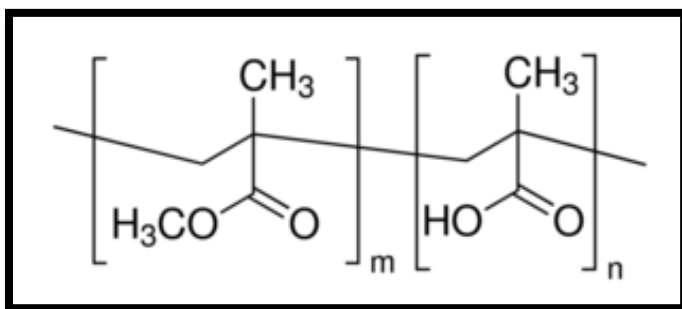
รูปที่ 14 รูปโครงสร้างทางเคมีของ Eudragit® RL และ RS

2.2.2.1.4 Eudragit® L (รูปที่ 15) เป็นพอลิเมอร์ที่การละลายขึ้นกับค่า pH มีการละลายที่ pH มากกว่า 6 สามารถนำไปใช้เป็น Enteric coat เช่น Insulin loaded Eudragit L100 microspheres for oral delivery (9)



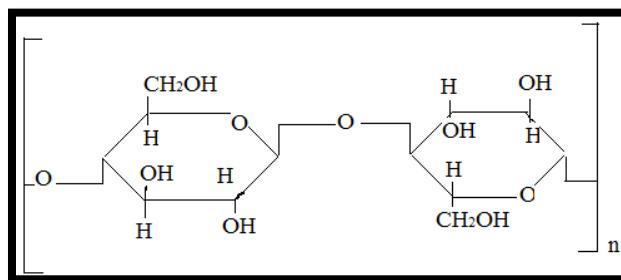
รูปที่ 15 รูปโครงสร้างทางเคมีของ Eudragit® L

2.2.2.1.5 Eudragit® S (รูปที่ 16) เป็นพอลิเมอร์ที่การละลายขึ้นกับค่า pH มีการละลายที่ pH มากกว่า 7 นิยมใช้กับการออกฤทธิ์ที่ลำไส้ใหญ่ เช่น Development of enteric coated pectin based matrix tablets for colonic delivery of theophylline (9)



รูปที่ 16 รูปโครงสร้างทางเคมีของ Eudragit® S

2.2.2.2 Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC, Hypromellose) เป็นพอลิเมอร์ ที่มีองค์ประกอบเป็น O-methylated และ O-(2-hydroxypropylated) cellulose (รูปที่ 17) มีลักษณะเป็น ผงแกรนูลหรือเส้นใยสีครีมหรือสีขาว ไม่มีรส ไม่มีกลิ่น HPMC ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายในตำรับยาตา ยารับประทาน และยาใช้ภายนอก โดยนิยมนำมาใช้เป็นสารยึดเกาะ, สารเคลือบ, สารก่อฟิล์ม, สารควบคุมการปลดปล่อย, สารเพิ่มความคงตัว และสารเพิ่มความหนืด (10)



รูปที่ 17 รูปโครงสร้างทางเคมีของ HPMC

2.2.3 พลาสติไซเซอร์ (Plasticizer) เป็นสารที่ช่วยเพิ่มความแข็งแรงเชิงกล จะช่วยเพิ่มความยืดหยุ่นให้กับแผ่นฟิล์มไม่ให้เปราะหรือแตกหักง่าย โดยพลาสติไซเซอร์แบ่ง 2 ชนิด (8)

2.2.3.1 Hydrophilic plasticizer (พลาสติไซเซอร์ที่ละลายน้ำ) เช่น glycerol, ethylene glycol, polyethylene glycol (PEG), propylene glycol (PG)

2.2.3.2 Hydrophobic plasticizer (พลาสติไซเซอร์ที่ไม่ละลายน้ำ) เช่น triethyl citrate (TEC), Glyceryl triacetin, Diethyl phthalate

2.2.4 สารช่วยแตกตัว (Disintegrant) เป็นสารช่วยในเภสัชตำรับเมื่อเภสัชตำรับสัมผัสกับน้ำ จะแตกตัวเป็นชิ้นเล็ก ๆ ช่วยให้ตัวยาสำคัญกระจายตัวออกมาอย่างรวดเร็วช่วยเพิ่มโอกาสในการสัมผัสกับเยื่อช่องปาก หรือเยื่อช่องทางเดินอาหารส่งผลให้ช่วยช่วยเพิ่มการดูดซึมยาเข้าสู่กระแสเลือดได้ดี โดยกลไกของสารช่วยแตกตัวมี 3 กลไก คือ (11)

2.2.4.1 Wicking เกิดจากการที่สารช่วยแตกตัวสัมผัสกับน้ำหลังจากนั้นจะเกิดการสร้าง Capillary network จากนั้นเกิดการบวมและเกิดการแตกตัวออกเป็นอนุภาคนาขนาดเล็ก

2.2.4.2 Swelling เกิดจากที่สารช่วยแตกตัวสัมผัสกับน้ำจะเกิดการพองตัวขึ้นและผลักดันตัวยาเกิดการแตกตัวออกเป็นอนุภาคนาขนาดเล็ก

2.2.4.3 Deformation เกิดจากการเสียรูปร่างของอนุภาคจากกระบวนการตอกอัด แต่เมื่อสารช่วยแตกตัวสัมผัสกับน้ำอนุภาคของสารช่วยแตกตัวจะคืนรูปกลับสู่สภาพเดิม

ตัวอย่างของสารช่วยแตกตัวมีดังนี้ Corn starch, Sodium starch glycolate, Microcrystalline cellulose, Sodium carboxymethyl cellulose, Veegum HV, Bentonite เป็นต้น และในปัจจุบันได้มีสารมีการนำสารช่วยแตกตัวยิ่งยวด (Super disintegrant) มาใช้ในการผลิตยา โดยตัวอย่างของสารช่วยแตกตัวยิ่งยวดมีดังนี้ Crosscarmellose, Crospovidone, Sodium starch glycolate, Alginic acid NF, Soy polysaccharides, Calcium silicate เป็นต้น (12)

2.2.5 สี (Color) เป็นสารแต่งสีให้เภสัชตำรับมีความน่าใช้ หรือใช้ปกปิดอนุภาคของยาที่แขวนลอยอยู่ในเนื้อของแผ่นฟิล์มโดยส่วนใหญ่จะนิยมใช้ Titanium dioxide หรือใช้สีสังเคราะห์ที่ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (FD&C) (8)

2.2.6 กลิ่น (Flavor) เป็นสารแต่งกลิ่นเพื่อกลบกลิ่นที่ไม่พึงประสงค์ของตัวยาสำคัญ ตัวอย่างกลิ่นมีดังนี้ กลิ่นมะนาว, ส้ม, สตรอว์เบอร์รี่, มินท์ เป็นต้น โดยการเลือกสารแต่งกลิ่นควรเลือกให้เหมาะสมตามกลุ่มอายุและวัยของผู้ป่วย เพื่อเพิ่มความน่าใช้ให้กับตำรับมากยิ่งขึ้น (8)

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 อุปกรณ์และสารเคมี

3.1.1 สารเคมี

- 1) ใบกัญชาสายพันธุ์ทางกระรอก (*Cannabis sativa* L.) จาก วิสาหกิจชุมชนท่าบุญมี
- 2) สารมาตรฐาน Cannabidiol (Lot No. FE10071912) บริษัท Sigma Aldrich
ประเทศสหรัฐอเมริกา
- 3) สารมาตรฐาน (-)-delta9-THC-D3 (Lot No. FE05272003) บริษัท Sigma Aldrich
ประเทศสหรัฐอเมริกา
- 4) พอลิเมอร์ Eudragit® E 100 (Lot No. B170701603)
- 5) พอลิเมอร์ Eudragit® RL 100 (Lot No. G150806553)
- 6) พอลิเมอร์ HPMC
- 7) Mannitol (Lot No. K90948988)
- 8) Croscarmellose sodium (Lot No. D2003101)
- 9) เอทานอล (ethanol, Lot No. E702512501)
- 10) เมทานอล (methanol, Batch No.19090033)
- 11) อะซิโตนไนไตรท์ (acetonitrile, Batch No. 21090454)

12) กรดไตรฟลูโอโรอะซีติก (Trifluoroacetic acid, Lot No. 2185513)

13) ไตรเอทิลซิเตรต (Triethyl citrate, Lot No. 62JUA)

14) โพลีเอทิลีนไกลคอล 400 (polyethylene glycol 400, Batch No. 00400010076736)

15) โพรไพลีนไกลคอล (Propylene glycol, Batch No. C815K1GTD1)

3.1.2 อุปกรณ์และเครื่องมือ

1) เครื่องชั่งน้ำหนักดิจิทัล ทศนิยม 4 ตำแหน่ง (analytical balances, MS603S/01, METTLER-TOLEDO, Switzerland)

2) เครื่องวิเคราะห์เนื้อสัมผัส (texture analyzer, TA.XT.Plus, Stable Micro Systems Ltd., UK)

3) เครื่องกวนสารละลาย (magnetic stirrer, UC152D, BioCote®, UK)

4) เครื่องล้างความถี่สูง (ultrasonic cleaner Set, WUC-D22H, DAIHAN Scientific Co., Ltd., Korea)

5) เครื่องโครมาโตกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง (high performance liquid chromatography, SPD-M20A, Bara Scientific, Japan)

6) เครื่องวัดการแตกตัวของเม็ดยา (Disintegration tester, ZT 320 series, ERWEKA, Germany)

7) ไมโครปิเปตต์ (micropipette, Pipet-Lite XLS+, Mettler Toledo, USA)

8) เครื่องระเหยแบบหมุน (rotary evaporator, R-100, Buchi, Thailand)

9) ตู้ดูดไอสารระเหย (Fume hood, PRO LAB® laboratory fume hood)

3.2 การสกัดสารสกัดจากกัญชา

3.2.1 การเตรียมใบกัญชา

นำใบกัญชา (ไม่มีดอกปน) มาทำให้แห้งโดยผึ่งในตู้ดูดไอสารเคมีในความมืดภายใต้ อุณหภูมิความดันคงที่เป็นเวลา 1 สัปดาห์ จากนั้นนำไปบดจนได้ผงกัญชาหยาบ (3)

3.2.2 การสกัดสารจากใบกัญชา

3.2.2.1 การนำกรดคาร์บอกซิลิกออก (Decarboxylation)

การทำ decarboxylation เป็นการทำให้สาร Cannabidiolic acid (CBDA) และ Tetrahydrocannabinolic acid (THCA) ที่อยู่ในพืชกัญชานั้นคายแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ (CO_2) ออกมาซึ่ง CO_2 ที่ออกมาจะเป็นหมู่กรด (Acid) ของสาร THCA และ CBDA จะกลายเป็น CBD และ THC ทำโดยเปลี่ยนผงกัญชาบนแผ่นอุณหภูมิเนียมฟลอยด์และวางไว้ในบีกเกอร์ จากนั้นปิดภาชนะด้วยแผ่น อุณหภูมิเนียมฟลอยด์ นำไปอบที่อุณหภูมิที่ 120 – 130 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 30 นาที จากนั้นนำออกมา วางไว้ในอุณหภูมิห้องและรอให้ผงกัญชาเย็นลงที่อุณหภูมิห้องแล้วจึงเปิดฝาครอบอุณหภูมิเนียมฟลอยด์ (3)

3.2.2.2 การสกัดสารจากใบกัญชาด้วยวิธีการ Reflux โดยใช้ Ethanol เป็นตัวทำ

ละลาย

การสกัดสารจากใบกัญชาโดยจะใช้อัตราส่วนผงใบกัญชา 1 กรัม ต่อปริมาณ Ethanol (95% Ethanol) 50 มิลลิลิตร โดยชั่งผงใบกัญชา 10 กรัม ผสมกับ Ethanol (95% Ethanol) 500 มิลลิลิตร ลงในขวดก้นกลมวางไว้ในอ่างน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 90°C ภายใต้การกวนด้วย magnetic stirrer เป็นเวลา 50 นาที เมื่อครบเวลานำขวดก้นกลมมาวางไว้ในที่อุณหภูมิห้องรอให้อุณหภูมิลดลงถึง อุณหภูมิห้อง จากนั้นนำไปกรองด้วยกระดาษกรองตามด้วยการนำตัวทำละลายออกด้วยการระเหย จากนั้นคำนวณร้อยละของปริมาณสารสกัดหยาบใบกัญชา (Percentage yield of crude extract powder) ตามสมการดังนี้ (3)

$$\text{Percentage yield} = \frac{\text{น้ำหนักของสารสกัด}}{\text{น้ำหนักผงใบกัญชาแห้ง}} \times 100 \text{ -----(สมการที่ 1)}$$

3.3 การวิเคราะห์ปริมาณสารสำคัญของกัญชาด้วยเทคนิคโครมาโตกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง (high performance liquid chromatography)

3.3.1 การเตรียมสารละลายมาตรฐาน CBD และ THC

เตรียมสารละลายมาตรฐาน CBD และ THC ในช่วงความเข้มข้น 0.390625 $\mu\text{g/mL}$ ถึง 1,000 $\mu\text{g/mL}$ โดยทำการเจือจางสารละลายมาตรฐานของ CBD และ THC โดยนำสารมาตรฐาน CBD ขนาด 1000 $\mu\text{g/mL}$ นำมา 0.1 mL ผสมกับ Methanol 0.9 mL จะได้สารละลาย CBD ที่มีความเข้มข้น 100 $\mu\text{g/mL}$ และนำสารละลายมาตรฐาน THC ความเข้มข้น 100 $\mu\text{g/mL}$ ไปฉีด HPLC แยกกันเพื่อดูค่า retention time ของแต่ละสาร หลังจากที่ทำ HPLC แล้ว นำสารมาตรฐานทั้งสองมาผสมกัน จะได้เป็นสารมาตรฐาน CBD และ THC ที่มีความเข้มข้น 50 $\mu\text{g/mL}$ จากนั้นเจือจางด้วย Methanol จนได้ความเข้มข้นเป็น 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.5625, 0.78125, และ 0.390625 $\mu\text{g/mL}$ ตามลำดับ ได้เป็นสารละลายมาตรฐานทั้งหมด 8 ความเข้มข้น จากนั้นกรองด้วย membrane filter ขนาด 0.45 μm ก่อนบรรจุลงใน HPLC vial สีชา (13)

3.3.2 การวิเคราะห์ปริมาณสารสำคัญจากสารสกัดใบกัญชา

เตรียมตัวอย่างสารสกัดใบกัญชาที่ความเข้มข้น 4,000 $\mu\text{g/mL}$ โดยชั่ง crude extract ของสารสกัดใบกัญชา 40 mL ละลายในตัวทำละลายเมทานอล 10 mL ผสมจนสารละลายเป็นเนื้อเดียวกันด้วยเครื่องเขย่าสารจากนั้นนำไป sonicate เป็นระยะเวลา 20 นาที หลังจากการทำ sonicate เสร็จเรียบร้อยแล้วนำไปกรองด้วย membrane filter ขนาด 0.45 μm ก่อนบรรจุลงใน HPLC vial สีชา (13)

3.3.3 การวิเคราะห์ปริมาณสาร ด้วยเทคนิค HPLC

การหาปริมาณสารสำคัญของกัญชาคือ CBD และ THC โดยใช้เครื่อง HPLC รุ่น Shimadzu ประกอบด้วย pump รุ่น LC-20AD ต่อกับเครื่องตรวจวัดยูวี รุ่น SPD-20A และใช้คอลัมน์ C_{18} ขนาด 250 x 4.6 mm, 5 μm เป็นคอลัมน์แยก ตัวทำละลายเคลื่อนที่ (Mobile phase) ได้แก่ ตัวทำละลายอินทรีย์ผสมแบบ gradient conditions โดยใช้อัตราส่วน Acetonitrile (A) : 0.1% Trifluoroacetic Acid (B) ดังนี้ ในช่วงแรกใช้อัตราส่วน 70 (A) : 30 (B) เป็นเวลา 5 นาที จากนั้นเปลี่ยนเป็นอัตราส่วน 77 (A) : 23 (B) ใน 7 นาที จากนั้นเปลี่ยนเป็นอัตราส่วน 90 (A) : 10 (B) ใน 0.10 นาที กำหนดอัตราการไหลของเฟสเคลื่อนที่เท่ากับ 1.00 mL/min ตรวจวัดสัญญาณด้วย photodiode array (PDA) ที่ 210 นาโนเมตร ปริมาตรฉีดตัวอย่างสารเท่ากับ 10 ไมโครลิตร ที่อุณหภูมิ 35 $^{\circ}\text{C}$ และ running time เท่ากับ 35 นาที (13)

3.4 การเตรียมระบบก่อก้อนฟิล์ม

3.4.1 การหาความเข้มข้นของพอลิเมอร์

ใช้พอลิเมอร์ คือ Eudragit® E100 และ RL100 โดยเตรียม 4 ความเข้มข้น ได้แก่ 2.5, 5, 10, และ 15 % w/w โดยใช้ ethanol เป็นตัวทำละลาย และ พอลิเมอร์ HPMC เตรียม 3 ความเข้มข้น ได้แก่ 2.5, 5, และ 7.5 % w/w โดยใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย โดยทุกสูตร ทำที่น้ำหนักสุทธิ 10 กรัม

ปริมาณสารที่ใช้แสดงตามตารางที่ 2, 3, และ 4 โดยนำพอลิเมอร์ผสมกับตัวทำละลายจากนั้นนำไปปั่นด้วยเครื่อง Magnetic stirrer จนได้สารละลายที่ใส จากนั้นนำไปเทใส่แม่พิมพ์ที่ทำขึ้นมาและนำไปผึ่งแห้งที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นประเมินความสามารถในก่อก้อนฟิล์มของพอลิเมอร์ และลักษณะภายนอกของแผ่นฟิล์มด้วยตาเปล่า

ตารางที่ 2 การหาปริมาณความเข้มข้นที่แตกต่างกันของ Eudragit® E100

Ingredients	Formulations			
	F1a	F1b	F1c	F1d
Eudragit® E100 (g)	0.25	0.50	1.00	1.50
Ethanol (g)	9.75	9.50	9.00	8.50

ตารางที่ 3 การหาปริมาณความเข้มข้นที่แตกต่างกันของ Eudragit® RL100

Ingredients	Formulations			
	F2a	F2b	F2c	F2d
Eudragit® RL100 (g)	0.25	0.50	1.00	1.50
Ethanol (g)	9.75	9.50	9.00	8.50

ตารางที่ 4 การหาปริมาณความเข้มข้นที่แตกต่างกันของ HPMC

Ingredients	Formulations		
	F3a	F3b	F3c*
HPMC (g)	0.25	0.50	0.75
Water (g)	9.75	9.50	9.25

*หมายเหตุไม่สามารถก่อฟิล์มได้

3.4.2 การหาปริมาณพลาสติกไซเซอร์ที่เหมาะสม

จากขั้นตอนที่ 3.4.1 ของการทดลองระบบก่อฟิล์ม นำมาเติมพลาสติกไซเซอร์ คือ ไตรเอทิลซิเตรต (Triethyl citrate; TEC) สำหรับ polymer Eudragit® E100 และ RL100 และเติม โพลีเอทิลีนไกลคอล 400 (polyethylene glycol 400; PEG 400) และ โพรไพลีนไกลคอล (propylene glycol) สำหรับ HPMC เพื่อเพิ่มคุณสมบัติยืดหยุ่นของระบบก่อฟิล์ม โดยความเข้มข้นที่ใช้จะแสดงในตารางที่ 5, 6, 7, และ 8 ดังนี้

ตารางที่ 5 ความเข้มข้นของ Eudragit® E100 เทียบอัตราส่วนกับ TEC

Ingredients	Formulations			
	F4a	F4b	F4c	F4d
Eudragit® E100 (g)	0.25	0.50	1.00	1.50
TEC (g)	0.2	0.2	0.2	0.2
Ethanol (g)	9.55	9.30	8.80	8.30

ตารางที่ 6 ความเข้มข้นของ Eudragit® RL100 เทียบอัตราส่วนกับ TEC

Ingredients	Formulations			
	F5a	F5b	F5c	F5d
Eudragit® RL100 (g)	0.25	0.50	1.00	1.50
TEC (g)	0.2	0.2	0.2	0.2
Ethanol (g)	9.55	9.30	8.80	8.30

ตารางที่ 7 ความเข้มข้นของ HPMC เทียบอัตราส่วนกับ PEG

Ingredients	Formulations	
	F6a	F6b*
HPMC (g)	0.25	0.50
PEG (g)	0.38	0.75
Water (g)	9.75	9.50

*หมายเหตุไม่สามารถก่อฟิล์มได้

ตารางที่ 8 ความเข้มข้นของ HPMC เทียบอัตราส่วนกับ PG

Ingredients	Formulations	
	F7a	F7b*
HPMC (g)	0.25	0.50
PG (g)	0.03	0.05
Water (g)	9.75	9.50

*หมายเหตุไม่สามารถก่อฟิล์มได้

ตารางที่ 9 ปริมาณ PEG ที่ใส่ในพอลิเมอร์ HPMC

Ingredients	Formulations					
	F8a	F8b	F8c	F8d	F8e	F8f
HPMC (g)	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
PEG (g)	0.1	0.15	0.2	0.25	0.30	0.38
Water (g)	9.65	9.60	9.55	9.50	9.45	9.37

ตารางที่ 10 ปริมาณ PG ที่ใส่ในพอลิเมอร์ HPMC

Ingredients	Formulations					
	F9a	F9b	F9c	F9d	F9e	F9f
HPMC (g)	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
PG (g)	0.03	0.1	0.15	0.20	0.25	0.30
Water (g)	9.72	9.65	9.60	9.55	9.50	9.45

3.4.3 การหาปริมาณสารช่วยแตกตัวที่เหมาะสม

จากขั้นตอนที่ 3.4.2 จะได้ปริมาณพลาสติกไซเซอร์ที่เหมาะสมสำหรับระบบพอลิเมอร์ Eudragit® E100 และ RL100 จากนั้นนำตำรับที่ได้นำมาเติมสารช่วยแตกตัวโดยใช้ Mannitol และ Croscarmellose sodium (CCS) ที่สัดส่วนต่าง ๆ โดยแสดงในตารางที่ 9, 10, 11, และ 12 เพื่อให้ตำรับสามารถแตกตัวได้อย่างรวดเร็วตามข้อกำหนดของ European pharmacopeia ที่กำหนดให้ยาเม็ดแตกตัวในปาก (oral disintegrating tablet) อยู่ที่ 30 วินาที ถึง 3 นาที

ตารางที่ 11 ปริมาณ Mannitol ที่ใส่ใน Eudragit® E100 โดยพัฒนาต่อจากสูตร F4c

Ingredients	Formulations				
	F10a	F10b	F10c	F10d	F10e
Eudragit® E100 (g)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
TEC (g)	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
Mannitol (g)	0.10	0.20	0.30	0.40	0.50
Ethanol (g)	8.70	8.60	8.50	8.40	8.30

ตารางที่ 12 ปริมาณ Croscarmellose sodium ที่ใส่ใน Eudragit® E100 โดยพัฒนาต่อจากสูตร F4c

Ingredients	Formulations				
	F11a	F11b	F11c	F11d	F11e
Eudragit® E100 (g)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
TEC (g)	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
CCS (g)	0.10	0.20	0.30	0.40	0.50
Ethanol (g)	8.70	8.60	8.50	8.40	8.30

ตารางที่ 13 ปริมาณ Mannitol ที่ใส่ใน Eudragit® RL 100 โดยพัฒนาต่อจากสูตร F5c

Ingredients	Formulations						
	F12a	F12b	F12c	F12d	F12e	F12f	F12g
Eudragit® RL100 (g)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.50	0.25
TEC (g)	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.10	0.05
Mannitol (g)	0.10	0.20	0.30	0.40	0.50	0.25	0.13
Ethanol (g)	8.70	8.60	8.50	8.40	8.30	9.05	9.42

ตารางที่ 14 ปริมาณ Croscarmellose sodium ที่ใส่ใน Eudragit® RL100 โดยพัฒนาต่อจากสูตร F5c

Ingredients	Formulations						
	F13a	F13b	F13c	F13d	F13e	F13f	F13g
Eudragit® RL100 (g)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.50	0.25
TEC (g)	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.10	0.05
CCS (g)	0.10	0.20	0.30	0.40	0.50	0.25	0.13
Ethanol (g)	8.70	8.60	8.50	8.40	8.30	9.05	9.42

3.4.4 การทดสอบเวลาแตกตัวของแผ่นฟิล์ม

ในหัวข้อการทดสอบการแตกตัวของแผ่นฟิล์มของการศึกษานี้ทำ 2 วิธี ดังนี้

3.4.4.1 ทดสอบด้วยวิธีการคนด้วยปิกเกอร์

ตัดแผ่นฟิล์มให้ได้ขนาด 1 cm x 1 cm ใส่ลงในปิกเกอร์ที่มีน้ำกลั่นที่อุณหภูมิห้องปริมาณ 25 ml จากนั้นทำการคนทุก ๆ 10 วินาที และบันทึกเวลาที่แผ่นฟิล์มเริ่มแตกตัว กำหนดระยะเวลาแตกตัวนานที่สุดอยู่ที่ 10 นาทีจากนั้นหยุดการทดสอบ (รูปที่ 18) (8)



รูปที่ 18 การทดสอบการแตกตัวด้วยวิธีการคนในปิกเกอร์

3.4.4.2 ทดสอบด้วยเครื่องวัดการแตกตัวของยา (Disintegration tester)

นำแผ่นฟิล์มขนาด 1 cm x 1 cm มาทดสอบด้วยเครื่องวัดการแตกตัว (Disintegration tester) โดยควบคุมอุณหภูมิของน้ำกลั่นที่ 37 °C ($\pm$ 2 °C) ปริมาณ 750 mL จากนั้นจับเวลาที่แผ่นฟิล์มเริ่มแตกตัว (รูปที่ 19)



รูปที่ 19 การทดสอบการแตกตัวด้วยเครื่องวัดการแตกตัวของยา

3.4.5 การวิเคราะห์เนื้อสัมผัส

เตรียมตัวอย่างแผ่นฟิล์มสูตร F8a - F8f และ F9a - f9f นำมาตัดให้ได้ขนาด 1 cm x 10 cm จำนวน 6-8 ชิ้นต่อตัวอย่าง จากนั้นติดเทปใสบริเวณด้านบนและล่างของฟิล์มขนาด 1 cm ในฟิล์มทุกชิ้น โดยกำหนดให้เหลือพื้นที่ในการวัด 8 เซนติเมตร จากนั้นนำไปศึกษาด้วยเครื่อง texture analyzer โดยใช้หัว probe A/TG และบันทึกผล (14)

3.4.6 การเตรียมแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากที่มีสารสกัดใบกัญชา

เลือกสูตรตำรับจากขั้นตอนที่ 3.4.4 ที่มีการแตกตัวที่ไวที่สุด 2 ตำรับนำมาเติมสารสกัดใบกัญชา จากนั้นนำไปปั่นผสมด้วยเครื่อง Magnetic stirrer จนพอลิเมอร์พองตัวสมบูรณ์ จากนั้นวิเคราะห์ลักษณะทางกายภาพ ได้แก่ ลักษณะพื้นผิว ความใส ความยืดหยุ่น และการลอกออกจากผิวสัมผัส โดยการสังเกตด้วยตาเปล่า และนำไปทดสอบการแตกตัวของฟิล์มแตกตัวในปากที่มีสารสกัดใบกัญชา

3.4.7 สถิติที่ใช้ในงานวิจัย

การวิเคราะห์ลักษณะทางกายภาพ การทดสอบเวลาการแตกตัวของแผ่นฟิล์ม และ การวิเคราะห์เนื้อสัมผัสโดยทดสอบซ้ำตัวอย่างละ 3 ครั้ง ($n=3$) แสดงผลในรูปของค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ($\pm$ SD) ในการเปรียบเทียบความแตกต่าง โดยการเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างตัวอย่างที่ทดลองจะใช้สถิติ One way ANOVA และ pair t-test โดยใช้ค่า p -value ที่ < 0.05 โดยใช้ โปรแกรมสถิติวิเคราะห์ SPSS และ โปรแกรม Excel 365

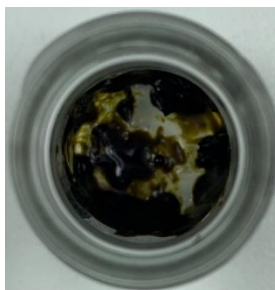
บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 การเตรียมสารสกัดใบกัญชา

4.1.1 ลักษณะของสารสกัดจากใบกัญชา

การสกัดใบกัญชาด้วยวิธีการ reflux ได้สารสกัดหลังจากระเหยแห้งตัวทำละลายที่มีลักษณะเป็นสารข้นหนืดสีเขียวเข้ม แสดงดังรูปที่ 20



รูปที่ 20 สารสกัดจากใบกัญชา

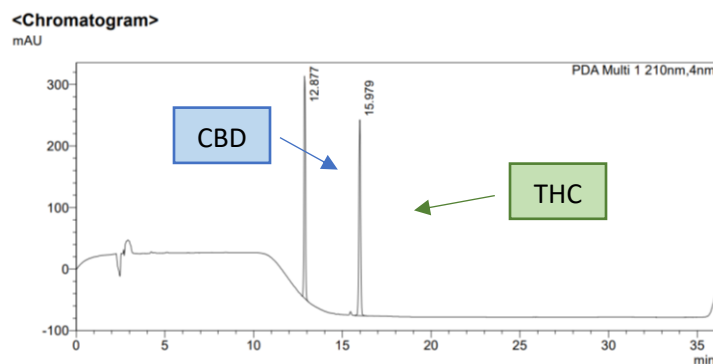
4.1.2 การคำนวณหาปริมาณสารสกัดของใบกัญชา (% yield of crude extract powder)

หลังจากที่ได้สารสกัดกัญชาแล้วนำไปชั่งน้ำหนักเพื่อคำนวณ % yield of crude extract จากสมการที่ (1) โดยใบกัญชาแห้งที่ผ่านการบดมาแล้วปริมาณ 10.00 กรัม ได้สารสกัดหยาบ 1.11 กรัม มีค่า Percentage yield เท่ากับ 11.1% โดยสารสกัดหยาบที่ได้นั้นจะนำไปวิเคราะห์หาปริมาณสารสำคัญและนำไปผสมลงในสูตรตำรับในขั้นตอนต่อไป

4.2 การวิเคราะห์ปริมาณสารสำคัญของใบกัญชา ด้วยเทคนิคโครมาโตกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง (high performance liquid chromatography)

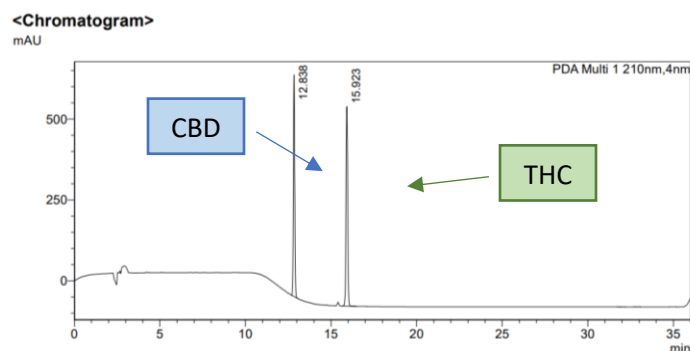
4.2.1 โครมาโตแกรมของสารละลายมาตรฐาน Cannabidiol (CBD) และ Tetrahydro cannabinoid (THC)

จากการวิเคราะห์ปริมาณสารละลายมาตรฐาน Cannabidiol และ Tetrahydro cannabinoid ด้วยเทคนิค HPLC พบว่า สารมาตรฐาน Cannabidiol จะถูกชะออกมาที่เวลาประมาณ 12-13 นาที และสารมาตรฐาน Tetrahydro cannabinoid จะถูกชะออกมาที่เวลาประมาณ 15-16 นาที ดังรูปที่ 21 และ 22



รูปที่ 21 โครมาโตแกรมของสารมาตรฐาน Cannabidiol และ Tetrahydro cannabinoid

ที่ความเข้มข้น 25.000 $\mu\text{g/mL}$



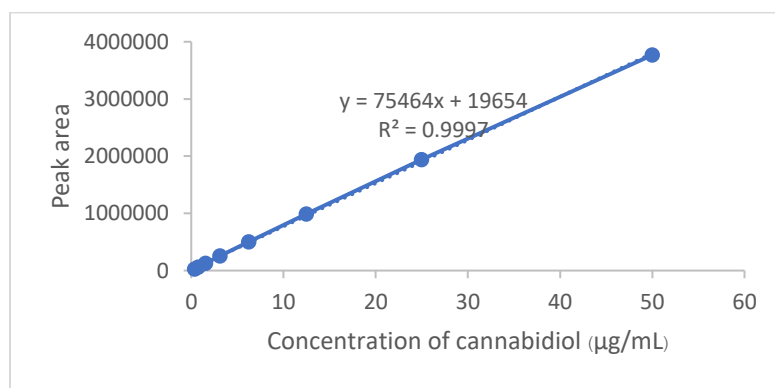
รูปที่ 22 โครมาโตแกรมของสารมาตรฐาน Cannabidiol และ Tetrahydro cannabinoid

ที่ความเข้มข้น 50.000 $\mu\text{g/mL}$

4.2.2 กราฟมาตรฐานเส้นตรงของสารละลายมาตรฐาน

4.2.2.1 กราฟมาตรฐานเส้นตรงของสารละลายมาตรฐาน Cannabidiol

จากการวิเคราะห์กราฟมาตรฐานเส้นตรงของสารละลายมาตรฐาน Cannabidiol ในช่วงความเข้มข้น 0.390625 -50 $\mu\text{g/mL}$ พบว่ากราฟมาตรฐานของสารละลายมาตรฐาน Cannabidiol มีค่า correlation coefficient, R^2 เท่ากับ 0.9997 และสมการเส้นตรง คือ $y = 75464x + 19654$ ดังรูปที่ 23

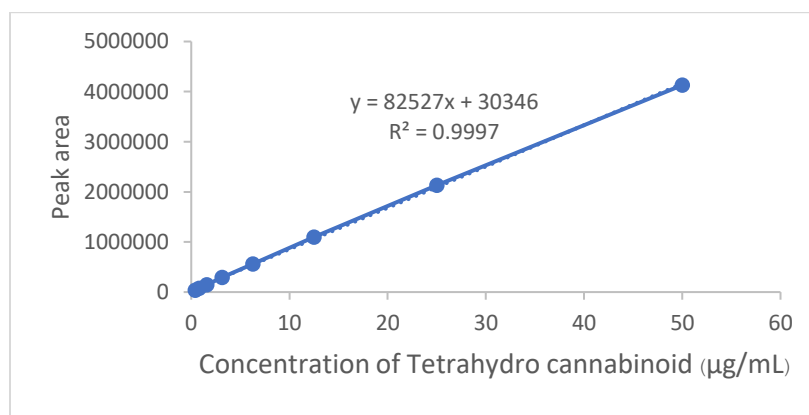


รูปที่ 23 กราฟมาตรฐานของสารละลายมาตรฐาน Cannabidiol

4.2.2.2 กราฟมาตรฐานเส้นตรงของสารละลายมาตรฐาน Tetrahydro cannabinoid

จากการวิเคราะห์กราฟมาตรฐานเส้นตรงของสารละลายมาตรฐาน Tetrahydro cannabinoid ในช่วงความเข้มข้น 0.390625 -50 µg/mL พบว่ากราฟมาตรฐานของสารละลายมาตรฐาน Tetrahydro cannabinoid มีค่า correlation coefficient, R^2 เท่ากับ 0.9997 และสมการเส้นตรง คือ

$$y = 82527x + 30346 \text{ ดังรูปที่ 24}$$

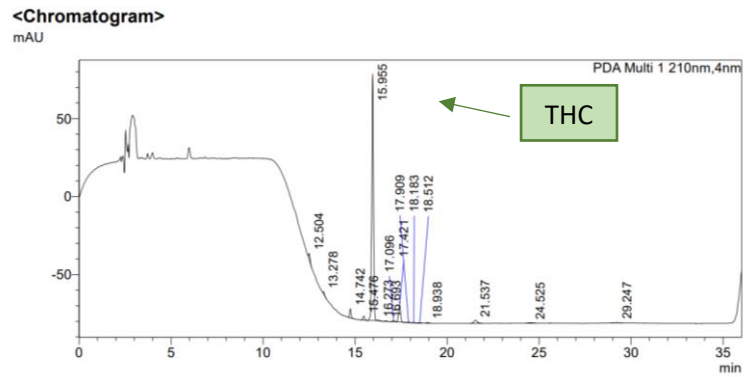


รูปที่ 24 กราฟมาตรฐานของสารละลายมาตรฐาน Tetrahydro cannabinoid

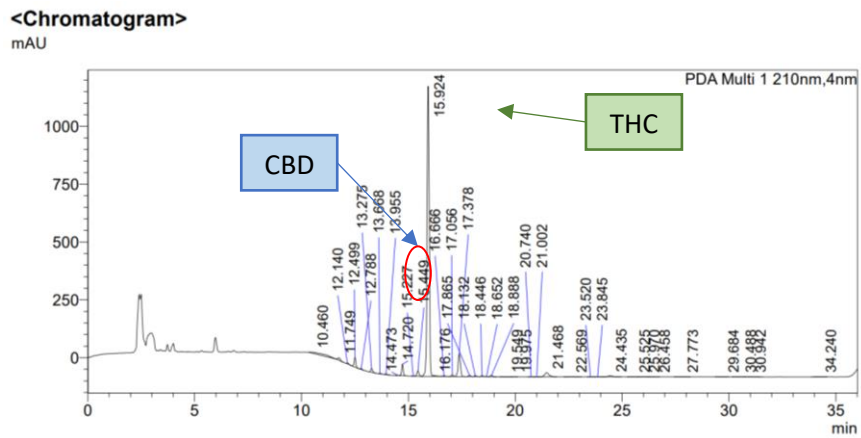
4.2.3 โครมาโตแกรมของสารสำคัญจากสารสกัดใบกัญชา

4.2.3.1 การวิเคราะห์สารสำคัญจากสารสกัดใบกัญชา

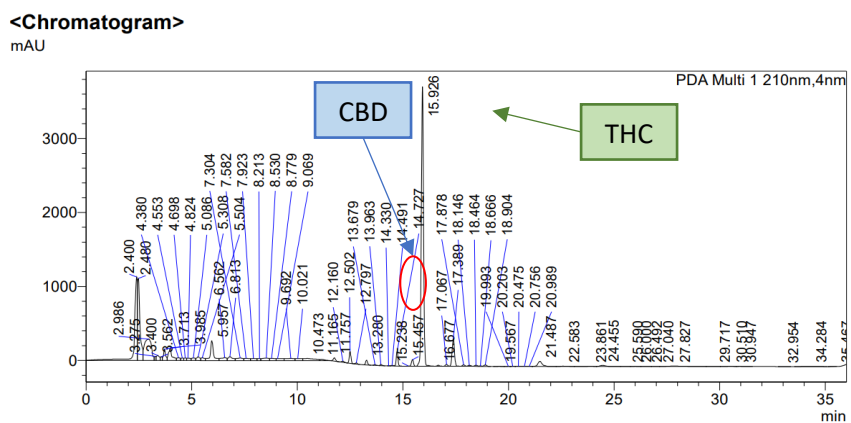
การตรวจวิเคราะห์สารสำคัญจากสารสกัดใบกัญชาที่ออกฤทธิ์หลัก 2 สาร คือ Cannabidiol และ Tetrahydro cannabinoid โดยที่ความเข้มข้นของสารสกัดใบกัญชา 100 µg/ml พบว่ามีสาร Tetrahydro cannabinoid เพียงสารเดียวถูกชะออกมาในเวลา 15 – 16 นาที ส่วนที่ความเข้มข้นของสารสกัดใบกัญชา 1000 µg/ml พบว่ามีสาร Cannabidiol ถูกชะออกมาในเวลา 12 – 13 นาที และสาร Tetrahydro cannabinoid ถูกชะออกมาในเวลา 15 – 16 นาที และที่ความเข้มข้นของสารสกัดใบกัญชา 4000 µg/ml พบว่ามีสาร Cannabidiol ถูกชะออกมาในเวลา 12 – 13 นาที และสาร Tetrahydro cannabinoid ถูกชะออกมาในเวลา 15 – 16 นาทีเช่นกัน ดังรูปที่ 25, 26 และ 27



รูปที่ 25 โครมาโตแกรมของสารสกัดจากใบกัญชาที่ความเข้มข้น 100 $\mu\text{g/ml}$



รูปที่ 26 โครมาโตแกรมของสารสกัดจากใบกัญชาที่ความเข้มข้น 1000 $\mu\text{g/ml}$



รูปที่ 27 โครมาโตแกรมของสารสกัดจากใบกัญชาที่ความเข้มข้น 4000 µg/ml

4.2.3.2 ผลการวิเคราะห์ปริมาณสารสำคัญจากสารสกัดใบกัญชา

การวิเคราะห์ปริมาณสารสำคัญในสารสกัดใบกัญชา พบว่ามีสารสำคัญหลายชนิด ซึ่งมีสารสำคัญที่สนใจ 2 ชนิด ได้แก่ Cannabidiol และ Tetrahydrocannabinoid และแต่ละตัวมีปริมาณ ดังนี้

1) ปริมาณสาร Cannabidiol ในสารสกัดกัญชา

จากการวิเคราะห์ปริมาณสารสำคัญด้วยเทคนิค HPLC พบว่าสารสำคัญ Cannabidiol ในสารสกัดใบกัญชาโดยเลือกที่ความเข้มข้น 4000 µg/ml จากการวิเคราะห์ 5 ครั้ง มีพื้นที่ใต้กราฟ (peak area) และปริมาณสารสำคัญ แสดงในตารางที่ 13

ตารางที่ 15 ปริมาณ Cannabidiol ในสารสกัดใบกัญชา

สารสกัดใบกัญชา 4000 µg/ml	peak area	µg of Cannabidiol	ปริมาณ Cannabidiol ใน crude extract (mg/1,110mg)
ครั้งที่ 1	92019	0.9589	0.0266
ครั้งที่ 2	92555	0.9660	0.0268
ครั้งที่ 3	94561	0.9926	0.0275
ครั้งที่ 4	95104	0.9998	0.0277
ครั้งที่ 5	94754	0.9952	0.0276
ค่าเฉลี่ย	93799	0.9825	0.0272
S.D.	1406	0.018653	0.000503

การวิเคราะห์ปริมาณสารสำคัญ Cannabidiol ในสารสกัดใบกัญชา 5 ครั้ง จากสมการเส้นตรงของกราฟมาตรฐาน $y = 75464x + 19654$ พบว่ามีปริมาณ Cannabidiol เฉลี่ย เท่ากับ 0.9825 µg และจาก %yield of crude extract เฉลี่ยมีค่า 0.002% เมื่อ

คำนวณหาปริมาณ Cannabidiol ใน crude extract จะมีค่าเท่ากับ 0.0272 mg/1,110 mg crude extract

2) ปริมาณสาร Tetrahydro cannabinoid ในสารสกัดกัญชา

จากการวิเคราะห์ปริมาณสารสำคัญด้วยเทคนิค HPLC พบว่า สารสำคัญ Tetrahydro Cannabidiol ในสารสกัดใบกัญชาโดยเลือกที่ ความเข้มข้น 4000 µg/ml จากการวิเคราะห์ 5 ครั้ง มี พื้นที่ใต้กราฟ (peak area) และปริมาณสารสำคัญ แสดงในตารางที่ 14

ตารางที่ 16 ปริมาณ Tetrahydro cannabinoid ในสารสกัดใบกัญชา

สารสกัดใบกัญชา 4000 µg/ml	peak area	µg of Tetrahydro cannabinoid	ปริมาณ Tetrahydro cannabinoid ใน crude extract (mg/1,110mg)
ครั้งที่ 1	27431903	332.0314	9.2139
ครั้งที่ 2	27325114	330.7374	9.1780
ครั้งที่ 3	30606414	370.4978	10.2813
ครั้งที่ 4	30586273	370.2537	10.2745
ครั้งที่ 5	30449466	368.5960	10.2285
ค่าเฉลี่ย	29279834	354.4233	9.8352
S.D.	1737125	21.0492	0.5841

การวิเคราะห์ปริมาณสารสำคัญ Tetrahydro cannabinoid ในสารสกัดใบกัญชา 5 ครั้ง จากสมการเส้นตรงของกราฟมาตรฐาน $y = 82527x + 30346$ พบว่ามีปริมาณ Tetrahydro cannabinoid เฉลี่ย เท่ากับ 354.4233 µg of Tetrahydro cannabinoid และจาก %yield of crude extract เฉลี่ยมีค่า 0.053% เมื่อคำนวณหาปริมาณ Tetrahydro cannabinoid ใน crude extract จะมีค่าเท่ากับ 9.8352 mg/1,110 mg crude extract

4.3 การพัฒนาแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากจาก Eudragit® ประเภทต่างๆ

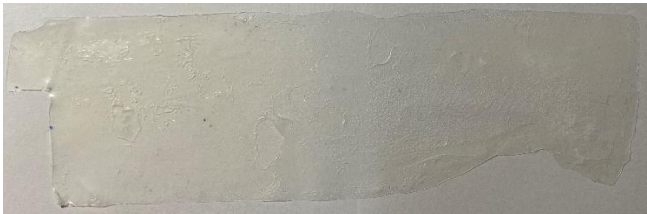
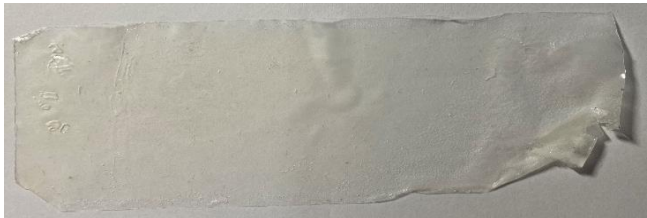
หลังจากที่หาระบบก่อก้อนฟิล์มที่เหมาะสมโดยดูจากลักษณะภายนอกของฟิล์มที่ใส สามารถลอกออกเป็นแผ่นได้ จากนั้นทดสอบการแตกตัวของแผ่นฟิล์มแตกตัวในปาก ทำโดยการนำแผ่นฟิล์มตัดเป็นชิ้นขนาดกว้าง 1 เซนติเมตรและ ยาว 1 เซนติเมตร จากนั้นทดสอบการแตกตัว 2 วิธีคือ วิธีทดสอบในบีกเกอร์ (Beaker method) และ เครื่องวัดการแตกตัวของยา (Disintegration tester) โดยแต่ละสูตรตำรับ จะทำการทดสอบ 3 ครั้งเพื่อนำมาหาค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

4.3.1 การพัฒนาแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากจาก Eudragit® E100

หลังจากที่ได้ระบบก่อก้อนฟิล์มที่เหมาะสมโดยใช้พอลิเมอร์ Eudragit® E100 เป็นสารก่อก้อนฟิล์มแล้ว จากนั้นนำไปพัฒนาสูตรตำรับต่อโดยใช้สารช่วยแตกตัวโดยจะใช้ mannitol และ croscarmellose sodium เป็นสารช่วยแตกตัวเพื่อให้ตำรับแผ่นฟิล์มสามารถแตกตัวได้ภายในระยะเวลาที่กำหนดคือ 30 วินาที ถึง 3 นาที โดยผลการทดสอบจะแสดงดังตารางที่ 15 และ 16

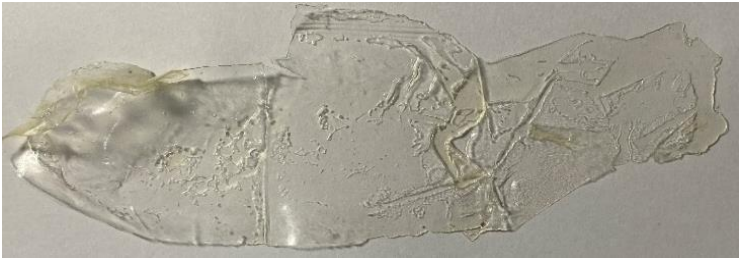
ตารางที่ 17 การทดสอบการแตกตัวของแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากของสูตร Eudragit® E100 ทดสอบด้วยเครื่อง Disintegration tester โดยใช้ Mannitol เป็นสารช่วยแตกตัว

สูตร ตำรับ	ส่วนประกอบ				รูปภาพฟิล์มหลังเตรียม	ระยะเวลา แตกตัว (min)
	Eudragit E100 (g)	TEC (g)	Mannitol (g)	Ethanol (g)		
F10a	1.00	0.20	0.1	8.70		> 10

F10b	1.00	0.20	0.2	8.60		> 10
F10c	1.00	0.20	0.3	8.50		> 10
10d	1.00	0.20	0.4	8.40		> 10
F10e	1.00	0.20	0.5	8.30		> 10

ตารางที่ 18 การทดสอบการแตกตัวของแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากของสูตร Eudragit® E100 ทดสอบด้วย

เครื่อง Disintegration tester โดยใช้ Croscarmellose sodium (CCS) เป็นสารช่วยแตกตัว

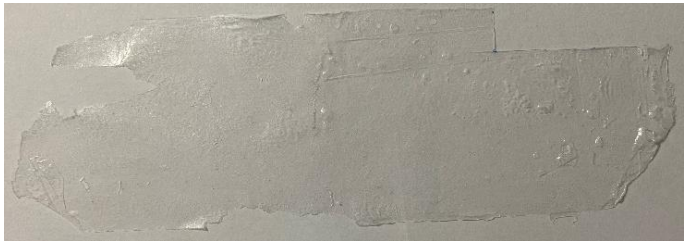
สูตร ตำรับ	ส่วนประกอบ				รูปภาพฟิล์มหลังเตรียม	ระยะเวลา แตกตัว (min)
	Eudragit E100 (g)	TEC (g)	CCS (g)	Ethanol (g)		
F11a	1.00	0.20	0.1	8.70		> 10
F11b	1.00	0.20	0.2	8.60		> 10
F11c	1.00	0.20	0.3	8.50		> 10

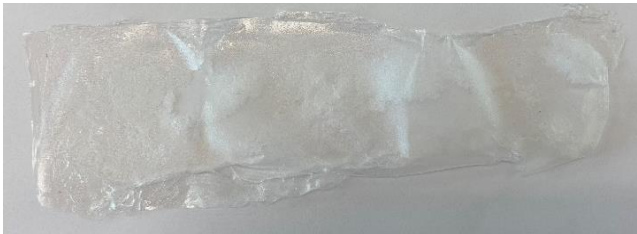
F11d	1.00	0.20	0.4	8.40		> 10
F11e	1.00	0.20	0.5	8.30		> 10

4.3.1 การพัฒนาแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากจาก Eudragit® RL100

หลังจากที่ได้ระบบก่อฟิล์มที่เหมาะสมโดยใช้พอลิเมอร์ Eudragit® RL100 เป็นสารก่อฟิล์มแล้ว จากนั้นนำไปพัฒนาสูตรตำรับต่อโดยใช้สารช่วยแตกตัวโดยจะใช้ mannitol และ croscarmellose sodium เป็นสารช่วยแตกตัวเพื่อให้ตำรับแผ่นฟิล์มสามารถแตกตัวได้ภายในระยะเวลาที่กำหนดคือ 30 วินาที ถึง 3 นาที โดยผลการทดสอบจะแสดงดังตารางที่ 17 และ 18

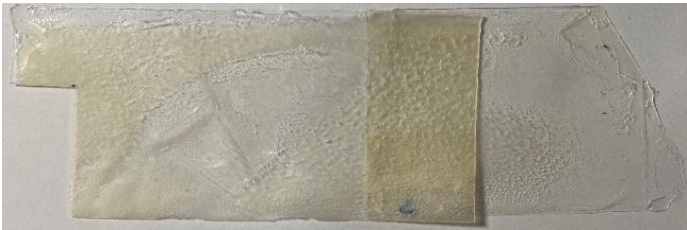
ตารางที่ 19 การทดสอบการแตกตัวของแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากของสูตร Eudragit® RL100 ทดสอบด้วย
เครื่อง Disintegration tester โดยใช้ Mannitol เป็นสารช่วยแตกตัว

สูตร ตำรับ	ส่วนประกอบ				รูปภาพฟิล์มหลังเตรียม	ระยะเวลา แตกตัว (min)
	Eudragit RL100 (g)	TEC (g)	Mannitol (g)	Ethanol (g)		
F12a	1.00	0.20	0.1	8.70		> 10
F12b	1.00	0.20	0.2	8.60		> 10
F12c	1.00	0.20	0.3	8.50		> 10

F12d	1.00	0.20	0.4	8.40		> 10
F12e	1.00	0.20	0.5	8.30		> 10
F12f	0.50	0.10	0.25	9.15		> 10
F12g	0.25	0.2	0.13	9.57		> 10

ตารางที่ 20 การทดสอบการแตกตัวของแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากของสูตร Eudragit® RL100 ทดสอบด้วยเครื่อง Disintegration tester โดยใช้ Croscarmellose sodium (CCS) เป็นสารช่วยแตกตัว

สูตร ตำรับ	ส่วนประกอบ				รูปภาพฟิล์ม	ระยะเวลา แตกตัว (min)
	Eudragit RL100 (g)	TEC (g)	CCS (g)	Ethanol (g)		
F12a	1.00	0.20	0.1	8.70		> 10
F12b	1.00	0.20	0.2	8.60		> 10
F12c	1.00	0.20	0.3	8.50		> 10

F12d	1.00	0.20	0.4	8.40		> 10
F12e	1.00	0.20	0.5	8.30		> 10
F12f	0.50	0.10	0.25	9.15		> 10
F12g	0.25	0.2	0.13	9.57		> 10

4.4 การพัฒนาแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากจากพอลิเมอร์ HPMC

หลังจากการทดสอบการแตกตัวของแผ่นฟิล์มที่ใช้พอลิเมอร์ Eudragit® E100 และ Eudragit® RL 100 ไม่ผ่านตามข้อกำหนดของ European pharmacopoeia คือภายในระยะเวลา 30 วินาที ถึง 3 นาที ผู้วิจัยจึงทดลองใช้พอลิเมอร์ที่ละลายน้ำได้ดี ได้แก่ HPMC (สูตรตำรับที่ F8a – F8f และ F9a – F9f) โดยผลการทดสอบจะแสดงดังตารางที่ 19, 20, 21, และ 22

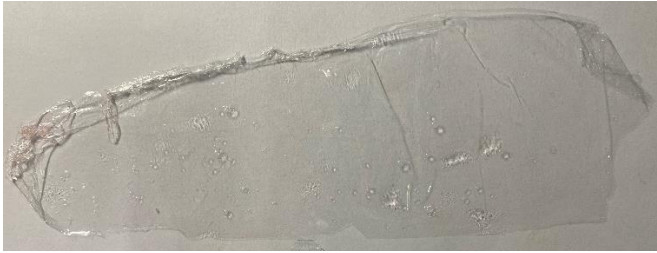
ตารางที่ 21 การทดสอบการแตกตัวของแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากของสูตร HPMC โดยใช้ Polyethylene glycol (PEG) เป็นพลาสติกไซเซอร์ ทดสอบด้วยเครื่อง Disintegration tester และ วิธี Beaker

สูตร ตำรับ	ส่วนประกอบ			รูปภาพฟิล์มหลังเตรียม	ค่าเฉลี่ย ระยะเวลาแตกตัว (sec)	
	HPMC (g)	PEG (g)	Water (g)		Beaker	เครื่อง
F8a	0.25	0.10	9.65		21	13
F8b	0.25	0.15	9.60		40	12

F8c	0.25	0.20	9.55		29	31
F8d	0.25	0.25	9.50		51	35
F8e	0.25	0.30	9.45		50	34
F8f	0.25	0.38	9.37		37	35

ตารางที่ 22 การทดสอบการแตกตัวของแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากของสูตร HPMC โดยใช้ Propylene glycol (PG) เป็นพลาสติกไซเซอร์ ทดสอบด้วยเครื่อง Disintegration tester และ วิธี Beaker

สูตร ตำรับ	ส่วนประกอบ			รูปภาพฟิล์มหลังเตรียม	ค่าเฉลี่ยระยะเวลา แตกตัว (sec)	
	HPMC (g)	PG (g)	Water (g)		Beaker	เครื่อง
F9a	0.25	0.03	9.72		21	13
F9b	0.25	0.10	9.65		40	12
F9c	0.25	0.15	9.60		29	31

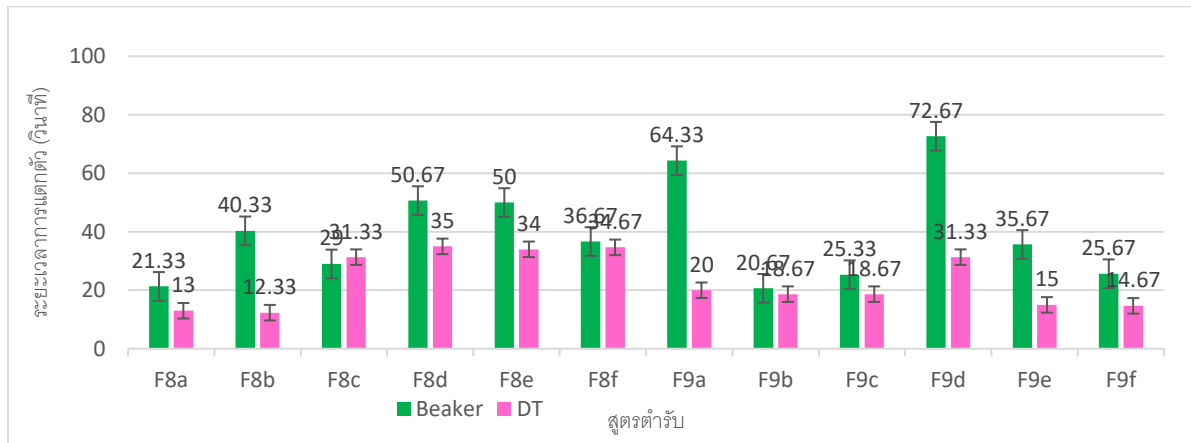
F9d	0.25	0.20	9.55		51	35
F9e	0.25	0.25	9.50		50	34
F9f	0.25	0.30	9.45		31	35

ตารางที่ 23 แสดงผลการแตกตัวของแผ่นฟิล์มสูตรตำรับ HPMC โดยใช้วิธีบีกเกอร์ (Beaker)

สูตรตำรับ	วัดครั้งที่ 1 (s)	วัดครั้งที่ 2 (s)	วัดครั้งที่ 3 (s)	ค่าเฉลี่ย (s)	S.D.
F8a	22	18	24	21.33	3.06
F8b	33	41	47	40.33	7.02
F8c	31	29	27	29.00	2.00
F8d	49	53	50	50.67	2.08
F8e	49	49	52	50.00	1.73
F8f	39	35	36	36.67	2.08
F9a	58	70	65	64.33	6.03
F9b	22	19	21	20.67	1.53
F9c	26	20	30	25.33	5.03
F9d	66	75	77	72.67	5.86
F9e	33	36	38	35.67	2.52
F9f	18	28	31	25.67	6.81

ตารางที่ 24 แสดงผลการแตกตัวของแผ่นฟิล์มสูตรตำรับ HPMC โดยใช้วิธีเครื่อง Disintegration tester

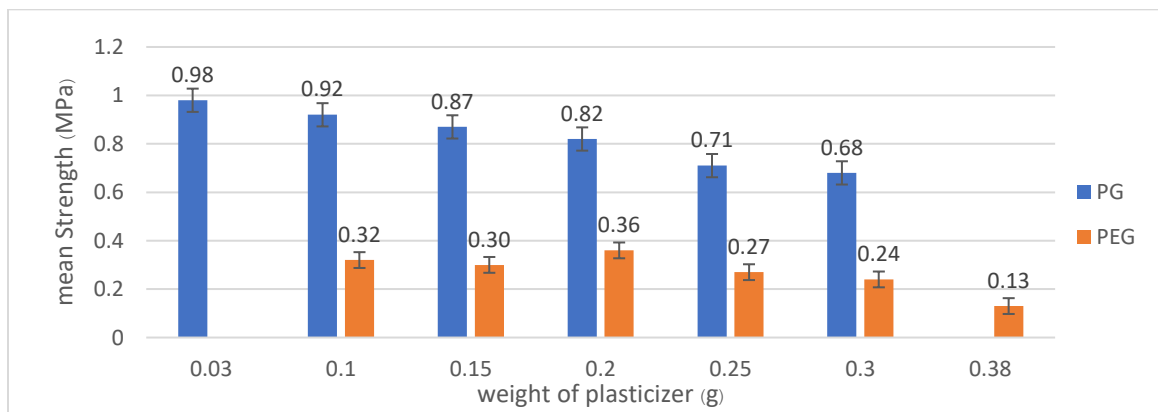
สูตรตำรับ	วัดครั้งที่ 1 (s)	วัดครั้งที่ 2 (s)	วัดครั้งที่ 3 (s)	ค่าเฉลี่ย	S.D.
F8a	12	13	14	13.00	1.00
F8b	11	12	14	12.33	4.04
F8c	30	32	32	31.33	1.15
F8d	28	31	46	35.00	9.64
F8e	38	40	24	34.00	8.72
F8f	28	32	44	34.67	8.33
F9a	21	17	22	20.00	2.65
F9b	23	18	15	18.67	4.04
F9c	22	16	18	18.67	3.06
F9d	37	25	32	31.33	6.03
F9e	16	14	15	15.00	1.00
F9f	14	15	15	14.67	0.58



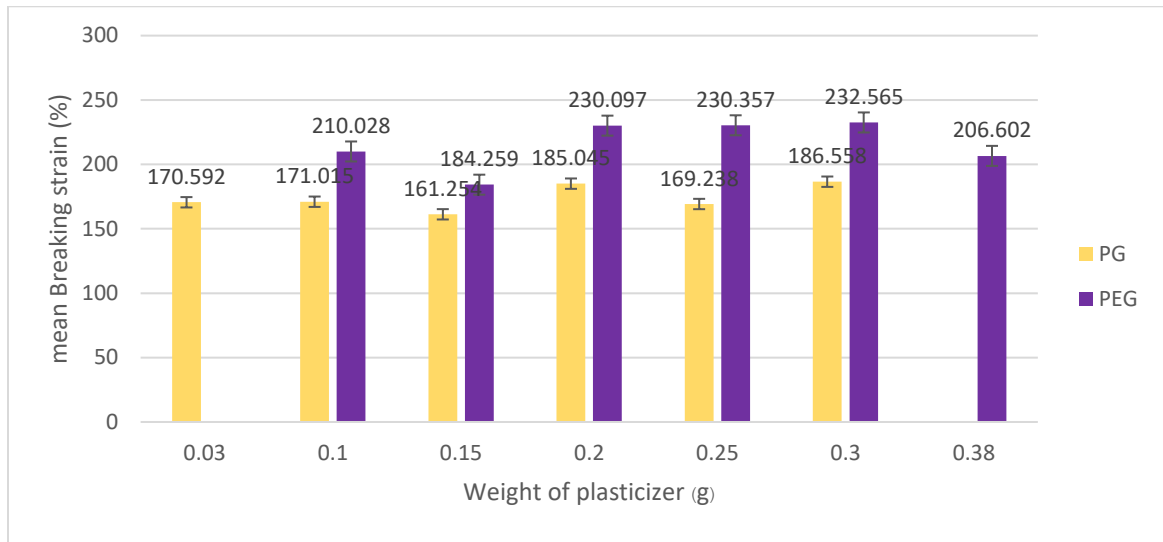
รูปที่ 28 การพหังแสดงการเปรียบเทียบระยะเวลาการแตกตัวของสูตรต่าง ๆ ด้วยวิธีปักเกอร์ (Beaker method) และวิธีเครื่องวัดการแตกตัวของยา (Disintegration tester; DT)

4.5 การทดสอบคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มแตกตัวในปาก

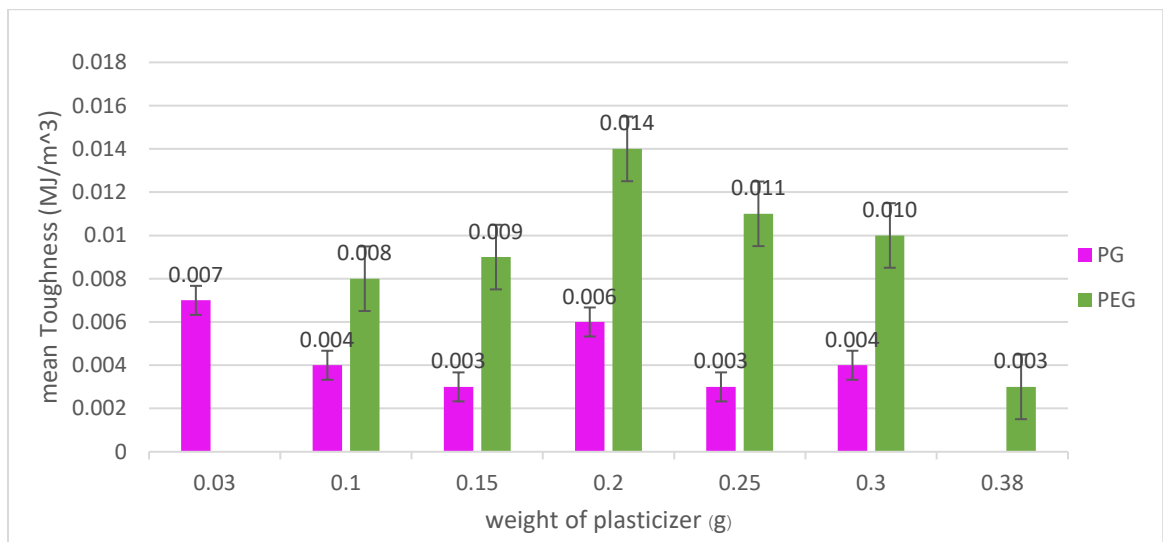
การทดสอบผิวสัมผัสของแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากทำโดยใช้เครื่องวัด Texture analyzer โดยนำฟิล์มสูตรตำรับ F8a ถึง F8f และ สูตร F9a ถึง F9f มาตัดเป็นชิ้นขนาดกว้าง 1 เซนติเมตร ยาว 10 เซนติเมตร ให้ได้จำนวน 6 ถึง 8 ชิ้น จากนั้นนำมาติดเทปกาวยึดตรงปลายทั้ง 2 ข้าง ข้างละประมาณ 1 เซนติเมตร โดยค่าที่วัดได้จากเครื่องคือ Strength, Breaking strain, และ Toughness แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ย โดยค่าที่ได้จะแสดงดังรูปที่ 29, 30, และ 31



รูปที่ 29 ค่าเฉลี่ยของค่า Strength โดยเทียบกับปริมาณพลาสติกไซเซอร์ที่ใส่



รูปที่ 30 ค่าเฉลี่ยของค่า Strain โดยเทียบกับปริมาณพลาสติกไซเซอร์ที่ใส่



รูปที่ 31 ค่าเฉลี่ยของค่า Toughness โดยเทียบกับปริมาณพลาสติกไซเซอร์ที่ใส่

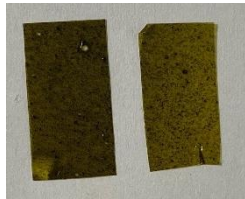
4.6 การเตรียมแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากที่มีสารสกัดกัญชา

โดยการพิจารณาเลือกสูตรตำรับแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากที่มีระยะเวลาการแตกตัวของแผ่นฟิล์มเร็วที่สุดโดยเลือกสูตรตำรับ F8b และ F9c นำมาใส่สารสกัดกัญชา โดยส่วนประกอบของสูตรตำรับดังแสดงในตารางที่ 23 และ 24

ตารางที่ 25 ส่วนประกอบของแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากที่มีสารสกัดกัญชา (พัฒนาต่อจากสูตร F8b)

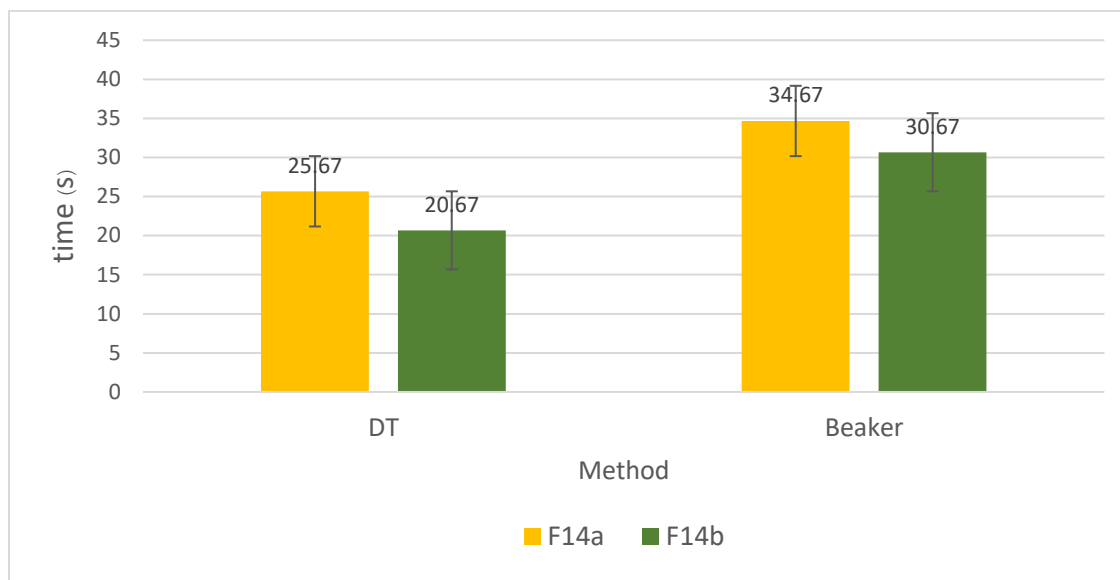
ส่วนประกอบสูตร F14a	ปริมาณ	หน้าที่ในตำรับ	รูปภาพฟิล์ม
HPMC	0.25 g	Film forming polymer	
PEG	0.15 g	Plasticizer	
สารสกัดกัญชา	0.2114 g	Active ingredient	
Ethanol 95%	q.s.	Solvent of extract	
Water	q.s. to 10 g	solvent	

ตารางที่ 26 ส่วนประกอบของแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากที่มีสารสกัดกัญชาโดยพัฒนาต่อจากสูตร F9c

ส่วนประกอบสูตร F14b	ปริมาณ	หน้าที่ในตำรับ	รูปภาพฟิล์ม
HPMC	0.25 g	Film forming polymer	
PG	0.15 g	Plasticizer	
สารสกัดกัญชา	0.2114 g	Active ingredient	
Ethanol 95%	q.s.	Solvent of extract	
Water	q.s. to 10 g	solvent	

โดยลักษณะภายนอกของแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากที่ใส่สารสกัดจากใบกัญชาจะมีลักษณะเป็นแผ่นฟิล์มบางสีเขียวเข้มซึ่งเป็นสีของสารสกัด และแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้สามารถลอกออกมาเป็นแผ่นได้ง่าย

จากนั้นนำแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากที่มีสารสกัดกัญชามาทดสอบการแตกตัวด้วยวิธีบีกเกอร์ (Beaker method) และ ใช้เครื่องทดสอบการแตกตัวของเม็ดยา (Disintegration tester; DT) โดยผลทดสอบแสดงดังรูป 32



รูปที่ 32 ระยะเวลาการแตกตัวของ สูตรตำรับ F14a และ F14b

บทที่ 5

สรุปและวิจารณ์ผลการวิจัย

5.1 การเตรียมสารสกัดใบกัญชา

จากการศึกษาของ Daniela De Vita และคณะ (3) ได้มีการเปรียบเทียบผลของการสกัดสารจากกัญชาโดยใช้วิธีต่าง ๆ ดังนี้ วิธีรีฟลักซ์, การใช้ไมโครเวฟในการสกัด, การใช้โซนิเคชันในการช่วยสกัด และ การใช้สาร Tween 20 ในการช่วยสกัด ซึ่งพบว่าวิธีรีฟลักซ์สามารถสกัดสารจากกัญชาออกมาได้ดีที่สุด ผู้วิจัยจึงเลือกวิธีการรีฟลักซ์ (reflux) โดยหลังจากสกัดแล้วนำไประเหยจนแห้งจะได้สารสกัดที่มีลักษณะข้นหนืด สีเขียวเข้ม และมีปริมาณสารสกัด CBD เท่ากับ 1.11 กรัม คิดเป็นร้อยละผลผลิต (%yield) เท่ากับ 11.1 เมื่อนำสารสกัดมาวิเคราะห์หาปริมาณพบว่ามีปริมาณสาร CBD น้อยกว่า ส่วนปริมาณสาร THC มีมากกว่าของ Daniela De Vita และคณะ (3) ที่ผู้วิจัยใช้อ้างอิงวิธีการสกัด ซึ่งผลที่ได้อาจเกิดจากความแตกต่างของพันธุ์พืชที่ใช้ในการทดลอง

5.2 การวิเคราะห์ปริมาณสารสำคัญของใบกัญชา ด้วยเทคนิคโครมาโตกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง (high performance liquid chromatography)

การวิเคราะห์ปริมาณสารสำคัญจากสารสกัดใบกัญชาที่ความเข้มข้น 4,000 µg/ml พบว่ามีสารสำคัญที่สนใจ ได้แก่ Cannabidiol (CBD) และ Tetrahydro cannabinoid (THC) ซึ่งถูกชะออกมาที่เวลาประมาณ 12.8 และ 15.9 นาที ตามลำดับพบว่ามีสารสกัด CBD และ THC เท่ากับ 0.9825 µg และ 354.4233 µg ตามลำดับ และเมื่อเทียบกับปริมาณ Crude extract 1.11 g จะคิดเป็นสาร CBD และ THC เท่ากับ 0.0272 mg และ 9.8352 ตามลำดับ โดยปริมาณสาร CBD และ THC ที่พบจะมีปริมาณแตกต่างกันขึ้นอยู่กับส่วนที่นำมาสกัดและสายพันธุ์ของกัญชา โดยสารสำคัญที่สกัดออกมาพบว่ามีสาร CBD น้อยกว่า และได้สาร THC มากกว่างานวิจัยของ Daniela De Vita และคณะ ที่ใช้กัญชาสายพันธุ์

Eletta campana และ *Carmagnola selezionata* ของประเทศอิตาลี และใช้ส่วนช่อดอกในการสกัด (3)

5.3 การพัฒนาตำรับแผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปากด้วยวิธี solvent casting

ผู้วิจัยทดลองใช้พอลิเมอร์ 3 ชนิดเป็นสารก่อฟิล์มในตำรับ ได้แก่ Eudragit® E100, Eudragit® RL100 และ HPMC โดยเลือกใช้ Eudragit® ทั้งสองชนิดเนื่องจากละลายในแอลกอฮอล์ได้ดีเช่นเดียวกับ สารสกัดใบกัญชา และ HPMC ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่ละลายในน้ำได้ดีและแตกตัวได้เร็วในช่องปาก โดยแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก Eudragit® E100 และ Eudragit® RL100 จะใช้ Triethyl citrate เป็นพลาสติกไซเซอร์ จากผลการทดลองพบว่าระบบที่สามารถก่อฟิล์มได้จะมีอัตราส่วนระหว่างพอลิเมอร์กับพลาสติกไซเซอร์เท่ากับ 1 : 0.2 หรือคิดน้ำหนักของ พลาสติกไซเซอร์เป็นร้อยละ 20 ของน้ำหนักพอลิเมอร์ที่ใช้ ในส่วนของ HPMC จะใช้ Polyethylene glycol 400 (PEG 400) หรือ Propylene glycol (PG) เป็นพลาสติกไซเซอร์พบว่าความเข้มข้นที่เหมาะสมของ HPMC ที่เท่ากับร้อยละ 2.5 โดยน้ำหนักในการทดลองนี้ใช้ 0.25 กรัม พลาสติกไซเซอร์ PEG 400 ที่ใช้อยู่ในช่วงร้อยละ 40 ถึง 152 ของน้ำหนักพอลิเมอร์ และ PG ที่ใช้อยู่ในช่วงร้อยละ 12 ถึง 120 ของน้ำหนักพอลิเมอร์ ซึ่งพบว่า การเพิ่มปริมาณ พลาสติกไซเซอร์นั้นส่งผลให้ความเหนียวและความยืดหยุ่นฟิล์มมากขึ้นและมีผลต่อการแกะแผ่นฟิล์มออกจากแม่พิมพ์ยากมากขึ้น

5.4 การทดสอบการแตกตัวของแผ่นฟิล์มแตกตัวในปาก

จากการทดสอบการแตกตัวของแผ่นฟิล์มพบว่าสูตรตำรับ F10a - F10e และ F11a - F11e ที่ใช้พอลิเมอร์ Eudragit® E100 และ สูตรตำรับ F12a - F12g และ F13a - F13g ที่ใช้พอลิเมอร์ Eudragit® RL100 ทุกตำรับมีระยะเวลาในการแตกตัวทั้งหมด มากกว่า 10 นาที ซึ่งตำรับแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากควรที่จะใช้เวลาแตกตัวของแผ่นฟิล์มอยู่ที่ภายในไม่เกินนาที ทั้งนี้เนื่องจากคุณสมบัติของ Eudragit® E100 และ Eudragit® RL100 ที่ไม่ละลายน้ำทำให้ผลการแตกตัวของแผ่นฟิล์มใช้เวลานานมากกว่า 10 นาที ซึ่งเป็นเวลาที่เกินกว่ากำหนดไว้ใน European pharmacopoeia ในส่วนผลการแตกตัวของแผ่นฟิล์มที่ใช้พอลิเมอร์ HPMC เพื่อประเมินด้วยวิธีบีกเกอร์ และเครื่องศึกษาการแตกตัวในช่วง 20.67 - 72.67 และ 12.33 - 35.00 วินาทีตามลำดับ โดยสูตร F8b และ F9c นั้นใช้เวลาการแตกตัวน้อยที่สุดจึงเลือกนำมาพัฒนาต่อ โดยปัจจัยที่ส่งผลต่อระยะเวลาในการแตกตัวของแผ่นฟิล์มคือความเข้มข้นของพอลิเมอร์ ที่ความเข้มข้นของพอลิเมอร์สูงแผ่นฟิล์มจะหนาจะทำให้มีระยะเวลาการแตกตัวที่นานขึ้น และปริมาณพลาสติกไซเซอร์ที่

ใช้จะส่งผลต่อสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มโดยเมื่อใช้ปริมาณพลาสติกไซเซอร์มากขึ้นก็จะส่งผลต่อความยืดหยุ่นและความเหนียวของแผ่นฟิล์มและส่งผลให้ระยะเวลาการแตกตัวนานขึ้น

5.5 การทดสอบสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มแตกตัวในปาก

นำแผ่นฟิล์มที่เตรียมด้วยพอลิเมอร์ HPMC มาทดสอบเนื้อสัมผัสโดยแผ่นฟิล์มที่ต้องการนั้นควรมีความยืดหยุ่นที่ดีไม่เปราะหรือแตกหักได้ง่าย โดยผู้วิจัยจะประเมินค่า Strength, Strain, และ Toughness โดยผลการทดสอบพบว่า การเพิ่มปริมาณพลาสติกไซเซอร์ทำให้ความแข็งแรงเชิงกลของแผ่นฟิล์มเพิ่มมากขึ้นโดยในสูตรตำรับที่ไม่เติมพลาสติกไซเซอร์แผ่นฟิล์มที่ได้มีความแข็งแรงแต่เปราะแต่หลังจากเพิ่มพลาสติกไซเซอร์ทำให้ฟิล์มมีความยืดหยุ่นมากขึ้น มีความเหนียวมากขึ้น ทนต่อแรงดึงมากขึ้น เนื่องจากทั้ง PEG และ PG สามารถลดค่า Glass transition temperature (T_g) ของพอลิเมอร์ HPMC โดยโมเลกุลของ PEG และ PG จะไปแทรกตัวอยู่ระหว่างโมเลกุลของ HPMC ทำให้ แรง Vander Waal ที่ยึดเหนี่ยวกันระหว่างโมเลกุลของ HPMC ลดลงทำให้แผ่นฟิล์มมีความยืดหยุ่นมากขึ้น (15)

5.6 การเตรียมแผ่นฟิล์มแตกตัวในปากที่มีสารสกัดกัญชา

หลังจากได้สูตรตำรับแผ่นฟิล์มที่เหมาะสมคือ F8b และ F9c โดยพิจารณาจากระยะเวลาการแตกตัว จากนั้นนำมาพัฒนาต่อเป็นสูตรตำรับ F14a และ F14b โดยนำมาใส่สารสกัดกัญชา ผลที่ได้คือสามารถก่อฟิล์มเป็นแผ่นได้ลอกออกจากแม่พิมพ์ได้ดี และมีระยะเวลาการแตกตัวเมื่อใช้เครื่องวัดการแตกตัวของยาที่ 25 และ 20 วินาที ตามลำดับ และวิธีปิกเกอร์ที่ 34 และ 30 วินาที ตามลำดับ เมื่อใส่สารสกัดจากใบกัญชาสูตรตำรับ F14a มีระยะเวลาในการแตกตัวเพิ่มขึ้น 13 วินาที และสูตรตำรับ F14b มีระยะเวลาในการแตกตัวเพิ่มขึ้น 2 วินาที โดยยังคงอยู่ภายในระยะเวลาที่กำหนดของ European pharmacopoeia คือต้องแตกตัวภายในระยะเวลา 30 วินาที ถึง 3 นาที

บทสรุปและข้อเสนอแนะ

การพัฒนาสูตรตำรับแผ่นฟิล์มแตกตัวในช่องปากบรรจุสารสกัดใบกัญชาโดยใช้พอลิเมอร์ HPMC และใช้ พลาสติกไซเซอร์ 2 ชนิด คือ PEG 400 และ PG เพื่อเพิ่มความยืดหยุ่นให้กับตำรับ จากนั้นประเมินสมบัติทางกายภาพและระยะเวลาการแตกตัวพบว่าสูตรตำรับที่ดีที่สุดประกอบด้วย HPMC ร้อยละ 2.5, PG ร้อยละ 1.5, และ สารสกัดกัญชาร้อยละ 2.114 โดยน้ำหนัก ตำรับมีระยะเวลาการแตกตัวที่ 20 วินาที โดยการวัดจากเครื่องวัดการแตกตัวของยา และที่เวลา 30 วินาทีโดยวัดด้วยวิธีปักเกอร์ จากผลการทดลองจึงสรุปได้ว่า ผลิตภัณฑ์แผ่นฟิล์มแตกตัวในปากที่พัฒนาขึ้นมีสมบัติทางการภาพที่เหมาะสม มีความยืดหยุ่นดี มีระยะเวลาการแตกตัวที่เร็ว นอกจากการเตรียมในรูปแบบแผ่นฟิล์มยังเพิ่มความสะดวกในการใช้งาน และควบคุมขนาดการใช้ได้แม่นยำกว่าเมื่อเทียบกับสารสกัดน้ำมันกัญชาในรูปแบบหยดใต้ลิ้น จึงมีความเป็นไปได้ในการพัฒนาเป็นเภสัชภัณฑ์แผ่นฟิล์มบรรจุสารสกัดกัญชาสูตร THC ใช้สำหรับอาการคลื่นไส้ อาเจียนจากการใช้ยาเคมีบำบัดและใช้รักษาภาวะปวดปลายประสาท เพื่อประโยชน์ในเชิงพาณิชย์ต่อไป

อย่างไรก็ตามคณะผู้วิจัยเห็นว่าสูตรตำรับที่พัฒนาขึ้นควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในด้านการละลาย, ความคงตัวของตำรับ, และความสม่ำเสมอของตัวารวมถึงการปรับปรุงเรื่องรสชาติที่มีความขมของสารสกัดจากกัญชาอยู่

เอกสารอ้างอิง

1. McPartland JM. Cannabis systematics at the levels of family, genus, and species. Cannabis and cannabinoid research. 2018;3(1):203-12.
2. Romano LL, Hazekamp A. Cannabis oil: chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine. Cannabinoids. 2013;1(1):1-11.
3. De Vita D, Madia VN, Tudino V, Saccoliti F, De Leo A, Messori A, et al. Comparison of different methods for the extraction of cannabinoids from cannabis. Natural product research. 2020;34(20):2952-8.
4. Sherma J, Rabel F. Thin layer chromatography in the analysis of Cannabis and its components and synthetic cannabinoids. Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies. 2019;42(19-20):613-28.
5. Ibrahim EA, Gul W, Gul SW, Stamper BJ, Hadad GM, Salam RAA, et al. Determination of acid and neutral cannabinoids in extracts of different strains of Cannabis sativa using GC-FID. Planta medica. 2018;84(04):250-9.
6. Schwoppe DM, Scheidweiler KB, Huestis MA. Direct quantification of cannabinoids and cannabinoid glucuronides in whole blood by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. Analytical and bioanalytical chemistry. 2011;401(4):1273-83.
7. คณะกรรมการขับเคลื่อนประชาสัมพันธ์การใช้กัญชาเพื่อการแพทย์. ผลิตภัณฑ์กัญชาทางการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ถนนติวานนท์ ต.ตลาดขวัญ อ.เมือง จ.นนทบุรี 11000: กระทรวงสาธารณสุข; [Available from: <https://www.medcannabis.go.th/%E0%B8%9C%E0%B8%A5%E0%B8%B4%E0%B8%95%E0%B8%A0%E0%B8%B1%E0%B8%93%E0%B8%91%E0%B9%8C%E0%B8%81%E0%B8%B1%E0%B8%8D%E0%B8%8A%E0%B8%B2%E0%B8%97%E0%B8%B2%E0%B8%87%E0%B8%81%E0%B8%B2%E0%B8%A3%E0%B9%81%E0%B8%9E%E0%B8%97%E0%B8%A2%E0%B9%8C/%E0%B8%A2%E0%B8%B2%E0%B8%AA%E0%B8%B2%E0%B8%A3%E0%B8%AA%E0%B8%81%E0%B8%B1%E0%B8%94%E0%B8%81%E0%B8%B1%E0%B8%8D%E0%B8%8A%E0%B8%B2>].
8. Hoffmann EM, Breitenbach A, Breitzkreutz J. Advances in orodispersible films for drug delivery. Expert opinion on drug delivery. 2011;8(3):299-316.

9. Thakral S, Thakral NK, Majumdar DK. Eudragit®: a technology evaluation. Expert opinion on drug delivery. 2013;10(1):131-49.
10. Gustafsson C, Nyström C, Lennholm H, Bonferoni MC, Caramella CM. Characteristics of hydroxypropyl methylcellulose influencing compactibility and prediction of particle and tablet properties by infrared spectroscopy. Journal of pharmaceutical sciences. 2003;92(3):494-504.
11. Iswariya V, Rao AH, Jahnavi KS, Sravanthi A, Deepa P, Samatha K. Formulation and evaluation of Oro Disintegrating tablets of Risperidone by using Sublimation and Solid Dispersion Technique. PharmaTutor. 2016;4(9):46-54.
12. Gupta A, Mishra A, Gupta V, Bansal P, Singh R, Singh A. Recent trends of fast dissolving tablet-an overview of formulation technology. International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives. 2010;1(1):1-10.
13. Piani B, Ferfua C, Bortolomeazzi R, Verardo G, Baldini M. Development and Optimization of an HPLC-PDA Method for the Determination of Major Cannabinoids in Hemp (*Cannabis sativa* L.) Essential Oil Obtained by Hydrodistillation. Food Analytical Methods. 2022:1-10.
14. Karki S, Kim H, Na S-J, Shin D, Jo K, Lee J. Thin films as an emerging platform for drug delivery. asian journal of pharmaceutical sciences. 2016;11(5):559-74.
15. Lim H, Hoag SW. Plasticizer effects on physical-mechanical properties of solvent cast Soluplus® films. Aaps Pharmscitech. 2013;14(3):903-10.

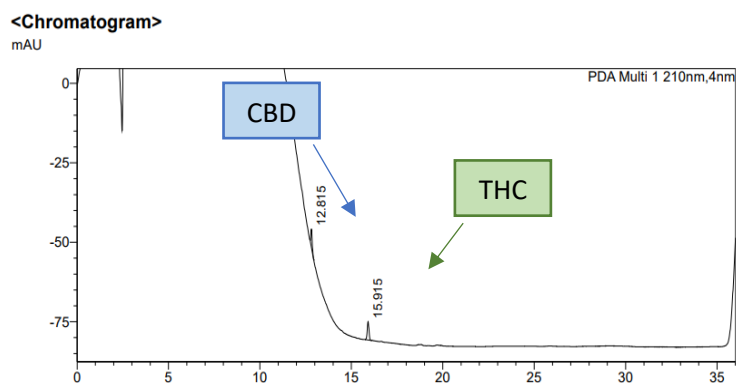
ภาคผนวก ก

ตารางแสดงปริมาณ PEG ที่ใส่ในพอลิเมอร์ HPMC

Ingredients	formulations (%w/w)					
	F8a	F8b	F8c	F8d	F8e	F8f
HPMC (g)	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
PEG (g)	0.1	0.15	0.2	0.25	0.30	0.38
Water (g)	9.65	9.60	9.55	9.50	9.45	9.37

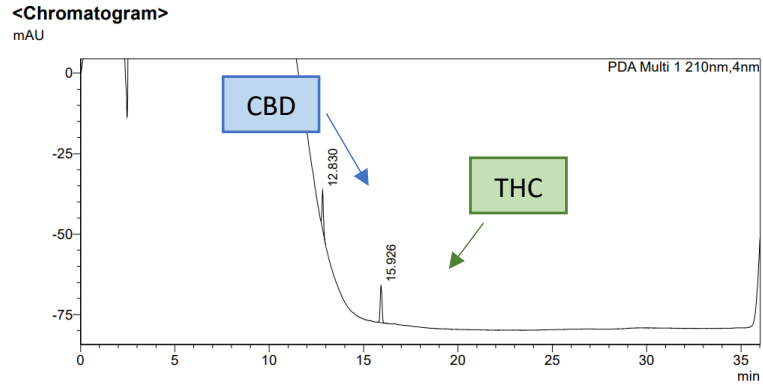
ตารางแสดงปริมาณ PG ที่ใส่ในพอลิเมอร์ HPMC

Ingredients	formulations (%w/w)					
	F9a	F9b	F9c	F9d	F9e	F9f
HPMC (g)	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
PG (g)	0.03	0.1	0.15	0.20	0.25	0.30
Water (g)	9.72	9.65	9.60	9.55	9.50	9.45



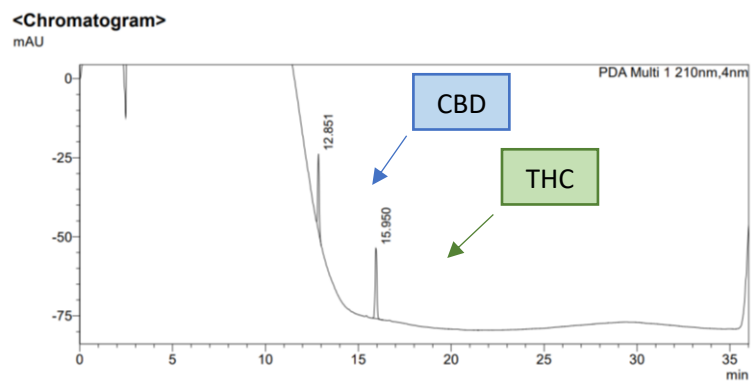
รูปแสดงโครมาโตแกรมของสารมาตรฐาน Cannabidiol และ Tetrahydro cannabinoid ตามลำดับ

ที่ความเข้มข้น 0.390625 $\mu\text{g/mL}$



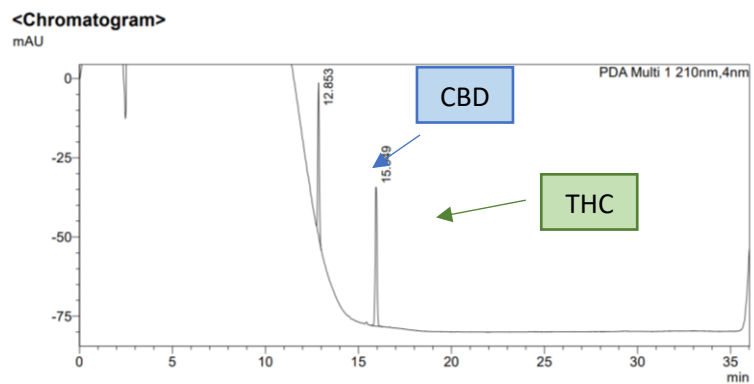
รูปแสดงโครมาโตแกรมของสารมาตรฐาน Cannabidiol และ Tetrahydro cannabinoid ตามลำดับ

ที่ความเข้มข้น 0.78125 $\mu\text{g/mL}$



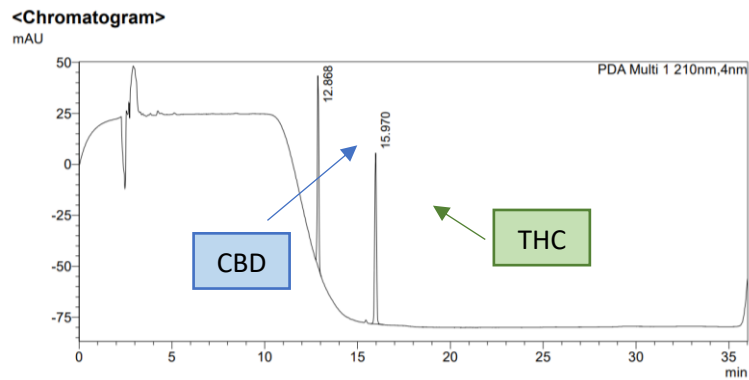
รูปแสดงโครมาโตแกรมของสารมาตรฐาน Cannabidiol และ Tetrahydro cannabinoid ตามลำดับ

ที่ความเข้มข้น 1.5625 $\mu\text{g/mL}$



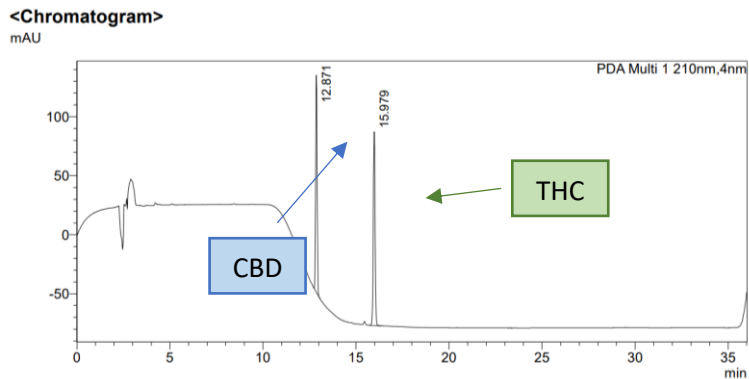
รูปแสดงโครมาโตแกรมของสารมาตรฐาน Cannabidiol และ Tetrahydro cannabinoid ตามลำดับ

ที่ความเข้มข้น 3.125 µg/mL



รูปแสดงโครมาโตแกรมของสารมาตรฐาน Cannabidiol และ Tetrahydro cannabinoid ตามลำดับ

ที่ความเข้มข้น 6.250 µg/mL



รูปแสดงโครมาโตแกรมของสารมาตรฐาน Cannabidiol และ Tetrahydro cannabinoid ตามลำดับ

ที่ความเข้มข้น 12.500 µg/mL

ตารางแสดงระยะเวลาที่แผ่นฟิล์มแตกตัวโดยใช้วิธีบีกเกอร์ (Beaker method)

สูตรตำรับ	ครั้งที่ 1 (s)	ครั้งที่ 2 (s)	ครั้งที่ 3 (s)	Mean	S.D.
F14a	37	32	35	34.67	2.52
F14b	29	31	32	30.67	1.53

ตารางแสดงระยะเวลาที่แผ่นฟิล์มแตกตัวโดยใช้เครื่องทดสอบการแตกตัวของเม็ดยา

(Disintegration tester)

สูตรตำรับ	ครั้งที่ 1 (s)	ครั้งที่ 2 (s)	ครั้งที่ 3 (s)	Mean	S.D.
F14a	25	28	24	25.67	2.08
F14b	21	18	23	20.67	2.52

ภาคผนวก ข

ระยะเวลาที่ใช้ในการวิจัย[illegible]

รายงานสรุปการเงิน

โครงการวิจัยประเภทงบประมาณเงินรายได้คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

ประจำปีงบประมาณ พ.ศ.2564 มหาวิทยาลัยบูรพา

ชื่อโครงการ การพัฒนาตำรับยารูปแบบใหม่จากสารสกัดจากกล้วยา

ชื่อหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน(อ./ดร./ผศ./รศ./ศ) ภาณุ.ผศ.ดร. ธนิกันต์ แสงนัม

รายงานในช่วงตั้งแต่วันที่ (วัน/เดือน/ปี) 1/ตุลาคม/2564 ถึงวันที่ 30/กันยายน/2565

ระยะเวลาดำเนินการ 1 ปี - เดือน ตั้งแต่วันที่ 1/เมษายน/2563

รายรับ

จำนวนเงินที่ได้รับ (100 %) 15,000 บาท เมื่อ 17 มกราคม 2565

รายจ่าย

รายงาน	งบประมาณที่ตั้งไว้	งบประมาณที่ใช้จริง	จำนวนเงินคงเหลือ/เกิน
1.ค่าตอบแทน	0	0	0
2.ค่าจ้าง	0	0	0
3.ค่าวัสดุ	14,000	14,000	0
4.ค่าใช้สอย	1,000	1,000	0
5.ค่าครุภัณฑ์	0	0	0
6.ค่าใช้จ่ายอื่นๆ	0	0	0
รวม	15,000	15,000	0

(.....)

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัย

เอกสารการตรวจสอบการคัดลอกของจุลินิพนธ์

Plagiarism Checking Report

Created on Apr 20, 2022 at 00:55 AM

Submission Information

ID	SUBMISSION DATE	SUBMITTED BY	ORGANIZATION	FILENAME	STATUS	SIMILARITY INDEX
2513740	Apr 20, 2022 at 00:55 AM	60210180@go.buu.ac.th	มหาวิทยาลัยบูรพา	รวมเล่ม แก่หลังนำเสนอ.pdf	Completed	0.00 %

Match Overview

NO.	TITLE	AUTHOR(S)	SOURCE	SIMILARITY INDEX
No data available in table				