



โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

เซลลูโลสฟิล์มพองตัวในกระเพาะอาหารสำหรับ

ชะลอการปลดปล่อยเตตระไฮโดรเคอคูมิน

Cellulose-based expandable gastroretentive film

for prolong release of tetrahydrocurcumin

โดย

1. นสภ. พิศาวส์	เหมสลาหมาต	รหัส	60210209
2. นสภ. นิษฐ์พาว์	สาและ	รหัส	60210246
3. นสภ. ปกรณ์	เหลื่องเกษมนิตย์	รหัส	60210247

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2565

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

ก

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง

เซลลูโลสฟิล์มพองตัวในกระเพาะอาหารสำหรับ
ชะลอการปลดปล่อยเตตระไฮโดรเคอคูมิน
Cellulose-based expandable gastroretentive film
for prolong release of tetrahydrocurcumin

โดย

- | | | | |
|------------------|------------------|------|----------|
| 1. นสภ. พิศาวส์ | เหมสลาหมาด | รหัส | 60210209 |
| 2. นสภ. นิษฐ์ฟ้า | สาและ | รหัส | 60210246 |
| 3. นสภ. ปกรณ์ | เหลื่องเกษมนิตย์ | รหัส | 60210247 |

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2565
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คำนำ

สารต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidant) เป็นสารที่สามารถต้านการอักเสบและลดการสร้าง ความเสียหายต่อร่างกายที่เกิดจากการอนุมูลอิสระได้ ทั้งยังช่วยชะลอและยับยั้งความเสียหายของเซลล์ โดยสารต้านอนุมูลอิสระสามารถพบได้ในสมุนไพรหลากหลายชนิด คณะผู้วิจัยมีความสนใจสาร เตตระไฮโดรเคอร์คูมิน (Tetrahydrocurcumin (THC)) ซึ่งเป็นสารที่พบได้ในขมิ้น (*Curcuma Longa* L.) ที่มีฤทธิ์เด่นในการต้านอนุมูลอิสระ และในปัจจุบันการบริหารยาทางปากเป็นวิธีบริหารยาที่ผู้ป่วยนิยมใช้ มากที่สุดเนื่องจากมีข้อดีคือ มีความสะดวกในการบริหารยาด้วยตนเอง ด้วยสำคัญบางชนิดก็มีคุณสมบัติ ที่ไม่เหมาะสมที่จะออกแบบในรูปแบบของการบริหารยาทางปาก เช่น ค่าการละลายต่ำ รสชาติที่ไม่พึงประสงค์ หรืออาจทำให้เกิดการระคายเคืองในกระเพาะอาหารได้ ซึ่งสาร THC ก็มีคุณสมบัติดังที่กล่าว ดังนั้นผู้วิจัย จึงมีแนวคิดที่จะพัฒนาระบบนำส่งยาไปที่กระเพาะอาหารที่เรียกว่า Gastro-retentive drug delivery systems (GRDDS) ด้วยการปรับปรุงให้ยาอยู่ในกระเพาะอาหารได้นานขึ้น สามารถควบคุมการ ปลดปล่อยของยาในกระเพาะอาหารได้ ส่งผลให้ร่างกายมีการดูดซึมยาที่ดีขึ้น ลดจำนวนครั้งในการบริหาร ยา และส่งเสริมให้เกิดความร่วมมือในการใช้ยาจากผู้ป่วยมากยิ่งขึ้น

งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาชนิดของโพลิเมอร์ที่เหมาะสม อัตราส่วนของโพลิเมอร์ที่ เหมาะสมในการเตรียมเป็น expandable films ที่ปลดปล่อย THC แบบ sustained release และศึกษา คุณสมบัติของ expandable films ที่เหมาะสมในการใช้สำหรับนำส่ง THC แบบชะลอการปลดปล่อย

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ ปีการศึกษา 2565

เรื่อง เซลลูโลสฟิล์มพองตัวในกระเพาะอาหารสำหรับชะลอการปลดปล่อยเตตระไฮโดรเคอคูมิน

ผู้จัดทำโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

- | | | | |
|-----------------|------------------|------|----------|
| 1. นสภ.พิรดาวส์ | เหมสลาหมาด | รหัส | 60210209 |
| 2. นสภ.นิษฐ์ฟ้า | สาและ | รหัส | 60210246 |
| 3. นสภ. ปกรณ์ | เหลื่องเกษมณิตย์ | รหัส | 60210247 |

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

- | | |
|---------------------|----------------------------------|
| 1. ภญ. ดร.เนตรชนก | เจียงสีบชาติวิระ (ที่ปรึกษาหลัก) |
| 2. ภญ. ผศ. ดร.อาภา | เพชรสัมฤทธิ์ (ที่ปรึกษาร่วม) |
| 3. ภก. อ.กัณต์วัฒน์ | ฤทธิ์เต็ม (ที่ปรึกษาร่วม) |
-

บทคัดย่อ

Gastro-retentive drug delivery systems (GRDDS) เป็นระบบนำส่งยาที่มีการควบคุมการปลดปล่อยยาในระบบทางเดินอาหารส่วนบน วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อศึกษาชนิดและสัดส่วนของโพลิเมอร์ที่เหมาะสมในการเตรียมเป็น expandable films และทดสอบคุณสมบัติของ expandable films จากการศึกษพบว่าโพลิเมอร์ที่เหมาะสมในการเตรียมแผ่นฟิล์ม คือ polyvinyl alcohol (PVA) และใช้ PEG400 เป็นสารเพิ่มความยืดหยุ่น ทั้งนี้ใช้ methylene blue (MB) เพื่อศึกษาคุณสมบัติทั่วไปของแผ่นฟิล์ม โดยแผ่นฟิล์มที่ใช้ปริมาณ PVA ที่ 6 และ 8 % และปริมาณ PEG400 ที่ 2.5 และ 5 % ได้นำมาทดสอบคุณสมบัติของแผ่นฟิล์ม ได้แก่ น้ำหนัก, ความหนา, ความทนต่อการพับ, swelling index, tensile strength และ drug content พบว่าเมื่อเพิ่มปริมาณ PVA จะทำให้น้ำหนัก ความหนา และความทนต่อการพับเพิ่มขึ้น แต่ %swelling index และ tensile strength ยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน เนื่องจากข้อมูลที่ได้ไม่เป็นไปในทิศทางเดียวกัน และจากผลการศึกษาด้วยเครื่อง FTIR และ XRD พบว่า MB สามารถเปลี่ยนไปอยู่ในรูป solid solution กระจายตัวได้ดีในโพลิเมอร์ หรือปริมาณของ

MB ในแผ่นฟิล์มมีน้อยเกินไปจนถูกบดบังสัญญาณจากสารอื่น จึงไม่พบพีคของ MB ทั้งใน FT-IR และ XRD โดยสรุป expandable film ที่ดีที่สุดนั้นประกอบด้วย 6% PVA และ 2.5% PEG400 ซึ่ง PEG400 สามารถเพิ่มการละลายของ THC ได้ คุณสมบัติของฟิล์มที่ดีที่พบได้แก่ การเป็นเนื้อเดียวกัน มีความใส พับได้ มีความแข็งแรง คงตัวในสภาวะ 0.1N HCl ที่ pH 1.2 นานกว่า 8 ชั่วโมง มีความหนา 0.34 ± 0.091 mm. มี %swelling index ที่ $140.02 \pm 5.665\%$ และมีปริมาณ drug content ของ MB เท่ากับ $84.58 \pm 2.656\%$

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก.....

Senior Project Academic Year 2022

: Cellulose-based expandable gastroretentive film for prolong release of tetrahydrocurcumin.

By

- | | | | |
|------------------|---------------|----|----------|
| 1. Miss. Firadao | Hemsalamard | ID | 60210209 |
| 2. Miss. Nisarfa | Salaeh | ID | 60210246 |
| 3. Mr. Pakorn | Luangkasemnit | ID | 60210247 |

Advisor:

- | | |
|---------------------------|--------------------|
| 1. Dr. Nadechanok | Jiangseubchatveera |
| 2. Assist. Prof. Dr. Arpa | Petchsomrit |
| 3. Mr. Kantawat | Rittern |
-

ABSTRACT

Gastro-retentive drug delivery systems (GRDDS), a controlled release drug delivery system releases drug in the upper gastrointestinal tract. The purposes of this study were to determine the type and proportion of suitable polymers for expandable film preparation and to test the properties of expandable films. Polyvinyl alcohol (PVA) is a suitable polymer, used PEG400 as a plasticizer, and added methylene blue (MB) to study the film's properties. The films were made using 6 and 8% PVA and 2.5% and 5% PEG400. Weight, thickness, folding endurance, swelling index, tensile strength, and drug content of the film were all examined. As PVA was increased, the film weight, thickness, and folding endurance rose. Due to ambiguous data, the swelling index and tensile strength could not

be accurately summarized. According to FTIR and XRD measurements, MB can be converted into a solid solution that disperses well in polymers. Because a lower MB content is obscured by other substance signals, no MB peaks were discovered. The best expandable film contained 6% PVA and 2.5% PEG400. PEG400 also increases THC solubility. The good film has the following properties: uniformity, clarity, foldability, strength, stability in 0.1 N HCl pH 1.2 for more than 8 hours, 0.34 ± 0.091 mm thickness, $140.02 \pm 5.665\%$ swelling index, and $84.58 \pm 2.656\%$ drug content of MB.

Major Advisor.....*Nadechank Jangseubhatveera*

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยเกี่ยวกับเซลล์โลสฟิล์มพองตัวในกระเพาะอาหารสำหรับชะลอการปลดปล่อยเตตระไฮโดรเคอคูมินของทางคณะเภสัชศาสตร์ได้รับทุนการสนับสนุนงานวิจัยสามารถดำเนินการจนสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี เนื่องจากได้รับความอนุเคราะห์และการสนับสนุนจาก ภาว. ดร.เนตรชนก เจียงสืบชาติวิระ อาจารย์ที่ปรึกษาพร้อม ภาว. ผศ. ดร.อาภา เพชรสัมฤทธิ์ และ ภาว. อ.กันตวัฒน์ ฤทธิ์เต็ม ที่ให้ความกรุณาเป็นที่ปรึกษาพร้อม ให้คำปรึกษา ความรู้และแนะแนวทาง รวมไปถึงการช่วยปรับปรุงแก้ไขข้อบกพร่องต่าง ๆ ทำให้การศึกษานี้สามารถดำเนินการไปได้อย่างราบรื่นจนเสร็จสมบูรณ์ คณะผู้วิจัยจึงขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ ที่นี้

ขอขอบคุณ นางสาว จิตรา ชามาตา ที่คอยช่วยสนับสนุนและช่วยเหลือในด้านต่าง ๆ ทั้งการหาข้อมูล และแนวทางในการทำงานทำให้การศึกษานี้เสร็จสมบูรณ์ได้ด้วยดี

ขอขอบคุณเพื่อนร่วมงานทุกคนที่ให้ความร่วมมือและช่วยเหลือในการทำวิจัยในครั้งนี้จนสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้คณะผู้วิจัยหวังว่างานวิจัยฉบับนี้คงเป็นประโยชน์ต่อผู้มีหน้าที่ที่เกี่ยวข้อง และมีประโยชน์ต่อผู้ที่สนใจศึกษาต่อไป

คณะผู้วิจัย

18 มีนาคม 2566

สารบัญ

หน้า

คำนำ.....	ข
บทคัดย่อ	ค
ABSTRACT	จ
กิตติกรรมประกาศ	ช
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหา	1
วัตถุประสงค์.....	3
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	3
กรอบแนวคิด.....	4
นิยามศัพท์.....	5
บทที่ 2	6
วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	6
บทที่ 3	15
วิธีการดำเนินงานวิจัย	15
1. เตรียมแผ่นฟิล์มโดยมี HPMC E15 เป็นโพลิเมอร์หลัก, sodium alginate, PVA และ PEG400... 15	
2. ขั้นตอนการทดสอบน้ำหนัก..... 15	
3. ขั้นตอนการทดสอบความหนา..... 15	

4. ขั้นตอนการทดสอบการพับ.....	15
5. ขั้นตอนการทดสอบความทนต่อแรงดึงด้วยเครื่องมือ texture analyzer.....	16
6. ขั้นตอนการทดสอบการพองตัว (Film swelling).....	16
7. ขั้นตอนการทำ standard curve ของ Methylene blue	16
8. ขั้นตอนการทดสอบ drug content	17
9. ขั้นตอนการทดสอบด้วยเครื่องมือ X-ray diffractometer (XRD)	17
10. ขั้นตอนการทดสอบด้วยเครื่องมือ Fourier Transform Infrared Spectrometer (FT-IR)	17
บทที่ 4	18
ผลการวิจัยและอภิปราย	18
1. การเตรียมแผ่นฟิล์ม.....	18
2. การทดสอบด้านคุณสมบัติทางกายภาพ	30
3. การทดสอบ drug content.....	32
4. การทดสอบด้วยเครื่อง FT-IR.....	34
5. การทดสอบด้วยเครื่อง XRD	36
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ	39
เอกสารอ้างอิง	40

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปที่ 1 ตัวอย่างระบบนำส่งแบบขยายตัว	7
รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของ Tetrahydrocurcumin (THC)	10
รูปที่ 3 แสดงค่าการละลายของ THC ในสารละลายต่าง ๆ	10
รูปที่ 4 โครงสร้างทางเคมีของ polyethylene glycol	11
รูปที่ 5 โครงสร้างทางเคมีของ hydroxypropyl methylcellulose	12
รูปที่ 6 โครงสร้างทางเคมีของ sodium alginate	13
รูปที่ 7 โครงสร้างทางเคมีของ polyvinyl alcohol	13
รูปที่ 8 แสดงลักษณะแผ่นฟิล์ม sample A1, A2, B1 และ B2 ตามลำดับ	30
รูปที่ 9 ภาพขณะแช่แผ่นฟิล์ม sample A1, A2, B1 และ B2 ใน 0.1N HCl pH 1.2	32
รูปที่ 10 ภาพการพองตัวของแผ่นฟิล์มสูตร B1 หลังแช่ใน 0.1N HCl pH 1.2 8 ชั่วโมง	32
รูปที่ 11 แสดงภาพ Standard cure ของ methylene blue	33
รูปที่ 12 แสดงผลการพิสูจน์โครงสร้างด้วยเครื่อง FT-IR spectroscopy ของ PVA, PEG (PEG400), Film (PVA+PEG), MB และ FilmMB (PVA+PEG+MB)	35
รูปที่ 13 แสดงผลการพิสูจน์โครงสร้างด้วยเครื่อง XRD ของฟิล์มเดี่ยว (PVAfilm, Red line), ฟิล์มที่ใส่ MB (PVAfilm+MB, Blue line), MB เดี่ยว (MB, Pink line) และพื้นหลัง (Green line)	37

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 ตัวอย่างการศึกษาระบบนำส่งตัวยาแบบขยายตัว	8
ตารางที่ 2 ตัวอย่างการศึกษาระบบนำส่งตัวยาแบบขยายตัว	9
ตารางที่ 3 แสดงลักษณะแผ่นฟิล์มที่ใช้ HPMC E15 และ PEG400	19
ตารางที่ 4 แสดงลักษณะแผ่นฟิล์มที่ใช้ HPMC E15, starch1500 และ PEG400	22
ตารางที่ 5 แสดงลักษณะแผ่นฟิล์มที่ใช้ HPMC E15, บุก, sodium alginate และ PEG400	23
ตารางที่ 6 แสดงลักษณะแผ่นฟิล์มที่ใช้ HPMC E15, แป้งมัน และ PEG400	25
ตารางที่ 7 แสดงลักษณะแผ่นฟิล์มที่ใช้ PVA, แป้งมัน และ PEG400.....	27
ตารางที่ 8 แสดงลักษณะแผ่นฟิล์มที่ใช้ PVA, แป้งมัน, แป้งข้าวโพด, แป้งข้าวเหนียว และ PEG400	28
ตารางที่ 9 แสดงลักษณะและคุณสมบัติของแผ่นฟิล์มที่ใช้ PVA และ PEG400	30
ตารางที่ 10 แสดงผลการทดสอบ drug content of MB	33
ตารางที่ 11 แสดงการบันทึกผลของการทดสอบ swelling.....	45

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหา

อายุที่มากขึ้นหรือการแก่ชราถือเป็นปรากฏการณ์ทางชีววิทยาที่ส่งผลให้การทำงานของร่างกายลดลงและอัตราการตายเพิ่มขึ้น มีงานวิจัยมากมายที่ศึกษาเกี่ยวกับสารต้านอนุมูลอิสระในอาหารและความแก่ชรา โดยการศึกษาส่วนใหญ่ชี้ให้เห็นว่าสารต้านอนุมูลอิสระในอาหารอาจส่งผลต่ออายุขัยได้⁽¹⁾ โดยมีความสำคัญในการช่วยยับยั้งและชะลออนุมูลอิสระที่เป็นสาเหตุเกี่ยวกับการเสื่อมของร่างกาย ดังนั้นสารต้านอนุมูลอิสระจึงมีความน่าสนใจอย่างมาก อีกทั้งวิถีชีวิตของมนุษย์ในปัจจุบันหันมาสนใจดูแลตัวเองและสุขภาพมากขึ้น เพื่อชะลอความเสื่อมของร่างกายหรือความแก่ชราให้มีอายุขัยที่ยาวนานขึ้น

อนุมูลอิสระ (Free Radicals) เป็นสารที่ได้มาจากระบวนการเผาผลาญตามปกติในร่างกายของมนุษย์หรือจากแหล่งภายนอก เช่น การได้รับรังสีเอกซ์ การสูบบุหรี่ มลพิษทางอากาศ และสารเคมีทางอุตสาหกรรม โดยมีการศึกษาที่พบว่าอนุมูลอิสระอาจเป็นสาเหตุของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด⁽²⁾ ดังนั้นร่างกายจึงควรได้รับสารต้านอนุมูลอิสระที่มากพอ เพื่อช่วยชะลอหรือยับยั้งอนุมูลอิสระ

สารต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidant) เป็นสารที่สามารถต้านและลดการสร้างความเสียหายต่อร่างกายที่เกิดจากอนุมูลอิสระได้ สารต้านอนุมูลอิสระจะช่วยชะลอและยับยั้งความเสียหายของเซลล์ในร่างกายจากการทำลายของอนุมูลอิสระ โดยในร่างกายเราสามารถสร้างขึ้นได้ตามกระบวนการเผาผลาญของร่างกายและการได้รับจากอาหารในชีวิตประจำวัน⁽²⁾ สารต้านอนุมูลอิสระนั้นสามารถพบได้ทั้งในผักและผลไม้ หรือในสมุนไพรบางชนิดเช่น ขมิ้น (*Curcuma Longa* L.) มีสาร tetrahydrocurcumin (THC) เป็นสารที่ได้จากการ metabolism ของสาร curcumin ซึ่งมีฤทธิ์เด่นในการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่แรงกว่า curcumin⁽³⁾ ยังมีฤทธิ์ยับยั้งการอักเสบ ยับยั้งการเกิดมะเร็งในหนูได้⁽³⁾ และป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหารได้ดี⁽⁴⁾ สาร THC ถูกใช้อย่างแพร่หลายในการใช้เป็นส่วนประกอบของยาและเครื่องสำอาง THC มีลักษณะเป็นผงสีขาวไปจนถึงสีขาวนวล มีน้ำหนักโมเลกุล 372.41 Da และมีจุดหลอมเหลวอยู่ที่ 85–100°C อีกทั้ง THC ยังเป็นสารที่ละลายน้ำได้น้อยและค่าชีวประสิทธิผลต่ำ⁽³⁾

แต่การซึมผ่านเซลล์สูงจัดอยู่ใน biopharmaceutics classification system (BCS) กลุ่มที่ 2⁽⁵⁾ ซึ่งเป็นข้อจำกัดที่สำคัญเมื่อบริหารยาผ่านทางปาก

การบริหารยาทางปากเป็นวิธีการให้ยาที่นิยมใช้กันทั่วไป สามารถนำส่งยาไปรักษาโรคต่าง ๆ ได้ทั่วร่างกาย และเป็นวิธีบริหารยาที่ผู้ป่วยนิยมใช้มากที่สุดเนื่องจากมีข้อดีคือ ทำความเข้าใจในการใช้ยาได้ง่าย และมีความสะดวกในการบริหารยาดด้วยตนเอง แต่ในยาบางชนิดก็มีรสชาติที่ไม่พึงประสงค์ทำให้ผู้ใช้ไม่พึงพอใจในการใช้ยา อีกทั้งยาบางชนิดอาจทำให้เกิดการระคายเคืองในกระเพาะอาหารได้⁽⁶⁾ เพื่อเอาชนะข้อจำกัดของยาหรือสารที่มีการบริหารทางปากโดยเฉพาะยาที่ละลายน้ำได้น้อย จึงเกิดการศึกษาและพัฒนาาระบบนำส่งยาไปที่กระเพาะอาหารที่เรียกว่า Gastro-retentive drug delivery systems (GRDDS) ด้วยการปรับปรุงให้ยาอยู่ในกระเพาะอาหารได้นานขึ้น สามารถควบคุมการปลดปล่อยของยาในกระเพาะอาหารได้ ส่งผลให้ร่างกายมีการดูดซึมยาที่ดีขึ้น ทำให้ลดจำนวนครั้งในการบริหารยาลง และส่งเสริมให้เกิดความร่วมมือในการใช้ยาจากผู้ป่วยมากยิ่งขึ้น จึงถือได้ว่า GRDDS เป็นหนึ่งในเทคโนโลยีที่น่าสนใจสำหรับยาที่ต้องการบริหารทางปาก โดยเฉพาะกับตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อย ส่งผลให้ยามีค่าชีวประสิทธิผลต่ำ⁽⁷⁾

แม้ว่าข้อดีจากการพัฒนาระบบนำส่งยาที่ควบคุมการปลดปล่อยของยาจะมีมากกว่ายาในรูปแบบยาเม็ดเคลือบหรือยาเม็ดเปลือยที่บริหารผ่านทางปาก แต่ในด้านการพัฒนาระบบนำส่งยาที่ควบคุมการปลดปล่อยของยาเป็นเรื่องที่มีความท้าทายเนื่องจากกระเพาะอาหารของมนุษย์นั้นมีความแตกต่างกันไปตามแต่ละบุคคล อีกทั้งยังมีขั้นตอนที่ซับซ้อนในการพัฒนา^(6, 7) ดังนั้นในการศึกษานี้จึงสนใจเพิ่มการละลายของ THC และนำมาพัฒนาระบบนำส่งยาที่จะสามารถควบคุมการปลดปล่อยของสาร THC ได้เพื่อเพิ่มค่าชีวประสิทธิผล

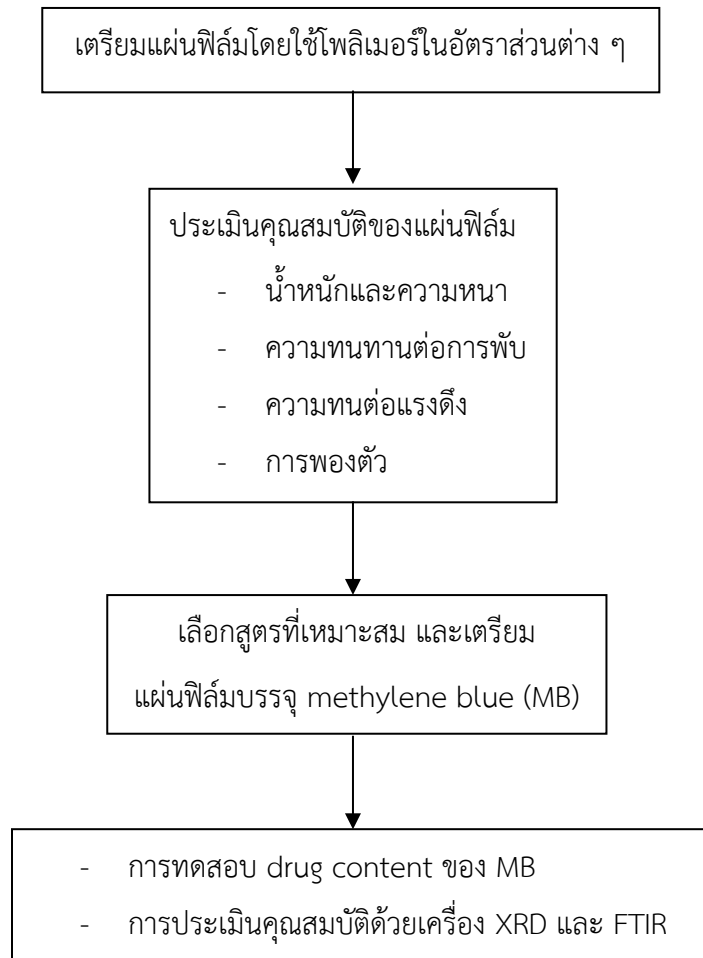
วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาชนิดของโพลิเมอร์ที่เหมาะสมในการเตรียมเป็น expandable films
2. เพื่อศึกษาอัตราส่วนของโพลิเมอร์ที่เหมาะสมในการเตรียมเป็น expandable films ที่ปลดปล่อยตัวยาแบบ sustained release
3. เพื่อศึกษาคุณสมบัติของ expandable films ที่เหมาะสมในการใช้สำหรับนำส่งยาแบบชะลอการปลดปล่อย

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบถึงชนิดของโพลิเมอร์ที่เหมาะสมสำหรับการนำมาใช้ในการนำส่งยาไปที่กระเพาะอาหาร
2. ได้อัตราส่วนที่เหมาะสม สำหรับการออกแบบโพลิเมอร์ให้สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาแบบ sustained release ได้
3. สามารถนำข้อมูลจากคุณสมบัติของ expandable films ไปประยุกต์ใช้ในการออกแบบระบบนำส่งยาไปที่กระเพาะอาหารได้

กรอบแนวคิด



นิยามศัพท์

THC	Tetrahydrocurcumin
GRDDS	Gastro-retentive drug delivery systems
SMEDDSs	Self-Microemulsifying Drug Delivery Systems
HPMC	Hydroxypropyl methyl cellulose
PEG	Polyethylene glycol
PVA	Polyvinyl alcohol
PVP	Polyvinylpyrrolidone
EC	Ethyl cellulose
PG	Propylene glycol
SEM	Scanning Electron Microscopy
XRD	X-Ray diffraction
FTIR	Fourier Transform Infrared
MB	Methylene blue

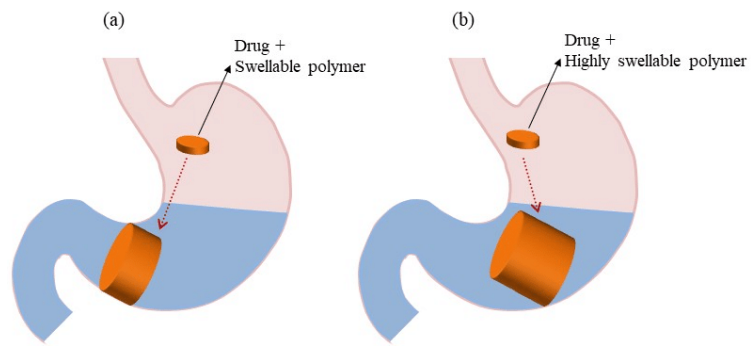
บทที่ 2

วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

Gastro-retentive drug delivery systems (GRDDS) เป็นระบบนำส่งยาที่มีการควบคุมการปลดปล่อยยา โดยให้ปลดปล่อยยาที่ทางเดินอาหารส่วนบน ระบบนำส่งนี้ช่วยเพิ่มระยะเวลาที่ยาจะอยู่ในกระเพาะอาหาร (Gastric residence time) ได้นานขึ้น เพิ่มระยะเวลาในการปลดปล่อยตัวยา ทำให้สามารถเพิ่มการดูดซึมยาที่กระเพาะอาหารได้ ดังนั้นระบบนำส่งยาไปที่กระเพาะอาหารจึงมีความสำคัญกับยาค่าการละลายในน้ำที่ต่ำในปัจจุบัน⁽⁷⁾

รูปแบบระบบนำส่งยาไปที่กระเพาะชนิดเพิ่มระยะเวลาในกระเพาะอาหาร (GRDDS) แบ่งออกเป็นระบบหลัก ๆ ได้ 5 ระบบ คือ ระบบความหนาแน่นสูงหรือระบบไม่ลอยตัว (High density systems/non-floating systems) ระบบความหนาแน่นต่ำหรือระบบลอยตัว (Low density systems/Floating systems) ระบบยึดติดกับเยื่อ (Mucoadhesive Systems) ระบบเรซินแลกเปลี่ยนประจุ (Ion-exchange resin systems) และระบบขยายตัว (Expandable Systems/Swelling Systems) โดยระบบขยายตัวเป็นรูปแบบระบบนำส่งยาที่ศึกษาในงานวิจัยฉบับนี้

ระบบขยายตัว (Expandable Systems/Swelling Systems) เป็นระบบนำส่งยาที่สามารถเกิดการขยายตัวให้มีขนาดใหญ่กว่าช่องกล้ำเนื้อหูดที่รอยต่อกระเพาะอาหารที่เชื่อมต่อลำไส้เล็ก จึงทำให้ตัวยาสามารถคงอยู่ในกระเพาะอาหารได้นานขึ้น (รูปที่ 1) เมื่อมีการปลดปล่อยตัวยาเสร็จสิ้นจะต้องมีขนาดเล็กลง เพื่อให้สามารถถูกขับออกจากกระเพาะอาหารได้โดยไม่เกิดการปิดกั้นหรืออุดตันกระเพาะอาหาร^(7, 8) มีตัวอย่างการศึกษาแสดงในตารางที่ 1-2 เพื่อศึกษาในส่วนของโพลิเมอร์และสารเพิ่มความยืดหยุ่นที่ใช้ในระบบนำส่งยานี้



รูปที่ 1 ตัวอย่างระบบนำส่งแบบขยายตัว⁽⁸⁾

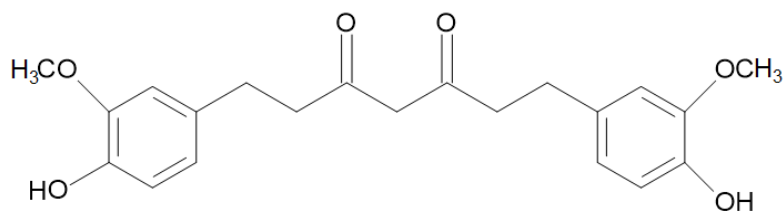
ตารางที่ 1 ตัวอย่างการศึกษาระบบนำส่งยาแบบขยายตัว

หัวข้อ	ยาที่ใช้	โพลิเมอร์	สารเพิ่มความยืดหยุ่น
Expandable fibrous dosage forms for prolonged drug delivery ⁽⁹⁾	Acetaminophen	HPMC	N/A
Development of Gabapentin Expandable Gastro-retentive Controlled Drug Delivery System ⁽¹⁰⁾	Gabapentin	- Eudragit L100, S100 - Gelatin	Poloxamer P407
Foldable/Expandable Gastro-retentive Films Based on Starch and Chitosan as a Carrier for Prolonged Release of Resveratrol ⁽¹¹⁾	Resveratrol	- Starch (rice, tapioca, corn starch) - Chitosan - PVP-K30	Glycerol
Unfolding type gastro-retentive film of Cinnarizine based on ethyl cellulose and hydroxypropyl methyl cellulose ⁽¹²⁾	Cinnarizine	- HPMC K15 - EC	PEG400

ตารางที่ 2 ตัวอย่างการศึกษาระบบนำส่งยาแบบขยายตัว

หัวข้อ	ยาที่ใช้	โพลิเมอร์	สารเพิ่มความยืดหยุ่น
Development of a furosemide containing expandable system for gastric retention ⁽¹³⁾	Furosemide	HPMC K100M	PEG400
Novel expandable gastro retentive system by unfolding mechanism of levetiracetam using simple lattice design Formulation optimization and in vitro evaluation ⁽¹⁴⁾	Levetiracetam	- HPMC - Carbopol 934P - Xanthan gum	PG
Gemcitabine-releasing polymeric films for covered self-expandable metallic stent in treatment of gastrointestinal cancer ⁽¹⁵⁾	Gemcitabine	Poloxamer 407	N/A

จากการทบทวนวรรณกรรมการศึกษา tetrahydrocurcumin (THC) มีโครงสร้างทางเคมีดังแสดงใน รูปที่ 2 และเมื่อนำสาร THC มาเตรียมเป็นยาในรูปแบบลอยตัวของ Self-Microemulsifying Drug Delivery Systems (SMEDDSs) ซึ่งสามารถเพิ่มความสามารถในการละลายของ THC และควบคุมการปลดปล่อยด้วยระบบลอยตัว ซึ่งจากการศึกษาค่าการละลายของ THC ในสารละลายต่าง ๆ (รูปที่ 3) พบว่า THC มีค่าการละลายสูงสุดใน PEG400 คือ 207.93 ± 3.32 mg/mL⁽⁴⁾



รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของ Tetrahydrocurcumin (THC)

Vehicles	Compositions	Solubility of THC (mg/ml), mean±SD (n=3)
Oils		
Ethyl oleate	Oleic acid ethyl ester	5.66±0.197
Oleic acid	Long-chain fatty acid	3.63±0.05
Soyabean oil	Long-chain fatty acid	4.55±0.06
Corn oil	Long-chain fatty acid	4.19±0.33
Peceol	Glyceryl monooleate	10.98±0.20
Labrafac CC	Caprylic/capric triglycerides	11.54±0.39
Labrafac PG	Propylene glycol caprylate/caprate	13.85±0.20
Capryol 90	Propylene glycol monocaprylate	40.78±0.91
Co-surfactants		
Labrafil M 2125 CS	Linoleoyl macrogol-6-glycerides	16.63±0.38
Lauroglycol FCC	Propylene glycol laurate	17.04±0.56
Lauroglycol 90	Propylene glycol monolaurate	20.86±0.45
Plurol oleique	Polyglyceryl-6 dioleate	25.05±1.64
Surfactants		
Labrasol	Caprylocaproyl macrogol-8 glycerides	177.08±1.94
Cremophor EL	Polyoxyethylene castor oil derivatives	159.61±2.19
Cremophor RH40	Polyoxyethylene castor oil derivatives	189.95±4.42
Co-solvents		
Propylene glycol		18.48±0.29
PEG 400	Polyethylene glycol 400	207.93±3.32

THC tetrahydrocurcumin

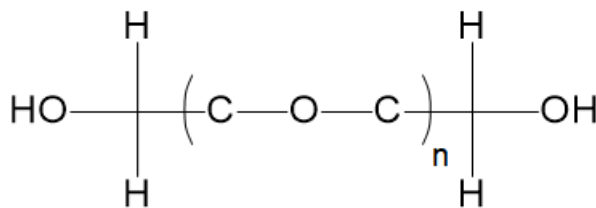
รูปที่ 3 แสดงค่าการละลายของ THC ในสารละลายต่าง ๆ⁽⁴⁾

การศึกษาเพื่อพัฒนาระบบนำส่งยาในรูปแบบแผ่นฟิล์มที่ขยายตัวในกระเพาะอาหารของยา Cinnarizine โดยใช้ Hydroxypropyl methylcellulose K15 (HPMC K15), Ethyl cellulose (EC) เป็นโพลิเมอร์ และใช้ Polyethylene glycol 400 (PEG400) เป็นสารเพิ่มความยืดหยุ่น ได้ผลการศึกษา คือเมื่อเพิ่ม PEG400 ทำให้แผ่นฟิล์มมีความยืดหยุ่นมากขึ้น ทนต่อแรงดึงได้มากขึ้น⁽¹²⁾

การศึกษาการพัฒนาระบบนำส่งยาในรูปแบบแผ่นฟิล์ม 2 ชั้นที่ขยายตัวในกระเพาะอาหารของยา rabeprazole sodium และยา famotidine โดยได้มีการใช้ Polyvinyl alcohol (PVA), hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) และ chitosan เป็นโพลิเมอร์ พบว่าเมื่อเพิ่มสัดส่วนของ HPMC E15 จะทำให้ค่าการพองตัว (swelling index) ของแผ่นฟิล์มเพิ่มขึ้น⁽¹⁶⁾

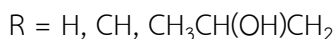
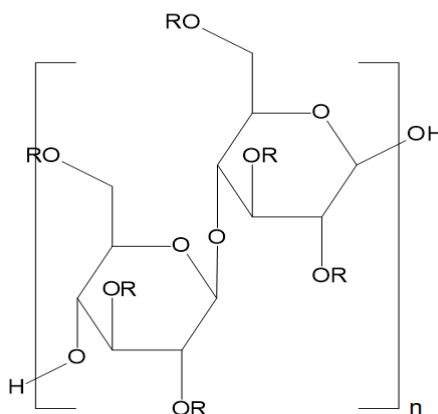
จากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับระบบนำส่งยาในรูปของโพลิเมอร์ที่เตรียมเป็นแผ่นฟิล์ม ขยายตัว พบว่าสารเพิ่มความยืดหยุ่นและโพลิเมอร์ที่นิยมใช้ในระบบนำส่งยาไปที่กระเพาะอาหารแบบ ขยายตัว และมีความสนใจที่จะใช้ในการศึกษานี้ ได้แก่

1. Polyethylene glycol (PEG) โดย polyethylene glycol ที่มีมวลโมเลกุลระหว่าง 200–600 เป็นของเหลว ลักษณะใส ไม่มีสีหรือสีเหลืองเล็กน้อย มีกลิ่น รสขม มีโครงสร้างทางเคมี ดังแสดงในรูปที่ 4 PEG ของเหลวจะละลายได้ใน acetone, alcohol, benzene, glycerin และ glycol มีหน้าที่ในตำรับ ได้แก่ ointment base, plasticizer, solvent และ suppository base⁽¹⁷⁾ ในการศึกษาครั้งนี้ใช้ PEG400 เป็นสารเพิ่มความยืดหยุ่นและช่วยเพิ่มความสามารถในการละลายของ THC ในตำรับ



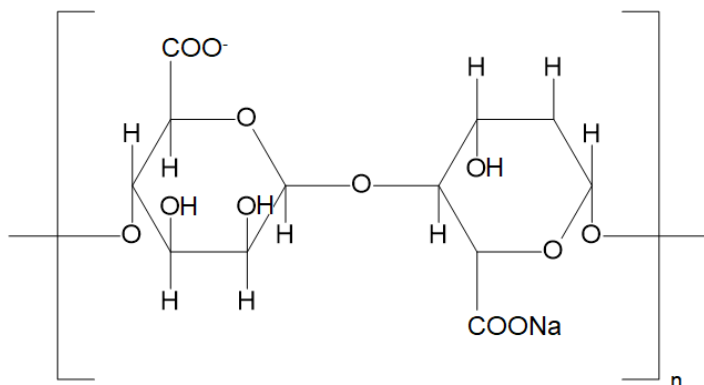
รูปที่ 4 โครงสร้างทางเคมีของ polyethylene glycol

2. Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) เป็นสารโพลิเมอร์ ที่นิยมนำมาใช้เป็นส่วนประกอบในการทำแผ่นฟิล์มของระบบนำส่งยาไปที่กระเพาะอาหาร มีลักษณะเป็นผงสีขาว – ครีม ไม่มีกลิ่นหรือรสชาติ มีโครงสร้างทางเคมีดังแสดงในรูปที่ 5 ส่วนของการละลายสามารถละลายได้ในน้ำที่อุณหภูมิห้อง และพองตัวได้ดีในน้ำร้อน ไม่ละลายใน ethanol 95% กับ ether⁽¹⁸⁾ ซึ่งชนิดของ HPMC ที่นำมาใช้ในการศึกษานี้คือ HPMC E15 โดยเป็นโพลิเมอร์หลักที่ใช้ทำแผ่นฟิล์มในการศึกษานี้ เนื่องจากวิธีการเตรียมสารไม่ซับซ้อน ราคาถูก



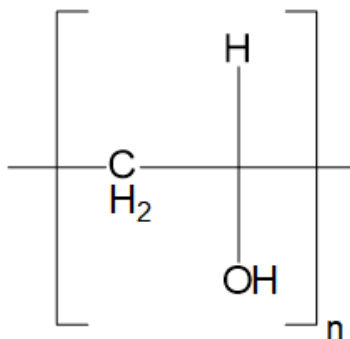
รูปที่ 5 โครงสร้างทางเคมีของ hydroxypropyl methylcellulose

3. Sodium alginate เป็นโพลิเมอร์ที่ทนความร้อน ไม่มีกลิ่น รสจืด โดยจะลักษณะสีขาว-สีน้ำตาลอมเหลือง มีโครงสร้างทางเคมีดังแสดงในรูปที่ 6 ละลายได้เล็กน้อยในน้ำ แต่ไม่ละลายใน ethanol (95%), ether, chloroform, ethanol/water mixtures ที่มี ethanol มากกว่า 30%, organic solvents และสารละลายกรดที่มี pH < 3 นิยมนำมาใช้เป็น stabilizing agent, suspending agent, tablet and capsule disintegrant, tablet binder และ viscosity increasing agent⁽¹⁹⁾ ซึ่งใช้เพื่อชะลอการสลายของแผ่นฟิล์มในการศึกษานี้



รูปที่ 6 โครงสร้างทางเคมีของ sodium alginate

4. Polyvinyl alcohol (PVA) เป็นโพลิเมอร์ที่ไม่มีกลิ่น ลักษณะเป็นผงแกรนูลสีขาว – ครีม มีโครงสร้างทางเคมีดังแสดงในรูปที่ 7 ละลายได้ในน้ำ, ละลายได้เล็กน้อยใน ethanol (95%), ไม่ละลายใน organic solvent นิยมใช้เป็น lubricating agent, stabilizing agent และ viscosity-increasing agent⁽²⁰⁾ ซึ่งใช้เพื่อเพิ่มความคงตัวในตำรับในการศึกษา



รูปที่ 7 โครงสร้างทางเคมีของ polyvinyl alcohol

ดังนั้นการศึกษาระบบนำส่งยาแบบขยายตัวทำให้ตัวยาสถานะอยู่ในกระเพาะอาหารได้นานขึ้น ซึ่งสามารถเพิ่มการออกฤทธิ์ของยาที่กระเพาะอาหาร หรือค่อย ๆ ปลดปล่อยตัวยาส่งออกมาที่กระเพาะอาหาร และสาร THC มีฤทธิ์เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ ที่สามารถยับยั้งการอักเสบ และยังสมารถยับยั้งการเกิดเซลล์มะเร็งได้ จึงเป็นเหตุผลที่ทำให้เกิดความสนใจในการศึกษาเกี่ยวกับ THC ที่มีการบริหารผ่านทางปากด้วยระบบการนำส่งยาแบบขยายตัวในกระเพาะอาหาร โดยใช้ PEG400 เป็นสารเพิ่มความ

ยี่ดหยุ่น และ HPMC E15 เป็นโพลิเมอร์หลัก นอกจากนี้ยังใช้ sodium alginate รวมถึง PVA ในอัตราส่วนต่าง ๆ เป็นโพลิเมอร์

บทที่ 3

วิธีการดำเนินงานวิจัย

1. เตรียมแผ่นฟิล์มโดยมี HPMC E15 เป็นโพลิเมอร์หลัก, sodium alginate, PVA และ PEG400

- 1.1 ชั่ง HPMC E15, sodium alginate และ PVA ละลายด้วยกันในน้ำร้อน (70-110°C)
- 1.2 เติม PEG400 ลงปิกเกอร์ เติมสารสำคัญ THC โดยให้มีปริมาณ 10 mg^(4, 5) ต่อ 1 จานเพาะเชื้อจากนั้นเติมน้ำลงไปจนครบ 50 mL คนให้เข้ากันอีกครั้ง และเทสารลงในจานเพาะเชื้อ (Petri dish plastic) ให้ได้น้ำหนัก 20.00 g
- 1.3 นำจานเพาะเชื้อไปอบใน hot air oven ที่อุณหภูมิ 40-60°C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง
- 1.4 บันทึกลักษณะของแผ่นฟิล์ม เช่น แผ่นฟิล์มแยกชั้น (/)/ไม่แยกชั้น (x), พับได้ (/)/พับไม่ได้ (x), ความมันโดย + มากคือมีความมันมาก + น้อยคือมีความมันน้อย และ - คือไม่มีน้ำมัน

2. ขั้นตอนการทดสอบน้ำหนัก^(11, 21)

- 2.1 เตรียมแผ่นฟิล์มขนาด 4x2 cm² สูตรละ 6 ชิ้น
- 2.2 ชั่งน้ำหนักแผ่นฟิล์ม นำผลที่ได้มาคำนวณค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation; SD)

3. ขั้นตอนการทดสอบความหนา^(21, 22)

- 3.1 เตรียมแผ่นฟิล์มขนาด 4x2 cm² สูตรละ 6 ชิ้น
- 3.2 นำไปวัดความหนาด้วยเครื่อง digital vernier caliper (Total Tools, China) และนำผลที่ได้มาคำนวณค่าเฉลี่ยและค่า SD

4. ขั้นตอนการทดสอบการพับ^(12, 22, 23)

- 4.1 เตรียมแผ่นฟิล์ม 4x2 cm² สูตรละ 6 ชิ้น
- 4.2 พับแผ่นฟิล์มซ้ำที่เดิมไปเรื่อย ๆ จนแตก
- 4.3 วัดผลโดยนับจำนวนครั้งที่พับได้ก่อนแผ่นฟิล์มจะแตก

5. ขั้นตอนการทดสอบความทนต่อแรงดึงด้วยเครื่องมือ texture analyzer^{(12, 21,}

22)

5.1 ตัดแผ่นฟิล์มขนาด 6x1 cm² สูตรละ 6 ชิ้น

5.2 นำแผ่นฟิล์มที่ตัดแล้วหนีบเข้ากับตัวหนีบของเครื่องมือ texture analyzer (TA.XT plus Texture Analyser, Stable Micro Systems, Surrey, UK)

5.3 ทำการดึงแผ่นฟิล์ม นำผลที่ได้มาคำนวณค่าเฉลี่ยของ tensile strength และค่า SD

6. ขั้นตอนการทดสอบการพองตัว (Film swelling)^(11, 13, 21)

6.1 ตัดแผ่นฟิล์มขนาด 4x2 cm² สูตรละ 3 ชิ้น

6.2 นำแผ่นฟิล์มที่ได้ไปชั่งน้ำหนักและบันทึกผล

6.3 นำไปแช่ในสารละลาย 0.1N HCl pH 1.2 (200 ml)

6.4 นำแผ่นฟิล์มออกมาทำการชั่งในช่วงเวลา 5, 10, 20, 30, 60, 120, 240 และ 480 นาที

6.5 หลังจากผ่านไป 8 ชั่วโมง นำแผ่นฟิล์มที่ผ่านการแช่แล้วไปชั่งน้ำหนักอีกครั้งและบันทึกผล

7. ขั้นตอนการทำ standard curve ของ Methylene blue

7.1 ชั่งสาร Methylene blue ละลายในน้ำ เตรียมจนได้ความเข้มข้น 100 mg/L

7.2 เจือจางสารละลาย Methylene blue ให้ได้ความเข้มข้นที่แตกต่างกัน ใส่ลงใน microplate

7.3 นำ microplate ไปทดสอบหาค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่อง microplate reader (BMG Labtech, Germany) ที่ความยาวคลื่น 665 nm⁽²⁴⁾

7.4 นำค่าการดูดกลืนแสงที่ได้ไปสร้างกราฟสมการเส้นตรง โดยค่าที่ใช้ต้องอยู่ในช่วง 0.2–0.8

8. ขั้นตอนการทดสอบ drug content^(11, 14, 25)

- 8.1 นำแผ่นฟิล์มที่มีสาร methylene blue ละลายในน้ำ 30 mL
- 8.2 นำสารละลายไป sonicate เป็นเวลา 60 นาที และกรองด้วย filter ขนาด 0.45 μm
- 8.3 นำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่อง microplate reader (BMG Labtech, Germany) ที่ความยาวคลื่น 665 nm⁽²⁴⁾
- 8.4 นำค่าการดูดกลืนแสงที่ได้มาคำนวณหาปริมาณยา

9. ขั้นตอนการทดสอบด้วยเครื่องมือ X-ray diffractometer (XRD)^(11, 14)

- 11.1 เตรียมแผ่นฟิล์มขนาด 4x2 cm² นำมาใส่ในแท่งวัด
- 11.2 นำสาร methylene blue ใส่เครื่อง XRD (Malvern PANalytical Aeris XRD, UK)
- 11.3 ตั้งค่ามุมที่ต้องการวัดสาร Methylene blue (5-60°C) แล้วกด start
- 11.4 นำผลที่ได้มาวิเคราะห์รูปร่างผลึกของสาร methylene blue โดยดูจาก peak ที่ได้ในแต่ละช่วง

10. ขั้นตอนการทดสอบด้วยเครื่องมือ Fourier Transform Infrared

Spectrometer (FT-IR)⁽²⁶⁾

- 12.1 บด methylene blue พอประมาณ นำไปเข้าเครื่อง FT-IR (Thermo Scientific, USA) สังเกตและเก็บข้อมูล
- 12.2 บดโพลิเมอร์พอประมาณ นำเข้าเครื่อง FT-IR สังเกตและเก็บข้อมูล
- 12.3 นำ PEG400 เข้าเครื่อง FT-IR สังเกตและเก็บข้อมูล
- 12.4 นำแผ่นฟิล์มเปล่า และแผ่นฟิล์มที่มีสาร methylene blue นำไปเข้าเครื่อง FT-IR สังเกตและเก็บข้อมูล
- 12.5 นำข้อมูลที่ได้จาก 12.1, 12.2, 12.3 และ 12.4 เปรียบเทียบข้อมูลเพื่อทำการประเมิน และยืนยันว่ามีสารสำคัญอยู่ในแผ่นฟิล์ม

บทที่ 4

ผลการวิจัยและอภิปราย

1. การเตรียมแผ่นฟิล์ม

จากการใช้ HPMC E15 เป็นโพลิเมอร์หลัก และใช้ PEG400 เป็น plasticizer (ตารางที่ 3, sample 1-25) เพื่อเพิ่มความยืดหยุ่น พบว่า เมื่อเพิ่มปริมาณ HPMC E15 จะทำให้แผ่นฟิล์มมีความหนา และมีความแข็งแรงเพิ่มขึ้นตามปริมาณของ HPMC E15 โดยปริมาณ HPMC E15 2% ขึ้นไปสามารถแกะเป็นแผ่นได้ แผ่นฟิล์มมีความแข็งแรงสามารถพับได้ และพบว่าการเพิ่มปริมาณ PEG400 สามารถช่วยเพิ่มความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มได้ และควรมีปริมาณ PEG400 ไม่เกิน 2.5% เนื่องจากหากปริมาณมากเกินไปแผ่นฟิล์มจะแกะเป็นแผ่นไม่ได้ พับไม่ได้ และมีความมันมาก แผ่นฟิล์มที่ใช้ HPMC E15 (ตารางที่ 3, sample 1-25) พบว่าสูตรที่ 17 มีลักษณะทางกายภาพที่ดี แกะเป็นแผ่นและพับได้ จึงนำแผ่นฟิล์มไปแช่ใน 0.1N HCl pH 1.2 เพื่อดูการพองตัวของแผ่นฟิล์มพบว่าแผ่นฟิล์มค่อย ๆ สลายไปภายในระยะเวลาไม่เกิน 10 นาที

ตารางที่ 3 แสดงลักษณะแผ่นฟิล์มที่ใช้ HPMC E15 และ PEG400

Sample	HPMC E15 (%)	PEG400 (%)	ลักษณะแผ่นฟิล์ม		
			แกะเป็นแผ่นได้ (/) / ไม่ได้ (x)	พับได้ (/) / ไม่ได้ (x)	ความมัน
1	0.5	10	x	x	++++
2	1	10	x	x	++++
3	1.5	10	x	x	++++
4	2	10	x	x	++++
5	0.5	7.5	x	x	++++
6	1	7.5	x	x	++++
7	1.5	7.5	x	x	++++
8	2	7.5	x	x	++++
9	0.5	5	x	x	+++
10	1	5	x	x	+++
11	1.5	5	x	x	+++
12	2	5	x	x	+++

ตารางที่ 3 แสดงลักษณะแผ่นฟิล์มที่ใช้ HPMC E15 และ PEG400 (ต่อ)

Sample	HPMC E15 (%)	PEG400 (%)	ลักษณะแผ่นฟิล์ม		
			แกะเป็นแผ่นได้ (/) / ไม่ได้ (x)	พับได้ (/) / ไม่ได้ (x)	ความมัน
13	0.5	2.5	x	x	++
14	1	2.5	x	x	++
15	1.5	2.5	x	x	++
16	2	2.5	/	x	++
17	4	2.5	/	/	++
18	0.5	1	x	x	++
19	1	1	/	/	++
20	1.5	1	/	/	++
21	2	1	/	/	++
22	0.5	0.75	x	x	+
23	1	0.75	/	/	+
24	1.5	0.75	/	/	+
25	2	0.75	/	/	+

เนื่องจากแผ่นฟิล์มละลายใน 0.1N HCl pH 1.2 จึงใช้ starch1500 (ตารางที่ 4, sample 26-34) และบุก (ตารางที่ 5, sample 36-38) ผสมกับ HPMC E15 ที่เป็นโพลิเมอร์หลัก เนื่องจากการศึกษาพบว่า starch1500 ช่วยเพิ่มการพองตัวของแผ่นฟิล์มได้⁽¹¹⁾ และคุณสมบัติของบุกที่มีความพองตัวสูง^(27, 28) จึงคิดว่า starch1500 และบุกจะช่วยเพิ่มการพองตัว รวมถึงความคงตัวเพื่อชะลอการสลายของแผ่นฟิล์ม HPMC E15

Sample 26-38 ลักษณะแผ่นฟิล์มที่ได้มีความเป็นเนื้อเดียวกัน ในช่วงนี้เรากำหนดคุณสมบัติทางกายของแผ่นฟิล์มที่ดีคือ สามารถแกะและพับได้ เมื่อทดสอบการแช่แผ่นฟิล์มใน 0.1N HCl pH 1.2 พบว่าแผ่นฟิล์มยังไม่คงตัวและสลายตัวเหลือเพียง starch1500 หรือบุกกองอยู่ด้านล่างของหลอดทดลอง มีการทดลองเพิ่มปริมาณของบุกเพิ่มขึ้นเพื่อเพิ่มความคงตัว (ตารางที่ 5, sample 37-38) แต่พบว่าไม่สามารถเพิ่มปริมาณบุกให้มากกว่า 0.1% ได้ เนื่องจากบุกมีความหนืดมากจึงทำให้บุกไม่ละลายเป็นเนื้อเดียวกับสารตัวอื่น ทำให้ไม่สามารถแกะและพับได้

ต่อมาได้ศึกษาข้อมูลและพบว่า sodium alginate สามารถคงตัวในกรดได้ จึงนำมาผสมกับ HPMC E15 เพื่อเพิ่มความคงตัว (ตารางที่ 5, sample 39-41 และ 45-46) ลักษณะแผ่นฟิล์มที่ได้ในช่วงนี้จะประเมินคุณสมบัติทางกายภาพในการแกะและพับของแผ่นฟิล์ม สารทั้งสอง (บุกและ sodium alginate) สามารถเพิ่มความคงตัว และการพองตัวของแผ่นฟิล์มได้ แต่ผลการทดสอบพบว่าแผ่นฟิล์มยังคงเกิดปัญหาเช่นเดียวกับสูตรก่อนหน้าคือแผ่นฟิล์มที่มี HPMC E15 เป็นโพลิเมอร์หลัก (ตารางที่ 3, sample 1-25) เมื่อทำการทดสอบแช่ใน 0.1N HCl pH 1.2 พบว่าแผ่นฟิล์มไม่สามารถคงตัวได้ เกิดการสลายตัวและกองอยู่บริเวณด้านล่างของหลอดทดลอง

ตารางที่ 4 แสดงลักษณะแผ่นฟิล์มที่ใช้ HPMC E15, starch1500 และ PEG400

Sample	HPMC E15 (%)	Starch 1500 (%)	PEG400 (%)	ลักษณะแผ่นฟิล์ม		
				แกะเป็นแผ่นได้ (/) / ไม่ได้ (x)	พับได้ (/) / ไม่ได้ (x)	ความมัน
26	0.5	0.5	2.5	x	x	++
27	1	0.5	2.5	x	x	++
28	1.5	0.5	2.5	x	x	++
29	2	0.5	2.5	/	/	++
30	2	1	2.5	/	/	++
31	2	0.5	5	x	x	+++
32	4	0.5	2.5	/	/	+
33	4	1	2.5	/	/	+
34	4	1.5	2.5	/	/	+

ตารางที่ 5 แสดงลักษณะแผ่นฟิล์มที่ใช้ HPMC E15, บุก, sodium alginate และ PEG400

Sample	HPMC E15 (%)	บุก (%)	Sodium alginate (%)	PEG400 (%)	ลักษณะแผ่นฟิล์ม		
					เกาะเป็นแผ่นได้ (/)/ ไม่ได้ (x)	พับได้ (/)/ ไม่ได้ (x)	ความมัน
35	-	1	-	2.5	/	/	+
36	2	0.1	-	2.5	/	/	+
37	2	0.3	-	2.5	x	x	+++
38	2	1	-	2.5	x	x	+
39	4	-	0.5	2.5	x	x	-
40	4	-	1	2.5	x	x	+
41	4	-	1.5	2.5	x	x	-
42	-	0.1	0.1	2.5	/	x	++
43	-	0.1	1	2.5	/	x	++
44	-	0.1	1.5	2.5	/	x	++
45	10	0.1	0.1	2.5	/	/	-
46	10	-	0.1	2.5	/	/	-

นอกจากนี้ยังมีการใช้แป้งมันแทน starch1500 (ตารางที่ 6, sample 47-49) ผลที่ได้คือแผ่นฟิล์มเกาะเป็นแผ่นได้ แต่เปราะ ไม่สามารถพับได้ และการเตรียมแผ่นฟิล์มจากแป้งมันอย่างเดียว (ตารางที่ 6, sample 50-52) แผ่นฟิล์มเกาะเป็นแผ่นได้ แต่มีความเปราะ ไม่สามารถพับได้ ส่วนในการทดสอบด้วยการแช่แผ่นฟิล์มใน 0.1N HCl pH 1.2 ทั้งสองสูตร (sample 47-52) เกิดการแตกและสลายตัว

ตารางที่ 6 แสดงลักษณะแผ่นฟิล์มที่ใช้ HPMC E15, แป้งมัน และ PEG400

Sample	HPMC E15 (%)	แป้งมัน (%)	PEG400 (%)	แกะเป็นแผ่นได้ (/)/ ไม่ได้ (x)	พับได้(/)/ ไม่ได้ (x)	เวลาที่แผ่นฟิล์มละลายเมื่อแช่ใน 0.1 N HCl (นาที)
47	4	0.5	2.5	/	x	10
48	4	1	2.5	/	x	10
49	4	1.5	2.5	/	x	10
50	-	3	2.5	/	x	30
51	-	3.5	2.5	/	x	30
52	-	4	2.5	/	x	30

จากสูตรที่มี HPMC E15 เป็นโพลิเมอร์หลัก ที่เตรียมมาทั้งหมดในการศึกษา (ตารางที่ 3-6) พบว่า HPMC E15 ไม่ทนในสภาวะกรด ทำให้ไม่สามารถคงอยู่ในกระเพาะอาหารได้ หากใช้ HPMC E15 เป็นโพลิเมอร์หลักในการสร้างแผ่นฟิล์มที่บรรจุสารสำคัญ แผ่นฟิล์มที่ไม่คงตัวจะแตกสลาย ทำให้ไม่สามารถควบคุมการออกฤทธิ์แบบเนิ่นตามที่ต้องการได้

คณะผู้วิจัยจึงเปลี่ยนโพลิเมอร์หลักเป็น PVA เนื่องจากสามารถแก้ไขปัญหारेื่องความคงตัวในสภาวะกรดที่เกิดขึ้นในสูตรตำรับที่มี HPMC E15 เป็นโพลิเมอร์หลัก (ตารางที่ 7, sample 53-55) จากการทดสอบเบื้องต้นโดยเตรียมแผ่นฟิล์มด้วย PVA 2-6% พบว่าการใช้ PVA 4% ขึ้นไปสามารถคงตัวอยู่ใน 0.1N HCl pH 1.2 ได้นานกว่า 8 ชั่วโมง และยังคงสภาพอยู่ได้รวมถึงมีการพองตัวได้ถึง 1.5 เท่า ภายในเวลา 60 นาที ข้อมูลที่ได้โดยรวมดีกว่าสูตรที่ใช้ HPMC E15 เป็นโพลิเมอร์หลักอย่างมาก ส่วนแผ่นฟิล์มที่มี PVA 2% พบว่าเมื่อแช่ใน 0.1N HCl pH 1.2 ไป 60 นาที แผ่นฟิล์มเกิดการแตกสลาย แผ่นฟิล์ม PVA 4% แม้จะสามารถคงตัวอยู่ได้ใน 0.1N HCl pH 1.2 ได้ถึง 8 ชั่วโมง แต่ยังมีพองตัวเพียง 1.1-1.3 เท่า ซึ่งน้อยกว่าแผ่นฟิล์มที่มี PVA 6% ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงเลือกนำแผ่นฟิล์มที่มี PVA 6% มาผสมกับการใช้แป้งชนิดต่าง ๆ เพื่อหวังจะเพิ่มประสิทธิภาพการพองตัวของแผ่นฟิล์มให้มากขึ้น ได้แก่ แป้งมันสำปะหลัง, แป้งข้าวโพดและแป้งข้าวเหนียว เนื่องจากมีการศึกษาว่าแป้งสามารถเพิ่มการพองตัวของแผ่นฟิล์มได้⁽¹¹⁾

ตารางที่ 7 แสดงลักษณะแผ่นฟิล์มที่ใช้ PVA, แป้งมัน และ PEG400

Sample	PVA (%)	แป้งมัน (%)	PEG400 (%)	เกาะเป็นแผ่นได้ (/)/ ไม่ได้ (x)	พับได้(/)/ ไม่ได้ (x)	พองตัวหลังแช่ 0.1 N HCl 60 นาที (เท่า)
53	2	-	2.5	/	/	แผ่นฟิล์มแตก
54	4	-	2.5	/	/	1.2
55	6	-	2.5	/	/	1.5
56	6	3	2.5	/	x	-
57	6	3.5	2.5	/	x	-
58	6	4	2.5	/	x	-
59	6	3.5	5	/	x	-
60	6	3.5	10	/	x	-

ตารางที่ 8 แสดงลักษณะแผ่นฟิล์มที่ใช้ PVA, แป้งมัน, แป้งข้าวโพด, แป้งข้าวเหนียว และ PEG400

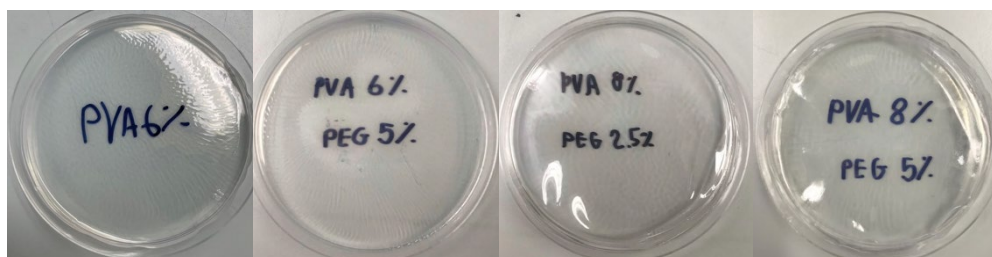
Sample	PVA (%)	แป้งมัน (%)	แป้งข้าวโพด (%)	แป้งข้าวเหนียว (%)	PEG400 (%)	แกะเป็นแผ่นได้ (/)/ ไม่ได้ (x)	พับได้ (/)/ ไม่ได้ (x)	พองตัวหลังแช่ 0.1N HCl 60 นาที (เท่า)
61	4	-	3	-	2.5	/	X	1.5
62	4	-	3	-	10	/	x	-
63	-	2.5	-	7.5	-	/	x	-
64	-	1.7	-	8.3	10	/	x	-
65	-	2	-	3	10	/	x	-
66	-	2	-	3	2.5	/	x	-

หลังจากการเตรียมแผ่นฟิล์มสูตรต่าง ๆ ของส่วนผสม PVA และแป้ง (ตารางที่ 7, sample 56-60 และตารางที่ 8, sample 61-62) ในอัตราส่วนที่ต่างกัน พบว่าเมื่อเพิ่มปริมาณแป้งในสูตรจะส่งผลให้แผ่นฟิล์มมีความเปราะ ไม่สามารถพับได้ คณะผู้วิจัยจึงเพิ่มปริมาณ PEG400 เพื่อลดความเปราะของแผ่นฟิล์ม อย่างไรก็ตามการเพิ่มปริมาณของ PEG400 ในสูตรมากกว่า 2.5% ขึ้นไป (ตารางที่ 7, sample 59-60 และตารางที่ 8, sample 62) จะทำให้แผ่นฟิล์มเกิดการแยกชั้นของแป้ง PVA ทำให้เนื้อฟิล์มไม่เป็นเนื้อเดียวกันเกิดการแยกชั้น โดยแผ่นฟิล์มชั้นที่มีแป้ง (ชั้นบน) จะเปราะและแตกหักง่าย ส่วนแผ่นฟิล์มชั้นที่มี PVA (ชั้นล่าง) จะเปื่อยยุ่ยไปด้วย PEG400 แสดงว่าแผ่นฟิล์มไม่สามารถกักเก็บ PEG400 เอาไว้ได้ โดยรวมลักษณะทางกายภาพของแผ่นฟิล์มสามารถเกาะเป็นแผ่นได้แต่ไม่แข็งแรง ไม่สามารถพับได้ จึงสรุปได้ว่าไม่สามารถใช้แป้งเป็นสารช่วยพองตัวได้ และมีการเตรียมแผ่นฟิล์มด้วยการผสมแป้งมันและแป้งข้าวเหนียว (ตารางที่ 8, sample 63-66) พบว่าแผ่นฟิล์มสามารถเกาะเป็นแผ่นได้ แต่เปราะมาก ไม่สามารถพับได้

ดังนั้นคณะผู้จัดทำจึงเลือกแผ่นฟิล์มที่มีการใช้ PVA เป็นโพลิเมอร์หลักเพียงอย่างเดียว เนื่องจากสูตรที่มีการใช้ PVA (ตารางที่ 7, sample 53-55) มีลักษณะทางกายภาพของแผ่นฟิล์มที่ดีกว่า คือ มีความเป็นเนื้อเดียวกัน ใส เกาะเป็นแผ่นและพับได้ รวมไปถึงสามารถพองตัวได้เมื่อทำการทดลองแช่ใน 0.1N HCl pH 1.2

กำหนดสูตรที่มีความแตกต่างกันของปริมาณ PVA ที่ 2, 4, 6 และ 8 % โดยใช้ PEG400 ที่ 2.5% เท่ากันในทุกสูตร (ตารางที่ 7, sample 53-55 และตารางที่ 9, sample B1) เพื่อสังเกตความแตกต่างและคัดเลือกสูตรที่แผ่นฟิล์มมีลักษณะเป็นเนื้อเดียวกัน ใส เกาะออกมาเป็นแผ่นและพับได้

หลังจากการสังเกตลักษณะของแผ่นฟิล์ม พบว่ามีลักษณะเป็นเนื้อเดียวกัน ใส เกาะเป็นแผ่นและพับได้ สูตรที่มี PVA 6 และ 8 % (ตารางที่ 9, sample A1, A2) แผ่นฟิล์มมีความคงตัวใน 0.1N HCl pH 1.2 และสามารถพองตัวได้ 1.2-1.5 เท่า ดังนั้นจึงเพิ่มปริมาณ PEG400 เป็น 5% ลงในแผ่นฟิล์ม (ตารางที่ 9, sample A2, B2) ที่มีปริมาณ PVA 6 และ 8 % เพื่อนำมาเปรียบเทียบผลของการเพิ่ม PEG400 เนื่องจากการเพิ่มปริมาณ PEG400 จะช่วยเพิ่มความยืดหยุ่นให้กับแผ่นฟิล์ม⁽¹²⁾ โดยมีส่วนประกอบในแต่ละสูตร และผลการทดสอบคุณสมบัติทางกายภาพแสดงในตารางที่ 9



รูปที่ 8 แสดงลักษณะแผ่นฟิล์ม sample A1, A2, B1 และ B2 ตามลำดับ

ตารางที่ 9 แสดงลักษณะและคุณสมบัติของแผ่นฟิล์มที่ใช้ PVA และ PEG400

Sample	PVA (%)	PEG400 (%)	การพองตัว (เท่า)	Thickness (mm)	Swelling index (%)	Tensile strength (kg/mm ²)
A1	6	2.5	1.54±0.017	0.34±0.091	140.02±5.665	121.98±14.347
A2	6	5	1.28±0.070	0.42±0.026	99.553±3.961	74.34±4.444
B1	8	2.5	1.46±0.092	0.36±0.044	128.75±7.168	>72
B2	8	5	1.42±0.151	0.48±0.065	122.07±8.200	94.81±5.347

2. การทดสอบด้านคุณสมบัติทางกายภาพ

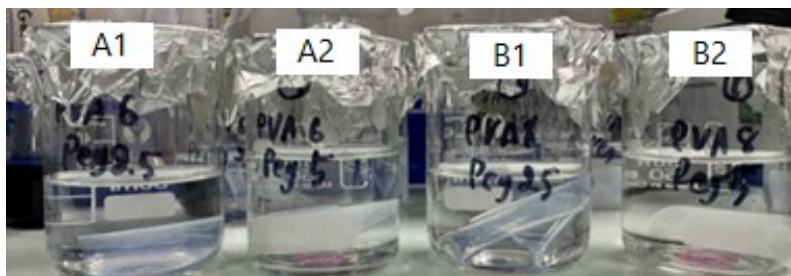
แผ่นฟิล์มสูตร A1, A2, B1, B2 มีน้ำหนักเฉลี่ย อยู่ที่ 313.25±20.334, 362.18±19.755, 373.03±24.915 และ 518.5±22.592 mg ตามลำดับ โดยจะสังเกตเห็นว่าทั้งน้ำหนักและความหนาจะเพิ่มขึ้นเมื่อมีการเพิ่มขึ้นของปริมาณ PVA และ PEG400 การเตรียมแผ่นฟิล์มทั้งหมดจะได้สูตร A1, A2, B1, B2 เพื่อนำมาประเมินลักษณะทางกายภาพดังแสดงในตารางที่ 9

ผลการทดสอบการพับ พบว่าแผ่นฟิล์มทุกสูตรสามารถพับได้โดยไม่เกิดการแตกหักมากกว่า 150 ครั้ง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Sah Bashant และคณะ⁽²²⁾ ที่มีการรายงานผลว่าเมื่อเพิ่มปริมาณของโพลิเมอร์ทำให้ฟิล์มสามารถทนต่อการพับได้มากขึ้น

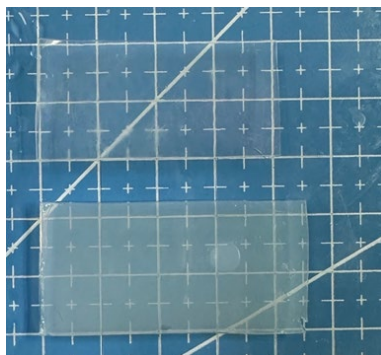
ผลการทดสอบ tensile strength ด้วยเครื่อง texture analyzer โดยใช้ probe A/TG tensile grip ในการดึง โดยให้ test-speed = 2.0 mm/sec, distance = 60.0 mm พบว่าผลการทดสอบดังตารางที่ 9 ซึ่งยังไม่สามารถบอกได้อย่างชัดเจนว่าการเพิ่มปริมาณ PVA จะส่งผลทำให้ค่า tensile strength เพิ่มขึ้น จากการศึกษาของ Shruti Sakarkar และคณะ⁽²⁹⁾ ได้บอกว่าการเพิ่มขึ้นของปริมาณ PVA จะส่งผลทำให้ค่า tensile strength เพิ่มขึ้นและนอกจากนั้นยังส่งผลให้ค่า thickness เพิ่มขึ้นด้วย ส่วนผลของการเพิ่มปริมาณ PEG400 กลับทำให้ค่า tensile strength ลดลง อย่างไรก็ตามจากการทบทวนวรรณกรรม⁽¹²⁾ ระบุว่าเมื่อเพิ่มปริมาณ PEG400 จะทำให้ค่า tensile strength เพิ่มขึ้น ซึ่งผลที่แตกต่างกันนี้ คณะผู้วิจัยมีความเห็นว่าอาจเกิดจากความหนาของแผ่นฟิล์มที่ไม่สม่ำเสมอ ทำให้ขณะทดสอบ tensile strength แผ่นฟิล์มมักจะเกิดการฉีกขาดบริเวณที่แผ่นฟิล์มมีความหนาน้อยกว่าจุดอื่น แต่หากแผ่นฟิล์มมีความหนาสม่ำเสมอทั่วทั้งแผ่น เช่น ในสูตร B1 ที่แผ่นฟิล์มสามารถทนต่อการดึงได้อย่างมากไม่เกิดการฉีกขาด มีค่ามากกว่าที่เครื่องสามารถวัดได้ ดังนั้นจากการทดสอบ tensile strength จึงไม่สามารถสรุปได้ว่าการเพิ่ม PVA และ PEG400 ส่งผลต่อค่า tensile strength อย่างไร

จากผลการทดสอบ swelling index โดยการนำแผ่นฟิล์มแต่ละสูตรที่ตัดเป็นขนาด 4x2 cm² สูตรละ 3 ชิ้น ทำการชั่งน้ำหนักและวัดขนาดแต่ละชิ้น ก่อนนำไปแช่ใน 0.1N HCl pH 1.2 เป็นเวลา 8 ชั่วโมง ทดสอบโดยมีการชั่งน้ำหนักและวัดขนาด ณ ที่จุดเวลา 5, 10, 20, 30, 60, 120, 240 และ 480 นาที เกิดปัญหาคือ ขณะที่นำแผ่นฟิล์มมาวัดขนาดหรือชั่งน้ำหนักทำให้แผ่นฟิล์มขาดเป็นชิ้นไม่สามารถวัดได้ จึงแก้ไขโดยการเก็บผลที่เวลาสุดท้าย (8 ชั่วโมง) และรายงานผลดังแสดงในตารางที่ 9 สูตร A1 มี %swelling index สูงที่สุด โดยเมื่อเพิ่ม PVA จาก 6% (A1) เป็น 8% (B1) ทำให้การพองลดลง เนื่องจากโพลิเมอร์เพิ่มขึ้นทำให้โครงสร้างแผ่นฟิล์มแน่นขึ้น อาจทำให้การพองตัวลดลงได้ สอดคล้องกับการศึกษาของ Shruti Sakarkar และคณะ⁽²⁹⁾ ที่พบว่าเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของ PVA ทำให้รูพรุนของแผ่นฟิล์มลดลง แต่เมื่อเพิ่ม PVA จาก 6% (A2) เป็น 8% (B2) การพองตัวเพิ่มขึ้น ซึ่งไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Shruti Sakarkar และคณะ⁽²⁹⁾ และเมื่อเพิ่ม PEG400 ทำให้ %swelling index ลดลง ซึ่งไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Dina Saeed Ghataty และคณะ⁽³⁰⁾ ที่เพิ่มความเข้มข้นของสารเพิ่มความยืดหยุ่นทำให้การพองเพิ่มขึ้นเกิดจากการก่อตัวเป็นไฮโดรไดนามิกคอมเพล็กซ์ขนาดใหญ่ทำให้อุ้มน้ำมากขึ้น ผลการทดลองที่ไม่สอดคล้องกันข้างต้นคาดว่าเกิดจากขณะแช่แผ่นฟิล์ม 8 ชั่วโมงเมื่อแผ่นฟิล์ม

พองตัวได้มากที่สุดแล้วแผ่นฟิล์มเกิดการสลายตัวทำให้น้ำหนักที่วัดหลังแช่ครบ 8 ชั่วโมงอาจไม่ใช่ค่าที่มากที่สุด ทำให้ส่งผลต่อ %swelling index



รูปที่ 9 ภาพขณะแช่แผ่นฟิล์ม sample A1, A2, B1 และ B2 ใน 0.1N HCl pH 1.2



รูปที่ 10 ภาพการพองตัวของแผ่นฟิล์มสูตร B1 หลังแช่ใน 0.1N HCl pH 1.2 8 ชั่วโมง

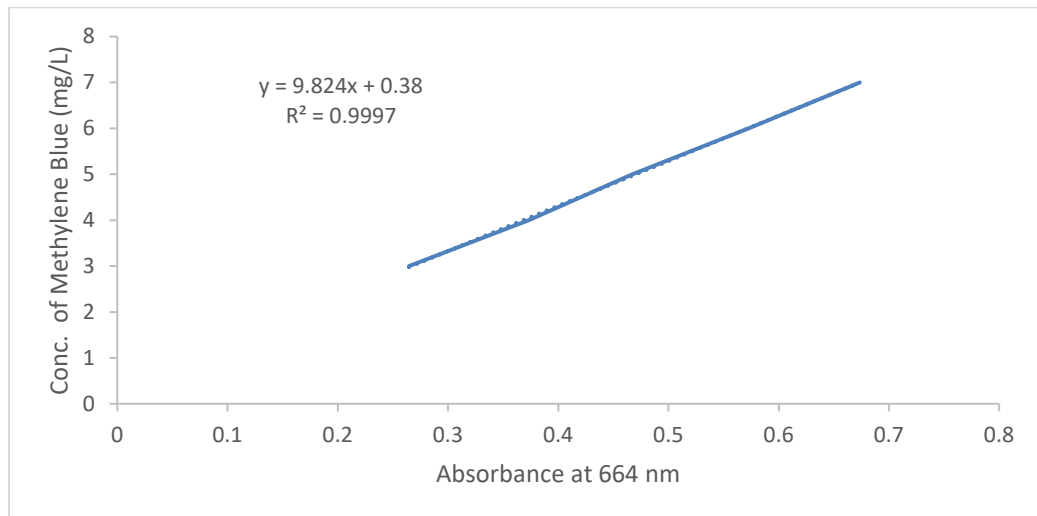
3. การทดสอบ drug content

ในการทดสอบ drug content คณะผู้วิจัยใช้ MB เป็นตัวแทนเพื่อทดสอบ drug content ก่อนการใช้สาร THC ที่ใช้เป็นสารสำคัญในการศึกษานี้ เนื่องจาก THC มีปริมาณจำกัด โดยทำการทดสอบด้วยการนำ MB มาทำ standard curve ได้กราฟออกมา (รูปที่ 10) โดยมีค่า R^2 เท่ากับ 0.9997 จากตารางที่ 10 %drug content สูงสุดคือสูตร A1 (84.58 ± 2.656) ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับสูตร A2 และ B2 ($p < 0.05$) และไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับสูตร B1 ผลการเพิ่มของ PVA และ PEG400 มีผลทำให้ %drug content ลดลง ซึ่งสอดคล้องจากการศึกษาของ Sahar Salehi และคณะ⁽³¹⁾

ที่ศึกษาแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PVA พบว่าเมื่อเพิ่มปริมาณของ PVA ทำให้ %drug content ลดลง แต่ไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ การศึกษาของ Joshi Pratikkumar และคณะ⁽³²⁾ ที่แผ่นฟิล์มเตรียมจาก HPMC E15 และใช้ PEG400 เป็นสารเพิ่มยืดหยุ่น พบว่า PEG400 ไม่ได้ส่งผลต่อกระทบ %drug content เนื่องจากค่าที่ได้ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ผล %drug content ที่ได้ทั้ง 4 สูตร มีค่าน้อยกว่า 95% คณะผู้วิจัยคิดว่าสาเหตุน่าจะมาจากละลาย MB ออกมาจากแผ่นฟิล์มได้ไม่หมด เพราะยังสังเกตเห็นสี MB หลงเหลืออยู่ในแผ่นฟิล์ม

ตารางที่ 10 แสดงผลการทดสอบ drug content of MB

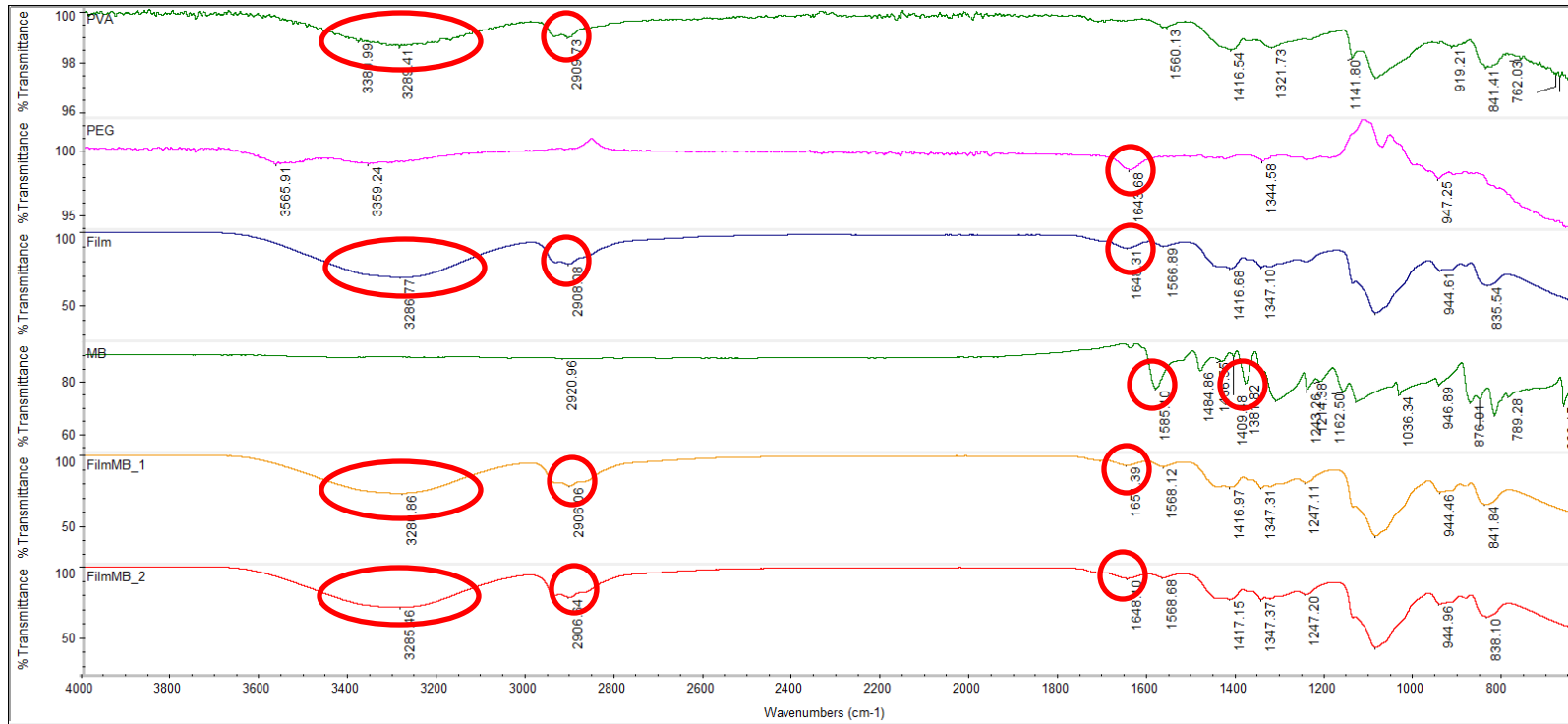
Abs	1	2	3	Average	%drug content $\pm$ SD
A1	0.517	0.553	0.540	0.536	84.58 $\pm$ 2.656
A2	0.436	0.451	0.454	0.447	79.33 $\pm$ 3.191
B1	0.523	0.517	0.519	0.519	82.28 $\pm$ 0.451
B2	0.455	0.463	0.449	0.456	73.19 $\pm$ 0.642



รูปที่ 11 แสดงภาพ Standard cure ของ methylene blue

4. การทดสอบด้วยเครื่อง FT-IR

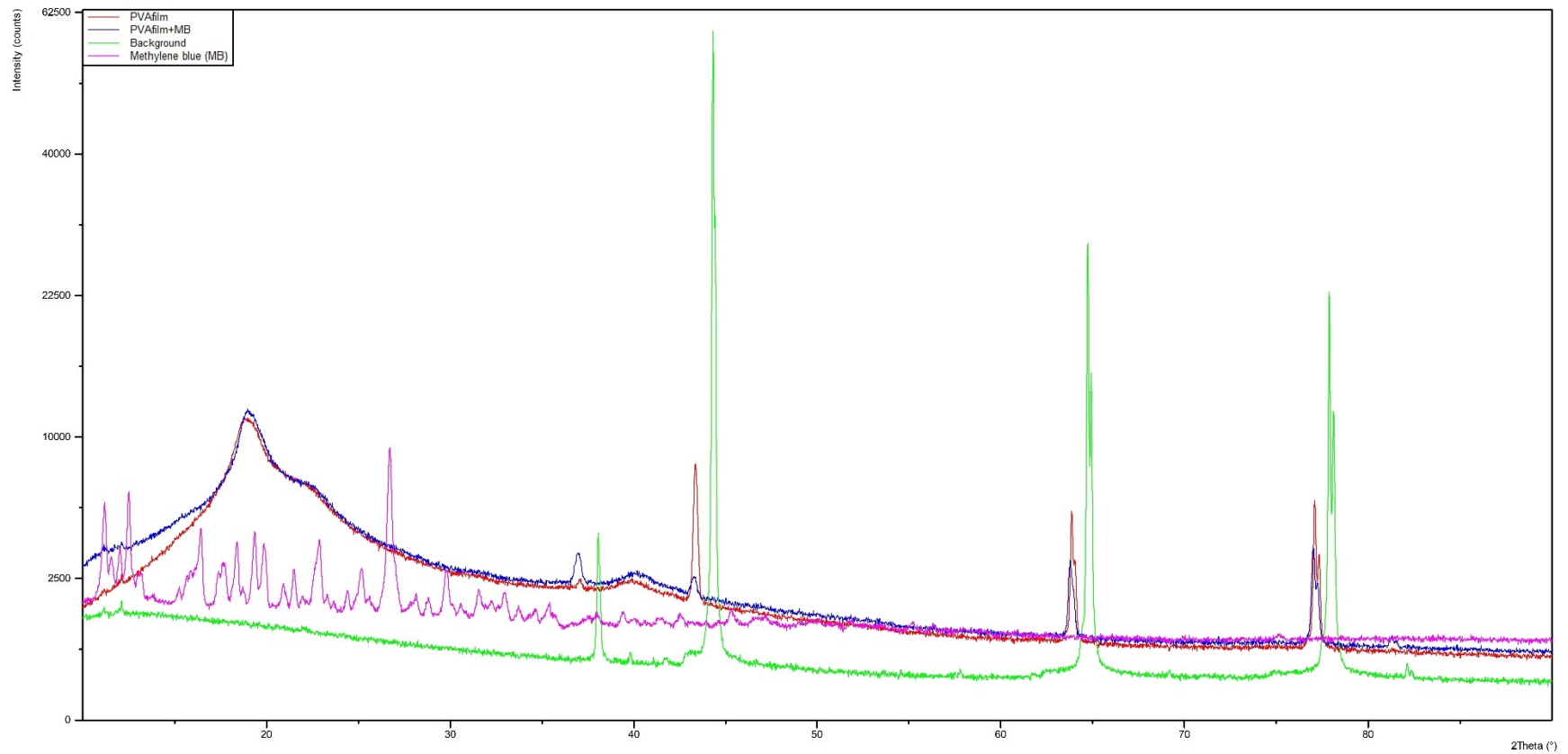
การทดลอง FTIR จากรูปที่ 11 แสดงค่าการทดสอบหมู่ฟังก์ชันแสดงพีกเด่นของสเปกตรัมของ MB ที่ตำแหน่งที่ 1585 cm^{-1} แสดงถึง CH=N พีกที่ตำแหน่ง 1484 cm^{-1} แสดงถึง C=C side ring stretching พีกที่ตำแหน่ง $1200\text{-}1300\text{ cm}^{-1}$ แสดงถึง -CH_2 หรือ -CH_3 stretching การทดสอบหมู่ฟังก์ชันของ PVA แสดงพีกเด่นที่ 3289 cm^{-1} แสดงถึง O-H stretching พีกที่ตำแหน่ง 2909 cm^{-1} แสดงถึง C-H stretching พีกตำแหน่ง 1416 cm^{-1} แสดงถึง C-H bending และการทดสอบหมู่ฟังก์ชันของ PEG400 แสดงพีกเด่นที่ 1643 cm^{-1} แสดงถึง C=C stretching ซึ่ง Film พบทั้งพีกเด่นของ PVA และ PEG400 แสดงให้เห็นว่าสารทั้ง 2 ไม่ได้ทำปฏิกิริยากัน ขณะที่ FilmMB ที่ประกอบด้วย PVA, PEG400 และ MB ยังคงพบพีกเด่นที่ตรงกับ PVA และ PEG400 เช่นเดียวกับ Film แต่ไม่พบพีกเด่นของ MB อาจเกิดจากปริมาณ MB ที่บรรจุลงในแผ่นฟิล์มมีปริมาณน้อยเกินไป และอาจจะถูกบดบังจากสัญญาณของโพลิเมอร์ที่มีปริมาณมาก จึงทำให้จุดยอดไม่ปรากฏออกมาอย่างชัดเจนในสเปกตรัม FilmMB



รูปที่ 12 แสดงผลการพิสูจน์โครงสร้างด้วยเครื่อง FT-IR spectroscopy ของ PVA, PEG (PEG400), Film (PVA+PEG), MB และ FilmMB (PVA+PEG+MB)

5. การทดสอบด้วยเครื่อง XRD

ผลการทดสอบด้วยเครื่อง XRD จากรูปที่ 12 แสดงให้เห็นว่าเมื่อนำผง Methylene blue วัดการเลี้ยวเบนของรังสีเอกซ์จะพบพีคที่ชัดเจนที่ตำแหน่งประมาณ 12° , 13° และ 27° กราฟของ PVAfilm พบพีคที่ชัดเจนที่ตำแหน่งประมาณ 18° , 36° , 43° , 64° และ 77° แต่เมื่อนำ PVAfilm ที่มีผง MB ไปวัดการเลี้ยวเบนของรังสีเอกซ์ พบว่าไม่เห็นพีคของ MB อาจเกิดจาก MB ละลายและกระจายตัวอยู่ในโพลิเมอร์ ซึ่งคาดว่าอยู่ในรูป solid solution จึงส่งผลทำให้ไม่พบพีคของ MB



รูปที่ 13 แสดงผลการพิสูจน์โครงสร้างด้วยเครื่อง XRD ของฟิล์มเดี่ยว (PVAfilm, Red line), ฟิล์มที่ได้ MB (PVAfilm+MB, Blue line), MB เดี่ยว (MB, Pink line) และพื้นหลัง (Green line)

จากการทดสอบของการศึกษานี้ใช้ MB เป็นสารต้นแบบเพื่อศึกษาลักษณะของแผ่นฟิล์ม โดยคาดว่าเมื่อได้ลักษณะของแผ่นฟิล์มตามความต้องการแล้ว จะนำสาร THC มาบรรจุในแผ่นฟิล์มต่อไป แต่ด้วยระยะเวลา และจำนวนสารที่จำกัดจึงสามารถทำการทดสอบโดยใช้ MB เท่านั้น ไม่สามารถทำการทดสอบการปลดปล่อยยา (*In vitro* drug release study) และการประเมินลักษณะของพื้นผิว (SEM) ได้

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

การเตรียม expandable film ที่สามารถคงตัวในสภาวะเป็นกรดของกระเพาะอาหารได้ เตรียมโดยใช้ PVA เป็นโพลิเมอร์หลักและมีสารเพิ่มความยืดหยุ่นคือ PEG400 เนื่องจากเป็นตัวทำละลายที่ดีที่สุดของ THC ที่จะใช้เป็นสารสำคัญในการบรรจุลงแผ่นฟิล์มต่อไป สูตรที่เหมาะสมในการเตรียมแผ่นฟิล์มประกอบด้วย PVA 6% + PEG400 2.5% (A1) มีลักษณะทางกายภาพที่ดีคือไม่เกิดการแยกชั้น ใส พบได้มีความแข็งแรง และคงตัวอยู่ใน 0.1N HCl pH 1.2 ได้ถึง 8 ชั่วโมง มีความหนา 0.34 ± 0.091 mm. %swelling index เท่ากับ $140.02 \pm 5.665\%$ และ %drug content ของ MB เท่ากับ $84.58 \pm 2.656\%$

ข้อเสนอแนะ

1. งานวิจัยนี้ยังขาดผลการทดสอบการปลดปล่อยของยา (*In vitro* drug release study) เพื่อเป็นการยืนยันตามวัตถุประสงค์ว่าแผ่นฟิล์มสามารถชะลอการปลดปล่อยของตัวยาได้ และการประเมินลักษณะของพื้นผิวด้วยเครื่อง SEM เพื่อยืนยันว่ามี THC ผสมอยู่ในแผ่นฟิล์ม ทั้งยังมีความเห็นว่าในหัวข้อคุณสมบัติทางกายควรเพิ่ม %elongation เพื่อการเปรียบเทียบคุณสมบัติที่ดียิ่งขึ้นเพราะแผ่นฟิล์มแบบขยายตัวในกระเพาะอาหารนอกจากมีความแข็งแรงที่ดีแล้ว ควรมีความยืดหยุ่นที่ดีด้วยเพื่อให้แผ่นฟิล์มสามารถคงตัวอยู่ในกระเพาะได้ถึง 8 ชั่วโมงหรือมากกว่านั้น

2. การใช้ PVA เป็นโพลิเมอร์หลัก อาจยังไม่ใช้สูตรที่เหมาะสมหรือดีที่สุดในการเตรียมแผ่นฟิล์มที่ชะลอการปลดปล่อย ในอนาคตอาจใช้ PVA ผสมกับโพลิเมอร์อื่น ๆ ที่ช่วยเพิ่มการพองตัวของแผ่นฟิล์ม เช่น แป้งชนิดต่าง ๆ หรือเปลี่ยนเป็นโพลิเมอร์หลักเป็นสารอื่น เช่น eudragit® S100, L100 เนื่องจากเป็นโพลิเมอร์ที่ไม่ละลายที่สภาวะกรดในกระเพาะอาหาร และจากผลการศึกษาที่พบว่า การเพิ่ม PEG400 ในสูตรที่ใช้แบ่งเป็นองค์ประกอบทำให้เกิดความไม่เข้ากันของแผ่นฟิล์ม คิดว่าในอนาคตหากมีการพัฒนาต่อ อาจเปลี่ยนสารเพิ่มความยืดหยุ่นเป็นสารตัวอื่น เช่น glycerin และใส่ PEG400 ในความเข้มข้นต่ำ ๆ ที่เพียงพอในการช่วยละลาย THC หรือหากตัวยาสำคัญไม่ใช่ THC ก็สามารถเปลี่ยนสารเพิ่มความยืดหยุ่นเป็นสารอื่นได้เลยเพื่อเลี่ยงปัญหาที่จะเกิดจาก PEG400 กับแป้ง

เอกสารอ้างอิง

1. Miyazawa T, Abe C, Burdeos GC, Matsumoto A, Toda M. Food Antioxidants and Aging: Theory, Current Evidence and Perspectives. *Nutraceuticals*. 2022;2(3):181-204.
2. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy reviews*. 2010;4(8):118-126.
3. Yoysungnoen P, Wirachwong P, Changtam C, Suksamrarn A, Patumraj S. Anti-cancer and anti-angiogenic effects of curcumin and tetrahydrocurcumin on implanted hepatocellular carcinoma in nude mice. *World journal of gastroenterology*. 2008;14(13):2003-2009.
4. Setthacheewakul S, Kedjinda W, Maneenuan D, Wiwattanapatapee R. Controlled release of oral tetrahydrocurcumin from a novel self-emulsifying floating drug delivery system (SEFDDS). *AAPS PharmSciTech*. 2011;12(1):152-164.
5. Sermkaew N, Wiwattanawongsa K, Ketjinda W, Wiwattanapatapee R. Development, characterization and permeability assessment based on caco-2 monolayers of self-microemulsifying floating tablets of tetrahydrocurcumin. *AAPS PharmSciTech*. 2013;14(1):321-331.
6. Hua S. Advances in Oral Drug Delivery for Regional Targeting in the Gastrointestinal Tract - Influence of Physiological, Pathophysiological and Pharmaceutical Factors. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11:524.
7. Das S, Kaur S, Rai VK. Gastro-retentive drug delivery systems: a recent update on clinical pertinence and drug delivery. *Drug delivery and translational research*. 2021;11(5):1849-1877.
8. Tripathi J, Thapa P, Maharjan R, Jeong SH. Current State and Future Perspectives on Gastroretentive Drug Delivery Systems. *Pharmaceutics*. 2019;11(4):193.

9. Blaesi AH, Saka N. Expandable fibrous dosage forms for prolonged drug delivery. Materials science & engineering C, Materials for biological applications. 2021;120:110144.
10. Rimawi I, Muqedi R, Kanaze F. Development of Gabapentin Expandable Gastroretentive Controlled Drug Delivery System. Scientific Reports. 2019;9:11675.
11. Boontawee R, Issarachot O, Kaewkroek K, Wiwattanapatapee R. Foldable/Expandable Gastro-retentive Films Based on Starch and Chitosan as a Carrier For Prolonged Release of Resveratrol. Current pharmaceutical biotechnology. 2022;23(7):1009-1018.
12. Verma S, Nagpal K, Singh SK, Mishra DN. Unfolding type gastroretentive film of Cinnarizine based on ethyl cellulose and hydroxypropylmethyl cellulose. International journal of biological macromolecules. 2014;64:347-352.
13. Chittam S, Bhosale A. Development and Evaluation of Floating and Expanding Gastroretentive Film of Furosemide. International Journal of Pharmaceutical Investigation. 2020;10(2):179-183.
14. Sivaneswari S, Karthikeyan E, Chandana PJ. Novel expandable gastro retentive system by unfolding mechanism of levetiracetam using simple lattice design – Formulation optimization and in vitro evaluation. Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University. 2017;55(1):63-72.
15. Lee JW, Yang SG, Na K. Gemcitabine-releasing polymeric films for covered self-expandable metallic stent in treatment of gastrointestinal cancer. International journal of pharmaceutics. 2012;427(2):276-283.
16. Koland M. Bilayer film type of unfolding drug delivery system for the dual release of proton pump inhibitor and H2 receptor antagonist. Asian Journal of Pharmaceutics. 2016;10(2):S76-S85.

17. Polyethylene Glycol. Handbook of pharmaceutical excipients. Sixth ed2009. p. 517-518.
18. Hypromellose. Handbook of pharmaceutical excipients. Sixth ed2009. p. 326-327.
19. Sodium Alginate. Handbook of pharmaceutical excipients. Sixth ed2009. p. 622-623.
20. Polyvinyl Alcohol. Handbook of pharmaceutical excipients. Sixth ed2009. p. 564-565.
21. Kaewkroek K, Petchsomrit A, Wira Septama A, Wiwattanapatapee R. Development of starch/chitosan expandable films as a gastroretentive carrier for ginger extract-loaded solid dispersion. Saudi Pharmaceutical Journal. 2022;30(2):120-131.
22. Sah B, Lakshmi C, Sah B, Bukka R. Formulation and evaluation of folding film in a capsule for gastroretentive drug delivery system of losartan potassium. International Journal of Pharma And Chemical Research. 2020;6(1).
23. Wagh P, Ahirrao S, Kshirsagar SJ. Gastroretentive drug delivery systems: A review on expandable system. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 2018;3(1):2-10.
24. Kumar.R R, Ganesh M, Jang H. Fabrication of Buccal Dissolving Tetrahydro Curcumin Loaded Polyvidone Fiber Mat: Synthesis, Characterization, and In Vitro Evaluations. Journal of Applied Pharmaceutical Science. 2018;8:026-031.
25. Petchsomrit A, Sermkaew N, Wiwattanapatapee R. Alginate-Based Composite Sponges as Gastroretentive Carriers for Curcumin-Loaded Self-Microemulsifying Drug Delivery Systems. Scientia pharmaceutica. 2017;85(1):11.
26. Trivedi MK, Panda P, Sethi KK, Gangwar M, Mondal SC, Jana S. Solid and liquid state characterization of tetrahydrocurcumin using XRPD, FT-IR, DSC, TGA, LC-MS, GC-MS, and NMR and its biological activities. Journal of Pharmaceutical Analysis. 2020;10(4):334-345.

27. Gomes Neto RJ, Genevro GM, Paulo LA, Lopes PS, de Moraes MA, Beppu MM. Characterization and in vitro evaluation of chitosan/konjac glucomannan bilayer film as a wound dressing. *Carbohydr Polym.* 2019;212:59-66.
28. Santos NL, Ragazzo GO, Cerri BC, Soares MR, Kieckbusch TG, da Silva MA. Physicochemical properties of konjac glucomannan/alginate films enriched with sugarcane vinasse intended for mulching applications. *International journal of biological macromolecules.* 2020;165(Pt B):1717-1726.
29. Sakarkar S, Muthukumaran S, Jegatheesan V. Evaluation of polyvinyl alcohol (PVA) loading in the PVA/titanium dioxide (TiO₂) thin film coating on polyvinylidene fluoride (PVDF) membrane for the removal of textile dyes. *Chemosphere.* 2020;257:127144.
30. Ghataty DS, Amer RI, Wasfi R, Shamma RN. Novel linezolid loaded bio-composite films as dressings for effective wound healing: experimental design, development, optimization, and antimicrobial activity. *Drug delivery.* 2022;29(1):3168-3185.
31. Takeuchi I, Kato Y, Makino K. Effects of Polyvinyl Alcohol on Drug Release from Nanocomposite Particles Using Poly (L-lactide-co-glycolide). *Journal of oleo science.* 2021;70(3):341-348.
32. Joshi P, Patel H, Patel V, Panchal R. Formulation development and evaluation of mouth dissolving film of domperidone. *Journal of pharmacy & bioallied sciences.* 2012;4(Suppl 1):S108-109.

ภาคผนวก

ตารางที่ 11 แสดงการบันทึกผลของการทดสอบ swelling

Formulation	n	น้ำหนัก ก่อนแช่ (mg)	เวลา (นาที)							
			5	10	20	30	60	120	240	480
A1	1	338.3	114.72 %	123.03 %	123.03 %	116.64 %	104.82 %	102.57 %	98.49 %	
		4x2 cm	4.3x2.15	4.5x2.3	4.5x2.3	4.6x2.3	4.6x2.3	4.6x2.3	4.5x2.3	4.5x2.3
	2	428.9	99.44 %	101.09 %	117.44 %	104.64 %	100.70 %	97.71 %	93.35 %	93.05 %
		4x2 cm	4.3x2.2	4.4x2.2	4.5x2.3	4.5x2.3	4.5x2.3	4.5x2.3	4.5x2.2	4.5x2.2
	3	462.4	97.01 %	104.95 %	108.78 %	109.15 %	102.16 %			
		4x2 cm	4.3x2.2	4.5x2.3	4.5x2.3	4.5x2.3	4.5x2.3			
A2	1	355.6	104.75 %	109.03 %	106.11 %	109.56 %				
		4x2 cm	4.4x2.3	4.5x2.3	4.6x2.4	4.6x2.3				
	2	344.4	116.46 %	109.06						
		4x2 cm								
	3	376.6	98.67 %	103.16 %	102.68 %	105.04 %				
		4x2 cm	4.6x2.2	4.6x2.2	4.6x2.3	4.6x2.3				

ตารางที่ 11 แสดงการบันทึกผลของการทดสอบ swelling (ต่อ)

Formulation	n	น้ำหนัก ก่อนแช่ (mg)	เวลา (นาที)							
			5	10	20	30	60	120	240	480
B1	1	440.6	57.42 %	101.13 %	116.23 %	115.80 %				
		4x2 cm	4.5x2.2	4.8x2.3	5x2.5					
	2	345.7	90.11 %	115.65 %	131.41 %	139.25 %	133.87 %	133.84 %	133.96 %	
		4x2 cm	4.5x2.4	4.8x2.5	5x2.5	5.1x2.5	5 x 2.5	5 x 2.5	5x2.5	
	3	394.7	90.52 %	113.71 %	124.45 %	128.93				
		4x2 cm	4.6x2.2	4.9x2.4	5x2.5					
B2	1	498.0	57.87 %	94.92 %	100.30 %					
		4x2 cm	4.3x2.1	4.6x2.3	4.8x2.3					
	2	393.7	87.35 %	110.11%	115.65 %	110.49 %	120.96 %			
		4x2 cm	4.5x2.5	4.5x2.5	4.6x2.4	4.7x2.5	4.7x2.5			
	3	473.6	85.28 %	105.78 %	108.29 %	106.12 %	107.39 %			
		4x2 cm	4.6x 2.4	4.7x2.4	4.8x2.5	4.8x2.5	4.8x2.5			

รายงานสรุปการเงิน
โครงการวิจัยประเภทงบประมาณเงินรายได้คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา
ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2565 มหาวิทยาลัยบูรพา

ชื่อโครงการ เซลลูโลสฟิล์มพองตัวในกระเพาะอาหารสำหรับชะลอการปลดปล่อยเตตระไฮโดรเคอคูมิน

ชื่อหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน ภาณุ.ดร.เนตรชนก เจียงสืบชาติวีระ

รายงานในช่วงตั้งแต่วันที่ 20 มิถุนายน 2565 ถึง 21 มีนาคม 2565

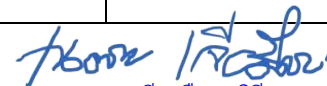
ระยะเวลาดำเนินการ 9 เดือน ตั้งแต่วันที่ 20 มิถุนายน 2565

รายรับ

จำนวนเงินที่ได้รับ (100%) 15,000 บาท เมื่อวันที่ 18 มกราคม 2565

รายจ่าย

รายการ	งบประมาณที่ตั้งไว้	งบประมาณที่ใช้จริง	จำนวนเงินคงเหลือ/ เกิน
1. ค่าอุปกรณ์สำหรับ ปฏิบัติการ	3,000	3,000	0
2. ค่าสารเคมีและวัตถุดิบ	10,000	10,000	0
3. ค่าโปสเตอร์	500	500	0
4. ค่าพิมพ์เอกสาร	500	500	0
5. ค่าจัดทำรูปเล่ม	1,000	1,000	0
รวม	15,000	15,000	0


 (.....
 เนตรชนก เจียงสืบชาติวีระ

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัย

[illegible]

.....

.....

.....

.....

.....

ลงชื่อ..... 

(ภญ.ดร.เนตรชนก เจียงสืบชาติวีระ)

อาจารย์ที่ปรึกษารายวิชาโครงการงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์

วันที่..... 4 เมษายน 2566