

การพัฒนาแผ่นแปะลดรอยแผลเป็นที่ประกอบด้วยสารสกัดบัวบกและส่วนผสม
ของซิลิโคนและไบโอพอลิเมอร์

นายฐาปนา	แก้วเกิด	5136537233
นายชานนท์	นวกไพบุลย์	5136532033

โครงการปริญญานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

เภสัชศาสตรบัณฑิต

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2555

**DEVELOPMENT OF SCAR SHEET CONTAINING
CENTELLA ASIATICA EXTRACT WITH COMBINATION OF SILICONE
AND BIOPOLYMER**

MR. THAPANA	KEAWKOET	5136537233
MR. CHANON	NAWAPAIBOON	5136532033

**A Senior Project Submitted in Partial Fulfillment of the Requirement for
the Bachelor of Science Program in Pharmacy**

Chulalongkorn University

2012

หัวข้อโครงการปริญญาโท	การพัฒนาแผ่นแปะลดรอยแผลเป็นที่ประกอบด้วยสารสกัดบัวบก และส่วนผสมของซิลิโคนและไบโอพอลิเมอร์
นิสิตผู้ดำเนินโครงการ	นาย ฐาปนา แก้วเกิด นาย ชานนท์ นวไพบูลย์
สาขาวิชา	เกสัชกรรมผลิตภัณฑ์ แขนงเทคโนโลยีเกสัชกรรม
อาจารย์ที่ปรึกษาปริญญาโท	ศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.กาญจน์พิมล ฤทธิเดช
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	อาจารย์ เกสัชกรหญิง สิริनुช พละภิญโญ เกสัชกร กิตติศ ยศสมบัติ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้โครงการปริญญาโทฉบับนี้เป็น ส่วน
หนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต

.....คณบดี
(รองศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.พิณทิพย์ พงษ์เพชร)

.....ประธานแขนงเทคโนโลยีเกสัชกรรม
(รองศาสตราจารย์ เกสัชกร ดร.ภาควงศ์มณี เต็งอำนวยการ)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาปริญญาโท
(ศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.กาญจน์พิมล ฤทธิเดช)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(อาจารย์ เกสัชกรหญิง สิริनुช พละภิญโญ)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(เกสัชกร กิตติศ ยศสมบัติ)

โครงการลำดับที่.....
วันที่.....

บทคัดย่อปริญญานิพนธ์

- ชื่อโครงการ (ภาษาไทย)** : การพัฒนาแผ่นแปะลดรอยแผลเป็นที่ประกอบด้วยสารสกัดบัวบกและส่วนผสมของซิลิโคนและไบโอพอลิเมอร์
- ชื่อโครงการ (ภาษาอังกฤษ)** : Development of scar sheet containing *Centella asiatica* extract with combination of silicone and biopolymer
- หัวหน้าโครงการ** : นาย ฐาปนา แก้วเกิด 513 65372 33
- ผู้ร่วมโครงการ** : นาย ชานนท์ นวไพบูลย์ 513 65320 33
- อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการ** : ศ.ญ.ดร.กาญจน์พิมล กุทธิเดช
- อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม** : อ.ญ.สิรินุช พละภิญโญ, ภก.กิตติยศ ศศสมบัติ
- ภาควิชา** : วิทยาการเภสัชกรรมและเภสัชอุตสาหกรรม

สารสกัดบัวบกที่ใช้ทางยามีคุณสมบัติหนึ่งที่สำคัญคือกระตุ้นกระบวนการสมานแผลและลดรอยแผลเป็น แต่สูตรตำรับครีมหรือเจลยังมีข้อด้อยด้านระยะเวลาที่ขายออกฤทธิ์บริเวณแผลเป็นสั้น หากจะให้ได้ผลการรักษาที่ดีต้องบริหารยาดังกล่าวจึงมีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาสูตรตำรับแผ่นแปะผิวหนังเพื่อให้ออกฤทธิ์ที่บริเวณแผลเป็นได้นานขึ้น ซึ่งพอลิเมอร์ที่ใช้คือ โคลโตซานที่มีคุณสมบัติยึดเกาะผิวหนังดีผสมกับซิลิโคนที่ช่วยยึดเกาะและกักเก็บแผลให้หายเร็วขึ้น โดยศึกษาผลของชนิดและปริมาณสารต่างๆในสูตรตำรับ ประเมินจากคุณลักษณะทางกายภาพที่ดึงของแผ่นแปะได้แก่ความใส ความหนา ความยืดหยุ่นและความสามารถในการยึดติดผิวหนัง คัดเลือกสูตรตำรับที่เหมาะสม ประเมินการปลดปล่อยสารสำคัญและการซึมผ่านผิวหนังภายในระยะเวลา 20 ชั่วโมงด้วย Franz Diffusion Cells โดยใช้คราบงูแทนผิวหนังและวิเคราะห์ด้วยวิธี HPLC ประเมินคุณลักษณะทางกายภาพรวมถึงอาการแพ้ในอาสาสมัครผลการวิจัยพบว่า สูตรตำรับที่เหมาะสมคือ ใช้โคลโตซานมวลโมเลกุลต่ำหมิ่น 1.2% w/w เป็นพอลิเมอร์ ละลายในตัวทำละลายน้ำซึ่งมีความเป็นกรดค้างอยู่ที่ 3-5 โดยใช้กรดแลคติก 2% w/w ปรับความเป็นกรดค้าง, ผสมเมทิลซิลิโคน 2% w/w และใช้สารเพิ่มความยืดหยุ่นคือกลีเซอริน 0.4% w/w เปรียบเทียบสูตรตำรับที่ได้สารสกัดบัวบก 5% w/w กับสูตรที่ได้ Scagel® complex 20% w/w ประเมินการปลดปล่อยพบว่า ยาเริ่มปลดปล่อยที่เวลาครึ่งชั่วโมงในสูตรสารสกัดบัวบกและหนึ่งชั่วโมงในสูตรสกาเจล โดยทั้งสองสูตรสามารถปลดปล่อยได้นานมากกว่า 20 ชั่วโมง ลักษณะทางกายภาพได้แก่ความยืดหยุ่นวัดด้วยเครื่อง Universal Testing Machine พบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับ Actewound® Silicone Gel Sheet (p<0.05) วัดความหนาด้วย Vernier Calipers Digital มีความบางกว่า Actewound® สำหรับการประเมินในอาสาสมัคร 19 คน (N=38 ขึ้นตัวอย่าง) พบว่า มีความพึงพอใจมากกว่าการใช้สูตรตำรับครีมหรือเจล โดยสูตรตำรับสารสกัดบัวบกสามารถยึดติดผิวหนังได้ครบตามเวลาที่กำหนดคือ 8 ชั่วโมง และพบผื่นแพ้ประมาณ 1.32% จากประชากรตัวอย่างทั้งหมด

ฝ่ายวิชาการ คณะเภสัชศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

.....
อาจารย์ที่ปรึกษา

คำนำ

โครงการปริญญาโทระดับนี้จัดทำขึ้นเพื่อนำเสนอผลการวิจัยในหัวข้อเรื่องการพัฒนาแผ่นแปะลดรอยแผลเป็นที่ประกอบด้วยสารสกัดบัวบกและส่วนผสมของซิลิโคนและไบโอพอลิเมอร์ ซึ่งงานวิจัยนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาโทศึกษาศาสตร์บัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2555

ทางคณะผู้จัดทำหวังเป็นอย่างยิ่งว่า โครงการปริญญาโทระดับนี้จะประโยชน์แก่ผู้ที่สนใจและสามารถใช้เป็นแนวทางในการศึกษาเพื่อการพัฒนาผลิตภัณฑ์ต่างๆที่ใช้สารสกัดจากธรรมชาติอย่างบัวบกเป็นตัวยาคัญในลำดับต่อไป และเพื่อเป็นการเพิ่มทางเลือกใหม่ของรูปแบบระบบนำส่งยาผ่านทางผิวหนังอีกทางหนึ่ง หากมีข้อบกพร่องหรือผิดพลาดประการใด ทางคณะผู้จัดทำต้องขออภัยไว้ ณ ที่นี้ด้วย

คณะผู้จัดทำ

กิตติกรรมประกาศ

ในการศึกษาโครงการปริญญาโทนี้ ผู้ศึกษาขอกราบขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ เกษักรหญิง ดร. กาญจน์พิมล ฤทธิเดช อาจารย์ที่ปรึกษาปริญญาโท, อาจารย์ เกษักรหญิงสิรินุช พละภิญโญ และเกษักร กิตติยศ ยศสมบัติ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ที่กรุณาให้คำปรึกษาและช่วยตรวจสอบแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆของโครงการนี้ ตลอดจนให้ความรู้และข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อโครงการนี้

ขอขอบพระคุณบริษัท บางกอกโบทานิกา จำกัด ที่ให้ความอนุเคราะห์สารเคมีที่ใช้ในการทดลอง นอกจากนี้ขอขอบคุณพินีสิตปริญญาโทและเจ้าหน้าที่ทุกๆท่านในภาควิชาวิทยาการเกษตรกรรมและเกษตรอุตสาหกรรมคณะเกษตรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้ความช่วยเหลือและคำแนะนำเกี่ยวกับการใช้เครื่องมือและสารเคมีต่างๆ รวมถึงให้ความสะดวกในการทำโครงการนี้

สารบัญ

	หน้า
คำนำ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง	ญ
สารบัญภาพ	ฎ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของโครงการ	1
1.2 วัตถุประสงค์และความสำคัญของงานวิจัย	3
1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	3
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	4
2.1 ระบบนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง (Transdermal Drug Delivery System: TDDS).....	4
2.2 แผ่นแปะนำส่งยาทางผิวหนัง (Transdermal Patch/Sheet)	5
2.3 แผลเป็น (scar)	9
2.4 บั้วบก	12
2.5 ซิลิโคน (Silicone).....	14
2.6 ไคโตซาน (Chitosan).....	14
บทที่ 3 การดำเนินการวิจัย.....	16
3.1 สารเคมี อุปกรณ์ และเครื่องมือ	16
3.1.1 สารเคมี.....	16
3.1.2 อุปกรณ์และเครื่องมือ.....	17

3.2 การศึกษาและพัฒนาเพื่อหาสูตรตำรับที่เหมาะสมของแผ่นแปะผิวหนัง.....	19
3.2.1 ศึกษาผลของชนิดและปริมาณของส่วนประกอบต่างๆในชั้น adhesive layer ที่มีผลต่อ คุณลักษณะทางกายภาพที่ดีของแผ่นแปะ.....	19
3.2.2 ศึกษาผลของชนิดและปริมาณของส่วนประกอบต่างๆในชั้น backing layer ที่มีผลต่อ คุณลักษณะทางกายภาพที่ดีของแผ่นแปะ.....	29
3.2.3 ศึกษาคุณลักษณะทางกายภาพของแผ่นแปะที่ผสมด้วยยาและซิลิโคนในชั้น adhesive layer และความเข้ากันได้ของชั้น adhesive layer และชั้น backing layer เมื่อ cast เป็นแผ่น เดียวกัน	33
3.3 การประเมินสูตรตำรับที่เหมาะสมของแผ่นแปะผิวหนัง.....	49
3.3.1 การประเมินคุณลักษณะทางกายภาพด้านความยืดหยุ่นและความสามารถในการยึดติดผิวหนัง	49
3.3.2 การประเมินด้านการซึมผ่านของยาผ่านผิวหนัง.....	52
3.3.3 การประเมินสูตรตำรับที่เหมาะสมในอาสาสมัคร	58
3.3.4 การประเมินสูตรตำรับเมื่อเก็บในสภาวะเร่ง	59
3.4 การปรับปรุงสูตรตำรับแผ่นแปะผิวหนังจากสกาเจลคอมเพล็กซ์หลังจากประเมินการใช้แผ่นแปะ ในอาสาสมัครแล้ว	59
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	60
4.1 ผลการศึกษาสูตรตำรับที่เหมาะสมของแผ่นแปะผิวหนัง	60
4.1.1 ผลการศึกษาชนิดและปริมาณของส่วนประกอบต่างๆในชั้น adhesive layer.....	60
4.1.2 ผลการศึกษาชนิดและปริมาณของส่วนประกอบต่างๆในชั้น backing layer	68
4.1.3 ศึกษาคุณลักษณะทางกายภาพของแผ่นแปะที่ผสมด้วยยาและซิลิโคนในชั้น adhesive layer และความเข้ากันได้ของชั้น adhesive layer และชั้น backing layer เมื่อ cast เป็นแผ่น เดียวกัน	71
4.2 ผลการประเมินสูตรตำรับที่เหมาะสมของแผ่นแปะผิวหนัง.....	83

4.2.1 ผลการประเมินลักษณะทางกายภาพด้านความยืดหยุ่นและการยึดติดผิวหนัง..... 83

4.2.2 การประเมินสูตรตำรับที่เหมาะสมด้านการปลดปล่อยยาผ่านผิวหนัง 85

4.2.3 ผลการประเมินในอาสาสมัคร 87

4.2.4 ผลการประเมินสูตรตำรับเมื่อเก็บในสภาวะเร่ง..... 94

4.3 ผลการปรับปรุงสูตรตำรับแผ่นแปะผิวหนังจากสกาเจลคอมเพล็กซ์หลังจากประเมินการใช้แผ่น
แปะในอาสาสมัครแล้ว 95

บทที่ 5 อภิปรายและสรุปผลการวิจัย 96

ภาคผนวก ก 99

ภาคผนวก ข 107

ภาคผนวก ค 118

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1	สูตรตำรับในชั้น adhesive layer ที่มีชนิดของสารปรับความเป็นกรดต่างต่างกััน	21
ตารางที่ 2	สูตรตำรับในชั้น adhesive layer ที่เปรียบเทียบน้ำหนักโมเลกุลของพอลิเมอร์และปรับความเข้มข้นของสารปรับความเป็นกรดต่างเปรียบเทียบกับสูตรตำรับ A	23
ตารางที่ 3	สูตรตำรับในชั้น adhesive layer ที่มีความเข้มข้นของพอลิเมอร์, ชนิดของสารเพิ่มความยืดหยุ่นและสารปรับความเป็นกรดต่างต่างกััน	25
ตารางที่ 4	สูตรตำรับในชั้น adhesive layer โดยเปรียบเทียบความเข้มข้นของพอลิเมอร์และสารเพิ่มความยืดหยุ่นและเปรียบเทียบชนิดของกรดที่แตกต่างกััน	26
ตารางที่ 5	สูตรตำรับในชั้น adhesive layer เปรียบเทียบความเข้มข้นของพอลิเมอร์ที่แตกต่างกััน	28
ตารางที่ 6	สูตรตำรับในชั้น backinglayer โดยเปรียบเทียบความเข้มข้นของสารเพิ่มความยืดหยุ่นที่แตกต่างกััน	31
ตารางที่ 7	สูตรตำรับในชั้น backing layer โดยเปรียบเทียบชนิดสารเพิ่มความยืดหยุ่นที่แตกต่างกััน	32
ตารางที่ 8	สูตรตำรับในชั้น backing layer	34
ตารางที่ 9	สูตรตำรับในชั้น adhesive layer	34
ตารางที่ 10	สูตรตำรับในชั้น adhesive layer ที่ผสมตัวยา	34
ตารางที่ 11	สูตรตำรับแผ่นแปะ โดยเปรียบเทียบระหว่างลำดับก่อนหลังการ cast ชั้น backing และชั้น adhesive layer และเปรียบเทียบแผ่นฟิล์มชั้น adhesive layer ที่ผสมตัวยาและไม่ผสมตัวยา	36
ตารางที่ 12	ลักษณะทางกายภาพของแผ่นแปะที่มีชั้น backinglayer และชั้น adhesive layer ที่ผสมตัวยา โดยเปรียบเทียบชนิดและปริมาณของพอลิเมอร์ที่แตกต่างกััน	37
ตารางที่ 13	สูตรตำรับในชั้น backing layer	38
ตารางที่ 14	สูตรตำรับในชั้น adhesive layer	39
ตารางที่ 15	สูตรตำรับแผ่นแปะ โดยเปรียบเทียบระหว่างลำดับก่อนหลังการ cast ชั้น backing และชั้น adhesive layer และเปรียบเทียบแผ่นฟิล์มชั้น adhesive layer ที่ผสมตัวยาและไม่ผสมตัวยา	41
ตารางที่ 16	สูตรตำรับในชั้น adhesive layer โดยเปลี่ยนแหล่งที่มาของโคโคซานเปรียบเทียบกับแหล่งที่มาเดิม	42

ตารางที่ 17 ลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับที่มีชนิดของสารปรับความเป็นกรดต่างต่างๆกัน..... 60

ตารางที่ 18 ผลการวัดความหนาของแผ่นฟิล์ม A3 โดยใช้ Vernier Calipers Digital..... 61

ตารางที่ 19 ลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับที่มีน้ำหนักโมเลกุลของไคโตซานและชนิดของสารปรับความเป็นกรดต่างต่างๆกัน 62

ตารางที่ 20 ลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับที่มีความเข้มข้นของไคโตซาน, ชนิดของสารเพิ่มความยืดหยุ่นและชนิดของสารปรับความเป็นกรดต่างต่างๆกัน 63

ตารางที่ 21 ลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับที่มีความเข้มข้นของไคโตซานและ plasticizer และชนิดของสารปรับความเป็นกรดต่างต่างๆกัน..... 66

ตารางที่ 22 ลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับที่มีน้ำหนักโมเลกุลของไคโตซานต่างๆกัน 68

ตารางที่ 23 ลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับ backing ที่มีปริมาณสารเพิ่มความยืดหยุ่นต่างๆกัน 69

ตารางที่ 24 ผลการวัดความหนาของแผ่นฟิล์ม F1 โดยใช้ Vernier Calipers Digital 69

ตารางที่ 25 ลักษณะทางกายภาพของชั้น backing layer ที่มีชนิดสารเพิ่มความยืดหยุ่นต่างๆกัน 70

ตารางที่ 26 ผลด้านลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับชั้น backing layer..... 71

ตารางที่ 27 ผลด้านลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับชั้น adhesive layer 71

ตารางที่ 28 ผลด้านลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับชั้น adhesive layer ที่ผสมด้วยยา..... 72

ตารางที่ 29 ผลความเข้ากันได้ในด้านลักษณะทางกายภาพของชั้น backing layer และชั้น adhesive layer เมื่อ cast เป็นแผ่นฟิล์มเดียวกัน..... 73

ตารางที่ 30 ผลด้านลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับแผ่นแปะที่มีชนิดและปริมาณของไคโตซานแตกต่างกัน 75

ตารางที่ 31 ผลด้านลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับชั้น backing layer..... 76

ตารางที่ 32 ผลด้านลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับชั้น adhesive layer 76

ตารางที่ 33 ผลการวัดความหนาของแผ่นฟิล์มชั้น backing layer โดยใช้ Vernier Calipers Digital..... 77

ตารางที่ 34 ผลการวัดความหนาของแผ่นฟิล์มชั้น adhesive layer โดยใช้ Vernier Calipers Digital 77

ตารางที่ 35 ผลความเข้ากันได้ในด้านลักษณะทางกายภาพของชั้น backing layer และชั้น adhesive layer เมื่อ cast เป็นแผ่นฟิล์มเดียวกัน..... 78

ตารางที่ 36 ผลของลักษณะทางกายภาพเมื่อเปรียบเทียบแหล่งที่มาของไคโตซานน้ำหนักโมเลกุลห้าหมื่น 79

ตารางที่ 37 ผลของลักษณะทางกายภาพเมื่อเปรียบเทียบสูตรตำรับที่ไม่ใส่ตัวยา, ใส่สกาเจลคอมเพล็กซ์ และใส่ Asiatic acid 80

ตารางที่ 38 ผลของลักษณะทางกายภาพเมื่อเปรียบเทียบสูตรตำรับที่ไม่ใส่ตัวยา, ใส่สกาเจลคอมเพล็กซ์ และใส่ Asiatic acid 81

ตารางที่ 39 ลักษณะทางกายภาพของแผ่นฟิล์มเปรียบเทียบระหว่างแผ่นที่ไม่ใส่ตัวยา (O1), ใส่สกาเจลคอมเพล็กซ์ 10% (O2), ใส่ Asiatic acid (O3) และแผ่นที่ใส่สกาเจลคอมเพล็กซ์ 20% (O4)..... 82

ตารางที่ 40 ผลการวัดแรงดึงอัดเพื่อประเมินผลด้านความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์ม..... 83

ตารางที่ 41 ผลการวัดแรงดึงอัดเพื่อประเมินผลด้านความสามารถในการยึดติดผิวหนังของแผ่นฟิล์ม .. 84

ตารางที่ 42 ผลการทดสอบ Integrity Test 87

ตารางที่ 43 ลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับเมื่อเก็บในสภาวะเร่ง 94

ตารางที่ 44 ผลของสูตรตำรับที่ปรับปรุงแล้วเทียบกับสูตรตำรับ O4..... 95

สารบัญภาพ

หน้า

รูปที่ 1 ส่วนประกอบหลักของ transdermal patch(Saroha K., 2011)	5
รูปที่ 2 ภาพตัดขวางแสดงส่วนประกอบของ reservoir type TDDS	7
รูปที่ 3 ระบบควบคุมการปลดปล่อยยาทางผิวหนังแบบเมทริกซ์โดยทั่วไป	8
รูปที่ 4 กระบวนการเกิดแผลเป็น	10
รูปที่ 5 ลักษณะของแผลเป็นนูนหรือ hypertrophic scar	11
รูปที่ 6 ลักษณะของแผลเป็นคีลอยด์	11
รูปที่ 7 ลักษณะของแผลเป็นบุ๋มหรือ atrophic scar.....	12
รูปที่ 8 ลักษณะใบของบัวบก.....	12
รูปที่ 9 โครงสร้างของสารสำคัญที่พบในบัวบก	13
รูปที่ 10 โครงสร้างของโคโคซาน	15
รูปที่ 11 เส้นผ่านศูนย์กลางของถาดเทฟลอน.....	20
รูปที่ 12 เส้นผ่านศูนย์กลางของ petri dish	39
รูปที่ 13 เครื่อง universal testing machine	49
รูปที่ 14 การตัดแผ่นแปะเพื่อใช้ทดสอบความยืดหยุ่นด้วยเครื่อง universal testing machine	50
รูปที่ 15 การตัดแผ่นแปะเพื่อใช้ทดสอบความสามารถในการยึดติดผิวหนังด้วยเครื่อง universal testing machine	51
รูปที่ 16 ส่วนประกอบของ modified Franz diffusion cells.....	52
รูปที่ 17 ชุดการทดลอง modified Franz diffusion cells.....	54
รูปที่ 18 เครื่อง PerkinElmermicroplate reader	57
รูปที่ 19 การตัดแผ่นแปะตัวอย่างเพื่อทดสอบและประเมินผลในอาสาสมัคร	58
รูปที่ 20 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง max force,max dispense กับสูตรตำรับต่างๆ.....	85
รูปที่ 21 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ Acetic acid ที่ซึมผ่านคราบงู ณ เวลาต่างๆ	86

รูปที่ 22 กราฟเปรียบเทียบจำนวนอาสาสมัครกับระดับความพึงพอใจต่อลักษณะภายนอกของแผ่นแปะ	88
รูปที่ 23 กราฟเปรียบเทียบจำนวนอาสาสมัครกับระดับความพึงพอใจในด้านความใสของแผ่นแปะ	88
รูปที่ 24 กราฟเปรียบเทียบจำนวนอาสาสมัครกับระดับความพึงพอใจความหนาของแผ่นแปะ	89
รูปที่ 25 กราฟเปรียบเทียบจำนวนอาสาสมัครกับระดับความพึงพอใจในการยึดติดผิวหนังของแผ่นแปะ	89
รูปที่ 26 กราฟเปรียบเทียบจำนวนอาสาสมัครกับระดับความยืดหยุ่นของแผ่นแปะ	90
รูปที่ 27 กราฟเปรียบเทียบจำนวนอาสาสมัครกับระดับความรู้สึกรู้สึกชุ่มชื้นบริเวณที่แปะ	90
รูปที่ 28 กราฟเปรียบเทียบจำนวนอาสาสมัครกับระดับความสะดวกในการใช้งาน	91
รูปที่ 29 กราฟเปรียบเทียบจำนวนอาสาสมัครกับระดับอาการแพ้หลังจากทดลองแปะแผ่นแปะ	91
รูปที่ 30 อาการแพ้ในอาสาสมัครรายหนึ่งหลังจากแปะแผ่นแปะบริเวณท้องแขนเป็นเวลา 8 ชั่วโมง	92
รูปที่ 32 ค่าเฉลี่ยของการประเมินด้านต่างๆในอาสาสมัคร	93
รูปที่ 31 กราฟเปรียบเทียบจำนวนอาสาสมัครกับระดับส่วนของฟิล์มที่หลุดติดผิวหนังหลังใช้งาน	93

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของโครงการ

ในปัจจุบัน มีผลิตภัณฑ์ลดรอยแผลเป็นหลายชนิดที่มีสารสกัดจากธรรมชาติเป็นส่วนผสมอยู่ เช่น ส่วนผสมของสารสกัดบัวบก (*Centella asiatica extract*), สารสกัดจากว่านหางจระเข้ (*Aloe barbadensis extract*) และสารสกัดจากเปลือกหัวหอม (*Allium cepa bulb extract*) โดยผลิตภัณฑ์ที่มีวางขายในท้องตลาดมักอยู่ในรูปครีมหรือเจลที่ใช้สำหรับทา ซึ่งมีข้อดีอยู่ในด้านระยะเวลาที่ใช้ออกฤทธิ์ บริเวณแผลเป็นสันหากจะให้ได้ผลการรักษาที่ดีจำเป็นต้องบริหารยาดี ตลอดจนสูตรตำรับครีมหรือเจลสามารถเกิดการปนเปื้อนจากการสัมผัสกับยาในภาชนะบรรจุขณะใช้ยาได้ ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพของตัวยาทางคณะผู้จัดทำจึงมีแนวคิดที่จะพัฒนาผลิตภัณฑ์ลดรอยแผลเป็นในรูปแบบแผ่นแปะผิวหนังที่สามารถแก้ปัญหาเหล่านี้ให้ดีขึ้นเพื่อเพิ่มความร่วมมือและความพึงพอใจของผู้ใช้ตลอดจนเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาให้ได้ประโยชน์สูงสุด

แผลเป็นเกิดจากการฉีกขาดของเนื้อเยื่อผิวหนัง ทำให้มีการสร้างเนื้อเยื่อขึ้นมาทดแทนเนื้อเยื่อส่วนที่ฉีกขาดไป โดยแผลเป็นแบบนูน (*hypertrophic scar*) ซึ่งมีสีแดงและนูนขึ้นมาจากผิวหนังปกติ และแผลเป็นแบบบุ๋ม (*atrophic scar*) ซึ่งมีลักษณะผิวยุบลงไปมากกว่าผิวปกติข้างเคียง และมักมีสีขาวกว่าผิวปกติ มักเป็นปัญหาของคนส่วนใหญที่ต้องการใช้ยาหรือผลิตภัณฑ์ที่ช่วยในการลดรอยรอย แต่ทั้งนี้ ขนาดแผลต่างๆจะเกิดเป็นแผลเป็นขึ้นหรือไม่ขึ้นขึ้นอยู่กับความรุนแรงของการเกิดบาดแผล, กระบวนการดูแลรักษาแผลและระยะเวลาตั้งแต่เกิดแผลจนกระทั่งเกิดการสมานแผล ดังนั้น ยาหรือสารสกัดจากธรรมชาติที่มีสรรพคุณช่วยเกี่ยวกับการลดรอยแผลเป็นจึงเป็นปัจจัยที่ช่วยในกระบวนการดูแลรักษาแผลและลดระยะเวลาการสมานแผลทำให้แผลหายเร็วขึ้นได้

สารสกัดบัวบก (*Centella asiatica extract*) เป็นสารสกัดจากธรรมชาติที่มีฤทธิ์กระตุ้นกระบวนการสมานแผล (*wound healing*) และมีผลป้องกันการเกิดรอยแผลเป็นได้ (*scar prevention/correction*) ซึ่งช่วยให้แผลเป็นดีขึ้น (Shukla A., et al,1999; 1-11) โดยมีผลงานวิจัยและวรรณกรรม

มากมายที่กล่าวถึงสรรพคุณในด้านนี้ของสารสกัดจากบัวบก และได้นำมาทำเป็นแผ่นฟิล์มที่ใช้ลดรอยแผลเป็น เช่น alginate films ที่ผสม asiaticoside เพื่อใช้ตกแต่งแผล (Sikareepaisan P., et al, 2011; 1457-69) หรือปริญญาณิพนธ์เรื่อง การตั้งตำรับบัวบกในรูปแผ่นแปะผิวหนัง (กาญจนวนิช โศทรภวานนท์และคณะ, 2546) ซึ่งการพัฒนาสูตรตำรับแผ่นแปะจะช่วยให้สารสกัดบัวบกออกฤทธิ์ที่บริเวณแผลเป็นได้นานขึ้น ทำให้แผลเป็นหายเร็วขึ้นได้โดยไม่ต้องบริหารยาบ่อยครั้งเหมือนสูตรตำรับครีมหรือเจล

สำหรับพอลิเมอร์ที่เลือกใช้ในการเตรียมตำรับแผ่นแปะซึ่งอยู่ในชั้น adhesive layer ควรมีคุณสมบัติในการยึดติดผิวหนังที่ดีและไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อผิวหนัง คณะผู้จัดทำจึงเลือกใช้ไคโตซาน (chitosan) ซึ่งเป็นไบโอพอลิเมอร์จากธรรมชาติ หาซื้อได้ง่าย ราคาไม่แพง ไม่มีอันตรายต่อผิวหนัง (Suheyla KH., 1997; 679-711) รวมถึงมีคุณสมบัติที่ดีในการยึดติดผิวหนัง (Grabovac V., 2005; 1713-23) และมีความสามารถในการช่วยสมานแผลได้ (Hiroshi U., 2001; 105-15)

นอกจากนี้ เมื่อศึกษาจากงานวิจัยเปรียบเทียบระหว่าง silicone gel และ silicone gel sheeting (Karagoz H., et al, 2009; 1097-103) พบว่า ผลิตภัณฑ์ silicone gel sheeting ซึ่งเป็นรูปแบบแผ่นแปะจะให้ผลการรักษาแผลเป็นที่มีประสิทธิภาพสูงกว่ารูปแบบ gel อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) เนื่องจาก silicone ในรูปแบบ sheeting สามารถกักเก็บความชื้นและมีน้ำหนักที่ช่วยลดทำให้แผลเป็นชนิด hypertrophic scar ให้หายได้เร็วกว่ารูปแบบผลิตภัณฑ์ชนิดอื่นได้ (Suetake T., et al, 2000; 503-507) โดยมี clinical trial ยืนยันในการใช้รักษา hypertrophic scar ในอาสาสมัครชาวจีน (Li-Tsang C., et al., 2006; 678-83) และยังมีงานวิจัยเกี่ยวกับการเตรียมซิลิโคนผสมกับไคโตซานเป็น complex membrane เพื่อกระตุ้น epithelial และ fibroblast cells บริเวณแผล (Suzuki T., Mizushima Y., Umida T. and Ohashi R., 1999; 194-9) ดังนั้น คณะผู้จัดทำจึงเลือกนำ silicone มาผสมในชั้นพอลิเมอร์ที่มี chitosan เพื่อเพิ่มความสามารถในการยึดติดผิวหนังและช่วยเสริมฤทธิ์ในการลดรอยแผลเป็นได้อีกทางหนึ่ง

ดังนั้น แผ่นแปะลดรอยแผลเป็นจากสกัดบัวบกที่มี polymer ในชั้น adhesive layer เป็น chitosan ผสมกับ silicone จะสามารถช่วยแก้ข้อด้อยของสูตรตำรับประเภทครีมหรือเจลได้ เพราะนอกจากจะไม่ทำให้รู้สึกเหนียวเหนอะหนะแล้วยังสามารถออกฤทธิ์เน้นได้เฉพาะที่ตรงบริเวณแผลเป็น ซึ่งจะช่วยให้รอยแผลเป็นจางลงอย่างรวดเร็วขึ้น

1.2 วัตถุประสงค์และความสำคัญของงานวิจัย

1. เพื่อพัฒนาแผ่นแปะสารสกัดบัวบกที่ประกอบด้วยซิลิโคนผสมไบโอพอลิเมอร์ ให้มีคุณสมบัติทางกายภาพที่ดี มีประสิทธิภาพและความคงตัวดี เพื่อเป็นเก็ชภัณฑ์สำเร็จรูปแบบหนึ่งให้กับผู้ที่ต้องการลดรอยแผลเป็น
2. เพื่อศึกษาความสามารถในการปลดปล่อยและการซึมผ่านผิวหนังของสารสำคัญคือ asiatic acid โดยใช้คราบงูเป็นตัวแทนของผิวหนัง เปรียบเทียบกับแผ่นแปะที่เตรียมจากสารสกัดชนิดเดียวกันและมีจำหน่ายในท้องตลาด
3. เพื่อศึกษาความพึงพอใจในการใช้แผ่นแปะที่ผลิตขึ้น และการเกิดอาการแพ้ของผู้บริโภค

1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ได้สูตรตำรับและกรรมวิธีการผลิตแผ่นแปะสารสกัดบัวบกที่มีคุณสมบัติที่ดี สามารถนำไปใช้เพิ่มประสิทธิภาพในการลดรอยแผลเป็นได้

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 ระบบนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง (Transdermal Drug Delivery System: TDDS)

ความคิดเริ่มแรกของการพัฒนาระบบนำส่งยาผ่านทางผิวหนังเพื่อหวังผลให้มีการออกฤทธิ์เฉพาะที่หรือเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตเนื่องจากผิวหนังมีพื้นที่มากและเป็นวิธีที่ไม่ทำให้ร่างกายเจ็บปวด เพราะอาศัยการแปะอุปกรณ์นำส่งหรือทาตำรับบนผิวหนังผู้ป่วยทำให้มีความสะดวกในการใช้หรือหยดยา แต่การนำส่งยาทางผิวหนังนั้นมีความแปรปรวนค่อนข้างมาก เนื่องจากปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อการซึมผ่านของสารผ่านผิวหนัง ดังนั้นในการพัฒนาและควบคุมการปลดปล่อยยาผ่านผิวหนังจึงต้องมีการประเมินประสิทธิภาพการนำส่งยา คำนึงถึงความเป็นพิษ การระคายเคือง การกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย และที่สำคัญคือต้องคำนึงถึงคุณสมบัติต่างๆของผิวหนังที่จะทำให้ตัวยาสำคัญสามารถออกฤทธิ์เฉพาะที่หรือเข้าสู่กระแสโลหิตได้ ซึ่งระบบนำส่งยาทางผิวหนังที่ใช้ในปัจจุบันมักอยู่ในรูปสารละลาย, ครีม, เจล, ขี้ผึ้งหรือโลชั่น ทั้งนี้รูปแบบเหล่านี้มีความแปรปรวนของชีวปริมาณออกฤทธิ์เนื่องจากความไม่เท่าเทียมของปริมาณที่ใช้ในแต่ละครั้ง รวมถึงบริเวณและพื้นที่ที่ให้ยา การดูดซับโดยเสื้อผ้า รวมถึงความเหนอะหนะจากรูปแบบผลิตภัณฑ์ดังกล่าว ดังนั้นจึงได้มีการพัฒนาในรูปแบบแผ่นแปะขึ้นเพื่อลดปัญหาดังกล่าว

การนำส่งยาในรูปแบบแผ่นแปะมีข้อดีคือ สามารถเพิ่มชีวปริมาณออกฤทธิ์ ณ บริเวณผิวหนังทำให้ยาออกฤทธิ์เฉพาะที่ได้ และยังสามารถลดอาการข้างเคียงจากยา รวมถึงเพิ่มความสะดวกในการใช้ นอกจากนี้ยังสามารถควบคุมการนำส่งยาในอัตราเร็วที่คงที่ สามารถนำส่งยาที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้นได้ข้อดีอื่นๆนอกเหนือจากที่กล่าวมาข้างต้น ได้แก่ หลีกเลี่ยงการทำลายของยาที่ทางเดินอาหารจากความเป็นกรดในกระเพาะอาหารหรือเอนไซม์ต่างๆ หลีกเลี่ยงการเปลี่ยนแปลงยา (first-pass metabolism) ที่ตับได้ สามารถทดแทนการให้ยาในรูปแบบรับประทานได้โดยเฉพาะในกรณีผู้ป่วยที่มีอาการอาเจียนหรือไม่สามารถกลืนยาได้ ทดแทนการให้ยาในรูปแบบยาฉีดได้ซึ่งไม่ก่อให้เกิดความเจ็บปวดแก่ผู้ป่วยและผู้ป่วยสามารถบริหารยาด้วยตัวเองได้ การพัฒนาแผ่นแปะในรูปแบบใหม่ๆ เช่น สามารถออกแบบระบบ

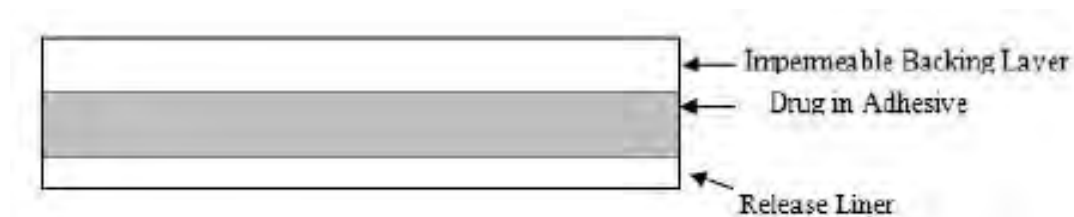
นำส่งให้ออกฤทธิ์ได้นานขึ้น เป็นการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาให้ออกฤทธิ์เนิ่นและออกฤทธิ์ได้นานหลายวันจากการติดแผ่นแปะ 1 ครั้ง

ในปัจจุบันระบบนำส่งยาทางผิวหนังเป็นระบบนำส่งยาที่สำคัญรูปแบบหนึ่ง ซึ่งมีรายการยาที่ต้องการให้เข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตเพื่อหวังผลทั่วร่างกายผ่านทางผิวหนังเพิ่มมากขึ้น โดยระบบนำส่งยาที่ใช้ในปัจจุบัน เช่น ยาบรรเทาอาการเมารถเมาเรือ ยาสำหรับโรคหลอดเลือดและหัวใจ ยาบรรเทาอาการปวดลดอักเสบ ยาช่วยเลิกบุหรี่และยาฮอร์โมน เป็นต้น

ทั้งนี้ ผิวหนังมีข้อจำกัดในการซึมผ่าน โดยยาที่จะนำส่งผ่านทางผิวหนังจะต้องสามารถซึมผ่านผิวหนังชั้นนอกสุด (stratum corneum) ได้ ซึ่ง stratum corneum เป็นผิวหนังชั้นที่ช่วยป้องกันการสูญเสีย น้ำ ความร้อนและปกป้องร่างกายจากสิ่งแปลกปลอมต่างๆจากภายนอก ทำให้ยาที่สามารถบริหารได้ด้วยวิธีนี้จะต้องเป็นยาที่มีความแรงสูง และสามารถซึมผ่านผิวหนังได้ดี รวมถึงต้องไม่ทำให้ผิวหนังบริเวณที่ใช้เกิดการระคายเคือง

2.2 แผ่นแปะนำส่งยาทางผิวหนัง (Transdermal Patch/Sheet)

โดยทั่วไปแผ่นแปะจะประกอบด้วยส่วนประกอบหลักที่สำคัญ 3 ชั้น ได้แก่ backing layer, adhesive layer และ release liner ดังรูปที่ 1 แต่นอกเหนือจากส่วนประกอบหลักทั้ง 3 ชนิดนี้แล้วอาจมีส่วนประกอบอื่นๆเพิ่มเติมได้ตามการพัฒนาคูสูตรตำรับที่เหมาะสม



รูปที่ 1 ส่วนประกอบหลักของ transdermal patch (Saroha K., 2011)

1) **Backing layer** มีหน้าที่ป้องกันการสูญเสียตัวยาจากทางด้านบนและป้องกันแผ่นแปะจากสิ่งแวดล้อมภายนอก backing layer จะต้องไม่ยอมให้ยาหรือองค์ประกอบอื่นๆของสูตรตำรับผ่านออกไปได้ (Impermeable) มีอัตราเร็วในการระเหยความชื้นต่ำ และมีความแข็งแรงและความยืดหยุ่นที่เหมาะสม เข้ากันได้กับตัวยาหรือสารช่วยอื่นๆในตำรับ สีของ backing layer อาจเป็นใสไม่มีสี (clear), สี

เนื้อคล้ายผิวหนัง (flesh-colored) และสีโลหะ (metalized) นอกจากนี้ชั้น backing ยังมีทั้งชนิด occlusive คือ ไม่ยอมให้อากาศหรือไอน้ำผ่านหรือแบบ non-occlusive คือยอมให้อากาศหรือไอน้ำผ่านได้ซึ่งการเลือกใช้ขึ้นอยู่กับขนาดของแผ่นแปะและผิวหนังบริเวณที่สัมผัส

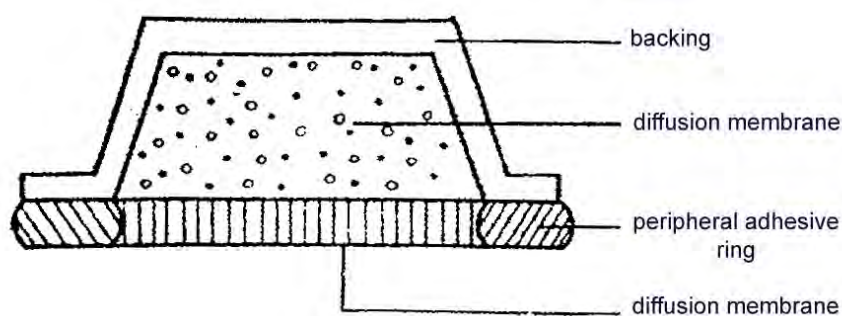
ตัวอย่างของ backing layer เช่น polyethylene, polyvinyl chloride, polyester หรือ ethylcellulose เป็นต้น

2) **Adhesive layer** มีหน้าที่เป็นตัวยึดติดให้แผ่นแปะสามารถยึดติดกับผิวหนังได้ และเป็นส่วนที่จะต้องสัมผัสกับผิวหนังโดยตรง ดังนั้น adhesive layer ควรมัลักษณะที่สามารถเข้ากันได้กับผิวหนัง ไม่ก่อการระคายเคืองผิวหนัง เข้ากันได้กับตัวยาและองค์ประกอบอื่นๆ ของตำรับระหว่างที่สัมผัสบนผิวหนัง ต้องมีประสิทธิภาพดีถึงแม้จะเก็บหลายปี (shelf stability) และที่สำคัญคือ เมื่อสิ้นสุดการบริหารยาจะต้องเอาออกง่าย ไม่ก่อให้เกิดอันตรายหรือความเจ็บปวดแก่ผู้ป่วย Adhesive materials ที่นิยมใช้ในแผ่นแปะนำส่งยาทางผิวหนังได้แก่ silicone based, polyisobutylene based และ acrylate based รวมถึง biopolymer ที่มีคุณสมบัติยึดติดผิวหนังได้เช่น chitosan เป็นต้น

3) **Release liner** เป็นส่วนที่ถูกลอกออกก่อนนำไปใช้แปะกับผิวหนัง มีหน้าที่ป้องกันการสูญเสียตัวยาจากทางด้านล่าง ป้องกันการปนเปื้อนของผลิตภัณฑ์และป้องกันส่วนของ adhesive ให้คงประสิทธิภาพตลอดระยะเวลาที่เก็บไว้ release liner ที่นิยมใช้ เช่น silicone, polyester film และ foil เป็นต้น

ประเภทของระบบนำส่งยาทางผิวหนังแบ่งเป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ ดังนี้

1) ระบบที่ควบคุมการปลดปล่อยตัวยาด้วยเมมเบรน (Reservoir type devices) ที่ประกอบด้วยเมมเบรนที่จำกัดอัตราการปลดปล่อยยา (rate limiting membrane) โดยจะมีส่วนที่เป็นแหล่งเก็บตัวยาอยู่ภายใน โดยทั่วไป devices ประเภทนี้ประกอบด้วยชั้น 4 ชั้น ชั้นแรกเป็นกาวซึ่งใช้ติดบนผิวหนัง ชั้นที่สองเป็นเมมเบรนซึ่งจะทำหน้าที่ควบคุมอัตราเร็วในการปลดปล่อยตัวยา ชั้นที่สามเป็นชั้นที่มีตัวยากระจายตัวอยู่อย่างสม่ำเสมอ และชั้นนอกสุดเป็นชั้นซึ่งทำหน้าที่เป็นผนังป้องกันความชื้นและยารั่วซึม (backing layer) และมีเทปปิดผิวหนัง (pay-off release liner) ซึ่งต้องลอกออกก่อนใช้ดังแสดงในรูป 2



รูปที่ 2 ภาพตัดขวางแสดงส่วนประกอบของ reservoir type TDDS

ระบบควบคุมการปลดปล่อยยาวิธีนี้มีข้อดีคือ สามารถควบคุมให้อัตราการปลดปล่อยตัวยาค่อนข้างคงที่ (zero-order kinetic) แต่มีข้อเสียคือ หากเมมเบรนที่ใช้ในการควบคุมการปลดปล่อยตัวยามีลักษณะ ตัวยาจะถูกปลดปล่อยออกมาเป็นจำนวนมากในระยะเวลาอันสั้น ซึ่งอาจทำให้เกิดพิษของยาขึ้นได้ เป็นระบบที่เหมาะสมสำหรับตัวยาที่มี therapeutic range กว้างและไม่อันตรายมาก เกสซ์กัณฑ์ชนิดนี้จึงมีหลายขนาดความแรงให้เลือกใช้

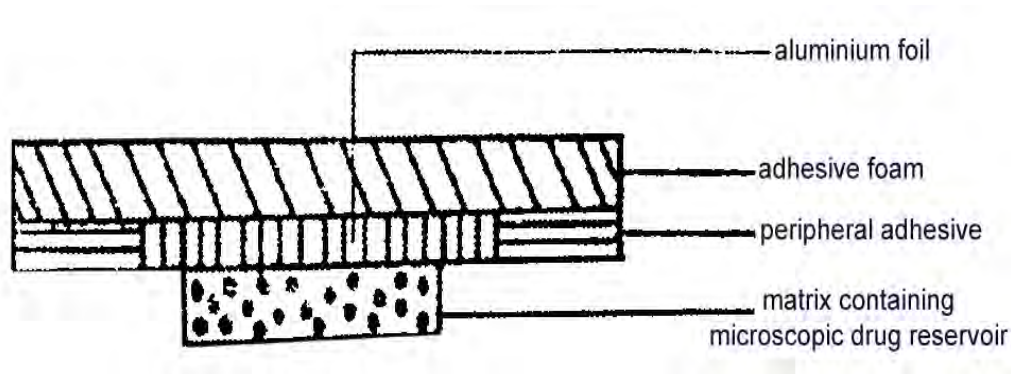
2) ระบบที่ควบคุมการปลดปล่อยตัวยากจากเมทริกซ์ เป็นระบบตัวยาที่ละลายหรือกระจายตัวในพอลิเมอร์เมทริกซ์ ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ชนิดชอบน้ำหรือไม่ชอบน้ำ โดยคุณสมบัติเมทริกซ์ที่ดี คือ

1. สามารถให้ตัวยาปลดปล่อยออกมาได้
2. มีความคงตัวดี และสามารถทำให้ยาคงตัวอยู่ในเมทริกซ์ได้
3. ไม่ระคายเคืองต่อผิวหนังและมีความสามารถเกาะติดผิวหนังได้ เพื่อให้ตัวยาสามารถปลดปล่อยสู่ผิวหนังได้

โดยการปลดปล่อยตัวยากจากเมทริกซ์จะมีลักษณะคงที่ ถ้าความเข้มข้นของตัวยาที่ละลายในพอลิเมอร์ของเมทริกซ์ยังคงมีตลอดเวลา เป็นระบบที่เหมาะสมกับตัวยาที่ต้องควบคุมอัตรานำส่งยาและดูดซึมยาทางผิวหนังเพื่อให้ตัวยาในเกสซ์กัณฑ์นั้นนำส่งตัวยาทางผิวหนังได้อย่างสม่ำเสมอในระยะเวลาที่กำหนด เช่น 5 มิลลิกรัม ต่อ 24 ชั่วโมง และจำนวนยาที่นำส่งต่อเวลาดังกล่าวต้องน้อยกว่าจำนวนยาที่ถูกดูดซึมทางผิวหนังทุกประเภท

สารที่มีคุณสมบัติที่สามารถนำมาทำเป็นเมทริกซ์ได้ เช่น polyvinyl pyrrolidone, ethylenevinyl acetate copolymer, polyester, microporous polypropylene, polyvinyl chloride และ polysaccharide เป็น

ต้น ระบบในรูปแบบนี้ส่วนใหญ่มีวง adhesive รอบๆ โดยมี absorbent pad อยู่ระหว่าง backing และ foil ดังแสดงในรูปที่ 3



รูปที่ 3 ระบบควบคุมการปลดปล่อยยาทางผิวหนังแบบเมทริกซ์โดยทั่วไป

วิธีเตรียมแผ่นแปะ

1. เตรียมสารละลายชั้น adhesive layer โดยละลายพอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติเหมาะสมในการยึดติดผิวหนังในตัวทำละลาย
2. ผสม plasticizer ในสารละลายพอลิเมอร์เพื่อช่วยเพิ่มความยืดหยุ่นให้กับแผ่นแปะ
3. ปรับค่าความเป็นกรดต่างของแผ่นแปะให้มีความเหมาะสมต่อการยึดติดผิวหนัง
4. ปั่นผสมให้สารละลายใสเป็นเนื้อเดียวกัน(อาจปั่นทิ้งไว้ข้ามคืนหากพอลิเมอร์ละลายช้า)
5. เตรียมสารละลายชั้น backing layer โดยเตรียมเช่นเดียวกับชั้น adhesive layer
6. นำสารละลายทั้งสองตำรับไปไล่ฟองอากาศออกโดยใช้เครื่องไล่ฟองอากาศที่ตั้งความดันไว้อยู่ที่ -0.01 พาสคาล (Pascal) เป็นเวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมงก่อนเตรียมเป็นแผ่นแปะ
7. เตรียมแผ่นแปะด้วยวิธี Solvent casting โดยเทสารละลายชั้น backing layer ในปริมาณที่เหมาะสมลงในภาชนะที่ทนความร้อนเช่น สะดิง, Petri dish หรือถาดหลุม Teflon อบให้แห้งในตู้อบลมร้อน
8. นำแผ่นฟิล์ม*ชั้น backing layer มาเททับด้วยสารละลายชั้น adhesive layer นำกลับไปอบให้แห้งอีกครั้งจนได้เป็นแผ่นแปะ
9. ลอกแผ่นแปะออกและตัดให้มีขนาดตามที่ต้องการ

ในการพัฒนาสูตรตำรับสามารถเรียกเป็นแผ่นฟิล์มแทนแผ่นแปะได้ ให้ความหมายเดียวกัน

2.3 แผลเป็น (scar)

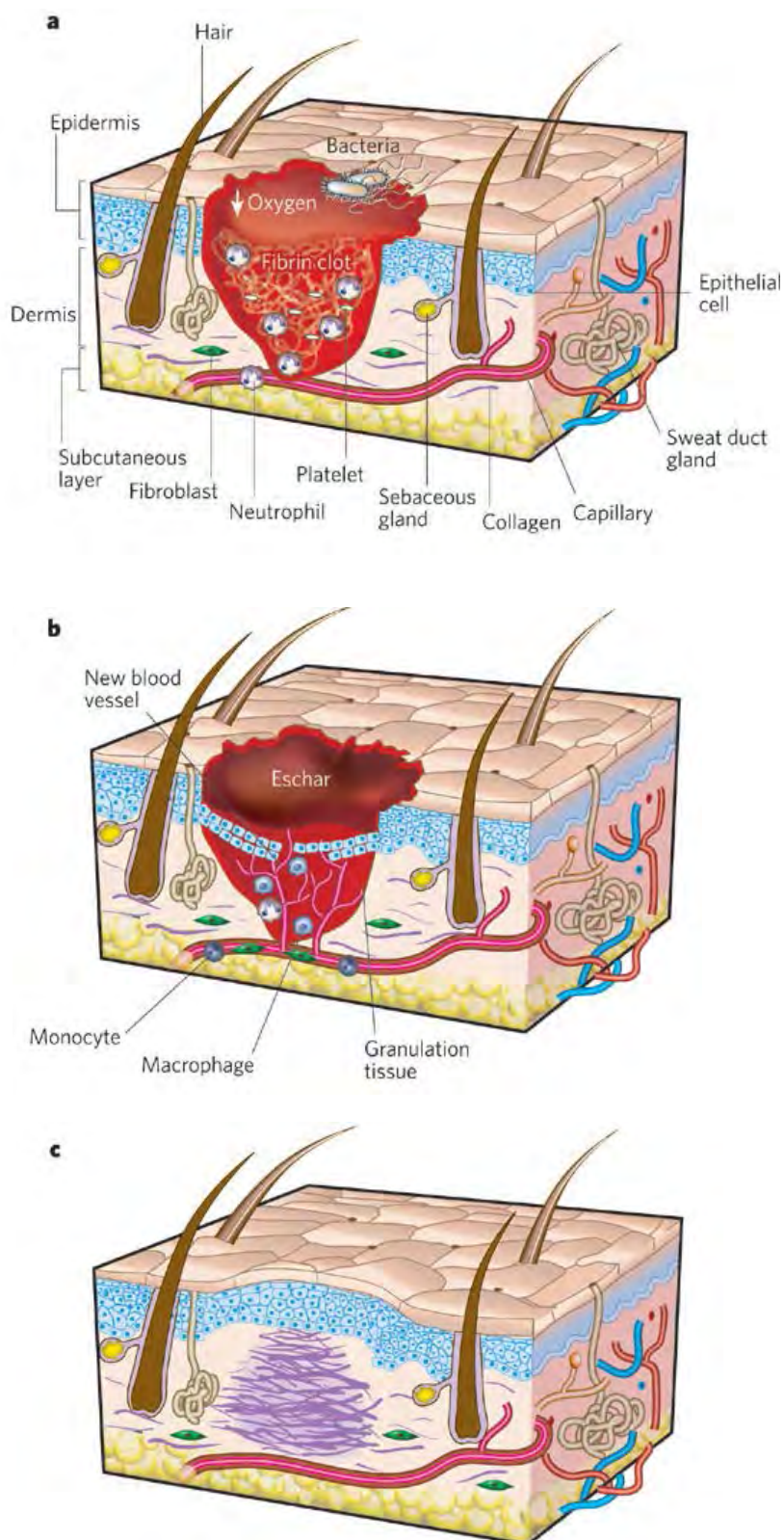
แผลเป็นเกิดจากกระบวนการซ่อมแซมผิวหนังของร่างกายเมื่อเกิดบาดแผลที่ลงลึกถึงชั้นหนังแท้ (dermis) โดยมีการสร้างคอลลาเจน (collagen) ใหม่และเนื้อเยื่อพังผืด (fibrous) ขึ้นมาทดแทนคอลลาเจนเดิมที่ถูกทำลายไป ดังนั้นแผลเป็นใหม่ๆจะมีลักษณะเป็นสีแดงหรือมีสีออกอมชมพู และต่อมาจะสามารถเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาล ดำ หรือสีขาวก็ได้ขึ้นอยู่กับชนิดของแผลเป็น

กระบวนการเกิดแผลเป็น (scar formation) สามารถแบ่งได้เป็น 3 ขั้นตอน ดังนี้

(a) การอักเสบ (inflammation) เมื่อเกิดบาดแผลขึ้นที่บริเวณใดบริเวณหนึ่งของร่างกาย หลังจากเกิด fibrin clot ให้เลือดหยุดไหลแล้ว ภายใน 48 ชั่วโมงหลังจากเกิดบาดแผลจะมี neutrophils, platelets หรือแม้แต่แบคทีเรียเพิ่มขึ้นอย่างมากที่บริเวณแผล ทำให้เกิดการอักเสบขึ้น

(b) การสร้างเนื้อเยื่อทดแทนใหม่ (new tissue formation) ระยะนี้จะเกิดขึ้นประมาณ 2-10 วัน หลังจากเกิดบาดแผล โดยที่บริเวณแผลจะเกิดสะเก็ดแผล (eschar) ขึ้นมาปกคลุมทพให้แผลแห้งและตกสะเก็ด เซลล์ต่างๆในร่างกายที่เพิ่มจำนวนขึ้นบริเวณแผลในขั้น inflammation จะมีปริมาณลดลงและเกิดการสร้างหลอดเลือดฝอยใหม่ขึ้นมาแทนที่รวมถึงการสร้าง epithelial cells ใหม่ภายใต้สะเก็ดแผลที่ปกคลุมอยู่

(c) ผลของการเปลี่ยนแปลงแก้ไข (remodeling) ขั้นตอน remodeling อาจใช้เวลาถึงหนึ่งปีหรือมากกว่าในการที่คอลลาเจนจะมาเรียงตัวกันใหม่ในบริเวณที่เกิดแผลเป็น ซึ่งการสร้างชั้นผิวหนังขึ้นใหม่ (re-epithelialized) นี้จะทำให้ผิวมีลักษณะนุ่มกว่าบริเวณโดยรอบและไม่เป็นเหมือนผิวหนังปกติทั่วไป โดยจะมีลักษณะของผิวหนังบริเวณนั้นพิเศษแตกต่างจากผิวหนังทั่วไปคือ ผิวหนังจะบางลงและไม่มีขนหรือรูขุมขนเหลืออยู่ ซึ่งแผลเป็นที่เกิดขึ้นนี้จะเป็นแผลเป็นมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับการจัดเรียงตัวของชั้นคอลลาเจนเป็นสำคัญ



รูปที่ 4 กระบวนการเกิดแผลเป็น

แผลเป็นที่เกิดขึ้น สามารถแบ่งได้ 3 ชนิดตามลักษณะของแผล ดังนี้

1) แผลเป็นนูน (Hypertrophic scar) มักมีรูปร่างเป็นคุ่มหรือก้อนนูนแข็งมีสีแดงและนูนขึ้นมา จากผิวหนังปกติ ดังแสดงในรูปที่ 5



รูปที่ 5 ลักษณะของแผลเป็นนูนหรือ hypertrophic scar

(Available online at: <http://www.bioskinrevival.com/hypertrophic/>)

2) แผลเป็นคีลอยด์ (Keloid) ลักษณะคล้ายแผลเป็นนูน แต่จะมีลักษณะพิเศษคือมีขนาดใหญ่ และขยายลามออกมาจากบริเวณที่เป็นแผลเริ่มแรก โดยแผลเป็นชนิดนี้จะมีสีเข้มกว่าผิวหนังปกติ ข้างเคียงดังแสดงในรูปที่ 6 การรักษาในกรณีของแผลเป็นนูนหรือคีลอยด์ รักษาได้โดยการฉีดยา การทำเลเซอร์ ซึ่งจะสามารถลดขนาดและสีของแผลเป็นได้



รูปที่ 6 ลักษณะของแผลเป็นคีลอยด์

(Available online at: <http://www.aacclinic.com/index.php?lay=show&ac=article&Id=539250595>)

3) แผลเป็นนูน (Atrophic scar) มีลักษณะของผิวหนังบริเวณที่เป็นแผลเป็นยุบลงไปมากกว่าผิวหนังข้างเคียง มักจะมีสีขาวกว่าผิวหนัง ดั้งแสดงในรูปที่ 7 การรักษาสามารถรักษาโดยการฉีดคอลลาเจนทดแทน, การทำ Subcision หรือการกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนขึ้นใหม่โดยใช้ Fractional laser



รูปที่ 7 ลักษณะของแผลเป็นนูนหรือ atrophic scar

(Available online at: <http://www.derma-rollers.com/48/scar-removal>)

2.4 บัวบก

บัวบก (ชื่อวิทยาศาสตร์: *Centella asiatica*) เป็นพืชสมุนไพรที่อยู่ในแถบเอเชีย ดังรูปที่ 8 ส่วนใบและรากสามารถนำมาใช้เป็นยาสมุนไพรสำหรับรักษาบาดแผลบริเวณผิวหนังให้หายเร็วขึ้น และช่วยลดอาการอักเสบ



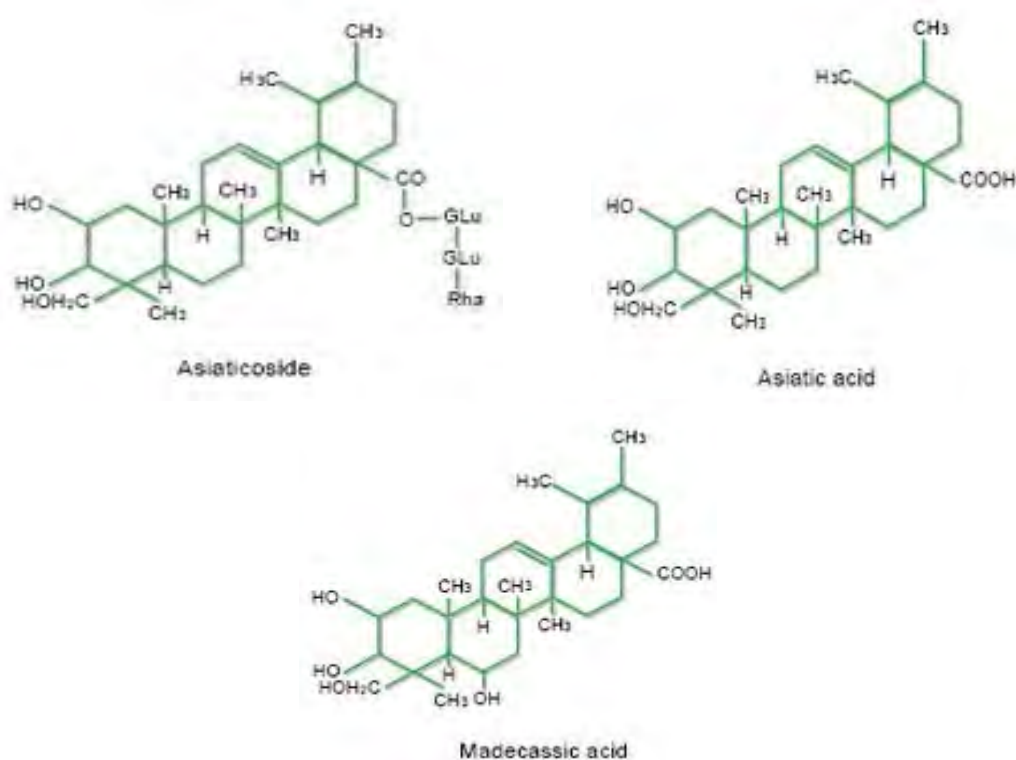
รูปที่ 8 ลักษณะใบของบัวบก

(Available online at: <http://www.hear.org/starr/plants/images/image/?q=020803-0094>)

การจำแนกชั้นทางวิทยาศาสตร์

อาณาจักร :	Plantae
ดิวิชั่น :	Magnoliophyta
ชั้น :	Magnoliopsida
อันดับ :	Apiales
วงศ์ :	Apiaceae
สกุล :	Centella
สปีชีส์ :	<i>C. asiatica</i>

กว่า 10 ปีได้มีการศึกษาถึงสารสำคัญที่พบอยู่ใน *Centella asiatica* ซึ่งเป็นโครงสร้างของ Pentacyclitriterpenes ประกอบไปด้วย Asiatic acid, Madecassic acid และ Asiaticoside โดยมีโครงสร้างดังรูปที่ 9



รูปที่ 9 โครงสร้างของสารสำคัญที่พบในบัวบก

(Shukla A. *Journal of Ethnopharmacology*. 1999; 65:1-11)

ซึ่งสารสำคัญที่พบนี้ช่วยส่งเสริมการทำงานของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Connective tissue) โดยกระตุ้น Fibroblast ที่ผนังหลอดเลือด เพิ่มการสังเคราะห์คอลลาเจนและโปรตีนอื่นๆรอบๆผนังหลอดเลือดนั้น (Shukla A., et al,1999; 1-11) จึงช่วยสมานแผลและลดแผลเป็นที่จะเกิดขึ้นตามมาได้

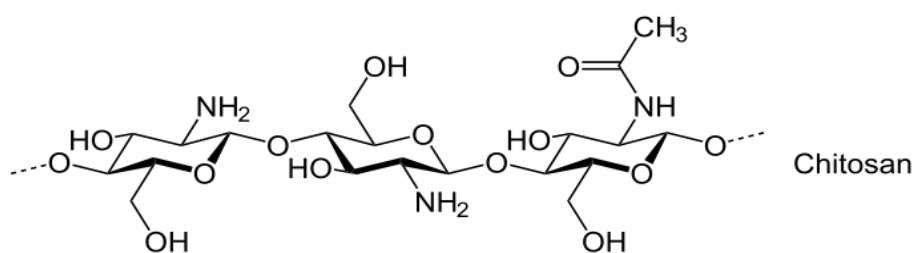
2.5 ซิลิโคน (Silicone)

ซิลิโคนเป็นพอลิเมอร์ที่ประกอบด้วย silicon (Si) กับ carbon, hydrogen หรือ oxygen และบางครั้งอาจรวมอยู่กับ elements อื่นๆประกอบกันเป็นโครงสร้างที่มีลักษณะคล้ายร่างแห ซึ่งซิลิโคนที่นำมาใช้ผสมจะอยู่ในรูปของเมทิลซิลานอล (methylsilanol) ซึ่งเป็น functional group หนึ่งของโครงสร้างทางเคมีของซิลิโคน โดยจะเป็นการเชื่อมต่อกันระหว่างพันธะของ Si-O-H

ซิลิโคนเป็นพอลิเมอร์ซึ่งมีความเหนียวและความยืดหยุ่นสูง จึงถูกนำมาใช้เป็นพอลิเมอร์ของแผ่นแปะผิวหนังเพื่อหวังผล adhesive นอกจากนี้ยังมีคุณสมบัติเป็น biocompatible, inert และมีความคงตัวสูง อีกทั้งยังมีความสามารถในการช่วยกดทับ (Pressure-sensitive adhesives) เมื่อแปะลงบนแผลเป็นชนิดนูน จึงยิ่งช่วยเสริมประสิทธิภาพในการลดรอยแผลเป็นได้ดียิ่งขึ้น (Kwong YH., Kalliopi D., 2007; 24-33) และจากการศึกษาการปลดปล่อยยาผ่านแผ่นแปะผิวหนังที่มีพอลิเมอร์เป็นซิลิโคน พบว่าตัวยาคสามารถปลดปล่อยและซึมผ่านลงสู่ชั้นผิวหนังได้เหมือนพอลิเมอร์อื่นๆที่ใช้ในชั้น adhesive layer ทั่วไป (Toddywala R., Chien YW., 1990; 29-41)

2.6 ไคโตซาน (Chitosan)

ไคโตซาน เป็นไบโอพอลิเมอร์อย่างหนึ่ง สามารถพบเจอได้จากธรรมชาติ มีองค์ประกอบสำคัญในรูปของ D – glucosamine ซึ่งเป็นองค์ประกอบที่อยู่ในเปลือกนอกของสัตว์จำพวกกุ้ง ปู แมลงและเชื้อรา มีโครงสร้างดังรูปที่ 10



รูปที่ 10 โครงสร้างของไคโตซาน

(Available online at: http://www.material.chula.ac.th/CCB/enCCB/en_Info_Corner.htm)

จากโครงสร้างทางเคมี ไคโตซานเป็นพอลิเมอร์ที่มีประจุบวกซึ่งสามารถเกิดปฏิกิริยากับสารประจุลบ เป็นข้อดีคือ สามารถก่อรูปเป็นเจลได้

ไคโตซานถูกนำมาใช้เป็นสารก่อฟิล์มได้ โดยการละลายไคโตซานในสารละลายที่เป็นกรด ยิ่งเป็นกรดมากจะสามารถละลายไคโตซานได้ดี (NguyenTB., Hein S., Chuen-How Ng. and Stevens WF, 2007) จากนั้นนำไปประเหยแห้งจะได้ฟิล์มของไคโตซานซึ่งมีคุณสมบัติป้องกันความชื้นได้ (Lim and Wan, 1995 ; Yamada, 1992) ซึ่งเป็นผลดีต่อการรักษาแผล นอกจากนี้แผ่นฟิล์มไคโตซานยังมีคุณสมบัติในการยึดติดผิวหนังได้ดี (Mucoadhesive) ไม่เป็นอันตรายต่อผิวหนังและมีราคาถูก และไคโตซานยังมีความสามารถในด้านการช่วยสมานแผลได้ (Hiroshi U., 2001; 105-15)

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

3.1 สารเคมี อุปกรณ์ และเครื่องมือ

3.1.1 สารเคมี

- 1) ไคโตซาน น้ำหนักโมเลกุล 50,000 (Chitosan MW 50,000, Aldrich chemistry, China)
- 2) ไคโตซาน น้ำหนักโมเลกุล 50,000 (Chitosan MW 50,000, Seafresh Company, Thailand)
- 3) ไคโตซาน น้ำหนักโมเลกุล 200,000 (Chitosan MW 200,000, Seafresh Company Thailand)
- 4) ไคโตซาน น้ำหนักโมเลกุล 500,000 (Chitosan MW 500,000, Seafresh Company Thailand)
- 5) โพลีเอทีลีน ไกลคอล น้ำหนักโมเลกุล 400 (Polyethylene Glycol MW 400 N.F., Srichand United Dispensary Co., Ltd., Bangkok, Thailand)
- 6) กลีเซอริน 99% (Refined Glycerin 99% Pharmaceutical Grade, Srichand United Dispensary Co., Ltd., Bangkok, Thailand)
- 7) กรดแอซิติค 100% (Acetic Acid 100%, VWR International Ltd., England)
- 8) กรดซิตริก (Citric Acid Anhydrous AR Grade, QReC, New Zealand)
- 9) กรดแลคติก 85% (Lactic Acid 85%, Ajax Finechem, New Zealand)
- 10) เอซิลเซลลูโลส (Ethyl Cellulose)
- 11) ไดบิวทิล แพพธาเลต (Dibutyl Phthalate, DBP, Electron Microscopy Science, Fort Washington, USA)
- 12) เอซิลแอลกอฮอล์ 95% (Ethyl Alcohol, Ethanol 95%)
- 13) สกาเจล คอมเพล็กซ์ (Scagel[®] Complex, Bangkok Botanica Co., Ltd., Bangkok, Thailand)
- 14) สารสกัดบัวบก (*Centella asiatica* Extract, Bangkok Botanica Co., Ltd., Bangkok, Thailand)
- 15) สารสกัดจากเปลือกหัวหอม (*Allium capa* Extract, Bangkok Botanica Co., Ltd., Bangkok, Thailand)

- 16) สารสกัดว่านหางจระเข้ (*Aloe vera* dry bulb Extract, Bangkok Botanica Co., Ltd., Bangkok, Thailand)
- 17) เมทิลซิลานอล (Methylsilanol, Bangkok Botanica Co., Ltd., Bangkok, Thailand)
- 18) กรดเอเชียติก (Asiatic Acid, Batch No. AA0303610, Changzhou Natural Products Development Co., Ltd., China)
- 19) แอ็คติวูน ซิลิโคนเจลชีท (Actewound[®] Silicone Gel Sheet, USA)
- 20) อะซิโตรไนไตรล์ (Acetonitrile HPLC grade, Fisher Scientific, UK)
- 21) เมทานอล (Methanol HPLC grade, Fisher Scientific, UK)
- 22) น้ำบริสุทธิ์สูง (Ultrapure Water)
- 23) โซเดียมคลอไรด์ (Sodium Chloride, Ajax Finechem, New Zealand)
- 24) โพแทสเซียมคลอไรด์ (Potassium Chloride, Ajax Finechem, New Zealand)
- 25) โพแทสเซียมไดไฮโดรเจนออร์โธฟอสเฟต (Potassium Dihydrogen Orthophosphate, Ajax Finechem, New Zealand)
- 26) ไดโซเดียมไฮโดรเจนออร์โธฟอสเฟต (di-Sodium Hydrogen Orthophosphate, Ajax Finechem, New Zealand)
- 27) Fluorescein isothiocyanate (FITC, labeled dextran 40 kDa)

3.1.2 อุปกรณ์และเครื่องมือ

- 1) เครื่องชั่งทศนิยม 3 ตำแหน่ง (analytical balance; PB303, METTLER TOLEDO, Switzerland)
- 2) High Performance Liquid Chromatography (HPLC, Model SCL-10A VP, Shimadzu, Japan)
 - Degasser (Model DGU-14A, Shimadzu, Japan)
 - Pump A, B Liquid Chromatography (Model LC-10AD, Shimadzu, Japan)
 - Auto Injector (Model SIL-10A, Shimadzu, Japan)
 - Column Oven (Model CTD-10AS, Shimadzu, Japan)

- UV-VIS Detector (Model SPD-10A, Shimadzu, Japan)

- System Controller (Model SCL-10A, Shimadzu, Japan)

- 3) เติสซิเคเตอร์ (Dessicator)
- 4) ตู้อบลมร้อน (Hot Air Oven, Charatchai Machinery, Bangborn, Thailand)
- 5) ตู้ควบคุมอุณหภูมิ Memmert
- 6) แม็กเนติก สเตอเรียร์ (Magnetic Stirrer, Variomag Multipoint, Komet, USA)
- 7) เครื่องปรับความเป็นกรดต่าง (pH meter, Model 210A+, Thermo Orion, Germany)
- 8) Ultrasonic Bath (Transonic Digital, Elma, Germany)
- 9) เครื่องวัดความชื้น (Mettler Toledo HR83 Moisture Analyzer, Mettler-Toledo GmbH 2003, Switzerland)
- 10) อ่างน้ำอุ่น (Water Bath, Polystat cc1, ITS(THAILAND) Co., Ltd., Bangkok, Thailand)
- 11) เครื่องวัดแรงดึง, ความยืดหยุ่น (Universal Testing Machine, 13081480056 Shimadzu Model EZ-S, Japan)
- 12) เครื่องไล่ฟองอากาศ (Vacuum pump, Nikko, Japan)
- 13) Petri dish
- 14) ถาด Teflon
- 15) เครื่องวัด Fluorescein (PerkinElmer microplate reader, 1420 Multilabel Counter, USA)
- 16) แผ่นกรอง (Membrane Filter, Pore size 0.45 micron)
- 17) Release liner (CPP Film)

3.2 การศึกษาและพัฒนาเพื่อหาสูตรตำรับที่เหมาะสมของแผ่นแปะผิวหนัง

3.2.1 ศึกษาผลของชนิดและปริมาณของส่วนประกอบต่างๆในชั้น adhesive layer ที่มีผลต่อคุณลักษณะทางกายภาพที่ดีของแผ่นแปะ

หลังจากศึกษาผลงานวิจัยและวรรณกรรมก่อนหน้านี้ที่เกี่ยวข้องกับสูตรตำรับแผ่นแปะผิวหนังพบว่า ชั้น adhesive layer ที่ใช้พอลิเมอร์เป็นเมทริกซ์สำหรับใส่ตัวยาสำคัญ มีส่วนประกอบดังนี้

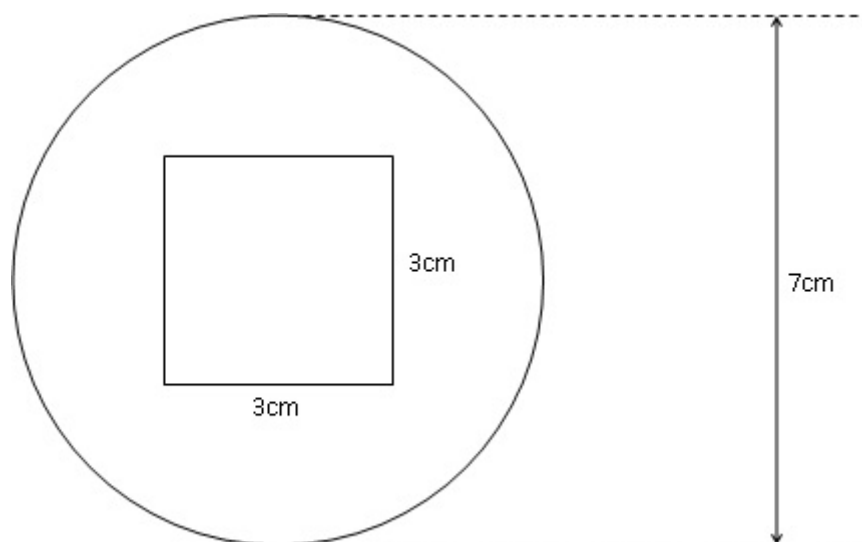
- 1) ตัวยาสำคัญ (Active ingredient)
- 2) พอลิเมอร์ (Polymer)
- 3) สารเพิ่มความยืดหยุ่น (Plasticizer)
- 4) สารปรับความเป็นกรดด่าง (pH Adjustment)
- 5) ตัวทำละลาย (Solvent)

วิธีการเตรียมสูตรตำรับ

การเตรียมชั้น adhesive layer เริ่มจากเตรียมสารละลายพอลิเมอร์ โดยละลายพอลิเมอร์ที่เลือกนำมาใช้คือโคโตะซานในตัวทำละลายน้ำซึ่งปรับความเป็นกรดด่างให้มีพีเอชที่เหมาะสมในการเป็นตัวทำละลายของโคโตะซาน โดยเป็นสารละลายกรดที่มีค่าพีเอชน้อยกว่า 6 จากนั้นนำมาผสมกับสารเพิ่มความยืดหยุ่นในปริมาณที่เหมาะสม ปั่นทิ้งไว้ข้ามคืนด้วย Magnetic Stirrer จนได้สารละลายใส นำไปใส่ฟองอากาศออกด้วยเครื่องไล่ฟองอากาศซึ่งตั้งความดันไว้ที่ -0.01 พาสกาล (Pascal) เป็นเวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมงก่อนเตรียมเป็นแผ่นฟิล์มชั้น adhesive layer

แผ่นฟิล์มของชั้น adhesive layer เตรียมโดยวิธี Solvent casting โดยเทสารละลายพอลิเมอร์ในปริมาณที่เหมาะสมลงในถาด teflon ที่มีขนาดและเส้นผ่านศูนย์กลางตามต้องการ นำไปอบในตู้อบลมร้อนซึ่งควบคุมอุณหภูมิอยู่ที่ประมาณ 50 องศาเซลเซียส จนได้เป็นแผ่นฟิล์ม ลอกแผ่นออกและตัดให้มีขนาด 3x3 ตารางเซนติเมตรเพื่อประเมินผลทางคุณลักษณะทางกายภาพที่ดีของแผ่นแปะดังแสดงในรูปที่ 11 ซึ่งถาดเทฟลอน 1 หลุมจะมีเส้นผ่านศูนย์กลาง 7 เซนติเมตร โดยถาดหนึ่งมี 6 หลุม เมื่อตัด

แผ่นฟิล์มให้ได้ขนาด 3x3 ตารางเซนติเมตรต่อหลุมจึงมีความพอเหมาะในการใช้ประเมินคุณลักษณะทางกายภาพของแผ่นฟิล์มได้



รูปที่ 11 เส้นผ่านศูนย์กลางของถาดเทฟลอน
และการตัดตัวอย่างแผ่นฟิล์มเพื่อประเมินคุณลักษณะทางกายภาพ

ดังนั้นในการศึกษาและพัฒนาสูตรตำรับแผ่นแปะผิวหนัง จึงต้องทำการศึกษาผลของชนิดและปริมาณของส่วนประกอบต่างๆในสูตรตำรับดังกล่าว เพื่อให้ได้แผ่นแปะผิวหนังที่มีลักษณะทางกายภาพที่เหมาะสม อันได้แก่ ความใส, ความยืดหยุ่น และคุณสมบัติในการยึดติดผิวหนังที่ดีโดยประเมินจากสายตา และวัดค่าเป็นตัวเลข 0 ถึง +5 คือ 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุดตามลำดับ และประเมินความหนาบางของแผ่นแปะจากเครื่อง Vernier Calipers Digital โดยเปรียบเทียบระหว่างแต่ละปริมาตรที่ cast สารละลายลงในถาด Teflon เพื่อหาปริมาตรที่เหมาะสมในการ cast สารละลายซึ่งจะแสดงถึงความหนาที่เหมาะสมของแผ่นฟิล์ม วัดปริมาตรละ 3 ครั้ง บันทึกผลและหาค่าเฉลี่ย คัดเลือกสูตรตำรับที่ให้แผ่นฟิล์มที่มีลักษณะทางกายภาพเหมาะสมทั้งหมดเพื่อพัฒนาและประเมินผลต่อไป

สูตรตำรับ A:

ศึกษาผลของชนิดกรดที่ใช้ปรับความเป็นกรดต่างของสูตรตำรับต่อลักษณะทางกายภาพที่ดีของแผ่นแปะ โดยใช้ข้อมูลจากผลงานวิจัยที่เกี่ยวกับการเตรียมแผ่นแปะโดยใช้ไคโตซานเป็นพอลิเมอร์ (Caner C., et al, 1998; 1052) มาใช้ในการเริ่มตั้งสูตรตำรับ ส่วนประกอบต่างๆในสูตรมีดังนี้

- (1) ไคโตซานน้ำหนักโมเลกุล 500,000 เพื่อให้มีคุณสมบัติยึดติดที่ดี ปริมาณ 3% w/w ของสูตรตำรับ
- (2) สารเพิ่มความยืดหยุ่น คือ polyethylene glycol น้ำหนักโมเลกุล 400 ใช้ปริมาณ 0.25 ถึง 0.5 มิลลิลิตรต่อกรัมของไคโตซาน จึงเลือกใช้ประมาณ 0.4% w/w ของสูตรตำรับ
- (3) ใช้กรดชนิดต่างๆ ได้แก่ acetic acid, citric acid และ lactic acid โดยใช้ในปริมาณ 1%w/w ของสูตรตำรับดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 สูตรตำรับในชั้น adhesive layer ที่มีชนิดของสารปรับความเป็นกรดต่างต่างกััน

สูตร	polymer	plasticizer	pH adjustment	solvent
A1	3% w/w chitosan MW500,000	0.4% w/w polyethylene glycol MW400	1% w/w acetic acid	purified water qs 100 g
A2			1% w/w citric acid	
A3			1% w/w lactic acid	

วิธีการทดลอง:

1. เตรียมสารละลายพอลิเมอร์ โดยละลายไคโตซานน้ำหนักโมเลกุล 500,000 ในตัวทำละลายน้ำซึ่งปรับความเป็นกรดต่างให้มีค่าพีเอชในช่วงกรด โดยเลือกใช้กรดต่างๆดังในตาราง
2. ผสมกับ polyethylene glycol น้ำหนักโมเลกุล 400 ความเข้มข้น 0.4% w/w ของสูตรตำรับ
3. ปั่นทิ้งไว้ข้ามคืนด้วย Magnetic Stirrer จนได้สารละลายใส

4. นำไปไล์ฟองอากาศออกด้วยเครื่องไล์ฟองอากาศซึ่งตั้งความดันไว้ที่ -0.01 พาสกาล เป็นเวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมง
5. เตรียมแผ่นฟิล์มของชั้น adhesive layer ด้วยวิธี Solvent casting โดยเทสารละลายพอลิเมอร์ลงในถาดเทฟลอน (Teflon) ในปริมาตรต่างๆ ได้แก่ 3, 5, 10 และ 15 มิลลิลิตรเพื่อหาความหนาที่เหมาะสมของแผ่นฟิล์ม
6. นำไปอบในตู้อบลมร้อนซึ่งควบคุมอุณหภูมิอยู่ที่ประมาณ 50 องศาเซลเซียส จนได้เป็นแผ่นฟิล์มแห้ง
7. ลอกแผ่นออกและตัดให้มีขนาด 3x3 ตารางเซนติเมตรเพื่อประเมินผลทางคุณลักษณะทางกายภาพที่ดีของแผ่นแปะ

บันทึกและประเมินลักษณะทางกายภาพของแผ่นฟิล์มที่ได้ ทั้งด้านความใส, ความหนาบาง, ความยืดหยุ่น และคุณสมบัติในการยึดติดผิวหนังที่ดีของแผ่นฟิล์ม ได้แก่ แผ่นฟิล์มใสและเรียบทั่วทั้งแผ่น มีความสามารถในการยึดติดผิวหนังดีและมีความยืดหยุ่นดีเมื่อขยับผิวหนังบริเวณที่ติด โดยประเมินจากสายตา และวัดค่าเป็นตัวเลข 0 ถึง +5 คือ 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุดตามลำดับ ด้านความหนาบางของแผ่นฟิล์มใช้เครื่อง Vernier Calipers Digital ในการวัดความหนาของแต่ละปริมาตร โดยวัดปริมาตรละ 3 ครั้ง บันทึกผลและหาค่าเฉลี่ย เพื่อหาความหนาที่เหมาะสมของแผ่นฟิล์ม คัดเลือกสูตรตำรับที่ให้แผ่นฟิล์มที่มีลักษณะทางกายภาพทุกด้านเหมาะสมที่สุดในการพัฒนาสูตรตำรับต่อไป

สูตรตำรับ B:

ศึกษาผลของน้ำหนักโมเลกุลของไคโตซานและชนิดกับความเข้มข้นของกรดที่ใช้ปรับความเป็นกรดต่างต่อลักษณะทางกายภาพที่ดีของสูตรตำรับ โดยใช้ข้อมูลจากผลงานวิจัยเดิมของ Caner C. เปรียบเทียบน้ำหนักโมเลกุลของไคโตซานระหว่างน้ำหนักโมเลกุลสองแสนและห้าแสน ความเข้มข้นของสารปรับความเป็นกรดต่าง 7.5%w/w ของสูตรตำรับ เพื่อเทียบกับความเข้มข้น 1% ในสูตรตำรับ A ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 สูตรตำรับในชั้น adhesive layer ที่เปรียบเทียบน้ำหนักโมเลกุลของพอลิเมอร์และปรับความเข้มข้นของสารปรับความเป็นกรดต่างเปรียบเทียบกับสูตรตำรับ A

สูตร	polymer	plasticizer	pH adjustment	solvent
B1	3% w/w chitosan MW200,000	0.4% Polyethylene Glycol MW 400	7.5% w/w acetic acid	Purified water qs
B2	3% w/w chitosan MW500,000			
B3	3% w/w chitosan MW200,000	0.4% Polyethylene Glycol MW 400	7.5% w/w lactic acid	100 g
B4	3% w/w chitosan MW500,000			

วิธีการทดลอง:

1. ละลายไคโตซานน้ำหนักโมเลกุล 200,000 และ 500,000 ในตัวทำละลายน้ำซึ่งปรับความเป็นกรดต่างให้มีค่าพีเอชในช่วงกรด โดยเลือกใช้กรดต่างๆดังในตาราง
2. ผสมกับ polyethylene glycol น้ำหนักโมเลกุล 400 ความเข้มข้น 0.4% w/w ของสูตรตำรับ
3. ปั่นทิ้งไว้ข้ามคืนด้วย Magnetic Stirrer จนได้สารละลายใส
4. นำไปใส่ฟองอากาศออกด้วยเครื่องไล่ฟองอากาศซึ่งตั้งความดันไว้ที่ -0.01 พาสกาล เป็นเวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมง
5. เตรียมแผ่นฟิล์มของชั้น adhesive layer ด้วยวิธี Solvent casting โดยเทสารละลายพอลิเมอร์ลงในถาดเทฟลอน (Teflon) ปริมาตร 10 มิลลิลิตร
6. นำไปอบในตู้อบลมร้อนซึ่งควบคุมอุณหภูมิอยู่ที่ประมาณ 50 องศาเซลเซียส จนได้เป็นแผ่นฟิล์มแห้ง
7. ลอกแผ่นออกและตัดให้มีขนาด 3x3 ตารางเซนติเมตรเพื่อประเมินผลทางคุณลักษณะทางกายภาพที่ดีของแผ่นแปะ

บันทึกและประเมินลักษณะทางกายภาพของแผ่นฟิล์มที่ได้ ทั้งด้านความใส, ความยืดหยุ่น และคุณสมบัติในการยึดติดผิวหนังที่ดีของแผ่นฟิล์ม ได้แก่ แผ่นฟิล์มใสและเรียบทั่วทั้งแผ่น มีความสามารถในการยึดติดผิวหนังดีและมีความยืดหยุ่นดีเมื่อขยับผิวหนังบริเวณที่ติด โดยประเมินจากสายตา และวัด

ค่าเป็นตัวเลข 0 ถึง +5 คือ 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุดตามลำดับ คัดเลือกสูตรตำรับที่ให้แผ่นฟิล์มที่มีลักษณะทางกายภาพทุกด้านเหมาะสมที่สุดในการพัฒนาสูตรตำรับต่อไป

สูตรตำรับ C:

ศึกษาผลของชนิดสารเพิ่มความยืดหยุ่นต่อลักษณะทางกายภาพที่ดีของสูตรตำรับโดยจากผลงานวิจัยเกี่ยวกับสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดชอบน้ำ (hydrophilic plasticizer) ต่อคุณสมบัติเชิงกลของฟิล์มไคโตซาน (Nugraha ES., et al., 2005; 3950-57) พบว่า สารเพิ่มความยืดหยุ่นที่ทดลองใช้เตรียมแผ่นฟิล์มไคโตซาน ต้องเป็นสารเพิ่มความยืดหยุ่นที่มีลักษณะชอบน้ำเพื่อให้เข้ากับการละลายของไคโตซานที่สามารถละลายได้ดีในน้ำ ตัวอย่างได้แก่ กลีเซอรอล (glycerol), เอทิลีน ไกลคอล (ethylene glycol), โพลีเอทิลีน ไกลคอล (polyethylene glycol) และ โพรพิลีน ไกลคอล (propylene glycol) การพัฒนาสูตรตำรับนี้จึงคัดเลือกสารเพิ่มความยืดหยุ่นคือ glycerin และ PEG มาเปรียบเทียบกัน โดยใช้ปริมาณเท่ากันคือ 0.4 % w/w ของสูตรตำรับ

ศึกษาผลของความเข้มข้นของพอลิเมอร์ที่ใช้ในสูตรตำรับ โดยคัดเลือกไคโตซานน้ำหนักโมเลกุลที่ให้ผลดีที่สุดจากสูตรตำรับที่แล้วมาใช้ และเปรียบเทียบระหว่างการใช้ความเข้มข้นของไคโตซาน 0.8% และ 1.2%w/w ของสูตรตำรับที่มีผลต่อลักษณะทางกายภาพที่ดีของแผ่นฟิล์มในด้านความใสและการยึดติดผิวหนังที่ดี

นอกจากนี้ยังคงศึกษาผลของสารปรับความเป็นกรดเช่นเดิมคือ เปรียบเทียบระหว่างกรดแอสซิติคและกรดแลคติก ซึ่งทดลองต่อเนื่องจากสูตรตำรับ B ดังตารางที่ 3

วิธีการทดลอง:

1. ละลายไคโตซานน้ำหนักโมเลกุลที่คัดเลือกในตัวทำละลายน้ำซึ่งปรับความเป็นกรดต่างให้มีค่าพีเอชในช่วงกรด โดยเปรียบเทียบระหว่าง citric acid และ acetic acid
2. ผสมกับสารเพิ่มความยืดหยุ่นเปรียบเทียบระหว่าง polyethylene glycol น้ำหนักโมเลกุล 400 และ glycerin โดยใช้ความเข้มข้นเท่ากันคือ 0.4% w/w ของสูตรตำรับ
3. ปั่นทิ้งไว้ข้ามคืนด้วย Magnetic Stirrer จนได้สารละลายใส

4. นำไปปรับความเป็นกรดต่างให้อยู่ในช่วง pH3-5 โดยใช้ 0.1 N Sodium Hydroxide ในการปรับเพื่อให้มีความเป็นกรดต่างเหมาะสมสำหรับใช้แปะติดผิวหนัง
5. นำไปไล่ฟองอากาศออกด้วยเครื่องไล่ฟองอากาศซึ่งตั้งความดันไว้ที่ -0.01 พาสกาล เป็นเวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมง
6. เตรียมแผ่นฟิล์มของชั้น adhesive layer ด้วยวิธี Solvent casting โดยเทสารละลายพอลิเมอร์ลงในถาดเทฟลอน (Teflon) ปริมาตร 10 มิลลิลิตร
7. นำไปอบในตู้อบลมร้อนซึ่งควบคุมอุณหภูมิอยู่ที่ประมาณ 50 องศาเซลเซียส จนได้เป็นแผ่นฟิล์มแห้ง
8. ลอกแผ่นออกและตัดให้มีขนาด 3x3 ตารางเซนติเมตรเพื่อประเมินผลทางคุณลักษณะทางกายภาพที่ดีของแผ่นแปะ

หมายเหตุ: การทดลองนี้เพิ่มขึ้นขั้นตอนการปรับค่าความเป็นกรดต่างของสูตรตำรับเพื่อให้มี pH เหมาะสมในการเป็นแผ่นแปะผิวหนังซึ่งมีค่าความเป็นกรดต่างของผิวหนังคือ pH 4-6 ([Lambers H.](#), 2006; 359-70)

ตารางที่ 3 สูตรตำรับในชั้น adhesive layer ที่มีความเข้มข้นของพอลิเมอร์, ชนิดของสารเพิ่มความยืดหยุ่นและสารปรับความเป็นกรดต่างต่างๆกัน

สูตร	พอลิเมอร์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลที่คัดเลือกแล้ว	plasticizer	pH adjustment	solvent
C1	1.2% w/w	0.4% w/w polyethylene	7.5% lactic acid	Purified water qs 100 g
C2	0.8% w/w	glycol MW400		
C3	1.2% w/w	0.4% w/w glycerin		
C4	0.8% w/w			
C5	1.2% w/w	0.4% w/w polyethylene	7.5% acetic acid	
C6	0.8% w/w	glycol MW400		
C7	1.2% w/w	0.4% w/w glycerin		
C8	0.8% w/w			

บันทึกและประเมินลักษณะทางกายภาพของแผ่นฟิล์มที่ได้ ทั้งด้านความใส, ความยืดหยุ่น และคุณสมบัติในการยึดติดผิวหนังที่ดีของแผ่นฟิล์ม ได้แก่ แผ่นฟิล์มใสและเรียบทั่วทั้งแผ่น มีความสามารถในการยึดติดผิวหนังดีและมีความยืดหยุ่นดีเมื่อขยับผิวหนังบริเวณที่ติด โดยประเมินจากสายตา และวัดค่าเป็นตัวเลข 0 ถึง +5 คือ 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุดตามลำดับ คัดเลือกสูตรตำรับที่ให้แผ่นฟิล์มที่มีลักษณะทางกายภาพทุกด้านเหมาะสมที่สุดในการพัฒนาสูตรตำรับต่อไป

สูตรตำรับ D:

ศึกษาผลของความเข้มข้นของพอลิเมอร์, และขึ้นชั้นผลของปริมาณของสารเพิ่มความยืดหยุ่น, ชนิดและปริมาณของกรดที่ใช้ปรับความเป็นกรดต่างในสูตรตำรับ เพื่อให้ได้แผ่นแปะที่มีลักษณะทางกายภาพที่ดี

การศึกษาวิจัยนี้ ทดลองใช้ความเข้มข้นของโคโคซาน 0.2% w/w และ 0.4%w/w ของสูตรตำรับ เพื่อดูผลด้านความใสและการยึดติดผิวหนังของแผ่นฟิล์มว่ามีความแตกต่างจากเดิมหรือไม่ โดยเฉพาะด้านการยึดติดผิวหนังซึ่งเป็นคุณสมบัติสำคัญของแผ่นฟิล์มแปะผิวหนัง

ศึกษาความเข้มข้นของกลีเซอรินและความเข้มข้นของกรด โดยใช้ 0.8% w/w ของสูตรตำรับที่ใช้สารปรับความเป็นกรดต่างเป็นกรดแอซีติก และ 0.4% w/w ของสูตรตำรับที่ใช้สารปรับความเป็นกรดต่างเป็นกรดแลคติก โดยความเข้มข้นของกรดคือ 0.2% w/w ประเมินผลด้านความยืดหยุ่นที่เหมาะสมของแผ่นฟิล์ม เพื่อคัดเลือกกรดที่ใช้ในสูตรตำรับ ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 สูตรตำรับในชั้น adhesive layer โดยเปรียบเทียบความเข้มข้นของพอลิเมอร์และสารเพิ่มความยืดหยุ่นและเปรียบเทียบชนิดของกรดที่แตกต่างกัน

สูตร	พอลิเมอร์ที่คัดเลือกแล้ว	plasticizer ที่คัดเลือกแล้ว	pH adjustment	solvent
D1	0.2% w/w	0.4% w/w	2% w/w lactic acid	Purified water qs 100 g
D2	0.4% w/w			
D3	0.2% w/w	0.8% w/w	2% acetic acid	
D4	0.4% w/w			

วิธีการทดลอง:

1. ละลายโคโคซานความเข้มข้นต่างๆดังตารางในตัวทำละลายน้ำซึ่งปรับความเป็นกรดต่างให้มีค่าพีเอชในช่วงกรด โดยเปรียบเทียบระหว่าง citric acid และ acetic acid
2. ผสม glycerin โดยใช้ความเข้มข้น 0.4% w/w และ 0.8% w/w ของสูตรตำรับ
3. ปั่นทิ้งไว้ข้ามคืนด้วย Magnetic Stirrer จนได้สารละลายใส
4. นำไปปรับความเป็นกรดต่างให้อยู่ในช่วง pH3-5 โดยใช้ 0.1 N Sodium Hydroxide ในการปรับเพื่อให้มีความเป็นกรดต่างเหมาะสมสำหรับใช้แปะติดผิวหนัง
5. นำไปใส่ฟองอากาศออกด้วยเครื่องใส่ฟองอากาศซึ่งตั้งความดันไว้ที่ -0.01 พาสกาลเป็นเวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมง
6. เตรียมแผ่นฟิล์มของชั้น adhesive layer ด้วยวิธี Solvent casting โดยเทสารละลายพอลิเมอร์ลงในถาดเทฟลอน (Teflon) ปริมาตร 10 มิลลิลิตร
7. นำไปอบในตู้อบลมร้อนซึ่งควบคุมอุณหภูมิอยู่ที่ประมาณ 50 องศาเซลเซียส จนได้เป็นแผ่นฟิล์มแห้ง
8. ลอกแผ่นออกและตัดให้มีขนาด 3x3 ตารางเซนติเมตรเพื่อประเมินผลทางคุณลักษณะทางกายภาพที่ดีของแผ่นแปะ

บันทึกและประเมินลักษณะทางกายภาพของแผ่นฟิล์มที่ได้ ทั้งด้านความใส, ความยืดหยุ่น และคุณสมบัติในการยึดติดผิวหนังที่ดีของแผ่นฟิล์ม ได้แก่ แผ่นฟิล์มใสและเรียบทั่วทั้งแผ่น มีความสามารถในการยึดติดผิวหนังดีและมีความยืดหยุ่นดีเมื่อขยับผิวหนังบริเวณที่ติด โดยประเมินจากสายตา และวัดค่าเป็นตัวเลข 0 ถึง +5 คือ 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุดตามลำดับ คัดเลือกสูตรตำรับที่ให้แผ่นฟิล์มที่มีลักษณะทางกายภาพทุกด้านเหมาะสมที่สุด

สูตรตำรับ E:

ศึกษาผลของน้ำหนักโมเลกุลและความเข้มข้นของพอลิเมอร์ที่มีผลต่อลักษณะทางกายภาพที่ดีของแผ่นแปะ โดยคัดเลือกไคโตซานน้ำหนักโมเลกุลห้าหมื่น เปรียบเทียบระหว่างความเข้มข้น 0.6% w/w, 0.8% w/w และ 1.2% w/w ของสูตรตำรับ

สารเพิ่มความยืดหยุ่นและกรดที่ใช้ปรับความเป็นกรดต่างของสูตรตำรับ ใช้กลีเซอริน 0.4% w/w และกรดแลคติก 2% w/w ตามลำดับ ดังที่ได้ศึกษาวิจัยในสูตรตำรับก่อนหน้า ดังแสดงในตารางที่ 5 ตารางที่ 5 สูตรตำรับในชั้น adhesive layer เปรียบเทียบความเข้มข้นของพอลิเมอร์ที่แตกต่างกัน

สูตร	chitosan MW50,000	Plasticizer ที่ คัดเลือกแล้ว	pH adjustment ที่ คัดเลือกแล้ว	solvent
E1	0.6% w/w	0.4% w/w	2% w/w	Purified water qs 100 g
E2	0.8% w/w			
E3	1.2% w/w			

วิธีการทดลอง:

1. ละลายไคโตซานความเข้มข้นต่างๆดังตารางในตัวทำละลายน้ำซึ่งปรับความเป็นกรดด้วย lactic acid ให้มีค่า pH อยู่ในช่วงกรด
2. ผสม glycerin โดยใช้ความเข้มข้น 0.4% w/w ของสูตรตำรับ
3. ปั่นทิ้งไว้ข้ามคืนด้วย Magnetic Stirrer จนได้สารละลายใส
4. นำไปปรับความเป็นกรดต่างให้อยู่ในช่วง pH3-5 โดยใช้ 0.1 N Sodium Hydroxide ในการปรับเพื่อให้มีความเป็นกรดต่างเหมาะสมสำหรับใช้แปะติดผิวหนัง
5. นำไปไล่ฟองอากาศออกด้วยเครื่องไล่ฟองอากาศซึ่งตั้งความดันไว้ที่ -0.01 พาสกาล เป็นเวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมง
6. เตรียมแผ่นฟิล์มของชั้น adhesive layer ด้วยวิธี Solvent casting โดยเทสารละลายพอลิเมอร์ลงในถาดเทฟลอน (Teflon) ปริมาตร 10 มิลลิลิตร

7. นำไปอบในตู้อบลมร้อนซึ่งควบคุมอุณหภูมิอยู่ที่ประมาณ 50 องศาเซลเซียส จนได้เป็นแผ่นฟิล์มแห้ง
8. ลอกแผ่นออกและตัดให้มีขนาด 3x3 ตารางเซนติเมตรเพื่อประเมินผลทางคุณลักษณะทางกายภาพที่ดีของแผ่นแปะ

บันทึกและประเมินลักษณะทางกายภาพของแผ่นฟิล์มที่ได้ ทั้งด้านความใส, ความยืดหยุ่น และคุณสมบัติในการยึดติดผิวหนังที่ดีของแผ่นฟิล์ม ได้แก่ แผ่นฟิล์มใสและเรียบทั่วทั้งแผ่น มีความสามารถในการยึดติดผิวหนังดีและมีความยืดหยุ่นดีเมื่อขยับผิวหนังบริเวณที่ติด โดยประเมินจากสายตา และวัดค่าเป็นตัวเลข 0 ถึง +5 คือ 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุดตามลำดับ คัดเลือกสูตรตำรับที่ให้แผ่นฟิล์มที่มีลักษณะทางกายภาพทุกด้านเหมาะสมที่สุด

3.2.2 ศึกษาผลของชนิดและปริมาณของส่วนประกอบต่างๆในชั้น backing layer ที่มีผลต่อคุณลักษณะทางกายภาพที่ดีของแผ่นแปะ

เมื่อได้สูตรตำรับในชั้น adhesive layer ที่มีคุณสมบัติทางกายภาพทุกด้านเหมาะสมดีแล้ว ขั้นตอนต่อไปคือการหาสูตรตำรับที่เหมาะสมของชั้น backing layer หรือชั้นที่ช่วยปกคลุมชั้น adhesive layer ให้มีความเหนียวสำหรับยึดติดผิวหนังเพียงด้านเดียวและอยู่ด้านบนเมื่อแปะผิวหนัง โดยศึกษาจากปริญญาธิพนธ์ก่อนหน้าเรื่องการตั้งตำรับบับกในรูปแผ่นแปะผิวหนัง (กัญญวลัย โหตรภวานนท์, วิยะดา ห่องกระจก, อรสิตา ศิริบรรจง, 2546;22-23) และปริญญาธิพนธ์เรื่องการตั้งตำรับแผ่นแปะผิวหนังลดรอยแผลเป็นจากสารสกัดหัวหอมใหญ่ (วิภา เวชกัญท์เกสัช, ฤทัยรัตน์ พงุทธิปัทม์, ส่องหล้า วัฒนยา, 2547; 92) มาเป็นแนวทางในการตั้งสูตรตำรับ โดยทั้งสองปริญญาธิพนธ์ใช้ส่วนประกอบต่างๆเหมือนกันในการเตรียมชั้น backing layer แต่มีความเข้มข้นในสูตรตำรับแตกต่างกัน ซึ่งส่วนประกอบที่เหมือนกันได้แก่

- 1) พอลิเมอร์ที่ไม่ละลายน้ำ เพื่อไม่ให้ละลายได้ในตัวทำละลายเดียวกับชั้น adhesive layer
- 2) สารเพิ่มความยืดหยุ่นที่เข้ากันได้กับพอลิเมอร์และตัวทำละลาย และไม่มีผลต่อชั้น adhesive layer รวมถึงชั้นผิวหนัง
- 3) ตัวทำละลายที่สามารถละลายพอลิเมอร์ได้ดี

วิธีการเตรียมสูตรตำรับ

การเตรียมชั้น backing layer เริ่มจากค่อยๆ โพรยพอลิเมอร์ที่คัดเลือกลงในตัวทำละลายที่เหมาะสม ใช้แท่งแก้วช่วยคนตลอดเวลาขณะที่โพรยจนได้เป็นสารละลายใส เติมสารเพิ่มความยืดหยุ่นตามปริมาณที่กำหนด คนให้เข้ากันด้วย magnetic stirrer จากนั้นนำไปใส่ฟองอากาศออกด้วยเครื่องไล่ฟองอากาศซึ่งตั้งความดันไว้ที่ -0.01 พาสกาลเป็นเวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมงก่อนเตรียมเป็นแผ่นฟิล์ม

เตรียมแผ่นฟิล์มชั้น backinglayer ด้วยวิธี solvent casting เช่นเดียวกับวิธีเตรียมชั้น adhesive layer โดยเทสารละลายพอลิเมอร์ในปริมาณที่เหมาะสมลงในถาด Teflon นำไปอบในตู้อบลมร้อนซึ่งควบคุมอุณหภูมิอยู่ที่ประมาณ 50 องศาเซลเซียส รอจนสารละลายระเหยแห้งได้เป็นแผ่นฟิล์ม จากนั้นจึงลอกแผ่นออกและตัดให้มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 3 เซนติเมตรเพื่อประเมินผลทางคุณลักษณะทางกายภาพที่ดีของแผ่นแปะ

ศึกษาผลของชนิดและปริมาณของส่วนประกอบต่างๆ ในสูตรตำรับดังกล่าว เพื่อให้ได้แผ่น backing ที่มีลักษณะทางกายภาพตามที่ต้องการ อันได้แก่ ความใส, ความหนาบางและความยืดหยุ่นที่ดี รวมถึงความเข้ากันได้กับชั้น adhesive layer โดยประเมินจากสายตา และวัดค่าเป็นตัวเลข 0 ถึง +5 คือ 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุดตามลำดับ และประเมินความหนาบางของแผ่นแปะจากเครื่อง Vernier Calipers Digital โดยเปรียบเทียบระหว่างแต่ละปริมาตรที่ cast สารละลายลงในถาด Teflon เพื่อหาปริมาตรที่เหมาะสมในการ cast สารละลายซึ่งจะแสดงถึงความหนาที่เหมาะสมของแผ่นฟิล์ม วัดปริมาตรละ 3 ครั้ง บันทึกผลและหาค่าเฉลี่ย คัดเลือกสูตรตำรับที่ให้แผ่นฟิล์มที่มีลักษณะทางกายภาพเหมาะสมทั้งหมดเพื่อพัฒนาและประเมินผลต่อไป

สูตรตำรับ F:

ศึกษาผลของความเข้มข้นของสารเพิ่มความยืดหยุ่นที่ใช้ในสูตรตำรับเพื่อให้ได้แผ่นฟิล์มชั้น backing layer ที่มีลักษณะทางกายภาพที่ดี โดยสูตรตำรับที่ตั้งไว้มีส่วนประกอบดังนี้

- (1) พอลิเมอร์ เลือกใช้เอธิลเซลลูโลส (ethylcellulose: EC) 1.2%w/w ของสูตรตำรับ

- (2) สารเพิ่มความยืดหยุ่น เลือกใช้ไดบิวทิล แพททาเลต (dibutyl phthalate, DBP) ซึ่งจากการศึกษาทั้งสองวรรณกรรมข้างต้น ใช้สัดส่วนปริมาณ plasticizer ต่อเอทิลเซลลูโลสไม่เท่ากัน การพัฒนาสูตรตำรับจึงมุ่งศึกษาถึงปริมาณที่เหมาะสมของสารเพิ่มความยืดหยุ่นนี้
- (3) ตัวทำละลายใช้ ethanol 95% ซึ่งละลายเอทิลเซลลูโลสได้ดี

เปรียบเทียบความเข้มข้นของสารเพิ่มความยืดหยุ่นที่ใช้ในสูตรตำรับ ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 สูตรตำรับในชั้น backing layer โดยเปรียบเทียบความเข้มข้นของสารเพิ่มความยืดหยุ่นที่แตกต่างกัน

สูตร	polymer	plasticizer	solvent
F1	5% EC	0.5% DBP (10%w/v ของ EC)	ethanol 95% qs 100 g
F2		1.5% DBP (30%w/v ของ EC)	

วิธีการทดลอง

1. โพรยเอทิลเซลลูโลสอย่างช้าๆลงในเอทานอล 95% คนตลอดเวลาขณะที่โพรย
2. ผสม dibutyl phthalate โดยใช้ความเข้มข้น 0.5% w/w และ 1.5% w/w ของสูตรตำรับ
3. ปั่นสารละลายด้วย Magnetic Stirrer จนได้สารละลายใส
4. นำไปใส่ฟองอากาศออกด้วยเครื่องไล่ฟองอากาศซึ่งตั้งความดันไว้ที่ -0.01 พาสกาล เป็นเวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมง
5. เตรียมแผ่นฟิล์มของชั้น backing layer ด้วยวิธี Solvent casting โดยเทสารละลายพอลิเมอร์ลงในถาดเทฟลอนในปริมาตรต่างๆได้แก่ 3, 5, 10 และ 15 มิลลิลิตรเพื่อหาความหนาที่เหมาะสมของแผ่นฟิล์ม
6. นำไปอบในตู้อบลมร้อนซึ่งควบคุมอุณหภูมิอยู่ที่ประมาณ 50 องศาเซลเซียส จนได้เป็นแผ่นฟิล์มแห้ง
7. ลอกแผ่นออกและตัดให้มีขนาด 3x3 ตารางเซนติเมตรเพื่อประเมินผลทางคุณลักษณะทางกายภาพที่ดีของแผ่นแปะ

บันทึกและประเมินลักษณะทางกายภาพของแผ่นฟิล์มที่ได้ ทั้งด้านความใส, ความหนาบาง, ความยืดหยุ่น ได้แก่ แผ่นฟิล์มใสและเรียบทั่วทั้งแผ่นและมีความยืดหยุ่นดีเมื่อขยับผิวหนังบริเวณที่ติด โดยประเมินจากสายตา และวัดค่าเป็นตัวเลข 0 ถึง +5 คือ 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุดตามลำดับ ด้านความหนาบางของแผ่นฟิล์มใช้เครื่อง Vernier Calipers Digital ในการวัดความหนาของแต่ละปริมาตร โดยวัดปริมาตรละ 3 ครั้ง บันทึกผลและหาค่าเฉลี่ย เพื่อหาความหนาที่เหมาะสมของแผ่นฟิล์ม คัดเลือกสูตรตำรับที่ให้แผ่นฟิล์มที่มีลักษณะทางกายภาพทุกด้านเหมาะสมที่สุดในการพัฒนาสูตรตำรับต่อไป

เนื่องจากชั้น backing layer เป็นชั้นที่ใช้ปิดความเหนียวของชั้นพอลิเมอร์ในด้านที่สัมผัสอากาศ จึงไม่จำเป็นต้องประเมินผลของลักษณะทางกายภาพในด้านความสามารถของการยึดติดผิวหนัง

สูตรตำรับ G:

ศึกษาผลของชนิดสารเพิ่มความยืดหยุ่นที่ใช้ในการเตรียมตำรับชั้น backing layer เพื่อให้ได้แผ่นฟิล์มชั้น backing layer ที่มีคุณลักษณะทางกายภาพที่ดี โดยศึกษาจากงานวิจัยที่ใช้สารเพิ่มความยืดหยุ่นหลายชนิดในการทำ Modified Release Film (Charles FV., 2005) โดยเปรียบเทียบระหว่างการใช้กลีเซอริน, โพลีเอทิลีนไกลคอลและไดบิวทิล แพททาเลต ดังแสดงในตารางที่ 7 เพื่อหาสารเพิ่มความยืดหยุ่นที่เหมาะสมหรือเพื่อยืนยันผลที่ดีของการใช้ไดบิวทิล แพททาเลตเป็นสารเพิ่มความยืดหยุ่นจากสูตรตำรับก่อนหน้า

ตารางที่ 7 สูตรตำรับในชั้น backing layer โดยเปรียบเทียบชนิดสารเพิ่มความยืดหยุ่นที่แตกต่างกัน

สูตร	polymer	plasticizer	solvent
G1	5% EC	1.5% PEG MW4,000	ethanol 95% qs 100 g
G2		1.5% DBP	
G3		1.5% glycerin	

วิธีการทดลอง

1. โปริยเอทิลเซลลูโลสอย่างช้าๆลงในเอทานอล 95% จนตลอดเวลาขณะที่โปริย
2. ผสมสารเพิ่มความยืดหยุ่นตามที่แสดงในตาราง
3. ปั่นสารละลายด้วย Magnetic Stirrer จนได้สารละลายใส
4. นำไปใส่ฟองอากาศออกด้วยเครื่องไล่ฟองอากาศซึ่งตั้งความดันไว้ที่ -0.01 พาสคาล เป็นเวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมง
5. เตรียมแผ่นฟิล์มของชั้น backing layer ด้วยวิธี Solvent casting โดยเทสารละลายพอลิเมอร์ลงในถาดเทฟลอนในปริมาตร 5 มิลลิลิตร
6. นำไปอบในตู้อบลมร้อนซึ่งควบคุมอุณหภูมิอยู่ที่ประมาณ 50 องศาเซลเซียส จนได้เป็นแผ่นฟิล์มแห้ง
7. ลอกแผ่นออกและตัดให้มีขนาด 3x3 ตารางเซนติเมตรเพื่อประเมินผลทางคุณลักษณะทางกายภาพที่ดีของแผ่นแปะ

บันทึกและประเมินลักษณะทางกายภาพของแผ่นฟิล์มที่ได้คือ ด้านความใสและความยืดหยุ่น ได้แก่ แผ่นฟิล์มใสและเรียบทั่วทั้งแผ่นและมีความยืดหยุ่นดีเมื่อขยับผิวหนังบริเวณที่ติด โดยประเมินจากสายตา และวัดค่าเป็นตัวเลข 0 ถึง +5 คือ 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด ตามลำดับ คัดเลือกสูตรตำรับที่ให้แผ่นฟิล์มที่มีลักษณะทางกายภาพทุกด้านเหมาะสมที่สุด

3.2.3 ศึกษาลักษณะทางกายภาพของแผ่นแปะที่ผสมตัวยาและซิลิโคนในชั้น adhesive layer และความเข้ากันได้ของชั้น adhesive layer และชั้น backing layer เมื่อ cast เป็นแผ่นเดียวกัน

สูตรตำรับ H:

ศึกษาเพื่อยืนยันผลของลักษณะทางกายภาพของชั้น adhesive layer และชั้น backing layer ที่คัดเลือก และศึกษาชั้น adhesive layer เมื่อใส่ตัวยาและผลความเข้ากันได้ของทั้งสองชั้นเมื่อเตรียมเป็นสูตรตำรับแผ่นแปะผิวหนัง

ทดลองเตรียมแผ่นฟิล์มชั้น backing layer, ชั้น adhesive layer และชั้น adhesive layer ที่ใส่ตัวยา ดังแสดงส่วนประกอบของสูตรตำรับในตารางที่ 8, 9 และ 10 ตามลำดับดังนี้

ตารางที่ 8 สูตรตำรับในชั้น backing layer

polymer	plasticizer	solvent
5% w/w ethylcellulose	1.5% w/w dibutyl phthalate	ethanol 95% qs 100 g

ตารางที่ 9 สูตรตำรับในชั้น adhesive layer

polymer	plasticizer	pH adjustment	solvent
1.2% w/w chitosan MW50,000	0.4% w/w glycerin	0.2% w/w lactic acid	purified water qs 100 g

วิธีทำการทดลอง

ปฏิบัติเช่นเดียวกับการพัฒนาสูตรตำรับที่ผ่านมา เมื่อได้เป็นแผ่นฟิล์มแล้ว ประเมินลักษณะทางกายภาพของแผ่นฟิล์มชั้น backing layer และแผ่นฟิล์มชั้น adhesive layer ว่ามีความเหมาะสมในทุกๆ ด้านเช่นเดิมหรือไม่

หลังจากยืนยันความเหมาะสมด้านลักษณะทางกายภาพของแผ่นฟิล์มทั้งสองชั้นแล้ว เตรียมตำรับแผ่นฟิล์มชั้น adhesive layer ที่ใส่ตัวยาสําคัญ ดังแสดงตารางที่ 10 โดยเลือกใช้ตัวยาสําคัญเป็นสารสกัดของสกาเจล คอมเพล็กซ์ (Scagel[®] Complex) จากบริษัท Bangkok Botanica จำกัด ซึ่งประกอบด้วย สารสกัดบัวบกและสารสกัดจากธรรมชาติอื่นๆ ได้แก่ สารสกัดจากเปลือกหัวหอมและสารสกัดว่านหางจระเข้

ตารางที่ 10 สูตรตำรับในชั้น adhesive layer ที่ผสมตัวยา

API	polymer	plasticizer	pH adjustment	solvent
10% w/w Scagel [®] complex	1.2% w/w chitosan MW50,000	0.4% w/w glycerin	2% w/w lactic acid	purified water qs 100 g

วิธีการทดลอง:

1. ละลายไคโตซาน 1.2% w/w ของสูตรตำรับในตัวทำละลายน้ำซึ่งปรับความเป็นกรดต่างด้วย lactic acid 2% w/w
2. ผสม glycerin โดยใช้ความเข้มข้น 0.4% w/w ของสูตรตำรับ
3. ผสมตัวยาค้ำคือ Scagel[®] complex 10% w/w ของสูตรตำรับ
4. ปั่นทิ้งไว้ข้ามคืนด้วย Magnetic Stirrer จนได้สารละลายใส
5. นำไปปรับความเป็นกรดต่างให้อยู่ในช่วง pH3-5 โดยใช้ 0.1 N Sodium Hydroxide ในการปรับเพื่อให้มีความเป็นกรดต่างเหมาะสมสำหรับใช้แปะติดผิวหนัง
6. นำไปไล้ฟองอากาศออกด้วยเครื่องไล้ฟองอากาศซึ่งตั้งความดันไว้ที่ -0.01 พาสกาลเป็นเวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมง
7. เตรียมแผ่นฟิล์มของชั้น adhesive layer ที่ผสมตัวยาค้ำด้วยวิธี Solvent casting โดยเทสารละลายพอลิเมอร์ลงในถาด teflon ปริมาตร 10 มิลลิลิตร
8. นำไปอบในตู้อบลมร้อนซึ่งควบคุมอุณหภูมิอยู่ที่ประมาณ 50 องศาเซลเซียส จนได้เป็นแผ่นฟิล์มแห้ง
9. ลอกแผ่นออกและตัดให้มีขนาด 3x3 ตารางเซนติเมตรเพื่อประเมินผลทางคุณลักษณะทางกายภาพที่ดีของแผ่นแปะ

บันทึกและประเมินลักษณะทางกายภาพของแผ่นฟิล์มที่ได้ ทั้งด้านความใส, ความยืดหยุ่น และคุณสมบัติในการยึดติดผิวหนังที่ดีของแผ่นฟิล์ม ได้แก่ แผ่นฟิล์มใสและเรียบทั่วทั้งแผ่น มีความสามารถในการยึดติดผิวหนังดีและมีความยืดหยุ่นดีเมื่อขยับผิวหนังบริเวณที่ติด โดยประเมินจากสายตา และวัดค่าเป็นตัวเลข 0 ถึง +5 คือ 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุดตามลำดับ ว่ามีความเหมาะสมหรือไม่

เปรียบเทียบลำดับการ cast ก่อนหลังระหว่างชั้น backing layer และ ชั้น adhesive layer ด้วยวิธี solvent casting โดยปริมาตรที่ใช้ cast คือ สารละลายชั้น backing layer 5 มิลลิลิตรและสารละลายชั้น adhesive layer 10 มิลลิลิตร และเปรียบเทียบระหว่างแผ่นฟิล์มชั้น adhesive layer ที่ผสมตัวยาค้ำและไม่ผสมตัวยาค้ำ ดังแสดงในตารางที่ 11

ตารางที่ 11 สูตรตำรับแผ่นแปะโดยเปรียบเทียบระหว่างลำดับก่อนหลังการ cast ชั้น backing และชั้น adhesive layer และเปรียบเทียบแผ่นฟิล์มชั้น adhesive layer ที่ผสมตัวยาและไม่ผสมตัวยา

สูตร	ลำดับการ cast แผ่นฟิล์ม	
	ก่อน	หลัง
H1	ชั้น backinglayer	ชั้น adhesive layer ที่ไม่ผสมตัวยา
H2	ชั้น backinglayer	ชั้น adhesive layer ที่ผสมตัวยา
H3	ชั้น adhesive layer ที่ไม่ผสมตัวยา	ชั้น backinglayer
H4	ชั้น adhesive layer ที่ผสมตัวยา	ชั้น backinglayer

บันทึกและประเมินลักษณะทางกายภาพของแผ่นฟิล์มที่ได้ ทั้งด้านความใส, ความยืดหยุ่น และคุณสมบัติในการยึดติดผิวหนังที่ดีของแผ่นฟิล์ม ได้แก่ แผ่นฟิล์มใสและเรียบทั่วทั้งแผ่น มีความสามารถในการยึดติดผิวหนังดีและมีความยืดหยุ่นดีเมื่อขยับผิวหนังบริเวณที่ติด โดยประเมินจากสายตา และวัดค่าเป็นตัวเลข 0 ถึง +5 คือ 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุดตามลำดับ คัดเลือกสูตรตำรับที่ให้แผ่นฟิล์มที่มีลักษณะทางกายภาพทุกด้านเหมาะสมที่สุดในการพัฒนาสูตรตำรับต่อไป

สูตรตำรับ I:

ศึกษาผลความเข้ากันได้ในด้านลักษณะทางกายภาพของแผ่นแปะที่มีชั้น backinglayer และชั้น adhesive layer ที่ผสมตัวยาโดยเปรียบเทียบระหว่างสูตรที่ผสมพอลิเมอร์คือ ไคโตซานน้ำหนักโมเลกุลต่ำแสมเพิ่มในสูตรตำรับและสูตรจากการทดลองก่อนหน้า เพื่อยืนยันผลในด้านการยึดติดผิวหนังของแผ่นฟิล์ม ดังแสดงในตารางที่ 12 ทั้งนี้ลำดับการ cast ก่อนหลังจะ cast สารละลายชั้น backinglayer ก่อน สารละลาย adhesive layer เท่านั้น

ตารางที่ 12 ลักษณะทางกายภาพของแผ่นแปะที่มีชั้น backinglayer และชั้น adhesive layer ที่ผสมด้วย โดยเปรียบเทียบชนิดและปริมาณของพอลิเมอร์ที่แตกต่างกัน

สูตร	API	polymer	plasticizer	pH adjustment	solvent
I1	10% w/w Scagel [®] complex	1.2% w/w chitosan MW50,000	0.4% w/w glycerin	2% w/w lactic acid	purified water qs 100 g
I2		0.8% w/w chitosan MW50,000 + 0.4% w/w chitosan MW500,000			

วิธีการทดลอง:

- เตรียมชั้น adhesive layer โดยละลายไคโตซานตามชนิดและปริมาณดังแสดงในตาราง ในตัวทำละลายน้ำซึ่งปรับความเป็นกรดต่างด้วย lactic acid 2% w/w ผสม glycerin 0.4% w/w เพื่อเพิ่มความยืดหยุ่นให้กับสูตรตำรับ
- ผสมด้วยสำคัญคือ Scagel[®] complex 10% w/w ปรับน้ำหนักจนครบ 100 กรัม ปั่นทิ้งไว้ข้ามคืนด้วย Magnetic Stirrer จนได้สารละลายใส
- นำไปปรับความเป็นกรดต่างให้อยู่ในช่วง pH3-5 โดยใช้ 0.1 N Sodium Hydroxide ในการปรับเพื่อให้มีความเป็นกรดต่างเหมาะสมสำหรับใช้แปะติดผิวหนัง
- เตรียมชั้น backing layer โดยโปรย ethylcellulose อย่างช้าๆลงใน ethano195% จนตลอดเวลาขณะที่โปรย
- ผสม dibutyl phthalate 1.5% w/w เพื่อเพิ่มความยืดหยุ่น ปรับน้ำหนักจนครบ 100 กรัม ปั่นทิ้งไว้ด้วย Magnetic Stirrer จนได้สารละลายใส
- นำสารละลายทั้งสองชั้นไปใส่ฟองอากาศออกด้วยเครื่องไล่ฟองอากาศซึ่งตั้งความดันไว้ที่ -0.01 พาสกาล เป็นเวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมง
- เตรียมแผ่นฟิล์มด้วยวิธี Solvent casting โดยเทสารละลายชั้น backing layer ลงในถาด teflon โดยใช้ปริมาตร 5 มิลลิลิตร

8. นำไปอบในตู้อบลมร้อนซึ่งควบคุมอุณหภูมิอยู่ที่ประมาณ 50 องศาเซลเซียส จนได้เป็นแผ่นฟิล์มแห้ง
9. เทสารละลายชั้น adhesive layer ลงในถาด teflon โดยใช้ปริมาตร 10 มิลลิลิตร
10. นำไปอบในตู้อบลมร้อนซึ่งควบคุมอุณหภูมิอยู่ที่ประมาณ 50 องศาเซลเซียส จนแผ่นฟิล์มแห้งทับชั้น backing layer
11. ลอกแผ่นออกและตัดให้มีขนาด 3x3 ตารางเซนติเมตรเพื่อประเมินผลทางคุณลักษณะทางกายภาพที่ดีของแผ่นแปะ

บันทึกและประเมินลักษณะทางกายภาพของแผ่นฟิล์มที่ได้ ทั้งด้านความใส, ความยืดหยุ่น และคุณสมบัติในการยึดติดผิวหนังที่ดีของแผ่นฟิล์ม ได้แก่ แผ่นฟิล์มใสและเรียบทั่วทั้งแผ่น มีความสามารถในการยึดติดผิวหนังดีและมีความยืดหยุ่นดีเมื่อขยับผิวหนังบริเวณที่ติด โดยประเมินจากสายตา และวัดค่าเป็นตัวเลข 0 ถึง +5 คือ 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุดตามลำดับ คัดเลือกสูตรตำรับที่ให้แผ่นฟิล์มที่มีลักษณะทางกายภาพทุกด้านเหมาะสมที่สุดในการพัฒนาสูตรตำรับต่อไป

สูตรตำรับ J:

ศึกษาผลของภาชนะที่ใช้ cast แผ่นฟิล์ม โดยเปลี่ยนจากถาด teflon เป็น petri dish ซึ่งเป็นวัสดุจากแก้ว เปรียบเทียบลักษณะทางกายภาพในด้านต่างๆ โดยเตรียมสูตรตำรับชั้น backing layer และชั้น adhesive layer ที่ยังไม่ผสมด้วยตัวด้วยสูตรตำรับและวิธีการเดียวกับการทดลองก่อนหน้ามาใช้ในการศึกษานี้ดังแสดงในตารางที่ 13 และ 14 ตามลำดับ

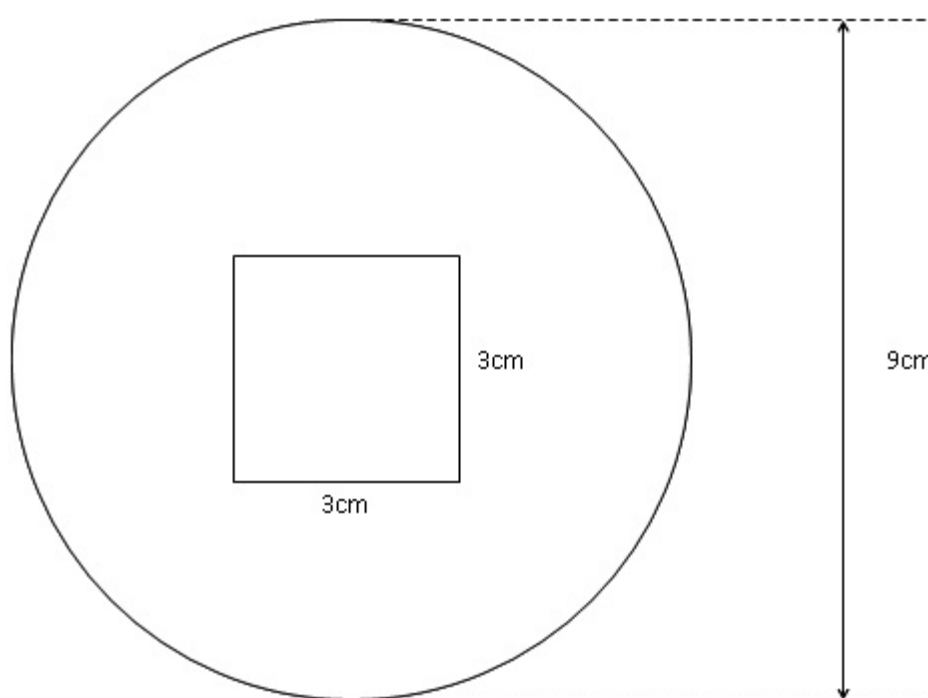
ตารางที่ 13 สูตรตำรับในชั้น backing layer

polymer	plasticizer	solvent
5% w/w ethylcellulose	1.5% w/w dibutyl phthalate	ethanol 95% qs 100 g

ตารางที่ 14 สูตรตำรับในชั้น adhesive layer

polymer	plasticizer	pH adjustment	solvent
1.2% w/w chitosan MW50,000	0.4% w/w glycerin	0.2% w/w lactic acid	purified water qs 100 g

ตัดแผ่นแปะให้มีขนาด 3x3 ตารางเซนติเมตรเพื่อประเมินผลด้านลักษณะทางกายภาพที่ดีของแผ่นดังรูปที่ 12 ทั้งด้านความใส, ความหนาบาง, ความยืดหยุ่น และคุณสมบัติในการยึดติดผิวหนังที่ดีของแผ่นฟิล์มเปรียบเทียบกับแผ่นฟิล์มที่เคยได้จากการ cast ในถาด teflon ได้แก่ แผ่นฟิล์มใสและเรียบทั่วทั้งแผ่น มีความสามารถในการยึดติดผิวหนังดีและมีความยืดหยุ่นดีเมื่อขยับผิวหนังบริเวณที่ติด โดยประเมินจากสายตา และวัดค่าเป็นตัวเลข 0 ถึง +5 คือ 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุดตามลำดับ



รูปที่ 12 เส้นผ่านศูนย์กลางของ petri dish

และการตัดตัวอย่างแผ่นฟิล์มเพื่อประเมินคุณลักษณะทางกายภาพ

ด้านความหนาบางของแผ่นฟิล์ม สามารถคำนวณจากพื้นที่วงกลมเปรียบเทียบกับปริมาตรเดิมที่เคย cast ในถาด teflon ได้ โดยการคำนวณเพื่อคาดประมาณปริมาตรที่ใช้ cast ใน petri dish ทำได้ดังนี้

ปริมาณของชั้น adhesive layer:

$$\begin{aligned} \text{ถาด teflon ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 7 cm รัศมี 3.5cm} \quad \text{มีพื้นที่} &= \pi r^2 \\ &= \pi(3.5\text{cm})^2 \\ &= 39 \text{ cm}^2 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{petri dish ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 9 cm รัศมี 4.5cm} \quad \text{มีพื้นที่} &= \pi r^2 \\ &= \pi(4.5\text{cm})^2 \\ &= 64 \text{ cm}^2 \end{aligned}$$

ถาด teflon พื้นที่ 39 ตารางเซนติเมตร ใช้สารละลาย 10 มิลลิลิตร

ดังนั้น petri dish พื้นที่ 64 ตารางเซนติเมตร ใช้สารละลายประมาณ 16 มิลลิลิตร

นำผลที่ได้มาทดลองเตรียมแผ่นฟิล์มชั้น adhesive layer ด้วยวิธี Solvent casting โดยเทสารละลายลงใน petri dish ในปริมาณต่างๆ ได้แก่ 14, 16 และ 18 มิลลิลิตรเพื่อหาความหนาที่เหมาะสมของแผ่นฟิล์ม

ปริมาณของชั้น backing layer:

ถาด teflon พื้นที่ 39 ตารางเซนติเมตร ใช้สารละลาย 5 มิลลิลิตร

ดังนั้น petri dish พื้นที่ 64 ตารางเซนติเมตร ใช้สารละลายประมาณ 8 มิลลิลิตร

นำผลที่ได้มาทดลองเตรียมแผ่นฟิล์มชั้น backing layer ด้วยวิธี Solvent casting โดยเทสารละลายลงใน petri dish ในปริมาณต่างๆ ได้แก่ 7, 8 และ 9 มิลลิลิตรเพื่อหาความหนาที่เหมาะสมของแผ่นฟิล์ม(ทดลองใช้ปริมาณของสารละลาย backing ในขนาดและสัดส่วนเป็นครึ่งหนึ่งของสารละลายพอลิเมอร์)

ตัดแผ่นฟิล์มขนาด 3x3 ตารางเซนติเมตรเช่นเดิม ใช้เครื่อง Vernier Calipers Digital ในการวัดความหนาของแต่ละปริมาณ โดยวัดปริมาตรละ 3 ครั้ง ทั้งแผ่นฟิล์มของชั้น backing layer และชั้น adhesive layer บันทึกผลและหาค่าเฉลี่ย เพื่อหาความหนาที่เหมาะสมของแผ่นฟิล์ม คัดเลือกสูตรตำรับที่ให้แผ่นฟิล์มซึ่งมีความหนาเหมาะสมที่สุดในการพัฒนาสูตรตำรับต่อไป

สูตรตำรับ K:

ศึกษาความเข้ากันได้ในด้านลักษณะทางกายภาพของชั้น backing layer และชั้น adhesive layer ทั้งที่ผสมตัวยาและไม่ผสมตัวยาและศึกษาลำดับก่อนหลังในการ cast สารละลายลงใน petri dish (เช่นเดียวกับการทดลองในสูตรตำรับ H) ดังแสดงในตารางที่ 15

ตารางที่ 15 สูตรตำรับแผ่นแปะ โดยเปรียบเทียบระหว่างลำดับก่อนหลังการ cast ชั้น backing และชั้น adhesive layer และเปรียบเทียบแผ่นฟิล์มชั้น adhesive layer ที่ผสมตัวยาและไม่ผสมตัวยา

สูตร	ลำดับการ cast แผ่นฟิล์ม	
	ก่อน	หลัง
K1	ชั้น backinglayer	ชั้น adhesive layer ที่ไม่ผสมตัวยา
K2	ชั้น backinglayer	ชั้น adhesive layer ที่ผสมตัวยา
K3	ชั้น adhesive layer ที่ไม่ผสมตัวยา	ชั้น backinglayer
K4	ชั้น adhesive layer ที่ผสมตัวยา	ชั้น backinglayer

บันทึกและประเมินลักษณะทางกายภาพของแผ่นฟิล์มที่ได้ ทั้งด้านความใส, ความยืดหยุ่น และคุณสมบัติในการยึดติดผิวหนังที่ดีของแผ่นฟิล์ม ได้แก่ แผ่นฟิล์มใสและเรียบทั่วทั้งแผ่น มีความสามารถในการยึดติดผิวหนังดี โดยไม่เหนียวในด้าน backing layer และมีความยืดหยุ่นดีเมื่อขยับผิวหนังบริเวณที่ติด โดยประเมินจากสายตา และวัดค่าเป็นตัวเลข 0 ถึง +5 คือ 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุดตามลำดับ คัดเลือกสูตรตำรับที่ให้แผ่นฟิล์มที่มีลักษณะทางกายภาพทุกด้านเหมาะสมที่สุด

สูตรตำรับ L:

ศึกษาการเปลี่ยนแปลงแหล่งที่มาของโคโคซานที่มีผลต่อคุณลักษณะทางกายภาพที่ดีของสูตรตำรับ โดยทดลองใช้โคโคซานน้ำหนักโมเลกุลห้าหมื่นจากประเทศจีน (Aldrich chemistry, China) ทดลองตั้งสูตรตำรับสารละลายชั้น adhesive layer ที่ไม่ผสมตัวยาโดยใช้ส่วนประกอบและปริมาณของสารอื่นๆในตำรับดังที่ได้คัดเลือกไว้ ดังแสดงในตารางที่ 16

ตารางที่ 16 สูตรตำรับในชั้น adhesive layer โดยเปลี่ยนแหล่งที่มาของไคโตซานเปรียบเทียบกับแหล่งที่มาเดิม

สูตร	polymer	plasticizer	pH adjustment	solvent
L1	1.2% w/w chitosan MW50,000	0.4% w/w glycerin	2% w/w lactic acid	purified water qs 100 g
L2	1.2% w/w chitosan MW50,000 (China grade)			

วิธีการทดลอง:

1. ละลายไคโตซานในตัวทำละลายน้ำซึ่งปรับความเป็นกรดด้วย 2% w/w lactic acid
2. เติม glycerin 0.4% w/w เพื่อเพิ่มความยืดหยุ่น ปรับน้ำหนักจนครบ 100 กรัม ปั่นทิ้งไว้ข้ามคืนด้วย Magnetic Stirrer จนได้สารละลายใส
3. นำไปใส่ฟองอากาศออกด้วยเครื่องไล่ฟองอากาศซึ่งตั้งความดันไว้ที่ -0.01 พาสกาลเป็นเวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมง
4. เตรียมแผ่นฟิล์มของชั้น adhesive layer ด้วยวิธี Solvent casting โดยเทสารละลายพอลิเมอร์ลงใน petri dish ปริมาตร 14 มิลลิลิตร
5. นำไปอบในตู้อบลมร้อนซึ่งควบคุมอุณหภูมิอยู่ที่ประมาณ 50 องศาเซลเซียส จนได้เป็นแผ่นฟิล์มแห้ง
6. ลอกแผ่นออกและตัดให้มีขนาด 3x3 ตารางเซนติเมตรเพื่อประเมินผลทางคุณลักษณะทางกายภาพที่ดีของแผ่นแปะ

บันทึกและประเมินลักษณะทางกายภาพของแผ่นฟิล์มที่ได้ ทั้งด้านความใส, ความยืดหยุ่น และคุณสมบัติในการยึดติดผิวหนังที่ดีของแผ่นฟิล์ม ได้แก่ แผ่นฟิล์มใสและเรียบทั่วทั้งแผ่น มีความสามารถในการยึดติดผิวหนังดีและมีความยืดหยุ่นดีเมื่อขยับผิวหนังบริเวณที่ติด โดยประเมินจากสายตา และวัดค่าเป็นตัวเลข 0 ถึง +5 คือ 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุดตามลำดับ คัดเลือกสูตรตำรับที่ให้แผ่นฟิล์มที่มีลักษณะทางกายภาพทุกด้านเหมาะสมที่สุด

สูตรตำรับ M:

ศึกษาคุณสมบัติของชิลิโคนเพื่อเพิ่มความสามารถในการยึดติดผิวหนังและช่วยกดทับแผลทำให้แผลเป็นหายได้เร็วขึ้น โดยทดลองผสมชิลิโคนในรูปแบบ methylsilanol ในชั้น adhesive layer ที่ไม่ใส่ตัวยา และศึกษาคุณลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับโดยใส่ asiatic acid และสารสำคัญอื่นๆที่มีผลต่อการรักษา เปรียบเทียบกับสูตรตำรับที่ไม่ใส่ตัวยาและสูตรตำรับที่ผสมสกาเจลคอมเพล็กซ์ ดังนี้

ชั้น backing layer

Ethylcellulose	5	g
Dibutyl Phthalate	1.5	g
Ethyl Alcohol 95% qs	100	g

สูตร M1: ชั้น adhesive layer ที่ไม่ผสมตัวยา

Chitosan	1.2	g
Methylsilanol	2	g
Glycerin	0.4	g
Lactic acid	2	g
Purified water qs	100	g

สูตร M2: ชั้น adhesive layer ที่ผสมตัวยาคือสกาเจลคอมเพล็กซ์ 10% w/w

Scagel complex	10	g
Chitosan	1.2	g
Glycerin	0.4	g
Lactic acid	2	g
Purified water qs	100	g

สูตร M3: ชั้น adhesive layer ที่ผสมด้วยยา คือ Asiatic acid 5% w/w และสารสำคัญอื่นๆ

Asiatic acid	10	g
<i>Allium cepa</i> extract	12	g
<i>Aloe vera</i>	5	g
Chitosan	1.2	g
Glycerin	0.4	g
Lactic acid	2	g
Purified water qs	100	g

วิธีการทดลอง:

1. เตรียมชั้น adhesive layer โดยละลายไคโตซาน 1.2% w/w ในตัวทำละลายน้ำซึ่งปรับความเป็นกรดต่างด้วย lactic acid 2% w/w
2. ผสม glycerin 0.4% w/w เพื่อเพิ่มความยืดหยุ่นให้กับสูตรตำรับ
3. ผสมตัวยาสำคัญตามแต่ละสูตรปรับน้ำหนักจนครบ 100 กรัม ปั่นทิ้งไว้ข้ามคืนด้วย Magnetic Stirrer จนได้สารละลายใส
4. นำไปปรับความเป็นกรดต่างให้อยู่ในช่วง pH3-5 โดยใช้ 0.1 N Sodium Hydroxide ในการปรับเพื่อให้มีความเป็นกรดต่างเหมาะสมสำหรับใช้ปะติดผิวหนัง
5. เตรียมชั้น backing layer โดยโปรย ethylcellulose อย่างช้าๆลงใน ethanol 95% จนตลอดเวลาขณะที่โปรย
6. ผสม dibutyl phthalate 1.5% w/w เพื่อเพิ่มความยืดหยุ่น ปรับน้ำหนักจนครบ 100 กรัม ปั่นทิ้งไว้ด้วย Magnetic Stirrer จนได้สารละลายใส
7. นำสารละลายทั้งสองชั้นไปไล่ฟองอากาศออกด้วยเครื่องไล่ฟองอากาศซึ่งตั้งความดันไว้ที่ -0.01 พาสกาล เป็นเวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมง
8. เตรียมแผ่นฟิล์มด้วยวิธี Solvent casting โดยเทสารละลายชั้น backing layer ลงใน petri dish โดยใช้ปริมาตร 7 มิลลิลิตร
9. นำไปอบในตู้อบลมร้อนซึ่งควบคุมอุณหภูมิอยู่ที่ประมาณ 50 องศาเซลเซียส จนได้เป็นแผ่นฟิล์มแห้ง

10. เทสารละลายชั้น adhesive layer ลงใน petri dish โดยใช้ปริมาตร 14 มิลลิลิตร
11. นำไปอบในตู้อบลมร้อนซึ่งควบคุมอุณหภูมิอยู่ที่ประมาณ 50 องศาเซลเซียส จนแผ่นฟิล์มแห้งทับชั้น backing layer
12. ลอกแผ่นออกและตัดให้มีขนาด 3x3 ตารางเซนติเมตรเพื่อประเมินผลทางคุณลักษณะทางกายภาพที่ดีของแผ่นแปะ

บันทึกและประเมินลักษณะทางกายภาพของแผ่นฟิล์มที่ได้ ทั้งด้านความใส, ความยืดหยุ่น และคุณสมบัติในการยึดติดผิวหนังที่ดีของแผ่นฟิล์ม ได้แก่ แผ่นฟิล์มใสและเรียบทั่วทั้งแผ่น มีความสามารถในการยึดติดผิวหนังดีและมีความยืดหยุ่นดีเมื่อขยับผิวหนังบริเวณที่ติด โดยประเมินจากสายตา และวัดค่าเป็นตัวเลข 0 ถึง +5 คือ 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุดตามลำดับ คัดเลือกสูตรตำรับที่ให้แผ่นฟิล์มที่มีลักษณะทางกายภาพทุกด้านเหมาะสมที่สุดในการพัฒนาสูตรตำรับต่อไป

สูตรตำรับ N:

ศึกษาปริมาณของ Asiatic acid และความสามารถในการช่วยยึดติดผิวหนังของเมทิลชิตานอล โดยปรับเปลี่ยนสูตรตำรับ M3 ให้มีปริมาณที่เหมาะสมและเพิ่มเมทิลชิตานอลลงในสูตรตำรับเปรียบเทียบกับสูตรตำรับที่ใส่สกาเจลคอมเพล็กซ์ ดังนี้

ชั้น backing layer

Ethylcellulose	5	g
Dibutyl Phthalate	1.5	g
Ethyl Alcohol 95% qs	100	g

สูตร N1: ชั้น adhesive layer ที่ผสมตัวยาคือสกาเจลคอมเพล็กซ์ 10% w/w

Scagel complex	10	g
Chitosan	1.2	g
Glycerin	0.4	g
Lactic acid	2	g
Purified water qs	100	g

สูตร N2: ชั้น adhesive layer ที่ผสมตัวยาคือ Asiatic acid 5% w/w และสารสำคัญอื่นๆ

Asiatic acid	5	g
<i>Allium cepa</i> extract	10	g
<i>Aloe vera</i>	2	g
Methylsilanol	2	g
Chitosan	1.2	g
Glycerin	0.4	g
Lactic acid	2	g
Purified water qs	100	g

วิธีการทดลอง เช่นเดียวกับการเตรียมสูตรตำรับ M บันทึกลงและประเมินลักษณะทางกายภาพของแผ่นฟิล์มที่ได้ ทั้งด้านความใส, ความยืดหยุ่น และคุณสมบัติในการยึดติดผิวหนังที่ดีของแผ่นฟิล์ม ได้แก่ แผ่นฟิล์มใสและเรียบทั่วทั้งแผ่น มีความสามารถในการยึดติดผิวหนังดีและมีความยืดหยุ่นดีเมื่อขยับผิวหนังบริเวณที่ติด โดยประเมินจากสายตา และวัดค่าเป็นตัวเลข 0 ถึง +5 คือ 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุดตามลำดับ คัดเลือกสูตรตำรับที่ให้แผ่นฟิล์มที่มีลักษณะทางกายภาพทุกด้านเหมาะสมที่สุดในการพัฒนาสูตรตำรับต่อไป

สำหรับสูตรตำรับที่ผสมสกาเจลคอมเพล็กซ์ (M2) นั้น ในคอมเพล็กซ์ได้มีการใส่เมทิลซิลานอลเป็นส่วนผสมไว้อยู่แล้ว จึงไม่ได้มีการปรับสูตรตำรับดังกล่าวในสูตรตำรับ N เพื่อเพิ่มความสามารถในการยึดติดผิวหนัง

สูตรตำรับ O:

ศึกษาผลของปริมาณสกาเจลคอมเพล็กซ์ต่อคุณสมบัติการยึดติดผิวหนังของแผ่นฟิล์ม โดยเพิ่มปริมาณขึ้นเป็น 20% w/w ของสูตรตำรับ และเตรียมสูตรตำรับอื่นๆ โดยใช้สูตรตำรับก่อนหน้าเพื่อยืนยันผล ดังนี้

ชั้น Backing layer

Ethylcellulose	5	g
Dibutyl Phthalate	1.5	g
Ethyl Alcohol 95% qs	100	g

สูตร O1: ชั้น adhesive layer ที่ไม่ผสมตัวยา

Chitosan	1.2	g
Methylsilanol	2	g
Glycerin	0.4	g
Lactic acid	2	g
Purified water qs	100	g

สูตร O2: ชั้น adhesive layer ที่ผสมตัวยาคือสกาเจลคอมเพล็กซ์ 10% w/w

Scagel complex	10	g
Chitosan	1.2	g
Glycerin	0.4	g
Lactic acid	2	g
Purified water qs	100	g

สูตร O3: ชั้น adhesive layer ที่ผสมตัวยาคือ Asiatic acid 5% w/w และสารสำคัญอื่นๆ

Asiatic acid	10	g
<i>Allium cepa</i> extract	12	g
<i>Aloe vera</i>	5	g
Methylsilanol	2	g
Chitosan	1.2	g
Glycerin	0.4	g
Lactic acid	2	g
Purified water qs	100	g

สูตร O4: ชั้น adhesive layer ที่ผสมด้วยยา คือ สกาเจลคอมเพล็กซ์ 20% w/w

Scagel complex	20	g
Chitosan	1.2	g
Glycerin	0.4	g
Lactic acid	2	g
Purified water qs	100	g

วิธีการทดลอง เช่นเดียวกับการเตรียมสูตรตำรับ N บันทึกและประเมินลักษณะทางกายภาพของแผ่นฟิล์มที่ได้ ทั้งด้านความใส, ความยืดหยุ่น และคุณสมบัติในการยึดติดผิวหนังที่ดีของแผ่นฟิล์ม โดยประเมินจากสายตา และวัดค่าเป็นตัวเลข 0 ถึง +5 คือ 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุดตามลำดับ

3.3 การประเมินสูตรตำรับที่เหมาะสมของแผ่นแปะผิวหนัง

เมื่อได้สูตรตำรับที่เหมาะสม จะประเมินแผ่นแปะในด้านต่างๆประกอบด้วย ประเมินคุณลักษณะทางกายภาพด้านความยืดหยุ่นและความสามารถในการยึดติดผิวหนังเทียบกับแผ่นแปะที่มีจำหน่ายในท้องตลาด ประเมินการปลดปล่อยยาผ่านผิวหนังด้วย modified Franz diffusion cells โดยใช้คราบงูเป็นตัวแทนผิวหนังและวิเคราะห์ด้วยวิธี high performance liquid chromatography ประเมินจากอาสาสมัครในด้านความพึงพอใจ, คุณลักษณะทางกายภาพและอาการแพ้เทียบระหว่างสองสูตรตำรับที่คัดเลือก และด้านความสะดวกในการใช้งานเทียบกับสูตรตำรับครีมหรือเจล และประเมินการเก็บตัวอย่างในสภาวะเร่งที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส ความชื้น 75 %RH เป็นระยะเวลา 1 เดือนเพื่อศึกษาความคงตัวด้านลักษณะทางกายภาพ

3.3.1 การประเมินลักษณะทางกายภาพด้านความยืดหยุ่นและความสามารถในการยึดติดผิวหนัง

เครื่องมือที่ใช้คือ universal testing machine (13081480056 Shimadzu model EZ-S, Japan) ดังรูปที่ 13 ในการวัดค่าระยะยืด, young's modulus, %elongation และค่าแรงดึงสูงสุด (max force) ซึ่งเป็นค่าที่บ่งบอกถึงความยืดหยุ่นและความสามารถในการยึดติดผิวหนังของแผ่นฟิล์มเทียบกับแผ่นแปะซิลิโคนที่มีวางขายในท้องตลาดคือแผ่น Actewound®

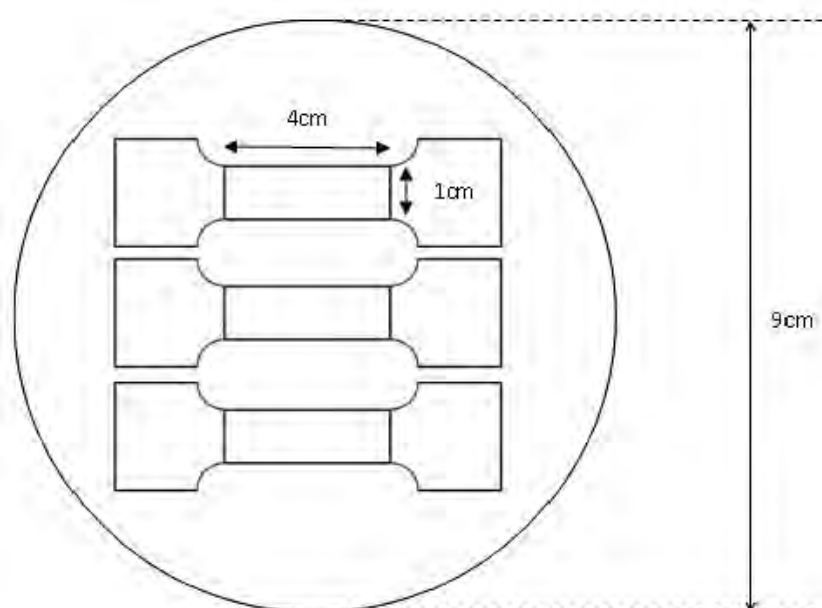


รูปที่ 13 เครื่อง universal testing machine

ของศูนย์วิจัยทันตวัสดุศาสตร์ คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3.3.1.1 การประเมินด้านความยืดหยุ่น

ศึกษาเปรียบเทียบสูตรตำรับ O1, O2, O3 และ O4 โดยตัดแผ่นแปะเป็นรูปดัมเบลล์ (Dumbbell Shape) ให้มีระยะสำหรับถูกดึงยืดความยาว 4 เซนติเมตรและกว้าง 1 เซนติเมตร เว้นขอบไว้สำหรับยึดติดกับตัวเครื่อง และตัดทั้งหมด 3 ตัวอย่างต่อหนึ่ง petri dish เพื่อทดสอบซ้ำ ดังรูปที่ 14 ซึ่งการตัดแผ่นตัวอย่างต้องใช้คัตเตอร์เท่านั้น ห้ามใช้กรรไกร เพื่อความเรียบของขอบแผ่นตัวอย่างที่ใช้ทดสอบ



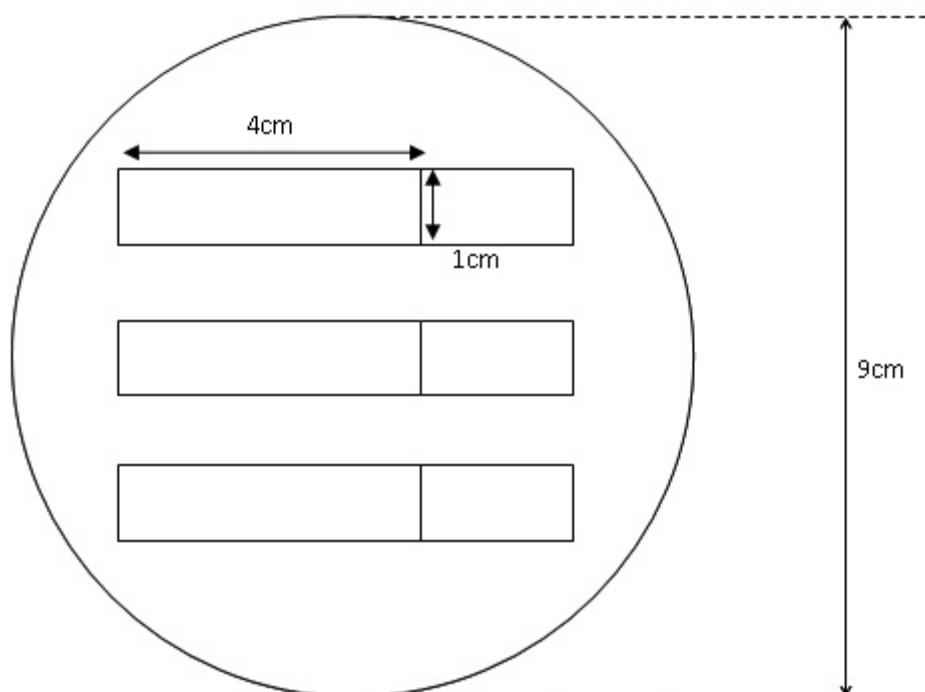
รูปที่ 14 การตัดแผ่นแปะเพื่อใช้ทดสอบความยืดหยุ่นด้วยเครื่อง universal testing machine

ตัดแผ่น Actewound[®] ในขนาดเดียวกัน นำทั้งหมดไปทดสอบโดยกำหนดความเร็วในการดึงแผ่นแปะ 10 มิลลิเมตรต่อนาที เปรียบเทียบค่าระยะยืด, young's modulus และ %elongation ของสูตรตำรับ O1, O2, O3, O4 และแผ่น Actewound[®] ประเมินค่าความยืดหยุ่น วิเคราะห์ผลทางสถิติโดยใช้ one-way ANOVA และ Proshoc ด้วย Dunnett

3.3.1.2 การประเมินด้านความสามารถในการยึดติดผิวหนัง

เครื่องมือที่ใช้เช่นเดียวกับการประเมินความยืดหยุ่น โดยเปรียบเทียบระหว่างสูตรตำรับที่สามารถแปะผิวหนังได้ดีและจะนำไปใช้ทดสอบในอาสาสมัครคือสูตร O3 และ O4 ออกแบบการวัดแรงดึงให้แผ่นหลุดลอกออกจากผิวหนังตามความยาวของแผ่นที่ได้กำหนดไว้ วัดเป็นค่าแรงดึงสูงสุด (max force) เปรียบเทียบกับค่าแรงดึงสูงสุดที่ใช้ดึงแผ่น Actewound® ซึ่งผิวหนังจะใช้ตัวแทนเป็นคราบงูที่ลอกคราบเองตามธรรมชาติจากงู *Elaphe obsoleta* ซึ่งเป็นงูที่มีสภาวะใกล้เคียงกับผิวหนังมนุษย์มากที่สุด (Itoh T, et al. 1990; 1042-47)

รูปแบบการตัดแผ่นแปะตัวอย่างเพื่อนำไปทดสอบจะแตกต่างจากการหาค่าความยืดหยุ่น โดยจะตัดแผ่นแปะ, แผ่น Actewound® และคราบงูเป็นสี่เหลี่ยมผืนผ้าขนาด 4x1 ตารางเซนติเมตร เว้นขอบ 2 เซนติเมตรสำหรับยึดติดกับเครื่องดังรูปที่ 15 ทดสอบโดยกำหนดเครื่องให้ดึงแผ่นแปะแยกจากคราบงูด้วยความเร็ว 10 มิลลิเมตรต่อนาที ทดลองซ้ำตัวอย่างละ 3 ครั้ง เพื่อหาค่าเฉลี่ย วิเคราะห์ผลทางสถิติโดยใช้ One-way ANOVA และ Proshoc ด้วย Dunnett



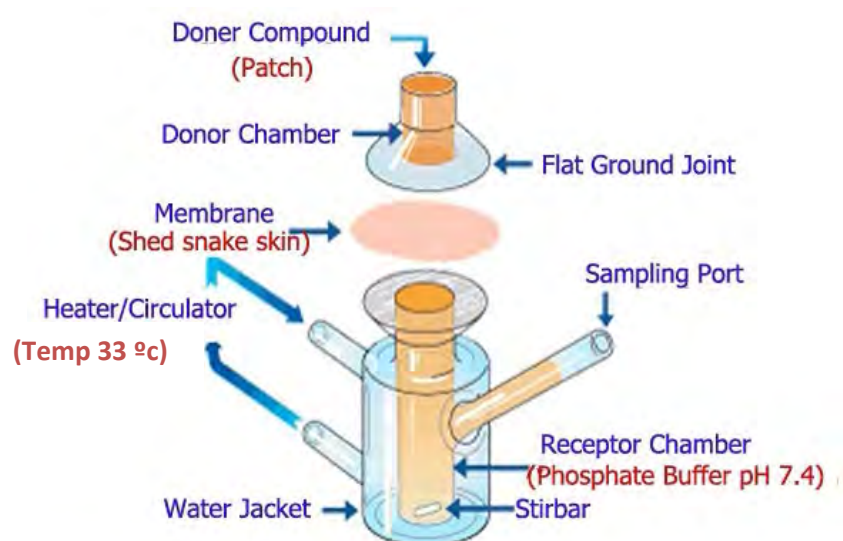
รูปที่ 15 การตัดแผ่นแปะเพื่อใช้ทดสอบความสามารถในการยึดติดผิวหนัง
ด้วยเครื่อง universal testing machine

3.3.2 การประเมินด้านการซึมผ่านของยาผ่านผิวหนัง

ศึกษาการซึมผ่านของตัวยาผ่านผิวหนังด้วย modified Franz diffusion cells เป็นเวลา 20 ชั่วโมง โดยใช้คราบงู *Elaphe obsoleta* เป็นตัวแทนผิวหนังในการซึมผ่านของยาเช่นเดียวกับการทดลองก่อนหน้า นำสารละลายตัวอย่างที่เก็บได้ ณ ชั่วโมงต่างๆ ไปวิเคราะห์ด้วยวิธี high performance liquid chromatography (HPLC) และประเมินความสมบูรณ์ของคราบงูที่ใช้ทดลอง (ไม่มีรูรั่วหรือฉีกขาด) โดยใช้ fluorescein isothiocyanate (FITC) วัดการซึมผ่านของ FITC และวิเคราะห์ด้วยเครื่อง PerkinElmer microplate reader

3.3.2.1 การทดสอบด้วย modified Franz diffusion cells

modified Franz diffusion cells ประกอบด้วยส่วนสำหรับบรรจุตัวยา (donor chamber) และส่วนรองรับ (receptor chamber) โดยมีเมมเบรนคั่นอยู่ตรงกลางบน o-ring ภายในส่วนรองรับจะบรรจุบัฟเฟอร์ซึ่งเลียนแบบสภาวะของเลือดในร่างกายมนุษย์ ภายนอกจะถูกหล่อด้วยน้ำซึ่งหมุนเวียนอยู่ตลอดเวลาเพื่อให้มีอุณหภูมิตามที่กำหนด โดยการศึกษาที่ผิวหนังจะใช้ อุณหภูมิ 32-33 องศาเซลเซียสเลียนแบบอุณหภูมิที่ผิวหนังของมนุษย์ ที่ส่วนกั้นของส่วนรองรับ จะมีแท่งแม่เหล็ก (magnetic bar) กวนให้สารละลายในส่วนรองรับมีความเข้มข้นสม่ำเสมอ ส่วนบรรจุตัวยาและส่วนรองรับจะถูกหนีบด้วยที่หนีบ (clamp) เข้าด้วยกันเป็นเซลล์เดี่ยวดัง แสดงในรูปที่ 16



รูปที่ 16 ส่วนประกอบของ modified Franz diffusion cells

วิธีการศึกษา

1. เตรียมฟอสเฟตบัพเฟอร์ซาลินพีเอช 7.4 โดยมีวิธีการเตรียมคือ
 - 1.1 ชั่ง NaCl 8.006 g, KCl 0.201 g, Na₂HPO₄ 1.420 g และ KH₂PO₄ 0.240 g
 - 1.2 ละลายสารทั้งหมดในบีกเกอร์ด้วยน้ำบริสุทธิ์สูงจำนวนหนึ่ง
 - 1.3 เทสารละลายที่ได้ในข้อ 1.2 ลงใน volumetric flask 1,000 ml
 - 1.4 นำน้ำบริสุทธิ์สูงจำนวนหนึ่งกล้วบีกเกอร์และปรับปริมาตรสารละลายใน volumetric flask จนครบ 1,000 ml
 - 1.5 นำไปวัดค่าความเป็นกรดต่างโดยใช้พีเอชมิเตอร์ หากพีเอชไม่เท่ากับ 7.4 ให้ปรับพีเอชด้วยสารละลาย NaOH จนกระทั่งได้พีเอชเท่ากับ 7.4
2. เตรียมเมมเบรนโดยตัดคราบงูขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 1 เซนติเมตร แฉในฟอสเฟตบัพเฟอร์ซาลินพีเอช 7.4 เป็นเวลา 24 ชั่วโมงก่อนนำมาใช้ศึกษา
3. เตรียม modified Franz diffusion cells โดยต่อเข้ากับอ่างน้ำร้อน (water bath) เพื่อหล่อน้ำให้ตัวเซลล์มีอุณหภูมิประมาณ 33 องศาเซลเซียส
4. เติมฟอสเฟตบัพเฟอร์ซาลินพีเอช 7.4 ลงในตัวเซลล์ โดยต้องระวังไม่ให้มีฟองอากาศเกิดขึ้นภายในเซลล์ ใ้ magnetic bar ลงไปโดยปรับความเร็วในการหมุนของ magnetic bar ที่ 400 รอบต่อนาที
5. นำคราบงูที่เตรียมไว้วางลงบนปากเซลล์ให้พอดีกับเส้นผ่านศูนย์กลางของปากเซลล์ โดยในขั้นตอนนี้ต้องระวังไม่ให้เกิดฟองอากาศขึ้น เนื่องจากจะส่งผลให้ตัวยาไม่สามารถซึมผ่านคราบงูได้
6. ปิดปากเซลล์ด้วยฝาและหนีบด้วยที่หนีบ เปิดให้น้ำไหลเวียนและรอประมาณ 30 นาทีก่อนทำการทดลองเพื่อให้ได้อุณหภูมิตามที่ต้องการ
7. นำแผ่นแปะที่จะทดสอบคือสูตรตำรับ O3 และ O4 มาตัดให้เป็นรูวงกลมเส้นผ่านศูนย์กลาง 1 เซนติเมตร จากนั้นนำไปวางให้สัมผัสกับคราบงู โดยทดสอบสูตรละ 3 franz cells เพื่อหาค่าเฉลี่ยและเริ่มจับเวลาการทดลอง
8. เมื่อถึงเวลาที่กำหนด ใช้หลอดชนิดยาดูดสารละลายที่อยู่ภายในเซลล์ปริมาตร 3 มิลลิลิตรพร้อมๆกับฉีดสารละลายฟอสเฟตบัพเฟอร์เดิมเข้าไปแทนที่ส่วนที่ดูดออกมาในปริมาตรเดียวกัน (เก็บตัวอย่างที่ 30 นาทีและ 1, 2, 4, 8 และ 20 ชั่วโมงตามลำดับ)



รูปที่ 17 ชุดการทดลอง modified Franz diffusion cells

การประเมินผล

1. ประเมินการปลดปล่อยและการซึมผ่านผิวหนังของยาโดยวิธี high performance liquid chromatography (HPLC)
2. ประเมินความสมบูรณ์ของคราบงู (Integrity studies) โดยใช้ fluorescein isothiocyanate (FITC)-labeled dextran 40 kDa

3.3.2.2 การประเมินการปลดปล่อยและการซึมผ่านผิวหนังโดยวิธี high performance liquid chromatographic (HPLC)

ศึกษาารสารและวรรณกรรมก่อนหน้าที่เกี่ยวข้องกับการวิเคราะห์สารสำคัญจากบัวบกด้วยวิธี HPLC เพื่อพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารสำคัญที่เก็บเป็นตัวอย่างมาจาก modified Franz diffusion cells เปรียบเทียบระหว่างสูตรตำรับ O3 และ O4 โดยแสดงผลในรูปแบบรูปแสดงปริมาณ Asiatic acid ที่ปลดปล่อยและซึมผ่านผิวหนัง ณ เวลาต่างๆ โดยวารสารและวรรณกรรมที่นำมาใช้ประเมินผลมี condition ดังต่อไปนี้

1) HPLC Conditions (Ngaechareankul N., 2007)

Column:	Hypersil® BDS (C18) column (150x4.6 mm) 5 µm (Thermohypersil, UK) equipped with Guard column packed with BDS (C18), 5 µm set at an ambient temperature
Detector:	UV detector at 217 nm
Injection Volume:	20 µl
Flow Rate:	1 ml/min
Mobile Phase:	Acetonitrile : Phosphate buffer (10 mM K ₂ HPO ₄) pH 7.1 = 29 : 71

Mobile Phase ต้องกรองผ่าน Membrane filter ซึ่งมี pore size ขนาด 0.45 µm และ degassed ด้วยเครื่อง sonicate อย่างน้อย 30 นาทีก่อนนำไปใช้

2) HPLC Conditions (USP35)

Column:	Hypersil® BDS (C18) column (250x4.6 mm) 5 µm (Thermohypersil, UK) equipped with Guard column packed with BDS (C18), 5 µm set at an ambient temperature
Detector:	UV detector at 217 nm
Injection Volume:	20 µl
Flow Rate:	1 ml/min
Mobile Phase:	Acetonitrile : 0.5% v/v Phosphoric acid

Mobile Phase ต้องกรองผ่าน Membrane filter ซึ่งมี pore size ขนาด 0.45 µm และ degassed ด้วยเครื่อง sonicate อย่างน้อย 30 นาทีก่อนนำไปใช้

3) HPLC Conditions (*Thai J Pharm Sci*, 2008; 32: 10-16)

Column:	Hypersil® BDS (C18) column (150x4.6 mm) 5 µm (Thermohypersil, UK) equipped with Guard column packed with BDS (C18), 5 µm set at an ambient temperature
Detector:	UV detector at 217 nm
Injection Volume:	20 µl
Flow Rate:	1 ml/min
Mobile Phase:	Acetonitrile : Ultrapure Water : Methanol (57 : 38 : 5)

Mobile Phase ต้องกรองผ่าน Membrane filter ซึ่งมี pore size ขนาด 0.45 µm และ degassed ด้วยเครื่อง sonicate อย่างน้อย 30 นาทีก่อนนำไปใช้

หา HPLC conditions ที่มีความเหมาะสมที่สุดในการวิเคราะห์การซึมผ่านผิวหนังของ Asiatic acid ณ เวลาต่างๆและประเมินผลการทดลอง

3.3.2.3 การประเมินความสมบูรณ์ของคราบงู (Integrity Studies) โดยใช้ fluorescein isothiocyanate (FITC)-labeled dextran 40 kDa

- เตรียมสารละลายมาตรฐานของ FD40 (fluorescein isothiocyanate (FITC)-labeled dextran 40 kDa) โดยชั่งสาร 2.65 mg ใส่ใน volumetric flask 5 ml ละลายด้วย ultra pure water ปรับปริมาตรจนได้ 5 ml แล้วทำการเจือจางให้ได้ 5 ความเข้มข้น ดังนี้ 1.06×10^{-4} µg/ml, 4.24×10^{-4} µg/ml, 1.06×10^{-3} µg/ml, 0.0106 µg/ml และ 0.53 µg/ml
- ใช้ micropipette ปิเปิด ultra pure water (blank) และสารละลายมาตรฐานในแต่ละความเข้มข้น จำนวน 200 µl ใส่ใน microplate อย่างละ 10 ช่อง แล้วนำไปวัดโดยเครื่อง PerkinElmermicroplate reader ดังรูปที่ 18
- นำข้อมูลไปสร้างรูปของสารละลายมาตรฐาน เพื่อนำไปใช้คำนวณ

4. ชั่ง FD40 5.48 mg ใส่ใน volumetric flask 5 ml ละลายด้วย ultra pure water ปรับปริมาตรจนได้ 5 มิลลิลิตร ซึ่งจะได้ความเข้มข้นเท่ากับ 1098 $\mu\text{g/ml}$ เพื่อนำไปใช้ประเมินความสมบูรณ์ของคราบงู
5. หลังเสร็จสิ้นการทดลองหาการซึมผ่านของยาแล้ว คูณสารละลายใน receptor ใส่ลงในแถวแรกของ microplate เพื่อเป็น blank จากนั้นจึงเปิดสารละลาย FD40 ความเข้มข้น 1098 $\mu\text{g/ml}$ ที่เตรียมไว้ใส่ทุก franz cell จำนวน 200 μl ตั้งทิ้งไว้ 1 ชั่วโมง
6. สุ่มตัวอย่างจากแต่ละ franz cell มาจำนวน 3 ml แล้วเปิดมา 200 μl ใส่ใน microplate ทั้งหมด 12 ช่อง ทำทั้ง 6 cells แล้วจึงนำไปวัดโดยเครื่อง PerkinElmermicroplate reader ถ้าความเข้มข้นของ FD40 ที่วัดได้ ไม่ต่างจาก blank แสดงว่าไม่มีการรั่วหรือฉีกขาดของคราบงู อันจะเป็นสาเหตุให้ตัวยายซึมผ่านลงมาตามรูที่รั่วได้
7. เจาะคราบงูด้วยเข็มเบอร์ 24 โดยแทงทะลุเนื้อเยื่อเยื่อแบบสุ่มจำนวน 10 รู จากนั้นตั้งทิ้งไว้อีก 1 ชั่วโมง แล้วสุ่มตัวอย่างหลังเจาะ มาจำนวน 3 ml แล้วเปิดมา 200 μl ใส่ใน microplate ทั้งหมด 12 ช่อง ทำทั้ง 6 cells แล้วจึงนำไปวัดโดยเครื่อง PerkinElmermicroplate reader ความเข้มข้นของ FD40 ที่วัดได้จะเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับที่ยังไม่เจาะรู
8. นำผลที่ได้มาคำนวณเป็นความเข้มข้นของ FD40 โดยใช้สมการจากรูปของสารละลายมาตรฐาน
9. วิเคราะห์ผล โดยความเข้มข้นก่อนเจาะรูที่คำนวณได้ต้องไม่เกิน 0.01% ของความเข้มข้น FD40 เริ่มต้น (1098 $\mu\text{g/ml}$)

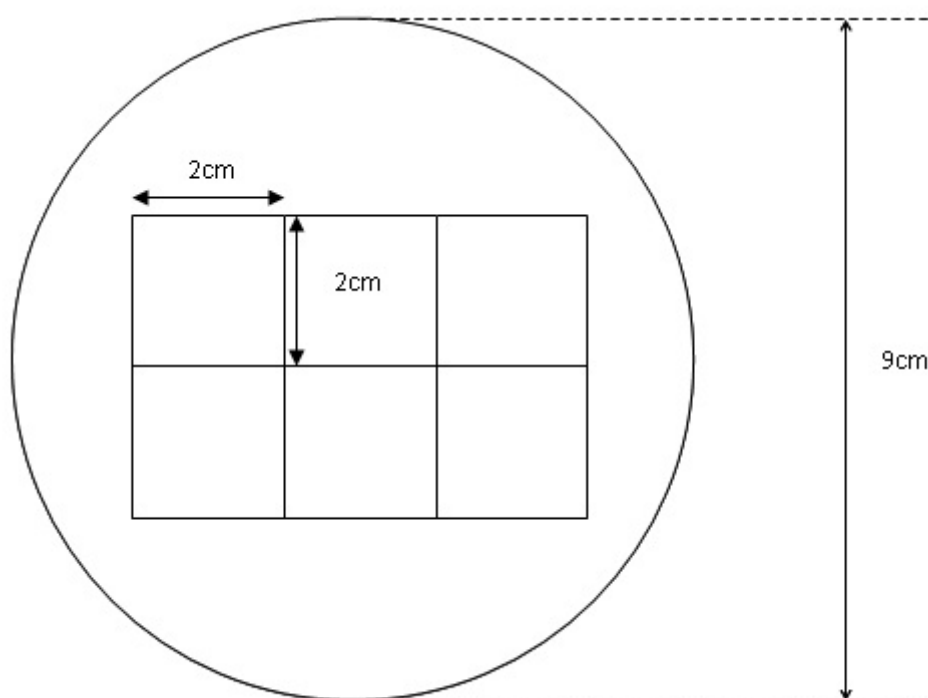


รูปที่ 18 เครื่อง PerkinElmermicroplate reader

3.3.3 การประเมินสูตรตำรับที่เหมาะสมในอาสาสมัคร

ประเมินการทดลองใช้แผ่นแปะในอาสาสมัครจำนวน 19 คน (N=38 ขึ้นตัวอย่างต่อหนึ่งสูตรตำรับ) โดยเปรียบเทียบระหว่างสูตรตำรับ O3 และ O4 และบริเวณที่แปะระหว่างต้นแขนกับบริเวณหน้าท้อง ประเมินลักษณะทางกายภาพที่เหมาะสมในด้านความพึงพอใจในลักษณะภายนอกของแผ่นแปะ, ความใส, ความหนา, ความยืดหยุ่น, ความสามารถในการยึดติดผิวหนัง, ความรู้สึกเปียกชื้นเมื่อแปะผิวหนัง รวมถึงประเมินหลังแปะแผ่นเป็นเวลา 8 ชั่วโมงในด้านอาการแพ้, ส่วนที่หลุดติดผิวหนังและความสะดวกในการใช้งานเมื่อเทียบกับสูตรตำรับครีมหรือเจล

วิธีการทดลอง แปะแผ่นแปะบริเวณผิวหนังที่ไร้นขนทั้งสองสูตรตำรับที่สองบริเวณคือ ต้นแขนและหน้าท้อง (สี่แผ่นต่อหนึ่งอาสาสมัคร) โดยตัดแผ่นแปะเป็นสี่เหลี่ยมจัตุรัสขนาด 2x2 ตารางเซนติเมตรดังแสดงในรูปที่ 19 ประเมินในอาสาสมัครเป็นเวลา 8 ชั่วโมงนับจากเริ่มแปะผิวหนังในด้านต่างๆข้างต้นซึ่งระบุอยู่ในใบประเมิน โดยอาสาสมัครจะประเมินจากสายตาในด้านลักษณะและความพึงพอใจภายนอก และลักษณะทางกายภาพอื่นๆ โดยทั้งหมดวัดค่าเป็นตัวเลข 0 ถึง +5 คือ 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุดตามลำดับ



รูปที่ 19 การตัดแผ่นแปะตัวอย่างเพื่อทดสอบและประเมินผลในอาสาสมัคร

3.3.4 การประเมินสูตรตำรับเมื่อเก็บในสถานะเร่ง

ประเมินสูตรตำรับ O3 และ O4 เมื่อเก็บไว้ในสถานะเร่งที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส ความชื้น 75 %RH เป็นเวลา 1 เดือน โดยบรรจุผลิตภัณฑ์ใน packaging ที่ป้องกันแสงและป้องกันความชื้นก่อนขั้นหนึ่ง เพื่อตรวจสอบความคงตัวด้านคุณลักษณะทางกายภาพต่างๆ บันทึกผลการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น

3.4 การปรับปรุงสูตรตำรับแผ่นแปะผิวหนังจากสกาเจลคอมเพล็กซ์หลังจากประเมินการใช้แผ่นแปะในอาสาสมัครแล้ว

ศึกษาผลของ methylsilanol ที่มีผลต่อลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับ โดยปรับปรุงสูตรตำรับ O4 ที่ใช้ทดสอบกับอาสาสมัครดังนี้

Scagel complex	20	g
<i>Methylsilanol</i>	2	g
Chitosan	1.2	g
Glycerin	0.4	g
Lactic acid	2	g
Purified water qs	100	g

วิธีการทดลอง เช่นเดียวกับการเตรียมสูตรตำรับที่ผ่านมา บันทึกและประเมินลักษณะทางกายภาพของแผ่นฟิล์มที่ได้ ทั้งด้านความใส, ความยืดหยุ่น และคุณสมบัติในการยึดติดผิวหนังที่ดีของแผ่นฟิล์ม โดยประเมินจากสายตา และวัดค่าเป็นตัวเลข 0 ถึง +5 คือ 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุดตามลำดับ เปรียบเทียบกับสูตรตำรับ O4

บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 ผลการศึกษาสูตรตำรับที่เหมาะสมของแผ่นแปะผิวหนัง

4.1.1 ผลการศึกษาชนิดและปริมาณของส่วนประกอบต่างๆในชั้น adhesive layer

สูตรตำรับ A:

ผลของชนิดของกรดที่ใช้ปรับความเป็นกรดต่างในสูตรตำรับเพื่อเปรียบเทียบลักษณะทางกายภาพที่ดีของแผ่นแปะ จากการเตรียมแผ่นฟิล์มโดยใช้สารปรับความเป็นกรดต่างชนิดต่างๆกัน พบว่า 1% citric acid ไม่สามารถทำให้เกิดเป็นแผ่นฟิล์มที่มีลักษณะทางกายภาพที่ดีได้ เนื่องจากไคโตซานละลายได้ไม่หมดในกรดซิตริกหลังจากทิ้งไว้หนึ่งคืนเมื่อเทียบกับกรดชนิดอื่น และเมื่อดูจากผลงานวิจัยเกี่ยวกับกรดที่ใช้ทำลายไคโตซาน (Kim KM., 2006; 119-24) พบว่า กรดซิตริกไม่สามารถใช้ละลายไคโตซานในการเตรียมเป็นแผ่นฟิล์มได้ ดังแสดงในตารางที่ 17

ตารางที่ 17 ลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับที่มีชนิดของสารปรับความเป็นกรดต่างต่างๆกัน

สูตร	polymer	plasticizer	pH adjustment	solvent	ความใส	ความยืดหยุ่น	การยึดติดผิวหนัง
A1	3% w/w	0.4 % w/w	1% w/w acetic acid	purified	+2	+1	0
A2*	chitosan	polyethylene	1% w/w citric acid	water qs	-	-	-
A3	MW500,000	glycol MW400	1% w/w lactic acid	100 g	+3	+2	0

หมายเหตุ

A2 ไม่สามารถ casting เป็นแผ่นฟิล์มได้

ความใส: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,

ความยืดหยุ่น: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,

การยึดติดผิวหนัง: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด

สำหรับ 1% acetic acid และ 1% lactic acid ได้ผลดังแสดงในตารางพบว่า ลักษณะทางกายภาพของแผ่นฟิล์มยังมีความยืดหยุ่นและการยึดติดผิวหนังต่ำ มีความใส่น้อย และแผ่นไม่เรียบเนื่องจากมีไคโตซานบางส่วนที่ละลายไม่หมด อาจเนื่องมาจากความเข้มข้นของกรดที่ใช้น้อยเกินไป และจากผลงานวิจัยเดียวกันแนะนำให้ใช้ acetic acid และ lactic acid อีกความเข้มข้นหนึ่งคือ 7.5% จึงคัดเลือก 7.5% acetic acid และ 7.5% lactic acid เพื่อนำไปใช้ในการศึกษาต่อไป

ด้านความหนาของแผ่นฟิล์ม เตรียมแผ่นโดยวิธี Solvent casting โดยเทสารละลายพอลิเมอร์ลงในถาดเทฟลอนในปริมาตรต่างๆ ได้แก่ 3, 5, 10 และ 15 มิลลิลิตร และนำมาวัดความหนาด้วยเครื่อง Vernier Calipers Digital โดยวัด 3 ครั้ง บันทึกผลแล้วหาค่าเฉลี่ยหาความหนาที่เหมาะสมของแผ่นฟิล์มได้ผลคือ สูตรตำรับ A1 ที่ใช้กรดเป็น acetic acid ไม่สามารถวัดความหนาได้ เนื่องจากแผ่นแข็ง ไม่มี ความยืดหยุ่นและมีลักษณะหักเป็นลอน สำหรับสูตรตำรับ A3 ได้ผลดังตารางที่ 18

ตารางที่ 18 ผลการวัดความหนาของแผ่นฟิล์ม A3 โดยใช้ Vernier Calipers Digital

ปริมาตร ความหนา	3 ml	5 ml	10 ml	15 ml
ครั้งที่ 1	0.12 mm	0.19 mm	0.25 mm	0.30 mm
ครั้งที่ 2	0.14 mm	0.19 mm	0.24 mm	0.32 mm
ครั้งที่ 3	0.10 mm	0.19 mm	0.26 mm	0.31 mm
เฉลี่ย	0.12 mm	0.19 mm	0.25 mm	0.31 mm

จากตาราง เมื่อ cast ด้วยปริมาตร 10 มิลลิลิตรจะให้ความหนาที่เหมาะสมที่สุด โดยให้ความยืดหยุ่นดี ไม่หนาหรือบางจนเกินไป ซึ่งจะนำมาใช้เป็นปริมาตรในการทำ Solvent casting ครั้งต่อไป

สูตรตำรับ B:

ผลของน้ำหนักโมเลกุลของไคโตซานและชนิดกับความเข้มข้นของกรดที่ใช้ปรับความเป็นกรดต่างต่อคุณลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับ

จากการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างไคโตซานน้ำหนักโมเลกุล 200,000 เปรียบเทียบกับไคโตซานน้ำหนักโมเลกุล 500,000 พบว่า ไคโตซานมวลโมเลกุลต่ำกว่าจะใช้เวลาในการละลายไคโตซานสั้นกว่า และได้แผ่นฟิล์มที่ใสกว่า เมื่อพิจารณาลักษณะทางกายภาพอื่นๆ ได้แก่ ความหนา, ความยืดหยุ่นและความสามารถในการยึดติดผิวหนังไม่มีความแตกต่างกันในการพัฒนาสูตรตำรับจึงเลือกใช้ไคโตซานน้ำหนักโมเลกุล 200,000 ในการพัฒนาแผ่นฟิล์มแปะผิวหนังต่อไป

ผลของความเข้มข้นของกรดที่ใช้ เมื่อเทียบกับสูตรตำรับ A เมื่อไคโตซานน้ำหนักโมเลกุล 500,000 เท่ากัน (สูตรตำรับ B2 และ B4) พบว่า เมื่อใช้กรด 7.5%w/w ของสูตรตำรับ จะให้แผ่นฟิล์มที่มีความยืดหยุ่นดีกว่าสูตรตำรับ A ที่ใช้กรดชนิดเดียวกันและช่วยละลายไคโตซานให้ได้สารละลายที่ใสกว่า เมื่อเทียบระหว่างสูตรตำรับที่ใช้ acetic acid และ lactic acid โดยเปรียบเทียบระหว่างไคโตซานน้ำหนักโมเลกุลเดียวกัน พบว่าเมื่อใช้สารปรับความเป็นกรดต่างคือ acetic acid ได้แผ่นฟิล์มที่มีความใสมากกว่า แต่มีความยืดหยุ่นและยึดติดผิวหนังได้น้อยกว่าการใช้ lactic acid ดังแสดงในตารางที่ 19 ซึ่งตรงกับผลงานวิจัยของ Ki Myong Kim และคณะที่ระบุว่า Acetic acid จะให้แผ่นฟิล์มที่มี Tensile Strength (TS) ดี ส่วน Lactic acid จะมี Water vapor permeability (WVP) และ Elongation (E) ดี ดังนั้นการพัฒนาสูตรตำรับจึงคงการใช้สารปรับความเป็นกรดต่างคือ Acetic acid และ Lactic acid ในการเปรียบเทียบลักษณะทางกายภาพต่อไปเพื่อคัดเลือกแผ่นแปะที่เหมาะสมที่สุด

ตารางที่ 19 ลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับที่มีน้ำหนักโมเลกุลของไคโตซานและชนิดของสารปรับความเป็นกรดต่าง ๆ กัน

สูตร	พอลิเมอร์ที่มีความเข้มข้นที่คัดเลือกแล้ว	plasticizer	pH adjustment	solvent	ความใส	ความยืดหยุ่น	การยึดติดผิวหนัง
B1	chitosan MW200,000	0.4 % w/w PEG MW400	7.5% w/w acetic acid	PW qs 100 g	+3	+2	0
B2	chitosan MW500,000		7.5% w/w acetic acid		+3	+2	0
B3	chitosan MW200,000		7.5% w/w lactic acid		+2	+3	0
B4	chitosan MW500,000		7.5% w/w lactic acid		+2	+3	0

หมายเหตุ ความใส: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,
 ความยืดหยุ่น: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,
 การยึดติดผิวหนัง: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด

ทั้งนี้ แผ่นฟิล์มยังมีส่วนของไคโตซานที่ละลายไม่หมด ทำให้แผ่นเป็นจุดๆ ไม่เรียบเนียน เพื่อให้ได้แผ่นฟิล์มเรียบและใสขึ้น การตั้งตำรับต่อไปจึงลดปริมาณไคโตซานลงครึ่งหนึ่ง

สูตรตำรับ C:

ผลของความเข้มข้นพอลิเมอร์, ชนิดของสารเพิ่มความยืดหยุ่นและชนิดของสารปรับความเป็นกรดต่างที่มีผลต่อลักษณะทางกายภาพที่ดีของแผ่นแปะ แสดงในตารางที่ 20

ตารางที่ 20 ลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับที่มีความเข้มข้นของไคโตซาน, ชนิดของสารเพิ่มความยืดหยุ่นและชนิดของสารปรับความเป็นกรดต่างต่างๆกัน

สูตร	Polymer conc.	plasticizer	pH adjustment	solvent	ความใส	ความยืดหยุ่น	การยึดติดผิวหนัง
C1*	1.2%	0.4 %w/w polyethylene	7.5% lactic acid	Pw qs 100 g	+1	-	-
C2*	0.8%	glycol MW400			+2	-	-
C3	1.2%	0.4 %w/w glycerin			+1	+4	+1
C4	0.8%				+2	+4	+1
C5	1.2%	0.4 %w/w polyethylene	7.5% acetic acid		+2	+1	0
C6	0.8%	glycol MW400			+3	+1	0
C7	1.2%	0.4 %w/w glycerin			+2	+2	0
C8	0.8%				+3	+2	0

หมายเหตุ สูตรตำรับ C1 และ C2 ไม่สามารถวัดผลความยืดหยุ่นและการยึดติดผิวหนังได้ เนื่องจากไม่สามารถลอกแผ่นออกจากเทพลอนเป็นแผ่นฟิล์มได้

ความใส: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,

ความยืดหยุ่น: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,

การยึดติดผิวหนัง: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด

Nugraha ES. และคณะ ได้ผลการศึกษาว่า กลิเซอรินและ โพลีเอทีลีน ไกลคอลมีความเหมาะสมที่จะเป็นสารเพิ่มความยืดหยุ่นในสูตรตำรับแผ่นฟิล์มไคโตซาน ส่วนโพรพิลีน ไกลคอล เมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 32 ± 2 องศาเซลเซียส ความชื้น $50 \pm 5\%$ RH เพื่อดูสภาพความคงตัว พบว่า แผ่นฟิล์มเปราะแตกง่ายเมื่อเทียบกับใช้สารเพิ่มความยืดหยุ่นอื่นๆ สำหรับเอทีลีน ไกลคอล ได้คุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มไม่ดีเท่ากลิเซอรินและโพลีเอทีลีน ไกลคอล (Nugraha ES., et al., 2005; 3950-57) ดังนั้นในการทดลองจึงเลือกใช้ plasticizer เพียงสองชนิดเพื่อเปรียบเทียบกัน

จากผลการทดลองพบว่า ชนิดของสารปรับความเป็นกรดต่างที่ใช้คือกรดแอสซิดิกและกรดแลคติก มีผลต่อความยืดหยุ่นและการยึดติดผิวดีของแผ่นฟิล์ม โคนกรดแลคติกจะให้แผ่นฟิล์มที่ยืดหยุ่นและเหนียวสูงกว่ากรดแอสซิดิกมาก โดยลักษณะแผ่นฟิล์มที่ใช้กรดแอสซิดิกเป็นสารปรับความเป็นกรดต่างจะแข็งและแตกหักง่ายเมื่อพับ ไม่เหมาะสมที่จะใช้เป็นสารปรับเพิ่มความยืดหยุ่นของสูตรตำรับแผ่นฟิล์มแปะผิวหนัง ดังนั้นเพื่อยืนยันผลการศึกษา การพัฒนาสูตรตำรับต่อไปจึงควรปรับลดความเข้มข้นของกรดแอสซิดิกลงและทดลองเพิ่มปริมาณสารเพิ่มความยืดหยุ่นเป็น 2 เท่าจากเดิม ประเมินจากการละลายของไคโตซานว่ายังคงละลายได้หมด และประเมินลักษณะทางกายภาพของแผ่นฟิล์มว่าได้แผ่นฟิล์มที่เรียบและมีความยืดหยุ่นที่เหมาะสมเพิ่มขึ้นหรือไม่

เมื่อนำไปปรับความเป็นกรดต่างให้อยู่ในช่วง pH 3-5 พบว่า 7.5% w/w ของกรดที่ใช้ ทำให้สารละลายพอลิเมอร์มีความเป็นกรดต่างอยู่ในช่วงพีเอชต่ำกว่า 1 ซึ่งไม่เหมาะสมในการเป็นแผ่นแปะผิวหนัง แก้ไขโดยใช้ 0.1 N Sodium Hydroxide ในการปรับความเป็นกรดต่างของสารละลาย แต่ต้องใช้ต่างในปริมาณมาก ดังนั้น การพัฒนาสูตรตำรับจะใช้ความเข้มข้นของกรดลดลง แต่ต้องเพียงพอที่จะละลายไคโตซานได้หมด ซึ่งจากผลงานวิจัยของ Caner C. พบว่า ไคโตซานสามารถละลายได้หมดในช่วงความเข้มข้นของกรดตั้งแต่ 1% ถึง 7.5% ดังที่กล่าวไปแล้ว จึงทดลองปรับลดกรดแลคติกและกรดแอสซิดิกลงเหลือความเข้มข้น 2% w/w ของสูตรตำรับ โดยเพิ่มความเข้มข้นของสารเพิ่มความยืดหยุ่นเฉพาะในสูตรของกรดแอสซิดิก เปรียบเทียบผลการทดลอง บันทึกลงและประเมินผล

ผลของสารเพิ่มความยืดหยุ่นระหว่างโพลีเอทีลีน ไกลคอลและกลีเซอริน พบว่า กลีเซอรินช่วยเพิ่มความยืดหยุ่นให้กับแผ่นฟิล์มได้มากกว่าโพลีเอทีลีน ไกลคอลเมื่อเทียบกับสูตรตำรับที่มีปริมาณไคโตซานเท่ากันและใช้กรดชนิดเดียวกันดังนั้นการพัฒนาสูตรตำรับจึงเลือกใช้กลีเซอรินเป็นสารเพิ่มความยืดหยุ่นแทนโพรพิลีน ไกลคอล และอาจลองเพิ่มลดปริมาณของกลีเซอรินเพื่อให้แผ่นฟิล์มมีความยืดหยุ่นที่เหมาะสมขึ้น

ผลของความเข้มข้นของพอลิเมอร์ เมื่อลดความเข้มข้นของพอลิเมอร์ที่ใช้ลง พบว่า แผ่นฟิล์มไคโตซานที่ได้มีความเรียบเนียนมากขึ้น ไม่มีส่วนที่ละลายไม่หมดของไคโตซานหลงเหลืออยู่บนแผ่นฟิล์ม โดยไคโตซานในความเข้มข้นต่ำกว่าคือ 0.8%w/w มีความใสมากกว่าไคโตซาน 12% w/w แต่ความใสยังใกล้เคียงกับสูตรตำรับ B และไม่ใสมากเพียงพอตามต้องการ อาจเนื่องจากความใสของแผ่นแปะนั้นมีปัจจัยอื่นๆที่มีผลเกี่ยวข้องด้วยนอกเหนือจากความเข้มข้นของพอลิเมอร์เช่น อุณหภูมิภายในตู้อบและระยะเวลาในการรอให้แผ่นฟิล์มแห้ง เป็นต้น

ไคโตซานความเข้มข้น 0.8% w/w ของสูตรตำรับให้คุณสมบัติในการยึดติดของแผ่นฟิล์มไม่แตกต่างจากการใช้ไคโตซานความเข้มข้น 1.2%w/w ดังนั้นเมื่อเทียบคุณลักษณะทางกายภาพที่ได้ พบว่าไคโตซาน 0.8% ให้แผ่นฟิล์มที่มีลักษณะทางกายภาพที่ดีกว่า

เมื่อเทียบคุณลักษณะทางกายภาพทั้งหมดคือ ความใส, ความยืดหยุ่น, ความหนา และการยึดติดผิวหน้าดีของสูตรตำรับ C ทั้ง 8 สูตรตำรับพบว่า สูตร C4 ที่ใช้ปริมาณไคโตซาน 0.8% w/w ใช้สารเพิ่มความยืดหยุ่นคือกลีเซอริน 0.4% w/w และใช้สารปรับความเป็นกรดต่างคือกรดแลคติก 7.5% w/w ให้แผ่นฟิล์มที่มีลักษณะทางกายภาพทุกด้านดีที่สุด ดังแสดงไว้ในตารางที่ 20

สูตรตำรับ D:

ผลของความเข้มข้นของพอลิเมอร์และสารเพิ่มความยืดหยุ่น และชนิดของกรดต่อลักษณะทางกายภาพที่ดีของแผ่นแปะ

การศึกษานี้ ชั้นแรกเพื่อยืนยันผลการวิจัยก่อนหน้าถึงความเข้มข้นของไคโตซานน้ำหนักโมเลกุล 200,000 เนื่องจากความเข้มข้นของไคโตซานในสูตรตำรับ C ระหว่าง 0.8% w/w และ 1.2% w/w ยังให้ความใสของแผ่นได้ไม่มากเพียงพอ และการยึดติดผิวหน้าไม่แตกต่างกัน การศึกษานี้ จึง

ทดลองปรับความเข้มข้นของไคโตซานลงเหลือเพียง 0.2% w/w และ 0.4%w/w เพื่อผลด้านความใสและการยึดติดผิวหนังของแผ่นฟิล์มว่ามีความแตกต่างจากเดิมหรือไม่ โดยเฉพาะด้านการยึดติดผิวหนัง ซึ่งเป็นคุณสมบัติสำคัญของแผ่นฟิล์มแปะผิวหนัง ซึ่งเคยทดลองใช้ความเข้มข้นของไคโตซานทั้ง 3% w/w, 1.2% w/w และ 0.8% w/w ของสูตรตำรับมาแล้ว แต่ยังมีการยึดติดผิวหนังที่ไม่ดีเท่าที่ควร ดังนั้นจึงปรับลดความเข้มข้นของไคโตซานเหลือประมาณ 2-4 % w/w เพื่อยืนยันผลด้านความใสและการยึดติดผิวหนังของแผ่นฟิล์ม หากได้ผลดังเดิมคือแผ่นแปะใสขึ้นแต่ยึดติดผิวหนังไม่ดี จึงสามารถใช้เป็นข้อมูลในการปรับเปลี่ยนสูตรตำรับต่อไปได้เช่น ศึกษาผลของปริมาณไคโตซานที่มากกว่า 3%w/w แทน หรือทดลองเปลี่ยนน้ำหนักโมเลกุลของไคโตซาน เพื่อให้มีความสมดุลของทั้งด้านความใสและคุณสมบัติในการยึดติดผิวหนังของแผ่นแปะ

ผลของความเข้มข้นของพอลิเมอร์พบว่า ให้ความใสดีแต่ไม่มีความแตกต่างกัน และความสามารถในการยึดติดผิวหนังลดลงอย่างมาก ยืนยันผลได้ว่า ไคโตซานความเข้มข้นต่ำกว่าจะให้แผ่นฟิล์มที่มีลักษณะใสกว่า แต่ความสามารถในการยึดติดผิวหนังจะน้อยลงดังแสดงในตารางที่ 21

ตารางที่ 21 ลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับที่มีความเข้มข้นของไคโตซานและ plasticizer และชนิดของสารปรับความเป็นกรดต่าง ๆ กัน

สูตร	polymer	plasticizer	pH adjustment	solvent	ความใส	ความยืดหยุ่น	การยึดติดผิวหนัง
D1	0.2% w/w	0.4 % w/w	2% w/w	Purified water qs 100 g	+5	+5	N/A*
D2	0.4% w/w		lactic acid		+5	+5	N/A
D3	0.2% w/w	0.8% w/w	2% w/w		+5	+4	N/A
D4	0.4% w/w		acetic acid		+5	+4	N/A

หมายเหตุ

N/A คือ ไม่สามารถยึดติดผิวหนังได้เลย

ความใส: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,

ความยืดหยุ่น: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,

การยึดติดผิวหนัง: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด

เมื่อวัดความเป็นกรดต่างด้วยเครื่องวัด pH พบว่า มีความเป็นเป็นกรดต่างเท่ากับ 3.1 ซึ่งอยู่ในช่วงค่าพีเอช 3-5 ตามที่ต้องการ ดังนั้น การลดความเข้มข้นของกรดจาก 7.5% w/w ลงเหลือ 2% w/w ของสูตรตำรับจึงมีความเหมาะสม

สำหรับความเข้มข้นของกลีเซอรินที่เพิ่มเป็น 0.8% w/w ของสูตรตำรับที่ใช้กรดแอสซิติคเป็นสารปรับความเป็นกรดต่างพบว่า ช่วยให้แผ่นฟิล์มมีความยืดหยุ่นดีขึ้น แต่ไม่ยืดหยุ่นไปกว่าการใช้กลีเซอริน 0.4% w/w ของสูตรตำรับที่ใช้กรดแลคติกเป็นสารปรับความเป็นกรดต่าง ดังนั้น การใช้กลีเซอรินในปริมาณ 0.4% w/w ของสูตรตำรับและใช้สารปรับความเป็นกรดต่างคือกรดแลคติกจึงมีความเหมาะสมที่สุด ทั้งนี้ จากการศึกษาผลการใช้กรดแลคติกในการลดรอยแผลเป็นจากสิว (Sachdeva S., 2010; 246-8) พบว่า กรดแลคติกมีคุณสมบัติช่วยผลัดผิว จึงเสริมฤทธิ์ให้กับตัวยาสำคัญให้การลดรอยแผลเป็นได้ ดังนั้น จึงคัดเลือกกรดแลคติกสำหรับเป็นสารเพิ่มความยืดหยุ่นของแผ่นแปะผิวหน้า

สูตรตำรับ E:

ผลของน้ำหนักโมเลกุลและความเข้มข้นของพอลิเมอร์ในสูตรตำรับที่มีผลต่อลักษณะทางกายภาพที่ดีของแผ่นแปะ เนื่องจากสูตรตำรับก่อนหน้ายังให้แผ่นฟิล์มที่มีความสามารถในการยึดติดผิวหน้าต่ำอีกทั้งได้แผ่นฟิล์มที่ไม่ใสเพียงพอ ซึ่งตัวแปรที่จะทำให้ได้แผ่นฟิล์มใสคือการลดน้ำหนักโมเลกุลของไคโตซาน ตรงกันข้ามกับตัวแปรที่จะช่วยให้ความสามารถในการยึดติดผิวหน้าดีขึ้นคือการเพิ่มน้ำหนักโมเลกุลของไคโตซาน ดังนั้น คณะผู้จัดทำจึงเลือกศึกษาน้ำหนักโมเลกุลใหม่ที่ต่ำกว่าเดิมคือไคโตซานน้ำหนักโมเลกุลต่ำห้หมื่น และเปรียบเทียบความเข้มข้นที่สูงขึ้น เพื่อให้ได้ผลทางด้านความใสและความสามารถในการยึดติดผิวหน้าที่เป็นไปในทิศทางเดียวกัน

จากการทดลองพบว่า เมื่อเปลี่ยนมาใช้ไคโตซานน้ำหนักโมเลกุลต่ำห้หมื่น แผ่นฟิล์มที่ได้มีความใสและยืดหยุ่นดี อีกทั้งยังมีความสามารถในการยึดติดผิวหน้าได้ดีขึ้นอีกด้วย โดยเมื่อเปรียบเทียบจากสูตรตำรับที่มีความเข้มข้นของไคโตซานต่างๆดังในตารางที่ 22 พบว่า ไคโตซานความเข้มข้น 1.2% w/w ของสูตรตำรับมีความสามารถในการยึดติดผิวหน้าได้ดีที่สุด โดยที่มีความใสและความยืดหยุ่นไม่แตกต่างจากไคโตซานความเข้มข้น 0.6% w/w และ 0.8% w/w ของสูตรตำรับ

ตารางที่ 22 ลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับที่มีน้ำหนักโมเลกุลของโคโตะซานต่างๆกัน

สูตร	polymer	plasticizer	pH adjustment	solvent	ความใส	ความ ยืดหยุ่น	การยึดติด ผิวหนัง
E1	0.6% w/w	0.4% w/w	2% w/w	PW qs 100 g	+4	+5	+1
E2	0.8% w/w				+4	+5	+1
E3	1.2% w/w				+4	+5	+2

หมายเหตุ ความใส: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,
ความยืดหยุ่น: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,
การยึดติดผิวหนัง: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด

ดังนั้น สูตรตำรับในชั้น adhesive layer จึงเลือกใช้ชนิดและปริมาณสารต่างๆดังสูตรตำรับ E3
เนื่องจากให้ลักษณะทางกายภาพที่เหมาะสมสำหรับใช้เป็นแผ่นแปะผิวหนัง

4.1.2 ผลการศึกษาชนิดและปริมาณของส่วนประกอบต่างๆในชั้น backing layer

สูตรตำรับ F:

ผลของความเข้มข้นของสารเพิ่มความยืดหยุ่นที่ใช้ในการเตรียมตำรับ backing layer ที่มีผลต่อ
ลักษณะทางกายภาพที่ดีของแผ่นแปะ

เมื่อปรับความเข้มข้นของสารเพิ่มความยืดหยุ่นคือ ไคบิวทิล แพททาเลต ในสูตรตำรับเป็น
10%w/v และ 30%w/v ของเอทิลเซลลูโลส (คิดเป็น 0.5% w/w และ 1.5% w/w ของสูตรตำรับตามลำดับ)
พบว่า ให้ความใสของแผ่นอยู่ในระดับดีมาก แต่ความยืดหยุ่นมีความแตกต่างกัน โดยการใช้ 1.5% w/w
ไคบิวทิล แพททาเลตหรือคิดเป็น 30%w/v ของเอทิลเซลลูโลสจะให้แผ่น backing ที่มีความยืดหยุ่นดีกว่า
แผ่นไม่แตกเมื่อพับ ผลเปรียบเทียบที่ได้แสดงในตารางที่ 23

ตารางที่ 23 ลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับ backing ที่มีปริมาณสารเพิ่มความยืดหยุ่นต่างกัน

สูตร	polymer	plasticizer	solvent	ความใส	ความยืดหยุ่น
F1	5% w/w EC	0.5% w/w DBP	ethanol 95% qs 100 g	+5	+2
F2		1.5% w/w DBP		+5	+4

หมายเหตุ ความใส: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,
ความยืดหยุ่น: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด

ด้านความหนาของแผ่นฟิล์มชั้น backing layer ที่เตรียมด้วยวิธี Solvent casting โดยเทสารละลายลงในภาชนะฟลอปในปริมาตรต่างๆ ได้แก่ 3, 5, 10 และ 15 มิลลิลิตร และนำมาวัดความหนาด้วยเครื่อง Vernier Calipers Digital โดยวัด 3 ครั้ง บันทึกผลแล้วหาค่าเฉลี่ยหาความหนาที่เหมาะสมของแผ่นฟิล์ม ดังแสดงให้ตารางที่ 24 ซึ่งแสดงผลการวัดความหนาของสูตร F1 เนื่องจากสูตรตำรับ F1 และ F2 ในปริมาตรเดียวกันให้ความหนาที่เท่ากัน

ตารางที่ 24 ผลการวัดความหนาของแผ่นฟิล์ม F1 โดยใช้ Vernier Calipers Digital

ปริมาตร ความหนา	3 ml	5 ml	10 ml	15 ml
ครั้งที่ 1	0.10 mm	0.20 mm	0.25 mm	0.32 mm
ครั้งที่ 2	0.11 mm	0.18 mm	0.24 mm	0.32 mm
ครั้งที่ 3	0.11 mm	0.19 mm	0.24 mm	0.31 mm
เฉลี่ย	0.13 mm	0.19 mm	0.24 mm	0.32 mm

จากตารางแสดงว่า ปริมาตรที่ใช้เพื่อให้ได้แผ่นแปะชั้น backing layer ที่มีความหนาพอเหมาะคือปริมาตร 5 มิลลิลิตร ซึ่งให้แผ่นฟิล์มหนาประมาณ 0.19 มิลลิเมตร ทั้งนี้ความหนาของแผ่น backing ที่ต้องการจะบางกว่าความหนาของแผ่นพอลิเมอร์เพื่อที่จะไม่ทำให้แผ่นแปะผิวหนังมีความหนามากเกินไป

สูตรตำรับ G:

ผลของชนิดสารเพิ่มความยืดหยุ่นที่ใช้ในการเตรียมตำรับชั้น backing layer ที่มีผลต่อคุณลักษณะทางกายภาพที่ดีของแผ่นแปะ

ผลการทดลองพบว่า ไคบิวทิล แพททาเลตเหมาะสำหรับเป็นสารเพิ่มความยืดหยุ่นของการเตรียมแผ่นฟิล์มชั้น backing layer ที่สุด เนื่องจากได้แผ่นใส ไม่กรอบแตกเมื่อพับ และมีความยืดหยุ่นเหมาะสม ดังแสดงในตารางที่ 25

ตารางที่ 25 ลักษณะทางกายภาพของชั้น backing layer ที่มีชนิดสารเพิ่มความยืดหยุ่นต่างๆกัน

สูตร	polymer	plasticizer	solvent	ความใส	ความยืดหยุ่น
G1	5% w/w EC	1.5% w/w PEG MW4,000	ethanol 95% qs 100 g	+5	+1
G2		1.5% w/w DBP		+5	+4
G3		1.5% w/w glycerin		+1	+1

หมายเหตุ ความใส: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,

ความยืดหยุ่น: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด

สำหรับการใช้โพลีเอทิลีนไกลคอลและกลีเซอรินเป็นสารเพิ่มความยืดหยุ่นในสูตรตำรับพบว่า โพลีเอทิลีนไกลคอลให้แผ่นฟิล์มที่ใสเช่นกัน แต่แผ่นฟิล์มที่ได้มีความยืดหยุ่นไม่เหมาะสม โดยกรอบแตกเมื่อพับ เช่นเดียวกับการใช้กลีเซอรินที่แผ่นกรอบแตกเช่นกัน และการใช้กลีเซอรินยังให้แผ่นที่มีลักษณะเป็นฝ้าขาวทั่วแผ่น แต่ทั้งนี้ฝ้าขาวที่เกิดขึ้นอาจเกิดจากมีน้ำเจือปน ซึ่งเกิดขึ้นได้หากเตรียมสูตรตำรับไม่ดีหรือขาดเทพทอนไม่แห้ง ทั้งนี้ การใช้ไคบิวทิล แพททาเลตมีความเหมาะสมที่สุด ดังนั้นจากสูตรตำรับ G จึงเลือกใช้ไคบิวทิล แพททาเลตเป็นสารเพิ่มความยืดหยุ่นโดยใช้ปริมาณ 1.5% w/w ของสูตรตำรับ และมีเอทิลเซลลูโลสเป็นพอลิเมอร์ โดยละลายในตัวทำละลายคือเอทานอล 95%

4.1.3 ศึกษาคุณลักษณะทางกายภาพของแผ่นแปะที่ผสมด้วยยาและซิลิโคนในชั้น adhesive layer และความเข้ากันได้ของชั้น adhesive layer และชั้น backing layer เมื่อ cast เป็นแผ่นเดียวกัน

สูตรตำรับ H:

ผลด้านลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับชั้น backing layer แสดงในตารางที่ 26 และสูตรตำรับชั้น adhesive layer แสดงในตารางที่ 27

ตารางที่ 26 ผลด้านลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับชั้น backing layer

polymer	plasticizer	Solvent	ความใส	ความยืดหยุ่น
5% w/w EC	1.5% w/w DBP	ethanol 95% qs 100 g	+5	+4

หมายเหตุ ความใส: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,
ความยืดหยุ่น: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด

ตารางที่ 27 ผลด้านลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับชั้น adhesive layer

polymer	plasticizer	pH adjustment	solvent	ความใส	ความยืดหยุ่น	การยึดติดผิวหนัง
1.2% w/w chitosan MW50,000	0.4% w/w glycerin	2% w/w lactic acid	purified water qs 100 g	+4	+5	+2

หมายเหตุ ความใส: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,
ความยืดหยุ่น: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,
การยึดติดผิวหนัง: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด

จากผลในตารางที่ 26 และ 27 ยืนยันว่า ผลด้านลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับชั้น backing layer และสูตรตำรับชั้น adhesive layer ให้ผลคงเดิมตามที่เคยประเมินได้จากสูตรตำรับก่อนหน้า

ผลด้านลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับชั้น adhesive layer ที่ผสมด้วยยา แสดงในตารางที่ 28

ตารางที่ 28 ผลด้านลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับชั้น adhesive layer ที่ผสมด้วยยา

API	polymer	plasticizer	pH adjustment	solvent	ความใส	ความยืดหยุ่น	การยึดติดผิวหนัง
10% w/w scagel [®] complex	1.2% w/w chitosan MW50,000	0.4% w/w glycerin	2% w/w lactic acid	purified water qs 100 g	+2	+5	+3

หมายเหตุ ความใส: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,
ความยืดหยุ่น: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,
การยึดติดผิวหนัง: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด

จากผลในตารางแสดงให้เห็นว่า เมื่อผสมด้วยยาสำคัญคือสกาเจลคอมเพล็กซ์ลงในสูตรตำรับของชั้น adhesive layer ส่งผลให้ลักษณะทางกายภาพในด้านความใสของแผ่นฟิล์มลดลง ส่วนความยืดหยุ่นยังคงยืดหยุ่นได้ดีดังเดิม แต่การยึดติดผิวหนังเพิ่มมากขึ้นกว่าแผ่นพอลิเมอร์ที่ไม่ใส่ตัวยา อาจเนื่องมาจากในสกาเจลคอมเพล็กซ์มีส่วนผสมของซิลิโคนคือ methylsilanolผสมอยู่ จึงเสริมคุณสมบัติการยึดติดผิวหนังของไคโตซานให้ดีขึ้นได้

เหตุผลที่นำสกาเจลคอมเพล็กซ์มาผสมเป็นตัวยาคำคัญเพราะต้องการเปรียบเทียบกับสูตรตำรับที่ผสม Asiatic acid ที่จะพัฒนาสูตรตำรับขึ้นมาใหม่ ซึ่งจะศึกษาและพัฒนาในการทดลองต่อไป

ผลความเข้ากันได้ในด้านลักษณะทางกายภาพของชั้น backing layer และชั้น adhesive layer เมื่อ cast เป็นแผ่นฟิล์มเดียวกัน โดยเปรียบเทียบลำดับการ cast ก่อนหลังระหว่างชั้น backing layer และชั้น adhesive layer ด้วยวิธี solvent casting ดังแสดงในตารางที่ 29

ตารางที่ 29 ผลความเข้ากันได้ในด้านลักษณะทางกายภาพของชั้น backing layer และชั้น adhesive layer เมื่อ cast เป็นแผ่นฟิล์มเดียวกัน

สูตร	ลำดับการ cast แผ่นฟิล์ม		ความใส	ความยืดหยุ่น	การยึดติดผิวหนัง
	ก่อน	หลัง			
H1	ชั้น backing layer	ชั้น adhesive layer ที่ไม่ผสมตัวยา	+3	+5	+3 (?)
H2	ชั้น backing layer	ชั้น adhesive layer ที่ผสมตัวยา	+2	+5	+3 (?)
H3	ชั้น adhesive layer ที่ไม่ผสมตัวยา	ชั้น backing layer	-	-	-
H4	ชั้น adhesive layer ที่ผสมตัวยา	ชั้น backing layer	-	-	-

หมายเหตุ ความใส: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,
 ความยืดหยุ่น: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,
 การยึดติดผิวหนัง: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด

ผลจากตารางแสดงให้เห็นว่า ลำดับก่อนและหลังในการ cast สารละลายชั้น backing layer และสารละลายชั้น adhesive layer มีความสำคัญ โดยสูตรตำรับ H1 และ H2 มีความเข้ากันได้ของทั้งสองชั้นมากกว่าสูตรตำรับ H3 และ H4 ซึ่งความเข้ากันได้นี้เกิดจากการ cast ชั้น backing layer ลงในถาด teflon นำไปอบให้แห้งก่อนนำมา cast ทับด้วยสารละลายชั้น adhesive layer ทั้งที่ผสมตัวยาและยังไม่ผสมตัวยา โดยจะให้แผ่นฟิล์มที่มีลักษณะทางกายภาพในด้านความใสและความยืดหยุ่นดีเช่นเดิม แต่พบปัญหา (ดังที่ใส่สัญลักษณ์ ? ไว้ในตาราง) คือ แผ่นฟิล์มสามารถยึดติดผิวหนังได้ทั้งสองด้าน โดยด้าน backing layer ซึ่งปกติไม่มีความสามารถในการยึดติดผิวหนังกลับยึดติดได้ดีกว่าด้าน adhesive layer ทั้งนี้เนื่องจากเมื่อ cast ชั้น adhesive layer ลงไปทับชั้น backing layer สารละลายในชั้น adhesive layer สามารถซึมผ่านลงด้านล่างของชั้น backing layer ได้ ดังนั้นเมื่อแผ่นฟิล์มแห้งจึงเหนียวและสามารถยึดติดผิวหนังได้ทั้งสองด้าน อันเป็นผลที่ไม่ต้องการให้เกิดขึ้นในการศึกษาวิจัยโดยอาจเกิดจากแผ่นฟิล์มชั้น backing layer ยังไม่แห้งเพียงพอ หรือเกิดจากการทำปฏิกิริยากันระหว่างสารที่มีในสูตรตำรับของทั้งสองชั้นก็เป็นได้

ทั้งนี้ สูตรตำรับ H1 ที่ไม่ผสมตัวยาหรือสูตรตำรับ H2 ที่ผสมตัวยา มีความสามารถในการยึดติดผิวหนังใกล้เคียงกันและสามารถยึดติดได้ในระดับดี

สำหรับสูตรตำรับ H3 และ H4 ซึ่งเกิดความไม่เข้ากันของชั้น backing layer และชั้น adhesive layer โดยเกิดฝ้าขาวขึ้นรอบๆขอบแผ่น และเมื่อลอกแผ่นออกจากภาคเทพลอนพบว่า ด้านล่างของชั้นพอลิเมอร์ยังไม่แห้ง โดยที่ด้านบนคือชั้น backing layer แห้งสนิทแล้ว ทั้งนี้อาจเนื่องจากชั้น adhesive layer มีความชอบยึดเกาะกันเองมากกว่ายึดเกาะกับภาค เมื่อเทชั้น adhesive layer ลงในภาคเทพลอนก่อนชั้น backing layer จึงทำให้เกิดช่องว่างระหว่างขอบภาคกับชั้น adhesive layer ขึ้นหลังจากนำไปอบในตู้อบลมร้อนแล้ว เมื่อเทชั้น backing layer ลงไปทับจึงสามารถซึมผ่านชั้น adhesive layer ลงสู่ด้านล่างได้ ทำให้แผ่นฟิล์มแห้งไม่ทั่วและเกิดเป็นฝ้าขาวขึ้น

จากสูตรตำรับ H ประเมินผลได้ว่า ลำดับการ cast ก่อนหลังระหว่างสารละลายชั้น backing layer และสารละลายชั้น adhesive layer มีความสำคัญ โดยควร cast ชั้น backing layer ก่อนชั้น adhesive layer เพื่อได้ทั้งสองชั้นเข้ากันได้ดีและมีลักษณะทางกายภาพที่เหมาะสม โดยปัญหาแผ่นเหนียวทั้งสองด้านเนื่องจากสารละลายชั้น adhesive layer อาจซึมผ่านชั้น backing layer ลงด้านล่างได้ต้องพัฒนาและศึกษาวิจัยต่อไป

สูตรตำรับ I:

ผลความเข้ากันได้ในด้านลักษณะทางกายภาพของแผ่นแปะที่มีชั้น backinglayer และชั้น adhesive layer ที่ผสมตัวยาโดยเปรียบเทียบระหว่างสูตรที่ผสมพอลิเมอร์คือ โคลโคซานน้ำหนักโมเลกุลห้าแสนเพิ่มในสูตรตำรับและสูตรจากการทดลองก่อนหน้า เพื่อยืนยันผลในด้านการยึดติดผิวหนังของแผ่นฟิล์มดังแสดงในตารางที่ 30

ลำดับการ cast ก่อนหลังจะคัดเลือกจากวิธีการพัฒนาสูตรตำรับก่อนหน้าโดยลำดับที่เหมาะสมคือ cast สารละลายชั้น backinglayerก่อนสารละลายadhesive layer

เนื่องจากปัญหาที่เกิดขึ้นจากการพัฒนาสูตรตำรับ H คือแผ่นแปะมีความเหนียวเกิดขึ้นทั้งสองด้าน โดยด้าน backing มีความสามารถในการยึดติดผิวหนังเกิดขึ้นด้วย ดังนั้น สูตรตำรับนี้จึงทดลองเพื่อยืนยันว่าผลที่เกิดขึ้นไม่ได้เกิดจากความคลาดเคลื่อนในการตั้งสูตรตำรับ H2 และทดลองตั้งสูตรตำรับ

ใหม่ que เพิ่มไคโตซานน้ำหนักรโมเลกุลห้ำแสนเข้าไปในสูตรตำรับเพื่อลดปริมาณ ไคโตซานน้ำหนักรโมเลกุลห้ำมันลงเพื่อประเมินผลว่าความสามารถในการยึดติดผิวหนักรเปลี่ยนแปลงอย่างไร

ตารางที่ 30 ผลด้านลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับแผ่นแปะที่มีชนิดและปริมาณของไคโตซานแตกต่างกัน

สูตร	API	polymer	plasticizer	pH adjustment	solvent	ความใส	ความยืดหยุ่น	การยึดติด
I1		1.2% w/w chitosan MW50,000				+2	+5	+3(?)
I2	10% w/w Scagel® complex	0.8% w/w chitosan MW50,000 + 0.4% w/w chitosan MW500,000	0.4% w/w glycerin	2% w/w lactic acid	PW qs 100 g	+2	+3	+3(?)

หมายเหตุ ความใส: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,
ความยืดหยุ่น: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,
การยึดติดผิวหนักร: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด

ผลจากตารางแสดงให้เห็นว่า เกิดการซึมผ่านของชั้น adhesive layer ลงสู่ด้านล่างของชั้น backing layer เช่นเดียวกับสูตรตำรับ H เนื่องจากแผ่นฟิล์มเหนียวทั้งสองด้าน ยืนยันผลการทดลองได้ว่า ผลที่เกิดขึ้นไม่ได้เกิดจากการเตรียมสูตรตำรับที่ผิดพลาดในสูตรตำรับ H แต่เกิดจากสาเหตุร่วมของสองสูตรตำรับ โดยอาจเกิดจากภาชนะที่ใช้ cast คือถาด teflon ยึดติดกับแผ่นฟิล์มได้ไม่ดี สังเกตจากการลอกแผ่นฟิล์มออกจากถาดทำได้โดยง่าย จึงอาจเป็นสาเหตุให้ชั้น adhesive layer ซึมผ่านลงสู่ด้านล่างได้ ดังนั้น การพัฒนาสูตรตำรับจะศึกษาชนิดของภาชนะที่ใช้ cast แผ่นฟิล์ม โดยเปลี่ยนจากถาด teflon เป็น petri dish ที่เป็นวัสดุจากแก้วแทน

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างสูตร I1 กับ I2 พบว่า ความสามารถในการยึดติดผิวหนังไม่แตกต่างกัน ดังนั้น การเลือกใช้พอลิเมอร์ชนิดเดียวจะสะดวกในการตั้งตำรับและลดความแปรปรวนที่เกิดขึ้นจากชนิดของสารที่เพิ่มขึ้นในสูตรตำรับ จึงใช้ไคโตซาน 1.2% w/w ของสูตรตำรับในการพัฒนาต่อไป

สูตรตำรับ J:

ผลของภาชนะที่ใช้ cast แผ่นฟิล์ม โดยเปลี่ยนจากถาดteflon เป็น petri dishเปรียบเทียบลักษณะทางกายภาพได้ผลการทดลองดังในตารางที่ 31 และ 32 ตามลำดับ

ตารางที่ 31ผลด้านลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับชั้น backing layer

polymer	plasticizer	Solvent	ความใส	ความยืดหยุ่น
5% w/w EC	1.5% w/w DBP	ethanol 95% qs 100 g	+5	+4

หมายเหตุ ความใส: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,
ความยืดหยุ่น: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด

ตารางที่ 32ผลด้านลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับชั้น adhesive layer

polymer	plasticizer	pH adjustment	solvent	ความใส	ความยืดหยุ่น	การยึดติดผิวหนัง
1.2% w/wchitosan	0.4% w/w	2% w/w	purified water	+4	+5	+2
MW50,000	glycerin	lactic acid	qs 100 g			

หมายเหตุ ความใส: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,
ความยืดหยุ่น: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,
การยึดติดผิวหนัง: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด

การประเมินลักษณะทางกายภาพพบว่า การ cast ลง petri dish ยังให้ผลที่เหมาะสมเช่นเดิม แต่การลอกแผ่นฟิล์มออกจาก petri dish จะทำได้ยากกว่าถาด teflon เล็กน้อย

ผลของลักษณะทางกายภาพด้านความหนาของแผ่นฟิล์มชั้น backing layer และชั้น adhesive layer ที่ไม่ผสมตัวยาแสดงในตารางที่ 33 และ 34

ตารางที่ 33 ผลการวัดความหนาของแผ่นฟิล์มชั้น backing layer โดยใช้ Vernier Calipers Digital

ปริมาตร ความหนา	7 ml	8 ml	9 ml
ครั้งที่ 1	0.21 mm	0.24 mm	0.27 mm
ครั้งที่ 2	0.19 mm	0.24 mm	0.27 mm
ครั้งที่ 3	0.20 mm	0.24 mm	0.28 mm
เฉลี่ย	0.20 mm	0.24 mm	0.27 mm

ตารางที่ 34 ผลการวัดความหนาของแผ่นฟิล์มชั้น adhesive layer โดยใช้ Vernier Calipers Digital

ปริมาตร ความหนา	14 ml	16 ml	18 ml
ครั้งที่ 1	0.25 mm	0.29 mm	0.35 mm
ครั้งที่ 2	0.25 mm	0.30 mm	0.34 mm
ครั้งที่ 3	0.25 mm	0.29 mm	0.34 mm
เฉลี่ย	0.25 mm	0.29 mm	0.34 mm

จากผลในตารางพบว่า การใช้สารละลายชั้น adhesive layer 14 มิลลิลิตร และสารละลายชั้น backing layer 7 มิลลิลิตร ให้ความหนาใกล้เคียงกับการ cast ลงในถาด teflon ที่ใช้สารละลายชั้น adhesive layer 10 มิลลิลิตร และสารละลายชั้น backing layer 5 มิลลิลิตรมากที่สุด ซึ่งเป็นความหนาที่เหมาะสมของแผ่นฟิล์ม จึงเลือกใช้สองปริมาณนี้ในการพัฒนาสูตรต่อไป

สูตรตำรับ K:

ผลความเข้ากันได้ในด้านลักษณะทางกายภาพของชั้น backing layer และชั้น adhesive layer ทั้งที่ผสมด้วยยาและไม่ผสมด้วยยาและศึกษาลำดับก่อนหลังในการ cast สารละลายลงใน petri dish แสดงในตารางที่ 35

ตารางที่ 35 ผลความเข้ากันได้ในด้านลักษณะทางกายภาพของชั้น backing layer และชั้น adhesive layer เมื่อ cast เป็นแผ่นฟิล์มเดียวกัน

สูตร	ลำดับการ cast แผ่นฟิล์ม		ความใส	ความยืดหยุ่น	การยึดติดผิวหนัง
	ก่อน	หลัง			
K1	ชั้น backing layer	ชั้น adhesive layer ที่ไม่ผสมด้วยยา	+3	+5	+3
K2	ชั้น backing layer	ชั้น adhesive layer ที่ผสมด้วยยา	+2	+5	+3
K3	ชั้น adhesive layer ที่ไม่ผสมด้วยยา	ชั้น backing layer	-	-	-
K4	ชั้น adhesive layer ที่ผสมด้วยยา	ชั้น backing layer	-	-	-

หมายเหตุ ความใส: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,
 ความยืดหยุ่น: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,
 การยึดติดผิวหนัง: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด

ผลจากตารางที่ 35 ยืนยันว่า ลำดับการ cast แผ่นฟิล์มโดยการ cast สารละลายชั้น adhesive layer ก่อนสารละลายชั้น backing layer ทำให้ได้แผ่นฟิล์มที่ไม่เป็นแผ่นเดียวกัน โดยสามารถลอกชั้น backing layer ออกจากชั้น adhesive layer ได้

สูตรตำรับ K1 และ K2 ให้แผ่นฟิล์มที่มีลักษณะทางกายภาพดี โดยต่างจากสูตรตำรับ H1 และ H2 คือ แผ่นฟิล์มไม่เหนียวทั้งสองด้าน แต่สามารถยึดติดได้เฉพาะด้าน adhesive layer ตามที่ต้องการ โดยที่สูตรตำรับ K1 และ K2 ยึดติดได้ไม่แตกต่างกัน ดังนั้น จึงคัดเลือกลำดับการ cast ที่เหมาะสมเพื่อใช้ในการพัฒนาสูตรตำรับต่อไป

สูตรตำรับ L:

ผลการเปรียบเทียบแหล่งที่มาของไคโตซานที่มีผลต่อคุณลักษณะทางกายภาพที่ดีของสูตรตำรับ แสดงในตารางที่ 36 โดยทดลองใช้ไคโตซานน้ำหนักโมเลกุลห้าหมื่นจากประเทศจีน ซึ่งเมื่อคุณลักษณะ เปรียบเทียบกับไคโตซานที่ใช้อยู่พบว่า มีความละเอียดกว่าและสีเหลืองอ่อนกว่า จึงอาจใช้เวลาเตรียม สารละลายชั้น adhesive layer ได้เร็วขึ้นเนื่องจากสามารถละลายได้ดีกว่าและให้แผ่นฟิล์มที่ใสกว่าได้

ตารางที่ 36ผลของลักษณะทางกายภาพเมื่อเปรียบเทียบแหล่งที่มาของไคโตซานน้ำหนักโมเลกุลห้าหมื่น

สูตร	polymer	plasticizer	pH adjustment	solvent	ความใส	ความยืดหยุ่น	การยึดติด
L1	1.2% w/w chitosan MW50,000	0.4% w/w	2% w/w	PW qs	+2	+5	+3
L2	1.2% w/w chitosan MW50,000 (China grade)	glycerin	lactic acid	100 g	+4	+5	+3

หมายเหตุ ความใส: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,
ความยืดหยุ่น: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,
การยึดติดผิวหน้า: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด

ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า สูตรตำรับ L2 ให้แผ่นฟิล์มที่ใสกว่าการใช้ไคโตซานจากแหล่งที่มาเดิม และเนื่องจากไคโตซานจากจีนมีลักษณะเป็นผงละเอียด จึงละลายได้ดี ไม่จำเป็นต้องปั่นทิ้งไว้ข้ามคืน จึงช่วยลดระยะเวลาในการเตรียมสารละลายชั้น adhesive layer ให้สั้นลงได้ ดังนั้น การพัฒนาสูตรตำรับจึงเปลี่ยนแหล่งที่มาของไคโตซานเพื่อผลที่ดีขึ้น โดยยังคงต้องพัฒนาด้านความสามารถในการยึดติดผิวหน้าให้สูงขึ้นต่อไป

สูตรตำรับ M:

ผลการศึกษาคณสมบัติของซิลิโคนในรูปแบบ methylsilanol ที่นำมาผสมในชั้น adhesive layer ที่ไม่ผสมด้วยยาเพื่อเพิ่มความสามารถในการยึดติดผิวหนังของแผ่นแปะ และผลการศึกษาลักษณะทางกายภาพของแผ่นฟิล์มเมื่อทดลองตั้งสูตรตำรับโดยใส่ Asiatic acid และสารสำคัญอื่นๆ เปรียบเทียบกับสูตรตำรับที่ไม่ใส่ด้วยยาและสูตรตำรับที่ใส่สกาเจลคอมเพล็กซ์ ดังแสดงในตารางที่ 37

ตารางที่ 37ผลของลักษณะทางกายภาพเมื่อเปรียบเทียบสูตรตำรับที่ไม่ใส่ด้วยยา, ใส่สกาเจลคอมเพล็กซ์ และใส่ Asiatic acid

สูตร	ความใส	ความยืดหยุ่น	การยึดติดผิวหนัง
M1	+5	+5	+5
M2	+4	+5	+3
M3	-	-	-

หมายเหตุ ความใส: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,
 ความยืดหยุ่น: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,
 การยึดติดผิวหนัง: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด

จากผลในตารางที่ 37 สรุปได้ว่า สูตรตำรับ M1 ซึ่งใส่ methylsilanol เพื่อช่วยเพิ่มผลการรักษาและความสามารถในการยึดติดผิวหนังนั้น ช่วยให้แผ่นฟิล์มยึดติดผิวได้ดีที่สุด นอกจากนี้แผ่นฟิล์มยังมีสีใสมากกว่าสูตรตำรับ M2 และ M3 อาจเนื่องมาจากไม่มีตัวยาสผสมอยู่ สำหรับการเปรียบเทียบระหว่างสูตรตำรับ M2 และ M3 พบว่า สูตรตำรับ M2 ได้คุณลักษณะทางกายภาพคงเดิมดังที่เคยทดลองไว้ แต่สูตรตำรับ M3 มีความเหนียวมาก ไม่สามารถลอกออกจาก petri dish ได้เป็นแผ่น แต่เมื่อนำมายึดติดผิวหนังกลับติดผิวได้ไม่ดี อาจเนื่องมาจากด้วยยาและสารสำคัญต่างๆที่ใส่ลงในสูตรตำรับมีปริมาณมากเกินไป จนทำให้ตัวทำละลายเหลือน้อยลงในสูตรตำรับ โดยสังเกตได้จากขั้นตอนการเตรียมสารละลายพอลิเมอร์พบว่าใช้เวลานานกว่าสารต่างๆจะละลายได้หมดเป็นเนื้อเดียวกัน และสีของสารละลายเป็นสีเหลืองเข้มและค่อนข้างหนืด ดังนั้นการพัฒนาสูตรตำรับจึงต้องปรับปริมาณของสารสำคัญต่างๆให้เหมาะสม และทดลองผสมซิลิโคนเพื่อให้มีคุณสมบัติยึดเกาะที่ดีขึ้น

สูตรตำรับ N:

ผลการศึกษาปริมาณของสารสำคัญต่างๆในสูตรตำรับที่ผสม asiatic acid และความสามารถในการช่วยยึดติดผิวหนังของ methylsilanol โดยปรับเปลี่ยนสูตรตำรับ M3 ให้มีปริมาณที่เหมาะสมและเพิ่ม methylsilanol ลงในสูตรตำรับ ได้ผลเทียบกับสูตรตำรับ M ดังแสดงในตารางที่ 38

ตารางที่ 38ผลของลักษณะทางกายภาพเมื่อเปรียบเทียบสูตรตำรับที่ไม่ใส่ตัวยา, ใส่สกาเจลคอมเพล็กซ์ และใส่ Asiatic acid

สูตร	ความใส	ความยืดหยุ่น	การยึดติดผิวหนัง
N1	+4	+5	+3
N2	+3	+5	+5

หมายเหตุ ความใส: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,
 ความยืดหยุ่น: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,
 การยึดติดผิวหนัง: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด

ผลการทดลองเปรียบเทียบกับสูตรตำรับ M3 พบว่า เมื่อปรับลดปริมาณสารสำคัญต่างๆในสูตรตำรับลงเพื่อให้ได้แผ่นแปะมีคุณลักษณะต่างๆดีขึ้น สามารถลอกสูตรตำรับ N2 ออกเป็นแผ่นได้ และผลจากการใส่ methylsilanol ลงในสูตรตำรับทำให้แผ่นแปะสามารถยึดติดผิวหนังได้เทียบเท่ากับสูตรตำรับที่ไม่ใส่ตัวยาหรือ M1 เมื่อเปรียบเทียบกับสูตรตำรับ N1 พบว่า มีการยึดติดผิวที่ดีกว่า แต่ความใสน้อยกว่า อาจเนื่องมาจากสูตรตำรับต้องผสมคอมเพล็กซ์ของสารสกัดจากธรรมชาติหลายชนิด ในขณะที่สกาเจลคอมเพล็กซ์ผสมทั้งหมดมาเป็นสารละลายเดียวกันแล้ว แต่ทั้งนี้ความใสที่ได้ไม่มีความสำคัญต่อการพัฒนาสูตรตำรับมากนัก การพัฒนาสูตรตำรับต่อไปจึงมุ่งเน้นพัฒนาให้สูตรตำรับ N1 ซึ่งผสมตัวยาคือ สกาเจลคอมเพล็กซ์มีความสามารถในการยึดติดผิวหนังให้เทียบเท่ากับสูตรตำรับอื่นๆ โดยเพิ่มความเข้มข้นของสกาเจลคอมเพล็กซ์ขึ้นเป็นสองเท่าในสูตรตำรับ เพื่อหวังผลให้ methylsilanol ที่ผสมอยู่ภายในคอมเพล็กซ์ช่วยเสริมฤทธิ์ให้แผ่นฟิล์มมีความสามารถในการยึดติดที่ดีขึ้นได้

สูตรตำรับ O:

ผลของปริมาณสกาเจลคอมเพล็กซ์ที่เพิ่มขึ้นเป็น 20% w/w ในสูตรตำรับ เทียบกับสูตรตำรับอื่นๆที่ทดลองเพื่อยืนยันผลในสูตรตำรับ N แสดงในตารางที่ 39

ตารางที่ 39 ลักษณะทางกายภาพของแผ่นฟิล์มเปรียบเทียบระหว่างแผ่นที่ไม่ใส่ตัวยา (O1), ใส่สกาเจลคอมเพล็กซ์ 10% (O2), ใส่ Asiatic acid (O3) และแผ่นที่ใส่สกาเจลคอมเพล็กซ์ 20% (O4)

สูตร	ความใส	ความยืดหยุ่น	การยึดติดผิวหนัง
O1	+5	+5	+5
O2	+4	+5	+3
O3	+3	+5	+5
O4	+4	+5	+4

หมายเหตุ ความใส: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,
 ความยืดหยุ่น: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,
 การยึดติดผิวหนัง: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด

จากตาราง เมื่อเปรียบเทียบระหว่างสูตรตำรับ O2 และ O4 ที่มีปริมาณสกาเจลคอมเพล็กซ์ 10% และ 20% ตามลำดับพบว่า เมื่อเพิ่มปริมาณสกาเจลขึ้นสองเท่า ช่วยให้แผ่นแปะมีความสามารถในการยึดติดผิวหนังเพิ่มขึ้น เนื่องจากมีปริมาณของ methylsilanol เพิ่มขึ้นในสูตรตำรับ เป็นตัวช่วยเรื่องการยึดเกาะผิวหนังของแผ่นฟิล์ม แต่เมื่อเทียบสูตรตำรับ O4 กับสูตรตำรับ O1 หรือ O3 พบว่ายังมีความสามารถในการยึดติดผิวหนังได้ไม่ดีเท่าสูตรตำรับทั้งสอง กล่าวคือสามารถติดผิวหนังได้ดีแต่ไม่สามารถติดได้นานเทียบเท่าสูตรตำรับ O1 และ O3

คัดเลือกสูตรตำรับ O3 และ O4 เป็นตัวแทนในการประเมินคุณลักษณะทางกายภาพในด้านความยืดหยุ่นและความสามารถในการยึดติดผิวหนังโดยใช้เครื่องมือคือ Universal Testing Machine และประเมินความพึงพอใจในการใช้แผ่นแปะ ระยะเวลาที่แผ่นแปะติดอยู่กับผิวหนัง อาการแพ้รวมถึงคุณลักษณะทางกายภาพทั้งหมดในอาสาสมัคร

4.2 ผลการประเมินสูตรตำรับที่เหมาะสมของแผ่นแปะผิวหนัง

4.2.1 ผลการประเมินลักษณะทางกายภาพด้านความยืดหยุ่นและการยึดติดผิวหนัง

ผลการศึกษาด้านความยืดหยุ่นของแผ่นแปะ โดยเปรียบเทียบสูตรตำรับได้แก่ O1, O2, O3 และ O4 กับแผ่น Actewound[®] ซึ่งเป็นแผ่นแปะซิลิโคนที่มีวางขายในท้องตลาดในด้านความยืดหยุ่น โดยใช้เครื่องมือคือ universal testing machine (13081480056 Shimadzu model EZ-S, Japan) ในการวัดค่าระยะยืด (max dispense), young's modulus และ %elongation ได้ผลดังตารางที่ 40

ตารางที่ 40 ผลการวัดแรงดึงอัดเพื่อประเมินผลด้านความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์ม

Formulation	Max dispense (mm)	Young's Modulus (mPa)	%Elongation
Actewound [®]	78.43	0.0045	261.44
	75.65	0.0052	252.17
	69.21	0.0054	230.71
O1	59.97	0.0438	199.90
	55.96	0.0456	186.55
	78.08	0.0312	260.27
O2	13.08	0.0796	43.62
	8.82	0.1415	29.41
	15.26	0.0725	50.85
O3	2.01	0.2324	6.70
	1.59	0.2598	5.29
	2.87	0.2012	9.57
O4	6.11	0.0318	20.36
	10.30	0.0235	34.36
	7.19	0.0329	23.98

จากตารางแสดงผลการวัดแรงดึงอัดเพื่อประเมินความยืดหยุ่นของแผ่นแปะ วิเคราะห์โดยใช้ One-way ANOVA และ Proshoc ด้วย Dunnett แสดงผลจากค่าต่างๆได้ดังนี้

- 1) ค่าระยะยืดสูงสุดของแผ่นแปะ พบว่า สูตรตำรับ O1 ซึ่งไม่ผสมตัวยา จะมีระยะยืดสูงสุดไม่แตกต่างจากแผ่น Actewound® แต่สูตรตำรับ O2, O3 และ O4 มีระยะยืดสูงสุดต่ำกว่าแผ่น Actewound® อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value<0.05)
- 2) ค่า Young's Modulus (mPa) พบว่า สูตรตำรับ O1 และ O4 มีค่า Young's Modulus ไม่แตกต่างจากแผ่น Actewound® แต่แผ่นฟิล์มตำรับ O2 และ O3 มีค่า Young's Modulus สูงกว่าแผ่น Actewound® อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value<0.05)
- 3) ค่า%elongation พบว่า สูตรตำรับ O1 ซึ่งไม่ผสมตัวยามีค่า %elongation ไม่แตกต่างจากแผ่น Actewound® แต่สูตรตำรับ O2, O3 และ O4 มีค่า %elongation ต่ำกว่าแผ่น Actewound® อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value<0.05)

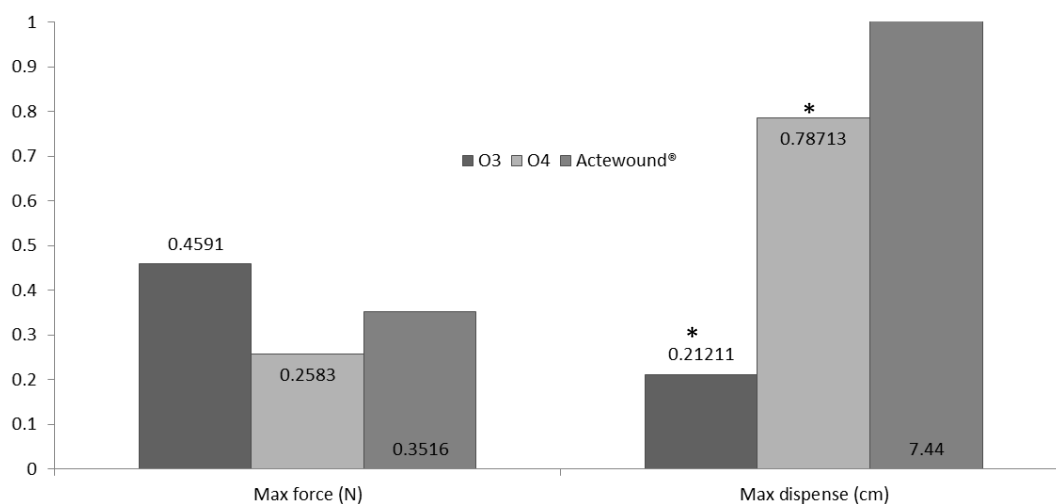
ผลการศึกษาความสามารถในการยึดติดผิวหนังสูตรตำรับ O3 และ O4 เปรียบเทียบกับแผ่น Actewound® ในด้านความสามารถในการยึดติดผิวหนัง โดยวัดเป็นค่าแรงดึงสูงสุด (max force) ได้ผลดังตารางที่ 41

ตารางที่ 41 ผลการวัดแรงดึงอัดเพื่อประเมินผลด้านความสามารถในการยึดติดผิวหนังของแผ่นฟิล์ม

Formulation	Max Force (N)
Actewound®	0.3517
O3	0.4591
O4	0.2583

จากตารางแสดงผลการวัดแรงดึงอัดเพื่อประเมินความสามารถในการยึดติดผิวหนังของแผ่นแปะ วิเคราะห์โดยใช้สถิติ One-way ANOVA พบว่า แรงที่ใช้ในการดึงแผ่นแปะตำรับ O3, O4 และแผ่น Actewound® ออกจากคราบงูในความยาวที่กำหนด ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ดังนั้น เมื่อวิเคราะห์ความยืดหยุ่นจากค่าระยะยืดสูงสุด (max dispense) และวิเคราะห์ความสามารถในการยึดติดผิวหนังจากค่าแรงดึงสูงสุด (max force) จะพบว่า สูตรตำรับ O3 และ O4 มีความยืดหยุ่นแตกต่างจากแผ่น Actewound® อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและมีความสามารถในการยึดติดผิวหนังไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในรูปที่ 20



รูปที่ 20 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง max force,max dispense กับสูตรตำรับต่างๆ

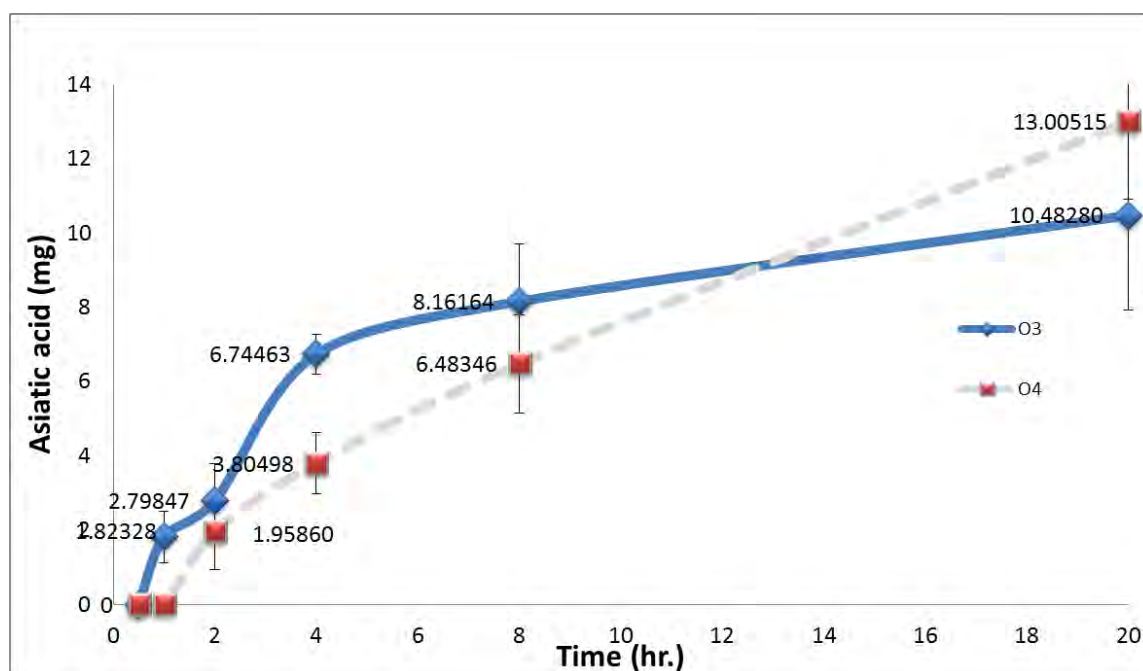
หมายเหตุ* คือมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$)

4.2.2 การประเมินสูตรตำรับที่เหมาะสมด้านการปลดปล่อยยาผ่านผิวหนัง

ผลการศึกษาการซึมผ่านของตัวยาผ่านผิวหนังด้วย modified Franz diffusion cells เป็นเวลา 20 ชั่วโมง โดยใช้คราบงู *Elaphe obsoleta* เป็นตัวแทนผิวหนังในการซึมผ่านของยา เก็บสารละลายตัวอย่างที่ได้ ณ ชั่วโมงต่างๆ ได้แก่ 30 นาทีแรกและ 1, 2, 4, 8 และ 20 ชั่วโมงตามลำดับไปวิเคราะห์ด้วยวิธี high performance liquid chromatography (HPLC) ในสถานะที่เหมาะสม(ดังแสดงในภาคผนวก ค) และประเมินความสมบูรณ์ของคราบงูที่ใช้ทดลอง ไม่มีรูรั่วหรือฉีกขาด) โดยใช้ fluorescein isothiocyanate

(FITC) วัดการซึมผ่านของ FITC และวิเคราะห์ด้วยเครื่อง PerkinElmermicroplate reader ได้ผลการทดลองดังนี้

ผลการทดลองการปลดปล่อยและซึมผ่านผิวหนังของ Asiatic acid ด้วย modified Franz diffusion cells โดยวิธี High Performance Liquid Chromatography (HPLC) ได้ผลดังรูปที่ 21



รูปที่ 21 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ Acetic acid ที่ซึมผ่านคราบงู ณ เวลาต่างๆ

จากรูปผลการทดลอง วิเคราะห์ผลด้วย Independent T-test ได้ดังนี้

- 1) ระยะเวลาที่แผ่นแปะสามารถปลดปล่อย Asiatic acid และซึมผ่านคราบงู พบว่า สูตรตำรับ O3 สามารถปลดปล่อยได้หลังจากแปะในช่วงเวลา 30 นาทีถึง 1 ชั่วโมง สูตรตำรับ O4 สามารถปลดปล่อยได้หลังจากแปะในช่วงเวลา 1 ถึง 2 ชั่วโมง
- 2) ณ เวลา 4 ชั่วโมงหลังจากแปะแผ่นแปะพบว่า ปริมาณ Asiatic acid ที่ปลดปล่อยและซึมผ่านคราบงูจากสูตรตำรับ O3 มีปริมาณสูงกว่า O4 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$)
- 3) ปริมาณ Asiatic acid ที่เวลา 20 ชั่วโมงพบว่า สูตรตำรับ O3 ปลดปล่อยยาออกมาได้ 11.56% และสูตรตำรับ O4 ปลดปล่อยยาออกมาได้ 5.45% โดยแนวโน้มของรูปทั้งสองยังสามารถปลดปล่อยตัวยาค่าได้เพิ่มขึ้นในชั่วโมงถัดไป

ผลการทดสอบ Integrity Test โดยใช้ fluorescein isothiocyanate (FITC) วัดการซึมผ่านของ FITC และวิเคราะห์ด้วยเครื่อง PerkinElmermicroplate reader ได้ผลการทดลองดังตารางที่ 42

ตารางที่ 42 ผลการทดสอบ Integrity Test

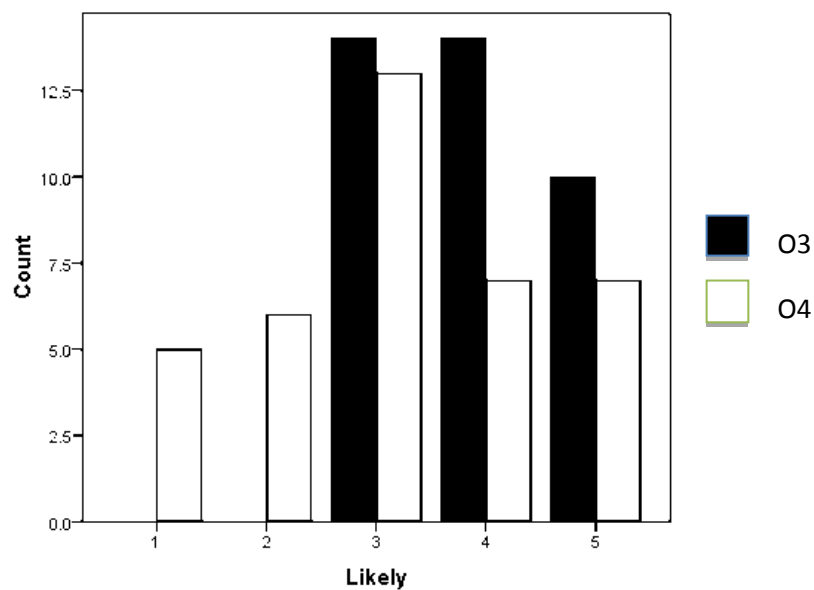
Franz Cells	ความเข้มข้นของ FD40 ก่อนเจาะคราบงู ($\mu\text{g/mL}$)	ความเข้มข้นของ FD40 หลังเจาะคราบงู ($\mu\text{g/mL}$)
1	10.37	12.89
2	2.98	8.50
3	8.93	15.28
4	0.0093	0.0489
5	0.0056	0.0288
6	0.0098	14.16

จากการทดลองใส่ Fluorezine ความเข้มข้น 1,000 $\mu\text{g/ml}$ พบว่าใน Franz cells ที่ 1, 2, และ 3 มีความเข้มข้น ของ Fluoresine เกิน 0.01% ของความเข้มข้นเริ่มต้น แสดงว่าคราบงูใน Franz cells รั่ว ใน ส่วนของ Franz cells ที่ 4, 5, และ 6 มีความเข้มข้นของ Fluorezine น้อยกว่า 0.01% ของความเข้มข้น เริ่มต้น แสดงว่าคราบงูใน Franz cells ไม่มีรูรั่วเกิดขึ้นขณะทำการทดลอง

4.2.3 ผลการประเมินในอาสาสมัคร

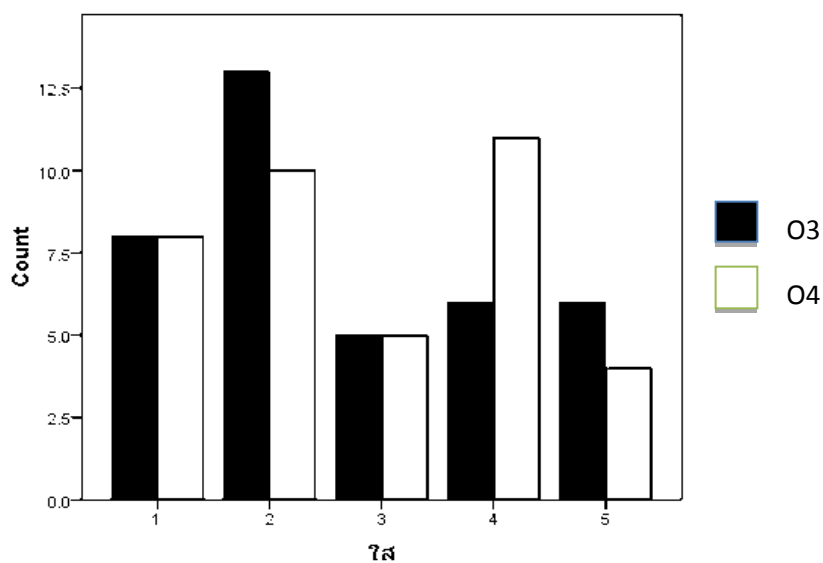
ผลการสอบถามความคิดเห็นของอาสาสมัครที่ทดลองใช้แผ่นแปะ วิเคราะห์ด้วยสถิติ T-Test พบว่าอาสาสมัครมีความพึงพอใจที่แตกต่างกันระหว่างตำรับ O3 และ O4 ในด้านต่างๆดังนี้

- 1) ด้านความพึงพอใจต่อลักษณะภายนอกของผลิตภัณฑ์: อาสาสมัครมีความพึงพอใจต่อลักษณะ ภายนอกของแผ่นฟิล์มตำรับ O3 มากกว่า O4 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) ดัง แสดงในรูปที่ 22



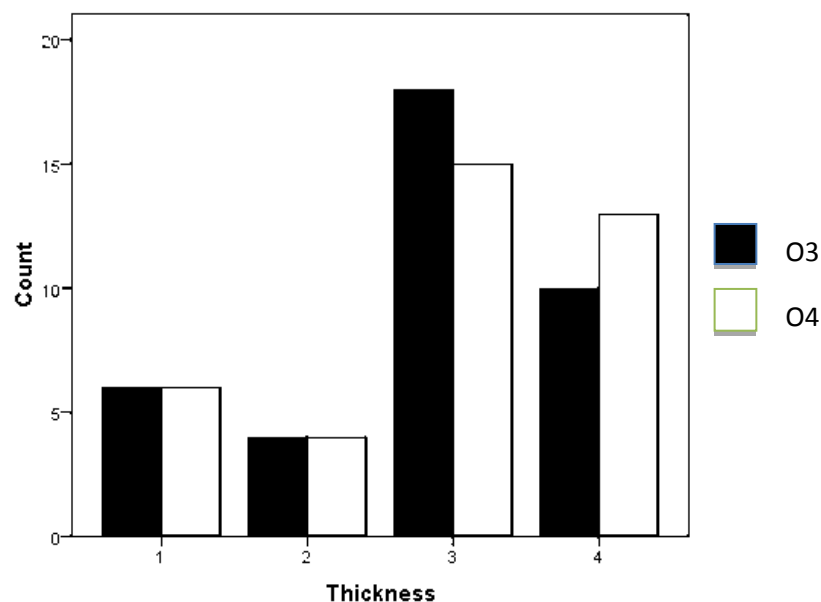
รูปที่ 22 กราฟเปรียบเทียบจำนวนอาสาสมัครกับระดับความพึงพอใจต่อลักษณะภายนอกของแผ่นแปะ

- 2) ด้านความใสของแผ่นแปะ: อาสาสมัครมีความคิดเห็นว่า ความใสของแผ่นแปะสูตรตำรับ O3 และ O4 ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในรูปที่ 23



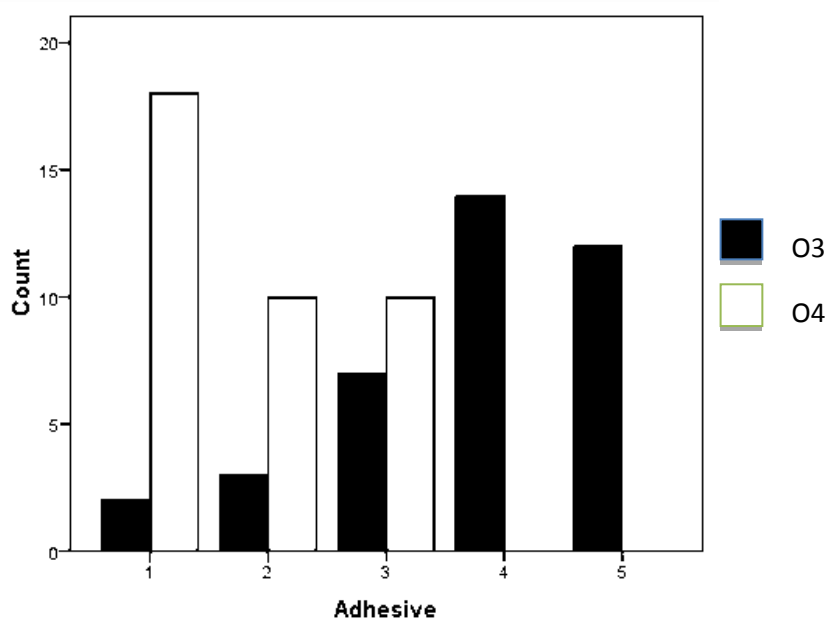
รูปที่ 23 กราฟเปรียบเทียบจำนวนอาสาสมัครกับระดับความพึงพอใจในด้านความใสของแผ่นแปะ

- 3) ด้านความหนาของผลิตภัณฑ์: อาสาสมัครมีความคิดเห็นว่า ความหนาของแผ่นแปะตำรับ O3 และ O4 ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังแสดงในรูปที่ 24



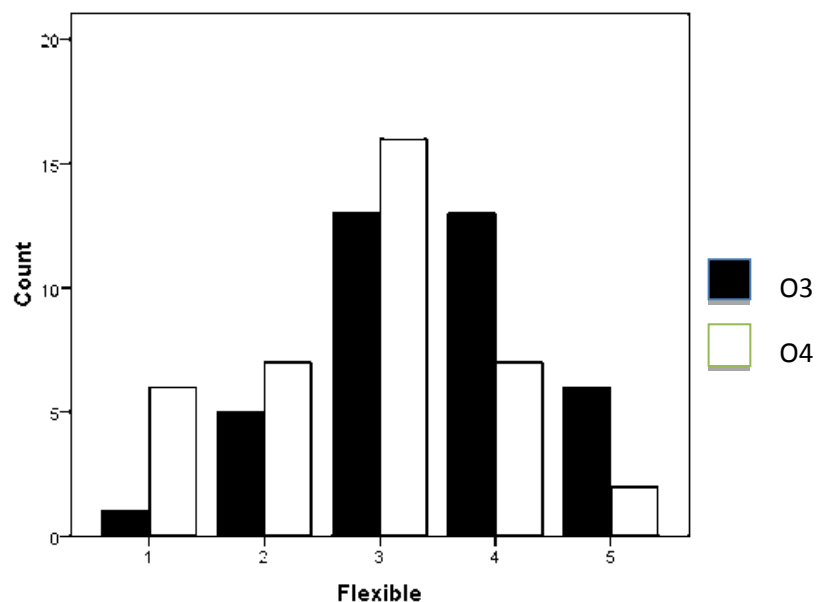
รูปที่ 24 กราฟเปรียบเทียบจำนวนอาสาสมัครกับระดับความพึงพอใจความหนาของแผ่นแปะ

- 4) ด้านความสามารถในการยึดติดผิวหนังระหว่างใช้งาน: อาสาสมัครมีความคิดเห็นว่า แผ่นแปะสูตรตำรับ O3 ยึดติดผิวหนังได้ดีกว่าสูตรตำรับ O4 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) ดังแสดงในรูปที่ 25



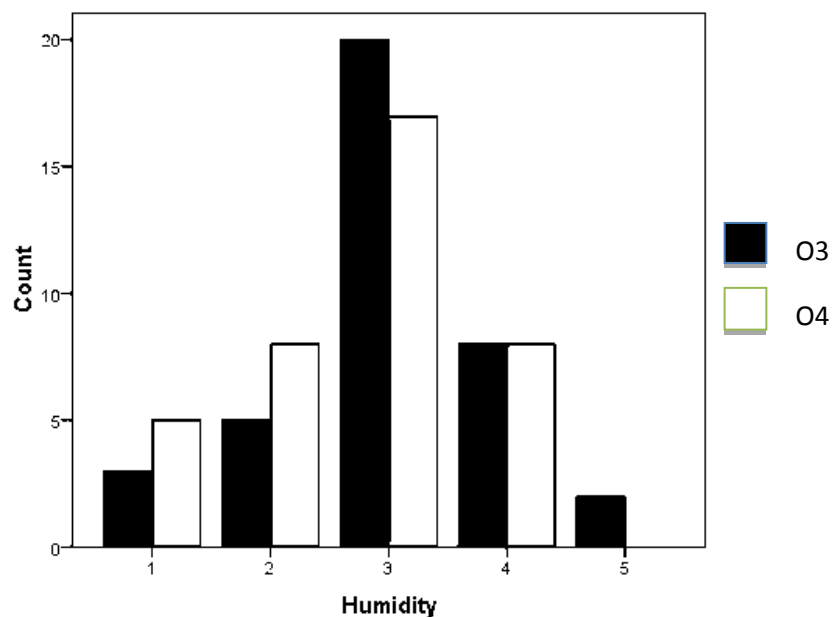
รูปที่ 25 กราฟเปรียบเทียบจำนวนอาสาสมัครกับระดับความพึงพอใจในการยึดติดผิวหนังของแผ่นแปะ

- 5) ด้านความยืดหยุ่นของแผ่นแปะ: อาสาสมัครมีความคิดเห็นว่า แผ่นแปะสูตรตำรับ O3 มีความยืดหยุ่นมากกว่าสูตรตำรับ O4 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) ดังแสดงในรูปที่ 26



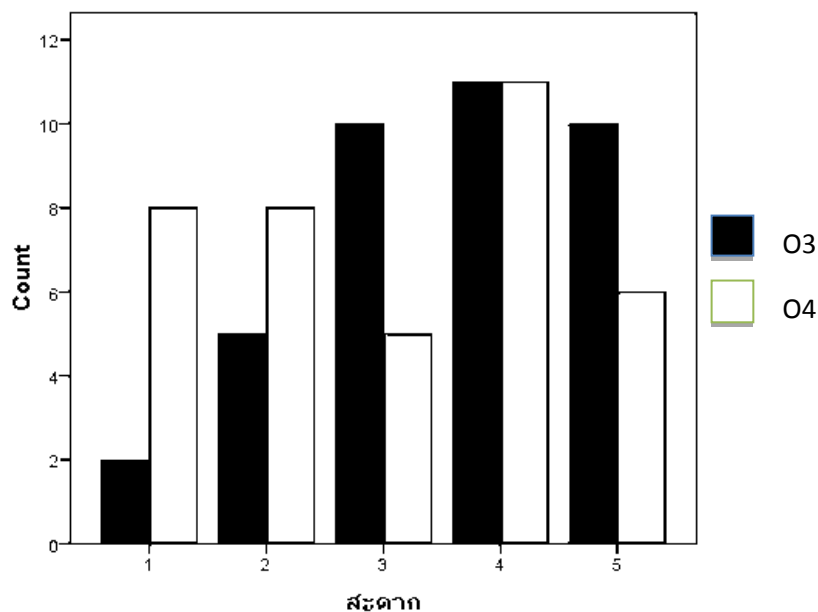
รูปที่ 26 กราฟเปรียบเทียบจำนวนอาสาสมัครกับระดับความยืดหยุ่นของแผ่นแปะ

- 6) ด้านความรู้สึกชุ่มชื้นบริเวณที่แปะ: อาสาสมัครมีความคิดเห็นว่าสูตรตำรับ O3 และ O4 ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในรูปที่ 27



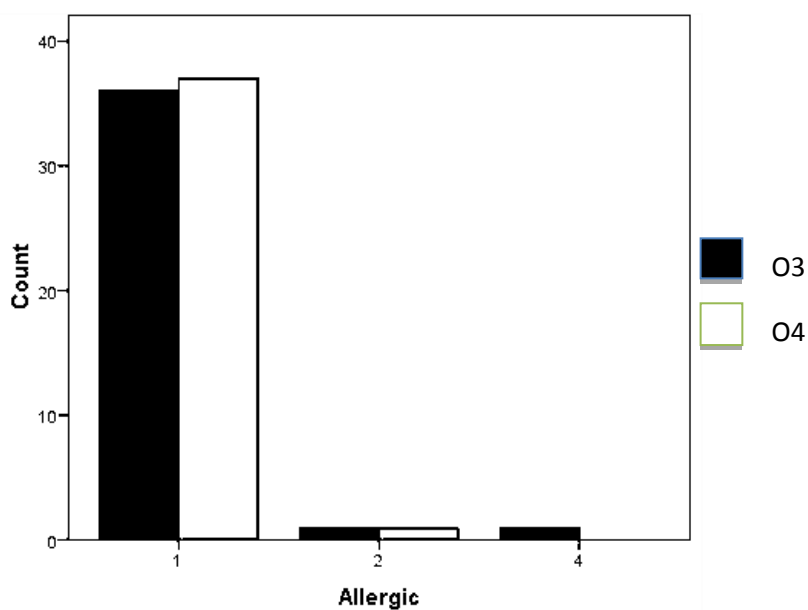
รูปที่ 27 กราฟเปรียบเทียบจำนวนอาสาสมัครกับระดับความรู้สึกชุ่มชื้นบริเวณที่แปะ

- 7) ด้านความสะดวกในการใช้งาน: อาสาสมัครมีความคิดเห็นว่า แผ่นแปะสูตรตำรับ O3 มีความสะดวกในการใช้งานมากกว่าแผ่นแปะสูตรตำรับ O4 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value}<0.05$) ดังแสดงในรูปที่ 28



รูปที่ 28 กราฟเปรียบเทียบจำนวนอาสาสมัครกับระดับความสะดวกในการใช้งาน

- 8) ด้านอาการแพ้หลังจากการใช้แผ่นแปะ: อาการแพ้เกิดขึ้นน้อยโดยไม่มี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในรูปที่ 29



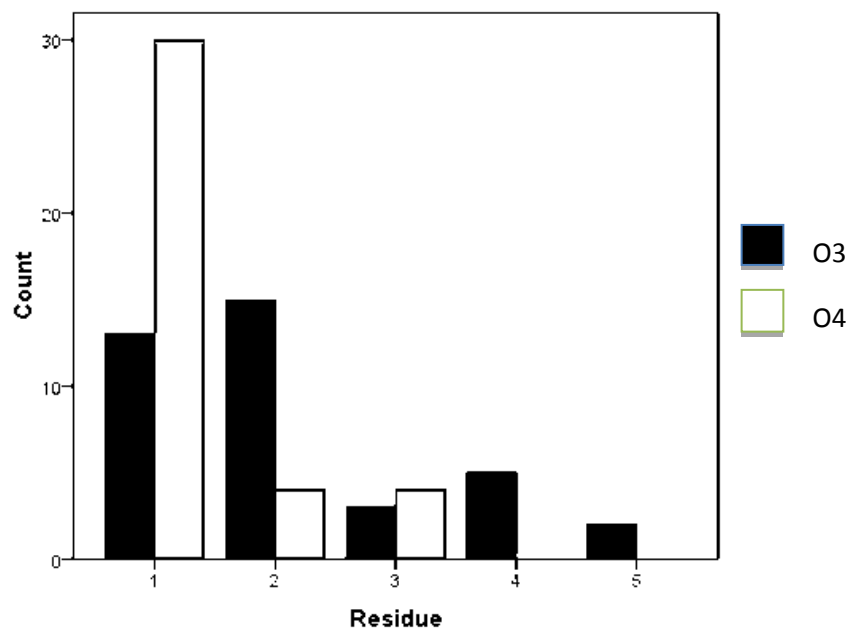
รูปที่ 29 กราฟเปรียบเทียบจำนวนอาสาสมัครกับระดับอาการแพ้หลังจากทดลองแปะแผ่นแปะ

แต่ทั้งนี้ พบอาสาสมัคร 1 รายมีอาการแพ้อย่างเด่นชัด โดยเกิดอาการบวมแดงและคันบริเวณท้องแขนที่แปะสูตรตำรับ O3 ดังแสดงในรูปที่ 30 ซึ่งอาจเกิดจากการแพ้ส่วนผสมอย่างใดอย่างหนึ่งในสูตรตำรับ นอกจากนี้ในอาสาสมัครรายอื่นๆ บางรายพบผื่นหนังลอกบริเวณที่แปะแผ่นสูตรตำรับ O3 ภายหลังจากการทดลอง 2-3 วัน ซึ่งอาจเป็นผลจากกรดแลคติกที่มีคุณสมบัติในการช่วยผลัดเซลล์ผิว แต่ในสูตรตำรับมีค่าความเป็นกรดต่ำกว่าค่อนข้างต่ำ จนทำให้อาสาสมัครบางรายเกิดการระคายเคืองผิวหนังขึ้นได้

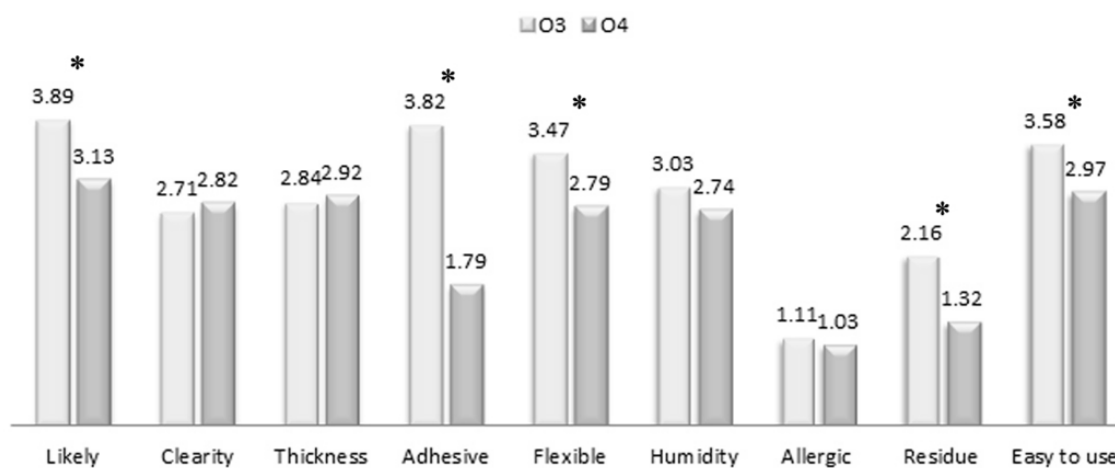


รูปที่ 30 อาการแพ้ในอาสาสมัครรายหนึ่งหลังจากแปะแผ่นแปะบริเวณท้องแขนเป็นเวลา 8 ชั่วโมง

- 10) ด้านเศษชิ้นส่วนของแผ่นแปะที่เหลือติดบนผิวหลังใช้งาน (amount of residue): หลังจากลอกแผ่นฟิล์มออกพบว่า ที่บริเวณผิวหนังหลังจากแปะแผ่นแปะสูตรตำรับ O3 มีเศษจากชั้น adhesive layer ของแผ่นแปะหลงเหลืออยู่ที่บริเวณผิวมากกว่าสูตรตำรับ O4 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) ดังแสดงในรูปที่ 31 ทั้งนี้อาจเกิดจากขณะนำแผ่นแปะไปอบให้แห้ง แผ่นแปะยังแห้งไม่เพียงพอ จึงทำให้พอลิเมอร์ในชั้น adhesive layer ที่ลักษณะคล้ายเจลที่สามารถหลุดลอกติดผิวหนังเป็นชิ้นเล็กๆได้



รูปที่ 31 กราฟเปรียบเทียบจำนวนอาสาสมัครกับระดับส่วนของฟิล์มที่เหลือติดผิวหนังหลังใช้งาน ค่าเฉลี่ยของการประเมินในทุกๆด้านจากอาสาสมัคร แสดงดังรูปที่ 32 ซึ่งแสดงให้เห็นว่าสูตรตำรับ O3 ติดผิวหนังและยึดหยุ่นดีกว่า, น่าใช้กว่า แต่ก็มีเศษเหลือติดผิวหนังสูงกว่าสูตรตำรับ O4 นอกจากนี้ ยังสะดวกในการใช้เมื่อเทียบกับสูตรตำรับครีมหรือเจลอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$)



รูปที่ 32 ค่าเฉลี่ยของการประเมินด้านต่างๆในอาสาสมัคร

หมายเหตุ* คือมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$)

4.2.4 ผลการประเมินสูตรตำรับเมื่อเก็บในสภาวะเร่ง

ผลการประเมินสูตรตำรับ O3 และ O4 ในด้านลักษณะทางกายภาพเมื่อเก็บไว้ในสภาวะเร่งที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส ความชื้น 75 %RH เป็นเวลา 1 เดือน โดยบรรจุผลิตภัณฑ์ใน packaging ที่ป้องกันแสงและป้องกันความชื้น ได้ผลดังตารางที่ 43

ตารางที่ 43 ลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับเมื่อเก็บในสภาวะเร่ง

สูตร	ความใส	ความยืดหยุ่น	การยึดติดผิวหนัง
O3	+1	+5	-
O4	+1	+5	-

หมายเหตุ ความใส: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,
 ความยืดหยุ่น: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,
 การยึดติดผิวหนัง: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด

จากตาราง พบว่า แผ่นแปะทั้งสองสูตรตำรับมีความใสลดลงอย่างมาก โดยมีสีเหลืองเข้มขึ้นเนื่องจากไคโตซานที่ใช้เป็นพอลิเมอร์ในสูตรตำรับถูกความร้อนที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียสเป็นเวลานาน จึงเกิดเป็นสีเหลืองเข้มขึ้น ทั้งนี้เป็นคุณสมบัติปกติของไคโตซานเมื่อถูกความร้อน นอกจากนี้พบว่า ความสามารถในการยึดติดผิวหนังไม่สามารถประเมินได้ เนื่องจากชั้น adhesive layer มีลักษณะเยิ้มเหลวและมีบางส่วนลอกติดกับชั้น release liner เมื่อนำมาแปะกับผิวหนังจึงทำให้รู้สึกเหนียวเหนอะหนะ ไม่เป็นแผ่นเรียบ สาเหตุอาจเกิดจากไคโตซานที่เสียดสภาพไปทำให้มีลักษณะเยิ้มเหลวและเหนียวติดผิวขึ้นจนไม่สามารถดึงลอกออกจากผิวหนังได้สะดวกเหมือนแผ่นแปะก่อนเก็บในสภาวะเร่งได้

แต่ทั้งนี้พบว่า ความยืดหยุ่นของแผ่นแปะไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง โดยยังสามารถดึงยืดและแนบไปกับผิวหนังที่มีการเคลื่อนไหวได้ดี

4.3 ผลการปรับปรุงสูตรตำรับแผ่นแปะผิวหนังจากสกาเจลคอมเพล็กซ์หลังจากประเมินการใช้แผ่นแปะในอาสาสมัครแล้ว

ผลของ methylsilanol ที่มีผลต่อลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับ โดยปรับปรุงสูตรตำรับ O4 ที่ใช้ทดสอบกับอาสาสมัครได้ผลดังในตารางที่ 44

ตารางที่ 44 ผลของสูตรตำรับที่ปรับปรุงแล้วเทียบกับสูตรตำรับ O4

สูตร	ความใส	ความยืดหยุ่น	การยึดติดผิวหนัง
O4	+4	+5	+4
O4 (เพิ่ม methyl silanol)	+4	+5	+5

หมายเหตุ ความใส: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,
 ความยืดหยุ่น: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด,
 การยึดติดผิวหนัง: 0 น้อยที่สุด, +1 น้อย, +2 ปานกลาง, ..., +5 มากที่สุด

ผลการทดลองเปรียบเทียบกับสูตรตำรับ O4 พบว่า เมื่อเพิ่ม methyl silanol ลงในสูตรตำรับ ทำให้ความสามารถในการยึดติดผิวหนังดีขึ้น และจากการทดลองแปะผิวหนังในเบื้องต้นพบว่า ยึดติดผิวหนังได้ดีเทียบเท่ากับสูตรตำรับ O3 ที่สามารถแปะผิวหนังของอาสาสมัครได้นาน 8 ชั่วโมง แสดงให้เห็นว่า methyl silanol มีผลต่อคุณสมบัติในการยึดติดผิวหนังของแผ่นแปะ และจากที่มีผสมในสูตรสกาเจลคอมเพล็กซ์ยังไม่เพียงพอที่จะช่วยเพิ่มความสามารถในการยึดติดผิวหนังให้กับแผ่นแปะได้

บทที่ 5

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

ผลการศึกษาและพัฒนาเพื่อหาสูตรตำรับที่เหมาะสมของแผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบก โดยใช้ส่วนผสมของชิลิโคนและไบโอพอลิเมอร์พบว่า ไบโอพอลิเมอร์ที่เลือกใช้คือ chitosan เนื่องจากเป็นสารจากธรรมชาติ หาได้ง่าย ราคาไม่แพง รวมถึงมีคุณสมบัติที่ดีในการยึดติดผิวหนังและมีความสามารถในการช่วยสมานแผลได้ โดยความเข้มข้นที่เหมาะสมของโคโตซานคือ 1.2% w/w ของสูตรตำรับ เนื่องจากให้แผ่นแปะที่มีความเรียบ, ใสและมีคุณสมบัติในการยึดติดผิวหนังอย่างเหมาะสม ตัวทำละลายที่ใช้คือน้ำซึ่งต้องปรับความเป็นกรดต่างให้อยู่ในช่วง pH 3-5 เนื่องจากโคโตซานละลายได้ดีในสารละลายกรด และใกล้เคียงกับค่าความเป็นกรดต่างของผิวหนังคือ pH 4-6 กรดที่เลือกใช้คือ lactic acid เนื่องจากให้แผ่นแปะที่มีคุณสมบัติด้านความยืดหยุ่นได้ดีกว่า acetic acid หรือ citric acid และยังมีผลงานวิจัยว่า lactic acid สามารถช่วยลอกผิวหนังบริเวณที่เป็นแผลเป็น จึงช่วยลดรอยแผลเป็นได้อีกทางหนึ่ง โดยความเข้มข้นของกรดที่ใช้คือ 2% w/w ของสูตรตำรับ เพราะช่วยละลาย chitosan ได้หมด ทำให้ได้แผ่นแปะที่ใส และไม่ทำให้ค่า pH ของสารละลายพอลิเมอร์ต่ำเกินกว่าที่ต้องการ สำหรับ plasticizer เปรียบเทียบระหว่าง glycerin และ polyethylene glycol พบว่า glycerin ช่วยเพิ่มความยืดหยุ่นที่เหมาะสมให้กับแผ่นแปะได้ดีกว่าเมื่อใช้ปริมาณพอลิเมอร์ที่เท่ากันและความเข้มข้นที่ใช้คือ 0.4% w/w

สูตรตำรับชั้น backing เลือกใช้พอลิเมอร์ที่ละลายใน organic solvent เพื่อให้มีคุณสมบัติแตกต่างจากชั้นพอลิเมอร์ซึ่งละลายได้ในน้ำ โดยเลือกใช้ ethylcellulose ปริมาณ 5% w/w ละลายใน ethanol 95% ส่วน plasticizer เปรียบเทียบระหว่าง glycerin, polyethylene glycol และ dibutyl phthalate พบว่า dibutyl phthalate ช่วยให้แผ่นฟิล์มชั้น backing มีความยืดหยุ่นที่เหมาะสมที่สุด โดยได้แผ่นฟิล์มที่ใส ไม่แตกหักเมื่อพับ โดยใช้ในปริมาณ 1.5% w/w ของสูตรตำรับ

เมื่อเปรียบเทียบการใส่ตัวยาสำคัญในชั้นพอลิเมอร์ระหว่างสูตรผสม asiatic acid และสูตรผสม Scagel[®] complex พบว่า สูตรผสม Scagel[®] complex ให้แผ่นแปะที่ใสมากกว่าโดยมีความยืดหยุ่นไม่แตกต่างกัน แต่สูตรผสม asiatic acid มีความสามารถในการยึดติดผิวหนังสูงกว่า สำหรับผลของชิลิโคนที่ใส่ใน

สูตรตำรับ เมื่อเปรียบเทียบกับสูตรตำรับที่มี Scagel® complex เป็นตัวยาสำคัญระหว่างผสมและไม่ผสม methylsilanol พบว่า ซิลิโคนในรูปแบบ methylsilanol ปริมาณ 2 %w/w ให้แผ่นแปะที่มีความสามารถในการยึดติดผิวหนังที่ดีขึ้น

ผลการประเมินคุณลักษณะทางกายภาพด้านความยืดหยุ่นเทียบกับแผ่นแปะที่มีขายในท้องตลาด (Actewound® silicone gel sheet) โดยใช้เครื่อง Universal testing machine พบว่า สูตรตำรับที่ใส่ตัวยาสำคัญทั้งสองสูตรมี %elongation ต่ำกว่าแผ่น Actewound® อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) แต่ให้ค่า young's modulus ไม่แตกต่างกันในสูตรผสม Scagel® complex การประเมินด้านความสามารถในการยึดติดผิวหนังเทียบกับแผ่น Actewound® พบว่า ให้ค่า max force ซึ่งเป็นค่าแรงดึงแผ่นแปะออกจาก shed snake ไม่มีความแตกต่างกัน

ผลการประเมินการซึมผ่านของตัวยาผ่านผิวหนังโดยใช้ตัวแทนเป็น shed snake ด้วย modified franz diffusion cell เก็บตัวอย่าง ณ เวลาครึ่งชั่วโมง, 1, 2, 4, 8 และ 20 ชั่วโมงตามลำดับ นำไปวิเคราะห์โดยวิธี High Performance Liquid Chromatography (HPLC) เปรียบเทียบระหว่างสูตรผสม asiatic acid กับสูตรผสม Scagel® complex พบว่า สูตรผสม asiatic acid สามารถปลดปล่อยได้หลังจากแปะในช่วงเวลาครึ่งถึงหนึ่งชั่วโมง แต่สูตรผสม Scagel® complex สามารถปลดปล่อยได้หลังจากแปะในช่วงเวลา 1-2 ชั่วโมงปริมาณ asiatic acid ที่เวลา 20 ชั่วโมงพบว่าสูตรผสม asiatic acid ปลดปล่อยยาออกมาได้ 11.56% และสูตรผสม Scagel® complex ปลดปล่อยได้ 5.45% แต่มีแนวโน้มของรูปเพิ่มขึ้นอีกในชั่วโมงถัดๆ ไป แสดงถึงว่าแผ่นแปะสามารถปลดปล่อยยาเพื่อการรักษาเฉพาะที่ได้ระยะเวลา มากกว่า 20 ชั่วโมง

ผลการประเมินในอาสาสมัครจำนวน 19 คน ($N = 38$ ขึ้นตัวอย่างต่อสูตรตำรับ) เปรียบเทียบลักษณะทางกายภาพระหว่างสองสูตรและเปรียบเทียบความพึงพอใจระหว่างการใช้แผ่นแปะกับการใช้สูตรตำรับครีมหรือเจลพบว่า ความใสและความหนาของแผ่นแปะทั้งสองสูตรไม่มีความแตกต่างกัน และสูตรผสม asiatic acid มีความสามารถในการยึดติดผิวหนังสูงกว่าสูตรผสม Scagel® complex อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) หลังจากแกะแผ่นแปะออกเพื่อประเมิน residue ที่หลงเหลือออกจากแผ่นแปะพบว่า สูตรผสม asiatic acid เหลือ residue อยู่มากกว่าสูตรผสม Scagel® complex อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) สำหรับอาการแพ้พบอาสาสมัคร 1 รายมีอาการบวม แดงและคันบริเวณท้องแขนที่แปะแผ่นแปะสูตร

ผสม asiatic acid และอาสาสมัครบางรายมีอาการผิวหนังลอกบริเวณที่แปะสูตรผสม asiatic acid ภายหลังจากการทดลอง 2-3 วัน อาจเนื่องจากความเป็นกรดต่างของแผ่นแปะมี pH 3-4 จึงมีผลระคายเคืองผิวหนังของอาสาสมัครได้

แนวทางในการพัฒนาต่อ ควรปรับ pH ของสูตรตำรับขึ้นเพื่อลดการระคายเคือง โดยปรับได้สูงสุดที่ pH 5 และควรศึกษาสภาวะที่เหมาะสมในการเตรียมแผ่นแปะเช่น อุณหภูมิและระยะเวลาในการอบ เพราะหากสูงและนานเกินไปจะทำให้ได้แผ่นไม่ใสเนื่องจากไคโตซานถูกเปลี่ยนเป็นสีเหลืองเข้ม รวมถึงทำให้ความยืดหยุ่นและความสามารถในการยึดติดผิวหนังลดลง ดังนั้น ควรเปรียบเทียบแผ่นแปะเมื่ออบแห้งแล้วในระยะเวลาต่างๆเช่น 2, 3 และ 4 ชั่วโมงเป็นต้น เพื่อประเมินลักษณะทางกายภาพที่เหมาะสมที่สุดของแผ่นแปะ

ภาคผนวก ก

ภาพเครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย



รูปที่ 1 เครื่องชั่งทศนิยม 3 ตำแหน่ง (analytical balance; PB303, METTLER TOLEDO, Switzerland)



รูปที่ 2 High Performance Liquid Chromatography (HPLC, Model SCL-10A VP, Shimadzu, Japan)



รูปที่ 3 เดสิเคเตอร์ (Dessicator)



รูปที่ 4 ตู้อบลมร้อน (Hot Air Oven, Charatchai Machinery, Bangborn, Thailand)



รูปที่ 5 แม็กเนติก สเตอร์ (Magnetic Stirrer, Variomag Multipoint)



รูปที่ 6 เครื่องวัดพีเอช (pH meter, Model 210A+, Thermo Orion, Germany)



รูปที่ 7 Ultrasonic Bath (Transsonic Digital, Elma, Germany)



รูปที่ 8 เครื่องวัดความชื้น (METTLER TOLEDO HR83 Moisture Analyzer, Mettler-Toledo GmbH
2003, Switzerland)



รูปที่ 9 อ่างน้ำอุ่น (Water Bath, Polystat cc1, ITS(THAILAND) Co., Ltd., Bangkok)



รูปที่ 10 เครื่องวัดแรงดึง, ความยืดหยุ่น (Universal Testing Machine, 13081480056 Shimadzu Model
EZ-S, Japan)



รูปที่ 10 เครื่องไล่ง้อกษ (Vacuum pump, Nikko, Japan)



รูปที่ 11 เครื่องวัด Fluorescein (Perkin Elmer microplate reader, 1420 Multilabel Counter, USA)



รูปที่ 12 Petri dish



รูปที่ 13 ตู้ควบคุมอุณหภูมิ Memmert



รูปที่ 14 ถาด Teflon



รูปที่ 15 เครื่องวัด Fluorescein (Perkin Elmer microplate reader, 1420 Multilabel Counter, USA)

ภาคผนวก ข

การคำนวณ

1. การคำนวณความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์ม

Formulation	Max dispense (mm)	Young's Modulus (mPa)	%Elongation
Actewound [®]	78.4313	0.004584	261.438
	75.6503	0.00517	252.168
	69.212	0.005415	230.707
O1	59.9707	0.042792	199.902
	55.966	0.045623	186.553
	78.0815	0.031226	260.272
O2	13.0858	0.079643	43.6194
	8.824	0.141518	29.4133
	15.2577	0.072593	50.8589
O3	2.01017	0.23239	6.70056
	1.58967	0.259758	5.29889
	2.87167	0.201217	9.57222
O4	6.10933	0.031778	20.3644
	10.3087	0.023502	34.3622
	7.196	0.032935	23.9867

ตารางที่ 1 แสดงผลการวัดแรงดึงอัดของแผ่นฟิล์ม ด้วยเครื่อง Shimadzu Model EZ-S 50N (หมายเลขเครื่อง 13081480056) ของศูนย์วิจัยทันตวัสดุศาสตร์ คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จากตารางแสดงผลการวัดแรงดึงอัดโดยทำการเปรียบเทียบระหว่าง Actewound® กับสูตรตำรับ O1, O2, O3 และ O4 วิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม SPSS Statistic 17.0 ด้วยวิธี One-way ANOVA และ Proshoc ด้วย Dunnett

1.1 ผลการคำนวณวิเคราะห์ Max dispense

ANOVA

Max_dispens

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	14148.991	4	3537.248	99.963	.000
Within Groups	353.857	10	35.386		
Total	14502.848	14			

ตารางที่ 2 แสดงผล Max dispense จากการคำนวณวิธี ANOVA

Multiple Comparisons

Max_dispens

Dunnett t (2-sided)^a

(I) Formula tion	(J) Formula tion	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1.00	.00	-9.75846667	4.85700353	.203	-23.7975393	4.2806059
2.00	.00	-6.20420333E1	4.85700353	.000	-76.0811059	-48.0029607
3.00	.00	-7.21329200E1	4.85700353	.000	-86.1719926	-58.0938474
4.00	.00	-6.65598567E1	4.85700353	.000	-80.5989293	-52.5207841

a. Dunnett t-tests treat one group as a control, and compare all other groups against it.

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

ตารางที่ 3 แสดงผล Max dispense จากการคำนวณวิธี Proshoc analysis Dunnett

1.2 ผลการคำนวณวิเคราะห์ Young's Modulus

ANOVA

Young

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.075	4	.019	40.378	.000
Within Groups	.005	10	.000		
Total	.080	14			

ตารางที่ 4 แสดงผล Young's Modulus จากการคำนวณวิธี ANOVA

Multiple Comparisons

Young

Dunnnett t (2-sided)^a

(I) Formula tion	(J) Formula tion	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	0	.03482420	.01763892	.214	-.0161608	.0858092
2	0	.09286192*	.01763892	.001	.0418770	.1438469
3	0	.19799196*	.01763892	.000	.1470070	.2489769
4	0	.02434887	.01763892	.481	-.0266361	.0753338

a. Dunnnett t-tests treat one group as a control, and compare all other groups against it.

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

ตารางที่ 5 แสดงผล Young's Modulus จากการคำนวณวิธี Proshoc analysis Dunnnett

1.3 ผลการคำนวณ %Elongation

ANOVA

Elongation

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	157211.255	4	39302.814	99.961	.000
Within Groups	3931.804	10	393.180		
Total	161143.059	14			

ตารางที่ 6 แสดงผล %Elongationจากการคำนวณวิธี ANOVA

Multiple Comparisons

Elongation

Dunnnett t (2-sided)^a

(I) Formula tion	(J) Formula tion	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	0	-32.52866667	16.19012877	.203	-79.3259135	14.2685801
2	0	-2.06807133E2	16.19012877	.000	-253.6043801	-160.0098865
3	0	-2.40443407E2	16.19012877	.000	-287.2406535	-193.6461599
4	0	-2.21866567E2	16.19012877	.000	-268.6638135	-175.0693199

a. Dunnnett t-tests treat one group as a control, and compare all other groups against it.

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

ตารางที่ 7 แสดงผล %Elongation จากการคำนวณวิธี Proshoc analysis Dunnnett

2. การคำนวณความสามารถในการยึดติดของแผ่นฟิล์ม

3. Formulation	Max Force (N)
Actewound®	0.5275
	0.3225
	0.205
O3	0.59
	0.4575
	0.33
O4	0.2125
	0.355
	0.2075

ตารางที่ 8 แสดงผลการวัดแรงดึงระหว่างแผ่นฟิล์มกับหนังงู ด้วยเครื่อง Shimadzu Model EZ-S 500N (หมายเลขเครื่อง 13081480056) ของศูนย์วิจัยทันตวัสดุศาสตร์ คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จากตารางแสดงผลการวัดแรงดึงระหว่างแผ่นฟิล์มกับหนังงูโดยทำการเปรียบเทียบระหว่าง Actewound® กับสูตรตำรับ O3 และ O4 วิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม SPSS Statistic 17.0 ด้วยวิธี One-way ANOVA

ANOVA

Force

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.061	2	.030	1.798	.244
Within Groups	.101	6	.017		
Total	.162	8			

ตารางที่ 9 แสดงผลการเปรียบเทียบแรงที่ใช้ในการดึงแยกแผ่นฟิล์มออกจากหนังงู จากการคำนวณวิธี ANOVA

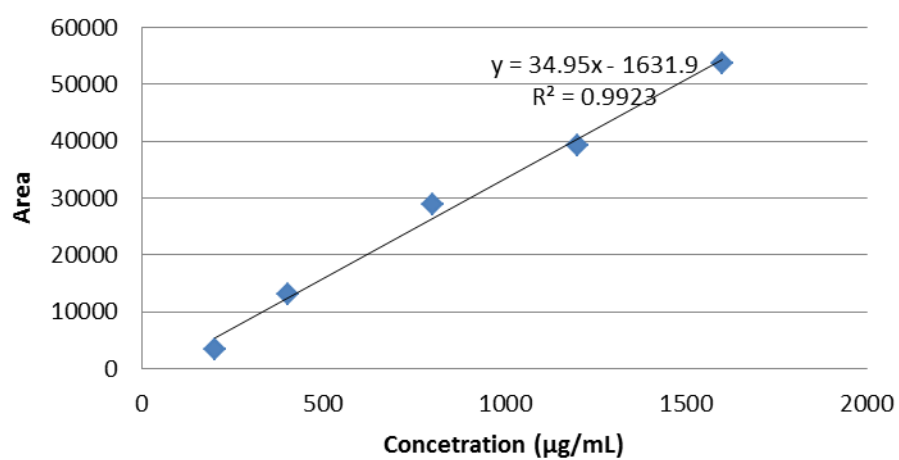
3. การคำนวณปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อย

3.1 สารละลายมาตรฐาน

Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	Area
200	3449
400	13208
800	28914
1200	39240
1600	53821

ตารางที่ 10 แสดงค่า Area จากการนำสารละลาย Asiatic acid มาตรฐาน วิเคราะห์ด้วยเครื่อง HPLC

นำค่าจากตารางที่ 10 ไปสร้าง Standard curve ด้วยโปรแกรม Microsoft Excel 2010



รูปที่ 1 Standard curve ของสารละลาย Asiatic acid มาตรฐาน

3.2 การคำนวณปริมาณยาจากวิธี Franz's diffusion cell

Time (hr.)	0.5	1	2	4	8	20
Franz	area					
1	0	3387	4925	14252	14738	17818
2	0	4195	7654	14596	20080	26223
3	0	1097	3326	16843	21325	29451
4	0	0	1583	6473	13553	26730
5	0	0	2730	8656	14405	40793
6	0	0	6550	10722	19428	33201

ตารางที่ 11 แสดงค่า Area จากการ Sample สารละลายจาก Franz's Diffusion Cells วิเคราะห์ด้วยเครื่อง HPLC

นำค่า Area ที่ได้จากรายการที่ 11 มาคำนวณเป็น Concentration ($\mu\text{g/mL}$) โดยใช้สมการจาก Standard curve คือ $y = 34.95x - 1631.9$ โดยแทนค่า $y = \text{Area}$, $x = \text{concentration}$ ($\mu\text{g/mL}$) จากนั้นนำไปคูณกับปริมาตรของ Franz's cells แต่ละ cell จะได้ผลเป็นปริมาณ Asiatic acid ที่เวลาต่างๆดังตารางที่ 12

Time (hr.)	0.5	1	2	4	8	20
Formulation O3 (mg)	0	1.82328	2.79847	6.74463	8.16164	10.48280
Formulation O4 (mg)	0	0.00000	1.95860	3.80498	6.48346	13.00515

ตารางที่ 12 แสดงค่าเฉลี่ยปริมาณ(mg) Asiatic acid ที่วิเคราะห์พบ ณ เวลาต่างๆ

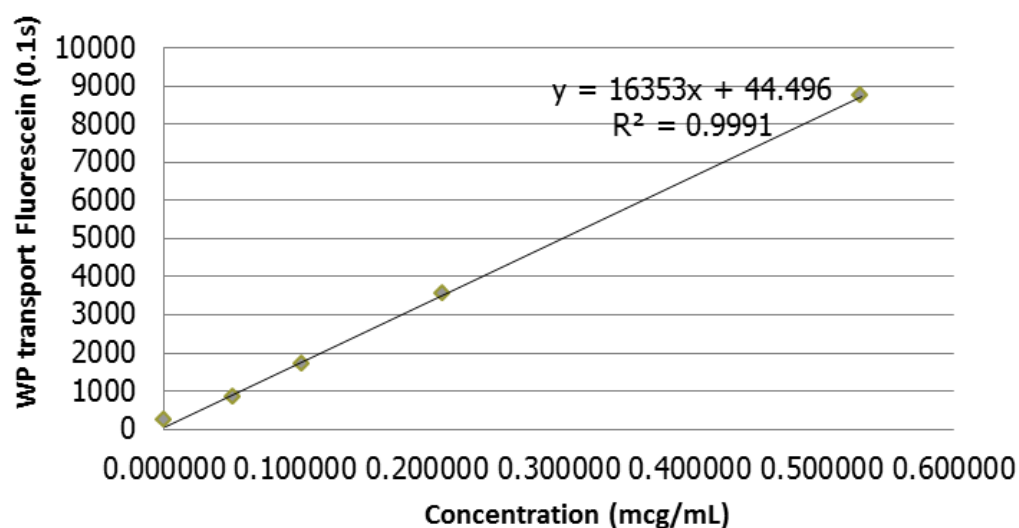
4. การคำนวณ Integrity test ของ Franz's cell

4.1 สารละลายมาตรฐาน

conc mcg/ml	WP transport Fluorescein (0.1s) (Counts)									
0.000106	230	276	259	225	304	262	272	207	237	213
0.000424	241	229	236	231	216	192	268	229	242	240
0.001000	267	250	300	258	227	238	224	234	264	242
0.010000	404	409	430	402	381	431	383	429	389	417
0.530000	7461	8413	9303	8272	9561	8764	9071	9114	9038	8383
0.000000	256	220	217	229	211	258	263	215	236	231

ตารางที่ 13 แสดงค่า WP transport Fluorescein จากการนำสารละลาย FD40 มาตรฐาน วิเคราะห์ด้วยเครื่อง Perkin Elmer microplate reader

นำค่าจากตารางที่ 13 ไปสร้าง Standard curve ด้วยโปรแกรม Microsoft Excel 2010



รูปที่ 2 Standard Curve ของสารละลาย FD40 มาตรฐาน

4.2 การคำนวณปริมาณ FD40 จากการทดสอบ Intrigity test ของแต่ละ Franz's cell

Franz 'cell	WP transport Fluorescein (0.1s) (Counts)											
1	175435	175987	173050	172008	173141	172827	170370	167632	167276	165539	166331	160572
2	49174	43623	48770	47942	46466	48172	48141	50676	51272	52593	51890	50966
3	250482	244079	250943	248952	251637	248540	257144	248455	247228	250876	252359	252642
4	303	250	560	546	229	609	262	989	267	254	272	236
5	282	250	264	255	223	238	323	243	235	239	244	211
6	246	265	214	229	214	230	301	214	246	191	252	249

ตารางที่ 14 แสดงค่า WP transport Fluorescein จากการนำสารละลาย ใน Franz's cell ภายหลัง
เติม FD40 วิเคราะห์ด้วยเครื่อง Perkin Elmer microplate reader

Franz 'cell	WP transport Fluorescein (0.1s) (Counts)											
1	210344	215460	212735	213340	216445	209487	212464	208099	213730	211153	197112	211183
2	135956	136587	138954	133276	137614	137490	127593	137020	135730	132592	135466	139352
3	143679	145297	146763	148366	144932	146394	148800	145499	143565	149293	144199	146342
4	3568	1593	1325	1151	930	1095	1230	1557	1131	1122	1139	1046
5	712	757	899	725	765	736	685	691	748	701	751	764
6	232963	236278	236043	237336	235364	239466	230985	228002	226385	232207	236167	231860

ตารางที่ 15 แสดงค่า WP transport Fluorescein จากการนำสารละลาย ใน Franz's cell ภายหลัง
เติม FD40 แล้วใช้เข็มเจาะผนังงูให้ทะลุ วิเคราะห์ด้วยเครื่อง Perkin Elmer microplate reader

นำค่า WP transport Fluorescein จากตารางที่ 15 และ 16 มาคำนวณเป็นความเข้มข้นของ FD40
ด้วยสมการจาก Standard curve คือ $y = 16353x + 44.496$ โดยแทนค่า $y =$ WP transport

Fluorescein, $x = \text{concentration } (\mu\text{g/mL})$ จากนั้นนำมาหาค่าเฉลี่ยของแต่ละ Franz's cell ได้ค่าดังตารางที่ 16

Franz's cell	Concentration of FD40 (mcg/ml)	
	Before damage skin	After damage skin
1	10.37	12.89
2	2.98	8.50
3	8.93	15.28
4	0.0092	0.0488
5	0.0055	0.0287
6	0.0097	14.16

ตารางที่ 16 แสดงความเข้มข้นของ FD40 ที่พบใน Franz's cell

5. การคำนวณการประเมินความพึงพอใจ

นำข้อมูลจากแบบสอบถามที่แจกให้อาสาสมัครประเมินมาวิเคราะห์หาความแตกต่างโดยใช้โปรแกรม SPSS statistic 17.0 ด้วยวิธี T-Test ได้ผลการทดลองดังตารางที่ 17

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
Likely	Equal variances assumed	5.953	.017	3.124	74	.003	.763	.244	.276	1.250
ใส	Equal variances assumed	.007	.932	-.334	74	.739	-.105	.315	-.733	.522
Thickness	Equal variances assumed	.077	.782	-.336	74	.738	-.079	.235	-.548	.390
Adhesive	Equal variances assumed	1.122	.293	8.831	74	.000	2.026	.229	1.569	2.484
Flexible	Equal variances assumed	.010	.921	2.837	74	.006	.684	.241	.204	1.165
Humidity	Equal variances assumed	1.068	.305	1.333	74	.187	.289	.217	-.143	.722
Allergic	Equal variances assumed	3.454	.067	.911	74	.365	.079	.087	-.094	.252
Residue	Equal variances assumed	8.827	.004	3.794	74	.000	.842	.222	.400	1.284
สะดวก	Equal variances assumed	2.880	.094	2.020	74	.047	.605	.300	.008	1.202

ตารางที่ 17 แสดงผลการทดสอบความพึงพอใจโดยเปรียบเทียบระหว่างสูตร O3 และ O4 ด้วยวิธี T-Test

ภาคผนวก ก

ภาพจากการทดสอบด้วยเครื่อง HPLC

1. HPLC Conditions (USP35)

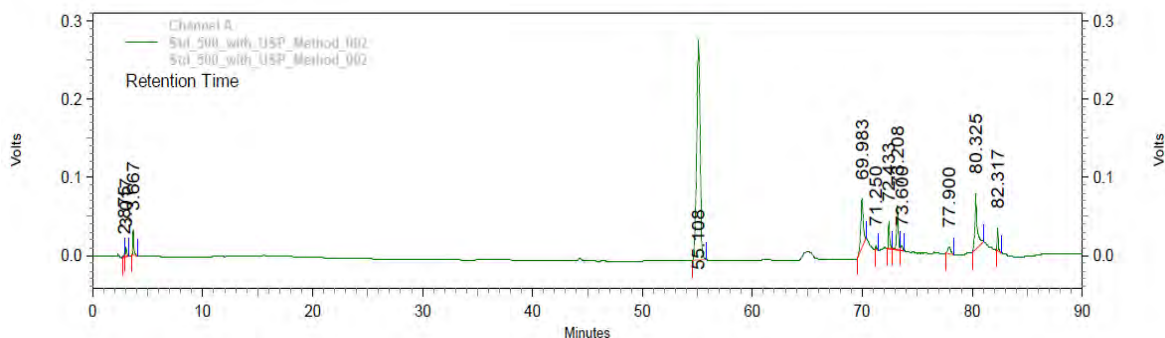
Column: Hypersil® BDS (C18) column (250x4.6 mm)
 5 µm (Thermohypersil, UK) equipped with
 Guard column packed with BDS (C18),
 5 µm set at an ambient temperature

Detector: UV detector at 217 nm

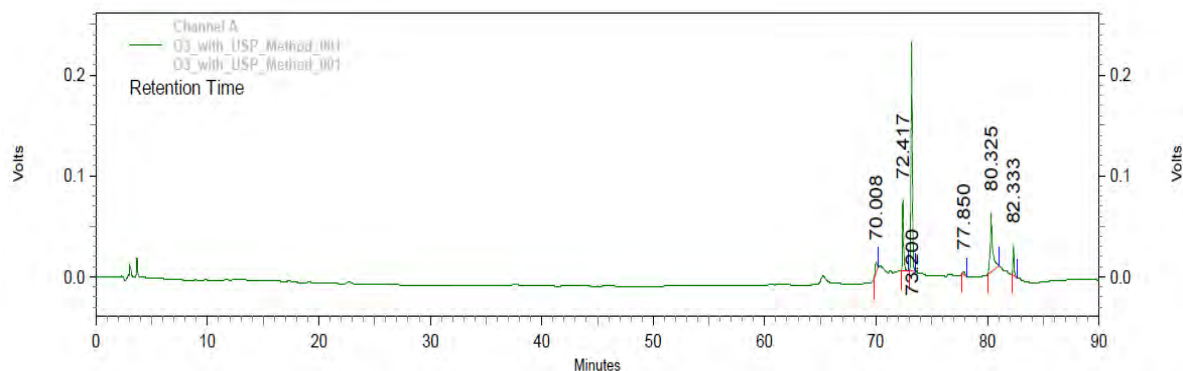
Injection Volume: 20 µl

Flow Rate: 1 ml/min

Mobile Phase: Acetonitrile : 0.5% v/v Phosphoric acid



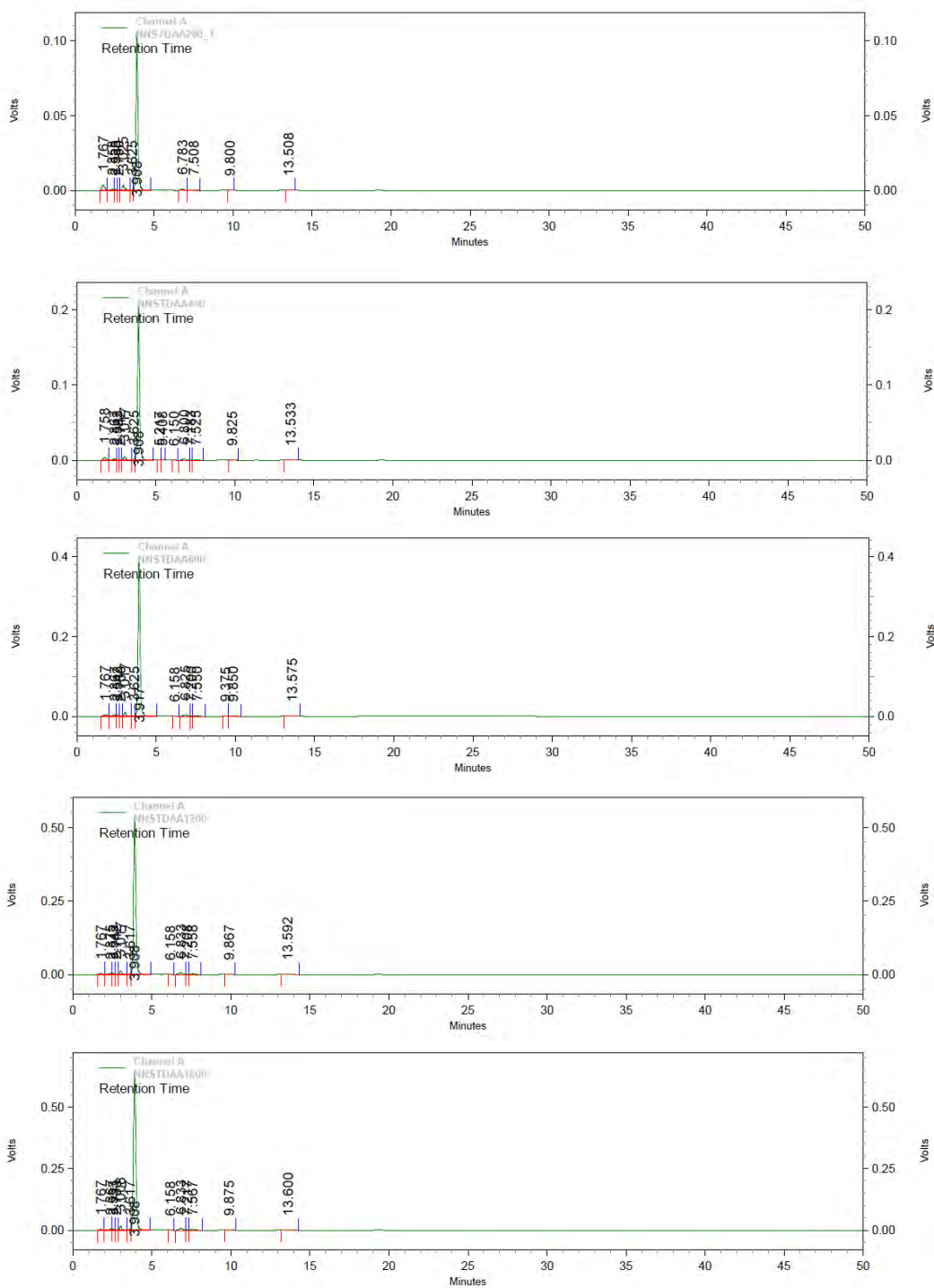
รูปที่ 1 สารละลาย Asiatic acid มาตรฐาน 500 mcg/ml



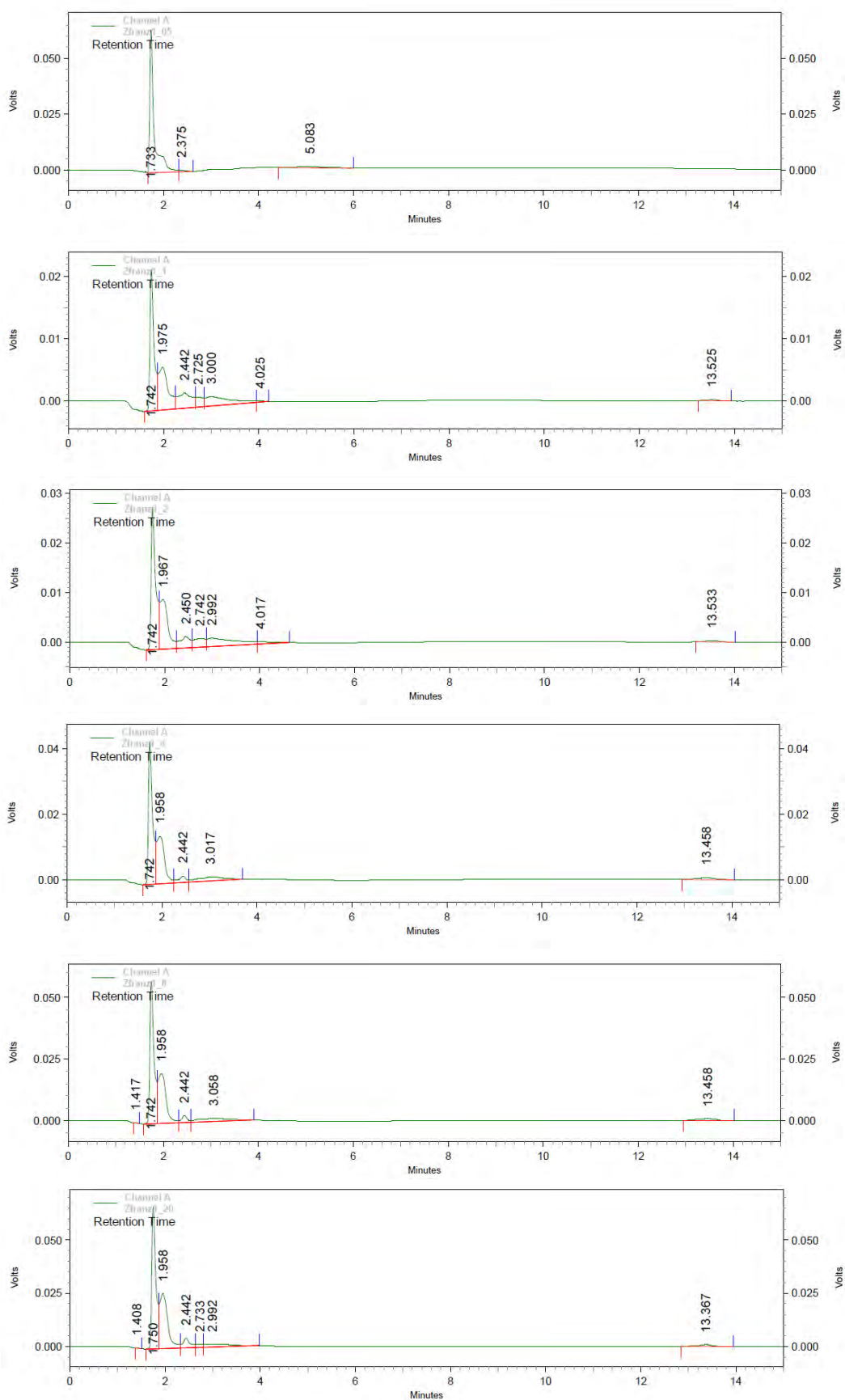
รูปที่ 2 สูตรตำรับ O3

2. HPLC Conditions (Thai J Pharm Sci, 2008; 32: 10-16)

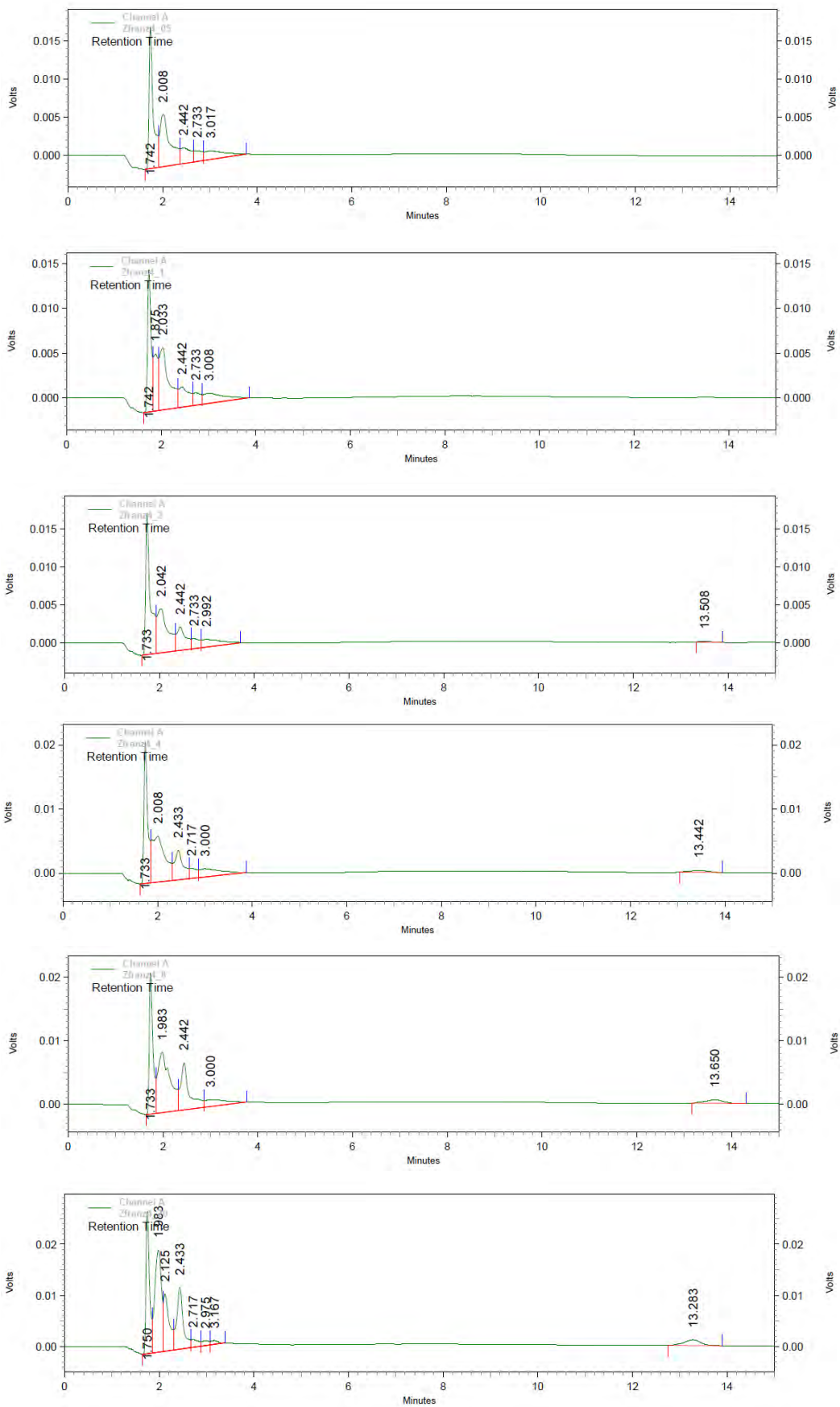
Column:	Hypersil® BDS (C18) column (150x4.6 mm) 5 µm (Thermohypersil, UK) equipped with Guard column packed with BDS (C18), 5 µm set at an ambient temperature
Detector:	UV detector at 217 nm
Injection Volume:	20 µl
Flow Rate:	1 ml/min
Mobile Phase:	Acetonitrile : Ultrapure Water : Methanol (57 : 38 : 5)



รูปที่ 3 สารละลาย Asiatic acid มาตรฐานที่ความเข้มข้น 200, 400, 800, 1200 และ 1600 mcg/ml ตามลำดับ



รูปที่ 4 Franz's cell 1 (สูตรตำรับ O3) ที่เวลา 30 นาที 1, 2, 4, 8 และ 20 ชั่วโมง



รูปที่ 5 Franz's cell 4 (สูตรตำรับ O4) ที่เวลา 30 นาที 1, 2, 4, 8 และ 20 ชั่วโมง

ประวัติผู้จัดทำ

1. ชื่อ-นามสกุล นายฐาปนา แก้วเกิด
ชื่อเล่น น้อยหน้อย
วันเกิด 27 ธันวาคม 2532
ภูมิลำเนา กทม.
จบประถมศึกษา โรงเรียนปัญจทรัพย์
จบมัธยมศึกษา โรงเรียนสาธิตมหาวิทาลัยรามคำแหง
ปริญญาตรี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
E-mail Thapana.kk@gmail.com

2. ชื่อ-นามสกุล นายชานนท์ นวไพบูลย์
ชื่อเล่น กอล์ฟ
วันเกิด 2 มีนาคม 2533
ภูมิลำเนา นครปฐม
จบประถมศึกษา โรงเรียนอนุบาลนครปฐม
จบมัธยมศึกษา โรงเรียนพระปฐมวิทยาลัย
ปริญญาตรี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
E-mail baicha.golf@gmail.com