



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ: การผลิตและการศึกษาคุณสมบัติของสเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์ม
เฉพาะที่นำส่งยาโคลไตรมาโซลเพื่อการรักษาโรคเชื้อรา

โดย ผศ.ดร.จงจันท์ มหาดเล็ก และคณะ

เมษายน 2563

สัญญาเลขที่ MRG6180228

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ: การผลิตและการศึกษาคุณสมบัติของสเปรย์ฉีดพ่นก่อกำเนิด
เฉพาะที่นำส่งยาโคลไตรมาโซลเพื่อการรักษาโรคเชื้อรา

คณะผู้วิจัย

สังกัด

ผศ.ดร.จงจันทร์ มหาดเล็ก

มหาวิทยาลัยศิลปากร

รศ.ดร.ธวัชชัย แพชมัด

มหาวิทยาลัยศิลปากร

สนับสนุนโดยสำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษา และสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย
(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกอ. และ สกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยนี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยประเภททุนพัฒนาศักยภาพในการทำงานวิจัยของ อาจารย์รุ่นใหม่ (MRG) จากสำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษาและสำนักงานกองทุนสนับสนุนการ วิจัย ปีงบประมาณ 2561 คณะผู้วิจัยขอขอบคุณสำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษา สำนักงาน กองทุนสนับสนุนการวิจัย และมหาวิทยาลัยศิลปากรที่สนับสนุนด้านทุนวิจัย สถานที่ และเครื่องมือใน การทำวิจัย ขอขอบคุณนักวิจัยที่ปรึกษารองศาสตราจารย์ ดร.ธวัชชัย แพชมัต คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ผู้วิจัยขอขอบคุณผู้มีส่วนในงานวิจัยทุกท่านที่มีส่วนช่วยให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วง และหาทางงานวิจัยนี้มีข้อผิดพลาดประการใด ผู้วิจัยขออภัยมา ณ โอกาสนี้

คณะผู้วิจัย

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: MRG6180228

ชื่อโครงการ: การผลิตและการศึกษาคุณสมบัติของสเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์มเฉพาะที่นำส่งยาโคลไตรมาโซลเพื่อการรักษาโรคเชื้อรา

ชื่อนักวิจัย: ผศ.ดร.จงจันท์ มหาดเล็ก และ รศ.ดร.รัชชัย แพชมัด

อีเมล: mahadlek_j@su.ac.th; phaechamud_t@su.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: 2 ปี (2 พฤษภาคม 2561 ถึง 1 พฤษภาคม 2563)

บทคัดย่อ :

วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อผลิตและศึกษาคุณสมบัติของสเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์มเฉพาะที่โดยใช้เอทิลเซลลูโลสและยูตราจิต® เป็นสารก๊อฟิล์มสำหรับนำส่งยาโคลไตรมาโซลเพื่อรักษาโรคเชื้อรา โดยศึกษาผลของอัตราส่วนเอทิลเซลลูโลสและยูตราจิต® ชนิดต่างๆ ศึกษาผลของสารเพิ่มความยืดหยุ่นต่อคุณสมบัติของฟิล์ม และศึกษาฤทธิ์ยับยั้งเชื้อราของสเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์มเฉพาะที่ ผลการศึกษาพบว่า ยูตราจิต® แต่ละชนิดให้ผลการเกิดฟิล์มที่แตกต่างกัน ดำรับสเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์มที่เตรียมจากยูตราจิต® แอลและเอส กับเอทิลเซลลูโลส มีลักษณะฟิล์มขาวขุ่นและร่อนง่าย ส่วนดำรับสเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์มที่เตรียมจากยูตราจิต® อีกับเอทิลเซลลูโลสได้ลักษณะฟิล์มที่ใสแต่สเปรย์แล้วเป็นสายไม่เป็นละอองฝอย จึงไม่เหมาะต่อการนำไปพัฒนาต่อ ขณะที่ดำรับสเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์มที่เตรียมจากยูตราจิต® อาร์แอลและอาร์เอส กับเอทิลเซลลูโลส มีลักษณะฟิล์มที่ได้เป็นฟิล์มใสและสามารถสเปรย์เป็นละอองฝอยได้

ผู้วิจัยได้เลือกดำรับสเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์มเฉพาะที่จากยูตราจิต® อาร์เอสและเอทิลเซลลูโลสซึ่งเป็นดำรับที่เหมาะสมที่สุดเพื่อมาทดสอบผลของสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดชอบน้ำ (โพลีเอทิลีนไกลคอล 400 และโพรพิลีนไกลคอล) และสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดไม่ชอบน้ำ (น้ำมันเปปเปอร์มินท์ และน้ำมันยูคาลิปตัส) พบว่าดำรับสเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์มที่เตรียมจากยูตราจิต® อาร์เอสและเอทิลเซลลูโลสที่มีสารเพิ่มความยืดหยุ่นทั้งสองชนิดมีลักษณะฟิล์มที่ได้เป็นฟิล์มใสที่สม่ำเสมอ เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารเพิ่มความยืดหยุ่นทำให้ฟิล์มที่ได้มีลักษณะที่ดูนุ่มและหนาขึ้นเนื่องจากสารเพิ่มความยืดหยุ่นทำให้ความแข็งของฟิล์มลดลงและฟิล์มยืดหยุ่นมากขึ้น ความหนืดของดำรับเพิ่มขึ้นและมุมสเปรย์ของดำรับลดลง เนื่องจากเมื่อความหนืดจะทำให้การสเปรย์เป็นละอองฝอยได้ยากขึ้น มีค่ามุมสัมผัสอยู่ระหว่าง 60-80° ลักษณะของฟิล์มที่ถ่ายด้วยกล้องสเตอริโอไมโครสโคป (40 เท่า) ทำให้เห็นว่าเนื้อฟิล์มละเอียดมากขึ้นเมื่อความเข้มข้นของสารเพิ่มความยืดหยุ่นเพิ่มขึ้น ดำรับสเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์มที่เตรียมจากยูตราจิต® อาร์เอสและเอทิลเซลลูโลสที่มีสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดชอบน้ำมีการปลดปล่อยยาได้มากกว่าดำรับที่มีสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดไม่ชอบน้ำ ดังนั้น โพรพิลีนไกลคอล >โพลีเอทิลีนไกลคอล 400 >น้ำมันยูคาลิปตัส >น้ำมันเปปเปอร์มินท์ สอดคล้องกับ Higuchi model โดยมีค่า r^2 เท่ากับ 0.7360, 0.7646, 0.8558 และ 0.9703 ตามลำดับ

ผลทดสอบฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อรา *Candida albicans* ATCC 17110 ด้วยวิธี cup method พบว่าตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก้อฟิล์มที่มียาโคลไตรมาโซลมีฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อรา *Candida albicans* ATCC 17110 ตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก้อฟิล์มที่มีโพรพิลีนไกลคอลพบ inhibition zone มากที่สุดสอดคล้องกับการปลดปล่อยยา เนื่องจากโพรพิลีนไกลคอลเป็นสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดชอบน้ำทำให้ยาโคลไตรมาโซลถูกปลดปล่อยได้ดีขึ้น และฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อรามีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเมื่อความเข้มข้นของสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดชอบน้ำเพิ่มขึ้น ขณะที่ฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อราของตำรับที่มีสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดไม่ชอบน้ำมีแนวโน้มลดลงเมื่อความเข้มข้นของสารเพิ่มความยืดหยุ่นเพิ่มขึ้น สอดคล้องกับผลการปลดปล่อยยาเนื่องจากสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดไม่ชอบน้ำทำให้ยาโคลไตรมาโซลถูกปลดปล่อยช้าลง ผลทดสอบความคงตัวของผลิตภัณฑ์ด้วยวิธี temperature cycling ที่ 4°C และ 45°C จำนวน 3 รอบ พบว่าตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก้อฟิล์มที่เตรียมจากยูตราจิต® อาร์เอสและเอทิลเซลลูโลสทั้งหมดยังเป็นสารละลายใส ไม่มีตะกอน ความหนืดของตำรับเพิ่มขึ้นเล็กน้อย มุมสเปรย์ลดลงสอดคล้องกับผลความหนืด ผลของมุมสัมผัสลดลงเล็กน้อย และยังมีฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อรา *Candida albicans* ATCC 17110 ได้เช่นเดียวกับก่อนทดสอบความคงตัว

ดังนั้นจะเห็นได้ว่าสเปรย์ฉีดพ่นก้อฟิล์มที่เตรียมจากยูตราจิต® อาร์เอสและเอทิลเซลลูโลส และมีสารเพิ่มความยืดหยุ่น บรรจุยาโคลไตรมาโซล มีคุณสมบัติที่เหมาะสมในการนำมาใช้เป็นระบบนำส่งยาโคลไตรมาโซลเฉพาะที่เพื่อรักษาโรคเชื้อรา และยังมีศักยภาพในการพัฒนาต่อยอดเป็นระบบนำส่งยาเฉพาะที่ทางผิวหนังได้อีกด้วย แต่อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาทดลองเพิ่มเติมในสัตว์ทดลองและการศึกษาประสิทธิภาพทางคลินิกต่อไป

คำหลัก : สเปรย์ฉีดพ่นก้อฟิล์ม ยูตราจิต® เอทิลเซลลูโลส สารเพิ่มความยืดหยุ่น โรคเชื้อรา

Project Code: MRG6180228

Project Title: Fabrication and characterization of film-forming clotrimazole topical spray for the treatment of fungal infection

Investigator: Asst.Prof.Dr.Jongjan Mahadlek and Assoc.Prof.Dr.Thawatchai Phaechamud

E-mail Address: mahadlek_j@su.ac.th; phaechamud_t@su.ac.th

Project Period: 2 Years (May 02, 2018 to May 1, 2020)

Abstract:

The aim of this study was to fabricate and characterize the properties of topical film-forming spray using ethyl cellulose and Eudragit® as a film-forming agent for clotrimazole delivery to treat fungal infections. The effect of ethyl cellulose and Eudragit® ratio and the influence of plasticizers was to study on film properties and also the antifungal activities against *Candida albican* ATCC 17110 was evaluated. The results showed that each type of Eudragit® presented different film appearances. Film-forming spray prepared from Eudragit® L and S and ethyl cellulose was an opaque white film and ease to peel off. As film-forming spray prepared from Eudragit® E and ethyl cellulose was a clear film characteristic but the spray did not a mist, therefore not suitable for further development. While the film-forming spray prepared from Eudragit® RL and RS and ethyl cellulose was a clear film and could spray as a fine mist.

The researcher selected a topical film-forming prepared from Eudragit® RS and ethyl cellulose, which was the most suitable formulation, to evaluate the effect of hydrophobic plasticizers (polyethylene glycol 400 and propylene glycol) and hydrophobic plasticizers (peppermint oil and eucalyptus oil). It was found that the film-forming spray prepared from Eudragit® RS and ethyl cellulose with both plasticizer types had a uniformity transparent film. When increasing the concentration of the plasticizer, the resulting film looked softer and thicker because the plasticizer caused the hardness of the film to decrease and the film to be more flexible. The viscosity of the formulation also increased and the spray angle of the formulation decreased because the viscosity induced the more difficult spraying. The contact angle of film-forming spray was between 60-80°. The characteristics of the film taken with stereo microscopes (40x) showed that the film was finer when the concentration of the plasticizer increased. Film-forming spray prepared from Eudragit® RS and ethyl cellulose with hydrophobic plasticizers had more drug release than those with hydrophobic plasticizers as follows: propylene

glycol> polyethylene glycol 400> eucalyptus oil> peppermint oil conformed to the Higuchi model with r^2 values of 0.7360, 0.7646, 0.8558 and 0.9703, respectively.

The results of the antifungal activity of *Candida albicans* ATCC 17110 using cup method showed that the film-forming spray containing clotrimazole had the antifungal activity against *Candida albicans* ATCC 17110. The film-forming spray with propylene glycol showed the most inhibition zone against *Candida albicans* ATCC 17110 complied with drug release studies because propylene glycol was a hydrophilic plasticizer induced clotrimazole released better. The antifungal activity against *Candida albicans* ATCC 17110 tended to increase as the concentration of hydrophilic plasticizer increased. While the antifungal activity *Candida albicans* ATCC 17110 of the film-forming spray with hydrophobic plasticizers tended to decrease as the concentration of the plasticizer increased conformed to drug release studies. While the antifungal activity against *Candida albicans* ATCC 17110 of the film-forming spray with hydrophobic plasticizers tended to decrease as the concentration of the plasticizer increased. This results in accordance with drug release studies, the film-forming spray with hydrophobic plasticizers was sustained clotrimazole release. The stability test using the temperature cycling method at 4°C and 45°C with 3 cycles showed that the film-forming spray prepared from Eudragit® RS and ethyl cellulose were also clear formulation and without sludge. The viscosity of film-forming spray had increased slightly. The spray angle of film-forming spray decreased with the increasing viscosity effect. The contact angle of film-forming spray was slightly reduced and also had the antifungal activity against *Candida albicans* ATCC 17110 as well as before the stability test.

The findings demonstrate that the film-forming spray prepared from Eudragit® RS and ethyl cellulose contained with plasticizer and clotrimazole have suitable properties for use as a topical clotrimazole drug delivery system for the treatment of fungal diseases and also have the potential to be developed further as a topical drug delivery system for the skin. However, further animal studies and clinical studies should be investigated to confirm the efficacy.

Keywords : Film-forming spray, Eudragit®, Ethyl cellulose, Plasticizer, Fungal infections

Executive Summary

ความสำคัญและที่มาของปัญหา

ผิวหนังเป็นอวัยวะที่มีขนาดใหญ่ที่สุดของร่างกาย ซึ่งปกป้องร่างกายจากสิ่งแวดล้อมภายนอก เช่น การกระแทก สารเคมี รังสี แสงแดด สารพิษ ฝุ่นละออง หรือจากเชื้อโรคภายนอกร่างกาย และยังช่วยรักษาสภาวะสมดุลของร่างกายทั้งอุณหภูมิและความชื้น ผิวหนังมีโอกาสดึงดูดความผิดปกติได้ง่าย โรคผิวหนังจึงเป็นโรคที่พบบ่อย ได้แก่ โรคผิวหนังอักเสบ โรคผิวหนังจากเชื้อแบคทีเรีย และโรคผิวหนังจากเชื้อรา ประเทศไทยเป็นประเทศที่อยู่ในเขตร้อนชื้นจึงทำให้มีผู้ป่วยที่เป็นโรคผิวหนังจากเชื้อราเป็นจำนวนมาก อีกทั้งหากประชากรอยู่กันเป็นชุมชนใหญ่และหนาแน่นทำให้มีโอกาสติดต่อสัมผัสกันได้ง่าย โรคผิวหนังจากเชื้อรา หรือที่เรียกกันว่า “โรคกลาก” ที่เกิดในบริเวณผิวหนังชั้นนอกของร่างกาย เส้นผม ขน หรือเล็บ เป็นโรคที่ยากต่อการฟื้นคืนสภาพผิวหนังให้เป็นปกติ แต่สามารถหายได้เองหากมีการติดเชื้อปริมาณไม่มากและตรวจพบในระยะเริ่มต้น แต่หากปล่อยให้เกิดพยาธิสภาพที่ค่อนข้างรุนแรงหรือมีอาการมานานต้องมีการดูแลรักษาอย่างถูกวิธี และมีรายงานว่าเชื้อราสามารถอยู่ที่ขุยหรือสะเก็ดของผู้ป่วยได้นานถึง 15 เดือน แนวทางการรักษาโรคผิวหนังจากเชื้อราที่นิยม คือ การทายา และการรับประทานยา ขึ้นกับความรุนแรงของเชื้อโรค ภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย และการตอบสนองของเชื้อต่อตัวยาที่ต่างกัน อย่างไรก็ตามการรับประทานยาด้านเชื้อรา อาจทำให้คลื่นไส้ อาเจียน ไม่สบายท้อง และควรระมัดระวังต่อผู้ที่มิภาวะโรคตับหากต้องรับประทานยาต่อเนื่องเป็นเวลานานเพราะยาด้านเชื้อราเพิ่มการทำงานของตับ และอาจทำให้เกิดพิษต่อตับได้ ดังนั้นการใช้ยาทาเฉพาะที่จึงเป็นทางเลือกในการลดการเกิดพิษต่อตับที่ดีกว่าการรับประทานยา รูปแบบยาทาเฉพาะที่ในปัจจุบันมีหลายรูปแบบ ได้แก่ ครีม ขี้ผึ้ง โลชั่น เจล และสารละลาย แต่อย่างไรก็ตามข้อด้อยของผลิตภัณฑ์เหล่านี้ คือ การให้ความร่วมมือของผู้ป่วย การปนเปื้อนข้าม การติดผิวหนังไม่ทนถูกทำให้หลุดง่ายโดยเสื้อผ้า และกิจกรรมระหว่างวัน และความไม่คงตัวของยาภาพของผลิตภัณฑ์ที่เป็นสองเฟส

ระบบการขึ้นรูปก๊อฟิล์ม (Film-forming system) เป็นวิธีการที่นำมาใช้เป็นทางเลือกแทนตำรับยาทาแบบดั้งเดิม เป็นรูปแบบของเหลวและเกิดเป็นฟิล์มหลังทาหรือฉีดพ่นบนผิวหนังหรือพื้นที่อื่นๆ ของร่างกาย ระบบการขึ้นรูปก๊อฟิล์มนี้ประกอบด้วยตัวยา สารเพิ่มปริมาณต่างๆ และตัวทำละลาย เมื่อระบบนี้สัมผัสกับผิวหนังตัวทำละลายจะระเหย เกิดเป็นฟิล์มบางๆ บนผิวหนัง โดยฟิล์มที่เกิดขึ้นนี้เป็นพอลิเมอร์ที่ทำหน้าที่เป็นเมทริกซ์สำหรับปลดปล่อยตัวยาอย่างต่อเนื่องสู่ผิวหนัง และสารละลายที่เหลืออยู่ในฟิล์มจะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วเข้าสู่ผิวหนัง สเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์มเฉพาะที่ (Film-forming topical spray) ยังคงประสิทธิภาพของตัวยาแต่ลดขนาดยาอย่างมีนัยสำคัญ กำจัดผลข้างเคียงของยา และลดข้อเสียเปรียบของรูปแบบยาทากึ่งแข็ง สเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์มเฉพาะที่สามารถใช้ได้ง่ายด้วยตนเอง เป็นรูปแบบที่ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการใช้ และออกฤทธิ์เร็ว จึงสามารถเพิ่มผลการรักษา ช่วยเพิ่มความปลอดภัยในการใช้ยาด้วยปริมาณที่น้อยที่สุด

ผู้วิจัยจึงมีแนวคิดในการพัฒนาและศึกษาคุณสมบัติของสเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์มเฉพาะที่นำส่งยาเพื่อการรักษาโรคเชื้อราโดยใช้เอทิลเซลลูโลสและยูตราจिट® เป็นสารก๊อฟิล์ม เพื่อให้สามารถนำสเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์มเฉพาะที่ไปประยุกต์ใช้รักษาโรคผิวหนังจากเชื้อราและโรคผิวหนังอื่นๆ ได้ดียิ่งขึ้น

วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

1. เพื่อเตรียมสเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์มเฉพาะที่สำหรับนำส่งยาต้านเชื้อราโดยใช้เอทิลเซลลูโลสและยูตราจิต® เป็นสารก๊อฟิล์มเพื่อการรักษาโรคเชื้อรา
2. เพื่อประเมินผลของอัตราส่วนของเอทิลเซลลูโลสและยูตราจิต® ชนิดต่างๆ ต่อคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของสเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์ม
3. เพื่อประเมินผลของสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดชอบน้ำและไม่ชอบน้ำต่อคุณสมบัติของสเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์ม
4. เพื่อประเมินผลของยาต้านเชื้อราต่อคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ การปลดปล่อยยา และฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อราของสเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์ม

วิธีดำเนินการวิจัย

1. ศึกษาปริมาณของเอทิลเซลลูโลสและยูตราจิต® ชนิดต่างๆ ต่อคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของสเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์ม
 - 1.1 การหาปริมาณยูตราจิต® ชนิดต่างๆ ต่อคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของสเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์ม
 - 1.2 การหาปริมาณเอทิลเซลลูโลส ต่อคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของสเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์ม
2. ศึกษาอัตราส่วนของยูตราจิต® ชนิดต่างๆ และเอทิลเซลลูโลสต่อคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของสเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์ม
3. ศึกษาผลของสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดชอบน้ำและไม่ชอบน้ำ และยาโคลไตรมาโซลต่อคุณสมบัติสเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์ม
 - 3.1 เตรียมตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์มที่เหมาะสมและประเมินคุณสมบัติต่างๆ ของสเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์ม
4. การประเมินคุณสมบัติสเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์ม
 - 4.1 ลักษณะภายนอกของตำรับ (appearance)
 - 4.2 ลักษณะของฟิล์ม (film formation)
 - 4.3 ความเป็นกรด-ด่าง (pH)
 - 4.4 ความหนืด (viscosity)
 - 4.5 มุมสเปรย์และรูปแบบการสเปรย์ (spray angle and spray pattern)
 - 4.6 ลักษณะของฟิล์มผ่านกล้องไมโครสโคป (optical microscopy)
 - 4.7 การปลดปล่อยยา (*in vitro* release studies) และกลไกการปลดปล่อยยา (kinetic of model fitting)
 - 4.8 ฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อรา (antifungal studies)
5. ศึกษาความคงตัวของผลิตภัณฑ์ ด้วยวิธี temperature cycling ที่ 4°C และ 45°C เป็นจำนวน 3 รอบ
6. วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติโดยใช้การวิเคราะห์ความแปรปรวนทางเดียว (one-way-analysis of variance, ANOVA) และการทดสอบหลังการวิเคราะห์ (Post-hoc test) โดยวิธี least significant difference

ผลการวิจัย

การศึกษาอัตราส่วนของยูตราจิต® และเอทิลเซลลูโลสมีผลต่อคุณสมบัติต่างๆ ของสเปรย์ฉีดพ่นก่อนฟิล์มในโครงการวิจัยนี้ ได้แก่ ลักษณะภายนอกของตำรับ มุมสเปรย์และรูปแบบการสเปรย์ ลักษณะของฟิล์มหลังสเปรย์ พบว่ายูตราจิต® แต่ละชนิดให้ผลการเกิดฟิล์มที่แตกต่างกัน ตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่อนฟิล์มที่เตรียมจากยูตราจิต® แอลและเอส กับเอทิลเซลลูโลส มีลักษณะฟิล์มขาวขุ่นและร่อนง่ายทำให้ไม่เหมาะในการนำไปพัฒนาตำรับต่อไป ส่วนตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่อนฟิล์มที่เตรียมจากยูตราจิต® อี กับเอทิลเซลลูโลสได้ลักษณะฟิล์มที่ใสแต่สเปรย์แล้วเป็นสายไม่เป็นละอองฝอยจึงไม่เหมาะต่อการนำไปพัฒนาต่อเช่นเดียวกัน ตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่อนฟิล์มที่เตรียมจากยูตราจิต® อาร์แอลและอาร์เอส กับเอทิลเซลลูโลส มีลักษณะฟิล์มที่ได้เป็นฟิล์มใสและสามารถสเปรย์เป็นละอองฝอยได้ จากผลการศึกษานี้จึงเป็นข้อมูลเบื้องต้นที่ใช้เป็นแนวทางในการเลือกชนิดของพอลิเมอร์และอัตราส่วนมาศึกษาเพื่อพัฒนาตำรับต่อไป

ผู้วิจัยได้เลือกตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่อนฟิล์มเฉพาะที่จากยูตราจิต® อาร์เอสและเอทิลเซลลูโลสซึ่งเป็นตำรับที่เหมาะสมที่สุดเพื่อมาทดสอบผลของสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดชอบน้ำ (โพลีเอทิลีนไกลคอล 400 และโพรพิลีนไกลคอล) และสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดไม่ชอบน้ำ (น้ำมันเปปเปอร์มินท์ และน้ำมันยูคาลิปตัส) และยาโคลไทรมาโซลต่อคุณสมบัติต่างๆ ของสเปรย์ฉีดพ่นก่อนฟิล์ม พบว่าตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่อนฟิล์มที่เตรียมจากยูตราจิต® อาร์เอสและเอทิลเซลลูโลสที่มีสารเพิ่มความยืดหยุ่นทั้งสองชนิดมีลักษณะฟิล์มที่ได้เป็นฟิล์มใสที่สม่ำเสมอ เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารเพิ่มความยืดหยุ่นทำให้ฟิล์มที่ได้มีลักษณะที่ดูหนึ่และหนาขึ้นเนื่องจากสารเพิ่มความยืดหยุ่นทำให้ความแข็งของฟิล์มลดลงและฟิล์มยืดหยุ่นมากขึ้น ความหนืดของตำรับเพิ่มขึ้นและมุมสเปรย์ของตำรับลดลงตามการเพิ่มความเข้มข้นของสารเพิ่มความยืดหยุ่น เนื่องจากเมื่อตำรับมีความหนืดจะทำให้การสเปรย์เป็นละอองฝอยได้ยากขึ้น โดยมีค่ามุมสัมผัสอยู่ระหว่าง 60-80° ลักษณะของฟิล์มที่ถ่ายด้วยกล้องสเตอริโอไมโครสโคปที่กำลังขยาย 40 เท่า ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่อนฟิล์มที่เตรียมจากยูตราจิต® อาร์เอสและเอทิลเซลลูโลสที่มีสารเพิ่มความยืดหยุ่นมากขึ้น จะได้ฟิล์มที่มีลักษณะเนื้อละเอียดมากขึ้น

สำหรับการปลดปล่อยยาและกลไกการปลดปล่อยยาโคลไทรมาโซล (1%w/w ในสารละลายตำรับ) พบว่าตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่อนฟิล์มที่เตรียมจากยูตราจิต® อาร์เอสและเอทิลเซลลูโลสที่มีสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดชอบน้ำมีแนวโน้มการปลดปล่อยยาได้มากกว่าตำรับที่มีสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดไม่ชอบน้ำ โดยมีลำดับการปลดปล่อยยาดังนี้ โพรพิลีนไกลคอล โพลีเอทิลีนไกลคอล 400 น้ำมันยูคาลิปตัส และน้ำมันเปปเปอร์มินท์ ตามลำดับ ซึ่งเมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์กลไกจลนศาสตร์ของยาพบว่าสอดคล้องกับ Higuchi model โดยมีค่า r^2 ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่อนฟิล์มที่เตรียมจากยูตราจิต® อาร์เอสและเอทิลเซลลูโลสที่มีโพรพิลีนไกลคอล โพลีเอทิลีนไกลคอล 400 น้ำมันยูคาลิปตัส และน้ำมันเปปเปอร์มินท์ เท่ากับ 0.7360, 0.7646, 0.8558 และ 0.9703 ตามลำดับ และเมื่อนำไปทดสอบฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อรา *Candida albicans* ATCC 17110 ด้วยวิธี cup method พบว่าตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่อนฟิล์มที่เตรียมจากยูตราจิต® อาร์เอสและเอทิลเซลลูโลสที่มียาโคลไทรมาโซลมีฤทธิ์ใน

การยับยั้งเชื้อรา *Candida albicans* ATCC 17110 ต่ำรับสเปรย์ฉีดพ่นก้อฟิล์มที่มีโพรพิลีนไกลคอล มี inhibition zone ที่มากที่สุดสอดคล้องกับการปลดปล่อยยาเนื่องจากโพรพิลีนไกลคอลเป็นสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดชอบน้ำทำให้ยาโคลไตรมาโซลถูกปลดปล่อยได้ดีขึ้นจึงทำให้เกิด inhibition zone ในการยับยั้งเชื้อรามากที่สุด และฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อราที่เพิ่มขึ้นเมื่อความเข้มข้นของสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดชอบน้ำเพิ่มขึ้น ขณะที่ฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อราของต่ำรับที่มีสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดไม่ชอบน้ำมีแนวโน้มลดลงเมื่อความเข้มข้นของสารเพิ่มความยืดหยุ่นเพิ่มขึ้น สอดคล้องกับผลการปลดปล่อยยา เนื่องจากสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดไม่ชอบน้ำมีผลทำให้การปลดปล่อยยาโคลไตรมาโซลช้าลง ดังนั้น inhibition zone ในการยับยั้งเชื้อราจึงน้อยกว่าต่ำรับที่มีสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดชอบน้ำ สำหรับการทดสอบความคงตัวของผลิตภัณฑ์ด้วยวิธี temperature cycling ที่ 4°C และ 45°C จำนวน 3 รอบ พบว่าต่ำรับสเปรย์ฉีดพ่นก้อฟิล์มที่เตรียมจากยูตราจิต® อาร์เอสและเอทิลเซลลูโลสทั้งหมดยังเป็นสารละลายใส ไม่มีตะกอน ความหนืดของต่ำรับเพิ่มขึ้นเล็กน้อย มุมสเปรย์ลดลงสอดคล้องกับผลความหนืด ผลของมุมสัมผัสลดลงเล็กน้อย และยังมีฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อรา *Candida albicans* ATCC 17110 ได้เช่นเดียวกับก่อนทดสอบความคงตัว

บทสรุปและข้อเสนอแนะ

จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าอัตราส่วนของยูตราจิต® และเอทิลเซลลูโลสมีผลต่อคุณสมบัติของสเปรย์ฉีดพ่นก้อฟิล์ม โดยทำให้ลักษณะของต่ำรับ ความสามารถในการสเปรย์ และลักษณะฟิล์มที่ได้หลังฉีดพ่นมีความแตกต่างกัน และยูตราจิต® บางชนิดไม่เหมาะต่อการใช้ทำสเปรย์ฉีดพ่นก้อฟิล์มเนื่องจากมีลักษณะที่ไม่น่าใช้ เช่นมีสีขาวขุ่น อีกทั้งยังหลุดร่อนเป็นแผ่นง่ายหลังฟิล์มแห้งทำให้มีผลต่อการนำส่งยาในการรักษาโรค ดังนั้นจะเห็นได้ว่าสเปรย์ฉีดพ่นก้อฟิล์มที่เตรียมจากยูตราจิต® อาร์เอสและเอทิลเซลลูโลส และมีสารเพิ่มความยืดหยุ่น บรรจุกยาโคลไตรมาโซล มีคุณสมบัติที่เหมาะสมในการพัฒนาเป็นระบบนำส่งยาโคลไตรมาโซลเฉพาะที่เพื่อรักษาโรคเชื้อรา และยังมีศักยภาพในการพัฒนาต่อยอดเป็นระบบนำส่งยาเฉพาะที่ทางผิวหนังได้อีกด้วย แต่อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาทดลองเพิ่มเติมในสัตว์ทดลองและการศึกษาประสิทธิภาพทางคลินิกต่อไป

สารบัญเรื่อง

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	1
บทคัดย่อภาษาไทย	2
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	4
Executive summary	6
สารบัญเรื่อง	10
สารบัญตาราง	11
สารบัญภาพ	13
บทที่ 1 บทนำ	15
- ความสำคัญและที่มาของปัญหา	15
- วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย	16
- ขอบเขตของการวิจัย	16
- ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	16
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม	17
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย	24
บทที่ 4 ผลการวิจัยและอภิปรายผล	26
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ	56
เอกสารอ้างอิง	58
ผลผลิตจากโครงการวิจัย	62
ประวัติผู้วิจัย	63

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 มุมสเปรย์ (spray angle) ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นกึ่งฟิล์มจากยูดราจิต® ชนิดต่างๆ และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ในตัวทำละลายเอทานอล (ethanol)	28
ตารางที่ 2 ลักษณะฟิล์มของตำรับยูดราจิต® อี (Eudragit® E) ที่ความเข้มข้น 7.5-17.5%w/w และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ที่ความเข้มข้น 0.5-2.5%w/w ในตัวทำละลายเอทานอล (ethanol)	31
ตารางที่ 3 ตารางที่ 3 ลักษณะฟิล์มของตำรับยูดราจิต® แอล (Eudragit® L) ที่ความเข้มข้น 2.5-10.0%w/w และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ที่ความเข้มข้น 0.5-2.5%w/w ในตัวทำละลายเอทานอล (ethanol)	32
ตารางที่ 4 ลักษณะฟิล์มของตำรับยูดราจิต® เอส (Eudragit® S) ที่ความเข้มข้น 2.5-7.5%w/w และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ที่ความเข้มข้น 0.5-2.5%w/w ในตัวทำละลายเอทานอล (ethanol)	33
ตารางที่ 5 ลักษณะฟิล์มของตำรับยูดราจิต® อาร์แอล (Eudragit® RL) ที่ความเข้มข้น 2.5-17.5%w/w และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ที่ความเข้มข้น 0.5-2.5%w/w ในตัวทำละลายเอทานอล (ethanol)	34
ตารางที่ 6 ลักษณะฟิล์มของตำรับยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) ที่ความเข้มข้น 2.5-17.5%w/w และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ที่ความเข้มข้น 0.5-2.5%w/w ในตัวทำละลายเอทานอล (ethanol)	36
ตารางที่ 7 มุมสเปรย์ (spray angle) ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นกึ่งฟิล์มที่เตรียมจาก ยูดราจิต® (Eudragit®) ชนิดต่างๆ และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ที่สัดส่วนต่างกันในตัวทำละลายเอทานอล (ethanol)	38
ตารางที่ 8 สูตรตำรับสเปรย์ฉีดพ่นกึ่งฟิล์มจากยูดราจิต® อาร์เอส(Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose)	40
ตารางที่ 9 มุมสเปรย์ (spray angle) ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นกึ่งฟิล์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ต่างๆ ในตัวทำละลายเอทานอล:อะซิโตน (ethanol:acetone) ที่อัตราส่วน 1:1	45
ตารางที่ 10 มุมสัมผัส (contact angle) ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นกึ่งฟิล์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ต่างๆ ในตัวทำละลายเอทานอล:อะซิโตน (ethanol:acetone) ที่อัตราส่วน 1:1	46

ตารางที่ 11	Inhibition zone ต่อเชื้อ <i>Candida albicans</i> ATCC 17110 ของ ตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก้อฟิล์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ต่างๆ ด้วยวิธี cup method	50
ตารางที่ 12	Inhibition zone ต่อเชื้อ <i>Candida albicans</i> ATCC 17110 ของ ตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก้อฟิล์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ต่างๆ ด้วยวิธี disc method	52

สารบัญภาพ

	หน้า
รูปที่ 1 การเกิดฟิล์มของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่อดฟิล์ม	19
รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของยาโคลไตรมาโซล (clotrimazole)	20
รูปที่ 3 ลักษณะฟิล์มของตำรับเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ที่ความเข้มข้น 2.5-20.0%w/w ในตัวทำละลายเอทานอล (ethanol)	26
รูปที่ 4 ลักษณะฟิล์มของตำรับยูดราจิต® อี (Eudragit® E) ที่ความเข้มข้น 2.5-20.0%w/w ในตัวทำละลายเอทานอล (ethanol)	27
รูปที่ 5 ลักษณะฟิล์มของตำรับยูดราจิต® แอล (Eudragit® L) ที่ความเข้มข้น 2.5-20.0%w/w ในตัวทำละลายเอทานอล (ethanol)	27
รูปที่ 6 ลักษณะฟิล์มของตำรับยูดราจิต® เอส (Eudragit® S) ที่ความเข้มข้น 2.5-20.0%w/w ในตัวทำละลายเอทานอล (ethanol)	27
รูปที่ 7 ลักษณะฟิล์มของตำรับยูดราจิต® อาร์แอล (Eudragit® RL) ที่ความเข้มข้น 2.5-20.0%w/w ในตัวทำละลายเอทานอล (ethanol)	28
รูปที่ 8 ลักษณะฟิล์มของตำรับยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) ที่ความเข้มข้น 2.5-20.0%w/w ในตัวทำละลายเอทานอล (ethanol)	28
รูปที่ 9 ลักษณะภายนอกของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่อดฟิล์มที่เตรียมจากเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) (1.0 %w/w) และยูดราจิต® (Eudragit®) ต่างๆ:(A) E, (B) L, (C) S และ (D) RL (2.5 %w/w) ในตัวทำละลายเอทานอล (ethanol)	29
รูปที่ 10 ลักษณะภายนอกของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่อดฟิล์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ต่างๆ	41
รูปที่ 11 ความหนืด (viscosity) ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่อดฟิล์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ต่างๆ	42
รูปที่ 12 ลักษณะฟิล์มที่ก่อตัว (spray pattern) ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่อดฟิล์มจาก ยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ต่างๆ	43
รูปที่ 13 ภาพถ่ายลักษณะการสเปรย์ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่อดฟิล์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose)	44
รูปที่ 14 ภาพถ่ายตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่อดฟิล์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ต่างๆ ผ่านกล้องสเตอริโอไมโครสโคป ที่กำลังขยาย 40X	47

รูปที่ 15	การปลดปล่อยยาโคลไตรมาโซลของสเปรย์ฉีดพ่นกึ่งฟิล์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ที่มีสารเพิ่มความยืดหยุ่นต่างๆ ด้วย Franz diffusion cell ที่เวลาต่างๆ	48
รูปที่ 16	การศึกษากลไกการปลดปล่อยยาโคลไตรมาโซลของสเปรย์ฉีดพ่นกึ่งฟิล์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ที่มีสารเพิ่มความยืดหยุ่นต่างๆ ตาม Higuchi model	49
รูปที่ 17	ภาพถ่าย Inhibition zone ต่อเชื้อ <i>Candida albicans</i> ATCC 17110 ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นกึ่งฟิล์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ต่างๆ ด้วยวิธี cup method	51
รูปที่ 18	ภาพถ่าย Inhibition zone ต่อเชื้อ <i>Candida albicans</i> ATCC 17110 ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นกึ่งฟิล์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ต่างๆ ด้วยวิธี disc method	52
รูปที่ 19	ความหนืดของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นกึ่งฟิล์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ก่อนและหลังทดสอบความคงตัวด้วย temperature cycling (4-45°C) 3 รอบ	53
รูปที่ 20	มุมสเปรย์ (spray angle) ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นกึ่งฟิล์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ก่อนและหลังทดสอบความคงตัวด้วย temperature cycling (4-45°C) 3 รอบ	54
รูปที่ 21	มุมสัมผัส (Contact angle) ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นกึ่งฟิล์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ก่อนและหลังทดสอบความคงตัวด้วย temperature cycling (4-45°C) 3 รอบ	54
รูปที่ 22	Inhibition zone ต่อเชื้อ <i>Candida albicans</i> ATCC 17110 ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นกึ่งฟิล์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ด้วยวิธี cup method ก่อนและหลังทดสอบความคงตัวด้วย temperature cycling (4-45°C) 3 รอบ	55

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหา

ผิวหนังเป็นอวัยวะที่มีขนาดใหญ่ที่สุดของร่างกาย ซึ่งปกป้องร่างกายจากสิ่งแวดล้อมภายนอก เช่น การกระแทก สารเคมี รังสี แสงแดด สารพิษ ฝุ่นละออง หรือจากเชื้อโรคภายนอก (Boer, et al. 2016) และยังช่วยรักษาสภาวะสมดุลของร่างกายทั้งอุณหภูมิและความชื้น (Bouwstra, et al. 2003) ผิวหนังมีโอกาสเกิดความผิดปกติได้ง่าย โรคผิวหนังจึงเป็นโรคที่พบบ่อย ได้แก่ โรคผิวหนังอักเสบ โรคผิวหนังจากเชื้อแบคทีเรีย และโรคผิวหนังจากเชื้อรา ประเทศไทยเป็นประเทศที่อยู่ในเขตร้อนชื้น จึงทำให้มีผู้ป่วยที่เป็นโรคผิวหนังจากเชื้อราเป็นจำนวนมาก อีกทั้งหากประชากรอยู่กันเป็นชุมชนใหญ่ และหนาแน่นทำให้มีโอกาสติดต่อสัมผัสกันได้ง่าย โรคผิวหนังจากเชื้อรา หรือที่เรียกกันว่า “โรคกลาก” ที่เกิดในบริเวณผิวหนังชั้นนอกของร่างกาย เส้นผม ขน หรือเล็บ เป็นโรคที่ยากต่อการฟื้นคืนสภาพ ผิวหนังให้เป็นปกติ แต่สามารถหายได้เองหากมีการติดเชื้อปริมาณไม่มากและตรวจพบในระยะเริ่มต้น แต่หากปล่อยให้เกิดพยาธิสภาพที่ค่อนข้างรุนแรงหรือมีอาการมานานต้องมีการดูแลรักษาอย่างถูกวิธี (Luplertlop and Suwanmanee 2013) และมีรายงานว่าเชื้อราสามารถอยู่ที่ซุ่ยหรือสะเก็ดของผู้ป่วยได้นานถึง 15 เดือน (Baldo, et al. 2012) แนวทางการรักษาโรคผิวหนังจากเชื้อราที่นิยม คือ การทายา และการรับประทานยา ขึ้นกับความรุนแรงของเชื้อโรค ภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย และการตอบสนองของเชื้อ ต่อตัวยาที่ต่างกัน อย่างไรก็ตามการรับประทานยาด้านเชื้อรา อาจทำให้เกิดคลื่นไส้ อาเจียน ไม่สบายท้อง และควรระมัดระวังต่อผู้ที่มีการแพ้โรคตับหากต้องรับประทานยาต่อเนื่องเป็นเวลานานเพราะยาด้านเชื้อรา มีผลเพิ่มการทำงานของตับ และอาจทำให้เกิดพิษต่อตับได้ ดังนั้นการใช้ยาทาเฉพาะที่จึงเป็นทางเลือก ในการลดการเกิดพิษต่อตับที่ดีกว่าการรับประทานยา รูปแบบยาทาเฉพาะที่ในปัจจุบันมีหลายรูปแบบ ได้แก่ ครีม ขี้ผึ้ง โลชั่น เจล และสารละลาย แต่อย่างไรก็ตามข้อด้อยของผลิตภัณฑ์เหล่านี้ คือ การให้ความร่วมมือของผู้ป่วย การปนเปื้อนข้าม การติดผิวไม่ทนถูกทำให้หลุดง่ายโดยเสื้อผ้าและ กิจกรรมระหว่างวัน และความไม่คงตัวทางกายภาพของผลิตภัณฑ์ที่เป็นสองเฟส

ระบบการขึ้นรูปก๊อฟิล์ม (Film-forming system) เป็นวิธีการที่นำมาใช้เป็นทางเลือกแทนตำรับ ยาทาแบบดั้งเดิม เป็นรูปแบบของเหลวและเกิดเป็นฟิล์มหลังทาหรือฉีดพ่นบนผิวหนังหรือพื้นที่อื่น ๆ ของร่างกาย ระบบการขึ้นรูปก๊อฟิล์มนี้ประกอบด้วยตัวยา สารเพิ่มปริมาณต่างๆ และตัวทำละลาย เมื่อระบบนี้สัมผัสกับผิวหนังตัวทำละลายจะระเหย เกิดเป็นฟิล์มบางๆ บนผิวหนัง โดยฟิล์มที่เกิดขึ้นนี้เป็นพอลิเมอร์ที่ทำหน้าที่เป็นเมทริกซ์สำหรับปลดปล่อยตัวยาอย่างต่อเนื่องสู่ผิวหนัง และสารละลาย ที่เหลืออยู่ในฟิล์มจะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วเข้าสู่ผิวหนัง (Mcauley, Caserta and Hoboken 2015) สเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์มเฉพาะที่ (Film-forming topical spray) ยังคงประสิทธิภาพของตัวยาแต่ลดขนาดยา อย่างมีนัยสำคัญ กำจัดผลข้างเคียงของยา และลดข้อเสียเปรียบของรูปแบบยาทั้งแข็ง สเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์มเฉพาะที่สามารถใช้ได้ง่ายด้วยตนเอง เป็นรูปแบบที่ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการใช้ และออกฤทธิ์เร็ว จึงสามารถเพิ่มผลการรักษา ช่วยเพิ่มความปลอดภัยในการใช้ยาด้วยปริมาณที่น้อยที่สุด

ผู้วิจัยจึงมีแนวคิดในการพัฒนาและศึกษาคุณสมบัติของสเปรย์ฉีดพ่นก้อฟิล์มเฉพาะที่นำส่งยา เพื่อการรักษาโรคเชื้อราโดยใช้เอทิลเซลลูโลส และยูตราจิต® เป็นสารก้อฟิล์ม เพื่อให้สามารถนำสเปรย์ฉีดพ่นก้อฟิล์มเฉพาะที่ไปประยุกต์ใช้รักษาโรคผิวหนังจากเชื้อราและโรคผิวหนังอื่นๆ ได้ดีมากยิ่งขึ้น

วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

- 1 เพื่อเตรียมสเปรย์ฉีดพ่นก้อฟิล์มเฉพาะที่สำหรับนำส่งยาด้านเชื้อราโดยใช้เอทิลเซลลูโลสและยูตราจิต® เป็นสารก้อฟิล์มเพื่อการรักษาโรคเชื้อรา
- 2 เพื่อประเมินผลของอัตราส่วนของเอทิลเซลลูโลสและยูตราจิต® ชนิดต่างๆ ต่อคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของสเปรย์ฉีดพ่นก้อฟิล์ม
- 3 เพื่อประเมินผลของสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดชอบน้ำและไม่ชอบน้ำต่อคุณสมบัติของสเปรย์ฉีดพ่นก้อฟิล์ม
- 4 เพื่อประเมินผลของยาด้านเชื้อราต่อคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ การปลดปล่อยยา และฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อราของสเปรย์ฉีดพ่นก้อฟิล์ม

ขอบเขตของโครงการวิจัย

โครงการวิจัยนี้พัฒนาสเปรย์ฉีดพ่นก้อฟิล์มเฉพาะที่สำหรับนำส่งยาด้านเชื้อราเพื่อการรักษาโรคเชื้อราโดยใช้เอทิลเซลลูโลสและยูตราจิต® เป็นสารก้อฟิล์ม โดยการศึกษาผลของอัตราส่วนของเอทิลเซลลูโลสและยูตราจิต® ชนิดต่างๆ ประเมินคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของสเปรย์ฉีดพ่นก้อฟิล์ม จากนั้นนำสูตรตำรับที่เหมาะสมมาพัฒนาต่อโดยศึกษาผลของสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดชอบน้ำและไม่ชอบน้ำ ประเมินคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของสเปรย์ฉีดพ่นก้อฟิล์ม และเลือกสูตรตำรับที่ดีมาพัฒนาเป็นสเปรย์ฉีดพ่นก้อฟิล์มเฉพาะที่ และเลือกใช้ยาโคลไตรมาโซลเป็นตัวยาสำคัญ จากนั้นศึกษาสมบัติต่างๆ ของสเปรย์ฉีดพ่นก้อฟิล์มเฉพาะที่ที่พัฒนาขึ้น ได้แก่ ลักษณะทางกายภาพของตำรับ ความเป็นกรด-ด่าง ความหนืด มุมสเปรย์และรูปแบบการสเปรย์ มุมสัมผัส การปลดปล่อยยาและกลไกการปลดปล่อยยา ฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อรา และความคงตัวของผลิตภัณฑ์

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ได้สูตรตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก้อฟิล์มเฉพาะที่นำส่งยาโคลไตรมาโซลสำหรับรักษาโรคเชื้อราได้
2. ได้สูตรตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก้อฟิล์มเฉพาะที่ต้นแบบที่สามารถนำไปใช้กับผิวหนังได้

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

ผิวหนังเป็นอวัยวะรับความรู้สึกที่ใหญ่ที่สุดในร่างกายของมนุษย์และเป็นโครงสร้างสำหรับป้องกันสิ่งแวดล้อมภายนอก (Scott and Simpson 2007) มีโรคทางผิวหนังมากมายที่สามารถพบได้ในผิวหนังมนุษย์ หนึ่งในนั้นคือการติดเชื้อรา ซึ่งเป็นโรคที่พบได้มากประเทศแถบเอเชียและแอฟริกันประมาณ 15% ของประชากร (Gungor, Erdal and Aksu 2013) มีการรักษาโรคเชื้อราใหม่ๆ มากขึ้นเนื่องจากการรักษาที่มีอยู่ยังขาดประสิทธิภาพ, มีค่า MIC ต่ำ (minimum inhibitory concentration), มีผลข้างเคียงมาก และเชื้อรามีการพัฒนาทำให้เกิดการดื้อยาต้านเชื้อรา การรักษาด้วยยาต้านเชื้อราผ่านผิวหนังที่มีประสิทธิภาพสามารถ ลดผลข้างเคียงลงได้ ใช้ง่าย และสามารถหยุดยาได้ง่าย โรคผิวหนังที่เกิดจากเชื้อรา *Candida* (*Candidiasis*) เป็นการติดเชื้อราที่พบได้มาก สาเหตุเกิดจากเชื้อราในสปีชีส์ *Candida* โดยเชื้อรา *Candida albicans* เป็นยีสต์ที่โดดเด่นในสปีชีส์ *Candida* (Martins, et al. 2014) โดยทั่วไปยาต้านเชื้อราจะบริหารทางการรับประทาน, ทางช่องคลอด, ทางทวารหนัก และทางผิวหนัง (Cassone 2015) การรักษาการติดเชื้อทางผิวหนังมักใช้ผลิตภัณฑ์ยาที่เฉพาะที่กับตำแหน่งที่ติดเชื้อ เนื่องจากผลิตภัณฑ์ยาที่เฉพาะที่สามารถหลีกเลี่ยงหรือลดความเสี่ยงของผลข้างเคียงของยาต่ออวัยวะอื่นๆ ได้ มีตำรับยามากมายที่สามารถพบเห็นได้ในท้องตลาดสำหรับการรักษาเฉพาะที่ของโรคผิวหนังที่เกิดจากกลุ่มของเชื้อรา *Candida* แบบเฉพาะที่ เช่น โคลไตรมาโซล (clotrimazole), คีโตโคนาโซล (ketoconazole) และไมโคนาโซล (miconazole) โดยยาโคลไตรมาโซลนิยมใช้เป็นยาต้านเชื้อราและเป็นยาในรายการยาที่สำคัญของ WHO สามารถพบได้ในหลายรูปแบบยาทั่วไป เช่น topical cream, vaginal cream, vaginal tablets, lotions, solutions และ troche/lozenge ยาโคลไตรมาโซลเป็นยาที่มีการละลายน้ำต่ำ (solubility=0.49 mg/L) สามารถออกฤทธิ์ต้านเชื้อราได้กว้างมักใช้สำหรับการรักษาเฉพาะที่ในบริเวณการติดเชื้อบนผิวหนังและเยื่อเมือก (Pedersen, et al. 1998) มีรายงานว่า coconut oil, tween-20, polyethylene glycol 200 และ n-butanol ในระบบนาโนอิมัลชันชนิดเกิดได้เองสามารถช่วยเพิ่มความสามารถในการละลายและเพิ่มการละลายของยาโคลไตรมาโซลได้ และ eutectic mixture (camphor และ menthol, 1:1) สามารถช่วยเพิ่มการขนส่งยาผ่านทางผิวหนังและประสิทธิผลในการต้านเชื้อราได้ โดยเพิ่มการซึมผ่านของยาโคลไตรมาโซล และเพิ่ม inhibition zone (Paradkar, et al. 2015) ระบบ microemulsion ของยาโคลไตรมาโซล (isopropyl myristate, tween-80, n-butanol และน้ำ) มีฤทธิ์ต้านเชื้อรา *Candida albicans* ใน *in-vitro* ได้ดีกว่าในยาครีมรูปแบบทั่วไป (Hashem, et al. 2011)

ระบบฟิล์มก่อตัวเอง (Film-forming system)

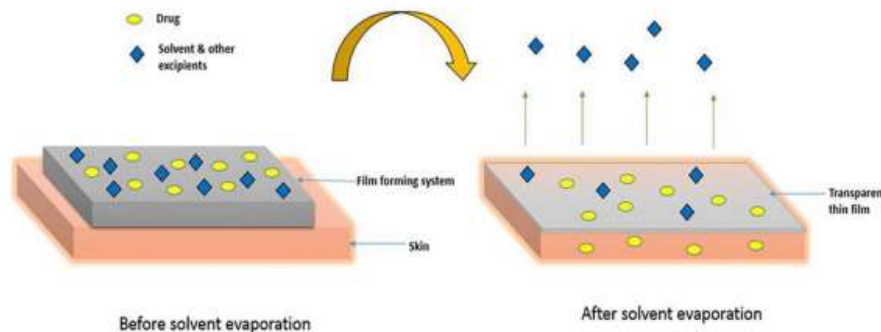
ระบบฟิล์มก่อตัวเอง (film-forming system) เป็นวิธีการใหม่ที่สามารถนำมาใช้เป็นทางเลือกให้กับตำรับที่ให้ทางผิวหนัง (topical) และผ่านทางผิวหนัง (transdermal) รูปแบบนี้ถูกกำหนดให้เป็นรูปแบบของ non-solid dosage form ที่สามารถเกิดฟิล์มได้เอง เช่น หลังจากการบริหารบนผิวหนังหรือส่วนอื่นๆ ของผิวหนัง ระบบนี้ประกอบด้วยตัวยาและ film forming excipients ในตัวทำละลาย ซึ่งเมื่อสัมผัสกับผิวหนัง จะทิ้งแผ่นฟิล์มของสารเพิ่มปริมาณ (excipient) ไว้พร้อมกับยาออกมาเมื่อตัวทำละลายระเหยไป ฟิล์มที่เกิดขึ้นสามารถเป็นวัสดุพอลิเมอร์แข็งซึ่งทำหน้าที่เป็นเมทริกซ์สำหรับการปลดปล่อยยาแบบ sustained release กับผิวหนัง หรืออาจเป็นฟิล์มที่มีของเหลวที่เหลือน้ำถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วในชั้น stratum corneum (Mcauley, Caserta and Hoboken 2015) ระบบฟิล์มก่อตัวเองนี้สามารถใช้ทาหรือฉีดพ่นโดยตรงลงบนผิวได้และเกิดเป็นฟิล์มบางและใสหลังจากตัวทำละลายระเหยไป องค์ประกอบของ film-forming system มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญเนื่องจากการสูญเสียส่วนประกอบตัวทำละลายที่ระเหยได้ทำให้ความเข้มข้นของยาจะเพิ่มขึ้นถึง saturation level และด้วยความเป็นไปได้ในการเพิ่มระดับจนถึง supersaturation level บนผิวหนัง ผล supersaturation ในการไหลผ่านผิวหนังที่เพิ่มขึ้นโดยการเพิ่มขึ้นของ thermodynamic activity ของตำรับ ซึ่งไม่ส่งผลกระทบต่อสิ่งกีดขวางของผิวหนัง ทำให้ช่วยลดผลข้างเคียงจากยาหรือการระคายเคืองลงได้ (Frederiksen, Guy and Petersson 2016)

ระบบฟิล์มก่อตัวเองถูกนำมาใช้เป็นหลักในด้านการผ่าตัดหรือการดูแลบาดแผล โดยสารละลายหรือเจลจะถูกใช้เป็นกาวยึดเนื้อเยื่อสำหรับปิดแผลผ่าตัด (Bajaj, Kumar and Singh 2016) นอกจากนี้ระบบฟิล์มก่อตัวเองนี้ยังสามารถใช้กับตำรับที่ไม่ใช่ในทางการแพทย์ได้ด้วย เช่น การขนส่ง active ingredients ที่มีอยู่ในผลิตภัณฑ์ความงาม เช่น เทคโนโลยีการขึ้นรูปฟิล์มซิลิโคน (silicone film-forming technologies) ใช้ในการเตรียมเครื่องสำอางรูปแบบ creams และ ointments (Klykken, Servinski and Thomas 2009) เทคโนโลยีมาสก์โปร่งใสแบบลอกออก (transparent peel off masks technologies) สำหรับให้ผิวชุ่มชื้น และรักษาสิว ฯลฯ เทคโนโลยีฟิล์มก่อตัวเองมีการนำมาใช้งานที่มีศักยภาพสำหรับเป็นสารตั้งต้น barrier membranes ต่างๆ ที่ใช้ในอุตสาหกรรม เพื่อปกป้องคนงานจากผงซักฟอก กรด เบส และสารเคมีอันตรายอื่นๆ ความร้อนจากอินฟราเรด การสัมผัสกับรังสียูวี ฯลฯ เช่น cream ที่ชอบน้ำและไม่ชอบน้ำและ ointment ครีมป้องกันรังสียูวี (Kurpiewska and Padlewska 2012)

การเตรียมฟิล์มก่อตัวเองสามารถนำไปใช้กับบริเวณต่างๆ โดยไม่คำนึงถึงรูปร่างและพื้นที่ และสามารถเก็บรักษาไว้ได้เป็นเวลานานเมื่อเทียบกับตำรับกึ่งของแข็งทั่วไป การเตรียมฟิล์มก่อตัวเองเกิดฟิล์มแห้งเร็วที่เกือบจะโปร่งใสได้อย่างสมบูรณ์ ฟิล์มที่ได้จะไม่เปราะ มีความยืดหยุ่น และนำออกได้ง่าย ยึดเกาะกับผิวหนังอย่างดี, ทำให้ทนทานต่อการหลุดออกจากเสื้อผ้าหรือกิจกรรมอื่นๆ

ระบบฟิล์มก่อตัวเองแบบ solution และ spray เป็นวิธีการที่น่าสนใจถูกนำไปใช้กับผิวหนัง ใช้เป็นแบบของเหลวหรือสเปรย์บนผิวหนัง และสร้างฟิล์มที่เกือบโปร่งใส เมื่อตัวทำละลายระเหย (solvent evaporation) (Schroeder, et al. 2007) ขั้นตอนการเกิดฟิล์มแสดงดังรูปที่ 1 สามารถนำไปใช้กับ applicator ลงบนผิวหนังและทำให้แห้ง เป็น metered dose pump เพื่อให้ได้รับปริมาณของยาที่เท่าเดิม และสเปรย์บนบริเวณผิวหนังให้ก่อฟิล์ม ระบบเหล่านี้จะทำให้เกิดฟิล์มในรูปแบบ stable fast drying,

non-irritating invisible film ซึ่งยาต้องสามารถใช้ได้สำหรับการให้ยาทางผิวหนัง สามารถลอกออกได้เมื่อได้รับผลลัพธ์ที่ต้องการหรือจะทำการยุติการรักษา



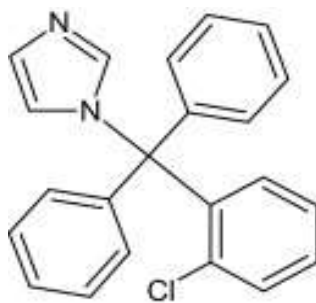
รูปที่ 1 การเกิดฟิล์มของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก้อฟิล์ม (Schroeder, et al. 2007)

ส่วนประกอบของระบบฟิล์มก่อตัวเอง (film-forming systems)

1. ตัวยา (drugs)

สำหรับการประยุกต์ใช้ตัวยากับระบบฟิล์มก่อตัวเอง ตัวยาจำเป็นต้องมีคุณสมบัติที่เหมาะสมซึ่งเป็นอิสระจากรูปแบบยา โดยทั่วไปแล้วยาที่นำมาประยุกต์ใช้ในระบบนี้ต้องสามารถซึมเข้าผิวหนังได้อย่างรวดเร็ว โดยไม่ก่อให้เกิดการระคายเคืองผิวหนังและคงตัวต่อเอนไซม์ใน epidermis ส่วนคุณสมบัติอื่นๆ ของยา เช่น partition coefficient ซึ่งกำหนด pathway ของยาผ่านผิวหนัง ประการที่สอง น้ำหนักโมเลกุลของยาเป็นปัจจัยสำคัญในการซึมผ่านของยา เนื่องจากโมเลกุลที่มีขนาดเล็กจะผ่านผิวหนังของมนุษย์มากกว่าโมเลกุลขนาดใหญ่

ยาโคลไตรมาโซล (clotrimazole) เป็นยาด้านเชื้อราที่ใช้กันทั่วไปและมีอยู่ในรายการยาสำคัญที่องค์การอนามัยโลกกำหนด สังเคราะห์ขึ้นมาในกลุ่ม imidazole derivative มีฤทธิ์กว้างในการฆ่าเชื้อรา สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อราที่ความเข้มข้นต่ำๆ โดยขัดขวางการสร้าง sterols ซึ่งจำเป็นต่อการสร้างเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อรา และสามารถฆ่าเชื้อราได้โดยการทำลายเยื่อหุ้มเซลล์โดยยับยั้ง cytochrome P450 enzyme ที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์ ergosterol (Ismail and Narayana 2017) ใช้ในการรักษาโรคผิวหนังและเมือก รวมถึงโรคกลากที่เท้า (tinea pedis), กลากที่ลำคอง (tinea cruris), เชื้อราในช่องคลอดและเชื้อราในช่องปาก (oral candidiasis) และเชื้อราในทางปัสสาวะ (Das, Ng and Tan 2012) โครงสร้างทางเคมีของยาโคลไตรมาโซล (clotrimazole) แสดงในรูปที่ 2 มีน้ำหนักโมเลกุล 344.8, pKa 5.83 และ log P 5.8, การละลายของน้ำต่ำ (0.5 มก./ลิตร) และ plasma half-life สั้น (3-6 ชั่วโมง) (Lofthsson and Hreinsdóttir. 2006) ความสามารถในการละลายของน้ำของยาโคลไตรมาโซลต่ำและช้าเมื่อให้ยาทางการกิน (Prabagar, et al. 2007) plasma half-life สั้นต้องให้ยาโคลไตรมาโซลบ่อยครั้ง (Ning, et al. 2005) การบริหารทางปากของยาโคลไตรมาโซลไม่สะดวกและยาก รูปแบบของยาโคลไตรมาโซลในปัจจุบันมีหลายรูปแบบ ได้แก่ ยาเม็ด ครีม สารละลาย และขี้ผึ้ง



รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของยาโคลไตรมาโซล (clotrimazole)

2. สารก่อฟิล์ม (polymers)

ระบบฟิล์มก่อตัวเองเกิดจากการนำพอลิเมอร์เดี่ยวหรือหลายชนิดมาใช้ร่วมกันก็ได้เพื่อให้ได้คุณสมบัติที่ต้องการ (Karki, et al. 2016) และพอลิเมอร์ที่ใช้ควรมีลักษณะเป็นฟิล์มยืดหยุ่นได้

เอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose)

เอทิลเซลลูโลสเป็นอนุพันธ์ของเซลลูโลสที่มีหมู่ไฮดรอกซิลบน repeating glucose ที่ถูกเปลี่ยนเป็นหมู่เอทิลอีเทอร์โดยจำนวนหมู่เอทิลสามารถเปลี่ยนแปลงได้ขึ้นกับผู้ผลิต เอทิลเซลลูโลสเป็นสารก่อฟิล์มที่มีใช้ในทางเภสัชกรรมหลากหลายมักใช้ในการเคลือบหรือเป็นสารก่อฟิล์มซึ่งมีการศึกษาพบว่า การนำส่งยาทางผิวหนังหากใช้ยูดราจิต® เพียงอย่างเดียวจะทำให้มีการปลดปล่อยยาน้อย แต่หากใช้ร่วมกับเอทิลเซลลูโลสจะทำให้การปลดปล่อยยาออกจากฟิล์มดีขึ้น (Gohel and Nagori 2009)

ยูดราจิต® (Eudragit®)

ยูดราจิต® เป็นพอลิเมอร์สังเคราะห์ในกลุ่ม polymethacrylates ของสาร dimethylaminoethyl methacrylates, methacrylic acid, และ methacrylic acid esters ในอัตราส่วนต่างๆ มีทั้งประจุบวกและลบ (Rowe, Sheskey and Quinn 2009) มีการนำมาใช้เคลือบฟิล์ม ทำแกรนูล ตอกรตรง ทำ melt extrusion และพัฒนาเทคโนโลยีการปลดปล่อยยาทั้งการปลดปล่อยทันที การปลดปล่อยคงที่ในทางเดินอาหาร การเคลือบแบบ enteric coating การปลดปล่อยแบบ pulsed release และการตั้งตำรับสำหรับการดูดซึมผ่านผิวหนัง

ยูดราจิต® อี (Eudragit® E) เป็นโคพอลิเมอร์ประจุบวกที่ประกอบด้วย dimethylaminoethyl methacrylate, butylmethacrylate และ methyl methacrylate ทางเคมีเรียกว่า poly(butyl methacrylate-co-(2-dimethylaminoethyl) methacrylate-co-methyl methacrylate) มวลโมเลกุล 47,000 g/mole เป็นด่าง (180 mg KOH/g of polymer) มีค่า glass transition temperature ที่ 48 °C สามารถละลายในกระเพาะอาหารจนถึง pH 5 มีความหนืดต่ำ, pigment binding capacity สูง, ยึดเกาะได้ดีและเป็นพอลิเมอร์ที่มีน้ำหนักเบา มักใช้สำหรับเคลือบฟิล์ม กลบรส กลบกลิ่น ป้องกันความชื้น และป้องกันแสง สามารถใช้เป็น solid dispersions, orally disintegrating tablets, nanoparticles, nanosuspensions, stabilization ของ liposomes และป้องกันความชื้น (superior moisture protection) รูปแบบของแข็งในตำรับ เช่น ระบบ polymeric eutectic ควบคุมการขนส่งยา ใช้ยูดราจิต® อี 30%w/w

ในสารละลาย menthol:camphor (1:1) สำหรับเป็นตำรับยาฉีดเข้าร่องลึกปริทันต์ โดยตำรับที่ได้มีลักษณะการไหลแบบ newtonian flow (Tuntarawongsa and Phaechemud 2012)

ยูดราจิต® แอล (Eudragit® L) เป็นโคพอลิเมอร์ประจุลบที่ประกอบด้วย methacrylic acid และ methyl methacrylic acid มวลโมเลกุล 1,25,000 g/mol เป็นกรด (315 mg KOH/g of polymer) และมีค่า glass transition temperature $>150^{\circ}\text{C}$ ใช้นำส่งยาไปยัง jejunum และละลายที่ pH > 6 มีการนำไปใช้สำหรับการเคลือบยาเม็ดเนื่องจากมีประสิทธิภาพ ความคงตัวดี และละลายอย่างรวดเร็วที่ลำไส้ส่วนบน มีการใช้ในหลายวัตถุประสงค์ เช่น enteric coating, sustain release, insulin permeation, bioavailability enhancement

ยูดราจิต® เอส (Eudragit® S) เป็นโคพอลิเมอร์ประจุลบที่ประกอบด้วย methacrylic acid และ methyl methacrylate มวลโมเลกุล 125,000 g/mol เป็นกรด (190 mg KOH/g polymer) และมีค่า glass transition temperature ที่ $> 150^{\circ}\text{C}$ ละลายที่ pH 7.0 และใช้สำหรับตำรับที่นำส่งยาอย่างเฉพาะเจาะจงไปยังลำไส้ สามารถใช้เป็นส่วนประกอบในตำรับ transdermal patch, nanoparticles, microparticles, microballoons, solid dispersions และ spherical crystals ได้ โดยมีวัตถุประสงค์ได้หลากหลาย เช่น ให้นำส่งยาไปยังลำไส้ sustain release เพิ่ม bioavailability มีการใช้ยูดราจิต® เอส ร่วมกับพอลิเมอร์อื่นๆ สารเพิ่มความยืดหยุ่น และสารเพิ่มการซึมผ่าน (penetration enhancer) (Sahoo, Murthy and Manik 2009) นอกจากนี้ยังมีการใช้ยูดราจิต® เอส ร่วมกับยูดราจิต® อี และ HPMC ในตำรับแผ่นแปะ และใช้ยูดราจิต® เอส นำส่งยาไปยังลำไส้เพื่อทำเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้

ยูดราจิต® อาร์แอล (Eudragit® RL) เป็นโคพอลิเมอร์ที่ประกอบด้วย ethyl acrylate, methyl methacrylate และ methacrylic acid ester ปริมาณต่ำ มีหมู่ quaternary ammonium มวลโมเลกุล 32,000 g/mol เป็นด่าง (28.1 mg KOH/g polymer) และมีค่า glass transition temperature ที่ 70°C ส่วนมากมักใช้ในการควบคุมการปลดปล่อยยาร่วมกับยูดราจิต® อาร์เอส ในอัตราส่วนต่างๆ ในระบบ matrix และยังใช้ในการควบคุมการปลดปล่อยแบบคงที่ (sustained release) ใน nanoparticles, mucoadhesive tablets patches และ solid dispersions เช่น ยูดราจิต® อาร์แอล 10.05%w/w ร่วมกับเอทิลเซลลูโลส 5.02%w/w และ eutectic mixture 10%w/w ช่วยเพิ่มการซึมผ่านในตำรับ transdermal spray เพื่อรักษาโรคติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อราอีกด้วย (Mori, et al. 2017)

ยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) เป็นโคพอลิเมอร์ที่ประกอบด้วย ethyl acrylate, methyl methacrylate และ methacrylic acid ester ปริมาณต่ำที่มีหมู่ quaternary ammonium เป็นรูปเกลือ ทำให้มีการแพร่ผ่านได้มากกว่าตัวอื่น มีการซึมผ่านต่ำ และการพองตัวขึ้นกับความเป็นกรดต่าง สามารถใช้เป็นสารควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้ร่วมกับยูดราจิต® อาร์แอลในอัตราส่วนต่างๆ นอกจากนี้ ยูดราจิต® อาร์เอส ยังถูกใช้ในตำรับ microballons tablets microspheres และ microtablets ด้วย เช่น ยูดราจิต® อาร์เอสและอาร์แอล กับเอทิลเซลลูโลส:โพลีไวนิลไพโรลิโดน ในอัตราส่วนต่างๆ และใช้โพรพิลีนไกลคอลเป็นสารเพิ่มความยืดหยุ่น และ tween 80 เป็นสารเพิ่มการซึมผ่านโดยก่อกำเนิดด้วยเทคนิค solvent evaporation

3. ตัวทำละลาย (solvents)

ตัวทำละลายเป็นองค์ประกอบสำคัญในระบบฟิล์มก่อตัวเอง เนื่องจากตัวทำละลายที่ใช้ในระบบการก่อฟิล์มนี้จะต้องระเหยไปเพื่อก่อฟิล์ม และยังช่วยการละลายพอลิเมอร์และยา (Williams and Walters 2007)

เอทานอล (ethanol)

เอทานอลเป็นของเหลวใส ไม่มีสี และมีกลิ่น ประกอบด้วยหมู่ไฮดรอกซิล ($-OH$) โดยจะสร้างพันธะกับคาร์บอน มีจุดหลอมเหลวที่อุณหภูมิ $-114.1^{\circ}C$ และมีจุดเดือดที่ $78.5^{\circ}C$ ความหนาแน่นที่ $20^{\circ}C$ เท่ากับ 0.789 g/mL ถูกใช้เป็น antiseptics, disinfectants และ antidote หากนำไปใช้กับผิวจะใช้ในการฆ่าเชื้อที่ผิวก่อนที่จะฉีดยาและก่อนการผ่าตัด อาจใช้ทั้งในการฆ่าเชื้อผิวหนังของผู้ป่วยและมือของผู้ให้บริการด้านการดูแลสุขภาพ นอกจากนี้ยังสามารถใช้ทำความสะอาดพื้นผิวได้

อะซิโตน (acetone)

อะซิโตนในอุตสาหกรรมการผลิตยา มักถูกใช้เป็นตัวทำละลายหรือสารช่วยละลายในตำรับยาใช้เฉพาะที่ อีกทั้งยังถูกใช้ในการตั้งตำรับยาเม็ดที่ตัวยาสีสำคัญไว้น้ำ หรือเพื่อละลายสารยึดเกาะที่ละลายน้ำยากในการทำ Wet granulation (Rowe, Sheskey และ Quinn 2009) และอะซิโตนยังเป็นสารระเหยสูง ไม่มีสี ติดไฟง่าย ถูกใช้อย่างกว้างขวางเป็นสารละลายสำหรับพลาสติกและไฟเบอร์สังเคราะห์ ใช้ในการสกัดสาร และผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางค์และอุตสาหกรรมปิโตรเคมี อะซิโตนที่ความเข้มข้นต่ำๆ จะไม่เกิดความเป็นพิษ แต่หากมีความเข้มข้นมากกว่า $10,000\text{ ppm}$ ในบรรยากาศ จะทำให้เกิดการระคายเคืองตา คอ และทำให้คลื่นไส้ได้ (Muthukrishnan, et al. 2016)

Eutectic mixture

Eutectic system คือ สารผสมหรือสารละลายที่ส่วนผสมแข็งตัวหรือเป็นของเหลวพร้อมกัน ซึ่งเป็นส่วนประกอบของสารสองตัวหรือมากกว่า Eutectic mixture ที่เกิดจากการผสมระหว่าง menthol และ camphor บดผสมกันจนเป็นสารละลาย โดยวิเคราะห์ทาง IR spectra แสดงให้เห็นว่าไม่มีปฏิกิริยาของสารทั้งสองชนิด (Tuntarawongsa and Phaechamud 2012) ในทางเภสัชกรรมนิยมใช้ eutectic mixture เป็นตัวช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของตัวยาที่ไม่ละลายน้ำ (Liu, et al. 2017) ข้อดีของระบบตัวทำละลายนี้มีพิษน้อย ราคาถูก ย่อยสลายได้ทางชีวภาพและไม่ติดไฟ ซึ่ง menthol เป็นสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมแบบเก่าสำหรับยาชาเฉพาะที่ ยาบรรเทาอาการปวด ยาต้านจุลชีพ และยาต้านจุลชีพที่ไม่รุนแรง

4. สารเพิ่มความยืดหยุ่น (plasticizers)

สารเพิ่มความยืดหยุ่น (plasticizers) เป็นสารที่ช่วยปรับปรุงความยืดหยุ่นและความสามารถในการขึ้นรูปของพอลิเมอร์ โดยลดค่า glass transition temperature (T_g) การเติมสารเพิ่มความยืดหยุ่นในตำรับเคลือบฟิล์ม ช่วยลด T_g ของพอลิเมอร์ ทำให้อุณหภูมิที่ใช้เคลือบฟิล์มลดลงโดยการเกิด plasticization (Zhu, et al. 2002) สารเพิ่มความยืดหยุ่นจะช่วยลดแรงยึดเหนี่ยวระหว่างโมเลกุลภายในโครงสร้าง ทำให้ลดความแข็งและเพิ่มความยืดหยุ่นของฟิล์ม สารเพิ่มความยืดหยุ่นขนาดเล็ก มีความ

เป็นขั้วสูงหรือมีหมู่มีขั้วมากต่อโมเลกุลและมีระยะห่างระหว่างหมู่ที่มีขั้วภายในโมเลกุลมากกว่า จะมี plasticizing effects ในระบบพอลิเมอร์ที่ดีกว่า (Saingam, et al. 2018)

โพลีเอทิลีนไกลคอล 400 (polyethylene glycol 400)

โพลีเอทิลีนไกลคอล 400 (polyethylene glycol 400) หรือ PEG 400 เป็นสารละลายใสไม่มีสี และสามารถละลายน้ำได้ มีมวลโมเลกุลประมาณ 380 ถึง 420 g/mol มีการใช้อย่างแพร่หลายทั้งในอุตสาหกรรมอาหารและอุตสาหกรรมยา มีการประยุกต์นำ PEG400 มาใช้เป็นสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดชอบน้ำกับฟิล์มเพื่อช่วยเพิ่มความชุ่มชื้นให้กับฟิล์ม (Kaewprachu, Osako and Rawdkuen 2018)

โพรพิลีนไกลคอล (propylene glycol)

โพรพิลีนไกลคอล (propylene glycol) หรือ PG เป็นสารที่ใส ไม่มีสี ไม่มีกลิ่นมีลักษณะเหนียวคล้ายน้ำเชื่อมที่อุณหภูมิห้อง โดย US-FDA รับรองว่าสามารถใช้เติมลงไปในการอาหารได้อย่างปลอดภัย เป็นสารที่นิยมใช้ในอุตสาหกรรมอาหาร อุตสาหกรรมเครื่องสำอาง และอุตสาหกรรมยา มักใช้เพื่อดูดซับน้ำสู่ตำรับหรือใช้รักษาความชื้นของตำรับไว้ พบว่ามีการใช้เป็นสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดชอบน้ำในตำรับที่เป็นฟิล์มอีกด้วย (Lim and Hoag 2013)

น้ำมันเปปเปอร์มินท์ (peppermint oil)

น้ำมันเปปเปอร์มินท์ (Peppermint oil) เป็นน้ำมันที่สกัดได้จากส่วนต้น ใบ และดอกของพืช *Mentha × piperita* เป็นสารหอมระเหย นิยมใช้สำหรับแต่งกลิ่นให้กับอาหาร ยา สบู่ และเครื่องสำอาง หรือใช้เป็นส่วนผสมสำหรับตำรับยาทางผิวหนัง เช่น ครีม หรือขี้ผึ้ง (Kligler and Chaudhary 2007)

น้ำมันยูคาลิปตัส (eucalyptus oil)

น้ำมันยูคาลิปตัส (eucalyptus oil) เป็นน้ำมันที่สกัดจากต้นยูคาลิปตัส มีความปลอดภัยเนื่องจากได้มาจากพืช ถูกใช้อย่างแพร่หลายในอาหาร น้ำหอม เครื่องสำอาง และยา มีฤทธิ์ในการไล่แมลง ต้านเชื้อแบคทีเรียและต้านเชื้อรา ในสภาพแวดล้อมทั่วไปสามารถระเหยได้ส่งผลทำให้ประสิทธิภาพลดลง (Maghraby 2008)

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

1. การศึกษาผลของอัตราส่วนของเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) และยูดราจิต® (Eudragit®) ชนิดต่าง ๆ ต่อคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์ม

1.1 การศึกษาผลของปริมาณยูดราจิต® ชนิดต่าง ๆ (Eudragit®)

เตรียมตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์ม โดยใช้ ยูดราจิต® ชนิดต่าง ๆ ได้แก่ ยูดราจิต® อี (Eudragit® E) ยูดราจิต® แอล (Eudragit® L) ยูดราจิต® เอส (Eudragit® S) ยูดราจิต® อาร์แอล (Eudragit® RL) และยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ (2.5-20.0%w/w) ในตัวทำละลายเอทานอล (ethanol) จากนั้นทำการประเมินคุณสมบัติเบื้องต้นของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์ม ได้แก่ ลักษณะภายนอกของตำรับ มุมสเปรย์ (spray angle) และลักษณะของฟิล์มที่ได้

1.2 การศึกษาผลของปริมาณเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose)

เตรียมตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์ม โดยใช้เอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ (2.5-20.0%w/w) ในตัวทำละลายเอทานอล (ethanol) จากนั้นทำการประเมินคุณสมบัติเบื้องต้นของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์ม ได้แก่ ลักษณะภายนอกของตำรับ มุมสเปรย์ (spray angle) และลักษณะของฟิล์มที่ได้

2. การศึกษาผลของอัตราส่วนของยูดราจิต® (Eudragit®) ชนิดต่าง ๆ และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose)

เตรียมตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มโดยใช้ยูดราจิต® ชนิดต่าง ๆ ได้แก่ ยูดราจิต® อี (Eudragit® E) ยูดราจิต® แอล (Eudragit® L) ยูดราจิต® เอส (Eudragit® S) ยูดราจิต® อาร์แอล (Eudragit® RL) และยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ที่อัตราส่วนต่าง ๆ ในตัวทำละลายเอทานอล (ethanol) จากนั้นทำการประเมินคุณสมบัติเบื้องต้นของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์ม ได้แก่ ลักษณะภายนอกของตำรับ มุมสเปรย์ (spray angle) และลักษณะของฟิล์มที่ได้

3. การศึกษาผลของสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดชอบน้ำ (hydrophilic plasticizers) และไม่ชอบน้ำ (hydrophobic plasticizers) และยาโคลไธมาโคลต่อคุณสมบัติของสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์ม

3.1 การศึกษาผลของสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดชอบน้ำ (hydrophilic plasticizers)

เตรียมตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มโดยใช้ยูดราจิต® และเอทิลเซลลูโลสที่อัตราส่วนที่เหมาะสมที่ได้จากการทดลองข้างบน และเติมสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดชอบน้ำ ได้แก่ โพลีเอทิลีนไกลคอล 400 (polyethylene glycol 400) และโพรพิลีนไกลคอล (propylene glycol) ในสัดส่วนต่าง ๆ จากนั้นทำการประเมินคุณสมบัติต่าง ๆ ของสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์ม

3.2 การศึกษาผลของสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดไม่ชอบน้ำ (hydrophobic plasticizers)

เตรียมตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์มโดยใช้ยูตราจิต® และเอทิลเซลลูโลสที่อัตราส่วนที่เหมาะสมที่ได้จากการทดลองข้างบน และเติมสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดไม่ชอบน้ำ ได้แก่ น้ำมันยูคาลิปตัส (eucalyptus oil) และน้ำมันเปปเปอร์มินท์ (peppermint oil) ในสัดส่วนต่างๆ จากนั้นทำการประเมินคุณสมบัติต่างๆ ของสเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์ม

3.3 การศึกษาผลยาโคลไตรมาโซล (clotrimazole)

เตรียมตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์มโดยใช้ยูตราจิต® และเอทิลเซลลูโลสที่อัตราส่วนที่เหมาะสมที่ได้จากการทดลองข้างบน และเติมยาโคลไตรมาโซล (clotrimazole) 1 %w/w จากนั้นทำการประเมินการปลดปล่อยยา และทดสอบฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อรา

4. การประเมินคุณสมบัติสเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์ม

- 4.1 ลักษณะภายนอกของตำรับ (appearance) ได้แก่ สี และความใส
- 4.2 ลักษณะของฟิล์ม (film formation) ได้แก่ ความใสของแผ่นฟิล์ม
- 4.3 ความเป็นกรด-ด่าง (pH) ด้วยเครื่อง pH meter
- 4.4 ความหนืด (viscosity) ด้วยเครื่อง Brookfield viscometer
- 4.5 มุมสเปรย์และรูปแบบการสเปรย์ (spray angle and spray pattern) โดยการสเปรย์ตำรับบนกระดาษ ระยะทางห่าง 3 ซม. และถ่ายภาพด้วยกล้องถ่ายรูป
- 4.6 ลักษณะของฟิล์มผ่านกล้องสเตอริโอไมโครสโคป (optical microscopy) ด้วยกำลังขยาย 4X
- 4.7 การปลดปล่อยยา (*in vitro* release studies) และกลไกการปลดปล่อยยา (kinetic of model fitting) โดยใช้ Franz diffusion cell
- 4.8 ทดสอบฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อรา (antifungal studies) ด้วยวิธี cup method และ disc method
- 4.9 การทดสอบความคงตัว (stability test) ด้วยวิธี temperature cycling ที่ 4°C และ 45°C จำนวน 3 รอบ

5. วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ โดยใช้การวิเคราะห์ความแปรปรวนทางเดียว (one-way-analysis of variance, ANOVA) และการทดสอบหลังการวิเคราะห์ (Post-hoc test) โดยวิธี least significant difference

บทที่ 4

ผลการวิจัยและอภิปรายผล

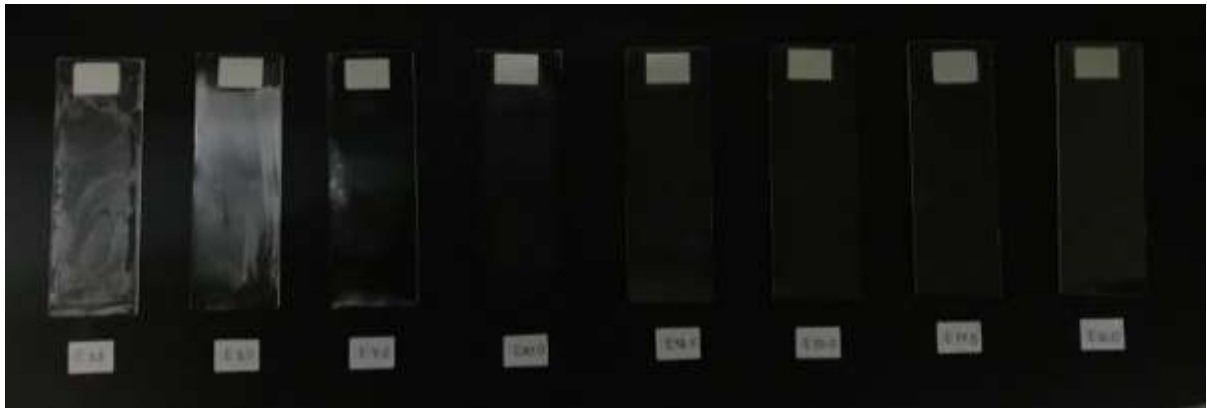
1. ผลการศึกษาอัตราส่วนของเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) และยูดราจิต® (Eudragit®) ชนิดต่าง ๆ ต่อคุณสมบัติของสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์ม

1.1 ผลของปริมาณเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) และยูดราจิต® ชนิดต่าง ๆ (Eudragit®)

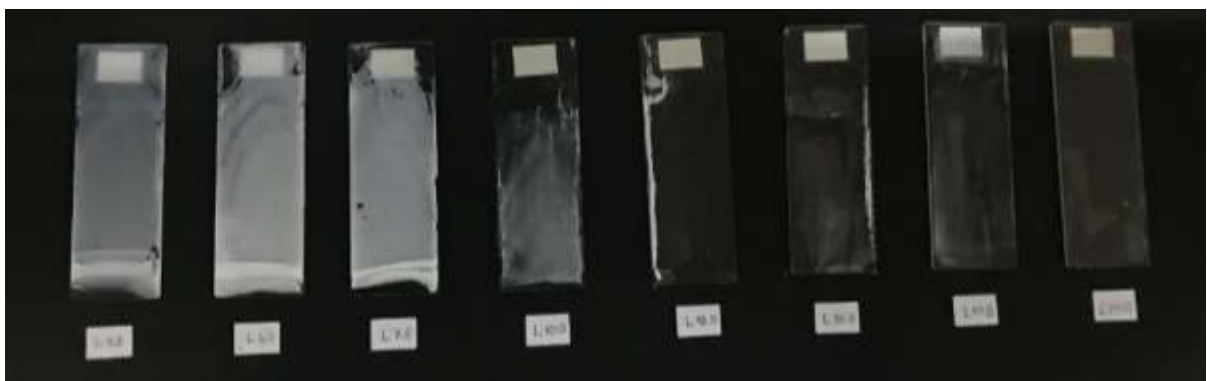
พบว่าลักษณะภายนอกของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มที่เตรียมจากยูดราจิต® ทุกชนิดที่ความเข้มข้น 2.5-20.0%w/w ในตัวทำละลายเอทานอลมีลักษณะใส เมื่อนำตำรับที่เตรียมได้มาทดสอบการเกิดฟิล์ม พบว่าตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มยูดราจิต® อี แอล และเอส และตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มเอทิลเซลลูโลสที่ความเข้มข้นต่ำ ๆ จะได้ฟิล์มที่มีลักษณะขาวขุ่น เมื่อความเข้มข้นของยูดราจิต® อี แอล และเอส และเอทิลเซลลูโลสเพิ่มขึ้น ฟิล์มที่ได้จะใสขึ้น ดังรูปที่ 3-6 ขณะที่ตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มยูดราจิต® อาร์แอล และอาร์เอสที่ความเข้มข้น 5.0-20.0%w/w เมื่อแห้งเกิดเป็นฟิล์มใสทั้งหมด ดังรูปที่ 7-8 ผลการทดสอบมุมสเปรย์ (spray angle) ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์ม พบว่าเมื่อความเข้มข้นของยูดราจิต® และเอทิลเซลลูโลสเพิ่มขึ้นทำให้มุมสเปรย์น้อยลง ดังตารางที่ 1 เนื่องจากความเข้มข้นของสารก่ofil์มที่เพิ่มขึ้นทำให้ความหนืดของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ยากต่อการฉีดพ่นให้เป็นละอองฝอย



รูปที่ 3 ลักษณะฟิล์มของตำรับเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ที่ความเข้มข้น 2.5-20.0%w/w ในตัวทำละลายเอทานอล (ethanol)



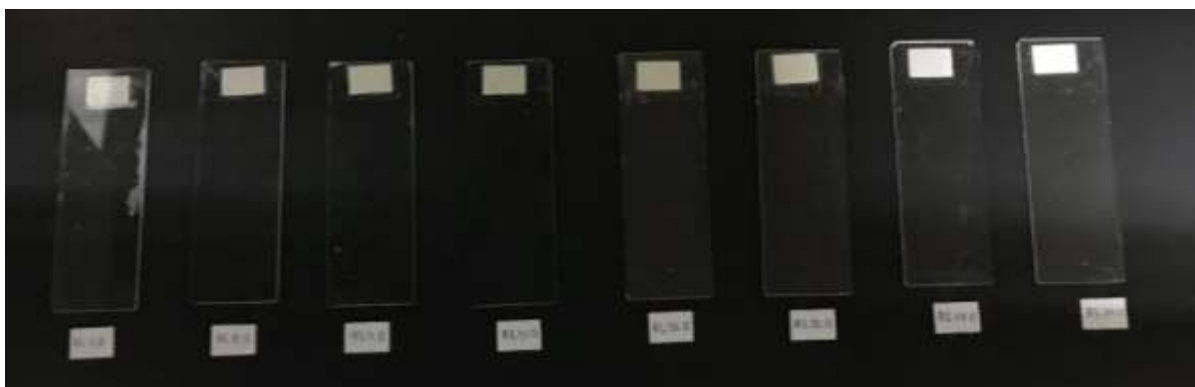
รูปที่ 4 ลักษณะฟิล์มของตำรับยูดราจิต® อี (Eudragit® E) ที่ความเข้มข้น 2.5-20.0%w/w ในตัวทำละลายเอทานอล (ethanol)



รูปที่ 5 ลักษณะฟิล์มของตำรับยูดราจิต® แอล (Eudragit® L) ที่ความเข้มข้น 2.5-20.0%w/w ในตัวทำละลายเอทานอล (ethanol)



รูปที่ 6 ลักษณะฟิล์มของตำรับยูดราจิต® เอส (Eudragit® S) ที่ความเข้มข้น 2.5-20.0%w/w ในตัวทำละลายเอทานอล (ethanol)



รูปที่ 7 ลักษณะฟิล์มของตำรับยูดราจิต® อาร์แอล (Eudragit® RL) ที่ความเข้มข้น 2.5-20.0%w/w ในตัวทำละลายเอทานอล (ethanol)



รูปที่ 8 ลักษณะฟิล์มของตำรับยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) ที่ความเข้มข้น 2.5-20.0%w/w ในตัวทำละลายเอทานอล (ethanol)

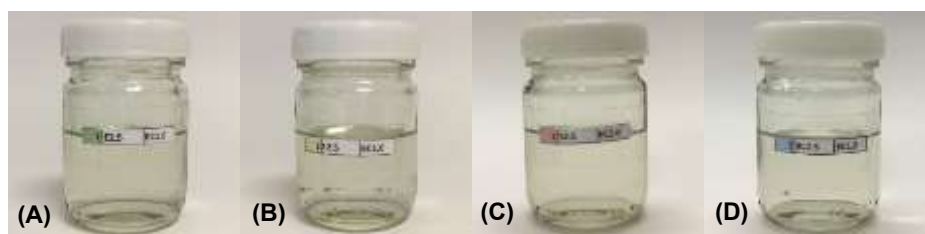
ตารางที่ 1 มุมสเปรย์ (spray angle) ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์มจากยูดราจิต® ชนิดต่างๆ และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ในตัวทำละลายเอทานอล (ethanol)

Concentration (%w/w)	Spray angle (°) (mean $\pm$ S.D.)					
	Eudragit® E	Eudragit® L	Eudragit® S	Eudragit® RL	Eudragit® RS	Ethyl cellulose
2.5	55.53 $\pm$ 2.49	46.04 $\pm$ 2.54	42.76 $\pm$ 2.54	49.23 $\pm$ 2.23	52.05 $\pm$ 1.74	44.58 $\pm$ 1.29
5.0	53.43 $\pm$ 1.15	37.04 $\pm$ 0.89	36.52 $\pm$ 2.37	46.20 $\pm$ 2.01	50.81 $\pm$ 1.40	36.18 $\pm$ 1.66
7.5	45.23 $\pm$ 1.56	35.32 $\pm$ 0.60	33.04 $\pm$ 2.37	44.75 $\pm$ 1.13	48.93 $\pm$ 0.95	15.94 $\pm$ 1.49
10.0	41.76 $\pm$ 3.05	32.32 $\pm$ 3.68	19.11 $\pm$ 1.61	40.61 $\pm$ 1.33	45.56 $\pm$ 0.97	13.31 $\pm$ 2.14
12.5	37.55 $\pm$ 1.36	30.57 $\pm$ 1.87	15.19 $\pm$ 1.72	37.38 $\pm$ 1.57	43.10 $\pm$ 1.31	11.61 $\pm$ 0.87
15.0	35.82 $\pm$ 2.61	21.88 $\pm$ 1.69	N/A	35.14 $\pm$ 1.31	41.10 $\pm$ 1.81	N/A
17.5	31.99 $\pm$ 1.10	11.80 $\pm$ 1.18	N/A	34.78 $\pm$ 2.68	40.42 $\pm$ 2.76	N/A
20.0	24.08 $\pm$ 1.38	N/A	N/A	30.57 $\pm$ 2.41	35.48 $\pm$ 1.80	N/A

หมายเหตุ N/A หมายถึง ฉีดพ่นเป็นสาย ไม่เป็นละอองฝอย

1.2 ผลของอัตราส่วนของเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) และยูดราจิต® (Eudragit®) ชนิดต่าง ๆ

จากผลการศึกษาปริมาณเอทิลเซลลูโลส และยูดราจิต® ชนิดต่าง ๆ ได้เลือกความเข้มข้นของสารก่อฟิล์มที่เหมาะสมมาศึกษาผลของอัตราส่วนระหว่างยูดราจิต® และเอทิลเซลลูโลส พบว่าลักษณะภายนอกของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่อฟิล์มที่มีอัตราส่วนของเอทิลเซลลูโลสและยูดราจิต® ต่าง ๆ ที่เตรียมได้มีลักษณะใส ดังรูปที่ 9



รูปที่ 9 ลักษณะภายนอกของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่อฟิล์มที่เตรียมจากเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) (1.0 %w/w) และยูดราจิต® (Eudragit®) ต่าง ๆ : (A) E, (B) L, (C) S และ (D) RL (2.5 %w/w) ในตัวทำละลายเอทานอล (ethanol)

ตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่อฟิล์มที่เตรียมจากยูดราจิต® อี (7.5-17.5%w/w) และเอทิลเซลลูโลส (0.5-2.5%w/w) ที่อัตราส่วนต่าง ๆ ลักษณะฟิล์มที่ได้ของสเปรย์ฉีดพ่นก่อฟิล์มที่เตรียมจากยูดราจิต® อี 10.0%w/w เริ่มเกิดเป็นฟิล์มค่อนข้างใสแต่ยังมีความขุ่นเล็กน้อย และฟิล์มที่เตรียมจะใสมากขึ้นเมื่อความเข้มข้นของยูดราจิต® อี เพิ่มขึ้น ดังตารางที่ 2 แต่อย่างไรก็ตามเมื่อความเข้มข้นของยูดราจิต® อี เพิ่มขึ้นเป็น 12.5%w/w เมื่อฉีดพ่นทำให้ตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่อฟิล์มเริ่มเกิดเป็นเส้นไม่เป็นระลอกฝอย ผลทดสอบมุมสเปรย์ (spray angle) ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่อฟิล์ม ดังตารางที่ 7 พบว่าความเข้มข้นของยูดราจิต® อี และเอทิลเซลลูโลสเพิ่มขึ้นทำให้มุมสเปรย์ของตำรับลดลง เนื่องจากความหนืดของตำรับเพิ่มขึ้น การสเปรย์เลยทำได้ยากขึ้น

ตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่อฟิล์มที่เตรียมจากยูดราจิต® แอล (2.5-10.0%w/w) และเอทิลเซลลูโลส (0.5-2.5%w/w) ที่อัตราส่วนต่าง ๆ พบว่าลักษณะฟิล์มที่ได้เป็นฟิล์มขาวขุ่นทุกตำรับ และหลุดลอกออกเป็นแผ่นเมื่อความเข้มข้นของเอทิลเซลลูโลสเพิ่มขึ้น ดังตารางที่ 3 และเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของยูดราจิต® แอล เป็น 10.0%w/w ทำให้ฉีดพ่นแล้วเป็นเส้นไม่เป็นระลอกฝอย โดยผลของมุมสเปรย์ (spray angle) ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่อฟิล์มแสดงดังตารางที่ 7

ตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่อฟิล์มที่เตรียมจากยูดราจิต® เอส (2.5-7.5%w/w) และเอทิลเซลลูโลส (0.5-2.5%w/w) ที่อัตราส่วนต่าง ๆ พบว่าลักษณะฟิล์มที่ได้เป็นฟิล์มขาวขุ่นทุกตำรับ และหลุดลอกออกเป็นแผ่นเมื่อความเข้มข้นของเอทิลเซลลูโลสเพิ่มขึ้น ซึ่งมีลักษณะเช่นเดียวกับตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่อฟิล์มที่เตรียมจากยูดราจิต® แอล ดังตารางที่ 4 เมื่อความเข้มข้นของยูดราจิต® เอส เพิ่มขึ้นเป็น 5.0%w/w ทำให้ฉีดพ่นแล้วเป็นเส้นไม่เป็นระลอกฝอย โดยผลของมุมสเปรย์ (spray angle) ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่อฟิล์มแสดงดังตารางที่ 7

ตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มที่เตรียมจากยูตราจิต® อาร์แอล (2.5-17.5%w/w) และเอทิลเซลลูโลส (0.5-2.5%w/w) ที่อัตราส่วนต่างๆ พบว่าตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มที่เตรียมจากยูตราจิต® อาร์แอล 2.5%w/w เป็นฟิล์มค่อนข้างใสแต่ยังมีความขุ่นเล็กน้อย และฟิล์มจะใสมากขึ้นเมื่อความเข้มข้นของยูตราจิต® อาร์แอลเพิ่มขึ้น ดังตารางที่ 5 แต่อย่างไรก็ตามเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของยูตราจิต® อาร์แอลเป็น 10.0%w/w ทำให้ฉีดพ่นยากขึ้นเริ่มเกิดเป็นเส้นไม่เป็นละอองฝอย โดยผลของมุมสเปรย์ (spray angle) ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มแสดงดังตารางที่ 7

ตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มที่เตรียมจากยูตราจิต® อาร์เอส (2.5-17.5%w/w) และเอทิลเซลลูโลส (0.5-2.5%w/w) ที่อัตราส่วนต่างๆ พบว่าตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มที่เตรียมจากยูตราจิต® อาร์เอส 2.5%w/w เป็นฟิล์มค่อนข้างใสแต่ยังมีความขุ่นเล็กน้อย ขณะที่ตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มที่เตรียมจากยูตราจิต® อาร์เอส ที่ความเข้มข้นตั้งแต่ 5.0%w/w ขึ้นไป มีลักษณะฟิล์มที่ได้เป็นฟิล์มใสทุกตำรับ ดังตารางที่ 6 แต่อย่างไรก็ตามเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของยูตราจิต® อาร์เอส เป็น 10.0%w/w ทำให้ฉีดพ่นยากขึ้นและเกิดเป็นเส้นไม่เป็นละอองฝอยขณะสเปรย์ โดยมุมสเปรย์ (spray angle) ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มแสดงดังตารางที่ 7

จากผลการทดลองผลของอัตราส่วนของยูตราจิต® ต่างๆ และเอทิลเซลลูโลสดังกล่าว สรุปได้ว่าตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มที่เตรียมจากยูตราจิต® แอล และเอส มีลักษณะฟิล์มที่เกิดขึ้นเป็นฟิล์มขาวขุ่นจึงไม่เหมาะต่อการนำไปใช้จริง อีกทั้งเมื่อความเข้มข้นของเอทิลเซลลูโลสเพิ่มขึ้นทำให้แผ่นฟิล์มร้อนเป็นแผ่นบางๆ ออกมา ขณะที่ตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มที่เตรียมจากยูตราจิต® อี มีลักษณะฟิล์มที่ได้ใส แต่ในความเข้มข้นที่ทำให้เกิดเป็นฟิล์มใสได้นั้นเมื่อฉีดพ่นแล้วเป็นเส้นไม่เป็นละอองฝอยจึงไม่เหมาะต่อการนำไปใช้จริงเช่นเดียวกัน และสำหรับตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มที่เตรียมจากยูตราจิต® อาร์แอล และอาร์เอส มีลักษณะฟิล์มที่เกิดขึ้นเป็นฟิล์มใส และยังสามารถฉีดพ่นเป็นละอองฝอยได้จึงเหมาะในการเลือกนำไปศึกษาในขั้นตอนต่อไป

ตารางที่ 2 ลักษณะฟิล์มของตำรับยูดราจิต® อี (Eudragit® E) ที่ความเข้มข้น 7.5-17.5%w/w และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ที่ความเข้มข้น 0.5-2.5%w/w ในตัวทำละลายเอทานอล (ethanol)

Eudragit® E (%w/w)	Ethyl cellulose (%w/w)				
	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5
7.5					
10.0					
12.5					
15.0					
17.5					

ตารางที่ 3 ลักษณะฟิล์มของตำรับยูดราจิต® แอล (Eudragit® L) ที่ความเข้มข้น 2.5-10.0%w/w และ เอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ที่ความเข้มข้น 0.5-2.5%w/w ในตัวทำละลายเอทานอล (ethanol)

Eudragit® L (%w/w)	Ethyl cellulose (%w/w)				
	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5
2.5					
5.0					
7.5					
10.0					

ตารางที่ 4 ลักษณะฟิล์มของตำรับยูดราจิต® เอส (Eudragit® S) ที่ความเข้มข้น 2.5-7.5%w/w และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ที่ความเข้มข้น 0.5-2.5%w/w ในตัวทำละลายเอทานอล (ethanol)

Eudragit® S (%w/w)	Ethyl cellulose (%w/w)				
	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5
2.5					
5.0					
7.5					

ตารางที่ 5 ลักษณะฟิล์มของตำรับยูดราจิต[®] อาร์แอล (Eudragit[®] RL) ที่ความเข้มข้น 2.5-17.5%w/w และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ที่ความเข้มข้น 0.5-2.5%w/w ในตัวทำละลายเอทานอล (ethanol)

Eudragit [®] RL (%w/w)	Ethyl cellulose (%w/w)				
	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5
2.5					
5.0					
7.5					
10.0					
12.5					
15.0					

Eudragit [®] RL (%w/w)	Ethyl cellulose (%w/w)				
	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5
17.5					

ตารางที่ 6 ลักษณะฟิล์มของตำรับยูดราจิต[®] อาร์เอส (Eudragit[®] RS) ที่ความเข้มข้น 2.5-17.5%w/w และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ที่ความเข้มข้น 0.5-2.5%w/w ในตัวทำละลายเอทานอล (ethanol)

Eudragit [®] RS (%w/w)	Ethyl cellulose (%w/w)				
	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5
2.5					
5.0					
7.5					
10.0					
12.5					
15.0					

Eudragit [®] RS (%w/w)	Ethyl cellulose (%w/w)				
	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5
17.5					

ตารางที่ 7 มุมสเปรย์ (spray angle) ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์มที่เตรียมจากยูดราจิต® (Eudragit®) ชนิดต่างๆ และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ที่สัดส่วนต่างกันในตัวทำละลายเอทานอล (ethanol)

Eudragit® (%w/w)		Spray angle (°) (mean±S.D.)				
		Ethyl cellulose (%w/w)				
		0.5	1.0	1.5	2.0	2.5
E	7.5	43.77±0.75	42.44±1.03	39.09±0.51	35.48±2.39	36.35±1.82
	10.0	37.90±1.19	37.38±0.79	36.69±2.08	36.00±2.37	35.65±2.55
	12.5	34.44±1.57	35.47±2.90	35.13±2.35	33.38±3.29	33.92±0.52
	15.0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	17.5	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
L	2.5	37.89±1.29	30.87±5.89	39.08±2.33	33.04±1.85	37.38±1.66
	5.0	36.35±1.30	34.79±0.80	34.10±0.61	33.92±1.05	33.74±1.98
	7.5	34.62±0.80	32.69±2.13	32.34±1.40	30.57±1.11	30.22±1.42
	10.0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
S	2.5	37.89±1.29	39.76±1.62	38.05±2.86	37.21±1.81	34.45±0.52
	5.0	37.54±2.87	37.37±2.32	35.83±1.96	35.65±2.09	34.61±2.11
	7.5	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
RL	2.5	45.73±0.74	44.25±1.58	42.61±0.99	41.44±1.26	40.78±0.29
	5.0	44.08±2.26	43.60±1.78	43.44±0.76	41.61±1.00	39.59±1.52
	7.5	43.10±2.28	42.44±1.52	41.77±1.75	40.09±2.31	37.89±2.41
	10.0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	12.5	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	15.0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	17.5	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
RS	2.5	48.76±2.15	47.66±1.00	45.39±2.20	44.91±1.49	41.61±1.32
	5.0	47.33±1.81	46.04±2.22	42.10±2.28	41.78±0.29	40.60±2.52
	7.5	47.17±1.47	44.74±1.72	43.60±0.99	40.92±3.33	39.07±3.16
	10.0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	12.5	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	15.0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	17.5	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

หมายเหตุ N/A หมายถึง ฉีดพ่นเป็นสาย ไม่เป็นละอองฝอย

2. ผลการศึกษาปัจจัยต่าง ๆ ต่อคุณสมบัติของสเปรย์ฉีดพ่นก่อก่อฟิล์ม

ศึกษาปัจจัยต่าง ๆ ได้แก่ ผลของสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดชอบน้ำ (hydrophilic plasticizers) และไม่ชอบน้ำ (hydrophobic plasticizers) และยาโคลไตรมาโซล (clotrimazole) ต่อคุณสมบัติต่าง ๆ ของสเปรย์ฉีดพ่นก่อก่อฟิล์ม

2.1 ตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่อก่อฟิล์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ที่เตรียมได้

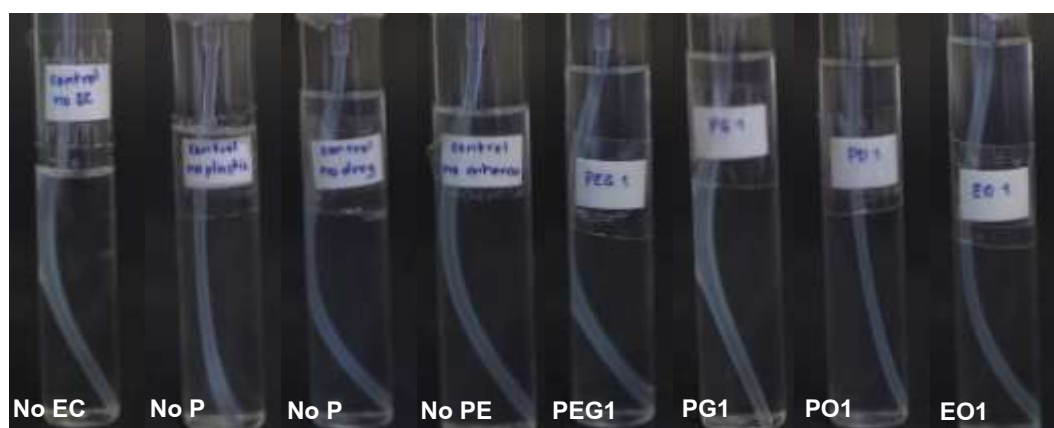
จากผลการศึกษาเบื้องต้นได้เลือกพัฒนาตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่อก่อฟิล์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) โดยมียาโคลไตรมาโซล (clotrimazole) เป็นตัวยาสำคัญสำหรับรักษาโรคเชื้อรา มีสารเพิ่มการซึมผ่านผิวหนัง คือ เมนทอล:การบูร (menthol:camphor) ที่อัตราส่วน 1:1 และมีสารเพิ่มความยืดหยุ่น 4 ชนิด ดังนี้ สารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดที่ชอบน้ำ คือ โพลีเอทิลีนไกลคอล 400 (polyethylene glycol 400; PEG400) และโพรพิลีนไกลคอล (propylene glycol; PG) และสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดที่ไม่ชอบน้ำ คือ น้ำมันเปปเปอร์มินท์ (peppermint oil; PO) และน้ำมันยูคาลิปตัส (eucalyptus oil; EO) ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ และตัวทำละลายที่ใช้ คือ เอทานอล:อะซิโตน (ethanol:acetone) ที่อัตราส่วน 80:20 ดังตารางที่ 8 จากนั้นประเมินคุณสมบัติของตำรับที่เตรียมได้

ตารางที่ 8 สูตรตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose)

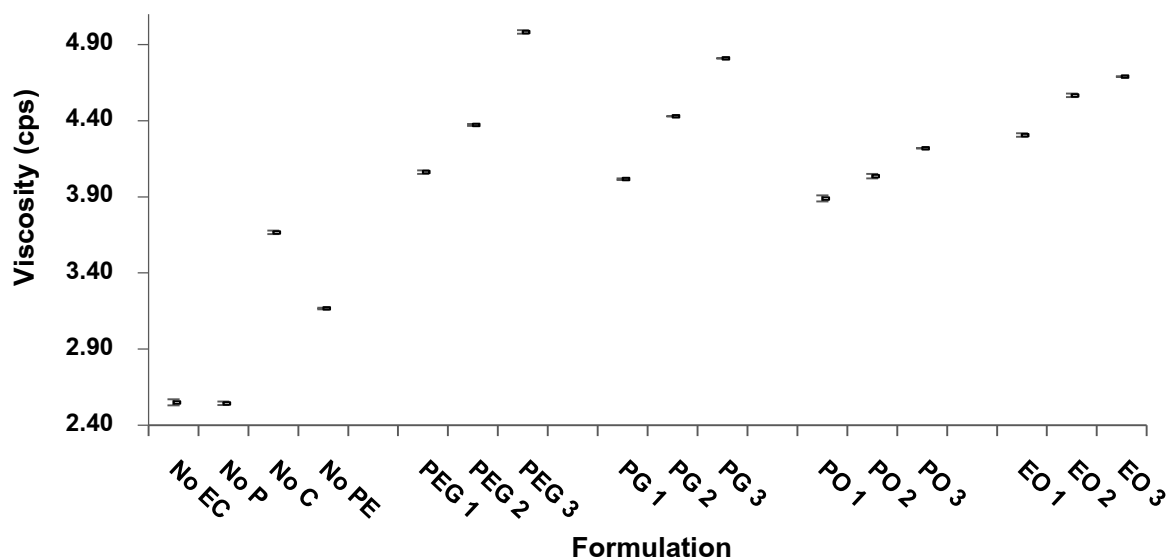
Formulation	Component (%w/w)								
	Eudragit® RS	Ethyl cellulose	Clotrimazole	Menthol:Camphor (1:1)	Plasticizers				Ethanol:Acetone (80:20)
					PEG 400	PG	PO	EO	
No Ethyl cellulose (No EC)	7.5	-	1.0	10.0	-	-	-	-	81.50
No Plasticizer (No P)	7.5	0.75	1.0	10.0	-	-	-	-	80.75
No Penetration enhancer (No PE)	7.5	0.75	1.0	-	-	-	-	-	90.75
No Clotrimazole (No C)	7.5	0.75	-	10.0	-	-	-	-	81.75
Polyethylene glycol 400 1 (PEG1)	7.5	0.75	1.0	10.0	0.45	-	-	-	80.30
Polyethylene glycol 400 2 (PEG2)	7.5	0.75	1.0	10.0	3.0	-	-	-	77.75
Polyethylene glycol 400 3 (PEG3)	7.5	0.75	1.0	10.0	5.55	-	-	-	75.20
Proylene glycol 1 (PG1)	7.5	0.75	1.0	10.0	-	0.45	-	-	80.30
Proylene glycol 2 (PG2)	7.5	0.75	1.0	10.0	-	3.00	-	-	77.75
Proylene glycol 3 (PG3)	7.5	0.75	1.0	10.0	-	5.55	-	-	75.20
Peppermint oil 1 (PO1)	7.5	0.75	1.0	10.0	-	-	0.45	-	80.30
Peppermint oil 2 (PO2)	7.5	0.75	1.0	10.0	-	-	3.0	-	77.75
Peppermint oil 3 (PO3)	7.5	0.75	1.0	10.0	-	-	5.55	-	75.20
Eucalyptus oil 1 (EO1)	7.5	0.75	1.0	10.0	-	-	-	0.45	80.30
Eucalyptus oil 2 (EO2)	7.5	0.75	1.0	10.0	-	-	-	3.0	77.75
Eucalyptus oil 3 (EO3)	7.5	0.75	1.0	10.0	-	-	-	5.55	75.20

2.2 ลักษณะภายนอก ความเป็นกรด-ด่าง (pH) และความหนืด (viscosity) ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์ม

ลักษณะภายนอกของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ที่เตรียมขึ้น จากตารางที่ 8 ทุกตำรับเป็นสารละลายใส ไม่มีสี ดังรูปที่ 10 และความเป็นกรด-ด่างของทุกตำรับอยู่ในช่วง 6.0-7.0 ซึ่งสอดคล้องกับช่วง pH ของผิวหนังคือ 5.5-6.5 (Mori, et al. 2017) ขณะที่ความหนืดของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มถูกประเมินด้วยเครื่องวัดความหนืด Brookfield viscosimeter ที่อุณหภูมิห้อง พบว่าความหนืดของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ที่ไม่มีสารเพิ่มความยืดหยุ่น มีความหนืดน้อยกว่าตำรับที่มีสารเพิ่มความยืดหยุ่นทั้ง 4 ชนิด เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารเพิ่มความยืดหยุ่นทำให้ความหนืดของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มเพิ่มขึ้นด้วย และทุกตำรับมีความหนืดอยู่ในช่วง 2-5 cps ดังรูปที่ 11 เมื่อเปรียบเทียบตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มที่มีความเข้มข้นของสารเพิ่มความยืดหยุ่นสูงที่สุดในตำรับ พบว่าโพลีเอทิลีนไกลคอล 400 (PEG400) โพรพิลีนไกลคอล (PG) น้ำมันยูคาลิปตัส (EO) และน้ำมันเปปเปอร์มินท์ (PO) มีความหนืด เท่ากับ 4.98, 4.81, 4.69 และ 4.22 cps ตามลำดับ



รูปที่ 10 ลักษณะภายนอกของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ต่างๆ



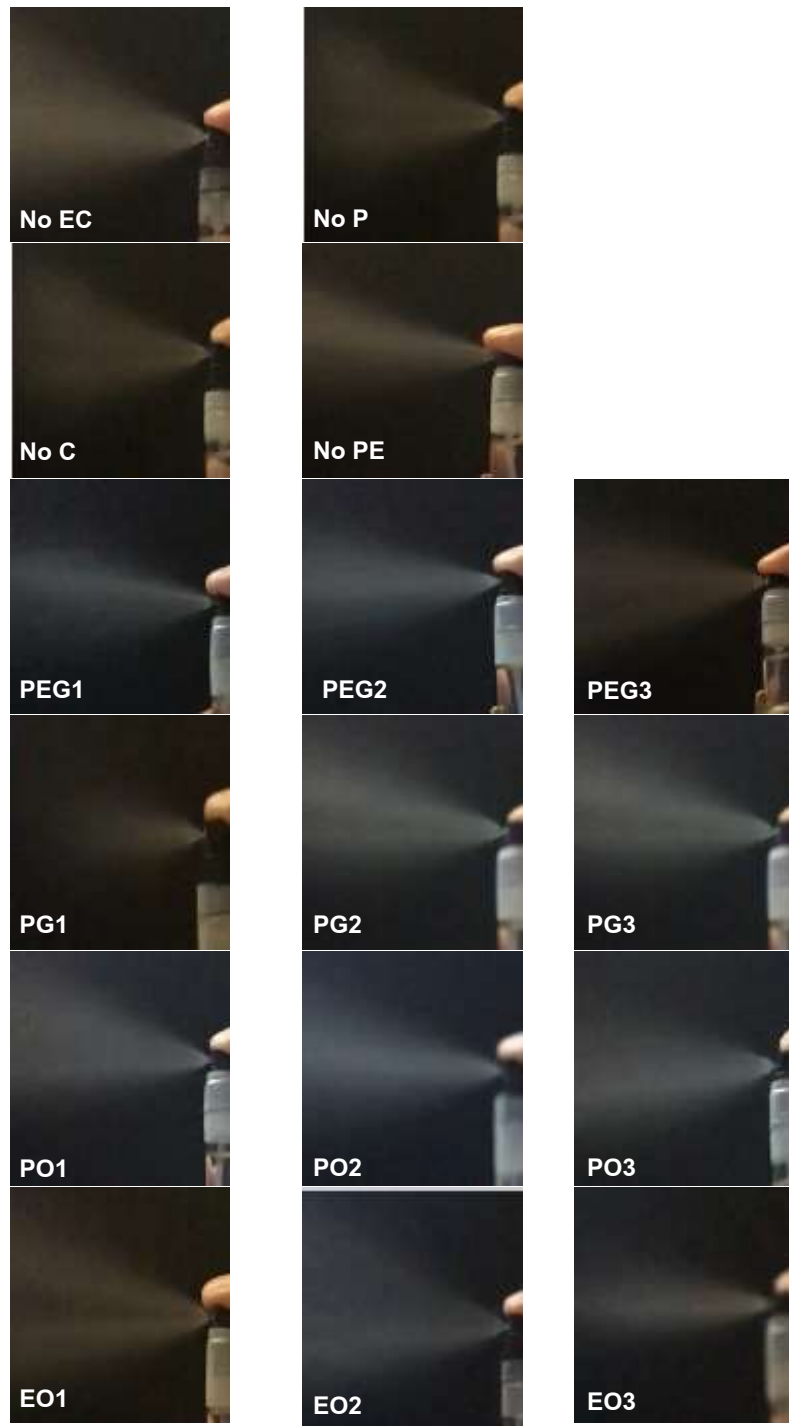
รูปที่ 11 ความหนืด (viscosity) ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นกึ่งฟิล์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ต่างๆ

2.3 ลักษณะของฟิล์ม รูปแบบการสเปรย์และมุมสเปรย์ (spray pattern and spray angle)

ตำรับสเปรย์ฉีดพ่นกึ่งฟิล์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ต่างๆ จากตารางที่ 8 ถูกศึกษาการก่อฟิล์มด้วยการพ่นสเปรย์ไปยังกระจกสไลด์และสังเกตลักษณะของฟิล์มที่เกิดขึ้น พบว่าทุกตำรับของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นกึ่งฟิล์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) สามารถเกิดฟิล์มใสที่สม่ำเสมอบนกระจกสไลด์ ดังรูปที่ 12 เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารเพิ่มความยืดหยุ่นทั้งชนิดที่ชอบน้ำและไม่ชอบน้ำ ทำให้ฟิล์มที่ได้มีลักษณะที่ดูนุ่ม หนาและเนียนขึ้น เนื่องจากสารเพิ่มความยืดหยุ่นจะไปลดความแข็งและเพิ่มความยืดหยุ่นของฟิล์ม (Saingam, et al. 2018) ภาพถ่ายมุมสเปรย์และมุมสเปรย์ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นกึ่งฟิล์ม แสดงดังรูปที่ 13 และตารางที่ 9 ตามลำดับ พบว่าเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารเพิ่มความยืดหยุ่น ทำให้มุมสเปรย์ (spray angle) ของตำรับลดลง ซึ่งสอดคล้องกับผลความหนืดของตำรับ คือ ความเข้มข้นของสารเพิ่มความยืดหยุ่นเพิ่มขึ้น ทำให้ความหนืดของตำรับเพิ่มขึ้น การสเปรย์เป็นละอองฝอยได้ยากขึ้น จึงทำให้มุมสเปรย์ของตำรับลดลง โดยมุมสเปรย์ควรต่ำกว่า 85° เพื่อให้เหมาะสมต่อการสเปรย์โดยไม่เป็นละอองฟุ้งมากเกินไป



รูปที่ 12 ลักษณะฟิล์มที่ก่อตัว (spray pattern) ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์มจากยูดราจิต[®] อาร์เอส (Eudragit[®] RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ต่างๆ



รูปที่ 13 ภาพถ่ายลักษณะการสเปรย์ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก้อฟิล์มจากยูดราจิต[®] อาร์เอส (Eudragit[®] RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ต่างๆ

ตารางที่ 9 มุมสเปรย์ (spray angle) ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นกึ่งฟิล์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ต่างๆ ในตัวทำละลายเอทานอล:อะซิโตน (ethanol:acetone)

Formulation	Spray angle (°) (mean±S.D.)
No Ethyl cellulose (No EC)	45.56±0.97 ^{ghi}
No Plasticizer (No P)	46.86±0.74 ^{ghi}
No Penetration enhancer (No PE)	44.75±1.50 ^{ghi}
No Clotrimazole (No C)	43.10±1.49 ^g
Polyethylene glycol 400 1 (PEG1)	36.17±1.82 ^{cd}
Polyethylene glycol 400 2 (PEG2)	32.34±1.91 ^{ab}
Polyethylene glycol 400 3 (PEG3)	31.28±1.41 ^a
Propylene glycol 1 (PG1)	47.33±1.55 ⁱ
Propylene glycol 2 (PG2)	41.44±1.53 ^{ef}
Propylene glycol 3 (PG3)	33.21±2.98 ^{abc}
Peppermint oil 1 (PO1)	51.28±1.23 ^j
Peppermint oil 2 (PO2)	38.91±2.06 ^{de}
Peppermint oil 3 (PO3)	33.21±3.17 ^{abc}
Eucalyptus oil 1 (EO1)	47.34±1.21 ⁱ
Eucalyptus oil 2 (EO2)	43.93±1.24 ^{fgh}
Eucalyptus oil 3 (EO3)	34.96±1.56 ^{bc}

หมายเหตุ ตัวอักษรพิมพ์เล็ก แสดงถึงความแตกต่างที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.05$

2.4 ทดสอบการเปียกของตำรับโดยวิธีวัดมุมสัมผัส (contact angle)

การทดสอบการเปียกของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นกึ่งฟิล์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ต่างๆ จากตารางที่ 8 โดยวิธีวัดมุมสัมผัส พบว่าแต่ละตำรับมีค่ามุมสัมผัส (contact angle) อยู่ในช่วง 60-80° ตำรับสเปรย์ฉีดพ่นกึ่งฟิล์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ที่มีสารเพิ่มความยืดหยุ่นในตำรับมากกว่ามีแนวโน้มทำให้มุมสัมผัสลดลง ส่วนผลของชนิดของสารเพิ่มความยืดหยุ่น พบว่าตำรับสเปรย์ฉีดพ่นกึ่งฟิล์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ที่มีสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดไม่ชอบน้ำ ได้แก่ น้ำมันเปปเปอร์มินท์ (peppermint oil) และน้ำมันยูคาลิปตัส (eucalyptus oil) มีค่ามุมสัมผัสมากกว่าตำรับสเปรย์ฉีดพ่นกึ่งฟิล์มที่มีสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดชอบน้ำ ได้แก่ โพลีเอทิลีนไกลคอล 400 (PEG 400) และโพรพิลีนไกลคอล (propylene glycol) เนื่องจากน้ำมันเปปเปอร์มินท์และน้ำมันยูคาลิปตัสจะมีความไม่ชอบน้ำมากกว่า ดังตารางที่ 10

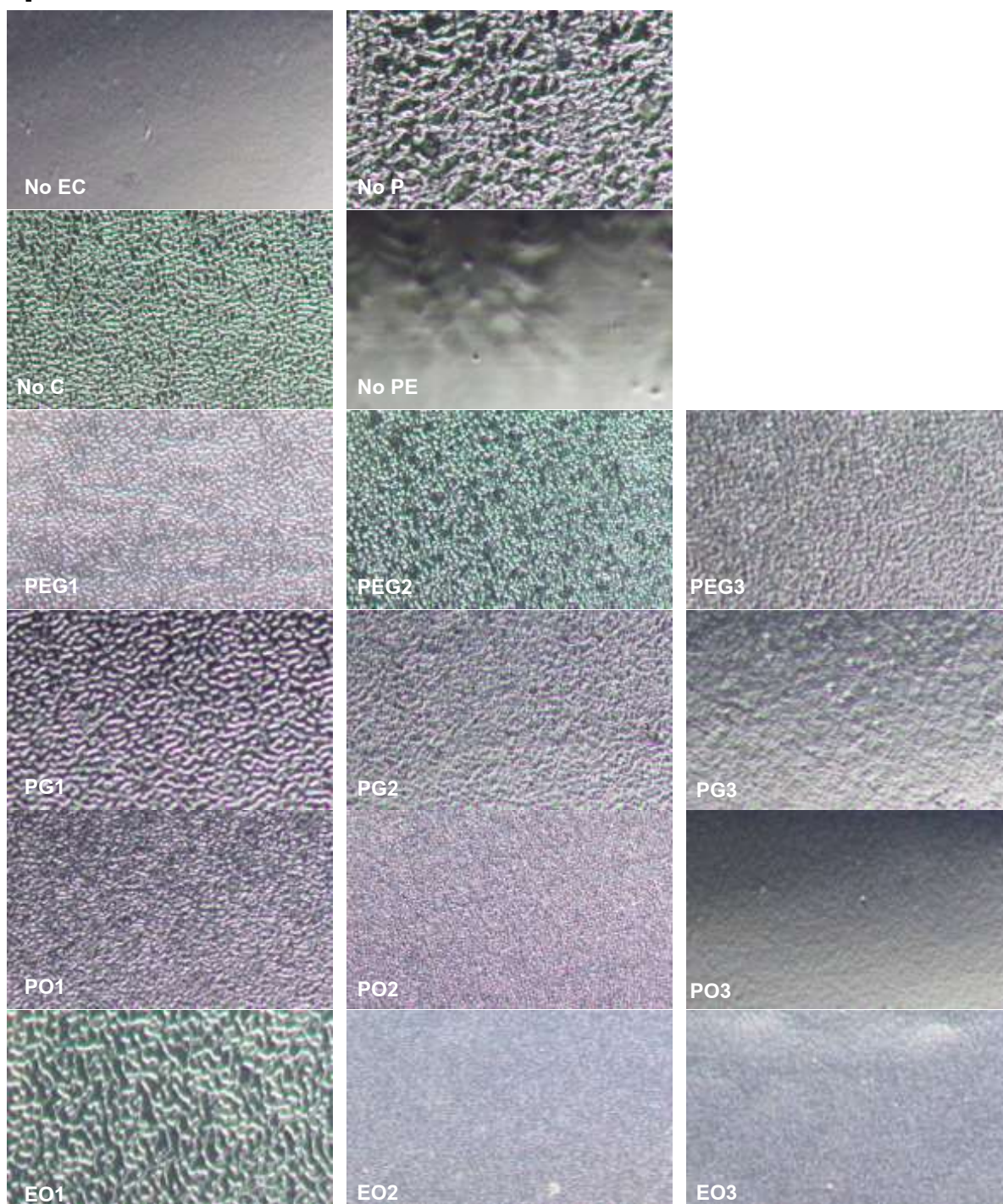
ตารางที่ 10 มุมสัมผัส (contact angle) ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ต่างๆ ในตัวทำละลายเอทานอล:อะซิโตน (ethanol:acetone)

Formulation	Contact angle (°) (mean±S.D.)
No Ethyl cellulose (No EC)	72.60±1.05 ^f
No Plasticizer (No P)	70.77±1.48 ^{de}
No Penetration enhancer (No PE)	72.00±1.66 ^{ef}
No Clotrimazole (No C)	66.82±1.34 ^b
Polyethylene glycol 400 1 (PEG1)	68.99±1.14 ^c
Polyethylene glycol 400 2 (PEG2)	65.50±1.41 ^b
Polyethylene glycol 400 3 (PEG3)	62.79±1.51 ^a
Proylene glycol 1 (PG1)	75.62±2.15 ^h
Proylene glycol 2 (PG2)	71.73±1.03 ^{ef}
Proylene glycol 3 (PG3)	69.99±0.78 ^{cd}
Peppermint oil 1 (PO1)	72.63±0.70 ^f
Peppermint oil 2 (PO2)	74.69±1.53 ^{gh}
Peppermint oil 3 (PO3)	78.29±1.63 ⁱ
Eucalyptus oil 1 (EO1)	71.81±0.68 ^{ef}
Eucalyptus oil 2 (EO2)	73.46±1.42 ^{fg}
Eucalyptus oil 3 (EO3)	76.02±1.09 ^h

หมายเหตุ ตัวอักษรพิมพ์เล็ก แสดงถึงความแตกต่างที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.05$

2.5 ลักษณะของฟิล์มผ่านกล้องสเตอริโอไมโครสโคป

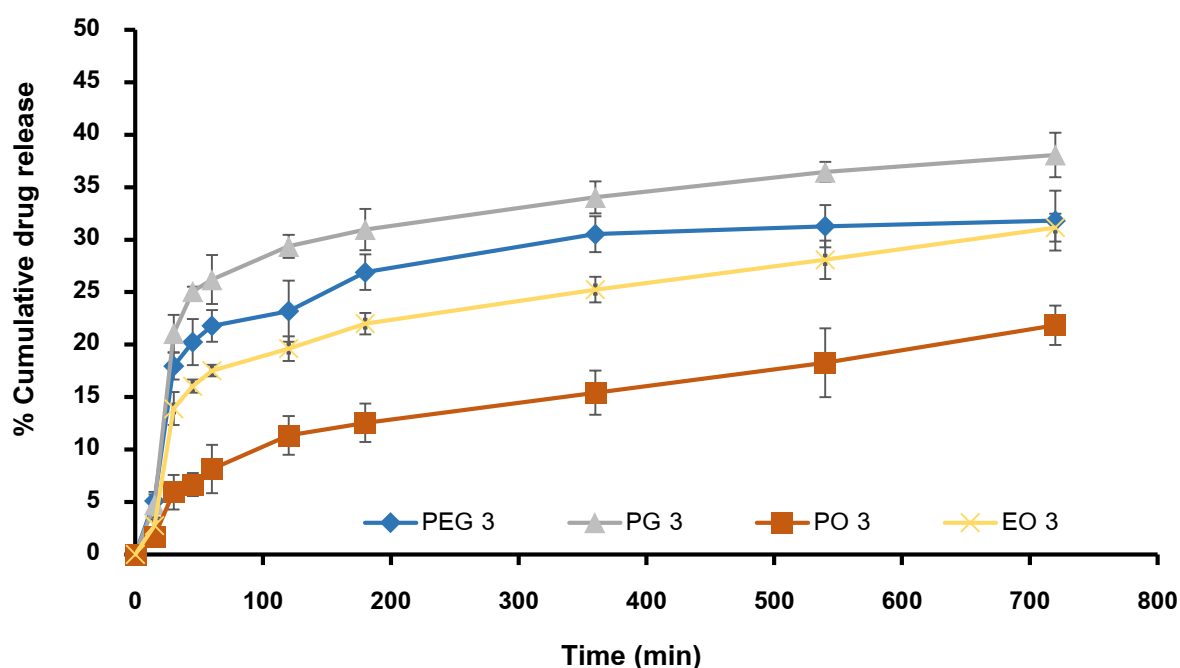
ลักษณะของฟิล์มที่ถ่ายด้วยกล้องสเตอริโอไมโครสโคป (Stereo microscope) ที่กำลังขยาย 40 เท่า พบว่าตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่อกำเนิดฟิล์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ที่มีสารเพิ่มความยืดหยุ่นมากขึ้นทำให้ลักษณะของฟิล์มที่ได้จะมีความละเอียดมากขึ้น ดังรูป 14



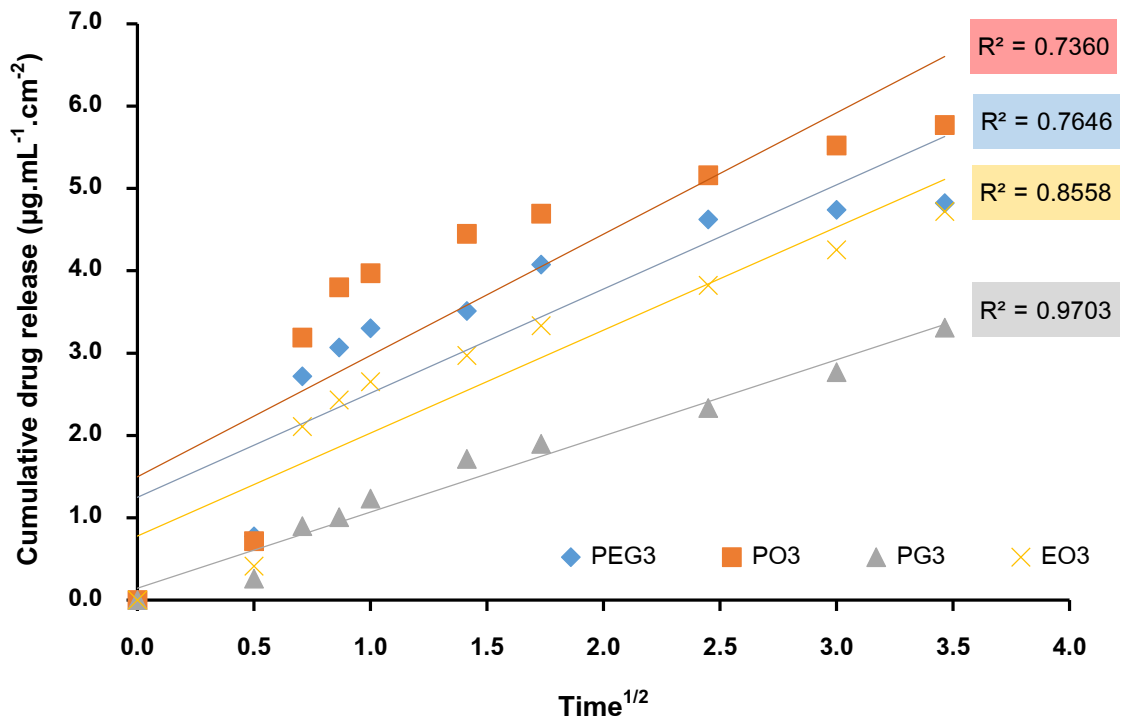
รูปที่ 14 ภาพถ่ายตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่อกำเนิดฟิล์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ต่างๆ ผ่านกล้องสเตอริโอไมโครสโคปที่กำลังขยาย 40X

2.6 การปลดปล่อยยาและกลไกการปลดปล่อยยา

การทดสอบการปลดปล่อยยาโคไลไตรมาโซลของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มที่เลือกมาจากรายการที่ 8 ด้วย Franz diffusion cell เป็นเวลา 12 ชั่วโมง พบว่าตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ที่มีสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดชอบน้ำมีแนวโน้มการปลดปล่อยยาโคไลไตรมาโซลได้มากกว่าตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มที่มีสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดไม่ชอบน้ำ ดังนั้น โพรพิลีนไกลคอล (propylene glycol) โพลีเอทิลีนไกลคอล 400 (polyethylene glycol 400) น้ำมันยูคาลิปตัส (eucalyptus oil) และน้ำมันเปปเปอร์มินท์ (peppermint oil) ตามลำดับ ซึ่งร้อยละการปลดปล่อยยาโคไลไตรมาโซลของตำรับที่มีสารเพิ่มความยืดหยุ่นทั้งหมดอยู่ระหว่าง 21-38 ขณะที่ตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มที่มีสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดไม่ชอบน้ำปลดปล่อยยาโคไลไตรมาโซลมีการปลดปล่อยยาโคไลไตรมาโซลแบบ sustained release ดังรูปที่ 15 เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์หาลักษณะศาสตร์ของยา พบว่ามีลักษณะคล้ายคลึงกับ Higuchi model โดยค่า r^2 ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มที่มีโพรพิลีนไกลคอล (propylene glycol) โพลีเอทิลีนไกลคอล 400 (polyethylene glycol 400) น้ำมันยูคาลิปตัส (eucalyptus oil) และน้ำมันเปปเปอร์มินท์ (peppermint oil) เท่ากับ 0.7360, 0.7646, 0.8558 และ 0.9703 ตามลำดับ ดังรูปที่ 16



รูปที่ 15 การปลดปล่อยยาโคไลไตรมาโซลของสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ที่มีสารเพิ่มความยืดหยุ่นต่าง ๆ ด้วย Franz diffusion cell ที่เวลาต่างๆ



รูปที่ 16 การศึกษากลไกการปลดปล่อยยาโคลไตรมาโซลของสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ที่มีสารเพิ่มความยืดหยุ่นต่างๆ ตาม Higuchi model

2.7 ฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อโรค

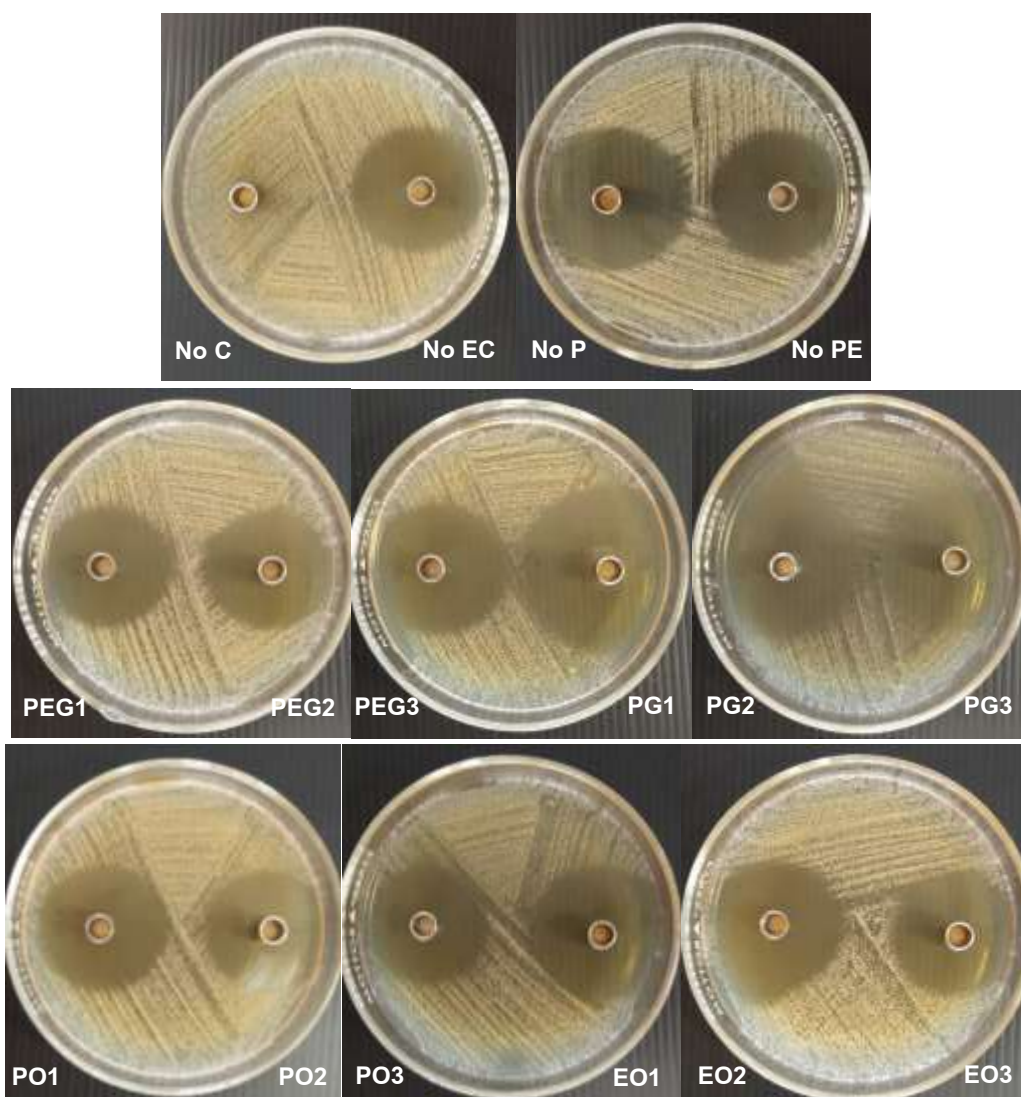
การทดสอบฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อรา *Candida albicans* ATCC 17110 ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มด้วยวิธี cup method พบว่าตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ที่ไม่มียาจะไม่พบ inhibition zone จึงไม่มีฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อรา ขณะที่ตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ที่มียาโคลไตรมาโซลพบ inhibition zone ทุกตำรับ ดังตารางที่ 11 และลักษณะ inhibition zone ที่เกิดแสดงดังรูปที่ 17 ตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มที่มีโพรพิลีนไกลคอลมี inhibition zone ที่มากที่สุดสอดคล้องกับการปลดปล่อยยาเนื่องจากโพรพิลีนไกลคอลเป็นสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดชอบน้ำทำให้ยาโคลไตรมาโซลถูกปลดปล่อยได้ดีขึ้นจึงทำให้เกิด inhibition zone ในการยับยั้งเชื้อรามากที่สุด และฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อรามีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเมื่อความเข้มข้นของสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดชอบน้ำเพิ่มขึ้น ขณะที่ฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อราของตำรับที่มีสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดไม่ชอบน้ำมีแนวโน้มลดลงเมื่อความเข้มข้นของสารเพิ่มความยืดหยุ่นเพิ่มขึ้น สอดคล้องกับผลการปลดปล่อยยา เนื่องจากสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดไม่ชอบน้ำมีผลทำให้การปลดปล่อยยาโคลไตรมาโซลช้าลง ดังนั้น inhibition zone ในการยับยั้งเชื้อราจึงน้อยกว่าตำรับที่มีสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดชอบน้ำ มีรายงานว่าน้ำมันเปปเปอร์มินท์ และน้ำมันยูคาลิปตัสมีฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อราด้วย ดังนั้นตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มที่มีน้ำมันเปปเปอร์มินท์และน้ำมันยูคาลิปตัสจึงเป็นตำรับที่น่าสนใจในการนำไปใช้ในการรักษาโรคเชื้อราอีกด้วย

การทดสอบฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อรา *Candida albicans* ATCC 17110 ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มอีกรวิธี คือ วิธี disc method ทำโดยสเปรย์ตำรับลงบน disc ที่งไว้ให้แห้งก่อนนำไปทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ เนื่องจากต้องการทราบผลยับยั้งเชื้อราของตำรับหลังเกิดเป็นฟิล์มแล้วว่าตัวยาสามารถถูกปลดปล่อยจากแผ่นฟิล์มได้ พบว่าตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ที่ไม่มียาจะไม่พบ inhibition zone จึงไม่มีฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อราเช่นเดียวกับทดสอบด้วยวิธี cup method ขณะที่ตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ที่มียาโคลไตรมาโซล พบ inhibition zone ทุกตำรับ ผลของสารเพิ่มความยึดหยุ่นเป็นไปในแนวทางสอดคล้องกับวิธี cup method ดังตารางที่ 12 และลักษณะ inhibition zone ที่เกิดแสดงดังรูปที่ 18

ตารางที่ 11 Inhibition zone ต่อเชื้อ *Candida albicans* ATCC 17110 ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ต่างๆ ด้วยวิธี cup method

Formulation	Inhibition zone (mm)
No Clotrimazole (No C)	0.0±0.0
No Ethyl cellulose (No EC)	37.0±1.0 ^d
No Plasticizer (No P)	42.7±0.6 ^g
No Penetration enhancer (No PE)	40.3±0.6 ^{ef}
Polyethylene glycol 400 1 (PEG1)	39.0±1.0 ^e
Polyethylene glycol 400 2 (PEG2)	39.7±0.6 ^{ef}
Polyethylene glycol 400 3 (PEG3)	40.3±1.2 ^{ef}
Proylene glycol 1 (PG1)	46.0±1.0 ^h
Proylene glycol 2 (PG2)	46.7±0.6 ^h
Proylene glycol 3 (PG3)	46.3±1.2 ^h
Peppermint oil 1 (PO1)	35.7±0.6 ^c
Peppermint oil 2 (PO2)	33.7±0.6 ^b
Peppermint oil 3 (PO3)	31.7±0.6 ^a
Eucalyptus oil 1 (EO1)	40.7±0.6 ^f
Eucalyptus oil 2 (EO2)	39.3±0.6 ^{ef}
Eucalyptus oil 3 (EO3)	33.3±0.6 ^b

หมายเหตุ ตัวอักษรพิมพ์เล็ก แสดงถึงความแตกต่างที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.05$

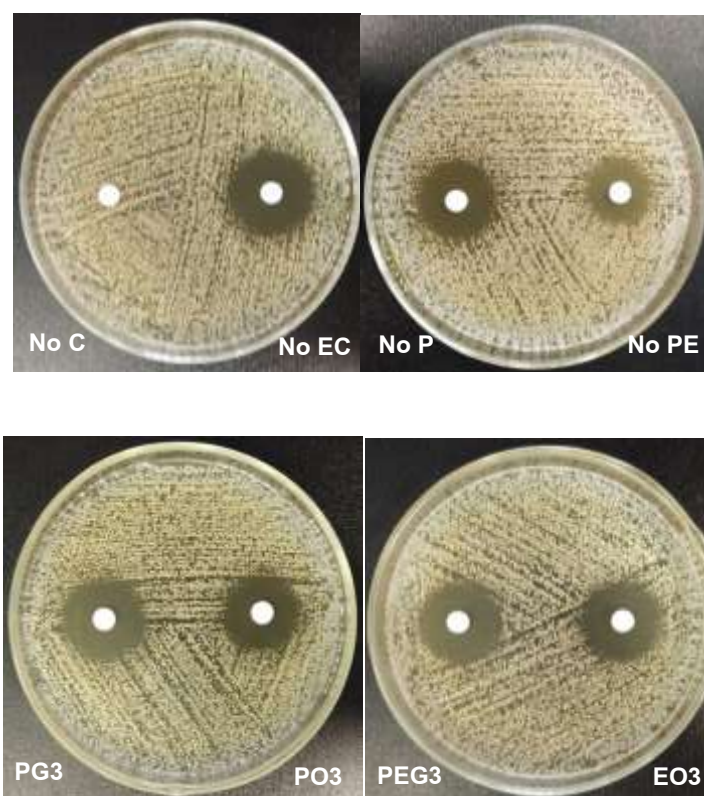


รูปที่ 17 ภาพถ่าย Inhibition zone ต่อเชื้อ *Candida albicans* ATCC 17110 ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่น
ก่ofil์มจากยูดราจิต[®] อาร์เอส (Eudragit[®] RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ต่างๆ ด้วยวิธี
cup method

ตารางที่ 12 Inhibition zone ต่อเชื้อ *Candida albicans* ATCC 17110 ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มจาก ยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ต่างๆ ด้วยวิธี disc method

Formulation	Inhibition zone (mm)
No Clotrimazole (No C)	0.0±0.0
No Ethyl cellulose (No EC)	22.7±0.6 ^e
No Plasticizer (No P)	20.7±0.6 ^{cd}
No Penetration enhancer (No PE)	16.7±1.5 ^a
Polyethylene glycol 400 3 (PEG3)	21.7±0.6 ^{de}
Proylene glycol 3 (PG3)	23.0±1.0 ^e
Peppermint oil 3 (PO3)	18.7±0.6 ^b
Eucalyptus oil 3 (EO3)	19.7±0.6 ^{bc}

หมายเหตุ ตัวอักษรพิมพ์เล็ก แสดงถึงความแตกต่างที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.05$

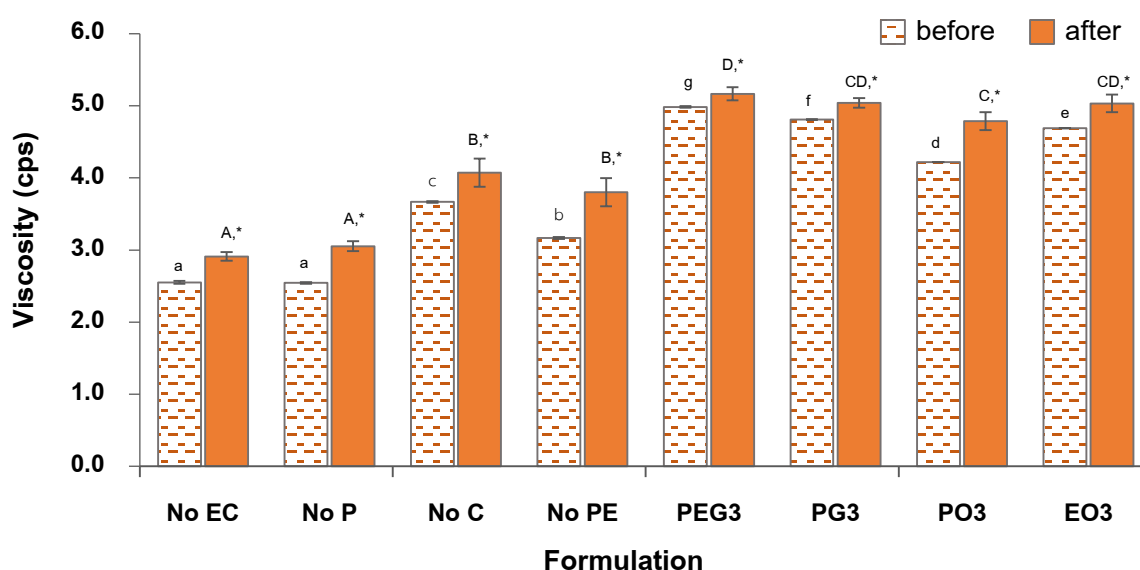


รูปที่ 18 ภาพถ่าย Inhibition zone ต่อเชื้อ *Candida albicans* ATCC 17110 ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ต่างๆ ด้วยวิธี disc method

2.8 ทดสอบความคงตัวของผลิตภัณฑ์

เลือกตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ที่เหมาะสมที่สุดมาทดสอบความคงตัวของผลิตภัณฑ์ โดยวิธี temperature cycling (4-45°C) จำนวน 3 รอบ และประเมินคุณสมบัติของตำรับต่างๆ พบว่าแต่ละตำรับมีลักษณะเป็นสารละลายใส ไม่มีสี ไม่มีตะกอน ความหนืดของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มทุกตำรับเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ดังรูปที่ 19 เนื่องจากตัวทำละลายของตำรับเป็นสารที่ระเหยได้ เมื่อทดสอบความคงตัว จึงทำให้ความหนืดของตำรับเพิ่มขึ้น ดังนั้นหากมีการนำไปใช้จริงควรพิจารณาเลือกภาชนะบรรจุในการเก็บรักษาที่ปิดสนิท สามารถป้องกันการระเหยของตัวทำละลายได้ด้วย

เมื่อทดสอบการสเปรย์ของตำรับ พบว่ามุมสเปรย์ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มทุกตำรับหลังทดสอบความคงตัวจะมีค่าลดลง ซึ่งสอดคล้องกับผลของความหนืดหลังทดสอบความคงตัว เนื่องจากความหนืดเพิ่มขึ้นทำให้การสเปรย์เป็นละอองได้ยากขึ้น ดังรูปที่ 20 ขณะที่ผลทดสอบมุมสัมผัส (contact angle) ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มหลังทดสอบความคงตัวมีค่าน้อยกว่าตำรับก่อนทดสอบความคงตัว ดังรูปที่ 21 สำหรับการทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเชื้อรา *Candida albicans* ATCC 17110 พบว่าแต่ละตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มมีผลการยับยั้งเชื้อรา *Candida albicans* ATCC 17110 เช่นเดียวกับก่อนทดสอบความคงตัว ดังรูปที่ 22

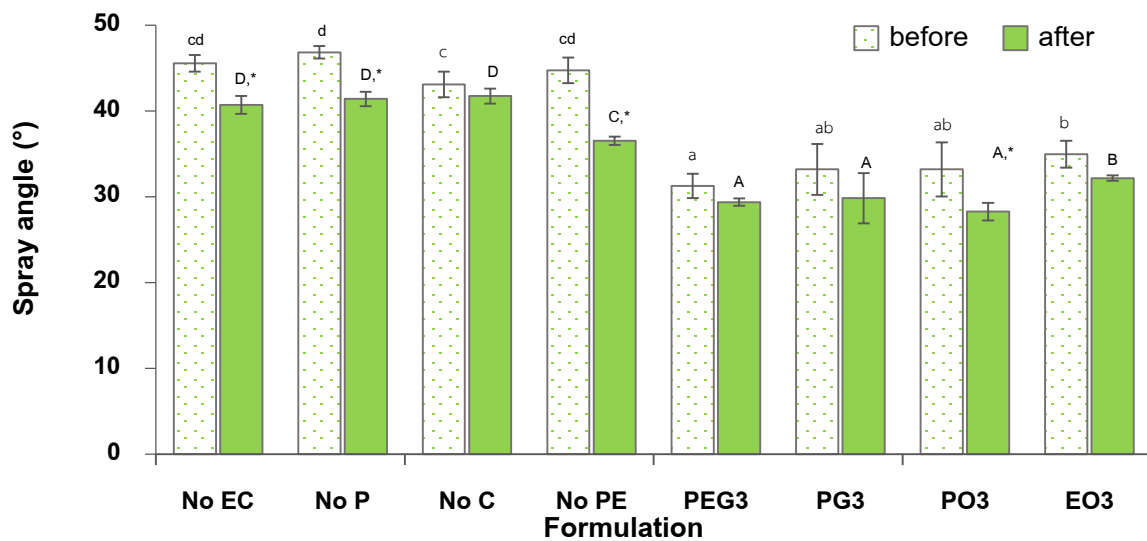


หมายเหตุ ตัวอักษรพิมพ์เล็ก แสดงถึง ความแตกต่างของระหว่างตำรับก่อนทดสอบความคงตัว ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.05$

ตัวอักษรพิมพ์ใหญ่ แสดงถึง ความแตกต่างของระหว่างตำรับหลังทดสอบความคงตัว ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.05$

* แสดงถึง ความแตกต่างของตำรับเดียวกันเมื่อทดสอบความคงตัว ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.05$

รูปที่ 19 ความหนืดของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ก่อนและหลังทดสอบความคงตัวด้วย temperature cycling (4-45°C) 3 รอบ

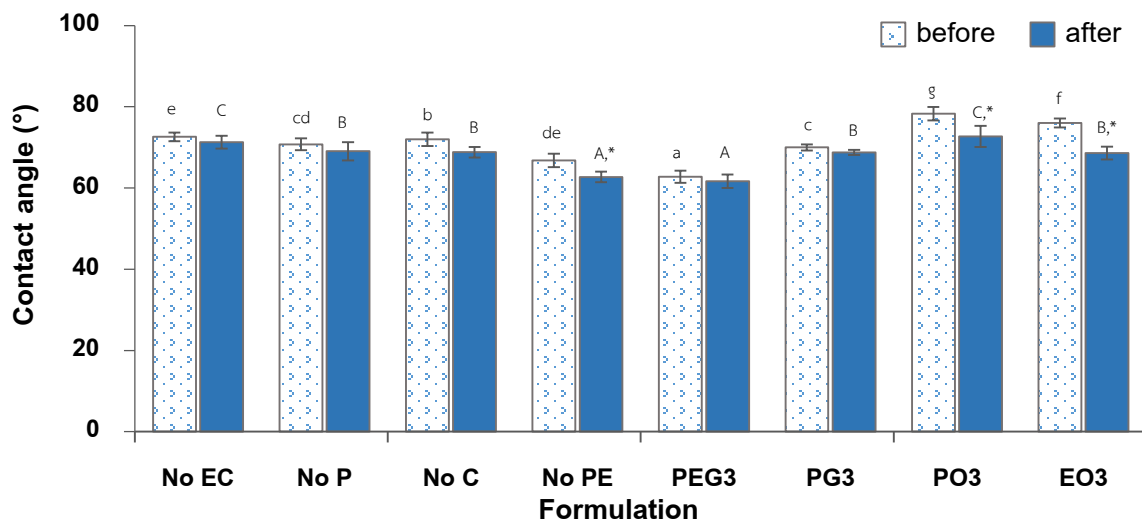


หมายเหตุ ตัวอักษรพิมพ์เล็ก แสดงถึง ความแตกต่างของระหว่างตำรับก่อนทดสอบความคงตัว ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.05$

ตัวอักษรพิมพ์ใหญ่ แสดงถึง ความแตกต่างของระหว่างตำรับหลังทดสอบความคงตัว ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.05$

* แสดงถึง ความแตกต่างของตำรับเดียวกันเมื่อทดสอบความคงตัว ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.05$

รูปที่ 20 มุมสเปรย์ (spray angle) ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ก่อนและหลังทดสอบความคงตัวด้วย temperature cycling (4-45°C) 3 รอบ

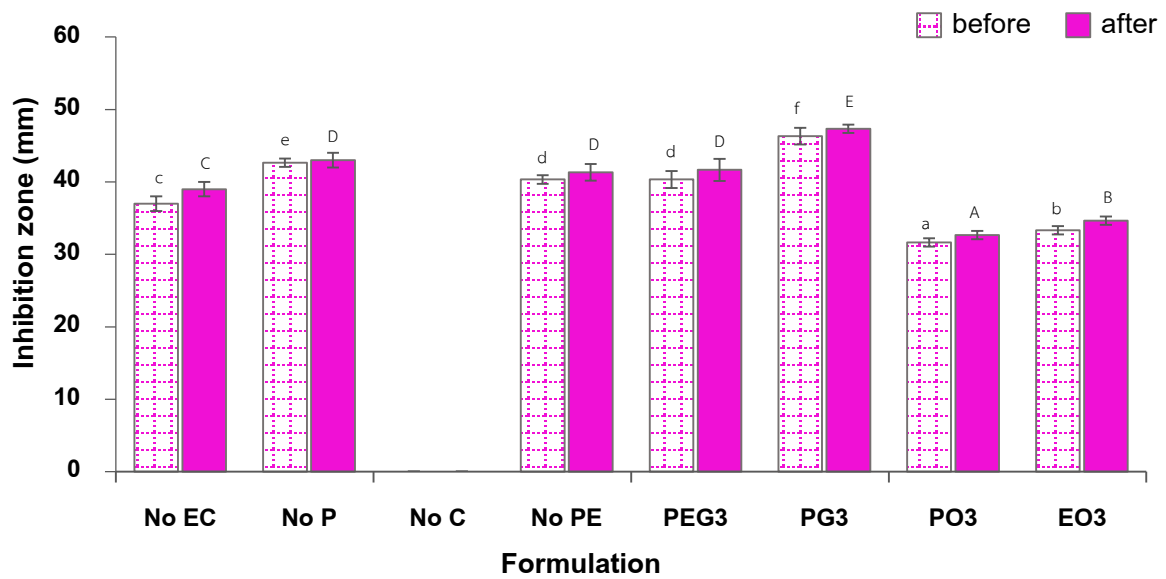


หมายเหตุ ตัวอักษรพิมพ์เล็ก แสดงถึง ความแตกต่างของระหว่างตำรับก่อนทดสอบความคงตัว ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.05$

ตัวอักษรพิมพ์ใหญ่ แสดงถึง ความแตกต่างของระหว่างตำรับหลังทดสอบความคงตัว ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.05$

* แสดงถึง ความแตกต่างของตำรับเดียวกันเมื่อทดสอบความคงตัว ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.05$

รูปที่ 21 มุมสัมผัส (Contact angle) ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก๊อฟิล์มจากยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ก่อนและหลังทดสอบความคงตัวด้วย temperature cycling (4-45°C) 3 รอบ



หมายเหตุ ตัวอักษรพิมพ์เล็ก แสดงถึง ความแตกต่างของระหว่างตำรับก่อนทดสอบความคงตัว ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.05$

ตัวอักษรพิมพ์ใหญ่ แสดงถึง ความแตกต่างของระหว่างตำรับหลังทดสอบความคงตัว ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.05$

* แสดงถึง ความแตกต่างของตำรับเดียวกันเมื่อทดสอบความคงตัว ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.05$

รูปที่ 22 Inhibition zone ต่อเชื้อ *Candida albicans* ATCC 17110 ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก้อฟิล์มจาก ยูดราจิต® อาร์เอส (Eudragit® RS) และเอทิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) ด้วยวิธี cup method ก่อนและหลังทดสอบความคงตัวด้วย temperature cycling (4-45°C) 3 รอบ

บทที่ 5

บทสรุปและข้อเสนอแนะ

การศึกษาอัตราส่วนของยูตราจิต® และเอทิลเซลลูโลสมีผลต่อคุณสมบัติต่างๆ ของสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มในโครงการวิจัยนี้ ได้แก่ ลักษณะภายนอกของตำรับ มุมสเปรย์และรูปแบบการสเปรย์ ลักษณะของฟิล์มหลังสเปรย์ พบว่ายูตราจิต® แต่ละชนิดให้ผลการเกิดฟิล์มที่แตกต่างกัน ตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มที่เตรียมจากยูตราจิต® แอลและเอส กับเอทิลเซลลูโลส มีลักษณะฟิล์มขาวขุ่นและร่อนง่ายทำให้ไม่เหมาะในการนำไปพัฒนาตำรับต่อไป ส่วนตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มที่เตรียมจากยูตราจิต® อีกับเอทิลเซลลูโลสได้ลักษณะฟิล์มที่ใสแต่สเปรย์แล้วเป็นสายไม่เป็นละอองฝอยจึงไม่เหมาะต่อการนำไปพัฒนาต่อเช่นเดียวกัน ตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มที่เตรียมจากยูตราจิต® อาร์แอลและอาร์เอส กับเอทิลเซลลูโลส มีลักษณะฟิล์มที่ได้เป็นฟิล์มใสและสามารถสเปรย์เป็นละอองฝอยได้ จากผลการศึกษาครั้งนี้จึงเป็นข้อมูลเบื้องต้นที่ใช้เป็นแนวทางในการเลือกชนิดของพอลิเมอร์และอัตราส่วนมาศึกษาเพื่อพัฒนาตำรับต่อไป

ผู้วิจัยได้เลือกตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มเฉพาะที่จากยูตราจิต® อาร์เอสและเอทิลเซลลูโลสซึ่งเป็นตำรับที่เหมาะสมที่สุดเพื่อมาทดสอบผลของสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดชอบน้ำ (โพลีเอทิลีนไกลคอล 400 และโพรพิลีนไกลคอล) และสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดไม่ชอบน้ำ (น้ำมันเปปเปอร์มินท์ และน้ำมันยูคาลิปตัส) และยาโคลไตรมาโซลต่อคุณสมบัติต่างๆ ของสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์ม พบว่าตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มที่เตรียมจากยูตราจิต® อาร์เอสและเอทิลเซลลูโลสที่มีสารเพิ่มความยืดหยุ่นทั้งสองชนิด มีลักษณะฟิล์มที่ได้เป็นฟิล์มใสที่สม่ำเสมอ เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารเพิ่มความยืดหยุ่นทำให้ฟิล์มที่ได้มีลักษณะที่ดูหนึ่และหนาขึ้นเนื่องจากสารเพิ่มความยืดหยุ่นทำให้ความแข็งของฟิล์มลดลงและฟิล์มยืดหยุ่นมากขึ้น ความหนืดของตำรับเพิ่มขึ้นและมุมสเปรย์ของตำรับลดลงตามการเพิ่มความเข้มข้นของสารเพิ่มความยืดหยุ่น เนื่องจากเมื่อตำรับมีความหนืดจะทำให้การสเปรย์เป็นละอองฝอยได้ยากขึ้น โดยมีค่ามุมสัมผัสอยู่ระหว่าง 60-80° ลักษณะของฟิล์มที่ถ่ายด้วยกล้องสเตอริโอไมโครสโคปที่กำลังขยาย 40 เท่า ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มที่เตรียมจากยูตราจิต® อาร์เอสและเอทิลเซลลูโลสที่มีสารเพิ่มความยืดหยุ่นมากขึ้น จะได้ฟิล์มที่มีลักษณะเนื้อละเอียดมากขึ้น

สำหรับการปลดปล่อยยาและกลไกการปลดปล่อยยาโคลไตรมาโซล (1%w/w ในสารละลายยาตำรับ) พบว่าตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มที่เตรียมจากยูตราจิต® อาร์เอสและเอทิลเซลลูโลสที่มีสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดชอบน้ำมีแนวโน้มการปลดปล่อยยาได้มากกว่าตำรับที่มีสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดไม่ชอบน้ำ โดยมีลำดับการปลดปล่อยยาดังนี้ โพรพิลีนไกลคอล โพลีเอทิลีนไกลคอล 400 น้ำมันยูคาลิปตัส และน้ำมันเปปเปอร์มินท์ ตามลำดับ ซึ่งเมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์หลักไถจลนศาสตร์ของยาพบว่าสอดคล้องกับ Higuchi model โดยมีค่า r^2 ของตำรับสเปรย์ฉีดพ่นก่ofil์มที่เตรียมจากยูตราจิต® อาร์เอสและเอทิลเซลลูโลสที่มีโพรพิลีนไกลคอล โพลีเอทิลีนไกลคอล 400 น้ำมันยูคาลิปตัส และน้ำมันเปปเปอร์มินท์ เท่ากับ 0.7360, 0.7646, 0.8558 และ 0.9703 ตามลำดับ และเมื่อนำไป

ทดสอบฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อรา *Candida albicans* ATCC 17110 ด้วยวิธี cup method พบว่าตำรับสเปรย์ฉีดพ่นกึ่งฟิล์มที่เตรียมจากยูตราจิต® อาร์เอสและเอทิลเซลลูโลสที่มียาโคลไตรมาโซลมีฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อรา *Candida albicans* ATCC 17110 ตำรับสเปรย์ฉีดพ่นกึ่งฟิล์มที่มีโพรพิลีนไกลคอลมี inhibition zone ที่มากที่สุดสอดคล้องกับการปลดปล่อยยาเนื่องจากโพรพิลีนไกลคอลเป็นสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดชอบน้ำทำให้ยาโคลไตรมาโซลถูกปลดปล่อยได้ดีขึ้นจึงทำให้เกิด inhibition zone ในการยับยั้งเชื้อรามากที่สุด และฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อราที่เพิ่มขึ้นเมื่อความเข้มข้นของสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดชอบน้ำเพิ่มขึ้น ขณะที่ฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อราของตำรับที่มีสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดไม่ชอบน้ำมีแนวโน้มลดลงเมื่อความเข้มข้นของสารเพิ่มความยืดหยุ่นเพิ่มขึ้น สอดคล้องกับผลการปลดปล่อยยา เนื่องจากสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดไม่ชอบน้ำมีผลทำให้การปลดปล่อยยาโคลไตรมาโซลช้าลง ดังนั้น inhibition zone ในการยับยั้งเชื้อราจึงน้อยกว่าตำรับที่มีสารเพิ่มความยืดหยุ่นชนิดชอบน้ำ สำหรับการทดสอบความคงตัวของผลิตภัณฑ์ด้วยวิธี temperature cycling ที่ 4°C และ 45°C จำนวน 3 รอบ พบว่าตำรับสเปรย์ฉีดพ่นกึ่งฟิล์มที่เตรียมจากยูตราจิต® อาร์เอสและเอทิลเซลลูโลสทั้งหมดยังเป็นสารละลายใส ไม่มีตะกอน ความหนืดของตำรับเพิ่มขึ้นเล็กน้อย มุมสเปรย์ลดลงสอดคล้องกับผลความหนืด ผลของมุมสัมผัสลดลงเล็กน้อย และยังมีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อรา *Candida albicans* ATCC 17110 ได้เช่นเดียวกับก่อนทดสอบความคงตัว

ดังนั้นจะเห็นได้ว่าสเปรย์ฉีดพ่นกึ่งฟิล์มที่เตรียมจากยูตราจิต® อาร์เอสและเอทิลเซลลูโลส และมีสารเพิ่มความยืดหยุ่น บรรจุยาโคลไตรมาโซล มีคุณสมบัติที่เหมาะสมในการพัฒนาเป็นระบบนำส่งยาโคลไตรมาโซลเฉพาะที่เพื่อรักษาโรคเชื้อรา และยังมีศักยภาพในการพัฒนาต่อยอดเป็นระบบนำส่งยาเฉพาะที่ทางผิวหนังได้อีกด้วย แต่อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาทดลองเพิ่มเติมในสัตว์ทดลองและการศึกษาประสิทธิภาพทางคลินิกต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- Bajaj, H, T Kumar, and V Singh. 2016. "Film forming gels: a review." *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* 7 (4): 2085-2091.
- Baldo, A, M Monod, A Mathy, L Cambier, E T Bagut, V Defaweux, F Symoens, N Antoine, and B Mignon. 2012. "Mechanisms of skin adherence and invasion by dermatophytes." *Mycoses* 55 (3): 218-223.
- Boer, Magdalena, Ewa Duchnik, Romuald Maleszka, and Mariola Marchlewicz. 2016. "Structural and biophysical characteristics of human skin in maintaining proper epidermal barrier function." *Postepy dermatologii i alergologii* 33 (1): 1-5.
- Bouwstra, Joke A, Loan P Honeywell-Mguyen, Gert S Gooris, and Maria Poncet. 2003. "Structure of the skin barrier and its modulation by vesicular formulations." *Progress in lipid research* 42 (1): 1-36.
- Cassone, A. 2015. "Vulvovaginal *candida albicans* infections: Pathogenesis, immunity and vaccine prospects." *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 122 (6): 785-794.
- Das, Surajit, Wai Kiong Ng, and Reginald BH Tan. 2012. "Are nanostructured lipid carriers (NLCs) better than solid lipid nanoparticles (SLNs): Development, characterizations and comparative evaluations of clotrimazole-loaded SLNs and NLCs?" *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 30 (47): 139-151.
- Frederiksen, Kit, Richard H Guy, and Karsten Petersson. 2016. "The potential of polymeric film-forming systems as sustained delivery platforms for topical drugs." *Expert Opinion on Drug Delivery* 13 (3): 349-360.
- Gohel, Mukesh C, and Stavan A Nagori. 2009. "Fabrication of modified transport fluconazole transdermal spray containing ethyl cellulose and Eudragit RS100 as film formers." *AAPS PharmSciTech* 10 (2): 684-691.
- Gungor, Sevgi, M Sedef Erdal, and Buket Aksu. 2013. "New formulation strategies in topical antifungal therapy." *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications* 3: 56-65.
- Hashem, Fahima M, Dalia S Shaker, Mohamed Khalid Ghorab, Mohamed Nasr, and Aliaa Ismail. 2011. "Formulation, characterization, and clinical evaluation of microemulsion containing clotrimazole for topical delivery." *AAPS PharmSciTech* 12 (3): 879-886.

- Ismail, Nasrin Banu Shikh, and Badiadka Narayana. 2017. "Spectrophotometric and spectroscopic studies on charge transfer complexes of the antifungal drug clotrimazole." *Journal of Taibah University for Science* 11 (5): 710-717.
- Kaewprachu, P, K Osako, and S Rawdkuen. 2018. "Effects of plasticizers on the properties of fish myofibrillar protein film." *Journal of Food Science and Technology* 55: 3046-3055.
- Karki, Sandeep, Hyeongmin Kim, Seon-Jeong Na, Dohyun Shin, Kanghee Jo, and Jaehwi Lee. 2016. "Thin films as an emerging platform for drug delivery." *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 11: 559-574.
- Kligler, Benjamin, and Sapna Chaudhary. 2007. "Peppermint oil." *American Family Physician* 75 (7): 1027-1030.
- Klykken, P.C, M.A Servinski, and X Thomas. 2009. *Silicone film-forming technologies for health care applications*.
- Kurpiewska, Joanna, and Kamila Padlewska. 2012. "The composition of waterproof barrier creams' ingredients and their barrier properties." *CHEMIK* 66 (9): 991-996.
- Lim, Hanpin, and Stephen W Hoag. 2013. "Plasticizer effects on physical-mechanical properties of solvent cast soluplus[®] films." *AAPS PharmSciTech* 14 (3): 903-910.
- Liu, A, Jin Hu, Hong Sui, Qipeng Zhao, Xia Zhang, and Wenping Wang. 2017. "Enhanced skin permeation of glabridin using eutectic mixture-based nanoemulsion." *Drug Delivery and Translational Research* 7 (2): 325-332.
- Loftsson, T, and D Hreinsdóttir. 2006. "Determination of aqueous solubility by heating and equilibration: a technical note." *AAPS PharmSciTech* 7: E29-E32.
- Luplertlop, Natthanej, and Supattra Suwanmanee. 2013. "Dermatophytosis: from bench to bedside." *The Journal of Tropical Medicine and Parasitology* 36 (2): 75-87.
- Maghraby, Gamal M.El. 2008. "Transdermal delivery of hydrocortisone from eucalyptus oil microemulsion: Effects of cosurfactants." *International Journal of Pharmaceutics* 355 (1-2): 285-292.
- Martins, Natalia, Isabel Ferreira, Lillian Barros, Sonia Silva, and Mariana Henriques. 2014. "Candidiasis: predisposing factors, prevention, diagnosis and alternative treatment." *Mycopathologia* 177 (5-6): 223-240.
- Mcauley, W J, F Caserta, and N J Hoboken. 2015. "Film-forming and heated systems." In *Novel delivery systems for transdermal and intradermal drug delivery*, by R F Donnelly and T. R R Singh, 97-107. United States: John Wiley & Sons, Ltd.
- Mori, Nitin Merubhai, Priya Patel, Navin R Sheth, Lalji V Rathod, and Kalpesh Chhotalal Ashara. 2017. "Fabrication and characterization of film-forming voriconazole transdermal spray for

- the treatment of fungal infection." *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University* 55 (1): 41-51.
- Muthukrishnan, Karthika, Manoj Vanaraja, Shanmugam Boomadevi, Rakesh Kumar Karn, Vijay Singh, Pramod K Singh, and Krishnamoorthy Pandiyan. 2016. "Studies on acetone sensing characteristics of ZnO thin film prepared by sol–gel dip coating." *Journal of Alloys and Compounds* 673: 138-143.
- Ning, Mei-Ying, Ying-Zhi Guo, Huai-Zhong Pan, He-Ming Yu, and Zhong-Wei Gu. 2005. "Preparation and evaluation of proliposomes containing clotrimazole." *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 53 (6): 620-624.
- Paradkar, Mansi, Vaishali Thakkar, Tejal Soni, Tejal Gandhi, and Mukesh Gohel. 2015. "Formulation and evaluation of clotrimazole transdermal spray." *Drug Development and Industrial Pharmacy* 41 (10): 1718-1725.
- Pedersen, M, S Bjerregaard, J Jacobsen, and A.M Sorensen. 1998. "A genuine clotrimazole β -cyclodextrin inclusion complex-isolation, antimycotic activity, toxicity and an unusual dissolution rate." 176: 121-131.
- Prabagar, Balakrishnan, B.K Yoo, J.S Woo, J.A Kim, and J.D Rh. 2007. "Enhanced bioavailability of poorly water- soluble clotrimazole by inclusion with β - cyclodextrin." *Archives of Pharmacol Research* 30 (2): 249-254.
- Rowe, Raymond C, Paul J Sheskey, and Marian E Quinn. 2009. *Polymethacrylates*. sixth. USA: Pharmaceutical Press.
- Sahoo, J, P N Murthy, and S Biswal Manik. 2009. "Formulation of sustained-release dosage form of verapamil hydrochloride by solid dispersion technique using Eudragit RLPO or Kollidon SR." *AAPS PharmSciTech* 10 (1): 27-33.
- Saingam, W, N Chankana, F Madaka, L Sueree, and S Homchuam. 2018. "Formulation development of topical film forming spray from Piper nigrum L." *Thai Journal Pharmaceutical Sciences* 42: 219-222.
- Schroeder, Ines Zurdo, Patrick Franke, Ulrich F Schaefer, and Claus-Michael Lehr. 2007. "Development and characterization of film forming polymeric solutions for skin drug delivery." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 65 (1): 111-121.
- Scott, Lesley J, and Dene Simpson. 2007. "Voriconazole : A review of Its use in the management of invasive fungal infections." *Adis Drug Evaluation* 67 (2): 269-298.
- Tuntarawongsa, S, and T Phaechamud. 2012. "Menthol, borneol, camphor and WS-3 eutectic mixture." *Advanced Materials Research* 506: 355-358.

- Tuntarawongsa, S, and T Phaechmud. 2012. "Polymeric eutectic drug delivery system." *Journal of Metals, Materials and Minerals* 22 (2): 27-32.
- Williams, A.C, and K.A Walters. 2007. "Chemical Penetration Enhancement." In *possibilities and problems*, by cosmeceutic, and cosmetic development therapeutic and novel approaches dermatologic, edited by K.A Walters and M. S Roberts, 502-524. New York: Informa Healthcare.
- Zhu, Yucun, Navnit H Shah, A Waseem Malick, Martin H Infeld, and James W McGinity. 2002. "Solid-state plasticization of an acrylic polymer with chlorpheniramine maleate and triethyl citrate." *International Journal of Pharmaceutics* 241 (2): 301-310.

ผลผลิตจากโครงการวิจัย

1. ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติ (ระบุชื่อผู้แต่ง ชื่อเรื่อง ชื่อวารสาร ปี เล่มที่ เลขที่ และหน้า) หรือผลงานตามที่คาดไว้ในสัญญาโครงการ
อยู่ระหว่างการตีพิมพ์
2. การนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์
 - เชิงพาณิชย์ (มีการนำไปผลิต/ขาย/ก่อให้เกิดรายได้ หรือมีการนำไปประยุกต์ใช้โดยภาคธุรกิจ/บุคคลทั่วไป)

มีการนำองค์ความรู้ที่ได้จากงานวิจัยไปต่อยอดในการพัฒนาสูตรผลิตภัณฑ์กึ่งฟิล์มสำหรับทาผิวหนังจากยูตราจิต® อี เป็นผลิตภัณฑ์บำรุงผิวจากสารสกัดใบบัวบกและสารสกัดโพรพอลิส และบริษัท แอดวานซ์ เวทราซูติคอล จำกัด ได้นำองค์ความรู้ที่ได้จากงานวิจัยนี้คือ กระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์กึ่งฟิล์มไปดำเนินการวิจัยต่อยอดสำหรับเป็นผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางอื่นๆ ต่อไป
 - เชิงวิชาการ (มีการพัฒนาการเรียนการสอน/สร้างนักวิจัยใหม่)

มีการนำผลจากการวิจัยไปใช้ในการเรียนการสอนของให้นักศึกษาของคณะเภสัชศาสตร์มหาวิทยาลัยศิลปากร และใช้ในการเรียนการสอนนักศึกษาฝึกปฏิบัติงานวิชาชีพของศูนย์ภูมิปัญญาทางเภสัชศาสตร์ “ประโชติ เปล่งวิทยา” ที่เป็นแหล่งฝึกงานวิชาชีพของคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
3. อื่นๆ (เช่น ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการในประเทศ การเสนอผลงานในที่ประชุมวิชาการ หนังสือ การจดสิทธิบัตร)
อยู่ระหว่างการตีพิมพ์และเสนอผลงานในที่ประชุมวิชาการ

ประวัตินักวิจัย

ชื่อนักวิจัย

ผศ.ดร.จงจันท์ มหาดเล็ก

หน่วยงานที่สังกัด

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์
อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

อีเมล

mahadlek_j@su.ac.th

ประวัติการทำงาน

กรกฎาคม 2556 – ปัจจุบัน

อาจารย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

การศึกษา

วุฒิการศึกษา	มหาวิทยาลัยที่สำเร็จการศึกษา	ปีที่สำเร็จการศึกษา
เภสัชศาสตรบัณฑิต	คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร	2548
เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต (เทคโนโลยีเภสัชกรรม)	คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร	2552
เภสัชศาสตรดุษฎีบัณฑิต (เทคโนโลยีเภสัชกรรม)	คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร	2556

ผลงานวิจัยตีพิมพ์

1. Lwin WW, Puyathorn N, Senarat S, Mahadlek J, Phaechamud T. Emerging role of polyethylene glycol on doxycycline hyclate incorporated Eudragit[®] RS *in situ* forming gel for periodontitis treatment. Int J Pharm Investig. 2020;50:81-94.
2. Charoenteeraboon J, Ngawhirunpat T, Chaidedgumjorn A, Asavapichayont P, Mahadlek J, Tuntarawongsa S. Total phenolic content and antioxidant activities of different parts of hom thong banana extract and extraction related factors. Thai Bull Pharm Sci. 2019;14(2):47-60.
3. Tuntarawongsa S, Lertsuphovanit N, Mahadlek J, Phaechamud T. Transformation of beta-cyclodextrin loaded oil/oil emulsion into microparticle for drug delivery system. TJPS. 2018; 42(Supplement):202-205.
4. Phaechamud T, Mahadlek J, Tuntarawongsa S. Peppermint oil/doxycycline hyclate-loaded Eudragit RS *in situ* forming gel for periodontitis treatment. J Pharm Investig. 2018;48: 451-464.
5. Phaechamud T, Jantadee T, Mahadlek J, Charoensuksai P, Pichayakorn W. Characterization of antimicrobial agent loaded Eudragit RS solvent exchange-induced *in situ* forming gels for periodontitis treatment. AAPS PharmSciTech. 2017;18(2):494-508.
6. Mahadlek J, Tuntarawongsa S, Phaechamud T. Antioxidant activity and total phenolic contents of some Thai traditional formulation. IJPS. 2017;13:97-105.
7. Tuntarawongsa S, Mahadlek J, Phaechamud T. Eutectic system as drug delivery for periodontitis treatment. IJPS. 2017;13:89-96.

8. Mahadlek J, Duangjit S, Ngawhirunpat T, Bumrunghai S, Kraissit P. Development of topical gel-based formulation for enhancing transdermal delivery of capsaicin: physical properties characterization. TJPS. 2017;41(Supplement Issue):117-120.
9. Charoensuksai P, Mahadlek J, Phaechamud T, Charoenteeraboon J. Doxycycline and metronidazole exhibit a synergistic antibacterial activity against *Porphyromonas gingivalis*. Thai Pharm Health Sci J. 2016;11(3):92-97.
10. Phaechamud T, Mahadlek J, Chuenbarn T. *In situ* forming gel comprising bleached shellac loaded with antimicrobial drugs for periodontitis treatment. Materials&Design. 2016;89:294-303.
11. Phaechamud T, Mahadlek J. Solvent exchange-induced *in situ* forming gel comprising ethyl cellulose-antimicrobial drugs. Int J Pharm. 2015;494(1):381-392.
12. Mahadlek J, Phaechamud T. Metrodidazole *in situ* forming Eudragit RS gel comprising different solvents. Key Eng Mater. 2015;659:13-18.
13. Mahadlek J, Sajomsang W, Phaechamud T. *N*-benzyl chitosan *in situ* forming antimicrobial gel for periodontitis treatment. Adv Mat Res. 2015;1060:159-163.
14. Phaechamud T, Mahadlek J, Charoenteeraboon J. Antimicrobial activity of *in situ* forming gel comprising cork tree seed extract. Acta Hort. 2014;1023:53-58.
15. Mahadlek J, Charoenteeraboon J, Phaechamud T. Benzoyl peroxide *in situ* forming antimicrobial gel for periodontitis treatment. Key Eng Mater. 2013;545:63-68.
16. Phaechamud T, Mahadlek J, Charoenteeraboon J. Texture and topography analysis of doxycycline hyclate thermosensitive systems comprising zinc oxide. Indian J Pharm Sci. 2013;75(4):385-392.
17. Phaechamud T, Mahadlek J, Charoenteeraboon J, Choopun S. Characterization and antimicrobial activity of *N*-methyl-2-pyrrolidone-loaded ethylene oxide-propylene oxide block copolymer thermosensitive gel. Indian J Pharm Sci. 2012;74(6):498-504.
18. Phaechamud T, Mahadlek J, Aroonrerk N, Choopun S, Charoenteeraboon J. Antimicrobial activity of zinc oxide-doxycycline hyclate thermosensitive gel. ScienceAsia. 2012;38:64-74.
19. Mahadlek J, Charoenteeraboon J, Phaechamud T. Combination effects of the antimicrobial agents and cinnamon oil. Adv Mater Res. 2012;506:246-249.
20. Mahadlek J, Phaechamud T. Role of colloidal silicon dioxide in Eudragit *in-situ* forming gel. Adv Mater Res. 2012;581-582:146-149.
21. Mahadlek J, Phaechamud T. Benzoyl Peroxide: Current status and its delivery system. TPHSJ. 2011;6(2):153-156.

22. Mesnukul A, Yodkhum K, Mahadlek J, Phaechamud T. Characterization of indomethacin release from polyethylene glycol tablet fabricated with mold technique. Indian J Pharm Sci. 2010;72(1):92-100.
23. Mahadlek J, Charoenteeraboon J, Choopun S, Phaechamud T. Role of zinc oxide on rheology of thermosensitive gel developed for periodontitis treatment. Adv Mater Res. 2010. 93–94:479-484.
24. Mahadlek J, Charoenteeraboon J, Phaechamud T. Zinc oxide gels for periodontitis treatment. JMMM. 2009;20(3):159-163.
25. Phaechamud T, Charoenteeraboon J, Mahadlek J. Characterization and in-vitro drug release of a chitosan-magnesium stearate monolithic matrix system. Asian J Pharm Sci. 2009;4(5): 265-276.
26. Mesnukul A, Mahadlek J, Phaechamud T. Formulation variables affecting physicochemical properties and drug release of matrix tablet fabricated with mold technique. TPHSJ. 2008;3(3):316-330.

รางวัลที่เคยได้รับ (เกี่ยวกับงานวิจัย)

1. **EUDRAGIT® Award 2016 for Asia / SEANZ** (Phaechamud T, Jantadee T, Mahadlek J, Charoensuksai P, Pichayakorn W. Characterization of antimicrobial agent loaded Eudragit RS solvent exchange- induced in situ forming gels for periodontitis treatment. AAPS PharmSciTech. 2017;18(2):494-508.