



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการวิจัยขนาดเล็กเรื่องยางพารา
คณะวิศวกรรมและอุตสาหกรรมเกษตร
มหาวิทยาลัยแม่โจ้

การพัฒนาแผ่นยาที่ผลิตจากยางธรรมชาติ

โดย ชนันท ราษฎร์นิยม และคณะ

เมษายน 2553

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการวิจัยขนาดเล็กเรื่องยางพารา

คณะวิศวกรรมและอุตสาหกรรมเกษตร

มหาวิทยาลัยแม่โจ้

การพัฒนาแผ่นยาที่ผลิตจากยางธรรมชาติ

คณะผู้วิจัย	สังกัด
1. ชนันท ราษฎร์นิยม	คณะวิศวกรรมและอุตสาหกรรมเกษตร มหาวิทยาลัยแม่โจ้
2. สุภาพร บุญมั่น	คณะวิศวกรรมและอุตสาหกรรมเกษตร มหาวิทยาลัยแม่โจ้
3. พิสิฐเกียรติ พุทธิชนสมบัติ	คณะวิศวกรรมและอุตสาหกรรมเกษตร มหาวิทยาลัยแม่โจ้
4. วรวิทย์ เพชรตีบ	คณะวิศวกรรมและอุตสาหกรรมเกษตร มหาวิทยาลัยแม่โจ้
5. ปรีวัตร ทองเสมอ	คณะวิศวกรรมและอุตสาหกรรมเกษตร มหาวิทยาลัยแม่โจ้

ชุดโครงการวิจัยแห่งชาติ: ยางพารา

สนับสนุนโดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.)

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

บทสรุปย่อรายงานสำหรับผู้บริหาร

ชื่อโครงการ โครงการวิจัยขนาดเล็กเรื่องยางพารา คณะวิศวกรรมและอุตสาหกรรมเกษตร
มหาวิทยาลัยแม่โจ้

ชื่อโครงการย่อย การพัฒนาแผ่นยาที่ผลิตจากยางธรรมชาติ

ชื่อหัวหน้าโครงการ หน่วยงานสังกัด และที่อยู่

ชื่อ-สกุล ดร.ชนันท์ ราษฎร์นิยม

หน่วยงาน คณะวิศวกรรมและอุตสาหกรรมเกษตร มหาวิทยาลัยแม่โจ้

ที่อยู่ 63 หมู่ 4 ถ.เชียงใหม่-พร้าว ต.หนองหาร อ.สันทราย จ.เชียงใหม่ 50290

โทรศัพท์/โทรสาร 053878116 / 053878125 **E-mail address** chanun@mju.ac.th

นักศึกษา/ผู้ร่วมวิจัย

1. สุภาพร บุญมั่น
2. พิสิฐเกียรติ พุทธิชนสมบัติ
3. วรัญญ เพชรติบ
4. ปรีวัตร ทองเสมอ

ระยะเวลาดำเนินการ 9 เดือน ตั้งแต่วันที่ 15 กรกฎาคม 2552 ถึงวันที่ 14 เมษายน 2553

ปัญหาที่ทำวิจัยและความสำคัญ

อุตสาหกรรมยาได้มีการผลิตแผ่นยาใช้กับผิวหนัง (transdermal patch) ซึ่งมีการปลดปล่อยตัวยาจากวัสดุสังเคราะห์ชนิดต่างๆ ผ่านเข้าสู่ร่างกายทางผิวหนังได้ การรับยาผ่านผิวหนังแทนการรับประทานยานี้ สามารถหลีกเลี่ยงการทำลายยาที่เกิดขึ้นในระบบทางเดินอาหารได้ นอกจากนี้ยังสามารถลดความแปรปรวนของระดับยาในกระแสโลหิต ลดอาการข้างเคียงของยา และเพิ่มความสะดวกในการใช้ยาหรือหยดยาของผู้ป่วยด้วย เนื่องจากประเทศไทยมีการส่งเสริมให้ปลูกยางพาราในภาคต่างๆ ได้เป็นผลสำเร็จ ทำให้มีกำลังการผลิตยางพาราที่สูงขึ้นมาก เพื่อเพิ่มช่องทางการแปรรูปยางพาราให้เป็นผลิตภัณฑ์ที่ราคาสูงขึ้น ผู้วิจัยจึงเล็งเห็นศักยภาพในการนำมาใช้เป็นวัตถุดิบในอุตสาหกรรมการผลิตแผ่นยาดังกล่าว

ความท้าทายที่สำคัญของการแปรรูปยางพาราให้เป็นแผ่นยาใช้กับผิวหนัง ได้แก่ความสามารถในการเติมตัวยาที่ต้องการลงในแผ่นยางโดยที่แผ่นยางยังคงสภาพอยู่ได้ ซึ่งหากทำได้สำเร็จความท้าทายต่อมาคือ ความสามารถในการปลดปล่อยตัวยาออกมาได้

วัตถุประสงค์

เพื่อพัฒนาผลิตภัณฑ์แผ่นยางธรรมชาติเพื่อใช้เป็นวัสดุปลดปล่อยยาผ่านผิวหนัง แบบ single-layer drug-in-adhesive โดยแผ่นยาจะถูกใช้ในลักษณะเดียวกับพลาสติกปิดแผล มีแผ่นยางที่มีตัวยาคือ drug-in-adhesive และมี backing film อยู่ด้านนอกเป็นแผ่นป้องกันการซึมเปื้อนของตัวยา ออกมาด้านที่ไม่ใช่ผิวหนัง ในงานวิจัยนี้ได้มีการทดสอบผลิตแผ่นยาที่เติมตัวยากรด salicylic ความเข้มข้นต่างๆ และลงไปใต้น้ำยาง ทั้งที่เป็นน้ำยางสดและน้ำยางข้น นอกจากนี้ยังมีการทดสอบการปลดปล่อยตัวยาออกจากแผ่นยาที่ผลิตได้และมีการทดสอบคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นยาด้วย

ผลการดำเนินงาน

งานวิจัยนี้สามารถทดลองผลิตแผ่นยาปลดปล่อยตัวยากรด salicylic ได้เป็นผลสำเร็จ โดยสามารถบรรจุตัวยาลงในเนื้อยางได้สูงสุดถึง 7.5%(w/w) และการศึกษาอิทธิพลของความเข้มข้นของตัวยาที่เติมลงในแผ่นยาต่อการปลดปล่อยยา พบว่า การปลดปล่อยตัวยาออกจากแผ่นยาขึ้นอยู่กับปริมาณตัวยาที่ถูกเติมลงไปใแผ่นยา กล่าวคือ แผ่นยาที่มีตัวยารวมอยู่มากกว่าจะสามารถปลดปล่อยออกมาได้มากและสามารถการปลดปล่อยตัวยาได้เป็นเวลานานกว่า

ผลของการเปรียบเทียบการปลดปล่อยตัวยาจากแผ่นยาที่ทำจากน้ำยางสดและน้ำยางข้น พบว่า แผ่นยาที่ทำจากน้ำยางข้นสามารถปลดปล่อยได้น้อยกว่าและใช้เวลานานกว่า ทั้งนี้เพราะน้ำยางข้นมีปริมาณเนื้อยางมากกว่าน้ำยางสด จึงต้องใช้ตัวยากรด salicylic ส่วนหนึ่งไปในการทำให้ยางจับเป็นก้อน ทำให้มีตัวยาเหลือในแผ่นยาน้อยกว่า

การทดสอบคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นยา พบว่า เมื่อแผ่นยามีปริมาณตัวยารวมอยู่มากขึ้น ค่าความทนต่อแรงดึงของแผ่นยามีแนวโน้มลดลง และมีค่าการบวมพองของแผ่นยาใน toluene เพิ่มขึ้น ซึ่งบ่งชี้ว่ายังมีการเติมตัวยาลงไปในแผ่นยางมาก แผ่นยางก็ยิ่งสูญเสียความคงทนลง

ผลสรุปการวิจัย

งานวิจัยนี้ได้พัฒนาแผ่นยาที่ทำจากยางธรรมชาติ เพื่อใช้เป็นวัสดุปลดปล่อยยาผ่านผิวหนัง โดยแผ่นยามีศักยภาพในการกักเก็บตัวยาไว้ในแผ่นยาได้ และสามารถปลดปล่อยยาออกมาได้จริง โดยแผ่นยามีคุณสมบัติทางเคมีกายภาพอยู่ในระดับที่สามารถนำไปใช้งานได้คงทน ซึ่งแผ่นยานี้สามารถทำหน้าที่เป็นแผ่นปลดปล่อยตัวยาได้ตามวัตถุประสงค์ของงานวิจัย

งานวิจัยนี้มีศักยภาพในการต่อยอดเพื่อใช้ประโยชน์ในเชิงพาณิชย์ อย่างไรก็ตามยังคงมีความจำเป็นที่จะต้องศึกษาความเป็นไปได้ในเชิงเศรษฐศาสตร์ และจำเป็นต้องมีการวิเคราะห์โครงการโดยละเอียดเพื่อการผลิตในระดับอุตสาหกรรมต่อไป

ข้อเสนอแนะที่คาดว่าจะวิจัยเพิ่มเติม และวิธีการที่ควรพัฒนาต่อยอดสู่ภาคปฏิบัติจริง

การนำผลการวิจัยนี้ไปใช้ ควรคำนึงความเข้ากันได้ (compatibility) ขององค์ประกอบต่างๆ ที่จะประกอบขึ้นเป็นแผนปลดปล่อยยา โดยคำนึงถึงความสามารถในการละลายเป็นหลัก และควรมีการทดลองใช้กับผิวหนังของมนุษย์จริงๆ เพื่อทดสอบอาการแพ้

ผลงานทางวิชาการที่คาดว่าจะเกิดขึ้น

การตีพิมพ์บทความในวารสารทางวิชาการ จำนวน 1 เรื่อง

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาผลิตภัณฑ์แผ่นยางธรรมชาติเพื่อใช้เป็นวัสดุปลดปล่อยยาผ่านผิวหนังและเลือกพัฒนาแผ่นยาที่ใช้ในการปลดปล่อยกรด salicylic ซึ่งเป็นตัวยาที่แพทย์ด้านผิวหนังนิยมใช้เพื่อรักษาผิวและหูด ในงานวิจัยได้มีการทดสอบความสามารถในการกักเก็บตัวยาในแผ่นยาและการปลดปล่อยตัวยาออกจากแผ่นยา และทดสอบคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของแผ่นยาที่ผลิตได้ โดยได้ศึกษาผลของความเข้มข้นของตัวยากรด salicylic และชนิดของน้ำยางที่มีต่อการปลดปล่อย นอกจากนี้ยังได้ศึกษาคุณสมบัติเชิงกลและพฤติกรรมการบวมพองของแผ่นยา ผลการศึกษาพบว่าปริมาณการปลดปล่อยตัวยาขึ้นอยู่กับปริมาณตัวยาที่ถูกเติมลงไปและปริมาณเนื้อยางที่มีอยู่ในแผ่นยาง โดยน้ำยางที่มีปริมาณเนื้อยางมากกว่า จะต้องใช้กรด salicylic ในการทำให้ยางจับเป็นก้อนมากกว่า และมีกรด salicylic เหลือในแผ่นยาสำหรับปลดปล่อยออกมาได้น้อยกว่า ค่าความทนต่อแรงดึงของแผ่นยาที่ทำจากน้ำยางชั้นมีแนวโน้มลดลงเมื่อแผ่นยามีปริมาณตัวยาบรรจุอยู่มากขึ้น การเปรียบเทียบการบวมพองของแผ่นยาใน toluene พบว่าการบวมพองของแผ่นยาจะขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของตัวยาในแผ่นยา นั่นคือ ค่าการบวมพองจะมากขึ้นเมื่อแผ่นยามีปริมาณกรด salicylic สูงขึ้น งานวิจัยนี้ได้พัฒนาแผ่นยาที่ทำจากยางธรรมชาติ เพื่อใช้เป็นวัสดุปลดปล่อยยาผ่านผิวหนัง โดยแผ่นยามีศักยภาพในการกักเก็บตัวยาไว้ในแผ่นยาได้ และสามารถปลดปล่อยยาออกมาได้จริง

Abstract

This research aimed to develop a medicated patch from natural rubber. Salicylic acid was selected as it was a common drug used by dermatologist for curing acne and wart. The capacities of rubber to contain and release drug as well as the physicochemical properties of the produced films were studied. The effects of salicylic concentration and rubber form on release behavior were investigated. The physical properties and swelling behavior of the patches were also determined. The study found that the concentration of the drug release was influenced by the concentration of drug incorporation. In contrast, the release was inversely proportional to the amount of rubber content in the patches. The patches containing higher rubber required more salicylic acid for coagulation and consequently retained less acid to be released. The patches having a higher salicylic acid performed a lower tensile strength and tended to swell more in toluene. The transdermal drug delivery system made from natural rubber were successfully produced and tested for retaining and releasing capacities.

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อ.....	ก
Abstract.....	ข
สารบัญ	ค
สารบัญภาพ	ง
1. ความสำคัญและความเป็นมาของการวิจัย	1
2. วัตถุประสงค์.....	1
3. ทฤษฎีแนวคิดในการวิจัย และผลงานที่เกี่ยวข้อง	1
4. วิธีการทดลอง	4
5. ผลการทดลอง.....	7
6. วิเคราะห์ผล.....	19
7. สรุปผล	20
8. ข้อเสนอแนะ.....	20
เอกสารอ้างอิง.....	21
ภาคผนวก ก.....	22
ภาคผนวก ข.....	28

สารบัญภาพ

		หน้า
ภาพที่ 1	การปลดปล่อยกรด SALICYLIC จากแผ่นยาที่ทำจากสูตรน้ำยางชั้นเดิมกรด 2.5%, 5.0% และ 7.5%(w/w)	7
ภาพที่ 2	การปลดปล่อยกรด SALICYLIC จากแผ่นยาที่ทำจากสูตรน้ำยางสดเดิมกรด 5%(w/w) และน้ำยางชั้นเดิมกรด 5%(w/w).....	8
ภาพที่ 3	การปลดปล่อยกรด SALICYLIC จากแผ่นยาที่ทำจากสูตรน้ำยางสดลดโปรตีนเดิมกรด 5.0%(w/w) และน้ำยางชั้นลดโปรตีนเดิมกรด 5.0%(w/w)	9
ภาพที่ 4	การปลดปล่อยกรด SALICYLIC จากแผ่นยาที่ทำจากสูตรน้ำยางสดเดิมกรด 5%(w/w) และน้ำยางสดลดโปรตีนเดิมกรด 5%(w/w).....	10
ภาพที่ 5	การปลดปล่อยกรด SALICYLIC จากแผ่นยาที่ทำจากสูตรน้ำยางชั้นเดิมกรด 5%(w/w) และน้ำยางชั้นลดโปรตีนเดิมกรด 5%(w/w).....	11
ภาพที่ 6	การปลดปล่อยกรด SALICYLIC จากแผ่นยาที่ทำจากสูตรน้ำยางชั้นลดโปรตีนเดิมกรด 5%, น้ำยางชั้นเดิมกรด 7.5%, น้ำยางสดเดิมกรด 5%, น้ำยางสดลดโปรตีนเดิมกรด 5%, น้ำยางชั้นเดิมกรด 5% และน้ำยางชั้นลดโปรตีนเดิมกรด 5%(w/w).....	12
ภาพที่ 7	ค่าความทนแรงดึงกับความเข้มข้นของกรด SALICYLIC ในแผ่นยาเมื่อเก็บแผ่นยาไว้ 1 สัปดาห์ และ 3 สัปดาห์	13
ภาพที่ 8	ค่าการยืดของแผ่นยาสูตรต่างๆ เมื่อเก็บแผ่นยาไว้ 1 สัปดาห์ และ 3 สัปดาห์	14
ภาพที่ 9	การบวมพองใน TOLUENE ของแผ่นยาจากน้ำยางชั้นเดิมกรด 2.5%, แผ่นยาจากน้ำยางชั้น เดิมกรด 5% และแผ่นยาจากน้ำยางชั้นเดิมกรด 7.5%(w/w).....	15
ภาพที่ 10	การบวมพองใน TOLUENE ของแผ่นยาจากน้ำยางชั้นเดิมกรด 5% และแผ่นยาจากน้ำยางสดเดิมกรด 5%(w/w).....	16
ภาพที่ 11	อัตราการบวมพองใน TOLUENE ของแผ่นยาจากน้ำยางชั้นลดโปรตีนเดิมกรด 5% และแผ่นยาจากน้ำยางสดลดโปรตีนเดิมกรด 5%(w/w).....	17
ภาพที่ 12	อัตราการบวมพองใน TOLUENE ของแผ่นยาจากน้ำยางชั้นเดิมกรด 5%, แผ่นยาจากน้ำยางสดเดิมกรด 5%, แผ่นยาจากน้ำยางชั้นลดโปรตีนเดิมกรด 5% และแผ่นยาจากน้ำยางสดลดโปรตีนเดิมกรด 5%(w/w)	18

1. ความสำคัญและความเป็นมาของการวิจัย

เทคโนโลยีด้านระบบควบคุมการปลดปล่อยและนำส่งยา (controlled-release drug delivery technology) เป็นเทคโนโลยีหนึ่งที่น่าสนใจ (ธวัชชัย, 2546) ซึ่งในอุตสาหกรรมยาได้มีการใช้เทคโนโลยีนี้ในการผลิตแผ่นยาใช้กับผิวหนัง ซึ่งมีการปลดปล่อยตัวยาโดยใช้วัสดุสังเคราะห์ชนิดต่างๆ เนื่องจากการรับยาผ่านผิวหนังสามารถหลีกเลี่ยงการทำลายยาในทางเดินอาหาร ลดความแปรปรวนของระดับยาในกระแสโลหิต ช่วยให้อายุของยาอยู่ในระดับที่ให้ผลรักษา ทำให้ยาสามารถออกฤทธิ์ได้เป็นเวลานานๆ ลดจำนวนครั้งของการให้ยา ลดอาการข้างเคียงของยา และเพิ่มความสะดวกในการใช้ยาหรือหดยาของผู้ป่วย (อรพิมพ์และอัครพล, 2550) เมื่อประเทศไทยมีกำลังการผลิตยาพาราเซตามอลสูง เพื่อส่งเสริมการใช้ยาพาราเซตามอลให้มีศักยภาพในการเป็นวัตถุดิบในอุตสาหกรรมการผลิตแผ่นยานี้ ผู้วิจัยจึงเล็งเห็นการนำยาพาราเซตามอลผลิตแผ่นยาดังกล่าว โดยใช้ยางธรรมชาติเป็นวัสดุปลดปล่อยยาผ่านผิวหนัง

2. วัตถุประสงค์

- เพื่อพัฒนาแผ่นยาโดยใช้ยางธรรมชาติแบบ single-layer drug-in-adhesive โดยแผ่นยาจะถูกใช้ในลักษณะเดียวกับพลาสติกปิดแผล มีแผ่นยางที่มีตัวยาเป็นชั้น drug-in-adhesive และมี backing film อยู่ด้านนอกเป็นแผ่นป้องกันการซึมเปื้อนของตัวยาออกมาด้านที่ไม่ใช่ผิวหนัง
- เพื่อทดสอบความคงสภาพของแผ่นยาที่ผลิตได้
- เพื่อทดสอบความสามารถในการกักเก็บตัวยาในแผ่นยา
- เพื่อทดสอบประสิทธิภาพในการปลดปล่อยตัวยาออกจากแผ่นยา

3. ทฤษฎี แนวคิดในการวิจัย และผลงานที่เกี่ยวข้อง

3.1. ระบบการปลดปล่อยยาผ่านทางผิวหนัง

ระบบการปลดปล่อยยาผ่านทางผิวหนัง (transdermal drug delivery systems) แบ่งออกเป็น 5 ประเภท (Chopda, 2007) ดังนี้

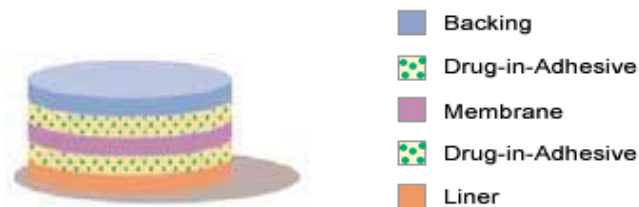
3.1.1. Single-layer Drug-in-Adhesive System



ระบบนี้จะรวมตัวยาเข้ากันในชั้น adhesive ซึ่งไม่ได้ทำหน้าที่ทำให้แผ่นยาคิดกับผิวหนังเท่านั้น แต่ยังเป็นแหล่งบรรจุตัวยาและสารต่างๆ ให้อยู่ภายใต้ single backing film โดยอัตราการ

ปลดปล่อยตัวยาจะขึ้นอยู่กับอัตราการแพร่ของยาออกจากชั้น drug-in-adhesive โดยชั้น liner เป็นเพียงชั้นป้องกันและจะถูกดึงออกก่อนใช้งาน

3.1.2. Multi-layer Drug-in-Adhesive System



ระบบนี้คล้ายกับระบบ single-layer drug-in-adhesive คือ ตัวยาจะถูกบรรจุไว้ในชั้น adhesive แต่แผ่นแปะผิวหนังชนิดนี้ จะมีตัวยาหลายๆ ชนิดในชั้น adhesive ภายใต้ backing film แผ่นเดียวกัน และมี membrane กันระหว่างชั้น drug-in-adhesive ดังนั้นค่า partition coefficient ของตัวยาขณะที่แพร่ผ่านรอยต่อระหว่างชั้นต่างๆ จะต้องถูกใช้ในการคำนวณอัตราการปลดปล่อยยาด้วย

3.1.3. Reservoir System



ระบบนี้ชั้นของตัวยาอาจอยู่ในรูปสารละลายของยาหรือน้ำแขวนตะกอน ซึ่งจะถูกแยกออกจากชั้น adhesive ด้วย semi-permeable membrane โดยปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยในช่วงแรกจะต่ำ แล้วค่อยๆ เพิ่มขึ้น จนกระทั่งระบบเข้าสู่สมดุล อัตราการปลดปล่อยจะคงที่ หรือเป็นแบบ zero order ระยะเวลาการเข้าสู่สมดุลขึ้นอยู่กับความหนาของชั้น membrane และชั้น adhesive

3.1.4. Matrix System



ระบบนี้ประกอบด้วย semi-solid matrix ซึ่งเป็น polymer ที่บรรจุสารละลายยาหรือน้ำแขวนตะกอน และมีชั้นของ adhesive ครอบเอาไว้ ใ้การใช้งาน อัตราการปลดปล่อยยาจะขึ้นกับความสามารถในการละลายของยาและการแพร่ของยาในชั้น polymer matrix โดยปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยในช่วงแรกจะสูง แล้วค่อยๆ ลดลงแบบ first order

3.1.5. Vapor System

ระบบนี้ตัวยาที่ระเหยได้จะถูกกับเก็บไว้ในชั้นของ adhesive หรือ polymer matrix โดยยาสามารถระเหยกลายเป็นไอได้เป็นระยะเวลานานหลายชั่วโมง

3.2. วัสดุที่ใช้ทำแผ่นยา

ปัจจุบันมีการนำวัสดุชนิดต่างๆ มาใช้ทำแผ่นยา และปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งที่จะต้องนำมาพิจารณาร่วมด้วย คือความเข้ากันของส่วนประกอบต่างๆ ที่มีอยู่ในสูตรตำรับเดียวกัน ตลอดจนความสามารถในการละลายของยาในวัสดุชนิดต่างๆ

ยางธรรมชาติเป็นสารประกอบในกลุ่มโพลิเมอร์ที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ ประกอบด้วยหน่วยย่อยชนิดเดียว มีสมบัติที่สำคัญคือความยืดหยุ่น โครงสร้างทางเคมีของหน่วยย่อยของยางธรรมชาติ ประกอบด้วยคาร์บอน 5 อะตอม และไฮโดรเจน 8 อะตอม (C_5H_8) มีชื่อทางเคมีว่า isoprene หน่วยย่อยดังกล่าว เมื่อเกิดการเชื่อมโยงกัน เป็นโมเลกุล จะจัดเรียงกันแบบ cis-1,4 configuration ยางธรรมชาติมีชื่อทางเคมีว่า polyisoprene มีน้ำหนักโมเลกุลตั้งแต่ประมาณหนึ่งล้านขึ้นไป ซึ่งพืชที่ให้น้ำยางที่สามารถนำไปใช้ประโยชน์ในเชิงการค้า คือ ยางธรรมชาติที่ได้จากพืชสกุล *Hevea* หรือที่เรียกว่า ยางพารา นั่นเอง

ผิวของอนุภาคยางมีเยื่อหุ้มที่ประกอบด้วยโปรตีนและไขมัน โดยแต่ละอนุภาคมีอนุภาคของโปรตีนอยู่รอบนอก ทำให้เกิดแรงผลักระหว่างอนุภาคยาง ซึ่งมีผลทำให้น้ำยางแขวนลอยคงสภาพเป็นของเหลวอยู่ได้ แต่เมื่อมีการทำลายเยื่อหุ้มประจุลบนี้ลง อนุภาคยางจะรวมตัวจับกันเป็นก้อนได้ คุณสมบัติดังกล่าวทำให้ยางพาราน่าจะมีศักยภาพในการใช้เป็นตัวกลางกับเก็บตัวยาและหล่อเป็นแผ่นยาใช้กับผิวหนังได้

3.3. ตัวยาในแผ่นปลดปล่อยยา

ในการดำเนินการวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยจะใช้กรด salicylic เป็นตัวยาทดสอบในแผ่นยา ทั้งนี้กรด salicylic มีชื่อทางการค้าว่า BHA (beta hydroxy acid) เป็นสารที่มีการใช้มานานแล้ว โดยเฉพาะในทางการแพทย์และเครื่องสำอาง ในทางการแพทย์ใช้กรด salicylic เป็นยาที่ใช้ทาภายนอก และใช้เฉพาะที่ในการรักษาโรคผิวหนังที่มีลักษณะหนาแข็งกระด้าง เนื่องจากกรด salicylic มีคุณสมบัติเป็น keratolytic agent กล่าวคือ จะทำให้ผิวชั้นนอกหลุดลอกออกไปได้เร็วขึ้น โดยกรด salicylic จะไปละลาย intercellular cement ของผิวหรือแผ่นสะเก็ดของผิวหนังที่เคยเกาะติดกันในชั้น stratum corneum ให้ละลายแล้วหลุดลอกออกได้ง่ายขึ้น ยาที่ใช้ทาภายนอกที่มีส่วนผสมของ salicylic acid อยู่ด้วย และเป็นที่รู้จักกันดีมานานแล้ว คือ Whitfield's ointment ซึ่งประกอบด้วยกรด benzoic และกรด salicylic ในอัตราส่วน 2:1 โดยทั่วไปใช้กรด benzoic 12% และกรด salicylic 6% ใช้รักษาเชื้อราที่ผิวหนัง รวมทั้งใช้ salicylic acid collodion ซึ่งประกอบด้วย salicylic acid 10-20% ในการรักษาหูดและ

ตาปลา หรือใช้กรด salicylic 2-4% ผสมกับผง talcum เป็นผงโรยเท้าใช้รักษาอาการเหงื่อออกมาก ผิดปกติที่เท้า

ในวงการเครื่องสำอางได้มีการใช้กรด salicylic มานานแล้ว และใช้ในหลายวัตถุประสงค์ เช่นใช้เป็นวัตถุกันเสีย เป็นวัตถุระงับเชื้อ และใช้ในผลิตภัณฑ์ทาผิวที่ทำให้ผิวนุ่ม เครื่องสำอางที่ใช้กับเส้นผม เครื่องสำอางที่ใช้ทาผิว ทาผิวหน้า กรด salicylic สามารถละลายได้ดีในไขมัน จึงสามารถซึมผ่านลงไปบนผิวหนังชั้นถัดลงไปได้ดี และมีผลต่อผิวหนังชั้นที่อยู่ลึกลงไปได้เป็นอย่างดี

4. วิธีการทดลอง

4.1. การเตรียมน้ำยางโปรตีนต่ำ

- นำน้ำยาง 1,000 มิลลิลิตร เทลงในบีกเกอร์ขนาด 2,000 มิลลิลิตร บนเครื่องให้ความร้อน (hot plate) และตั้งความเร็วของการคนด้วยแท่งแม่เหล็กด้วยความเร็วปานกลาง โดยใช้ภาชนะปิดบีกเกอร์ไว้แต่ให้มีช่องระบายอากาศได้ (สำหรับน้ำยางข้น ต้องให้แก๊สแอมโมเนียสามารถระบายออกได้)

- รอให้อุณหภูมิถึง 37°C แล้วจึงค่อยๆ เติม sodium lauryl sulphate ให้มีความเข้มข้น 0.5%(w/v) และเติมเอ็นไซม์ปาเปนให้มีความเข้มข้น 0.04%(w/v) เมื่อเทียบกับปริมาตรของน้ำยาง (ดูวิธีการคำนวณในภาคผนวก ก.2.2 และ ก.2.3) แล้วควบคุมอุณหภูมิที่ 37°C เป็นเวลา 15 ชั่วโมง

- เทน้ำยางที่ได้ 180 มิลลิลิตรลงในขวดสำหรับการปั่นเหวี่ยง ขนาด 200 มิลลิลิตร ปิดฝาให้แน่น

- ปั่นเหวี่ยงที่ความเร็ว 13,000 รอบต่อนาที ที่อุณหภูมิ 25°C เป็นเวลา 30 นาที

- คูณส่วนที่เป็นครีม ส่วนหนึ่งไว้สำหรับการวิเคราะห์หาปริมาณไนโตรเจน โดยนำไปเกลี่ยในจานเพาะเชื้อและเข้าตู้อบให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 60°C เป็นเวลา 48 ชั่วโมง

- ครีมส่วนที่เหลือนำไปชั่งน้ำหนัก และทำการผสมน้ำในอัตราส่วน 1:1 โดยน้ำหนัก เพื่อเตรียมเป็นน้ำยางโปรตีนต่ำสำหรับทำเป็นแผ่นปลดปล่อยยาในขั้นต่อไป

4.2. การหาปริมาณไนโตรเจนในแผ่นยาง

การย่อยยาง

- บดและชั่งแผ่นยางที่เตรียมไว้ให้ได้น้ำหนัก 0.3000 กรัม ใส่ในขวดแก้วสำหรับย่อยสลายของเครื่องมือ Micro-Kjeldahl

- เติมส่วนผสมของสารตัวเร่งปฏิกิริยา $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ และ K_2SO_4 ในอัตราส่วน 1:9 โดยน้ำหนัก 2 กรัม และกรด H_2SO_4 เข้มข้น 96-98% ปริมาตร 20 มิลลิลิตรต่อ 1 ขวดตัวอย่าง

- เติมสารละลาย NaOH ความเข้มข้น 20% ปริมาตร 1 ลิตรในเครื่องปั่นสำหรับจับกรด H_2SO_4 ที่จะระเหยออกมาจากส่วนของการย่อย
- ตั้งค่าความร้อนในการย่อยอยู่ที่อุณหภูมิ $420^{\circ}C$ จนได้สารละลายใสสีเขียว หรือไม่มีสี และจะต้องไม่มีสีเหลืองปน เป็นเวลา 2 ชั่วโมง 30 นาที
- ทิ้งไว้ให้เย็น

การกลั่น

- เติมน้ำกลั่นใน cooling bath 20-25 ลิตร
- สำหรับชุดกลั่น ต่อท่อสีขาวจุ่มลงในสารละลาย NaOH ความเข้มข้น 40% ปริมาตร 70 มิลลิลิตร และต่อสายสีดำจุ่มลงในน้ำกลั่น ปริมาตร 3-5 ลิตร
- ใช้สารละลายกรด boric ความเข้มข้น 4% ปริมาตร 50 มิลลิลิตรเป็นตัวจับก๊าซแอมโมเนียที่จะเกิดขึ้นจากการกลั่น
- เปิดเครื่องกลั่น

การไทเตรต

- เติมสารละลาย indicator ซึ่งเตรียมจาก methyl red 0.6 กรัมละลายใน ethyl alcohol 95% ปริมาตร 50 มิลลิลิตร (ละลายค่อนข้างยาก ควรกวนทิ้งไว้ 1 คืน) ลงในสารละลายกรด boric ที่จับก๊าซแอมโมเนียไว้
- ใช้สารละลาย HCl ความเข้มข้น 0.01-0.1 N. สำหรับไทเตรต
- ไทเตรตจนถึงจุดยุติ

4.3. การเตรียมแผ่นยา

- สำหรับสูตรแผ่นยาที่ต้องการให้มีกรด salicylic 2.5%(w/w) ชั่งน้ำมันแร่ 200 กรัมและกรด salicylic 10 กรัม ผสมกันได้ในขวดพลาสติกสำหรับการเตรียม dispersion ใส่ลูกแก้วในขวดพลาสติกนำไปกลิ้งด้วยเครื่อง Ball Mill เพื่อให้ไขมันแร่ผสมเข้ากับกรด salicylic ได้ดีเป็นเวลา 24 ชั่วโมง
- นำส่วนผสมของไขมันแร่และกรด salicylic ที่ได้มา 25 กรัม ผสมกับน้ำยาง 25 กรัม แล้วรีบคนให้เข้ากันจนได้ก้อนยาง
- รีบนาก้อนยางในขณะที่เปียกไปรีดเป็นแผ่น ให้ได้ความหนา 0.2 เซนติเมตร ตัดให้ได้ขนาด 2×5 เซนติเมตร ชั่งน้ำหนักเก็บไว้ในถุงกันความชื้น เตรียมทดสอบการปลดปล่อยด้วยยา
- ในการเตรียมแผ่นยาที่มีกรด salicylic 5.0 และ 7.5%(w/w) ต้องใช้กรด salicylic 20 และ 30 กรัม ตามลำดับ ในขั้นตอนแรกของการเตรียมแผ่นยา (ดูวิธีการคำนวณในภาคผนวก ก.2.6)

4.4. การทดสอบการปลดปล่อยตัวยาออกจากแผ่นยา

- ตัดแผ่นยาของทุกสูตรให้มีขนาด $1 \times 2 \times 0.2$ เซนติเมตร สูตรละ 3 แผ่น
- ชั่งน้ำหนักแผ่นยาแต่ละแผ่น แล้วใส่ลงในบีกเกอร์
- ปิเปตสารละลาย ferric nitrate 1%(w/v) ในกรด nitric 1%(v/v) (ดูวิธีการเตรียมในภาคผนวก ก.2.8) ใส่ในบีกเกอร์ที่มีแผ่นยา บีกเกอร์ละ 25 มิลลิลิตร
- เก็บบีกเกอร์บรรจุตัวอย่างที่ทำการทดลองโดยคลุมฟิล์มพลาสติกเพื่อป้องกันการระเหย
- ปรับความยาวคลื่นของเครื่องสเปกโตรโฟโตมิเตอร์ให้มีความยาวคลื่น 525 นาโนเมตร เพื่อวัดค่าการดูดกลืนแสง (absorbance)
- วัดค่าการดูดกลืนแสงของสารละลาย ferric nitrate 1%(w/v) ในกรด nitric 1%(v/v) เพื่อทำเป็นตัวเปรียบเทียบ (Blank)
- ในระหว่างที่มีการปลดปล่อยตัวยา ให้ดูดสารละลายจากแต่ละบีกเกอร์มาวัดค่าการดูดกลืนแสงที่เวลา 20, 40, 60, 90 นาทีและทำต่อไปวันละ 1 ครั้ง จนกว่าค่าการดูดกลืนแสงจะคงที่ โดยเมื่อวัดแล้วให้นำสารละลายเทกลับลงในบีกเกอร์เดิมเพื่อป้องกันความเข้มข้นของตัวยาลดลงทุกครั้งที่วัด
- จากค่าการดูดกลืนแสงที่ได้ คำนวณค่าความเข้มข้นของกรด salicylic ที่ปลดปล่อยออกมาจากสมการเส้นตรงของกราฟมาตรฐาน (ดูวิธีการทำกราฟมาตรฐานในภาคผนวก ก.2.9)

4.5. การทดสอบคุณสมบัติทางกายภาพ

4.5.1. การทดสอบคุณสมบัติเชิงกล

- ตัดชิ้นทดสอบด้วยหัวตัดใบมีดรูปคัมพ์เบล ตามมาตรฐาน ASTM D412 โดยชิ้นทดสอบที่ได้ต้องหนาไม่น้อยกว่า 1.5 มิลลิเมตร แต่ไม่เกิน 3 มิลลิเมตร และตัดให้ขาดโดยการตัดเพียงครั้งเดียว และทำเครื่องหมายและกำหนดหมายเลขของชิ้นทดสอบแต่ละชิ้นให้ชัดเจน
- การวัดความหนา ให้วัดด้วยไมโครมิเตอร์ที่อ่านละเอียด 0.01 มิลลิเมตร ทำการวัด 3 แห่ง คือตรงกลางและตรงปลาย ณ จุดที่เลยขีดความยาวอีก 2 แห่ง ใช้ค่ามัธยฐาน (Median) สำหรับคำนวณค่า ในกรณีที่ความหนาต่ำสุดและสูงสุดต่างกันเกิน 0.08 มิลลิเมตร ให้ทั้งชิ้นทดสอบนั้นเสีย สำหรับจำนวนชิ้นทดสอบนั้นใช้ 3 ชิ้น
- ตั้งเครื่อง Universal Testing Machine ให้ที่จับแยกจากกันด้วยความเร็ว 500 มิลลิเมตรต่อ นาที น้ำหนัก Load Cell เท่ากับ 1 กิโลนิวตัน (kN)
- นำชิ้นทดสอบมาจับในที่จับ (Grips) แล้วเดินเครื่อง บันทึกแรงดึงสูงสุด และความยืดสูงสุด เมื่อยางขาด

4.5.2. การทดสอบพฤติกรรมการบวมพอง (Swelling Behavior)

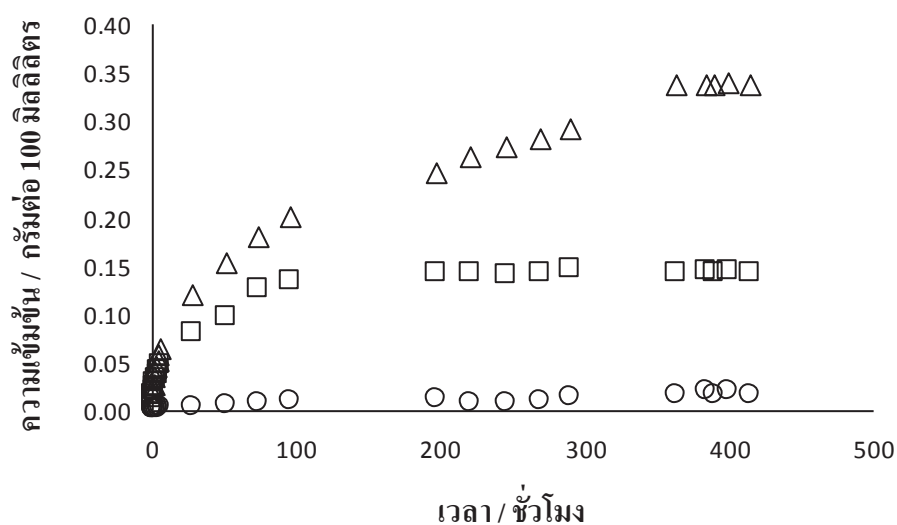
- ตัดชิ้นทดสอบ $1 \times 2 \times 0.2$ เซนติเมตร ชั่งน้ำหนักชิ้นทดสอบ
- ใส่ชิ้นทดสอบในภาชนะที่มี toluene บรรจุอยู่ในปริมาณ 25 มิลลิลิตร ปิดฝาให้สนิท
- นำชิ้นทดสอบที่แช่ใน toluene ที่เวลาต่าง ๆ เช่น 3, 6, 9, 12 และ 15 นาที มาชั่งจนกระทั่งน้ำหนักชิ้นทดสอบคงที่ โดยก่อนชั่งชิ้นทดสอบจะต้องซับ toluene ที่เปื้อกบนผิวชิ้นทดสอบให้แห้ง
- สร้างกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างการบวมพองของชิ้นทดสอบกับเวลา

5. ผลการทดลอง

5.1. การทดสอบการปลดปล่อยตัวยานอกจากแผ่นยา

5.1.1. ผลของความเข้มข้นของตัวยานในแผ่นยาต่อการปลดปล่อย

แผ่นยาที่ทำจากน้ำยางชันที่เติมตัวยากรด salicylic ในปริมาณต่างกัน มีการปลดปล่อยตัวยาลงในสารละลาย ferric nitrate 1%(w/v) ในกรด nitric 1%(v/v) ได้ผลดังภาพที่ 1

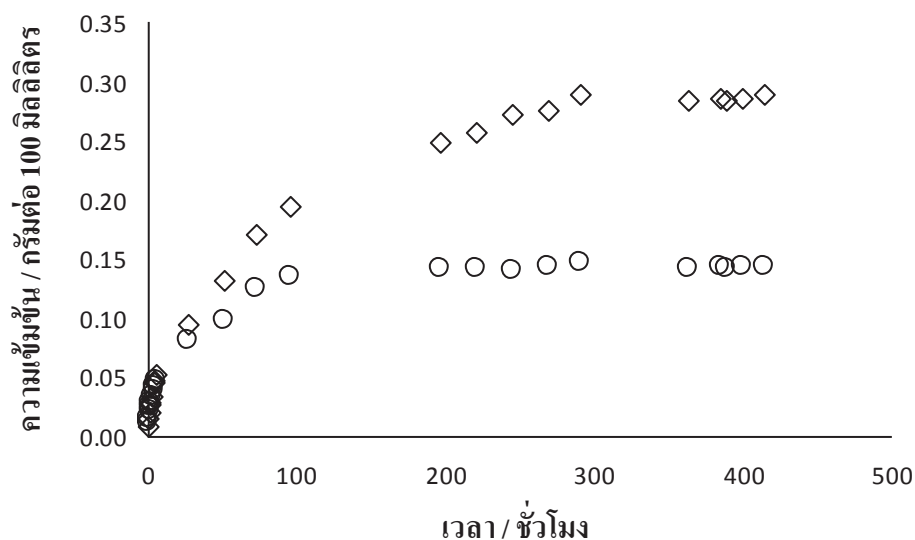


ภาพที่ 1 การปลดปล่อยกรด salicylic จากแผ่นยาที่ทำจากสูตรน้ำยางชันเติมกรด (○) 2.5% (□) 5.0% และ (△) 7.5%(w/w)

ภาพที่ 1 แสดงให้เห็นว่าการปลดปล่อยตัวยากรด salicylic จากแผ่นยาที่ทำจากน้ำยางชันที่มีกรด salicylic 2.5, 5.0 และ 7.5% มีปริมาณเพิ่มขึ้นตามความเข้มข้นของกรด salicylic นั่นคือแผ่นยาที่มีกรด salicylic 7.5%(w/w) มีการปลดปล่อยสูงที่สุด การปลดปล่อยกรด salicylic เพิ่มขึ้นตามเวลาและเริ่มคงที่เมื่อเวลาผ่านไป 100 ชั่วโมง สำหรับสูตร 2.5%(w/w) 200 ชั่วโมง สำหรับสูตร 5.0%(w/w) และ 400 ชั่วโมง สำหรับสูตร 7.5%(w/w)

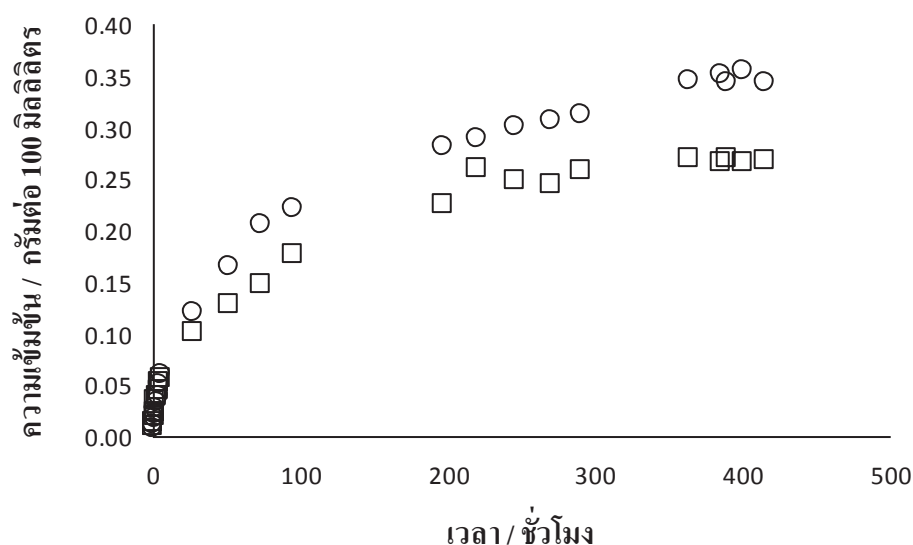
5.1.2. ผลของชนิดของน้ำยางต่อการปลดปล่อย

การปลดปล่อยกรด salicylic ออกจากแผ่นยาที่ทำจากน้ำยาง ในสารละลาย ferric nitrate 1%(w/v) ในกรด nitric 1%(v/v) 25 มิลลิลิตร ได้ผลดังภาพที่ 2-6



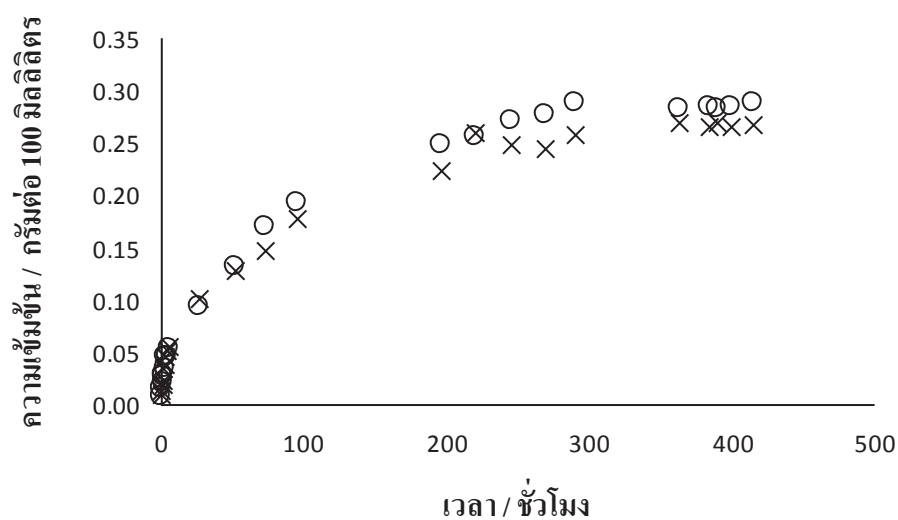
ภาพที่ 2 การปลดปล่อยกรด salicylic จากแผ่นยาที่ทำจากสูตร (◇) น้ำยางสดเติมกรด 5%(w/w) และ (○) น้ำยางข้นเติมกรด 5%(w/w)

ภาพที่ 2 แสดงให้เห็นว่าการปลดปล่อยตัวยากรด salicylic ในแผ่นยาที่ทำจากน้ำยางสดและน้ำยางข้นที่มีกรด salicylic 5%(w/w) เท่ากัน ปริมาณการปลดปล่อย salicylic เพิ่มขึ้นตามเวลา และคงที่หลังจากการปลดปล่อยผ่านไป 300 ชั่วโมง สำหรับสูตรน้ำยางสดเติมกรด 5%(w/w) และ 200 ชั่วโมง สำหรับสูตรน้ำยางข้นเติมกรด 5%(w/w) พบว่าการปลดปล่อยตัวยากรด salicylic ของน้ำยางสดสูงกว่าน้ำยางข้น ทั้งนี้เป็นเพราะน้ำยางข้นมีปริมาณเนื้อยางมากกว่าน้ำยางสด จึงต้องใช้กรด salicylic ส่วนหนึ่งไปในการทำให้ยางจับเป็นก้อน และมีกรด salicylic เหลือในแผ่นยาสำหรับปลดปล่อยออกมาได้น้อยกว่า



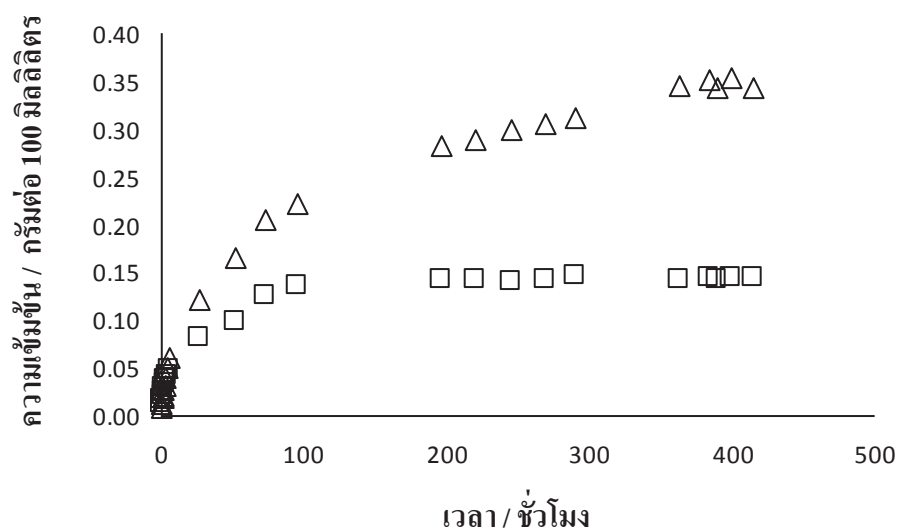
ภาพที่ 3 การปลดปล่อยกรด salicylic จากแผ่นยาที่ทำจากสูตร (□) น้ำยางสดลดโปรตีนเดิมกรด 5.0%(w/w) และ (○) น้ำยางข้นลดโปรตีนเดิมกรด 5.0%(w/w)

ภาพที่ 3 แสดงให้เห็นว่าการปลดปล่อยตัวยากรด salicylic ในแผ่นยาที่ทำจากน้ำยางสดลดโปรตีนและน้ำยางข้นลดโปรตีนที่มีกรด salicylic 5%(w/w) มีความคล้ายคลึงกัน โดยการปลดปล่อยตัวยา กรด salicylic จากสูตรน้ำยางข้นลดโปรตีนมีค่ามากกว่าน้ำยางสดลดโปรตีนเล็กน้อย และการปลดปล่อยของแผ่นยาทั้ง 2 สูตรมีปริมาณการปลดปล่อยที่เพิ่มขึ้นตามเวลาและคงที่หลังจากการปลดปล่อยผ่านไป 400 ชั่วโมง ทั้งนี้โดยปกติ น้ำยางข้นจะมีปริมาณเนื้อเยื่อมากกว่าน้ำยางสด จึงต้องใช้กรด salicylic ในการทำให้ยางจับกันเป็นก้อนมากกว่า และมีกรด salicylic เหลือในแผ่นยาสำหรับปลดปล่อยออกมาได้น้อยกว่า แต่กระบวนการลดโปรตีนทำให้ความเข้มข้นของเนื้อเยื่อทั้งสองชนิดลดลงไป จึงทำให้ได้ผลลัพธ์ดังกล่าว



ภาพที่ 4 การปลดปล่อยกรด salicylic จากแผ่นยาที่ทำจากสูตร (O) น้ำยาสดเต็มกรด 5%(w/w) และ (X) น้ำยาสดลดโพรตีนเต็มกรด 5%(w/w)

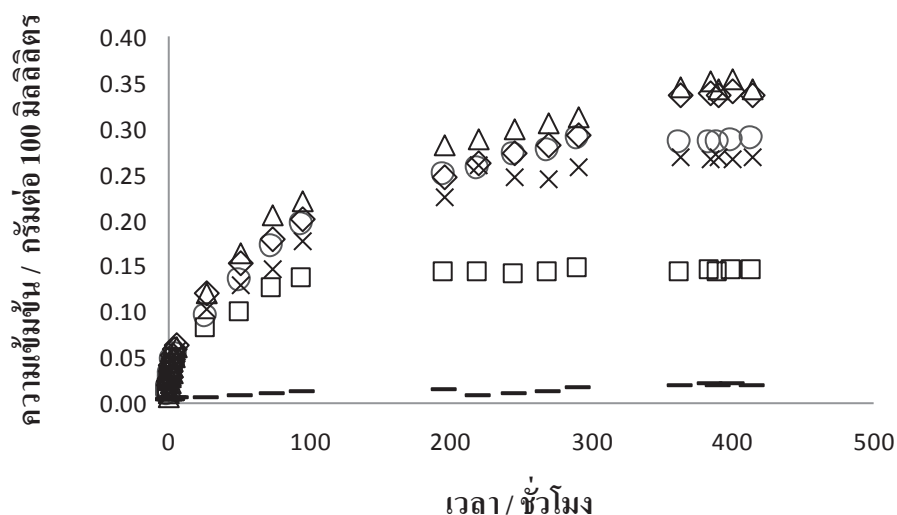
ภาพที่ 4 แสดงให้เห็นว่าการปลดปล่อยตัวยากรด salicylic ในแผ่นยาที่ทำจากน้ำยาสดและน้ำยาสดลดโพรตีน มีการปลดปล่อยกรด salicylic เพิ่มขึ้นตามเวลาและคงที่หลังจากผ่านไป 400 ชั่วโมง โดยปริมาณการปลดปล่อยตัวยาใกล้เคียงกันดังนั้นปริมาณ โพรตีนในแผ่นยาจึงไม่มีผลต่อการปลดปล่อย



ภาพที่ 5 การปลดปล่อยกรด salicylic จากแผ่นยาที่ทำจากสูตร (□) น้ำยางชันเติมกรด 5%(w/w) และ (△) น้ำยางชันลดโปรตีนเติมกรด 5%(w/w)

ภาพที่ 5 แสดงให้เห็นว่าน้ำยางชันลดโปรตีนปลดปล่อยตัวยากรด salicylic สูงกว่าน้ำยางชันที่ยังไม่ผ่านการลดโปรตีน ทั้งนี้เป็นเพราะน้ำยางชันมีปริมาณเนื้อเยื่อมากกว่าน้ำยางชันลดโปรตีน จึงต้องใช้กรด salicylic ส่วนหนึ่งไปในการทำให้ยางจับเป็นก้อน และมีกรด salicylic เหลือในแผ่นยาสำหรับปลดปล่อยออกมาได้น้อยกว่า

เมื่อนำกราฟของการปลดปล่อยกรด salicylic จากแผ่นยาที่ทำจากน้ำยางสูตรต่างๆ ที่ได้ทำการศึกษาทั้งหมด (ภาพที่ 1-5) มาวางลงในภาพเดียวกันจะได้ผลดังภาพที่ 6



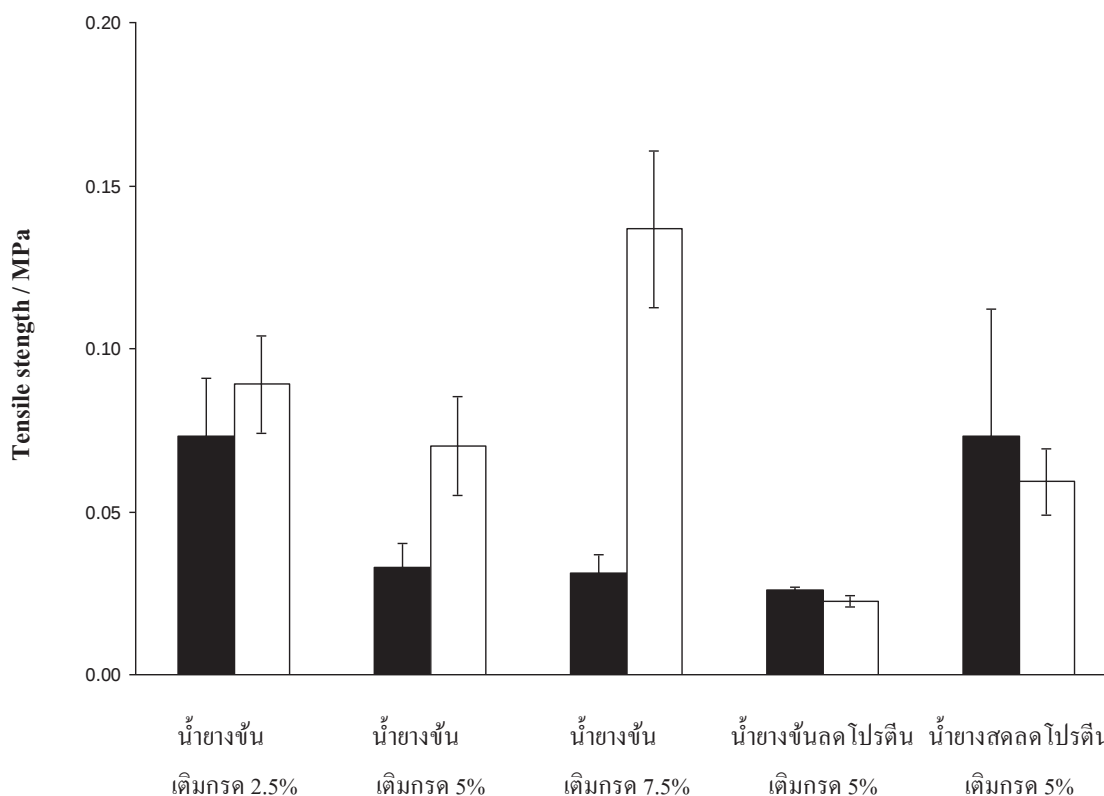
ภาพที่ 6 การปลดปล่อยกรด salicylic จากแผ่นยาที่ทำจากสูตร (△) น้ำยางชั้นลดโปรตีนเดิมกรด 5% , (◇) น้ำยางชั้นเดิมกรด 7.5% , (○) น้ำยางสดเดิมกรด 5% , (×) น้ำยางสดลดโปรตีนเดิมกรด 5% , (□) น้ำยางชั้นเดิมกรด 5% และ (—) น้ำยางชั้นลดโปรตีนเดิมกรด 5%(w/w)

ภาพที่ 6 เป็นการเปรียบเทียบการปลดปล่อยตัวยากรด salicylic จากแผ่นยาสูตรต่าง ๆ ซึ่งมีการปลดปล่อยคงที่หลังจากเวลาผ่านไป 100-400 ชั่วโมง สำหรับแผ่นยาที่มีกรด salicylic 2.5%(w/w) จะมีการปลดปล่อยกรด salicylic ออกมาน้อยกว่าแผ่นยาที่มีกรด salicylic 5.0 และ 7.5%(w/w) ตามลำดับ และยังพบว่าน้ำยางสดเดิมกรด 5.0% น้ำยางสดลดโปรตีนเดิมกรด 5.0% และ น้ำยางชั้นลดโปรตีนเดิมกรด 5.0% สามารถกักเก็บและปลดปล่อยกรด salicylic ได้สูงเทียบเท่ากับ สูตรที่ใช้ น้ำยางชั้นเดิมกรด 7.5%(w/w)

5.2. การทดสอบคุณสมบัติทางกายภาพ

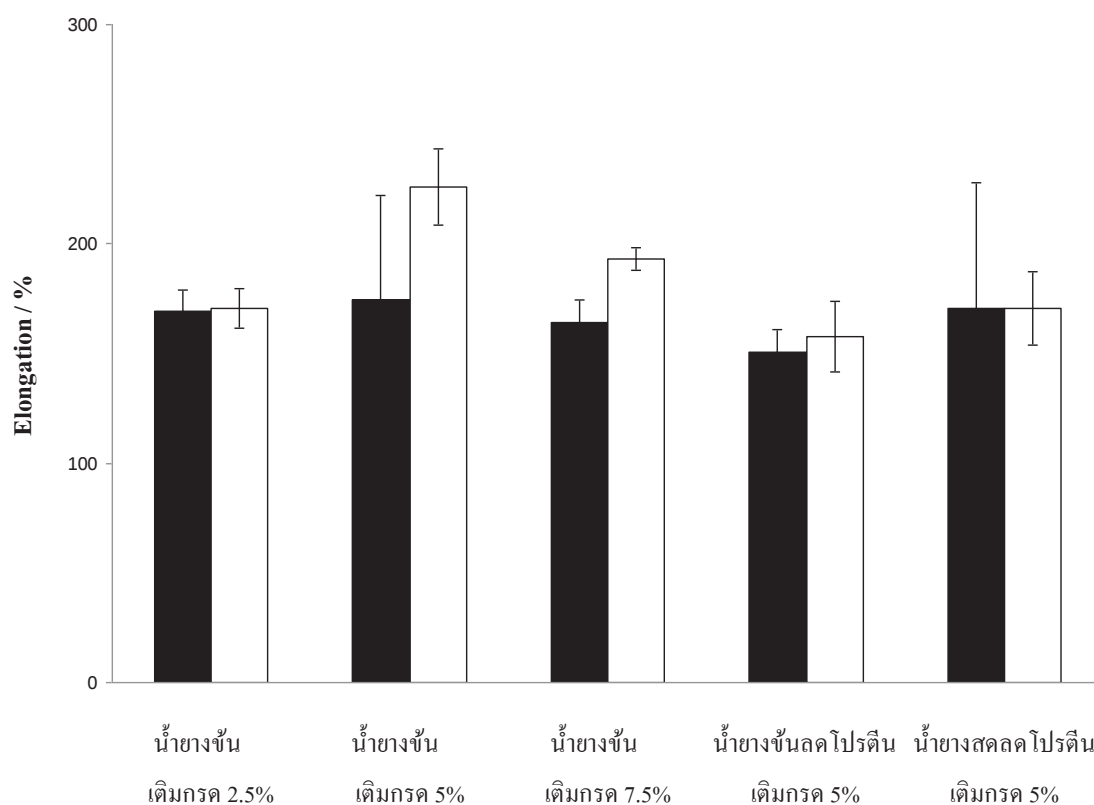
5.2.1. การทดสอบคุณสมบัติเชิงกล

การทดสอบคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นยาที่ทำจากน้ำยางสูตรต่างๆ ได้ผลดังภาพที่ 7-8



ภาพที่ 7 ค่าความทนแรงดึงกับความเข้มข้นของกรด salicylic ในแผ่นยา เมื่อเก็บแผ่นยาไว้ (■) 1 สัปดาห์ และ (□) 3 สัปดาห์

ภาพที่ 7 แสดงให้เห็นว่าค่าความทนต่อแรงดึงของแผ่นยาที่ทำจากน้ำยางชันเมื่อทิ้งยางไว้เป็นเวลา 3 สัปดาห์ ค่าความทนต่อแรงดึงจะสูงขึ้นซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับยางที่เก็บไว้ 1 สัปดาห์ แต่ในแผ่นยาที่ทำจากน้ำยางลดโปรตีน เมื่อเก็บไว้ 1 สัปดาห์จะมีค่าความทนต่อแรงดึงสูงกว่าแผ่นยาที่เก็บไว้ 3 สัปดาห์เล็กน้อย นอกจากนี้ยังพบว่าแผ่นยางสูตรน้ำยางสดลดโปรตีนมีค่าความทนต่อแรงดึงสูงกว่าแผ่นยางสูตรน้ำยางชันลดโปรตีน

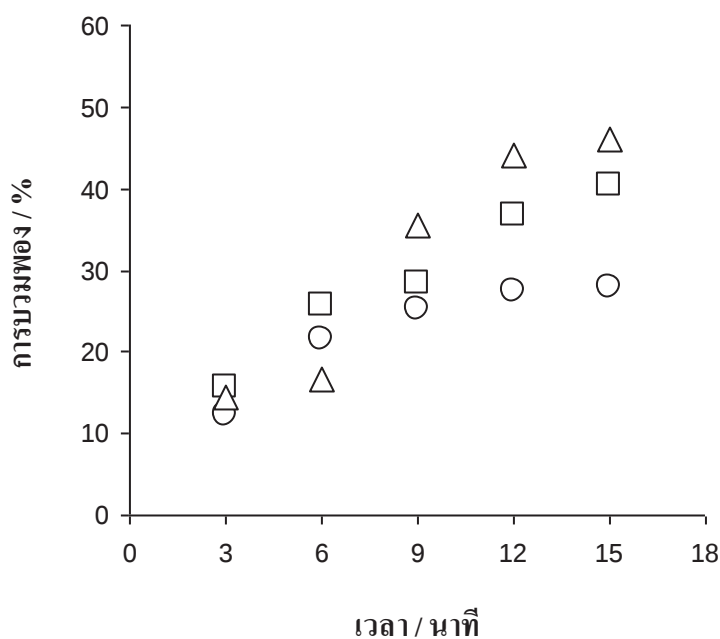


ภาพที่ 8 ค่าการยืดของแผ่นยาสูตรต่างๆ เมื่อเก็บแผ่นยาไว้ (■) 1 สัปดาห์ และ (□) 3 สัปดาห์

ภาพที่ 8 แสดงให้เห็นว่าค่าการยืด (Elongation) ของแผ่นยางที่ทิ้งไว้เป็นเวลา 3 สัปดาห์จะมีค่าสูงกว่า 1 สัปดาห์ กล่าวคือยางที่เก็บไว้ 3 สัปดาห์จะสามารถยืดออกได้มากกว่ายางสูตรเดียวกันเมื่อเก็บไว้ 1 สัปดาห์

5.2.2. การทดสอบพฤติกรรมการบวมพอง

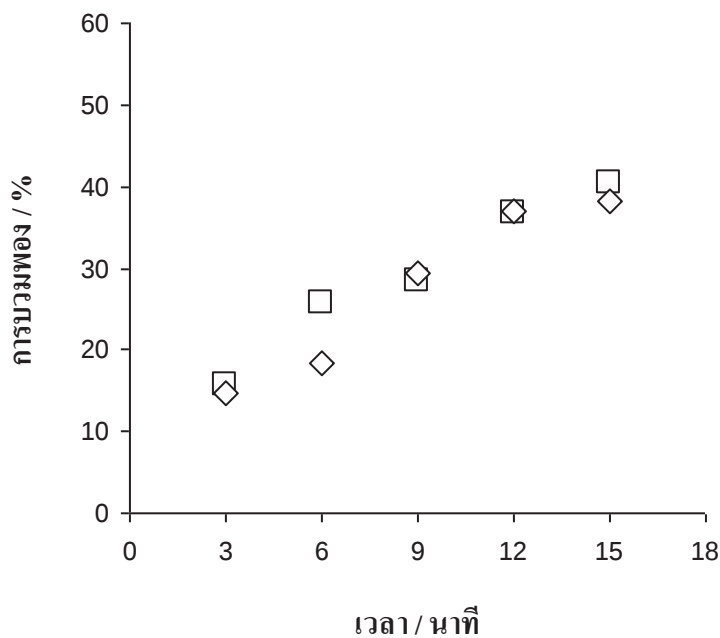
การทดสอบพฤติกรรมการบวมพองของแผ่นยาที่ทำจากน้ำยางสูตรต่างๆ ในตัวทำละลาย toluene ได้ผลดังภาพที่ 9



ภาพที่ 9 การบวมพองใน toluene ของ (○) แผ่นยาจากน้ำยางชันเดมกรด 2.5% , (□) แผ่นยาจากน้ำยางชันเดมกรด 5% และ (△) แผ่นยาจากน้ำยางชันเดมกรด 7.5%(w/w)

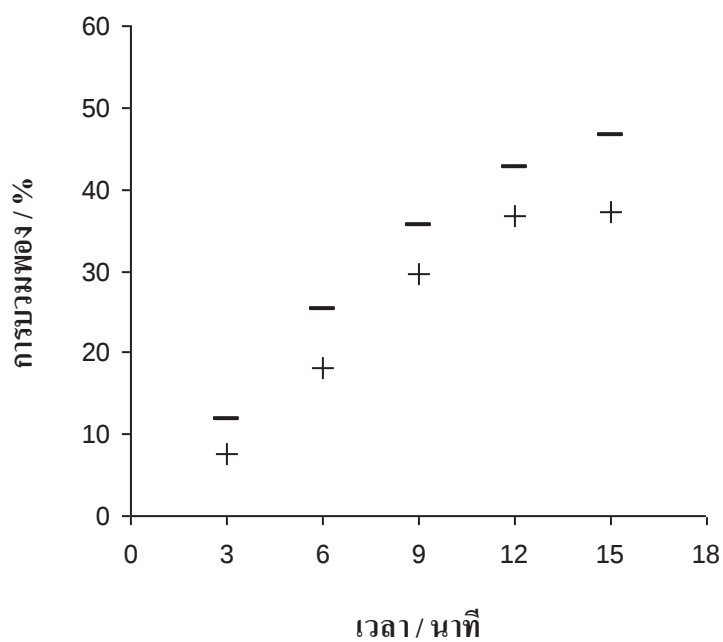
ภาพที่ 9 แสดงให้เห็นว่าแผ่นยาที่มีปริมาณของกรด salicylic มาก จะเกิดการบวมพองมาก

ผลของชนิดของน้ำยาคู่ต่อพฤติกรรมการบวมพองของแผ่นยาที่ทำจากน้ำยางชนิดต่างๆ ได้ผลดังภาพที่ 10-11



ภาพที่ 10 การบวมพองใน toluene ของ (□) แผ่นยาจากน้ำยางชันเติมกรด 5% และ (◇) แผ่นยาจากน้ำยางสดเติมกรด 5%(w/w)

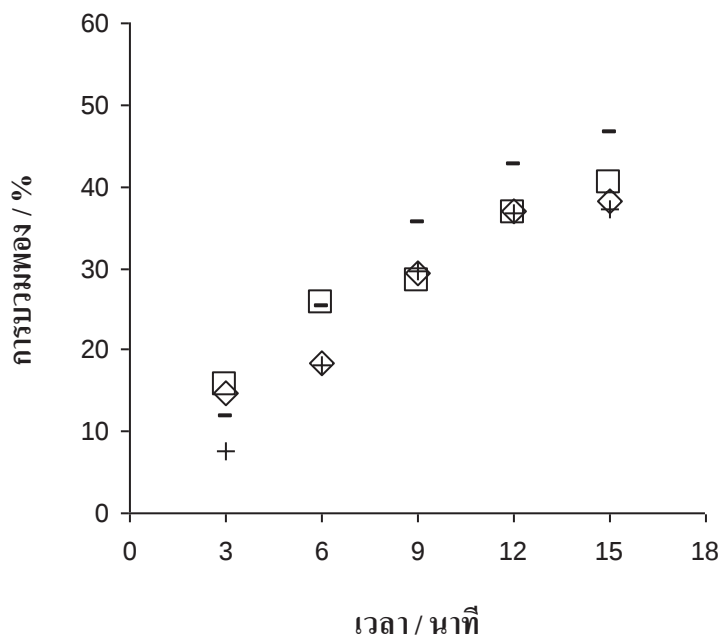
ภาพที่ 10 แสดงให้เห็นว่า เมื่อปริมาณของความเข้มข้นของกรด salicylic เท่ากัน แผ่นยาที่ทำจากน้ำยางชันและน้ำยางสดมีค่าการบวมพองเท่าๆ กัน



ภาพที่ 11 อัตราการบวมพองใน toluene ของ (—) แผ่นยาจากน้ำยางชั้นลดโปรตีนเต็มกรด 5% และ (+) แผ่นยาจากน้ำยางสดลดโปรตีนเต็มกรด 5%(w/w)

ภาพที่ 11 แสดงให้เห็นว่าแผ่นยาที่ทำจากน้ำยางชั้นลดโปรตีนเกิดการบวมพองได้มากกว่าแผ่นยาที่ทำจากน้ำยางสดลดโปรตีนเพียงเล็กน้อย

เมื่อนำกราฟของอัตราการบวมพองของแผ่นยาสูตรต่างๆ ที่มีปริมาณตัวยาเท่ากันที่ได้ทำการศึกษามาทั้งหมด (ภาพที่ 10 และ 11) มาวาดลงในภาพเดียวกันจะได้ผลดังภาพที่ 12



ภาพที่ 12 อัตราการบวมพองใน toluene ของ (□) แผ่นยาจากน้ำยางชันเติมกรด 5% , (◇) แผ่นยาจากน้ำยางสดเติมกรด 5% , (■) แผ่นยาจากน้ำยางชันลดโปรตีนเติมกรด 5% และ (+) แผ่นยาจากน้ำยางสดลดโปรตีนเติมกรด 5%(w/w)

ภาพที่ 12 แสดงให้เห็นอัตราการบวมพองที่ใกล้เคียงกันของแผ่นยาสูตรต่างๆ ที่มีปริมาณกรด salicylic เท่ากัน

6. วิจัยรณผล

6.1. ผลของความเข้มข้นของตัวยานในแผ่นยาต่อการปลดปล่อยยา

การทดลองพบว่า การปลดปล่อยตัวยานออกจากแผ่นยาขึ้นอยู่กับอัตราการละลายตัวกลางขึ้นอยู่กับปริมาณตัวยากรด salicylic ที่ถูกเติมลงไปนแผ่นยา กล่าวคือ หากสามารถผลิตแผ่นยาที่มีความจุตัวยากรด salicylic ได้ในปริมาณมาก แผ่นยานั้นก็จะมีศักยภาพที่จะปลดปล่อยออกมาในระดับความเข้มข้นที่สูงขึ้นด้วย ดังจะเห็นได้จากการทดลองว่าแผ่นยาที่มีความเข้มข้นของกรด salicylic 7.5%(w/w) ในแผ่นยาที่มีการปลดปล่อยตัวยานออกมาได้สูงที่สุด เมื่อเทียบกับแผ่นยาที่มีความเข้มข้นของกรดน้อยกว่า

นอกจากนี้ยังพบว่าปริมาณกรด salicylic ที่ถูกปลดปล่อยออกมาจะค่อยๆ เพิ่มขึ้นตามเวลาและจะคงที่เมื่อเวลาผ่านไปไ้ระยะหนึ่ง ซึ่งอธิบายได้ว่า ณ จุดนี้ ระบบได้เข้าสู่สมดุลแล้ว และอนุมานได้ว่าความเข้มข้นของกรด salicylic ในสารละลายตัวกลางกับความเข้มข้นของกรด salicylic ในแผ่นยามีค่าเท่ากัน โดยการปลดปล่อยจากแผ่นยาที่มีตัวยานน้อยกว่าจะใช้เวลาในการเข้าสู่สมดุลสั้นกว่าการปลดปล่อยจากแผ่นยาที่มีตัวยานมากกว่า ดังจะเห็นได้ว่า แผ่นยาที่มีตัวยาน 2.5%(w/w) ใช้เวลาสั้นที่สุดคือ 100 ชั่วโมง และแผ่นยาที่มีตัวยาน 7.5%(w/w) ใช้เวลานานที่สุดถึง 400 ชั่วโมง

6.2. ผลของชนิดของน้ำยาต่อการปลดปล่อยยา

การทดสอบเปรียบเทียบการปลดปล่อยตัวยากรด salicylic จากแผ่นยาที่ทำจากน้ำยางสดและน้ำยางข้นที่เติมกรด salicylic ไว้เท่ากัน พบว่า แผ่นยาที่ทำจากน้ำยางข้นสามารถปลดปล่อย salicylic ออกมาได้น้อยกว่าและใช้เวลาในการเข้าสู่สมดุลเร็วกว่า ทั้งนี้เพราะน้ำยางข้นมีปริมาณเนื้อยางมากกว่าน้ำยางสด จึงต้องใช้กรด salicylic ส่วนหนึ่งไปในการทำให้ยางจับเป็นก้อน และมีกรด salicylic เหลือในแผ่นยาสำหรับปลดปล่อยออกมาได้น้อยกว่า เหตุการณ์ที่คล้ายๆ กันยังเกิดขึ้นในการทดลองเปรียบเทียบการปลดปล่อยตัวยานจากแผ่นยาที่ทำจากน้ำยางข้นลดโปรตีนกับการปลดปล่อยจากแผ่นยาที่ทำจากน้ำยางข้นที่ไม่ผ่านกระบวนการลดโปรตีน ซึ่งพบว่า ตัวยากรด salicylic ถูกปลดปล่อยออกมาจากแผ่นยาที่ทำมาจากน้ำยางข้นลดโปรตีน น้อยกว่าที่ถูกปลดปล่อยออกมาจากแผ่นยาที่ทำจากน้ำยางข้นที่ยังไม่ผ่านการลดโปรตีน

การทดลองพบว่าการปลดปล่อยตัวยานจากแผ่นยาที่ทำจากน้ำยางข้นลดโปรตีนไม่แตกต่างจากการปลดปล่อยจากแผ่นยาที่ทำจากน้ำยางสดลดโปรตีนมากนัก และการปลดปล่อยจากแผ่นยาทั้ง 2 สูตรเข้าสู่สมดุลที่เวลาเท่าๆ กัน

จากการเปรียบเทียบการปลดปล่อยตัวยากรด salicylic จากแผ่นยาที่ทำจากน้ำยางสดและน้ำยางสดลดโปรตีน พบว่ามีการปลดปล่อยที่คล้ายกันมาก ทั้งในเชิงของปริมาณการปลดปล่อยและความเร็วในการเข้าสู่สมดุล ดังนั้นจึงกล่าวได้ว่าปริมาณโปรตีนในแผ่นยาไม่มีผลต่อการปลดปล่อย

6.3. คุณสมบัติเชิงกลของแผ่นยา

การทดลองพบว่า ค่าความทนต่อแรงดึงของแผ่นยาที่ทำจากน้ำยางชันมีแนวโน้มลดลงเมื่อแผ่นยามีปริมาณตัวยาบรรจุอยู่มากขึ้น แต่แผ่นยาทุกสูตรมีค่าความทนต่อแรงดึงสูงขึ้นเมื่อทิ้งไว้เป็นเวลา 3 สัปดาห์ ยกเว้นในแผ่นยาที่ทำจากน้ำยางสดโปรตีน ทั้งที่เป็นน้ำยางสดลดโปรตีนและน้ำยางชันลดโปรตีน เมื่อเก็บไว้ 3 สัปดาห์จะมีค่าความทนต่อแรงดึงลดลงเล็กน้อย นอกจากนี้ยังเป็นที่สังเกตว่า แผ่นยางสูตรน้ำยางสดลดโปรตีนมีค่าความทนต่อแรงดึงสูงกว่าแผ่นยางสูตรน้ำยางชันลดโปรตีน ส่วนค่าการยืดของแผ่นยาทุกสูตรที่ทิ้งไว้เป็นเวลา 3 สัปดาห์จะมีค่าสูงขึ้นเพียงเล็กน้อย

6.4. พฤติกรรมการบวมพองของแผ่นยา

การเปรียบเทียบการบวมพองของแผ่นยาใน toluene พบว่าการบวมพองของแผ่นยาจะขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของตัวยาในแผ่นยา นั่นคือ ค่าการบวมพองจะมากขึ้นเมื่อแผ่นยามีปริมาณกรด salicylic สูงขึ้น แต่พบว่าชนิดของน้ำยางแทบจะไม่มีผลต่อพฤติกรรมการบวมพองของแผ่นยา

7. สรุปผล

งานวิจัยนี้ได้พัฒนาแผ่นยาที่ทำจากยางธรรมชาติ เพื่อใช้เป็นวัสดุปลดปล่อยยาผ่านผิวหนัง โดยแผ่นยามีศักยภาพในการกักเก็บตัวยาไว้ในแผ่นยาได้ถึง 7.5%(w/w) สามารถปลดปล่อยยาออกมาได้อย่างต่อเนื่องถึง 400 ชั่วโมง และมีคุณสมบัติทางกายภาพอยู่ในระดับพอใช้ ซึ่งสามารถนำไปใช้งานได้ในลักษณะเดียวกับพลาสติกยาปิดแผล โดยแผ่นยานี้จะถูกใช้แทนที่ผ้าปิดแผลชิ้นเล็กๆ ที่อยู่ชั้นในของพลาสติกยาทั่วไปหรือเป็นด้านที่สัมผัสกับผิวหนังทำหน้าที่ปลดปล่อยตัวยา และมีแผ่นกาวประคบซ้อนทับด้านนอกทำหน้าที่ยึดชั้นปลดปล่อยยาให้ติดกับผิวหนัง

8. ข้อเสนอแนะ

8.1. การนำผลการวิจัยไปใช้

การนำวิธีการผลิตแผ่นปลดปล่อยยานี้ไปใช้ ควรคำนึงความเข้ากันได้ (compatibility) ขององค์ประกอบต่างๆ ที่จะประกอบขึ้นเป็นแผ่นปลดปล่อยยา โดยเฉพาะความสามารถในการละลายของตัวยาในวัสดุที่ใช้ทำแผ่นยา

8.2. ประเด็นการวิจัยใหม่

เนื่องจากแผ่นยาที่ผลิตได้สามารถคงสภาพอยู่ได้เพียง 3 สัปดาห์ เมื่อเก็บไว้ในถุงพลาสติกและเก็บที่อุณหภูมิห้อง ซึ่งหลังจากนั้นเริ่มมีน้ำแยกตัวออกมาจากแผ่นยา และมีกลิ่นเหม็นเปรี้ยว จึงหยุดการทดลอง ดังนั้นจึงควรมีการทดลองหาวิธีการเก็บรักษาแผ่นยานี้ให้มีความคงสภาพอยู่ได้นานกว่านี้ และควรมีการทดลองใช้กับผิวหนังของมนุษย์จริงๆ เพื่อทดสอบอาการแพ้

เอกสารอ้างอิง

1. รัชชัย แพชมัค. ระบบควบคุมการปลดปล่อยและนำส่งยา (Controlled-Release Drug Delivery Systems). มหาวิทยาลัยศิลปากร นครปฐม; 2546.
2. อรพิมพ์ เมธีกรู และ อัครพล หงส์กิตติยานนท์. “การพัฒนาแผ่นยาที่ใช้กับผิวหนังของสารสกัดบัวบก”. กระบวนการปัญหาพิเศษ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, 2550.
3. Chopda G. transdermal drug delivery systems : a review [online]. [cited 2009 Nov. 24]; [21screen]. Available from: <http://www.pharmainfo.org/reviews/transdermal-drug-delivery-system-review>.

ภาคผนวก ก

ก.1 วัสดุอุปกรณ์

- ปีกเกอร์ขนาด 2000 มิลลิลิตร
- ปีกเกอร์ขนาด 600 มิลลิลิตร
- ปีกเกอร์ขนาด 250 มิลลิลิตร
- ปีกเกอร์ขนาด 50 มิลลิลิตร
- ปีกเกอร์มีหูแบบพลาสติกขนาด 1000 มิลลิลิตร
- จานเพาะเชื้อ
- แพ่งแก้ว
- ช้อนตักสาร
- ปากคีบขนาดใหญ่ 30 เซนติเมตร
- ปากคีบขนาดเล็ก 10 เซนติเมตร
- เทอร์โมมิเตอร์
- แพ่งแม่เหล็ก
- กระชอนสำหรับกรอง
- ขวดน้ำกลั่น
- ขวดรูปชมพู่
- ขวดปรับปริมาตร 1000 มิลลิลิตร
- ขวดปรับปริมาตร 200 มิลลิลิตร
- ปีเปตขนาด 100 มิลลิลิตร
- กระบอกตวง 250 มิลลิลิตร
- Disposable cuvettes
- นาฬิกาจับเวลา
- เครื่องให้ความร้อน (Magnetic stirrer with heating) ยี่ห้อ Yellowline รุ่น Mag HS 7
- เครื่องปั่นเหวี่ยง (Centrifuge) ยี่ห้อ Sorvall รุ่น RC-5
- ตู้อบให้ความร้อน (Oven) ยี่ห้อ Venticell รุ่น ECOCEL
- เครื่องชั่ง ยี่ห้อ Adventurer™ OHAUS รุ่น AR2140
- เครื่องชั่ง ยี่ห้อ Adventurer™ OHAUS รุ่น ARB120
- เครื่องสเปกโตรโฟโตมิเตอร์ ยี่ห้อ PERKIN ELMER รุ่น Lambda25

- เครื่องปั๊มไออกรด (Recirculating water aspirator) ยี่ห้อ VELP® SCIENTIFICA รุ่น JP
- เครื่องดูดไออกรด (Scrubber) ยี่ห้อ VELP® SCIENTIFICA รุ่น SMS
- เครื่องย่อยตัวอย่าง (Heating digester) ยี่ห้อ VELP® SCIENTIFICA รุ่น DK6
- เครื่องทำความเย็น (Heating chamber) ยี่ห้อ HARVEST รุ่น 973R
- เครื่องกลั่น (Distillation unit) ยี่ห้อ VELP® SCIENTIFICA รุ่น UDK 127
- เครื่องไตเตรท ยี่ห้อ Metrohm Siam Ltd. รุ่น 877 Titrino plus
- เครื่องไตเตรท ยี่ห้อ Metrohm Siam Ltd. รุ่น 801 Stirrer
- เครื่องวัดความหนา (Micrometer)
- เครื่องชั่ง 4 ตำแหน่ง ยี่ห้อ Adventurer
- เครื่องบดผสมสารแบบลูกกลม (Ball mill)
- ลูกแก้วสำหรับบดสารเคมี เส้นผ่านศูนย์กลาง ขนาด 11, 11.5 และ 25 มิลลิเมตร

ก.2 สารเคมี

- น้ำยางชัน 60% DRC ชนิดแอมโมเนียสูง จัดจำหน่ายโดยบริษัท ลักกี้โพร
- เอ็นไซม์ปาเปน จัดจำหน่ายโดยบริษัท Sigma
- Sodium lauryl sulphate จัดจำหน่ายโดยบริษัท Rankem
- น้ำมันแร่ จัดจำหน่ายโดยบริษัท ยูเนียนชาชน
- กรด salicylic จัดจำหน่ายโดยบริษัท Rankem
- กรด nitric เข้มข้น 65% จัดจำหน่ายโดยบริษัท LAB-SCAN
- Ferric nitrate จัดจำหน่ายโดยบริษัท Rankem
- Copper sulphate ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) จัดจำหน่ายโดยบริษัท วิทยาศาสตร์
- Potassium sulphate (K_2SO_4) จัดจำหน่ายโดยบริษัท Merck KGaA
- กรด sulphuric (H_2SO_4) 96-98% จัดจำหน่ายโดยบริษัท LAB-SCAN
- Sodium hydroxide (NaOH) จัดจำหน่ายโดยบริษัท RCI Labscan
- Hydrogen peroxide (H_2O_2) 35% จัดจำหน่ายโดยบริษัท วิทยาศาสตร์
- กรด boric จัดจำหน่ายโดยบริษัท วิทยาศาสตร์
- กรด hydrochloric (HCl) 0.01-0.1 N จัดจำหน่ายโดยบริษัท LAB-SCAN
- Methyl red จัดจำหน่ายโดยบริษัท QreCTM
- Methylene blue จัดจำหน่ายโดยบริษัท QreCTM
- Ethyl alcohol 95% จัดจำหน่ายโดยบริษัท องค์การสุรา กรมสรรพสามิต
- Toluene จัดจำหน่ายโดยบริษัท ทือปไฟลท์

ก.2.1 สารเคมีสำหรับเตรียมน้ำยาโปรตีนต่ำ

- เอ็นไซม์ปาเปน
- Sodium lauryl sulphate

ก.2.2 การคำนวณปริมาณ sodium lauryl sulphate

ในการทดลอง กำหนดให้ใช้ sodium lauryl sulphate 0.5%(w/v) คำนวณได้จาก

น้ำยา 100 มิลลิลิตร ใช้ sodium lauryl sulphate 0.5 กรัม

น้ำยา 1,000 มิลลิลิตร ใช้ sodium lauryl sulphate $\frac{0.5 \times 1,000}{100} = 5$ กรัม

ดังนั้น ในการทดลองใช้ sodium lauryl sulphate 5 กรัม สำหรับน้ำยา 1,000 มิลลิลิตร

ก.2.3 การคำนวณปริมาณเอ็นไซม์ปาเปน

ในการทดลอง กำหนดให้ใช้เอ็นไซม์ปาเปนความเข้มข้น 0.04%(w/v) คำนวณได้จาก

น้ำยา 100 มิลลิลิตร ใช้เอ็นไซม์ปาเปน 0.04 กรัม

น้ำยา 1,000 มิลลิลิตร ใช้เอ็นไซม์ปาเปน $\frac{0.04 \times 1,000}{100} = 0.4$ กรัม

ดังนั้น ในการทดลองใช้เอ็นไซม์ปาเปน 0.4 กรัม เพื่อย่อยน้ำยา 1000 มิลลิลิตร

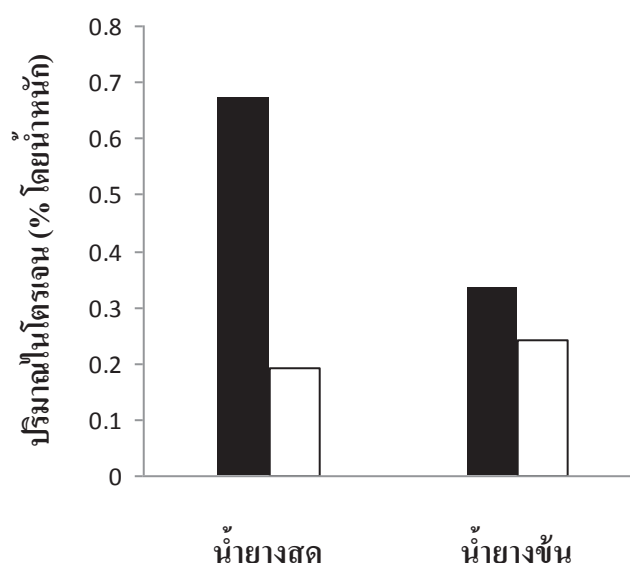
ก.2.4 สารเคมีสำหรับหาปริมาณไนโตรเจน

- แผ่นยางที่ผ่านการอบมาแล้ว
- Copper sulphate ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)
- Potassium sulphate (K_2SO_4)
- กรด sulphuric (H_2SO_4) 96-98%
- Sodium hydroxide (NaOH) 20 และ 40%
- Boric acid 4%
- Hydrochloric acid (HCl) 0.01-0.1 N
- Methyl red
- Ethyl alcohol 95%

การวิเคราะห์ปริมาณไนโตรเจนในแผ่นยางที่ทำจากน้ำยางสดและน้ำยางข้น ก่อนและหลังการลดโปรตีนด้วยวิธี Micro Kjeldahl ให้ผลการทดลองดังตารางที่ ก.1 และภาพที่ ก.1

ตารางที่ ก.1 ปริมาณไนโตรเจนในแผ่นยางที่ทำจากน้ำยางสดและข้น ก่อนและหลังลดโปรตีน

แผ่นยางที่ทำจาก	ปริมาณไนโตรเจน (%โดยน้ำหนัก)
น้ำยางสด ก่อนลดโปรตีน	0.67
น้ำยางสด หลังลดโปรตีน	0.19
น้ำยางข้น ก่อนลดโปรตีน	0.33
น้ำยางข้น หลังลดโปรตีน	0.24



ภาพที่ ก.1 ปริมาณไนโตรเจนในแผ่นยางที่ทำจากน้ำยางสดและข้น (■) ก่อน และ (□) หลังลดโปรตีน

ภาพที่ ก.1 เป็นการเปรียบเทียบปริมาณไนโตรเจนในแผ่นยางที่ทำจากน้ำยางสดและน้ำยางข้น ก่อนและหลังการลดโปรตีน พบว่า น้ำยางสด มีค่าไนโตรเจนมากกว่าน้ำยางข้น 0.34%(w/w) โดยหลังกระบวนการลดโปรตีนด้วยเอ็นไซม์ปาเปน ไนโตรเจนในน้ำยางสดลดลง 71.64%(w/w) และไนโตรเจนในน้ำยางข้นลดลง 27.27%(w/w)

ก.2.5 สารเคมีสำหรับเตรียมแผ่นยา

- น้ำยางข้นและน้ำยางสด
- น้ำยางข้นและน้ำยางสดที่ผ่านการลดโปรตีนแล้ว
- กรด salicylic
- น้ำมันแร่ (mineral oil)

ก.2.6 การคำนวณปริมาณตัวยาในแผ่นยา

การทดลองผลิตแผ่นยาที่มีกรด salicylic 2.5%(w/w) จำนวนได้จาก

น้ำมันแร่และน้ำยาง 100 กรัม ควรมีกรด salicylic 2.5 กรัม

ในการทำแผ่นยาต้องใช้น้ำมันแร่ผสมกับน้ำยางในอัตราส่วน 1:1 แต่จะต้องผสมกรด salicylic ในน้ำมันแร่ทำเป็น stock ไว้ก่อน จึงต้องใช้ความเข้มข้นของกรด salicylic 2 เท่าของความเข้มข้นที่ต้องการ นั่นคือ น้ำมันแร่ 100 กรัม ควรมีกรด salicylic 5.0 กรัม

น้ำมันแร่ 200 กรัม ต้องเติมกรด salicylic $\frac{5.0 \times 200}{100} = 10$ กรัม

ดังนั้น ในการเตรียมแผ่นยาที่มีกรด salicylic 2.5, 5.0 และ 7.5%(w/w) ต้องเติมกรด salicylic 10, 20 และ 30 กรัมตามลำดับ ลงในน้ำมันแร่ 200 กรัม เพื่อนำไปผสมกับน้ำยางในอัตราส่วน 1:1 ดังขั้นตอนต่อไป

ก.2.7 สารเคมีสำหรับการทดสอบประสิทธิภาพในการปลดปล่อยตัวยาออกจากแผ่นยา

- แผ่นยาง ขนาด $1 \times 2 \times 0.2$ เซนติเมตร
- น้ำกลั่น
- กรด nitric เข้มข้น 65%
- Ferric nitrate
- กรด salicylic

ก.2.8 การเตรียมสารละลาย ferric nitrate ในกรด nitric

การเตรียมกรด nitric 1%(v/v) จะต้องใช้ กรด nitric 65% ปริมาตร $\frac{0.01 \times 2,500}{0.65} =$

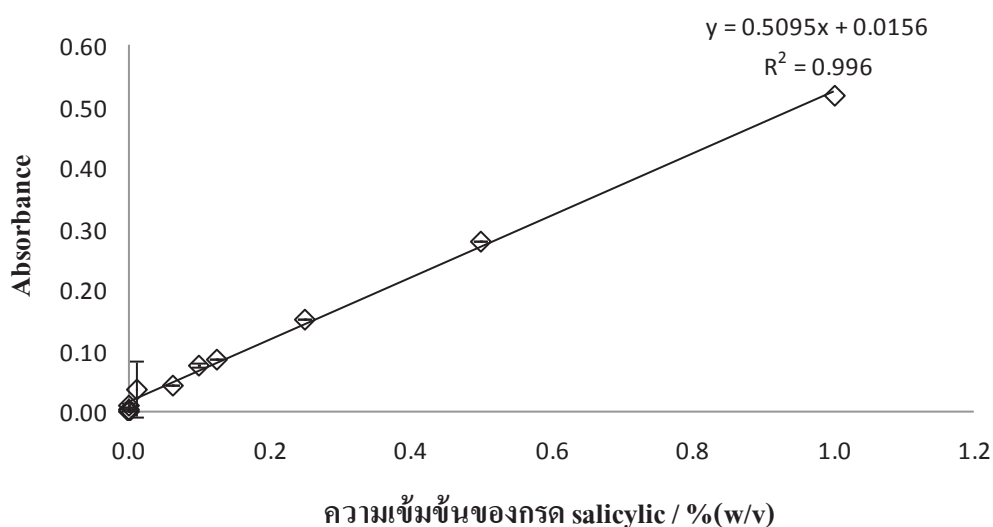
38.46 มิลลิลิตรมาปรับปริมาตรได้ด้วยน้ำกลั่นจนได้ปริมาตร 2,500 มิลลิลิตร

การเตรียม ferric nitrate 1%(w/v) ในกรด nitric 1%(v/v) ทำโดยชั่ง ferric nitrate 1 กรัม แล้วละลายด้วยกรด nitric 1%(v/v) จนได้ปริมาตร 100 มิลลิลิตร

ในการทดลองนี้จะใช้ ferric nitrate 1%(w/v) ในกรด nitric 1%(v/v) เพียง 10 มิลลิลิตร เทลงในน้ำกลั่น 200 มิลลิลิตร เพื่อใช้ในการทดสอบการปลดปล่อยตัวยาของกรด salicylic

ก.2.9 การทำกราฟมาตรฐานการปลดปล่อยตัวยากรด salicylic

- ชั่งกรด salicylic 1 กรัม ปรับปริมาตร ด้วยสารละลาย ferric nitrate ในกรด nitric ให้มีปริมาตร 100 มิลลิลิตร จะได้กรด salicylic เข้มข้น 1%(w/v)
- การเจือจางชุดที่ 1 เจือจางสารละลายกรด salicylic ในสารละลาย ferric nitrate ในกรด nitric โดยการปิเปต จากความเข้มข้น 1%(w/v) 1 มิลลิลิตร ใส่ในขวดปรับปริมาตร 10 มิลลิลิตร ปรับปริมาตรด้วยสารละลาย ferric nitrate ในกรด nitric จะทำให้ความเข้มข้นของกรด salicylic เป็น 0.1%(w/v) ทำซ้ำให้เจือจางลงครั้งละ 10 เท่าจนได้ความเข้มข้นที่ 0.01 0.001 และ 0.0001%(w/v)
- การเจือจางชุดที่ 2 เจือจางสารละลายกรด salicylic ในสารละลาย ferric nitrate ในกรด nitric โดยการปิเปต จากความเข้มข้น 1%(w/v) 5 มิลลิลิตร ใส่ในขวดปรับปริมาตร 10 มิลลิลิตร ปรับปริมาตรด้วยสารละลาย ferric nitrate ในกรด nitric จะทำให้ความเข้มข้นของกรด salicylic เป็น 0.5%(w/v) ทำซ้ำให้เจือจางลงครั้งละ 2 เท่าจนได้ความเข้มข้นที่ 0.25 0.125 และ 0.0625%(w/v)
- วัดค่าการดูดกลืนคลื่นแสงของกรด salicylic ที่ความเข้มข้น 0.0001, 0.0010, 0.0100, 0.0625 0.1000 0.1250 0.2500 0.5000 และ 1.0000%(w/v) โดยใช้ค่าความยาวคลื่นแสงของเครื่องสเปคโตรโฟโตมิเตอร์ 525 นาโนเมตร
- วัดค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายที่มีความเข้มข้นต่างกัน ตัวอย่างละ 3 ครั้ง โดยใช้สารละลาย ferric nitrate 1%(w/v) ในกรด nitric 1%(v/v) เป็นตัวอย่างเปรียบเทียบกับ (Blank) จากนั้นนำค่าเฉลี่ยที่ได้จากการทดสอบมาสร้างกราฟเพื่อหาสมการแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของกรด salicylic กับค่าการดูดกลืนคลื่นแสง ดังภาพที่ ก.2



ภาพที่ ก.2 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าการดูดกลืนแสงกับความเข้มข้นของกรด salicylic ในสารละลาย ferric nitrate ในกรด nitric

ภาคผนวก ข

สิ่งที่ส่งมาด้วย 1

สรุปข้อคิดเห็นของผู้ทรงคุณวุฒิต่อโครงการ

“การพัฒนาแผ่นยาที่ผลิตจากยารธรรมชาติ” สัญญาเลขที่ PDG5250028

ข้อคิดเห็น/ข้อเสนอแนะของผู้ทรงคุณวุฒิ	ชี้แจงโดยนักวิจัย
ความเห็นด้านการพิมพ์ (Editorial) - วัตถุประสงค์หน้า 1 ควรปรับให้เหมือนกับเสนอใน proposal และในวัตถุประสงค์ข้อ 4 จะทดสอบคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของแผ่นยาที่ผลิตได้ด้วย แต่ในการดำเนินงานไม่มี - หน้า 8 ข้อ 5.1.2 ที่กล่าวว่า “แผ่นยาที่ทำจากน้ำยางชนิดต่างๆ” นั้น เนื่องจากมีน้ำยางอยู่ 2 ชนิดเท่านั้น ไม่ควรใช้คำว่า “ต่างๆ” - ในรายงานขาดหัวข้อ Abstract - หัวข้อคำนำไม่ต้องมี ขอให้นักวิจัยศึกษาจากแบบฟอร์มการเขียนรายงานของสกว.	“คุณสมบัติทางเคมีกายภาพ” ในที่นี้หมายถึง การทดสอบสมบัติการบวมพองของฟิล์มซึ่งเป็นการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพที่เกิดขึ้นจากคุณสมบัติทางเคมี อย่างไรก็ตามได้ตัดข้อความนี้ออกแล้ว และปรับปรุงรูปวาดประสมงค์ในรายงานให้ตรงกับ proposal แล้ว - ตัดคำว่า “ชนิดต่างๆ” ออกแล้ว - เพิ่ม Abstract ภาษาอังกฤษแล้ว - ตัดคำนำออกแล้ว
ความเห็นด้านวิชาการ (Technical) - บทสรุปสำหรับผู้บริหารสั้นเกินไป ขาดเนื้อหาที่จำเป็นและสำคัญ - บทคัดย่อ บรรทัดที่ 6-8 ใช้คำ “เพื่อ” ซ้ำกันหลายแห่ง และปรับแก้ไขวิธีการเขียน และเนื้อหาให้สอดคล้องที่แก้ไขใหม่ เมื่ออ่านแล้วสามารถสรุปได้ว่า ทำอะไร ได้อย่างไร มีตัววัดแน่นอน และสามารถนำไปอ้างอิงได้ - ความสำคัญและที่มา สั้น และประโยคสุดท้ายที่ยาวของ อวิชชัย 2546 แสดงว่ามีการทำแผ่นยาจากยางพาราแล้ว ผลเป็นอย่างไร และที่นักวิจัยดำเนินการนี้ แตกต่างจากเดิมอย่างไร - หน้า 3 ข้อ 3.2 ประโยคสุดท้าย มี Reference อ้างอิงหรือไม่ การที่กล่าวว่ายางจับตัวกันเป็นก้อนได้ ไม่สามารถสรุปได้ว่ามีศักยภาพในการทำเป็นแผ่นยา - ควรเขียนแผนการดำเนินงานให้ชัดเจน ใช้วัตถุดิบอะไร ความเข้มข้นของตัวยา salicylic เท่าไร มีปัจจัย/ตัวแปรกี่ชนิด - ไม่ได้แสดงสูตรการผลิตและประสิทธิภาพการปลดปล่อยยา - หน้า 4 ข้อ 4.1	- ได้เพิ่มเติมเนื้อหาที่จำเป็นและสำคัญในบทสรุปสำหรับผู้บริหารแล้ว - บทคัดย่อ - แก้ไขตามข้อเสนอแนะแล้ว - ความสำคัญและที่มา - ประโยคสุดท้ายที่ยาวถึงนั้น อ้างอิงที่ระบบควบคุมการปลดปล่อยและนำส่งยา (Controlled-Release Drug Delivery Systems) เป็นเทคโนโลยีหนึ่งที่สำคัญสำหรับการผลิตแผ่นยาใช้กับผิวหนังที่สามารถปลดปล่อยตัวยาได้ เพื่อป้องกันความสับสนจึงได้แก้ไขวิธีการอ้างอิงนี้ใหม่ และย้ายไปไว้ประโยคแรก - หน้า 3 ข้อ 3.2 ประโยคสุดท้ายเป็นแนวคิดในการวิจัย/สมมติฐานของผู้วิจัย จึงขอแก้ไขข้อความโดยเติมคำว่า “น่าจะ” เข้าไป เป็น “คุณสมบัติดังกล่าวทำให้ยางพาราน่าจะมีศักยภาพในการใช้เป็นตัวกลางกับเก็บตัวยาและหล่อเป็นแผ่นยาใช้กับผิวหนังได้” - ได้ทำการยกร่างถ้อยคำ สุดท้ายเตรียมแผนยาเพื่อให้อ้างอิงความเข้มข้นที่ต้องการ และปัจจัยต่างๆ ที่เกี่ยวข้องไว้ในภาคผนวก ก. แล้ว - สุดท้ายการสรุป แสดงไว้ที่ข้อ 4.3 และเพิ่มรายละเอียดการคำนวณในภาคผนวก ก.2.6 แล้ว สำหรับประสิทธิภาพการปลดปล่อยมีการทดสอบดังหัวข้อ 4.4 และผลการทดสอบดังหัวข้อ 5.1 ทั้งหมด

ข้อคิดเห็น/ข้อเสนอแนะของผู้ทรงคุณวุฒิ	ชี้แจงโดยนักวิจัย
• ต้องระบุให้ชัดเจนว่า น้ำยาง 1000 มล. เป็น “น้ำยางสด” หรือ “น้ำยางข้น” และวิธีลดโปรตีนที่เสนอเป็นวิธีที่คิดขึ้นเองหรืออ้างอิงจากที่ได้ • น้ำยางข้นแบบ hot plate ตั้งความร้อนของการกวนด้วยแท่งเหล็กไว้ที่หมายเลข 3 นั้น ต้องระบุชื่อ/model เครื่องมือด้วย หรือบอกเป็นความเร็วยกจะเหมาะสมกว่า • เหนียวที่ได้ 180 มล.ใส่ใน “ขวด” สำหรับการปั่นเหวี่ยงขนาด 200 มล. ไม่น่าจะถูกต้อง (จากหน้า 23 ใช้เครื่อง centrifuge ยี่ห้อ soval รุ่น RC-5 เป็นเครื่องปั่นเหวี่ยงที่เหมาะสมกับการแยก DRC จากน้ำยางสดหรือไม่) 8. หน้า 4 ข้อ 4.2 อาจสรุปได้ว่าใช้วิธี K-jeldahl ก็เพียงพอ 9. หน้า 5 ข้อ 4.3 • สูตรยาที่ต้องการเพิ่มกรด 2.5% (w/w) นั้น เป็นน้ำหนักอะไรต่อน้ำหนักอะไร • เหนียวกลงในส่วนผสมน้ำมันแร่อัตราส่วน 1:1 ปริมาณ 50 กรัม คือปริมาณของอะไร แล้วรับคนด้วยความเร็วสม่ำเสมอจนานเท่าไร และจะได้อะไร • หลังจากนี้ ควรเขียนให้ชัดเจน • รับน้ำยางก้อนไปรีดเป็นแผ่น เป็นยาก้อนที่เปียกหรือแห้ง 10. จากรายงาน พบว่า นักวิจัยไม่ได้เตรียมน้ำยางไม่ว่าจะเป็น “น้ำยางสด” หรือ “น้ำยางข้น” ให้อยู่ในรูป compound latex ที่มี vulcanising system ดังนั้น แผ่นยาที่เตรียมจากน้ำยางดังกล่าว จึงอยู่ในสถานะของ unvulcanised film จึงไม่จำเป็นต้องนำไปทดสอบ tensile properties และ Swelling behavior เพราะผลที่ได้ไม่มีความหมายใดๆ 11. สิ่งที่นักวิจัยควรทดสอบคือ อายุการใช้งาน (shelf life) ของแผ่นยา หรือความคงสภาพของแผ่นยา ตามที่เสนอในแผนกิจกรรม พบว่ายังไม่มีการรายงานไว้ 12. หน้า 6 ข้อ 4.4 ที่ตัดแผ่นยาให้มีขนาด 1x2x0.2 ซม. และในข้อ 4.3 ก็ได้ตัดแผ่นยางขนาด 2x5 ซม. เช่นกัน ซึ่งไม่ทราบว่าที่ตัดขนาด 2x5 ซม. นำไปทำอะไรต่อ 13. ข้อ 4.5.1 การทดสอบสมบัติเชิงกล เตรียมตัวอย่างทดสอบอย่างไร ควรให้	7. หน้า 4 ข้อ 4.1 7.1 “น้ำยาง 1000 มล.” เป็นให้ทั้งน้ำยางสดและน้ำยางข้น เนื่องจากในการทดลองทั้งทำการลด โปรตีนนั้น น้ำยางสดและน้ำยางข้น หรือลดโปรตีนอันนี้มาจาก 7.2 ชื่อเครื่อง hot plate มีอยู่ในรายการวัสดุอุปกรณ์ ภาคผนวก ก. แล้วสำหรับความเร็วในการกวนได้เปลี่ยนข้อความเป็น “ตั้งความเร็วของการกวนด้วยแท่งเหล็กด้วยความเร็วปานกลาง” แทน 7.3 เครื่องมือที่ใช้เป็นเครื่องปั่นเหวี่ยงขนาดใหญ่ ใช้ขวดเป็นเหวี่ยงขนาด 200 มล. และสามารถปั่นเหวี่ยงที่ความเร็ว 13,000 รอบต่อนาที ที่อุณหภูมิ 25°C จึงตามซึ่งระบุในรายงาน 8. หน้า 4 ข้อ 4.2 เปลี่ยนเป็นวิธี K-jeldahl 9. หน้า 5 ข้อ 4.3 9.1 เป็นน้ำหนักของกรดที่เติมต่อน้ำหนักของแผ่นยาที่แห้งแล้ว 9.2 การคำนวณเพื่อเตรียมแผ่นยากระในภาคผนวก ก.2.6 แล้ว 9.2.1 เนื้อข้อความเป็น “ในส่วนผสมของน้ำมันแร่และกรด salicylic ที่ได้มา 25 กรัม ผสมกับน้ำยาง 25 กรัม แล้วรับคนให้เข้ากันจนได้ก้อนยาง” 9.3 แก้ไขข้อความเป็น “รับน้ำก้อนยางในขณะเปียกไปรีดเป็นแผ่น ให้อัตราความหนา 0.2 เซนติเมตร ตัดให้ได้ขนาด 2 x 5 เซนติเมตร ซึ่งนำหนักกับไว้ในลังกันความชื้น เตรียมทดสอบการปลดปล่อยด้วย” 10. การทดสอบ tensile properties และ swelling behavior ในที่นี้ อาจไม่มีความหมายอะไรในของระดับการเกิด vulcanising แต่อย่างใด น่าจะริ่ข้อมูลที่ใช้เป็นแสดงลักษณะของผลิตภัณฑ์ที่ผลิตได้ เพื่อให้นักวิจัยท่านอื่นสามารถมองเห็นได้ถึงความเหมาะสมของผลิตภัณฑ์ และ สามารถนำข้อมูลไปเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ชนิดที่คล้ายคลึงกันที่อาจจะมีการพัฒนาขึ้นในอนาคต 11. ในการทดลองเบื้องต้นพบว่า แผ่นยาที่ผลิตได้สามารถคงสภาพอยู่ได้เพียง 3 สัปดาห์ เมื่อเก็บไว้ในถุงพลาสติกและเก็บที่อุณหภูมิห้อง ซึ่งหลังจากนั้นเริ่มมีน้ำยางตัวออกมาจากแผ่นยา และมีกลิ่นเหม็นเปรี้ยว จึงหยุดการทดลอง และได้เขียนไว้ในข้อเสนอแนะแล้ว 12. ในข้อ 4.3 เป็นขั้นตอนการรีดก้อนยางให้เป็นแผ่น ซึ่งวิธีปร่าเป็น irregular shape ขนาดใหญ่กว่า 2x5 ซม. เล็กน้อย จึงตัดแผ่นที่รีดได้ให้เป็นรูปสี่เหลี่ยมผืนผ้าขนาด 2x5 ซม. เท่าๆ กัน บรรจุถุงพลาสติกเก็บไว้ก่อน แต่ในข้อ 4.4 เป็นขั้นตอนการนำแผ่นยางที่เก็บไว้มาทดสอบการปลดปล่อย โดยนำแผ่นยางขนาด 2x5 ซม. ที่เก็บไว้มาตัดเป็นชิ้นที่เล็กลงคือ 1x2 ซม. ที่ไม่ได้เป็นแผ่น 1x2 ซม. จึงตัดแผ่นยางเป็นชิ้นแผ่นยางเส้นรูป/เปลี่ยนขนาด 13. ได้ตัดข้อความ “การตัดให้ตัดตาม Grain” ออก เนื่องจาก ได้พิจารณาแล้วว่า กระดาษทดสอบแผ่นยาที่เตรียมขึ้นในงานวิจัยนี้ไม่มี Grain แต่ถ้าเป็นต้องระบุข้อความดังกล่าวเมื่อใช้การทดสอบนี้กับวัสดุที่มี fiber เช่น เยื่อกระดาษ หรือไม่

ข้อคิดเห็น/ข้อเสนอแนะของผู้ทรงคุณวุฒิ	ชี้แจงโดยนักวิจัย
รายละเอียดด้วย และบรรทัดที่ 2 การดัดขึ้นทดสอบให้ติดตาม "Gain" จะดูได้อย่างไร ถ้าเป็นตัวอย่างจากน้ำหนัก 14. ข้อ 4.5.2 การทดสอบ Swelling เตรียมตัวอย่างทดสอบอย่างไร 15. หน้า 8 คำอธิบายรูปที่ 2 น้ำยาสดนั้นมีการใช้ preservative หรือไม่ อย่างไร และการเตรียมด้วยยา (กรด salicylic) ของแผ่นยางจากน้ำยางสด ใช้ปริมาณเดียวกับที่ใช้ในน้ำยางข้นหรือไม่ มีวิธีคำนวณอย่างไร 16. หน้า 11 การเปลี่ยนแปลงในส่วนของการที่ลดโปรตีน ไม่น่าจะถูกต้องตามหลักวิชาการ การที่อธิบายว่า NH_3 ทำปฏิกิริยากับกรด salicylic ไปบางส่วน เท่ากับว่าเริ่มต้น มี salicylic ที่น้อยกว่าที่ตั้งใจเตรียม มีน้อย จึงปลดปล่อยน้อย ไม่เกี่ยวกับปริมาณ N_2 ที่ถูกกำจัดออกไป 17. การสรุปผล หน้า 20 แผ่นยางสามารถติดบนผิวหนังคนได้อย่างไร ขอให้อธิบาย 18. หน้า 28 การทำ calibration curve หา salicylic จาก spectrophotometer ใช้ความเข้มข้นที่ไม่เหมาะสม นอกจากนั้น กราฟที่แสดงยังไม่สอดคล้องกับคำอธิบาย ความเข้มข้น 0.0001%, 0.001%, 0.01%, 0.1% และ 1% w/v (5 ระดับ) + zero point รวมเป็น 6 จุด แต่ในกราฟ แสดงค่า absorbance ที่ความเข้มข้นระหว่าง 0.1-1.0 ซึ่งไม่ได้เตรียม standard โดยวิธี dilute ที่ความเข้มข้นต่างกันมากนัก อย่างนี้ มี error สูง และการเตรียม standard โดยวิธี dilute ที่ความเข้มข้นต่างกันมาก ๆ อย่างนี้ มี error สูงมาก จะเห็นว่า มีข้อผิดพลาดที่ซ้อนทับกันในการพหุคูณหนึ่ง (ใกล้จุด zero) 19. การตรวจหาปริมาณ N_2 ยังไม่สัมพันธ์กับปริมาณโปรตีนที่ละลายน้ำได้ 20. ตัวอย่างที่ทดสอบ Tensile และ Elongation เตรียมอย่างไร และทดสอบทำไม 21. บทสรุปถ้าใช้ผลที่เป็นตัวเลขจะสามารถสรุปประเมินได้สะดวกขึ้น	ข้อ 4.5.2 การทดสอบ Swelling ใช้ตัวอย่างขนาดเดียวกันที่ใช้ทดสอบการปลดปล่อยคือ $1 \times 2 \times 0.2$ ซม. หน้า 0.2 ซม. ทั้งนี้ได้แก้ไขข้อความเป็น "ตัดชิ้นทดสอบ $1 \times 2 \times 0.2$ เซนติเมตร" แล้ว 15. ไม่มีการใช้ preservative ในสูตรน้ำยางสดและใช้ด้วยยา (กรด salicylic) ในปริมาณเดียวกันกับที่ใช้ในสูตรน้ำยางข้น วิธีคำนวณแสดงไว้ในภาคผนวก ก.2.6 แล้ว 16. ได้ลงข้อความ "ทั้งนี้เนื่องจากน้ำยางข้นมีแอมโมเนียซึ่งสามารถทำปฏิกิริยากับกรด salicylic ได้ แต่เมื่อผ่านกระบวนการลดโปรตีนแอมโมเนียจะถูกล้างออกไป จึงทำให้เหลือกรด salicylic อยู่ในแผ่นยางมากกว่าและสามารถปลดปล่อยได้มากกว่า ทำให้ดูเหมือนว่าปริมาณการปลดปล่อยกรด salicylic ผกผันกับปริมาณโปรตีน" แก้ไขเป็น "ทั้งนี้เนื่องจากน้ำยางข้นมีปริมาณแอมโมเนียมากกว่าน้ำยางข้นลดโปรตีน จึงต้องใช้กรด salicylic ส่วนหนึ่งไปในการทำให้ยางข้นเป็นก้อน และมีกรด salicylic เหลือในแผ่นยางสำหรับปลดปล่อยออกมาได้น้อยกว่า" 17. หน้า 20 ได้อธิบายเพิ่มเติมดังข้อเสนอแล้ว 18. หน้า 28 เป็นข้อผิดพลาดในการเขียนรายการ salicylic ที่ถูก dilute ให้มีความเข้มข้นต่างกัน 2 series ด้วยกัน คือมากกว่า series ที่เขียนไว้ ยิ่งได้ค่าการทดลองที่ 0.0625 0.1250 0.2500 0.5000 1.0000% w/v ลึกด้วย จึงได้เขียนเพิ่มลงในรายงานแล้ว สำหรับการ dilute ในแต่ละ series ทำเพียง 5 ระดับเท่านั้น error ไม่สูงมาก ที่เห็นข้อขัดข้องที่ต่างกันเกิดจากสเกลของการกราฟหากขยายก็อาจพบว่ายังคงได้ความสัมพันธ์เป็นเส้นตรง เนื่องจากน้ำยางที่ใช้ในการทดลองมีแหล่งที่มาต่างกัน กล่าวคือผู้วิจัยได้ทำน้ำยางจากน้ำยางสดที่ได้มาจากสวน หากแต่ใช้น้ำยางข้นที่ซื้อมา ดังนั้นปริมาณโปรตีนที่ตรวจพบจึงได้จากน้ำยางทั้ง 2 ชนิด จึงไม่สัมพันธ์กัน การเตรียมตัวอย่างเพื่อทดสอบ Tensile strength และ Elongation เตรียมตามมาตรฐาน ASTM D412 โดยทดสอบเพียงเพื่อแสดงคุณลักษณะของแผ่นยางที่ผลิตได้ ดังเหตุผลที่ชี้แจงในข้อ 10. 21. ได้เพิ่มตัวเลขสำคัญในบทสรุปแล้ว
ข้อเสนอแนะ 1. นักวิจัยจัดทำรายงานก่อนข้างต้น แต่เนื้อหาบางส่วนยังไม่เหมาะสม (ข้อ 10 ในความเห็นด้านวิชาการ) และบางส่วนที่จำเป็นขาดหายไป (ข้อ 11 ในความเห็นด้านวิชาการ) 2. วัตถุประสงค์ที่ใช้ควรเป็นน้ำหนักยางข้นเชิงพาณิชย์ เพราะได้ผ่านกรรมวิธีให้ขึ้น ซึ่งเป็นกร	

ข้อคิดเห็น/ข้อเสนอแนะของผู้ทรงคุณวุฒิ	ชี้แจงโดยนักวิจัย
แยกสาร non rubber substances ออกไปแล้วระดับหนึ่ง ส่วนกรณีที่มีระบุปัญหาการมี NH_3 ในน้ำยางชั้นนั้น ไม่ใช่ประเด็น เพราะสามารถไล่ NH_3 ออกได้ง่าย โดยการเปิดภาชนะบรรจุและกวนเบาๆ ซึ่งเป็นวิธีการที่ผู้ประกอบการใช้น้ำยางชั้นทำผลิตภัณฑ์ต่างๆใช้กันโดยปกติ 3. นักวิจัยควรเปรียบเทียบกับพลาสติกที่ยาที่ใช้ในปัจจุบันว่าต้องการคุณสมบัติอะไรบ้าง เช่น แรงดึง แล้วจึงพัฒนาแผ่นยาให้มีคุณสมบัติเทียบเท่า 4. pH ของผิวหนังคนต่างกัน จะส่งผลต่อการปลดปล่อยยาหรือไม่ 5. นักวิจัยควรเพิ่มเติมการศึกษาการเกี่ยวกับเทคโนโลยีน้ำยางธรรมชาติ และควรคำนึงถึงกรด salicylic จะมีผลต่อการจับตัวน้ำยางหรือไม่ 6. ควรทำการวิจัยต่อ แต่ต้องพิจารณาความเห็นทั้งหมดข้างต้น ประกอบการวางแผนวิจัยต่อไป.	