



การพัฒนาแผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบก
DEVELOPMENT OF TRANSDERMAL PATCH CONTAINING
CENTELLA ASIATICA CRUDE EXTRACT



ธีรรัตน์ ภูมิรินทร์

การพัฒนาแผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบก



ปริญญานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาวิทยาการเภสัชภัณฑ์
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
ปีการศึกษา 2563
ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

DEVELOPMENT OF TRANSDERMAL PATCH CONTAINING
CENTELLA ASIATICA CRUDE EXTRACT



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of MASTER OF SCIENCE
(Pharmaceutical Product Development)
Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University

2020

Copyright of Srinakharinwirot University

ปริญญาานิพนธ์

เรื่อง

การพัฒนาแผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบก

ของ

ธีรรัตน์ ภูมิรินทร์

ได้รับอนุมัติจากบัณฑิตวิทยาลัยให้นับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวิทยาการเภสัชภัณฑ์

ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉัตรชัย เอกปัญญาสกุล)

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

คณะกรรมการสอบปากเปล่าปริญญาานิพนธ์

..... ที่ปรึกษาหลัก ประธาน
(อาจารย์ ดร.ดวงรัตน์ ชูวิสิฐกุล) (ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ณัฐวุฒิ เจริญไทย)

..... ที่ปรึกษาร่วม กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ศุภิมน ตันวิเชียร) (รองศาสตราจารย์ ดร.วีระศักดิ์ สามี)

..... ที่ปรึกษาร่วม
(อาจารย์ ดร.ไฉน น้อยแสง)

ชื่อเรื่อง	การพัฒนาแผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบก
ผู้วิจัย	ธีรรัตน์ ภูมรินทร์
ปริญญา	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต
ปีการศึกษา	2563
อาจารย์ที่ปรึกษา	อาจารย์ ดร. ดวงรัตน์ ชูวิสิษฐกุล
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ศุภิมิน ตันวิเชียร
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	อาจารย์ ดร. ไฉน น้อยแสง

บัวบก (*Centella asiatica* (L.) Urban) เป็นพืชที่มีรายงานว่ามีฤทธิ์สมานแผล ลดการเกิดแผลเป็นและการเกิดคีลอยด์ ในปัจจุบันจึงมีการนำมาพัฒนาผลิตภัณฑ์ลดรอยแผลเป็นในรูปแบบตำรับยากึ่งแข็ง แต่พบปัญหาเรื่องการปลดปล่อยสารสำคัญที่แปรปรวนได้ จึงนำมาพัฒนาให้อยู่ในรูปแบบแผ่นแปะผิวหนังที่มีลักษณะทางกายภาพที่ดี และปลดปล่อยสารสำคัญได้อย่างต่อเนื่อง ในการวิเคราะห์ปริมาณสารเอเชียติโคไซด์ในสารสกัดบัวบกที่นำมาศึกษาด้วยวิธี HPTLC พบว่าสารสกัดจาก 3 บริษัท มีปริมาณเอเชียติโคไซด์ต่างกัน เมื่อพัฒนาแผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบกด้วย Eudragit® RS100, Eudragit® RL100 และพอลิเมอร์ผสม อัตราส่วน 1:1 พบว่าการผสมพอลิเมอร์และการเติม PVA ลงในตำรับแผ่นแปะไม่ทำให้สมบัติเชิงความร้อนเปลี่ยนแปลงมากนัก และสมบัติเชิงกลของแผ่นแปะที่ใช้ TEC เป็นพลาสติกไฮเซอร ดีกว่าการใช้ PEG400 การผสม PVA ลงในแผ่นแปะทำให้สมบัติการยึดเกาะผิวหนังของแผ่นแปะดีขึ้น การผสมสารสกัดบัวบก 5% w/w ลงในแผ่นแปะทำให้สมบัติเชิงกลและสมบัติการยึดเกาะผิวหนังของแผ่นแปะที่เตรียมด้วย Eudragit® RL และพอลิเมอร์ผสมดีกว่าตำรับ Eudragit® RS และมีปริมาณการซึมผ่านของสารเอเชียติโคไซด์ การปลดปล่อยสารสำคัญมากกว่า จากสมบัติเชิงกลร่วมกับการปลดปล่อยสารสำคัญและการซึมผ่านของสารเอเชียติโคไซด์ จึงนำแผ่นแปะที่เตรียมด้วย Eudragit® RL100 ที่ไม่ผสมและผสม PVA 10% มาทดสอบการระคายเคืองและไม่พบการระคายเคืองในอาสาสมัคร ดังนั้นแผ่นแปะที่เตรียมด้วย Eudragit® ผสม PVA สามารถนำไปพัฒนาต่อยอดเป็นผลิตภัณฑ์แผ่นแปะลดรอยแผลเป็นได้ต่อไป

คำสำคัญ : แผ่นแปะผิวหนัง, สารสกัดบัวบก, เอเชียติโคไซด์

Title	DEVELOPMENT OF TRANSDERMAL PATCH CONTAINING <i>CENTELLA ASIATICA</i> CRUDE EXTRACT
Author	TEERARAT PUMMARIN
Degree	MASTER OF SCIENCE
Academic Year	2020
Thesis Advisor	Dr. Duangratana Shuwisitkul , Dr.rer.nat.
Co Advisor	Assistant Professor Sujimon Tunvichien , Ph.D.
Co Advisor	Dr. Chanai Noysang , Dr.rer.nat.

Centella asiatica has been widely used for the treatment of keloid scars. The duration of the action can be prolonged by preparing the *Centella asiatica* crude extract in the form of a transdermal patch. The objective of research was to prepare transdermal patches containing *C. asiatica* crude extract in terms of the physical, thermal, mechanical, bioadhesive properties, extract release, permeation and skin irritation. The quantitative determination of asiaticosides was analyzed using HPTLC and the extract of *C. asiatica* from three companies contained different amounts of asiaticosides. The transdermal patches were prepared by Eudragit[®] RS, RL and the blend of Eudragit[®] RS and RL in the ratio of 1:1. It was found that the polymer blend and the addition of PVA to the patches did not significantly alter the thermal properties. Triethyl citrate (TEC) as a plasticizer was better than Polyethylene glycol (PEG400). The addition of polyvinyl alcohol (PVA) improved its bioadhesive properties. After adding 5% weight of *C. asiatica* extract into the patches, the mechanical and bioadhesive properties of transdermal patches prepared by Eudragit[®] RL and the polymer blend were better than the patch prepared by Eudragit[®] RS. The permeation and release of Eudragit[®] RL patches were also similar to the mechanical and bioadhesive properties. Skin irritation of Eudragit[®] RL and Eudragit[®] RL blend containing 10%PVA was a non-irritant. Therefore, the transdermal patches prepared using Eudragit[®] RL and the blend containing PVA can be safely developed for commercial pharmaceutical products.

Keyword : Transdermal patch Eudragit RS Eudragit RL *Centella asiatica* crude extract
Asiaticoside

กิตติกรรมประกาศ

ปริญญาานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยดี เนื่องจากผู้วิจัยได้รับความกรุณาอย่างยิ่งจาก อาจารย์ ดร.ดวงรัตน์ ชูวิสิฐกุล อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ศุภิมิน ตันวิเชียร และ ดร.ไฉน น้อยแสง ที่ให้ความกรุณาเป็นที่ปรึกษาพร้อม ซึ่งทุกท่านได้เสียสละเวลา ให้คำแนะนำ อบรมสั่งสอน และให้ความช่วยเหลือ รวมถึงดูแลเอาใจใส่ในการดำเนินการวิจัยทุกขั้นตอนอย่างดียิ่ง นับตั้งแต่เริ่มดำเนินการจนสำเร็จเรียบร้อยสมบูรณ์เป็นปริญญาานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยซาบซึ้งในความกรุณา จึงขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูง ไว้ ณ ที่นี้

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ณัฐวุฒิ เจริญไทย ที่ให้ความกรุณาเป็นผู้ทรงคุณวุฒิภายนอกมหาวิทยาลัยในการสอบปากเปล่าปริญญาานิพนธ์ ให้คำแนะนำและข้อเสนอแนะ เพื่อให้ปริญญาานิพนธ์มีความถูกต้องและสมบูรณ์อย่างยิ่ง

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร.วีระศักดิ์ สามิ (ประธานกรรมการบริหารหลักสูตร) ที่ให้ความกรุณาเป็นกรรมการ ในการพิจารณาเค้าโครงปริญญาานิพนธ์ และการสอบปากเปล่าปริญญาานิพนธ์ ทั้งนี้ยังได้ให้ข้อเสนอแนะต่างๆ เพื่อนำไปปรับปรุงแก้ไขข้อบกพร่อง อันนำมาซึ่งประโยชน์ต่องานวิจัยฉบับนี้

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ คณาจารย์สาขาเทคโนโลยีสารสนเทศ และคณาจารย์ในหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิทยาการเกษตรศาสตร์ คณะเกษตรศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ทุกท่าน ที่ได้อบรมสั่งสอน ประสิทธิ์ประสาทวิชาความรู้ที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งแก่ผู้วิจัย

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ คุณณรงค์ มูลศรี คุณสมชาย หลวงสนาม คุณนิศา อุบลทิพย์ และพี่เพื่อน ที่เรียนร่วมหลักสูตรทุกท่าน ที่เป็นกำลังใจ และช่วยเหลือเกี่ยวกับงานห้องปฏิบัติการ อุปกรณ์วิทยาศาสตร์ งานเอกสาร เทคโนโลยีสารสนเทศที่ใช้ในงานวิจัยด้วยดีมาโดยตลอด

สุดท้ายนี้ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ บิดา มารดา ที่ให้การสนับสนุนทางการศึกษาและให้คำแนะนำ รวมทั้งเป็นกำลังใจแก่ผู้วิจัยมาโดยตลอดจนสำเร็จการศึกษา

ธีรรัตน์ ภูมรินทร์

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญรูปภาพ	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 วัตถุประสงค์การวิจัย.....	1
1.3 สมมติฐาน.....	2
1.4 ปัจจัยและตัวแปรที่ศึกษา	2
1.5 กรอบแนวคิดการวิจัย.....	2
1.6 ขอบเขตของการวิจัย	2
1.7 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	3
บทที่ 2 แนวคิด ทฤษฎี และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	4
2.1 บั๊วบก.....	4
2.1.1 ข้อมูลทั่วไป.....	4
2.1.2 ลักษณะทางพฤกษศาสตร์.....	4
2.1.3 องค์ประกอบทางเคมี.....	5
2.1.4 ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา.....	6
2.1.5 ผลิตภัณฑ์สารสกัดบั๊วบกที่จำหน่ายในท้องตลาด	8

2.2 การสมานแผล	8
2.3 ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง (Transdermal Drug Delivery System)	10
2.3.1 กลไกการซึมผ่านของยาผ่านผิวหนัง	11
2.4 แผ่นแปะผิวหนัง (transdermal patches).....	12
2.4.1 ส่วนประกอบของแผ่นแปะผิวหนัง	12
2.4.2 ประเภทของแผ่นแปะผิวหนัง	12
2.5 พอลิเมอร์ที่ใช้ในการเตรียมระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง	15
2.6 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับแผ่นแปะจากสารสกัดบัวบก	16
บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัย.....	19
อุปกรณ์ และเครื่องมือ.....	19
สารเคมี.....	20
วิธีดำเนินงานวิจัย	20
1. การเตรียมตัวอย่างสารสกัด	20
1.1 ตัวอย่างสารสกัดบัวบก	20
1.2 การสกัดแยกสารสำคัญจากสารสกัดบัวบก	21
2. การทดสอบองค์ประกอบทางเคมี.....	21
2.1 การตรวจสอบลายนิ้วมือด้วยวิธี TLC finger Print	21
2.2 การหาปริมาณเอเชียติโคไซด์ด้วยวิธี High Performance Thin Layer Chromatograph (HP-TLC).....	22
3. การพัฒนาแผ่นแปะผิวหนัง.....	22
3.1 การเตรียมแผ่นแปะผิวหนังด้วย Eudragit® RL 100, Eudragit® RS 100 และ PVA..	23
3.2 การเตรียมแผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบก	23
4. การศึกษาคุณสมบัติของแผ่นแปะผิวหนัง.....	24

4.1 การศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพของแผ่นแปะผิวหนัง.....	24
4.2 การศึกษาสมบัติเชิงกลศาสตร์ของแผ่นแปะ	24
4.3 การศึกษาสมบัติทางความร้อนของแผ่นแปะผิวหนัง.....	25
4.4 การศึกษาการปลดปล่อยสารสำคัญ	25
4.5 การศึกษาการซึมผ่านของสารสำคัญทางผิวหนัง.....	26
4.6 การทดสอบการระคายเคือง	26
5. การวิเคราะห์ข้อมูล.....	30
บทที่ 4 ผลการทดลองและวิเคราะห์ผลการทดลอง.....	31
4.1 การวิเคราะห์สารสำคัญในสารสกัดบัวบก	31
4.2 การพัฒนาแผ่นแปะ	36
4.3 การเปรียบเทียบแผ่นแปะผิวหนังที่ผสมสารสกัดบัวบก.....	43
4.4 การทดสอบการระคายเคืองของแผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบก.....	52
บทที่ 5 สรุปผลการทดลอง	56
ข้อเสนอแนะ	57
บรรณานุกรม	58
ภาคผนวก.....	65
ประวัติผู้เขียน.....	85

สารบัญตาราง

	หน้า
ตาราง 1 สูตรตำรับแผ่นแปะผิวหนัง	23
ตาราง 2 แสดงปริมาณเอเซียติโคไซด์ในสารสกัดบัวบก	36
ตาราง 3 ลักษณะทางกายภาพและสมบัติของแผ่นแปะผิวหนังที่ผสมพลาสติกไฮเซอรด์แตกต่างกัน (n=6)	38
ตาราง 4 ลักษณะทางกายภาพและสมบัติของแผ่นแปะผิวหนังที่ผสม PVA ปริมาณแตกต่างกัน (n=6)	41
ตาราง 5 ลักษณะทางกายภาพและสมบัติของแผ่นแปะผิวหนังที่ผสมสารสกัดบัวบก (n=6).....	44
ตาราง 6 ค่า Tg ของพอลิเมอร์ และแผ่นแปะผิวหนังผสมสารสกัดบัวบก	50
ตาราง 7 ข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัคร	52
ตาราง 8 ความถี่ของการระคายเคือง (irritant reaction) ของอาสาสมัครปกติ.....	53
ตาราง 9 ความพึงพอใจด้านความนุ่ม แนบติดผิวของแผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบก	54
ตาราง 10 ความพึงพอใจด้านการเกาะติดกับผิวหนังของแผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบก	55

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
ภาพประกอบ 1 บัวบก (<i>Centella asiatica</i> (L.) Urban).....	4
ภาพประกอบ 2 โครงสร้างของสารกลุ่มไตรเทอร์ปีนอยด์.....	5
ภาพประกอบ 3 กระบวนการหายของแผล	9
ภาพประกอบ 4 ปริมาณยาในกระแสเลือดเมื่อให้ยาในรูปแบบรับประทานและ ผ่านทางผิวหนัง	10
ภาพประกอบ 5 กลไกการซึมผ่านของยาผ่านผิวหนัง.....	11
ภาพประกอบ 6 Drug in adhesive : a) Single-layer Drug-in-Adhesive b) Multi-layer Drug-in-Adhesive.....	13
ภาพประกอบ 7 Drug Matrix-in-Adhesive.....	13
ภาพประกอบ 8 Drug Reservoir-in-Adhesive	14
ภาพประกอบ 9 โครงสร้างของพอลิเมอร์ Eudragit [®] RL และ Eudragit [®] RS.....	15
ภาพประกอบ 10 โครงสร้างของ polyvinyl alcohol (PVA)	16
ภาพประกอบ 11 การทดสอบความยืดหยุ่นของแผ่นแปะ	25
ภาพประกอบ 12 ตำแหน่งติดแผ่นแปะผิวหนังที่หลังด้านบนช่วงสะบักข้างซ้าย.....	28
ภาพประกอบ 13 ลักษณะสารสกัดบัวบก (ก) บริษัท A, (ข) บริษัท B และ (ค) บริษัท C	31
ภาพประกอบ 14 กราฟผลผลิตร้อยละของน้ำหนักของสารสกัดบัวบกชั้นต่างๆ (ค่าเฉลี่ย \pm SD โดยจำนวนครั้งของการทดลอง 4 ครั้ง (n =4)	32
ภาพประกอบ 15 ลักษณะทางโครมาโทแกรมชนิดผิวบางของสารมาตรฐานเอเชียติโคไซด์ สารสกัดบัวบกชั้นบิวทานอล และสารสกัดบัวบกจาก 3 บริษัท ความเข้มข้น 1 mg/ml โดยใช้เฟสเคลื่อนที่ (ก) Chloroform-Methanol-water (15:7:1) (ข) Chloroform-Methanol-water (52:40:8) (ค) ethylacetate-formic acid-glacial acetic acid-water (100:11:11:27) (ง) Chloroform-glacial acetic acid- Methanol-water (60:32:12:8) สเปรย์ด้วยน้ำยาตรวจสอบ anisaldehyde/H ₂ SO ₄ ส่งภาพได้แสงธรรมชาติ ; 1 และ 8 คือ สารมาตรฐานเอเชียติโคไซด์ ; 2	

คือ สารสกัดบัวบกบริษัท A ; 3 คือ สารสกัดบัวบกบริษัท B ; 4 คือ สารสกัดบัวบกบริษัท C ; 5 คือ สารสกัดชั้นบิวทานอลบริษัท A ; 6 คือ สารสกัดชั้นบิวทานอลบริษัท B ; 7 คือ สารสกัดชั้นบิวทานอลบริษัท C 34

ภาพประกอบ 16 ลักษณะทางโครมาโทแกรมชนิดผิวบางของสารมาตรฐานเอเชียติโคไซด์ และสารสกัดบัวบก ความเข้มข้น 10 mg/ml โดยใช้เฟสเคลื่อนที่ Chloroform-Methanol-water (15:7:1) สเปรย์ด้วยน้ำยาตรวจสอบ isaldehyde/H₂SO₄ ส่งภาพได้แสงธรรมชาติ ; 1 = สารสกัดบัวบกตลาดองค์กรักษ์ ; 2 = สารสกัดบัวบกตลาดสี่มุมเมือง ; 3 = สารสกัดบัวบกตลาดไทย ; 4 = สารสกัดบัวบกชั้นบิวทานอลตลาดองค์กรักษ์ ; 5 = สารสกัดบัวบกชั้นบิวทานอลตลาดสี่มุมเมือง ; 6 = สารสกัดบัวบกชั้นบิวทานอลตลาดไทย ; 7 = สารสกัดบัวบกบริษัท A ; 8 = สารสกัดบัวบกบริษัท B ; 9 = สารสกัดบัวบกบริษัท C ; 10 = สกัดบัวบกชั้นบิวทานอลบริษัท A ; 11 = สารสกัดบัวบกชั้นบิวทานอลบริษัท B ; 12 = สารสกัดบัวบกชั้นบิวทานอลบริษัท C ; 13 – 19 คือ สารมาตรฐานเอเชียติโคไซด์ ความเข้มข้น 55 µg, 22 µg, 33 µg, 66 µg , 88 µg และ 110 µg ตามลำดับ 35

ภาพประกอบ 17 ลักษณะแผ่นแปะผิวหนังเบสผสมพลาสติไซเซอร์ TEC (ก) Eudragit[®] RS100 (ข) Eudragit[®] RL100 (ค) Eudragit[®] RS100 ผสม RL100 37

ภาพประกอบ 18 ลักษณะแผ่นแปะผิวหนังเบสผสมพลาสติไซเซอร์ PEG 400 (ก) Eudragit[®] RS100 (ข) Eudragit[®] RL100 (ค) Eudragit[®] RS100 ผสม RL100 37

ภาพประกอบ 19 กราฟค่าความทนแรงดึงของแผ่นแปะผิวหนังที่เตรียมจาก Eudragit[®] RS100, Eudragit[®] RL100 และพอลิเมอร์ผสม ผสมกับ TEC และ PEG400 20% w/w ของ Eudragit[®] โดยเปรียบเทียบพลาสติไซเซอร์ที่แตกต่างกัน (ก) กราฟค่าความทนแรงดึง (ข) กราฟค่าความยืดหยุ่น (ค) กราฟค่ามอดูลัสยืดหยุ่น และสมบัติการยึดเกาะผิวหนัง (ง) กราฟค่า Work of failure (จ) กราฟค่า Load of maximum load (n=6) 39

ภาพประกอบ 20 กราฟแสดงสมบัติของแผ่นแปะผิวหนังที่เตรียมจาก Eudragit[®] RS100, Eudragit[®] RL100 และพอลิเมอร์ผสม ผสม PVA 10% และ 30% w/w ของ Eudragit[®] โดยเปรียบเทียบปริมาณ PVA ที่แตกต่างกัน (ก) กราฟค่าความทนแรงดึง (ข) กราฟค่าความยืดหยุ่น (ค) กราฟค่ามอดูลัสยืดหยุ่น และสมบัติการยึดเกาะผิวหนัง (ง) กราฟค่า Work of failure (จ) กราฟค่า Load of maximum load (n=6) 42

ภาพประกอบ 21 ลักษณะแผ่นแปะผิวหนังผสมสารสกัดบัวบก 5% w/w (ก) Eudragit® RS100 (ข) Eudragit® RL100 (ค) Eudragit® RS100 ผสม RL100 43

ภาพประกอบ 22 กราฟแสดงสมบัติของแผ่นแปะผิวหนังที่เตรียมจาก Eudragit® RS100, Eudragit® RL100 และพอลิเมอร์ผสม ผสม PVA 10% และ 30% w/w ของ Eudragit® ที่เติมสารสกัดบัวบก 5% w/w (ก) กราฟค่าความทนแรงดึง (ข) กราฟค่าความยืดหยุ่น (ค) กราฟค่ามอดุลัสยืดหยุ่น และสมบัติการยึดเกาะผิวหนัง (ง) กราฟค่า Work of failure (จ) กราฟค่า Load of maximum load (n=6) 45

ภาพประกอบ 23 กราฟแสดงสมบัติการยึดเกาะผิวหนัง ของแผ่นแปะผิวหนังที่เตรียมจาก Eudragit® RS100, Eudragit® RL100 และพอลิเมอร์ผสม ผสม PVA 10% และ 30% w/w ของ Eudragit® ที่เติมสารสกัดบัวบก 5% w/w (ง) กราฟค่า Work of failure (จ) กราฟค่า Load of maximum load (n=6) 46

ภาพประกอบ 24 การปลดปล่อยสารสกัดบัวบกจากแผ่นแปะผิวหนังที่เตรียมจาก (ก) Eudragit® RS100 (ข) Eudragit® RL100 และ (ค) พอลิเมอร์ผสม ผสม PVA 10% และ 30% w/w ของ Eudragit® ที่เติมสารสกัดบัวบก 5% w/w (n=6) 48

ภาพประกอบ 25 การซึมผ่านผิวหนังของสารสกัดบัวบกจากแผ่นแปะผิวหนังที่เตรียมจาก Eudragit® RS100, Eudragit® RL100 และพอลิเมอร์ผสม ที่เติมสารสกัดบัวบก 5% w/w (n=5) 51

ภาพประกอบ 26 การซึมผ่านผิวหนังของสารสกัดบัวบกจากแผ่นแปะผิวหนังที่เตรียมจาก Eudragit® RS100, Eudragit® RL100 และพอลิเมอร์ผสม ผสม PVA 10% w/w ของพอลิเมอร์ที่เติมสารสกัดบัวบก 5% w/w (n=5) 51

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา

บัวบก (*Centella asiatica* (L.) Urban) เป็นไม้ล้มลุก มีลำต้นเลื้อยไปตามดิน เป็นพืชวงศ์ Apiaceae ในทางตำราเภสัชกรรมแพทย์แผนไทย บัวบกมีรสขมเล็กน้อย กลิ่นหอมเย็น แก้ อ่อนเพลีย เมื่อยล้า บำรุงหัวใจ แก้ไข้ใน ขับปัสสาวะ แก้โรคเรื้อน รักษาผาดแผลง แก้ชักเสบ (โชติ อนันต์ และคณะ, 2551; วุฒิ วุฒิธรรมเวช, 2552) บัวบกมีสารสำคัญหลัก คือ กลุ่มไตรเทอพินอยด์ (Triterpenoid) ได้แก่ asiaticoside, madecassoside, asiatic acid และ madecassic acid สารเหล่านี้มีฤทธิ์ช่วยสมานแผล ลดการอักเสบ ลดการเกิดแผลเป็นและการเกิดคีลอยด์ (Thai Pharmacopoeia Committee, 2004) ปัจจุบันสารสกัดบัวบกสามารถนำมาเตรียมเป็น ยา เครื่องสำอาง ผลิตภัณฑ์อาหารเสริม และผลิตภัณฑ์เพื่อสุขภาพหลากหลายรูปแบบ ทั้งรูปแบบ ครีม เจล แต่พบปัญหาเกี่ยวกับระยะเวลาในการปลดปล่อยสารสำคัญ ที่ไม่สามารถปลดปล่อย สารสำคัญอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานเพียงพอให้ออกฤทธิ์ได้ ซึ่งการเตรียมในรูปแบบใหม่ที่ ทันสมัยขึ้น ทำให้มีข้อดี เช่น การออกฤทธิ์ได้นาน สะดวกในการใช้ และเป็นกรเพิ่มมูลค่าให้กับ ผลิตภัณฑ์อีกด้วย

การนำส่งยาทางผิวหนังด้วยแผ่นแปะเป็นวิธีที่สะดวกในการบริหารยา ผู้ป่วยสามารถใช้ยา และหยุดยาได้ทันทีด้วยตนเอง ช่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยและสามารถควบคุม การปลดปล่อยเฉพาะที่ ออกฤทธิ์ได้นานขึ้น ทำให้ความถี่ในการใช้น้อยลง จึงนำสารสกัดบัวบกมา พัฒนาแผ่นแปะผิวหนัง เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาแผลเป็นของสารสกัด การวิจัยนี้คาดว่า จะได้แผ่นแปะบัวบกที่มีลักษณะทางกายภาพที่ยืดหยุ่น เกาะกับผิวหนัง มีประสิทธิภาพในการ ปลดปล่อยสารสำคัญ พร้อมทั้งจะนำไปศึกษาทางคลินิกต่อไป

1.2 วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อพัฒนาให้ได้แผ่นแปะผิวหนังที่มีสมบัติทางกายภาพที่ดี มีการปลดปล่อยสารสำคัญ แบบต่อเนื่อง ตลอดจนการยึดเกาะกับผิวหนังที่ดี ไม่ก่อการระคายเคือง

1.3 สมมติฐาน

การพัฒนาแผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบับวกด้วยสารก่อฟิล์มต่างชนิดที่ผสมพลาสติกไฮเซอร်ต่างชนิด ทำให้สมบัติทางกายภาพ สมบัติทางความร้อน สมบัติเชิงกลศาสตร์ของแผ่นแปะผิวหนังแตกต่างกัน โดยการปรับปรุงสูตร ที่เหมาะสมจะทำให้ได้แผ่นแปะผิวหนังสารสกัดบับวกที่มีลักษณะทางกายภาพที่ยืดหยุ่น เกาะกับผิวหนังได้ดี และมีประสิทธิภาพในการปลดปล่อยสารสำคัญได้อย่างต่อเนื่อง ไม่ก่อการระคายเคือง

1.4 ปัจจัยและตัวแปรที่ศึกษา

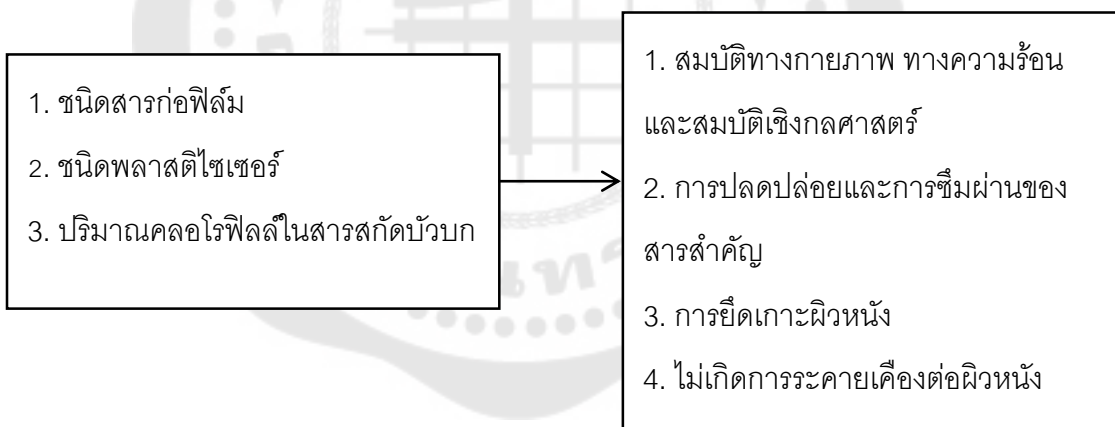
ตัวแปรต้น : ความบริสุทธิ์ของสารสกัด พอลิเมอร์ และพลาสติกไฮเซอร်ในตำรับแผ่นแปะผิวหนัง

ตัวแปรตาม : สมบัติทางกายภาพ ทางความร้อน และสมบัติเชิงกลศาสตร์ของแผ่นแปะผิวหนัง

การปลดปล่อยและการซึมผ่านของสาร asiaticoside

ไม่เกิดการระคายเคืองต่อผิวหนัง

1.5 กรอบแนวคิดการวิจัย



1.6 ขอบเขตของการวิจัย

เพิ่มความบริสุทธิ์ของสารสกัดบับวก โดยสกัดแยกคลอโรฟิลล์จากสารสกัดบับวก พัฒนาแผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบับวก ศึกษาเปรียบเทียบการเตรียมแผ่นแปะผิวหนังที่เตรียมจากสารก่อฟิล์ม และพลาสติกไฮเซอร်ที่ต่างกัน ศึกษาคุณลักษณะ ได้แก่ สมบัติทางกายภาพ สมบัติทางความร้อน สมบัติเชิงกลศาสตร์ การยืดเกาะผิวหนัง การปลดปล่อยและการซึมผ่านสารสำคัญของสารสกัดบับวก ไม่ก่อการระคายเคือง

1.7 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ได้แผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบกที่มีสมบัติของแผ่นแปะพร้อมที่จะนำไปศึกษาทางคลินิก



บทที่ 2 แนวคิด ทฤษฎี และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 บัวบก



ภาพประกอบ 1 บัวบก (*Centella asiatica* (L.) Urban)

ที่มา: <https://medthai.com/images/2013/07/Gotu-kola-5.jpg>

2.1.1 ข้อมูลทั่วไป

ชื่อวิทยาศาสตร์	<i>Centella asiatica</i> (L.) Urban
ชื่อสามัญ	Gotu Kola
ชื่อวงศ์	Umbelliferae (Apiaceae)
ชื่อพ้อง	<i>Hydrocotyle asiatica</i> L.
ชื่อภาษาอังกฤษ	Asian Pennywort, Indian Pennywort, Tiger Herbal, Hydrocotyle
ชื่ออื่น	ผักแว่น (ภาคใต้), ผักหนอก (ภาคเหนือ), จำปาเครือ, กะบังนอก (ลำปาง), ปะหนะ, เขขาเด้าะ

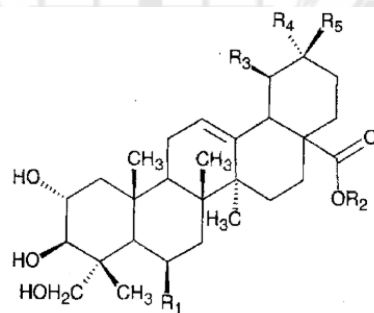
2.1.2 ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

บัวบกเป็นพรรณไม้ล้มลุก เเกาะเลื้อยไปตามพื้นดินที่ชื้นแฉะ มีรากออกที่ข้อ มีขนประปราย ใบมีลักษณะคล้ายรูปไต เส้นผ่านศูนย์กลางขนาดกว้าง 1.3-6.3 เซนติเมตร ขอบใบแบบ

จักชีฟันหรือหยักมนสมำเสมอ โคนใบเว้าลึก เส้นใบแตกแบบนิ้วมือ (ภาพประกอบ 1) เรียงแบบกระจุกซ้อน มี 1-4 ใบ และอาจมีมากถึง 16 ใบ แต่ละกระจุกค่อนข้างห่างกัน ก้านใบยาว 2-5 เซนติเมตร มีปีกเล็กๆ ที่ โคนก้าน ช่อดอกออกที่ซอกใบ แบบซี่ร่มเดี่ยว มี 3 ดอก ดอกกลางไม่มีก้าน ดอก ใบประดับมี 2 ใบ รูปไข่ ก้านช่อดอกยาว 0.5-5 เซนติเมตร ดอกอยู่รวมกัน 1-5 ดอก ดอกสมบูรณ์เพศ มี 5 กลีบ กลีบเลี้ยงฝ่อ กลีบ ดอก รูปเกือบกลมหรือไข่กว้าง ยาว 1-1.5 มิลลิเมตร สีขาว เขียว แดงเรื่อ หรือแกมชมพู เกสรเพศผู้ เรียงสลับ กับกลีบดอก จานรองดอกมี 2 หยัก ก้านเกสรมี 2 อัน ผล เป็นผลแห้งแตกแบน เมล็ดสีดำ (Organization, 1999; Thai Pharmacopoeia Committee, 2004; ไซตोनันต์ และคณะ, 2551; วุฒิ วุฒิธรรมเวช, 2552)

2.1.3 องค์ประกอบทางเคมี

องค์ประกอบทางเคมีที่พบหลักๆ คือ กลุ่มไตรเทอร์พีนอยด์ไกลโคไซด์ (triterpenoid glycoside) ได้แก่ asiaticoside, madecassoside และส่วนอะกลัยโคน (aglycone) พบ asiatic acid และ madecassic acid ในปริมาณที่มากกว่าสารชนิดอื่น (ภาพประกอบ 2) นอกจากนี้ยังประกอบด้วยกรดอะมิโน (amino acid) ฟลาโวนอยด์ (flavonoids) อัลคาลอยด์ (alkaloids) น้ำมันหอมระเหย (0.1% essential oils) สเตียรอยด์ (steroids) และสารประกอบอื่นๆ (Brinkhaus, Lindner, Schuppan, & Hahn, 2000)



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
asiatic acid	- H	- H	- CH ₃	- CH ₃	- H
madecassic acid	- OH	- H	- CH ₃	- CH ₃	- H
asiaticoside	- H	1)-β-D-glc-(6-1)-β-D-glc-(4-1)- -L-rha	- CH ₃	- CH ₃	- H
asiaticoside A*	- OH	1)-β-D-glc-(6-1)-β-D-glc-(4-1)- -L-rha	- CH ₃	- CH ₃	- H
terminolic acid	- OH	- H	- CH ₃	- CH ₃	- CH ₃
asiaticoside B	- OH	1)-β-D-glc-(6-1)-β-D-glc-(4-1)- -L-rha	- H	- CH ₃	- CH ₃

ภาพประกอบ 2 โครงสร้างของสารกลุ่มไตรเทอร์พีนอยด์

ที่มา: (Brinkhaus et al., 2000)

2.1.4 ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ฤทธิ์ต้านฮีستามีน

เมื่อนำใบบัวบกมาสกัดด้วยเอทานอล 50% สามารถใช้เป็นยาทาภายนอกสำหรับทาลดอาการแพ้ที่ผิวหนัง และช่วยบรรเทาอาการเจ็บปวด หรือลดอาการอักเสบเนื่องจากแมลงกัดต่อยได้ (Brinkhaus et al., 2000)

ฤทธิ์แก้ปวด

สารสกัดด้วยเอทานอลจากใบและจากทั้งต้น มีฤทธิ์แก้ปวด เมื่อทดสอบในหนูแรท และหนูเม้าส์ (Brinkhaus et al., 2000)

ฤทธิ์สมานแผลและลดการอักเสบ

มีการศึกษาประสิทธิภาพของสาร asiaticoside (Titrated Extract of *Centella asiatica*; TECA) กับผิวหนังของหนูที่ทำให้เกิดการซ้ำ พบว่าสาร asiaticoside ที่ให้โดยการรับประทานสามารถช่วยสมานแผล และลดอาการบวมของแผลได้ (Chatterjee, Chakraborty, Pathak, & Sengupta, 1992) และเมื่อฉีด triterpenic acids (asiaticosides, madecassosides, asiatic acid และ madecassic acid) เข้าไปได้ผิวหนังของหนู พบว่าขนาดของแผลเป็นลดลง นอกจากนี้ยังสมานแผลได้ดีขึ้น ซึ่งสัมพันธ์กับปริมาณคอลลาเจนที่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับเนื้อเยื่อที่ไม่ได้รับสารสกัด (Maquart, Bellon, Gillery, Wegrowski, & Borel, 1990) และเมื่อนำสารสกัด TECA ไปทดสอบในเซลล์ fibroblasts พบการสังเคราะห์คอลลาเจนภายในเซลล์เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีการสร้างเส้นเลือดที่เสียหายไป (angiogenesis) ให้กลับคืนมา (Tenni et al., 1988) และทดสอบในคนไข้ที่มีปัญหาเรื่องระบบไหลเวียนเลือดที่เท้าและขา (lower limb) พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับสารสกัด TECA ในปริมาณ 120 mg/day และ 60 mg/day มีอาการเจ็บปวดเท้าและขาน้อยลง และอาการบวมลดลง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับสารสกัด ซึ่งมีอาการของโรครุนแรงขึ้น (Pointel, Boccalon, Cloarec, Ledevhat, & Joubert, 1987)

จากการศึกษาสารสกัดบัวบกในขนาดแผลปกติและขนาดแผลเรื้อรังในหนูตะเภา พบว่าเมื่อทดสอบในขนาดแผลปกติที่ใช้สาร asiaticoside ความเข้มข้น 0.2% ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ hydroxyproline 56% และการสร้างเยื่อผิวหนังที่ดีขึ้น 57% สำหรับการสมานแผลเรื้อรังในหนูที่เป็นเบาหวานชนิด streptozotocin โดยใช้สารละลาย asiaticoside 0.4% ในการรักษา พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ hydroxyproline และการสร้างเยื่อผิวหนังที่ดีขึ้น ผลการศึกษาเหล่านี้แสดงให้เห็นว่า asiaticoside มีฤทธิ์รักษาบาดแผลอย่างมีนัยสำคัญในรูปแบบการรักษาตามปกติรวมถึงการรักษาบาดแผลเรื้อรัง (Shukla et al., 1999)

นอกจากนี้ยังพบว่าสารซาโปนิน และไตรเทอร์ปีนจากบัวบกสามารถลดการอักเสบและอาการบวมในหนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดอาการบวมที่หู จากการศึกษาคาร์โบไฮเดรต Madecassol® (สารสกัดจากบัวบก) ซึ่งประกอบด้วยสาร asiatic acid, madecassic acid และ asiaticoside ที่ผิวหนังของหนูซึ่งเกิดการอักเสบจากการฉายรังสี ช่วยลดการอักเสบได้ (Brinkhaus et al., 2000; Sharma & Sharma, 2005)

รักษาแผลในกระเพาะอาหาร

จากการทดสอบในหนูโดยให้สารสกัดบัวบกทั้งต้นด้วยเอทานอล ในปริมาณ 100 mg/kg และสารสกัดน้ำ มีฤทธิ์รักษาแผลในกระเพาะอาหารในหนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดแผลในกระเพาะอาหารด้วยความเครียดและกรดน้ำส้ม (acetic acid) พบว่าขนาดของแผลลดลง มีการเพิ่มจำนวนของหลอดเลือดขนาดเล็กในเนื้อเยื่อ และมีการเพิ่มจำนวนเซลล์ที่บริเวณแผล ซึ่งสอดคล้องกับการทดลองในคนที่รับประทานสารสกัดบัวบก (Madecassol®) พบว่าช่วยรักษาแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้ได้ (Chatterjee et al., 1992; Cheng, Guo, Luk, & Koo, 2004)

ฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียและเชื้อรา

สารสกัดบัวบกทั้งต้นด้วยเมทานอลมีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของ *Vibrio alginolyticus*, *Vibrio vulnificus* และ *Steptococcus sp.* (Wei, Musa, Sengm, Wee, & Shazili, 2008) สารสกัดบัวบกทั้งต้นและใบด้วยน้ำ มีฤทธิ์ต้านเชื้อ *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Shigella exneri* และ *Pseudomonas aeruginosa* (Taemchuay, Rukkwamsuk, Sakpuaram, & Ruangwises, 2008; Thatoi, Panda, Rath, & Dutta, 2008) และมีการศึกษาพบว่าอนุพันธ์บางชนิดของ asiaticoside สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อวัณโรค และลดรอยโรคที่เกิดจากเชื้อวัณโรคในตับ ปอด และปมประสาทของหนูตะเภา นอกจากนี้ยังพบว่าสารสกัดเอทานอลจากทั้งต้น มีผลต้านเชื้อราที่ทำให้เกิดโรคกลาก คือ *Trichophyton mentagrophytes* และ *Trichophyton rubrum* ในขณะที่สารสกัดด้วยน้ำร้อน ไม่พบว่ามีผลต้านเชื้อราทั้ง 2 ชนิดนี้ ส่วนน้ำมันหอมระเหยจะมีฤทธิ์ต้านเชื้อรา *Aspergillus niger*, *Rhizopus oryzae*, *Fusarium solani*, *Candida albicans* และ *Colletotrichum musae* (Tschesche & Wulff, 1965)

ความเป็นพิษ

มีรายงานการแพ้และอักเสบต่อผิวหนังในคนเมื่อใช้ผงแห้งที่มีสารสกัดบัวบกเข้มข้น 2% (Hausen, 1993) จากการศึกษความเป็นพิษของบัวบกในสัตว์ทดลอง เมื่อให้สารสกัดบัวบกด้วยเอทานอล 50% ทางปากของหนูเม้าส์ปริมาณ 1 g/kg ของน้ำหนักตัว ไม่พบความเป็นพิษ (Lawrence, 1967) และปริมาณสูงสุด (MTD) ที่ให้ทางปากของหนูเม้าส์ คือ 250 mg/kg ของ

น้ำหนักรักตัว (Dhar, Dhar, Dhawan, Mehrotra, & Ray, 1968) เมื่อฉีดสารสกัดบัวบกเข้าชั้นใต้ผิวหนังของหนูไมค์และกระต่าย พบความเป็นพิษที่ปริมาณ 40-50 mg/kg ของน้ำหนักรักตัว (Abou-Chaar, 1963)

จากการศึกษาทางคลินิกโดยนำสารสกัดบัวบก 60-180 mg ให้ผู้ป่วยรับประทานทุกวัน เป็นเวลา 1 ปี ไม่พบผลข้างเคียง นอกจากนี้พบผู้ป่วยที่มีอาการระเคืองทางเดินอาหารเพียง 2 คน ใน 61 คน ที่ได้รับสารสกัดปริมาณ 30-60 mg/day เป็นเวลา 2 เดือน และมีผู้ป่วยแพ้สารสกัดบัวบกเพียง 3 ใน 139 คนที่ได้รับสารสกัดปริมาณ 60-150 mg/day เป็นระยะเวลา 2-18 เดือน (Brinkhaus et al., 2000)

2.1.5 ผลิตภัณฑ์สารสกัดบัวบกที่จำหน่ายในท้องตลาด

ครีมบัวบก ประกอบด้วยสารสกัดบัวบก 7% ใช้สมานแผลและป้องกันรอยแผลเป็น เจลบัวบกความเข้มข้น 0.5%, 1% และ 2% ใช้ในการรักษาแผลในช่องปาก แผ่นก๊อชปิดแผลที่ผสมสารสกัดบัวบก 5% (Brinkhaus et al., 2000; Muangman, Praditsuktavorn, Chinaroonchai, & Chuntrasakul, 2016; กรกนก ทองรอด & ภาณุวิฑู พรหมธนรัช, 2554)

2.2 การสมานแผล

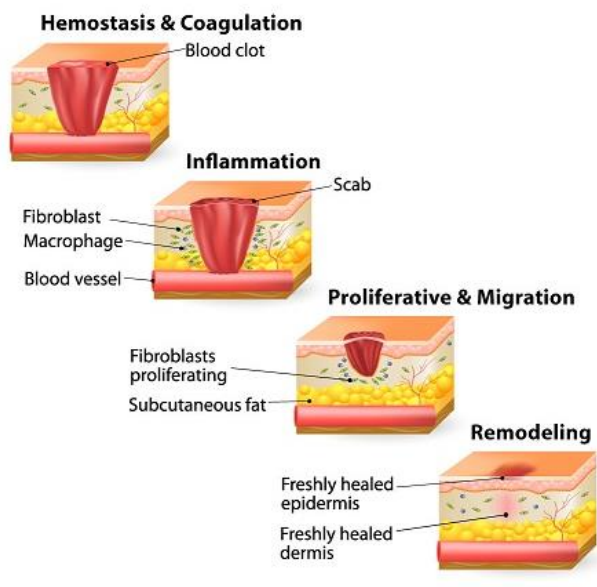
เวลาเกิดบาดแผล มีการบาดเจ็บต่อผิวหนังถึงชั้น dermis เนื้อเยื่อมีการฉีกขาด ทำให้หลอดเลือดขนาดต่างๆมีการฉีกขาดไปด้วย จะมีกลไกการหายของแผลเกิดขึ้นได้เอง โดยธรรมชาติซึ่งจะมีขั้นตอนการหายของแผลดังนี้ (phase of wound healing)

1. Phase of coagulation เมื่อบาดแผลเกิดขึ้นจะมีการฉีกขาดของเส้นเลือด fibrin จะทำให้เลือดหยุดและจะปกคลุมบาดแผลในระยะแรก (อัศจรรย์ สาโรวิท)

2. Hemostasis หรือ Inflammatory phase เริ่มเกิดขึ้นภายใน 10-30 นาที หลังจากเกิดบาดแผล จะมีอาการปวด บวม แดง ร้อน ที่บริเวณแผล white blood cell มาที่แผลจะทำลาย cell debris, bacteria และ extracellular matrix โดยการปล่อยเอนไซม์ protease มาย่อย นอกจากนี้ macrophage ซึ่งเป็นเซลล์ที่สำคัญต่อ wound healing ยังหลั่ง growth factor ต่างๆ อีกหลายตัวมากระตุ้นการเกิด proliferation เช่น angiogenesis, epithelization, fibroblast proliferation, fibroblast migration และ collagen synthesis เป็นต้น

3. Proliferation phase เริ่มตั้งแต่วันที่ 4 ถึง 12 หลังการเกิดบาดแผล เกิดการ granulation tissue, angiogenesis, wound contracture และ epithelization ซึ่งจะมีเซลล์ต่างๆเข้ามาแทนที่ inflammatory cell การสร้าง granulation tissue คือ มี new extracellular matrix

เกิดขึ้น ส่วนใหญ่ก็คือคอลลาเจน (collagen) ซึ่งถูกสร้างโดย fibroblast โดยมี cytokine มาเป็นตัวกระตุ้นทำให้เกิด fibroblast proliferation, fibroblast migration และ collagen synthesis นอกจากนี้ในกระบวนการสร้างคอลลาเจนยังมีสารต่างๆ ที่มีความสำคัญต่อกระบวนการนี้ เช่น vitamin C, iron, oxygen ซึ่งเป็น co-factor สำคัญในการเกิด hydroxylation ของ proline และ lysine เป็นต้น (สุมิตรา พงษ์ศิริ; อัจฉริย สาโรวิท)



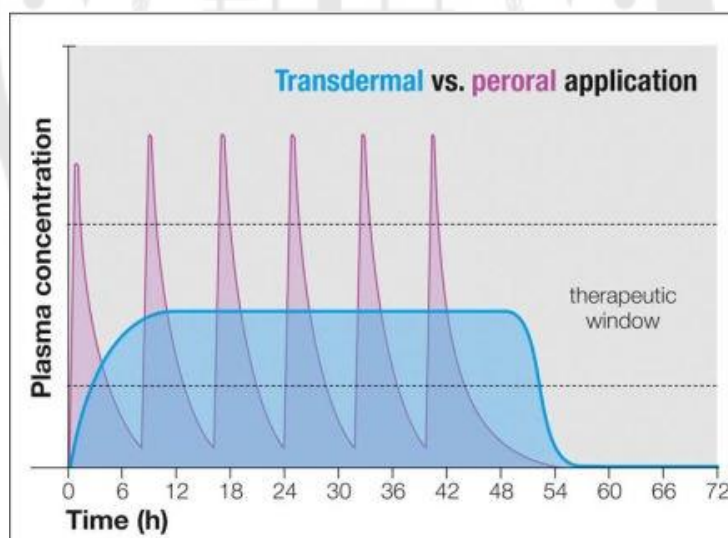
ภาพประกอบ 3 กระบวนการหายของแผล

ที่มา: http://www.livelymoo.com/wp-content/uploads/2016/07/wound_healing_model_at_preclinical_cro_surpass.jpg4.

Re-modelling Phase หรือ maturation Phase เป็นระยะสุดท้ายของกระบวนการ wound healing ซึ่งจะเริ่มประมาณ 20 วัน หลังการเกิดบาดแผล ระยะนี้แผลจะมีความแข็งแรงขึ้น (increase in tensile strength) โดยมีการเกิดเชื่อมโยงข้าม (collagen cross linking) และมีการลดจำนวนเซลล์ต่างๆ ของบาดแผลลง (decrease in cellularity) ซึ่งช่วงนี้แผลเป็น (scar) จะมีเลือดมาหล่อเลี้ยงและการสร้างคอลลาเจนลดลง และมีการทำลายของคอลลาเจนมากขึ้น จนถึงภาวะสมดุลของการสร้างและทำลาย คอลลาเจนทำให้แผลเป็นนิ่มลงแบนลง เรียบ และมีสีจาง ซึ่งขั้นตอนเหล่านี้ถูกควบคุมโดย macrophage สำหรับแผลที่หายแล้ว ความแข็งแรงก็ไม่เกิน 80% ของผิวหนังปกติ และเป็นส่วนที่ไม่มี sebaceous, sweat gland และ hair follicle จึงทำให้มีการแห้งและแตกง่ายกว่าผิวหนังปกติ (อัจฉริย สาโรวิท)

2.3 ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง (Transdermal Drug Delivery System)

รูปแบบยารับประทาน (oral dosage form) เป็นรูปแบบที่ได้รับความนิยมมากที่สุดตลอดระยะเวลาหลายปีที่ผ่านมา เนื่องจากเป็นรูปแบบที่ง่ายต่อการบริหารยาและไม่ก่อให้เกิดความเจ็บปวดต่อผู้ป่วย แต่ก็มีข้อเสียหลายประการ เช่น ระดับยาในกระแสเลือดไม่คงที่ ทำให้ต้องรับประทานวันละหลายๆ ครั้งอาจทำให้ได้รับยาจนก่อให้เกิดความเป็นพิษได้ ตลอดจนระดับยาต่ำในบางบริเวณของร่างกาย และยาบางชนิดไม่ต้องการให้ออกฤทธิ์ทั้งร่างกาย (systemic effect) ต้องการให้ออกฤทธิ์เฉพาะที่ (local effect) ยาในรูปแบบรับประทานจึงเป็นรูปแบบที่ไม่เหมาะสม ปัจจุบันได้มีการศึกษาค้นคว้าพัฒนารูปแบบยาอื่นๆ ที่มีประสิทธิภาพในการนำส่งยาสูงขึ้น และสามารถแก้ไขข้อบกพร่องของการนำส่งยาแบบรับประทาน นอกจากนี้ระบบนำส่งยาระบบใหม่ต้องได้รับการยอมรับจากผู้ป่วยด้วย และหนึ่งในรูปแบบการนำส่งยาที่ถูกพัฒนาขึ้นและกำลังได้รับความสนใจมากขึ้นนั้น คือ ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง (Pastore, Kalia, Horstmann, & Roberts, 2015; ศุภกาน ศรีเพ็ชร, 2560)



ภาพประกอบ 4 ปริมาณยาในกระแสเลือดเมื่อให้ยาในรูปแบบรับประทานและผ่านทางผิวหนัง

ที่มา: <http://www.advancedhealthbrands.com/uploads/5/0/3/6/50360305/>

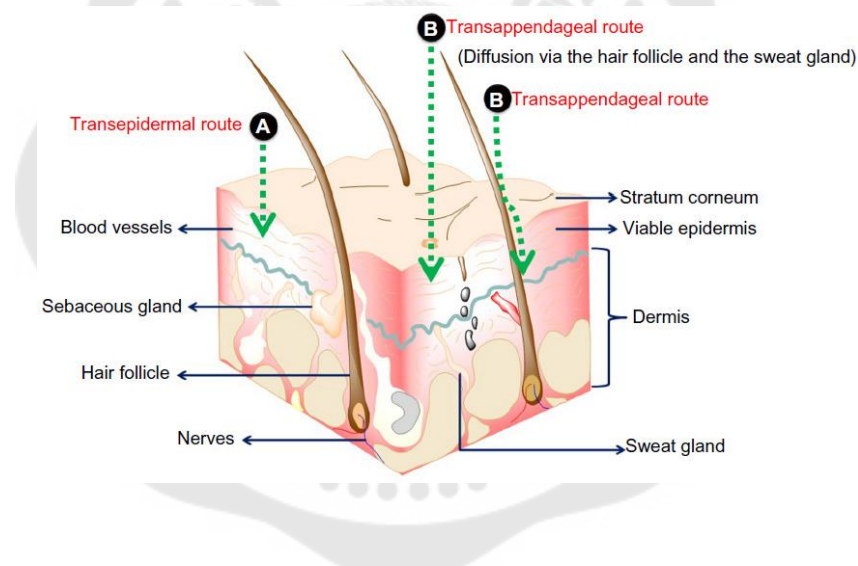
7140550_orig.jpg

แผ่นแปะจำแนกได้เป็น 2 ประเภท คือ

1. Topical skin delivery เป็นเทคนิคที่ต้องการให้ยาสะสมอยู่เฉพาะที่ผิวหนังส่วนบน (epidermis) เท่านั้น ไม่ต้องการให้ยาซึมลงไปสู่ชั้น dermis และเข้าไปยังเส้นเลือดได้ เหมาะกับยาที่ต้องการรักษาโรคผิดปกติของผิวหนัง (skin disorder) ต่างๆ เช่น เชื้อรา ผื่นผิวหนัง ผื่นหนังอักเสบ ตำรับยาในรูปแบบนี้ ได้แก่ ยาครีม, ขี้ผึ้ง และ ครีมบำรุงผิว ต่างๆ

2. Transdermal delivery เป็นเทคนิคที่ต้องการให้ยาซึมผ่านผิวหนังชั้น epidermis แล้วลงไปถึงชั้น dermis จากนั้นจึงซึมผ่านเส้นเลือดเพื่อให้ยาเข้าไปสู่กระแสโลหิต (blood circulation) และสุดท้ายไปยังอวัยวะที่ต้องการระบบ นำส่งยาประเภทนี้มีออกมาจำหน่าย เช่น ยาในรูปแบบแปะสำหรับยาโรคหัวใจ Transiderm-nitro[®] และ แผ่นแปะสำหรับยาฮอร์โมน Estraderm[®]

2.3.1 กลไกการซึมผ่านของยาผ่านผิวหนัง



ภาพประกอบ 5 กลไกการซึมผ่านของยาผ่านผิวหนัง

ที่มา: (Verma, Jain, Hurkat, & Jain, 2016)

เส้นทางการซึมผ่านของสารผ่านผิวหนังอาจแบ่งได้เป็น 3 เส้นทาง คือ

1. ทางท่อและต่อม (appendageal route) คือ การซึมผ่านของสารผ่านท่อและต่อมซึ่งประกอบด้วย ต่อมเหงื่อ ต่อมไขมัน และทางท่อเปิดของรูขุมขน แม้ว่าช่องทางนี้ยาจะซึมผ่านได้สูง แต่พื้นที่ซึมผ่านคิดเป็นร้อยละ 0.1 ของผิวหนังทั้งหมดเท่านั้น การซึมผ่านช่องทางนี้เป็นช่องทางที่สำคัญสำหรับไอออนและสารที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่

2. ช่องทางผ่านเซลล์ (transcellular route) คือ การที่ยาผ่านเข้าผิวหนังทางเซลล์คอร์นีโอไซต์ในชั้นสตราตัมคอร์เนียม (SC) แล้วถูกดูดซึมผ่านเซลล์ชั้นต่างๆ ต่อไปเรื่อยๆ ซึ่งต้องผ่านทั้งส่วนที่ชอบน้ำและชอบไขมันสลับกันไป โดยยาที่ละลายในไขมันจะซึมผ่านโปรตีนประเภทเคราตินซึ่งอยู่ในเซลล์คอร์นีโอไซต์ ในขณะที่ยาที่ละลายน้ำจะผ่านบริเวณที่มีน้ำรอบๆ โปรตีนเหล่านี้

3. ช่องทางผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ (intercellular route) คือ การซึมผ่านทางช่องว่างระหว่างเซลล์ในชั้น SC ซึ่งมีไขมันที่มีขั้วหลายชนิดเรียงซ้อนกันเป็นชั้นๆ และมีน้ำกักเก็บอยู่ภายในไขมันเหล่านี้ ยาที่ซึมผ่านจะต้องไม่ละลายดีเกินไปมิฉะนั้นยาจะถูกกักเก็บไว้ในชั้นนี้ ไม่กระจายไปยังผิวหนังชั้นถัดไป

2.4 แผ่นแปะผิวหนัง (transdermal patches)

2.4.1 ส่วนประกอบของแผ่นแปะผิวหนัง

1. Backing layer มีหน้าที่ป้องกันการสูญเสียตัวยาจากทางด้านบน และป้องกันแผ่นแปะยาจากสิ่งแวดล้อมภายนอก

2. Adhesive layer มีหน้าที่เป็นตัวยึดติดให้แผ่นแปะยาสามารถยึดติดกับผิวหนัง และเป็นส่วนที่จะต้องสัมผัสกับผิวหนังโดยตรง

3. Releasing liner หรือ Peel strip มีหน้าที่ป้องกันการสูญเสียตัวยาจากทางด้านล่าง ป้องกันการปนเปื้อนของผลิตภัณฑ์ และป้องกันส่วนของ Adhesive ให้คงประสิทธิภาพตลอดระยะเวลาที่เก็บไว้

เมมเบรนมีหน้าที่และบทบาทสำคัญสำหรับแผ่นแปะยาแบบตัวยาบรรจุในตัวกักเก็บเป็นตัวควบคุมอัตราการปลดปล่อยยาออกจากแผ่นแปะยา

เมทริกซ์เป็นส่วนประกอบสำคัญสำหรับรูปแบบตัวยาบรรจุในเมทริกซ์ ซึ่งสามารถควบคุมการปลดปล่อยของตัวยาจากแผ่นแปะยาได้

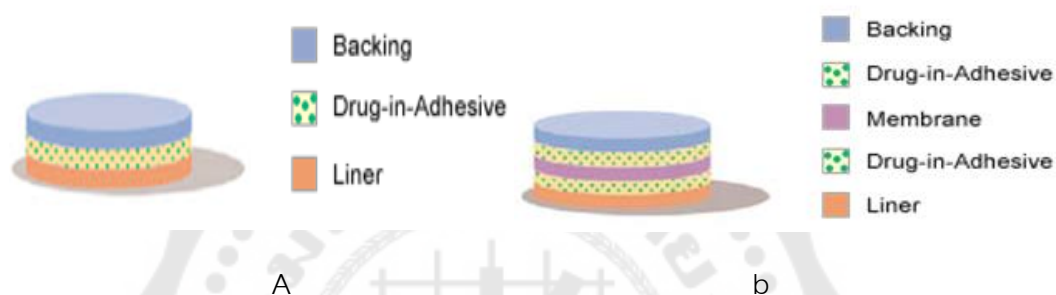
2.4.2 ประเภทของแผ่นแปะผิวหนัง

รูปแบบของ Transdermal patch โดยทั่วไป แบ่งแผ่นแปะยาออกได้เป็น 3 ชนิด ได้แก่

1. ตัวยาบรรจุในกาว (drug in adhesive)
2. ตัวยาบรรจุในเมทริกซ์ (drug in matrix)
3. ตัวยาบรรจุในสารกักเก็บ (drug in reservoir)

1. ตัวยาบรรจุในกาว (drug in adhesive)

ตัวยาบรรจุในกาว (drug in adhesive) จะเป็นรูปแบบที่ง่ายที่สุด โดยในรูปแบบนี้ตัวยาสำคัญ และ excipient จะกระจายตัวอยู่ในส่วนของ adhesive polymer ชั้นของ adhesive จะเป็นส่วนที่มีบทบาทสำคัญ คือ นอกจากทำหน้าที่ในการทำให้แผ่นแปะยาติดกับผิวหนังแล้ว ยังเป็นตัวควบคุมการปลดปล่อยของตัวยาออกจากแผ่นแปะยาอีกด้วย และการปลดปล่อยตัวยาออกจากแผ่นแปะยา นั้นจะมีลักษณะเป็น first order kinetic คือ การปลดปล่อยตัวยาจะลดลงเมื่อความเข้มข้นของยาในชั้นกาวลดลง



ภาพประกอบ 6 Drug in adhesive : a) Single-layer Drug-in-Adhesive

b) Multi-layer Drug-in-Adhesive

ที่มา: (Patel, Chaudhary, Parmar, & Bhura, 2012)

2. ตัวยาบรรจุในเมทริกซ์ (drug in matrix)

ตัวยาบรรจุในเมทริกซ์ (drug in matrix) หรือ Monolithic device โดยตัวยาจะกระจายตัวอยู่ใน lipophilic เมทริกซ์ หรือ hydrophilic เมทริกซ์ ซึ่งทั่วไปจะเป็นพอลิเมอร์เมทริกซ์ ดังนั้น ส่วนประกอบที่สำคัญสำหรับแผ่นแปะยานี้ คือ ชั้นของเมทริกซ์ที่จะทำหน้าที่ในการควบคุมการปลดปล่อยของตัวยาออกจากแผ่นแปะยาและเช่นเดียวกับชนิดแรก แผ่นแปะยานี้คือ ตัวยาบรรจุในกาวโดยการปลดปล่อยตัวยาจะลดลงเมื่อความเข้มข้นของยาในเมทริกซ์ลดลง

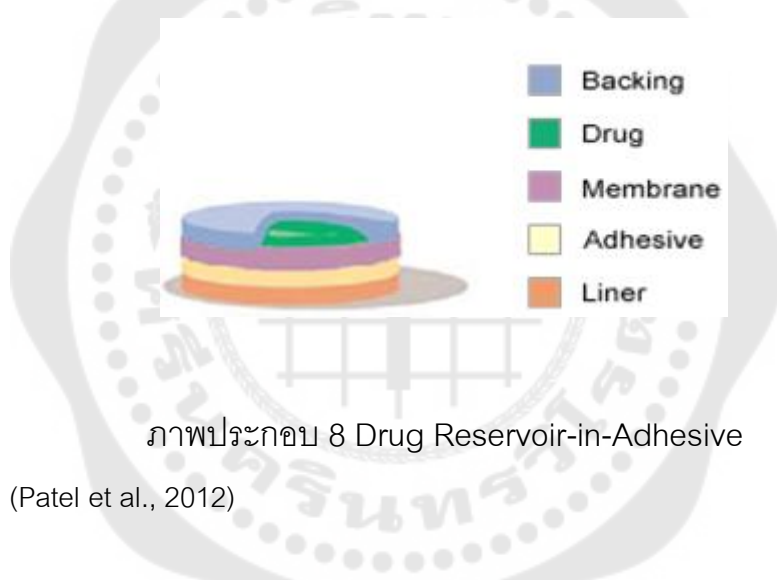


ภาพประกอบ 7 Drug Matrix-in-Adhesive

ที่มา: (Patel et al., 2012)

3. ตัวยาบรรจุในสารกักเก็บ (drug in reservoir)

ตัวยาบรรจุในสารกักเก็บ (drug in reservoir) ซึ่งมีลักษณะสำคัญที่แตกต่างไปจากสองชนิดแรก คือ อัตราการปลดปล่อยตัวยาออกจากแผ่นแปะยาจะถูกควบคุมด้วยเมมเบรน ดังนั้นการออกแบบเมมเบรนจึงมีความสำคัญมากและตัวยาสำคัญนั้นจะถูกเก็บอยู่ในส่วนที่เรียกว่า ตัวกักเก็บ (reservoir) ในรูปของเจลหรือสารละลาย (solution) นอกจากนี้แผ่นแปะยาชนิดนี้ ตัวยาบรรจุในตัวกักเก็บ (drug in reservoir patch) ยังมีข้อดีที่เหนือกว่าแผ่นแปะยาอีก 2 ชนิดข้างต้น คือ ปริมาณยาที่ปลดปล่อยจากตัวกักเก็บจะคงที่เป็น zero order kinetic ตราบเท่าที่ความเข้มข้นของยาในตัวกักเก็บ (reservoir) อยู่ในระดับอิ่มตัว (saturate concentration) แต่ข้อเสีย คือ ลักษณะของแผ่นแปะที่มีหลายชั้น และมีส่วนของตัวกักเก็บที่หนูนอกมาทำให้เมื่อติดกับผิวหนังจะค่อนข้างไม่เรียบและเห็นชัดซึ่งอาจเป็นข้อด้อยเล็กน้อยในเรื่องของความสวยงาม



ภาพประกอบ 8 Drug Reservoir-in-Adhesive

ที่มา : (Patel et al., 2012)

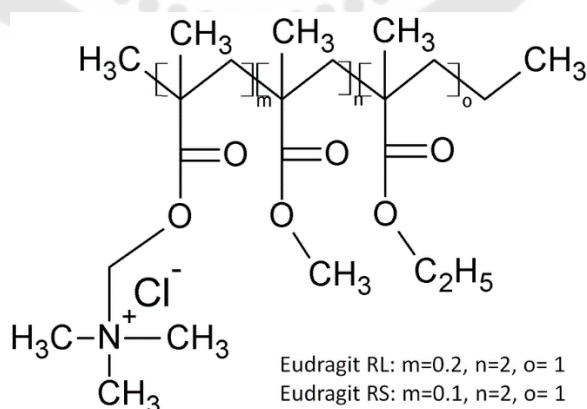
แต่เมื่อพิจารณาโดยรวมแล้วการนำส่งยาจะถูกควบคุมด้วยแผ่นแปะหรือชั้น SC ของผิวหนังนั้นขึ้นกับว่าอัตราการปลดปล่อยยาออกจากแผ่นแปะมากหรือน้อยกว่า การเคลื่อนที่ของยาผ่านชั้น SC หากการปลดปล่อยของยาจากแผ่นแปะยาเกิดได้มากกว่าการเคลื่อนที่ของยาผ่านชั้น SC จะทำให้การนำส่งยาถูกควบคุมด้วยชั้น SC เป็นหลัก และในทางกลับกันหากการปลดปล่อยยาจากแผ่นแปะยาเกิดได้น้อยกว่าการเคลื่อนที่ การนำส่งก็就会被ควบคุมด้วยแผ่นแปะยาเป็นหลัก นอกจากนี้ทั้ง 3 รูปแบบที่จัดว่าเป็นรูปแบบขั้นพื้นฐานที่พบโดยทั่วไปแล้ว แผ่นแปะยายังถูกออกแบบได้ในหลายรูปแบบ ซึ่งสามารถเรียกรวมๆ ได้ว่าเป็นแบบรวม ซึ่งได้แก่การนำรูปแบบพื้นฐานต่าง ๆ ของแผ่นแปะยาทั้ง 3 ชนิดมารวมกันเพื่อผลในการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาให้ดียิ่งขึ้น เช่น ระบบนำส่งยาที่ประกอบด้วยส่วนของเมทริกซ์ที่มีตัวยา และนอกเหนือจากนั้นในระบบนำส่งยังมีเมมเบรนมาคอยควบคุมการปลดปล่อยยาอีกด้วย (mixed monolithic reservoir

หรือ multilaminate patch) หรือการรวมกันอีกรูปแบบของ reservoir system และ matrix system (Pastore et al., 2015; ศุภกาน ศรีเพ็ชร, 2560)

2.5 พอลิเมอร์ที่ใช้ในการเตรียมระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง

พอลิเมอร์ที่ควรเลือกใช้ในการเตรียมระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังนั้น ควรมีความเข้ากันได้กับตัวยาสำคัญและส่วนประกอบอื่นในตำรับ (chemical compatibility) และไม่เกิดพิษต่อร่างกาย (biocompatibility) ตัวอย่างพอลิเมอร์ที่นำมาใช้ในการเตรียมระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง ได้แก่ Eudragit[®], ethyl cellulose (EC), Polyvinyl alcohol (PVA), polyvinylpyrrolidone (PVP), methyl cellulose (MC) (กัมปนาท หวลบุตรตา, 2560)

Eudragit[®] RS และ Eudragit[®] RL ประกอบด้วย poly (ethylacrylate methylmethacrylate): triethylammonioethyl: methacrylate chloride ในอัตราส่วน 1:2:0.1 และ 1:2:0.2 ตามลำดับ (ภาพประกอบ 9) เป็น Copolymer การละลายของพอลิเมอร์ไม่ขึ้นกับการเปลี่ยนแปลงของ pH ในสภาวะแวดล้อมสามารถพองตัวโดยที่ Eudragit[®] RS มีคุณสมบัติเป็น low permeability polymer และ Eudragit[®] RL เป็น high permeability polymer เนื่องจากมีอัตราส่วนชนิดพอลิเมอร์ในโครงสร้างที่ต่างกันเล็กน้อยดังที่กล่าวไว้ข้างต้น มักจะใช้ร่วมกับพลาสติกไฮเซออร์เพื่อเป็นสารก่อก่อฟิล์มควบคุมระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง พอลิเมอร์ทั้ง 2 ชนิด มีความสามารถในการละลายเหมือนกัน คือ 1 กรัม ใน methanol, ethanol หรือ isopropyl alcohol 7 กรัม (จรรย์ ตั้งวัชรปราณี & อรพิมพ์ แซ่จิง, 2553)

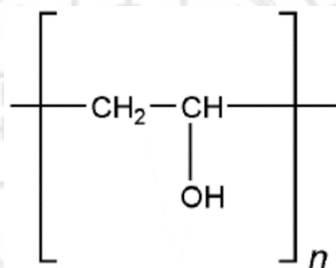


ภาพประกอบ 9 โครงสร้างของพอลิเมอร์ Eudragit[®] RL และ Eudragit[®] RS

ที่มา: (Quinten, Remon, & Vervaet, 2011)

ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังที่มีจำหน่ายในท้องตลาด ได้มีการใช้ Eudragit® RS นำส่ง naproxen sodium โดยใช้ polyethylene glycol เป็นพลาสติกไซเซออร์ ยังมีการใช้ Eudragit® RL100 ในการนำส่ง sulbutamol sulphate ระบบเมทริกซ์ โดยพอลิเมอร์ทั้ง 2 ชนิด มีอัตราการปลดปล่อยตัวยาคือแบบ first order kinetics (จิรันท์ ตั้งวัชรปราณี & อรพิมพ์ แซ่จิง, 2553)

Polyvinyl alcohol (PVA) เป็นพอลิเมอร์ที่ย่อยสลายได้ทางชีวภาพ และละลายได้ดีในน้ำ รวมทั้งมีความทนต่อแรงดึง ความทนต่อการฉีก ความทนต่อการกระแทก เพิ่มความยืดหยุ่น และสามารถกีดขวางการแพร่ผ่านของก๊าซออกซิเจนสูง สมบัติพื้นฐานของ PVA ขึ้นอยู่กับระดับการไฮโดรไลซิส (hydrolysis) และมวลโมเลกุลของพอลิเมอร์ PVA ซึ่งมีการนำ PVA ไปใช้ในด้านอื่นๆ โดยการนำ PVA ไปผสมกับพอลิเมอร์ชนิดอื่นๆ เพื่อปรับเปลี่ยนสมบัติเชิงกล เช่น การแพทย์ สิ่งทอ และการเกษตร (ดารณี ชันเพ็ชร & ปิยะนุช รสเครือ, 2557)



ภาพประกอบ 10 โครงสร้างของ polyvinyl alcohol (PVA)

ที่มา: (กัมปนาท หวลบุตตา, 2560)

2.6 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับแผ่นแปะจากสารสกัดบัวบก

จากการศึกษางานวิจัยแผ่นแปะจากสารสกัดบัวบก พบว่ามีการใช้พอลิเมอร์ คือ gelatin B, sodium alginate, Eudragit®NE30D, Eudragit®RS100, Eudragit®RL100, PVP, EC, MC, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) และ hydroxypropyl cellulose (HPC-H, HPC-M and HPC-L grades) ที่ช่วยในการควบคุมการปลดปล่อยสารสำคัญ ผสมร่วมกับพลาสติกไซเซออร์เพื่อเพิ่มความยืดหยุ่นให้กับแผ่นแปะผิวหนัง คือ glycerine, propylene glycol (PG), diethyl phthalate (DEP), dibutyl phthalate (DBP), polyethylene glycol (PEG) 400, triethyl citrate (TEC) (Puttarak, Pichayakorn, Sripoka, Chaimud, & Panichayupakaranant, 2015;

Suwannachote & Ritthidej, 2010; กรกนก ทองรอด & ภิญวัฏ พรหมธนรัช, 2554; จีรัตน์ ตั้งวัชรปราณี & อรพิมพ์ แซ่จิง, 2553; นิตาภา อินชัย & นิลุบล ราชูรักษ์, 2552; พรศรี ประเสริฐวารี, จิรา นุช มิ่งเมือง, เสาวณีย์ ทองดี, ศักดิ์วิชัย อ่อนทอง, & ญัตตรา จันทรสุวานิชย์, 2558) ที่ทำการปรับเปลี่ยนปริมาณของพอลิเมอร์แต่ละชนิดที่ผสมร่วมกับพลาสติกไซเซอรต์ต่างชนิดกัน

ซึ่งจากการศึกษาข้อมูลพบว่ามีกานำพอลิเมอร์ คือ Eudragit NE30D มาผสมร่วมกับพลาสติกไซเซอรต์ คือ DBP ปริมาณ 6% และ 0.5% ตามลำดับ แล้วเติมสารสกัดบัวบก 1% และ 2% พบว่าแผ่นฟิล์มมีลักษณะใส มีความยืดหยุ่นดี และมีการปลดปล่อยสารสำคัญหมดที่เวลา 135 นาที และ 180 นาที คิดเป็น 41.2% และ 94.7% ตามลำดับ (พรศรี ประเสริฐวารี et al., 2558)

มีงานวิจัยพัฒนาแผ่นแปะบัวบกสำหรับใช้รักษาเส้นเลือดขอด โดยนำพอลิเมอร์ที่แตกต่างกัน 5 ชนิด คือ EC, MC, HPMC, PVP, HPC-H, HPC-M และ HPC-L เปรียบเทียบที่ความเข้มข้น 0.75%, 1.0%, 1.25%, 1.50%, 1.75% และ 2.0% โดยนำพอลิเมอร์ทุกชนิดผสมร่วมกับพลาสติกไซเซอรต์ 4 ชนิด คือ PG, DEP, DBP, glycerine และ PEG 400 ปริมาณ 30% แล้วเติมสารสกัดบัวบก ปริมาณ 7% พบว่าพอลิเมอร์ HPC-H, HPC-M และ HPC-L ที่ความเข้มข้น 1.75% และ 2.0% ที่ผสมร่วมกับ PEG 400 แผ่นฟิล์มมีความยืดหยุ่นและยึดเกาะได้ดี (Suwannachote & Ritthidej, 2010)

นอกจากนี้ยังมีการทำแผ่นแปะชิลิโคนแบบชั้นเดียวและสองชั้น โดยผสมสารสกัดใบบัวบกมาตรฐาน พบว่า แผ่นชิลิโคนชนิดชั้นเดียวและสองชั้นสามารถผลิตได้ในขนาด 3x3 นิ้ว ใช้ความเข้มข้นของสารสกัดใบบัวบกมากที่สุด คือ 0.5% เนื่องจากลักษณะทางกายภาพของแผ่นชิลิโคนเปลี่ยนแปลง และการยึดติดของแผ่นแปะมากที่สุด คือ ชนิดสองชั้น ชนิดชั้นเดียว และชนิดควบคุมตามลำดับ การปลดปล่อยสารสำคัญที่ระยะเวลา 16 ชั่วโมง พบว่าชนิดชั้นเดียวและชนิดสองชั้นเท่ากับ 0.61% และ 0.53% ตามลำดับ โดยเทียบกับมาตรฐาน gallic acid แล้วทดสอบความพึงพอใจ (อาสาสมัคร 10 คน) พบว่าชนิดชั้นเดียวและชนิดสองชั้นไม่แตกต่างกัน แต่อาสาสมัครชอบชนิดชั้นเดียวและชนิดสองชั้นมากกว่าชนิดควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (นิตาภา อินชัย & นิลุบล ราชูรักษ์, 2552)

ยังมีการศึกษาแผ่นฟิล์มไฮโดรเจลว่านหางจระเข้ (ฟิล์มเบส) โดยใช้พอลิเมอร์ gelatin B, sodium alginate และ HPMC เปรียบเทียบที่ความเข้มข้น 5% 10% 15% และ 20% นำพอลิเมอร์ทุกชนิดผสมพลาสติกไซเซอรต์ต่างชนิดกัน คือ glycerine, PG และ PEG 400 ความเข้มข้น 5% 10% 15% และ 20% พบว่าเมื่อนำพอลิเมอร์ผสมร่วมกับ glycerine หรือ PG แผ่นฟิล์ม HPMC มีลักษณะเหนียว แผ่นฟิล์ม gelatin B มีลักษณะเปราะ และแผ่นฟิล์ม sodium alginate มีลักษณะ

บางและโปร่งใส จึงนำแผ่นฟิล์มที่ทำจาก 15% sodium alginate ไปใส่สารสกัดบัวบกที่สกัดด้วยวิธีไมโครเวฟและตัวทำละลายเอทานอล จากการวิเคราะห์สารสกัดด้วยวิธี HPLC พบว่ามีปริมาณ pentacyclic triterpenes 57.27% คือ asiaticoside 16.15% medecassoside 21.01%, asiatic acid 10.53 และ medecassic acid 9.57% w/w โดยใส่สารสกัดบัวบก 0.34% w/w แล้วนำไปทดสอบการปลดปล่อยยา พบว่า asiaticoside, asiatic acid และ medecassic acid ปลดปล่อยหลัง 5 นาที ในขณะที่ medecassoside ปลดปล่อยหลัง 40 นาที การปลดปล่อยสารสำคัญ asiaticoside, medecassoside, asiatic acid และ medecassic acid เท่ากับ 91.86% 40.89% 62.29% และ 16.22% ตามลำดับ (Puttarak et al., 2015)

มีการศึกษาแผ่นฟิล์มโดยการใช้พอลิเมอร์ Eudragit®RS100 และ Eudragit®RL100 ผสมกับ TEC ปริมาณ 10% และ 20% w/w ซึ่งทำหน้าที่เป็นพลาสติกไซเซออร์ และแผ่นฟิล์มที่ใช้พอลิเมอร์ HPMC แล้วใส่สารสกัดบัวบกปริมาณ 0.5-2% w/w เปรียบเทียบการปลดปล่อยสารสำคัญ (asiaticoside) ที่ 180 นาที พบว่า แผ่นฟิล์ม HPMC ที่ผสมสารสกัดบัวบก 2% มีการปลดปล่อยสารสกัดบัวบกออกมาได้มากที่สุด ส่วนแผ่นแปะที่เตรียมจาก Eudragit®RS100 และ Eudragit®RL100 มีการปลดปล่อยสารสกัดบัวบกออกมาอย่างช้าๆ เท่ากัน แต่เมื่อเพิ่มปริมาณ TEC ขึ้น ปริมาณการปลดปล่อยสารสกัดบัวบกจะเพิ่มขึ้น (กรรณก ทองรอด & ภิญญ์พรหมธนรัช, 2554)

มีการศึกษาทางคลินิก โดยใช้ ว่านหางจระเข้ 2.5% และสารสกัดบัวบก 5% เคลือบลงบนผ้าก๊อช 100% โพลีเอสเตอร์ ทดสอบกับผู้ป่วยแผลไฟไหม้ จำนวน 35 คน แบ่งเป็นกลุ่มควบคุม 18 คน และกลุ่มที่ใช้ผ้าก๊อชเคลือบสมุนไพรมะพร้าว 17 คน พบว่า ผู้ป่วยที่ใช้ผ้าก๊อชเคลือบสมุนไพรมะพร้าว หายเร็วกว่าและใช้เวลารักษาในโรงพยาบาลน้อยกว่ากลุ่มควบคุม (Muangman et al., 2016)

บทที่ 3

ระเบียบวิธีวิจัย

อุปกรณ์ และเครื่องมือ

1. เครื่องชั่งละเอียด 4 ตำแหน่ง Mettler Toledo, Switzerland
2. เครื่องชั่งละเอียด 5 ตำแหน่ง Mettler Toledo, Switzerland
3. เครื่องผสมสาร (vortex) Wise Mix VM-10, Korea
4. Automatic development chamber (ADC) Camag, Switzerland
5. Differential scanning calorimetry (DSC) Mettler Toledo, Switzerland
6. Dissolution tester Agilent technology, Malaysia
7. Franz-diffusion cell Perme gear, USA
8. Hot-air oven Memmert, Germany
9. Hot plate and stirrer Kando, Germany
10. pH Meter Eutech Instruments, Singapore
11. Sample autospot Linomat 5, Camag, Switzerland
12. Texture Analyzer TA 500, LLOYD instrument, United Kingdom
13. TLC Scanner 3 Camag, Switzerland
14. TLC silics gel 60 F₂₅₄ plates Merck, Germany
15. TLC tank Camag, Switzerland
16. TLC visualizer 2 Camag, Switzerland
17. Ultrasonic cleaners Wisd, Korea
18. Vernier caliper
19. Water bath Memmert, Germany

สารเคมี

1. สารสกัดบัวบก	Specialty natural products co. ltd, Thailand
2. น้ำกลั่น	
3. 95% Ethanol	Merck, Germany
4. Absolute ethanol	Merck, Germany
5. Asiaticoside	Sigma, Germany
6. Chloroform	Merck, Germany
7. Dichloromethane	Fisher, UK
8. Ethyl acetate	Fisher, UK
9. Eudragit® RS 100	Evonik GmbH, Germany
10. Eudragit® RL 100	Evonik GmbH, Germany
11. Formic acid	Fisher, UK
12. Glacial acetic acid	Fisher, UK
13. Isopropyl alcohol	
14. Methanol AR Grade	Merck, Germany
15. <i>n</i> -Butanol	Fisher, UK
16. Polyvinyl alcohol (PVA)	Sigma, Germany
17. Polyethylene glycol 400 (PEG400)	
18. Sulphuric acid 98%	Qrec, New Zealand
19. Triethy citrate (TEC)	Sigma, Germany

วิธีดำเนินงานวิจัย

1. การเตรียมตัวอย่างสารสกัด

1.1 ตัวอย่างสารสกัดบัวบก

ใช้ตัวอย่างสารสกัดบัวบก 3 บริษัท ได้แก่ บริษัท A (Lot No. CTL60060132-4) บริษัท B (batch 20170629) และบริษัท C (Lot No.TS64CEA71A) ซึ่งเป็นสารสกัดน้ำและนำมาทำแห้งด้วยวิธี Spray drying

1.2 การสกัดแยกสารสำคัญจากสารสกัดบัวบก

- นำสารสกัดบัวบก 1 กรัม ละลายด้วยน้ำ 50 มิลลิลิตร ผสมสารด้วยเครื่องผสมสาร (vortex) 5-10 นาที ใส่ใน separatory funnel ขนาด 250 มิลลิลิตร
- เติมสารไดคลอโรมีเทน 50 มิลลิลิตร ทำการเขย่า 1 นาที แล้วหยุดพัก 3 นาที จนครบ 1 ชั่วโมง รอจนแยกออกเป็น 2 ชั้น
- ไขเก็บสารสกัดชั้นไดคลอโรมีเทน
- นำสารชั้นน้ำไปสกัดต่อด้วยสารบิวทานอล 50 มิลลิลิตร ทำการเขย่า 1 นาที แล้วหยุดพัก 3 นาที จนครบ 1 ชั่วโมง รอจนแยกออกเป็น 2 ชั้น
- ไขเก็บสารสกัดชั้นน้ำและชั้นบิวทานอล
- นำสารสกัดทั้ง 3 ชั้น คือ สารสกัดชั้นน้ำ สารสกัดชั้นไดคลอโรมีเทน และสารสกัดชั้นบิวทานอล นำไประเหยตัวทำละลายบน water bath ในตู้ดูดควันและชั่งน้ำหนักหาผลผลิตร้อยละ (%yield)

การคำนวณ

$$\text{ปริมาณผลผลิตร้อยละของสารสกัดบัวบก} = \frac{\text{น้ำหนักของสารสกัดบัวบก (กรัม)}}{\text{น้ำหนักสารสกัดบัวบกเริ่มต้น (กรัม)}} \times 100$$

2. การทดสอบองค์ประกอบทางเคมี

2.1 การตรวจสอบลายนิ้วมือด้วยวิธี TLC finger Print

นำสารสกัดบัวบก ความเข้มข้น 1 mg/ml และสารมาตรฐานเอเชียติโคไซด์ 1 mg/ml ด้วยตัวทำละลายเมทานอล spot ลงบน TLC silics gel 60 F254 plate ที่ไว้ให้แห้ง นำแผ่น TLC ที่แห้งแล้วใส่ลงใน tank ที่อิมตัวด้วย mobile phase ซึ่งจะใช้ mobile phase 4 ระบบ คือ Chloroform : Methanol : water (15 : 7 : 1 v/v) (Thai Pharmacopoeia Committee, 2004) Chloroform-Methanol-water (52:40:8 v/v) (Brinkhaus et al., 2000) ethylacetate-formic acid-glacial acetic acid-water (100:11:11:27 v/v) (European Pharmacopoeia, 2008) และ chloroform-glacial acetic acid- methanol-water (60:32:12:8 v/v) (James & Dubery, 2011) ระยะทางเคลื่อนที่ 8 เซนติเมตร เมื่อ mobile phase เคลื่อนที่ถึงระยะทางที่กำหนด ให้นำออกมา ตั้งทิ้งไว้ให้ mobile phase ระเหยออกจนแผ่นแห้ง จากนั้นนำไปส่องภายใต้แสงอัลตราไวโอเล็ตที่ความยาวคลื่น 254 และ 366 นาโนเมตร และนำไปสเปย์ด้วย anisaldehyde/H₂SO₄ และให้ความร้อนที่ 100-105 องศาเซลเซียส ระยะเวลา 5-10 นาที นำไปส่องภายใต้แสงอัลตราไวโอเล็ตที่ความยาวคลื่น 366 นาโนเมตร และแสงธรรมชาติ

2.2 การหาปริมาณเอเซียติโคไซด์ด้วยวิธี High Performance Thin Layer Chromatograph (HP-TLC)

นำสารสกัดบวบก ความเข้มข้น 10 mg/ml และสารมาตรฐานเอเซียติโคไซด์ 1 mg/ml ด้วยตัวทำละลายเมทานอล spot ลงบน TLC silica gel 60 F254 plate 20x10 เซนติเมตร 10 ไมโครลิตร ส่วนสารมาตรฐาน spot 0.5, 2, 3, 6, 8, และ 10 ไมโครลิตร โดยใช้เครื่อง CAMAG Automatic TLC Linomat 5 ขนาดแบน 0.6 เซนติเมตร โดยเว้นระยะจากปลายด้านล่าง 1 เซนติเมตร เว้นด้านข้างแผ่นทั้งสองด้านด้านละ 1.5 เซนติเมตร นำแผ่น TLC plate ไป development ใน chromatographic tank ใช้ mobile phase คือ chloroform : methanol : water (15:7:1 v/v) 40 มิลลิลิตร ระยะทางที่สารเคลื่อนที่ 8 เซนติเมตร นำแผ่น TLC plate มาทำการสังเกตลักษณะของโครมาโทแกรมของสารที่แยกได้โดยตรวจสอบภายใต้แสงอัลตราไวโอเล็ตที่ความยาวคลื่น 254 และ 366 นาโนเมตร และสเปรย์ด้วยน้ำยาตรวจสอบ anisaldehyde/H₂SO₄ นำไปให้ความร้อนที่ 100-105 องศาเซลเซียส ระยะเวลา 5-10 นาที และนำไปส่องดูภายใต้แสงอัลตราไวโอเล็ตความยาวคลื่น 366 นาโนเมตร และแสงธรรมชาติบันทึกภาพ นำแผ่นไปสแกนด้วยเครื่อง TLC Scanner 3 บันทึกผลปริมาณสารสำคัญ (Gupta, Verma, Kushwaha, Srivastava, & Aks, 2014)

วิธีคำนวณหาค่า R_f

$$R_f = \frac{\text{ระยะทางที่สารเคลื่อนที่}}{\text{ระยะทางที่ตัวทำละลายเคลื่อนที่}}$$

วิธีการเตรียมน้ำยาพ่น (Wagner & Bladt, 1996)

ผสม anisaldehyde 0.5 มิลลิลิตร ใน glacial acetic acid 10 มิลลิลิตร จากนั้นเติม methanol 85 มิลลิลิตร และเติม concentrated sulphuric acid 5 มิลลิลิตร

3. การพัฒนาแผ่นแปะผิวหนัง

การเตรียมน้ำยาพ่นด้วยวิธี solvent casting technique สูตรของแผ่นแปะผิวหนังดังแสดงในตารางที่ 1 ทำโดยเทสารละลายลงในแม่พิมพ์ Teflon[®] ขนาด 7x7 cm² ตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 12 ชั่วโมง ภายใต้ตู้ดูดควัน เพื่อให้ตัวทำละลายระเหยอย่างช้าๆ แล้วนำไปอบในตู้อบที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 ชั่วโมง เพื่อให้ตัวทำละลายระเหยออกจากแผ่นแปะผิวหนัง จนเหลือตัวทำละลายน้อยที่สุด

3.1 การเตรียมแผ่นแปะผิวหนังด้วย Eudragit® RL 100, Eudragit® RS 100 และ PVA

1. ละลายพอลิเมอร์ใน isopropanol : water (1:1) ความเข้มข้น 5% w/w
2. เติมพลาสติกไซเซออร์ (TEC หรือ PEG400) ปริมาณ 20% w/w ของพอลิเมอร์
3. ผสมสารละลายพอลิเมอร์และพลาสติกไซเซออร์ด้วย magnetic stirrer นาน 2 ชั่วโมง
4. นำสารละลายพอลิเมอร์มาเทลงพิมพ์ที่เตรียมไว้ปริมาณ 10 กรัม ทำให้แห้งด้วย

กระบวนการดังกล่าวข้างต้น

3.2 การเตรียมแผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบก

1. แบ่งน้ำจากสูตรตำรับเป็น 2 ส่วน สำหรับละลายพอลิเมอร์และอีกส่วนละลายสารสกัดบัวบก
 2. ละลายพอลิเมอร์ใน isopropanol : water (1:1) ความเข้มข้น 5% w/w
 3. เติมพลาสติกไซเซออร์ (triethyl citrate (TEC) หรือ PEG400) ปริมาณ 20% w/w ของพอลิเมอร์
 4. เติมสารละลายของสารสกัดบัวบก ปริมาณ 5% w/w ของสูตรตำรับ
 5. ผสมสารละลายพอลิเมอร์และพลาสติกไซเซออร์ และสารสกัดบัวบก ด้วย magnetic stirrer นาน 2 ชั่วโมง
 6. นำสารละลายพอลิเมอร์มาเทลงพิมพ์ที่เตรียมไว้ปริมาณ 10 กรัม ทำให้แห้งด้วย
- กระบวนการดังกล่าวข้างต้น

ตาราง 1 สูตรตำรับแผ่นแปะผิวหนัง

Ingredients (g)	สูตรตำรับ (% w/w)		
	F1	F2	F3
Eudragit® RS100	5	-	2.5
Eudragit® RL100	-	5	2.5
PVA	1-1.5	1-1.5	1-1.5
TEC หรือ PEG 400	1	1	1
Isopopyl Alcohol : Water (1:1)	qs	qs	qs
Crude Extract	5	5	5
Total	100	100	100

4. การศึกษาคุณสมบัติของแผ่นแปะผิวหนัง

4.1 การศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพของแผ่นแปะผิวหนัง

1. น้ำหนักของแผ่นแปะผิวหนังโดยเฉลี่ย (uniformity of Weight)

ตัดแผ่นแปะผิวหนังที่เตรียมได้เป็นขนาด 1x1 ตารางเซนติเมตร จำนวน 6 แผ่น นำไปชั่งน้ำหนักด้วยเครื่องชั่ง และนำค่าที่ได้มาคำนวณค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (จีรันท์ ตั้งวัชรปราณี & อรพิมพ์ แซ่จิง, 2553)

2. ความหนาของแผ่นแปะผิวหนังโดยเฉลี่ย (uniformity of Thickness)

ตัดแผ่นแปะผิวหนังที่เตรียมได้เป็นขนาด 1x1 ตารางเซนติเมตร จำนวน 6 แผ่น นำไปวัดความหนาด้วย vernier caliper นำค่าที่ได้มาคำนวณค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (จีรันท์ ตั้งวัชรปราณี & อรพิมพ์ แซ่จิง, 2553)

4.2 การศึกษาสมบัติเชิงกลศาสตร์ของแผ่นแปะ

การทดสอบความยืดหยุ่นของแผ่นแปะ

นำแผ่นแปะที่เตรียมมาตัดขนาด 1x5 ตารางเซนติเมตร วัดความต้านแรงดึง (tensile strength) ด้วยเครื่อง texture analyzer (TA 500, LLOYD instrument, United Kingdom) ระยะห่างระหว่างหัวจับชิ้นงาน 3 เซนติเมตร อัตราเร็ว 100 มิลลิเมตรต่อวินาที จนแผ่นแปะขาด (Shah, Rahul, & Prabhakar, 2014; จีรันท์ ตั้งวัชรปราณี & อรพิมพ์ แซ่จิง, 2553) วัดแรงที่ใช้คำนวณด้วยสมการดังนี้

$$\text{Tensile strength (N/m}^2\text{)} = \frac{F}{A}$$

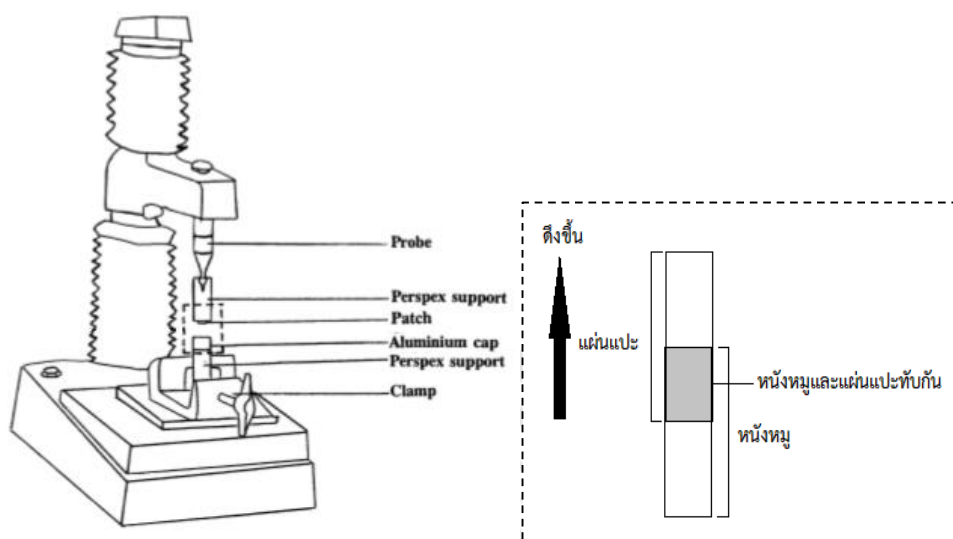
โดย F = แรงที่ใช้ดึงแผ่นแปะจนขาด (นิวตัน)

A = พื้นที่ผิวของแผ่นแปะ (ตารางเมตร)

$$\text{Elongation (\%)} = \frac{\text{ความยาวสุดท้าย} - \text{ความยาวเริ่มต้น}}{\text{ความยาวเริ่มต้น}} \times 100$$

ตัดแผ่นแปะผิวหนังขนาด 1x3 ตารางเซนติเมตร ติดกับหนังหมู ขนาด 1x3 ตารางเซนติเมตร โดยให้แผ่นแปะและหนังหมูทับกัน 1x1.5 ตารางเซนติเมตร ด้วยสารละลายน้ำเกลือ 0.9% วัดแรงยึดติด ด้วยเครื่อง texture analyzer (TA 500, LLOYD instrument, United Kingdom) ระยะห่างระหว่างหัวจับชิ้นงาน 1.5 เซนติเมตร อัตราเร็ว 0.5 มิลลิเมตรต่อวินาที จน

แผ่นแปะหลุดออกจากหนังหมู (ภาพประกอบ 11) แล้วคำนวณหาค่า Work of Failure และแรงสูงสุดที่ใช้สำหรับดึงแผ่นแปะผิวหนัง (Load at Maximum Load) (Wong, Yuen, & Peh, 1999)



ภาพประกอบ 11 การทดสอบความยึดหยุ่นของแผ่นแปะ

4.3 การศึกษาสมบัติทางความร้อนของแผ่นแปะผิวหนัง

ค่า glass transition temperature (T_g) หาโดยใช้เครื่อง Differential scanning calorimeter (DSC) (DSC823e, Mettler Toledo, Schwerzenbach, Switzerland) ด้วยการให้ความร้อนจาก -20 องศาเซลเซียส – 150 องศาเซลเซียส อัตราการให้ความร้อนเท่ากับ 10 องศาเซลเซียสต่อนาที และลดอุณหภูมิด้วยอัตรา 10 องศาเซลเซียสต่อนาที ทำการทดสอบ 2 รอบ ค่า T_g จะได้จากการประมวลผลของโปรแกรม STAR[®] software

4.4 การศึกษาการปลดปล่อยสารสำคัญ

ทำการศึกษาการปลดปล่อยสารสำคัญด้วยเครื่อง Dissolution (Agilent technology, Malaysia) โดยใช้ dissolution test apparatus 5 (Paddle Over Disk) ซึ่งมี dissolution medium เป็น Phosphate buffer pH 7.4 ที่อุณหภูมิ 37 ± 0.5 องศาเซลเซียส ใช้ความเร็วในการหมุนของ paddle คือ 50 rpm/min ตัดแผ่นฟิล์มขนาดเป็นวงกลมเส้นผ่าศูนย์กลาง 2.5 เซนติเมตร ใส่ใน Disk assembly สุ่มตัวอย่างปริมาณ 5 มิลลิลิตร ตามเวลา 30 นาที 1, 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 ชั่วโมง ตามลำดับ นำไปวัดด้วยเครื่อง UV-Visible spectrophotometer (UV-1601 Shimadzu, Japan) (Wong et al., 1999)

4.5 การศึกษาการซึมผ่านของสารสำคัญทางผิวหนัง

ศึกษาการซึมผ่านของตัวยาสำคัญด้วยเครื่อง Franz-diffusion cells (Perme gear, USA) ขนาด 15 ml โดยทดสอบผ่านหนังลูกหมูตายแรกคลอด โดยใช้ตัวกลางการละลายใน receiver เป็น phosphate buffer pH 7.4 ที่อุณหภูมิ 37 ± 0.5 องศาเซลเซียส ตัดแผ่นฟิล์มเป็นวงกลมเพื่อบรรจุใน donor สุ่มตัวอย่างจาก receiver ปริมาตร 5 มิลลิลิตร ตามเวลา 1, 2, 4, 6, และ 8 ชั่วโมง ตามลำดับ โดยดูดสารละลายใน receiver phase แล้วเติม phosphate buffer pH 7.4 ใหม่ ปริมาตร 5 มิลลิลิตร ลงไปแทนที่ นำไปหาปริมาณสารสำคัญด้วยวิธี HPTLC (Rasool, Aziz, Sarheed, & Rasool, 2011)

4.6 การทดสอบการระคายเคือง

4.6.1 กลุ่มเป้าหมาย (target population)

นิสิตและบุคลากรของคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพศชาย-หญิง อายุ 20-60 ปี จำนวน 30 คน ที่ไม่มีประวัติการแพ้ และไม่มีความผิดปกติของผิวหนังบริเวณหลัง

4.6.2 การคำนวณขนาดของตัวอย่าง (sample size determination)

ใช้สูตรคำนวณตัวอย่างเพื่อทดสอบความแตกต่างค่าเฉลี่ยของ 2 กลุ่มตัวอย่าง ที่เป็นอิสระจากกัน ในการศึกษากำหนดให้จำนวนตัวอย่างจากแต่ละกลุ่มเท่ากัน เป็นการศึกษาโดยการสุ่มตัวอย่างจากประชากรเดียวกันเป็น 2 กลุ่มตัวอย่าง หรือ ค่าความแปรปรวนของประชากรทั้งสองกลุ่มเท่ากันและกำหนดความเชื่อมั่นของการทดสอบ ($1-\alpha$) และอำนาจการทดสอบ ($1-\beta$)

สูตรสำหรับคำนวณขนาดตัวอย่างที่ใช้ศึกษา คือ

$$n = \frac{2\sigma^2(z_{\alpha} + z_{\beta})^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

กำหนด

n = ขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้

Z_{α} = ค่ามาตรฐานใต้โค้งปกติ เมื่อกำหนด α -error ที่ระดับความเชื่อมั่น $1-\alpha$

กำหนด α -error เท่ากับ 0.05 ; $Z_{0.025} = 1.960$

Z_{β} = ค่ามาตรฐานใต้โค้งปกติ เมื่อกำหนด β -error (อำนาจการทดสอบ $1-\beta$)

กำหนด β -error เท่ากับ 0.05 ; $Z_{0.05} = 1.645$

μ_1 = ค่าเฉลี่ยของประชากรกลุ่มที่ 1

μ_2 = ค่าเฉลี่ยของประชากรกลุ่มที่ 2

σ = ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานร่วมของ 2 ประชากร
เมื่อแทนค่า (กำหนดระดับความเชื่อมั่นที่ 95%) จึงได้ขนาดตัวอย่าง

$$n = \frac{2 \times 0.5^2 \times (1.960 + 1.645)^2}{0.5^2}$$

$$= 25.99$$

ค่าขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้ เท่ากับ 26

เมื่อคำนวณ dropout rate (5%) = $26 \times 0.05 = 1.3$

เมื่อรวมกับค่าขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้ ค่าจำนวนประชากรโดยรวมเท่ากับ $26+2 =$

28

ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงใช้ประชากรในการศึกษาทั้งหมดเป็น 30 คน

4.6.3 การสุ่มคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง

คัดเลือกกลุ่มตัวอย่างแบบสุ่มจากนิสิตและบุคลากรจากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพศชาย-หญิง อายุ 20-60 ปี สุขภาพดี จำนวน 30 คน สมัครใจ และลงชื่อเข้าร่วมโครงการวิจัย

4.6.4 เกณฑ์ในการคัดเลือก (study criteria)

4.6.4.1 เกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมการวิจัย (inclusion criteria)

1. ชายและหญิงที่มีอายุระหว่าง 20-60 ปี จำนวน 30 คน
2. สุขภาพดี ไม่เป็นโรคผิวหนัง ไม่มีประวัติการแพ้ เครื่องสำอาง พลาสติกปิดแผล และไม่มีคามผิดปกติของผิวหนังบริเวณหลังด้านบน (Upper back) ช่วงสะบัก (Scapula)
3. รับผิดชอบต่อข้อมูลยินยอมเข้าร่วมการวิจัยและลงลายมือชื่อไว้เป็นลายลักษณ์อักษร

4.6.4.2 เกณฑ์การคัดออกผู้เข้าร่วมการวิจัย (exclusion criteria)

1. ผู้ที่เป็นโรคผิวหนังอักเสบหรือมีอาการแพ้ที่ผิวหนัง
2. ผู้ที่เคยได้รับการรักษาที่ผิวหนังบริเวณหลัง
3. ผู้ที่มีประวัติการแพ้ พลาสติกปิดแผล
4. อาสาสมัครมีการใช้ยาแก้แพ้กลุ่ม Antihistamines เพราะอาจทำให้ไม่เห็นการระคายเคืองใดๆ

4.6.4.3 เกณฑ์การถอนผู้เข้าร่วมการวิจัยหรือยุติการเข้าร่วมการวิจัย (withdrawal or termination criteria)

1. อาสาสมัครมีอาการแพ้หรืออาการอื่นใดที่บ่งชี้ว่าเกิดการแพ้ผลิตภัณฑ์หรือส่วนประกอบในตำรับ

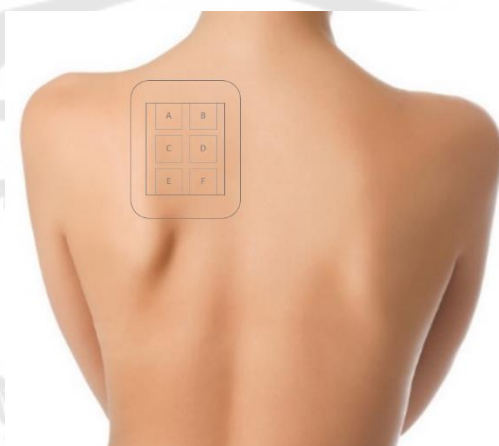
2. อาสาสมัครที่ต้องการยุติเข้าร่วมการวิจัย

4.6.5 ขั้นตอนการทดสอบ

1. ประกาศรับอาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัย

2. ทำการนัดพบ คัดเลือกอาสาสมัครตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย เลือกกกลุ่มตัวอย่างแบบสุ่ม (Randomization sampling) จำนวน 30 คน

3. ทดสอบการแพ้ระคายเคืองกับกลุ่มตัวอย่างอาสาสมัครเพศหญิง-ชาย อายุระหว่าง 20-60 ปี จำนวน 30 คน ศึกษาโดยใช้วิธี Use test (เขียนแบบการใช้ชีวิตประจำวัน) ที่หลังด้านบน (Upper back) ช่วงสะบัก (Scapula) ข้างซ้ายของอาสาสมัคร ดังภาพประกอบ



ภาพประกอบ 12 ตำแหน่งติดแผ่นแปะผิวหนังที่หลังด้านบนช่วงสะบักข้างซ้าย

แผ่นแปะที่ใช้ในการทดสอบ

1. แผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบกสูตรที่ 1 (A)
2. แผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบกสูตรที่ 2 (B)
3. แผ่นแปะผิวหนังเบสสูตรที่ 1 (C)
4. แผ่นแปะผิวหนังเบสสูตรที่ 2 (D)
5. สารสกัดบัวบก (E)
6. น้ำเกลือ (Sodium Chloride 0.9% w/v) รหัสด (F)

หมายเหตุ : การใส่รหัสให้กับตำรับที่เตรียมขึ้นเพื่อลดอคติ

วิธีการทดสอบการแพ้ระคายเคือง

1. ทำความสะอาดหลังด้านบน (Upper back) ช่วงสะบัก (Scapula) ทั้งสองข้าง ด้วยน้ำเกลือปราศจากเชื้อ (Sodium Chloride 0.9% w/v)
2. ผู้วิจัยสุ่มแปะแผ่นแปะขนาด 1 นิ้ว x 1 นิ้ว ทั้ง 6 ตำแหน่ง ลงบริเวณหลังด้านบน ทั้ง 6 จุด จากนั้นปิดด้วยผ้าก๊อซและแผ่น 3M Tegaderm® Film ทิ้งไว้ 10-12 ชั่วโมง และ 24 ชั่วโมง
3. มาทดสอบการแพ้ระคายเคืองทุกวันเวลา 7.00 น.-10.00 น. เป็นเวลา 3 วัน
4. สังเกตบริเวณผิวหนังหลังจากทดสอบทุกวัน โดยกำหนดให้ในวันที่ 3 เป็นวันสุดท้ายของการประเมินผลการแพ้ระคายเคืองและผู้ที่ไม่มีอาการแพ้ระคายเคือง แล้วทำการทดสอบความพึงพอใจด้านความยืดหยุ่นและการยึดเกาะผิวของแผ่นแปะจากสารสกัดบัวบกสูตรที่ 1 (A) สูตรที่ 2 (B) แผ่นแปะเบสสูตรที่ 1 (C) และแผ่นแปะเบสสูตรที่ 2 (D)

ระยะเวลาที่ต้องมาเข้าร่วมการวิจัย จำนวน 5 วัน

วันที่ 1 นัดมาชี้แจงพูดคุยเกี่ยวกับการวิจัยและเลือกอาสาสมัคร

วันที่ 2 ทดสอบการแพ้การระคายเคือง ครั้งที่ 1

วันที่ 3 ทดสอบการแพ้การระคายเคือง ครั้งที่ 2

วันที่ 4 ทดสอบการแพ้การระคายเคือง ครั้งที่ 3

วันที่ 5 ประเมินผลการแพ้ระคายเคือง ความยืดหยุ่นและการยึดเกาะผิวหนังในอาสาสมัครที่ไม่เกิดการแพ้

ข้อแนะนำ

1. ห้ามถู ห้ามเกาบริเวณทดสอบ
2. ระวังอย่าให้พลาสติกหลุดออกก่อนเวลา 10-12 ชั่วโมง หรือหากหลุดควรแจ้งให้ผู้วิจัยทราบทันที
3. หากเกิดอาการแพ้ รุนแรงสามารถลอกแผ่นแปะออกได้ทันที และแจ้งให้ผู้วิจัยทราบ
4. การประเมินความยืดหยุ่นและการยึดติดผิวหนัง

4.6.6 การประเมินผล (study outcome)

การประเมินผลทดสอบการแพ้ระคายเคือง

การประเมินผล หลังจากแปะแผ่นแปะเป็นระยะเวลา 72 ชั่วโมง ถ้าบริเวณที่ทดสอบไม่เกิดปฏิกิริยาใดถือสิ้นสุดการวิจัยและให้ซักถามอาการกับอาสาสมัครเพื่อให้แน่ใจอีกครั้งเพื่อยืนยันผลการให้คะแนนความระคายเคือง

โดยกำหนดค่าคะแนน แพ้หรือระคายเคืองมีผื่นหรือตุ่มขึ้น = 2, มีรอยแดง = 1, ไม่ระคายเคือง = 0 และนำคะแนนที่ได้มาแปลผลคำนวณเป็นค่าเฉลี่ยของดัชนีความระคายเคือง (Mean Irritation Index: M.I.I.) ดังสูตรต่อไปนี้

$$\text{ดัชนีความระคายเคือง (M.I.I.)} = \frac{\text{ผลรวมของค่าความระคายเคือง}}{\text{จำนวนอาสาสมัคร}}$$

ประเมินความความยืดหยุ่นและการยึดติดผิวหนังโดยใช้แบบประเมินแบบ Rating scale คะแนนอยู่ระหว่าง 0-5 คะแนน หัวข้อในการประเมิน คือ ความยืดหยุ่นและการยึดติดผิวหนัง การวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ ANOVA โดยการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติจะใช้โปรแกรม SPSS for window version 21

5. การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้ One-way ANOVA ที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 ด้วยโปรแกรม SPSS

บทที่ 4

ผลการทดลองและวิเคราะห์ผลการทดลอง

การพัฒนาแผ่นแปะจากสารสกัดบัวบกที่ผ่านการเพิ่มความบริสุทธิ์ของสารสกัดบัวบก โดยการสกัดแยกคลอโรฟิลล์จากสารสกัดบัวบก ทำการพัฒนาแผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบกด้วยสารก่อฟิล์มต่างชนิดที่ผสมพลาสติกไฮเซอรต์ต่างชนิด ทำให้ได้สมบัติทางกายภาพ สมบัติทางความร้อน สมบัติเชิงกลของแผ่นแปะผิวหนังที่แตกต่างกัน โดยแผ่นแปะที่ต้องการมีลักษณะทางกายภาพที่ยืดหยุ่น ยึดเกาะกับผิวหนังได้ดี และการปลดปล่อยสารสำคัญได้อย่างต่อเนื่อง เป็นเวลาอย่างน้อย 6-12 ชั่วโมง (Pastore et al., 2015; Patel et al., 2012) เพื่อให้บริหารแผ่นแปะด้วยความถี่ 1-2 ครั้ง นอกจากนี้แผ่นแปะไม่ควรก่อการระคายเคืองกับผู้ใช้ด้วย ดังนั้นผลการทดลองจึงแบ่งออกเป็นหัวข้อดังนี้

4.1 การวิเคราะห์สารสำคัญในสารสกัดบัวบก

การศึกษาในครั้งนี้ได้ขอตัวอย่างสารสกัดบัวบกจาก 3 บริษัท คือ บริษัท A, บริษัท B และบริษัท C ลักษณะสารสกัดบัวบก เป็นผงสีน้ำตาลอ่อน และน้ำตาลเข้ม (ภาพประกอบ 13)



(ก)



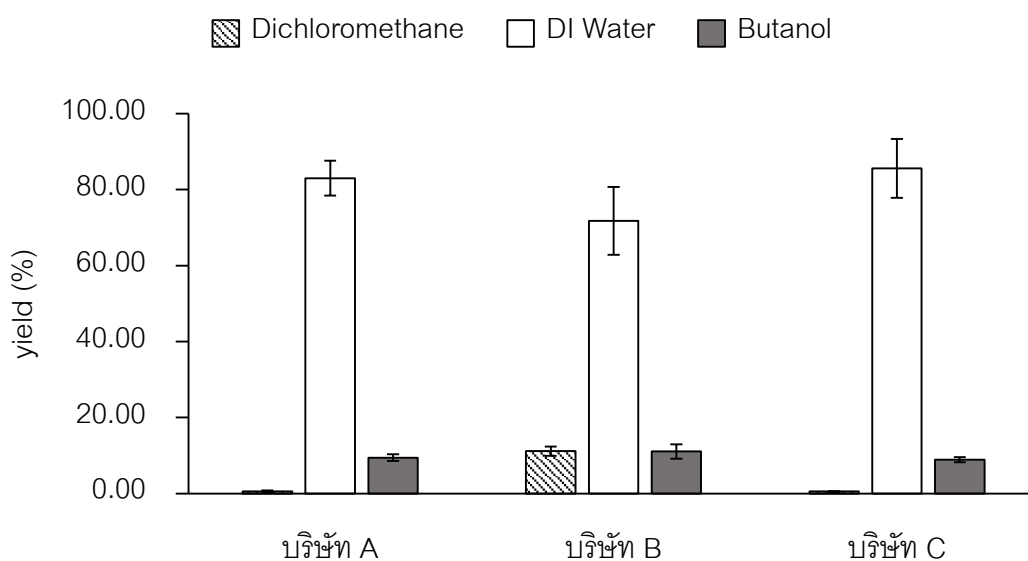
(ข)



(ค)

ภาพประกอบ 13 ลักษณะสารสกัดบัวบก (ก) บริษัท A, (ข) บริษัท B และ (ค) บริษัท C

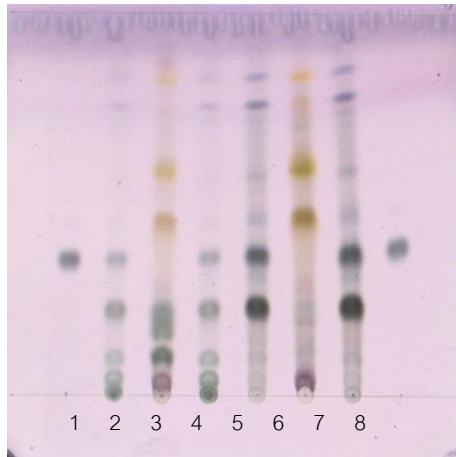
การเพิ่มความบริสุทธิ์ของสารสกัดบัวบก โดยสกัดแยกคลอโรฟิลล์จากสารสกัดบัวบก โดยอาศัยหลักการ like dissolve like (Conover, 2009) จะได้สารสกัดชั้นไดคลอโรมีเทน ลักษณะเป็นชั้นของสารสกัดที่มีคลอโรฟิลล์ออกมา สารชั้นน้ำและชั้นบิวทานอล มีลักษณะเหนียว สีน้ำตาล ซึ่งสารเอเซียติโคไซด์และสารกลุ่มไกลโคไซด์อื่นๆ เป็นสารกึ่งมีขั้ว (semipolar substance) (Brinkhaus et al., 2000) จะอยู่ในชั้นบิวทานอล เนื่องจากบิวทานอลมีขั้วสูงกว่าไดคลอโรมีเทน แต่น้อยกว่าน้ำ ส่วนคลอโรฟิลล์ซึ่งเป็นสารที่มีขั้วต่ำ (non-polar substance) จะถูกแยกมาอยู่ในชั้นไดคลอโรมีเทน (Wasielewski et al., 1990) เมื่อดำหนดผลผลิตร้อยละ (%) พบว่า สารสกัดชั้นบิวทานอลของสารสกัดบัวบกจากบริษัท A, บริษัท B และบริษัท C มีปริมาณใกล้เคียงกัน (ภาพประกอบ 14) โดยสารสกัดชั้นบิวทานอลจากสารสกัดบัวบกบริษัท B มากที่สุดเมื่อเทียบกับอีก 2 บริษัท อย่างมีระดับนัยสำคัญทางสถิติ 0.05 ($P>0.05$) เพราะบริษัท A บริษัท B และบริษัท C สกัดโดยใช้ตัวทำละลาย เช่นเดียวกัน



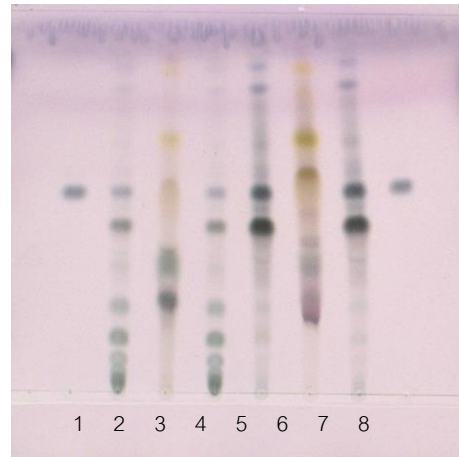
ภาพประกอบ 14 กราฟผลผลิตร้อยละของน้ำหนักรักษาของสารสกัดบัวบกชั้นต่างๆ (ค่าเฉลี่ย \pm SD โดยจำนวนครั้งของการทดลอง 4 ครั้ง ($n = 4$))

การตรวจสอบชนิดของสารสกัดบวบกโดยใช้วิธี TLC fingerprint เพื่อหาวิฤภาคเคลื่อนที่ที่เหมาะสมสำหรับการวิเคราะห์ปริมาณสารเอเซียติโคไซด์ พบว่า วิฤภาคเคลื่อนที่ Chloroform-Methanol-water (15:7:1) (ภาพประกอบ 15 (ก)) มีความเหมาะสมที่จะนำไปใช้วิเคราะห์ปริมาณสารเอเซียติโคไซด์ เนื่องจากสารแยกได้ดี ค่า R_f 30-33 แบรินสีม่วง (Thai Pharmacopoeia Committee, 2004) และอยู่ตรงกลางของระยะทางที่วิเคราะห์ และไม่มีหาง (tailing) (นพมาศ สุนทรเจริญนนท์, อุทัย โสธนะพันธ์, & วงศ์สินมั่นคง, 2551) ซึ่งวิฤภาคเคลื่อนที่ Chloroform-Methanol-water (52:5:1) (ภาพประกอบ 15 (ข)) คล้ายกับวิฤภาค (ก) แต่สัดส่วนของ Chloroform เพิ่มขึ้น ทำให้สารเอเซียติโคไซด์ที่เป็นสารกึ่งมีขั้วเคลื่อนที่สูงขึ้น วิฤภาค ethylacetate-formic acid-glacial acetic acid-water (100:11:11:27) (ภาพประกอบ 15 (ค)) มีกรดและน้ำเป็นสารที่มีขั้วสูง ทำให้สารเอเซียติโคไซด์เคลื่อนที่ได้น้อย และวิฤภาคเคลื่อนที่ chloroform-glacial acetic acid-methanol-water (60:32:12:8) (ภาพประกอบ 15 (ง)) สารแยกได้ไม่ดี แบรินแตก อาจเนื่องมาจากภายในแท่ง TLC ยังไม่อิ่มตัวด้วยไอของวิฤภาคเคลื่อนที่ ทำให้การเคลื่อนที่ของสารไม่สม่ำเสมอ (นพมาศ สุนทรเจริญนนท์ et al., 2551)

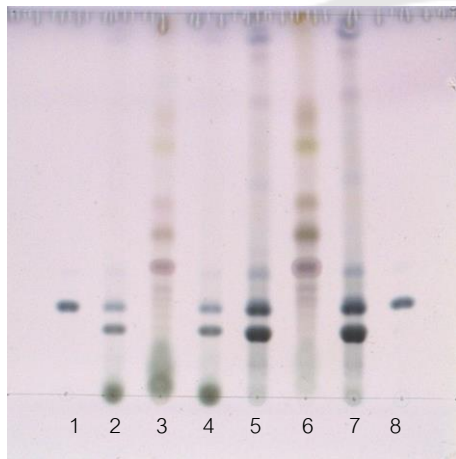
จากการหาปริมาณสารเอเซียติโคไซด์ด้วยวิธี High Performance Thin Layer Chromatograph (HP-TLC) ในสารสกัดบวบกทั้ง 3 บริษัท พบว่า สารสกัดบวบกของบริษัท A และบริษัท C ตรวจพบเอเซียติโคไซด์ใกล้เคียงกัน โดยบริษัท C มีปริมาณเอเซียติโคไซด์มากกว่า (ตาราง 2) และลักษณะโครมาโทกราฟีของสารสกัดบวบกบริษัท B แตกต่างจากบริษัทอื่น (ภาพประกอบ 16) สารสกัดทั้ง 3 บริษัทใช้วิธีการสกัด ด้วยน้ำแล้วนำไป spray dry แต่บริษัท B อาจจะใช้สภาวะแตกต่างจากบริษัทอื่น จึงทำให้มีปริมาณเอเซียติโคไซด์ต่างจากบริษัท A และ C จากงานวิจัยศึกษาการสกัดด้วยวิธี spray dry อุณหภูมิเข้า (inlet temperature) ที่ต่างกัน ทำให้ปริมาณสารสกัด สีของผงสารสกัด ติโคไซด์ที่แตกต่างกันและตรวจไม่พบเอเซียติโคไซด์ด้วยเทคนิค HP-TLC (Ruksiriwanich, Khantham, Sringarm, Sommano, & Jantrawut, 2020) จากปริมาณเอเซียติโคไซด์ที่มากกว่าจึงนำสารสกัดบวบกจากบริษัท C มาใช้ในการพัฒนาแผ่นแปะผิวหนังในขั้นตอนต่อไป



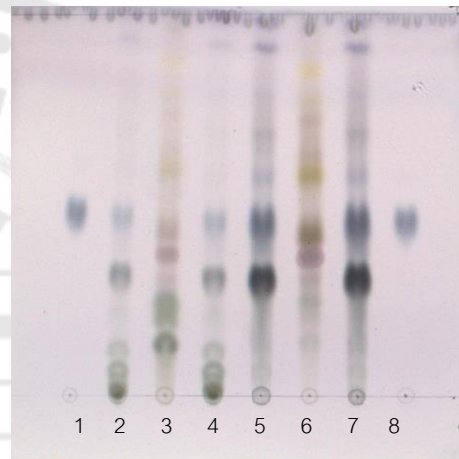
(ก)



(ข)

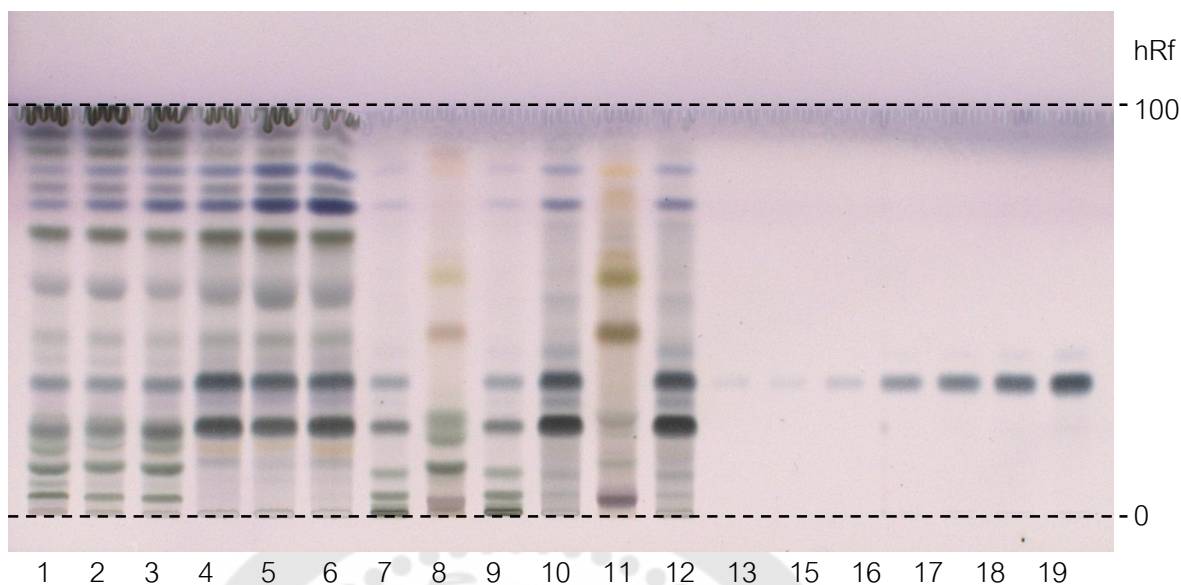


(ค)



(ง)

ภาพประกอบ 15 ลักษณะทางโครมาโทแกรมชนิดผิวบางของสารมาตรฐานเอเซียติโคไซด์ สารสกัดบัวบกชั้นบิวทานอล และสารสกัดบัวบกจาก 3 บริษัท ความเข้มข้น 1 mg/ml โดยใช้เฟสเคลื่อนที่ (ก) Chloroform-Methanol-water (15:7:1) (ข) Chloroform-Methanol-water (52:40:8) (ค) ethylacetate-formic acid-glacial acetic acid-water (100:11:11:27) (ง) Chloroform-glacial acetic acid- Methanol-water (60:32:12:8) สเปรย์ด้วยน้ำยาตรวจสอบ anisaldehyde/H₂SO₄ สองภาพได้แสงธรรมชาติ ; 1 และ 8 คือ สารมาตรฐานเอเซียติโคไซด์ ; 2 คือ สารสกัดบัวบกบริษัท A ; 3 คือ สารสกัดบัวบกบริษัท B ; 4 คือ สารสกัดบัวบกบริษัท C ; 5 คือ สารสกัดชั้นบิวทานอลบริษัท A ; 6 คือ สารสกัดชั้นบิวทานอลบริษัท B ; 7 คือ สารสกัดชั้นบิวทานอลบริษัท C



ภาพประกอบ 16 ลักษณะทางโครมาโทแกรมชนิดผิวบางของสารมาตรฐานเอเชียติโคไซด์ และสารสกัดบัวบก ความเข้มข้น 10 mg/ml โดยใช้เฟสเคลื่อนที่ Chloroform-Methanol-water (15:7:1) สเปรย์ด้วยน้ำยาตรวจสอบ anisaldehyde/H₂SO₄ ส่องภาพใต้แสงธรรมชาติ ; 1 = สารสกัดบัวบกตลาดองครักษ์ ; 2 = สารสกัดบัวบกตลาดสี่มุมเมือง ; 3 = สารสกัดบัวบกตลาดไทย ; 4 = สารสกัดบัวบกชั้นบิวทานอลตลาดองครักษ์ ; 5 = สารสกัดบัวบกชั้นบิวทานอลตลาดสี่มุมเมือง ; 6 = สารสกัดบัวบกชั้นบิวทานอลตลาดไทย ; 7 = สารสกัดบัวบกบริษัท A ; 8 = สารสกัดบัวบกบริษัท B ; 9 = สารสกัดบัวบกบริษัท C ; 10 = สกัดบัวบกชั้นบิวทานอลบริษัท A ; 11 = สารสกัดบัวบกชั้นบิวทานอลบริษัท B ; 12 = สารสกัดบัวบกชั้นบิวทานอลบริษัท C ; 13 – 19 คือ สารมาตรฐานเอเชียติโคไซด์ ความเข้มข้น 55 µg, 22 µg, 33 µg, 66 µg , 88 µg และ 110 µg ตามลำดับ

ตาราง 2 แสดงปริมาณเอเซียติโคไซด์ในสารสกัดบัวบก

ตัวอย่างสารสกัด	ปริมาณเอเซียติโคไซด์ (มิลลิกรัมต่อสารสกัดบัวบก 1 กรัม)
สารสกัดบัวบกตลาดของครักษ์	639.53
สารสกัดบัวบกตลาดสี่มุมเมือง	498.39
สารสกัดบัวบกตลาดไทย	696.46
สารสกัดบัวบกบริษัท A	489.40
สารสกัดบัวบกบริษัท B	nd
สารสกัดบัวบกบริษัท C	500.18

nd = not detect

4.2 การพัฒนาแผ่นแปะ

การพัฒนาแผ่นแปะโดยการศึกษาศักยภาพของแผ่นแปะผิวหนัง ที่ยังไม่ผสมสารสกัดบัวบก จากการสังเกตเมื่อใช้ Eudragit® RS, RL100 และพอลิเมอร์ผสม เปรียบเทียบระหว่างตำรับที่ใช้พลาสติกไซเซออร์ TEC และ PEG 400 ปริมาณ 20% w/w ของน้ำหนักพอลิเมอร์ พบว่าลักษณะทางกายภาพของแผ่นแปะผิวหนังทุกตำรับมีลักษณะใส ลอกออกจากแม่พิมพ์ได้ง่าย ยกเว้นตำรับ Eudragit® RS ผสมกับ PEG 400 พิล์มแตก ไม่สามารถขึ้นรูปเป็นแผ่นแปะได้ (ภาพประกอบ 17-18)

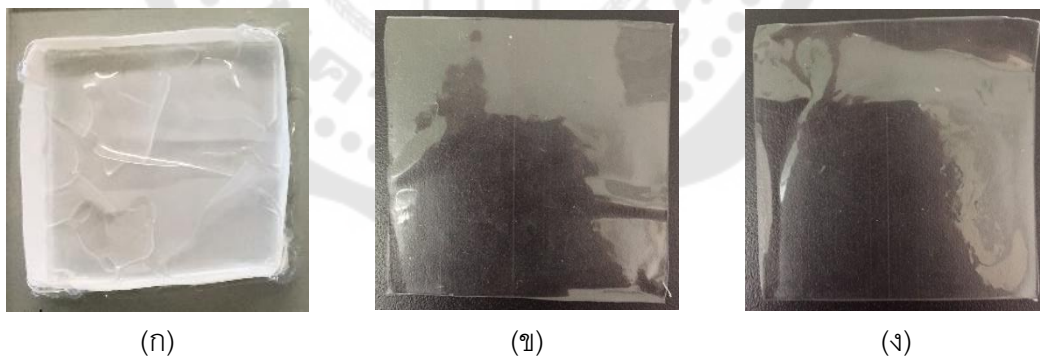
เมื่อศึกษาศักยภาพเชิงกลศาสตร์ และค่ากรด-ด่างของแผ่นแปะผิวหนังที่เตรียมจากพลาสติกไซเซออร์ทั้ง 2 ชนิดแตกต่างกันเล็กน้อย แผ่นแปะผิวหนังที่ผสม PEG400 น้ำหนักและหนากว่าเล็กน้อย (ตาราง 3) เนื่องจาก PEG400 มีน้ำหนักโมเลกุลมากกว่า TEC (Vasantha, Puratchikody, Mathew, & Balaraman, 2011) เมื่อเปรียบเทียบค่า Tensile strength และ ค่า Young's Modulus พบว่าแผ่นแปะผิวหนังที่ผสม PEG400 มีค่าสูงกว่า แต่ค่า Elongation (%) น้อยกว่าแผ่นแปะผิวหนังที่ผสม TEC แสดงว่าแผ่นแปะผิวหนังมีความแข็งแรงมากกว่า แต่มีความยืดหยุ่นน้อยกว่าแผ่นแปะผิวหนังที่ผสม TEC (Shinde, Garala, & More, 2014; ปิยฉัตร วัฒนชัย, 2559; อรลักษณ์ แพ้วตุล, 2552) เมื่อศึกษาการยึดเกาะผิวหนัง พบว่า ค่า Work of Failure และค่า Load at Maximum Load ของ PEG400 มากกว่าเล็กน้อย (ภาพประกอบ 19) เมื่อนำไปวิเคราะห์ทางสถิติ พบว่าไม่แตกต่างกันทางสถิติ ($P > 0.05$) เนื่องจากโครงสร้างของกลุ่มคาร์บอนิลใน tri methyl

aminoethyl methacrylate chloride ของ Eudragit[®] สามารถทำปฏิกิริยากับหมู่ไฮดรอกซิลของ PEG 400 (Sadeghi, 2011) และ TEC เช่นกัน ทำให้เมื่อผสม TEC ทำให้ค่าสมบัติเชิงกลลดลง แต่ความยืดหยุ่นมากกว่า PEG400 (Shinde et al., 2014) จึงเลือกใช้ TEC เป็นพลาสติกไซเซอรในการพัฒนาแผ่นแปะผิวหนังในขั้นต่อไป



ภาพประกอบ 17 ลักษณะแผ่นแปะผิวหนังเบสผสมพลาสติกไซเซอร TEC

(ก) Eudragit[®] RS100 (ข) Eudragit[®] RL100 (ค) Eudragit[®] RS100 ผสม RL100



ภาพประกอบ 18 ลักษณะแผ่นแปะผิวหนังเบสผสมพลาสติกไซเซอร PEG 400

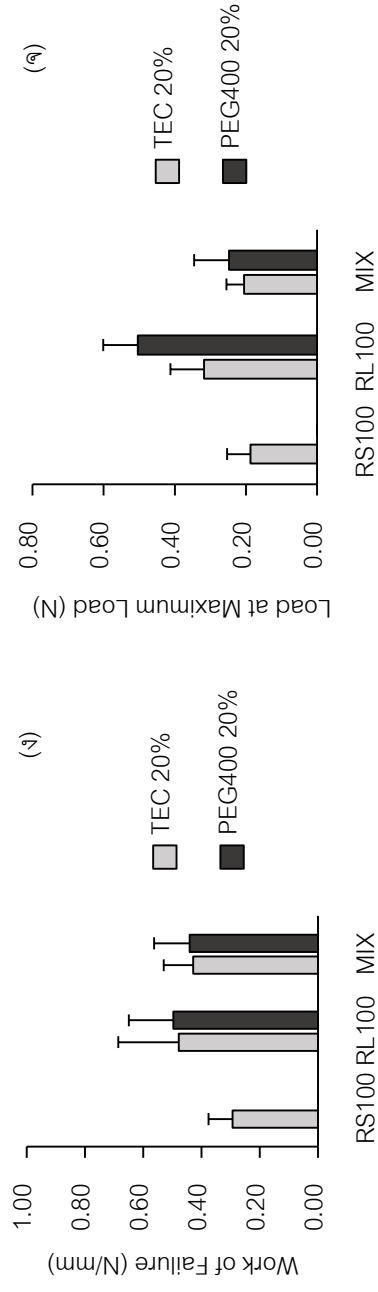
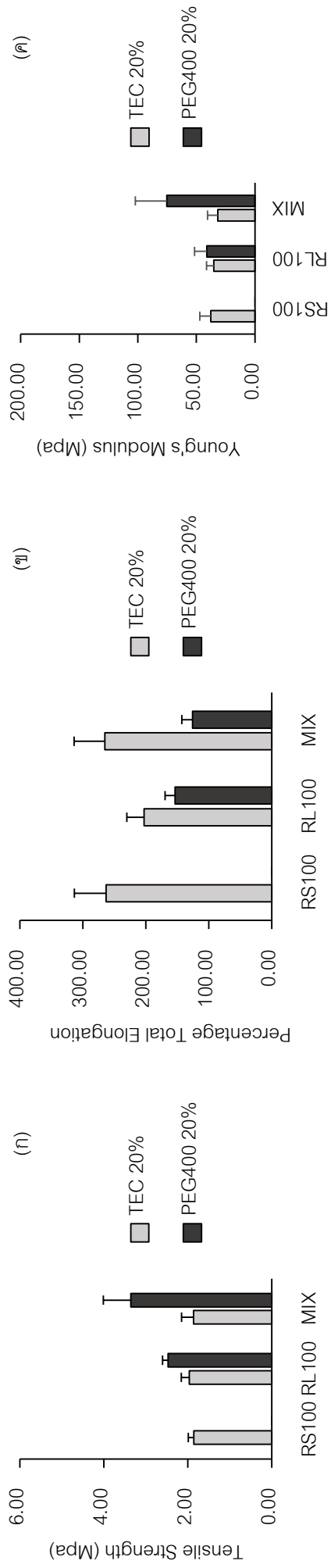
(ก) Eudragit[®] RS100 (ข) Eudragit[®] RL100 (ค) Eudragit[®] RS100 ผสม RL100

ตาราง 3 ลักษณะทางกายภาพและสมบัติของแผ่นแปะผิวหนังที่ผสมพลาสติกไซเซอร์แตกต่างกัน (n=6)

ตำรับ	Weight (g)	Thickness (mm)	pH	ลักษณะทางกายภาพ
RS+TEC	0.0122 ± 0.002 ^c	0.098 ± 0.00 ^{ab}	6.61 ± 0.22 ^a	ใส ยืดหยุ่น ไม่เปราะแตก
RL+TEC	0.0121 ± 0.001 ^c	0.087 ± 0.01 ^a	6.80 ± 0.09 ^{ab}	ใส ยืดหยุ่น ไม่เปราะแตก
MIX+TEC	0.0078 ± 0.001 ^a	0.099 ± 0.02 ^{ab}	6.72 ± 0.07 ^a	ใส ยืดหยุ่น ไม่เปราะแตก
RS+PEG400	N/A	N/A	N/A	เปราะแตก ไม่เป็นแผ่น
RL+ PEG400	0.0105 ± 0.002 ^b	0.113 ± 0.02 ^b	7.04 ± 0.38 ^b	ใส ยืดหยุ่น ไม่เปราะแตก
MIX+ PEG400	0.0077 ± 0.003 ^a	0.102 ± 0.02 ^{ab}	6.91 ± 0.26 ^{ab}	ใส ยืดหยุ่น ไม่เปราะแตก

N/A = not available

ค่าเฉลี่ยที่มีตัวอักษรเหมือนกันในแนวสดมภ์ ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ($P>0.05$)



ภาพประกอบ 19 กราฟค่าความทนแรงดึงของแผ่นแม่พิมพ์ที่เตรียมจาก Eudragit® RS100, Eudragit® RL100 และพอลิเมอร์ผสม ผสมกับ TEC และ PEG400 20% w/w ของ Eudragit® โดยเปรียบเทียบพลาสติไซเซอร์ที่แตกต่างกัน (ก) กราฟค่าความทนแรงดึง (ข) กราฟค่าความยืดหยุ่น (ค) กราฟค่ามอดุลัสยืดหยุ่น และสมบัติการยึดเกาะผิวหนึ่ง (ง) กราฟค่า Work of failure (จ) กราฟค่า Load of maximum load (n=6)

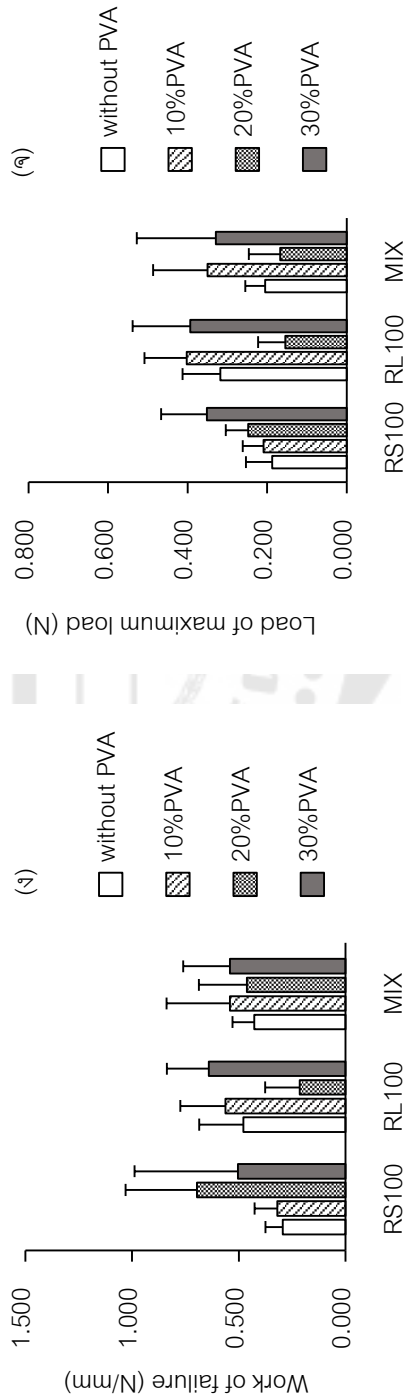
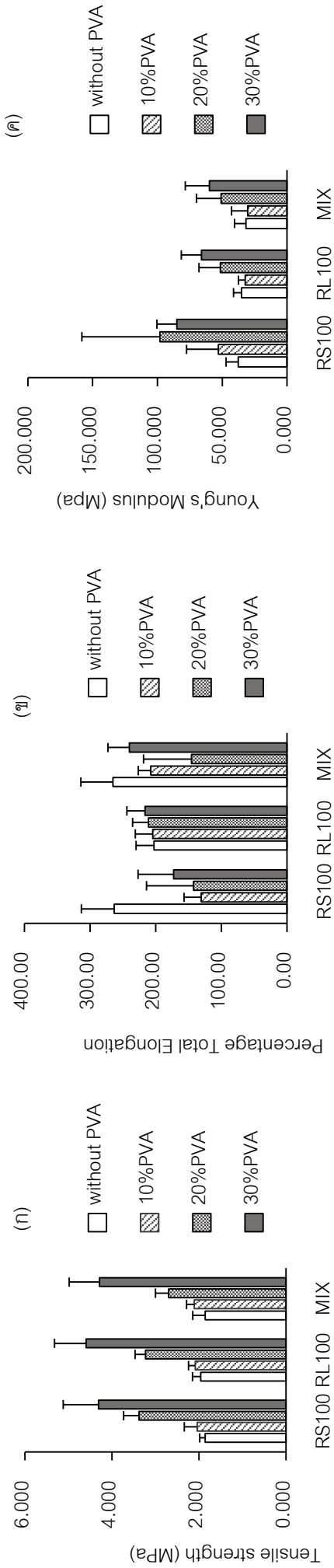
จากการศึกษาทางวิจัย PVA ซึ่งมีสมบัติละลายน้ำได้ เพิ่มความยืดหยุ่นให้กับแผ่นฟิล์ม จึงมีการนำ PVA ไปผสมกับพอลิเมอร์ Polyvinylpyrrolidone PVP (Chen & Zhang, 2010), poly(acrylic acid) (PAA) (Jaipakdee, Pongjanyakul, & Limpongsa, 2018), sodium carboxymethyl cellulose (Na-CMC) (Khunphet & Roskhrua, 2014) เพื่อเพิ่มสมบัติเชิงกล การพัฒนาตำรับแผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบกโดยนำ PVA มาผสมกับ Eudragit® RS, RL100 และพอลิเมอร์ผสม เพื่อเพิ่มสมบัติของแผ่นแปะผิวหนังให้ดีขึ้น โดยเปรียบเทียบตำรับที่มีปริมาณ PVA แตกต่างกัน คือ 10% 20% และ 30% ของ Eudragit® พบว่า ลักษณะทางกายภาพของแผ่นแปะทั้ง 3 ตำรับไม่แตกต่างกัน (ตาราง 4) สมบัติเชิงกลตำรับที่มีปริมาณ PVA 20% ไม่แตกต่างกันจากตำรับที่มี PVA 10% และ 30% ($P>0.05$) แต่เมื่อเปรียบเทียบปริมาณ PVA 10% และ 30% พบว่าการเพิ่มปริมาณ PVA ทำให้ค่า Tensile strength, ค่า Young's Modulus และค่า Elongation เพิ่มขึ้น (ภาพประกอบ 20 (ก-ค)) มีรายงานวิจัยเกี่ยวกับการนำ PVA มาผสมร่วมกับ PVP, PAA พบว่า หมู่ไฮดรอกซิลของ PVA ทำปฏิกิริยากับหมู่คาร์บอนิลของ PVP และ PAA ส่งผลให้ค่า Tensile strength, ค่า Young's Modulus และค่า Elongation เพิ่มขึ้น (Chen & Zhang, 2010; Jaipakdee et al., 2018) ดังนั้นในการผสม PVA กับ Eudragit® หมู่ไฮดรอกซิลของ PVA สามารถทำปฏิกิริยากับหมู่คาร์บอนิลใน tri methyl aminoethyl methacrylate chloride ของ Eudragit® จึงทำให้ผลการทดลองเป็นเช่นเดียวกับรายงานวิจัยข้างต้น

เมื่อเปรียบเทียบการยึดเกาะผิวหนัง พบว่าแผ่นแปะผิวหนังที่ผสม PVA 10% และ 30% มีค่า Work of Failure และค่า Load at Maximum Load มากกว่าแผ่นแปะที่ไม่ผสม PVA ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Ghareeb and Mohammad (2013) เมื่อผสม PVA ทำให้การยึดเกาะผิวหนังได้ดีและนานขึ้น แต่เมื่อเปรียบเทียบแผ่นแปะที่ผสม PVA 10% กับ PVA 30% ค่า Work of Failure และค่า Load at Maximum Load ไม่แตกต่างกัน ($P>0.05$) (ภาพประกอบ 20 (ง-จ)) จึงนำแผ่นแปะที่มีปริมาณ PVA 10% และ 30% ไปผสมสารสกัดบัวบก 5% w/w เพื่อเปรียบเทียบสมบัติเชิงกลและการปลดปล่อยสารสกัดบัวบกในชั้นตอนต่อไป

ตาราง 4 ลักษณะทางกายภาพและสมบัติของแผ่นแปะผิวหนังที่ผสม PVA ปริมาณแตกต่างกัน (n=6)

ตำรับ	Weight (g)	Thickness (mm)	pH	ลักษณะทางกายภาพ
RS+10%PVA	0.0147 ± 0.002 ^{ab}	0.097 ± 0.01 ^{ab}	7.46 ± 0.32 ^c	ใส ยืดหยุ่น ไม่เปราะแตก
RL+10%PVA	0.0149 ± 0.002 ^{ab}	0.100 ± 0.02 ^a	7.18 ± 0.22 ^b	ใส ยืดหยุ่น ไม่เปราะแตก
MIX+10%PVA	0.0157 ± 0.003 ^b	0.099 ± 0.00 ^{ab}	6.80 ± 0.14 ^a	ใส ยืดหยุ่น ไม่เปราะแตก
RS+20%PVA	0.0152 ± 0.002 ^{ab}	0.125 ± 0.02 ^c	6.71 ± 0.17 ^a	ใส ยืดหยุ่น ไม่เปราะแตก
RL+20%PVA	0.0142 ± 0.002 ^{ab}	0.116 ± 0.01 ^{bc}	6.72 ± 0.16 ^a	ใส ยืดหยุ่น ไม่เปราะแตก
MIX+20%PVA	0.0139 ± 0.002 ^a	0.125 ± 0.02 ^c	6.77 ± 0.09 ^a	ใส ยืดหยุ่น ไม่เปราะแตก
RS+30%PVA	0.0149 ± 0.003 ^{ab}	0.123 ± 0.02 ^c	6.74 ± 0.06 ^a	ใส ยืดหยุ่น ไม่เปราะแตก
RL+30%PVA	0.0145 ± 0.001 ^{ab}	0.124 ± 0.01 ^c	6.74 ± 0.14 ^a	ใส ยืดหยุ่น ไม่เปราะแตก
MIX+30%PVA	0.0146 ± 0.002 ^{ab}	0.108 ± 0.01 ^{abc}	6.79 ± 0.12 ^a	ใส ยืดหยุ่น ไม่เปราะแตก

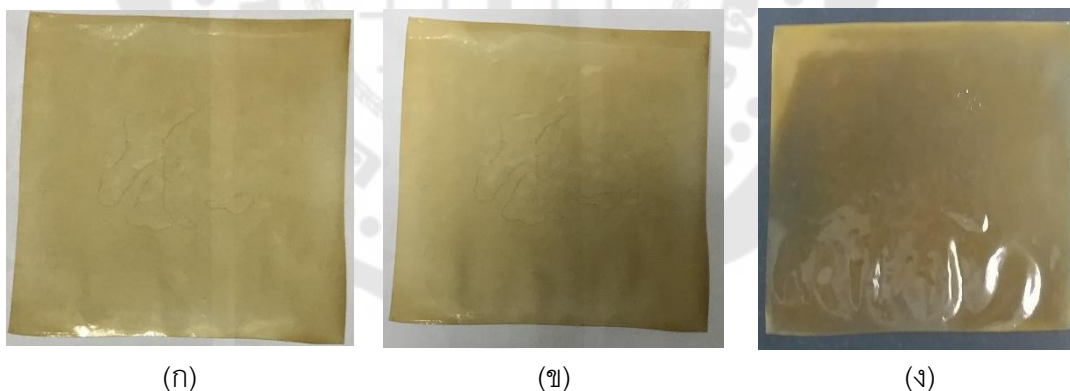
ค่าเฉลี่ยที่มีตัวอักษรเหมือนกันในแนวสดมภ์ ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ($P>0.05$)



ภาพประกอบ 20 กราฟแสดงสมบัติของแผ่นเบ้าฟันที่เตรียมจาก Eudragit® RS100, Eudragit® RL100 และพอลิเมอร์ผสม ผสม PVA 10% และ 30% w/w ของ Eudragit® โดยเปรียบเทียบปริมาณ PVA ที่แตกต่างกัน (ก) กราฟค่าความทนแรงดึง (ข) กราฟค่าความยืดหยุ่น (ค) กราฟค่ามอดุลัสยืดหยุ่น และ สมบัติการยืดเกาะผิวฟัน (ง) กราฟค่า Work of failure (ฉ) กราฟค่า Load of maximum load (จ) (n=6)

4.3 การเปรียบเทียบแผ่นแปะผิวหนังที่ผสมสารสกัดบัวบก

จากการเปรียบเทียบตำรับที่ผสมสารสกัดบัวบก 5% พบว่า เมื่อใส่สารสกัดลงในแผ่นแปะ ทำให้ค่า pH ลดลง เนื่องจากสารสำคัญในสารสกัดบัวบก เช่น กรดเอซีติก และกรดแมดิแคสซิค ซึ่งมีโครงสร้างเป็นกรด (Brinkhaus et al., 2000) ทำให้แผ่นแปะเป็นกรดมากขึ้น(ตาราง 5) ค่าTensile strength และ ค่าYoung's Modulus เพิ่มขึ้น แต่ค่า Elongation (%) ลดลง สอดคล้องกับงานวิจัยของ Boontha et al. (2019) เมื่อผสมสารสกัดใบพลูลงในแผ่นแปะพบว่า ค่าTensile strength เพิ่มขึ้น แต่ค่าElongation (%) ลดลง (ภาพประกอบ 22) ดังนั้นเมื่อผสมสารสกัดในแผ่นแปะผิวหนัง สารสกัดจะไปแทรกตัวอยู่ระหว่างสายของพอลิเมอร์ ทำให้พอลิเมอร์เกิดการเคลื่อนตัวได้ยาก (ปิยฉัตร วัฒนชัย, 2559) ส่งผลให้แผ่นแปะที่ผสมสารสกัดบัวบกมีลักษณะแข็งและหักง่ายขึ้นเมื่อเทียบกับแผ่นแปะที่ไม่ใส่สารสกัด ประกอบกับผลการยึดเกาะผิวหนัง พบว่าแผ่นแปะจากสารสกัดบัวบกที่ผสม PVA 10% และ 30% มีค่า Work of Failure และค่า Load at Maximum Load ไม่แตกต่างกัน ($P>0.05$) (ภาพประกอบ 23) จึงนำแผ่นแปะจากสารสกัดบัวบกที่ผสม PVA 10% และ 30% ไปศึกษาการปลดปล่อยสารสำคัญบัวบกในขั้นตอนต่อไป



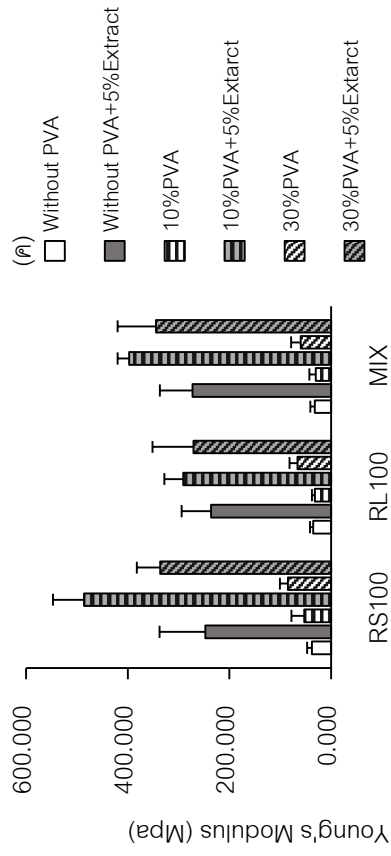
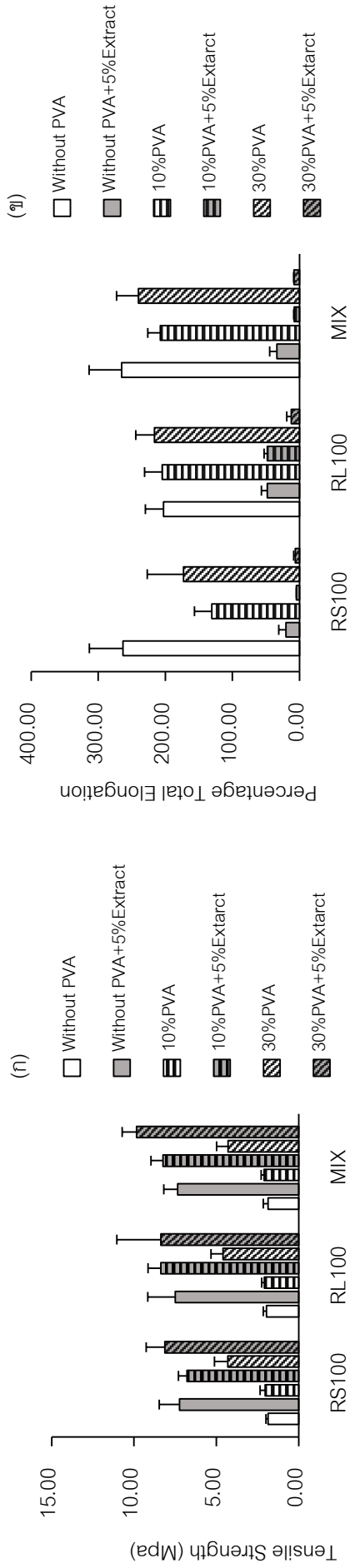
ภาพประกอบ 21 ลักษณะแผ่นแปะผิวหนังผสมสารสกัดบัวบก 5% w/w

(ก) Eudragit® RS100 (ข) Eudragit® RL100 (ค) Eudragit® RS100 ผสม RL100

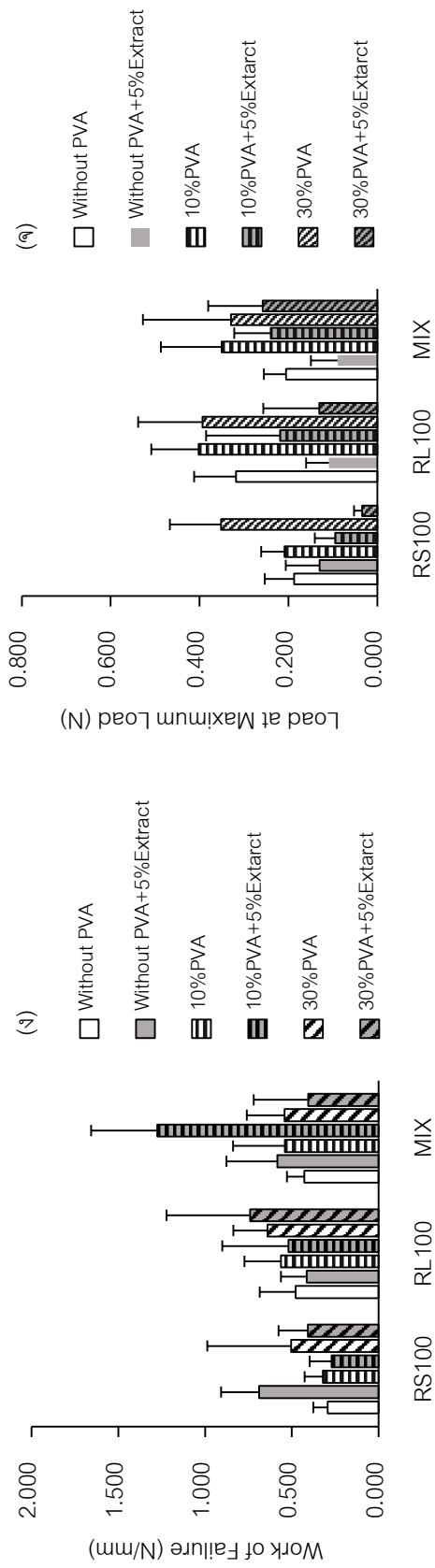
ตาราง 5 ลักษณะทางกายภาพและสมบัติของแผ่นแปะผิวหนังที่ผสมสารสกัดบัวบก (n=6)

ตำรับ	Weight (g)	Thickness (mm)	pH	ลักษณะทางกายภาพ
RS	0.0216 ± 0.001 ^{ab}	0.156 ± 0.02 ^{ab}	5.14 ± 0.08 ^a	สีน้ำตาล เปราะง่าย
RL	0.0201 ± 0.002 ^a	0.147 ± 0.03 ^{ab}	5.28 ± 0.08 ^a	สีน้ำตาล เปราะง่าย
MIX	0.0193 ± 0.003 ^a	0.169 ± 0.02 ^{bc}	5.08 ± 0.04 ^a	สีน้ำตาล เปราะง่าย
RS+10%PVA	0.0217 ± 0.001 ^{ab}	0.154 ± 0.01 ^{bc}	5.72 ± 0.45 ^b	สีน้ำตาล เปราะง่าย
RL+10%PVA	0.0233 ± 0.005 ^b	0.187 ± 0.01 ^d	5.96 ± 0.57 ^b	สีน้ำตาล เปราะง่าย
MIX+10%PVA	0.0234 ± 0.003 ^b	0.153 ± 0.02 ^{bc}	5.85 ± 0.59 ^b	สีน้ำตาล เปราะง่าย
RS+30%PVA	0.0227 ± 0.006 ^b	0.169 ± 0.03 ^{cd}	5.12 ± 0.25 ^a	สีน้ำตาล เปราะง่าย
RL+30%PVA	0.0267 ± 0.002 ^c	0.186 ± 0.03 ^{cd}	5.08 ± 0.27 ^a	สีน้ำตาล เปราะง่าย
MIX+30%PVA	0.0270 ± 0.004 ^c	0.168 ± 0.02 ^d	5.05 ± 0.22 ^a	สีน้ำตาล เปราะง่าย

ค่าเฉลี่ยที่มีตัวอักษรเหมือนกันในแนวสทมภ์ ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ($P>0.05$)



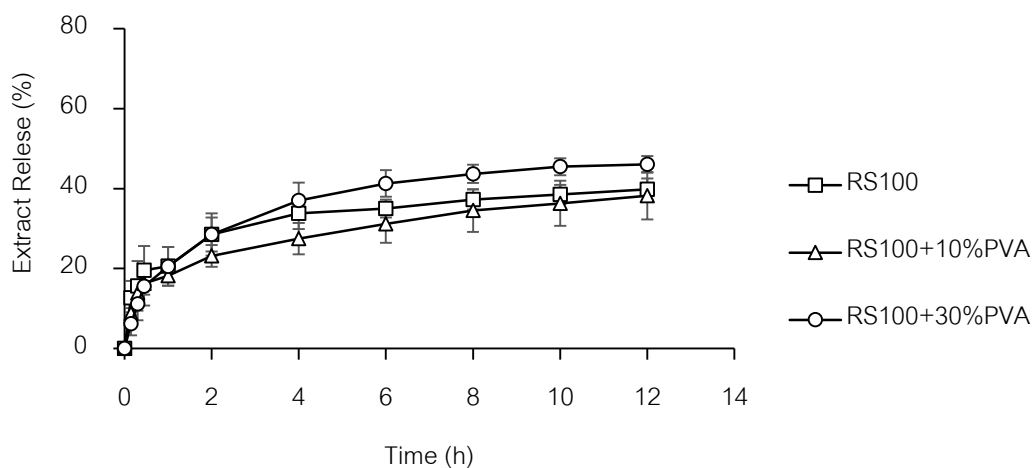
ภาพประกอบ 22 กราฟแสดงสมบัติของแผ่นแปะผิวหนังที่เตรียมจาก Eudragit® RS100, Eudragit® RL100 และพอลิเมอร์ผสม ผสม PVA 10% และ 30% w/w ของ Eudragit® ที่เติมสารสกัดบัวบก 5% w/w (ก) กราฟค่าความทนแรงดึง (ข) กราฟค่าความยืดหยุ่น (ค) กราฟค่ามอดุลัสยืดหยุ่น และสมบัติการยึดเกาะผิวหนัง (ง) กราฟค่า Work of failure (จ) กราฟค่า Load of maximum load (n=6)

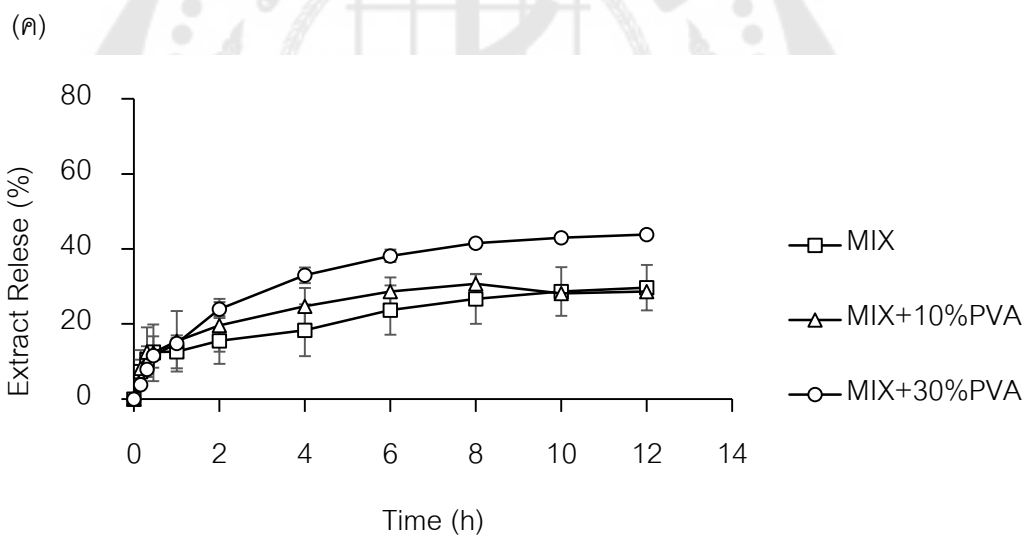
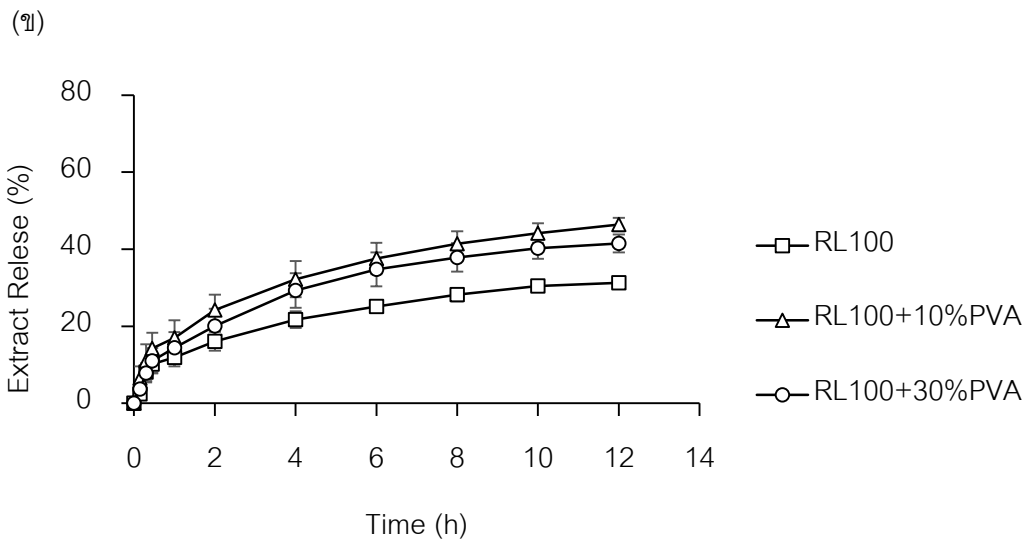


ภาพประกอบ 23 กราฟแสดงสมบัติการยึดเกาะผิวหนึ่ง ของแผ่นแปะผิวหนึ่งที่เตรียมจาก Eudragit® RS100, Eudragit® RL100 และพอลิเมอร์ผสมผสม PVA 10% และ 30% w/w ของ Eudragit® ที่เติมสารสกัดด้วยขมิ้น 5% w/w (ง) กราฟค่า Work of failure (จ) กราฟค่า Load of maximum load (ก=6)

จากการศึกษาการปลดปล่อยสารสำคัญของแผ่นแปะผิวหนังที่เตรียมจาก Eudragit[®] Rs100, RL100 และพอลิเมอร์ผสม เมื่อผสม PVA ลงในตำรับแผ่นแปะทำให้สามารถปลดปล่อยสารสกัดได้มากกว่าเมื่อเทียบกับแผ่นแปะที่ไม่ผสม PVA และเมื่อเปรียบเทียบการปลดปล่อยสารบวบกจากแผ่นแปะที่ผสม PVA 10% และ 30% เมื่อปริมาณ PVA เพิ่มขึ้น ส่งผลให้การปลดปล่อยสารบวบกเพิ่มขึ้นด้วยเช่นกัน เนื่องจาก PVA เป็นพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำ (hydrophilic polymer) ทำให้การปลดปล่อยเร็วและมากขึ้น (Shah et al., 2014; Shinde et al., 2014) ยกเว้นแผ่นแปะที่เตรียมจาก Eudragit[®] RL100 ที่ผสม PVA 10% ปลดปล่อยสารบวบกมากกว่าที่ผสม PVA 30% แผ่นแปะผิวหนังปลดปล่อยสารบวบกไม่แตกต่างกันมากนัก นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบ Eudragit[®] RS กับ RL พบว่า ตำรับ Eudragit[®] RS ปลดปล่อยมากกว่า Eudragit[®] RL ยกเว้นตำรับที่ผสม PVA 10% ตำรับ Eudragit[®] RL100 ปลดปล่อยมากกว่า Eudragit[®] RS ส่วนตำรับพอลิเมอร์ผสม ปลดปล่อยน้อยที่สุด (ภาพประกอบ 24)

(ก)





ภาพประกอบ 24 การปลดปล่อยสารสกัดบัวบกจากแผ่นแปะผิวหนังที่เตรียมจาก (ก) Eudragit® RS100 (ข) Eudragit® RL100 และ (ค) พอลิเมอร์ผสม ผสม PVA 10% และ 30% w/w ของ Eudragit® ที่เติมสารสกัดบัวบก 5% w/w (n=6)

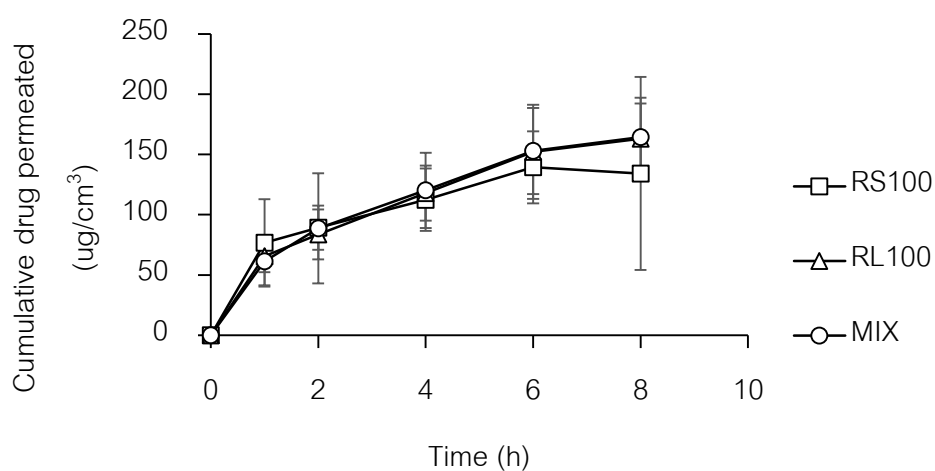
เมื่อศึกษาสมบัติทางความร้อนของแผ่นแปะได้ค่า T_g ต่ำกว่าพอลิเมอร์และสารผสมของพอลิเมอร์กับสารอื่น เมื่อผสมพอลิเมอร์กับ TEC ทำให้ T_g ลดลง เนื่องด้วย TEC ซึ่งทำหน้าที่เป็นพลาสติกไฮเซออร์ พบว่าค่า T_g ลดลง เนื่องจากพลาสติกไฮเซออร์แทรกตัวระหว่างสายพอลิเมอร์ และเกิดช่องว่าง ส่งผลทำให้สายโซ่พอลิเมอร์เคลื่อนที่ได้ง่าย ค่า T_g จึงลดลง (Güngör, Erdal, & Özsoy, 2012; Jadhav, Gaikwad, Nair, & Kadam, 2014; ปิยฉัตร วัฒนชัย, 2559) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Khodaverdi, Tekie, Amoli, and Sadeghi (2012) เมื่อใส่ TEC ร่วมกับทั้งตัวทำละลาย เช่น น้ำ แอลกอฮอล์ เป็นต้น ซึ่งสามารถทำหน้าที่เป็นพลาสติกไฮเซออร์ได้เช่นกัน (Güngör et al., 2012) ทำให้ T_g ลดลงเพิ่มขึ้นจากการใช้ TEC เพียงอย่างเดียว เมื่อเปรียบเทียบค่า T_g ของแผ่นแปะไม่มีสารสกัดแต่ละสูตร พบว่าไม่แตกต่างกันมากนัก แต่แผ่นแปะที่ผสมสารสกัดบัวบกบางตัวรับวิเคราะห์แล้วไม่พบ T_g (ตาราง 6) เนื่องมาจากสารสกัดบัวบกบดบั้ง T_g ของพอลิเมอร์ ซึ่งเป็นข้อจำกัดของ DSC ไม่สามารถวัดผล T_g ได้ ถ้าต้องการศึกษาอย่างละเอียดมากขึ้น สามารถวิเคราะห์ด้วยวิธีวัดความร้อนแบบปรับเปลี่ยนอุณหภูมิ (Modulated DSC) ซึ่งเป็นวิธีที่สามารถแยก endothermic และ exothermic peak ได้ชัดเจนกว่าการใช้ DSC ธรรมดา (Thomas, 2005)

ตาราง 6 ค่า Tg ของพอลิเมอร์ และแผ่นแปะผิวหนังผสมสารสกัดบัวบก

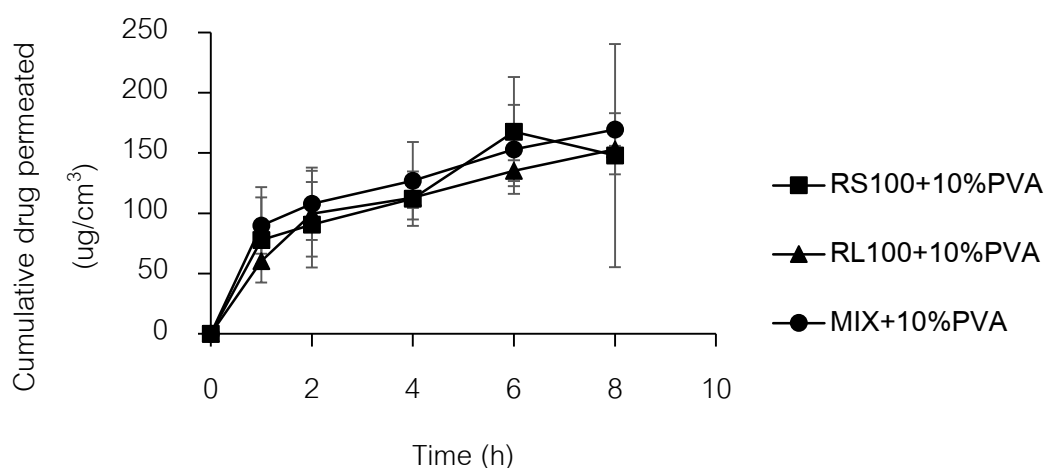
Polymer / Physical mixture	Glass transition temperature (T _g ; °C)
Eudragit [®] RS100	47
Eudragit [®] RL100	51
Eudragit [®] RS100 และ RL100	48
PVA	44
Eudragit [®] RS100 ผสม TEC 20% w/w	22
Eudragit [®] RL100 ผสม TEC 20% w/w	19
Eudragit [®] RS100 และ RL100 ผสม TEC 20% w/w	17
Eudragit [®] RS100 และ PVA10% ผสม TEC 20% w/w	15
Eudragit [®] RL100 และ PVA10% ผสม TEC 20% w/w	32
Eudragit [®] RS100, RL100 และ PVA10% ผสม TEC 20% w/w	29
Transdermal patch	
Eudragit [®] RS100 ผสม TEC 20% w/w	16
Eudragit [®] RL100 ผสม TEC 20% w/w	14
Eudragit [®] RS100 และ RL100 ผสม TEC 20% w/w	16
Eudragit [®] RS100 และ PVA10% ผสม TEC 20% w/w	14
Eudragit [®] RL100 และ PVA10% ผสม TEC 20% w/w	14
Eudragit [®] RS100, RL100 และ PVA10% ผสม TEC 20% w/w	<i>nd</i>
Eudragit [®] RS100 ผสม TEC 20% w/w และ Extract 5%	<i>nd</i>
Eudragit [®] RL100 ผสม TEC 20% w/w และ Extract 5%	13
Eudragit [®] RS100 และ RL100 ผสม TEC 20% w/w และ Extract 5%	15
Eudragit [®] RS100 และ PVA10% ผสม TEC 20% w/w และ Extract 5%	<i>nd</i>
Eudragit [®] RL100 และ PVA10% ผสม TEC 20% w/w และ Extract 5%	<i>nd</i>
Eudragit [®] RS100, RL100 และ PVA10% ผสม TEC 20% w/w และ Extract 5%	<i>nd</i>

nd = ตรวจสอบไม่พบ

จากการศึกษาการซึมผ่านสารเอเซียติโคไซด์ทางผิวหนัง พบว่า แผ่นแปะผิวหนังที่เตรียมจาก Eudragit® RS100, RL100 และพอลิเมอร์ผสม เปรียบเทียบกับแผ่นแปะผิวหนังที่ผสม PVA 10% w/w ของ Eudragit® พบว่า เมื่อผสม PVA การซึมผ่านสารสำคัญมากขึ้น เนื่องจาก PVA เป็นพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำ (hydrophilic polymer) ทำให้การซึมผ่านเร็วและมากขึ้น (Shah et al., 2014) ยกเว้นแผ่นแปะที่ใช้ Eudragit® RL100 ไม่ผสม PVA มีการซึมผ่านของสารเอเซียติโคไซด์มากกว่าแผ่นแปะที่ผสม PVA (ภาพประกอบ 25-26)



ภาพประกอบ 25 การซึมผ่านผิวหนังของสารสกัดบัวบกจากแผ่นแปะผิวหนังที่เตรียมจาก Eudragit® RS100, Eudragit® RL100 และพอลิเมอร์ผสม ที่เติมสารสกัดบัวบก 5% w/w (n=5)



ภาพประกอบ 26 การซึมผ่านผิวหนังของสารสกัดบัวบกจากแผ่นแปะผิวหนังที่เตรียมจาก Eudragit® RS100, Eudragit® RL100 และพอลิเมอร์ผสม ผสม PVA 10% w/w ของพอลิเมอร์ที่เติมสารสกัดบัวบก 5% w/w (n=5)

4.4 การทดสอบการระคายเคืองของแผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบก

จากการศึกษาการระคายเคืองและความพึงพอใจต่อตำรับแผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบก ซึ่งได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการการวิจัยในมนุษย์ สถาบันยุทธศาสตร์ทางปัญญาและวิจัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ตามหนังสือรับรองเลขที่ SWUEC/E-096/2562 และดำเนินการประกาศรับอาสาสมัครเข้าร่วมวิจัยที่คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เป็นระยะเวลา 1 เดือน ตั้งแต่วันที่ 1 – 31 มกราคม 2563 ได้อาสาสมัครจำนวนทั้งสิ้น 30 คน โดยอาสาสมัครทั้งหมดอยู่ร่วมตลอดงานวิจัย และไม่มี การคัดอาสาสมัครออกจากงานวิจัยแต่อย่างใด

จากการศึกษาการระคายเคือง โดยเลียนแบบการใช้จริงในชีวิตประจำวัน (use test) ในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 30 คน เพศชายหรือหญิง อายุระหว่าง 20-60 ปี ข้อมูลดังตาราง 7 พบว่า ตำรับแผ่นแปะผิวหนัง Eudragit® RL ที่ไม่ผสม PVA และตำรับที่ผสม PVA 10% w/w ทั้งผสมสารสกัดและไม่ผสมสารสกัด ไม่ก่อให้เกิดการระคายเคืองต่อผิวหนัง ไม่มีอาการบวม ผิวหนังไม่แดง ไม่มีอาการคัน ไม่มีอาการแสบ ไม่มีผื่น และผิวหนังไม่ลอก โดยคิดเป็นร้อยละ 100 แต่พบอาสาสมัครมีรอยแดงบริเวณที่ติดกาวยพลาสติกเล็กน้อย (ตาราง 8)

ตาราง 7 ข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัคร

ลักษณะ	ความถี่	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	5	16.7
หญิง	25	83.3
อายุ		
20-30 ปี	19	63.3
31-40 ปี	4	13.3
41-50 ปี	4	13.3
51-60 ปี	3	10.0

ตาราง 8 ความถี่ของการระคายเคือง (irritant reaction) ของอาสาสมัครปกติ

ตำรับที่ทดสอบ	จำนวนร้อยละของอาสาสมัครที่เกิดการระคายเคืองตาม ระยะเวลาที่อ่านผล								
	24 ชั่วโมง			48 ชั่วโมง			72 ชั่วโมง		
	คะแนนระดับการระคายเคือง								
	0	1	2	0	1	2	0	1	2
แผ่นแปะผิวหนังเบสจาก Eudragit®RL100	100	-	-	100	-	-	100	-	-
แผ่นแปะผิวหนังเบสจาก Eudragit®RL100 ผสม PVA	100	-	-	100	-	-	100	-	-
แผ่นแปะผิวหนังจาก Eudragit®RL100 ผสมสารสกัดบัวบก	100	-	-	100	-	-	100	-	-
แผ่นแปะผิวหนังจาก Eudragit®RL100 ผสม PVA และสารสกัดบัวบก	100	-	-	100	-	-	100	-	-
สารสกัดบัวบกความเข้มข้น 5%	100	-	-	100	-	-	100	-	-
น้ำเกลือเข้มข้น 0.9%	100	-	-	100	-	-	100	-	-

หมายเหตุ 0 = ไม่มีการระคายเคือง 1 = มีรอยแดง 2 = มีผื่นคัน ตุ่มใส บวม

ผลการวิเคราะห์ความพึงพอใจของอาสาสมัคร เมื่อใช้แผ่นแปะจากสารสกัดบัวบก พบว่า ความพึงพอใจด้านความนุ่ม แนบติดผิวของแผ่นแปะผิวหนังที่ไม่ผสมและผสม PVA 10% w/w ของ Eudragit® RL100 ไม่แตกต่างกัน ($P>0.05$) อาจเนื่องจากการผสม PVA 10% ทำให้ค่า Tensile strength, ค่า Young's Modulus และค่า Elongation เพิ่มขึ้นเล็กน้อย แต่เมื่อนำไปวิเคราะห์ทางสถิติไม่แตกต่างกัน ($P>0.05$) ทำให้ความรู้สึกในการสัมผัสแผ่นแปะผิวหนังไม่แตกต่างกัน แต่เมื่อเปรียบเทียบแผ่นแปะผิวหนังที่ไม่ผสมสารสกัดบัวบกและแผ่นแปะผิวหนังผสมสารสกัดบัวบกแตกต่างกัน ($P>0.05$) ดังตาราง 9 เมื่อผสมสารสกัดบัวบกพบว่า ค่า Tensile strength เพิ่มขึ้น แต่ค่า Elongation ลดลง เนื่องจากสารสกัดแทรกอยู่ในโครงสร้างของพอลิเมอร์ ส่งผลให้การจับตัวกันของพอลิเมอร์ไม่แน่น ความเป็นผลึกจางลง (Boontha et al., 2019; ปิยฉัตร วัฒนชัย, 2559) แผ่นแปะผิวหนังที่ผสมสารสกัดบัวบกจึงมีความแข็งกว่าแผ่นแปะผิวหนังที่ไม่ผสม

สารสกัดบัวบก ความพึงพอใจด้านการเกาะติดกับผิวหนังของแผ่นแปะผิวหนังเบสและผสมสารสกัดบัวบกที่ไม่ผสมและผสม PVA 10% w/w ของ Eudragit® RL100 ไม่แตกต่างกัน ($P>0.05$) ดังตาราง 10

ตาราง 9 ความพึงพอใจด้านความนุ่ม แนบติดผิวของแผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบก

ตำรับที่ทดสอบ	ร้อยละความพึงพอใจของผู้ตอบ					Mean \pm SD	ระดับความพึงพอใจ
	มากที่สุด	มาก	ปานกลาง	น้อย	น้อยที่สุด		
แผ่นแปะผิวหนังเบสจาก Eudragit®RL100	73.3	20.0	6.7	0.0	0.0	4.67 \pm 0.61 ^b	มากที่สุด
แผ่นแปะผิวหนังเบสจาก Eudragit®RL100 ผสม PVA	70.0	26.7	3.3	0.0	0.0	4.67 \pm 0.55 ^b	มากที่สุด
แผ่นแปะผิวหนังจาก Eudragit®RL100 ผสมสารสกัดบัวบก	43.3	20.0	30.0	6.7	0.0	3.93 \pm 1.17 ^a	มาก
แผ่นแปะผิวหนังจาก Eudragit®RL100 ผสม PVA และสารสกัดบัวบก	43.3	26.7	20.0	3.3	6.7	3.97 \pm 1.19 ^a	มาก

ค่าเฉลี่ยที่มีตัวอักษรเหมือนกันในแนวสทมภ์ ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ($P>0.05$)

ตาราง 10 ความพึงพอใจด้านการเกาะติดกับผิวหนังของแผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบก

ตำรับที่ทดสอบ	ร้อยละความพึงพอใจของผู้ตอบ					Mean \pm SD	ระดับความพึงพอใจ
	มากที่สุด	มาก	ปานกลาง	น้อย	น้อยที่สุด		
แผ่นแปะผิวหนังเบสจาก Eudragit [®] RL100	56.7	30.0	10.0	3.3	0.0	4.40 \pm 0.81	มากที่สุด
แผ่นแปะผิวหนังเบสจาก Eudragit [®] RL100 ผสม PVA	63.3	13.3	20.0	3.3	0.0	4.33 \pm 1.03	มากที่สุด
แผ่นแปะผิวหนังจาก Eudragit [®] RL100 ผสมสารสกัดบัวบก	66.7	20.0	10.0	3.3	0.0	4.47 \pm 0.94	มากที่สุด
แผ่นแปะผิวหนังจาก Eudragit [®] RL100 ผสม PVA และสารสกัดบัวบก	60.0	16.7	20.0	3.3	0.0	4.30 \pm 1.02	มากที่สุด

บทที่ 5

สรุปผลการทดลอง

การพัฒนาแผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบก โดยทำการทดสอบสารสกัดบัวบกจากบริษัท 3 บริษัท พบว่า สารสกัดของบริษัท C มีปริมาณเอเซียติโคไซด์มากที่สุด ด้วยผลจากการสกัดด้วยน้ำและทำให้แห้งด้วยเทคนิคการพ่นแห้ง (spray dry) ที่แตกต่างกัน เมื่อทำการพัฒนาแผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบกด้วย Eudragit® RS100, Eudragit® RL100 และพอลิเมอร์ผสม ผสมพลาสติไซเซอร์ 20% w/w ของพอลิเมอร์ คือ Triethyl citrate (TEC) และ Polyethylene glycol (PEG400) พบว่า ค่า Tensile strength และค่า Young's Modulus ของแผ่นแปะผิวหนังที่ผสม PEG400 มีค่าสูงกว่า แต่ค่า Elongation (%) น้อยกว่าแผ่นแปะผิวหนังที่ผสม TEC แสดงว่าแผ่นแปะผิวหนังมีความแข็ง แต่มีความยืดหยุ่นน้อยกว่าแผ่นแปะผิวหนังที่ผสม TEC ประกอบกับผลการยึดเกาะผิวหนัง พบว่า ค่า Work of Failure และค่า Load at Maximum Load ของ PEG400 มากกว่าเล็กน้อยแต่ไม่แตกต่างกันทางสถิติ ($P>0.05$) ทำให้ TEC เป็นพลาสติไซเซอร์ที่ดีกว่า PEG400 (Shinde et al., 2014) และเพื่อเพิ่มสมบัติที่ดีขึ้นของแผ่นแปะจึงผสม Polyvinyl alcohol (PVA) พบว่าการเพิ่มปริมาณ PVA ทำให้สมบัติเชิงกลเปลี่ยนแปลง ค่า Tensile strength, ค่า Young's Modulus และค่า Elongation เพิ่มขึ้น (Chen & Zhang, 2010; Jaipakdee et al., 2018) และสมบัติการยึดเกาะดีขึ้น ค่า Work of Failure และค่า Load at Maximum Load มากกว่าแผ่นแปะที่ไม่ผสม PVA ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Ghareeb and Mohammad (2013)

เมื่อใส่สารสกัดบัวบก 5% ลงในแผ่นแปะผิวหนัง ทำให้ค่า pH และค่า Elongation (%) ลดลงแต่ ค่า Tensile strength และ ค่า Young's Modulus เพิ่มขึ้น แผ่นแปะที่ผสมสารสกัดบัวบกมีลักษณะแข็งและหักงายขึ้นเมื่อเทียบกับแผ่นแปะที่ไม่ใส่สารสกัด ซึ่งสารสกัดจะไปแทรกตัวอยู่ระหว่างสายของพอลิเมอร์ ทำให้พอลิเมอร์เกิดการเคลื่อนตัวได้ยาก (ปิยฉัตร วัฒนชัย, 2559) ประกอบกับผลการยึดเกาะผิวหนัง พบว่าแผ่นแปะจากสารสกัดบัวบกจาก Eudragit® มีสมบัติการยึดเกาะที่ต่ำกว่าตำรับที่ไม่ใส่ PVA จึงนำมาศึกษาการปลดปล่อยและการซึมผ่าน โดยตำรับที่ผสม PVA มีการปลดปล่อยสารสกัดมากกว่า และพบเอเซียติโคไซด์สามารถซึมผ่านผิวหนังลูกหมูแรกคลอดได้ดี สมบัติเชิงความร้อนของแผ่นแปะเปลี่ยนแปลงเมื่อผสม TEC และเพิ่มสารสกัดบัวบกในตำรับ ทำให้ค่า Tg ลดลง เนื่องจากพลาสติไซเซอร์แทรกตัวระหว่างสายพอลิเมอร์ และเกิดช่องว่างส่งผลทำให้สายโซ่พอลิเมอร์เคลื่อนที่ได้ง่ายค่า Tg จึงลดลง (Güngör, Erdal, & Özsoy, 2012; Jadhav, Gaikwad, Nair, & Kadam, 2014; ปิยฉัตร วัฒนชัย, 2559) แต่แผ่นแปะที่ผสมสารสกัด

บวบบางตำรับวิเคราะห์แล้วไม่พบ Tg เนื่องจากสารสกัดบวบบดบัง Tg ของพอลิเมอร์ ซึ่งเป็นข้อจำกัดของ DSC ไม่สามารถวัดผล Tg ได้ การประเมินการระเคืองและความพึงพอใจ โดยทำการทดสอบแผ่นแปะ Eudragit® RL100 ที่ผสมและไม่ผสม PVA 10% w/w ของ Eudragit® RL100 และสารสกัดบวบบ ไม่พบการระคายเคือง และอาสาสมัครพึงพอใจด้านความนุ่ม แนบติดผิวของแผ่นแปะผิวหนังที่ไม่ผสมสารสกัด อยู่ในระดับมากที่สุด และผสมสารสกัดอยู่ในระดับมาก และความพึงพอใจด้านการเกาะติดกับผิวหนังของแผ่นแปะผิวหนังเบสและผสมสารสกัดบวบบที่ไม่ผสมและผสม PVA ไม่แตกต่างกัน ($P>0.05$) สามารถนำไปพัฒนาต่อยอดเป็นผลิตภัณฑ์แผ่นแปะลดรอยแผลเป็นต่อไป

ข้อเสนอแนะ

1. เมื่อใส่สารสกัดแผ่นแปะแข็ง ควรมีการผสมพอลิเมอร์อื่นๆ เพื่อเพิ่มสมบัติเชิงกลและการยึดเกาะของแผ่นแปะผิวหนังให้ดีขึ้น
2. เมื่อใส่สารสกัดลงในแผ่นแปะ สีของแผ่นแปะไม่สวย น่าใช้ ควรสกัดแยกเอาคลอโรฟิลล์ออกจากสารสกัดก่อนนำมาพัฒนาตำรับ
3. ควรเพิ่มระยะเวลาทดสอบการยึดเกาะผิวหนังโดยไม่มีพลาสติกช่วยพยุงนาน 6-12 ชั่วโมง
4. เมื่อวางแผ่นแปะทับกัน แผ่นแปะจะติดกันง่ายขึ้น อาจเพิ่มสารกันเหนอะหรือสารกันการติดกัน (anti-adherent หรือ separating agent) เพื่อป้องกันความเหนอะ หรือการเหนียวติดกัน

บรรณานุกรม

- Abou-Chaar, C. (1963). New drugs from higher plants recently introduced into therapeutics. *Lebanese Pharm*, 8, 15-37.
- Boontha, S., Taowkaen, J., Phakwan, T., Worauaichai, T., Kamonnate, P., Buranrat, B., & Pitaksuteepong, T. (2019). Evaluation of antioxidant and anticancer effects of Piper betle L (Piperaceae) leaf extract on MCF-7 cells, and preparation of transdermal patches of the extract. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 18(6).
- Brinkhaus, B., Lindner, M., Schuppan, D., & Hahn, E. G. (2000). Chemical, pharmacological and clinical profile of the East Asian medical plant *Centella asiatica*. *Phytomedicine*, 7(5), 427-448. doi:[https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(00\)80065-3](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(00)80065-3)
- Chatterjee, T., Chakraborty, A., Pathak, M., & Sengupta, G. (1992). Effects of plant extract *Centella asiatica* (Linn.) on cold restraint stress ulcer in rats. *Indian journal of experimental biology*, 30(10), 889-891.
- Chen, N.-x., & Zhang, J.-h. (2010). The role of hydrogen-bonding interaction in poly (vinyl alcohol)/poly (acrylic acid) blending solutions and their films. *Chinese Journal of Polymer Science*, 28(6), 903-911.
- Cheng, C. L., Guo, J. S., Luk, J., & Koo, M. W. L. (2004). The healing effects of Centella extract and asiaticoside on acetic acid induced gastric ulcers in rats. *Life sciences*, 74(18), 2237-2249.
- Conover, W. (2009). Chemistry, (by Stephen S. Zumdahl and Susan A. Zumdahl). In: ACS Publications.
- Dhar, M., Dhar, M., Dhawan, B., Mehrotra, B., & Ray, C. (1968). Screening of Indian plants for biological activity: Part I. *European Pharmacopoeia*. (2008). (7 ed.).
- Ghareeb, M. M., & Mohammad, H. A. (2013). Study the effects of secondary polymers on the properties of buccoadhesive polyvinyl alcohol patches of 5-flourouracil. *Int J Pharm Pharm Sci*, 5, 484-488.

- Güngör, S., Erdal, M. S., & Özsoy, Y. (2012). Plasticizers in transdermal drug delivery systems. *Recent advances in plasticizers*, 1, 91-92.
- Gupta, A., Verma, S., Kushwaha, P., Srivastava, S., & Aks, R. (2014). Quantitative estimation of asiatic acid, asiaticoside & madecassoside in two accessions of *Centella asiatica* (L) Urban for morpho-chemotypic variation. *Indian J. Pharm. Educ*, 48, 75-79.
- Hausen, B. (1993). *Centella asiatica* (Indian pennywort), an effective therapeutic but a weak sensitizer. *Contact dermatitis*, 29(4), 175-179.
- Jadhav, N. R., Gaikwad, V. L., Nair, K. J., & Kadam, H. M. (2014). Glass transition temperature: Basics and application in pharmaceutical sector. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP): Free full text articles from Asian J Pharm*, 3(2).
- Jaipakdee, N., Pongjanyakul, T., & Limpongsa, E. (2018). Preparation and characterization of poly (vinyl alcohol)–poly (vinyl pyrrolidone) mucoadhesive buccal patches for delivery of lidocaine HCl. *Int J Appl Pharm*, 10, 115-123.
- James, J., & Dubery, I. (2011). Identification and quantification of triterpenoid centelloids in *Centella asiatica* (L.) Urban by densitometric TLC. *JPC-Journal of Planar Chromatography-Modern TLC*, 24(1), 82-87.
- Khodaverdi, E., Tekie, F. S. M., Amoli, S. S., & Sadeghi, F. (2012). Comparison of plasticizer effect on thermo-responsive properties of Eudragit RS films. *Aaps Pharmscitech*, 13(3), 1024-1030.
- Khunphet, D., & Roskhrua, P. (2014). Improvement of polyvinyl alcohol (PVA)/sodium carboxymethyl cellulose (Na-CMC) films properties for active. *Burapha Science Journal*, 19(Special), 447-455.
- Lawrence, J. (1967). The morphological and pharmacological effects of asiaticoside upon skin in vitro and in vivo. *European journal of pharmacology*, 1(5), 414-424.
- livelymoo. (2016). Wound Healing Phases. Retrieved from http://www.livelymoo.com/wp-content/uploads/2016/07/wound_healing_model_at_preclinical_cro_surpass.jpg
- Maquart, F.-X., Bellon, G., Gillery, P., Wegrowski, Y., & Borel, J.-P. (1990). Stimulation of collagen synthesis in fibroblast cultures by a triterpene extracted from *Centella asiatica*. *Connective tissue research*, 24(2), 107-120.

- Medthai. (2017). Buabok. Retrieved from <https://medthai.com/images/2013/07/Gotu-kola-5.jpg>
- Muangman, P., Praditsuktavorn, B., Chinaronchai, K., & Chuntrasakul, C. (2016). Clinical efficacy test of polyester containing herbal extract dressings in burn wound healing. *The international journal of lower extremity wounds*, 15(3), 203-212.
- Organization, W. H. (1999). *WHO monographs on selected medicinal plants* (Vol. 1): World Health Organization.
- Pastore, M. N., Kalia, Y. N., Horstmann, M., & Roberts, M. S. (2015). Transdermal patches: history, development and pharmacology. *British journal of pharmacology*, 172(9), 2179-2209.
- Patel, D., Chaudhary, S. A., Parmar, B., & Bhura, N. (2012). Transdermal drug delivery system: a review. *The pharma innovation*, 1(4), 66-75.
- Pointel, J., Boccalon, H., Cloarec, M., Ledevhat, C., & Joubert, M. (1987). Titrated extract of *Centella asiatica* (TECA) in the treatment of venous insufficiency of the lower limbs. *Angiology*, 38(1), 46-50.
- Puttarak, P., Pichayakorn, W., Sripoka, K., Chaimud, K., & Panichayupakaranant, P. (2015). *Preparation of Centella Extracts Loaded Aloe Vera Transdermal Patches for Wound Healing Purpose*. Paper presented at the Advanced Materials Research.
- Quinten, T., Remon, J. P., & Vervaet, C. (2011). Overview of injection molding as a manufacturing technique for pharmaceutical applications, 169. Retrieved from https://www.researchgate.net/profile/Thomas_Quinten/publication/287590984/figure/fig41/AS:331889664643108@1456140071007/Chemical-structure-of-Eudragit-RS-PO-and-Eudragit-R-RL-PO.png
- Rasool, B., Aziz, U., Sarheed, O., & Rasool, A. (2011). Design and evaluation of a bioadhesive film for transdermal delivery of propranolol hydrochloride. *Acta Pharmaceutica*, 61(3), 271-282.
- Ruksiriwanich, W., Khantham, C., Sringarm, K., Sommano, S., & Jantrawut, P. (2020). Depigmented *Centella asiatica* Extraction by Pretreated with Supercritical Carbon Dioxide Fluid for Wound Healing Application. *Processes*, 8(3), 277.

- Sadeghi, F. (2011). Comparison of physicochemical properties of films prepared from organic solutions and aqueous dispersion of Eudragit RL. *DARU: Journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences*, 19(2), 100.
- Shah, S. S., Rahul, J., & Prabhakar, P. (2014). Formulation and evaluation of transdermal patches of papaverine hydrochloride. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP): Free full text articles from Asian J Pharm*, 4(1).
- Sharma, R., & Sharma, J. (2005). Modification of gamma ray induced changes in the mouse hepatocytes by *Centella asiatica* extract: in vivo studies. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 19(7), 605-611.
- Shinde, A. J., Garala, K. C., & More, H. N. (2014). Development and characterization of transdermal therapeutics system of tramadol hydrochloride. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP): Free full text articles from Asian J Pharm*, 2(4).
- Shukla, A., Rasik, A., Jain, G., Shankar, R., Kulshrestha, D., & Dhawan, B. (1999). In vitro and in vivo wound healing activity of asiaticoside isolated from *Centella asiatica*. *Journal of ethnopharmacology*, 65(1), 1-11.
- Suwannachote, K., & Ritthidej, G. C. (2010). *Development of transdermal patch comprising Centella asiatica extract*. Paper presented at the Advanced Materials Research.
- Taemchuay, D., Rukkwamsuk, T., Sakpuaram, T., & Ruangwises, N. (2008). A study on antibacterial activity of crude extracts of Asiatic pennywort and water pennywort against *Staphylococcus aureus*. *kmitl science journal*, 8(2), 207-212.
- Tenni, R., Zanaboni, G., De, M. A., Rossi, A., Bendotti, C., & Cetta, G. (1988). Effect of the triterpenoid fraction of *Centella asiatica* on macromolecules of the connective matrix in human skin fibroblast cultures. *The Italian journal of biochemistry*, 37(2), 69-77.
- Thai Pharmacopoeia Committee. (2004). *BUA BOK-Centella asiatica Herbs*: Supplement to Thai Herbal Pharmacopoeia.
- Thatoi, H., Panda, S., Rath, S., & Dutta, S. (2008). Antimicrobial activity and ethnomedicinal uses of some medicinal plants from Similipal Biosphere Reserve, Orissa. *Asian Journal of plant sciences*, 7(3), 260-267.

- Thomas, L. C. (2005). Modulated DSC® Paper# 1 Why Modulated DSC®?; An Overview and Summary of Advantages and Disadvantages Relative to Traditional DSC. *TA Instruments Technol. Pap.*
- Tschesche, R., & Wulff, G. (1965). Über die antimikrobielle Wirksamkeit von Saponinen. *Zeitschrift für Naturforschung B*, 20(6), 543-546.
- Vasantha, P. V., Puratchikody, A., Mathew, S. T., & Balaraman, A. K. (2011). Development and characterization of Eudragit based mucoadhesive buccal patches of salbutamol sulfate. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 19(4), 207-214.
- Verma, S., Jain, A., Hurkat, P., & Jain, S. K. (2016). Transfollicular drug delivery: current perspectives. *Research and Reports in Transdermal Drug Delivery*, 5, 1-17. doi:<https://doi.org/10.2147/RRTD.S75809>
- Wagner, H., & Bladt, S. (1996). *Plant drug analysis: a thin layer chromatography atlas* (2 ed.): Springer Science & Business Media.
- Wasielewski, M. R., Johnson, D. G., Niemczyk, M. P., Gaines III, G. L., O'Neil, M. P., & Svec, W. A. (1990). Chlorophyll-porphyrin heterodimers with orthogonal. pi. systems: solvent polarity dependent photophysics. *Journal of the American Chemical Society*, 112(18), 6482-6488.
- Wei, L. S., Musa, N., Sengm, C. T., Wee, W., & Shazili, N. A. M. (2008). Antimicrobial properties of tropical plants against 12 pathogenic bacteria isolated from aquatic organisms. *African Journal of Biotechnology*, 7(13), 2275-2278.
- Wong, C., Yuen, K., & Peh, K. (1999). Formulation and evaluation of controlled release Eudragit buccal patches. *International Journal of pharmaceuticals*, 178(1), 11-22.
- กรกนก ทองรอด, และ ภิญญวิฏ พรหมธนรัช. (2554). การพัฒนาระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังรูปแบบแผ่นแปะจากสารสกัดบัวบก: การศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อการปลดปล่อยสารสกัดบัวบกจากแผ่นแปะผิวหนัง. (ปริญญานิพนธ์ ภ.บ. (การอุดมศึกษา)), เกษตรศาสตร์มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ, กรุงเทพมหานคร.
- กัมปนาท หวลบุตรตา. (2560). พอลิเมอร์ที่ใช้ทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical polymers). จาก http://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=258

- จีรันท์ ตั้งวัชรปราณี, และ อรพิมพ์ แซ่จิง. (2553). การพัฒนาระบบนำส่งยาในรูปแบบแผ่นแปะจากสารสกัดใบบัวบก: ผลของสารสกัดบัวบกต่อสมบัติทางกายภาพ สมบัติทางความร้อนและสมบัติเชิงกลศาสตร์ของแผ่นแปะชนิดเมทริกซ์. (ปริญญาณิพนธ์ ภ.บ. (การอุดมศึกษา)), เกษศาสตร์มหาวิทาลัยศรีนครินทรวิโรฒ, กรุงเทพมหานคร.
- โชติอนันต์ และคณะ. (2551). สมุนไพรสำหรับงานสาธารณสุขมูลฐาน (พิมพ์ครั้งที่ 1). กรุงเทพมหานคร: ดวงกลมพัลลภลิขิต.
- ดารณี ชันเพชร, และ ปิยะนุช รสเครือ. (2557). การปรับปรุงคุณสมบัติเชิงกลของฟิล์มพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (พีวีเอ)/ไซเตียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส(ไซเตียม-ซีเอ็มซี) สำหรับประยุกต์ใช้ในบรรจุภัณฑ์แอดฮีฟ. วารสารวิทยาศาสตร์บูรพา, ฉบับพิเศษ, 447-445.
- นพมาศ สุนทรเจริญนนท์, อุทัย ไสธนะพันธุ์, & วงศ์สินมั่นคง, ป. (2551). ทีแอลซี : วิธีย่างง่ายในการวิเคราะห์คุณภาพเครื่องยาไทย (พิมพ์ครั้งที่ 1). นนทบุรี : มหาวิทยาลัยมหิดล : กรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก.
- นิตาภา อินชัย, และ นิลุบล ราชูรักษ์. (2552). การพัฒนาแผ่นแปะผิวหนังเพื่อลดการเกิดแผลเป็น. (ปริญญาณิพนธ์ ภ.บ. (การอุดมศึกษา)), เกษศาสตร์มหาวิทาลัยเชียงใหม่, กรุงเทพมหานคร.
- ปิยฉัตร วัฒนชัย. (2559). หลักเคมีพอลิเมอร์ (พิมพ์ครั้งที่ 1). กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์ ฟาสต์บุ๊กส์.
- พรศรี ประเสริฐวารี, จิรานุช มิ่งเมือง, เสาวณีย์ ทองดี, ศักดิ์วิชัย อ่อนทอง, & ณัฐตรา จันทรสุวานิชย์. (2558). การพัฒนาแผ่นแปะผิวหนังจากสมุนไพรบัวบก. วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์, 57(2), 174-185.
- วุฒิ วุฒิธรรมเวช. (2552). เครื่องยาไทย1 (พิมพ์ครั้งที่ 1). กรุงเทพมหานคร: ศิลป์สยามบรรจุภัณฑ์และการพิมพ์.
- ศุภกาน ศรีเพ็ชร. (2560). การควบคุมคุณภาพแผ่นแปะผิวหนังนำส่งยา. จาก http://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=324
- สุมิตรา พงษ์ศิริ. เอกสารประกอบการสอนกระบวนวิชาศัลยศาสตร์ช่องปาก 1: บาดแผลและการหายของบาดแผล. จาก http://web1.dent.cmu.ac.th/mis/dis/UserFiles/File/surg/SheetDOS381/Sheet%20Wound%20Healing_45.pdf
- อรลักษณ์ แพรัตกุล. (2552). เทคโนโลยีการเคลือบทางเภสัชกรรม (พิมพ์ครั้งที่ 1). กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์วิฑูรย์การปก.

อัจริย สาโรวิท. WOUND HEALING AND WOUND CARE. from สาขาวิชาศัลยศาสตร์ตกแต่ง
ภาควิชาศัลยศาสตร์. จาก [https://med.mahidol.ac.th/surgery/sites/default/
files/public/pdf/Wound%20%20Healing%20abd%20Wound%20Care.pdf](https://med.mahidol.ac.th/surgery/sites/default/files/public/pdf/Wound%20%20Healing%20abd%20Wound%20Care.pdf)



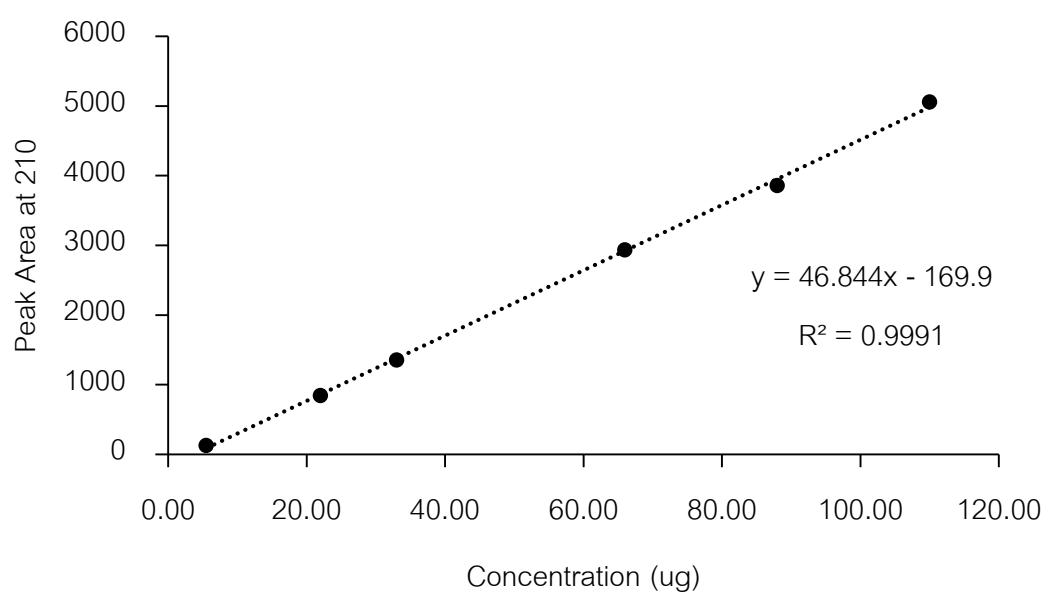


ภาคผนวก



ตาราง 1 ผลของกราฟสารมาตรฐานเอเซียติโคไซด์

volume inject/ spot (μ l)	Concentration (ug)	Peak Area at 210 nm	Rf
0.5	5.5	129.7	0.30
2	22	845.9	0.32
3	33	1354.7	0.31
6	66	2936.2	0.32
8	88	3857.6	0.32
10	110	5057.3	0.33



ภาพประกอบ 1 calibration curve ของสารมาตรฐานเอเซียติโคไซด์ในตัวทำละลายเมทานอล ด้วยเทคนิค High Performance Thin layer chromatography ที่ 210 nm

ตาราง 2 ผล Peak area ของสารสกัดด้วยวิธี HPTLC

สารสกัด	volume inject/ spot (µl)	Peak Area at 210 nm	Rf
สารสกัดบัวบก (ตลาดองค์กรักษ์)	10	2,885.85	0.30
สารสกัดบัวบก (ตลาดสี่มุมเมือง)	10	2,188.11	0.30
สารสกัดบัวบก (ตลาดไทย)	10	3,157.86	0.30
สารสกัดบัวบกชั้นบิวทานอล (ตลาดองค์กรักษ์)	10	12,389.05	0.31
สารสกัดบัวบกชั้นบิวทานอล (ตลาดสี่มุมเมือง)	10	13,855.12	0.31
สารสกัดบัวบกชั้นบิวทานอล (ตลาดสี่มุมเมือง)	10	13,753.22	0.31
สารสกัดบัวบกบริษัท A	10	2,145.59	0.30
สารสกัดบัวบกบริษัท B	10	-	-
สารสกัดบัวบกบริษัท C	10	2,220.01	0.30
สารสกัดบัวบกชั้นบิวทานอล บริษัท A	10	10,659.47	0.32
สารสกัดบัวบกชั้นบิวทานอล บริษัท B	10	-	-
สารสกัดบัวบกชั้นบิวทานอล บริษัท C	10	11,720.27	0.32

วิธีคำนวณหาปริมาณเอเชียติโคไซด์ของสารสกัดบัวบกบริษัท C

จากสมการเส้นตรง $y = 46.844x - 169.9$

แทนค่า y ด้วยค่า Peak area $2,220.01 = 46.844x - 169.9$

$$X = (2,220.01 + 169.9)/46.844$$

$$X = 51.0184869 \mu\text{g}$$

สารสกัดบัวบก 0.0102 g ละลายใน Methanol 1 ml ความเข้มข้น 10.2 mg/ml นำไป spot 10 µl

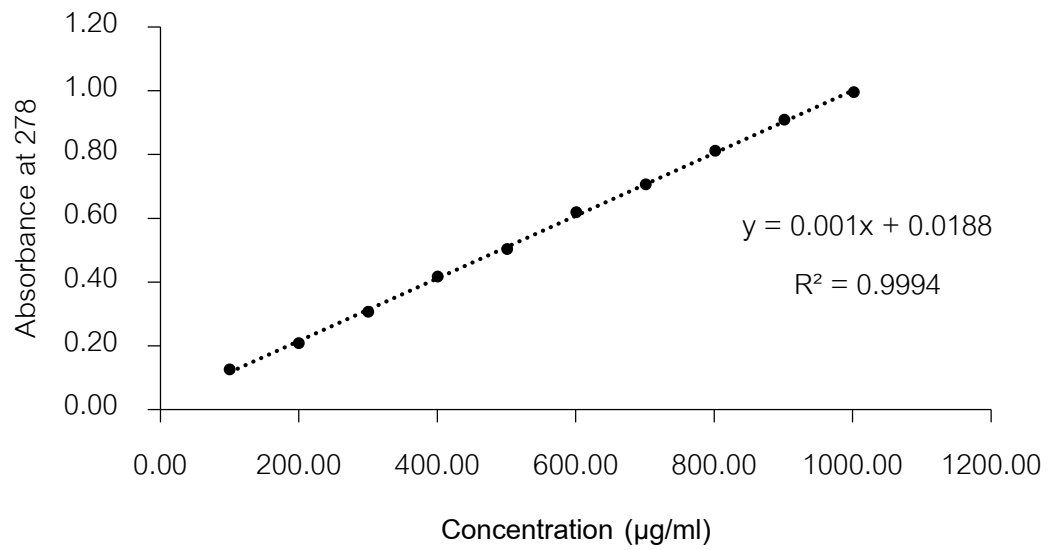
สารสกัดบัวบก 1000 µl มีเนื้อสารสกัด 10,200 µg

สารสกัดบัวบก 10 µl มีเนื้อสารสกัด 102 µg

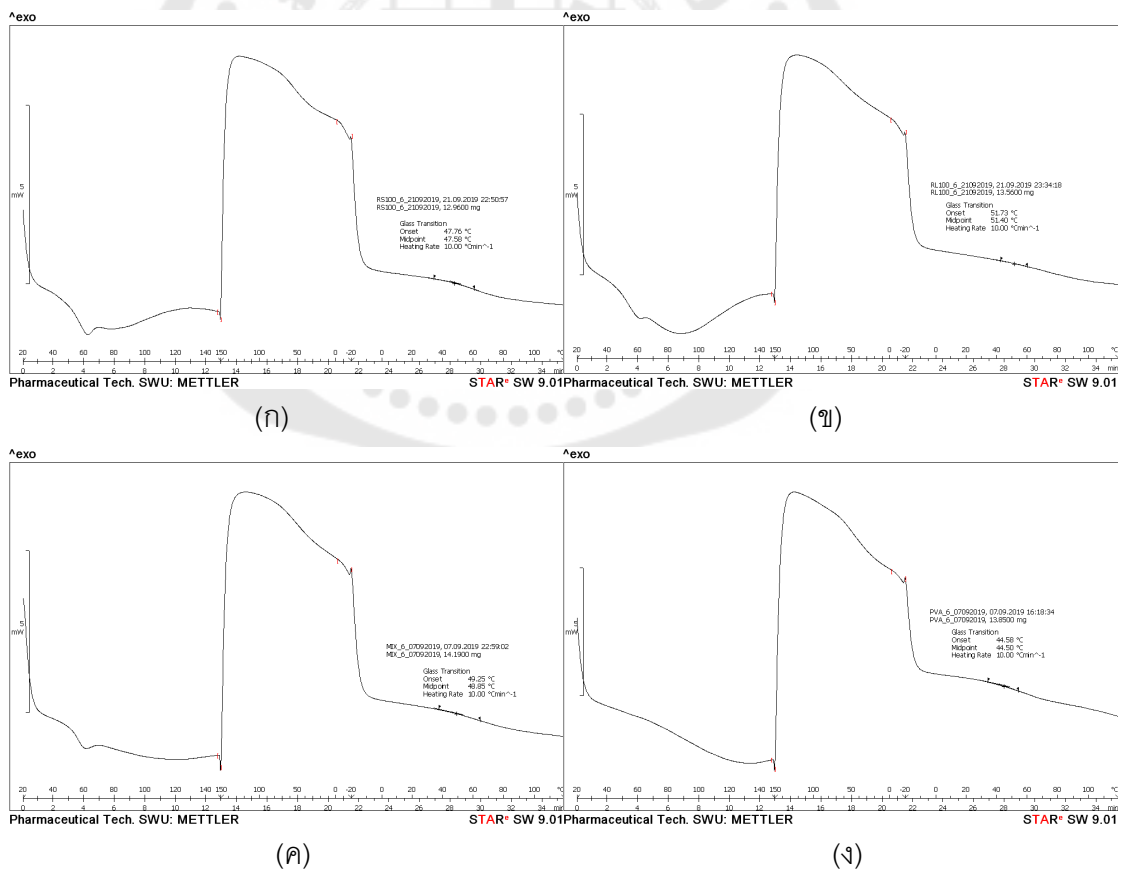
สารสกัดบัวบก 102 µg มี asiaticoside 51.0185 µg

สารสกัดบัวบก 1,000,000 µg (1 g) มี asiaticoside 500,181.373 µg = 500.1812 mg

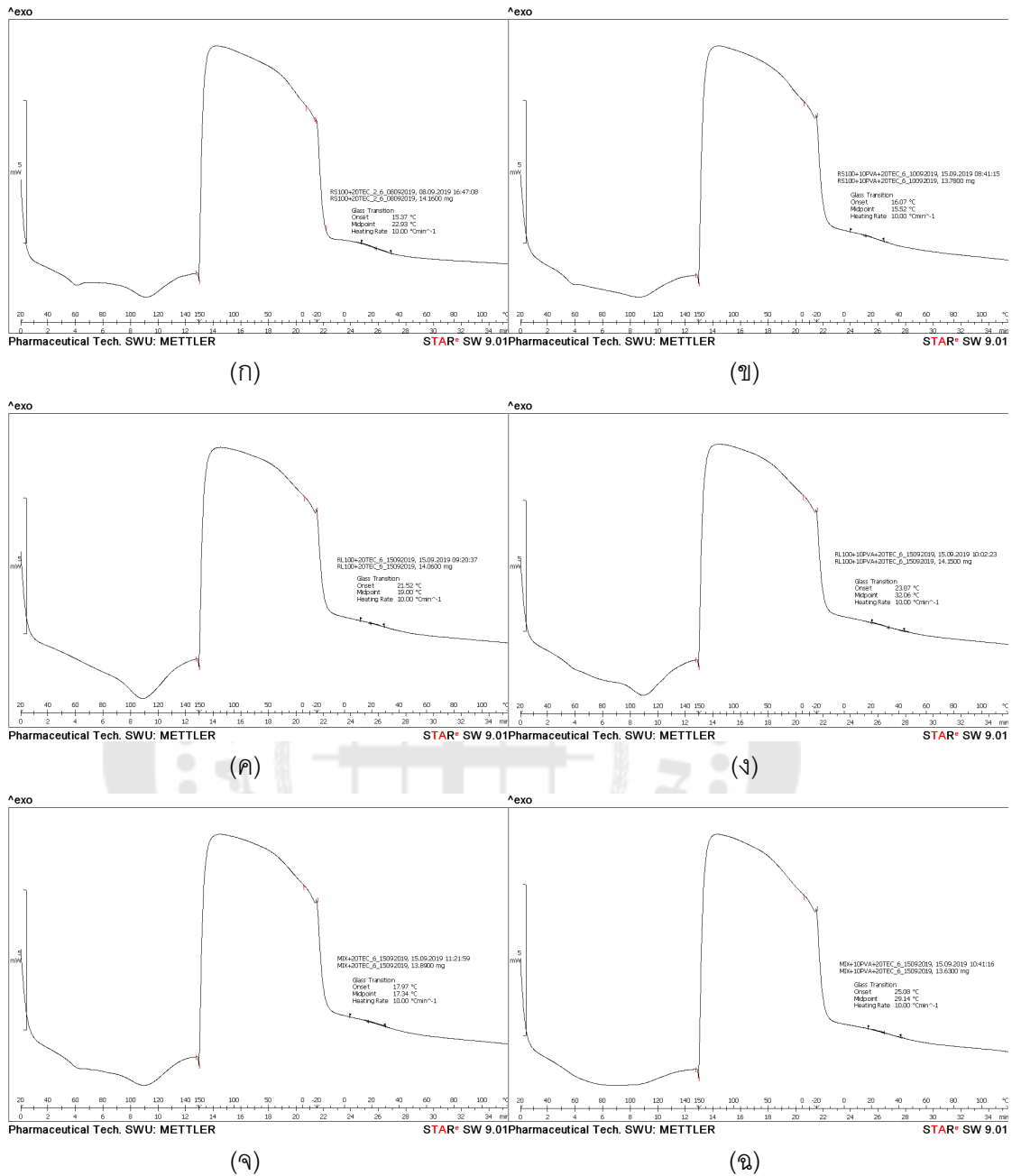
ดังนั้น สารสกัดบัวบกบริษัท C 1 กรัม มี asiaticoside 500.1812 มิลลิกรัม



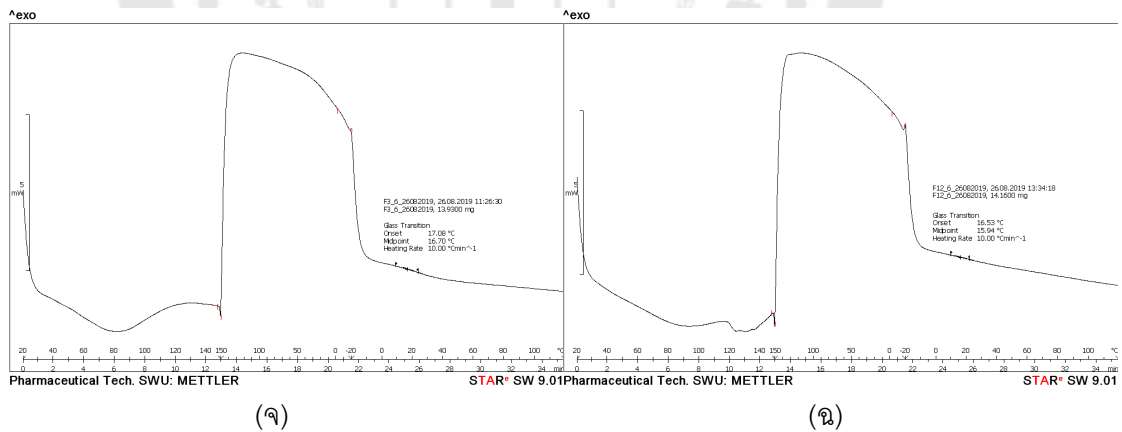
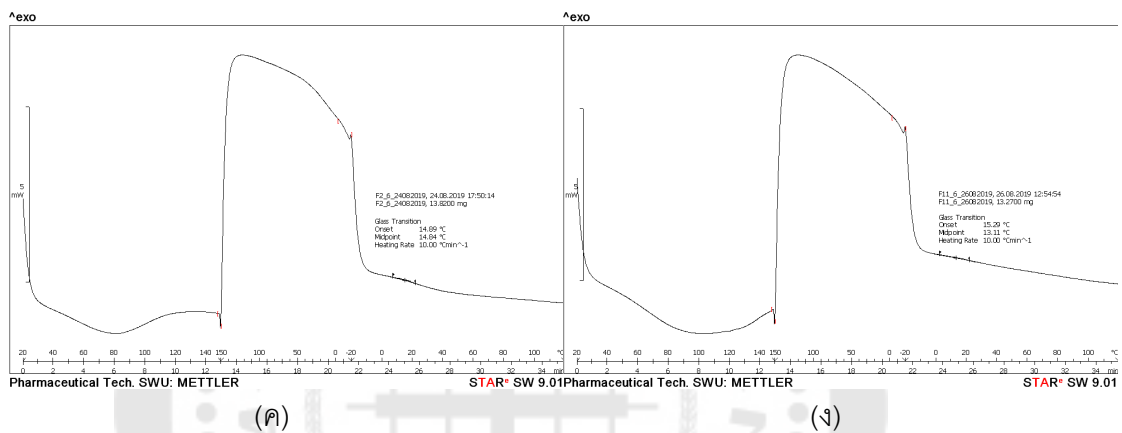
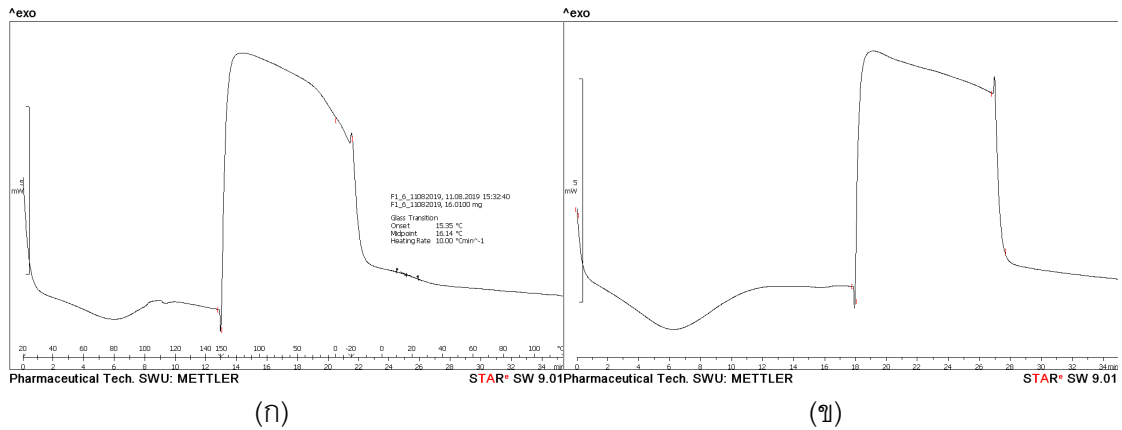
ภาพประกอบ 2 calibration curve ของสารสกัดบัวบกในตัวทำละลาย Phosphate buffer pH 7.4 ด้วยเทคนิค UV-Visible spectrophotometer ที่ 278 nm



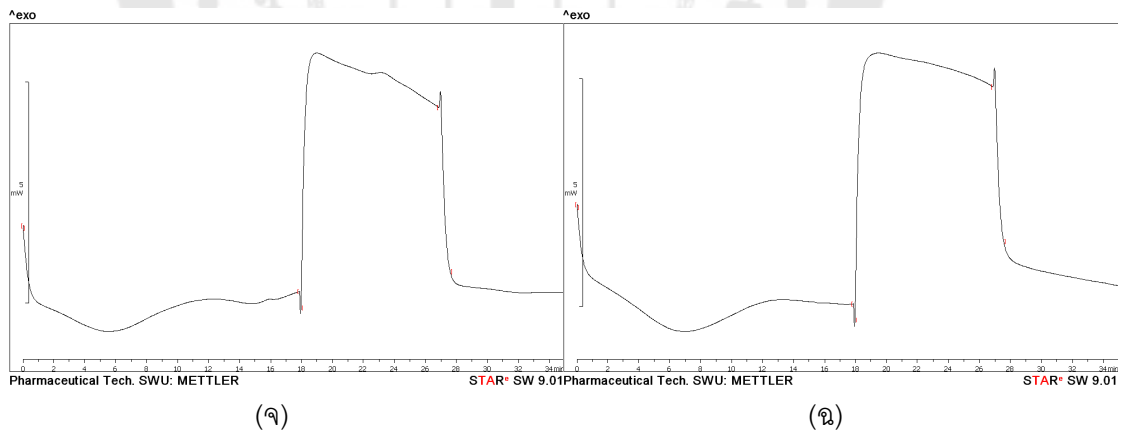
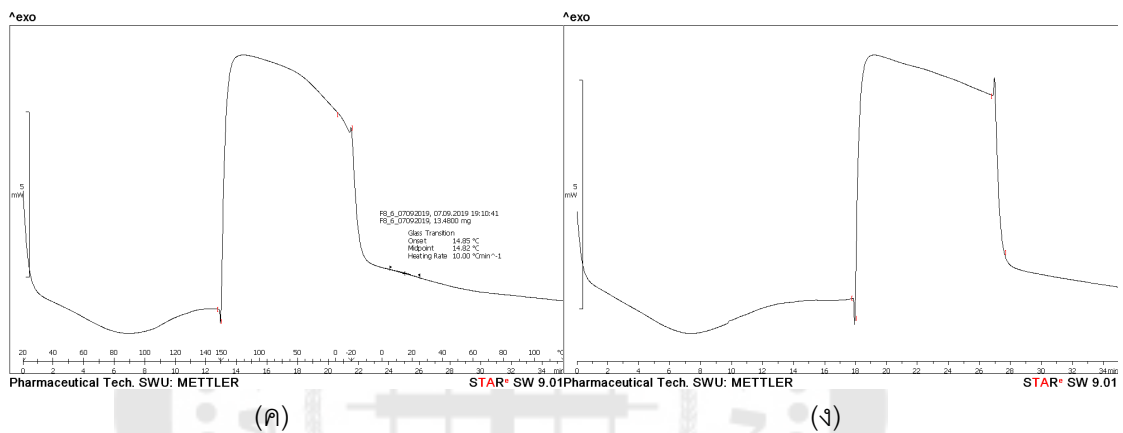
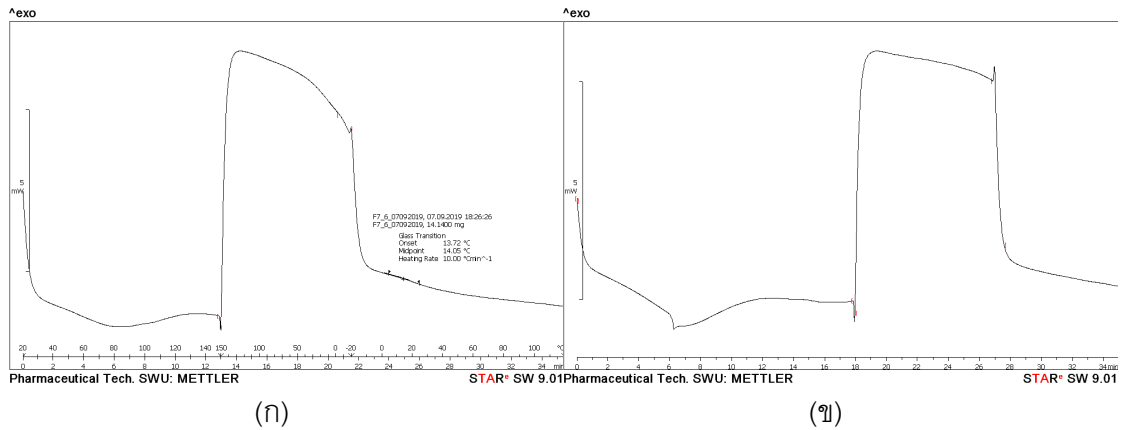
ภาพประกอบ 3 Thermogram ของพอลิเมอร์ (ก) Eudragit® RS100 (ข) Eudragit® RL100 (ค) Eudragit® RS100 และ RL100 (ง) PVA



ภาพประกอบ 4 Thermogram ของพอลิเมอร์ผสม TEC 20 % w/w (ก) Eudragit® RS100 (ข) Eudragit® RS100 ผสม PVA 10% (ค) Eudragit® RL100 (ง) Eudragit® RL100 ผสม PVA 10% (จ) Eudragit® RS100 และ RL100 (ฉ) Eudragit® RS100 และ RL100 ผสม PVA 10%



ภาพประกอบ 5 Thermogram ของแผ่นแปะผิวหนังหนึ่งเบส และผสมสารสกัดบัวบก 5 % w/w
 (ก) Eudragit® RS100 (ข) Eudragit® RS100 ผสม สารสกัดบัวบก (ค) Eudragit® RL100
 (ง) Eudragit® RL100 ผสมสารสกัดบัวบก (จ) Eudragit® RS100 และ RL100 (ฉ) Eudragit®
 RS100 และ RL100 ผสมสารสกัดบัวบก



ภาพประกอบ 6 Thermogram ของแผ่นแปะผิวหนังผสม PVA 10% แผ่นแปะเบส และผสมสารสกัดบัวบก 5 % w/w (ก) Eudragit® RS100 (ข) Eudragit® RS100 ผสม สารสกัดบัวบก (ค) Eudragit® RL100 (ง) Eudragit® RL100 ผสมสารสกัดบัวบก (จ) Eudragit® RS100 และ RL100 (ฉ) Eudragit® RS100 และ RL100 ผสมสารสกัดบัวบก

หนังสือขออนุญาตการทำวิจัยในมนุษย์

ที่ อว 8718/

มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
สุขุมวิท 23 กรุงเทพฯ 10110

เรื่อง ขอแจ้งผลการพิจารณาโครงการวิจัยเลขที่ SWUEC-G-096/2562E

เรียน นางสาวธีรารัตน์ ภูมิรินทร์

สิ่งที่ส่งมาด้วย ใบรับรองโครงการวิจัย SWUEC/E/G-096/2562

ตามที่ท่านได้ส่งโครงการวิจัยเรื่อง การพัฒนาแผ่นแปะผิวหนึ่งจากสารสกัดบัวบก โครงการวิจัยเลขที่ SWUEC-G 096/2562E เพื่อรับการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมสำหรับพิจารณาโครงการวิจัยที่ทำในมนุษย์ นั้น

คณะกรรมการจริยธรรมสำหรับพิจารณาโครงการวิจัยที่ทำในมนุษย์ ได้พิจารณาโครงการวิจัยดังกล่าว บัดนี้ คณะกรรมการฯ ให้การรับรองโครงการวิจัยดังกล่าวแล้วเมื่อวันที่ 24 มิถุนายน 2562 รายละเอียดดังนี้

Certificate Number SWUEC/E/G-096/2562

Date of Approval 24 มิถุนายน 2562 (อายุใบรับรองโครงการวิจัย 12 เดือน)

Date of Expiration 24 มิถุนายน 2563

Continuing Review ทุก 12 เดือน (ครบกำหนดส่งรายงานครั้งแรก วันที่ 24 มิถุนายน 2563)

ในการนี้ คณะกรรมการจริยธรรมสำหรับพิจารณาโครงการวิจัยที่ทำในมนุษย์ ใคร่ขอความกรุณาให้ผู้วิจัย ส่งรายงานความก้าวหน้าของการวิจัยและต่ออายุการรับรองก่อนกำหนดวันหมดอายุ 30 วัน เพื่อให้เป็นไปตามวิธีดำเนินการมาตรฐาน (SOPs version 2.0) ของคณะกรรมการฯ ทั้งนี้รายละเอียดของเอกสารที่ให้การรับรองตามที่ปรากฏใน Certificate of Approval (Certificate Number SWUEC/E/G-096/2562) ที่แนบมาพร้อมนี้

จึงเรียนมาเพื่อโปรดทราบและดำเนินการต่อไป

ขอแสดงความนับถือ

(แพทย์หญิงสุรีพร ภัทรสุวรรณ)

ประธานคณะกรรมการจริยธรรมสำหรับพิจารณาโครงการวิจัยที่ทำในมนุษย์

บัณฑิตวิทยาลัย

มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

โทรศัพท์ 0-2649-5000 ต่อ 12430

โทรสาร 0-2259-1822

หนังสือรับรองจริยธรรมการทำวิจัยในมนุษย์

MF-04-version-2.0

วันที่ 18 ต.ค. 61



หนังสือรับรองจริยธรรมการวิจัยของข้อเสนอการวิจัย
เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมการวิจัยและยินยอม

หมายเลขข้อเสนอการวิจัย SWUEC-G- 096/2562E

ข้อเสนอการวิจัยนี้และเอกสารประกอบของข้อเสนอการวิจัยตามรายการแสดงด้านล่าง ได้รับการพิจารณาจาก คณะกรรมการจริยธรรมสำหรับพิจารณาโครงการวิจัยที่ทำในมนุษย์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒแล้ว คณะกรรมการฯ มีความเห็นว่าข้อเสนอการวิจัยที่จะดำเนินการมีความสอดคล้องกับหลักจริยธรรมสากล ตลอดจนกฎหมาย ข้อบังคับและ ข้อกำหนดภายในประเทศ จึงเห็นสมควรให้ดำเนินการวิจัยตามข้อเสนอการวิจัยนี้ได้

ชื่อโครงการวิจัยเรื่อง: การพัฒนาแผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบก
ชื่อผู้วิจัยหลัก: นางสาวธีรรัตน์ ภูรินทร์
สังกัด: คณะเภสัชศาสตร์
เอกสารที่รับรอง: 1. แบบเสนอโครงการวิจัย
2. โครงการวิจัย
3. เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย
4. หนังสือให้ความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

เอกสารที่พิจารณาบททวน

1. แบบเสนอโครงการวิจัย	ฉบับที่ 2 วัน/เดือน/ปี 17 มิ.ย. 2562
2. โครงร่างการวิจัย	ฉบับที่ 2 วัน/เดือน/ปี 17 มิ.ย. 2562
3. เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย	ฉบับที่ 2 วัน/เดือน/ปี 17 มิ.ย. 2562
4. หนังสือให้ความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย	ฉบับที่ 2 วัน/เดือน/ปี 17 มิ.ย. 2562

(ลงชื่อ).....

(นายปิยชาติ บุญเพ็ญ)

กรรมการและผู้ช่วยเลขานุการคณะกรรมการจริยธรรมสำหรับพิจารณาโครงการวิจัยที่ทำในมนุษย์

(ลงชื่อ).....

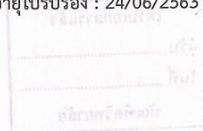
(แพทย์หญิงสุรพร ภัทรสุวรรณ)

ประธานคณะกรรมการจริยธรรมสำหรับพิจารณาโครงการวิจัยที่ทำในมนุษย์

หมายเลขรับรอง : SWUEC/E/G-096/2562

วันที่ให้การรับรอง : 24/06/2562

วันหมดอายุใบรับรอง : 24/06/2563



เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย

MF-10-1-version-2.0

วันที่ 18 ต.ค. 61

เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย (Participant Information Sheet)

ในเอกสารนี้อาจมีข้อความที่ท่านอ่านแล้วยังไม่เข้าใจ โปรดสอบถามหัวหน้าโครงการวิจัยหรือผู้แทนให้ช่วยอธิบายจนกว่าจะเข้าใจดี ท่านอาจจะขอเอกสารนี้กลับไปอ่านที่บ้านเพื่อปรึกษา หรือกับญาติพี่น้อง เพื่อนสนิท แพทย์ประจำตัวของท่าน หรือแพทย์ท่านอื่น เพื่อช่วยในการตัดสินใจเข้าร่วมการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย การพัฒนาแผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบก

ชื่อผู้วิจัย นางสาวธีรารัตน์ ภูมรินทร์

สถานที่วิจัย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ (องครักษ์)

สถานที่ทำงานและหมายเลขโทรศัพท์ของหัวหน้าโครงการวิจัยที่ติดต่อได้ทั้งในและนอกเวลาราชการ .

(1)อาจารย์ ดร. ดวงรัตน์ ชูวิสิฐกุล โทรศัพท์ 086-0015904 สถานที่ทำงาน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

(2)นางสาวธีรารัตน์ ภูมรินทร์ โทรศัพท์ 095-8712626 สถานที่ทำงาน วิทยาลัยการแพทย์แผนไทย มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี

ระยะเวลาในการวิจัย ตั้งแต่ 8 พฤษภาคม พ.ศ. 2561 ถึง 20 มิถุนายน พ.ศ. 2562 รวมเวลา 1 ปี 1 เดือน 12 วัน

โครงการวิจัยนี้ทำขึ้นเพื่อ ทดสอบการระคายเคืองและความพึงพอใจของผู้ใช้ต่อแผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบกที่ผู้วิจัยเตรียมขึ้น โดยมีความจำเป็นต้องใช้ผิวหนังมนุษย์เพื่อประเมินผล

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย ได้แผ่นแปะผิวหนังที่มีสมบัติทางกายภาพที่ดี มีการปลดปล่อยสารสำคัญแบบต่อเนื่อง ตลอดจนการยึดเกาะผิวหนังที่ดี ไม่ก่อการระคายเคือง พร้อมทั้งจะนำไปศึกษาทางคลินิกต่อไป

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมการวิจัยนี้เพราะ มีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะทำการศึกษาวิจัย คือ เป็นเพศหญิง หรือชาย อายุระหว่าง 20-60 ปี สุขภาพผิวดี ไม่เป็นโรคผิวหนัง ไม่มีประวัติการแพ้ เครื่องสำอาง พลาสเตอร์ปิดแผล และไม่มี ความผิดปกติของผิวหนังบริเวณหลังด้านบน (Upper back) ช่วงสะบัก (Scapula) ที่เป็นข้อห้ามในการทดสอบการแพ้ ระคายเคืองในการใช้แผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบก

จะมีผู้เข้าร่วมการวิจัยนี้ทั้งสิ้นประมาณ 30 คน ติดประกาศรับสมัครอาสาสมัคร และทำการทดสอบการแพ้ ระคายเคืองและประเมินความยืดหยุ่นและการยึดติดผิวหนัง

หากท่านตัดสินใจเข้าร่วมการวิจัยแล้ว จะมีขั้นตอนการวิจัยดังต่อไปนี้คือ

ทดสอบการแพ้ระคายเคืองกับกลุ่มตัวอย่างอาสาสมัครเพศหญิง-ชาย อายุระหว่าง 20-60 ปี จำนวน 30 คน ศึกษาโดยใช้วิธี Use test (เลียนแบบการใช้ชีวิตประจำวัน) ที่หลังด้านบน (Upper back) ช่วงสะบัก (Scapula) ข้างซ้ายของอาสาสมัคร ทำการทดสอบแต่ละจุดด้วยแผ่นแปะดังต่อไปนี้

1. แผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบกสูตรที่ 1 (A)
2. แผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบกสูตรที่ 2 (B)
3. แผ่นแปะผิวหนังเบสสูตรที่ 1 (C)
4. แผ่นแปะผิวหนังเบสสูตรที่ 2 (D)

5. สารสกัดบัวบก (E)

6. น้ำเกลือ (Sodium Chloride 0.9% w/v) รหัส (F)

หมายเหตุ : การใส่รหัสให้กับตำรับที่เตรียมขึ้นเพื่อลดอคติ

วิธีการทดสอบการแพ้ระคายเคือง

1. ทำความสะอาดหลังด้านบน (Upper back) ช่วงบริเวณสะบัก (Scapula) ทั้งสองข้างด้วยน้ำเกลือปราศจากเชื้อ (Sodium Chloride 0.9% w/v)
 2. ผู้วิจัยสุ่มแปะแผ่นแปะขนาด 1 นิ้ว x 1 นิ้ว ทั้ง 6 ตำรับ ลงบริเวณหลังด้านบน ทั้ง 6 จุด จากนั้นปิดด้วยผ้าก๊อซและแผ่น 3M Tegaderm® Film ทิ้งไว้ 10-12 ชั่วโมง และ 24 ชั่วโมง
 3. มาทดสอบการแพ้ระคายเคืองทุกวันเวลา 7.00 น.-10.00 น. เป็นเวลา 3 วัน
 4. สังเกตบริเวณผิวหนังหลังจากทดสอบทุกวัน โดยกำหนดให้ในวันที่ 3 เป็นวันสุดท้ายของการประเมินผลการแพ้ระคายเคืองและผู้ที่ไม่มีอาการแพ้ระคายเคือง แล้วทำการทดสอบความพึงพอใจด้านความยึดหยุ่นและการยึดเกาะผิวของแผ่นแปะจากสารสกัดบัวบกสูตรที่ 1 (A) สูตรที่ 2 (B) แผ่นแปะเบสสูตรที่ 1 (C) และแผ่นแปะเบสสูตรที่ 2 (D) *ระยะเวลาที่ต้องมาเข้าร่วมการวิจัย จำนวน 5 วัน*
- วันที่ 1 เวลา 7.00 น.- 9.00 น. นัดมาชี้แจงพูดคุยเกี่ยวกับการวิจัยและเลือกอาสาสมัคร
- วันที่ 2 เวลา 7.00 น.-10.00 น. ทดสอบการแพ้การระคายเคือง ครั้งที่ 1
- วันที่ 3 เวลา 7.00 น.-10.00 น. ทดสอบการแพ้การระคายเคือง ครั้งที่ 2
- วันที่ 4 เวลา 7.00 น.-10.00 น. ทดสอบการแพ้การระคายเคือง ครั้งที่ 3
- วันที่ 5 เวลา 7.00 น.-10.00 น. ประเมินผลการแพ้ระคายเคือง ความยึดหยุ่นและการยึดเกาะผิวหนังในอาสาสมัครที่ไม่เกิดการแพ้

ข้อแนะนำ

1. ห้ามถู ห้ามเกาบริเวณทดสอบ
2. ระวังอย่าให้พลาสติกหลุดออกก่อนเวลา 10-12 ชั่วโมง หรือหากหลุดควรแจ้งให้ผู้วิจัยทราบทันที
3. หากเกิดอาการแพ้ รุนแรงสามารถลอกแผ่นแปะออกได้ทันที และแจ้งให้ผู้วิจัยทราบ

การประเมินความยึดหยุ่นและการยึดติดผิว

ประเมินความความยึดหยุ่นและการยึดติดผิวหนังโดยใช้แบบประเมินผลแบบ Rating scale คะแนนอยู่ระหว่าง 0-5 คะแนน หัวข้อในการประเมิน คือ ความยึดหยุ่นและการยึดติดผิวหนัง

ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นเมื่อเข้าร่วมการวิจัย อาจเกิดอาการแพ้สารสกัดบัวบก และส่วนผสมในตำรับแผ่นแปะผิวหนังทำให้มีโอกาสเกิดผื่นแพ้บริเวณผิวหนัง อาการคัน บวมแดง อักเสบ และอาการข้างเคียงอื่นๆ ซึ่งถ้าอาการแพ้รุนแรงมากก็อาจเสียชีวิตได้

หากท่านไม่เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ จะไม่มีผลกระทบต่อหน้าที่การปฏิบัติงานใดๆ ของท่าน หรือส่งผลกระทบต่อการเรียนการสอน การประเมินผลการเรียนของนิสิตแต่อย่างใด

หากมีข้อข้องใจที่จะสอบถามเกี่ยวข้องกับกรวิจัย หรือหากเกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์จากการวิจัย ท่านสามารถติดต่อ

(1) อาจารย์ ดร. ดวงรัตน์ ชูวิสิฐกุล โทรศัพท์ 086-0015904

(2) นางสาวธีรารัตน์ ภูรินทร์ โทรศัพท์ 095-8712626

ท่านจะได้รับการช่วยเหลือหรือดูแลรักษาการบาดเจ็บ/เจ็บป่วยอันเนื่องมาจากการวิจัยตามมาตรฐานทางการแพทย์ โดยผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษา ได้รับการรักษาที่ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ โดยไม่คิดค่าใช้จ่ายและได้รับชดเชยรายได้ที่สูญเสียระหว่างรักษาตัว ท่านจะได้รับการช่วยเหลือหรือดูแลรักษาการบาดเจ็บ/เจ็บป่วยอันเนื่องมาจากการวิจัยตามมาตรฐานทางการแพทย์

ประโยชน์ที่คิดว่าจะได้รับจากการวิจัย ได้ผ่านแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบกที่มีสมบัติของแปะแปะพร้อมที่จะนำไปศึกษาทางคลินิกต่อไป

ค่าตอบแทนที่ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับหลังเข้ารับการทดสอบการแพ้ร่างกายและความพึงพอใจในแต่ละครั้ง จำนวน 40 บาท รวม 200 บาท (5 ครั้ง × 40 บาท)

หมายเหตุ ถ้าผู้เข้าร่วมการวิจัยเกิดอาการแพ้ระหว่างการวิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัยยังคงได้รับเงินในส่วนที่เหลือจากที่ได้รับไปแล้ว ครบ 200 บาท

หากมีข้อมูลเพิ่มเติมทั้งด้านประโยชน์และโทษที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะแจ้งให้ทราบโดยรวดเร็วและไม่ปิดบัง

ข้อมูลส่วนตัวของผู้เข้าร่วมการวิจัย จะถูกเก็บรักษาไว้โดยไม่เปิดเผยต่อสาธารณะเป็นรายบุคคล แต่จะรายงานผลการวิจัยเป็นข้อมูลส่วนรวมโดยไม่สามารถระบุข้อมูลรายบุคคลได้ ข้อมูลของผู้เข้าร่วมการวิจัยเป็นรายบุคคล อาจมีคณะบุคคลบางกลุ่มเข้ามาตรวจสอบได้ เช่น ผู้ให้ทุนวิจัย สถาบัน หรือองค์กรของรัฐที่มีหน้าที่ตรวจสอบ รวมถึงคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนมีหน้าที่ตรวจสอบได้

ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ถอนตัวออกจากโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่ต้องแจ้งให้ทราบล่วงหน้า และการไม่เข้าร่วมการวิจัยหรือถอนตัวออกจากโครงการวิจัยนี้ จะไม่มีผลกระทบต่อหน้าที่การปฏิบัติงานใดๆ ของท่าน หรือส่งผลกระทบต่อการเรียนการสอน การประเมินผลการเรียนของนิสิต ท่านมีสิทธิ์ที่จะไม่เข้าร่วมการวิจัยก็ได้โดยไม่ต้องแจ้งเหตุผล

หากท่านได้รับการปฏิบัติที่ไม่ตรงตามที่ได้ระบุไว้ในเอกสารชี้แจงนี้ ท่านสามารถแจ้งให้ประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนทราบได้ที่ สำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สถาบันยุทธศาสตร์ทางปัญญาและวิจัย อาคารศาสตราจารย์ ดร.สาโรช บัวศรี ชั้น 20 โทร (02) 649-5000 ต่อ 11019 โทรสาร: (02) 259-1822

ลงชื่อ..... ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

(.....)

วันที่.....

หนังสือให้ความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

MF-10-2-version-2.0

วันที่ 18 ต.ค. 61

หนังสือให้ความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย (Informed Consent Form)

วันที่

ข้าพเจ้า.....อายุ.....ปี อยู่บ้านเลขที่.....ถนน.....หมู่ที่.....
 แขวง/ตำบล.....เขต/อำเภอ.....จังหวัด.....
 โทรศัพท์.....

ขอทำหนังสือนี้ให้ไว้ต่อหัวหน้าโครงการวิจัยเพื่อเป็นหลักฐานแสดงว่า

ข้อ 1. ข้าพเจ้า ได้รับทราบโครงการวิจัยของ นางสาวธีรารัตน์ ภูมิรินทร์ (ผู้วิจัย) เรื่อง การพัฒนาแผ่นแปะผิวหนัง จากสารสกัดน้มนก

ข้อ 2. ข้าพเจ้า ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ด้วยความสมัครใจ โดยมิได้มีการบังคับขู่เข็ญ หลอกลวงแต่ประการใด และจะให้ความร่วมมือในการวิจัยทุกประการ

ข้อ 3. ข้าพเจ้า ได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยเกี่ยวกับวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย อาการหรืออันตรายที่อาจเกิดขึ้น รวมทั้งแนวทางป้องกัน และแก้ไข หากเกิดอันตราย ค่าตอบแทนที่จะได้รับ ค่าใช้จ่ายที่ข้าพเจ้าจะต้องรับผิดชอบจ่ายเอง โดยได้อ่านข้อความที่มิรายละเอียดอยู่ในเอกสารชี้แจง ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยโดยตลอด อีกทั้งยังได้รับคำอธิบายและตอบข้อสงสัยจากหัวหน้าโครงการวิจัยเป็นที่เรียบร้อย แล้ว และตกลงรับผิดชอบตามคำรับรองในข้อ 5 ทุกประการ

ข้อ 4. ข้าพเจ้า ได้รับการรับรองจากผู้วิจัยว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ จะเปิดเผยเฉพาะผลสรุป การวิจัยเท่านั้น

ข้อ 5. ข้าพเจ้า ได้รับทราบจากผู้วิจัยแล้วว่า หากมีอันตรายใด ๆ **อันเกิดขึ้นจากการวิจัยดังกล่าว** ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลจากคณะผู้วิจัย โดยไม่คิดค่าใช้จ่ายและจะได้รับค่าชดเชยรายได้ที่สูญเสียไปในระหว่างการรักษาพยาบาลดังกล่าว ตลอดจนมีสิทธิได้รับค่าทดแทนความพิการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัยตามสมควร

ข้อ 6. ข้าพเจ้า ได้รับทราบแล้วว่าข้าพเจ้ามีสิทธิ์จะบอกเลิกการร่วมโครงการวิจัยนี้ และการบอกเลิกการร่วมโครงการวิจัยจะไม่มีผลกระทบต่อการศึกษาโรคที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ข้อ 7. หากข้าพเจ้ามีข้อข้องใจเกี่ยวกับขั้นตอนของการวิจัย หรือหากเกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์จากการวิจัย สามารถติดต่อกับ (1) อาจารย์ ดร.ดวงรัตน์ ชูวิสิษฐกุล โทรศัพท์ 086-0015904 (2) คุณธีรารัตน์ ภูมิรินทร์ โทรศัพท์ 095-8712626 หรือ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ในวันและเวลาราชการ หรือ โทรศัพท์ที่ติดต่อได้ (037) 395094-5 ต่อ 21522

ข้อ 8. หากข้าพเจ้า ได้รับการปฏิบัติไม่ตรงตามที่ระบุไว้ในเอกสารชี้แจงผู้ร่วมการวิจัย ข้าพเจ้าจะสามารถติดต่อกับประธานคณะกรรมการจริยธรรมสำหรับการพิจารณาโครงการวิจัยที่ทำในมนุษย์หรือผู้แทน ได้ที่สถาบันยุทธศาสตร์ทางปัญญาและวิจัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ โทรศัพท์ 02-649-5000 ต่อ 11019

/ ข้าพเจ้า.....

ข้าพเจ้าได้อ่านและเข้าใจข้อความตามหนังสือนี้โดยตลอดแล้ว เห็นว่าถูกต้องตามเจตนาของข้าพเจ้า จึงได้ลงลายมือชื่อไว้เป็นสำคัญพร้อมกับหัวหน้าโครงการวิจัยและต่อหน้าพยาน

ลงชื่อ

(.....)

ผู้ยินยอม / ผู้แทนโดยชอบธรรม

ลงชื่อ

(.....)

ผู้ให้ข้อมูลและขอความยินยอม/หัวหน้าโครงการวิจัย

ลงชื่อพยาน

(.....)

ลงชื่อพยาน

(.....)

ในกรณีที่ผู้เข้าร่วมการวิจัย อ่านหนังสือไม่ออก ผู้ที่อ่านข้อความทั้งหมดแทนผู้เข้าร่วมการวิจัยคือ.....

จึงได้ลงลายมือชื่อไว้เป็นพยาน

ลงชื่อพยาน

(.....)

หมายเหตุ

1. ในกรณีที่ผู้ให้ความยินยอมมีอายุไม่ครบ 18 ปีบริบูรณ์ จะต้องเป็นผู้ปกครองตามกฎหมายเป็นผู้ให้ความยินยอมด้วย หรือผู้ช่วยที่ไม่สามารถแสดงความยินยอมได้ด้วยตนเอง จะต้องเป็นผู้มีอำนาจทำการแทน เป็นผู้ให้ความยินยอม
2. กรณีผู้ยินยอมตนให้ทำวิจัย ไม่สามารถอ่านหนังสือได้ ให้ผู้วิจัยอ่านข้อความในหนังสือให้ความยินยอมนี้ให้แก่ผู้ยินยอมตนให้ทำวิจัยฟังจนเข้าใจแล้ว และให้ผู้ยินยอมตนให้ทำวิจัยลงนาม หรือพิมพ์ลายนิ้วหัวแม่มือรับทราบ ในการให้ความยินยอมดังกล่าวด้วย

เอกสารชี้แจงอาสาสมัครผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยโดยการตอบแบบสอบถาม

MF-10-4-version-2.0

วันที่ 18 ต.ค. 61

เอกสารชี้แจงอาสาสมัครผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยโดยการตอบแบบสอบถาม
และการพิทักษ์สิทธิผู้เข้าร่วมการวิจัย
(Information sheet)

เรียน ผู้ตอบแบบสอบถามทุกท่าน

ด้วยข้าพเจ้านางสาวธีรารัตน์ ภูมิรินทร์ รหัสประจำตัวนิสิต 59199130342 หลักสูตรวิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาวิทยาการเภสัชภัณฑ์ คณะเภสัชศาสตร์ มีความประสงค์ทำวิจัย/วิทยานิพนธ์เรื่อง “การพัฒนาแผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบก” ซึ่งประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับคือ ได้แผ่นแปะผิวหนังที่มีสมบัติทางกายภาพที่ดี มีการปลดปล่อยสารสำคัญแบบต่อเนื่อง ตลอดจนการยึดเกาะผิวหนังที่ดี ไม่ก่อการระคายเคือง พร้อมทั้งจะนำไปศึกษาทางคลินิกต่อไป

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมการวิจัยนี้เพราะมีคุณสมบัติเป็นเพศหญิง หรือชาย อายุระหว่าง 20-60 ปี สุขภาพผิวดี ไม่เป็นโรคผิวหนัง ไม่มีประวัติการแพ้ เครื่องสำอาง พลาสติกปิดแผล และไม่มีความผิดปกติของผิวหนังบริเวณหลังด้านบน (Upper back) ช่วงสะบัก (Scapula) ที่เป็นข้อห้ามในการทดสอบการแพ้ระคายเคืองในการใช้ผลิตภัณฑ์แผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบก ในการนี้ผู้วิจัยมีความจำเป็นต้องเก็บรวบรวมข้อมูลโดยใช้แบบสอบถามเรื่อง “การประเมินความยืดหยุ่นและการยึดติดผิวหนังของแผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบก” ซึ่งประกอบด้วยคำถาม 2 ส่วน ดังนี้

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ตอบแบบสอบถาม

ส่วนที่ 2 แบบประเมินความยืดหยุ่นและการยึดติดผิวหนังของแผ่นแปะ

ใช้เวลาในการตอบ 10 นาที หลังการทดลองใช้แผ่นแปะจากสารสกัดบัวบก

ผู้วิจัยจะขอรับแบบสอบถามคืนโดยรับด้วยตนเอง หลังจากครบกำหนดวันสุดท้ายของการทดสอบการระคายเคืองและประเมินความยืดหยุ่นและการยึดติดผิวหนังของผลิตภัณฑ์แผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบก

เนื่องจากแบบสอบถามประกอบด้วยคำถามหลายส่วน จึงขอความกรุณาให้ท่านพิจารณาตอบตามความรู้สึกของท่านให้มากที่สุด โดยข้อมูลและคำตอบทั้งหมดจะถูกปกปิดเป็นความลับ และจะนำมาใช้ในการวิเคราะห์ผลการศึกษาคั้งนี้โดยออกมาเป็นภาพรวมของการวิจัยเท่านั้น จึงไม่มีผลกระทบต่อผู้ตอบหรือหน่วยงานของผู้ตอบ เนื่องจากไม่สามารถนำมาสืบค้นเจาะจงหาผู้ตอบได้ ท่านมีสิทธิ์ที่จะไม่ตอบคำถามข้อใดข้อหนึ่ง หากท่านไม่สบายใจหรืออึดอัดที่จะตอบคำถามนั้น หรือไม่ตอบแบบสอบถามทั้งหมดเลยก็ได้ โดยไม่มีผลกระทบต่อการปฏิบัติงานใดๆของท่าน ท่านมีสิทธิ์ที่จะไม่เข้าร่วมการวิจัยก็ได้โดยไม่ต้องแจ้งเหตุผล

หากผู้เข้าร่วมวิจัยมีข้อสงสัยเกี่ยวกับการวิจัยหรือแบบสอบถาม สามารถติดต่อสอบถามได้ที่ สถานที่ติดต่อ อาจารย์ที่ปรึกษา ดร.ภญ.ดวงรัตน์ ชูวิสิฐกุล โทรศัพท์ 086-0015904 ผู้วิจัย นางสาวธีรารัตน์ ภูมิรินทร์ โทรศัพท์ 095-8712626 หรือติดต่อคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ในวันและเวลาราชการ หรือ โทรศัพท์ที่ติดต่อได้ (037) 395094-5 ต่อ 21522

MF-10-4-version-2.0

วันที่ 18 ต.ค. 61

โครงการวิจัยนี้ได้รับการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ สถาบันยุทธศาสตร์ทางปัญญาและวิจัย อาคารศาสตราจารย์ ดร.สาโรช บัวศรี ชั้น 20 โทร 02-649-5000 ต่อ 11019 โทรสาร: (02) 259-1822

หากท่านได้รับการปฏิบัติไม่ตรงตามที่ระบุไว้ ท่านสามารถติดต่อประธานกรรมการฯหรือผู้แทน ได้ตามสถานที่ และหมายเลขโทรศัพท์ข้างต้น

ขอขอบพระคุณที่กรุณาสละเวลาในการตอบแบบสอบถาม
ขอแสดงความนับถือ

(นางสาวธีรรัตน์ ภูมรินทร์)

ชื่อผู้วิจัย

แบบบันทึกการทดสอบการแพ้ระคายเคือง

แบบบันทึกการทดสอบการแพ้ระคายเคือง อาสาสมัครผู้เข้าร่วมโครงการ วิจัยการพัฒนาแผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบก Development of transdermal patch from <i>Centella asiatica</i> extract	
ส่วนที่ 1 ข้อมูลส่วนตัวของอาสาสมัคร (อาสาสมัครเป็นผู้กรอกข้อมูล)	
1. ชื่อ-สกุล.....	
2. เพศ	<input type="checkbox"/> ชาย <input type="checkbox"/> หญิง
3. อายุ	<input type="checkbox"/> 20-30 ปี <input type="checkbox"/> 31-40 ปี <input type="checkbox"/> 41-50 ปี <input type="checkbox"/> 51-60 ปี
ส่วนที่ 2 การประเมินการแพ้ระคายเคือง (ผู้วิจัยเป็นคนกรอกข้อมูล)	
บริเวณที่ทดสอบ : หลังด้านซ้ายมือ จุดที่ 1 ดำรับที่ได้รับ: รหัส <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
การประเมินการแพ้ระคายเคือง	
ครั้งที่ 1 วันที่...../...../2563	<input type="checkbox"/> 2 มีผื่นหรือตุ่มขึ้น <input type="checkbox"/> 1 มีรอยแดง <input type="checkbox"/> 0 ไม่แพ้ระคายเคือง
ครั้งที่ 2 วันที่...../...../2563	<input type="checkbox"/> 2 มีผื่นหรือตุ่มขึ้น <input type="checkbox"/> 1 มีรอยแดง <input type="checkbox"/> 0 ไม่แพ้ระคายเคือง
ครั้งที่ 3 วันที่...../...../2563	<input type="checkbox"/> 2 มีผื่นหรือตุ่มขึ้น <input type="checkbox"/> 1 มีรอยแดง <input type="checkbox"/> 0 ไม่แพ้ระคายเคือง
บริเวณที่ทดสอบ : หลังด้านซ้ายมือ จุดที่ 2 ดำรับที่ได้รับ: รหัส <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
การประเมินการแพ้ระคายเคือง	
ครั้งที่ 1 วันที่...../...../2563	<input type="checkbox"/> 2 มีผื่นหรือตุ่มขึ้น <input type="checkbox"/> 1 มีรอยแดง <input type="checkbox"/> 0 ไม่แพ้ระคายเคือง
ครั้งที่ 2 วันที่...../...../2563	<input type="checkbox"/> 2 มีผื่นหรือตุ่มขึ้น <input type="checkbox"/> 1 มีรอยแดง <input type="checkbox"/> 0 ไม่แพ้ระคายเคือง
ครั้งที่ 3 วันที่...../...../2563	<input type="checkbox"/> 2 มีผื่นหรือตุ่มขึ้น <input type="checkbox"/> 1 มีรอยแดง <input type="checkbox"/> 0 ไม่แพ้ระคายเคือง
บริเวณที่ทดสอบ : หลังด้านซ้ายมือ จุดที่ 3 ดำรับที่ได้รับ: รหัส <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
การประเมินการแพ้ระคายเคือง	
ครั้งที่ 1 วันที่...../...../2563	<input type="checkbox"/> 2 มีผื่นหรือตุ่มขึ้น <input type="checkbox"/> 1 มีรอยแดง <input type="checkbox"/> 0 ไม่แพ้ระคายเคือง
ครั้งที่ 2 วันที่...../...../2563	<input type="checkbox"/> 2 มีผื่นหรือตุ่มขึ้น <input type="checkbox"/> 1 มีรอยแดง <input type="checkbox"/> 0 ไม่แพ้ระคายเคือง
ครั้งที่ 3 วันที่...../...../2563	<input type="checkbox"/> 2 มีผื่นหรือตุ่มขึ้น <input type="checkbox"/> 1 มีรอยแดง <input type="checkbox"/> 0 ไม่แพ้ระคายเคือง
หน้า 1 of 2	
ปรับปรุงล่าสุดวันที่ 12 มิถุนายน 2562: version 1	

บริเวณที่ทดสอบ : หลังด้านซ้ายมือ จุดที่ 4		ตำรับที่ได้รับ: รหัส <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>	
การประเมินการแพ้ระคายเคือง			
ครั้งที่ 1 วันที่...../...../2563	<input type="checkbox"/> 2 มีผื่นหรือตุ่มขึ้น	<input type="checkbox"/> 1 มีรอยแดง	<input type="checkbox"/> 0 ไม่แพ้ระคายเคือง
ครั้งที่ 2 วันที่...../...../2563	<input type="checkbox"/> 2 มีผื่นหรือตุ่มขึ้น	<input type="checkbox"/> 1 มีรอยแดง	<input type="checkbox"/> 0 ไม่แพ้ระคายเคือง
ครั้งที่ 3 วันที่...../...../2563	<input type="checkbox"/> 2 มีผื่นหรือตุ่มขึ้น	<input type="checkbox"/> 1 มีรอยแดง	<input type="checkbox"/> 0 ไม่แพ้ระคายเคือง
บริเวณที่ทดสอบ : หลังด้านซ้ายมือ จุดที่ 5		ตำรับที่ได้รับ: รหัส <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>	
การประเมินการแพ้ระคายเคือง			
ครั้งที่ 1 วันที่...../...../2563	<input type="checkbox"/> 2 มีผื่นหรือตุ่มขึ้น	<input type="checkbox"/> 1 มีรอยแดง	<input type="checkbox"/> 0 ไม่แพ้ระคายเคือง
ครั้งที่ 2 วันที่...../...../2563	<input type="checkbox"/> 2 มีผื่นหรือตุ่มขึ้น	<input type="checkbox"/> 1 มีรอยแดง	<input type="checkbox"/> 0 ไม่แพ้ระคายเคือง
ครั้งที่ 3 วันที่...../...../2563	<input type="checkbox"/> 2 มีผื่นหรือตุ่มขึ้น	<input type="checkbox"/> 1 มีรอยแดง	<input type="checkbox"/> 0 ไม่แพ้ระคายเคือง
บริเวณที่ทดสอบ : หลังด้านซ้ายมือ จุดที่ 6		ตำรับที่ได้รับ: รหัส <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>	
การประเมินการแพ้ระคายเคือง			
ครั้งที่ 1 วันที่...../...../2563	<input type="checkbox"/> 2 มีผื่นหรือตุ่มขึ้น	<input type="checkbox"/> 1 มีรอยแดง	<input type="checkbox"/> 0 ไม่แพ้ระคายเคือง
ครั้งที่ 2 วันที่...../...../2563	<input type="checkbox"/> 2 มีผื่นหรือตุ่มขึ้น	<input type="checkbox"/> 1 มีรอยแดง	<input type="checkbox"/> 0 ไม่แพ้ระคายเคือง
ครั้งที่ 3 วันที่...../...../2563	<input type="checkbox"/> 2 มีผื่นหรือตุ่มขึ้น	<input type="checkbox"/> 1 มีรอยแดง	<input type="checkbox"/> 0 ไม่แพ้ระคายเคือง
หมายเหตุ			
.....			
.....			
.....			
ผู้บันทึก			
หน้า 2 of 2			
ปรับปรุงล่าสุดวันที่ 12 มิถุนายน 2562: version 1			

แบบประเมินความพึงพอใจ

แบบประเมินความพึงพอใจโครงการ "การพัฒนาแผ่นแปะผิวหนังจากสารสกัดบัวบก"

คำอธิบาย แบบประเมินฉบับนี้มีทั้งหมด 2 ส่วน ขอให้ผู้ตอบแบบประเมินตอบให้ครบทั้ง 2 ส่วน เพื่อให้การดำเนินโครงการเป็นไปตามวัตถุประสงค์และเพื่อเป็นประโยชน์ในการนำไปใช้ต่อไป

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป

คำชี้แจง โปรดทำเครื่องหมาย ลงในช่องหน้าข้อความ

1. ชื่อ-สกุล.....
2. เพศ ชาย หญิง
3. อายุ 20-30 ปี 31-40 ปี 41-50 ปี 51-60 ปี

ส่วนที่ 2 แบบประเมินความพึงพอใจต่อแผ่นแปะผิวหนัง

คำชี้แจง โปรดทำเครื่องหมาย ลงในช่องที่ตรงกับความพึงพอใจของท่านเพียงระดับเดียว

หัวข้อประเมิน	สูตร	ระดับการประเมิน				
		5	4	3	2	1
		มากที่สุด	มาก	ปานกลาง	น้อย	น้อยที่สุด
1.แผ่นมีความนุ่ม แนบติดผิว	A					
	B					
	C					
	D					
2.แผ่นเกาะติดกับผิวหนัง	A					
	B					
	C					
	D					

ข้อเสนอแนะ

.....

.....

.....

.....

