# การเตรียมแผ่นแปะผิวหนังลิโดเคนจากน้ำยางธรรมชาติ

## Preparations of Lidocaine Transdermal Patches from Natural Rubber Latex

**บทคัดย่อ**

งานวิจัยนี้เพื่อพัฒนาตำรับแผ่นแปะผิวหนังลิโดเคนโดยใช้น้ำยางธรรมชาติเป็นส่วนประกอบหลัก ที่ความเข้มข้นร้อยละ 5 โดยน้ำหนักของเนื้อยาง ศึกษาสมบัติและลักษณะการปลดปล่อยยาออกจากแผ่นแปะที่เตรียมได้ พบว่าแผ่นแปะผิวหนังที่เตรียมจากน้ำยางข้น โดยใช้ปิโตรเลียมเรซินเป็นสารตัวเติม และแผ่นแปะผิวหนังที่เตรียมจากน้ำยางธรรมชาติน้ำหนักโมเลกุลต่ำ ไม่สามารถเสริมการติดผิวหนังของแผ่นแปะ จากการศึกษาลักษณะพื้นผิวของแผ่นแปะผิวหนังด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนชนิดส่องกราด พบว่าแผ่นแปะที่เตรียมได้มีลักษณะพื้นผิวเป็นรอยแตก จากผลการศึกษาด้วยเทคนิคการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ แผ่นแปะเปล่าให้ลักษณะของสเปกตรัมที่กว้างแสดงความเป็นอสัณฐาน ขณะที่แผ่นแปะที่มีการผสมยาลิโดเคนปรากฏลักษณะของสเปกตรัมที่แสดงความเป็นผลึกของยา จากผลการศึกษาด้วยรังสีอินฟราเรดแบบการสะท้อนสะสมทั้งหมดพบว่าไม่เกิดปฏิกิริยาเคมีระหว่างยากับพอลิเมอร์ที่ใช้ สามารถวัดปริมาณยาในแผ่นแปะได้ 1.90±0.09 มิลลิกรัมต่อตารางเซนติเมตร คิดเป็นประสิทธิภาพของการกักเก็บยาของแผ่นแปะน้ำยางข้น 80.56±3.80% ปริมาณยาที่หายไปอาจเนื่องมาจากการที่ยาแทรกตัวอยู่ในสายโมเลกุลของยางที่พันกัน ทำให้ไม่สามารถถูกสกัดออกมาในการวิเคราะห์ จากการศึกษาการปลดปล่อยยานอกกาย พบว่าแผ่นแปะปลดปล่อยยาลิโดเคนเร็วในช่วง 12 ชั่วโมงแรก อุณหภูมิในการเก็บแผ่นแปะมีผลต่อลักษณะของแผ่นแปะ นั่นคือ การเก็บที่อุณหภูมิสูงขึ้นทำให้สีของแผ่นแปะเข้มขึ้น การเก็บที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส มีผลต่อการปลดปล่อยยาโดยเฉลี่ยลดลง เนื่องจากการจัดเรียงของสายโมเลกุลยางธรรมชาติขณะเก็บแน่นมากขึ้น สภาวะการเก็บแผ่นแปะที่เหมาะสม คือที่อุณหภูมิต่ำ (4 องศาเซลเซียส)

**คำสำคัญ** แผ่นแปะผิวหนัง, น้ำยางธรรมชาติ, ลิโดเคน

## บทนำ

การนำส่งยาทางผิวหนัง (Transdermal drug delivery) เป็นการนำส่งยาเข้าสู่ร่างกายโดยการให้ยาทางผิวหนัง ซึ่งมีข้อดีหลายประการ ได้แก่ หลีกเลี่ยงการทำลายยาโดยความเป็นกรด-ด่างและเอนไซม์ในทางเดินอาหาร หลีกเลี่ยงอันตรกิริยาระหว่างยากับอาหารในทางเดินอาหาร ผู้ป่วยสามารถใช้ยาเองได้โดยไม่เกิดการเจ็บปวดระหว่างการใช้ยา เป็นต้น (Ansel et al., 1995) รูปแบบยาเตรียม (Dosage forms) ที่ใช้ในการนำส่งยาทางผิวหนังมีหลากหลาย เช่น ครีม (Cream) เจล (Gel) โลชั่น (Lotion) และแผ่นแปะผิวหนัง (Transdermal patches) โดยแผ่นแปะผิวหนังเป็นรูปแบบที่ได้รับความนิยมสูง เนื่องจากความสะดวกในกำหนดขนาดยาและในการใช้

อย่างไรก็ตาม พอลิเมอร์ที่มีการใช้ในการผลิตแผ่นแปะผิวหนังในทางการค้า ได้แก่ Polyvinyl alcohol (PVA) และ Eudragit® เป็นต้น เป็นพอลิเมอร์สังเคราะห์ที่ไม่มีการผลิตในประเทศไทย (Padula et al., 2007) ในการศึกษานี้จึงมีความสนใจในการประยุกต์ใช้น้ำยางธรรมชาติ จากต้นยางพารา (*Hevea brasiliensis*) ซึ่งเป็นพืชที่พบมากในภาคใต้และภาคตะวันออกของประเทศไทย มาใช้เป็นส่วนประกอบหลักในตำรับแผ่นแปะผิวหนังชนิดเมทริกซ์ (Matrix-type transdermal patches) เพื่อเพิ่มมูลค่าของน้ำยางธรรมชาติให้สูงขึ้น เนื่องจากองค์ประกอบหลักในน้ำยางธรรมชาติ คือ cis-1,4-polyisoprene มีสมบัติในการก่อตัวเป็นฟิล์มได้เมื่อแห้ง (Steward, 1998)

ตำรับแผ่นแปะผิวหนังชนิดเมทริกซ์ เป็นเภสัชภัณฑ์หรือผลิตภัณฑ์ทางยาที่ประกอบด้วยตัวยาสำคัญ ผสมอยู่เป็นเนื้อเดียวกันในพอลิเมอร์เมมเบรนในรูปแบบเมทริกซ์ โดยในการใช้เภสัชภัณฑ์ ผู้ป่วยสามารถติดแผ่นแปะนี้บนผิวหนังในบริเวณที่ต้องการ ในขนาดและเวลาที่กำหนด ตัวยาสำคัญจะถูกปลดปล่อยออกจากแผ่นแปะ จากนั้นตัวยาสำคัญจะซึมผ่านเข้าสู่ผิวหนัง โดยผ่านชั้นหนังกำพร้า (Epidermis) ซึ่งมีหนังกำพร้าชั้นบนสุด (Stratum corneum) เป็นตัวขวางกั้น (Barrier) ในการซึมผ่านสำหรับการนำส่งยาเข้าสู่ผิวหนัง หลังจากที่ตัวยาสำคัญผ่านชั้นหนังกำพร้าลงมาก็จะเข้าสู่ชั้นหนังแท้ (Dermis) ซึ่งมีปลายประสาท หลอดเลือดและท่อน้ำเหลือง โดยตัวยาอาจออกฤทธิ์ที่ชั้นหนังแท้หรือถูกลำเลียงผ่านหลอดเลือดและท่อน้ำเหลืองเข้าสู่กระแสเลือด เพื่อออกฤทธิ์ในระบบร่างกาย ตามสมบัติของตัวยาสำคัญนั้นๆ (Ansel et al., 1995; Barry 2001)

ยาลิโดเคน (Lidocaine) เป็นยาชาเฉพาะที่ ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการส่งไอออนผ่านเซลล์เมมเบรนของปลายประสาทที่อยู่ในชั้นหนังแท้ เพื่อลดการปวดที่รุนแรง ปัจจุบันมีตำรับยาลิโดเคนในรูปแบบแผ่นแปะผิวหนังวางจำหน่ายในชื่อ Lidoderm® โดยมีความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ 5% (Endo Pharmaceuticals, 2006) อย่างไรก็ตามพอลิเมอร์ที่ใช้ในตำรับดังกล่าวเป็นพอลิเมอร์สังเคราะห์ซึ่งยังไม่สามารถผลิตไปได้เองในประเทศไทย ดังนั้นการวิจัยโดยนำพอลิเมอร์ที่มีอยู่ในประเทศมาใช้เป็นส่วนประกอบหลักในการผลิตแผ่นแปะผิวหนังของยาลิโดเคนจึงมีความน่าสนใจในการ

## วัตถุประสงค์

1. พัฒนาตำรับแผ่นแปะผิวหนังโดยใช้น้ำยางธรรมชาติเป็นส่วนประกอบหลัก เพื่อเพิ่มมูลค่าให้กับยางพารา และใช้ยาลิโดเคนเป็นยาต้นแบบ ที่ความเข้มข้นร้อยละ 5 โดยน้ำหนักของเนื้อยาง
2. ศึกษาลักษณะและสมบัติทางกายภาพ-เคมีของแผ่นแปะผิวหนังยาลิโดเคนที่เตรียมได้
3. ศึกษาการปลดปล่อยยานอกกาย (*In vitro* release study) ของแผ่นแปะผิวหนังยาลิโดเคนที่เตรียมได้

สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ ห้องสมุดงานวิจัย

วิธีการวิจัย

***การเตรียมและพัฒนาสมบัติในการยึดติดของแผ่นแปะผิวหนัง***

***การเตรียมแผ่นแปะผิวหนังเปล่า***

ทำการเจือจางน้ำยางธรรมชาติเข้มข้นซึ่งมีปริมาณเนื้อยาง 60% (Concentrated natural rubber latex; CNRL, Lot number CLT2550/03-05, Chalong Latex Industry Co., Ltd., Thailand) ปริมาณ 5 กรัม ด้วยน้ำ 2 เท่าตัว ผสมกับสารละลาย 20% Sodium dodecyl sulfate (SDS) ปริมาณ 2 ส่วนในร้อยของเนื้อยาง (part per hundred rubber, phr) คนผสมนาน 5 นาที เพื่อให้เข้ากันดี จากนั้นเทลง Petri-dish ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 9 เซนติเมตร แล้วอบที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง

***การเตรียมแผ่นแปะผิวหนังที่มียาลิโดเคน***

ละลายยาลิโดเคน (Lot number 7757-25G, Sigma-Aldrich, Inc., USA) 0.15 กรัม ซึ่งเทียบเป็น 5% ของปริมาณเนื้อยางในแผ่นแปะ ด้วย Ethanol 5.5 มิลลิลิตร จากนั้นผสมกับของผสมที่มีน้ำยางธรรมชาติเข้มข้นดังรานละเอียดเช่นเดียวกับแผ่นแปะผิวหนังเปล่า คนผสมนาน 5 นาที เพื่อให้เข้ากันดี จากนั้นเทลง Petri-dish ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 9 เซนติเมตร แล้วอบที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง

***การพัฒนาสมบัติในการยึดติดของแผ่นแปะผิวหนัง***

การพัฒนาสมบัติในการยึดติดของแผ่นแปะผิวหนัง ศึกษาโดย 2 วิธี คือ โดยใช้ Petroleum resin เป็นสารตัวเติม และโดยการใช้น้ำยางธรรมชาติน้ำหนักโมเลกุลต่ำ

สารกระจายตัวของ 50% Petroleum resin เตรียมโดยการบดผสม Petroleum resin 50 กรัม กับน้ำด้วย Ball mill (Mitsubishi electric corporation, Japan) และปรับปริมาตรของผสมให้ครบ 100 กรัมด้วยน้ำ จากนั้นผสมสารกระจายตัวของ 50% Petroleum resin กับน้ำยางธรรมชาติเข้มข้น ในปริมาณดังแสดงในตารางที่ 1 ด้วยการคนผสมนาน 10 นาที นำของผสมที่ได้ปริมาณ 10 กรัม เทลงบนพื้นกระจกที่มีพื้นที่ 5 x 5 ตารางนิ้ว อบที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง

**ตารางที่ 1** การพัฒนาสมบัติในการยึดติดของแผ่นแปะผิวหนัง โดยการผสมกับสารกระจายตัวของ 50% Petroleum resin

| ตำรับ | CNRL (phr) | Petroleum resin (phr) |
|---|---|---|
| 5P-CNRL | 100 | 5 |
| 10P-CNRL | 100 | 10 |
| 15P-CNRL | 100 | 15 |
| 20P-CNRL | 100 | 20 |
| 30P-CNRL | 100 | 30 |
| CNRL | 100 | - |

การลดน้ำหนักโมเลกุลของน้ำยางธรรมชาติ ทำโดยผสมน้ำยางธรรมชาติเข้มข้น กับสารต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 2 ซึ่งมีลำดับการผสม คือ ให้ความร้อนกับน้ำยางธรรมชาติเข้มข้น บนอ่างน้ำร้อน (Water bath) ที่อุณหภูมิ 45-50 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 5 ชั่วโมง เติมสารละลาย 20% SDS ผสมที่อุณหภูมิ 45-

50 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 30 นาที เติม 50% Hydrogen peroxide ลงไปผสมที่อุณหภูมิ 45-50 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 30 นาที เติม 10% Potassium persulfate ลงไปผสมที่อุณหภูมิ 45-50 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง (Patarapaiboolchai, 2003) นำน้ำยางธรรมชาติน้ำหนักโมเลกุลต่ำที่ได้ปริมาณ 10 กรัม เทลงบนพื้นกระจกที่มีพื้นที่ 5 x 5 ตารางนิ้ว แล้วอบที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง

**ตารางที่ 2** การพัฒนาสมบัติในการยึดติดของแผ่นแปะผิวหนัง โดยการลดน้ำหนักโมเลกุลของน้ำยางธรรมชาติ

| | Solution weight (g) | Dry weight (phr) |
|---|---|---|
| CNRL | 167 | 100 |
| 20%SDS solution | 40 | 8 |
| 50% $H_2O_2$ solution | 4 | 2 |
| 10% $K_2S_2O_8$ solution | 81 | 8.1 |

***การศึกษาลักษณะของแผ่นแปะผิวหนัง***

สังเกตลักษณะที่มองเห็นได้ของแผ่นแปะที่เตรียมได้ ทั้งแผ่นแปะเปล่าและแผ่นแปะที่มีตัวยา เช่น สี ความเป็นเนื้อเดียวกัน และความยืดหยุ่น วัดความหนาของแผ่นแปะด้วย Dial thickness gauge (Teclock Corporation, Japan) โดยวัด 3 จุดในแต่ละแผ่น สังเกตลักษณะของพื้นผิวแผ่นแปะด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนชนิดส่องกราด (Scanning electron microscope; SEM) (XL30 model, Philips, The Netherlands)

***การศึกษาการยึดติดของแผ่นแปะผิวหนัง***

ตัดแผ่นแปะให้มีขนาด 25 x 100 มิลลิเมตร จากนั้นนำไปวัดการยึดติดกับ Aluminum substrate ด้วย Tension testing machine ( LLOYD Instruments Ltd., UK) ตามข้อกำหนดใน ASTM D1876 (Race, 1983; Maillard-Salin et al., 2000, ASTM international, 2001)

***การศึกษาความเป็นผลึกของแผ่นแปะผิวหนังลิโดเคน***

ศึกษาความเป็นผลึกของตัวยา แผ่นแปะเปล่า และแผ่นแปะที่มีตัวยา โดยเทคนิคการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ (X-Ray Diffraction) โดยใช้เครื่อง X-ray diffractometer (model WI-RES-XRD-001, Philips analytical, Eindhoven, Netherlands) เนื่องจากปริมาณยาในแผ่นแปะค่อนข้างต่ำ (5%) สำหรับการศึกษานี้จึงได้เตรียมแผ่นแปะที่มีตัวยา 10% และ 15% เพื่อใช้ในการดูผลความเป็นผลึกด้วย

***การศึกษาความเข้ากันได้ระหว่างตัวยาและส่วนประกอบในแผ่นแปะผิวหนังลิโดเคน***

ศึกษาด้วยรังสีอินฟราเรดแบบการสะท้อนสะสม (Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy) (model EQUINOX 55, Bruker, Billerica, MA) โดยผสมตัวยากับ KBr แล้วตอกอัดเป็นแผ่น ส่วนแผ่นแปะเปล่าและแผ่นแปะที่มีตัวยา สามารถวัดโดยตรง ช่วงหมายเลขคลื่น (Wavenumber) ที่ศึกษา คือ 400–4000 $cm^{-1}$

***การวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญในแผ่นแปะผิวหนังลิโดเคน***

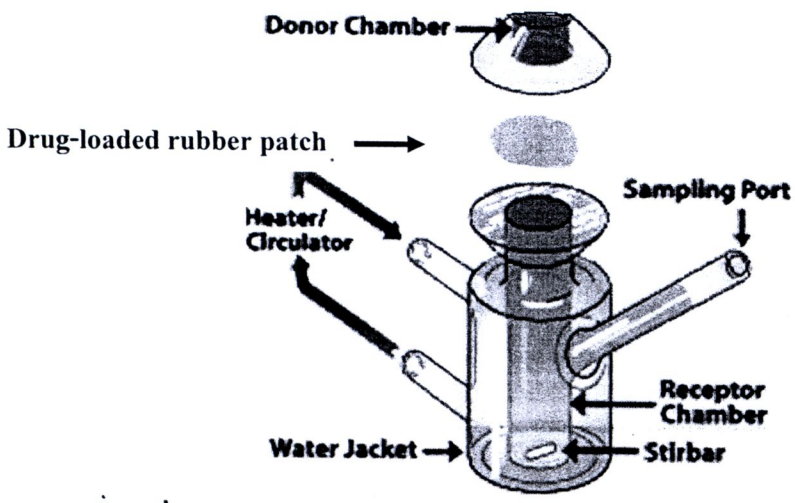
ตัดแผ่นแปะที่มีตัวยาลิโดเคนแต่ละแผ่นเป็น 3 ชิ้นย่อยรูปวงกลมเส้นผ่านศูนย์กลาง 20 มิลลิเมตร จากนั้นชั่งน้ำหนักและวัดความหนาของชิ้นย่อย แล้วนำไปสกัดตัวยาออกด้วยการ Sonicate ใน Ethanol 20 มิลลิลิตร นาน 3 ชั่วโมง จากนั้นวิเคราะห์ปริมาณที่ถูกสกัดออกมาด้วยเทคนิค HPLC ต่อไป

***การวิเคราะห์ปริมาณโปรตีนในแผ่นแปะผิวหนังลิโดเคน***

โดยทั่วไปน้ำยางธรรมชาติมักมีโปรตีนก่อแพ้อยู่ที่ผิวของอนุภาคยาง การนำน้ำยางธรรมชาติมาเตรียมเป็นแผ่นแปะ อาจลดปริมาณโปรตีนลง เนื่องจากผลของตัวทำละลายและความร้อน อย่างไรก็ตาม การหาปริมาณโปรตีนในแผ่นแปะผิวหนังด้วยวิธี Bicinchoninic acid protein assay โดยใช้สารละลายในน้ำของโปรตีน Bovine serum albumin (BSA) ความเข้มข้น 1 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร เป็นสารมาตรฐาน (Smith *et al.*, 1985) ยังเป็นสิ่งที่จำเป็น โดยการตัดตัวอย่างให้มีน้ำหนัก 0.2 กรัม Incubate กับน้ำนาน 2 ชั่วโมง จากนั้นผสมกับ Working reagent หรือสารผสมในอัตราส่วน 50:1 ของ Bicinchoninic acid solution และ 4% Copper (II) sulfate pentahydrate solution ในสัดส่วนที่เหมาะสม Incubate ต่อที่อุณหภูมิห้องนาน 2 ชั่วโมง จากนั้นนำสารละลายที่ได้ไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 562 นาโนเมตรด้วย UV-visible spectrophotometer (model Genesys 6, Thermo electron corporation, USA) และเทียบปริมาณโปรตีนกับค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายโปรตีนมาตรฐาน (Bovine Serum Albumin – BSA) ที่วิเคราะห์ด้วยวิธีเดียวกัน

***การศึกษาการปลดปล่อยยาจากแผ่นแปะผิวหนังลิโดเคน***

ศึกษาโดยใช้ฟรานส์ดิฟฟิวชันเซลล์ดัดแปร (Modified Franz diffusion cells) (model 57-951-016, Hanson Research Corporation, USA) ซึ่งมีพื้นที่การแพร่ผ่าน (Diffusion area) 1.77 ตารางเซนติเมตร ของเหลวตัวรับ (Receptor fluid) คือ ไอโซโทนิกฟอสเฟตบัฟเฟอร์ พีเอช 7.4 (Isotonic phosphate buffer pH 7.4) ปริมาตร 12 มิลลิลิตร และคนผสมด้วย Teflon-coated magnetic bar ความเร็ว 200 รอบต่อนาที แผ่นแปะที่มียาลิโดเคนถูกวางระหว่าง Donor chamber และ Receptor chamber ดังแสดงในรูปที่ 1 จากนั้นสุ่มของเหลวตัวรับขึ้นมาเพื่อวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญด้วยวิธี HPLC ที่เวลา 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 และ 24 ชั่วโมง โดยเติมไอโซโทนิกฟอสเฟตบัฟเฟอร์ พีเอช 7.4 ลงไปแทนที่ทันทีทุกครั้ง แผ่นแปะเปล่าถูกวิเคราะห์ด้วยวิธีเดียวกันเพื่อให้มั่นใจว่าส่วนประกอบอื่นของแผ่นแปะไม่รบกวนผลการวิเคราะห์ ทำการศึกษานี้ 3 ซ้ำ




**รูปที่ 1** ฟรานส์ดิฟฟิวชันเซลล์ดัดแปร (PermeGear, Inc. 2005)

ปริมาณตัวยาที่ปลดปล่อยออกมา สามารถคำนวณได้จากสมการที่ 1

$$Q_t = V_r C_t + \sum_{i=0}^{t-1} V_s C_i \qquad (1)$$

เมื่อ $C_t$ คือ the drug concentration of the receptor fluid at each sampling time

$C_i$ คือ the drug concentration of the $i^{th}$ sample

$V_r$ และ $V_s$ คือ the volumes of the receptor fluid and the sampling volume ตามลำดับ

***การวิเคราะห์ปริมาณยาลิโดเคนด้วย HPLC***

การวิเคราะห์ปริมาณยาลิโดเคนด้วย HPLC ดัดแปลงจากวิธีที่มีการรายงานก่อนหน้านี้ (Xu, 2003) โดยคอลัมน์ที่ใช้ คือ HPLC column, C18 reverse phase, 5 µm particle size, 250 x 4.6 mm (Thermo Hypersil-Keystone, Canada) ส่วน Mobile phase เป็นสารละลายของ 50 mM Ammonium acetate และ methanol ในอัตราส่วนโดยปริมาตร 60:40 ซึ่งเติมด้วย 1% v/v Acetic acid ของ 50 mM Ammonium acetate และ 0.1% v/v Triethylamine ของปริมาตรสารละลายทั้งหมด ปริมาตรตัวอย่างที่ฉีดเข้าระบบ คือ 50 ไมโครลิตร ตัวอย่างถูกวิเคราะห์ที่ 254 นาโนเมตร และคำนวณพื้นที่ใต้กราฟด้วย RF 10A (version 1.1) LC software program จากนั้นคำนวณปริมาณตัวยาโดยการเทียบกับสารละลายตัวยาลิโดเคนมาตรฐาน โดยวิธีวิเคราะห์ด้วย HPLC นี้ถูกตรวจสอบความถูกต้องว่าสามารถวิเคราะห์ตัวยาลิโดเคนในช่วงความเข้มข้น 5 ถึง 150 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรอย่างถูกต้องและแม่นยำ

***การศึกษาความคงตัวของแผ่นแปะผิวหนังลิโดเคน***

เก็บแผ่นแปะที่มียาลิโดเคน ที่อุณหภูมิ 4, 25 และ 45 องศาเซลเซียส เป็นเวลานาน 3 เดือน จากนั้นนำมาวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญและศึกษาการปลดปล่อยยาตามรายละเอียดที่ได้กล่าวแล้วข้างต้น

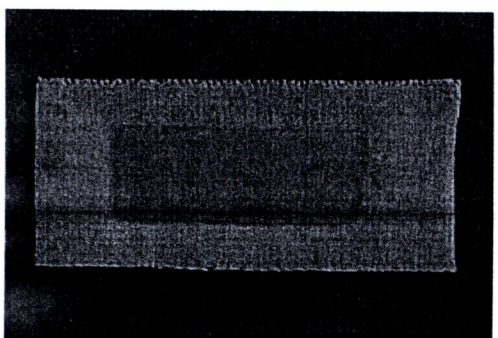
***การวิเคราะห์ทางสถิติ***

การวิเคราะห์สถิติโดยใช้ One-way analysis of variance (ANOVA) ร่วมกับ Tukey's multiple comparison test ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญพิจารณาที่ค่า *P* น้อยกว่า 0.05

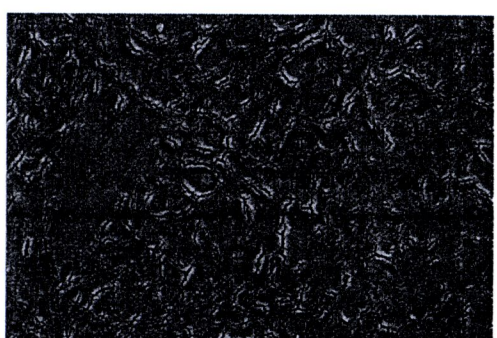
## ผลการวิจัยและวิจารณ์ผล

***ลักษณะของแผ่นแปะผิวหนัง***

แผ่นแปะผิวหนังที่เตรียมได้ ทั้งแผ่นแปะเปล่าและแผ่นแปะที่มีตัวยา มีลักษณะที่เหมือนกัน คือ มีสีน้ำตาลอ่อน เป็นแผ่นฟิล์มใสและยืดหยุ่น ดังรูปที่ 2 แต่เมื่อดูด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนชนิดส่องกราด พบว่าพื้นผิวไม่เรียบ มีรอยแยกเล็กๆ ซึ่งอาจเกิดจากการระเหยของตัวทำละลายในระหว่างกระบวนการอบอย่างรวดเร็ว (Moon and Cooper, 1979) ดังรูปที่ 3 มีความหนาดังตารางที่ 3



**รูปที่ 2** ลักษณะของแผ่นแปะผิวหนังที่มองเห็นด้วยตาเปล่า



**รูปที่ 3** ลักษณะของแผ่นแปะผิวหนังภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนชนิดส่องกราด (1,000X)

**ตารางที่ 3** ความหนาของแผ่นแปะผิวหนัง (n = 3)

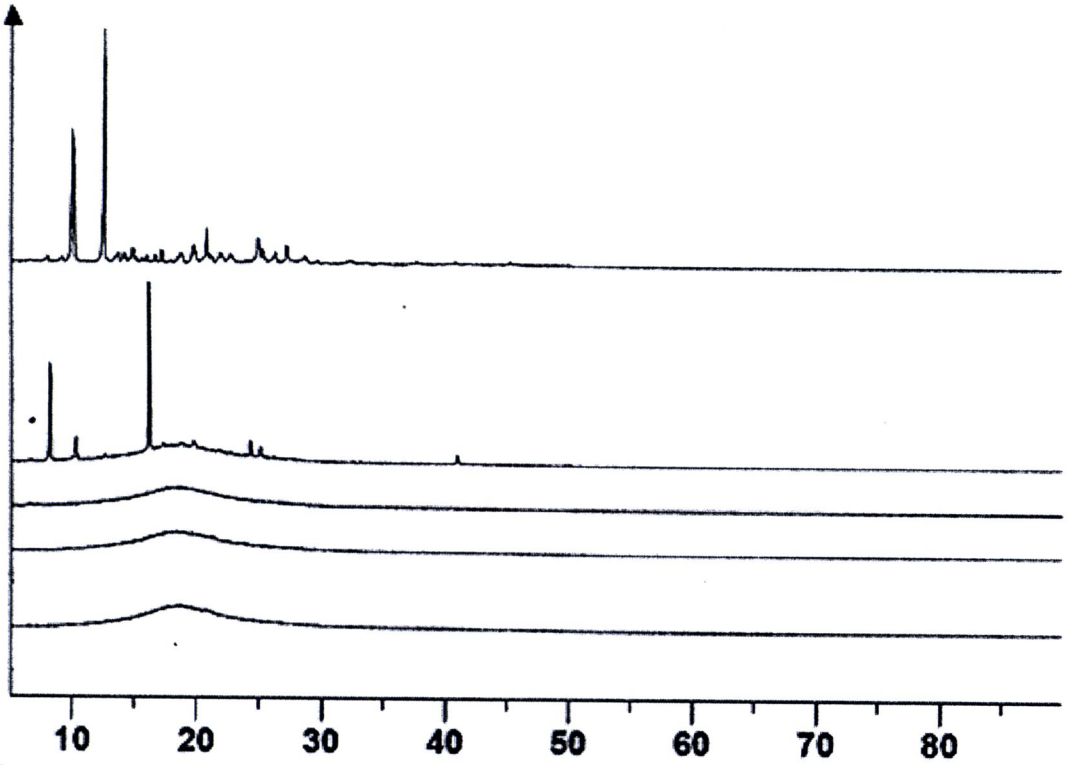
| แผ่นแปะ | ความหนา (มิลลิเมตร) |
|---|---|
| แผ่นแปะ CNRL เปล่า | 0.54±0.03 |
| แผ่นแปะ CNRL ที่มียาลิโดเคน | 0.55±0.02 |

***การยึดติดของแผ่นแปะผิวหนัง***

แผ่นแปะผิวหนัง มีแรงยึดติดน้อยกว่า 0.8 นิวตันต่อเซนติเมตร การใช้ Petroleum resin เป็นสารตัวเติม และการใช้น้ำยางธรรมชาตินำ้หนักโมเลกุลต่ำ ไม่เสริมการติดผิวหนังของแผ่นแปะ ถึงแม้ว่า Petroleum resin มีแรงยึดติดในสถานะของเหลว (Luvinh et al., 1987) แต่การทำให้แห้งอาจทำให้เสียสมบัตินี้ไป ส่วนการลดน้ำหนักโมเลกุลไม่มีผลต่อแรงยึดติด ซึ่งเหตุผลยังไม่ชัดเจน แต่เป็นไปได้ว่าการยึดติดของแผ่นแปะผิวหนัง ไม่ขึ้นกับน้ำหนักโมเลกุลของน้ำยางธรรมชาติที่ใช้ อย่างไรก็ตาม แผ่นแปะผิวหนังที่เตรียมจากน้ำยางธรรมชาตินำ้หนักโมเลกุลต่ำ มีความเหนียว (Sticky) กว่าแผ่นแปะผิวหนังที่เตรียมจากน้ำยางธรรมชาติปกติ

***ความเป็นผลึกของแผ่นแปะผิวหนังลิโดเคน***

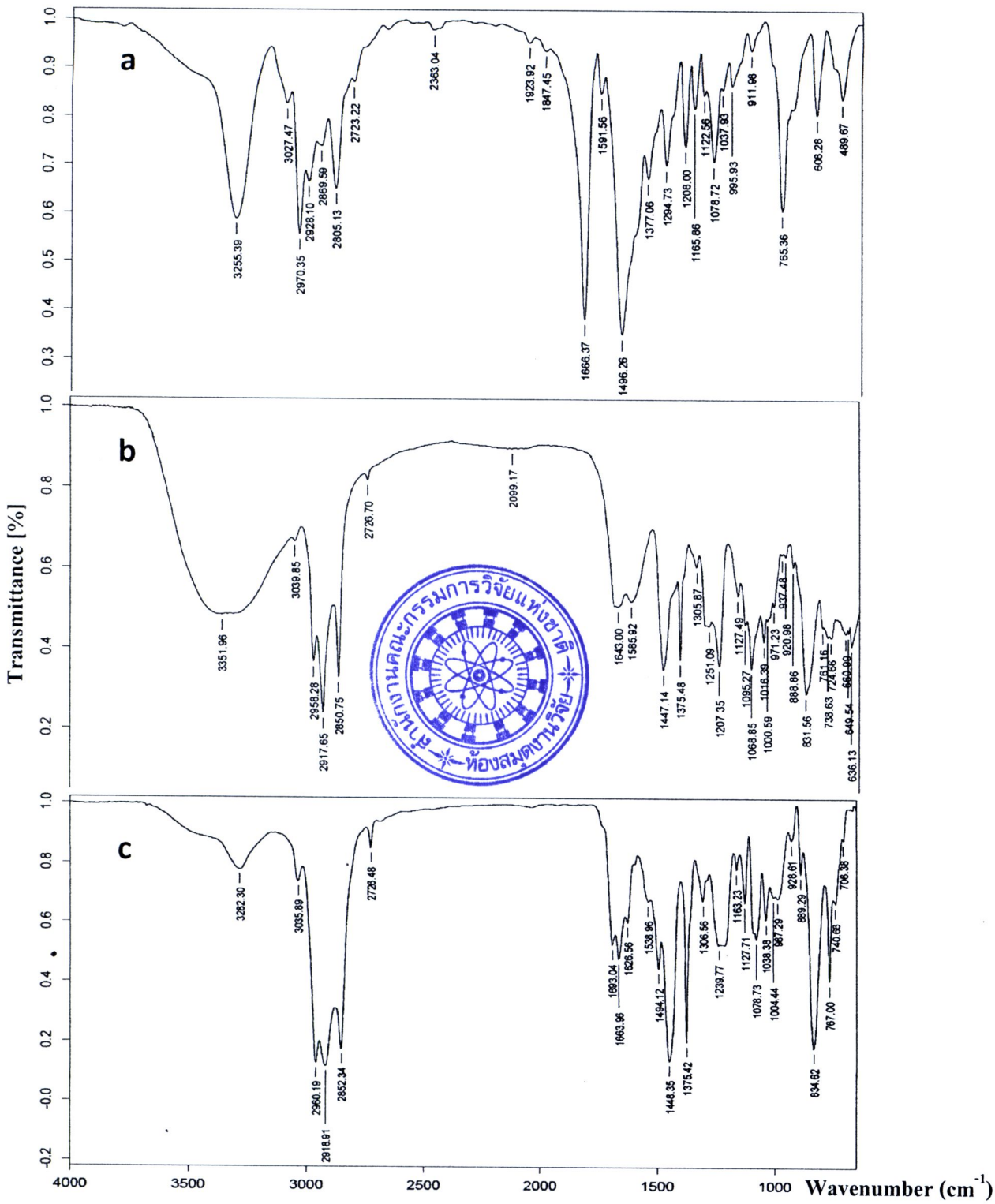
รูปที่ 4 แสดงให้เห็นว่ายาลิโดเคนมีความเป็นผลึก ซึ่งสอดคล้องกับรายงานก่อนหน้านี้ (Repka et al., 2005) แต่แผ่นแปะเปล่าแสดงความเป็นอสัณฐานโดยไม่พบพีคแสดงความเป็นผลึก นอกจากนี้ไม่พบพีคแสดงความเป็นผลึกในแผ่นแปะที่มีตัวยา 5% และ 10% แต่พบในแผ่นแปะที่มีตัวยา 15% แสดงว่ามีแนวโน้มที่ตัวยายังคงรูปเป็นผลึกหลังถูกเตรียมให้อยู่ในรูปแผ่นแปะ แต่การที่ไม่พบพีคแสดงความเป็นผลึกในแผ่นแปะที่มีตัวยาในความเข้มข้นต่ำนั้น เนื่องจากปริมาณยาในตัวอย่างน้อยเกินไปนั่นเอง




**รูปที่ 4** สเปกตรัม XRD ของตัวยาลิโดเคน แผ่นแปะที่มีตัวยา 15%, 10%, 5% และแผ่นแปะเปล่าตามลำดับโดยเรียงจากบนลงล่าง

***ความเข้ากันได้ระหว่างตัวยาและส่วนประกอบในแผ่นแปะผิวหนังลิโดเคน***

รูปที่ 5 แสดงให้เห็นว่ายาลิโดเคนมีความเข้ากันได้กับส่วนประกอบอื่นในแผ่นแปะผิวหนัง โดยยังคงมีสเปกตรัมรังสีอินฟราเรดแบบการสะท้อนสะสมที่ไม่เปลี่ยนแปลง




**รูปที่ 5** สเปกตรัมรังสีอินฟราเรดแบบการสะท้อนสะสมของ (a) ตัวยาลิโดเคน (b) แผ่นแปะที่มีตัวยา 5% และ (c) แผ่นแปะเปล่า

***ปริมาณตัวยาสำคัญในแผ่นแปะผิวหนังลิโดเคน***

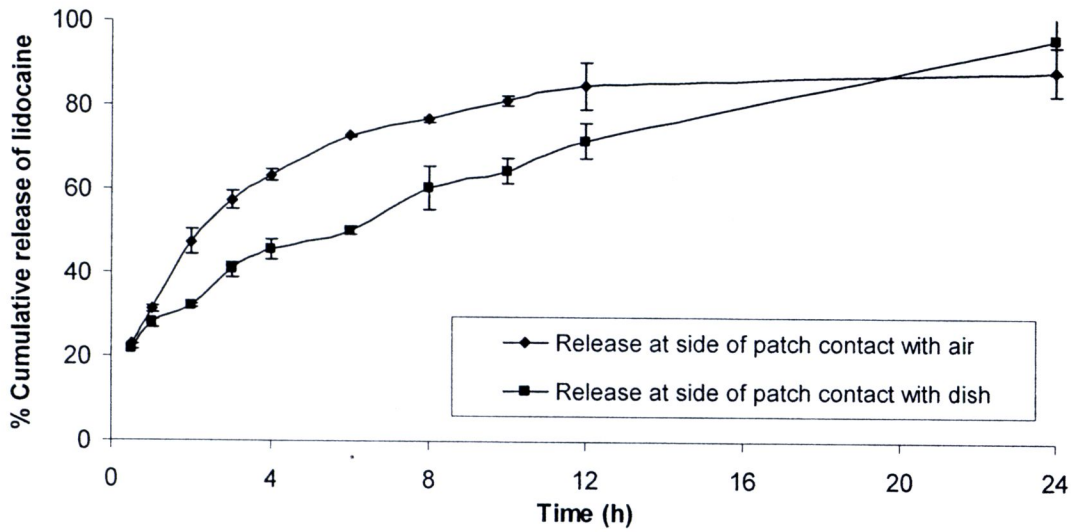
ปริมาณยาในแผ่นแปะผิวหนัง ซึ่งวิเคราะห์จากแผ่นแปะ 3 แผ่น แผ่นละ 3 จุด คือ 1.90±0.09 มิลลิกรัมต่อตารางเซนติเมตร คิดเป็นประสิทธิภาพของการกักเก็บยาของแผ่นแปะน้ำยางข้น คือ 80.56±3.80% ซึ่งปริมาณยาที่หายไปอาจเนื่องมาจากการที่ยาแทรกตัวอยู่ในสายโมเลกุลของยางที่พันกัน ทำให้ไม่สามารถถูกสกัดออกมาได้หมด แต่อย่างไรก็ตาม ตัวยาสำคัญสามารถกระจายในแผ่นแปะผิวหนังแต่ละแผ่นอย่างสม่ำเสมอทั่วกันทั้งแผ่น

***ปริมาณโปรตีนในแผ่นแปะผิวหนังลิโดเคน***

แผ่นแปะมีปริมาณโปรตีน 1910.00±441.42 ไมโครกรัมต่อตารางเดซิเมตร ซึ่งเป็นปริมาณที่สูงมาก เมื่อเทียบกับปริมาณโปรตีนที่สามารถคงอยู่ในถุงมือสำหรับการผ่าตัด คือควรน้อยกว่า 200 ไมโครกรัมต่อตารางเดซิเมตร (Beezhold et al., 2002) ดังนั้นในการพัฒนาตำรับต่อไป อาจเลือกใช้น้ำยางโปรตีนต่ำแทนน้ำยางธรรมชาติ

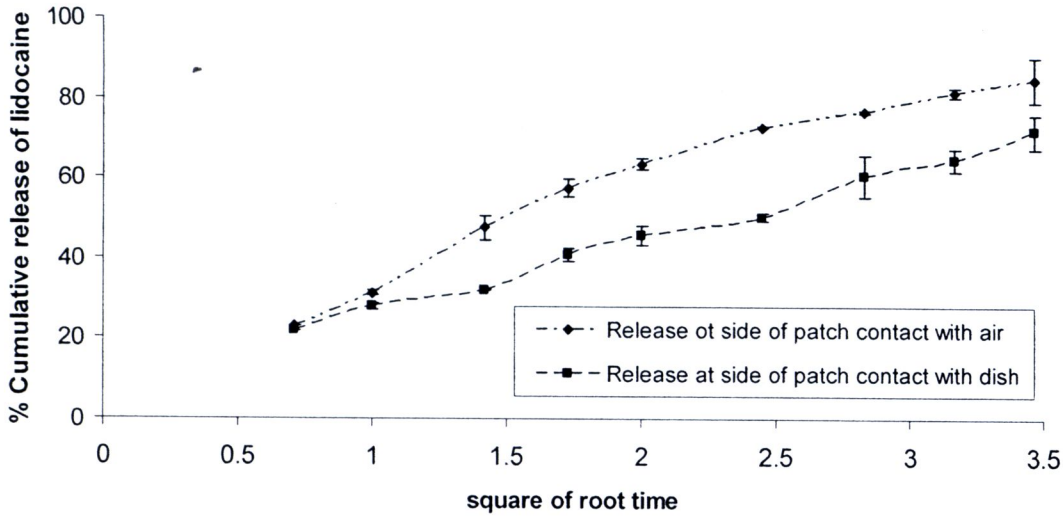
***การปลดปล่อยยาจากแผ่นแปะผิวหนังลิโดเคน***

รูปที่ 6 แสดงให้เห็นว่าด้านของแผ่นแปะผิวหนังมีผลต่อการปลดปล่อยยา โดยในช่วงแรก ด้านบนหรือด้านที่สัมผัสกับอากาศปลดปล่อยยาได้เร็วกว่า เนื่องจากการระเหยของตัวทำละลายในระหว่างกระบวนการเตรียม เกิดการเคลื่อนที่ของตัวยามาที่พื้นผิวด้วย ทำให้เกิดการสะสมของตัวยาที่พื้นผิวด้านนี้มากกว่า และเกิดการปลดปล่อยอย่างรวดเร็วมากกว่า




- **รูปที่ 6** การปลดปล่อยยาลิโดเคนจากแผ่นแปะผิวหนังด้านบนและด้านล่าง (n = 3)

พบว่าการปลดปล่อยยาลิโดเคนจากแผ่นแปะทั้งสองด้านเป็นไปตาม Higuchi model ดังรูปที่ 7 และคำนวณอัตราการปลดปล่อยยาในช่วงเวลา 0 ถึง 12 ชั่วโมงได้ดังตารางที่ 4 แสดงว่าการปลดปล่อยยาออกจากแผ่นแปะผิวหนังเกิดขึ้นโดยกลไกการแพร่ (Diffusion) ของยาออกจากเมทริกซ์ของพอลิเมอร์ยางธรรมชาติ



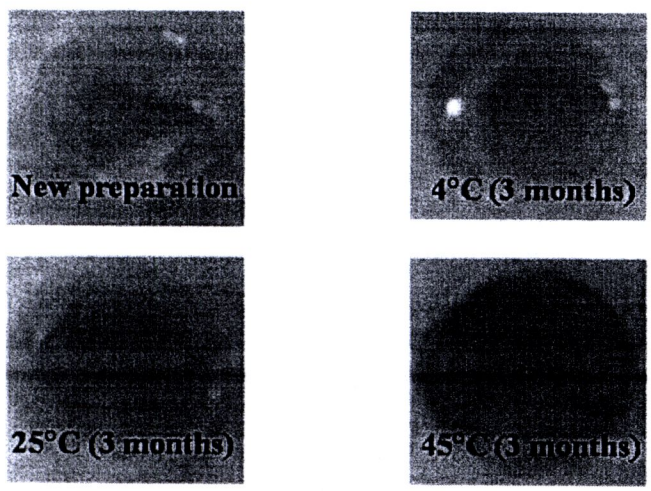

**รูปที่ 7** การปลดปล่อยยาลิโดเคนจากแผ่นแปะผิวหนังด้านบนและด้านล่าง (n = 3) ตาม Higuchi model

**ตารางที่ 5** อัตราการปลดปล่อยยาลิโดเคนออกจากแผ่นแปะผิวหนังด้านบนและด้านล่าง (n = 3)

| แผ่นแปะผิวหนัง | อัตราการปลดปล่อยยา (%/$\sqrt{h}$) |
|---|---|
| ด้านบน | 22.37±0.99 |
| ด้านล่าง | 17.82±1.44 |

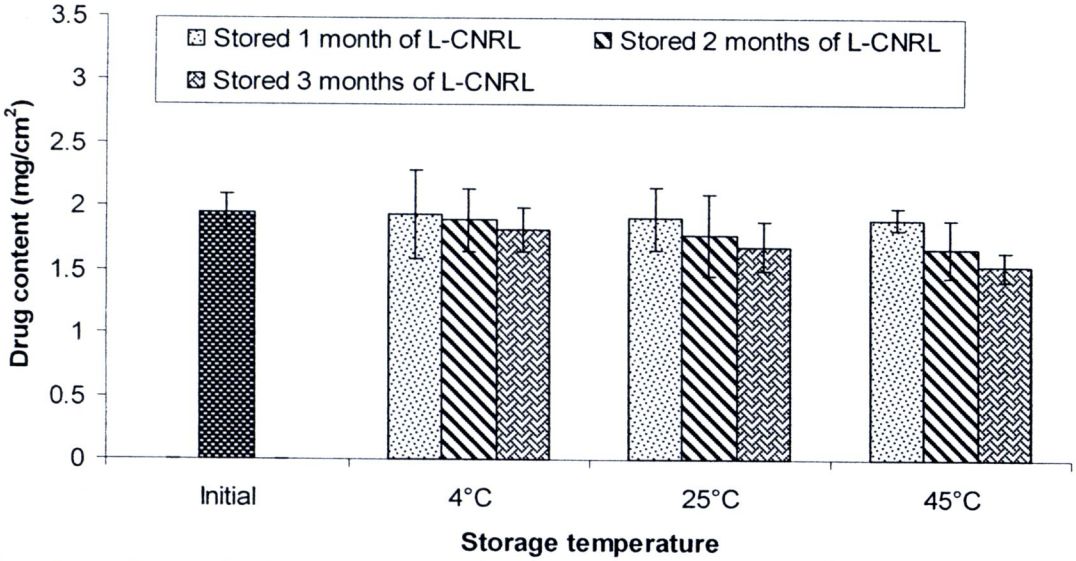
***ความคงตัวของแผ่นแปะผิวหนังลิโดเคน***

เก็บแผ่นแปะผิวหนังที่มียาลิโดเคนที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 3 เดือน พบว่าสีของแผ่นแปะไม่เปลี่ยนแปลง ขณะที่สีของแผ่นแปะที่มียาลิโดเคนที่เก็บที่อุณหภูมิ 25 และ 45 องศาเซลเซียส เป็นเวลานาน 3 เดือน มีความเข้มขึ้นตามลำดับ ดังรูปที่ 8 ซึ่งมีรายงานว่าการเปลี่ยนแปลงของการเรียงตัวของโมเลกุลในเนื้อยางเกิดขึ้นได้ในระหว่างการเก็บ ซึ่งทำให้สีเข้มขึ้น (Morton, 1987)

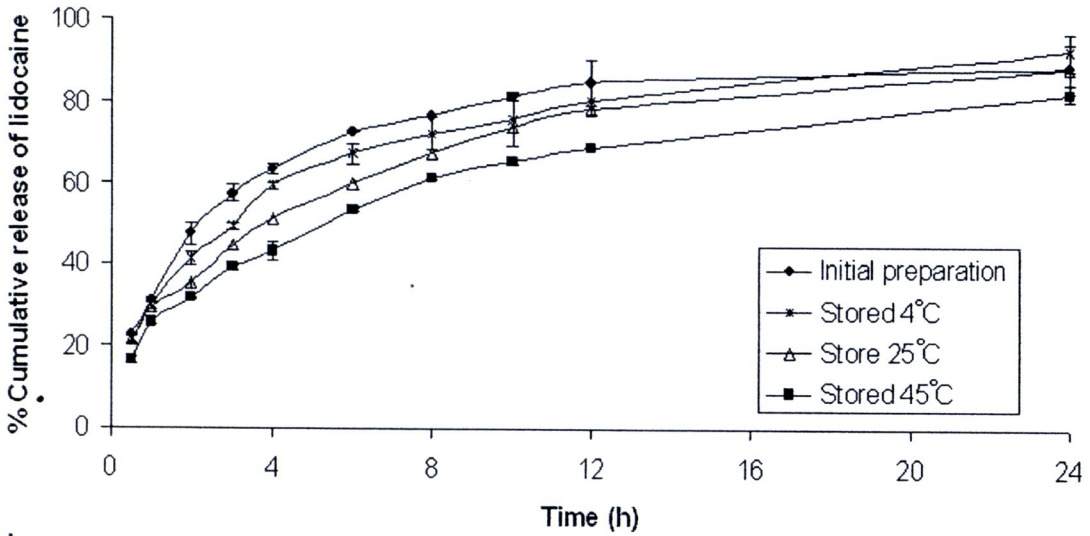



**รูปที่ 8** ลักษณะของแผ่นแปะผิวหนังลิโดเคนหลังเตรียม และหลังถูกเก็บที่อุณหภูมิ 4, 25, และ 45 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 3 เดือน

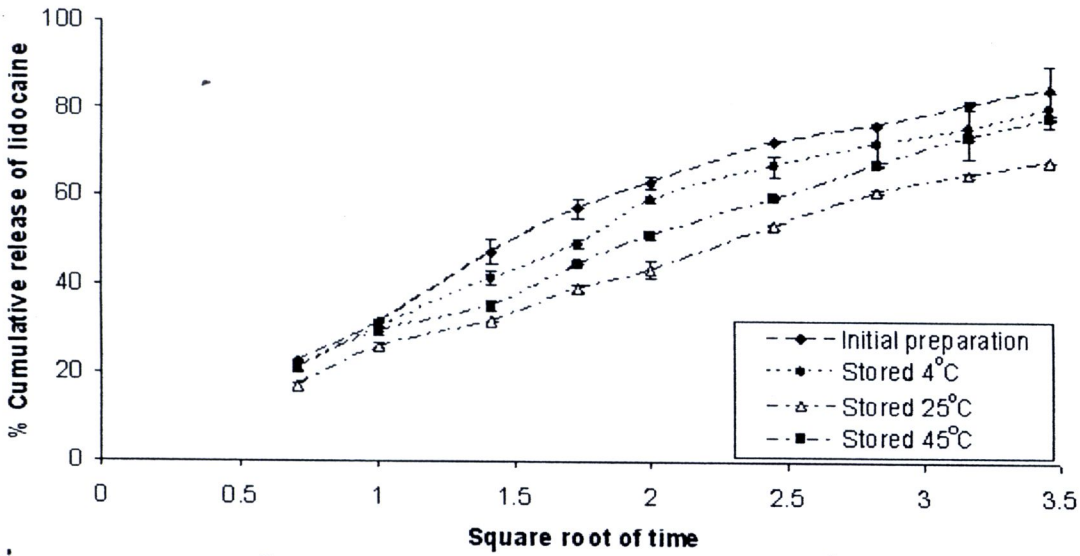
นอกจากนี้พบว่าการเก็บแผ่นแปะผิวหนังไว้มีผลให้ปริมาณตัวยาสำคัญโดยเฉลี่ยลดลง โดยอุณหภูมิในการเก็บยิ่งสูง ยิ่งเห็นการลดลงของปริมาณตัวยาสำคัญชัดเจนขึ้น ดังรูปที่ 9 ส่งผลให้ปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาโดยเฉลี่ยลดลงด้วย แต่รูปแบบการปลดปล่อยไม่เปลี่ยนแปลง ดังรูปที่ 10 นั่นคือเป็นไปตาม Higuchi model ดังรูปที่ 11 และคำนวณอัตราการปลดปล่อยยาในช่วงเวลา 0 ถึง 12 ชั่วโมงได้ดังตารางที่ 5




**รูปที่ 9** ปริมาณตัวยาสำคัญในแผ่นแปะผิวหนังลิโดเคนหลังเตรียม และหลังเก็บที่อุณหภูมิ 4, 25, และ 45 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1, 2, และ 3 เดือน (n = 3)




**รูปที่ 10** การปลดปล่อยยาลิโดเคนจากแผ่นแปะผิวหนังหลังเตรียม และหลังเก็บที่อุณหภูมิ 4, 25, และ 45 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 3 เดือน (n = 3)




**รูปที่ 11** การปลดปล่อยยาลิโดเคนจากแผ่นแปะผิวหนังหลังเตรียม และหลังเก็บที่อุณหภูมิ 4, 25, และ 45 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 3 เดือน ตาม Higuchi model (n = 3)

**ตารางที่ 5** อัตราการปลดปล่อยยาลิโดเคนออกจากแผ่นแปะผิวหนังหลังเตรียม และหลังเก็บที่อุณหภูมิ 4, 25, และ 45 องศาเซลเซียส เป็นเวลานาน 3 เดือน (n = 3)

| แผ่นแปะ | อัตราการปลดปล่อยยา (%/$\sqrt{h}$) |
|---|---|
| หลังเตรียม | 22.37±0.99 |
| หลังเก็บที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส 3 เดือน | 21.41±2.77 |
| หลังเก็บที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส 3 เดือน | 18.93±0.63 |
| หลังเก็บที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส 3 เดือน | 20.92±0.35 |

ถึงแม้ว่าอุณหภูมิในการเก็บไม่มีผลต่อการปลดปล่อยยาอย่างมีนัยสำคัญ เนื่องยาลิโดเคนมีความคงตัวในช่วงอุณหภูมิ -20 ถึง 70 องศาเซลเซียส (Kupper et al., 2006) แต่มีผลต่อลักษณะของผลิตภัณฑ์อย่างชัดเจน ดังนั้นจึงควรเก็บแผ่นแปะที่มียาลิโดเคนซึ่งเตรียมจากน้ำยางธรรมชาติที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส

## สรุปผลการวิจัย

สามารถใช้น้ำยางธรรมชาติเป็นส่วนประกอบหลักในการผลิตแผ่นแปะผิวหนังที่มียาลิโดเคน ในความเข้มข้น 5% เป็นตัวยาสำคัญได้ การผสมด้วย Petroleum resin และการลดน้ำหนักโมเลกุลของน้ำยางธรรมชาติ มีผลทำให้แผ่นแปะเหนียวขึ้น แต่ไม่เสริมการติดผิวหนังของแผ่นแปะ ตัวยาลิโดเคนในแผ่นแปะผิวหนังยังคงเป็นรูปผลึก และไม่พบการเกิดปฏิกิริยาเคมีระหว่างยากับพอลิเมอร์ แผ่นแปะผิวหนังสามารถเก็บกับตัวยาได้ 80.56±3.80% หรือคิดเป็นความเข้มข้น 1.90±0.09 มิลลิกรัมต่อตารางเซนติเมตร การปลดปล่อยยาออกจากแผ่นแปะเป็นไปตาม Higuchi model อุณหภูมิมีผลต่อสีของผลิตภัณฑ์อย่างเด่นชัด แต่ไม่มีนัยสำคัญต่อความคงตัวและการปลดปล่อยยา อุณหภูมิที่เหมาะสมในการเก็บแผ่นแปะคือ 4 องศาเซลเซียส

อย่างไรก็ตามปริมาณโปรตีนที่วิเคราะห์ได้จากแผ่นแปะมีค่าที่สูงมาก จึงมีความเสี่ยงที่จะก่อการแพ้ ดังนั้นในการวิจัยต่อไป ควรกำจัดโปรตีนจากน้ำยางธรรมชาติก่อนเตรียมตำรับ

**ข้อเสนอแนะ**

- ควรใช้น้ำยางธรรมชาติโปรตีนต่ำในการเตรียมแผ่นแปะผิวหนัง เพื่อลดความเสี่ยงในการก่อการแพ้
- ควรทำการผสมกับสารอื่นๆ เช่น พอลิเมอร์ชนิดต่างๆ เพื่อปรับปรุงรูปแบบการปลดปล่อยยาให้มีความหลากหลายมากยิ่งขึ้น
- ควรปรับปรุงสภาวะในการเก็บรักษาแผ่นแปะผิวหนังที่เตรียมจากยางธรรมชาติให้เหมาะสม เพื่อป้องกันการเปลี่ยนแปลงในด้านต่างๆ