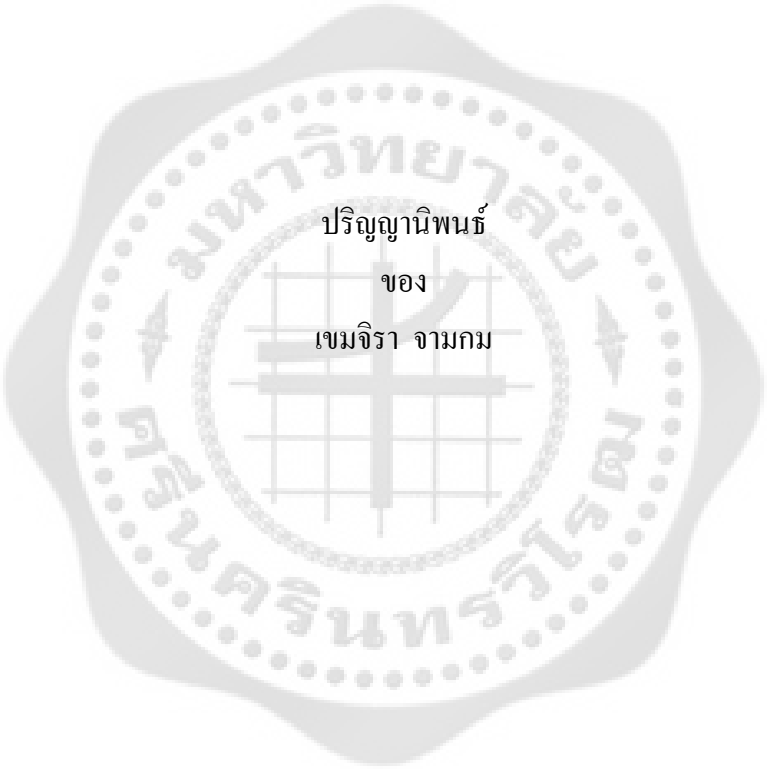
การพัฒนาและปรับปรุงตำรับเจลยาชาเฉพาะที่ลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์



ปริญญานิพนธ์

ของ

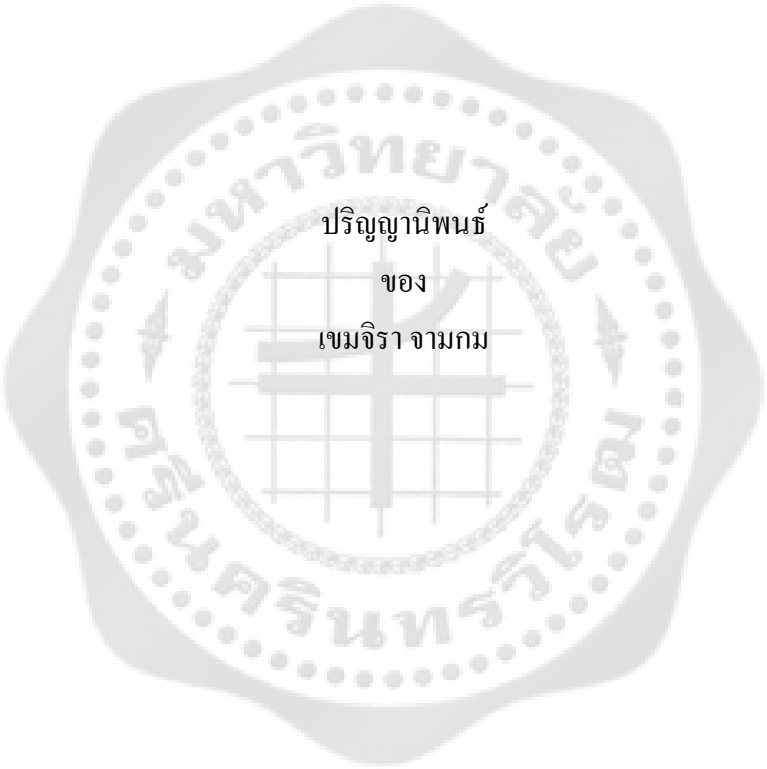
เขมจิรา จามกม

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา

ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวิทยาการเภสัชภัณฑ์

พฤษภาคม 2558

การพัฒนาและปรับปรุงตำรับเจลยาชาเฉพาะที่ลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์



ปริญญานิพนธ์

ของ

เขมจิรา จามกม

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา

ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวิทยาการเภสัชภัณฑ์

พฤษภาคม 2558

ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

การพัฒนาและปรับปรุงตำรับเจลยาชาเฉพาะที่ลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์

บทคัดย่อ

ของ

เขมจิรา จามกม

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา

ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิตสาขาวิชาวิทยาการเภสัชภัณฑ์

พฤษภาคม 2558

เขมจิรา จามกม. (2558). *การพัฒนาและปรับปรุงตำรับเจลยาชาเฉพาะที่ลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์* .ปริญญานิพนธ์ วท.ม. (วิทยาการเภสัชภัณฑ์). กรุงเทพ: ฯบัณฑิตวิทยาลัยมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ. คณะกรรมการควบคุม:ดร.ภญ.จิตติมา มานะกิจ, ดร.ภญ.ดวงรัตน์ ชูวิสิฐกุล,ดร.นพ.ทัศนัย ปริตโตทกพร

เนื่องจากปัจจุบันครีมยาชาที่ใช้ทางผิวหนังมีระยะเวลาในการเริ่มออกฤทธิ์ที่ช้าและเสถียรภาพต่ำ ดังนั้นการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาและปรับปรุงตำรับยาชาที่นำทางผิวหนังในรูปแบบของเจล ให้สามารถออกฤทธิ์ได้เร็วขึ้นและมีเสถียรภาพที่ดี โดยศึกษาเปรียบเทียบเจลที่แตกต่างกัน3 รูปแบบ คือ ไฮโดรเจลอิมัลเจล และนาโนเจลและทดสอบสมบัติทางกายภาพ การปลดปล่อยยา การซึมผ่านผิวหนัง การทดสอบประสิทธิภาพในมนุษย์รวมถึงศึกษาเสถียรภาพของตำรับยา จากการศึกษาพบว่าตำรับเจลลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ในรูปแบบของนาโนเจลได้อนุภาคที่มีขนาดเป็น submicron สามารถปลดปล่อยยาออกมาได้เร็วกว่าตำรับอิมัลเจลและไฮโดรเจล แม้จะมีความหนืดของตำรับที่สูง เนื่องด้วยอันตรกิริยาระหว่างสารก่อเจลของตำรับอิมัลเจลและไฮโดรเจลกับตัวยา ซึ่งคาร์โบพอลในตำรับอิมัลเจลและไฮโดรเจลสามารถเกิดอันตรกิริยากับลิโดรเครไฮโดรคลอไรด์ จึงเป็นผลให้ปริมาณของลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ในตำรับอิมัลเจลและไฮโดรเจลออกมาได้ช้า ในตำรับอิมัลเจลซึ่งมีวัฏภาคน้ำมันทำให้ยาซึมผ่านทางผิวหนังได้ดีที่สุดเมื่อเทียบกับไฮโดรเจลและนาโนเจลจากผลการซึมผ่านผิวหนังจึงเลือกตำรับอิมัลเจลมาใช้ในการศึกษาประสิทธิภาพการลดความเจ็บปวดในมนุษย์ โดยเปรียบเทียบยาหลอก(อิมัลเจลเบส) กับยาตามท้องตลาด (EMLA Cream) พบว่า ที่เวลา 20 นาที อิมัลเจลและEMLA Cream ไม่สามารถลดความเจ็บปวดได้เช่นเดียวกันที่เวลา 60 นาทีอิมัลเจลสามารถลดความเจ็บปวดได้ดีกว่ายาหลอก แต่ยังมีประสิทธิภาพลดความเจ็บปวดได้ด้อยกว่า EMLA Cream และจากการทดสอบเสถียรภาพของตำรับยาทั้ง 3 รูปแบบพบว่าตำรับตัวยาสำคัญในตำรับไฮโดรเจลมีเสถียรภาพดีที่สุดในขณะที่ตำรับที่เป็นอิมัลเจลมีเสถียรภาพของยาต่ำที่สุด

DEVELOPMENT AND IMPROVEMENT OF LIDOCAINE HCl GEL FOR LOCAL ANESTHETIC EFFECT

AN ABSTRACT

BY

KHEMJIRA JARMKOM

Presented in Partial Fulfillment of the Requirements for the

Masterof Science in Pharmaceutical Product Development

at Srinakharinwirot University

May 2015

Khemjira Jarmkom. (2014). *Development and improvement of lidocaine HCl gel for local anesthetic effect.*.Master thesis, M.S. (Pharmaceutical Product Development). Bangkok:Graduate School, Srinakharinwirot University.Advisor Committee:ChittimaManagitPh.D., DuangratanaShuwisitkulDr.rer.nat., TassanaiParittotokapornPh.D.

The objective of this study,local anesthetic gelswere developedandimproved which have the fastest onset and good stability. For study of physical properties, drugs release, permeability, clinical trial, and stability were evaluated as compare with difference gels (Hydrogel Emulgel and Nanogel).LidocaineHClnanogel got particle size as submicron and showed the highest viscosity and drugs release. The interaction oflidocaineHClwith gelling agent (carbopol 940) in other formulations (hydrogel and emulgel) effected on drugs release. But emulgelshows penetrate to the porcine skin. Emulgel have oil phase as permeation enhancers. Also we choosedemulgel for clinical trials. The effecton pain relief was evaluated as compare with commercial product (EMLA Cream) and placebo. For 20 minute application, the pain score was no difference. All formulationscannot painrelief as same as. Emulgel reduce pain better than placebo within 60 application. However, EMLA Cream was the best for effective local anestheticswithin 60 application. Finally, we found hydrogel was good stability and emulgel was bad stability.

ปริญญานิพนธ์

เรื่อง

การพัฒนาและปรับปรุงตำรับเจลยาชาเฉพาะที่ลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์

ของ

เขมจิรา จามกม

ได้รับอนุมัติจากบัณฑิตวิทยาลัยให้นับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

วิทยาศาสตรมหาบัณฑิตสาขาวิชาวิทยาการเภสัชภัณฑ์

ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

.....คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

(รองศาสตราจารย์ ดร.สมชาย สันติวัฒนกุล)

วันที่.....เดือน พฤศจิกายน พ.ศ 2557

อาจารย์ที่ปรึกษาปริญญานิพนธ์ คณะกรรมการสอบปากเปล่า

.....ที่ปรึกษาหลัก .....ประธาน

(ดร.ภญ. จิตติมา มานะกิจ) (ผู้ช่วยศาสตราจารย์ดร.ภก.วัลลภ วีชรังสรรค์)

.....ที่ปรึกษาร่วม .....กรรมการ

(ดร.ภญ. ดวงรัตน์ ชูวิสิฐกุล) (Assist. Prof. Dr. Joana Portugal Mota)

.....ที่ปรึกษาร่วม .....กรรมการ

(ดร.นพ. ทัศนัย ปริตโตทกพร) (ดร.ภญ. จิตติมา มานะกิจ)

.....กรรมการ

(ดร.ภญ. ดวงรัตน์ ชูวิสิฐกุล)

.....กรรมการ

(ดร.นพ. ทัศนัย ปริตโตทกพร)

ประกาศคุณูปการ

ปริญญานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงตามความมุ่งหมายได้ ด้วยความช่วยเหลือจากดร.ภญ. จิตติมา มานะกิจ อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก ดร.ภญ.ดวงรัตน์ ชูวิสิฐกุล อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม และ อ.นพ.ทัศนัย ปริตโตทกพร อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ซึ่งได้เสียสละเวลาอันมีค่า เพื่อมาดูแลเอาใจใส่การดำเนินงานวิจัยทุกขั้นตอนอย่างไม่เหน็ดเหนื่อยตลอดจนให้คำแนะนำ, ข้อเสนอแนะต่างๆเพื่อใช้ในการแก้ปัญหาและความรู้ต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงในความกรุณาของอาจารย์ที่ปรึกษาปริญญานิพนธ์ทั้งสามท่านไว้ ณ โอกาสนี้

ขอกราบขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ดร.ภก.วัลลภ วีชรังสรรค์ ที่ให้ความกรุณาเป็นประธานการสอบปากเปล่าปริญญานิพนธ์

ขอกราบขอบพระคุณAssist. Prof. Dr. Joana Portugal Motaที่ให้ความกรุณาเป็นกรรมการสอบปากเปล่าปริญญานิพนธ์

ขอกราบขอบพระคุณคณาจารย์คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒทุกท่านที่ทำให้ผู้วิจัยมีความรู้ และความสามารถนำความรู้ที่ได้นั้นมาใช้เพื่อให้เกิดประโยชน์ ตลอดจนทำให้งานวิจัยสำเร็จลุลวงไปด้วยดี

ขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ในห้องปฏิบัติการคณะเภสัชศาสตร์มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒทุกท่านที่คอยช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกในการเบิกจ่ายอุปกรณ์และสารเคมีมาโดยตลอด

ขอขอบพระคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ที่เอื้อเฟื้อสถานที่ในการทำงานวิจัยให้สำเร็จลุลวงไปด้วยดี

สุดท้ายนี้ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่ให้โอกาส ให้การสนับสนุน ตลอดจนเป็นกำลังใจในการศึกษากับผู้วิจัยเป็นอย่างดีเยี่ยมเสมอมา

เขมจิรา จามกม

สารบัญ

บทที่	หน้า
1 บทนำ…….	1
วัตถุประสงค์ สมมติฐานการวิจัย ปัจจัยและตัวแปรที่ศึกษา……	1
ขอบเขตของงานวิจัย ……..	2
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ ……...	2
2 แนวคิดทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง……	3
ระบบนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง ……..	3
เจล (gel) …….	4
นาโนเจล (nanogel) ……	5
อิมัลเจล (emulgel) ……..	6
ลิโดรเคน และลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์…….	7
ยาชาเฉพาะที่นำส่งทางผิวหนัง.....……..	8
3 วิธีดำเนินการวิจัย …….	10
อุปกรณ์ เครื่องมือและสารเคมี ……..	10
วิธีการทดลอง …….	11
การเตรียมเจลยาชาลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์สำหรับใช้ภายนอก ได้แก่ ไฮโดรเจล (Hydrogel) นาโนเจล (Nanogel) และอิมัลเจล (Emulgel).....	11
การศึกษาลักษณะเฉพาะของตำรับเจลยาชาลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ (Characterization study) ……	13
การศึกษาการปลดปล่อยยา…….	14
การศึกษาการซึมผ่านทางผิวหนังของตำรับลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ ……..	14
การศึกษาเสถียรภาพของตำรับลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ ……..	15
การทดสอบประสิทธิภาพการลดความเจ็บปวดของตำรับลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ …	15

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
4 ผลการทดลอง …….	20
การศึกษาเปรียบเทียบตำรับเจลต่างชนิด……...	20
การศึกษาเสถียรภาพของเจลยา…….	26
5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายและข้อเสนอแนะ ……..	28
บรรณานุกรม ……..	29
ภาคผนวก ……...	32
ภาคผนวก ก ใบอนุญาตการทำวิจัยในมนุษย์ ……	33
ภาคผนวก ข หนังสือรับรองการทำวิจัยในมนุษย์……..	35
ภาคผนวก ค เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย ……	37
ภาคผนวก ง หนังสือให้ความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย……..	40
ภาคผนวก จ แบบสอบถาม.....	43
ประวัติย่อผู้วิจัย ……..	46

บัญชีตาราง

ตาราง **หน้า**

1 แสดงลักษณะทางเคมี-กายภาพที่สามารถซึมผ่านทางผิวหนังได้ 4

2 แสดงยาชาเฉพาะที่สำหรับผิวหนัง……. 8

3 แสดงสูตรตำรับเจลยาชาลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์..... 13

4 แสดงขนาดอนุภาค และการกระจาย (Pdi) ขนาดอนุภาคของนาโนเจล..... 20

5 แสดงปริมาณลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ซึมผ่านผิวหนังที่เวลาต่างๆ..... 22

6 แสดงแจกแจงความถี่ของกลุ่มตัวอย่างในระหว่างการทดสอบประสิทธิภาพของยาชาในมนุษย์ โดย (ก) เมื่อทายาชาทิ้งไว้ที่เวลา 20 นาที ……. 23

7 แสดงแจกแจงความถี่ของระดับคะแนนการลดความเจ็บปวดโดย (ก) เมื่อทายาชาทิ้งไว้ที่เวลา 20 นาที (ข) เมื่อทายาชาทิ้งไว้ที่เวลา 60 นาที 24

8 วิเคราะห์ความแปรปรวน (ANOVA) ของกลุ่มตัวอย่าง เมื่อทาทิ้งไว้ที่เวลา 20 นาที และ 60 นาที (p-value >0.05) 25

9 วิเคราะห์สถิติเชิงพรรณา (Descriptive Ststistics) ของกลุ่มตัวอย่าง เมื่อทาทิ้งไว้ที่เวลา 20 นาที และ60 นาที..... 25

10 ค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) ของเจลทั้ง 3 ชนิด ที่สภาวะเร่ง……. 26

11 แสดงปริมาณยาที่เวลาต่างๆของการศึกษาเสถียรภาพ (% recovery)…… 26

บัญชีภาพประกอบ

ภาพประกอบ **หน้า**

1 แสดงเส้นทางการดูดซึมยาผ่านทางผิวหนัง..... 3

2 แสดงการปลดปล่อยยาจากนาโนเจล..... 5

3 แสดงการซึมผ่านทางผิวหนังของอิมัลเจล..... 6

4 แสดงโครงสร้างของลิโดรเคน..... 7

5 แสดงโครงสร้างของลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์..... 7

6 แสดงปากกาก้านพลาสติกปลายมน(Monofilament pen)..... 16

7 แสดงตัวอย่างพลาสเตอร์ที่บรรจุยาชา 17

8 แสดงบริเวณข้อพับแขนด้านในที่ใช้ในการทดสอบ (บริเวณที่ทำการเจาะเลือด)..... 17

9 แสดงปริมาณลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ที่เวลาต่างๆ..... 21

10 แสดงความสัมพันธ์ของเจลทั้ง3 รูปแบบ (ไฮโดรเจล นาโนเจล และอิมัลเจล)
โดย (ก) ความสัมพันธ์ระหว่างความเค้นเฉือนและอัตราเค้นเฉือนและ
(ข) ความสัมพันธ์ระหว่างความหนืดและอัตราเค้นเฉือน..... 22

11 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าความหนืด ค่าความเค้นเฉือน และอัตราเค้นเฉือนของ
เจลชนิดต่างๆ เมื่อถูกเก็บในสภาวะเร่ง (ก) ไฮโดรเจล (ข) อิมัลเจล (ค) นาโนเจล….. 27

บทที่ 1
บทนำ

ภูมิหลัง

ปัจจุบันมีการใช้ EMLA cream หรือครีมยาชาทาบริเวณผิวหนัง ในบริเวณที่ผู้ป่วยต้องฉีดยา เจาะเลือด หรือการกระทำที่ต้องเปิดหลอดเลือดดำ รวมถึงผู้ป่วยทางด้านศัลยกรรมความงาม และผู้ป่วยที่กลัวเจ็บจากเข็มฉีดยา แต่การนำส่งยาผ่านทางผิวหนังก็มีข้อจำกัดในการซึมผ่าน โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาหรือสารที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ ทำให้การดูดซึมยาชาเฉพาะที่ผ่านทางผิวหนังค่อนข้างช้า และปริมาณตัวยาสำคัญที่สามารถซึมผ่านผิวหนังไม่แน่นอน จึงเป็นผลทำให้การบริหารยาสำหรับใช้ภายนอกนั้นต้องใช้ยาชาในปริมาณความเข้มข้นที่สูงกว่ายาชาที่ใช้สำหรับฉีด ทำให้ประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ชาไม่ดีเท่ารูปแบบยาฉีด[1] จึงทำยังไม่ได้รับการยอมรับอย่างแพร่หลาย เนื่องด้วยวิธีใช้ที่ยุ่งยากและระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ที่ช้า (ประมาณ 1 ชั่วโมง) นอกจากนี้ EMLA Cream ยังมีเสถียรภาพ (stability) ของยาที่ต่ำ ดังนั้นการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาและปรับปรุงตำรับยาชาที่นำส่งผ่านผิวหนังในรูปแบบของเจล ให้สามารถออกฤทธิ์ได้เร็วขึ้นและมีความคงตัวที่ดี โดยจะเปรียบเทียบยาชาในรูปแบบของเจลที่แตกต่างกันออกไป เนื่องจากเจลเป็นรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่ได้รับความนิยม เนื้อเจลใสไม่เหนอะแหนะ ล้างออกง่าย และเจลยังสามารถพัฒนาไปเป็นhydroalcoholic gel ที่มี alcohol เป็นส่วนประกอบในตำรับด้วย ทำให้เจลนั้นมีประสิทธิภาพในการยับยั้งการต้านเชื้อแบคทีเรียภายในตำรับเดียวกันได้ จึงทำให้เจลเป็นรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่น่าสนใจในการศึกษาครั้งนี้

วัตถุประสงค์

พัฒนาเจลยาชาลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ที่ออกฤทธิ์ได้เร็วและมีเสถียรภาพที่ดีโดยศึกษาเปรียบเทียบเจลเบส 3 ชนิด ได้แก่ ไฮโดรเจล(hydrogel) นาโนเจล (nanogel) และอิมัลเจล (emulgel)

สมมติฐาน

สมบัติของเจลซึ่งเกิดจากองค์ประกอบในตำรับที่แตกต่างกันมีผลต่อการดูดซึมผ่านทางผิวหนังของเจลยาชาลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ ระยะที่ยาเวลาเริ่มออกฤทธิ์ รวมถึงเสถียรภาพของตำรับเจล

ปัจจัยและตัวแปรที่ศึกษา

・ตัวแปรต้น : ประเภทตำรับเจล (hydrogel, nanogelและemulgel)

・ ตัวแปรตาม : ปริมาณลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ที่ซึมผ่านทางผิวหนัง, ระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์และระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์, เสถียรภาพของตัวยาลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ในตำรับและรวมถึงเสถียรภาพของตำรับเจล

ขอบเขตของการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยเชิงทดลอง โดยศึกษาเปรียบเทียบระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์และเสถียรภาพของเจลยาชาลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ที่ประเภทต่างกัน ได้แก่ ไฮโดรเจล นาโนเจล และอิมัลเจล ซึ่งได้นำมาประเมินคุณลักษณะทั้งทางกายภาพและทางเคมี รวมถึงศึกษาถึงความคงตัวของตำรับ และคัดเลือกสูตรตำรับที่มีประสิทธิภาพที่ดีที่สุด เพื่อนำมาศึกษาในกลุ่มตัวอย่างโดยเทียบกับยาชาตามท้องตลาด (EMLA Cream)

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ตำรับยาเจลยาชาลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์สามารถออกฤทธิ์ได้เร็วและมีเสถียรภาพที่ดี เมื่อเทียบกับ EMLA Cream ซึ่งเป็นยาชาเฉพาะที่ที่มีจำหน่ายอยู่ในปัจจุบัน

2. เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา จากการที่ผู้ป่วยให้ความร่วมในการรักษาเพิ่มมากขึ้นและลดต้นทุนในการรักษาอีกด้วย

บทที่ 2
แนวคิด ทฤษฎีและ งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

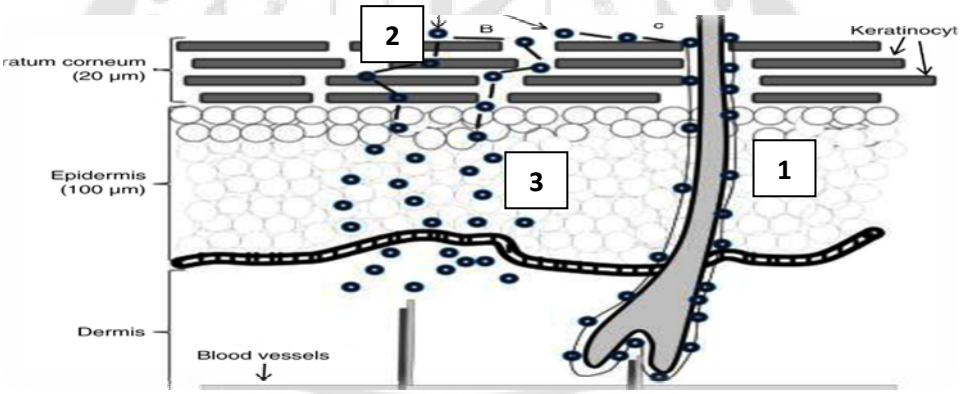
1. ระบบนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง

จากโครงสร้างของผิวหนังนั้น ยาสามารถดูดซึมผ่านเข้าผิวหนังได้ 3 วิธี

1. ดูดซึมผ่านทางต่อมเหงื่อ รูขุมขนที่อยู่ติดกับต่อมไขมัน ซึ่งช่องทางการซึมผ่านผิวหนังที่เปิดช่อง เปิดนี้มีน้อย เมื่อเทียบกับพื้นที่ของผิวหนังทั้งหมด แต่ช่องทางนี้เหมาะสำหรับสารที่โมเลกุลขนาดใหญ่และมีขั้ว

2. ดูดซึมผ่านเซลล์ของชั้นสตราตัมคอร์เนียม (stratum corneum)

3. ดูดซึมผ่านทางช่องว่างระหว่างเซลล์ (โดยปกติเซลล์ของผิวหนัง จะมีโครงสร้างของเซลล์เรียงต่อกันเหมือนอิฐ และยึดติดกันด้วยไขมัน) [2]



ภาพประกอบ 1 แสดงเส้นทางการดูดซึมผ่านทางผิวหนัง [3]

การนำส่งยาผ่านทางผิวหนังนั้นเป็นวิธีใช้ที่ง่าย สะดวก และยาไม่ถูกกำจัดออกทางตับ นอกจากนี้การนำส่งยาผ่านผิวหนังทำให้ผู้ป่วยมีการบาดเจ็บจากการใช้ยาได้น้อยกว่าแบบฉีด พบว่าการซึมผ่านทางผิวหนังนั้นเกิดโดยกระบวนการแพร่ ซึ่งสารจะเคลื่อนที่จะบริเวณที่มีความเข้มข้นสูงไปบริเวณที่มีความเข้มข้นต่ำ แต่ผิวหนังมีสมบัติในการป้องกันสารเข้าออก โดยผิวหนังชั้นสตาตรัมคอร์เนียมที่ทำหน้าที่เป็นตัวขวางกันจึงเป็นชั้นที่สารมีการซึมผ่านยากที่สุด [4] ดังนั้นสารที่จะสามารถผ่านผิวหนังได้ต้องมีลักษณะทางเคมี-กายภาพดังนี้ (ตารางที่ 1)

ตาราง 1 แสดงลักษณะทางเคมี-กายภาพที่สามารถซึมผ่านทางผิวหนังได้ [5]

ข้อจำกัด	ข้อจำกัดในการซึมผ่านผิวหนัง
การละลายน้ำ	› 1mg/ml
ความชอบไขมัน	$10 ‹ K_{o/w} ‹ 1000$
มวลโมกุล	‹ 500 Daltons
จุดหลอมเหลว	‹ 200 ºC
ค่าความเป็นกรด-ด่างที่เหมาะสม	5-9

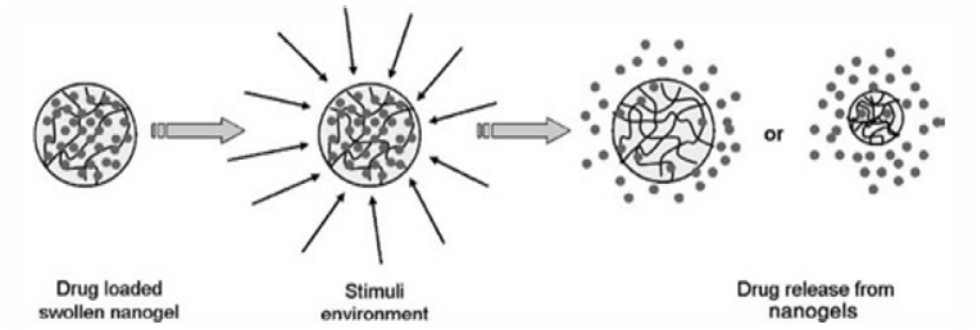
2. เจล (Gel)

เจล รูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่ใช้ผ่านทางผิวหนัง มีลักษณะเป็นกึ่งแข็ง ที่ได้จากการกระจายตัวของพอลิเมอร์ในน้ำที่สม่ำเสมอจนเป็นเนื้อเดียวกัน และเกิดเป็นโครงร่างตาข่ายสามมิติ โดยปกติตำรับยาที่เป็นรูปแบบเจลนั้นจะมีการปลดปล่อยยาที่เร็วกว่าเมื่อเทียบกับตำรับยาขี้ผึ้ง และครีม [6] และสามารถดูดซึมข้าสู่กระแสเลือดได้ดี แต่อย่างไรก็ตามด้วยของจำกัดของผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียม จึงทำให้ต้องมีสารที่ช่วยในการดูดซึมยาให้ผ่านผิวหนัง นอกจากนี้เจลยังเป็นรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่มีสมบัติที่หลากหลาย ขึ้นอยู่กับวัตถุประสงค์ของการพัฒนาตำรับว่าต้องการให้เจลนั้นมีสมบัติอย่างไร เช่น สามารถพัฒนาให้อยู่ในรูปแบบของเจลที่ใช้สำหรับฆ่าเชื้อเจลที่มีสมบัติในการหล่อลื่นได้ [6]

มีการศึกษาถึงการประยุกต์bacterial cellulose membranes (BC) สำหรับระบบนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง ในการศึกษาครั้งนี้มีต้นแบบของยา 2 กลุ่ม กลุ่ม1 เป็นต้นแบบของยาที่ละลายได้ดีในน้ำ คือ lidocaine hydrochloride และกลุ่มที่ 2 ใช้ ibuprofen ซึ่งเป็นยาต้นแบบของยาที่ละลายได้ดีในไขมัน โดยจะบรรจุยาลงไปใน BC membrane และนำมาศึกษาการซึมผ่านทางผิวหนังของตัวยาสำคัญด้วย franz diffusion cell โดยจะเปรียบเทียบกับยารูปแบบทั่วไป (รูปแบบเจล) พบว่า ibuprofen ที่บรรจุใน BC membrane มีปริมาณการซึมผ่านของตัวยาสำคัญที่ออกมาสูงสุดยารูปแบบทั่วไป และlidocaineที่บรรจุใน BC membrane ตามลำดับ [7]

3. นาโนเจล (Nanogel)

นาโนเจล เป็นเจลที่มีอนุภาคขนาดนาโน เกิดจาการเชื่อมต่อกันของสายพอลิเมอร์โดยอาจจะเป็นการเชื่อมต่อกันทางด้านกายภาพหรือทางด้านเคมีของพอลิเมอร์ ซึ่งทำให้เกิดการพองตัวในตัวทำละลายที่เหมาะสม นาโนเจลจึงเป็นระบบนำส่งยาที่มีผลโดยตรงกับอวัยวะเป้าหมายมากกว่าระบบอื่นๆ เนื่องจากขนาดของอนุภาคทำให้สามารถซึมผ่านผิวหนังได้ทั้งแบบ paracellularและ transcellular ไม่ทำให้ผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมเสียสมดุลหรือถูกทำร้าย [2] มีความสามารถในกักเก็บยาสูง ทำให้ยามีประสิทธิภาพในการรักษา นอกจากนี้นาโนเจลยังมีสมบัติของความเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อในร่างและสามารถย่อยสลายได้ในร่างกายการปลดปล่อยยาจากนาโนเจลมีหลายกระบวนการขึ้นอยู่กับปัจจัยแวดล้อมต่างๆ เช่น การแพร่ผ่าน (diffusion) การสลายตัวของนาโนเจล(nanogel degradation) และการเคลื่อนที่ของไอออน (displacement by ions) เป็นต้น (รูปที่ 2) [8]



ภาพประกอบ 2 แสดงการปลดปล่อยยาจากนาโนเจล [8]

เพื่อให้ยามีประสิทธิ์ในการออกฤทธิ์และมีค่าชีวประสิทธิผลที่เพิ่มขึ้น โมเลกุลของยาจำเป็นที่ต้องถูกนำส่งให้ตรงกับอวัยวะเป้าหมาย ไม่ว่าโมเลกุลของยาจะมีขนาดเท่าไร ดังนั้นการดูดซึมผ่านทางผิวหนังของอนุภาคขนาดนาโน จึงเกิดขึ้นเพื่อให้โมเลกุลของตัวยาถูกดูดซึมผ่านเข้าไปในชั้นผิวหนังและเกิดกระบวนการแพร่ของสาระสำคัญเข้าสู่ระบบต่อไป [2]

มีการศึกษาถึงประสิทธิการของการนำส่งโปรตีนที่ละลายน้ำ โดยการใช้ไคโตซานกับ Pluronic F127 ให้เป็นอนุภาคขนาดนาโน มีการทดลองการซึมผ่านทางผิวหนังของอนุภาคระดับนาโนนี้ โดยมีตัวแปรในการศึกษาคือขนาดของโปรตีนที่ละลายน้ำที่ต่างกัน โดยใช้ FITC – BSA (67 กิโลดาลตัน) และ FITC – insulin (6 กิโลดาลตัน) เป็นตัวแปรที่ทำให้ขนาดของโปรตีนต่างกัน และศึกษาผลการซึมผ่านผิวหนังของโปรตีนจากเบต้ากลูแล็คโตซิเดส และจากผลการศึกษาพบว่าไคโตซานเป็นพอลิเมอร์ที่

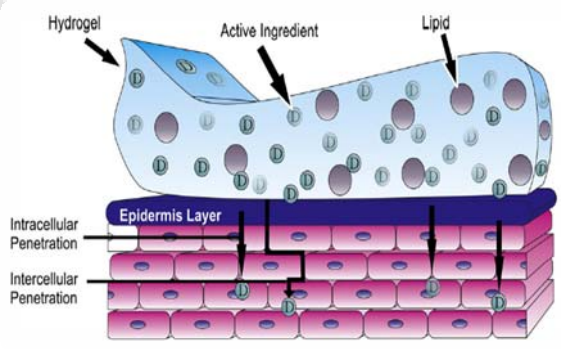
น่าสนใจสำหรับการเตรียมอนุภาคขนาดนาโน เพื่อการนำส่งของสารที่โมเลกุลขนาดใหญ่ที่มีความชอบน้ำผ่านทางผิวหนัง [9]

4. อิมัลเจล(Emulgel)

เป็นระบบนำส่งเฉพาะที่ มีลักษณะกึ่งแข็ง ประกอบด้วยอิมัลชันกระจายตัวในเจล จึงทำให้มีการควบคุมการปลดปล่อยทั้งแบบเจลและอิมัลชันโดยปกติอิมัลชันจะมีวัฏภาคภายในและวัฏภาคภายนอก ซึ่งวัฏภาคภายในจะทำหน้าที่กักเก็บยาไว้ และค่อยๆปลดปล่อยยาออกสู่วัฏภาคภายนอกแล้วดูดซึมเข้าสู่ผิวหนัง และเจลเป็นโครงร่างแหซึ่งสามารถเพิ่มความคงตัว ทำให้อิมัลเจลมีความคงตัวที่ดี [10]และสามารถจับกับอนุภาคของยาที่กระจายอยู่ในเจล ทำให้ยาถูกควบคุมการปลดปล่อยด้วย [5, 11] จากการศึกษาพบว่าโดยมากอิมัลเจลมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อนำส่งยาที่ไม่ชอบน้ำผ่านทางผิวหนัง

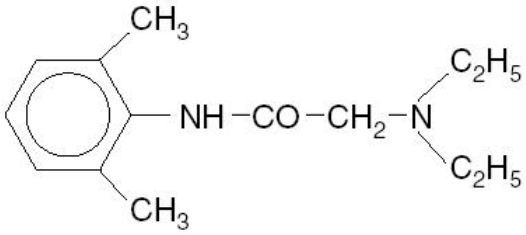
สมบัติของอิมัลเจล [5]

- เป็น thixotropic และ greaseless
- กระจายตัวบนผิวหนังและล้างออกได้ง่าย
- เพิ่มความชุ่มชื่นให้กับผิว
- ละลายน้ำได้
- มีอายุการเก็บรักษานานขึ้น

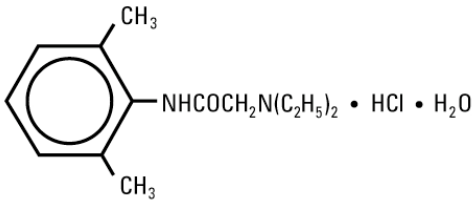


ภาพประกอบ 3 แสดงการซึมผ่านทางผิวหนังของอิมัลเจล [11]

5. ลิโดเคนและลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ (Lidocaine and Lidocaine HCl)



ภาพประกอบ 4
แสดงโครงสร้างของลิโดเคน [12]



ภาพประกอบ 5
แสดงโครงสร้างของลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ [13]

ลิโดรเคน (Lidocaine) เป็นยาชาเฉพาะที่มีฤทธิ์เป็นเบสอ่อนละลายในน้ำมัน ไม่ละลายน้ำและมีความคงตัวต่ำ ตรงข้ามกับลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ ($C_{14}H_{22}N_2O.HCl$) เป็นอนุพันธ์ของ hydrochloride ซึ่งละลายในน้ำ และมีความคงตัวดี โดยมากการนำส่งยาผ่านทางผิวหนังต้องคำนึงถึงค่า pKaเนื่องจากค่า pKa ของยาชาเฉพาะที่ส่วนใหญ่อยู่ระหว่าง 7.5-9.0 และลิโดรเคนมีค่า pKa =7.68 แต่ค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) ของเนื้อเยื่อที่ผิวหนังมีค่าเท่ากับ 5 ดังนั้นตัวยาที่มีสมบัติเป็นไอออนจะสามารถนำส่งผ่านทางผิวหนังได้ต่ำกว่า [1, 14, 15]

สมบัติของลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ (lidocaineHCl :$C_{14}H_{22}N_2O.HCl$) [13]

- เป็นผลึกสีขาว, จุดหลอมเหลว 127-129°C
- อนุพันธ์ของmonohydrate จะมีจุดหลอมเหลว 77-78°C
- ละลายได้ในน้ำ, แอลกอฮอล์ (alcohol),คลอโรฟอร์ม (chloroform)
- ไม่ละลายในอีเธอร์(ether)
- ค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) ในสารละลายน้ำ ประมาณ 4.0-5.5

พบว่าลิโดรเคน (lidocaine)มีความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมที่ต่ำ จึงทำให้ต้องใช้ปริมาณลิโดรเคน ในความเข้มข้นที่สูง เพื่อให้ยามีประสิทธิภาพในการชา ดังนั้นจึงทำให้ตำรับครีมยาชาเฉพาะที่ ที่มีลิโดรเคนเป็นตัวยาสำคัญเพียงตัวเดียวนั้น มีประสิทธิภาพในการชาต่ำเนื่องยาตัวยาสำคัญไม่สามารถซึมผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียม [16]

6. ยาชาเฉพาะที่นำส่งทางผิวหนัง[1]

ยาชาเฉพาะที่ เป็นสารประกอบของสารกลุ่ม –ester และ –amides โครงสร้างพื้นฐานประกอบด้วย lipophilic ring และ amine hydrophilic group เชื่อมต่อกันด้วยพันธะไฮโดรคาร์บอน ซึ่งยาชาทั้ง 2 กลุ่มนี้มีความแตกต่างกันที่ความคงตัวของตัวยาสำคัญ ส่วนใหญ่ยาชาในกลุ่ม –ester จะไม่คงตัวในสารละลายและสลายได้ง่ายใน plasma cholinesterase และ esterasesตัวอื่นๆ ตรงกันข้ามยาชาในกลุ่ม –amides เป็นกลุ่มที่มีความคงตัวมากและสลายตัวเมื่อได้รับเอนไซน์จากตับ

ตาราง 2 แสดงยาชาเฉพาะที่สำหรับผิวหนัง [1]

Agent	Concentration	Onset of action	Duration
EMLA Cream	2.5% lidocaine + 2.5% prilocaine	60-120 min	180 min
Ela-Max Cream	4% lidocaine	No clinical studies	No clinical studies
Amethocaine Gel Lidocaine Acid mantle	4% tetracaine	40 min	240 min
Velvachol	30-40% lidocaine	20 min	30-60 min
Ethyl chloride Spray	Skin refrigerant	‹1min	Transient

EMLA เป็นยาชาเฉพาะที่ รูปแบบครีม มีตัวยา 2 ชนิด พริโลเคน (Prilocaine) ความเข้มข้น 2.5% และ ลิโดรเคน ความเข้มข้น 2.5% ที่ผสมกันด้วยเทคนิค Eutectic mixture และ จัดเป็นวัฏภาคน้ำมันในตำรับ[17][18]จากการศึกษาพบว่ายาชาทั้ง 2 ชนิดนี้จะมีความคงตัวในของเหลวที่อยู่ในรูปของน้ำมันมากกว่ารูปแบบผลึก ซึ่งจะออกฤทธิ์ทำให้เกิดการชาบริเวณผิวหนัง ซึ่งระยะเวลาในการออกฤทธิ์นั้นขึ้นอยู่กับลักษณะทางกายวิภาคของแต่ละบุคคล และบริเวณที่ทาครีมยาชานั้น เช่น บริเวณที่เป็นหน้าและต้นขา จะใช้เวลาในการออกฤทธิ์น้อยกว่า 25 นาที แต่สำหรับบริเวณที่เป็นเยื่อบุผิว (ปาก อวัยวะเพศ) จะออกฤทธิ์ในเวลาที่น้อยกว่าประมาณ 5-15 นาที แต่ระดับความลึกของการชาบริเวณนั้นจะขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่ใช้ในการทา พบว่าถ้าทาทิ้งไว้ประมาณ 1 ชั่วโมงแรก ความลึกประมาณ 3 มิลลิเมตร และถ้าทาทิ้งไว้ประมาณ 2 ชั่วโมง จะได้ความลึกประมาณ 5 มิลลิเมตร เป็นต้น[1] ซึ่งตามมีคำแนะนำมาตรฐานของระยะเวลาในการทา EMLA Cream ควรทาอย่างน้อยประมาณ 60 นาที (ประมาณ 1 ชั่วโมง) และปิดทับด้วยวัสดุหุ้มยา [19]

ELA-Maxเป็นยาชาเฉพาะที่ มีตัวยาสำคัญ คือ ลิโดรเคนความเข้มข้น 4% ลิโดรเคน จะถูกเตรียมให้บรรจุอยู่ในลิโพโซม (liposome) ซึ่งลิโพโซมจะช่วยเพิ่มอัตราการดูดซึมของยา และเพิ่มความคงสภาพให้กับตัวยา (ปกป้องตัวยาสำคัญจากการถูก metabolized) จากการศึกษาทางคลินิกของ Lawrence F. Eichenfileและคณะ ได้ศึกษาทางคลินิกถึงการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ยาของ ELA-Max โดยเทียบกับ EMLA เพื่อลดความเจ็บปวดจากการเจาะหลอดเลือดดำในเด็กจากกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 120 คน โดยแบ่งการทดสอบตามระยะเวลาที่ใช้ กลุ่มแรกที่เวลา 30 นาที ใช้ ELA-Max ที่ไม่มีการปิดด้วยวัสดุห่อหุ้มใดๆ เทียบกับ EMLA Cream ที่ปิดทับด้วยวัสดุห่อหุ้ม กลุ่มที่ 2 ที่เวลา 60 นาที ใช้ ELA-Max ที่ปิดด้วยวัสดุห่อหุ้มใดๆ เทียบกับ EMLA Cream ที่ปิดทับด้วยวัสดุห่อหุ้ม พบว่าการใช้ ELA-Max ที่ไม่มีการปิดด้วยวัสดุห่อหุ้มใดๆที่30 นาที มีความปลอดภัยและสามารถลดความเจ็บปวดเทียบกับการใช้ EMLA Cream ที่ปิดทับด้วยวัสดุห่อหุ้มที่เวลา 60 นาที [19]

บทที่ 3
วิธีดำเนินการวิจัย

1. อุปกรณ์ เครื่องมือและสารเคมี(Materials, Instrument and Reagents)

1.1 อุปกรณ์ เครื่องมือ

1.	Franz-diffusion cell	Perme gear, USA
2.	Cellulose acetate membrane 0.45 micron	Merck, Germany
3.	High Performance Liquid Chromatography (HPLC)	Agilent technology, USA
4.	Vacuum Filter	Merck, Germany
5.	Sonicater	Crest Ultrasonic Cleaners, New York
6.	UV – spectrophotometer (50UV-VIS)	Vankel, USA
7.	Centrifuge	Scan Speed mini, China
8.	Hot-air oven	Memmert ,Germany
9.	pH meter	Thermo scientific, Germany
10.	Rheometer	Thermo scientific, Germany
11.	Hot plate and stirrer	Jenway, USA
12.	Zetasizer	Malvern, England
13.	เครื่องชั่งสาร 4 ตำแหน่ง	Mettler Toledo, USA
14.	Homogenizer (Ultra-turrax T8)	IKA laboratory, USA

1.2 สารเคมี

1.	LidocaineHCl	Sigma, USA
2.	Prilocaine	D-BASF, Switzerland
3.	Chitosan from crab shells (high viscosity)	Sigma, Japan
4.	Bovine serum albumin	Sigma, USA
5.	Span 20	Merck, Germany
6.	Tween 20	บริษัทซีพี ดรัก เซ็นเตอร์, ประเทศไทย
7.	Light liquid paraffin	บริษัททีซี สถาพร กรุ๊ป, ประเทศไทย

8. Propylene glycol	บริษัทซีพี ดรัก เซ็นเตอร์, ประเทศไทย
9. Ethanol	Merck, Germany
10. Methyl cellulose	บริษัททีซี สถาพร กรุ๊ป, ประเทศไทย
11. Carbopol 940	บริษัทซีพี ดรัก เซ็นเตอร์, ประเทศไทย
12. Paraben concentrate	
13. Acetonitrile (HPLC grade)	LAB SCAN, Poland
14. Methanol	J.T. Baker,Poland
15. Sterile water for injection (SWI)	Thai nakorn patina co.LTD, Thailand
16. 50%w/w Acetic acid	วิทยาศรม, ประเทศไทย
17. Gacial acetic acid	QRëC, New Zealand
18. Na2PO4·2H2O	Univar reagent, Australia
19. NaPO4·2H20	Univar reagent, Australia
20. NaOH	QRëC,New Zealand

2. วิธีการศึกษา

1. การเตรียมเจลยาชาลิโดเคนไฮโดรคลอไรด์สำหรับใช้ภายนอก ได้แก่ ไฮโดรเจล (hydrogel) นาโนเจล (nanogel) และอิมัลเจล (emulgel)

1.1. การเตรียมไฮโดรเจล (Hydrogel)

・ กระจายคาร์โบพอล 940 (carbopol 940) ลงในน้ำจนเป็นเนื้อเดียวกัน

・ เตรียมสารละลายยาลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ (lidocaineHCl)โดยแย่งละลายยาลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ในน้ำ

・ เติมพรอพโพรลีนไกคอล (propylene glycol) เอทานอล (ethanol)และสารละลายยาลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ตามลำดับลงในสารละลายคาร์โบพอล

・ ปรับค่าความเป็นกรด-ด่าง(pH)ด้วยไตรเอทาโนลาไมด์(triethanolamine) (ตารางที่ 3)

1.2 การเตรียมนาโนเจล (Nanogel)[20]

・ กระจายไคโตซาน(chitosan)ลงใน 0.75%w/w acetic acid จนเป็นเนื้อเดียวกัน จากนั้นจึงเติมยาลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ลงไป

・ ละลายอัลบูมิน (Bovine serum albumin) ลงในน้ำที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส

・ ให้ไตเตรทสารละลายไคโตซานลงใน สารละลายอัลบูมินสัดส่วน 35:25 (ตารางที่ 3)(ขณะไตเตรทให้วางสารละลายอัลบูมินไว้บนเครื่องปั่นกวนสาร(stirrer)จนครบ 1 ชั่วโมง)

・ เตรียมเจลเมททิลเซลลูโลส (methyl cellulose)โดยการนำเมททิลเซลลูโลสไปละลายในน้ำที่ให้ความร้อนจนได้อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียสจนเป็นเนื้อเดียวกัน

・ นำนาโนเจลที่ได้มาผสมลงในเมททิลเซลลูโลสเจล ผสมจนเป็นเนื้อเดียวกัน และเติมเอทานอลคนให้เข้ากัน (อัตราส่วนนาโนเจลต่อเมททิลเซลลูโลสต่อเอทานอล= 60 : 30 :10)

1.3 การเตรียมอิมัลเจล (Emulgel)[16]

เตรียมเจล (Gel phase)

・ กระจายคาร์โบพอล 940 ลงในน้ำจนเป็นเนื้อเดียวกัน ปรับค่าความเป็นกรด-ด่างด้วยไตรเอทาโนลาไมด์ให้ได้ pH 6-6.5

เตรียมอิมัลชัน (Emulsion phase)

・ **วัฏภาคน้ำ (water phase)**เติมทวีน20 (tween 20) ลงในสารละลายยาลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ที่ละลายด้วยน้ำในตำรับ ผสมสารกันเสีย (paraban concentration) ลงในพรอพโพรลีนไกคอลก่อนเติมในสารละลายข้างต้น และนำไปให้ความร้อนจนได้อุณหภูมิ75 องศาเซลเซียส

・ **วัฏภาคน้ำมัน (oil phase)**ละลายสแปน20(span 20)ลงในขี้ผึ้งเหลว(light mineral oil) และให้ความร้อนจนอุณหภูมิถึง 70 องศาเซลเซียส

・ เมื่อวัฏภาคน้ำและน้ำมันได้อุณหภูมิที่เหมาะสมแล้วนำวัฏภาคน้ำมันมาผสมลงในวัฏภาคน้ำ คนจนอิมัลชันลดอุณหภูมิลงเติมเอทานอลลงไปคนให้เข้ากัน หลังจากนั้นจึงเทอิมัลชันรวมลงไปในเจล คนจนเป็นเนื้อเดียวกัน(อัตราส่วนเจลต่ออิมัลชัน = 1:1) (ตารางที่ 3)

ตาราง 3 แสดงสูตรตำรับเจลยาชาลิโดเคนไฮโดรคลอไรด์

Hydrogel		Nanogel		Emulgel	
Ingredient	**% w/w**	**Ingredient**	**% w/w**	**Ingredient**	**% w/w**
LidocaineHCl	4	LidocaineHCl	4	LidocaineHCl	4
Carbopol 940	1	Chitosan	0.75	Carbopol 940	1
Propylene Glycol	5	Albumin	0.2	Mineral oil	17.5
Ethanol	30	0.75%Acetic acid	30.25	Tween 20	0.5
Triethanolamine	5	Ethanol	15	Span 20	1
Purified water	q.s.	Methyl cellulose	1	Propylene glycol (PG)	5
		Purified water	q.s.	Ethanol	7.5
				Parabene Concentration	0.04
				Purified water	q.s.

2. การศึกษาลักษณะเฉพาะของตำรับเจลยาชาลิโดเคนไฮโดรคลอไรด์ (Characterization Study)

2.1 การศึกษาสมบัติทางกายภาพ

2.1.1. การศึกษาความหนืด

ทดสอบความหนืดของแต่ละสูตรตำรับ ด้วยเครื่อง Rheometer (Thermo scientific, Germany) ที่อุณหภูมิ 25 ºC Shear rate ในช่วง 0.1-500 รอบต่อนาที

2.1.2. การศึกษาความเป็นกรด-ด่าง

ทดสอบความเป็นกรด-ด่างของแต่ละสูตรตำรับ โดยใช้เครื่องวัดกรด-ด่างอัตโนมัติ (DigitalpH-meter) (Thermo scientific, Germany)แล้วจดบันทึก

2.1.3. การวัดขนาดอนุภาคของนาโนเจล[19]

การศึกษาขนาดอนุภาคของนาโนเจลด้วยเครื่องวัดขนาดอนุภาค Zetasizer (Malvern, England)นำตัวอย่างมาละลายเพื่อกระจายความหนาแน่นและจึงนำไปวัดที่อุณหภูมิ 25ºC แปลผลออกมาเป็นค่าขนาดอนุภาคและpolydispersity index (PI)

2.2 การศึกษาสมบัติทางเคมี

2.2.1. การทดสอบหาปริมาณตัวยาสำคัญในตำรับ

ชั่งตำรับเจลยาชาแต่ละประเภทหนักประมาณ 1 กรัม เติมเมทานอล (Methanol) ปริมาตร 30 มิลลิลิตร เพื่อทำให้เจลเสียสภาพ และนำไปปั่นเหวี่ยงเพื่อให้เจลตกตะกอนแยกชั้น ที่ ความเร็วรอบ 12,000 รอบต่อนาที เป็นเวลา 20 นาที แล้วจึงนำส่วนใสไปวิเคราะห์หาปริมาณยาด้วยเทคนิค HPLC (,Agilent technology, USA)

2.2.2. การวิเคราะห์ด้วยHigh Performance Liquid Chromatography (HPLC)

นำสารตัวอย่างมากรองด้วยเข็มต่อหัวกรอง polyvinylidenefluovid (PVDF) ขนาด 0.45 µM และนำมาวิเคราะห์ด้วยเทคนิค HPLC (Agilent technology, USA)

สภาวะของเครื่อง HPLC ที่ใช้ในการวิเคราะห์

- flow rate :0.8ml/min
- Detector: UV detector (254nm)
- Column:Column C 18Phenomenex (250 mm×4.6 mm x 5µm)
- Mobie phase: Giacial acetic acid 50 ml ในน้ำ 930 ml (pH 3.4) และ acetonitrile (80:20 v/v)

3. การศึกษาการปลดปล่อยยา

เตรียมตำรับสูตรต่างๆ เพื่อทดสอบการปลดปล่อยยาด้วย Franz diffusion cell(Perme gear, USA) โดยใช้ membrane และส่วน receptor จะบรรจุฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 ทดสอบโดยใช้อุณหภูมิ 37 ºC จาใส่ตัวอย่างน้ำหนัก 0.3 กรัมที่ ใน donor และจะเก็บตัวอย่างออกมาศึกษาในนาทีต่างๆ (20, 40,60, 120, 240,360 นาที) จนครบ 6 ชั่วโมง จากนั้นจึงนำมาวัดปริมาณยาที่ซึมผ่านมาด้วยเทคนิค UV-VIS ที่ความยาวคลื่น 260nm แล้วจึงนำไปคำนวณปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมา

4. การศึกษาซึมผ่านทางผิวหนังของตำรับเจลยาชาลิโดเคนไฮโดรคลอไรด์

4.1. การเตรียมหนังเพื่อใช้ในการศึกษาการซึมผ่าน[20]

หนังลูกหมูแรกเกิด นำหนังมาโกนขน ลอกเอาชั้นที่เป็นไขมันออก แล้วล้างด้วยน้ำสะอาด หลังจากนั้นนำหนังห่อด้วยอลูมินัมฟอยด์ เก็บภายใต้อุณหภูมิ -20 ºC

4.2. การศึกษาการซึมผ่านทางผิวหนังด้วย Franz diffusion cell[20]

เตรียมตำรับสูตรต่างๆ เพื่อทดสอบการปลดปล่อยยาด้วย Franz diffusion cell(Perme gear, USA)โดยใช้ หนังลูกหมูแรกเกิด และส่วน receptor จะบรรจุฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 ทดสอบโดยใช้อุณหภูมิ 37 ºC จากนั้นใส่ตัวอย่างน้ำหนัก 0.3 กรัมที่ ใน donor และจะเก็บตัวอย่างออกมาศึกษาในนาทีต่างๆ (20, 40,60, 120, 240,360 นาที) จนครบ 6 ชั่วโมง จากนั้นจึงนำมาวัดปริมาณยาที่ซึมผ่านมาด้วยเทคนิค HPLC แล้วจึงนำไปคำนวณปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมา

5. การศึกษาเสถียรภาพของตำรับเจลยาชาลิโดเคนไฮโดรคลอไรด์

การศึกษาความคงตัวด้วยวิธี freeze–thaw cycle-20 ºC/48ชั่วโมง-และ 45 ºC/48 ชั่วโมง จำนวน 4 วัฏจักร และนำมาศึกษาลักษณะทางด้านกายภาพ (เปลี่ยนแปลงของสี เนื้อเจล การแยกชั้น ค่าความเป็นกรด-ด่าง รวมถึงความหนืด) และลักษณะทางด้านเคมี จะศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงของปริมาณตัวยาสำคัญ โดยทำให้เจลเสียสภาพเพื่อแยกยาออกจากเนื้อเจล และ วิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญด้วยเทคนิค HPLC (Agilent technology, USA)

6. การทดสอบประสิทธิภาพการลดความเจ็บปวดของตำรับเจลยาชาลิโดเคนไฮโดรคลอไรด์

วัตถุประสงค์

เพื่อทดสอบประสิทธิภาพการลดความเจ็บปวดที่ผิวหนังของเจลยาชาที่พัฒนาขึ้น เมื่อเทียบกับ EMLA Cream โดยการทดสอบทางคลินิก

การเลือกกลุ่มตัวอย่าง

สุ่มกลุ่มตัวอย่างจากนักศึกษาคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทร์วิโรฒ อายุ 20-25 ปี จำนวน 30 คน

a. จากการสำรวจพบว่า ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ คณะแพทยศาสตร์ ใน 1 วันมีผู้ป่วยมาใช้บริการเจาะเลือดประมาณ 500 ราย และใน 1 ปี จะมีผู้ป่วยประมาณ 100,000 รายเมื่อคำนวณแล้วพบว่ากลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาควรมีอย่างน้อย 200 ราย แต่เนื่องจากข้อจำกัดในด้านงบประมาณ ระยะเวลาในการศึกษา และจำนวนกลุ่มประชากรในการศึกษาครั้งนี้ ดังนั้นผู้วิจัยจึงเลือกศึกษาในกลุ่มตัวอย่างขนาดเล็ก จำนวน 34ราย เพื่อให้ได้ผลการศึกษาในเบื้องต้น และหากผลการทดสอบในครั้งนี้เป็นที่น่าพอใจ ผู้วิจัยจะเพิ่มกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาให้ครบตามจำนวนต่อไปในอนาคต
b. Inclusion criteria นักศึกษาที่สุขภาพแข็งแรง ช่วงอายุ 20-25 ปี และยินยอมให้ทำการทดสอบ

c. Exclusion criteria นักศึกษาที่มีโรคประจำตัว เป็นโรคติดต่อร้ายแรง เป็นโรคผิวหนังโดยเฉพาะบริเวณท้องแขนที่ใช้ในการทดสอบ มีภาวะวิกลจริต มีภาวะกลัวของแหลมคม และมีประวัติแพ้ยาชาหรือส่วนประกอบของยาชา

ขั้นตอนการทดสอบ

1. การเตรียมเครื่องมือ

1.1. การเตรียมตำรับเจลยาชาที่ใช้ในการทดสอบ

1.2. Monofilament (ก้านพลาสติกปลายมน) เป็นเครื่องมือทดสอบความรู้สึกบริเวณผิวหนังในผู้ป่วยเบาหวาน ทำจากพลาสติก ปลายมน มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 0.1 เซนติเมตร ยาว 4-5 เซนติเมตร ปกติเครื่องมือนี้จะใช้ทดสอบในทางคลินิกเพื่อวัดความรู้สึกชาบริเวณผิวหนัง (cutaneous sharp sensation) เนื่องจากวัตถุประสงค์ของการทดลองต้องการตรวจสอบฤทธิ์ยาชาในขณะเจาะเลือด หรือฉีดยา แต่เนื่องจากเป็นวิธีการที่รุกล้ำเข้าไปในร่างกาย (invasive) ทางผู้วิจัยจึงเลือกก้านพลาสติกปลายมน (monofilament) เพื่อจิ้มผ่านผิวหนังและกระตุ้นปลายประสาทความเจ็บปวดบริเวณผิวหนัง แทนการใช้เข็มโลหะปลายแหลม และเพื่อให้รักษามาตรฐานในการจิ้ม monofilament ทางผิวหนัง ผู้วิจัยจึงได้ประดิษฐ์ปากกาก้านพลาสติกปลายมน(monofilament pen) ภาพประกอบ 6 ที่มีความคงที่ในเรื่องแรงที่ใช้ในการจิ้มผ่านผิวหนังแต่ละครั้ง (คล้ายปากกาเจาะเลือดปลายนิ้วสำหรับผู้ป่วยที่ใช้เครื่องวัดปริมาณน้ำตาลในเลือดด้วยตนเอง)

หมายเหตุ: ในการทดสอบกับอาสาสมัครแต่ละคน จะมีการเปลี่ยนหัว monofilament ทุกครั้ง และมีการทำความสะอาดด้วยแอลกอฮอล์ก่อนการใช้ทุกครั้ง

ภาพประกอบ 6 แสดงปากกาก้านพลาสติกปลายมน (monofilament pen)

1.3 แบบสอบถามพร้อมมาตรวัดความเจ็บปวด ผู้วิจัยใช้มาตรวัดความเจ็บปวดแบบมาตรฐาน (ดังอกสารแนบในภาคผนวก) คะแนนความเจ็บปวดที่ค่าตั้งแต่ 1-10 เพื่อเป็นการประเมินความรู้สึกเจ็บปวด โดยอาสาสมัครให้คะแนนความเจ็บปวดก่อนและหลังการทายา ซึ่งจะบันทึกอยู่ในแบบสอบถามข้อมูลเบื้องต้นของอาสาสมัครและข้อเสนอแนะ

1.4 แผ่นพลาสเตอร์ เนื่องจากทำการทดสอบความเจ็บปวดบริเวณผิวหนังของแขนทั้ง 2 ข้าง ซึ่งเป็นตำแหน่งที่มีการเจาะเลือดในเวชปฏิบัติ ผู้วิจัยจึงคิดออกแบบพลาสเตอร์ 1 แผ่น ที่สามารถบรรจุยาเจลได้ 1ตำรับ (ภาพประกอบ 7) เพื่อนำแผ่นมาแปะบริเวณผิวหนังที่ต้องการจะทดสอบ เป็นระยะเวลา 20 นาที และ 60 นาทีในแต่ละข้าง

ภาพประกอบ 7 แสดงตัวอย่างพลาสเตอร์ที่บรรจุยาชา

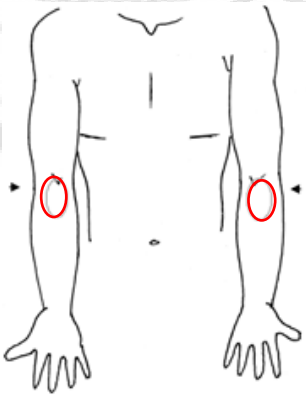
1.5 นาฬิกาจับเวลา ใช้ในการจับเวลาในการแปะแผ่นเจลยาชาให้กับอาสาสมัครพร้อมกับเสียงเตือนเมื่อครบกำหนดเวลา เพื่อเป็นการควบคุมให้เวลาเท่ากันในอาสาสมัครทุกคน

2. ขั้นตอนการทดลอง

2.1. อธิบายคำชี้แจงแก่อาสาสมัคร และให้เซ็นเอกสารยินยอมร่วมงานวิจัย

2.2. ให้อาสาสมัครตอบแบบสอบถามข้อมูลพื้นฐาน และเลือกแขนที่จะทำการทดสอบ

2.3. ทำการทดสอบในท้องแขนทั้ง 2 ข้าง ตำแหน่งท้องแขน ห่างจากข้อพับข้อศอกลงมาปลายมือ 1 นิ้ว (ภาพประกอบ 8)



ภาพประกอบ 8 แสดงบริเวณข้อพับแขนด้านในที่ใช้ในการทดสอบ (บริเวณที่ทำการเจาะเลือด)

2.4. เตรียมเจลที่จะใช้ในการทดสอบ 3ตัวอย่าง (EMLA Cream/Sample/Placebo)

2.5. ชั่งเจลหนัก 1กรัมต่อ 1 ตำรับ เกลี่ยให้ทั่วแผ่นพลาสเตอร์ โดยวางตำแหน่งของตำรับเจลบริเวณแนวขวางกับท้องแขน ทิ้งไว้ประมาณ 20 นาที และ 60 นาที

2.6. ท้องแขนแต่ละข้างจะมีการทดสอบด้วยพลาสเตอร์ที่มีตัวอย่างอยู่ข้างละ 1 ตำรับ โดยที่อาสาสมัครไม่ทราบ (Single blind test study)

2.7. การเตรียมอาสาสมัคร

2.7.1. Preconditional study อธิบายให้อาสาสมัครเข้าใจในเกี่ยวกับการทดสอบจะได้คุ้นเคยกับอุปกรณ์

2.7.2. ทดสอบความรู้สึกเจ็บปวดในภาวะปกติของบริเวณท้องแขน

2.7.3. ใช้ monofilament pen จิ้มลงไปบริเวณท้องแขน จำนวน 3 ครั้งโดยผู้วิจัย ข้างขวาแล้วให้อาสาสมัครกากบาทลงในช่องของ มาตรวัดความรู้สึกเจ็บปวด ที่อยู่ในช่วง 1-10

2.7.4. Relative study การทดสอบความรู้สึกเจ็บปวดครั้งแรก โดยใช้ปากกาก้านพลาสติกปลายมน จิ้มก่อน3 ครั้ง โดยผู้วิจัย เพื่อให้อาสาสมัคร จำความรู้สึกของความเจ็บปวดและบันทึกไว้ที่ 5 คะแนน เพื่อให้ผู้วิจัยได้ศึกษาถึงระดับคะแนนที่เปลี่ยนแปลงไปจากเดิมหลังจากทดสอบกับตัวอย่าง แล้วนำไปวิเคราะห์หาค่าความแตกต่าง

2.8 แปะพลาสเตอร์ยาเจลบริเวณท้องแขนข้างขวา เป็นเวลา 20 นาที แล้วแกะออกเมื่อครบเวลา หลังจากนั้นทดสอบโดยการจิ้ม monofilament จำนวน 3 ครั้งโดยผู้วิจัย เพื่อความแน่ใจ และให้อาสาสมัครบันทึกค่าความรู้สึกเจ็บปวด และทำซ้ำกับอีก 1 จุดทันที และบันทึกค่าความรู้สึกเจ็บปวด หลังจากนั้นให้อาสาสมัครปิดแผ่นเจลต่อเป็นเวลา 40 นาทีแล้วทดสอบโดยการจิ้ม ปากกาก้านพลาสติกปลายมนอีกครั้งหนึ่ง หลังจากนั้นจึงให้อาสาสมัครพักเป็นเวลา 30 นาที

2.9 ทำซ้ำกับท้องแขนข้างซ้ายในขั้นตอนเหมือนกันตั้งแต่ขั้นตอนการเตรียมอาสาสมัครรวมถึงการทดสอบ

2.10 เมื่อการทดสอบทั้ง 2 ข้างเสร็จสิ้น ให้อาสาสมัครตอบแบบสอบถาม ข้อเสนอแนะและผู้วิจัยสังเกตการณ์อาการแพ้เจล หลังการทดสอบ 1 ชั่วโมง /24 ชั่วโมง /72 ชั่วโมง (โดยชั่วโมงที่ 24 และ 72 ผู้วิจัยจะให้เบอร์ติดต่อกับอาสาสมัครไว้หากมีอาการแพ้ให้อาสาสมัครติดต่อกลับมา เช่นอาการซีด แดง บวม แสบ คัน หรือ พุพอง บริเวณผิวหนัง ที่ทำการทดสอบ เป็นต้น)

งานวิจัยนี้เป็นส่วนหนึ่งของโครงงานวิจัยการศึกษาการลดความเจ็บปวดขณะแทงเข็มผ่านผิวหนัง โดยการใช้เจลยาชาและอุปกรณ์ผลักดันตัวยาผ่านผิวหนัง โดย นายแพทย์ทัศนัย ปริตโตทกพร เป็นผู้วิจัย ซึ่งได้รับทุนจากคณะแพทย์ศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทร์วิโรฒ 2556-2557 และได้รับการอนุมัติให้ทำการทดสอบในอาสาสมัครและผ่านจริยธรรมทางการแพทย์ของมหาวิทยาลัย

ศรีนครินทร์วิโรฒ ดังนั้นผู้วิจัยจึงสามารถทำการทดสอบทางคลินิกได้ที่คณะเภสัชศาสตร์ ภายใต้การดูแลควบคุม ของ อาจารย์ นายแพทย์ทัศนัย ปริตรโตทกพร

ขั้นตอนการวิเคราะห์ทางสถิติ

1. เป็นการศึกษาแบบ Randomized control study โดย single blind test
2. กลุ่มประชากร เป็น normal healthy subject
3. จำนวนอาสาสมัคร = 34 ราย (68 ตัวอย่าง)
4. การประเมิน ใช้แบบสอบถาม คำถามปิดและเปิด ใช้มาตรวัดความเจ็บปวด (Pain score;1-10)
5. Control factors: ตำแหน่งของท้องแขน ระยะเวลาการปิดพลาสเตอร์ ขั้นตอนการทดสอบค่าคะแนนความเจ็บปวดเริ่มต้น(control pain threshold)ที่คะแนน 5 เท่ากัน
6. Variable factors: ชนิดของเจลที่มี และไม่มีส่วนผสมของยาชา
7. ข้อมูล (Data)ค่าคะแนนความเจ็บปวด(pain score)ที่ลดลงหรือเพิ่มขึ้นจากคะแนนควบคุมที่ (control) = 5 เป็นตัวเลขจำนวนเต็ม 1-10
8. การวิเคราะห์ ใช้ โปรแกรม SPSS(One way ANOVA test) เพื่อหาค่าทางสถิติและประเมินข้อมูล

บทที่ 4
ผลและวิจารณ์ผลการวิจัย

1. การศึกษาเปรียบเทียบตำรับเจลต่างชนิด

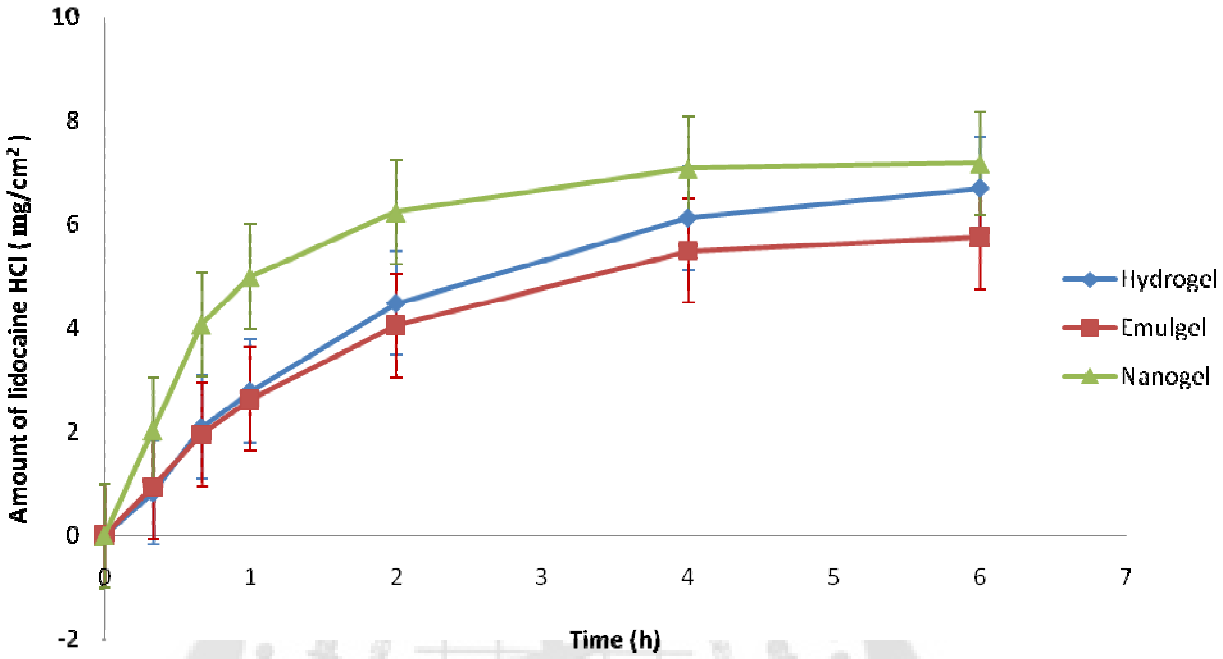
การศึกษาประเมินสมบัติทางกายภาพของนาโนเจล ได้แก่ ขนาดอนุภาค และการกระจายขนาดอนุภาค จากการเตรียมอนุภาคขนาดนาโนเมตรด้วยการจับกันของไคโตซานและอัลบูมิน ได้ขนาดอนุภาคเฉลี่ยที่ 556.1 nm และมีค่าการกระจายขนาดอนุภาคเท่ากับ 0.751 และเมื่อเตรียมเป็นเจลโดยใช้ methyl cellulose เป็นสารก่อเจลด้วยการกระจายนาโนพาร์ทิเคิลดังกล่าวใน methyl cellulose พบว่าจะได้ขนาดอนุภาคที่ 604.2 nm และมีค่าการกระจายขนาดอนุภาคเท่ากับ 0.644 ซึ่งทำให้อนุภาคจะมีขนาดใหญ่ขึ้นเล็กน้อย ดังนั้นการกระจายนาโนพาร์ทิเคิลลงใน methyl cellulose ไม่ส่งผลให้ขนาดนาโนพาร์ทิเคิลเปลี่ยนแปลง การเติมสารก่อเจลจำพวก methyl cellulose ไม่รบกวนนาโนพาร์ทิเคิลที่เกิดขึ้นแล้วในระบบ สารก่อเจลทำหน้าที่เพียงเพิ่มความหนืดให้กับตำรับนาโนเจลเท่านั้น เมื่อบรรจุด้วยลิโดรเคนไฮโดรคลอไลน์ลงในนาโนพาร์ทิเคล พบว่าขนาดอนุภาคลดลงเล็กน้อย (ตารางที่ 4) เนื่องจากความมีประจุของลิโดรเคนไฮโดรคลอไลน์อาจส่งผลลดการเกาะกลุ่มกันของอนุภาคขนาดนาโนที่ได้ ส่งผลให้ขนาดอนุภาคลดลงเล็กน้อย

ตาราง 4 แสดงขนาดอนุภาค และ การกระจาย (Pdi) ขนาดอนุภาคของนาโนเจล

Sample	Z-Average (nm)	Pdi
Chitosan + Albumin	556.1	0.751
Chitosan + Albumin in MC	604.2	0.644
Chitosan + Albumin + LidocaineHCl	475.5	0.573
Chitosan + Albumin + LidocaineHCl in MC	438.8	0.486

การศึกษาการปลดปล่อยยาลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ออกจากยาพื้นต่างชนิด (ภาพประกอบ 9) พบว่า ลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ในรูปแบบนาโนเจลจะถูกปลดปล่อยออกมาได้มากกว่าลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ในรูปแบบอิมัลเจลและไฮโดรเจล แม้ความหนืดของนาโนเจลจะสูงที่สุดเมื่อเปรียบ เทียบกับอิมัลเจลและไฮโดรเจล (ภาพประกอบ 10) ซึ่งการปลดปล่อยยาของอิมัลเจลและไฮโดรเจลใน 1 ชั่วโมงแรกไม่แตกต่างกันเท่าไหร่นัก เมื่อเริ่มชั่วโมงที่ 2 ไฮโดรเจลจะปลดปล่อยยาได้ปริมาณที่มากกว่า

อิมัลเจลเล็กน้อย เนื่องด้วยลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ในอิมัลเจลที่อยู่ชั้นถัดจากบริเวณที่ติดกับแผ่นกรองจำเป็นต้องแพร่ผ่านทั้งเฟสเจลและเฟสน้ำมันทำให้ยาปลดปล่อยออกมาช้ากว่าไฮโดรเจลเล็กน้อย

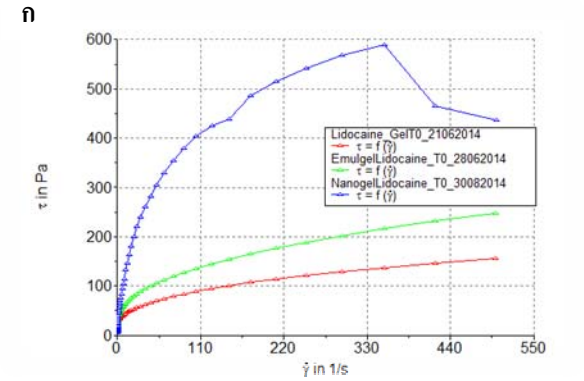


ภาพประกอบ 9 แสดงปริมาณลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ ที่เวลาต่างๆ

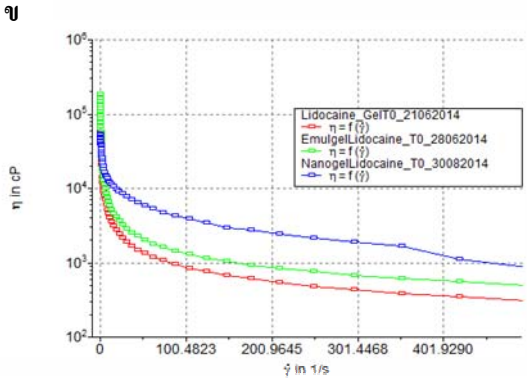
การศึกษาพฤติกรรมการไหลของทั้งไฮโดรเจล อิมัลเจล นาโนเจล พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างค่าเค้นเฉือน (shear stress) และ อัตราความเค้นเฉือน (rate of shear) ของตำรับเจลทั้ง 3 ไม่เป็นเส้นตรง (ภาพประกอบ 10ก) แสดงให้เห็นว่าเมื่อเพิ่มแรงเค้นเฉือนที่ทำให้เจลเกิดการเคลื่อนที่มากขึ้น จะมีผลทำให้อัตราเร็วที่กระทำให้เจลเคลื่อนที่นั้นเพิ่มขึ้น แต่ไม่เป็นสัดส่วนโดยตรงกับแรงที่ให้ เรียกการไหลแบบนี้ว่า pseudoplastic flow และความหนืดของเนื้อเจลจะลดลงเมื่อเพิ่มอัตราความเค้นเฉือน (ภาพประกอบ 10ข) อย่างไรก็ตามจากการเตรียมตำรับลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์เจลครั้งนี้ พบว่านาโนเจล เป็นเจลที่มีความหนืดมากที่สุด อิมัลเจล และ ไฮโดรเจล มีความหนืดลดน้อยลงตามลำดับ

ความหนืดไม่ส่งผลต่อการปลดปล่อยยาแม้ความหนืดของไฮโดรเจลและอิมัลเจลจะต่ำกว่านาโนเจล แต่นาโนเจลมีการปลดปล่อยยาที่มากกว่า (ภาพประกอบ 9 และ 10) ดังนั้นการเกิดอันตรกิริยาระหว่างลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์กับคาร์โบพอล 940 (ปวีตา ลิ้มป์บุญส่งและคณะ:2556) ส่งผลต่อการปลดปล่อยยามากกว่าความหนืดที่สูงกว่าของนาโนเจลจึงทำให้เกิดการปลดปล่อยยาที่ช้ากว่าทั้งไฮโดรเจลและอิมัลเจล ซึ่งทั้งไฮโดรเจลและอิมัลเจลใช้คาร์โบพอล 940 เป็นสารก่อเจลเช่นกัน

ก



ข



ภาพประกอบ 10 ก. ความสัมพันธ์ระหว่างค่าความเค้นเฉือนและอัตราเค้นเฉือนของเจลทั้ง 3 รูปแบบ (ไฮโดรเจล อิมัลเจล นาโนเจล)

ข. ความสัมพันธ์ระหว่างค่าความหนืดและอัตราเค้นเฉือนของเจลทั้ง 3 รูปแบบ (ไฮโดรเจล อิมัลเจล นาโนเจล)

การศึกษาการซึมผ่านของยา พบยาลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ซึมผ่านหนังลูกหมูแรกเกิดซึ่งใช้จำลองผิวหนังมนุษย์ที่เวลา 6 ชั่วโมง ตามตารางที่ 5 พบว่า ตำรับที่อยู่ในรูปแบบของอิมัลเจลมีปริมาณยาที่ซึมผ่านผิวหนังออกมาได้เช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์ยาที่มีขายอยู่ในปัจจุบัน (EMLA) ที่เวลา 6 ชั่วโมง แต่ปริมาณยาลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์จากอิมัลเจลออกมาในปริมาณที่ต่ำกว่าปริมาณลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ของ EMLA ซึ่งตำรับ EMLA เป็นครีมยาชาที่ประกอบไปด้วยตัวยาสำคัญสองชนิดได้แก่ลิโดรเคนกับพิโลเคน จากการทดลองพบเพิ่มเติมตัวยาสำคัญที่ซึมผ่านออกมาก่อนสำหรับผลิตภัณฑ์ EMLA ได้แก่ พิโลเคน ดังนั้นตำรับที่เตรียมขึ้นมีตัวยาลิโดเคนออกมาครั้งแรกที่เวลาเดียวกับ EMLA ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ยาชาเฉพาะที่เดียวที่มีขายในประเทศไทย ณ ขณะนี้ ในทางกลับกันกับอิมัลเจลตำรับที่อยู่ในรูปแบบของไฮโดรเจลและนาโนเจลไม่พบปริมาณยาที่ซึมผ่านเลยแม้ทำการศึกษาจนครบ 6 ชั่วโมง

ตางราง 5 แสดงปริมาณลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ซึมผ่านผิวหนังที่เวลาต่างๆ

Time	**Amount of lidocaine HCl (mg/cm^2)**			
(hr.)	**Hydrogel**	**Emulgel**	**Nanogel**	**EMLA**
0.3	0	0	0	0
0.6	0	0	0	0
1	0	0	0	0

2	0	0	0	0
4	0	0	0	0
6	0	0.024 ± 18.23	0	0.0048 ± 0.0074

จากการศึกษาข้างต้นจึงเลือกตำรับลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์อิมัลเจลมาทำการศึกษาในมนุษย์เปรียบเทียบกับ EMLA โดยศึกษาการลดความเจ็บปวดในกลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดี เพศหญิง จำนวน 20 คน และ เพศชาย จำนวน 14 คน ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้ อาสาสมัคร 1 คน จะทดสอบตัวอย่างได้คนละ 2 ตัวอย่าง ซึ่งการเลือกตัวอย่างนั้นจะใช้วิธีสุ่มเลือก จากนั้นทดสอบโดยการเปรียบเทียบความรู้สึกเจ็บปวดที่ลดลงเมื่อจิ้มวัตถุปลายแหลมก่อนทายาและหลังทายาเป็นเวลา 20 นาที และ 60 นาที ตามลำดับ การศึกษาครั้งนี้อาศัยสถิติเชิงพรรณนา พบว่าเมื่อหลังจากทายาไปแล้ว 20 นาที จากการทดสอบทั้งหมด 68 ตัวอย่าง (34 คน คนละ 2 ตัวอย่าง) พบการแพ้ยา ต้องคัดออกจำนวน 3 ตัวอย่าง คิดเป็น 4.4% และ ความสามารถในการลดความเจ็บปวดของยาที่เวลา 20 นาที (ตารางที่ 6) พบว่า ระดับความเจ็บปวดเท่าเดิมไม่ลดลงเลย (0 คะแนน) คือ EMLA จำนวน 25 คน ลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์อิมัลเจล จำนวน 18 คน และ ยาหลอกจำนวน 8 คน และเมื่อวิเคราะห์ค่าความแปรปรวนระหว่างกลุ่ม พบว่า ค่า Sig เท่ากับ 0.597 ซึ่งมากกว่า ระดับนัยสำคัญ แสดงว่าที่เวลา 20 นาที ยาแต่ละชนิดสามารถลดความเจ็บปวดได้เท่ากันที่ระดับความเชื่อมั่น 95% คือที่เวลา 20 นาที ทั้ง EMLA ลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์อิมัลเจล และยาหลอกไม่สามารถลดความเจ็บปวดได้ หลังทายาเป็นเวลา 20 นาที

ตาราง 6 แจกแจงความถี่ของกลุ่มตัวอย่างในระหว่างการทดสอบประสิทธิภาพของยาชาในมนุษย์ โดย (ก) เมื่อทายาชาทิ้งไว้ที่เวลา 20 นาที (ข) เมื่อทายาชาทิ้งไว้ที่เวลา 60 นาที

(ก)	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Relieve_20min * Type	65	95.6%	3	4.4%	68	100.0%

(ข)	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Relieve_60min * Type	61	89.7%	7	10.3%	68	100.0%

เมื่อทายาไปแล้ว 60 นาที พบว่าจากการทดสอบทั้งหมด 68 ตัวอย่าง (34 คน คนละ 2 ตัวอย่าง) พบว่ามีการแพ้ยา ต้องคัดออกเพิ่มอีก 4 คน รวมเป็น จำนวน 7 ตัวอย่าง คิดเป็น 10.3% และ

ความสามารถในการลดความเจ็บปวดของยาแต่ละชนิด คือ EMLA สามารถลดความเจ็บปวดได้มากที่สุดโดย pain score ลดลงเท่ากับ 5 คะแนน จำนวน 4 คน ในขณะที่ลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์อิมัลเจลสามารถลดความเจ็บปวดได้มากที่สุดที่ pain score ลดลง 4 คะแนน จำนวน 1 คน และเมื่อเมื่อวิเคราะห์ค่าความแปรปรวนระหว่างกลุ่ม พบว่า ค่า Sig เท่ากับ 0.002 ซึ่งน้อยกว่า ระดับนัยสำคัญแสดงว่าที่เวลา 60 นาที ยาแต่ละชนิดมีสามารถลดความเจ็บปวดได้ไม่เท่ากันที่ระดับความเชื่อมั่น 95 % โดย EMLA ลดความเจ็บได้มากที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์อิมัลเจลและยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์อิมัลเจลลดความเจ็บปวดได้มากกว่ายาหลอก

ตาราง 7 แจกแจงความถี่ของระดับคะแนนการลดความเจ็บปวด โดย (ก) เมื่อทายาชาทิ้งไว้ที่เวลา 20 นาที (ข) เมื่อทายาชาทิ้งไว้ที่เวลา 60 นาที

Relieve_20min * Type Crosstabulation

(ก).			Type			Total
			EMLA	LDHCl	PLACEBO	
Relieve_20min	-1	Count	1	1	0	2
		% within Relieve_20min	50.0%	50.0%	.0%	100.0%
	0	Count	25	18	8	51
		% within Relieve_20min	49.0%	35.3%	15.7%	100.0%
	1	Count	3	5	2	10
		% within Relieve_20min	30.0%	50.0%	20.0%	100.0%
	2	Count	1	0	0	1
		% within Relieve_20min	100.0%	.0%	.0%	100.0%
	4	Count	0	1	0	1
		% within Relieve_20min	.0%	100.0%	.0%	100.0%
Total		Count	30	25	10	65
		% within Relieve_20min	46.2%	38.5%	15.4%	100.0%

Relieve_60min * Type Crosstabulation

(ข).			Type			Total
			EMLA	LDHCI	PLACEBO	
Relieve_60min	-1	Count	2	1	0	3
		% within Relieve_60min	66.7%	33.3%	.0%	100.0%
	0	Count	4	6	5	15
		% within Relieve_60min	26.7%	40.0%	33.3%	100.0%
	1	Count	5	11	5	21
		% within Relieve_60min	23.8%	52.4%	23.8%	100.0%
	2	Count	8	1	0	9
		% within Relieve_60min	88.9%	11.1%	.0%	100.0%
	3	Count	4	1	0	5
		% within Relieve_60min	80.0%	20.0%	.0%	100.0%
	4	Count	3	1	0	4
		% within Relieve_60min	75.0%	25.0%	.0%	100.0%
	5	Count	4	0	0	4
		% within Relieve_60min	100.0%	.0%	.0%	100.0%
Total		Count	30	21	10	61
		% within Relieve_60min	49.2%	34.4%	16.4%	100.0%

ตาราง 8 วิเคราะห์ความแปรปรวน (ANOVA) ของกลุ่มตัวอย่าง เมื่อทายาชาทิ้งไว้ที่เวลา 20 นาที และ 60 นาที (p-value>0.050)

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Relieve_20min	Between Groups	.478	2	.239	.520	.597
	Within Groups	28.507	62	.460		
	Total	28.985	64			
Relieve_60min	Between Groups	27.909	2	13.954	6.917	.002
	Within Groups	117.010	58	2.017		
	Total	144.918	60			

ตาราง 9 วิเคราะห์สถิติเชิงพรรณา (Descriptive Statistics) ของกลุ่มตัวอย่าง เมื่อทายาชาทิ้งไว้ที่เวลา 20 นาที และ 60 นาที

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
Relieve_20min	EMLA	30	.13	.507	.093	-.06	.32	-1	2
	LDHCI	25	.32	.900	.180	-.05	.69	-1	4
	PLACEBO	10	.20	.422	.133	-.10	.50	0	1
	Total	65	.22	.673	.083	.05	.38	-1	4
Relieve_60min	EMLA	30	2.10	1.768	.323	1.44	2.76	-1	5
	LDHCI	21	.90	1.091	.238	.41	1.40	-1	4
	PLACEBO	10	.50	.527	.167	.12	.88	0	1
	Total	61	1.43	1.554	.199	1.03	1.82	-1	5

2. การศึกษาเสถียรภาพของเจลยา

จากการเตรียมตำรับเจลทั้ง 3 รูปแบบ เพื่อศึกษาความคงตัวด้วยวิธี freeze–thaw cycle -20 ºC /24ชั่วโมง และ 45 ºC /24 ชั่วโมง จำนวน 4 วัฏจักร พบว่าลักษณะทางด้านกายภาพของเจลทั้ง 3 รูปแบบ มีความเป็นเนื้อเดียว จะมีเพียงแต่รูปแบบนาโนเจลที่ลักษณะเนื้อเจลมีความข้นมากขึ้นตั้งแต่วัฏจักรที่ 2 ค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) จะอยู่ในช่วง 5.0 -6.5 (ตารางที่ 10) pH ของตำรับเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย และทุกตำรับ pH มีค่าต่ำกว่า pKa ของลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ ทำให้ตัวยาอยู่ในรูป ionized อาจส่งผลให้การซึมผ่านต่ำได้ ซึ่งผลการทดลองก็สอดคล้องกับการศึกษาการซึมผ่านของยาข้างต้น

ตารางที่ 10 ค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) ของเจลทั้ง 3 ชนิด ที่สภาวะเร่ง

ตำรับเจล	Cycle 0	Cycle 2	Cycle 4
ไฮโดรเจล	6.49	6.38	6.24
อิมัลเจล	5.11	5.08	5.08
นาโนเจล	6.58	6.52	6.49

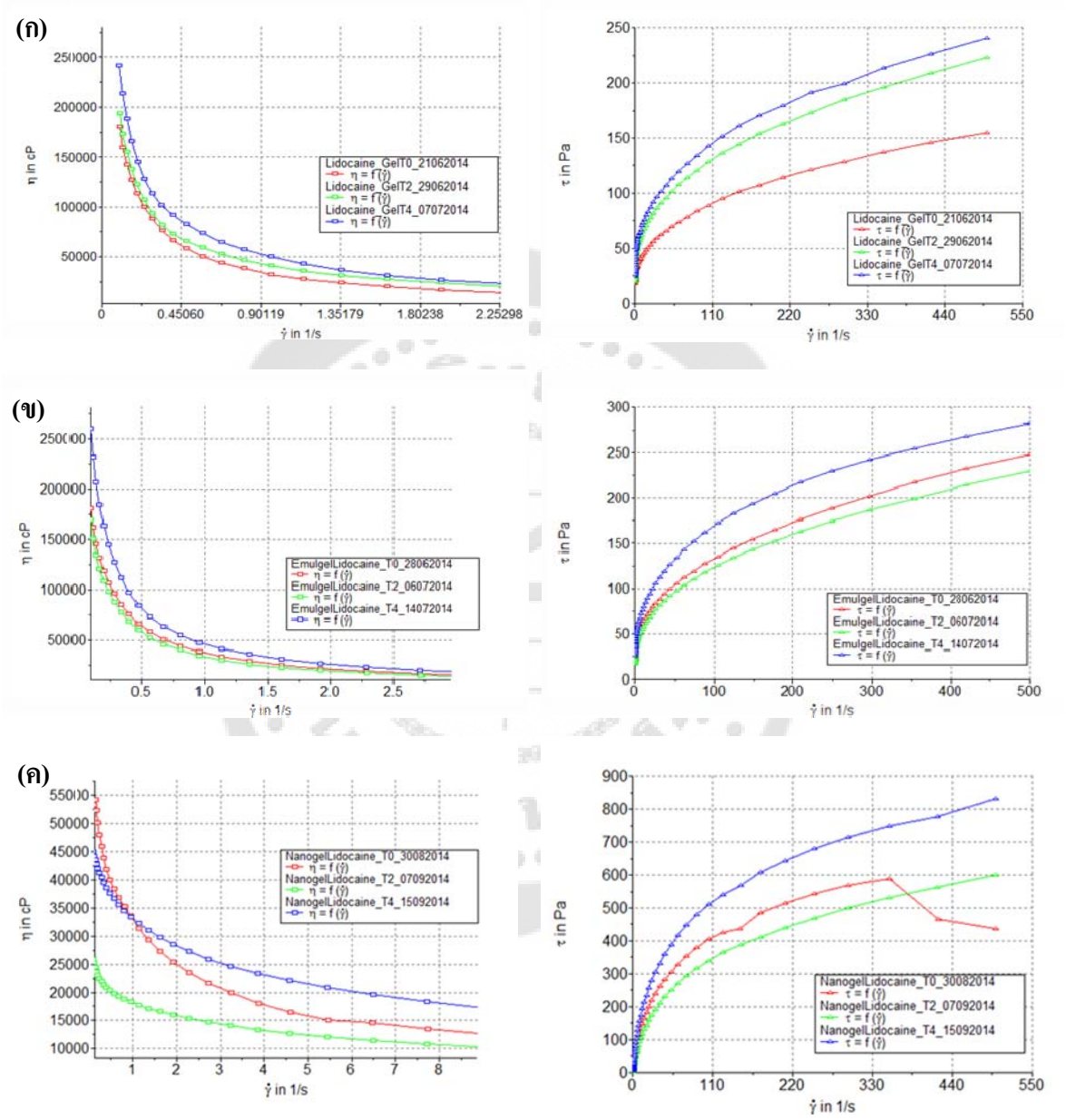
การศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงของปริมาณตัวยาสำคัญ โดยสกัดลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ออกจากเนื้อเจล และ วิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญด้วยเทคนิค HPLC ตามตารางที่ 11 พบว่าปริมาณยาในไฮโดรเจลมี recovery ลดลงเล็กน้อย นาโนเจลมี recovery ลดลง เหลือประมาณ 70% ส่วนตำรับอิมัลเจลมี recovery ลดลงมากที่สุด เหลือเพียง 20% ดังนั้นการมีเฟสน้ำมันเป็นส่วนประกอบในตำรับน่าจะลดเสถียรภาพของตัวยาสำคัญ

ตาราง 11 แสดงปริมาณยาที่เวลาต่างๆของการศึกษาเสถียรภาพ (% recovery)

ตำรับเจล	Cycle 0	Cycle 2	Cycle 4
ไฮโดรเจล	100 ± 1.40	89.69 ± 0.40	82.9472 ± 0.09
อิมัลเจล	100 ± 0.53	20.87379 ± 0.14	18.96915 ± 0.06
นาโนเจล	100 ± 2.58	69.76454 ± 0.04	66.66321 ± 0.24

จากการศึกษาค่าความหนืดของตำรับเจลเมื่อถูกเก็บในสภาวะเร่งที่อุณหภูมิต่างๆ พบว่า เจลจะมีความหนืดเพิ่มขึ้น แต่ยังแสดงพฤติกรรมการไหลเช่นเดิม (ภาพประกอบ 11) และพบว่านาโนเจล ก็มีความหนืดเพิ่มขึ้นเช่นเดียวกับไฮโดรเจลและอิมัลเจล และเส้นกราฟความหนืดมีรูปร่างที่เปลี่ยนแปลง

ในวัฏจักรที่ 2 ตรงกับการสังเกตที่พบความหนืดของตำรับนาโนเจลที่ลดลง เมื่อผ่านไปสู่วัฏจักรที่ 4 กลับพบความหนืดที่เพิ่มขึ้น เนื่องด้วยการระเหยของตัวทำละลายในตำรับที่มีความหนืดลดลงทีมีอัตราการระเหยของตัวทำละลายที่เร็วขึ้น จึงพบความหนืดที่เพิ่มขึ้นในวัฏจักรสุดท้าย (ภาพประกอบ 11ค)



ภาพประกอบ 11 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าความหนืด ค่าความเค้นเฉือนและอัตราเค้นเฉือนของเจลชนิดต่างๆ เมื่อถูกเก็บในสภาวะเร่ง ก. ไฮโดรเจล ข. อิมัลเจล ค. นาโนเจล

บทที่ 5
สรุปผลการวิจัย

ตำรับเจลลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ในรูปแบบของนาโนเจลได้อนุภาคที่มีขนาดเป็น submicron มีความหนืดสูงกว่าตำรับไฮโดรเจลและอิมัลเจลแต่สามารถปลดปล่อยยาออกมาได้เร็วกว่าตำรับอิมัลเจลและไฮโดรเจล เนื่องด้วยอันตรกิริยาระหว่างสารก่อเจลของตำรับอิมัลเจลและไฮโดรเจล ซึ่งคาร์โบพอลในตำรับอิมัลเจลและไฮโดรเจลสามารถเกิดอันตรกิริยากับลิโดรเครไฮโดรคลอไรด์ จึงเป็นผลให้ปริมาณของลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ในตำรับอิมัลเจลและไฮโดรเจลออกมาได้ช้า โดยความหนืดที่สูงกว่าของนาโนเจลไม่ส่งผลต่อลำดับการปลดปล่อยยา ทั้งนี้การเกิดอันตรกิริยาไม่ส่งผลต่อการซึมผ่านยาทางผิวหนังที่ใช้หนังหมูแรกเกิดจำลองผิวหนังมนุษย์ เนื่องจากในตำรับอิมัลเจลมีวัฏภาคส่วนที่เป็นน้ำมันที่เป็นตัวช่วยในการเพิ่มการซึมผ่านทางผิวหนังได้ จึงทำให้ปริมาณลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์ซึมผ่านทางผิวหนังออกมาได้ ในขณะที่ตำรับนาโนเจลไม่สามารถส่งผ่านตัวยาผ่านผิวหนังได้ จากผลการซึมผ่านผิวหนังจึงเลือกตำรับอิมัลเจลมาใช้ในการศึกษาประสิทธิภาพการลดความเจ็บปวดในมนุษย์ โดยเปรียบเทียบกับยาหลอก และยาตามท้องตลาด (EMLA Cream) พบว่า ที่เวลา 20 นาที อิมัลเจลและ EMLA Cream ไม่สามารถลดความเจ็บปวดไม่เท่ากันอิมัลเจลสามารถลดความเจ็บปวดได้ดีกว่ายาหลอก แต่ EMLA Cream สามารถลดความเจ็บปวดได้ดีที่สุดที่เวลา 60 นาที

เมื่อทดสอบความคงสภาพของตำรับยาทั้ง 3 รูปแบบ พบว่านาโนเจลมีลักษณะทางกายภาพของเนื้อเจลเปลี่ยนแปลงคือที่มีความข้นมากขึ้นที่เวลาที่วัฏจักรที่ 2 ของการศึกษาเสถียรภาพ แต่ค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) ของทุกตำรับ จะอยู่ในช่วง 5.0 - 6.5 ไม่เปลี่ยนแปลง และตำรับตัวยาสำคัญในตำรับไฮโดรเจลมีเสถียรภาพดีที่สุด ในขณะที่ตำรับที่เป็นอิมัลเจลมีเสถียรภาพของยาต่ำที่สุด

อย่างไรก็ตามหากมีการพัฒนารูปแบบอิมัลเจล ให้สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการซึมผ่านได้ดีขึ้น เพิ่ม pH ของตำรับให้สูงขึ้นเพื่อให้ยาอยู่ในรูป non-ionized และเพิ่มความเสถียรภาพของตัวยาสำคัญน่าจะทำให้ได้เจลลิโดรเคนไฮโดรคลอไรด์มีประสิทธิและออกฤทธิ์ได้ดี

บรรณานุกรม

บรรณานุกรม

1. Huang, W. and A. Vidimos, *Topical anesthetics in dermatology.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2000. 43(2, Part 1): p. 286-298.
2. จรรยาประเสริฐ, ว., นาโนเทคโนโลยี:การนำส่งยาและเครื่องสำอางทางผิวหนัง. การนำส่งทางผิวหนัง. 2552, กรุงเทพฯ: 2552.
3. Valenzuela P, Simon JA. *Nanoparticle delivery for transdermal HRT*. Nanomedicine, 2012.8(Suppl 1): p. S83–S89.
4. เจริญพุทธคุณ, พ. and ธ. ง้าวหิรัญพัฒน์, การประยุกต์ใช้กรดไขมันในการเพิ่มการซึมผ่านยาผ่านทางผิวหนัง. ไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ, 2554. 6(3): p. 222-228.
5. Mangalathillam, S., et al., *Curcumin loaded chitin nanogels for skin cancer treatment via the transdermal route.* Nanoscale 2012. 4: p. 239-250.
6. SINGLA, V., et al., *EMULGEL: A NEW PLATFORM FOR TOPICAL DRUG DELIVERY.* International Journal of Pharma and Bio Sciences, 2012. 3(1): p. 485-498.
7. โรจนพันธุ์, ภ.ร.ด.ป., การพัฒนาตำรับเภสัชภัณฑ์เจล, in การพัฒนาผลิตภัณฑ์เจล:ตำรับยาทางผิวหนังและเครื่งสำอาง, ป. โรจน์พันธุ์, et al., Editors. 253, 2537: กรุงเทพฯ. p. 38-65.
8. Trovatti, E., et al., *Bacterial cellulose membranes applied in topical and transdermal delivery of lidocaine hydrochloride and ibuprofen: In vitro diffusion studies.* International Journal of Pharmaceutics, 2012. 435(1): p. 83-87.
9. Sultana, F., et al., *An Overview of Nanogel Drug Delivery System.* Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2013. 3(8 Suppl 1): p. S95-S105.
10. Choi, W.I., et al., *Efficient skin permeation of soluble proteins via flexible and functional nano-carrier.* Journal of Controlled Release, 2012. 157(2): p. 272-278.
11. ภาณุมาภรณ์, ม. and ศ. ต่อสิริกุล, อิมัลชั่นเจล, in การพัฒนาผลิตภัณฑ์เจล:ตำรับยาทางผิวหนังและเครื่องสำอาง, ป. โรจนพันธุ์, et al., Editors. 2537, 2537: กรุงเทพฯ. p. 76-84.
12. APP Pharmaceuticals, LLC. Lidocaine Hydrochloride Injection USP[Internet]. 2012 [cited 2014 Nov 5]. Available from: http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=f1b26274-a55e-4321-b96c-ce0df830f205&type=display
13. E. FOUGERA & CO. LIDOCAINE OINTMENT USP [Internet]. [cited 2014 Nov 5]. Available from:http://www.medicineonline.com/drugs/L/1782/LIDOCAINE-OINTMENT-USP-5.html

14. Ajazuddin, et al., *Recent expansions in an emergent novel drug delivery technology: Emulgel.* Journal of Controlled Release, 2013. 171(2): p. 122-132.
15. พฤกษ์คุ้มวงศ์, น., การพัฒนาผลิตภัณฑ์ทางผิวหนัง. การนำส่งไอออนผ่านทางผิว, ed. ส. ประคองพันธ์. 2533. 33-34.
16. Budavari, S., et al., *Lidocaine*. Twelfth ed. 1996.
17. Khullar, R., et al., *Formulation and evaluation of mefenamic acid emulgel for topical delivery.* Saudi Pharmaceutical Journal, 2012. 20(1): p. 63-67.
18. Kang, L., H.W. Jun, and N. Mani, *Preparation and characterization of two-phase melt systems of lidocaine.* Int J Pharm, 2001. 222(1): p. 35-44.
19. Ohzeki, K., et al., *Local anesthetic cream prepared from lidocaine-tetracaine eutectic mixture.* Yakugaku Zasshi, 2008. 128(4): p. 611-6.
20. Eichenfield, L.F., et al., *A clinical study to evaluate the efficacy of ELA-Max (4% liposomal lidocaine) as compared with eutectic mixture of local anesthetics cream for pain reduction of venipuncture in children.* Pediatrics, 2002. 109(6): p. 1093-9.
21. Yu, S., et al., *Stable and pH-Sensitive Nanogels Prepared by Self-Assembly of Chitosan and Ovalbumin.* Langmuir, 2006. 22 (6): p. 2754–2759.
22. Rampino, A., et al., *Chitosan nanoparticles: Preparation, size evolution and stability.* International Journal of Pharmaceutics, 2013. 455(1–2): p. 219-228.
23. Shim, J., et al., *Morphological effect of lipid carriers on permeation of lidocaine hydrochloride through lipid membranes.* International Journal of Pharmaceutics, 2010. 388(1–2): p. 251-256.

ประวัติย่อผู้วิจัย

ประวัติย่อผู้วิจัย

ชื่อ ชื่อสกุล	เขมจิรา จามกม
วันเดือนปีเกิด	30 ธันวาคม 2530
สถานที่เกิด	อ. เมืองเชียงใหม่ จ. เชียงใหม่
สถานที่อยู่ปัจจุบัน	วิทยาลัยการแพทย์แผนไทย มทร.ธัญบุรี 8 พหลโยธิน 87 ซอย 2 ต.ประชาธิปัตย์ อ.ธัญบุรี จ.ปทุมธานี 12130
ตำแหน่งหน้าที่การงานปัจจุบัน	ผู้ช่วยสอน
สถานที่ทำงานปัจจุบัน	วิทยาลัยการแพทย์แผนไทย มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี

ประวัติการศึกษา

พ.ศ. 2548	ชั้นมัธยมศึกษาปีที่ 6 จากโรงเรียนดาราวิทยาลัย
พ.ศ. 2552	ปริญญาตรี การแพทย์แผนไทยประยุกต์บัณฑิต (พทป.บ.) จาก มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง
พ.ศ. 2558	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิตสาขาวิชาวิทยาการเภสัชภัณฑ์ จาก มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ