

ฟิล์มแผ่นบางทางเภสัชกรรม

PHARMACEUTICAL THIN FILMS

(ฉบับปรับปรุง)



เพ็ญศักดิ์ จันทราวุธ
ภาควิชาวิทยาศาสตร์เภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่



ฟิล์มแผ่นบางทางเภสัชกรรม (ฉบับปรับปรุง)

PHARMACEUTICAL THIN FILMS

บรรณาธิการ: กรกฎ งานวงศ์พาณิชย์
ISBN (e-Book) : 978-616-398-911-6
ผู้แต่ง: เพ็ญศักดิ์ จันทราวุธ
เจ้าของและผู้จัดพิมพ์: สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
สำนักงานบริหารงานวิจัย สำนักงานมหาวิทยาลัย
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ 50200
โทรศัพท์: 0 5394 3603-4
โทรสาร: 0 5394 3600
<https://cmupress.cmu.ac.th>
E-mail: cmupress.th@gmail.com

พิมพ์ครั้งที่ 1 : กุมภาพันธ์ 2565
พิมพ์ครั้งที่ 2 : กุมภาพันธ์ 2567
ราคา: 352 บาท

ออกแบบและจัดรูปเล่ม: สมสืบ คราฟท์

©สงวนลิขสิทธิ์ พ.ศ. 2537 ห้ามลอกเลียนแบบ ทำซ้ำ ดัดแปลง ส่วนหนึ่งส่วนใดของหนังสือเล่มนี้
รวมทั้งการจัดเก็บถ่ายทอดไม่ว่ารูปแบบหรือวิธีการใดๆ ด้วยกระบวนการทางอิเล็กทรอนิกส์ การถ่ายภาพ
การบันทึกหรือวิธีการอื่นใดโดยไม่ได้รับอนุญาต

คำนำ

(พิมพ์ครั้งที่ 2)

หนังสือ “ฟิล์มแผ่นบางทางเภสัชกรรม” เล่มนี้ได้เขียนขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์สำคัญเพื่อเผยแพร่ความรู้ และให้ความรู้แก่ผู้ที่สนใจเรื่องฟิล์มแผ่นบาง โดยเน้นการประยุกต์ใช้ทางเภสัชกรรม ในหนังสือเล่มนี้เน้นเนื้อหาเกี่ยวกับ ลักษณะของฟิล์มแผ่นบาง ส่วนประกอบของตำรับ พอลิเมอร์จากธรรมชาติที่นิยมนำมาใช้เตรียมเป็นฟิล์มแผ่นบาง วิธีการเตรียม เครื่องมือที่ใช้ บรรจุภัณฑ์ การควบคุมคุณภาพ และการนำเทคโนโลยีการพิมพ์สามมิติมาใช้ในการผลิตฟิล์มแผ่นบาง หนังสือเล่มนี้เหมาะสำหรับนักศึกษาระดับปริญญาตรี นักศึกษาระดับบัณฑิตศึกษา บุคลากรทางการแพทย์ และผู้ที่สนใจ ยังสามารถใช้หนังสือเล่มนี้เป็นแหล่งค้นคว้า เพื่อเพิ่มความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับฟิล์มแผ่นบางทางเภสัชกรรมและนำไปประยุกต์ใช้ในงานที่เกี่ยวข้องได้อีกด้วย

เพื่อให้หนังสือเล่มนี้มีประโยชน์สูงสุดและเป็นไปตามมาตรฐานทางวิชาการที่พึงมี การเขียนศัพท์บัญญัติภาษาไทย ผู้เขียนได้พยายามตรวจสอบให้ถูกต้องให้มากที่สุดเท่าที่จะทำได้ สำหรับชื่อยาและชื่อสารเคมี ผู้เขียนใช้ภาษาไทยวงเล็บด้วยภาษาอังกฤษ เพื่อให้ผู้อ่านอ่านได้ง่าย และมีคำศัพท์บางคำที่ผู้เขียนใช้ภาษาอังกฤษ เนื่องจากยังไม่มีแปลเป็นภาษาไทย หรือมีวิธีการเขียนเป็นภาษาไทยอย่างกว้างขวาง สำหรับรูปและตารางที่ไม่ได้เขียนแหล่งที่มาจัดทำขึ้นโดยผู้เขียน ท้ายนี้ผู้เขียนหวังเป็นอย่างยิ่งว่าหนังสือเล่มนี้จะเป็นประโยชน์ต่อนักศึกษาเภสัชศาสตร์และผู้ที่สนใจทั่วไป

อนึ่งในการพิมพ์ครั้งที่ผ่านมา หนังสือเล่มนี้ได้รับการตอบรับด้วยดีจากนักศึกษาเภสัชศาสตร์และผู้อ่านในวงการการศึกษา ในการพิมพ์ครั้งที่ 2 หนังสือฉบับปรับปรุงเล่มนี้ ยังคงเนื้อหาสาระหลัก 5 บท และได้แก้ไขข้อผิดพลาดในการพิมพ์ เพิ่มเติมเนื้อหาตามข้อเสนอแนะจากผู้ทรงคุณวุฒิ เพื่อให้หนังสือ “ฟิล์มแผ่นบางทางเภสัชกรรม” ฉบับปรับปรุงมีความถูกต้องและสมบูรณ์ยิ่งขึ้น อย่างไรก็ตามหากผู้อ่านพบข้อผิดพลาด หรือมีข้อเสนอแนะประการใด ผู้เขียนขอน้อมรับและยินดีรับฟังความคิดเห็นเพื่อนำมาปรับปรุงหนังสือนี้ให้สมบูรณ์ยิ่งขึ้นในการพิมพ์ครั้งต่อไป ขอขอบพระคุณผู้อ่านและผู้ทรงคุณวุฒิในการให้ข้อเสนอแนะมา ณ โอกาสนี้

รองศาสตราจารย์ ดร. ญ. เพ็ญศักดิ์ จันทราวุธ

ภาควิชาวิทยาศาสตร์เภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

มกราคม 2567

สารบัญ

คำนิยาม	I
คำนำ (พิมพ์ครั้งที่ 1)	II
คำนำ (พิมพ์ครั้งที่ 2)	III
สารบัญ	IV
สารบัญรูปภาพ	VI
สารบัญตาราง	XI
คำย่อและสัญลักษณ์	XII

บทที่ 1	ฟิล์มแผ่นบาง	1
1.1	บทนำ	2
1.2	ข้อดีและข้อเสียของฟิล์มแผ่นบาง	4
1.3	ประเภทของฟิล์มแผ่นบาง	8
1.4	บทสรุป	21
	เอกสารอ้างอิง	25

บทที่ 2	องค์ประกอบและการผลิตฟิล์มแผ่นบาง	31
2.1	บทนำ	32
2.2	องค์ประกอบในตำรับฟิล์มแผ่นบาง	33
2.3	การผลิตฟิล์มแผ่นบาง	45
2.4	บรรจุภัณฑ์สำหรับฟิล์มแผ่นบาง	51
2.5	บทสรุป	53
	เอกสารอ้างอิง	54

บทที่ 3	การนำพอลิเมอร์จากธรรมชาติมาเตรียมเป็นฟิล์มแผ่นบาง	57
3.1	บทนำ	58
3.2	พอลิเมอร์จากธรรมชาติที่มีการนำมาเตรียมเป็นฟิล์มแผ่นบาง	59
3.3	บทสรุป	81
	เอกสารอ้างอิง	83

สารบัญ

บทที่ 4	การทดสอบสมบัติของฟิล์มแผ่นบาง	89
4.1	บทนำ	90
4.2	การทดสอบทางกายภาพ	91
4.3	การทดสอบทางกล	100
4.4	การทดสอบทางเคมี	108
4.5	การทดสอบอื่น ๆ ของฟิล์มแผ่นบางทางเภสัชกรรม	109
4.6	ตัวอย่างการทดสอบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของตำรับฟิล์มแผ่นบาง	115
4.7	บทสรุป	121
	เอกสารอ้างอิง	122
บทที่ 5	การนำเทคโนโลยีการพิมพ์สามมิติมาใช้ในการผลิตฟิล์มแผ่นบาง	129
5.1	บทนำ	130
5.2	ข้อดีและข้อเสียของเทคโนโลยีการพิมพ์สามมิติ	131
5.3	วิธีการผลิตฟิล์มแผ่นบางด้วยเทคโนโลยีการพิมพ์สามมิติ	133
5.4	วัสดุที่ใช้ในการพิมพ์สามมิติ	142
5.5	การควบคุมคุณภาพเภสัชภัณฑ์ที่ผลิตด้วยเทคโนโลยีการพิมพ์สามมิติ	144
5.6	ภาพรวมการประยุกต์ใช้เทคโนโลยีการพิมพ์สามมิติทางเภสัชกรรม	147
5.7	การนำเทคโนโลยีการพิมพ์สามมิติมาประยุกต์ใช้ในการเตรียมฟิล์มแผ่นบาง	152
5.8	บทสรุป	155
	เอกสารอ้างอิง	157
ดัชนี		161

สารบัญภาพ

รูปที่ 1.1	ผลิตภัณฑ์ฟิล์มแผ่นบางที่มีคุณสมบัติในการดูดซับของเหลว ใช้แปะบริเวณหัวสิวหนอง	3
รูปที่ 1.2	ผลิตภัณฑ์แผ่นฟิล์มกันน้ำ ใช้สำหรับปิดแผลป้องกันแผลจากน้ำหรือสิ่งสกปรก เมื่อติดที่ผิวหนังแล้วให้ฟิล์มที่มีลักษณะเป็นแผ่นบางใส และมีความยืดหยุ่นสูงโค้งงอไปกับผิวหนังบริเวณที่ติด	3
รูปที่ 1.3	ลักษณะภายนอกของฟิล์มแผ่นบางที่มีตัวยาเพนิโทอินที่มีและไม่มีระบบตัวละลายร่วมที่ใช้โพลีไวนิลแอลกอฮอล์เป็นพอลิเมอร์ และฟิล์มแผ่นบางที่มีตัวยาเพนิโทอินที่มีและไม่มีระบบตัวละลายร่วมตัวที่ใช้เพกตินที่มีเมทอกซิลสูงเป็นพอลิเมอร์	10
รูปที่ 1.4	ช่องทางการให้ยาในรูปแบบฟิล์มแผ่นบางทางช่องปาก	11
รูปที่ 1.5	ลักษณะการสอดใส่ฟิล์มแผ่นบางทางช่องปรีทันต์	14
รูปที่ 1.6	การปลดปล่อยยาเมโทรนิดาโซล (metronidazole) จากฟิล์มแผ่นบางที่ใช้เพกตินที่มีเมทอกซิลสูง (HM-G-MZ) และเพกตินที่มีเมทอกซิลต่ำ (LM-G-MZ) เป็นพอลิเมอร์ ในเวลา 60 นาที และ 7 วัน	16
รูปที่ 1.7	การเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการซึมผ่านของตัวยาในแผ่นแปะฟิล์มแผ่นบาง และผลิตภัณฑ์ในรูปแบบกึ่งแข็งเมื่อใช้ทางผิวหนัง	20
รูปที่ 1.8	ภาพตัดขวางจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดแสดงความหนาของฟิล์มแผ่นบางที่มีตัวยาคลินดามัยซิน ไฮโดรคลอไรด์ ที่ใช้เพกตินชนิดเมทอกซิลต่ำที่มีขายในท้องตลาด และเพกตินที่ผ่านกระบวนการสลายหมู่เอสเทอร์	21
รูปที่ 2.1	ค่าความทนต่อแรงดึง (tensile strength) ร้อยละความยืด (percent elongation) และค่ามอดุลัสของยัง (Young's modulus) ของฟิล์มแผ่นบางที่มีกลีเซอริน (glycerol) ซอร์บิทอล (sorbitol) โพรพิลีนไกลคอล (PG) และโพลีเอทิลีนไกลคอล 300 (PEG 300) ที่ความเข้มข้นร้อยละ 20-40 โดยน้ำหนัก	39

สารบัญภาพ

รูปที่ 2.2	ปริมาณการปลดปล่อยด้วยยาอินโดเมทาซินที่เวลาต่างๆ ของฟิล์มแผ่นบางที่ไม่มีพลาสติกไซเซออร์ (non-plasticized film loaded indomethacin) และมีกลีเซอริน (40%Gly-plasticized film loaded indomethacin) และโพรพิลีนไกลคอล (40%PG-plasticized film loaded indomethacin) ร้อยละ 40 เป็นพลาสติกไซเซออร์ โดยมีแผ่นฟิล์มเปล่า (non-plasticized film) เป็นชุดควบคุม	40
รูปที่ 2.3	ภาพจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนชนิดส่องผ่านแสดงลักษณะของไมโครอิมัลชันน้ำมันส้ม 3 ตำรับ ได้แก่ ตำรับ ME 20, ME 25 และ ME 30 ซึ่งประกอบด้วยน้ำมันส้มร้อยละ 20, 25 และ 30 ตามลำดับ ตำรับไมโครอิมัลชันทั้ง 3 ตำรับมีขนาดอนุภาคเฉลี่ยอยู่ที่ 60.26 ถึง 80.00 นาโนเมตร	41
รูปที่ 2.4	ลักษณะภายนอกของฟิล์มแผ่นบางที่มีสารสกัดจากเปลือกมังคุดเป็นสารสำคัญในตำรับ มีสีเข้มของสารสกัด เมื่อเทียบกับฟิล์มแผ่นบางเปล่า	42
รูปที่ 2.5	เครื่องจักรที่ใช้ในการผลิตฟิล์มแผ่นบางโดยวิธีการหล่อขึ้นรูปโดยใช้ตัวทำละลาย	46
รูปที่ 2.6	เครื่องมือที่ใช้ในการผลิตฟิล์มแผ่นบางด้วยวิธีการรีดอัดและหลอมด้วยความร้อน	49
รูปที่ 2.7	ตัวอย่างบรรจุภัณฑ์ของผลิตภัณฑ์แผ่นดูดซับสลิว ที่มีฟิล์มแผ่นบางแต่ละแผ่นแยกกันแต่อยู่ในแผงยาเดียวกัน	52
รูปที่ 3.1	โครงสร้างทางเคมีของเซลลูโลส	59
รูปที่ 3.2	กระบวนการสกัดแบ่งจากข้าวและข้าวโพด	63
รูปที่ 3.3	โครงสร้างทางเคมีของเพกติน และหมู่ฟังก์ชัน หมู่คาร์บอกซิล หมู่เมทิล เอสเตอร์ และเอไมด์	65
รูปที่ 3.4	กระบวนการสกัดเพกติน	68

สารบัญภาพ

รูปที่ 3.5	ลักษณะของฟิล์มแผ่นบางที่ประกอบด้วยเพกตินจากเปลือกมะม่วงสุกกับเพกตินที่มีเมทอกซิลต่ำ ในอัตราส่วน 2:1 เมื่อถ่ายด้วยกล้องจุลทรรศน์ภาคตัดขวางแสดงความหนาของแผ่นฟิล์มเมื่อถ่ายด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนชนิดส่องกราด	71
รูปที่ 3.6	ภาคตัดขวางจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนชนิดส่องกราดของฟิล์มแผ่นบางจากเพกตินที่มีเมทอกซิลต่ำและเพกตินที่สกัดจากเปลือกมะม่วงน้ำดอกไม้สุกที่ผ่านกระบวนการการสลายหมู่เอสเทอร์	72
รูปที่ 3.7	กระบวนการสกัดไคติน	74
รูปที่ 3.8	การเปลี่ยนไคตินเป็นไคโตซานด้วยกระบวนการกำจัด หรือเปลี่ยนแปลงหมู่อะซีทิล (deacetylation) ทำให้เกิดการเปลี่ยนหมู่แอซีทิลเอไมด์ (acetyl amide group) ในโครงสร้างทางเคมีของไคตินให้เป็นหมู่เอมิโน (amino group) ในไคโตซาน	75
รูปที่ 3.9	โครงสร้างทางเคมีของเจลาตินที่ประกอบด้วยกรดอะมิโนไกลซีน (glycine) โพรลีน (proline) และ 4-ไฮดรอกซีโพรลีน (4-hydroxy proline)	76
รูปที่ 3.10	ลักษณะภายนอกของแผ่นฟิล์มที่มีองค์ประกอบเป็นเจลาตินผสมกับเพกตินและคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส โดยใช้กลูตาราลดีไฮด์และแคลเซียมคลอไรด์ เป็นสารเชื่อมขวางในการเตรียมฟิล์ม และเก็บกักยาโพวิโดน ไอโอดีน ในแผ่นฟิล์มและลักษณะของแผ่นฟิล์มเมื่อติดลงบนผิวหนัง	79
รูปที่ 3.11	โครงสร้างทางเคมีของแอลจินेटที่ประกอบด้วยเบต้าดีแมนนูโรเนต (β -d-mannuronate; M) และอัลฟาไกลูโครเนตที่มีอีพิเมอร์ที่ตำแหน่ง C5 (C-5 epimer α -l-glucuronate; G) เป็นหน่วยย่อย	80
รูปที่ 4.1	ไมโครมิเตอร์และเครื่องวัดความหนาวัสดุ (thickness gauge)	92
รูปที่ 4.2	ลักษณะพื้นผิวและภาคตัดขวางของฟิล์มแผ่นบางที่มีและไม่มีน้ำมันส้มเมื่อถ่ายด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด	94
รูปที่ 4.3	ลักษณะความขรุขระของพื้นผิวเมื่อถ่ายด้วยกล้องจุลทรรศน์แรงอะตอมจากด้านบนและด้านข้างของฟิล์มแผ่นบางละลายเร็วที่ใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส อี50 และโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส เป็นพอลิเมอร์	96

สารบัญภาพ

รูปที่ 4.4	ตัวอย่างเครื่องวัดค่าความเป็นกรดเบสแบบปากกาที่มีหัววัดผิวเรียบ และการตัดฟิล์มแผ่นบางให้มีขนาดเล็กและหยดนํ้ากลั่นลงไปบนแผ่นฟิล์มก่อนทำการวัด	100
รูปที่ 4.5	ตัวอย่างเส้นโค้งความเค้น-ความเครียดของฟิล์มแผ่นบางจากพอลิเมอร์ที่มีสมบัติเชิงกลแตกต่างกัน เช่น แผ่นฟิล์มที่มีลักษณะแข็งและเปราะ กับแผ่นฟิล์มที่อ่อนนุ่มและฉีกขาดได้ภายใต้ความเค้นต่ำ	101
รูปที่ 4.6	การเติมพลาสติกไซเซอร์ลงไปในการรับส่งผลให้โครงสร้างของพอลิเมอร์ไปร่งขึ้น	102
รูปที่ 4.7	การวัดสมบัติเชิงกลของฟิล์มแผ่นบางโดยเครื่องวิเคราะห์เนื้อสัมผัสโดยวิธีการเจาะทะลุแผ่นฟิล์มและโดยวิธีการยืดแผ่นฟิล์ม	103
รูปที่ 4.8	การวัดค่าการยืดออกของแผ่นฟิล์มโดยใช้เครื่องวิเคราะห์เนื้อสัมผัส โดย a คือ ความยาวครึ่งหนึ่งของแผ่นฟิล์มเริ่มต้น a' คือ ความยาวครึ่งหนึ่งของแผ่นฟิล์มเริ่มต้นหักลบกับรัศมี (r) ของหัววัด b คือ ระยะการแทนที่ของหัววัด r คือ รัศมีของหัววัด และ c' + r คือ ความยาวของแผ่นฟิล์มหลังจากเกิดความเค้น	105
รูปที่ 4.9	พื้นที่ใต้เส้นโค้งความเค้น-ความเครียดของแผ่นฟิล์มที่มีความเหนียวสูง และแผ่นฟิล์มที่มีความเปราะ	107
รูปที่ 4.10	การทดสอบการแตกตัวของฟิล์มแผ่นบางโดยใช้การหล่นของคลิปแม่เหล็ก (magnetic clip) โดยนำแผ่นฟิล์มยึดไว้กับอุปกรณ์แล้วห้อยที่ปลายแผ่นฟิล์มด้านหนึ่งด้วยคลิปแม่เหล็ก เริ่มจับเวลาเมื่อนำชุดอุปกรณ์นี้ไปจุ่มในสารละลายที่เหมาะสม ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส หยุดเวลาและบันทึกเป็นระยะเวลาในการแตกตัวของแผ่นฟิล์ม เมื่อคลิปแม่เหล็กตกลงสู่ด้านล่างของภาชนะ	110
รูปที่ 4.11	อุปกรณ์แผ่นน้ำหนักรที่ใช้ในการศึกษาการปลดปล่อยตัวยาวออกจากฟิล์มแผ่นบาง โดยนำฟิล์มแผ่นบางขนาด 1 ตารางเซนติเมตร ยึดกับแผ่นน้ำหนักรขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 3 เซนติเมตร	112

สารบัญภาพ

รูปที่ 4.12	การศึกษาการปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกจากแผ่นฟิล์มโดยใช้เอ็นฮานเซอร์เซลล์ และภาพตัดขวางเอ็นฮานเซอร์เซลล์	112
รูปที่ 4.13	ลักษณะของการเปื่อยทั้ง 3 ลักษณะ โดยค่ามุมสัมผัสเป็น 0 องศา เกิดการเปื่อยอย่างสมบูรณ์ ค่ามุมสัมผัสมากกว่า 0 แต่น้อยกว่า 90 องศา เกิดการเปื่อยบางส่วน และค่ามุมสัมผัสมากกว่า 90 แต่ไม่เกิน 180 องศา ไม่เกิดการเปื่อย	114
รูปที่ 4.14	ปริมาณการดูดซับของเหลวที่จุดสมดุล อัตราการส่งผ่านไอน้ำ และค่าความสมบูรณ์ของฟิล์มที่มีองค์ประกอบเป็นเจลาตินผสมกับเพกตินและคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส	118
รูปที่ 4.15	ปฏิกิริยารีดิวซ์ MTT ให้เป็นฟอร์มาซานโดยเอนไซม์ในไมโทคอนเดรีย	119
รูปที่ 5.1	การพิมพ์หมึกอย่างต่อเนื่องและการพิมพ์โดยหยดหมึกตามต้องการ	135
รูปที่ 5.2	องค์ประกอบของเครื่องพิมพ์สามมิติชนิด FDM	137
รูปที่ 5.3	เครื่องพิมพ์สามมิติชนิดอัดวัสดุที่เป็นสารกึ่งแข็งผ่านเข็มฉีดยา	140
รูปที่ 5.4	องค์ประกอบของเครื่องพิมพ์สามมิติชนิด Stereolithography	141
รูปที่ 5.5	ลักษณะภาคตัดขวางของฟิล์มแผ่นบางที่ผลิตด้วยเครื่องพิมพ์แบบสามมิติชนิดอัดวัสดุที่เป็นสารกึ่งแข็งผ่านเข็มฉีดยาภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดของฟิล์มแผ่นบางที่มีเฉพาะพอลิเมอร์ และที่มีตัวยาเฟนิโทอิน	143
รูปที่ 5.6	การสั่นเลื่อนของชั้นแผ่น	146
รูปที่ 5.7	การเกิดการเลื่อนเอียงไปทางใดทางหนึ่ง	146
รูปที่ 5.8	การขอบริเวณมุมของวัตถุที่พิมพ์ขึ้น	147
รูปที่ 5.9	ลักษณะของยาเม็ดดูโอแคปเลต	149
รูปที่ 5.10	แผ่นฟิล์มที่กักเก็บตัวยาอีโอฟิลลีนให้มีโครงสร้างภายในที่แตกต่างกัน 4 รูปแบบ คือ แผ่นฟิล์มที่มีปริมาณเนื้อในของวัสดุการพิมพ์เท่ากับ 100% และแผ่นฟิล์มที่มีปริมาณเนื้อในของวัสดุการพิมพ์ร้อยละ 40 ที่มีรูปแบบการพิมพ์แบบตะแกรง ดาว และเส้นโค้งฮิลเบิร์ต	153

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1.1	ตัวอย่างฟิล์มแผ่นบางสำหรับช่องปากที่มีจำหน่ายในท้องตลาด	12
ตารางที่ 1.2	เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างฟิล์มแผ่นบางสำหรับผิวหนังและแผ่นแปะ	19
ตารางที่ 1.3	ตัวอย่างฟิล์มแผ่นบางทางเภสัชกรรมที่มีข้อมูลการรายงานในสิทธิบัตร	22
ตารางที่ 3.1	ข้อดีและข้อจำกัดของพอลิเมอร์จากธรรมชาติสำหรับการนำมาเตรียมเป็นฟิล์มแผ่นบาง	82
ตารางที่ 5.1	ตัวอย่างงานวิจัยที่มีการนำเทคโนโลยีการพิมพ์สามมิติมาประยุกต์ใช้ในการเตรียมฟิล์มแผ่นบาง	152

คำย่อและสัญลักษณ์

ABS	อะครีโลไนไตรล์บิวทาไดอีนสไตรีน (acrylonitrile butadiene styrene)
AFM	กล้องจุลทรรศน์แรงอะตอม (atomic force microscope)
API	ตัวยาสำคัญ (active pharmaceutical ingredient)
CAD	การนำคอมพิวเตอร์มาช่วยในการเขียนแบบ (computer-aided design)
CE	การสกัดแบบดั้งเดิม (conventional extraction)
CIP	การพิมพ์หมึกอย่างต่อเนื่อง (continuous inkjet printing)
CMC	คาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส (carboxymethyl cellulose)
DE	ระดับของเอสเทอริฟิเคชัน (degree of esterification)
3D printing technology	เทคโนโลยีการพิมพ์แบบสามมิติ
DOD	การพิมพ์โดยหยดหมึกตามต้องการ (drop on demand printing)
EAE	การสกัดด้วยเอนไซม์ (enzyme-assisted extraction)
FDM	fused deposition modeling
FTIR	ฟูเรียร์ทรานส์ฟอร์มอินฟราเรดสเปกโตรสโกปี (fourier transform infrared spectroscopy)
HEC	ไฮดรอกซีเอทิลเซลลูโลส (hydroxyethylcellulose)
HME	วิธีการรีดอัดและหลอมด้วยความร้อน (hot melt extrusion)
HMP	เพกตินที่มีเมทอกซิลสูง (high methoxyl pectin)
HPC	ไฮดรอกซีโพรพิลเซลลูโลส (hydroxypropylcellulose)
HPLC	โครมาโทกราฟีเหลวความดันสูง (high performance liquid chromatography)
HPMC	ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (hydroxypropyl methylcellulose)
ICU	หน่วยดูแลผู้ป่วยหนัก (intensive care unit)
MAE	การสกัดด้วยไมโครเวฟ (microwave assisted-extraction)
MC	เมทิลเซลลูโลส (methylcellulose)
ME	ไมโครอิมัลชัน (microemulsion)

MP	เพกตินจากเปลือกมะม่วงสุก (mango peel pectin)
NASIDs	ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs)
NCE	การสกัดที่ไม่ใช่แบบดั้งเดิม (non-conventional extraction)
LMP	เพกตินที่มีเมทอกซิลต่ำ (low methoxyl pectin)
ODF	ฟิล์มที่กระจายตัวหรือแตกตัวได้ในช่องปาก (orodispersible film หรือ oral disintegrating film)
ODT	ยาเม็ดที่กระจายตัวหรือแตกตัวได้ในช่องปาก (orodispersible tablets หรือ oral disintegrating tablet)
PAM	pressure-assisted microsyringes
PC	พอลิคาร์บอเนต (polycarbonate)
PCL	พอลิคาโพรแลคโตน (polycaprolactone)
PEG	โพลีเอทิลีนไกลคอล (polyethylene glycol)
PEO	เอทิลีนออกไซด์ (polyethylene oxide)
PG	โพรพิลีนไกลคอล (propylene glycol)
PLA	พอลิแลคติกแอซิด (polylactic acid)
PVA	พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (polyvinyl alcohol)
SEM	กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (scanning electron microscope)
SLA	Stereolithography
T _g	อุณหภูมิแทรนซิชัน (transition temperature)
UAE	การสกัดด้วยอัลตราซาวด์ (ultrasound assisted-extraction)

১৯৯৭

“

หนังสือ “**ฟิล์มแผ่นบางทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Thin Films)**” เล่มนี้จัดทำเป็นรูปเล่มขึ้นเพื่อให้ความรู้ ความเข้าใจเกี่ยวกับฟิล์มแผ่นบางในทางเภสัชกรรม เน้นเนื้อหา ในด้านลักษณะของฟิล์มแผ่นบาง ส่วนประกอบของตำรับ พอลิเมอร์จากธรรมชาติที่นิยมนำมาใช้เตรียมเป็นฟิล์มแผ่นบาง วิธีการเตรียม เครื่องมือที่ใช้ในการผลิตบรรจุภัณฑ์ การทดสอบสมบัติของฟิล์มแผ่นบาง และการนำเทคโนโลยีการพิมพ์สามมิติมาใช้ในการผลิตฟิล์มแผ่นบาง ที่มีการนำมาประยุกต์ใช้ในทางเภสัชกรรมเป็นหลัก หนังสือเล่มนี้เหมาะสำหรับนักศึกษาเภสัชศาสตร์ในระดับปริญญาตรี และระดับบัณฑิตศึกษา รวมทั้ง นักวิชาการ นักวิจัยและพัฒนาด้านฟิล์มแผ่นบาง และผู้สนใจทั่วไป

”

ISBN (e-Book) : 978-616-398-911-6



9 786163 989116

CHIANG MAI
UNIVERSITY PRESS

01

บทที่ 1

ฟิล์มบาง

○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○

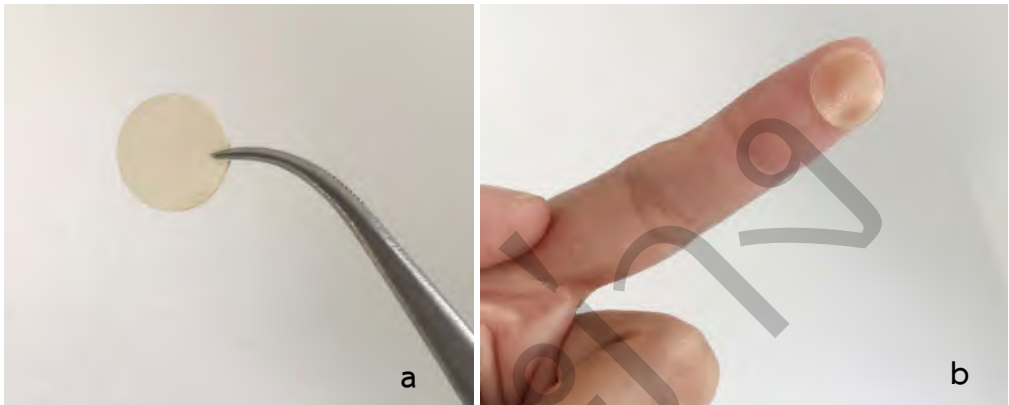
บทที่ 1

ฟิล์มแผ่นบาง

1.1 บทนำ

ฟิล์มแผ่นบาง (thin film) หมายถึงแผ่นวัสดุที่มีความบาง โดยมีความหนาของแผ่นฟิล์มอยู่ในช่วง 50 - 1,000 ไมโครเมตร^[1] และมีความยืดหยุ่น โดยมีพอลิเมอร์เป็นองค์ประกอบหลัก อาจมีพลาสติกไซเซอร์ (plasticizer) เป็นส่วนประกอบเพิ่มเติมหรือไม่ก็ได้^[2] ตัวอย่างของฟิล์มแผ่นบางที่มีจำหน่ายทั่วไปในท้องตลาดได้แก่ ผลิตภัณฑ์แผ่นแปะดูดซับสิว (acne dressing) ที่มีลักษณะเป็นฟิล์มแผ่นบางขนาดเล็ก เรียบ ใช้แปะบริเวณหัวสิวที่เป็นหนอง (รูปที่ 1.1) และผลิตภัณฑ์ฟิล์มแผ่นบางกั้นน้ำ ใช้สำหรับปิดแผล ป้องกันแผลจากน้ำหรือสิ่งสกปรก มีลักษณะเป็นฟิล์มบางใส มีความยืดหยุ่นสูง สามารถโค้งงอกับบริเวณผิวหนังที่ติดได้ (รูปที่ 1.2) เป็นต้น โดยทั่วไปแล้วฟิล์มแผ่นบางมีความหนาอยู่ในช่วงไมโครเมตรถึงมิลลิเมตร เนื่องจากฟิล์มแผ่นบางมีความยืดหยุ่นและความบาง จึงทำให้รู้สึกสบาย ไม่อึดอัดเวลาแปะที่ผิวหนัง และเป็นที่ยอมรับของผู้ใช้ นอกจากนั้น ฟิล์มแผ่นบางยังเป็นโครงข่ายของพอลิเมอร์ที่บางชนิดมีสมบัติเหมาะสมทำให้มีลักษณะการปลดปล่อยตัวยาสำคัญแบบเน้นได้^[3] โดยสามารถปรับปรุงเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์ (onset of action) และระยะเวลาใน

การออกฤทธิ์ได้ (duration of action) จึงเป็นการลดความถี่ในการใช้ยา เสริมประสิทธิภาพของยา รวมถึงสามารถบริหารยาได้ในตำแหน่งที่เหมาะสมเพื่อลดการกำจัดยาโดยเอนไซม์ในทางเดินอาหาร หรือที่เรียกว่า first-pass metabolism ได้^[4]



รูปที่ 1.1 ผลิตภัณฑ์ฟิล์มแผ่นบางที่มีคุณสมบัติในการดูดซับของเหลว (a และ b) ใช้แปะบริเวณหัวสิวหนอง



รูปที่ 1.2 ผลิตภัณฑ์แผ่นฟิล์มกันน้ำ ใช้สำหรับปิดแผลป้องกันแผลจากน้ำหรือสิ่งสกปรก (a) เมื่อติดที่ผิวหนังแล้วให้ฟิล์มที่มีลักษณะเป็นแผ่นบางใส และมีความยืดหยุ่นสูงโค้งงอไปกับผิวหนังบริเวณที่ติด (b)

1.2 ข้อดีและข้อเสียของฟิล์มแผ่นบาง

ฟิล์มแผ่นบางในอุดมคตินั้น ควรเก็บกักยาได้ในปริมาณที่เพียงพอต่อการออกฤทธิ์ มีอัตราการละลายที่เหมาะสม มีความคงตัวที่ยอมรับได้ ไม่เป็นพิษ เข้ากันได้กับร่างกาย (biocompatible) และสามารถย่อยสลายได้ทางชีวภาพ (biodegradable)^[5,6] หากเปรียบเทียบกับยาในรูปแบบดั้งเดิม เช่น ยาเม็ด ยาน้ำ ฟิล์มแผ่นบางได้รับความร่วมมือจากผู้ป่วยมากกว่ายาที่ให้โดยการรับประทานและยาฉีด เนื่องจากการใช้ยาที่อยู่ในรูปแบบฟิล์มแผ่นบางแปะที่ผิวหนัง ทำให้สะดวก และไม่เจ็บปวดขณะบริหารยา ในแง่ของการใช้งาน ฟิล์มแผ่นบางมีข้อดีที่พกพาได้ง่าย ไม่หกเลอะเทอะ ในแง่ของอุตสาหกรรมการผลิต สามารถควบคุมการผลิตและการขนส่งฟิล์มแผ่นบางได้ง่าย และมีความคุ้มค่าคุ้มทุนในการพัฒนาตำรับยา^[7] นอกจากนี้ในปัจจุบันมีพอลิเมอร์หลายชนิดที่เหมาะสมสำหรับพัฒนาเป็นฟิล์มแผ่นบาง รวมถึงมีเทคโนโลยีการผลิตที่ทำให้สามารถพัฒนาฟิล์มแผ่นบางได้หลากหลาย ดังนั้นฟิล์มแผ่นบางจึงเป็นที่นิยมมากขึ้น และเป็นที่ยอมรับในทางเภสัชกรรมในแง่ของระบบนำส่งยาในรูปแบบใหม่^[8] โดยสามารถอธิบายในรายละเอียดข้อดีของฟิล์มแผ่นบางได้ ดังนี้

- **ละลายได้รวดเร็ว**

ฟิล์มแผ่นบางมีการละลายที่รวดเร็วกว่าเภสัชภัณฑ์รูปแบบดั้งเดิม โดยสามารถออกแบบให้เป็นฟิล์มแผ่นบางที่มีการแตกตัว หรือละลายที่รวดเร็ว ซึ่งมักจะใช้กับฟิล์มประเภทที่ใช้งานในช่องปาก ได้แก่ ฟิล์มอมใต้ลิ้น (sublingual films)^[9] ตัวอย่างเช่น Suboxone[®] sublingual films ซึ่งประกอบด้วยยาบูโพรพ็อน (bupropion) และยานาล็อกโซน (naloxone) ใช้สำหรับรักษาอาการขาดยาในผู้ป่วยติดยา และ Setofilm[™] ที่มีตัวยาคอนดาเซทรอน (ondansetron) ใช้สำหรับป้องกัน และรักษาอาการคลื่นไส้อาเจียน ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด เป็นต้น

- **ง่ายต่อการขนส่งและพกพา**

ฟิล์มแผ่นบางมีความยืดหยุ่น ไม่เปราะหักง่าย และขนส่งได้ง่าย เมื่อเปรียบเทียบกับยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็ว (fast disintegrating tablet) ที่ต้องบรรจุในบรรจุภัณฑ์ออกแบบพิเศษ นอกจากนี้ฟิล์มแผ่นบางยังสามารถบรรจุในบรรจุภัณฑ์แบบใช้เพียงครั้งเดียว (single dose unit) ทำให้สามารถพกพาได้สะดวก^[10]

- **ข้อดีที่เหนือกว่ายาน้ำ**

ตัวยาสำคัญในฟิล์มแผ่นบางมีความคงตัวที่ดีกว่ายาน้ำ เนื่องจาก ตัวยาสำคัญในฟิล์มแผ่นบางไม่ได้ละลายอยู่ในน้ำเหมือนในยาน้ำ จึงทำให้เกิดปฏิกิริยาการสลายตัวด้วยน้ำ (hydrolysis) ได้น้อยกว่า และฟิล์มแผ่นบางยังมีความแม่นยำของขนาดการให้ยาต่อ 1 ครั้ง มากกว่ายาน้ำ เนื่องจากในการรับประทานยาน้ำต้องมีการรินหรือเทออกจากขวดบรรจุ ซึ่งส่งผลต่อความแม่นยำของขนาดการให้ยาแต่ละครั้ง รวมถึงยาน้ำแขวนตะกอนที่ต้องเขย่าขวดทุกครั้งก่อนใช้ยา ที่อาจทำให้ผู้ป่วยใช้งานไม่สะดวก และส่งผลต่อปริมาณยาที่ผู้ป่วยได้รับในแต่ละครั้งเช่นกัน^[3] แต่อย่างไรก็ตามความสม่ำเสมอ และความแม่นยำของขนาดยาในฟิล์มแผ่นบางขึ้นกับกระบวนการเตรียม และการควบคุมการผลิตที่ดีด้วย

- **ข้อดีที่เหนือกว่ายาหยอดตา**

เมื่อเปรียบเทียบฟิล์มแผ่นบางที่ใช้ทางตา กับระบบนำส่งยาสู่ดวงตาแบบดั้งเดิม เช่น ยาหยอดตา ซึ่งเป็นเภสัชภัณฑ์สำหรับดวงตาที่เป็นที่นิยม แต่มีข้อจำกัดในแง่ของชีวปริมาณออกฤทธิ์ ผลของยาในดวงตาอาจไม่สูงเพียงพอ ระยะเวลาออกฤทธิ์สั้น เนื่องจากการไหลของยาหยอดตาออกจากดวงตา เมื่อมีการหลั่งของน้ำตา^[11] แต่ฟิล์มแผ่นบางสำหรับใช้ที่ดวงตาสามารถแก้ปัญหาเหล่านี้ของระบบนำส่งยาสู่ดวงตาในรูปแบบยาหยอดตาได้ เนื่องจากฟิล์มแผ่นบางสัมผัสดวงตาเป็นเวลานาน เป็นเพิ่มการซึมผ่านยาจากบริเวณส่วนหน้าของดวงตาทำให้มีค่าชีวประสิทธิผลสูงเพียงพอ และไม่ไหลออกจากดวงตาเนื่องจากการหลั่งของน้ำตาอีกด้วย^[12]

- **ข้อดีที่เหนือกว่าผลิตภัณฑ์ในรูปแบบแผ่นแปะ**

หากเปรียบเทียบกับแผ่นแปะ (dermal และ transdermal patches) ฟิล์มแผ่นบางมีข้อดีกว่าตรงที่ก่อให้เกิดการระคายเคืองต่อผิวหนังได้น้อยกว่า เนื่องจากมีผลการปิดกั้น (occlusive effect) ที่ผิวหนังน้อยกว่า ซึ่งทำให้อากาศสามารถผ่านเข้าออกสู่ผิวหนังได้มากกว่า นอกจากนี้ ฟิล์มแผ่นบางยังไม่ทำให้รู้สึกเหนียวเหนอะหนะติดผิวหนังอีกด้วย เนื่องจากฟิล์มแผ่นบางไม่จำเป็นต้องมีชั้นกาว (adhesive layer) ที่ใช้ในการติดผิวหนังเหมือนในผลิตภัณฑ์รูปแบบแผ่นแปะ^[13] อย่างไรก็ตามผลของการปิดกั้นผิวหนัง ขึ้นกับชนิดและปริมาณของพอลิเมอร์ที่ใช้เตรียมเป็นฟิล์มแผ่นบางด้วย

- **ข้อดีต่อผลทางคลินิก**

นอกจากฟิล์มแผ่นบางจะมีรูปลักษณ์ที่สวยงาม และใช้งานได้ง่ายแล้ว ฟิล์มแผ่นบางชนิดละลายได้เร็วในช่องปาก ยังมีประโยชน์อย่างมากต่อผู้ป่วยเด็ก ผู้ป่วยที่มีปัญหาการกลืนยา ผู้ป่วยติดเตียง ผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือในการรักษา และผู้ป่วยจิตเวช เนื่องจากสามารถบริหารยาในรูปแบบฟิล์มแผ่นบางได้ง่าย คายออกได้ยาก ไม่ทำให้ผู้ป่วยสำลัก จึงมีความปลอดภัยต่อผู้ป่วย^[14] นอกจากนี้ฟิล์มแผ่นบางชนิดละลายได้เร็วในช่องปาก ยังมีประโยชน์สำหรับยาที่ต้องการให้ออกฤทธิ์เร็ว เช่น ยาแก้มารธเมาเรือ หรือยารักษาอาการที่เกิดขึ้นกะทันหัน เช่น ภูมิแพ้ ไอ หลอดลมตีบ และหอบหืด^[15]

อย่างไรก็ตามฟิล์มแผ่นบางยังมีข้อจำกัดบางประการทั้งในแง่ของสมบัติของฟิล์ม และการผลิตแผ่นฟิล์ม ดังต่อไปนี้

- **ความจุในการเก็บกักยาต่ำ**

ฟิล์มแผ่นบางมีความจุในการเก็บกักยา (loading capacity) ต่ำ จึงไม่สามารถเก็บกักยาในขนาดที่สูงได้ โดยเฉพาะยาที่มีความแรงต่ำ (low potency drug) ที่ต้องให้ยาในขนาดที่สูง^[16] เช่น พาราเซตามอล (paracetamol) ที่มีขนาดการให้ยา 10 – 15 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เช่น น้ำหนักตัว 50 กิโลกรัม จะมีขนาดการให้ยาเท่ากับ 500 – 750 มิลลิกรัม นอกจากนี้ยังมียาอื่นที่มีขนาดการให้ยาสูง เช่น เมทฟอร์มิน (metformin) มีขนาดการให้ยาในผู้ใหญ่ 500 - 850 มิลลิกรัมต่อครั้ง หรือไอบูโพรเฟน (ibuprofen) ที่มีขนาดการให้ยา 10 - 15 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ต่อครั้ง

- **ดูดความชื้นได้ง่าย**

เนื่องจากฟิล์มแผ่นบางสามารถดูดความชื้นได้ง่าย จึงต้องมีค่าเดือน และการเก็บรักษาเฉพาะ เพื่อให้ผลิตภัณฑ์ฟิล์มแผ่นบางมีอายุในการเก็บรักษาที่ยาวนานขึ้น^[17]

- **ทำเป็นรูปแบบยาผสมได้ยาก**

การพัฒนาเป็นยาในรูปแบบผสมที่มีตัวยาสำคัญสองตัวขึ้นไปในฟิล์มแผ่นบาง ที่ใช้รับประทานหรือใช้ภายในช่องปาก อาจทำได้ยาก เนื่องจากการบริหารยาหลายชนิดพร้อมกันในฟิล์มแผ่นบาง มีผลรบกวนการแตกตัวของฟิล์มแผ่นบาง และการละลายของยาในฟิล์มแผ่นบาง^[18]

- **ทำให้มีความสม่ำเสมอของขนาดยาในแผ่นฟิล์มยา**

ความสม่ำเสมอของขนาดยาในฟิล์มแผ่นบาง และความสามารถในการผลิตซ้ำ (reproducible) ของกระบวนการผลิตเพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่เหมือนกันในทุกครั้งการผลิต ทำได้ยาก^[18] นั้นหมายถึง ฟิล์มแผ่นบางอาจไม่เหมาะสมในการใช้กับยาที่จำเป็นต้องมีขนาดในการให้ยาอย่างแม่นยำ โดยเฉพาะยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) เช่น ยาในกลุ่มยากันชัก ยาควบคุมภูมิคุ้มกัน ซึ่งยาเหล่านี้หากผู้ป่วยมีระดับยาในเลือดที่สูงเกินไปจะทำให้เกิดพิษจากยา หรือหากมีขนาดยาที่ต่ำเกินไปก็จะได้ผลการรักษาตามเป้าหมายอย่างใดก็ตาม ในปัจจุบันได้มีการนำเทคโนโลยีการพิมพ์แบบสามมิติ (3D printing technology) มาใช้เพื่อพัฒนาการผลิตฟิล์มแผ่นบางให้มีความสม่ำเสมอของขนาดยาในแผ่นฟิล์ม เพื่อใช้กับยาที่จำเป็นต้องมีขนาดในการให้ยาอย่างแม่นยำมากขึ้น

- **ใช้เวลานานในการเตรียม**

การเตรียมฟิล์มแผ่นบางต้องใช้เวลาในการเตรียมนาน โดยเฉพาะในขั้นตอนที่ทำให้แผ่นฟิล์มแห้ง ซึ่งอาจต้องใช้เวลอย่างน้อย 1 วัน เพื่อให้แผ่นฟิล์มแห้งที่อุณหภูมิห้อง การใช้ตู้อบลมร้อนในกระบวนการทำให้แห้ง มีข้อจำกัดในกรณีของยาสลายตัวได้ง่ายต่อความร้อน ดังนั้นหากต้องการลดเวลาการเตรียมฟิล์มอาจต้องใช้วิธีการอื่น เช่น การเตรียมฟิล์มแผ่นบางโดยใช้เทคโนโลยีการพิมพ์สามมิติ ซึ่งอาจมีความยุ่งยาก ซับซ้อน และต้นทุนที่มากขึ้น^[15]

ในปัจจุบัน นักวิจัยมีความพยายามอย่างต่อเนื่องในการพัฒนาฟิล์มแผ่นบางเพื่อนำส่งยาทางช่องปาก ได้แก่ กระพุ้งแก้ม ดวงตา และผิวหนัง โดยการปรับเปลี่ยนองค์ประกอบของพอลิเมอร์ให้มีความแตกต่างกัน มีผลต่อลักษณะสำคัญของฟิล์มแผ่นบาง เช่น อัตราการปลดปล่อยยา การยึดติดเยื่อเมือก สมบัติเชิงกล และสมบัติอื่น นอกจากนี้ความแตกต่างของสารช่วยในตำรับ เช่น สารเติมเต็ม (filler) พลาสติไซเซอร์ สารกระตุ้นการหลั่งน้ำลาย (saliva stimulating agent) สารแต่งสี (coloring agent) และสารให้ความหวาน (sweetening agent) ส่งผลต่อคุณลักษณะของฟิล์มแผ่นบางเช่นกัน ด้วยเหตุนี้บริษัทผู้ผลิตจึงให้ความสนใจลักษณะของฟิล์มแผ่นบาง และได้จดสิทธิบัตรเทคโนโลยีการผลิตฟิล์มแผ่นบางอย่างต่อเนื่อง^[14] ตัวอย่างเช่น ระบบนำส่งสารระเหยด้วยฟิล์มแผ่นบางเพื่อลดอาการคัดจมูก ซึ่งได้อธิบายเกี่ยวกับส่วนประกอบ วิธีการเตรียม และการใช้งานฟิล์มแผ่นบางดังกล่าว^[19] หรือตำรับฟิล์มแผ่นบางทางช่องปากเก็บกักยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs หรือ NASIDs) และยับยั้งการหลั่งกรด ที่มีการอธิบายสูตรตำรับ วิธีการเตรียม และการนำไปใช้รักษาอาการปวด แก้อักเสบ ที่อ้างว่ามีผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารลดลง^[20] และฟิล์มแผ่นบางชนิดละลายเร็วในช่องปากสำหรับนำส่งยา

สู่เป้าหมาย ที่อธิบายเกี่ยวกับการเก็บกักสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพลงในพอลิเมอร์ที่ไวต่อการเปลี่ยนแปลงของความเป็นกรดต่างในรูปของอนุภาคขนาดไมโครเมตร (microparticles) เพื่อให้สารที่เก็บกักในฟิล์มแผ่นบางยังคงสภาพเมื่อแผ่นฟิล์มละลายในช่องปาก^[21]

1.3 ประเภทของฟิล์มแผ่นบาง

ฟิล์มแผ่นบางถูกแบ่งออกเป็นหลายประเภทขึ้นกับการใช้งานและบริเวณที่ใช้ เช่น ฟิล์มแผ่นบางสำหรับช่องปาก (oral film หรือ oral thin film หรือ buccal film) ฟิล์มละลายในช่องปาก (oral soluble film) แผ่นสตริปสำหรับช่องปาก (oral strip) ฟิล์มที่กระจายตัวหรือแตกตัวได้ในช่องปาก (orodispersible film หรือ oral disintegrating film หรือ ODF) ฟิล์มยึดติดเยื่อเมือก (mucoadhesive film) ฟิล์มสำหรับดวงตา (ophthalmic หรือ ocular film) ฟิล์มแปะเยื่อเมือกเพื่อให้อุดซึมผ่านทางเยื่อเมือกหนัง (transmucosal film) ฟิล์มแปะผิวหนังเพื่อออกฤทธิ์เฉพาะที่ (dermal film) และเพื่ออุดซึมผ่านผิวหนัง (transdermal film)^[1] จะเห็นได้ว่ามีแผ่นฟิล์มที่ใช้ทางเภสัชกรรมหลายประเภท จึงจำเป็นต้องแยกความแตกต่างของฟิล์มแต่ละประเภทออกจากกัน เพื่อไม่ให้เกิดการนิยาม และการนำไปใช้ที่ผิดวัตถุประสงค์ ในหนังสือเล่มนี้ จะแบ่งประเภทของฟิล์มแผ่นบางตามช่องทางการบริหารยา ดังต่อไปนี้

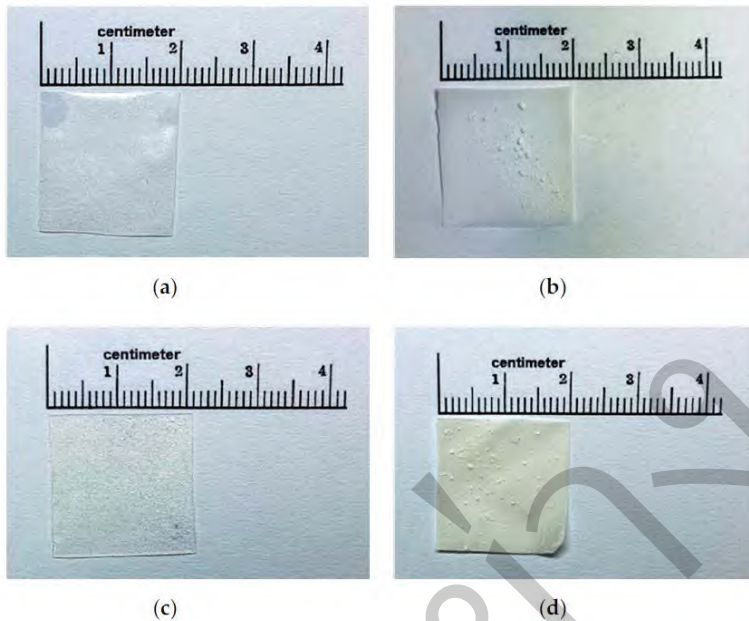
1.3.1 ฟิล์มแผ่นบางสำหรับใช้ทางช่องปาก

ฟิล์มแผ่นบางสำหรับใช้ทางช่องปาก ได้แก่ ฟิล์มแผ่นบางชนิดที่มีการกระจายตัวในช่องปาก (orodispersible film หรือ ODF) อาจเรียกว่า ฟิล์มแผ่นบางชนิดละลายในช่องปาก (oral soluble film) หรือฟิล์มแผ่นบางชนิดแตกตัวในช่องปาก (oral disintegrating film) หรือแผ่นสตริปสำหรับช่องปาก (oral strip) ซึ่งฟิล์มแผ่นบางเหล่านี้ อาจถูกนำไปพัฒนาต่อเป็นฟิล์มที่แตกตัวหรือละลายได้อย่างรวดเร็วในช่องปาก (fast disintegrant หรือ fast dissolving film) และออกฤทธิ์ได้อย่างรวดเร็ว โดยทั่วไปแล้ว ODF จะมีขนาดประมาณแผ่นสแตมป์ หรือมีขนาดเล็กประมาณ 1 - 2 ตารางเซนติเมตร ซึ่งพอดีกับช่องปาก เมื่อแผ่นฟิล์มสัมผัสกับของเหลวภายในช่องปาก แผ่นฟิล์มจะละลายหรือแตกตัว จากนั้นจึงปลดปล่อยตัวยาสำคัญเพื่อออกฤทธิ์เฉพาะที่ หรืออุดซึมเข้าสู่กระแสเลือดผ่านเส้นเลือดดำในช่องปาก ส่วนประกอบหลักของฟิล์มแผ่นบางชนิด ODF คือพอลิเมอร์ชนิดที่ชอบน้ำ เพื่อทำให้เกิดการละลายหรือแตกตัวในช่องปากได้ ในปัจจุบันฟิล์มชนิดนี้ได้รับความสนใจจากผู้ป่วยเพิ่มขึ้น เนื่องจากไม่จำเป็นต้องเคี้ยวหรือกลืน และมีข้อดีหลายประการ เช่น พกพาได้สะดวก

เหมาะสำหรับคนชรา เด็กเล็ก หรือผู้ป่วยที่มีปัญหาการกลืนยา และยังสามารถกำหนดขนาดยาได้ง่าย ไม่ต้องใช้น้ำในการรับประทานยาเมื่อให้ยาผ่านการดูดซึมยาทางกระพุ้งแก้ม และได้ลิ้น ยังสามารถเพิ่มชีวปริมาณออกฤทธิ์ได้ เนื่องจากยาไม่ผ่านการเปลี่ยนแปลงของยาโดยตับ^[22]

นอกจากนี้ พิล์มแผ่นบางสำหรับใช้ทางช่องปากยังสามารถเก็บกักยาได้หลายชนิดตามวัตถุประสงค์ในการรักษา เช่น แก้ไอ กันชัก รักษาหอบหืด และขับเสมหะ^[23] ในปี ค.ศ. 2020 Panraksa และคณะ ได้พัฒนาตำรับฟิล์มแผ่นบางที่แตกตัวได้อย่างรวดเร็วในช่องปากของตัวยา เฟนิโทอิน (phenytoin) ซึ่งเป็นยากันชักที่ละลายน้ำได้น้อย โดยใช้พอลิเมอร์ที่มีความชอบน้ำ ได้แก่ พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (polyvinyl alcohol; PVA) และเพกตินที่มีเมทอกซิลสูง (high methoxyl pectin; HMP) เป็นสารก่อฟิล์มในตำรับ จากผลการศึกษาพบว่า ในการเตรียมตำรับฟิล์มแผ่นบางที่ตัวยาละละลายได้น้อย จำเป็นต้องใช้ระบบตัวทำละลายร่วม (co-solvent system) มาละลายตัวยาก่อนนำไปเตรียมเป็นแผ่นฟิล์ม โดยหากไม่มีตัวทำละลายร่วมในการละลายตัวยา จะได้แผ่นฟิล์มที่มีการกระจายของตัวยาไม่สม่ำเสมอ และจับตัวเป็นก้อนหลังจากกระบวนการทำให้แผ่นฟิล์มแห้ง (รูปที่ 1.3) ซึ่งการกระจายของตัวยาที่ไม่สม่ำเสมอนี้ส่งผลต่อความสม่ำเสมอของขนาดยา (drug loading content) ในฟิล์มแต่ละแผ่น^[24] ซึ่งจะนำไปสู่ผลทางการรักษา โดยหากผู้ป่วยมีระดับยาในเลือดที่สูงเกินไปจะทำให้เกิดพิษจากยาเฟนิโทอิน หรือหากมีขนาดยาที่ต่ำเกินไปก็จะได้ผลการรักษาอาการชักได้

อย่างไรก็ตามฟิล์มแผ่นบางสำหรับใช้ทางช่องปากนี้มีข้อเสียคือ มีค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูงในการจัดทำบรรจุภัณฑ์ เนื่องจากฟิล์มแผ่นบางชนิดที่แตกตัวหรือละลายได้อย่างรวดเร็วในช่องปากไวต่ออุณหภูมิและความชื้น^[22] นอกจากนี้ยังมีตัวอย่างของฟิล์มแผ่นบางชนิด ODF ที่มีจำหน่ายในท้องตลาดแสดงในตารางที่ 1.1



รูปที่ 1.3 ลักษณะภายนอกของฟิล์มแผ่นบางที่มีตัวยาเฟนิโทอินที่มี (a) และไม่มี (b) ระบบตัวละลายร่วมที่ใช้พอลิไวนิลแอลกอฮอล์เป็นพอลิเมอร์ และฟิล์มแผ่นบางที่มีตัวยาเฟนิโทอินที่มี (c) และไม่มี (d) ระบบตัวละลายร่วมตัวที่ใช้เพกตินที่มีเมทอกซิลสูงเป็นพอลิเมอร์^[23]

ช่องทางการให้ยาที่อยู่ในรูปแบบฟิล์มแผ่นบางสำหรับช่องปาก โดยทั่วไปมักจะแปะแผ่นยาทางกระพุ้งแก้ม และใต้ลิ้นมากกว่าบริเวณอื่นในช่องปาก (รูปที่ 1.4) เนื่องจากบริเวณนี้ยอมให้ยาแพร่ผ่านได้ดีกว่าบริเวณอื่น หากเปรียบเทียบเยื่อบุกระพุ้งแก้มกับผิวหนังพบว่า น้ำสามารถแทรกผ่านเยื่อบุกระพุ้งแก้มได้มากกว่าผิวหนังถึง 10 เท่า และยังพบว่า ตัวยาสำคัญชนิดที่ชอบน้ำสามารถแพร่ผ่านเยื่อบุกระพุ้งแก้มได้มากกว่าผิวหนังถึง 4 – 400 เท่า^[25] การให้ยาผ่านทางใต้ลิ้นเหมาะกับการนำส่งยาเพื่อใช้สำหรับรักษาอาการแบบเฉียบพลัน เช่น ยาไนโตรกลีเซอริน (nitroglycerine) สำหรับขยายหลอดเลือดหัวใจ ยาโลเพอราไมด์ (loperamide) สำหรับหยุดการถ่ายจากอาการท้องเสียเฉียบพลัน ยาออกซิโคโดน (oxycodone) สำหรับบรรเทาอาการปวดรุนแรง และยาซูมาทริปแทน (sumatriptan) สำหรับรักษาอาการปวดหัวไมเกรนแบบเฉียบพลัน ส่วนการให้ยาผ่านทางกระพุ้งแก้มมักใช้สำหรับยาสำหรับโรคเรื้อรัง เช่น ยาโอเมพราโซล (omeprazole) สำหรับรักษาโรคกระเพาะอาหารเรื้อรัง ยาฟลูราซีแพม (flurazepam) สำหรับป้องกันการชักและรักษาโรควิตกกังวล และยาโดเนปีซิล (donepezil) สำหรับบรรเทาอาการหลงลืมในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์^[14]



รูปที่ 1.4 ช่องทางการให้ยาในรูปแบบฟิล์มแผ่นบางทางช่องปาก (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1)

อย่างไรก็ตาม การดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดของยาผ่านทางช่องปากยังเป็นเรื่องที่ท้าทายเนื่องจากความไม่แน่นอนของสภาวะแวดล้อมในช่องปาก เช่น ปริมาณของน้ำลาย ความเป็นกรดเบสในช่องปาก การทำงานของเอนไซม์อะไมเลส (amylase) ในน้ำลายต่อตัวยา และการยอมให้ตัวยาแพร่ผ่านของเยื่อ รวมถึงอุปสรรคทางกายภาพของช่องปาก เช่น แบคทีเรียในช่องปาก การอักเสบของเยื่อภายในช่องปาก นอกจากนี้การรับประทานฟิล์มแผ่นบาง ยังต้องสามารถเกาะติดเยื่อได้นานตามที่ต้องการ เพื่อป้องกันการกลืนแผ่นฟิล์มลงสู่ทางเดินอาหารก่อนเกิดการดูดซึมทางเยื่อช่องปาก^[26] และที่สำคัญตัวยาต้องถูกปลดปล่อยสู่บริเวณนำส่ง (กระพุ้งแก้ม หรือใต้ลิ้น) ดังนั้นในกระบวนการพัฒนาฟิล์มแผ่นบางสำหรับช่องปากจึงต้องคำนึงถึงปัจจัยมากมาย เพื่อให้ตัวยา มีชีวปริมาณออกฤทธิ์ที่สูงเพียงพอต่อการรักษา รวมทั้งยังต้องคำนึงถึงความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยอีกด้วย