



การพัฒนาแผ่นฟิล์มยึดเกาะเยื่อเมือกของเมลาโตนินสำหรับการนำส่งทางกระพุ้งแก้ม

นรินทร์ จันทร์ศรี^{1*}, จอมใจ พีรพัฒนา¹

บทคัดย่อ

การพัฒนาแผ่นฟิล์มยึดเกาะเยื่อเมือกของเมลาโตนินสำหรับการนำส่งทางกระพุ้งแก้ม

นรินทร์ จันทร์ศรี^{1*}, จอมใจ พีรพัฒนา¹

ว. เกษศาสตร์อีสาน, มีนาคม 2558; 11(ฉบับพิเศษ) : 222-230

บทนำ: การพัฒนาแผ่นฟิล์มยึดเกาะเยื่อเมือกของเมลาโตนินในรูปแบบแผ่นฟิล์ม มีวัตถุประสงค์เพื่อการนำส่งเมลาโตนินเข้าสู่ร่างกายผ่านเยื่อบุกระพุ้งแก้ม โดยแผ่นฟิล์มสองชั้นคือแผ่นฟิล์มชั้นชอบน้ำซึ่งมีเมลาโตนินประกอบด้วยสารก่อฟิล์มไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส 1.5%, โซเดียมอัลจิเนต 0.5% และ โพลีไวนิลไพโรลิโดน 0.5% สารเพิ่มความยืดหยุ่นและเร่งการดูดซึม กลีเซอริน และโพรพิลีนไกลคอล และพอลิเมอร์ช่วยยึดเกาะกับเยื่อเมือก ไคโตซาน ติดอยู่กับชั้นฟิล์มที่ไม่ชอบน้ำ วิธีการดำเนินการวิจัย: แผ่นฟิล์มเตรียมโดยวิธีเทสารละลายพอลิเมอร์บนแม่พิมพ์และทำให้แห้งก่อนลอกแผ่นฟิล์มออกจากแม่พิมพ์ คุณสมบัติทางกายภาพของแผ่นฟิล์มวัดโดยเครื่อง texture analyzer การดูดซึมของเมลาโตนินผ่านเยื่อบุกระพุ้งแก้ม ศึกษาโดย Franz diffusion cell และใช้หลอดอาหารของหมูแทนเยื่อบุกระพุ้งแก้ม และวิเคราะห์ปริมาณเมลาโตนินโดย HPLC **ผลการศึกษารายละเอียด:** กลีเซอรินทำให้ฟิล์มอ่อนนุ่ม และยืดหยุ่นมากขึ้นมากกว่าไม่มีสารเพิ่มความยืดหยุ่น หรือมีโพรพิลีนไกลคอล โดยแรงที่ใช้ในการฉีกแผ่นฟิล์มลดลงและร้อยละของระยะทางที่ยืดออกเมื่อดึงฟิล์มเพิ่มขึ้น พบว่าเมลาโตนินดูดซึมผ่านเยื่อเมือกจากฟิล์มที่มีส่วนผสมของไคโตซาน และสารเพิ่มความยืดหยุ่น คือกลีเซอริน และโพรพิลีนไกลคอล ได้ดีกว่าตำรับที่ไม่มีไคโตซาน และอัตราเร็วในการดูดซึมแปรผันตามปริมาณของสารเพิ่มความยืดหยุ่นที่เติมลงไป โดยเฉพาะเมื่อตำรับมีส่วนผสมของโพรพิลีนไกลคอล ซึ่งค่าสัมประสิทธิ์การซึมผ่านจะเพิ่มขึ้นตามปริมาณที่เติมเข้าไป **สรุปผลการวิจัย:** ฟิล์มที่ประกอบด้วยกลีเซอริน สามารถเพิ่มความอ่อนนุ่มและความยืดหยุ่นแก่แผ่นฟิล์ม ในขณะที่โพรพิลีนไกลคอล จะมีสัมประสิทธิ์การซึมผ่านและสัมประสิทธิ์การแพร่ที่สูง ทำให้ได้ฟิล์มเมลาโตนินที่มีคุณสมบัติตามต้องการ

คำสำคัญ: เมลาโตนิน แผ่นฟิล์มยึดเกาะ การนำส่งผ่านกระพุ้งแก้ม

Abstract

The Development of Melatonin Mucoadhesive Film for Buccal Delivery

Narin Chansri^{1*}, Jomjai Peerapattana¹

IJPS, March 2015; 11(Supplement) : 222-230

Introduction: The development of melatonin mucoadhesive film has the objective for delivering melatonin into systemic circulation through buccal mucosa. The bilayer composite film composed of the hydrophilic layer which includes 1.5% hydroxypropyl methylcellulose, 0.5% sodium alginate and 0.5% polyvinylpyrrolidone as film formers; glycerin and propylene glycol as plasticizers and permeation enhancers; and chitosan as a mucoadhesive polymer adhere to the hydrophobic layer. **Materials and Method:** The film was prepared by pouring polymer solution on the mold and casting the dry film from the mold. The physical properties of the film were evaluated by texture analyzer. The *in vitro* trans-mucosa absorption of melatonin through pig esophageal membrane that represents buccal mucosa was performed by using Franz diffusion cell and melatonin content was analyzed by HPLC. **Results:** The addition of glycerin into the film make the film softer and improve elasticity by decrease tensile force and increase percent elongation when compared with the film with

¹ สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

* **Corresponding author:** Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, KhonKaen University, KhonKaen, Thailand 42000
Tel/Fax 043-362092 e-mail: narcha@kku.ac.th



propylene glycol or without plasticizers. Transmucosa absorption of melatonin in the films composed of chitosan together with plasticizers like glycerin and propylene glycol were more than the film without chitosan. Moreover, the rate of absorption was depended on the concentration of plasticizer in the film especially increasing concentration of propylene glycol in the film resulted in increasing permeation. **Conclusion:** Glycerin improved the softness and elasticity of the film while propylene glycol provided high permeability and diffusion coefficient. Altogether, the melatonin film properties were improved to achieve our goal.

Keywords: Melatonin, Mucoadhesive film, Buccal delivery

บทนำ

เมลาโตนิน (Melatonin) เป็นฮอร์โมนของระบบประสาทที่ถูกสังเคราะห์จากต่อมไพเนียล และหลั่งเข้าสู่ระบบหมุนเวียนโลหิตตามจังหวะรอบวัน คือมีระดับเมลาโตนินในโลหิตสูงในเวลากลางคืน และลดระดับลงในเวลากลางวัน (Berra et al., 2009) มีบทบาทสำคัญในการควบคุมระบบเวลาของร่างกายที่เกี่ยวข้องกับการตื่นและการนอนหลับ เมลาโตนินจากภายนอกจึงถูกนำมาใช้ในผู้ที่มีปัญหาในการนอนหลับ โดยเฉพาะผู้ที่นอนหลับในเวลาที่ไม่ปกติ ในผู้ที่จังหวะรอบวันถูกรบกวนทำให้ระบบต่างๆของร่างกายมีการทำงานที่เปลี่ยนไป การให้เมลาโตนินจากภายนอก ในขนาด 3-5 mg จะช่วยทำให้นอนหลับได้เร็วขึ้น เพิ่มระยะเวลาในการนอน และทำให้นอนหลับสนิท (Reiter, 2003) อย่างไรก็ตามเมลาโตนินจะถูกทำลายโดยขบวนการเมตาบอลิซึมที่ตับเมื่อดูดซึมผ่านทางเดินอาหารกว่า 90% (Fourtillan, et al., 2000) พบว่ารูปแบบรับประทานมีชีวประสิทธิภาพต่ำมาก ($F = 0.01-0.37$) และมีความแตกต่างสูง ในอาสาสมัครแต่ละคน เมลาโตนินที่ให้โดยการรับประทานมีการกำจัดออกจากร่างกายสูงกว่ายาฉีด (1.27 L/h/kg และ 0.90 L/h/kg ตามลำดับ) มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 40 นาที และมีปริมาตรการกระจายตัวในร่างกาย (V_d) 0.99 L/kg ซึ่งแสดงให้เห็นว่าเมลาโตนินกระจายไปอยู่ตามเนื้อเยื่อต่างๆนอกเหนือจากระบบหมุนเวียน ซึ่งถ้าสามารถหลีกเลี่ยงการทำลายนี้ได้ จะสามารถใช้เมลาโตนินในขนาด 0.3-0.5 mg เท่านั้น (Revell et al., 2006) ดังนั้นจึงมีการพยายามพัฒนาเมลาโตนินรูปแบบใหม่ๆ เช่นเตรียมเป็นยาฉีด ระบบควบคุมการปลดปล่อยโดยการรับประทาน ระบบนำส่งยาผ่านเยื่อเมือก (Benes et al., 1997) การพ่นเข้าทางเดินหายใจ (Mao et al., 2004) หรือการเตรียมในรูปแบบอนุภาคนาโน (Hafner et al., 2009) ซึ่งเป็นการศึกษาในห้องปฏิบัติการ และยังไม่ได้ถูกนำมาใช้ในทางคลินิก

การนำส่งผ่านเยื่อบุกระพุ้งแก้ม (buccal delivery) เป็นช่องทางหนึ่งในการให้ยาสู่ระบบหมุนเวียนโลหิต ซึ่งควบคุมการดูดซึมและให้ยาดูดซึมอย่างต่อเนื่องได้เป็นระยะเวลานาน (Hoogstraete et al., 1998) และเป็นเส้นทางที่ผู้ใช้ยาสามารถใช้ได้ง่ายและสะดวก (Patel et al. 2011, Shojaei, 1998) เซลล์ของเยื่อบุกระพุ้งแก้ม เป็นเซลล์ non-keratinized ซึ่งจะยอมให้สารที่ชอบน้ำผ่านเข้าออกได้ดี ทำให้เยื่อบุกระพุ้งแก้มมีสัมประสิทธิ์การซึมผ่านดีกว่าผิวหนังถึง 4-4000 เท่า (Galey et al. 1976) นอกจากนี้เซลล์ยังถูกล้อมรอบด้วยเยื่อเมือก ซึ่งสามารถยึดเกาะกับโมเลกุลบางชนิดได้ จึงมีการพัฒนารูปแบบยาเตรียมที่สามารถยึดเกาะกับเยื่อบุกระพุ้งแก้มได้แน่นและยาวนาน คุณสมบัติในการยึดเกาะเยื่อเมือก (mucoadhesive property) เกิดจากพอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติในการยึดเกาะ (bioadhesive polymers) (Salamat-Miller et al., 2005) นอกจากนี้ระบบควรมีความยืดหยุ่นสูง และให้ตัวยาดูดซึมได้ดี จึงมักมีการเติมสารเพิ่มความยืดหยุ่น (plasticizer) สารเร่งการดูดซึม (permeation enhancer) ในปัจจุบัน ยาที่ถูกพัฒนาขึ้นในรูปแบบแผ่นฟิล์มเพื่อใช้ในช่องปาก เช่น lidocaineHCl, miconazole nitrate, cetylpyridinum chloride, acyclovir, calcitonin, clotrimazole และ sumatriptan succinate โดยพบว่าแผ่นฟิล์มจะช่วยเพิ่มเวลาที่ตัวยายู่ในร่างกาย ความสม่ำเสมอของระดับยาในเลือด และมีค่าชีวประสิทธิผลสัมพัทธ์ที่ดีกว่ายาที่ให้ในรูปแบบหรือเส้นทางอื่นๆ (Patel et al., 2011) และสามารถพัฒนาเป็นแผ่นฟิล์มหลายชั้น โดยประกอบด้วยชั้นที่ปกป้องตัวยาจากภายนอก ชั้นที่กักเก็บตัวยาและควบคุมการปลดปล่อยและยึดเกาะเยื่อเมือก ทำให้ฟิล์มเป็นรูปแบบที่เหมาะสมในการนำมาพัฒนาเพื่อการนำส่งยาผ่านเยื่อเยื่อกระพุ้งแก้ม

เมลาโตนินที่ให้ทางกระพุ้งแก้ม เคยถูกพัฒนาในรูปแบบ transmucosal patch เพื่อเปรียบเทียบระดับของเมลาโตนินและเมตาโบไลต์ กับการรับประทาน และแผ่นปะทางผิวหนัง (Benes et al., 1997) แต่ไม่ได้ศึกษาถึงชนิดของพอลิ



เมอร์และปัจจัยที่มีผลคุณสมบัติของแผ่นฟิล์ม และการดูดซึมผ่านเยื่อกระดาษกัม การศึกษาครั้งนี้ จึงเป็นครั้งแรกที่มีการพัฒนาเมลาโตนินในรูปแบบของแผ่นฟิล์มยึดเกาะเพื่อนำส่งผ่านกระดาษกัม และมีการศึกษาปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อคุณสมบัติของแผ่นฟิล์มและการดูดซึมของเมลาโตนิน เพื่อให้ออกฤทธิ์ทั่วทั้งร่างกายต่อไป

วิธีการดำเนินการวิจัย

สารเคมี

เมลาโตนิน ชื่อจาก HuanggangSaikang Pharmaceutical (China) ไคโตซาน (Highly viscous) ชื่อจาก Fluka Biochemicals (USA) ซีโอสเตียริลอัลกอฮอล์, เอทิลเซลลูโลส, กลีเซอริน, ไฮโดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส, โพลีไวนิลไพโรลิโดน, โพรพิลีนไกลคอล, โซเดียมอัลจิเนต ชื่อจากเอกตรงเคมีภัณฑ์ (ประเทศไทย) อะซีโตรไนไตรล์ และเมทานอลชื่อจาก Carlo Erba Reagents (USA) สารเคมีทุกชนิดเป็น analytical grade ยกเว้นอะซีโตรไนไตรล์ และเมทานอลเป็น HPLC grade

การเตรียมแผ่นฟิล์มที่ใช้ในการศึกษา

ส่วนประกอบของแผ่นฟิล์มที่ขอบน้ำ ประกอบด้วยสารก่อฟิล์มไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (HPMC), โซเดียมอัลจิเนต (SA) และ โพลีไวนิลไพโรลิโดน (PVP) สารเพิ่มความยืดหยุ่นและเร่งการดูดซึมผ่านเยื่อเมือก กลีเซอริน (Gly), โพรพิลีนไกลคอล (PG) และสารช่วยเพิ่มความสามารถในการยึดเกาะเยื่อเมือก ได้แก่ ไคโตซาน มีขั้นตอนคือ เตรียมสารละลายของพอลิเมอร์ที่ใช้ในการศึกษาในความเข้มข้นต่างๆในน้ำ ให้พอลิเมอร์เกิดการพองตัวอย่างสมบูรณ์ จากนั้นจะชั่งสารละลายที่เตรียมไว้ นำมาผสมกันให้ได้ความเข้มข้นตามต้องการแล้วเทลงบนแม่พิมพ์พลาสติก ทำให้สารละลายพอลิเมอร์กระจายบนแม่พิมพ์อย่างสม่ำเสมอ แล้วนำแม่พิมพ์ไปเข้าตู้อบที่อุณหภูมิ 40 °C จนได้เป็นแผ่นฟิล์มที่แห้ง ส่วนแผ่นฟิล์มที่ไม่ขอบน้ำ ประกอบด้วย เอทิลเซลลูโลส (EC) ทำหน้าที่เป็นสารก่อฟิล์มและซีโอสเตียริลอัลกอฮอล์ (CA) ช่วยเพิ่มความแข็งแรงและความยืดหยุ่นให้กับฟิล์ม โดยมีวิธีการเตรียมเช่นเดียวกับแผ่นฟิล์มที่ขอบน้ำ แต่จะใช้แอลกอฮอล์เป็นตัวทำละลายสารต่างๆ และในการเตรียมแผ่นฟิล์ม 2 ชั้น จะเตรียมแผ่นฟิล์มชั้นที่ไม่ขอบน้ำก่อน และทำให้แห้ง จากนั้นจะละลายเมลาโตนินลงในสารละลายของชั้นแผ่นฟิล์มที่ขอบน้ำ แล้วทำให้แห้งบนแผ่นฟิล์มชั้นไม่ขอบน้ำที่เตรียมไว้แล้ว

การวิเคราะห์ปริมาณเมลาโตนิน

การวิเคราะห์ปริมาณเมลาโตนินโดยวิธี High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) ดัดแปลงจากงานวิจัยของ Lin และคณะ (2012) โดยใช้เครื่อง Agilent 1100 Series HPLC Value System (Agilent Technologies, Germany) UV spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 250 nm โดยมีคอลัมน์ YMC-Pack ODS-A ขนาด 150 x 4.6 mm บรรจุอนุภาค S-5 µm, 120 Å (YMC, Inc., Japan) เป็นวัฏภาคคงที่ และสารละลายที่ประกอบด้วยเมทานอล 400 ml, อะซีโตรไนไตรล์ 100 ml, ultrapure water 500 ml และ กรดอะซิติก 2.5 ml เป็นวัฏภาคเคลื่อนที่ซึ่งจะเคลื่อนที่ผ่านคอลัมน์ ด้วยอัตราเร็ว 0.5 ml/min สารละลายที่นำมาวิเคราะห์จะถูกฉีดเข้าคอลัมน์ครั้งละ 20 µl ซึ่งจะสามารถพบเมลาโตนินที่ retention time 8.3 นาที

การทดสอบคุณสมบัติของแผ่นฟิล์ม

ความหนาของฟิล์ม หาโดยเครื่อง microprocessor coating-thickness gauge (ElektroPhysik, Germany) ความแข็งแรงและความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มโดยเครื่อง texture analyzer (TA.XT2 stable microsystem, UK) และคุณสมบัติในการยึดเกาะเยื่อเมือก โดยใช้เครื่อง texture analyzer (TA.XT2 stable microsystem) เช่นเดียวกัน โดยในการทดสอบความแข็งแรงและความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มจะดัดแปลงจากการศึกษาของ Khan และคณะ (2000) โดยใช้ชุดอุปกรณ์ tensile grip เพื่อทดสอบแรงต้านการฉีกขาด และความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์มก่อนการฉีกขาด แผ่นฟิล์มจะถูกตัดให้มีขนาด 5 cm x 2 cm แล้วนำไปยึดเกาะบนที่ยึด 2 ด้าน โดยที่ยึดด้านบนจะเชื่อมต่อกับ load cell ขนาด 50 kg และที่ยึดด้านล่างจะอยู่กับที่ จากนั้นที่ยึดด้านบนจะเคลื่อนที่ขึ้นด้วยอัตราเร็ว 0.3 mm/sec เพื่อดึงให้ฟิล์มขาด และอ่านค่าแรงสูงสุดที่ใช้ในการดึงแผ่นฟิล์ม และความยาวของแผ่นฟิล์มที่ยึดออกก่อนขาด และอุปกรณ์ puncture test grip เพื่อหา puncture strength และ ความยืดหยุ่นของแผ่นฟิล์ม โดยแผ่นฟิล์มจะถูกตัดให้มีขนาด 2 cm x 2 cm แล้วนำไปยึดบน platform ที่มีรูเปิดเป็นทรงกระบอก เส้นผ่าศูนย์กลาง 1 cm ใช้ load cell ขนาด 50 kg เชื่อมต่อกับหัวอุปกรณ์ชนิดทรงกลม เส้นผ่าศูนย์กลาง 6 mm แล้วค่อยๆกดหัวทรงกลมลงบนแผ่นฟิล์มที่ยึดไว้ด้วยอัตราเร็ว 0.1 mm/sec จนกระทั่งแผ่นฟิล์มถูกดันจนขาด แล้วอ่านค่าแรงที่ใช้กดให้แผ่นฟิล์มเพื่อนำมาคำนวณ puncture strength และความยาวของฟิล์มที่ยึดออก เพื่อหา percent elongation โดยมีสูตรที่ใช้ในการคำนวณคือ

$$\text{Puncture strength} = \frac{\text{breaking force (N)}}{\text{area (mm}^2\text{)}}$$

$$\text{Percent elongation} = \frac{\text{Increase in length at breaking} \times 100}{\text{Original length}}$$



การทดสอบการยึดเกาะเยื่อเมือกจะตัดแปลงมาจาก Peh และ Wong (1999) โดยใช้หลอดอาหารของหมูเป็นตัวแทนของเยื่อเมือกในการศึกษา เยื่อเมือกที่แช่ใน phosphate buffer pH 7.0 จะถูกตัดให้มีขนาด 2cm x 2 cm แล้วขึงไว้บน Perspex support ด้านล่างของเครื่องมือ และแผ่นฟิล์มที่จะทดสอบจะนำไปติดกับหัวทรงกระบอก และเชื่อมต่อกับ load cell ขนาด 50 kg จากนั้นหัวทรงกระบอก จะเคลื่อนลง จนกระทั่งแผ่นฟิล์มสัมผัสกับเยื่อเมือกด้วยแรง 1 N เป็นเวลา 120 วินาที แล้ววัดแรงที่ใช้ในการดึงแผ่นฟิล์มให้หลุดออกจากเยื่อเมือกด้วยอัตราเร็ว 1 mm/s และหาค่า work of adhesion ซึ่งได้แก่พื้นที่ใต้กราฟของแรงและระยะทาง และค่า peak detachment force ซึ่งเป็นแรงสูงสุดที่ใช้ในการดึงแผ่นฟิล์มออกจากเยื่อเมือก

การดูดซึมของเมลาโตนินผ่านเยื่อเมือก

เยื่อเมือกจากหลอดอาหารของหมู ถูกนำมาใช้เพื่อแทนเยื่อกระพุ้งแก้ม เนื่องจากมีรายงานที่ระบุความคล้ายคลึงของโครงสร้างเนื้อเยื่อทั้งสอง (Consuelo et al., 2005) และมีการใช้ในการศึกษาภายใต้ทางกระพุ้งแก้ม (Consuelo et al., 2007) หลอดอาหารจะถูกนำมาละลายไขมันและกลั่นเนื้อรอบๆออก จนเหลือเฉพาะเมมเบรนของหลอดอาหารและแช่ใน PBS pH 7.0 เป็นเวลา 30 นาทีก่อนการศึกษา การดูดซึมของเมลาโตนินทำโดยใช้เครื่อง Franz diffusion cell โดยใน receptor compartment จะเติม PBS pH 7.0 จนเต็ม แล้วขึงเมมเบรนเนื้อเยื่อหลอดอาหารเหนือ receptor compartment ค่อยๆวางแผ่นฟิล์มที่ศึกษาลงด้านบนของเนื้อเยื่อ แล้ววาง donor compartment ทับบนแผ่นฟิล์มแล้วใช้คลิปหนีบให้ donor department และ receptor compartment อยู่กับที่ จากนั้นเก็บตัวอย่างสารละลายใน receptor compartment ที่เวลาต่างๆจนครบ 360 นาที diffusion cell จะควบคุมอุณหภูมิที่ 37 °C และมีแท่งแม่เหล็ก ผสมให้สารละลายใน receptor compartment เป็นเนื้อเดียวกันตลอดระยะเวลาที่ศึกษา โดยแผ่นฟิล์มแต่ละสูตร จะถูกนำมาทำการดูดซึมของเมลาโตนิน 5 ครั้ง

สารละลายที่ถูกเก็บตัวอย่างไป จะนำไปหาปริมาณเมลาโตนินโดย HPLC และสร้างกราฟระหว่างปริมาณเมลาโตนินที่ถูกดูดซึมสะสมต่อพื้นที่ และเวลาเพื่อหา steady state flux หรืออัตราการแพร่ผ่านเมมเบรนตามกฎการแพร่ของ Fick จากความชันของกราฟ ซึ่งจะสามารถหา Lag time (t_L) ของการดูดซึมสัมประสิทธิ์การดูดซึม (permeation coefficient; P) และสัมประสิทธิ์การแพร่ (Diffusion coefficient; D) ได้จากสมการ ดังต่อไปนี้

$$dQ/Adt = PC_0$$

โดย dQ/Adt คือ steady state flux ซึ่งหาได้จากความชันของกราฟความสัมพันธ์ของปริมาณเมลาโตนินที่ถูกสะสมใน receptor compartment ต่อพื้นที่การแพร่และเวลา ในส่วนที่เป็นเส้นตรง C_0 คือความเข้มข้นของเมลาโตนินในฟิล์ม P หรือสัมประสิทธิ์การซึมผ่านได้ และ

$$t_L = h^2/6D$$

โดย t_L เป็น lag time และ h เป็นความหนาของเมมเบรนหรือเนื้อเยื่อหลอดอาหารที่ใช้ศึกษา ซึ่งจะทำให้สามารถหา D หรือสัมประสิทธิ์การแพร่ได้

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาจะถูกนำมาหาค่าเฉลี่ย (mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (S.D.) และแสดงผลในรูป $\text{mean} + S.D.$ การทดสอบนัยสำคัญทางสถิติ ทำได้โดยใช้สถิติ one way ANOVA หรือ independent T-test โดยจะถือว่าแผ่นฟิล์มมีความแตกต่างกันเมื่อ $p < 0.05$

ผลการศึกษาวิจัย

การพัฒนาแผ่นฟิล์ม

แผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก HPMC จะเป็นฟิล์มใส บาง ยืดหยุ่นดี แต่ฉีกขาดง่ายและมีผิวที่ไม่เรียบ แต่เมื่อผสมกับ SA ในอัตราส่วนระหว่าง HPMC และ SA 1.5% ต่อ 0.5% และมี 0.5% PVP จะได้แผ่นฟิล์มที่เหนียวขึ้นและสามารถยึดเกาะบนแผ่นฟิล์มที่ไม่ชอบน้ำได้ เมื่อเติมของเหลวที่เพิ่มความยืดหยุ่นได้แก่ Gly และ PG ในปริมาณ 1%-3% แผ่นฟิล์มจะมีความยืดหยุ่นและอ่อนนุ่มมากขึ้น แต่จะมีความหนาและความชื้นเพิ่มขึ้นตามปริมาณของเหลวที่เติม และฟิล์มมีลักษณะขุ่นขึ้นเล็กน้อย และเมื่อเติมโคโคซาน ในความเข้มข้น 0.05%-0.2% ฟิล์มที่ได้มีความหนาเพิ่มขึ้น ไม่เรียบ และมีฟองอากาศจำนวนมากตามปริมาณของโคโคซาน จึงสามารถใช้โคโคซาน ได้ในความเข้มข้นไม่เกิน 0.2% ส่วนแผ่นฟิล์มที่ไม่ชอบน้ำ จะประกอบด้วย 2% EC 0.5% CA และ 0.5% PVP โดยพบว่าถ้าไม่มี PVP อยู่ในแผ่นฟิล์มทั้งสองชั้น แผ่นฟิล์มจะเลื่อนออกจากกันได้ง่าย จึงจำเป็นต้องเติม PVP เพื่อให้แผ่นฟิล์มทั้งสองชั้นประกบติดกันได้



คุณสมบัติของแผ่นฟิล์ม

คุณสมบัติฟิล์มที่ขอบน้ำจะแสดงในตารางที่ 1 โดยการเพิ่มปริมาณสารต่างๆ ลงในสารละลายที่ใช้เตรียมฟิล์ม จะทำให้ความหนาของฟิล์มเพิ่มขึ้นตามปริมาณของสารที่เพิ่มเข้าไป โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Gly และไคโตซาน จะทำให้ความหนาของฟิล์มเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน ในขณะที่ การวัดคุณสมบัติเชิงกล พบว่าแรงที่ใช้ในการดึงฟิล์มให้ขาด จะมีค่าน้อยลงในขณะที่ความยาวของฟิล์มที่ยึดออกก่อนขาดออกจากกันมีมากขึ้นตามปริมาณของ Gly และ PG แสดงให้เห็นว่าสารเพิ่มความยืดหยุ่น ทำให้ฟิล์มมีความอ่อนนุ่มมากขึ้น เหนียว น้อยลง และยืดหยุ่นมากขึ้น โดยเฉพาะฟิล์มที่ผสม Gly จะ

เห็นผลได้อย่างชัดเจนกว่า PG ส่วนในการวัดแรงจะให้ฟิล์มทะลุ พบว่า Gly จะใช้แรงในการกดน้อยลง แต่ PG จะใช้แรงที่เพิ่มขึ้น แสดงให้เห็นว่าฟิล์มที่มี Gly จะอ่อนนุ่มมากกว่าฟิล์มที่มี PG ในขณะที่ทั้ง Gly และ PG จะช่วยเพิ่มความยืดหยุ่นของฟิล์ม ส่วนการเติมไคโตซาน ในแผ่นฟิล์มที่ประกอบด้วย 2% Gly ก็ทำให้ความแข็งแรงและความยืดหยุ่นของฟิล์มลดลงจากสูตรที่มี 2% Gly ที่ไม่มีไคโตซาน อย่างไรก็ตาม การเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติต่างๆ นี้ แม้จะสามารถเห็นแนวโน้มการเปลี่ยนแปลง แต่ยังไม่มีความสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับแผ่นฟิล์มเริ่มต้น ($p > 0.05$)

ตารางที่ 1 คุณสมบัติของแผ่นฟิล์มชั้นที่ขอบน้ำ ได้แก่ ความหนา (thickness) ความแข็งแรง (tensile force และ puncture strength) และความยืดหยุ่น (elongation at break และ percent elongation) ของแผ่นฟิล์มที่วัดโดย tensile test grip และ puncture test grip ของเครื่อง texture analyzer โดยสารก่อฟิล์มจะประกอบด้วย 1.5% HPMC, 0.5% SA และ 0.5% PVP

ส่วนประกอบ	Tensile test			Puncture test	
	Thickness (μm)	Force (N)	Elongation at break (%)	Puncture strength ($\text{mN}\cdot\text{mm}^{-2}$)	Percent
					elongation (%)
HPMC, SA, PVP	66.2 \pm 12.3	30.6 \pm 6.5	8.5 \pm 3.0	324.1 \pm 129.7	3.93 \pm 0.35
HPMC, SA, PVP, 1% Gly	84.6 \pm 19.4	17.9 \pm 1.9	28.1 \pm 5.9	267.8 \pm 54.8	5.34 \pm 1.00
HPMC, SA, PVP, 2% Gly	117.4 \pm 27.8	13.1 \pm 3.3	38.8 \pm 6.8	158.7 \pm 65.3	6.54 \pm 1.19
HPMC, SA, PVP, 3% Gly	146.1 \pm 24.4	12.3 \pm 3.5	39.4 \pm 9.1	171.5 \pm 51.1	6.74 \pm 0.28
HPMC, SA, PVP, 1% PG	71.2 \pm 19.7	28.5 \pm 4.9	22.3 \pm 7.7	362.2 \pm 95.5	4.45 \pm 0.57
HPMC, SA, PVP, 2% PG	69.5 \pm 20.2	26.1 \pm 7.2	25.5 \pm 10.6	442.7 \pm 194.7	5.57 \pm 1.24
HPMC, SA, PVP, 3% PG	84.7 \pm 20.8	22.8 \pm 4.3	41.6 \pm 14.8	741.1 \pm 191.9	4.93 \pm 0.28
HPMC, SA, PVP, 2% Gly, 0.05% Chitosan	133.7 \pm 40.2	4.8 \pm 2.1	21.8 \pm 2.7	79.2 \pm 15.4	7.09 \pm 1.05
HPMC, SA, PVP, 2% Gly, 0.1% Chitosan	139.6 \pm 38.7	4.6 \pm 2.3	18.5 \pm 4.1	51.1 \pm 10.2	5.22 \pm 0.25
HPMC, SA, PVP, 2% Gly, 0.2% Chitosan	141.2 \pm 36.6	8.3 \pm 2.0	37.5 \pm 11.0	66.3 \pm 12.0	5.67 \pm 0.72

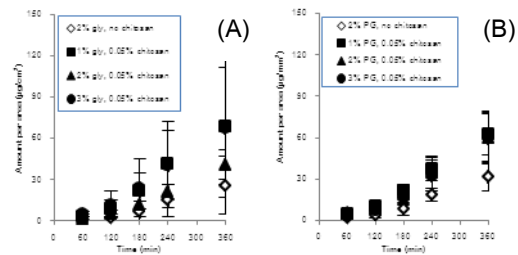


สำหรับการยึดเกาะเยื่อเมือกของแผ่นฟิล์มที่ขอบน้ำพบว่าไม่เป็นไปตามสมมุติฐานที่วางเอาไว้ โดยฟิล์มที่มี 2% Gly และมีการเติมไคโตซาน ตั้งแต่ 0.05%-0.2% จะใช้แรงในการดึงให้หลุดจากเยื่อเมือก และงานที่เกิดจากการทำให้หลุดจากเยื่อเมือกน้อยลงเมื่อเทียบกับฟิล์มที่ไม่มีไคโตซาน ดังแสดงในตารางที่ 2 แสดงให้เห็นว่าไม่ได้เพิ่มความสามารถในการยึดเกาะเยื่อเมือก และอาจจะทำให้การยึดเกาะลดลง และเมื่อศึกษาความสามารถในการยึดเกาะเยื่อเมือกของแผ่นฟิล์มสองชั้น ผลการศึกษาจะสอดคล้องกับการศึกษาการยึดเกาะของแผ่นฟิล์มที่ขอบน้ำ ดังแสดงในตารางที่ 3 คือเมื่อมีไคโตซาน จะทำให้การยึดเกาะเยื่อเมือกน้อยลง แต่เมื่อเพิ่ม Gly และ PG ในแผ่นฟิล์มจะทำให้การยึดเกาะเยื่อเมือกมีแนวโน้มมากขึ้น โดยแรงในการยึดเกาะจะมากที่สุดเมื่อใช้ความเข้มข้นของ Gly และ PG ที่ 2%

การดูดซึมของเมลาโตอินจากแผ่นฟิล์มผ่านเยื่อเมือก

เมลาโตอินมีการดูดซึมผ่านผนังหลอดอาหาร ซึ่งเป็นตัวแทนของเยื่อเมือกในการศึกษาที่เวลาต่างๆ ดังแสดงในรูปที่ 1 ในช่วงที่การดูดซึมอยู่ในภาวะสมดุล สามารถคำนวณหาพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับการดูดซึม ตามกฎการแพร่ของ Fick ดังแสดงในตารางที่ 4 พบว่าเมื่อใช้ไคโตซาน ร่วมกับ Gly และ PG จะสามารถช่วยปรับปรุงพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับการดูดซึมเหล่านี้ให้ดีขึ้นได้ เมื่อเปรียบเทียบกับแผ่นฟิล์มที่ประกอบด้วย 0.05% ไคโตซาน พบว่า 1% PG จะแสดงค่าอัตราดูดซึม และสัมประสิทธิ์การแพร่สูงสุด และค่า lag time ต่ำที่สุดในขณะที่ 3% PG จะมีสัมประสิทธิ์การซึมผ่านสูงที่สุด อย่างไรก็ตาม แม้การดูดซึมจากแผ่นฟิล์มที่มีไคโตซานสูงกว่าเมื่อไม่มีไคโตซาน แต่ก็ไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p>0.05$)

การพัฒนาฟิล์มยึดเกาะเยื่อเมือกของเมลาโตอินสำหรับการนำส่งผ่านทางกระพุ้งแก้ม เป็นการพัฒนาเมลาโตอินให้อยู่ในรูปแบบแผ่นฟิล์มสองชั้น โดยชั้นแรกเป็นแผ่นฟิล์มที่ขอบน้ำ ซึ่งเมลาโตอินกระจายอยู่ในเมตริกซ์ของแผ่นฟิล์มที่มีหน้าที่ควบคุมการปลดปล่อยและการดูดซึมของเมลาโตอิน และยึดเกาะกระพุ้งแก้มเพื่อให้แผ่นฟิล์มอยู่กับที่และดูดซึมอย่างต่อเนื่อง และชั้นที่สองเป็นแผ่นฟิล์มไม่ขอบน้ำทำหน้าที่เป็นชั้นรองรับ เพิ่มความแข็งแรงให้กับฟิล์ม และปกป้องเมลาโตอินในแผ่นฟิล์ม ไม่ให้ถูกชะล้างด้วยน้ำลายเวลาติดแผ่นฟิล์มกับกระพุ้งแก้มหรือในระหว่างการใช้ และทำให้เมลาโตอิน ถูกปลดปล่อยผ่านทางด้านชั้นฟิล์มที่ขอบน้ำเพียงด้านเดียว



รูปที่ 1 การดูดซึมของเมลาโตอิน จากแผ่นฟิล์ม 2 ชั้นผ่านเยื่อเมือกจากการศึกษาภายนอกร่างกาย โดย (A) แผ่นฟิล์มที่ประกอบด้วย Gly และ (B) แผ่นฟิล์มที่ประกอบด้วย PG โดยสัญลักษณ์สีขาวเป็นแผ่นฟิล์มที่ไม่มีไคโตซาน และแผ่นฟิล์มสีดำเป็นแผ่นฟิล์มที่มีไคโตซาน 0.05%

พอลิเมอร์หลักที่ใช้ในแผ่นฟิล์มที่ขอบน้ำ คือ 1.5% HPMC และ 0.5% SA และมีสารเพิ่มความยืดหยุ่น ได้แก่ Gly และ PG อย่างละ 1%-3% เพื่อให้แผ่นฟิล์มยืดหยุ่น แต่เมื่อนำแผ่นฟิล์มที่ขอบน้ำและไม่ขอบน้ำมาประกบกัน แผ่นฟิล์มจะเลื่อนหลุดออกจากกันได้ง่าย จึงมีการเติม 0.5% PVP ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่ละลายได้ทั้งในน้ำและแอลกอฮอล์ลงในฟิล์มทั้งสองชั้น เพื่อให้แผ่นฟิล์มติดกันแน่นขึ้น นอกจากนี้ จะเติมไคโตซาน ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ประจุบวกเข้ากับแผ่นฟิล์มที่ขอบน้ำเนื่องจากเนื้อเยื่อกระพุ้งแก้มมีประจุลบ จึงเกิดแรงดึงดูดกับไคโตซาน และทำให้แผ่นฟิล์มยึดเกาะกับกระพุ้งแก้มได้นานขึ้นจากการศึกษาคุณสมบัติของฟิล์มโดยเครื่อง Texture analyzer พบว่า Gly และ PG เพิ่มความยืดหยุ่นให้กับแผ่นฟิล์ม แต่ไปลดความแข็งแรงของแผ่นฟิล์ม เนื่องจากสารเพิ่มความยืดหยุ่นซึ่งเป็นของเหลวหนืด จะไปแทรกตัวระหว่างพอลิเมอร์ที่ใช้ ทำให้การเชื่อมโยงหรือการพันกันของสายพอลิเมอร์น้อยลง แต่จะโค้งงอได้มากขึ้น การเพิ่มไคโตซานในฟิล์ม พบว่าทั้งความแข็งแรงและความยืดหยุ่นของฟิล์ม ลดลงจากก่อนเติมอย่างมาก ในขณะที่ความสามารถในการยึดเกาะเยื่อเมือกไม่ได้เพิ่มขึ้น ทั้งนี้อาจเนื่องจากไคโตซานที่ใช้ในการศึกษา เป็นชนิดหนืดมาก (highly viscous) ซึ่งเป็นเกรดที่มีความหนืดสูงสุดและใช้ได้ปริมาณเล็กน้อยเท่านั้น คือไม่เกิน 0.2% เนื่องจากเมื่อเพิ่มปริมาณไคโตซาน จะทำให้ความหนืดของสารละลายที่เตรียมฟิล์มเพิ่มขึ้น ทำให้ได้ฟิล์มที่มีฟองอากาศแทรกอยู่ การใช้ไคโตซานในปริมาณน้อย อาจทำให้ไคโตซานไม่สามารถสัมผัสกับเยื่อเมือกอย่างทั่วถึง จึงไม่สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการยึดเกาะได้ตามที่คาดหวัง นอกจากนี้การเตรียมสารละลายไคโตซาน จะต้องเตรียมในสารละลายกรดเพื่อให้ไคโตซานพองตัว ซึ่งการที่ pH ลดลง อาจทำให้การพองตัวและคุณสมบัติพอลิเมอร์อื่นๆ เปลี่ยนไป



ตารางที่ 2 การยึดเกาะเยื่อเมือกของแผ่นฟิล์มที่ชอบน้ำ ได้แก่แรงที่ใช้ในการดึงฟิล์มให้หลุดจากเยื่อเมือก (detachment force) และงานในการยึดเกาะกับเยื่อเมือก (work of adhesion) โดยแผ่นฟิล์มจะมีสารก่อกฟิล์ม 1.5% HPMC, 0.5% SA และ 0.5% PVP และสารเพิ่มความยืดหยุ่น 2% glycerin

ส่วนประกอบ	Detachment force (N)	Work of adhesion (N.mm.)
HPMC, SA, PVP, Gly	1.42 ± 0.58	1.26 ± 1.20
HPMC, SA, PVP, Gly, 0.05% Chitosan	1.03 ± 0.56	0.68 ± 0.24
HPMC, SA, PVP, Gly, 0.1% Chitosan	0.79 ± 0.10	0.71 ± 0.29
HPMC, SA, PVP, Gly, 0.2% Chitosan	0.75 ± 0.09	0.83 ± 0.13

ตารางที่ 3 การยึดเกาะเยื่อเมือกของแผ่นฟิล์มสองชั้นที่มีเมลาโตนิน ได้แก่แรงที่ใช้ในการดึงฟิล์มให้หลุดจากเยื่อเมือก (detachment force) และงานในการยึดเกาะกับเยื่อเมือก (work of adhesion) โดยแผ่นฟิล์มจะมีสารก่อกฟิล์ม 1.5% HPMC, 0.5% SA และ 0.5% PVP และสารช่วยยึดเกาะ 0.05% chitosan

ส่วนประกอบชั้นฟิล์มที่ชอบน้ำ	Detachment force (N)	Work of adhesion (N.mm.)
HPMC, SA, PVP, 2% Gly	1.88 ± 0.43	0.42 ± 0.19
HPMC, SA, PVP, 2% PG	2.06 ± 1.00	1.15 ± 0.17
HPMC, SA, PVP, Chitosan, 1% Gly	1.31 ± 0.36	0.48 ± 0.15
HPMC, SA, PVP, Chitosan, 2% Gly	1.94 ± 0.66	0.75 ± 0.34
HPMC, SA, PVP, Chitosan, 3% Gly	1.35 ± 0.51	0.83 ± 0.50
HPMC, SA, PVP, Chitosan, 1% PG	1.29 ± 0.86	0.65 ± 0.19
HPMC, SA, PVP, Chitosan, 2% PG	1.52 ± 0.32	0.76 ± 0.39
HPMC, SA, PVP, Chitosan, 3% PG	1.48 ± 0.56	0.71 ± 0.32

ตารางที่ 4 พารามิเตอร์ของการดูดซึมเมลาโตนินจากแผ่นฟิล์มผ่านเยื่อเมือกจากการศึกษาการดูดซึมภายนอกร่างกาย โดยแผ่นฟิล์มจะมีสารก่อกฟิล์ม 1.5% HPMC, 0.5% SA และ 0.5% PVP และสารช่วยยึดเกาะ 0.05% ไคโตซาน

ส่วนประกอบชั้นฟิล์มที่ชอบน้ำ	Flux	Permeability coefficient	Lag time	Diffusion coefficients
	($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}$)	($\times 10^{-6} \text{ cm}\cdot\text{min}^{-1}$)	(min)	($\times 10^{-6} \text{ cm}^2\cdot\text{min}^{-1}$)
HPMC, SA, PVP, 2% Gly	0.101 ± 0.07	1.14 ± 0.86	100.5 ± 22.5	0.71 ± 0.20
HPMC, SA, PVP, 2% PG	0.118 ± 0.04	1.26 ± 0.38	92.4 ± 25.6	0.81 ± 0.32
HPMC, SA, PVP, Chitosan, 1% Gly	0.249 ± 0.16	2.27 ± 1.41	81.0 ± 14.1	0.85 ± 0.16
HPMC, SA, PVP, Chitosan, 2% Gly	0.149 ± 0.05	1.55 ± 0.51	86.6 ± 26.5	0.85 ± 0.25
HPMC, SA, PVP, Chitosan, 3% Gly	0.228 ± 0.16	2.28 ± 1.63	67.0 ± 22.3	1.10 ± 0.33
HPMC, SA, PVP, Chitosan, 1% PG	0.364 ± 0.32	1.78 ± 0.60	50.4 ± 39.3	1.65 ± 1.20
HPMC, SA, PVP, Chitosan, 2% PG	0.212 ± 0.07	1.71 ± 0.59	76.8 ± 22.3	0.95 ± 0.28
HPMC, SA, PVP, Chitosan, 3% PG	0.227 ± 0.07	2.35 ± 0.73	94.7 ± 9.13	0.71 ± 0.07



หลังจากพัฒนาได้ฟิล์มที่มีคุณสมบัติตามต้องการแล้ว จะเติมเมลาโตนินในแผ่นฟิล์มชั้นที่ขอบน้ำ และศึกษาการดูดซึมของเมลาโตนิน จากแผ่นฟิล์มผ่านเยื่อเมือก โดยเครื่อง Franz diffusion cell โดยใช้เนื้อเยื่อจากหลอดอาหารหนู เป็นตัวแทนเนื้อเยื่อกระพุ้งแก้มเพื่อเป็นแบบจำลองสำหรับการแพร่ของเมลาโตนิน เนื่องจากมีรายงานที่ระบุความคล้ายคลึงของโครงสร้างเนื้อเยื่อหลอดอาหารและเนื้อเยื่อกระพุ้งแก้ม และให้ผลการศึกษาการดูดซึมผ่านเนื้อเยื่อที่ใกล้เคียงกัน (Consuelo et al, 2005) โดยแผ่นฟิล์มที่ประกอบด้วย 2% Gly หรือ 2% PG มีอัตราการแพร่เข้าผ่านเนื้อเยื่อค่อนข้างน้อย แต่เมื่อมี 0.05% ไคโตซานในแผ่นฟิล์มกลับทำให้อัตราการแพร่สูงขึ้น ทั้งๆที่ความสามารถในการยึดเกาะเยื่อเมือกไม่ได้เพิ่มขึ้น ทั้งนี้อาจเนื่องจากการศึกษาการดูดซึมใช้เวลาในการศึกษา 6 ชั่วโมง ซึ่งแผ่นฟิล์มจะสัมผัสกับเยื่อเมือกเป็นเวลานาน ทำให้ไคโตซานสามารถยึดเกาะ และสอดแทรกสายพอลิเมอร์เข้าไปภายในเยื่อเมือกมากขึ้น จึงสามารถพาเมลาโตนิน ให้แพร่ผ่านเยื่อเมือกได้มากขึ้น นอกจากนี้ ความเป็นกรดของแผ่นฟิล์มที่มี chitosan อาจส่งผลลดความต้านทานการแพร่ของเยื่อเมือก และทำให้เมลาโตนินแพร่ผ่านได้เร็วขึ้น พบว่าปริมาณเมลาโตนิน ที่แพร่ผ่านในฟิล์มที่มีไคโตซาน มีแนวโน้มจะมีอัตราการแพร่แปรตามปริมาณ Gly และ PG ในตำรับ โดยดูจากค่าสัมประสิทธิ์การซึมผ่าน และสัมประสิทธิ์การแพร่ พบว่าในฟิล์มทั้งที่มี Gly และ PG มีค่าสัมประสิทธิ์การซึมผ่านสูงกว่าเมื่อไม่มีสารทั้งสอง ซึ่งแสดงถึงความสามารถของสารทั้งสอง ในการเร่งการดูดซึมผ่านผิวหนัง (enhancer) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง PG ซึ่งเป็นตัวทำลายของเมลาโตนิน จึงสามารถทำหน้าที่เป็นตัวพา (carrier) และเร่งการดูดซึมเข้าสู่ผิวหนังได้

จากการพัฒนาแผ่นฟิล์มสองชั้นของเมลาโตนินเพื่อนำส่งผ่านเยื่อเมือก เป็นเพียงการศึกษานำร่อง แผ่นฟิล์มยังไม่อาจจะนำไปใช้ได้จริง โดยต้องพัฒนาต่อไป เช่นการใช้ Gly ร่วมกับ PG เนื่องจาก Gly เป็นสารเพิ่มความยืดหยุ่นที่ดี ในขณะที่ PG ทำหน้าที่เร่งการดูดซึมผ่านเยื่อเมือก หรือการเลือกใช้ไคโตซานที่มีความหนืดลดลงแต่ใช้ในปริมาณมากขึ้น เพื่อเพิ่มความสามารถในการยึดเกาะกับเยื่อเมือกให้มากขึ้น การใช้ตัวอย่างที่มากขึ้น เพื่อให้เกิดความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ และการศึกษาในอาสาสมัครเพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของเมลาโตนินที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายผ่านกระพุ้งแก้ม และลักษณะของแผ่นฟิล์มว่าสามารถใช้ได้สะดวก ไม่เกิดความรำคาญ และติดอยู่บริเวณกระพุ้งแก้มโดยไม่เคลื่อนที่ในระหว่างการใช้

สรุปผลการวิจัย

แผ่นฟิล์มสองชั้นสำหรับยึดเกาะเยื่อเมือกของเมลาโตนินเพื่อนำส่งทางกระพุ้งแก้มได้พัฒนาขึ้น คุณสมบัติของแผ่นฟิล์ม ขึ้นอยู่กับปริมาณ Gly และ PG ในชั้นที่ขอบน้ำของแผ่นฟิล์ม โดย Gly จะทำให้แผ่นฟิล์มมีความอ่อนนุ่มและยืดหยุ่นมากขึ้น และยึดเกาะกับเยื่อเมือกได้ดีกว่าฟิล์มซึ่งไม่มี Gly ในขณะที่ PG จะแสดงประสิทธิภาพในการเพิ่มการดูดซึมที่ดีจากการทดสอบการดูดซึมผ่านเยื่อเมือกโดยการศึกษาภายนอกร่างกาย ทำให้ได้ฟิล์มเมลาโตนินที่มีคุณสมบัติตามต้องการ

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ โครงการพัฒนาศักยภาพนักวิจัยใหม่ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ประจำปี 2554 ที่ให้ทุนสนับสนุนการวิจัย กลุ่มวิจัยเมลาโตนิน มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่อนุเคราะห์เมลาโตนิน สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม และศูนย์เครื่องมือกลางคณะเภสัชศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่อนุญาต และช่วยเหลือในการใช้เครื่องมือต่างๆ และสถานที่ในการทำวิจัย

References

- Benes, L., Claustrat, B., Horriere, F., Geoffriau, M., Konsil, J., Parrott, KA., DeGrande, G., McQuinn, RI., and Ayres, JW. (1997). Transmucosal, oral controlled-release, and transdermal drug administration in human subjects: a crossover study with melatonin. *J Pharm Sci.* 86, 1115-1119.
- Berra, B., and Rizzo, AM. (2009). Melatonin: circadian rhythm regulator, chronobiotic, antioxidant and beyond. *Clinics in Dermatology.* 27, 202-209.
- Consuelo, ID., Falson, F., Guy, RH., and Jacques, Y. (2007). Ex vivo evaluation of bioadhesive films for buccal delivery of fentanyl. *J Controlled Release.* 122, 135-140.
- Consuelo, ID., Pizzolato, GP., Falson, F., Guy, RH., and Jacques, Y. (2005). Evaluation of pig esophageal mucosa as a permeability barrier model for buccal tissue. *J Pharm Sci.* 94, 2777-2788.



- Fourtillan, JB., Brisson, AM., Gobin, P., Ingrand, I., Decourt, JP., and Girault, J. (2000). Bioavailability of melatonin in human after day-time administration of D7 melatonin. *Biopharm Drug Dispos.* 21, 15-22.
- Galey, WR., Lonsdale, HK., and Nacht, S. (1976). The in vitro permeability of skin and buccal mucosa to selected drugs and tritiated water. *J Invest Dermat.* 67, 713-717.
- Hafner, A. Lovric, J., Voinovich, D., and Filipovic-Grcic, J. (2009). Melatonin-loaded lecithin/chitosan nanoparticles: physicochemical characterization and permeability through Caco-2 cell monolayers. *Int J Pharm.* 381, 205-213.
- Hoogstraate, JAJ., and Wertz, PW. (1998). Drug delivery via the buccal mucosa. *Pharmaceutical Sciences & Technology Today*, 1, 309-316.
- Khan, TA., Peh, KK., and Ch'ng, HS. (2000). Mechanical, bioadhesive strength and biological evaluations of chitosan films for wound dressing. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 3, 303-311.
- Lin, J., Zhang, C., Cao, Y., Zhao, X., and Li, X. (2012) A validated method for determining melatonin in capsule dosage form. *Spatula DD.* 2, 147-151.
- Mao, S., Chen, J., Wei, Z., Liu, H., and Bi, D. (2004). Intranasal administration of melatonin starch microspheres. *Int J Pharm.* 272, 37-43.
- Patel, VF., Liu, F., and Brown, MB. (2011). Advances in oral transmucosal drug delivery. *J Controlled Release.* 153, 106-166.
- Peh, KK., and Wong, CF. (1999). Polymeric film as vehicle for buccal delivery: Swelling, mechanical, and bioadhesive properties. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 2, 53-60.
- Reiter, RJ., (2003). Melatonin: clinical relevance. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism.* 17, 273-285.
- Revell, VL., Burgess, HJ., Gazda, CJ, Smith MR., Fogg, LF., and Eastman, CI. (2006). Advancing human circadian rhythms with afternoon melatonin and morning intermittent bright light. *J Clin Endocrinol Metab.* 91, 54-59.
- Salamat-Miller, N., Chittchang, M., and Johnston, TP., (2005). The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. *Adv Drug Delivery Reviews.* 57, 1666-1691.
- Shojaei, AH. (1998). Buccal mucosa as a route for systemic drug delivery: a review. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 1, 15-30.