



รายงานการวิจัย

เรื่อง

การพัฒนาแผ่นแปะผิวนิโคตินาмайเพื่อใช้ในเครื่องสำอาง

(Development of Nicotinamide Topical patch for Cosmetics)

นางสาวดวงแข มณีนวด

นางสาวชนกร อำนวยกิจ

นางสาวสิริรัศมี ปิ่นสุวรรณ

ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัย ขอขอบคุณบุคลากรของภาควิชาเทคโนโลยีสารสนเทศ บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี ที่มีส่วนช่วยในการวิจัยครั้งนี้ และขอขอบคุณทุนสนับสนุนการวิจัยจากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ทำให้การวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

บทคัดย่อ

แผ่นแปะผิว เป็นผลิตภัณฑ์ที่รู้จักกันอย่างแพร่หลายในทางเครื่องสำอางเนื่องจากสามารถใช้ได้ง่าย สามารถใช้ได้เฉพาะที่ ขณะใช้และหลังการใช้จะให้ความรู้สึกเย็นชุ่มชื้นและอ่อนนุ่ม นอกจากนี้ยังช่วยให้เกิดการดูดซึมสารสำคัญเข้าสู่ผิวได้ดี วิตามินบี 3 หรือ นิโคตินามาย มีคุณสมบัติช่วยลดการอักเสบของผิว ช่วยให้อายุขานขึ้นในการศึกษาวิจัยมีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาแผ่นแปะผสมนิโคตินามายเพื่อใช้ในทางเครื่องสำอาง โดยแผ่นแปะที่เตรียมได้จาก Pectin และ HPMC ทำหน้าที่เป็นสารก่อกฟิล์ม, Propylene Glycol และ Glycerin ทำหน้าที่เป็นสารเพิ่มความยืดหยุ่น, Paraben Concentrate ทำหน้าที่เป็นสารกันเสีย และสารออกฤทธิ์ได้แก่ Nicotinamide 2 mg/cm² และ 5 mg/cm² ลักษณะของผลิตภัณฑ์ที่เตรียมได้มีความใส ยืดหยุ่นดี สามารถงรูปอยู่ได้ ไม่มี Nicotinamide ตกตะกอนออกมา มีความหนาในช่วง 0.21 – 0.26 มิลลิเมตร, มีค่า Moisture uptake อยู่ในช่วง 36.84 – 41.20 เปอร์เซ็นต์ และแผ่นฟิล์มซึ่งได้จากการเตรียมมีความยืดหยุ่นดีโดยพิจารณาจากความต้านทานต่อการดึง (0.99 – 4.17 kPa) และความสามารถในการยืดจนขาด (30.73 – 48.27%) การกระจายของ Nicotinamide ในแผ่นแปะอยู่ในช่วง 88.73 – 99.40% มีความคงตัวหลังเก็บไว้ในตู้ความชื้นห้อง และที่ 4 °C เป็นเวลา 4 เดือน แผ่นแปะที่เตรียมได้มีการปลดปล่อย nicotinamide ได้ดี โดยผลของความเข้มข้นของ nicotinamide ส่งผลต่อการปลดปล่อย nicotinamide ออกจากแผ่นฟิล์ม ซึ่งแผ่นฟิล์มที่มีความเข้มข้น 5 mg/cm² สามารถปลดปล่อยตัวยานออกมาได้มากกว่า 2 mg/cm²

Abstract

Skin patches are widely known in cosmetic application because of ease to use in short times, particular purposes and refreshing of facial skin after use. Vitamin B3, Nicotinamide has demonstrated anti-acne vulgaris actions, in addition; Nicotinamide is also reported to be effective skin whitening in topical application. The objective of this research was to develop skin patch with Nicotinamide for cosmetic application. The suitable patches were Pectin and HPMC as film former, Propylene Glycol and Glycerin as plasticizer, Paraben Concentrate as preservative, active ingredient compose of Nicotinamide 2 mg/cm^2 and 5 mg/cm^2 . The products were clear white, good flexible and precipitation of Nicotinamide was not found. The thickness of this patches were $0.21 - 0.26 \text{ mm}$. The product patches were good elasticity indicated by tensile strength ($0.99 - 4.17 \text{ kPa}$) and elongation at break ($88.73 - 99.40\%$). The distribution of Nicotinamide in product was $88.73 - 99.40\%$. The products were stable when kept at room temperature and 4°C for 4 months. In conclusion, patches containing nicotinamide with the concentration of 5 mg/cm^2 could be released much more amount of nicotinamide than the other one (2 mg/cm^2).

สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	ก
บทคัดย่อ	ข
Abstract	ค
สารบัญ	ง
สารบัญตาราง	จ
สารบัญรูป	ช
บทที่ 1 บทนำ	1
บทที่ 2 สารเคมี เครื่องมือ และวิธีการวิจัย	4
บทที่ 3 ผลการวิจัยและวิจารณ์ผล	8
บทที่ 4 สรุปผลการวิจัย	19
เอกสารอ้างอิง	20

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1. ส่วนประกอบและปริมาณสารในตำรับแผ่นแปะผิว	8
ตารางที่ 2. ลักษณะทางกายภาพของแผ่นแปะผิวที่เตรียมได้	9
ตารางที่ 3. ส่วนประกอบและปริมาณสารในตำรับแผ่นแปะผิว nicotinamide 2 mg/cm ² และ 5 mg/cm ²	11
ตารางที่ 4. ลักษณะทางกายภาพของแผ่นแปะผิว Nicotinamide 2 mg/cm ² และ 5 mg/cm ² ที่เตรียมได้	12
ตารางที่ 5 ความหนาของแผ่นฟิล์มของตำรับที่คัดเลือก	13
ตารางที่ 6 ค่า Moisture uptake capacity	14
ตารางที่ 7 Mechanical properties ของแผ่นแปะ	15

สารบัญรูป

หน้า

รูปที่ 1	โครงสร้างทางเคมีของ nicotinamide	1
รูปที่ 2	แสดงลักษณะของแผ่นแปะที่เตรียมได้จากสารก่อฟิล์มต่างชนิดกัน	10
รูปที่ 3	การเตรียมแผ่นฟิล์มเพื่อวัดค่า tensile strength	15
รูปที่ 4	กราฟแสดงความคงตัวของแผ่นแปะที่อุณหภูมิ 4 °C เป็นเวลา 4 เดือน	16
รูปที่ 5	กราฟแสดงความคงตัวของแผ่นแปะที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 4 เดือน	17
รูปที่ 6	กราฟแสดงความคงตัวของแผ่นแปะที่อุณหภูมิ 45 °C เป็นเวลา 4 เดือน	17
รูปที่ 7	การปลดปล่อย NA จากแผ่นแปะจากตำรับต่างๆ	18

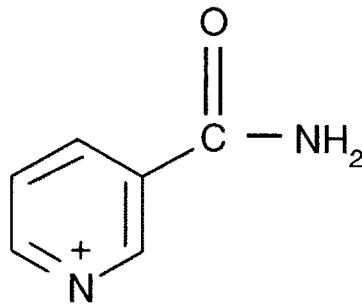
บทที่ 1

บทนำ

การมีผิวที่สดใส อ่อนเยาว์ ไร้ริ้วรอย เป็นความปรารถนาของคนทั่วไปไม่ว่าจะเป็นผู้หญิงหรือผู้ชาย แต่สภาพร่างกายที่ร่วงโรยตามกาลเวลาเป็นการเสื่อมโทรมตามธรรมชาติซึ่งยากจะหลีกเลี่ยงกรรมวิธีใดที่สามารถชะลอหรือหยุดการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ได้ย่อมเป็นสิ่งที่น่าสนใจอย่างยิ่ง

ผิวหนังเป็นอวัยวะส่วนหนึ่งของร่างกายที่พบเห็นการเปลี่ยนแปลงอันเกิดจากความแก่ได้ชัดเจน ลักษณะภายนอกที่บ่งชี้ถึงความแก่ของผิวหนัง (Skin ageing) คือ การเกิดรอยเหี่ยวย่น ขาดความยืดหยุ่น ผิวหนังแห้งหยาบ เกิดการอักเสบได้ง่าย และ ขาดความนุ่มเนียน การเสื่อมสภาพของผิวหนังอาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของผิวหนัง ซึ่งจะมีการสร้าง keratin, filaggrin และ involucrin ที่ผิวลดลง และส่งผลต่อโครงสร้างของเซลล์ผิวหนัง protein และ collagen รวมทั้ง natural moisturizing factor (NMF) ของผิว ตลอดจนการพัฒนาโครงสร้างผิวชั้น stratum corneum โดยหากมีปริมาณของสารเหล่านี้ลดลงจะมีผลให้ความยืดหยุ่นของผิวหนังลดลงและผิวหนังขาดความชุ่มชื้น นอกจากนี้ความแก่ของผิวหนังยังรวมไปถึงการลดลงของการผลิตเปลี่ยนเซลล์ผิวในชั้น epidermis ซึ่งมีสาเหตุมาจากการขาด Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP) ใน ageing cell

Nicotinamide (NA) หรือที่รู้จักกันในนามของ vitamin B3 หรือ pellagra preventive vitamin (vitamin PP) เป็นส่วนประกอบที่สำคัญของ Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) และ Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP) ซึ่งเป็น coenzyme ที่สำคัญในปฏิกิริยา hydrogen transfer ในสิ่งมีชีวิต โครงสร้างทางเคมีของ NA แสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ nicotinamide

NA มีความสำคัญต่อการทำงานของเอ็นไซม์หลายชนิดที่จำเป็นต่อ intermediate metabolism ในร่างกาย และเมื่อเกิดสภาวะเครียดต่างๆ ในร่างกายเช่น oxidative stress, DNA repair synthesis และ cerebral ischaemia เป็นต้น ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่สำคัญ ของ NA ที่มีรายงานคือ ฤทธิ์ต้านอักเสบ (anti-inflammatory activity) ฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน (antioxidant) และปรับภูมิคุ้มกัน (immunomodulator) ในทางผิวหนังได้มีรายงานการนำ NA มาใช้มากมาย โดย NA จะเป็นสารตั้งต้นในการสร้าง NAD และ

NADP ซึ่งมีปริมาณลดลงในเซลล์ผิวหนังที่มีอายุมากขึ้น (Otte, et al., 2005) นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า NA สามารถลดการสูญเสียน้ำ (transdermal water loss) ของผิวและเพิ่มความต้านทานและการตอบสนองต่อสารที่ก่อให้เกิดอันตรายต่อผิว ดังนั้น NA จึงได้รับความสนใจเป็นอย่างมาก ในการนำมาพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ชะลอความแก่ (anti-aging preparations)

จากรายงานการศึกษาการใช้ NA ในทางผิวหนัง พบว่า NA ช่วยลดการอักเสบของผิว โดยเป็นผลจากการยับยั้ง antigen-induced lymphocyte transformation และ potassium-iodide-induced inflammation (Griffiths, 1995; Shalita, et al., 1995) นอกจากนี้พบว่า เมื่อนำ human keratinocytes มา incubate กับ NA จะทำให้เซลล์ มีการสูญเสียน้ำลดลง และมี barrier function ดีขึ้น ทั้งนี้เกิดจาก NA สามารถกระตุ้นการสังเคราะห์ ceramide ซึ่งปกติจะมีปริมาณลดลงเมื่อผิวมีอายุมากขึ้น (Tonno, et al., 2001) Bissett (2002) พบว่าการใช้ NA ในรูปแบบตำรับอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (oil in water emulsion) โดยมีความเข้มข้น 2% และ 5% ทาผิวในอาสาสมัครหญิงเป็นเวลา 12 สัปดาห์ จะช่วยทำให้ผิวเรียบเนียนยิ่งขึ้นและสามารถลดริ้วรอยลึกบนใบหน้าได้ โดยผลที่ได้จะแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาพื้น ต่อมาในปี 2004 Bissett และคณะ พบว่า 5% NA emulsion สามารถช่วยการฟื้นฟูผิวจากผดผื่นแดง (red blotchiness) และการซีดจางของผิว (sallowiness) ที่เกิดขึ้นกับผิวที่เสื่อมสภาพได้อย่างมีนัยสำคัญ การใช้ NA ทาผิวหนัง ยังทำให้การอักเสบของผิวหนังจากโรค หรืออาการต่างๆ ดีขึ้น เช่น pityriasis rubra pilaris, psoriasis, isonizid-induced pellagra-like skin eruptions, and rosacea (Zackheim, 1975; Comaish, 1976; Binnick, 1978) นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า NA มีผลป้องกันมะเร็งผิวหนังในหนูที่ได้รับรังสี UV ซึ่งคาดว่าคุณสมบัติการป้องกันแสงของ NA เกิดจากฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน (Bissett, et al., 1997) จากรายงานการศึกษาความเป็นพิษของ NA พบว่า NA มีความเป็นพิษน้อยมากเมื่อใช้ทางผิวหนัง (LD50 > 2000 mg/kg in rabbits) นอกจากนี้ไม่พบการทำให้เกิดการระคายเคืองของผิว จากประสิทธิภาพของ NA ในการลดการอักเสบและริ้วรอยของผิวได้ดีและมีความเป็นพิษต่ำ ในแง่ของความคงตัว NA เป็นวิตามินที่มีความคงตัวต่อ แสง ความร้อน อากาศ และ pH ได้ดี (Ezzat, M., et al. 1991) จึงมีศักยภาพสูงในการนำมาใช้เป็นสารสำคัญในเครื่องสำอางเพื่อปรับสภาพและฟื้นฟูสภาพผิว

ปัจจุบันได้มีการพัฒนาเป็นเครื่องสำอางในรูปแบบตำรับต่างๆ เช่น สารละลาย โลชัน เจล ครีม และแผ่นแปะผิว เป็นต้น แผ่นแปะผิวเป็นรูปแบบเครื่องสำอางที่ได้รับความนิยมมากในปัจจุบัน เนื่องจากสามารถใช้ได้ง่าย สามารถใช้เฉพาะที่ได้ ขณะใช้และหลังการใช้จะให้ความรู้สึกผิวเย็นชุ่มชื้น และอ่อนนุ่ม นอกจากนี้ยังช่วยให้เกิดการดูดซึมสารสำคัญหรือตัวยาเข้าสู่ผิวหนังได้ดี โดยแผ่นแปะผิวที่มีจำหน่ายในท้องตลาดมี 2 รูปแบบ คือ transdermal patch ซึ่งใช้เพื่อนำส่งตัวยาเข้าสู่ร่างกายผ่านการดูดซึมผ่านผิวหนัง และ topical patch ซึ่งให้ผลเฉพาะที่บริเวณผิวหนังและเป็นรูปแบบที่นิยมใช้ในเครื่องสำอาง (Shah, et al., 1992) โครงสร้างหลักของแผ่นแปะผิว ได้แก่ สาร polymer ต่างๆ เช่น pectin, chitosan, carboxymethylcellulose (CMC), ethyl cellulose, sodium alginate, hydroxypropyl

methylcellulose (HPMC), methylcellulose (MC), sodium carboxymethylcellulose และ gelatin เป็นต้น (Ghaffari, et al., 2007; Dong, et al., 2007; Hiorth, et al., 2003; Ofori-Kwakye and Fell, 2003) ซึ่งชนิดของ polymer ที่ใช้จะมีผลต่อลักษณะและคุณสมบัติของแผ่นแปะผิวที่ได้ นอกจากนี้อาจเติม plasticizer เพื่อช่วยให้แผ่นแปะเกิดความยืดหยุ่นหรือมีความเหนียวเพิ่มขึ้น และ adhesive ซึ่งเป็นสารที่ช่วยให้แผ่นแปะเกิดการยึดติดกับผิวได้ดี หรืออาจใช้ adhesive tape ที่มีวางจำหน่ายมาช่วยในการยึดติดผิวแทน เป็นต้น

ในการศึกษาวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาแผ่นแปะผิวผสม NA เพื่อใช้ในทางเครื่องสำอาง ทั้งนี้เพื่อเป็นการศึกษาวิจัยในการสร้างผลิตภัณฑ์ใหม่ที่สามารถพัฒนาต่อในเชิงพาณิชย์ได้ในอนาคต โดยจะศึกษาการใช้ polymer ชนิดต่างๆ ในการเตรียมแผ่นฟิล์ม NA รวมทั้งศึกษาคุณลักษณะต่างๆของแผ่นฟิล์ม NA ที่ได้ เช่น ความหนา ความสามารถในการดูดซับความชื้น ลักษณะพื้นผิวของแผ่นฟิล์ม รวมทั้ง uniformity และการปลดปล่อย NA จากแผ่นฟิล์ม เพื่อให้ได้ข้อมูลเบื้องต้นในการพัฒนาแผ่นแปะผิว NA เพื่อนำไปสู่การประเมินประสิทธิภาพในเชิงคลินิกต่อไป

โครงการที่เกี่ยวข้อง

การศึกษาการใช้ NA เพื่อรักษาสิวและฟื้นฟูสภาพผิวในทางเครื่องสำอาง (Bissett, et al., 2004)

วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

1. เตรียมแผ่นแปะผิว NA เพื่อใช้ในเครื่องสำอาง
2. ศึกษาลักษณะและคุณสมบัติของแผ่นแปะผิวที่เตรียมได้
3. ศึกษาการปลดปล่อย nicotinamide จากแผ่นแปะผิว

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับและหน่วยงานที่นำผลวิจัยไปใช้ประโยชน์

ได้แผ่นแปะผิวผสม nicotinamide เพื่อใช้ในทางเครื่องสำอาง และเป็นผลิตภัณฑ์ต้นแบบที่จะนำไปศึกษาประสิทธิภาพในอาสาสมัครใน phase ต่อไป และอาจมีศักยภาพในเชิงพาณิชย์ให้กับภาควิชาและคณะเภสัชศาสตร์ ต่อไป

บทที่ 2

สารเคมี เครื่องมือ และวิธีการวิจัย

สารเคมีที่ใช้

Glycerin	Namsiang Company Limited
HEC 4000	PC Drug Center CO.,LTD
Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)	Rama Production Co., Ltd
Methyl Paraben	PC Drug Center CO.,LTD
Nicotinamide	PC Drug Center CO.,LTD
Nicotinamide	Sigma
Pectin	PC Drug Center CO.,LTD
Propyl Paraben	PC Drug Center CO.,LTD
Propylene glycol	PC Drug Center CO.,LTD
Sodium Alginate	PC Drug Center CO.,LTD
Sodiumcarboxymethylcellulose	PC Drug Center CO.,LTD

เครื่องมือที่ใช้

Centrifuge	Sigma 301, Germany
Dial Thickness Gauge	Teclock No.SM-112, Japan
Incubator	Memmert, Germany
Refrigerator	Mitsubishi Electric
UV-Visible Spectrophotometers	Thermo Electron Corporation, USA
Ultrasonicator Model 575-HT	Crest Ultrasonics Corp. USA

วิธีการวิจัย

1. การเตรียมแผ่นแปะผิว nicotinamide

เตรียมแผ่นแปะผิว nicotinamide โดย vary ชนิดและปริมาณของสาร polymer ต่างๆ ที่ใช้ ดังนี้ Sodium alginate, Pectin, Ethyl cellulose, Sodium carboxymethylcellulose และ HPMC ความเข้มข้น 0.5-6 % และใช้ plasticizer คือ propylene glycol และ glycerine โดย vary ปริมาณที่เหมาะสมเพื่อให้ได้แผ่นฟิล์มที่มีความเหนียว ยืดหยุ่นที่เหมาะสม และนำใช้ โดยปริมาณ NA ในการเตรียมแผ่นแปะ คือ 2 mg/cm^2 และ 5 mg/cm^2

ขั้นตอนในการเตรียมแผ่นแปะผิวทำได้โดย นำ polymer มาละลายหรือกระจายตัวในน้ำ คนตลอดเวลาจนกระทั่งได้สารละลายใส ละลาย NA ในน้ำ, propylene glycol, glycerine จากนั้นนำไปผสมกับสารละลายของ polymer คนจนสารละลายเข้ากันได้เป็นเนื้อเดียวกัน นำไป sonicate เพื่อกำจัดฟองออก เทใส่ plate พลาสติกเส้นผ่านศูนย์กลาง 9 cm โดยเท 10 กรัมต่อ plate และนำไปอบที่อุณหภูมิ 50°C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง

ทำการคัดเลือกแผ่นแปะที่มีคุณลักษณะที่เหมาะสมคือ สามารถขึ้นรูปเป็นแผ่น film ที่จับต้องได้ เนื้อฟิล์มไม่แห้งแข็ง หรืออ่อนนุ่มเกินไป มีความยืดหยุ่นพอสมควรไม่ฉีกขาดง่าย เนื้อฟิล์มมีความสม่ำเสมอ ไม่แยกชั้น ไม่มี nicotinamide ตกตะกอนออกมาเมื่อสังเกตด้วยตา แผ่นฟิล์มที่ผ่านการคัดเลือกเหล่านี้จะนำไปทำการประเมินลักษณะทางกายภาพต่อไป

2. การทดสอบลักษณะทางกายภาพ ของแผ่นแปะผิว NA

2.1 การศึกษาลักษณะที่ปรากฏของแผ่นแปะผิว

สังเกตลักษณะของแผ่นแปะที่ปรากฏ ได้แก่ สีของแผ่นแปะ และ ความเป็น homogeneity ของแผ่นแปะ โดยใช้กล้องจุลทรรศน์และการสังเกตด้วยตา

2.2 Thickness

วัดความหนาของแผ่นแปะผิวที่เตรียมได้โดยใช้ micrometer โดยวัดความหนาจาก 3 ตำแหน่ง จากนั้นหาค่าเฉลี่ยความหนาที่ได้

2.3 Moisture uptake

ตัดแผ่นแปะผิว 3 ชิ้น ให้มีขนาด 1 ตารางเซนติเมตร นำไปวางใน desiccator ที่บรรจุ silica gel เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นนำมาชั่งน้ำหนัก (W_s) แล้วนำแผ่นเดียวกันมาวางใน desiccator ที่บรรจุสารละลายอิ่มตัวของ NaCl (75% RH, 25°C) จนกระทั่งแผ่นแปะเกิดการอิ่มตัว (มีน้ำหนักคงที่) นำแผ่นแปะออกมาชั่งน้ำหนัก (W_m)

คำนวณ moisture uptake capacity จากสมการ:

$$\text{Moisture uptake capacity} = \{(W_m - W_s) / W_s\} \times 100$$

3. การทดสอบ Mechanical properties ของแผ่นแปะ

นำแผ่นแปะมาตรึงในระหว่าง clamp ของเครื่อง electronic dynamometer โดยใช้ 5 kg load cell จากนั้นค่อยๆ ดึงแผ่นแปะโดยใช้ความเร็ว 30 mm/นาที คำนวณ tensile strength (TS) และ elongation break (EB) จากสมการต่อไปนี้

$$TS \text{ (N/mm}^2\text{)} = \text{Breaking force/Crosssectional area}$$

$$EB \text{ (\%)} = (\text{Increase in length/Original length}) \times 100$$

ความสามารถของแผ่นแปะในการเป็น adhesive จะทดสอบโดยใช้ ASTM quick stick test นำแผ่นแปะขนาด $2.5 \times 7 \text{ cm}^2$ แปะลงบนส่วน dorsal part ของแขนของเครื่อง dynamometer ทิ้งไว้ 10 นาที จากนั้นแผ่นแปะจะถูกยึดโดยใช้ upper clamp ของเครื่อง dynamometer และดึงโดยใช้ความเร็ว 300 mm/min.

4. การศึกษาหาปริมาณ nicotinamide ที่มีอยู่ในแผ่นแปะ และการกระจายของ nicotinamide ในแผ่นแปะ

โดยนำแผ่นแปะมาตัดเป็นชิ้นขนาด $1 \times 1 \text{ cm}^2$ ใส่ในหลอดทดลอง เติมน้ำ 10 ml ลงไปนำไป vortex ประมาณ 5 นาที และ sonicate 15 นาที จากนั้นนำไปปรับปริมาตรใน volumetric flask ขนาด 25 ml จากนั้นนำไป dilute ให้มีความเข้มข้นที่เหมาะสม ก่อนนำไปวัด OD ที่ 261 nm (Aranda and Morlock, 2006) โดย blank จะเตรียมจากแผ่นฟิล์มที่ไม่มี nicotinamide ผสมอยู่ และผ่านกระบวนการสกัดเช่นเดียวกับตัวอย่าง คำนวณปริมาณของ nicotinamide เปรียบเทียบกับ standard curve

ตรวจสอบความสม่ำเสมอของ nicotinamide ในแผ่นแปะโดยในการศึกษาจะทำซ้ำอย่างน้อย 3 แผ่น แผ่นละ 3 จุด จากนั้นนำมาค่าเฉลี่ย \pm SD พร้อมทั้งหาความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของแต่ละแผ่นโดยใช้ ANOVA และ multiple comparison test

5. การทดสอบความคงตัวทางเคมีและทางกายภาพของแผ่นแปะ nicotinamide

นำแผ่นแปะ nicotinamide ขนาด $1 \times 1 \text{ cm}^2$ ที่ต้องการทดสอบไปเก็บที่ 4°C , room temperature และ 45°C ความชื้นสัมพัทธ์ 75% RH เป็นเวลา 4 เดือน ทำการทดสอบความคงตัวทางเคมีโดยตรวจวัดปริมาณ nicotinamide ที่เหลืออยู่ในแผ่นแปะ โดยตรวจวัดที่ระยะเวลา 0, 1, 2, 3 และ 4 เดือน พร้อมทั้งดูลักษณะทางกายภาพของแผ่นแปะที่เปลี่ยนแปลงไปได้แก่ สีและความหนาของแผ่นแปะ

6. การปลดปล่อย nicotinamide ออกจากแผ่นแปะ (Amnuaikit, et al., 2005)

ศึกษาการปลดปล่อย nicotinamide ออกจากแผ่นแปะผิว โดย modified Franz diffusion cell ซึ่งทดลองโดยนำแผ่นแปะที่จะทดสอบมาตัดให้มีขนาด 3.14 cm^2 และนำไปวางบน receptor cell ซึ่ง

บรรจุด้วยสารละลาย isotonic buffer solution pH 5.5 ปริมาตร 11 ml ควบคุมอุณหภูมิของ modified Franz diffusion cell ขณะทำการทดลอง โดยใช้ circulating water bath ที่ตั้งอุณหภูมิไว้ที่ 37°C ซึ่ง receptor compartment จะถูกคนตลอดเวลาโดยใช้ magnetic stirrer ความเร็ว 200 rpm จากนั้นเก็บตัวอย่างครั้งละ 2 ml ที่เวลา 15 นาที 30 นาที 1, 2, 3, 4, 6, 8, และ 12 ชั่วโมง โดยสารละลาย buffer ใหม่ (2 ml) จะถูกเติมเข้าไปทันทีหลังจากเก็บตัวอย่าง นำตัวอย่างที่ sampling ได้ กรองผ่าน membrane ขนาด 0.45 μm แล้วนำไปวิเคราะห์ปริมาณ nicotinamide และคำนวณการปลดปล่อย nicotinamide โดยใช้สมการดังต่อไปนี้

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

โดย Q_t = ปริมาณ nicotinamide ที่ปลดปล่อยจากแผ่นฟิล์มทั้งหมด

C_t = ความเข้มข้นของ nicotinamide ใน receptor fluid ในแต่ละเวลาที่เก็บตัวอย่าง

C_i = ความเข้มข้นของ nicotinamide ในตัวอย่างที่เก็บในแต่ละครั้ง

V_r, V_s = ปริมาณของ receptor fluid และตัวอย่าง ตามลำดับ

7. Statistical Analysis

ในแต่ละการทดลองจะทำซ้ำอย่างน้อย 3 ครั้ง โดยผลการทดลองจะรายงานในรูปของค่าเฉลี่ย \pm SD ในการเปรียบเทียบข้อมูล กรณีที่มีกลุ่มข้อมูลตั้งแต่ 3 กลุ่มขึ้นไปจะใช้ F test และ ANOVA สำหรับ 2 กลุ่มข้อมูล ใช้ t- test ซึ่งจะเป็น independent หรือ paired t-test ขึ้นกับธรรมชาติของข้อมูลที่ได้

บทที่ 3

ผลการวิจัยและวิจารณ์ผล

1. การเตรียมแผ่นแปะผิว Nicotinamide

เตรียมแผ่นแปะผิวจาก Polymer ชนิดต่างๆ โดยที่ยังไม่เติม Nicotinamide จำนวน 5 ตำรับ โดยจะเตรียมแผ่นแปะใน plate พลาสติกซึ่งมีพื้นที่ผิว 65.065 cm^2 และมีส่วนประกอบของสูตรตำรับดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ส่วนประกอบและปริมาณสารในตำรับแผ่นแปะผิว

ส่วนประกอบตำรับ	ตำรับ 1	ตำรับ 2	ตำรับ 3	ตำรับ 4	ตำรับ 5
Pectin	5	-	-	-	-
HPMC	-	2	-	-	-
HEC 4000	-	-	2	-	-
Sodium Alginate	-	-	-	2	-
Sodium CMC	-	-	-	-	3
Glycerin	5	5	5	5	5
Propylene Glycol	15	15	15	15	15
Paraben concentrate	1	1	1	1	1
Purified Water to	100	100	100	100	100

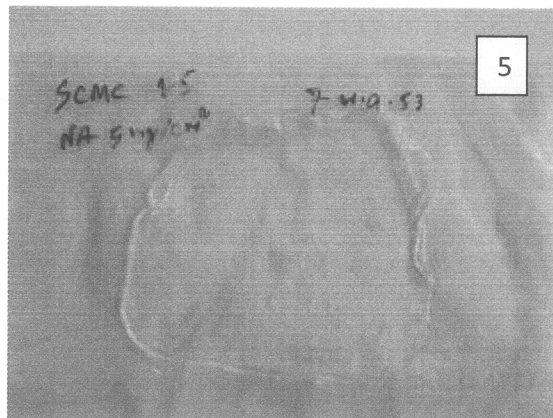
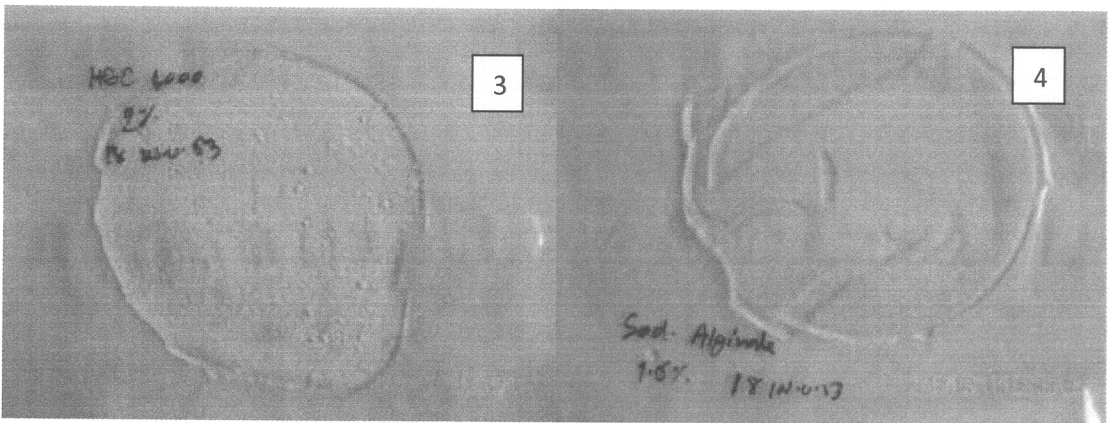
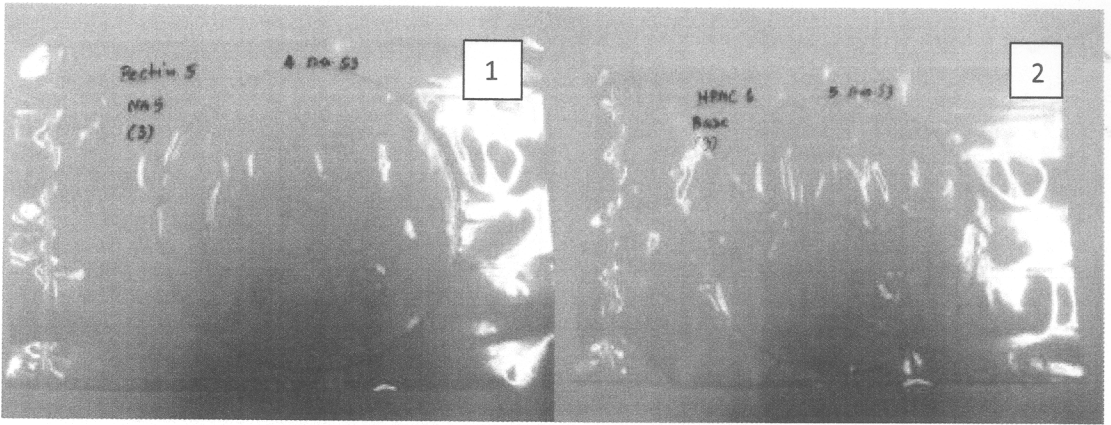
ในการเตรียมผลิตภัณฑ์ในรูปแผ่นแปะที่มีลักษณะเป็นฟิล์ม โดยสารก่อฟิล์มที่ใช้ส่งผลต่อความยากง่ายในการเตรียม คือ สารก่อฟิล์มทุกชนิดทำให้เกิดฟองในขณะเตรียม ซึ่งมีความจำเป็นต้องใช้เวลาในการรอให้ฟองมีน้อยที่สุดก่อนทำการเทใน plate และถ้าต้องการลดระยะเวลาในการเตรียมควรใช้ sonicator ในการกำจัดฟอง

2. ลักษณะทางกายภาพของแผ่นแปะ

คุณลักษณะของแผ่นแปะที่ปรากฏได้แก่ สีของแผ่นแปะ ความใส พื้นผิวเรียบ มีความยืดหยุ่น และความเป็น Homogeneity ของแผ่นแปะ โดยใช้กล้องจุลทรรศน์และการทำการประเมินด้วยสายตา ซึ่งผลการประเมินลักษณะทางกายภาพของแผ่นแปะที่เตรียมได้จากสารก่อฟิล์มต่างชนิดกันถูกแสดงไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ลักษณะทางกายภาพของแผ่นแปะผิวที่เตรียมได้

ชนิดของสารก่อฟิล์ม	ตำรับ	ลักษณะทางกายภาพของแผ่นแปะ
Pectin	1	แผ่นฟิล์มใสสีเหลืองอ่อน ยืดหยุ่นดี แกะออกจาก plate ได้ง่าย สามารถคงรูปอยู่ได้
HPMC	2	แผ่นฟิล์มใส ยืดหยุ่นดี แกะออกจาก plate ได้ง่าย สามารถคงรูปอยู่ได้
HEC 4000	3	แผ่นฟิล์มใส ยืดหยุ่นดี มีฟองอากาศในเนื้อฟิล์ม
Sodium Alginate	4	แผ่นฟิล์มใส ยืดหยุ่นน้อย ขาดง่าย
Sodium CMC	5	แผ่นฟิล์มใส ยืดหยุ่นดี แกะออกจาก plate ได้ง่าย แต่ไม่สามารถคงรูปอยู่ได้



รูปที่ 2 แสดงลักษณะของแผ่นแปะที่เตรียมได้จากสารก่อฟิล์มต่างชนิดกัน

จากการสังเกตด้วยตา พบว่า คำรับ 1 และ 2 ซึ่งมีสารก่อฟิล์มคือ Pectin และ HPMC มีคุณสมบัติที่เหมาะสม
 ในการคงรูปฟิล์มและฟิล์มมีลักษณะที่ดี จึงเลือกสูตรคำรับ 1 และ 2 มาพัฒนาแผ่นแปะผิว Nicotinamide ต่อไป

ตารางที่ 3. ส่วนประกอบและปริมาณสารในตำรับแผ่นแปะผิว nicotinamide 2 mg/cm² และ 5 mg/cm²

ส่วนประกอบตำรับ (กรัม)	1	2	3	4	5	6	7	8
Nicotinamide	1.3013	1.3013	1.3013	1.3013	3.2553	3.2553	3.2553	3.2553
Pectin	5	-	5	-	5	-	5	-
HPMC	-	6	-	6	-	6	-	6
Glycerine	5	5	10	10	5	5	10	10
Propylene Glycol	15	15	20	20	15	15	20	20
Parabenconcentrate	1	1	1	1	1	1	1	1
Purified Water to	100	100	100	100	100	100	100	100

ตารางที่ 4 ลักษณะทางกายภาพของแผ่นแปะผิว Nicotinamide 2 mg/cm² และ 5 mg/cm² ที่เตรียมได้

ตำรับ ที่	สารก่อ ฟิล์ม	ปริมาณ NA (mg/cm ²)	ลักษณะทางกายภาพของแผ่นแปะที่เตรียมได้	หลังเก็บไว้ 1 เดือน
1	Pectin	2	แผ่นฟิล์มใสสีเหลืองอ่อน ยึดหยุ่นดี แทะออกจาก plate ได้ง่าย สามารถคงรูปอยู่ได้ ไม่มี nicotinamide ตกตะกอนออกมา	แผ่นฟิล์มใสสีเหลืองอ่อน มี nicotinamide ตกตะกอนออกมา
2	HPMC	2	แผ่นฟิล์มใส ยึดหยุ่นดี แทะออกจาก plate ได้ง่าย สามารถคงรูปอยู่ได้ ไม่มี nicotinamide ตกตะกอนออกมา	แผ่นฟิล์มใส มี nicotinamide ตกตะกอนออกมา
3	Pectin	2	แผ่นฟิล์มใสสีเหลืองอ่อน ยึดหยุ่นดี แทะออกจาก plate ได้ง่าย สามารถคงรูปอยู่ได้ ไม่มี nicotinamide ตกตะกอนออกมา	แผ่นฟิล์มใสสีเหลืองอ่อน ไม่มี nicotinamide ตกตะกอนออกมา

ตำรับ ที่	สารก่อ ฟิล์ม	ปริมาณ NA (mg/cm ²)	ลักษณะทางกายภาพของแผ่นแปะที่เตรียมได้	หลังเก็บไว้ 1 เดือน
4	HPMC	2	แผ่นฟิล์มใส ยืดหยุ่นดี แทะออกจาก plate ได้ ง่าย สามารถคงรูปอยู่ได้ ไม่มี nicotinamide ตกตะกอนออกมา	แผ่นฟิล์มใส ไม่มี nicotinamide ตกตะกอน ออกมา
5	Pectin	5	แผ่นฟิล์มใสสีเหลืองอ่อน ยืดหยุ่นดี แทะออก จาก plate ได้ง่าย สามารถคงรูปอยู่ได้ ไม่มี nicotinamide ตกตะกอนออกมา	แผ่นฟิล์มใสสีเหลืองอ่อน มี nicotinamide ตกตะกอน ออกมา
6	HPMC	5	แผ่นฟิล์มใส ยืดหยุ่นดี แทะออกจาก plate ได้ ง่าย สามารถคงรูปอยู่ได้ ไม่มี nicotinamide ตกตะกอนออกมา	แผ่นฟิล์มใส มี nicotinamide ตกตะกอนออกมา
7	Pectin	5	แผ่นฟิล์มใสสีเหลืองอ่อน ยืดหยุ่นดี แทะออก จาก plate ได้ง่าย สามารถคงรูปอยู่ได้ ไม่มี nicotinamide ตกตะกอนออกมา	แผ่นฟิล์มใสสีเหลืองอ่อน ไม่มี nicotinamide ตกตะกอนออกมา
8	HPMC	5	แผ่นฟิล์มใส ยืดหยุ่นดี แทะออกจาก plate ได้ ง่าย สามารถคงรูปอยู่ได้ ไม่มี nicotinamide ตกตะกอนออกมา	แผ่นฟิล์มใส ไม่มี nicotinamide ตกตะกอน ออกมา

ปริมาณของ nicotinamide ที่ไม่เหมาะสมกับปริมาณของ glycerine และ propylene glycol ส่งผลให้เกิดการตกตะกอนของ nicotinamide ในแผ่นฟิล์ม เนื่องจาก glycerine และ propylene glycol เป็นสารที่มีคุณสมบัติช่วยการละลายและเพิ่มความยืดหยุ่นให้กับผลิตภัณฑ์รูปแบบฟิล์ม จึงต้องหาปริมาณที่เหมาะสมเพื่อไม่ให้เกิดปรากฏการณ์ดังกล่าวขึ้น (Karbowiak et al; 2006)

จากผลการทดลองข้างต้นจึงเลือกตำรับที่ 3 และ 4 ซึ่งมี NA 2 mg/cm² ให้ชื่อว่า P5NA2 และ H6NA2 ตามลำดับ และตำรับที่ 7 และ 8 ซึ่งมี NA 5 mg/cm² ให้ชื่อว่า P5NA5 และ H6NA5 มาทำการศึกษาต่อไป

2.1 Thickness

การวัดความหนาของแผ่นแปะผิวที่เตรียมได้โดยใช้ Micrometer โดยวัดความหนาจาก 3 ตำแหน่ง จากนั้นหาค่าเฉลี่ยความหนาที่ได้

ตารางที่ 5 ความหนาของแผ่นฟิล์มของตำรับที่คัดเลือก

Sample	ความหนา (mm)	SD
H6B	0.2348	0.0102
H6NA2	0.2411	0.0128
H6NA5	0.2628	0.0285
P5B	0.2197	0.0138
P5NA2	0.2165	0.0106
P5NA5	0.2282	0.0170

ผลการทดลองความหนาของแผ่นฟิล์มอยู่ในช่วง 0.21 – 0.26 mm ซึ่งความหนาของแผ่นฟิล์มจะขึ้นอยู่กับปัจจัยของ polymer และ plasticizer ที่เติมในตำรับ จากผลการทดลองนี้แสดงให้เห็นว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้จาก pectin มีความหนาใกล้เคียงกันในช่วง 0.21 – 0.22 mm ในขณะที่แผ่นฟิล์มที่เตรียมได้จาก HPMC เป็นสารก่อฟิล์มความหนาของแผ่นฟิล์มอยู่ในช่วง 0.23 – 0.26 mm

2.2 Moisture uptake

ตัดแผ่นแปะผิว 3 ชิ้น ให้มีขนาด 1 ตารางเซนติเมตร นำไปวางใน desiccator ที่บรรจุ silica gel เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นนำมาชั่งน้ำหนัก (W_s) แล้วนำแผ่นเดียวกันมาวางใน desiccator ที่บรรจุสารละลายอิ่มตัวของ NaCl (75% RH, 25°C) จนกระทั่งแผ่นแปะเกิดการอิ่มตัว (มีน้ำหนักคงที่) นำแผ่นแปะออกมาชั่งน้ำหนัก (W_m)

คำนวณ Moisture uptake capacity จากสมการ:

$$\text{Moisture uptake capacity} = \{(W_m - W_s) / W_s\} \times 100$$

ตารางที่ 6 ค่า Moisture uptake capacity

Sample	Moisture uptake capacity	SD
H6B	46.45	2.59
H6NA2	48.01	2.75
H6NA5	46.13	2.58
P5B	41.20	1.79
P5NA2	37.82	3.38
P5NA5	36.84	3.08

ค่า Moisture uptake แสดงในตารางที่ 6 จากผลการทดลองแผ่นแปะตำรับ H6NA2 ซึ่งมีปริมาณ nicotinamide 2 mg มีค่าสูงสุดคือ 48.01% ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติในตำรับที่ใช้ HPMC เป็นสารก่อฟิล์ม สำหรับตำรับที่ใช้ pectin เป็นสารก่อฟิล์มมีค่า Moisture uptake capacity อยู่ในช่วง 36.84-41.20%

จากผลของความสามารถในการดูดความชื้นเข้าในตัวผลิตภัณฑ์ได้ค่อนข้างดี จึงมีความจำเป็นต้องระมัดระวังในการเก็บรักษาและการใช้บรรจุภัณฑ์ที่เหมาะสมในการบรรจุ

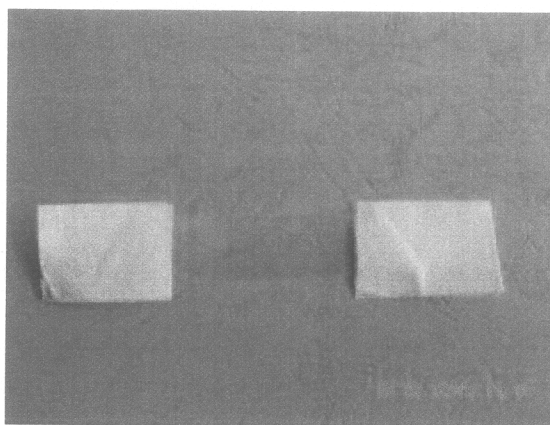
3. การทดสอบ Mechanical properties ของแผ่นแปะ

นำแผ่นแปะมาตึงในระหว่าง Clamp ของเครื่อง Electronic dynamometer โดยใช้ 5 kg load cell จากนั้นค่อยๆ ดึงแผ่นแปะโดยใช้ความเร็ว 30 mm/นาที คำนวณ tensile strength (TS) และ elongation break (EB) จากสมการต่อไปนี้

$$TS (N/mm^2) = \text{Breaking force} / \text{Cross sectional area}$$

$$EB (\%) = (\text{Increase in length} / \text{Original length}) \times 100$$

ความสามารถของแผ่นแปะในการเป็น Adhesive จะทดสอบโดยใช้ ASTM quick stick test นำแผ่นแปะขนาด $2.5 \times 7 \text{ cm}^2$ แปะลงบนส่วน dorsal part ของแขนของเครื่อง Dynamometer ทิ้งไว้ 10 นาที จากนั้นแผ่นแปะจะถูกยึดโดยใช้ Upper clamp ของเครื่อง Dynamometer และดึงโดยใช้ความเร็ว 300 mm/min.



รูปที่ 3 การเตรียมแผ่นฟิล์มเพื่อวัดค่า tensile strength

ตารางที่ 7 Mechanical properties ของแผ่นแปะ

Sample	Tensile Strength (kPa)					Sample	Elongation at break (%)				
	1	2	3	Average	SD		1	2	3	Average	SD
P5B	1.86	2.15	2.03	2.01	0.15	P5B	29.94	38.4	33.04	33.79	4.28
P5NA2	1.20	0.97	0.79	0.99	0.21	P5NA2	38.30	43.7	41.18	41.06	2.70
P5NA5	1.02	1.32	1.84	1.39	0.41	P5NA5	40.84	31.68	37.12	36.55	4.61
H6B	3.96	4.04	4.50	4.17	0.29	H6B	23.34	28.62	40.22	30.73	8.63
H6NA2	3.82	3.34	3.87	3.68	0.29	H6NA2	40.84	31.68	37.12	36.55	4.61
H6NA5	1.75	2.09	2.18	2.01	0.23	H6NA5	37.32	60.58	46.9	48.27	11.69

ค่า Tensile strength ของแผ่นแปะทั้ง 2 คำรับมีความแตกต่างกันทางสถิติซึ่งคำรับที่ใช้ HPMC เป็นสารก่อฟิล์มมีค่า Tensile strength สูงกว่าคำรับที่ใช้ Pectin เป็นสารก่อฟิล์มแม้ว่าจะมีปริมาณ nicotinamide ในปริมาณไม่เท่ากัน

ค่า Elongation at break แสดงในตารางที่ 7 ของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ อย่างไรก็ตาม คำรับที่ใช้ HPMC มีค่า Elongation at break สูงกว่าคำรับที่ใช้ Pectin เป็นสารก่อฟิล์ม อันเป็นผลมาจากคุณสมบัติในการก่อฟิล์มของ HPMC มีความแข็งแรงกว่า Pectin

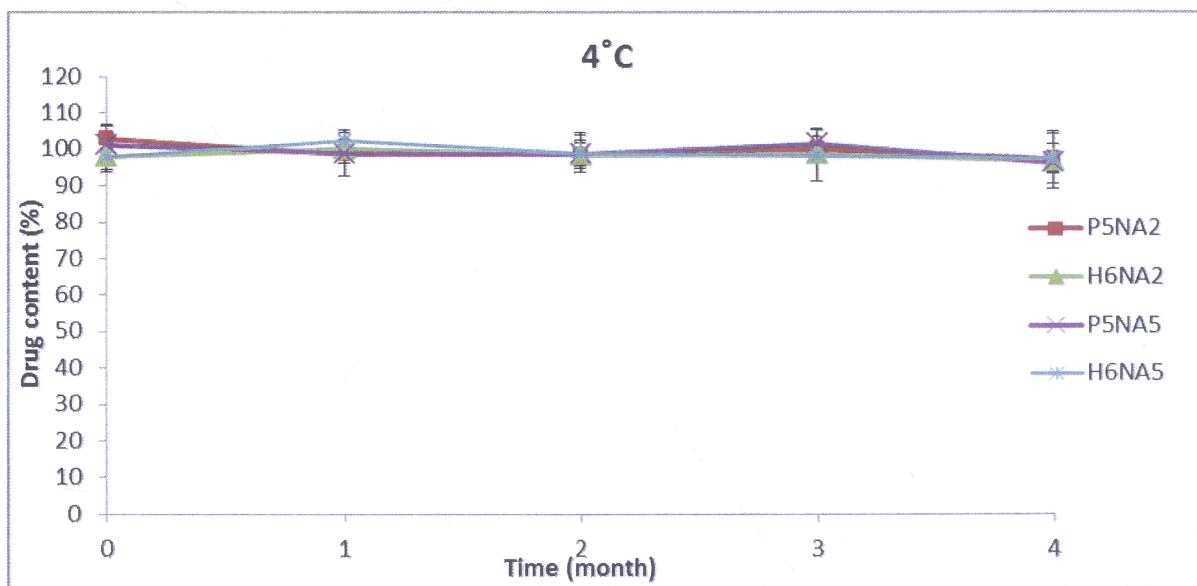
4. การศึกษาหาปริมาณ Nicotinamide ที่มีอยู่ในแผ่นแปะ และการกระจายของ Nicotinamide ในแผ่นแปะ

Sample	Content	SD
H6NA2	97.42	9.41
H6NA5	99.40	1.32
P5NA2	88.73	9.83
P5NA5	95.17	1.36

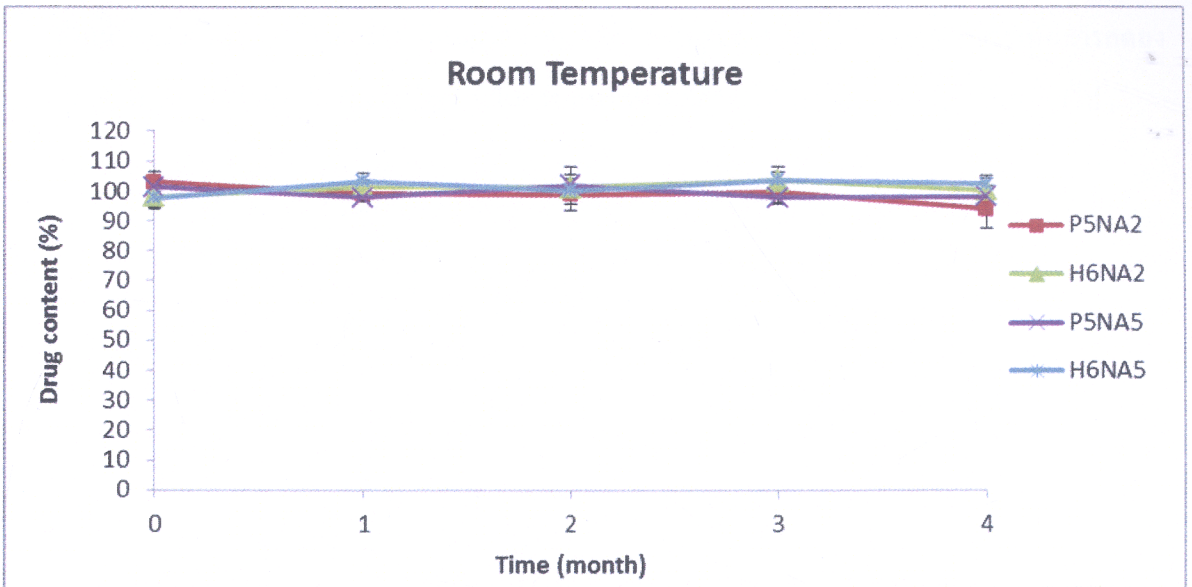
จากผลการทดลองหาปริมาณ nicotinamide ที่มีอยู่ในแผ่นแปะอยู่ในช่วง 88.73 – 99.40 ที่ Polymer ต่างชนิดกันพบว่าปริมาณ nicotinamide ที่กระจายตัวใน HPMC สูงกว่า Pectin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ปริมาณ nicotinamide ที่มีในแผ่นแปะอยู่ในช่วงที่เหมาะสมและแสดงถึงการเตรียมผลิตภัณฑ์ได้อย่างเหมาะสม

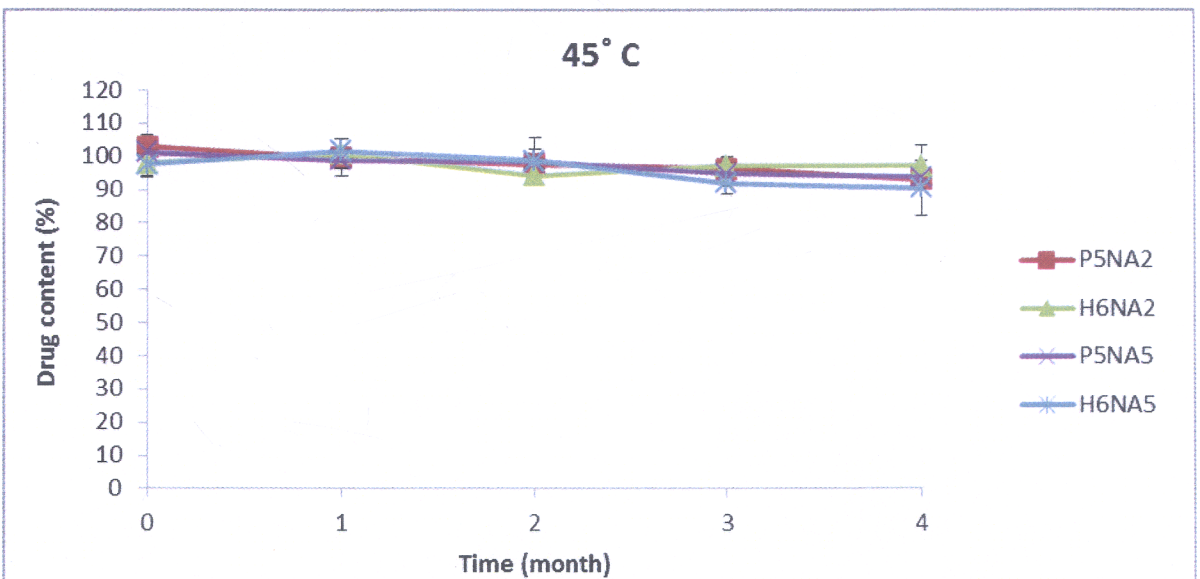
5. การทดสอบความคงตัวของแผ่นแปะ NA ที่อุณหภูมิต่าง ๆ



รูปที่ 4 กราฟแสดงความคงตัวของแผ่นแปะที่อุณหภูมิ 4 °C เป็นเวลา 4 เดือน



รูปที่ 5 กราฟแสดงความคงตัวของแผ่นแปะที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 4 เดือน

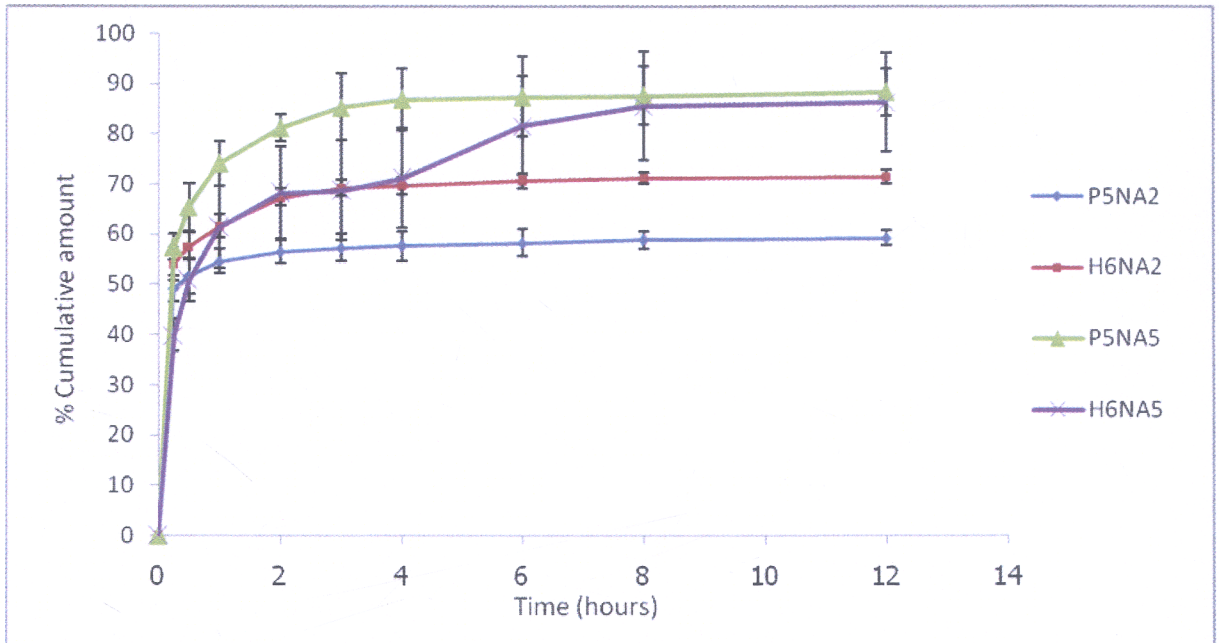


รูปที่ 6 กราฟแสดงความคงตัวของแผ่นแปะที่อุณหภูมิ 45° C เป็นเวลา 4 เดือน

การศึกษาความคงตัวของแผ่นแปะพบว่า สิริรวมทั้งความหนาของแผ่นแปะไม่มีความเปลี่ยนแปลง นอกจากนี้พบว่า การเก็บแผ่นแปะไว้ที่อุณหภูมิที่ 4°C และอุณหภูมิห้องเป็นเวลา 4 เดือนนั้น ปริมาณ nicotinamide ในแผ่นแปะไม่มีความแตกต่างทางสถิติจากเวลาเริ่มต้น แต่ที่อุณหภูมิ 45°C ปริมาณ nicotinamide นั้นมีแนวโน้มลดลงดังรูปที่ 4-6 ซึ่งชี้ให้เห็นว่าอุณหภูมิที่สูงกว่าอุณหภูมิห้องนั้นส่งผลต่อการลดลงของปริมาณ nicotinamide ในแผ่นแปะซึ่งเป็นไปได้ว่าอุณหภูมิที่สูงนั้นส่งผลต่อการสลายตัวของ nicotinamide ในแผ่นแปะ

ถึงแม้ว่า nicotinamide มีคุณสมบัติที่ทนความร้อนได้ดี แต่จากผลการทดลองที่อุณหภูมิสูงจะเห็นการลดลงของปริมาณ nicotinamide จึงจำเป็นต้องระมัดระวังในการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ให้อยู่ในอุณหภูมิที่ไม่สูงเกินไป

6. การปลดปล่อย NA ออกจากแผ่นแปะ



รูปที่ 7 การปลดปล่อย NA จากแผ่นแปะจากตำรับต่างๆ

ผลการทดลองการปลดปล่อย NA จากแผ่นแปะของตำรับต่างๆ พบว่าตำรับ P5NA5 และ H6NA5 ซึ่งมี Nicotinamide 5 mg/cm² เมื่อเป็นแผ่นฟิล์มจะเกิดการสะสมของ nicotinamide อยู่บริเวณผิวหน้าของแผ่นฟิล์ม ส่งผลให้เมื่อแผ่นฟิล์มสัมผัสกับ medium ในส่วน receptor cell จึงพร้อมที่จะปลดปล่อยได้อย่างรวดเร็วเมื่อเทียบกับแผ่นฟิล์มที่มีความเข้มข้นของ nicotinamide 2 mg/cm² (P5NA2, H6NA2) จะพบว่าปริมาณ nicotinamide ที่มากกว่า จะมีการปลดปล่อย nicotinamide ได้สูงกว่า ดังแสดงในรูปที่ 7

บทที่ 4

สรุปผลการวิจัย

1. HPMC และ Pectin สามารถนำไปใช้เป็นสารก่อฟิล์มในการเตรียมแผ่นแปะผิวเพื่อใช้เป็นตัวนำส่งยาทางผิวหนังได้ รวมทั้งนำไปใช้ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางได้ โดยความเข้มข้นของ HPMC ที่เหมาะสมทำให้ได้แผ่นแปะคือ 6% และ Pectin ที่เหมาะสมทำให้ได้แผ่นแปะคือ 5% ซึ่งจะได้แผ่นแปะที่มีความยืดหยุ่น เกาะติดผิวหนังได้ดี และมีความคงตัว
2. แผ่นแปะผิวที่ได้จะมีความยืดหยุ่นดีโดยสาร Plasticizer คือ glycerin ความเข้มข้น 10% และ Propylene glycol ความเข้มข้น 20% จะได้แผ่นแปะที่ดีที่สุด ไม่มี nicotinamide ตกตะกอนออกมา
3. แผ่นแปะ P5NA2, H6NA2, P5NA5 และ H6NA5 ทั้ง 4 สูตรนั้นมีความคงตัวที่อุณหภูมิต่าง ๆ
4. แผ่นแปะ P5NA5 และ H6NA5 มีการปลดปล่อยตัวยาได้ดีกว่าแผ่นแปะ P5NA2 และ H6NA2

เอกสารอ้างอิง

- Annuaikit, C., Ikeuchi, I., Ogawara, K., Higaki, K. and Kimura, T. 2005. Skin permeation of propranolol from polymeric film containing terpene enhancers for transdermal use. *Int. J Pharm.*, 289: 67-178.
- Aranda M. and Morlock, G. (2006) Simultaneous determination of riboflavin, pyridoxine, nicotinamide, caffeine and taurine in energy drinks by planar chromatography-multiple detection with confirmation by electrospray ionization mass spectrometry. *J. Chromatography A.*, 1131 (1-2): 253-260.
- Bissett, D.L. 2002. Topical niacinamide and barrier enhancement. *Cutis*, 70, 8–12.
- Bissett, D.L., Oblong JB. and Berge, CA. 2003. Niacinamide : A B vitamin that improve aging facial skin appearance, *Dermatol Surg*; Jul 31: 860-865
- Bissett, D.L., Miyamoto, K. and Sun, P. 2004. Topical niacinamide reduces yellowing, wrinkling, red blotchiness, and hyperpigmentated spots in aging facial skin. *Int. J. Cosmet. Sci.* 26, 231–238.
- Binnick S.A. 1978. Pityriasis rubra pilaris responding to aminonicotinamide. *Arch Dermatol*; 114:1348 –9.
- Comaish J.S., Felix R.H., McGrath H. 1976. Topically applied niacinamide in isoniazid-induced pellagra. *Arch Dermatol*; 112: 70 –2.
- Dong, Z., Wang, Q. and Du, Y. 2006. Alginate/gelatin blend films and their properties for drug controlled release. *J Membrane Science*, 280: 37-44.
- Ezzat, M., Abdel M., Mohammad T. and Abdullah A. 1991. "Nicotinamide" in Forey., K (ed) *Analytical Profiles of Drug Substances*, vol.20, pp 475-555, San Diego, Academic Press, Inc.
- Gensler, H.L. 1997. Prevention of photoimmunosuppression and photocarcinogenesis by topical nicotinamide. *Nutr Cancer*; 29:157– 62.
- Ghaffari, A., Navaee, K., Oskoui, M., Bayati, K. and Tehrani, M.R. 2007. Preparation and characterization of free mixed-film of pectin/chitosan/Eudragit® RS intended for sigmoidal drug delivery. *Eur.J Pharm. Biopharm.*, 67(1): 175-186.
- Griffiths C.E.M. 1995. Nicotinamide 4% gel for the treatment of inflammatory acne vulgaris. *J Dermatol Treat*; 6: S8–S10.

- Hiorth, M., Tho, I. and Sande, S.A. 2003. The formation and permeability of drugs across free pectin and chitosan films prepared by a spraying method. *Eur.J Pharm. Biopharm.*, 56(2): 175-181.
- Karbowiak T, Hervet H, Leger L, Champion D, Debeaufort F And Voilley A. Effect of plasticizers (water and glycerol) on the diffusion of a small molecule in iota-carrageenan biopolymer films for edible coating application. *Biomacromolecules*, 2006 Jun; 7(6): 2011-2019
- Ofori-Kwakye, K. and Fell, J.T. 2003. Leaching of pectin from mixed films containing pectin, chitosan and HPMC intended for biphasic drug delivery. *Int.J Pharm.*, 250(1): 251-257.
- Otte, N., Borelli, C. and Korting, H.C. 2005. Nicotinamide – biologic actions of an emerging cosmetic ingredient. *Int. J Cos. Sci.*, 27, 255–261
- Shah, V.P., Behl, C.R., Flynn, G.L., Higuchi, W.I. and Schaefer, H. 1992. Principles and criteria in the development and optimization of topical therapeutic products. *J Pharm. Sci.*, 81(10): 1051-1054.
- Shalita, A.R, Smith, J.G, and Parish, L.C. 1995. Topical nicotinamide compared with clindamycin gel in the treatment of inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol*; 34: 434 –7.
- Tonno, O., Ota, Y., and Kitamura, N. 2000. Nicotinamide increases biosynthesis of ceramide as well as other stratum corneum lipids to improve the epidermal permeability barrier. *Br J Dermatol*;143: 524 –31.
- Zackheim, H.S. 1975. Treatment of psoriasis with 6-aminonicotinamide. *Arch Dermatol* ; 111:880 –2.