ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์	การพัฒนาแผ่นยากรดทรานเอ็กซามิก
ผู้เขียน	นาย เกียรติคุณ วงศ์ศรี
ปริญญา	เภสัชศาสตร์มหาบัณฑิต (เทคโนโลยีเภสัชกรรม)
คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์	รศ.ดร. ญานี พงษ์ไพบูลย์ ประธานกรรมการ อ.ดร. ชฎารัตน์ ดวงรัตน์ กรรมการ

บทคัดย่อ

กรดทรานเอ็กซามิก (*trans*-4-Aminomethylcyclohexanecarboxylic acid, *trans*-AMCHA) มีข้อบ่งใช้เป็นยาต้านการเข็งตัวของเลือดและยังมีรายงานถึงความสามารถในการป้องกันการเกิดเม็ดสีของผิวหนังจากการถูกเหนี่ยวนำด้วยรังสี อุลตร้าไวโอเล็ตในสัตว์ทดลอง ในการศึกษาครั้งนี้เป็นการพัฒนาแผ่นยากรดทรานเอ็กซามิกในรูปไฮโดรเจลซึ่งเป็นรูปแบบยาเตรียมใช้ภายนอกชนิดหนึ่งที่น่าสนใจ สำหรับเพิ่มความขาวแก่ผิวหนัง ทั้งนี้ได้ทำการหาวิธีวิเคราะห์ตัวยาในแผ่นยาและตรวจสอบความถูกต้องด้วย นั่นคือ การใช้เทคนิคทางสเปคโตรฟลูออโรเมตรี ด้วยการทำปฏิกิริยาเกิดอนุพันธ์กับ แนฟทาลีน-2,3-ไดคาบอกซ์อัลดิไฮด์ (Naphthalene-2,3-dicarboxaldehyde) และไซยาไนด์ อิออน เตรียมแผ่นยาสามตำรับ (เอ็ม 35, เอ็ม 38 และ เจ 33) โพลิเมอร์ที่ใช้ในไฮโดรเจลได้แก่ เมโทเซล อี 4 เอ็ม เมโทเซล อี 50 และ คาร์โบพอล 980 เอ็นเอฟ ทำการประเมินสมบัติทางกายภาพแผ่นยาตำรับต่างๆตั้งแต่ 24 ชั่วโมงหลังจากเตรียมจนถึงวันที่ 120 ของการเก็บรักษา ใช้เซลล์วัดการแพร่ของตัวยาแบบตั้งขวางในการศึกษาการปลดปล่อยตัวยาจากเจลของแผ่นยา ทำการวัดปริมาณยาที่มีในแผ่นยา และปริมาณยาที่ปลดปล่อยจากแผ่นยา โดยเทคนิคทางสเปคโตรฟลูออโรเมตรี ในวันที่หนึ่ง และวันสุดท้ายของการเก็บรักษา เพื่อเปรียบเทียบคุณสมบัติทางเคมีของยาในแผ่นยา อีกทั้งยังได้ศึกษาการช่วยปลดปล่อยยาโดยใช้ เอ็น-เมทิลไพร์โรลิโดน (N-methylpyrrolidone) ร่วมกับตำรับที่ได้คัดเลือก

ผลการทดลอง ลักษณะเนื้อเจลที่เตรียมได้ภายใน 24 ชั่วโมงจากตำรับ เอ็ม 35 มีความแน่นและใส ตำรับ เอ็ม 38 มีสีขาวขุ่นและยืดหยุ่นค่อนข้างดี ส่วนตำรับ เจ 33 มีความใสและยืดหยุ่นดี

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

วิธีวิเคราะห์ที่ศึกษาครั้งนี้ผ่านการตรวจสอบความถูกต้อง เส้นตรงของการสอบเทียบมีสัมประสิทธิ์การวิเคราะห์ (R^2) 0.9996 มีความแม่นในช่วง 96.34 - 101.81% และความเที่ยงที่ให้ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ ต่ำกว่า 1.85% มีการตรวจวัดจำกัดที่ ความเข้มข้นยา 4.2 μg/ml ด้วยอัตราส่วนซิกแนลทูนอยส์ 3:1 ปฏิกิริยาการเกิดอนุพันธ์ของกรดทรานเอ็กซามิก มีความสมบูรณ์และคงตัวภายในเวลาอันรวดเร็ว (5 นาที) ปริมาณยาเริ่มต้นของตำรับ เอ็ม 35 มีความคงตัวเมื่อเก็บที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลานาน แต่ตำรับ เอ็ม 38 และ เจ 33 มีปริมาณยาลดลง 6.28 และ 6.46% ตามลำดับ และพบว่าตำรับ เอ็ม 35 ให้การปลดปล่อยยาสูงสุดแต่เสียความคงตัวเมื่อเก็บไว้ 120 วัน ส่วนการใช้เอ็น-เมทิลไพร์โรลิโดน เพื่อช่วยการปลดปล่อยของตำรับ เอ็ม 35 และ เจ 33 พบว่า มีการปลดปล่อยยาสูงสุดเมื่อใช้ยาและสารช่วยปลดปล่อยในอัตราส่วน 1:1 สำหรับตำรับ เอ็ม 35 และ 1:2 สำหรับตำรับ เจ 33 เนื่องจากการที่ เอ็น-เมทิลไพร์โรลิโดนมีค่าไดโพลโมเมนต์และการละลายน้ำสูงจึงทำให้เจลพองตัวดี แต่เมื่อปริมาณของสารช่วยปลดปล่อยมากเกินไป มีผลให้การปล่อยตัวยาจากเจลในแผ่นยาลดลง การใช้สารช่วยปลดปล่อยยังก่อความระคายเคืองต่อผิวหนังในอาสา- สมัคร 5 ใน 9 คน พบว่าความคงตัวทางกายภาพของตำรับ เอ็ม 35 และ เอ็ม 38 เสียไปเมื่อเก็บแผ่นยาไว้เป็นเวลานาน ส่วนตำรับ เจ 33 ที่ประกอบด้วย คาร์โบพอล 980 เอ็นเอฟ สามารถเตรียมซ้ำได้ และไม่ว่าในสภาวะการเก็บใดก็มีเนื้อเจลและการติดผิวที่ดี ถือว่าเป็นตำรับที่คงตัว และน่าใช้ อีกทั้งยังไม่เกิดความระคายเคืองต่อผิวหนัง

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

Thesis Title	Development of tranexamic acid patch	
Author	Mr. Kiattikun Wongsri	
Degree	Master of Pharmacy (Pharmaceutical Technology)	
Thesis advisory committee	Assoc.Prof.Dr. Yanee Pongpaibul	Chairperson
	Lect.Dr. Chadarat Duangrat	Member

ABSTRACT

Tranexamic acid (*trans*-4-Aminomethylcyclohexanecarboxylic acid, *trans*-AMCHA) is an antifibrinolytic drug and had also been reported to prevent Ultraviolet (UV)-induced pigmentation *in vivo*. To achieve this interesting topical preparation, tranexamic acid hydrogel patch was recently developed for skin whitening purposes. The feasible method for determining of the drug in hydrogel patches is spectrofluorimetric analysis by derivatization of Naphthalene-2,3-dicarboxaldehyde in presence of cyanide ion (NDA/CN^-). This process was validated and investigated. Three various formulae of hydrogel patches (formulae M35, M38 and J33) were prepared from the hydrophilic polymers, Methocel® E4M, Methocel® E50 and Carbopol® 980 NF, and were evaluated for its physical properties for 24 hours after preparation and during storage for up to 120 days. Horizontal diffusion cells were used to examine the release of the drug. The drug content and release profiles of hydrogel patches were investigated by spectrofluorimetric analysis on the initial and at the end of storage to compare the chemical stability of tranexamic acid in the patches. Additionally, N-methylpyrrolidone (NMP) was used as a releasing accelerant and was also studied in the selected hydrogel formula.

Hydrogel formula M35 observed one day after preparation was a clear rigid gel, M38 was white turbid and fair flexible gel and J33 was a clear and good flexible gel. Examination of the accuracy and precision achieved by validation showed that the coefficient of determination (R^2) was 0.9996. The accuracy was in the range of 96.34-101.81% and the precision (%RSD) was below 1.85%. Limit of detection at 4.20 μg/ml with signal to noise ratio of 3:1.

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

Derivatization of tranexamic acid with NDA/CN^- was completed and quite promptly stable (5min). The initial drug content in formula M35 was stable but in formulas M38 decreased by 6.28% and J33 decreased by 6.49% during long-term storage at room temperature. The patch formula M35 showed the highest release amount but its poor physical stability was observed over 120 days of storage. NMP was then added to formulae M35 and J33 for the release study. The results showed that the 1:1 of drug:NMP in formula M35 and 1:2 in formula J33 performed highest drug released due to the high dipole moment and water solubility of NMP which induces better swelling of hydrogel. However, excess NMP caused lower tranexamic acid release. There were skin irritations in 5 out of 9 volunteers observed from the patches containing NMP. It was found that hydrogel formula M35 and M38 had lost their physical stability in long term storage. Formula J33 in presence of carbopol® 980 NF performed the reproducibility, good skin adhesion, and gel appearance during the studied period. It was suggested to be a stable preparation, a suitable product to use and no skin irritation was observed from this formula.

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved