



บทความวิชาการเพื่อการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์  
เรื่อง **ฟิล์มละลายเร็ว: ระบบนำส่งยาสำหรับผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ**  
ผู้เขียน รองศาสตราจารย์ ดร. เกศขจรหญิงอรลักษณ์ แพรัตกุล  
สาขาวิชาวิทยาศาสตร์เภสัชกรรม  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

รหัส 1017-1-000-001-01-2562  
จำนวนหน่วยกิต 3.0 หน่วยกิต  
วันที่รับรอง 31 มกราคม 2562  
วันที่หมดอายุ 30 มกราคม 2563

## วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

เมื่ออ่านบทความเสร็จแล้ว ผู้อ่านจะสามารถ

1. อธิบายความหมาย คุณลักษณะที่ดี ข้อดี-ข้อเสียของฟิล์มละลายเร็ว
2. อธิบายแนวทางการตั้งตำรับ ส่วนประกอบในตำรับ และกรรมวิธีเตรียมฟิล์มละลายเร็ว
3. อธิบายการประเมินฟิล์มละลายเร็ว เช่น การประเมินด้านกลิ่นรส การประเมินสมบัติเชิงกล
4. อธิบายบรรจุภัณฑ์ที่เหมาะสมสำหรับฟิล์มละลายเร็ว
5. ยกตัวอย่างเภสัชภัณฑ์ทางการค้าที่อยู่ในรูปแบบฟิล์มละลายเร็ว

**คำสำคัญ:** ฟิล์มละลายเร็ว, ฟิล์มแตกตัวเร็ว, ผู้ป่วยเด็ก, ผู้ป่วยสูงอายุ, การกลืนลำบาก

## บทคัดย่อ

ฟิล์มละลายเร็วเป็นรูปแบบยาของแข็งที่ได้รับการพัฒนาขึ้น เพื่อเป็นทางเลือกในการให้ยาทางปาก โดยเฉพาะสำหรับผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ ซึ่งมีปัญหาการกลืนยาลำบาก เช่น ผู้ป่วยเด็ก ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่มีปัญหาความร่วมมือในการให้ยา เช่น ผู้ป่วยจิตเวช การออกแบบตำรับฟิล์มละลายเร็วเป็นการพัฒนาต่อยอดจากรูปแบบยาเม็ดแตกตัวเร็ว ซึ่งยาทั้งสองรูปแบบนี้ ผู้ป่วยสามารถรับประทานได้อย่างสะดวกโดยไม่จำเป็นต้องดื่มน้ำตาม เทคโนโลยีการผลิตฟิล์มละลายเร็วมีพัฒนาการมาจากการผลิตแผ่นฟิล์มที่ใช้ในช่องปากประเภทแผ่นระงับกลิ่นปาก การตั้งตำรับอาศัยสารกลุ่มพอลิเมอร์ละลายน้ำได้ ทำหน้าที่เป็นโครงสร้างหลักคือเมทริกซ์ของแผ่นฟิล์ม ในด้านการออกฤทธิ์ รูปแบบยานี้ให้ผลการรักษาที่รวดเร็ว ทั้งฤทธิ์เฉพาะที่หรือฤทธิ์ทั่วกาย และยังสามารถออกแบบให้เป็นระบบยึดติดเยื่อเมือก ทำให้ระบบคงอยู่ในช่องปากได้เป็นเวลานานและทยอยปลดปล่อยยา จึงช่วยเพิ่มระยะเวลาออกฤทธิ์ นอกจากนี้รูปแบบฟิล์มละลายเร็วยังมีข้อดีที่สามารถหลีกเลี่ยงการเปลี่ยนแปลงยาในตับก่อนเข้าสู่กระแสเลือดได้ส่วนหนึ่ง และสามารถใช้ในการนำส่งตัวยาสำคัญที่มีข้อบ่งใช้หลากหลาย ปัจจุบันมีผลิตภัณฑ์ทางการค้าหลายชนิด ทั้งยาตามใบสั่งแพทย์และยาซื้อใช้เองได้

บทความนี้กล่าวถึงรูปแบบยาฟิล์มละลายเร็วชนิดรับประทานที่ใช้ทางเภสัชกรรม ได้แก่ นิยามศัพท์เทคนิคที่เกี่ยวข้อง ข้อดี-ข้อเสีย เทคนิคการตั้งตำรับ ส่วนประกอบในตำรับ กรรมวิธีเตรียม การประเมินบรรจุภัณฑ์ และตัวอย่างเภสัชภัณฑ์ทางการค้า

## บทนำ

ยารับประทานเป็นรูปแบบยาที่ได้รับความนิยมสูงสุดสำหรับทั้งผู้ป่วยและผู้สูงอายุ เนื่องจากใช้ยาได้สะดวก ได้รับความร่วมมือจากผู้ป่วย ปรับขนาดยาได้ง่าย อย่างไรก็ตาม ในการให้ยาผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ เช่น ผู้ป่วยเด็ก ผู้ป่วยสูงอายุ หรือผู้ป่วยจิตเวช อาจมีประเด็นที่ต้องพิจารณาเพิ่มเติม เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีปัญหาด้านการกลืน หรืออาจไม่ร่วมมือในการใช้ยา เพื่อแก้ปัญหาจึงได้มีการพัฒนายาเม็ดละลายเร็ว (mouth dissolving tablet) หรือยาเม็ดแตกตัวเร็ว (orodispersible tablet/orally disintegrating tablet; ODT) ซึ่งมีสมบัติละลายและ/หรือแตกตัวได้ทันทีที่เม็ดยาสัมผัสน้ำลายในปาก ผู้ป่วยที่มีปัญหาการกลืนยาล่าบากจึงสามารถรับประทานยาได้สะดวก โดยไม่จำเป็นต้องดื่มน้ำตาม อย่างไรก็ตาม ในกรณีของการใช้ ODT พบว่าผู้ป่วยอาจมีความเสี่ยงจากการสำลัก ประกอบกับยาเม็ด ODT มักมีความพรุนและความกรอบสูง จึงแตกหักง่ายระหว่างการขนส่งและการเก็บรักษา จึงเป็นที่มาของการพัฒนารูปแบบฟิล์มละลายเร็ว ซึ่งจัดเป็นรูปแบบยาที่ได้รับการพัฒนาต่อยอดมาจากยาเม็ดแตกตัวเร็ว เพื่อตอบโจทย์โดยเฉพาะสำหรับผู้ป่วยกลุ่มพิเศษดังกล่าว

## ความหมายและคุณลักษณะที่ดีของฟิล์มละลายเร็ว

ฟิล์มละลายเร็ว (fast dissolving film) หมายถึง รูปแบบยาที่มีลักษณะทางกายภาพเป็นแผ่นบาง ขนาดประมาณดวงตราไปรษณียากร พื้นที่ผิว 5-20 cm<sup>2</sup> ต่อแผ่น นิยมผลิตเป็นรูปร่างสี่เหลี่ยม หรืออาจเป็นรูปร่างอื่นก็ได้ ฟิล์มนี้มีสมบัติในการละลายหรือแตกตัวอย่างรวดเร็วเมื่อสัมผัสน้ำลายในช่องปาก จึงสามารถปลดปล่อยตัวยาได้อย่างรวดเร็ว ตัวยาคูดซึมได้ทันทีผ่านเนื้อเยื่อช่องปากและอีกส่วนหนึ่งดูดซึมผ่านทางเดินอาหารหลังกลืน มีศัพท์ที่ใช้เรียกฟิล์มละลายเร็วหลายชื่อ ในทางปฏิบัติศัพท์เหล่านี้มีความหมายใกล้เคียงกัน และใช้แทนกันได้<sup>1,2</sup> เช่น ฟิล์มละลายเร็วในปาก (fast dissolving oral film; oral dissolvable film) ฟิล์มแตกตัวในปาก (orally disintegrating film; orodispersible film; oral dispersible film; อักษรย่อ ODF) ฟิล์มแตกตัวเร็วในปาก (oral fast disintegrating film) แผ่นใช้ในปาก (oral strip) ฟิล์มละลายเร็วมีจำหน่ายเชิงพาณิชย์ทั้งในรูปแบบที่เป็นเภสัชภัณฑ์ และเป็นผลิตภัณฑ์อาหาร

โครงสร้างฟิล์มละลายเร็วมีลักษณะเป็นเมทริกซ์ (matrix) กล่าวคือ มีตัวยาสำคัญฝังอยู่ในเนื้อฟิล์ม ตัวยาละลายหรือกระจายอย่างสม่ำเสมออยู่ในเนื้อพอลิเมอร์พาหะ (carrier) สำหรับขนาดยาในแต่ละแผ่น บรรจุตัวยาสำคัญไว้ได้ประมาณ 15 มิลลิกรัม (1-25 %w/w ของน้ำหนักฟิล์มแห้ง) อย่างไรก็ตาม ได้มีการพัฒนาสูตรตำรับให้สามารถบรรจุตัวยาสำคัญไว้ได้ในปริมาณมากขึ้น เช่น อาจสูงได้ถึง 62.5 มิลลิกรัมต่อแผ่น<sup>2</sup> การบรรจุตัวยาสำคัญเข้าไปในแผ่นฟิล์มถือเป็นข้อจำกัดที่สำคัญในการตั้งตำรับ เพราะหากยามีขนาดสูงเกินไปฟิล์มจะไม่สามารถคงรูปเป็นแผ่นที่มีความแข็งแรงเชิงกลที่ดีพอได้ ในกรณีที่ประสงค์ออกแบบให้เป็นยาออกฤทธิ์นาน สูตรตำรับจะใส่สารยึดติดเยื่อเมือกด้วย ซึ่งส่งผลให้ฟิล์มมีสมบัติยึดติดเยื่อเมือก/เยื่อกระพุ้งแก้ม (mucoadhesive; buccoadhesive) แผ่นฟิล์มจึงคงค้างอยู่ในช่องปากได้ยาวนานขึ้น ยาจะค่อยๆ ทาย

ปลดปล่อยผ่านเนื้อเยื่อในช่องปาก ทำให้ระยะเวลาออกฤทธิ์ยาวนานขึ้น และเป็นประโยชน์ในกรณีที่ตัวยาสำคัญที่เสื่อมสลายง่ายในทางเดินอาหาร<sup>2</sup>

คุณลักษณะโดยทั่วไปของฟิล์มละลายเร็ว คือ มีลักษณะทางกายภาพที่ดี ละลายหรือแตกตัวได้อย่างรวดเร็วเมื่อสัมผัสกับน้ำเพียงเล็กน้อย มีรสชาติดี (โดยใช้เทคนิคกลบรส) ให้ความรู้สึกลงในปาก (mouthfeel) ที่ดี และไม่ก่อความระคายเคืองต่อเนื้อเยื่อช่องปาก

### ข้อดี-ข้อเสียของแผ่นฟิล์มละลายเร็ว<sup>2</sup>

ฟิล์มละลายเร็วเป็นรูปแบบยาที่มีข้อดีเมื่อเทียบกับรูปแบบยาอื่นๆ หลายประการ ดังนี้

1. ด้านกลุ่มผู้ป่วย สามารถใช้กับผู้ป่วยเด็กหรือผู้ป่วยสูงอายุที่มีปัญหาการกลืนลำบาก (dysphagia) กลืนยาเม็ดไม่ได้ รูปแบบฟิล์มละลายเร็วสามารถช่วยลดโอกาสสำลักเมื่อเทียบกับยาเม็ดประเภท ODT<sup>3</sup> และเหมาะกับการใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ผู้ป่วยจิตเวช ผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือในการรักษา

2. ด้านการให้ยา การให้ยาทำได้ง่าย รับประทานแล้วไม่จำเป็นต้องดื่มน้ำตาม ผู้ป่วยจึงมีความสะดวกสามารถใช้ยาได้ทุกที่ทุกเวลา จึงพบว่าความร่วมมือในการใช้ยาดีกว่ายาเม็ดและยาน้ำ<sup>4</sup>

3. ด้านความถูกต้องของขนาดยา ฟิล์มละลายเร็วให้ขนาดยาต่อแผ่นที่ถูกต้องแม่นยำเมื่อเทียบกับรูปแบบยาอื่นๆ เช่น การตวงหรือหยดยาของเหลว, การหักเม็ดยา, การแกะเปลือกแคปซูลแข็ง (hard gelatin capsule) เพื่อนำผงยาออกมาแบ่งขนาด หรือการตักยาผงในกรณียาผงปริมาณมาก (bulk powder)<sup>3</sup> ผู้ป่วยสามารถรับประทานหลายแผ่นตามขนาดยาที่ต้องการ

4. ด้านการออกฤทธิ์ แผ่นฟิล์มมีพื้นที่ผิวกว้าง จึงสามารถแตกตัวและละลายอย่างรวดเร็วในหลักวินาที ยาถูกปลดปล่อยได้ทันทีในช่องปาก มีเวลาเริ่มออกฤทธิ์ (onset) สั้น และผลการรักษาที่รวดเร็ว การออกฤทธิ์ของฟิล์มละลายเร็วจึงเทียบเท่า immediate release dosage form<sup>3,4</sup> นอกจากนี้ ยาสามารถเข้าสู่กระแสเลือดผ่านเยื่อช่องปาก/เยื่อกระพุ้งแก้ม ยาส่วนนี้จึงไม่ผ่านการเปลี่ยนแปลงยาในตับก่อนเข้าสู่กระแสเลือด (first-pass hepatic metabolism) ดังนั้นยาที่มี first-pass effect จึงอาจมี bioavailability สูงขึ้น รวมทั้งมีส่วนช่วยลดขนาดยาและผลข้างเคียงจากยาได้ด้วย<sup>5</sup>

5. ด้านความคงสภาพ หากได้รับการออกแบบ ตั้งตำรับ ผลิต และเก็บรักษาอย่างถูกต้อง ฟิล์มละลายเร็วจัดเป็นรูปแบบยาที่มีความคงสภาพดีตลอดอายุการให้ยา เหมือนเช่นเภสัชภัณฑ์รูปแบบของแข็งชนิดอื่นๆ

6. ด้านความแข็งแรงเชิงกล เมื่อเทียบกับยาเม็ดแตกตัวเร็ว (ODT) แผ่นฟิล์มมีความแข็งแรงเชิงกลดีกว่ายาเม็ด ODT ซึ่งมักมีความกรอบสูงและแตกหักง่าย รวมทั้งฟิล์มมีน้ำหนักเบา จึงสะดวกในการขนส่ง

ส่วนข้อด้อยของรูปแบบยานี้ก็มีอยู่บ้าง เช่น ไม่เหมาะกับกรณีที่ตัวยาสำคัญที่มีขนาดสูง (high-dose drug) เพราะจะไม่สามารถบรรจุตัวยาไว้ในแผ่นฟิล์มซึ่งมีขนาดค่อนข้างเล็กและมีความบาง<sup>2</sup>, ในกรณีที่ยามีรสชาติไม่ดี เช่น ขมจัด เผ็ดร้อนจัด พบว่ากลบรสค่อนข้างยากเพราะเมื่อแผ่นฟิล์มละลายจะสัมผัสกับน้ำที่รับประทานที่ลิ้นโดยตรง, ในด้านบรรจุภัณฑ์ วัสดุที่ใช้อาจมีต้นทุนสูงเนื่องจากบรรจุภัณฑ์ต้องมีคุณภาพดีพอที่จะปกป้องยาจากการระเหยหรือจากสภาพแวดล้อมภายนอก เช่น อุณหภูมิ ความชื้น ได้

## แนวทางการตั้งตำรับ และส่วนประกอบในตำรับ

ตารางที่ 1 แสดงสูตรตำรับพื้นฐานของแผ่นฟิล์มละลายเร็ว ประกอบด้วย ตัวยาสำคัญ, พอลิเมอร์หรือสารก่อฟิล์มชนิดชอบน้ำซึ่งทำหน้าที่เป็นพาหะ, พลาสติกไซเซอร์, สารเพิ่มปริมาณ, สารแต่งสี, สารแต่งกลิ่น

ตารางที่ 1 ส่วนประกอบพื้นฐานของแผ่นฟิล์มละลายเร็ว<sup>2,6</sup>

ส่วนประกอบ	%w/w
Active pharmaceutical ingredient (API)	1-30
Hydrophilic polymer	40-50
Plasticizer (based on solid polymer)	0-20
Color, flavor, other ingredients	0-40

**ตัวยาสำคัญ** รูปแบบยาชนิดนี้สามารถใช้กับตัวยาสำคัญที่มีข้อบ่งใช้หลากหลายกลุ่ม (ตารางที่ 2)<sup>2,6,7-9</sup> เช่น ยาแก้อาเจียน (เช่น ondansetron, prochlorperazine), ยาแก้ท้องอืด (เช่น simethicone), ยาต้านฮิสตามีน (เช่น dimenhydrinate, cetirizine), ยาแก้หืด (เช่น salbutamol), ยาลดความดันเลือด (เช่น verapamil, lercanidipine), ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (เช่น indomethacin, rofecoxib, piroxicam), ยาสเตียรอยด์ (เช่น dexamethasone), serotonin receptor agonist (เช่น rizatriptan) นอกจากนี้ในต่างประเทศยังมีผลิตภัณฑ์ฟิล์มละลายเร็วอื่นๆ ที่จัดเป็นอาหาร หรือยาซื้อใช้เองได้ (OTC drug) เช่น breath-freshening strip, caffeine strip, multivitamin, sleeping aid<sup>2</sup>

ตารางที่ 2 ตัวอย่างตัวยาสำคัญที่เตรียมในรูปแบบแผ่นฟิล์มละลายเร็ว<sup>2</sup>

API	Drug class	Dose
Cetirizine	Antihistamine	5-10 mg
Chlorpheniramine maleate	Antihistamine	4 mg
Desloratadine	Antihistamine	5 mg
Diphenhydramine HCl	Antihistamine	25 mg
Loratadine	Antihistamine	5-10 mg
Zolmitriptan	Antimigraine	2.5 mg
Sumatriptan succinate	Antimigraine	35-70 mg
Oxycodone	Opioid analgesic	2.5-10 mg
Flurazepam	Anxiolytic, Anticonvulsant	15-30 mg
Ketoprofen	NSAID	12.5-25 mg
Nitroglycerin	Vasodilator	0.3-0.6 mg

**พอลิเมอร์ก่อฟิล์ม หรือสารก่อฟิล์ม (strip forming polymer; film former)**<sup>10</sup> การตั้งตำรับนิยมใช้พอลิเมอร์ชนิดชอบน้ำ (hydrophilic polymer) เพื่อให้แผ่นฟิล์มละลายหรือแตกตัวในปากได้อย่างรวดเร็ว พอลิเมอร์ที่เลือกใช้ควรมีความแข็งแรงเชิงกลที่ดี เพื่อให้แผ่นฟิล์มมีความคงสภาพดีระหว่างการใช้งาน และการขนส่ง ทั้งนี้อาจพิจารณาใช้พอลิเมอร์ชนิดเดียวหรือหลายชนิดร่วมกัน เพื่อปรับเปลี่ยนสมบัติของฟิล์มได้ตามต้องการ โดยทั่วไปปริมาณพอลิเมอร์ในแผ่นฟิล์มแห้งอยู่ที่ประมาณ 40-50 %w/w แต่อาจสูงได้ถึง 60-65 %w/w ในบางตำรับ

พอลิเมอร์แบ่งตามแหล่งที่มาได้เป็น พอลิเมอร์ธรรมชาติ และพอลิเมอร์สังเคราะห์ ตัวอย่างพอลิเมอร์ที่ได้จากแหล่งธรรมชาติ เช่น starch/modified starch, sodium alginate, pectin, gelatin, chitosan, pullulan ตัวอย่างพอลิเมอร์สังเคราะห์ เช่น polyvinyl alcohol, hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose), hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, sodium carboxy methylcellulose, polyvinyl pyrrolidone, polyethylene glycol<sup>2,6</sup> ชนิดและน้ำหนักโมเลกุลของพอลิเมอร์ส่งผลโดยตรงต่อสมบัติเชิงกลของฟิล์ม เช่น ความทนแรงดึง ความยืดหยุ่น, สมบัติการละลาย การแตกตัว (วัดจาก dissolution test และ disintegration time) และการปลดปล่อยยาจากแผ่นฟิล์ม ในการตั้งตำรับพอลิเมอร์ที่เลือกใช้ควรมีสมบัติละลายหรือแตกตัวได้รวดเร็ว, ไม่ก่อความระคายเคือง, ไม่เป็นพิษ, ไม่มีสารปนเปื้อน, มีการแพ้ที่ต่ำ (เพื่อเตรียมเป็นแผ่นได้ง่าย), มีความทนแรงดึง (tensile strength) ที่ดี, มีความคงสภาพดี, ไม่ดูดความชื้น, ราคาไม่แพง

กรรมวิธีผลิตอาจทำเป็นฟิล์มชั้นเดียวหรือหลายชั้น หรือบางกรณีอาจตัดแปรให้มีสมบัติยึดติดเยื่อ กระพุ้งแก้ม เพื่อให้คงอยู่ในช่องปากเป็นเวลานาน ทำได้โดยการผสม bioadhesive polymer เข้าในตำรับ ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ทางการค้าที่มีสมบัตินี้ เช่น Dentek™ Oramoist® ซึ่งเป็นแผ่นบรรเทาอาการปากแห้ง (dry mouth relief patch)<sup>11</sup> สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดหรือรังสีรักษา ในการใช้ให้ผู้ป่วยติดแผ่นนี้บริเวณเพดานปากหรือกระพุ้งแก้ม แผ่นจะยึดติดในช่องปากและออกฤทธิ์ได้นาน 2-4 ชม. ในตำรับมีพอลิเมอร์ซึ่งมีสมบัติยึดติดเยื่อเมือกคือ carbomer, มี citric acid เป็นสารกระตุ้นการหลั่งน้ำลาย และมี xylitol เป็นสารแต่งรสหวาน

**พลาสติกไซเซอร์ (plasticizer)** เป็นสารที่ช่วยปรับปรุงสมบัติเชิงกลของพอลิเมอร์ กล่าวคือทำให้แผ่นฟิล์มมีความแข็งแรงเชิงกลที่ดี มีความยืดหยุ่นมากขึ้น ไม่เปราะหรือหักง่าย ซึ่งประเมินได้โดยการทดสอบความทนแรงดึง (tensile strength) และความยืด (elongation) ของแผ่นฟิล์ม ตัวอย่างพลาสติกไซเซอร์ที่นิยมใช้ เช่น polyethylene glycol, glycerol, diethyl phthalate, triethyl citrate, tributyl citrate ความเข้มข้นที่ใช้อยู่ในช่วง 0-20%w/w ของน้ำหนักพอลิเมอร์แห้ง

**สารลดแรงตึงผิว (surfactant)** เป็นสารที่ทำหน้าที่ช่วยกระจาย ช่วยทำให้เปียก ช่วยละลาย จึงทำให้แผ่นฟิล์มละลายหรือแตกตัวอย่างรวดเร็วในช่องปากทันทีที่สัมผัสกับน้ำลาย และมีส่วนช่วยให้ตัวยาละลายได้เร็วขึ้น ตัวอย่างสารที่ใช้ เช่น poloxamer, benzalkonium chloride, polysorbate, sodium lauryl sulfate

**สารแต่งรสหวาน (sweetening agent)** เป็นกลุ่มสารหลักที่ใช้ในการกลบรส ช่วยให้แผ่นฟิล์มมีรสหวานน่ารับประทาน มีทั้งสารแต่งรสหวานธรรมชาติและสารแต่งรสหวานเทียม สารแต่งรสหวานธรรมชาติ เช่น fructose, sorbitol, mannitol สารแต่งรสหวานเทียมมีความหวานกว่าน้ำตาล เช่น aspartame, saccharin (หวานกว่าน้ำตาล 200-500 เท่า), sucralose (หวานกว่าน้ำตาล 600-1,000 เท่า), neotame, alitame (หวานกว่าน้ำตาล 2,000-8,000 เท่า) น้ำตาลกลุ่ม polyhydric alcohol เช่น sorbitol, mannitol ให้ความรู้สึกในปากที่ดีและทำให้รู้สึกเย็นในปากเนื่องจากมี negative heat of solution จึงเป็นที่นิยมใช้ในตำรับ อย่างไรก็ตาม สารแต่งรสหวานเทียมบางชนิดมีรสค้าง (after taste) เช่น มีรสติดลิ้นจากหวานเป็นขม ในทางปฏิบัติจึงมักเลือกใช้สารแต่งรสหวานธรรมชาติและสารแต่งรสหวานเทียมร่วมกันเพื่อลดรสค้าง โดยทั่วไปใช้สารแต่งรสหวานรวมทั้งหมดในปริมาณ 3-6 %w/w ของน้ำหนักฟิล์มแห้ง

**สารกระตุ้นการหลั่งน้ำลาย (saliva stimulating agent)** ได้แก่สารที่มีฤทธิ์เป็นกรดและมีรสเปรี้ยว เช่น citric acid, malic acid, tartaric acid, ascorbic acid สารกลุ่มนี้ช่วยกระตุ้นการหลั่งของน้ำลาย จึงช่วยให้แผ่นฟิล์มละลายอย่างรวดเร็วเพราะสัมผัสกับน้ำลายจำนวนมาก ทั้งนี้นิยมใช้ citric acid มากที่สุดโดยใช้เดี่ยวๆ หรือใช้ร่วมกับกรดตัวอื่นในปริมาณ 2-6 %w/w ของตำรับ<sup>2</sup> นอกจากนี้พบว่าสารแต่งรสหวานยังมีส่วนช่วยกระตุ้นการหลั่งน้ำลายด้วย เช่น fructose, sucrose, aspartame, saccharin

**สารแต่งกลิ่น (flavoring agent)** นิยมใช้สารแต่งกลิ่นสังเคราะห์เพื่อกลบกลิ่นรสที่ไม่ดีของตัวยาคสำคัญ กลิ่นผลไม้ เช่น กลิ่นส้ม มะนาว สตรอว์เบอร์รี่ ราสป์เบอร์รี่ หรืออาจแต่งรสอื่นๆ เช่น รสมินต์ โคล่า ทั้งนี้การแต่งกลิ่นควรคำนึงถึงอายุผู้ป่วยประกอบด้วย เช่น ผู้ป่วยสูงอายุชอบกลิ่นมินต์ กลิ่นส้ม ในขณะที่ผู้ป่วยเด็กชอบกลิ่นผลไม้ตระกูลเบอร์รี่ กลุ่มยาแก้ท้องอืดท้องเฟ้อนิยมแต่งกลิ่นมินต์เป็นส่วนใหญ่ นอกจากนี้สามารถใช้ cooling agent เช่น monomethyl succinate ร่วมกับสารแต่งกลิ่นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของสารแต่งกลิ่นและช่วยให้ความรู้สึกในปากดีขึ้น โดยทั่วไปใช้สารแต่งกลิ่นไม่เกิน 10 %w/w ของน้ำหนักฟิล์มแห้ง<sup>2</sup>

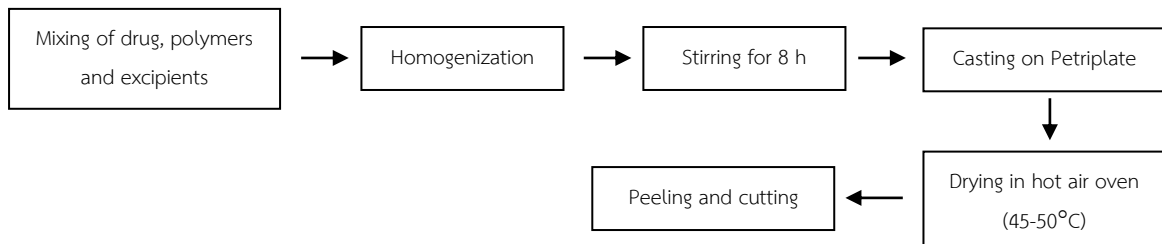
**สารแต่งสี (coloring agent)** นิยมใช้สารสี (pigment) เช่น titanium dioxide ซึ่งทำให้ฟิล์มมีสีขาวและมีความทึบแสง หรืออาจใช้ FD&C color ในความเข้มข้นไม่เกิน 1 %w/w โดยเฉพาะในกรณีที่ตัวยาคสำคัญอยู่ในรูปสารแขวนตะกอนหรือมีสถานะไม่ละลายในเนื้อฟิล์ม<sup>2</sup>

อนึ่ง ในการตั้งตำรับแผ่นฟิล์มละลายเร็ว ประเด็นสำคัญที่ต้องคำนึงถึงเป็นพิเศษคือ การกลบรส (taste masking) ซึ่งต้องอาศัยสารแต่งรสหวานและสารแต่งกลิ่นที่สัมพันธ์กัน เนื่องจากกลิ่นรสจะส่งผลโดยตรงต่อความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย มีการใช้เทคโนโลยีการกลบรสใหม่ๆ ด้วยเทคนิคการบดบังรส (obscuration technique)<sup>2</sup> เช่น การทำให้เกิดสารเชิงซ้อน การเคลือบด้วยพอลิเมอร์ การห่อหุ้มแบบจุลภาค ในรูปไมโครพาร์ทิเคิล, ไมโครแคปซูล, นาโนพาร์ทิเคิล ซึ่งเทคนิคเหล่านี้จะช่วยบดบังรสไม่พึงประสงค์ของตัวยาคสำคัญได้อย่างมีประสิทธิภาพ ส่วนความรู้สึกในปาก (mouthfeel) และลักษณะเนื้อ (texture) ของแผ่นฟิล์มขึ้นกับสมบัติของพอลิเมอร์หลักที่ใช้เป็นสารก่อฟิล์ม นอกจากนี้ยังอาจพิจารณาใส่สารปรุงแต่งอื่นๆ ตามความเหมาะสม เช่น สารเพิ่มการดูดซึมยา (permeation enhancer), สารเพิ่มความชุ่มชื้น (humectant)<sup>3</sup>

## กรรมวิธีเตรียมแผ่นฟิล์ม<sup>5,12</sup>

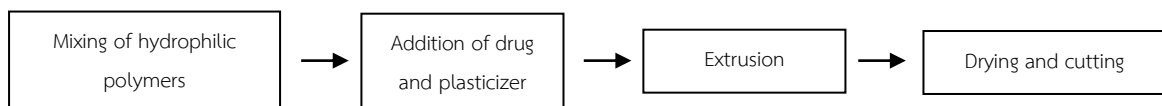
กรรมวิธีที่นิยมใช้ในการเตรียมแผ่นฟิล์ม แบ่งเป็น 4 วิธีใหญ่ๆ คือ 1) การเทโดยอาศัยตัวทำละลาย (solvent casting) 2) การอัดรีดสารหลอมร้อน (hot melt extrusion) 3) การกลิ้ง (rolling) และ 4) การพ่น (spraying)

**Solvent-casting method** การเตรียมวิธีนี้เป็นวิธีที่นิยมใช้มากที่สุด ทำได้โดยละลายพอลิเมอร์ในตัวทำละลาย แล้วเทหรือปาดของเหลวที่ได้นี้ลงพื้นผิวเรียบ เมื่อระเหยตัวทำละลายออกก็จะได้แผ่นฟิล์ม ขั้นตอนการเตรียมฟิล์มแสดงในรูปที่ 1 เริ่มจากการละลาย ตัวยา พอลิเมอร์ และสารปรุงแต่ง ในตัวทำละลายที่เหมาะสม เช่น น้ำ, ตัวทำละลายอินทรีย์ หรือตัวทำละลายผสม จากนั้นนำของเหลวที่ได้ผ่านการปั่นผสมให้เป็นเนื้อเดียว (homogenization) แล้วกวนทิ้งไว้ประมาณ 8 ชม. เพื่อให้พอลิเมอร์พองตัวอย่างเต็มที่จนกระทั่งได้สารผสมเนื้อเนียน แล้วจึงนำไปเทหรือปาดด้วยใบมีด (doctor's blade) ลงบนวัสดุรองรับผิวเรียบ ทำให้เกิดแผ่นฟิล์ม แล้วนำไปทำให้แห้งในตู้อบ เมื่อฟิล์มแห้งสนิท จึงลอกออกจากวัสดุรองรับ ตัดเป็นชิ้นให้มีขนาดตามต้องการ



รูปที่ 1 ขั้นตอนการเตรียมแผ่นฟิล์มละลายเร็ว ด้วยวิธี solvent casting<sup>6</sup>

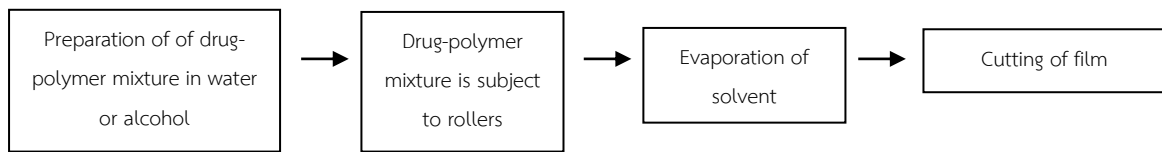
**การอัดรีดสารหลอมร้อน (Hot melt extrusion)** วิธีนี้ใช้เทคนิคการอัดรีดสารหลอมร้อน ดังแสดงในรูปที่ 2 เริ่มจากการผสมพอลิเมอร์เข้ากับตัวยาและสารปรุงแต่งอื่นๆ ภายใต้อุณหภูมิสูง แล้วสารหลอมนี้จะถูกอัดรีดให้เป็นแผ่นฟิล์ม กระบวนการนี้มีข้อดีที่ไม่จำเป็นต้องใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ แต่มีข้อเสียที่ต้องใช้อุณหภูมิสูงในการหลอมส่วนผสม ดังนั้นจึงไม่สามารถใช้กับตัวยาสำคัญที่ไวต่อความร้อน



รูปที่ 2 ขั้นตอนการเตรียมแผ่นฟิล์มละลายเร็วด้วยวิธีอัดรีดสารหลอมร้อน<sup>6</sup>

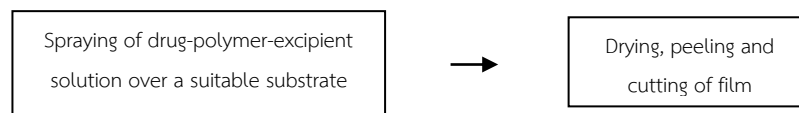
**การกลิ้งให้เป็นแผ่น (Rolling method)** วิธีนี้เตรียมแผ่นฟิล์มโดยอาศัยการกลิ้งบนลูกกลิ้ง ขั้นตอนการเตรียมดังแสดงในรูปที่ 3 เริ่มจากการเตรียมสารละลาย (solution) หรือสารแขวนตะกอน (suspension) ของตัวยา พอลิเมอร์ ตัวทำละลาย (น้ำหรือแอลกอฮอล์) สารผสมที่ได้นี้ควรมีสมบัติการไหลและการแผ่ที่ติดบน

พื้นผิวลูกกลิ้ง เมื่อนำไปผ่านการกลิ้ง แล้วระเหยตัวทำละลายออก จะได้แผ่นฟิล์มขนาดใหญ่ ซึ่งจะนำมาตัดเป็นชิ้นตามขนาดที่ต้องการต่อไป



รูปที่ 3 ขั้นตอนการเตรียมแผ่นฟิล์มละลายเร็วด้วยวิธีการกลิ้งบนลูกกลิ้ง (ดัดแปลงจาก 6)

**การพ่น (spraying method)** วิธีนี้อาศัยการพ่นของเหลวที่เป็นส่วนผสมของตัวยา พอลิเมอร์ สารปรุงแต่งอื่นๆ ในตัวทำละลาย โดยของเหลวที่ได้ต้องมีลักษณะใส หรือไม่มีตะกอน มิฉะนั้นอาจอุดตันหัวสเปรย์ได้ ในการพ่น จะพ่นลงบนแผ่นซับสเตรตที่เหมาะสมและสามารถลอกฟิล์มออกได้ง่าย เช่น แผ่นเทฟลอน แผ่นแก้ว แผ่นพอลิเอทิลีน



รูปที่ 4 ขั้นตอนการเตรียมแผ่นฟิล์มละลายเร็วด้วยวิธีพ่น<sup>6</sup>

### การประเมินแผ่นฟิล์มละลายเร็ว

แผ่นฟิล์มที่เตรียมขึ้น ต้องนำมาผ่านการประเมินคุณภาพในด้านต่างๆ ดังนี้

**การประเมินด้านกลินรส (organoleptic evaluation)** สำหรับฟิล์มละลายเร็วประเภทผลิตภัณฑ์อาหารนิยมใช้ taste panel ซึ่งประกอบด้วยอาสาสมัครเพื่อทำการทดสอบด้านรสชาติ สี กลิ่นของแผ่นฟิล์ม หรืออาจใช้วิธีประเมินแบบ in vitro โดยอาศัย taste sensor การทดสอบด้านนี้เน้นการวิเคราะห์ผลการกลบรสและความหวานของสูตรตำรับ นอกจากกลิ่นรสของแผ่นฟิล์ม ควรมีการประเมินความรู้สึกเมื่ออยู่ในปาก (mouthfeel) โดยอาศัย sensory evaluation<sup>3</sup> ด้วย

**การทดสอบสมบัติเชิงกล (mechanical properties)** ได้แก่ ความหนาของแผ่นฟิล์ม (film thickness) การทดสอบความแห้ง (dryness)/ความเหนอะ (tackiness) ของแผ่นฟิล์ม ความต้านแรงดึง (tensile strength) ความยืด (elongation) โมดูลัส (modulus) ความทนต่อการพับ (folding endurance)

นอกจากนี้ในการควบคุมคุณภาพยังมีการทดสอบด้านอื่นๆ ประกอบด้วย เช่น การพองตัว (swelling), ความใส (transparency), มุมสัมผัส (contact angle), ความสม่ำเสมอของตัวยา (content uniformity), เวลาแตกตัว (disintegration time), ลักษณะทางกายภาพของฟิล์ม, ความเป็นกรด-เบสของผิว



ฟิล์ม (surface pH), การดูดความชื้น (moisture uptake) และการสูญเสียความชื้น (moisture loss) รวมทั้งการก่อระคายเคืองในช่องปาก

### บรรจุภัณฑ์

บรรจุภัณฑ์ที่เหมาะสมสำหรับแผ่นฟิล์มต้องสามารถปกป้องแผ่นฟิล์มจากการกระทบกระชားระหว่างการขนส่ง การใช้งาน สภาพแวดล้อมภายนอก เช่น ความชื้น อากาศ ตัวอย่างบรรจุภัณฑ์ที่นิยม เช่น ซองแบบเปิดใช้ครั้งเดียว ดังรูปที่ 5 วัสดุที่ใช้ทำซอง เช่น อะลูมิเนียม พลาสติก วัสดุลามิเนต (อะลูมิเนียม/กระดาษ/พลาสติก) วัสดุประเภทอะลูมิเนียมและพลาสติกบางชนิดสามารถป้องกันการซึมผ่านของความชื้นและออกซิเจนได้ดี การเลือกวัสดุขึ้นกับสมบัติของตัวยาสำคัญ หากยาไวต่อความชื้นมากควรเลือกใช้วัสดุที่สามารถกันความชื้นซึมผ่านได้อย่างมีประสิทธิภาพ เช่น แผ่นลามิเนตต่างๆ



รูปที่ 5 ซองบรรจุแผ่นฟิล์มละลายเร็วบรรจุยา ondansetron<sup>4</sup> (ชาย) และ zolmitriptan<sup>13,14</sup> (หญิง)

### วิธีใช้ฟิล์มละลายเร็ว

ฟิล์มส่วนใหญ่บรรจุอยู่ในซองเป็นแผ่นเดียว เวลาใช้ให้ตัดหรือฉีกซองที่ห่อหุ้มฟิล์มอย่างระมัดระวังเพื่อไม่ให้ฟิล์มฉีกขาด จับแผ่นฟิล์มด้วยนิ้วที่แห้ง วางฟิล์มลงบนลิ้น ฟิล์มจะแตกตัวหรือละลายบนลิ้นอย่างรวดเร็ว แล้วจึงกลืน โดยไม่จำเป็นต้องดื่มน้ำตาม

### ผลิตภัณฑ์ทางการค้า

ตัวอย่างเภสัชภัณฑ์ในรูปแบบฟิล์มละลายเร็วที่มีจำหน่ายทางการค้า เช่น

Setofilm<sup>®</sup> เป็น orodispersible film ที่มีตัวยาสำคัญคือ ondansetron 4 mg หรือ 8 mg ต่อแผ่น (strip) มีข้อบ่งใช้ในการต้านอาเจียนสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัด หรือผู้ป่วยหลังผ่าตัด ใช้ได้ทั้งในผู้ป่วยผู้ใหญ่และผู้ป่วยเด็ก<sup>15,16</sup> ฟิล์มมีลักษณะทางกายภาพเป็นแผ่นรูปร่างสี่เหลี่ยม สีขาว ฟิล์มมีพื้นที่ผิว 3 cm<sup>2</sup> และ 6 cm<sup>2</sup> (สำหรับขนาดยา 4 mg และ 8 mg ตามลำดับ) ฟิล์มแต่ละแผ่นบรรจุในซอง (sachet) ในตำรับมี

สารปรุงแต่งยา ได้แก่ polyvinyl alcohol, Macrogol 1000, acesulfame potassium, glycerol, titanium dioxide, rice starch, levomenthol, polysorbate 80

NiQuitin<sup>®</sup> เป็น mouth strip ที่มีตัวยา nicotine สำหรับช่วยอดบุหรี่<sup>17</sup> เวลาใช้ให้ผู้ป่วยวางแผ่นละลายเร็วไว้บริเวณเพดานปาก ฟิล์มจะละลายอย่างรวดเร็ว และสามารถช่วยบรรเทาอาการอยากบุหรี่ในเวลาเพียงไม่กี่นาที จัดเป็นอีกทางเลือกในการอดบุหรี่นอกเหนือจากการใช้หมากฝรั่งนิโคตินหรือยาอมเม็ดแข็ง ผู้ป่วยสามารถใช้ฟิล์มละลายเร็วนี้โคตินนี้ได้ถึง 15 แผ่นต่อวัน โดยรับประทานแต่ละแผ่นห่างกันอย่างน้อย 1 ชม. และสามารถใช้ร่วมกับ nicotine replacement therapy อื่นๆ ได้ภายใต้การดูแลของบุคลากรทางการแพทย์

Gas X<sup>®</sup> thin strip (Novartis Consumer Health) แผ่นฟิล์มบรรจุยา simethicone 62.5 mg ต่อแผ่น<sup>18</sup> แต่งกลิ่น peppermint, cinnamon มีข้อบ่งใช้เพื่อบรรเทาอาการท้องอืด แน่นท้อง และช่วยให้กลิ่นปากหอมสดชื่น จัดเป็นยา OTC drug ในการใช้ รับประทานครั้งละ 2-4 แผ่น โดยวางบนลิ้นให้ฟิล์มละลายแล้วจึงกลืน รับประทานวันละไม่เกิน 8 แผ่น

## บทสรุป

แผ่นฟิล์มละลายเร็วจัดเป็นรูปแบบยาที่รับการพัฒนาขึ้นโดยใช้หลักการตั้งตำรับเช่นเดียวกับแผ่นฟิล์มละลายเร็วที่ใช้เป็นอาหาร ผสมรวมกับแนวคิดของรูปแบบยาเม็ด ODT จุดเด่นของรูปแบบยาประเภทนี้อยู่ที่การใช้งานที่สะดวก การออกฤทธิ์ที่รวดเร็ว และ bioavailability ที่ดี เหมาะสำหรับผู้ป่วยทั่วไป และโดยเฉพาะสำหรับผู้ป่วยกลุ่มเฉพาะ ในมุมมองของผู้ป่วย รูปแบบยานี้ให้ความร่วมมือในการใช้ยาที่ดี ลดโอกาสสำคัญซึ่งถือเป็นข้อดีเหนือยาเม็ด ODT แต่ฟิล์มละลายเร็วยังคงมีข้อจำกัดเชิงเทคนิคที่ไม่สามารถบรรจุตัวยาสำคัญในปริมาณมากเข้าในแผ่นฟิล์มได้จึงไม่เหมาะกับยาที่มีขนาดใช้สูง ในการตั้งตำรับ ต้องให้ความสำคัญต่อเทคนิคการกลบรสที่มีประสิทธิภาพ มิฉะนั้นจะไม่สามารถกลบรสยาที่มีรสชาติดิบจัดได้ อย่างไรก็ตาม ด้วยข้อได้เปรียบหลายประการของรูปแบบยาประเภทนี้ จึงคาดว่าจะจะเป็นรูปแบบยาที่มีศักยภาพในการวิจัยพัฒนาเพื่อใช้กับตัวยาสำคัญใหม่ๆ ได้อย่างหลากหลาย รวมทั้งมีโอกาสผสมผสานการพัฒนาดำรับเข้ากับเทคโนโลยีสมัยใหม่ เช่น nanaoparticle<sup>9</sup> หรือ inkjet printing<sup>3</sup> เพื่อการนำส่งขนาดยาที่แม่นยำสำหรับผู้ป่วยเป็นรายบุคคลได้มากขึ้นในอนาคต

## เอกสารอ้างอิง

1. Hoffmann EM, Breitenbach A, Breitzkreutz J. Advances in orodispersible films for drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2011;8(3):299-316.
2. Dixit RP, Puthli SP. Oral strip technology: Overview and future potential. *J Control Release* 2009;139:94-107.
3. Scarpa M, Stegemann S, Hsiao W-K, Pichler H, Gaisford S, Bresciani M, et al. Orodispersible films: Towards drug delivery in special populations. *Int J Pharm* 2017;523(1):327-35.
4. Ondansetron ODF [Internet]. Balerna, Switzerland: Applied Pharma Research; 2015 [cited 2018 Aug 12]. Available from: <http://www.apr.ch/apr-pharma-products/medical-prescription/ondansetron-odf/>
5. Maher EM, Ali AM, Salem HF, Abdelrahman AA. In vitro/in vivo evaluation of an optimized fast dissolving oral film containing olanzapine co-amorphous dispersion with selected carboxylic acids. *Drug Deliv* 2016;23(8):3088-100.
6. Irfan M, Rabel S, Bukhtar Q, Qadir MI, Jabeen F, Khan A. Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery system. *Saudi Pharm J* 2016;24(5):537-46.
7. Borges AF, Silva C, Coelho JFJ, Simões S. Oral films: Current status and future perspectives: I - Galenical development and quality attributes. *J Control Release* 2015;206:1-19.
8. Pawar HA, Kamat SR. Development and evaluation of mouth dissolving film of ondansetron hydrochloride using hpmc E 5 in combination with taro gum and other commercially available gums. *J Mol Pharm Org Process Res* 2017;5(1):138 DOI: 10.4172/2329-9053.1000138
9. Chonkar AD, Rao JV, Managuli RS, Mutalik S, Dengale S, Jain P, Udupa N. Development of fast dissolving oral films containing lercanidipine HCl nanoparticles in semicrystalline polymeric matrix for enhanced dissolution and *ex vivo* permeation. *Eur J Pharm Biopharm* 2016;103:179-91.
10. Nagar P, Chauhan I, Yasir M. Insights into polymers: Film formers in mouth dissolving films. *Drug Invent Today* 2011;3(12):280-9.
11. DenTek™ OraMoist® Dry Mouth Relief Patch [Internet]. Dentek Oral Care; 2017 [cited 2018 Aug 12]. Available from: <https://www.dentek.com/oral-pain-relief-and-dental-repair-products/oramoist-dry-mouth-treatment>
12. Bala R, Pawar P, Khanna S, Arora S. Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system. *Int J Pharm Investig* 2013;3(2):67-76.
13. Rapidfilm® Oral film technology: An innovative form of oral medication [Internet]. tesa Labtec GmbH; 2018 [cited 2018 Aug 12]. Available from: <http://www.tesa->

labtec.com/eng/rapidfilm/overview/oral-film-technology-an-innovative-form-of-oral-medication,4353970.html

14. Filing for Approval in Europe of Zolmitriptan Rapidfilm<sup>®</sup> [Internet]. APR Applied Pharma Research and Labtec GmbH; 2010 [cited 2018 Aug 12]. Available from: <http://www.tesa-labtec.com/eng/company/press/apr-and-labtec-announce-filing-for-approval-in-europe-of-zolmitriptan-rapidfilm,3701506,1.html>
15. Setofilm<sup>®</sup> 8 mg Ondansetron orodispersible films [Internet]. Middlesex, UB9 6NS: Norgine Pharmaceuticals Ltd.; 2014 [cited 2018 Aug 12]. Available from: <http://www.norginepharmaceuticals.co.uk/products/setofilm-8mg>
16. Setofilm orodispersible films. Package leaflet: Information for the user, Norgine BV, 2016.
17. Mouth strips [Internet]. South West Yorkshire Partnership NHS Foundation Trust; 2018 [cited 2018 Aug 12]. Available from: <http://yorkshiresmokefree.nhs.uk/products/mouth-strips>
18. Bernard DB. OTC Product: Gas-X Thin Strips. JAPhA 2007;47(3)432.