การควบคุมการนำส่งยาผ่านผิวหนังจากน้ำยางธรรมชาติด้วยไฟฟ้า

ELECTRICALLY CONTROLLED TRANSDERMAL DRUG DELIVERY FROM NATURAL RUBBER LATEX

อภิสิทธิ์ บาลเพียร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวิศวกรรมวัสดุ

คณะวิศวกรรมศาสตร์

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี

ปีการศึกษา 2559

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี

การควบคุมการนำส่งยาผ่านผิวหนังจากน้ำยางธรรมชาติด้วยไฟฟ้า

อภิสิทธิ์ บาลเพียร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวิศวกรรมวัสดุ

คณะวิศวกรรมศาสตร์

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี

ปีการศึกษา 2559

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การควบคุมการนำส่งยาผ่านผิวหนังจากน้ำยางธรรมชาติด้วยไฟฟ้า Electrically Controlled Transdermal Drug Delivery from Natural Rubber Latex
ชื่อ - นามสกุล	นายอภิสิทธิ์ บาลเพียร
สาขาวิชา	วิศวกรรมวัสดุ
อาจารย์ที่ปรึกษา	อาจารย์สุมนมาลย์ เนียมหลาง, ปร.ค.
ปีการศึกษา	2559

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

ฉัตรชัย วีระนิติสกุล ..... ประธานกรรมการ

(อาจารย์ฉัตรชัย วีระนิติสกุล, Ph.D.)

พิมลพรรณ เนียมหลาง ..... กรรมการ

(อาจารย์พิมลพรรณ เนียมหลาง, ปร.ค.)

..... กรรมการ

(อาจารย์ณรงค์ชัย โอเจริญ, Ph.D.)

สุมนมาลย์ เนียมหลาง ..... กรรมการ

(อาจารย์สุมนมาลย์ เนียมหลาง, ปร.ค.)

คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี อนุมัติวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

.....คณบดีคณะวิศวกรรมศาสตร์

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ศิวกร อ่างทอง, Ph.D.)

วันที่ 3 เดือน สิงหาคม พ.ศ. 2560

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การควบคุมการนำส่งยาผ่านผิวหนังจากน้ำยางธรรมชาติด้วยไฟฟ้า
ชื่อ-นามสกุล	นายอภิสิทธิ์ บาลเพียร
สาขาวิชา	วิศวกรรมวัสดุ
อาจารย์ที่ปรึกษา	อาจารย์สุมนมาลย์ เนียมหลาง, ปร.ด.
ปีการศึกษา	2559

บทคัดย่อ

วิทยานิพนธ์นี้ศึกษาการขึ้นรูปยางโปรตีนต่ำที่มีพลาสติไซเซอร์ชนิดต่างๆสำหรับนำไปประยุกต์ใช้เป็นแผ่นแปะยา โดยน้ำยางเข้มข้นถูกนำมาลดโปรตีนด้วยกระบวนการสปอนนิฟิเคชั่น โดย ชนิดพลาสติกไซเซอร์ที่สนใจ คือ น้ำมันซิลิโคน ไดบิวทิลพาทาเลต เอทิลีนไกลคอล โพรไพลีนไกลคอล พอลิเอทิลีนไกลคอล และ กลีเซอรีน นอกจากนี้ยังได้ศึกษาผลของแรงดันไฟฟ้าต่อสมบัติทางกายภาพ ความเป็นพิษ และพฤติกรรมการแพร่ผ่านออกของยา โดยศึกษาด้วยการใช้ Modified franz diffusion cell ที่ pH 7.4 อุณหภูมิ 37 °C เป็นเวลา 72 ชั่วโมง ภายใต้การกระตุ้นด้วยสนามไฟฟ้าแรงดัน 0 - 9 V ซูลินแดคถูกเลือกเป็นยามีขั้วต้นแบบ

ปริมาณธาตุไนโตรเจนเพื่อยืนยันความสำเร็จในการเตรียมน้ำยางโปรตีนต่ำ โดยน้ำยางโปรตีนต่ำที่เตรียมได้นั้นมีปริมาณไนโตรเจนเหลือเพียง 0.01431 %w/w และน้ำมันซิลิโคนถูกเลือกเป็นพลาสติกไซเซอร์ต้นแบบในการขึ้นรูปแผ่นแปะยา เนื่องจากมีลักษณะทางกายภาพที่เหมาะสมกว่าพลาสิติกไซเซอร์ตัวอื่น และไม่พบความเป็นพิษต่อเซลล์มนุษย์ ในระบบที่ไม่มีการกระตุ้นด้วยสนามไฟฟ้าจากภายนอก พฤติกรรมการซึมผ่านของยาซูลินแดคมีปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาจากแผ่นแปะยาเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วและคงที่เมื่อเวลาผ่านไป 20 ชั่วโมง ในระบบที่มีการกระตุ้นด้วยสนามไฟฟ้าจากภายนอก ปริมาณและอัตราเร็วในการซึมผ่านยามากกว่าระบบที่ไม่มีการกระตุ้นด้วยสนามไฟฟ้า เนื่องจากเมื่อมีการกระตุ้นด้วยสนามไฟฟ้าจากภายนอกเกิดแรงผลักทางไฟฟ้าผลักยาออกมา และขณะเดียวกันก็เกิดรูพรุนในยางธรรมชาติขึ้นด้วย เมื่อเพิ่มแรงดันทางไฟฟ้า แรงผลักทางไฟฟ้าและรูพรุนที่เกิดขึ้นก็มากขึ้นทำให้ยาที่ออกมามีปริมาณมากขึ้น

ดังนั้นปริมาณปริมาณยาและอัตราการซึมผ่านของยา สามารถควบคุมได้ด้วยการควบคุมแรงดันไฟฟ้าที่ใช้ในการกระตุ้นระบบนำส่งยาสำหรับประยุกต์ใช้เป็นแผ่นแปะยาที่ไม่เป็นพิษได้

คำสำคัญ: ยาที่มีขั้วเป็นลบทางไฟฟ้า ซูลินแดค ระบบนำส่งยาด้วยสนามไฟฟ้า แผ่นแปะยา

Thesis Title	Electrically Controlled Transdermal Drug Delivery from Natural Rubber Latex
Name-Surname	Mr. Apisit Banpean
Program	Materials Engineering
Thesis Advisor	Miss Sumonman Niamlang, Ph.D.
Academic Year	2016

ABSTRACT

This research aimed to study the fabrication of deprotienized natural rubber (DPNR) latex using various types of plasticizer for drug patch application. This latex was deproteinized its protein by saponification process. The focus plasticizers were silicon oil, dibutyl phthalate, ethylene glycol, propylene glycol, polyethylene glycol, and glycerin. Besides, the effect of electrical potential on physical property, cytotoxicity and drug permeation was investigated by using modified franz diffusion cell at pH 7.4, 37°C for 72 hours with 0 - 9 electrical potential. Sulindac was selected as model anionic drug.

The successful of DPNR preparation was confirmed by the amount of nitrogen at 0.01431% wt. Silicone oil was selected as a suitable plasticizer model for transdermal drug delivery drug patch application because its physical property was more suitable and there was no toxicity on human cell. Without applying external electric field, the amount of Sulindac drug permeation rapidly increased and remained constant after 20 hours. Under the application of external electric field, the amount and rate of drug permeation were greater than non-electric field system. When the external electric field was applied, the repulsive force between electrode and anioic drug and pore formation in DPNR were generated. When increasing electrical potential, drug permeation and pore formation also increased resulting in greater amount of permeation drug.

Consequently, the amount and rate of drug permeation could be controlled by adjusting the electrical potential for drug delivery system used in nontoxic patch application.

Keywords: anionic drug, sulindac, iontophoresis drug delivery, patch

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์เล่มนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี เนื่องมาจากความกรุณา และความอนุเคราะห์ของ ดร.สุมนมาลย์ เนียงหลาง อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ได้กรุณาเสียสละเวลาให้คำปรึกษาคำแนะนำ และให้ข้อเสนอแนะในการแก้ไขปัญหาและข้อบกพร่องต่างๆ รวมถึงเอื้อเฟื้อวัสดุและอุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัยจนวิทยานิพนธ์เล่มนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณอย่างสูง มา ณ ที่นี้ด้วย

ขอขอบพระคุณ ดร.ฉัตรชัย วีระนิติสกุล และ ดร.ณรงค์ชัย โอเจริญ อาจารย์จากภาควิชาวิศวกรรมวัสดุและโลหการ คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี และ ดร.พิมลพรรณ เนียมหลาง อาจารย์จากสาขาวิชาวิศวกรรมวัสดุ คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลรัตนโกสินทร์ ที่ให้ข้อเสนอแนะและเป็นกรรมการสำหรับสอบวิทยานิพนธ์

ขอขอบพระคุณภาควิชาวิศวกรรมวัสดุและโลหการ คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชมงคลธัญบุรี ที่ได้ให้ความอนุเคราะห์ในการใช้เครื่องมือทดสอบ

ขอขอบพระคุณวิทยาลัยปิโตรเลียมและปิโตรเคมี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ให้ความอนุเคราะห์ในการใช้สารเคมี และ เครื่องมือทดสอบ

ขอกราบขอบพระคุณบิดาและมารดาที่ได้ให้กำเนิด เลี้ยงดู อบรมสั่งสอน และคอยช่วยเหลือในการทำวิทยานิพนธ์ และคอยให้กำลังใจมาโดยตลอด

ขอขอบพระคุณคณะครู-อาจารย์ ที่ให้การสนับสนุนประสิทธิ์ประสาทวิชา และ เพื่อน พี่ น้อง ที่คอยช่วยเหลือในการทำวิทยานิพนธ์ และเป็นกำลังใจให้

สุดท้ายนี้ผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่า วิทยานิพนธ์เล่มนี้จะเป็นประโยชน์ต่อผู้ที่สนใจ หากวิทยานิพนธ์เล่มนี้มีความผิดพลาด ขาดตกบกพร่องประการใด หรือไม่สมบูรณ์ประการใด ผู้วิจัยขอกราบขออภัยมา ณ ที่นี้ด้วย

อภิสิทธิ์ บาลเพียร

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย..... (3)

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... (4)

กิตติกรรมประกาศ..... (5)

สารบัญ..... (6)

สารบัญรูป..... (8)

สารบัญตาราง..... (11)

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ..... (12)

บทที่ 1 บทนำ..... 13

1.1 ที่มาและความสำคัญ..... 13

1.2 วัตถุประสงค์..... 15

1.3 ขอบเขตงานวิจัย..... 15

1.4 ผลที่คาดว่าจะได้รับ..... 16

บทที่ 2 ทฤษฎีและวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง..... 17

2.1 ยางธรรมชาติ (Natural rubber; NR)..... 17

2.2 การคงรูปด้วยการฉายรังสียูวี (UV radiation curing)..... 19

2.3 ระบบการนำส่งยาผ่านผิวหนัง (Transdermal drug delivery system; TDDS)..... 20

2.4 ระบบการกระตุ้นการนำส่งยาผ่านผิวหนังด้วยไฟฟ้า (Iontophoresis transdermal drug delivery..... 23

2.5 โครงสร้างและหน้าที่ของผิวหนังมนุษย์ (Structure and function of human skin). 26

2.6 จลศาสตร์การซึมผ่านผิวหนังของยา (Kinetic of drug permeation)..... 28

2.7 เครื่องวัดการดูดกลืนแสง (UV-Visible spectrophotometer)..... 28

2.8 Fourier transform infrared spectrophotometer (FT–IR spectrophotometer)..... 30

2.9 ยาซูลินแดค (Sulindac)..... 31

2.10 ทบทวนวรรณกรรม (Literature review)..... 32

บทที่ 3 วิธีการดำเนินงาน..... 48

3.1 การกำจัดปริมาณโปรตีนในน้ำยางธรรมชาติ..... 48

3.2 แผ่นบรรจุยาซูลินแดคจากยางธรรมชาติ..... 50

3.3 แผนการดำเนินงานวิจัย..... 56

สารบัญ (ต่อ)

หน้า

บทที่ 4 ผลการทดลองและการวิเคราะห์…… 57

4.1 ผลการลดปริมาณโปรตีนในน้ำยางธรรมชาติ…….. 57

4.2 การขึ้นรูปแผ่นแปะยาชนิดซูลินแดค……... 58

4.3 การปลดปล่อยยาซูลินแดคจากแผ่นแปะยาแบบไม่ใช้กระแสไฟฟ้า…….. 62

4.4 การปลดปล่อยยาซูลินแดคจากแผ่นแปะยาแบบใช้กระแสไฟฟ้า……... 64

4.5 การศึกษาจลศาสตร์การแพร่ของยาชนิดซูลินแดคจากแผ่นปลดปล่อยยาที่กระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าจากภายนอกที่ความต่างศักย์ไฟฟ้าต่างๆ…….. 66

4.6 ผลการศึกษาการปลดปล่อยยาเมื่อเก็บรักษาแผ่นแปะยาที่เวลาต่างๆ (Shelf life)… 69

บทที่ 5 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ…… 71

5.1 สรุปงานวิจัย…… 71

5.2 ข้อเสนอแนะ……... 72

บรรณานุกรม…… 73

ภาคผนวก……. 83

ผลงานตีพิมพ์และเผยแพร่……... 84

ประวัติผู้เขียน……... 98

สารบัญรูป

หน้า

รูปที่ 1.1 แผ่นแปะยา (Transdermal patch)…….. 13

รูปที่ 2.1 ต้นยางธรรมชาติ……... 17

รูปที่ 2.2 สูตรโครงสร้างของยางธรรมชาติ (Cis-1,4-polyisoprene)…… 18

รูปที่ 2.3 อนุภาคของ NRL และ DPNR…….. 19

รูปที่ 2.4 การเกิดการเชื่อมโยงของมอนอเมอร์ด้วยสารริเริ่มการแตกตัวด้วยแสง…… 20

รูปที่ 2.5 ช่องทางในชั้นผิวหนังที่ยาสามรถเคลื่อนที่ลงสู่ระบบไหลเวียนโลหิต…….. 21

รูปที่ 2.6 ระดับยาในโลหิตจากการปลดปล่อยแบบดั่งเดิมและระดับยาในโลหิตจากการปลดปล่อยแบบควบคุม…… 22

รูปที่ 2.7 ส่วนประกอบของแผ่นแปะยาทั้ง 3 ชนิด…….. 23

รูปที่ 2.8 ระบบการกระตุ้นการนำส่งยาผ่านผิวหนังด้วยไฟฟ้า……... 24

รูปที่ 2.9 ลักษณะโครงสร้างของผิวหนัง……. 26

รูปที่ 2.10 เครื่องวัดการดูดกลืนแสง (UV-Visible spectrophotometer)……. 29

รูปที่ 2.11 ส่วนประกอบภายในเครื่อง UV-Visible spectrophotometer..... 30

รูปที่ 2.12 เครื่อง Fourier Transform Infrared spectrophotometer..... 31

รูปที่ 2.13 ส่วนประกอบภายในเครื่อง FT-IR spectrophotometer……. 31

รูปที่ 2.14 สูตรโครงสร้างทางเคมีของซูลินแดค..... 32

รูปที่ 2.15 ภาพ TEM ของ ก DPNR-graft-PS-12.8 %w/w กับ ข DPNR-graft-PS-32.8%w/w ก่อนนำไป Mastication ด้วยเครื่อง Internal mixer ค DPNR-graft-PS-128 %w/w กับ ง DPNR-graft-PS-32.8%w/w หลังจาก Masticationแล้วที่กำลังขยาย 200 nm……. 33

รูปที่ 2.16 ก ปริมาณ NCT ที่ถูกปลดปล่อยออกมาจากแผ่น NTPs ที่ Blacking layer ชนิดต่างๆ ข และ ค SEM micrographs ของ NTPs ข ก่อนการปลดปล่อย และ ค หลังการปลดปล่อย NCT……... 35

รูปที่ 2.17 เปรียบเทียบปริมาณ NCT ที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยา ก DNRL/SCMC, ข DNRL/MC ,และ ค DNRL/PVA ที่ไม่ผสมและผสมกับพลาสติกไซเซอร์ชนิดต่างๆ 36

รูปที่ 2.18 เปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยยาจาก Hydroxyl propyl methyl cellulose devices (HPMC) ที่ถูกเคลือบด้วย Ucecry ที่ความหนาต่างๆ……... 38

รูปที่ 2.19 ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาที่กระสไฟฟ้าต่างๆ……... 40

สารบัญรูป(ต่อ)

หน้า

รูปที่ 2.20 ปริมาณการบวมตัว (%) ของ Poly(vinyl alcohol) hydrogels อัตราส่วนการเชื่อมขวางต่างๆ…… 41

รูปที่ 2.21 ลักษณะทางสัณฐานวิทยาจาก SEM หลังจากทดสอบการบวมตัวที่อัตราการเชื่อมขวางต่างของ Poly(vinyl alcohol) ก PVA 0, ข PVA 0.5, ค PVA 2.5, ง PVA 5.0 ที่กำลังขยาย 350 เท่า……... 41

รูปที่ 2.22 ลักษณะทางสัณฐานวิทยาจาก SEM หลังจากการบวมตัวของ Poly(vinyl alcohol) (PVA 0) ภายใต้ความเข้มของสนามไฟฟ้าต่างๆ ก 0V, ข 1.0V, ค 5V ที่กำลังขยาย 1500 เท่า…….. 42

รูปที่ 2.23 ปริมาณยา Sulfosalicylic acid ที่ถูกปลดปล่อยออกมาจาก Sulfosalicylic acid-loaded poly(vinyl alcohol) hydrogel ต่อระยะเวลา ที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ , E = 0V, pH 5.5, ที่อุณหภูมิ 37 ˚C..... 42

รูปที่ 2.24 ปริมาณยา Sulfosalicylic acid release จาก Sulfosalicylic acid-loaded poly(vinyl alcohol) hydrogel ต่อ เวลา$^{2/1}$ ที่แรงดันไฟฟ้าต่างๆ อัตราส่วนการเชื่อมขวางเป็น 0 , pH 55, อุณหภูมิ 37 ˚C……. 43

รูปที่ 2.25 ปริมาณยา DM ที่ถูกปลดปล่อยออกมาจากเมทริก CARR ชนิดวต่างๆ ที่อุณหภูมิ 37 ˚C in a pH 7.0 phosphateในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7……. 45

รูปที่ 3.1 แสดงอุปกรณ์สำหรับศึกษาการปลดปล่อยยา (Modified franz diffusion cells)…… 54

รูปที่ 4.1 ลักษณะแผ่นแปะยาผสมพลาสติกไซเซอร์ชนิดต่างๆ ที่ไม่สามารถขึ้นรูปได้เมื่อใส่ยาชนิดซูลินแดคปริมาณ 200 มิลลิกรัม…… 59

รูปที่ 4.2 ลักษณะแผ่นแปะยาผสมพลาสติกไซเซอร์ชนิด Si และ DBP ที่ปริมาณยา 200 มิลลิกรัม……... 60

รูปที่ 4.3 ลักษณะแผ่นแปะยาจากยางธรรมชาติที่บรรจุยาชนิดซูลินแดคปริมาณต่างๆ……... 61

รูปที่ 4.4 FT-IR Spectrum ของ ก DPNR, ข 5DPNR1Si, ค Sulindac powder, และ ง 200Sul5DPNR1Si……. 62

รูปที่ 4.5 ปริมาณที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาที่ใช้ Si เป็นพลาสติกไซเซอร์ที่ปริมาณยาต่างๆ โดยไม่ใช้กระแสไฟฟ้า……... 63

รูปที่ 4.6 ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาซูลินแดคที่ถูกปลดปล่อย กับ การใช้กระแสไฟฟ้าที่ค่าแรงดันไฟฟ้าปริมาณต่างๆ……... 65

สารบัญรูป(ต่อ)

หน้า

รูปที่ 4.7 แสดงรูพรุนที่เกิดขึ้นบนแผ่นแปะยาที่ เวลา 0, 12, 24 ,และ 74 ชั่งโมง ที่ความต่างศักย์ 0-9 V…… 68

รูปที่ 4.8 แสดงร้อยละรูพรุนที่เกิดขึ้นบนแผ่นแปะยาที่เวลา 0, 12, 24 และ 74 ชั่วโมงที่ค่าความต่างศักย์ 0-9 V…….. 69

รูปที่ 4.9 ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาซูลินแดคที่ถูกปลดปล่อยออกมาที่ระยะเวลาการเก็บแผ่นแปะยาต่างๆ…….. 70

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 2.1 องค์ประกอบของน้ำยางธรรมชาติ..... 18

ตารางที่ 2.2 ตัวอย่างแผ่นแปะยาผ่านผิวหนังในระบบต่างๆ..... 24

ตารางที่ 3.1 แสดง บริษัท และหน้าที่ของสารเคมีที่ใช้ในการลดปริมาณโปรตีนในน้ำยางธรรมชาติ..... 48

ตารางที่ 3.2 แสดงบริษัทและหน้าที่ของอุปกรณ์ที่ใช้ในการกำจัดปริมาณโปรตีนในน้ำยางธรรมชาติ..... 48

ตารางที่ 3.3 แสดง บริษัท และหน้าที่ของสารเคมีที่ใช้สำหรับเตรียมแผ่นแปะยาซูลินแดคจากยางธรรมชาติ..... 50

ตารางที่ 3.4 แสดงชนิด บริษัท และหน้าที่ของอุปกรณ์ที่ใช้สำหรับเตรียมแผ่นแปะยาซูลินแดคจากยางธรรมชาติ..... 51

ตารางที่ 3.5 แสดงปริมาณสารเคมีที่ใช้ในการเตรียมชิ้นงานยางสำหรับเตรียมแปะยา..... 52

ตารางที่ 3.6 แผนการดำเนินงานวิจัย..... 56

ตารางที่ 4.1 ปริมาณไนโตรเจนในน้ำยางธรรมชาติก่อนและหลังการลดปริมาณโปรตีน..... 58

ตารางที่ 4.2 การขึ้นรูปแผ่นแปะยาผสมพลาสติกไซเซอร์ชนิดต่างๆและยาชนิดซูลิน-แดค ปริมาณ 200 มิลลิกรัม ความหนาของแผ่นฟิล์มยาง 0.35-0.40 มิลลิเมตร..... 59

ตารางที่ 4.3 การขึ้นรูปแผ่นแปะยาชนิดซูลินแดคโดยบรรจุยาปริมาณต่างๆ..... 60

ตารางที่ 4.4 ปริมาณยาซูลินแดคที่มีอยู่จริงในแผ่นแปะยาที่เตรียมได้จากพลาสติกไซเซอร์ชนิด Si ที่ปริมาณยาต่างๆ..... 61

ตารางที่ 4.5 ปริมาณยาซูลินแดคที่ถูกปล่อยออกมาจากแผ่นแปะยาที่เตรียมได้จากพลาสติกไซเซอร์ ชนิด Si ที่ปริมาณยาต่างๆโดยไม่ได้ใช้กระแสไฟฟ้า..... 63

ตารางที่ 4.6 ปริมาณยาซูลินแดคที่ถูกปล่อยออกมาจากแผ่นแปะยา 200Sul5DPNR1Si แบบใช้กระแสไฟฟ้ากระตุ้นที่ความต่างศักย์ต่างๆ..... 64

ตารางที่ 4.7 เปรียบเทียบค่า n ค่า k และ ค่า คงที่การแพร่ ของการปลดปล่อยยาชนิดซูลินแดคจากแผ่นแปะยาในระบบที่มีการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าจากภายนอก..... 67

ตารางที่ 4.8 ปริมาณยาซูลินแดคที่ถูกปล่อยออกมาจาก 200Sul5DPNR1Si ที่เวลาต่างๆ..... 69

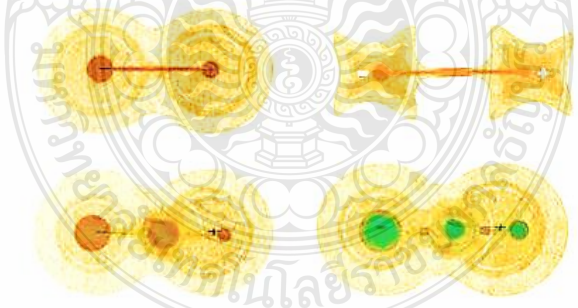
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

CDD	การควบคุมการนำส่งยา
TDDS	ระบบการนำส่งยาผ่านผิวหนัง
NRL	น้ำยางธรรมชาติ
DPNR	น้ำยางธรรมชาติโปรตีนต่ำ
Sul	ยาต้านอักเสบชนิดซูลินแดค
Si	ซิลิโคลนออย
DBP	ไดบิวทิลพาทาเลท
EG	เอทิลีนไกลคอล
PG	โพรพิลีนไกลคอล
PEG	พอลิเอทิลีนไกลคอล
GLY	กลีเซอรอล
TMPTMP	ไตรเมทิลออลโพรเพนทริส (3-เมอร์เคบโทโพรไพโอเนต)
MMMP	2-เมทิล-4-(เมทิลไทโอ)-2-มอร์โพลิโนโพรไพโอฟีโนน
v_e	ความหนาแน่นของการเชื่อมโยงโมเลกุลยาง (โมล/ลูกบาศก์เซนติเมตร)
V_r	สัดส่วนโดยปริมาตรของเนื้อสารที่บวมในสารละลายบริสุทธิ์ที่สภาวะสมดุล
x	ค่าคงที่ของปฏิกิริยาระหว่างยางกับตัวทำละลายมีค่าเท่ากับ 0.391
V_1	ปริมาตรของโมเลกุลสารละลาย (106.20 ลูกบาศก์เซนติเมตร/โมล)
M_∞	ปริมาณยาเริ่มต้น (มิลลิกรัม)
M_t	ปริมาณที่ปลดปล่อยออกมา ณ เวลา t (มิลลิกรัม)
k	อัตราการแพร่ของยา
n	Diffusion scaling exponent
Q	ปริมาณยาที่เคลื่อนที่ผ่านพื้นที่หน้าตัดของยางธรรมชาติที่เวลา t (มิลลิกรัม.เซนติเมตร/วินาที)
C_0	ปริมาณยาที่บรรจุอยู่ในยางธรรมชาติ (มิลลิกรัม/ลูกบาศก์เซนติเมตร)
D	ค่าคงที่การแพร่ของยา (ตารางเซนติเมตร/วินาที)
FT-IR	Fourier Transform Infrared spectrophotometer

บทที่ 1
บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญ

การศึกษาเทคโนโลยีระดับสูงสำหรับการรักษามนุษย์ด้วยการควบคุมการนำส่งยา (Controlled drug delivery ; CDD) มีประโยชน์และข้อดีหลายประการ โดยการรักษาสามารถจำแนกระบบช่องทางการนำส่งยาได้หลายช่องทาง เช่น หลอดเลือดดำ, ผิวหนัง, และทางช่องปาก [1] สำหรับการรักษาด้วยระบบทางผิวหนัง แผ่นที่บรรจุยาจะเรียกว่า “แผ่นแปะยา” เป็นแผ่นที่แปะอยู่บนผิวหนังเพื่อให้เกิดการซึมผ่านของยาที่ปลดปล่อยออกมาตามระยะเวลาลงสู่ระบบไหลเวียนเลือดใต้ผิวหนัง โดยทั่วไปจะเรียกระบบการรักษานี้ว่า “ระบบการนำส่งยาผ่านผิวหนัง (Transdermal drug delivery system ; TDDS)” ข้อดีของการรักษาด้วยระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังมีข้อดีที่โดดเด่นกว่าการรักษาด้วยวิธีการฉีดยา และการรับประทานทางช่องปากคือ การช่วยลดการสูญเสียความเข้มข้นของยาในระบบทางเดินอาหารเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิต โดยการหลีกเลี่ยงการเผาผลาญอาหารในระบบทางเดินอาหารของร่างการ [2] และช่วยให้ยาสามารถซึมผ่านชั้นผิวหนังลงสู่ระบบไหลเวียนโลหิตโดยผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องได้รับยาบ่อยครั้ง ช่วยควบคุมความสม่ำเสมอของการได้รับยา ทำให้เกิดประสิทธิภาพการรักษาที่ดีที่สุดเพราะช่วยลดผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วยในกรณีใช้ยาเกิดขนาด



รูปที่ 1.1 แผ่นแปะยา (Transdermal patch) [3]

TDDS เป็นวิธีการรักษาที่ทันสมัยและกำลังเป็นที่ต้องการจำนวนมากสำหรับระบบเชิงพาณิชย์ในปัจจุบัน แต่อย่างไรก็ตามแผ่นแปะยาในเชิงพาณิชย์ยังคงจำกัดในเรื่องความหลากหลายของยาที่สามารถใช้รักษาอย่างเต็มประสิทธิภาพด้วยวิธีการดังกล่าวได้ เพราะมีความจำกัดสำหรับยาที่มีประจุไม่สามารถผ่านเข้าไปในชั้นผิวหนังเนื่องจากชั้นผิวหนังไม่มีความเป็นขั้ว (Hydrophobic skin)

ทำให้ยาไม่สามารถแตกตัวและซึมผ่านชั้นผิวหนังลงสู่ระบบไหลเวียนเลือดได้ง่าย การรักษาด้วยวิธีการนี้จึงเกิดประสิทธิภาพสำหรับการรักษาได้น้อย ซึ่งข้อจำกัดนี้สามารถปรับปรุงได้โดยวิธีการใช้กระแสไฟฟ้ากระตุ้นจากภายนอกเพื่อช่วยให้ยาสามารถซึมผ่านชั้นผิวหนังลงสู่ระบบไหลเวียนโลหิตได้ดีขึ้น เรียกระบบการนำส่งยาผ่านผิวหนังโดยใช้กระแสไฟฟ้ากระตุ้นว่า “ไอออนโทฟอรีซีส (Iontophoresis method)” [4]

ไอออนโทฟอรีซีสเป็นวิธีการที่เกี่ยวข้องกับการซึมผ่านของยาชนิดแปะบนผิวหนัง (Topically transdermal drug delivery) โดยการประยุกต์ใช้สนามไฟฟ้ากับผิวหนังโดยตรงเป็นสิ่งเร้ากระตุ้นจากภายนอก เพื่อควบคุมปริมาณของยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาอย่างแม่นยำ [5]

โดยปกติวัสดุที่ใช้เป็นแผ่นแปะยาในระบบ TDDS นั้นจะใช้พอลิเมอร์ประเภทไฮโดรเจล (Hydrogel polymer) เนื่องจากมีสมบัติที่โดดเด่นในเรื่องของความสามารถในการดูดซับน้ำซึ่งสามารถดูดซับน้ำได้สูงถึง 600 เท่าของน้ำหนักตัวเอง และการยอมให้โมเลกุลสารต่างๆ เช่น น้ำ, แก๊สออกซิเจน, แก๊สคาร์บอนไดออกไซด์, โปรตีน, และ ยา สามารถซึมผ่านได้ดี [6] ในด้านการแพทย์จึงมีการประยุกต์ใช้วัสดุประเภทไฮโดรเจล เป็นแผ่นปิดแผลและเป็นแผ่นนำส่งยาผ่านผิวหนัง [7] แต่อย่างไรก็ตามก็มักมีปัญหาในการใช้วัสดุประเภทไฮโดรเจลเป็นแผ่นแปะยาในระบบ TDDS คือวัสดุประเภทไฮโดรเจลไม่สามารถยึดเกาะบนผิวหนังมนุษย์ได้นานเนื่องจากผิวหนังของมนุษย์มีความยืดหยุ่นสูงโดยเฉาะในเวลาที่มนุษย์ทำกิจกรรมต่างๆในชีวิตประจำวัน ด้วยข้อจำกัดในความสามารถเชิงกลของวัสดุประเภทไฮโดรเจล จึงมีความพยายามที่จะพัฒนาระบบนำส่งยาจากวัสดุอื่นที่มีความยืดหยุ่นสูงและมีประสิทธิภาพในการนำส่งยาเป็นแผ่นแปะยาในระบบ TDDS

ยางธรรมชาติเป็นอีกหนึ่งวัสดุที่สามารถใช้เป็นแผ่นแปะยาสำหรับระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง น้ำยางธรรมชาติ (Natural rubber latex; NRL) ได้มาจากต้นยางพารา (Hevea brasiliensis) [8] สามารถนำมาผลิตเป็นแผ่นยางในระบบเชิงพาณิชย์ได้ดีที่สุด ยางธรรมชาติถูกนำมาใช้เป็นผลิตภัณฑ์เนื่องจากมีการใช้งานอย่างกว้างขวางร่วมถึงการประยุกต์การใช้งานอย่างใดอย่างหนึ่งเพียงอย่างเดียวร่วมกับวัสดุประเภทอื่นๆ เพราะยางธรรมชาติมีอัตราการยืดตัวที่ดีเป็นอย่างมาก ในปีที่ผ่านมานี้ NRL ได้ถูกนำมาผสมกับวัสดุชนิดอื่นๆ เพื่อเป็นเนื้อวัสดุหลักสำหรับการทำแผ่นแปะยาในระบบการนำส่งยาผ่านผิวหนัง สำหรับตัวอย่าง คือ การขึ้นรูปแผ่นแปะยาจากยางธรรมชาติใช้สำหรับควบคุมการปลดปล่อยยาเมโทรนิดาโซ (Metronidazole) [9] แต่เนื่องจากในน้ำยางธรรมชาติมีโปรตีนบางชนิดที่ทำให้เกิดอาการแพ้สำหรับบางคน จึงได้มีการใช้น้ำยางที่ผ่านการกำจัดโปรตีน (Deproteinized natural rubber latex; DPNR) ผสม ไฮดรอกซีเมทิลเซลลูโลส (Hydroxy propyl methyl cellulose; HPMC) และ ไดบิวทิลพาธาเลท (Dibuthyl phathalate; DBP) เพื่อเตรียมเป็นแผ่นแปะยาสำหรับปลดปล่อยยาผ่านผิวหนังโดยบรรจุสารสกัดนิโคติน (Nicotine Transdermal Patch) [10]

ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงต้องการที่จะศึกษาการขึ้นรูปแผ่นแปะยาจากน้ำยางที่ผ่านกระบวนการกำจัดโปรตีน (Deproteinized natural rubber latex; DPNR) โดยผ่านการคงรูปด้วยระบบการฉายรังสียูวี (UV-Radiation curing system) เป็นแผ่นควบคุมการปลดปล่อยยาชนิดซูลินแดค (Sulindac-loaded DPNR- Patch) ภายใต้การควบคุมด้วยกระแสไฟฟ้าและศึกษาผลของพลาสติกไซเซอร์ (Plasticizers) ชนิดต่างๆได้แก่ Silicone oil, Dibuthylphathalate, Ethylene glycol, Propylene glycol, Polyethylene glycol, และ Glycerin ที่ส่งผลต่อการขึ้นรูปและปริมาณการปลดปล่อยยาจากแผ่นแปะยาง Sul-DPNR-P ที่ขึ้นรูปได้

1.2 วัตถุประสงค์

1.2.1 เพื่อศึกษาความเป็นไปได้ในการขึ้นรูปแผ่นแปะยาจากน้ำยางธรรมชาติที่ผ่านกระบวนการกำจัดโปรตีน (Deproteinized natural rubber latex; DPNR) นำมาขึ้นรูปเป็นแผ่นแปะยาผสมกับพลาสติกไซเซอร์บรรจุยาชนิดซูลินแดค (SulDPNRP)

1.2.2 เพื่อศึกษาผลของชนิดพลาสติกไซเซอร์ (Plasticizer) ที่ส่งผลต่อการขึ้นรูปแปะยา SulDPNRP และปริมาณการปลดปล่อยยาชนิดซูลินแดคจากแผ่นแปะยาที่ขึ้นรูปได้

1.2.3 เพื่อศึกษาหาปริมาณการปลดปล่อยยาชนิดซูลินแดคจากแผ่นแปะยา SulDPNRP ที่ขึ้นรูปได้ทั้งในระบบที่มีการควบคุมด้วยกระแสไฟฟ้าที่ค่าแรงดันต่างๆ และในระบบที่ไม่มีการควบคุมด้วยกระแสไฟฟ้า

1.2.4 เพื่อศึกษาหาค่าคงที่การแพร่ (Diffusion coefficient) และลักษณะจลศาสตร์การแพร่ของยาชนิดซูลินแดคที่ถูกปลดลปล่อยออกมาจากแผ่นแปะยา SulDPNRP

1.2.5 เพื่อศึกษาลักษณะทางสัณฐานวิทยาบนพื้นผิวของแผ่นแปะยาทั้งก่อนและหลังการปลดปล่อยยาชนิดซูลินแดค

1.3 ขอบเขตงานวิจัย

1.3.1 ลดปริมาณโปรตีนในน้ำยางธรรมชาติ (Deproteinization) ด้วยวิธีสะปอนฟิเคชัน (Sponification) ก่อนนำไปใช้เตรียมเป็นแผ่นแปะยาชนิดซูลินแดค

1.3.2 ขึ้นรูปยางที่ผ่านการกำจัดโปรตีนแล้ว (DPNR) ผสมกับพลาสติกไซเซอร์ชนิดต่างๆ ได้แก่ Silicone oil, Dibuthylphathalate, Ethylene glycol, Propylene glycol, Polyethylene glycol, และ Glycerin โดยบรรจุยาชนิดซูลินแดคปริมาณ 200 มิลลิกรัม คงรูปแผ่นแปะยาด้วยระบบการฉายรังสียูวี (UV-Radiation curing system)

1.3.3 ทดสอบหาค่าความเป็นพิษ (Cytotoxicity) ของแผ่นแปะยา DPNRP และ Sul-DPNR-P กับเซลล์ใต้ผิวหนังหนู (Mouse fibroblast cells) สายพันธุ์ L929, ATCC CCL1, และ NCTC 929

1.3.4 วิเคราะห์ลักษณะทางกายภาพของแผ่นแปะยา DPNRP และ SulDPNRP ที่มีค่าความเป็นพิษต่ำ

1.3.5 ทดสอบหาปริมาณการปลดปล่อยยาจากแผ่นแปะยา SulDPNRP กับหนังสุกร เป็นระยะเวลา 72 ชั่วโมง โดยทดสอบการปลดปล่อยยาในระบบที่ไม่มีการควบคุมด้วยกระแสไฟฟ้าและระบบการปลดปล่อยยาที่มีการควบคุมด้วยกระแสไฟฟ้าที่ (0.1, 0.3, 0.5, 1, 3, 5, 7, และ 9 V) ตามลำดับ

1.3.6 วิเคราะห์หาจลศาสตร์การแพร่และอัตราเร็วของยาที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยา Sul-DPNR-P ที่ขึ้นรูปได้

1.3.7 วิเคราะห์ลักษณะทางสัณฐานวิทยาบนพื้นผิวของแผ่นแปะยาทั้งก่อนและหลังการปลดปล่อยยา

1.4 ผลที่คาดว่าจะได้รับ

1.4.1 ทราบลักษณะการแพร่ผ่านหนังสุกรของยาชนิดซูลินแดค อัตราเร็วการปลดปล่อยยาชนิดซูลินแดค และปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาจากแผ่นแปะยา SulDPNRP ในระบบการปลดปล่อยยาที่มีการควบคุมด้วยกระแสไฟฟ้าเปรียบเทียบกับระบบการปลดปล่อยยาที่ไม่มีการควบคุมด้วยกระแสไฟฟ้าจากภายนอก

1.4.2 สามารถใช้กระแสไฟฟ้าช่วยกระตุ้นให้ยาชนิดที่มีประจุสามารถปลดปล่อยออกมาจากแผ่นแปะยา Sul-DPNR-P แพร่ผ่านผิวหนังสุกรได้อย่างมีประสิทธิภาพ

บทที่ 2
ทฤษฎีและวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 ยางธรรมชาติ (Natural rubber; NR)

ยางธรรมชาติส่วนมากเป็นยางที่ได้มาจากต้นยาง *Hevea Brazilliensis* ซึ่งมีต้นกำเนิดจากลุ่มแม่น้ำอเมซอนในทวีปอเมริกาใต้ดังแสดงในรูปที่ 2.1

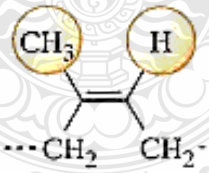
รูปที่ 2.1 ต้นยางธรรมชาติ [11]

น้ำยางสดที่กรีดได้จากต้นยางมีลักษณะสีขาวข้น และมีเนื้อยางแห้ง (Dry rubber) ประมาณร้อยละ 30 แขวนลอยอยู่ในน้ำยาง ถ้านำน้ำยางที่ได้นี้ไปผ่านกระบวนการปั่นเหวี่ยง (Centrifuge) และแยกน้ำออก จนกระทั่งได้น้ำยางที่มีปริมาณเนื้อยางแห้งเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 60 เรียกว่า น้ำยางข้น (Concentrated latex) และมีการเติมสารแอมโมเนียลงไปเพื่อช่วยรักษาสภาพของน้ำยางข้นให้เก็บไว้ในระยะเวลานานขึ้น น้ำยางธรรมชาติเป็นสารไม่บริสุทธิ์เมื่อกรีดจากต้นยางจะมีปริมาณของเนื้อยางแห้งอยู่ระหว่างร้อยละ 25-45 สารที่เป็นของแข็งทั้งหมด ระหว่างร้อยละ 27-48 และส่วนประกอบอื่นๆ แสดงในตารางที่ 2.1

ตารางที่ 2.1 องค์ประกอบของน้ำยางธรรมชาติ [11]

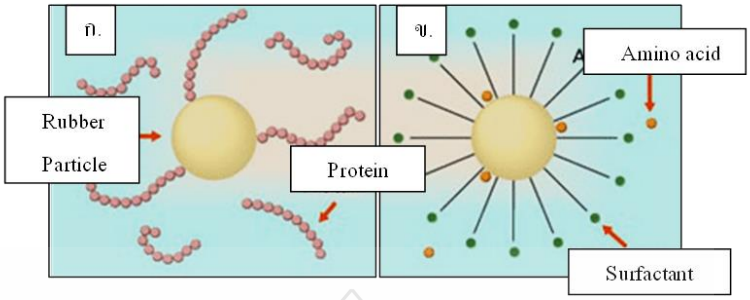
ส่วนประกอบ	ร้อยละ (โดยน้ำหนัก)
สารที่เป็นของแข็งทั้งหมด (Total Solid Content, TSC)	27-48
เนื้อยางแห้ง (Dry Rubber Content, DRC)	25-45
สารพวกโปรตีน	1-1.5
สารพวกเรซิน	1-1.25
น้ำตาล	1-2
ปริมาณทั้งหมด	100

น้ำยางธรรมชาติโปรตีนต่ำ (Deproteinized natural rubber latex; DPNR) โดยปกติแล้วน้ำยางธรรมชาติ (Natural rubber latex; NRL) ที่ผ่านการปั่นเหวี่ยงแยกน้ำออกแล้วประกอบไปด้วยเนื้อยางประมาณร้อยละ 60 ของน้ำยาง โดยโครงสร้างของยางธรรมชาติ คือ Cis-1,4-polyisoprene แสดงดังรูปที่ 2.2 ในน้ำยางธรรมชาติมีโปรตีนบางชนิดเช่น อิมมูโนโกลบูลิน (Immunoglobulin) ที่อยู่บนผิวของอนุภาคยางในน้ำยาง ซึ่งบางครั้งอาจทำให้เกิดอาการแพ้สำหรับบางคนที่มีความละเอียดอ่อนของผิวหนัง ซึ่งมักจะเกิดความไวต่ออาการแพ้เนื่องจากเกิดการเปลี่ยนแปลงทางปฏิกิริยาเคมีของโปรตีนในน้ำยางธรรมชาติกับผิวหนัง (Natural rubber; NR) [12] วิธีการผลิตน้ำยางธรรมชาติโดยการกำจัดโปรตีนออก (Deproteinization) จะได้วัสดุยางธรรามชาติที่มีปริมาณโปรตีนต่ำ (DPNR) เมื่อนำวัสดุดังกล่าว มาใช้กับมนุษย์จะช่วยลดอาการแพ้ซึ่งเป็นอันตรายกับร่างกายของมนุษย์ได้ [13]



รูปที่ 2.2 สูตรโครงสร้างของยางธรรมชาติ (Cis-1,4-polyisoprene) [14]

นอกจากจะลดสารที่รบกวนร่างกายมนุษย์แล้ว DPNR ยังมีเนื้อยางส่วนที่เป็นไฮโดรคาร์บอน มากขึ้น มีสมบัติทางกายภาพเทียบเท่า NR และมีสมบัติพลวัต (Dynamic properties) ที่ดีกว่า NR อีกด้วย โครงสร้างของ NRL และ DPNR แสดงในรูปที่ 2.3

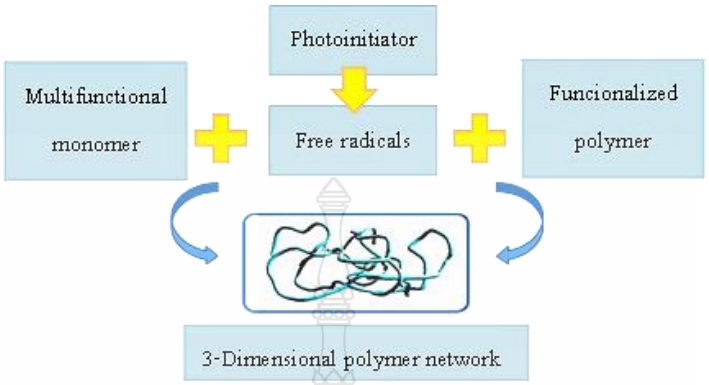


รูปที่ 2.3 อนุภาคของ ก. NRL และ ข. DPNR [15]

2.2 การคงรูปด้วยการฉายรังสียูวี (UV radiation curing)

การคงรูปยางด้วยการฉายรังสียูวีเป็นเทคโนโลยีคงรูปยางด้วยการฉายรังสียูวีที่มีความยาวคลื่น 254 นาโนเมตร โดยจะสามารถทำให้ยางคงรูปได้จากการแตกตัวของสารริเริ่มปฏิกิริยาด้วยแสง (Photoinitiator) เมื่อสารริเริ่มปฏิกิริยาสัมผัสกับรังสียูวีจะเกิดการแตกตัวเป็นจุดอนุมูลอิสระ ซึ่งจุดอนุมูลอิสระเหล่านี้มีความว่องไวต้องการเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งพันธะคู่บนสายโซ่โมเลกุลของยางธรรมชาติทำให้เกิดการเชื่อมขวางระหว่างสายโซ่โมเลกุลยางจึงสามารถทำให้ยางเกิดการคงรูปจากการเชื่อมขวางระหว่างสายโซ่โมเลกุลได้ โดยปกติแล้วการคงรูปยางสามารถทำได้หลายวิธี เช่น การคงรูปยางด้วยกำมะถัน, การคงรูปยางด้วยเปอร์ออกไซด์, การคงรูปยางด้วยโลหะออกไซด์, การคงรูปยางด้วยสารตัวเร่งปฏิกิริยา, และการรูปยางด้วยปฏิกิริยาการเสื่อมสภาพจากความร้อนและออกซิเจน เป็นต้น แต่การคงรูปยางด้วยวิธีที่กล่าวมาแล้วข้างต้นล้วนแต่มีปัญหาที่อาจเกิดขึ้นกับชิ้นงานยาง เช่น การบลูมออกมาที่ผิวของกำมะถัน, ยางมีกลิ่นที่ไม่พึงประสงค์, ใช้ระยะเวลานานในการคงรูป, สารบางชนิดที่ใช้สำหรับการคงรูปเป็นมีความเป็นพิษต่อร่างกายมนุษย์ เป็นต้น ด้วยเหตุนี้การคงรูปยางด้วยการฉายรังสียูวีจึงกลายมาเป็นเทคโนโลยีที่ถูกใช้ในการคงรูปยางอย่างกว้างขวาง ซึ่งได้พบว่ามีความหลากหลายทางด้านการใช้งานในระบบอุตสาหกรรมเพราะมีจุดเด่นที่เป็นเอกลักษณ์มากกว่าวิธีการคงรูปยางในวิธีอื่นๆดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น [16] การคงรูปยางด้วยการฉายรังสียูวีแสดงให้เห็นถึงการเพิ่มอัตราเร็วในการผลิต, การเชื่อมโยงของพันธะที่ดีกว่า, เพิ่มความต้านทานสารละลาย, และ ลดรอยขีดข่วนที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างการคงรูปได้ [17] การเชื่อมขวางที่แข็งแรงของสายโซ่โมเลกุลบน กลุ่มฟังก์ชันของพอลิเมอร์สามารถเกิดขึ้นได้อย่างง่ายดายด้วยการฉายรังสียูวีดังแสดงในรูปที่ 2.4 โดยสารริเริ่มปฏิกิริยาการคงรูปด้วยแสงเป็นสิ่งที่สำคัญที่ทำให้เกิดอนุมูลอิสระ

ของอนุภาคโปรตอนในระบบการคงรูปด้วยการฉายรังสียูวี ซึ่งจะเริ่มเกิดปฏิกิริยาที่สายโซ่โมเลกุลของพอลิเมอร์ทำให้เกิดการเชื่อมขวางระหว่างสายโซ่โมเลกุล [18]



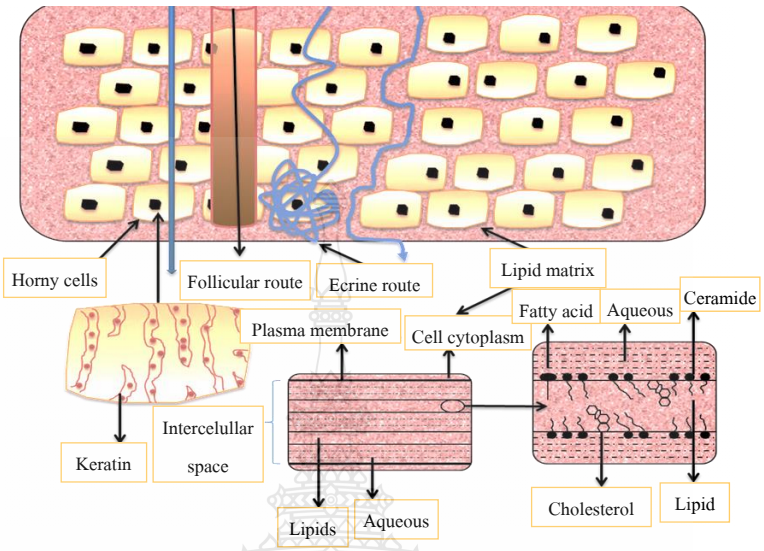
รูปที่ 2.4 การเกิดการเชื่อมโยงของมอนอเมอร์ด้วยสารริเริ่มการแตกตัวด้วยแสง [19]

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้อดีที่หลากหลายของการใช้รังสียูวีในการคงรูป ส่งผลทำให้การคงรูปด้วยการฉายรังสียูวีเป็นเทคโนโลยีที่ถูกพบว่ามีตัวเลขการเจริญเติบโตในด้านการใช้งานที่หลากหลายในอุตสาหกรรม เช่น อุตสาหกรรมการเคลือบ, ศิลปะภาพพิมพ์, ไมโครอิเล็กทรอนิคส์, ไม้สำเร็จรูป, เครื่องใช้ไฟฟ้า/อุปกรณ์ไฟฟ้า, การใช้งานด้านการตกแต่ง, การตกแต่งบรรจุภัณฑ์, ทันตกรรมบูรณะ, พื้น, และกาว เป็นต้น [20]

2.3 ระบบการนำส่งยาผ่านผิวหนัง (Transdermal drug delivery system; TDDS)

ระบบการนำส่งยาผ่านผิวหนัง (TDDS) เป็นการปลดปล่อยปริมาณยาออกมาบนผิวหนังของมนุษย์เพื่อการรักษาอย่างมีประสิทธิภาพ เพราะช่วยลดการปฏิบัติของมนุษย์ในการบริหารยา นอกจากนี้ยังยังเป็นวิธีนำส่งยาเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตได้โดยตรงซึ่ง ไม่ทำให้ยาสูญเสียความเข้มข้น และไม่สร้างความเจ็บปวดให้กับมนุษย์ ดังนั้น TDDS จึงเป็นระบบนำส่งยาที่สะดวกมากกว่าวิธีการฉีดยาหรือการรับประทานยาทางช่องปาก [21] ซึ่ง TDDS มีข้อดีหลายประการเมื่อเทียบกับการฉีดยาหรือการรับประทานยาทางช่องปาก ระบบการนำส่งยาแบบ TDDS ที่ช่วยลดการสูญเสียความเข้มข้นของยาในเส้นทางของระบบทางเดินอาหารและการถูกเอมไซด์จากตับย่อย นอกจากนี้ยังช่วยลดอาการค้างเคียงจากการใช้ยาเกิดขนาดเนื่องจากระบบการรักษานี้สามารถควบคุมปริมาณยาที่ร่างกายควรได้รับอย่างเหมาะสม [22] ข้อดีอื่นๆ จากการรักษาด้วยระบบการนำส่งยาผ่านผิวหนังคือมีการใช้

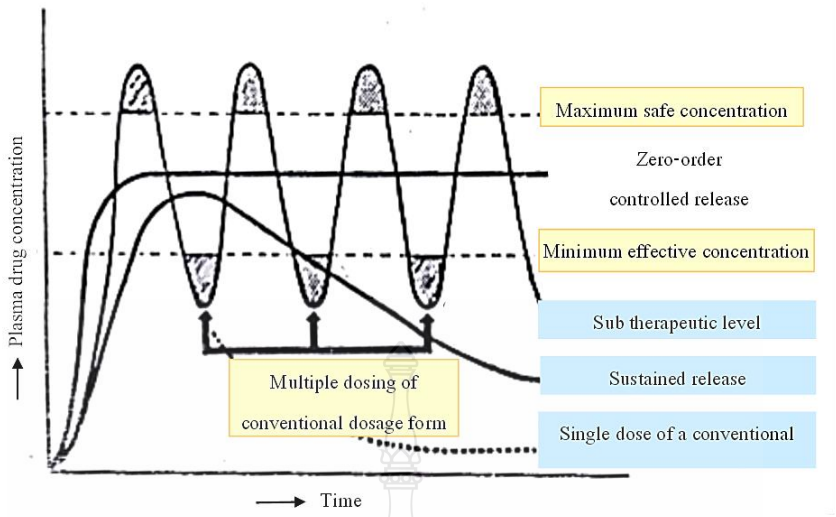
ยาในการรักษาที่เรียบง่ายโดยเฉพาะอย่างยิ่งแพทย์ที่ต้องใช้ยารักษาเพียงครั้งเดียวหรือเป็นครั้งต่อสัปดาห์ ทำให้ผู้ป่วยเกิดความเชื่อมั่นในการรักษาด้วยยา [23]



รูปที่ 2.5 ช่องทางในชั้นผิวหนังที่ยาสามารถเคลื่อนที่ลงสู่ระบบไหลเวียนโลหิต [24]

การดูซึมยาผ่านทางผิวหนังขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย [25] เช่น ยาที่ถูกประยุกต์ใช้ในการรักษา, ขนาดของโมเลกุลของยาที่จะสามารดูดซึมได้ดี, ความสามารถการซึมผ่านของเยื่อเลือกผ่านในแผ่นแปะยา, ความชุ่มชื้นของผิวหนัง, ค่า pH ของยา, ความสามารถละลายได้ของไขมันใต้ผิวหนัง, การเก็บสะสมยาในผิวหนัง และ อื่นๆ ซึ่งเส้นทางของยาที่จะซึมผ่านผิวหนังลงสู่ระบบไหลเวียนโลหิตมีสามเส้นทางหลักๆ คือ ทรานเซลลูลาร์, อินเตอร์เซลลูลาร์ และ ฟอล์ลิเซลลูลาร์ [26] ดังแสดงในรูปที่ 2.5

TDDS เป็นระบบที่สามารถควบคุมอัตราการปลดปล่อยของยาสู่ผิวหนังตามระยะเวลาที่กำหนดได้ ซึ่งลักษณะพฤติกรรมการปลดปล่อยยาจะมีสองพฤติกรรมหลักๆ ดังแสดงให้เห็นในรูปที่ 2.6แบบแรกคือ ลักษณะการปลดปล่อยยาแบบดั้งเดิมคือ อัตราการปลดปล่อยยาเข้าสู่ร่างกายโดยความเข้มข้นของยาจะค่อยๆลดลงตามระยะเวลาจนกระทั่งถึงรอบต่อๆไป (Dash) ปัจจัยที่สำคัญคือระดับของเลือด และประสิทธิภาพการควบคุมการปลดปล่อยยา ซึ่งแตกต่างกับในแบบที่สองคือ มีการปลดปล่อยยาออกมาโดยสามารถควบคุมปริมาณยาต่อระยะเวลาที่ยาวนานได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยแผนภูมิรูปภาพที่แสดงให้เห็นจะทราบถึงการควบคุมระดับยาในเลือดอย่างมีประสิทธิภาพ (Zero-order controlled drug release) ที่ดีมากกว่าระดับยาในเลือดที่ถูกปลดปล่อยในแบบดั้งเดิม (Traditional drug release) [27]



รูปที่ 2.6 ระดับยาในโลหิตจากการปลดปล่อยแบบดั่งเดิมและระดับยาในโลหิตจากการปลดปล่อยแบบควบคุม [28]

แผ่นแปะยาบนผิวหนัง (Transdermal patch or skin patch) เป็นอุปกรณ์ทางการแพทย์ที่จะถูกบรรจุไปด้วยยา เพื่อการนำไปใช้งานบนผิวหนังและการนำส่งยาที่เฉพาะเจาะจงทั่วผิวหนังให้ไหลลงสู่ระบบการไหลเวียนโลหิต [29] โดยแผ่นแปะยาจะถูกแบ่งเป็นชั้นๆ ชั้นแผ่นที่เป็นกาวทำหน้าที่หลักๆสองอย่างคือ เป็นแผ่นที่สร้างการยึดติดกับผิวหนังและเป็นชั้นแขวนลอยที่เก็บยา แต่ปัญหาที่เกี่ยวข้องกับแผ่นกาวนี้ก็คือ ถ้าปริมาณยาที่ถูกสะสมในแผ่นกาวมีมากจะส่งผลทำให้ความเหนียวของกาวเพื่อการยึดติดกับผิวหนังลดลง ดังนั้นจึงต้องมีการนำมาแปะใหม่อีกครั้งหรือทำการขยายแผ่นเพื่อให้ได้รับการรักษาที่ครบถ้วนตามความเข้มข้นของยาที่อยู่ในแผ่นแปะยา ยาหลายประเภทมักจะรวมสารไว้หลายๆตัว จึงได้มีการติดวงจรกระแสไฟฟ้าเข้าไปในแผ่นแปะยาเพื่อปรับปรุงการซึมผ่านของยาสู่ผิวหนัง [30]

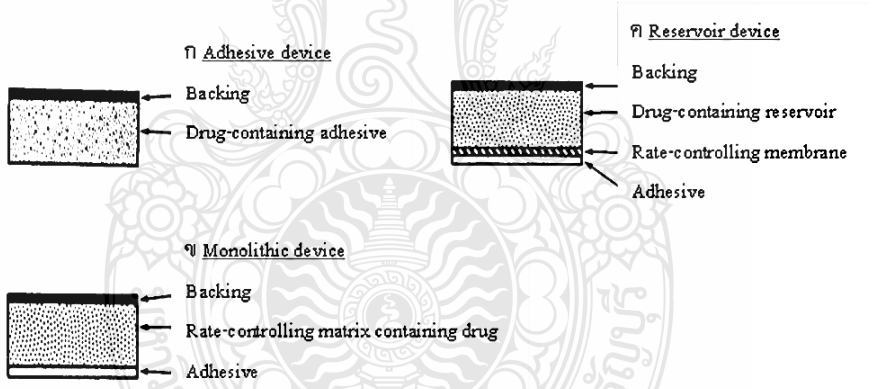
รูปแบบของแผ่นแปะยาผ่านผิวหนัง โดนทั้วไปการแบ่งรูปแบบของแผ่นแปะยาผ่านผิวหนังสามารถทำได้หลายวิธี แต่โดยหลักการพื้นฐานสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ชนิด ได้แก่ตัวยาบรรจุในกาว (Drug in adhesive) ตัวยาบรรจุในเมทริกซ์ (Drug in matrix) และตัวยาบรรจุในสารกักเก็บ (Drug in reservoir)

ตัวยาบรรจุในกาว รูปแบบนี้เป็นรูปแบบที่ง่ายที่สุดโดยตัวยาจะกระจายตัวอยู่ในส่วนของ Adhesive polymer ซึ่งชั้นของ Adhesive จะเป็นส่วนที่มีบทบาทสำคัญคือ ทำให้แผ่นแปะยายึดติดกับผิวหนัง นอกจากนี้ยังเป็นตัวควบคุมการปลดปล่อยของยาออกจากแผ่นแปะยาโดยจะมีลักษณะเป็น

First order kinetic คือ การปลดปล่อยยาจะลดลงเมื่อความเข้มข้นของยาในชั้นกาวลดลงดังแสดงในรูปที่ 2.7 ก

ตัวยาบรรจุในเมทริกซ์ แผ่นแปะยาในรูปแบบนี้ยาจะกระจายตัวอยู่ใน Lipophilic matrix หรือ Hydrophilic matrix ซึ่งทั่วไปจะเป็น Polymer matrix ดังนั้นส่วนประบอกที่สำคัญสำหรับแผ่นแปะยาชนิดนี้คือ ชั้นของ Matrix ที่จะทำหน้าที่ในการควบคุมการปลดปล่อยยาจากแผ่นแปะยาและเช่นเดียวกับ Drug in adhesive patch การปลกปล่อยยาจะลดลงเมื่อความเข้มข้นของยาใน Matrix ลดลง ซึ่งแผ่นแปะยาชนิดนี้เป็นชนิดเดียวกับแผ่นแปะยาที่ใช้ในงานวิจัยนี้ ดังแสดงในรูปที่ 2.7 ข

ตัวยาบรรจุในสารกักเก็บ แผ่นแปะยาชนิดนี้มีลักษณะที่สำคัญแตกต่างไปจากสองชนิดแรก คืออัตราการปลดปล่อยยาออกจากแผ่นแปะยาจะถูกควบคุมด้วย Membrane ดังนั้นการออกแบบ Membrane จึงมีความสำคัญมาก และตัวยานั้นจะถูกเก็บอยู่ในส่วนที่เรียกว่า Reservoir ในรูปของเจลหรือ สารละลาย นอกจากนี้ Drug in reservoir patch ยังมีข้อดีที่เหนือกว่าแผ่นแปะยาที่บรรจุยาในกาวและบรรจุยาในเมทริกซ์ คือ การปลดปล่อยยาจาก Reservoir patch จะคงที่เป็น Zero order kinetic ที่ความเข้มข้นของยาใน Reservoir อยู่ในระดับอิ่มตัว (Saturate concentration) ดังแสดงในรูปที่ 2.7 ค [31]



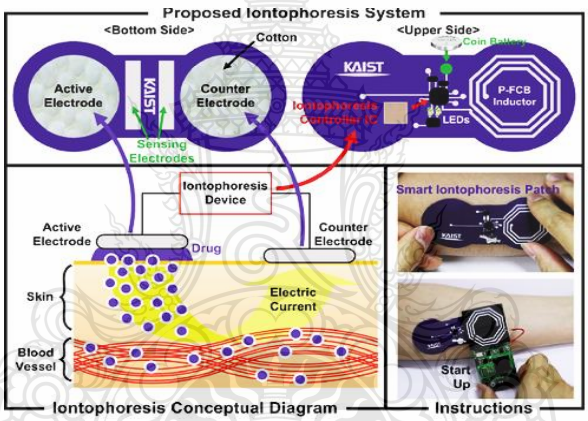
รูปที่ 2.7 ส่วนประกอบของแผ่นแปะยาทั้ง 3 ชนิด [32]

2.4 ระบบการกระตุ้นการนำส่งยาผ่านผิวหนังด้วยไฟฟ้า (Iontophoresis transdermal drug delivery)

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วถึงข้อจำกัดของระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังจึงได้มีการพัฒนาระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังให้มีประสิทธิภาพในการนำส่งยาที่ดีขึ้นมีวิธีการมากมายที่จะแก้ไขข้อจำกัดนี้เช่น การใช้สารเคมีช่วยในการซึมผ่าน (Chemical enhancer) การใช้สนามแม่เหล็กนำส่งยา

(Magnetophoresis) และการใช้ระบบการกระตุ้นการนำส่งยาผ่านผิวหนังด้วยไฟฟ้า (Iontophoresis) เป็นต้น แต่วิธีการที่นิยมใช้มากที่สุดคือการใช้ระบบการกระตุ้นการนำส่งยาผ่านผิวหนังด้วยไฟฟ้า เนื่องจากวิธีนี้ง่ายและสะดวกในการควบคุมปริมาณยาที่จะถูกนำส่งโดยสามารถควบคุมได้ด้วยการปรับระดับความต่างศักย์ไฟฟ้าแต่ข้อจำกัดของระบบนี้คือ การใช้ไฟฟ้าช่วยในการนำส่งยาอาจทำให้เกิดการระคายเคืองที่ผิวหนัง หรืออาจทำให้เกิดอาการเจ็บปวดที่ผิวหนังได้ และการใช้แรงดันไฟฟ้าที่มากเกินไป อาจทำให้ผิวหนังไหม้ เป็นแผล หรืออาจทำให้เกิดผื่นแดงที่ผิวหนังบริเวณนั้นได้ เป็นต้น

หลักการทำงานของระบบนี้คือการใช้ประจุไฟฟ้าที่มีประจุเหมือนกับตัวยาที่มีขั้วทางไฟฟ้าผลักตัวยาผ่านทาง Stratum corneum ด้วยแรงผลักทางไฟฟ้าเพื่อช่วยในการกระตุ้นการนำส่งยาที่มีขั้วผ่านชั้นไขมัน ซึ่งแผ่นแปะยานั้นจะมีขั้วไฟฟ้าหนึ่งขั้วโดยอีกขั้วไฟฟ้าหนึ่งนั้นแปะอยู่บนผิวหนังบริเวณอื่นเพื่อให้ไฟฟ้าครบวงจร [33]



รูปที่ 2.8 ระบบการกระตุ้นการนำส่งยาผ่านผิวหนังด้วยไฟฟ้า [34]

ตารางที่ 2.2 ตัวอย่างแผ่นแปะยาผ่านผิวหนังในระบบต่างๆ [35-38]

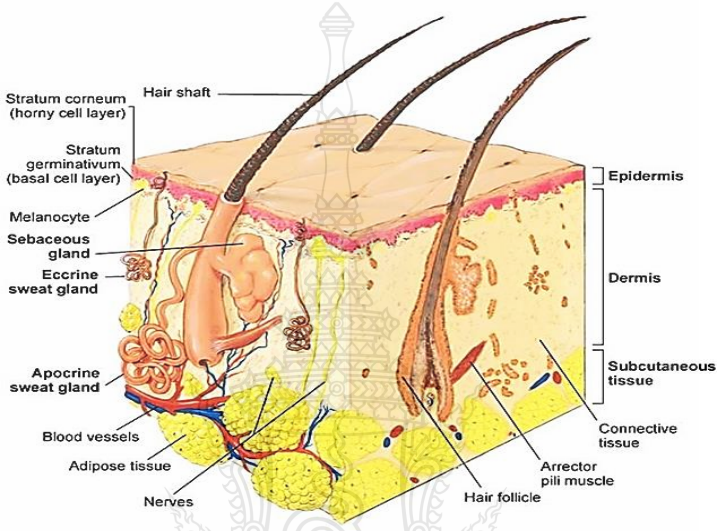
Year	Model drug	Matrix	Indication	Method of TDDS	Ref.
1996	Estradiol	TDEs	Postmenopausal	Passive diffusion	William et al. (1996)
1998	Testosterone	TTD	Hypogonadism	Passive diffusion	Douglas et al. (1998)

ตารางที่ 2.2 ตัวอย่างแผ่นแปะยาผ่านผิวหนังในระบบต่างๆ (ต่อ) [39-46]

Year	Model drug	Matrix	Indication	Method of TDDS	Ref.
1999	Estradiol	TDEs	Ore venting postmenopausal bone loss	Passive diffusion	S.R Weiss et al. (1999)
2006	Oxybutynin	TDO	Overactive Bladder	Passive diffusion	G. Willy Davila et al. (2006)
2007	Clonidine	Poly(2-hydroxy-3-phenoxypropylacrylate	Antihypertensive	Passive diffusion	Xiaoping Zhan et al. (2007)
2009	Salicylic acid	Polyacrylamide	-	Iontophoresis	Niamlang et al. (2009)
2009	Sulfosalicylic acid	Polyacrylic acid	-	Iontophoresis	P. Chansai et al. (2009)
2010	Scopolamine	TDS	Motion sickness	Passive diffusion	Christian *et al.* (2010)
2011	Lidocaine, nicotine	Dodecyl 2-(N,N-dimethylamino) propionate	-	Iontophoresis	Longsheng et al. (2011)
2012	Nicotine	Deproteinized natural rubber latex	Smoking cessation	Passive diffusion	Jirapornchai et al. (2012)
2013	Aloe-Vera Extraction	Polyacrylamide	-	Iontophoresis	S. Niamlang et al. (2011)
2014	Buprenorphine and Clonidine	-	-	Sonophoresis	Richard *et al.* (2014)

2.5 โครงสร้างและหน้าที่ของผิวหนังมนุษย์ (Structure and function of human skin)

ผิวหนังนับว่าเป็นอวัยวะที่ใหญ่ที่สุดในร่างกายมนุษย์มีความสำคัญต่อร่างกายไม่น้อยไปกว่าอวัยวะสำคัญอย่างสมองหรือหัวใจ ซึ่งถือว่ามีความสำคัญต่อการดำรงชีวิตเป็นอย่างมากผิวหนังประกอบด้วย 2 ชั้นที่สำคัญคือ ชั้นหนังกำพร้า (Epidermis) และชั้นหนังแท้ (Dermis) ส่วนชั้นที่อยู่ลึกลงมาเป็นชั้นใต้ผิวหนังซึ่งเป็นชั้นไขมัน (Subcutaneous tissue, Sub cutis, and Panniculus)



รูปที่ 2.9 ลักษณะโครงสร้างของผิวหนัง [47]

ผิวหนังทุกบริเวณของร่างกายจะประกอบด้วยชั้นต่างๆ เหมือนกันแต่อาจมีความแตกต่างกันด้านความหนาบาง เช่น ชั้นหนังกำพร้าจะหนาที่สุดที่ฝ่ามือฝ่าเท้าประมาณ 1.5 มิลลิเมตร ขณะที่เปลือกตาหนาประมาณ 0.1 มิลลิเมตร ชั้นหนังแท้หนาที่สุดที่หลังและชั้นไขมันจะมีมากที่หน้าท้องและก้น

2.5.1 โครงสร้างของผิวหนัง (Structure of skin)

ชั้นหนังกำพร้า (Epidermis) เป็นชั้นผิวหนังที่อยู่นอกสุดและสัมผัสกับสิ่งแวดล้อมโดยตรงชั้นหนังกำพร้าเป็นบริเวณที่มีการผลิตเซลล์ผิวเป็นที่อยู่ของเมลาโนไซต์ (Melanocytes) ซึ่งทำหน้าที่ในการผลิตเม็ดสีหรือเมลานินเป็นที่เกิดกระบวนการผลัดเซลล์ผิว ซึ่งจะมีการทดแทนเซลล์ผิวที่ตายแล้วด้วยการผลิตเซลล์เกิดใหม่ตลอดเวลา โดยจะมีการผลัดเซลล์ผิวที่ตายแล้วให้ไปอยู่ที่ชั้นบนสุดซึ่งเราเรียกผิวชั้นนั้นว่า “Horny layer” หรือ “Stratum corneum” ซึ่งเป็นชั้น

ผิวที่มีอายุราว 14 วัน หลังจากนั้นจะหลุดลอกออกไปในรูปของขี้ไคลและผิวหนังจะสร้างเซลล์ผิวใหม่ๆ ขึ้นมาแทนเซลล์ผิวที่หลุดลอกออกไปดังกล่าวซึ่งกระบวนการสร้างเซลล์ใหม่ดังกล่าวจะกินเวลาอีก 14 วัน เช่นกันเมื่อสัมผัสแล้วจะรู้สึกว่าผิวไม่เรียบเนียนและขาดความยืดหยุ่น ผิวชั้นหนังกำพร้าเกิดจากเซลล์ชั้นเดียวซึ่งแบ่งตัวหนาขึ้น เกิดเป็น เซลล์ผิวหนัง (Keratonocyte) และ Epidermal appendages (Adnexal structures) เช่น รูขุมขน ต่อมเหงื่อ ต่อมไขมัน เป็นต้น ชั้นหนังกำพร้ามีความสำคัญในระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังเนื่องจากชั้นหนังกำพร้าประกอบด้วยชั้นของ Stratum corneum ซึ่งส่วนประกอบไปด้วยเซลล์ผิวหนังที่ตายแล้ว โปรตีนและไขมัน เป็นผิวหนังชั้นที่สามารถขัดขวางการซึมผ่านของสารต่างๆ ได้ซึ่งเป็นอุปสรรคที่สำคัญสำหรับการนำส่งยาผ่านผิวหนัง

ชั้นหนังแท้ (Dermis) เป็นชั้นที่อยู่ต่ำกว่าผิวชั้นนอกลงมามีความหนามากกว่าผิวชั้นนอก 20-40 เท่า เป็นชั้นที่มีความหนามากถึง 90% ของโครงสร้างผิวทั้งหมดผิวชั้นหนังแท้ประกอบไปด้วยปลายประสาทรับความรู้สึก ต่อมไขมัน ต่อมเหงื่อ รากขน เส้นเลือด และ ต่อมไขมันที่อยู่ในชั้นหนังแท้จะทำหน้าที่ในการผลิตน้ำมันและเหงื่อออกไปเคลือบผิวหนังชั้นนอกไว้บางๆ น้ำมันและเหงื่อดังกล่าวมีประโยชน์ในการช่วยรักษาน้ำให้ผิวหนังและมีฤทธิ์ในการป้องกันเชื้อโรคแบคทีเรียและเชื้อรา หนังแท้ประกอบด้วยส่วนที่เป็นเส้นใยคือ Collagen fibers, Elastic fibers และ Reticulum fibers ซึ่งเส้นใยจะมีลักษณะละเอียดและอยู่กันแบบหลวมๆ ในชั้นบนที่อยู่ชิดกับชั้นหนังกำพร้าเรียกว่าชั้น “Papillary dermis” ส่วนในชั้นลึกเส้นใยมีลักษณะหยาบกว่าและอยู่กันอย่างหนาแน่นเรียกว่าชั้น Reticular dermis นอกจากนั้นในชั้นหนังแท้ยังมีเส้นเลือด กล้ามเนื้อ เส้นประสาทและปุ่มประสาทพิเศษ ที่รับความรู้สึกต่างๆ เช่น รับความรู้สึกสัมผัสความกดดัน ความร้อน ความเย็นเป็นต้น และในชั้นหนังแท้ยังมี Mast cell ซึ่งเป็นเซลล์ที่มี Granules ที่บรรจุด้วยสารหลายชนิดเช่น Heparin, Histamine, Neutrophil Chemotactic Factor, Eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis และ Kinin เป็นต้น

ชั้นไขมันใต้ผิวหนัง (Subcutis) ลึกลงมาจากชั้นหนังแท้จะเป็นชั้นไขมันใต้ผิวหนังซึ่งจะแบ่งโดยผนังกั้นบางๆ ซึ่งประกอบด้วย เส้นใย คอลลาเจน (Collagen) และเส้นเลือดทำให้ไขมันมีลักษณะเป็นกลุ่มๆ (Lobules) ชั้นนี้เป็นส่วนรองรับผิวหนังให้คงรูปร่างรับแรงกระแทกและสะสมพลังงานแก่ร่างกายเป็นส่วนล่างสุดของโครงสร้างผิวหนังเป็นชั้นที่ช่วยสร้างความยืดหยุ่นให้แก่ผิวช่วยรักษาแรงกระแทกและสะสมพลังงานส่วนใหญ่จะประกอบไปด้วยไขมันและไฟเบอร์ ซึ่งมีหน้าที่ในการปกป้องอวัยวะที่อยู่ลึกลงไป [48]

2.5.2 หน้าที่ของผิวหนัง

ผิวหนังเป็นอวัยวะที่มีขนาดใหญ่และมีน้ำหนักมากที่สุดในร่างกายและทำหน้าที่ห่อหุ้มร่างกายไว้มีหน้าที่ที่สำคัญคือ ห่อหุ้มร่างกายให้คงรูปร่างอยู่ได้, ป้องกันอันตรายต่างๆ จาก

สิ่งแวดล้อมเช่นอุณหภูมิที่เปลี่ยนแปลง ความแห้ง ความชื้น เชื้อโรคต่างๆ, ควบคุมอุณหภูมิโดยการทำงานของต่อมเหงื่อ และขุมขน, รับความรู้สึกต่างๆ เช่น ความเจ็บปวด ร้อนหนาว รับน้ำหนักกดทับ รับรู้และต่อต้านสิ่งแปลกปลอมจากภายนอกด้วยระบบภูมิคุ้มกันร่างกายผิวหนัง [49]

2.6 จลศาสตร์การซึมผ่านผิวหนังของยา (Kinetic of drug permeation)

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่ากลไกการนำส่งยาผ่านผิวหนังนั้น ใช้หลักการแพร่ของสารออกจากวัสดุที่มีความเข้มข้นมากไปน้อย ดังนั้นปริมาณของยาที่จะแพร่ออกมาจากเมทริก (ยางธรรมชาติ) ที่เวลา t (M_t) และปริมาณของยาเริ่มต้น (M_∞) นั้นจะแปรผันตรงกับเวลา (t) ที่ยาแพร่ออกมาจากยางธรรมชาติยกกำลัง n ซึ่งสามารถเขียนได้ดังสมการที่ 2.1

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \qquad 2.1$$

เมื่อ n คือ ค่า Diffusion scaling exponent โดยที่ค่า n นั้นจะบ่งบอกได้ถึงกลไกการเคลื่อนที่ของยาออกมาจากยางธรรมชาติ โดยการเคลื่อนที่ของยาจะเป็น Fickian, Non-fickian(Linear) และ Super case II transport เมื่อ n มีค่า เท่ากับ 0.5, มากกว่า 0.5 หรือเท่ากับ 1 และ มากกว่า 1 ตามลำดับ โดยทั่วไปการอธิบายการแพร่ของยาออกจากเมทริกของยางนั้นจะควบคุมด้วยกลไกการแพร่แบบ Fickian, Non-fickian(Linear) และ Super case II transport ซึ่งสามารถนำมาคำนวณหาความสัมพันธ์ระหว่าง ค่าคงที่การแพร่ (Diffusion coefficient) กับปริมาณยาที่ถูกนำส่งและเวลาได้ดังสมการที่ 2.2

$$Q = 2C_0 (Dt/\pi)^{1/2} \qquad 2.2$$

โดยที่ Q คือ ปริมาณยาที่เคลื่อนที่ผ่านพื้นที่หน้าตัดของยางธรรมชาติที่เวลา t (mg.cm/s) , C_0 คือปริมาณยาที่บรรจุอยู่ในยางธรรมชาติ (mg/cm^3) และ D คือค่าคงที่การแพร่ (cm^2s^{-1}) [50]

2.7 เครื่องวัดการดูดกลืนแสง (UV-Visible spectrophotometer)

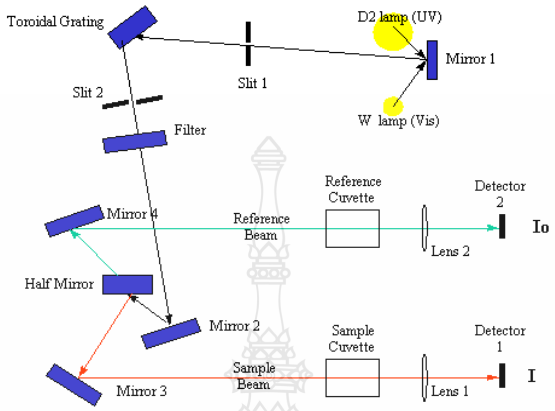
เครื่องวัดการดูดกลืนแสง UV-Visible spectrophotometer เป็นเครื่องมือที่ใช้ในการวัดการดูดกลืนแสงหรือรังสีที่อยู่ในช่วงอัลตราไวโอเลตและวิสิเบิล มีความยาวคลื่นอยู่ในช่วงประมาณ 190-800 นาโนเมตร ของสารเคมีนั้น ได้แก่พวกสารอนินทรีย์ (Organic compound) สารประกอบ

เชิงซ้อน (Complex compound) หรือ สารอนินทรีย์ (Inorganic compound) ทั้งที่มีสีและไม่มีสี ซึ่งสมบัติของสารดังกล่าวนี้ได้นำมาใช้ในการวิเคราะห์ทั้งในเชิงคุณภาพ และเชิงปริมาณ เพราะวิธีนี้เป็นวิธีที่เที่ยงตรงและแม่นยำ และ มีสภาพไว (Sensitivity) สูง สมบัติในการดูดกลืนแสงของสาร เมื่อโมเลกุลของตัวอย่างถูกฉายด้วยแสงที่มีพลังงานเหมาะสมจะทำให้อิเล็กตรอนภายในอะตอมเกิดการดูดกลืนแสงแล้วเปลี่ยนสถานะไปอยู่ในชั้นที่มีระดับพลังงานสูงกว่าเมื่อทำการวัดปริมาณของแสงที่ผ่านหรือสะท้อนมาจากตัวอย่างเทียบกับแสงจากแหล่งกำเนิดที่ความยาวคลื่นค่าต่างๆ ตามกฎของ Beer-Lambert ค่าการดูดกลืนแสง (Absorbance) ของสารได้ โดยจะแปรผันกับจำนวนโมเลกุลที่มีการดูดกลืนแสงดังนั้นจึงสามารถใช้เทคนิคนี้ในระบุชนิดและปริมาณของสารต่างๆ ที่มีอยู่ในตัวอย่างได้ [51][52]

รูปที่ 2.10 เครื่องวัดการดูดกลืนแสง (UV-Visible spectrophotometer)

ส่วนประกอบและหลักการทำงานภายในเครื่อง UV-Visible spectrophotometer จะประกอบด้วยส่วนต่างๆ ดังแสดงในรูปที่ 2.11 ซึ่งประกอบด้วยแหล่งกำเนิดแสง 2 ชนิดคือ Deuterium (D2) lamp ซึ่งให้คลื่นแสงในช่วง UV และ Tungsten (W) lamp ซึ่งให้คลื่นแสงในช่วง Visible หลักการทำงานเมื่อแสงจากแหล่งกำเนิดแสงตกกระทบที่ Mirror 1 ลำแสงจะผ่านไปยัง Slit และไปตกกระทบที่ Diffraction grating ซึ่งอุปกรณ์ชนิดนี้จะถูกออกแบบให้สามารถหมุนเพื่อเลือกความยาวคลื่นแสงที่เฉพาะเจาะจงหลังจากนั้น Monochromatic light (แสงซึ่งมีความยาวคลื่นเดียว) จะผ่านไปยัง Slit และ Filter จะทำหน้าที่กรองแสงที่รบกวนออกจากนั้นลำแสงจะตกกระทบ Mirror 2 ก่อนที่จะสะท้อนและแบ่งออกเป็นสองส่วนโดย Half mirror โดยครึ่งหนึ่งของลำแสงจะสะท้อนจะผ่านไปยัง Reference cuvette ซึ่งการวิเคราะห์โดยใช้ UV-Visible spectrophotometer สามารถวิเคราะห์ได้ทั้ง

ทางด้านคุณภาพและปริมาณโดยความยาวคลื่นของแสงที่ถูกดูดกลืนจะสามารถใช้ในการ Identify ชนิดของสารในขณะที่ปริมาณการดูดกลืนแสงจะใช้ในการบอกปริมาณของสารที่นำมาวิเคราะห์ [53]



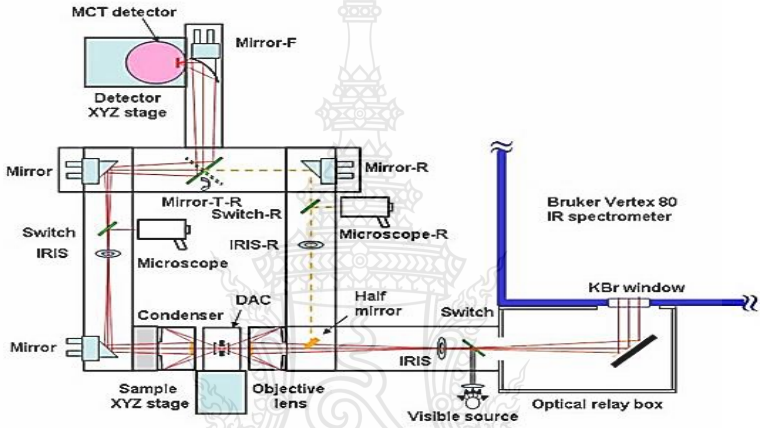
รูปที่ 2.11 ส่วนประกอบภายในเครื่อง UV-Visible spectrophotometer [54]

2.8 Fourier transform infrared spectrophotometer (FT–IR spectrophotometer)

เป็นเทคนิคหนึ่งที่ใช้ในการจำแนกประเภทของสารอินทรีย์ สารอนินทรีย์และพันธะเคมีในโมเลกุลรวมถึงสามารถที่จะบอกถึงปริมาณองค์ประกอบที่มีอยู่ในโมเลกุลของสารผสมตัวอย่างที่ไม่ทราบชนิด โดยทำการตรวจวัดการดูดกลืนรังสีอินฟาเรดของตัวอย่างที่ความถี่ต่างๆ ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะตัวของแต่ละพันธะ [55]

ส่วนประกอบและหลักการทำงาน เครื่อง FT-IR Spectroscopy มีส่วนประกอบที่สำคัญคือ เมื่อรังสีอินฟราเรดที่มีหลายความถี่จากแหล่งคลื่นรังสีอินฟราเรดผ่านเข้าไปยังอินเทอร์โฟโรมิเตอร์ ลำแสงจะถูกแบ่งเป็น 2 ส่วนส่วนที่เป็น Beam splitter ลำแสงครึ่งหนึ่งจะผ่านไปยังกระจกที่ตรึงอยู่กับที่ และกระจกที่เคลื่อนที่ได้ด้วยความเร็วคงที่เมื่อลำแสงสะท้อนกลับมาที่ Beam splitter จะเกิดการแทรกสอดแบบเสริมกันหรือการแทรกสอดแบบหักล้างของแต่ละความยาวคลื่นเมื่อแสงผ่านสารตัวอย่างไปยังตัววัดสัญญาณที่อ่านได้ทุกความถี่พร้อมกันกับช่วงสแกนของกระจก โดยที่อัตราการสุ่มวัดสัญญาณและความเร็วของกระจกที่เคลื่อนที่ได้จะถูกควบคุมให้มีความถูกต้องและคงที่ เรียกสัญญาณอ้างอิงจากตัววัดสัญญาณที่เกิดจากหลอด He-Ne laser ว่า “Internal reference laser” [56]

รูปที่ 2.12 เครื่อง Fourier Transform Infrared spectrophotometer [57]

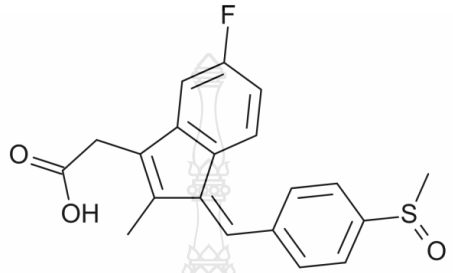


รูปที่ 2.13 ส่วนประกอบภายในเครื่อง FT-IR spectrophotometer [58]

2.9 ยาซูลินแดค (Sulindac)

ยาซูลินแดค (Sulindac) เป็นยาต้านการอักเสบประเภทไม่ใช่สเตียรอยด์ NSAIDs (Nonsteroidal anti-inflammatory drug) ได้ถูกนำเข้ามาขายในชื่อ “Arylalkanoic acid” ในครั้งแรกที่ประเทศอังกฤษและสหรัฐอเมริกาโดย เมอร์ค (Merck) สำหรับชื่ออื่นๆเช่น คลินอริว (Clinoril) โดยบริษัท M & H Manufacturing และ เซนลิแดค (Cenlidac) โดยบริษัท Central poly trading ซูลินแดคมีสูตรโครงสร้างทางเคมี คือ (1Z)-5-fluoro-2-methyl-1-[4-(methylsulfinyl)benzylidene]-1H-indene-3-yl acetic acid แสดงดังรูปที่ 2.14 ยานี้ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ทันทีต้องผ่านการดูดซึมเข้าระบบไหลเวียนโลหิตก่อน การออกฤทธิ์ของยานี้สามารถอยู่ได้นาน 16.4 ชั่วโมงในระบบไหลเวียนโลหิตก่อนที่จะถูกกำจัดออกครึ่งหนึ่งโดยผ่านทางปัสสาวะและอุจาระ

ขนาดปกติของยานี้คือ 150-200 มิลลิกรัม วันละสองครั้งไม่ควรใช้กับผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้โดยเฉพาะอย่างยิ่ง (ภูมิแพ้ และ ลมพิษ) NSAIDs สามารถลดอาการอักเสบได้โดย COX (Neutralizing cyclooxygenase) ซึ่งจะช่วยเสริมการสร้างการสังเคราะห์สารต้านการอักเสบ นอกเหนือจากนี้ยังมีฤทธิ์การต้านการเจริญเติมโตของเนื้องอก, การต้านมะเร็ง, และแผลในลำไส้ใหญ่ [59][60]



รูปที่ 2.14 สูตรโครงสร้างทางเคมีของซูลินแดค

2.10 ทบทวนวรรณกรรม (Literature review)

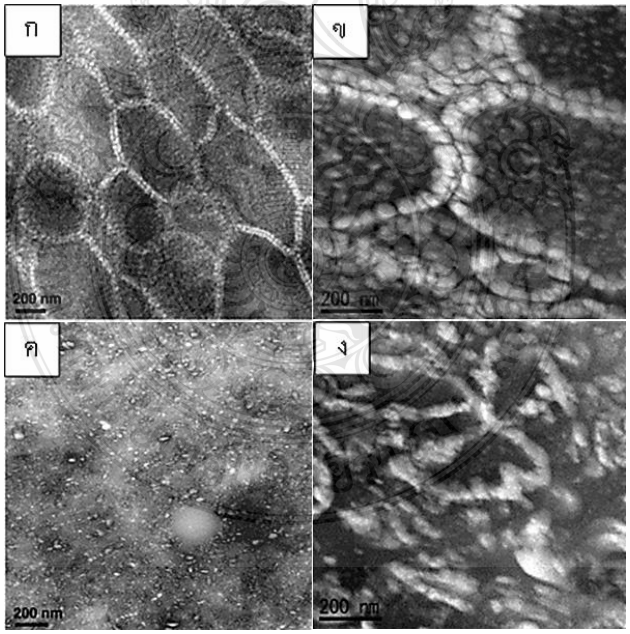
2.10.1 การกำจัดโปรตีนในน้ำยางธรรมชาติ (Deproteinization natural rubber)

Klinklai et al. (2003) ศึกษาการเตรียมยางอีพอคซิไดซ์เหลว (Liquid epoxidized natural rubber; ENR) จากยางธรรมชาติโดยลดปริมาณโปรตีน Depolymerization ในน้ำยางธรรมชาติด้วยการใช้ปริฏิกิริยาออกซิเดชัน จาก $(NH_4)_2S_2O_8$ ในโพพานอล (Propanal) เขาได้ทำการทดลองปฏิกิริยาอิพอคซิเดชัน (Epoxidation) ในน้ำยางธรรมชาติสดเพื่อลดปริมาณโปรตีนในน้ำยางธรรมชาติด้วยเอมไซม์ที่ย่อยโปรตีน (Proteolytic enzyme) ผสมกับสารลดแรงตึงผิว (Surfactant) เพื่อให้โปรตีนแยกชั้นกับส่วนที่เป็นเนื้อยางได้ง่ายขึ้น โดยใช้ระยะเวลาในการบ่ม 12 ชั่วโมง ผลการศึกษาพบว่าปริมาณไนโตรเจนลดลงเหลือ 0.02 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก และปริมาณไฮโดรคาร์บอนส่วนที่เป็นเนื้อยางเพิ่มขึ้นหลังจากผ่านปฏิกิริยาอีพอคซิเดชัน แต่ว่าใช้ระยะเวลานานในการบ่ม ซึ่งทั้งสองอย่างขึ้นอยู่กับปริมาณกรดเปอร์อะซิติก (Peracetic acid) ที่ใช้ในกระบวนการกำจัดโปรตีนในยางธรรมชาติ [61]

Kawahara et al. (2004) ศึกษาการกำจัดปริมาณโปรตีนในน้ำยางธรรมชาติ (Deproteinization) ด้วยวิธีการบ่มด้วยยูเรีย (Urea) ร่วมกับการใช้สารลดแรงตึงผิว (Surfactant) เพื่อลดอาการแพ้ที่เกิดขึ้นกับผิวหนังมนุษย์ (Latex-allergy) จากโปรตีนที่อยู่ในน้ำยางธรรมชาติ ในการทดลองมีการควบคุม ค่าความเป็นกรด-ด่าง ให้มีค่า pH เท่ากับ 7, และใช้ระยะเวลา 1 ชั่วโมง ในการบ่มให้อยู่ในสภาวะที่เหมาะสม เพื่อทำให้การกำจัดโปรตีนในน้ำยางมีประสิทธิภาพมากที่สุด ผลการทดลองพบว่าปริมาณไนโตเจน (Nitrogen) ในน้ำยางธรรมชาติลดลงจาก 0.38 เปอร์เซ็นต์เป็น 0.02

เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก นอกจากนี้จำนวนของสารก่อภูมิแพ้ยังลดลงน้อยกว่า 0.7 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งเป็นปริมาณที่น้อยมากเมื่อเปรียบเทียบกับยางที่ผ่านกระบวนการกำจัดโปรตีนแบบทั่วๆไป [62]

Pukkate et al. (2008) ศึกษากลไกลของการสังเคราะห์โคพอลิเมอร์แบบกราฟระหว่าง สไตรีนกับน้ำยางธรรมชาติที่ผ่านกระบวนการกำจัดโปรตีนแล้ว (Deproteinized natural rubber; DPNR) ด้วยสัดส่วนโดยน้ำหนักของพอลิสไตรีน 12.8 และ 32.8 %w/w ตามลำดับ ต่อยาง 90 %w/w โดยเตรียมการสังเคราะห์โคพอลิเมอร์แบบกราฟระหว่าง เทริท-บิวทิล ไฮโดรเปอร์ออกไซด์/เตรตราเอทธิลีนเพนทามีน (Tert-butyl hydroperoxide / Tetraethylenepentamine) เป็นตัวเริ่มการเกิดปฏิกิริยา (Initiator) หลังจากที่ยางธรรมชาติได้ผ่านกระบวนการกำจัดโปรตีนด้วยการบ่มจากยูเรีย (Urea) จะกราฟพอลิสไตรีนด้วยปฏิกิริยาโอโซโนสิส (Ozonolysis reaction) โดยใช้โคมาโตกราฟฟี (Chromatography) ในการพิจารณาน้ำหนักโมเลกุลของพอลิสไตรีนแบบกราฟ และสังเกตโครงสร้างที่เกิดขึ้นกับโคพอลิเมอร์ระหว่างสไตรีนกับยางธรรมชาติเพื่อวิเคราะห์สมบัติทางกลจากโครงสร้างดังรูปที่ 2.15 โดยสรุปว่ายางธรรมชาติโปรตีนต่ำที่มีการกราฟด้วยพอลิสไตรีน 12.8 % w/w มีค่ามอดุลัสสูงสุดเมื่อเทียบกับสูตรอื่นๆ [63]

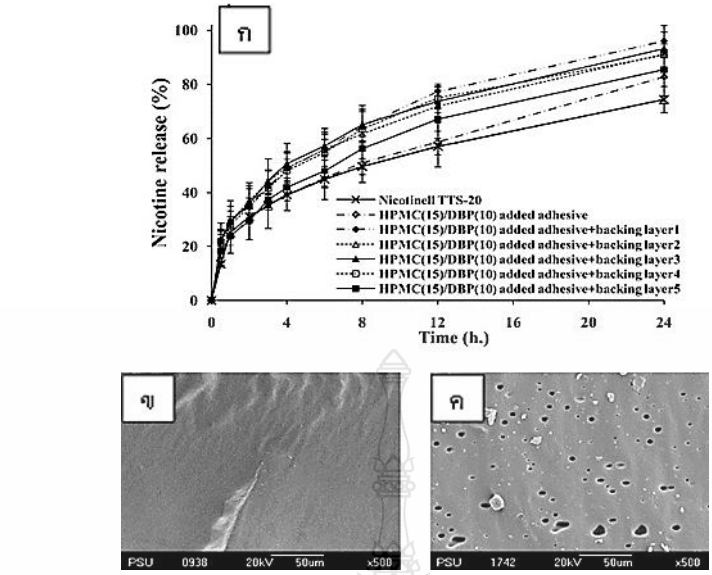


รูปที่ 2.15 ภาพ TEM ของ ก DPNR-graft-PS-12.8 %w/w, ข DPNR-graft-PS-32.8 %w/w ก่อนนำไป Mastication ด้วยเครื่อง Internal mixer และ ค DPNR-graft-PS-12.8 %w/w, ง DPNR-graft-PS-32.8 %w/w หลังจาก Mastication แล้วที่กำลังขยาย 200 นาโนเมตร.

Che-Man et al. (2008) ศึกษาการดัดแปลงกระบวนการกำจัดปริมาณโปรตีนในน้ำยางธรรมชาติ (Deproteinization natural rubber; DPNR) ด้วยกระบวนการสังเคราะห์โคพอลิเมอร์ (Graft copolymerization) แบบกราฟระหว่างสไตรีน (Styrene) กับเมทิลเมทาคริเลต (Methyl methacrylate; MMA) ใส่ลงไปในยางธรรมชาติ โดยคงรูปน้ำยางธรรมชาติด้วยการฉายรังสียูวีใช้แอมโมเนียมเปอร์ออกไซด์ไดซัลเฟส (Ammonium peroxy disulfate; $(NH_4)2S_2O_8$) เป็นตัวเริ่มปฏิกิริยา (Initiator) ส่วนการกำจัดโปรตีนในน้ำยางธรรมชาติผลถูกยืนยันด้วยการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง FTIR spectrophotometer หลังจากศึกษาผลการทดลองพบว่าความเข้มข้นของมอนอเมอร์ของสไตรีนและเมทิลเมทาคริเลตที่รวมกับยางโปรตีนต่ำที่เกิดการคงรูปเรียบร้อยแล้ว รวมไปถึงการวิเคราะห์สมบัติเชิงกล แสดงให้เห็นว่า ระยะเวลาที่ใช้ในการคงรูป (Cure time) และระยะเวลาก่อนการคงรูป (Scorching time) ของยางธรรมชาติเพิ่มขึ้นเมื่อมีจำนวนมอนอเมอร์โคพอลิเมอร์กราฟมากขึ้น [64]

Simchareon et al. (2012) ศึกษาฟิล์มผสมระหว่างน้ำยางธรรมชาติโปรตีนต่ำ (DPNR), ไฮดรอกซิลโพรพิลเมทิลเซลูโลส (Hydroxyl propylmethyl cellulose; HPMC), ไดบิวทิลพาทาเลต (Dibutyl phthalate; DBP), และสารอื่นๆ ได้แก่ กรดโอลีอิก (Oleic acid), ไอโสโพรพิลแพลมิเตต (Isopropyl palmitate; IPP), โพรพิลีนไกลคอล (Propylene glycol; PG) ,และโอลีฟออย (Olive oil), และเทอร์พีน (Terpene) โดยศึกษาสมบัติทางกายภาพและสมบัติเชิงกลของฟิล์มที่ขึ้นรูปได้ ผลจากการศึกษาแสดงให้เห็นว่าน้ำยางธรรมชาติสามารถเข้ากันได้ดีกับสารเคมีทุกชนิดที่ใส่เข้าไป รวมถึงได้ทำการวิเคราะห์ความแข็งแรงของฟิล์มที่ขึ้นรูปได้ด้วย Ultimate tensile strength; UTS, ทดสอบสมบัติความยืดหยุ่น (Elongation at break), และ ความเหนียวแน่นด้วยเทคนิก Peel strength and tack adhesive ซึ่งสมบัติเหล่านี้ขึ้นอยู่กับชนิดและความเข้มข้นของการเพิ่มสารแต่ละตัวเข้าไปในยางธรรมชาติด้วย [65]

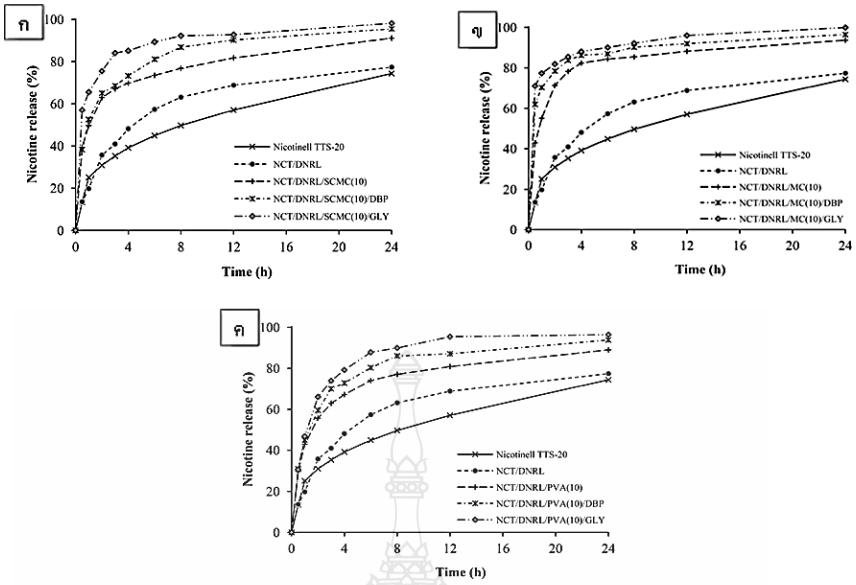
Suksaeree et al. (2012) ศึกษาการเตรียมแผ่นแปะยาไนโคติน (Nicotine transdermal patch; NTPs) ด้วยการผสมน้ำยางธรรมชาติโปรตีนต่ำ (Deproteinized natural rubber latex; DNRL) กับ ไฮดรอกซิลโพรพิลเมทิลเซลูโลส (Hydroxyl propylmethyl cellulose; HPMC) และไดบิวทิลพาทาเลต (Dibutyl phthalate; DBP) เป็นเยื่อเลือกผ่าน (Membrane) สำหรับการนำส่งยาไนโคติน (NCT)



รูปที่ 2.16 ก ปริมาณ NCT ที่ถูกปลดปล่อยออกมาจากแผ่น NTPs ที่ Blacking layer ชนิดต่างๆ (ข และ ค) SEM micrographs ของ NTPs ข ก่อนการปลดปล่อย NCT และ ค หลังการปลดปล่อย NCT.

การวิเคราะห์สมบัติการเข้ากันได้ของแต่ละส่วนผสมถูกตรวจสอบโดยเทคนิค FT-IR, XRD, DSC, และ SEM ในส่วนประกอบของแผ่นแปะยาที่ทำมาจากน้ำยางธรรมชาติโปรตีนต่ำจะมีชั้นที่ทำหน้าที่ช่วยป้องกันการระเหย (Blacking layer) ของยา NCT เป็นชั้นที่มีอัตราความชื้นไอน้ำสูง (Moisture vapor transdermal rate; MVTR) และมีสมบัติให้ออซิเจนผ่านต่ำมาก (Oxygen transmission; OT) จากการศึกษาพบว่าแผนแปะยาไนโคตินที่ไม่มีการใช่แผ่น Backing Layer จะส่งผลให้การปลดปล่อยยาผ่านผิวหนังมีอัตราเร็วในการปลดปล่อยช้ากว่าแผ่นแปะยาที่มีการใช้แผ่น Backing Layerดังแดงในรูปที่ 2.16 [66]

Pichayakorn et al. (2012) พบว่าพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (Polyvinyl alcohol; PVA) เป็นพอลิเมอร์ที่ใช้ผสมกับไนโคติน (Nicotine) สำหรับใช้เป็นยาในระบบการรักษาผ่านผิวหนังได้ดีที่สุด โดยได้ทำการศึกษาการเตรียมไนโคตินสำหรับใช้เป็นยาในการรักษาผ่านผิวหนัง ศึกษาปริมาณยาที่ถูกปลกปล่อยออกมาดังแสดงในรูปที่ 2.17



รูปที่ 2.17 เปรียบเทียบปริมาณ NCT ที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยา ก DNRL/SCMC , ข DNRL/MC, และ ข DNRL/PVA ที่ไม่ผสมและผสมกับพลาสติกไซเซอร์ชนิดต่างๆ

โดยใช้น้ำยางธรรมชาติโปรตีนต่ำ (Deproteinized natural rubber; DPNR) ขึ้นรูปแผ่นแปะยาไนโคตินผสมกับเซลลูโลสชนิดต่างๆ ได้แก่ SCMC, MC, และ PVA เพื่อเปรียบเทียบอัตราเร็วในการปลดปล่อยยา นอกจากนี้ยังเปรียบเทียบแผ่นแปะยาผสมเซลลูโลสที่ขึ้นรูปได้ ผสมกับพลาสติกไซเซอร์ 2 ชนิด ได้แก่ ไดบิวทิลพาทาเลต (Dibutyl phthalate; DBP) และ กลีเซอร์รีน (Glycerin; GLY) เพื่อเปรียบเทียบอัตราเร็วการปลดปล่อยยาของแผ่นแปะยาที่ใช้พลาสติกไซเซอร์ต่างชนิดกันและแผ่นแปะยาที่ไม่มีการเติมพลาสติกไซเซอร์ จากการศึกษาพบว่าการเติมพลาสติกไซเซอร์ลงไปทำให้แผ่นแปะยา มีอัตราการปลดปล่อยยาได้เร็วขึ้น และแผ่นแปะยา DPNR ที่ผสมพลาสติกไซเซอร์ชนิดกลีเซอร์รีน มีอัตราเร็วการปลดปล่อยาไนโคตินสูงกว่าแผ่นแปะยาที่ใช้ไดบิวทิลพาทาเลตเป็นพลาสติกไซเซอร์ เนื่องจากทำให้เกิดสมบัติการชอบน้ำ (Hydrophibicity) ของยาซึ่งยืนยันด้วยจลศาสตร์การแพร่ของภายใต้ Higuchi's model ว่าการซึมผ่านของ NCT จากแผ่นแปะยาผ่านผิวหนังเพิ่มขึ้น [67]

2.10.2 ระบบการคงรูปด้วยการฉายรังสียูวี (UV-Radiation curing system)

Phinyocheep and Duangthong (2000) ศึกษาการคงรูปยางธรรมชาติด้วยรังสียูวี (UV-radiation) ของน้ำยางธรรมชาติ (Natural rubber latex; NRL) โดยปรับเปลี่ยนแสงที่ทำให้เกิด

ความว่องไวของโมเลกุลในน้ำยางธรรมชาติ (NRL) โดยได้ทำการเตรียม NRL จากวิธีการ Oxidative degradation) NRL จะถูกปรับเปลี่ยนด้วยกรด เป็นอีพ็อคซิไดซ์ยางธรรมชาติ (Epoxidized natural rubber latex; ENRL) จากผลการศึกษานี้แสดงถึง การเกิดปฏิกิริยาที่วงแหวนอีพอกไซด์ (Epoxide ring opening reaction) ของ ENRL ที่อุณหภูมิสูงซึ่งเกิดขึ้นได้เสร็จสมบูรณ์ภายใน 2 ชั่วโมงซึ่งไวกว่าเมื่อเทียบกับปฏิกิริยานี้ที่เกิดในสภาวะอุณหภูมิต่ำ การเกิดการเชื่อมโยงในสายโซ่โมเลกุลยางเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วเมื่อฉายรังสียูวีภายใต้การทำงานของสาร Photo initiator นอกจากนี้ยังได้ทำการตรวจสอบจลศาสตร์การคงรูปของอีลาสโตเมอร์ (Elastomer) พบว่าความเข้มข้นของสารริเริ่มการแตกตัวด้วยแสงเป็นสิ่งที่สำคัญสำหรับอัตราเร็วและประสิทธิภาพของการเกิดปฏิกิริยาคงรูปยาง [68]

Deker and Viet (2001) ศึกษาการเชื่อโยงโครงสร้างตาข่ายของพอลิอะคริโลไนไตร-บล็อก-พอลิบิวทาไดอีน-บล็อก-พอลิอะคริโลไนไตร (Polyacrylonitrile-block-polybutadiene-block-polyacrylonitrile; ABA) ด้วยการฉายรังสียูวี โดยได้ใช้รังสีอินฟราเรดสเปคโทร-สโคปี (Infrared spectroscopy) ในการคงรูป พบว่าการคงรูปยางอะคริโลไนไตรบิวทาไดอีน (Acrylonitrile-butadiene rubbers) เกิดการเชื่อมโยงแบบตาข่ายของพอลิเมอร์บนพันธะคู่ไวนิล (Vinyl) และบนส่วนบิวเทน (Butane) ได้ง่ายขึ้น นอกจากนี้ ABS ที่คงรูปด้วยระบบการฉายรังสียูวีมีสมบัติการทนสารเคมีและความร้อนจะเพิ่มขึ้นในขณะที่สมบัติความยืดหยุ่นก็ยังสูงอยู่ [69]

Choi et al. (2006) ศึกษาการใช้ไฟฟ้าสถิตและการคงรูปยาง Butadiene rubber; BR ด้วยรังสียูวีโดยใช้ไฟฟ้าในการทำให้เกิดการเชื่อมโยงระหว่างสายโซ่โมเลกุลยางและสายโซ่โมเลกุล พอลิบิวทาไดอีน เนื่องจากยาง BR เป็นพอลิเมอร์ที่มีสมบัติคล้ายยาง มี T_g ต่ำกว่าอุณหภูมิห้องมาก ซึ่งสมบัติเหล่านี้อาจจะถูกทำลายทันทีจากคงรูปด้วยการหล่อเย็น ดังนั้นการคงรูปด้วยระบบการฉายรังสียูวีจึงถูกเลือกมาเพื่อใช้สร้างการเชื่อมโยงของสายโซ่โมเลกุลที่สูงขึ้น ทำให้เปอร์เซ็นต์มอดูลัส, ความแข็งแรงต่อการทนแรงดึง, และการยืดตัว ณ จุดขาดถูกปรับปรุงให้เพิ่มขึ้นด้วย [70]

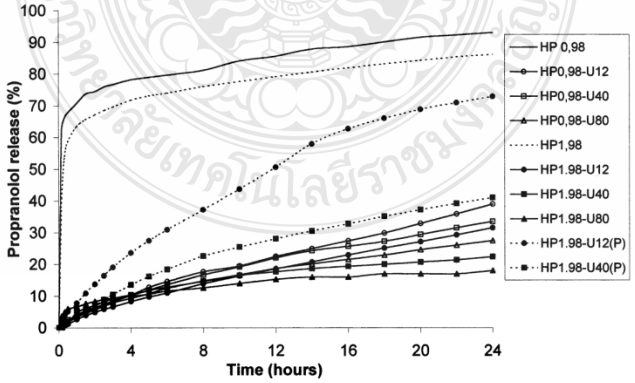
Chou and Huang (2008) ค้นพบว่าการฉายรังสียูวีช่วยปรับปรุงสมบัติความแข็ง, และ มอดูลัสแรงดึง ของยางนีโอพรีน (Neoprene rubber) เพิ่มขึ้น รวมไปถึงการยืดตัว ณ จุดขาด, ความแข็งแรงต่อการทนแรงดึง, และ Elongation at bleak เพิ่มขึ้น โดยศึกษาจากมอดูลัสสะสม (Storage modulus) และ มอดูลัสสูญเสีย (Loss modulus) ก่อนและหลังการได้รับแรงเฉือนแบบพลวัฒน์ (Dynamic shear), ปัจจัยที่ควบคุม คือ ระยะเวลามาจากการฉายรังสียูวี เพราะระยะเวลาของการฉายรังสียูวีส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างโมเลกุลของยาง [71]

Do et al. (2008) สังเคราะห์พอลิอะคริเลต (Polyacrylates) จากการคงรูปด้วยรังสียูวี เพื่อใช้เป็นกาว (Pressure sensitive adhesives; PSAs) และใช้ Hydrogenated rosin epoxy

methacrylate (HREM) เป็นสารที่ทำให้ยางเหนียวติดกัน โดยผสม HREM กับ พอลิอะคริเลท ที่สังเคราะห์จากการคงรูปด้วยการฉายรังสียูวี เพื่อทำเป็นวัสดุ PSAs พบว่า ค่า (Glass transition temperature; Tg) ของ HREM มีค่าต่ำกว่าสารที่ทำให้ยางเหนียวติดกันทั่วไป ผลจากการวิเคราะห์ด้วย (Fourier transfer infrared; FTIR) แสดงให้เห็นถึงความหนาแน่นของการเชื่อมโยงสายโซ่ที่ ระหว่าง HREM กับ พอลิอะคลิเลตมีประสิทธิภาพดีเยี่ยมเมื่อผ่านการคงรูปด้วยการฉายรังสียูวี [72]

2.10.3 ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง (Transdermal drug delivery system; TDDS)

Guyot and Fawaz (2000) ศึกษาความเข้ากันของโพรพรานอลไฮโดรคลอริด (Propranolol hydrochloride) กับยาที่สามารถละลายน้ำได้ในระบบ TDDS โดยสารสามตัวคือ ยูซีคริล (Ucecryl), พอลิไอโซบิวทิลีน (Polyisobutylene; PIB), และ ตัวสุดท้ายได้แก่ ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (Hydroxy propyl methyl cellulose; HPMC) พวกเขาได้ศึกษาผลที่เกิดจากหลายปัจจัย เช่น วัสดุพอลิเมอร์, ความแข็งแรงของเมทริก, เนื้อยา, ความแข็งแรงของชั้นที่ทำหน้าที่เป็นแผ่นยึดเกาะ (Adhesive layer), และ ความเข้ากันได้ของสารละลายที่ถูกเพิ่มเข้าไป สำหรับสารที่สามารถละลายได้ดีในการทดลอง จะนำไปศึกษาการปลดปล่อยยาจากเมทริก HPMC โดยไม่เคลือบชั้นที่ทำหน้าที่เป็นกาวยึดเกาะกับผิวหนัง การปลดปล่อยยาจากเมทริกที่ไม่มีการเคลือบด้วยชั้นยูซีคริลมีปริมาณสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับเมทริกที่ถูกเคลือบด้วยชั้นยูซีคริลหนา 12 ไมโคเมตร การปลดปล่อยยาแสดงดังรูปที่ 2.18 พวกเขาได้ตั้งข้อสังเกตหาการปลดปล่อยยาที่ดีที่สุดจากเมทริกยูซิคริลและจลศาสตร์การแพร่จากเมทริกทุกชนิดโดยการอธิบายด้วยโมเดลของฮิกูชิ (Square-rood model, Higuchi) [73]



รูปที่ 2.18 เปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยยา จาก Hydroxyl propyl methyl cellulose devices (HPMC) ที่ถูกเคลือบด้วย Ucecryl ที่ความหนาต่างๆ .

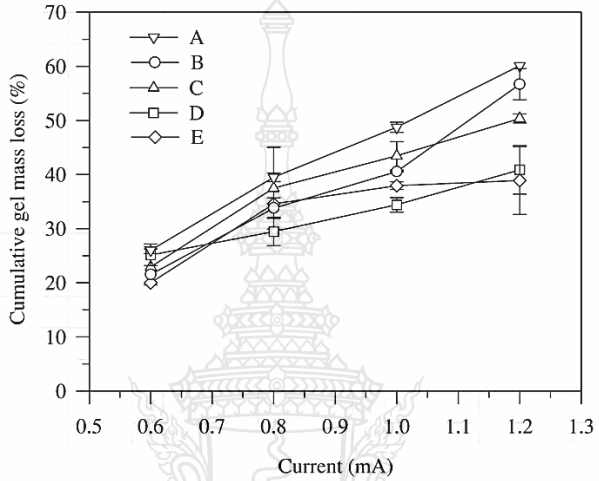
Naim et al. (2004) ศึกษาผลของยาประจุบวก ได้แก่ ยารักษาเบาหวาน (Metformin) ที่มีกรด HCl เป็นส่วนประกอบ กระบวนการปลดปล่อยโพแทสเซียมคลอไรด์และยาจากเมทริกคาราจีแนน (Carrageenan) ซึ่งเป็นสารที่ใช้เป็นตัวสร้างชั้นเจลเคลือกระเพาะอาหาร สรุปว่ายาที่มีประจุบวกได้รับผลกระทบจากการดูดซึมน้ำและการเสื่อมสภาพของเมทริกคาราจีแนน พวกเขาได้พบว่าความเข้มข้นของ HCl จากเมทริกธรรมดาที่ไม่ใช่คาราจีแนนเพิ่มขึ้นเมื่อมีการดูดซึมของน้ำในเมทริกเป็นเวลา 2 ชั่วโมง แต่การเสื่อมสภาพของชั้นเมทริกไม่ส่งผลกระทบตามความเข้มข้น HCl ซึ่งในการใช้ยารักษาเบาหวานที่มี HCl เป็นส่วนประกอบนี้ ทำให้แผ่นเมทริกมีสมบัติการยึดเกาะที่ลดลงเมื่อมี HCl ผสมอยู่ 5 เปอร์เซ็นต์ของน้ำหนัก [74]

Thein-Han and Stevens (2004) ได้ทำการพัฒนาแผ่นแปะยาไคโตซาน (Chitosan) ด้วยการใช้เยื่อเลือกผ่านไฮโดรเจลไคโตซาน (Chitosan hydrogel) ผลจากการวิจัยแสดงให้เห็นถึงการปลดปล่อยยาที่มีระยะเวลานานสุด เมื่อไฮโดรเจลไคโตซานมีปริมาณไคตินสูง 95 เปอร์เซ็นต์ (Degree of deacetylation; DD) โดยจะใช้เป็นอัตราการควบคุมของเยื่อเลือกผ่านไคโตซาน ซึ่งกลไกลของการนำส่งยาสามารถอธิบายได้ด้วยด้วยจลศาสตร์การแพร่แบบ non-Fickian พวกเขาได้ทำการศึกษาผลกระทบภายใต้การนำส่งยาผ่านผิวหนังมนุษย์ โดยแผ่นแปะยาจะใช้เยื่อเลือกผ่านที่ปริมาณ DD ตั้งแต่ 70 เปอร์เซ็นต์ถึง 95 เปอร์เซ็นต์ พบว่าการปลดปล่อยยาจะเพิ่มขึ้นเมื่อมีการเพิ่มเปอร์เซ็นต์ของ DD เพราะเกิดการรวมตัวกันของเยื่อเลือกผ่านไคโตซานและไฮโดรเจลไคโตซานมีความเข้ากันได้ดีมาก [75]

Mohamadnia et al. (2007) ได้ออกแบบเม็ดไฮโดรเจลพอลิแซคคาไรด์ (Polysaccharide hydrogel beads) ด้วยพอลิเมอร์ที่มีโครงสร้างแบบตาข่ายร่างแห ,คาราจีแนน (Carrageenan) และ โซเดียมอาจีเนต (Sodium alginate; Caralgi IPN) เม็ดไฮโดรเจลที่เต็มไปด้วยเบตาเมธาโซนอะซิเตต (Betamethasone acetate) โดยทำการศึกษาผลของอุณหภูมิและสภาวะความเป็นกรดด่าง pH ของยาที่ใส่ลงไปส่งผลอย่างไรต่อการปลกปล่อยยาจากเม็ดไฮโดรเจล พบว่าไม่มีผลกระทบที่สำคัญใดๆต่อการปลดปล่อยยาซึ่งเป็นผลมาจาก IPN นอกจากนี้พวกเขาได้ทำการเปรียบเทียบพฤติกรรมการปลดปล่อยยาจาก เม็ด IPN กับ Non-IPN alginate-Ca^{2+} และ Carrageenan-K^{+} hydrogels ตามลำดับ ที่ค่า pH 1.2 และ 7.4 จากผลการศึกษาสรุปว่าการควบคุมการนำส่งยาสามารถเป็นไปได้สำหรับยาที่สามารถละลายน้ำได้อย่างเช่น ยาลดความดันโลหิต (Diltiazam) ด้วยระบบ Natural-based IPN hydrogel. [76]

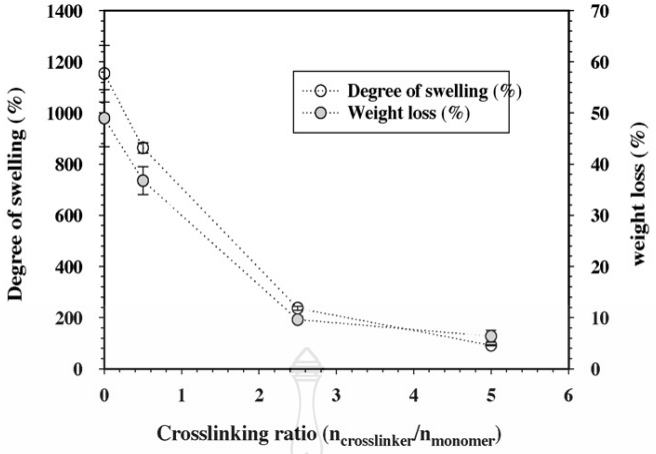
Ramanathan and Block (2001) ได้ตรวจสอบการใช้เจลไคโตซาน (Chitosan gels) เป็นเมทริกสำหรับการส่งถ่ายยาด้วยกระแสไฟฟ้า เจลไคโตซานจะถูกเตรียมด้วยอะซิติลเรชัน (Acetylation) ของไคโตซาน และ ไฮเดรด (Hydrated) โดยศึกษาการเปลี่ยนแปลงมวลของเจล, การ

เปลี่ยนแปลงค่า pH ที่พื้นผิวของชั้นเจล, และ เวลาที่ใช้ในการปลดปล่อยทั้งหมดสำหรับสารที่เป็นกลางทางไฟฟ้าไฮโดรโครไทซัน (Neutral; hydrocortisone), สารที่มีประจุลบ (Anionic; Benzoic acid), และ สารที่มีประจุบวก (Cationic; Lidocaine hydrochloride) พบว่าโมเลกุลยามีการตอบสนองกับค่าการปลดปล่อยที่เวลาต่างๆ อัตราการปลดปล่อยยาจะเพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มระยะเวลาการปลดปล่อยดังแสดงในรูปที่ 2.19 [77]



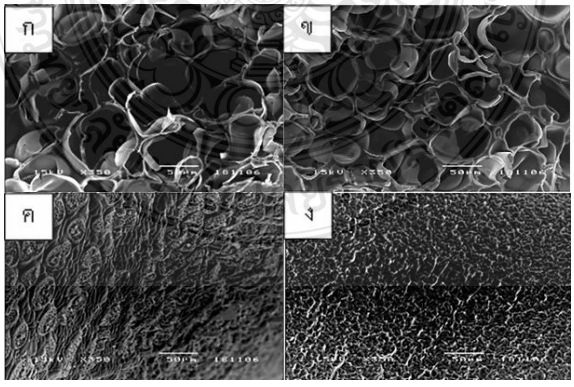
รูปที่ 2.19 ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาที่กระแสไฟฟ้าต่างๆ

Juntanon et al. (2008) ศึกษาการเตรียมไฮโดรเจลซึ่งเตรียมได้จากกรดซัลฟอซาลิไซลิค (Sulfosalicylic acid) ใส่เข้าไปในพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (Poly vinyl alcohol; PVA) ที่อัตราส่วนการเชื่อมขวางต่างๆ เพื่อหาค่าสัมประสิทธิ์การแพร่ (Diffusion coefficient) และกลไกลการปลดปล่อยของยา ทั้งแบบใช้กระแสไฟฟ้าและไม่ใช้กระแสไฟฟ้าดังแสดงรูปที่ 2.20

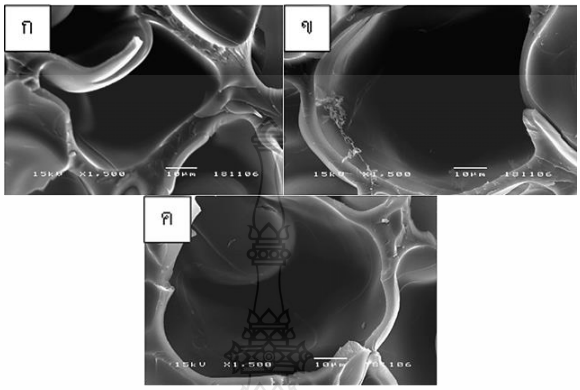


รูปที่ 2.20 ปริมาณการบวมตัว (%) ของ Poly(vinyl alcohol) hydrogels ที่อัตราส่วนการเชื่อมขวางต่างๆ

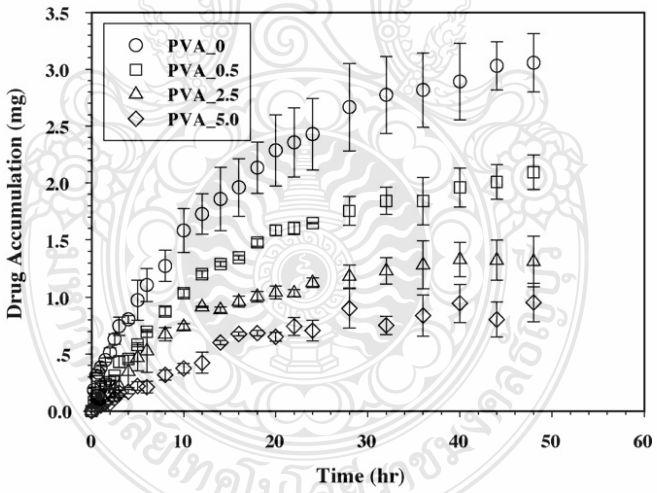
จากรูปที่ 2.20 พบว่าความหนาแน่นของการเชื่อมโยงของสายโซ่โมเลกุลมากส่งผลต่อการปลดปล่อยยาลดลง และขนาดของรูพรุนที่เกิดขึ้นบนไฮโดรเจล PVA จะลดลงเมื่อมีการเพิ่มอัตราส่วนการเชื่อมโยงของสายโซ่โมเลกุล แสดงดังรูปที่ 2.21 และ 2.23 ตามลำดับ ค่าสัมประสิทธิ์การแพร่จะแปรผกผันกับอัตราการเชื่อมโยงของสายโซ่โมเลกุล แต่จะแปรผันตามขนาดของรูพรุน, ปริมาณกระแสไฟฟ้า, และ ความเป็นขั้วของแผ่นอิเล็กโทรด ผลของปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาและขนาดรูพรุนเพิ่มขึ้นเมื่อค่าแรงดันไฟฟ้าเพิ่มขึ้นดังแสดงในรูปที่ 2.22 และ 2.24 [78]



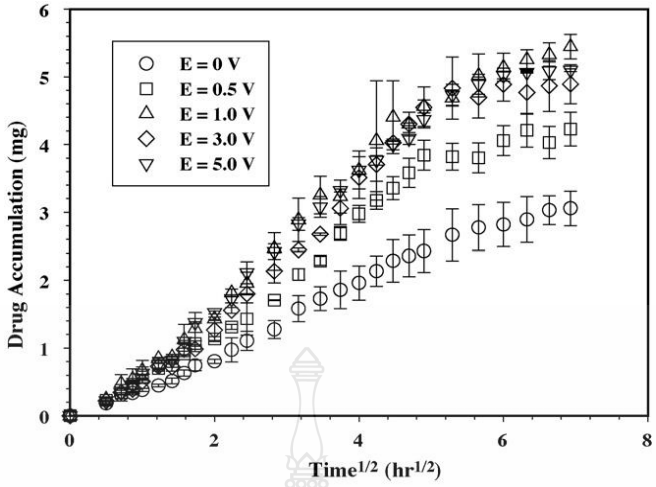
รูปที่ 2.21 ลักษณะทางสัณฐานวิทยาจาก SEM หลังจากทดสอบการบวมตัวที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆของ Poly(vinyl alcohol) ก PVA 0, ข PVA 0.5, ค PVA 2.5, และ ง PVA 5.0 ที่กำลังขยาย 350 เท่า



รูปที่ 2.22 ลักษณะทางสัณฐานวิทยาจาก SEM หลังจากการบวมตัวของ Poly(vinyl alcohol) (PVA 0) ภายใต้ค่าแรงดันไฟฟ้าต่างๆ ก 0 V, ข 1.0 V, ค 5 V ที่กำลังขยาย 1500 เท่า



รูปที่ 2.23 ปริมาณยา Sulfosalicylic acid ที่ถูกปลดปล่อยออกมาจาก Sulfosalicylic acid-loaded poly(vinyl alcohol) hydrogel ต่อระยะเวลา ที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ , E = 0V, pH 5.5, ที่อุณหภูมิ 37 ˚C



รูปที่ 2.24 ปริมาณยา Sulfosalicylic acid release จาก Sulfosalicylic acid-loaded poly(vinyl alcohol) hydrogel ต่อ เวลา$^{1/2}$ ที่แรงดันไฟฟ้าต่างๆ อัตราส่วนการเชื่อมขวางเป็น 0 , pH 55, อุณหภูมิ 37 ˚C.

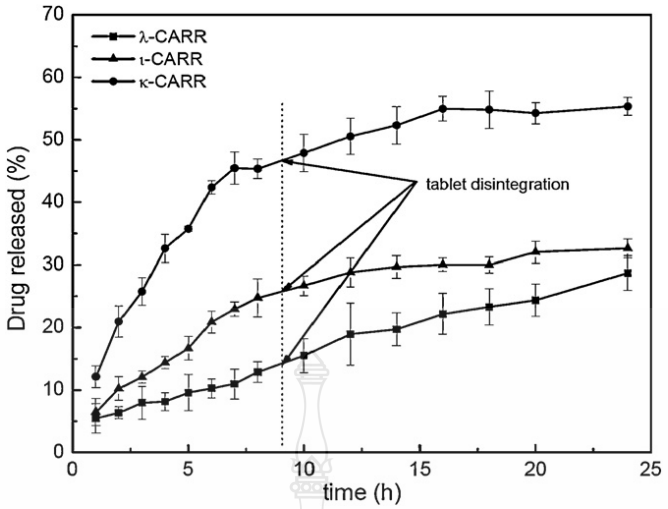
Keppeler et al. (2009) เตรียมการคงรูปด้วยการเชื่อมขวางระหว่างสายโซ่โมเลกุลของเม็ดคาราจีแนน (Carrageenan) เพื่อใช้ในการศึกษาระบบควบคุมการปลดปล่อยยา ผลของความเข้มข้นของสารที่ใช้ทำให้เกิดการคงรูป (Crosslinker) และ อิทธิพลของขนาดเม็ดพอลิเมอร์ที่ได้จากกระบวนการสังเคราะห์แบบ Bulk ส่งผลอย่างไรต่อการปลกปล่อยยา พวกเขาได้ทำการพิจารณากลไกลของการเชื่อมขวางของสายโซ่โมเลกุลระหว่างอีพิคลอโรไฮดราย (Epichlorohydrin) และ พอลิแซคชาริด (Polysaccharide) ที่อัตราส่วนความหนาแน่นของการเชื่อมขวางระหว่างสายโซ่โมเลกุลต่างๆ และ ศึกษาลักษณะทางสัณฐานวิทยาที่พื้นผิวของเม็ดคาราจีแนน ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าความเหมาะสมของอัตราส่วนการเชื่อมขวางระหว่างสายโซ่โมเลกุลที่ทำให้ปริมาณการปลกปล่อยยาเพิ่ม คือ เม็ดคาราจีแนนที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 76 ไมโครเมตร นอกจากนี้ ผลของพฤติกรรมการบวมตัวเมื่อมีการลดลงของอัตราการเชื่อมขวางระหว่างสายโซ่โมเลกุลของไมโครเจลที่ถูกแช่ในสารละลายซาลิน (Saline) เพิ่มขึ้น แสดงให้เห็นศักยภาพการใช้งานที่ดีของไมโครเจล เพื่อเป็นระบบการปลดปล่อยยา [79]

Shivarat et al. (2010) ทำการพัฒนาและทำการศึกษาผลของชนิดเมทริกเพื่อทำเป็นแผ่นบรรจุยาใช้ในระบบการรักษาทางผิวหนังโดยยาที่ใช้เป็นยาแก้ภูมิแพ้ (Ketotifen fumarate) กับศึกษาอัตราส่วนต่างๆของพอลิเมอร์ผสมไฮโดรฟิลิค (Hydrophilic) และไฮโดรโฟบิค (Hydrophobic) ด้วยเทคนิคการระเหยของสารละลาย โดยได้วิเคราะห์ความเข้ากันได้ระหว่างยาและ

พอลิเมอร์ด้วยอินฟราเรดสเปคโทรสโกปี (Infrared spectroscopy) ผลจากการศึกษาแสดงให้เห็นความเข้ากันได้ระหว่างพอลิเมอร์และยาเข้ากันได้ดี นอกจากนี้พวกเขาได้เตรียมแผ่นแปะยาเพื่อนำไปทดสอบการปลดปล่อยยา, การดูดซึมความชื้น, การสูญเสียความชื้น, และสมบัติเชิงกล โดยการศึกษาการปลดปล่อยยา โดยใช้อุปกรณ์ที่ถูกประดิษฐ์ขึ้น (Modified franz diffusion cells) ผลการศึกษาสามารถตรวจสอบจากผลจลศาสตร์การแพร่ของฮิกูชิ (Higuchi kinetics) พบว่า ความเข้ากันของยาและพอลิเมอร์ที่ดีมีผลต่อการปลดปล่อยยาได้มากขึ้น มีอัตราเร็วในการปลดปล่อยสูงขึ้น จึงพัฒนาแผ่นแปะยาให้มีประสิทธิภาพมากขึ้นสำรับโรคภูมิแพ้, โรคหอบหื่น, และโรคอื่นๆ [80]

Leong et al. (2011) ทำการเตรียมและวิเคราะห์ลักษณะเฉพาะของยาอินซูลิน (Insulin) ที่ถูกบรรจุในคาร์บอกซี-เมทิลเลท เค-คาราจีแนนอนุภาคไมโค (Caboxy-methylated K-carrageenan microparticles) ซึ่งใช้เป็นแคปซูนที่หุ้มจากด้านนอก และ ประเมินประสิทธิภาพการรักษาในหลอดทดลอง พบว่าการเตรียมยาอินซูลินแคปซูนเสร็จสมบูรณ์ได้โดยการใช้วิธีเตรียมเจลประจุลบและมีการเพิ่มประสิทธิภาพการห่อหุ้มเป็นแคปซูนเพื่อให้เกิดความเหมาะสมกับการนำไปใช้งาน โดยยานี้มีหน้าที่ลดระดับน้ำตาลในเลือดโดยใช้เวลาในการรักษา 12-24 ชั่วโมง สำหรับในหนูที่เป็นโรคเบาหวาน ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการปลดปล่อยยาอนุภาคระดับไมโค เกิดความเป็นพิษต่อหนูทดลองต่ำ จึงสรุปว่า คาร์บอกซี-เมทิลเลท เค-คาราจีแนนอนุภาคไมโคสามารถปรับปรุงให้เป็นระบบการนำส่งยาอินซูลินทางช่องปากได้โดยที่ไม่ทำให้เกิดอาการแพ้ยา [81]

Pavli et al. (2011) ได้ทำการตรวจสอบการเกิดพันธะทางเคมีระหว่างยารักษาโรคความดันเลือดสูง (Doxazosin mesylate; DM) ซึ่งถูกใช้เป็นต้นแบบยาประจุบวกและใช้คาราจีแนน (Carrageenan) เป็นเยื่อเลือกผ่านอิเล็กโทรด ผลการวิจัยแสดงให้เห็นถึงการเกิดพันธะร่วมกันของไอออนอย่างแข็งแรง นอกจากนี้ยังเกิดการปลดปล่อยของ DM จากเมทริกคาราจีแนน (Solid carrageenan matrix; CARRs) และพบว่าการบวมตัวและการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของเมทริกที่เกิดขึ้นหลังการปลดปล่อยาจากเมทริก และยังพบว่าการเกิดพันธะทางเคมีระหว่างไฮโดรโฟบิกกับโมเลกุลของ DM (Self-association) และ CARRs มีส่วนทำให้เกิดการเพิ่มการปลดปล่อยของ DM เพิ่มขึ้น [82]



รูปที่ 2.25 ปริมาณยา DM ที่ถูกปลดปล่อยออกมาจากเมทริก CARR ชนิดต่างๆ ที่อุณหภูมิ 37 °C, pH 7.0

Sittiwong et al. (2012) ทำการเตรียม ไฮโดรเจลพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (PVA hydrogels) ด้วยโซลูชันแคสติง (Solution casting) ที่อัตราส่วนการเชื่อมขวางต่างๆเพื่อใช้เป็นแผ่นควบคุมการปลดปล่อยกรดแบนโซอิก (Benzoic acid) และ ซัลฟานิลาไมด์ (Sulphanilamide) จาก PVA โดยได้ตรวจสอบลักษณะเฉพาะของการปลดปล่อยอย่างเช่น ระดับการบวมตัว, น้ำหนักโมเลกุลระหว่างการเชื่อมขวาง, และ ขนาดของรูพรุนที่เกิดขึ้นบนพื้นผิวของ PVA หลังจากการปลดปล่อยกรดทั้งสองชนิดข้างต้น พบว่าเมื่อมีอัตราส่วนการเชื่อมขวางของโมเลกุล PVA ที่ลดลงจะทำให้เกิดรูพรุนขนาดใหญ่เกิดขึ้น และสัมประสิทธิ์ของการแพร่ของยาและปริมาณการปลดปล่อยยาจากไฮโดรเจล PVA จะเพิ่มขึ้นด้วย [83]

Suksaeree et al. (2015) เตรียมแผ่นแปะยาจากการผสมระหว่าง Crude Z cassumunar oil, ไคโตซาน (Chitosan), และ ไฮดรอกซิลโพรพิลเมทิลเซลูโลส (Hydroxyl propylmethyl cellulose; HPMC) กับพลาสติกไซเซอร์กลีเซอริน (Glycerine) สำหรับนำไปใช้เป็นแผ่นแปะยา (Medicine) โดยวิเคราะห์กระบวนการควบคุมการปลกปล่อยยาภายสมบัติการดูดซึมความชื้น, อัตราส่วนการบวมตัว, การกัดกร่อน, และ รูพรุนที่เกิดขึ้นบน HPMC ภายหลังจากการปลดปล่อยและปริมาณของพลาสติกไซเซอร์ที่ใช้ในขั้นตอนการขึ้นรูปแผ่นแปะยา ซึ่งทั้งหมดนี้ถูกตรวจสอบและวิเคราะห์ผลด้วย FT-IR, XRD, และ DSC พบว่าเมื่ออัตราการบวมตัวของแผ่นแปะยาเพิ่มขึ้น ปริมาณรูพรุน และ ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาจากแผ่นแปะยาจะเพิ่มขึ้น [84]

2.10.4 ยาซูลินแดค (Sulindac)

Jing Zuo et al. (2014) ศึกษาการเพิ่มประสิทธิภาพสำหรับระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังของยาในกลุ่มไม่ใช่สเตียรอยด์ (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs; NSAIDs) เป็นยาในกลุ่มเดียวกันกับยาซูลินแดค (Sulindac) เพื่อต้านอาการอังเสพของกล้ามเนื้อ โดยศึกษาความสัมพันธ์ทางฟิสิกส์เคมีของการใช้กระแสไฟฟ้านำส่งยาผ่านผิวหนัง ซึ่งได้แก่ยา ไอบูโปรเฟน (Ibuprofen) และอินโดเมทาซิน (Indomethacin) นอกจากนี้ยังตรวจสอบค่าสัมประสิทธิ์การแพร่ของยาผ่านน้ำและน้ำมัน ที่ถูกปลดปล่อยออกมาจากแผ่นแปะยาไฮโดรเจล (Carbomer-based hydrogels) และเพิ่มประสิทธิภาพการนำส่งยาผ่านผิวหนังโดยใช้กระแสไฟฟ้ากับผิวหนังของหนู ตัวยาจะถูกใส่ลงไปในแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเพื่อรักษาอาการอักเสบของกล้ามเนื้อหนู จากผลการศึกษาพบว่าการซึมผ่านของยาผ่านผิวหนังโดยใช้กระแสไฟฟ้ากระตุ้นจากภายนอก สามารถรักษาอาการอักเสบของกล้ามเนื้อได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยยาสามารถซึมผ่านชั้นหนังกำพร้า, ชั้นหนังแท้ (Stratum corneum) เมื่อเปรียบเทียบกับระบบนำส่งยาที่ไม่มีการกระตุ้นกระแสไฟฟ้าจากภายนอก จึงสรุปว่าการปรับปรุงระบบส่งนำส่งยาผ่านผิวหนังโดยใช้กระแสไฟฟ้ากระตุ้นจากภายนอกเป็นระบบการปลดปล่อยยาที่มีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยสูง [85]

Cheng Yiyun et al. (2007) ศึกษาระบบการนำส่งยาผ่านผิวหนังโดยใช้ยาในกลุ่มไม่ใช่สเตียรอยด์ (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs; NSAIDs) เพื่อต้านอาการอังเสพของกล้ามเนื้อจากพอลิเอไมด์โดเอมิน (Polyamidoamine; PAMAM) ในการศึกษานี้จะประเมินความสามารถในการปลดปล่อยของยาจาก PAMAM ที่ทำหน้าที่เป็นเมทริกซ์ในแผ่นแปะยาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพสำหรับการนำส่งยา NSAIDs ผ่านผิวหนัง โดยยาที่ใช้คือ คีโตโปรเฟน (Ketoprofen) และ ไดฟลูนิซัล (Diflunisal) ในการศึกษาการปลดปล่อยยาผ่านผิวหนังของหนู พบว่าการใช้ PAMAM เป็นเมทริกซ์ทำให้มีการสะสมการปลดปล่อยยามากขึ้นหลังจาก 24 ชั่วโมง เมื่อเทียบกับกรณีที่ไม่ใช้ PAMAM เป็นเมทริกซ์ในการบรรจุยาสำหรับการศึกษาการต่อต้านความเจ็บปวด เมื่อตรวจสอบความเข้มข้นของยาในเลือดพบว่ายา คีโตโปร-เฟน เพิ่มขึ้น 2.73 เท่า และยาไดฟลูนิซัลเพิ่มขึ้น 2.48 เท่า เมื่อใช้ PAMAM เป็นเมทริกซ์ในการบรรจุยา แสดงให้เห็นว่า PAMAM สามารถเพิ่มประสิทธิภาพสำหรับการนำส่งยาในกลุ่ม NSAIDs ผ่านผิวหนังให้มีศักยภาพที่สูงขึ้นมาก [86]

Sandeep et al. (2013) ศึกษาผลของยาชนิดซูลินแดค (Sulindac) ซึ่งเป็นยาในกลุ่มที่ไม่ใช่เสตียรอยล์ (NO-NSAIDs) ในการรักษาเซลล์ผิวหนังที่เป็นมะเร็ง โดยได้ทำการสังเคราะห์ยานี้ขึ้นมาใช้ทดลองกับหนู หลังจากทายาลงไปที่ผิวหนังของหนู หนูจะถูกฉายด้วยรังสี UVB SKH-1 จากผลการศึกษาพบว่า ยาซูลินแดคมีผลการยับยั้งเซลล์เนื้องอกจำนวน ($p < 0.05 - 0.005$) ที่เกิดจาก UVB เพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ NO-Sulindac สามารถลดแผลมะเร็งที่ผิวหนัง, ป้องกันการรุกราม

ของเนื้องอกเป็นบริเวณกว้าง, และยังสามารถชรอการเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุผิวได้อีกด้วย (Mesenchymal) [87]

บทที่ 3
วิธีการดำเนินงาน

3.1 การกำจัดปริมาณโปรตีนในน้ำยางธรรมชาติ

3.1.1 สารเคมี

รายละเอียดเกี่ยวกับสารเคมีที่ใช้ในการเตรียมและวิเคราะห์การกำจัดปริมาณโปรตีนในน้ำยางธรรมชาติ ดังแสดงในตารางที่ 3.1

ตารางที่ 3.1 แสดง บริษัท และหน้าที่ของสารเคมีที่ใช้ในการลดปริมาณโปรตีนในน้ำยางธรรมชาติ

สารเคมี	บริษัท	หน้าที่
น้ำยางธรรมชาติชนิด Double centrifuged (DCNR)	Thai Eastern Rubber Co.,ltd.	น้ำยางสำหรับขึ้นรูปแผ่นแปะยา
โซเดียมโดเดคซิลซัลเฟต (Sodium dodecyl sulfate; SDS)	Ajax Finechem Pty.,ltd.	สารลดแรงตึงผิว (Surfactant)
โซเดียมไฮดรอกไซด์ (NaOH)	Ajax Finechem Pty.,ltd.	สารละลายเบส

3.1.2 อุปกรณ์ที่ใช้ในการดำเนินงานวิจัย

รายละเอียดเกี่ยวกับอุปกรณ์ที่ใช้ในการเตรียมและวิเคราะห์การกำจัดปริมาณโปรตีนในน้ำยางธรรมชาติ ดังแสดงในตารางที่ 3.2

ตารางที่ 3.2 แสดงบริษัทและหน้าที่ของอุปกรณ์ที่ใช้ในการกำจัดปริมาณโปรตีนในน้ำยางธรรมชาติ

เครื่องมือ	บริษัท	หน้าที่
เครื่องวิเคราะห์ธาตุคาร์บอน ไฮโดรเจน และไนโตรเจน (CHN Analyzer)	The GMI Advantage - Gearhart McKee Inc. (Nicolet NEXUS 670)	วิเคราะห์ธาตุคาร์บอน ไฮโดรเจน และไนโตรเจน
การทดสอบค่าความเป็นพิษ	Metrology Technical Co.,Ltd	ตรวจสอบค่าความเป็นพิษ

3.1.3 วิธีการกำจัดปริมาณโปรตีนในน้ำยางธรรมชาติ (DPNR)

เนื่องจากโครงการวิจัยนี้ใช้น้ำยางธรรมชาติชนิด Double centrifuged natural rubber (DCNR) จากบริษัท THAI EASTERN RUBBER CO., LTD ดังนั้นจึงกำจัดปริมาณโปรตีนในน้ำยางก่อนการนำไปใช้เตรียมแผ่นปลดปล่อยยาและแผ่นอิเล็กโทรดแปรรูปด้วยวิธีการสะปอนฟินิเคชัน (Sponification) [88] โดยการนำน้ำยางธรรมชาติผสมกับสารลดแรงตึงผิวและสารละลายเบสที่อัตราส่วนความเข้มข้น 2.0 กรัม/น้ำยาง 100 มิลลิลิตร และ 1.5 กรัม/น้ำยาง 100 มิลลิลิตร ตามลำดับ จากนั้นหาปริมาณโปรตีนในน้ำยางจากปริมาณไนโตรเจนที่มีอยู่ในน้ำยางธรรมชาติก่อนและหลังการกำจัดปริมาณโปรตีนด้วยเทคนิค CHN และตรวจสอบค่าความเป็นพิษของน้ำยางธรรมชาติที่ผ่านกระบวนการกำจัดปริมาณโปรตีนที่ MTEC ด้วยวิธี MTT Cytotoxicity assay โดยใช้เซลล์ชนิด mouse fibroblast cells (ATCC CCL1, NCTC 929, of Starain)

3.1.4 วิธีการทดสอบค่าความเป็นพิษของน้ำยางธรรมชาติที่ผ่านการกำจัดโปรตีนแล้ว

การทดสอบค่าความเป็นพิษจากศูนย์เทคโนโลยีโลหะและวัสดุแห่งชาติ (MTEC) ด้วยเทคนิค MTT Cytotoxicity assay โดยใช้เซลล์ชนิด Mouse fibroblast cells, L929, (ATCC CCL1, NCTC 929, of Starain) ซึ่งมีขั้นตอนในการทดสอบดังนี้ คือ ตัวอย่างที่นำมาทดสอบจะต้องผ่านการฆ่าเชื้อด้วยการนึ่งด้วยความร้อน 121 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลา 15 นาที นำเซลล์แขวนลอย ชนิด L929 ที่มีความสมบูรณ์แข็งแรงใน MEM จำนวน 1×105 เซลล์/มิลลิลิตร หยอดลงในแผ่นหลุมที่มีตัวอย่างจำนวน 96 หลุม ที่สภาวะอุณหภูมิ 37±1 องศาเซลเซียส, ความชื้นสัมพัทธ์ 95±5 เปอร์เซ็นต์ เป็นระยะเวลา 24±2 ชั่วโมง เพื่อให้เกิดการรวมตัวกันของเซลล์ Monolayers หลังจากนั้นจะถูกนำไปทดสอบกับสารสกัดโดยมี 3 ระดับ ได้แก่ แผ่นเปรียบเทียบว่างเปล่าไม่ชิ้นงานทดสอบ , แผ่นทดสอบควบคุมเซลล์แกมลบโดยสารสกัด Thermanox (Nunc) coverslip (อัตราส่วนการสกัดพื้นที่ต่อปริมาตร 6 ตารางเซนติเมตร/มิลลิลิตร) และ แผ่นทดสอบควบคุมเซลล์แกมบวกโดยสารสกัดฟิล์มยูรีเทนที่มี 0.1 เปอร์เซ็นต์ สังกะสี Diethyldithiocarbamate (ZDEC): RM-A Z (อัตราส่วนการสกัดพื้นที่ต่อปริมาตรของ 3 ตารางเซนติเมตร/มิลลิลิตร)

โดยตัวอย่างการทดสอบที่อัตราส่วนการสกัดพื้นที่ต่อปริมาตร 3 ตารางเซนติเมตร/มิลลิลิตร จะถูกนำมาใช้ (ทั้งหมดจะทดสอบที่สภาวะอุณหภูมิ 37±1 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลา 24±2 ชั่วโมง โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงใดๆ) เมื่อเซลล์ที่ทดสอบถูกบ่มเป็นระยะเวลา 24±2 ชั่วโมง แล้วจะทำการย้อมสีเซลล์ด้วย MTT (3- (4,5-dimethylthiosol-2-yI)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) จากนั้นจะถูกบ่มต่ออีก 2 ชั่วโมง หลังจากนั้นนำไปใส่สาร MTT และ DMSO เพื่อนำไปทดสอบการดูดกลืนคลื่นแสงด้วยเครื่องอ่านไมโครเพลนที่ความยาวคลื่น 570 นาโนเมตร

3.2 แผ่นบรรจุยาซูลินแดคจากยางธรรมชาติ

3.2.1 สารเคมี

รายละเอียดเกี่ยวกับสารเคมีที่ใช้ในการเตรียม วิเคราะห์ และทดสอบการปลดปล่อยยาซูลินแดคดังแสดงในตารางที่ 3.3

ตารางที่ 3.3 แสดงบริษัท และ หน้าที่ของสารเคมีที่ใช้สำหรับเตรียมแผ่นแปะยาซูลินแดค

สารเคมี	บริษัท	หน้าที่
น้ำยางธรรมชาติชนิด Double centrifuged (DCNR)	Thai Eastern Rubber Co.,ltd	แผ่นบรรจุยา (Matrix)
ไตรเมทิลออลโพรเพนทริส (3-เมอร์เคบโทโพรไพโอเนต) (TMPTMP)	Sigma-Aldrich Co.,ltd	สารเชื่อมโยง (Crosslinking agent)
2-เมทิล-4-(เมทิลไทโอ)-2-มอร์โพลิโนโพรไพโอฟีโนน (MMMP)	Sigma-Aldrich Co.,ltd	สารริเริ่มการแตกตัวด้วยแสง (Photoinitiator)
ซูลินแดค (Sulindac)	Sigma-Aldrich Co.,ltd	ยาบรรเทาอาการปวดกล้ามเนื้อ
โพแทสเซียมคลอไรด์	Ajax Finechem Pty.,ltd.	เตรียมสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4
โพแทสเซียมฟอสเฟตมอนอเบสิก	Ajax Finechem Pty.,ltd.	เตรียมสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4
โซเดียมฟอสเฟตไดเบสิก	Ajax Finechem Pty.,ltd.	เตรียมสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4
โพแทสเซียมโซเดียมคลอไรด์	Ajax Finechem Pty.,ltd.	เตรียมสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4
ซิลิโคน (Silicone oil viscosity100; Si)	Sigma-Aldrich Co.,ltd	พลาสติกไซเซอร์
เอททิลีนไกลคอล (EG)	POCH	พลาสติกไซเซอร์
โพพิลลีนไกลคอล (PG)	Sigma-Aldrich Co.,ltd	พลาสติกไซเซอร์
	Sigma-Aldrich Co.,ltd	พลาสติกไซเซอร์
ไดบิวทิลพทาเลท (Dibuthylphthalate; DBP)	Sigma-Aldrich Co.,ltd	พลาสติกไซเซอร์

ตารางที่ 3.3 แสดงบริษัท และ หน้าที่ของสารเคมีที่ใช้สำหรับเตรียมแผ่นแปะยาซูลินแดค (ต่อ)

สารเคมี	บริษัท	หน้าที่
พอลิลีนเอททิลลีนไกลคอล (Polyethyleneglycol; PEG)	Sigma-Aldrich Co.,ltd	พลาสติกไซเซอร์
กลีเซอรอล (Glycerol; GLY)	Sigma-Aldrich Co.,ltd	พลาสติกไซเซอร์

3.2.2 อุปกรณ์ที่ใช้ในการดำเนินงานวิจัย

รายละเอียดเกี่ยวกับอุปกรณ์ที่ใช้ในการเตรียม วิเคราะห์ และทดสอบการปลดปล่อยยาซูลินแดคดังแสดงในตารางที่ 3.5

ตารางที่ 3.4 แสดงชนิด บริษัท และหน้าที่ของอุปกรณ์ที่ใช้สำหรับเตรียมแผ่นแปะยาซูลินแดค

เครื่องมือ	บริษัท	หน้าที่
เครื่องกล้องกำลังขยาย 800 เท่า	USB Digital Microscope , ZZ006	วิเคราะห์ลักษณะทางสัณฐานวิทยา
เครื่องวัดการดูดกลืนแสง	Tecan, The Infinite 200 PRONanoQuant	วิเคราะห์ปริมาณยา
อุปกรณ์ศึกษาการแพร่ผ่านยา	Custom built	ทดสอบการแผร่ผ่านของยา
เครื่องฉายรังสียูวี	Custom built	ขึ้นรูปชิ้นงานยาง Matrix A
การทดสอบค่าความเป็นพิษ	Metrology Technical Co.,Ltd	ตรวจสอบค่าความเป็นพิษ
FTIR spectrophotometer	Thermo Nicolet, Nexus 670	การทดสอบลักษณะโครงสร้างทางเคมี

3.2.3 วิธีการเตรียมแผ่นแปะยาซูลินแดคจากยางธรรมชาติ

ชิ้นงานยางเตรียมขึ้นจากการละลายสารริเริ่มการแตกตัวด้วยแสง (MMMP) และสารเชื่อมโยง (TMPTMP) เข้าด้วยกันในอัตราส่วนดังแสดงในตารางที่ 3.6 จากนั้นเติมน้ำยางธรรมชาติและยาซูลินแดคลงในสารละลายสารริเริ่มการแตกตัวด้วยแสงและสารเชื่อมโยง ผสมสารละลายดังกล่าวที่อุณหภูมิห้องจนได้เป็นสารเนื้อเดียว จากนั้นนำสารละลายผสมข้างต้นมาผสม พลาสติกไซเซอร์ตามอัตราส่วนดังแสดงในตารางที่ 3.6 และปั่นที่อุณหภูมิห้องจนได้เป็น

สารละลายเนื้อเดียว แล้วจึงนำน้ำยางผสมเทลงในจานเพาะเชื้อ ที่ทำจากแก้วขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 5 เซนติเมตรเพื่อนำไปฉายรังสียูวีด้วยเครื่องฉายรังสียูวี (UV curing) รุ่น F400Al กำเนิดรังสียูวีด้วยกำลังไฟ 400 วัตต์จากหลอดไฟชนิดหลอดปรอท (Mercury lamp) ความต่างศักย์ไฟฟ้า 200 โวลต์ ความถี่ 50 เฮริตซ์ มีความยาวคลื่น 254 นาโนเมตรและระบายความร้อนด้วยอากาศ (Air cooling) เป็นเวลา 3 นาที [89]

ตารางที่ 3.5 แสดงปริมาณสารเคมีที่ใช้ในการเตรียมแผ่นแปะยาซูลินแดค

Sample code	**Ratio of DPNR : Plasticizer**	**DPNR**		**MMMP (Photonitiator)**		**TMPTMP (Crosslinker)**		**Plasticizer**	
		mL	g	%wt of dry NR	g	%wt of dry NR	g	Type	mL
DPNR	5:0	1.00	0.565	0.1	0.0028	0.6	0.0182	-	-
5DPNR1Si	5:1	1.00	0.565	0.1	0.0028	0.6	0.0182	Si	0.20
5DPNR1EG	5:1	1.00	0.565	0.1	0.0028	0.6	0.0182	EG	0.19
5DPNR1PG	5:1	1.00	0.565	0.1	0.0028	0.6	0.0182	PG	0.20
5DPNR1PEG	5:1	1.00	0.565	0.1	0.0028	0.6	0.0182	PEG	0.20
5DPNR1GLY	5:1	1.00	0.565	0.1	0.0028	0.6	0.0182	GLY	0.19
5DPNR1DBP	5:1	1.00	0.565	0.1	0.0028	0.6	0.0182	DBP	0.19

3.2.4 การวิเคราะห์แผ่นแปะยาซูลินแดคจากยางธรรมชาติ

3.2.4.1 การวิเคราะห์ความหนาแน่นของการเชื่อมโยง (Crosslink density)

ความหนาแน่นของพันธะเชื่อมโยงในชิ้นงานยางวิเคราะห์ด้วยเทคนิคการบวมตัว (Swelling test) โดยการนำชิ้นงานยางมาทดสอบตามมาตรฐาน ASTM D6814 โดยการเตรียมชิ้นงานเป็นสี่เหลี่ยมจัตุรัสขนาด 1 ตารางเซนติเมตร มาแช่ในสารละลายโทลูอีน ปริมาตร 150 มิลลิลิตร เป็นเวลา 72 ชั่วโมง ซึ่งเป็นสภาวะเข้าสู่สมดุล แล้วทำชิ้นงานยางให้แห้งโดยการอบที่อุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 12 ชั่วโมง ซึ่งได้มีการเก็บค่าน้ำหนักของชิ้นงานยางในช่วงเวลาต่างๆ เพื่อนำมาคำนวณหาความหนาแน่นของพันธะเชื่อมโยงในชิ้นงานยาง ซึ่งมีสูตรคำนวณดังนี้

สูตรความหนาแน่นของพันธะเชื่อมโยงโมเลกุลยาง ตามสมการของ Flory-Rehner ดังสมการ 3.1

$$v_e = \frac{-\left[\ln\left(1-V_r\right)+V_r+x_1V_r^2\right]}{\left[V_1\left(V_r^{1/3}-V_r\right)/2\right]} \qquad 3.1$$

เมื่อ v_e = ความหนาแน่นของการเชื่อมโยงโมเลกุลยาง (โมล/ลูกบาศก์เซนติเมตร)

V_r = สัดส่วนโดยปริมาตรของเนื้อสารที่บวมในสารละลายบริสุทธิ์ที่สภาวะสมดุล

x = ค่าคงที่ของปฏิกิริยาระหว่างยางกับตัวทำละลายมีค่าเท่ากับ 0.391

V_1 = ปริมาตรของโมเลกุลสารละลาย (106.20 ลูกบาศก์เซนติเมตร/โมล)

สูตร สัดส่วนโดยปริมาตรของเนื้อสารที่บวมในสารละลายบริสุทธิ์ที่สภาวะสมดุล (V_r) แสดงในสมการ 3.2

$$V_r = \frac{\text{Weight of dry rubber/Density of dry rubber}}{\left(\frac{\text{Weight of dryrubber}}{\text{Density of dryrubber}}\right)+\left(\frac{\text{Weight of solvent absorbed by sample}}{\text{Density of solvent}}\right)} \qquad 3.2$$

และสามารถหาความหนาแน่นของยางแห้งด้วยสมการที่ 3.3

$$\text{Density at } 23\pm2\ ^{o}\text{C}\left(\text{g/mL}\right) = 0.7913 \text{ x } \frac{\text{A}}{\text{A-B}} \qquad 3.3$$

เมื่อ A = น้ำหนักของสารตัวอย่างในอากาศ (กรัม)

B = น้ำหนักตัวอย่างในตัวทำละลายโทลูอีน (กรัม)

0.7913= ค่าความหนาแน่นของตัวทำละลายโทลูอีน ที่ อุณหภูมิ 23±2 องศาเซลเซียส (กรัม/มิลลิลิตร)

3.2.4.2 การวิเคราะห์ลักษณะทางสัณฐานวิทยา

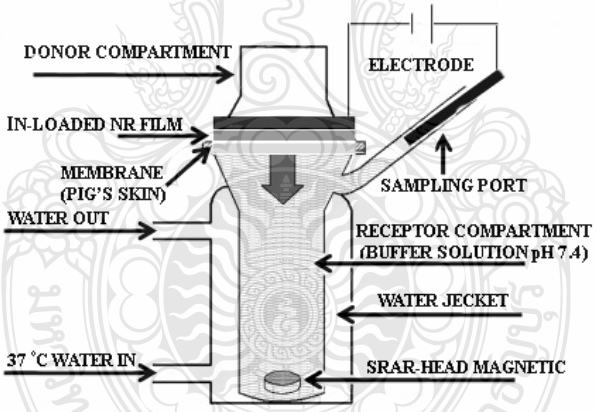
เครื่อง Optical Microscopy (Custom built) ใช้ศึกษาลักษณะพื้นผิวของชิ้นงานยางก่อนและหลังการทดสอบการแพร่ผ่านของยา โดยตัวอย่างชิ้นงานถูกทดสอบด้วยกล้องกำลังขยาย 200 เท่า

3.2.4.3 วิธีการทดสอบค่าความเป็นพิษของแผ่นแปะยาที่ขึ้นรูปได้

การทดสอบค่าความเป็นพิษจากศูนย์เทคโนโลยีโลหะและวัสดุแห่งชาติ (MTEC) ด้วยเทคนิค MTT Cytotoxicity assay โดยใช้เซลล์ชนิด mouse fibroblast cells, L929, (ATCC CCL1, NCTC 929, of Starain) ซึ่งมีขั้นตอนในการทดสอบดังแสดงในหัวข้อ 3.1.4

3.2.4.4 การทดสอบการปลดปล่อยยาซูลินแดคจากแผ่นแปะยา

การปลดปล่อยยาซูลินแดคจากแผ่นแปะยาศึกษาด้วยอุปกรณ์ Modified Franz Diffusion Cell ดังแสดงในรูปที่ 3.1 ภายในอุปกรณ์บรรจุสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส โดยด้านบนของอุปกรณ์ เหนือสารละลายบัฟเฟอร์วางหนังท้องหมูขนาดพื้นที่ 28.25 ตารางเซนติเมตร ความหนา 0.23 เซนติเมตร ด้านบนของหนังท้องหมูวางแผ่นแปะยาขนาดพื้นที่ 12.57 ตารางเซนติเมตร สำหรับกรณีที่มีการใช้กระแสไฟฟ้าเป็นตัวควบคุมการปลดปล่อยยาจากแผ่นแปะยา จะวางแผ่นอิเล็คโทรดขั้วแคโทดบนแผ่นแปะยา แล้วต่อระบบจ่ายไฟเข้ากับเครื่องจ่ายไฟกระแสตรง สำหรับปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาจากแผ่นแปะยาที่เวลาต่างๆ จะถูกวัดค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่องวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 265 นาโนเมตร และนำค่าดังกล่าวมาคำนวณหาปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาต่อไป



รูปที่ 3.1 แสดงอุปกรณ์สำหรับศึกษาการปลดปล่อยยา (Modified franz diffusion cells)

การคำนวณปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาจากแผ่นแปะยาถูกคำนวณเพื่อศึกษาจลศาสตร์การแพร่ของยา ดังสมการ 3.3

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \qquad 3.3$$

โดยค่า n เป็นค่าที่บอกกลไกการปลดปล่อยยาจากแผ่นแปะยา ถ้าค่า n น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.5 แสดงว่าเป็นกลไกการปลดปล่อยยาแบบ Fickian diffusion คือ การปลดปล่อยยาที่เกิดจากการแพร่ของยาโดยที่ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาจะมีอัตราเร็วการปลดปล่อยสูงในช่วงแรกหลังจากนั้นจะเริ่มคงที่เมื่อยาเกิดสภาวะอิ่มตัวของสาร ถ้า $0.5 < n < 1.0$ แสดงว่ากลไกการปลดปล่อยยาเป็นแบบ non-Fickian diffusion นั่นคือ เกิดการแพร่ของยาออกจากแผ่นแปะยาที่เกิดการบวมตัวทำให้เกิดการปลดปล่อยยาออกมาจากชิ้นงานแผ่นแปะยา และ ถ้า $n > 1.0$ กลไกการแพร่ผ่านของยาเป็นแบบเส้นตรง นั่นคือ การปลดปล่อยยาออกมาจากแผ่นแปะยาที่เกิดจากการคลายสายโซ่พอลิเมอร์ (Relaxation of polymer) และ เกิดจากการกร่อนของชิ้นงานแผ่นแปะยา (Erosion)[90] อธิบายการแพร่ของยาออกจากเมทริกของยาง ไม่ว่าจะควบคุมด้วยกลไกการแพร่แบบ Fickian, Non-fickian(Linear) และ Super case II transport ซึ่งสามารถนำมาคำนวณหาความสัมพันธ์ระหว่าง ค่าคงที่การแพร่ (Diffusion coefficient) กับปริมาณยาที่ถูกนำส่งและเวลาได้ดังสมการที่ 3.4

$$Q = 2C_0 (Dt/\pi)^{1/2} \qquad 3.4$$

โดยที่ Q คือ ปริมาณยาที่เคลื่อนที่ผ่านพื้นที่หน้าตัดของยางธรรมชาติที่เวลา t (mg.cm/s) , C_0 คือปริมาณยาที่บรรจุอยู่ในยางธรรมชาติ (mg/cm^3) และ D คือค่าคงที่การแพร่ (cm^2s^{-1}) [50]

3.2.4.5 การเตรียมสารละลายบัฟเฟอร์ใช้ในการทดสอบการปลดปล่อยยา

สารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 เตรียมขึ้นในปริมาตร 1000 ลูกบาศก์เซนติเมตร จากการผสมระหว่างสารละลายโซเดียมคลอไรด์ความเข้มข้น 0.41 โมลลา สารละลายโซเดียมฟอสเฟตความเข้มข้น 10 มิลลิโมลลาร์ สารละลายโพแทสเซียมคลอไรด์ความเข้มข้น 2.68 มิลลิโมลลา และสารละลายโพแทสเซียมฟอสเฟตความเข้มข้น 1.84 มิลลิโมลลาร์ จากนั้นปรับค่า pH ของสารละลายให้เป็น 7.4 ด้วยกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 0.1 โมลลาร์

3.3 แผนการดำเนินงานวิจัย

ตารางที่ 3.6 แผนการดำเนินงานวิจัย

การดำเนินงานวิจัย	ระยะเวลา (เดือนเมษายน 59 – เดือนเมษายน 60)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
สารเคมี/อุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัยและค้าคว้าวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	↔											
	⇠⇢											
ลดปริมาณโปรตีนในน้ำยางธรรมชาติ พร้อมตรวจสอบปริมาณโปรตีนในน้ำยางธรรมชาติ	↔											
	⇠⇢	⇠⇢										
ขึ้นรูปและวิเคราะห์สมบัติแผ่นยางธรรมชาติสำหรับใช้เป็นแผ่นบรรจุยา		→	→	→	→							
		⇠⇢	⇠⇢									
ทดสอบความเป็นพิษ (Cytotoxicity) ของแผ่นบรรจุยา			→	→	→							
			⇠⇢	⇠⇢								
ทดสอบและวิเคราะห์ผลการปลดปล่อยยาแบบไม่ใช้ กระแสไฟฟ้า พร้อมทำการ Repeatability				→	→	→						
			⇠⇢	⇠⇢								
ทดสอบและวิเคราะห์ผลการปลดปล่อยยาแบบใช้กระแสไฟฟ้า พร้อมทำการ Repeatability					→	→	→	→	→			
			⇠⇢	⇠⇢	⇠⇢	⇠⇢						
ทดสอบความคงสภาพ (Stability test) ของแผ่นบรรจุยาภายในระยะเวลา 9 เดือน		→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	
		⇠⇢	⇠⇢	⇠⇢	⇠⇢	⇠⇢	⇠⇢	⇠⇢	⇠⇢	⇠⇢	⇠⇢	
วิเคราะห์ลักษณะเฉพาะทางโครงสร้างเคมีของแผ่นบรรจุยาด้วยเทคนิค FTIR							↔	↔				
							⇠⇢	⇠⇢				
วิเคราะห์ลักษณะทางสัณฐานวิทยาของแผ่นบรรจุยา								→	→			
								⇠⇢	⇠⇢			
รวบรวมข้อมูลจากการสรุปผลให้แล้วเสร็จพร้อมเขียนรายงานผลการวิจัย									→	→	→	
									⇠⇢	⇠⇢	⇠⇢	⇠⇢

Act ⟷ Plan ⇠⇢

บทที่ 4

ผลการทดลองและการวิเคราะห์

เพื่อเป็นการพัฒนาแผ่นแปะยาซึมผ่านผิวหนังโดยใช้น้ำยางธรรมชาติถูกเตรียมขึ้นในวิทยานิพนธ์นี้ เพื่อลงปริมาณโปรตีนที่อาจก่อให้เกิดความระคายเคืองต่อผิวหนังผู้ใช้ น้ำยางธรรมชาติถูกนำมาลดปริมาณโปรตีนและนำไปทดลองหา สภาวะการขึ้นรูปที่เหมาะสมทั้งลักษณะทางกายภาพและพฤติกรรมการปลดปล่อยยา มีหลักการทดลองดังนี้

4.1 ผลการลดปริมาณโปรตีนในน้ำยางธรรมชาติ

เนื่องจากปริมาณโปรตีนตามธรรมที่มีอยู่น้ำยางสดมีความว่องไวต่อการเกิดปฏิกิริยาโดยตรงกับผิวหนังของมนุษย์เมื่อถูกสัมผัส [91] ส่งผลทำให้เกิดอาการแพ้กับผิวหนังมนุษย์ จึงจำเป็นต้องลดปริมาณโปรตีนที่อยู่ในน้ำยางธรรมชาติ เพื่อนำไปใช้เตรียมเป็นแผ่นแปะยาที่ไม่ทำให้เกิดความละคายเคืองหรือการแพ้กับผิวหนังมนุษย์ [92][93] น้ำยางธรรมชาติชนิด Double centrifuged natural rubber (DCNR) ถูกนำมาลดปริมาณโปรตีนด้วยวิธีการสะปอนนิฟิเคชัน (Sponification) พบว่าการลดปริมาณโปรตีนโดยการใช้สารลดแรงตึงผิวชนิด Sodiumdodecyl sulfate (SDS) ในปริมาณ 2 กรัม ผสม Sodium hydroxide (NaOH) 1.5 กรัมต่อปริมาณน้ำยางธรรมชาติ 100 มิลลิลิตร สามารถลดปริมาณไนโตรเจนลงได้ 90% นั่นคือปริมาณไนโตรเจนลดลงจาก 0.21748%โดยน้ำหนัก เหลือ 0.01431%โดยน้ำหนัก ดังแสดงในตารางที่ 4.1 นอกจากนี้การลดปริมาณไนโตรเจนด้วยวิธีนี้ยังส่งผลให้ปริมาณไนโตรเจนที่เหลืออยู่มีค่าต่ำกว่าปริมาณไนโตรเจนในน้ำยาง DPNR

เมื่อนำน้ำยางที่ลดปริมาณโปรตีนไปทดสอบค่าความเป็นพิษด้วยวิธี MTT Assay พบว่าค่าความเป็นพิษของน้ำยางธรรมชาติหลังลดปริมาณโปรตีนส่งผลให้ค่า % Cell viability มีค่ามากกว่า 65% เมื่อเปรียบเทียบกับน้ำยางธรรมชาติก่อนลดปริมาณโปรตีน ดังนั้นการลดปริมาณโปรตีนด้วยวิธีการสะปอนนิฟิเคชันโดยใช้ Sodium Dodecyl Sulfate (SDS) เป็นสารลดแรงตึงผิวผสมกับ Sodium Hydroxide (NaOH) ที่เป็นสารละลายเบส จึงเป็นวิธีที่สามารถผลิตน้ำยางชนิดที่มีปริมาณโปรตีนต่ำ (Deproteinized natural rubber: DPNR) ได้ดี

ตารางที่ 4.1 ปริมาณไนโตรเจนในน้ำยางธรรมชาติก่อนและหลังการลดปริมาณโปรตีน

ปริมาณสารลดแรงตึงผิว (กรัม/น้ำยาง 100 มล)	ปริมาณ NaOH (กรัม/น้ำยาง 100 มล)	ปริมาณไนโตรเจน (%wt)	Cell viability (%)
2.0	1.5	0.01431	116
น้ำยางธรรมชาติก่อนการทำสะปอนฟินิเคชัน		0.21748	<50
น้ำยางธรรมชาติที่ผ่านการกำจัดโปรตีนแล้ว (DPNR)		0.01431	>65

4.2 การขึ้นรูปแผ่นแปะยาชนิดซูลินแดค (Sulindac)

4.2.1 การขึ้นรูปและการวิเคราะห์สมบัติของแผ่นแปะยาชนิดซูลินแดค

แผ่นแปะยาชนิดซูลินแดคถูกเตรียมขึ้นจากวิธีการเชื่อมขวางระหว่างพันธะ (Crosslink) ภายในสายโซ่โมเลกุลของยางธรรมชาติด้วยวิธีการฉายรังสียูวี (UV-Curing) โดยวิธีการทำแผ่นแปะยา สามารถทำโดยนำน้ำยาง DPNR ผสมกับสารเชื่อมขวาง (Crosslinker) คือ Trimethylol-propane tris(3-mercaptopropionate) (TMPTMP), สารริเริ่มการแตกตัวด้วยแสง (Photoinitiator) คือ 2-Methyl-4'-(methylthio)- 2- morpholino propiophenone (MMMP), พลาสติกไซเซอร์, และยาชนิดซูลินแดคในปริมาณต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 4.2 จากนั้นเทลงบนจานเพาะเชื้อเพื่อนำไปคงรูปโดยเข้าเครื่องฉายรังสียูวีเป็นเวลา 3 นาที หลังจากการคงรูปแผ่นแปะยาด้วยการฉายรังสียูวีพบว่า ชนิดของพลาสติกไซเซอร์มีผลต่อการขึ้นรูปแผ่นแปะยาชนิดซูลินแดค พบว่าการใช้พลาสติกไซเซอร์ ชนิด Ethylene glycol (EG), Propylene glycol (PG), Polyethylene glycol 200 (PEG200), Polyethylene glycol 400 (PEG400), Polyethylene glycol 600 (PEG600), และ Glycerol (GLY) ไม่สามารถขึ้นรูปแผ่นแปะยาได้เนื่องจากมีลักษณะเป็นก้อน ดังแสดงในรูปที่ 4.1 ซึ่งแผ่นแปะยาที่ผสมกับพลาสติกไซเซอร์ชนิด Silicone oil (Si) และ Dibuthylphthalate (DBP) สามารถขึ้นรูปเป็นแผ่นแปะยาได้ แต่เมื่อใส่ยาลงไปที่ปริมาณ 200 มิลลิกรัม กับแผ่นแปะยาทั้งสองแบบ พบว่ามีเพียงแผ่นแปะยาที่ใช้พลาสติกไซเซอร์ชนิด Si เพียงแบบเดียวที่สามารถขึ้นรูปได้เป็นแผ่นแปะยาที่มีความหนา 0.35-0.40 มิลลิเมตร โดยมีค่าความหนาแน่นของการเชื่อมขวางพันธะ (Crosslink density) $1.12\times10^{-6} \pm 0.1\times10^{-6}$ mole/cm^3 นอกจากนี้แผ่นแปะยาที่ใช้พลาสติกไซเซอร์ชนิด Si มีความยืดหยุ่น ขึ้นรูปง่าย มีความสวยงามเหมาะกับการนำไปใช้เป็นเวชภัณฑ์ สำหรับแผ่นแปะยาที่ใช้ DBP เป็นพลาสติกไซเซอร์ เมื่อใส่ยาลงไปในแผ่นแปะยาไม่สามารถขึ้นรูปต่อได้ เนื่องจากตัวยาจับกันเป็นก่อนทำให้แผ่นแปะยาบิดเบี้ยวและมีความมันที่เกิดจาก DBP บริเวณผิวหน้าของแผ่นแปะยาทำให้แผ่นแปะยาลื่นไม่เหมาะกับการยึดเกาะบนผิวหนัง จึงไม่สามารถนำไปใช้งานทางเวชภัณฑ์ได้ แสดงดังรูปที่ 4.2

ตารางที่ 4.2 การขึ้นรูปแผ่นแปะยาผสมพลาสติกไซเซอร์ชนิดต่างๆและยาชนิดซูลิน-แดค ปริมาณ 200 มิลลิกรัม ความหนาของแผ่นฟิล์มยาง 0.35-0.40 มิลลิเมตร

ตัวอย่าง	อัตราส่วนของ DPNR:Plasticizer	ปริมาณน้ำยาง DPNR (mL)	Plasticizers		ปริมาณยา Sulindac (mg)	Cell viability (%)
			ชนิด	(mL)		
DPNR	1:0	1.00	-	0	0	65
5DPNR1DBP	5:1	1.00	DBP	0.20	0	69
5DPNR1Si	5.1	1.00	Si	0.20	0	99
200Sul5DPNR1Si	5:1	1.00	Si	0.20	200	41
200Sul5DPNR1DBP	5:1	1.00	DBP	0.20	200	-
200Sul5DPNR1EG	5:1	1.00	EG	0.20	200	-
200Sul5DPNR1PG	5:1	1.00	PG	0.20	200	-
200Sul5DPNR1PEG200	5:1	1.00	PEG200	0.20	200	-
200Sul5DPNR1PEG400	5:1	1.00	PEG400	0.20	200	-
200Sul5DPNR1PEG600	5:1	1.00	PEG600	0.20	200	-
200Sul5DPNR1GLY	5:1	1.00	GLY	0.20	200	-

200Sul5DPNR1EG

200Sul5DPNR1PG

200Sul5DPNR1GLY

200Sul5DPNR1PEG200

200Sul5DPNR1PEG400

200Sul5DPNR1PEG600

รูปที่ 4.1 ลักษณะแผ่นแปะยาผสมพลาสติกไซเซอร์ชนิดต่างๆ ที่ยาปริมาณ 200 มิลลิลิตร

DPNR

5DPNR1Si

5DPNR1DBP

200Sul5DPNR1Si

200Sul5DPNR1DBP

รูปที่ 4.2 ลักษณะแผ่นแปะยาผสมพลาสติกไซเซอร์ชนิด Si และ DBP ที่ปริมาณยา 200 มิลลิกรัม

จากตารางที่ 4.2 เมื่อมีการนำแผ่นแปะยาที่เตรียมได้ไปทดสอบค่าความเป็นพิษ พบว่า %Cell viability ของแผ่นแปะยาที่เตรียมได้จากการใช้ Si เป็นพลาสติกไซเซอร์(5DPNR1Si) มี %Cell viability มากกว่า 90% แต่เมื่อนำแผ่นแปะยาที่เตรียมได้จากการใช้ Si ผสมยาชนิดซูลินแดค 200 มิลลิกรัมลงไปแล้ว (200Sul5DPNR1Si) ไปทดสอบค่าความเป็นพิษ พบว่า %Cell viability ลดลง เนื่องจาก ยามีฤทธิ์ค่าเชื้อ ดังที่แสดงไว้แล้วในตารางที่ 4.2 หลังจากนั้นจึงนำแผ่นแปะยา 5DPNR1Si ที่เตรียมได้มาศึกษาความสามารถในการบรรจุยาที่ปริมาณยาชนิดซูลินแดค 300 และ 400 มิลลิกรัม ดังแสดงในตารางที่ 4.3 พบว่าแผ่นแปะยาที่เตรียมขึ้นจากน้ำยางธรรมชาติผสม Si สามารถบรรจุยาได้ทั้ง 300 และ 400 มิลลิกรัม โดยแผ่นแปะยาทั้งหมดจะถูกขึ้นรูปโดยใช้อัตราส่วนระหว่าง DPNR : Plasticizer เป็น 5:1 มิลลิลิตร เนื่องจากมีความหนาของแผ่นแปะยาใกล้เคียงกับ Commercial ดังแสดงในรูปที่ 4.3

ตารางที่ 4.3 การขึ้นรูปแผ่นแปะยาชนิดซูลินแดคโดยบรรจุยาปริมาณต่างๆ

ตัวอย่าง	อัตราส่วนของ DPNR:Plasticizer	ปริมาณน้ำยาง DPNR (mL)	Plasticizers ชนิด	Plasticizers (mL)	ปริมาณยา Sulindac (mg)	ความหนา (mm)
300Sul5DPNR1Si	5:1	1.00	Si	0.20	300	0.38
400Sul5DPNR1Si	5:1	1.00	Si	0.20	400	0.39

300Sul5DPNR1Si

400Sul5DPNR1Si

รูปที่ 4.3 ลักษณะแผ่นแปะยาจากยางธรรมชาติที่บรรจุยาชนิดซูลินแดคปริมาณต่างๆ

ปริมาณยาที่ถูกบรรจุอยู่ในแผ่นแปะยาแต่ละแผ่นสามารถหาได้โดยนำแผ่นแปะยาที่บรรจุยาแล้วมาสกัดในตัวทำละลายไดเมททิลซัลฟรอกไซด์ (DMSO) จากนั้นจึงใช้วิธีการวัดค่าการดูดกลืนแสงเพื่อคำนวณหาปริมาณยาที่มีอยู่จริงในแผ่นแปะยาแต่ละแผ่น ซึ่งปริมาณยาที่แท้จริงของแผ่นแปะยาแต่ละแผ่นแสดงในตารางที่ 4.4

ตารางที่ 4.4 ปริมาณยาซูลินแดคที่มีอยู่จริงในแผ่นแปะยาที่เตรียมได้จากพลาสติกไซเซอร์ ชนิด Si ที่ปริมาณยาต่างๆ

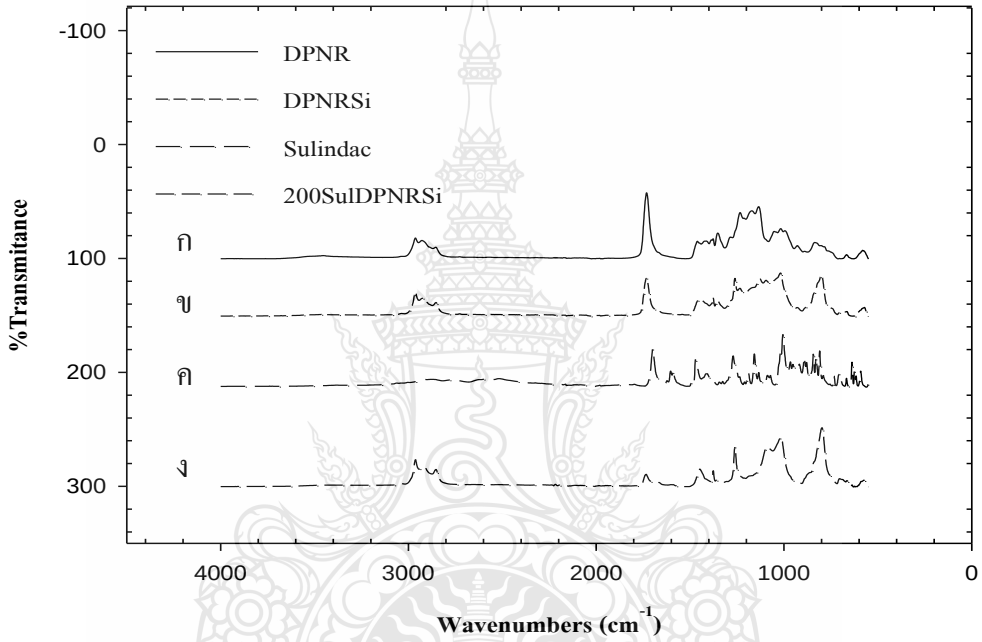
ตัวอย่าง	ปริมาณยาซูลินแดคที่บรรจุในแผ่นปลดปล่อยยา (mg)	ปริมาณยาชนิดซูลินแดคที่มีอยู่จริง (mg)
200Sul5DPNR1Si	200	154.64
300Sul5DPNR1Si	300	244.38
400Sul5DPNR1Si	400	304.62

เนื่องจากแผ่นแปะยาที่เตรียมได้จากพลาสติกไซเซอร์ชนิด Si สามารถบรรจุยาได้มากที่สุด คือ 400 มิลลิกรัม ดังนั้นศึกษาการปลดปล่อยยาภายใต้อิทธิพลของปริมาณยาจากการใช้พลาสติกไซเซอร์ชนิด Si รวมทั้งการศึกษาการปลดปล่อยยาโดยไม่ใช้กระแสไฟฟ้าจากตัวอย่าง 200Sul5DPNR1Si , 300Sul5DPNR1Si, และ 400Sul5DPNR1Si

4.2.2 ผลการวิเคราะห์โครงสร้างทางเคมีของแผ่นแปะยาที่ขึ้นรูปได้

การวิเคราะห์โครงสร้างทางเคมีของแผ่นแปะยาที่ขึ้นรูปด้วยเทคนิค FT-IR Spectroscopy เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีของยาและการทำพันธะกันระหว่างโครงสร้างโมเลกุลของยางธรรมชาติและยาซูลินแดคที่อาจเกิดขึ้นใหม่ จึงจำเป็นต้องวิเคราะห์

โครงสร้างทางเคมีของแผ่นแปะยาที่ขึ้นรูปได้ด้วยเทคนิค FT-IR Spectroscopy จากผลการวิเคราะห์พบว่ามีพีคที่สำคัญของยาแสดงในแผ่นแปะยา คือ 1187 และ1696 cm^{-1} สำหรับ Carboxyl angular และ Carboxyl stretching ตามลำดับ แสดงลักษณะเฉพาะของยาซูลินแดค [94] นอกจากนี้ยังพบพีคที่สำคัญที่แสดงลักษณะเฉพาะของยางธรรมชาติคือ 2960-2850 และ 840 cm^{-1} สำหรับ Ethyl group , Methyl group, และ Isoprene ตามลำดับ [95] แสดงดังรูปที่ 4.4 ดังนั้นจึงสรุปได้ว่ายายังคงคุณลักษณะโครงสร้างเดิมในแผ่นแปะยาและไม่เกิดพันธะทางเคมีใหม่กับโครงสร้างโมเลกุลของยางธรรมชาติ



รูปที่ 4.4 FT- IR Spectrum ของ ก DPNR, ข 5DPNR1Si, ค Sulindac powder, และ ง 200Sul5DPNR1Si

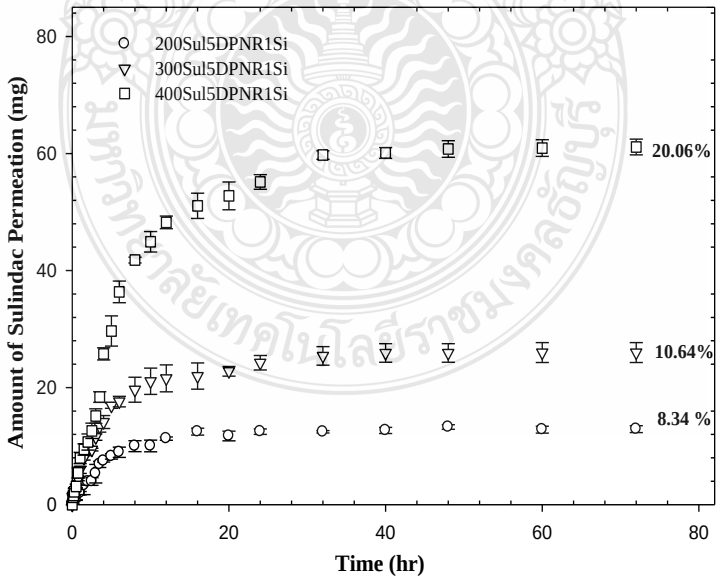
4.3 การปลดปล่อยยาซูลินแดคจากแผ่นแปะยาแบบไม่ใช้กระแสไฟฟ้า

การศึกษาการปลดปล่อยยาซูลินแดคแบบไม่ใช้กระแสไฟฟ้าภายใต้อิทธิพลของพลาสติกไซเซอร์ พบว่าการใช้ Si เป็นพลาสติกไซเซอร์ในการเตรียมแผ่นแปะยาชนิดซูลินแดคสามารถเพิ่มปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาได้มากขึ้น เนื่องจากพลาสติกไซเซอร์ทำให้เกิดการเคลื่อนที่ของสายโซ่ภายในโมเลกุล (Chain mobility)[96] ยาจึงถูกปลดปล่อยออกมาได้ง่ายขึ้น ซึ่งปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมากจะเพิ่มขึ้นตามปริมาณยาที่บรรจุลงไปในแผ่นแปะยา โดยยาถูกปลดปล่อยออกมาในปริมาณ 12.90, 26.00,และ 61.11 มิลลิกรัม ตามลำดับ จากปริมาณยาที่บรรจุไว้ 200, 300, และ 400

มิลลิกรัม ตามลำดับ เมื่อใช้ Si เป็นพลาสติกไซเซอร์ นอกจากนี้ยังพบว่าเวลาที่ยาเริ่มหยุดการปลดปล่อย (Time to drug equilibrium) เร็วที่สุด คือ 32 ชั่วโมง เมื่อใช้ Si เป็นพลาสติกไซเซอร์ ดังแสดงในตารางที่ 4.5 และรูปที่ 4.5 แต่เนื่องจากลักษณะทางกายภาพของแผ่นแปะยาที่ใช้ Si เป็นพลาสติกไซเซอร์ ที่ขนาดยาที่บรรจุ 200 มิลลิกรัม มีความยืดหยุ่น และขึ้นรูปง่าย ดังนั้นจึงเลือก แผ่นแปะยา 200SulDPNRSi เพื่อศึกษาอิทธิพลของปริมาณความต่างศักย์ไฟฟ้าที่มีผลต่อการปลดปล่อยยาต่อไป

ตารางที่ 4.5 ปริมาณยาซูลินแดคที่ถูกปล่อยออกมาจากแผ่นแปะยาที่เตรียมได้จากพลาสติกไซเซอร์ชนิด Si ที่ปริมาณยาต่างๆ โดยไม่ได้ใช้กระแสไฟฟ้า

ตัวอย่าง	พลาสติกไซเซอร์ (0.2 mL)	ปริมาณยาที่บรรจุลงไป (mg/12.57 cm^2)	Amount of effective permeation (mg)	Amount of effective permeation (%)	Effective permeation time (hr)
200Sul5DPNR1Si	Si	200	12.90±4.01	8.34±2.59	4
300Sul5DPNR1Si	Si	300	26.00±4.01	10.64±2.59	8
400Sul5DPNR1Si	Si	400	61.11±1.35	20.06±0.87	11



รูปที่ 4.5 ปริมาณยาซูลินแดคที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาที่ใช้ Si เป็นพลาสติกไซเซอร์ ที่ปริมาณยาต่างๆ โดยไม่ใช้กระแสไฟฟ้า

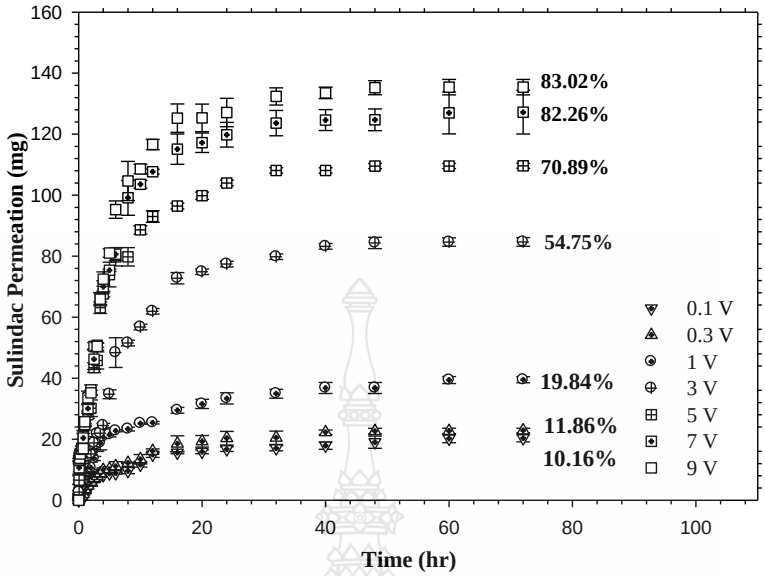
เมื่อทำการทดสอบปลดปล่อยยาจากผ่าฟิล์มยางธรรมชาติที่บรรจุยาชนิดซูลินแดค ลงไปปริมาณ 200 มิลลิกรัม โดยผสมพลาสติกไซเซอร์ชนิด Si ผ่านหนังสุกรที่ทำการนำชั้นไขมันออก ซึ่งยาจะปลดปล่อยผ่านหนังสุกรลงไปในสารละลายบัฟเฟอร์ค่า pH = 7.4 อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียสที่อยู่ใต้หนังสุกร เป็นเวลา 72 ชั่วโมง เมื่อเวลาผ่านไปได้ทำการเก็บตัวอย่างสารละลายบัฟเฟอร์นำไปหาค่าปริมาณของยาด้วยวิธีหาค่าการดูดกลืนแสง UV- Visible ของปริมาณยาซูลินแดค ที่ปลดปล่อยออกผ่านหนังสุกรลงสารละลายบัฟเฟอร์นั้นออกมาร้อยละ 8.34 ของแผ่นแปะยาที่ใช้ Si เป็นพลาสติกไซ-เซอร์

4.4 การปลดปล่อยยาซูลินแดคจากแผ่นยางธรรมชาติแบบใช้กระแสไฟฟ้า

เนื่องจากแผ่นแปะยาที่เตรียมขึ้นจากการใช้ Si เป็นพลาสติกไซเซอร์และบรรจุยาชนิดซูลินเดค 200 มิลลิกรัม (200Sul5DPNR1Si) มีความยืดหยุ่น และขึ้นรูปง่าย ดังนั้นจึงทำการศึกษาการปลดปล่อยยาซูลินแดคแบบใช้กระแสไฟฟ้าจากแผ่นแปะยาในระบบดังกล่าว โดยการวางแผ่นอิเล็กโทรดชนิดขั้วแคโทดไว้ด้านบนแผ่นแปะยาซูลินแดค พบว่ายาแพร่ออกมาในปริมาณมากขึ้นและเร็วขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับระบบที่ไม่ใช้กระแสไฟฟ้าดังแสดงในตารางที่ 4.6 และรูปที่ 4.6

ตารางที่ 4.6 ปริมาณยาซูลินแดคที่ถูกปล่อยออกมาจากแผ่นแปะยา 200Sul5DPNR1Si แบบใช้กระแสไฟฟ้ากระตุ้นที่ความต่างศักย์ต่างๆ

ตัวอย่าง	ความต่างศักย์ (V)	Amount of effective permeation (mg)	Amount of effective permeation (%)	Effective permeation time (hr)
200Sul5-DPNR1Si	0	12.90±4.01	8.34±2.59	4
	0.1	15.71±1.21	10.16±0.78	8
	0.3	18.34±0.76	11.86±0.49	8
	1.0	30.68±0.97	19.84±0.63	8
	3.0	84.65±1.09	54.75±0.71	16
	5.0	109.62±11.30	70.89±7.31	15
	7.0	127.20±7.139	82.26±4.62	14
	9.0	128.38±11.18	83.02±7.22	9



รูปที่ 4.6 ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาซูลินแดคที่ถูกปลดปล่อย กับ การใช้กระแสไฟฟ้าที่ค่าแรงดันไฟฟ้าปริมาณต่างๆ

การศึกษาอิทธิพลของค่าความต่างศักย์ไฟฟ้าต่างๆที่ส่งผลต่อปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาจากแผ่นแปะยาผ่านหนังสุกรลงในสารละลายบัฟเฟอร์สามารถทำได้โดยนำแผ่นแปะยาชนิดซูลินแดค ที่ปริมาณยา 200 มิลลิกรัม ทำการทดลองโดยมีการใส่ค่าแรงดันไฟฟ้าเพิ่มขึ้นจาก 0 เป็น 0.1, 0.3, 1, 3, 5, 7, และ 9 โวลต์ ตามลำดับ โดยใช้ตัวอิเล็กโทรดเป็นทองแดง ทำการทดลองเวลา 72 ชั่วโมง เมื่อหาปริมาณยาซูลินแดคที่ปลดปล่อยออกมาสู่สารละลายบัฟเฟอร์ที่อยู่ใต้หนังสุกรด้วยวิธีหาค่าการดูดกลืนแสง (UV-Visible) ของยา พบว่ายาที่ถูกปลดปล่อยออกมาผ่านหนังสุกรลงสู่สารละลายบัฟเฟอร์ มีปริมาณยาร้อยละ 10.16, 11.86, 19.84, 54.75, 70.89, 82.26, และ 83.02 ตามลำดับ

จากผลการศึกษาพบว่าปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาได้นั้นจะเพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มความต่างศักย์ไฟฟ้าในระบบปลดปล่อยยา เนื่องจากกระแสไฟฟ้าทำให้เกิดแรงผลักระหว่างประจุลบของยากับประจุลบของขั้วไฟฟ้าแคโทดที่ถูกติดตั้งบนแผ่นแปะยา ซึ่งแรงผลักนี้ช่วยเพิ่มความสามารถในการเคลื่อนที่ของยาออกมาจากแผ่นแปะยาทำให้ยาแพร่ออกมาผ่านหนังสุกรปริมาณมากขึ้นและเร็วขึ้นตามค่าความต่างศักย์ที่ใช้ในระบบที่เพิ่มขึ้น [97] ดังแสดงในรูปที่ 4.6 และอีกเหตุผลหนึ่งก็คือ เมื่อมีการกระตุ้นระบบปลดปล่อยยาด้วยกระแสไฟฟ้าจากภายนอกแล้วนั้นทำให้เกิดรูพรุนขึ้นในชิ้นงานของแผ่นแปะยา เนื่องจากมีการหลุดของพลาสติกไซเซอร์ออกมา ทำให้เมื่อกระตุ้นระบบการ

ปลดปล่อยยาด้วยความต่างศักย์ที่สูงขึ้น จึงมีปริมาณยาที่สามารถปลดปล่อยออกมาจากแผ่นแปะยาได้มากขึ้นด้วย และรูพรุนที่เกิดขึ้นเริ่มคงที่หลังจาก 20 ชั่วโมงเป็นต้นไป ซึ่งก็สอดคล้องกับผลการวิเคราะห์ปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาหลังจาก 20 ชั่วโมงไปแล้วปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาเริ่มคงที่โดยจะอธิบายในหัวข้อที่ 4.5 ต่อไป

4.5 ผลการศึกษาจลศาสตร์การแพร่ของยาชนิดซูลิแดคจากแผ่นแปะยาที่มีการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าจากภายนอกที่ค่าความต่างศักย์ไฟฟ้าต่างๆ

การศึกษาจลศาสตร์การแพร่ของยาที่เกิดจากการปลดปล่อยยาออกมาจากแผ่นแปะยา โดยการแพร่ของยาจะเกิดขึ้นได้จากการเคลื่อนที่ของอนุภาคยาที่เคลื่อนที่ผ่านหนังสุกรโดยมีแรงผลักจากประจุไฟฟ้า ดังนั้นจึงมีความจำเป็นต้องศึกจลศาสตร์การแพร่เพื่อศึกษาพฤติกรรมการปลดปล่อยของยา ปริมาณของยาที่จะถูกปลกปล่อยออกมาจากเมทริก (ยางธรรมชาติ) ที่เวลา t (M_t) และปริมาณของยาเริ่มต้น (M_∞) นั้นจะแปรผันตรงกับเวลา (t) ที่ยาแพร่ออกมาจากยางธรรมชาติยกกำลัง n ซึ่งสามารถเขียนได้ดังสมการที่ 4.1

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \qquad 4.1$$

จากที่ได้กล่าวไว้ในบทที่ 2 ค่า n เป็นค่าที่บอกกลไกการปลดปล่อยยาจากชิ้นงานยางธรรมชาติ ถ้าค่า $n \leq 0.5$ แสดงว่ากลไกการปลดปล่อยยาเป็นแบบ Fickian diffusion คือ การปลดปล่อยยาเกิดจากการแพร่ของยาออกการชิ้นงาน โดยอัตราเร็วของการปลดปล่อยยาจะสูงในช่วงแรกหลังจากนั้นจะเริ่มคงที่ในสภาวะเกิดการอิ่มตัวของสาร ถ้า $0.5 < n < 0.1$ แสดงว่ากลไกการปลดปล่อยยาเป็นแบบ non-Fickian diffusion นั่นคือการแพร่ของยาออกจากชิ้นงานที่มีการบวมตัวของชิ้นงานทำให้เกิดการปลดปล่อยยาออกมาจากชิ้นงาน และถ้า $n > 0.1$ กลไกการแพร่ผ่านของยาเป็นแบบเส้นตรง นั่นคือ การปลดปล่อยยาออกมาจากชิ้นงานเกิดจากการคลายสายโซ่ (Relaxation of polymer) และการกร่อนของชิ้นงาน (Erosion) [90] ซึ่งทั้งหมดสามารถนำมาคำนวณหาความสัมพันธ์ระหว่างค่าคงที่การแพร่ (Diffusion coefficient) กับปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยและเวลาได้ดังสมการที่ 4.2

$$Q = 2C_0 (Dt/\pi)^{0.5} \qquad 4.2$$

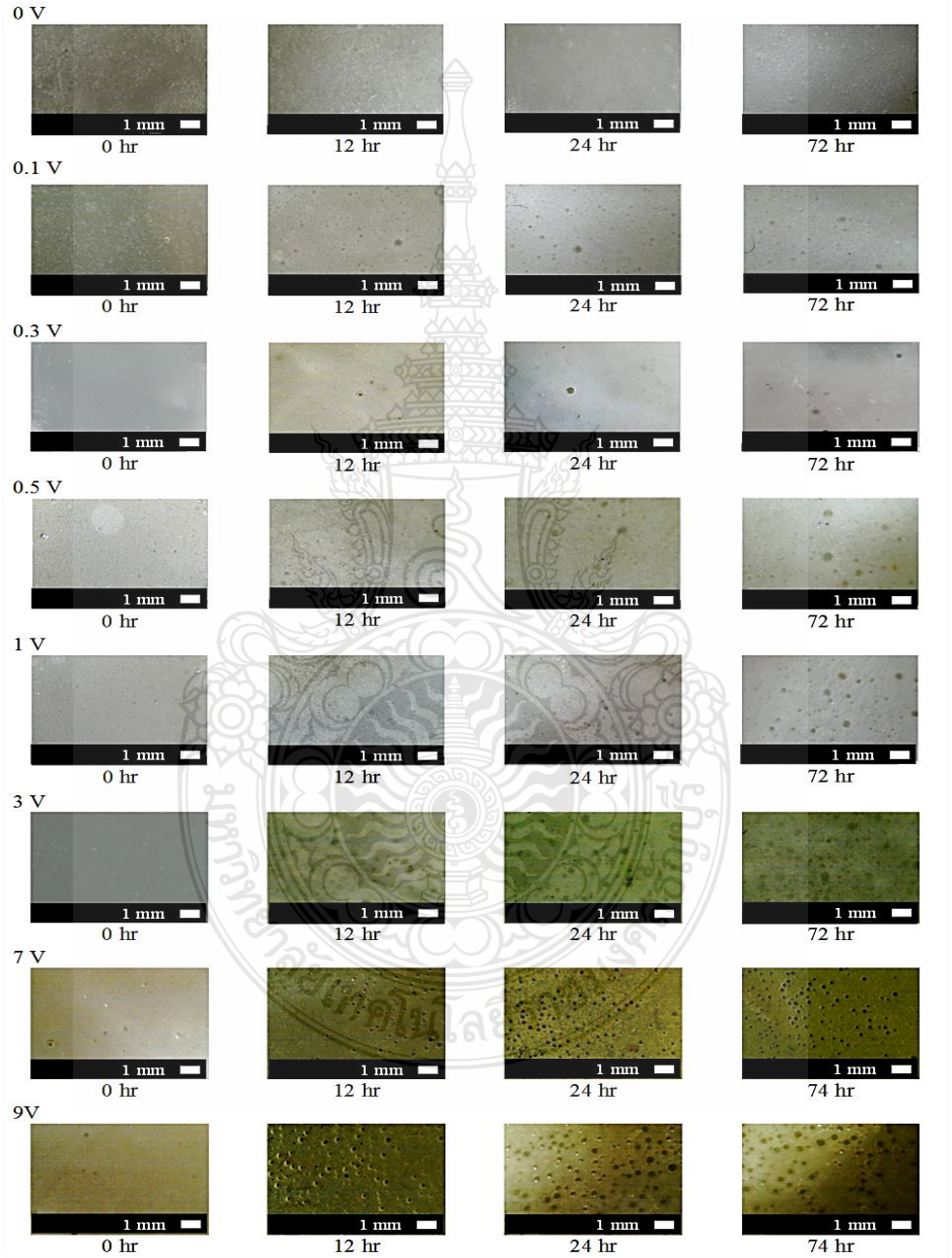
โดยที่ Q คือ ปริมาณยาที่เคลื่อนที่ผ่านพื้นที่หน้าตัดของยางธรรมชาติที่เวลา t (mg.cm/s) , C_0 คือปริมาณยาที่บรรจุอยู่ในยางธรรมชาติ (mg/cm^3) และ D คือค่าคงที่การแพร่ (cm^{2}s^{-1}) [50]

ตารางที่ 4.7 เปรียบเทียบค่า n ค่า k และ ค่า คงที่การแพร่ ของการปลดปล่อยยาชนิดซูลินแดคจากแผ่นแปะยาในระบบที่มีการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าจากภายนอก

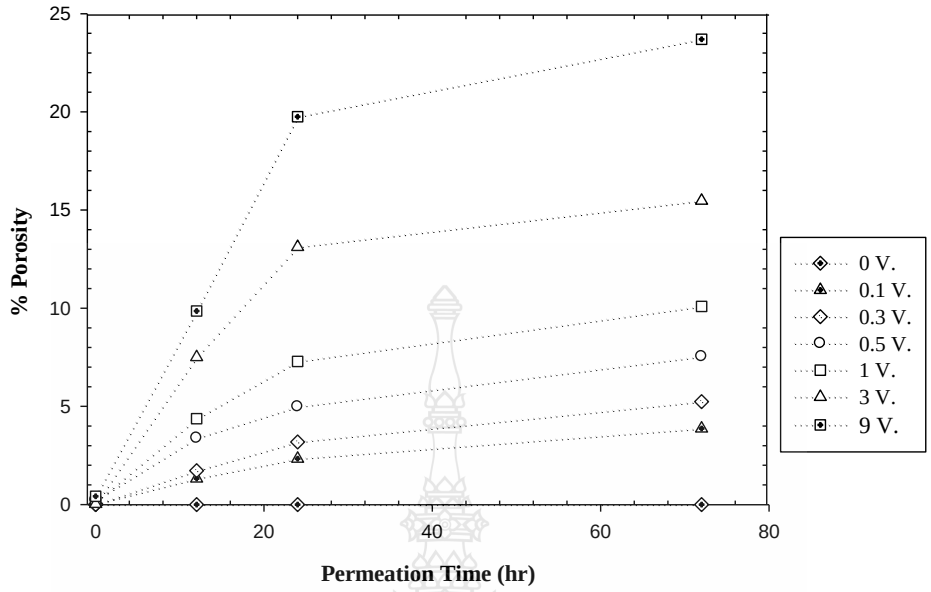
ขนาดอนุภาคยา (Å)	Power Law			Higuchi					E(V)
	n	k	r^2	Thickness of DPNR film (cm)	Volume of Patch (cm^3)	Actual of Drug in matrix (mg)	r^2	D (cm^2/s)	
	0.50	0.014	0.91				0.95	2.25×10^{-10}	0.0
	0.49	0.017	0.96				0.96	4.13×10^{-10}	0.1
	0.49	0.019	0.90				0.97	5.70×10^{-10}	0.3
	0.45	0.044	0.88				0.96	2.21×10^{-9}	0.5
13.9	0.45	0.049	0.97	0.05±0.002	0.6235±0.03	154.64	0.96	2.24×10^{-9}	1.0
	0.45	0.086	0.96				0.95	2.86×10^{-9}	3.0
	0.45	0.171	0.97				0.95	2.76×10^{-8}	5.0
	0.45	0.185	0.95				0.96	2.71×10^{-8}	7.0
	0.50	0.014	0.95				0.95	2.25×10^{-8}	9.0

จากตารางที่ 4.7 พบว่า ค่า n ของแผ่นแปะยาในระบบการปลดปล่อยยาที่ยังไม่ใช้กระแสไฟฟ้ากระตุ้นจากภายนอก และ ระบบที่มีการใช้กระแสไฟฟ้ากระตุ้นจากภายนอก มีค่า n อยู่ในช่วง 0.45-0.50 แสดงให้เห็นว่า การปลดปล่อยของยาชนิดซูลินแดคจากแผ่นแปะยาที่ขึ้นรูปมาจากน้ำยางธรรมชาติโปรตีนต่ำ เป็นการปลดปล่อยยาแบบ Fickian diffusion ทั้งหมด คือ ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาจากแผ่นแปะยาจะมีปริมาณมากในช่วงแรก และภายหลังการปลดปล่อย 20 ชั่วโมง ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาจะเริ่มคงที่เนื่องจากเข้าสู่สภาวะอิ่มตัวของยา [90] ซึ่งกลไกทั้งหมดที่กล่าวมาเป็นการแพร่ของสารแบบพื้นฐาน เมื่อหาค่าคงที่การแพร่ (ค่า D ;Diffusion coefficient) ด้วยสมการที่ 4.2 พบว่า ค่า D ของการปลดปล่อยยาชนิดซูลินแดคในระบบที่ใช้กระไฟฟ้า มีค่า D มากกว่าระบบที่ไม่ใช้กระแสไฟฟ้า เนื่องจาก การปลดปล่อยยาในระบบที่ใช้กระแสไฟฟ้าทำให้มีรูพรุนเกิดขึ้น

ที่ตัวแผ่นแปะยา เนื่องจากมีการหลุดของพลาสติกไซเซอร์ นอกจากนี้ขนาดรูพรุนจะใหญ่ขึ้นและมีจำนวนเพิ่มขึ้นตามค่าความต่างศักย์ไฟฟ้า ซึ่งแสดงดังรูปที่ 4.7 และ 4.8 จึงทำให้ยาถูกปลดปล่อยออกมาได้ง่ายขึ้น เพราะเกิด Pathway ขึ้น [98] ค่า D จึงเพิ่มขึ้น จึงสรุปได้ว่าค่า D แปรผันตรงกับ ค่าความต่างศักย์ไฟฟ้าและขนาดรูพรุนที่เกิดขึ้นในแผ่นแปะยา



รูปที่ 4.7 แสดงรูพรุนที่เกิดขึ้นบนแผ่นแปะยาที่เวลา 0, 12, 24 และ 74 ชั่วโมงที่ความต่างศักย์ 0-9 V



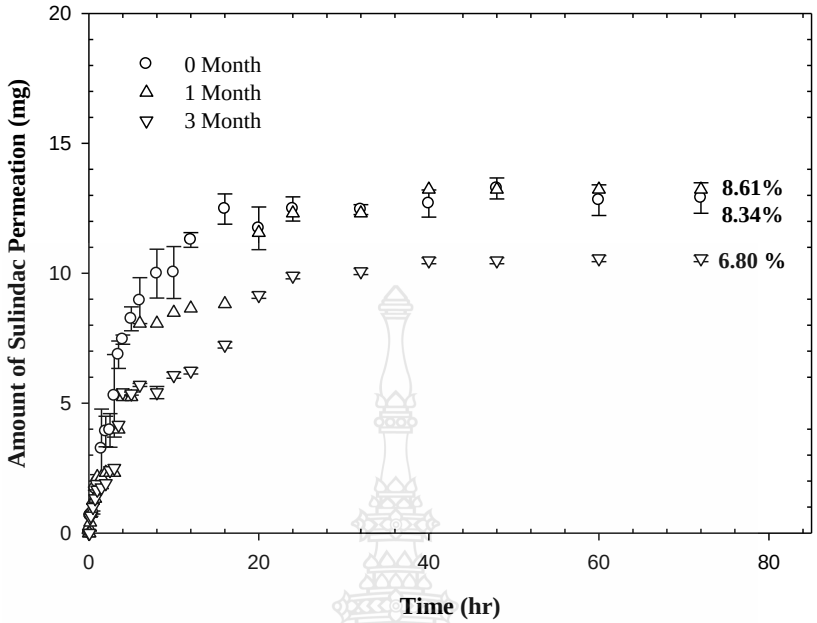
รูปที่ 4.8 แสดงร้อยละรูพรุนที่เกิดขึ้นบนแผ่นแปะยาที่เวลา 0, 12, 24 และ 74 ชั่วโมงที่ความต่างศักย์ 0-9 V

4.6 ผลการศึกษาการปลดปล่อยยาเมื่อเก็บรักษาแผ่นแปะยาที่เวลาต่างๆ (Shelf life)

เพื่อศึกษาความเสถียรภาพของแผ่นแปะยาเมื่อเก็บไว้ที่เวลา 1 และ 3 เดือน จากการศึกษาพบว่าพฤติกรรมการปลดปล่อยยาออกมานั้นเหมือนเดิม ดังแสดงในตารางที่ 4.7 และ รูปที่ 4.9

ตารางที่ 4.8 ปริมาณยาซูลินแดคที่ถูกปล่อยออกมาจากแปะยา 200Sul5DPNR1Si ที่เวลาต่างๆ

ตัวอย่าง	Shelf life (month)	ปริมาณยา (mg/12.57 cm^2)	Amount of effective permeation (mg)	Amount of effective permeation (%)	Effective permeation time (hr)
200Sul5DPNR1Si	0	154.64	12.90	8.34	4
	1	151.25	13.23	8.56	4
	3	150.16	10.65	6.893	4



รูปที่ 4.9 ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาซูลินแดคที่ถูกปลดปล่อยออกมาที่ระยะเวลาการเก็บแผ่นแปะยาต่างๆ

บทที่ 5
สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

ในการศึกษาการควบคุมการปลดปล่อยยาชนิดซูลินแดคจากแผ่นแปะยาที่ขึ้นรูปจากวัสดุน้ำยางธรรมชาติโปรตีนต่ำ โดยใช้กระแสไฟฟ้าเป็นตัวควบคุมมีการดำเนินการจักทำงานวิจัยได้สำเร็จลุล่วง ผลการดำเนินการวิจัยนั้นทำให้ได้ข้อสรุปดังนี้

5.1 สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาการขึ้นรูปแผ่นแปะยาชนิดซูลินแดคที่ขึ้นรูปจากน้ำยางธรรมชาติที่ผ่านการลดปริมาณโปรตีนภายใต้อิทธิพลของชนิดพลาสติกไซเซอร์ พบว่าพลาสติก ไซเซอร์ที่สามารถใช้ขึ้นรูปแผ่นแปะยาชนิดซูลินแดคได้ดีที่สุด คือ Silicone oil เพื่อนำแผ่นแปะยาชนิดซูลินแดคที่ขึ้นรูปได้นี้นำไปศึกษาพฤติกรรมการปลดปล่อยยาในระบบที่ไม่ใช้กระแสไฟฟ้าและระบบที่ใช้กระแสไฟฟ้ากระตุ้นจากภายนอกที่ค่าความต่างศักย์ไฟฟ้า 0.1, 0.3, 0.5, 1, 3, 5, 7, และ 9 V โดยทดลองการปลดปล่อยยาทั้งหมด 72 ชั่วโมง เพื่อหาปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมา จากการตรวจสอบด้วยเครื่อง UV-Visible spectrophotometer พบว่าปริมาณยาซูลินแดคจะถูกปลดปล่อยออกมาจากเมทริกซ์ยางธรรมชาติอย่างรวดเร็วในช่วง 0-20 ชั่วโมงแรกของการปลดปล่อยยา หลังจากนั้นปริมาณยาจะเริ่มคงที่หลังจากเวลาผ่านไป 20 ชั่วโมง ทั้งหมดเป็นพฤติกรรมการปลดปล่อยยาแบบ Fickian diffusion ทั้งในระบบที่ไม่มีการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าและระบบที่มีการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าจากภายนอก ในกรณีของระบบการปลดปล่อยยาที่มีการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้า พบว่าการใช้ความต่างศักย์ไฟฟ้าสามารถทำให้ยาปลดปล่อยออกมาจากเมทริกซ์ยางธรรมชาติได้มากขึ้น และ ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาจะเพิ่มขึ้นตามค่าความต่างศักย์ไฟฟ้าเนื่องจาก การใช้กระแสไฟฟ้าเขามากระตุ้นการปลดปล่อยยาชนิดซูลินแดคทำให้แผ่นแปะยาที่ขึ้นรูปจากน้ำยางธรรมชาติเกิดรูพรุนขนาดใหญ่ขึ้นและมีจำนวนรูพรุนเกิดมากขึ้นในเมทริกซ์ของยางธรรมชาติ จึงทำให้เกิดช่องทางการปลดปล่อยยา (Pathway) ทำให้ยาชนิดซูลินแดคซึ่งเป็นยาที่มีขั้วเป็นลบทางไฟฟ้าถูกประจุลบของอิเล็กทรอนที่เกิดจากการใช้กระแสไฟฟ้ากระตุ้นผลักอนุภาคยาออกมาจากแผ่นแปะยาได้ง่ายขึ้น ส่งผลต่อค่าคงที่การแพร่ (Diffusion coefficient) ของยาที่ถูกปลดเพิ่มขึ้น จาก 2.25×10^{-10} เป็น 2.25×10^{-8} **cm^2/s** เมื่อใช้ค่าความต่างศักย์ไฟฟ้า 0 และ 9 V

5.2 ข้อเสนอแนะ

เนื่องจากวัสดุที่เลือกใช้ทำเป็นแผ่นแปะยา เป็นวัสดุประเภทอิลาสโตเมอร์ ดังนั้นงานวิจัยที่คาดว่าจะศึกษาต่อ คือ การศึกษาพฤติกรรมการปลดปล่อยยาภายใต้อิทธิพลความหนาแน่นของเชื่อมโยงสายโซ่โมเลกุลที่ความหนาแน่นการเชื่อมโยงต่างๆ และประดิษฐ์เป็นแผ่น อิเล็กโทรดแปรรูปที่นำไปใช้เป็นเวชภัณฑ์ด้านเภสัชในการรักษามนุษย์

บรรณานุกรม

[1] Asija, R., Gupta, A., and Maheshwari, B.S. (2014). Transdermal drug delivery system:a review on transdermal patch. **Journal of Drug Discovery and Therapeutics**, *21*, 13-18.

[2] Xie, Y., Xu, B.H., and Gao, Y. (2005). Controlled transdermal deliverly of model drug compounds by MEMS microneedle array. **Nanonedicine**, *1*, 184-190.

[3] Transdermal patch (online), (viewed 8 September, 2016), Available from: http://medpluspro.com

[4] Murdan, S. (2003). Electro-responsive drug delivery from hydrogels. **Journal of Controlled Release**,*92*, 1-17.

[5] Bose, S.,Ravis, W.R., Lin, Y.J., Zhang, L., Hofmann, G.A., and Banga, A.K. (2001). Electrically-assisted transdermal delivery of buorenorphine. **Journal of Controlled Release**,*73*, 197-203.

[6] Paeos, George A. What are hydrogels. In: White Papers (online). Pittsburgh Plastics Manufacturing Inc. 2012. (viewed 23 September 2016). Available from: http://pittsburghplastics.com/assets/files/What%20Are%20Hydrogels.pdf

[7] Wong, V. "Hydrogels : Water-Absorbing-Polymers. In: Catalyst: Secondary Science Review" (online). National STEM Centre: Gatsby Science Enhancement Programme, September 2007, Vol. 18, Issu.1, p. 18-21. (viewed 23 September 2016). Available from : http://www.nationalstemcentre.org.uk/elibrary/resource/2658/hydrogels-waterabsorbing-polymers

[8] Rippel, M.M., Leite, C.A.P., Lee, L.T., and Galembeck, F. (2005). Formation of calcium crystallites in dry natural rubber particles. **Journal of Colloid and Interface Science**, *288*, 449-456.

[9] Herculanoa, R.D., Silvaa, C.P., Erenob, C., Guimaraes, S.A.C., Kinoshita, A., and Graeff, C.F.O. (2009). Natural rubber latex used as drug delivery system in guided bone regeneration (GBR). **Materials Research**,*12*, 253-256.

บรรณานุกรม (ต่อ)

[10] Suksaeree, J., Boonme, P., Taweepreda, W., Ritthidej, G.C., and Pichayakorn, W. (2012). Characterization, in vitro release and permeation studies of nicotine transdermal patches prepared from deproteinized natural rubber latex blends. **Chemical Engineering Research and Design**, *90*, 906-914.

[11] Natural rubber (online), (viewed 10 September, 2016). Available from : https://en.wikipedia.org/File:Latex_-_Hevea_-_Cameroun.JPG.

[12] Jaeger, D., Kleinhans, D., Czuppon, A.B., and Baur, X. (1992). Latex-specific proteins causing immediate-type cutaneous, nasal, bronchial, and systemic reactions. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, *89*, 759-768.

[13] Sansatsadeekul, J., Sakdapipanich, J., and Rojruthai, P. (2011). Characterization of associated proteins and phospholipids in natural rubber latex. **Journal of Bioscience and Bioengineering**, *111*, 628-634.

[14] Chemical structure of NR (online), (viewed 2 September, 2016) Available from: http://www.sahavicha.com/UserFiles/Image/373.jpg

[15] Deproteinization of natural rubber. (online), (viewed 2 September, 2016) Available from: http://hybrid.srigroup.co.jp

[16] Hancock, A., and Lin, L.(2004). Challenges of UV curable ink-jet printing inks-a formulator's perspective. **Pigment and Resin Technology**, *33*, 280-286.

[17] Tang, Z., Weil, J., Yung, L., Ma, B.H., Qiu, C., Yoon, K., Wan, F., Fang, D., Hsiao, B.S. (2009) UV-cured poly)vinyl alcohol (ultrafiltration nanofibrous membrane based on electrospun nanofiber scaffolds. **Journal of Membrane Sciences**, 328, 1-5.

[18] Decker, C. (2002). Kinetic study and new application of UV radiation curing. **Macromolecular Rapid Communication**, *23*, 1067-1093.

[19] (online), (viewed 2 September 2016) Available from: http://intechopen.com/source/html.

[20] Decker, C .(2002) Light-induced crosslinking polymerization. **Polymer International**, *51*, 1141-1150.

บรรณานุกรม (ต่อ)

[21] Paudel, M., K.S., Milewski, M., Swadley, C.L., Brogden, N.K., Ghosgh, P., and Stinchcomb, A.L. (2010). Challendes and opportunities in dermal/transdermal delivery. **Therapeutic Delivery**, *1*, 109-131.

[22] Gordon, R.D., and Peterson, T.A. (2003). Four myths about transdermal drug delivery. **Drug Delivery Technology**, *3*, 1-7.

[23] Kesarwani, A., Yadav, A.K., Singh, A.S., Gautam, H., Singh, A.S, and Yadav, H. (2013). Theoretical aspects of transdermal drug delivery system. **Bulletin of Pharmaceutical Research**, *3*,78-89.

[24] (online), (viewed 2 Septemble, 2016) Available from: http:// intechopen.com/source/html

[25] Kumar, S., Tarun, P., and Kumar, T.A. (2013). Transdermal drug delivery for non-steroidal anti flammatory drugs: A review. **Indo American Journal of Pharmaceutical Research**, *3*, 2231-6876.

[26] Barry, B.W. (2001). Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, *14*, 101-114.

[27] Ummadi, S., Sharavani, B., Rao, N.G., Reddy, M.S., Nayak B.S. (2013). Overview on controlled release dosage form. **Journal of Pharma Sciences**, *3*, 258-269.

[28] (online), (3 September, 2016) Available frome: http://image.slidesharecdn.com

[29] Prochazka, A.V. (2000). New developments in smoking cessation. **CHEST journal**, *117*, 175-189.

[30] Im, J.S., Bai, B.C., and Lee, Y.S. (2010). The effect of carbon nanotubes on drug delivery in an electro-sensitive transdermal drug delivery system. **Biomaterials**, *31*, 1414-1419.

[31] Photiphukana. R, (2009). Transdermal Drug Delivery System. **Journal for research and Development of R&D Newsletter**, *2*, 18-26.

[32] (online), (3 September, 2016) Available frome: http://image.slidesharecdn.com.

[33] Longsheng Hu, Priya Batheja, Victor Meidan, Bozena B. Michniak-Kohn. (2010). Iontophoretic Transdermal Drug Delivery. **Handbook of Non-Invasive Drug Deiery Systems**, 95-118.

บรรณานุกรม (ต่อ)

[34] (online), (viewed 3 September, 2016) Available frome: http://img.deusm.com/planetanalog /2013/06/560184/212538_921431.png

[35] William R. Good, Vivian A. John, Maria Ramirez, James E. Higgins, Behalf of the Alora Study Group. (1996). Double-masked, multicenter study of an estradiol matrix transdermal delivery system (Alora™) versus placebo in postmenopausal women experiencing menopausal symptoms. **Clinical Therapeutics**, *18*, 1093-1105.

[36] Douglas E. Wilson, Kays Kaidbey, Steven C. Boike, Diane K. Jorkasky. (1998). Use of topical corticosteroid pretreatment to reduce the incidence and severity of skin reactions associated with testosterone transdermal therapy. Clinical Therapeutics, *20*, 299-306.

[37] Weiss S.R, Ellman H, Dolker M, Transdermal Estradiol Investigator Group. (1999). A randomized controlled trial of four doses of transdermal estradiol for preventing postmenopausal bone loss. **Obstetrics & Gynecology**, *94*, 330-336.

[38] Willy Davila G., Jonathan S. Starkman, Roger R. Dmochowski. (2006). Transdermal Oxybutynin for Overactive Bladder. **Urologic Clinics of North America**, *33*, 455-463.

[39] Zhan X., Chen S., Tang G., Mao Zhenmin. (2007). A new poly(2-hydroxy-3-phenoxypropylacrylate, 4-hydroxybutyl acrylate, diethyl maleate) membrane controlled clonidine linear release in the transdermal drug delivery system. **European Polymer Journal**, 1588-1598.

[40] Niamlang S., Sirivat A., (2009). Electrically controlled release of salicylic acid from poly(p-phenylene vinylene)/polyacrylamide hydrogels. **International Journal of Pharmaceutics**, *371*, 129-133.

[41] Chansai P., Sirivat A., Niamlang S., Chotpattananont D., Viravaidya-Pasuwat K., (2009). Controlled transdermal iontophoresis of sulfosalicylic acid from polypyrrole/poly(acrylic acid) hydrogel. **International Journal of Pharmaceutics**, *381*, 25-33.

บรรณานุกรม (ต่อ)

[42] Christian C. Apfel, Zhang K., George E., Shi S., Jalota L., Hornuss C., Katherine E. Fero, Heidrich F., Joseph V. Pergolizzi, Ozlem S. Cakmakkaya, Kranke P., (2010). Transdermal scopolamine for the prevention of postoperative nausea and vomiting: A systematic review and meta-analysis. **Clinical Therapeutics**, *32*, 1987-2002.

[43] Longsheng Hu, Sérgio M.C. Silva, Bassam B. Damaj, Richard Martin, Bozena B. Michniak-Kohn. (2011). Transdermal and transbuccal drug delivery systems: Enhancement using iontophoretic and chemical approaches. **International Journal of Pharmaceutics**, *421*, 53-62.

[44] Niamlang S., Buranut T., Niansiri A., (2011). Electrically Controlled Aloe-Vera Extraction Release from Poly Acrylamide Hydrogel. **Energy Procedia**, *9*, 478-473.

[45] Suksaeree J., Boonme P., Taweepreda W., Garnpimol C. Ritthidej, Pichayakorn W., (2012). Characterization, in vitro release and permeation studies of nicotine transdermal patches prepared from deproteinized natural rubber latex blends. **Chemical Engineering Research and Design**, *90*, 906-914.

[46] Begoña Delgado-Charro M., Richard H. Guy. (2014). Effective use of transdermal drug delivery in children. **Advanced Drug Delivery Reviews**, *73*, 63-82.

[47] (online), (viewed 2 September, 2016) Available from : https://classconnection.s3. amazonaws.com/263/flashcards/1170263/jpg.

[48] Ro BI, Dawson TL. (2005). The role of sebaceous gland activity and scalp microoral metabolism in the etiology of seborrheic dermatitis and dandru. **Journal Investigative Dermatol SP**, *10*: 187-201.

[49] (online), (viewed 3 September, 2016) Available from: http://courses.washington.edu/bioen327 /Labs/Lit_SkinStruct_Bensouillah_Ch01.pdf.

[50] Niamlang S., Sirivat A., (2008) **Electric field sensitive of polyacrylamide hydrogels drug delivery application in SmartMat**, Chiang Mai, Thailand.

[51] Gawkrodger DJ. Dermatology. (2002). **An Illustrated Colour Text**. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone.

บรรณานุกรม (ต่อ)

[52] Skoog, Douglas A.; Holler, F. James; Crouch, Stanley R. (2007). **Principles of Instrumental Analysis** (6th ed.),(pp.169–173), Belmont CA: Thomson Brooks/Cole.

[53] Metha, Akul (22 Apr 2012). **Derivation of Beer-Lambert Law**. PharmaXChange.info

[54] (online), (viewed 20 September, 2016). Available frome: https://bouman.chem.georgetown.edu /S00/handout/spectrometer.htm.

[55] Griffiths P., Hasseth J.A., (18 May 2007). **Fourier Transform Infrared Spectrometry** (2 nd ed.). Wiley-Blackwell. ISBN 0-471-19404-2.

[56] Smith, D.R.; Morgan, R.L.; Loewenstein, E.V. (1968). **Comparison of the Radiance of Far-Infrared Sources**. J. Opt. Soc. Am. (58 (3):pp. 433–434), doi:10.1364/JOSA.58.000433.

[57] (online), (viewed 20 September, 2016). Available frome: https://en.wikipedia.org/wiki/ Fourier_transform_infrared_spectroscopy#/media/File:SpectrumBX.jpg

[58] (online), (viewed 20 September, 2016). Available from: https://science.kmutt.ac.th/sic /index.php/chemistry.

[59] Scheper MA, Nikitakis NG, Chaisuparat R, Montaner S, Sauk JJ (2007). Sulindac induces apoptosis and inhibits tumor growth in vivo in head and neck squamous cell carcinoma. **Neoplasia**. 9 (3): 192-199.

[60] Shiff SJ., Qiao L., Tsai LL., Rigas B. (1995). Sulindac sulfide, an aspirin-like compound, inhibits proliferation, causes cell cycle quiescence, and induces apoptosis in HT-29 colon adenocarcinoma cells. **J. Clin. Invest**. 96 (1): 491–503.

[61] Klinklai W., Kawahara S., Mizumo T., Yoshizawa M., Sakdapipanich J.T., Isono, Y., and Ohno, H. (2003). Depolymerization and ionic conductivity of enzymatically deprotenized natural rubber having epoxy group. **European Polymer Journal**, *39*, 1707-1712.

[62] Kawahara S., Klinklai W., Kuroda H., and Isano Y. (2004). Removal of proteins from natural rubber with urea. **Polymers for Advanced Technologies**, *15*, 181-184.

[63] Pukkate N., Yamamoto Y., and Kawahara S. (2009). Mechanism of graft copolymerization of styrene onto deproteinized natural rubber. **Colloid and Polymer Science**, *286*, 411-416.

บรรณานุกรม (ต่อ)

[64] Man C., S.H., Hashim, A.S., and Akill, H.Md. (2008). Studies on the curing behavior and mechanical properties of styrene/methyl methacrylate drafted deprotienized natural rubber latex. **Journal of Polymer Research**, *15*, 357-364.

[65] Simchareon W., Amnuaikit T., Boonme P., Taweepreda, W., and Pichayakorn, W. (2012). Characterization of natural rubber latex film containing various enhancers. Procedia Chemistry, *4*, 308-312.

[66] Suksaeree, J., Boonme, P., Taweepreda, W., Ritthidej, G.C., and Pichayakorn, W. (2012). Characterization, in vitro release and permeation studies of nicotine transdermal patches prepared from deprotienized natural rubber latex blends. **Chemical Engineering Research and Design**, *90*, 906-914.

[67] Pichayakorn, W., Suksaeree, J., Boonme, P., Amnuaikit, T., Taweepreda, W., and Ritthidej, G.C. (2012). Nicotine transdermal patches using polymeric natural rubber as the matrix controlling system: Effect of polymer and plasticzer blends. **Journal of Membrane Science**, *412*, 81-90.

[68] Phinyocheep, P., and Duangthong, S. (2000). Ultraviolet-curable liquid natural rubber. **Jouenal of Applied Polymer Science**, *78*, 1478-1485.

[69] Decker, C., and Viet, N.T. (2001). Photocrosslinking of functionalized rubbers. X. butadiene-acrylonitrile copolymers. **Journal of Applied Polymer Science**, *82*, 2204-2216.

[70] Choi, S.S., Hong, J.P., Seo, Y.S., Chung, S.M., and Nah, C. (2006). Fabrication and characterization of electrospun polybutadiene fibers crosslinked by UV irradiation. **Journal of Applied Polymer Science**, *101*, 2333-2337.

[71] Chou, H.W., and Huang, J.S. (2008). Effects of ultraviolet irradiation on the static and dynamic properties of neoprene rubbers. **Journal of Applied Polymer Science**, *82*, 2204-2216.

[72] Do, H.S., Park, J.H., and Kim, H.J. (2008). UV-curing behavior and adhesion performance of polymeric photoinitiators blended with hydrogenated rosin epoxy methacrylate for UV-crosslinkable acrylic pressure sensitive adhesives. **European Polymer Journal**, *44*, 3871-3882.

บรรณานุกรม (ต่อ)

[73] Guyot, M., and Fawaz, F. (2000). Design and in vitro evaluation of adhesive matrix for transdermal delivery of propranolol. **International Journal of Pharmaceutics**, *204*, 171-182.

[74] Naimlang, S., Samuel, B., Chauhan, B., and Paradkar, A. (2004). Effect of potassium chloride and cationic drug on swelling, erosion and release from k-carrageenan matrices. **AAPS PharmSciTech**, *5*, 1-8.

[75] Thein-Han, W.W., and Stevens, W.F. (2004). Transdermal delivery controlled by a chitosan membrane. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, *30*, 397-404.

[76] Mohamadnia, Z., Zohuriaan-Mehr, M.J., Janshidi, A., and Mobedi, H. (2007). pH-sensitive IPN hydrogel beads of carrageenan-alginate for controlled drug delivery. **Journal of Bioactive and Compatible Polymer**, *22*, 342-356.

[77] Ramanathan, S., and Block, L.H. (2001). The use of chitosan gels as matrices for electrically-modulated drug delivery. **Journal of Controlled Release**, *70*, 109-123.

[78] Juntanon, K., Niamlang, S., Rujiravanit, R., and Sirivat, A. (2008). Electrically controlled release of sulfosalicylic acid from crosslinked poly(vinyl alcohol) hydrogel. **International Journal of Pharmaceutics**, *356*, 1-11.

[79] Keppeler, S., Ellis, A., and Jacquier, J.C. (2009). Cross-linked carrageenan beads for controlled release delivery systems. **Carbohydrate Polymers**, *78*, 973-977.

[80] Shivarat, A., Selvam, R.P., Mani, T.T., and Sivakumar, T. (2010). Design and evaluation of transdermal drug delivery of ketotifen fumarate. **International Journal of Pharmaceutical and Biomedical Research**, *2*, 42-47.

[81] Leong, K.H., Chung, L.Y., Noordin, M.I., Onuki, Y., Morishita, M., and Takayama, K. (2011). Depolymerization and ionic conductivity of enzymatically deprotenized natural rubber having epoxy group. **Carbohydrate Polymers**, *39*, 555-565.

[82] Pavli, M., Baumgartner, S., Kos, P., and Kogej, K. (2011). Doxazosin-carrageenan interaction: A novel approach for studying drug-polymer interactions and relation to controlled drug release. **International Journal of Pharmaceutics**, *421*, 110-119.

บรรณานุกรม (ต่อ)

[83] Sittiwong, J., Niamlang, S., Paradee, N., and Sirivat, A. (2012). Electric field-controlled benzoic acid and sulphanilamide delivery from poly(vinyl alcohol) hydrogel. **AAPS PharmSciTech**, *4*, 1407-1415.

[84] Suksaeree, J., Monton, C., Madaka, F., Chusut, T., Saingam, W., Pichayakorn, W., and Boonme, P. (2015). Formulation, physicochemical characterization, and in vitro study of chitosan/HPMC blends-based herbal blended patches. **AAPSPharmSciTech**, *16*, 171-181.

[85] Zuo J., Du L., Miao Li, Liu B., Zhu W., Jin Y., (2014). Transdermal enhancement effect and mechanism of iontophoresis for non-steroidal anti-inflammatory drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, *466*, 76-82.

[86] Yiyun C., Na M., Tongwen X., Rongqiang F., Xueyuan W., Xiaomin W., Longping W., (2007). Transdermal Delivery of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Mediated by Polyamidoamine (PAMAM) Dendrimers. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, *96*, 595-602.

[87] Sandeep C. Chaudhary, Singh T., Kapur P., Weng Z., Arumugam A., Craig A. Elmets, Kopelovich L., Athar M., (2013). Nitric oxide-releasing sulindac is a novel skin cancer chemopreventive agent for UVB-induced photocarcinogenesis. **Toxicology and Applied Pharmacology**, *268*, (3), 249-255.

[88] Nawamawat K., Jitladda T. Sakdapipanich, Chee C.Ho, Ma Y., Song J., Julius G. Vancso, (2011). Surface nanostructure of *Hevea brailiensis* natural rubber latex particles. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, *390*, 157-166.

[89] Hancock, A., and Lin, L. (2004). Challenges of UV curable ink-jet printing inks-a formulator's perspective. **Pigment and Resin Technology**, *33*, 280-286.

[90] Siepmann J., Nicholas A. Peppas. (2011) Higuchi equation : Derivation, applications, use and misuse. **International Journal of Pharmaceutics**. *418*, 6-12.

[91] Perrella, F.W. and Gaspari, A. A. ,(2002) **Natural rubber latex protein reduction with an emphasis on enzyme treatment**, [Methods] 27: 77–86.

บรรณานุกรม (ต่อ)

[92] Pichayakorn, W., Suksaeree, J., Boonme, P., Amnuaikit, T. Taweepreda, W., Ritthidej, G.C.,(2012) Nicotine transdermal patches using polymeric natural rubber as the matrix controlling system: Effect of polymer and plasticizer blends. **Journal of Membrane Science**, *411–412*, 81–90.

[93] Prasertkittikul, S., Chisti, Y., and Hansupalak, N., (2013) Deproteinization of Natural Rubber Using Protease Immobilized on Epichlorohydrin Cross-linked Chitosan Beads Industrial & Engineering. **Chemistry Research** , *52*, 11723-11731.

[94] Otavio M. Gil, Michele A. Rocha, Vera R.L. Constantino, Ivan H.J. Koh, Dalva L.A. de Faria (2016) Midified drug release system based on Sulindac and layered double hydroxide : An *in vivo* Raman investigation. **Journal of Vibrational Spectroscopy,** *87*, 60-66.

[95] T.A. Dick, L.A. dos Santos. (2017) In situ synthesis and characterization of hydroxyapatite/natural rubber composited for biomedical application. **Journal of Materials Science and Engineering C** ,*77*, 874-882.

[96] Meier, M.M., Kanis, L.A., Soldi, V. (2004) Characterization and drug-permeation profiles of microporous and dense cellulose acetate membranes: Influence of plasticizer and pore forming agent. **International Journal of Pharmaceutics**, *278*, 99–110.

[97] Paradee N., Sirivat A., Niamlang, S., Prissanaroon-Ouajai, W. (2012) Effects of crosslinking ratio, model drugs, and electric field strength on electrically controlled release for alginate-based hydrogel. **Journal of Material Science: Material in Medicine**, *23*, 999-1010.

[98] Pichayakorna W., Suksaereea J., Boonmea P., Amnuaikita T., Taweepredab W., Ritthidej G.C., (2012) Nicotine transdermal patches using polymeric natural rubber as the matrix controlling system: Effect of polymer and plasticizer blends. **Journal of Membrane Science**, *411–412*, 81–90.

ภาคผนวก

ผลงานตีพิมพ์และเผยแพร่

Proceeding Book of Abstracts

ACB

The 13th Asian Congress on Biotechnology

BIOINNOVATION and BIOECONOMY 2017

Asian Federation of Biotechnology (AFOB) –
European Federation of Biotechnology (EFB) Joint Symposium

July 23-27, 2017
Pullman Khon Kaen Raja Orchid Hotel
Khon Kaen, Thailand

CONGRESS ORGANIZER

Chairperson:
Associate Professor Dr. Penjit Srinophakun

Secretary:
Professor Dr. Alissara Reungsang, Head of Biotechnology Department, Khon Kaen University

Advisory Board:
Professor Dr. Toshiomi Yoshida: former AFOB president
Professor Dr. Ho Nam Chang: former AFOB president
Professor Dr. Jung Keug Park: former AFOB secretary general
Professor Dr. Jian Jiang Zhang: former AFOB secretary general

Organizing Committee:
Assistant Professor Dr. Vichai Leelavacharamas: President of TSB
Professor Dr. George Fu Gao: President of AFOB
Professor Dr. Yoon Mo Koo: Secretary General of AFOB
Associate Professor Dr. Metta Charoen Panich, Head of Chemical Engineering Department, Kasetsart University
Associate Professor Dr. Chuenchit Boonchird, Advisory board member of TSB

Scientific Committee:
Chair: Associate Professor Dr. Sarote Sirisansaneeyakul, Thailand
Co-Chair: Professor Dr. Wen-Chien Lee, Taiwan

Scientific Committee members:
Professor Dr. Evo Frebort (EFB coordinator of ACB 2017)
Professor Dr. Masahiro Goto (DSG Publication), Japan
Professor Dr. Yinhua Wan (DSG Finance), Japan
Professor Dr. Duong Hoa Xo (Agricultural and Food Biotechnology), Vietnam
Professor Dr. Guo-Qiang Chen (Applied Microbiology), Mainland China
Professor Dr. Yuan Kun Lee (Applied Microbiology), Singapore
Professor Dr. Yew-Min Tzeng (Biopharmaceutical and Medical Biotechnology), Taiwan
Professor Dr. Teruyuki Nagamune (Biocatalyst and Protein Engineering), Japan
Professor Dr. Fengwu Bai (Bioprocess and Bioseparation Engineering), Mainland China
Professor Dr. Yoon Mo Koo (Bioprocess and Bioseparation Engineering), Korea
Professor Dr. Wen-Teng Wu (Bioenergy and Biorefinery), Taiwan
Professor Dr. Mohd Ali Hassan (Environmental Biotechnology), Malaysia
Professor Dr. Masao Fukuda (Environmental Biotechnology), Japan
Professor Dr. Choul-Gyun Lee (Marine Biotechnology), Korea

Professor Dr. Tai Hyun Park (Nanobiotechnology, Biosensors and Biochips), Korea
Professor Dr. Xian-En Zhang (Nanobiotechnology, Biosensors and Biochips), Mainland China
Professor Dr. Sang Yup Lee (Systems and Synthetic Biotechnology), Korea
Professor Dr. Zixin Deng (Systems and Synthetic Biotechnology), Mainland China
Professor Dr. I-Ming Chu (Tissue Engineering and Biomaterials), Taiwan
Professor Dr. Jung-Keug Park (Tissue Engineering and Biomaterials), Korea
Professor Dr. Satyahari Dey (Bioindustry Promotion and Bioeducation), India
Professor Dr. Chester Ho (Bioindustry Promotion and Bioeducation), Taiwan

Scientific Local Committee members
Professor Dr. Alissara Reungsang
Professor Dr. Vilai Rungsardthong
Associate Professor Dr. Mariena Ketudat-Cairns
Associate Professor Dr. Pawinee Chaiprasert
Associate Professor Dr. Ratchaneewan Aunpad
Associate Professor Dr. Aphichart Karnchanatat
Assistant Professor Dr. Prakit Sukyai
Assistant Professor Dr. Theppanya Charoenrat
Assistant Professor Dr. Rujikan Nasanit
Assistant Professor Dr. Tatsaporn Todhanakasem
Dr. Kuakoon Piyachomkwan
Dr. Watson Ariyaphuttarat
Dr. Adisak Romsang

Sponsorship:
Professor Dr. Sirirat Rengpipat
Assistant Professor Dr. Theppanya Charoenrat

Proceeding
Assistant Professor Dr. Prakit Sukyai

Website:
Assistant Professor Dr. Rujikan Nasanit

O-BPMB-10

The Fabrication of Natural Rubber for Transdermal Drug Delivery Patch

Apisit Banpean[1,*], Nophawan Paradee[2], Anuvat Sirivat[2] and Sumonman Niamlang[1]

[1]Department of Material and Metallurgical Engineering, Faculty of Engineering Rajamangala University of Technology Thanyaburi, Klong 6, Thanyaburi, Pathumthani 12110
[2]The petroleum and petrochemical college, Chulalongkorn University, Bangkok

[*]Corresponding author: Sumonman.n@en.rmutt.ac.th and A.banpean@gmail.com

ABSTRACT

The fabrication of natural rubber latex for transdermal drug delivery patch was studied in this research work. The natural rubber latex was deproteinized and the amount of nitrogen in deproteinized natural rubber (DPNR) was characterized. The percentage of nitrogen in DPNR was 0.04713 which confirmed the successful of deproteinization process. Sulindac (Sul), an anionic drug, was selected as the model drug. The effect of plasticizer type on physical properties, cytotoxicity and permeation characteristic was investigated. The sulindac loaded DPNR (Sul–loaded DPNR) patches were fabricated via the UV irradiation method using various types of plasticizers. These included ethylene glycol (EG), propylene glycol (PG), polyethylene glycol (PEG), glycerol (GLY), dibutyl phthalate (DBP) and silicone oil (Si). The agglomeration of Sul-loaded DPNR film was observed in Sul-loaded DPNR with EG, PG, PEG, and GLY. The Sul-loaded DPNR film using DBP and Si as plasticizer showed the flexible and smooth film. The cytotoxicity of DPNR films was investigated by MTT assay. The cell viability when using DPNR, DPNR-Si and DPNR-DBP were 65 %, 90 % and 69 %, respectively. The *in-vitro* permeation of the drug from the films was studied using a modified Franz diffusion cell filled with a phosphate-buffered saline (PBS) at pH 7.4 and maintained at 37 °C. The amount of sulindac permeation from DPNR-Si was higher than DPNR-DBP because of the higher solubility of Sul in silicone oil. Thus DPNR-Si could be a new choice for flexible and human friendly TDD patch.

Keywords: Deprotienized natural rubber, Plasticizer and Sulindac, Transdermal drug delivery

INTRODUCTION

Recently, the drug delivery system by transdermal routes is the most attractive method among administration methods; oral administration or injection. Transdermal drug delivery (TDD) system delivers drug through skin to bloodstream. TDDs provides controlled amount of drug level in the therapeutic window, non-invasive route, and ease to use and remove (Begoña *et at.*, 2014). There are many kinds of materials which can be use as TDDs patch. Hydrogel plays the major material using as TDDs matrix (Kandavilli *et al.*, 2002). Polymer selection and design for TDD patch should considered the optimization between the amount of drug- loaded matrix, permeation characteristic, physical appearance and toxicity (Kandavilli *et al.*, 2002). To develop the soft, flexible and human friendly pain relief patch, natural rubber (NR) is interested as TDD matrix. Natural rubber (NR, cis-1,4-polyisoprene) is natural resource polymer which has high elasticity and good biocompatibility, thus NR can be applied in many medical devices (Dick *et al.,* 2017). NR has been used as matrix for nicotine loaded NR patch (Suksaeree *et al.,* 2012). The physical appearance and toxicity of using NR as TDD patch is limited.

Sulindac (Sul) was selected as model drug. Sul is a non- steroid anti-inflammatory drugs (NSAID) which exhibits antipyretic and analgesic properties. Sul has low solubility in water andsmall absorption by the organism (Gil *et al.*, 2016).

Natural rubber latex (NRL) naturally consists of proteins. These protiens can cause hypersensitivity reactions in some humans who contact with them (Perrella et al., 2002). The removal of protein from NRL causes the reduction of allergenic potential (Prasertkittikul *et al.*, 2013 and Pichayakorn et al., 2012). To fabricate the human friendly TDD patch, deprotienized natural rubber latex (DPNR) was prepared before fabrication process (Siepmann et al., 2011).

To develop the soft, flexible and human friendly pain relief patch, sul loaded DPNR was fabricated with various kind of plasticizers; ethylene glycol (EG), propylene glycol (PG), polyethylene glycol (PEG), glycerol (GLY), dibutyl phthalate (DBP) and silicone oil (Si). The physical appearance, permeation characteristic and toxicity of sul loaded DPNR was investigated. The sul loaded DPNR with suitable plasticizer will be the alternative choice for high motion patient.

MATERIAL AND METHODS

Materials

To prepare the deproteinized rubber, double-centrifuged natural rubber (DCNR; Thai Eastern Rubber Company., Ltd., Rayong, Thailand) , sodium hydroxide (NaOH, AR; Lobachemice, Mumbai, India) , and sodium dodecyl sulfate (SDS; Calbiochem, Dermatadt, Germany) were used. DPNR was vulcanized by UV radiation method using trimethylol-propane tris(3-mercaptopropionate) (TMPTMP, Aldrich, Louis, USA) , and 2-methyl-4-(methylthio)-2-morpholdinopropiophenone (MMMP, Aldrich, Louis, USA) as a crosslinking agent and a photoinitiator, respectively. To study the effect of plasticizer; ethylene glycol (EG), propylene glycol (PG), polyethylene glycol (PEG), glycerol (GLY), dibutyl phthalate (DBP) and silicone oil (Si, AR glade; Aldrich) was used as recieved. Sulindac (Sul, AR glade; xx China) was used as model drug. Sodium Chloride (NaCl) was purphased from Carlo Erba, Strada Rivoltana, Italy. The phosphate-buffered saline (pH 7.4) was prepared by mixing of potassium chloride (KCl, Calbiochem, Darmstadt, Germany) , potassium phosphate monobasic (KH_2PO_4, Calbiochem, Darmstadt, Germany), sodium phosphate dibasic (Na_2HPO_4, Calbiochem, Darmstadt, Germany) and sodium chloride (NaCl,Carlo Erba, Strada Rivoltana, Italy)

Preparation of deproteinized natural rubber latex

The solution was prepared by mixing NaOH (1.5 g , 0.0375 mol) , SDS (2 g, 0.0069 mol) , and DCNR (100 mL , 0.83 mol). The solution was continuously stirred at 70 ˚C for 3 h. Then, the distilled water was added into the solution at the DCNR: water volume ratio of 1:5 and stirred at 27 ˚C for 30 min. Then, the solution was centrifuged at 8000 rpm for 60 min to separate the rubber layer from the water layer (Thorngkham et al., 2015).

Preparation of sulindac loaded deproteinized natural rubber (Sul-loaded DPNR)

Sul-loaded DPNR films (patch arae of 12.57 cm^2, thickness 0.05 cm) were prepared by using a UV irradiation method. Ethylene glycol (EG), propylene glycol (PG), polyethylene glycol (PEG), glycerol (GLY), dibutyl phthalate (DBP) and silicone oil (Si) were added into DPNR latex at plasticizer:MMMP ratio of 1:5. MMMP (photoinitiator) and TMPTMP (crosslinking agent) solution was prepared at concentration of 0.1 and 0.6 %wt of dry rubber content (DRC), respectively. The TMPTMP and MMMP solution was then added into DPNR solution, follow by adding 200 mg of Sul. The

solution was continuously stirred to obtain homogeneous solution for 30 second. Then, the mixed solution was casted into mold and was cured under UV-radiation process.

To determine the actual amount of Sul in Sul-loaded DPNR film. The prepared Sul-loaded DPNR film was completely dissolved in dimethyl sulfoxide. The solution of 0.3 mL was poured into a 1 mL PBS buffer. The drug content in each component was measured by using a UV-visible spectrophotometer at 265 nm for Sul. A calibration curve was used to determine amount of drug in each sample.

Deproteinized natural rubber characterization

The amount of nitrogen in DPNR film was analyzed via a CHN analyzer (TruSpec Micro model of LECO Company). The calibration curve was created via using ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) which had a certain amount of nitrogen. The samples were completely oxidized under oxygen atmosphere at 950 °C. The results were reported in % nitrogen by weight of the sample.

The crosslinked DPNR films were immediately studied after the crosslinking process following the ASTM D6814-02 standard. The crosslinked DPNR film was cut into a 1 cm^2 square piece and weighed in air and MeOH(non-solvent). The square film was immersed in toluene for 5 days to obtain the equilibrium swelling state.

The toxicity of DPNR was investigated by MTT assay. Cell suspension of 1×105 cells/mL L929 (Mouse Fibroblast Cells, ATCC CCL1, NCTC 929, of Strain L) in MEM completed medium was seeded into the 96-well pate. The percentage of cell viability was reported (Ozdemir *et al.*, 2008).

***In vitro* Drug Permeation Study**

A Modified Franz diffusion cell was used to study the drug permeation. The PBS buffer solution at pH 7.4 was used in the receptor component. The buffer solution was stirred continuously at a constant temperature at 37 ± 0.5 °C as controlled by circulating water. The sample was placed on the prepared pig skin and the receptor, respectively. The electrical potentials were applied through the system. The amount of drug which diffused through the pig skin to the buffer solution was detected by the UV-visible spectrophotometer. Samples were taken out at 0.3 mL at controlled time to determine the drug permeation into the receptor.

RESULTS AND DISCUSSION

Effect of plasticizer on physical appearance of Sul-loaded DPNR

To study the effect of plasticizer on processibility of Sul-loaded DPNR, Sul-loaed DPNR with ethylene glycol (EG), propylene glycol (PG), polyethylene glycol (PEG), glycerol (GLY), dibutyl phthalate (DBP) and silicone oil (Si) were prepared. Figure 1 shows the physical appearance of prepared Sul-loaded DPNR film. The aggregation of Sul-loaded DPNR film was observed in Sul-loaded DPNR with EG, PG, PEG, and GLY. The Sul-loaded DPNR film using DBP and Si as plasticizer shows the flexible and smooth film.

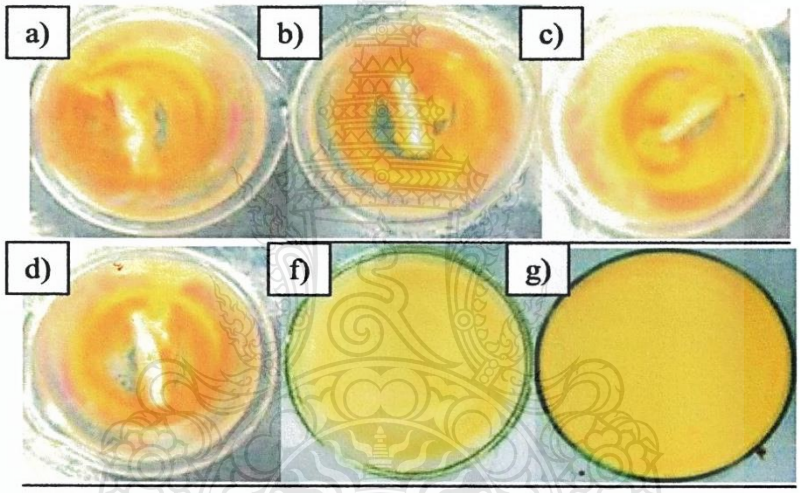


Figure 1. Physical appearance of Sul-loaded DPNR film with a) EG, b) PG, c) PE, d) GLY, h) DBP, and i) Si.

Deproteinized natural rubber characterization

The amount of nitrogen content in DCNR and DPNR is directly related to the corresponding amount of protein in the natural rubber (Nawamawat *et al.*, 2010). The amount of nitrogen significantly decreased from 0.21 %wt to 0.05 %wt. For using NR in medical device, the percentage of cell viability should be higher than 70% (Lee *et al.*, 2014). The percentage of cell viability for DPNR, DPNR_Si and DPNR_DBP is 65, 90 and 69, respectively. Thus DPNR with DBP and Si can be used as human friendly TDD patch.

Permeation Characteristic

The actual amount of Sul in Sul-loaded DPNR was determined and tabulated in Table 1. The amount of Sul permeation from Sul-loaded DPNR using DBP and Si as plasticizer for 72 hr is shown in Figure 2. For both plasticizer system, the amount of Sul permeation gradually increases with time. The amount of sulindac permeation from DPNR-Si is higher than DPNR-DBP because of the higher solubility of Sul in silicone oil.

The permeation kinetic was also determine. Korsmeyer-Peppas equation was used to determine the permeation mechanism.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_H t^n$$

Where M_t/M_∞ is the fraction of Sul permeated from Sul-loaded DPNR films (mg) at time t, k_H is the kinetic constant (t^{-n}), t is the permeation time (h), and *n* is the diffusion scaling exponent which identifies the permeation mechanisms. The permeation from film is controlled by fickian diffusion, anomalous transport and case-II transport for the scaling exponent *n* of 0.5, $0.5 < n < 1.0$ and 1, respectively [9]. From Figure 2, the *n* of Sul permeation from Sul-loaded DPNR with both plasticizers is ~ 0.5. The Sul permeation from Sul-loaded DPNRwas controlled by fickian diffusion.

To calculate the diffusion coefficients (*D*), permeation data was forced to fitted with the Higuchi equation.

$$Q = \frac{M_t}{A} = 2C_0\left(\frac{Dt}{\pi}\right)^{\frac{1}{2}}$$

Where Q is the amount of Sul permeated through a unit cross section (g/cm^2) in unit time, C_0 is the initial drug concentration in the film (g/cm^3), and D is the diffusion coefficient of the drug (cm^2/s). The D of Sul permeation from Sul-loaded DPNR-Si and Sul-loaded DPNR-DBP is 1.773×10^{-6} and 9.127×10^{-7} cm^2/s. Si, acting as a plasticizer, provides the higher amount of drug permeation because of higher hydrophobicity of Si comparison to DBP. Thus, Si plasticizer is the suitable plasticizer for Sulindac drug using as soft and flexible TDD patch.

Table 1. Actual amount of Sul in Sul-loaded DPNR film

Sample	Amount of Sul-loaded in DPNR films (mg)	Actual Amount of Sulindac (mg)
200Sul_5DPNR2_1Si	200	154.64
200Sul_5DPNR_1DBP	200	168.83

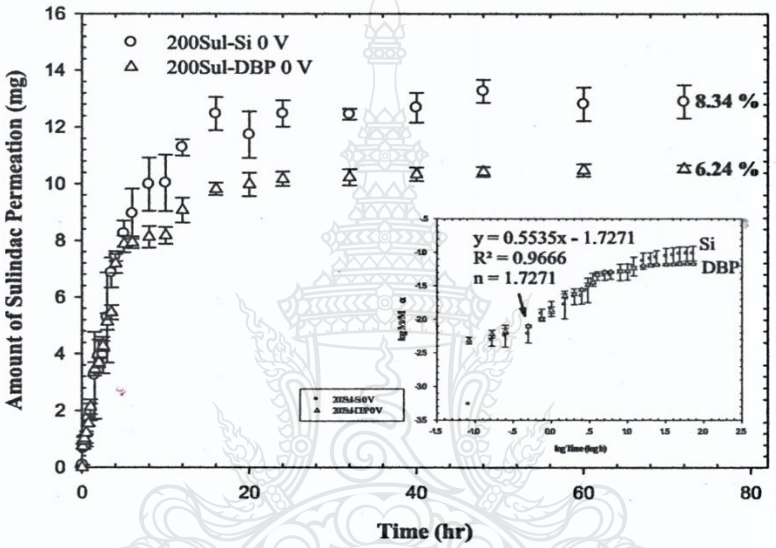


Figure 2. Amount of Sul permeated from Sul-loaded DPNR films using silicone (Si) and dibutyl phthalate (DBP) as plasticizer at pH 7.4, 37 °C.

CONCLUSION

The soft and flexible TDD patch was successfully developed from NR latex. NR latex was first deproteinized and was determined remaining amount of nitrogen. After deproteinization process, the amount of nitrogen significantly decreased from 0.21 %wt to 0.05 %wt. The cytotoxicity of DPNR was investigated by MTT assay. The percentage of cell viability for DPNR, DPNR_Si and DPNR_DBP is 65, 90 and 69, respectively. Thus DPNR with DBP and Si can be used as human friendly TDD patch. The amount of sulindac permeation from DPNR-Si is higher than DPNR-DBP because of the higher

solubility of Sul in silicone oil. From permeation data, the fickian diffusion controlled the permeation mechanism. The Sul-loaded DPNR using silicone oil as plasticizer will be the suitable candidate for TDD material system.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank our financial support from the Conductive and Electroactive Polymers Research Unit funded by Chulalongkorn University, Thailand Research Fund (TRF) and the Royal Thai Government. We would like to express our thanks to Department of Material and Metallurgical Engineering, Department of Applied Physics, RMUTT for testing facilities.

REFERENCES

Begoña, D.M. and R.H. Guy. 2014. Effective use of transdermal drug delivery in children. **Adv. Drug Delivery Rev.** 73: 63–82.

Dick, T.A. and L.A.D. Santos. 2017. In situ synthesis and characterization of hydroxyapatite/natural rubber composites for biomedical applications. **Mater. Sci. Eng.** C77: 874–882.

Gil, O.M., M.A. Rocha, V.R.L. Constantino, I.H.J. Koh and D.L.A. Faria. 2016. Modified drug release system based on Sulindac and layered double hydroxide: An in vivo Raman investigation. **Vib. Spectrosc.** 87: 60–66.

Kandavilli, S., V. Nair and R. Panchagnula. 2002. Polymers in transdermal drug delivery systems. **Pharm. Technol.** 62–80.

Lee, J.W., E.J. Lee, J.S. Kwon, C.J. Hwang and K.N. Kim. 2014. Cytotoxicity comparison of the nanoparticles deposited on latex rubber bands between the original and stretched State. **J. nanometer.** 2014: 12–24.

Perrella, F.W. and A.A. Gaspari. 2002. Natural rubber latex protein reduction with an emphasis on enzyme treatment. **Methods.** 27: 77–86.

Pichayakorn, W., J. Suksaeree, P. Boonme, T. Amnuaikit, W. Taweepreda and G.C. Ritthidej. 2012. Nicotine transdermal patches using polymeric natural rubber as the matrix controlling system: Effect of polymer and plasticizer blends. **J. Membr. Sci.** 411–412: 81–90.

Prasertkittikul, S., Y. Chisti and N. Hansupalak. 2013. Deproteinization of Natural Rubber Using Protease Immobilized on Epichlorohydrin Cross-linked Chitosan Beads. **Ind. Eng. Chem. Res.** 52: 11723−11731.

Nawamawat, K., J.T. Sakdapipanich and C.C. Ho. 2010. Effect of deproteinized methods on the proteins and properties of natural rubber latex during storage. **Macromol. Symp.** 288: 95–103.

Ozdemir, K.G., H. Yilmaz and S. Yilmaz. 2009. In vitro evaluation of cytotoxicity of soft liming materials on L929 Cells by MTT assay. **J. Biomed. Mater. Res.** 90(1): 82–86.

Siepmann, J. and N.A. Peppas. 2011. Higuchi equation: Derivation, applications, use and misuse. **Int. J. Pharm.** 418: 6–12.

Suksaeree, J., P. Boonme, W. Taweepreda, G.C. Ritthidej and W. Pichayakorn. 2012. Characterization, in vitro release and permeation studies of nicotine transdermal patches prepared from deproteinized natural rubber latex blends. **Chem. Eng. Res. Des.** 90: 906–914.

Thorngkham, P., N. Paradee, S. Niamlang and A. Sirivat. 2015. Permeation Study of indomethacin from polycarbazole/natural rubber blend film for electric field controlled transdermal delivery. **J. Pharm. Sci.** 104: 1795–1803.

The 13th Asian Congress on Biotechnology 2017 (ACB2017)
"Bioinnovation and Bioeconomy"

Certificate of Presentation

THIS IS TO CERTIFY THAT

Mr. Apisit Banpean

Presented a oral presentation entitled:

The Fabrication of Natural Rubber for Transdermal Drug Delivery Patch

At Pullman Khon Kaen Raja Orchid Hotel, Khon Kaen, Thailand
during 23-27 July 2017

Prof. Dr. George Fu Gao
President of Asian Federation of Biotechnology

Assoc. Prof. Dr. Penjit Srinophakun
Chair of Organizing Committee

Assist. Prof. Dr. Vichai Leelavatcharamas
President of the Thai Society for Biotechnology

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	อภิสิทธิ์ บาลเพียร
วัน เดือน ปีเกิด	13 ธันวาคม 2535
ที่อยู่	2/359 หมู่ 13 ตำบลวัดไทร อำเภอเมือง จังหวัดนครสวรรค์ 60000
การศึกษา	ปริญญาตรี คณะวิศวกรรมศาสตร์ สาขาวิศวกรรมพอลิเมอร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี
ประสบการณ์การทำงาน	1. นักวิจัยโครงการของสถานประกอบการ โครงการสนับสนุนการพัฒนาเทคโนโลยีของอุตสาหกรรมไทย (i-TAP) สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์ และเทคโนโลยีแห่งชาติ (สวทช.) ร่วมกับ บริษัท โกลบอล คอนเน็คชั่นส์ จำกัด (มหาชน) (ระยะเวลา 1 กรกฎาคม 2559 ถึง 23 กรกฎาคม 2560) 2. นักวิจัยทุนซากุระ (SAKURA Exchange Program in Science) ทำงานวิจัยที่ประเทศญี่ปุ่น Advance Industrial Science and Technology (AIST), Ikeda, Osaka, Japan. (ระยะเวลา 23 ตุลาคม 2559 ถึง 12 พฤศจิกายน 2559)
เบอร์โทรศัพท์	08-7985-8556
อีเมลล์	apisit@mail.rmutt.ac.th