

การพัฒนาเจลาตินผสมเซลแลคสำหรับ
ใช้เป็นแผ่นแปะยากรดกอลิกผ่านผิวหนัง

**DEVELOPMENT OF GELATIN/SHELLAC BLEND FOR
TRANSDERMAL DRUG GALLIC ACID DELIVERY PATCH**

สุพนิต จิงแยมปิ่น

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวิศวกรรมวัสดุ

คณะวิศวกรรมศาสตร์

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี

ปีการศึกษา 2560

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี

การพัฒนาเจดาศิวลสถานสำหรับ
ใช้เป็นแผ่นแปะยากรดกาลิกผ่านผิวหนัง

สุพนิต จิงแย้มปิ่น

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวิศวกรรมวัสดุ

คณะวิศวกรรมศาสตร์

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี

ปีการศึกษา 2560

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การพัฒนาเจลาคตินผสมเซลแลคสำหรับใช้เป็นแผ่นแปะยากรดกาลิกผ่านผิวหนัง Development of Gelatin/Shellac Blend for Transdermal Drug Gallic Acid Delivery Patch
ชื่อ - นามสกุล	นางสาวสุพนิต จิ่งเข้มปิ่น
สาขาวิชา	วิศวกรรมวัสดุ
อาจารย์ที่ปรึกษา	อาจารย์สุมนมาลย์ เนียมกลาง, ปร.ด.
ปีการศึกษา	2560

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์สรพงษ์ ภาวสุปรีย์, Ph.D.)

..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์อภิรัตน์ เกาห์บุตรี, ปร.ด.)

..... กรรมการ
(อาจารย์ฉัตรชัย วีระนิตสกุล, Ph.D.)

..... กรรมการ
(อาจารย์สุมนมาลย์ เนียมกลาง, ปร.ด.)

คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี อนุมัติวิทยานิพนธ์ฉบับนี้
เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะวิศวกรรมศาสตร์
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ศิวกร อ่างทอง, Ph.D.)

วันที่ 19 เดือน มีนาคม พ.ศ. 2561

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การพัฒนาเจลาตินผสมเซลลูลอสสำหรับใช้เป็นแผ่นแปะยากรดกาลิกผ่านผิวหนัง
ชื่อ – นามสกุล	นางสาวสุพนิต จิ่งแย้มปิ่น
สาขาวิชา	วิศวกรรมวัสดุ
อาจารย์ที่ปรึกษา	อาจารย์สุมนมาลย์ เนียมกลาง, ปร.ด.
ปีการศึกษา	2560

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ที่จะเพิ่มเสถียรภาพของไฮโดรเจลและการเพิ่มการซึมผ่านยา เจลาตินและเซลลูลอสถูกขึ้นรูปขึ้นสำหรับเป็นแผ่นแปะยาผ่านผิวหนัง ยากรดกาลิกถูกเลือกมาใช้เป็นยาต้นแบบ

เพื่อการศึกษาผลของปริมาณเซลลูลอส ผลของปริมาณสัดส่วนของสารเชื่อมขวาง ผลของการให้ความต่างศักย์ไฟฟ้าจากภายนอกต่อสมบัติทางกายภาพ สมบัติทางเคมีและพฤติกรรม การปลดปล่อยยา เจลาตินถูกผสมกับเซลลูลอสที่สัดส่วนต่างๆ (0, 10, 20 และ 30 %w/w ของเซลลูลอสสำหรับตัวอย่าง Ge/Sh/Ga_1, Ge/Sh/Ga_2, Ge/Sh/Ga_3, Ge/Sh/Ga_4) และศึกษาสัดส่วนการบวมตัวพบว่าสัดส่วนการบวมตัวลดลงเมื่อเพิ่มปริมาณเซลลูลอส เนื่องจากความแข็งจากส่วนเซลลูลอสเรซิน และปริมาณของยากรดกาลิกเพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มปริมาณเซลลูลอสและเพื่อเพิ่มเสถียรภาพของไฮโดรเจลผสมสารเชื่อมขวางกลูตารอลดีไฮด์ถูกเติมลงไปไฮโดรเจลผสมที่ปริมาณต่าง ๆ (2.42, 3.63, 4.85 %w/w) ลงใน Ge/Sh/Ga_4 พบว่าเมื่อเพิ่มปริมาณสารเชื่อมขวางทำให้ปริมาณยาที่ซึมผ่านออกมามีค่าลดลง ในระบบที่มีการกระตุ้นด้วยสนามไฟฟ้าจากภายนอก 0, 0.1, 0.5, 1 และ 3 V พบว่าปริมาณยาที่ออกมาเพิ่มขึ้นเนื่องจากแรงผลักทางไฟฟ้า และการขยายตัวของรูขุมขน ความเป็นพิษของไฮโดรเจลผสมที่ขึ้นรูปได้ถูกทดสอบด้วย MTT Assay พบว่าความเป็นเปอร์เซ็นต์การเหลือรอดของเซลล์มากกว่า 100% ทุกสัดส่วนซึ่งยืนยันได้ว่าไฮโดรเจลผสมนี้สามารถใช้เป็นแผ่นแปะยาที่ไม่เป็นพิษกับผู้ใช้

สรุปไฮโดรเจลผสมมีเสถียรภาพและสิทธิภาพการซึมผ่านยาได้ดีขึ้น โดยสามารถควบคุมได้จากปริมาณเซลลูลอส สัดส่วนการเชื่อมขวางและศักย์ไฟฟ้าภายนอก และเป็นระบบไฮโดรเจลที่ไม่เป็นพิษ สามารถพัฒนาเป็นแผ่นแปะยาควบคุมด้วยสนามไฟฟ้าจากภายนอก

คำสำคัญ : เจลาติน เซลลูลอส ไฮโดรเจล แผ่นแปะยาผ่านผิวหนัง การควบคุมการปลดปล่อยยาด้วยไฟฟ้า

Thesis Title Development of Gelatin/Shellac Blend for Transdermal Drug Gallic Acid Delivery Patch

Name – Surname Miss Supanit Chungyampin

Program Materials Engineering

Thesis Advisor Miss Sumonman Niamlang, Ph.D.

Academic Year 2017

ABSTRACT

This research aimed to increase hydrogel stability and permeation enhancement. Gelatin was blended with shellac and fabricated for transdermal drug delivery (TDD) patch. Gallic acid (GA) was selected as a model drug.

To study the effect of shellac, crosslinking ratio and electrical potential on physical, chemical and permeation characteristics, gelatin was blended with different amounts of shellac (0, 10, 20 and 30 %w/w of shellac for Ge/Sh/Ga_1, Ge/Sh/Ga_2, Ge/Sh/Ga_3, Ge/Sh/Ga_4, respectively). The swelling percentage of hydrogel decreased with an increasing amount of shellac because of higher rigidity from shellac resin. Moreover, the amount of Gallic acid increased with an increasing amount of shellac. To study the effect of crosslinking ratio, different glutaraldehyde amounts of 2.42, 3.63, 4.85 %w/w were added to Ge/Sh/Ga_4. The amount of drug permeation decreased with an increasing amount of crosslinker due to the decrease of porous size in hydrogel. The external potential was applied (0, 0.1, 0.5, 1 and 3V). The amount of drug permeation increased with an increasing electrical potential due to the stronger electro-repulsion force and hair folliculitis expansion. The cytotoxicity of hydrogel was characterized by MTT Assay, the percentage of cell viability was over 100%. Thus, this blended hydrogel could be used as a user-friendly TDD patch.

In summary, gelatin/shellac blended hydrogel had higher stability and permeation efficiency when the amount of shellac, crosslinking ratio and electrical potential were controlled. Furthermore, it could be used as an electrically controlled TDD patch.

Keywords: gelatin, shellac, hydrogel, transdermal drug delivery patch, electrically controlled drug delivery

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี เนื่องจากความกรุณาและความอนุเคราะห์ของ ดร. สุนนมาลย์ เนียมกลาง อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ได้กรุณาเสียสละเวลาให้คำปรึกษาคำแนะนำ และให้ข้อเสนอแนะในการแก้ไขปัญหาและข้อบกพร่องต่างๆ รวมถึงเอื้อเฟื้อวัสดุและอุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัยจนวิทยานิพนธ์เล่มนี้สำเร็จและเสร็จสมบูรณ์

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์สรพงษ์ ภาวสุปรีย์ ประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ รองศาสตราจารย์อภิรัตน์ เล่าห์บุตรและ ดร.ฉัตรชัย วีระนิติสกุล กรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ที่ได้ให้ความกรุณา ให้คำแนะนำและแก้ไขข้อผิดพลาดจนวิทยานิพนธ์เล่มนี้สำเร็จสมบูรณ์

ขอขอบพระคุณภาควิชาวิศวกรรมวัสดุและโลหการ คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรีที่ได้ให้ความอนุเคราะห์ในการใช้เครื่องมือทดสอบและสารเคมี

ขอขอบพระคุณภาควิชาฟิสิกส์ คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรีที่ได้ให้ความอนุเคราะห์ในการใช้เครื่องมือทดสอบ

ขอกราบขอบพระคุณบิดาและมารดา ที่ได้ให้กำเนิด เลี้ยงดู อบรมสั่งสอน คอยให้กำลังใจมาโดยตลอด

ขอขอบพระคุณครู-อาจารย์ที่ให้การสนับสนุนประสิทธิ์ประสาทวิชา และเพื่อน พี่น้องที่คอยช่วยเหลือในการทำวิทยานิพนธ์และคอยให้กำลังใจให้

สุดท้ายนี้ผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่า วิทยานิพนธ์เล่มนี้จะเป็นประโยชน์ต่อผู้ที่สนใจ หากวิทยานิพนธ์นี้ขาดตกบกพร่องหรือไม่สมบูรณ์ประการใด ผู้วิจัยขอกราบขอภัยมา ณ ที่นี้ด้วย

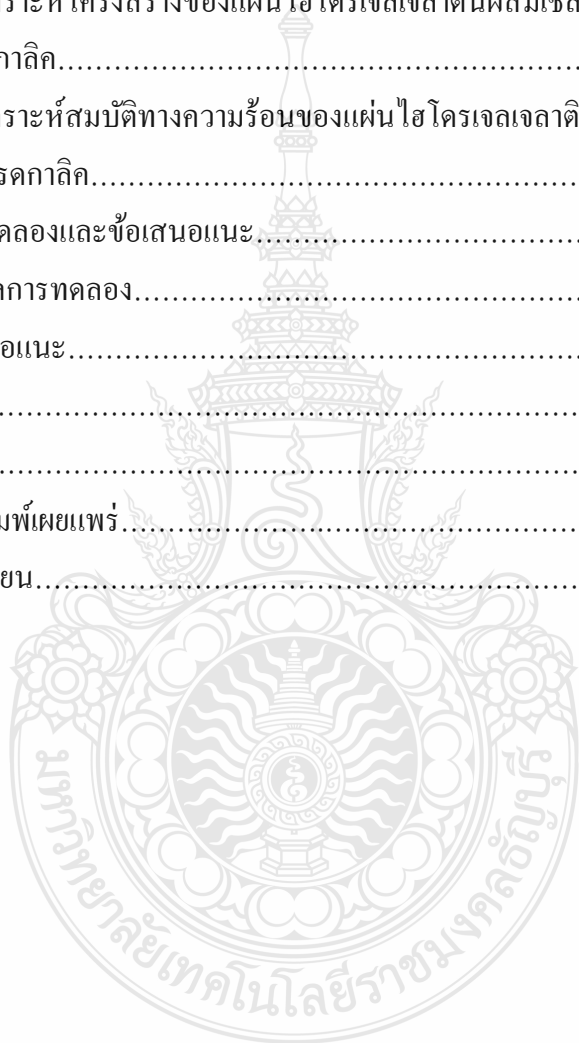
สุพนิต จิงแย้มปิ่น

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	(3)
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	(4)
กิตติกรรมประกาศ.....	(5)
สารบัญ.....	(6)
สารบัญตาราง.....	(8)
สารบัญรูป.....	(9)
บทที่ 1 บทนำ.....	14
1.1 ที่มาและความสำคัญ.....	14
1.2 วัตถุประสงค์การวิจัย.....	16
1.3 ขอบเขตการวิจัย.....	16
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	17
บทที่ 2 ทฤษฎีและวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	18
2.1 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง.....	18
2.2 ทบทวนวรรณกรรม.....	47
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	63
3.1 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย.....	63
3.2 อุปกรณ์และสารเคมีที่ใช้ในการวิจัย.....	65
3.3 วิธีการทดลอง.....	66
3.4 ระยะเวลาทำการวิจัย และแผนการดำเนินงานตลอดโครงการวิจัย.....	72
บทที่ 4 ผลการทดลองและวิเคราะห์ผล.....	73
4.1 สมบัติทางกายภาพของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลลูลอส.....	73
4.2 การหาอัตราการบวมตัว (Degree of swelling).....	80
4.3 พฤติกรรมการปลดปล่อยยาของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลลูลอสโดยใช้ ยากรดทาลิก.....	83
4.4 การศึกษากลไกการปลดปล่อยยา (Drug permeation Kinetic)	90
4.5 ผลการทดสอบความเป็นพิษ.....	92

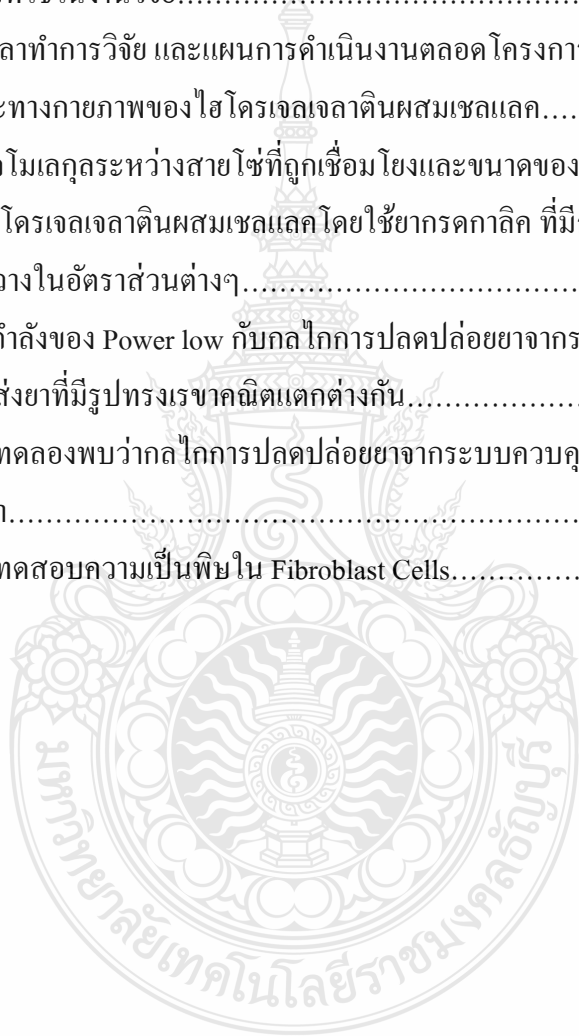
สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
4.6 การทดสอบสมบัติเชิงกลของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ ยากรดกาลีค.....	94
4.7 การวิเคราะห์โครงสร้างของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ ยากรดกาลีค.....	102
4.8 การวิเคราะห์สมบัติทางความร้อนของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดย ใช้ยากรดกาลีค.....	103
บทที่ 5 สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ.....	107
5.1 สรุปผลการทดลอง.....	107
5.2 ข้อเสนอแนะ.....	109
บรรณานุกรม.....	110
ภาคผนวก.....	116
ผลงานตีพิมพ์เผยแพร่.....	117
ประวัติผู้เขียน.....	132



สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 2.1 เลขยกกำลังของ Power low กับกลไกการปลดปล่อยยาจากระบบควบคุมการนำส่งยาที่มีรูปทรงเรขาคณิตแตกต่างกัน.....	34
ตารางที่ 3.1 สารเคมีที่ใช้ในงานวิจัย.....	66
ตารางที่ 3.2 ระยะเวลาทำการวิจัย และแผนการดำเนินงานตลอดโครงการวิจัย.....	72
ตารางที่ 4.1 ลักษณะทางกายภาพของไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลค.....	74
ตารางที่ 4.2 น้ำหนักโมเลกุลระหว่างสายโซ่ที่ถูกเชื่อมโยงและขนาดของรูพรุนของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้การตกกาลิกที่มีการเติมสารเชื่อมขวางในอัตราส่วนต่างๆ.....	79
ตารางที่ 4.3 เลขยกกำลังของ Power low กับกลไกการปลดปล่อยยาจากระบบควบคุมการนำส่งยาที่มีรูปทรงเรขาคณิตแตกต่างกัน.....	91
ตารางที่ 4.4 ผลการทดลองพบว่ากลไกการปลดปล่อยยาจากระบบควบคุมการนำส่งยา.....	92
ตารางที่ 4.5 ผลการทดสอบความเป็นพิษใน Fibroblast Cells.....	93



สารบัญรูป

	หน้า
รูปที่ 2.1	รูปแบบการนำส่งยาแบบ Drug Reservoir and Drug-in-Adhesive Designs..... 19
รูปที่ 2.2	การนำส่งผ่านยาแบบ Electrophoresis..... 20
รูปที่ 2.3	แผ่นแปะยาแบบ Single-Layer Drug-in-Adhesive..... 22
รูปที่ 2.4	แผ่นแปะยาแบบ Multi-Layer Drug-in-Adhesive..... 22
รูปที่ 2.5	แผ่นแปะยาแบบ Reservoir..... 23
รูปที่ 2.6	แผ่นแปะยาแบบ Matrix..... 24
รูปที่ 2.7	ลักษณะ โครงสร้างของผิวหนังชั้นต่างๆ..... 25
รูปที่ 2.8	ระบบการนำส่งยาผ่านผิวหนังด้วยไฟฟ้า (Iontophoresis Transdermal Drug Delivery)..... 26
รูปที่ 2.9	แผ่นแปะยาแบบ Iontophoresis..... 27
รูปที่ 2.10	การเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุลของน้ำกับสายโซ่พอลิเมอร์..... 28
รูปที่ 2.11	เจลาติน..... 30
รูปที่ 2.12	โครงสร้างทางเคมีของเจลาติน..... 30
รูปที่ 2.13	ลักษณะของครั่งดิบ..... 31
รูปที่ 2.14	เซลแลค..... 31
รูปที่ 2.15	โครงสร้างทางเคมีของเซลแลค..... 32
รูปที่ 2.16	โครงสร้างทางเคมีของกรดกาแลค..... 33
รูปที่ 2.17	Franz Diffusion Cell..... 37
รูปที่ 2.18	ส่วนประกอบที่สำคัญของเครื่อง FT-IR Spectroscopy..... 38
รูปที่ 2.19	ส่วนประกอบที่สำคัญของเครื่อง Scanning Electron Microscope (SEM)..... 40
รูปที่ 2.20	ส่วนประกอบที่สำคัญของเครื่อง Differential Scanning Calorimetry (DSC)..... 41
รูปที่ 2.21	ช่วงความยาวคลื่นของ Electromagnetic Spectrum..... 43
รูปที่ 2.22	การดูดกลืนแสงและการเปลี่ยนระดับพลังงานงานของอิเล็กตรอนภายในโมเลกุล และปริมาณการดูดกลืนแสงในแต่ละความยาวคลื่น..... 43
รูปที่ 2.23	องค์ประกอบภายในของเครื่อง UV-Visible Spectrophotometer..... 44
รูปที่ 2.24	การทำ Calibration Curve เพื่อวิเคราะห์หาปริมาณของสาร..... 45

สารบัญรูป (ต่อ)

		หน้า
รูปที่ 2.25	แสดงตัวอย่างคุณลักษณะห้วกคเครื่องวัดความแข็งชนิด เอ.....	47
รูปที่ 2.26	ปริมาณของ Aloin ที่ปล่อยออกมาจาก Aloin-Doped PPV / PAAM Hydrogel ที่อัตราส่วนเชื่อมขวางต่างๆ, E = 0 V, pH = 5.5 และที่ 37 ° C.....	48
รูปที่ 2.27	ปริมาณ Sulfosalicylic acid ที่ถูกปลดปล่อยออกมาจาก Poly(vinyl alcohol) Hydrogel ที่อัตราส่วนสารเชื่อมขวางต่างๆในระบบที่ไม่ให้กระแสไฟฟ้า.....	49
รูปที่ 2.28	ลักษณะทางสัณฐานวิทยาของ PorGel และ FishGel.....	50
รูปที่ 2.29	ผลการปลดปล่อยยาของ Nanocrystal เซลลูโลสเจลาตินไฮโดรเจลที่อัตราส่วน Nanocrystal เซลลูโลสต่างๆ.....	51
รูปที่ 2.30	ชนิดของสารเติมแต่งในการสลายตัวของ Ethanolic Shellac-Coated Soft Gelatin Capsules.....	52
รูปที่ 2.31	ผลของปริมาณเจลาตินต่อการดูดซับความชื้นของ Shellac และเจลาตินฟิล์มคอมโพสิต.....	53
รูปที่ 2.32	เส้นผ่านศูนย์กลางของยับยั้งเชื้อของสูตร BS ที่มีส่วนผสมของยาที่แตกต่างกัน ที่ยับยั้งเชื้อ Staphylococcus Aureus, Escherichia Coli, Candida Albicans, Streptococcus Mutans และ Porphyromonas Gingivalis.....	54
รูปที่ 2.33	FT-IR Spectra for Films Cast ของสารละลายเกลือของ Shellac (A: Free Shellac Acid, B: Ammonium, C: Composite Ammonium – Sodium, D: Sodium).....	55
รูปที่ 2.34	การปลดปล่อย DH ออกจาก BS ISM ใน PBS pH 6.8 โดยใช้วิธี Dialysis เป็นเวลา 4.7 วันและปล่อยเป็นครั้งแรกเป็นเวลา 1.5 วัน (n = 3).....	56
รูปที่ 2.35	Release of HCT and Pro from L: S Matrix Tablets; Pure L (10:0), Mixture of L and S (5:5) and Pure S (0:10).....	57
รูปที่ 2.36	ภาพ SEM ของ: (a) Tricalcium Phosphate Biocer Amics (TPB) and (b) Gelatin Hydrogel-Loaded TPB.....	58
รูปที่ 2.37	การปลดปล่อยยาของ Gelatin Hydrogel/TPB, บรรจุยา RFP เคลือบด้วย PLA, PLGA, และPCL.....	59

สารบัญรูป (ต่อ)

		หน้า
รูปที่ 2.38	กลไกการปลดปล่อยยาของ a IDM with Erodible Inner Tablet and Outer Layer; b IDM with Erodible Inner Tablet, and c ODM with Erodible Outer Layer.....	60
รูปที่ 2.39	การปลดปล่อยกรด Gallic Acid จาก Gel- β (black) and Gel-HP β (grey) Hydrogels, It was performed during 48 h, 25 °C within Synthetic Sweat Solution (pH 5 \pm 0.1).....	61
รูปที่ 3.1	ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย.....	64
รูปที่ 3.2	หนังของสุกรบริเวณหน้าท้อง.....	69
รูปที่ 3.3	การทดสอบแผ่นแปะยาโดยใช้ Modified Franz Diffusion Cell.....	69
รูปที่ 4.1	โครงสร้างทางจุลภาคของแผ่นเจลลาตินไฮโดรเจลที่ไม่มีการเติมเซลล์ที่ตัดส่วน Ge/Sh_1.....	76
รูปที่ 4.2	โครงสร้างทางจุลภาคของแผ่นเจลลาตินไฮโดรเจลที่มีการเติมเซลล์ที่ตัดส่วน Ge/Sh_4.....	76
รูปที่ 4.3	โครงสร้างทางจุลภาคของแผ่นไฮโดรเจลเจลลาตินผสมเซลล์ที่ตัดส่วน Ge/Sh/Ga_4.....	77
รูปที่ 4.4	โครงสร้างทางจุลภาคของแผ่นไฮโดรเจลเจลลาตินผสมเซลล์โดยใช้ ใช้ยากรดกลีคอลที่มีการเติมสารเชื่อมขวาง ที่ตัดส่วน Ge/Sh/Gu/Ga_1.....	78
รูปที่ 4.5	โครงสร้างทางจุลภาคของแผ่นไฮโดรเจลเจลลาตินผสมเซลล์โดยใช้ ยากรดกลีคอลที่มีการเติมสารเชื่อมขวาง ที่ตัดส่วน Ge/Sh/Gu/Ga_2.....	78
รูปที่ 4.6	โครงสร้างทางจุลภาคของแผ่นไฮโดรเจลเจลลาตินผสมเซลล์โดยใช้ ยากรดกลีคอลที่มีการเติมสารเชื่อมขวางที่ตัดส่วน Ge/Sh/Gu/Ga_3.....	79
รูปที่ 4.7	การบวมตัวของแผ่นไฮโดรเจลเจลลาตินผสมเซลล์และแผ่นไฮโดรเจลเจลลาติน ผสมเซลล์โดยใช้ยากรดกลีคอลที่อัตราส่วนสารเชื่อมขวางต่างๆหลังจากแช่ใน สารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 5 วัน.....	82

สารบัญรูป (ต่อ)

		หน้า
รูปที่ 4.8	การบวมตัวของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคและแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกาคลิกที่อัตราส่วนเซลแลคต่างๆหลังจากแช่ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 5 วัน.....	83
รูปที่ 4.9	การปลดปล่อยกรดกาคลิกจากแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกาคลิก(mg)ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่อุณหภูมิ 37 °C ในระบบที่ไม่มีการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าจากภายนอก.....	85
รูปที่ 4.10	การปลดปล่อยกรดกาคลิกจากแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกาคลิก(mg) ใน สารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่อุณหภูมิ 37 °Cเป็นเวลา48 ชม.ในระบบที่มีการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าจากภายนอก (E=0-3 V).....	86
รูปที่ 4.11	การปลดปล่อยกรดกาคลิกจากแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกาคลิก (mg) ที่มีการเติมสารเชื่อมขวาง ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่อุณหภูมิ 37 °C เป็นเวลา 48 ชม.ในระบบที่ไม่มีการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าจากภายนอก (E= 0V).....	87
รูปที่ 4.12	การปลดปล่อยกรดกาคลิกจากแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกาคลิก (mg) ที่มีการเติมสารเชื่อมขวาง ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่อุณหภูมิ 37 °C เป็นเวลา 48 ชม.ในระบบที่มีการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าจากภายนอก (E=0-3V).....	89
รูปที่ 4.13	การปลดปล่อยกรดกาคลิกจากแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกาคลิก (mg) ที่มีการเติมสารเชื่อมขวาง ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่อุณหภูมิ 37 °C เป็นเวลา 48 ชม.ในระบบที่ไม่มีการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าจากภายนอก (E = 0V) โดยเก็บไว้เป็นเวลา 0-2 เดือน.....	90
รูปที่ 4.14	ผลการทดสอบสมบัติเชิงกลค่า Modulus ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยเปลี่ยนอัตราการเติมสารเชื่อมขวาง.....	95
รูปที่ 4.15	ผลการทดสอบสมบัติเชิงกลค่า Modulus ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกาคลิก.....	96

สารบัญรูป (ต่อ)

		หน้า
รูปที่ 4.16	ผลการทดสอบสมบัติเชิงกลค่า Max Stress ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสม เซลแลคโดยเปลี่ยนอัตราการเติมสารเชื่อมขวาง.....	97
รูปที่ 4.17	ผลการทดสอบสมบัติเชิงกลค่า Max Stress ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสม เซลแลคโดยใช้ยากรดกลีค.....	98
รูปที่ 4.18	ผลการทดสอบสมบัติเชิงกลค่า Elongation at break ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาติน ผสมเซลแลคโดยเปลี่ยนอัตราการเติมสารเชื่อมขวาง.....	99
รูปที่ 4.19	ผลการทดสอบสมบัติเชิงกลค่า Elongation at break ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาติน ผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกลีค.....	100
รูปที่ 4.20	ผลการทดสอบสมบัติเชิงกลค่า Hardness ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสม เซลแลคโดยเปลี่ยนอัตราการเติมสารเชื่อมขวาง.....	101
รูปที่ 4.21	ผลการทดสอบสมบัติเชิงกลค่า Hardness ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสม เซลแลคโดยใช้ยากรดกลีค.....	102
รูปที่ 4.22	ผลการวิเคราะห์โครงสร้างของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ ยากรดกลีค.....	103
รูปที่ 4.23	ผลการวิเคราะห์สมบัติทางความร้อนของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคที่ อัตราส่วน Ge/Sh_4.....	104
รูปที่ 4.24	ผลการวิเคราะห์สมบัติทางความร้อนของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคที่ อัตราส่วน Ge/Sh/Gu_1.....	105
รูปที่ 4.25	ผลการวิเคราะห์สมบัติทางความร้อนของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคที่ อัตราส่วน Ge/Sh/Ga_4.....	105
รูปที่ 4.26	ผลการวิเคราะห์สมบัติทางความร้อนของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคที่ อัตราส่วน Ge/Sh/Gu/Ga_1.....	106

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญ

ระบบนำส่งยาแบบทั่วไป คือ การรับประทานยาทางช่องปาก ในปัจจุบันมีปริมาณการใช้
น้อยลงเนื่องจากเมื่อยาผ่านทางระบบทางเดินอาหารจะถูกเผาผลาญจากตับก่อให้เกิดปัญหาการกั
บในระยะเวลายาวได้ นอกเหนือจากการรับประทานยาทางช่องปาก ยังมีระบบนำส่งยารูปแบบอื่นอีก
เช่น ทางการฉีดเข้าเส้นเลือดดำและทางปอด แต่การนำส่งยาเหล่านั้นก็ยังมีข้อจำกัดในการนำส่งยาไม่
ว่าจะเป็น การเจ็บปวดในการนำส่งยา ทำให้ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังมีการเจริญเติบโตมากขึ้นใน
ตลาดการนำส่งยาโดยเฉพาะกับผู้ป่วยในโรคที่ต้องได้รับการรักษาในระยะเวลา เช่น ผู้ป่วย
โรคเบาหวาน ผู้ป่วยจำเป็นจะต้องฉีดอินซูลินอย่างต่อเนื่อง การฉีดอินซูลินอย่างต่อเนื่องทำให้เกิด
อาการปวดและเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อ ความต้องการของผู้ป่วยสำหรับวิธีการรักษาที่ไม่มีความ
เจ็บปวดนำไปสู่ความต้องการในระบบการนำส่งยาผ่านผิวหนัง ซึ่งมีข้อดีก็คือ ผู้ป่วยสามารถใช้ได้ด้วย
ตัวเอง ลดความถี่ในการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ความก้าวหน้าทางด้านเทคโนโลยีและ
นวัตกรรม ทำให้เกิดการคิดค้นระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังในรูปแบบต่างๆเช่น microneedles หรือ การ
คิดค้นการออกแบบปรับเปลี่ยนแผ่นแปะยาในลักษณะต่างๆที่ให้สมบัติเชิงกลที่ดีในการเพิ่มการซึม
ผ่านหรือควบคุมการปลดปล่อยยา ซึ่งแนวโน้มตลาดระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง ในช่วงปี 2013-2024
[1] จะเห็นได้ว่าระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังมีแนวโน้มเติบโตขึ้นในทุก ๆ ปี ในงานวิจัยนี้สนใจที่จะ
ศึกษา ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังทั้งในระบบที่ไม่มีและมีการกระตุ้นด้วยสนามไฟฟ้าจากภายนอก
(Iontophoresis transdermal drug delivery)

การกระตุ้นด้วยสนามไฟฟ้าจากภายนอก (Iontophoresis transdermal drug) เป็นระบบนำส่งยา
ผ่านผิวหนังโดยใช้แรงผลักเพื่อดันโมเลกุลของยาให้เข้าไปสู่กระแสเลือดโดยใช้หลักการทางไฟฟ้า
คือ ให้ประจุไฟฟ้าที่มีประจุเหมือนกับประจุของตัวยาผลักดันโมเลกุลของยาผ่านชั้นของไขมันเข้าสู่
ระบบไหลเวียนโลหิตซึ่งวิธีนี้ถูกนำไปประยุกต์ใช้ได้ทั้งการรักษาโรคและการวินิจฉัยโรค เช่น

ตรวจสอบระดับน้ำตาลในเลือดซึ่งเป็นการประยุกต์ใช้ที่ไม่ต้องเจาะเลือด ลดความเจ็บปวดและสามารถทดสอบได้ด้วยตัวเองอีกด้วย [2]

ในปัจจุบันทางการแพทย์ได้มีการประยุกต์ไฮโดรเจลเป็นวัสดุพอลิเมอร์ที่มีโครงสร้างแบบ hydrophilic ซึ่งมีความชอบน้ำสามารถซึมซับน้ำได้สามารถซึมซับน้ำได้ถึง 600 เท่า ในโครงสร้างตาข่ายซึ่งไฮโดรเจลได้มาจากการสังเคราะห์พอลิเมอร์ เช่น พอลิอะคริลาไมด์ (Polyacrylamide) พอลิเมทาคริลิกแอซิด (Polymethacrylic acid) พอลิเอทิลีนออกไซด์ (Polyethylene oxide) หรือ สังเคราะห์จากพอลิเมอร์ธรรมชาติ (Natural polymer) เช่น เซลลูโลส แป้ง ไคโตซาน โปรตีน นำมาผลิตเป็นผลิตภัณฑ์ เช่น แผ่นปิดบาดแผล เวชภัณฑ์สำหรับบรรเทาอาการปวดหลัง เวชภัณฑ์ลดไข้สำหรับเด็ก เป็นต้น [3]

เจลาคตินเป็นพอลิเมอร์จากธรรมชาติชนิดหนึ่ง มีลักษณะเป็นของแข็ง โปร่งแสง ไม่มีสี สามารถละลายน้ำได้ สกัดได้จากกระดูก เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ของ โค กระบือ สุกกร สาหร่ายสีน้ำตาล มีการนำมาใช้ในทางการแพทย์เจลาคตินในการเคลือบเม็ดยา ผลิตเป็นแคปซูลทั้งชนิดแคปซูลแข็งและแคปซูลนิ่มเพื่อใช้บรรเทา ใช้เป็นสารเพิ่มความหนืดในตำรับยาต่าง ๆ ใช้เป็นผลสมของยาชนิดครีม เนื่องจากมีความเข้ากันได้ทางชีวภาพของมนุษย์ทั้งยังมีสมบัติเฉพาะตัวที่มีความชอบน้ำขยายตัวและดูดซับ 5-10 เท่าตัวนี้ แต่เจลาคตินก็ยังมีจุดด้อยด้านสมบัติเชิงกลและเสถียรภาพการใช้งานหากเก็บไว้เป็นเวลานาน จึงมีความคิดที่จะเพิ่มประสิทธิภาพของเจลาคติน โดยวิธีการทำพอลิเมอร์ผสมกับพอลิเมอร์ที่ได้จากธรรมชาติ [4]

เซลแลคเป็นสารชนิดหนึ่งที่ถูกขับถ่ายออกมาจากแมลงครั้ง เป็นเปลือกชนิดหนึ่งมี อาศัยเกาะกินน้ำเลี้ยงจากต้นไม้ ลักษณะเป็นสีเหลืองทองเมื่อถูกอากาศในระยะหนึ่งทำให้เกิดการแข็งตัวและสีจะเปลี่ยนออกมาเป็นสีน้ำตาลแดง เซลแลคถูกนำมาใช้งานในด้านต่างๆ เช่น สามารถกักน้ำได้ดี สามารถเคลือบผลไม้และอาหารเพื่อลดการสูญเสียน้ำสำหรับการยืดอายุในการเก็บ ในทางเภสัชภัณฑ์ใช้เคลือบยาเพื่อควบคุมการปลดปล่อยยาให้ออกฤทธิ์ในตำแหน่งและเวลาที่ต้องการ เนื่องจากมีสมบัติที่น่าสนใจ คือ สามารถยึดติดกับผิววัสดุได้เกือบทุกชนิดจึงถูกเลือกเพื่อนำมาผสมกับเจลาคตินสำหรับพัฒนาแผ่นแปะยาที่มีสมบัติเชิงกลที่ดี มีพฤติกรรมกรนำส่งยาที่ดี และไม่เป็นพิษ [5]

ดังนั้นในงานวิจัยนี้จะศึกษาพัฒนาแผ่นไฮโดรเจลผสมเจลาคตินและเซลแลค โดยใช้ตัวยารวดกาลิกเพื่อนำไปประยุกต์ใช้เป็นแผ่นแปะยาโดยมุ่งเน้นที่จะศึกษาผลของปริมาณเซลแลค ผลของปริมาณสารเชื่อมขวางต่อสมบัติทางกายภาพ สมบัติความเป็นพิษและพฤติกรรมกรปลดปล่อยยา ทั้งในระบบ

ที่มีและไม่มีการกระตุ้นด้วยสนามไฟฟ้าจากภายนอก สำหรับเป็นเวชภัณฑ์ต้นแบบที่ใช้วัตถุดิบจากธรรมชาติซึ่งสามารถผลิตได้ภายในประเทศ ก่อให้เกิดรายได้ให้กับทั้งเกษตรกรและอุตสาหกรรม

1.2 วัตถุประสงค์การวิจัย

1.2.1 เพื่อขึ้นรูปแผ่นไฮโดรเจลผสมจากเจลาตินและเซลลูลอสโดยใช้ยากรดกลูทามิกเป็นยาต้นแบบ

1.2.2 เพื่อศึกษาผลของสัดส่วนของแผ่นไฮโดรเจลผสมจากเจลาตินและเซลลูลอสโดยใช้ยากรดกลูทามิก ต่อสมบัติทางกายภาพและพฤติกรรมการปลดปล่อยยา ทั้งในระบบที่มีและไม่มีการกระตุ้นด้วยสนามไฟฟ้าจากภายนอก สำหรับเป็นเวชภัณฑ์ต้นแบบที่ใช้วัตถุดิบจากธรรมชาติซึ่งสามารถผลิตได้ภายในประเทศ

1.2.3 เพื่อศึกษาผลของปริมาณความหนาแน่นของการเชื่อมขวางต่อพฤติกรรมการปลดปล่อยยาในระบบที่มีและไม่มีการกระตุ้นด้วยสนามไฟฟ้าจากภายนอก

1.2.4 เพื่อศึกษาผลของระยะเวลาการเก็บ (Shelf life stability) ต่อพฤติกรรมการปลดปล่อยยา

1.3 ขอบเขตการวิจัย

1.3.1 ขึ้นรูปแผ่นไฮโดรเจลผสมเจลาตินและเซลลูลอสโดยใช้ยากรดกลูทามิก ที่สัดส่วนโดยน้ำหนัก 100:0, 90:10, 80:20, 70:30

1.3.2 ศึกษาสมบัติทางกายภาพและพฤติกรรมการปลดปล่อยยาของแผ่นไฮโดรเจลผสมเจลาตินและเซลลูลอสโดยใช้ยากรดกลูทามิก ทั้งในระบบที่มีและไม่มีการกระตุ้นด้วยสนามไฟฟ้าจากภายนอกของแผ่นไฮโดรเจลที่ขึ้นรูปได้

1.3.3 ศึกษาสมบัติทางกายภาพและพฤติกรรมการปลดปล่อยยาของแผ่นไฮโดรเจลผสมเจลาตินและเซลลูลอสโดยใช้ยากรดกลูทามิก ที่มีการกระตุ้นด้วยสนามไฟฟ้าจากภายนอกของแผ่นไฮโดรเจลที่ขึ้นรูปได้ ที่ 0, 0.1 0.5, 1, 3 V

1.3.4 ศึกษาพฤติกรรมการปลดปล่อยยาเมื่อมีการใส่สารเชื่อมขวาง (Glutaraldehyde) ที่อัตราส่วน 2.42, 3.63 และ 4.85 %w/w

1.3.5 เพื่อศึกษาผลของระยะเวลาการเก็บ (Shelf life stability) ต่อพฤติกรรมการปลดปล่อยยาที่ 30 และ 60 วัน

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1.4.1 ได้แผ่นไฮโดรเจลผสมเจลาตินและเซลแลคโดยใช้ยากรดกาลิก เพื่อนำไปใช้เป็นวัสดุควบคุมการปลดปล่อยยา

1.4.2 ได้ความรู้เกี่ยวกับสมบัติทางกายภาพและพฤติกรรมของการปลดปล่อยยาของแผ่นไฮโดรเจลผสมเจลาตินและเซลแลคโดยใช้ยากรดกาลิก ทั้งในระบบที่มีและไม่มีการกระตุ้นด้วยสนามไฟฟ้าจากภายนอกของแผ่นไฮโดรเจลที่ขึ้นรูปได้

1.4.3 ได้พอลิเมอร์ที่ใช้เป็นแผ่นแปะยาซึ่งสามารถพัฒนาเป็นเวชภัณฑ์ต้นแบบได้จากวัสดุจากธรรมชาติซึ่งสามารถผลิตได้ภายในประเทศ



บทที่ 2

ทฤษฎีและวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง

2.1.1 ระบบนำส่งยา (Drug delivery system) [6]

ระบบนำส่งยาเป็นเทคโนโลยีทางวิศวกรรมที่ควบคุมการปลดปล่อยยาและส่งยาให้ตรงตามตำแหน่งที่ต้องการซึ่งมีความสำคัญมากในการรักษาโรคและทำให้มีอายุยืนยาวขึ้น ในช่วง 2-3 ทศวรรษที่ผ่านมาได้มีการเปลี่ยนแปลงเป็นอย่างมากในการพัฒนาระบบนำส่งยา วิศวกรชีวการแพทย์ไม่เพียงแต่ให้ความสำคัญในเรื่องการนำส่งยาเท่านั้นอุปสรรคทางด้านสรีรวิทยาก็มีผลต่อประสิทธิภาพการนำส่งยา เช่น การนำส่งยาในระบบไหลเวียนโลหิตและการนำส่งยาผ่านเซลล์เนื้อเยื่อ จึงได้มีการพัฒนารูปการนำส่งยาในรูปแบบใหม่ๆ ใช้วิธีชีววิทยาระดับโมเลกุลที่ทันสมัย เพื่อลดผลข้างเคียงต่ออวัยวะต่างๆภายในร่างกาย ยาที่เหมาะสมสำหรับโรค เช่น โรคมะเร็ง โรคเกี่ยวกับความผิดปกติของระบบประสาทและโรคติดเชื้อ ซึ่งระบบการนำส่งยาสามารถควบคุมปริมาณของยาและตำแหน่งที่ปลดปล่อยออกมาได้ทำให้การรักษาเป็นไปได้ตามความต้องการและมีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้น ซึ่งการรักษาบางวิธีไม่สามารถควบคุมการออกฤทธิ์ยาให้ออกฤทธิ์ในตำแหน่งที่ต้องการโดยมีปัจจัยขึ้นอยู่กับชนิดของยา วิธีการจัดส่ง การตอบสนองร่างกาย ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นซึ่งแตกต่างกันออกไปตามบุคคลและความรุนแรงของยา เช่น ยารับประทาน โรคภูมิแพ้ทำให้เกิดอาการง่วงนอนหรือระคายเคืองกระเพาะอาหาร ส่งผลกระทบต่อร่างกายทำให้ความสามารถในการรักษาลดลงเพิ่มความเป็นพิษให้กับร่างกาย ยาทาเฉพาะที่ด้านเชื้อแบคทีเรียหรือยาฉีดลดการเจ็บปวดของข้อต่อสามารถหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงบางอย่างจากการใช้ยาได้ ระบบนำส่งยาที่นิยมอย่างแพร่หลาย มี 4 วิธีคือ [6]

ทางปาก เป็นวิธีที่นิยมมากที่สุดเนื่องจากเป็นวิธีที่เป็นที่ยอมรับและสะดวกสบายสำหรับผู้ป่วยในการใช้ยา

ทางเข้าสู่หลอดเลือด เป็นวิธีที่มีบทบาทสำคัญมากทางการรักษาปัจจุบันยาจำนวนมากถูกสังเคราะห์เพื่อให้ใช้โดยวิธีนี้

ทางผิวหนังเป็นวิธีการประยุกต์ใช้ในการรักษาโดยการทาบนผิวหนังหรือผ่านเยื่อ

หุ้มเซลล์

ระบบส่งยาทางผิวหนังนี้มุ่งเน้นการรักษาเฉพาะตำแหน่งที่ต้องการโดยไม่กระทบต่อระบบทางเดินอาหารและการทำงานของตับ

ทางการดูดซึม เป็นวิธีการประยุกต์ใช้ในการรักษาอีกวิธีหนึ่งโดยการรักษามุ่งเน้นรักษาโรคระบบทางเดินหายใจ เพิ่ม bioavailability ของยาในระบบ [7]

2.1.2 ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง (Transdermal drug delivery systems, TDDs) [8-9]

เป็นเวลาหลายพันปีมนุษย์ได้ประยุกต์ใช้สารเพื่อเป็นตัวแทนเครื่องสำอางและยา อย่างไรก็ตามในศตวรรษที่ 20 ผิวหนังได้ถูกนำมาใช้ในการนำส่งยา ในปี 1944 Merriam Webster ได้นิยามคำว่า“Transdermal” ว่าเป็นแนวคิดล่าสุดของในการปฏิบัติทางการแพทย์และเภสัชกรรม ในปี 2008 Prausnitz and Langer ได้จำแนกระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังเป็น 3 ยุค

1. 1st Generation Transdermal Drug Delivery Systems เป็นระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังที่ออกแบบ 2 ชั้น โดยชั้นในจะกักเก็บตัวยา เรียกว่า “liquid reservoir system” โดยที่แผ่นแปะมีวัสดุรองป้องกันกาวยาจะถูกปลดปล่อยผ่าน Membrane มีการออกแบบชั้นกาวและยาให้รวมกันอยู่ภายในแผ่นแปะยา

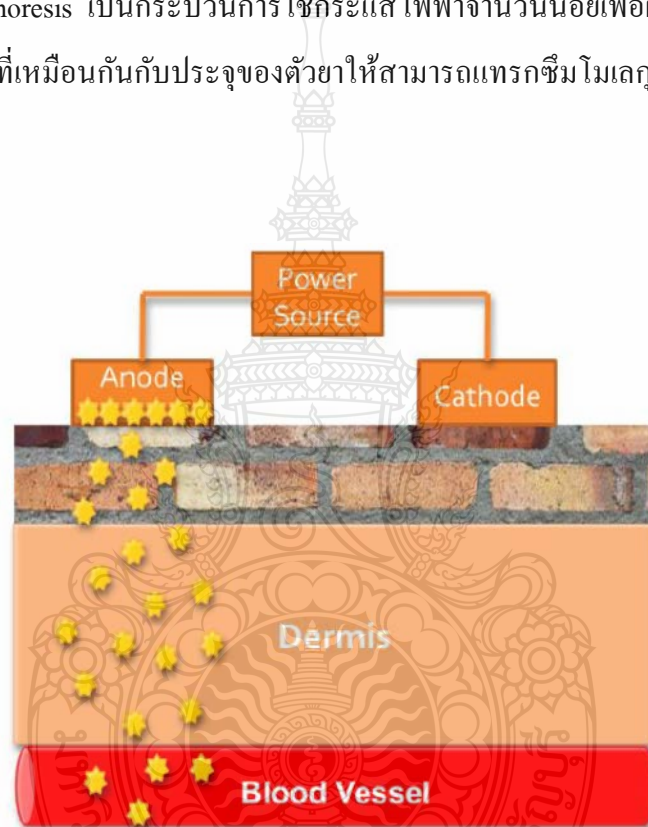


รูปที่ 2.1 รูปแบบการนำส่งยาแบบ Drug Reservoir and Drug-in-Adhesive Designs [8-9]

2. 2nd Generation Transdermal Drug Delivery Systems เป็นระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังที่พยายามเพิ่มความสามารถในการการนำส่งยาที่มีโมเลกุลของสารอินทรีย์ให้ส่งผ่านชั้นไขมัน (Stratum corneum) โดยการให้แรงผลักดันให้โมเลกุลเคลื่อนผ่านชั้นผิวหนังกำพืดเข้าไป อย่างไรก็ตามเป็นการ

ยากที่จะไม่ก่อให้เกิดความเสียหายของผิวหนังหรือเกิดการระคายเคือง เทคนิคในยุคที่ 2 นี้ ถูกจำกัดในเรื่องขนาดของโมเลกุลที่สามารถส่งผ่านได้ต้องมีขนาดเล็ก โมเลกุลของสารประกอบที่ไม่มีขั้วและชอบละลายได้ดีในน้ำมัน ขั้วและละลายได้ดีในน้ำมัน (lipophilic molecules) และส่งผลเล็กน้อยกับโมเลกุลขนาดใหญ่หรือมีความเป็นขั้ว ละลายน้ำได้ดี (Hydrophilic molecules) แต่ได้มีการเพิ่มประสิทธิภาพทางเคมี การให้ความร้อนและการใช้สนามไฟฟ้าจากภายนอกเข้ามาช่วย

Iontophoresis เป็นกระบวนการใช้กระแสไฟฟ้าจำนวนน้อยเพื่อผลักดันโมเลกุลของยาซึ่งจะใช้ประจุไฟฟ้าที่เหมือนกันกับประจุของตัวยาให้สามารถแทรกซึมโมเลกุลของยาผ่านชั้นไขมันได้



รูปที่ 2.2 การนำส่งผ่านยาแบบ Electrophoresis [8-9]

3. 3rd Generation Transdermal Drug Delivery Systems ระบบนำส่งยาในยุคนี้มีการพัฒนาโดยมีจุดประสงค์เพื่อให้สารที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่สามารถผ่านเข้าสู่ชั้นไขมันได้ในขณะที่ Iontophoresis สามารถส่งผ่านสารที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก เช่น ยา fentanyl (ระงับอาการปวดจากโรคมะเร็ง, ระงับอาการปวดรุนแรงชนิดเรื้อรัง, ใช้เป็นยาเสริมร่วมกับยาสลบในการผ่าตัด, ระงับอาการปวดหลังการผ่าตัด) นอกจากนี้ 3rd Generation Transdermal Drug Delivery Systems ยัง

สามารถใช้เพื่อส่งมอบ โมเลกุลที่มีขนาดใหญ่กว่า เช่น วิธีการระเหยความร้อนเพื่อเป็นตัวกระตุ้นการแทรกซึมส่งผ่านยา การกระตุ้นด้วยอัลตราซาวด์ การใช้ Microneedles เป็นตัวส่งผ่านยา [8-9]

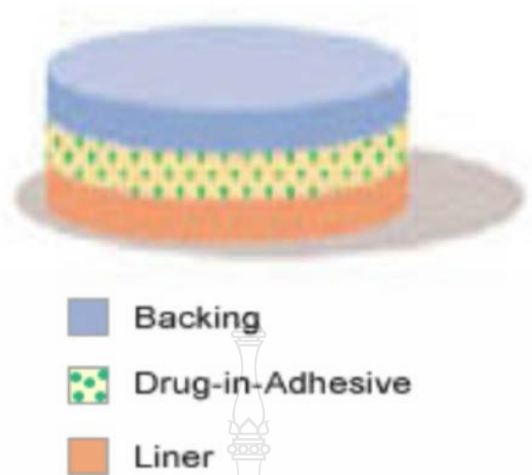
2.1.3 แผ่นแปะยา (Transdermal patch) [10-12]

ใช้เป็นเมมเบรนเพื่อควบคุมอัตราการส่งผ่านยาเข้าไปในกระแสเลือด ยาบางชนิดต้องรวมกับสารอื่นๆ เช่น แอลกอฮอล์ เพื่อเพิ่มความสามารถในการซึมผ่านผิวหนัง ยาที่ใช้ผ่านผิวหนัง Scopolamine (สำหรับอาการเมารถ), Nicotine (สำหรับการเลิกบุหรี่), Estrogen (สำหรับวัยหมดประจำเดือนและเพื่อป้องกันโรคกระดูกพรุนหลังวัยหมดประจำเดือน), Nitroglycerin (สำหรับโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ) และ lidocaine เพื่อลดอาการปวดของโรคงูสวัด แผ่นแปะยาผ่านผิวหนังถูกพัฒนาขึ้นในปี 1970 และได้รับการอนุมัติโดย FDA ในปี 1979 เป็นแผ่นแปะยาสำหรับอาการเมารถ ซึ่งสามารถใช้ได้ 3 วัน ปี 1981 แผ่นแปะยาสำหรับโรคหลอดเลือดหัวใจตีบได้รับการอนุมัติ ข้อดีของการนำส่งยาผ่านผิวหนัง คือ เป็นวิธีที่ไม่เจ็บปวดและไม่เป็นอันตรายในการส่งผ่านสารเข้าไปในร่างกายโดยตรง สามารถควบคุมปริมาณยาในการส่งผ่านได้ เป็นการนำส่งยาเฉพาะทางเป็นทางเลือกให้กับคนที่ไม่สามารถหรือไม่ต้องการที่จะใช้ยาทางอื่นได้ ไม่มีผลกระทบกับระบบทางเดินอาหาร ไม่เป็นอันตรายต่อตับ

ข้อจำกัดของการนำส่งยาผ่านผิวหนัง คือ ไม่สามารถนำส่งยาที่มีประจุ ไม่สามารถส่งผ่านยาที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่ อาจจะทำให้เกิดการระคายเคืองต่อผิวหนัง

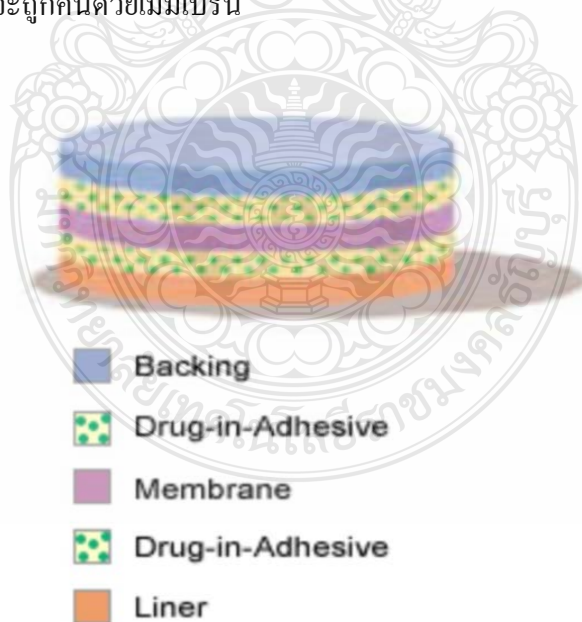
ประเภทของแผ่นแปะยา

1. Single-layer Drug-in-Adhesive ชั้นกาวของระบบนี้ประกอบด้วยตัวยา ในแผ่นแปะยาชนิดนี้ชั้นกาวไม่เพียงแต่ทำหน้าที่ยึดติดกับชั้นต่างๆด้วยกันยังทำหน้าที่ในการปลดปล่อยยา



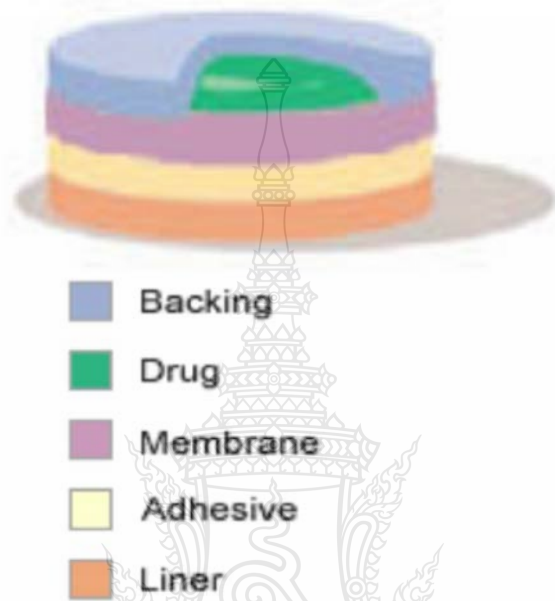
รูปที่ 2.3 แผ่นแปะยาแบบ Single-layer Drug-in-Adhesive [10-12]

2. Multi-layer Drug-in-Adhesive แผ่นกาวติดกันหลายชั้นมีลักษณะคล้ายกันไปจนถึงระบบชั้นเดียวซึ่งชั้นกาวทั้งสองชั้นยังมีหน้าที่ในการปล่อยยา ระบบนี้มีความแตกต่างกันที่จะเพิ่มอีกชั้นหนึ่งของยาในกาวจะถูกคั่นด้วยเมมเบรน



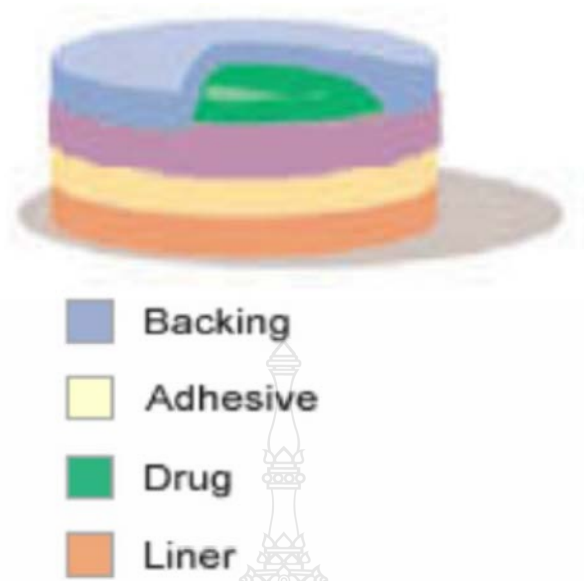
รูปที่ 2.4 แผ่นแปะยาแบบ Multi-layer Drug-in-Adhesive [10-12]

3. Reservoir ระบบนี้จะไม่เหมือนกับระบบ Single-layer และ Multi-layer Drug-in-adhesive Systems ระบบนี้มีชั้นของยาแยกต่างหาก ชั้นยาจะเป็นช่องใส่ของเหลวคือตัวยาสารละลายหรือสารแขวนลอยที่กั้นด้วยชั้นกาว



รูปที่ 2.5 แผ่นแปะยาแบบ Reservoir [10-12]

4. Matrix ระบบนี้มีชั้นยามีลักษณะกึ่งของแข็งซึ่งในเมทริกซ์บรรจุยาหรือสารแขวนลอยชั้นกาวในแผ่นแปะยาล้อมรอบชั้นยาที่บางส่วนซ้อนทับกัน

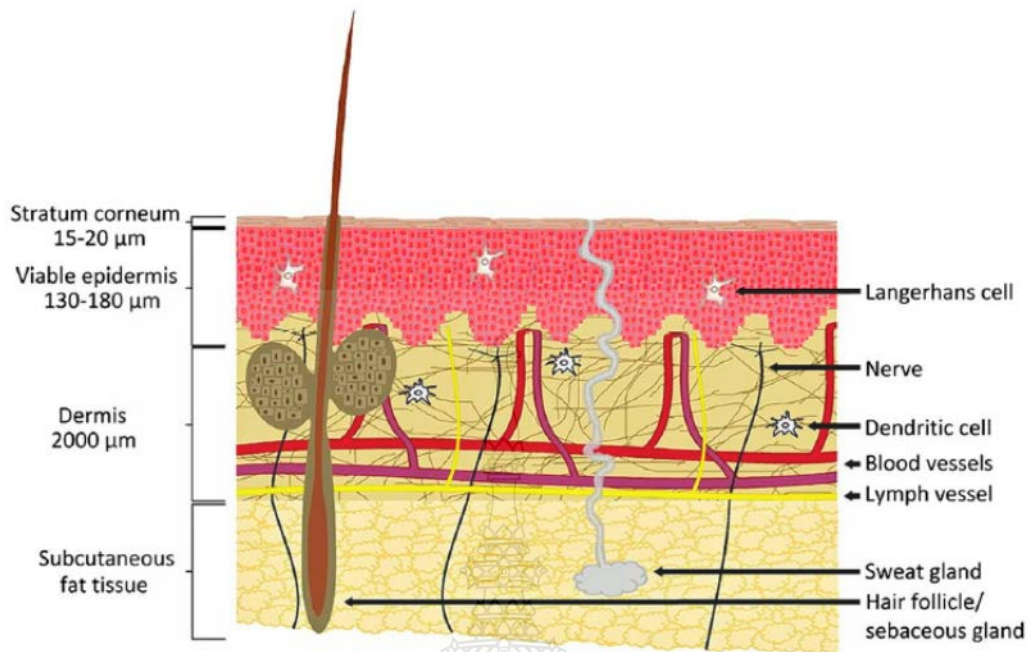


รูปที่ 2.6 แผ่นแปะยาแบบ Matrix [10-12]

5. Vapour Patch แผ่นแปะยาชนิดนี้ชั้นกาวไม่เพียงแต่ทำหน้าที่ยึดตามชั้นต่างๆ เข้าด้วยกันแต่ยังปล่อยไอ เป็นแผ่นแปะยาแบบใหม่สามารถปล่อยน้ำมันหอมระเหยได้นานถึง 6 ชั่วโมง ใช้ในกรณีการหดตัว ช่วยในการนอนหลับและช่วยลดปริมาณการสูบบุหรี่ [10-12]

2.1.4 โครงสร้างของผิวหนัง (Skin Structure) [10-12]

ผิวหนังเป็นอวัยวะที่สามารถเข้าถึงได้มากที่สุดและใหญ่ที่สุดของร่างกาย โดยมีพื้นที่ผิว 1.7 m² หรือ 16% ของน้ำหนักตัวโดยเฉลี่ย หน้าทีหลักของผิวหนังคือป้องกันเชื้อโรคต่างๆ เข้าสู่ร่างกาย ป้องกันรังสีอัลตราไวโอเล็ต สารเคมี สารก่อภูมิแพ้และการสูญเสียน้ำ ผิวหนังสามารถแบ่งออกเป็น 3 ส่วนหลักๆ



รูปที่ 2.7 ลักษณะ โครงสร้างของผิวหนังชั้นต่างๆ [10-12]

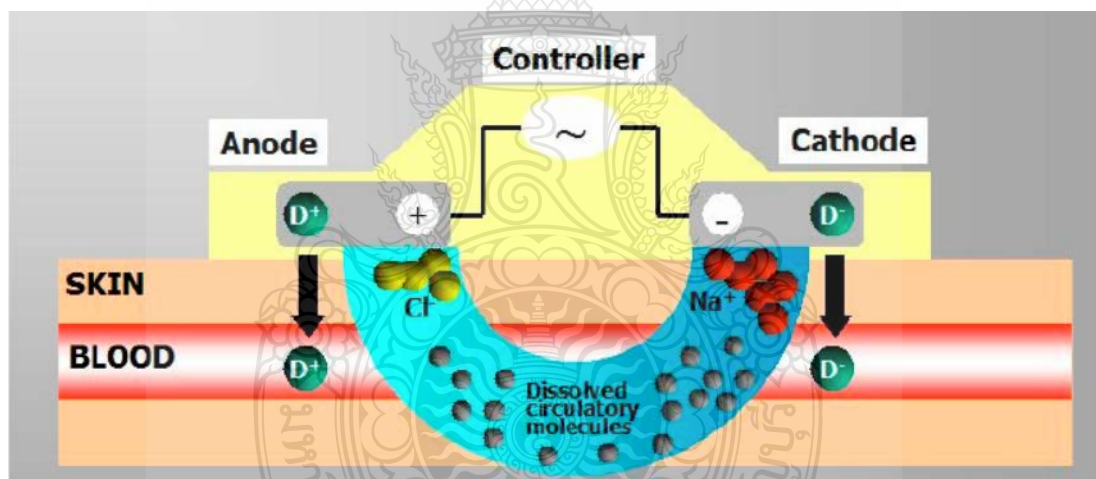
1. ผิวหนังชั้นหนังกำพร้า (Epidermis) ชั้นหนังกำพร้าเป็นชั้นนอกสุดของผิวหนัง ประกอบด้วยเซลล์หลายชั้น เซลล์นอกสุดเมื่อเจริญเต็มที่จะหลุดลอกปนออกมากับเหงื่อและฝุ่นละออง เป็นจีไคลซึ่งจะหมุนเวียนไปเป็นปกติ หนังกำพร้าที่บางที่สุดคือบริเวณหนังตา มีความหนา 0.05 mm. ส่วนที่หนาที่สุดคือบริเวณฝ่าเท้าและฝ่ามือ มีความหนา 1.5 mm. ในชั้นนี้มีเซลล์สร้างเม็ดสี (Melanin pigment) ขึ้นอยู่กับพันธุกรรม เชื้อชาติ ทำให้ผิวหนังมีสีต่างๆ ผิวขาว ผิวดำ ผิวเหลือง มีหน้าที่ปกป้องอวัยวะต่างๆ ภายใน จากแสงแดด สารพิษและเชื้อโรคต่างๆ เข้าสู่ร่างกาย ช่วยควบคุมอุณหภูมิร่วมกับขับเหงื่อเพื่อให้ร่างกายอยู่ในสภาวะสมดุลและขับของเสีย ชั้นหนังกำพร้านี้ยังเป็นอวัยวะที่ช่วยนำส่งยาผ่านทางผิวหนังอีกด้วย เนื่องจากสามารถดูดซึมยาบางชนิดได้ จากการทาหรือแปะยา

2. ผิวหนังชั้นหนังแท้ (Dermis) เป็นผิวหนังใต้ผิวหนังชั้นหนังกำพร้า มีความหนาประมาณ 2-3 mm. ประกอบด้วย เส้นใยคอลลาเจน เส้นใยอีลาสติค ประสานไขว้กันไปมา นอกจากนั้นยังมีหลอดเลือด ระบบน้ำเหลือง กล้ามเนื้อ เส้นประสาทรับความรู้สึกรวมอยู่ด้วย ในชั้นนี้จะช่วยรักษาความยืดหยุ่นและความชุ่มชื้นให้แก่ผิวหนัง พาสารอาหารที่จำเป็นไปหล่อเลี้ยงผิวหนังทั่วร่างกาย

3. ชั้นเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง (subcutaneous) เป็นชั้นที่อยู่ล่างสุด มีหน้าที่เก็บสะสมไขมันเป็นหลักทำหน้าที่รักษาอุณหภูมิของร่างกายเป็นเสมือนหมอนรองรับแรงกระแทกจากภายนอกและแหล่งเก็บสะสมพลังงาน ประกอบด้วยเนื้อเยื่อเกี่ยวพันชนิด โปร่งบางและกลีบย่อยไขมัน หลอดเลือดและเส้นประสาทขนาดใหญ่กว่าชั้นหนังแท้ [10-12]

2.1.5 ระบบการนำส่งยาผ่านผิวหนังด้วยไฟฟ้า (Iontophoresis transdermal drug delivery) [2,13]

เป็นวิธีการประยุกต์ใช้กระแสไฟฟ้าที่ยอมรับได้ทางสรีรวิทยา ($0.1-1.0 \text{ mA/cm}^2$) ความต่างศักย์ทางไฟฟ้าทำหน้าที่ผลักดันอิเล็กตรอนของโมเลกุลของยาที่มีประจุเหมือนกับประจุของขั้วไฟฟ้าทำให้ยาผ่านชั้นผิวหนังไปสู่กระแสเลือด



รูปที่ 2.8 ระบบการนำส่งยาผ่านผิวหนังด้วยไฟฟ้า (Iontophoresis transdermal drug delivery) [2,13]



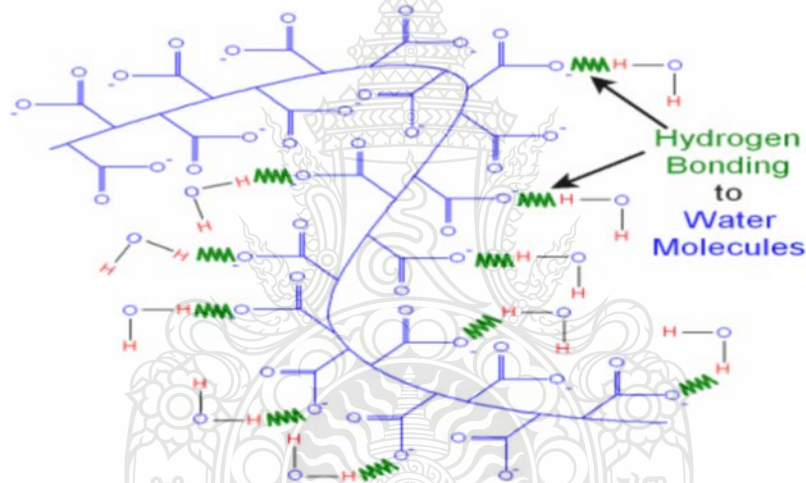
รูปที่ 2.9 แผ่นแปะยาแบบ Iontophoresis [2,13]

มีหลายปัจจัยที่มีผลการส่งผ่านยาแบบ Iontophoresis เช่น ค่า pH ของสารละลาย ขั้วไฟฟ้า ความเข้มข้นของบัฟเฟอร์ ขนาดของโมเลกุลของยาซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญสำหรับความเป็นไปได้ในการนำส่งยาผ่านผิวหนังด้วยไฟฟ้า น้ำหนักโมเลกุลสูงสุดสำหรับการส่งผ่าน Iontophoretic ยังไม่ได้รับการศึกษาอย่างกว้างขวาง แต่โมเลกุลที่มีน้ำหนักโมเลกุลน้อยกว่า 12,000 Da ถูกส่งผ่านผิวหนังได้อย่างสมบูรณ์และพบว่าโปรตีนขนาดเล็ก Cytochrome c (12.4 kDa) ถูกส่งผ่านผิวหนังได้ หลังจากนั้นสาร Ribonuclease A ที่มีคุณสมบัติ isoelectric ที่ 8.64 (13.6 kDa) ส่งผ่านผิวหนังของสุกรและมนุษย์ได้อย่างสมบูรณ์ ปัจจุบันนี้แสดงให้เห็นว่า Transdermal iontophoresis สามารถนำมาใช้เป็นตัวบ่งชี้ถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาที่ใช้ในการทดลองทางคลินิกและการศึกษาในสัตว์การส่งผ่านยาแบบ Iontophoresis สามารถประยุกต์ใช้ได้ทั้งการรักษาโรคและการวินิจฉัยโรค Iontophoresis ถูกนำมาใช้ในการตรวจวินิจฉัยต่างๆ เช่น การวินิจฉัยภาวะ fibrosis cystic และตรวจสอบระดับน้ำตาลในเลือดซึ่งเป็นการประยุกต์ใช้ที่ไม่ต้องเจาะและทำให้ผิวหนังเสียหาย [2,13]

2.1.6 ไฮโดรเจล (Hydrogel) [3,14]

ไฮโดรเจลเป็นกลุ่มของวัสดุพอลิเมอร์มีโครงสร้างแบบ hydrophilic ซึ่งทำให้สามารถซึมซับน้ำได้เป็นปริมาณมากในโครงร่างตาข่ายสามมิติ เป็นคุณลักษณะที่สำคัญที่สุดของไฮโดรเจล ไฮโดรเจลประกอบด้วย 2 ส่วนหลัก คือ ส่วนที่ชอบน้ำ (Hydrophilic groups) และ ส่วนที่ไม่ชอบน้ำ (Hydrophobic groups) โดยส่วนใหญ่ไฮโดรเจลสังเคราะห์ได้จากพอลิเมอร์ที่มีหมู่ฟังก์ชันชนิดกรด

(Acid group) ประกอบอยู่ในสายโซ่โมเลกุล เมื่อนำไฮโดรเจลไปแช่น้ำ อะตอมไฮโดรเจนในสายโซ่พอลิเมอร์จะทำปฏิกิริยากับน้ำ ทำให้เกิดประจุบวกและทำให้สายโซ่พอลิเมอร์เกิดประจุลบ ทำให้เกิดแรงผลักระหว่างสายโซ่และดันให้สายโซ่ที่เกี่ยวพันกันอยู่แยกออกจากกัน จากนั้นอะตอมไฮโดรเจนในโมเลกุลของน้ำซึ่งมีความเป็นประจุบวกอ่อนๆจะสร้างพันธะไฮโดรเจนกับอะตอมที่มีประจุลบในสายโซ่พอลิเมอร์ ทำให้เป็นการเหนี่ยวนำโมเลกุลน้ำเข้าสู่ไฮโดรเจล ไฮโดรเจลจึงพองตัวและยืดหยุ่นขึ้น แต่ไม่ละลายน้ำ เนื่องจากมีโครงสร้างเป็นแบบโครงร่างตาข่าย จึงทำให้มีความแข็งแรงเมื่อไฮโดรเจลมีการสูญเสียน้ำจะเกิดการหดตัวกลับสู่สภาพเดิมและสามารถดูดซับน้ำได้อีกแต่ประสิทธิภาพลดลงความสามารถในการดูดซับน้ำขึ้นอยู่กับหลายปัจจัยได้แก่



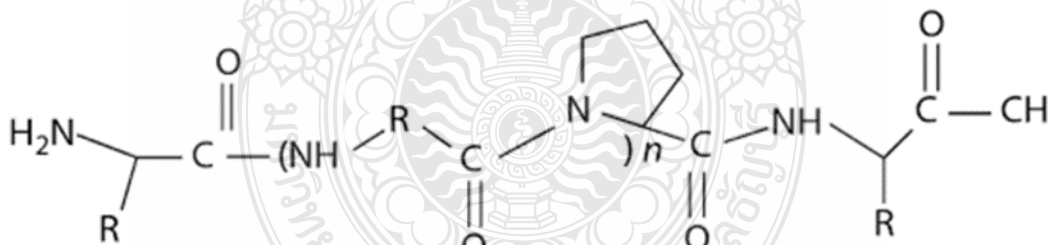
รูปที่ 2.10 การเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุลของน้ำกับสายโซ่พอลิเมอร์ [3,14]

1. ปริมาณของหมู่ฟังก์ชันที่ชอบน้ำ (Hydrophilic group) ยิ่งมีหมู่ฟังก์ชันที่ชอบน้ำมาก ไฮโดรเจลจะยิ่งดูดซับน้ำได้ดีขึ้น
2. แรงดันออสโมติก (Osmotic pressure) ปริมาณน้ำภายในและภายนอกโครงสร้างไฮโดรเจลไม่เท่ากัน ทำให้เกิดความแตกต่างของแรงดันออสโมติก ถ้าแรงดันต่างกันมาก โมเลกุลน้ำจะแพร่เข้าไปในไฮโดรเจลได้มากขึ้น

ค่าลบเป็นประจุบวกในสภาพแวดล้อมเหมาะสม คุณสมบัตินี้ของเจลาตินถูกใช้ป็นเครื่องมือที่มีศักยภาพในการสร้างแนวคิดใหม่ ๆ ในการส่งมอบยาและชีวการแพทย์อื่น ๆ เจลาตินเป็นหนึ่งในพอลิเมอร์ธรรมชาติที่ใช้เป็นวัสดุรองรับสำหรับการเพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อ จัดส่งยีน และในด้านวิศวกรรมเนื้อเยื่อ เจลาตินถูกใช้ในอุตสาหกรรมฟิล์ม อนุภาคนาโน และมีความสามารถในการควบคุมการปล่อยสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ [15]



รูปที่ 2.11 เจลาติน



รูปที่ 2.12 โครงสร้างทางเคมีของเจลาติน [15]

2.1.8 เซลแลค (shellac) [16]

ครั้งเป็นเรซินธรรมชาติที่มีคุณสมบัติแตกต่างกันขึ้นอยู่กับสายพันธุ์และต้นกำเนิด เป็นแมลงจำพวกเพลี้ยอยู่ในวงศ์ Kerridae เช่น *Laccifer lacca* เป็นศัตรูต่อพืชตามธรรมชาติ ที่จะใช้วงปากเจาะเพื่อดูดน้ำเลี้ยงของต้นไม้ ประเภทไม้เนื้อแข็ง สีของเซลแลคมีตั้งแต่สีเหลืองอ่อน ไปจนถึงสี

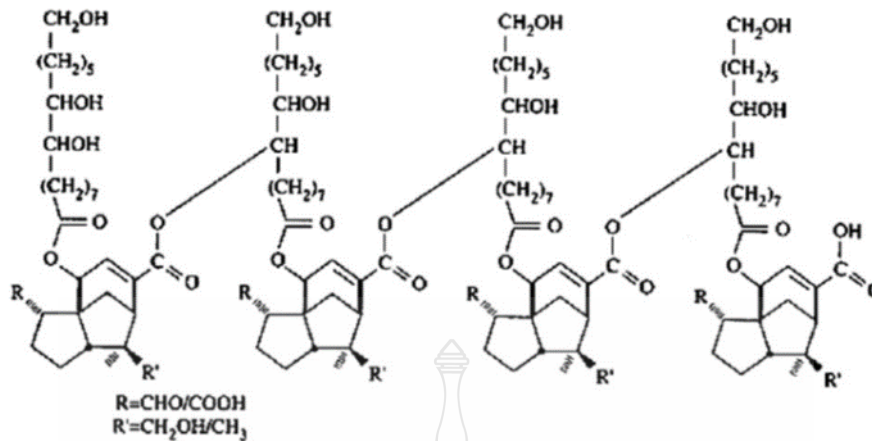
แดงเข้มในรูปแบบของแข็ง มีรสจืด มีกลิ่นจางๆ สารละลายเซลล์จะมีส่วนที่เป็นของแข็ง 20-25% ที่ pH 7-7.5 นิยมนำมาประยุกต์ใช้ในการเคลือบผลไม้และอาหารป้องกันการสูญเสียน้ำและยืดอายุในการเก็บรักษา, การประยุกต์ใช้ในการเคลือบผลิตภัณฑ์เพื่อหวังผลในแง่การป้องกันความชื้นและเพิ่มความสวยงาม, การใช้เป็นส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์ที่ต้องอาศัยคุณสมบัติในแง่การเป็นตัวช่วยยึดเกาะ, การเคลือบเภสัชภัณฑ์เพื่อควบคุมการปลดปล่อยยาให้ออกฤทธิ์ในตำแหน่งและเวลาที่ต้องการ [16]



รูปที่ 2.13 ลักษณะของครั่งดิบ [17]



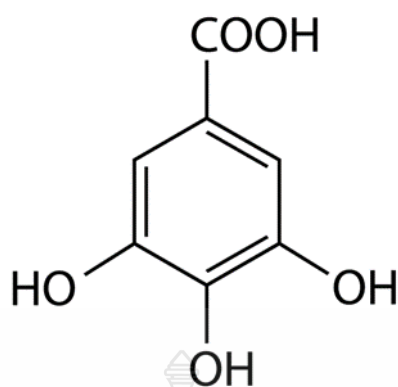
รูปที่ 2.14 เซลล์แดง [5]



รูปที่ 2.15 โครงสร้างทางเคมีของเชลแลค [16]

2.1.9 กรดกาลิก (Gallic acid) [18,19]

กรดกาลิก(GA) เป็นสารประกอบฟีนอล เป็นที่รู้จักกันในชื่อเคมีว่า 3, 4, 5-trihydroxybenzoic acid โครงสร้างของกรดกาลิก มีกลุ่มฟีนอล ที่เป็นแหล่งของอะตอมของไฮโดรเจนพร้อมใช้งาน เพื่อให้อนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นสามารถถูก delocalized ผ่านโครงสร้าง ของ phenolic ความสนใจในสารเหล่านี้เกิดจากทางด้านเภสัชวิทยาในการต่อต้านอนุมูลอิสระซึ่ง ได้รับการพิสูจน์ว่ามีศักยภาพในการป้องกันและบำบัดโรคในหลายโรค เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด, มะเร็ง, ความผิดปกติของระบบประสาทและความชรา กรดกาลิกอาจจะถือว่าเป็นสารที่มีแนวโน้มสำหรับการพัฒนาในปัจจุบันมีความพยายามที่จะรวบรวมงานวิจัย รายงานเกี่ยวกับ ปริมาณและสมบัติทางเภสัชวิทยาของกรดกาลิกและอนุพันธ์เพื่อให้สามารถเข้าถึงงานวิจัยได้อย่างรวดเร็ว กรดกาลิกสามารถพบได้ในอาหาร เช่น บลูเบอร์รี่ แอปเปิ้ล ใบบัว วอลนัท โดยผลไม้ตระกูลเบอร์รี่ จัดว่ามีปริมาณกรดกาลิกมากโดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผลราสเบอร์รี่สีแดงและพบว่าในพืชที่ถูกตัดแปลงพันธุกรรมจะมี ปริมาณกรดกาลิกสูงขึ้น โดยการตัดแปลงพันธุกรรมจะช่วยป้องกันไม่ให้เกิดเชื้อราในฝักอย่างเช่น วอลนัท ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของปริมาณกรดกาลิกในวอลนัท [18,19]



รูปที่ 2.16 โครงสร้างทางเคมีของกรดกาลิก [18,19]

2.1.10 การศึกษากลไกการปลดปล่อยยา (Drug permeation Kinetic) [20-23]

โมเดลทางคณิตศาสตร์ที่นิยมนำมาใช้ในการศึกษารูปแบบการปลดปล่อยยาจากระบบพอลิเมอร์ตามสมการ (2.1) ของ Power law (Korsmeyer et al.,1983)

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (2.1)$$

- เมื่อ
- M_t คือ ปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาที่เวลาใดๆ (t)
 - M_∞ คือ ปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาที่เวลานันต์ (∞)
 - K คือ ค่าคงที่
 - n คือ ค่า Release exponent บอกถึงกลไกการปลดปล่อย
- จากสมการที่ (1) สามารถเขียนให้อยู่ในรูปลอการิทึมได้ดังสมการที่(2.2)

$$\log \frac{M_t}{M_\infty} = n \log t + \log K \quad (2.2)$$

เมื่อพล็อตกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง $\log M_t / M_\infty$ และ \log ของเวลาจะได้กราฟเส้นตรง ทำให้สามารถหาค่า n ได้จากความชันของกราฟ โดยค่า n ที่ได้จะบอกถึงลักษณะการปลดปล่อยยาแสดงได้ดังตารางที่ 2.1

ตารางที่ 2.1 เลขยกกำลังของ Power law กับกลไกการปลดปล่อยยาจากระบบควบคุมการนำส่งยาที่มีรูปทรงเรขาคณิตแตกต่างกัน [20-23]

Thin film	Cylinder	Sphere	Drug release me
Exponent, n			
0.5	0.45	0.43	Fickian diffusion
$0.5 < n < 1.0$	$0.45 < n < 0.89$	$0.43 < n < 0.85$	Non- Fickian
1.0	0.89	0.85	Case-II transport

2.1.11 Higuchi Model

ในปี 1961 และปี 1963 ศาสตราจารย์ Takeru Higuchi ได้พัฒนาแบบจำลองเพื่อศึกษาการปลดปล่อยตัวยาออกจากฟิล์มบาง ซึ่งสมการของ Higuchi แสดงความสัมพันธ์ของปริมาณยาที่ปลดปล่อยกับรากที่สองของเวลา ดังสมการที่ (2.3) [20-23]

$$Q = 2C_0(Dt/\pi)^{1/2} \quad (2.3)$$

เมื่อ Q คือ ปริมาณยาที่วิ่งผ่านพื้นที่หน้าตัดของไฮโดรเจลที่เวลา t (mg/cm^2)

C_0 คือ ปริมาณยาที่บรรจุอยู่ในไฮโดรเจล (mg)

D คือ ค่าคงที่การแพร่ ($\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$)

2.1.12 การหาอัตราการบวมตัว (Degree of swelling)

เป็นการวัดความสามารถในการดูดซับน้ำของแผ่นไฮโดรเจล โดยตัดแผ่นไฮโดรเจลเป็นชิ้นสี่เหลี่ยมจตุรัสขนาด $1.0 \times 1.0 \text{ cm}^2$ ชั่งน้ำหนัก หลังจากนั้นแช่ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 เป็นเวลา 5 วัน ที่อุณหภูมิ $37 \text{ }^\circ\text{C}$ ชั่งน้ำหนัก อัตราการบวมตัวคำนวณได้โดยสมการที่ (2.4)

$$Swelling = \frac{W_s - W_d}{W_d} \quad (2.4)$$

เมื่อ W_s คือ น้ำหนักของไฮโดรเจลก่อนแช่น้ำ
 W_d คือ น้ำหนักของไฮโดรเจลหลังแช่น้ำ

2.1.13 การคำนวณหาขนาดของรูพรุน (Porosity)

สามารถหาขนาดของรูพรุนในแผ่นเปะยาได้จากระยะห่างระหว่างจุดที่มีการ Crosslink ซึ่งสามารถคำนวณได้จากสมการที่ (2.5) [20-23]

$$\zeta = v_{2,s}^{-1/3} \cdot I \cdot \left(\frac{C_n \cdot 2M_c}{M_r} \right)^{1/2} \quad (2.5)$$

เมื่อ ζ คือ ขนาดรูพรุนไฮโดรเจล
 M_c คือ น้ำหนักโมเลกุลระหว่างสายโซ่ที่ถูกเชื่อมโยง
 M_r คือ น้ำหนักโมเลกุลของโมโนเมอร์
 C_n คือ Flory characteristic ratio
 $v_{2,s}$ คือ สัดส่วนโดยปริมาตรของพอลิเมอร์ในสภาวะบวมน้ำ
 I คือ ความยาวพันธะระหว่างคาร์บอน-คาร์บอน

ค่าของน้ำหนักโมเลกุลระหว่างโมเลกุลของสายโซ่, M_c , สามารถคำนวณได้จากสมการ(2.6)

$$\frac{1}{M_c} = \frac{2}{M_n} \frac{\bar{v} \left[\ln(1 - v_{2,s}) + v_{2,s} + \chi_1 v_{2,s}^2 \right]}{v_{2,r} \left(\left(\frac{v_{2,s}}{v_{2,r}} \right)^{1/3} - \frac{1}{2} \left(\frac{v_{2,s}}{v_{2,r}} \right) \right)} \quad (2.6)$$

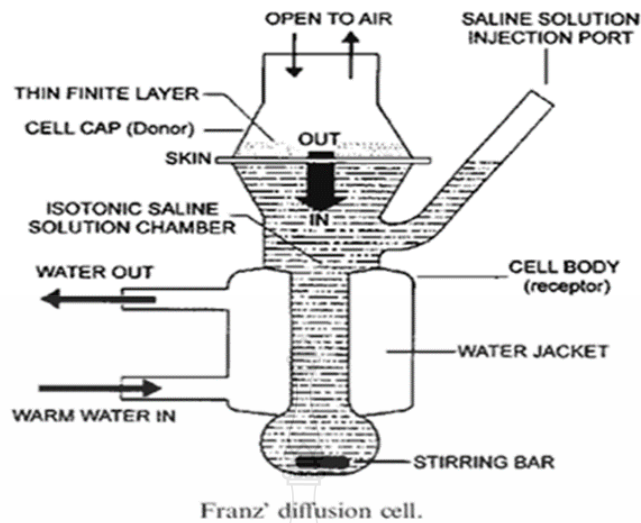
- เมื่อ M_n คือ น้ำหนักโมเลกุลของพอลิเมอร์ก่อนเกิดปฏิกิริยาเชื่อมโยง
- \bar{V} คือ ปริมาตรจำเพาะของไฮโดรเจล = 0.741 mL/g
- V คือ ปริมาตรด้วยโมลของน้ำ (18.1 mL/mol)
- $V_{2,r}$ คือ อัตราส่วนของพอลิเมอร์ต่อปริมาตรก่อนทดสอบการบวม
- $V_{2,s}$ คือ อัตราส่วนของพอลิเมอร์ต่อปริมาตรในขณะที่พอลิเมอร์บวม
- χ คือ interaction parameter

2.1.14 ทดสอบความเป็นพิษ (Cytotoxic test) [24]

วิธีการทดสอบความเป็นพิษด้วยวิธี MTT ASSAY นำเซลล์ผิวหนัง (Fibroblast Cells) จำนวน 1×10^4 เซลล์ ใส่ลงในแต่ละหลุมของ 96 well plate ปรับปริมาตรของสารละลายเซลล์ให้เท่ากับ 180 μ l ด้วยอาหาร DMEM ที่มี 10% heat-inactivated FBS และ 1% Pen-Strep Solution บ่มทิ้งไว้ที่อุณหภูมิ 37°C ในสภาวะอากาศที่มี 5% CO₂ เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นเติมสารละลายตัวอย่างที่ความเข้มข้นต่างๆ ปริมาตร 20 μ l บ่มทิ้งไว้ที่อุณหภูมิ 37°C ในสภาวะอากาศที่มี 5% CO₂ เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นหาความเป็นพิษของสารสกัดต่อเซลล์ โดยใช้สารละลาย MTT (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide) ที่ความเข้มข้น 5 mg/ml ปริมาตร 100 μ l นำไปบ่มในตู้เพาะเลี้ยงเซลล์เป็นเวลา 3-6 ชั่วโมง จากนั้นนำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 560 นาโนเมตร

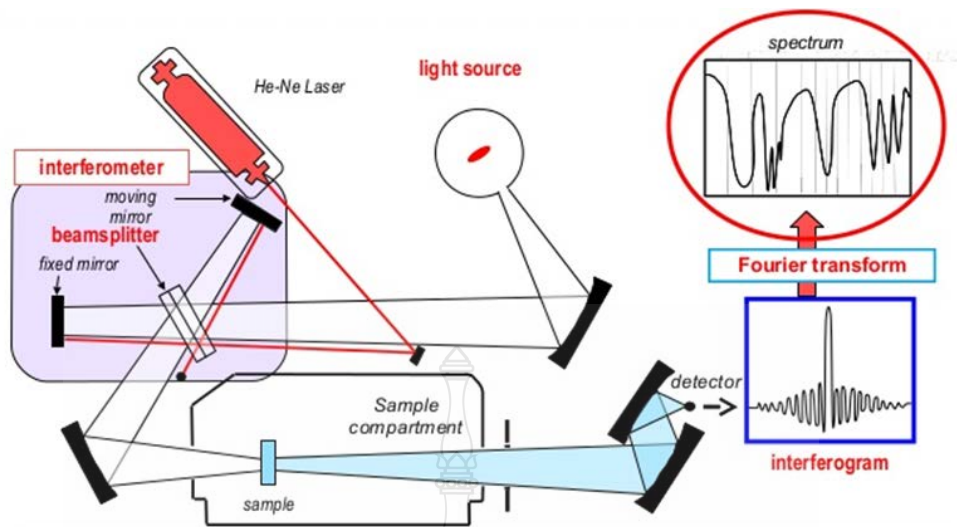
2.1.15 Franz diffusion cell [25]

เป็นเซลล์ประกอบด้วย 2 ช่อง ช่องรับน้ำเข้าและช่องส่งน้ำออก ช่องรับมีปริมาตร 5-12 ml และมีพื้นที่ผิวที่มีประสิทธิภาพ 1-5 cm² บัพเฟอร์การแพร่กระจายและถูก Stirred ที่ 600 rpm ตลอดเวลาการทดลอง อุณหภูมิของบัพเฟอร์ถูกควบคุมรักษาอุณหภูมิไว้โดยการไหลเวียนของน้ำร้อนผ่านช่องรับน้ำเข้า โดยควบคุมอุณหภูมิที่ 37°C ซึ่งเท่ากับอุณหภูมิที่เลือดของมนุษย์



2.1.16 Fourier Transform Infrared Spectrometer (FT-IR) [26]

เครื่อง Infrared Spectrometer จะใช้หลักการกระจายแสงของสเปกตรัมการแผ่รังสีแม่เหล็กไฟฟ้า ในช่วงของอินฟราเรดแล้วทำการวัดค่า ความเข้มแสงเปรียบเทียบกับความยาวคลื่นหรือเลขคลื่น (Frequency -Domain Spectrum) ซึ่งก็จะได้ออกมาเป็นสเปกตรัม แต่สำหรับ FT-IR จะใช้การวัด ความเข้มเข้มแสงที่ความยาวคลื่นต่าง ๆ กันอย่างต่อเนื่องเปรียบเทียบกับเวลา (Time - Domain Spectrum)จากนั้นจะถูกเปลี่ยนให้เป็นสเปกตรัมของความเข้มของแสงต่อความยาวคลื่นหรือเลขคลื่น โดยการ Fourier Transform ด้วยคอมพิวเตอร์ก็จะได้ออกมาเป็น Fourier Transform Spectrum ด้วยวิธีการนี้จะช่วยให้การวิเคราะห์มีความรวดเร็วเพิ่มขึ้นพร้อมทั้ง Resolution ก็ดีขึ้นด้วย



รูปที่ 2.18 ส่วนประกอบที่สำคัญของเครื่อง FT-IR Spectroscopy [26]

องค์ประกอบของเครื่อง FT-IR

1. แหล่งกำเนิด Laser เพื่อใช้แสง Laser ในการปรับระยะของ Mobile Mirror
 2. Mobile Mirror เป็นกระจกเงาที่สามารถสะท้อน รังสีอินฟราเรดและสามารถที่จะเคลื่อนที่ได้
 3. Fixed Mirror เป็นกระจกเงาที่สามารถสะท้อนรังสีอินฟราเรดเช่นเดียวกับ Mobile Mirror แต่ไม่สามารถที่จะเคลื่อนที่ได้
 4. Beam Splitter เป็นส่วนที่จะทำการแยกอินฟราเรดที่ผ่านเข้ามาให้เป็นสองส่วนคือสามารถให้แสงทะลุผ่านได้ 50 % และจะสะท้อนกลับ 50 %
 5. เป็นกระจกเงาที่สามารถสะท้อนรังสีอินฟราเรดใช้ในการบังคับทิศทางการเดินทางของรังสี อินฟราเรด ให้ไปตามทิศทางที่ต้องการ
 6. Sample Compartment เป็นส่วนที่จะใช้ในการบรรจุ Sample เข้าไปเพื่อการวิเคราะห์
 7. Detector ใช้วัดความเข้มแสงที่เหลือจากการดูดกลืนของตัวอย่าง
- การทำงานของเครื่อง FT-IR

1. แหล่งกำเนิดรังสีอินฟราเรดจะทำการผลิตรังสีอินฟราเรดในช่วงความยาวคลื่นหรือเลขคลื่นที่จะใช้ในการวิเคราะห์

2. Beam Splitter ซึ่ง Beam Splitter จะปล่อยให้ทะลุผ่านไปที่ Fixed Mirror 50% และสะท้อนกลับไปที่ Mobile Mirror 50%

3. Fixed Mirror จะสะท้อนกลับไปที่ Beam Splitter

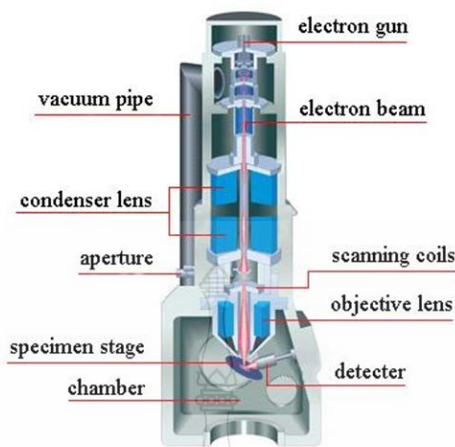
4. Mobile Mirror จะสะท้อนกลับไปที่ Beam Splitter

5. อินฟราเรดที่สะท้อนมาจาก ทั้ง Mobile Mirror และ Fixed Mirror จะมารวมกันและเกิดการแทรกสอดกันขึ้น แต่จากการที่ Mobile Mirror สามารถเคลื่อนที่ได้โดยการควบคุมระยะการเคลื่อนที่ โดย Laser เมื่อ Mobile Mirror เคลื่อนที่ก็จะทำให้ระยะทางการสะท้อนกลับของ รังสีอินฟราเรด ของ Mobile Mirror และ Fixed Mirror ไม่เท่ากันซึ่งก็จะส่งผลให้รังสีอินฟราเรดที่ได้มีความยาวคลื่นเปลี่ยนไปอันเกิดจาก การแทรกสอด แบบเสริมกัน หรือหักล้างกัน เรียกว่า Interferogram

6. อินฟราเรดที่มีความยาวคลื่นต่างๆ จะสะท้อนไปที่ Sample Compartment ผ่าน Sample ซึ่งจะมีการดูดกลืนอินฟราเรด เอาไว้บางส่วนในบางความยาวคลื่น ส่วนอินฟราเรดที่ไม่ถูกดูดกลืนก็จะผ่านเข้าสู่ Detector สัญญาณที่ได้คอมพิวเตอร์จะทำการแปลงสัญญาณ Interferogram ด้วยสมการ Fourier Transform ผลที่ได้จะเป็นสเปกตรัมการดูดกลืนแสงอินฟราเรดของสารที่มีความยาวคลื่นต่าง ๆ [26]

2.1.17 Scanning Electron Microscope (SEM) [27]

ส่วนประกอบและหลักการทำงาน โดยสังเขปของ SEM แสดงในภาพที่ 2.15 ส่วนบนสุดเป็นแหล่งกำเนิดอิเล็กตรอนที่เรียกว่า ปืนอิเล็กตรอน (electron gun) อิเล็กตรอนจากแหล่งกำเนิดจะถูกเร่งให้เคลื่อนที่ลงมาตามคอลัมน์ซึ่งมีสภาพสุญญากาศ ด้วยความต่างศักย์เร่ง (Accelerating Voltage) ในช่วง 0-30 kV (บางเครื่องอาจทำได้สูงถึง 50 kV) โดยทิศทางการเคลื่อนที่จะถูกควบคุมด้วยเลนส์แม่เหล็กไฟฟ้า (electromagnetic lens) 2 ชุดหรือมากกว่า และปริมาณของอิเล็กตรอนจะถูกควบคุมโดยแอปเพอร์เจอร์ (aperture) หรือช่องเปิด ซึ่งมีขนาดต่าง กัน ตามลักษณะการใช้งาน



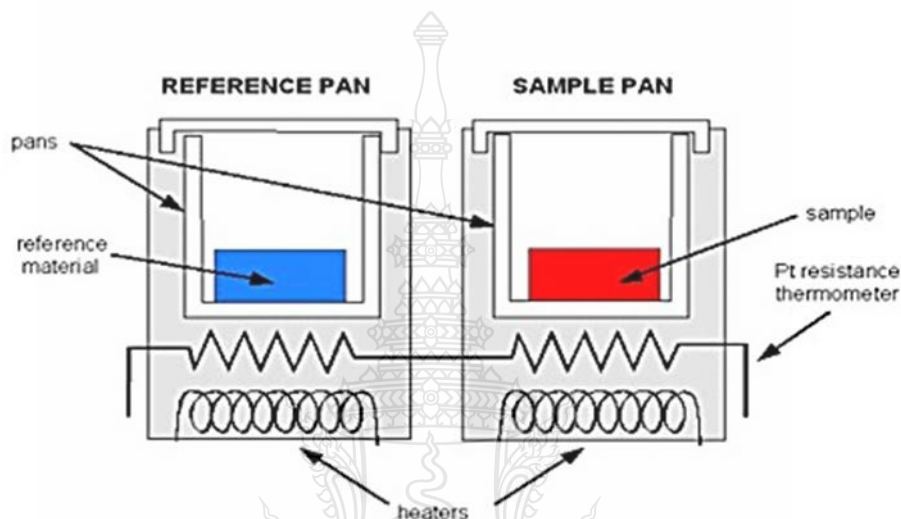
รูปที่ 2.19 ส่วนประกอบที่สำคัญของเครื่อง Scanning Electron Microscope (SEM) [28]

เลนส์แม่เหล็กไฟฟ้าชุดแรกที่เรียกว่าเลนส์คอนเดนเซอร์ (Condenser lens) นับว่าเป็นอุปกรณ์ที่มีความสำคัญที่สุดต่อการควบคุมทัศนศาสตร์อิเล็กตรอน (electron optics) เพราะเป็นเลนส์ที่ทำหน้าที่บีบอิเล็กตรอนที่วิ่งลงมาจากแหล่งกำเนิดให้เป็นลำที่มีขนาดพื้นที่หน้าตัดเล็กลง ส่วนเลนส์วัตถุ (Objective lens) ซึ่งเป็นเลนส์ชุดสุดท้าย จะทำหน้าที่โฟกัสลำอิเล็กตรอน (electron beam) ให้ไปตกบนผิวของตัวอย่าง โดยมีสแกนคอยล์ (Scan Coil) ทำหน้าที่กราดลำอิเล็กตรอนให้ไปบนผิวของตัวอย่างภายในกรอบพื้นที่สี่เหลี่ยมเล็กๆ ซึ่งพื้นที่ผิวของตัวอย่างบริเวณที่ถูกยิงด้วยลำอิเล็กตรอนนี้ จะเกิดสัญญาณ (Signal) ต่างๆ ขึ้นอยู่หลายชนิดในเวลาเดียวกันและ SEM จะมีอุปกรณ์ สำหรับตรวจจับสัญญาณ (Detector) ชนิดต่างๆ เหล่านี้แล้วส่งประมวลผลเป็นภาพแสดงบนจอภาพต่อไป ตัวอย่างสัญญาณที่เกิดขึ้นนั้น ได้แก่ อิเล็กตรอนทุติยภูมิ (Secondary Electrons , SE) สัญญาณชนิดนี้ จะให้ข้อมูลเกี่ยวกับลักษณะพื้นผิวของตัวอย่าง เป็นสัญญาณที่ถูกนำมาใช้ในการสร้างภาพมากที่สุดภาพที่ได้จากสัญญาณชนิดนี้เรียกว่าภาพอิเล็กตรอนทุติยภูมิ (Secondary Electron Image , SEI) อิเล็กตรอนกระเจิงกลับ (Back Scattered Electrons ,BSE) ให้ข้อมูลเกี่ยวกับส่วนประกอบทางเคมีบนผิวของตัวอย่างและแสดงให้เห็นลักษณะความสูงต่ำของพื้นผิว [27]

2.1.18 Differential scanning calorimetry (DSC) [29]

ใช้วิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงทางความร้อน (thermal transition) ของสารตัวอย่าง ที่ใช้วัดการเปลี่ยนแปลงพลังงาน (การดูดหรือคายพลังงาน) ของสารตัวอย่าง เมื่อถูกเพิ่ม (หรือลด) อุณหภูมิในบรรยากาศที่ถูกควบคุมหลักพื้นฐานของ DSC คือ นำเอา 2 ถาด คือถาดที่บรรจุสารตัวอย่าง

(sample pan) และภาชนะอ้างอิง (reference pan) ซึ่งเป็นภาชนะวางอยู่ข้างกัน ไปวางอยู่บนอุปกรณ์ให้ความร้อน (heater) ชนิดเดียวกัน เมื่อเริ่มการทดลองอุปกรณ์ให้ความร้อน จะเริ่มให้ความร้อนแก่ภาชนะทั้งสอง โดยเครื่อง DSC จะควบคุมอัตราการเพิ่มอุณหภูมิให้คงที่ (เช่น 10 องศาเซลเซียส ต่อ 1 นาที) โดย จะควบคุมให้ความร้อนภาชนะทั้งสองที่วางแยกกัน ด้วยอัตราการเพิ่มความร้อนที่เท่ากันตลอดทั้งการทดลอง



รูปที่ 2.20 ส่วนประกอบที่สำคัญของเครื่อง Differential scanning calorimetry (DSC) [29]

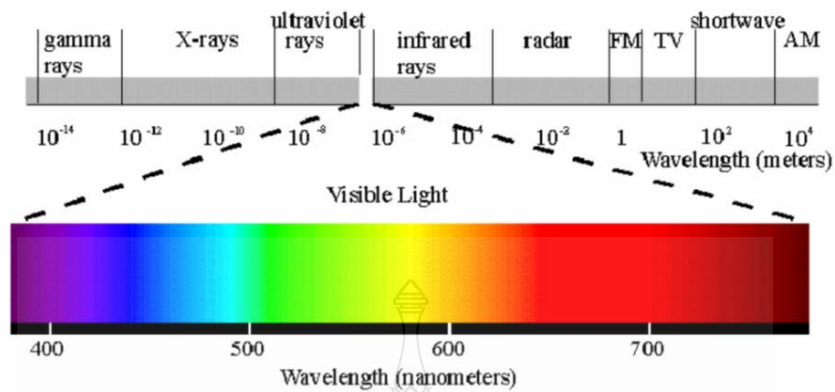
หลังการให้ความร้อน อุณหภูมิของภาชนะทั้งสองจะเพิ่มด้วยอัตราที่ไม่เท่ากัน เนื่องจาก sample pan มีตัวอย่างอยู่ข้างใน แต่ reference pan ไม่มี การมีสารตัวอย่างอยู่ข้างในทำให้ sample pan มีสสารในปริมาณที่มากกว่า reference pan นั้นหมายความว่า furnace ต้องให้ความร้อน sample pan มากกว่าที่ให้ reference pan เพื่อที่จะคงอัตราการเพิ่มอุณหภูมิให้เท่ากัน ดังนั้น furnace ที่อยู่ใต้ sample pan จะต้องทำงานหนักกว่า furnace ที่อยู่ใต้ reference pan คือมันต้องให้ความร้อนมากกว่า และการวัดความแตกต่างของปริมาณความร้อนจาก furnace ทั้งสองนี้ คือหน้าที่หลักของเครื่อง DSC และเพื่อให้เห็นภาพได้ง่าย เราจะสร้างกราฟ โดยมีแกน X เป็นค่าของอุณหภูมิ และแกน Y เป็นค่าของความแตกต่างของปริมาณความร้อนของ furnace ทั้งสอง ณ อุณหภูมิใดอุณหภูมิหนึ่ง โดยปกติแล้ว การทดสอบสารตัวอย่างทำโดยการเพิ่ม (หรือลด) อุณหภูมิสารตัวอย่างด้วยอัตราการเพิ่มอุณหภูมิที่คงที่ (เช่น 10°C ต่อ 1 นาที โดยเริ่มต้นที่ 25°C และสิ้นสุดการทดลองที่ 300°C) หรือการรักษาอุณหภูมิสารตัวอย่างไว้คงที่

(Isothermal) เป็นระยะเวลาหนึ่ง (เช่น 200 °C เป็นเวลา 10 ชั่วโมง) และสำหรับการทดลองส่วนใหญ่แล้ว บรรยากาศก็มีบทบาทสำคัญต่อผลการทดลองเช่นเดียวกับอุณหภูมิและอัตราการเพิ่มอุณหภูมิ โดยส่วนใหญ่แล้วบรรยากาศที่ใช้ในการทดลองมีสองแบบคือ บรรยากาศเฉื่อย (inert atmosphere เช่น แก๊สไนโตรเจน) และบรรยากาศที่มีแก๊สออกซิเจน (oxidizing atmosphere เช่น แก๊สออกซิเจน หรืออากาศ) ความร้อนที่ไหลสารตัวอย่าง (heat flow) มีค่าสอดคล้องกับพลังงานที่ไหลสารตัวอย่าง และถูกวัดในหน่วยมิลลิวัตต์ (milliwatts, mW) เมื่อนำค่าพลังงานมาคูณด้วยเวลา ผลลัพธ์ที่ได้คือปริมาณพลังงานที่ถูกแสดงในหน่วย มิลลิวัตต์วินาที (mW.s) หรือ มิลลิจูลล์ (mJ) พลังงานที่ไหลสารตัวอย่างมีค่าสอดคล้องกับการเปลี่ยนแปลงเอนทัลปี (Enthalpy) ของสารตัวอย่าง เมื่อสารตัวอย่างดูดพลังงาน เราเรียกว่า Enthalpy มีการเปลี่ยนแปลงแบบ Endothermic และเมื่อสารตัวอย่างคายพลังงาน เราเรียกว่า Enthalpy มีการเปลี่ยนแปลงแบบ Exothermic เมื่อสารตัวอย่างมีการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ เช่น การหลอมเหลว (melting) furnace ต้องให้ความร้อน sample pan มากกว่าที่ให้ reference pan เพื่อที่จะคุมอุณหภูมิของ sample pan และ reference pan ให้เท่ากัน ความร้อนจะถูกส่งผ่านไปยัง sample pan มากกว่าหรือน้อยกว่าที่ถูกส่งผ่านไปยัง reference pan นั้น ขึ้นอยู่กับว่าการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นนั้นเป็นแบบ Exothermic หรือแบบ Endothermic

DSC เป็นเครื่องมือวิเคราะห์ที่ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลาย ตั้งแต่ในอุตสาหกรรมเคมี พลาสติก อิเล็กทรอนิกส์ ยานยนต์ อากาศยาน ไปจนถึงอาหารและยา โดยถูกนำไปประยุกต์ใช้ ทั้งสำหรับการวิเคราะห์คุณภาพผลิตภัณฑ์ และสำหรับงานวิจัย ตัวอย่างของข้อมูลที่สามารถวัดได้จากการใช้เครื่อง DSC เช่น melting point (จุดหลอมเหลว) Glass Transition Temperature (T_g, อุณหภูมิการเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้ว) oxidation stability (ความเสถียรต่อปฏิกิริยาออกซิเดชัน) reaction kinetics (จลนพลศาสตร์ของปฏิกิริยา) หรือ purity (ความบริสุทธิ์) [29]

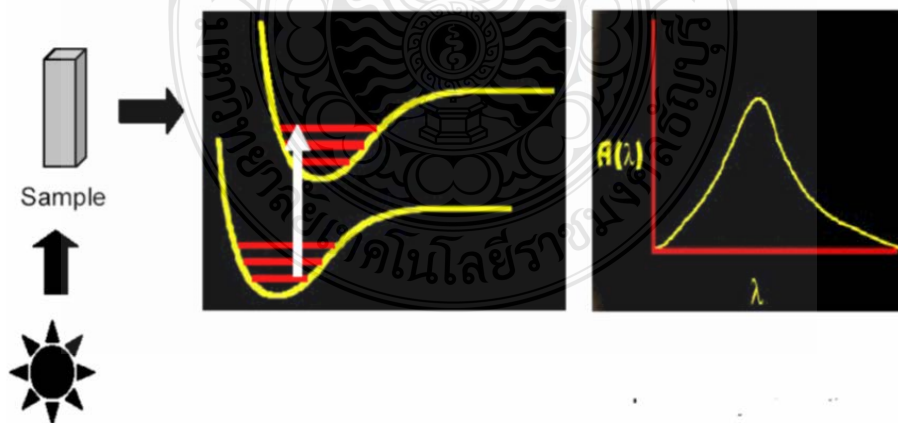
2.1.19 Uv-vis spectrophotometer [30]

จะอาศัยหลักการพื้นฐานคือเมื่อโมเลกุลได้รับพลังงานคลื่นแสงในช่วง UV-Visible อิเล็กตรอนที่อยู่ภายในโมเลกุลจะถูกกระตุ้นให้มีระดับพลังงานที่สูงขึ้น

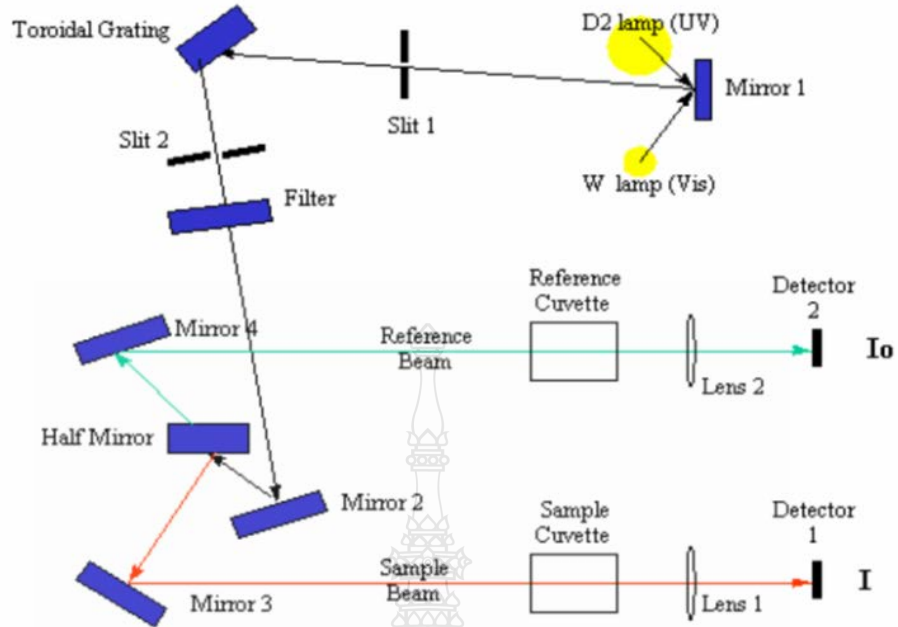


รูปที่ 2.21 ช่วงความยาวคลื่นของ electromagnetic spectrum [30]

เมื่อโมเลกุลของสารตัวอย่างได้รับพลังงานในช่วงคลื่นแสงที่ match กับ electronic transition ของอิเล็กตรอนภายในโมเลกุล พลังงานจะถูกดูดกลืนและอิเล็กตรอนที่อยู่ภายในโมเลกุลจะมี higher energy orbital



รูปที่ 2.22 การดูดกลืนแสงและการเปลี่ยนระดับพลังงานงานของอิเล็กตรอนภายในโมเลกุล และปริมาณการดูดกลืนแสงในแต่ละความยาวคลื่น [30]



รูปที่ 2.23 องค์ประกอบภายในของเครื่อง UV-Visible spectrophotometer [30]

การวิเคราะห์โดยใช้ UV-Visible spectrophotometer สามารถวิเคราะห์ได้ทั้งทางด้านคุณภาพและปริมาณ โดย ความยาวคลื่นของแสงที่ถูกดูดกลืนจะสามารถใช้ในการ identify ชนิดของสารในขณะที่ปริมาณการดูดกลืนแสง จะใช้ในการบอกปริมาณของสารที่นำมาวิเคราะห์ การหาปริมาณของสารจะอาศัย Beer's law ตามสมการ (2.7)

$$A = \epsilon bc \quad (2.7)$$

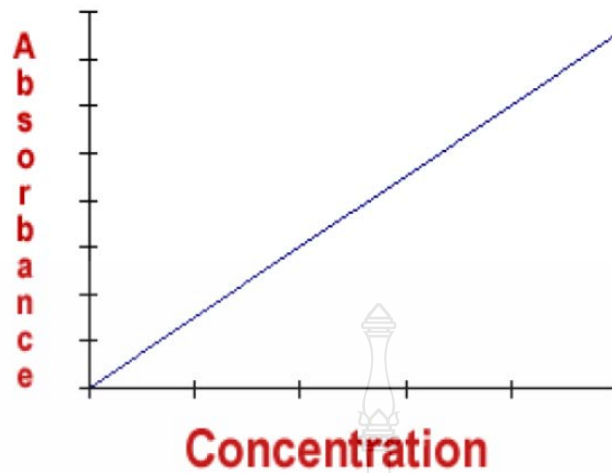
A = ค่าการดูดกลืนแสง

ϵ = molar absorptivity ($L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$)

b = path length

c = ความเข้มข้นของสารที่นำมาวิเคราะห์ ($mol \cdot L^{-1}$)

ในการหาปริมาณของสารจะ plot graph ความสัมพันธ์ระหว่าง ความเข้มข้นของสารที่ต้องการวิเคราะห์และค่าการดูดกลืนแสง



รูปที่ 2.24 การทำ calibration curve เพื่อวิเคราะห์หาปริมาณของสาร [30]

2.1.20 การทดสอบสมบัติเชิงกล (Mechanical properties)

2.1.20.1 การทดสอบแรงดึง (Tensile tests) ความแข็งแรงดึง (Tensile test) โมดูลัสแรงดึง (Tensile modulus) นับเป็นหนึ่งในสมบัติที่สำคัญที่สุดของวัสดุต่างๆและมีความจำเป็นที่จะต้องทดสอบสำหรับวัสดุพอลิเมอร์ การทดสอบแรงดึงคือ การวัดความสามารถของวัสดุหนึ่งที่จะทนทานต่อแรงดึงยืดออกจากกัน ก่อนที่จะเกิดการฉีกขาด แตกหัก หรือเสียหาย ค่าโมดูลัสแรงดึงจะเป็นค่าที่บอกถึงความแข็งเปราะ (Stiffness) ของ วัสดุสามารถหาได้จากความชันของกราฟความเค้น-ความเครียด (Stress-Strain curve) การทดสอบแรงดึงทำได้โดยการยึดชิ้นงานตัวอย่างที่มีขนาดและรูปร่างตามมาตรฐาน โดยใช้ที่จับ (grips) สองชุด ที่จับข้างหนึ่งจะถูกยึดให้อยู่กับที่และอีกข้างหนึ่งจะเคลื่อนที่โดยมีเซลล์วัด แรง (load cell) เป็นตัววัดและควบคุมแรงที่กระทำต่อชิ้นงานตัวอย่างซึ่งพลาสติกโดยทั่วไปใช้ ความเร็วในการดึง 50-100 มิลลิเมตรต่อนาที เนื่องจากอัตราเร็วนี้เปรียบเสมือนการดึงธรรมดา ในขณะที่การดึงในอัตราเร็วสูงเปรียบเสมือนการกระแทกหรือการกระตุกชิ้นงานตัวอย่าง การเพิ่ม อัตราเร็วในการดึงจะทำให้ความชันของเส้นกราฟความเค้น-ความเครียดเพิ่มขึ้น หรือค่าโมดูลัสที่ได้จะมีค่าเพิ่มขึ้นเครื่องวัดแรงดึงที่นิยมใช้เรียกว่า เครื่องทดสอบแรงดึง (Tensile testing machine) หรือ เครื่องทดสอบเอนกประสงค์ (Universal testing machine) เนื่องจากมีความหลากหลายในการ ใช้งานในงานวิจัยนี้ใช้มาตรฐาน ASTM D882 ในการทดสอบ

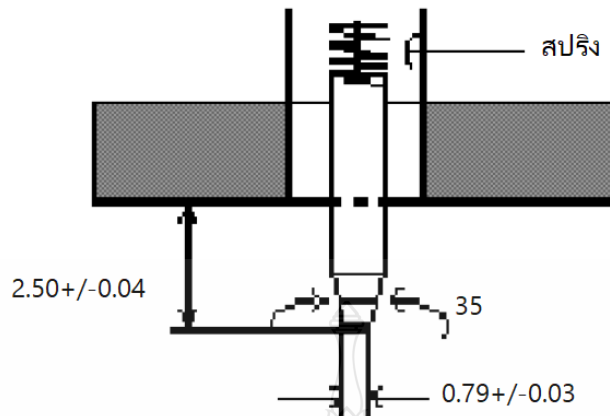
ความแข็งแรงดึง (Tensile strength) และมอดุลัส (Modulus) ของฟิล์มที่มีความอ่อนนุ่ม มีความหนาไม่เกิน 1 มิลลิเมตรและใช้ทดสอบ ชิ้นงานที่มีค่าความเครียดดึงสูงที่จุดขาด (Strain at break) ได้ [31]

2.1.21 ทฤษฎีเครื่องวัดความแข็ง (Durometer Type A)

ค่าความแข็งคือผลจากการวัดที่มีรูปแบบภายใต้เงื่อนไขของการใช้แรงและชนิดของหัวกดกระทำลงบนพื้นที่ผิของวัสดุได้รับการบรรจุเข้าสู่ระบบมาตรฐานวิทยาและมีความหลากหลายของระบบ และหน่วยของการวัด ซึ่งจะขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของวัสดุเป็นสำคัญใช้เป็นตัวชี้บอกถึงคุณภาพของผลิตภัณฑ์และใช้เป็นเครื่องมือหลักในการควบคุมคุณภาพการผลิตจึงเกิดเป็นนิยามที่มาจากพื้นฐานการตรวจสอบที่หลากหลายในปัจจุบัน ซึ่งสามารถสรุปเป็นข้อกำหนดในทางฟิสิกส์ได้ ดังนี้

1. เป็นการต้านการเคลื่อนที่ของแรงกด หรือน้ำหนักที่กดลงโดยเครื่องมือ
2. เป็นการดูดกลืนพลังงานภายใต้การอัดและการสะท้อนอันเนื่องมาจากความแข็งของวัสดุ
3. เป็นการต้านทานการขูดขีด, ตัด หรือ เาะ
4. เป็นการต้านทานการทำให้เกิดรอย

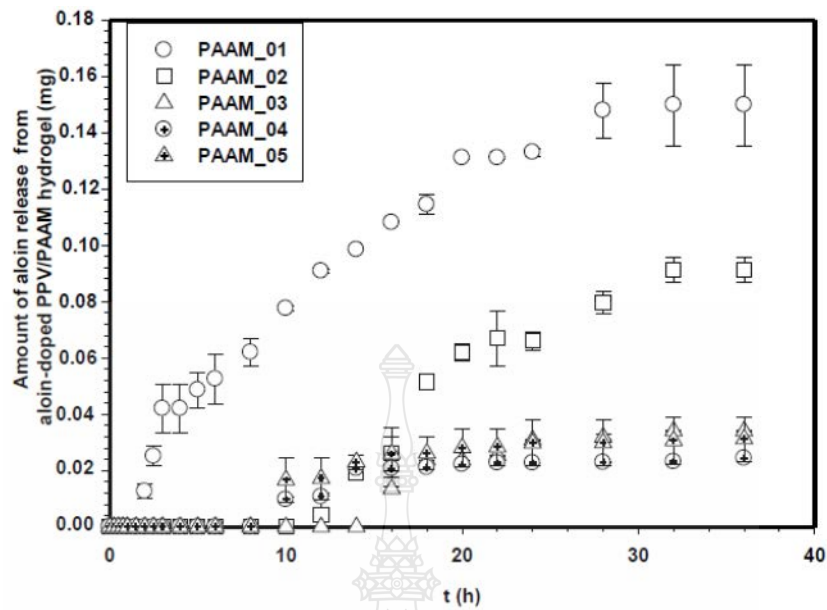
เครื่องวัดความแข็งในปัจจุบันมีหลายชนิดขึ้นกับลักษณะการใช้งานและการเลือกชนิดที่ใช้ต้องมีความถูกต้องและเหมาะสมกับระบบการวัดวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์เครื่องวัดความแข็งชนิด เอ (Type A) เป็นเครื่องวัดวิเคราะห์อีกชนิดหนึ่งที่ใช้เป็นตัวชี้บอกค่าความแข็ง ที่ใช้เป็น มาตรฐานในปัจจุบันและได้รับการผลิตตามมาตรฐาน ASTM D 2240 , JIS K 6253 กับมาตรฐาน JIS K 6301 ซึ่งในข้อกำหนดที่เป็นมาตรฐานสากลเครื่องวัดความแข็งชนิดเดียวกันจะต้องแสดง หรือพิสูจน์ให้เห็นว่ามีความสอดคล้องของค่าบ่งชี้ และเป็นไปตามข้อกำหนดของคุณ ลักษณะเฉพาะของเครื่องมือชนิดนั้นๆ ซึ่งเครื่องวัดความแข็งของยางชนิด เอ แสดงให้เห็นดังภาพ[32]



รูปที่ 2.25 แสดงตัวอย่างคุณลักษณะห้วคเครื่องวัดความแข็งชนิด เอ [32]

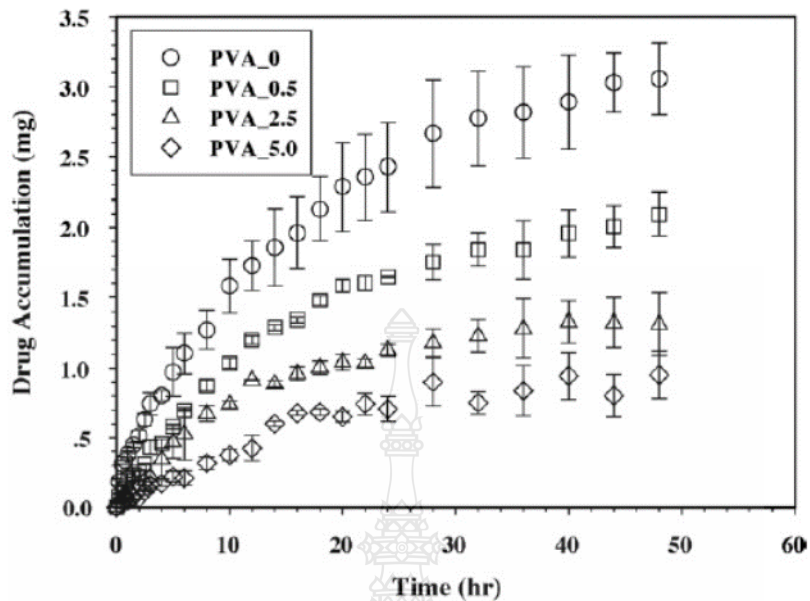
2.2 ทบทวนวรรณกรรม

ศุมนมาลย์ และคณะทำการศึกษาผลกระทบของขนาดตาข่ายของไฮโดรเจลพอลิเมอร์และการใช้สนามไฟฟ้าจากภายนอกในการควบคุมการนำส่งยา จากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลโดยที่อัตราส่วนการเชื่อมขวางต่างๆทดสอบทั้งในระบบที่มีและไม่มีกระแสไฟฟ้าจากภายนอก โดยที่ poly(p-phenylene vinylene)/polyacrylamide hydrogel ถูกนำมาใช้เพื่อศึกษาความสามารถในการปลดปล่อย aloin จาก PPV / PAAM ผลการปลดปล่อยพบว่า ทั้ง 5 อัตราส่วน aloin-doped PPV/PAAM มีความล่าช้าในช่วง 3-14 ชั่วโมงแรกอันเนื่องมาจากอันตรกิริยาระหว่างประจุลบของ aloin และ poly(p-phenylene vinylene) หลังจากช่วงแรก aloin สามารถแพร่กระจายอย่างต่อเนื่องในสารละลายบัฟเฟอร์ผ่าน PAAM matrix ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาจาก PPV/PAAM เพิ่มขึ้นเมื่อให้กระแสไฟฟ้าจากภายนอกเนื่องมาจาก การยับยั้งตัวของสายโซ่ PPV ภายในไฮโดรเจล การให้กระแสไฟฟ้าจากภายนอก ขนาดของรูพรุนที่เกี่ยวกับขั้วไฟฟ้า นอกจากนี้พอลิเมอร์นำไฟฟ้าและสนามไฟฟ้าสามารถกำหนดปริมาณของยาให้อยู่ในระดับที่ต้องการ [33]



รูปที่ 2.26 ปริมาณของ aloin ที่ปล่อยออกมาจาก aloin-doped PPV / PAAM hydrogel ที่อัตราส่วนเชื่อมขวางต่างๆ, $E = 0$ V, $pH = 5.5$ และที่ $37^{\circ}C$ [33]

กนกพร และคณะได้ทำการศึกษาการควบคุมการนำส่งยาด้วยกระแสไฟฟ้าจากภายนอกโดยพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ ไฮโดรเจลเป็นเมทริกซ์ พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ไฮโดรเจลถูกเตรียมขึ้นด้วยสารละลายโดยใช้ sulfosalicylic acid เป็นยาและใช้ glutaraldehyde เป็นสารเชื่อมขวาง น้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ยระหว่างสารเชื่อมขวาง ความหนาแน่นของสารเชื่อมขวาง ขนาดของรูพรุน ค่าคงที่การแพร่ ทดสอบที่สนามไฟฟ้าจากภายนอกระหว่าง 0V- 5V ในสารละลายบัฟเฟอร์ $pH = 5.5$ ที่อุณหภูมิ $37^{\circ}C$ เป็นเวลา 48 ชั่วโมง [34]

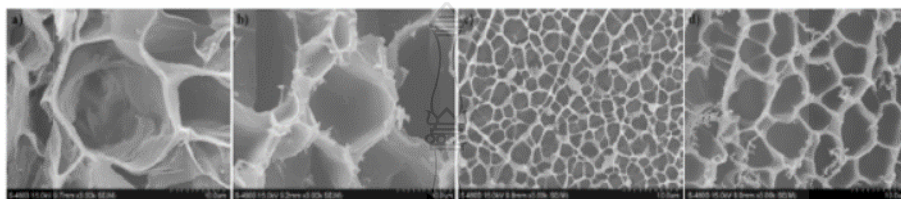


รูปที่ 2.27 ปริมาณ sulfosalicylic acid ที่ถูกปลดปล่อยออกมาจาก poly(vinyl alcohol) hydrogel ที่อัตราส่วน สารเชื่อมขวางต่างๆในระบบที่ไม่ให้กระแสไฟฟ้า [34]

ผลการศึกษาพบว่า ไฮโดรเจลมีลักษณะ โครงสร้างเป็นตาข่าย มีความสามารถในการบวมตัว อัตราการบวมตัวจะลดลงเมื่อเพิ่มอัตราส่วนสารเชื่อมขวาง ค่าสัมประสิทธิ์การแพร่จะเพิ่มขึ้นเมื่อลดอัตราส่วนการของสารเชื่อมขวางเนื่องจากขนาดของรูพรุนและตาข่ายใหญ่ขึ้น ผลของการเพิ่มแรงดันของสนามไฟฟ้าภายนอกต่อค่าสัมประสิทธิ์การแพร่เมื่อเพิ่มแรงดันของสนามไฟฟ้าจากภายนอกจะทำให้ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาเพิ่มมากขึ้นเนื่องจากแรงดันของสนามไฟฟ้าจากภายนอกมีแรงดันมากขึ้นในการดันประจุของยาออกจาก poly(vinyl alcohol) hydrogel จึงสรุปได้ว่าอัตราของสารเชื่อมขวางและแรงดันของสนามไฟฟ้าจากภายนอกสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้ [34]

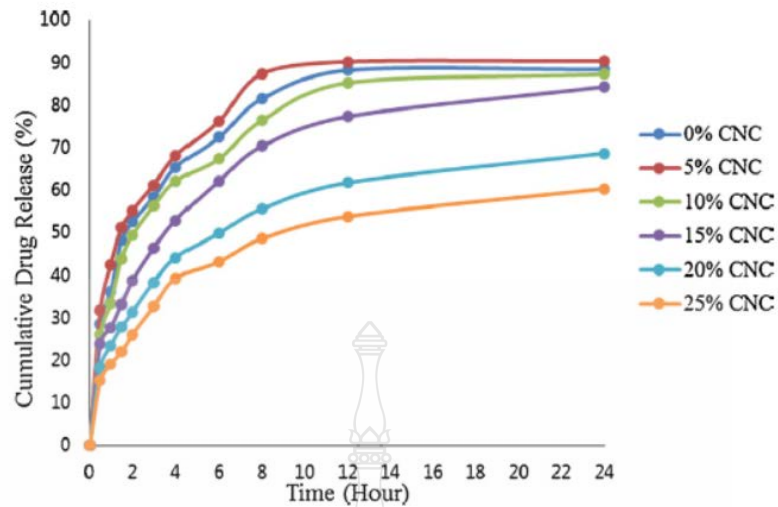
มารุตพงษ์ และคณะ ได้ศึกษาการปลดปล่อยยาจากเจลาตินไฮโดรเจลที่ไม่กำหนดอัตราของสารเชื่อมขวาง โดยใช้เจลาตินจากหมูและเจลาตินจากปลาโดยใช้ glutaraldehyde เป็นสารเชื่อมขวาง และใช้ salicylic acid, และ 5-sulfosalicylic acid เป็นยาต้นแบบ เพื่อเปรียบเทียบการปลดปล่อยยาที่มีขนาดแตกต่างกันจาก fish gelatin hydrogels และ porcine gelatin hydrogels ผลการศึกษาพบว่า อัตราการบวมตัว น้ำหนักของโมเลกุลที่สูญเสียและขนาดของตาข่ายเจลาตินไฮโดรเจล ลดลงเมื่อเพิ่ม

อัตราส่วนของสารเชื่อมขวาง ค่าสัมประสิทธิ์การแพร่ลดลงเมื่อเพิ่มอัตราส่วนสารเชื่อมขวาง ขนาดของรูพรุนมีขนาดใหญ่ขึ้น และเมื่อเพิ่มขนาดของยา ค่าสัมประสิทธิ์การแพร่มีค่าลดลง ที่อัตราส่วนสารเชื่อมขวางเดียวกันพบว่าค่าสัมประสิทธิ์การแพร่ของ fish gelatin hydrogels มีค่ามากกว่า porcine gelatin hydrogels เนื่องจาก fish gelatin hydrogels มีพันธะไฮโดรเจนมีปฏิกิริยากับยา [35]



รูปที่ 2.28 ลักษณะทางสัณฐานวิทยาของ PorGel และ FishGel [35]

Shok Yin และคณะได้ศึกษาเกี่ยวกับ เซลลูโลส nanocrystals ที่สกัดได้จากแกลบเป็นตัวเสริมแรงในเจลาตินไฮโดรเจลสำหรับใช้ในระบบนำส่งยาและ Glutaraldehyde ถูกใช้เป็นตัวเชื่อมขวาง พบว่าสารเชื่อมขวาง Glutaraldehyde ในเจลาตินไฮโดรเจล เมื่อนำไปทดสอบ FTIR สามารถยืนยันได้ว่าการเชื่อมขวางกันโดยแสดงได้จากพิกที่ปรากฏ 1627cm^{-1} โดยที่อัตราส่วนการบวมตัวสูงสุดที่ 5% ของเซลลูโลส ที่ pH 3 นอกจากนี้ยังพบว่าประสิทธิภาพและการปลดปล่อยยาของเจลาตินไฮโดรเจลจะลดลงตามอัตราการบวมของไฮโดรเจล ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าอัตราการปลดปล่อยยาและอัตราการปลดปล่อยยาสูงที่สุดคือที่ 5% ของเซลลูโลส [36]

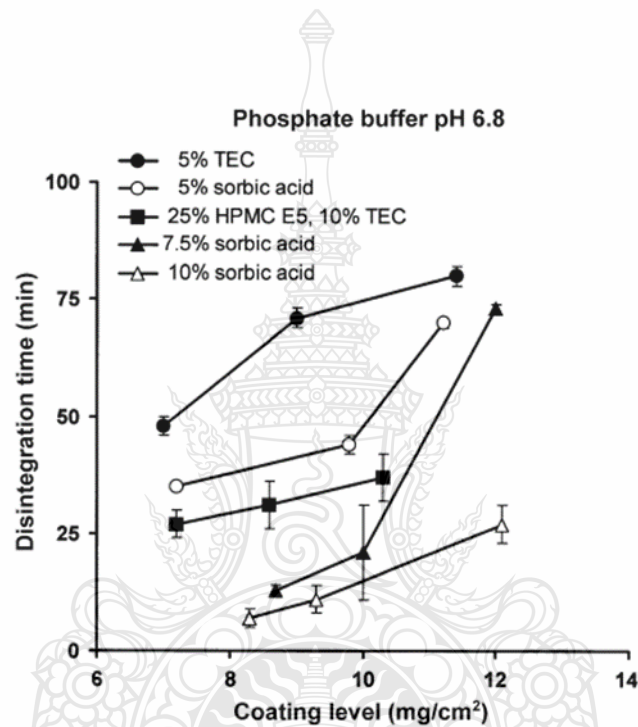


รูปที่ 2.29 ผลการปลดปล่อยยาของ nanocrystal เซลลูโลสเจลาตินไฮโดรเจลที่อัตราส่วน nanocrystal เซลลูโลสต่างๆ [36]

García-Astrain และคณะ ได้ศึกษาลักษณะและพฤติกรรมการปลดปล่อยยา ของเจลาตินไฮโดรเจล ผลการทำงานของเจลาตินที่ได้จากสูตร ปริมาณการเชื่อมขวางและค่า pH เกี่ยวกับโครงสร้างเครือข่ายและพฤติกรรมของไฮโดรเจนเจลาตินที่ใช้เตรียมโดยใช้ปฏิกิริยาของ Diels-Alder ในสารละลายในน้ำปริมาณของตัวเชื่อมโยงที่ใช้และการบวมตัวพิสูจน์ว่ามีผลต่อความพรุนและอัตราการบวมตัวสูงสุดสัมพันธ์กับปริมาณสารเชื่อมขวางที่มีความชอบน้ำ ผลการศึกษาพบว่าโครงสร้างจุลภาคของโครงร่างตาข่ายและกลไกการปลดปล่อยก็เกี่ยวข้องกับ ความพรุนและเป็นสิ่งสำคัญสำหรับระบบการนำส่งยา [37]

นันทน์ และคณะ ได้ศึกษาการปรับปรุงการสลายตัวของแคปซูลยาเจลาตินที่เคลือบด้วย Shellac ในสารละลายในลำไส้จำลอง Shellac เป็นโพลีเมอร์จากธรรมชาติ ใช้เป็น Enteric polymer (ใช้เคลือบพอลิเมอร์ให้แตกตัวในลำไส้) ซึ่งส่งผลให้เกิดความต้านทานต่อกรดในกระเพาะอาหารได้ดี อย่างไรก็ตามมันมักจะละลายเข้าไปในของเหลวในลำไส้ วัตถุประสงค์ของการศึกษาครั้งนี้เพื่อปรับปรุงการสลายตัวของแคปซูลเจลาตินที่เคลือบด้วย Shellac ในของเหลวในลำไส้จำลอง (Phosphate buffer pH 6.8) โดยการเติมสารที่มีรูพรุนเช่นกรดอินทรีย์และโพลีเมอร์ไฮโดรฟิลิก ในขณะที่รักษาความต้านทานต่อกรดในกระเพาะอาหาร การดูดซับและการสูญเสียน้ำหนักของฟิล์ม

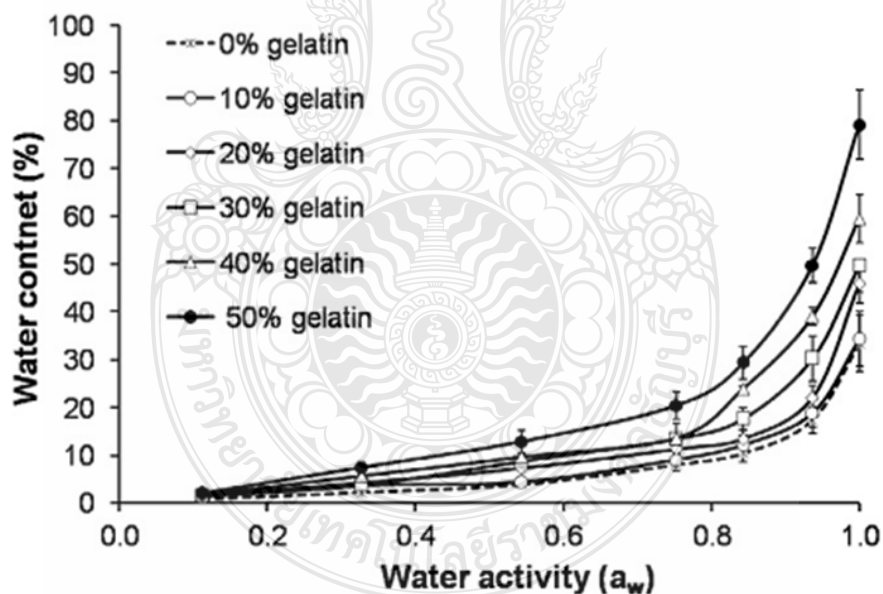
Shellac เมื่อสัมผัสกับสารละลาย 0.1 N HCl และ / หรือ Phosphate buffer pH 6.8 กรดอินทรีย์ (Sorbic acid) ทำหน้าที่เป็น Plasticizers ทำให้ลดอุณหภูมิ Tg ของ Ethanol-cast shellacฟิล์ม การเติมสารเติมแต่งช่วยลดเวลาการสลายตัวของ Phosphate buffer pH 6.8 ได้อย่างมีประสิทธิภาพขณะที่พฤติกรรมใน 0.1 N HCl ยังคงไม่เปลี่ยนแปลง การเพิ่ม Sorbic acid ช่วยให้มีรูพรุนมากขึ้น เวลาในการสลายตัวของ Ethanol-cast shellacฟิล์มลดลงเมื่อมีรูพรุนมากขึ้น [38]



รูปที่ 2.30 ชนิดของสารเติมแต่งในการสลายตัวของ Ethanolic shellac-coated soft gelatin capsules[38]

สิทธิพงษ์ และคณะ ได้ศึกษาแนวทางในการปรับปรุงสมบัติเชิงกลและประสิทธิภาพการเคลือบฟิล์มของ Shellac ด้วยฟิล์มคอมโพสิตจาก Shellac และเจลาติน การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มสมบัติเชิงกลและประสิทธิภาพการเคลือบฟิล์มของ Shellac ด้วยฟิล์มคอมโพสิตที่มีความเข้มข้นของเจลาตินแตกต่างกัน ด้วยฟิล์มคอมโพสิตที่เตรียมโดยวิธีการ Casting method ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าความแข็งแรงใน Puncture strengthและการยึดตัวของฟิล์มคอมโพสิตเพิ่มขึ้นจาก 3.61 เป็น

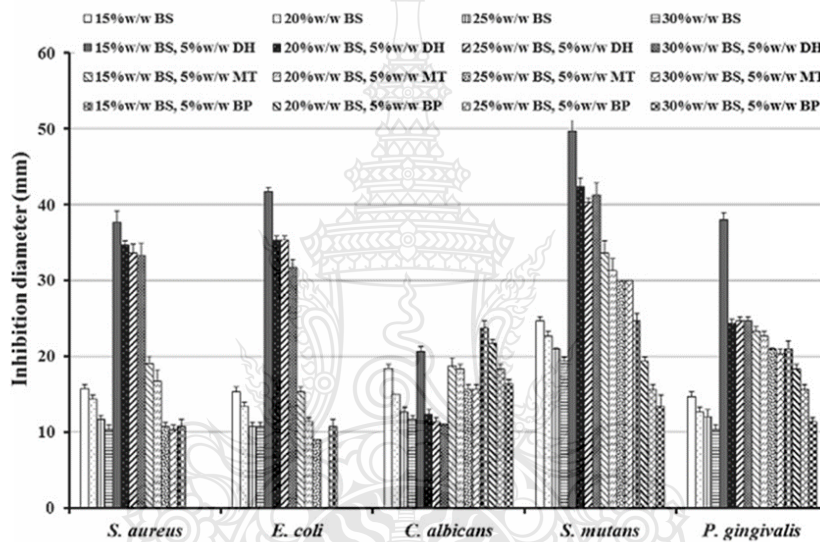
15.58 MPa และจาก 3.80% เป็น 32.47% ตามลำดับ เนื่องจากความเข้มข้นของเจลาตินเพิ่มขึ้นเป็น 50% w / w แสดงให้เห็นถึงการเพิ่มความแข็งแรงและความยืดหยุ่นของ फिल्म Shellac ประสิทธิภาพของฟิล์มคอมโพสิตทั้งสองพื้นผิวของตัวอย่าง ได้แก่ Hydrophilic และ Hydrophobic ค่าสัมประสิทธิ์การแพร่กระจายของฟิล์มคอมโพสิตเพิ่มขึ้นจาก 66.42 เป็น 83.53 mN / m และจาก -8.14 ถึง -3.07 mN / m สำหรับพื้นผิวที่ Hydrophilic ซึ่งแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพการเคลือบผิวที่ดีขึ้นในขณะที่พื้นผิวที่ Hydrophobic มีแนวโน้มตรงกันข้ามกับการเพิ่มความเข้มข้นของเจลาติน ดังนั้นฟิล์มคอมโพสิตไม่เพียง แต่ปรับปรุงสมบัติทางกลของ Shellac เท่านั้น แต่ยังช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการเคลือบฟิล์มด้วยการปรับเปลี่ยนความเข้มข้นของไฮโดรคอลลอยด์พอลิเมอร์ที่แตกต่างกันให้เหมาะสมกับชนิดของสารเคลือบผิว ดังนั้นความรู้เกี่ยวกับฟิล์มคอมโพสิตจึงเป็นประโยชน์ต่อการประยุกต์ใช้งานต่างๆของฟิล์มเคลือบสำหรับอุตสาหกรรมอาหารและเภสัชกรรม [39]



รูปที่ 2.31 ผลของปริมาณเจลาตินต่อการดูดซับความชื้นของ Shellac และเจลาตินฟิล์มคอมโพสิต [39]

ราชชัยและคณะได้ศึกษาสารประกอบเจลและครึ่งฟอกขาวเพื่อบรรจุสารต้านจุลชีพ ยารักษาโรคปริทันต์อักเสบ จุดมุ่งหมายของการวิจัยครั้งนี้คือการศึกษาคุณสมบัติเจลปลดปล่อยยาและการ

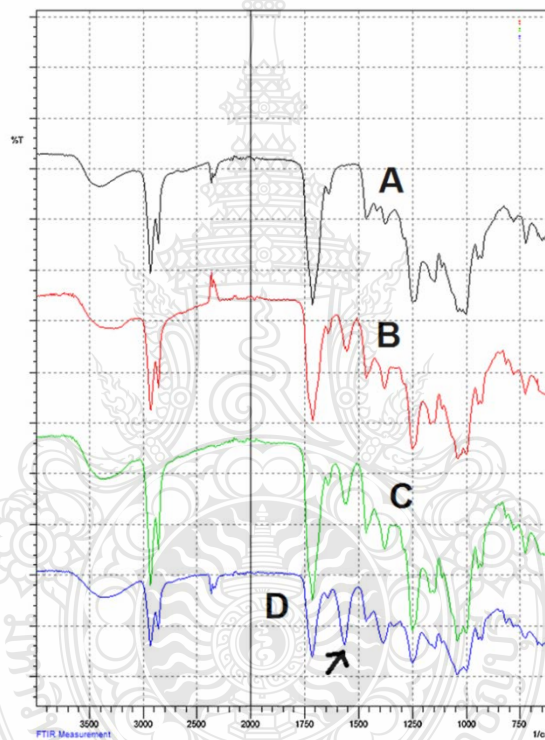
ต่อต้านจุลินทรีย์ เช่น *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Streptococcus mutans* และ *Porphyromonas gingivalis* รูปเจลที่เตรียมจาก Bleached shellac ใน NMP ในการปลดปล่อยยาต้านจุลชีพ (doxycycline hyclate, metronidazole และ benzyl peroxide) เพื่อรักษาโรคปริทันต์อักเสบ การเพิ่มปริมาณของ Bleached shellac เป็นการเพิ่มความหนืดของระบบ ระบบที่พัฒนาแล้วประกอบด้วยสารต้านจุลชีพ 5% w / w พบฤทธิ์ต้านจุลชีพต่อแบคทีเรียที่นำมาทดสอบทั้งหมด ดังนั้นเจลที่สร้างขึ้นมีโอกาสนำมาใช้ในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบได้ [40]



รูปที่ 2.32 เส้นผ่าศูนย์กลางของยับยั้งเชื้อของสูตร BS ที่มีส่วนผสมของยาที่แตกต่างกัน ที่ยับยั้งเชื้อ *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Streptococcus mutans* และ *Porphyromonas gingivalis* [40]

J. Al-Gousous และคณะ ได้ศึกษาความเข้าใจเชิงโมเลกุลของการเคลือบ Shellac film จากสารละลายเกลือของ Shellac และผลต่อการสลายตัวของแคปซูลเจลาตินในลำไส้เล็ก วัตถุประสงค์ของการวิจัยครั้งนี้เพื่อศึกษาผลของการใช้สารละลายเกลือของ Shellac ที่แตกต่างกันและผลต่อการสลายตัวของแคปซูลเจลาตินในลำไส้เล็ก ในช่วงสองทศวรรษที่ผ่านมา Shellac ได้รับความสนใจในการใช้เป็นสารละลายในน้ำเพื่อการเคลือบลำไส้มากขึ้น ร่วมกับเกลือแอมโมเนียมที่ใช้กันทั่วไป

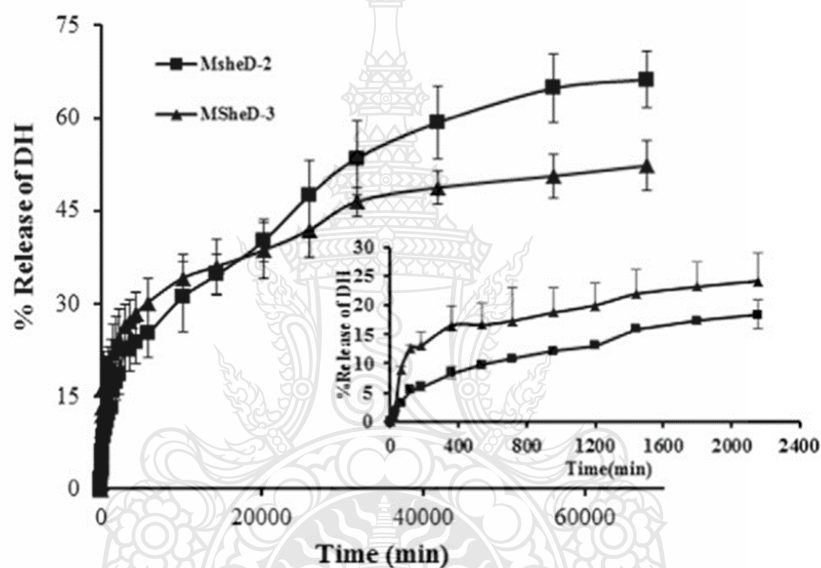
งานวิจัยนี้ใช้ Ammonium, Sodium, Potassium and composite ammonium–sodium ถูกนำมาใส่ลงในแคปซูล Soft gelatin การทดสอบการสลายตัวของแคปซูล Soft gelatin ที่เคลือบได้แสดงให้เห็นว่าเกลือของโลหะอัลคาไลช่วยให้เกิดการสลายตัวได้เร็วกว่าเกลือแอมโมเนียม ผลการวิจัยพบว่าฟิล์มหล่อจากเกลือที่มีส่วนผสมของแอมโมเนียมของ Shellac มีลักษณะแตกต่างจากเม็ดเกลือจากโลหะอัลคาไล ดังนั้นลักษณะของเกลือ Shellac ที่ใช้ในการเตรียมสารละลายเกลือของ Shellac ในการเคลือบผิวเป็นปัจจัยสำคัญในการกำหนดรูปแบบที่มีผลต่อประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ [41]



รูปที่ 2.33 FT-IR spectra for films cast ของสารละลายเกลือของ Shellac (A: free shellac acid, B: ammonium, C: composite ammonium – sodium, D: sodium) [41]

รัชชัชและคณะได้ศึกษาการนำส่งยา Doxycycline hyclate ใน Bleached shellac ไมโครพาคีเคิล สำหรับการแตกตัวในช่องท้อง ในการศึกษานี้ BS ละลายใน N-methyl pyrrolidone (NMP), Dimethyl sulfoxide (DMSO) และ 2-prolrolidone ถูกใช้เป็นเฟสภายในของน้ำมันในอิมัลชันน้ำมัน โดยใช้น้ำมันอิมัลชันน้ำมันมะกอกกับ glyceryl monostearate (GMS) เป็นเฟสภายนอกในการสร้าง

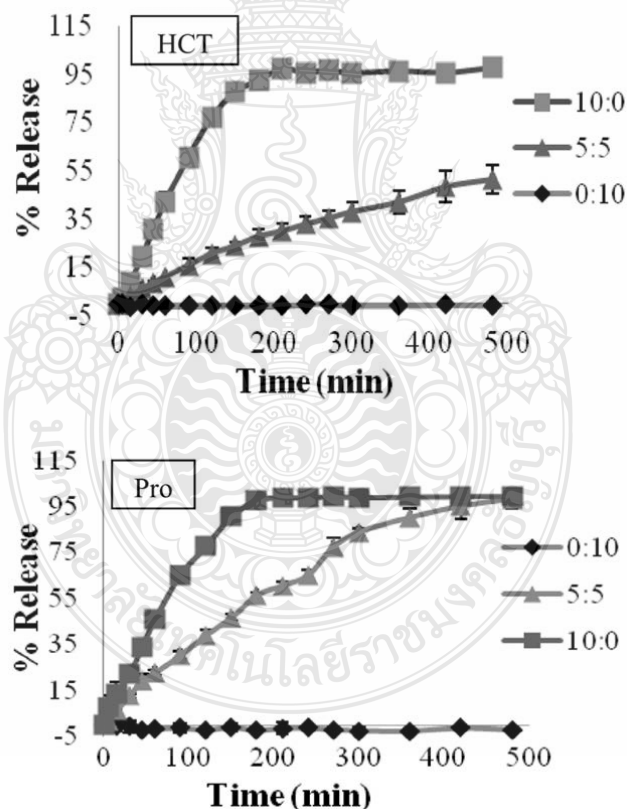
อนุภาคขนาดเล็กไมโครพาติเคิล ยา Doxycycline hyclate (DH) บรรจุในไมโครพาติเคิล เพื่อทดสอบ การกัดเซาะ, การปลดปล่อยยา, และฤทธิ์ต้านเชื้อจุลินทรีย์ต่อ Staphylococcus aureus Streptococcus mutans และ Porphyromonas gingivalis emulsions ผลการทดสอบ BS-DH ที่บรรจุยาแล้วมีการ ปลดปล่อยยาวนาน 47 วันด้วยการแพร่กระจาย Fickian และมีประสิทธิภาพยับยั้งเชื้อ P. gingivalis, S. mutans และ S. aureus ดังนั้น BS-loaded น้ำมันมะกอกที่มี GMS เป็นเฟสภายนอกและ 2-pyrrolidone เป็นตัวทำละลายเป็นสูตรที่เหมาะสมสำหรับการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ [42]



รูปที่ 2.34 การปลดปล่อย DH ออกจาก BS ISM ใน PBS pH 6.8 โดยใช้วิธี dialysis เป็นเวลา 47 วัน และปล่อยเป็นครั้งแรกเป็นเวลา 1.5 วัน (n = 3) [42]

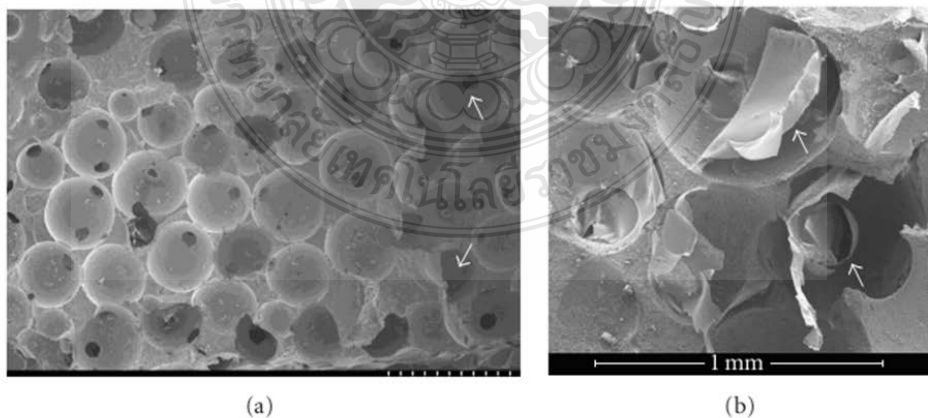
ไชยเอก และคณะ ได้ศึกษาการวิเคราะห์ลักษณะและพฤติกรรมของยาในจีฟี่ง Shellac - Poloxamer ด้วยเทคนิคแม่พิมพ์ จีฟี่ง Shellac เป็นของเสียดจากการกระบวนการผลิต Shellac และยังไม่ได้รับกรรายงานว่าใช้เป็นฐานเมทริกซ์ยา การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเตรียมยาเม็ดเคลือบ Shellac - Poloxamer 407 เป็นเนื้อหลัก ในยา Hydrophilic หรือ Hydrophobic ด้วยเทคนิคแม่พิมพ์ อัตราส่วนของ poloxamer 407: จีฟี่ง Shellac มีความแตกต่างกันในแต่ละครั้งที่มีปริมาณยาแตกต่างกันไป วัดคุณสมบัติ ด้วย differential scanning calorimetry (DSC), การวิเคราะห์ด้วยความร้อน

(thermogravimetric analysis, TGA) และการวิเคราะห์ด้วยรังสีเอ็กซ์เรย์ (PXRD) การศึกษาการปลดปล่อยยาได้ดำเนินการสำหรับยาเม็ดขนาด 25 มก. ในน้ำกลั่น โดยใช้ dissolution apparatus II ที่ 50 รอบต่อนาที, 37 องศาเซลเซียส ข้อมูลการละลายได้แล้ว สมการสมการทางคณิตศาสตร์หาค่าสมการเพื่อหาจลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยา DSC และ PXRD แสดงการกระจายตัวของแข็งสำหรับปริมาณของยาที่ไม่ชอบน้ำใน poloxamer 407 TGA ไม่พบว่ามียาและสารประกอบอื่นใดที่สลายตัวในระหว่างการเตรียม การปลดปล่อยยาและจลนศาสตร์การปลดปล่อยตัวยานั้นขึ้นอยู่กับปริมาณของ poloxamer 407 และ hydrophilicity ของยาต้นแบบ ดังนั้นการใช้ขี้ผึ้ง Shellac - Poloxamer จึงสามารถใช้เป็นส่วนประกอบของเมทริกซ์ในการพัฒนาระบบการจัดส่งยาที่ควบคุมได้ในรูปแบบของยาเม็ดเมทริกซ์ที่สร้างด้วยเทคนิคแม่พิมพ์ [43]

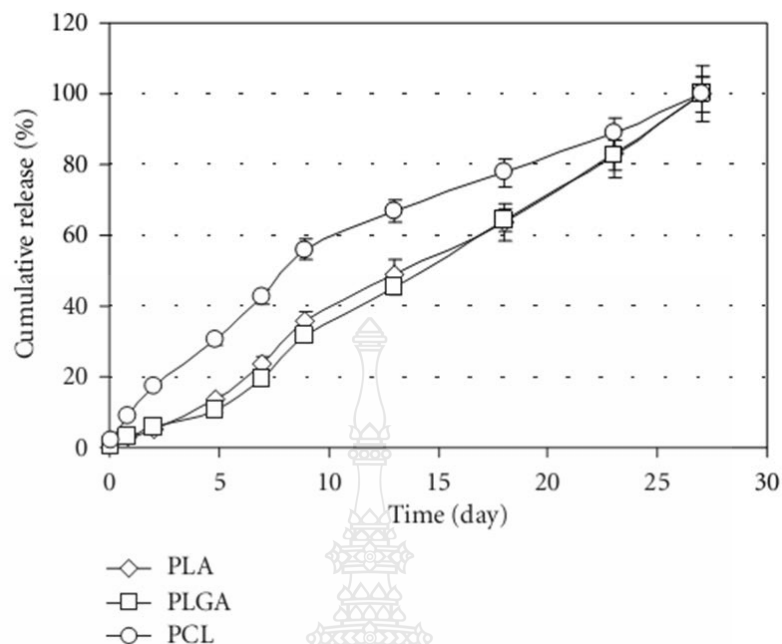


รูปที่ 2.35 Release of HCT and Pro from L: S matrix tablets; pure L (10:0), mixture of L and S (5:5) and pure S (0:10) [43]

Mintao Xue และคณะ ได้ศึกษาการเคลือบพอลิเมอร์ที่ย่อยสลายได้, สารประกอบเจลาติน ไฮโดรเจล / สารชีวเคมี สำหรับการจัดส่งยาต้านการคลายตัวและการสร้างเนื้อเยื่อ มีการนำเสนอวิธีการที่ง่ายและมีประสิทธิภาพสำหรับการรักษาโรคเกี่ยวกับข้อเข่าเสื่อม โดยการผสมผสานแนวทางด้านวิศวกรรมเนื้อเยื่อด้วยการบำบัดด้วยยาต้านโรค ชุดสารประกอบ Tricalcium phosphate bioceramics (TPB) เคลือบด้วยพอลิเมอร์ที่สามารถย่อยสลายได้จากภายนอกและบรรจุด้วยเจลาตินไฮโดรเจลที่มีตัวรับ rifampicin (RFP) ภายในจึงถูกประดิษฐ์ขึ้นและนำไปใช้ในการส่งยา RFP เข้าสู่แผลที่เกี่ยวกับกระดูกและพร้อมกันเพื่อกระตุ้นการงอกใหม่ของเนื้อเยื่อ สามารถเตรียมวัสดุเจลาตินไฮโดรเจล / TPB ที่เตรียมด้วย RFP โดยเตรียมสารละลายเจลาตินที่มี RFP เข้าไปใน TPB แล้วเชื่อมต่อกับเจลาตินด้วยแคลเซียมไอออน ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของ RFP ประสิทธิภาพการบรรจุของ RFP ในวัสดุผสมอยู่ในช่วงตั้งแต่ประมาณ 2% ถึง 5% ยิ่งไปกว่านั้นพื้นผิวของคอมโพสิตเหล่านี้สามารถเคลือบด้วยพอลิเมอร์ที่ย่อยสลายทางชีวภาพได้ซึ่งจะมีพอลิเมอร์ที่ย่อยสลายได้ทางชีวภาพ แสดงให้เห็นว่าการปลดปล่อย RFP ในการทดลองจากวัสดุผสมสามารถนำมาใช้ได้อย่างมีประสิทธิภาพเป็นระยะเวลานาน นอกจากนี้คอมโพสิตเหล่านี้ยังแสดงให้เห็นถึงความเข้ากันได้ทางชีวภาพที่ดีต่อการอยู่รอดของเซลล์ MC-3T3 ในการทดลองและสามารถนำไปใช้ได้สำหรับการฟื้นฟูเนื้อเยื่อในร่างกายในการทดลองกับกระต่าย ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า TPB คอมโพสิต มีศักยภาพในการรักษาโรคเกี่ยวกับข้อเข่าเสื่อม [44]

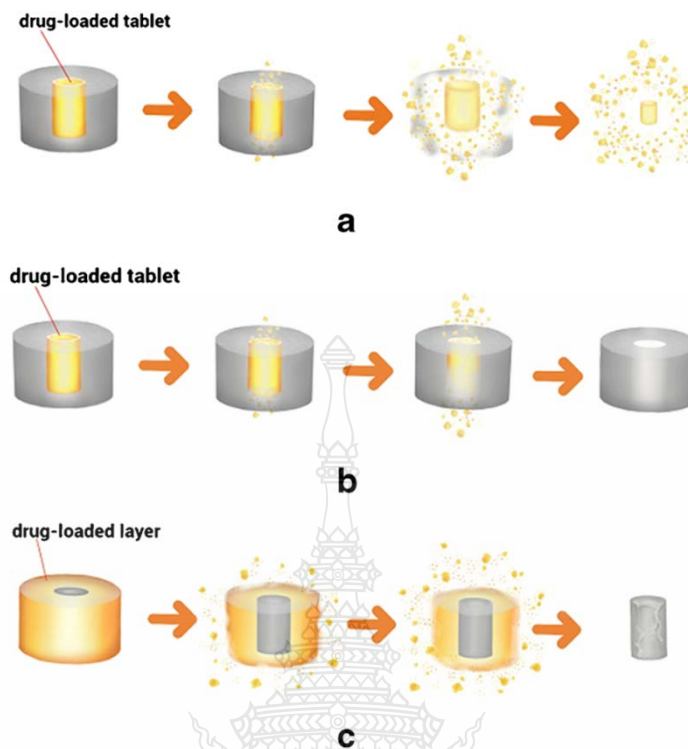


รูปที่ 2.36 ภาพ SEM ของ: (a) tricalcium phosphate bioceramics (TPB) and (b) gelatin hydrogel-loaded TPB [44]



รูปที่ 2.37 การปลดปล่อยยาของ gelatin hydro gel/TPB, บรรจุยา RFP เคลือบด้วย PLA, PLGA, และ PCL [44]

รัชชัยและคณะได้ศึกษา เมทริกซ์ Double Layer ของ Shellac Wax-Lutrol ในการปลดปล่อยยาแบบ Dual เม็ดยาสองชั้นที่เตรียมจากขี้ผึ้ง Shellac -Lutrol ถูกสร้างขึ้นโดยใช้ Molding technique และปลดปล่อยยา hydrochlorothiazide และยา Propranolol HCl จากเม็ดยาด้านในหรือชั้นนอก การวัดการปลดปล่อยตัวยาแบบคู่ขนานพร้อมกันด้วยการวัด UV spectrophotometry เม็ดยามีขี้ผึ้ง Shellac ด้านนอกและ Lutrol อยู่ยาเม็ดด้านในแสดงให้เห็นว่าการปลดปล่อยยาที่เหมาะสมมากขึ้นและขนาดของชั้นภายในมีอิทธิพลต่ออัตราการปลดปล่อยตัวยา นอกจากนี้ความสามารถในการละลายน้ำของยาและส่วนประกอบของเม็ดยาด้านในหรือด้านนอกมีผลต่อพฤติกรรมปลดปล่อยตัวยา เม็ดยาสองชั้นส่วนใหญ่มีรูปแบบการปลดปล่อยยา แบบ Zero-order kinetic เนื่องจากการปลดปล่อยที่ผิวรูปแบบการปลดปล่อยตัวยาสองชนิดในเม็ดยาซึ่งชั้นนอกถูกกัดเซาะอย่างรวดเร็ว สลายตัวของยาจากชั้นยาที่สามารถคาดการณ์ได้จากเวลาการสลายตัวของชั้นนอกของเม็ดยาที่มีการบรรจุยาเม็ดสองชั้น ปริมาณของ Lutrol เพิ่มขึ้นช่วยเพิ่มการปลดปล่อยตัวยาจากขี้ผึ้ง Shellac เมทริกซ์มากขึ้นและการปลดปล่อยยา แบบ Zero-order kinetic เป็นความสำเร็จในการผลิตยาโดยการผลิตเม็ดยาสองชั้น [45]

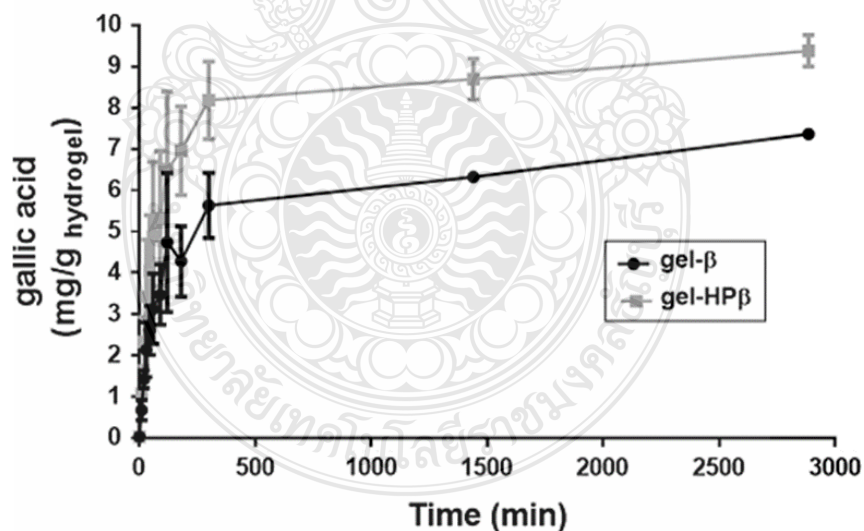


รูปที่ 2.38 กลไกการปลดปล่อยยาของ a IDM with erodible inner tablet and outer layer; b IDM with erodible inner tablet, and c ODM with erodible outer layer [45]

Pitsiree และคณะ ได้ศึกษาเรื่อง Bleached shellac เป็นสารตั้งคราะห์พอลิเมอร์ชนิดอื่นใน Microparticle มีการใช้เรซินธรรมชาติที่สามารถย่อยสลายทางชีวภาพได้จากแมลง lac ซึ่ง Bleached shellac, (BS) ซึ่งถูกนำมาใช้ในรูปแบบต่างๆของระบบการนำส่งยาที่ควบคุมได้ อย่างไรก็ตามในงานวิจัยที่ไม่ค่อยมีการสำรวจศักยภาพของสารดังกล่าวเช่นเดียวกับการใช้ Injectable in situ microparticles (ISM) เป้าหมายของการศึกษาครั้งนี้คือการใช้ BS เพื่อสร้าง ISM โดยใช้เทคนิค Two-syringe technique การเพิ่มขึ้นของ Glycerol monostearate (GMS) เป็นตัวทำให้เสถียรภาพอย่างเห็นได้ชัดขนาดของเม็ดยาลดลง Emulsion droplet ประกอบด้วย 5% w / w GMS ในเฟสภายนอกสามารถสร้างเป็นหยดและตกตะกอนในรูปของอนุภาคขนาดเล็กหลังจากสัมผัสกับฟอสเฟตบัพเฟอร์ 2-Pyrrolidone เป็นตัวทำละลายที่เหมาะสมที่สุดในการสร้างอนุภาคขนาดใหญ่ที่มีรูปร่างปกติโดยเฉพาะในอัตราส่วน 7:3 External:Internal phases การเปลี่ยนแปลง ISM เกิดขึ้นหลังจากได้รับฟอสเฟต

บัพเฟอร์และมีแนวโน้มขนาดหยดลดลงเมื่ออัตราส่วนของเฟสภายนอกสูงกว่า 50% การรวมตัวของ Doxycycline hyclate ไม่ได้มีอิทธิพลต่อจำนวนและขนาดของ ISM ดังนั้น Shellac จึงเป็นตัวเลือกเมทริกซ์โพลิเมอร์สำหรับ ISM [46]

Eva Pinho และคณะ ได้ศึกษา Cyclodextrin / cellulose hydrogel ที่มีกรด gallic เพื่อป้องกันแผลติดเชื้อ Cyclodextrin-based hydrogels ได้รับการอธิบายว่าเหมาะสำหรับการปล่อยโมเลกุลที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่ควบคุมได้เพื่อปิดแผล วัสดุเหล่านี้มีข้อได้เปรียบที่สำคัญเนื่องจากพวกเขารวบรวมสมบัติของไฮโดรเจล (ระดับการบวมและการจัดการที่ง่าย) และความสามารถในการห่อหุ้มของ cyclodextrins β -cyclodextrin (β) หรือ hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP β) ถูกเชื่อมขวาง (1,4-butanediol diglycidyl ether) กับ hydroxypropyl methylcellulose gel - HP β มีพิวซุ่มขึ้นมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ gel - β อย่างไรก็ตามไฮโดรเจลทั้งสองมีความสามารถปลดปล่อยกรดนิวคลีอิกเป็นเวลา 48 ชั่วโมง มีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย ดังนั้น gel - β และ gel - HP β กับกรด gallic ได้แสดงให้เห็นว่าเป็นตัวเลือกที่เป็นไปได้สำหรับการป้องกันแผลติดเชื้อจากแบคทีเรีย [47]



รูปที่ 2.39 การปลดปล่อยกรด Gallic acid จาก gel- β (black) and gel-HP β (grey) hydrogels, it was performed during 48 h, 25 °C within synthetic sweat solution (pH 5 \pm 0.1) [47]

Maria Daglia และคณะได้ศึกษา Gallic acid (3,4,5- trihydroxybenzoic acid) เป็นกรดฟีนอล (phenolic acid) ที่มีการแพร่กระจายอย่างกว้างขวางในหลาย ๆ ตระกูลของพืช มีสภาพอิสระและเป็นส่วนหนึ่งของโมเลกุลที่ซับซ้อนมากขึ้นเช่นอนุพันธ์เอสเทอร์หรือโพลีเมอร์ ในธรรมชาติ, กรด gallic และสารอนุพันธ์มีอยู่ในเกือบทุกส่วนของพืชเช่นเปลือกไม้ใบผลไม้รากและเมล็ด มีอยู่ในความเข้มข้นที่แตกต่างกันในอาหารที่ใช้กันทั่วไปเช่น บลูเบอร์รี่ สตรอเบอร์รี่ พลัม มะพร้าว มะม่วงหิมพานต์ เฮเซลนัท วอลนัท ชาไวน์ ฯลฯ หลังจากการบริโภคประมาณ 70% ของกรด gallic ถูกดูดซับและขับออกมาในปัสสาวะเป็นกรด 4-O-methylmetec ในทางตรงกันข้ามเอสเทอร์อนุพันธ์ของกรด gallic เช่น gallate catechin galler หรือ gallotannins จะถูกไฮโดรไลซิสไปเป็นกรด gallic Gallic เป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่รู้จักกันดีซึ่งช่วยในการทำงานของระบบประสาทในรูปแบบต่างๆของด้านการเสื่อมสภาพของระบบประสาทความผิดปกติของระบบประสาทและภาวะออกซิเดชัน [48]



บทที่ 3

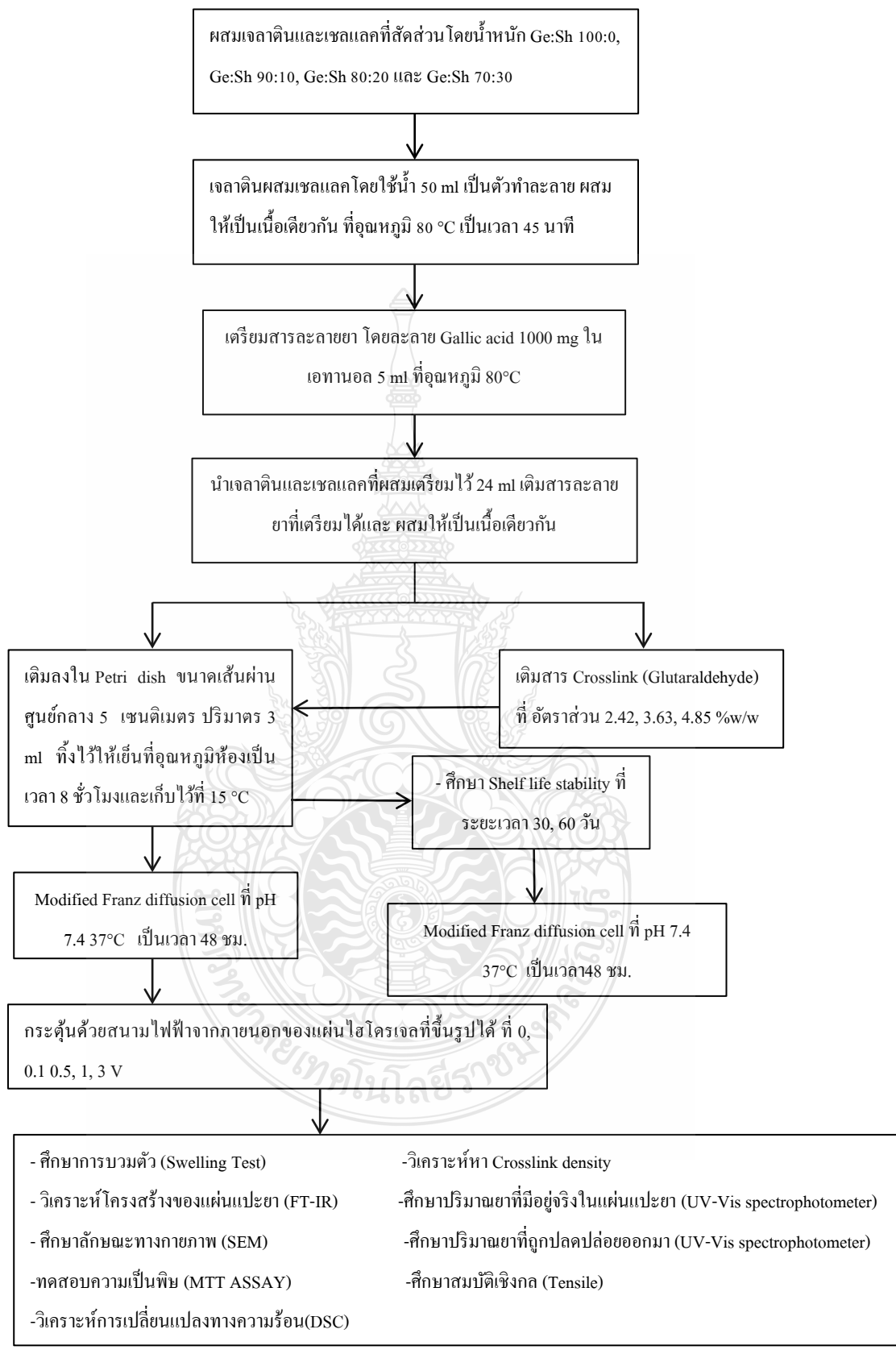
วิธีดำเนินการวิจัย

เพื่อศึกษาการขึ้นรูปแผ่นไฮโดรเจลผสมเจลาตินและเซลแลคโดยใช้ยากรดคาลิก สำหรับใช้เป็นแผ่นแปะยาที่สัคส่วนโดยน้ำหนักของเจลาตินต่อเซลแลค 100:0, 90:10, 80:20, 70:30 โดยศึกษาสมบัติทางกายภาพและพฤติกรรมการปลดปล่อยยาทั้งในระบบที่มีและไม่มีการกระตุ้นด้วยสนามไฟฟ้าจากภายนอกของแผ่นไฮโดรเจลที่ขึ้นรูปได้ มีขั้นตอนการดำเนินงานวิจัยดังต่อไปนี้

3.1 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

ดังแสดงในรูปที่ 3.1





รูปที่ 3.1 ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย

3.2 อุปกรณ์และสารเคมีที่ใช้ในการวิจัย

3.2.1 อุปกรณ์

3.2.1.1 บีกเกอร์

3.2.1.2 กระจกบอขวด

3.2.1.3 ขวดสีชา ขนาด 5 ml

3.2.1.4 ขวดปริมาตร ขนาด 1000 ml

3.2.1.5 จานเพาะเชื้อ ขนาด 5 cm.

3.2.1.6 ไมโครปิเปต ขนาด 20 μ l

3.2.1.7 เครื่องชั่งสาร

3.2.1.8 Power supply

3.2.1.9 Modified Franz diffusion cell

3.2.1.10 Magnetic stirrer และ Magnetic bar

3.2.2 สารเคมีที่ใช้ในงานวิจัย



ตารางที่ 3.1 สารเคมีที่ใช้ในงานวิจัย

สารเคมี	เกรด	บริษัท	หน้าที่
Gelatin (Type A, 300 blooms) from porcine skin	AR	Sigma Aldrich (USA)	ขึ้นรูปแผ่นไฮโดรเจล
Shellac Ester	Food grade	Excelacs Co., Ltd.,	ขึ้นรูปแผ่นไฮโดรเจล
Gallic acid	AR	98%, ACROS Organics	ยาต้นแบบ
Glutaraldehyde	AR	Sigma Aldrich (USA)	สารเชื่อมขวาง
Ethanol	AR	RCI Labscan Limited	ตัวทำละลาย
Potassium chloride	AR	Ajax Finechem Pty.,ltd	สารละลายบัฟเฟอร์
Potassium phosphate monobasic	AR	Ajax Finechem Pty.,ltd	สารละลายบัฟเฟอร์
Sodium phosphate dibasic	AR	Ajax Finechem Pty.,ltd	สารละลายบัฟเฟอร์
Sodium chloride	AR	Ajax Finechem Pty.,ltd	สารละลายบัฟเฟอร์

3.3 วิธีการทดลอง

3.3.1 การขึ้นรูปแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคและพฤติกรรมก่อนการปลดปล่อยยา

เตรียมแผ่นไฮโดรเจล เจลาตินผสมเซลแลคสำหรับเป็นแผ่นแปะยา เจลาตินผสมเซลแลคที่ปริมาณเซลแลค 0, 10, 20, 30 %w/w สำหรับ Ge/Sh_1, Ge:Sh_2, Ge:Sh_3, Ge:Sh_4 ตามลำดับ โดยนำเจลาตินและเซลแลค มาผสมกัน โดยใช้ น้ำ 50 ml เป็นตัวทำละลายผสมจนเป็นเนื้อเดียวกันที่อุณหภูมิ 80 °C เป็นเวลา 45 นาที เตรียมสารละลายยาต้นแบบกรดกาลีคโดยชั่งกรดกาลีค 1000 mg ละลายในสารละลายเอทานอล 5 ml ที่อุณหภูมิ 80 °C จนยาละลาย นำเจลาตินผสมเซลแลคที่เตรียมไว้ 24 ml ผสมรวมกับสารละลายยาที่ได้จนเป็นเนื้อเดียวกันและเติมสารละลายเชื่อมขวาง (Glutaraldehyde) ที่อัตราส่วน 2.42, 3.63, และ 4.85 %w/w ตามลำดับ ผสมให้เข้ากันแล้วเทลงใน Petri dish ขนาด 5 ซม. ปริมาตร 3 ml(Ge/Sh/Ga_1, Ge/Sh/Ga_2, Ge/Sh/Ga_3, Ge/Sh/Ga_4) ทิ้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 8 ชั่วโมง เก็บไว้ที่ 15 °C

3.3.2 การวิเคราะห์สมบัติของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลค

ศึกษาสมบัติต่างๆของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยทำการศึกษาปริมาณเจลาตินและเซลแลคที่สัดส่วนต่างๆ ดังนี้

3.3.2.1 การหาอัตราการบวมตัว (Degree of swelling) ศึกษาสมบัติการบวมตัวของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคที่ขึ้นรูปได้ ซึ่งศึกษาโดยการตัดแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคเป็นชิ้นสี่เหลี่ยมจัตุรัส $1.0 \times 1.0 \text{ cm}^2$ จำนวน 3 ชิ้น นำไปชั่งน้ำหนัก หาค่าเฉลี่ยหลังจากนั้นนำไปแช่ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 5 วัน จากนั้นนำแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคชั่งเพื่อหาน้ำหนักหลังจากมีการบวมตัว ซึ่งการบวมตัวคำนวณได้โดยใช้สมการที่ 3.1

$$\text{Swelling} = \frac{W_s - W_d}{W_d} \quad (3.1)$$

เมื่อ (W_d) คือ น้ำหนักของชิ้นงานแห้ง

(W_s) คือ น้ำหนักของชิ้นงานเปียก

3.3.2.2 ศึกษาลักษณะทางกายภาพของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคเพื่อศึกษาผลของสัดส่วนแผ่นไฮโดรเจลผสมเจลาตินและเซลแลคโดยใช้การดกาคัล ต่อสมบัติทางกายภาพ

- ในระบบที่มีการกระตุ้นด้วยสนามไฟฟ้าจากภายนอก
- ในระบบที่ไม่มีการกระตุ้นด้วยสนามไฟฟ้าจากภายนอก
- เพื่อศึกษาผลของสัดส่วนของสารเชื่อมขวาง
- ในระบบที่มีการกระตุ้นด้วยสนามไฟฟ้าจากภายนอก
- ในระบบที่ไม่มีการกระตุ้นด้วยสนามไฟฟ้าจากภายนอก

3.3.2.3 การวิเคราะห์โครงสร้างของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลค ศึกษาโครงสร้างของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคที่สัดส่วนต่างๆและศึกษาหมู่ฟังก์ชันที่เปลี่ยนไปเมื่อมีการบรรจุการดกาคัลโดยวิเคราะห์ด้วยเครื่อง FT-IR (Fourier Transform Infrared spectrophotometer) โหมดการทำงานแบบ ATR-FTIR ซึ่งเป็นโหมดการทำงานสำหรับชิ้นงานประเภท ฟิล์มหรือเจล

3.3.2.4 การทดสอบปริมาณยาที่มีอยู่จริงในแผ่นแปะยา เพื่อศึกษาปริมาณยาที่แท้จริงที่มีอยู่ในแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคที่บรรจุยากรดกลีคอลทดสอบโดย นำแผ่นไฮโดรเจลผสมเจลาตินและเซลแลคที่ขึ้นรูปได้ตัดเป็นชิ้นเล็กๆลงในสารละลาย DMSO ปั่นไว้ที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 48 ชม. จากนั้นนำไปวัดค่าการดูดกลืนแสง ด้วยเครื่อง UV-Visible spectroscopy ที่ ความยาวคลื่นของยากรดกลีคอล ($\lambda = 271 \text{ nm.}$)

3.3.3.5 การทดสอบความเป็นพิษ ทดสอบความเข้าได้ทางชีวภาพของมนุษย์ ทดสอบความเป็นพิษด้วยวิธี MTT ASSAY โดยนำเซลล์ผิวหนัง (Fibroblast Cells) จำนวน 1×10^4 เซลล์ ใส่ลงในแต่ละหลุมของ 96 well plate ปรับปริมาตรของสารละลายเซลล์ให้เท่ากับ 180 μl ด้วยอาหาร DMEM ที่มี 10% heat-inactivated FBS และ 1% Pen-Strep Solution บ่มทิ้งไว้ที่อุณหภูมิ 37°C ในสถานะอากาศที่มี 5% CO_2 เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นเติมสารละลายตัวอย่างที่ความเข้มข้นต่างๆ ปริมาตร 20 μl บ่มทิ้งไว้ที่อุณหภูมิ 37°C ในสถานะอากาศที่มี 5% CO_2 เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นหาความเป็นพิษของสารสกัดต่อเซลล์ โดยใช้สารละลาย MTT (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide) ที่ความเข้มข้น 5 mg/ml ปริมาตร 100 μl นำไปบ่มในตู้เพาะเลี้ยงเซลล์เป็นเวลา 3-6 ชั่วโมง จากนั้นนำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 560 นาโนเมตร

3.3.3 การศึกษาพฤติกรรมการปลดปล่อยยาของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกลีคอล

ศึกษาพฤติกรรมการปลดปล่อยยากรดกลีคอลของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคที่ขึ้นรูปได้สัดส่วนและที่ปริมาณสารเชื่อมขวางต่างๆ

3.3.3.1 การเตรียมสารละลายบัฟเฟอร์สารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 เตรียมได้ สารละลายโซเดียมคลอไรด์ความเข้มข้น 0.41 โมลลา สารละลายโซเดียมฟอสเฟตไดอเบสิกความเข้มข้น 10 มิลลิโมลลาร์ สารละลายโพแทสเซียมคลอไรด์ความเข้มข้น 2.68 มิลลิโมลลา และสารละลายโพแทสเซียมฟอสเฟตโมโนเบสิกความเข้มข้น 1.84 มิลลิโมลลาร์ จากนั้นปรับค่าพีเอชของสารละลายให้เป็น pH 7.4 ด้วยกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 0.1 โมลลาร์ ในปริมาตร 1000 ลูกบาศก์เซนติเมตร

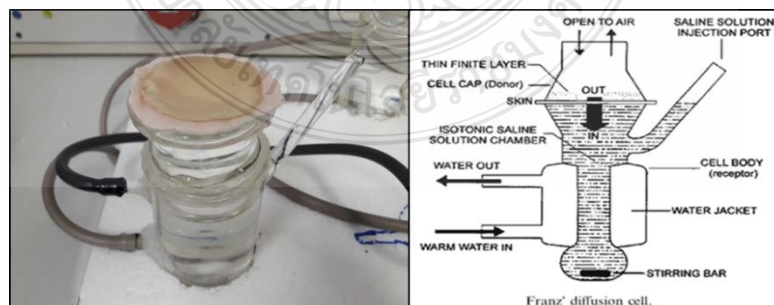
3.3.3.2 การเตรียมหนังสุกรที่ตายแล้ว หนังสุกรที่ตายแล้วในการทดลองนี้ใช้เป็นเมมเบรนในการนำส่งยาผ่านผิวหนัง แทนผิวหนังมนุษย์ โดยใช้หนังสุกรบริเวณหน้าท้องเนื่องจากผิวหนังบริเวณนี้มีความบาง วิธีการเตรียมทำได้โดย นำผิวหนังบริเวณหน้าท้องสุกรมาลอกส่วนที่เป็นไขมัน

ออก ควบคุมความหนาอยู่ที่ 1-1.5 mm. จากนั้นทำความสะอาดด้วยน้ำเกลือและห่อด้วยอลูมิเนียมฟอยล์ เก็บไว้ที่อุณหภูมิ 0°C



รูปที่ 3.2 หน้าของสุกรบริเวณหน้าท้อง

3.3.3.3 การทดสอบพฤติกรรมการปลดปล่อยยาของแผ่นไฮโดรเจล เจลาตินผสมเซลแลคพฤติกรรมการปลดปล่อยยาของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดคาลิกเป็นการศึกษา ปริมาณการยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาเมื่อเวลาผ่านไป ซึ่งในการทดลองนี้ ใช้เวลา 48 ชม. อุณหภูมิ 37 °C (อุณหภูมิร่างกาย) โดยการทดสอบการปลดปล่อยยานี้ทำการทดสอบด้วย Modified Franz Diffusion Cell



รูปที่ 3.3 การทดสอบแผ่นปะยาโดยใช้ Modified Franz Diffusion Cell

3.3.3 การทดสอบการทนต่อแรงดึง (Tensile Strength) ASTM D 882

การเตรียมชิ้นงาน ชิ้นงานทดสอบการทนแรงดึงสามารถเตรียมได้โดยกระบวนการหล่อ ชิ้นรูปจากนั้นนำไปทำการตัดให้ได้ขนาด หน้า 0.2 มิลลิเมตร ยาว 180 มิลลิเมตร กว้าง 20 มิลลิเมตร การทดสอบนี้เป็นการหาค่าความทนต่อแรงดึงของชิ้นงาน และค่าการยืดตัวหลังจากที่ผสมใน อัตราส่วนต่างกัน การทดสอบนี้เป็นการบ่งบอกถึงความแข็งแรงของพลาสติกที่สามารถทนต่อแรงดึง หรือมีความยืดหยุ่น ภายใต้น้ำหนักที่มีค่าคงที่ค่าหนึ่ง

สภาวะที่ใช้ในการทดสอบ

Load Range ที่ใช้สำหรับการตรวจ	2000 นิวตัน
อัตราเร็วในการดึง (Speed)	500 มิลลิเมตร/นาที
Extension Length	250 มิลลิเมตร
ระยะห่างของหัวจับชิ้นงาน (Grip)	115 มิลลิเมตร

การคำนวณ

$$\text{Tensile Strength} = \frac{\text{แรงกระทำ (lb)}}{\text{แรงพื้นที่หน้าตัดที่ถูกกระทำ (sq.in)}}$$

$$\text{Tensile Strength at yield} = \frac{\text{แรงกระทำมากที่สุด (lb)}}{\text{พื้นที่หน้าตัดที่ถูกกระทำ (sq.in)}}$$

$$\text{Tensile Strength at break} = \frac{\text{แรงที่ทำให้ชิ้นงานขาด (lb)}}{\text{พื้นที่หน้าตัดที่ถูกกระทำ (sq.in)}}$$

ขั้นตอนการทดสอบ

- 1) ตั้งสภาวะที่ใช้สำหรับการทดสอบ (จากหัวข้อข้างต้น)
- 2) ใส่ชิ้นงานทดสอบเข้าที่หัวจับ (Grip) ของเครื่องทดสอบให้ยึดแน่นสนิท เพื่อป้องกันการ

การเลื่อนของชิ้นงานขณะทำการทดสอบ

- 3) ตรวจสอบความพร้อมของสภาพและเริ่มทำการทดสอบ
- 4) พิมพ์ข้อมูลออกมาเพื่อทำการวิเคราะห์และสรุปผล

3.3.4 การทดสอบความแข็งที่ผิว (Hardness) ASTM D 2240

การเตรียมชิ้นงาน ชิ้นงานทดสอบต้องมีความหนาไม่น้อยกว่า 6 มิลลิเมตร โดยมีลักษณะเป็นแผ่น มีผิวเรียบ ไม่โค้งงอ เพื่อความแม่นยำในการทดสอบ ถ้าชิ้นงานทดสอบมีพื้นที่เป็นสี่เหลี่ยม ต้องมีพื้นที่อย่างน้อย 6 ตารางเซนติเมตร หรือยาวแต่ละด้านอย่างน้อย 25 มิลลิเมตร ด้วยเครื่องวัดความแข็งที่ใช้ต้องมีความถูกต้องและเหมาะสมกับระบบการวัดวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ เครื่องวัดความแข็งชนิด เอ (Type A) ใช้เป็นมาตรฐานในปัจจุบันและได้รับการผลิตตามมาตรฐาน ASTM D 2240, JIS K 6253 กับ มาตรฐาน JIS K 6301 ซึ่งในข้อกำหนดที่เป็นมาตรฐานสากล เครื่องวัดความแข็งชนิดเดียวกันจะต้องแสดงหรือพิสูจน์ให้เห็นได้ว่ามีความสอดคล้องของค่าบ่งชี้ และเป็นไปตามข้อกำหนดของคุณลักษณะเฉพาะของเครื่องมือชนิดนั้นๆ



3.4 ระยะเวลาทำการวิจัย และแผนการดำเนินงานตลอดโครงการวิจัย

ตารางที่ 3.2 ระยะเวลาทำการวิจัย และแผนการดำเนินงานตลอดโครงการวิจัย

การดำเนินงานวิจัย	ระยะเวลา											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1. การเตรียมวัสดุ / สารเคมี / อุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัยและค้นคว้างานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	←→											
2. เตรียมไฮโดรเจลผสมระหว่างเจลาตินและเซลแลค และทดสอบสมบัติของไฮโดรเจลที่เตรียมได้ทั้งในระบบที่มีและไม่มีกระแสด้วยสนามไฟฟ้าจากภายนอก	←→											
3. ทดสอบสมบัติต่างๆ เช่น สมบัติทางกายภาพและทางเคมี พฤติกรรมการปลดปล่อยยาทั้งในระบบที่มีและไม่มีกระแสจากสนามไฟฟ้าภายนอก ทดสอบความเป็นพิษของแผ่นแปะยาต่อเซลล์ผิวหนัง	←→											
4. วิเคราะห์ข้อมูล	←→											
5. รายงานความก้าวหน้า	↔											
6. ทดสอบเสถียรภาพเชิงเวลาของแผ่นไฮโดรเจลผสมระหว่างเจลาตินและเซลแลคขึ้นรูปได้ (Shelf life)	←→											
7. สรุปผลและเขียนรายงานผลการวิจัย	←→											

บทที่ 4

ผลการทดลองและวิเคราะห์ผล

เพื่อพัฒนาแผ่นแปะยาที่ควบคุมการปลดปล่อยยาด้วยสนามไฟฟ้าจากภายนอกนั้น การศึกษาผลของปริมาณเซลล์ ผลของปริมาณสัดส่วนของสารเชื่อมขวาง และความต่างศักย์ไฟฟ้าจากภายนอกต่อสมบัติทางกายภาพ สมบัติทางเคมีและพฤติกรรมของการปลดปล่อยยาถูกศึกษา





4.1 สมบัติทางกายภาพของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลล์

4.1.1 ผลของปริมาณเซลล์ต่อสมบัติทางกายภาพของไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลล์

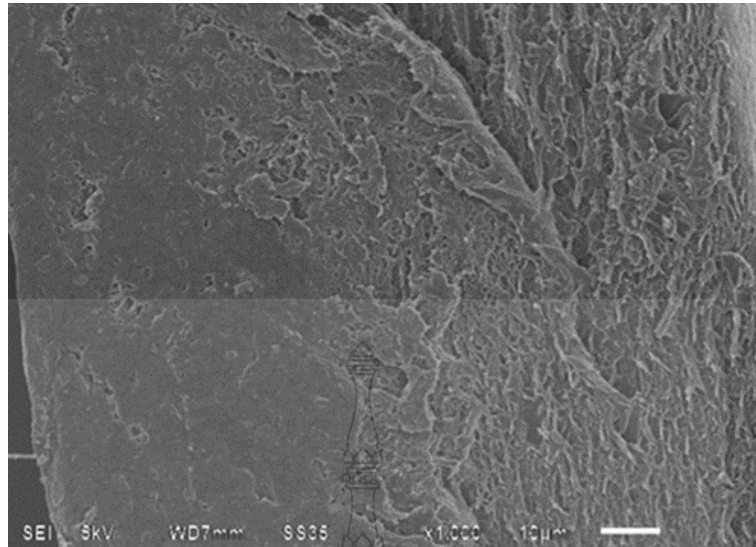
เพื่อศึกษาผลของปริมาณของเซลล์ต่อสมบัติทางกายภาพของไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลล์ เจลาตินผสมเซลล์ที่ปริมาณเซลล์ 0, 10, 20, 30 %w/w สำหรับ Ge/Sh_1, Ge/Sh_2, Ge:Sh_3, Ge:Sh_4 ตามลำดับ โดยนำเจลาตินและเซลล์ มาผสมกัน โดยใช้ น้ำ 50 ml เป็นตัวทำละลายผสมจนเป็นเนื้อเดียวกันที่อุณหภูมิ 80 °C เป็นเวลา 45 นาที เตรียมสารละลายยาต้นแบบกรดกาแลคติกโดยชั่งกรดกาแลคติก 1000 mg ละลายในสารละลายเอทานอล 5 ml ที่อุณหภูมิ 80 °C จนยาละลาย นำเจลาตินผสมเซลล์ที่เตรียมไว้ 24 ml ผสมรวมกับสารละลายยากรดกาแลคติกที่ได้จนเป็นเนื้อเดียวกันแล้ว เทลงใน Petri dish ขนาด 5 ซม. ปริมาตร 3 ml (Ge/Sh/Ga_1, Ge/Sh/Ga_2, Ge/Sh/Ga_3, Ge/Sh/Ga_4) ทิ้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 8 ชั่วโมง เก็บไว้ที่ 15 °C ไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลล์ที่เตรียมได้ พบว่าเจลที่สามารถขึ้นรูปได้นั้น Ge/Sh_1 มีลักษณะเป็นแผ่นใสแสงผ่านได้ Sh/Ga_2, 3, 4 มีลักษณะเป็นแผ่นสีขาวขุ่นเป็นเนื้อเดียวกัน Ge/Sh/Ga_1, 2, 3, 4 มีลักษณะเป็นแผ่นสีขาวขุ่นเป็นเนื้อเดียวกัน นิ่มกว่าไม่ใส่ยา Ge/Sh/Ga_1, 2, 3 มีลักษณะเป็นแผ่นสีเหลืองอ่อนเป็นเนื้อเดียวกัน คงรูปมากกว่า ดังแสดงในตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 ลักษณะทางกายภาพของไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลค

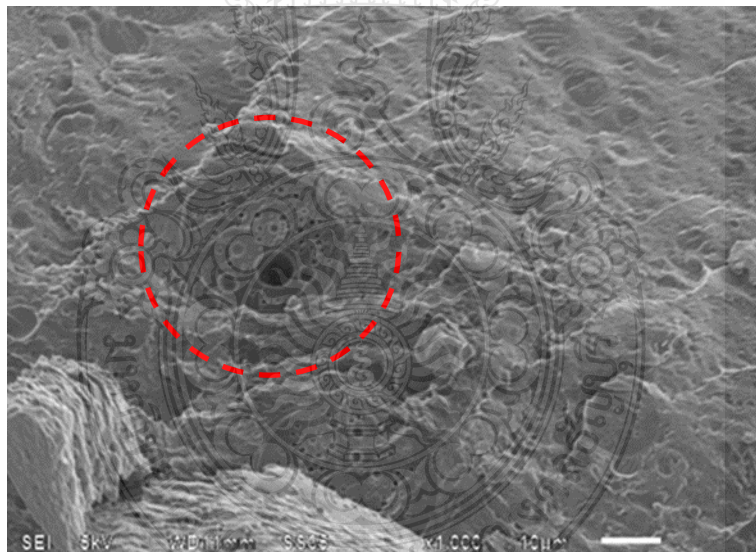
ตัวอย่าง	ลักษณะ	รูป
Ge/Sh_1	เป็นแผ่นใสแสงผ่านได้	
Ge/Sh_2	เป็นแผ่นสีขาวขุ่นเป็นเนื้อเดียวกัน	
Ge/Sh_3	เป็นแผ่นสีขาวขุ่นเป็นเนื้อเดียวกัน	
Ge/Sh_4	เป็นแผ่นสีขาวขุ่นเป็นเนื้อเดียวกัน	
Ge/Sh/Ga_1	เป็นแผ่นสีขาวขุ่นเป็นเนื้อเดียวกัน นิ่มกว่าไม่ใส่ยา	
Ge/Sh/Ga_2	เป็นแผ่นสีขาวขุ่นเป็นเนื้อเดียวกัน นิ่มกว่าไม่ใส่ยา	
Ge/Sh/Ga_3	เป็นแผ่นสีขาวขุ่นเป็นเนื้อเดียวกัน นิ่มกว่าไม่ใส่ยา	

ตัวอย่าง	ลักษณะ	รูป
Ge/Sh/Ga_4	เป็นแผ่นสีขาวขุ่นเป็นเนื้อเดียวกัน นิ่มกว่าไม่ใส่ยา	
Ge/Sh/Gu/Ga_1	เป็นแผ่นสีเหลืองอ่อนเป็นเนื้อเดียวกัน คงรูปมากขึ้น	
Ge/Sh/Gu/Ga_2	เป็นแผ่นสีเหลืองอ่อนเป็นเนื้อเดียวกัน คงรูปมากขึ้น	
Ge/Sh/Gu/Ga_3	เป็นแผ่นสีเหลืองอ่อนเป็นเนื้อเดียวกัน คงรูปมากขึ้น	

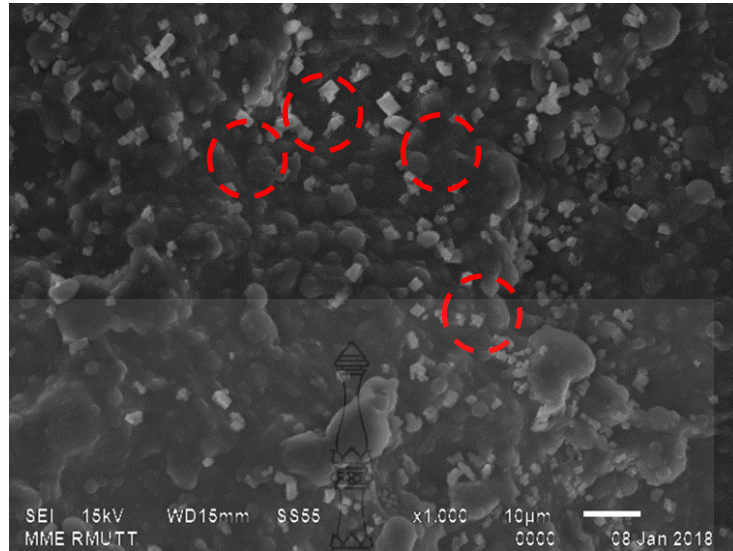
เมื่อศึกษาพื้นฐานวิทยาพบว่าโครงสร้างจุลภาคของไฮโดรเจลเจลาติน ที่มีเจลาตินเพียงอย่างเดียวนั้นมีลักษณะเป็นเนื้อเดียวกันมีความขรุขระ แสดงผลดังรูปที่ 4.1 แผ่นเจลาตินไฮโดรเจลที่มีการเติมเซลแลค พบว่ามีอนุภาคของเซลแลคแทรกกระจายอยู่ในแผ่นเจลาตินไฮโดรเจล โดยที่เฟสของเซลแลคนั้น มีการรวมกลุ่ม แสดงผลดังรูปที่ 4.2 ลักษณะทางกายภาพของยากรดกลีค ซึ่งเป็นยาต้นแบบ มีลักษณะเป็นผลึกสี่เหลี่ยม มีขนาดประมาณ 1-3 μm กระจายอยู่ทั่วแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคดังแสดงดังรูปที่ 4.3



รูปที่ 4.1 โครงสร้างทางจุลภาคของแผ่นเจลาตินไฮโดรเจลที่ไม่มีการเติมเซลล์ที่ตัดส่วน Ge/Sh_1



รูปที่ 4.2 โครงสร้างทางจุลภาคของแผ่นเจลาตินไฮโดรเจลที่มีการเติมเซลล์ที่ตัดส่วน Ge/Sh_4

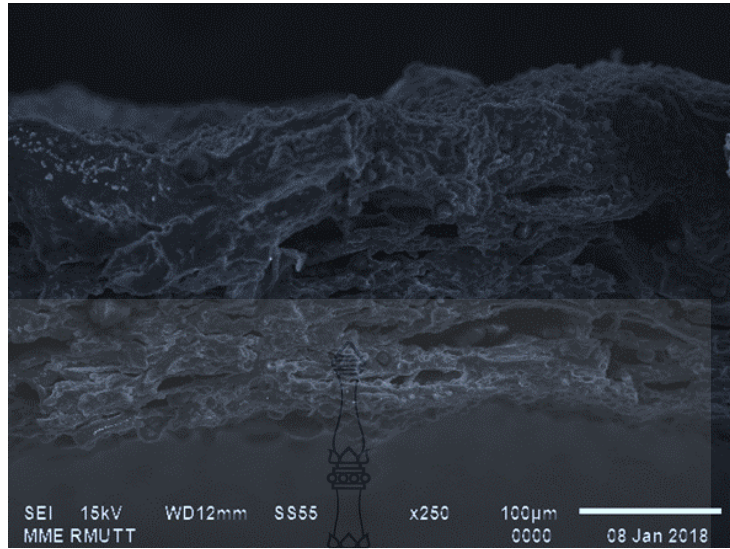


รูปที่ 4.3 โครงสร้างทางจุลภาคของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคที่ตัดส่วน Ge/Sh/Ga_4

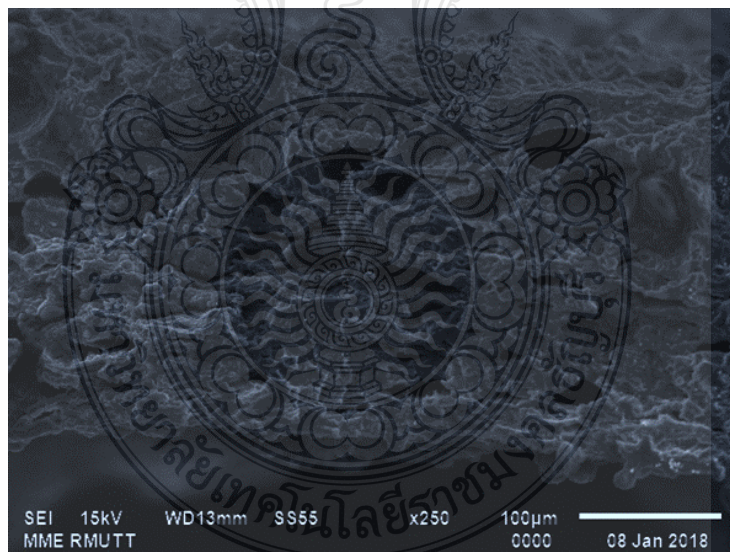
4.1.2 ผลของสัดส่วนการเชื่อมขวางต่อสมบัติทางกายภาพของไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลค

เพื่อเพิ่มสมบัติเชิงกลและเสถียรภาพของแผ่นแปะยา การเติมสารเชื่อมขวาง (กลูตาโรลดีไฮด์) ถูกเติมลงไป และศึกษาผลของสัดส่วนการเชื่อมขวางต่อสมบัติทางกายภาพ พฤติกรรมการปลดปล่อยยา ไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคที่ตัดส่วนการเชื่อมขวางต่างๆ (Ge/Sh/Gu/Ga_1, Ge/Sh/Gu/Ga_2, Ge/Sh/Gu/Ga_3)

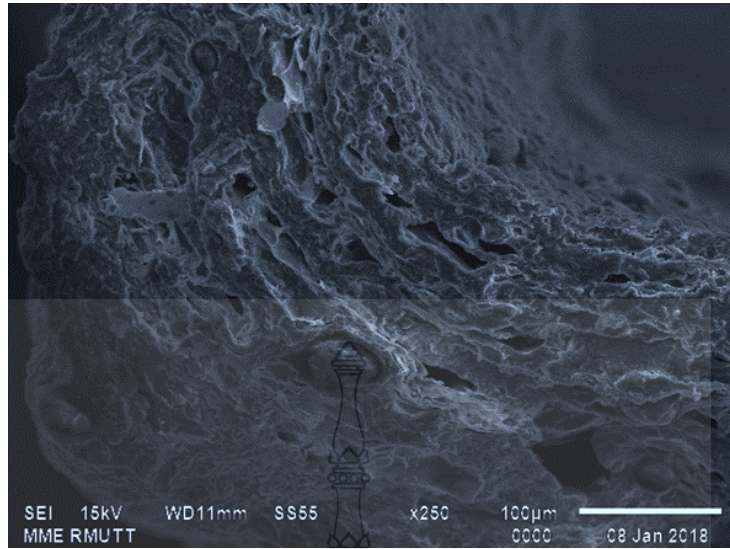
ลักษณะทางกายภาพของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคที่มีการเติมสารเชื่อมขวางที่อัตราส่วน Ge/Sh/Gu/Ga_1, Ge/Sh/Gu/Ga_2, Ge/Sh/Gu/Ga_3 โดยผ่านกระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (Freeze dry) พบว่าแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคที่มีการเติมสารเชื่อมขวาง มีรูพรุนขนาดเล็กกระจายอยู่ทั่วแผ่น รูพรุนมีขนาด 40-150, 5-35, 5-30 μm ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลค พบว่า มีรูพรุนขนาดเล็กกว่าแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลค เนื่องจากเมื่อมีการเติมสารเชื่อมขวาง ลงไปในปริมาณที่มากขึ้นทำให้แผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคเกิดการเชื่อมขวางมากขึ้น ทำให้แผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคแข็งแรงขึ้น เกิดการบวมตัวได้น้อยกว่าที่ให้มีรูพรุนขนาดเล็กกว่า ดังแสดงในรูปที่ 4.4-4.6



รูปที่ 4.4 โครงสร้างทางจุลภาคของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลค โดยใช้คาร์ดกาลีคที่มีการเติมสารเชื่อมขวาง ที่สัดส่วน Ge/Sh/Gu/Ga_1



รูปที่ 4.5 โครงสร้างทางจุลภาคของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลค โดยใช้คาร์ดกาลีคที่มีการเติมสารเชื่อมขวาง ที่สัดส่วน Ge/Sh/Gu/Ga_2



รูปที่ 4.6 โครงสร้างทางจุลภาคของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดทาลิกที่มีการเติมสารเชื่อมขวางที่สัดส่วน Ge/Sh/Gu/Ga_3

4.1.3 Crosslink Density

ความหนาแน่นระหว่างสายโซ่ที่ถูกเชื่อมโยงซึ่งสามารถวัดได้จากน้ำหนักโมเลกุลระหว่างสายโซ่ที่ถูกเชื่อมโยงหรือขนาดของรูพรุน จากผลการทดลองน้ำหนักโมเลกุลระหว่างสายโซ่ที่ถูกเชื่อมโยงและขนาดของรูพรุนมีค่าดังแสดงในตารางที่ 4.2

ตารางที่ 4.2 น้ำหนักโมเลกุลระหว่างสายโซ่ที่ถูกเชื่อมโยงและขนาดของรูพรุนของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดทาลิกที่มีการเติมสารเชื่อมขวางในอัตราส่วนต่างๆ

Crosslink ratio (%w/w)	Molecular weight between crosslinks (g/mol)	Mesh size (Å)
2.42	19354 ± 848	212 ± 5
3.63	15936 ± 1569	183 ± 13
4.85	5964 ± 297	93 ± 3

จากตารางที่ 4.2 น้ำหนักโมเลกุลระหว่างสายโซ่ที่ถูกเชื่อมโยงและขนาดของรูพรุนของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดคาลิกที่มีการเติมสารเชื่อมขวางในอัตราส่วนต่างๆ พบว่าเมื่อมีการเพิ่มอัตราส่วนของสารเชื่อมขวางส่งผลให้น้ำหนักโมเลกุลระหว่างสายโซ่ที่ถูกเชื่อมโยงและขนาดของรูพรุนมีค่าลดลง เนื่องจากเมื่อเพิ่มอัตราส่วนของสารเชื่อมขวางลงไปบนแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดคาลิกที่มีการเติมสารเชื่อมขวาง ทำให้เกิดการเชื่อมขวางมากขึ้นและส่งผลให้แผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดคาลิกที่มีการเติมสารเชื่อมขวางในอัตราส่วนต่างๆ และสอดคล้องกับผลการทดสอบสมบัติเชิงกล ที่ส่งผลให้สมบัติเชิงกลที่ดีขึ้น มีความแข็งแรงเพิ่มมากขึ้น [31, 33, 36, 37]

4.2 การหาอัตราการบวมตัว (Degree of swelling)

นอกจากสมบัติด้านโครงสร้างกายภาพแล้ว สมบัติการบวมตัวเป็นสมบัติที่ต้องพิจารณา ซึ่งศึกษาโดยการตัดชิ้นงานแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคเป็นชิ้นสี่เหลี่ยมจัตุรัส $2.0 \times 2.0 \text{ cm}^2$ จำนวน 3 ชิ้น หลังจากนั้นนำไปชั่งน้ำหนัก หาค่าเฉลี่ย (คือ น้ำหนักของชิ้นงานแห้ง (W_d) ขึ้นต่อนั้นนำไปแช่ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 5 วัน จากนั้นนำแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคซึ่งเพื่อน้ำหนักหลังจากมีการบวมตัว (คือ น้ำหนักของชิ้นงานเปียก ซึ่งการบวมตัว (W_s) อัตราการบวมตัว (Degree of swelling) [34, 35] คำนวณได้โดยใช้สมการที่ 4.1

$$\text{Swelling} = \frac{W_s - W_d}{W_d} \quad (4.1)$$

เมื่อ (W_s) คือ น้ำหนักของชิ้นงานเปียก

(W_d) คือ น้ำหนักของชิ้นงานแห้ง

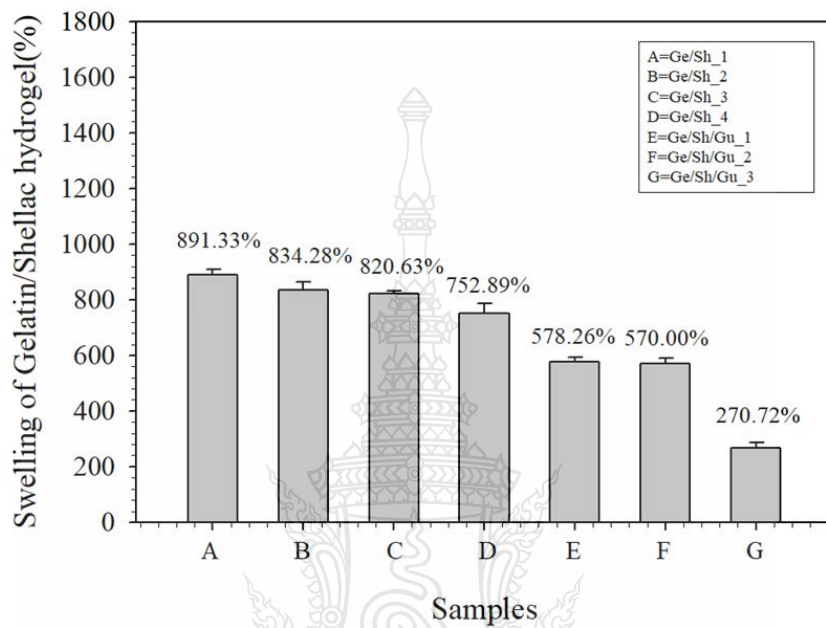
การบวมตัวของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคและแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดคาลิก ที่อัตราส่วนเซลแลคต่างๆ หลังจากแช่ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 5 วัน พบว่าอัตราการบวมตัวของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคที่อัตราส่วนเซลแลคต่างๆ ที่ Ge/Sh_1, Ge/Sh_2, Ge/Sh_3, Ge/Sh_4 เท่ากับ 891.33%, 834.28%, 820.63%, 752.89% ตามลำดับ

จากการศึกษาอัตราการบวมตัวของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคเมื่อเติมสารเชื่อมขวางในอัตราส่วนต่างๆ พบว่าอัตราการบวมตัวของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคที่อัตราส่วนสารเชื่อมขวางที่ Ge/Sh/Gu_1, Ge/Sh/Gu_2, Ge/Sh/Gu_3 เท่ากับ 578.26%, 570.00% และ 270.72% ตามลำดับ ดังแสดงดังรูปที่ 4.7

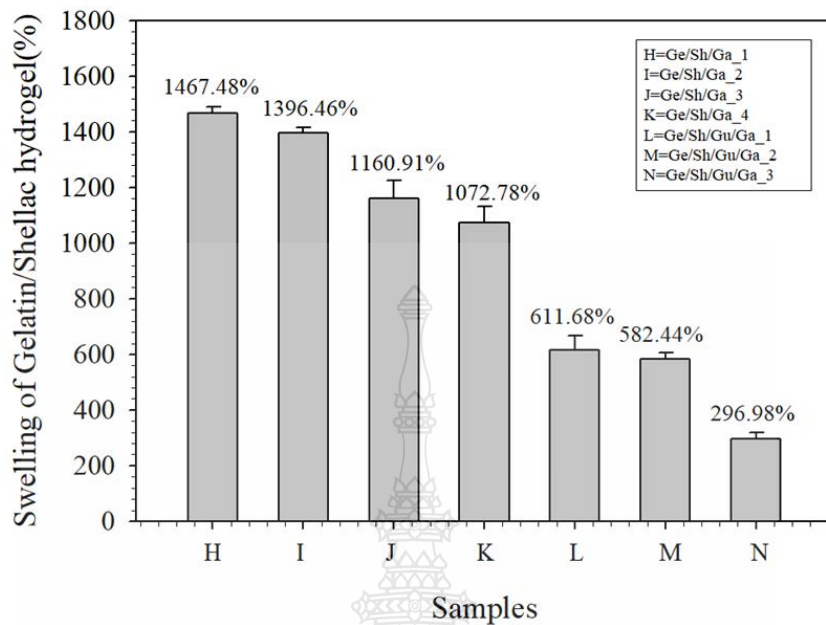
ผลการทดลองหาอัตราการบวมตัวของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้กรดคาลิกที่อัตราส่วนเซลแลคต่างๆ ที่ Ge/Sh/Ga_1, Ge/Sh/Ga_2, Ge/Sh/Ga_3, Ge/Sh/Ga_4 เท่ากับ 1467.48%, 1396.46%, 1160.91% และ 1072.78% ตามลำดับ และผลของอัตราการบวมตัวของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้กรดคาลิกที่อัตราส่วนสารเชื่อมขวางที่ Ge/Sh/Gu/Ga_1, Ge/Sh/Gu/Ga_2, Ge/Sh/Gu/Ga_3 เท่ากับ 611.68% , 582.44% และ 296.98% ตามลำดับ ดังแสดงดังรูปที่ 4.8

จากผลการทดลองพบว่าปริมาณอัตราส่วนของเซลแลคมีผลต่ออัตราการบวมตัวของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลค คือเมื่อมีปริมาณเซลแลคในปริมาณที่เพิ่มขึ้นส่งผลกระทบต่อให้อัตราการบวมตัวของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคมีค่าลดลง เนื่องจากการเติมเซลแลคเข้าไปหรือเพิ่มเข้าไปในปริมาณที่มากขึ้นส่งผลให้เกิดการขัดขวางหรือแทรกสอดอยู่ภายในตัวของเจลาติน และเนื่องจากเซลแลคเป็นของแข็งส่งผลให้แผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคมีความสามารถในการดูดซับน้ำได้น้อยลง จากผลการทดลองพบว่าการเพิ่มปริมาณเจลาตินที่มากขึ้นส่งผลให้อัตราการบวมตัวของแผ่นไฮโดรเจลสูงขึ้น เนื่องจากเจลาตินมีความเป็น hydrophilic มีความชอบน้ำมาก ดังนั้นปริมาณของเจลาตินทำให้ความสามารถการดูดซับน้ำ การบวมตัว สูงขึ้น เมื่อเติมสารเชื่อมขวางที่สัดส่วนต่างๆ ในแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้กรดคาลิกทำให้อัตราการบวมตัวลดลง เมื่อเติมสารเชื่อมขวางทำให้โมเลกุลของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคมีการเชื่อมต่อกันซึ่งส่งผลให้แผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคมีความแข็งแรงขึ้นทำให้อัตราการบวมตัวลดลงเมื่อเติมสารเชื่อมขวางและอัตราการบวมตัวลดลงเพิ่มมากขึ้นเมื่อเติมสารเชื่อมขวางเพิ่มมากขึ้นซึ่งสอดคล้องกับผลการทดสอบสมบัติเชิงกลที่พบว่าแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคมีความแข็งแรงเพิ่มขึ้นอีกเมื่อมีการเติมสารเชื่อมขวางลงไปและแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคมีความแข็งแรงขึ้นเมื่อมีการเติมสารเชื่อมขวางลงไปมากขึ้นแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคที่เติมกรดคาลิกมีค่าอัตราการบวมตัวสูงกว่าแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลค เนื่องจากเมื่อมีการเติมกรดคาลิกส่งผลให้แผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคมีความอ่อนตัวมากขึ้น บวมตัวสูงขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับผลการทดสอบสมบัติ

เชิงกลที่พบว่าแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคมีความอ่อนตัวมากขึ้นเมื่อมีการเติมกรดคาลิก ที่จะกล่าวในเนื้อหาส่วนที่ต่อจากส่วนนี้ [34-38]



รูปที่ 4.7 การบวมตัวของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคและแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลค โดยใช้กรดคาลิกที่อัตราส่วนสารเชื่อมขวางต่างๆหลังจากแช่ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 5 วัน



รูปที่ 4.8 การบวมตัวของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคและแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลค โดยใช้ ยากรดกาลิกที่อัตราส่วนเซลแลคต่างๆหลังจากแช่ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่ อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 5 วัน

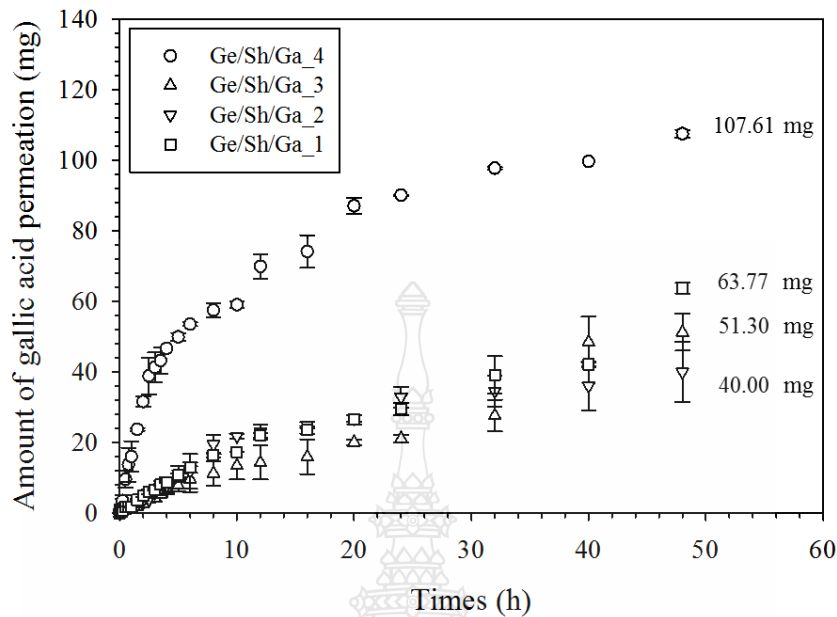
4.3 พฤติกรรมการปลดปล่อยยาของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกาลิก

ศึกษาพฤติกรรมการปลดปล่อยยากรดกาลิกของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกาลิกที่ขึ้นรูปได้ในระบบที่มีและไม่มีกระแสไฟฟ้าจากภายนอก ตามสัดส่วนที่มีและไม่มีสารเชื่อมขวาง พฤติกรรมการปลดปล่อยยากรดกาลิกถูกกำหนดโดย ติดตามการดูดกลืนรังสียูวีตามเวลาของปลดปล่อยกรดในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 ระหว่าง 0 ถึง 48 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 37°C ปริมาณกรดกาลิกที่อยู่ในบัฟเฟอร์ปลดปล่อยออกมาวัดด้วยเครื่องสเปกโตรโฟโตมิเตอร์ UV-vis (Evolution 600 UV-Vis Spectrophotometer จาก Thermo Scientific) ที่ความยาวคลื่น 271 nm ปริมาณยาที่ปลดปล่อยตามเวลา โดยการทดสอบการปลดปล่อยยานั้นทำการทดสอบด้วย Modified Franz Diffusion Cell โดยใช้หนังสือที่ตายแล้วเป็นเมมเบรนในการนำส่งยาผ่านผิวหนังแทนผิวหนังมนุษย์ โดยใช้หนังสือบริเวณหน้าท้องเนื่องจากผิวหนังบริเวณนี้มีความบาง วิธีการเตรียมทำได้โดย นำผิวหนังบริเวณหน้าท้องสุกรมลอกส่วนที่เป็นไขมันออก ควบคุมความหนาอยู่ที่

1-1.5 mm. จากนั้นทำความสะอาดด้วยน้ำเกลือและห่อด้วยอลูมิเนียมฟอยล์ เก็บไว้ที่อุณหภูมิ 0°C ทำการทดลองในระบบที่ไม่มีการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าจากภายนอก

การศึกษาการปลดปล่อยยากรดกจากแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกกลิตินในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 อุณหภูมิ 37 °C ที่ 48 ชั่วโมง ผลการทดลองพบว่ากรดกกลิตินที่ปล่อยออกมาจากแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกกลิติน พื้นที่การปลดปล่อยยา 19.63 cm² พื้นที่หน้าตัดแผ่นแปะยา มีปริมาณยาที่สามารถบรรจุในแผ่นแปะยา 123.78 mg

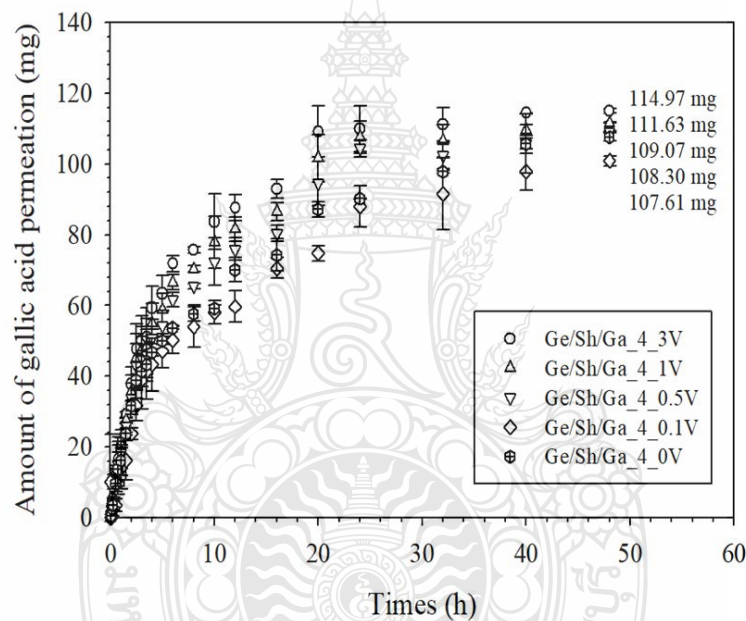
พฤติกรรมของการปลดปล่อยยาออกมานั้นแสดงในรูปที่ 4.9 มีพฤติกรรมที่มีปริมาณยาออกมามากในช่วงแรก เนื่องจากปริมาณยาที่มากเกาะอยู่ที่พื้นผิวหน้าของเมทริกซ์ Burst release และหลังจากนั้นปริมาณยาจะค่อยๆถูกปลดปล่อยออกมา Slow release จากชั้นในของเมทริกซ์ [49] ปริมาณยากรดกกลิตินที่ปลดปล่อยออกมาในช่วง 4 ชั่วโมงแรกที่อัตราการปลดปล่อยสูงสุดของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคทุกอัตราส่วนผสมของเซลแลค ปริมาณของกรดกกลิตินที่ปลดปล่อยออกมาจากแผ่นเจลาตินไฮโดรเจลที่อัตราส่วน Ge/Sh/Ga_4 ได้มีการปลดปล่อยยากรดกกลิตินออกปริมาณมากที่สุดคือ 86.09% (107.61mg) โดยที่ผลของการปลดปล่อยยากรดกกลิตินที่ปลดปล่อยออกมาจากแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลค โดยใช้ยากรดกกลิตินที่อัตราส่วน Ge/Sh/Ga_3 ปริมาณยาที่ปล่อยออกมาคือ 51.02% (51.30 mg) ปริมาณยากรดกกลิตินที่ปลดปล่อยออกมาจากแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลค โดยใช้ยากรดกกลิตินที่อัตราส่วน Ge/Sh/Ga_2 ปริมาณยาที่ปล่อยออกมาคือ 41.04%(40.00mg) ในขณะที่ปริมาณยากรดกกลิตินที่ปลดปล่อยออกมาจากแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกกลิตินที่อัตราส่วน Ge/Sh/Ga_1 ปริมาณยาที่ปล่อยออกมาคือ 32.00% (63.77mg)ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 4.9 จากผลการทดลองพบว่า เมื่อเปรียบเทียบปริมาณของเซลแลคในไฮโดรเจล ในการเติมเซลแลคที่เพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้ปริมาณของกรดกกลิตินที่ปลดปล่อยออกมาจากเจลาตินไฮโดรเจลเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากโมเลกุลของเซลแลคที่แทรกอยู่ในไฮโดรเจลนั้นเข้าไปทำให้เกิดการพ่นคลายของสายโซ่ของเจลาตินมีมากขึ้นทำให้ยาสามารถซึมผ่านออกมาได้มากขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับรูปที่ 4.8 และพบว่าปริมาณเจลาตินสูงขึ้นซึ่งส่งผลให้เกิดการบวมตัวเพิ่มขึ้นของเจลาตินไฮโดรเจลแสดงให้เห็นว่าการดูดซับน้ำมีมากขึ้นทำให้ดูดซับยาไว้ในแผ่นแปะยามากขึ้นตามไปด้วย [31, 37, 38, 41, 45]



รูปที่ 4.9 การปลดปล่อยกรดกาหลิกจากแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้กรดกาหลิก(mg)ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่อุณหภูมิ 37 °C ในระบบที่ไม่มีการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าจากภายนอก

เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการปลดปล่อยยา การกระตุ้นด้วยสนามไฟฟ้าจากภายนอกถูกนำมาศึกษาโดยทำการศึกษาการปลดปล่อยกรดกาหลิกจากแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคที่สัดส่วน Ge/Sh/Ga_4 มาศึกษาการปลดปล่อยยา โดยใช้กรดกาหลิกในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่อุณหภูมิ 37 °C เป็นเวลา 48 ชม. ในระบบที่มีการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าจากภายนอก ($E = 0 - 3 \text{ V}$) ผลการทดลองแสดงในรูปแบบที่ พบว่าปริมาณของกรดกาหลิกที่ปลดปล่อยออกมาเพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มความต่างศักย์ไฟฟ้า เมื่อมีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้า 0, 0.1, 0.3, 0.5, 1.3 V ปริมาณยาที่สามารถปลดปล่อยออกมาได้ คือ 86.09% (107.61 mg), 86.64% (108.30 mg), 87.26% (109.07 mg), 89.31% (111.63 mg) และ 91.97% (114.97 mg) ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับระบบที่มีการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าจากภายนอกการเพิ่มปริมาณของ กระแสไฟฟ้าจากภายนอกที่เพิ่มมากขึ้นส่งผลให้ปริมาณกรดกาหลิกที่ถูกปลดปล่อยออกมาจากแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลค โดยใช้กรดกาหลิก เพิ่มขึ้นเนื่องจากแรงผลักของขั้วกระแสไฟฟ้าซึ่งเป็นขั้วเดียวกันกับยาส่งผลให้กรดกาหลิกถูก

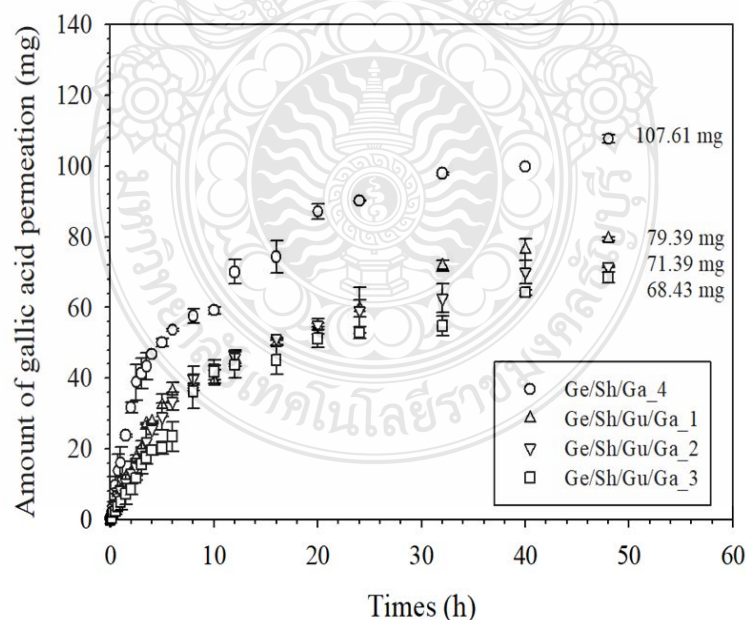
ปลดปล่อยออกมาได้มากขึ้นและเมื่อเพิ่มปริมาณของกระแสไฟฟ้าเปรียบเสมือนการเพิ่มแรงผลักดันส่งผลให้ปลดปล่อยยาได้มากยิ่งขึ้น นอกจากนี้การกระตุ้นด้วยสนามไฟฟ้าจากภายนอกนั้นจะมีการขยายรูมของหนังหุ้ม ด้วย [31]ทำให้ปริมาณยาที่สามารถออกมามากกว่าระบบที่ไม่มีกระตุ้นด้วยสนามไฟฟ้าซึ่งสอดคล้องกับผลการทดลองการปลดปล่อยยากรดกาลิกจากแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกาลิกที่มีการเติมสารเชื่อมขวางในระบบที่มีการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าจากภายนอกที่จะกล่าวในขั้นตอนต่อไป [31, 32, 37, 38, 45]



รูปที่ 4.10 การปลดปล่อยกรดกาลิกจากแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกาลิก(mg) ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่อุณหภูมิ 37 °C เป็นเวลา 48 ชม.ในระบบที่มีการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าจากภายนอก (E=0-3 V)

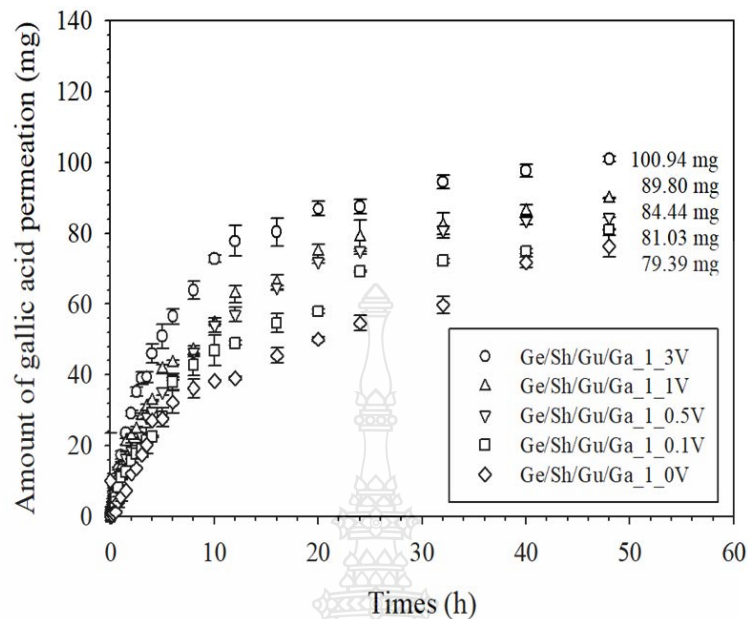
การศึกษาการปลดปล่อยกรดกาลิกจากแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกาลิกที่มีการเติมสารเชื่อมขวาง ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่อุณหภูมิ 37 °C เป็นเวลา 48 ชม.ในระบบที่ไม่มีกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าจากภายนอก(E=0 V) ผลการทดลองพบว่าปริมาณของกรดกาลิกที่ปลดปล่อยออกมาจากแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกาลิกที่ไม่มีการเติมสารเชื่อมขวาง ที่อัตราส่วน Ge/Sh/Ga_4, Ge/Sh/Gu/Ga_1, Ge/Sh/Gu/Ga_2, Ge/Sh/Gu/Ga_3 ได้มีการ

ปลดปล่อยยากรดคาลิกออกมาปริมาณคือ 86.09% (107.61 mg), 63.51%(79.39 mg), 57.11%(71.39 mg) และ 54.74%(68.43 mg) ดังแสดงในรูปที่ 4.11 จากผลการทดลองพบว่าเมื่อเปรียบเทียบปริมาณของสารเชื่อมขวางที่เติมลงไปในพื้นที่ไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดคาลิกที่มีการเติมสารเชื่อมขวาง ปริมาณของสารเชื่อมขวางที่เพิ่มมากขึ้นส่งผลให้ปริมาณของยากรดคาลิกที่ถูกปลดปล่อยออกมามีที่ลดลง ผกผันตามปริมาณของสารเชื่อมขวางที่เพิ่มมากขึ้น เนื่องจากการเติมสารเชื่อมขวางลงไปในพื้นที่ไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดคาลิกส่งผลให้โมเลกุลของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดคาลิกเกิดการเชื่อมขวางทำให้น้ำหนักโมเลกุลระหว่างสายโซ่ที่ถูกเชื่อมโยงมีค่าลดลงหรือขนาดของรูพรุนมีขนาดเล็กลง ซึ่งสอดคล้องกับผลการทดลองการหาขนาดของรูพรุนของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดคาลิกที่มีการเติมสารเชื่อมขวางที่จะกล่าวในผลการทดลองต่อไป และส่งผลให้ความแข็งแรงของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดคาลิกที่มีการเติมสารเชื่อมขวางเพิ่มขึ้นซึ่งสอดคล้องกับผลของการทดลองสมบัติเชิงกลของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดคาลิกที่มีการเติมสารเชื่อมขวางที่จะกล่าวในขั้นตอนต่อไป [31, 32, 37, 38, 45]



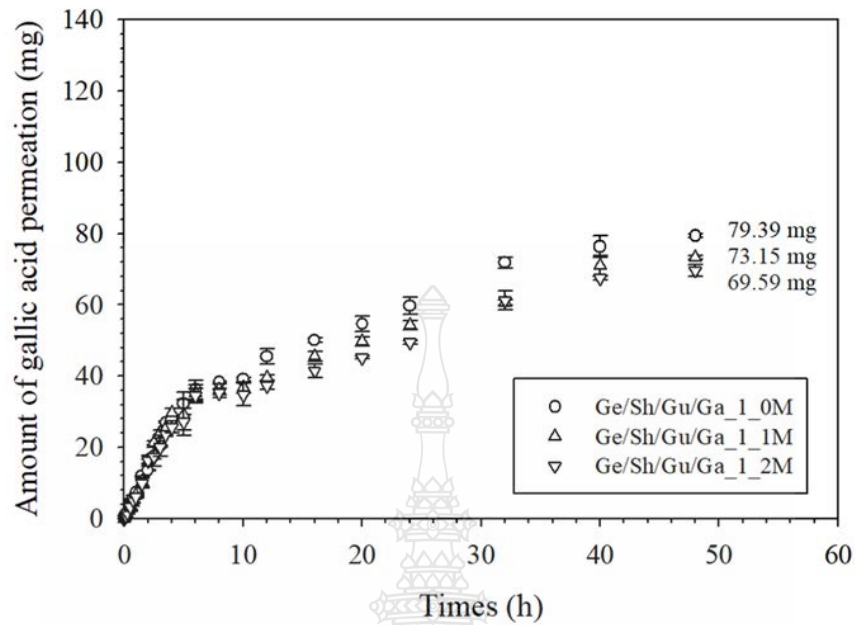
รูปที่ 4.11 การปลดปล่อยกรดคาลิกจากแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดคาลิก (mg) ที่มีการเติมสารเชื่อมขวาง ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่อุณหภูมิ 37 °C เป็นเวลา 48 ชม. ในระบบที่ไม่มีการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าจากภายนอก (E= 0V)

การศึกษาการปลดปล่อยกรดกลูติกจากแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกลูติกที่มีการเติมสารเชื่อมขวาง ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่อุณหภูมิ 37 °C เป็นเวลา 48 ชม. ในระบบที่มีการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าจากภายนอก ($E=0-3$ V) ผลการทดลองพบว่าปริมาณของกรดกลูติกที่ปลดปล่อยออกมาจากแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกลูติกที่มีการเติมสารเชื่อมขวางที่อัตราส่วน Ge/Sh/Gu/Ga_1_0V, Ge/Sh/Gu/Ga_1_0.1V, Ge/Sh/Gu/Ga_1_0.5V, Ge/Sh/Gu/Ga_1_1V, Ge/Sh/Gu/Ga_1_3V, ได้มีการปลดปล่อยยากรดกลูติกออกมาคือ 63.51% (79.39 mg), 64.83% (81.03 mg), 67.55% (84.40 mg), 71.84% (89.80 mg) และ 80.75% (100.94 mg) ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 4.12 จากการทดลองพบว่า การปลดปล่อยยากรดกลูติกที่ปลดปล่อยออกมาจากแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ ยากรดกลูติกที่มีสารเชื่อมขวางที่อัตราส่วน Ge/Sh/Gu/Ga_1_3V มีปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมามากที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับระบบที่มีการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าจากภายนอก การเพิ่มปริมาณของกระแสไฟฟ้าจากภายนอกที่เพิ่มมากขึ้นส่งผลให้ปริมาณยากรดกลูติกที่ถูกปลดปล่อยออกมาจากแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกลูติกเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากแรงผลักของขั้วกระแสไฟฟ้าซึ่งเป็นขั้วเดียวกันกับยาส่งผลให้ยากรดกลูติกถูกปลดปล่อยออกมาได้มากขึ้นและเมื่อเพิ่มปริมาณของกระแสไฟฟ้าเปรียบเสมือนการเพิ่มแรงผลักยังส่งผลให้ปลดปล่อยยาได้มากยิ่งขึ้นซึ่งสอดคล้องกับผลการทดลองการปลดปล่อยยากรดกลูติกจากแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกลูติกในระบบที่มีการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าจากภายนอกดังที่กล่าวมาแล้ว [31, 32, 37, 38, 45]



รูปที่ 4.12 การปลดปล่อยกรดกาลิกจากแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้กรดกาลิก (mg) ที่มีการเติมสารเชื่อมขวาง ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่อุณหภูมิ 37 °C เป็นเวลา 48 ชม. ในระบบที่มีการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าจากภายนอก (E=0-3V)

จากการศึกษาการปลดปล่อยกรดกาลิกจากแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้กรดกาลิกที่มีการเติมสารเชื่อมขวาง ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่อุณหภูมิ 37 °C เป็นเวลา 48 ชม. ในระบบที่ไม่มีมีการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าจากภายนอก (E=0V) โดยเก็บไว้เป็นเวลา 0-2 เดือน ผลการทดลองพบว่าปริมาณกรดกาลิกที่ถูกปลดปล่อยออกมาจากแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้กรดกาลิกที่มีการเติมสารเชื่อมขวางที่อัตราส่วน Ge/Sh/Gu/Ga_1_0M, Ge/Sh/Gu/Ga_1_1M, Ge/Sh/Gu/Ga_1_2M ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาก็คือ 63.51% (79.39 mg), 58.60% (73.15 mg) และ 55.67% (69.59 mg) ดังแสดงในรูปที่ 4.13 จากผลการทดลองพบว่าระยะเวลาในการเก็บแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้กรดกาลิกที่มีการเติมสารเชื่อมขวาง ที่ระยะเวลาเพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้ปริมาณกรดกาลิกที่ถูกปลดปล่อยมีปริมาณลดลงเล็กน้อยเนื่องจากแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลค โดยใช้กรดกาลิกที่มีการเติมสารเชื่อมขวางอาจเกิดการเสื่อมสภาพตามระยะเวลาการเก็บที่นานขึ้นส่งผลให้การปลดปล่อยยาผกผันตามระยะเวลาในการเก็บที่นานขึ้น [31, 32, 37, 38, 45]



รูปที่ 4.13 การปลดปล่อยกรดกาแลคจากแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลค โดยใช้กรดกาแลค (mg) ที่มีการเติมสารเชื่อมขวาง ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่อุณหภูมิ 37 °C เป็นเวลา 48 ชม. ในระบบที่ไม่มีมีการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าจากภายนอก (E = 0V) โดยเก็บไว้เป็นเวลา 0-2 เดือน

4.4 การศึกษาจลนศาสตร์การปลดปล่อยยา (Drug permeation Kinetic)

โมเดลทางคณิตศาสตร์ที่นิยมนำมาใช้ในการศึกษารูปแบบการปลดปล่อยยาจากระบบพอลิเมอร์ตามสมการ(4.2) ของ Power law (Korsmeyer et al.,1983) [20-23]

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (4.2)$$

เมื่อ M_t คือ ปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาที่เวลาใดๆ (t)

M_∞ คือ ปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาที่เวลานันต์ (∞)

K คือ ค่าคงที่

n คือ ค่า Release exponent บอกถึงกลไกการปลดปล่อย

จากสมการที่ (4.2) สามารถเขียนให้อยู่ในรูปลอการิทึมได้ดังสมการที่(4.3)

$$\log \frac{M_t}{M_\infty} = n \log t + \log K \quad (4.3)$$

เมื่อพล็อตกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง $\log M_t / M_\infty$ และ \log ของเวลาจะได้กราฟเส้นตรง ทำให้สามารถหาค่า n ได้จากความชันของกราฟ โดยค่า n ที่ได้จะบอกถึงลักษณะการปลดปล่อยยาแสดงดังตารางที่ 4.3

ตารางที่ 4.3 เลขยกกำลังของ Power law กับกลไกการปลดปล่อยยาจากระบบควบคุมการนำส่งยาที่มีรูปทรงเรขาคณิตแตกต่างกัน [20-23]

Thin film	Cylinder	Sphere	Drug release me
Exponent,n			
0.5	0.45	0.43	Fickian diffusion
0.5<n<1.0	0.45<n<0.89	0.43<n<0.85	Non- Fickian
1.0	0.89	0.85	Case-II transport

จากผลการทดลองพบว่ากลไกการปลดปล่อยยาจากระบบควบคุมการนำส่งยาที่มีรูป Thin film มีค่า n และค่า k ดังแสดงในตารางที่ 4.4 พบว่าทุกอัตราส่วนของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลลูลอสโดยใช้สารตกค้าง มี ค่า n อยู่ในช่วง $0.5 < n < 1.0$ ซึ่งเป็นกลไกการปลดปล่อยยาจากระบบควบคุมการนำส่งยาแบบ Non- Fickian

ตารางที่ 4.4 ผลการทดลองพบว่ากลไกการปลดปล่อยยาจากระบบควบคุมการนำส่งยา

Samples	k					n				
	0 V	0.1 V	0.5 V	1 V	3 V	0 V	0.1 V	0.5 V	1 V	3 V
Ge/Sh/Ga_1	0.025	-	-	-	-	0.753	-	-	-	-
Ge/Sh/Ga_2	0.031	-	-	-	-	0.56	-	-	-	-
Ge/Sh/Ga_3	0.025	-	-	-	-	0.737	-	-	-	-
Ge/Sh/Ga_4	0.026	0.083	0.085	0.134	0.136	0.753	0.737	0.638	0.64	0.641
Ge/Sh/Gu/Ga_1	0.052	0.072	0.086	0.106	0.137	0.818	0.683	0.663	0.603	0.566
Ge/Sh/Gu/Ga_2	0.045	-	-	-	-	0.842	-	-	-	-
Ge/Sh/Gu/Ga_3	0.055	-	-	-	-	0.720	-	-	-	-

4.5 ผลการทดสอบความเป็นพิษ

ทดสอบความเป็นพิษด้วยวิธี MTT ASSAY โดยนำเซลล์ผิวหนัง (Fibroblast Cells) จำนวน 1×10^4 เซลล์ ใส่ลงในแต่ละหลุมของ 96 well plate ปรับปริมาตรของสารละลายเซลล์ให้เท่ากับ 180 μ l ด้วยอาหาร DMEM ที่มี 10% heat-inactivated FBS และ 1% Pen-Strep Solution บ่มทิ้งไว้ที่อุณหภูมิ 37°C ในสภาวะอากาศที่มี 5% CO₂ เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นเติมสารละลายตัวอย่างที่ความเข้มข้นต่างๆ ปริมาตร 20 μ l บ่มทิ้งไว้ที่อุณหภูมิ 37°C ในสภาวะอากาศที่มี 5% CO₂ เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นหาความเป็นพิษของสารสกัดต่อเซลล์ โดยใช้สารละลาย MTT (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide) ที่ความเข้มข้น 5 mg/ml ปริมาตร 100 μ l นำไปบ่มในตู้เพาะเลี้ยงเซลล์เป็นเวลา 3-6 ชั่วโมง จากนั้นนำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 560 นาโนเมตร ซึ่งผลการทดสอบความเป็นพิษแสดงในตารางที่ 4.5 ผลการทดสอบความเป็นพิษใน Fibroblast Cells

ตารางที่ 4.5 ผลการทดสอบความเป็นพิษใน Fibroblast Cells

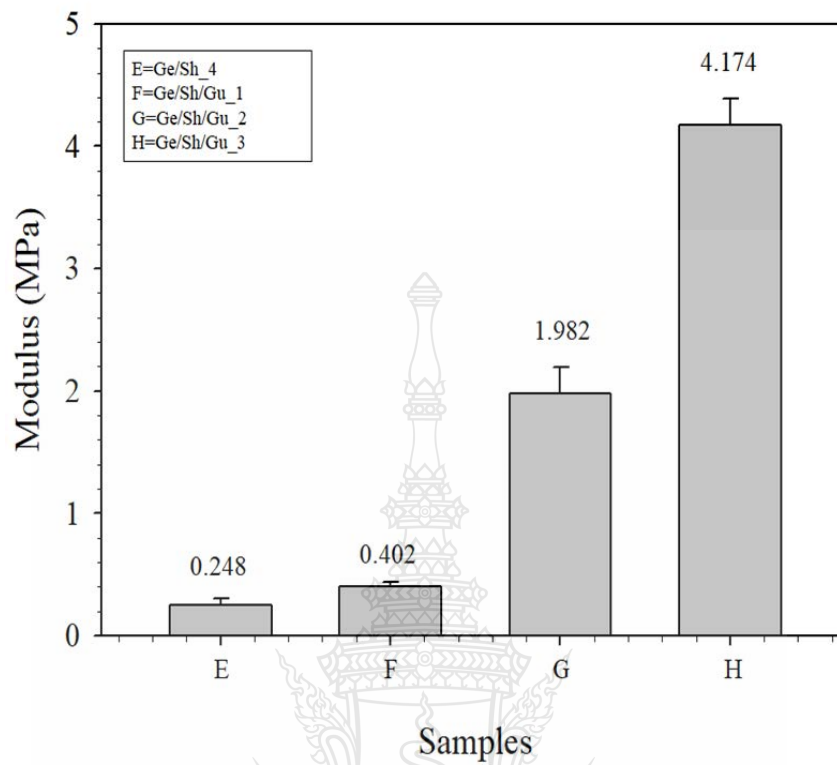
Sample	Cell viability (0.001 mg/mL)	Non cytotoxicity (Cell viability > 80%)
Ge/Sh_1	102.65 ± 0.07	/
Ge/Sh_2	104.26 ± 0.09	/
Ge/Sh_3	104.08 ± 0.01	/
Ge/Sh_4	101.12 ± 0.05	/
Ge/Sh/Ga_1	101.12 ± 1.03	/
Ge/Sh/Ga_2	98.78 ± 0.76	/
Ge/Sh/Ga_3	99.96 ± 1.05	/
Ge/Sh/Ga_4	101.78 ± 1.51	/
Ge/Sh/Gu_1	100.46 ± 3.50	/
Ge/Sh/Gu_2	105.76 ± 1.40	/
Ge/Sh/Gu_3	86.23 ± 0.64	/
Ge/Sh/Gu/Ga_1	91.56 ± 2.04	/
Ge/Sh/Gu/Ga_2	96.66 ± 0.22	/
Ge/Sh/Gu/Ga_3	103.42 ± 3.46	/

*Non toxicity Cell viability >80%

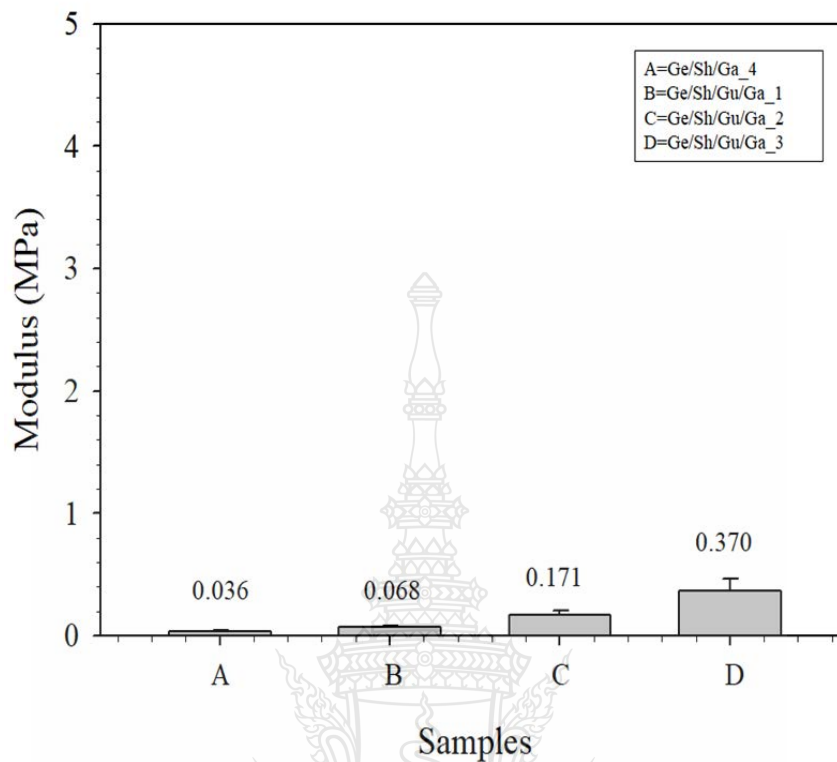
จากการทดสอบความเป็นพิษของตัวอย่าง 14 ตัวอย่าง พบว่า ทั้ง 14 ตัวอย่าง ไม่มีความเป็นพิษใน Fibroblast Cells มีอัตราการเจริญเติบโตของเซลล์มากกว่า 80%

4.6 การทดสอบสมบัติเชิงกลของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกลูค

จากการศึกษาสมบัติเชิงกลค่า Modulus ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลค แสดงผลดังนี้ แผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคที่มีการเปลี่ยนแปลงอัตราการเชื่อมขวางที่อัตราส่วน Ge/Sh_4, Ge/Sh/Gu_1, Ge/Sh/Gu_2, Ge/Sh/Gu_3 มีค่า 0.248, 0.402, 1.982 และ 4.174 MPa ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 4.14 และสมบัติเชิงกลค่า Modulus ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกลูค แสดงผลดังนี้ แผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคที่มีการเติมยากรดกลูค ที่อัตราส่วน Ge/Sh/Ga_4, Ge/Sh/Gu/Ga_1, Ge/Sh/Gu/Ga_2, Ge/Sh/Gu/Ga_3 มีค่า 0.036, 0.068, 0.171 และ 0.370 MPa ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 4.15 จากผลการทดลองเมื่อเปรียบเทียบค่า Modulus ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกลูค มีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อปริมาณอัตราส่วนของสารเชื่อมขวางเพิ่มมากขึ้นซึ่งสอดคล้องกับผลการทดลองความหนาแน่นระหว่างสายโซ่ที่ถูกเชื่อม โยง คือเมื่อเพิ่มอัตราส่วนของสารเชื่อมขวางส่งผลให้อัตราการเชื่อมมากขึ้นแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคมีความแข็งแรงมากขึ้น และเมื่อมีการเติมยากรดกลูคลงไปแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคส่งผลให้แผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลค มีความแข็งแรงน้อยลงและมีค่า Modulus ที่ลดลงสอดคล้องกับผลการทดสอบความแข็งของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคที่พบว่าความแข็งของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคมีค่าลดลงเมื่อมีการเติมยากรดกลูคลงไปเพราะ ค่า Tg มีค่าลดลงเมื่อเติมยากรดกลูคทำให้แผ่นอ่อนนุ่มลง [36, 37, 39, 41]



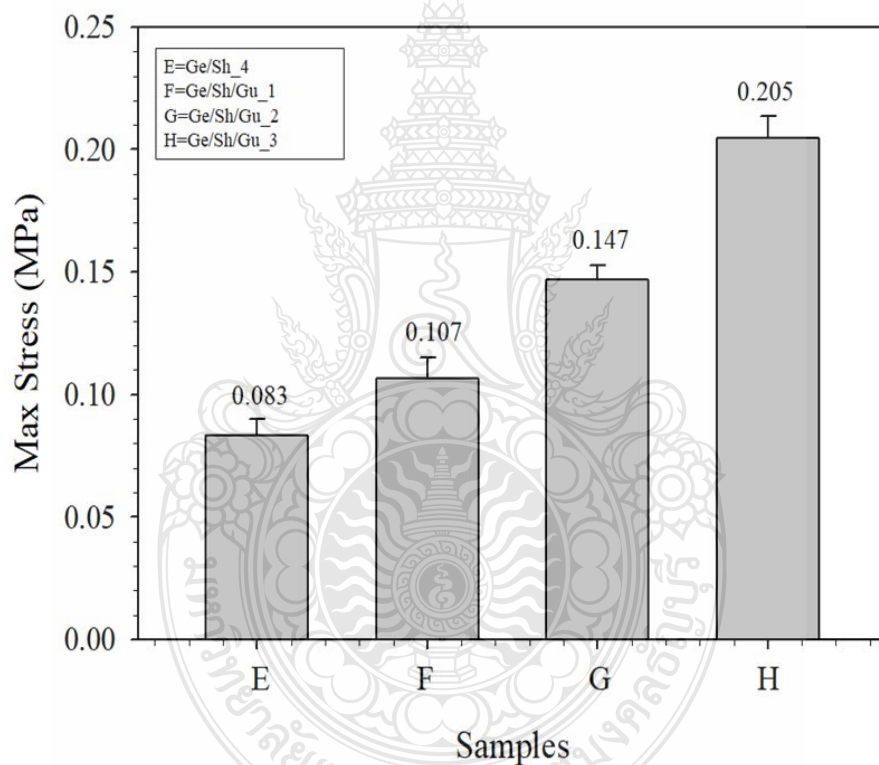
รูปที่ 4.14 ผลการทดสอบสมบัติเชิงกลค่า Modulus ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยเปลี่ยนอัตราการเติมสารเชื่อมขวาง



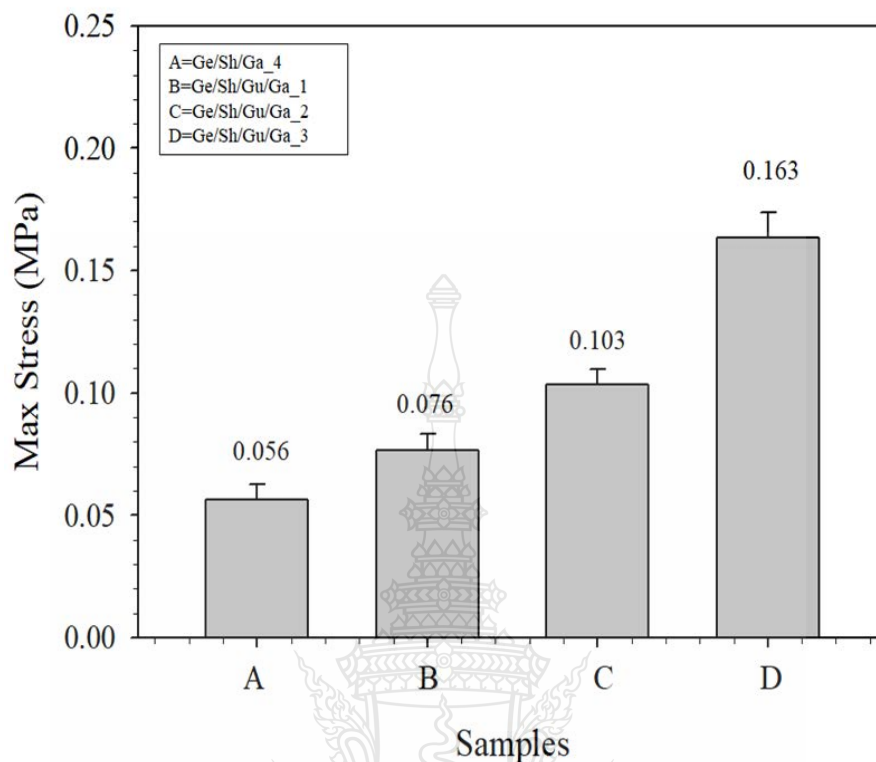
รูปที่ 4.15 ผลการทดสอบสมบัติเชิงกลค่า Modulus ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกลาลิก

จากการศึกษาสมบัติเชิงกลค่า Max Stress ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกลาลิก แสดงผลดังนี้ ผลของการเปลี่ยนแปลงปริมาณสารเชื่อมขวางที่อัตราส่วน Ge/Sh_4, Ge/Sh/Gu_1, Ge/Sh/Gu_2, Ge/Sh/Gu_3 มีค่า 0.083, 0.107, 0.147 และ 0.205 MPa ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 4.17 และสมบัติเชิงกลค่า Max Stress ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกลาลิก แสดงผลดังนี้ แผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคที่มีการเติมยากรดกลาลิก ที่อัตราส่วน Ge/Sh/Ga_4, Ge/Sh/Gu/Ga_1, Ge/Sh/Gu/Ga_2, Ge/Sh/Gu/Ga_3 มีค่า 0.056, 0.076, 0.103 และ 0.163 MPa ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 4.18 จากผลการทดลองเมื่อเปรียบเทียบค่า Max Stress ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกลาลิก มีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อปริมาณอัตราส่วนของสารเชื่อมขวางเพิ่มมากขึ้นซึ่งสอดคล้องกับผลการทดลองความหนาแน่นระหว่างสายโซ่ที่ถูกเชื่อมโยง คือเมื่อ

เพิ่มอัตราส่วนของสารเชื่อมขวางส่งผลให้อัตราการเชื่อมมากขึ้นแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคมีความแข็งแรงมากขึ้น และเมื่อมีการเติมยากรดกลูคองไปในแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคส่งผลให้แผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลค มีความแข็งแรงน้อยลงและมีค่า Max Stress ที่ลดลงสอดคล้องกับผลการทดสอบความแข็งแรงของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคที่พบว่าความแข็งแรงของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคมีค่าลดลงเมื่อมีการเติมยากรดกลูคองไปเพราะ ค่า T_g มีค่าลดลงเมื่อเติมยากรดกลูคองทำให้แผ่นอ่อนนุ่มลง [36, 37, 39, 41]



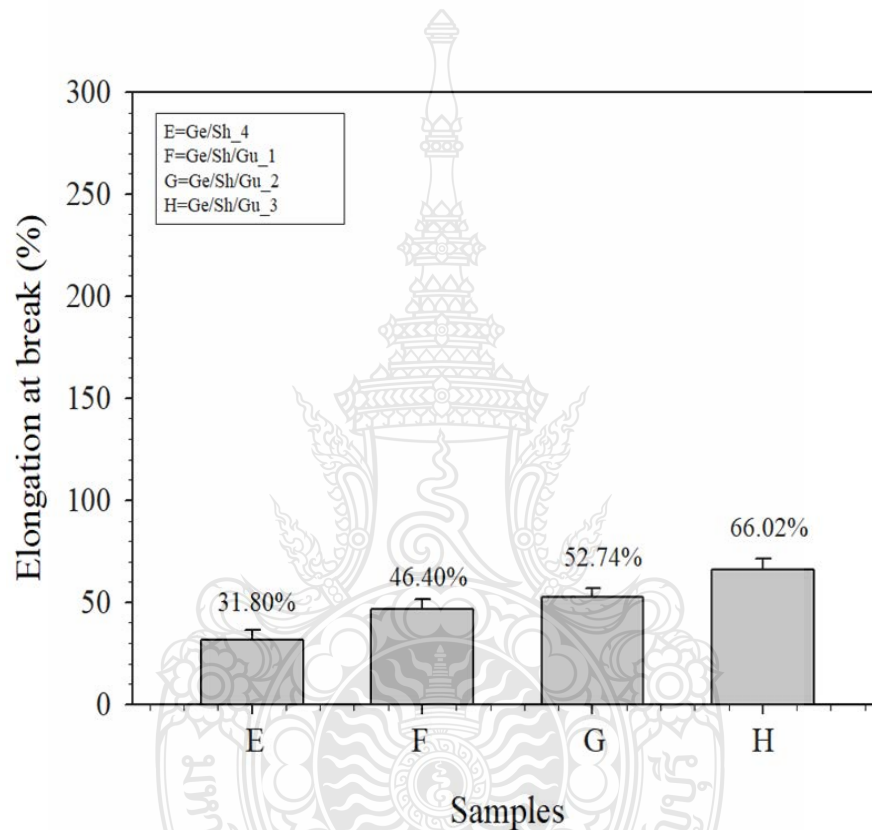
รูปที่ 4.16 ผลการทดสอบสมบัติเชิงกลค่า Max Stress ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยเปลี่ยนอัตราการเติมสารเชื่อมขวาง



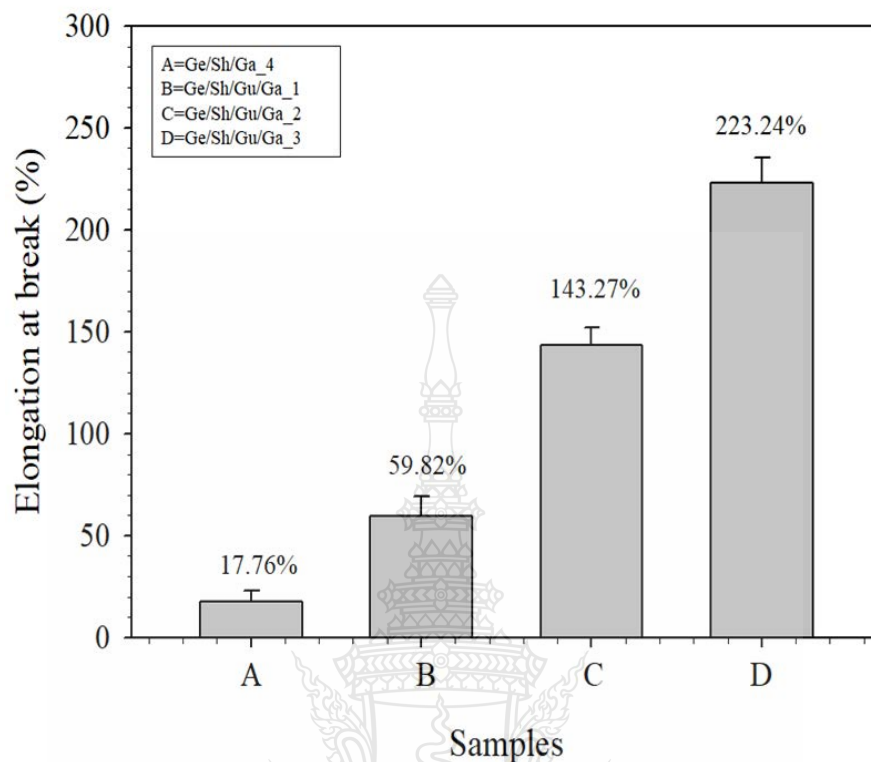
รูปที่ 4.17 ผลการทดสอบสมบัติเชิงกลค่า Max Stress ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ใยกรดกลาลิก

จากการศึกษาสมบัติเชิงกลค่า Elongation at break ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ใยกรดกลาลิก แสดงผลดังนี้ ผลของการเปลี่ยนแปลงปริมาณสารเชื่อมขวางที่อัตราส่วน Ge/Sh_4, Ge/Sh/Gu_1, Ge/Sh/Gu_2, Ge/Sh/Gu_3 มีค่า 31.80%, 46.40%, 52.74% และ 52.74% ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 4.19 และสมบัติเชิงกลค่า Elongation at break ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ใยกรดกลาลิก แสดงผลดังนี้ แผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคที่มีการเติมใยกรดกลาลิก ที่อัตราส่วน Ge/Sh/Ga_4, Ge/Sh/Gu/Ga_1, Ge/Sh/Gu/Ga_2, Ge/Sh/Gu/Ga_3 มีค่า 17.76%, 59.82%, 143.27% และ 223.24% ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 4.20 จากผลการทดลองเมื่อเปรียบเทียบค่าเปอร์เซ็นต์ Elong at break ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ใยกรดกลาลิก มีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อปริมาณอัตราส่วนของสารเชื่อมขวางเพิ่มมากขึ้นซึ่งสอดคล้องกับผลการทดลองความหนาแน่น

ระหว่างสายโซ่ที่ถูกเชื่อม โยง คือเมื่อเพิ่มอัตราส่วนของสารเชื่อมขวางส่งผลให้อัตราการเชื่อมมากขึ้น แผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคมีความแข็งแรงมากขึ้น และเมื่อมีการเติมยากรดกลีกลงไปใน แผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคทำให้แผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคมีความอ่อนนุ่มสามารถ ยืดได้มากขึ้นเพราะค่า T_g มีค่าลดลงเมื่อเติมยากรดกลีกลงไป [36,37, 39, 41]



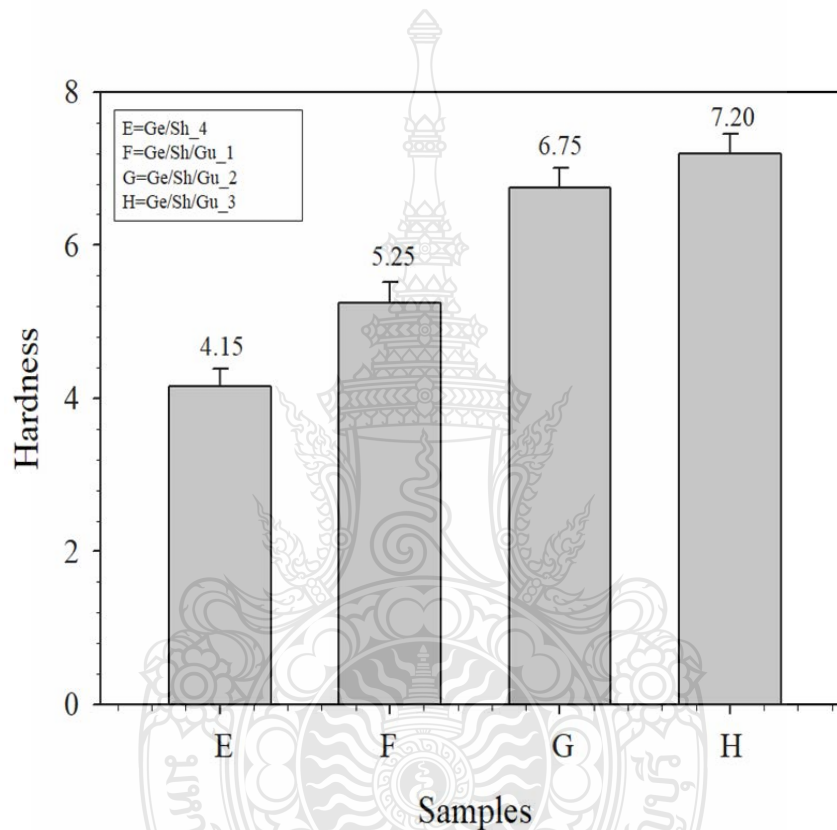
รูปที่ 4.18 ผลการทดสอบสมบัติเชิงกลค่า Elongation at break ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยเปลี่ยนอัตราการเติมสารเชื่อมขวาง



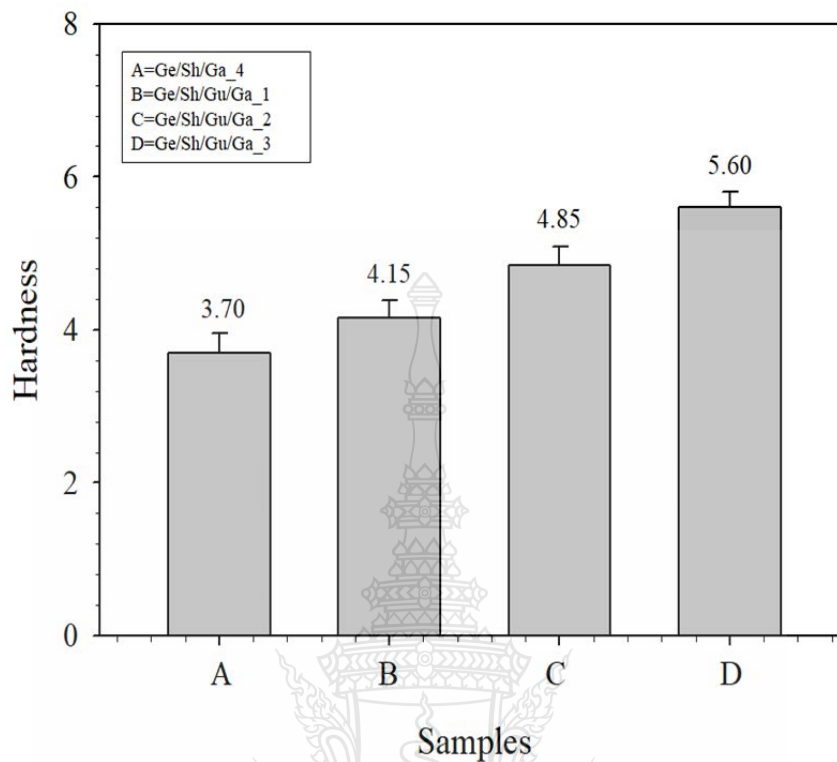
รูปที่ 4.19 ผลการทดสอบสมบัติเชิงกลค่า Elongation at break ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกาลิก

จากการศึกษาสมบัติเชิงกลค่า Hardness ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกาลิก แสดงผลดังนี้ ผลของการเปลี่ยนแปลงปริมาณสารเชื่อมขวางที่อัตราส่วน Ge/Sh_4, Ge/Sh/Gu_1, Ge/Sh/Gu_2, Ge/Sh/Gu_3 มีค่า 4.15, 5.25, 6.75 และ 7.20 ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 4.21 และสมบัติเชิงกลค่า Hardness ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกาลิก แสดงผลดังนี้ แผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคที่มีการเติมยากรดกาลิก ที่อัตราส่วน Ge/Sh/Ga_4, Ge/Sh/Gu/Ga_1, Ge/Sh/Gu/Ga_2, Ge/Sh/Gu/Ga_3 มีค่า 3.70, 4.15, 4.85 และ 5.60 ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 4.22 จากผลการทดลองเมื่อเปรียบเทียบค่า Hardness ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกาลิก มีค่า เพิ่มขึ้นเมื่อปริมาณอัตราส่วนของสารเชื่อมขวางเพิ่มมากขึ้นซึ่งสอดคล้องกับผลการทดลองความหนาแน่นระหว่างสายโซ่ที่ถูกเชื่อม โยง คือเมื่อเพิ่มอัตราส่วนของ

สารเชื่อมขวางส่งผลให้อัตราการเชื่อมมากขึ้นแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคมีความแข็งมากขึ้น และเมื่อมีการเติมขากรดกาลิกลงไปในแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคส่งผลให้ค่า Tg แผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ขากรดกาลิกมีค่าลดลงทำให้ค่าความแข็งลดลง อ่อนนุ่มมากขึ้น [36,37, 39, 41]



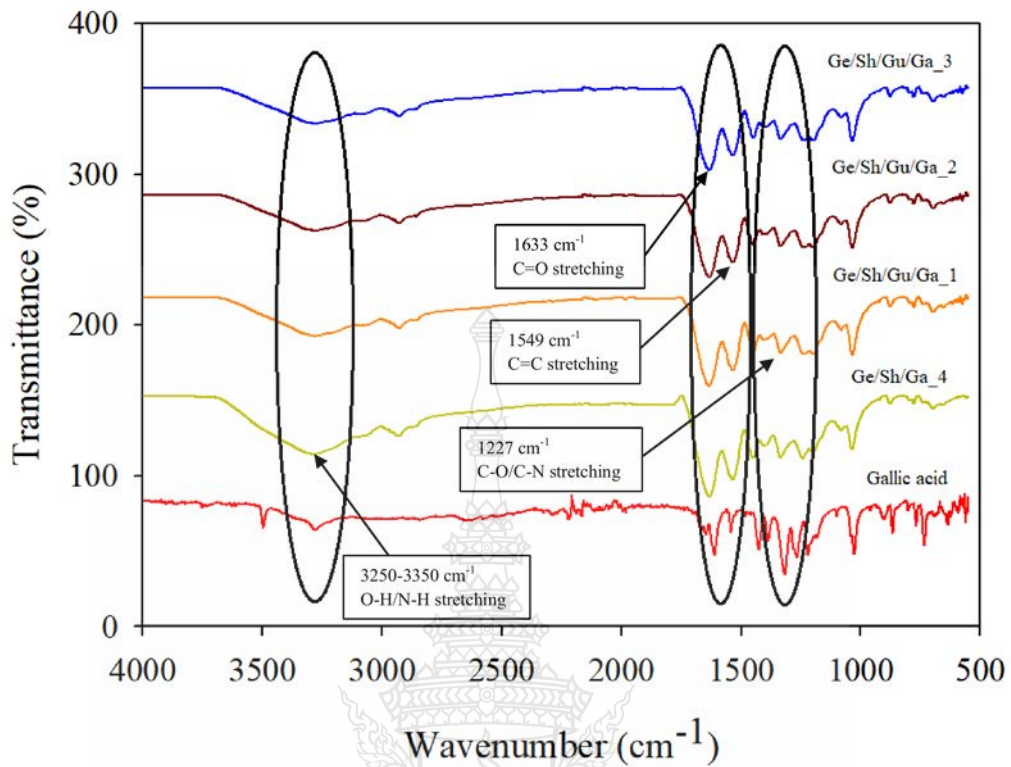
รูปที่ 4.20 ผลการทดสอบสมบัติเชิงกลค่า Hardness ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยเปลี่ยนอัตราการเติมสารเชื่อมขวาง



รูปที่ 4.21 ผลการทดสอบสมบัติเชิงกลค่า Hardness ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกลาลิก

4.7 การวิเคราะห์โครงสร้างของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกลาลิก

จากการวิเคราะห์โครงสร้างของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกลาลิกพบว่า ยากรดกลาลิก, Ge/Sh/Ga_4, Ge/Sh/Gu/Ga_1, Ge/Sh/Gu/Ga_2, Ge/Sh/Gu/Ga_3 มี peak เกิดขึ้นที่ $3250-3350\text{ cm}^{-1}$ ซึ่งแสดงหมู่ฟังก์ชันของ O-H / N-H stretching มี peak เกิดขึ้นที่ 1633 cm^{-1} ซึ่งแสดงหมู่ฟังก์ชันของ C=O stretching มี peak เกิดขึ้นที่ 1549 cm^{-1} ซึ่งแสดงหมู่ฟังก์ชันของ C=C stretching และ มี peak เกิดขึ้นที่ 1227 cm^{-1} ซึ่งแสดงหมู่ฟังก์ชันของ C-O / C-N stretching จากผลการทดสอบพบว่าแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคไม่มี peak ใหม่เกิดขึ้น แสดงว่าไม่มีการเกิดปฏิกิริยาเคมีที่ทำให้เปลี่ยนแปลงหมู่ฟังก์ชันหรือเกิดเป็นสารอื่น [34, 39] ดังแสดงในรูปที่ 4.24

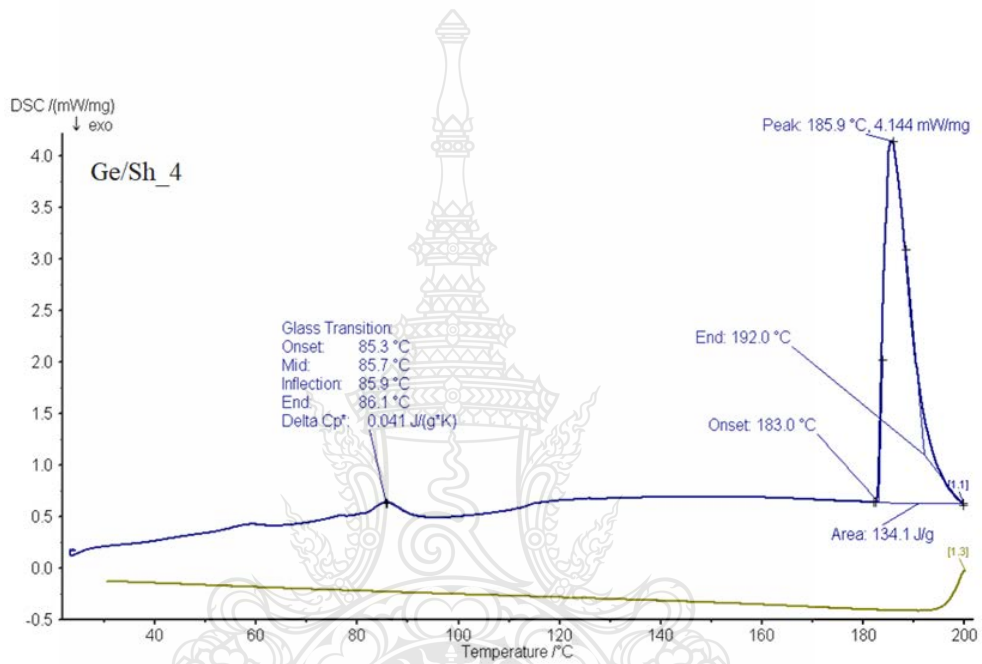


รูปที่ 4.22 ผลการวิเคราะห์โครงสร้างของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกาอิก

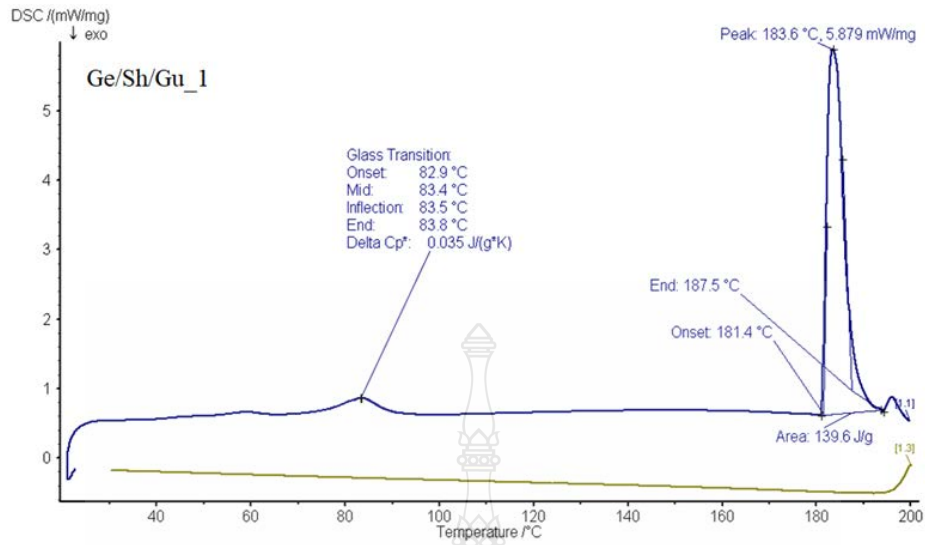
4.8 การวิเคราะห์สมบัติทางความร้อนของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดกาอิก

ผลการวิเคราะห์สมบัติทางความร้อนของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลค พบว่าแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคที่อัตราส่วน Ge/Sh_4 พบว่ามี peak ค่า T_g, T_m เกิดขึ้นที่ 85.7, 185.9 °C เมื่อมีการเติมสารเชื่อมขวางลงไปพบว่าแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคที่อัตราส่วน Ge/Sh/Gu_1 พบว่ามี peak ค่า T_g, T_m เกิดขึ้นที่ 83.4, 183.6 °C เมื่อมีการเติมยากรดกาอิกลงไปพบว่าแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคที่อัตราส่วน Ge/Sh/Ga_4 พบว่ามี peak ค่า T_g, T_m เกิดขึ้นที่ 43.8, 192.4 °C เมื่อมีการเติมสารเชื่อมขวางและยากรดกาอิก ลงไปพบว่าแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคที่อัตราส่วน Ge/Sh/Gu/Ga_1 พบว่ามี peak ค่า T_g, T_m เกิดขึ้นที่ 49.9, 196.3 °C ตามลำดับ ดังแสดงในรูป 4.24-4.27 จากผลการทดลองพบว่าเมื่อมีการเติมสารเชื่อมขวางลงไปในแผ่นไฮโดรเจลเจ

ลาดินผสมเซลแลคจะไม่ส่งผลกระทบต่อค่า T_g , T_m ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคมากนัก แต่เมื่อมีการเติมขากรดกาลิก ลงไปพบว่าแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคจะส่งผลให้ ค่า T_g มีค่าลดลง ซึ่งสอดคล้องกับผลของสมบัติเชิงกลที่พบว่าเมื่อมีการเติมขากรดกาลิก ลงไปพบว่าแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคส่งผลให้แผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคมีค่าการทนต่อแรงดึง ค่า Modulus ค่า Hardness มีค่าลดลง [41]

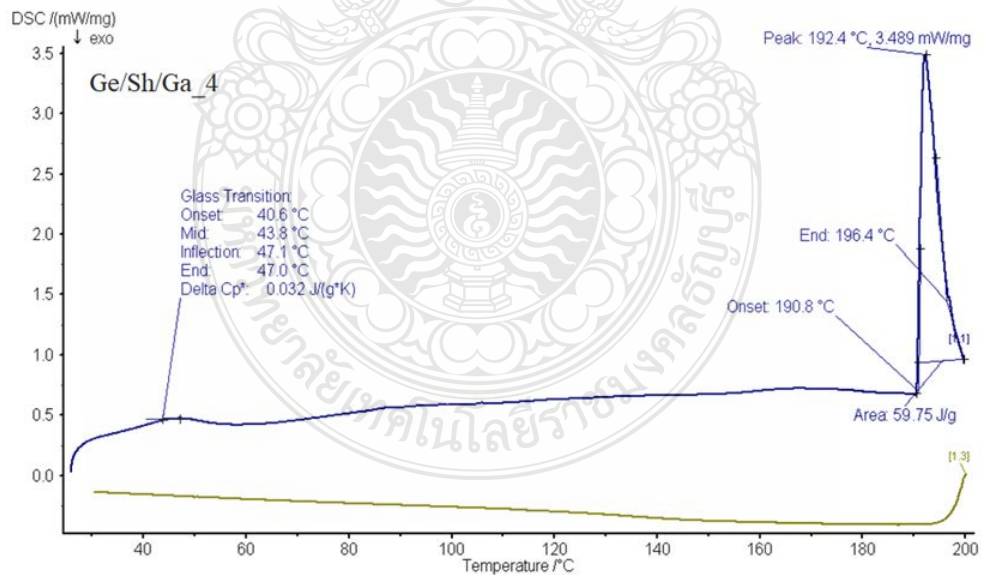


รูปที่ 4.23 ผลการวิเคราะห์สมบัติทางความร้อนของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคที่อัตราส่วน Ge/Sh_4



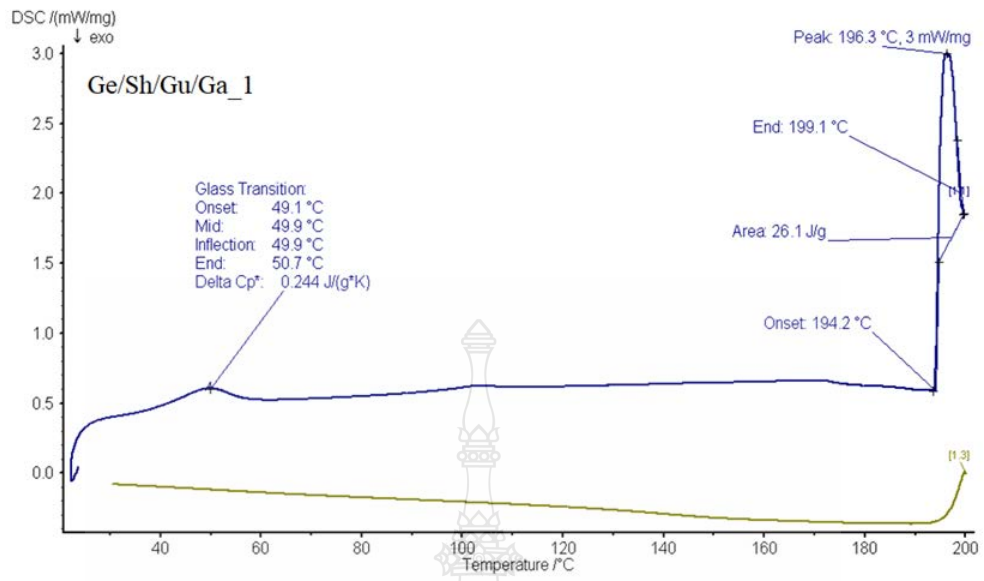
รูปที่ 4.24 ผลการวิเคราะห์สมบัติทางความร้อนของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลลูล์ซอสัณฐาน

Ge/Sh/Gu_1



รูปที่ 4.25 ผลการวิเคราะห์สมบัติทางความร้อนของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลลูล์ซอสัณฐาน

Ge/Sh/Ga_4



รูปที่ 4.26 ผลการวิเคราะห์สมบัติทางความร้อนของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลลูล์ซที่อัตราส่วน

Ge/Sh/Gu/Ga_1



บทที่ 5

สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการทดลอง

ผลของปริมาณของเซลล์ต่อสมบัติทางกายภาพของไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลล์ พบว่า เจลที่สามารถขึ้นรูปได้นั้น Ge/Sh_1 มีลักษณะเป็นแผ่นใสแสงผ่านได้ Sh/Ga_2, 3, 4 มีลักษณะเป็นแผ่นสีขาวขุ่นเป็นเนื้อเดียวกัน Ge/Sh/Ga_1, 2, 3, 4 มีลักษณะเป็นแผ่นสีขาวขุ่นเป็นเนื้อเดียวกัน นุ่มกว่าไม่ใส่ยา Ge/Sh/Gu/Ga_1, 2, 3 มีลักษณะเป็นแผ่นสีเหลืองอ่อนเป็นเนื้อเดียวกัน คงรูปมากกว่า โครงสร้างจุลภาคของแผ่นเจลาติน ที่มีเจลาตินเพียงอย่างเดียวนั้นมีลักษณะเป็นเนื้อเดียวกันผิวมีความขรุขระ แผ่นเจลาตินไฮโดรเจลที่มีการเติมเซลล์ พบว่ามีอนุภาคของเซลล์แทรกกระจายอยู่ในแผ่นเจลาตินไฮโดรเจล โดยที่อนุภาคของเซลล์นั้นมีลักษณะเป็นทรงกลมมีขนาดประมาณ 1-50 μm ลักษณะทางกายภาพของยากรดกาคัล ซึ่งเป็นยาต้นแบบ มีลักษณะเป็นผลึกสี่เหลี่ยม มีขนาดประมาณ 1-3 μm กระจายอยู่ทั่วแผ่นไฮโดรเจล เจลาตินผสมเซลล์ เมื่อมีการเติมสารเชื่อมขวาง ลงไปในปริมาณที่มากขึ้นทำให้แผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลล์เกิดการเชื่อมขวางมากขึ้น ทำให้แผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลล์แข็งแรงขึ้น เกิดการบวมตัวได้น้อยกว่าที่ให้มีรูพรุนขนาดเล็กกว่า

ผลการทดลองพบว่าปริมาณอัตราส่วนของเซลล์มีผลต่ออัตราการบวมตัวของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลล์ คือเมื่อมีปริมาณเซลล์ในปริมาณที่เพิ่มขึ้นส่งผลกระทบต่อให้อัตราการบวมตัวของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลล์มีค่าลดลง การเพิ่มปริมาณเจลาตินที่มากขึ้นส่งผลให้อัตราการบวมตัวของแผ่นไฮโดรเจลสูงขึ้น เมื่อเติมสารเชื่อมขวางที่สัดส่วนต่างๆ ในแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลล์โดยใช้ยากรดกาคัลทำให้อัตราการบวมตัวลดลง เมื่อมีการเติมกรดกาคัลส่งผลให้แผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลล์มีความอ่อนตัวมากขึ้น บวมตัวสูงขึ้น

ศึกษาพฤติกรรมการปลดปล่อยยากรดกาคัลของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลล์โดยใช้ยากรดกาคัลที่ขึ้นรูปได้ในระบบที่มีและไม่มีกระแสไฟฟ้าจากภายนอกเมื่อเปรียบเทียบกับปริมาณของเซลล์ในไฮโดรเจล ในการเติมเซลล์ที่เพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้ปริมาณของกรดกาคัลที่ปลดปล่อย

ออกมาจากเจลาตินไฮโดรเจลเพิ่มมากขึ้น เมื่อเปรียบเทียบจากระบบที่มีการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าจากภายนอกการเพิ่มปริมาณของกระแสไฟฟ้าจากภายนอกที่เพิ่มมากขึ้นส่งผลให้ปริมาณยากรดคาลิกที่ถูกปลดปล่อยออกมาจากแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดคาลิกเพิ่มมากขึ้น เมื่อเปรียบเทียบปริมาณของสารเชื่อมขวางที่เติมลงไปแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดคาลิกที่มีการเติมสารเชื่อมขวาง ปริมาณของสารเชื่อมขวางที่เพิ่มมากขึ้นส่งผลให้ปริมาณของยากรดคาลิกที่ถูกปลดปล่อยออกมามีที่ลดลง การปลดปล่อยยากรดคาลิกที่ปลดปล่อยออกมาจากแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดคาลิกที่มีสารเชื่อมขวางที่อัตราส่วน Ge/Sh/Gu/Ga_1_3V มีปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมามากที่สุดเมื่อเปรียบเทียบจากระบบที่มีการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าจากภายนอก การเพิ่มปริมาณของกระแสไฟฟ้าจากภายนอกที่เพิ่มมากขึ้นส่งผลให้ปริมาณยากรดคาลิกที่ถูกปลดปล่อยออกมาจากแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดคาลิกเพิ่มมากขึ้น

จากผลการทดลองพบว่ากลไกการปลดปล่อยยาจากระบบควบคุมการนำส่งยาที่มีรูป Thin film พบว่าทุกอัตราส่วนของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดคาลิก มีค่า n อยู่ในช่วง $0.5 < n < 1.0$ ซึ่งเป็นกลไกการปลดปล่อยยาจากระบบควบคุมการนำส่งยาแบบ Non-Fickian

ระยะเวลาในการเก็บแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดคาลิกที่มีการเติมสารเชื่อมขวาง ที่ระยะเวลาเพิ่มมากขึ้นส่งผลให้ปริมาณยากรดคาลิกที่ถูกปลดปล่อยมีปริมาณลดลงเล็กน้อย

จากการทดสอบความเป็นพิษของตัวอย่าง 14 ตัวอย่าง พบว่า ทั้ง 14 ตัวอย่าง ไม่มีความเป็นพิษใน Fibroblast Cells มีอัตราการเจริญเติบโตของเซลล์มากกว่า 80%

ค่าสมบัติเชิงกลของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดคาลิก มีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อปริมาณอัตราส่วนของสารเชื่อมขวางเพิ่มมากขึ้น และเมื่อมีการเติมยากรดคาลิกลงไปแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคส่งผลให้แผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลค มีค่าสมบัติเชิงกลลดลง

จากการวิเคราะห์โครงสร้างของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคโดยใช้ยากรดคาลิกพบว่า ยากรดคาลิก, Ge/Sh/Ga_4, Ge/Sh/Gu/Ga_1, Ge/Sh/Gu/Ga_2, Ge/Sh/Gu/Ga_3 มี peak เกิดขึ้นที่ $3250-3350 \text{ cm}^{-1}$ ซึ่งแสดงหมู่ฟังก์ชันของ O-H / N-H stretching มี peak เกิดขึ้นที่ 1633 cm^{-1} ซึ่งแสดง

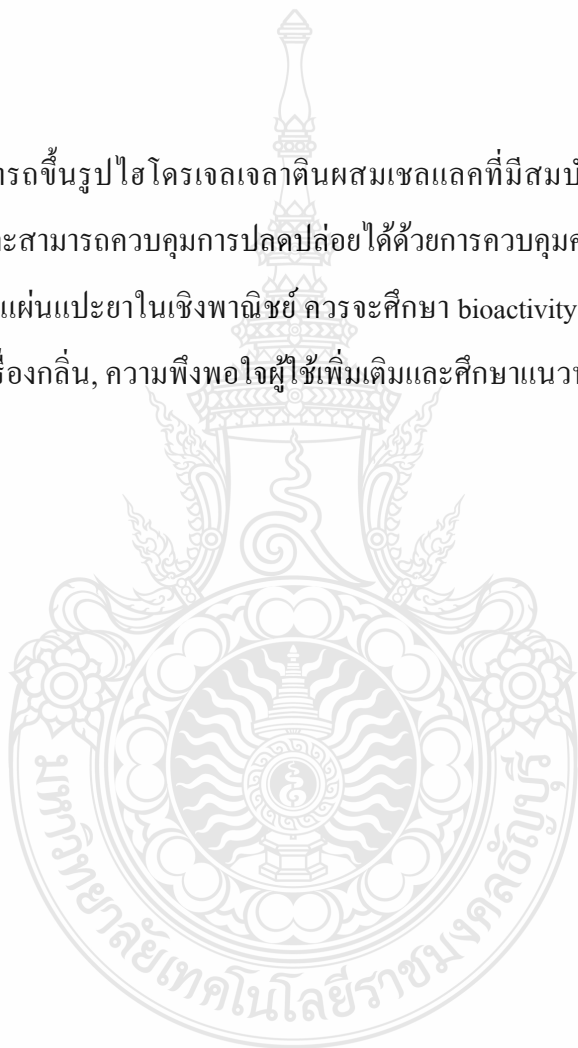
หมู่ฟังก์ชันของ C=O stretching มี peak เกิดขึ้นที่ 1549 cm^{-1} ซึ่งแสดงหมู่ฟังก์ชันของ C=C stretching และ มี peak เกิดขึ้นที่ 1227 cm^{-1} ซึ่งแสดงหมู่ฟังก์ชันของ C-O / C-N stretching

เมื่อมีการเติมสารเชื่อมขวางลงไปบนแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลลูลอสจะไม่ส่งผลกระทบต่อค่า T_g , T_m ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลลูลอสมากนัก แต่เมื่อมีการเติมยากรดกลูคองลงไปพบว่าแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลลูลอสจะส่งผลให้ ค่า T_g มีค่าลดลง

5.2 ข้อเสนอแนะ

งานวิจัยนี้สามารถขึ้นรูปไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลลูลอสที่มีสมบัติเชิงกล, พฤติกรรมการปลดปล่อยยาที่ดีขึ้นและสามารถควบคุมการปลดปล่อยได้ด้วยการควบคุมความต่างศักย์ไฟฟ้า

เพื่อพัฒนาไปสู่แผ่นแปะยาในเชิงพาณิชย์ ควรจะศึกษา bioactivity, ต้นทุนทางเศรษฐศาสตร์เพิ่มเติม, การทดสอบเรื่องกลิ่น, ความพึงพอใจผู้ใช้เพิ่มเติมและศึกษาแนวทางการประกอบขึ้นรูปเป็นผลิตภัณฑ์



บรรณานุกรม

- [1] **Transdermal Drug Delivery System Market Analysis By Technology** (Electroporation, Radiofrequency, Iontophoresis, Microporation, Thermal, Mechanical Arrays, Ultrasound), By Application (Central Nervous System (CNS), Pain Management, Cardiovascular, Hormone), And Segment Forecasts To 2024,), (online), Available:<http://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/transdermal-drug-delivery-systems-industry> (2 March 2018).
- [2] Himanshi, T., Ruchika, S., (2016). Transdermal Drug Delivery Systems: A Review, **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, 6(7), 2274-2290.
- [3] Enas M. A., (2015). Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review, **Journal of Advanced Research**, 6, 105-121.
- [4] **เจลาคีน**, (online), Available: <https://th.wikipedia.org/wiki> (2 March 2018)
- [5] **เซลล์แลค**, (online), Available: <https://th.wikipedia.org/wiki> (2 March 2018)
- [6] **Drug Delivery Systems, National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering, July 2013** (online), Available: <https://www.nibib.nih.gov/sites/default/files/Drug%20Delivery%20Fact%20Sheet.pdf> (2 March 2018)
- [7] Bassam, A., and Rasool, H., (2012). Overview on Drug Delivery System, **Pharmaceut Anal Acta**, 10(3), 1000e137.
- [8] Ellen, J.W., Three Generations: **The Past, Present, and Future of Transdermal Drug Delivery Systems**, 1-22.
- [9] Chinmaya K.S., Prakash, K. N., Tanmaya K.S., Powshya, D., Santhoshipriya, D., (2013). A Review of Transdermal drug delivery system, **Journal der Pharmazie Forschung (Formerly-Recent Advances in Pharmaceutical Science Research)**, (2), 32-56.

บรรณานุกรม (ต่อ)

- [10] Dipen, P., Sunita, A. C., Bhavesh, P., Nikunj, B., (2012). Transdermal Drug Delivery System: A Review, **The Pharma Innovation**, 1, 66-75.
- [11] Latheeshjlal, L., Phanitejaswini, P., Soujanya, Y., Swapna, U., Sarika, V., Moulika, G., (2011). Transdermal Drug Delivery Systems: An Overview, **International Journal of PharmTech Research**, 3, 2140-2148.
- [12] Richa, S., Meenakshi, B., (2013). Transdermal Drug Delivery Systems: A Review, **International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences**, 3, 748-765.
- [13] Ahlam, Z.A., Maelíosa, T.C.M., Ryan, F. D., (2015). Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the stratum corneum, **Pharmaceutics**, 7, 438-470.
- [14] ชาญฤทธิ์ ศรีสุบิน, 2557, สารานุกรม: ไฮโดรเจล วัสดุค้ำน้ำอัจฉริยะ, สำนักเทคโนโลยีชุมชน กรมวิทยาศาสตร์บริการ, 1-3.
- [15] Munmaya M., (2016). Handbook of Encapsulation and Controlled Release, **Taylor & Francis Group**, 588.
- [16] Ambikanandan M., (2014). Applications of Polymers in Drug Delivery, **Smithers Rapra Technology Ltd.**, 146.
- [17] **คลังดิบ**, (online), Available: <http://www.aopdb05.doae.go.th/lac.html> (2 March 2018)
- [18] Naira, N., Asdaq, SMB., Heba, S., AHEI-Alfgy, S., (2016). Gallic Acid: A Promising Lead Molecule for Drug Development, **Journal of Applied Pharmacy**, 8(2), 1-4.

บรรณานุกรม (ต่อ)

- [19] จุฑามาศ จิโนบัว, ไฉน ตาคำแสน, ตะวัน ฌ ลำพูน, ปิยวัฒน์ ศรีวิรัช, วรรณศิริ สมควร, นพพล เล็กสวัสดิ์, กรดเกลติก กรดเอลลาจิก กรดแทนนิก ในพืชและผลไม้เศรษฐกิจของภาคเหนือ , สาขาวิชาวิศวกรรมกระบวนการอาหาร สำนักวิชาอุตสาหกรรมเกษตร คณะอุตสาหกรรม เกษตร มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, 1-22.
- [20] Juergen, S., Nicholas A. P., (2011). Higuchi equation: Derivation, applications, use and misuse, **International Journal of Pharmaceutics**, 418, 6-12.
- [21] Fariba, G., Samira, V.F., Ebrahim, V.F., (2010). Theoretical Description of Hydrogel Swelling: A Review, **Iranian Polymer Journal**, 19(5), 375-398.
- [22] Syed, K.H.G., Saphwan, A., Glyn, O.P., (2014). Hydrogels: Methods of Preparation, Characterisation and Applications, **Journal of Pharmacy Research**, 117-150.
- [23] Chime S.A., Onunkwo G.C., Onyishi I., (2013). Kinetics and Mechanisms of Drug Release from Swellable and Non Swellable Matrices: A Review, **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences**, 4(2), 97-103.
- [24] Buapool, D., Mongkol, N., Chantimal, J., Roytrakul, S., Srisook, E., Srisook, K., (2013). Molecular mechanism of anti-inflammatory activity of *Pluchea indica* leaves in macrophages RAW 264.7 and its action in animal models of inflammation. **Journal of Ethnopharmacology**, 4, 495-504.
- [25] Preetam, B., Sonali, J., Sangeeta, K., Kavita, P., (2014)., Transdermal Drug Delivery System (TDDS) - A Multifaceted Approach For Drug Delivery, **Journal of Pharmacy Research**, 8(12), 1805-1835.
- [26] FTIR, (online), Available: <http://www.sec.psu.ac.th/home/ebook/sec-magazine-2557-04-ftir/sec-magazine-2557-04-ftir.pdf> (2 March 2018)
- [27] Scanning Electron Microscope, (online), Available: <http://www.Rmutphysics.Com/charud/oldnews/192/SEM.pdf> (2 March 2018)

บรรณานุกรม (ต่อ)

- [28] **Scanning Electron Microscope**, (online), Available: <http://web2.mfu.ac.th/center/stic/micro-analysis-instrument-menu/item/96-scanning-electron-microscope.html> (2 March 2018)
- [29] **Differential scanning calorimeter**, (online), Available: <http://www.foodnetworksolution.com/wiki/word/2606/differential-scanning-calorimeter> (2 March 2018)
- [30] **Uv-vis spectrophotometer**, (online), Available: [http://e-book.ram.edu/e-book/f/FY473\(51\)/FY473-8.pdf](http://e-book.ram.edu/e-book/f/FY473(51)/FY473-8.pdf) (2 March 2018)
- [31] American Standard for testing and materials. (1998). Standard Test Method for Tensile Properties of Thin Plastic Sheet. **ASTM D882. Annual Book of ASTM Standard 08.01., Philadelphia.**
- [32] American Society for Testing and Materials, (2000). ASTM D 2240: Standard Test Method for Rubber Property_Durometer Hardness, In 2000 Annual Book of ASTM Standards, Vol. 09.01, West Conshohocken, **ASTM**, 400-4003.
- [33] Sumonman, N., Tawansorn, B., Amornrat, N., Anuvat, S., (2013). Controlled Aloin Release from Crosslinked Polyacrylamide Hydrogels: Effects of Mesh Size, Electric Field Strength and a Conductive Polymer, **Materials**, 6, 4787-4800.
- [34] Kanokporn, J., Sumonman, N., Ratana, R., Anuvat, S., (2008). Electrically controlled release of sulfosalicylic acid from crosslinked poly(vinyl alcohol) hydrogel, **International Journal of Pharmaceutics**, 356, 1-11.
- [35] Marutpong, R., Nophawan, P., Anuvat, S., Sumonman, N., (2015). Porcine and Fish Gelatin Hydrogels for Controlled Release of Salicylic Acid and 5-sulfosalicylic Acid, **International Journal of Drug Development and Research**, 7(1), 107-117.

บรรณานุกรม (ต่อ)

- [36] Shok, Y.O., Ishak, A., Mohd, C.I., Mohd, A., (2016), Cellulose nanocrystals extracted from rice husks as a reinforcing material in gelatin hydrogels for use in controlled drug delivery systems, **Industrial Crops and Products**, 93, 227–234.
- [37] García-Astrain, C., Guaresti, O., González, K., Santamaria-Echart, A., Eceiza, A., Corcuera, M.A., Gabilondo, N., (2016). Click gelatin hydrogels: Characterization and drug release behavior, **Materials Letters**, 182, 134–137.
- [38] Nantharat, P., Andrei, D., Roland, Bodmeier., (2004). Improvement in the disintegration of shellac-coated soft gelatin capsules in simulated intestinal fluid, **Journal of Controlled Release**, 94, 313–321.
- [39] Sitthiphong, S., Jurairat, N., Sontaya, L., Manee, L., (2012). An approach for the enhancement of the mechanical properties and film coating efficiency of shellac by the formation of composite films based on shellac and gelatin, **Journal of Food Engineering**, 108, 94–102.
- [40] Thawatchai, P., Jongjan, M., Tiraniti, C., (2016). In situ forming gel comprising bleached shellac loaded with antimicrobial drugs for periodontitis treatment, **Materials and Design**, 89, 194–303.
- [41] Al-Gousous, J., Penning, M., Langguth, P., (2015). Molecular insights into shellac film coats from different aqueous shellac salt solutions and effect on disintegration of enteric-coated soft gelatin capsules, **International Journal of Pharmaceutics**, 484, 283–291.
- [42] Thawatchai, P., Nuttapong, C., Orn, S., (2016). Doxycycline hyclate-loaded bleached shellac in situ forming microparticle for intraperiodontal pocket local delivery, **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, 93, 360–370.

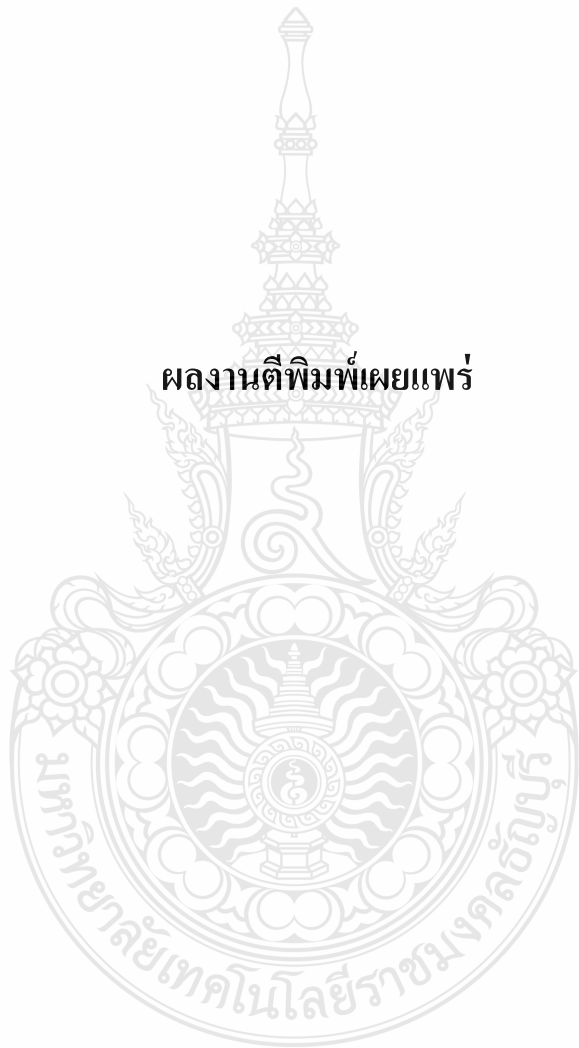
บรรณานุกรม (ต่อ)

- [43] Chai-ek, C., Thawatchai, P., (2012). Characterization and Drug Behavior in Shellac Wax – Poloxamer Matrix Tablets Fabricated with Mold Technique, **Journal of Metals, Materials and Minerals**, 22, 67-74.
- [44] Mintao, X., Hongtao, H., Yuanquan, J., Jichun, L., Hailong, H., and Xiaojian, Y., (2012). Biodegradable Polymer-Coated, Gelatin Hydrogel/Bioceramics Ternary Composites for Antitubercular Drug Delivery and Tissue Regeneration, **Journal of Nanomaterials**, 1-8.
- [45] Thawatchai, P., Chai-ek, C., (2015). Double-Layered Matrix of Shellac Wax-Lutrol in Controlled Dual Drug Release, **AAPS PharmSciTech**, 1-10.
- [46] Pitsiree, P., Thawatchai, P., (2015). Bleached shellac as an alternative polymeric matrix for in situ microparticle, **Key Engineering Materials**, 659, 8-12.
- [47] Eva Pinho, Mariana Henriques, Grac,a Soa, 2014, Cyclodextrin/cellulose hydrogel with gallic acid to prevent wound infection, **Cellulose**, 21, 4519–4530
- [48] Maria D., Arianna, D. L., Seyed, F. N., Zeliha, S. T., Seyed, M. N., (2014). Polyphenols: Well Beyond The Antioxidant Capacity: Gallic Acid and Related Compounds as Neuroprotective Agents: You are What You Eat!, **Current Pharmaceutical Biotechnology**, 15, 362-372.
- [49] Cristiana, R.A., Moritz, V.S., Mariana, S.C., Ramos, A.M., Margarida Cardoso, M., Fabienne, D., Véronique, P., Rui, O., (2017). Modeling of the burst release from PLGA micro- and nanoparticles as function of physicochemical parameters and formulation characteristics, **Pharmaceutics**, 532, 229-240.

ภาคผนวก



ผลงานตีพิมพ์เผยแพร่



PROCEEDINGS IE Network Conference 2017

The Empress Hotel
Chiang Mai, July 12th-15th 2017.

INDUSTRY 4.0 CHALLENGES FOR THAILAND



Proceeding download link



**IE Network
2017**

เลขานุการ ประสานงานและสนับสนุนการดำเนินงาน

- | | |
|------------------------------|---------------------------|
| 1. นางสาวศศิธร ฉิมสวัสดิ์ | 8. นางสาวณัฐรี เชื้อนแก้ว |
| 2. นางสาวสุภารัตน์ แก้วแสงใจ | 9. นายจิรวัดน์ ตียาคม |
| 3. นางสาววิมูทิตา ปัญโญใหญ่ | 10. นายสนธยา สุขสามัคคี |
| 4. นางสาวนัยนา ยะสิงห์สาร | 11. นางวุฒินันท์ อินทยศ |
| 5. นางสาวพรพรรณ คำมัน | 12. นายณัฐภูมิ รินโน |
| 6. นางสาวลินีบุษ พรหมมิจิตร | 13. นายธนรินทร์ จักรปิ่น |
| 7. นางสาวปรียาภัทร ปาคำ | |

รายชื่อผู้ประเมินบทความ

มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ วิทยาเขตศรีราชา

(ภาควิชาวิศวกรรมอุตสาหการ คณะวิศวกรรมศาสตร์ศรีราชา)

- | | |
|--------------------------------|----------------------------|
| 1. ผศ. ดร. ชัยวัฒน์ นุ่มทอง | 5. ดร. เพ็ญสุดา พันฤทธิ์คำ |
| 2. ผศ. ดร. นฤวิภา จันทศรี | 6. ผศ.ดร. อุดิกร พัดนพิบูล |
| 3. ผศ. ดร. ศิริรัตน์ ชูติชูเดช | 7. ดร. เขมรฐา ชำนาญพล |
| 4. ผศ.ดร. สิริราช กลั่นคำสอน | 8. ดร. จิราภรณ์ ประดับวงษ์ |

มหาวิทยาลัยอีสเทิร์นเอเซีย

- | | |
|------------------------------|---------------------|
| 1. อ.จรงค์รัตน์ พันธุ์สุวรรณ | 2. อ.จิตลดา หมายมัน |
|------------------------------|---------------------|

มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ วิทยาเขตกำแพงแสน

- | | |
|---------------------------|-------------------------|
| 1. ดร.กิตติชัย อธิกรรัตน์ | 4. ดร.อริวัฒน์ บุญมี |
| 2. อ.ปริญญา พัฒนาลันต์พร | 5. ดร.เลิศเลขา ศรีรัตนะ |
| 3. ดร.วราญา เนืองมัจฉา | |

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลอีสาน

- | | |
|-------------------------------|-------------------------------|
| 1. ผศ.ดร.สุรัตน์ วรรณศรี | 3. ผศ.ดร.พีรเดช สุวิทยารักษ์ |
| 2. รศ.ดร.ณรงค์ศักดิ์ ธรรมโชติ | 4. ผศ.ดร.เฉลิมเกียรติ ศรีศิลา |

มหาวิทยาลัยราชภัฏกำแพงเพชร

- | | |
|----------------------------|-----------------------|
| 1. รศ. ดร.ไพโรจน์ เนียมมาศ | 4. ผศ.ดร.วิษณุ บัวเทศ |
| 2. รศ.ดร.สฤกษ์น พรมสายใจ | 5. ดร.เทพ เกื้อทวีกุล |
| 3. ผศ. ดร.นพคุณ ชูพันธ์ | 6. ดร.สุรเชษฐ์ คุ้มมี |

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีมหานคร

- | | |
|---------------------------------|----------------------------------|
| 1. อาจารย์ พัฒพงษ์ แสงหัตถพัฒนา | 4. อาจารย์ วรินทร์ เกียรติบุญกุล |
| 2. อาจารย์ อรณิชา อุนุชิตชาญชัย | 5. ดร.ชนิภา สุमारักษ์ |
| 3. อาจารย์ ธนฤต ไขดีภาววิศ | 6. อาจารย์ ศุภพัฒน์ ปิงดา |

สถาบันการจัดการปัญญาภิวัฒน์

- | | |
|---------------------------|-------------------------------|
| 1. ผศ.ดร.โพธิ์ชัย ศรีไธมา | 3. อ.จุฑาทิพย์ สีลาธนาพิพัฒน์ |
| 2. อ.ชลิตา ชาญวิจิตร | 4. อ.สุคนธ์ทิพย์ เพ็ญศิลป์ |

มหาวิทยาลัยนานาชาติแสตมป์ฟอร์ด

1. ดร.อัคนันท์ พงศธรวิวัฒน์

มหาวิทยาลัยศิลปากร

- | | |
|---------------------------|---------------------------|
| 1. ผศ.ดร.ชูศักดิ์ พรสิงห์ | 3. อ.ดร.สิทธิชัย แซ่เหล่ม |
| 2. รศ.ดร.ประจวบ กล่อมจิตร | |

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี

- | | |
|---------------------------|-------------------------|
| 1. ดร.บรรเจิด แสงจันทร์ | 3. ผศ.มนวิภา อิวพันธ์ุ์ |
| 2. ผศ.ดร.ภาคภูมิ จารุภูมิ | |

มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ วิทยาเขตวังเขน

- | | |
|---------------------------------|----------------------------------|
| 1. ผศ.ดร.จันทร์ศิริ สิงห์เถื่อน | 4. ผศ.ดร.สุวิษกรณ์ วิชกุล |
| 2. ผศ.ดร.วิสุทธิ สุพิทักษ์ | 5. ผศ.ดร.จักรพันธ์ อ่วมพงษ์พันธ์ |
| 3. อ.ดร.รมิตายุ อยู่สุข | |

มหาวิทยาลัยมหิดล

- | | |
|-----------------------------|------------------------------------|
| 1. ผศ.ดร.สรนถ ไร่ภู | 5. อ.ดร.จิรพรรณ เลี้ยงโรคาพาธ |
| 2. ผศ.ดร.ศุภชัย ราชภูริศิริ | 6. อ.ดร.รณชัย ศิวเวระบุญกุล |
| 3. ผศ.ธนา สาตรา | 7. อ.ดร.เกียรติศักดิ์ ศรีตระกูลชัย |
| 4. วท.ศุภชัย นทะพันธ์ | |

กองวิชาวิศวกรรมสรรพาวุธ ส่วนการศึกษาโรงเรียนนายร้อยพระจุลจอมเกล้า

- | | |
|------------------------------------|-------------------------|
| 1. พ.อ.หญิง อัญพัชร์ คงวัฒน์นันทน์ | 2. พ.ต.เสกสรรค์ หมออยดี |
|------------------------------------|-------------------------|

มหาวิทยาลัยหอการค้าไทย

- | | |
|--------------------------------|-------------------------|
| 1. ผศ.ดร.ชนะ เขียวกลมสิงห์ | 3. ดร.วันกานต์ ศรีวัฒน์ |
| 2. รศ.ดร.สถาพร อมรสวัสดิ์พัฒนา | |

มหาวิทยาลัยรังสิต

- | | |
|-------------------------------|------------------------------------|
| 1. ดร.พิชญ มนต์ปิติ | 4. อาจารย์ สายสุนีย์ พงษ์พัฒนศึกษา |
| 2. ผศ.ดร. ธนวรรณ อัครไพฑูริย์ | 5. อาจารย์ ประพล จิระพรทิพย์ |
| 3. อาจารย์ พรรคพงษ์ แก่นณรงค์ | 6. ผศ.ดร.เพ็ญจันทร์ โกญจนาท |

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้านครเหนือ

1. รศ.ดร.นันทฤกษ์ณี ยอดพิจิตร

มหาวิทยาลัยราชภัฏอุดรธานี

- | | |
|---------------------------|---------------------|
| 1. ผศ.อริยพงษ์ พลั้วพันธ์ | 2. ผศ.นราธิป ภาวะวี |
|---------------------------|---------------------|

มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

- | | |
|-----------------------------|------------------------------|
| 1. ดร.จรวพร แสนทวีสุข | 7. ผศ.ดร.นลิน เพียรทอง |
| 2. ผศ.ดร.ธรรชดา พันธุ์นิกุล | 8. รศ.ดร.นุชสรา เกรียงกรกฎ |
| 3. ผศ.ดร.คณิศร ภูนิคม | 9. รศ.ดร.ปรีชา เกรียงกรกฎ |
| 4. ดร.จริยาภรณ์ อุ่นวงษ์ | 10. ผศ.ดร.สมบัติ สินธุเชาวน์ |
| 5. ดร.กิตติมา ศิลปะษา | 11. อาจารย์ ถนัดกิจ ศรีโชค |
| 6. ดร.กสิณ รังสิกรรพุม | |

มหาวิทยาลัยขอนแก่น

1. ผศ.ดร.ธีรวัฒน์ เหล่านภากุล
2. อ.ดร.ปณิตัน สุริยธนาภาส

มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต

- | | |
|-----------------------------|--------------------------------|
| 1. ผศ.ดร.อภิวัฒน์ มุตตามระ | 4. รศ.ดร.วุฒิชัย วงษ์ทัศนีย์กร |
| 2. ผศ.ดร.สวัสดิ์ ภาระราช | 5. รศ.ดร.ศุภชัย สุรพันธ์ |
| 3. รศ.ดร.เสมอจิตร ทอมรสคุณธ | |

สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

- | | |
|-------------------------------|---------------------------------|
| 1. รศ.ดร.ภรตชัย ทัตยาศิริ | 8. ผศ.ดร.กิตติวัฒน์ สิริเกษมสุข |
| 2. รศ.ดร.สิทธิพร พิมพ์สกุล | 9. ดร.เขาวลิต ทามนตรี |
| 3. รศ.ดร.สภานันท์ คล่องบุญจิต | 10. ดร.นิรันดร์ พิสุทธิอนันท์ |
| 4. รศ.ดร.ทศพล เกียรติเจริญผล | 11. ดร.ทชรวล ดันฑวิรุฬห์ |
| 5. ผศ.ดร.วิภา ศรีสืบสาย | 12. ดร.จรัสวรรณ ไก่วานิช |
| 6. ผศ.ดร.ชุมพล ยวงโม | 13. ดร.นพดล สุกแสงปัญญา |
| 7. ผศ.ดร.อุคม จันทร์จรัสสุข | 14. อาจารย์ธรรณ เจียรตระกูล |

มหาวิทยาลัยพะเยา

1. ผศ.จักรทอง ทองจัตุ
2. ดร.อัจฉราวดี แก้ววรรณดี

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี

1. ผศ.ดร.เจริญชัย โขมพัตราภรณ์
2. ผศ.ดร.อภิวัฒน์หา อุดมศักดิ์กุล
3. ผศ.พจมาน เตียววัฒนวิฑูติกาล
4. ดร.ไพบุลย์ ช่วงทอง
5. ดร.อุษณีย์ คำพูล
6. ดร.ศุภฤกษ์ บุญเกียรติ
7. ดร.วิบูลย์ ตั้งโรตมบุญกุล

มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

1. ผศ.ดร.ณัฐพงษ์ คงประเสริฐ
2. อ.ดร.พงษ์เพ็ญ จันทนะ
3. อ.ร.ท.ดร.รัฐภูมิ วงษ์วิทย์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1. ศ.ดร.ปารเมศ ชุตินา
2. รศ.ดร.จิตรา วุฒิจการพานิช
3. รศ.ดร.ปวีณา เชาวลิคตวงศ์
4. ผศ.ดร.ไพโรจน์ ลดาวิจิตรกุล
5. อ.ดร.พิศัญญ์ จารุมณีโรจน์

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลสุวรรณภูมิ

1. ผศ.ดร.ภาสพิรุฬห์ วีชรศรีสำเร็จ
2. ผศ.ร่ำพิง เจริญยศ
3. ผศ.จักรินทร์ น่วมทิม

มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

1. รศ.ดร.ธนศ รัตนวิไล
2. ผศ.ดร.องุ่น สังข์พงศ์
3. ผศ.ดร.นภิสพร มิ่งมงคล
4. ผศ.ดร.วิญชานา สินธวาลัย

โรงเรียนนายเรืออากาศนวมินทกษัตริยาธิราช

1. น.อ. รศ. ปิฎญารักษ์ เกศลวัฒน์

มหาวิทยาลัยศรีปทุม

1. ผศ.ดร.สุภัลลตรา เกษราพงศ์
2. ผศ. พัฒนพงศ์ อริยสิทธิ์
3. อ.จักรพันธ์ กัณหา

มหาวิทยาลัยสยาม

1. อ.ชานิตา พิทยานนท์
2. อ.ธนารักษ์ ทิบบแก้ว
3. อ.ณัฐพล พุฒยางกูร
4. อ.อัมรินทร์ วงศ์เศรษฐี

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี

- | | |
|----------------------------|-------------------------------|
| 1. ผศ. สุรัตน์ ตรีวัฒนพงษ์ | 6. ผศ. ดร. กิตติพงษ์ กิมะพงษ์ |
| 2. ผศ. ดร. ศิริชัย ต่อสกุล | 7. ผศ. ดร. ชัยยะ ประณีตพลกรัง |
| 3. รศ. ดร. ณฐา คุปต์ขันธ์ | 8. ดร. ปรัชญ์ สิทธิสุวรรณ |
| 4. ผศ. ประจักษ์ อ่างบุญตา | 9. ผศ. ดร. ระพี กาญจนะ |
| 5. ผศ.ศุภเอก ประมุขมา | 10. ดร. กุลชาติ จุลเพ็ญ |

มหาวิทยาลัยนเรศวร

- | | |
|--------------------------------------|---------------------------|
| 1. ผศ.ดร.ภาณุ บุรณจารุกร | 4. ผศ.ดร.โพธิ์งาม สมกุล |
| 2. ผศ.ดร.ภูพงษ์ พงษ์เจริญ | 5. ดร.สุนิตย์ ทูทองม |
| 3. ผศ.ดร.ศรีสัจจา วิยศักดิ์ | 6. รศ.ดร.อภิชัย ฤทธิรุฬห์ |
| 7. ผศ.ดร.สมลักษณ์ วรรณณมล กิยลาโรว่า | |

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

- | | |
|------------------------------------|-----------------------------------|
| 1. รศ.ดร.เสริมเกียรติ จอมจันทร์ยอง | 13. ผศ.ดร.กรกฎ ไยบัวเทศ ทิพย์วงศ์ |
| 2. รศ.ดร.ชนนาด กฤตวรกาญจน์ | 14. ผศ.ดร.ชมพูนุท เกษมเศรษฐ์ |
| 3. รศ.ดร.นิเวศ เจริญใจ | 15. ผศ.ดร.วรรณ เสงี่ยม |
| 4. รศ.ดร.อภิชาติ โสภานแดง | 16. ผศ.ดร.วสุธร นาคเขียว |
| 5. รศ.ดร.วิชัย ฉัตรทินวัฒน์ | 17. ผศ.ดร.วิชา วิสิทธิ์พานิช |
| 6. รศ.ดร.คมกฤต เล็กสกุล | 18. ผศ.ดร.อนิรุท ไชยจากรุณิข |
| 7. รศ.ดร.วิมลสิน เหล่าศิริถาวร | 19. อ.ดร.ไปตี เจ้า |
| 8. รศ.ดร.วัสสนัย วรรณนังกรวิธา | 20. อ.ดร.ชนมเจริญ แสงรัตน์ |
| 9. รศ.ดร.ศักดิ์เกษม ระวังค์วงศ์ | 21. อ.ดร.อลงกต สิมเจริญ |
| 10. ผศ.ดร.สรรชติชัย ชิวสุทสิลป์ | 22. อ.ดร.สาธิต์ สันติธีรากุล |
| 11. ผศ.ดร.อรุณพล สมุทคุปดี | 23. อาจารย์ณรงค์ เพ็ชรขารี |
| 12. ผศ.ดร.รุ่งนัทร ชมภูอินโหว | |

มหาวิทยาลัยเกษมบัณฑิต

- | | |
|----------------------|---------------------------|
| 1. ผศ.ชานนท์ มุลวรรณ | 2. รศ.ดร.ปราโมทย์ ศรีน้อย |
|----------------------|---------------------------|

Code	Title	Page
ME049	A study of Forming Conditions UHMWPE Material on Wear rate in Under wet tests	450-454
ME051	Study of Factors Affecting the Friction Stir Welding of Dissimilar Aluminum Alloys 5083-6061	455-461
ME056	Studies of Recast Layer that affects the degree of hardness of SKD11 steel caused by cutting metal in Wire EDM process	462-467
ME058	The study of Factors Affected the Workpiece in Piercing Punch Procedure by Using Medium Carbon Steel	468-472
ME060	Development of Pineapple Leaf Fiber Reinforced Poly(lactic acid) for Environment-Friendly Product	473-477
ME061	The Fabrication of Shellac and Gelatin Hydrogel for Transdermal Gallic Acid Delivery Patch	478-483
ME063	A study of river sandy ratio which influence to material SS400 steel in abrasive water jets cutting.	484-490
ME064	Influential %elongation of Polyoxyethylene by adding silane coupling agent	491-497
ME067	Effect of CaCO ₃ from Paphia Undulate Shell by Hydrothermal Method Addition in Polyethylene for Rotational Molding on Mechanical and Flame Retardant Properties	498-504
ME069	Design of experiments that affect to pack carburizing cutting molds.	505-511
ME070	Study of Factors that Affect Weldability of a Titanium Welding	512-518
ME074	An Investigation on Influence of Substrate Grain Size on Intermetallic Compounds Between Sn-58Bi Lead-Free Solder and Cu Substrate	519-523
ME077	Production of Sintered Fe-Cr-Mo-Ni-Al-Si-C Alloy Steel by Admixing of Fe, Pre-alloyed 316L Stainless Steel, FeAl and SiC Powders	524-529
ME079	Machine parameter setting for tighten nut pinion A case study in an auto part Industrial	530-536
ME080	Preparation and finding influence of factor for Preparing Copper Surface by Dielectric barrier discharge Plasma	537-543
ME086	Application of Response Surface Methodology for Optimization of Cutting Parameters and Prediction Surface Roughness for Face Milling Process of Tool Steel	544-552
ME087	The improvement of Milk packaging process: A case study of Dairy Cooperative in Ratchaburi	553-559



การขึ้นรูปแผ่นฟิล์มไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคสำหรับใช้เป็นแผ่นนำส่งยากรดกาแลค The Fabrication of Shellac and Gelatin Hydrogel for Transdermal Gallic Acid Delivery Patch

สุพนิต จิงแยมป์¹ และ สุนนมาลย์ เนียมหลง^{1*}

¹ภาควิชาวิศวกรรมวัสดุและโลหการ คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี
E-mail: supanit_c@mail.rmutt.ac.th¹

Supanit Chungyampin¹ and Sunonman Niamlang^{1*}

¹Department of Materials and Metallurgical Engineering, Faculty of Engineering Rajamangala
University of Technology Thanyaburi
E-mail: supanit_c@mail.rmutt.ac.th¹

บทคัดย่อ

ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง (Transdermal drug delivery systems, TDDs) เป็นระบบที่นำส่งยาผ่านผิวหนังสู่ร่างกายมนุษย์ ซึ่งมีการใช้กันอย่างแพร่หลายเนื่องจากระบบนี้สามารถควบคุมปริมาณการซึมผ่านของยาและใช้งานง่าย โดยทั่วไปจะใช้วัสดุกลุ่มไฮโดรเจลในการเป็นเมทริกซ์สำหรับเป็นแผ่นนำส่งยา งานวิจัยนี้เลือกยากรดกาแลคเป็นยาต้นแบบและศึกษาผลของปริมาณเซลแลค (0, 10, 20 และ 30% w/w ของเซลแลค) ต่อสมบัติทางกายภาพ และพฤติกรรมการปลดปล่อยยา พบว่าเปอร์เซ็นต์การบวมของไฮโดรเจลลดลงเมื่อเพิ่มปริมาณของเซลแลค เนื่องจากโครงสร้างของเซลแลคเป็นของแข็ง ซึ่งสอดคล้องกับความแข็งของไฮโดรเจลที่เพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มปริมาณเซลแลค การทดลองการปลดปล่อยยานั้นทำการทดสอบด้วย Modified Franz Diffusion Cell ใช้หนังหมูที่ตายแล้วเป็นเมมเบรน ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส pH 7.4 เป็นเวลา 48 ชั่วโมง ปริมาณของการปลดปล่อยกาแลคแอซิดในเจลาตินไฮโดรเจลค่อยๆ เพิ่มขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป ผลการทดลองพบว่าไฮโดรเจลทุกสัดส่วนนั้นปริมาณการปลดปล่อยกาแลคแอซิดมีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อเวลาเพิ่มขึ้นและปริมาณเซลแลคในไฮโดรเจลเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากโมเลกุลของเซลแลคที่แทรกอยู่ในไฮโดรเจลนั้นเข้าไปทำให้เกิดการผ่อนคลายของสายโซ่ของเจลาตินมีมากขึ้นทำให้สามารถซึมผ่านออกมาได้มากขึ้น นอกจากนี้นำเจลาตินไฮโดรเจลไปทดสอบความเป็นพิษ พบว่าเจลาตินไฮโดรเจลไม่เป็นพิษกับเซลล์ผิวหนังมนุษย์ ดังนั้นเจลาตินไฮโดรเจลสามารถใช้เป็นวัสดุสำหรับแผ่นแปะยาในระบบส่งยาผ่านผิวหนังได้

คำหลัก เจลาติน, เซลแลค, กาแลคแอซิด, ไฮโดรเจล, ระบบส่งยาผ่านผิวหนัง

Abstract

Transdermal drug delivery systems (TDDs) deliver drug through skin to human body. TDDs have been widely used because this system can control amount of drug permeation and user friendly. Hydrogel plays the important material in TDDs patch. In this work, gallic acid was selected as model drug. To investigate the effect of shellac, the gelatin hydrogel was prepared at various amount of shellac (0, 10, 20 and 30 %w/w of shellac) on physical properties and permeation characteristic. The percentage of swelling of hydrogel decrease with increasing amount of shellac because of higher rigidity from shellac structure. The permeation characteristic experiments was carried out by Modified Franz



Diffusion Cell using pigskin as the permeation membrane at pH 7.4, 37°C for 48 hr. The amount of gallic acid permeation from shellac/gelatin hydrogel gradually increase with time. The amount of permeated gallic acid from hydrogel increase with amount of shellac increase due to the higher gelatin chain relaxation. Moreover, the toxicity of hydrogel were investigated. Gelatin hydrogel showed nontoxicity behavior. Thus the prepared gelatin hydrogel can be an interested candidate material using as TDD patch.

Keywords: Gelatin, Shellac, Gallic acid, Hydrogel, Transdermal drug delivery systems

1. บทนำ

ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง (Transdermal drug delivery systems, TDDs) หรือที่เรียกว่า "แผ่นแปะยา" เป็นรูปแบบการนำส่งยาที่ออกแบบมาเพื่อให้ปริมาณยาอย่างมีประสิทธิภาพในการรักษาผ่านทางผิวหนังของผู้ป่วย ระบบการจัดส่งยาแบบ Transdermal มีสองเส้นทางคือเส้นทาง Appendageal และ Trans-epidermal ไฮโดรเจลถูกนำมาประยุกต์ใช้ในด้านการแพทย์ เนื่องจากเป็นพอลิเมอร์ที่สามารถเข้ากันได้กับมนุษย์ทางชีววิทยา ผลิตมาจาก โคลิดซาน เจลาติน พอลิเอคริลาไมด์ มีความขึ้นและความพรุนสูง ดังนั้นนักวิจัยจึงมีความสนใจที่จะใช้ไฮโดรเจลในระบบการนำส่งยา [1-3] ไฮโดรเจลและพอลิเมอร์นำไฟฟ้า มีความน่าสนใจ เนื่องจากความสามารถในการเปลี่ยนปริมาตรหรือปล่อยสารภายใต้สิ่งเร้าภายนอก การแพร่กระจายและการปลดปล่อยตัวทำละลายจากระบบพอลิเมอร์เหล่านี้ได้กลายเป็นประเด็นสำคัญสำหรับการประยุกต์ใช้ระบบพอลิเมอร์ในระบบการนำส่งยา[4-5]

เจลาตินเป็นไฮโดรคอลลอยด์จากโปรตีนธรรมชาติและสกัดจากคอลลาเจน โปรตีนธรรมชาติที่มีอยู่ในกระดูกผิวหนัง และเนื้อเยื่อเกี่ยวพันของสัตว์ เช่น โค กระบือ เจลาตินมีลักษณะเป็นขึ้นหรือผงสีเหลืองอ่อน ละลายในน้ำร้อนไม่ละลายในน้ำเย็น ขยายตัวและดูดซับ 5-10 เท่าตัว ละลายในกรดอะซิติก ไม่ละลายในอีเทอร์ คลอโรฟอร์ม และเอทานอล ร้อยละ 98 [6-7]

เซลแลคได้จากครั้งเป็นเรซินที่หลังจากแมลงครั้งตัวเมีย ได้จากต้นไม้ในป่าของอินเดียและไทย ในอุตสาหกรรมมีการใช้เคลือบทั้งแบบของแข็งและครั้งเหลวซึ่งสามารถละลายในเอทานอล ครั้งใช้เป็นสีและเคลือบผิวไม้ เซลแลค (Shellac)

เป็นผลิตภัณฑ์ได้จากการนำครั้งเม็ดมาทำให้บริสุทธิ์มากขึ้น สามารถใช้เป็นยาสมุนไพรรักษาโรค อาทิ ใช้รักษาโรคโลหิตจางใช้เป็นสารสีย้อมผ้า ย้อมเส้นไหม และย้อมหนังสัตว์ใช้เป็นสีทาตกแต่งเครื่องเรือนใช้ผลิตชิ้นส่วนอุปกรณ์ไฟฟ้า และฉนวนกันความร้อนใช้เป็นส่วนผสมน้ำยาเคลือบกระจก ใช้เคลือบผิวขนมประเภทลูกอม ลูกกวาด [8] เป็นสารกึ่งฟิล์มที่ยืดหยุ่นที่มีคุณสมบัติป้องกันความชื้นที่ดีและสามารถละลายได้ในแอลกอฮอล์และสารละลายต่าง มีการใช้กันอย่างแพร่หลายในอุตสาหกรรมอาหารและอุตสาหกรรมเกษตร สำหรับการป้องกันน้ำ ก๊าซ ไขมัน และจุลินทรีย์ และทำให้อายุการเก็บรักษาได้นานขึ้น และใช้ในการนำส่งยาป้องกันยาจากน้ำและความชื้น [9-11]

กรดทาลิกเป็นกรดอินทรีย์ที่ทำหน้าที่เป็นสารต้านอนุมูลอิสระและปกป้องเซลล์จากปฏิกิริยาออกซิเดชันช่วยปกป้องเซลล์ ช่วยลดโรคหัวใจและมะเร็งในผู้สูงอายุ สามารถพบได้ในอาหาร เช่น บลูเบอร์รี่, แอปเปิ้ล, ชา, วอลนัท กรดทาลิกมีฤทธิ์ต่อต้านอนุมูลอิสระหลายชนิดเช่น superoxide anion, hydroxyl radicals, singlet oxygen หรือ peroxy radicals และป้องกันเซลล์จากความเสียหายที่เกิดจากรังสี UV-B หรือ ionizing นอกจากนี้กรดทาลิก ยังมีสมบัติต้านเชื้อแบคทีเรีย เชื้อ Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Pseu-domonas aeruginosa และ Klebsiella pneumo-niae [12-14]

งานวิจัยนี้มีจุดมุ่งหมายเพื่อพัฒนาแผ่นเจลาตินไฮโดรเจลผสมและศึกษาสมบัติของเจลาตินไฮโดรเจลผสมเพื่อการใช้เป็นแผ่นแปะยากรดทาลิกต้นแบบสำหรับที่ใช้วัสดุธรรมชาติที่สามารถผลิตได้ภายในประเทศ



2. วิธีการทดลอง

2.1 วัสดุ

Gelatin (Type A, 300 blooms, Sigma Aldrich Co.,Ltd) Shellac ester (Excelacs Co., Ltd., ลำปาง, ประเทศไทย) ทำแผ่นไฮโดรเจล Gallic acid (98%, ACROS Organics) เป็นยาต้นแบบ และใช้สาร Potassium chloride, Potassium phosphate monobasic, Potassium phosphate dibasic, potassium sodium chloride (AR grade, Ajax Finechem Pty.,Ltd) สำหรับเตรียมสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4

2.2 การเตรียมไฮโดรเจลลาดินผสมเซลแลค

เพื่อศึกษาผลของปริมาณเซลแลคในแผ่นไฮโดรเจล เจลาตินผสมเซลแลคสำหรับใช้เป็นแผ่นแปะยา เจลาตินไฮโดรเจลผสมที่ปริมาณเซลแลค 0, 10, 20, 30 %w/w สำหรับ Ge:Sh 100:0, Ge:Sh 90:10, Ge:Sh 80:20, Ge:Sh 70:30 ตามลำดับ ถูกเตรียมขึ้นโดยนำเจลาติน เซลแลค มาผสมกัน โดยใช้น้ำ 50 ml เป็นตัวทำละลายผสมจนเป็นเนื้อเดียวกันที่ อุณหภูมิ 80 °C เป็นเวลา 45 นาที จากนั้นเติมกรดกลูค 125 mg เติลงใน Petri dish ขนาด 5 ซม. ปริมาตร 3 มล. ทิ้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 8 ชั่วโมง เก็บไว้ที่ 15 °C

2.3 วิเคราะห์สมบัติของเจลาตินไฮโดรเจล

สมบัติการบวมตัวของไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลค ถูก ศึกษาโดยการ ตัดตัวอย่างเจลาตินไฮโดรเจลเป็นชิ้นสี่เหลี่ยมจัตุรัส $1.0 \times 1.0 \text{ cm}^2$ และชั่งน้ำหนักให้แม่นยำ เพื่อให้ได้ไฮโดรเจลแห้ง (W_0) หลังจากนั้นแช่ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 เป็นเวลา 48 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 25 °C [15] จากนั้นนำตัวอย่างที่เปียกแล้ววางบนกระดาษกรองเพื่อขจัดของเหลวส่วนเกินและชั่งน้ำหนัก (W_1) ตัวอย่างละ 3 ชิ้น การบวมตัวคำนวณโดยใช้สมการต่อไปนี้ (1)

$$\% \text{ Swelling} = \frac{(W_1 - W_0)}{W_1} \times 100 \quad (1)$$

เมื่อ (W_0) คือ น้ำหนักของชิ้นงานแห้ง

(W_1) คือ น้ำหนักของชิ้นงานเปียก

ลักษณะทางกายภาพของไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลคที่เตรียมได้ถูกศึกษาพื้นฐานวิทยาด้วยเครื่อง Scanning Electron Microscope (SEM)

พฤติกรรมการปลดปล่อยกรดกลูคกำหนดโดยติดตามการดูดกลืนรังสียูวีตามเวลาของปลดปล่อยกรดในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 ระหว่าง 0 ถึง 48 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 37°C ปริมาณกรดกลูคที่อยู่ในบัฟเฟอร์ปลดปล่อยออกมาวัดด้วยเครื่องสเปกโตรโฟโตมิเตอร์ UV-vis (Evolution 600 UV-Vis Spectrophotometer จาก Thermo Scientific) ที่ความยาวคลื่น 271 nm ปริมาณยาที่ปลดปล่อยตามสมการ (2)

$$\text{Cumulative amount of release (\%)} = \frac{M_t}{M_{100}} \times 100 \quad (2)$$

เมื่อ M_t คือ ปริมาณ ณ เวลา t

M_{100} คือ ปริมาณทั้งหมด

2.4 การทดสอบความเป็นพิษ

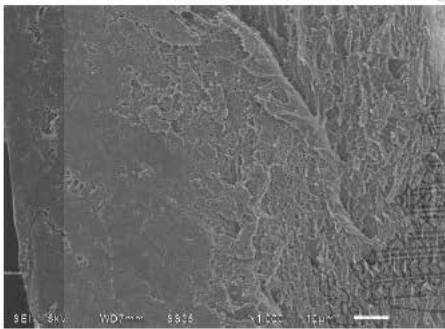
ทดสอบความเป็นพิษด้วยวิธี MTT ASSAY โดยนำเซลล์ผิวหนัง (Fibroblast Cells) จำนวน 1×10^4 เซลล์ ใส่ลงในแต่ละหลุมของ 96 well plate ปรับปริมาตรของสารละลายเซลล์ให้เท่ากับ 180 μl ด้วยอาหาร DMEM ที่มี 10% heat-inactivated FBS และ 1% Pen-Strep Solution บ่มทิ้งไว้ที่อุณหภูมิ 37°C ในสภาวะอากาศที่มี 5% CO_2 เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นเติมสารละลายตัวอย่างที่ความเข้มข้นต่างๆ ปริมาตร 20 μl บ่มทิ้งไว้ที่อุณหภูมิ 37°C ในสภาวะอากาศที่มี 5% CO_2 เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นหาความเป็นพิษของสารสกัดต่อเซลล์ โดยใช้สารละลาย MTT (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide) ที่ความเข้มข้น 5 mg/ml ปริมาตร 100 μl นำไปบ่มในตู้เพาะเลี้ยงเซลล์เป็นเวลา 3-6 ชั่วโมง จากนั้นนำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 560 นาโนเมตร [16]



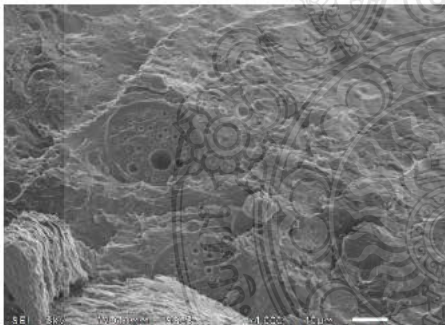
3. ผลการทดลอง

3.1 ลักษณะทางกายภาพของแผ่นเจลาตินไฮโดรเจล

โครงสร้างทางจุลภาคของแผ่นเจลาตินไฮโดรเจลที่ไม่มีการเติมเซลแลค พบว่าแผ่นเจลาตินไฮโดรเจล มีลักษณะเป็นแผ่นตันไม่มีรูพรุนภายในแผ่น แสดงผลดังรูปที่ 1. แผ่นเจลาตินไฮโดรเจลที่มีการเติมเซลแลค พบว่ามีเฟสของเซลแลคแทรกกระจายอยู่ในแผ่นเจลาตินไฮโดรเจล โดยที่เฟสของเซลแลคมีลักษณะอยู่รวมกันเป็นกลุ่ม แสดงผลดังรูปที่ 2



รูปที่ 1. โครงสร้างทางจุลภาคของแผ่นเจลาตินไฮโดรเจลที่ไม่มีการเติมเซลแลค

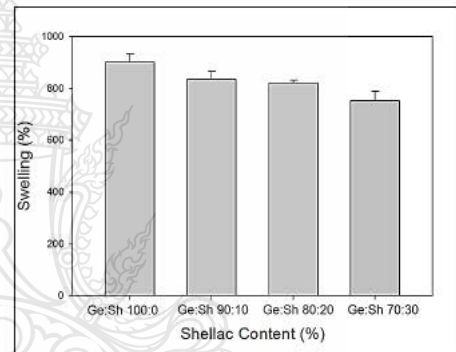


รูปที่ 2. โครงสร้างทางจุลภาคของแผ่นเจลาตินไฮโดรเจลที่มีการเติมเซลแลค

3.2 การบวมตัวของ ไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลแลค

เปอร์เซ็นต์ของการบวมตัวของเจลาตินไฮโดรเจลที่เติมเซลแลคหลังจากแช่ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่อุณหภูมิ 25 °C เป็นเวลา 48 ชั่วโมงและแสดงผลดังรูปที่ 3 เปอร์เซ็นต์การบวมตัวของเจลาตินไฮโดรเจลในอัตราส่วนการ

ผสมของเซลแลคที่ Ge:Sh 100:0, Ge:Sh 90:10, Ge:Sh 80:20, Ge:Sh 70:30 เท่ากับ 904, 835, 827, 759% ตามลำดับ พบว่าเมื่อปริมาณเจลาตินสูงขึ้นส่งผลให้อัตราการบวมตัวของเจลาตินไฮโดรเจลสูงขึ้น การเพิ่มขึ้นของปริมาณเจลาตินแสดงให้เห็นถึงความสามารถในการดูดซับน้ำที่เพิ่มขึ้น เนื่องจากเจลาตินมีความเป็น Super hydrophilic มีความชอบน้ำมากดังนั้น การมีเจลาตินทำให้ความสามารถในการละลายน้ำ การดูดซับน้ำ ปริมาณน้ำ การบวมตัว สูงขึ้นด้วย เมื่อเปรียบเทียบกับปริมาณเซลแลคที่สูงขึ้นทำให้การส่งเสริมการบวมของเจลาตินไฮโดรเจลลดลงเนื่องจากความหนืดของเจลาตินไฮโดรเจล ของระบบเพิ่มขึ้น เซลแลคเป็นของแข็งดูดซับน้ำได้น้อย [4-7,11,14]



รูปที่ 3 เปอร์เซ็นต์ของการบวมตัวของเจลาตินไฮโดรเจลหลังจากแช่ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่อุณหภูมิ 25 °C เป็นเวลา 48 ชั่วโมง

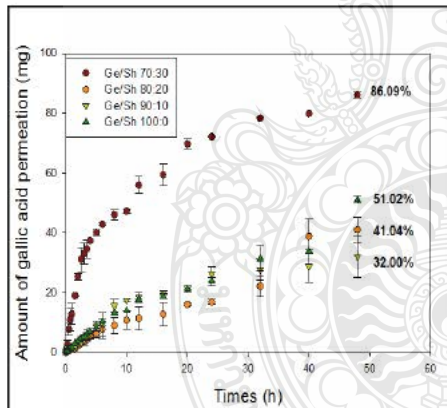
3.3 พฤติกรรมการปลดปล่อยยา

เพื่อทดสอบพฤติกรรมการปลดปล่อยยาและจลศาสตร์การแพร่ของยาออกจากไฮโดรเจลที่เตรียมได้ ปริมาณยาที่แท้จริงที่สามารถบรรจุลงไปในแผ่นแปะถูกหาโดยนำแผ่นยาที่ขึ้นรูปได้ไปแช่ในสารละลาย DMSO พบว่าปริมาณยาที่ถูกบรรจุ คือ 98.63 ± 4.37 mg.

การปลดปล่อยกรดกลีคอลจากเจลาตินไฮโดรเจลในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่อุณหภูมิ 37 °C แสดงในรูปที่ 4 กรดกลีคอลที่ปล่อยออกมาจากเจลาตินไฮโดรเจลพบว่าการปลดปล่อยออกมาในช่วง 4 ชั่วโมงแรกให้อัตราการปลดปล่อยสูงสุดทุกอัตราส่วนผสมของเซลแลค กรดกลีคอลที่



ปลดปล่อยออกจากเจลาตินไฮโดรเจลที่อัตราส่วน Ge:Sh 70:30 ยาที่ถูกปลดปล่อยออกมามีปริมาณมากที่สุดคือ 86.09% กรดกาแลคที่ปลดปล่อยออกจากเจลาตินไฮโดรเจลที่อัตราส่วน Ge:Sh 80:20 ปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาคือ 41.04% กรดกาแลคที่ปลดปล่อยออกจากเจลาตินไฮโดรเจลที่อัตราส่วน Ge:Sh 90:10 ปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาคือ 32.00% กรดกาแลคที่ปลดปล่อยออกจากเจลาตินไฮโดรเจลที่อัตราส่วน Ge:Sh 100:0 ปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาคือ 51.02% ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับปริมาณเซลล์ในไฮโดรเจลเพิ่มมากขึ้น กรดกาแลคที่ปลดปล่อยออกจากเจลาตินไฮโดรเจลเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากโมเลกุลของเซลล์ที่แทรกอยู่ในไฮโดรเจลนั้นเข้าไปทำให้เกิดการผ่อนคลายของสายโซ่ของเจลาตินมีมากขึ้นทำให้ยาสามารถซึมผ่านออกมาได้มากขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับรูปที่ 2 และพบว่าปริมาณเจลาตินสูงขึ้นซึ่งส่งผลให้เกิดการบวมตัวเพิ่มขึ้นของเจลาตินไฮโดรเจลแสดงให้เห็นว่าการดูดซับน้ำมีมากขึ้นทำให้ดูดซับยาไว้ในแผ่นแปะยามากขึ้นตามไปด้วย [4-15]



รูปที่ 4 การปลดปล่อยกรดกาแลคจากเจลาตินไฮโดรเจลในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่อุณหภูมิ 37 °C

3.4 ผลการทดสอบความเป็นพิษ

ตารางที่ 1 ผลการทดสอบความเป็นพิษของแผ่นเจลาตินไฮโดรเจล

Samples	Cell viability ความเข้มข้น (0.001 mg/ml)
Ge:Sh 100:0	102.65 ± 0.07

Ge:Sh 90:10	104.26 ± 0.09
Ge:Sh 80:20	104.08 ± 0.01
Ge:Sh 70:30	101.12 ± 0.05

*Non toxicity Cell viability >80%

จากตารางที่ 1 ผลการทดสอบความเป็นพิษของแผ่นเจลาตินไฮโดรเจล พบว่า แผ่นเจลาตินไฮโดรเจล ที่อัตราส่วนของเจลาตินและเซลล์ Ge:Sh 100:0, Ge:Sh 90:10, Ge:Sh 80:20, และ Ge:Sh 70:30 ไม่มีความเป็นพิษต่อเซลล์ทุกความเข้มข้น มีอัตราการเจริญเติบโตของเซลล์ 102.65 ± 0.07, 104.26 ± 0.09, 104.08 ± 0.01, 101.12 ± 0.05 ตามลำดับ ซึ่งมากกว่า 80% ดังนั้นไฮโดรเจลเจลาตินผสมเซลล์จึงมีความเหมาะสมต่อการนำไปใช้เป็นแผ่นแปะยาที่ไม่เป็นพิษต่อมนุษย์ และยังสามารถควบคุมปริมาณยาที่ออกมาด้วยการปรับปริมาณเซลล์ด้วยมากกว่า 80% [16]

4. สรุป

เปอร์เซ็นต์ของการบวมตัวสูงสุดของเจลาตินไฮโดรเจลในอัตราส่วน Ge:Sh 100:0 หรือเจลาตินบริสุทธิ์มีอาการบวมตัวประมาณ 904% ในการปลดปล่อยยากรดกาแลคจากเจลาตินไฮโดรเจล ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่อุณหภูมิ 37 °C ที่อัตราส่วน Ge:Sh 70:30 ยาถูกปลดปล่อยออกมา 86.09% การเติมเซลล์ในปริมาณที่มากขึ้นส่งผลให้การปลดปล่อยยาได้เพิ่มขึ้น ผลการทดสอบความเป็นพิษของแผ่นเจลาตินไฮโดรเจล 4 ตัวอย่าง พบว่า ที่อัตราส่วนของเจลาตินและเซลล์ Ge:Sh 100:0, Ge:Sh 90:10, Ge:Sh 80:20, และ Ge:Sh 70:30 ไม่มีความเป็นพิษต่อเซลล์ทุกความเข้มข้น มีอัตราการเจริญเติบโตของเซลล์มากกว่า 80% ดังนั้นเจลาตินไฮโดรเจลที่เตรียมได้สามารถนำมาใช้กับระบบส่งผ่านผิวหนัง (Transdermal drug delivery systems, TDDS) ได้เป็นอย่างดี

กิตติกรรมประกาศ

เครือข่ายองค์กรบริหารงานวิจัยแห่งชาติ (คอบช.) และคณะวิศวกรรมศาสตร์มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี (RMUTT)

เอกสารอ้างอิง

[1] Ghulaxe C and Verma R. A review on



- transdermal drug delivery system. *The Pharma Innovation Journal*, 4(1) (2015), 37–43.
- [2] Ahmed A, Karki N, Charde R, Charde M and Bhushan Gandhare. Transdermal drug delivery systems: an overview. *International Journal of Biomedical and Advance Research.*, 02(01) (2011), 38–56.
- [3] Wokovich AM, Prodduturi S, Doub WD, Hussain AS and Buhse LF. Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical. *Eur. J. Pharmbiopharm.*, 64 (2006), 1–8.
- [4] Tao Y, Zhao J and Wu C. Polyacrylamide hydrogels with trapped sulfonated polyaniline. *Eur. Polym. J.* 41 (2005), 1342–1349.
- [5] Niamlang S and Sirivat A. Electrically controlled release of salicylic acid from poly(p-phenylene vinylene) / polyacrylamide hydrogels. *Int. J. Pharm.*, 371 (2009), 126–133.
- [6] Ward, A.G. & Courts, A. 1977. *The Science and Technology of Gelatin*. New York: Academic Press.
- [7] Yin OS and Ahmad I. Effect of Cellulose Nanocrystals Content and pH on Swelling Behaviour of Gelatin Based Hydrogel. *Sains Malaysiana.*, 44(6) (2015), 793–799.
- [8] Singh AN, Upadhye AB, Mhaskar, VV and Dev S. Chemistry of lac resin-VI: components of soft resin. *Tetrahedron.*, 30 (7) (1974), 867–874.
- [9] Limmatvapirat S, Limmatvapirat C, Luangtana-anan M, Nunthanid J, Oguchi T, Tozuka Y, Yamamoto K and Puttipatkhachorn S. Modification of physicochemical and mechanical properties of shellac by partial hydrolysis. *Int. J. Pharm.*, 278 (1) (2004), 41–49.
- [10] Pearnchob N, Dashevsky A and Bodmeier R. Improvement in the disintegration of shellac-coated soft gelatin capsules in simulated intestinal fluid. *J. Controlled Release.*, 94 (2–3) (2004), 313–321.
- [11] Soradech S, Nunthanid J, Limmatvapirat S and Luangtana-anan M. An approach for the enhancement of the mechanical properties and film coating efficiency of shellac by the formation of composite films based on shellac and gelatin. *J. Food Eng.*, 108 (2012), 94–102.
- [12] Sawa T, Nakao M, Akaike T, Ono K and Maeda H. Alkylperoxyl Radical-Scavenging Activity of Various Flavonoids and Other Phenolic Compounds: Implications for the Anti-Tumor Promoter Effect of Vegetables. *J. Agric. Food. Chem.*, 47 (2) (1999), 397–402.
- [13] Rodriguez VMJ, Alberto MR and de Nadra MMC. Antibacterial Effect of Phenolic Compounds from Different Wines. *Food Control.*, 18(2) (2007), 93–101.
- [14] Phiriyawirut M and Phaechamud T. Gallic Acid-loaded Cellulose Acetate Electrospun Nanofibers: Thermal Properties, Mechanical Properties, and Drug Release Behavior. *O. J. P. Chem.*, 2 (2012), 21–29.
- [15] Lee KY, Shim J and Lee HG. Mechanical properties of gellan and gelatin composite films. *Carbohydr. Polym.*, 56 (2) (2004), 251–254.
- [16] Buapool, D., Mongkol, N., Chantimal, J., Roytrakul, S., Srisook, E., Srisook, K. Molecular mechanism of anti-inflammatory activity of *Pluchea indica* leaves in macrophages RAW 264.7 and its action in animal models of inflammation. *J Ethnopharmacol.* 4 (2013), 495–504.



Certificate of Attendance

Industrial Engineering Network Conference 2017

Presents to

Supanit Chungyampin

for the paper entitled

**The Fabrication of Shellac and Gelatin Hydrogel for Transdermal
Gallic Acid Delivery Patch**

12-15 July 2017, Chiang Mai, Thailand

Assoc. Prof. Dr. Apichat Sopadang
Chairman of Industrial Engineering Network
Conference 2017

Asst. Prof. Dr. Wasawat Nakkiev
Head of Industrial Engineering Department
Chiang Mai University

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ – สกุล	สุพนิต จิงแยมปิ่น
วัน เดือน ปีเกิด	28 เมษายน 2527
ที่อยู่	101 หมู่ 5 ตำบล สระแก้ว อำเภอ ท่าศาลา จังหวัด นครศรีธรรมราช 80160
การศึกษา	ปริญญาตรี คณะวิศวกรรมศาสตร์และเทคโนโลยีอุตสาหกรรม สาขาเทคโนโลยีการจัดการอุตสาหกรรม มหาวิทยาลัยศิลปากร
ประสบการณ์การทำงาน	2559 – ปัจจุบัน เจ้าหน้าที่ประสานงานโครงการ Talant Mobility มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี Fabrinet Company Limited, Material Control Officer. International Laboratories Corp., LTD, Material Requirement Planning NISSHO SEIKO (THAILAND)LTD., QA Engineer
เบอร์โทรศัพท์	098-827-4833
อีเมลล์	supanit_c@mail.rmutt.ac.th