

สำนักหอสมุดกลาง พระจอมเกล้าลาดกระบัง

การเตรียมไอโครเจลเพื่อใช้ในการนำยา



นายชนาธิป

สามารถ

นางสาววรรศมน

สรไชยสัมฤทธิ์

โครงการนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต

ภาควิชาเคมี

คณะวิทยาศาสตร์

สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

ปีการศึกษา 2542

เลขหมู่.....

เลขทะเบียน..... 37635

วัน, เดือน, ปี 19 ก.ย. 2543

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Preparation of hydrogel for drug delivery system

Mr. Chanatip Samart

Ms. Warussamon Sorachaisamrit

A special Project Submitted in Partial Fulfillment of the
Requirement for the Degree of Bachelor of science

Department of Chemistry

Faculty of Science


King Mongkut's Institute of Technology Ladkrabang

1999

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

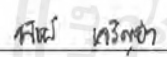
หัวข้อโครงการพิเศษ	การเตรียมไฮโดรเจลเพื่อใช้ในการนำยา	
นักศึกษา	นายชนาธิป	สามารถ รหัส 39054210
	นางสาววรรศมน	สรไชยสัมฤทธิ์ รหัส 39054244
ภาควิชา	เคมี	
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผศ.ดร.มาลินี	ชัยศุภกิจสินธ์
	รศ.ดร.โกศัลย์	คูสำราญ

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง อนุมัติให้โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งตามหลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต

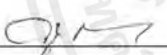

 (ผศ.ดร.สมศักดิ์ วรมงคลชัย)

หัวหน้าภาควิชาเคมี

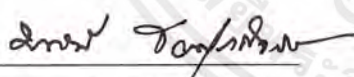
คณะกรรมการตรวจสอบโครงการพิเศษ


 (ดร.พีชณี เจริญยิ่ง)

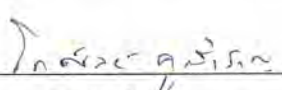
ประธานกรรมการ


 (รศ.อรุณี กงศักดิ์ไพศาล)

กรรมการ


 (ผศ.ดร.มาลินี ชัยศุภกิจสินธ์)

กรรมการ


 (รศ.ดร.โกศัลย์ คูสำราญ)

กรรมการ

ลิขสิทธิ์ของภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์
 สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

หัวข้อโครงการพิเศษ	การเตรียมไฮโดรเจลเพื่อใช้ในการนำยา
นักศึกษา	นายชนธิป สามารถ นาสาวรรัตมน สรไชยสัมฤทธิ์
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผศ.ดร.มาลินี ชัยสุภกิจสินธุ์ รศ.ดร.โกศลย์ กุศลารามู
ภาควิชา	เคมี คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้า คุณทหารลาดกระบัง
ปีการศึกษา	2542

บทคัดย่อ

โครงการพิเศษนี้เป็นการศึกษาไฮโดรเจลในรูปแบบของไมโครสเฟียร์ สามารถเตรียมได้จากเทคนิคการแช่แข็งที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส และปล่อยให้ละลายที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส ศึกษาผลของการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ จำนวนรอบในการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย ที่มีผลต่อพฤติกรรมการบวมตัว ปริมาณความเป็นผลึก และการปลดปล่อยอินดิโกคามีน ที่ใช้เป็นแบบจำลองยา นอกจากนี้ศึกษาเปรียบเทียบผลระหว่างไมโครสเฟียร์ที่เตรียมจากเทคนิคแช่แข็งและปล่อยให้ละลายกับไมโครสเฟียร์ที่ใช้กูลูทาร์ดีไฮด์เป็นสารเชื่อมโยง

จากการทดลองพบว่า สภาวะที่เหมาะสมในการเตรียมไมโครสเฟียร์จากเทคนิคการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย ใช้ปริมาณของโซเดียมลอริลซัลเฟต 0.25 กรัมในสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ ปริมาตร 20 มิลลิลิตร ความเร็วรอบในการปั่นควน 400 รอบ/นาที ทำให้ได้ไมโครสเฟียร์ที่มีลักษณะกลม เรียบ แต่ละอนุภาคไม่ติดกัน เมื่อเพิ่มจำนวนรอบและความเข้มข้นของสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ จะทำให้องศาการบวมตัวลดลง เนื่องจากความเป็นผลึกของไมโครสเฟียร์เพิ่มขึ้น จากผลการศึกษาการปลดปล่อยอินดิโกคามีนพบว่า อัตราการปลดปล่อยแบบจำลองยาขึ้นอยู่กับจำนวนรอบของการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย และไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ โดยการแช่แข็งและปล่อยให้ละลายเป็นจำนวนรอบสองรอบ มีอัตราการปลดปล่อยแบบจำลองยาซ้ำที่สูงสุด

Special Project Title	Preperation of hydrogel for drug delivery system		
Student	Mr. Chanatip	Samart	39054210
	Ms. Warussamon	Sorachaisamrit	39054244
Special Project Advicer	Assist.Prof.Dr. Malinee	Chaisuphakitsin	
	Assoc.Prof.Dr. Kosan	Kusumran	
Department	Chemistry		
Acedemic Year	1999		

ABSTRACT

Hydrogel was the form of microsphere was prepared by freezing-thawing technique. The freezing temperature was $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ and thawing temperature was $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Effect of various concentrations of poly(vinyl alcohol) and number of freezing-thawing on swelling behavior , percent crystallinity ,and drug-releasing properties of microsphere were investigated. Moreover, in this study microsphere prepared by freezing-thawing was compared with those obtained from like chemical crosslinking technique.

The results showed that sodium lauryl sulfate 0.25 g. and agitation speed of 400 rpm produced individual spherical microsphere with smooth surface. Increasing the cycle of freezing-thawing and the poly(vinyl alcohol) concentration decreased the degree of swelling due to increasing crystallinity. Drug releasing rate depended on the cycle of freezing-thawing and did not depended on the poly(vinyl alcohol) concentration. The best condition for drug release was found at 2 cycle of freezing-thawing besine it showed the slowest releasing rate.

กิตติกรรมประกาศ

โครงการพิเศษนี้จะไม่สำเร็จล่วงได้ถ้าขาดการช่วยเหลือจากบุคคลต่างๆเหล่านี้พวกเรา
ขอขอบพระคุณผศ.ดร.มาตินี ชัยสุภกิจสินธุ์ และรศ.ดร. โกศลย์ กุสุธาราญ ที่คอยให้คำแนะนำ
นำในการทำโครงการพิเศษ

ขอขอบพระคุณรศ.อรุณี คงศักดิ์ไพศาล และดร.พัชนี เจริญยิ่ง ที่ช่วยเป็นกรรมการในการ
สอบโครงการพิเศษ

ขอขอบคุณอาจารย์และเจ้าหน้าที่ภาควิชาเคมีทุกท่านที่คอยให้คำแนะนำ ช่วยเหลือ และ
อำนวยความสะดวกต่างๆในการทำโครงการพิเศษ

ขอขอบคุณเพื่อนๆและน้องๆภาควิชาเคมีที่เป็นกำลังใจในการทำโครงการพิเศษ

ชนาธิป สามารถ

วรัศมน สรไชยสัมฤทธิ์



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ (ภาษาไทย)	๔
บทคัดย่อ (ภาษาอังกฤษ)	๕
กิตติกรรมประกาศ	๖
สารบัญตาราง	๘
สารบัญรูป	๑๐
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความเป็นมาของโครงการพิเศษ	1
1.2 วัตถุประสงค์ของโครงการพิเศษ	3
1.3 วิธีดำเนินงานการวิจัย	3
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	4
1.5 สถานที่ทำการวิจัย	4
บทที่ 2 ทฤษฎีและหลักการที่เกี่ยวข้อง	5
2.1 ไมโครสเฟียร์	5
2.2 อิมัลชัน	6
2.3 พอลิไวนิลแอลกอฮอล์	9
2.4 กระบวนการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย	10
2.5 พฤติกรรมทางเทอร์โมไดนามิกส์	11
2.6 พฤติกรรมการบวมตัว	11
2.7 สมบัติเชิงกล	12
2.8 รูปแบบการเกิดเจล	12
บทที่ 3 การดำเนินการวิจัย	14
3.1 สารเคมีและเครื่องมือ	14
3.2 ขั้นตอนการวิจัย	15
บทที่ 4 ผลการทดลองและวิจารณ์ผลการทดลอง	18
4.1 การศึกษาสถานะในการเตรียมไมโครสเฟียร์	18

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
4.2 การศึกษาลักษณะทางกายภาพของไมโครสเฟียร์ที่ได้จากเทคนิค การแช่แข็งและปล่อยให้ละลายกับไมโครสเฟียร์ที่ได้จากการ ใช้สารเชื่อมโยง	20
4.3 การศึกษาพฤติกรรมการบวมตัวของไมโครสเฟียร์	20
4.4 การศึกษาการปล่อยอินดิโกคามีน	23
4.5 การศึกษาปริมาณความเป็นผลึกของไมโครสเฟียร์	27
4.6 การศึกษาสัณฐานวิทยาของไมโครสเฟียร์ที่เตรียมจากเทคนิค การแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย	28
บทที่ 5 สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ	31
5.1 การศึกษาพฤติกรรมการบวมตัว	31
5.2 การศึกษาการปล่อยอินดิโกคามีน	31
5.3 การศึกษาปริมาณความเป็นผลึกของไมโครสเฟียร์	32
5.4 การศึกษาทางสัณฐานวิทยา	32
5.5 ข้อเสนอแนะ	32
เอกสารอ้างอิง	33
ภาคผนวก	34

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
2.1 แสดงปริมาณของกรดไขมัน (fatty acid) ที่มีอยู่ใน น้ำมันข้าวโพดและน้ำมันปาล์ม	7
4.1 แสดงการเปรียบเทียบลักษณะระหว่างไมโครสเฟียร์ ที่เตรียมได้จากเทคนิคการแช่แข็งและปล่อยให้ละลายกับ ไมโครสเฟียร์ที่เตรียมจากการใช้สารเชื่อมโยงกลูทาทาร์ตริไฮด์	20
4.3 แสดงค่า ΔH เมื่อทำการเปลี่ยนแปลงจำนวนรอบในการแช่แข็ง และปล่อยให้ละลาย	27



สารบัญรูป

รูปที่	หน้า
2.1 ชนิดของไมโครสเฟียร์	5
2.2 รูปแบบของเจลพอลิไวนิลแอลกอฮอล์	10
2.3 โครงสร้างของอินดิโกคามิน	11
2.4 การเกิดเจลเนื่องจากพันธะไฮโดรเจน	12
2.5 การเกิดเจลเนื่องจากการเกิดผลึก	13
3.1 ชุดเครื่องมือในการเตรียมไมโครสเฟียร์	16
4.1 ลักษณะพื้นผิวไมโครสเฟียร์จากกล้องจุลทรรศน์ อิเล็กตรอนแบบกวาด (SEM) ขณะทำการหาสภาวะที่เหมาะสมใน การเตรียมไมโครสเฟียร์ โดยความเร็วรอบในการปั่นกวน 400 รอบ/นาที	18
4.2 ลักษณะพื้นผิวไมโครสเฟียร์จากกล้องจุลทรรศน์ อิเล็กตรอนแบบกวาด (SEM) ขณะทำการหาสภาวะที่เหมาะสมใน การเตรียมไมโครสเฟียร์โดยมีความเข้มข้นของสารละลาย พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ 15 % w/v	19
4.3 ความสัมพันธ์ระหว่างเปอร์เซ็นต์ต้องการบวมตัวกับเวลาที่แช่ในน้ำ ของไมโครสเฟียร์ที่ได้จากเทคนิคการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย เมื่อทำการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ โดยมีจำนวนรอบในการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย 2 รอบ	21
4.4 ความสัมพันธ์ระหว่างเปอร์เซ็นต์ต้องการบวมตัวกับเวลาที่แช่ในน้ำ ของไมโครสเฟียร์ที่ได้จากเทคนิคการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย เมื่อทำการเปลี่ยนแปลงจำนวนรอบในการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย โดยความเข้มข้นของสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ 15 % w/v	22
4.5 ความสัมพันธ์ระหว่างเปอร์เซ็นต์ต้องการบวมตัวกับเวลาที่แช่ในน้ำ ของไมโครสเฟียร์ที่ได้จากเทคนิคการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย โดยมีจำนวนรอบเท่ากับ 2 รอบ เปรียบเทียบับไมโครสเฟียร์ที่ได้จาก การใช้สารเชื่อมโยง โดยความเข้มข้นของสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ 15 % w/v	23

สารบัญรูป (ต่อ)

รูปที่	หน้า
4.6 รูปแบบการปล่อยอินดิโกคามีนของ ไมโครสเฟียร์ที่ได้จากเทคนิค การแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย โดยมีจำนวนรอบเท่ากับสอง ที่มีความเข้มข้น ของสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ 15 % w/v	24
4.7 รูปแบบการปล่อยอินดิโกคามีนของ ไมโครสเฟียร์ที่ได้จากเทคนิค การแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย โดยมีจำนวนรอบเท่ากับสอง เมื่อทำการ เปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ เป็น 7 10 และ 12 % w/v	25
4.8 รูปแบบการปล่อยอินดิโกคามีนของ ไมโครสเฟียร์ที่ได้จากเทคนิค การแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย โดยมีจำนวนรอบเท่ากับสอง เมื่อทำการ เปลี่ยนแปลงจำนวนรอบเป็น 2 3 และ 4 รอบ โดยความเข้มข้นของ สารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ 15 %w/v	26
4.9 รูปแบบการปล่อยอินดิโกคามีนของ ไมโครสเฟียร์ที่ได้จากเทคนิค การแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย เมื่อเปลี่ยนแปลงน้ำมันที่ใช้เป็น ตัวกลางเป็นน้ำมันข้าวโพดและน้ำมันปาล์ม	27
4.10 ลักษณะและพื้นผิวของ ไมโครสเฟียร์ที่เตรียมจากเทคนิคการแช่แข็ง และปล่อยให้ละลายเป็นจำนวนรอบสองรอบ	28-29
4.11 ลักษณะและพื้นผิวของ ไมโครสเฟียร์ที่เตรียมจากเทคนิคการแช่แข็ง และปล่อยให้ละลาย ซึ่งมีความเข้มข้นของสารละลาย พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ 15 % w/v	29-30

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาของโครงการพิเศษ

ตั้งแต่ก่อนคริสต์ศักราช 1970 นักวิทยาศาสตร์เริ่มมีความสนใจที่จะนำพอลิเมอร์จากธรรมชาติและพอลิเมอร์สังเคราะห์ ที่มีคุณสมบัติเข้ากันได้กับร่างกายและสามารถย่อยสลายได้ทางชีวภาพ (biodegradable polymer) ไม่ตกค้าง ไม่เป็นพิษ และสามารถขับถ่ายออกจากร่างกายได้อย่างปกติ ได้แก่ Poly(lactic-co-glycolic acid), Polypeptide, Poly(vinyl alcohol), poly(lactide) มาใช้ประโยชน์ในทางการแพทย์มากขึ้น

ในสมัยเริ่มแรกพอลิเมอร์เหล่านี้ถูกนำมาใช้เป็นในการผ่าตัด ได้แก่ ไหมละลายที่ใช้ในการทำศัลยกรรมอวัยวะภายใน ซึ่งสามารถย่อยสลายได้โดยไม่ต้องทำการตัดไหมออก นอกจากนี้นำมาใช้เป็นวัสดุนำพาเข้าสู่ร่างกาย เนื่องจากไม่มีความเป็นพิษต่อร่างกาย

ถึงแม้ว่าการรับประทานยาทางปากเป็นวิธีที่สะดวกที่สุดก็ตาม แต่ก็มีข้อจำกัดในเรื่องยาสามารถสลายตัวได้เนื่องจากสภาวะภายในร่างกาย โดยยาส่วนหนึ่งจะเสียดสภาพจากเอนไซม์ในระบบทางเดินอาหารของร่างกาย ทำให้ประสิทธิภาพของยาในการรักษาโรคลดลง จึงได้มีการศึกษาเพื่อป้องกันการเสียดสภาพและควบคุมการสลายตัวของยา โดยการพัฒนาระบบนำพายาโดยใช้พอลิเมอร์ ซึ่งสามารถย่อยสลายโดยเร่งชีวภาพในรูปแบบของ ไมโครแคปซูล(microcapsule) ไมโครสเฟียร์(micorsphere) ไมเซลล์ (micelle) และไฮโดรเจล (hydrogel) เป็นต้น จากรูปแบบระบบการนำยาต่างๆดังกล่าวแต่ละอนุภาคจะมีพื้นที่ผิวมากในการปล่อยยา และวิธีการนำเข้าสู่ร่างกายได้โดยการฉีดเข้าสู่เส้นเลือด หรือการฝังเข้าตามจุดต่างๆของร่างกายโดยใช้เป็นยาคุมกำเนิด

ระบบนำพายายังสามารถนำมาประยุกต์ใช้ทางด้านเคมีเกษตร ใช้เป็นตัวนำพาฆ่าแมลงและปุ๋ยเคมีเพื่อลดปริมาณการใช้ และลดอัตราการฟุ้งกระจาย ซึ่งเป็นอันตรายต่อเกษตรกร

ปัจจุบันเริ่มมีการใช้รูปแบบต่างๆของระบบนำพายามาเป็นส่วนประกอบของเครื่องสำอาง เพื่อควบคุมอัตราการปล่อยของสารบำรุงผิว และสามารถซึมซาบเข้าสู่ผิวได้อย่างต่อเนื่อง

วิธีการเตรียมรูปแบบของระบบนำพายาสามารถเตรียมใช้ได้หลายวิธี ไม่ว่าจะเป็นการใช้สารเชื่อมโยง ทำให้เกิดโครงสร้างร่างแห หรือจะใช้วิธีการแช่แข็งแล้วปล่อยให้ละลาย (Freezing – thawing Process) ซึ่งจะทำให้เกิด โครงสร้างร่างแหเชิงกายภาพ (physical Crosslink) จะมีข้อดีคือไม่มีสารตกค้างเนื่องจากสารเชื่อม โยงในร่างกาย แต่มีข้อเสียในเรื่องของการทนทานต่ออุณหภูมิสูง

ปัจจุบันมีงานวิจัยที่กล่าวถึงการใชพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ มาใช้ประโยชน์ในการนำพาในรูปแบบต่างๆเช่น

Bachtsi และคณะ² ทำการสังเคราะห์ไมโครแคปซูล โดยใช้พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ ห่อหุ้มน้ำมันซานโตซอล (santosol oil) ซึ่งจะมีการเชื่อมโยงโครงสร้างร่างแห (crosslink) โดยใช้กลูตารัลดีไฮด์(glutaraldehyde)เชื่อม โยงกับพอลิไวนิลแอลกอฮอล์เพื่อควบคุมอัตราการปล่อยของน้ำมันซานโตซอล

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Soriano และคณะ³ ศึกษาการปล่อยของ โบวีน เซรัม แอลบูมิน (bovine serum albumin , BSA) ในไมโครสเฟียร์ โดยใช้พอลิแลคติกแอต (poly (L-lactide)) ซึ่งเตรียมได้จากเทคนิคการระเหยตัวทำละลายอินทรีย์อิมัลชันชนิดน้ำในน้ำมันในน้ำ (water in oil in water emulsion; w/o/w) โดยมีพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ 0.1% ในการทำให้เป็นอิมัลชันครั้งแรก (first emulsion) พบว่าเมื่ออัตราส่วนของน้ำในน้ำมันในอิมัลชันครั้งแรกลดลงมีผลทำให้อัตราการปล่อยของ โบวีน เซรัม อะลูมิน ในตอนแรกลดลงด้วย

Takamura และคณะ⁴ ทำการสังเคราะห์พอลิไวนิลแอลกอฮอล์เจล (Poly(vinyl alcohol) gel; PVA gel) โดยใช้เทคนิคแช่แข็งแล้วปล่อยให้ละลาย ซึ่งจะทำให้เกิดการเชื่อมโยงโครงร่างแหทางกายภาพ และศึกษาการปล่อยของอินโดเมทาซิน (indomethacin) เมื่อทำการเปลี่ยนแปลงจำนวนรอบ อุณหภูมิในการแช่แข็ง และอุณหภูมิในการละลาย พบว่าความแข็งแรงจะเพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มจำนวนรอบ อุณหภูมิในการแช่แข็งและปล่อยให้ละลายที่เหมาะสมคือ -30 และ 20 องศาเซลเซียสตามลำดับ

Peppas และ Scott⁵ ทำการสังเคราะห์พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ไฮโดรเจล โดยเตรียมจากสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ความเข้มข้น 15% แช่แข็งที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 18 ชั่วโมง และปล่อยให้ละลายที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 6 ชั่วโมง เพื่อศึกษาการบวมตัวในน้ำ องศาความเป็นผลึก (degree of crystallinity) และการปล่อยของ โบวีน เซรัม อะลูมิน (BSA) โดยองศาการบวมตัวจะเพิ่มขึ้น ความเป็นผลึกลดลง เมื่อเวลาผ่านไป

Ficeh และ Peppas⁶ ทำการสังเคราะห์พอลิไวนิลแอลกอฮอล์เป็นอนุภาคขนาดเล็กมาก โดยวิธีการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย ให้สารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์กระจายตัวในน้ำมันข้าวโพด ทำการศึกษาอัตราส่วนของสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์กับน้ำมันข้าวโพด ปริมาณสารลดแรงตึงผิว ความเร็วในการปั่นกวน พบว่าอัตราส่วนของสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์กับน้ำมันข้าวโพดที่เหมาะสมเป็น 1:10 ความเร็วรอบมากกว่า 750 รอบต่อนาที จะทำให้ของผสมเริ่มเกิดการแยกวัฏภาค

Urushizaki และคณะ⁷ ทำการสังเคราะห์พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ไฮโดรเจล โดยวิธีการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย ทำการศึกษาสมบัติการบวมตัว (swelling properties) และสมบัติเชิงกลพบว่าองค์การเชื่อมโยงและพฤติกรรมยืดหยุ่นเชิงหนืด (viscoelastic behavior) ของโครงสร้างร่างแห จะแปรผันตรงกับจำนวนรอบของการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย และอุณหภูมิการละลาย อัตราของการบวมตัวของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ไฮโดรเจลจะเพิ่มขึ้นตามรากที่สองของเวลาในการแช่แข็ง

จากแนวความคิดในการเตรียมพอลิไวนิลแอลกอฮอล์เจล โดยไม่ต้องใช้สารเชื่อมโยงเพื่อนำมาใช้ในการนำพายาตามวิธีของ Takamura ซึ่งเป็นการทำให้เกิดการเชื่อมโยง โครงสร้างร่างแหเชิงกายภาพ ทำให้ไม่เกิดอันตรายเนื่องจากสารเชื่อมโยงเมื่อนำมาใช้ในร่างกายมนุษย์ จึงเป็นที่มาของโครงการพิเศษนี้ โดยจะทำการเตรียมพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ในรูปแบบของไมโครสเฟียร์ซึ่งมีลักษณะเป็นทรงกลม แบบจำลองยาที่ใช้คือ อินดิโคลามีน ซึ่งเป็นสีย้อมกระจายตัวอยู่ในอนุภาค

ของไมโครสเฟียร์ สามารถตรวจสอบรูปแบบการปล่อยอินดิโกคามินในหลอดทดลอง (in vitro release profile) ได้ด้วยเครื่องอัลตราไวโอเลตสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ ไมโครสเฟียร์ที่เตรียมได้สามารถละลายน้ำทำให้ง่ายต่อการสลายเมื่ออยู่ในร่างกาย

1.2 วัตถุประสงค์ของโครงการพิเศษ

โครงการวิจัยนี้จะทำการศึกษา

1. ศึกษาสภาวะการเตรียมไมโครสเฟียร์ จากพอลิไวนิลแอลกอฮอล์โดยใช้เทคนิคแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย
2. ศึกษาสภาวะการเตรียมไมโครสเฟียร์จากพอลิไวนิลแอลกอฮอล์โดยใช้สารเชื่อมโยง
3. ศึกษารูปแบบการบวมตัวเมื่อทำการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์
4. ศึกษารูปแบบการบวมตัวเมื่อทำการเปลี่ยนแปลงจำนวนรอบการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย
5. ศึกษารูปแบบการปล่อยอินดิโกคามินเมื่อทำการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์
6. ศึกษารูปแบบการปล่อยอินดิโกคามินเมื่อทำการเปลี่ยนแปลงจำนวนรอบของการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย
7. ศึกษารูปแบบการปล่อยอินดิโกคามินเมื่อทำการเปลี่ยนแปลงชนิดของน้ำมัน
8. เปรียบเทียบรูปแบบการปล่อยอินดิโกคามินของไมโครสเฟียร์ระหว่างที่เตรียมได้จากเทคนิคแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย และที่เตรียมได้จากเทคนิคใช้สารเชื่อมโยง โครงร่างแห
9. ศึกษาสัณฐานวิทยาของไมโครสเฟียร์
10. ศึกษาถึงปริมาณความเป็นผลึกเมื่อทำการเปลี่ยนแปลงจำนวนรอบในการทำเทคนิคแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย

1.3 วิธีดำเนินงานการวิจัย

1. ทบทวนเอกสารการวิจัย
2. วางแผนดำเนินงานวิจัย
3. หาสภาวะในการเตรียมไมโครสเฟียร์
4. ทำการเตรียมไมโครสเฟียร์และศึกษาคุณสมบัติต่างๆ
5. รวบรวมผลการวิจัย วิเคราะห์และสรุปผลการวิจัย
6. จัดพิมพ์รูปเล่ม

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทที่ 2

ทฤษฎีและหลักการที่เกี่ยวข้อง

ในงานวิจัยเป็นการศึกษาระบบการนำพายา (drug delivery system) โดยการนำพอลิเมอร์คือ พอลิไวนิลแอลกอฮอล์มานำยาในรูปแบบไมโครสเฟียร์ โดยทำให้เกิดเป็นอิมัลชันน้ำในน้ำมัน

2.1 ไมโครสเฟียร์^๖

ไมโครสเฟียร์คือของแข็งที่ลักษณะกลมมีขนาดอยู่ในช่วง 1- 1000 μm ซึ่งเตรียมได้จากพอลิเมอร์ ไขมัน หรือสารห่อหุ้มอื่นๆ ซึ่งเป็นพอลิเมอร์สังเคราะห์ย่อยสลายได้ทางชีวภาพ หรือทำการปรับปรุงสารธรรมชาติเช่น แป้ง ยาง โปรตีน และไขมัน เป็นต้น ตัวทำละลายที่ใช้ละลายพอลิเมอร์ควรเลือกใช้ให้เหมาะสมกับชนิดของพอลิเมอร์ ชนิดของแบบจำลองยา(drug model) ซึ่งสามารถละลายแบบจำลองยา สารละลายที่ได้ต้องมีความเสถียร มีความปลอดภัยในการผลิต และพิจารณาถึงความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจ

ในการใส่แบบจำลองยาในไมโครสเฟียร์ ซึ่งแบบจำลองยาอาจอยู่ในสถานะของแข็งหรือของเหลว มีวิธีการเตรียม 2 วิธีคือ นำแบบจำลองยามาใส่ในขั้นตอนการเตรียมไมโครสเฟียร์ และอีกวิธีหนึ่งคือทำการเตรียมไมโครสเฟียร์ก่อนแล้วนำไปดูดซับแบบจำลองยา ไมโครสเฟียร์มี 2 ชนิดคือ ไมโครแคปซูลซึ่งกักเก็บยาไว้ภายในและยาถูกห่อหุ้มด้วยวัสดุคงรูปที่ 2.1a อีกชนิดหนึ่งคือยากระจายอยู่ภายในเนื้อของวัสดุคงรูปที่ 2.1b



รูปที่ 2.1 แสดงชนิดของไมโครสเฟียร์ a)ยาถูกห่อหุ้มด้วยวัสดุ b)ยากระจายภายในเนื้อของวัสดุ

ไมโครสเฟียร์อาจรวมถึงนาโนพาร์ทิเคิล ซึ่งลักษณะเหมือนกัน ยกเว้นขนาดของอนุภาคจะอยู่ในช่วง 10 ถึง 1000 nm ซึ่งนาโนพาร์ทิเคิลจะห่อหุ้มยาไม่สมบูรณ์ และเนื่องจากมีขนาดเล็กมาก ทำให้มีข้อจำกัดในการควบคุมการปล่อยยา

ไมโครสเฟียร์มีขนาดเล็ก ทำให้อัตราส่วนระหว่างพื้นที่ต่อปริมาตรสูง มีขนาดอยู่ในช่วงเล็กมากจะมีคุณสมบัติเป็นคอลลอยด์ คุณสมบัติบริเวณผิวจะมีความสำคัญมากเพราะจะมีผลต่ออัตราการปล่อยแบบจำลองยา ดังนั้นในการเตรียมไมโครสเฟียร์จึงทำการเปลี่ยนแปลงลักษณะพื้นผิว และในการสังเคราะห์ยังทำการเปลี่ยนแปลงวิธีในการเชื่อมโยง โครงร่างแหเพราะมีผลต่อความทนทานของไมโครสเฟียร์

การตรวจสอบลักษณะทางกายภาพและเคมีของไมโครสเฟียร์

เมื่อทำการเตรียมไมโครสเฟียร์ต้องทำการตรวจสอบคุณสมบัติต่างๆดังนี้

- ขนาดและการกระจายขนาดของไมโครสเฟียร์
- น้ำหนักโมเลกุลของพอลิเมอร์
- อัตราส่วนของยาในพอลิเมอร์ต่อปริมาณยาทั้งหมด
- สัณฐานวิทยาของไมโครสเฟียร์

ข้อดีในการนำไมโครสเฟียร์มาประยุกต์ใช้เป็นตัวยา

- ป้องกันกลิ่นและรสชาติของยา
- สามารถเปลี่ยนสถานะของยาจากน้ำมันหรือของเหลวอื่นไปอยู่ในรูปของแข็ง
- ป้องกันไม่ให้ยาสัมผัสกับสิ่งแวดล้อม
- ป้องกันการระเหยทำให้มีการระเหยช้า
- สามารถแยกสารที่ไม่เข้ากันออกจากกันเช่นยาต่างชนิดกัน หรือส่วนประกอบของยาบัฟเฟอร์
- สามารถปรับปรุงการไหลในลักษณะที่เป็นผง
- ง่ายในการควบคุมสารที่เป็นพิษ
- สามารถทำให้มีการกระจายตัวในตัวกลาง
- สามารถควบคุมอัตราการปลดปล่อยได้ตามกำหนด

2.2 อิมัลชัน(emulsion)⁹

อิมัลชัน หมายถึงสถานะที่วัฏภาคของของเหลวชนิดหนึ่งสามารถกระจายตัวได้ในอีกวัฏภาคหนึ่ง โดยจะมีอิมัลซิไฟเออร์ (emulsifier) หรือemulsifying agent เป็นสารช่วยให้เกิดอิมัลชัน ทำให้ของเหลวทั้งสองเข้ากันได้โดยเสถียร ซึ่งโดยปกติแล้วของเหลวทั้งสองจะเข้ากันไม่ได้ จะเกิดการแยกวัฏภาค(phase seperation) โดยทั่วไปอิมัลชันแบ่งออกเป็นคือ น้ำมันในน้ำ(o/w) และน้ำในน้ำมัน(w/o) นอกจากนี้ยังมีรูปแบบอิมัลชันที่ซับซ้อน เช่นน้ำในน้ำมันในน้ำ(w/o/w) และน้ำมันในน้ำในน้ำมัน(o/w/o) เป็นต้น

การเกิดอิมัลชัน

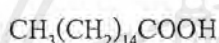
- น้ำมัน ต้องไม่เป็นพิษโดยผ่านกระบวนการที่ทำให้บริสุทธิ์ และมีความต้านทานการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน ส่วนมากนิยมใช้น้ำมันที่ได้จากพืช ใช้เป็นตัวกลาง น้ำมันที่ใช้ได้แก่น้ำมันถั่วเหลือง น้ำมันงา น้ำมันดอกคำฝอย น้ำมันเมล็ดฝ้าย น้ำมันพาราฟิน (parafin oil) เป็นต้น น้ำมันที่ใช้ในงานวิจัยนี้คือ น้ำมันข้าวโพด(corn oil) และ น้ำมันปาล์ม(palm oil)

ตารางที่ 2.1 แสดงปริมาณของกรดไขมัน (fatty acid) ที่มีอยู่ใน น้ำมันข้าวโพดและน้ำมันปาล์ม

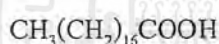
Fatty acid		Corn oil	Palm oil
Saturated			
Myristic	C14	1	1
Stearic	C18	4	4
Palmitic	C16	13	48
Unsaturated			
Linoleic	C18:2	54	9
Oleic	C18:1	29	38

โครงสร้างของกรดไขมันประเภทต่างๆ

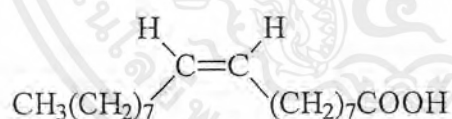
- Palmitic



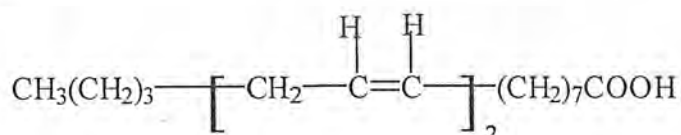
- Stearic



- Oleic



- Linoleic



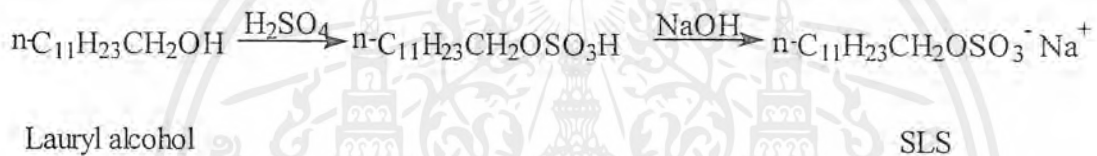
- สารช่วยให้เกิดอิมัลชัน มีทั้งที่เป็นสารสังเคราะห์และสารธรรมชาติ ในการเกิดอิมัลชันต้องการสารช่วยให้เกิดอิมัลชัน เนื่องจากน้ำมันเมื่อนำไปผสมกับน้ำจะเกิดอิมัลชันไม่เสถียร สารช่วยให้เกิดอิมัลชันชนิดสารธรรมชาติเป็นสารประกอบของเลกซิทิน (ฟอสโฟลิปิด) และสารชนิดที่เป็นสารสังเคราะห์จะเป็น non-ionic surface-active agent

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนลิขสิทธิ์ไว้เพื่อใช้ในการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
 ไม่ควรนำเอกสารนี้ไปเผยแพร่โดยไม่ได้รับอนุญาต และหากต้องการข้อมูลเพิ่มเติม กรุณาติดต่อฝ่ายวิชาการ

- anionic surfactant เช่นเกลือalkali ของกรดไขมันและ sulfate ester ของ fatty alcohol เช่น sodium cetyl/stearyl sulfate
- cationic surfactant จะประกอบด้วย สายโซ่ยาวของสารประกอบ quaternary ammonium เช่น cetrimide
- Nonionic surfactant ที่ใช้ใน w/o emulsion (water in oil emulsion) ได้แก่พวกที่มีจำนวนคาร์บอนในส่วนที่เป็นของแอลกอฮอล์ เช่น stearyl ซึ่งคุณสมบัติของ nonionic จะขึ้นกับส่วนของไฮโดรฟิลิก(hydrophilic) และ ไฮโดรลิด(hydrophobic)ในโมเลกุล
- Complex surfactant ได้แก่ acetyl alcohol , sodium lauryl sulfate , glyceryl monostearate

โซเดียมลอริลซัลเฟต(Sodium lauryl sulfate:SLS)

เป็นสารชะล้างพวกแอลคิลซัลเฟต (Alkyl sulfate: FAS) รู้จักกันในชื่อของ fatty alcohol sulfate ซึ่ง SLS ตั้งเคราะห์ได้จาก



ปลายสายโซ่ข้างหนึ่งจะเป็นไฮโดรคาร์บอนที่ไม่มีขั้ว (non-polar) ที่ยาวมาก ซึ่งจะสามารถละลายในน้ำมันได้ ส่วนปลายสายโซ่อีกข้างหนึ่งจะเป็น $-\text{OSO}_3^- \text{Na}^+$ ซึ่งเป็นส่วนที่มีขั้ว จะสามารถละลายน้ำได้

ตัวแปรของ W/O emulsion ที่มีผลต่อการปล่อยของยา

- ความหนืดของ external phase – ความหนืดของน้ำมัน
 - อัตราส่วนปริมาตรของแต่ละวัฏภาค
 - ขนาดของหยดของเหลว
 - partition coefficient ของยา
 - ความเร็วรอบในการปั่นกวน-เกี่ยวข้องกับขนาดของอนุภาค
 - ปริมาณของอิมัลซิไฟเออร์ (emulsifier)
- ซึ่งตัวแปรทั้งหมดนั้นมีผลต่อขนาดและลักษณะพื้นผิวของไมโครสเฟียร์ที่ทำการเตรียมซึ่งจะมีผลต่อสมบัติต่างๆของไมโครสเฟียร์

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

2.3 พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (poly (vinyl alcohol) :PVA)¹⁰

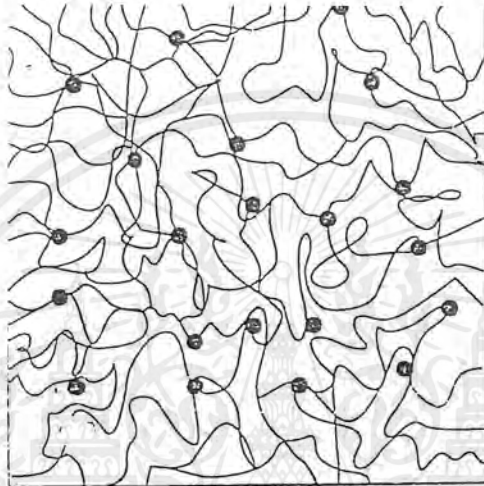
เป็นพอลิเมอร์ที่ไม่สามารถสังเคราะห์จาก vinyl alcohol ได้โดยตรง เนื่องจากไม่เสถียรในสภาวะปกติ จะเกิดปฏิกิริยา tautomerization เป็น acetaldehyde ซึ่งจะเสถียรมากกว่า ดังนั้นทำให้ต้องสังเคราะห์จาก vinyl acetate โดยพอลิไวนิลอะซิเตต จะถูกไฮโดรไลสด้วยสารละลายกรด สารละลายเบส หรือสารละลายแอลกอฮอล์ ในการไฮโดรไลสด้วยกรดจะทำให้ยาก และพอลิเมอร์ที่ได้ไม่เสถียร ส่วนในการไฮโดรไลสด้วยเบสจะเกิดสิ่งเจือปน คือ โซเดียมอะซิเตตซึ่งไม่สามารถกำจัดออกไปได้ จากปัญหาทั้งสองนี้สามารถแก้ไขโดยใช้สารละลายแอลกอฮอล์และมีเบสเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาใช้ในการไฮโดรไลสทำให้สมบัติต่างๆของPVA ขึ้นกับปริมาณหมู่ไวนิลอะซิเตต ที่ยังเหลืออยู่จากการไฮโดรไลซิส PVA สามารถละลายน้ำได้ ซึ่งความสามารถในการละลายน้ำขึ้นกับองศาการเกิดพอลิเมอร์ (degree of polymerization) และองศาการเกิดไฮโดรไลซิส (degree of hydrolysis) หมู่ไฮดรอกซิล (hydroxyl group) จะทำให้เกิดแรงดึงดูดกับน้ำ และเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างหมู่ไฮดรอกซิลในโมเลกุล และระหว่างโมเลกุลของพอลิเมอร์ หมู่อะซิเตต ใน PVA ที่เหลือจากการถูกไฮโดรไลสทำให้มีส่วนไม่ชอบน้ำพันธะไฮโดรเจนที่เกิดขึ้นไม่แข็งแรง ได้มีการศึกษาเมื่อเพิ่มปริมาณหมู่อะซิเตต ทำให้มีการคายพลังงาน เนื่องจากการละลายเพิ่มขึ้น อุณหภูมิที่เกิดการแยกชั้นต่ำลง และการละลายที่อุณหภูมิสูงลดลง

ความสามารถในการละลายของ PVA ที่ถูกไฮโดรไลสหมดจะมีค่าเพิ่มขึ้น เมื่อองศาการเกิดพอลิเมอร์ลดลง แต่ PVA ที่ถูกไฮโดรไลสบางส่วนความสามารถในการละลายจะไม่ขึ้นกับองศาการเกิดพอลิเมอร์ มีการละลายที่อุณหภูมิต่ำ แต่การละลายจะลดลงเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น เนื่องจาก PVA ที่ถูกไฮโดรไลสบางส่วนเกิดพันธะไฮโดรเจนได้น้อยกว่าทำให้มีการละลายน้ำสูง แต่ที่อุณหภูมิสูงมีการละลายลดลงเนื่องอุณหภูมิในการเกิดการแยกชั้นลดลง ดังนั้นการละลายควรเลือก PVA ที่มีองศาการเกิดไฮโดรไลซิส อุณหภูมิในการละลาย และคำนึงถึงความเสถียรของสารละลายที่อุณหภูมิต่างๆ

คุณสมบัติเชิงกลของ PVA ขึ้นกับองศาการถูกไฮโดรไลซิสของ PVA ที่ถูกไฮโดรไลสสมบูรณ์จะมีความทนแรงดึง(tensile strength) และความต้านทานการฉีกขาด(tear resistance)สูงกว่าที่ถูกไฮโดรไลสบางส่วน เนื่องมาจากความเป็นผลึกและพันธะไฮโดรเจนที่เกิดขึ้น นอกจากนี้ยังขึ้นกับความชื้นของสิ่งแวดล้อม เช่นที่ความชื้น50% จะมีความทนแรงดึงลดลงแต่มีการดึงยืดเพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับวัสดุที่อยู่ในที่ไม่มี ความชื้น และขึ้นกับน้ำหนักโมเลกุลโดยพอลิเมอร์ที่มีความหนืดต่ำจะมีค่าแข็งแรงดึง และค่าต้านทานการฉีกขาดต่ำกว่าพอลิเมอร์ที่มีความหนืดสูงกว่า

2.4 กระบวนการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย (Freezing Thawing process)¹¹

เป็นวิธีในการเตรียมไฮโดรเจลโดยไม่ต้องใช้สารเคมีที่ทำให้เกิดโครงสร้างร่างแห (crosslinking agent) โดยเกิดการรวมกันของเจลเล็กๆในไฮโดรเจล หรือเกิดเป็นผลึกเล็กๆ หรือเกิดการแยกเฟสกันบางส่วน การเปลี่ยนแปลงระหว่างเจลกับสารละลายทำให้เกิดเจลที่เปลี่ยนไปตามอุณหภูมิได้ อันเกิดจากการเชื่อมโยงโครงร่างแหทางเชิงกลของพอลิเมอร์ในพอลิเมอร์ที่ไม่เกิดร่างแห และน้ำดังรูปที่ 2.2

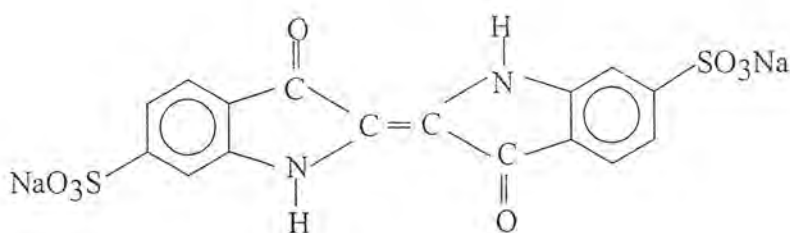


รูป 2.2 แสดงถึง PVA gel โดยจุดคือบริเวณที่เกิด โครงร่างแหทางกายภาพ

สมบัติของเจลขึ้นกับน้ำหนักโมเลกุลของพอลิเมอร์ที่ไม่เกิดโครงสร้างร่างแห ความเข้มข้นของสารละลายพอลิเมอร์ อุณหภูมิ เวลาที่ทำให้เกิดการแข็งตัว และจำนวนรอบในการทำ freezing – thawing เจลที่เตรียมได้จะเสถียรที่อุณหภูมิปกติ และสามารถยืดได้ 5-6 เท่าจากขนาดปกติ ซึ่งแสดงถึงสมบัติความยืดหยุ่น และมีความแข็งแรงเชิงกลสูง จึงนำเทคนิคนี้มาใช้ในทางเภสัชกรรม เพราะสมบัติเชิงกลต่างๆ ไม่มีความเป็นพิษ และไม่มีสารเจือปน

2.5 แบบจำลองยาที่ใช้ในการวิจัยนี้คืออินดิโกคามิน¹²

อินดิโกคามิน เป็นสีย้อมชนิดหนึ่งที่มีสีน้ำเงิน มีสูตร โมเลกุลดังรูปที่ 2.4 สามารถละลายน้ำ ได้สีมีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 460 สามารถตรวจวัดด้วยเครื่องอุลตราไวโอเลตสเปกโตรสโกปี ที่ความยาวคลื่น 615 นาโนเมตร



รูปที่ 2.3 แสดงโครงสร้างของindigocamine

2.6 พฤติกรรมทางเทอร์โมไดนามิกส์ (thermodynamic behavior)^{5.11}

ได้มีการศึกษาการจัดเรียงตัวของพอลิเมอร์ภายในเจล โดยใช้หลักการกระเจิงแสง เนื่องจากโมเลกุลของพอลิเมอร์ที่รวมกันขนาดใหญ่ ปริมาณแสงที่ส่องผ่านเจลสัมพันธ์กับเวลา อุณหภูมิ และจำนวนรอบ ของการทำให้สารละลายของพอลิเมอร์แข็งตัวและปล่อยให้ละลาย ในกระบวนการแข็งและปล่อยให้ละลาย จะทำให้ขนาดของผลึกเพิ่มขึ้น เมื่อทำให้สารละลายเย็นตัวอย่างรวดเร็วทำให้ความเข้มของแสงที่กระเจิงเพิ่มขึ้นเนื่องจากการเกิดผลึกใหม่เป็นผลทำให้ค่าดัชนีการหักเหเปลี่ยนไป เมื่อเพิ่มเวลาในการแข็งและความเข้มข้นปริมาณแสงที่ส่องผ่านจะลดลง ซึ่งปริมาณแสงที่ส่องผ่านจะแสดงถึงการจัดเรียงตัวภายในเจลอันเนื่องจากการตกผลึก ทำให้เจลมีลักษณะขุ่น ในแต่ละรอบของกระบวนการแข็งและปล่อยให้ละลาย ทำให้เกิดการรวมตัวของอนุภาคขนาดใหญ่โดยที่ขนาดอนุภาคขนาดใหญ่จะดูดซับแสงมากจึงทำให้แสงส่องผ่านได้น้อย

2.7 พฤติกรรมการบวมตัว (swelling behavior)^{5.11.13}

การบวมตัวของเจลเกิดจากการที่น้ำซึมผ่านเข้าภายในเจลในส่วนที่เป็นอสัณฐานของพอลิเมอร์กึ่งผลึกที่เกิดการเชื่อมโยงโครงร่างแห ปริมาณน้ำที่ถูกดูดซับเพิ่มขึ้นเป็นฟังก์ชันกับเวลาและจะเริ่มช้าลงจนเข้าสู่จุดสมดุล ในการศึกษาที่จุดสมดุลซึ่งต้องใช้เวลามากกว่า 24 ชั่วโมง เมื่อทำการเพิ่มจำนวนรอบของกระบวนการแข็งและปล่อยให้ละลาย ปริมาณน้ำที่ถูกดูดซับที่จุดสมดุลจะลดลงซึ่งแสดงให้เห็นว่าจำนวนรอบมีผลต่อโครงสร้างภายในเจล โดยเมื่อทำการเพิ่มจำนวนรอบจะทำให้องศาการเชื่อมโยงลดลงแต่มีการกระจายของโครงสร้งร่างแห พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ที่องศาการไฮโดรไลซิสสูงจะมีองศาการบวมตัวต่ำ ในการศึกษาพฤติกรรมการบวมตัว จะทำการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างองศาการบวมตัวกับเวลาในการแช่น้ำ ซึ่งองศาการบวมตัวจะมีความสัมพันธ์กับการควบคุมการปลดปล่อย

2.8 คุณสมบัติเชิงกล (mechanical properties)¹¹

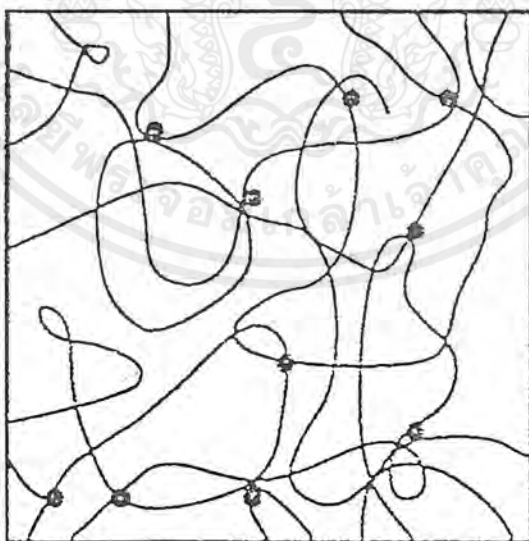
คุณสมบัติของเจลขึ้นกับน้ำหนักโมเลกุลของพอลิเมอร์ส่วนที่ไม่เกิดการเชื่อมโยงโครงร่างแห ความเข้มข้นของสารละลายพอลิเมอร์ อุณหภูมิและเวลาในการแช่แข็ง และจำนวนรอบในการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย ถ้าจำนวนรอบเพิ่มขึ้นค่าความแข็งแรงยืดหยุ่นของเจลเพิ่มขึ้น

การปรับปรุงโดยการเสริมแรงภายในเจลจะทำให้คุณสมบัติเชิงกลของเจลเพิ่มขึ้น การศึกษาคุณสมบัติเชิงกลของเจลหาค่ามอดูลัสสะสมหลังจากนำเจลไปแช่น้ำเป็นเวลา 4 วัน โดยทำการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ โดยเมื่ออุณหภูมิเพิ่มขึ้นค่ามอดูลัสจะลดลงเนื่องจากส่วนที่เป็นผลึกของเจลเกิดการหลอม เมื่อทำการเพิ่มจำนวนรอบในการแช่แข็งและหลอมละลายจะทำให้เจลแข็งขึ้นเนื่องจากมีความหนาแน่นจากการเกี่ยวพันของสายโซ่มากขึ้น

ในการศึกษาถึงความเข้มข้นของสารละลายพอลิเมอร์กับคุณสมบัติเชิงกล เมื่อความเข้มข้นมากกว่า 12%wt ค่ามอดูลัสเพิ่มขึ้นมากเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างภายใน การเกิดเจลเนื่องจากการแยกเฟสจะให้คุณสมบัติเชิงกลดีกว่าการเกิดเจลเนื่องจากการตกผลึก

2.9 รูปแบบการเกิดเจล (Gel - formation model)¹¹

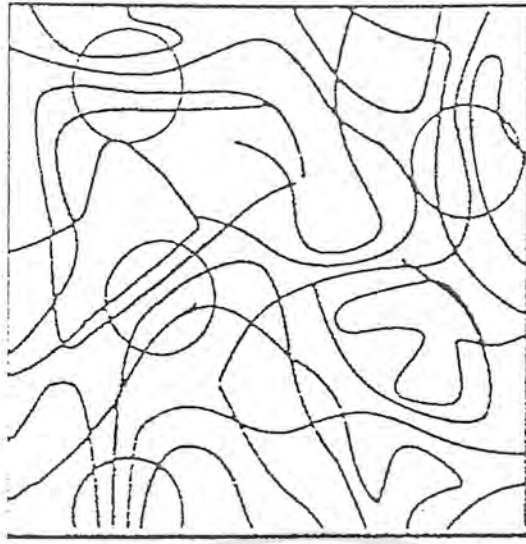
ในการเกิดโครงร่างแหทางกายภาพ และเกิดการเสริมแรงซึ่งยังไม่สามารถพิสูจน์ได้ว่าเกิดในรูปแบบใด มี 3 รูปแบบในการเกิดเจลซึ่งเกี่ยวกับ พันธะไฮโดรเจน การเกิดผลึกในพอลิเมอร์ หรือการแยกเฟสของของเหลว พันธะไฮโดรเจนเป็นแรงระหว่างสายโซ่พอลิเมอร์ทำให้เกิดโครงร่างแหเป็นเจลดังรูปที่ 2.4 โดยจุดคือบริเวณที่เกิดพันธะไฮโดรเจน



รูปที่ 2.4 แสดงการเกิดเจล เนื่องมาจากพันธะไฮโดรเจน

การเกิดผลึกเป็นสมมติฐานหนึ่งซึ่งเกิดการจัดเรียงตัวทำให้เกิดเป็นเจลดังรูปที่ 2.5 โดยบริเวณที่วงกลมคือบริเวณที่มีการจัดเรียงตัวของสายโซ่พอลิเมอร์

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 2.5 แสดงการเกิดเจด เนื่องมาจากการเกิดผลึก

อีกสมมติฐานหนึ่งการแยกเฟสระหว่างของเหลวเป็นเฟสที่มีพอลิเมอร์มากกับเฟสที่มีพอลิเมอร์น้อย และเป็นการแยกเฟสที่ไม่สมบูรณ์ ทำให้เกิดเป็นเจด



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทที่ 3

การดำเนินการวิจัย

3.1 สารเคมี และเครื่องมือ (Chemicals and instruments)

3.1.1 สารเคมี

1. พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (Poly(vinyl alcohol) , PVA) น้ำหนักโมเลกุล 0-100,000
2. อินดิโกคาร์มีน (indigo carmine) น้ำหนักโมเลกุล 460 , Carlo Erba
3. โซเดียมลอลิลซัลเฟต (Sodium lauryl sulfate , SLS) ,บริษัท เมกาเคมี (ประเทศไทย) จำกัด
4. ทริสบัฟเฟอร์ (Tris buffer ,Tris(Hydroxy-methyl)methyl amine) ,BDH
5. น้ำมันข้าวโพด (Corn oil) โดย บริษัท อุตสาหกรรมวิวัฒน์ จำกัด
6. น้ำมันปาล์ม (Palm oil) โดย บริษัท ต่ำสูง(ประเทศไทย) จำกัด (มหาชน)
7. กลูทาร์ลดีไฮด์ (Glutaraldehyde) , Fluka
8. เฮกเซน (Hexane) จุดเดือด 66.5-70 °C โดย บริษัท Fisons Scientific Equipment

3.1.2 เครื่องมือ

1. เครื่องอัลตราไวโอเล็ตสเปกโตรโฟโตมิเตอร์(Ultraviolet Spectrophotometer) ชนิด single beam รุ่น 640 UV/VIS โดย บริษัท Jenway Limited
2. เครื่องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบกวาด (Scanning Electron Microscope , SEM)
3. ตู้อบสูญญากาศ (Vacuum oven) โดย บริษัท Hotpack
4. เครื่องเขย่า (Shaking bath) โดย บริษัท Julabo
5. เครื่องชั่ง4ตำแหน่ง model Precisa205A โดยบริษัท Precisa Instrument AG
6. ชูคนั่นกวน lab – stirrer model LR-4iD
7. แผ่นให้ความร้อน Fisher Stiring Hotplate โดยบริษัท Fisher Scientific
8. เครื่องดีฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งแคลอริมิเตอร์ รุ่นDSC-50 โดยบริษัท Shimadzu
9. ตู้อบ โดยบริษัทMettler

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

3.2 ขั้นตอนการวิจัย

3.2.1 การเตรียม ไมโครสเฟียร์จากเทคนิคการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย

(Preparation of microsphere by freezing-thawing technique)

ละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ 6 กรัม ด้วยน้ำ 40 มิลลิลิตร ให้ความร้อนที่ 80/90 องศาเซลเซียสจนพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ละลายหมด จะได้พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ที่มีความเข้มข้น 15 % w/v จากนั้นนำสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ที่มีความเข้มข้น 15 % w/v มา 20 มิลลิลิตร ละลายด้วยโซเดียมลอริลซัลเฟต 0.25 กรัม ให้เข้ากัน ขณะเดียวกันทำการเตรียมน้ำมันข้าวโพด 50 มิลลิลิตร ผสมกับ โซเดียมลอริลซัลเฟต 3 กรัม จากนั้นเตรียมไมโครสเฟียร์โดยใช้หลอดหยดหยดสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ที่ผสมโซเดียมลอริลซัลเฟต ลงในน้ำมันข้าวโพดที่มีโซเดียมลอริลซัลเฟต ในอัตราส่วนสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ : ปริมาณน้ำมันข้าวโพดเป็น 1:10 พร้อมกับทำการปั่นกวนด้วยใบพัด ให้สารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์กระจายตัวในน้ำมัน ควบคุมอุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียสด้วยอ่างน้ำ โดยทำการเปลี่ยนแปลงความเร็วรอบในการปั่นกวนเป็น 400 , 600 รอบต่อนาทีเป็นเวลา 5 นาที จากนั้นนำไปแช่ตู้เย็นที่มีอุณหภูมิ-20 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 30 นาที นำไปปั่นกวนที่ความเร็วรอบเดิม ณ อุณหภูมิห้องอีกครั้ง นำไปแช่ตู้เย็นเป็นเวลา 18 ชั่วโมง จากนั้นนำมาตั้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 5 ชั่วโมง ซึ่งระยะเวลาตั้งแต่ นำไปแช่ตู้เย็นครั้งแรกจนถึงวางไว้ที่อุณหภูมิห้อง 5 ชั่วโมง จะนับเป็น 1 รอบ จากนั้นทดลองทำการเปลี่ยนแปลงจำนวนรอบเป็น 2 3 และ 4 รอบ เมื่อครบตามจำนวนรอบที่ทำการศึกษาแล้ว นำไมโครสเฟียร์ที่ได้ไปกรอง ล้างน้ำมันข้าวโพดออกด้วยตัวทำละลายเฮกเซน (hexane) แล้วล้างโซเดียมลอริลซัลเฟตที่เหลืออยู่ด้วยน้ำกลั่น นำของแข็งที่ได้จากการกรองอบที่ตู้อบธรรมดาอุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 ชั่วโมง แล้วทำการอบอีกครั้งด้วยตู้อบสุญญากาศ (vacuum oven) ที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 2 ชั่วโมง จากนั้นนำมาเก็บไว้ในเดซิเคเตอร์ เพื่อป้องกันความชื้น

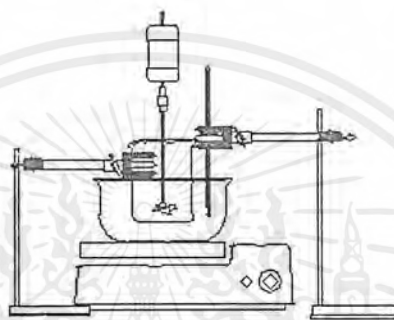
3.2.2 การเตรียม ไมโครสเฟียร์โดยวิธีทำให้เกิด โครงร่างแห โดยใช้สารเคมี

(Preparation of microsphere by chemical crosslink)

ละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ 6 กรัม ด้วยน้ำ 40 มิลลิลิตร ให้ความร้อนที่ 80/90 องศาเซลเซียส จนพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ละลายหมดจะได้พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ที่มีความเข้มข้น 15 % w/v จากนั้นนำสารนั้น มา 20 มิลลิลิตร ผสมกับ โซเดียมลอริลซัลเฟต 0.25 กรัม ให้เข้ากัน ขณะเดียวกันทำการเตรียมน้ำมันข้าวโพด 50 มิลลิลิตร ผสมกับ โซเดียมลอริลซัลเฟต 3 กรัม จากนั้นทำการเตรียม ไมโครสเฟียร์ โดยนำสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์มา 5 มิลลิลิตรหยดลงในน้ำมันที่ปั่นกวน หลังจากทำการหยดให้ปั่นกวน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ทิ้งไว้ประมาณ 15 นาที เติมสารละลายกลูทาร์ลดีไฮด์ความเข้มข้น 1% โดยปริมาตรครั้งละ 1 มิลลิลิตร ทำการปั่นกวนต่อเป็นเวลา 10 นาที นำไมโครสเฟียร์ที่ได้ไปกรอง ล้างน้ำมันข้าวโพดออกด้วยตัวทำละลายเฮกเซน แล้วล้างโซเดียมลอร์ริลซัลเฟตที่เหลืออยู่ด้วยน้ำกลั่น นำของแข็งที่ได้จากการกรองอบที่ตู้อบธรรมดาอุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 ชั่วโมง แล้วทำการอบอีกครั้งด้วยตู้อบสุญญากาศ (vacuum oven) ที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 2 ชั่วโมง จากนั้นนำมาเก็บไว้ในเดซิเคเตอร์ เพื่อป้องกันความชื้น



รูปที่ 3.1 แสดงชุดเครื่องมือในการเตรียมไมโครสเฟียร์

3.2.3 การศึกษาทางสัณฐานวิทยาของไมโครสเฟียร์ (Characterization of microsphere morphology)

นำไมโครสเฟียร์ที่ทำให้แห้ง มาศึกษาพื้นผิวของไมโครสเฟียร์ด้วยเครื่องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบกวาด (scanning electron microscope : SEM)

3.2.4 การศึกษาการบวมตัวของไมโครสเฟียร์

นำไมโครสเฟียร์ที่ทำให้แห้ง 0.2 กรัม บรรจุในตาข่ายมุ้งลวดขนาดของช่องตาข่าย 200 เมช ทำการชั่งน้ำหนักของตาข่ายกับไมโครสเฟียร์ จากนั้นนำไปแช่ในน้ำกลั่น 1 ลิตร เป็นเวลา 3 วัน โดยทุกวันจะต้องทำการชั่งน้ำหนักของตาข่ายที่มีไมโครสเฟียร์บรรจุอยู่ และทำการเปลี่ยนน้ำทุกครั้งเมื่อนำสารกลับไปแช่ใหม่ จากนั้นนำค่าที่ได้มาคำนวณหาปริมาณน้ำที่ทำให้สารเกิดการบวมตัว¹⁴

$$\text{องศาการบวมตัว} = (\text{น้ำหนักหลังจุ่ม} - \text{น้ำหนักแห้ง}) / \text{น้ำหนักแห้ง}$$

3.2.5 การบรรจุอินดิโกคาร์มินในไมโครสเฟียร์ (Loading indigocarmine in microsphere)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ทำการเตรียมสารละลายอินดิโกคามีนความเข้มข้น 0.05 %w/v นำไมโครสเฟียร์ที่ทำการเตรียมและผ่านการอบด้วยตู้อบสุญญากาศ จำนวน 20 mg มาแช่ในสารละลายอินดิโกคามีนปริมาณ 25 มิลลิลิตร เป็นเวลาประมาณ 6 ชั่วโมง นำไปอบด้วยตู้อบสุญญากาศ แล้วเก็บไว้ในเดซิเคเตอร์

3.2.6 การศึกษาการปล่อยอินดิโกคามีน (*In vitro* indigocarmine release profile study)

นำไมโครสเฟียร์ 10 มิลลิกรัมมาแขวนลอยในทรिसบัฟเฟอร์(10mM Tris buffer ,pH7.4) จำนวน 10 มิลลิลิตร จากนั้นนำไปวางในเครื่องเขย่า (shaking bath) ความเร็วรอบ 100 รอบต่อนาที ควบคุมอุณหภูมิที่ 37 องศาเซลเซียส ทุกๆ 2 นาที ใช้หลอดหยดดูดเฉพาะส่วนใส (supernatant) ของสารละลายที่อยู่ชั้นบน นำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่องอัลตราไวโอเลตสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ที่ความยาวคลื่น 615 นาโนเมตร



บทที่ 4

ผลการทดลองและวิจารณ์ผลการทดลอง

4.1 ศึกษาสภาวะในการเตรียมไมโครสเฟียร์(microsphere perparation)

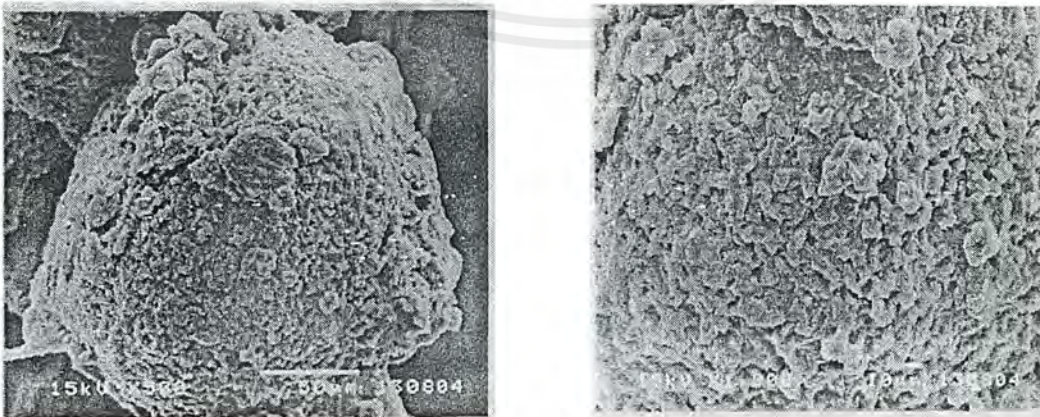
การเตรียมไมโครสเฟียร์จากเทคนิคการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย โดยมีอัตราส่วนของปริมาณสายละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ต่อปริมาณน้ำมันที่ใช้เป็นตัวกลางเป็น 1:10 และใช้น้ำมันข้าวโพดเป็นตัวกลาง เราจะสามารถตรวจสอบลักษณะของไมโครสเฟียร์ด้วยเครื่อง SEM ปรากฏผลในกรณีต่างๆ ดังนี้

4.1.1) เมื่อเปลี่ยนแปลงปริมาณของสารลดแรงตึงผิวโซเดียมลอริลซัลเฟตในสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์

เมื่อเปลี่ยนแปลงปริมาณของโซเดียมลอริลซัลเฟตในสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์เป็น 0.10 และ 0.25 กรัม จากรูปที่ 4.1 พบว่าลักษณะของไมโครสเฟียร์ที่มีปริมาณของโซเดียมลอริลซัลเฟตในสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ 0.25 กรัมจะมี



A : ไมโครสเฟียร์ที่มีความเข้มข้นของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ 15 % w/v และมีปริมาณของโซเดียมลอริลซัลเฟตในสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ 0.1 กรัม



B : ไมโครสเฟียร์ที่มีความเข้มข้นของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ 15% w/v และมีปริมาณของโซเดียมลอริลซัลเฟตในสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ 0.25 กรัม

รูปที่ 4.1 รูปแสดงลักษณะและพื้นผิวของไมโครสเฟียร์จากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบก้ำวาคี (SEM) ขณะทำการค้า
ไม่ว่าทศวรรษที่ผ่านไปนานเพียงใดก็ตามสิ่งที่เห็นแต่เพียงอย่างเดียวคือสิ่งที่อยู่ตรงหน้าเราเสมอไป

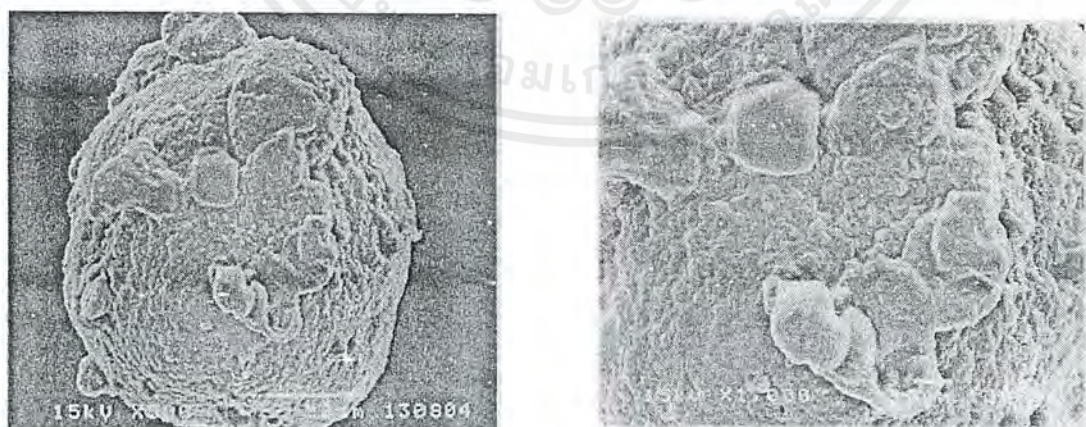
ลักษณะกลม มีขนาดเล็ก การกระจายของรูพรุนที่ผิวสม่ำเสมอกว่าไมโครสเฟียร์ที่เตรียมได้ จากเมื่อใช้โซเดียมลอริลซัลเฟต 0.1 กรัม เนื่องจากโซเดียมลอริลซัลเฟตจะช่วยให้สารละลาย พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ที่ปั่นกวนเป็นหยดเล็กๆ เกิดลักษณะของไมเซลล์ (micelle) โดยหัน ปลายด้านไม่มีขั้วเข้าหาพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ และหันปลายที่มีประจุลบออกสู่น้ำทำให้พอลิ ไวนิลแอลกอฮอล์มีประจุรอบผิวเกิดแรงผลักรวมกันและกัน ไมโครสเฟียร์จึงมีลักษณะกลม และมีขนาดเล็กกว่า เมื่อใช้โซเดียมลอริลซัลเฟต 0.1 กรัม

4.1.2) เมื่อเปลี่ยนแปลงความเร็วในการปั่นกวน

จากรูปที่ 4.2 เมื่อทำการเปลี่ยนแปลงความเร็วรอบจาก 400 เป็น 600 รอบ/นาที พบว่า ความเร็วรอบ 400 รอบ/นาทีจะทำให้อนุภาคของไมโครสเฟียร์มีพื้นผิวรูพรุน กระจายอย่าง สม่ำเสมอ ดีกว่าเมื่อใช้ความเร็วรอบการปั่นกวนเป็น 600 รอบ/นาที ซึ่งให้ไมโครสเฟียร์ที่มี ลักษณะพื้นผิวที่



A : ไมโครสเฟียร์ที่มีความเข้มข้นของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ 15 % w/v มีความเร็วรอบการปั่นกวน 400 รอบ/นาที



B : ไมโครสเฟียร์ที่ี ความเข้มข้นของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ 15 % w/v มีความเร็วรอบการปั่นกวน 600 รอบ/นาที รูปที่ 4.2 รูปแสดงลักษณะและพื้นผิวของไมโครสเฟียร์จากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบกวาด (SEM) ขณะทำการหาสภาวะที่เหมาะสมในการเตรียมไมโครสเฟียร์

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

4.2 การศึกษาลักษณะทางกายภาพของไมโครสเฟียร์ที่ได้จากเทคนิคการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย กับไมโครสเฟียร์ที่ได้จากการใช้สารเชื่อม โยง

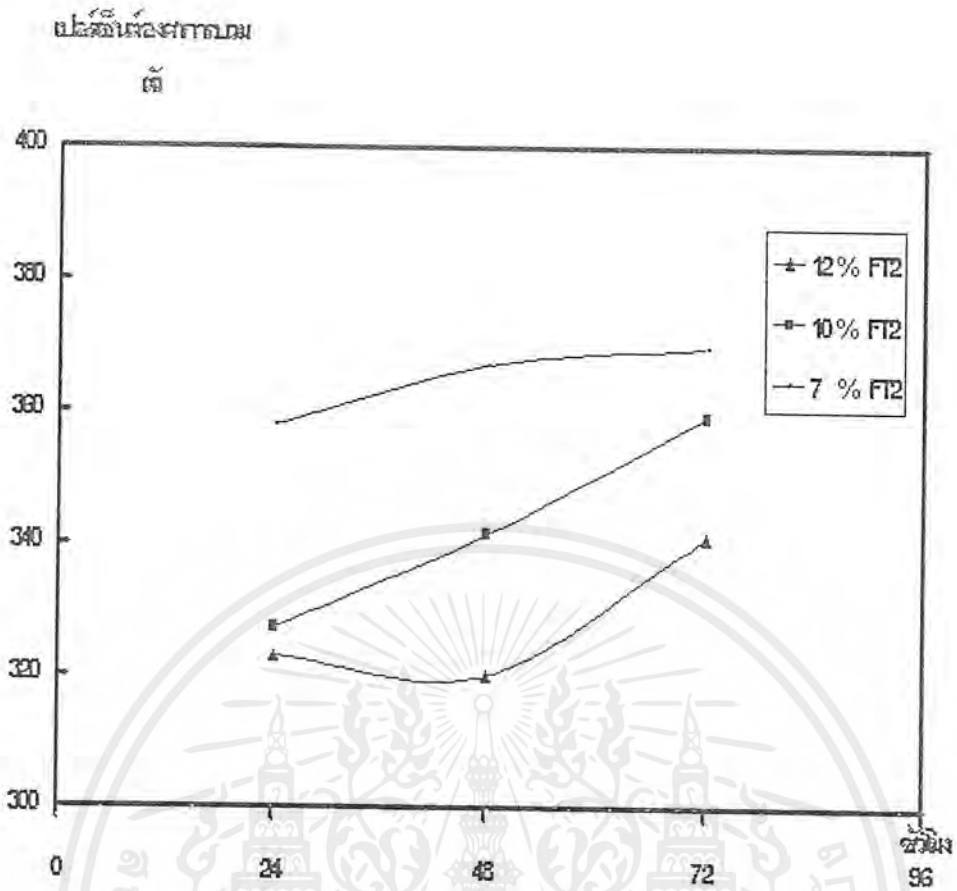
ตารางที่ 4.1 แสดงการเปรียบเทียบลักษณะของระหว่างไมโครสเฟียร์ที่เตรียมจากเทคนิคการแช่แข็งและปล่อยให้ละลายกับไมโครสเฟียร์ที่เตรียมจากการใช้สารเชื่อม โยงกภูทาร์ลดีไฮด์

เทคนิค	ลักษณะที่สังเกตได้
แช่แข็งและปล่อยให้ละลาย	มีลักษณะเป็นเม็ดกลม ขนาดเล็ก มีสีขาวขุ่น มีความยืดหยุ่นกว่าไมโครสเฟียร์ที่ได้จากการใช้สารเชื่อม โยง แต่ละอนุภาคเกาะกันเป็นกลุ่มก้อน
เมื่อใช้สารเชื่อม โยงกภูทาร์ลดีไฮด์	มีลักษณะเป็นเม็ดกลม ขนาดเล็ก มีสีขาวทึบ มีความแข็งกว่าไมโครสเฟียร์ที่ไม่ใช้สารเชื่อม โยง แต่ละอนุภาคกระจายตัว ไม่ติดกัน

4.3 การศึกษาพฤติกรรมการบวมตัวของไมโครสเฟียร์

4.3.1) การศึกษาพฤติกรรมการบวมตัว เมื่อทำการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์

รูปที่ 4.3 จะเห็นได้ว่า เมื่อความเข้มข้นของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์เพิ่มขึ้น องศาการบวมตัวจะลดลง เนื่องจากเมื่อมีเนื้อสารของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์มากขึ้นจะทำให้ความหนาแน่นในการเกิดโครงสร้างร่างแหแบบเชิงกลมากขึ้น ซึ่งมีผลต่อองศาการบวมตัว ทำให้ช้าลง

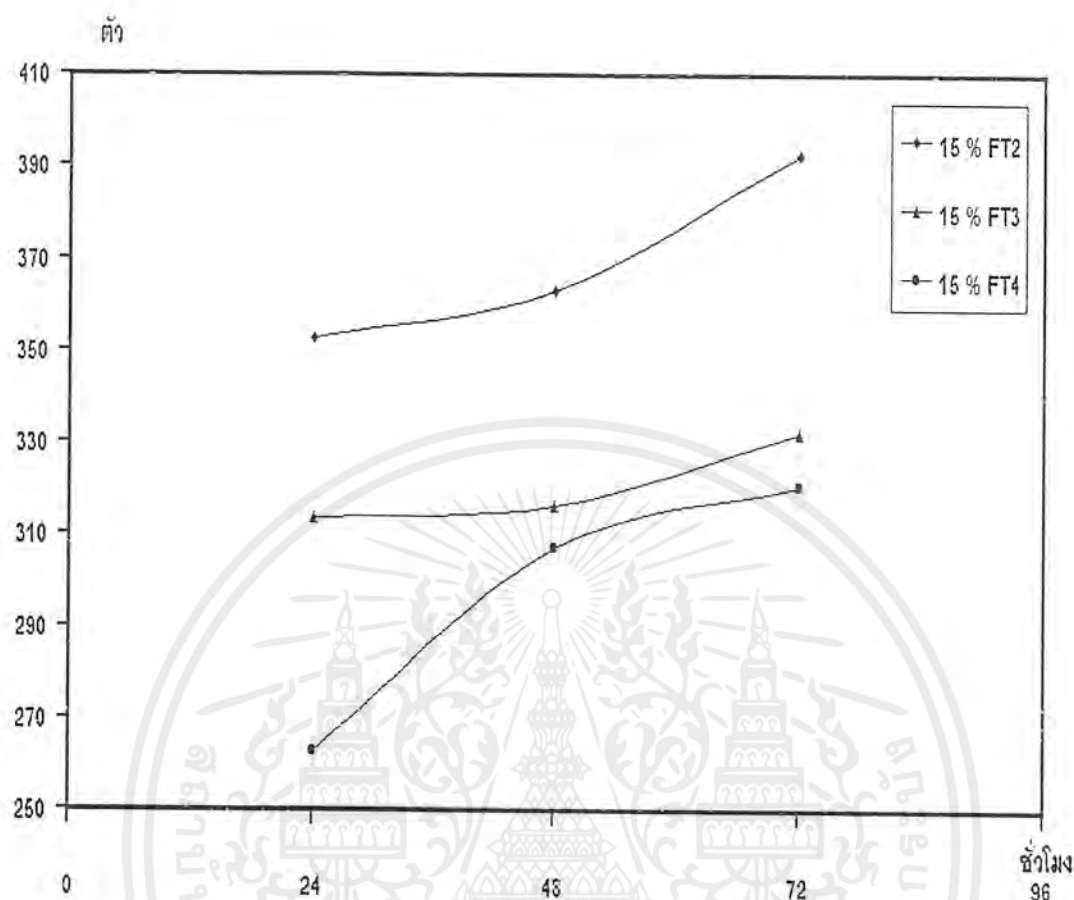


รูปที่ 4.3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าเปอร์เซ็นต์องศาการบวมตัวกับเวลาที่แช่ในน้ำของไมโครสเฟียร์ที่ได้จากเทคนิคการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย เมื่อเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์เป็น 7 10 และ 12 % w/v โดยมีจำนวนรอบในการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย 2 รอบ

4.3.2) การศึกษาพฤติกรรมของการบวมตัวเมื่อทำการเปลี่ยนแปลงจำนวนรอบ(cycle) ของการทำการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย

จากรูปที่ 4.4 ผลการทดลองแสดงว่า เมื่อเพิ่มจำนวนรอบของการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย องศาการบวมตัวจะลดลง เนื่องจากเมื่อเพิ่มจำนวนรอบจะทำให้มีการเชื่อมโยงโครงร่างแหแบบเชิงกลเพิ่มขึ้น การแพร่ของน้ำเข้าไปในไมโครสเฟียร์ช้า ซึ่งจะมีผลทำให้อัตราในการบวมตัวช้าลง และมีองศาการบวมตัวต่ำ

เปอร์เซ็นต์ค่าการบวม

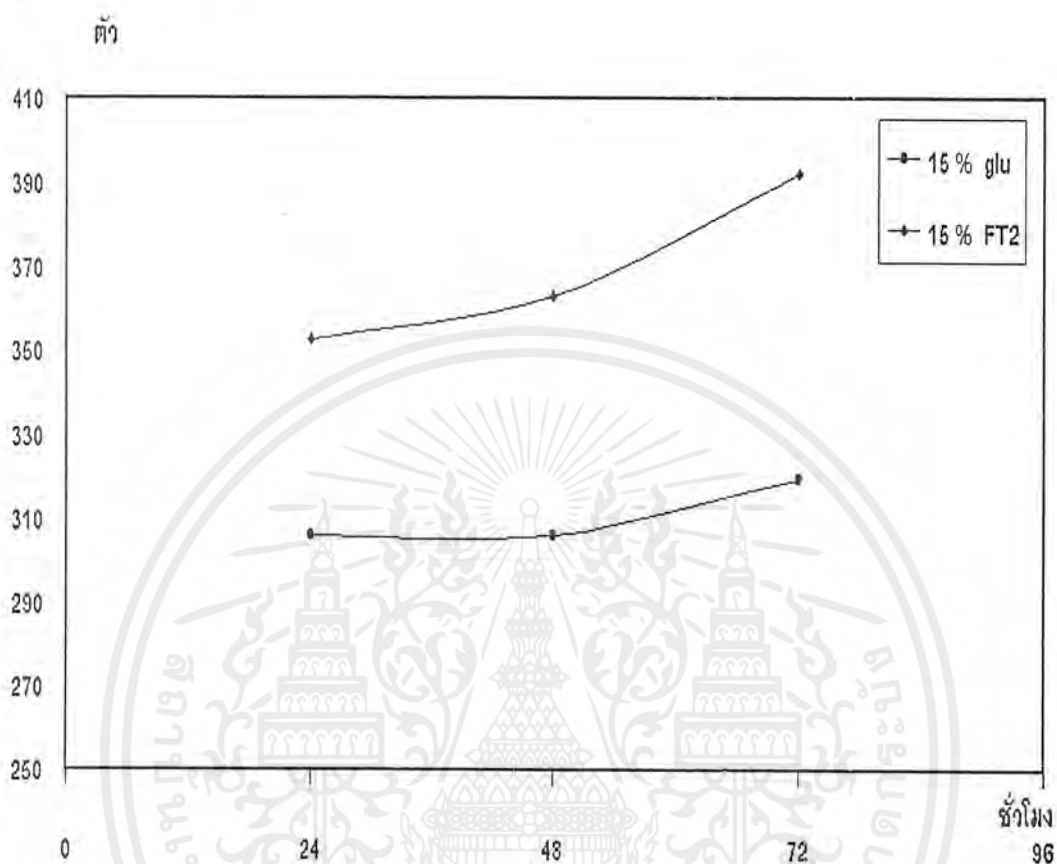


รูปที่ 4.4 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าเปอร์เซ็นต์ค่าการบวมตัวกับเวลาที่แช่ในน้ำของไมโครสเฟียร์ที่ได้จากเทคนิคการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย เมื่อเปลี่ยนแปลงจำนวนรอบของการทำการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย โดยความเข้มข้นของสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ที่เท่ากับ 15 % w/v

4.3.3) การศึกษาและเปรียบเทียบรูปแบบการบวมตัวของไมโครสเฟียร์ที่ได้จากเทคนิคการแช่แข็งและปล่อยให้ละลายกับไมโครสเฟียร์ที่ได้จากการใช้สารเชื่อมโยง

จากรูปที่ 4.5 จะเห็นว่าไมโครสเฟียร์ที่เตรียมจากเทคนิคการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย จะมีค่าองศาการบวมตัวสูงกว่าไมโครสเฟียร์ที่เตรียมได้จากการใช้สารเชื่อมโยง กลูทาร์ลดีไฮด์ เนื่องจากโครงสร้างร่างแหที่เกิดจากการใช้สารเชื่อมโยงมีความเสถียรกว่าไมโครสเฟียร์ที่ได้จากเทคนิคการแช่แข็งและปล่อยให้ละลายซึ่งโครงสร้างร่างแหเกิดจากการจัดเรียงตัวของสายโซ่พอลิเมอร์ ซึ่งจะสามารถเกิดการเคลื่อนที่ของสายโซ่ และโมเลกุลของน้ำสามารถแทรกตัวเข้าไปในอนุภาคของไมโครสเฟียร์ได้ง่ายกว่า ทำให้องศาการบวมตัวมีค่าสูงกว่า เมื่อใช้เวลาในการแช่น้ำเท่ากัน

เปอร์เซ็นต์ของสารรวม



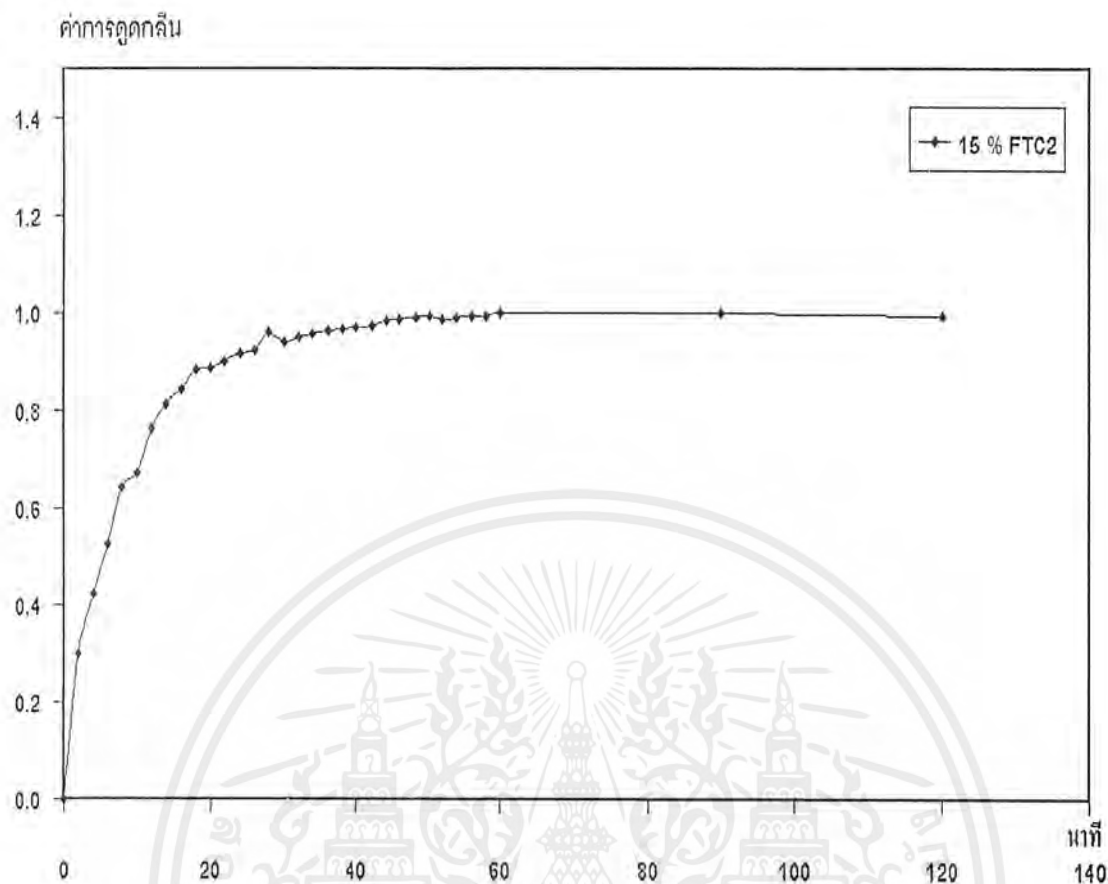
รูปที่ 4.5 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าเปอร์เซ็นต์สารรวมตัวกับเวลาที่แช่ในน้ำของไมโครสเฟียร์ที่ได้จากเทคนิคการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย โดยมีจำนวนรอบเท่ากับสอง เปรียบเทียบระหว่างไมโครสเฟียร์ที่ได้จากเทคนิคการแช่แข็งและปล่อยให้ละลายกับไมโครสเฟียร์ที่ได้จากการใช้สารเชื่อมโยง โดยมีความเข้มข้นของสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์เท่ากับ 15 %w/v

4.4 การศึกษาการปล่อยอินดิโกคามีน (*In vitro* indigocarmine release profile study)

4.4.1) การศึกษาลักษณะการปล่อยอินดิโกคามีน

จากรูปที่ 4.6 จะเห็นว่า ในช่วงแรกกราฟของค่าการดูดกลืนมีความชันมาก ช่วงที่สองค่าการดูดกลืนเริ่มคงที่ เมื่อเวลาผ่านไป 50 นาที หมายความว่าอินดิโกคามีนสามารถแพร่ออกจากไมโครสเฟียร์อย่างรวดเร็วในช่วงแรก และการแพร่ลดลงจนคงที่ เมื่อเวลาผ่านไป 50 นาที เนื่องจากพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ที่ใช้เป็นไมโครสเฟียร์มีสมบัติสามารถบวมน้ำได้ ทำให้โมเลกุลของน้ำแทรกเข้ามาภายในอนุภาคของไมโครสเฟียร์ได้ ทำให้โมเลกุลของอินดิโกคามีนที่กระจายอยู่ในอนุภาคของไมโครสเฟียร์จึงแพร่ออกตามมา ความสามารถในการแพร่ของแบบจำลองยาจากไมโครสเฟียร์แปรผันโดยตรงกับความสามารถในการบวมน้ำ

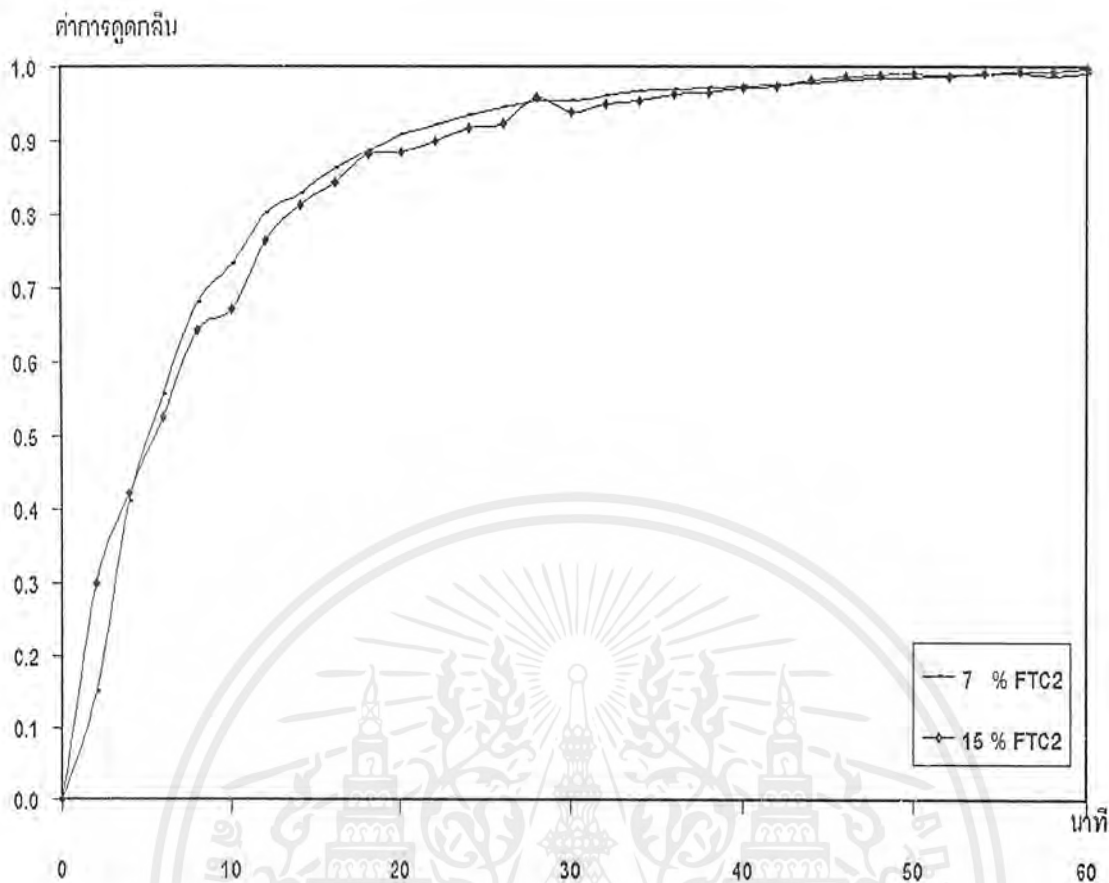
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไมออนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 4.6 กราฟแสดงรูปแบบการปล่อยอินดิโกคามินของ ไมโครสเฟียร์ที่ได้จากเทคนิคการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย โดยมีจำนวนรอบเท่ากับสอง ที่มีความเข้มข้นของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ 15 % w/v

4.4.2) การศึกษาการปล่อยอินดิโกคามิน เมื่อทำการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของสารละลาย พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ของไมโครสเฟียร์ที่ได้จากเทคนิคการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย

จากรูปที่ 4.7 เมื่อทำการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ จาก 15 % เป็น 7 % w/v จะเห็นว่าค่าการดูดกลืนแสงจะไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อเวลาเปลี่ยนไป อธิบายได้ว่าโมเลกุลของอินดิโกคามินเกาะอยู่ที่พื้นผิวของไมโครสเฟียร์เป็นส่วนใหญ่ และเนื่องจากอินดิโกคามินมีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ จึงสามารถแพร่ออกมาได้เร็ว ทำให้ค่าการดูดกลืนแสงที่ได้ไม่แตกต่างกัน แม้ว่าไมโครสเฟียร์ที่มีความเข้มข้นของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ 7 % w/v จะมีความสามารถในการบวมน้ำสูงกว่า ดังได้อธิบายแล้วในรูปที่ 4.3

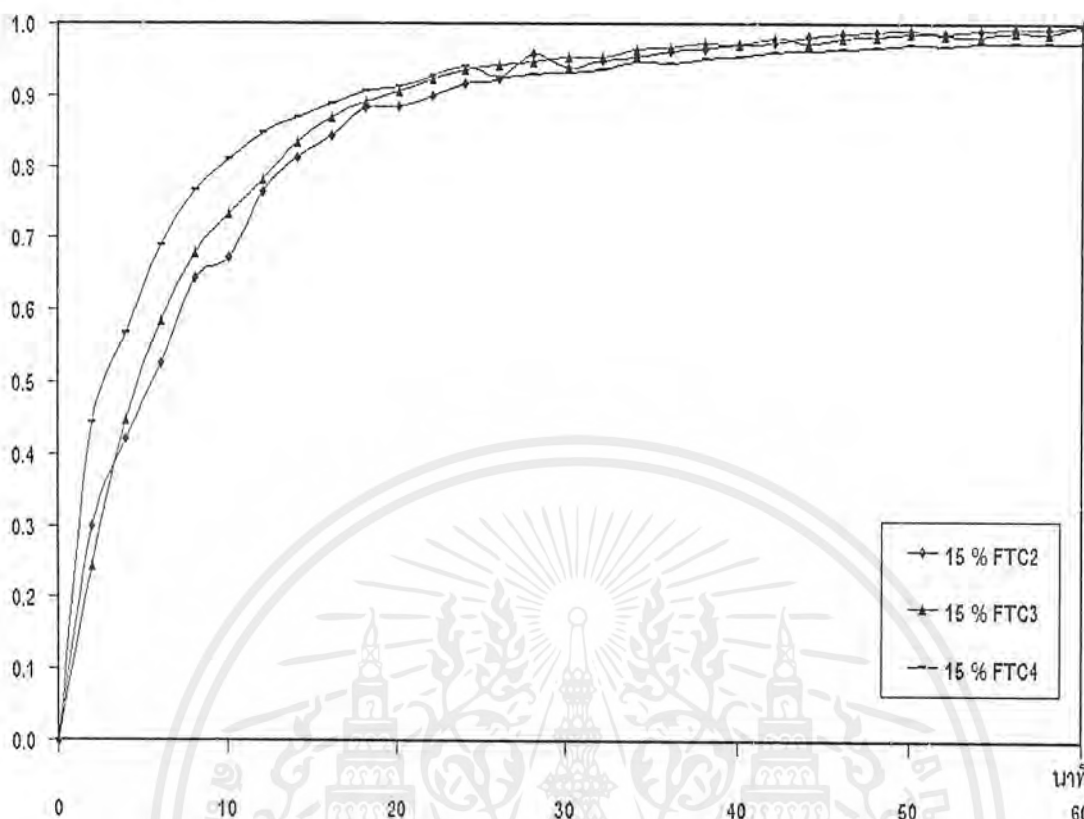


รูปที่ 4.7 กราฟแสดงรูปแบบการปล่อยอินดิโกคามีนของไมโครสเฟียร์ที่ได้จากเทคนิคการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย โดยมีจำนวนรอบเท่ากับสอง เมื่อเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์เป็น 7 และ 15 % w/v

4.4.3) การศึกษาการปล่อยอินดิโกคามีน เมื่อทำการเปลี่ยนแปลงจำนวนรอบของการทำการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย

รูปที่ 4.8 จะเห็นได้ว่า ค่าการดูดกลืนแสงจะเพิ่มขึ้น เมื่อเวลาเพิ่มขึ้น และเมื่อทำการเปลี่ยนแปลงจำนวนรอบ ค่าการดูดกลืนแสงจะมีค่าแตกต่างกันเล็กน้อย โดยที่จำนวนรอบในการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย 4 รอบ ให้ค่าการดูดกลืนแสงสูงสุดในช่วง 20 นาทีแรก เมื่อพิจารณาควบคู่กับลักษณะสัณฐานวิทยาที่ได้จาก SEM ผลการทดลองนี้สามารถอธิบายได้ว่า เนื่องจากพื้นผิวของไมโครสเฟียร์เมื่อทำการแช่แข็ง 4 รอบ ไม่มีรูพรุน แบบจำลองยาส่วนใหญ่จะอยู่ที่ผิว แบบจำลองยาจึงถูกปล่อยออกมาได้เร็ว ในขณะที่ไมโครสเฟียร์ที่ได้จากการแช่แข็ง 2 รอบ มีรูพรุนกว่า แบบจำลองยาบางส่วนอาจถูกจับอยู่ในไมโครสเฟียร์ จึงแพร่ออกมาช้ากว่าที่ผิวเล็กน้อย

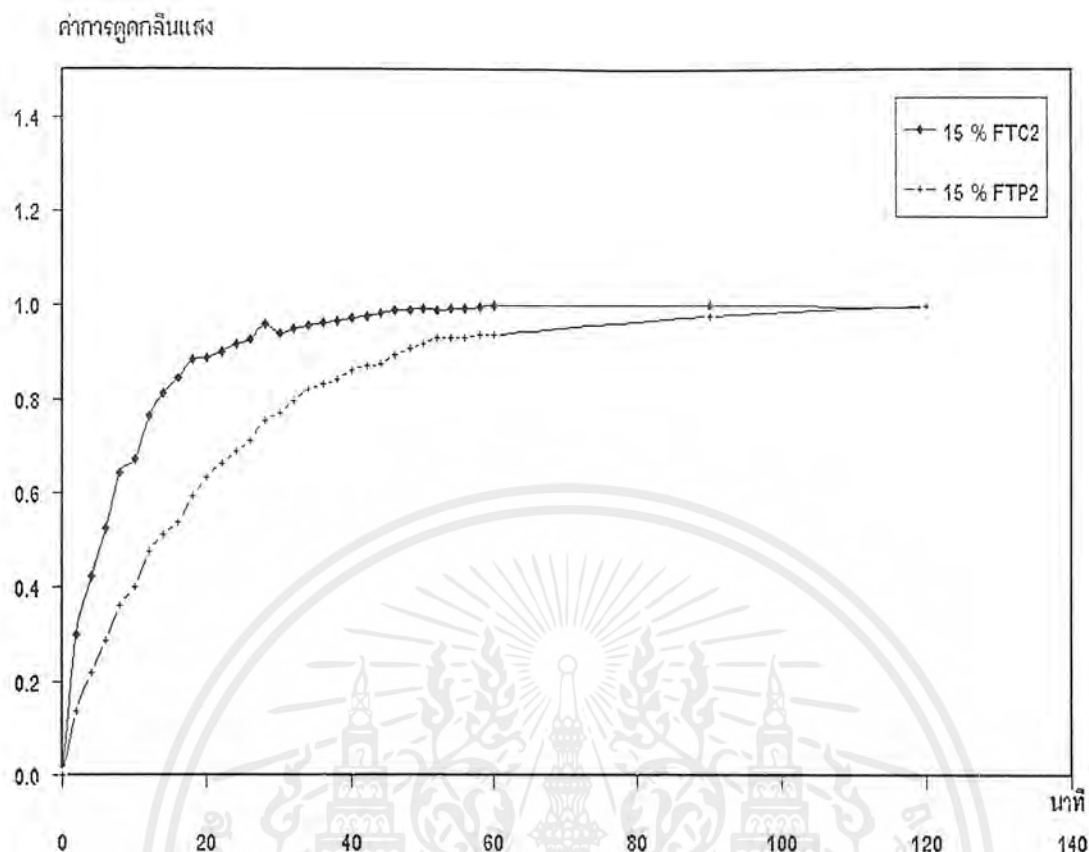
ค่าการดูดกลืน



รูปที่ 4.8 กราฟแสดงรูปแบบการปล่อยอินดิโกคามินของไมโครสเฟียร์ที่ได้จากเทคนิคการแช่แข็งและปล่อยให้ละลายเมื่อเปลี่ยนแปลงจำนวนรอบเป็น 2, 3 และ 4 รอบ โดยมีความเข้มข้นเท่ากันคือ 15 % w/v

4.4.3) เปรียบเทียบการปล่อยอินดิโกคามินในหลอดทดลองระหว่างไมโครสเฟียร์ที่ใช้น้ำมันข้าวโพดเป็นตัวกลางกับที่ใช้น้ำมันปาล์มเป็นตัวกลาง

จากรูปที่ 4.9 เมื่อทำการเปลี่ยนแปลงตัวกลางในการเตรียมไมโครสเฟียร์ พบว่าตัวกลางที่เป็นน้ำมันปาล์มมีอัตราการปล่อยอินดิโกคามินดีกว่าตัวกลางที่เป็นน้ำมันข้าวโพด พิจารณาได้จากช่วงเวลาแรกของการวัดค่าการดูดกลืนแสง กราฟของตัวกลางที่เป็นน้ำมันปาล์มจะมีความชันน้อยกว่าตัวกลางที่เป็นน้ำมันข้าวโพด เนื่องจากน้ำมันข้าวโพดมีความหนืดน้อยกว่าน้ำมันปาล์ม ไมโครสเฟียร์ที่เตรียมได้จะมีขนาดเล็ก พื้นที่ผิวมาก ทำให้อัตราการปล่อยอินดิโกคามินมีค่าสูงกว่าตัวกลางที่เป็นน้ำมันปาล์ม



รูปที่ 4.9 กราฟแสดงรูปแบบการปล่อยอินดิโกคาร์มินของไมโครสเฟียร์ที่ได้จากเทคนิคการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย เมื่อเปลี่ยนแปลงน้ำมันที่เป็นตัวกลางเป็น น้ำมันข้าวโพด และน้ำมันปาล์ม

4.5 การศึกษาปริมาณความเป็นผลึกของไมโครสเฟียร์ (%Crystallinity of microsphere study)

จากตารางที่ 2 จะเห็นได้ว่าเมื่อจำนวนรอบเพิ่มขึ้น ค่า ΔH จะเพิ่มขึ้น จะมีผลทำให้ค่า % ความเป็นผลึกมีค่ามากขึ้นเช่นกัน ซึ่งค่านี้จะเกี่ยวข้องกับค่าองศาการบวมตัว โดยเมื่อ

ตารางที่ 2 แสดงค่า ΔH เมื่อทำการเปลี่ยนแปลงจำนวนรอบในการทำการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย

สถานะ	จำนวนรอบ	ค่า ΔH (J/g)
PVA pure	0	56.7766
PVA 15% FT process	2	175.608
PVA 15% FT process	3	215.577
PVA 15% FT process	4	47.67

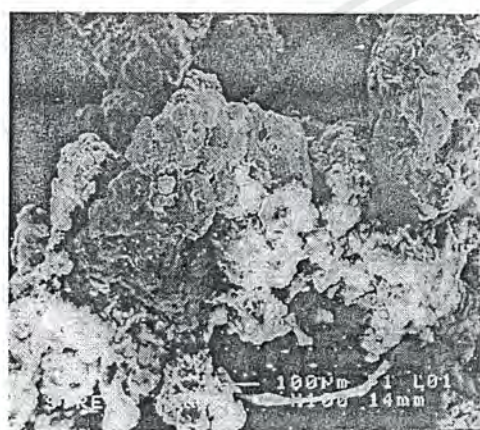
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ความเป็นผลึกมากขึ้น มีการจัดเรียงตัวของสายโซ่ ทำให้มีความหนาแน่นในการเกิดการเชื่อมโยงโครงร่างแหแบบเชิงกลมากขึ้น ทำให้โมเลกุลของน้ำเข้าไปแทรกตัวได้ยากขึ้น ดังนั้นองศาการบวมตัวจึงมีค่าต่ำลง เมื่อจำนวนรอบเพิ่มขึ้น

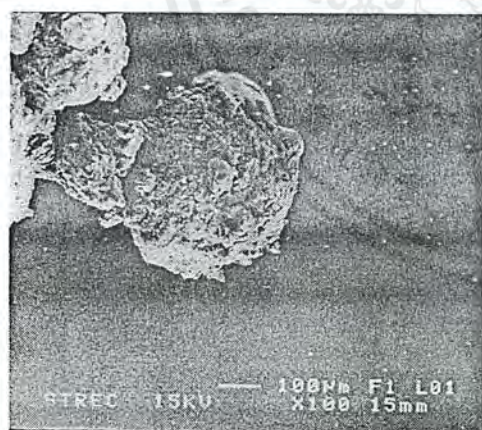
4.6 การศึกษาสัณฐานวิทยาของไมโครสเฟียร์ที่เตรียมจากเทคนิคการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย

4.6.1) เมื่อทำการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์

จากรูปที่ 4.10 เมื่อทำการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์เป็น 7 10 12 15 % w/v พบว่า เมื่อความเข้มข้นของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์เพิ่มขึ้นอนุภาคของไมโครสเฟียร์มีลักษณะกลมมากขึ้น และขนาดใหญ่ขึ้น เนื่องจากเมื่อความเข้มข้นสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์มาก ความหนืดจะสูง ทำให้เกิดการรวมกลุ่มในอิมัลชันขนาดใหญ่



A : ไมโครสเฟียร์ที่มีความเข้มข้นของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ 7%w/v

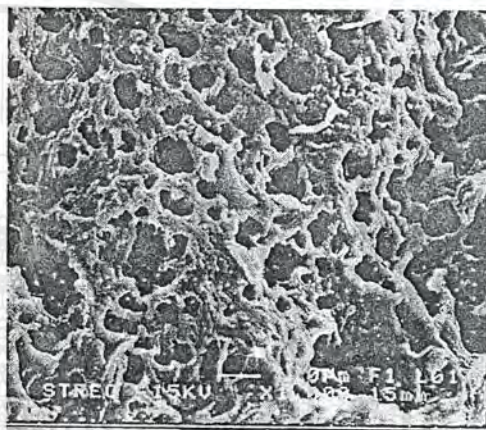
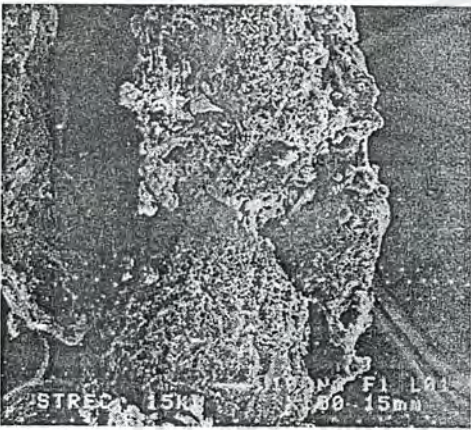


B : ไมโครสเฟียร์ที่มีความเข้มข้นของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ 10%w/v

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



C : ไมโครสเฟียร์ที่มีความเข้มข้นของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ 12 %w/v

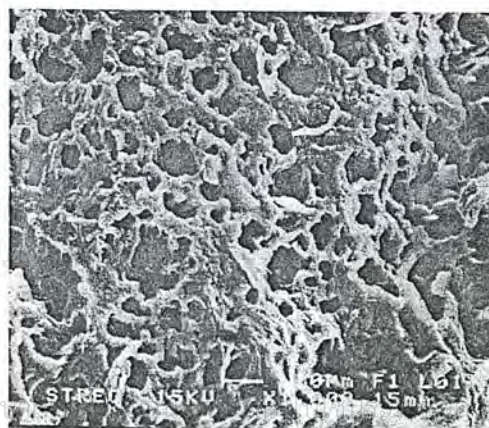


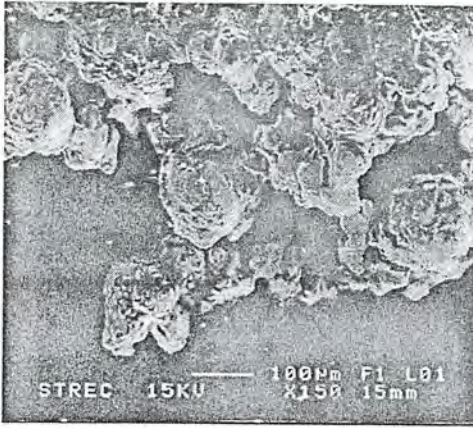
D : ไมโครสเฟียร์ที่มีความเข้มข้นของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ 15%w/v

รูปที่ 4.10 แสดงลักษณะและพื้นผิวของไมโครสเฟียร์ที่เตรียมจากเทคนิคการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย ซึ่งมีจำนวนรอบเท่ากับสอง

4.6.2) เมื่อทำการเปลี่ยนแปลงจำนวนรอบ (cycle)

จากรูปที่ 4.11 เมื่อทำการเปลี่ยนแปลงจำนวนรอบของการทำการแช่แข็งและปล่อยให้ละลายเป็น 2 3 และ 4 รอบ พบว่าไมโครสเฟียร์จะมีโครงสร้างหนาแน่นขึ้น เมื่อจำนวนรอบมากขึ้น เนื่องจากสายโซ่ของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ในอนุภาคของไมโครสเฟียร์มีเวลาในการจัดเรียงตัวมากขึ้น





B : ไมโครสเฟียร์จำนวนรอบเท่ากับ 3 รอบ



C : ไมโครสเฟียร์มีจำนวนรอบเท่ากับ 4 รอบ

รูปที่ 4.11 แสดงลักษณะและพื้นผิวของไมโครสเฟียร์ที่เตรียมจากเทคนิคการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย ซึ่งมีความเข้มข้นของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์เท่ากับ 15 %w/v

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาการเตรียมระบบในการนำพายา (drug delivery system) ในรูปแบบไมโครสเฟียร์ จากพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ โดยทำการศึกษาจากปัจจัยต่างๆในการควบคุมการปลดปล่อยยา และความสัมพันธ์ระหว่างการปลดปล่อยยาและพฤติกรรมของไมโครสเฟียร์

5.1 การศึกษาพฤติกรรมการบวมตัว (Study of swelling behavior)

จะพบว่าเมื่อทำการเพิ่มความเข้มข้นของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ ทำให้มีความหนาแน่นเพิ่มขึ้น เมื่อมีพอลิเมอร์เพิ่มขึ้น ทำให้ปริมาณการเกิดโครงสร้างร่างแหแบบเชิงกลมากขึ้น ทำให้องศาการบวมตัวลดลง เมื่อเปลี่ยนแปลงจำนวนรอบในการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย โดยเพิ่มจำนวนรอบขึ้นทำให้พอลิเมอร์มีการจัดเรียงตัวเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ปริมาณโครงสร้างร่างแหเพิ่มขึ้น ทำให้องศาการบวมตัวลดลง และเมื่อทำการเปรียบเทียบการบวมตัวของไมโครสเฟียร์ที่เตรียมได้จากวิธีการแช่แข็งและปล่อยให้ละลายกับวิธีการใช้สารเคมีเชื่อม โยงโครงสร้างแหซึ่งจะทำให้เกิดการเชื่อมโยงทางกายภาพกับการเชื่อม โยงทางเคมีตามลำดับพบว่าไมโครสเฟียร์ที่มีการเชื่อมโยงทางเคมีมีองศาการบวมตัวที่ต่ำกว่าเนื่องจากมีโครงสร้างที่เป็นพันธะเคมีซึ่งทำให้มีโครงสร้างที่เสถียรกว่า

5.2 การศึกษาการปล่อยอินดิโกคาร์มิน (*In vitro* indigocarmine release profile)

ในการปลดปล่อยอินดิโกคาร์มินจะมีรูปแบบแบ่งออกเป็น 2 ช่วงคือช่วงแรกเป็นการปล่อยอินดิโกคาร์มินที่บริเวณผิวของไมโครสเฟียร์อีกช่วงหนึ่งเป็นการปล่อยอินดิโกคาร์มินที่อยู่ภายในไมโครสเฟียร์ กลไกในการปลดปล่อยยาเกิดจากบัพเฟอร์ได้แพร่เข้าไปในไมโครสเฟียร์ทำให้ไมโครสเฟียร์เกิดการบวมตัวทำให้อินดิโกคาร์มินถูกปล่อยออกมา การควบคุมการปลดปล่อยยานั้นสามารถกระทำได้โดยทำการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์และจำนวนรอบในการทำกระบวนการแช่แข็งแล้วปล่อยให้ละลาย จากผลการทดลองนี้พบว่าเนื่องจากอินดิโกคาร์มินอยู่ที่บริเวณผิวของไมโครสเฟียร์เป็นส่วนใหญ่เมื่อเปรียบเทียบกับภายในไมโครสเฟียร์และมีน้ำหนักโมเลกุลต่ำทำให้ไม่สามารถแยกความแตกต่างของการปลดปล่อยยาเมื่อทำการเปลี่ยนแปลงปัจจัยต่างๆได้อย่างชัดเจนแต่เนื่องจากในการทดลองที่จำนวนรอบของกระบวนการ โครงสร้างไมโครสเฟียร์มีรูพรุนทำให้ยาเข้าไปภายในดังนั้นทำให้อัตราการปล่อยยาช้าลง การศึกษาการปลดปล่อยยาของไมโครสเฟียร์ที่เตรียมในน้ำมันข้าวโพดและน้ำมันปาล์มพบว่าไมโครสเฟียร์ที่ทำการเตรียมได้จากน้ำมันปาล์มจะมีอัตราการปลดปล่อยยาที่ต่ำกว่าซึ่งแสดงว่าชนิดของน้ำมันมีผลต่อคุณสมบัติของไมโครสเฟียร์ที่เตรียมได้

5.3 การศึกษาปริมาณความเป็นผลึกของไมโครสเฟียร์ (% Crystallinity of microsphere study)

จากการศึกษาปริมาณความเป็นผลึกของไมโครสเฟียร์โดยใช้เทคนิคดิฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งแคลอริเมทรีพบว่าเมื่อเพิ่มจำนวนรอบในการทำกระบวนการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย โดยจะทำการศึกษาจากปริมาณความร้อนในการหลอมผลึก (ΔH_{fus}) จะพบว่าปริมาณความร้อนในการหลอมผลึกสูงขึ้นเมื่อจำนวนรอบเพิ่มขึ้น ซึ่งแสดงว่าเมื่อจำนวนรอบเพิ่มขึ้นทำให้ปริมาณผลึกเพิ่มขึ้น ซึ่งจะบ่งชี้ถึงปริมาณการเชื่อมโยง โครงร่างแหแบบเชิงกลที่เพิ่มขึ้น

5.4 การศึกษาทางสัณฐานวิทยา

จากการศึกษาพบว่าไมโครสเฟียร์เมื่อทำการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ ความหนืดของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์สูงขึ้นทำให้เกิดเป็นอิมัลชันขนาดใหญ่ทำให้ไมโครสเฟียร์มีขนาดใหญ่ขึ้นและเมื่อทำการเปลี่ยนแปลงจำนวนรอบทำให้เกิดการจัดเรียงตัวมากขึ้นทำให้ความหนาแน่นของโครงสร้างไมโครสเฟียร์เพิ่มขึ้น

จากผลงานวิจัยทั้งหมดนี้สามารถสรุปได้ว่าปัจจัยที่มีผลต่อการควบคุมการปลดปล่อยยาคือความเข้มข้นของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์และจำนวนรอบในกระบวนการทำแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย แต่เนื่องจากน้ำหนักโมเลกุลของแบบจำลองยาที่ใช้ต่ำและปริมาณแบบจำลองยาที่ผิวมีปริมาณมากเมื่อเทียบกับภายในไมโครสเฟียร์ทำให้ไม่สามารถแสดงถึงอิทธิพลของปัจจัยต่างๆในการควบคุมการปล่อยยา แต่เราสามารถบอกถึงผลของปัจจัยต่างๆที่มีต่อการปลดปล่อยแบบจำลองยาโดยอาศัยคุณสมบัติการบวมตัวของไมโครสเฟียร์ซึ่งจะแปรผันกับอัตราการปลดปล่อยแบบจำลองยา และอาศัยการศึกษาหาปริมาณความเป็นผลึกของไมโครสเฟียร์แสดงถึงปริมาณการเชื่อมโยงโครงร่างแหแบบเชิงกลซึ่งจะแปรผันกับอัตราการปลดปล่อยแบบจำลองยา

5.5 ข้อเสนอแนะ

1. ควรทำการศึกษาถึงอัตราการปลดปล่อยแบบจำลองยาโดยทำการเปลี่ยนแบบจำลองยาให้มีน้ำหนักโมเลกุลสูงเพื่อให้เห็นถึงผลของปัจจัยต่างๆในการควบคุมการปลดปล่อยแบบจำลองยา
2. ควรเพิ่มจำนวนรอบในกระบวนการแช่แข็งและปล่อยให้ละลายเพื่อหาจำนวนรอบที่สูงสุดซึ่งมีผลต่อการควบคุมการปลดปล่อยยา
3. ทำการเปลี่ยนแปลงระยะเวลาและอุณหภูมิในการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย
4. ทำการศึกษาผลของน้ำมัน โดยเปลี่ยนแปลงชนิดของน้ำมัน
5. ทำการเปลี่ยนแปลงชนิดของพอลิเมอร์ละลายน้ำที่นำมาใช้

เอกสารอ้างอิง

1. D.R. Karsa and R.A. Stephenson, *Encapsulation and Controlled Release* ,1sted. UK:Royal Society of Chemistry ,54
2. B.R. Aristi and K. Castas , *J. Controlled Release* ,38 (1996) 49
3. S. sabel, L. Matias,and E. Carmen , *Int. J. Pharm.* ,125 (1995) 223
4. A.Takamura , M.Arai ,and F.Ishii , *Yakugaku Zasshi* , 107(3) (1987) 233
5. N.A. Peppas ,and J.E. Scott , *J. Controlled Release* ,18 (1992) 95
6. B.J. Ficek ,and N.A. Peppas, *J. Controlled Release* ,27 (1993) 259
7. F.Urashiki , H.Yamakushi , K.Nakamura , S.Numajiri , K.Sugibayashi ,and Y.Morimoto, *Int. J. Pharm.* , 58 (1990) 135
8. J. B. Diane ,and J. H. Anthony , *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology vol10* , New York :Macel Dekker Inc.
9. S.S. Davis , H. Jonathan ,and P.J. Karan , *Encyclopedia of Emulsion Technology Application vol2* ,Newyork: Macel Dekker Inc.
10. K.J. Saunder , *Organic Polymer Chemis.ry: An introduction of organic chemistry of adhesive fiber paint and rubber* , 2nd ed.: Chapman and hall ,1998 , p117
11. N.A. Peppasand S.R. Stauffer , *J. Controlled Release* ,16 (1991) 305
12. K.M. Shah ,*Handbook of Dyes and Pigment vol1* , Bombay 1994 , p 145
13. B. Ramaraj and R. Ganga , *J. Appl. Polym. Sci.* ,52 (1994) 837

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ภาคผนวก

ตารางที่ 1 แสดงค่าองศาการบวมตัวเมื่อทำการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้น

ชั่วโมงที่	7FT2	10 % FT2	12 % FT2
24	357.94	327.305	322.93
48	367.03	341.475	320.14
72	369.78	359.15	340.90

ตารางที่ 2 แสดงค่าองศาการบวมตัวเมื่อทำการเปลี่ยนแปลงจำนวนรอบของกระบวนการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย

ชั่วโมงที่	15 % FT2	15FT3	15FT4
24	352.6	313.67	262.61
48	362.965	316.22	307.145
72	392.42	331.74	320.585

ตารางที่ 3 แสดงค่าองศาการบวมตัวของไมโครสเฟียร์เมื่อทำการเปลี่ยนแปลงเทคนิคในการเตรียม

ชั่วโมงที่	15 % FT2	15 % glu
24	352.6	305.73
48	362.965	306.11
72	392.42	319.26

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตารางที่ 4 แสดงอัตราการปลดปล่อยยาเมื่อทำการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของพอลิไวนิล
แอลกอฮอล์

นาที่ที่	7 % FTC2	10 % FTC2	12 % FTC2	15 % FTC2
0	0.000	0.000	0.000	0.000
2	0.150	0.380	0.200	0.300
4	0.410	0.447	0.279	0.422
6	0.556	0.532	0.453	0.526
8	0.681	0.665	0.545	0.644
10	0.733	0.764	0.616	0.672
12	0.803	0.805	0.703	0.764
14	0.828	0.858	0.714	0.812
16	0.864	0.879	0.774	0.844
18	0.887	0.930	0.800	0.883
20	0.908	0.929	0.825	0.885
22	0.922	0.939	0.864	0.901
24	0.934	0.949	0.889	0.916
26	0.945	0.951	0.889	0.925
28	0.954	0.959	0.905	0.959
30	0.954	0.964	0.931	0.939
32	0.960	0.970	0.925	0.949
34	0.967	0.970	0.944	0.955
36	0.969	0.977	0.947	0.962
38	0.971	0.976	0.958	0.966
40	0.974	0.978	0.961	0.972
42	0.976	0.978	0.959	0.974
44	0.977	0.984	0.962	0.983
46	0.982	0.981	0.960	0.988
48	0.986	0.982	0.978	0.989
50	0.984	0.984	0.996	0.992
52	0.989	0.984	0.977	0.987
54	0.989	0.986	0.992	0.991
56	0.992	0.984	0.978	0.993
58	0.988	0.992	0.986	0.993

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตารางที่ 4 (ต่อ) แสดงอัตราการปลดปล่อยยาเมื่อทำการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์

นาที่ที่	7 % FTC2	10 % FTC2	12 % FTC2	15 % FTC2
60	0.991	0.987	0.999	0.999
90	0.996	0.993	0.990	0.999
120	1.001	0.999	0.993	0.995

ตารางที่ 5 แสดงอัตราการปลดปล่อยยาเมื่อทำการเปลี่ยนแปลงจำนวนรอบในการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย

นาที่ที่	15 % FTC2	15 % FTC3	15 % FTC4
0	0.000	0.000	0.000
2	0.300	0.245	0.442
4	0.422	0.447	0.569
6	0.526	0.584	0.689
8	0.644	0.678	0.767
10	0.672	0.734	0.811
12	0.764	0.781	0.848
14	0.812	0.833	0.869
16	0.844	0.869	0.888
18	0.883	0.890	0.906
20	0.885	0.906	0.914
22	0.901	0.924	0.927
24	0.916	0.936	0.940
26	0.925	0.943	0.925
28	0.959	0.948	0.929
30	0.939	0.954	0.931
32	0.949	0.955	0.936
34	0.955	0.964	0.947
36	0.962	0.967	0.946
38	0.966	0.975	0.951
40	0.972	0.972	0.954
42	0.974	0.979	0.960
44	0.983	0.975	0.963

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตารางที่ 5 (ต่อ) แสดงอัตราการผลิตปล่อยยาเมื่อทำการเปลี่ยนแปลงจำนวนรอกในการแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย

นาที่ที่	15 % FTC2	15 % FTC3	15 % FTC4
46	0.988	0.979	0.966
48	0.989	0.982	0.967
50	0.992	0.987	0.971
52	0.987	0.984	0.969
54	0.991	0.983	0.975
56	0.993	0.990	0.974
58	0.993	0.987	0.975
60	0.999	1.000	0.974
90	0.999	0.991	0.988
120	0.995	0.992	0.999

ตารางที่ 6 แสดงอัตราการผลิตปล่อยยาเมื่อทำการเปลี่ยนแปลงน้ำมันตัวกลาง

นาที่ที่	15 % FTC2	15 % FTP2
0	0.000	0.000
2	0.300	0.137
4	0.422	0.218
6	0.526	0.286
8	0.644	0.361
10	0.672	0.401
12	0.764	0.477
14	0.812	0.513
16	0.844	0.538
18	0.883	0.594
20	0.885	0.632
22	0.901	0.660
24	0.916	0.690
26	0.925	0.711
28	0.959	0.753
30	0.939	0.768
32	0.949	0.796
34	0.955	0.818

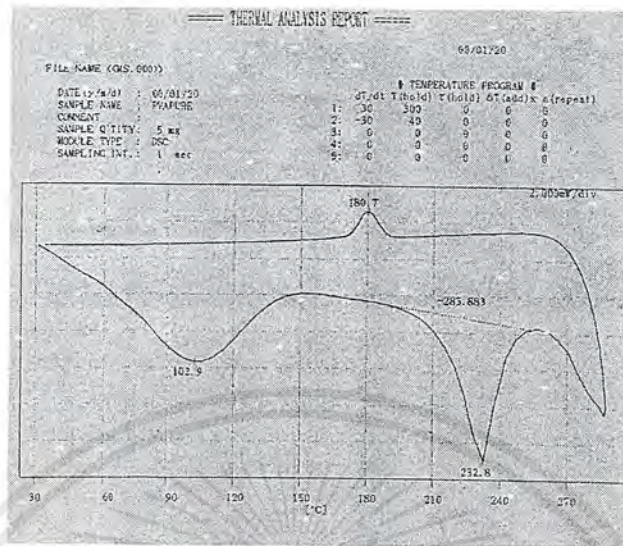
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตารางที่ 6 (ต่อ) แสดงอัตราการปลดปล่อยยาเมื่อทำการเปลี่ยนแปลงน้ำมันตัวกลาง

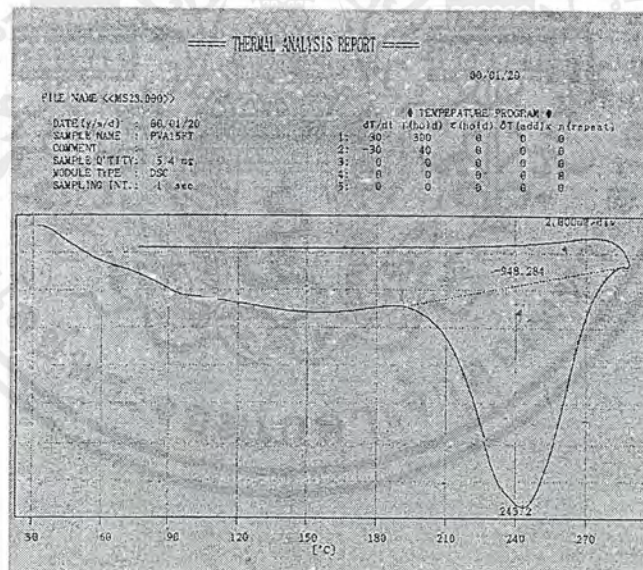
นาที่ที่	15 % FTC2	15 % FTP2
36	0.962	0.831
38	0.966	0.840
40	0.972	0.860
42	0.974	0.872
44	0.983	0.875
46	0.988	0.894
48	0.989	0.906
50	0.992	0.915
52	0.987	0.930
54	0.991	0.931
56	0.993	0.930
58	0.993	0.935
60	0.999	0.937
90	0.999	0.975
120	0.995	0.999

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สมบัติทางความร้อน

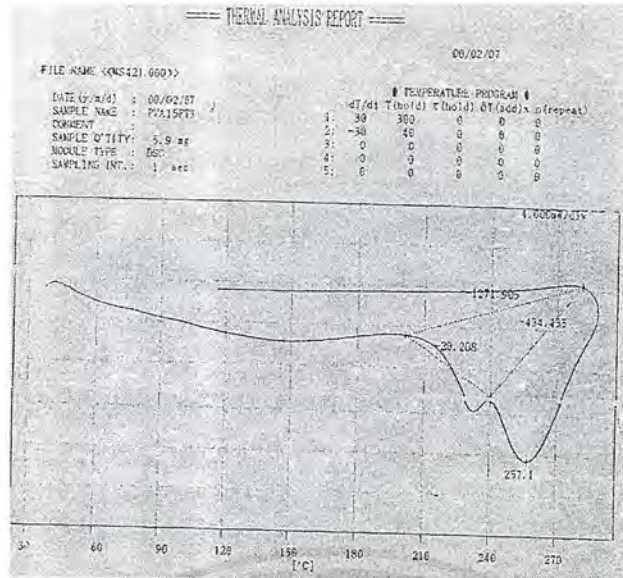


รูปที่ 1 แสดงสมบัติทางความร้อนของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์

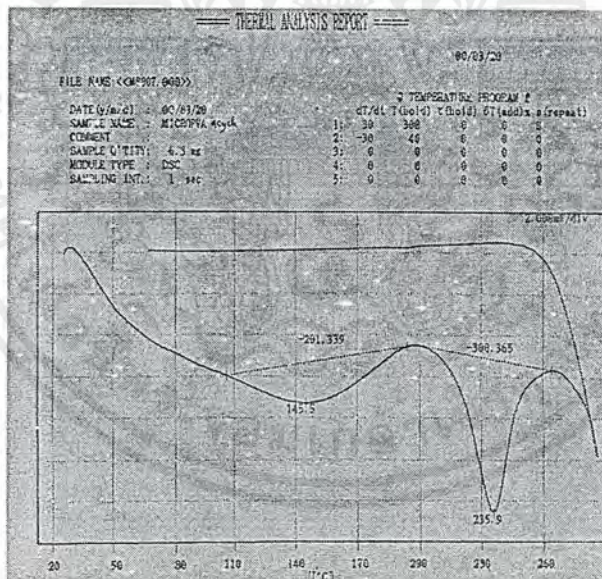


รูปที่ 2 แสดงสมบัติทางความร้อนของไมโครสเฟียร์จาก 2 รอบกระบวนการเทคนิคแช่แข็งและปล่อยให้ละลาย

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่3 แสดงสมบัติทางความร้อนของไมโครสเฟียร์จาก3รอบกระบวนการเทคนิคแช่แข็ง และปล่อยให้ละลาย



รูปที่4 แสดงสมบัติทางความร้อนของไมโครสเฟียร์จาก4รอบกระบวนการเทคนิคแช่แข็ง และปล่อยให้ละลาย

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้