

สำนักหอสมุดกลาง พระจอมเกล้าลาดกระบัง

การเตรียม การศึกษาลักษณะ และรูปแบบการปล่อยยา
จากไมโครแคปซูลที่เตรียมจากพอลิเมอร์ผสม
ระหว่างพอลิแอล-แลกไทด์กับพอลิเอทิลีนไกลคอล



นายนรสิทธิ์ สิทธิเวชวิจิตร รหัส 38054238
นายอุกฤษฏ์ วาณิชย์ก่อกุล รหัส 38054266

เลขหมู่.....
เลขทะเบียน..... 33502
วัน, เดือน, ปี..... 13 ต.ค. 2542

โครงการนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต
ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
ปีการศึกษา 2541

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Preparation, Characterization and Release Profile of Microcapsules
Made of Poly(L-lactide) / poly(ethylene glycol) Blends



Mr. Norsit Sitthiwechvijit
Mr. Ukrit Wanishkokun

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

1998

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

หัวข้อโครงการพิเศษ

การเตรียม การศึกษาลักษณะ และรูปแบบการปล่อยยาจากไมโครแคปซูลที่เตรียมจากพอลิเมอร์ผสมระหว่างพอลิแอล-แลกไทด์กับพอลิเอทิลีนไกลคอล

โดย

นาย นรสิทธิ์ สิทธิเวชวิจิตร 38054238

นาย อุกฤษฏ์ วาณิชย์ก่อกุล 38054266


ภาควิชา

เคมี

อาจารย์ที่ปรึกษา

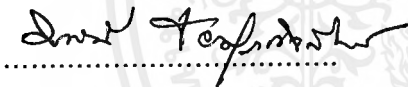
ดร. ต๋องจิตต์ คิดชอบ

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
อนุมัติให้โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต

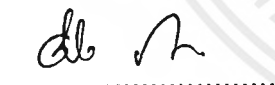

.....
(ผศ. นงนุช ภาตรานาวัดมนี)

หัวหน้าภาควิชาเคมี

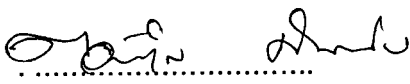
คณะกรรมการโครงการพิเศษ


.....
(ผศ.ดร. มาลินี ชัยศุภกิจสินธ์)

ประธานกรรมการ


.....
(ดร. อิทธิพล แจ่งชัด)

กรรมการ


.....
(ดร. ต๋องจิตต์ คิดชอบ)

กรรมการ

ลิขสิทธิ์ของภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์
สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

หัวข้อโครงการพิเศษ	การเตรียม การศึกษาลักษณะ และรูปแบบการปล่อยยาจากไมโครแคปซูลที่เตรียมจากพอลิเมอร์ผสมระหว่างพอลิแลค-แลกไทด์กับพอลิเอทิลีนไกลคอล
นักศึกษา	นายณรสิทธิ์ สิทธิเวชวิจิตร นายอุกฤษฏ์ วาณิชย์ก่อกุล
อาจารย์ที่ปรึกษา	ดร.ต้องจิตต์ คิดชอบ
ภาควิชา	เคมี คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
ปีการศึกษา	2541

บทคัดย่อ

พอลิแลค-แลกไทด์ (poly(L-lactide); PLLA) ถูกสังเคราะห์ด้วยเทคนิคบัลค์พอลิเมอร์ไรเซชัน (Bulk polymerisation) จากแลค-แลกไทด์ (LLA) ได้น้ำหนักโมเลกุลประมาณ 19,000 PLLA ที่สังเคราะห์ได้ถูกนำมาเตรียมเป็นพอลิเมอร์ผสมกับพอลิเอทิลีนไกลคอล (Poly(ethylene glycol); PEG) น้ำหนักโมเลกุล 20,000 อัตราส่วนโดยน้ำหนักที่ผสมเท่ากับ 100/0 , 90/10 และ 70/30 จากนั้นนำพอลิเมอร์ผสมในอัตราส่วนต่างๆไปเตรียมเป็นไมโครแคปซูลด้วยเทคนิคการระเหยตัวทำละลายอินทรีย์ของวอเตอร์อินออยวอเตอร์อิมัลชัน (a solvent-evaporation technique of water in oil in water (w/o/w) emulsion) และศึกษาการย่อยสลายพบว่าไมโครแคปซูลที่มีอัตราส่วน PEG เพิ่มขึ้นทำให้การย่อยสลายเร็วขึ้น ไมโครแคปซูลที่เตรียมนี้ใช้บรรจุ FITC-dextran น้ำหนักโมเลกุล 4,400 จากผลการทดลองพบว่าประสิทธิภาพการห่อหุ้มเด็กซ์เทรนในไมโครแคปซูล (Entrapment efficiency) จะลดลงเมื่อเพิ่มอัตราส่วนของ PEG ในพอลิเมอร์ผสม และรูปแบบการปล่อยเด็กซ์เทรนของไมโครแคปซูลทุกอัตราส่วนประกอบไปด้วย 2 ช่วงคือ ช่วงแรกที่มีการปล่อยเด็กซ์เทรนอย่างรวดเร็ว (Burst effect) อันเนื่องมาจากการปล่อยเด็กซ์เทรนส่วนที่อยู่ในแกน (Cores) ใกล้เคียงของไมโครแคปซูล และช่วงที่ 2 เป็นช่วงการปล่อยเด็กซ์เทรนอย่างช้าๆ เนื่องจากการแพร่ (Diffusion) ของเด็กซ์เทรนที่อยู่ในแกนภายในผ่านผนังชั้นพอลิเมอร์ และพบว่าไมโครแคปซูลที่มีอัตราส่วน PEG มากขึ้นจะมี %burst effect เพิ่มขึ้น ทั้งนี้เพราะปริมาณ PEG ที่เพิ่มขึ้นมีคุณสมบัติการชอบน้ำทำให้น้ำสามารถแพร่เข้าไปในไมโครแคปซูล และปล่อยเด็กซ์เทรนออกมาได้เร็วกว่า นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการปล่อยยาจะขึ้นกับน้ำหนักโมเลกุลของยาอีกด้วย โดยแบบจำลองยาที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำกว่า (Indigo carmine) จะถูกปล่อยออกมาได้เร็วกว่าในกรณีที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงกว่า (Dextran)

Special Project Title	Preparation, Characterization and Release Profile of Microcapsules Made of Poly(L-lactide) / Poly(ethylene glycol) Blends
Students	Mr. Norsit Sitthiwechvijit 38054238 Mr. Ukrit Wanichkokun 38054266
Special Project Advisor	Dr. Tongjit Kidchob
Department	Chemistry
Academic Year	1998

ABSTRACT

Poly(L-lactide)(PLLA) was synthesized by bulk polymerisation of LLA. The obtained PLLA (MW 19,000) was blended with poly(ethylene glycol)(PEG; MW 20,000) with blending ratios = 100/0 , 90/10 and 70/30 and all these formulations were fabricated into microcapsules using solvent-evaporation technique of water in oil in water (w/o/w) emulsion. According to the result of degradation studies, it was found that the degradation increased in direct relation to PEG content. FITC-dextran (MW 4,400) was used as a model drug and was incorporated into the microcapsule. The entrapment efficiency was found to decrease with increasing ratio of PEG. The release profile for all these formulations showed 2 patterns, consisting of an initial fast release (burst effect) which was the release of dextran from the internal cores located closed to the surface of microcapsule, followed by the slow release which was attributed to the diffusion of dextran through the matrix membrane. The burst effect was dependent on the PEG blend ratio and %burst effect increased in direct relation to PEG content because of PEG which is a hydrophilic polymer, induced the water through the microcapsule's matrix and this could accelerate the release of dextran. Furthermore, the molecular weight of drug affected the release rate from microcapsule. A lower molecular weight model drug (indigo carmine) could be released faster than a higher molecular weight model drug (dextran).

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณดร. ต้องจิตต์ คิดชอบ อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการงานพิเศษที่คอยให้คำปรึกษา ดูแลเอาใจใส่ และช่วยคิดแก้ปัญหาที่เกิดขึ้นต่างๆในการดำเนินโครงการงานพิเศษนี้จนสำเร็จเสร็จสิ้น

ขอขอบคุณ ผศ.ดร.มาลินี ชัยศุภกิจสินธุ์ และ ดร.อิทธิพล แจ่มชัด กรรมการตรวจสอบโครงการงานพิเศษ ที่กรุณาตรวจสอบ และแก้ไขโครงการงานพิเศษนี้

ขอขอบคุณหัวหน้าฝ่ายบริการทางเทคนิค และคุณธีรพัฒน์ สมบัติวงศ์ เจ้าหน้าที่ฝ่ายบริการทางเทคนิค ศูนย์เทคโนโลยีโลหะและวัสดุแห่งชาติ สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ ที่กรุณาให้ความอนุเคราะห์ให้บริการในการใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบกวาด

ขอขอบคุณ คุณศิริศักดิ์ วิภวพานิชย์ ผู้อำนวยการฝ่ายประกันคุณภาพ และเจ้าหน้าที่ฝ่ายประกันคุณภาพ องค์การเภสัชกรรม ที่กรุณาให้ความอนุเคราะห์ให้บริการในการใช้เครื่องฟลูออเรสเซนซ์สเปกโตรโฟโตมิเตอร์

นอกเหนือจากบุคคลที่ได้กล่าวมาแล้ว ยังมีบุคคลอีกหลายท่านที่กรุณาให้ความช่วยเหลือทั้งทางด้านโครงการงานพิเศษ และสนับสนุนให้กำลังใจ จนโครงการงานพิเศษนี้สำเร็จลงได้ ทางคณะผู้จัดทำต้องขอขอบคุณไว้ ณ โอกาสนี้ด้วย

นาย นรสิทธิ์ สิทธิเวชวิจิตร

นายอุกฤษฏ์ วาณิชย์ก่อกุล

สารบัญ

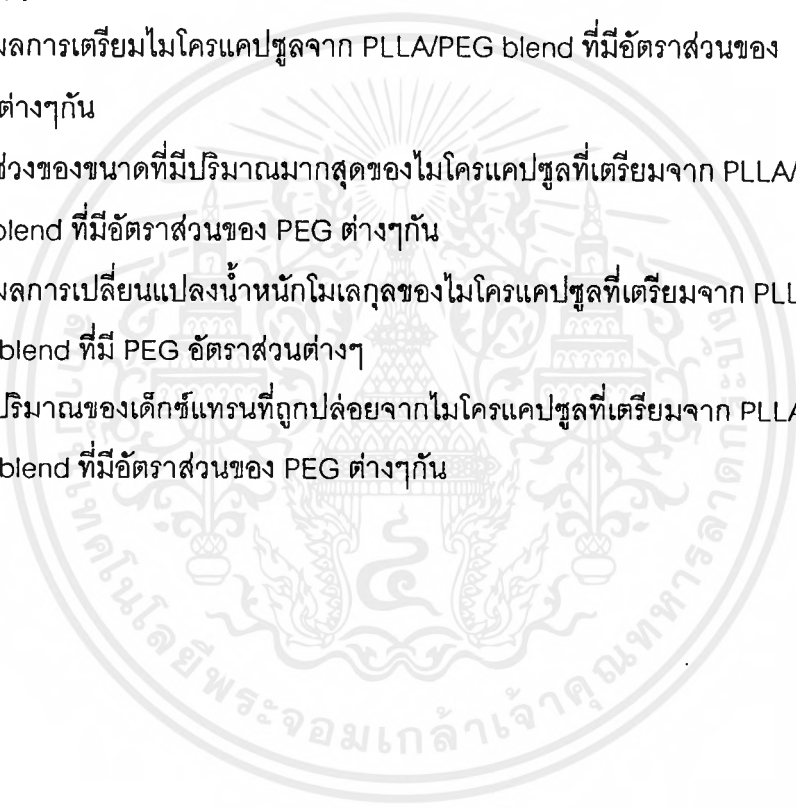
	หน้า
บทคัดย่อ (ภาษาไทย)	๑
บทคัดย่อ (ภาษาอังกฤษ)	๒
กิตติกรรมประกาศ	๓
สารบัญตาราง	๖
สารบัญรูป	๗
คำย่อที่ใช้ในโครงการพิเศษ	๘
บทที่ 1 บทนำ	
1.1 ความเป็นมาของโครงการพิเศษ	1
1.2 วัตถุประสงค์ของโครงการพิเศษ	4
1.3 ขอบเขตของโครงการพิเศษ	4
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากโครงการพิเศษ	5
1.5 สถานที่ทำการวิจัย	5
บทที่ 2 หลักการและทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง	
2.1 พอลิแลกติกแอซิด หรือพอลิแลกไทด์ (Poly(lactic acid), Poly(lactide), PLA)	6
2.2 พอลิเอทิลีนไกลคอล (Poly(ethylene glycol), PEG)	8
2.3 พอลิเมอร์ผสม (Polymer blends)	10
2.4 พอลิเมอร์ที่ย่อยสลายได้ (Degradable polymers)	11
2.5 ไมโครแคปซูล (Microcapsules)	14
บทที่ 3 การดำเนินงานวิจัย	
3.1 สารเคมี และเครื่องมือ	18
3.2 ขั้นตอนการวิจัย	19
บทที่ 4 ผลการทดลองและวิจารณ์ผลการทดลอง	
4.1 การสังเคราะห์ PLLA ด้วยเทคนิคบัลค์พอลิเมอร์ไรเซชัน	25
4.2 การศึกษาน้ำหนักโมเลกุลของ PLLA	27

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
4.3 การศึกษาการเตรียมและลักษณะของไมโครแคปซูล	27
4.3.1 การศึกษาการกระจายขนาดของไมโครแคปซูล	28
4.3.2 การศึกษาสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูล	29
4.3.3 การศึกษาสัณฐานวิทยาแกนภายในของไมโครแคปซูล	30
4.4 การศึกษาการย่อยสลาย	30
4.4.1 การศึกษาสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูลในการย่อย สลาย	30
4.4.1.1 การศึกษาสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูลในการ ย่อยสลายของไมโครแคปซูลอัตราส่วนต่างๆกัน	30
4.4.1.2 การศึกษาสัณฐานวิทยาการย่อยสลายของไมโคร แคปซูลโดย SEM ที่กำลังขยาย 4,000 เท่า	35
4.4.2 การศึกษาการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโคร	35
4.5 การศึกษารูปแบบการปล่อยเด็กซ์แทรนในหลอดทดลอง	37
4.5.1 การศึกษารูปแบบการปล่อยเด็กซ์แทรนแบบสะสมใน หลอดทดลองจากไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA/ PEG blend อัตราส่วน 100/0	38
4.5.2 การศึกษารูปแบบการปล่อยเด็กซ์แทรนแบบสะสมใน หลอดทดลองจากไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA/ PEG blend ที่มีอัตราส่วน PEG ต่างๆกัน	39
4.6 การศึกษาและเปรียบเทียบรูปแบบการปล่อยแบบจำลองยาที่มี น้ำหนักโมเลกุลต่างกัน	40
บทที่ 5 สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ	42
บรรณานุกรม	45

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
2.1	แสดงประโยชน์ของยาที่ถูกบรรจุภายในไมโครแคปซูล ตัวทำละลายอินทรีย์และพอลิเมอร์ชนิดต่างๆที่ใช้ในการเตรียมไมโครแคปซูล	16
4.1	แสดงผลของการวิเคราะห์ PLLA จากเครื่องนิวเคลียร์แมกนีติกเรโซแนนซ์ (H-NMR)	26
4.2	แสดงผลการวิเคราะห์ PLLA จากเครื่องอินฟราเรดสเปกโตรสโคปี (Infrared spectroscopy)	26
4.3	แสดงผลการเตรียมไมโครแคปซูลจาก PLLA/PEG blend ที่มีอัตราส่วนของ PEG ต่างๆกัน	27
4.4	แสดงช่วงของขนาดที่มีปริมาณมากที่สุดของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA/PEG blend ที่มีอัตราส่วนของ PEG ต่างๆกัน	28
4.5	แสดงผลการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA /PEG blend ที่มี PEG อัตราส่วนต่างๆ	36
4.6	แสดงปริมาณของเด็กซ์แทรนที่ถูกปล่อยจากไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA /PEG blend ที่มีอัตราส่วนของ PEG ต่างๆกัน	39



สารบัญญรูป

รูปที่	หน้า
2.1	6
2.2	7
2.3	7
2.4	8
2.5	9
2.6	12
2.7	15
2.8	16
2.9	17
3.1	21
4.1-1	25
4.1-2	26
4.3-1	28
4.3-2	29
4.3-3	30
4.4-1	32
4.4-2	33
4.4-3	34
4.4-4	35
4.4-5	37

สารบัญรูป (ต่อ)

รูปที่	หน้า
4.5-1 แสดงรูปแบบการปล่อยเด็กซ์แทรนแบบสะสมเทียบกับเวลาของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA/PEG blend อัตราส่วน 100/0	38
4.5-2 แสดงรูปแบบการปล่อยเด็กซ์แทรนแบบสะสมเทียบกับเวลาของไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จาก PLLA/PEG blend อัตราส่วน 100/0, 90/10 และ 70/30	39
4.6-1 แสดงรูปแบบการปล่อยเด็กซ์แทรน และอินดิโกคามีนแบบสะสมเทียบกับเวลาของไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จาก PLLA	41



คำย่อที่ใช้ในโครงการพิเศษ

FITC	fluorescein isothiocyanate
GPC	gel permeable chromatography
HT styragel	high temperature styragel
LA	lactidè
Lac	lactic acid
LLA	L-lactide
MW	molecular weight
NMR	nuclear magnetic resonance spectroscopy
PDLLA	poly(D,L-lactide)
PEG	poly(ethylene glycol)
PLLA	poly(L-lactide)
PLLA- <i>b</i> -PEG	poly(L-lactide)- <i>block</i> -poly(ethylene glycol)
SEM	scanning electron microscope
std. PS	standard polystyrene
TMS	trimethylsilane
Tris	tri(hydroxymethyl) aminomethane
w/o	water in oil
w/o/w	water in oil in water

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาของโครงการพิเศษ

ตั้งแต่ก่อนคริสต์ศักราช 1970 เริ่มมีความสนใจที่จะนำพอลิเมอร์จากธรรมชาติ และที่ได้จากการสังเคราะห์ที่มีคุณสมบัติที่สามารถเข้ากันได้กับร่างกายของมนุษย์ และสามารถย่อยสลายโดยทางชีวภาพ ไม่ตกค้าง ไม่เป็นพิษ และสามารถขับถ่ายออกภายนอกได้อย่างปกติ (Biodegradable polymer) มาใช้เป็นประโยชน์ในทางการแพทย์มากขึ้น

พอลิเมอร์เหล่านี้เริ่มแรกถูกนำมาใช้ทางด้านศัลยกรรมโดยใช้เป็น ไหมเย็บแผล (Suture) ที่ย่อยสลายเองภายในร่างกายได้ และในเวลาต่อมาถูกนำมาใช้กันในทางเภสัชกรรม อย่างกว้างขวาง เพื่อพัฒนาการนำพายาเข้าสู่ร่างกาย ให้มีประสิทธิภาพมากที่สุดในการรักษา

ถึงแม้ว่าในปัจจุบันการรับประทานยาทางปากจะเป็นวิธีที่สะดวก และง่ายในการเตรียม แต่ก็ยังมีข้อจำกัดเนื่องจาก ยาอาจถูกทำลายได้จากสิ่งแวดล้อมภายในร่างกาย เช่น Enzyme ในท่อทางเดินอาหาร หรือกระเพาะ ส่วนที่ยาจะไปถึงเป้าหมาย (Target) และระยะเวลาที่ตัวยามีผลต่อร่างกายนั้นสั้นเกินไป จึงต้องให้ยาทุกวันและในปริมาณมากซึ่งอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อคนไข้ การรักษาประสิทธิภาพของยา หรือให้ระยะเวลาที่ยาจะอยู่ภายในร่างกายได้ยาวนานขึ้น จำเป็นที่จะต้องใช้ระบบของการนำพายา (Drug delivery system)²⁻⁶ เข้ามาช่วย เช่น ไมโครแคปซูล (Microcapsule), ไมโครสเฟียร์ (Microsphere) และ บีดส์ (Beads) เป็นต้น ซึ่งใช้ห่อหุ้มยา และป้องกันยาจากสิ่งแวดล้อมภายในร่างกาย นอกจากนี้ไมโครแคปซูลยังมีระบบการทำงานโดย ยาที่บรรจุอยู่ภายในไมโครแคปซูลจะค่อยๆถูกปล่อยออกมาซึ่งระยะเวลา และอัตราเร็วที่ยาจะถูกปล่อยออกมา จะขึ้นอยู่กับ เนื้อวัสดุที่ใช้ และวิธีการเตรียม

จากคุณสมบัติที่กล่าวมาข้างต้นทำให้นักวิทยาศาสตร์หลายคนเริ่มหันมาสนใจระบบการนำพายากันมากขึ้นและเริ่มมีการพัฒนาอย่างต่อเนื่องเพื่อนำมาใช้ในทางการค้า เพื่อนำระบบการนำพานั้นไปประยุกต์ใช้งานทางด้านต่างๆมากขึ้น อาทิเช่น เกษตรกรรม สิ่งแวดล้อม และเครื่องสำอาง

พอลิเมอร์ที่ถูกนำมาใช้เตรียมไมโครแคปซูลนั้นมีทั้งประเภทที่ย่อยสลายเองไม่ได้ (Non-degradable polymers) และพอลิเมอร์ที่ย่อยสลายเองได้ (Degradable polymers) อย่างไรก็ตามพอลิเมอร์กลุ่มที่ย่อยสลายเองได้นั้นจะมีข้อดีกว่า เนื่องจากจะไม่มีตกค้างในร่างกาย

หลังจากที่มีการปล่อยยาออกมาแล้ว พอลิเมอร์ที่ย่อยสลายเองได้นั้น มีทั้งพอลิเมอร์ที่ได้จากธรรมชาติ (Natural polymers) และพอลิเมอร์สังเคราะห์ (Synthetic polymers) อย่างไรก็ตามในปัจจุบันพอลิเมอร์ที่ได้จากธรรมชาติได้รับความสนใจลดลง เนื่องจากสมบัติของพอลิเมอร์ประเภทนี้เมื่อนำมาใช้เป็นสารตั้งต้นแล้ว พบว่ายากต่อการควบคุมให้บริสุทธิ์และมีสมบัติเหมือนกันทุกๆ ครั้งของการผลิต¹ จึงทำให้นักวิทยาศาสตร์หลายคนหันมาสนใจพอลิเมอร์สังเคราะห์กันมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งพอลิเอสเทอร์สายโซ่ตรง (Aliphatic polyester) เช่น พอลิไกลคอลิกแอซิด (Poly(glycolic acid), PGA) พอลิ(เอปซิลอน-คาร์โพรแลกโตน) (Poly(ϵ -caprolactone), PCL) และพอลิ(3-ไฮดรอกซีบิวทิลเลต) (Poly(3-hydroxybutyrate), PHB) นอกจากนี้พอลิแลกไทด์ (Poly(lactide), PLA) ก็เป็นพอลิเอสเทอร์สายโซ่ตรงอีกตัวหนึ่งที่มีการนำมาใช้เป็นวัสดุทางการแพทย์ (Biomedical material) มาเป็นเวลานานแล้ว เช่น นำมาเตรียมเป็นออร์โทพีดิก เพลท (Orthopedic plate)⁷ ไหมละลาย (Suture)⁸ อวัยวะเทียม (Prosthesis device)⁹ และตัวพายา (Drug carrier)²⁻⁶ เป็นต้น ทั้งนี้เนื่องจาก PLA มีคุณสมบัติสามารถเข้ากันได้กับร่างกาย (Biocompatibility) และสามารถย่อยสลายเองได้ (Biodegradability) เพราะสามารถเกิดการไฮโดรไลซิส (Hydrolysis) ที่หมู่เอสเทอร์บนสายโซ่พอลิเมอร์แล้วให้ผลิตภัณฑ์เป็นกรดแลคติก (Lactic acid) ที่สามารถถูกนำไปใช้ได้ในกระบวนการเมตาบอลิซึมภายในร่างกาย¹⁰ ปัจจุบันมีการเผยแพร่งานวิจัยเกี่ยวกับการเตรียมไมโครแคปซูลจาก PLA ออกมาอย่างมากมาย อย่างไรก็ตาม PLLA เป็นพอลิเมอร์ประเภทไม่ชอบน้ำ (Hydrophobic polymer) ซึ่งทำให้รูปแบบการปล่อยยาของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA เกิดเป็น 2 ช่วงขึ้น คือช่วงแรกที่ไม่มีการปล่อยยา และต่อมาคือช่วงของการปล่อยยา สำหรับช่วงที่ไม่มีการปล่อยยาเกิดขึ้นเนื่องจากการที่น้ำแพร่เข้าไปในเนื้อ (Matrix) ของไมโครแคปซูลได้ค่อนข้างยากในช่วงแรก นอกจากนี้สมบัติดังกล่าวยังส่งผลให้การย่อยสลายเกิดขึ้นได้ค่อนข้างช้า ปัจจุบันมีการปรับปรุงสมบัติดังกล่าวของ PLA โดยนำ PLA มาเตรียมเป็นโคพอลิเมอร์หรือนำมาผสมพอลิเมอร์ที่มีสมบัติชอบน้ำ (hydrophilic polymer) เช่น

C. Witschi และคณะ¹¹ เตรียมโคพอลิเมอร์ของ lactide กับ glycolide (Poly(L-lactide)-co-Poly(glycolide)) ในอัตราส่วนต่างๆ มาเตรียมเป็นไมโครแคปซูล จากการศึกษาอัตราการย่อยสลายของไมโครแคปซูลที่เตรียมได้ พบว่าไมโครแคปซูลที่เตรียมจากโคพอลิเมอร์จะเกิดการย่อยสลายได้เร็วกว่าไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จาก PLLA เพียงอย่างเดียว และพบว่าไมโครแคปซูลที่มีอัตราส่วนของ Poly(glycolic acid), PGA ในโคพอลิเมอร์สูงมากขึ้นจะเกิดการย่อยสลายได้เร็วกว่าไมโครแคปซูลที่มี PGA ในอัตราส่วนที่ต่ำกว่า

M. Sheth และคณะ¹² ได้นำ PLA และ PEG ในอัตราส่วนต่างๆ มาผสมกันโดยใช้ความร้อน จากนั้นนำพอลิเมอร์ผสมเหล่านั้นมาขึ้นรูป (Extrude) เพื่อให้ได้แผ่นฟิล์ม จากการศึกษาการย่อยสลายของแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้ พบว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากพอลิเมอร์ผสมจะเกิดการย่อย

สลายได้เร็วกว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PLA เพียงอย่างเดียว และยังพบว่าในกรณีนี้อัตราส่วนของ PEG ในพอลิเมอร์ผสมมากกว่า 30% ขึ้นไป น้ำหนักของพอลิเมอร์ผสมที่หายไปในช่วงการย่อยสลายแบบไฮโดรไลซิสเกิดขึ้นเนื่องจากการย่อยสลาย (Degradation) ของ PLA และการละลายออกไปของ PEG

จากแนวความคิดในการผสมพอลิเมอร์เพื่อเพิ่มคุณสมบัติของพอลิเมอร์ให้ดีขึ้น ตามวิธีการของ M. Sheth และคณะ จึงเป็นที่มาของโครงการพิเศษนี้ ซึ่งจะทำการศึกษาเกี่ยวกับการควบคุมการปล่อยยาของตัวนำพายาที่เตรียมจากพอลิเมอร์ 2 ชนิดผสมกัน (polymer blend) เพื่อเพิ่มความสามารถในการควบคุมการปล่อยยา และการย่อยสลายของตัวนำพายา พอลิเมอร์ที่ใช้คือ พอลิแลค-แลกไทด์ (Poly(L-lactide) : PLLA) ซึ่งจัดอยู่ในพอลิเมอร์ประเภทที่สามารถย่อยสลายได้ทางชีวภาพ ดังที่ได้กล่าวมาข้างต้น นำมาผสมกับพอลิเอทิลีนไกลคอล Poly(ethyleneglycol), PEG) ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่สามารถละลายน้ำได้ดี เมื่อนำ PEG มาผสมกับ PLLA จะทำให้ลดระยะเวลาในการย่อยสลายลง และสามารถควบคุมการย่อยสลายได้โดยการควบคุมปริมาณของ PEG ที่เติมลงไป ในพอลิเมอร์ผสม ซึ่งการผสมพอลิเมอร์เป็นวิธีที่ง่าย ประหยัดเวลา และได้คุณสมบัติของพอลิเมอร์ที่นำมาผสมกันนั้นใกล้เคียงกัน พอลิเมอร์ที่นำมาผสมร่วมกันโดยการทำ Copolymerisation ซึ่งเป็นวิธีที่เสียเวลา และเสียค่าใช้จ่ายมากกว่า

ตัวนำพายาที่ใช้ศึกษาในโครงการพิเศษนี้คือ ไมโครแคปซูล (Microcapsules) ซึ่งมีลักษณะเป็นทรงกลมขนาดเล็กที่แกนกลางภายในบรรจุยาไว้ มีขนาดอนุภาคอยู่ในช่วง 1 – 2000 μm ¹³ ซึ่งการเตรียมไมโครแคปซูลทำได้โดยใช้เทคนิคการระเหยตัวทำละลายอินทรีย์ (water in oil in water emulsion technique : w/o/w¹⁴⁻¹⁵) เทคนิคนี้เหมาะสมในการห่อหุ้มยาที่ชอบน้ำ (Hydrophilic drug) มีวิธีการเตรียมคร่าวๆคือ นำยามาละลายในน้ำแล้วเทลงในสารละลายอินทรีย์ที่มีพอลิเมอร์ละลายอยู่ แล้วนำมาปั่นจนได้ w/o อิมัลชัน แล้วนำอิมัลชันที่ได้มาทำอิมัลชันซ้ำอีกครั้งในน้ำ ก็จะได้ w/o/w อิมัลชัน จากนั้นเมื่อระเหยตัวทำละลายพอลิเมอร์ออกไปก็จะได้ ไมโครแคปซูล และทำการแยกขนาดตามการนำไปใช้งาน

แบบยาจำลองที่ใช้ในโครงการวิจัยนี้คือ เดกซ์แทรน (Dextran) ซึ่งเป็นสารประกอบคาร์โบไฮเดรตประเภทหนึ่งที่มีคุณสมบัติชอบน้ำ เดกซ์แทรนที่ใช้นี้จะถูกต่อเข้ากับฟลูออโรเรสเซนต์ (FITC) ซึ่งเราจะสามารถตรวจสอบรูปแบบการปล่อยเดกซ์แทรนในหลอดทดลอง (In vitro release profile) ได้ด้วยเครื่องฟลูออโรเรสเซนส์สเปกโตรสโกปี (Fluorescence spectroscopy) ในงานวิจัยนี้ยังศึกษารูปร่าง ขนาด และการย่อยสลายของไมโครแคปซูลด้วยเครื่อง SEM และอธิบายความสัมพันธ์ของการเปลี่ยนแปลงสัดส่วนโดยน้ำหนักของ PLLA กับ PEG ต่อรูปแบบการปล่อยยาในหลอดทดลอง และการย่อยสลายของไมโครแคปซูล นอกจากนี้ยังทำการศึกษารูปแบบการปล่อยอินดิโกคาร์มินเพิ่มเติมเพื่อเปรียบเทียบกับรูปแบบการปล่อยเดกซ์แทรนว่ามีความแตกต่างกันอย่างไร

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

โรบ่าง ซึ่งสารทั้งสองชนิดมีคุณสมบัติการขบน้ำเหมือนกันแต่น้ำหนักโมเลกุลต่างกัน โดยอินดิโกคามีนจะมีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 460 ขณะที่เด็กซ์แทรนมีน้ำหนักโมเลกุล 4,400 โดยจะตรวจสอบรูปแบบการปล่อยอินดิโกคามีนในหลอดทดลอง ได้ด้วยเครื่องอัลตราไวโอเล็ตสเปคโตรสโกปี (Ultraviolet spectroscopy)

1.2 วัตถุประสงค์ของโครงการพิเศษ

โครงการวิจัยนี้จะทำการศึกษาผลของตัวแปรต่างๆดังต่อไปนี้

1. สังเคราะห์ PLLA ด้วยวิธีบัลค์โพลิเมอร์ไรเซชัน (Bulk polymerization) และมีเสตนนัสออกโทเอท (Stannous octoate) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา
2. เตรียมไมโครแคปซูลจาก โพลิเมอร์ผสมระหว่าง PLLA และ PEG ด้วยเทคนิคการระเหยตัวทำละลายอินทรีย์ (a solvent-evaporation technique of water in oil in water (w/o/w) emulsion) โดยมีเจลาติน (Gelatin) เป็นตัวสร้างอิมัลชัน (Emulsifier)
3. ศึกษารูปแบบการปล่อย Dextran ของไมโครแคปซูล ที่มีอัตราส่วนระหว่าง PLLA กับ PEG ที่แตกต่างกัน 3 อัตราส่วน คือ 100/0 , 90/10 และ 70/30 ตามลำดับ
4. ศึกษาลักษณะการย่อยสลายของไมโครแคปซูลที่มีอัตราส่วนต่างๆที่กล่าวมาในข้อที่ 3
5. ศึกษา และเปรียบเทียบรูปแบบการปล่อยอินดิโกคามีน และรูปแบบการปล่อยเด็กซ์แทรนจากไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA

1.3 ขอบเขตของโครงการพิเศษ

โครงการวิจัยนี้เป็นการศึกษาเกี่ยวกับอัตราส่วนของ PEG ที่ผสมกับ PLLA โดยมีผลต่อสมบัติในด้านต่างๆดังนี้

1. สมบัติการปล่อยยาจากไมโครแคปซูล
 2. สมบัติการย่อยสลายของโพลิเมอร์ผสม
- และยังศึกษารูปแบบการปล่อยยาของยาที่ต่างชนิดกัน

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากโครงการพิเศษ

1. ทราบถึงอัตราส่วนของ PEG ที่เติมลงไปผสมกับ PLLA ที่จะทำให้ไมโครแคปซูลย่อยสลายและปล่อยยาออกมาในเวลาที่ต้องการ
2. ทราบถึงความแตกต่างของรูปแบบการปล่อยยาเมื่อเปลี่ยนแปลงตัวยา

3. สามารถนำไปประยุกต์ใช้เป็นตัวนำพามาเพื่อเป็นประโยชน์ในด้านต่างๆ เช่น ทางด้านการแพทย์ เกษษกรรม หรือ เกษตรกรรมได้ตามที่ต้องการ

1.5 สถานที่ทำการวิจัย

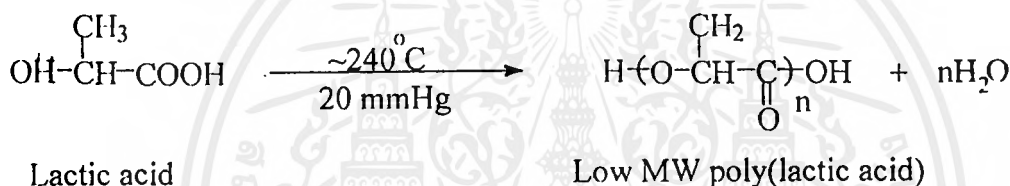
- @ ห้องปฏิบัติการพอลิเมอร์ ชั้น 5 อาคารจุฬารามวลัยลักษณ์ คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
- @ ห้องปฏิบัติการเคมี ชั้น 5 คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
- @ ห้องปฏิบัติการชีววิทยา ชั้น 4 อาคารจุฬารามวลัยลักษณ์ คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
- @ ห้องปฏิบัติการการศึกษาศาสตร์ฐานวิทยา ศูนย์เทคโนโลยีโลหะและวัสดุแห่งชาติ สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ
- @ ฝ่ายประกันคุณภาพ องค์การเภสัชกรรม กรุงเทพฯ

บทที่ 2

หลักการและทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง

2.1 พอลิแลคติกแอซิด หรือพอลิแลคไทด์ (Poly(lactic acid), Poly(lactide), PLA)

PLA เป็นพอลิเอสเตอร์สายโซ่ตรง (Aliphatic polyester) ประเภทหนึ่งที่มีคุณสมบัติสามารถย่อยสลายเองได้ PLA ถูกสังเคราะห์จากปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันแบบควบแน่น (Condensation polymerisation) ของแลคติกแอซิด (Lactic acid, Lac)* โดยอุณหภูมิที่ใช้ไม่น้อยกว่า 240°C หรืออีกวิธีหนึ่งเป็นการใช้ heavy-metal (PbO, SbF₅, Sb₂O₃) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ซึ่งใช้อุณหภูมิต่ำกว่า 240°C สำหรับการสังเคราะห์ PLA แสดงได้ดังรูปที่ 2.1



รูปที่ 2.1 แสดงปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันแบบควบแน่นของ Lac

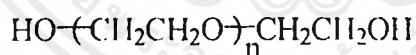
อย่างไรก็ตาม PLA ที่เตรียมจากทั้งสองวิธีนี้มีน้ำหนักโมเลกุลไม่สูงมากนัก ($M_n < 10,000$) มักได้เป็นโอลิโกเมอร์ (Oligomer) และภายหลังเมื่อมีการศึกษาพบว่าเมื่อนำโอลิโกเมอร์ที่ได้นี้มาทำปฏิกิริยาย่อยสลายต่อ (Degradation) โดยให้ความร้อนและที่ความดันต่ำๆ จะได้แลคไทด์ (Lactide, LA) หรือมีชื่อทางระบบ IUPAC ว่า 3,6-dimethyl-1,4-dioxan-2,5-dione ซึ่งมีโครงสร้างเป็นวงแหวนของไดแลคติกแอซิด และเป็นของแข็งที่มีจุดหลอมเหลวประมาณ 128°C และเมื่อนำ LA ที่ได้นี้ เมื่อนำมาทำปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันแบบเปิดวง (Ring-opening polymerisation)¹⁶⁻¹⁸ โดยใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาแบบเปิดวง เช่น stannous octanoate, tetraphenyl เป็นต้นจะทำให้ได้ PLA สดท้ายที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง ปฏิกิริยาแสดงดังรูปที่ 2.2

*Lactic acid เป็นผลิตภัณฑ์หนึ่งที่ได้เตรียมได้จากสารพวกคาร์โบไฮเดรต เช่น ข้าวโพด (corn) ข้าวบาร์เลย์ (barley) หางนม (whey) และอ้อย (sugar cane) นอกจากนี้ในทางอุตสาหกรรม Lac ยังถูกเตรียมได้จากถ่านหิน (coal) ปิโตรเลียม (petroleum) และแก๊สธรรมชาติ (natural gas) เป็นต้น

รูปที่ 2.3 แสดง stereoisomer ของ PLA ตามการหมุนระนาบแสงโพลาไรส์ การที่ PLA มี stereoisomer แตกต่างกันส่งผลต่อการจัดเรียงตัวของอะตอมและโมเลกุลในสายโซ่ โดย PLLA มี สัณฐานวิทยา (Morphology) เป็นแบบกึ่งผลึก (Semi-crystalline) มีความแข็งสูง (High rigidity) ²¹ อย่างไรก็ตามการนำ PLLA มาใช้งานทางการแพทย์นั้นยังอยู่ในวงที่จำกัด เนื่องจากการย่อยสลายของ PLLA ต้องใช้เวลานานบางครั้งเป็นปี ทั้งนี้ยังขึ้นกับน้ำหนักโมเลกุลของ PLLA ด้วย สมบัติการย่อยสลายของ PLLA นี้สามารถปรับปรุงได้โดยการนำไปทำปฏิกิริยา copolymerisation เช่นโคพอลิเมอร์ระหว่าง LA กับไกลคอลไลด์ (Poly(lactide-co-glycolide), PLGA)²²⁻²³ หรือการเตรียมพอลิเมอร์ผสม (Polymer blend) ระหว่างโคพอลิเมอร์ของ DLLA กับ ไกลคอลไลด์ (PLGA) กับ PEG (Poly(D,L-lactide-co-glycolide)/Poly(ethylene glycol))²⁴ เป็นต้น

2.2 พอลิเอทิลีนไกลคอล (Poly(Ethylene glycol), PEG)²⁵⁻²⁶

พอลิเอทิลีนไกลคอลเป็นพอลิเมอร์ที่มีสูตรโครงสร้างแสดงดังรูปที่ 2.4 และมีน้ำหนักโมเลกุลอยู่ในช่วง 200-20,000 และปลายสายโซ่ประกอบด้วยหมู่ไฮดรอกซิล (-OH) PEG เตรียมได้จากปฏิกิริยาพอลิเมอร์ไรเซชันของเอทิลีนออกไซด์ (Ethylene oxide, EO) ซึ่งเป็นแก๊สไม่มีสี ไม่มีกลิ่นที่ความเข้มข้นน้อยกว่า 500 ppm มีจุดเดือดเท่ากับ 10.4°C ที่ความดัน 1 บรรยากาศ Ethylene oxide นั้นเตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่างเอทิลีนกับออกซิเจนที่มีตัวเร่งปฏิกิริยาออกซิเดชัน (Oxidation catalyst) หลังจากนั้น EO จะถูกนำมาทำปฏิกิริยาพอลิเมอร์ไรเซชันโดยกลไกการเปิดวง (Ring-opening polymerisation) ที่มีตัวริเริ่มเป็นกรด เบส หรือสารเชิงซ้อนโคออร์ดิเนชัน



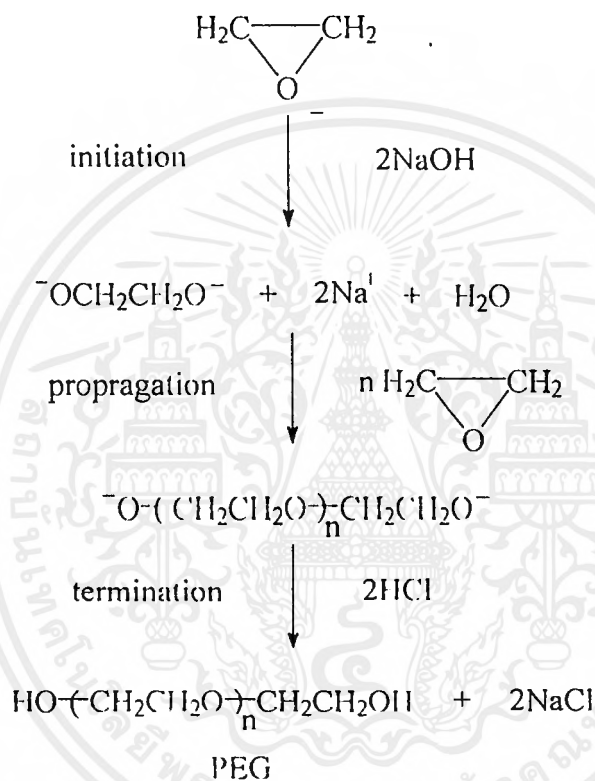
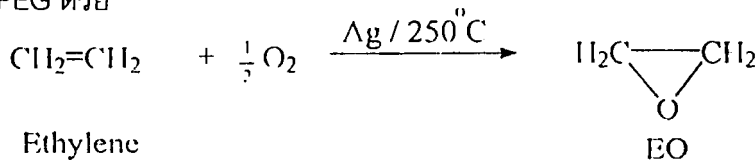
รูปที่ 2.4 แสดงสูตรโครงสร้างของพอลิเอทิลีนไกลคอล

เช่น ในกรณีที่มีตัวริเริ่มปฏิกิริยาเป็นเบสและถูกนำมาใช้เปิดวงของ EO²⁶ ซึ่งแสดงดังรูปที่ 5 เกิดเป็นพอลิเมอร์สายโซ่ยาวของ PEG อันเนื่องจากการเกิดปฏิกิริยาพอลิเมอร์ไรเซชันแบบเพิ่ม (Addition polymerisation) กับ EO และปฏิกิริยาพอลิเมอร์ไรเซชันจะสิ้นสุดลงเมื่อเติมกรดลงไป

PEG เป็นพอลิเมอร์ที่มีสมบัติชอบน้ำ (Hydrophilic polymer) มีความเป็นผลึกสูงและอยู่ในสถานะของแข็งสามารถละลายได้ในน้ำเนื่องจากสามารถเกิดพันธะไฮโดรเจน (Hydrogen bonding) กับโมเลกุลของน้ำได้ อย่างไรก็ตามการละลายน้ำของ PEG จะลดลงเมื่อน้ำหนักโมเลกุลสูงขึ้น นอกจากนี้ PEG ยังสามารถละลายได้ในตัวทำละลายอินทรีย์ เช่น โทลูอีน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

(Toluene) คลอโรฟอร์ม (Chloroform) ไดคลอโรมีเทน (Dichloromethane) เอทานอล (Ethanol) และอะซิโตน (Acetone) ซึ่งค่าการละลายในตัวทำละลายเหล่านี้ขึ้นกับอุณหภูมิ PEG มีอุณหภูมิเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้ว (Glass transition temperature, T_g) ตั้งแต่ -60°C ถึง -75°C และมีอุณหภูมิหลอมเหลวผลึก (Melting temperature, T_m) ตั้งแต่ 17°C ถึง 63°C ทั้งนี้ขึ้นกับน้ำหนักโมเลกุลของ PEG ด้วย



รูปที่ 2.5 แสดงการเตรียม PEG จาก EO โดยใช้ตัวริเริ่มปฏิกิริยาที่เป็นเบส

ปัจจุบัน PEG มีจำหน่ายภายใต้เครื่องหมายการค้าต่างๆ เช่น CARBOWAX[®] PEG, MPEG, POLY-G[®] และ Polyglycol[®] E เป็นต้น และได้ถูกนำมาใช้เป็นตัวทำละลาย สารหล่อลื่น (Lubricant) ตัวพา (Carrier) สารเคลือบ (Coating) สารยึดเกาะ (Binding) สารลดแรงตึงผิว (Surfactant) ในอุตสาหกรรมเครื่องสำอางค์ กระดาษ อาหาร และเส้นใย นอกจากนี้ PEG ยังได้รับการยอมรับจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (United State Food and Drug Administration, FDA) ว่าสามารถใช้ได้ภายในร่างกายได้โดยไม่เป็นพิษ (Non-toxic) และสามารถขับถ่ายออกจากร่างกายได้ โดยผ่านทางไต (Renal route)²⁷ PEG ยังไม่เป็นสารที่กระตุ้นให้เกิดการตอบสนองของร่างกาย (Antigenicity) และไม่เป็นสารกระตุ้นภูมิคุ้มกันของ

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ร่างกาย (Non-immunogenic) จึงมีการนำ PEG มาใช้ทางการแพทย์และเภสัชกรรมอย่างกว้างขวาง

2.3 พอลิเมอร์ผสม (Polymer Blends)²⁴

พอลิเมอร์ผสม เป็นการนำพอลิเมอร์ที่มีโครงสร้างแตกต่างกันตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไปมาผสมเข้าด้วยกัน โดยใช้วิธีหลอมหรือละลายโดยใช้ตัวทำละลายให้ผสมกัน เป็นต้น โครงสร้างของพอลิเมอร์หลักทั้งสองชนิดที่นำมาผสมกันนี้ อยู่ร่วมกันโดยไม่เกิดพันธะโควาเลนต์ระหว่างกัน ซึ่งสมบัติของพอลิเมอร์ผสมที่ได้นี้จะแตกต่างไปจากสมบัติของพอลิเมอร์หลักที่นำมาผสมกัน

การวิจัยและพัฒนาเกี่ยวกับพอลิเมอร์ผสม (polymer blends) มีวัตถุประสงค์หลักก็เพื่อต้องการที่จะได้พอลิเมอร์ที่มีสมบัติพิเศษ โดยนำเอาข้อดีของพอลิเมอร์ชนิดต่างๆมาผสมรวมกัน เพื่อให้ได้ระบบที่มีสมบัติตามต้องการ ซึ่งสมบัติของพอลิเมอร์ที่ได้จะขึ้นกับความสามารถในการผสมเป็นเนื้อเดียวกัน (Miscibility) ซึ่งสามารถทราบได้จากการศึกษาและทดสอบสมบัติต่างๆของพอลิเมอร์ผสมเช่น สมบัติเชิงกล สมบัติทางกายภาพและสัณฐานวิทยา เป็นต้น

โดยทั่วไปพอลิเมอร์ผสมสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภทคือ พอลิเมอร์ผสมที่สามารถรวมเข้ากันได้เป็นเนื้อเดียวกัน (Miscible blend) และพอลิเมอร์ผสมที่ไม่สามารถรวมเป็นเนื้อเดียวกันได้ (Immiscible blend) ซึ่งจะปรากฏให้เห็นโดยเกิดการแยกวัฏภาคกันของพอลิเมอร์ที่ทำการผสม โครงสร้างของพอลิเมอร์ที่ไม่สามารถผสมเข้ากันได้ นั้นเรียกว่า "heterogeneous" ซึ่งจะมีลักษณะเป็น continuous phase ของพอลิเมอร์หลักชนิดหนึ่ง และมี disperse phase ของพอลิเมอร์อีกชนิดหนึ่งกระจายตัวอยู่ภายใน ซึ่งจะแยกกันอยู่อย่างชัดเจนโดยมีลักษณะเป็น phase boundary

สาเหตุที่ทำให้พอลิเมอร์ 2 ชนิดไม่ผสมเป็นเนื้อเดียวกันได้แก่

1) พลังงานอิสระในการผสม (Free energy of mixing) มีค่าเป็นบวก ทำให้เกิดการแยกชั้นระหว่างพอลิเมอร์ทั้งสองชนิด

Thermodynamic miscibility เป็นสิ่งแรกที่ต้องพิจารณาในการผลิตพอลิเมอร์ผสม ซึ่งความเข้ากันได้ (Miscibility) ของพอลิเมอร์ผสมนี้จะถูกกำหนดโดยสมมูลของเอนทาลปี (Enthalpy) และเอนโทรปี (Entropy) ซึ่งจะส่งผลต่อค่าพลังงานอิสระในการผสม ในสารโมเลกุลเล็ก ๆ นั้นเอนโทรปีมีค่าสูงพอที่จะเกิด miscibility ได้ แต่สำหรับพอลิเมอร์เอนโทรปีมีค่าต่ำจนเกือบเป็นศูนย์ จึงทำให้ miscibility ของพอลิเมอร์ผสมถูกกำหนดโดยเอนทาลปีเพียงอย่างเดียว การเปลี่ยนแปลงพลังงานอิสระในการผสมเป็นดังนี้

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

G = พลังงานอิสระในการผสม (Free energy of mixing)

H = เอนทัลปี (Enthalpy)

S = เอนโทรปี (Entropy)

T = อุณหภูมิ (Temperature)

2) ไม่สามารถอธิบายได้ว่าความสัมพันธ์ที่ทำให้พอลิเมอร์ทั้งสองผสมเป็นเนื้อเดียวกัน เช่น แรงดึงดูดระหว่างขั้วและพันธะไฮโดรเจนเกิดขึ้นทั่วทั้งโมเลกุลของสายโซ่พอลิเมอร์หรือเกิดขึ้นระหว่างกลุ่มที่เฉพาะเจาะจงในสายโซ่พอลิเมอร์เท่านั้น

3) ส่วนผสมของพอลิเมอร์ที่นำมาผสมกัน ส่งผลให้สมบัติของพอลิเมอร์ผสมเปลี่ยนแปลงไป

4) พบว่าการผสมพอลิเมอร์ต่างชนิดกันอาจทำให้กระบวนการตกผลึกของพอลิเมอร์เกิดการเปลี่ยนแปลงทำให้ได้สมบัติบางอย่างที่ไม่ต้องการออกมา

2.4 พอลิเมอร์ที่ย่อยสลายได้ (Degradable polymers)²⁹⁻³⁰

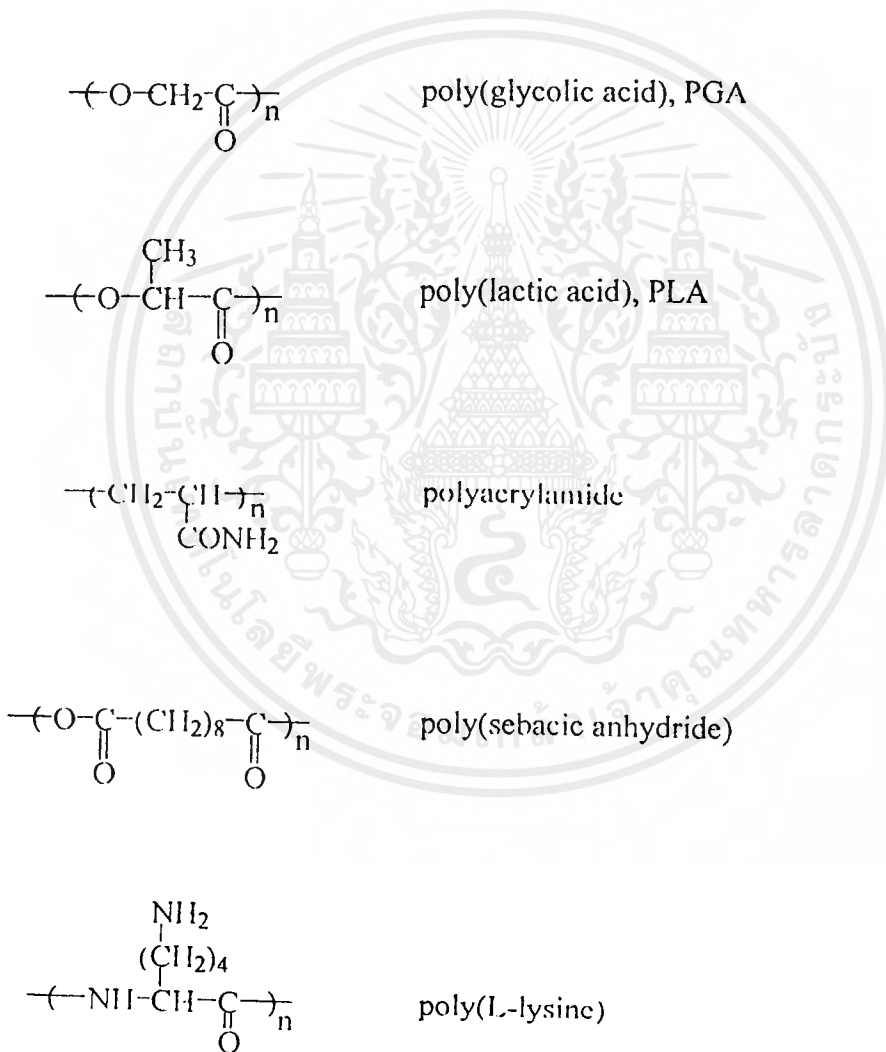
พอลิเมอร์ที่ย่อยสลายได้ เป็นพอลิเมอร์ที่เกิดจากการถูกทำลายพันธะ (Bond scission) ในสายโซ่หลักของพอลิเมอร์ โดยกระบวนการทางเคมี (Chemical) ชีวภาพ (Biological) หรือแรงกระทำทางฟิสิกส์ (Physical force) เราสามารถแบ่งพอลิเมอร์ที่ย่อยสลายเองได้เป็น 2 ประเภท คือ

1. พอลิเมอร์ที่ได้จากธรรมชาติ (Natural polymer) สามารถแบ่งแยกได้โดยโครงสร้างทางเคมีที่เป็นส่วนประกอบหลัก เช่น สารพวกโปรตีน (Protein) ประกอบไปด้วย คอลลาเจน (Collagen) เจลาติน (Gelatin) หรือสารพวกคาร์โบไฮเดรต (Carbohydrate) ประกอบไปด้วย แป้ง (Starch) เซลลูโลส (Cellulose) เดกซ์แทรน (Dextran) และคิติน Chitin เป็นต้น แม้ว่าพอลิเมอร์ที่พบได้จากธรรมชาติจะมีสมบัติการกระจายของน้ำหนักโมเลกุลใกล้เคียงกันทุกสายโซ่ (Monodisperse) แต่พอลิเมอร์ประเภทนี้พบว่ายากต่อการนำมาทำให้บริสุทธิ์และมีสมบัติเท่ากันทุกครั้งของการผลิต นอกจากนี้ยังมีข้อจำกัดของพอลิเมอร์บางตัว เช่น คอลลาเจน เมื่อถูกย่อยสลายด้วยเอนไซม์คอลลาจีเนส (Collagenase enzyme) จะให้ผลผลิตข้างเคียง เป็นไซโตทอกซิก (Cytotoxic) ซึ่งเป็นอันตรายต่อร่างกาย และภายในโครงสร้างของคอลลาเจนยังมีแอนติเจน (Antigen) คือ ไทโรซีน (Thyrosine) ภัยจำเป็นต้องตัดแอนติเจนนี้ออกมาก่อนที่จะนำไปใช้ นอกจากนี้พอลิเมอร์ที่ได้จากธรรมชาติยังนำมาขึ้นรูป (Fabrication) ได้ยาก ไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ผลิตเพื่อขึ้นรูปโดยใช้แบบ (Mold) หรือการอัดรีด (Extrusion) เพื่อใช้เป็นตัวพายาเชิงการค้า ปัจจุบันจึงทำให้พอลิเมอร์ที่ได้จากธรรมชาติมีแนวโน้มที่จะนำมาใช้ลดลง

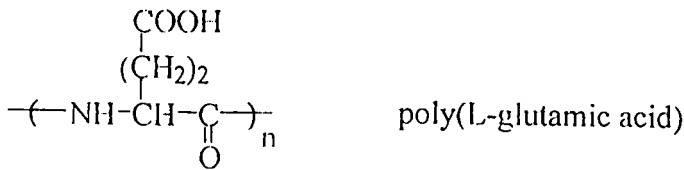
2. พอลิเมอร์สังเคราะห์ (Synthetic polymer) เป็นพอลิเมอร์ที่ถูกเตรียมขึ้นโดยการทำปฏิกิริยาเคมี ซึ่งภายในสายโซ่โมเลกุลประกอบด้วย มอนอเมอร์ชนิดเดียวกันตลอดทั้งสาย

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

โซ่หรือประกอบด้วยมอนอเมอร์ที่ต่างชนิดกันก็ได้ สมบัติของพอลิเมอร์เหล่านี้สามารถควบคุมได้ด้วยการควบคุมตัวแปรต่าง ๆ เช่นปริมาณและชนิดของมอนอเมอร์ สภาพะในการผลิต เป็นต้น จึงทำให้พอลิเมอร์ที่ได้ออกมาแต่ครั้งมีสมบัติโดยเฉลี่ยใกล้เคียงกัน พอลิเมอร์สังเคราะห์ที่นิยมนำมาใช้เป็นพอลิเมอร์ที่ย่อยสลายเองได้ เช่น พอลิเอสเทอร์ (Polyester) พอลิเอไมด์ (Polyamide) พอลิแอลกอฮอล์ (Polyalcohol) พอลิแอนไฮไดรด์ (Polyanhydride) เป็นต้น ซึ่งสารเหล่านี้โดยส่วนใหญ่โซ่หลักเชื่อมต่อกันด้วย พันธะเอสเทอร์ เอไมด์ แอนไฮไดรด์ ยูรีเทน และยูเรีย เป็นต้น ตัวอย่างของพอลิเมอร์เหล่านี้รวบรวมดังรูปที่ 2.6



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 2.6 แสดงโครงสร้างของพอลิเมอร์สังเคราะห์ที่มีสมบัติย่อยสลายได้

นอกจากนี้พอลิเมอร์สังเคราะห์ยังนิยมนำมาปรับปรุงสมบัติต่างๆ ได้โดยการนำไปเตรียมเป็นโคพอลิเมอร์ (Copolymers) พอลิเมอร์ผสม (Polymer blends) พอลิเมอร์คอมพอสิต (Polymer composite) หรือปรับปรุงโดยการเติมสารต่าง ๆ เช่น สารเติมแต่ง (Additive) เพื่อให้เหมาะสมกับการนำไปใช้งานมากยิ่งขึ้น

การย่อยสลายของพอลิเมอร์เหล่านี้เกิดได้ด้วยกระบวนการต่างๆ เช่น การไฮโดรไลซิสโดยน้ำ การทำปราศจากเชื้อ (Sterilization) และการย่อยสลายโดยทางชีวภาพ (Biodegradation) เป็นต้น และจะเกิดการย่อยสลายช้าเร็วที่สภาวะต่างๆ กัน เช่น ความเป็นกรดเบส และอุณหภูมิ เป็นต้น แต่ในการวิจัยนี้จะพิจารณาการย่อยสลายของพอลิเมอร์เนื่องจากการไฮโดรไลซิสเป็นสำคัญ ซึ่งสามารถพิจารณาการย่อยสลาย (Phenomena of degradation)³¹ ของพอลิเมอร์ได้ 4 ขั้นตอน ดังนี้

- | | |
|--|---|
| 1. ไฮเดรชัน (Hydration) | สูญเสียพันธะทุติยภูมิ เช่น แรงดึงดูดแวนเดอร์วาลส์ พันธะไฮโดรเจน และแรงดึงดูดระหว่างขั้ว |
| 2. ความแข็งแรงลดลง (Strength loss) | เริ่มมีการทำลายของพันธะโควาเลนต์ในสายโซ่หลัก |
| 3. การลดลงของน้ำหนักโมเลกุล (Loss of MW Intensity) | เกิดการทำลายของพันธะโควาเลนต์ ทำให้ น้ำหนักโมเลกุลลดลง |
| 4. เกิดการละลายหรือการลดลงของมวล (Solubility or mass loss) | เกิดการละลายของพอลิเมอร์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ ทำให้มวลของพอลิเมอร์ลดลง |

ขั้นตอนที่ 1 เป็นการทำลายพันธะทุติยภูมิเนื่องจากการไฮเดรชัน ได้แก่การทำลายของแรงแวนเดอร์วาลส์ (Vander Waals force) พันธะไฮโดรเจน (Hydrogen bonding) และแรงดึงดูดระหว่างขั้ว (Dipole force) ในขั้นตอนนี้การเกิดไฮเดรชันนี้อาจใช้เวลาเป็นนาทีจนถึงเวลาเป็นปี ขึ้นกับสมบัติการชอบน้ำของพอลิเมอร์แต่ละชนิด อย่างไรก็ตามการแตกของพันธะโควาเลนต์อาจเกิดได้บ้างในขั้นตอนนี้

ขั้นตอนที่ 2 เป็นขั้นตอนเริ่มต้นของการทำลายพันธะโควาเลนต์ในสายโซ่หลัก

ของพอลิเมอร์ซึ่งเป็นขั้นตอนที่สำคัญที่สุดของการย่อยสลาย และมีผลทำให้สมบัติทางเคมีและสมบัติเชิงกลของพอลิเมอร์ลดลง ทั้งนี้อัตราการสูญเสียสมบัติทางเคมีและสมบัติเชิงกลจะขึ้นกับอัตราการทำลายของพันธะ เช่น ในกรณีของพอลิเมอร์ที่มีโครงสร้างเป็นแบบ อัดแน่นจะเกิดการไฮโดรไลซิสได้เร็วกว่าเมื่อเทียบกับในกรณีของพอลิเมอร์ที่มีความเป็นผลึก และเป็นผลให้สมบัติต่างๆ ของพอลิเมอร์ที่มีโครงสร้างเป็นแบบอัดแน่นลดลงอย่างรวดเร็ว

ขั้นตอนที่ 3 เป็นขั้นตอนการย่อยสลายที่เกิดต่อเนื่องจากขั้นตอนที่ 2 เกิดจากการทำลายของพันธะโควาเลนต์ในสายโซ่หลักของพอลิเมอร์มากขึ้น ทำให้เกิดการเปราะ (Brittle) ของพอลิเมอร์ แต่อย่างไรก็ตาม มวลเริ่มต้นทั้งหมดของพอลิเมอร์ยังคงไม่มีการเปลี่ยนแปลงมากนัก

ขั้นตอนที่ 4 เป็นขั้นตอนที่พอลิเมอร์ถูกกำจัดออกไปโดยกระบวนการต่างๆ เช่น พอลิเมอร์มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำลงจนสามารถถูกละลายด้วยน้ำ ก็จะถูกน้ำชะล้างออกไป ทำให้มวลโดยรวมของพอลิเมอร์ลดลงอย่างรวดเร็ว

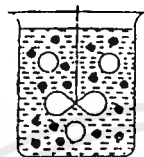
2.5 ไมโครแคปซูล (Microcapsules)³²⁻³⁴

ไมโครแคปซูล เป็นรูปแบบหนึ่งของตัวพา (Drug carrier) ที่มีขนาดตั้งแต่ไมครอนจนถึง 1-2 มิลลิเมตร ไมโครแคปซูลนี้ได้รับการพัฒนาขึ้นเพื่อใช้รักษาประสิทธิภาพของยา และใช้ควบคุมการปล่อยยาไปยังเป้าหมายด้วยอัตราที่เหมาะสม ไมโครแคปซูลนอกจากจะใช้ในการห่อหุ้มยาแล้ว ยังมีการพัฒนานำไมโครแคปซูลมาห่อหุ้มสารเคมี (Chemicals) ยาฆ่าแมลง (Insecticides) ยาปราบวัชพืช (Pesticides) ปุ๋ย (Fertilizers) สีย้อม (Dye) น้ำหอม (Perfume) เป็นต้น ไมโครแคปซูลสามารถเตรียมได้หลายเทคนิคด้วยกัน เช่น เทคนิคการพอลิเมอร์ไรเซชันระหว่างผิว (Interfacial polymerisation) ของไนลอนแคปซูล (Nylon capsule)³⁵⁻³⁶ หรือเทคนิค coacervation ของ PVA ไมโครแคปซูล³⁷ เทคนิคอิมัลชันออยอินวอเตอร์อิมัลชัน (w/o/w)¹⁴⁻¹⁵ ก็เป็นอีกเทคนิคหนึ่งที่น่าสนใจ เนื่องจากเป็นเทคนิคที่ไม่ยุ่งยาก และสามารถเตรียมไมโครแคปซูลที่ใช้ห่อหุ้มยาประเภทที่ชอบน้ำ (Hydrophilic drug) ได้

เทคนิคนี้เริ่มจากสารละลายยาถูกทำให้กระจายเป็นหยดเล็กๆ ในตัวทำละลายอินทรีย์ของพอลิเมอร์ เรียกขั้นตอนนี้ว่าการเตรียมอิมัลชันออยอินวอเตอร์อิมัลชัน (w/o emulsion) ซึ่งเป็นกระบวนการสร้าง 3 ภูมิภาค ซึ่งประกอบด้วย สารละลายยาที่ถูกห่อหุ้มภายใน (Core material) พอลิเมอร์ที่ใช้เป็นวัสดุเคลือบ และตัวทำละลายอินทรีย์ของพอลิเมอร์ที่ใช้เป็นตัวพาของเหลวที่ช่วยในการขึ้นรูป หลังจากนั้นนำ w/o emulsion ไปเตรียมอิมัลชันซ้ำ (Re-emulsified) อีกครั้งในน้ำ เรียกขั้นตอนนี้ว่าการเตรียม w/o/w emulsion ซึ่งเป็นกระบวนการที่ทำให้พอลิเมอร์เข้ามาล้อมรอบสารละลายยา หลังจากนั้นสารละลายอินทรีย์ของพอลิเมอร์จะถูกทำให้ตกตะกอน โดยการชักนำเอาตัวทำละลายอินทรีย์ในสารละลายพอลิเมอร์ให้หลุดออกมาจาก w/o/w emulsion โดยการระเหย

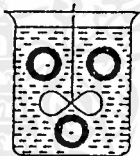
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตัวทำละลาย หรือการนำ w/o/w emulsion ไปเทลงในตัวทำละลายที่สามารถแยกเอาตัวทำละลายอินทรีย์ของพอลิเมอร์ออกมา (Organic phase separation technique) ซึ่งเทคนิคการแยกตัวทำละลายอินทรีย์ทั้ง 2 วิธีนี้ เป็นวิธีที่ง่ายและมีการใช้กันอย่างกว้างขวาง รูปที่ 7 เป็นการแสดงขั้นตอนการเตรียมไมโครแคปซูลจากเทคนิค w/o/w emulsion โดยทั่วไป³⁸

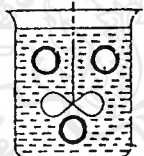


- core material
- coating material
- ▨ liquid vehicle

1. Establishment of three phase components



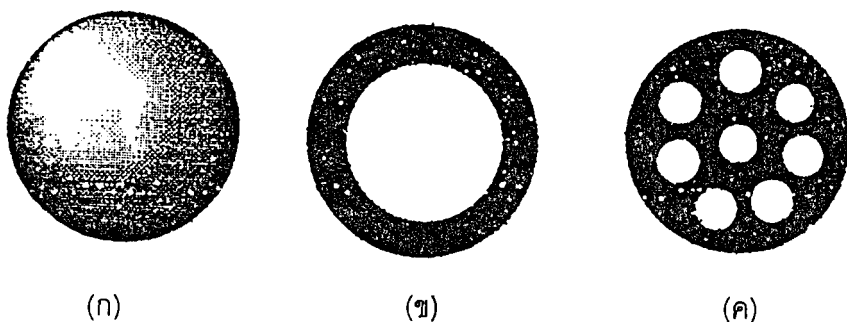
2. Deposition of liquid polymeric coating material



3. Solidification of coating material

รูปที่ 2.7 แสดงขั้นตอนการเตรียมไมโครแคปซูลด้วยเทคนิค w/o/w emulsion

ไมโครแคปซูลที่ได้มักมีโครงสร้างภายนอกเป็นทรงกลม ขณะที่ภายในประกอบไปด้วยแกน (Core) ซึ่งอาจมีเพียงแกนเดียว (Monocore) หรือประกอบไปด้วยหลายๆแกน (Multicores) ดังรูปที่ 2.8 ปัจจุบันได้มีการพัฒนานำยาหลายชนิดมาบรรจุภายในไมโครแคปซูล ดังตารางที่ 2.1 ซึ่งจะแสดงประโยชน์ที่ได้รับจากการใช้ยานี้นั้นๆ และประเภทของตัวทำละลายอินทรีย์และพอลิเมอร์ที่ใช้ในการเตรียมไมโครแคปซูล



(ก)

(ข)

(ค)

รูปที่ 2.8 แสดงโครงสร้างของไมโครแคปซูล ก) ลักษณะภายนอกของไมโครแคปซูล ข) รูปตัดขวาง (Cross-section) ของไมโครแคปซูลที่ประกอบด้วย 1 แกน (Monocore) ค) รูปตัดขวางของไมโครแคปซูลที่ประกอบด้วยแกนภายในหลายแกน (Multicores)

ตัวทำละลายอินทรีย์ของพอลิเมอร์	พอลิเมอร์	ยา	ประโยชน์
CH_2Cl_2	PDLLA	Gentamicin and Cefazolin	Antibiotic
CH_2Cl_2	Poly(fatty acid dimer -co-sebacic acid) P[FAD-SA]	Gonadotropin Releasing hormone, GnRH α	Inducing ovulation and enhancing spermiation in broodfish
CH_2Cl_2	PLGA	Cholestykinin	Parkinson's disease
CH_2Cl_2	PLA, PLGA	Tetanus toxoid (TT)	Malaria antigen

ตารางที่ 2.1 แสดงประโยชน์ของยาที่ถูกบรรจุภายในไมโครแคปซูล ตัวทำละลายอินทรีย์และพอลิเมอร์ชนิดต่าง ๆ ที่ใช้ในการเตรียมไมโครแคปซูล

แบบจำลองยา (Model drug) ที่นำมาใช้บรรจุในไมโครแคปซูลในงานวิจัยนี้มี 2 แบบ

แบบแรก คือ เดกซ์แทรน (Dextran) ซึ่งเป็นชื่อสามัญของแอลฟา-ดี-กลูโคส (α -D-

glucose, $(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n$) ที่มีการเชื่อมต่อน้ำหนักโมเลกุลด้วยแอลฟา-1,6(α -1,6) และประกอบ

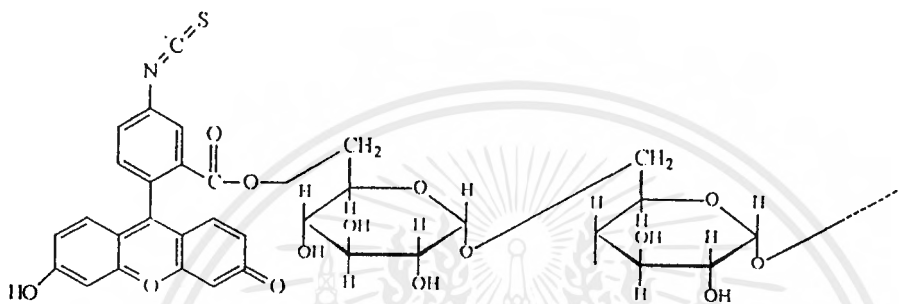
ไปด้วยหมู่ฟังก์ชันของแอลกอฮอล์เป็นจำนวนมาก จึงเป็นสาเหตุให้ dextran มีความสามารถในการละลายน้ำสูง นอกจากนี้ dextran ยังมีชวงน้ำหนักโมเลกุลกว้างคือ ตั้งแต่ 2,000 ถึง

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า

ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

1,000,000) การปล่อย dextran จากไมโครแคปซูลนั้นสามารถศึกษาได้โดยนำ dextran มาเชื่อมต่อกับฟลูออเรสเซินไอโซไทโอไซยาเนต (Fluorescein isothiocyanate, $C_{21}H_{11}NO_5S$, FITC) ซึ่งมีโครงสร้างแสดงดังรูปที่ 2.9 เป็นสารที่มีสีเหลืองอ่อนและให้แสงฟลูออเรสเซนต์ ดังนั้นจะทำให้ dextran สามารถถูกตรวจวัดได้โดยเครื่องฟลูออเรสเซนต์สเปกโตรสโกปี

แบบสอง คือ อินดิโกคาร์มิน (Indigo carmine) เป็นสีย้อมชนิดหนึ่ง ที่มีสีน้ำเงิน มีสูตรโมเลกุลคือ $C_{16}H_8N_2Na_2O_9S_2$ สามารถละลายน้ำได้ดี มีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 460 สามารถตรวจวัดได้โดยเครื่องอุลตราไวโอเลตสเปกโตรสโกปี ที่ความยาวคลื่น 615 นาโนเมตร



รูปที่ 2.9 แสดงโครงสร้างของ FITC-dextran

บทที่ 3

การดำเนินการวิจัย

3.1 สารเคมี และเครื่องมือ (Chemicals and Instruments)

3.1.1 สารเคมี

1. แอล-แลกไทด์ (L-lactide , LLA) ของบริษัท Aldrich เกรดวิเคราะห์
2. พอลิเอทิลีนไกลคอล (Poly(ethylene glycol), PEG) น้ำหนักโมเลกุล 20,000 ของบริษัท Fluka เกรดวิเคราะห์
3. สแตนนัสออกโทเอท (Stannous octoate , Sn(Oct)₂) ของบริษัท Sigma
4. เจลาติน (Gelatin) ของบริษัท Fluka เกรดวิเคราะห์
5. เอฟไอทีซี-เด็กซ์แทรน (FITC-dextran) น้ำหนักโมเลกุล 4,400 ของบริษัท Sigma
6. อินดิโกคามีน (Indigo carmine) น้ำหนักโมเลกุล 460 ของบริษัท Carloerba
7. พอลิสไตรีนมาตรฐาน (Standard polystyrene , std. PS) น้ำหนักโมเลกุล 2.63×10^3 , 3.79×10^4 และ 1.90×10^6
8. ทรีสบัฟเฟอร์ (Tris buffer) ของบริษัท BDH.Analar
9. สารเคมี และตัวทำละลายอื่นๆ เป็นเกรดวิเคราะห์ (Analytic grade)

3.1.2 เครื่องมือ

1. เครื่องโฮโมจีไนเซอร์ (Homogenizer) ยี่ห้อ Ystral รุ่น X10/25
2. เครื่องฟลูออโรสเปกโตรสโกปี (Fluorescence Spectroscopy) ยี่ห้อ Shimutsu รุ่น FP-770
3. เครื่องอัลตราไวโอเลตสเปกโตรสโกปี (Ultraviolet Spectroscopy) ยี่ห้อ Shimutsu รุ่น UV-160
4. เครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์ (Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy , NMR) ยี่ห้อ Bruker รุ่น 300MHz/52mm
5. เครื่องเจลเพอมีเอเบิลโครมาโตกราฟี (Gel Permeation Chromatography, GPC) รุ่น Water 150-C

6. เครื่องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบกวาด (Scanning Electron Microscopy, SEM) ยี่ห้อ Jusco รุ่น JSM-6301F
7. เครื่องทำแห้งโดยอาศัยการระเหิด (Freeze Dyer) ยี่ห้อ Eyela รุ่น Lyph-Lock 6
8. เครื่องเขย่า (Shaking bath) รุ่น Hetofrig CB 60 VS
9. กล้องจุลทรรศน์ ยี่ห้อ Olympus รุ่น CH30RF 200

3.2 ขั้นตอนการวิจัย (Procedures)

3.2.1 การตกผลึก LLA (Recrystallization of L-lactide)

นำ LLA 5 กรัม มาละลายในเอทิลอะซิเตด 10 มิลลิลิตรที่อุณหภูมิ 125 °C หลังจากนั้นตั้งทิ้งไว้ให้ตกผลึกในตู้เย็น นำผลึกที่ได้มากรองด้วยกลาสฟิลเตอร์ (Glass filter) แล้วล้างด้วยเอทิลอะซิเตดที่เย็น จากนั้นนำผลึก LLA ไปทำให้แห้งโดยทิ้งไว้ในตู้อบสุญญากาศที่อุณหภูมิห้อง (30°C) ภายใต้ความดันบรรยากาศ 30 นิ้วปรอท เป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง

3.2.2 การสังเคราะห์พอลิแอล-แลกไทด์ โดยวิธี บัลค์พอลิเมอไรเซชันแบบเปิดวง (Ring opening polymerization of poly(L-lactide), PLLA)

นำผลึก LLA 4.3752 กรัม ใส่ในขวดรูปหยดน้ำ (Recovery flask) จากนั้นใส่สแตนนัสออกไซด์ (1:1000 โดยโมลของ LLA) 0.0123 กรัม ที่ละลายในโทลูอีน 100 ไมโครลิตร และใส่ออกทานอล (oclanal; 1:100 โดยโมลของ LLA) 0.123 กรัม เป็นตัวริเริ่มปฏิกิริยา ทั้งนี้เพื่อควบคุมน้ำหนักโมเลกุลของ PLLA ไม่ให้มีน้ำหนักโมเลกุลสูง แล้วนำขวดไปใส่ในตู้อบและตัวทำละลายโทลูอีนออกด้วยปั๊มสุญญากาศเป็นเวลา 1 ชั่วโมง ผ่านแก๊สไนโตรเจนเข้าไปในขวด แล้วใส่ในตู้อบออกด้วยปั๊ม vacuum เป็นเวลา 15 นาที ทำเช่นนี้สลับกันไปจำนวน 4 ครั้ง จากนั้นทำให้เป็นสุญญากาศ แล้วนำไปวางใน oil bath ที่อุณหภูมิ 130°C หลังจากตั้งทิ้งไว้เป็นเวลา 48 ชั่วโมง นำผลิตภัณฑ์ที่ได้มาละลายในคลอโรฟอร์ม แล้วนำไปตกตะกอนด้วยเมทานอล ล้างตะกอนที่ได้ด้วยตัวทำละลายเมทานอลอีกครั้ง จากนั้นนำตะกอนที่ได้ไปทำให้แห้งโดยทิ้งไว้ในตู้อบสุญญากาศ

3.2.3 การศึกษาน้ำหนักโมเลกุลของ PLLA (Determination of molecular weight of PLLA)

นำ PLLA ที่ได้มาละลายด้วยเตตระไฮโดรฟิวเรนเกรด HPLC ในสัดส่วน 0.01%W/V จากนั้นศึกษาน้ำหนักโมเลกุลด้วยเครื่อง GPC ที่มีคอลัมน์ HT6E styragel ทำหน้าที่เป็นเฟสนิ่ง (Stationary phase) และต่อกับเครื่องวัดค่าดัชนีหักเห (Refractometer) ซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวตรวจ

วัด (Detector) ใช้เตตระไฮโครฟิวเรนเกรดเอชพีแอลซี (THF grade HPLC) เป็นเฟสเคลื่อนที่ (Mobile phase) โดยมีอัตราการไหลเท่ากับ 0.7 มิลลิลิตรต่อนาที เปรียบเทียบน้ำหนักโมเลกุลของ PLLA กับน้ำหนักโมเลกุลของพอลิสไตรีนมาตรฐาน

3.2.4 การเตรียมพอลิเมอร์ผสม (Polymer Blends) ระหว่าง PLLA กับ PEG
พอลิเมอร์ผสมระหว่าง PLLA กับ PEG เตรียมโดยใช้อัตราส่วนต่างๆกันดังนี้

สูตร	PLLA / PEG
F1	100 / 0
F2	90/10
F3	70/30

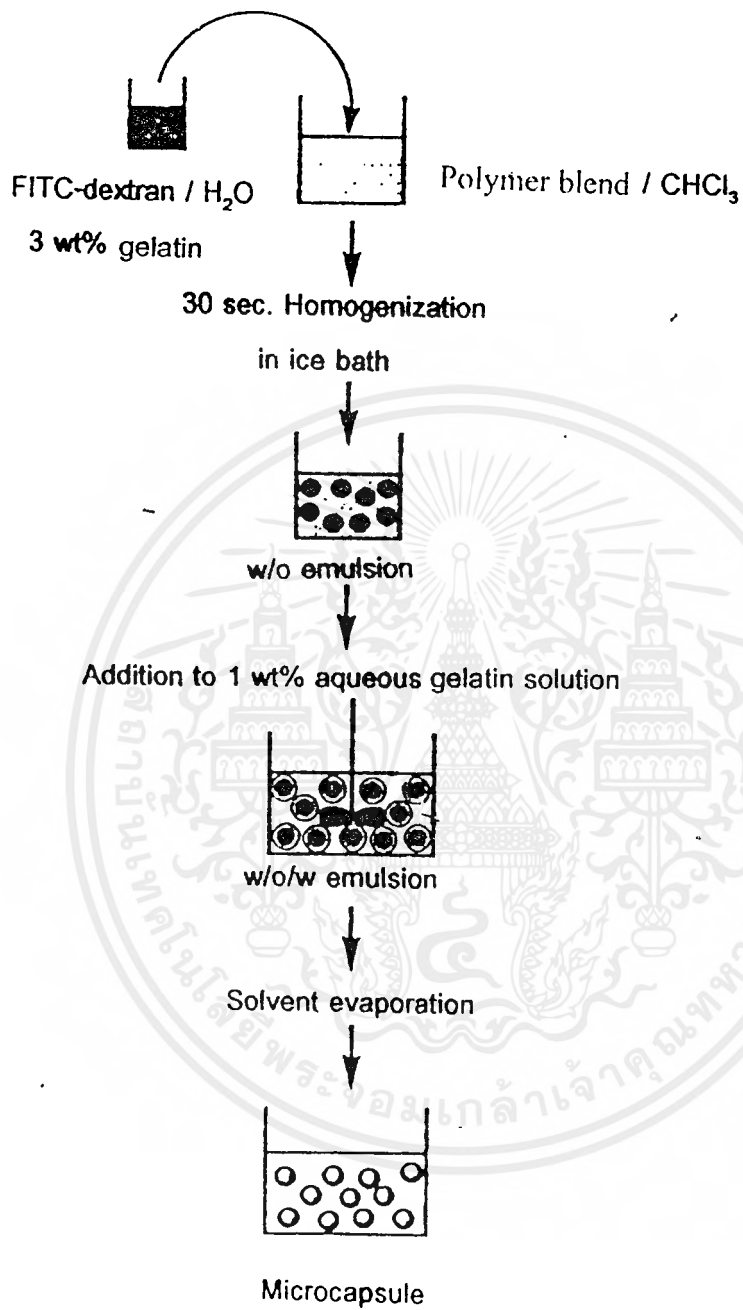
ตัวอย่างการเตรียมพอลิเมอร์ผสมระหว่าง PLLA กับ PEG ที่มีอัตราส่วนของ PLLA ต่อ PEG เท่ากับ 90/10 (F2)

นำ PLLA มา 180 มิลลิกรัม และ PEG มา 20 มิลลิกรัม มารวมกันโดยใช้คลอโรฟอร์มเป็นตัวทำละลาย ผสมพอลิเมอร์ทั้ง 2 ชนิดเข้าด้วยกัน ที่อุณหภูมิห้อง

3.2.5 การเตรียมไมโครแคปซูลที่ภายในบรรจุด้วย FITC-dextran (Preparation of FITC-dextran loaded microcapsules)

ไมโครแคปซูลเตรียมได้จากเทคนิคการระเหยตัวทำละลายอินทรีย์ (a solvent-evaporation technique of water in oil in water (w/o/w) emulsion) แสดงดังรูปที่ 3.1

เตรียมสารละลายที่มี FITC-dextran 3 มิลลิกรัม ละลายในสารละลาย 3 wt% gelatin ในน้ำจำนวน 750 ไมโครลิตร แล้วเทสารละลายดังกล่าวลงในสารละลายพอลิเมอร์ผสมที่มีพอลิเมอร์ผสม 200 มิลลิกรัมละลายในคลอโรฟอร์ม 3 มิลลิลิตร จากนั้นนำขวดไปแช่ในอ่างน้ำแข็ง (ice bath) และกวนโดยใช้เครื่องโฮโมจีไนเซอร์ที่ความเร็วระดับ 3 (1,650 รอบต่อนาที) เป็นระยะเวลา 30 วินาที เพื่อทำให้เกิดวอเตอร์อินออยอิมัลชัน (w/o emulsion) จากนั้นนำ w/o emulsion ที่ได้มาหยดอย่างรวดเร็วในสารละลาย 1 wt% ของ gelatin ในน้ำ จำนวน 80 มิลลิลิตร ที่มีการกวนอย่างต่อเนื่องด้วยใบพัดปั่นกวน ที่อุณหภูมิห้องความเร็วรอบ 545 rpm เป็นเวลา 30 นาที จะได้อวตอร์อินออยอิมัลชัน (w/o/w emulsion) แล้วทำการเพิ่มอุณหภูมิเป็น 40 °C ความเร็วรอบ 150 rpm จากนั้นกวนต่อไปรวมเป็นเวลาทั้งสิ้น 2 ชั่วโมง เพื่อไล่คลอโรฟอร์มออกไปก็จะได้ไมโคร



รูปที่ 3.1 แสดงการเตรียมไมโครแคปซูลจากเทคนิคการระเหยตัวทำละลายชนิดรีฟลักซ์ w/o/w emulsion³⁹

แคปซูล นำไมโครแคปซูลมาล้างด้วยน้ำกลั่น 3 ครั้ง แล้วทำให้แห้งโดยเครื่องทำแห้งด้วยวิธีระเหิด (freeze dryer)

3.2.6 การเตรียมไมโครแคปซูลจาก PLLA ที่ภายในบรรจุด้วยอินดิโกคาร์มิน (Preparation of indigo carmine loaded microcapsule)

เตรียมเหมือนกับการเตรียมไมโครแคปซูลที่ภายในบรรจุด้วย FITC-dextran ทุกประการ

3.2.7 การทดสอบการย่อยสลาย (Degradation study)

3.2.7.1 การศึกษาการเปลี่ยนแปลงสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูล
(Characterization of microcapsule 's morphology)

นำไมโครแคปซูลไปแขวนลอยในสารละลายทริสบัฟเฟอร์ (10 mM Tris buffer, pH 7.4) จำนวน 10 มิลลิลิตร จากนั้นนำไปบ่ม (Incubation) ที่อุณหภูมิ 37°C ที่มีการเปลี่ยนแปลงสารละลายทริสบัฟเฟอร์ทุกวัน เหมือนขั้นตอนการศึกษาการปล่อย FITC-dextran และที่เวลา 0, 7, 21, 45, 60, 75 วัน ให้แบ่งนำไมโครแคปซูลออกมาเล็กน้อย นำไปล้างด้วยน้ำกลั่น 3 ครั้ง และทำให้แห้งด้วยเครื่องทำแห้งโดยอาศัยวิธีการระเหิด จากนั้นนำไปศึกษาสัณฐานวิทยาด้วย SEM

3.2.7.2 การศึกษาการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูล
(Determination of microcapsule 's molecular weight changing)

นำไมโครแคปซูล 10 มิลลิกรัม มาแขวนลอย (Suspend) ในสารละลายทริสบัฟเฟอร์ (10 Mm Tris Buffer, pH 7.4) จำนวน 10 มิลลิลิตร จากนั้นนำไปวางในเครื่องเขย่า (shaking bath) ความเร็วรอบ 100 รอบต่อนาที ควบคุมอุณหภูมิที่ 37 °C ทุกๆ 24 ชั่วโมง และที่เวลา 0, 7, 14, 21, 30, 45, 60 และ 75 วัน นำไมโครแคปซูลออกมาล้างด้วยน้ำกลั่น 3 ครั้ง และทำให้แห้งด้วยเครื่องทำแห้งโดยอาศัยวิธีการระเหิด จากนั้นนำไปหาน้ำหนักโมเลกุลด้วยเครื่อง GPC ตามวิธีในข้อ 3.2.3

3.2.8 การศึกษาการปล่อย FITC-dextran (*In vitro* FITC-dextran release profile study)

นำไมโครแคปซูล 10 มิลลิกรัม มาแขวนลอย (Suspend) ในสารละลายทริสบัฟเฟอร์ (10 Mm Tris Buffer, pH 7.4) จำนวน 10 มิลลิลิตร จากนั้นนำไปวางในเครื่องเขย่า (Shaking bath)

การเตรียมสารละลาย Tris buffer 10 mM , pH 7.4 "

ละลาย Tris buffer 1.21 กรัมในน้ำ 800 มิลลิลิตร ปรับ pH โดยใช้กรดไฮโดรคลอริก (hydrochloric

acid) เพิ่มทีละจนกระทั่งได้ pH 7.1 แล้วปรับปริมาตรให้ได้ 1,000 มิลลิลิตร

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ความเร็วรอบ 100 รอบต่อนาที ควบคุมอุณหภูมิที่ 37 °C ทุกๆ 24 ชั่วโมง ปิดเฉพาะส่วนใส (Supernatant) ของสารละลายที่อยู่ชั้นบนของหลอด 8 มิลลิลิตร และนำไปหาปริมาณ FITC-dextran ด้วยเครื่องฟลูออโรเรสเซนส์สเปคโตรสโกปี ที่ excitation wavelength เท่ากับ 470 นาโนเมตร และ monitoring wavelength เท่ากับ 520 นาโนเมตร³⁹ และเติมสารละลายบัฟเฟอร์ใหม่ 8 มิลลิลิตรลงไปทดแทนในหลอดเดิม

3.2.9 การวิเคราะห์ประสิทธิภาพการห่อหุ้มเด็กซ์แทรนภายในไมโครแคปซูล และเปอร์เซ็นต์ของปริมาณเด็กซ์แทรนที่ถูกห่อหุ้มต่อไมโครแคปซูล (Determination of entrapment efficiency of FITC-dextran)

นำไมโครแคปซูล 10 มิลลิกรัม มาละลายในคลอโรฟอร์ม 2 มิลลิลิตร จากนั้นสกัดเด็กซ์แทรนด้วยสารละลายทริสบัฟเฟอร์ (10mM Tris buffer, pH 7.4) จำนวน 10 มิลลิลิตร นำสารละลายทริสบัฟเฟอร์ที่มีเด็กซ์แทรนซึ่งอยู่ชั้นบนของหลอดมาวิเคราะห์หาปริมาณเด็กซ์แทรนด้วยเครื่องฟลูออโรเรสเซนส์สเปคโตรโฟโตมิเตอร์ ที่มีสภาวะดังข้อ 3.2.8 หลังจากนั้นนำผลมาคำนวณหาประสิทธิภาพการห่อหุ้มเด็กซ์แทรนภายในไมโครแคปซูล (Entrapment efficiency, %) และเปอร์เซ็นต์ของปริมาณเด็กซ์แทรนที่ถูกห่อหุ้มต่อไมโครแคปซูล (Dextran entrapment, %) ได้ดังนี้

$$\text{Entrapment efficiency (\%)} = \frac{D_1 \times 100}{D_2}$$

$$\text{Dextran entrapment (\%)} = \frac{D_1 \times 100}{W_1}$$

เมื่อ D_1 = ปริมาณเด็กซ์แทรนทั้งหมดที่ถูกห่อหุ้มจากไมโครแคปซูลที่เตรียมได้ (mg)

D_2 = ปริมาณเด็กซ์แทรนที่ใช้ตั้งต้น (mg)

W_1 = ปริมาณไมโครแคปซูลที่เตรียมได้ทั้งหมด (mg)

3.2.10 การศึกษาการปล่อยอินดิโกคาร์มีน (*In vitro* indigo carmine release profile study)

นำไมโครแคปซูล 10 มิลลิกรัม มาแขวนลอย (Suspend) ในสารละลายทริสบัฟเฟอร์ (10 mM Tris Buffer, pH 7.4) จำนวน 10 มิลลิลิตร จากนั้นนำไปวางในเครื่องเขย่า (Shaking bath) ความเร็วรอบ 100 รอบต่อนาที ควบคุมอุณหภูมิที่ 37 °C ทุกๆ 24 ชั่วโมง ปิดเฉพาะส่วนใส

(Supernatant) ของสารละลายที่อยู่ชั้นบน และนำไปหาปริมาณอินดิโกคามีน ด้วยเครื่องอัลตราไวโอเล็ตสเปคโตรสโกปี ที่ wavelength เท่ากับ 615 นาโนเมตร

3.2.11 การวิเคราะห์ประสิทธิภาพการห่อหุ้มอินดิโกคามีนภายในไมโครแคปซูล และเปอร์เซ็นต์ของปริมาณอินดิโกคามีนที่ถูกห่อหุ้มต่อไมโครแคปซูล (Determination of entrapment efficiency of indigo carmine)

นำไมโครแคปซูล 10 มิลลิกรัม มาละลายในคลอโรฟอร์ม 2 มิลลิลิตร จากนั้นสกัดอินดิโกคามีนด้วยสารละลายทริสบัฟเฟอร์ (10mM Tris buffer, pH 7.4) จำนวน 10 มิลลิลิตร นำสารละลายทริสบัฟเฟอร์ที่มีอินดิโกคามีนซึ่งอยู่ชั้นบนของหลอดมาวิเคราะห์หาปริมาณอินดิโกคามีนด้วยเครื่องอัลตราไวโอเล็ตสเปคโตรสโกปีที่มีสภาวะดังข้อ 3.2.10 หลังจากนั้นนำผลมาคำนวณหาประสิทธิภาพการห่อหุ้มอินดิโกคามีนภายในไมโครแคปซูล (Entrapment efficiency, %) และเปอร์เซ็นต์ของปริมาณอินดิโกคามีนที่ถูกห่อหุ้มต่อไมโครแคปซูล (Dextran entrapment, %) ได้ดังนี้

$$\text{Entrapment efficiency (\%)} = \frac{D_1 \times 100}{D_2}$$

$$\text{Dextran entrapment (\%)} = \frac{D_1 \times 100}{W_1}$$

เมื่อ D_1 = ปริมาณอินดิโกคามีนทั้งหมดที่ถูกห่อหุ้มจากไมโครแคปซูลที่เตรียมได้ (mg)

D_2 = ปริมาณอินดิโกคามีนที่ใช้ตั้งต้น (mg)

W_1 = ปริมาณไมโครแคปซูลที่เตรียมได้ทั้งหมด (mg)

หมายเหตุ

การทดลองที่ 3.2.7 - 3.2.11 ใช้จำนวนตัวอย่างเท่ากับ 3

บทที่ 4

ผลการทดลองและวิจารณ์ผลการวิจัย

4.1 การสังเคราะห์ PLLA ด้วยเทคนิคบัลค์พอลิเมอร์ไรเซชัน (Bulk polymerisation of PLLA)

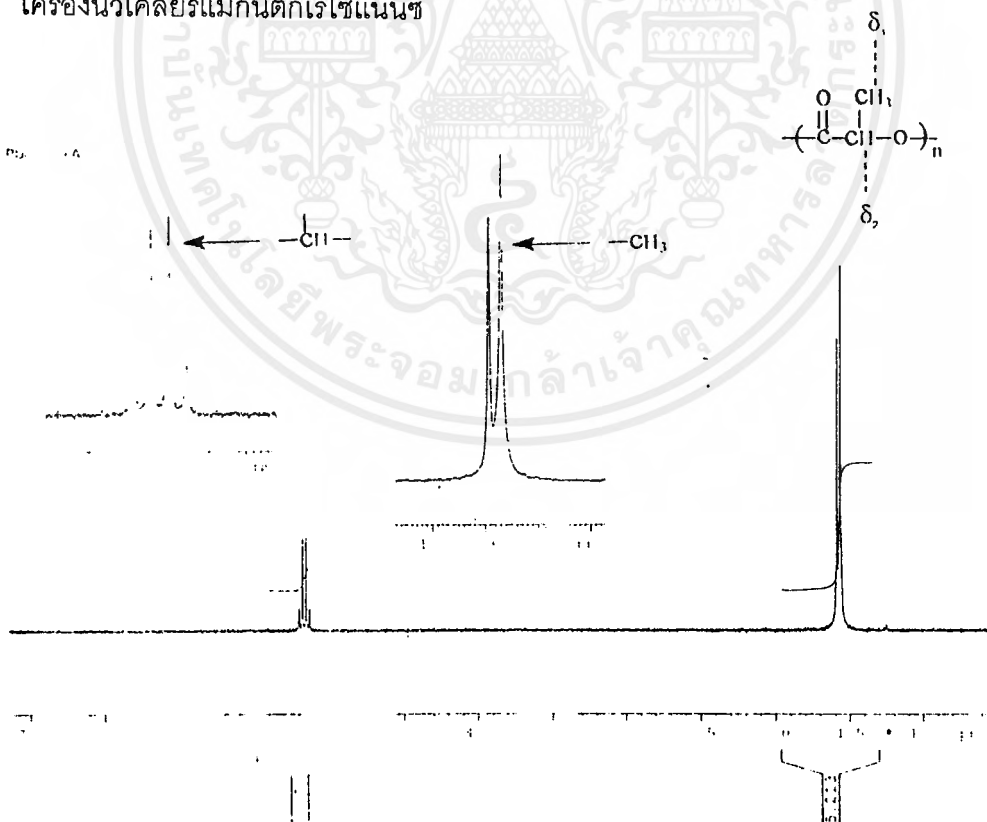
พอลิแลคติกแอซิด (PLLA) สังเคราะห์ได้จากเทคนิคบัลค์พอลิเมอร์ไรเซชันแบบเปิดวงโดยมีแสดงนัสออกโทเททเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ได้ผลิตภัณฑ์ที่มี

น้ำหนักรวม = 3.535 กรัม

%Yield = 70

และเพื่อต้องการตรวจสอบว่าผลิตภัณฑ์ที่ได้เป็น PLLA จึงนำไปตรวจวัดด้วยเครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์ (H-NMR) ดังรูปที่ 4.1-1 และนำไปตรวจหมู่ฟังก์ชันด้วยเครื่องอินฟราเรดสเปกโตรสโคปี (Infrared spectroscopy) ดังรูปที่ 4.1-2 สามารถวิเคราะห์ค่าต่างๆได้ดังนี้

- เครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์



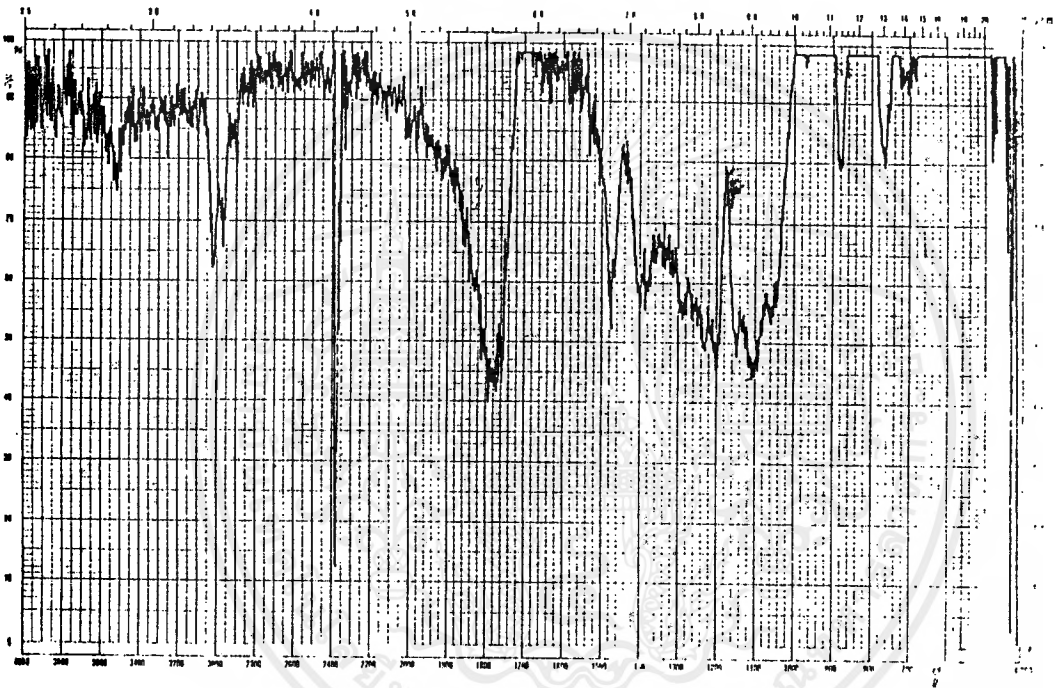
รูปที่ 4.1-1 : แสดง ¹H-NMR สเปกตรัมของ PLLA

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตารางที่ 4.1 แสดงผลของการวิเคราะห์จากเครื่องนิวเคลียร์แมกนีติกเรโซแนนซ์ (H-NMR)

Chemical shift (δ)	ตำแหน่งโปรตอน
$\delta, = 1.61$	เมทิลในสายโซ่ของ PLLA (CH_3 -, doublet)
$\delta, = 5.13$	มีไทด์ในสายโซ่ของ PLLA ($-\text{CH}-$, quartet)

- เครื่องอินฟราเรดสเปกโตรสโคปี



รูปที่ 4.1-2 แสดง IR สเปกตรัมของ PLLA

ตารางที่ 4.2 แสดงผลการวิเคราะห์จากเครื่องอินฟราเรดสเปกโตรสโคปี (Infrared spectroscopy)

ความถี่ (cm^{-1})	หมู่ฟังก์ชัน
1780	C=O ยืด
1380	C-H งอ CH_3 ของ $-\text{CH}_2-\text{COO}$
1240 และ 1040	C-O-C ยืด

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้คัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

4.2 การศึกษาน้ำหนักโมเลกุลของ PLLA (Determination of MW of PLLA)

นำ PLLA ที่สังเคราะห์ได้มาหาค่าน้ำหนักโมเลกุลด้วยเครื่อง GPC ได้ GPC โครมาโตแกรม ดังแสดงในรูปที่ 4.2-1 และจากโครมาโตแกรมสามารถคำนวณค่า M_w , M_n และ M_w/M_n ได้ดังนี้

$$M_w = 19,000$$

$$M_n = 15,900$$

$$M_w/M_n = 1.20$$

4.3 การศึกษาการเตรียมและลักษณะของไมโครแคปซูล (Size distribution and morphology analysis)

ตารางที่ 4.3 แสดงการเตรียมไมโครแคปซูลจากเทคนิคการระเหยตัวทำละลายอินทรีย์ของ w/o/w อิมัลชันของ PLLA/PEG blend ที่มีอัตราส่วนของ PEG ต่างๆกัน จะเห็นได้ว่าอัตราส่วนผลผลิตของไมโครแคปซูลทั้ง 3 อัตราส่วนอยู่ในช่วง 30 – 50 % โดยขึ้นกับอัตราส่วนของ PEG ที่ใส่ลงไป โดยจะเห็นได้ว่าเมื่อมีอัตราส่วน PEG ที่ผสมลงไปมากขึ้นจะทำให้ผลผลิตของไมโครแคปซูลที่เตรียมได้ลดลง และจากอัตราส่วนที่ 100/0 และ 90/10 จะเห็นได้ว่าผลผลิตลดลงถึงประมาณ 40% แสดงว่า PEG ที่เติมลงไปมีผลในขั้นตอนการเตรียมไมโครแคปซูล ทั้งนี้เนื่องจาก PEG นั้นมีคุณสมบัติในการละลายน้ำได้ดี ในขั้นตอนการเตรียมไมโครแคปซูล PEG ที่อยู่บริเวณผิวของอิมัลชันถูกละลายออกไป และเมื่อพิจารณาจากอัตราส่วนระหว่าง 90/10 และ 70/30 ผลผลิตที่ได้ไม่

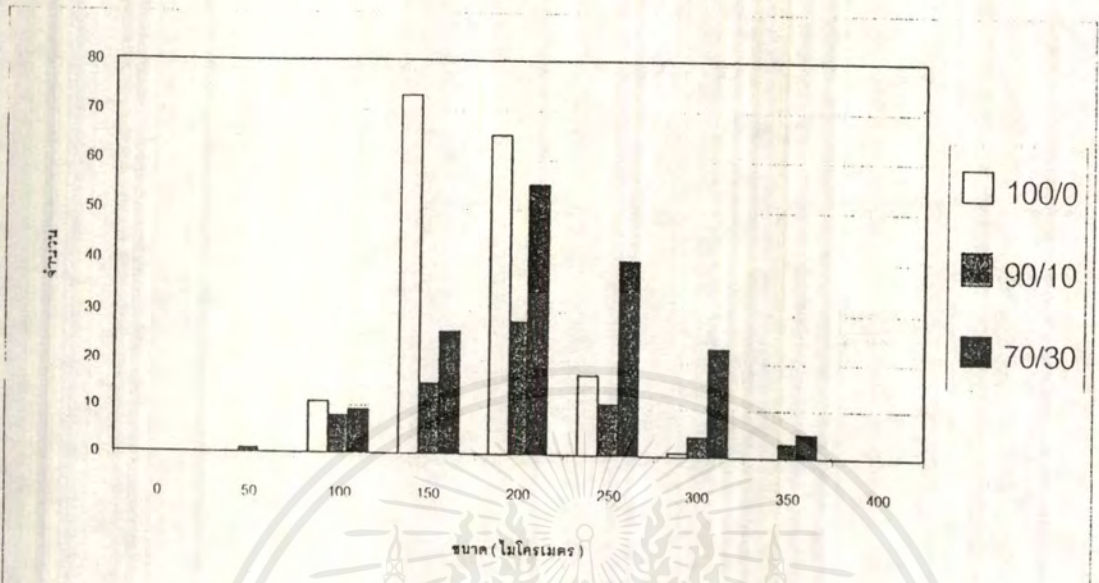
ตารางที่ 4.3 แสดงผลการเตรียมไมโครแคปซูลจาก PLLA/PEG blends ที่มีอัตราส่วนของ PEG ต่างๆกัน

อัตราส่วน PLLA/PEG	%yield
100/0	50.00
90/10	39.80
70/30	39.55

แตกต่างกัน แสดงว่าปริมาณ PEG ที่เพิ่มขึ้น 20% มีผลต่อผลผลิตของไมโครแคปซูลค่อนข้างน้อย แต่ก็มีแนวโน้มที่ลดลงเช่นกันเมื่อปริมาณ PEG เพิ่มขึ้นดังจะเห็นได้ดังตารางที่ 4.3

ลักษณะของไมโครแคปซูลที่เตรียมได้สามารถอธิบายโดยแยกตามหัวข้อดังต่อไปนี้

4.3.1 การศึกษาการกระจายขนาดของไมโครแคปซูล (Size distribution of PLLA/PEG blends)



รูปที่ 4.3-1 แสดงการกระจายขนาดของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA/PEG blends ที่มีอัตราส่วน PLLA/PEG ; □ 100/0 , ■ 90/10 และ ■ 70/30

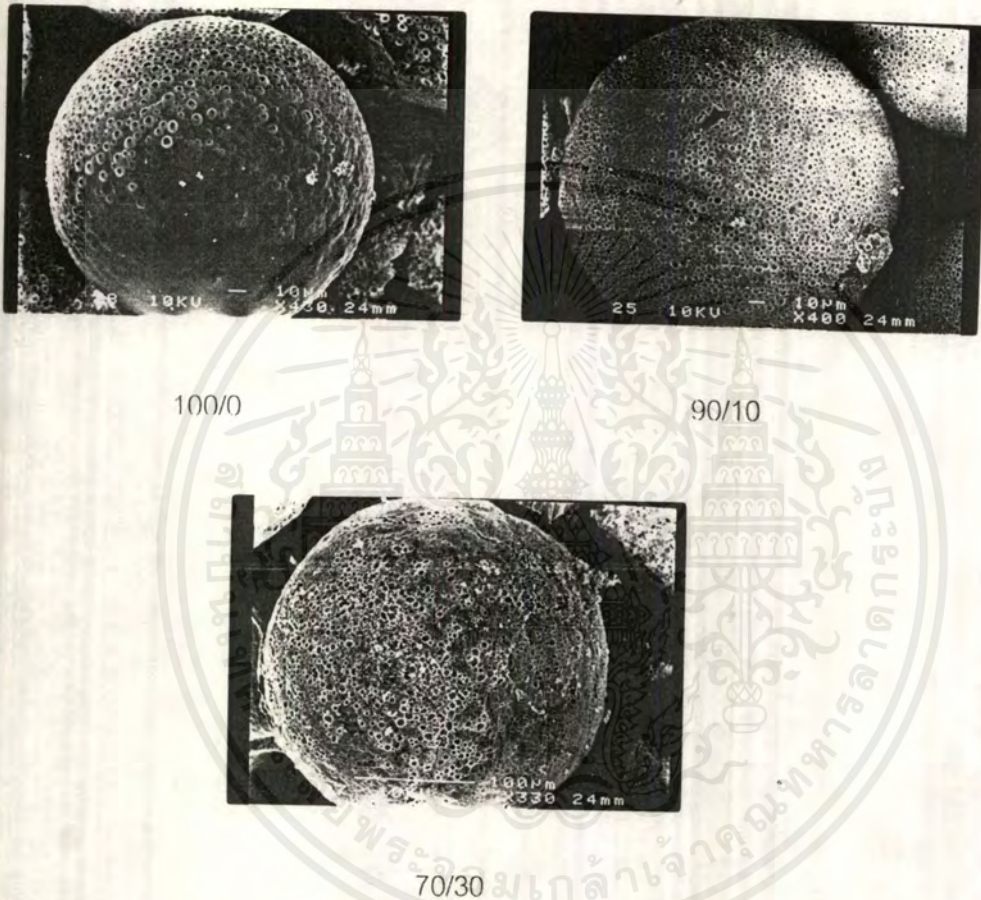
ไมโครแคปซูลที่เตรียมได้มีการกระจายขนาดซึ่งสำรวจได้จากกล้องจุลทรรศน์ แสดงดังรูปที่ 4.3 - 1 พบว่าไมโครแคปซูลที่เตรียมได้มีขนาดตั้งแต่ 50 - 350 ไมโครเมตร ช่วงของขนาดที่มีปริมาณมากที่สุดของแต่ละอัตราส่วนแสดงดังตารางที่ 4.4 โดยไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA/PEG blends ในอัตราส่วนที่มีปริมาณ PEG มากขึ้น การกระจายขนาดของไมโครแคปซูลส่วนใหญ่มีค่าการกระจายเคลื่อนไปในทิศทางที่ไมโครแคปซูลมีขนาดใหญ่ขึ้นอาจเนื่องจากปริมาณ PEG ที่เพิ่มมากขึ้นในไมโครแคปซูล จะทำให้น้ำมันพอลิเมอร์มีคุณสมบัติการชอบน้ำ

ตารางที่ 4.4 แสดงช่วงของขนาดที่มีปริมาณมากที่สุดของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA/PEG blends ที่มีอัตราส่วนของ PEG ต่างๆกัน

อัตราส่วน	ช่วงของขนาดที่มีปริมาณมากที่สุด (ไมโครเมตร)
100/0	100 - 250
90/10	150 - 250
70/30	150 - 300

(Hydrophilic) มากขึ้น และเกิดการดูดซับน้ำทำให้เกิดการบวมตัวขึ้น (Swell) เล็กน้อยมีผลทำให้ไมโครแคปซูลมีขนาดใหญ่ขึ้น

4.3.2 การศึกษาสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูล (Microcapsule's morphology analysis)



รูปที่ 4.3-2 แสดงสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA/PEG blends ที่มีอัตราส่วนของ PEG ต่างกันโดย SEM

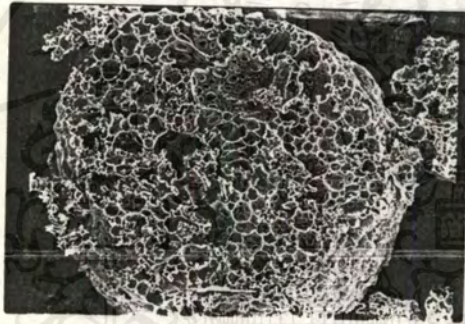
ไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จาก PLLA/PEG blends ทุกอัตราส่วนแสดงในรูปที่ 4.3-2 มีลักษณะทรงกลม ผิวเรียบ แต่มีรูเกิดขึ้นบนผิว จำนวนรูและขนาดของรู ขึ้นกับขั้นตอนการเตรียมและอัตราส่วนของ PEG ในกรณีที่ไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จาก PLLA เพียงอย่างเดียว (อัตราส่วน 100/0) จะมีผิวด้านข้างเรียบและมีรูเพียงเล็กน้อยเมื่อเทียบกับไมโครแคปซูลที่เติม PEG ผสมลงไปด้วยอย่างเห็นได้ชัด และยังมีปริมาณ PEG เพิ่มขึ้นยังมีจำนวนรูเพิ่มขึ้น และมีลักษณะขรุขระเพิ่มขึ้นอีกด้วย ทั้งนี้สามารถอธิบายได้ว่ารูที่เกิดบนผิวไมโครแคปซูลนี้เกิดขึ้นในขั้นตอนการระเหย

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตัวทำละลาย (คลอโรฟอร์ม) ออกจาก w/o/w อิมัลชัน เมื่อผิวชั้นนอกของไมโครแคปซูลเริ่มสร้างฟิล์มขึ้น ตัวทำละลายที่อยู่ชั้นในจะดันผิวของชั้นฟิล์มทำให้เกิดรูขึ้นบนผิว นอกจากนี้ปริมาณ PEG มีผลต่อจำนวนรูที่เกิดขึ้นเพราะ PEG มีคุณสมบัติการชอบน้ำ ดังนั้นในช่วงการเตรียมไมโครแคปซูล PEG ที่อยู่บริเวณผิวของไมโครแคปซูลอาจหลุดออกมาทำให้เกิดรูขึ้นบนผิว

4.3.3 การศึกษาสัณฐานวิทยาแกนภายในของไมโครแคปซูล

รูปที่ 4.3-3 แสดงลักษณะแกนภายในของไมโครแคปซูล จะเห็นได้ว่ามีลักษณะในเป็นแบบแกนภายในหลายแกน (Multicores) หรือที่เรียกว่าลักษณะเป็นแบบรวงผึ้ง (Honeycomb) ซึ่งเกิดจากแคปซูลขนาดเล็กหลายๆเม็ดมารวมตัวเป็นแคปซูลที่มีขนาดใหญ่ขึ้น โดยทั้งนี้จะขึ้นกับปัจจัยต่างๆในขั้นตอนการเตรียม อาทิเช่น ประสิทธิภาพของตัวสร้างอิมัลชัน (Emulsifier) และการกวน (Stir) เป็นต้น



รูปที่ 4.3-3 แสดงลักษณะแกนภายในของไมโครแคปซูลโดย SEM

4.4 การศึกษาการย่อยสลาย (Degradation study)

การศึกษาการย่อยสลายของไมโครแคปซูล สามารถพิจารณาโดยแยกเป็นหัวข้อได้ดังนี้

4.4.1 การศึกษาสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูล (Characterization of microcapsule's morphology)

4.4.2 การศึกษาการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูล (Determination of MW changing of PLLA/PEG blends)

4.4.1.1 การศึกษาสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูล

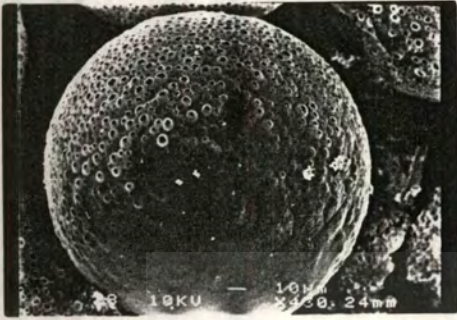
การศึกษาสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA/PEG blends ที่มีอัตราส่วนของ PEG ต่างๆกันด้วยเครื่อง SEM ภายหลั้มนำไมโครแคปซูลไปบ่มในสารละลายบัฟเฟอร์ที่มี pH

7.4 อุณหภูมิ 37°C ภายใต้การเขย่าตลอดเวลา สามารถอธิบายความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงสัดส่วนวิทยากับเวลา (วัน) ของไมโครแคปซูลแต่ละอัตราส่วนดังนี้

จากรูปที่ 4.4-1 ถึงรูปที่ 4.4-3 ในช่วง 7 - 21 วัน ไมโครแคปซูลทั้ง 3 อัตราส่วนจะมีการเปลี่ยนแปลงสัดส่วนวิทยาไปในทางเดียวกันคือ มีจำนวนรูเพิ่มขึ้น เป็นสัดส่วนกับเวลาที่มากขึ้น และเมื่อเปรียบเทียบไมโครแคปซูลทั้ง 3 อัตราส่วนพบว่า ไมโครแคปซูลที่เติม PEG ผสมลงไป (อัตราส่วน 90/10 และ 70/30) มีจำนวนรูเพิ่มขึ้นมากกว่าเมื่อเทียบในเวลาเดียวกัน สามารถอธิบายได้ว่าเนื่องจาก PEG ในพอลิเมอร์ผสมจะไปเพิ่มคุณสมบัติการชอบน้ำให้กับไมโครแคปซูล จึงเป็นการเร่งการไฮโดรไลซิสที่ผิวเกิดรูขึ้น ขณะเดียวกันการละลายออกไปของ PEG ที่ผิวของไมโครแคปซูลก็เป็นสาเหตุในการเกิดรูขึ้นได้ด้วยเช่นกัน ในช่วง 45 - 75 วัน การเปลี่ยนแปลงสัดส่วนวิทยาของไมโครแคปซูลทั้ง 3 อัตราส่วนสามารถเห็นการเปลี่ยนแปลงสัดส่วนวิทยาที่แตกต่างกัน ได้ชัดเจน คือ ไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA/PEG blends อัตราส่วน 100/0 มีขนาดของรูใหญ่ขึ้นแต่ยังคงรูปร่างเดิมไม่มีการเปลี่ยนแปลง แต่ไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA/PEG blend อัตราส่วน 90/10 เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างขึ้นเล็กน้อย คือ ผนังของไมโครแคปซูลเกิดการยุบตัวลงบางส่วน เป็นผลให้ในเวลาต่อมาผิวชั้นนอกของไมโครแคปซูลบางส่วนหลุดออกไป และในกรณีของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA/PEG blends อัตราส่วน 70/30 เกิดการยุบตัวอย่างมากจนเสียสภาพการเป็นทรงกลมไป ทั้งนี้สามารถอธิบายได้เป็น 2 สาเหตุคือ

รูบนผิวของไมโครแคปซูล (อัตราส่วน 90/10 และ 70/30) มีจำนวนมากในช่วง 21 วันแรก เป็นสาเหตุให้น้ำสามารถแพร่เข้าสู่ไมโครแคปซูลได้มากขึ้น และเป็นการเร่งการย่อยสลายของ PLLA ในเนื้อพอลิเมอร์ทำให้น้ำหนักโมเลกุลลดลง (จะกล่าวถึงต่อไปในช่วงการศึกษาน้ำหนักโมเลกุลโดย GPC)

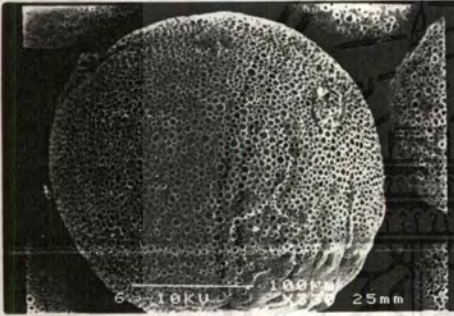
และรูที่เกิดขึ้นจะเป็นช่องให้น้ำแพร่เข้าสู่ไมโครแคปซูลได้มากขึ้น ทำให้ PEG ที่อยู่ชั้นในของไมโครแคปซูลละลายออกมาเมื่อเวลาผ่านไป ทำให้น้ำพอลิเมอร์มีความหนาแน่นลดลง ดังนั้นเนื้อพอลิเมอร์ของไมโครแคปซูลจึงมีความแข็งแรงลดลง และเกิดการยุบตัวของโครงสร้างของไมโครแคปซูล



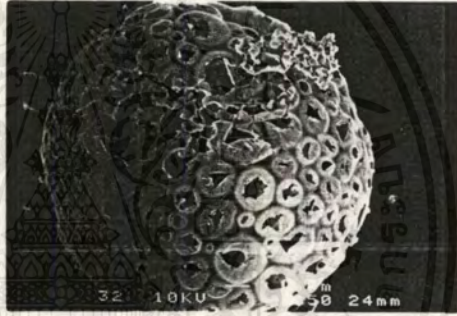
0 วัน



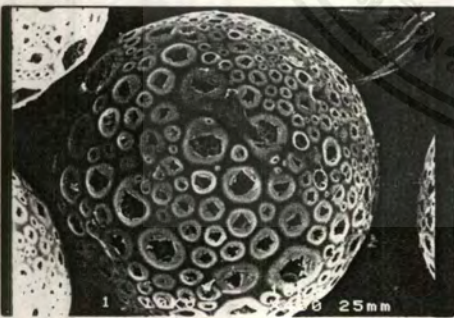
7 วัน



21 วัน



45 วัน



60 วัน



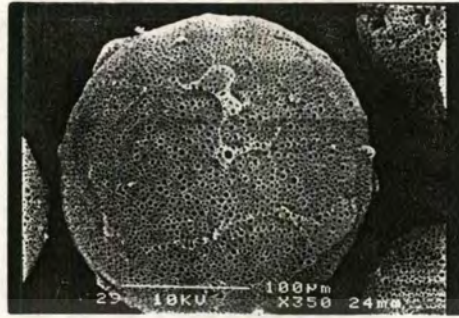
75 วัน

รูปที่ 4.4-1 แสดงการเปลี่ยนแปลงสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จาก PLLA/PEG blends อัตราส่วน 100/0 ณ. เวลาต่างๆโดย SEM

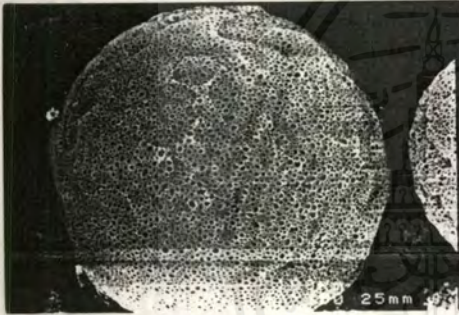
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



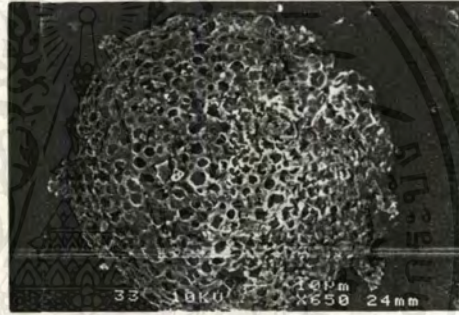
0 วัน



7 วัน



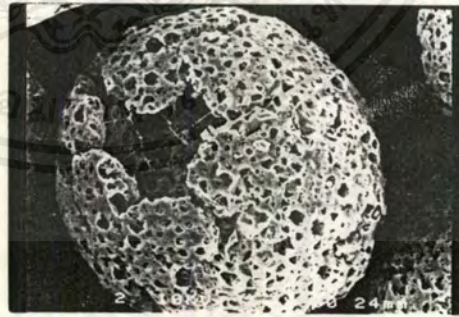
21 วัน



45 วัน



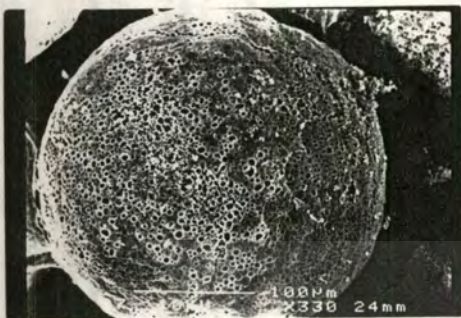
60 วัน



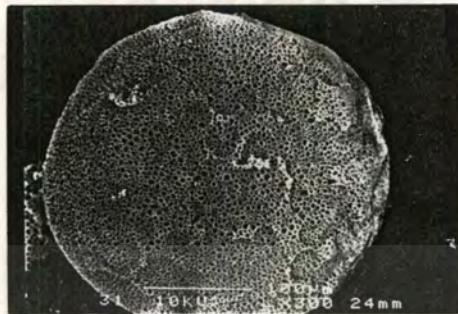
75 วัน

รูปที่ 4.4-2 แสดงการเปลี่ยนแปลงสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จาก PLLA/PEG blends อัตราส่วน 90/10 ณ. เวลาต่างๆโดย SEM

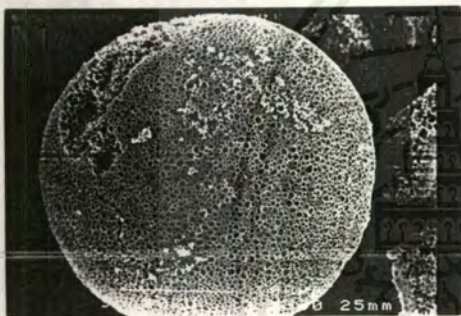
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



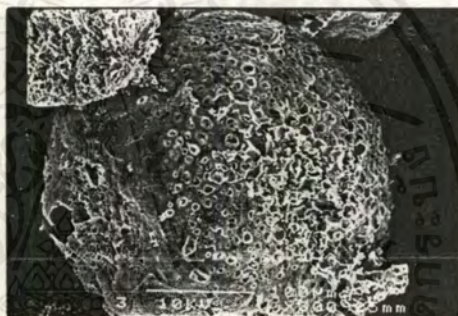
0 วัน



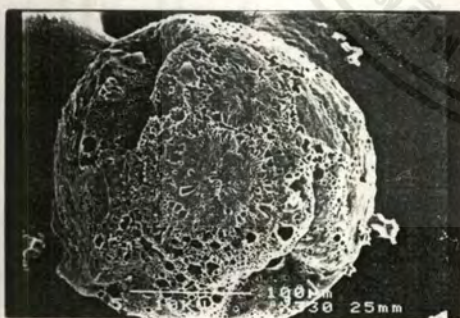
7 วัน



21 วัน



45 วัน



60 วัน



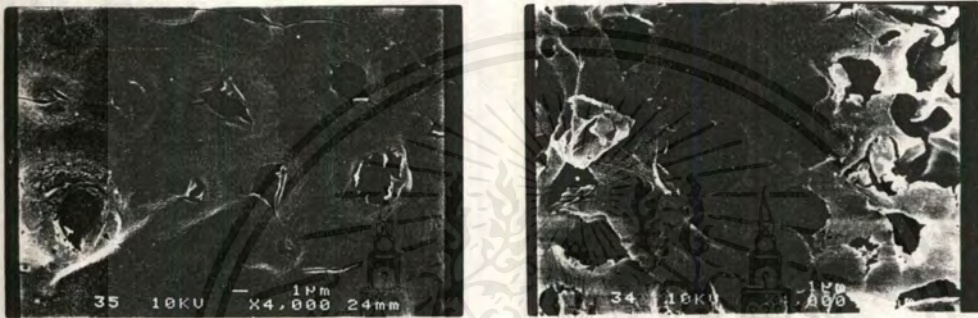
75 วัน

รูปที่ 4.4-3 แสดงการเปลี่ยนแปลงสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จาก PLLA/PEG blends อัตราส่วน 70/30 ณ. เวลาต่างๆโดยSEM

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

4.4.1.2 การศึกษาสัณฐานวิทยาการย่อยสลายของไมโครแคปซูลโดย SEM ที่กำลังขยาย 4,000 เท่า

รูปที่ 4.4-4 แสดงสัณฐานวิทยาการย่อยสลายของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA/PEG blends อัตราส่วน 100/0 ที่กำลังขยาย 4,000 เท่า ในวันที่ 0 และ วันที่ 45 จากรูปเห็นได้ชัดถึงจำนวนของรูที่มากขึ้น และขนาดของรูที่มีขนาดใหญ่ขึ้นจาก 2 ไมโครเมตรเป็น 10 ไมโครเมตรจนสามารถเห็นไปถึงแกนภายในอีกชั้นหนึ่งของไมโครแคปซูลได้ ซึ่งปริมาณของรูและขนาดจะเป็นสัดส่วนกับเวลา



0 วัน

45 วัน

รูปที่ 4.4-4 แสดงสัณฐานวิทยาของผิวไมโครแคปซูลโดย SEM ที่กำลังขยาย 4,000 เท่า

4.4.2 การศึกษาการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูล

การศึกษาการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA/PEG blends ที่มีอัตราส่วนของ PEG ต่างๆกัน ภายหลังจากนำไมโครแคปซูลไปบ่มในสารละลายทริสบัฟเฟอร์ ที่มี pH 7.4 อุณหภูมิ 37°C ภายใต้อุณหภูมิคงที่ด้วยเครื่อง GPC สามารถอธิบายความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูลแต่ละอัตราส่วนเทียบกับเวลา (วัน) ได้ดังนี้

ตารางที่ 4.5 เป็นการรวบรวมผลการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA/PEG blends อัตราส่วนต่างๆ และเมื่อนำมาเขียนเป็นกราฟเทียบกับเวลาได้ดังรูปที่ 4.4-5

การลดลงของน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จาก PLLA/PEG blends อัตราส่วน 100/0 ในช่วงแรกนั้นน้ำหนักโมเลกุลลดลงช้ามากเนื่องจากน้ำแพร่เข้าไปในเนื้อพอลิเมอร์ได้ช้า และเริ่มเห็นการลดลงของน้ำหนักโมเลกุลลดลงเกิดขึ้นอย่างเห็นได้ชัดเริ่มตั้งแต่วันที่ 28 เป็นต้น

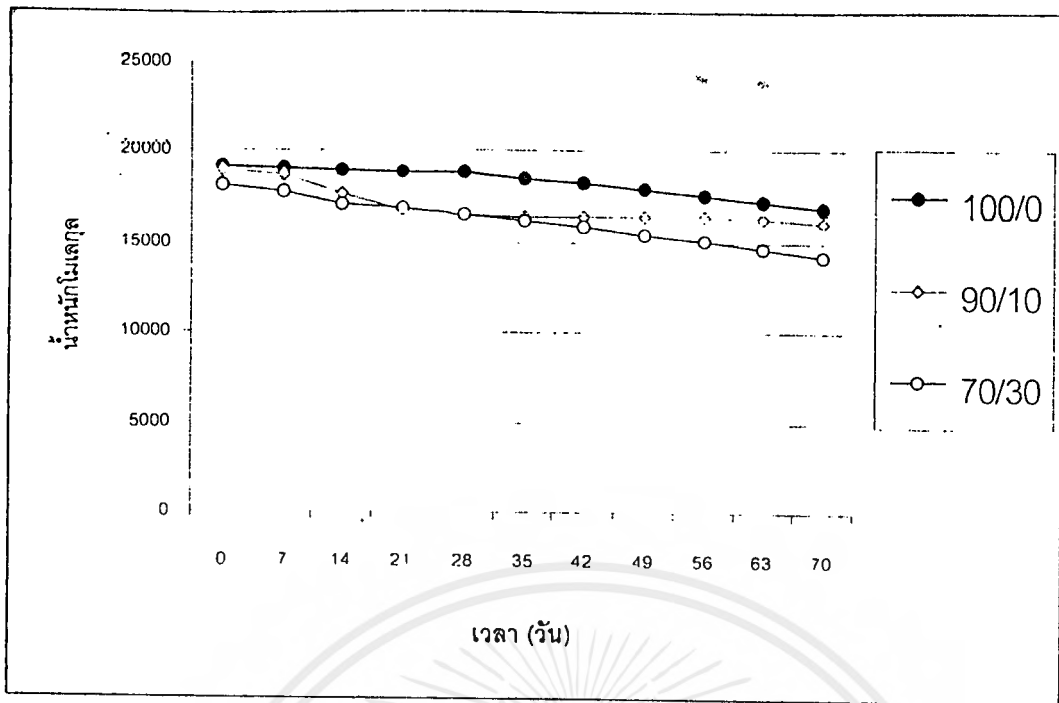
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

อัตราส่วน	เวลา (วัน)	Mw	Mn	Mw/Mn	Mw decreased (%)
100/0	0	19,100	15,900	1.20	0.00
	30	18,700	10,570	1.77	2.06
	45	18,000	10,800	1.66	5.81
	60	17,300	10,360	1.66	9.60
	75	16,700	10,760	1.55	12.53
90/10	0	19,000	11,550	1.64	0.00
	7	18,600	9,350	1.99	1.56
	14	17,600	9,900	1.78	6.85
	21	16,700	10,500	1.59	11.62
	30	16,450	10,300	1.60	13.15
	60	16,400	9,160	1.79	13.31
	75	16,000	9,900	1.62	15.34
70/30	0	18,100	9,830	1.84	0.00
	7	17,740	11,300	1.57	2.03
	14	17,200	10,800	1.59	5.20
	30	16,520	11,000	1.50	8.77
	60	14,900	9,100	1.63	17.95
	75	13,900	9,240	1.51	23.10

ตารางที่ 4.5 แสดงผลการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA/PEG blends ที่มี PEG อัตราส่วนต่างๆ

ไปและค่อยๆลดลงอย่างคงที่ ทั้งนี้เนื่องจากน้ำเริ่มแพร่เข้าไปชั้นในของไมโครแคปซูลได้มากขึ้น ทำให้เกิดการย่อยสลายของ PLLA และน้ำหนักโมเลกุลลดลง

การลดลงของน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จาก PLLA/PEG blends อัตราส่วน 90/10 ในช่วงแรกน้ำหนักโมเลกุลลดลงอย่างรวดเร็ว เนื่องจาก PEG ที่ผสมอยู่ในเนื้อพอลิเมอร์จะเพิ่มคุณสมบัติการชอบน้ำให้กับไมโครแคปซูล และเร่งการย่อยสลาย ขณะเดียวกัน PEG ก็ถูกละลายหลุดออกมา และเมื่อ PEG มีปริมาณลดลงจึงทำให้เนื้อพอลิเมอร์มีคุณสมบัติการชอบน้ำลดลงจึงเห็นการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักโมเลกุลช้าลง



รูปที่ 4.4-5 แสดงการลดลงของน้ำหนักโมเลกุลของ PLLA/PEG blends อัตราส่วน \bullet 100/0 \diamond 90/10 และ \circ 70/30 เทียบกับเวลา

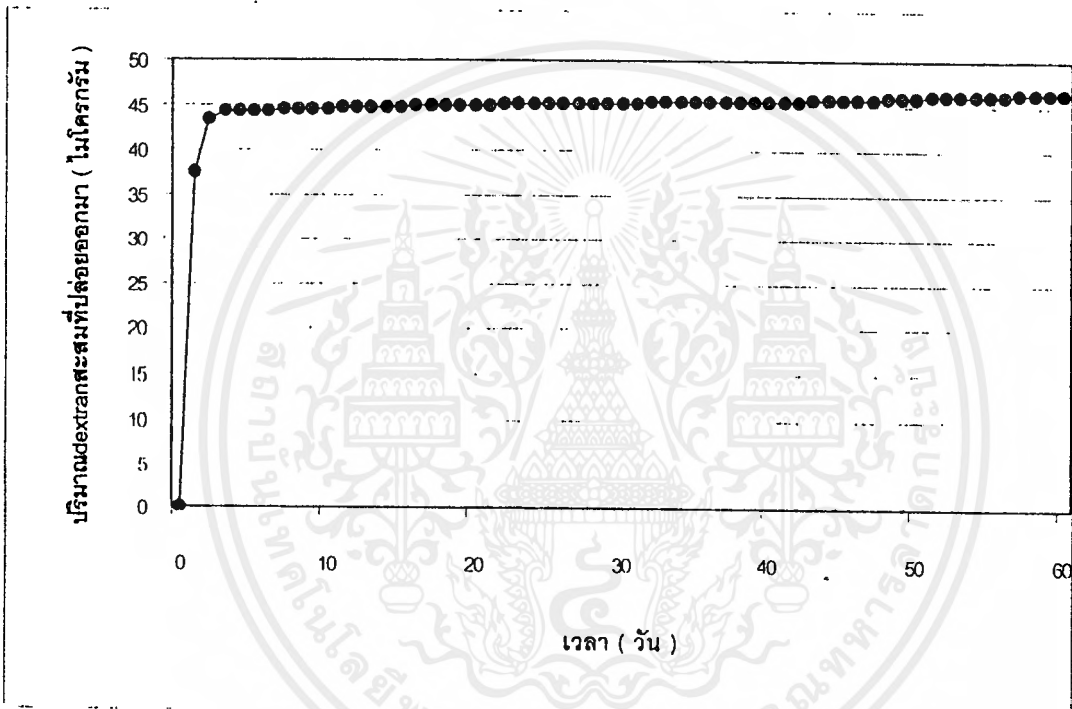
การลดลงของน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จาก PLLA/PEG blends อัตราส่วน 70/30 จะเกิดการเปลี่ยนแปลงขึ้นตั้งแต่วันที่ 7 และน้ำหนักโมเลกุลลดลงอย่างต่อเนื่องจนถึงสุดการทดลอง เนื่องจาก PEG มีปริมาณมากกว่า ทำให้น้ำแพร่เข้าไปได้มาก ในขณะที่เดียวกันเมื่อ PEG ละลายออกมาทำให้เกิดรูพรุนมากขึ้น ซึ่งเป็นช่องทางให้น้ำแทรกผ่านเข้าสู่ภายในเนื้อพอลิเมอร์ได้มากขึ้น จึงเกิดการย่อยสลาย และน้ำหนักโมเลกุลลดลง

4.5 การศึกษารูปแบบการปล่อยเด็กซ์แทรนในหลอดทดลอง (*In vitro* FITC – dextran release study)

ไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จาก PLLA/PEG blends ที่มีอัตราส่วนของ PEG ต่างๆกัน ถูกนำไปบ่มในสารละลายทริสบัฟเฟอร์ ที่มี pH 7.4 อุณหภูมิ 37 °C ภายใต้การเขย่าตลอดเวลา ปริมาณเด็กซ์แทรนที่ถูกปล่อยออกมาในแต่ละวัน ถูกตรวจวัดด้วยเครื่องฟลูออโรเรสเซนส์สเปคโตรโฟโตมิเตอร์ สามารถอธิบายรูปแบบการปล่อยเด็กซ์แทรนแบบสะสม (Accumulated dextran release ; ไมโครกรัม) ในหลอดทดลองเทียบกับเวลา (วัน) ในแต่ละอัตราส่วนของไมโครแคปซูลได้ดังนี้

4.5.1 การศึกษารูปแบบการปล่อยเด็กซ์แทรนแบบสะสมในหลอดทดลองจากไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA/PEG blend อัตราส่วน 100/0

ไมโครแคปซูลที่เตรียมได้มีการปล่อยเด็กซ์แทรนแบบสะสมแบ่งออกเป็น 2 ช่วง (Biphase release profile) ดังรูปที่ 4.5-1 คือช่วงแรกเป็นช่วงที่มีอัตราการปล่อยเด็กซ์แทรนอย่างรวดเร็ว (Burst effect) ซึ่งเท่ากับ 80.74% ของปริมาณเด็กซ์แทรนทั้งหมดที่ถูกห่อหุ้มในไมโครแคปซูล ช่วงนี้เกิดขึ้นเนื่องจากการปล่อยเด็กซ์แทรนจากส่วนที่อยู่ภายในแกน (Cores) บริเวณใกล้ผิวของไมโครแคปซูล ประกอบกับไมโครแคปซูลที่เตรียมได้มีขนาดเล็กทำให้พื้นผิวในการปล่อยเด็กซ์แทรนมากขึ้น หลังจากนั้นปริมาณเด็กซ์แทรนที่อยู่บริเวณแกนใกล้ผิวจึงค่อยๆ ลดลง



รูปที่ 4.5-1 แสดงรูปแบบการปล่อยเด็กซ์แทรนแบบสะสมเทียบกับเวลาของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA/PEG blend อัตราส่วน 100/0

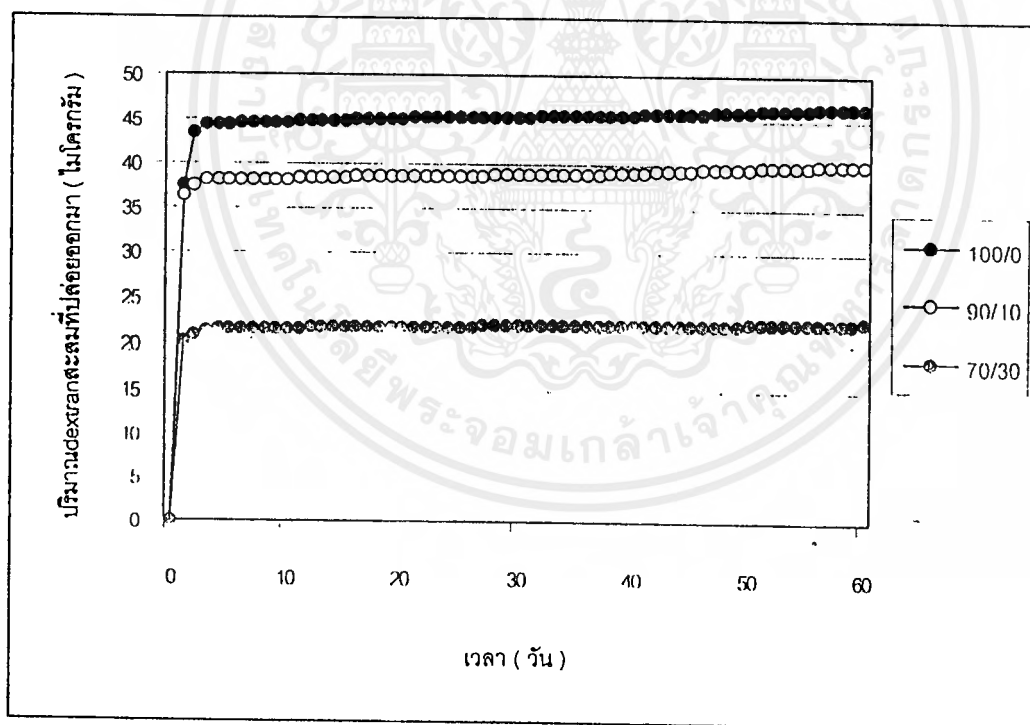
ช่วงที่ 2 เป็นการปล่อยเด็กซ์แทรนออกจากไมโครแคปซูลด้วยอัตราที่ช้าและคงที่ ในช่วงตั้งแต่วันที่ 3 ถึงวันที่ 60 เนื่องจากการแพร่ของเด็กซ์แทรนส่วนที่อยู่ในแกนชั้นในของไมโครแคปซูลแพร่ผ่านชั้นพอลิเมอร์ออกมาอย่างช้าๆ และคงที่ เมื่อครบ 60 วันนำไมโครแคปซูลที่บ่มในสารละลายทริสบัฟเฟอร์มาละลายในคลอโรฟอร์มแล้วสกัดด้วยสารละลายทริสบัฟเฟอร์ เพื่อคำนวณหาปริมาณเด็กซ์แทรนทั้งหมดที่บรรจุอยู่ในไมโครแคปซูลแสดงได้ดังตารางที่ 4.6 พบว่าเปอร์เซ็นต์ของปริมาณเด็กซ์แทรนที่ถูกห่อหุ้มต่อไมโครแคปซูล (Dextran entrapment) เท่ากับ 80.47% คิดเป็นประสิทธิภาพของเด็กซ์แทรนทั้งหมดที่ถูกห่อหุ้มอยู่ในไมโครแคปซูล

(Entrapment efficiency) เท่ากับ 15.53% การที่ประสิทธิภาพของเดกซ์แทรนทั้งหมดที่ห่อหุ้มภายในไมโครแคปซูลต่ำ เนื่องจากผลผลิตของไมโครแคปซูลที่เตรียมได้มีค่าต่ำ และเดกซ์แทรนซึ่งมีคุณสมบัติชอบน้ำ อาจแทรกตัวออกจากอิมัลชันในขั้นตอนการเตรียมไมโครแคปซูล

ตารางที่ 4.6 แสดงปริมาณของเดกซ์แทรนที่ถูกปล่อยจากไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA/PEG blends ที่มีอัตราส่วนของ PEG ต่างๆกัน

อัตราส่วน	Burst effect (%)	Dextran entrapment (%)	Entrapment efficiency (%)
100/0	80.74	0.47	15.53
90/10	90.00	0.40	10.69
70/30	92.21	0.23	6.00

4.5.2 การศึกษารูปแบบการปล่อยเดกซ์แทรนแบบสะสมในหลอดทดลองจากไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA/PEG blends อัตราส่วน 100/0, 90/10 และ 70/30



รูปที่ 4.5-2 แสดงรูปแบบการปล่อยเดกซ์แทรนแบบสะสมเทียบกับเวลาของไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จาก PLLA/PEG blend อัตราส่วน \bullet —100/0, \circ —90/10 และ \ominus —70/30

ในกรณีไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จาก PLLA/PEG blends อัตราส่วน 90/10 และ 70/30 ยังคงมีรูปแบบการปล่อยเด็กซ์แทรนแบบสะสม แบ่งออกเป็น 2 ช่วง เช่นเดียวกับไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จาก PLLA/PEG blends อัตราส่วน 100/0 แสดงได้ดังรูปที่ 4.5-2 โดยช่วงแรกซึ่งเป็นการปล่อยเด็กซ์แทรนอย่างรวดเร็ว นั้น ยังคงเป็นการปล่อยเด็กซ์แทรนจากส่วนที่อยู่ในแกนใกล้กับบริเวณผิวของไมโครแคปซูล แต่เมื่อพิจารณาจากกราฟแล้วเด็กซ์แทรนในช่วงแรกนี้จะมีปริมาณสูง ขึ้นตามอัตราส่วนที่มี PEG ลดลง ทั้งนี้เนื่องจากปริมาณเด็กซ์แทรนที่ถูกห่อหุ้ม (Dextran entrapment) ในกรณีของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA/PEG blends อัตราส่วน 100/0 จะมากที่สุดหรือความเข้มข้นของเด็กซ์แทรนจะมากกว่า ปริมาณการปล่อยเด็กซ์แทรนจึงมากกว่า การที่ ปริมาณเด็กซ์แทรนที่ถูกห่อหุ้มในไมโครแคปซูลลดลงเมื่ออัตราส่วนของ PEG มากขึ้น ทั้งนี้ เนื่องจากปริมาณรูที่ผิวเพิ่มมากขึ้น และเนื้อพอลิเมอร์ผสมมีคุณสมบัติการชอบน้ำมากขึ้นทำให้ เด็กซ์แทรนบางส่วนถูกละลายออกไปในขั้นตอนการเตรียมไมโครแคปซูล ดังนั้นถ้าจะพิจารณา ความเร็วในการปล่อยเด็กซ์แทรนในช่วงแรก (Burst effect) ควรพิจารณาในรูปของเปอร์เซ็นต์ เปรียบเทียบกับปริมาณเด็กซ์แทรนที่ถูกห่อหุ้มทั้งหมด ซึ่งคำนวณได้ดังตารางที่ 4.6 จะเห็นได้ว่า %burst effect จะมีค่าเพิ่มขึ้นตามอัตราส่วนของ PEG ที่เพิ่มขึ้น ทั้งนี้เนื่องจากรูบนพื้นผิวของไมโครแคปซูลที่เตรียมจากอัตราส่วนที่มี PEG สูงมีจำนวนมากกว่า ทำให้เด็กซ์แทรนที่ถูกปล่อยออกมา ได้เร็วกว่า

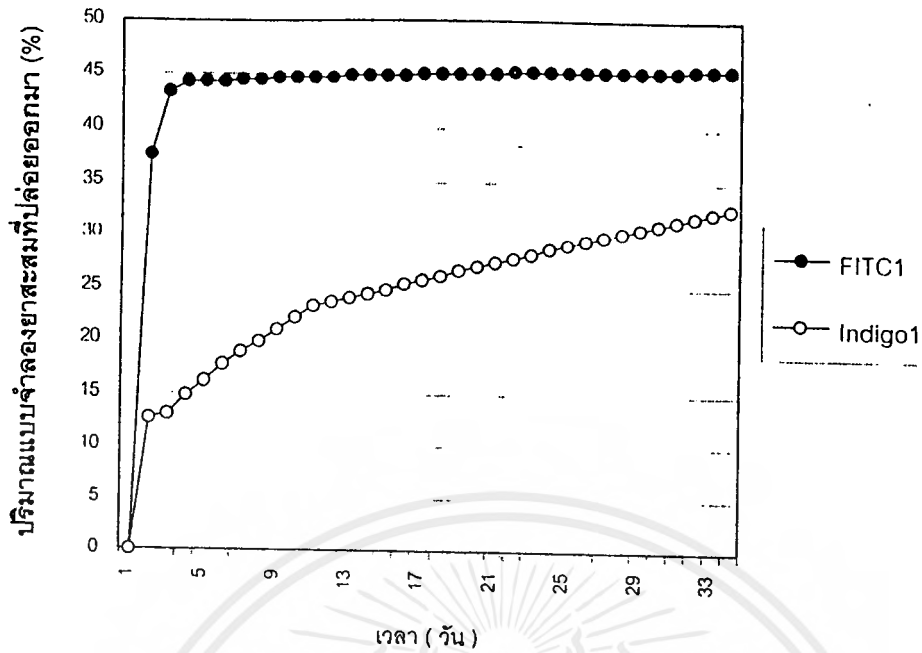
ในช่วงที่ 2 ไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA/PEG blends อัตราส่วน 90/10 และ 70/30 ยังคงมีการปล่อยเด็กซ์แทรนในอัตราคงที่ ซึ่งเป็นผลเนื่องจากการแพร่ของเด็กซ์แทรนส่วนที่เหลือ อยู่ในแกนภายในของไมโครแคปซูลผ่านชั้นเมทริกซ์ของไมโครแคปซูลมีอัตราเร็วใกล้เคียงกัน

4.6 การศึกษาและเปรียบเทียบรูปแบบการปล่อยแบบจำลองยาที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่างกัน

ในงานวิจัยนี้เป็นการศึกษารูปแบบการปล่อยอินดิโกคามีนเปรียบเทียบกับรูปแบบการปล่อยเด็กซ์แทรนจากไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA ซึ่งอินดิโกคามีนเป็นแบบจำลองยาที่มีคุณสมบัติการชอบน้ำ (Hydrophilic) เหมือนกันกับเด็กซ์แทรนแต่น้ำหนักโมเลกุลน้อยกว่าเด็กซ์แทรน ประมาณ 10 เท่า ไมโครแคปซูลที่ห่อหุ้มอินดิโกคามีน ถูกนำมาบ่มในสารละลายทริสบัฟเฟอร์ ที่มี pH 7.4 อุณหภูมิ 37 °C ภายใต้การเขย่าตลอดเวลาเช่นเดียวกับไมโครแคปซูลที่ห่อหุ้มเด็กซ์แทรน ถูกตรวจวัดด้วยเครื่องอัลตราไวโอเล็ตสเปคโตรสโคปี สามารถอธิบายรูปแบบการปล่อยอินดิโกคามีนแบบสะสม (Accumulated indigocamine release; ไมโครกรัม) ในหลอดทดลองเทียบกับเวลา (วัน) โดยนำมาเปรียบเทียบกับรูปแบบการปล่อยเด็กซ์แทรนจากไมโครแคปซูล ได้ดังนี้

ไมโครแคปซูลที่ห่อหุ้มอินดิโกคามีนมีการปล่อยอินดิโกคามีนแบบสะสมออกเป็น 2 ช่วง แสดงดังรูปที่ 4.6-1 คือช่วงแรกยังคงเป็นการปล่อยอินดิโกคามีนที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว (Burst

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 4.6-1 แสดงรูปแบบการปล่อยเด็กซ์แทรน (—○—) และอินดิโกคามีน (—●—) แบบสะสม เทียบกับเวลาของไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จาก PLLA

effect) เหมือนกับไมโครแคปซูลที่ห่อหุ้มเด็กซ์แทรน และช่วงที่ 2 การปล่อยอินดิโกคามีนจากไมโครแคปซูลจะมีอัตราที่เร็วกว่าการปล่อยเด็กซ์แทรนจากไมโครแคปซูล ทั้งนี้เนื่องจากน้ำหนักโมเลกุลของอินดิโกคามีนที่ต่ำกว่าน้ำหนักโมเลกุลของเด็กซ์แทรนทำให้อินดิโกคามีนสามารถแพร่ออกจากไมโครแคปซูลได้เร็วกว่านั่นเอง

บทที่ 5

สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ

5.1 การศึกษาการปรับปรุงสมบัติของ PLLA ที่สังเคราะห์ด้วยเทคนิคพอลิเมอร์โรเซชัน และมีสัดส่วนสออกโทเทปเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา โดยการนำมาเตรียมเป็นพอลิเมอร์ผสมกับ PEG ที่มีอัตราส่วนต่าง ๆ กัน จากนั้นนำ PLLA/PEG blends ที่เตรียมได้ไปเตรียมเป็นตัวพாயาในรูปของไมโครแคปซูลด้วยเทคนิคการระเหยตัวทำละลายอินทรีย์ของวอเตอร์อินออย์วอเตอร์อิมัลชัน เพื่อศึกษารูปแบบการปล่อยเด็กซ์แทรนที่ถูกนำมาใช้เป็นแบบจำลองยา พร้อมทั้งอธิบายผลของอัตราส่วนของ PLLA/PEG blends ต่อสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูล การเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูล และรูปแบบการปล่อยเด็กซ์แทรน ดังนี้

5.1.1 ไมโครแคปซูลที่เตรียมได้มีลักษณะทรงกลม ผิวเรียบ มีรูเกิดขึ้นบนผิว และส่วนจำนวนรูบนผิว ขนาดของรู และสภาพผิวของไมโครแคปซูลขึ้นกับอัตราส่วนของ PEG ในพอลิเมอร์ผสม โดยพอลิเมอร์ผสมที่มีอัตราส่วน PEG มากขึ้นจะมีจำนวนรูบนผิวมาก และขนาดของรูใหญ่ขึ้น เนื่องจาก PEG มีคุณสมบัติการชอบน้ำและจะค่อยๆ ละลายหลุดออกไปจากผิวของไมโครแคปซูล

5.1.2 ไมโครแคปซูลที่เตรียมได้ส่วนใหญ่มีขนาดตั้งแต่ 50 – 350 ไมโครเมตร โดยไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จาก PLLA/PEG blends อัตราส่วน 100/0 มีการกระจายขนาดส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 100 – 250 ไมโครเมตร ส่วนอัตราส่วน 90/10 มีการกระจายขนาดส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 150 – 250 ไมโครเมตร และอัตราส่วน 70/30 มีการกระจายขนาดส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 150 – 300 ไมโครเมตร ทั้งนี้การกระจายขนาดของไมโครแคปซูลขึ้นกับอัตราส่วนของ PEG ในพอลิเมอร์ผสม โดยพอลิเมอร์ผสมที่มีอัตราส่วน PEG มากขึ้นจะทำให้ได้ไมโครแคปซูลที่มีขนาดใหญ่ขึ้น เนื่องจากอัตราส่วน PEG ที่มากขึ้นมีคุณสมบัติการชอบน้ำเป็นผลให้ผิวของไมโครแคปซูลมีการบวมตัว (Swell) เกิดขึ้น จึงทำให้มีขนาดของไมโครแคปซูลใหญ่ขึ้น

5.1.3 การเปลี่ยนแปลงสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จาก PLLA/PEG blends อัตราส่วนที่มี PEG เพิ่มขึ้น นอกจากจะมีขนาด และจำนวนรูเพิ่มขึ้นเนื่องจากน้ำแพร่เข้าไปเกิดการย่อยสลาย PLLA ยังเกิดการยุบตัวของผนังไมโครแคปซูล ซึ่งการยุบตัวนี้เกิดมากขึ้นตามอัตราส่วน PEG ที่เพิ่มขึ้น (อัตราส่วน 70/30) ทั้งนี้สามารถอธิบายได้ว่า อัตราส่วน PEG ที่เพิ่มขึ้นมีคุณสมบัติการชอบน้ำทำให้น้ำแพร่เข้าสู่แกน (Cores) ชั้นในของไมโครแคปซูลได้มากขึ้น ทำให้

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

เนื้อพอลิเมอร์เกิดการย่อยสลาย ได้โซพอลิเมอร์มีขนาดสั้นลง เป็นผลให้ความแข็งแรงของเนื้อพอลิเมอร์ลดลง จึงเกิดการยุบตัว

5.1.4 การลดลงของน้ำหนักโมเลกุลของ PLLA/PEG blends เมื่อเวลาผ่านไปจะขึ้นกับอัตราส่วนที่เพิ่มขึ้นของ PEG นั่นคือจะมีการลดลงของน้ำหนักโมเลกุลมากขึ้นเมื่อมี PEG ในพอลิเมอร์ผสมมากขึ้น ทั้งนี้เนื่องจากอัตราส่วนของ PEG ไปเพิ่มคุณสมบัติการชอบน้ำให้กับเนื้อพอลิเมอร์ของไมโครแคปซูล ทำให้น้ำแพร่เข้าไปในไมโครแคปซูลได้มากขึ้นเป็นการเร่งการเกิดไฮโดรไลซิสบนเนื้อพอลิเมอร์ของไมโครแคปซูล ขณะเดียวกัน PEG บางส่วนละลายหลุดออกไป และส่งผลให้มีการลดลงของน้ำหนักโมเลกุลอย่างรวดเร็ว

5.1.5 รูปแบบการปล่อยเด็กซ์แทรนจากไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จาก PLLA/PEG blends อัตราส่วน 100/0, 90/10 และ 70/30 แบ่งออกเป็น 2 ช่วงคือ

ช่วงที่ 1 อัตราส่วนการปล่อยเด็กซ์แทรนเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว (Burst effect) อันเนื่องมาจากการปล่อยของเด็กซ์แทรนที่อยู่ภายในแกนโกลด์ผิวของไมโครแคปซูลผ่านรูพรุนบนผิวของไมโครแคปซูล และเด็กซ์แทรนที่ละลายน้ำออกไปพร้อมกับ PEG ที่ละลายหลุดออกไป (อัตราส่วน 90/10 และ 70/30)

ช่วงที่ 2 อัตราการปล่อยเด็กซ์แทรนเกิดขึ้นอย่างช้าๆ และคงที่ เนื่องจากเด็กซ์แทรนที่อยู่ในแกนภายในค่อยๆ แพร่ผ่านชั้นเนื้อพอลิเมอร์ออกมา

5.1.6 การศึกษา และเปรียบเทียบรูปแบบการปล่อยแบบจำลองยาจากไมโครแคปซูลที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่างกัน พบว่ารูปแบบการปล่อยอินดิโกคามีนจากไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA (อัตราส่วน 100/0) แบ่งออกเป็น 2 ช่วงเหมือนกับรูปแบบการปล่อยเด็กซ์แทรนจากไมโครแคปซูลในอัตราส่วนเดียวกัน คือ ช่วงแรกที่มีอัตราการปล่อยอินดิโกคามีนอย่างรวดเร็ว และช่วงที่ 2 ที่มีอัตราการปล่อยอินดิโกคามีนอย่างช้าๆ แต่มีอัตราที่เร็วกว่าเมื่อเทียบกับช่วงที่ 2 ของการปล่อยเด็กซ์แทรน ทั้งนี้เนื่องจากอินดิโกคามีนมีน้ำหนักโมเลกุล 460 ซึ่งน้อยกว่าเด็กซ์แทรนที่มีน้ำหนักโมเลกุล 4,400 นั่นเอง

5.2 ข้อเสนอนะ

5.2.1 ศึกษาการเปลี่ยนแปลงสัดส่วนโดยโมลของ PEG ที่มีต่อความเป็นผลึก และสัณฐานวิทยาของ PLA/PEG blends ด้วยเครื่อง DSC

5.2.2 ศึกษาการลดลงของ PEG ใน PLA/PEG blends ด้วยเครื่อง NMR และหาอัตราส่วนระหว่าง LLA/PEG ภายหลังจากนำไปบ่มในสารละลายทริสบัฟเฟอร์ เพื่อเปรียบเทียบกับการลดลงของน้ำหนักโมเลกุลที่ศึกษาได้จากเครื่อง GPC

5.2.3 ควรทำการศึกษาผลของน้ำหนักโมเลกุลของยาที่มีผลต่อรูปแบบการปล่อยยา ซึ่งจะ
ทำให้เห็นความแตกต่างของรูปแบบการปล่อยยาของพอลิเมอร์แต่ละสูตรได้ชัดเจนยิ่งขึ้น

5.2.4 ควรทำการลดช่วง burst effect เพื่อที่จะได้เห็นรูปแบบการปล่อยยาจากไมโคร
แคปซูลแต่ละสูตรมากขึ้น ได้แก่การเพิ่มปริมาณของเนื้อพอลิเมอร์เพื่อไปเพิ่มความหนาของผิว
ไมโครแคปซูล หรือทำการปรับปรุงการระเหยตัวทำลายให้มีประสิทธิภาพมากขึ้นเพื่อลดรูบนผิว
ของไมโครแคปซูล

5.2.5 ควรศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อจำนวนรูที่เกิดขึ้นบนไมโครแคปซูล เช่น ตัวสร้างอิมัลชัน
ไฟเออร์ที่ใช้, น้ำหนักโมเลกุล, พื้นที่ผิว และอุณหภูมิที่ใช้ในการระเหย

5.2.6 ควรศึกษาถึงความสามารถในการเข้ากันได้ของพอลิเมอร์ผสมซึ่งจะส่งผลต่อการ
ย่อยสลายของไมโครแคปซูล



เอกสารอ้างอิง

1. L.W. Tony, *Microcapsulation of Drugs*, 1st ed. UK: Harwood Academic Publishers, 1990, pp. 177.
2. R. Langer, *J. Controlled Release.*, 16 (1991) 53.
3. M. Yokoyama, M. Miyauchi, N. Yamada and T. Okano, *J. Controlled Release.*, 11 (1990) 269.
4. M.Kyo, S.-H. Hyon and Y. Ikada, *J. Controlled Release.*, 35 (1995) 73.
5. M.J. Blanco-Prieto, E. Fattal, A. Gulik and J.C. Dedieu, B.P. Roques and P. Couvreur, *J. Controlled Release.*, 43 (1997) 81.
6. M.S. Latha, L. Jayakrishnan, K. Rathinam and M. Mohanty, *J. Phama. Pharmacol.*, 46 (1994) 858.
7. X. Zhang, U.P. Wyss, D. Pichora and M.F.A. Goosen, *J. Controlled Release.*, 31 (1994) 129.
8. A.S. Chawla and T.M.S. Chay, *Biomater. Med. Der. Artif. Organs.*, 13 (1985-1986) 153.
9. R.K. Kulkarni, *J. Biomed. Mat. Res.*, 5 (1971) 169.
10. M: Vert, G. Schwach, R. Engel and J. Coudane, *J. Controlled Release.*, 53 (1988), 85.
11. C. Witschi and E. Doelker, *J. Controlled Release.*, 51(1998) 327.
12. M. Sheth, R.A. Kumar, V. Dave, R.A. Gross and S.P. Mccarthy, *J. Appl. Polym. Sci.*, 66 (1997) 1495.
13. B.D. Patrick, *Microencapsulation and Related Drug Processes*, 1st ed. USA: Marcel Dekker, Inc., 1984, pp. 1.
14. L.A.M. Ferreira, J. Doucet, M. Seiller, J.L. Grossiord, M.P. Morty and J. Wepierre, *J. Controlled Release.*, 121 (1995) 169.
15. C. Schugens, N. Laruelle, N. Nihant, C. Grandfils, R. Jerome and Ph. Teyssie, *J. Controlled Release.*, 32 (1994) 161.

16. E.J. Frazza and E.E. Schmitt, *J. Biomed. Mat. Res. Symp.*, 1 (1971) 43.
17. M.S. Reeve, Ph.D. Thesis, University of Massachusetts Lowell, 1993
18. D.K. Gilding and A.M. Reed, *Polymer*, 20 (1979) 1459.
19. G.E. Visscher, R.L. Roison and G.J. Argentieri, *J. Biomat. Appl.*, 2 (1987) 118.
20. J.C. Swarbric, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Vol. 2., 1st ed.* USA: Marcel Dekker, Inc., 1988, pp. 1.
21. J.C. Swarbric, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Vol. 2., 1st ed.* USA: Marcel Dekker, Inc., 1988, pp. 120.
22. R.C. Mehta, B.C. Thanoo and P. De Luca, *J. Controlled Release.*, 41 (1996) 249.
23. F.W. Okumu, J.L. Cleland and R.T. Borchardt, *J. Controlled Release.*, 49 (1997) 133.
24. M.K. Yeh, P.G. Jenkins, S.S. Davis and A.G.A. Coombes., *J. Controlled Release.*, 37 (1995) 1.
25. H.G. Mary, *Encyclopedia of Chemical Technology Vol. 4., 4th ed.* USA: John Wiley & Sons, 1995, pp. 695.
26. J.C. Sellamone, *Polymeric Material Vol. 8., 1st ed.* USA: CRC Press, Inc., 1996, pp. 6034.
27. C.B. Shaffer and F.H. Critchfield, *J. Am. Pharm. Assoc.* 36 (1947) 152.
28. จิราพร เมฆบริสุทธิ, นรินทร์ สาระภิรมย์ และ ศศิวิมล เรืองสา, การใช้สารช่วยผสม (Compatibilizer) ในการปรับปรุงแรงยึดติดระหว่างผนังของพอลิเมอร์ผสม, สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง, กรุงเทพฯ, 2539 หน้า 8-12
29. J.L. Brash, R. Narayan and A.E. Redpath, *Degradable Materials: Issues and Opportunities*, 1st ed. USA: John Wiley & Sons, 1991, pp. 1.
30. M. Vert, J. Feijen, A. Albertson, G. Scott and E. Chiellini, *Biodegradable Polymers and Plastics*, 1st ed. UK: Redwood Press Ltd., 1990, pp. 1.
31. L.K. Richard, O. Zole and E. Martin, *Polymer Science and Technology Vol. 8: Polymers in Medicine and Surgery.*, 1st ed. USA: Plenum Press, 1975, pp. 119.
32. K.J. Zhu, L. Xiangzhou, and Y. Shilin, *J. Appl. Polym. Sci.*, 68 (1998) 2121.

33. L.W. Tony, *Microencapsulation of Drugs*, 1st ed. UK: Harwood Academic Publishers, 1990, pp.177.
34. R.Jalil and J.R. Nixon, *J. Microencapsulation*, 7 (1990) 297.
35. Y. Okahata, H.J. Lim, G. Nakamura and S. Hachiya, *J. Am. Chem. Soc.*, 105 (1983) 4855.
36. Y. Okahata, K. Ariga and T. Seki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1984) 519.
37. N. Nihant, C. Grandfils, R. Jerome and P. Teyssie, *J. Controlled Release.*, 35 (1995) 117.
38. L.K. Richard, O. Zole and E. Martin, *Polymer Science and Technology Vol. 8.: Polymers in Medicine and Surgery.*, 1st ed. USA: Plenum Press, 1975, pp. 69.
39. T. Kidchob, S. Kimura and Y. Imanishi, *J. Controlled Release.*, 40 (1996) 285.
40. วัฒนาลัย ปานบ้านเกร็ด และ สรวง อุดมวรัณท์ . เทคนิคทางอนุศาสตร์และพันธุวิศวกรรม. โรงพิมพ์สาธาณมูลฐานอาเซียน. กรุงเทพฯ, 2536.หน้า 10.

การเตรียม การศึกษาลักษณะ และรูปแบบการปล่อยยา
จากไมโครแคปซูลที่เตรียมจากพอลิเมอร์ผสม
ระหว่างพอลิแอล-แลกไทด์กับพอลิเอทิลีนไกลคอล



นายนรสิทธิ์ สิทธิเวชวิจิตร
นายอุกฤษฏ์ วาณิชย์ก่อกุล

รหัส 38054238
รหัส 38054266

เลขหมู่.....
เลขทะเบียน.....33502
วัน, เดือน, ปี 13 ส.ค. 2542

โครงการนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต
ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
ปีการศึกษา 2541