

การเตรียม การศึกษาลักษณะ และรูปแบบการปล่อยยาจาก  
ไมโครแคปซูลที่เตรียมจากบล็อกโคพอลิเมอร์ของพอลิแลคไทด์  
กับพอลิเอทิลีนไกลคอล

PREPARATION, CHARACTERIZATION AND RELEASE PROFILE OF  
MICROCAPSULE MADE OF  
POLY(L-LACTIDE)-BLOCK-POLY(ETHYLENE GLYCOL)



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาเคมีประยุกต์  
บัณฑิตวิทยาลัย  
สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

พ.ศ. 2542

ISBN 974-622-384-4

เลขที่.....  
เลขทะเบียน..... 32898  
ฉบับ, เดือน, ปี..... ส.ย. 2542

ไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

PREPARATION, CHARACTERIZATION AND RELEASE PROFILE OF  
MICROCAPSULE MADE OF  
POLY(L-LACTIDE)-BLOCK-POLY(ETHYLENE GLYCOL)



A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT  
OF THE REQUIREMENT FOR THE DEGREE OF  
MASTER OF SCIENCE IN APPLIED CHEMISTRY  
SCHOOL OF GRADUATE STUDIES  
KING MONGKUT'S INSTITUTE OF TECHNOLOGY LADKRABANG

1999

ISBN 974-622-384-4



COPYRIGHT 1999

SCHOOL OF GRADUATE STUDIES

KING MONGKUT'S INSTITUTE OF TECHNOLOGY LADKRABANG

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การเตรียม การศึกษาลักษณะ และรูปแบบการปล่อยยาจากไมโครแคปซูลที่เตรียมจากบล็อกโคพอลิเมอร์ของพอลิแอล-แลกไทด์กับพอลิเอทิลีนไกลคอล
นักศึกษา	นายศุภชัย ชวนะศักดิ์
รหัสประจำตัว	40065104
ปริญญา	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต
สาขาวิชา	เคมีประยุกต์
พ.ศ.	2541
อาจารย์ผู้ควบคุมวิทยานิพนธ์	ดร.ต้องจิตต์ คิดชอบ

### บทคัดย่อ

บล็อกโคพอลิเมอร์ของพอลิแอล-แลกไทด์ (PLLA) กับ PEG (PLLA-*b*-PEG) ถูกสังเคราะห์ด้วยเทคนิคบล็อกโคพอลิเมอร์ไฮดรอกซีระหว่างแอล-แลกไทด์ (LLA) กับ PEG น้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 1,500 ด้วยสัดส่วนโดยโมลของ LLA : PEG ที่ป้อนเข้าไปในปฏิกิริยาตอนต้น (in feed) เท่ากับ 300 : 0, 300 : 1, 300 : 2 และ 300 : 3 จากนั้น PLLA-*b*-PEG ถูกนำไปเตรียมเป็นไมโครแคปซูลด้วยเทคนิคการระเหยตัวทำละลายอินทรีย์ของวอร์เตอร์อินออยอินวอเตอร์อิมัลชัน (a solvent-evaporation technique of water in oil in water (w/o/w) emulsion) และใช้บรรจุเฟอไอทีซี-เด็กแทนที่มีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 4,400 จากการทดลองพบว่าประสิทธิภาพการห่อหุ้มเด็กแทนในไมโครแคปซูล (Entrapment efficiency) จะลดลงเมื่อเพิ่มสัดส่วนโดยโมลของ PEG ใน PLLA-*b*-PEG และรูปแบบการปล่อยเด็กแทนของไมโครแคปซูลทุกสัดส่วนประกอบไปด้วย 2 ช่วง คือช่วงแรกที่มีการปล่อยเด็กแทนอย่างรวดเร็ว (burst effect) อันเนื่องจากการปล่อยเด็กแทนส่วนที่อยู่บนแกนใกล้เคียงผิวของไมโครแคปซูล และช่วงที่ 2 เป็นช่วงการปล่อยเด็กแทนอย่างช้าๆ เนื่องจากการแพร่ (diffusion) ของเด็กแทนที่อยู่ในแกนภายในผ่านผนังชั้นเมทริกซ์ แต่ในกรณีของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วน 300 : 3 นอกจาก 2 ช่วงดังกล่าวแล้วยังพบช่วงที่ 3 ซึ่งเป็นช่วงการปล่อยเด็กแทนเนื่องจากการทำลายพันธะเอสเทอร์ระหว่างแลกทิล (lactyl) กับแลกทิลใน PLLA-*b*-PEG นอกจากนี้การย่อยสลายของไมโครแคปซูลยังขึ้นกับสัดส่วนโดยโมลเริ่มต้นของ PEG เนื่องจาก PEG เป็นพอลิเมอร์ที่มีสมบัติชอบน้ำ จึงเหนี่ยวนำให้น้ำแพร่เข้าสู่เมทริกซ์ของไมโครแคปซูลได้อย่างรวดเร็ว ทำให้เกิดการเร่งการทำลายพันธะเอสเทอร์ระหว่างแลกทิลกับ PEG และสายโซ่ของ PEG ที่ได้จะถูกละลายและถูกชะออกไป ทำให้น้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูลลดลงอย่างรวดเร็ว หลังจากนั้นจะพบการทำลายพันธะเอสเทอร์

ระหว่างแลกลิลกับแลกลิลเกิดขึ้น ซึ่งจะเห็นปรากฏการณ์นี้ได้ชัดในกรณีของไมโครแคปซูลสัดส่วน 300 : 3 และการทำลายพันธะนี้ส่งผลต่อรูปแบบการปล่อยเด็กซ์แทรนที่เกิดขึ้นในช่วงที่ 3



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Thesis Title      Preparation, Characterization and Release Profile of Microcapsule  
                            Made of Poly(L-lactide)-*block*-poly(ethylene glycol)

Student             Suppachai Chawanasak

Student ID.        40065104

Degree              Master of Science

Program            Applied Chemistry

Year                 1999

Thesis Adviser    Dr.Tongjit Kidchob

## ABSTRACT

Poly(L-lactide)-*block*-poly(ethylene glycol) (PLLA-*b*-PEG) was synthesized by bulk copolymerization of LLA : PEG (MW 1,500) with feed ratios = 300 : 0, 300 : 1, 300 : 2 and 300 : 3 respectively. The obtained PLLA-*b*-PEG was then used for preparing microcapsule by a solvent-evaporation technique of water in oil in water (w/o/w) emulsion. FITC-dextran with MW 4,400 was encapsulated in the PLLA-*b*-PEG. The entrapment efficiency was found to decrease with increasing the feed mole ratio of PEG. The release profile for all 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 due to the diffusion of dextran through the matrix membrane. However, in the case of the microcapsule 300 : 3, the third pattern of release followed after those 2 patterns was observed. This was attributed to the chain scission of ester linkage between lactyl and lactyl in PLLA-*b*-PEG. The degradation of microcapsule was found to depend on the mole ratio of PEG. PEG segment which is hydrophilic polymer, induced the water molecule through the microcapsule's matrix and this could accelerate the scission of ester linkage between lactyl and PEG, the free PEG segment was then dissolved out, causing a sudden decrease of total MW. Thereafter, the chain scission of ester linkage between lactyl and lactyl occurred and this could be seen obviously in the microcapsule of 300 : 3. This caused the re-occurrence of fast release during its third period.

# กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี เป็นผลมาจากได้รับคำปรึกษา และการชี้แนะตลอดจนการดูแลเอาใจใส่ แก่ปัญหาในระหว่างการทดลองจาก ดร.ต้องจิตต์ คิดชอบ อาจารย์ที่ปรึกษางานวิทยานิพนธ์ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูง

ขอกราบขอบพระคุณ ผศ.ดร.มาลินี ชัยศุกภิกขินันท์ ผศ.ดร.นิพนธ์ วงศ์วิเศษสิริกุล และ ผศ.อรไท สุขเจริญ ที่กรุณาให้คำแนะนำ มุมมองในการแก้ปัญหา พร้อมทั้งเสียสละเวลาอันมีค่ายิ่งในการเป็นกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

ขอกราบขอบพระคุณ รศ.อรุณี คงศักดิ์ไพศาล ที่กรุณาให้คำปรึกษาและคำแนะนำในการใช้เครื่องเจลาเพอมีเอเบิลโครมาโตกราฟี และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่วิทยาศาสตร์ คุณกัลยา มงคลโภชน์ ที่กรุณาอำนวยความสะดวกระหว่างการใช้เครื่องเจลาเพอมีเอเบิลโครมาโตกราฟี

ขอกราบขอบพระคุณ ดร.พัชนี เจริญยิ่ง ที่กรุณาวิเคราะห์ผลของตัวอย่างด้วยเครื่องนิวเคลียร์แมกนีติกเรโซแนนซ์

ขอกราบขอบพระคุณฝ่ายประกันคุณภาพ องค์การเภสัชกรรม กรุงเทพฯ ที่กรุณาเอื้อเพื่อให้ใช้เครื่องฟลูออโรเรสเซนส์สเปคโตรโฟโตมิเตอร์ และภาควิชาวิศวกรรมเครื่องกล คณะวิศวกรรมศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง ที่กรุณาเอื้อเพื่อให้ใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบกวาด

ขอกราบขอบพระคุณ พ่อ แม่ และอา ที่เคารพรักยิ่ง และขอบคุณน้องชาย น้องนรสิทธิ์ สิทธิเวชจิตร น้องอุกฤษฏ์ วาณิชย์ก่อกุล เพื่อนๆ และพี่ๆ ที่ให้การสนับสนุนและเป็นกำลังใจที่ดียิ่งตลอดการทำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้

คุณค่า และประโยชน์อันพึงมีจากวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยขอมอบแด่ผู้มีพระคุณทุกท่าน

ศุภชัย ขวณะศักดิ์

# สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย .....	I
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ .....	III
กิตติกรรมประกาศ .....	IV
สารบัญ .....	V
สารบัญตาราง .....	VIII
สารบัญรูป .....	IX
บทที่ 1 บทนำ .....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา .....	1
1.2 ความมุ่งหมายและวัตถุประสงค์ของการวิจัย .....	4
1.3 ขอบเขตการวิจัย .....	4
บทที่ 2 งานวิจัยและทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง .....	5
2.1 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง .....	5
2.2 พอลิแลกติกแอซิด หรือพอลิแลกไทด์ .....	6
2.3 พอลิเอทิลีนไกลคอล .....	8
2.4 โคพอลิเมอร์ .....	9
2.5 บล็อกโคพอลิเมอร์ .....	11
2.6 พอลิเมอร์ที่ย่อยสลายได้ .....	12
2.7 ไมโครแคปซูล .....	15
บทที่ 3 การดำเนินการวิจัย .....	19
3.1 สารเคมี .....	19
3.2 เครื่องมือ .....	19
3.3 ขั้นตอนการวิจัย .....	20
บทที่ 4 ผลและวิเคราะห์ผลการวิจัย .....	27

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

# สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
4.1 การสังเคราะห์ PLLA- <i>b</i> -PEG ด้วยเทคนิคบัลคโคพอลิเมอไรเซชัน .....	27
4.2 การศึกษาน้ำหนักโมเลกุลของ PLLA- <i>b</i> -PEG .....	28
4.3 การศึกษาสัดส่วนของ LLA : PEG .....	33
4.4 การศึกษาการเตรียมและลักษณะของไมโครแคปซูล .....	43
4.4.1 การศึกษาการกระจายขนาดของไมโครแคปซูล .....	43
4.4.2 การศึกษาสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูล .....	45
4.5 ศึกษาการย่อยสลาย .....	46
4.5.1 การศึกษาสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูล .....	46
4.5.1.1 การศึกษาสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA- <i>b</i> -PEG สัดส่วน 300 : 0 .....	46
4.5.1.2 การศึกษาสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA- <i>b</i> -PEG สัดส่วน 300 : 1 .....	46
4.5.1.3 การศึกษาสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA- <i>b</i> -PEG สัดส่วน 300 : 2 .....	49
4.5.1.4 การศึกษาสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA- <i>b</i> -PEG สัดส่วน 300 : 3 .....	49
4.5.2 การศึกษาการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูล .....	52
4.5.2.1 การศึกษาการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโคร- แคปซูลที่เตรียมจาก PLLA- <i>b</i> -PEG สัดส่วน 300 : 0 .....	52
4.5.2.2 การศึกษาการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโคร- แคปซูลที่เตรียมจาก PLLA- <i>b</i> -PEG สัดส่วน 300 : 1 .....	54
4.5.2.3 การศึกษาการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโคร- แคปซูลที่เตรียมจาก PLLA- <i>b</i> -PEG สัดส่วน 300 : 2 .....	57
4.5.2.4 การศึกษาการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโคร- แคปซูลที่เตรียมจาก PLLA- <i>b</i> -PEG สัดส่วน 300 : 3 .....	59
4.6 การศึกษารูปแบบการปล่อยเด็กแทนในหลอดทดลอง .....	63
4.6.1 การศึกษารูปแบบการปล่อยเด็กแทนในหลอดทดลองจากไมโคร- แคปซูลที่เตรียมจาก PLLA- <i>b</i> -PEG สัดส่วน 300 : 0 .....	63

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

## สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
4.6.2 การศึกษารูปแบบการปล่อยเด็กเทรนในหลอดทดลองจากไมโคร- แคปซูลที่เตรียมจาก PLLA- <i>b</i> -PEG สัดส่วน 300 : 1 และ 300 : 2 .....	65
4.6.3 การศึกษารูปแบบการปล่อยเด็กเทรนในหลอดทดลองจากไมโคร- แคปซูลที่เตรียมจาก PLLA- <i>b</i> -PEG สัดส่วน 300 : 3 .....	66
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ .....	69
เอกสารอ้างอิง .....	72
ภาคผนวก .....	75
ภาคผนวก ก .....	76
ภาคผนวก ข .....	77
ภาคผนวก ค .....	78
ภาคผนวก ง .....	79
ประวัติผู้เขียน .....	80

# สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
2.1 แสดงขั้นตอนการย่อยสลายของพอลิเมอร์ด้วยกระบวนการไฮโดรไลซิส .....	14
2.2 แสดงประโยชน์ของตัวอย่างยาที่ถูกบรรจุภายในไมโครแคปซูล ชนิดของตัวทำละลายอินทรีย์ และพอลิเมอร์ที่ใช้ในการเตรียมไมโครแคปซูล .....	17
4.1 แสดงผลการสังเคราะห์ PLLA- <i>b</i> -PEG จาก LLA และ PEG ที่มีสัดส่วนโดยโมลต่างๆ กัน .....	27
4.2 แสดงผลของน้ำหนักโมเลกุลของ PLLA- <i>b</i> -PEG ที่มีสัดส่วนโดยโมลของ PEG ต่างๆ กัน .....	28
4.3 แสดงผลของน้ำหนักโมเลกุลของโพลิโกลแอค-แลกไทด์ที่เตรียมจาก PLLA- <i>b</i> -PEG ที่มีสัดส่วนโดยโมลของ PEG ต่างๆ กัน .....	30
4.4 แสดงผลการวิเคราะห์สัดส่วนระหว่าง LLA : PEG ใน PLLA- <i>b</i> -PEG ที่มีสัดส่วนโดยโมลของ PEG ต่างๆ กันจากเทคนิค <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) สเปกโตรสโกปี .....	33
4.5 แสดงผลการเตรียมไมโครแคปซูลจาก PLLA- <i>b</i> -PEG ที่มีสัดส่วนโดยโมลของ PEG ต่างๆ กัน .....	43
4.6 แสดงผลการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA- <i>b</i> -PEG สัดส่วน 300 : 0 .....	52
4.7 แสดงผลการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA- <i>b</i> -PEG สัดส่วน 300 : 1 .....	54
4.8 แสดงผลการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA- <i>b</i> -PEG สัดส่วน 300 : 2 .....	57
4.9 แสดงผลการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA- <i>b</i> -PEG สัดส่วน 300 : 3 .....	58
4.10 แสดงปริมาณของเด็กแทนที่ถูกปล่อยออกจากไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA- <i>b</i> -PEG ที่มีสัดส่วนโดยโมลของ PEG ต่างๆ กัน .....	63

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

# สารบัญรูป

รูปที่	หน้า
2.1 แสดงปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันแบบควบแน่นของกรดแลกติก .....	6
2.2 แสดงการเตรียม PLA จาก LA โดยมีตัวเร่งปฏิกิริยาแบบเปิดวง .....	7
2.3 แสดง stereoisomer ของ PLA ตามการหมุนแสงระนาบโพลาไรส์ของ PDLA และ PLLA .....	7
2.4 แสดงสูตรโครงสร้างของพอลิเอทิลีนไกลคอล .....	8
2.5 แสดงการเตรียม PEG จาก EO โดยใช้ตัวริเริ่มปฏิกิริยาที่เป็นเบส .....	9
2.6 แสดงโคพอลิเมอร์ที่แบ่งตามลักษณะของการจัดเรียงตัวของมอนอเมอร์ .....	10
2.7 แสดงการจัดเรียงตัวของบล็อกโคพอลิเมอร์ ตามลักษณะการจัดเรียงตัวของมอนอเมอร์ .....	11
2.8 แสดงโครงสร้างของพอลิเมอร์สังเคราะห์ที่มีสมบัติย่อยสลายได้ .....	13
2.9 แสดงขั้นตอนการเตรียมไมโครแคปซูลด้วยเทคนิค w/o/w อิมัลชัน .....	16
2.10 แสดงลักษณะภายนอกของไมโครแคปซูล และรูปตัดขวางของไมโครแคปซูลที่ภายในประกอบไปด้วย 1 แกน และภายในที่ประกอบไปด้วยหลายแกน .....	17
2.11 แสดงโครงสร้างของเอฟไอทีซี .....	18
3.1 แสดงการเตรียมไมโครแคปซูล จากเทคนิคการระเหยตัวทำละลายอินทรีย์ของ w/o/w อิมัลชัน .....	23
4.1 แสดงการสังเคราะห์ PLLA-b-PEG จาก LLA และ PEG .....	27
4.2 แสดง GPC โครมาโตแกรมของ PLLA-b-PEG ที่มีสัดส่วนโดยโมลของ PEG ต่างๆ กัน ในตัวทำละลาย THF .....	29
4.3 แสดง GPC โครมาโตแกรมของโพลิโกแอล-แลกไทด์ที่เตรียมจาก PLLA-b-PEG ที่มีสัดส่วนโดยโมลของ PEG ต่างๆ กัน .....	31
4.4 แสดงการสังเคราะห์ PLLA โดยการเปิดวงของ LLA โดยผ่านกลไกพอลิเมอไรเซชันด้วยไอออนบวก .....	32
4.5 แสดง $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) สเปกตรัมของ PLLA-b-PEG สัดส่วน 300 : 0 .....	34
4.6 แสดง $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) สเปกตรัมของ PLLA-b-PEG สัดส่วน 300 : 1 .....	35
4.7 แสดง $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) สเปกตรัมของ PLLA-b-PEG สัดส่วน 300 : 2 .....	36
4.8 แสดง $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) สเปกตรัมของ PLLA-b-PEG สัดส่วน 300 : 3 .....	37

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

## สารบัญรูป (ต่อ)

รูปที่	หน้า
4.9 แสดง GPC โคโรมาโตรแกรมของ PLLA- <i>b</i> -PEG ที่สัดส่วน 300 : 0 ในตัวทำละลายอินทรีย์ THF .....	39
4.10 แสดง GPC โคโรมาโตรแกรมของ PLLA- <i>b</i> -PEG ที่สัดส่วน 300 : 1 ในตัวทำละลายอินทรีย์ THF .....	40
4.11 แสดง GPC โคโรมาโตรแกรมของ PLLA- <i>b</i> -PEG ที่สัดส่วน 300 : 2 ในตัวทำละลายอินทรีย์ THF .....	41
4.12 แสดง GPC โคโรมาโตรแกรมของ PLLA- <i>b</i> -PEG ที่สัดส่วน 300 : 3 ในตัวทำละลายอินทรีย์ THF .....	42
4.13 แสดงการกระจายขนาดของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA- <i>b</i> -PEG ที่มีสัดส่วนโดยโมลของ PEG ต่างๆ กัน .....	44
4.14 แสดงสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA- <i>b</i> -PEG ที่มีสัดส่วนโดยโมลของ PEG ต่างๆ กัน .....	45
4.15 แสดงการเปลี่ยนแปลงสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA- <i>b</i> -PEG สัดส่วน 300 : 0 จากเวลา 0 - 60 วัน .....	47
4.16 แสดงการเปลี่ยนแปลงสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูล ที่เตรียมจาก PLLA- <i>b</i> -PEG สัดส่วน 300 : 1 จากเวลา 0 - 60 วัน .....	48
4.17 แสดงการเปลี่ยนแปลงสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูล ที่เตรียมจาก PLLA- <i>b</i> -PEG สัดส่วน 300 : 2 จากเวลา 0 - 60 วัน .....	50
4.18 แสดงการเปลี่ยนแปลงสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูล ที่เตรียมจาก PLLA- <i>b</i> -PEG สัดส่วน 300 : 3 จากเวลา 0 - 60 วัน .....	51
4.19 แสดง GPC โคโรมาโตรแกรมของไมโครแคปซูล ที่เตรียมจาก PLLA- <i>b</i> -PEG สัดส่วน 300 : 0 จากเวลา 0 - 60 วัน .....	53
4.20 แสดง GPC โคโรมาโตรแกรมของไมโครแคปซูล ที่เตรียมจาก PLLA- <i>b</i> -PEG สัดส่วน 300 : 1 จากเวลา 0 - 60 วัน .....	55
4.21 แสดงแบบจำลองการศึกษาการย่อยสลายของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA- <i>b</i> -PEG ในน้ำ .....	56

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

## สารบัญรูป (ต่อ)

รูปที่	หน้า
4.22 แสดง GPC โคโรมาโตรแกรมของไมโครแคปซูล ที่เตรียมจาก PLLA- <i>b</i> -PEG สัดส่วน 300 : 2 จากเวลา 0 - 60 วัน .....	58
4.23 แสดง GPC โคโรมาโตรแกรมของไมโครแคปซูล ที่เตรียมจาก PLLA- <i>b</i> -PEG สัดส่วน 300 : 3 จากเวลา 0 - 60 วัน .....	60
4.24 แสดงการลดลงของน้ำหนักโมเลกุลของ PLLA- <i>b</i> -PEG ที่เตรียมได้จาก PEG สัดส่วนต่างๆ เทียบกับเวลา .....	61
4.25 แสดงรูปแบบการปล่อยเด็กเทรนแบบสะสมเทียบกับเวลาของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA- <i>b</i> -PEG สัดส่วน 300 : 0 .....	64
4.26 แสดงรูปแบบการปล่อยเด็กเทรนแบบสะสมเทียบกับเวลาของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA- <i>b</i> -PEG สัดส่วน 300 : 1 และ 300 : 2 .....	65
4.27 แสดงรูปแบบการปล่อยเด็กเทรนแบบสะสมเทียบกับเวลาของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA- <i>b</i> -PEG สัดส่วน 300 : 3 .....	67
4.28 แสดงรูปแบบการปล่อยเด็กเทรนแบบสะสมเทียบกับเวลาของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA- <i>b</i> -PEG ทุกสัดส่วน .....	68

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ในปี ค.ศ. 1931 Bungenburg de Jong และ Kaas [1] ได้เผยแพร่งานวิจัยและ พัฒนาการเตรียมไมโครแคปซูลจากเจลาตินด้วยเทคนิค coacervation เพื่อนำมาใช้งานทางด้านเภสัชกรรมเป็นครั้งแรก หลังจากนั้นได้มีงานวิจัยอื่นๆ อีกมากมายที่ได้ให้ความสำคัญที่จะนำไมโครแคปซูลมาใช้งานทางด้านเภสัชกรรม ทั้งที่มีการพัฒนาทางด้านเทคนิคการเตรียมไมโครแคปซูล ชนิดของสารที่จะนำมาใช้ในการเตรียมไมโครแคปซูล ตัวอย่างยาที่จะนำมาใช้ในการศึกษารูปแบบการปล่อยยา ตลอดจนสภาวะที่ใช้ในการเตรียมไมโครแคปซูล ปัจจุบันนอกจากทางด้านเภสัชกรรมแล้ว ไมโครแคปซูลยังถูกนำมาใช้ทางด้านการแพทย์ เกษตรกรรม อาหาร และเครื่องสำอางค์ เป็นต้น ทางด้านการแพทย์และเภสัชกรรม ไมโครแคปซูลถูกนำมาใช้เป็นตัวพาหยา (drug delivery device) [2-6] ซึ่งสามารถควบคุมอัตราการปล่อยยาอย่างเหมาะสม และช่วยป้องกันประสิทธิภาพของยาต่อสิ่งแวดล้อมในระหว่างที่นำพาหยาไปยังเป้าหมาย (target) ซึ่งนอกจากจะเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาแล้ว ยังเป็นการลดจำนวนครั้งของการให้ ยาและปริมาณการให้ยาที่มากเกินไปแก่คนป่วยที่รับการรักษา และจะทำให้การเกิดผลข้างเคียงอันเนื่องจากการให้ยา นอกจากนี้การเตรียมตัวพาหยาให้อยู่ในรูปของไมโครแคปซูลยังมีประโยชน์เนื่องจากขนาดที่เล็กทำให้สามารถนำเข้าสู่ร่างกายได้ทั้งการรับประทาน (oral route) การให้ทางหลอดเลือด (parenteral route) หรือการฝัง (implant) ตามอวัยวะต่างๆ

พอลิเมอร์ที่ถูกนำมาใช้เตรียมไมโครแคปซูลนั้นมีทั้งประเภทที่ย่อยสลายไม่ได้ (non-degradable polymer) และพอลิเมอร์ที่ย่อยสลายได้ (degradable polymer) อย่างไรก็ตามพอลิเมอร์กลุ่มที่ย่อยสลายได้นั้นจะมีข้อดีกว่า เนื่องจากจะไม่มีการตกค้างในร่างกายหลังจากที่มีการปล่อยยาออกมาแล้ว พอลิเมอร์ที่ย่อยสลายได้นั้น มีทั้งพอลิเมอร์ที่ได้จากธรรมชาติ (natural polymer) และพอลิเมอร์สังเคราะห์ (synthetic polymer) ในปัจจุบันพอลิเมอร์ที่ได้จากธรรมชาติได้รับความสนใจลดลง เนื่องจากสมบัติของพอลิเมอร์ประเภทนี้เมื่อนำมาใช้เป็นสารตั้งต้นแล้วพบว่ายากต่อการควบคุมให้บริสุทธิ์และมีสมบัติเหมือนกันทุกๆ ครั้งของการผลิต [7] จึงทำให้นักวิทยาศาสตร์หลายคนหันมาสนใจพอลิเมอร์สังเคราะห์กันมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งพอลิเอสเตอร์สายโซ่ตรง (aliphatic polyester) เช่น พอลิไกลคอลิกแอซิด [poly(glycolic acid)] พอลิ(เอปซิลอน-คาร์โพรแลกโตน) [poly( $\epsilon$ -caprolactone), PCL] และพอลิ(3-ไฮดรอกซีบิวทิลเลต) [poly(3-hydroxybutyrate), PHB] นอกจากนี้พอลิแลกไทด์ [poly(lactide), PLA] ก็เป็นพอลิเอสเตอร์สายโซ่ตรงอีกตัวหนึ่งที่น่าสนใจ มีการนำ PLA มาใช้เป็นวัสดุทางการแพทย์ (biomedical

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการแข่งขันเพื่อการศึกษาเท่านั้น เมื่อผู้ดูแลเห็นใบแจ้งประสงค์ในการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

material) มาเป็นเวลานานแล้ว เช่น นำมาเตรียมเป็นออร์โทพีดิก เพลท (orthopedic plate) [8] ไหมละลาย (suture) [9] อวัยวะเทียม (prosthesis device) [10] วาสคูลาร์ กราฟท์ (vascular graft) [11] และตัวพายา (drug carrier) [2-6] เป็นต้น ทั้งนี้เนื่องจาก PLA มีคุณสมบัติสามารถเข้ากันได้กับร่างกาย (biocompatibility) และสามารถย่อยสลายได้ (biodegradability) เพราะสามารถเกิดไฮโดรไลซิส (hydrolysis) ที่หมู่เอสเทอร์ในสายโซ่พอลิเมอร์แล้วให้ผลผลิตเป็นกรดแลคติก (lactic acid) ที่สามารถขับออกจากร่างกายได้ [12] ปัจจุบันมีการเผยแพร่งานวิจัยเกี่ยวกับการเตรียมไมโครแคปซูลจาก PLA ออกมาอย่างมากมาย อย่างไรก็ตาม PLA เป็นพอลิเมอร์ประเภทไม่ชอบน้ำ (hydrophobic polymer) ซึ่งทำให้รูปแบบการปล่อยยาของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLA เกิดเป็น 2 ช่วงขึ้น คือช่วงแรกที่ไม่มีการปล่อยยา และต่อมาคือช่วงของการปล่อยยา สำหรับช่วงที่ไม่มีการปล่อยยาเกิดขึ้น เนื่องจากกรณีที่น้ำแพร่เข้าไปในเมทริกซ์ (matrix) ของไมโครแคปซูลได้ค่อนข้างยากในช่วงแรก นอกจากนี้สมบัติความไม่ชอบน้ำยังส่งผลให้การย่อยสลายเกิดขึ้นได้ค่อนข้างช้า ปัจจุบันมีการปรับปรุงสมบัติดังกล่าวของ PLA โดยนำ PLA มาเตรียมเป็นโคพอลิเมอร์ เช่น โคพอลิเมอร์ของแลคไทด์ (lactide, LA) กับไกลคอลิด [Poly(lactide-co-glycolide), PLGA] [13-14] หรือนำมาผสมกับพอลิเมอร์ที่มีสมบัติชอบน้ำ (hydrophilic polymer) เช่น PEG เป็นต้น [15]

PEG เป็นพอลิเมอร์ที่มีสมบัติชอบน้ำ และเป็นพอลิเมอร์ที่ได้รับการยอมรับจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (United State Food and Drug Administration, FDA) ว่าสามารถใช้ได้กับภายในร่างกาย เนื่องจากไม่เป็นพิษ (non-toxic) [16] ไม่เป็นสารกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองของร่างกาย (antigenicity) ไม่เป็นสารกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย (non-immunogenic) และสามารถขับออกจากร่างกายได้โดยผ่านทางไต (renal route) จึงมีการนำ PEG มาใช้ทางการแพทย์ และเภสัชกรรมกันอย่างกว้างขวาง

ดังนั้นในการวิจัยนี้จึงเป็นการศึกษาการเตรียมไมโครแคปซูลจาก PLA-*b*-PEG โดยทำการสังเคราะห์ PLA-*b*-PEG ที่มีสัดส่วนโดยโมลของ LLA : PEG ต่างๆ กัน ด้วยเทคนิคบัลคโคพอลิเมอร์ไรเซชัน ที่มีสแตนท์ออกโทเอทเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาตามวิธีการของ K.J. Zhu และคณะ สแตนท์ออกโทเอท [17-18] เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย เนื่องจากให้พอลิเมอร์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง แม้ว่าสแตนท์ออกโทเอทและตัวเร่งปฏิกิริยาอื่นๆ จะถูกกำจัดออกจากปฏิกิริยาได้ยาก แต่อันตรายเนื่องจากตัวเร่งปฏิกิริยาจะไม่อยู่ในระดับที่เป็นอันตรายเมื่อใช้ในปริมาณที่น้อย บล็อกโคพอลิเมอร์ที่เตรียมได้จะถูกนำมาหาสัดส่วนโดยโมลของ LLA : PEG ด้วยเครื่อง NMR และหาน้ำหนักโมเลกุลด้วยเครื่อง GPC จากนั้นนำบล็อกโคพอลิเมอร์ที่ได้ไปเตรียมไมโครแคปซูลด้วยเทคนิคการระเหยตัวทำละลายอินทรีย์ของ w/o/w อิมัลชัน [19-20] ที่มี PVA เป็นตัวสร้างอิมัลชัน ซึ่งเทคนิคนี้เหมาะสมกับการห่อหุ้มยาที่ชอบน้ำ (hydrophilic drug) ไมโคร-

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

แคปซูลที่เตรียมได้ถูกนำไปศึกษาปริมาณยาที่ถูกห่อหุ้มภายในไมโครแคปซูล (loading rate) และรูปแบบการปล่อยยาในหลอดทดลอง (*in vitro* release profile) ด้วยเครื่องฟลูออเรสเซนซ์-สเปกโตรโฟโตมิเตอร์ นอกจากนี้ยังศึกษารูปร่าง ขนาด และการย่อยสลายของไมโครแคปซูลด้วยเครื่อง SEM และอธิบายความสัมพันธ์ของการเปลี่ยนแปลงสัดส่วนโดยโมลของ LLA : PEG ต่อรูปแบบการปล่อยยาในหลอดทดลองและการย่อยสลายของไมโครแคปซูล



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

## 1.2 ความมุ่งหมายและวัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. สังเคราะห์บล็อกโคพอลิเมอร์ของ PLLA กับ PEG (PLLA-*b*-PEG) ที่มีสัดส่วนโดยโมลของ LLA : PEG เริ่มต้นเท่ากับ 300 : 0, 300 : 1, 300 : 2 และ 300 : 3 ด้วยวิธีบัลคโคพอลิเมอร์ไรเซชัน (bulk copolymerization) และมีสแตนนัสออกโทเอทเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (catalyst)
2. ศึกษาน้ำหนักโมเลกุลและสัดส่วนของบล็อกโคพอลิเมอร์ที่สังเคราะห์ได้
3. เตรียมไมโครแคปซูลจาก PLLA-*b*-PEG ด้วยเทคนิคการระเหยตัวทำละลายอินทรีย์ของวอเตอร์อินออยอินวอเตอร์อิมัลชัน [a solvent - evaporation technique of water in oil in water (w/o/w) emulsion] โดยมีพอลิ(ไวนิลแอลกอฮอล์) [poly(vinyl alcohol), PVA] เป็นตัวสร้างอิมัลชัน (emulsifier)
4. ศึกษาลักษณะของไมโครแคปซูลที่เตรียมได้
5. ศึกษารูปแบบการปล่อยยาในหลอดทดลอง (*in vitro* release profile study) และการย่อยสลายของไมโครแคปซูล (degradation study)

## 1.3 ขอบเขตการวิจัย

ศึกษาผลของสัดส่วน LLA : PEG ใน PLLA-*b*-PEG ต่อรูปแบบการปล่อยเอฟไอทีซี-เด็กแทน (FITC-dextran) สัณฐานวิทยา (morphology) และการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูลก่อน และหลังการปล่อยเด็กแทน ด้วยเครื่องฟลูออเรสเซนส์สเปกโตรโฟโตมิเตอร์ SEM และ GPC

## บทที่ 2

# งานวิจัยและทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง

### 2.1 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

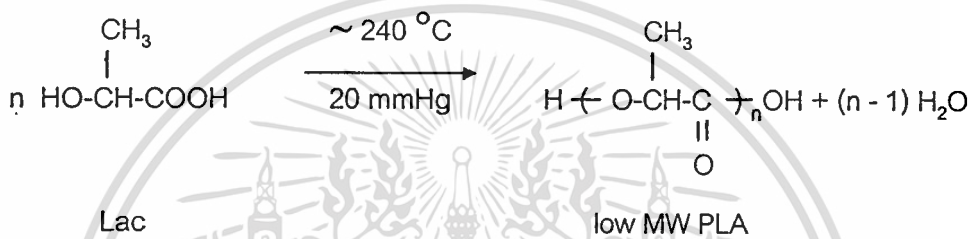
M. Sheth และคณะ [21] ได้นำ PLA และ PEG ในอัตราส่วนต่างๆ มาผสมกันโดยใช้ความร้อน จากนั้นนำพอลิเมอร์ผสมเหล่านั้นมาขึ้นรูป (extrude) เพื่อให้ได้แผ่นฟิล์ม จากการศึกษาการย่อยสลายของแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้ พบว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากพอลิเมอร์ผสมจะเกิดการย่อยสลายได้เร็วกว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจาก PLA เพียงอย่างเดียว และยังพบว่าในกรณีที่สัดส่วนของ PEG ในพอลิเมอร์ผสมมากกว่า 30% น้ำหนักของพอลิเมอร์ผสมที่หายไปในช่วงการย่อยสลายแบบไฮโดรไลซิสเกิดขึ้น เนื่องจากการย่อยสลาย (degradation) ของ PLA และการละลาย (solution) ออกไปของ PEG

K.J. Zhu และคณะ [22] ได้สังเคราะห์บล็อกโคพอลิเมอร์ระหว่าง PDLLA และ PEG (PDLLA-*b*-PEG) ด้วยเทคนิคบล็อกโคพอลิเมอร์ไรเซชัน ที่อุณหภูมิ 180 °C ที่มีสแตนด์สออกโทเอทเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา แล้วนำบล็อกโคพอลิเมอร์ที่ได้มาศึกษารูปแบบการปล่อยยา โดยเตรียมบล็อกโคพอลิเมอร์ให้อยู่ในรูปของฟิล์มที่ภายในห่อหุ้ม Norethisterone (NET) ซึ่งเป็นฮอร์โมนโปรเจสเตอร์โตนสังเคราะห์ สำหรับใช้ในการคุมกำเนิด จากนั้นศึกษาการย่อยสลายของแผ่นฟิล์มในน้ำ พบว่าสามารถควบคุมรูปแบบของการปล่อยยาและการย่อยสลายของแผ่นฟิล์มบล็อกโคพอลิเมอร์โดยการเปลี่ยนแปลงสัดส่วนโดยน้ำหนักของ DLLA กับ PEG

H. Wang และคณะ [23] ได้สังเคราะห์บล็อกโคพอลิเมอร์ระหว่าง PDON และ PEG (PDON-*b*-PEG) ด้วยเทคนิคบล็อกโคพอลิเมอร์ไรเซชัน ที่อุณหภูมิ 120 °C และมีสแตนด์สออกโทเอทเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา เป็นเวลา 10 ชั่วโมง หลังจากนั้นนำ PDON-*b*-PEG ที่สังเคราะห์ได้มาเตรียมเป็นตัวยานในรูปทรงกระบอก (Circular cylinder) เพื่อใช้ห่อหุ้ม Levonorgestrel (LNG) ซึ่งเป็นฮอร์โมนเพศหญิง สำหรับใช้ในการคุมกำเนิด พบว่าอัตราการปล่อย LNG เพิ่มขึ้น เมื่อเพิ่มสัดส่วนของ PEG หรือเพิ่มสมบัติการชอบน้ำของบล็อกโคพอลิเมอร์ ส่วนอัตราการปล่อย LNG อย่างเร็วในช่วงแรก (burst effect) ลดลงเมื่อมีหน่วยซ้ำๆ กันของ DON ในโซ่พอลิเมอร์ และอัตราการปล่อย LNG ในช่วงแรกนี้จะไม่เกิดขึ้น เมื่อสัดส่วนของ DON เพิ่มมากขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการปล่อย LNG จะคงที่ตลอดการทดลอง 25 วัน

## 2.2 พอลิแลคติกแอซิด หรือพอลิแลกไทด์ [Poly(lactic acid), Poly(lactide), PLA]

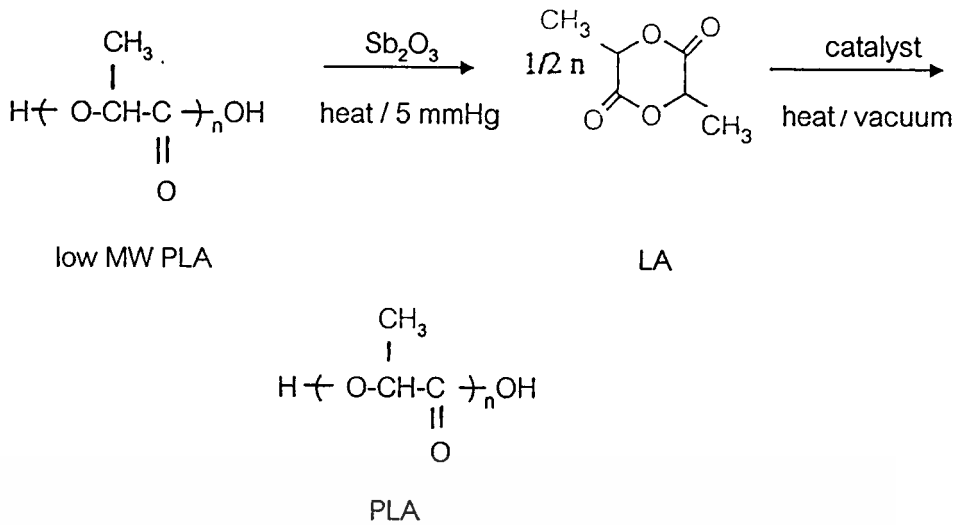
PLA เป็นพอลิเอสเทอร์สายโซ่ตรง (aliphatic polyester) ประเภทหนึ่งที่มีสมบัติสามารถย่อยสลายได้ PLA ถูกสังเคราะห์จากปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันแบบควบแน่น (condensation polymerization) ของกรดแลคติก (lactic acid, Lac) ซึ่งเป็นผลผลิตตัวหนึ่งที่เตรียมได้จากสารพวกคาร์โบไฮเดรต เช่น ข้าวโพด (corn) ข้าวบาร์เลย์ (barley) หางนม (whey) และน้ำตาล (sugar cane) นอกจากนี้ในทางอุตสาหกรรม Lac ยังถูกเตรียมได้จากถ่านหิน (coal) ปิโตรเลียม (petroleum) และแก๊สธรรมชาติ (natural gas) เป็นต้น สำหรับการสังเคราะห์ PLA แสดงได้ดังรูปที่ 2.1



รูปที่ 2.1 แสดงปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันแบบควบแน่นของกรดแลคติก

อย่างไรก็ตาม PLA ที่สังเคราะห์จากวิธีนี้มีน้ำหนักโมเลกุลไม่สูงมากนัก ส่วนมากได้เป็นโอลิโกเมอร์ (oligomer) แต่เมื่อนำโอลิโกเมอร์ที่ได้มาทำปฏิกิริยาย่อยสลาย (degradation) โดยให้ความร้อน และความดันต่ำๆ จะได้ LA ซึ่งมีโครงสร้างที่เป็นวงแหวนของไดแลคติกแอซิด LA ที่ได้นี้เมื่อนำมาทำปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันแบบเปิดวง (ring-opening polymerization) [24-25] โดยมีตัวเร่งปฏิกิริยาแบบเปิดวงก็จะได้ PLA สุดท้ายที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง วิธีสังเคราะห์นี้แสดงได้ดังรูปที่ 2.2

PLA สามารถละลายได้ในตัวทำละลายอินทรีย์ เช่น เอสเทอร์ (ester) อะโรมาติก (aromatic) และคลอโรฟอร์ม (chloroform) มีการนำ PLA มาใช้งานทางด้านทางการแพทย์ เช่น ไหมเย็บแผล (suture) [9] อวัยวะเทียม (prosthesis device) [10] วาสคูลาร์ กราฟท์ (vascular graft) [11] และยังใช้เตรียมเป็นตัวพายา [2-6] ที่สามารถควบคุมการปล่อยยาได้ ทั้งนี้เนื่องจาก PLA มีสมบัติที่ไม่เป็นพิษต่อร่างกาย เข้ากันได้กับร่างกาย และยังสามารถเกิดไฮโดรไลซิสได้อย่างช้าๆ ภายในร่างกาย และคงอยู่ในร่างกายโดยไม่เป็นอันตราย

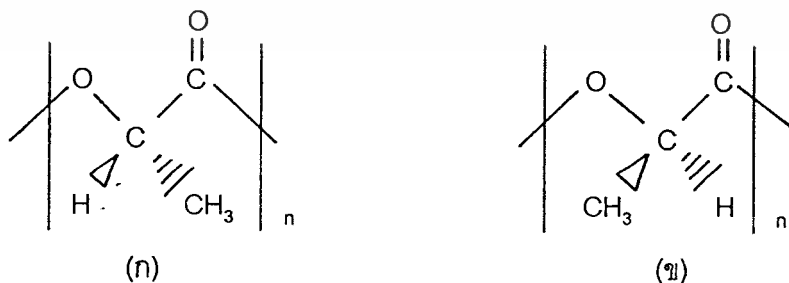


รูปที่ 2.2 แสดงการเตรียม PLA จาก LA โดยมีตัวเร่งปฏิกิริยาแบบเปิดวง

PLA มี stereoisomer 2 ประเภท [26] ตามการจัดเรียงตัวของ carbon center และความสามารถในการหมุนระนาบแสงโพลาไรส์ (plane-polarized light) คือ

1. พอลิดี-แลกติกแอซิด (poly(D-lactic acid), PDLA) สามารถหมุนระนาบแสงโพลาไรส์ไปทางขวาหรือตามเข็มนาฬิกา (dextrorotatory, D)
2. พอลิแอล-แลกติกแอซิด (poly(L-lactic acid), PLLA) สามารถหมุนระนาบแสงโพลาไรส์ไปทางซ้ายหรือทวนเข็มนาฬิกา (levorotatory, L)

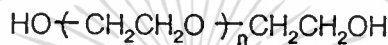
และสารผสมซึ่งประกอบด้วย D และ L ในสัดส่วนเท่ากัน (1 : 1) เรียกรวมกัน สารผสมที่ได้นี้จะไม่หมุนระนาบแสงโพลาไรส์ (optically inactive) เพราะ D และ L สามารถหมุนระนาบแสงโพลาไรส์ได้เท่าๆกัน แต่ทิศทางตรงข้ามกัน จึงเกิดการหักล้างกันพอดี สัญลักษณ์ที่ใช้แสดงสารผสมรวมกันคือ D,L รูปที่ 2.3 แสดง stereoisomer ของ PLA ตามการหมุนระนาบแสงโพลาไรส์



รูปที่ 2.3 แสดง stereoisomer ของ PLA ตามการหมุนระนาบแสงโพลาไรส์ของ (ก) PDLA  
(ข) PLLA

การที่ PLA มี stereoisomer แตกต่างกันส่งผลต่อการจัดเรียงตัวของอะตอมและโมเลกุลในสายโซ่ โดย PDLA มีพื้นฐานวิทยาเป็นแบบอสัณฐาน (amorphous) ขณะที่ PLLA มีพื้นฐานวิทยาเป็นแบบกึ่งผลึก (semi-crystalline) และมีความแข็งแกร่งสูงกว่า (high rigidity) [27] อย่างไรก็ตามการนำ PLLA มาใช้งานทางการแพทย์นั้นยังอยู่ในวงที่จำกัด เนื่องจากมีความเป็นผลึกสูง ทำให้ยากต่อการเกิดไฮโดรไลซิส การย่อยสลายของ PLLA ต้องใช้เวลานานบางครั้งเป็นปี ทั้งนี้ยังขึ้นกับน้ำหนักโมเลกุลของ PLLA สมบัติการย่อยสลายของ PLLA สามารถปรับปรุงได้โดยการนำไปเตรียมเป็นโคพอลิเมอร์ หรือนำไปผสมกับพอลิเมอร์ที่มีสมบัติชอบน้ำ เป็นต้น

### 2.3 พอลิเอทิลีนไกลคอล [Poly(Ethylene glycol), PEG] [28-29]

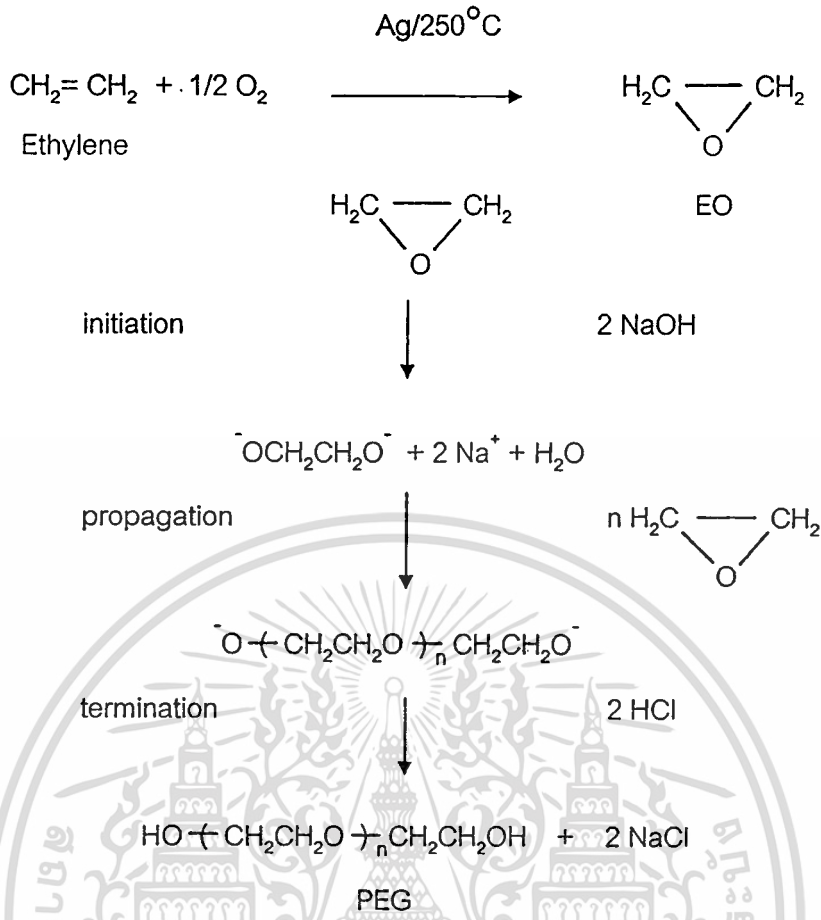


รูปที่ 2.4 แสดงสูตรโครงสร้างของพอลิเอทิลีนไกลคอล

พอลิเอทิลีนไกลคอลเป็นพอลิเมอร์ที่มีสูตรโครงสร้างแสดงดังรูปที่ 2.4 และมีน้ำหนักโมเลกุลอยู่ในช่วง 200 - 20,000 ปลายสายโซ่ประกอบด้วยหมู่ไฮดรอกซี (-OH) PEG เตรียมได้จากปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันของเอทิลีนออกไซด์ (ethylene oxide, EO) ซึ่งเป็นแก๊สไม่มีสี ไม่มีกลิ่นที่ความเข้มข้นน้อยกว่า 500 ppm มีจุดเดือดเท่ากับ 10.4°C ที่ความดัน 1 บรรยากาศ EO เตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่างเอทิลีนกับออกซิเจนที่มีตัวเร่งปฏิกิริยาออกซิเดชัน (oxidation catalyst) จากนั้นนำ EO มาทำปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันโดยกลไกการเปิดวง (ring-opening polymerization) ที่มีตัวริเริ่มปฏิกิริยาเป็นกรด เบส หรือสารประกอบเชิงซ้อนโคออร์ดิเนชัน ดัง รูปที่ 2.5 แสดงกรณีที่ตัวริเริ่มปฏิกิริยาเป็นเบส และถูกนำมาใช้เปิดวงของ EO เกิดเป็น พอลิเมอร์สายโซ่ยาวของ PEG จากกลไกการเกิดปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันแบบเติม (addition polymerization) กับ EO และปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันจะสิ้นสุดลงเมื่อเติมกรดลงไป [28]

PEG เป็นพอลิเมอร์ที่มีสมบัติชอบน้ำ (hydrophilic polymer) มีความเป็นผลึกสูงและอยู่ในสถานะของแข็งสามารถละลายได้ในน้ำ เนื่องจากสามารถเกิดพันธะไฮโดรเจน (hydrogen bonding) กับโมเลกุลของน้ำได้ อย่างไรก็ตามการละลายน้ำของ PEG จะลดลงเมื่อน้ำหนักโมเลกุลสูงขึ้น นอกจากนี้ PEG ยังสามารถละลายได้ในตัวทำละลายอินทรีย์ เช่น ทอลูอีน (toluene) คลอโรฟอร์ม (chloroform) ไดคลอโรมีเทน (dichloromethane) เอทานอล (ethanol) และแอซิโตน (acetone) ซึ่งค่าการละลายในตัวทำละลายเหล่านี้ขึ้นกับอุณหภูมิ PEG มีอุณหภูมิเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้ว (glass transition temperature,  $T_g$ ) ตั้งแต่ -60°C ถึง -75°C และมี

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 2.5 แสดงการเตรียม PEG จาก EO โดยใช้ตัวริเริ่มปฏิกิริยาที่เป็นเบส

อุณหภูมิหลอมตัว (melting temperature,  $T_m$ ) ตั้งแต่  $17^\circ\text{C}$  ถึง  $63^\circ\text{C}$  ทั้งนี้ขึ้นกับน้ำหนักโมเลกุลของ PEG

ปัจจุบัน PEG มีจำหน่ายภายใต้เครื่องหมายการค้าต่างๆ เช่น CARBOWAX®PEG, MPEG, POLY-G® และ Polyglycol®E เป็นต้น และได้ถูกนำมาใช้เป็นตัวทำละลาย (solvent) สารหล่อลื่น (lubricant) ตัวพา (carrier) สารเคลือบ (coating) สารยึดเกาะ (binding) สารลดแรงตึงผิว (surfactant) ในอุตสาหกรรมเครื่องสำอางค์ กระดาษ อาหาร และเส้นใย

#### 2.4 โคพอลิเมอร์ (Copolymer) [30]

โคพอลิเมอร์เป็นพอลิเมอร์ที่ได้จากการนำมอนอเมอร์ตั้งแต่ 2 ชนิด ขึ้นไปมาผ่านกระบวนการโคพอลิเมไรเซชัน ซึ่งอาจจะเป็นปฏิกิริยาพอลิเมไรเซชันแบบขั้น (step polymerization) หรือปฏิกิริยาพอลิเมไรเซชันแบบลูกโซ่ (chain polymerization) โดยทั่วไปกำหนดให้มอนอเมอร์ชนิดที่ 1 เป็น  $M_1$  และมอนอเมอร์ชนิดที่ 2 เป็น  $M_2$  หลังจากนั้นนำมอนอเมอร์ตั้งต้นมาผ่านเอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



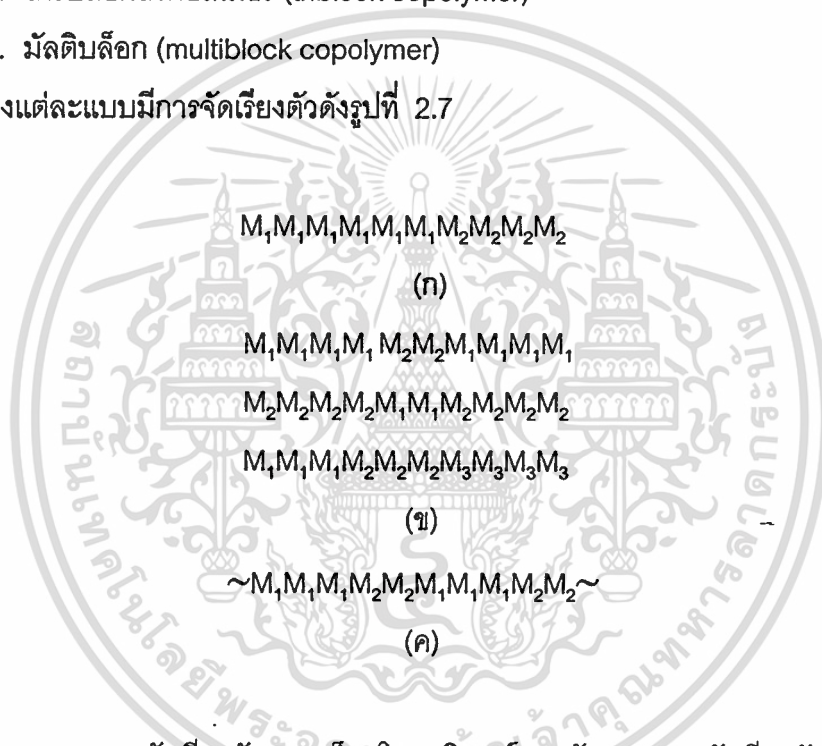
พอลิเมอร์ได้หลากหลายชนิด ด้วยการเปลี่ยนแปลงชนิดของมอนอเมอร์ตั้งต้น สัดส่วนของมอนอเมอร์ตั้งต้น หรือการเปลี่ยนสภาวะในการสังเคราะห์

## 2.5 บล็อกโคพอลิเมอร์ (Block copolymer)

จากคำจำกัดความของบล็อกโคพอลิเมอร์ที่กล่าวมาแล้ว ว่าเป็นพอลิเมอร์สายโซ่ตรงที่มอนอเมอร์แต่ละชนิดอยู่กันเป็นกลุ่ม บล็อกโคพอลิเมอร์ยังสามารถแบ่งตามลักษณะการจัดเรียงตัวของมอนอเมอร์ในสายโซ่ได้เป็น 3 กลุ่มใหญ่ๆ คือ

1. ไดบล็อกโคพอลิเมอร์ (diblock copolymer)
2. ไตรบล็อกโคพอลิเมอร์ (triblock copolymer)
3. มัลติบล็อก (multiblock copolymer)

ซึ่งแต่ละแบบมีการจัดเรียงตัวดังรูปที่ 2.7



รูปที่ 2.7 แสดงการจัดเรียงตัวของบล็อกโคพอลิเมอร์ตามลักษณะการจัดเรียงตัวของมอนอเมอร์ ก) ไดบล็อกโคพอลิเมอร์ ข) ไตรบล็อกโคพอลิเมอร์ ค) มัลติบล็อกโคพอลิเมอร์

การที่บล็อกโคพอลิเมอร์มีการจัดเรียงตัวที่แตกต่างกันขึ้นกับปัจจัยหลายประการ เช่น ชนิดของมอนอเมอร์ ชนิดของปฏิกิริยา และชนิดของตัวเร่งปฏิกิริยา เป็นต้น โดยเทคนิคในการเตรียมบล็อกโคพอลิเมอร์อาจทำได้หลายเทคนิค [31] เช่นพอลิเมอไรเซชันแบบขั้น (step polymerization) ใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาซีเกลอร์-นัตตา (Ziegler-Natta catalyst) แต่เทคนิคในการเตรียมบล็อกโคพอลิเมอร์ที่เหมาะสมที่สุดคือ การเตรียมจากหลักการของลิฟวิ่งพอลิเมอร์ในระบบของพอลิเมอไรเซชันด้วยไอออนลบ (anionic living polymerization) ซึ่งจะให้โคพอลิเมอร์ที่

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สามารถควบคุมน้ำหนักโมเลกุล มีการกระจายน้ำหนักโมเลกุลในช่วงแคบ และมี (stereoselectivity) ปฏิกริยาสามารถเกิดได้ที่อุณหภูมิต่ำ ดังนั้นการสังเคราะห์บล็อกโคพอลิเมอร์ที่มีสายโซ่ยาวจะสามารถทำได้เมื่อควบคุมสัดส่วนมอนอเมอร์ต่อตัวริเริ่มปฏิกริยา และปฏิกริยาจะสิ้นสุดโดยการถ่ายโอนส่วนที่มีประจุบวก โดยทั่วไปแล้วจะเป็นโปรตอนจากตัวทำละลาย

## 2.6 พอลิเมอร์ที่ย่อยสลายได้ (Degradable polymer) [32-33]

พอลิเมอร์ที่ย่อยสลายได้ เป็นพอลิเมอร์ที่เกิดจากการที่พันธะในสายโซ่หลักของพอลิเมอร์ ถูกทำลาย (bond scission) โดยกระบวนการทางเคมี (chemical) ชีวภาพ (biological) หรือแรงกระทำทางฟิสิกส์ (physical force) สามารถแบ่งพอลิเมอร์ที่ย่อยสลายได้เป็น 2 ประเภท คือ

1. พอลิเมอร์ที่ได้จากธรรมชาติ (natural polymer) เป็นพอลิเมอร์ที่พบได้ตามธรรมชาติ เช่น พอลิแซคคาไรด์ (polysaccharide) หรือพอลิเมอร์ที่เกิดจากการเชื่อมโยงของมอนอเมอร์ตามลำดับพันธุศาสตร์ (genetic sequence) เช่น โปรตีน (protein) เป็นต้น แม้ว่าพอลิเมอร์ที่พบได้จากธรรมชาติจะมีสมบัติการกระจายของน้ำหนักโมเลกุลใกล้เคียงกันทุกสายโซ่ (monodisperse) แต่พอลิเมอร์ประเภทนี้พบว่ายากต่อการนำมาทำให้บริสุทธิ์และทำให้มีสมบัติเท่ากันทุกๆ ครั้งของการผลิต นอกจากนี้ยังมีข้อจำกัดของพอลิเมอร์บางตัว เช่น คอลลาเจน (collagen) เมื่อถูกย่อยสลายด้วยเอนไซม์คอลลาเจเนส (collagenase enzyme) จะให้ผลผลิตพลอยได้ (side product) เป็นไซโตทอกซิก (cytotoxic) ซึ่งเป็นอันตรายต่อร่างกาย และภายในโครงสร้างของคอลลาเจนยังมีแอนติเจน (antigen) คือ ไทโรซีน (thyrosine) จำเป็นต้องตัดแอนติเจนนี้ออกมาก่อนที่จะนำไปใช้ นอกจากนี้พอลิเมอร์ที่ได้จากธรรมชาติยังนำมาขึ้นรูป (fabrication) ได้ยาก ไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในการผลิตโดยการขึ้นรูปที่ไซแมพิมพ์ (mold) หรือการอัดรีด (extrusion) เพื่อใช้เป็นตัวยาเชิงการค้า ปัจจุบันจึงทำให้พอลิเมอร์ที่ได้จากธรรมชาติมีแนวโน้มในการนำมาใช้ลดลง

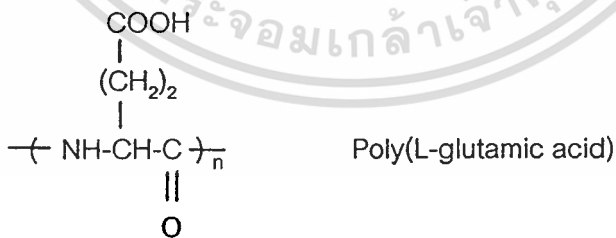
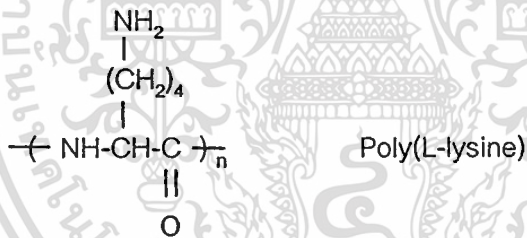
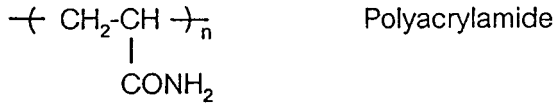
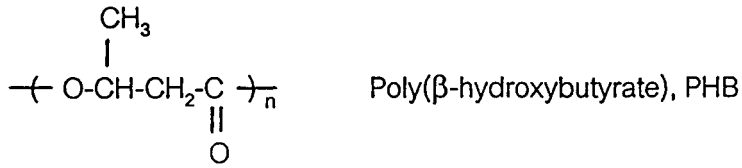
2. พอลิเมอร์สังเคราะห์ (synthetic polymer) เป็นพอลิเมอร์ที่เกิดจากปฏิกริยาเคมี ซึ่งภายในสายโซ่โมเลกุลประกอบด้วยมอนอเมอร์ชนิดเดียวกันตลอดทั้งสายโซ่หรือประกอบด้วยมอนอเมอร์ที่ต่างชนิดกันก็ได้ สมบัติของพอลิเมอร์เหล่านี้สามารถควบคุมได้ด้วยการควบคุมตัวแปรต่างๆ เช่นปริมาณและชนิดของมอนอเมอร์ สภาวะในการผลิต เป็นต้น จึงทำให้พอลิเมอร์ที่ได้ออกมาแต่ละครั้งมีสมบัติโดยเฉลี่ยใกล้เคียงกัน พอลิเมอร์สังเคราะห์ที่นิยมนำมาใช้เป็นพอลิเมอร์ที่ย่อยสลายได้ ได้แก่ พอลิเอสเตอร์ (polyester) พอลิเอไมด์ (polyamide) พอลิแอนไฮไดรด์ (polyanhydride) เป็นต้น ตัวอย่างของพอลิเมอร์เหล่านี้แสดงดังรูปที่ 2.8

นอกจากนี้สมบัติต่างๆ ของพอลิเมอร์สังเคราะห์ยังสามารถปรับปรุงได้โดยการเตรียมเป็น

โคพอลิเมอร์ (copolymer) พอลิเมอร์ผสม (polymer blend) พอลิเมอร์คอมพอสิต (polymer

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า

ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 2.8 แสดงโครงสร้างของพอลิเมอร์สังเคราะห์ที่มีสมบัติย่อยสลายได้

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

composite) หรือปรับปรุงโดยการเติมสารต่าง ๆ เช่น สารเติมแต่ง (additive) เพื่อให้เหมาะสมกับการนำไปใช้งานมากยิ่งขึ้น

การย่อยสลายของพอลิเมอร์เหล่านี้เกิดได้ด้วยกระบวนการต่างๆ เช่น การไฮโดรไลซิส การทำให้ปลอดเชื้อ (sterilization) และการย่อยสลายโดยทางชีวภาพ (biodegradation) เป็นต้น ซึ่งจะเกิดการย่อยสลายช้าเร็วที่สภาวะต่างๆ กัน เช่น ความเป็นกรดเบส และอุณหภูมิ เป็นต้น แต่ในการวิจัยนี้จะพิจารณาการย่อยสลายของพอลิเมอร์เนื่องจากการไฮโดรไลซิสเป็นสำคัญ ซึ่งสามารถพิจารณาปรากฏการณ์การย่อยสลาย (Phenomena of degradation) ของพอลิเมอร์เป็น 4 ขั้นตอน [34] ดังตารางที่ 2.1

ตารางที่ 2.1 แสดงขั้นตอนการย่อยสลายของพอลิเมอร์ด้วยกระบวนการไฮโดรไลซิส

1. ไฮเดรชัน (Hydration)	สูญเสียพันธะทุติยภูมิ เช่น แรงดึงดูดแวนเดอร์วาลส์ พันธะไฮโดรเจน และแรงดึงดูดระหว่างขั้ว
2. ความแข็งแรงลดลง (Strength Loss)	เริ่มมีการทำลายพันธะโคเวเลนต์ในสายโซ่หลัก
3. การลดลงของน้ำหนักโมเลกุล (Loss of MW Intensity)	เกิดการทำลายพันธะโคเวเลนต์ ทำให้น้ำหนักโมเลกุลลดลง
4. เกิดการละลาย หรือการลดลงของมวล (Solubility or Mass Loss)	เกิดการละลายของพอลิเมอร์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ ทำให้มวลของพอลิเมอร์ลดลง

ขั้นตอนที่ 1 เป็นการทำลายพันธะทุติยภูมิเนื่องจากเกิดไฮเดรชัน ได้แก่การทำลายของแรงแวนเดอร์วาลส์ (Vander Waals force) พันธะไฮโดรเจน (hydrogen bonding) และแรงดึงดูดระหว่างขั้ว (dipole force) ในขั้นตอนนี้การเกิดไฮเดรชันอาจใช้เวลาเป็นนาที่จนถึงเวลาเป็นปี ขึ้นกับสมบัติการชอบน้ำของพอลิเมอร์แต่ละชนิด การทำลายพันธะโคเวเลนต์อาจเกิดได้บ้างในขั้นตอนนี้

ขั้นตอนที่ 2 เป็นขั้นตอนเริ่มต้นของการทำลายพันธะโคเวเลนต์ในสายโซ่หลักของพอลิเมอร์ (backbone) ซึ่งเป็นขั้นตอนที่สำคัญที่สุดของการย่อยสลาย และมีผลทำให้สมบัติทางเคมีและสมบัติเชิงกลของพอลิเมอร์ลดลง ทั้งนี้อัตราการสูญเสียสมบัติทางเคมีและสมบัติเชิงกลจะขึ้นกับอัตราการทำลายพันธะ เช่น อัตราการทำลายพันธะในกรณีของพอลิเมอร์ที่มีสัณฐานวิทยาเป็นแบบอสัณฐานจะเกิดได้เร็วกว่าในกรณีของพอลิเมอร์ที่มีสัณฐานวิทยาแบบกึ่งผลึก เป็นผลให้สมบัติดังกล่าวของพอลิเมอร์แบบอสัณฐานลดลงอย่างรวดเร็ว

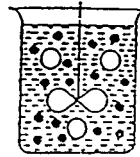
ขั้นตอนที่ 3 เป็นขั้นตอนการย่อยสลายที่เกิดต่อเนื่องจากขั้นตอนที่ 2 เกิดจากการทำลายพันธะโคเวเลนต์ในสายโซ่หลักของพอลิเมอร์มากขึ้น ทำให้น้ำหนักโมเลกุลของพอลิเมอร์ลดลง อย่างไรก็ตามมวลเริ่มต้นทั้งหมดของพอลิเมอร์ยังคงไม่มีการเปลี่ยนแปลงมากนัก

ขั้นตอนที่ 4 เป็นขั้นตอนที่ส่วนของพอลิเมอร์ถูกกำจัดออกไปโดยกระบวนการต่างๆ เช่น พอลิเมอร์มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำลงจนสามารถถูกละลายด้วยน้ำ ก็จะถูกน้ำชะล้างออกไป ทำให้มวลโดยรวมของพอลิเมอร์ลดลงอย่างรวดเร็ว

## 2.7 ไมโครแคปซูล (Microcapsule) [1,35-36]

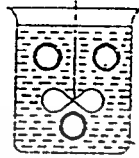
ไมโครแคปซูลเป็นรูปแบบหนึ่งของตัวพา (drug carrier) ที่มีขนาดตั้งแต่ไมครอนจนถึง 1-2 มิลลิเมตร ไมโครแคปซูลนี้ได้รับการพัฒนาขึ้นเพื่อใช้รักษาประสิทธิภาพของยา และใช้ควบคุมการปล่อยยาไปยังเป้าหมาย (target) ด้วยอัตราที่เหมาะสม ไมโครแคปซูลนอกจากจะใช้ในการห่อหุ้มยาแล้ว ยังมีการพัฒนานำไมโครแคปซูลมาห่อหุ้มสารเคมี (chemicals) ยาฆ่าแมลง (insecticides) ยาปราบวัชพืช (pesticides) ปุ๋ย (fertilizers) สีย้อม (dyes) น้ำหอม (perfumes) เป็นต้น ไมโครแคปซูลสามารถเตรียมได้หลายเทคนิคด้วยกัน เช่น เทคนิคการพอลิเมอไรเซชันระหว่างผิว (interfacial polymerization) ของไนลอนแคปซูล (Nylon capsule) [37-38] และเทคนิค coacervation ของ PLGA ไมโครแคปซูล [39] เทคนิคอิมัลชันออยอินวอเตอร์อิมัลชัน (w/o/w emulsion) [40] แสดงดังรูปที่ 2.9 ก็เป็นอีกเทคนิคหนึ่งที่น่าสนใจ เนื่องจากเป็นเทคนิคที่ไม่ยุ่งยาก และสามารถเตรียมไมโครแคปซูลที่ใช้ห่อหุ้มยาประเภทที่ชอบน้ำ (hydrophilic drug) ได้

เทคนิคนี้เริ่มจากสารละลายยาถูกทำให้กระจายเป็นหยดเล็กๆ ในตัวทำละลายอินทรีย์ของพอลิเมอร์ เรียกขั้นตอนนี้ว่าการเตรียมอิมัลชันออยอินวอเตอร์อิมัลชัน (w/o emulsion) ซึ่งเป็นกระบวนการสร้าง 3 วัฏภาค (establishment of three phase components) ซึ่งประกอบด้วยสารละลายยา (a core material) ที่จะถูกห่อหุ้มภายใน พอลิเมอร์ที่ใช้เป็นวัสดุเคลือบ (a coating material) และตัวทำละลายอินทรีย์ของพอลิเมอร์ซึ่งใช้เป็นตัวพาของเหลว และช่วยในการขึ้นรูป (a liquid manufacturing vehicle) หลังจากนั้นนำ w/o อิมัลชัน ไปเตรียมอิมัลชันซ้ำอีกครั้ง (re-emulsified) ในน้ำ เรียกขั้นตอนนี้ว่าการเตรียมอิมัลชันออยอินวอเตอร์อิมัลชัน (w/o/w emulsion) ซึ่งเป็นกระบวนการที่ทำให้พอลิเมอร์เข้ามาล้อมรอบสารละลายยา (deposition of liquid polymeric coating material) หลังจากนั้นสารละลายอินทรีย์ของพอลิเมอร์จะถูกทำให้ตกตะกอน (solidification of coating material) โดยการชักนำเอาตัวทำละลายอินทรีย์ในสารละลายพอลิเมอร์ให้หลุดออกมาจาก w/o/w อิมัลชัน โดยเทคนิคการระเหยตัวทำละลายอินทรีย์

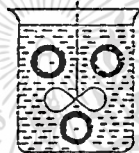


- core material
- coating material
- liquid vehicle

### 1. Establishment of three phase components



### 2. Deposition of liquid polymeric coating material



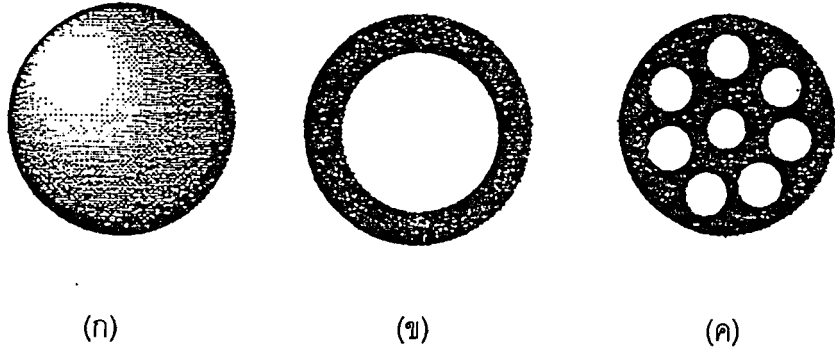
### 3. Solidification of coating material

## รูปที่ 2.9 แสดงขั้นตอนการเตรียมไมโครแคปซูลด้วยเทคนิค w/o/w อิมัลชัน

(solvent evaporation technique) หรือการนำ w/o/w อิมัลชันไปเทลงในตัวทำละลายที่สามารถแยกเอาตัวทำละลายอินทรีย์ของพอลิเมอร์ออกมา (organic phase separation technique) ซึ่งเทคนิคการแยกตัวทำละลายอินทรีย์ทั้ง 2 วิธีนี้ เป็นวิธีที่ง่ายและมีการใช้กันอย่างกว้างขวาง โดยทั่วไปไมโครแคปซูลที่ได้มักมีโครงสร้างภายนอกเป็นทรงกลม ขณะที่ภายในประกอบไปด้วยแกน (core) ซึ่งอาจมีเพียงแกนเดียว (monocore) หรือประกอบไปด้วยหลายๆ แกน (multicores) ดังรูปที่ 2.10

ปัจจุบันได้มีการพัฒนานำยาหลายชนิดมาบรรจุภายในไมโครแคปซูล ดังตารางที่ 2.2 ซึ่งแสดงชนิดของยา ประโยชน์ของยาที่ถูกบรรจุภายในไมโครแคปซูล ชนิดของตัวทำละลายอินทรีย์ และพอลิเมอร์ที่ใช้ในการเตรียมไมโครแคปซูล

แบบจำลองยา (model drug) ที่นำมาบรรจุในไมโครแคปซูลในงานวิจัยนี้คือ เด็กแทรน (dextran) ซึ่งเป็นชื่อสามัญ (generic name) ของแอลฟา-ดี-กลูโคส [ $\alpha$ -D-glucose,  $(C_6H_{10}O_5)_n$ ] ที่มีการเชื่อมต่อพันธะ (linking) ในแต่ละหน่วยด้วยแอลฟา-1,6 ( $\alpha$ -1,6) และ



รูปที่ 2.10 แสดงโครงสร้างของไมโครแคปซูล ก) ลักษณะภายนอกของไมโครแคปซูล ข) รูปตัดขวาง (cross-section) ของไมโครแคปซูลที่ประกอบด้วย 1 แกน (monocore) ค) รูปตัดขวางของไมโครแคปซูลที่ประกอบด้วยแกนภายในหลายแกน (multicores)

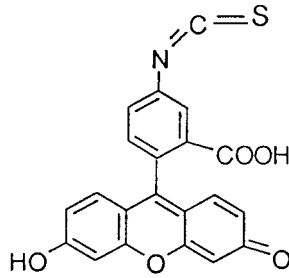
ประกอบไปด้วยหมู่ฟังก์ชันแอลกอฮอล์เป็นจำนวนมาก จึงเป็นสาเหตุให้เด็กแทรนมีความสามารถในการละลายน้ำสูง เด็กแทรนที่มีจำหน่ายในปัจจุบันมีน้ำหนักโมเลกุลตั้งแต่ 2,000 ถึง 1,000,000 การปล่อยเด็กแทรนจากไมโครแคปซูลนั้นสามารถศึกษาได้ โดยนำเด็กแทรนมาเชื่อมต้อพันธะกับฟลูออเรสซินไอโซไทโอไซยาเนต (fluorescein isothiocyanate, C<sub>21</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>5</sub>S, FITC) ซึ่งมีโครงสร้างแสดงดังรูปที่ 2.11 เป็นสารที่มีสีเหลืองอ่อนและให้แสงฟลูออเรสเซนซ์ ดังนั้นจะทำให้เด็กซ์แทรนสามารถถูกตรวจวัดได้โดยเครื่องฟลูออเรสเซนซ์สเปคโตรโฟโตมิเตอร์

ตารางที่ 2.2 แสดงประโยชน์ของยาที่ถูกบรรจุภายในไมโครแคปซูล ชนิดของตัวทำละลายอินทรีย์ และพอลิเมอร์ที่ใช้ในการเตรียมไมโครแคปซูล

ตัวทำละลายอินทรีย์ของพอลิเมอร์	พอลิเมอร์	ยา	ประโยชน์	อ้างอิง
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	PDLLA	Gentamicin and Cefazolin	Antibiotic	4
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Poly(fatty acid dimer -co-sebacic acid) P[FAD-SA]	Gonadotropin Releasing hormone, GnRH <sub>a</sub>	Inducing ovalation and enchancing spermiation in broodfish	41
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	PLGA	Cholestyctokinin	Parkinson's disease	5
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	PLA, PLGA	Tetanus toxoid (TT)	Malaria antigen	6

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า

ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 2.11 แสดงสูตรโครงสร้างของ FITC



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

# บทที่ 3

## การดำเนินการวิจัย

### 3.1 สารเคมี (Reagents)

1. แอล-แลกไทด์ (L-lactide, 3,6-dimethyl-1,4-dioxane-2,5-dione, LLA)
2. พอลิเอทิลีนไกลคอล [poly(ethylene glycol), PEG] น้ำหนักโมเลกุล 1,500
3. สแตนนัสออกโทเอท [stannous octoate, Sn(Oct)<sub>2</sub>]
4. พอลิ(ไวนิลแอลกอฮอล์) [poly(vinyl alcohol), PVA] น้ำหนักโมเลกุล 80,000 - 120,000 และมีเปอร์เซ็นต์ไฮโดรไลซิสเท่ากับ 88%
5. เอฟไอทีซี-เด็กแทรน (FITC-dextran) น้ำหนักโมเลกุล 4,400
6. พอลิสไตรีนมาตรฐาน (standard polystyrene, std. PS) น้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ  $5.00 \times 10^2$ ,  $2.64 \times 10^3$ ,  $9.11 \times 10^3$ ,  $1.76 \times 10^4$ ,  $3.82 \times 10^4$ ,  $1.90 \times 10^5$
7. ทริสบัฟเฟอร์ [Tris buffer, NH<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>OH)]
8. สารเคมีและตัวทำละลายอื่นๆ เป็นเกรดวิเคราะห์ (analytical grade)

### 3.2 เครื่องมือ (Instruments)

1. เครื่องโฮโมจีไนเซอร์ (Homogenizer) รุ่น X10/25
2. เครื่องฟลูออเรสเซนซ์สเปกโตรโฟโตมิเตอร์ (Fluorescence Spectrophotometer)
3. เครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์ (Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, NMR) รุ่น 300 MHz/52 mm
4. เครื่องเจลเพอร์เมเบิลโครมาโตกราฟี (Gel Permeable Chromatography, GPC) รุ่น Water 150-C
5. กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบกวาด (Scanning Electron Microscope, SEM) รุ่น JSM-5200
6. เครื่องทำแห้งโดยวิธีการระเหิด (Freeze Dryer) รุ่น Lyph-Lock 6
7. เครื่องเขย่า (Shaking bath) รุ่น Hetofrig CB 60 VS
8. กล้องจุลทรรศน์ รุ่น CH30RF 200

### 3.3 ขั้นตอนการวิจัย (Procedures)

#### 3.3.1 การตกผลึก LLA (Recrystallization of L-lactide)

นำ LLA 4 กรัม มาละลายในเอซีโตน 10 มิลลิลิตรที่อุณหภูมิ  $56^{\circ}\text{C}$  แล้วตั้งทิ้งไว้ให้ตกผลึกในตู้เย็น จากนั้นนำผลึกที่ได้มากรองด้วยกลาสฟิลเตอร์ (glass filter) แล้วล้างด้วยเอซีโตนที่เย็น นำผลึก LLA ที่ได้ไปทำให้แห้งโดยทิ้งไว้ในตู้อบสุญญากาศที่อุณหภูมิห้อง ( $35^{\circ}\text{C}$ ) ภายใต้ความดันบรรยากาศ 30 นิ้วปรอท เป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นนำ LLA ที่ได้ไปตกผลึกซ้ำอีกครั้งตามวิธีการดังกล่าว

#### 3.3.2 การตกตะกอน PEG [Precipitation of poly(ethylene glycol)]

นำ PEG 5 กรัม มาละลายในเตตระไฮโดรฟิวเรน (tetrahydrofuran, THF) 10 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิ  $67^{\circ}\text{C}$  จากนั้นนำไปตกตะกอนด้วยเฮกเซน (hexane) กรองตะกอนที่ได้ด้วยกลาสฟิลเตอร์ แล้วนำตะกอนของ PEG ที่ได้ไปทำให้แห้งในตู้อบสุญญากาศ ที่มีสภาวะดังข้อ

#### 3.3.1

3.3.3 การสังเคราะห์บล็อกโคพอลิเมอร์ของพอลิแลคไทด์ กับพอลิเอทิลีนไกลคอล โดยเทคนิคบัลค์โคพอลิเมอไรเซชัน [Bulk copolymerization of poly(L-lactide)-*block*-poly(ethylene glycol), PLLA-*b*-PEG]

สัดส่วนโดยโมลของ LLA : PEG น้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 1,500 ที่ใช้ในปฏิกิริยาตอนเริ่มต้นมี 4 สัดส่วนด้วยกันคือ

สูตร	สัดส่วนของ LLA : PEG (โมล)
F1	300 : 0
F2	300 : 1
F3	300 : 2
F4	300 : 3

การสังเคราะห์ PLLA-*b*-PEG ที่มีสัดส่วนโดยโมลของ LLA : PEG เท่ากับ 300 : 0 (F1), 300 : 1 (F2), 300 : 2 (F3) และ 300 : 3 (F4)

นำ LLA 2.6593 กรัม และ PEG 0.0923 กรัม ในกรณี F2 LLA เท่ากับ 2.1124 กรัม และ PEG 0.1466 กรัม ในกรณี F3 และ LLA เท่ากับ 1.9923 กรัม และ PEG 0.2075 กรัม ในกรณี (F4) ใส่ในขวดก้นกลม (round bottom flask) จากนั้นใส่สแตนนัสออกโทเอท 0.0075 กรัม (F2), 0.0059 กรัม (F3) และ 0.0056 กรัม (F4) (1 : 1000 โดยโมลของ LLA) ที่ละลายในทอลูอีน 400

ไมโครลิตร นำขวดไปใส่อากาศและตัวทำละลายทอลูอีนออกด้วยปั๊มสุญญากาศ (vacuum pump) เป็นเวลา 1 ชั่วโมง จากนั้นผ่านแก๊สไนโตรเจนเข้าไปในขวด แล้วใส่อากาศออกอีกครั้งเป็นเวลา 15 นาที ทำเช่นนี้สลับกันไปจำนวน 4 ครั้ง สุดท้ายทำให้เป็นสุญญากาศ แล้วนำไปวางในอ่างน้ำมัน (oil bath) ที่อุณหภูมิ  $140^{\circ}\text{C}$  เป็นเวลา 24 ชั่วโมง นำผลผลิตที่ได้มาละลายในคลอโรฟอร์ม และตกตะกอนด้วยเมทานอล ล้างตะกอนด้วยเมทานอลอีก 2 ครั้ง จากนั้นนำตะกอนที่ได้ไปทำให้แห้งโดยทิ้งไว้ในตู้อบสุญญากาศ

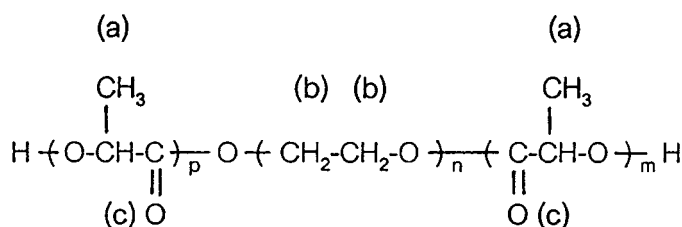
กรณีการสังเคราะห์ PLLA-*b*-PEG ที่มีสัดส่วนของ LLA : PEG เท่ากับ 300 : 0 (F1) นั้นใช้ออกทานอล (octanol) แทน PEG ที่มีสัดส่วนโดยโมลของออกทานอลต่อ LLA เท่ากับ 1 : 100 ทั้งนี้เพื่อควบคุมน้ำหนักโมเลกุลของ PLLA ไม่ให้มีน้ำหนักโมเลกุลสูง โดยนำ LLA 1.2423 กรัม สแตนนัสออกโทเอท 0.0035 กรัม และออกทานอล 0.0112 กรัม ใส่ในขวดกันกลม หลังจากนั้นทำการสังเคราะห์ตามขั้นตอนดังเช่นการสังเคราะห์ F1, F2, และ F3

### 3.3.4 การศึกษาน้ำหนักโมเลกุลของบล็อกโคพอลิเมอร์ (Determination of MW of block copolymers)

นำบล็อกโคพอลิเมอร์ที่ได้มาละลายในเตตระไฮโดรฟูแรนเกรดเอชพีแอลซี (Tetrahydrofuran, HPLC grade, THF) ในสัดส่วน 0.01%w/v จากนั้นนำมาศึกษาน้ำหนักโมเลกุลด้วยเครื่อง GPC ที่มีคอลัมน์ HT6E styragel ทำหน้าที่เป็นเฟสนิ่ง (stationary phase) และต่อกับเครื่องวัดค่าดัชนีหักเห (refractometer) ซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวตรวจวัด (detector) ใช้ THF เป็นเฟสเคลื่อนที่ (mobile phase) โดยมีอัตราการไหลเท่ากับ 0.7 มิลลิลิตรต่อนาที เปรียบเทียบน้ำหนักโมเลกุลของบล็อกโคพอลิเมอร์แต่ละชนิดกับน้ำหนักโมเลกุลของพอลิสไตรีนมาตรฐาน

### 3.3.5 การศึกษาสัดส่วนของบล็อกโคพอลิเมอร์ (Determination of composition of block copolymers)

นำบล็อกโคพอลิเมอร์ที่ได้มาหาจำนวนหน่วยที่ซ้ำกันของ LLA กับ PEG โดยใช้เครื่อง NMR ที่มีความเข้มสนามแม่เหล็กเท่ากับ 300 MHz โดยใช้  $\text{CDCl}_3$  เป็นตัวทำละลาย และการเลื่อนเชิงเคมี (chemical shift,  $\delta$ ) บันทึกในหน่วยพีพีเอ็ม (ppm) มีเตตระเมทิลซิลาน (tetramethyl silane, TMS) เป็นสารละลายอ้างอิงภายใน (internal reference) ซึ่ง  $\delta$  ของ PLLA-*b*-PEG แสดงได้ดังนี้



เมื่อ

a =  $^1\text{H-NMR}$  (in  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 1.55$  ppm ( $\text{CH}_3$ )

b =  $^1\text{H-NMR}$  (in  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 3.65$  ppm ( $\text{CH}_2$ )

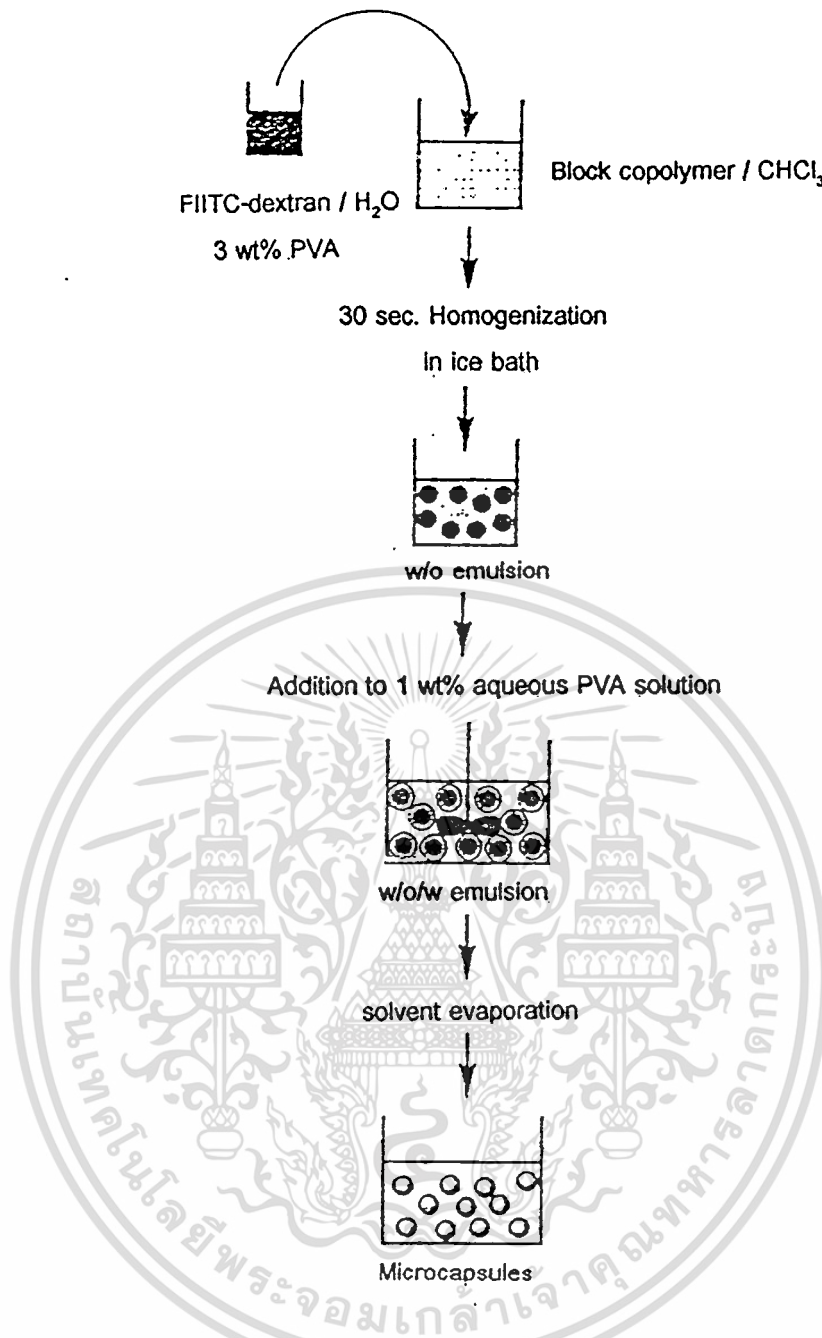
c =  $^1\text{H-NMR}$  (in  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 5.19$  ppm ( $\text{CH}$ )

หลังจากนั้นนำพื้นที่ได้กราฟของ  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) สเปคตรัม มาหาสัดส่วนของ LLA : PEG ใน บล็อกโคพอลิเมอร์

### 3.3.6 การเตรียมไมโครแคปซูลที่ภายในบรรจุเอฟไอทีซี-เด็กเทรน (Preparation of FITC- dextran loaded microcapsule)

ไมโครแคปซูลเตรียมจากเทคนิคการระเหยตัวทำละลายอินทรีย์ของวอดเตอร์อินออยอินวอดเตอร์อิมัลชัน (a solvent-evaporation technique of water in oil in water (w/o/w) emulsion) [42] แสดงดังรูปที่ 3.1

เตรียมสารละลายที่มีเอฟไอทีซี-เด็กเทรน 3.0 มิลลิกรัม ละลายในสารละลาย 3 wt% PVA ในน้ำ จำนวน 750 ไมโครลิตร แล้วเทสารละลายดังกล่าวลงในสารละลายที่มีบล็อกโคพอลิเมอร์ 200 มิลลิกรัมละลายอยู่ในคลอโรฟอร์ม 2.5 มิลลิลิตร จากนั้นนำขวดไปแช่ในอ่างน้ำแข็ง (ice bath) และกวนโดยใช้เครื่องโฮโมจีไนเซอร์ที่ความเร็วระดับ 3 (1,650 รอบต่อนาที) เป็นระยะเวลา 30 วินาที เพื่อทำให้เกิดวอดเตอร์อินออยอิมัลชัน (w/o emulsion) จากนั้นนำ w/o อิมัลชัน ที่ได้มาหยดอย่างรวดเร็วในสารละลาย 1 wt% ของ PVA ในน้ำจำนวน 80 มิลลิลิตร ที่มีการกวนอย่างสม่ำเสมอด้วยแท่งแม่เหล็ก (magnetic bar) ที่อุณหภูมิ  $35^\circ\text{C}$  จะได้อิมัลชันวอดเตอร์อิมัลชัน (w/o/w emulsion) จากนั้นกวนต่อไปเป็นระยะเวลา 120 นาที เพื่อไล่คลอโรฟอร์มออกไปก็จะได้อิมโครแคปซูล ล้างไมโครแคปซูลที่ได้ด้วยน้ำกลั่น 3 ครั้ง แล้วทำให้แห้งโดยเครื่องทำแห้งโดยวิธีการระเหิด (freeze dryer)



รูปที่ 3.1 แสดงการเตรียมไมโครแคปซูลจากเทคนิคการระเหยตัวทำละลายอินทรีย์ของ w/o/w อิมัลชัน

### 3.3.7 การศึกษาการปล่อยเอพไอทีซี-เด็กเทรน (*In vitro* release profile study)

นำไมโครแคปซูล 10 มิลลิกรัมไปแขวนลอย (suspend) ในสารละลายทริสบัฟเฟอร์ (10 mM Tris buffer, pH 7.4) จำนวน 10 มิลลิลิตร ในหลอดทดลองที่มีจุกปิด จากนั้นนำหลอดไปวางในเครื่องเขย่า (shaking bath) ความเร็วรอบ 100 รอบต่อนาที ควบคุมอุณหภูมิที่ 37°C ทุกๆ 24 ชั่วโมง ปิเปตเอาเฉพาะส่วนใสของสารละลาย (supernatant) ที่อยู่ชั้นบนของหลอดทดลอง 8 มิลลิลิตร นำไปหาปริมาณเด็กเทรนด้วยเครื่องฟลูออเรสเซนส์สเปคโตรโฟโตมิเตอร์ ที่ excitation เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

wavelength เท่ากับ 470 นาโนเมตร และ monitoring wavelength เท่ากับ 520 นาโนเมตร [42] และเติมสารละลายบัฟเฟอร์ใหม่ 8 มิลลิลิตรลงไปทดแทนในหลอดเดิม

3.3.8 การวิเคราะห์ประสิทธิภาพการห่อหุ้มเด็กเทรนภายในไมโครแคปซูล และเปอร์เซ็นต์ของปริมาณเด็กเทรนที่ถูกห่อหุ้มต่อไมโครแคปซูล (Determination of entrapment efficiency and dextran entrapment of FITC-dextran)

นำไมโครแคปซูล 10 มิลลิกรัม มาละลายในคลอโรฟอร์ม 2 มิลลิลิตร จากนั้นสกัดเด็กเทรนด้วยสารละลายทริสบัฟเฟอร์ (10 mM Tris buffer, pH 7.4) จำนวน 10 มิลลิลิตร นำสารละลายทริสบัฟเฟอร์ที่มีเด็กเทรนซึ่งอยู่บนบนของหลอดมาวิเคราะห์หาปริมาณเด็กเทรนด้วยเครื่องฟลูออเรสเซนซ์สเปกโตรโฟโตมิเตอร์ ที่มีสภาวะดังข้อ 3.3.7 หลังจากนั้นนำผลมาคำนวณหาประสิทธิภาพการห่อหุ้มเด็กเทรนภายในไมโครแคปซูล (Entrapment efficiency, %) และเปอร์เซ็นต์ของปริมาณเด็กเทรนที่ถูกห่อหุ้มต่อไมโครแคปซูล (Dextran entrapment, %) ได้ดังนี้



### หมายเหตุ

การเตรียมสารละลาย Tris buffer 10 mM, pH 7.4 [43]

ละลาย Tris buffer 1.21 กรัมในน้ำ 800 มิลลิลิตร ปรับ pH โดยใช้กรดไฮโดรคลอริก (hydrochloric acid) เข้มข้นจนกระทั่งได้ pH 7.4 แล้วปรับปริมาตรให้ได้ 1,000 มิลลิลิตร

$$\text{ประสิทธิภาพการห่อหุ้มเด็กแทน (\%)} = \frac{D_t \times 100}{D_i}$$

ภายในไมโครแคปซูล

$$\text{ปริมาณเด็กแทนที่ถูกห่อหุ้ม (\%)} = \frac{D_t \times 100}{W_t}$$

ต่อไมโครแคปซูล

เมื่อ  $D_t$  = ปริมาณเด็กแทนทั้งหมดที่ถูกห่อหุ้มจากไมโครแคปซูลที่เตรียมได้ (mg)

$D_i$  = ปริมาณเด็กแทนที่ใช้ตั้งต้น (mg)

$W_t$  = ปริมาณไมโครแคปซูลที่เตรียมได้ทั้งหมด (mg)

### 3.3.9 การทดสอบการย่อยสลายพอลิเมอร์ PLLA-*b*-PEG (*In vitro* degradation study)

#### 3.3.9.1 การศึกษาการเปลี่ยนแปลงสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูล (Microcapsule's morphology analysis)

นำไมโครแคปซูลไปแขวนลอยในสารละลายทริสบัฟเฟอร์ (10 mM Tris buffer, pH 7-4) จำนวน 10 มิลลิลิตร จากนั้นนำไปบ่ม (incubation) ที่อุณหภูมิ 37°C ที่มีการเปลี่ยนแปลงสารละลายทริสบัฟเฟอร์ทุกวัน เหมือนขั้นตอนการศึกษาการปล่อยเด็กแทน และที่เวลา 0, 3, 7, 14, 21, 30, 45 และ 60 วัน ให้แบ่งไมโครแคปซูลออกมาเล็กน้อย นำไปล้างด้วยน้ำกลั่น 3 ครั้ง และทำให้แห้งด้วยเครื่องทำแห้งโดยอาศัยวิธีการระเหิด จากนั้นนำไปศึกษาสัณฐานวิทยาด้วยเครื่อง SEM

#### 3.3.9.2 การศึกษาการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของบล็อกโคพอลิเมอร์ (Determination of MW changing of block copolymers)

แบ่งไมโครแคปซูลจากข้อ 3.3.9.1 ที่เวลา 0, 3, 7, 14, 21, 30, 45, และ 60 วัน หลังจากล้างไมโครแคปซูลด้วยน้ำกลั่น 3 ครั้ง และทำให้แห้งโดยวิธีการทำให้แห้งโดยอาศัยวิธีการระเหิดแล้ว นำไปละลายใน THF (0.01%w/v) และวิเคราะห์หาน้ำหนักโมเลกุลด้วยเครื่อง GPC ตามวิธี

### 3.3.4

## หมายเหตุ

จำนวนตัวอย่างในการทดลองที่ 3.3.7, 3.3.8 และ 3.3.9 เท่ากับ 3

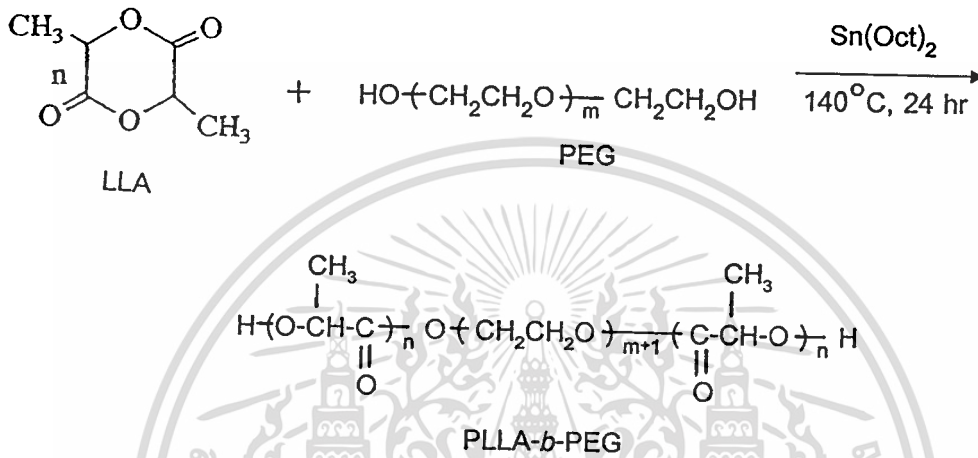


เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

## บทที่ 4

### ผลและวิเคราะห์ผลการวิจัย

4.1 การสังเคราะห์ PLLA-*b*-PEG ด้วยเทคนิคบัลค์โคพอลิเมอไรเซชัน (Bulk copolymerization of PLLA-*b*-PEG)



รูปที่ 4.1 แสดงการสังเคราะห์ PLLA-*b*-PEG จาก LLA และ PEG

บล็อกโคพอลิเมอร์ของพอลิแลคต-แลกไทด์กับ PEG (PLLA-*b*-PEG) ที่มีสัดส่วนโดยโมลของ LLA : PEG ต่างๆ กันนั้น ถูกสังเคราะห์จากเทคนิคบัลค์โคพอลิเมอไรเซชันที่มีสแตนท์สออกโทเอทเป็นตัวริเริ่มปฏิกิริยา ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นเป็นไปตามรูปที่ 4.1 ซึ่งเป็นปฏิกิริยาแบบเปิดวงในหน่วยของ LLA โดยหมู่ไฮดรอกซี (-OH group) ที่ปลายสายโซ่ของ PEG ผลการสังเคราะห์ PLLA-*b*-PEG ทั้ง 4 สัดส่วน แสดงดังตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 แสดงผลการสังเคราะห์ PLLA-*b*-PEG จาก LLA และ PEG ที่สัดส่วนต่างๆ กัน

สัดส่วนของ LLA/PEG (โมล)	เปอร์เซ็นต์ผลผลิต
300 : 0	80.08
300 : 1	85.07
300 : 2	83.21
300 : 3	65.70

จะเห็นได้ว่า LLA : PEG ทุกสัดส่วนให้ผลผลิต (Yield) มากกว่า 80% ยกเว้นในกรณีของ LLA : PEG ที่มีสัดส่วนโดยโมล 300 : 3 ที่ให้ผลผลิตเพียง 66% ทั้งนี้เนื่องจาก PEG ที่ใช้ในตอนเริ่มต้นของปฏิกิริยามีปริมาณมาก ทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีสัดส่วนของ PEG สูง จึงมีสมบัติการชอบน้ำสูง ทำให้ผลผลิตละลายออกไปบ้างบางส่วนในขั้นตอนการตกตะกอนและล้างสาร

#### 4.2 การศึกษาน้ำหนักโมเลกุลของ PLLA-*b*-PEG (Determination of MW of PLLA-*b*-PEG)

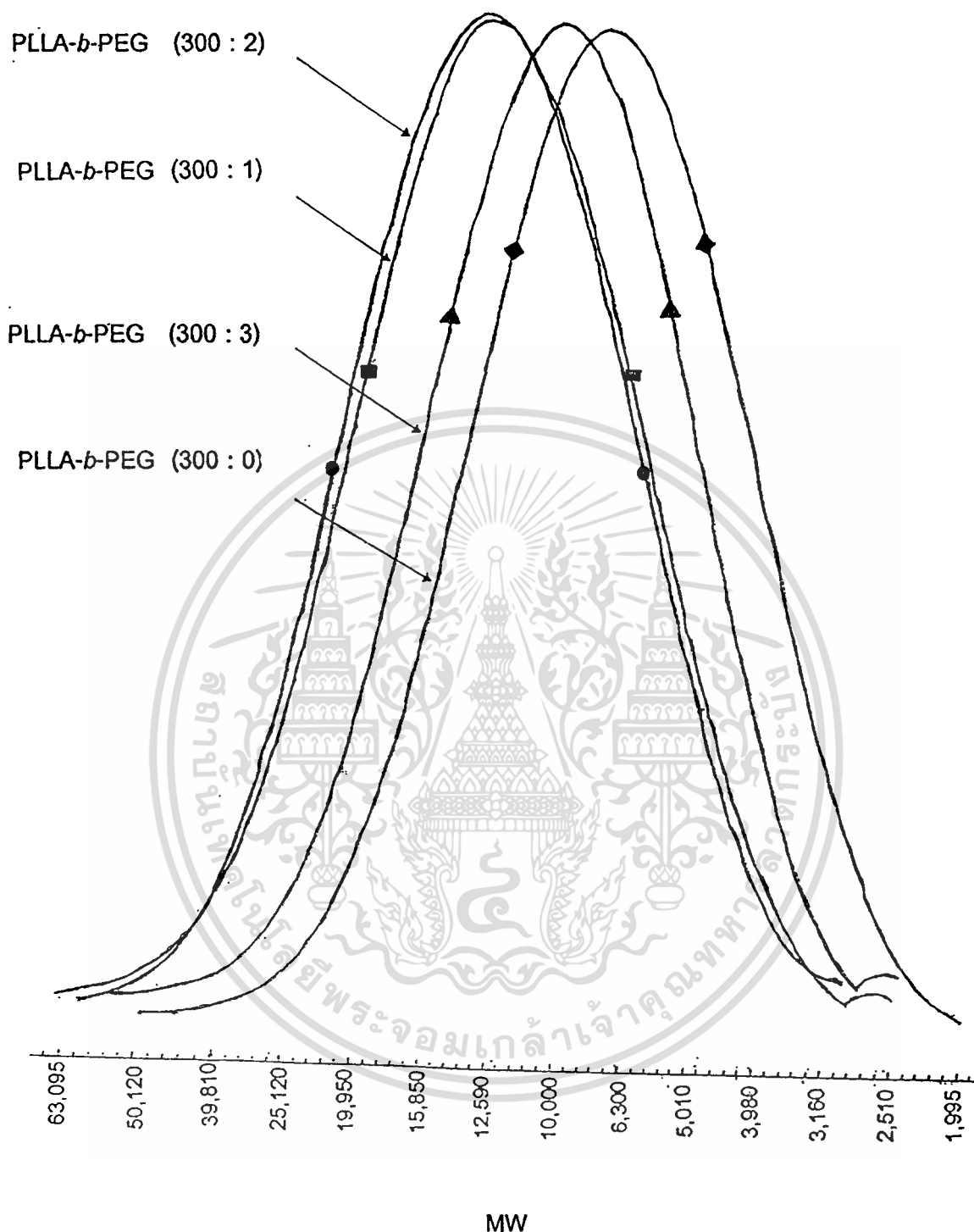
PLLA-*b*-PEG ที่สังเคราะห์ได้ถูกนำมาวิเคราะห์หาน้ำหนักโมเลกุลด้วยเครื่อง GPC จาก GPC โครมาโตแกรมของ PLLA-*b*-PEG ที่สัดส่วนต่างๆ กัน พบว่าน้ำหนักโมเลกุลของ PLLA-*b*-PEG ที่สังเคราะห์ได้ทุกสัดส่วนมีการกระจายน้ำหนักโมเลกุลเป็น 2 ช่วง

ช่วงที่ 1 เป็นช่วงที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงของ PLLA-*b*-PEG แสดงดังรูปที่ 4.2 Mn และ Mw สามารถคำนวณได้และแสดงในตารางที่ 4.2 จะเห็นได้ว่าน้ำหนักโมเลกุลของ PLLA-*b*-PEG ที่สัดส่วนโดยโมล 300 : 1 และ 300 : 2 อยู่ในช่วง 13,000 - 13,500 ส่วนในกรณีของ PLLA-*b*-PEG ที่สัดส่วนโดยโมล 300 : 3 กลับลดลงเหลือ 8,200 ทั้งนี้เนื่องจาก PEG ในตอนเริ่มต้นมีความเข้มข้นสูง ในขณะที่สัดส่วนของ LLA เท่าเดิม จึงทำให้ได้ PLLA-*b*-PEG ที่มี LLA เข้ามาต่อสั้นลงในแต่ละสายโซ่ มีผลทำให้น้ำหนักโมเลกุลที่ได้ลดลง แต่ในกรณีที่น้ำหนักโมเลกุลของ PLLA-*b*-PEG ที่สัดส่วนโดยโมล 300 : 1 ใกล้เคียงกับ PLLA-*b*-PEG ที่สัดส่วนโดยโมล 300 : 2 ทั้งๆ ที่ PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 2 มี PEG มากกว่า ทั้งนี้สันนิษฐานได้ว่าน้ำหนักโมเลกุลของ PLLA-*b*-PEG จะขึ้นอยู่กับ

1) จำนวนของ PEG ถ้าใช้ PEG จำนวนมากขึ้นจะทำให้น้ำหนักโมเลกุลลดลง (ดังเช่นการสังเคราะห์ PLLA-*b*-PEG ที่สัดส่วนโดยโมล 300 : 3)

ตารางที่ 4.2 แสดงผลของน้ำหนักโมเลกุลของ PLLA-*b*-PEG ที่มีสัดส่วนโดยโมลของ PEG ต่างๆ กัน

สัดส่วนของ LLA/PEG (โมล)	Mn	Mw	Mw/Mn
300 : 0	5,380	6,214	1.15
300 : 1	11,156	13,307	1.19
300 : 2	12,500	13,634	1.22
300 : 3	7,235	8,217	1.13



รูปที่ 4.2 แสดง GPC โครมาโตแกรมของ PLLA-*b*-PEG ที่มีสัดส่วนโดยโมลของ PEG ต่างๆ กันในตัวทำละลาย THF เมื่อ ◆ PLLA-*b*-PEG (300 : 0), ■ PLLA-*b*-PEG (300 : 1), ● PLLA-*b*-PEG (300 : 2) และ ▲ PLLA-*b*-PEG (300 : 3)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

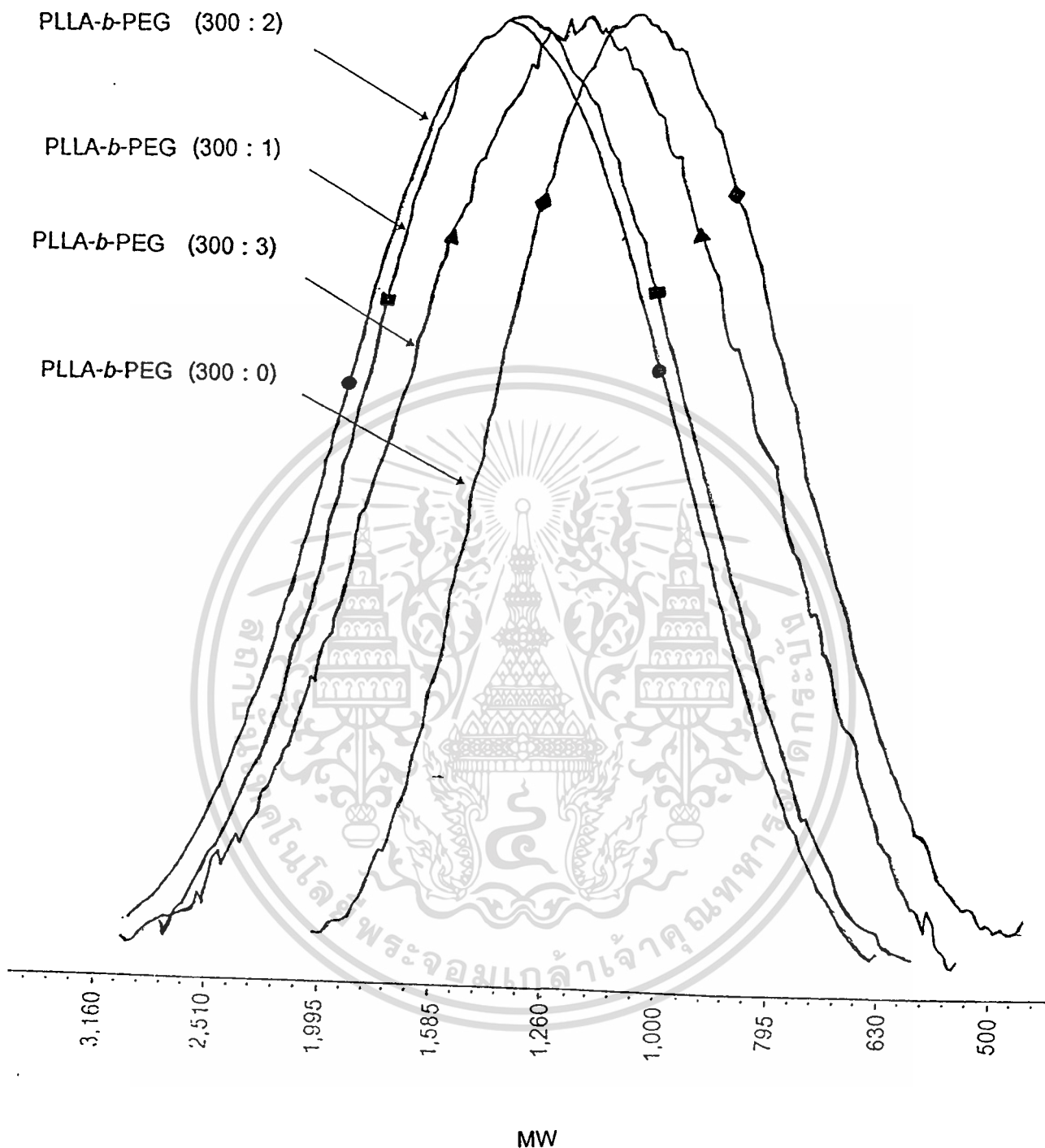
2) จำนวนของ LLA ในกรณีที่สังเคราะห์ PLLA-*b*-PEG ที่สัดส่วนโดยโมล 300 : 1 และ 300 : 2 นั้นถึงแม้จะมีจำนวน PEG ที่แตกต่างกัน แต่จำนวน LLA มีมากพอที่จะทำให้สัดส่วนโดยโมล 300 : 2 มีขนาดน้ำหนักโมเลกุลสูงขึ้น และเมื่อทั้ง 2 สัดส่วนมีไซพอลิเมอร์ที่มีความยาวจนถึงระดับหนึ่ง อัตราการเข้าทำปฏิกิริยาของ LLA ต่อตำแหน่งที่ว่องไว (active-site) บนไซพอลิเมอร์ก็จะลดลง ทำให้ได้ไซที่มีขนาดใกล้เคียงกัน

ส่วนในกรณีของ PLLA-*b*-PEG ที่มีสัดส่วนโดยโมล 300 : 0 นั้นพบว่า มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำสุด กรณีนี้อาจเกิดจากขั้นตอนการป้อน (in feed) และอาจจะเกิดจากเทคนิคการสังเคราะห์ PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 0 ต่างจากสัดส่วนอื่น ซึ่งใช้ออกทานอลแทน PEG ดังนั้นปริมาณของออกทานอลที่ใช้ที่จำนวนโมลเท่ากับ PEG มีปริมาณโดยน้ำหนักน้อยกว่า เนื่องจากน้ำหนักโมเลกุลของออกทานอลน้อยกว่าทำให้การควบคุมน้ำหนักที่แน่นอนค่อนข้างทำได้ยาก

ช่วงที่ 2 เป็นช่วงที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำของโพลิโกลิเมอร์ ที่มีการกระจายน้ำหนักโมเลกุลอยู่ในช่วง 500 - 2,500 แสดงได้ดังรูปที่ 4.3 และคำนวณหา Mn และ Mw สามารถคำนวณได้ดังแสดงในตารางที่ 4.3 โพลิโกลิเมอร์ที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่สันนิษฐานได้ว่าเป็นโพลิโกลิแอล-แลกไทด์ เพราะน้ำหนักโมเลกุลโดยเฉลี่ยต่ำกว่า 1,500 (PEG ที่ใช้น้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 1,500) และเป็นผลิตภัณฑ์ที่ไม่สามารถละลายได้ในเมทานอลในขั้นตอนการตกตะกอนและล้างสาร โพลิโกลิแอล-แลกไทด์นี้เกิดจากปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันของ LLA โดยไม่ใช้ PEG [12] ปฏิกิริยานี้เกิดได้โดยที่สแตนท์สออกโทเอทเป็นตัวริเริ่มปฏิกิริยาเชิงซ้อน (initiator complex) เกิดปฏิกิริยากับ LLA ก่อน จากนั้น LLA จะเกิดปฏิกิริยากับสายไซของแลกทิลออกทานอเอท [lactyloctanoate, n] ทำให้ LLA เกิดการเปิดวงโดยผ่านกลไกพอลิเมอไรเซชันโดยไอออนบวก (cationic polymerization mechanism) แสดงดังรูปที่ 4.4

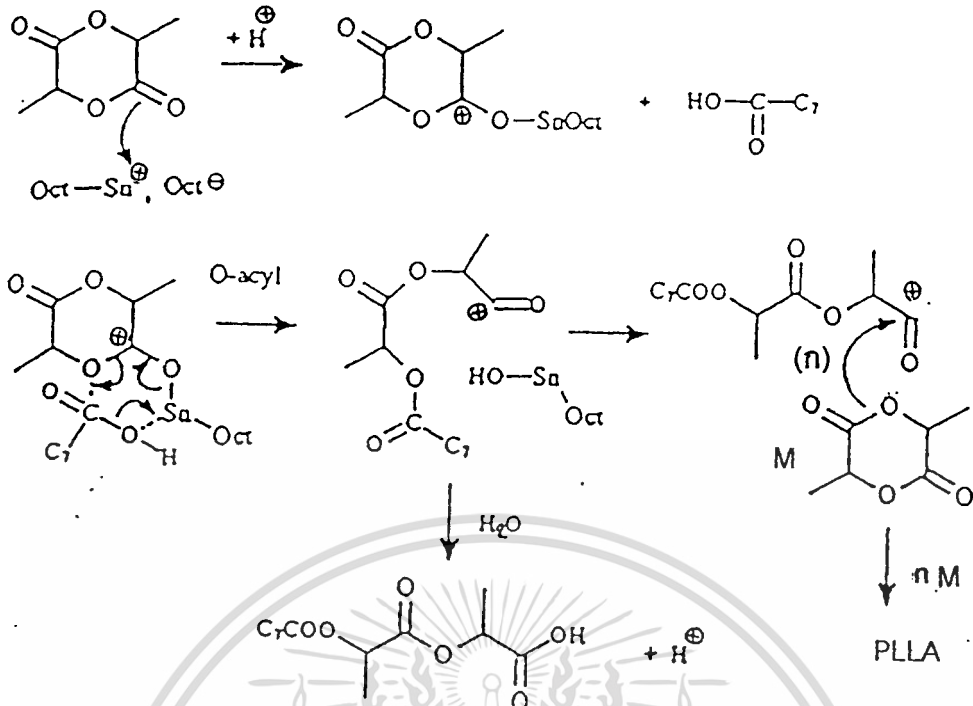
ตารางที่ 4.3 แสดงผลของน้ำหนักโมเลกุลของโพลิโกลิแอล-แลกไทด์ที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG ที่มีสัดส่วนโดยโมลของ PEG ต่างๆ กัน

สัดส่วนของ LLA/PEG (โมล)	Mn	Mw	Mw/Mn
300 : 0	895	1,052	1.18
300 : 1	1,059	1,327	1.25
300 : 2	1,098	1,512	1.38
300 : 3	914	1,251	1.37



รูปที่ 4.3 แสดง GPC โครมาโตแกรมของโพลิโกแอล-แลกไทด์ที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG ที่มีสัดส่วนโดยโมลของ PEG ต่างๆ กัน ในตัวทำละลาย THF เมื่อ ◆ PLLA-*b*-PEG (300 : 0), ■ PLLA-*b*-PEG (300 : 1), ● PLLA-*b*-PEG (300 : 2) และ ▲ PLLA-*b*-PEG (300 : 3)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



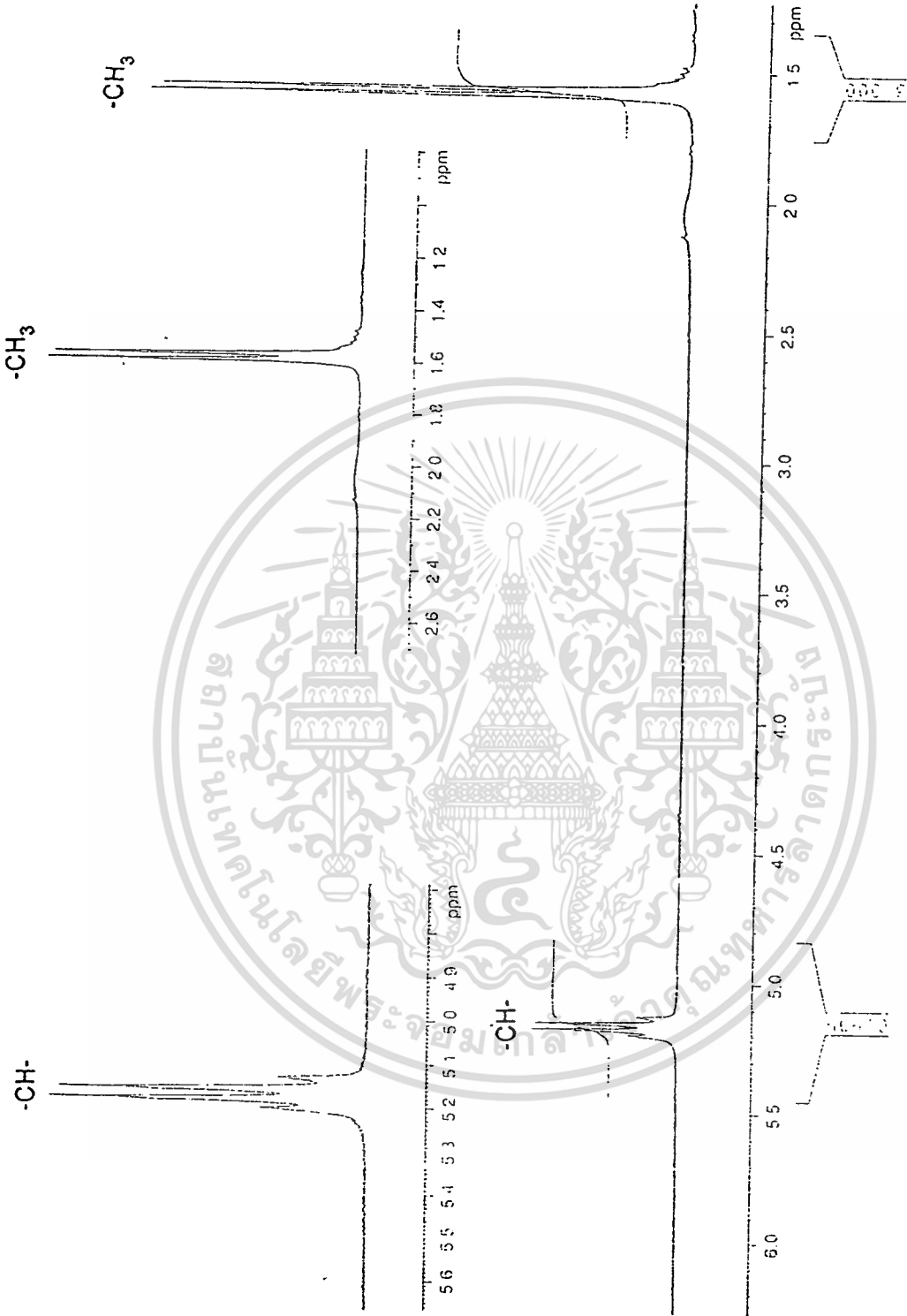
รูปที่ 4.4 แสดงการสังเคราะห์ PLLA โดยการเปิดวงของ LLA โดยผ่านกลไกพอลิเมอไรเซชันโดยไอออนบวก

#### 4.3 การศึกษาสัดส่วนของ LLA : PEG (Determination of composition of LLA : PEG)

รูปที่ 4.5 - 4.8 แสดง  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) สเปกตรัม ซึ่งเป็นผลรวมของ PLLA และ PLLA-*b*-PEG ที่สัดส่วนโดยโมลต่างๆ กัน ซึ่งสามารถเห็นพีกได้ชัดในตำแหน่งเท่ากับ 1.68, 3.65 และ 5.19 ppm ซึ่งเป็นตำแหน่งโปรตอนของเมทิลในสายโซ่ของ PLLA ( $-\text{CH}_3$  doublet) โปรตอนของเมทิลีนในสายโซ่ของ PEG ( $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ , singlet) และโปรตอนของมีไทด์ในสายโซ่ของ PLLA ( $-\text{CH}-$ , quartet) ตามลำดับ สัดส่วนระหว่าง LLA : PEG สามารถคำนวณได้จากพื้นที่ใต้พีกของสเปกตรัมระหว่างโปรตอนของมีไทด์ในสายโซ่ของ PLLA และโปรตอนของเมทิลีนในสายโซ่ของ PEG วิธีการคำนวณแสดงในภาคผนวก ข และผลแสดงได้ดังตารางที่ 4.4 ขณะเดียวกัน สัดส่วนของ LLA : PEG ใน PLLA-*b*-PEG ยังสามารถคำนวณโดยประมาณจากน้ำหนักโมเลกุลที่ได้จาก GPC โครมาโตแกรมของ PLLA-*b*-PEG ซึ่งแสดงไว้เช่นกันในตารางนี้ และวิธีการคำนวณแสดงในภาคผนวก ค จะพบว่าสัดส่วนของ PEG ใน PLLA-*b*-PEG มีปริมาณมากขึ้นตามสัดส่วนโดยโมลเริ่มต้นของ PEG ไม่ว่าจะกรณีที่คำนวณได้จาก NMR สเปกตรัม หรือที่ได้จากน้ำหนักโมเลกุล โดยสัดส่วน LLA : PEG ที่คำนวณได้จากวิธีที่ 1 (NMR) นั้นเป็นการคำนวณจากผลิตภัณฑ์รวมทั้งผลิตภัณฑ์ในช่วงน้ำหนักโมเลกุลสูง (PLLA-*b*-PEG) และของโอลิโกเมอร์ซึ่งเป็นโอลิโกแอล-แลกไทด์ ในขณะที่สัดส่วน LLA : PEG ที่คำนวณได้จากวิธีที่ 2 (การคำนวณจากค่าน้ำหนักโมเลกุล) คำนวณเฉพาะจากผลิตภัณฑ์ในช่วงน้ำหนักโมเลกุลสูง

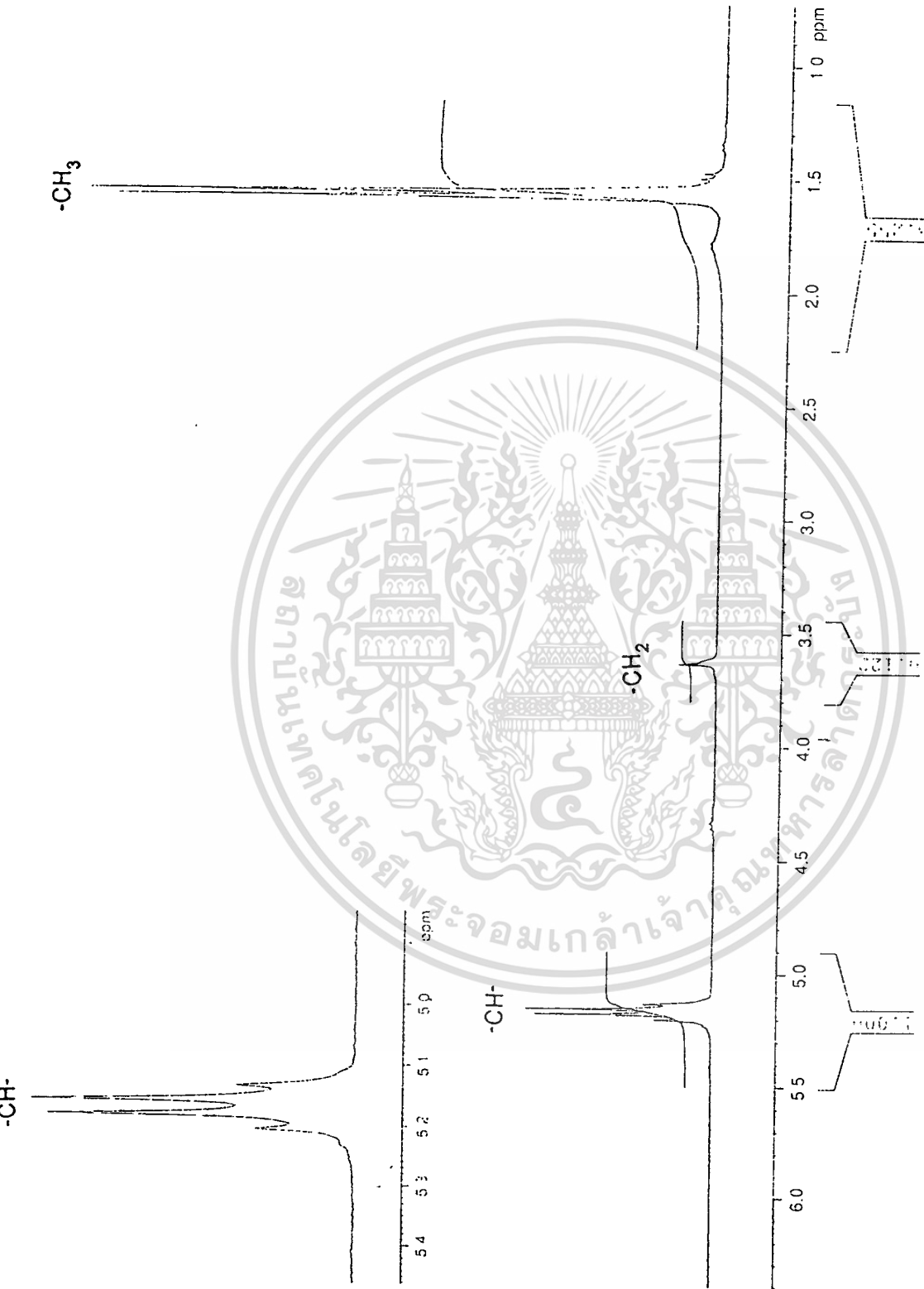
ตารางที่ 4.4 แสดงผลการสังเคราะห์สัดส่วนระหว่าง LLA : PEG ใน PLLA-*b*-PEG ที่มีสัดส่วนโดยโมลของ PEG ต่างๆ กัน จากเทคนิค  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) สเปกโตรสโกปี และเครื่อง GPC

สัดส่วนโดยโมลของ LLA/PEG ที่ป้อนเข้า ไปในปฏิกิริยาตอนต้น	สัดส่วนของ LLA/PEG ที่คำนวณ จากทฤษฎี	สัดส่วนของ LLA/PEG ที่คำนวณ จาก NMR	สัดส่วนของ LLA/PEG ที่คำนวณ จากน้ำหนักโมเลกุล
300 : 0	300 : 0	-	43 : 0
300 : 1	300 : 1	279 : 1	82 : 1
300 : 2	150 : 1	126 : 1	84 : 1
300 : 3	100 : 1	68 : 1	46 : 1



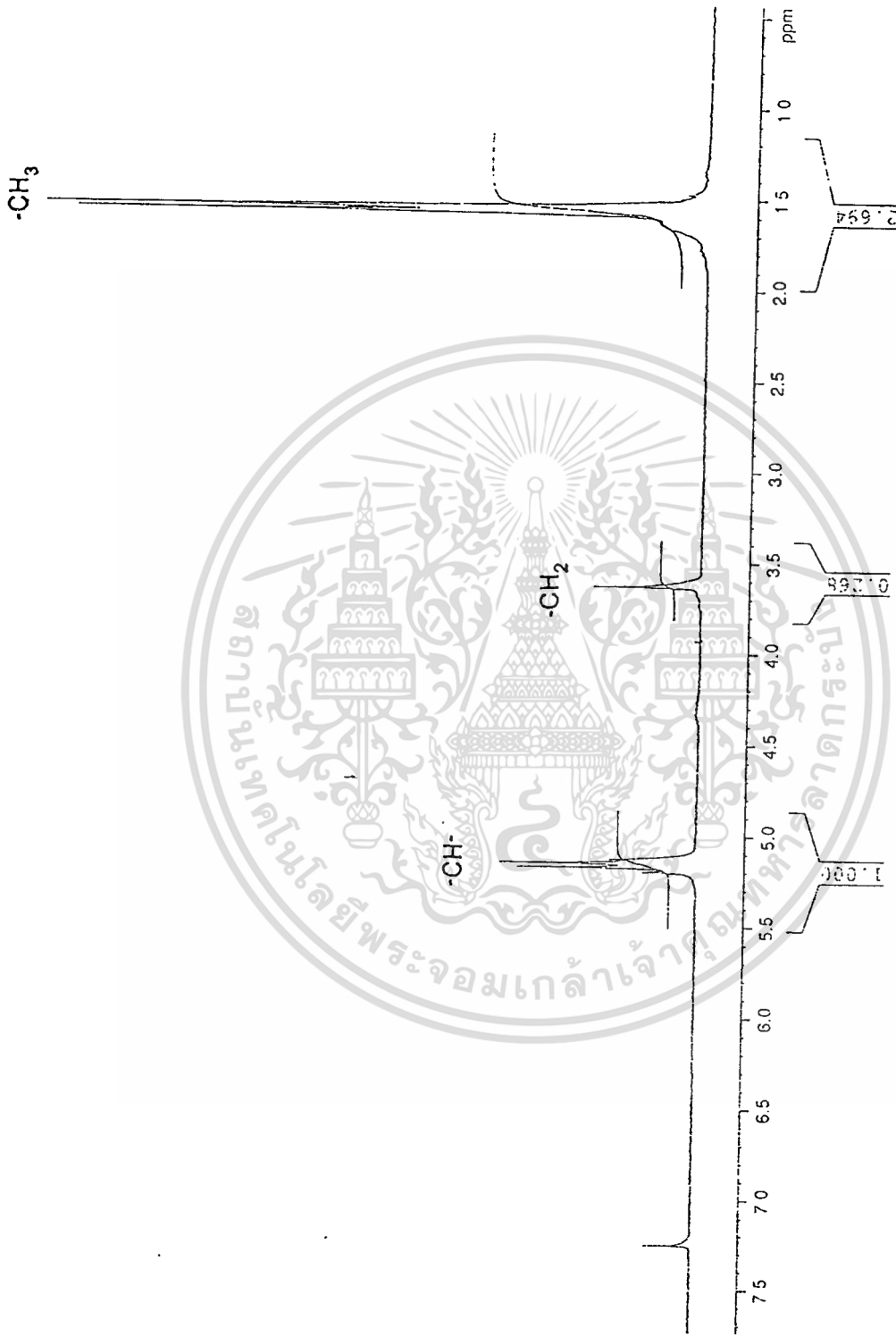
รูปที่ 4.5 แสดง <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) สเปกตรัมของ PLLA-b-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 0

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



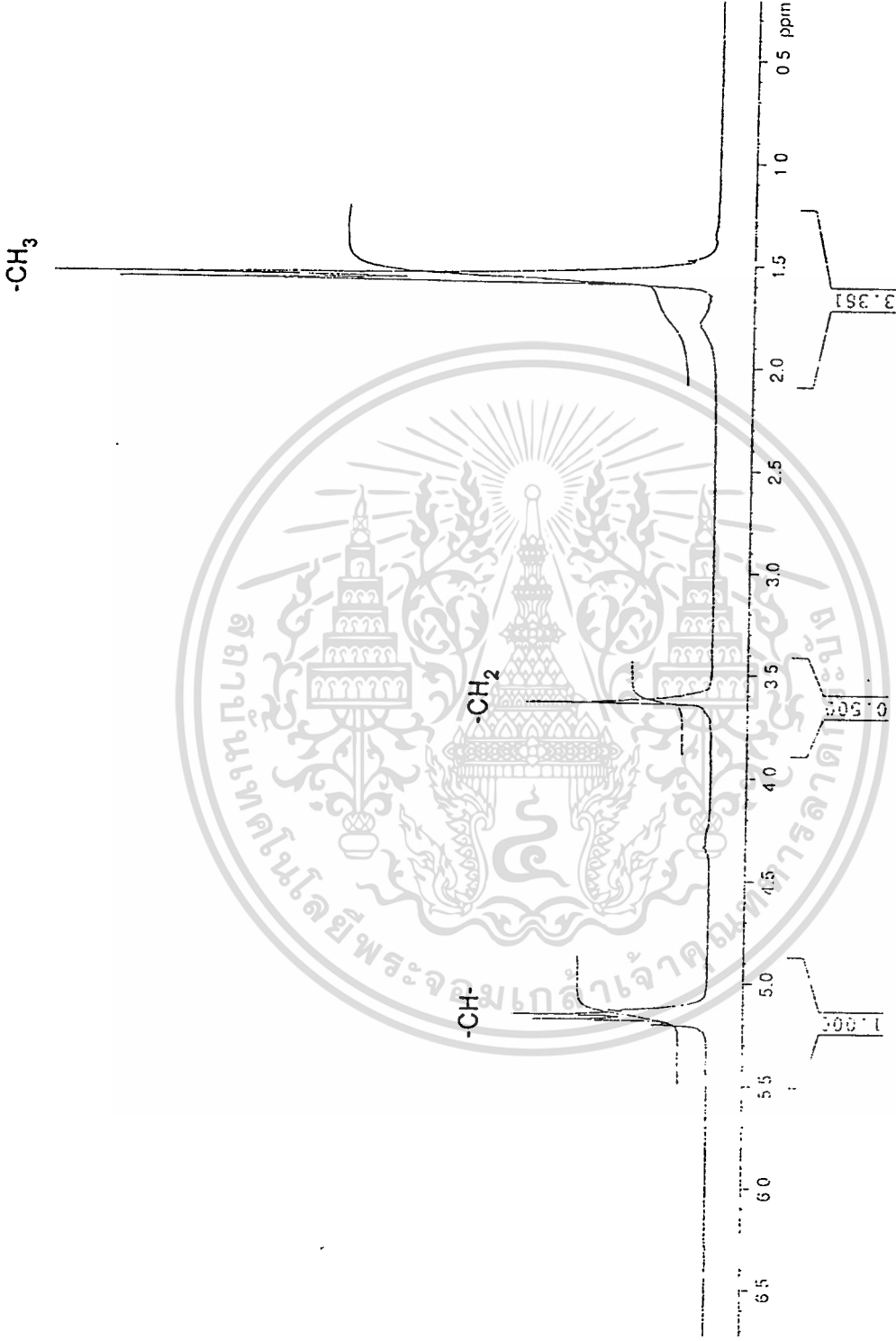
รูปที่ 4.6 แสดง  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) สเปกตรัม ซึ่งเป็นผลรวมของ PLLA และ PLLA-b-PEG สัดส่วนโมด 300 : 1

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 4.7 แสดง  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) สเปกตรัม ซึ่งเป็นผลรวมของ PLLA และ PLLA-b-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 2

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



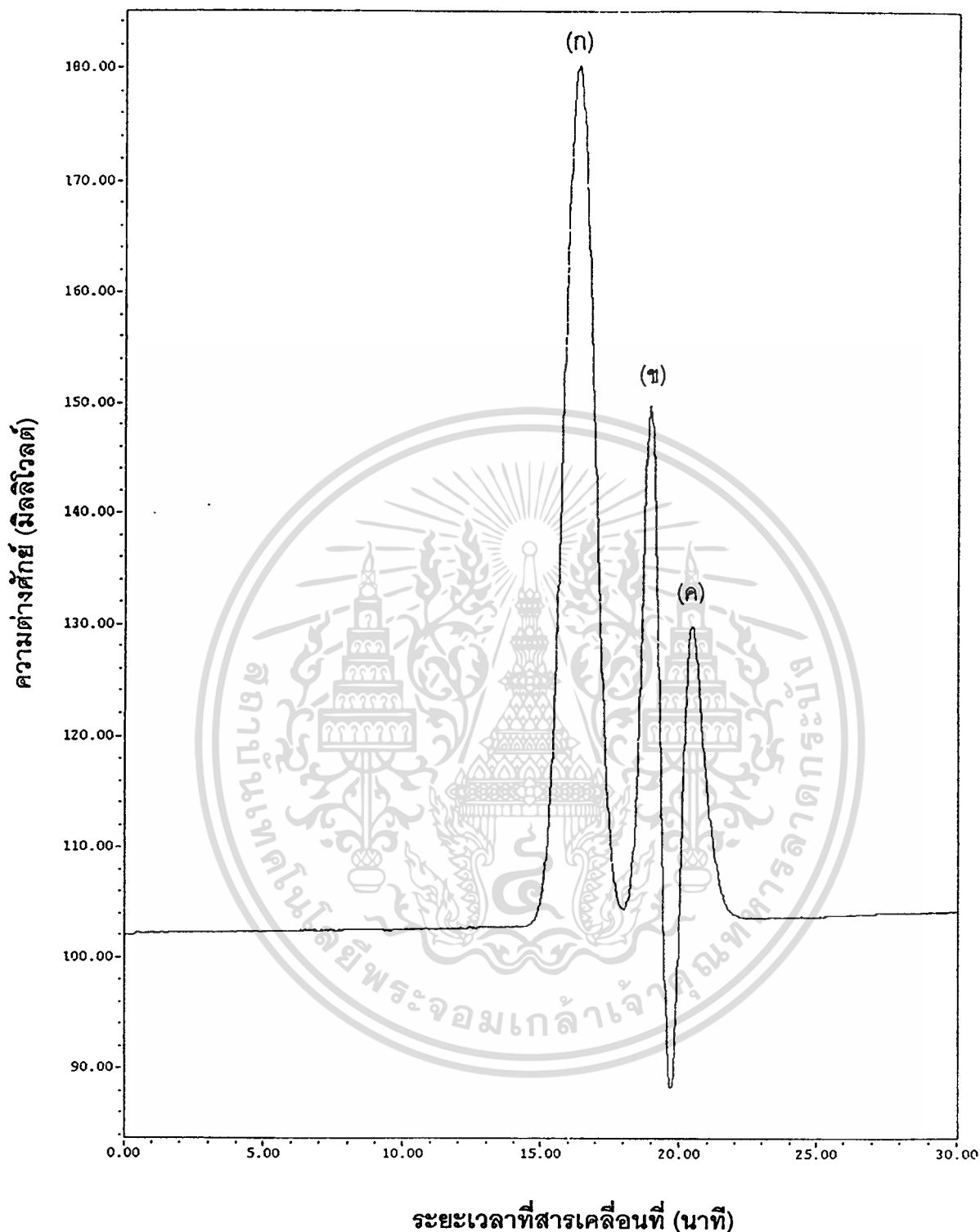
รูปที่ 4.8 แสดง <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) สเปกตรัม ซึ่งเป็นผลรวมของ PLLA และ PLLA-b-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 3

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

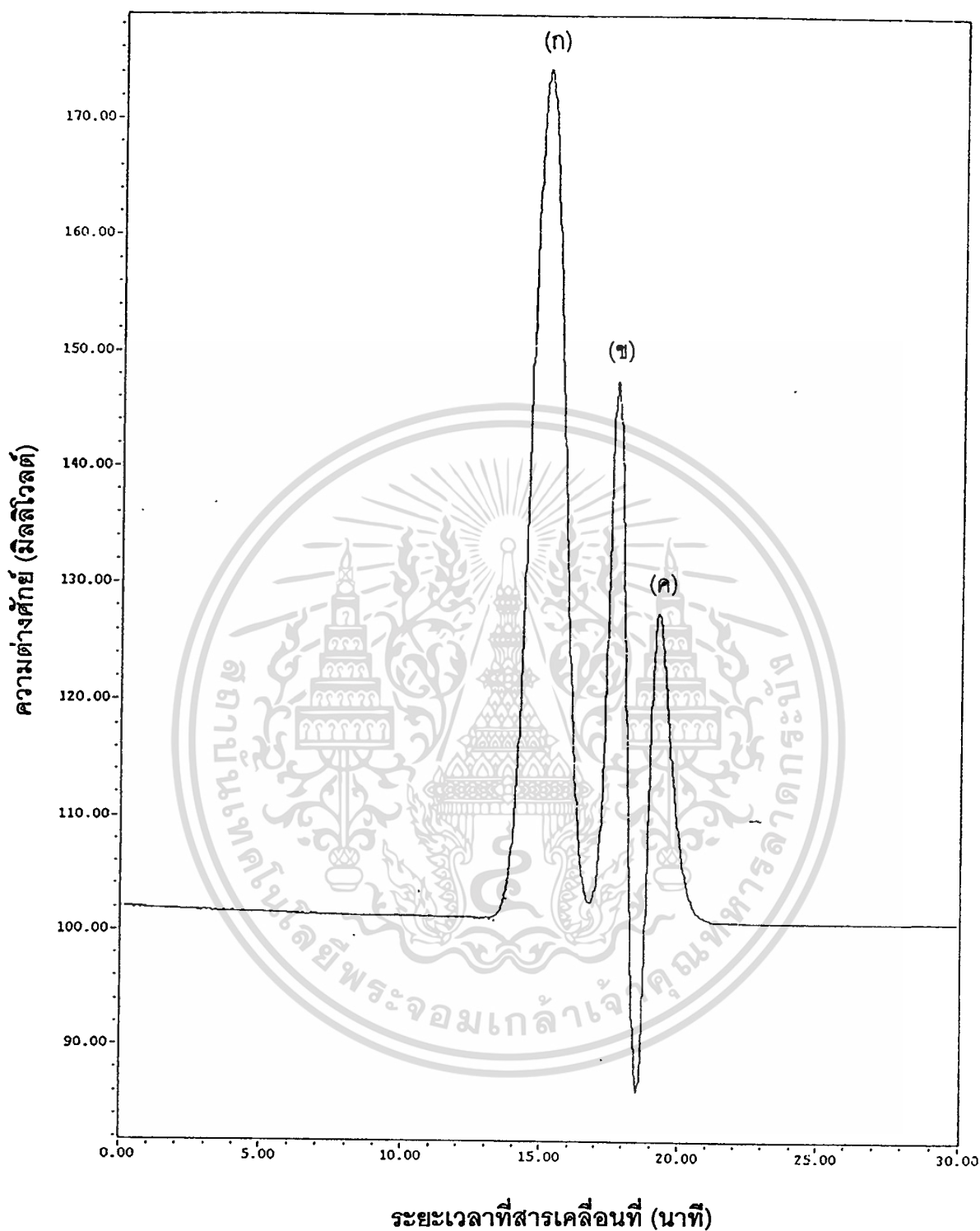
จากรูปที่ 4.9 - 4.12 และค่าจาก NMR ยังพบว่าใน PLLA-*b*-PEG ที่สังเคราะห์จากสัดส่วนโดยโมลของ LLA : PEG เท่ากับ 300 : 1 นั้นมีปริมาณไฮโมพอลิแลกไทด์หรือโพลิไกลิแอค-แลกไทด์ปนอยู่มาก ทั้งนี้เนื่องจากปริมาณ PEG ที่ใช้เป็นรีเอเจนต์มีอยู่น้อยกว่า LLA ทำให้ความเป็นไปได้ที่ LLA จะรวมกันเป็นโพลิไกลิแอค-แลกไทด์ค่อนข้างสูง ส่วนในกรณี PLLA-*b*-PEG ที่สังเคราะห์จากสัดส่วนโดยโมล 300 : 3 เมื่อใช้ปริมาณ PEG มากขึ้น ทำให้ LLA เข้ามาต่อเกิดเป็น PLLA-*b*-PEG มากขึ้น และปริมาณ LLA ที่จะเกิดเป็นโพลิไกลิแอค-แลกไทด์ลดลง



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

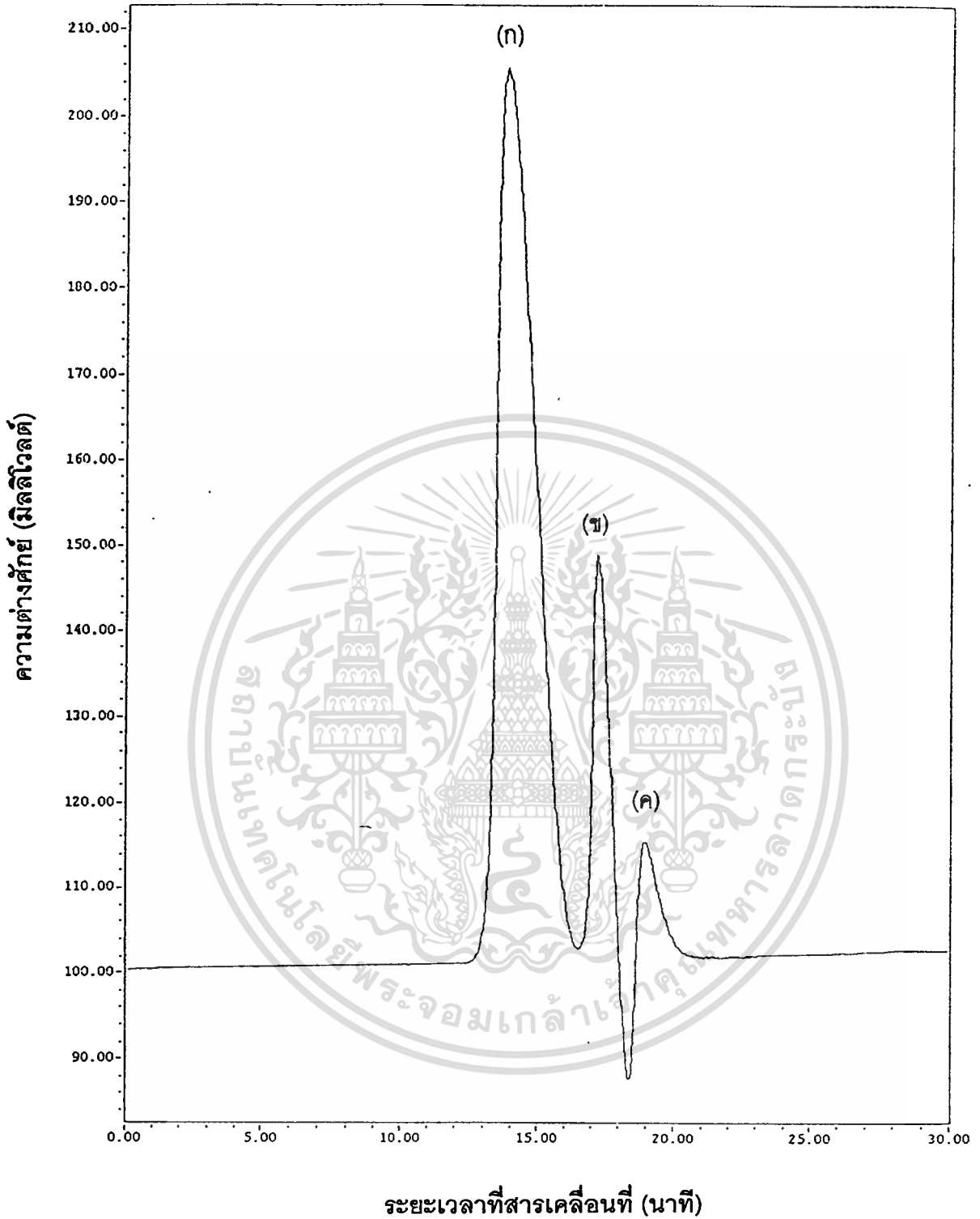


รูปที่ 4.9 แสดง GPC โครมาโตแกรมของ PLLA (PLLA-*b*-PEG ที่สัดส่วนโดยโมล 300 : 0) ในตัวทำละลาย THF เมื่อ (ก) พีกของ PLLA ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง (ข) พีกของโพลิโกล-แอล-แลกไทด์ (ค) พีกของ THF

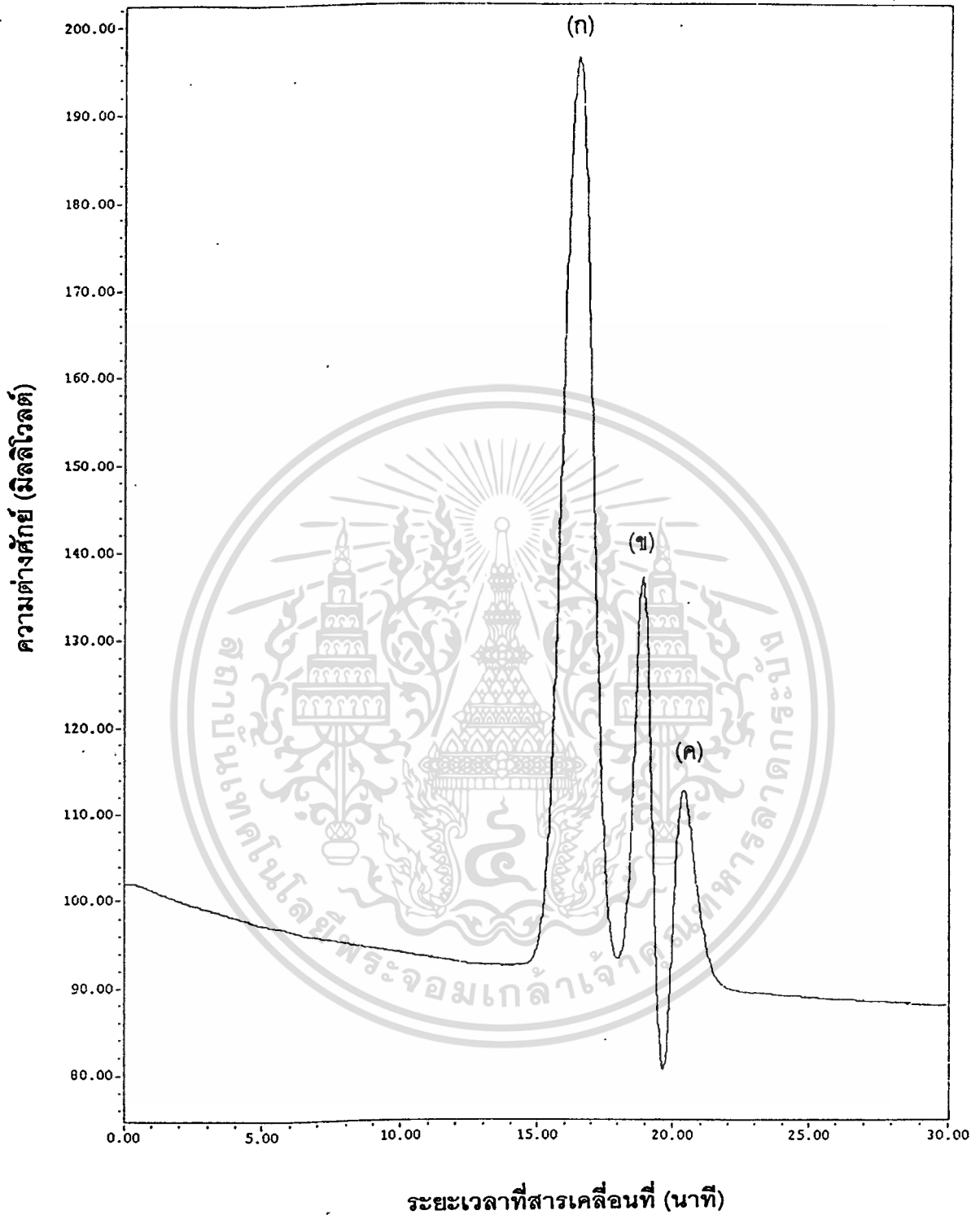


รูปที่ 4.10 แสดง GPC โครมาโตแกรมของ PLLA-*b*-PEG ที่สัดส่วนโดยโมล 300 : 1 ในตัวทำละลาย THF เมื่อ (ก) พีกของ PLLA-*b*-PEG น้ำหนักโมเลกุลสูง (ข) พีกของ โอลิโกแอล-แลกไทด์ (ค) พีกของ THF

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 4.11 แสดง GPC โครมาโตแกรมของ PLLA-*b*-PEG ที่สัดส่วนโดยโมล 300 : 2 ในตัวทำละลาย THF เมื่อ (ก) พีคของ PLLA-*b*-PEG น้ำหนักโมเลกุลสูง (ข) พีคของโพลิ-โกแอล-แลกไทด์ (ค) พีคของ THF



รูปที่ 4.12 แสดง GPC โครมาโตแกรมของ PLLA-*b*-PEG ที่สัดส่วนโดยโมล 300 : 3 ในตัวทำละลาย THF เมื่อ (ก) พีกของ PLLA-*b*-PEG น้ำหนักโมเลกุลสูง (ข) พีกของโพลิ-โกแอล-แลกไทด์ (ค) พีกของ THF

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

#### 4.4 การศึกษาการกระจายขนาดและสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูล (Size distribution and morphology analysis)

ไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จากเทคนิคการระเหยตัวทำละลายอินทรีย์ของ w/o/w อิมัลชันของ PLLA-*b*-PEG ที่มีสัดส่วนโดยโมลของ PEG ต่างๆ กัน มีผลผลิตอยู่ในช่วง 20- 30% โดยไม่ขึ้นกับสัดส่วนโดยโมลเริ่มต้นของ PEG แสดงดังตารางที่ 4.5 ทั้งนี้ผลผลิตที่ได้อยู่ในช่วงที่ต่ำเนื่องจากตัวสร้างอิมัลชันที่ใช้มีประสิทธิภาพต่ำ

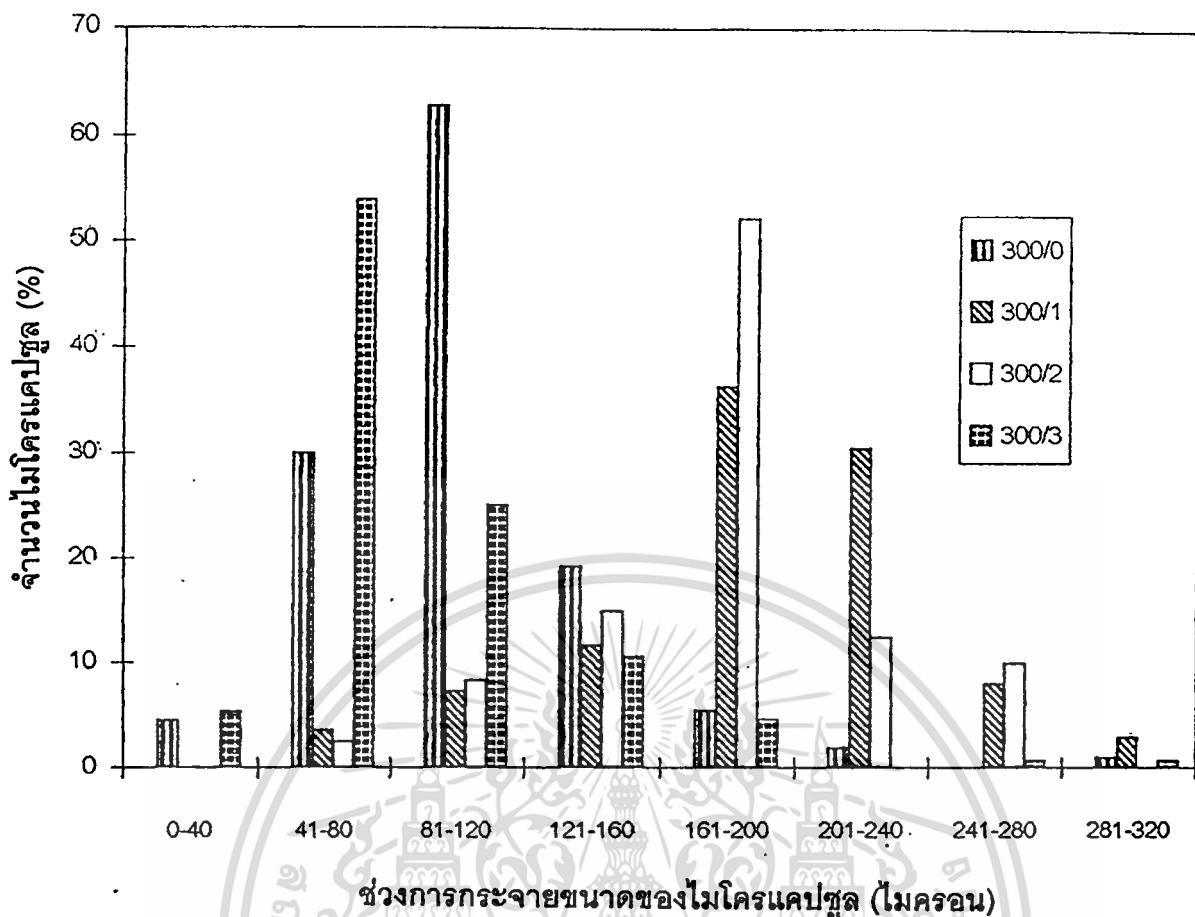
ตารางที่ 4.5 แสดงผลการเตรียมไมโครแคปซูลจาก PLLA-*b*-PEG ที่มีสัดส่วนโดยโมลของ PEG ต่างๆ กัน

สัดส่วนของ LLA/PEG (โมล)	เปอร์เซ็นต์ผลผลิต
300 : 0	31.74
300 : 1	27.97
300 : 2	22.52
300 : 3	28.05

ลักษณะของไมโครแคปซูลที่เตรียมได้สามารถอธิบายโดยแยกตามหัวข้อดังต่อไปนี้

##### 4.4.1 การศึกษาการกระจายขนาดของไมโครแคปซูล (Size distribution of PLLA-*b*-PEG)

ไมโครแคปซูลที่เตรียมได้มีการกระจายขนาด ซึ่งคำนวณได้จากกล้องจุลทรรศน์ชนิดไรส์ไมโครสโคป (Light microscope) กำลังขยาย 100 เท่า และเมื่อนำมาเขียนกราฟแสดงการกระจายขนาดของไมโครแคปซูลทั้ง 4 สัดส่วน แสดงดังรูปที่ 4.13 พบว่าไมโครแคปซูลที่เตรียมได้มีขนาดตั้งแต่ 40 – 350  $\mu\text{m}$  โดยไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 0 มีการกระจายขนาดส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 81 - 120  $\mu\text{m}$  ส่วนไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 1 และ 300 : 2 มีการกระจายขนาดส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 161 - 200  $\mu\text{m}$  และไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 3 นั้นกลับมีการกระจายขนาดส่วนใหญ่ลดลงมาอยู่ในช่วง 41 – 80  $\mu\text{m}$  การที่ไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 1 และสัดส่วนโดยโมล 300 : 2 มีการกระจายขนาดส่วนใหญ่อยู่ในช่วงที่มีขนาดใหญ่กว่าไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 0 และ 300 : 3 เนื่องจาก PLLA-*b*-PEG ที่สังเคราะห์ได้นั้นมีน้ำหนักโมเลกุลสูง ทำให้

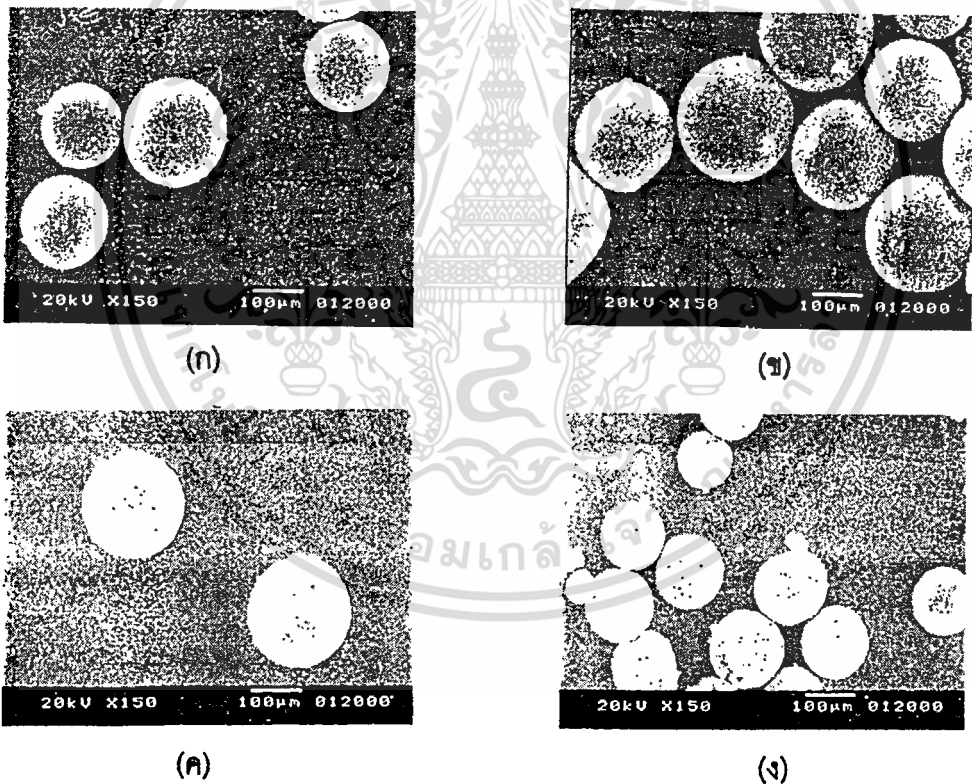


รูปที่ 4.13 แสดงการกระจายขนาดที่คำนวณโดยใช้กล้องจุลทรรศน์ชนิดไรส์ไมโครสโคป กำลังขยาย 100 เท่า จำนวนตัวอย่างของไมโครแคปซูลเท่ากับ 120 ซึ่งไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG ที่มีสัดส่วนโดยโมลของ LLA : PEG เท่ากับ 300 : 0, 300 : 1, 300 : 2 และ 300 : 3 ตามลำดับ

สารละลายพอลิเมอร์มีความหนืดสูงกว่าเป็นผลทำให้ได้ w/o อิมัลชันที่มีขนาดใหญ่กว่าในขั้นตอนการเตรียมไมโครแคปซูล [44-46] แต่เมื่อพิจารณาในกรณีระหว่างไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 0 และ 300 : 3 (มีน้ำหนักโมเลกุลใกล้เคียงกัน) ปรากฏว่าสัดส่วนโดยโมล 300 : 0 กลับมีการกระจายขนาดอยู่ในช่วงที่มีขนาดใหญ่กว่าในกรณีไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 3 ทั้งนี้อาจเนื่องจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 3 ประกอบไปด้วยทั้งส่วนที่ชอบน้ำและไม่ชอบน้ำ (Amphiphilic) จึงทำให้ PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 3 เป็นตัวสร้างอิมัลชันโดยตัวมันเอง w/o/w อิมัลชันที่ได้ในขั้นตอนการเตรียมไมโครแคปซูลจึงมีความเสถียรและไม่เกิดการรวมตัว

#### 4.4.2 การศึกษาสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูล (Microcapsule's morphology analysis)

ไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จาก PLLA-*b*-PEG ทุกสัดส่วนแสดงในรูปที่ 4.14 มีลักษณะทรงกลม ผิวเรียบ มีรูเกิดขึ้นที่ผิว จำนวนรู และขนาดของรูขึ้นกับสัดส่วนโดยโมลของ PEG น้ำหนักโมเลกุลหรือความหนืด [5] และพื้นผิว ในกรณีที่ไม่โครแคปซูลที่เตรียมได้จาก PLLA-*b*-PEG ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ เช่น PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300:0 สารละลายพอลิเมอร์นี้ จะมีความหนืดต่ำ ทำให้ได้ w/o/w อิมัลชันที่มีขนาดเล็ก และมีพื้นที่ผิวมาก ดังนั้นคลอโรฟอร์มในชั้นตัวทำละลายอินทรีย์สามารถระเหยออกไปได้ง่ายกว่า ไมโครแคปซูลที่ได้จึงมีผิวเรียบ และมีรูเกิดขึ้นเพียงเล็กน้อย ส่วนในกรณีของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300:1, 300:2 และ 300:3 มีจำนวนรู และขนาดของรูเกิดขึ้นมากกว่า เนื่องจากเตรียมจากพอลิเมอร์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงกว่า



รูปที่ 4.14 แสดงสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG ที่มีสัดส่วนโดยโมลของ PEG ต่างๆ กัน (ก) PLLA-*b*-PEG สัดส่วน 300:0 (ข) PLLA-*b*-PEG สัดส่วน 300:1 (ค) PLLA-*b*-PEG สัดส่วน 300:2 (ง) PLLA-*b*-PEG สัดส่วน 300:3 โดยใช้เครื่อง SEM ที่กำลังขยาย 150 เท่า

#### 4.5 ศึกษาการย่อยสลายของไมโครแคปซูล (Microcapsule degradation study)

การศึกษาการย่อยสลายของไมโครแคปซูล สามารถพิจารณาโดยแยกเป็นหัวข้อได้ดังนี้

4.5.1 การศึกษาสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูล (Characterization of microcapsule's morphology)

4.5.2 การศึกษาการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูล (Determination of MW changing of PLLA-*b*-PEG)

##### 4.5.1 การศึกษาสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูล

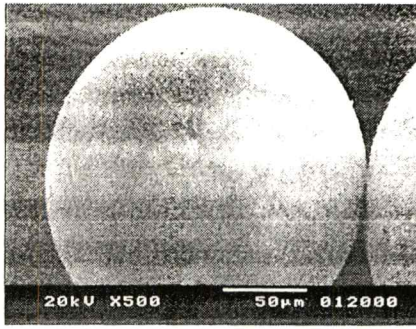
การศึกษาสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG ที่มีสัดส่วนโดยโมลของ PEG ต่างๆ กันด้วยเครื่อง SEM ภายหลังจากนำไมโครแคปซูลไปบ่มในสารละลายทริสบัฟเฟอร์ที่มี pH เท่ากับ 7.4 อุณหภูมิ 37°C ภายใต้อุณหภูมิแช่ตลอดเวลา ซึ่งสามารถอธิบายความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงสัณฐานวิทยากับเวลา (วัน) โดยแยกพิจารณาไมโครแคปซูลแต่ละชนิดได้ดังนี้

4.5.1.1 การศึกษาสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 0

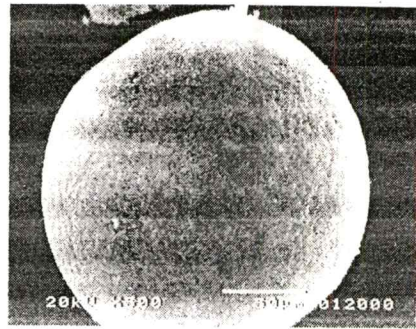
รูปที่ 4.15 แสดงการเปลี่ยนแปลงสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูล ณ เวลาต่างๆ กัน ในช่วงเวลา 3 วันแรกนั้นแทบไม่เห็นการเปลี่ยนแปลงใดๆ เกิดขึ้นบนผิวของไมโครแคปซูล แต่หลังจาก 7 วัน อนุภาคของไมโครแคปซูลจะมีขนาดใหญ่ขึ้นและมีจำนวนมากขึ้น หลังจากนั้นประมาณ 14 วัน รอยแตกบริเวณผิวไมโครแคปซูลจึงเริ่มปรากฏ และจะเห็นชัดเจนมากขึ้นเมื่อเข้าสู่วันที่ 21 เนื่องจากรูที่ปรากฏภายหลังจากวันที่ 7 นั้นจะเป็นช่องทางให้น้ำสามารถแพร่ผ่านเข้าสู่เมทริกซ์ของไมโครแคปซูลได้ง่ายขึ้น โดยรอยแตกบริเวณผิวไมโครแคปซูลนั้นเป็นสัดส่วนกับเวลาที่เพิ่มขึ้น

4.5.1.2 การศึกษาสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 1

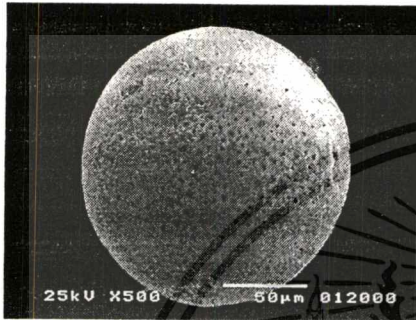
รูปที่ 4.16 แสดงการเปลี่ยนแปลงสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูล ณ เวลาต่างๆ กันบนผิวของไมโครแคปซูล เช่น จำนวนรู และขนาดของรู โดยในช่วงหลังจากวันที่ 3 ถึงวันที่ 7 พบการเปลี่ยนแปลงบ้าง แต่การเปลี่ยนแปลงนี้ยังไม่ชัดเจนจนกระทั่งหลังจากวันที่ 14 การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว เนื่องจากน้ำสามารถแพร่ผ่านเข้าไปในเมทริกซ์ ส่งผลให้ช่วยการเร่งการไฮโดรไลซิสที่พันธะเอสเทอร์ จำนวนรู และขนาดของรูจะเพิ่มขึ้นตามเวลาที่ผ่านไป



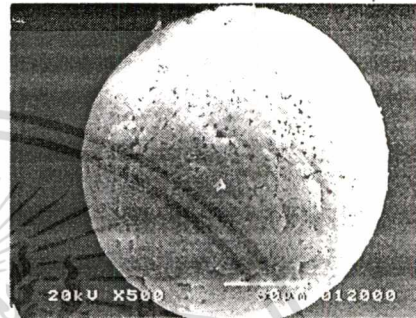
(ก)



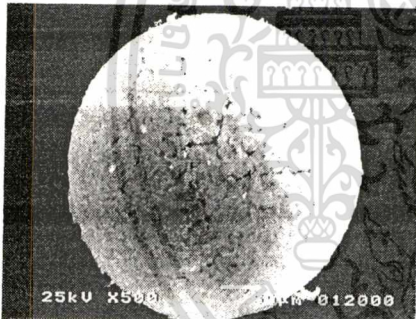
(ข)



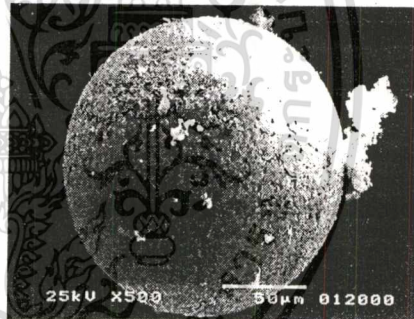
(ค)



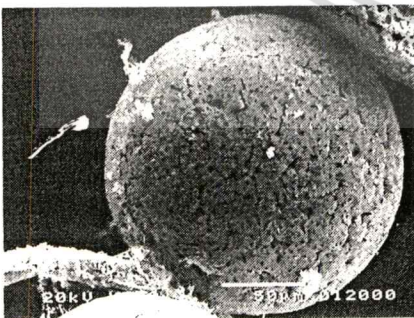
(ง)



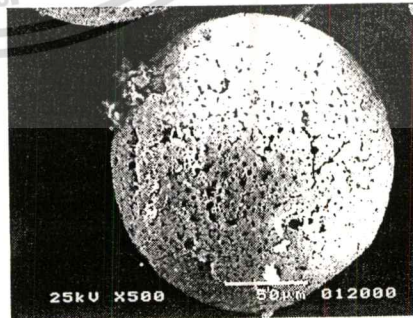
(จ)



(ฉ)



(ช)

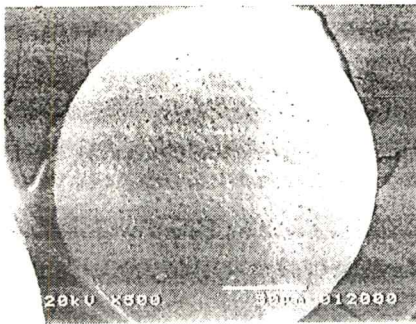


(ซ)

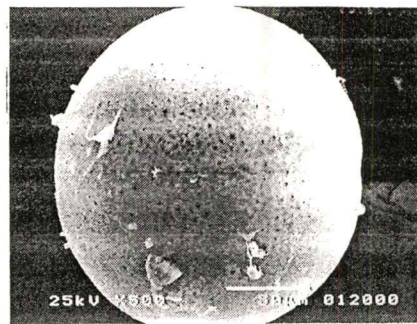
รูปที่ 4.15 แสดงการเปลี่ยนแปลงสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จาก PLLA-b-PEG

สัดส่วนโดยโมล 300 : 0 ณ เวลาหลังจาก (ก) 0 วัน (ข) 3 วัน (ค) 7 วัน (ง) 14 วัน

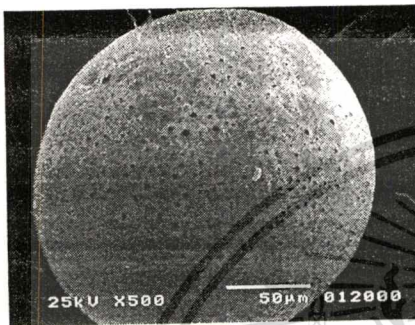
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาค้นคว้าเท่านั้น ไม่อนุญาตให้เผยแพร่ไปยังระบบงานด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น ยกเว้นที่มมีเหตุเปลี่ยนแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงชื่อของเอกสารที่ต้นฉบับนำไปใช้



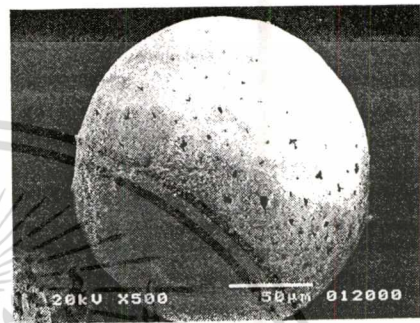
(ก)



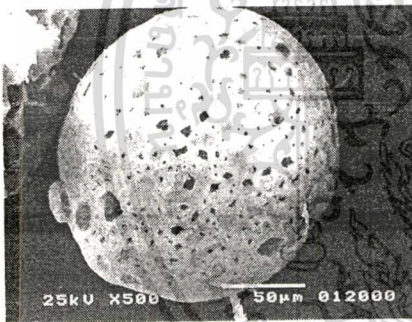
(ข)



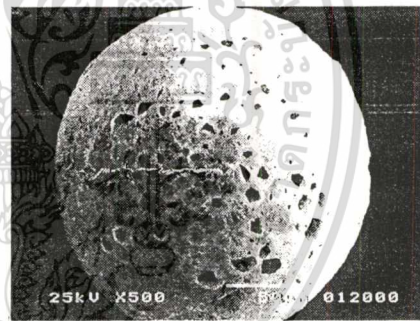
(ค)



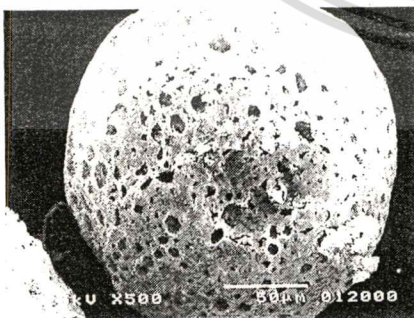
(ง)



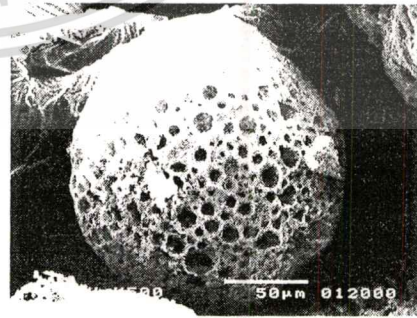
(จ)



(ฉ)



(ช)



(ซ)

รูปที่ 4.16 แสดงการเปลี่ยนแปลงสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จาก PLLA-*b*-PEG

สัดส่วนโดยโมล 300 : 1 ณ เวลาหลังจาก (ก) 0 วัน (ข) 3 วัน (ค) 7 วัน (ง) 14 วัน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
(จ) 21 วัน (ฉ) 30 วัน (ช) 45 วัน (ซ) 60 วัน โดยใช้เครื่อง SEM ที่กำลังขยาย 500 เท่า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

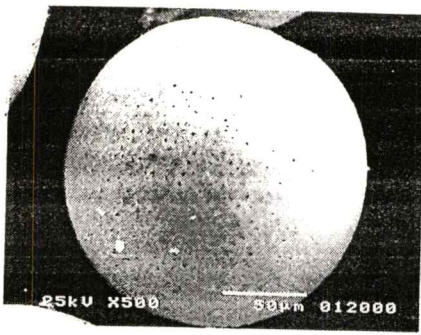
#### 4.5.1.3 การศึกษาสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 2

รูปที่ 4.17 แสดงการเปลี่ยนแปลงสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูล ณ เวลาต่างๆ กัน พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงสัณฐานวิทยาคลายกับไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 1 แต่การเพิ่มของจำนวนรูและขนาดของรูบนพื้นผิวของไมโครแคปซูลสามารถสังเกตได้อย่างชัดเจน และเร็วกว่าคือหลังจากวันที่ 7 จากนั้นจำนวนรูและขนาดของรูมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเช่นเดียวกับไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 1

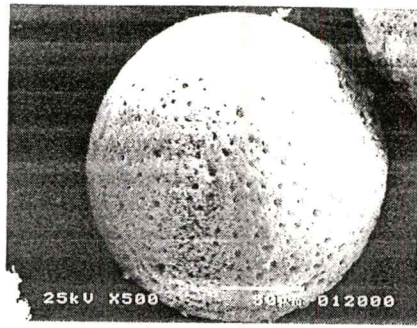
#### 4.5.1.4 การศึกษาสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 3

รูปที่ 4.18 แสดงการเปลี่ยนแปลงสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูล ณ เวลาต่างๆ กันพบว่าจำนวนรูและขนาดของรูยังไม่มีการเปลี่ยนแปลงในช่วงเวลา 3 วันแรก แต่การเปลี่ยนแปลงทั้งจำนวนรู ขนาดของรู และสภาพผิวที่ขรุขระจะปรากฏอย่างรวดเร็วหลังจากวันที่ 7 และหลังจากนั้นจำนวนรูและสภาพผิวของไมโครแคปซูลที่ขรุขระจะค่อยๆ เพิ่มขึ้น เริ่มมีรอยแตกปรากฏบนผิวหลังจากวันที่ 14 และเพิ่มมากขึ้นหลังจากวันที่ 30 จากนั้นจึงเกิดการยุบตัวของผนังไมโครแคปซูลตามมา เนื่องจากน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูลลดลงมากจนถึงระดับหนึ่งที่ทำให้ความแข็งแรง (strength) ของไมโครแคปซูลลดลง จึงเกิดการอ่อนตัวและยุบลงของผนังไมโครแคปซูล

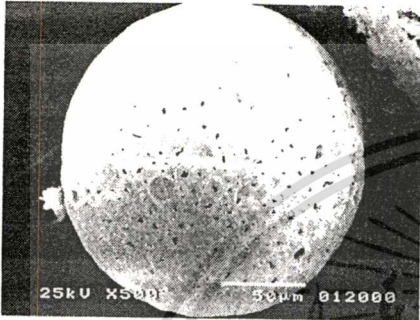
จะเห็นได้ว่าไมโครแคปซูลที่เตรียมได้ทุกสัดส่วนมีการเปลี่ยนแปลงสภาพผิว ทั้งจำนวนรู ขนาดของรู แต่ในกรณีไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 3 นั้นการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวจะเห็นได้ชัดเจนกว่า รวมทั้งพบสภาพผิวที่ขรุขระและเกิดการยุบตัวของผนังไมโครแคปซูล การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้จะเกิดมากขึ้นขึ้นอยู่กับปริมาณของ PEG ใน PLLA-*b*-PEG พื้นผิว เวลา และน้ำหนักโมเลกุลของ PLLA-*b*-PEG ที่ใช้เตรียมไมโครแคปซูล



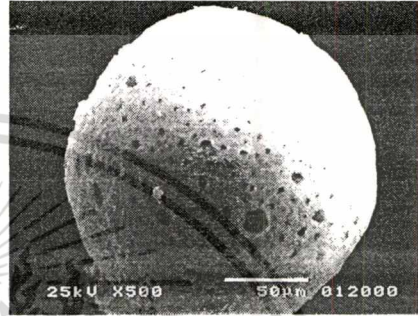
(ก)



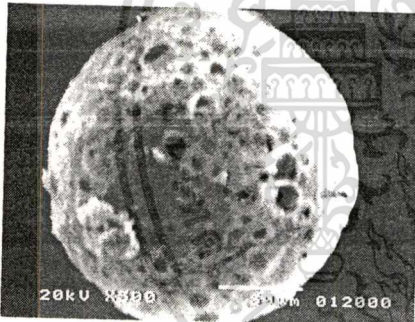
(ข)



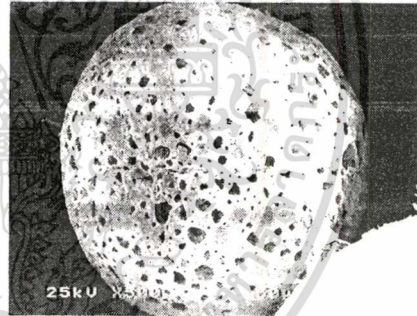
(ค)



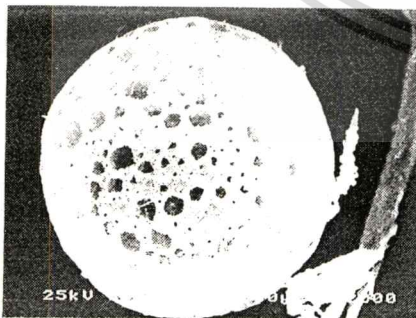
(ง)



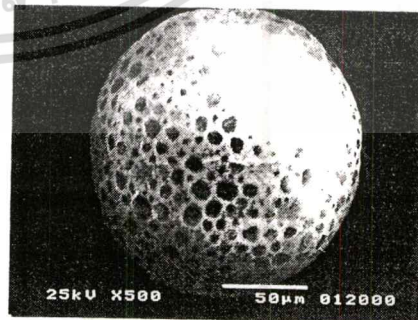
(จ)



(ฉ)



(ช)

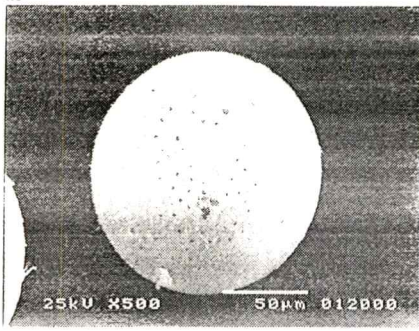


(ฌ)

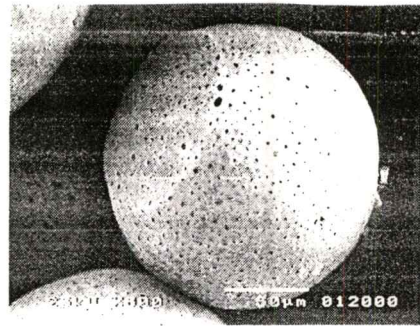
รูปที่ 4.17 แสดงการเปลี่ยนแปลงสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จาก PLLA-*b*-PEG

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่ทางศูนย์บริการใช้เพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่สามารถนำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
 ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น ผู้ใช้ควรปฏิบัติตามเงื่อนไขและข้อกำหนดการใช้งานของศูนย์บริการทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

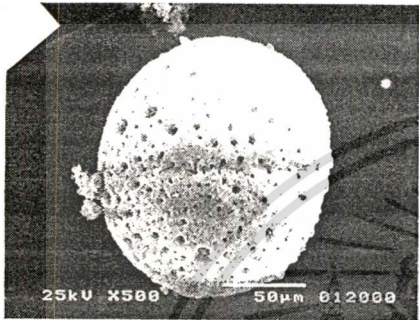
(ก) 0 วัน (ข) 3 วัน (ค) 7 วัน (ง) 14 วัน (จ) 21 วัน (ฉ) 30 วัน (ช) 45 วัน (ฌ) 60 วัน โดยใช้เครื่อง SEM ที่กำลังขยาย 500 เท่า



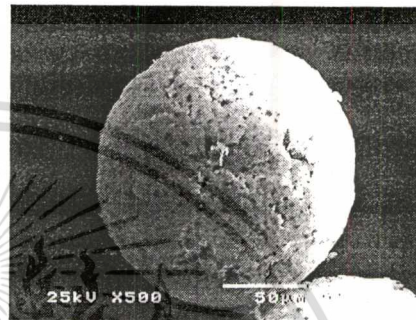
(ก)



(ข)



(ค)



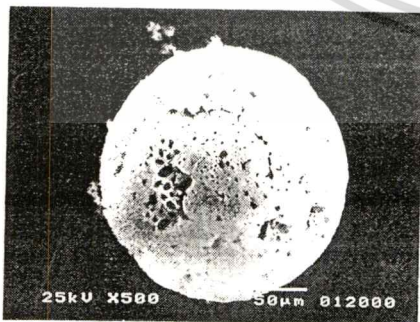
(ง)



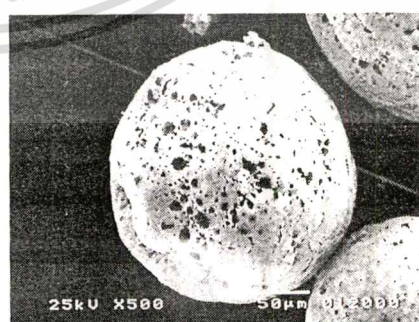
(จ)



(ฉ)



(ช)



(ซ)

รูปที่ 4.18 แสดงการเปลี่ยนแปลงสัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จาก PLLA-*b*-PEG

สัดส่วนโดยโมล 300 : 3 ณ เวลาหลังจาก (ก) 0 วัน (ข) 3 วัน (ค) 7 วัน (ง) 14 วัน

นอกจากนี้ยังเป็นเอกสารที่สงวนลิขสิทธิ์ทางปัญญาของมหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง โดยไม่อนุญาตให้นำไปทำซ้ำโดยไม่ได้รับอนุญาต

ไม่ว่ากรณีใดๆก็ตาม (จ) 21 วัน (ฉ) 30 วัน (ช) 45 วัน (ซ) 60 วัน โดยใช้เครื่อง SEM ที่กำลังขยาย 500 เท่า

#### 4.5.2 การศึกษาการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูล

การศึกษาการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG ที่มีสัดส่วนโดยโมลของ PEG ต่างๆ กัน ด้วยเครื่อง GPC ภายหลังจากนำไมโครแคปซูลไปบ่มในสารละลายทริสบัฟเฟอร์ที่มี pH เท่ากับ 7.4 อุณหภูมิ 37°C ภายใต้อุณหภูมิ สามารถอธิบายความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูลแต่ละชนิด เทียบกับเวลา (วัน) ได้ดังนี้

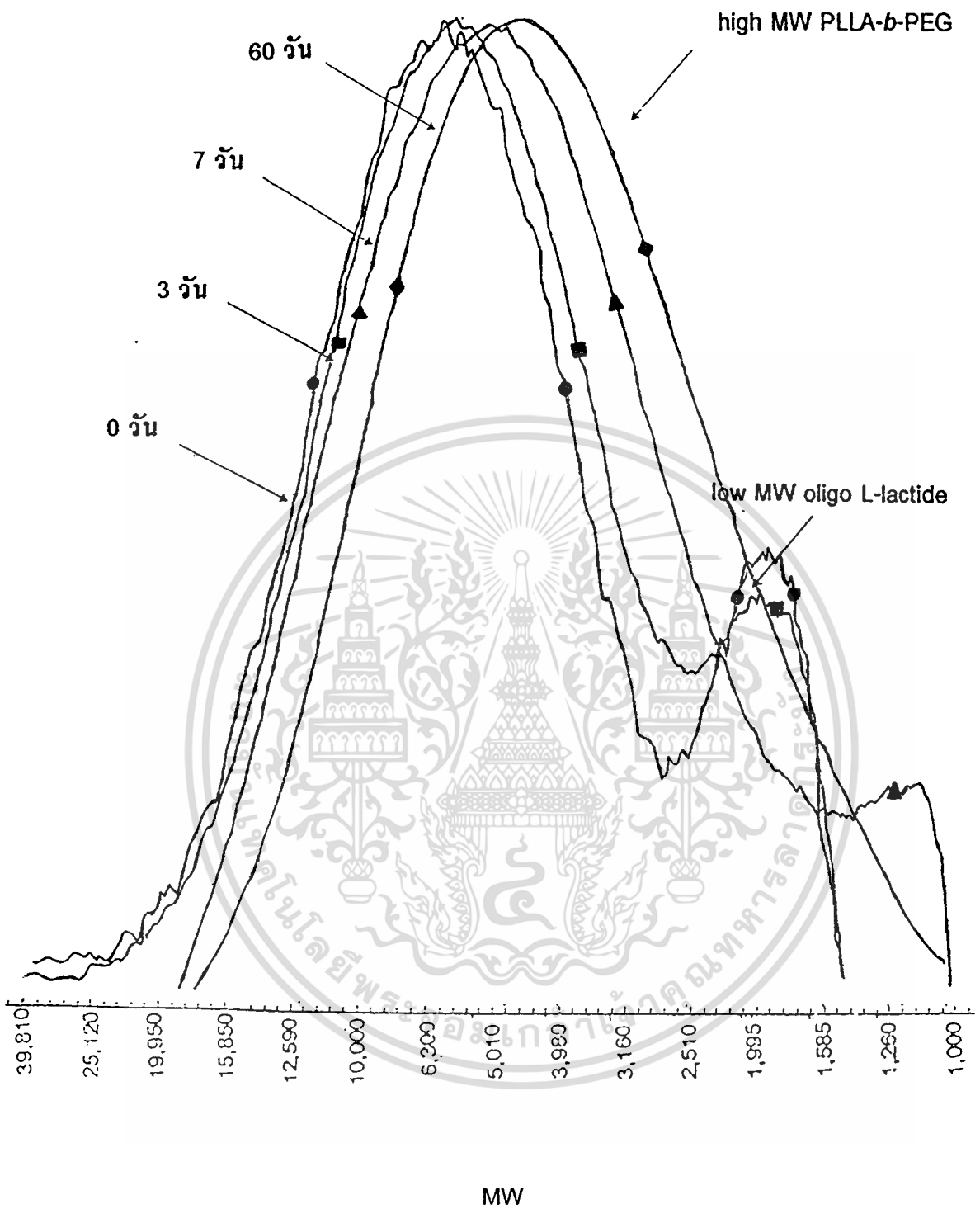
##### 4.5.2.1 การศึกษาการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 0

GPC โครมาโตแกรมแสดงการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูล แสดงดังรูปที่ 4.19 และผลการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุล Mn และ Mw แสดงดังตารางที่ 4.6 ซึ่งไมโครแคปซูลที่เตรียมได้นี้มีการกระจายน้ำหนักโมเลกุลเป็น 2 ช่วง เช่นเดียวกับ PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 0 ก่อนที่จะถูกนำมาเตรียมเป็นไมโครแคปซูล คือประกอบไปด้วยส่วนที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงของ PLLA-*b*-PEG และส่วนที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำของโพลิโกแอล-แลกไทด์ ในช่วง 3 วันแรกนั้นน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูลยังไม่มีเปลี่ยนแปลงมากนัก ขณะที่หลังจากวันที่ 7 เริ่มเห็นการลดลงของน้ำหนักโมเลกุลเล็กน้อยในส่วนของโพลิโกแอล-แลกไทด์ และในส่วนที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง ซึ่งเกิดจากการไฮโดรไลซิสและละลายน้ำออกไป และจะพบโพลิโกแอล-แลกไทด์หลงเหลืออยู่เล็กน้อยหลังจาก 14 วัน จากนั้นการลดลงของน้ำหนักโมเลกุลจะเกิดขึ้นเรื่อยๆ ในส่วนที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง โดยเกิดขึ้นในอัตราที่ช้า เนื่องจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 0 มีความไม่ชอบน้ำและอยู่ในสถานะกึ่งผลึก

ตารางที่ 4.6 แสดงผลการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 0

สัดส่วนของ LLA/PEG(โมล)	เวลา (วัน)	Mn	Mw	Mw/Mn	เปอร์เซ็นต์ของน้ำหนักโมเลกุลโดยเฉลี่ยที่ลดลง
300 : 0	0	3,152	6,081	1.93	0
	3	3,133	6,047	1.93	0.56
	7	3,223	5,410	1.67	11.03
	14	4,928	5,200	1.06	14.50
	30	4,952	4,749	1.03	21.90
	60	4,438	4,659	1.05	23.38

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 4.19 แสดง GPC โครมาโตแกรมของไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วน โดยโมล 300 : 0 หลังจากเวลา 0 - 60 วัน เมื่อ ● หลังจาก 0 วัน, ■ หลังจาก 3 วัน, ▲ หลังจาก 7 วัน และ ◆ หลังจาก 60 วัน

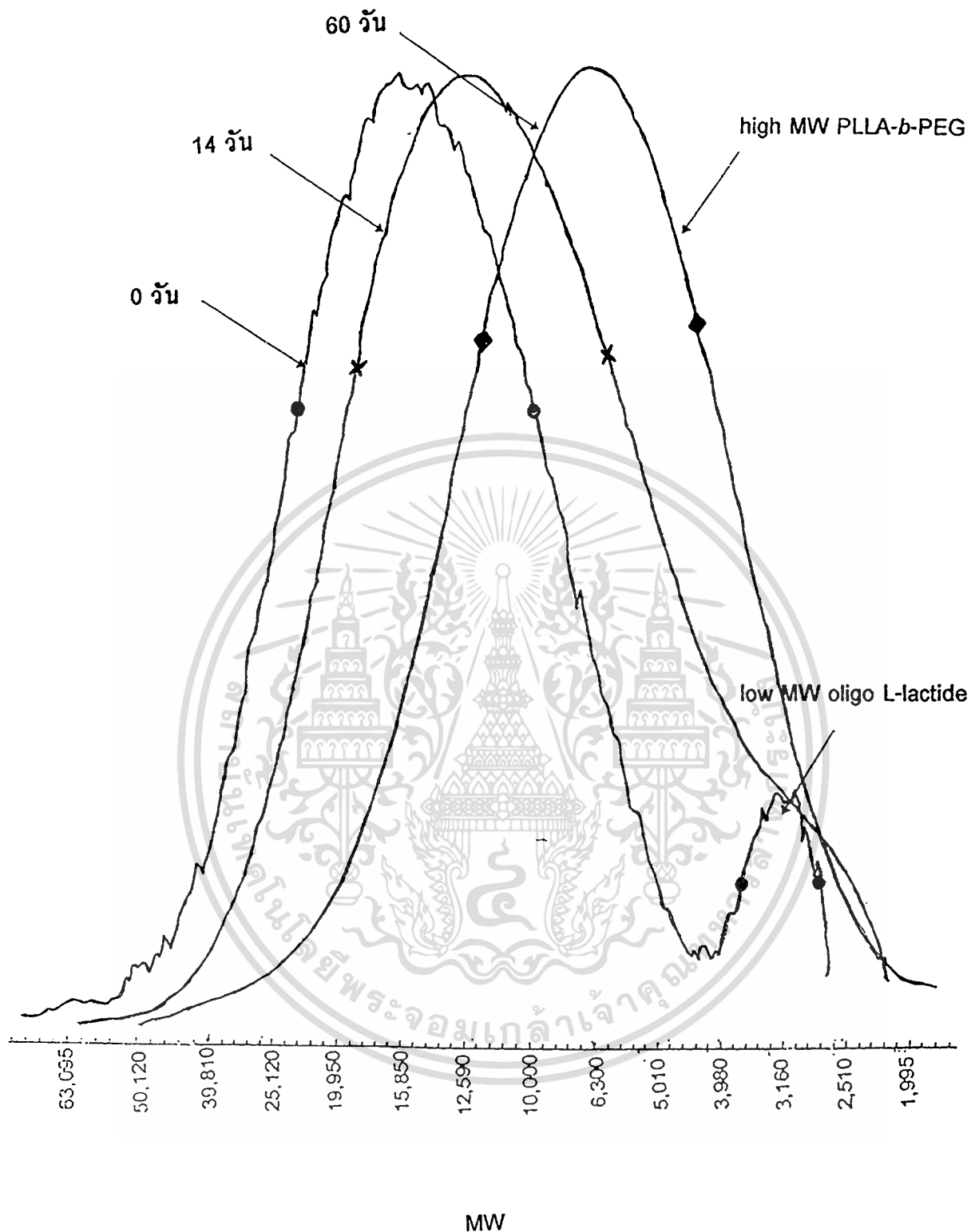
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

#### 4.5.2.2 การศึกษาการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูลที่เตรียม จาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 1

GPC โครมาโตแกรมแสดงการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูล แสดงดังรูปที่ 4.20 และผลการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุล Mn และ Mw แสดงดังตารางที่ 4.7 ซึ่งไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 1 นี้ยังคงมีการกระจายน้ำหนักโมเลกุลออกเป็น 2 ช่วง เช่นเดียวกับกับไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 0 แต่ปริมาณของโอลิโกแอล-แลกไทด์นั้นมีปริมาณน้อยกว่า ในช่วง 3 วันแรกนั้นยังไม่เห็นการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุล และหลังจากวันที่ 14 โอลิโกแอล-แลกไทด์จะเหลือปริมาณน้อยมาก ส่วนการลดลงของน้ำหนักโมเลกุลในส่วนที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงจะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว เนื่องจากส่วนของ PEG ไปเพิ่มความชอบน้ำให้กับเมทริกซ์ของไมโครแคปซูล ทำให้น้ำแพร่ผ่านเข้าไปในไมโครแคปซูลได้มากขึ้น ส่งผลให้เกิดการไฮโดรไลซิสของพันธะเอสเทอร์ ซึ่งในช่วงแรกนี้สันนิษฐานว่าเกิดจากการทำลายพันธะเอสเทอร์ระหว่างแลกทิดกับ PEG ใน PLLA-*b*-PEG ทั้งนี้เนื่องจาก Y. Li และคณะ [47] ได้ทำการศึกษากลไกการย่อยสลายในน้ำของ PLLA-PEO-PLLA ซึ่งเป็นบล็อกโคพอลิเมอร์ที่มีโครงสร้างทางเคมีเช่นเดียวกับโคพอลิเมอร์ในงานวิจัยนี้ และได้เสนอแนะแบบจำลองของการย่อยสลาย แสดงได้ดังรูปที่ 4.21 ซึ่งศึกษาโดยใช้เครื่อง small angle X-ray scattering พบว่าภายในโครงสร้างของเมทริกซ์มีสมบัติทางกาย

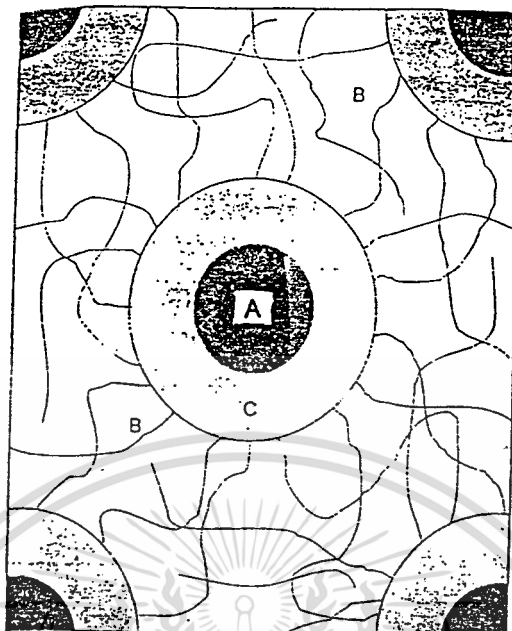
ตารางที่ 4.7 แสดงผลการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก  
PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 1

สัดส่วนของ LLA/PEG(โมล)	เวลา (วัน)	Mn	Mw	Mw/Mn	เปอร์เซ็นต์ของน้ำหนัก โมเลกุลโดยเฉลี่ยที่ลดลง
300 : 1	0	5,852	13,013	2.22	0
	3	4,599	12,530	2.72	3.71
	7	5,892	12,200	2.07	6.25
	14	4,656	9,060	1.95	30.38
	21	6,359	8,327	1.31	36.01
	30	6,318	7,909	1.25	39.22
	45	5,688	6,914	1.22	46.87
	60	5,619	6,200	1.11	52.36



รูปที่ 4.20 แสดง GPC โคโรมาโตแกรมของไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วน โดยโมล 300 : 1 หลังจากเวลา 0 - 60 วัน เมื่อ ● หลังจาก 0 วัน, x หลังจาก 14 วัน และ ◆ หลังจาก 60 วัน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 4.21 แสดงแบบจำลองการศึกษาการย่อยสลายของเมทริกซ์ที่เตรียมจาก PLLA-PEO-PLLA ในน้ำ เมื่อ A คือส่วนที่อยู่ในสถานะกึ่งผลึก B คือส่วนที่อ้วนน้ำของ PEO และ C คือส่วนที่อยู่ในสถานะอสัณฐาน

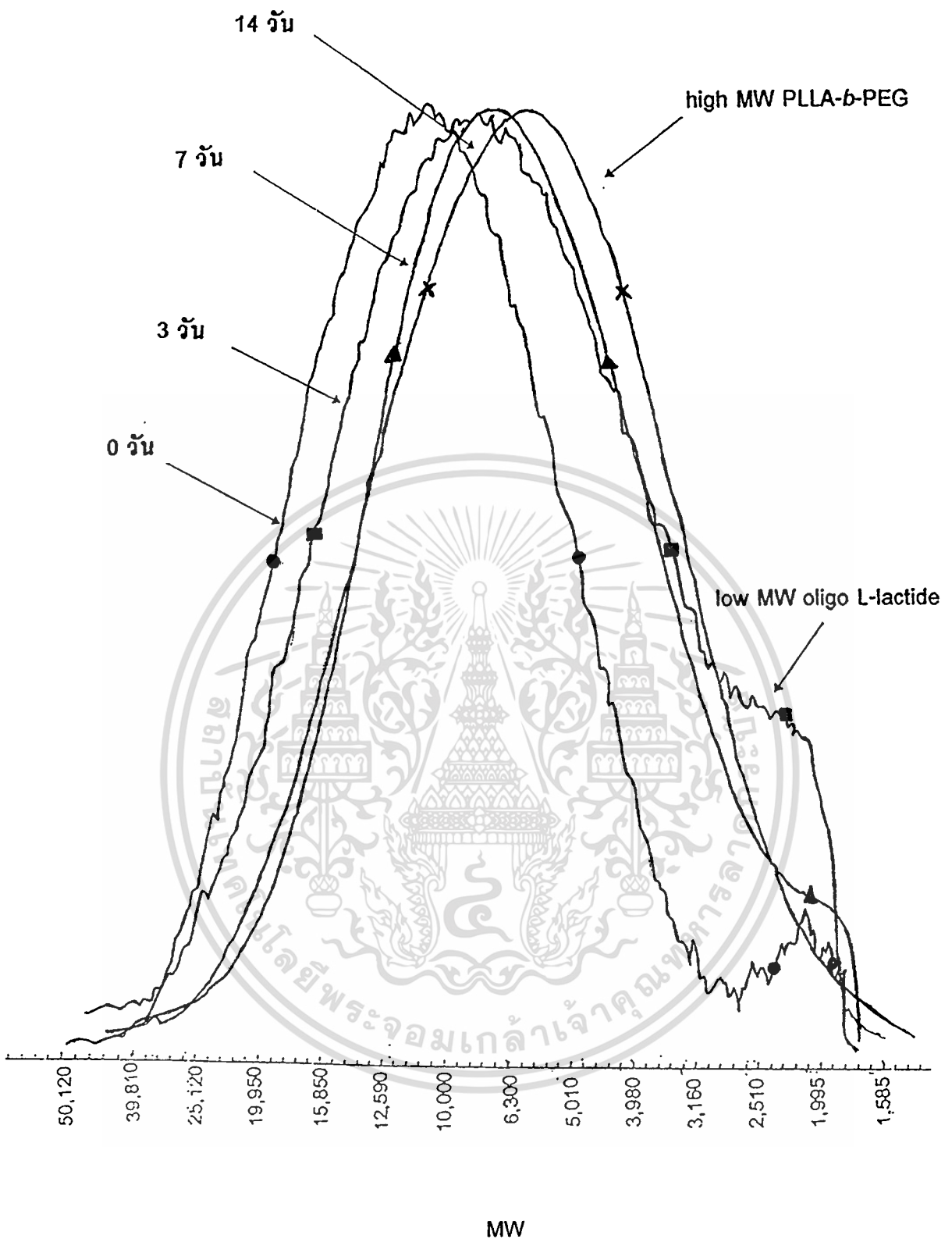
ภาพแบ่งเป็น 3 สถานะ คือส่วน A หรือ PLLA อยู่ในสถานะกึ่งผลึก หรือคล้ายแก้ว (glassy) ซึ่งเป็นส่วนที่น้ำแพร่ผ่านเข้าสู่เมทริกซ์ได้ยากที่สุด (lowest water content) ส่วน B หรือส่วนที่อ้วนน้ำของ PEO (swollen PEO) น้ำสามารถแพร่ผ่านเข้าไปได้ง่ายที่สุด (highest water content) ขณะที่ส่วน C จะอยู่ในสภาวะคล้ายยาง (rubbery state) ซึ่งเป็นส่วนที่มีทั้งโซ่บล็อกของ PLLA ต่อกับโซ่บล็อกของ PEO ด้วยพันธะเอสเทอร์ การย่อยสลายของ PLLA สามารถเกิดได้ทั้งส่วน A และส่วน C แต่มีแนวโน้มจะเกิดในส่วน C มากกว่า เมื่อเกิดการย่อยสลายที่พันธะเอสเทอร์จะได้สายโซ่ของ PEO หลุดออกมาและจะถูกละลายด้วยน้ำออกไปในที่สุด ในกรณีการย่อยสลายในช่วงนี้ของ PLLA-*b*-PEG ในงานวิจัยก็สามารถสรุปได้เช่นเดียวกัน หลังจากนั้นการลดลงของน้ำหนักโมเลกุลจะค่อยๆ ลดลงเนื่องจากในโครงสร้างคงเหลือส่วนของ PEG ใน PLLA-*b*-PEG เพียงเล็กน้อย ทำให้น้ำแพร่เข้าไปในเมทริกซ์ลดลง ส่งผลให้การเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลเกิดขึ้นอย่างช้าๆ [48]

#### 4.5.2.3 การศึกษาการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 2

GPC โคโรมาโตรแกรมแสดงการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูล แสดงดังรูปที่ 4.22 และผลการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุล  $M_n$  และ  $M_w$  แสดงดังตารางที่ 4.8 ซึ่งไมโครแคปซูลที่เตรียมได้นี้ยังคงมีการกระจายน้ำหนักโมเลกุลแบ่งเป็น 2 ช่วง เช่นเดียวกันกับที่เตรียมได้จาก 2 สัดส่วนแรก แต่ปริมาณโอลิโกแอล-แลกไทด์ที่ปรากฏนั้นพบว่ามีน้อยกว่า 2 สัดส่วนแรก และปริมาณโอลิโกแอล-แลกไทด์ที่ปรากฏนี้จะลดจนเกือบหมดภายในเวลา 14 วัน และภายใน 7 วันจะเห็นการลดลงของน้ำหนักโมเลกุลเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว หลังจากนั้นการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูลค่อยๆ ซ้ำลงคล้ายกับ PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 1

ตารางที่ 4.8 แสดงผลการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 2

สัดส่วนของ LLA/PEG (โมล)	เวลา (วัน)	$M_n$	$M_w$	$M_w/M_n$	เปอร์เซ็นต์ของน้ำหนัก โมเลกุลโดยเฉลี่ยที่ลดลง
300 : 2	0	6,914	12,306	1.78	0
	3	5,104	11,170	2.19	9.23
	7	4,353	9,107	2.09	26.00
	14	5,065	9,023	1.78	26.68
	30	5,924	7,726	1.30	37.22
	60	5,031	6,151	1.22	50.02



รูปที่ 4.22 แสดง GPC โคโรมาโตรแกรมของไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วน โดยโมล 300 : 2 หลังจากเวลา 0 - 60 วัน เมื่อ ● หลังจาก 0 วัน, ■ หลังจาก 3 วัน, ▲ หลังจาก 7 วัน และ x หลังจาก 14 วัน

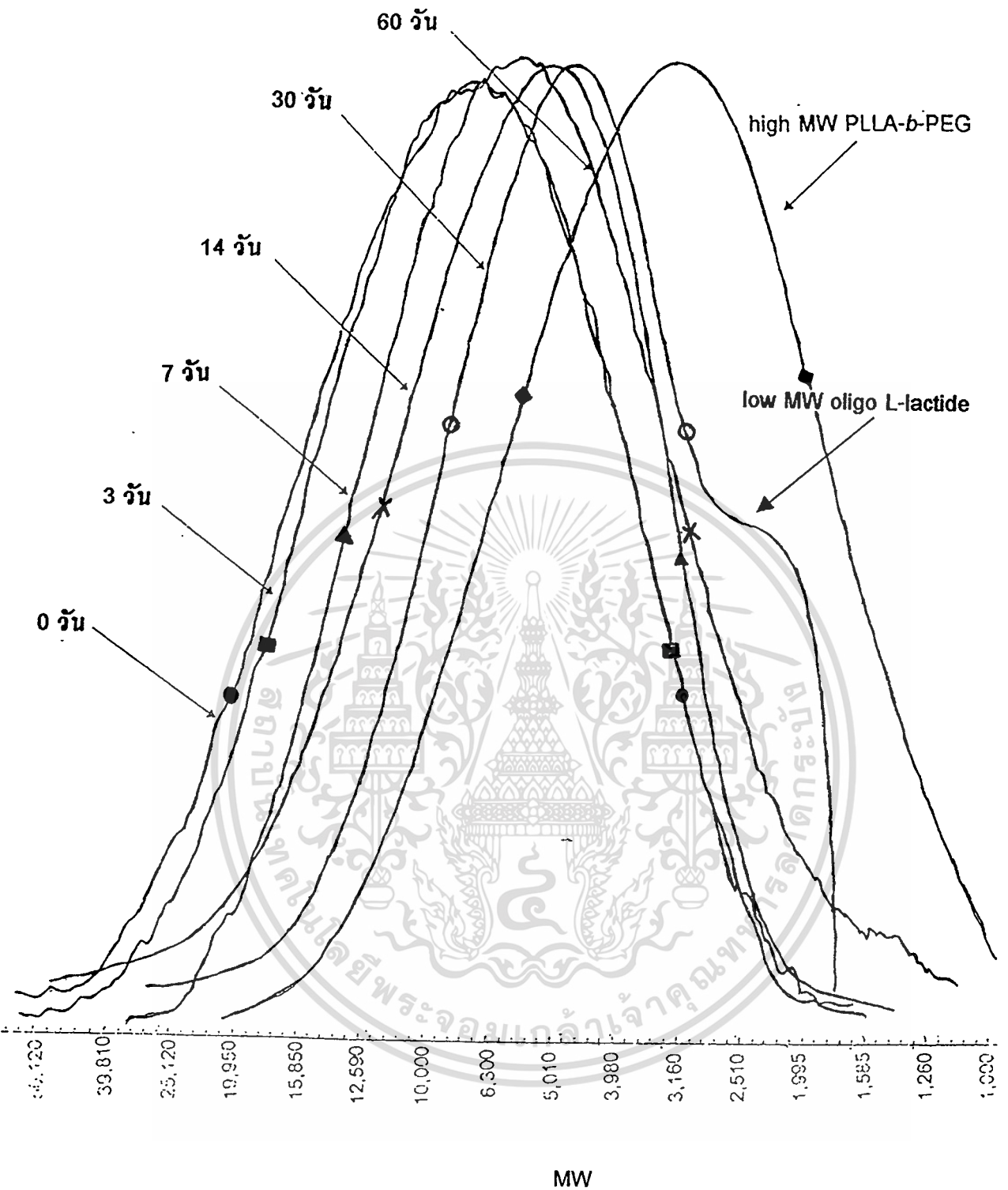
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

#### 4.5.2.4 การศึกษาการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลจากไมโครแคปซูลที่เตรียม จาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 3

GPC โครมาโตแกรมแสดงการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูล แสดงดังรูปที่ 4.23 และผลการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุล  $M_n$  และ  $M_w$  แสดงดังตารางที่ 4.9 ซึ่งไมโครแคปซูลที่เตรียมได้นี้มีการกระจายน้ำหนักโมเลกุลเพียง 1 ช่วงเท่านั้น คือส่วนของ PLLA-*b*-PEG ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงโดยไม่ปรากฏส่วนที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำของโพลิไกลิโกล-แลกไทด์ ดังนั้นในช่วง 3 วันแรกจึงไม่เห็นการลดลงของน้ำหนักโมเลกุล แต่การลดลงของน้ำหนักโมเลกุลจะเกิดอย่างรวดเร็วภายใน 7 วัน หลังจากนั้นการลดลงของน้ำหนักโมเลกุลจะค่อยๆ ช้าลง เช่นเดียวกับไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 1 และ 300 : 2 อย่างไรก็ตามการลดลงของน้ำหนักโมเลกุลอย่างรวดเร็วปรากฏอีกครั้งหลังจากวันที่ 30

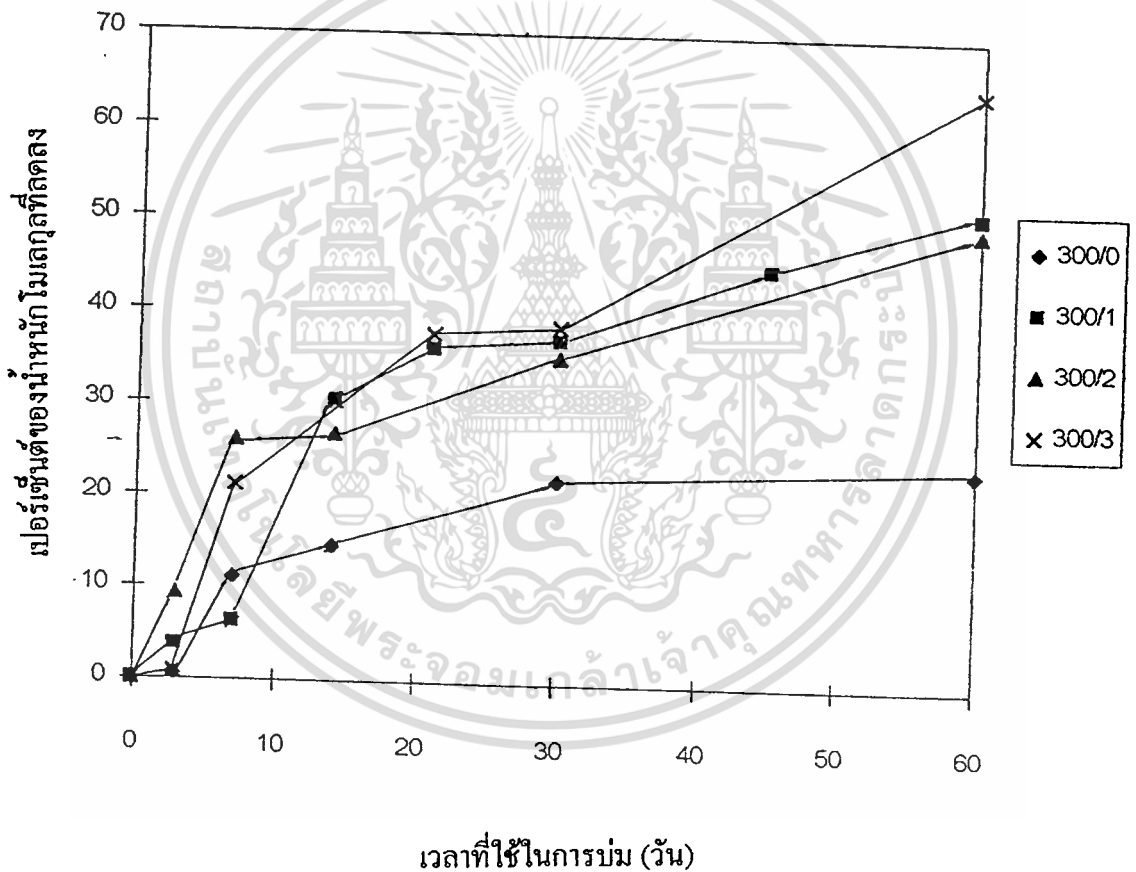
ตารางที่ 4.9 แสดงผลการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก  
PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 3

สัดส่วนของ LLA/PEG (โมล)	วัน (เวลา)	$M_n$	$M_w$	$M_w/M_n$	เปอร์เซ็นต์ของน้ำหนัก โมเลกุลโดยเฉลี่ยที่ลดลง
300 : 3	0	5,715	7,910	1.38	0
	3	5,664	7,851	1.39	0.75
	7	4,167	6,239	1.50	21.13
	14	3,632	5,525	1.52	30.15
	21	2,600	4,937	1.90	37.59
	30	3,274	4,868	1.49	38.46
	60	2,724	2,828	1.03	64.25



รูปที่ 4.23 แสดง GPC โคโรมาโตรแกรมของไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วน โดยโมล 300 : 3 หลังจากเวลา 0 - 60 วัน เมื่อ ● หลังจาก 0 วัน, ■ หลังจาก 3 วัน, ▲ หลังจาก 7 วัน, X หลังจาก 14 วัน, ○ หลังจาก 30 วัน และ ◆ หลังจาก 60 วัน

รูปที่ 4.24 นี้เป็นการรวบรวมผลการลดลงของน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูลทั้ง 4 สัดส่วน แล้วนำมาเขียนกราฟใหม่เปรียบเทียบกับผลการลดลงของน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูลพบว่าไมโครแคปซูลที่เตรียมจากสัดส่วนโดยโมล 300 : 1 และ 300 : 2 จะมีอัตราเร็วการลดลงของน้ำหนักโมเลกุลใกล้เคียงกัน แต่จะต่างกันภายใน 3 วันแรก ที่สัดส่วนโดยโมล 300 : 2 จะมีอัตราเร็วการลดลงของน้ำหนักโมเลกุลที่เร็วกว่าทั้งนี้เนื่องจากมีสัดส่วนของ PEG มากกว่าจะทำให้น้ำแพร่เข้าสู่เมทริกซ์ได้เร็วกว่า ในกรณีของสัดส่วนโดยโมล 300 : 3 นั้นจะมีอัตราเร็วการลดลงของน้ำหนักโมเลกุลที่เร็วเช่นกัน แต่จะพบการลดลงของน้ำหนักโมเลกุลอย่างรวดเร็วอีกครั้งหลังจากวันที่ 30 ทั้งนี้อาจสันนิษฐานได้ว่าเมื่อน้ำหนักโมเลกุลลดลงจนถึงระดับหนึ่งเมื่อเกิดการย่อยสลายแล้ว ก็จะทำให้ได้โซ่สั้นลงพร้อมที่จะถูกละลายน้ำออกไป



รูปที่ 4.24 แสดงการลดลงของน้ำหนักโมเลกุลของ PLLA-b-PEG สัดส่วนต่างๆ เมื่อใช้เวลากในการบ่มต่างๆ กัน เมื่อ ◆ PLLA-b-PEG (300 : 0), ■ PLLA-b-PEG (300 : 1), ▲ PLLA-b-PEG (300 : 2) และ × PLLA-b-PEG (300 : 3)

เมื่อพิจารณาการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลทั้งหมดของไมโครแคปซูลพบว่าไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 0 มีการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลน้อยที่สุดเพียง 23% แสดงวิธีคำนวณในภาคผนวก ขณะที่ไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 3 มีการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลมากที่สุดถึง 64% ซึ่งเป็นไปตามสัดส่วนโดยโมลเริ่มต้นที่เพิ่มขึ้นของ PEG

สามารถสรุปได้ว่าไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 0 มีการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลแบ่งเป็น 2 ช่วง โดยช่วงแรกนั้นอาจสันนิษฐานได้ว่าเป็นการลดลงของน้ำหนักโมเลกุลเนื่องจากการละลายน้ำออกไปของโพลิโกแอล-แลกไทด์ ส่วนช่วงที่ 2 เป็นการลดลงของน้ำหนักโมเลกุลอย่างช้าๆ เนื่องจากน้ำไม่สามารถแพร่ผ่านเข้าไปในเมทริกซ์ที่มีสัณฐานวิทยาแบบกึ่งผลึกได้ ขณะที่ไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 1 และ 300 : 2 มีการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลเป็น 2 ช่วงเช่นเดียวกัน คือช่วงที่มีการลดลงของน้ำหนักโมเลกุลอย่างรวดเร็วในวันที่ 7 - 14 เนื่องมาจากโครงสร้างที่เป็นอสัณฐาน PEG จึงทำให้น้ำแพร่เข้าไปในเมทริกซ์ของไมโครแคปซูลได้ง่าย จึงเกิดการไฮโดรไลซิสของพันธะเอสเทอร์ระหว่างแลกทิดกับ PEG ใน PLLA-*b*-PEG จากนั้น PEG จึงละลายน้ำออกไป ส่งผลให้เกิดการลดลงของน้ำหนักโมเลกุลอย่างรวดเร็ว ในขณะที่ช่วงที่ 2 คือหลังจากวันที่ 14 เป็นต้นไปเป็นการลดลงของน้ำหนักโมเลกุลอย่างช้าๆ และคงที่ อาจเนื่องมาจากโครงสร้างของไมโครแคปซูลขณะนั้นมีส่วนของ PEG ใน PLLA-*b*-PEG เหลืออยู่เพียงเล็กน้อยทำให้คุณสมบัติการขบน้ำตาลลดลง การแพร่ของน้ำเข้าสู่เมทริกซ์ของไมโครแคปซูลจึงเกิดขึ้นได้ช้า การลดลงของน้ำหนักจึงเกิดอย่างช้าๆ ขณะที่ไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 3 มีการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลแบ่งเป็น 3 ช่วง โดย 2 ช่วงแรกนั้นมีการลดลงของน้ำหนักโมเลกุลคล้ายกับ PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 1 และ 300 : 2 แต่ในช่วงที่ 3 พบว่าน้ำหนักโมเลกุลมีการลดลงอย่างรวดเร็วอีกครั้งหนึ่ง สันนิษฐานได้ว่าเกิดจากการไฮโดรไลซิสของ PLLA-*b*-PEG ที่มีโซ่สั้น และการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลในช่วงนี้เกิดขึ้นต่ำกว่าในช่วงแรก เนื่องจากเป็นการลดลงของโพลิโกแอล-แลกไทด์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำและต่ำกว่า PEG ที่มีน้ำหนักโมเลกุลถึง 1,500

#### 4.6 การศึกษารูปแบบการปล่อยเด็กแทนในหลอดทดลอง (*In vitro* FITC-dextran release study)

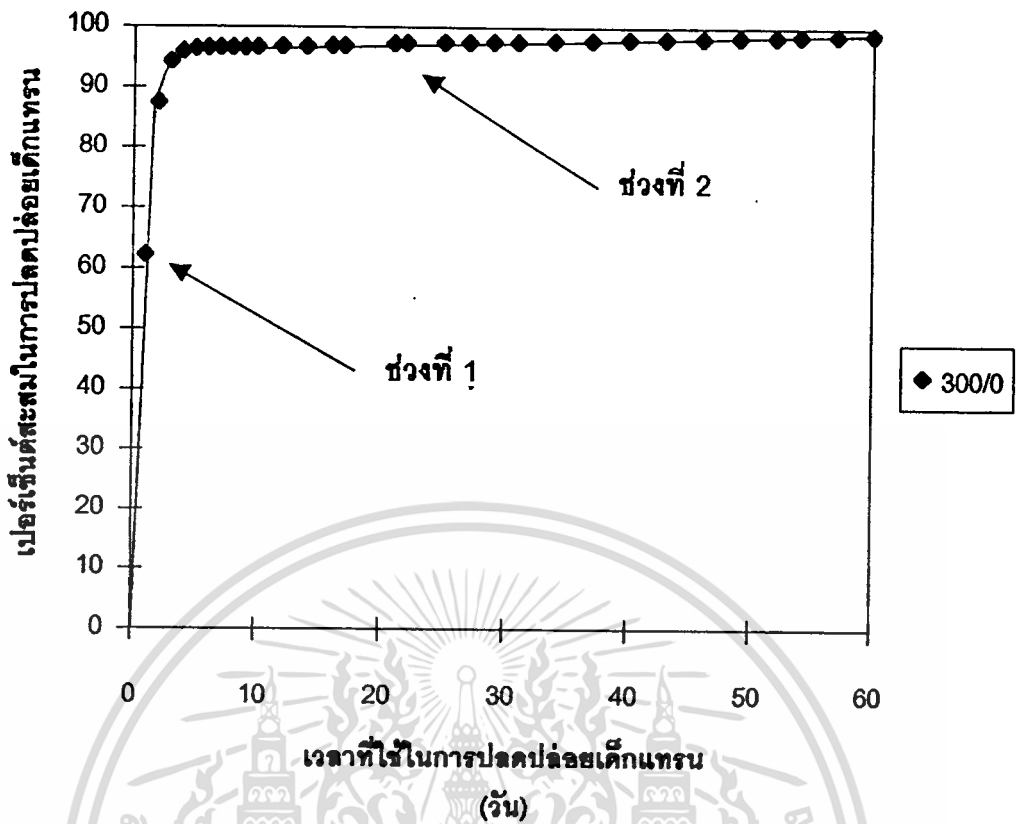
ไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG ที่มีสัดส่วนโดยโมลของ PEG ต่างๆ กัน ถูกนำไปบ่มในสารละลายทริสบัฟเฟอร์ที่มี pH เท่ากับ 7.4 อุณหภูมิ 37 °C ภายใต้การเขย่าตลอดเวลา ปริมาณเด็กแทนที่ถูกปล่อยออกมาในแต่ละวัน ถูกตรวจวัดด้วยเครื่องฟลูออเรสเซนส์สเปกโตรโฟโตมิเตอร์ สามารถอธิบายรูปแบบการปล่อยเด็กแทนแบบสะสม (Accumulated dextran release,  $\mu\text{g}$ ) ในหลอดทดลองเทียบกับเวลา (วัน) ในแต่ละชนิดของไมโครแคปซูลได้ดังนี้

##### 4.6.1 การศึกษารูปแบบการปล่อยเด็กแทนแบบสะสมในหลอดทดลองจากไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 0

ไมโครแคปซูลที่เตรียมได้มีการปล่อยเด็กแทนแบบสะสมแบ่งออกเป็น 2 ช่วง (biphasic release profile) ดังรูปที่ 4.25 คือช่วงแรกเป็นช่วงที่มีอัตราการปล่อยเด็กแทนอย่างรวดเร็ว (burst effect) ปริมาณ 64% ของปริมาณเด็กแทนทั้งหมดที่ถูกห่อหุ้มในไมโครแคปซูลดังตารางที่ 4.10 ช่วงนี้เกิดขึ้นเนื่องจากการปล่อยเด็กแทนจากส่วนที่อยู่ภายในแกน (cores) บริเวณใกล้ผิวของไมโครแคปซูล ประกอบกับไมโครแคปซูลที่เตรียมได้มีขนาดเล็ก [49] ทำให้มีพื้นผิวในการปล่อยเด็กแทนมากขึ้น หลังจากนั้นปริมาณเด็กแทนที่อยู่บริเวณแกนใกล้ผิวจึงค่อยๆ ลดลง

ตารางที่ 4.10 แสดงปริมาณเด็กแทนที่ถูกปล่อยจากไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG ที่มีสัดส่วนโดยโมลของ PEG ต่างๆ กัน

สัดส่วนของ LLA/PEG (โมล)	อัตราการปล่อยเด็กแทนอย่างรวดเร็ว (%)	ปริมาณเด็กแทนที่ถูกห่อหุ้มต่อไมโครแคปซูล (%)	ประสิทธิภาพของเด็กแทนที่ถูกห่อหุ้มภายในไมโครแคปซูล
300 : 0	64.29	1.66	35.55
300 : 1	68.09	1.51	28.14
300 : 2	73.88	0.41	6.18
300 : 3	55.05	0.22	2.05

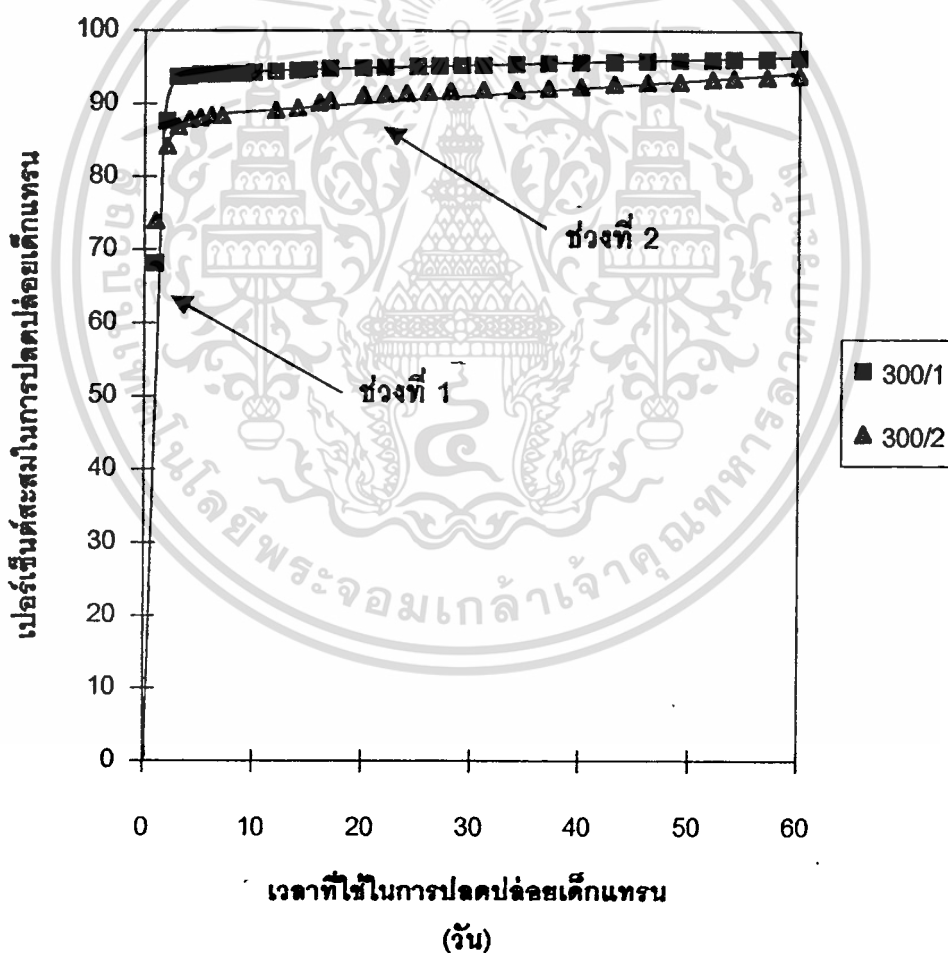


รูปที่ 4.25 แสดงรูปแบบการปล่อยเด็กแทรนแบบสะสมเทียบกับเวลาของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 0

ช่วงที่ 2 เป็นการปล่อยเด็กแทรนออกจากไมโครแคปซูลด้วยอัตราที่ช้าและคงที่ ในช่วงตั้งแต่วันที่ 5 ถึงวันที่ 60 เนื่องจากน้ำค่อยๆ แพร่ผ่านเข้าไปในไมโครแคปซูลและเข้าไปละลายเด็กแทรน จากนั้นเด็กแทรนจะแพร่ผ่านชั้นเมทริกซ์ที่อยู่ในไมโครแคปซูลออกมาอย่างช้าๆ และคงที่ เมื่อครบ 60 วัน นำไมโครแคปซูลที่ปมในสารละลายทริสบัฟเฟอร์มาละลายในคลอโรฟอร์มแล้วสกัดด้วยสารละลายทริสบัฟเฟอร์ เพื่อคำนวณหาปริมาณเด็กแทรนทั้งหมดที่บรรจุอยู่ในไมโครแคปซูล พบว่าเปอร์เซ็นต์ของปริมาณเด็กแทรนที่ถูกห่อหุ้มต่อไมโครแคปซูล (dextran entrapment) เท่ากับ 1.66% และคิดเป็นประสิทธิภาพของเด็กแทรนทั้งหมดที่ถูกห่อหุ้มอยู่ในไมโครแคปซูล (entrapment efficiency) เท่ากับ 35.55% การที่ประสิทธิภาพของเด็กแทรนทั้งหมดที่ห่อหุ้มภายในไมโครแคปซูลต่ำ เนื่องจากผลผลิตของไมโครแคปซูลที่เตรียมได้มีค่าต่ำ และมีเด็กแทรนถูกปล่อยออกมาในช่วงการเตรียมไมโครแคปซูล

#### 4.6.2 การศึกษาารูปแบบการปล่อยเด็กแทนแบบสะสมในหลอดทดลองจากไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 1 และ 300 : 2

ไมโครแคปซูลที่เตรียมได้ยังคงมีรูปแบบการปล่อยเด็กแทนแบบสะสมแบ่งออกเป็น 2 ช่วง แสดงได้ดังรูปที่ 4.26 เช่นเดียวกับไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วน 300 : 0 โดยช่วงแรกซึ่งเป็นการปล่อยเด็กแทนอย่างรวดเร็ว นั้น ยังคงเป็นผลเนื่องจากการปล่อยเด็กแทนจากส่วนที่อยู่ในแกนใกล้กับบริเวณผิวของไมโครแคปซูล แต่อัตราการปล่อยเด็กแทนในช่วงแรกนี้ (% burst effect) สูงกว่าในกรณีของไมโครแคปซูลที่เตรียมจากสัดส่วนโดยโมล 300 : 0 เนื่องจากรูบนพื้นผิวของไมโครแคปซูลมีจำนวนมาก ทำให้เด็กแทนถูกปล่อยออกมาได้เร็วกว่า [50] ส่วนปริมาณเด็กแทนทั้งหมดที่บรรจุอยู่ในไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จากสัดส่วนโดยโมล 300 : 1 และ 300 : 2 นั้นมีปริมาณน้อยกว่าเมื่อเทียบกับไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จากสัดส่วนโดยโมล 300 : 0 ดังตารางที่ 4.10 ทั้งนี้เนื่องจากจำนวนรูที่บริเวณผิวเพิ่มมากขึ้น

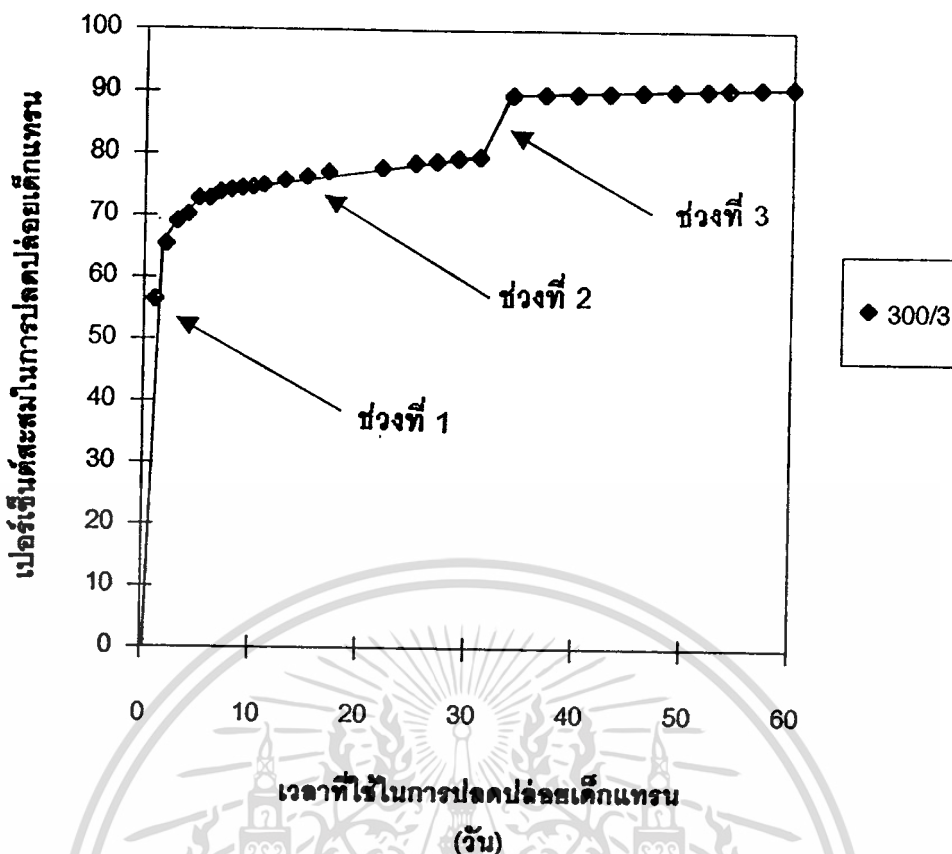


รูปที่ 4.26 แสดงรูปแบบการปล่อยเด็กแทนแบบสะสมเทียบกับเวลาของไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 1 และ 300 : 2

และเมทริกซ์มีสมบัติการละลายน้ำมากขึ้น ทำให้เด็กแรนจากไมโครแคปซูลบางส่วนถูกละลาย น้ำออกไปขณะเตรียมไมโครแคปซูล ส่วนอัตราการปล่อยเด็กแรนจากไมโครแคปซูลที่เตรียม จากสัดส่วนโดยโมล 300 : 2 มีค่าสูงกว่าในกรณีของไมโครแคปซูลสัดส่วนโดยโมล 300 : 1 เนื่องจาก ไมโครแคปซูลที่เตรียมจากสัดส่วนโดยโมล 300 : 2 มีจำนวนรูที่เกิดขึ้นบนผิวภายหลังจาก การเตรียมไมโครแคปซูลมากกว่า และการที่มีจำนวนรูเกิดขึ้นบนพื้นผิวมากส่งผลให้ประสิทธิภาพ การห่อหุ้มของเด็กแรนในไมโครแคปซูลลดลงด้วย ในช่วงที่ 2 ไมโครแคปซูลที่เตรียมจากทั้งสัดส่วนโดยโมล 300 : 1 และ 300 : 2 ยังคงมีการปล่อยเด็กแรนด้วยอัตราที่คงที่ ซึ่งเป็นผลเนื่อง จากการแพร่ของเด็กแรนผ่านชั้นเมทริกซ์ของไมโครแคปซูลมีอัตราเร็วใกล้เคียงกัน

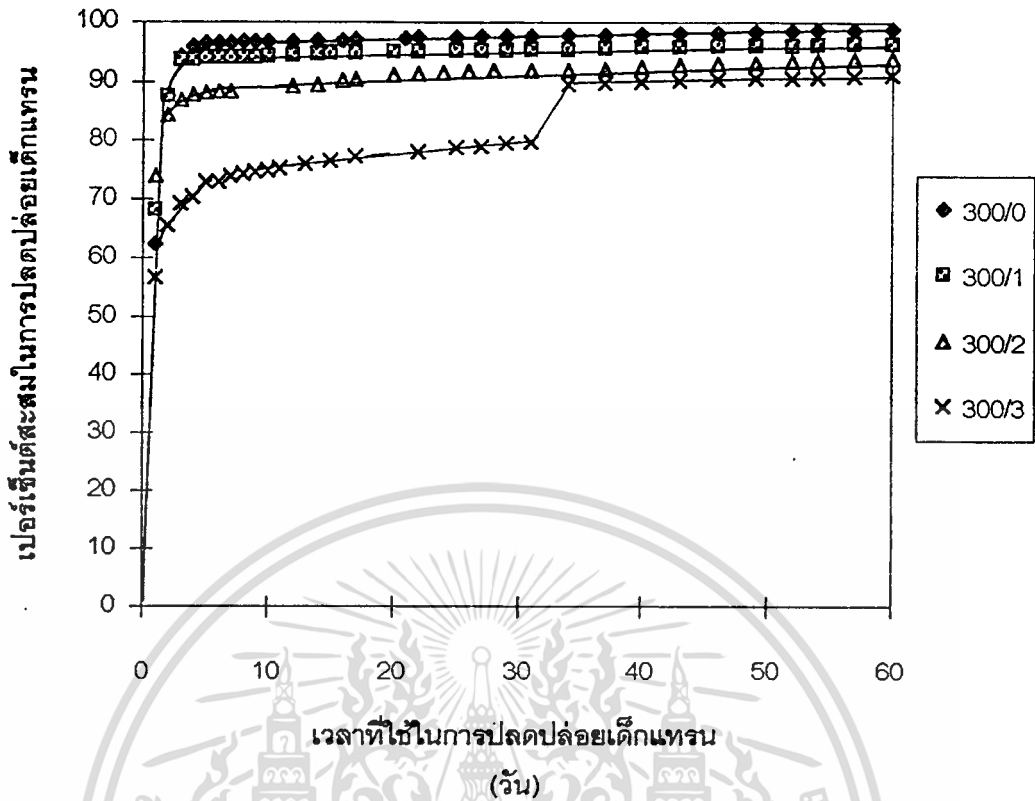
#### 4.6.3 การศึกษารูปแบบการปล่อยเด็กแรนแบบสะสมในหลอดทดลองจากไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วน 300 : 3

ไมโครแคปซูลที่เตรียมได้มีรูปแบบการปล่อยเด็กแรนต่างจากไมโครแคปซูลสัดส่วนอื่น ๆ คือมีรูปแบบการปล่อยเด็กแรนแบ่งออกเป็น 3 ช่วง แสดงได้ดังรูปที่ 4.27 โดยช่วงแรกยังคง เป็นอัตราการปล่อยเด็กแรนอย่างรวดเร็ว เนื่องจากการปล่อยเด็กแรนที่อยู่ภายในแกนใกล้ กับบริเวณผิวของไมโครแคปซูล ประกอบกับไมโครแคปซูลที่เตรียมได้มีขนาดเล็ก จึงมีพื้นผิวในการปล่อยเด็กแรนมาก แต่อัตราการปล่อยเด็กแรนที่ถูกปล่อยออกมาอย่างรวดเร็ว นั้นต่ำกว่า 3 สัดส่วนแรก อาจเนื่องมาจากจำนวนรูและขนาดของรูบนพื้นผิวของไมโครแคปซูลมีขนาดใหญ่ กว่า เด็กแรนจึงถูกละลายออกไปในขั้นตอนการเตรียมไมโครแคปซูลอย่างรวดเร็ว จึงทำให้ ปริมาณเด็กแรนที่เหลืออยู่ในแกนใกล้บริเวณผิวมีน้อยลง ปริมาณที่ถูกปล่อยออกมาจึงลดลง ส่วนช่วงที่ 2 เป็นการปล่อยเด็กแรนที่แพร่ออกมาจากชั้นเมทริกซ์ภายในไมโครแคปซูลอย่างช้าๆ ด้วยปริมาณที่คงที่ ขณะที่ช่วงที่ 3 เป็นการปล่อยเด็กแรนออกมาอย่างรวดเร็วอีกครั้งในวันที่ 35 ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาการย่อยสลายที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วอีกครั้งภายหลังวันที่ 30 จึงสรุปได้ว่าการปล่อยเด็กแรนในช่วงนี้เป็นผลมาจากการย่อยสลายของเมทริกซ์ ทำให้น้ำหนัก โมเลกุลลดลง ไมโครแคปซูลมีรูพรุนมากและเริ่มเสียโครงสร้างทำให้เด็กแรนที่อยู่ภายในถูก ปล่อยออกมาอย่างรวดเร็ว



รูปที่ 4.27 แสดงรูปแบบการปล่อยเด็กแทรนแบบสะสมเทียบกับเวลาของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 3

ในขั้นนี้สรุปได้ว่าไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG ทุกสัดส่วนมีรูปแบบการปล่อยเด็กแทรนแบ่งออกเป็น 2 ช่วง แสดงได้ดังรูปที่ 4.28 คือช่วงแรกที่เป็นการปล่อยเด็กแทรนที่อยู่ภายในแกนบริเวณใกล้ผิวของไมโครแคปซูล และในช่วงที่ 2 เป็นการแพร่ของเด็กแทรนผ่านชั้นเมทริกซ์ภายในไมโครแคปซูล จึงทำให้การปล่อยเด็กแทรนเป็นไปอย่างช้าๆ และคงที่ ในขณะที่ไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วน 300 : 3 จะพบช่วงการปล่อยเด็กแทรนในช่วงที่ 3 ซึ่งเป็นการปล่อยเด็กแทรนออกมาอย่างรวดเร็วอีกครั้งหนึ่ง อาจเนื่องมาจากการย่อยสลายของไมโครแคปซูลหลังจากการเกิดไฮโดรไลซิสที่พันธะเอสเทอร์



รูปที่ 4.28 แสดงรูปแบบการปล่อยเด็กแทนแบบสะสมกับเวลาของไมโครแคปซูลซึ่งเตรียมจาก PLLA-*b*-PEG ทุกสัดส่วนเมื่อ ◆ PLLA-*b*-PEG (300 : 0), ■ PLLA-*b*-PEG (300 : 1), ▲ PLLA-*b*-PEG (300 : 2) และ × PLLA-*b*-PEG (300 : 3)

## บทที่ 5

# สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

5.1 การศึกษาการปรับปรุงสมบัติของ PLLA โดยการนำมาเตรียมเป็นบล็อกโคพอลิเมอร์กับ PEG ที่มีสัดส่วนโดยโมลต่างๆ กัน ด้วยเทคนิคบัลค์โคพอลิเมอไรเซชัน และมีสแตนนัสออกไซด์เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา จากนั้นนำ PLLA-*b*-PEG ที่สังเคราะห์ได้ไปเตรียมเป็นตัวยาในรูปของไมโครแคปซูลด้วยเทคนิคการระเหยตัวทำละลายอินทรีย์ของ w/o/w อิมัลชัน เพื่อศึกษารูปแบบการปล่อยเด็กแทนที่ถูกนำมาใช้เป็นแบบจำลองยา พร้อมทั้งอธิบายผลของสัดส่วนโดยโมลเริ่มต้นของ LLA : PEG ต่อรูปแบบการปล่อยเด็กแทน สัณฐานวิทยาของไมโครแคปซูล และการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูล ซึ่งสรุปได้ดังนี้

5.1.1 สัดส่วนของ PEG ใน PLLA-*b*-PEG ที่สังเคราะห์ได้เพิ่มขึ้นตามสัดส่วนโดยโมลเริ่มต้นของ PEG

5.1.2 ไมโครแคปซูลที่เตรียมได้มีลักษณะทรงกลม ผิวเรียบ มีรูเกิดขึ้น จำนวนรู ขนาดของรู และสภาพผิวของไมโครแคปซูลขึ้นกับสัดส่วนโดยโมลของ PEG ใน PLLA-*b*-PEG และน้ำหนักโมเลกุลของ PLLA-*b*-PEG ที่สังเคราะห์ได้

5.1.3 ไมโครแคปซูลที่เตรียมได้ส่วนใหญ่มีขนาดตั้งแต่ 40 - 350  $\mu\text{m}$  โดยไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 0 มีการกระจายขนาดส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 81 - 120  $\mu\text{m}$  ส่วนสัดส่วนโดยโมล 300 : 1 และ 300 : 2 มีการกระจายขนาดส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 161 - 200  $\mu\text{m}$  และสัดส่วนโดยโมล 300 : 3 มีการกระจายขนาดส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 41 - 80  $\mu\text{m}$  ทั้งนี้การกระจายขนาดของไมโครแคปซูลขึ้นกับน้ำหนักโมเลกุลของ PLLA-*b*-PEG ที่ใช้เตรียม โดย PLLA-*b*-PEG ที่สังเคราะห์ได้มีน้ำหนักโมเลกุลสูง จะทำให้ได้ไมโครแคปซูลที่มีขนาดใหญ่ นอกจากนี้ยังขึ้นกับสัดส่วนของ PEG ด้วย โดย PLLA-*b*-PEG ที่มีสายโซ่ของ LLA ที่มีความยาวใกล้เคียงกับสายโซ่ของ PEG ทำให้ได้ไมโครแคปซูลที่มีขนาดเล็กเนื่องจาก PLLA-*b*-PEG ที่เตรียมได้นั้นจะทำหน้าที่เป็นตัวสร้างอิมัลชันโดยตัวมันเอง

5.1.4 รูปแบบการปล่อยเด็กแทนจากไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 0, 300 : 1 และ 300 : 2 แบ่งออกเป็น 2 ช่วง คือ

ช่วงที่ 1 อัตราการปล่อยเด็กแทนเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว อันเนื่องมาจากการปล่อยเด็กแทนส่วนที่อยู่ภายในแกนใกล้บริเวณผิวของไมโครแคปซูล ผ่านรูพรุนบนผิวของไมโครแคปซูล

ช่วงที่ 2 อัตราการปล่อยเด็กแทนเกิดขึ้นอย่างช้าๆ และคงที่ เนื่องจากการแพร่ของเด็กแทนที่อยู่ในแกนภายในผ่านชั้นเมทริกซ์ของไมโครแคปซูล

ในขณะที่ไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 3 มีรูปแบบการปล่อยเด็กเทรนแบ่งออกเป็น 3 ช่วง โดย 2 ช่วงแรกนั้นมีรูปแบบการปล่อยเด็กเทรนคล้ายกับ PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 0, 300 : 1 และ 300 : 2 แต่ในช่วงที่ 3 นั้นเป็นการปล่อยเด็กเทรนออกมาอย่างรวดเร็วอีกครั้ง

5.1.5 อัตราการปล่อยเด็กเทรนในช่วงแรก (burst effect) นั้นขึ้นอยู่กับสัดส่วนโดยโมลที่เพิ่มขึ้นของ PEG ซึ่งเป็นส่วนที่ไปเพิ่มสมบัติการชอบน้ำให้กับเมทริกซ์ของไมโครแคปซูล ทำให้น้ำสามารถแพร่เข้าไปในไมโครแคปซูล และทำให้บางส่วนของเด็กเทรนถูกละลายออกมาในขั้นตอนการเตรียมไมโครแคปซูล

5.1.6 การลดลงของน้ำหนักโมเลกุลของ PLLA-*b*-PEG เมื่อเวลาผ่านไปจะขึ้นกับสัดส่วนโดยโมลที่เพิ่มขึ้นของ PEG นั่นคือจะมีการลดลงของน้ำหนักโมเลกุลมากขึ้น เมื่อมี PEG ใน PLLA-*b*-PEG มากขึ้น ทั้งนี้เนื่องจากอัตราส่วนของ PEG ไปเพิ่มสมบัติการชอบน้ำให้กับเมทริกซ์ของไมโครแคปซูล ส่งผลให้มีการลดลงของน้ำหนักโมเลกุลอย่างรวดเร็ว

5.1.7 การลดลงของน้ำหนักโมเลกุลอย่างรวดเร็วของไมโครแคปซูลทุกสัดส่วน สันนิษฐานว่าเกิดขึ้นเนื่องจากการไฮโดรไลซิสที่พันธะเอสเทอร์ระหว่างแลกทิดกับ PEG หลังจากนั้นการไฮโดรไลซิสยังคงเกิดต่อเนื่องมาเรื่อยๆ และจะพบการลดลงของน้ำหนักโมเลกุลอย่างรวดเร็วอีกครั้งในกรณีของ PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 3 ซึ่งเกิดการไฮโดรไลซิสที่พันธะเอสเทอร์ระหว่างแลกทิดกับแลกทิดใน PLLA-*b*-PEG ซึ่งขณะนั้นมีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ แต่การไฮโดรไลซิสที่พันธะเอสเทอร์ระหว่างแลกทิดกับแลกทิดของ PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 0 นั้นยังไม่เกิดขึ้นในช่วงเวลาที่ทำการทดลองเพราะนอกจากสัณฐานวิทยาจะเป็นแบบกิ่งผลึกแล้ว น้ำหนักโมเลกุลที่สูงก็เป็นอุปสรรคในการแพร่ผ่านของน้ำเข้าไปในเมทริกซ์ของไมโครแคปซูล

## 5.2 ข้อเสนอนณะ

5.2.1 ควรตกตะกอน PLLA-*b*-PEG ที่สังเคราะห์ได้ด้วยเมทานอลหลายๆ ครั้ง โดยก่อนการตกตะกอน PLLA-*b*-PEG ในครั้งต่อไปควรนำ PLLA-*b*-PEG ที่สังเคราะห์ได้มาละลายในคลอโรฟอร์มก่อนแล้วจึงตกตะกอนซ้ำ

5.2.2 ศึกษาการเปลี่ยนแปลงสัดส่วนโดยโมลของ PEG ที่มีผลต่อความเป็นผลึก และสัณฐานวิทยาของ PLLA-*b*-PEG ด้วยเครื่อง DSC

5.2.3 ศึกษาผลของโพลิโกแอล-แลกไทด์ที่มีผลต่อรูปแบบการปล่อยเด็กเทรน สัณฐานวิทยาและการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูล

5.2.4 ทำการแยกโพลิโกเมอร์ออกจาก PLLA-*b*-PEG โดยเทคนิคคอลัมน์ก่อนนำ PLLA-*b*-PEG ไปเตรียมไมโครแคปซูล

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

5.2.5 ศึกษาการลดลงของ PEG ใน PLLA-*b*-PEG ด้วยเครื่อง NMR และหาสัดส่วนระหว่าง LLA : PEG ภายหลังจากนำไปป้อนในสารละลายทริสบัฟเฟอร์ เพื่อเปรียบเทียบกับ การลดลงของน้ำหนักโมเลกุลที่ศึกษาได้จากเครื่อง GPC



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

## เอกสารอ้างอิง

1. B.B. Patrick, *Microencapsulation and Release Drug Processes*, 1<sup>st</sup> ed. USA: Marcel Dekker, Inc., 1984, pp. 1.
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. J. Herrmann and R. Bodmeier, *J. Controlled. Release.*, 36 (1995) 63.
5. R.S. Pradhan, and R.C. Vasavada, *J. Controlled. Release.*, 30 (1994) 143.
6. M.S. Latha, A. Jayakrishnan, K. Rathinam and M. Mohanty, *J. Phama. Pharmacol.*, 46 (1994) 858.
7. L.W. Tony, *Microencapsulation of Drugs*, 1<sup>st</sup> ed. UK: Harwood Academic Publishers, 1990, pp. 177.
8. X. Zhang, U.P. Wyss, D. Pichora and M.F.A. Goosen, *J. Controlled Release.*, 31 (1994) 129.
9. A.S. Chawla and T.M.S. Chay, *Biomater. Med. Der. Artif. Organs.*, 13 (1985-1986) 153.
10. R.K. Kulkarni, E.G. Moore, A.F. Hegyeli and F. Leonard, *J. Biomed. Mat. Res.*, 5 (1971) 169.
11. G.E. Visscher, R.L. Roison and G.J. Argentieri, *J. Biomat. Appl.*, 2 (1987) 118.
12. M. Vert, G. Schwach, R. Engel and J. Coudane, *J. Controlled Release.*, 53 (1988), 85.
13. R.C. Mehta, B.C. Thanoo and P. De Luca, *J. Controlled Release.*, 41 (1996) 249.
14. F.W. Okumu, J.L. Cleland and R.T. Borchardt, *J. Controlled Release.*, 49 (1997) 249.
15. R.L. Cleek, K.C. Ting, S.G. Eskin, and A.G. Mikos, *J. Controlled. Release.*, 48 (1997) 259.
16. J.M. Harris, *Rev. Macromol. Chem. Phys.*, C25 (1985) 325.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

17. A. Sawhney and C.P. Pathak, *Marcromolecules*, 26 (1993) 581.
18. H.R. Hrichldorf and M. Haach, *J. Makromol. Chem.*, 194 (1993) 715.
19. L.A.M. Ferrira, J. Doucet, M. Seiller, J.L. Grossiord, M.P. Morty and J. Wepierre, *J. Controlled Release.*, 121 (1995) 169.
20. C. Schugens, N. Laruelle, N. Nihant, C. Grandfils, R. Jerome and P. Teyssie, *J. Controlled Release.*, 32 (1994) 161.
21. M. Sheth, R.A. Kumar, V. Dave, R.A. Gross and S.P. McCarthy, *J. Appl. Polym. Sci.*, 66 (1997) 1495.
22. K.J. Zhu, L. Xiangzhou, and Y. Shilin, *J. Appl. Polym. Sci.*, 39 (1990) 1.
23. H. Wang, J.H. Dong and K.Y. Qui and Z.W. Gu, *J. Appl. Polym. Sci.*, 68 (1998) 2121.
24. E.J. Frazza and E.E. Schmitt, *J. Biomed. Mat. Res. Symp.*, 1 (1971) 43.
25. M.S. Reeve, Ph.D. Thesis, University of Massachusett Louwell, 1993
26. J.C. Swarbric, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Vol. 2., 1<sup>st</sup> ed.* USA: Marcel Dekker, Inc., 1988, pp. 1.
27. J.C. Swarbric, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Vol. 2., 1<sup>st</sup> ed.* USA: Marcel Dekker, Inc., 1988, pp. 120.
28. H.G. Mary, *Encyclopedia of Chemical Technology Vol. 4., 4<sup>th</sup> ed.* USA: John Wiley & Sons, 1995, pp. 695.
29. J.C. Sellamone, *Polymeric Material Vol. 8., 1<sup>st</sup> ed.* USA: CRC Press, Inc., 1996, pp. 6034.
30. P.C. Niccholas, *Handbook of Polymer Science and Technology Vol. 1. : Synthesis and Properties.*, 1<sup>st</sup> ed. USA: Marcel Dekker, Inc., 1989 pp.133.
31. D.C. Allport, and W.H. Janes, *Block Copolymers*, 1<sup>st</sup> ed. UK: Applied Science Publishers Ltd., 1973, pp. 62.
32. J.L. Brash, R. Narayan and A.E. Redpath, *Degradable Materials: Issues and Opportunities*, 1<sup>st</sup> ed. USA: John Wiley & Sons, 1991, pp. 1.
33. M. Vert, J. Feijen, A. Albertson, G. Scott and E. Chiellini, *Biodegradable Polymers and Plastics*, 1<sup>st</sup> ed. UK: Redwood Press Ltd., 1990, pp. 1.
34. K. Richard, O. Zole and E. Martin, *Polymer Science and Technology Vol. 8: Polymers in Medicine and Surgery.*, 1<sup>st</sup> ed. USA: Plenum Press, 1975,

- pp. 119.
35. L.W. Tony, *Microencapsulation of Drugs*, 1<sup>st</sup> ed. UK: Harwood Academic Publishers, 1990, pp.177.
  36. R. Jalil and J.R. Nixon, *J. Microencapsulation*, 7 (1990) 297.
  37. Y. Okahata, H.J. Lim, G. Nakamura and S. Hachiya, *J. Am. Chem. Soc.*, 105 (1983) 4855.
  38. Y. Okahata, K. Ariga and T. Seki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1984) 519.
  39. N. Nihant, C. Grandfils, R. Jerome and P. Teyssie, *J. Controlled Release.*, 35 (1995) 117.
  40. L.K. Richard, O. Zole and E. Martin, *Polymer Science and Technology Vol. 8.: Polymers in Medicine and Surgery.*, 1<sup>st</sup> ed. USA: Plenum Press, 1975, pp. 69.
  41. C.C. Mylonas, Y. Tabata, R. Langer and Y. Zohar, *J. Controlled Release.*, 35 (1995) 23.
  42. T. Kidchob, S. Kimura and Y. Imanishi, *J. Controlled Release.*, 40 (1996) 285.
  43. วัฒนาลัย ปานบ้านเกร็ด และ สรวง อุดมวรัตน์ . เทคนิคทางอนุศาสตร์และพันธุวิศวกรรม, โรงพิมพ์สารสารฐานอาเซีย. กรุงเทพฯ, 2536.หน้า 10.
  44. C. Yan, J.H. Rasau, J. Hewatson, M. West, W.L. Rill, and M. Kende, *J.Controlled Release.*, 32 (1994) 231.
  45. G. Crotts, and T.G. Park, *J. Controlled Release.*, 47 (1997) 101.
  46. X. Zhang, U.P. Wyss D. Pichora and M.F.A. Goosen, *J. Controlled Released.*, 31 (1994) 129.
  47. Y. Li, C. Volland, and T. Kissel, *J. Controlled. Released.*, 32 (1994) 121.
  48. J. Mohammade-Rovshandeh, S.M.F. Farnia and N. Sarbolouki, *J. Appl. Polym. Sci.*, 68 (1998) 1949.
  49. F. Boury, H. Marchais J.E. Proust and J.P. Benoit *J. Controlled Released.*, 45 (1997) 75.
  50. S. Cohen, T. Yoshida, M. Lucarelli, L.H. Hwang and R. Langer, *Pham. Res.*, 8 (1991) 713.



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

## ภาคผนวก ก

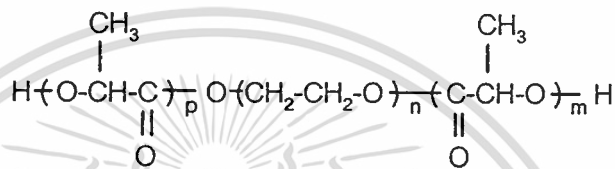
### คำย่อ (Abbreviations)

FITC	Fluorescein isothiocyanate
GPC	Gel Permeable Chromatography
HT styragel	High Temperature styragel
LA	Lactide, lactic acid
Lac	Lactic acid
LLA	L-lactide
MW	Molecular weight
NMR	Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy
PDLLA	Poly(D,L-lactide)
PDON	Poly(1,4-dioxan-2-one)
PEG	Poly(ethylene glycol)
PEO	Poly(ethylene oxide)
PLGA	Poly(lactide-co-glycolide)
PLLA	Poly(L-lactide)
PLLA- <i>b</i> -PEG	Poly(L-lactide)- <i>block</i> -poly(ethylene glycol)
PVA	Poly(vinyl alcohol)
SEM	Scanning Electron Microscope
std. PS	Standard polystyrene
TMS	Trimethylsilane
Tris	Tris(hydroxymethyl) methylamine
w/o	Water in Oil
w/o/w	Water in Oil in Water

## ภาคผนวก ข

ตัวอย่างการคำนวณหาสัดส่วนระหว่าง LLA : PEG ของ PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 1 จากพื้นที่ใต้พีคของ  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) สเปกตรัม โดยพิจารณาจากมีไทด์โปรตอนของ PLLA ต่อ เมทิลีนโปรตอนของ PEG แสดงได้ดังนี้

จากโครงสร้างของ PLLA-*b*-PEG



methide proton in LLA (2H) : methylene proton in EG (4H)

1.00

:

0.122

เมื่อ 1.00 และ 0.122 เป็นพื้นที่ใต้พีคของมีไทด์โปรตอนและเมทิลีนโปรตอนที่ได้จาก

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) สเปกตรัม ตามลำดับ

2H of methide in Lac : 4H of methylene in EG

หรือ

2 Lac (2H) : EG (4H)                      8.20                      :

1.00

Lactide (2H) : EG (4H)                      8.20                      :

1.00

ดังนั้น

LLA : PEG (34 EG) <sup>\*</sup>                      8.20 × 34                      1.00

279                      1.00

1 PEG = 34 EG

สัดส่วนระหว่าง LLA : PEG ของ PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 2 และ 300 : 3 สามารถคำนวณได้ด้วยวิธีเดียวกันและมีค่าแสดงดังตารางที่ 4.4

## ภาคผนวก ค

ตัวอย่างการคำนวณหาสัดส่วนระหว่าง LLA : PEG จากน้ำหนักโมเลกุลที่ได้จาก GPC โครมาโตแกรม ซึ่งคำนวณเฉพาะส่วนที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงของ PLLA-*b*-PEG

จากตารางที่ 4.2 PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 0 มีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 6,214 ดังนั้นจะมีสัดส่วนระหว่าง LLA : PEG แสดงการคำนวณได้ดังนี้

$$\begin{aligned} \text{หน่วยซ้ำของ LLA} &= \frac{6,214}{144} \\ &= 43 \end{aligned}$$

เมื่อ 144 = น้ำหนักโมเลกุลของ LLA  
ดังนั้นสัดส่วนระหว่าง LLA : PEG = 43 : 0

จากตารางที่ 4.2 PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 1 มีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 13,307 ดังนั้นจะมีสัดส่วนระหว่าง LLA : PEG แสดงการคำนวณได้ดังนี้

$$\begin{aligned} \text{หน่วยซ้ำของ LLA} &= \frac{13,307 - 1,500}{144} \\ &= 82 \end{aligned}$$

เมื่อ 1,500 = น้ำหนักโมเลกุลของ PEG  
ดังนั้นสัดส่วนระหว่าง LLA : PEG = 82 : 1

การคำนวณหาสัดส่วนระหว่าง LLA : PEG ที่เตรียมจาก LLA : PEG ที่สัดส่วนโดยโมล เท่ากับ 300 : 2 และ 300 : 3 สามารถคำนวณได้ดังวิธีข้างต้น และมีค่าแสดงดังตารางที่ 4.4

## ภาคผนวก ง

ตัวอย่างการคำนวณหาการลดลงของน้ำหนักโมเลกุล (MW decreased) ยกตัวอย่าง เช่น การลดลงของน้ำหนักโมเลกุลของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 0

จากตารางที่ 4.6 ไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จาก w/o/w อิมัลชัน มีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 6,081 หลังจากนำไปบ่มในสารละลายทริสบัฟเฟอร์เป็นเวลา 3 วัน มีน้ำหนักโมเลกุลลดลงเหลือ 6,047 ดังนั้นจะมีการลดลงของน้ำหนักโมเลกุล แสดงการคำนวณได้ดังนี้

$$\begin{aligned} \text{การลดลงของ MW (\%)} &= \frac{(6,081 - 6,047) \times 100}{6,081} \\ &= 0.56 \% \end{aligned}$$

ส่วนการลดลงของน้ำหนักโมเลกุลที่เวลา 7 วัน คำนวณได้ดังนี้

$$\begin{aligned} \text{การลดลงของ MW (\%)} &= \frac{(6,081 - 5,410) \times 100}{6,081} \\ &= 11.03 \% \end{aligned}$$

การคำนวณการลดลงของน้ำหนักโมเลกุลที่เวลาต่างๆ และสัดส่วนต่างๆ กันของไมโครแคปซูลที่เตรียมจาก PLLA-*b*-PEG สัดส่วนโดยโมล 300 : 1, 300 : 2 และ 300 : 3 คำนวณได้ดังวิธีข้างต้น และมีค่าแสดงดังตารางที่ 4.7, 4.8 และ 4.9 ตามลำดับ

## ประวัติผู้เขียน

นายศุภชัย ชวนะศักดิ์ เกิดเมื่อวันที่ 31 มกราคม พ.ศ. 2517 ที่จังหวัดชลบุรี สำเร็จ การศึกษาวิทยาศาสตร์บัณฑิต (เคมี) จากมหาวิทยาลัยรามคำแหง ปีการศึกษา 2539 และ ประกาศนียบัตรวิชาชีพเทคนิค (ปีโตรเคมี) จากวิทยาลัยเทคนิคระยอง ปีการศึกษา 2537 ปัจจุบันเป็นนักศึกษา สาขาวิชาเคมีประยุกต์ คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้า เจ้าคุณทหารลาดกระบัง



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้