

การเพิ่มความสามารถในการละลายของไคโตซานในแอลกอฮอล์:น้ำ
สำหรับระบบการขึ้นรูปฟิล์มปลดปล่อยสารสกัดจากขมิ้นชัน

ENHANCING CHITOSAN SOLUBILITY IN ALCOHOL:WATER
MIXTURES FOR FILM-FORMING SYSTEMS RELEASING WITH
TURMERIC EXTRACTS



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเทคโนโลยีพอลิเมอร์
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์
สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
พ.ศ. 2564

KMITL-2021-SC-M-012-015

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ENHANCING CHITOSAN SOLUBILITY IN ALCOHOL:WATER
MIXTURES FOR FILM-FORMING SYSTEMS RELEASING WITH
TURMERIC EXTRACTS



A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF THE REQUIREMENT FOR THE
DEGREE OF MASTER OF SCIENCE IN POLYMER TECHNOLOGY
DEPARTMENT OF CHEMISTRY SCHOOL OF SCIENCE
KING MONGKUT'S INSTITUTE OF TECHNOLOGY LADKRABANG
2021

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานภายในเท่านั้น ไม่ควรเผยแพร่ไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

KMITL-2021-SC-M-012-015



COPYRIGHT 2021

SCHOOL OF SCIENCE

KING MONGKUT'S INSTITUTE OF TECHNOLOGY LADKRABANG

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การเพิ่มความสามารถในการละลายของไคโตซานในแอลกอฮอล์: น้ำสำหรับระบบการขึ้นรูปฟิล์มปลดปล่อยสารสกัดจากขมิ้นชัน
ชื่อนักศึกษา	นางสาวจันทร์จิรา ฮวยตระกูล
รหัสประจำตัว	61605066
ปริญญา	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (เทคโนโลยีพอลิเมอร์)
ภาควิชา	เคมี
พ.ศ.	2564
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์	รองศาสตราจารย์ ดร.ภัทราวุธ มนต์วิเศษ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ณวสิทธิ์ โชติแสง

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้ศึกษาการปรับปรุงสมบัติการละลายของไคโตซานให้สามารถละลายได้ในตัวทำละลายแอลกอฮอล์เพื่อสร้างฟิล์มผ่านเทคนิค Film-forming systems (FFS) สำหรับปลดปล่อยสารสกัดขมิ้นชัน (TE) โดยไคโตซานถูกดัดแปรโครงสร้างทางเคมีด้วยพาราเมทอกซีเบนซาลดีไฮด์ (PMB) และกรดอะคริลิกผ่านปฏิกิริยารีดักทีฟเอมีนชันและปฏิกิริยาการเติมแบบไมเคิล ตามลำดับ จากผลการตรวจสอบโครงสร้างทางเคมีของอนุพันธ์ไคโตซาน (CB2A) พบพีคใหม่ใน FT-IR และ $^1\text{H-NMR}$ ซึ่งยืนยันว่ามีวงของพาราเมทอกซีเบนซีนและหมู่คาร์บอนิลในโครงสร้างของ CB2A โดยค่าองค์การแทนที่ (%DS) ของ PMB และกรดอะคริลิกจากเทคนิค $^1\text{H-NMR}$ เท่ากับ 27.9% และ 33.8% และจากเทคนิค EA เท่ากับ 27.9% และ 43.5% ตามลำดับ และจากผล XRD พบว่า CB2A มีความเป็นผลึกลดลงและเปลี่ยนไปอยู่ในรูปของอสัณฐาน นอกจากนี้ยังพบว่า CB2A ละลายได้ดีใน 60%v/v แอลกอฮอล์ เหมาะสำหรับการใช้เป็นพอลิเมอร์ขึ้นรูปฟิล์มผ่านเทคนิค FFS จากนั้นนำ TE, CD-TE หรือ CDTE มาผสมกับ CB2A ในสารละลายแอลกอฮอล์ เพื่อสร้างฟิล์ม CB2A-TE, CB2A-CD-TE และ CB2A-CDTE และตรวจสอบสมบัติของฟิล์ม พบว่าฟิล์มทุกสูตรไม่เป็นพิษต่อเซลล์ HaCaT เมื่อเปรียบเทียบกับ พบว่าฟิล์ม CB2A-CDTE มีพื้นผิวที่เรียบและไม่แยกเฟสกันและสามารถปลดปล่อย TE ได้ 74% ซึ่งมากกว่าฟิล์ม CB2A-CD-TE (59.1%) และ CB2A-TE (44%) นอกจากนี้ CB2A และ CB2A-CDTE ในสารละลายเอทานอล (30-50%) ยังสามารถสร้างฟิล์มบาง ๆ บนผิวหุ้มมนุษย์และแห้งภายในเวลา ~6-9 นาที จากผลที่กล่าวมาแสดงให้เห็นว่า CB2A-CDTE ในสารละลายเอทานอลเหมาะสำหรับการขึ้นรูปฟิล์มผ่านเทคนิค FFS เพื่อช่วยปกป้องผิวหุ้มและปลดปล่อยยา

คำสำคัญ : การปลดปล่อยยา ไคโตซานละลายแอลกอฮอล์ เบต้าไซโคลเดกซ์ทรินห่อหุ้มขมิ้นชัน

ระบบการขึ้นรูปฟิล์ม อนุพันธ์ไคโตซาน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนลิขสิทธิ์สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาดูเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Thesis Title	Enhancing chitosan solubility in alcohol:water mixtures for film-forming systems releasing with turmeric extracts
Student Name	Miss Janjira Huaytragul
Student ID	61605066
Degree	Master of Science (Polymer Technology)
Department	Chemistry
Year	2021
Thesis Advisor	Assoc. Prof. Dr. Pathavuth Monvisade
Thesis Co-advisor	Asst. Prof. Dr. Nawasit Chotsaeng

Abstract

This research studied on the improvement of the solubility of chitosan in alcoholic solutions to form a film *via* film-forming systems (FFS) for turmeric extract (TE) releasing. Chitosan was chemically modified by *p*-methoxybenzaldehyde (PMB) and acrylic acid *via* reductive amination and Michael addition reaction, respectively. The results of chemical structure elucidation of chitosan derivatives (CB2A) revealed new peaks in FT-IR and ¹H-NMR, which confirmed the presence of *p*-methoxybenzene ring and carbonyl group in the structure of CB2A. The degree of substitution (% DS) of PMB and acrylic acid from ¹H-NMR technique was 27.9% and 33.8% and from EA technique was 27.9% and 43.5%, respectively. XRD result of CB2A showed the decrease in crystallinity which was transformed into amorphous form. CB2A was also found to dissolve well in 60%v/v alcohol, which is suitable for use as film-forming polymer *via* FFS technique. The TE, CD-TE or CDTE were then mixed with CB2A alcoholic solution to form CB2A-TE, CB2A-CD-TE, and CB2A-CDTE films, respectively. All films were found to be non-toxic to HaCaT cells. CB2A-CDTE film showed a smooth, non-phased separated surface and was able to release TE for 74%, which higher than CB2A-CD-TE (59.1%) and CB2A-TE (44%) films. In addition, CB2A and CB2A-CDTE in ethanol solution (30-50%) was able to form thin films on human skin and dry within ~6-9 minutes. As results, CB2A-CDTE in ethanol solution is suitable for film-forming *via* FFS technique to help protect the skin and release the drug.

Keywords : Drug release, Alcohol-soluble chitosan, β -Cyclodextrin encapsulated turmeric extract, Film-forming system, Chitosan derivatives

เอกสารนี้เผยแพร่เพื่อวัตถุประสงค์ให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ รศ.ดร.ภัทธวุธ มนต์วิเศษ และ ผศ.ดร.ณวสิทธิ์ โชติแสง อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ในการให้ความรู้ คำปรึกษา แนะนำและอบรมให้ทำงานอย่างมีระเบียบรอบคอบ พร้อมทั้งให้ความช่วยเหลือและตรวจทานการดำเนินงานวิจัยนี้ ทำให้การจัดทำวิทยานิพนธ์เล่มนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ขอขอบพระคุณ ผศ.ดร.การุณย์ สาดอ่อน และ ผศ.ดร.ธนิดา ตระกูลสุจริตโชค อาจารย์คณะกรรมการตรวจสอบวิทยานิพนธ์ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการตรวจทานและเสนอแนะข้อคิดเห็นเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องต่าง ๆ ในวิทยานิพนธ์นี้ให้มีความถูกต้องและสมบูรณ์

ขอขอบพระคุณคณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบังที่ให้เงินทุนสนับสนุนในการศึกษาจนวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เสร็จสมบูรณ์

ขอขอบพระคุณ เจ้าหน้าที่ศูนย์เครื่องมือฯ และเจ้าหน้าที่ คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง ที่ให้ความช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกทั้งในด้านการใช้เครื่องมือเพื่อวิเคราะห์งานต่าง ๆ การใช้อุปกรณ์และสารเคมีจนวิทยานิพนธ์นี้เสร็จสมบูรณ์

สุดท้ายนี้ขอขอบพระคุณบิดา มารดา และครอบครัว ที่คอยเป็นกำลังใจในการทำงาน ขอขอบพระคุณพี่ ๆ ปริญญาเอก เพื่อน ๆ และน้อง ๆ ในหน่วยงานวิจัยการสังเคราะห์พอลิเมอร์และวัสดุเฉพาะทางสำหรับการให้คำปรึกษา คอยช่วยเหลือเมื่อเกิดปัญหาและคอยเป็นกำลังใจ ทำให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ประสบผลสำเร็จไปได้ด้วยดี หากมีข้อผิดพลาดประการใด ผู้ศึกษาขอน้อมรับและขออภัยมา ณ ที่นี้ด้วย

นางสาวจันทร์จิรา ฮวยตระกูล

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ก
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ข
กิตติกรรมประกาศ.....	ง
สารบัญ.....	จ
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญรูป.....	ฎ
คำย่อ/สัญลักษณ์.....	ท
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของงานวิจัย.....	1
1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย.....	3
1.3 ขอบเขตของงานวิจัย.....	3
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	4
บทที่ 2 ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	5
2.1 Film-forming systems (FFS).....	5
2.1.1 ประโยชน์ของ FFS.....	6
2.2 ไคตินและไคโตซาน (Chitin and chitosan)	6
2.2.1 สมบัติของไคโตซาน.....	9
2.2.1.1 การละลาย (Solubility).....	9
2.2.1.2 ความหนืด (Viscosity).....	9
2.2.1.3 องศาการกำจัดหมู่อะเซทิล (Degree of deacetylation).....	9
2.2.1.4 ความสามารถในการตกตะกอน (Coagulating ability).....	9
2.2.1.5 สมบัติพอลิอิเล็กโทรไลต์ (Polyelectrolyte properties).....	10
2.2.1.6 ความสามารถในการเกิดปฏิกิริยา.....	10
2.2.2 การประยุกต์ใช้งานของไคโตซานในอุตสาหกรรม.....	10
2.2.2.1 ด้านการแพทย์.....	10
2.2.2.2 ด้านอาหาร.....	10
2.2.2.3 ด้านการบำบัดน้ำเสีย.....	11

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
2.2.2.4 ด้านอาหารเสริม.....	11
2.2.2.5 ด้านเครื่องสำอาง.....	11
2.2.2.6 ด้านการเกษตร.....	11
2.3 อนุพันธ์ของไคโตซาน (Chitosan derivatives).....	11
2.3.1 N-Carboxyethyl chitosan.....	12
2.3.2 Hydroxyethylacryl chitosan.....	12
2.3.3 Poly(ethylene glycol)-grafted chitosan.....	13
2.3.4 Imine chitosans.....	13
2.4 ปฏิกิริยาชิฟเบส (Schiff-base reaction).....	14
2.5 ปฏิกิริยารีดักทีฟอะมิเนชัน (Reductive amination reaction).....	16
2.6 การควบคุมการปลดปล่อยยา (Controlled release; CR).....	17
2.6.1 ระบบเมทริกซ์ (Matrix system).....	17
2.6.1.1 เมทริกซ์ละลายน้ำได้ (Soluble matrix).....	18
2.6.1.2 เมทริกซ์ละลายน้ำไม่ได้ (Insoluble matrix).....	19
2.6.2 ระบบควบคุมด้วยเมมเบรน (Membrane-controlled system).....	19
2.7 ขมิ้นชัน (Turmeric).....	20
2.7.1 สรรพคุณของเคอร์คูมิน.....	21
2.7.2 ข้อจำกัดของเคอร์คูมิน.....	21
2.8 ไซโคลเดกซ์ทริน (Cyclodextrin).....	22
2.8.1 โครงสร้างของไซโคลเดกซ์ทริน.....	23
2.8.2 สมบัติของไซโคลเดกซ์ทริน.....	24
2.8.3 สารประกอบเชิงซ้อนไซโคลเดกซ์ทริน (Cyclodextrin complexes).....	27
2.8.4 ประโยชน์ของไซโคลเดกซ์ทริน.....	28
2.8.4.1 อุตสาหกรรมยาและเครื่องสำอาง.....	28
2.8.4.2 อุตสาหกรรมอาหาร.....	28
2.8.4.3 อุตสาหกรรมสิ่งทอ.....	28
2.9 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	29

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
บทที่ 3 วิธีการดำเนินงานวิจัย.....	32
3.1 สารเคมี.....	32
3.2 อุปกรณ์และเครื่องมือ.....	32
3.3 ขั้นตอนการเตรียมสารละลาย.....	33
3.3.1 การเตรียมสารละลาย 1%v/v กรดอะซิติกในน้ำ.....	33
3.3.2 การเตรียมสารละลาย 50%v/v เอทานอลในน้ำ.....	33
3.3.3 การเตรียมสารละลาย 50%v/v เมทานอลในน้ำ.....	34
3.3.4 การเตรียมสารละลาย 50%v/v ไอโซโพรพานอลในน้ำ.....	34
3.3.5 การเตรียมสารละลาย 0.5%v/v กรดอะซิติกในเอทานอล.....	34
3.3.6 การเตรียมสารละลาย 0.5%v/v กรดอะซิติกในเมทานอล.....	34
3.3.7 การเตรียมสารละลาย 0.5%v/v กรดอะซิติกในไอโซโพรพานอล.....	34
3.3.8 การเตรียมสารละลาย 10%w/v โซเดียมไฮดรอกไซด์.....	34
3.3.9 การเตรียมสารละลาย 0.25 M โซเดียมไฮดรอกไซด์.....	34
3.3.10 การเตรียมสารละลาย 10%w/v โซเดียมโบโรไฮไดรด์.....	35
3.3.11 การเตรียมสารละลาย Phosphate buffer saline (PBS, pH 7.4).....	35
3.4 การดัดแปรโครงสร้างทางเคมีของไคโตซาน.....	35
3.4.1 การสังเคราะห์ <i>N</i> -Methoxybenzyl chitosan (CB).....	35
3.4.2 การดัดแปรโครงสร้างทางเคมีของ CB2 ด้วยกรดอะคริลิก (CB2A).....	36
3.5 การสกัดขมิ้นชัน (TE).....	36
3.6 การเตรียม β -Cyclodextrin encapsulated turmeric extract (CDTE).....	37
3.7 การเตรียมฟิล์ม CB2A-TE, CB2A-CD-TE และ CB2A-CDTE.....	37
3.8 การพิสูจน์เอกลักษณ์ของอนุพันธ์ไคโตซาน.....	39
3.8.1 Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR).....	39
3.8.2 Proton nuclear magnetic resonance (^1H -NMR).....	39
3.8.3 Elemental analysis (EA).....	40
3.8.4 X-ray diffractometer (XRD).....	41

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
3.8.5 การทดสอบการละลาย.....	41
3.9 การพิสูจน์เอกลักษณ์ของ CDTE.....	41
3.9.1 Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR).....	41
3.9.2 High performance liquid chromatography (HPLC).....	41
3.9.3 การทดสอบการละลาย.....	42
3.10 การตรวจวิเคราะห์ฟิล์ม.....	42
3.10.1 ความหนาของฟิล์ม (Film thickness).....	42
3.10.2 การหาปริมาณ TE ในฟิล์ม.....	42
3.10.3 สัณฐานวิทยาของฟิล์ม (Morphology).....	42
3.10.4 การทดสอบหาปริมาณของแข็งคงเหลือ.....	42
3.10.5 การทดสอบพฤติกรรมการบวมตัวของฟิล์มในสภาวะต่าง ๆ.....	43
3.10.6 การทดสอบการยับยั้งการเจริญของแบคทีเรีย.....	43
3.10.7 การทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์ด้วยเทคนิค MTT assay.....	44
3.10.8 การศึกษาพฤติกรรมการปลดปล่อยตัวยาเบื้องต้นของฟิล์มไฮโดรเจล.....	45
3.10.9 การตรวจวิเคราะห์ปริมาณ TE ที่ถูกปลดปล่อยจากฟิล์มไฮโดรเจล.....	45
3.10.10 จลนศาสตร์การปลดปล่อยยา (Drug release kinetics).....	46
3.10.11 การทดสอบอัตราการแห้งตัวของสารละลาย.....	47
บทที่ 4 ผลการวิจัยและการอภิปรายผล.....	48
4.1 การสังเคราะห์ <i>N</i> -Methoxybenzyl chitosan (CB).....	48
4.2 การดัดแปรโครงสร้างทางเคมีของ CB2 ด้วยกรดอะคริลิก (CB2A).....	52
4.3 การพิสูจน์เอกลักษณ์ของอนุพันธ์ไคโตซาน.....	52
4.3.1 Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR).....	52
4.3.2 Proton nuclear magnetic resonance (¹ H-NMR).....	53
4.3.3 Elemental analysis (EA).....	55
4.3.4 X-ray diffractometer (XRD).....	55

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
4.4 การเตรียมสารสกัดขมิ้นชันห่อหุ้มด้วยเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน (CDTE).....	56
4.5 การตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์ของ CDTE.....	57
4.5.1) Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR).....	57
4.5.2) High performance liquid chromatography (HPLC).....	58
4.5.3) การทดสอบการละลาย.....	59
4.6 การตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์ของฟิล์ม.....	59
4.6.1) สัณฐานวิทยาของฟิล์ม (Morphology).....	60
4.6.2) พฤติกรรมการบวมตัวและค่าของแข็งคงเหลือของฟิล์ม.....	61
4.6.3) สมบัติความเป็นพิษต่อเซลล์.....	63
4.6.4) สมบัติการต้านเชื้อแบคทีเรียของฟิล์ม.....	63
4.6.5) พฤติกรรมการปลดปล่อยยาเบื้องต้นของฟิล์มไฮโดรเจล.....	64
4.7 การทดสอบเวลาในการแห้งตัวของสารละลาย.....	67
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	69
5.1 สรุปผลการวิจัย.....	69
5.2 ข้อเสนอแนะ.....	71
เอกสารอ้างอิง.....	72
ภาคผนวก.....	82
ภาคผนวก ก.....	83
ภาคผนวก ข.....	85
ภาคผนวก ค.....	87
ภาคผนวก ง.....	88
ภาคผนวก จ.....	91
ภาคผนวก ฉ.....	94
ภาคผนวก ช.....	95
ภาคผนวก ซ.....	97
ประวัติผู้เขียน.....	99

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
2.1 เปรียบเทียบชนิดของระบบนำส่งยา.....	5
2.1 เปรียบเทียบชนิดของระบบนำส่งยา (ต่อ).....	6
2.2 สมบัติทั่วไปของ α -Cyclodextrin, β -Cyclodextrin และ γ -Cyclodextrin.....	25
2.3 ค่าการละลายของเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินในตัวทำละลายอินทรีย์ต่าง ๆ.....	25
2.3 ค่าการละลายของเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินในตัวทำละลายอินทรีย์ต่าง ๆ (ต่อ).....	26
2.4 ความสามารถในการละลายของไซโคลเดกซ์ทรินในน้ำที่อุณหภูมิต่าง ๆ.....	26
3.1 อัตราส่วนโดยโมลระหว่างไคโตซาน:PMB.....	36
3.2 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักของ TE:CD ในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน (CDTE).....	37
4.1 ผลผลิตร้อยละของอนุพันธ์ไคโตซาน (CB).....	49
4.2 ผลการละลายของไคโตซานและอนุพันธ์ไคโตซานในตัวทำละลาย 10 ชนิด.....	51
4.3 ค่าร้อยละของการกำจัดหมู่อะเซทิล (%DD) และร้อยละของการแทนที่ (%DS).....	54
4.4 เปอร์เซ็นต์ธาตุองค์ประกอบของไคโตซานและอนุพันธ์ของไคโตซาน.....	55
4.5 ค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งที่เหลือในน้ำกลั่น (RT), น้ำกลั่น (37°C) และสารละลาย PBS (37°C) ที่เวลา 24 ชั่วโมง.....	62
4.6 ผลการต้านเชื้อแบคทีเรีย <i>E. coli</i> และ <i>S. aureus</i> ของฟิล์ม.....	64
4.7 ข้อมูลจลนศาสตร์การปลดปล่อยยาที่ได้จากการศึกษาการปลดปล่อยยาใน PBS (37°C) โดยแสดงในรูป Zero order, First order, Higuchi และ Korsmeyer-Peppas model.....	66
ก 1 % ธาตุองค์ประกอบจากการวิเคราะห์ด้วย EA.....	83
ก 2 ค่า I_{200} และ I_{am} ของไคโตซานและอนุพันธ์ไคโตซาน (CB2 และ CB2A).....	84
ค 1 ค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งที่เหลือในน้ำกลั่นที่อุณหภูมิห้อง.....	87
ค 2 ค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งที่เหลือในน้ำกลั่นที่อุณหภูมิ 37°C.....	87
ค 3 ค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งที่เหลือในสารละลาย PBS ที่อุณหภูมิ 37°C.....	87
ง 1 ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การบวมตัวของฟิล์มในน้ำกลั่นที่อุณหภูมิห้อง.....	88
ง 2 ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การบวมตัวของฟิล์มในน้ำกลั่นที่อุณหภูมิ 37°C.....	89
ง 3 ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การบวมตัวของฟิล์มในสารละลาย PBS ที่อุณหภูมิ 37°C.....	90
ฉ 1 ค่าความเป็นพิษต่อเซลล์ของฟิล์มสูตรต่าง ๆ.....	94
ช 1 เปอร์เซ็นต์การปลดปล่อย TE จากฟิล์มสูตรต่าง ๆ.....	95
ช 1 เปอร์เซ็นต์การปลดปล่อย TE จากฟิล์มสูตรต่าง ๆ (ต่อ)	96
ช 1 ค่าเฉลี่ยเวลาในการแห้งตัวของสารละลาย CB2A และ CB2A-CDTE.....	97

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สารบัญรูป

รูปที่	หน้า
2.1 แหล่งที่มาของไคตินและไคโตซาน.....	7
2.2 โครงสร้างทางเคมีของไคติน ไคโตซานและเซลลูโลส.....	8
2.3 การสังเคราะห์ <i>N</i> -Carboxyethylchitosan.....	12
2.4 การสังเคราะห์ Hydroxyethylacryl chitosan.....	12
2.5 การสังเคราะห์ Poly(ethylene glycol)-grafted chitosan.....	13
2.6 การสังเคราะห์ <i>N</i> -(4-Methoxybenzyl) chitosan.....	14
2.7 โครงสร้างทางเคมีของ 4-Methoxybenzaldehyde หรือ <i>p</i> -Methoxybenzaldehyde.....	14
2.8 สมการการเกิดปฏิกิริยาชิฟเบส.....	15
2.9 กลไกการเกิดปฏิกิริยาชิฟเบส.....	15
2.10 กลไกการเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส.....	16
2.11 กลไกปฏิกิริยารีดักทีฟอะมิเนชันด้วยโซเดียมโบโรไฮไดรด์.....	17
2.12 โครงสร้างของระบบเมทริกซ์ (a) ยาเม็ดเมทริกซ์ชนิดธรรมดา (b) ยาเม็ดเมทริกซ์ที่บรรจุ Loading dose ไว้ในชั้นนอก.....	18
2.13 โครงสร้างระบบควบคุมด้วยเมมเบรนที่มีลักษณะเป็นแบบ Core-shell structure.....	19
2.14 โครงสร้างทางเคมีของเคอร์คิวมินอยด์.....	22
2.15 โครงสร้างทางเคมีของเคอร์คิวมินในของรูปคีโตและอินอล.....	22
2.16 โครงสร้างของไซโคลเดกซ์ทรินประเภทต่าง ๆ.....	23
2.17 รูปทรงและการจัดเรียงอะตอมในโมเลกุลของไซโคลเดกซ์ทริน.....	24
2.18 โครงสร้างของไซโคลเดกซ์ทรินบริเวณส่วนที่ชอบน้ำและไม่ชอบน้ำ.....	24
3.1 การเตรียมฟิล์ม CB2A-TE, CB2A-CD-TE และ CB2A-CDTE.....	38
3.2 ตำแหน่งโปรตอนบนโครงสร้างของไคโตซานและอนุพันธ์ไคโตซาน.....	40
3.3 ภาพถ่าย (a) ฟิล์มที่ติดลงบนแผ่นพลาสติกแข็งด้วยเทปกาวอะลูมิเนียมทั้ง 4 ด้านและ (b) ภาพขณะที่ใช้ทดสอบการปลดปล่อยสารสกัดขมิ้นชัน.....	46
4.1 การสังเคราะห์ <i>N</i> -Methoxybenzyl chitosan (CB).....	49
4.2 การดัดแปรโครงสร้างทางเคมีของ CB2 ด้วยกรดอะคริลิก (CB2A)	52
4.3 FT-IR สเปกตรัมของไคโตซาน (CS), CB2 และ CB2A.....	53
4.4 ¹ H-NMR สเปกตรัมของไคโตซาน (CS), CB2 และ CB2A.....	54
4.5 XRD pattern ของไคโตซาน (CS), CB2 และ CB2A.....	55

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สารบัญรูป (ต่อ)

รูปที่	หน้า
4.6 การเตรียมสารสกัดไขมันชั้นห่อหุ้มด้วยเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน (CDTE).....	56
4.7 FT-IR สเปกตรัมของ TE, CD และ CDTE.....	57
4.8 HPLC โครมาโตแกรมของ (a) เคอร์คูมิน และ (b) สารสกัดไขมันชั้น (TE).....	58
4.9 โครงสร้างของเคอร์คูมินอยด์.....	59
4.10 การละลายน้ำของ CD, TE และ CDTE (5 mg/mL).....	59
4.11 สีของฟิล์มที่เตรียมด้วยวิธีการระเหยตัวทำละลาย.....	60
4.12 ภาพถ่ายพื้นผิวของฟิล์มด้วย SEM (a) ฟิล์ม CB2A-TE, (b) ฟิล์ม CB2A-CD-TE และ (c) ฟิล์ม CB2A-CDTE ที่กำลังขยาย 3000x.....	61
4.13 พฤติกรรมการบวมตัวของฟิล์ม (a) น้ำกลั่น (RT), (b) น้ำกลั่น (37°C) และ (C) สารละลาย PBS (37°C).....	62
4.14 เปอร์เซ็นต์การมีชีวิตของเซลล์ (Cell viability) ของฟิล์มสูตรต่าง ๆ.....	63
4.15 กราฟมาตรฐานของ (a) TE, (b) CD-TE และ (c) CDTE ในสารละลาย PBS.....	64
4.16 เปอร์เซ็นต์การปลดปล่อย TE ในสารละลาย PBS ที่อุณหภูมิ 37°C จากฟิล์ม (a) CB2A-TE, (b) CB2A-CD-TE และ (c) CB2A-CDTE.....	65
4.17 เวลาในการแห้งตัวของสารละลาย CB2A และ CB2A-CDTE ที่อัตราส่วนเอทานอลต่างกัน.....	67
4.18 ภาพถ่ายแสดงการป้ายสารละลาย CB2A และ CB2A-CDTE บนแกนของอาสาสมัคร.....	68
ก 1 FT-IR สเปกตรัมของพาราเมทอกซีเบนซาลดีไฮด์ (PMB).....	83
ข 1 HPLC โครมาโตแกรมของเคอร์คูมินที่ความยาวคลื่น (a) 427 นาโนเมตร, (b) 240 นาโนเมตรและตารางแสดงข้อมูลเชิงปริมาณ.....	85
ข 2 HPLC โครมาโตแกรมของสารสกัดไขมันชั้น (TE) ที่ความยาวคลื่น (a) 427 นาโนเมตร, (b) 240 นาโนเมตร และตารางแสดงข้อมูลเชิงปริมาณ.....	86
จ 1 ภาพแสดงการต้านทานเชื้อ <i>S. aureus</i> ของฟิล์ม (a) CB2A, (b) CB2A-TE, (c) CB2A-CD-TE และ (d) CB2A-CDTE.....	91
จ 2 ภาพแสดงการต้านทานเชื้อ <i>E. Coli</i> ของฟิล์ม (a) CB2A, (b) CB2A-TE, (c) CB2A-CD-TE และ (d) CB2A-CDTE.....	92
จ 3 ภาพแสดงการต้านทานเชื้อ <i>S. aureus</i> ของ (a) TE และ (b) CDTE.....	93
จ 4 ภาพแสดงการต้านทานเชื้อ <i>E. Coli</i> ของ (a) TE และ (b) CDTE.....	93

สารบัญรูป (ต่อ)

รูปที่	หน้า
ซ 1 การทดสอบเวลาในการแห้งตัวของสารละลาย (10 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$) บนแกนด้านในของ อาสาสมัคร.....	97
ซ 2 ภาพถ่ายแสดงการป้ายสารละลาย CB2A และ CB2A-CDTE บนแกนของอาสาสมัคร.....	98



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

คำย่อ/สัญลักษณ์

คำย่อ/สัญลักษณ์	คำอธิบาย
CS, C	Chitosan
PMB, B	<i>p</i> -Metoxybenzaldehyde
A	Acrylic acid
CD	β -Cyclodextrin
TE	Turmeric extract
CDTE	β -Cyclodextrin encapsulated turmeric extract
FFS	Film-forming systems
DD	Degree of deacetylation
DS	Degree of substitution
CrI	Crystallinity index
PBS	Phosphate buffer solution
RT	Room temperature
FT-IR	Fourier transform infrared spectroscopy
$^1\text{H-NMR}$	Proton nuclear magnetic resonance
EA	Elemental analysis
XRD	X-ray diffractometer
SEM	Scanning electron microscope
HPLC	High performance liquid chromatography

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของงานวิจัย

ปัจจุบันการให้ยาทางผิวหนังถูกนำมาใช้กันอย่างแพร่หลายในการรักษาโรคผิวหนังเฉพาะที่หรือการดูดซึมยาไปยังระบบไหลเวียนโลหิตซึ่งเป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการให้ยาทางปากหรือฉีดได้ผิวหนัง [1, 2] ข้อดีของระบบนำส่งยาทางผิวหนังคือ สามารถจัดการได้ง่ายด้วยตัวเอง ลดอาการเจ็บปวด มีการกำจัดเมตาบอลิซึมและปล่อยยาได้อย่างต่อเนื่องในช่วงเวลาหนึ่ง [3] ดังนั้นในปัจจุบันจึงงานวิจัยมากมายที่ศึกษาเกี่ยวกับระบบการนำส่งยาในรูปแบบของซีฟิง [4] ครีม [5] เจล [6] และแผ่นแปะ (Patch) [7, 8] รวมทั้งการใช้พอลิเมอร์ธรรมชาติเป็นเมทริกซ์เป็นตัวพา [9-11] อย่างไรก็ตามรูปแบบของยาเหล่านี้มีข้อจำกัดหลายประการ เช่น การระคายเคืองผิวหนัง เนื่องจากการอุดตันของท่อเหงื่อ ความลำบากในการใช้กับผิวหนังที่มีความโค้ง ความเจ็บปวดขณะลอกออก ไม่สัมผัสกับผิวหนังอย่างต่อเนื่องและง่ายต่อการเช็ดออกด้วยเสื้อผ้า [1]

Film-forming systems (FFS) เป็นวิธีที่น่าสนใจในการเอาชนะปัญหาดังกล่าว เนื่องจากมีการทำงานร่วมกันของทั้งสารกึ่งแข็งและแผ่นแปะซึ่งมีความยืดหยุ่นในการจ่ายยาสูง มีการซึมผ่านของยา แผ่นฟิล์มมีลักษณะใสและไม่เหนียวบนผิวหนัง [1] FFS มีส่วนประกอบหลัก ๆ 3 ส่วนคือ ตัวยา ตัวทำละลายและพอลิเมอร์ขึ้นรูปฟิล์ม [12] นอกจากนี้ FFS ยังเป็นรูปแบบยาที่ไม่เป็นของแข็งสามารถฉีดพ่นหรือทาบริเวณที่บาดเจ็บเพื่อสร้างฟิล์มหลังจากตัวทำละลายระเหย ซึ่งช่วยปรับปรุงการให้ยาตามลักษณะบาดแผลของผู้ป่วย [13] โดยทั่วไป FFS ถูกนำมาใช้งานที่หลากหลาย เช่น กาวติดเนื้อเยื่อสำหรับปิดแผล [14] การฆ่าเชื้อบนผิวหนังก่อนการผ่าตัด [15] และแผ่นพอกหน้าสำหรับการรักษาความชุ่มชื้นของผิว [16] ในส่วนของการนำส่งยาเฉพาะที่มีรายงานว่า FFS ถูกนำมาใช้ร่วมกับยาหรือสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพอย่างแพร่หลาย เช่น โพรโพลิส (Propolis) [13], โมเมทาโซน ฟูโรเอต (Mometasone furoate) [17], สารสกัดจากสมุนไพรมะขามป้อม (Piperine) [18], เบตาเมทาโซน วาเลอเรต (Betamethasone valerate) [19] และลอร์น็อกซิแคม (Lornoxicam) [20] ซึ่งฟิล์มที่ได้จากเทคนิค FFS ที่ดีนั้นไม่ควรเหนียวและควรมีเวลาในการแห้งตัวต่ำ ดังนั้นการเลือกพอลิเมอร์และตัวทำละลายจึงเป็นสิ่งสำคัญ พอลิเมอร์ที่ชอบน้ำ เช่น Klucel™ และพอลิเมอร์ไม่ชอบน้ำ เช่น Eudragit® มักใช้สำหรับการขึ้นรูปฟิล์มในระบบเอทานอล [19] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพอลิเมอร์อื่น ๆ อย่างกว้างขวาง เช่น พอลิไวนิล ไพร์โรลิโดน (Polyvinyl pyrrolidone) [21], อะคริเลต โคพอลิเมอร์ (Acrylate copolymers) [22], พอลิเมทาคริเลต โคพอลิเมอร์ (Polymethacrylate copolymer) [23], เอทิลเซลลูโลส (Ethylcellulose) [24] และคาร์บอกซีเมทิลเลต กัม (Carboxymethylated gum) [13] อย่างไรก็ตามไม่ค่อยมีรายงานการนำโคโคซานมาใช้กับเทคนิค FFS [25]

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ไคโตซานเป็นพอลิแซ็กคาไรด์ประจุบวกที่ได้จากการกำจัดหมู่อะซิทิลของไคติน ซึ่งประกอบด้วยหน่วยของ *N*-Acetyl-D-glucosamine และ D-Glucosamine และเนื่องจากไคโตซานมีความเข้ากันได้ทางชีวภาพ มีสมบัติในการขึ้นรูปฟิล์มที่ดี ไม่เป็นพิษ มีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียและมีความสามารถในการรักษาบาดแผลจึงทำให้มีการนำไปใช้งานทางชีวการแพทย์กันอย่างแพร่หลาย เช่น การขนส่งตัวยา การต้านเชื้อแบคทีเรียและการรักษาบาดแผล เป็นต้น [26-28] นอกจากนี้ไคโตซานยังมีหมู่อะมิโนและหมู่ไฮดรอกซิลที่ว่องไวในการเกิดปฏิกิริยา ทำให้สามารถปรับเปลี่ยนทางเคมีเพื่อสร้างวัสดุที่มีสมบัติตามที่ต้องการได้หลากหลาย [29] อย่างไรก็ตามไคโตซานยังมีข้อจำกัดในการใช้งานด้านเภสัชกรรม เนื่องจากความสามารถในการละลายน้ำที่ไม่ดีที่ pH มากกว่า 6.5 ต้องใช้กรดเป็นตัวทำละลาย [30] ซึ่งเป็นอันตรายต่อร่างกายของมนุษย์ จึงมีงานวิจัยที่ปรับปรุงสมบัติการละลายของไคโตซาน โดยนำหมู่ฟังก์ชันที่มีความชอบน้ำไปต่อบนโครงสร้างของไคโตซาน เช่น Gallic acid grafted chitosan conjugate [31], *N*-Quaternary phosphonium chitosan derivatives [32], *N*-Carboxymethyl chitosan [33], Hydroxyethylacryl chitosan [34, 35] และ *N*-Carboxyethyl chitosan [36-38] ซึ่งไคโตซานที่ได้รับการดัดแปลงเหล่านี้ไม่เพียงแต่ช่วยเพิ่มความสามารถในการละลายน้ำของไคโตซานเท่านั้น แต่ยังปรับปรุงสมบัติอื่น ๆ เช่น การเกาะติดของเยื่อ (Mucoadhesive) การต้านเชื้อจุลินทรีย์ การต้านอนุมูลอิสระรวมถึงการเร่งการสมานของบาดแผล ซึ่งคุณสมบัติเหล่านี้ถูกนำไปใช้งานที่หลากหลายโดยเฉพาะในด้านชีวการแพทย์ [39, 40] อย่างไรก็ตามไคโตซานและไคโตซานละลายน้ำอาจยังไม่เหมาะสมสำหรับเทคนิค FFS เนื่องจากต้องใช้เวลาในการระเหยน้ำเพื่อสร้างฟิล์มนาน [22] จึงมีงานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับการดัดแปลงไคโตซานด้วยสารประกอบอะโรมาติกเพื่อปรับปรุงสมบัติการละลายของไคโตซานในตัวทำละลายอินทรีย์ [41] Morimoto และคณะ ได้อธิบายการสังเคราะห์ไคโตซานที่ต่อกิ่งด้วยฟีนอลิกผ่านปฏิกิริยาแมนนิช (Mannich reaction) เพื่อให้ได้อนุพันธ์ไคโตซานที่สามารถละลายได้ดีในเมทานอลและ 2-Methoxymethanol [42] Shahzad และคณะได้สังเคราะห์อนุพันธ์ไคโตซานโดยใช้กรดบาร์บิturik (Barbituric acid) หรือกรดไทโอบาร์บิturik (Thiobarbituric acid) ผ่านปฏิกิริยาแบบง่าย ซึ่งอนุพันธ์ไคโตซานดังกล่าวสามารถละลายได้ดีในตัวทำละลายอินทรีย์ต่าง ๆ เช่น เอทานอล เมทานอล *n*-Hexane และ THF นอกจากนี้อนุพันธ์เหล่านี้ยังละลายได้ดีใน DMSO และ DMF ทำให้มีศักยภาพในการผลิตเส้นใยนาโนผ่านเทคนิคไฟฟ้าสถิตโดยใช้พอลิเมอร์เชิงพาณิชย์ที่ละลายได้ในตัวทำละลายอินทรีย์ [41] Renbutu และคณะ ได้รายงานการปรับเปลี่ยนไคโตซานด้วยหมู่ฟังก์ชันที่ไวต่อแสงโดย Reductive *N*-alkylation ผ่านปฏิกิริยาซิฟเบส ซึ่งไคโตซานที่ได้ละลายได้ดีใน DMF และ 70% กรดเมทาคริลิกในน้ำ [43] อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานเกี่ยวกับ FFS จากอนุพันธ์เหล่านี้

ในการสร้าง FFS ที่มีการปลดปล่อยยา สารสกัดจากขมิ้นชัน (Turmeric extract; TE) เป็นตัวยาสุนไพรมีความน่าสนใจ เนื่องจากขมิ้นชันเป็นยาสมุนไพรที่ใช้สำหรับลดการอักเสบ การติดเชื้อและรักษาบาดแผล [44] เคอร์คูมินเป็นหนึ่งในส่วนประกอบของขมิ้นชันที่มีสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ในการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

โลหิตและลดน้ำตาลในเลือด [45, 46] อย่างไรก็ตามเคอร์คูมินมีการดูดซึมต่ำและเผาผลาญอย่างรวดเร็วในร่างกายมนุษย์ เนื่องจากความสามารถในการละลายน้ำที่ต่ำและความเสถียรที่ต่ำภายใต้แสง ความร้อน ออกซิเจน เอนไซม์และสภาวะที่เป็นด่างสูง [47-49] ดังนั้นจึงมักถูกห่อหุ้มในรูปของแคปซูล ด้วยวิธีการต่าง ๆ เช่น ระบบไมเซลล์ [50] อนุภาคนาโน [51] และไซโคลเดกซ์ทริน [52, 53] เพื่อแก้ปัญหาที่กล่าวมา

ในการลดต้นทุนการผลิตและการส่งเสริมการขายในตลาด มีงานวิจัยที่รายงานว่าสารสกัดจากขมิ้นชันที่มีเคอร์คูมินเป็นส่วนประกอบมีศักยภาพมากกว่าเคอร์คูมินบริสุทธิ์ เนื่องจากสารประกอบอื่น ๆ ในสารสกัด สามารถปรับปรุงการต้านมะเร็งและด้านการอักเสบได้เมื่อเทียบกับเคอร์คูมินเพียงอย่างเดียว [54] ดังนั้นจึงมีงานวิจัยเกี่ยวกับการห่อหุ้มขมิ้นชันในรูปของแคปซูลด้วยนาโนอิมัลชัน (Nanoemulsion) [55] ตัวพาไขมัน (Lipid carriers) [56] ตัวพาสาคคาไรด์ (Polysaccharide carriers) [57] และไซโคลเดกซ์ทริน (Cyclodextrins) [58]

ในงานวิจัยนี้มีจุดมุ่งหมายในการปรับปรุงสมบัติการละลายของเคอร์คูมินในสารละลายแอลกอฮอล์สำหรับเทคนิค FFS โดยมีการปลดปล่อยสารสกัดขมิ้นชันที่ห่อหุ้มด้วยเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน (CDTE) อนุพันธ์ของเคอร์คูมิน (CB2A) ที่ละลายได้ในสารละลายแอลกอฮอล์สังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยาซิฟเบสตามด้วยปฏิกิริยารีดักทีฟอะมิเนชัน ตรวจสอบโครงสร้างทางเคมีด้วยเทคนิค $^1\text{H-NMR}$, FT-IR, EA และ XRD และทดสอบความสามารถในการละลายด้วยตัวทำละลายแอลกอฮอล์ สำหรับการเตรียมฟิล์ม TE, CD-TE และ CDTE ถูกผสมกับสารละลายแอลกอฮอล์ของ CB2A และสร้างฟิล์มจากการระเหยตัวทำละลาย ฟิล์มที่ได้นำไปวิเคราะห์ลักษณะทางสัณฐานวิทยา พฤติกรรมการบวมตัวในสภาวะต่าง ๆ ความเป็นพิษต่อเซลล์ การต้านเชื้อแบคทีเรียและพฤติกรรม การปลดปล่อยยา รวมถึงการทดสอบระยะเวลาในการแห้งตัวของสารละลายเพื่อสร้างฟิล์มผ่านเทคนิค Film-forming systems

1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

1. เพื่อสังเคราะห์อนุพันธ์เคอร์คูมินที่สามารถละลายได้ในตัวทำละลายแอลกอฮอล์
2. เพื่อศึกษาการเตรียมฟิล์มจากอนุพันธ์เคอร์คูมินร่วมกับสารสกัดขมิ้นชันที่ห่อหุ้มด้วยเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน โดยเทคนิค Film-forming systems
3. เพื่อศึกษาพฤติกรรมการปลดปล่อยสารสกัดขมิ้นชันในสารละลาย PBS ที่อุณหภูมิ 37°C
4. เพื่อศึกษาระยะเวลาในการแห้งตัวของฟิล์มด้วยเทคนิค Film-forming systems

1.3 ขอบเขตของงานวิจัย

1. สังเคราะห์อนุพันธ์เคอร์คูมินโดยการดัดแปรโครงสร้างทางเคมีของเคอร์คูมินด้วยพาราเมทออกซีเบนซาลดีไฮด์และกรดอะคริลิกผ่านปฏิกิริยาซิฟเบสและปฏิกิริยารีดักทีฟอะมิเนชัน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตามลำดับ โดยปรับเปลี่ยนอัตราส่วนโดยโมลของโคโตะซานต่อพาราเมทอกซีเบนซาลดีไฮด์เป็น 1:1, 1:1.5, 1:2 และ 1:4

2. ตรวจสอบโครงสร้างทางเคมีของอนุพันธ์โคโตะซานที่สังเคราะห์ได้ด้วยเทคนิคฟูเรียร์ทรานสฟอร์มอินฟราเรดสเปกโทรสโกปี (Fourier-transform infrared spectroscopy; FT-IR) นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรสโกปี (Nuclear magnetic resonance spectroscopy; NMR) การวิเคราะห์ธาตุองค์ประกอบ (Elemental analysis; EA) และเทคนิควิเคราะห์การเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ (X-ray diffraction; XRD)

3. เตรียมฟิล์มจากอนุพันธ์โคโตะซานร่วมกับสารสกัดขมิ้นชันที่ห่อหุ้มด้วยเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน

4. ศึกษาพฤติกรรมการปลดปล่อยสารสกัดขมิ้นชันในสารละลาย PBS ที่อุณหภูมิ 37°C

5. ศึกษาระยะเวลาในการแห้งตัวของฟิล์มด้วยเทคนิค Film-forming systems

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. สามารถสังเคราะห์อนุพันธ์โคโตะซานที่สามารถละลายได้ในตัวทำละลายแอลกอฮอล์
2. สามารถเตรียมฟิล์ม สำหรับปลดปล่อยสารสกัดขมิ้นชัน ผ่านเทคนิค Film-forming systems ได้

บทที่ 2

ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 Film-forming systems (FFS) [1, 12, 13]

ผิวหนัง คือ อวัยวะที่มีพื้นที่มากที่สุดของร่างกายและสัมผัสกับสิ่งแวดล้อมภายนอกโดยตรง จึงมีโอกาสสูงที่จะเกิดการบาดเจ็บ การแพ้หรือก่อให้เกิดโรคที่ผิวหนังได้ การให้ยาทางผิวหนังจึงเป็นรูปแบบการให้ยาที่ดี เนื่องจากเป็นการรักษาระบบที่เป็นโดยตรงและเฉพาะที่ หรืออาจใช้เพื่อเป็นการดูดซึมยาทางผิวหนังไปยังระบบไหลเวียนโลหิต ซึ่งเป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการให้ยาทางปากหรือฉีดเข้าใต้ผิวหนัง อัตราและขอบเขตของการดูดซึมยาทางผิวหนังขึ้นอยู่กับสรีรวิทยาของผิวหนังและคุณสมบัติของยารวมถึงระบบการนำส่งยา รูปแบบของยาในปัจจุบันมีหลายรูปแบบ เช่น แผ่นแปะ ชีตติ้ง ครีม เจล เป็นต้น ซึ่งรูปแบบของยาดังกล่าวมีข้อจำกัดหลายประการ เช่น แผ่นแปะ อาจทำให้เกิดการระคายเคืองผิวหนัง เนื่องจากเกิดการอุดตันของท่อเหงื่อ มีความยากในการใช้งานกับพื้นผิวโค้งและเจ็บขณะลอกออก ส่วนสารกึ่งแข็ง เช่น ชีตติ้ง ครีมและเจล สารเหล่านี้สามารถแก้ไขข้อจำกัดบางประการได้ อย่างไรก็ตามยังมีข้อจำกัดในด้านอื่น ๆ เช่น สามารถเช็ดออกได้ง่ายเมื่อโดนน้ำหรือเสื้อผ้า จึงต้องใช้ข้อบ่งชี้ ในกรณีที่โรคเรื้อรัง นอกจากนี้ยังให้ความรู้สึกเหนียวและมันหลังการใช้งาน ดังนั้นจึงมีการพัฒนารูปแบบการให้ยาใหม่เรียกว่า Film-forming systems (FFS) เพื่อแก้ไขปัญหาดังกล่าว

FFS เป็นรูปแบบยาที่มีทั้งรูปแบบกึ่งแข็งและแบบแผ่นแปะผสมกัน จึงมีข้อดีของทั้ง 2 รูปแบบ ดังตารางที่ 2.1 ซึ่ง FFS มีองค์ประกอบหลัก 3 อย่างคือ ตัวยา ตัวทำละลายและพอลิเมอร์ เมื่อป้ายลงบนผิวหนังจะทิ้งฟิล์มพร้อมกับตัวยาไว้บนผิวหนังหลังตัวทำละลายระเหย โดย FFS เป็นรูปแบบยาที่ไม่เป็นของแข็งจึงสามารถฉีดยาหรือป้ายบริเวณที่ได้รับบาดเจ็บเพื่อสร้างฟิล์มหลังจากตัวทำละลายระเหย จึงสามารถทำตามความต้องการของผู้ใช้งานได้มากขึ้น

ตารางที่ 2.1 เปรียบเทียบชนิดของระบบนำส่งยา [1]

	Patches	FFS	Semisolids
Visual appearance	Highly visible	Almost invisible	Visible
Skin feel	Non-sticky, non-greasy	Non-sticky, non-greasy	Sometimes sticky, greasy
Administration	Convenient	Convenient	Sometimes messy
Dose adjustment	Low	High	High
Dosing frequency	1–7 days	1–2 days	1 days or less

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตารางที่ 2.1 เปรียบเทียบชนิดของระบบนำส่งยา (ต่อ)

	Patches	FFS	Semisolids
Sustained release	Yes	Yes	No
Occlusive properties	Yes	No	No
Wipe off resistance	Yes	Yes	No
Residual remains	Possible	No	No

2.1.1 ประโยชน์ของ FFS [1, 14-16]

FFS ส่วนใหญ่มักถูกนำมาใช้งานด้านการผ่าตัดหรือการดูแลบาดแผล เช่น ใช้เป็นกาวติดเนื้อเยื่อสำหรับปิดแผลผ่าตัด การฆ่าเชื้อโรคเพื่อเตรียมผิวก่อนการผ่าตัด เป็นต้น นอกจากนี้ FFS ยังสามารถนำมาใช้ในงานที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ เช่น การขนส่งสารออกฤทธิ์ในผลิตภัณฑ์ความงาม ใช้เป็นมาสก์หน้าแบบลอกออกสำหรับรักษาความชุ่มชื้นของผิวหรือดูแลเกี่ยวกับปัญหาสิว ใช้สำหรับป้องกันคนงานจากผงซักฟอก กรด เบสและสารเคมีอันตรายอื่น ๆ และยังสามารถพ่นลงบนดินเพื่อสร้างเป็นฟิล์มสำหรับเพิ่มความอุดมสมบูรณ์ของดิน

2.2 ไคตินและไคโตซาน (Chitin and chitosan) [59]

ไคติน (Chitin) เป็นพอลิเมอร์ธรรมชาติประเภทพอลิแซ็กคาไรด์ที่มีสายโซ่โมเลกุลยาว ไม่มีประจุ มีชื่อเรียกทางเคมีว่า Poly- β -(1,4)-acetamino-2-deoxy-D-glucose หรือ Poly-N-acetylglucosamine ในโมเลกุลของไคตินมีหน่วยย่อยที่เรียกว่า N-Acetyl-D-glucosamine ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของกลูโคสมีการเชื่อมต่อกันด้วยพันธะไกลโคซิดิก (Glycosidic bond) แบบ β -1,4 มีสูตรทางเคมีทั่วไปคือ $(C_8H_{13}NO_5)_n$ ซึ่งไคตินมีโครงสร้างทางเคมีคล้ายกับเซลลูโลส ต่างกันที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2 โดยหมู่ไฮดรอกซิล (-OH) ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2 ของเซลลูโลส จะถูกแทนที่ด้วยหมู่อะเซตามิด์ (Acetamide; $NH-CO-CH_3$)

ไคตินเป็นส่วนประกอบที่อยู่ในโครงสร้างของสิ่งมีชีวิตหลายชนิด ซึ่งพบมากในสิ่งมีชีวิตที่มีเปลือกหรือผนังแข็งหุ้มลำตัว เช่น กุ้ง ปู แมลง หอย รวมทั้งผนังเซลล์ของเห็ด ราและยีสต์ ไคตินทำหน้าที่เป็นโครงสร้างในการป้องกันและสร้างความแข็งแรงให้กับร่างกายของสิ่งมีชีวิต การที่ไคตินมาจากแหล่งที่มาที่แตกต่างกันส่งผลให้มีโครงสร้างและสมบัติที่แตกต่างกันออกไป ซึ่งไคตินในธรรมชาติสามารถแบ่งตามการจัดเรียงตัวของพอลิเมอร์ได้ 3 ชนิดคือ

1. อัลฟาไคติน มีลักษณะการจัดเรียงตัวของสายโซ่พอลิเมอร์เป็นแบบสวนทางกันหลายชั้น และมีการแพ็คตัวกันแน่น ทำให้โครงสร้างมีความแข็งแรงมาก เช่น ไคตินในเปลือกกุ้งและกระดองปู เป็นต้น

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

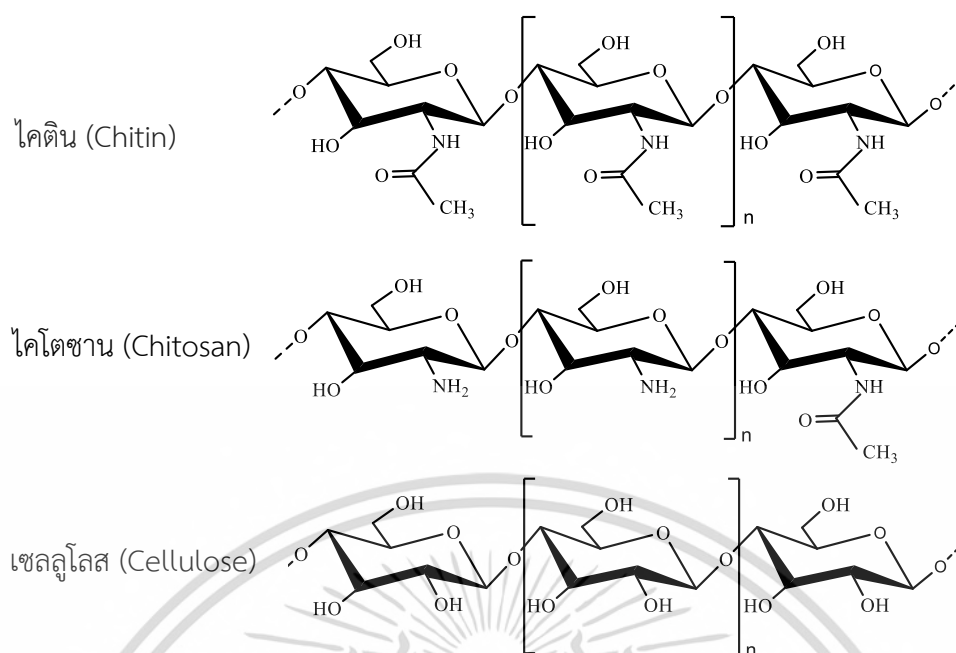
2. เบต้าไคติน มีลักษณะการจัดเรียงตัวของสายโซ่พอลิเมอร์เป็นแบบทิศทางเดียวกันหลายชั้น แต่การแพคตัวไม่แน่นเหมือนชนิดอัลฟา ทำให้โครงสร้างมีความแข็งแรงน้อยกว่า แต่มีความไวต่อปฏิกิริยาเคมีมากกว่าแบบอัลฟา เช่น ไคตินในปลาหมึก เป็นต้น

3. แกมมาไคติน มีลักษณะการจัดเรียงตัวของสายโซ่พอลิเมอร์เป็นหลายชั้นแบบไม่มีทิศทาง ทำให้โครงสร้างมีความแข็งแรงน้อย เช่น ไคตินจากเห็ดและเชื้อรา เป็นต้น



รูปที่ 2.1 แหล่งที่มาของไคตินและไคโตซาน

ไคตินเป็นพอลิเมอร์ที่มีสายโซ่ยาวและไม่มีประจุอยู่บนสายโซ่โมเลกุล จึงทำให้ไคตินมีข้อจำกัดในด้านการละลายคือ ไม่สามารถละลายได้ในแอลกอฮอล์ เบสเจือจางและตัวทำละลายอินทรีย์อื่น ๆ แต่ไคตินสามารถละลายได้ในกรดอินทรีย์เข้มข้น เช่น กรดกำมะถัน กรดเกลือและกรดฟอสฟอริก เป็นต้น ด้วยข้อจำกัดในด้านการละลายทำให้ไคตินไม่เป็นที่นิยมในการนำมาใช้งานมากนัก จึงมีการปรับปรุงสมบัติด้านการละลายของไคติน โดยการดัดแปรโครงสร้างทางเคมีของไคตินให้กลายเป็นไคโตซาน เพื่อเพิ่มประโยชน์ในด้านการใช้งานให้มากขึ้น



รูปที่ 2.2 โครงสร้างทางเคมีของไคติน ไคโตซานและเซลลูโลส

จากรูปที่ 2.2 ไคโตซานเป็นอนุพันธ์ของไคติน มีชื่อเรียกทางเคมีว่า Poly- β -(1,4)-2-amino-2-deoxy-D-glucose มีสูตรทางเคมีทั่วไปคือ $(C_8H_{11}O_4N)_n$ ไคโตซานได้จากการทำปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสของไคตินในสารละลายเบสโซเดียมไฮดรอกไซด์ เพื่อกำจัดหมู่อะเซทิลของไคตินออกและเหลือหมู่เอมิโน ($-NH_2$) ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2 ของหน่วยซ้ำบนสายโซ่พอลิเมอร์ ทำให้โมเลกุลของไคโตซานมีขนาดเล็กลง การที่โครงสร้างไคโตซานประกอบด้วยหมู่เอมิโนที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2 และหมู่ไฮดรอกซิล ($-OH$) ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 3 และ 6 ซึ่งเป็นหมู่ฟังก์ชันที่ว่องไวต่อการเกิดปฏิกิริยาทำให้สามารถดัดแปรโครงสร้างทางเคมีของไคโตซานให้มีสมบัติตามที่ต้องการได้หลากหลาย

ไคตินและไคโตซานเป็นพอลิเมอร์ร่วมระหว่าง 2 มอนอเมอร์คือ *N*-Acetyl-D-glucosamine และ D-Glucosamine ซึ่งจะพบในสัดส่วนที่ต่างกัน เนื่องจากเบสไม่สามารถทำปฏิกิริยากับหมู่อะเซทิลของไคตินได้ทั้งหมด ซึ่งความแตกต่างของไคตินและไคโตซานคือ ค่าองศาการกำจัดหมู่อะเซทิลกล่าวคือ ถ้าหมู่อะเซทิลถูกตัดไปประมาณร้อยละ 60 พอลิเมอร์จะแสดงสมบัติเด่นของไคโตซาน แต่โดยทั่วไปไคโตซานจะมีองศาการกำจัดหมู่อะเซทิลอยู่ที่ประมาณร้อยละ 70–95 ซึ่งการกำจัดหมู่อะเซทิลนั้นส่งผลให้โครงสร้างและสมบัติของไคโตซานเปลี่ยนแปลงไป เช่น ความหนืดและการละลาย เป็นต้น

2.2.1 สมบัติของไคโตซาน [60, 61]

2.2.1.1 การละลาย (Solubility)

ไคโตซานเป็นพอลิเมอร์ที่มีโครงสร้างแข็งแรง เนื่องจากไคโตซานมีการเชื่อมกันด้วยพันธะไฮโดรเจน (H-bond) ระหว่างสายโซ่โมเลกุลและมีการจัดเรียงตัวอย่างเป็นระเบียบ ทำให้โมเลกุลของตัวทำละลายแทรกเข้าไปในโครงสร้างของไคโตซานได้ยาก ไคโตซานจึงมีข้อจำกัดในด้านการละลายเช่นเดียวกับไคตินคือ ไม่สามารถละลายได้ในน้ำ เบสเจือจางและตัวทำละลายอินทรีย์ แต่ไคโตซานสามารถละลายได้ในกรดอินทรีย์เกือบทุกชนิดที่มีค่า pH น้อยกว่า 6 โดยกรดที่นิยมใช้ในการละลายไคโตซานคือ กรดอะซิติก กรดซิตริกและกรดฟอร์มิก เป็นต้น นอกจากนี้ไคโตซานยังสามารถละลายได้ในกรดอินทรีย์บางชนิด เช่น กรดไฮโดรคลอริก กรดเปอร์คลอริก กรดไนตริกและกรดฟอสฟอริก แต่ต้องละลายภายใต้การปั่นกวและให้ความร้อน ซึ่งความสามารถในการละลายของไคโตซานนั้นไม่ได้ขึ้นกับค่า pH เพียงอย่างเดียว แต่ยังขึ้นกับระดับการกำจัดหมู่อะเซทิลและน้ำหนักโมเลกุลของไคโตซานด้วย

2.2.1.2 ความหนืด (Viscosity)

สารละลายไคโตซานมีลักษณะเป็นสารละลายหนืด ใส มีพฤติกรรมการไหลเป็นแบบนอนนิวตันเนียน (non-Newtonian fluid) ซึ่งความหนืดของสารละลายไคโตซานนั้นขึ้นอยู่กับหลาย ๆ ปัจจัย เช่น ระดับการกำจัดหมู่อะเซทิล น้ำหนักโมเลกุล ความเข้มข้นของสารละลายไคโตซาน ความเป็นกรด-เบส ความแรงของไอออนและอุณหภูมิ นอกจากนี้ชนิดของกรดที่ใช้ในการละลายและการเปลี่ยนแปลงค่า pH ของสารละลายพอลิเมอร์ก็ส่งผลให้ความหนืดของสารละลายไคโตซานมีความแตกต่างกัน เช่น กรดอะซิติกจะทำให้ความหนืดของไคโตซานเพิ่มขึ้น เมื่อสารละลายมีค่า pH ลดลง ส่วนกรดไฮโดรคลอริกจะทำให้ความหนืดเพิ่มขึ้น เมื่อสารละลายมีค่า pH เพิ่มขึ้น เป็นต้น

2.2.1.3 องศาการกำจัดหมู่อะเซทิล (Degree of deacetylation)

ระดับการกำจัดหมู่อะเซทิลเป็นสมบัติที่สำคัญของไคตินและไคโตซาน เนื่องจากไคตินและไคโตซานเป็นพอลิเมอร์ร่วมระหว่างสองมอนอเมอร์คือ *N*-Acetyl-D-glucosamine และ D-Glucosamine ถ้าสัดส่วนของมอนอเมอร์ร่วมแตกต่างกัน โดยที่มอนอเมอร์ *N*-Acetyl-D-glucosamine มากกว่าคือ มีระดับการกำจัดหมู่อะเซทิลต่ำจะทำให้พอลิเมอร์แสดงสมบัติเด่นของไคติน แต่ถ้าพอลิเมอร์ร่วมมีสัดส่วนของ D-Glucosamine มากกว่าคือ มีระดับการกำจัดหมู่อะเซทิลสูง จะทำให้พอลิเมอร์แสดงสมบัติเด่นของไคโตซาน

2.2.1.4 ความสามารถในการตกตะกอน (Coagulating ability)

ไคโตซานมีสมบัติเป็นตัวสร้างตะกอนและตัวตกตะกอนที่ดี เนื่องจากบนโครงสร้างของ

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ไคโตซานมีหมู่อะมิโนที่สามารถเกิดเป็นประจุบวก ทำให้สามารถจับกับสารที่มีประจุลบได้ เช่น สีย้อม โปรตีนและพอลิเมอร์อื่น ๆ เป็นต้น นอกจากนี้ไคโตซานยังสามารถจับกับโลหะหนักได้ เนื่องจากไคโตซานมีหมู่อะมิโนหรือหมู่เอมีนอยู่บนโครงสร้างซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวให้อิเล็กตรอน (Electron donor) ที่ดี ทำให้สามารถเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างหมู่อะมิโนกับโลหะได้

2.2.1.5 สมบัติพอลิอิเล็กโทรไลต์ (Polyelectrolyte properties)

ไคโตซานมีสมบัติเป็นพอลิอิเล็กโทรไลต์ประเภทบวก (Cationic polyelectrolyte) เนื่องจากไคโตซานเมื่ออยู่ในรูปของสารละลายที่มีสภาวะกรด มีค่า pH เท่ากับ 6.5 หมู่อะมิโนบนสายโซ่โมเลกุลของไคโตซานจะถูกโปรตอนเต (Protonate) แล้วอยู่ในรูปของแอมโมเนียมไอออน ($-NH_3^+$) ซึ่งสามารถนำไปประยุกต์ใช้งานทางด้านการแพทย์ได้

2.2.1.6 ความสามารถในการเกิดปฏิกิริยา

ไคโตซานเป็นพอลิเมอร์ที่มีความสามารถในการเกิดปฏิกิริยาสูง เนื่องจากโครงสร้างของไคโตซานมีหมู่ฟังก์ชันที่ว่องไวต่อการเกิดปฏิกิริยาดังกัน 3 หมู่คือ หมู่อะมิโน ($-NH_2$) ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2 หมู่ไฮดรอกซิลปฐมภูมิ ($-CH_2OH$) ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 6 และหมู่ไฮดรอกซิลทุติยภูมิ ($-OH$) ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 3 ทำให้เกิดปฏิกิริยาได้หลายตำแหน่งและสามารถปรับปรุงโครงสร้างทางเคมีของหมู่ฟังก์ชันต่าง ๆ ได้ง่าย จึงมีการนำไปประยุกต์ใช้งานได้หลากหลาย

2.2.2 การประยุกต์ใช้งานของไคโตซานในอุตสาหกรรม [62]

2.2.2.1 ด้านการแพทย์

ไคโตซานได้รับความนิยมเป็นอย่างมากในทางการแพทย์และเภสัชกรรม เนื่องจากมีรายงานการวิจัยพบว่า ไคโตซานมีสมบัติในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์ (Antimicrobial activity) เป็นสารแอนติออกซิแดนท์ (Antioxidant) มีสมบัติเป็นสารก่อฟิล์ม (Film forming agent) ทำให้สามารถเตรียมเป็นแผ่นฟิล์มลักษณะบางใส สำหรับใช้เป็นวัสดุปิดแผลเพื่อรักษาบาดแผลจากไฟไหม้และบาดแผลจากการผ่าตัด นอกจากนี้ไคโตซานยังช่วยป้องกันการติดเชื้อบริเวณบาดแผล เร่งการหายของบาดแผล กระตุ้นให้มีการสร้างเซลล์ใหม่ ซึ่งเป็นสมบัติที่พิเศษกว่าพลาสติกปิดแผลทั่ว ๆ ไปและที่สำคัญไคโตซานสามารถนำมาใช้เป็นสารตัวกลางที่จะปลดปล่อยยาออกมาอย่างช้า ๆ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาได้

2.2.2.2 ด้านอาหาร

ไคโตซานมีสมบัติในการต้านเชื้อจุลินทรีย์และเชื้อราบางชนิดจึงถูกนำมาใช้ในอุตสาหกรรมอาหาร เนื่องจากไคโตซานมีประจุบวกอยู่บนสายโซ่พอลิเมอร์จึงสามารถจับกับประจุลบของเซลล์เมมเบรนของจุลินทรีย์ได้ ทำให้เกิดการรั่วไหลของโปรตีนและสารอื่น ๆ ในเซลล์ ซึ่งในหลาย

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนลิขสิทธิ์สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาค้นคว้าเท่านั้น เมื่อผู้ใช้งานเห็นไปใช้ประโยชน์ในการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ประเทศได้ขึ้นทะเบียนไคโตซานให้เป็นสารที่ใช้เติมในอาหารได้ เช่น ใช้เป็นสารกันบูด สารช่วยรักษากลิ่น รสและสารให้ความข้นหนืด รวมทั้งใช้เป็นสารเคลือบผักและผลไม้ เพื่อรักษาความสดของอาหาร หรืออาจผลิตเป็นบรรจุภัณฑ์อาหารจากไคโตซานที่อยู่ในรูปฟิล์มที่สามารถรับประทานได้ (Edible film) เป็นต้น

2.2.2.3 ด้านการบำบัดน้ำเสีย

โดยทั่วไปน้ำเสียจากอุตสาหกรรมอาหารมักมีสารแขวนลอยสูง ซึ่งไคโตซานมีประจุบวกสามารถจับกับโปรตีนและไขมันได้ดี โดยโปรตีนที่ได้สามารถนำมาแยกแล้วใช้เป็นอาหารสัตว์ต่อไปได้ นอกจากนี้ไคโตซานยังมีความสามารถในการดูดซับไอออนของโลหะหนักและจับกับสีย้อมได้ ซึ่งเป็นกระบวนการที่ช่วยในการบำบัดน้ำเสีย

2.2.2.4 ด้านอาหารเสริม

ไคโตซานมีสมบัติในการช่วยลดคอเลสเตอรอลและไขมันในเส้นเลือด โดยไคโตซานจะไปจับกับคอเลสเตอรอลทำให้ร่างกายไม่สามารถดูดซึมคอเลสเตอรอลไปใช้หรือดูดซึมไปใช้น้อยลง และร่างกายของมนุษย์ไม่สามารถย่อยไคโตซานได้ทั้งหมดจึงถูกขับออกมาพร้อมกับของเสีย โดยมีคอเลสเตอรอลและไขมันส่วนเกินออกมาด้วย

2.2.2.5 ด้านเครื่องสำอาง

ในอุตสาหกรรมเครื่องสำอาง ไคโตซานถูกนำไปใส่ในเครื่องสำอางสำหรับบำรุงเส้นผมและผิวหนัง โดยไคโตซานมีประจุบวกที่สามารถจับกับประจุลบของเส้นผมและผิวหนังได้เป็นอย่างดี จึงนิยมนำไปใส่ในเครื่องสำอางที่มีส่วนผสมของกรดแอลฟาไฮดรอกซี (Alpha hydroxyl acid; AHA) ซึ่งเป็นกรดผลไม้ธรรมชาติ กรดพวกนี้จะกระตุ้นให้ผิวหนังเก่าหลุดออกเพื่อสร้างผิวใหม่ ทำให้ผิวดูอ่อนเยาว์ขึ้น ส่วนในการบำรุงเส้นผมไคโตซานจะก่อตัวเป็นฟิล์มเคลือบเส้นผมไว้ ทำให้เส้นผมยังคงสภาพนุ่มสลวยและไม่ขาดเสียง่าย

2.2.2.6 ด้านการเกษตร

ไคโตซานมีสมบัติเป็นสารก่อฟิล์มและเจลที่มีลักษณะใส ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น สามารถนำมาฉีดพ่นเคลือบผิวเพื่อยืดอายุการเก็บรักษาผลผลิตและเมล็ดพันธุ์ทางการเกษตรได้ นอกจากนี้ไคโตซานยังมีสมบัติในการยับยั้งเชื้อราและแบคทีเรียบางชนิดที่ก่อให้เกิดโรคแก่พืชได้

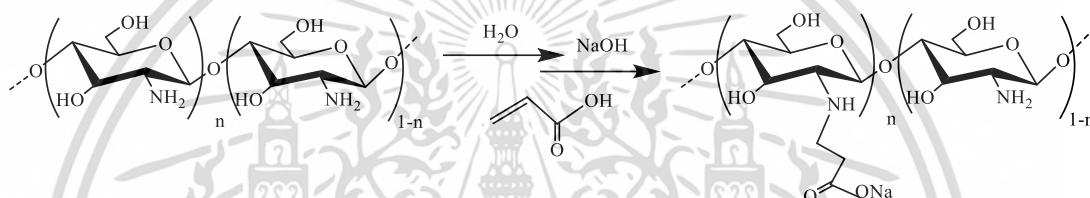
2.3 อนุพันธ์ของไคโตซาน (Chitosan derivatives)

ไคโตซานเป็นพอลิเมอร์ที่มีโครงสร้างแข็งแรง เนื่องจากเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างสายโซ่โมเลกุลและยังมีการจัดเรียงตัวที่เป็นระเบียบ ทำให้ตัวทำละลายแทรกเข้าไปในโครงสร้างได้ยาก เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาค้นคว้าเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ในการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ไคโตซานจึงมีข้อจำกัดในด้านการละลายคือ ต้องใช้กรดอินทรีย์เป็นตัวทำละลาย ซึ่งกรดไม่เป็นมิตรกับสิ่งแวดล้อมและเป็นอันตรายต่อร่างกายของมนุษย์ จึงมีงานวิจัยเกี่ยวกับการดัดแปรโครงสร้างทางเคมีของไคโตซานขึ้นเพื่อปรับปรุงสมบัติการละลายของไคโตซานให้สามารถละลายได้ในตัวทำละลายที่หลากหลายมากยิ่งขึ้น เช่น

2.3.1 N-Carboxyethyl chitosan [38]

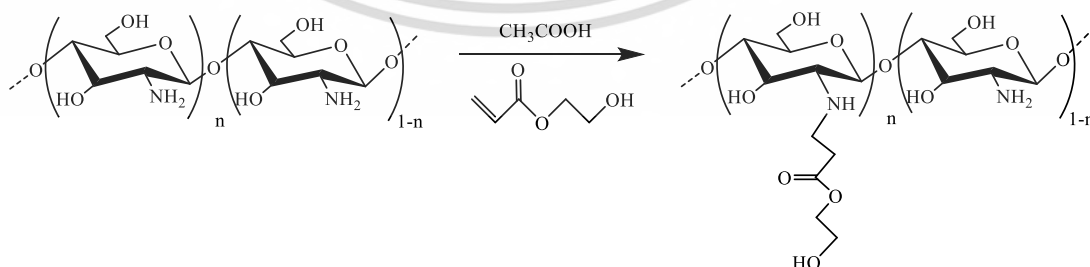
N-Carboxyethyl chitosan เป็นอนุพันธ์ของไคโตซานที่เกิดจากการทำปฏิกิริยาระหว่างไคโตซานกับกรดอะคริลิก (ดังรูปที่ 2.3) ซึ่งกรดอะคริลิกทำหน้าที่เป็นทั้งตัวให้โปรตอน เพื่อให้ไคโตซานละลายและยังเป็นตัวทำปฏิกิริยากับหมู่เอมิโนของไคโตซานผ่านปฏิกิริยาการเติมแบบไมเคิล (Michael addition) ทำให้เกิดเป็นอนุพันธ์ไคโตซานที่สามารถละลายน้ำได้



รูปที่ 2.3 การสังเคราะห์ N-Carboxyethyl chitosan

2.3.2 Hydroxyethylacryl chitosan [34]

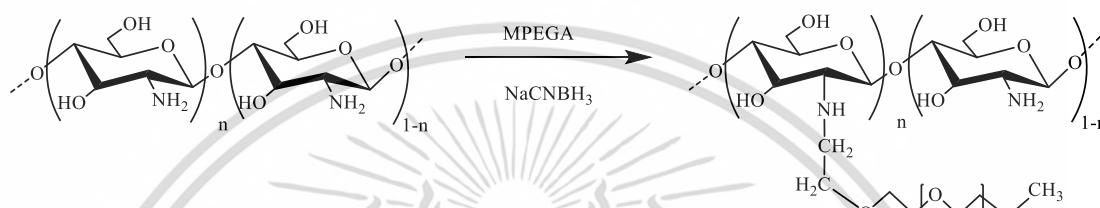
Hydroxyethylacryl chitosan เป็นอนุพันธ์ของไคโตซานที่เกิดจากการทำปฏิกิริยาระหว่างไคโตซานกับ Hydroxyethylacrylate ผ่านปฏิกิริยาการเติมแบบไมเคิลในสภาวะปานกลาง (ดังรูปที่ 2.4) Hydroxyethylacryl chitosan ที่สังเคราะห์ได้สามารถละลายน้ำได้เพิ่มขึ้น ในขณะที่ไคโตซานไม่สามารถละลายได้ ซึ่งการละลายน้ำของ Hydroxyethylacryl chitosan นั้นขึ้นอยู่กับค่าองค์การแทนที่กล่าวคือ ถ้าค่าองค์การแทนที่มาก การละลายน้ำก็จะดีขึ้น



รูปที่ 2.4 การสังเคราะห์ Hydroxyethylacryl chitosan

2.3.3 Poly(ethylene glycol)-grafted chitosan [63]

Poly(ethylene glycol)-grafted chitosan เป็นอนุพันธ์ไคโตซานที่สามารถละลายน้ำและตัวทำละลายในช่วง pH ที่กว้าง โดยสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยารีดักทีฟอะมิเนชันของไคโตซานด้วย Methoxy poly(ethylene glycol) (MPEG)-aldehyde ดังรูปที่ 2.5 ซึ่งความสามารถในการละลายของอนุพันธ์ดังกล่าวขึ้นกับองศาการต่อกิ่ง (Degree of grafting) และน้ำหนักโมเลกุลของ Poly(ethylene glycol) ที่ใช้ในการต่อกิ่ง กล่าวคือถ้า Poly(ethylene glycol) มีน้ำหนักโมเลกุลสูง จะทำให้ความสามารถในการละลายดีกว่า Poly(ethylene glycol) ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ เป็นต้น



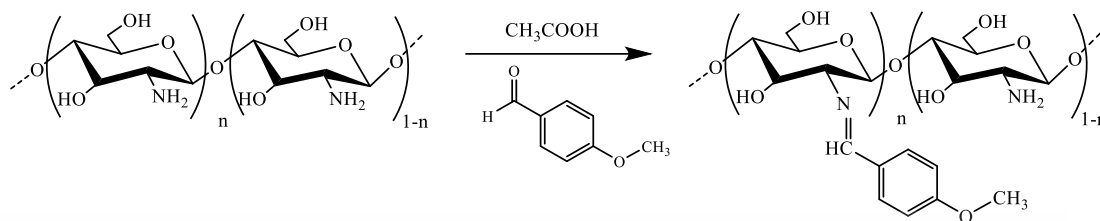
รูปที่ 2.5 การสังเคราะห์ Poly(ethylene glycol)-grafted chitosan

2.3.4 Imine chitosans [64, 65]

Imine chitosans เป็นอนุพันธ์ของไคโตซานที่เกิดจากการทำปฏิกิริยาระหว่างหมู่เอมิโนของไคโตซานกับหมู่คาร์บอนิลของสารประกอบแอลดีไฮด์หรือคีโตนซึ่งเรียกว่า ปฏิกิริยาซิปเบส (Schiff-base reaction) หรือปฏิกิริยาการสร้างอิมีน (Imine formation) ปฏิกิริยาซิปเบสเป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นง่าย สามารถเกิดได้ที่อุณหภูมิห้องและสารผลิตภัณฑ์อิมีนที่ได้ยังมีสมบัติในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย จึงนิยมนำมาใช้ในการสังเคราะห์อนุพันธ์ไคโตซานกันอย่างแพร่หลาย ซึ่งแอลดีไฮด์ที่นิยมนำมาใช้ในการเกิดปฏิกิริยาซิปเบสคือ อะโรมาติกแอลดีไฮด์ เมื่ออะโรมาติกแอลดีไฮด์ต่างชนิดกันเข้าทำปฏิกิริยากับไคโตซานจะเกิดเป็นอนุพันธ์ของไคโตซานต่าง ๆ เช่น *N*-(4-Methoxybenzyl) chitosan

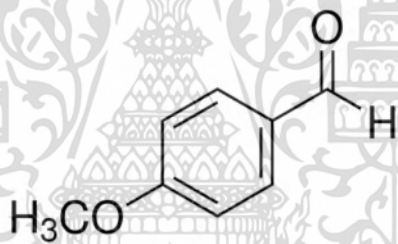
N-(4-Methoxybenzyl) chitosan เป็นอนุพันธ์ของไคโตซานที่เกิดจากการทำปฏิกิริยากันระหว่างหมู่เอมิโนของไคโตซานกับหมู่คาร์บอนิลของ 4-Methoxybenzaldehyde (ดังรูปที่ 2.6) ซึ่งอนุพันธ์ชนิดนี้มีสมบัติในการต้านเชื้อแบคทีเรีย เนื่องจากโครงสร้างของ 4-Methoxybenzaldehyde มีหมู่เมทอกซีที่ตำแหน่งพาราของวงเบนซีน (ดังรูปที่ 2.7) ซึ่งเป็นหมู่ให้อิเล็กตรอนที่ดี ทำให้บริเวณพันธะอิมีนมีความหนาแน่นอิเล็กตรอนสูง กลุ่มอิเล็กตรอนจากพันธะอิมีนจะช่วยเพิ่มความไม่ชอบน้ำ (Lipophilicity) ให้ไคโตซาน ทำให้โมเลกุลของไคโตซานแทรกเข้าไปในเยื่อหุ้มเซลล์ของแบคทีเรีย ซึ่งไปรบกวนกระบวนการหายใจของเซลล์และเกิดการขัดขวางการสังเคราะห์โปรตีน ทำให้แบคทีเรียไม่เจริญเติบโต [66] นอกจากนี้เมื่อ 4-Methoxybenzaldehyde สร้างพันธะอิมีนกับไคโตซาน โดย 4-Methoxybenzaldehyde จะเข้าไปแทรกกลางระหว่างสายโซ่ไคโตซาน ทำให้พันธะไฮโดรเจน

บางส่วนถูกทำลายไป ส่งผลให้สมบัติการละลายเปลี่ยนไป ซึ่งสมบัติละลายนั้นขึ้นอยู่กับค่าองศาการแทนที่ (DS)



รูปที่ 2.6 การสังเคราะห์ *N*-(4-Methoxybenzyl) chitosan

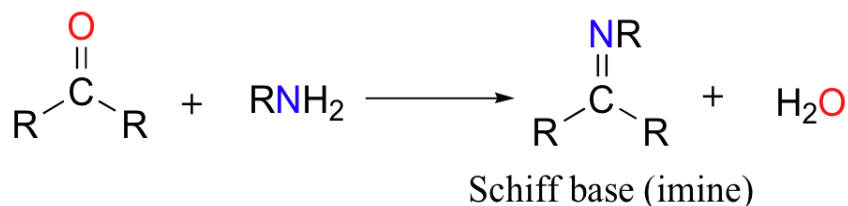
อย่างไรก็ตามงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับอนุพันธ์ชนิดนี้มีอยู่เพียงจำนวนน้อยที่กล่าวถึงผลการเปลี่ยนแปลงตัวของไคโตซานเพื่อเพิ่มความสามารถในการละลายของไคโตซานให้สามารถละลายได้ในตัวทำละลายที่มีขั้วต่ำลง เช่น ตัวทำละลายผสมน้ำ/เอทานอล จึงทำให้ยังไม่มีงานนำไปใช้งานมากนัก



รูปที่ 2.7 โครงสร้างทางเคมีของ 4-Methoxybenzaldehyde หรือ *p*-Methoxybenzaldehyde

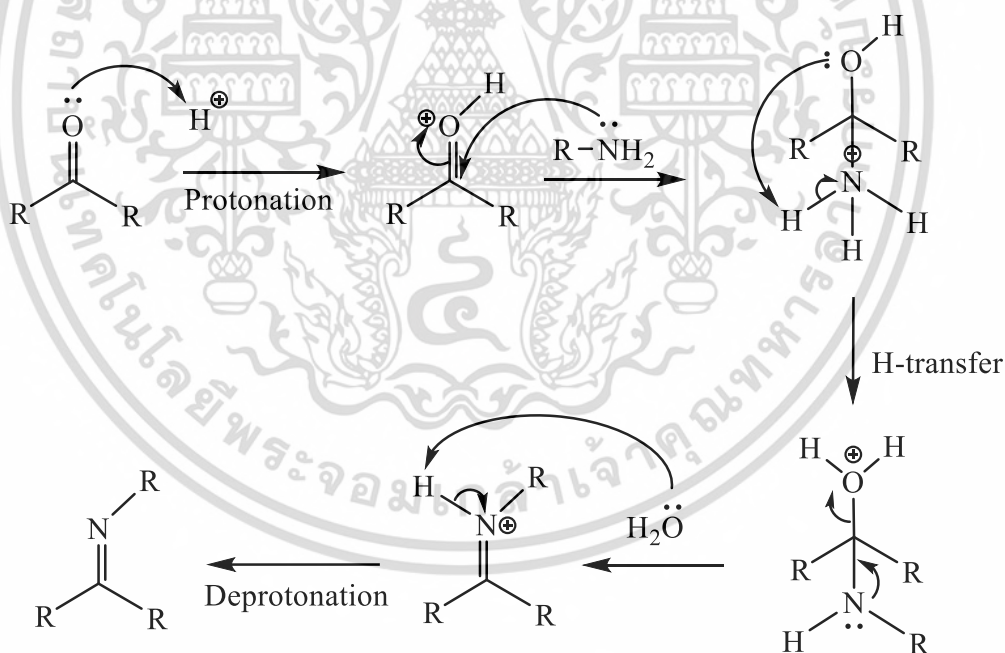
2.4 ปฏิกิริยาชิฟเบส (Schiff-base reaction) [67]

ปฏิกิริยาชิฟเบสเป็นปฏิกิริยาการสร้างพันธะอิมีน (Imine bond) ระหว่างหมู่ฟังก์ชันของแอลดีไฮด์ (-CHO) หรือคีโตน (-C=O) กับหมู่ฟังก์ชันของเอมีน (-NH₂) โดยที่นิวคลีโอไฟล์ (Nucleophile) ของสารประกอบเอมีนจะเข้าทำปฏิกิริยาที่ตำแหน่งอิเล็กโตรไฟล์ (Electrophile) ของสารประกอบแอลดีไฮด์หรือคีโตนแล้วเกิดเป็นสารประกอบอิมีน ซึ่งการเกิดปฏิกิริยาชิฟเบสจะมีการขจัดน้ำออก ดังสมการต่อไปนี้



รูปที่ 2.8 สมการการเกิดปฏิกิริยาชิฟเบส

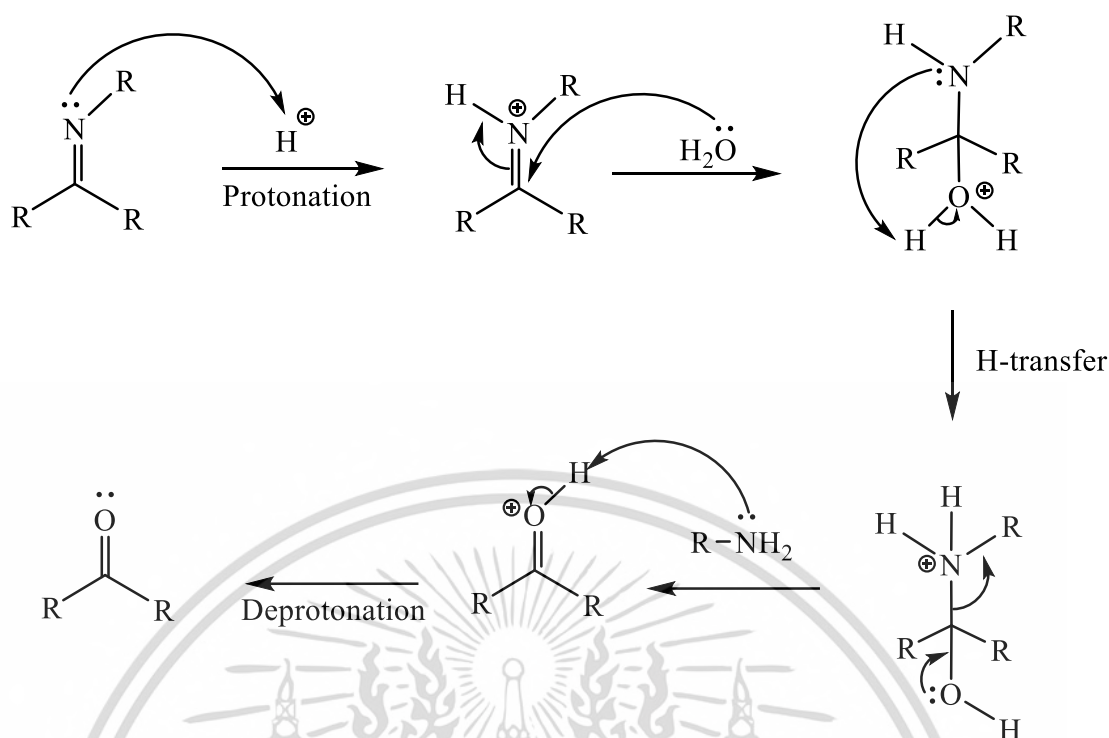
ปฏิกิริยาชิฟเบสมีกลไกการเกิดปฏิกิริยาดังกัน 2 ขั้นตอน โดยขั้นตอนแรกคือ อะตอมไนโตรเจนของเอมีนจะทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์เข้าทำปฏิกิริยาที่คาร์บอนอะตอมของหมู่คาร์บอนิล เกิดเป็นสารประกอบคาร์บินอลเอมีน (Carbinolamine) ซึ่งสถานะที่เหมาะสมในการเกิดปฏิกิริยาชิฟเบสคือ สภาวะกรด เนื่องจากโปรตอนจากกรดจะทำให้คาร์บอนที่ตำแหน่งคาร์บอนิลของสารประกอบแอลดีไฮด์หรือคีโตนมีสภาพขาดอิเล็กตรอนมากยิ่งขึ้น ส่งผลให้มีความว่องไวต่อการทำปฏิกิริยากับนิวคลีโอไฟล์มากขึ้นและขั้นตอนที่ 2 อิเล็กตรอนจากพันธะ N-H จะผลักออกซิเจนออกจากอะตอมของคาร์บอนและให้อิเล็กตรอนแก่คาร์บอนอะตอมแทนเกิดเป็นพันธะอิมีน (C=N) พร้อมกับการขจัดโมเลกุลน้ำออกมาด้วย ดังรูปที่ 2.9



รูปที่ 2.9 กลไกการเกิดปฏิกิริยาชิฟเบส

การเกิดปฏิกิริยาย้อนกลับของอิมีนคือ ปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส (Hydrolysis reaction) ซึ่งเป็นปฏิกิริยาการทำลายพันธะอิมีนด้วยกรด ได้ผลิตภัณฑ์เป็นสารประกอบแอลดีไฮด์หรือคีโตนและสารประกอบเอมีนดั้งเดิม ซึ่งการเกิดปฏิกิริยาย้อนกลับของอิมีนมีกลไกการเกิดปฏิกิริยา ดังรูปที่ 2.10

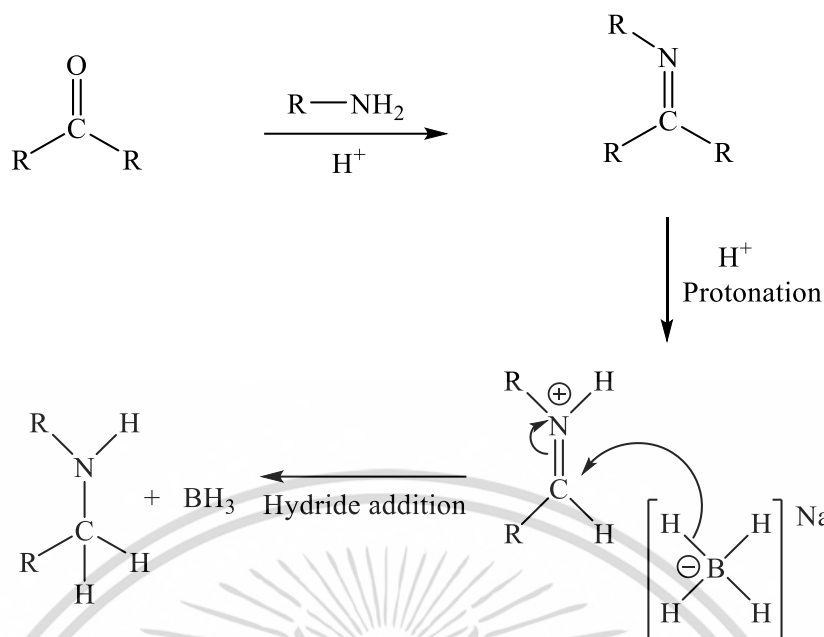
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 2.10 กลไกการเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส

2.5 ปฏิกิริยารีดักทีฟอะมิเนชัน (Reductive amination reaction) [68]

ปฏิกิริยารีดักทีฟอะมิเนชันหรือเรียกอีกอย่างว่า ปฏิกิริยารีดักทีฟอัลคิลเรชัน (Reductive alkylation) เป็นการทำปฏิกิริยากันระหว่างพันธะอิมินกับสารรีดิวซ์ เพื่อเปลี่ยนพันธะอิมินที่มีความเสถียรต่ำให้กลายเป็นพันธะเอมีน (Amine) ที่มีความเสถียรมากขึ้น ซึ่งในสภาวะกรด อิมินสามารถถูกโปรโตรเนตแล้วเกิดเป็นกรดคอนจูเกต เรียกว่า อิมิเนียมไอออน (Iminium ion) ที่สามารถถูกรีดิวซ์ได้ด้วยสารรีดิวซ์ เช่น โซเดียมโบโรไฮไดรด์ (NaBH_4), โซเดียมไซยาโนโบโรไฮไดรด์ (NaBH_3CN) [30] เป็นต้น โดยกลไกการเกิดปฏิกิริยารีดักทีฟอะมิเนชันด้วยโซเดียมโบโรไฮไดรด์แสดงดังรูปที่ 2.11



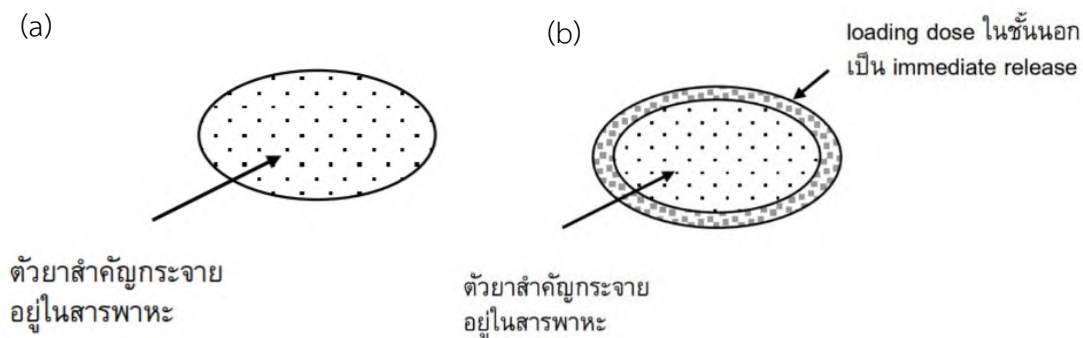
รูปที่ 2.11 กลไกปฏิกิริยารีดักทีฟอะมีน

2.6 การควบคุมการปลดปล่อยยา (Controlled release; CR) [69]

การปลดปล่อยยาแบบควบคุมเป็นการปลดปล่อยยาด้วยอัตราคงที่และความเข้มข้นของยาที่ไม่เปลี่ยนแปลงตามเวลาเมื่อมีการดูดซับสาร ทำให้ได้ระดับยาในเลือดคงที่ สม่ำเสมอและมีช่วงเวลาออกฤทธิ์ยาวนานกว่าเภสัชภัณฑ์ธรรมดา การควบคุมการปลดปล่อยยามีหลายรูปแบบ แต่ทั้งหมดเรียกรวม ๆ ว่าเป็นการปลดปล่อยแบบดัดแปร (Modified release; MR) ซึ่งสามารถแบ่งตามโครงสร้างและกลไกการปลดปล่อยยาได้ 2 แบบ ดังนี้

2.6.1 ระบบเมทริกซ์ (Matrix system)

ระบบเมทริกซ์เป็นระบบที่ประกอบไปด้วยตัวยาที่ละลายหรือกระจายตัวอย่างสม่ำเสมออยู่ในสารพาหะ (Carrier) ดังรูปที่ 2.12 ซึ่งสารพาหะอาจเป็นได้ทั้งพอลิเมอร์ชนิดต่าง ๆ รวมถึงสารไข (Wax) การผลิตยาเม็ดเมทริกซ์ทำได้หลายวิธี เช่น การตอกอัดโดยตรง (Direct compression) หรือการทำแกรนูลเปียก (Wet granulation) เป็นต้น ซึ่งวิธีดังกล่าวนี้ทำให้ยาเม็ดเมทริกซ์ที่เตรียมได้มีตัวยาที่สำคัญฝังตัวอยู่ในเมทริกซ์ของสารพาหะอย่างสม่ำเสมอ แต่อัตราการปลดปล่อยยานั้นขึ้นอยู่กับสัดส่วนของปริมาณตัวยาต่อสารพาหะและสมบัติการละลายของสารพาหะ



รูปที่ 2.12 โครงสร้างของระบบเมทริกซ์ (a) ยาเม็ดเมทริกซ์ชนิดธรรมดา (b) ยาเม็ดเมทริกซ์ที่บรรจุ Loading dose ไว้ในชั้นนอก

รูปที่ 2.12(a) แสดงลักษณะโครงสร้างยาเม็ดเมทริกซ์แบบธรรมดา โดยกลไกของยาเม็ดเมทริกซ์แบบธรรมาคือ เมื่อยาเม็ดเข้าสู่ร่างกายและสัมผัสกับน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร น้ำย่อยจะซึมเข้าสู่ภายในเม็ดยา ทำให้ตัวยาที่ฝังตัวอยู่ในเม็ดยาค่อย ๆ ละลายและแพร่ออกมาจากเม็ดยา ซึ่งยาที่อยู่บริเวณผิวและรอบนอกจะละลายออกมาก่อนยาที่อยู่ด้านใน จากนั้นยาที่อยู่ด้านในจึงค่อยทยอยละลายตามออกมา ส่วนรูปที่ 2.12(b) แสดงลักษณะของยาเม็ดเมทริกซ์ที่เคลือบชั้นนอกไว้ด้วยตัวยาจำนวนหนึ่ง ซึ่งยาส่วนนี้ทำหน้าที่เป็น Loading dose ทำให้ยาเม็ดชนิดนี้มี Onset เร็วขึ้น ไม่มี Lag time เหมือนแบบรูปที่ 2.12(a) ส่งผลให้ยาออกฤทธิ์เร็วขึ้น โดยยาจะเริ่มออกฤทธิ์ตั้งแต่ส่วน Loading dose ละลายออกมา ซึ่งส่วน Loading dose นี้ทำหน้าที่เป็น Immediate release จากนั้นตัวยาที่กักเก็บไว้ในเม็ดจะค่อย ๆ ถูกปลดปล่อยตามออกมา โดยทำหน้าที่เป็น Sustained release ทั้งสองส่วนนี้จะออกฤทธิ์อย่างต่อเนื่องและสอดคล้องกัน การปลดปล่อยยาจากยาเม็ดแบบเมทริกซ์นั้นขึ้นกับสมบัติการละลายของสารพาหะ ซึ่งสามารถแบ่งระบบเมทริกซ์ออกเป็น 2 ชนิดตามสมบัติการละลายของสารพาหะได้คือ เมทริกซ์ละลายน้ำได้และเมทริกซ์ละลายน้ำไม่ได้

2.6.1.1 เมทริกซ์ละลายน้ำได้ (Soluble matrix)

เมทริกซ์ละลายน้ำได้หรือบางครั้งอาจเรียกว่า เมทริกซ์ชนิดชอบน้ำ (Hydrophilic matrix) เนื่องจากสารพาหะที่ใช้เป็นพอลิเมอร์ที่มีความชอบน้ำ (Hydrophilic polymer) ทำให้สามารถละลายหรือพองตัวในน้ำได้ เช่น ไฮดรอกซีโพรพิล เมทิลเซลลูโลส (Hydroxypropyl methylcellulose; HPMC), โซเดียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส (Sodium carboxymethyl cellulose), อัลจินเตและคาร์โบพอล (Carbopol) เป็นต้น โดยพอลิเมอร์ที่นิยมใช้คือ พอลิเมอร์เกรดที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง กลไกการปลดปล่อยยาเริ่มจากเมื่อน้ำซึมเข้าสู่เม็ดยา พอลิเมอร์จะดูดน้ำแล้วเกิดการบวมตัวขึ้นและเกิดเป็นชั้นเจลบริเวณรอบ ๆ เม็ดยา จากนั้นชั้นเจลที่เกิดขึ้นจะค่อย ๆ ละลาย

ออกทีละน้อย ทำให้ตัวยาค่อย ๆ ถูกปลดปล่อยออกมา โดยเม็ดยาจะละลายจากด้านนอกเข้าสู่ด้านใน เอกสารนี้เป็นเอกสารสงวนลิขสิทธิ์สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ในเชิงการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

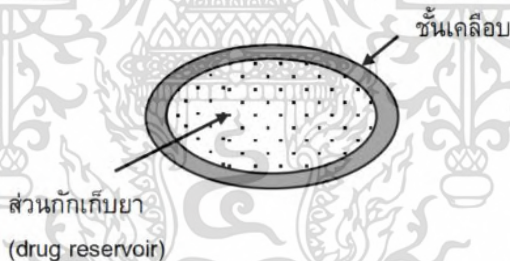
เมื่อเวลาผ่านไปขนาดของยาเม็ดจะค่อย ๆ ลดลงและละลายไปจนหมด ทำให้ตัวยาถูกปลดปล่อยที่ละน้อยจนละลายหมดไปพร้อม ๆ กับสารพาหะ

2.6.1.2 เมทริกซ์ละลายน้ำไม่ได้ (Insoluble matrix)

เมทริกซ์ละลายน้ำไม่ได้ เนื่องจากสารพาหะที่ใช้ในกรณีนี้เป็นพอลิเมอร์ที่ไม่ละลายน้ำ เช่น เอทิลเซลลูโลส (Ethylcellulose), พอลิไวนิลอะซิเตต (Polyvinyl acetate) หรืออาจเป็นสารไขซึ่งไม่หลอมเหลวที่อุณหภูมิร่างกาย โดยกลไกการปลดปล่อยยาจากเมทริกซ์ละลายน้ำไม่ได้คือ เมื่อยาสัมผัสกับของเหลวในทางเดินอาหาร น้ำจะซึมเข้าไปภายในเม็ดยา ทำให้ยาเกิดการละลายและแพร่ออกมาตามช่องว่างและรูพรุนในเมทริกซ์ โดยยาจะค่อย ๆ ทยอยปลดปล่อยออกมาจากบริเวณนอกเม็ดยาแล้วเข้าสู่ภายในเม็ดยาจนกระทั่งละลายหมด เมื่อยาถูกปลดปล่อยออกมาจนหมดจะยังคงเหลือเมทริกซ์อยู่เรียกว่า “Ghost” ซึ่งเมทริกซ์นี้จะถูกขับถ่ายออกมาพร้อมกับอุจจาระ

2.6.2 ระบบควบคุมด้วยเมมเบรน (Membrane-controlled system)

ระบบควบคุมด้วยเมมเบรนหรืออาจเรียกว่า ระบบกักเก็บยา (Reservoir system) ระบบนี้มีลักษณะโครงสร้างเป็นแบบ Core-shell structure ซึ่งประกอบไปด้วยส่วนแกน (Core) และชั้นเคลือบ (Coating; shell) ดังรูปที่ 2.13



รูปที่ 2.13 โครงสร้างระบบควบคุมด้วยเมมเบรนที่มีลักษณะเป็นแบบ Core-shell structure

บริเวณส่วนแกนอาจมีขนาดและรูปร่างแตกต่างกันออกไป เช่น ยาเม็ด (Tablet) หรือ เพลเลต (Pellet) เป็นต้น ส่วนแกนนี้จะทำหน้าที่ในการบรรจุตัวยาที่สำคัญเอาไว้ ในกรณียาเม็ดจะมีการบรรจุตัวยาลงไปในส่วนแกนหลายขนาด เพื่อให้มีการปลดปล่อยออกมาในเวลาที่แตกต่างกันและมีชั้นเคลือบทำหน้าที่เป็นเมมเบรนคอยควบคุมการปลดปล่อยยา (Rate-controlling membrane) ซึ่งกลไกการปลดปล่อยยาคือ เมื่อระบบสัมผัสกับน้ำย่อยในทางเดินอาหาร น้ำจะซึมผ่านชั้นเคลือบเข้าสู่บริเวณข้างใน ทำให้ยาที่อยู่ข้างในเกิดการละลายแล้วแพร่ออกสู่ภายนอก โดยมีชั้นเคลือบคอยควบคุมการปลดปล่อยยา ซึ่งชั้นเคลือบเป็นพอลิเมอร์ที่ไม่สามารถละลายน้ำได้ เช่น เอทิลเซลลูโลส

อะคริลิกพอลิเมอร์บางชนิดหรือเป็นพอลิเมอร์ที่สามารถละลายได้ใน pH ที่เป็นเบสอ่อน ๆ เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

(pH 5.5-7) ในลำไส้ (กรณี Delayed release) ซึ่งยาเม็ดเคลือบที่มีโครงสร้างแบบ Core-shell structure จะมีการปลดปล่อยยาที่ถูกควบคุมโดยชั้นเคลือบ ถ้าชั้นเคลือบถูกทำลาย เช่น เกิดการฉีกขาดหรือแตกจะส่งผลให้ระบบไม่สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้ ทำให้ยาที่กักเก็บอยู่ภายในไหลออกสู่ภายนอกได้อย่างรวดเร็ว ซึ่งปรากฏการณ์นี้เรียกว่า การทะลักของยา (Dose dumping) ปรากฏการณ์นี้อาจเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย เนื่องจากระบบนี้ได้มีการบรรจุยาไว้หลายขนาด เพื่อให้เกิดการปลดปล่อยยาในเวลาที่แตกต่างกัน ถ้ายาเกิดการทะลักออกมาพร้อมกันหมดทีเดียว จะทำให้ระดับยาในเลือดสูงกว่าที่ควรจะเป็นหรืออาจสูงเกินจนเป็นพิษ ดังนั้นการใช้ยาเม็ดที่มีโครงสร้างแบบ Reservoir system จึงไม่ควรหักหรือแบ่งเม็ดยา

นอกจากเภสัชภัณฑ์ชนิดกินระบบนำส่งยาสำหรับใช้ภายนอก เช่น แผ่นแปะผิวหนัง (Transdermal patch) ที่ใช้งานในปัจจุบันหลายชนิดมีโครงสร้างเป็นแบบ Reservoir system ซึ่งมีเมมเบรนคอยควบคุมการปลดปล่อยยา เพื่อให้ยาเกิดการซึมผ่านชั้นผิวหนังในอัตราที่เหมาะสม ผู้ใช้งานจึงควรระมัดระวังในเรื่องการฉีกขาดของชั้นเมมเบรน เพื่อป้องกันการทะลักของยาแล้วเกิดการซึมผ่านชั้นผิวหนัง แต่การทะลักของยาในระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังไม่ร้ายแรงเท่ายากิน เนื่องจากชั้นผิวหนังมีขีดจำกัดในการยอมให้ยาซึมผ่านและอัตราการซึมผ่านของผิวหนังนั้นเกิดได้ค่อนข้างช้า ทำให้เกิดอันตรายได้น้อยกว่าการกินยา

2.7 ขมิ้นชัน (Turmeric) [70]

ขมิ้นชันมีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Curcuma longa* L. เป็นพืชล้มลุกที่จัดอยู่ในตระกูลขิง มีเหง้าอยู่ใต้ดิน เนื้อในของเหง้าเป็นสีเหลืองเข้มจนถึงสีแดง มีกลิ่นหอมเฉพาะตัว มีถิ่นกำเนิดอยู่ในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ขมิ้นชันอุดมไปด้วยวิตามินและแร่ธาตุหลายชนิด เช่น วิตามินเอ วิตามินบี 1 วิตามินบี 2 วิตามินบี 3 วิตามินซี วิตามินอี ธาตุแคลเซียม ธาตุฟอสฟอรัส ธาตุเหล็กและเกลือแร่ต่าง ๆ รวมไปถึงเส้นใย คาร์โบไฮเดรตและโปรตีน เป็นต้น นอกจากนี้ขมิ้นชันยังมีสรรพคุณทางยาที่รักษาอาการและโรคต่าง ๆ ได้หลายชนิด เช่น

1. มีสารต่อต้านอนุมูลอิสระซึ่งช่วยในการชะลอวัยและชะลอการเกิดริ้วรอย
2. ช่วยเสริมสร้างภูมิคุ้มกันให้กับร่างกาย
3. ช่วยเสริมสร้างภูมิคุ้มกันให้ผิวหนังมีสุขภาพดีแข็งแรง
4. ช่วยกำจัดสารพิษออกจากร่างกาย
5. ช่วยลดการอักเสบ
6. ช่วยรักษาอาการแพ้และไข้หวัด
7. ช่วยป้องกันการแข็งตัวของหลอดเลือด
8. ช่วยรักษาโรคกระเพาะอาหาร
9. ช่วยสมานแผลในกระเพาะอาหารและทำความสะอาดลำไส้

10. ช่วยแก้ผื่นคันตามร่างกาย

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่จัดทำขึ้นเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

- 11.ช่วยรักษาโรคผิวหนัง ผดผื่นคัน
- 12.ช่วยรักษากลาก เกื้อน
- 13.ช่วยรักษาโรคผิวหนังพุพอง ตุ่มหนองให้หายเร็วยิ่งขึ้น
- 14.ช่วยรักษาแผลจากแมลงสัตว์กัดต่อยได้
- 15.มีฤทธิ์ในการต่อต้านและฆ่าเชื้อราที่เป็นสาเหตุของโรคผิวหนังและต่อต้านยีสต์ซึ่งเป็นตัวที่ทำให้ภูมิคุ้มกันต่ำ
- 16.ช่วยต่อต้านเชื้อแบคทีเรียและไวรัส เช่น แบคทีเรียที่ทำให้เกิดหนอง
- 17.ช่วยสมานแผลตามร่างกายให้หายเร็วยิ่งขึ้นและยังสามารถเร่งให้แผลที่ติดเชื้อหายได้

ขมิ้นชันมีสารที่สำคัญในการออกฤทธิ์ด้วยกัน 2 กลุ่ม กลุ่มแรกคือ น้ำมันหอมระเหย (Volatile oil) และกลุ่มที่ 2 คือ สารกลุ่มที่มีสีเหลืองส้มที่เรียกว่า เคอร์คูมินอยด์ (Curcuminoid) ซึ่งเคอร์คูมินอยด์นั้นประกอบไปด้วย 3 ส่วนหลัก ๆ ได้แก่ เคอร์คูมิน เดสเมทอกซีเคอร์คูมินและ บิสเดสเมทอกซีเคอร์คูมิน ดังรูปที่ 2.14 โดยสารสำคัญของขมิ้นชันที่เป็นสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพคือ เคอร์คูมิน ซึ่งจัดเป็นสารกลุ่มพอลิฟีนอล ที่มีชื่อเรียกทางเคมีว่า 1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxy phenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione) สูตรทางเคมีคือ $C_{21}H_{20}O_6$ และโครงสร้างของเคอร์คูมินนั้นมีทั้งในรูปของอินอลและคีโต ดังรูปที่ 2.15 แต่โดยทั่วไปแล้วเคอร์คูมินมักอยู่ในรูปของอินอล เนื่องจากในรูปของอินอลสามารถคงตัวได้ทั้งในสภาวะของแข็งและของเหลว

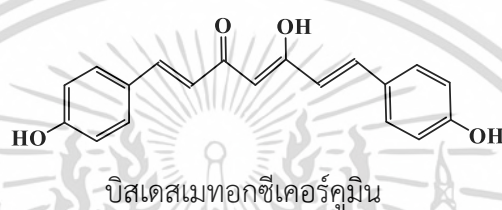
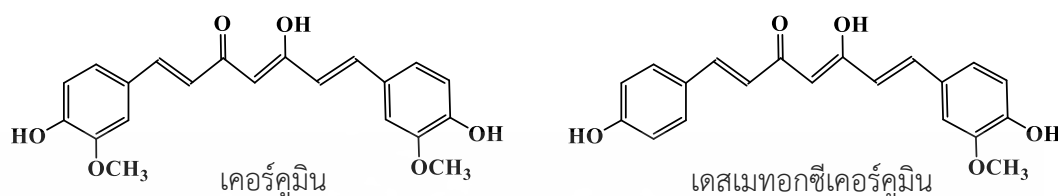
2.7.1 สรรพคุณของเคอร์คูมิน [45, 46, 71]

เคอร์คูมิน (Curcumin) เป็นสารกลุ่มเคอร์คูมินอยด์ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพหลากหลาย เช่น สารต้านอนุมูลอิสระ ยาลดเบาหวาน ต้านเชื้อแบคทีเรีย มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง เป็นยาลดความดันโลหิตต่ำ ลดน้ำตาลในเลือด บำรุงรักษาดับ ลดระดับคอเลสเตอรอล ป้องกันสมองเสื่อม ช่วยป้องกันและรักษาแผลในกระเพาะอาหาร โดยเร่งการเจริญเติบโตของเนื้อเยื่อบริเวณที่เป็นแผล ทำให้แผลหายเร็วขึ้น กระตุ้นการหลั่งเมือก (Mucin) มาเคลือบกระเพาะอาหารและยับยั้งการหลั่งของน้ำย่อยต่าง ๆ โดยมีการทดลองทางคลินิกยืนยันว่าในผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้องจากแผลในกระเพาะอาหาร เคอร์คูมินให้ผลรักษาเทียบเท่ากับยาลดกรด นอกจากนี้เคอร์คูมินยังมีสมบัติที่น่าสนใจคือ เป็นสารต้านการอักเสบ ช่วยเร่งกระบวนการรักษาบาดแผล ฟันผุผิวและลดรอยแผลเป็น ทำให้เคอร์คูมินนิยมนำมาใช้เป็นตัวยานิวส์ตูปิดแผล

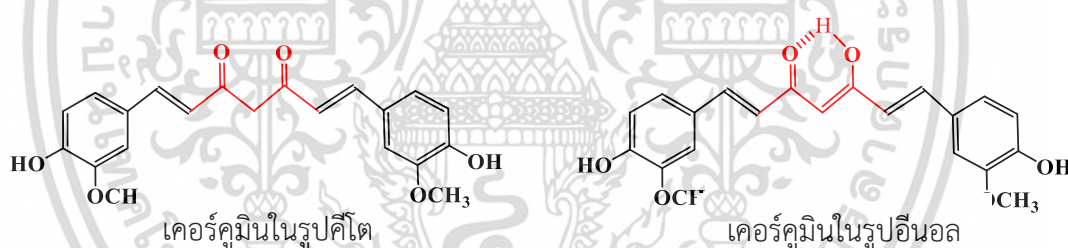
2.7.2 ข้อจำกัดของเคอร์คูมิน [47-49]

ถึงแม้เคอร์คูมินจะเป็นสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพมากมาย อย่างไรก็ตามเคอร์คูมินก็ยังมีข้อจำกัดในการใช้งานคือ มีการดูดซึมที่ต่ำและยังมีการเผาผลาญที่รวดเร็วในร่างกายมนุษย์ เนื่องจากความสามารถในการละลายน้ำต่ำ ซึ่งเคอร์คูมินนั้นสามารถละลายได้ดีในตัวทำละลายที่ขั้วปานกลาง เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ถึงค่อนข้างมาก เช่น เอทานอล อะซิโตนและไดเมทิลซัลฟอกไซด์ เป็นต้น นอกจากนี้เคอร์คูมินยังไม่เสถียรภายใต้แสง ความร้อน ออกซิเจน เอนไซม์และสภาวะที่เป็นต่างสูง ดังนั้นจึงมักถูกห่อหุ้มไว้ด้วยเทคนิคต่าง ๆ เช่น ในระบบไมเซลล์ [50] อนุภาคนาโน [51] และไซโคลเดกซ์ทริน [52, 53] เพื่อแก้ปัญหาดังกล่าว



รูปที่ 2.14 โครงสร้างทางเคมีของเคอร์คูมินอยด์

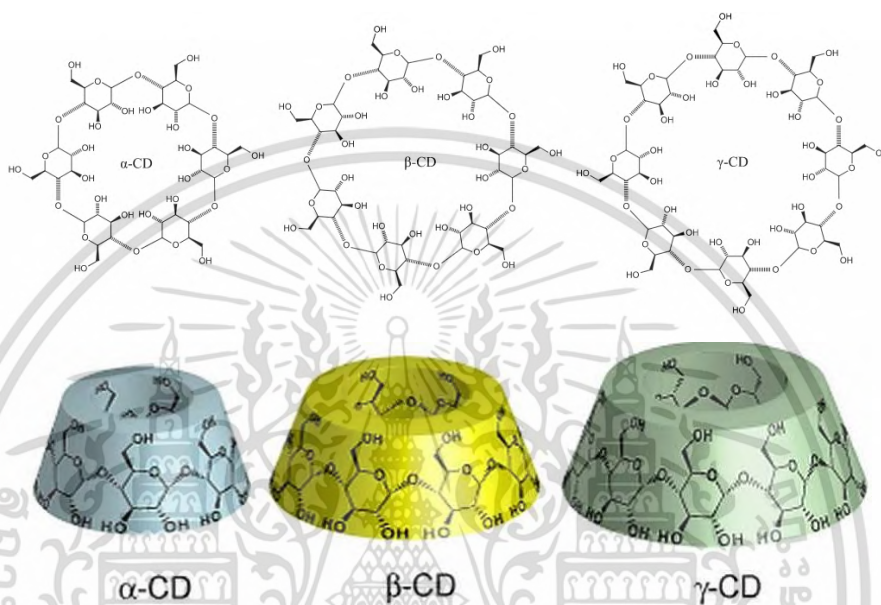


รูปที่ 2.15 โครงสร้างทางเคมีของเคอร์คูมินในของรูปคีโตและอินอล

2.8 ไซโคลเดกซ์ทริน (Cyclodextrins) [72]

ไซโคลเดกซ์ทรินหรือไซโคลโอลิโกอะไมโลส (Cyclooligoamylose) เป็นสารในกลุ่มโอลิโกแซคคาไรด์ (Oligosaccharides) ที่มีหน่วยของกลูโคสเชื่อมต่อกันเป็นโครงสร้างรูปร่างคล้ายโดนัท โดยโครงสร้างของไซโคลเดกซ์ทรินที่สำคัญมีทั้งหมด 3 แบบคือ อัลฟาไซโคลเดกซ์ทริน (α -Cyclodextrin), เบต้าไซโคลเดกซ์ทริน (β -Cyclodextrin) และแกมมาไซโคลเดกซ์ทริน (γ -Cyclodextrin) ซึ่งประกอบไปด้วยกลูโคสจำนวน 6, 7 และ 8 หน่วย ตามลำดับ

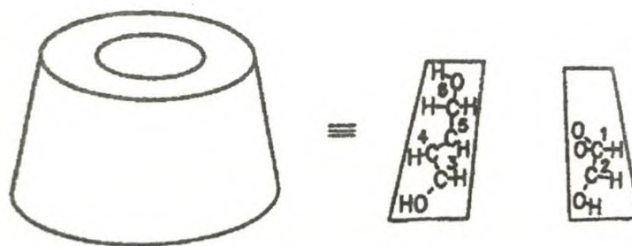
ดังรูปที่ 2.16 ไซโคลเดกซ์ทรินนั้นเกิดจากปฏิกิริยาทรานส์ไกลโคซิเลชัน (Transglycosylation) ของการย่อยสลายแป้งโดยเอนไซม์ Cyclodextrins glucanotransferase (CGTase) ไซโคลเดกซ์ทรินสามารถบรรจุสารอินทรีย์และสารอนินทรีย์ไว้ในโมเลกุล เพื่อปรับปรุงสมบัติทางเคมีและสมบัติทางกายภาพของสารนั้น ทำให้เกิดประโยชน์ทางด้านอุตสาหกรรมต่าง ๆ เช่น อุตสาหกรรมอาหาร เครื่องสำอางและการผลิตยา เป็นต้น โดยเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินได้รับความนิยมในการนำไปใช้งานมากที่สุดเนื่องจากมีราคาถูกและมีขนาดช่องว่างที่พอเหมาะ



รูปที่ 2.16 โครงสร้างของไซโคลเดกซ์ทรินประเภทต่าง ๆ

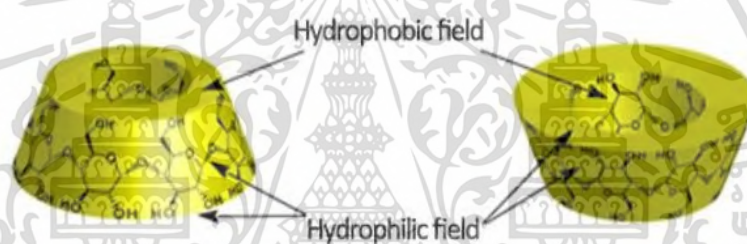
2.8.1 โครงสร้างของไซโคลเดกซ์ทริน [73]

โครงสร้างของไซโคลเดกซ์ทรินประกอบไปด้วยหน่วยของกลูโคสที่เชื่อมต่อกันด้วยพันธะไกลโคซิดิก (Glycosidic bond) แบบ α -1,4 มีสูตรทางเคมีทั่วไปคือ $C_6H_{10}O_5$ วงแหวนของไซโคลเดกซ์ทรินมีรูปทรงเป็นแบบทรงกระบอกกรวย โดยหมู่ไฮดรอกซีปฐมภูมิและทุติยภูมิจะอยู่คนละด้านของวงแหวนไซโคลเดกซ์ทริน พันธะไกลโคซิดิกออกซิเจน (Glycosidic oxygen bridges) และไฮโดรเจนอะตอมที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 3 และ 5 จะอยู่ด้านในช่องว่างของวงแหวน ส่วนไฮโดรเจนอะตอมที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 1, 2 และ 4 จะอยู่ด้านนอกของวงแหวน แสดงดังรูปที่ 2.17 ซึ่งความแข็งแรงของโครงสร้างเกิดจากการที่หมู่ไฮดรอกซีที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2 ของกลูโคสโมเลกุลหนึ่งเกิดพันธะไฮโดรเจนกับหมู่ไฮดรอกซีที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 3 ของกลูโคสโมเลกุลที่อยู่ติดกัน



รูปที่ 2.17 รูปทรงและการจัดเรียงอะตอมในโมเลกุลของไซโคลเดกซ์ทริน

โครงสร้างของไซโคลเดกซ์ทรินด้านที่มีหมู่ไฮดรอกซีทุติยภูมิจะมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของช่องว่างมากกว่าด้านที่มีหมู่ไฮดรอกซีปฐมภูมิ จึงทำให้ไซโคลเดกซ์ทรินมีรูปทรงเป็นแบบทรงกระบอกกรวย นอกจากนั้นผิวด้านนอกของไซโคลเดกซ์ทรินจะแสดงสมบัติความชอบน้ำ (Hydrophilic) ส่วนผิวด้านในช่องว่างจะแสดงสมบัติความไม่ชอบน้ำ (Hydrophobic) แสดงดังรูปที่ 2.18



รูปที่ 2.18 โครงสร้างของไซโคลเดกซ์ทรินบริเวณส่วนที่ชอบน้ำและไม่ชอบน้ำ

2.8.2 สมบัติของไซโคลเดกซ์ทริน [74]

ไซโคลเดกซ์ทรินโดยทั่วไปมีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว มีความเป็นผลึกและไม่ดูดความชื้น มีโครงสร้างเป็นรูปวงแหวนที่ประกอบไปด้วยหมู่ไฮดรอกซิลของกลูโคส ซึ่งภายในวงแหวนเกิดพันธะไฮโดรเจนเชื่อมระหว่างโมเลกุลของกลูโคส ทำให้ภายนอกโพรงช่องว่างของไซโคลเดกซ์ทรินมีสมบัติชอบน้ำ ส่วนภายในช่องว่างของวงแหวนมีสมบัติไม่ชอบน้ำและเนื่องจากโมเลกุลของไซโคลเดกซ์ทรินมีโครงสร้างเป็นวงแหวน เมื่อจำนวนหน่วยของกลูโคสภายในวงแหวนเพิ่มขึ้น ทำให้เส้นผ่านศูนย์กลางของช่องว่างมีค่าเพิ่มขึ้นด้วย โดยขนาดของช่องว่างนี้มีความสำคัญในการกำหนดความสามารถในการรวมตัวเป็นสารประกอบเชิงซ้อนของไซโคลเดกซ์ทรินซึ่งลักษณะพิเศษของไซโคลเดกซ์ทรินคือสามารถจับกับโมเลกุลอื่นที่มีความเป็นขั้วต่ำกว่าน้ำหรือไม่มีขั้วแล้วทำให้โมเลกุลที่ถูกจับนั้นสามารถละลายน้ำได้ เช่น เคอร์คูมิน เป็นต้น สมบัติทั่วไปและสมบัติการละลายของไซโคลเดกซ์ทรินแสดงดังตารางที่ 2.2-2.4

ตารางที่ 2.2 สมบัติทั่วไปของ α -Cyclodextrin, β -Cyclodextrin และ γ -Cyclodextrin

สมบัติ	α -Cyclodextrin	β -Cyclodextrin	γ -Cyclodextrin
สูตรโมเลกุล	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35} \cdot H_2O$	$C_{48}H_{80}O_{40} \cdot H_2O$
จำนวนหน่วยของกลูโคส	6	7	8
น้ำหนักโมเลกุล	972	1135	1297
จุดหลอมเหลว (m.p.)	$>278^\circ C$	$290^\circ C - 300^\circ C$	$\geq 300^\circ C$
ความสามารถในการละลายน้ำ (g/100 มิลลิลิตร ที่ $25^\circ C$)	14.5	1.85	23.2
เส้นผ่านศูนย์กลางรอบนอก (Å)	14.6	15.4	17.5
เส้นผ่านศูนย์กลางภายในโพรง (Å)	4.7–5.3	6.0–6.5	7.5–8.3
ความลึกของโพรง (Å)	7.9 ± 0.1	7.9 ± 0.1	7.9 ± 0.1
ปริมาตรของโพรง (Å ³)	174	262	472
pK _a	12.33	12.20	12.08
[α] _D ที่ $25^\circ C$	150 ± 0.5	162.5 ± 0.5	177.4 ± 0.5
โครงสร้างผลึก (จากน้ำ)	Hexagonal plates	Monoclinic parallelograms	Quadratic prisms

ไซโคลเดกซ์ทรินค่อนข้างเสถียรต่อความร้อน สามารถสลายตัวได้ที่อุณหภูมิประมาณ $300^\circ C$ โดยความร้อนที่ถูกดูดพาไปจะทำให้เกิดการสลายตัวขึ้น ปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสของไซโคลเดกซ์ทรินสามารถเร่งได้ด้วยกรดแก่ เช่น HCl และ H_2SO_4 เป็นต้น

ตารางที่ 2.3 ค่าการละลายของเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินในตัวทำละลายอินทรีย์ต่าง ๆ

ตัวทำละลาย	ความสามารถในการทำละลาย (%)
Dimethyl sulfoxide	41.0
Dimethyl formamide	28.3
N-Methyl pyrrolidone	14.8
Ethylene glycol	7.0
Propylene glycol	0.5
Pyridine	0.0
Tetrahydrofuran	0.0

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตารางที่ 2.3 ค่าการละลายของเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินในตัวทำละลายอินทรีย์ต่าง ๆ (ต่อ)

ตัวทำละลาย	ความสามารถในการทำละลาย (%)
Methyl isobutyl ketone	0.0
Acetone	0.0
Alcohols	0.0

จากตารางที่ 2.3 พบว่าเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินสามารถละลายได้ในตัวทำละลายอินทรีย์บางชนิดโดยจะไม่สามารถละลายได้ในตัวทำละลายอินทรีย์ที่มีขั้วต่ำมาก ๆ

ตารางที่ 2.4 ความสามารถในการละลายของไซโคลเดกซ์ทรินในน้ำที่อุณหภูมิต่าง ๆ

อุณหภูมิ (°C)	ความสามารถในการละลายของไซโคลเดกซ์ทริน (mg)/ น้ำ (g)		
	α -Cyclodextrin	β -Cyclodextrin	γ -Cyclodextrin
20	90	16.4	185
25	127	18.8	256
30	165	22.8	320
35	204	28.3	390
40	285	34.9	460
45	347	44.0	585
50	-	52.6	-
55	-	60.5	-
60	-	74.9	-
65	-	101.8	-
70	-	120.3	-
75	-	148.0	-
80	-	196.6	-

จากตารางที่ 2.4 แสดงถึงความสามารถในการละลายของไซโคลเดกซ์ทรินในน้ำที่อุณหภูมิต่าง ๆ ซึ่งสรุปได้ว่าค่าการละลายของไซโคลเดกซ์ทรินทั้ง 3 แบบนั้นจะมีค่าเพิ่มขึ้นเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น โดยแกมมาไซโคลเดกซ์ทรินมีค่าการละลายสูงที่สุด รองลงมาคือ อัลฟาไซโคลเดกซ์ทรินและเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน ตามลำดับ โดยความสามารถในการละลายของไซโคลเดกซ์ทรินขึ้นอยู่กับความเครียดในวงแหวนที่ทำให้หมู่ไฮดรอกซีที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2 เกิดพันธะไฮโดรเจนกับหมู่ไฮดรอกซีที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 3 ของโมเลกุลกลูโคสที่อยู่ติดกัน ซึ่งโมเลกุลของเบต้าเอกซาร์เป็นเอกซาร์ที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไมออนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ไซโคลเดกซ์ทรินอยู่ใกล้กันได้มากกว่าของอัลฟาไซโคลเดกซ์ทรินและแกมมาไซโคลเดกซ์ทริน ทำให้เบต้าไซโคลเดกซ์ทรินเกิดแรงดึงดูดกับโมเลกุลของน้ำลดลง ค่าการละลายของเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินในน้ำจึงมีค่าน้อยที่สุด ส่งผลให้เบต้าไซโคลเดกซ์ทรินสามารถจับกับสารอื่น ๆ ที่มีสภาพความเป็นขั้วต่ำได้ แต่ค่าการละลายของไซโคลเดกซ์ทรินจะลดลงเมื่อเกิดการเชื่อมต่อกับสารเชื่อมขวาง (Crosslinking agent) บางชนิด เช่น อีพิคลอโรไฮดริน (Epichlorohydrin) เป็นต้น

2.8.3 สารประกอบเชิงซ้อนไซโคลเดกซ์ทริน (Cyclodextrin complexes)

เนื่องจากไซโคลเดกซ์ทรินมีโครงสร้างโมเลกุลเป็นรูปร่างแหวนที่ด้านนอกของโมเลกุลแสดงสมบัติชอบน้ำ ดังนั้นไซโคลเดกซ์ทรินสามารถเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับ Guest molecule โดยไม่เกิดพันธะโควาเลนต์ได้และเมื่อ Guest molecule หรือส่วนใดส่วนหนึ่งของโมเลกุลถูกบรรจุอยู่ในช่องว่างของไซโคลเดกซ์ทรินจะเรียกสารเชิงซ้อนนี้ว่า สารประกอบเชิงซ้อน (Inclusion complex) หรือสารเชิงซ้อนไซโคลเดกซ์ทริน ซึ่งการเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนไซโคลเดกซ์ทรินนั้นมีเงื่อนไข ดังต่อไปนี้

1) ความเข้ากันได้ทางรูปทรงเรขาคณิต

สิ่งที่สำคัญที่สุดสำหรับการเกิดสารเชิงซ้อนไซโคลเดกซ์ทรินคือ ขนาดของ Guest molecule ต้องพอดีกับช่องว่างของไซโคลเดกซ์ทริน ซึ่งรูปทรงเรขาคณิตของ Guest molecule และไซโคลเดกซ์ทรินจะเป็นตัวกำหนด เช่น เบต้าไซโคลเดกซ์ทรินมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางภายในวงแหวนประมาณ 6-6.5 Å ดังนั้น Guest molecule ที่จะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินได้นั้น ควรจะมีขนาดของโมเลกุลน้อยกว่า 6-6.5 Å เล็กน้อยแต่ไม่ควรน้อยกว่ามากเพราะอาจทำให้เกิดการหลุดออกของ Guest molecule หลังจากการเกิดสารเชิงซ้อนกับเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน ในทางกลับกันถ้าขนาดของ Guest molecule ใหญ่กว่า 6-6.5 Å จะไม่สามารถเกิดสารเชิงซ้อนกับเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินได้

2) ความมีขั้วของ Guest molecule และไซโคลเดกซ์ทริน

ความมีขั้วของ Guest molecule และไซโคลเดกซ์ทรินเป็นสิ่งสำคัญรองจากความเข้ากันได้ทางรูปทรงเรขาคณิต เนื่องจากการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนไซโคลเดกซ์ทรินมักจะเกิดในตัวกลางที่เป็นน้ำ โดยมาก Guest molecule ที่มีความชอบน้ำและมีน้ำในองค์ประกอบมากกว่าไซโคลเดกซ์ทรินจะไม่เกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับไซโคลเดกซ์ทริน ดังนั้น Guest molecule ที่จะเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนไซโคลเดกซ์ทรินได้นั้น ควรจะมีความชอบน้ำน้อยกว่าหรือมีขั้วน้อยกว่าไซโคลเดกซ์ทริน

3) ผลของตัวกลางที่ใช้สังเคราะห์สารเชิงซ้อนไซโคลเดกซ์ทริน

การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนไซโคลเดกซ์ทรินมักจะทำในตัวกลางที่เป็นน้ำ ดังนั้นสารอื่นที่เติมลงไปไม่ว่าจะเป็นสารตัวเติมต่าง ๆ เช่น กรด เบส สารลดแรงตึงผิวรวมทั้งตัวทำละลายร่วม

เช่น แอลกอฮอล์ คีโตน จะมีผลต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนไซโคลเดกซ์ทริน โดยอาจจะไปช่วยหรือไปรบกวนการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน

2.8.4 ประโยชน์ของไซโคลเดกซ์ทริน

เนื่องจากไซโคลเดกซ์ทรินมีโมเลกุลเป็นรูปร่างแหวน ทำให้สามารถจับโมเลกุลอิสระต่าง ๆ ของสารประกอบบางประเภทและเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนได้ ซึ่งอาจจะอยู่ภายนอกโมเลกุลของไซโคลเดกซ์ทริน ทำให้สมบัติทางกายภาพและสมบัติทางเคมีของโมเลกุลนั้น ๆ เปลี่ยนแปลงไป เช่น การละลาย การระเหยและเสถียรภาพทางเคมี เป็นต้น ในการจับกันระหว่างไซโคลเดกซ์ทรินกับสารโมเลกุลอื่น จะเกิดช่องว่างในโมเลกุลของไซโคลเดกซ์ทริน โดยที่ไม่มีการเกิดของพันธะโควาเลนต์ (Covalent bond) จึงทำให้สามารถนำไปใช้ประโยชน์ในอุตสาหกรรมที่หลากหลาย ดังนี้

2.8.4.1 อุตสาหกรรมยาและเครื่องสำอาง

ไซโคลเดกซ์ทรินถูกนำมาใช้กันอย่างแพร่หลายในอุตสาหกรรมยา เนื่องจากไซโคลเดกซ์ทรินมีสมบัติช่วยควบคุมการปลดปล่อยปริมาณยา เพื่อให้ร่างกายค่อย ๆ ดูดซึมและทำให้ยาออกฤทธิ์อย่างมีประสิทธิภาพ เช่น การเกิดโมเลกุลเชิงซ้อนของยาจะช่วยให้การปรับปรุงสมบัติทางกายภาพและทางเคมีของยา ทำให้ยาไม่เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันเมื่อสัมผัสกับอากาศและช่วยเพิ่มความเสถียรหรือบดบังรสชาติและกลิ่นที่ไม่พึงประสงค์ของยา พร้อมทั้งช่วยป้องกันการระเหยง่ายขององค์ประกอบของยาด้วย ส่วนในอุตสาหกรรมเครื่องสำอางไซโคลเดกซ์ทรินถูกนำมาใช้เพื่อรักษากลิ่นของเครื่องสำอางและใช้เป็นสารลดการระคายเคืองของผิว

2.8.4.2 อุตสาหกรรมอาหาร

ไซโคลเดกซ์ทรินมีสมบัติช่วยให้รสชาติและส่วนผสมต่าง ๆ ของอาหารดีขึ้นและยังมีส่วนช่วยในการกักเก็บรสชาติ กลิ่นและรสชาติของเครื่องปรุง เครื่องเทศ ส่วนผสมต่าง ๆ ให้คงอยู่ในอาหาร อีกทั้งยังสามารถกำจัดสมบัติบางอย่างที่ไม่ต้องการ เช่น การกำจัดกลิ่นเหม็นหืนของข้าวที่เก็บไว้นาน การกำจัดคาเฟอีนจากใบชาและกาแฟหรือการกำจัดคอเลสเตอรอล เช่น ในน้ำมันหมูและไข่ไก่ รวมถึงสามารถกำจัดโปรตีนจากสัตว์และพืชบางชนิดได้ นอกจากนี้ยังสามารถลดหรือกำจัดกาสุญเสียบางอย่างเนื่องจากการระเหยหรือการสลายตัวได้อีกด้วย

2.8.4.3 อุตสาหกรรมสิ่งทอ

ไซโคลเดกซ์ทรินได้รับความนิยมในการนำไปใช้ในอุตสาหกรรมสิ่งทอ เนื่องจากมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ เช่น ใช้ในกระบวนการตกแต่งสำเร็จสิ่งทอ (Textile-finishing) เพื่อกำจัดสารลดแรงตึงผิว (Surfactants) จากกระบวนการซักล้างเส้นใย มีการใช้ไซโคลเดกซ์ทรินเพื่อปลดปล่อย

กลิ่นอะโรมาหรือสารต้านแบคทีเรีย จุลินทรีย์ สารกันแดด เป็นต้น นอกจากนี้ไซโคลเดกซ์ทรินยัง
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนลิขสิทธิ์ไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาค้นคว้าเท่านั้น เมื่ออนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ในการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สามารถใช้เป็นสารตกแต่งสำเร็จในกระบวนการย้อม โดยสามารถยึดติดบนเส้นใยสิ่งทอได้อย่างถาวร มีความคงทนสูงและยังมีงานวิจัยที่ได้ทดสอบนำสาร Monochlorotriazinyl (MCT) มาเป็นสารเชื่อมขวางในการเชื่อมโซโคเลคเทคซ์ทรินกับผ้าฝ้าย เพื่อกักสารอินทรีย์ที่ระเหยได้ เช่น กักกลิ่นควันบุหรี่ เอาไว้ในโพรงของโซโคเลคเทคซ์ทริน เพื่อลดกลิ่นบนผ้าฝ้าย

2.9 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

Monica, L-L. และคณะ [2020] [17] ศึกษากระบวนการสร้างฟิล์มแบบ Flm forming system โดยใช้วัสดุพอลิเมอร์สองชนิด ได้แก่ เมทิลเมทาคริเลตและอนุพันธ์ของเซลลูโลสสำหรับการจัดส่งโมเมทาโซนฟูโรเอตเฉพาะที่ จากผลการทดลอง พบว่าฟิล์ม Eudragit S100 และ Hydroxypropyl methylcellulose มีความโปร่งใส มีเวลาการแห้งตัวต่ำ สามารถยืดหยุ่นและยึดเกาะกับผิวหนังได้ดี นอกจากนี้พอลิเมอร์เหล่านี้ยังแสดงให้เห็นถึงการปลดปล่อยยาที่ช้าและมีการซึมผ่านที่จำกัดบนผิวหนังโดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างจุลภาคของชั้นผิวหนังหลังจากการทดลองใน Franz cell ซึ่ง Film-forming system ของสารทั้งสองนี้เพียงพอสำหรับการรักษาผู้ป่วยเนื่องจากความน่าสนใจของฟิล์มลักษณะนี้และการลดความถี่ในการให้ยา

Huanbutta, K. [2020] [13] ศึกษาการขึ้นรูปฟิล์มด้วยเทคนิค Film-forming system จากสารสกัดธรรมชาติ โดยนำสารสกัดโพรพอลิสที่สกัดได้จากผึ้ง ซึ่งมีฤทธิ์ทางต้านเชื้อ เช่น เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ ต้านเชื้อจุลินทรีย์ ต้านไวรัสและต้านเซลล์มะเร็ง เป็นต้น มาขึ้นรูปเป็นฟิล์มร่วมกับทามารีนกัมจากเมล็ดมะขามที่มีการดัดแปร โดยมีการปรับเปลี่ยนความเข้มข้นของทามารีนกัมและอัตราส่วนตัวทำละลายก่อนนำมาขึ้นรูปฟิล์มซึ่งพบว่า ทามารีนกัมดัดแปรในตัวทำละลายผสมน้ำ:เอทานอล (55:45) มีเวลาในการแห้งตัวเป็นฟิล์มเร็ว (4.36 นาที) มีสมบัติการไหลที่เหมาะสมสำหรับการพ่นสเปรย์และมีสมบัติในการยับยั้งเชื้อ *Staphylococcus aureus* และ *Staphylococcus epidermidis* ซึ่งช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการต้านเชื้อแบคทีเรียบนผิวหนังได้

Sajomsang, W. และคณะ [2008] [75] ศึกษาการสังเคราะห์ *N*-Aryl chitosans โดยผ่านปฏิกิริยาซิฟเบสระหว่างหมู่อะมิโนของไคโตซานกับหมู่คาร์บอนิลของอะโรมาติกแอลดีไฮด์ภายใต้สภาวะกรด แล้วทำปฏิกิริยาต่อด้วยโซเดียมไซยาโนโบโรไฮไดรด์ (NaBH_3CN) เพื่อเปลี่ยนพันธะอิมินให้กลายเป็นพันธะเอมีนที่มีความเสถียรมากขึ้น ซึ่งการแทนที่อะโรมาติกแอลดีไฮด์บนโครงสร้างของไคโตซานขึ้นกับหลายปัจจัย ได้แก่ อัตราส่วนของแอลดีไฮด์ต่อหมู่อะมิโนของไคโตซาน เวลาในการทำปฏิกิริยา รวมถึงตำแหน่งการแทนที่ภายในวงอะโรมาติกของแอลดีไฮด์ด้วย โดยการแทนที่ของอะโรมาติกแอลดีไฮด์สามารถตรวจสอบได้ด้วยเทคนิค $^1\text{H-NMR}$

Sashiwa, H. และคณะ [2003] [38] ศึกษาการเตรียม *N*-Carboxyethyl chitosan ผ่านปฏิกิริยาการเติมแบบไม่เคิลระหว่างไคโตซานกับกรดอะคริลิก ซึ่งกรดอะคริลิกทำหน้าที่เป็นทั้งตัวทำปฏิกิริยาและตัวให้โปรตอนเพื่อละลายไคโตซาน โดยการทดลองมีการปรับเปลี่ยนองค์ประกอบของสารตั้งต้นอะเซทิล (DD) และน้ำหนักโมเลกุล (MW) ของไคโตซานในการทำปฏิกิริยา ซึ่งพบว่า DD ที่สูง ส่งผลให้องค์ประกอบแทนที่ (DS) มีค่าสูงขึ้น เนื่องจากมีหมู่อะมิโนที่ว่องไวในการทำปฏิกิริยาเพิ่มขึ้นและเมื่อเปรียบเทียบกับ DD เท่ากัน (85%) พบว่า DS มีค่าสูงขึ้นที่ MW ต่ำ ๆ อย่างไรก็ตามตัวอย่างทั้งหมดสามารถละลายได้ในตัวกลางที่เป็นน้ำในช่วง pH 1-13

Shahzad, S. และคณะ [2016] [41] ศึกษาการสังเคราะห์อนุพันธ์ของไคโตซานที่สามารถละลายได้ในตัวทำละลายออร์แกนิก โดยใช้กรดบาร์บิทริกหรือกรดไทโอบาร์บิทริกผ่านสภาวะที่ง่ายจากผลการทดสอบพบว่า อนุพันธ์ไคโตซานที่สังเคราะห์ได้ไม่มีความเป็นพิษและสามารถละลายได้ดีในตัวทำละลายอินทรีย์ต่าง ๆ เช่น เอทานอล เมทานอล เฮกเซนและเตตระไฮโดรฟูแรน (THF) นอกจากนี้ยังสามารถละลายได้ดีเยี่ยมใน DMSO และ DMF ทำให้มีศักยภาพในการผลิตเส้นใยนาโนด้วยเทคนิคไฟฟ้าสถิตร่วมกับพอลิเมอร์เชิงพาณิชย์อื่น ๆ ที่ละลายได้ในตัวทำละลายอินทรีย์

Abdul Haiyee, Z. และคณะ [2009] [58] ศึกษาชนิดของไซโคลเดกซ์ทริน (เบต้าหรือแกรมมาไซโคลเดกซ์ทริน) ที่ใช้ห่อหุ้มสารสกัดจากเหง้าของขมิ้นชัน (TRO) รวมถึงวิธีการห่อหุ้ม (Kneading or co-precipitation) ซึ่งพบว่า TRO ที่ห่อหุ้มด้วยเบต้าและแกรมมาไซโคลเดกซ์ทรินสามารถละลายได้ในน้ำและจากค่าคงที่ความเสถียร TRO ที่ห่อหุ้มด้วยแกรมมาไซโคลเดกซ์ทรินมีประสิทธิภาพมากกว่าเบต้าไซโคลเดกซ์ทรินอย่างน้อยสองเท่า นอกจากนี้ผลที่ได้จาก FT-IR และ SEM ยังแสดงให้เห็นว่า Co-precipitation เป็นวิธีที่ดีที่สุดในการห่อหุ้ม TRO

Niranjana, R. และคณะ [2019] [76] ศึกษากระบวนการสมานแผลจากแผ่นปิดแผลที่ประกอบด้วยพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ ไคโตซานและเคอร์คูมิน ซึ่งงานวิจัยนี้มีการสังเคราะห์เคอร์คูมินให้อยู่ในรูปนาโนด้วยเทคนิคการระเหยแบบช้า ๆ เพิ่มความสามารถในการดูดซึมของเคอร์คูมินแผ่นปิดแผลที่เตรียมได้ถูกนำไปทดสอบสมบัติต่าง ๆ เช่น ทดสอบการบวมตัว ความเข้ากันได้ทางชีวภาพของเซลล์และการต้านเชื้อแบคทีเรีย เป็นต้น ซึ่งจากการทดสอบการต้านเชื้อแบคทีเรียของแผ่นปิดแผลที่เตรียมได้ พบว่ามีความสามารถในการต้านเชื้อแบคทีเรียสูง นอกจากนี้ยังมีการนำไปทดสอบประสิทธิภาพในการรักษาหนูขาวเป็นเวลา 16 วัน ผลจากการทดสอบแสดงให้เห็นถึงความสามารถในการรักษาบาดแผลที่ดีของแผ่นปิดแผล ซึ่งแผ่นปิดแผลที่เตรียมได้นี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการรักษาบาดแผลจากผิวหนังได้เกือบทุกชนิด

Liu, Y. และคณะ [2016] [77] ศึกษาปฏิกิริยาระหว่างโมเลกุล การพิสูจน์เอกลักษณ์และฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรียของฟิล์มไคโตซานผสมเคอร์คูมิน ซึ่งฟิล์มที่ได้ถูกเตรียมด้วยวิธีการหล่อเมื่อนำฟิล์มไปทดสอบสมบัติต่าง ๆ พบว่าฟิล์มไคโตซานผสมเคอร์คูมินมีการสร้างพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุลของไคโตซานและเคอร์คูมิน ซึ่งสามารถยืนยันได้ด้วยเทคนิค FT-IR นอกจากนี้ฟิล์มที่มีเคอร์คูมินยังมีความสามารถในการต้านทานแรงดึง มีความชอบน้ำและยังสามารถต้านเชื้อแบคทีเรียทั้งแกรมบวกและแกรมลบสูงกว่าเมื่อเทียบกับฟิล์มที่ไม่มีเคอร์คูมิน ซึ่งจากสมบัติที่กล่าวมาของฟิล์มไคโตซานที่ผสมเคอร์คูมินสามารถนำไปประยุกต์ใช้งานเป็นบรรจุภัณฑ์อาหารและใช้เก็บรักษาผลผลิตทางการเกษตรได้

จากงานวิจัยที่ผ่านมาที่มีการดัดแปรโครงสร้างทางเคมีของไคโตซานให้สามารถละลายได้ในน้ำกันอย่างแพร่หลาย แต่มีงานวิจัยเพียงจำนวนน้อยที่ศึกษาเกี่ยวกับผลการเปลี่ยนแปลงชีวของไคโตซานให้สามารถละลายได้ในตัวทำละลายที่มีขั้วต่ำลง เช่น แอลกอฮอล์ งานวิจัยนี้จึงมีความสนใจในการปรับปรุงสมบัติการละลายของไคโตซานให้สามารถละลายได้ในตัวทำละลายน้ำผสมแอลกอฮอล์โดยการดัดแปรโครงสร้างทางเคมีของไคโตซานด้วยพาราเมทอกซีเบนซาลดีไฮด์และกรดอะคริลิกผ่านปฏิกิริยาซิฟเบสตามด้วยปฏิกิริยาการเติมแบบไมเคิล ตามลำดับ จากนั้นนำอนุพันธ์ไคโตซานดังกล่าวมาผสมร่วมกับสารสกัดขมิ้นชันที่ห่อหุ้มด้วยเบต้าไซโคลเดกซ์ทรีน เพื่อเตรียมฟิล์มสำหรับปลดปล่อยยาผ่านเทคนิค Film-forming systems (FFS) ฟิล์มที่เตรียมได้นำมาศึกษาลักษณะทางสัณฐานวิทยาที่บริเวณพื้นผิวด้วยเทคนิค SEM, ศึกษาพฤติกรรมการบวมตัวในน้ำกลั่น, สารละลาย Phosphate buffer solution (PBS, pH 7.4) ที่อุณหภูมิ 37°C และน้ำกลั่นที่อุณหภูมิห้อง, ค่าของแข็งคงเหลือหลังการบวมตัวในน้ำกลั่น, สารละลาย PBS ที่อุณหภูมิ 37°C และน้ำกลั่นอุณหภูมิห้องที่เวลา 24 ชั่วโมง, สมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย, ความเป็นพิษต่อเซลล์, พฤติกรรมปลดปล่อยยา โดยใช้ TE เป็นยาต้นแบบ รวมถึงการทดสอบการแห้งตัวของสารละลายในการสร้างฟิล์มผ่านเทคนิค FFS

บทที่ 3

วิธีการดำเนินงานวิจัย

3.1 สารเคมี

1. ไคโตซาน (Chitosan; CS; $M_w = 320,000$ Daltons) เกรดวิเคราะห์ Eland International (Thailand) Co., Ltd.
2. พาราเมทอกซีเบนซาลดีไฮด์ ($C_8H_8O_2$; PMB) เกรดวิเคราะห์ Sigma-Aldrich Co., Ltd.
3. กรดอะคริลิก ($C_3H_4O_2$) เกรดวิเคราะห์ Acros Organics Co., Ltd.
4. ผงขมิ้นชัน เกรดการค้า บริษัท เปิดคู่ (2002) จำกัด
5. เบต้าไซโคลเดกซ์ทริน (β -Cyclodextrin; CD) เกรดวิเคราะห์ Wako chemical Co., Ltd.
6. กรดอะซิติก (CH_3COOH) เกรดวิเคราะห์ Carlo Erba Reagents Co., Ltd.
7. โซเดียมโบโรไฮไดรด์ ($NaBH_4$) เกรดวิเคราะห์ Asia Pacific Specialty Chemicals Co., Ltd.
8. โซเดียมไฮดรอกไซด์ ($NaOH$) เกรดวิเคราะห์ Carlo Erba Reagents Co., Ltd.
9. เอทานอล (CH_3CH_2OH) เกรดวิเคราะห์ QREC CHEMICAL Co., Ltd และเกรดการค้า ยี่ห้อ Zen point
10. เมทานอล (CH_3OH) เกรดวิเคราะห์ Carlo Erba Reagents Co., Ltd.
11. ไอโซโพรพานอล ($(CH_3)_2CHOH$) เกรดวิเคราะห์ Carlo Erba Reagents Co., Ltd. และเกรดการค้า ยี่ห้อ Zen point
12. ไดเมทิลซัลฟอกไซด์ ($(CH_3)_2SO$) เกรดวิเคราะห์ Carlo Erba Reagents Co., Ltd.
13. ไดเมทิลฟอร์มมาไมด์ ($(CH_3)_2NC(O)H$) เกรดวิเคราะห์ Carlo Erba Reagents Co., Ltd.
14. อะซิโตน (CH_3COCH_3) เกรดการค้า ยี่ห้อ Zen Point
15. บัฟเฟอร์ฟอสเฟตชนิดเม็ด (Phosphate buffer saline, PBS) EMD Chemicals Inc.
16. น้ำมันพาราฟิน (Paraffin oil)
17. น้ำกลั่น (Distilled water)

3.2 อุปกรณ์และเครื่องมือ

1. เครื่องแก้ว
2. แม่พิมพ์พลาสติกขนาด 2.7×2.7 ตารางเซนติเมตร
3. แท่งแม่เหล็ก (Magnetic bar)
4. ชุดขาตั้งและแคลมป์จับ (Stand and clamp)

เอกสารนี้เป็นเอกสารตัวอย่างเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

6. กระดาษกรอง เบอร์ 1 และ 41
7. Filter ขนาด $0.45\ \mu\text{m}$ ยี่ห้อ Sartorius stedim biotech
8. ไมโครมิเตอร์ Ozaki Mfg.co.,Ltd. รุ่น Peacock® G-7C
9. ยูนิเวอร์ซัลอินดิเคเตอร์ (Universal indicator) Merck Co., Ltd.
10. ไมโครปีเปต Mitutoyo Europe GmbH Co., Ltd. รุ่น PK-0505SUE
11. เครื่องปั่นกวนแม่เหล็กพร้อมให้ความร้อน ยี่ห้อ IKA รุ่น HS-7
12. เครื่องชั่งน้ำหนักอย่างละเอียด 4 ตำแหน่ง ยี่ห้อ Denver Instrument รุ่น SI-234 และ รุ่น MS-TS (Metler Toledo)
13. โถดูดความชื้น (Desiccator)
14. ตู้อบความร้อน (Oven) รุ่น UF110 (Mettler) และยี่ห้อ Mettler รุ่น UN55
15. อ่างควบคุมอุณหภูมิ Thermo Fisher Scientific Co., Ltd., รุ่น Isotemp
16. กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (SEM) Thermo Fisher Scientific Co., Ltd. รุ่น FEI Quanta 250
17. เครื่องฟูเรียร์ทรานสฟอร์มอินฟราเรดสเปกโตรโฟโตมิเตอร์ (FT-IR) Perkin Elmer Co., Ltd. รุ่น Spectrum GX
18. เครื่องยูวีวิสิเบิลสเปกโตรโฟโตมิเตอร์ (UV-Visible spectrophotometer) Labtech Co., Ltd., รุ่น BlueStar B
19. เครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรมิเตอร์ (NMR) JEOL Ltd. รุ่น JNM-ECZ-500R/S1 ความถี่ 500 MHz
20. เครื่องวิเคราะห์การเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ (X-ray diffractometer) RIGAKU รุ่น Smartlab SE
21. เครื่อง Elemental analyzer รุ่น FLASH 2000 (FlashSmart)
22. เครื่องโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง (HPLC) Shimadzu Co., Ltd. รุ่น Shimadzu-AP system

3.3 ขั้นตอนการเตรียมสารละลาย

3.3.1 การเตรียมสารละลาย 1%v/v กรดอะซิติกในน้ำ

1. ตวงอะซิติกเข้มข้น 1 มิลลิลิตร
2. เทลงในขวดวัดปริมาตร 100 มิลลิลิตร
3. ปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่น จากนั้นปิดฝาแล้วเขย่าเพื่อให้สารละลายเป็นเนื้อเดียวกัน

3.3.2 การเตรียมสารละลาย 50%v/v เอทานอลในน้ำ

1. ตวงเอทานอล 50 มิลลิลิตร

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

2. เทลงในขวดวัดปริมาตรขนาด 100 มิลลิลิตร
3. ปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่น จากนั้นปิดฝาแล้วเขย่าเพื่อให้สารละลายเป็นเนื้อเดียวกัน

3.3.3 การเตรียมสารละลาย 50%v/v เมทานอลในน้ำ

1. ตวงเมทานอล 50 มิลลิลิตร
2. เทลงในขวดวัดปริมาตรขนาด 100 มิลลิลิตร
3. ปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่น จากนั้นปิดฝาแล้วเขย่าเพื่อให้สารละลายเป็นเนื้อเดียวกัน

3.3.4 การเตรียมสารละลาย 50%v/v ไอโซโพรพานอลในน้ำ

1. ตวงไอโซโพรพานอล 50 มิลลิลิตร
2. เทลงในขวดวัดปริมาตรขนาด 100 มิลลิลิตร
3. ปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่น จากนั้นปิดฝาแล้วเขย่าเพื่อให้สารละลายเป็นเนื้อเดียวกัน

3.3.5 การเตรียมสารละลาย 0.5%v/v กรดอะซิติกในเอทานอล

1. ตวงสารละลาย 1% กรดอะซิติกในน้ำ 25 มิลลิลิตร
2. เทลงในขวดวัดปริมาตรขนาด 50 มิลลิลิตร
3. ปรับปริมาตรด้วยเอทานอล จากนั้นปิดฝาแล้วเขย่าเพื่อให้สารละลายเป็นเนื้อเดียวกัน

3.3.6 การเตรียมสารละลาย 0.5%v/v กรดอะซิติกในเมทานอล

1. ตวงสารละลาย 1% กรดอะซิติกในน้ำ 25 มิลลิลิตร
2. เทลงในขวดวัดปริมาตรขนาด 50 มิลลิลิตร
3. ปรับปริมาตรด้วยเมทานอล จากนั้นปิดฝาแล้วเขย่าเพื่อให้สารละลายเป็นเนื้อเดียวกัน

3.3.7 การเตรียมสารละลาย 0.5%v/v กรดอะซิติกในไอโซโพรพานอล

1. ตวงสารละลาย 1% กรดอะซิติกในน้ำ 25 มิลลิลิตร
2. เทลงในขวดวัดปริมาตรขนาด 50 มิลลิลิตร
3. ปรับปริมาตรด้วยไอโซโพรพานอล จากนั้นปิดฝาแล้วเขย่าเพื่อให้สารละลายเป็นเนื้อเดียวกัน

3.3.8 การเตรียมสารละลาย 10%w/v โซเดียมไฮดรอกไซด์

- 1.) ละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ 5 กรัม ในน้ำกลั่น
- 2.) เทลงในขวดวัดปริมาตรขนาด 50 มิลลิลิตร
- 3.) ปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่น จากนั้นปิดฝาแล้วเขย่าเพื่อให้สารละลายเป็นเนื้อเดียวกัน

3.3.9 การเตรียมสารละลาย 0.25 M โซเดียมไฮดรอกไซด์

1. ละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ 0.5 กรัม ในน้ำกลั่น

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

2. เทลงในขวดวัดปริมาตรขนาด 50 มิลลิลิตร
3. ปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่น จากนั้นปิดฝาแล้วเขย่าเพื่อให้สารละลายเป็นเนื้อเดียวกัน

3.3.10 การเตรียมสารละลาย 10%w/v โซเดียมโบโรไฮไดรด์

1. ละลายโซเดียมโบโรไฮไดรด์ 0.7043 กรัม ในน้ำกลั่น 7 มิลลิลิตร
2. คนเพื่อให้สารละลายเป็นเนื้อเดียวกัน

3.3.11 การเตรียมสารละลาย Phosphate buffer saline (PBS, pH 7.4)

1. ละลายเม็ดฟอสเฟตบัฟเฟอร์ซาลีน 1 เม็ด ในน้ำกลั่น
2. เทลงในขวดวัดปริมาตร 1000 มิลลิลิตร
3. ปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่น จากนั้นปิดฝาแล้วเขย่าเพื่อให้สารละลายเป็นเนื้อเดียวกัน

3.4 การดัดแปรโครงสร้างทางเคมีของไคโตซาน

3.4.1 การสังเคราะห์ *N*-Methoxybenzyl chitosan (CB) [75, 78]

1. ละลายไคโตซาน 1 กรัมใน 1%v/v กรดอะซิติก 100 มิลลิลิตร และปั่นกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง
2. เติมหาพาราเมทอกซีเบนซาลดีไฮด์ (PMB) ในเอทานอล 50 มิลลิลิตร ลงไปในสารละลายไคโตซานอย่างช้า ๆ โดยปรับเปลี่ยนอัตราส่วนโดยโมลของไคโตซาน:PMB เป็น 1:1, 1:1.5, 1:2 และ 1:4 แสดงดังตารางที่ 3.1 จากนั้นปั่นกวนสารละลายผสมต่อที่อุณหภูมิห้องอีก 24 ชั่วโมง
3. เมื่อครบ 24 ชั่วโมง ปรับ pH ของสารละลายผสมจาก pH 3 เป็น pH ประมาณ 4.5-5 ด้วย 0.25 M โซเดียมไฮดรอกไซด์ 20 มิลลิลิตร
4. เติมสารละลาย 10%w/v NaBH₄ ลงไปในสารละลายผสม (โดย NaBH₄ คิดเป็น 1.5 เท่าโดยโมลของ PMB) โดยค่า pH ของสารละลายจะเพิ่มขึ้นเป็น pH 10 ทำให้เกิดเป็นตะกอนสีขาวขุ่นในสารละลาย จากนั้นปั่นกวนต่อที่อุณหภูมิห้องอีก 24 ชั่วโมง เพื่อให้เกิดปฏิกิริยาอย่างสมบูรณ์
5. กรองตะกอนด้วยเครื่องกรองลดความดันและล้างตะกอนด้วยน้ำกลั่นจน pH = 7 ตามด้วยอะซิโตน เพื่อกำจัด PMB ที่ไม่เกิดปฏิกิริยาและไล่น้ำออก ตามลำดับ
6. นำตะกอนที่กรองได้ไปอบที่อุณหภูมิ 60°C จนแห้ง ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (CB)

ตารางที่ 3.1 อัตราส่วนโดยโมลระหว่างไคโตซาน:PMB

ตัวอย่าง	อัตราส่วนโมลไคโตซาน:PMB	ไคโตซาน (g)	PMB (g)
CB	1:1.0	1.0	0.7189
CB1.5	1:1.5	1.0	1.0784
CB2	1:2.0	1.0	1.4378
CB4	1:4.0	1.0	2.8756

3.4.2 การดัดแปรโครงสร้างทางเคมีของ CB2 ด้วยกรดอะคริลิก (CB2A) [38]

งานวิจัยนี้เลือก CB ที่อัตราส่วนโดยโมลของไคโตซาน:PMB เป็น 1:2 มาทำปฏิกิริยากับกรดอะคริลิกต่อ เนื่องจากเป็นอัตราส่วนที่ PMB สามารถเข้าทำปฏิกิริยากับหมู่อะมิโนของไคโตซานแล้วส่งผลให้สมบัติด้านการละลายดีที่สุด ซึ่งมีวิธีดังต่อไปนี้

1. นำ CB ที่สังเคราะห์ได้ 1 กรัม มากระจายตัวในน้ำกลั่น 100 มิลลิลิตร
2. เติมกรดอะคริลิก 0.7762 กรัม ลงไปในสารละลาย CB (โดยกรดอะคริลิกคิดเป็น 3.5 เท่าโดยโมลของหมู่อะมิโนไคโตซานที่เหลือจากการทำปฏิกิริยากับ PMB) จากนั้นปั่นกวนที่อุณหภูมิ 60°C เป็นเวลา 48 ชั่วโมง
3. เมื่อครบ 48 ชั่วโมง หยุดปฏิกิริยาโดยการลดอุณหภูมิจนถึงอุณหภูมิห้อง แล้วปรับ pH ของสารละลายผสมเป็น pH 10–12 ด้วย 10%w/v โซเดียมไฮดรอกไซด์
4. นำสารละลายผสมที่ได้ไปไดอะไลซิสด้วยน้ำกลั่นเป็นเวลา 72 ชั่วโมง เพื่อปรับ pH ของสารละลายให้เป็นกลางและนำไปทำให้แห้งแบบแช่เยือกแข็งเป็นเวลา 96 ชั่วโมง ผลิตภัณฑ์ที่ได้คือ CB2A ซึ่งสามารถคำนวณหาผลผลิตร้อยละ (%Yield) ได้ดังสมการที่ 3.1

$$\text{ผลผลิตร้อยละ} = \frac{\text{น้ำหนักที่ซึ่งได้จริง}}{\text{น้ำหนักตามทฤษฎี}} \times 100 \quad (3.1)$$

3.5 การสกัดไขมันชั้น (TE)

1. ชั่งผงไขมันชั้นแห้ง 20 กรัม
2. นำผงไขมันชั้นที่ซึ่งได้มาแช่ใน 95% เอทานอล 200 มิลลิลิตร และปั่นกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง
3. นำสารผสมที่ได้จากข้อ 2 มากรองด้วยกระดาษกรองเบอร์ 1 และระเหยแห้งด้วยเครื่อง Rotary evaporator
4. เก็บสารสกัดไขมันชั้นหยาบที่ได้ไว้ในภาชนะที่บดแสงที่อุณหภูมิ -20°C

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

3.6 การเตรียม β -Cyclodextrin encapsulated turmeric extract (CDTE)

1. ละลาย CD 647 มิลลิกรัม ในน้ำกลั่น 120 มิลลิลิตร จากนั้นปั่นจนจน CD ละลาย
2. ละลาย TE ในอะซิโตน 2 มิลลิลิตร โดยปรับเปลี่ยนปริมาณ TE เป็น 5% 10% 20% และ 30%w/w ดังตารางที่ 3.2
3. เติมสารละลาย TE ลงในสารละลาย CD อย่างช้า ๆ
4. นำสารละลายผสมจากข้อ 3 ไปให้แรงสั่นด้วยเครื่องโซนิเคเตอร์ เป็นเวลา 5 นาทีและปั่นจนต่อที่อุณหภูมิห้องอีก 24 ชั่วโมง ในที่มืด โดยเปิดปากบีกเกอร์ให้อะซิโตนสามารถระเหยได้
5. เมื่อครบ 24 ชั่วโมง นำสารละลายผสมที่ได้ไปแยกตะกอนด้วยเครื่องหมุนเหวี่ยงที่ความเร็ว 6000 rpm เป็นเวลา 10 นาที
6. นำสารละลายด้านบนมากรองผ่านกระดาษกรองขนาด 0.45 ไมครอน ก่อนนำไปทำให้แห้งแบบแช่เยือกแข็ง
7. นำ CDTE ที่เตรียมได้วัดค่าการดูดกลืนแสงด้วยเทคนิค UV-Vis spectrophotometry และเก็บ CDTE ที่ได้ไว้ที่อุณหภูมิ 4°C

ตารางที่ 3.2 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักของ TE:CD ในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน (CDTE)

Batch	CD (mg)	TE (mg)	% Loadind TE in CD (%w/w)
1	647	32.4	5
2	647	64.7	10
3	647	129.4	20
4	647	194.1	30

3.7 การเตรียมฟิล์ม CB2A-TE, CB2A-CD-TE และ CB2A-CDTE

ฟิล์ม CB2A-TE, CB2A-CD-TE และ CB2A-CDTE ถูกเตรียมผ่านวิธีการระเหยตัวทำละลาย (ดังรูปที่ 3.1) โดยมีวิธีการเตรียมที่คล้ายกันดังต่อไปนี้

ฟิล์ม CB2A-TE

1. ละลาย CB2A 60 มิลลิกรัม ในน้ำกลั่น 2.4 มิลลิลิตร และปั่นจนที่อุณหภูมิห้อง ในที่มืดเป็นเวลา 24 ชั่วโมง
2. เมื่อครบ 24 ชั่วโมง ละลาย TE 6 มิลลิกรัม ในเอทานอลบริสุทธิ์ 2.4 มิลลิลิตร จากนั้นเติมลงในสารละลาย CB2A อย่างช้า ๆ และปั่นจนอย่างต่อเนื่องอีก 24 ชั่วโมง จะได้สารละลายสีส้มใส
3. เทสารละลายผสมลงแม่พิมพ์ขนาด 2.7 x 2.7 ตารางเซนติเมตร และตั้งทิ้งไว้ให้แห้งที่อุณหภูมิห้อง ในที่มืด

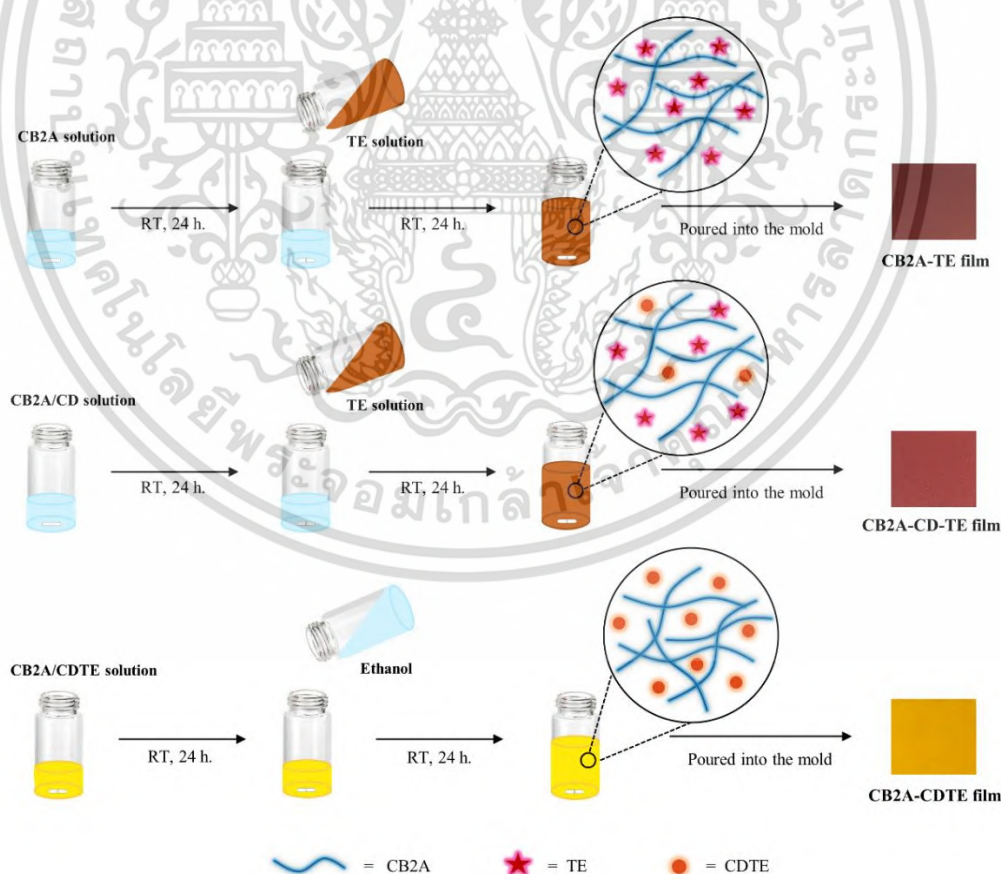
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ฟิล์ม CB2A-CD-TE

1. ละลาย CD 18.5 มิลลิกรัม และ CB2A 60 มิลลิกรัม ในน้ำกลั่น 2.4 มิลลิลิตร จากนั้นปั่นกวนที่อุณหภูมิห้อง ในที่มืด เป็นเวลา 24 ชั่วโมง
2. เมื่อครบ 24 ชั่วโมง ละลาย TE 6 มิลลิกรัม ในเอทานอลบริสุทธิ์ 2.4 มิลลิลิตร จากนั้นเติมลงในสารละลายผสม (ข้อ 1) อย่างช้า ๆ และปั่นกวนอย่างต่อเนื่องอีก 24 ชั่วโมง จะได้สารละลายสีส้มใส
3. เทสารละลายผสมลงแม่พิมพ์และตั้งทิ้งไว้ให้แห้งที่อุณหภูมิห้อง

ฟิล์ม CB2A-CDTE

1. ละลาย CDTE 6 มิลลิกรัม และ CB2A 60 มิลลิกรัม ในน้ำกลั่น 2.4 มิลลิลิตรและปั่นกวนที่อุณหภูมิห้อง ในที่มืด เป็นเวลา 24 ชั่วโมง
2. เมื่อครบ 24 ชั่วโมงเติมเอทานอลบริสุทธิ์ 2.4 มิลลิลิตร ลงไปในสารละลายผสมและปั่นกวนอย่างต่อเนื่องอีก 24 ชั่วโมง จะได้สารละลายสีเหลืองใส
3. เทสารละลายผสมลงแม่พิมพ์และตั้งทิ้งไว้ให้แห้งที่อุณหภูมิห้อง



รูปที่ 3.1 การเตรียมฟิล์ม CB2A-TE, CB2A-CD-TE และ CB2A-CDTE

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

3.8 การพิสูจน์เอกลักษณ์ของอนุพันธ์โคโตซาน

3.8.1 Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR)

นำโคโตซาน, CB2 และ CB2A ไปบดกับ KBr แล้วอัดเป็นแผ่น จากนั้นนำไปตรวจวิเคราะห์ด้วยเทคนิค FT-IR โหมด Transmission บันทึกผลที่ได้ในรูป IR สเปกตรัม แสดง % การส่องผ่านของแสง (%Transmittance) ในช่วงเลขคลื่น 400 – 4000 cm^{-1} และมีค่า Resolution เท่ากับ 4.0 cm^{-1} เพื่อตรวจหาองค์ประกอบของสารในโครงสร้าง

3.8.2 Proton nuclear magnetic resonance (^1H -NMR)

ละลายโคโตซาน, CB, CB1.5 และ CB2 ใน $\text{D}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOH}$ และ CB2A ใน D_2O จากนั้นนำสารละลายที่เตรียมได้ไปตรวจวิเคราะห์ด้วยเทคนิค NMR โหมดโปรตอน (^1H -NMR) ที่ความถี่ 500 MHz. และบันทึกผลที่ได้ในรูป ^1H -NMR สเปกตรัม แสดงค่า Chemical shift; δ (ppm) เพื่อคำนวณหาเปอร์เซ็นต์องค์ประกอบการจัดหมู่เอซีเทิล (%DD) และเปอร์เซ็นต์องค์ประกอบแทนที่ (%DS) ซึ่งสามารถคำนวณได้จากสมการดังต่อไปนี้

1) การคำนวณหาเปอร์เซ็นต์องค์ประกอบการจัดหมู่เอซีเทิล

$$\%DD = 100 - \left(\frac{H_7/3}{H_2} \times 100 \right) \quad (3.2)$$

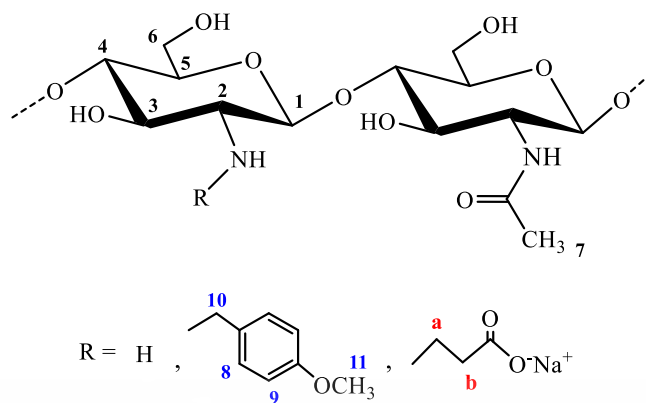
2) การคำนวณหาเปอร์เซ็นต์องค์ประกอบแทนที่ของ PMB

$$\%DS_{PMB} = \frac{(H_8 + H_9)/4}{H_2} \times \%DD \quad (3.3)$$

3) การคำนวณหาเปอร์เซ็นต์องค์ประกอบแทนที่ของกรดอะคริลิก (AA)

$$\%DS_{AA} = \frac{H_b/2}{H_2} \times \%DD \quad (3.4)$$

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 3.2 ตำแหน่งโปรตอนบนโครงสร้างของโคโตซานและอนุพันธ์โคโตซาน

3.8.3 Elemental analysis (EA)

ซังโคโตซาน, CB2 หรือ CB2A ~5 มิลลิกรัม จากนั้นแต่ละตัวอย่างถูกห่อด้วยแผ่นดีบุกบาง ๆ เป็นแคปซูลแล้วนำไปใส่ในเครื่องสุมตัวอย่างอัตโนมัติ แคปซูลตัวอย่างจะถูกนำไปหย่อนลงในหลอดเผาไหม้ในเครื่อง EA และทำการเผาไหม้ต่อไป เพื่อใช้คำนวณหาเปอร์เซ็นต์ธาตุองค์ประกอบและเปอร์เซ็นต์ต้องการแทนที่ของ PMB และกรดอะคริลิกได้ดังสมการต่อไปนี้

1) การคำนวณหาเปอร์เซ็นต์ต้องการแทนที่ของ PMB

$$\%DS = \frac{\frac{\%C_{CB2}}{\%N_{CB2}} - \frac{\%C_{CS}}{\%N_{CS}}}{n} \times 1.1667 \times 100 \quad \dots\dots\dots(3.5)$$

2) การคำนวณหาเปอร์เซ็นต์ต้องการแทนที่ของกรดอะคริลิก

$$\%DS = \frac{\frac{\%C_{CB2A}}{\%N_{CB2A}} - \frac{\%C_{CB2}}{\%N_{CB2}}}{n} \times 1.1667 \times 100 \quad (3.6)$$

เมื่อ $\%C_{CB2}$ = % ธาตุคาร์บอนของ CB2 $\%C_{CB2A}$ = % ธาตุคาร์บอนของ CB2A
 $\%C_{CS}$ = % ธาตุคาร์บอนของโคโตซาน $\%N_{CB2}$ = % ธาตุไนโตรเจนของ CB2
 $\%N_{CB2A}$ = % ธาตุไนโตรเจนของ CB2A $\%N_{CS}$ = % ธาตุไนโตรเจนของโคโตซาน
n = จำนวนคาร์บอนที่เพิ่มขึ้นเมื่อเกิดอนุพันธ์ CB2 หรือ CB2A

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

3.8.4 X-ray diffractometer (XRD)

นำโคโตะซาน, CB2 และ CB2A ที่สังเคราะห์ได้ไปตรวจวิเคราะห์โครงสร้างผลึกด้วยเทคนิค X-ray diffraction ด้วยเครื่อง XRD โดยสแกนที่ช่วง 2θ เท่ากับ 5 ถึง 40 องศา เพื่อดูความเป็นผลึกในโครงสร้างของอนุพันธ์โคโตะซานที่สังเคราะห์ได้และคำนวณหาดัชนีความเป็นผลึก (Crystallinity index) [79] จากสมการดังต่อไปนี้

$$CrI = \frac{(I_{200} - I_{am})}{I_{200}} \quad (3.7)$$

เมื่อ CrI = ดัชนีความเป็นผลึก, I_{200} = Intensity ของพีคที่ $2\theta \sim 20^\circ$ (200), I_{am} = Intensity ของออสันฐานที่ $2\theta = 16^\circ$

3.8.5 การทดสอบการละลาย

ทดสอบการละลายของโคโตะซาน, CB, CB1.5, CB2 และ CB2A ในตัวทำละลายที่แตกต่างกัน 10 ชนิด ดังตารางที่ 4.2 โดยชั่งสารตัวอย่าง (0.01 กรัม) ใส่ในตัวทำละลายแต่ละชนิด (10 มิลลิลิตร) จากนั้นนำไปเขย่าในเครื่องเขย่าที่อุณหภูมิ 25°C และสังเกตการเปลี่ยนแปลงเมื่อผ่านไป 1, 3 และ 24 ชั่วโมง

3.9 การพิสูจน์เอกลักษณ์ของ CDTE

3.9.1 Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR)

ตรวจวิเคราะห์หมู่ฟังก์ชันในโครงสร้างของ CD, TE และ CDTE ซึ่งแต่ละตัวอย่างมีวิธีการเตรียมที่แตกต่างกันคือ CD เตรียมโดยนำ CD ไปบดกับ KBr แล้วอัดเป็นแผ่นก่อนนำไปวิเคราะห์ ส่วน TE และ CDTE เตรียมโดยอัด KBr เป็นแผ่น จากนั้นนำสารละลาย TE หรือ CDTE ในเอทานอลมาหยดลงบนแผ่น KBr ที่เตรียมไว้ จากนั้นตั้งทิ้งไว้ให้เอทานอลระเหยก่อนนำไปตรวจวิเคราะห์ด้วยเทคนิค FT-IR โหมด Transmission บันทึกผลที่ได้ในรูป FT-IR สเปกตรัม แสดง % การส่องผ่านของแสง (%Transmittance) ในช่วงเลขคลื่น $400 - 4000 \text{ cm}^{-1}$ และมีค่า Resolution เท่ากับ 4.0 cm^{-1}

3.9.2 High performance liquid chromatography (HPLC)

ละลายสารตัวอย่าง (เคอร์คูมินและ TE) 0.10 กรัม ในอะซิโตนไตรล 50 มิลลิลิตร จากนั้นนำไปให้แรงดันด้วยเครื่องโซนิเคเตอร์เป็นเวลา 15 นาที และกรองผ่านแผ่นกรองในลอนที่มีขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน ก่อนนำไปวิเคราะห์องค์ประกอบในเคอร์คูมินและ TE ด้วยเครื่อง HPLC โดยใช้อะซิโตนไตรลและ 0.4% กรดอะซิติกเป็นเฟสเคลื่อนที่ (Mobile phase) [80]

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

3.9.3 การทดสอบการละลาย

ละลายสารตัวอย่าง 5 มิลลิกรัม ในน้ำ 1 มิลลิลิตร เพื่อดูสมบัติการละลายน้ำของ CD, TE และ CDTE

3.10 การตรวจวิเคราะห์ฟิล์ม

3.10.1 ความหนาของฟิล์ม (Film thickness)

วัดความหนาของฟิล์ม เพื่อดูความสม่ำเสมอของฟิล์ม โดยใช้ไมโครมิเตอร์ (Micrometer) วัดอย่างน้อย 10 จุด แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ยความหนาของฟิล์ม

3.10.2 การหาปริมาณ TE ในฟิล์ม

ปริมาณ TE ในฟิล์ม CB2A-TE, CB2A-CD-TE และ CB2A-CDTE หาโดยการละลายฟิล์มตัวอย่างขนาด 2.7×2.7 ตารางเซนติเมตร ในสารละลาย PBS 50 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิ 37°C จากนั้นนำสารละลายตัวอย่างไปวัดค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่อง UV-Vis spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 427 นาโนเมตร ซึ่งปริมาณ TE ในฟิล์ม CB2A-TE, CB2A-CD-TE และ CB2A-CDTE คำนวณจากกราฟมาตรฐานของ TE, CD-TE และ CDTE ในสารละลาย PBS (ดังรูปที่ 4.15)

3.10.3 สัณฐานวิทยาของฟิล์ม (Morphology)

ใช้ศึกษาลักษณะทางสัณฐานวิทยาที่บริเวณพื้นผิวของฟิล์ม โดยนำฟิล์มไปเคลือบด้วยทองคำ แล้วนำมาส่องด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning electron microscope: SEM)

3.10.4 การทดสอบหาปริมาณของแข็งที่เหลือ

1. ตัดฟิล์มที่มีความหนา 90 ± 5 ไมโครเมตร เป็นรูปสี่เหลี่ยมจัตุรัสขนาด 1×1 ตารางเซนติเมตร
2. ชั่งน้ำหนักฟิล์มด้วยเครื่องชั่งทศนิยม 4 ตำแหน่ง
3. นำฟิล์มมาห่อด้วย Sieve ที่รูน้ำหนัที่แน่นอน
4. แช่ฟิล์มที่เตรียมได้ในน้ำกลั่นหรือสารละลาย PBS โดยมีสภาวะการทดสอบ ดังนี้
 - น้ำกลั่นอุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 24 ชั่วโมง
 - น้ำกลั่นอุณหภูมิ 37°C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง
 - สารละลาย PBS อุณหภูมิ 37°C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง
5. นำฟิล์มพร้อม Sieve ไปอบจนแห้งและชั่งน้ำหนัก
6. คำนวณหาเปอร์เซ็นต์ของแข็งที่เหลือโดยใช้สูตรดังต่อไปนี้

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

$$\text{เปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือ} = \frac{\text{น้ำหนักฟิล์มที่อบแห้ง}}{\text{น้ำหนักฟิล์มเริ่มต้น}} \times 100 \quad (3.8)$$

7. แต่ละสูตรทำซ้ำ 3 ซ้ำงาน

3.10.5 การทดสอบพฤติกรรมการบวมตัวของฟิล์มในสภาวะต่าง ๆ

1. ตัดฟิล์มที่มีความหนา 90 ± 5 ไมโครเมตร เป็นรูปสี่เหลี่ยมจัตุรัสขนาด 1×1 ตารางเซนติเมตร
2. ชั่งน้ำหนักฟิล์มด้วยเครื่องชั่งทศนิยม 4 ตำแหน่ง
3. นำฟิล์มมาห่อด้วย Sieve ที่รูน้ำหนักที่แน่นอน
4. แช่ฟิล์มที่เตรียมได้ในน้ำกลั่นหรือสารละลาย PBS โดยมีสภาวะการทดสอบ ดังนี้
 - น้ำกลั่น 50 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิห้อง (RT)
 - น้ำกลั่น 50 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิ 37°C
 - สารละลาย PBS 50 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิ 37°C
5. นำฟิล์มพร้อม Sieve ขึ้นมาซับน้ำให้แห้งก่อนนำไปชั่งน้ำหนักที่เวลา 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 540, 600, 660, 720 และ 1440 นาที
6. คำนวณหาค่าเปอร์เซ็นต์การบวมตัวจากสูตรต่อไปนี้

$$\text{เปอร์เซ็นต์การบวมตัว} = \frac{(\text{น้ำหนักของฟิล์มหลังแช่} - \text{น้ำหนักของฟิล์มเริ่มต้น})}{\text{น้ำหนักของฟิล์มเริ่มต้น}} \times 100 \quad (3.9)$$
7. แต่ละสูตรทำซ้ำ 3 ซ้ำงาน

3.10.6 การทดสอบการยับยั้งการเจริญของแบคทีเรีย

การยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียทดสอบโดยใช้เทคนิค Agar well diffusion

1. เตรียมฟิล์มขนาด 1×1 ตารางเซนติเมตร
2. เตรียมแบคทีเรียที่ใช้ทดสอบ 2 ชนิด คือ *Escherichia coli* ATCC 25922 และ *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 โดยเลี้ยงบนอาหาร Muller Hinton agar ที่อุณหภูมิ 37°C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง
3. เตรียมสารละลายแบคทีเรียแต่ละชนิดในสารละลาย 0.85% โซเดียมคลอไรด์ให้ได้ความเข้มข้นเท่ากับ McFarland No. 0.5 (1×10^8 CFU/ml)
4. ป้ายเชื้อ (Swab) ลงบนอาหาร Muller Hinton agar โดยใช้ไม้พันสำลี (Cotton swab)
5. วางแผ่นฟิล์มลงบนผิวอาหาร
6. บ่มจานอาหารที่อุณหภูมิ 37°C นาน 18-24 ชั่วโมง
7. ตรวจสอบผลโดยวัดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของบริเวณยับยั้ง (Inhibition zone) ด้านการค้ำ

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่จัดทำขึ้นเพื่อใช้ในการศึกษาวิจัยเท่านั้น ไม่ควรนำไปใช้เพื่อการอื่นใด ๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

3.10.7 การทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์ด้วยเทคนิค MTT assay

1. เตรียมเซลล์ไลน์ Vero ในอาหาร DMEM เสริมด้วย 10% FBS โดยเฉพาะเลี้ยงในขวดเพาะเลี้ยงขนาด 25 ตารางเซนติเมตร
2. เตรียม Stock สารตัวอย่างที่ใช้ทดสอบ โดยกรองด้วยแผ่นกรองที่มีช่องผ่านขนาด 0.2 ไมโครเมตรและใส่ขวดแก้วที่ปลอดเชื้อ หุ้มขวดแก้วด้วยแผ่นอะลูมิเนียมฟอยล์เพื่อป้องกันแสง
3. เตรียมสารตัวอย่างความเข้มข้นสูงสุด 1,000 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (กรณีฟิล์มละลายหมด) ในสารละลาย PBS
4. ปลุกเซลล์ไลน์ Vero จำนวน 5×10^4 เซลล์ต่อมิลลิลิตร ลงในงานเพาะเลี้ยงชนิด 96 หลุม (96-Well plate) ปริมาตร 100 ไมโครลิตรต่อหลุม นำงานเพาะเลี้ยงที่ปลุกเซลล์แล้วบ่มที่อุณหภูมิ 37°C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง เซลล์จะเจริญเติบโตบริเวณก้นหลุม
5. นำงานเพาะเลี้ยงเซลล์ออกจากตู้บ่ม ดูดอาหารออกจากหลุมให้หมดแล้วเติมสารตัวอย่างความเข้มข้นที่กำหนด (กลุ่มควบคุมเป็นเซลล์ปกติ ซึ่งเพาะเลี้ยงในอาหาร DMEM) ปริมาตร 100 ไมโครลิตรต่อหลุม นำไปบ่มที่อุณหภูมิ 37°C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง
6. เมื่อบ่มเซลล์ในสารตัวอย่างครบ 24 ชั่วโมง ดูดสารละลาย MTT ความเข้มข้น 5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ใส่ลงไปในแต่ละหลุมที่ทดสอบ ปริมาตร 10 ไมโครลิตรต่อหลุม นำไปบ่มที่อุณหภูมิ 37°C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง สารละลาย MTT จะเข้าไปในไมโทคอนเดรียของเซลล์ที่มีชีวิตและถูกรีดิวซ์ให้อยู่ในรูปของผลึกฟอร์มazan ซึ่งเป็นผลึกสีม่วงไม่ละลายน้ำ
7. จากนั้นดูดสารละลาย MTT ทิ้ง แล้วเติมสารละลาย DMSO:10% SDS อัตราส่วน 9:1 ปริมาตร 150 ไมโครลิตรต่อหลุม เพื่อละลายผลึกฟอร์มazan จะได้สารละลายสีม่วง
8. นำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่องไมโครไทดเตอร์ เพลท รีดเดอร์ ที่ความยาวคลื่นของแผ่นกรองแสงเท่ากับ 570 นาโนเมตร
9. คำนวณหาค่า %Cytotoxicity ของแต่ละความเข้มข้นดังนี้

$$\%Cytotoxicity = \left[\frac{A-B}{A} \right] \times 100 \quad (3.10)$$

เมื่อ A = ค่าการดูดกลืนแสงของหลุมควบคุม (หลุมที่มีเซลล์ในอาหารเพาะเลี้ยง)

B = ค่าการดูดกลืนแสงของหลุมที่มีเซลล์ในสารตัวอย่างแต่ละความเข้มข้น

10. ถ้า %Cytotoxicity มีค่าต่ำกว่า 50% หมายความว่าตัวอย่างไม่เป็นพิษต่อเซลล์
ถ้า %Cytotoxicity มีค่าสูงเกิน 50% หมายความว่าตัวอย่างมีความเป็นพิษต่อเซลล์

3.10.8 การศึกษาพฤติกรรมการปลดปล่อยตัวยาเบื้องต้นของฟิล์มไฮโดรเจล

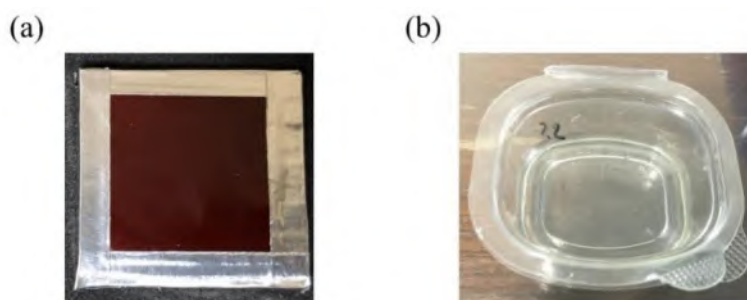
การเตรียมกราฟมาตรฐาน (Calibration curve)

1. เตรียมสารละลาย TE, CD-TE และ CDTE ในสารละลาย PBS ที่ความเข้มข้นต่างกัน ดังนี้
 - สารละลาย TE และ CD-TE: ความเข้มข้น 40, 20, 10, 5, 2.5 และ 1.25 ppm ตามลำดับ
 - สารละลาย CDTE: ความเข้มข้น 500, 250, 125, 62.5 และ 31.25 ppm ตามลำดับ
2. นำสารละลายที่เตรียมได้มาวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 427 นาโนเมตร
3. พล็อตกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าการดูดกลืนแสง (แกน Y) กับความเข้มข้นในหน่วยของไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (แกน X)

3.10.9 การตรวจวิเคราะห์ปริมาณ TE ที่ถูกปลดปล่อยจากฟิล์มไฮโดรเจล

1. ตัดฟิล์มที่เตรียมได้ขนาด 2.7×2.7 ตารางเซนติเมตร จากนั้นติดฟิล์มลงบนแผ่นพลาสติกแข็งด้วยเทปกาวอะลูมิเนียมทั้ง 4 ด้าน ดังรูปที่ 3.3 (a)
2. นำแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้จากข้อ 1 ไปแช่ในสารละลาย PBS ปริมาตร 5 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิ 37°C และให้แรงเขย่าเล็กน้อย
3. เมื่อครบตามเวลาที่กำหนด คือ 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135, 150, 165, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360, 390, 420, 480, 960 และ 1440 นาที ย้ายฟิล์มไปยังอีกภาชนะหนึ่งที่บรรจุสารละลาย PBS 5 มิลลิลิตร อุณหภูมิ 37°C ที่เตรียมไว้ ดังรูป 3.3 (b)
4. นำสารละลายที่ได้มาวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 427 นาโนเมตร ด้วยเทคนิค UV-Vis spectrophotometry
5. นำค่าการดูดกลืนแสงที่ได้มาเทียบกับกราฟมาตรฐานเพื่อหาความเข้มข้นของ TE ที่ปลดปล่อยออกมา
6. ทดสอบซ้ำสูตรละ 3 ซ้ำงาน

$$\text{เปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยยา} = \frac{\text{ปริมาณ TE ที่ปลดปล่อยจากฟิล์ม}}{\text{ปริมาณ TE ที่ใส่ในฟิล์ม}} \times 100 \quad (3.11)$$



รูปที่ 3.3 ภาพถ่าย (a) फिल्मที่ติดลงบนแผ่นพลาสติกแข็งด้วยเทปกาวอะลูมิเนียมทั้ง 4 ด้านและ (b) ภาชนะที่ใช้ทดสอบการปลดปล่อยสารสกัดขมิ้นชัน

3.10.10. จลนศาสตร์การปลดปล่อยยา (Drug release kinetics) [81]

จากข้อมูลการละลายของยา นำมาศึกษาจลนศาสตร์การปลดปล่อยยาโดยใช้แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ดังต่อไปนี้

1. การปลดปล่อยยาแบบจลนศาสตร์อันดับศูนย์ (Zero order kinetics) คือ การปลดปล่อยยาที่เวลาใด ๆ เป็นไปอย่างช้า ๆ และคงที่ดังสมการที่ 3.12

$$C_t = C_0 + K_0 t \quad (3.12)$$

โดย C_t คือ ปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลา t

C_0 คือ ความเข้มข้นของยาเริ่มต้นที่เวลา $t = 0$

K_0 คือ ค่าคงที่การปลดปล่อยยา มีหน่วยเป็นความเข้มข้น/เวลา (t) ซึ่งเป็นค่าความชันของกราฟที่ได้จากการพล็อตปริมาณยาที่ละลายกับเวลา (t)

2. การปลดปล่อยยาแบบจลนศาสตร์อันดับหนึ่ง (First order kinetics) คือ การปลดปล่อยยาที่ขึ้นกับปริมาณตัวยาที่เหลืออยู่ในเม็ดยา ดังสมการที่ 3.13

$$\log C = \log C_0 - (K_1 t / 2.303) \quad (3.13)$$

โดย C คือ ปริมาณยาที่เหลืออยู่ที่เวลา t

C_0 คือ ความเข้มข้นของยาเริ่มต้นที่เวลา $t = 0$

K_1 คือ ค่าคงที่การปลดปล่อยยา มีหน่วยเป็น 1/เวลา ซึ่งเป็นค่าความชันของกราฟที่ได้จากการพล็อตค่า $\log$ ปริมาณยาที่เหลืออยู่กับเวลา (t)

3. การปลดปล่อยยาตามแบบจำลองฮิกูชิ (Higuchi's model) คือ การปลดปล่อยยาที่ขึ้นกับรากที่สองของเวลา ดังสมการที่ 3.14

$$Q_t = K_H \sqrt{t} \quad (3.14)$$

โดย Q คือ ปริมาณยาที่ปลดปล่อยที่เวลา t
 K_H คือ ค่าคงที่การปลดปล่อยยา ตามแบบจำลองฮิกซ์มีหน่วยเป็น $1/\text{เวลา}^{1/2}$

4. การปลดปล่อยยาตามแบบจำลอง Korsmeyer-Peppas คือ การปลดปล่อยยาโดย
 เศษส่วนยาที่ปลดปล่อยออกมาที่เวลา t (M_t) แปรผันตรงกับเวลา (t) ยกกำลัง n หรือเรียกว่าสมการ
 Power law

$$M_t = Q_t / Q_\infty = Kt^n \quad (3.15)$$

โดย M_t คือ Q_t/Q_∞ เศษส่วนยาที่ปลดปล่อยออกมาที่เวลา t
 K คือ ค่าคงที่การปลดปล่อย
 n คือ เลขชี้กำลัง (Release exponent)
 ถ้า $n < 0.5$ กลไกการปลดปล่อยยาเป็นการแพร่แบบฟิกค์ (Fickian diffusion)
 $0.5 < n < 1$ กลไกการปลดปล่อยยาเป็นการแพร่แบบไม่ใช่ฟิกค์ (non-Fickian diffusion)
 หรือการขนส่งผิดธรรมชาติ (Anomalous transport)
 $n = 1$ การปลดปล่อยยาแบบจลนศาสตร์อันดับศูนย์

3.10.11 การทดสอบอัตราการแห้งตัวของสารละลาย [22]

ทดสอบอัตราการแห้งตัวของสารละลาย CB2A และ CB2A-CDTE ที่เปอร์เซ็นต์เอทานอล
 ต่างกัน (50%, 40% และ 30%) โดยมีวิธีทดสอบดังนี้

1. หยดสารละลาย CB2A หรือ CB2A-CDTE ปริมาณ 10 ไมโครลิตร/ตารางเซนติเมตร ลงบนแผ่นด้านในของออสไมคร
2. ทดสอบการแห้งตัวของ CB2A หรือ CB2A-CDTE โดยวางแผ่น Glass slide ลงบนสารละลาย หากไม่มีของเหลวที่มองเห็นได้หลงเหลืออยู่บน Glass slide หลังจากลอกออกแสดงว่าสารละลายแห้งกลายเป็นฟิล์ม แต่ถ้ายังมีของเหลวติดขึ้นมาให้ทำการทดสอบซ้ำใหม่ โดยเพิ่มระยะเวลาในการแห้งตัว

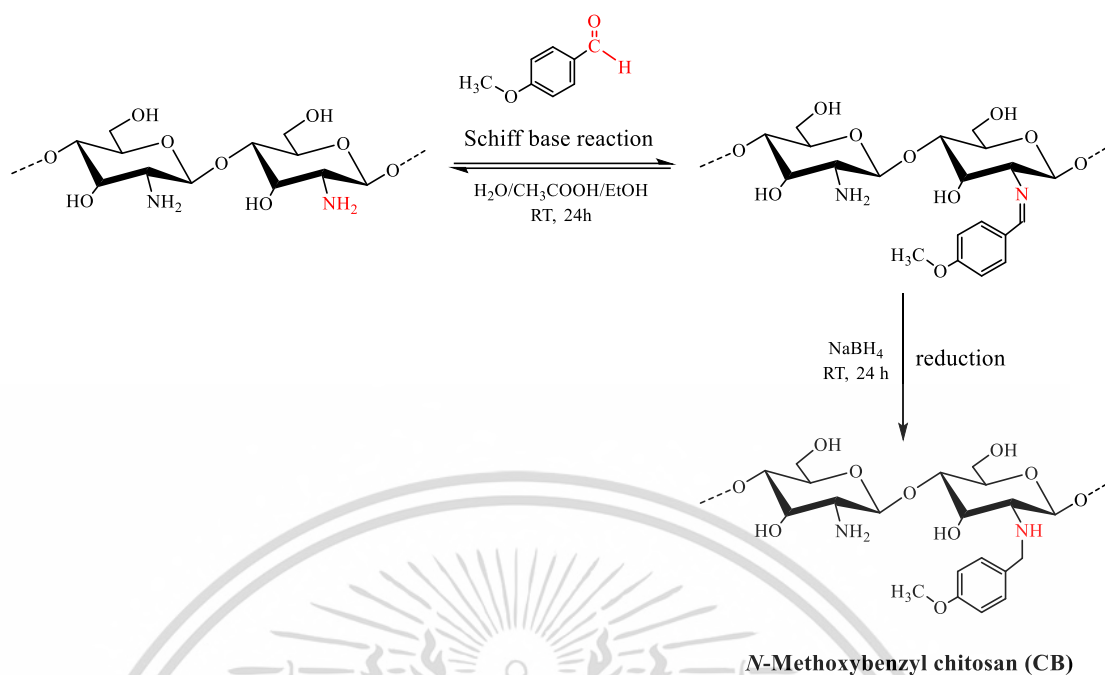
บทที่ 4

ผลการวิจัยและอภิปรายผล

งานวิจัยนี้เป็นการปรับปรุงสมบัติการละลายของไคโตซานในสารละลายแอลกอฮอล์สำหรับเทคนิค Film-forming systems (FFS) และสร้างฟิล์มที่สามารถปลดปล่อยสารสกัดขมิ้นชันที่ห่อหุ้มด้วยเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน (CDTE) โดยเริ่มจากการดัดแปรโครงสร้างทางเคมีของไคโตซานด้วยพาราเมทอกซีเบนซาลดีไฮด์ (PMB) และกรดอะคริลิกผ่านปฏิกิริยาชิฟเบสตามด้วยปฏิกิริยารีดักชันไคโตซานและอนุพันธ์ไคโตซานที่สังเคราะห์ได้ (CB2A) นำมาตรวจสอบโครงสร้างทางเคมีด้วยเทคนิค FT-IR, ¹H-NMR, EA และ XRD และทดสอบความสามารถในการละลายด้วยตัวทำละลาย 10 ชนิด จากนั้นนำมาเตรียมฟิล์มโดยผสม TE, CD-TE หรือ CDTE กับสารละลายแอลกอฮอล์ของ CB2A โดยสร้างฟิล์มจากการระเหยตัวทำละลาย ฟิล์มที่ได้นำไปวิเคราะห์ลักษณะทางสัณฐานวิทยาที่บริเวณพื้นผิวด้วยเทคนิค SEM, ศึกษาพฤติกรรมการบวมตัวในสถานะต่าง ๆ ได้แก่ น้ำกลั่นที่อุณหภูมิห้อง และ 37°C และสารละลาย Phosphate buffer (PBS, pH 7.4) ที่อุณหภูมิ 37°C, ค่าของแข็งคงเหลือหลังการบวมตัวในน้ำกลั่นที่อุณหภูมิห้องและ 37°C และสารละลาย PBS ที่อุณหภูมิ 37°C ที่เวลา 24 ชั่วโมง, สมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย, ความเป็นพิษต่อเซลล์, พฤติกรรมการปลดปล่อยยา โดยใช้ TE เป็นยาต้นแบบ รวมถึงการทดสอบอัตราการแห้งตัวของสารละลายในการสร้างฟิล์มผ่านเทคนิค FFS

4.1 การสังเคราะห์ *N*-Methoxybenzyl chitosan (CB)

N-Methoxybenzyl chitosan ถูกสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยาชิฟเบสระหว่างหมู่อะมิโนของไคโตซานกับหมู่คาร์บอนิลของ PMB เกิดเป็นพันธะอิมีนที่ไม่เสถียร เนื่องจากสามารถผันกลับไปเป็นสารตั้งต้นได้ในสภาวะกรด จากนั้นทำให้พันธะเสถียรโดยเปลี่ยนพันธะอิมีนให้กลายเป็นพันธะเอมีนด้วยโซเดียมโบโรไฮไดรด์ผ่านปฏิกิริยารีดักชัน ดังรูปที่ 4.1 ผลผลิตร้อยละของอนุพันธ์ไคโตซานที่สังเคราะห์ได้แสดงผลในตารางที่ 4.1



รูปที่ 4.1 การสังเคราะห์ *N*-Methoxybenzyl chitosan (CB)

ตารางที่ 4.1 ผลผลิตร้อยละของอนุพันธ์ไคโตซาน (CB)

อนุพันธ์ไคโตซาน	ผลผลิตร้อยละ (%)
CB	41.1
CB1.5	56.5
CB2	74.2
CB4	เกิดเจล

จากตารางผลผลิตร้อยละของอนุพันธ์ไคโตซาน พบว่าเมื่อเพิ่มสัดส่วนโดยโมลของ PMB ส่งผลให้ผลผลิตร้อยละมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น เนื่องจาก PMB สามารถทำปฏิกิริยากับไคโตซานได้มากขึ้น อย่างไรก็ตามการเพิ่มสัดส่วนในปริมาณที่มากเกินไปทำให้ความเข้ากันได้ระหว่างสารละลายไคโตซานกับ PMB ลดลง เกิดการแยกชั้นกัน เนื่องจาก PMB มีขั้วต่ำกว่า 1%v/v อะซิติกในน้ำซึ่งใช้เป็นทำละลายไคโตซาน เมื่อเพิ่มสัดส่วนของ PMB จึงเกิดความแตกต่างระหว่างขั้วเพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้ PMB เข้าทำปฏิกิริยากับหมู่อะมิโนของไคโตซานได้ไม่ดี มี PMB ที่ไม่ได้เกิดปฏิกิริยากับไคโตซาน ตกค้างอยู่มาก ซึ่งยากในการทำให้สารบริสุทธิ์ นอกจากนี้การใส่ PMB มากเกินไปมาก ๆ (CB4) ยังส่งผลให้สารผสมเกิดเจล เนื่องจาก PMB ละลายในเอทานอลที่มีขั้วต่ำกว่า 1% อะซิติกในน้ำ เมื่อเพิ่ม PMB ปริมาณเอทานอลในระบบจึงเพิ่มขึ้น ขั้วของตัวทำละลายในระบบจึงลดลง ทำให้ไคโตซานไม่

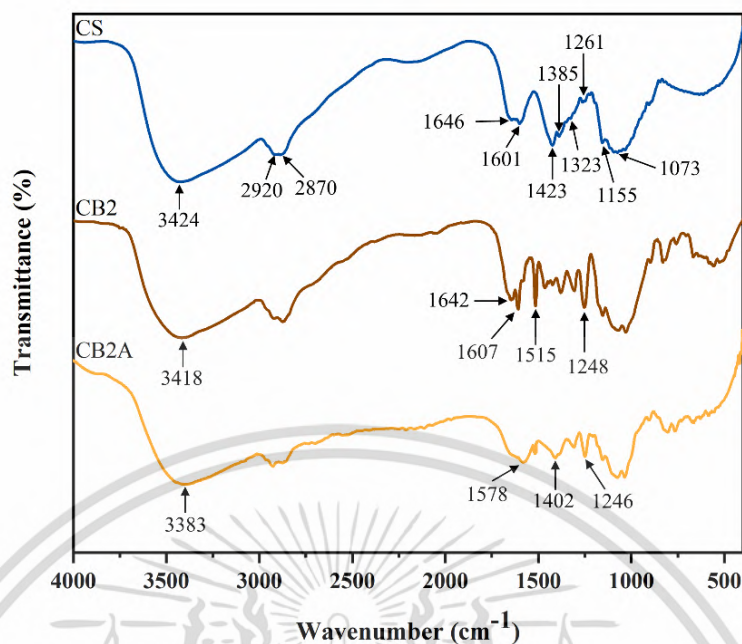
ละลายและกลายเป็นเจล งานวิจัยนี้จึงเลือกสังเคราะห์อนุพันธ์ของไคโตซานโดยปรับเปลี่ยนอัตราส่วนเอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

โดยโมลของไคโตซาน:PMB เป็น 1:1 (CB1), 1:1.5 (CB1.5) และ 1:2 (CB2) จากนั้นนำอนุพันธ์ไคโตซานที่สังเคราะห์ได้มาทดสอบการละลายเพื่อตรวจสอบสมบัติการละลายที่เปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับไคโตซานเริ่มต้นด้วยตัวทำละลาย 10 ชนิด ดังตารางที่ 4.2 ซึ่งจากผลการทดลอง พบว่าทั้งไคโตซานและอนุพันธ์ไคโตซาน (CB, CB1.5 และ CB2) สามารถละลายได้ดีใน 1% กรดอะซิติกในน้ำ นอกจากนี้อนุพันธ์ไคโตซานยังสามารถละลายได้ดีในกรดอะซิติกผสมแอลกอฮอล์ ในขณะที่ไคโตซานไม่สามารถละลายได้ เนื่องจาก PMB มีวงอะโรมาติกที่ไม่มีขั้วอยู่ในโครงสร้างเมื่อเกิดปฏิกิริยากับหมู่เอมีนของไคโตซานทำให้โครงสร้างและความมีขั้วของไคโตซานเปลี่ยนแปลงไป จึงสามารถละลายได้ในตัวทำละลายที่มีขั้วต่ำลง [42] นอกจากนี้ความเคอะของวงเบนซีนในโครงสร้างยังผลักให้สายโซ่ไคโตซานแยกออกจากกัน ทำให้พันธะไฮโดรเจนบางส่วนถูกทำลายไป ตัวทำละลายจึงสามารถแทรกเข้าไปในโครงสร้างแล้วเกิดการละลายได้ง่ายขึ้นและเมื่อเปรียบเทียบกับระหว่างอนุพันธ์ไคโตซาน (CB, CB1.5 และ CB2) พบว่าที่เวลา 24 ชั่วโมง CB2 สามารถละลายในตัวทำละลายกรดอะซิติกผสมแอลกอฮอล์ได้ดีที่สุด อย่างไรก็ตาม CB2 ยังมีข้อเสียคือ ต้องใช้กรดอินทรีย์เป็นตัวช่วยในการละลาย โดยโปรตอนหมู่เอมีนของอนุพันธ์ไคโตซานที่ไม่ได้เกิดปฏิกิริยาให้อยู่ในรูปของไอออนบวก ($-NH_3^+$) แล้วสร้างพันธะกับไอออนลบในระบบตัวทำละลายเพื่อให้เกิดการละลาย ซึ่งกรดเป็นอันตรายต่อร่างกายของมนุษย์ งานวิจัยนี้จึงเลือก CB2 ทำปฏิกิริยากับกรดอะคริลิกต่อ เพื่อปรับปรุงสมบัติการละลายต่อไป

ตารางที่ 4.2 ผลการละลายของโคโคซานและอนุพันธ์โคโคซานในตัวทำละลาย 10 ชนิด

ตัวทำละลาย	โคโคซาน						CB						CB1.5						CB2						CB2A					
	1 h	3 h	24 h	1 h	3 h	24 h	1 h	3 h	24 h	1 h	3 h	24 h	1 h	3 h	24 h	1 h	3 h	24 h	1 h	3 h	24 h	1 h	3 h	24 h	1 h	3 h	24 h	1 h	3 h	24 h
น้ำกลั่น	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
1% กรดอะซิติก/น้ำ	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
0.5% กรดอะซิติก/50% เอทานอล	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
0.5% กรดอะซิติก/50% เมทานอล	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
0.5% กรดอะซิติก/50% ไอโซโพรพานอล	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
60% เอทานอล/น้ำ	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
60% เมทานอล/น้ำ	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
60% ไอโซโพรพานอล/น้ำ	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
ไดเมทิลซัลโฟไซด์	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
ไดเมทิลฟอร์มาไมด์	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I

หมายเหตุ S = ละลาย, P = ละลายบางส่วน, Sw = บวมตัว, I = ไม่ละลาย

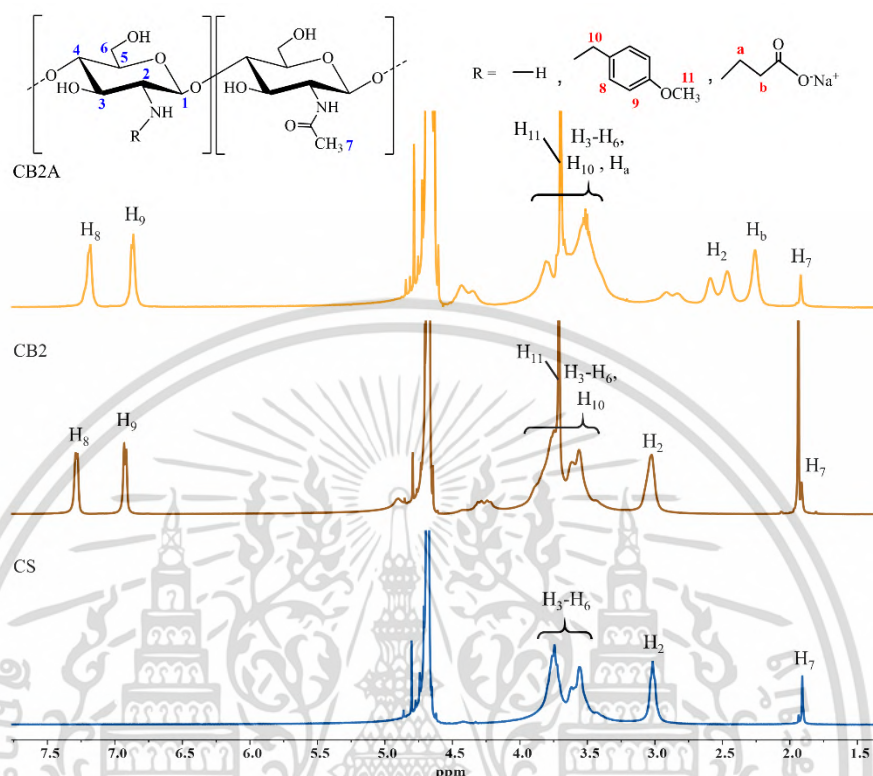


รูปที่ 4.3 FT-IR สเปกตรัมของไคโตซาน (CS), CB2 และ CB2A

4.3.2 Proton nuclear magnetic resonance ($^1\text{H-NMR}$)

จาก $^1\text{H-NMR}$ สเปกตรัม (รูปที่ 4.4) ของไคโตซานพบพีคที่ 1.86 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณโปรตอนของเมทิล (H_7) ในหมู่อะเซตาไมด์ของไคโตซาน ส่วนพีค Singlet ที่ 3.01 ppm และพีค Multiple ในช่วง 3.43-3.82 ppm เป็นสัญญาณโปรตอนของ Glucosamine units (H_2) และ Non-anomeric (H_3 - H_6) ตามลำดับ [85, 86] สำหรับสเปกตรัมของ CB2 พบสัญญาณโปรตอนเกิดขึ้นใหม่ที่ 6.92 และ 7.28 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณโปรตอนของวงอะโรมาติกที่ตำแหน่ง H_9 และ H_8 ตามลำดับ ซึ่ง H_9 มีค่า Chemical shift ต่ำกว่า H_8 เนื่องจาก H_9 อยู่ใกล้หมู่ให้อิเล็กตรอน ($-\text{OCH}_3$) ทำให้มีความหนาแน่นของอิเล็กตรอนสูง เกิดการบดบัง (Shielding) มาก ค่า Chemical shift จึงมีค่าต่ำกว่า H_8 นอกจากนี้ยังพบพีคของกรดอะมิโนเกิดขึ้นบริเวณตำแหน่ง H_7 ของหมู่อะเซตาไมด์ เนื่องจากการทำให้บริสุทธิ์ไม่สามารถกำจัดกรดอะมิโนซึ่งใช้เป็นตัวทำละลายออกได้หมด ทำให้มีกรดอะมิโนบางส่วนตกค้างอยู่ใน CB2 ส่วน CB2A พบพีคใหม่ที่ 2.26 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณโปรตอนของเมทิลีนตำแหน่ง H_6 [87] นอกจากนี้ยังพบว่าโปรตอนตำแหน่ง H_2 ขยับไปทาง Red shift และ Split เป็น 2 พีคที่ค่า Chemical shift เท่ากับ 2.46 และ 2.59 ppm เนื่องจากสภาพแวดล้อมที่แตกต่างกันของ mono-Carboxyethylated และ di-Carboxyethylated amines [88] และจาก $^1\text{H-NMR}$ สเปกตรัมของ CB2A ไม่พบพีคของกรดอะมิโนบริเวณ H_7 เนื่องจากการทำให้บริสุทธิ์ใช้วิธีไดอะไลซิส ทำให้กรดอะมิโนซึ่งเป็นโมเลกุลขนาดเล็กถูกกำจัดไป จึงไม่มีกรดอะมิโนตกค้างใน CB2A ซึ่งจาก $^1\text{H-NMR}$ สเปกตรัม สามารถนำพื้นที่ใต้พีคมาคำนวณหาอัตราส่วนของสาร

การจัดหมู่เอซิทิลดั่งสมการที่ 3.2 และร้อยละการแทนที่ดั่งสมการที่ 3.3 และ 3.4 ได้ค่าดังตารางที่ 4.3



รูปที่ 4.4 $^1\text{H-NMR}$ สเปกตรัมของไคโตซาน (CS), CB2 และ CB2A

ตารางที่ 4.3 ค่าร้อยละการกำจัดหมู่เอซิทิล (%DD) และร้อยละการแทนที่ (%DS)

ตัวอย่าง	%DD	%DS	
		PMB	กรดอะคริลิก
ไคโตซาน	95.0	-	-
CB2	95.7	27.9	-
CB2A	95.3	27.9	33.8

จากตารางที่ 4.3 พบว่าการสังเคราะห์อนุพันธ์ไคโตซาน ทั้ง CB2 และ CB2A ผ่านปฏิกิริยาซิฟเบสและปฏิกิริยาการเติมแบบไมเคิล มีค่า %DD ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับไคโตซาน แสดงว่าการสังเคราะห์ CB2 และ CB2A ไม่ส่งผลต่อ %DD และเมื่อคำนวณค่า %DS พบว่ามีค่าเท่ากับ 27.9% (PMB) และ 33.8% (กรดอะคริลิก) จากผล $^1\text{H-NMR}$ ดังกล่าวสามารถยืนยันการดัดแปรโครงสร้างทางเคมีของไคโตซานด้วย PMB และกรดอะคริลิกได้

4.3.3 Elemental analysis (EA)

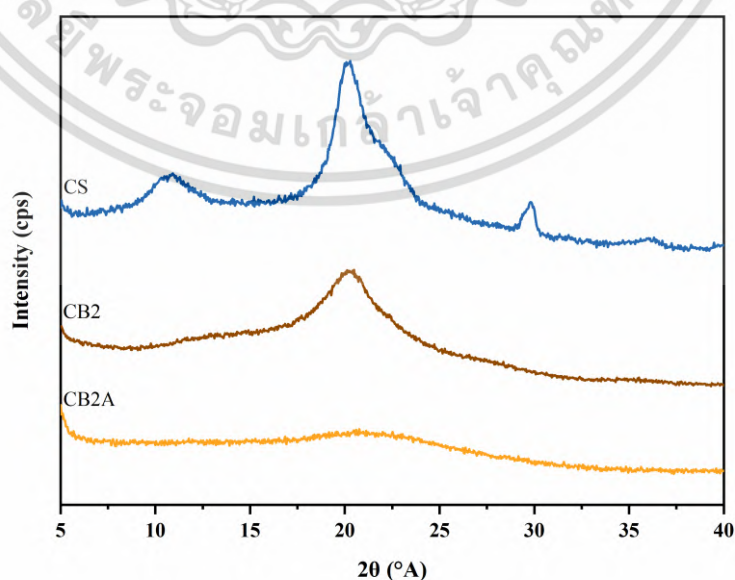
จากผลการวิเคราะห์หาธาตุองค์ประกอบด้วยเครื่อง Elemental analyzer สามารถแสดงค่าเปอร์เซ็นต์ธาตุองค์ประกอบของไคโตซานและอนุพันธ์ของไคโตซานได้ดังตารางที่ 4.4

ตารางที่ 4.4 เปอร์เซ็นต์ธาตุองค์ประกอบของไคโตซานและอนุพันธ์ของไคโตซาน

ตัวอย่าง	Element, %			% DS			
	C	H	N	EA		¹ H-NMR	
				PMB	กรดอะคริลิก	PMB	กรดอะคริลิก
ไคโตซาน	38.94	6.46	7.21	-	-	-	-
CB2	44.32	6.99	6.07	27.7	-	27.9	-
CB2A	40.73	6.17	4.83	27.7	44.0	27.9	33.8

จากตารางที่ 4.4 เมื่อเทียบกับไคโตซานพบว่า CB2 และ CB2A มี %C เพิ่มขึ้นและ %N ลดลง เป็นผลมาจากการต่อกิ่ง PMB และกรดอะคริลิกบนโครงสร้างของไคโตซาน ซึ่งเปอร์เซ็นต์ธาตุองค์ประกอบสามารถนำมาคำนวณหาค่า %DS ได้เท่ากับ 27.9 (PMB) และ 43.5% (กรดอะคริลิก) และเมื่อเปรียบเทียบ %DS จากเทคนิค EA (คำนวณจากสมการที่ 3.5 และ 3.6) กับเทคนิค ¹H-NMR พบว่า %DS ของ PMB มีค่าใกล้เคียงกัน ส่วน %DS ของกรดอะคริลิกที่ได้จากเทคนิค EA มีค่าสูงกว่าเล็กน้อย ความคลาดเคลื่อนของค่า %DS อาจเกิดจากการมีสารตกค้าง เนื่องจากไม่สามารถกำจัดออกได้หมดในขั้นตอนการทำให้บริสุทธิ์และขึ้นกับเทคนิคที่ใช้ในการประเมินค่า

4.3.4 X-ray diffraction (XRD)

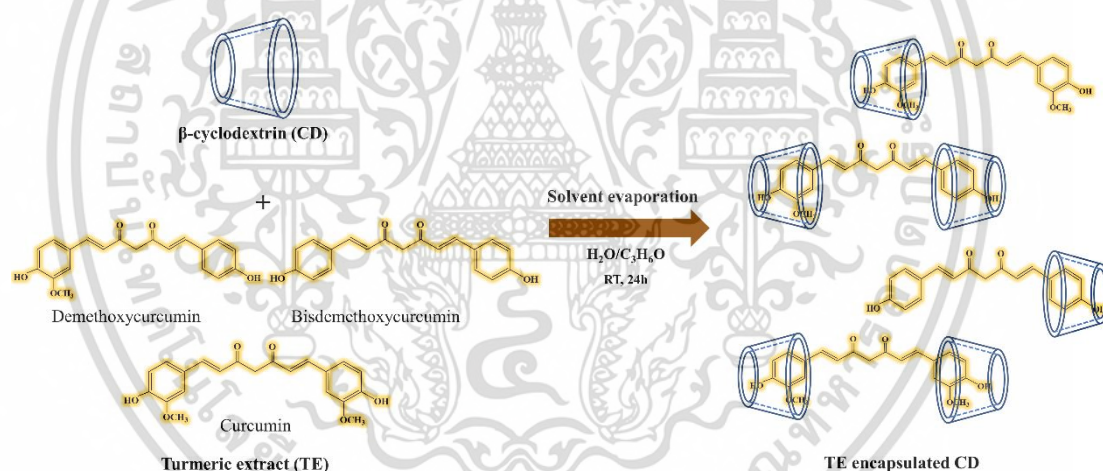


รูปที่ 4.5 XRD pattern ของไคโตซาน (CS), CB2 และ CB2A

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนลิขสิทธิ์ โดยไม่อนุญาตให้นำไปเผยแพร่โดยไม่ได้รับอนุญาตจากเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

จากรูปที่ 4.5 พบว่าไคโตซานเป็นพอลิเมอร์แบบกึ่งผลึก โดยมีการจัดเรียงตัวของระนาบผลึกที่ชัดเจน 3 แบบคือ (020), (200) และ (220) ที่ 2θ เท่ากับ 10.9° , 20.1° และ 22.0° ตามลำดับ [89] ซึ่งที่ 2θ เท่ากับ 10.9° และ 20.1° มีลักษณะผลึกเป็นแบบ I และ II ตามลำดับ [90] ส่วนพีคที่ 2θ เท่ากับ 22.0° เป็นพีคของ Calcite และ Calcium phosphate ที่เหลือจากขั้นตอนการสกัดสารตั้งต้นไคโตซาน [91] เมื่อเปรียบเทียบกับไคโตซาน พบว่าพีค 2θ ที่ 10.9° และ 22.0° ใน CB2 หายไป ส่วนพีคที่ 20.1° มี Intensity ลดลงและฐานของพีคกว้างขึ้น เนื่องจากความเกาะเกาะของ PMB บนโครงสร้างของไคโตซานทำให้ผลึกบางส่วนของไคโตซานถูกทำลายไป ในขณะที่ CB2A แทบไม่พบพีค เนื่องจากความเกาะเกาะของโครงสร้างที่เพิ่มมากขึ้นเมื่อทำปฏิกิริยากับกรดอะคริลิกและเมื่อคำนวณหาค่าความเป็นผลึก (Crl) จากสมการที่ 3.7 ของไคโตซาน, CB2 และ CB2A พบว่ามีค่าเท่ากับ 57.91%, 39.87% และ 14.87% ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่าการดัดแปรโครงสร้างทางเคมีของไคโตซานด้วย PMB และกรดอะคริลิก ส่งผลให้ผลึกของไคโตซานลดลงและเปลี่ยนไปอยู่ในรูปของอสัณฐาน

4.4 การเตรียมสารสกัดขมิ้นชันห่อหุ้มด้วยเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน (CDTE)

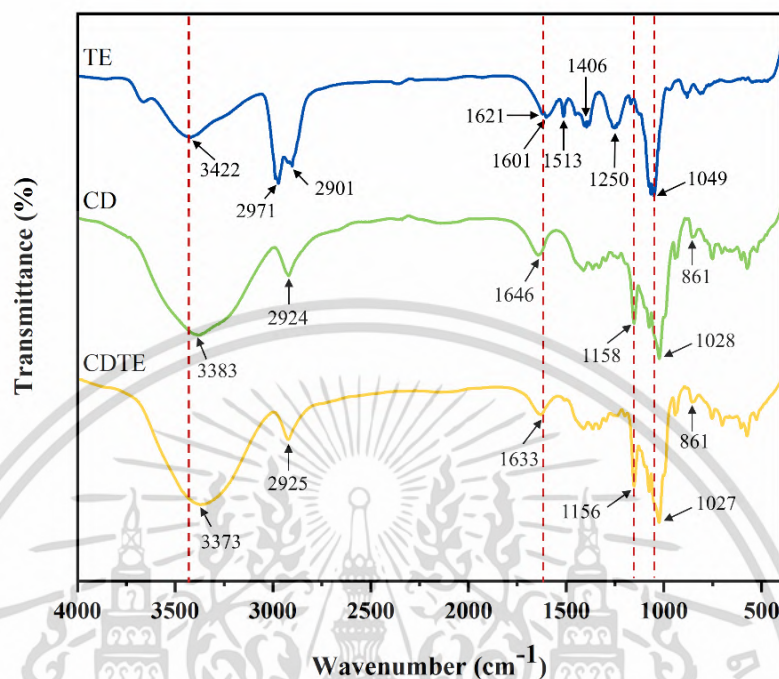


รูปที่ 4.6 การเตรียมสารสกัดขมิ้นชันห่อหุ้มด้วยเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน (CDTE)

การเตรียม CDTE โดยปรับเปลี่ยนปริมาณ TE เป็น 5, 10, 20 และ 30% โดยน้ำหนักของ CD พบว่าที่ 20% มีค่าการดูดกลืนแสงสูงที่สุดเมื่อเทียบกับ 5, 10 และ 30% ในงานวิจัยนี้จึงเลือก CDTE ที่ 20% ในการเตรียมฟิล์ม ซึ่ง CDTE ที่เตรียมได้อาจเกิดจากการที่ CD จับกับ TE ทั้งแบบ 1 ข้างและ 2 ข้าง (Inclusion complex) ดังรูปที่ 4.6

4.5 การตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์ของ CDTE

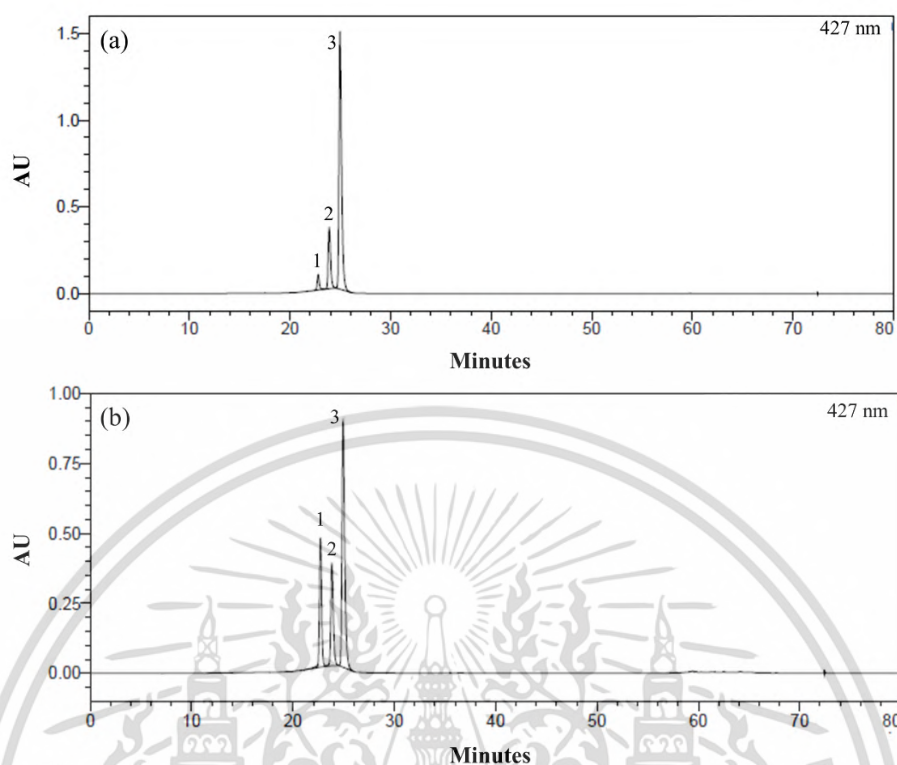
4.5.1 Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR)



รูปที่ 4.7 FT-IR สเปกตรัมของ TE, CD และ CDTE

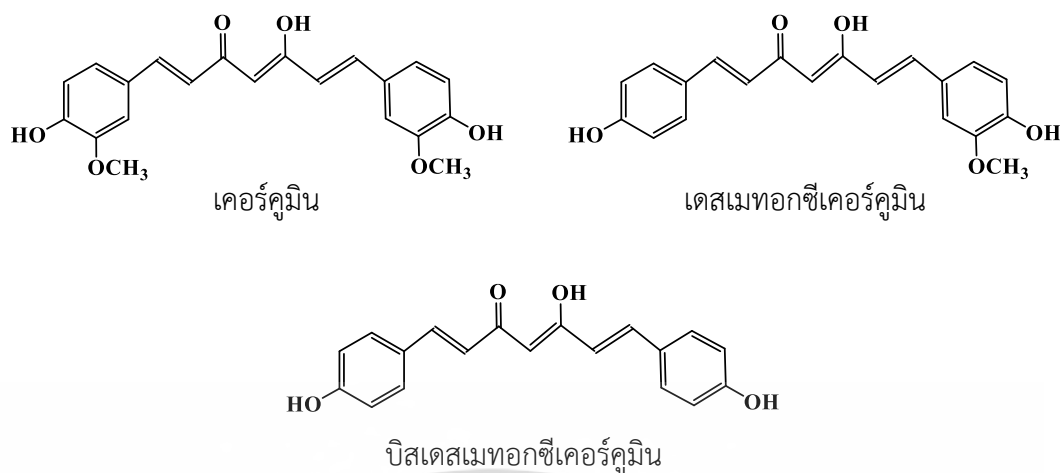
จากรูปที่ 4.7 FT-IR สเปกตรัมของ TE พบพีกที่มีลักษณะกว้างที่ 3422 cm^{-1} ซึ่งเป็นสัญญาณการสั่นของ O-H stretching พีกที่ 2971 และ 2901 cm^{-1} เป็นการสั่นของ C-H stretching ส่วนพีกของ C=O ที่เป็นเอกลักษณ์สำคัญของ TE [58] พบที่ 1621 cm^{-1} นอกจากนี้ยังพบพีกที่ 1601 และ 1513 cm^{-1} ซึ่งเป็นการสั่นของ C=C stretching ในวงเบนซีน รวมถึงพีกที่ 1406 , 1250 และ 1049 cm^{-1} ซึ่งเป็นพีกของ Olefinic C-H bending, Aromatic C-O stretching และ C-O-C stretching ตามลำดับ สำหรับสเปกตรัมของ CD พบพีกการสั่นของ O-H (3383 cm^{-1}) และ C-H stretching (2924 cm^{-1}) ส่วนพีกที่ 1646 cm^{-1} เป็นพีกการสั่นของ H-O-H ของน้ำในโมเลกุล CD [92] และยังพบพีกที่ 1158 , 1028 และ 861 cm^{-1} ซึ่งเป็นพีกของ C-O, C-O-C glucose units และ C-O-C ของวง CD ตามลำดับ [93, 94] ส่วนสเปกตรัมของ CDTE พบว่าพีกที่สำคัญมีลักษณะคล้ายกับ CD เนื่องจาก TE ถูกห่อหุ้มด้วย CD นอกจากนี้ยังพบว่าพีก C=O stretching ที่เป็นเอกลักษณ์ของ TE ขยับจาก 1621 เป็น 1633 cm^{-1} ซึ่งเป็นผลจากการซ้อนทับกันของพีก CD ที่ 1646 cm^{-1} และเมื่อเปรียบเทียบกับ CD ยังพบว่าสเปกตรัมของ CDTE เกิดการขยับเล็กน้อยที่พีกการสั่นของ O-H stretching จาก 3383 cm^{-1} เป็น 3373 cm^{-1} จากผลของ FT-IR สเปกตรานี้สามารถอนุมานได้ว่า TE ถูกห่อหุ้มด้วย CD กลายเป็น CDTE

4.5.2 High performance liquid chromatography (HPLC)



รูปที่ 4.8 HPLC โครมาโตแกรมของ (a) เคอร์คูมิน และ (b) สารสกัดขมิ้นชัน (TE)

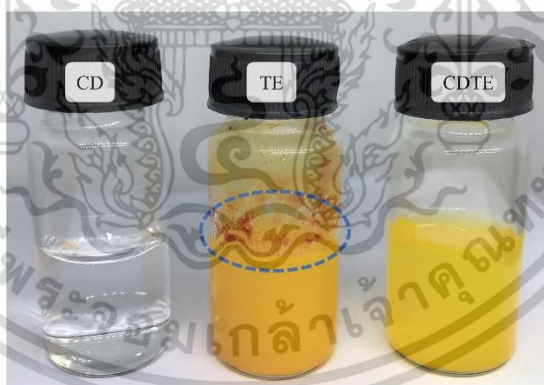
เพื่อตรวจสอบองค์ประกอบของสารที่อยู่ใน TE จึงนำ TE มาตรวจวิเคราะห์ด้วยเทคนิค HPLC จากผล HPLC ตรวจวัดที่ความยาวคลื่น 427 นาโนเมตร พบว่า TE (รูปที่ 4.8 (b)) มีองค์ประกอบอยู่ 3 ชนิดและเมื่อเทียบกับโครมาโตแกรมของเคอร์คูมินดังรูปที่ 4.8 (a) พบว่า TE มีปริมาณเคอร์คูมิน (3) มากที่สุด รองลงมาคือ บิสเดสเมทอกซีเคอร์คูมิน (1) และเดสเมทอกซีเคอร์คูมิน (2) ตามลำดับ ซึ่งองค์ประกอบทั้ง 3 ชนิดที่กล่าวมาเป็นองค์ประกอบหลักในเคอร์คูมินอยด์ ซึ่งเป็นสารกลุ่มพอลิฟีนอล (ดังรูปที่ 4.9) ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพหลายอย่าง เช่น ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ ต้านการอักเสบ รวมถึงต้านเชื้อจุลินทรีย์ จากผลของ HPLC ยืนยันได้ว่า องค์ประกอบหลักใน TE เป็นสารกลุ่มเคอร์คูมินอยด์ โดยมีเคอร์คูมินเป็นองค์ประกอบหลัก ซึ่งมีสมบัติที่ดีในการใช้เป็นตัวยาสสมุนไพรรักษาสุขภาพ



รูปที่ 4.9 โครงสร้างของเคอร์คูมินอยด์

4.5.3 การทดสอบการละลาย

การละลายน้ำของ CD, TE และ CDTE แสดงดังรูปที่ 4.10 ซึ่งจากผลการละลายพบว่า CD มีสมบัติในการละลายน้ำที่ดี ส่วน TE ละลายน้ำได้บางส่วน สารละลายที่ได้ขุ่นและมีบางส่วนที่ไม่ละลายจับตัวเป็นก้อนบริเวณข้างภาชนะเหนือสารละลายและที่ก้นภาชนะ เนื่องจากความแตกต่างระหว่างขั้วของน้ำและ TE ในขณะที่ CDTE สามารถละลายน้ำได้ดี ซึ่งเป็นการพิสูจน์ได้ว่า TE ถูกห่อหุ้มด้วย CD



รูปที่ 4.10 การละลายน้ำของ CD, TE และ CDTE (5 mg/mL)

4.6 การตรวจสอบสมบัติของฟิล์ม

จากผลทดสอบการละลายของ CB2A พบว่าสามารถละลายได้ดีใน 60%v/v เมทานอล, เอทานอลและไอโซโพรพานอล แต่ในการเตรียมฟิล์มเลือกเตรียมสารละลาย CB2A-TE, CB2A-CD-TE และ CB2A-CDTE ที่ 50%v/v เอทานอล แม้ว่า TE เป็นตัวยาที่ละลายได้ดีในเอทานอล แต่ที่ 60%v/v เอทานอล พบว่า CDTE ละลายได้ไม่ดี สารละลายที่ได้ขุ่น เนื่องจาก CDTE มีสภาพขั้วที่สูง เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

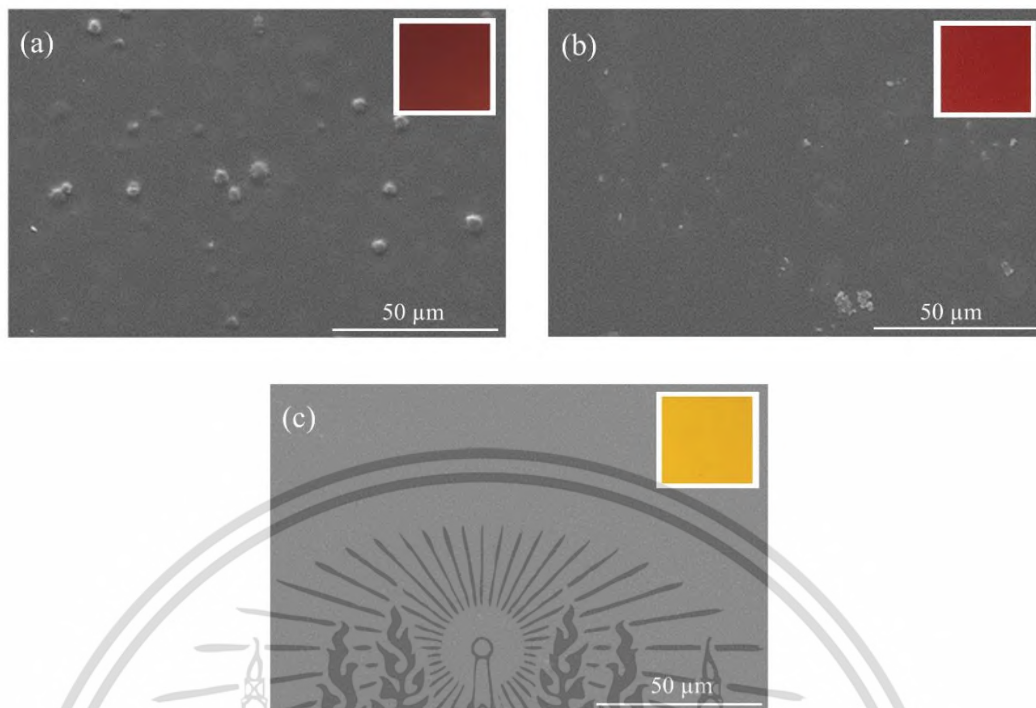
กว่า สามารถละลายได้ดีในน้ำ จึงลดเปอร์เซ็นต์เอทานอลลงเป็น 50% เพื่อให้เกิดการละลายที่สมบูรณ์ ฟิล์ม CB2A-TE, CB2A-CD-TE และ CB2A-CDTE ถูกเตรียมโดยวิธีการระเหยตัวทำละลาย (Solvent casting) ที่อุณหภูมิห้อง โดยฟิล์ม CB2A-TE และ CB2A-CD-TE ที่เตรียมได้มีสีแดงเข้ม ในขณะที่ฟิล์ม CB2A-CDTE มีสีเหลืองอ่อน (ดังรูป 4.11) ซึ่งสีเหลืองอ่อนของฟิล์ม CB2A-CDTE เกิดจากการที่ CD ห่อหุ้ม TE เอาไว้เกิดเป็นสารเชิงซ้อน ซึ่งทำให้สีของฟิล์มอ่อนลง แสดงให้เห็นถึงความเสถียรของ TE ในโพรงของ CD [93] และเมื่อคำนวณหาปริมาณ TE ต่อฟิล์ม 1 แผ่นพบว่า ฟิล์ม CB2A-TE, CB2A-CD-TE และ CB2A-CDTE มี TE อยู่ประมาณ 6.0, 6.0 และ 5.9 mg ตามลำดับ (โคโคซาน 1 กรัม มี TE ประมาณ 0.1 กรัม)



รูปที่ 4.11 สีของฟิล์มที่เตรียมด้วยวิธีการระเหยตัวทำละลาย

4.6.1 สัณฐานวิทยาของฟิล์ม (Morphology)

การตรวจสอบสัณฐานวิทยาของฟิล์มที่บริเวณพื้นผิว ดังรูปที่ 4.12 พบว่าฟิล์ม CB2A-TE มีพื้นผิวที่ขรุขระและไม่เป็นเนื้อเดียวกัน เนื่องจากการละลายน้ำที่ไม่ดีของ TE ซึ่งสอดคล้องกับผลการละลายดังรูปที่ 4.10 ส่วนฟิล์มของ CB2A-CD-TE พบว่าพื้นผิวของฟิล์มมีความขรุขระลดลงและเป็นเนื้อเดียวกันมากขึ้นเป็นเพราะ CD บางส่วนอาจจับกับ TE ทำให้ TE ละลายน้ำได้ดีขึ้น อย่างไรก็ตาม ยังคงมี TE อิสระที่ไม่ถูกห่อหุ้มด้วย CD จึงทำให้พื้นผิวของฟิล์มยังคงแยกเฟสกันอยู่ ในขณะที่พื้นผิวของฟิล์ม CB2A-CDTE เรียบและไม่มีการแยกเฟสกัน ซึ่งเกิดจากการที่ CD ห่อหุ้ม TE ได้หมด จึงไม่มี TE อิสระหลงเหลือ ทำให้พื้นผิวของฟิล์ม CB2A-CDTE เรียบและเป็นเนื้อเดียวกันมากกว่าเมื่อเทียบกับฟิล์ม CB2A-CD-TE



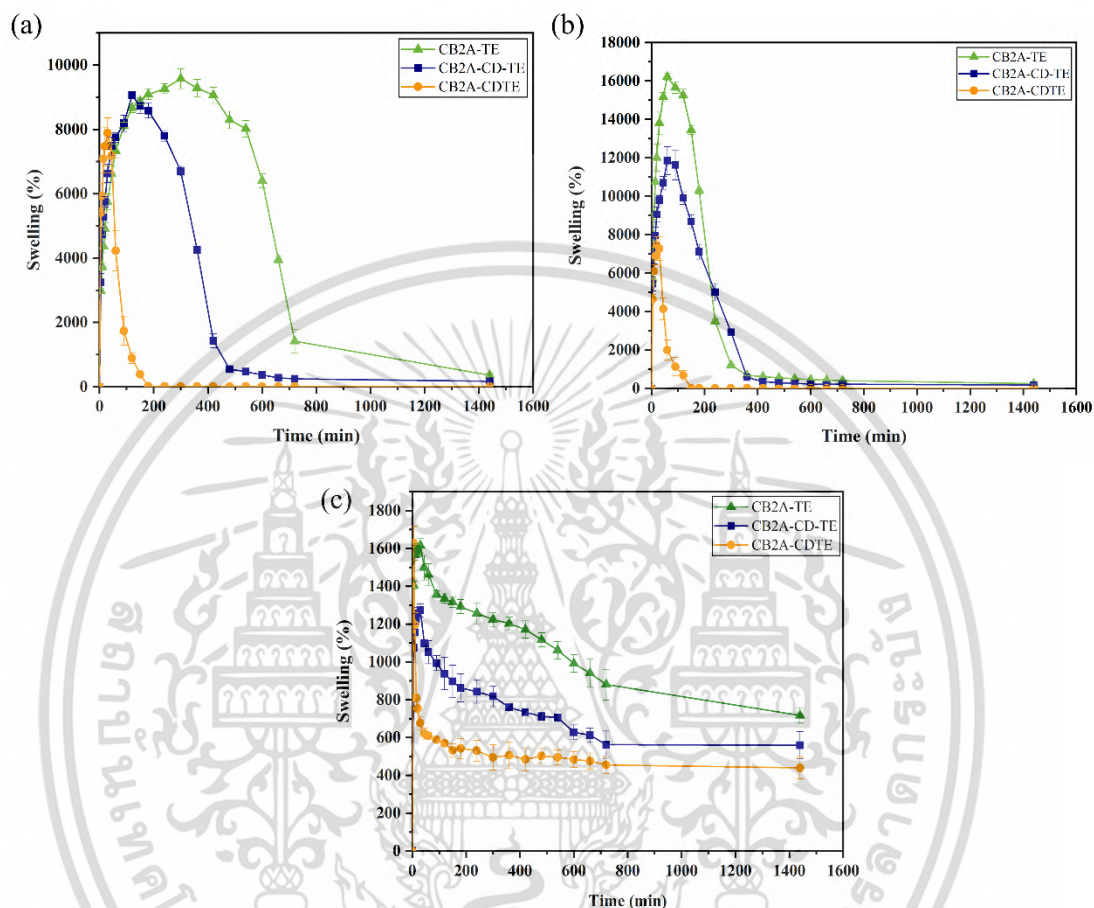
รูปที่ 4.12 ภาพถ่ายพื้นผิวของฟิล์มด้วย SEM (a) ฟิล์ม CB2A-TE, (b) ฟิล์ม CB2A-CD-TE และ (c) ฟิล์ม CB2A-CDTE ที่กำลังขยาย 3000x

4.6.2 พฤติกรรมการบวมตัวและค่าของแรงดึงของฟิล์ม

พฤติกรรมการบวมตัวของฟิล์ม CB2A-TE, CB2A-CD-TE และ CB2A-CDTE ในน้ำกลั่นที่อุณหภูมิห้อง แสดงดังรูปที่ 4.13 (a) พฤติกรรมการบวมตัวในช่วงต้นสูงขึ้นเทียบกับเวลา ซึ่งเป็นช่วงที่ฟิล์มมีอัตราการดูดซับน้ำสูงกว่าการละลายของฟิล์มและที่จุดสูงสุดอัตราการดูดซับน้ำเท่ากับอัตราการละลายของฟิล์ม เมื่ออัตราการละลายของฟิล์มมีค่ามากกว่าอัตราการดูดซับน้ำ ค่าการบวมตัวจะลดต่ำลงจนมีค่าเข้าใกล้ศูนย์ เมื่อฟิล์มเสียหายหรือละลายหมด จากผลการทดสอบ พบว่าฟิล์ม CB2A-CDTE มีค่าการบวมตัวที่น้อยกว่าฟิล์ม CB2A-CD-TE และ CB2A-TE ตามลำดับ เนื่องจากความชอบน้ำที่ต่างกันของ CDTE, CD-TE และ TE ในฟิล์ม ($CDTE > CD-TE > TE$) โดย CDTE มีความชอบน้ำมากจึงถูกปลดปล่อยจากฟิล์มได้มาก ค่าการบวมตัวจึงต่ำกว่าฟิล์มที่มี CD-TE และ TE ตามลำดับ ฟิล์มทั้ง 3 สูตรมีค่าการบวมตัวที่ลดลงอย่างรวดเร็วในช่วงท้าย เนื่องจากเกิดการสลายตัวของฟิล์ม CB2A ที่มีความชอบน้ำ ซึ่งสอดคล้องกับค่าของแรงดึงดังตารางที่ 4.5 และเมื่อนำฟิล์มไปทดสอบในน้ำที่อุณหภูมิ 37°C ดังรูปที่ 4.13 (b) พบว่าอุณหภูมิที่สูงขึ้น ส่งผลให้ฟิล์มทั้ง 3 สูตรมีค่าการบวมตัวที่สูง สารถูกปลดปล่อยจากฟิล์มและเกิดการสลายตัวของฟิล์มอย่างรวดเร็วเมื่อเทียบกับการทดสอบในน้ำที่อุณหภูมิห้อง ส่วนพฤติกรรมการบวมตัวของฟิล์มในสารละลาย PBS ที่อุณหภูมิ 37°C แสดงดังรูปที่ 4.13 (c) พบว่า ฟิล์มทั้ง 3 สูตร มีค่าการบวมตัวน้อยกว่าในน้ำและค่าการบวมตัว

ค่อย ๆ ลดลงเมื่อเวลาผ่านไป ซึ่งแสดงว่าสารถูกปลดปล่อยจากฟิล์มอย่างช้า ๆ และฟิล์มมีอัตราการ
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สลายตัวที่ต่ำลง เมื่อเทียบกับใน 3 สูตร พบว่าฟิล์ม CB2A-CDTE มีการปลดปล่อยสารจากฟิล์มได้มากที่สุด รองลงมาคือ CB2A-CD-TE และ CB2A-TE ตามลำดับ ซึ่งเป็นสมบัติที่ดีของฟิล์มปลดปล่อยยา สอดคล้องกับสมบัติการละลายในน้ำหรือสารละลายน้ำที่แตกต่างกันของ CDTE, CD-TE และ TE



รูปที่ 4.13 พฤติกรรมการบวมตัวของฟิล์ม (a) น้ำกลั่น (RT), (b) น้ำกลั่น (37°C) และ (c) สารละลาย PBS (37°C)

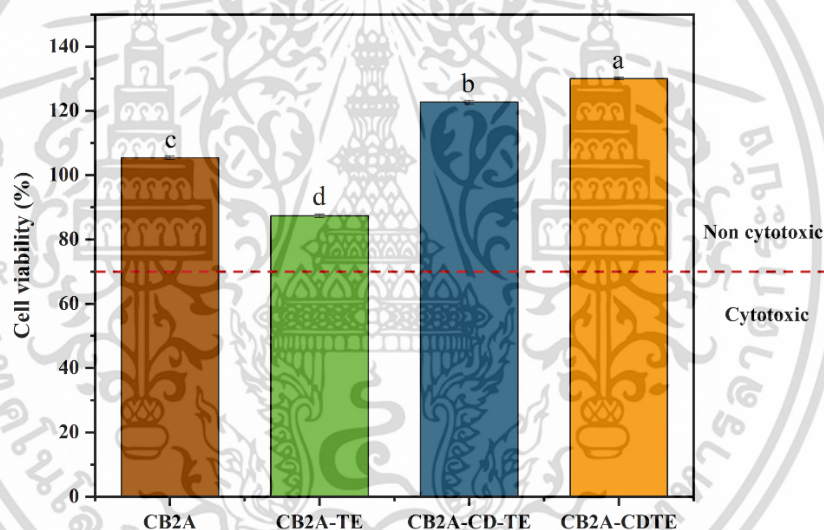
ตารางที่ 4.5 ค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งที่เหลือในน้ำกลั่น (RT), น้ำกลั่น (37°C) และสารละลาย PBS (37°C) ที่เวลา 24 ชั่วโมง

ตัวอย่าง	ของแข็งที่เหลือ (%)		
	น้ำกลั่น (RT)	น้ำกลั่น (37°C)	PBS (37°C)
CB2A-TE	8.48	2.57	75.86
CB2A-CD-TE	4.45	2.28	56.72
CB2A-CDTE	2.40	2.01	29.27

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

4.6.3 สมบัติความเป็นพิษต่อเซลล์

ความเป็นพิษต่อเซลล์ของฟิล์ม CB2A, CB2A-TE, CB2A-CD-TE และ CB2A-CDTE บนเซลล์ผิวหนังมนุษย์ (HaCaT cell) ถูกทดสอบด้วยเทคนิค MTT assay จากรูปที่ 4.14 ฟิล์ม CB2A, CB2A-TE, CB2A-CD-TE และ CB2A-CDTE มีค่าเปอร์เซ็นต์การมีชีวิตของเซลล์เท่ากับ 105%, 87%, 122% และ 130% ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับฟิล์ม CB2A พบว่า ฟิล์ม CB2A-TE มีค่าเปอร์เซ็นต์การมีชีวิตของเซลล์ลดลง เนื่องจากความเป็นพิษของเคอร์คูมินใน TE [95] ส่วนฟิล์มที่มี CD (CB2A-CD-TE และ CB2A-CDTE) พบว่ามีค่าเพิ่มขึ้น เนื่องจากเคอร์คูมินใน TE ถูกห่อหุ้มด้วย CD ที่มีความเป็นพิษต่ำ ทำให้ระบบมีความเข้ากันได้ทางชีวภาพเพิ่มขึ้นและยังทำให้เกิดสภาพแวดล้อมที่เหมาะสมสำหรับการเจริญเติบโตของเซลล์ จากผลที่กล่าวมาค่าเปอร์เซ็นต์การมีชีวิตของเซลล์ของฟิล์มทั้ง 4 สูตร มีค่าสูงกว่า 70% จึงยืนยันได้ว่าฟิล์มไม่มีความเป็นพิษต่อเซลล์ ตามมาตรฐาน ISO 10993-5 [96] ดังนั้นฟิล์มทั้ง 4 สูตรปลอดภัยต่อการใช้งานบนผิวหนังของมนุษย์



รูปที่ 4.14 เปอร์เซนต์การมีชีวิตของเซลล์ (Cell viability) ของฟิล์มสูตรต่าง ๆ

4.6.4 สมบัติการต้านเชื้อแบคทีเรียของฟิล์ม

ผลการทดสอบสมบัติการต้านเชื้อแบคทีเรียของฟิล์ม CB2A-TE, CB2A-CD-TE และ CB2A-CDTE โดยใช้เทคนิค Agar well diffusion กับเชื้อแบคทีเรีย 2 ชนิด ได้แก่ *E. coli* (แกรมลบ) และ *S. aureus* (แกรมบวก) แสดงในตารางที่ 4.6 ซึ่งจากผลการทดสอบ พบว่าฟิล์มทั้ง 3 สูตร ไม่มีฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรียทั้ง *E. coli* และ *S. aureus* เนื่องจากโคโตซานมีน้ำหนักโมเลกุลสูง ทำให้สายโซ่มอเลกุลของโคโตซานเคลื่อนที่ได้ยาก จึงไม่สามารถยับยั้งเชื้อแบคทีเรียได้ นอกจากนี้ยังพบว่า สกัดจากขมิ้นชันไม่ก็สามารถแพร่ออกจากฟิล์มเมื่อไปยับยั้งเชื้อแบคทีเรียได้ จึงไม่พบ Clear

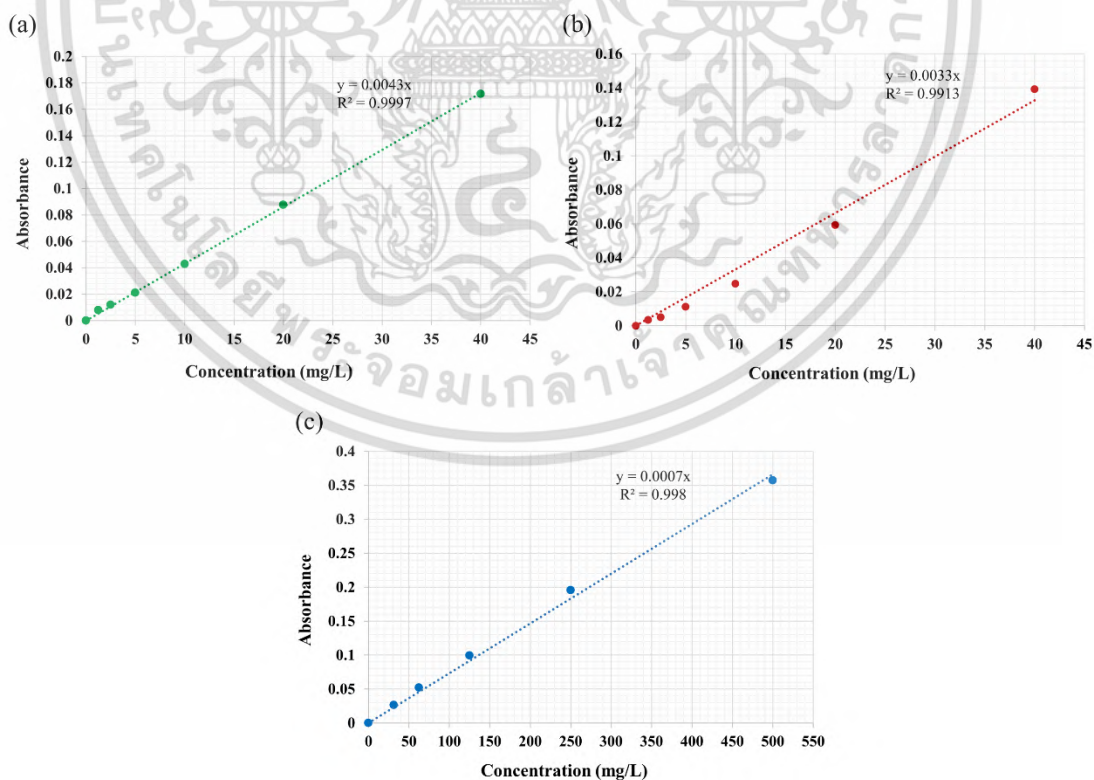
zone บริเวณรอบ ๆ ฟิล์ม ซึ่งอาจเกิดจากการใช้เทคนิคในการทดสอบที่ไม่เหมาะสมกับการทดสอบฟิล์มประเภทนี้

ตารางที่ 4.6 ผลการต้านเชื้อแบคทีเรีย *E. coli* และ *S. aureus* ของฟิล์ม

ตัวอย่าง	Zone diameter (mm)		Activity
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	
CB2A-TE	-	-	Inactivity
CB2A-CD-TE	-	-	Inactivity
CB2A-CDTE	-	-	Inactivity

4.6.5 พฤติกรรมการปลดปล่อยยาเบื้องต้นของฟิล์มไฮโดรเจล

ศึกษาพฤติกรรมการปลดปล่อย TE จากฟิล์ม CB2A-TE, CB2A-CD-TE และ CB2A-CDTE ในสารละลาย PBS ซึ่งเป็นสารจำลองสภาวะของเหลวในร่างกายที่อุณหภูมิ 37°C และให้แรงเขย่าเล็กน้อย จากนั้นคำนวณหาปริมาณ TE ที่ปลดปล่อยออกมาจากฟิล์ม โดยการเทียบกับกราฟมาตรฐาน TE, CD-TE และ CDTE ในสารละลาย PBS ดังรูปที่ 4.15



รูปที่ 4.15 กราฟมาตรฐานของ (a) TE, (b) CD-TE และ (c) CDTE ในสารละลาย PBS

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตัวอย่างการหาเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อย TE จากฟิล์มไฮโดรเจลในสารละลาย PBS

ตัวอย่างที่ 1 การหาปริมาณ TE ในฟิล์ม CB2A-TE ที่เวลา 1440 นาที (ซ้ำที่ 1)

ฟิล์ม CB2A-TE 1 แผ่น มี TE ทั้งหมด 6 มิลลิกรัม จากนั้นนำฟิล์มไปปลดปล่อยแบบสะสมในสารละลาย PBS 5 มิลลิลิตร พบว่าสารละลายในช่วงเวลา 960-1440 นาที มีค่าการดูดกลืนแสงเท่ากับ 0.59948

จากกราฟมาตรฐาน TE ในสารละลาย PBS

$$y = 0.0043x$$

ดังนั้น TE ที่ ช่วงเวลา 960-1440 นาที มีความเข้มข้น เท่ากับ $x = \frac{0.59948}{0.0043} = 226.2188 \text{ ppm}$

คิดเป็นความเข้มข้นสะสม (ผลรวมความเข้มข้นที่คำนวณ

ได้จากช่วงเวลาเริ่มต้นถึง 1440 นาที)

$$= 548.1410 \text{ ppm} = 0.5481 \text{ mg/mL}$$

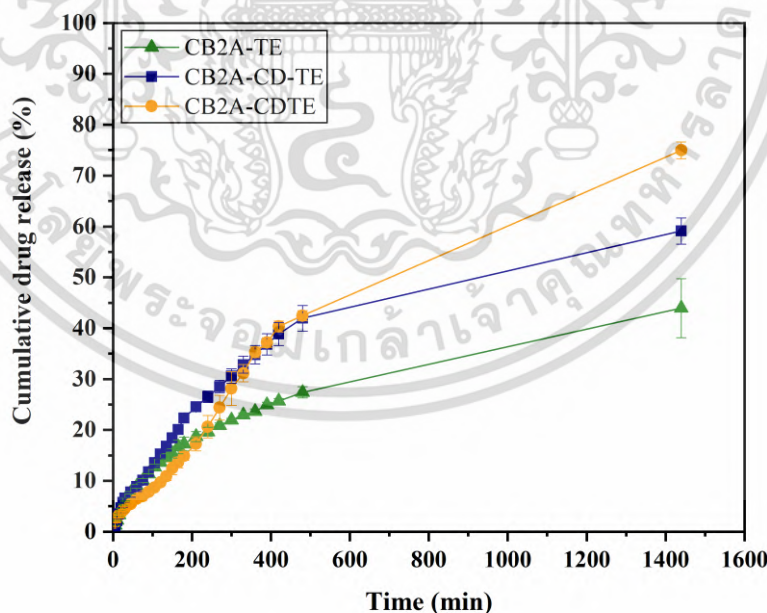
ปลดปล่อยในสารละลาย PBS 5 mL

$$= 0.5481 \times 5 = 2.7407 \text{ mg/5 mL}$$

ดังนั้นที่ 24 ชั่วโมง สามารถปลดปล่อย TE ได้

$$= \frac{2.7407}{6} \times 100 = 45.7 \%$$

สำหรับค่าเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยของฟิล์ม CB2A-CD-TE และ CB2A-CDTE ใช้การคำนวณในลักษณะเดียวกัน โดยปรับเปลี่ยนกราฟมาตรฐานในการเทียบเป็น CD-TE และ CDTE ในสารละลาย PBS ตามลำดับ ซึ่งผลการปลดปล่อยแสดงดังรูปที่ 4.16



รูปที่ 4.16 เปอร์เซ็นต์การปลดปล่อย TE ในสารละลาย PBS ที่อุณหภูมิ 37°C จากฟิล์ม

(a) CB2A-TE, (b) CB2A-CD-TE และ (c) CB2A-CDTE

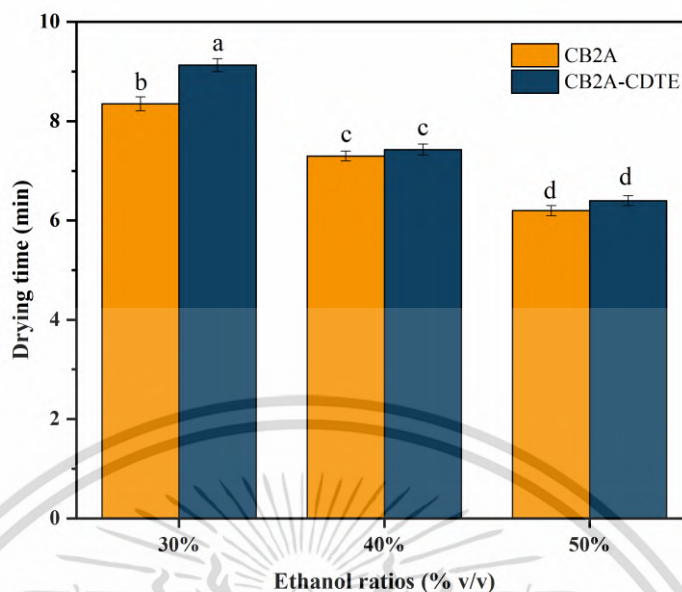
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

จากผลการศึกษาการปลดปล่อย TE พบว่า ฟิล์ม CB2A-CDTE มีการปลดปล่อยค่อนข้างสม่ำเสมอและเป็นเส้นตรง ในขณะที่ฟิล์ม CB2A-CD-TE และ CB2A-TE มีการปลดปล่อยที่ช้าและไม่สม่ำเสมอเมื่อเวลาเพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบที่เวลา 1440 นาทีพบว่า ฟิล์ม CB2A-CDTE สามารถปลดปล่อย TE ได้ 74.9% ส่วนฟิล์ม CB2A-CD-TE และ CB2A-TE ปลดปล่อยได้เพียง 59.1% และ 44.0% ตามลำดับ ซึ่งฟิล์ม CB2A-CDTE สามารถปลดปล่อย TE ได้มากที่สุด เป็นผลมาจากสมบัติการละลายน้ำที่สูงของ CDTE [58] ส่วนฟิล์ม CB2A-CD-TE อาจมีบางส่วนของ TE ถูกห่อหุ้มด้วย CD จึงทำให้สามารถปลดปล่อย TE ได้มากกว่าฟิล์ม CB2A-TE ที่ไม่ CD เป็นตัวช่วยพา นอกจากนี้การปลดปล่อย TE ยังขึ้นอยู่กับสมบัติความชอบน้ำและการบวมตัวของพอลิเมอร์เมทริกซ์ด้วย จากผลการปลดปล่อย TE จากฟิล์ม CB2A-CDTE แสดงให้เห็นถึงการปรับปรุงการละลายของ TE อย่างเห็นได้ชัด ซึ่งการละลายน้ำที่สูงขึ้นของ TE เป็นการเพิ่มโอกาสให้ TE สามารถซึมผ่านผิวหนังได้มากขึ้นและเมื่อนำข้อมูลจากการปลดปล่อยมาคำนวณค่าทางจลนศาสตร์ (Kinetic) ของการปลดปล่อย TE ผ่านเมทริกซ์ CB2A ดังแสดงในตารางที่ 4.7 พบว่าการปลดปล่อยสาร CDTE ของฟิล์ม CB2A-CDTE เป็นไปตามกลไกแบบ First order คือ อัตราการปลดปล่อยขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของ TE ซึ่งสอดคล้องกับความสามารถในการละลายน้ำของ CDTE สำหรับฟิล์ม CB2A-CD-TE และ CB2A-TE มีพฤติกรรมเป็นไปตามแบบจำลอง Higuchi ซึ่งสามารถอนุมานได้ว่าฟิล์ม CB2A ปลดปล่อย TE ออกมาอย่างช้า ๆ เนื่องจาก TE มีความสามารถในการละลายน้ำต่ำ นอกจากนี้ยังเป็นไปตามแบบจำลอง Korsmeyer-Peppas ($R^2 = 0.9802$) โดย n มีค่าสูงกว่า 0.5 หมายถึงกลไกแบบ non-Fickian transport ที่เกิดจากการแพร่ออกของ TE และการสลายตัวของ CB2A ซึ่งการที่ฟิล์ม CBA-CDTE สามารถปลดปล่อย TE ได้สูงเป็นการเพิ่มความเป็นไปได้ที่ TE จะซึมลงผิวหนัง ซึ่งเป็นลักษณะที่ดีของระบบนำส่งยา

ตารางที่ 4.7 ข้อมูลจลนศาสตร์การปลดปล่อยยาที่ได้จากการศึกษาการปลดปล่อยยาใน PBS (37°C) โดยแสดงในรูป Zero order, First order, Higuchi และ Korsmeyer-Peppas model

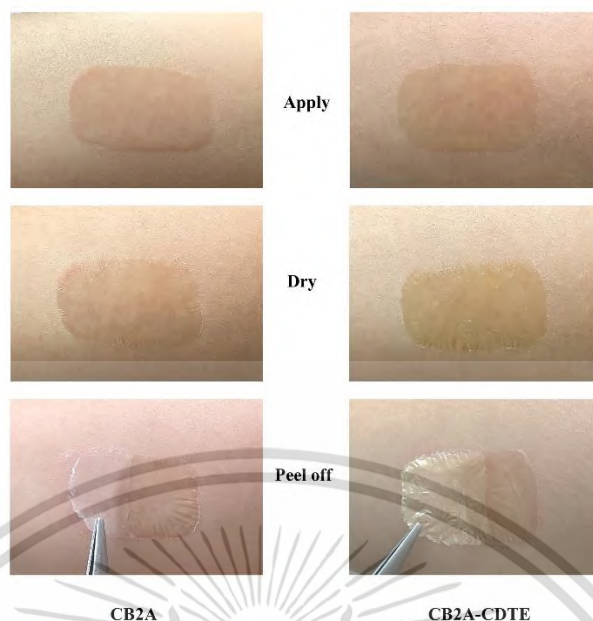
Formulation	Kinetic models								
	Zero order		First order		Higuchi model		Korsmeyer-Peppas model		
	R ²	k	R ²	k	R ²	k	R ²	k	n
CB2A-TE	0.8009	0.0315	0.8739	0.0005	0.9918	1.2467	0.9802	0.7586	0.5889
CB2A-CD-TE	0.7749	0.0462	0.8743	0.0007	0.9691	1.8346	0.9752	0.6173	0.6720
CB2A-CDTE	0.8990	0.0576	0.9847	0.0009	0.9413	2.0932	0.9517	0.5614	0.6532

4.7 การทดสอบเวลาในการแห้งตัวของสารละลาย



รูปที่ 4.17 เวลาในการแห้งตัวของสารละลาย CB2A และ CB2A-CDTE ที่อัตราส่วนเอทานอลต่างกัน

จากผลการปลดปล่อยยาและสมบัติต่าง ๆ ที่กล่าวมาข้างต้น พบว่าฟิล์มสูตร CB2A-CDTE เหมาะกับการนำมาทำเป็นฟิล์มปลดปล่อยยาบนผิวหนังมนุษย์ผ่านเทคนิค FFS มากที่สุด ซึ่ง FFS เป็นระบบที่ไม่ใช่ของแข็ง สามารถฉีดพ่นหรือทาบนผิวหนังและสร้างเป็นฟิล์มบาง ๆ หลังตัวทำละลายระเหย ดังนั้นเวลาในการแห้งตัวของสารละลายจึงเป็นสิ่งสำคัญ งานวิจัยนี้จึงนำสารละลาย CB2A-CDTE มาทดสอบเวลาในการแห้งตัวของสารละลาย จากผลการทดสอบ CB2A-CDTE เทียบกับ CB2A ที่อัตราส่วนเอทานอลเท่ากับ 30%, 40% และ 50% (แสดงดังรูปที่ 4.17) พบว่าเวลาในการแห้งตัวของสารละลายทั้ง 2 ลดลงเมื่ออัตราส่วนของเอทานอลเพิ่มขึ้น ($p < 0.05$) เนื่องจากเอทานอลมีจุดเดือดต่ำ จึงทำให้ระเหยได้ง่าย ซึ่งสารละลาย CB2A-CDTE และ CB2A ที่ 50%v/v เอทานอลมีเวลาในการแห้งตัวน้อยกว่า 7 นาที นอกจากนี้ยังพบว่า การเติม CDTE ในสารละลาย CB2A ไม่ส่งผลต่อเวลาในการแห้งตัวของฟิล์ม โดยเฉพาะอย่างยิ่งในอัตราส่วนเอทานอลที่สูงและจากเวลาในการแห้งตัวจึงเลือกสารละลายที่ 50%v/v เอทานอลไปป้ายบนแขนด้านในของผู้ทดสอบ ดังรูปที่ 4.18 ซึ่งพบว่าสารละลายทั้ง 2 ชนิด สร้างฟิล์มที่บางบนผิวหนังได้ง่ายและยังสามารถลอกออก เช็ดด้วยเอทานอลหรือล้างด้วยน้ำเมื่อไม่ต้องการ จากผลการทดลองสรุปได้ว่าสารละลาย CB2A-CDTE เหมาะสมสำหรับใช้ปลดปล่อยยาผ่านเทคนิค FFS



รูปที่ 4.18 ภาพถ่ายแสดงการป้ายสารละลาย CB2A และ CB2A-CDTE บนแผ่นของอาสาสมัคร

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการปรับปรุงสมบัติการละลายของไคโตซานให้สามารถละลายได้ในตัวทำละลายแอลกอฮอล์เพื่อขึ้นรูปฟิล์มผ่านเทคนิค Film-forming systems (FFS) และมีการปลดปล่อยสารสกัดขมิ้นชันที่ห่อหุ้มด้วยเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน (CDTE) โดยอนุพันธ์ไคโตซาน (CB2A) ได้จากการดัดแปรโครงสร้างทางเคมีของไคโตซานด้วยพาราเมทอกซีเบนซาลดีไฮด์ (PMB) และกรดอะคริลิกผ่านปฏิกิริยาซิฟิเคชันตามด้วยปฏิกิริยารีดักชัน ไคโตซานและอนุพันธ์ไคโตซานที่สังเคราะห์ได้ถูกตรวจสอบโครงสร้างทางเคมีด้วยเทคนิค FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, EA และ XRD จากนั้น CB2A ถูกนำมาเตรียมเป็นฟิล์มร่วมกับ TE, CD-TE และ CDTE และนำมาศึกษาลักษณะทางสัณฐานวิทยาที่บริเวณพื้นผิวด้วยเทคนิค SEM, ศึกษาพฤติกรรมการบวมตัวและค่าของแข็งคงเหลือในน้ำกลั่น, สารละลาย Phosphate buffer solution (PBS, pH 7.4) ที่อุณหภูมิ 37°C และน้ำกลั่นที่อุณหภูมิห้อง, สมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย, ความเป็นพิษต่อเซลล์, พฤติกรรมปลดปล่อยยา โดยใช้ TE เป็นยาต้นแบบ รวมถึงการทดสอบอัตราการแห้งตัวของสารละลายในการสร้างฟิล์มผ่านเทคนิค FFS ซึ่งได้ผลการทดลองดังนี้

- การสังเคราะห์และการพิสูจน์เอกลักษณ์ของอนุพันธ์ไคโตซาน

การสังเคราะห์อนุพันธ์ไคโตซาน (CB) โดยการปรับเปลี่ยนอัตราส่วนโดยโมลของไคโตซาน:PMB เป็น 1:1, 1:1.5, 1:2 และ 1:4 พบว่าอนุพันธ์ของไคโตซานที่อัตราส่วน 1:2 (CB2) สามารถละลายได้ในตัวทำละลายกรดอะซิติกผสมแอลกอฮอล์ได้ดีที่สุดและเมื่อนำ CB2 มาทำปฏิกิริยากับกรดอะคริลิกต่อ พบว่า CB2A สามารถละลายได้ดีในน้ำและ 60%v/v แอลกอฮอล์ผสมน้ำซึ่งไม่เป็นอันตรายต่อมนุษย์และเหมาะกับการขึ้นรูปฟิล์มผ่านเทคนิค FFS จากนั้นนำไปตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์ด้วยเทคนิค FT-IR พบว่ามีพีควงอะโรมาติกของ PMB และพีคหมู่คาร์บอกซิเลต ($-\text{COO}^-$) ของกรดอะคริลิกเกิดขึ้นใหม่บน FT-IR สเปกตรัมของ CB2A ซึ่งยืนยันได้ว่าไคโตซานถูกต่อกิ่งด้วย PMB และกรดอะคริลิกได้สำเร็จ นอกจากนี้ยังยืนยันได้จาก %DS ของ PMB และกรดอะคริลิกที่คำนวณได้จากเทคนิค $^1\text{H-NMR}$ และ EA รวมถึงความเป็นผลึกที่ลดลงและเปลี่ยนไปอยู่ในรูปของอสัณฐานเมื่อไคโตซานถูกดัดแปรโครงสร้างด้วย PMB และกรดอะคริลิก

- การเตรียม CDTE และการตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์

การเตรียม CDTE โดยปรับเปลี่ยนปริมาณ TE ในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ CD เป็น 5, 10, 20 และ 30%w/w พบว่าที่ 20%w/w เป็นปริมาณที่เหมาะสมที่สุดในการเกิด CDTE เนื่องจากมีค่าการดูดกลืนแสงสูงที่สุดและเมื่อนำไปตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์ด้วย FT-IR พบว่า TE ถูกห่อหุ้มด้วย CD ได้สำเร็จ ซึ่งสอดคล้องกับผลการละลายน้ำของ CDTE ที่เปลี่ยนไปเมื่อเทียบกับ TE โดยผลของ HPLC ยืนยันองค์ประกอบหลักของ TE คือสารกลุ่มเคอร์คูมินอยด์ โดยมีเคอร์คูมินเป็นองค์ประกอบหลัก ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพเหมาะในการใช้เป็นตัวยาสุนไพรรักษาชีวภาพ

- การเตรียมฟิล์มและการตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์

จากผลการเตรียมฟิล์มพบว่า ฟิล์ม CB2A-TE และ CB2A-CDTE ที่เตรียมได้มีสีแดงเข้ม ส่วนฟิล์ม CB2A-CDTE มีสีเหลืองอ่อนและเมื่อนำฟิล์มไปศึกษาลักษณะทางสัณฐานวิทยาบนพื้นผิวด้วยเทคนิค SEM พบว่า ฟิล์ม CB2A-CDTE มีพื้นผิวที่เรียบและเป็นเนื้อเดียวกันที่สุดเมื่อเทียบกับฟิล์ม CB2A-CD-TE และ CD2A-TE

- พฤติกรรมการบวมตัวและค่าของแข็งคงเหลือของฟิล์ม

พฤติกรรมการบวมตัวในน้ำกลั่นที่อุณหภูมิห้อง พบว่าฟิล์ม CB2A-CDTE มีค่าการบวมตัวน้อยที่สุด รองลงมาคือ CB2A-CD-TE และ CB2A-TE ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่าสมบัติการละลายน้ำที่ดีของ CB2A ทำให้ฟิล์มเกิดการสลายตัวและส่งผลให้ค่าการบวมตัวลดลงอย่างรวดเร็ว ส่วนการบวมตัวในน้ำกลั่นที่อุณหภูมิ 37°C พบว่าอุณหภูมิที่สูงขึ้นส่งผลให้ฟิล์มทั้ง 3 สูตรมีค่าการบวมตัวที่สูงขึ้นและเกิดการปลดปล่อยสารจากฟิล์ม รวมถึงเร่งการสลายตัวของฟิล์มได้มากขึ้นด้วย สำหรับการบวมตัวในสารละลาย PBS พบว่าฟิล์มมีค่าการบวมตัวและเกิดการสลายตัวต่ำกว่าในน้ำและเมื่อเปรียบเทียบกับฟิล์มทั้ง 3 สูตร พบว่าฟิล์ม CB2A-CDTE มีค่าการบวมตัวที่ค่อย ๆ ลดลง สอดคล้องกับการละลายออกของตัวยอย่างช้า ๆ ซึ่งเป็นสมบัติที่ดีของระบบนำส่งยา

- สมบัติความเป็นพิษต่อเซลล์

เมื่อนำฟิล์มมาทดสอบสมบัติความเป็นพิษต่อเซลล์ด้วยเทคนิค MTT assay บนเซลล์ผิวหนังมนุษย์ (HaCaT) พบว่าเปอร์เซ็นต์การมีชีวิตของเซลล์ลดลงเมื่อปริมาณ TE อิสระเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามจากผลการทดลองนี้ พบว่าฟิล์มทุกสูตรไม่มีความเป็นพิษต่อเซลล์

- สมบัติการต้านเชื้อแบคทีเรีย

จากผลการศึกษาสมบัติการต้านเชื้อแบคทีเรียด้วยเทคนิค Agar well diffusion กับเชื้อแบคทีเรีย 2 ชนิด คือ *E. coli* และ *S. aureus* พบว่าฟิล์มทุกสูตรไม่แสดงฤทธิ์การต้านเชื้อแบคทีเรียทั้ง *E. coli* และ *S. aureus*

- พฤติกรรมการปลดปล่อยยาเบื้องต้นของฟิล์มไฮโดรเจล

จากพฤติกรรมการปลดปล่อยยา พบว่าฟิล์ม CB2A-CDTE มีการปลดปล่อยยาก่อนข้างสม่ำเสมอและเป็นเส้นตรง ในขณะที่ฟิล์ม CB2A-CD-TE และ CB2A-TE มีการปลดปล่อยที่ช้าและไม่สม่ำเสมอเมื่อเวลามากขึ้นและที่เวลา 1440 นาที ฟิล์ม CB2A-CDTE สามารถปลดปล่อย TE ได้ 74.9% ส่วนฟิล์ม CB2A-CD-TE และ CB2A-TE ปลดปล่อยได้ 59.1% และ 44.0% ตามลำดับ เมื่อนำข้อมูลจากการปลดปล่อยมาคำนวณค่าจลนศาสตร์ของการปลดปล่อย TE ผ่านเมทริกซ์ CB2A พบว่าฟิล์ม CB2A-CDTE เป็นไปตามกลไกของ First order ส่วนฟิล์ม CB2A-CD-TE และ CB2A-TE มีพฤติกรรมการปล่อยปลดที่เหมือนกันคือเป็นไปตามแบบจำลอง Higuchi และ Korsmeyer-Peppas

- การทดสอบเวลาในการแห้งตัวของสารละลาย

ผลการทดสอบเวลาในการแห้งตัวของสารละลาย CB2A กับ CB2A-CDTE ที่อัตราส่วนเอทานอลเท่ากับ 30%, 40% และ 50% พบว่าเวลาในการแห้งตัวของสารละลายทั้ง 2 ลดลงเมื่ออัตราส่วนของเอทานอลเพิ่มขึ้น ซึ่งสารละลาย CB2A-CDTE และ CB2A ที่ 50%v/v เอทานอลมีเวลาในการแห้งตัวน้อยกว่า 7 นาที และเมื่อนำไปป้ายบนแผ่นด้านในของผู้ทดสอบ พบว่าสารละลายทั้ง 2 ชนิด สร้างฟิล์มที่บางบนผิวหนังได้ง่ายและยังสามารถลอกออก เช็ดด้วยเอทานอลหรือล้างด้วยน้ำเมื่อไม่ต้องการ ซึ่งจากผลการทดลองที่กล่าวมา พบว่าสารละลาย CB2A-CDTE เหมาะสำหรับการขึ้นรูปฟิล์มผ่านเทคนิค FFS เพื่อใช้ปลดปล่อยยาทางผิวหนัง

5.2 ข้อเสนอแนะ

- เพิ่มเปอร์เซ็นต์ CB2A ในสารละลาย เพื่อให้ได้ฟิล์มที่หนาขึ้นหลังจากตัวทำละลายระเหย
- นำฟิล์มไปศึกษาพฤติกรรมการปลดปล่อยยากับยาตัวอื่น

เอกสารอ้างอิง

- [1] Kathe, K. and Kathpalia, H. 2017. "Film forming systems for topical and transdermal drug delivery." *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 12(6) : 487-497.
- [2] Prausnitz, M.R. and Langer, R. 2008. "Transdermal drug delivery." *Nature Biotechnology*. 26(11) : 1261-1268.
- [3] Alkilani, A.Z. McCrudden, M.T.C. and Donnelly, R. F. 2015. "Transdermal drug delivery: Innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of the stratum corneum." *Pharmaceutics*. 7(4) : 438-470.
- [4] Verma, H. Kumar, V. Ain, S. Kumar, B. and Ain, Q. 2021. "Optimization and evaluation of developed topical ointment formulation containing cefadroxil and its antibacterial activity." *International Journal of Pharmaceutical Research*. 13(2) : 3086-3096.
- [5] Kashiwagura, Y. Uchida, S. Hakamata, A. Watanabe, H. and Namiki, N. 2021. "In vitro transdermal permeation and in vivotransdermal absorption of domperidone cream formulations compounded from tablets as a hospital formulation." *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 76(1) : 2-5.
- [6] Sharma, K. Sapra, B. Kant, S. and Bedi, N. 2021. "Formulation and evaluation of desonide loaded microemulsion based gel for management of atopic dermatitis." *Journal of Nanomedicine*. 4(1) : 1035.
- [7] do Couto, R.O. Cubayachi, C. Duarte, M.P.F. Lopez, R.F.V. Pedrazzi, V. De Gaitani, C.M. and de Freitas, O. 2021. "Towards the advance of a novel iontophoretic patch for needle-free buccal anesthesia." *Materials Science and Engineering: C*. 122 : 111778.
- [8] Di Filippo, M.F. Albertini, B. Dolci, L.S. Bonvicini, F. Bigi, A. Gentilomi, G.A. Passerini, N. and Panzavolta, s. 2021. "Novel drug-loaded film forming patch based on gelatin and snail slime." *International Journal of Pharmaceutics*. 598 : 120408.
- [9] Li, S. Jasim, A. Zhao, W. Fu, L. Ullah, M.W. Shi, Z. and Yang, G. 2018. "Fabrication of pH-electroactive Bacterial Cellulose/Polyaniline Hydrogel for the Development of a Controlled Drug Release System." *ES Materials & Manufacturing*. 1 : 41-9.
- [10] Sajjad, W. He, F. Ullah, M.W. Ikram, M. Shah, S.M. Khan, R. Khan, T. Khalid, A.-S. Yang, G. and Wahid, F. 2020. "Fabrication of Bacterial Cellulose-Curcumin

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

- Nanocomposite as a Novel Dressing for Partial Thickness Skin Burn.” *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 8 : 553037.
- [11] Chalitangkoon, J. Wongkittisin, M. and Monvisade, P. 2020. “Silver loaded hydroxyethylacryl chitosan/sodium alginate hydrogel films for controlled drug release wound dressings.” *International Journal of Biological Macromolecules*. 159 : 194-203.
- [12] Frederiksen, K. Guy, R.H. and Petersson, K. 2016. “The potential of polymeric film-forming systems as sustained delivery platforms for topical drugs.” *Expert Opinion on Drug Delivery*. 13 : 349-360.
- [13] Huanbutta, K. Sittikijyothin, W. and Sangnim, T. 2020. “Development of topical natural based film forming system loaded propolis from stingless bees for wound healing application.” *Journal of Pharmaceutical Investigation*. 50 : 625-634.
- [14] Bajaj, H. Kumar, T. and Singh, V. 2016. “Film forming gels: A review.” *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 7 : 2085-2091.
- [15] Jeng, D.K. 2001. “A new, water-resistant, film-forming, 30-second, one-step application iodophor preoperative skin preparation.” *American journal of infection control*. 29:370-376.
- [16] Moyon, R. Pissavini, M. and Doucet, O. 2016. “Film forming complex, cosmetic composition comprising it and their use as peel-off film mask.” Google Patents.
- [17] Monica, L-L. Jordi, G. and Francisco, F-C. 2020. “In situ bioadhesive film-forming system for topical delivery of mometasone furoate: Characterization and biopharmaceutical properties.” *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 59 : 101852.
- [18] Asasutjarit, R. Sookdee, P. Veeranondha, S. Fuongfuchat, A. and Itharat, A. 2020. “Application of film-forming solution as a transdermal delivery system of piperine-rich herbal mixture extract for anti-inflammation.” *Heliyon*. 6(6) : e04139.
- [19] Garvie-Cook, H. Frederiksen, K. Petersson, K. Guy, R.H. Gordeev, S. 2015. “Characterization of topical film-forming systems using atomic force microscopy and raman microspectroscopy.” *Molecular Pharmaceutics*. 12(3) : 751-757.
- [20] Khasraghi, A. and Vartanian, L. 2019. “Preparation and evaluation of lornoxicam film-forming gel.” *Drug Invention Today*. 11 : 1906-1913.

- [21] Ammar, H.O. Ghorab, M. Mahmoud, A.A. Makram, T.S. and Ghoneim, A.M. 2013. "Rapid pain relief using transdermal film forming polymeric solution of ketorolac." *Pharmaceutical Development and Technology*. 18(5) : 1005-1016.
- [22] Zurdo Schroeder, I. Franke, P. Schaefer, U.F. and Lehr, C.-M. 2007. "Development and characterization of film forming polymeric solutions for skin drug delivery." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 65(1) : 111-121.
- [23] Mori, N.M. Patel, P. Sheth, N.R. Rathod, L.V. and Ashara, K.C. 2017. "Fabrication and characterization of film-forming voriconazole transdermal spray for the treatment of fungal infection." *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*. 55(1) : 41-51.
- [24] Gohel, M.C. and Nagori, S.A. 2009. "Fabrication of modified transport fluconazole transdermal spray containing ethyl cellulose and Eudragit RS100 as film formers." *AAPS PharmSciTech*. 10(2) : 684-691.
- [25] Oh, D.-W. Kang, J.-H. Lee, H.-J. Han, S.-D. Kang, M.-H. Kwon, Y.-H. Jun, J.-H. Kim, D.-W. Rhee, Y.-S. Kim, J.-Y. Park, E.-S. and Park, C.-W. 2017. "Formulation and in vitro/in vivo evaluation of chitosan-based film forming gel containing ketoprofen." *Drug Delivery*. 24(1) : 1056-1066.
- [26] Zhao, D. Yu, S. Sun, B. Gao, S. Guo, S. and Zhao, K. 2018. "Biomedical applications of chitosan and its derivative nanoparticles." *Polymers*. 10(4) : 462.
- [27] Yunessnia lehi, A. Shagholani, H. Ghorbani, M. Nikpay, A. Soleimani lashkenari, M. and Soltani, M. 2019. "Chitosan nanocapsule-mounted cellulose nanofibrils as nanoships for smart drug delivery systems and treatment of avian trichomoniasis." *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*. 95 : 290-299.
- [28] Kumar, G.V. Su, C.-H. and Velusamy, P. 2016. "Preparation and characterization of kanamycin-chitosan nanoparticles to improve the efficacy of antibacterial activity against nosocomial pathogens." *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*. 65 : 574-583.
- [29] Kenawy, E.-R. Ali, S.S. Al-Etewy, M. Sun, J. Wu, J. and El-Zawawy, N. 2019. "Synthesis, characterization and biomedical applications of a novel Schiff base on methyl acrylate-functionalized chitosan bearing p-nitrobenzaldehyde groups." *International Journal of Biological Macromolecules*. 122 : 833-843.

- [30] Badawy, M.E.I. 2010. Structure and antimicrobial activity relationship of quaternary N-alkyl chitosan derivatives against some plant pathogens.” *Journal of Applied Polymer Science*. 117(2) : 960-969.
- [31] Hu, Q. Wang, T. Zhou, M. Xue, J. and Luo, Y. 2016. “In vitro antioxidant-activity evaluation of gallic-acid-grafted chitosan conjugate synthesized by free-radical-induced grafting method.” *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 64(29) : 5893-5900.
- [32] Zhu, D. Cheng, H. Li, J. Zhang, W. Shen, Y. Chen, S. Ge, Z. and Chen, S. 2016. “Enhanced water-solubility and antibacterial activity of novel chitosan derivatives modified with quaternary phosphonium salt.” *Materials Science and Engineering: C*. 61 : 79-84.
- [33] An, N.T. Thien, D.T. Dong, N.T. Dung, P.L. (2009). “Water-soluble N-carboxymethylchitosan derivatives: Preparation, characteristics and its application.” *Carbohydrate Polymers*. 75(3) : 489-497.
- [34] Ma, G. Yang, D. Zhou, Y. Xiao, M. Kennedy, J.F. and Nie, J. 2008. “Preparation and characterization of water-soluble N-alkylated chitosan.” *Carbohydrate Polymers*. 74(1) : 121-126.
- [35] Treenate, P. Monvisade, P. and Yamaguchi, M. 2014. “Development of hydroxyethylacryl chitosan/alginate hydrogel films for biomedical application.” *Journal of Polymer Research*. 21(12) : 601.
- [36] Skorik, Y.A. Pestov, A.V. Kodess, M.I. and Yatluk, Y.G. 2012. “Carboxyalkylation of chitosan in the gel state.” *Carbohydrate Polymers*. 90(2) : 1176-1181.
- [37] Pestov, A. Skorik, Y. Kogan, G. and Yatluk, Y. 2008. “N-alkylation of chitosan by β -halopropionic acids in the presence of various acceptors.” *Journal of Applied Polymer Science*. 108 : 119-127.
- [38] Sashiwa, H. Yamamori, N. Ichinose, Y. Sunamoto, J. and Aiba, S.-i. 2003. “Chemical modification of chitosan, 17.” *Macromolecular Bioscience*. 3(5) : 231-233.
- [39] M. Ways, T.M. Lau, W.M. and Khutoryanskiy, V.V. 2018. “Chitosan and its derivatives for application in mucoadhesive drug delivery systems.” *Polymers*. 10(3) : 267.
- [40] Kahya, N. 2019. “Water soluble chitosan derivatives and their biological activities: a review.” *Polymer Sciences*. 4 : 2:16.

- [41] Shahzad, S. Shahzadi, L. Mahmood, N. Siddiqi, S.A. Rauf, A. Manzoor, F. Chaudhry, A.A. Rehman, I.U. and Yar, M. 2016. "A new synthetic methodology for the preparation of biocompatible and organo-soluble barbituric- and thiobarbituric acid based chitosan derivatives for biomedical applications." *Materials Science and Engineering: C*. 66 : 156-163.
- [42] Morimoto, M. Nakajima, T. Ishikura, M. Shigemasa, Y. Ifuku, S. and Saimoto, H. 2012. "Synthesis of organosoluble chitosan derivatives with polyphenolic side chains." *Carbohydrate Polymers*. 90(3) : 1259-1264.
- [43] Renbutsu, E. Okabe, S. Omura, Y. Nakatsubo, F. Minami, S. Saimoto, H. and Shigemasa, Y. 2007. "Synthesis of UV-curable chitosan derivatives and palladium (II) adsorption behavior on their UV-exposed films." *Carbohydrate Polymers*. 69(4) : 697-706.
- [44] Yang, Q.-Q. Cheng, L.-Z. Zhang, T. Yaron, S. Jiang, H.-X. Sui, Z.-Q. and Corke, H. 2020. "Phenolic profiles, antioxidant, and antiproliferative activities of turmeric (*Curcuma longa*)." *Industrial Crops and Products*. 152 : 112561.
- [45] Chattopadhyay, I. Biswas, K. Bandyopadhyay, U. and Banerjee, R.K. 2004. "Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications." *Current Science*. 87(1) : 44-53.
- [46] Valeh-e-Sheyda, P. Rahimi, M. Parsamoghadam, A. and Adibi, H. 2015. "Effect of microchannel confluence angles on size reduction of curcumin nano-suspension via liquid anti-solvent precipitation process." *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*. 46 : 65-73.
- [47] Cano, D. Villa-Vélez, H. and Nicoletti, V. 2015. "Microencapsulation of turmeric oleoresin in binary and ternary blends of gum Arabic, maltodextrin and modified starch." *Ciência e Agrotecnologia*. 36 : 173-182.
- [48] Aziz, M.T.A. El Ibrashy, I.N. Mikhailidis, D.P. Rezaq, A.M. Wassef, M.A.A. Fouad, H. H. Ahmed, H.H. Sabry, D.A. Shawky, H.M. and Hussein, R. E. 2013. "Signaling mechanisms of a water soluble curcumin derivative in experimental type 1 diabetes with cardiomyopathy." *Diabetology & metabolic syndrome*. 5(1) : 13.
- [49] Paramera, E.I. Konteles, S. J. and Karathanos, V. T. 2011. "Stability and release properties of curcumin encapsulated in *Saccharomyces cerevisiae*, β -cyclodextrin and modified starch." *Food Chemistry*. 125(3) : 913-922.

- [50] Abedanzadeh, M. Salmanpour, M. Farjadian, F. Mohammadi, S. and Tamaddon, A.M. 2020. "Curcumin loaded polymeric micelles of variable hydrophobic lengths by RAFT polymerization: Preparation and in-vitro characterization." *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 58 : 101793.
- [51] Bhawana, Basniwal, R.K. Buttar, H.S. Jain, V.K. and Jain, N. 2011. "Curcumin nanoparticles: Preparation, characterization, and antimicrobial study." *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 59(5) : 2056-2061.
- [52] Mangolim, C.S. Moriwaki, C. Nogueira, A.C. Sato, F. Baesso, M.L. Neto, A.M. and Matioli, G. 2014. "Curcumin- β -cyclodextrin inclusion complex: Stability, solubility, characterisation by FT-IR, FT-Raman, X-ray diffraction and photoacoustic spectroscopy, and food application." *Food Chemistry*. 153 : 361-370.
- [53] Mohan, P.R.K. Sreelakshmi, G. Muraleedharan, C.V. and Joseph, R. 2012. "Water soluble complexes of curcumin with cyclodextrins: Characterization by FT-Raman spectroscopy." *Vibrational Spectroscopy*. 62 : 77-84.
- [54] A.K, C. Chatterjee, S. Yasmin, H. and T, M. 2009. "Comparison of efficacy of turmeric and commercial curcumin in immunological functions and gene regulation." *International Journal of Pharmacology*. 5(6) : 333-345.
- [55] Hong, S.J. Garcia, C.V. Park, S.J. Shin, G.H. Kim, J.T. 2019. "Retardation of curcumin degradation under various storage conditions via turmeric extract-loaded nanoemulsion system." *LWT*. 100 : 175-182.
- [56] Park, S.J. Garcia, C.V. Shin, G.H. and Kim, J.T. 2018. "Improvement of curcuminoid bioaccessibility from turmeric by a nanostructured lipid carrier system." *Food Chemistry*. 251 : 51-57.
- [57] Goëlo, V. Chaumun, M. Gonçalves, A. Estevinho, B.N. and Rocha, F. 2020. "Polysaccharide-based delivery systems for curcumin and turmeric powder encapsulation using a spray-drying process." *Powder Technology*. 370 : 137-146.
- [58] Abdul Haiyee, Z. Saim, N. Said, M. Illias, R. Wan mustapha, W. Hassan, O. 2009. "Characterization of cyclodextrin complexes with turmeric oleoresin." *Food Chemistry*. 114 : 459-465.
- [59] ไคโตซาน/ไคติน วิธีผลิต และประโยชน์ไคโตซาน/ไคติน. ม.ป.ป. [ออนไลน์]. เข้าถึงได้จาก : <https://www.siamchemi.com/ไคโตซาน/>.

- [60] สุพัตรา รักษาพรต. 2004. “การลดความขมในน้ำส้มโดยใช้ไคโตซาน. วิทยานิพนธ์ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต.” สาขาวิชาเคมีเทคนิค ภาควิชาเคมีเทคนิค คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.
- [61] กันตวัฒน์ หมดสุเรน. 2012. “การเตรียมและการทดสอบของฟิล์มนาโนคอมพอสิตชีวภาพจากไคโตซานและไฮดรอกซีอะพาไทต์.” วิทยานิพนธ์ปริญญาวิศวกรรมศาสตร มหาบัณฑิต. สาขาวิชาวิทยาการและวิศวกรรมพอลิเมอร์ภาควิชาวิทยาการและ วิศวกรรมวัสดุ คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร.
- [62] ดุษฎี อดุภาพ. ม.ป.ป. สมบัติทางเคมีของคาร์โบไฮเดรต-ไฮโดรคอลลอยด์และการประยุกต์ ใช้ในอุตสาหกรรม. [ออนไลน์]. เข้าถึงได้จาก : <https://eu.lib.kmutt.ac.th/ elearning/Courseware /BCT611/chapter4.html>.
- [63] Gorochoveva, N. Naderi, A. Dedinaite, A. and Makuška, R. 2006. “Chitosan–N-poly(ethylene glycol) brush copolymers: Synthesis and adsorption on silica surface.” *European Polymer Journal*. 41(11) : 2653-2662.
- [64] Gavalyan, V.B. 2016. “Synthesis and characterization of new chitosan-based Schiff base compounds.” *Carbohydrate Polymers*. 145 : 37-47.
- [65] Hassan, M.A. Omer, A.M. Abbas, E. Baset, W.M.A. and Tamer, T.M. 2018. “Preparation, physicochemical characterization and antimicrobial activities of novel two phenolic chitosan Schiff base derivatives.” *Scientific Reports*. 8 : 11416.
- [66] Soliman, E.A. El-Kousy, S.M. Abd-Elbary, H.M. and Abou-zeid, A.R. 2013. “Low molecular weight chitosan-based Schiff bases: synthesis, characterization and antibacterial activity.” *American Journal of Food Technology*. 8(1) : 17-30.
- [67] Soderberg, T. 2019. **Imine (Schiff base) formation**. [Online]. Available : [https://chem.libretexts.org/Under_Construction/Purgatory/Book%3A_Organic_Chemistry_with_a_Biological_Emphasis_\(Soderberg\)/11%3A_Nucleophilic_carbonyl_addition_reactions/11.6%3A_Imine_\(Schiff_base\)_formation](https://chem.libretexts.org/Under_Construction/Purgatory/Book%3A_Organic_Chemistry_with_a_Biological_Emphasis_(Soderberg)/11%3A_Nucleophilic_carbonyl_addition_reactions/11.6%3A_Imine_(Schiff_base)_formation).
- [68] Soderberg, T. 2017. **Reductive Amination**. [Online]. Available : <https://goo.gl/NFvFME>.
- [69] อรลักษณ์ แพรัตกุล. 2017. “บูรณาการเทคโนโลยีเภสัชกรรมในการบริหารทางเภสัชกรรม: บทเรียนและโอกาส.” สาขาวิชาวิทยาศาสตร์เภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
- [70] Medthai. 2017. **ไขมัน สรรพคุณและประโยชน์ของไขมันชั้น 55 ข้อ !**. [online]. Available : <https://medthai.com/ไขมันชั้น/>.

[71] วรุฒิ เจริญศิริ. 2014. **สารเคอร์คิวมินอยด์ (curcuminoid)**. [Online]. Available : <https://www.researchgate.net/publication/271111111>

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่ส่งมอบให้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาค้นคว้าเท่านั้น เมื่อผู้ยืมได้เห็นว่าเอกสารนี้มีความจำเป็นต่อการดำเนินงานของตนแล้ว กรุณาแจ้งให้ทราบเพื่อทำการคืนเอกสารให้เจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

shorturl.at/aIJU8.

- [72] เบญจมาศ เชียรศิลป์ และศุภพร กิจจะ. 2008. “การผลิตไซโคลเดกซ์ทรินจากแป้งโดยเอนไซม์ Cyclodextrin glycosyltransferase จากเชื้อ *Bacillus* sp.” (รายงานผลการวิจัย) ภาควิชาเทคโนโลยีชีวภาพอุตสาหกรรม คณะอุตสาหกรรมเกษตร, มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์.
- [73] Atwood, J. L, Davis, J.E. Macnicol, D.D. Vogtle, F. Szejtli, J. and Osa, T. 1996. *Comprehensive Supramolecular Chemistry, Cyclodextrin*. Vol 3 Pergamon Press, New York.
- [74] ปิยาณี ลิ้มโสภารธรรม. 2007. “การเตรียม BETA-cyclodextrin ที่เชื่อมกับผ้าฝ้ายสำหรับ ใช้ในงานด้านสิ่งทอ.” วิทยานิพนธ์ปริญญาวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต. สาขาวิชาวิทยาการ และวิศวกรรมพอลิเมอร์ ภาควิชาวิทยาการและวิศวกรรมวัสดุ คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร.
- [75] Sajomsang, W. Tantayanon, S. Tangpasuthadol, V. Thatte, M. and Daly, W.H. 2008. “Synthesis and characterization of N-aryl chitosan derivatives.” *International Journal of Biological Macromolecules*. 43(2) : 79-87.
- [76] Niranjana, R. Kaushik, M. Prakash, J. Venkataprasanna, K.S. Christy, A. Pannerselvam, B. and Venkatasubbu, G.D. 2019. “Enhanced wound healing by PVA/Chitosan/Curcumin patches: In vitro and in vivo study.” *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 182 : 110339.
- [77] Liu, Y. Cai, Y. Jiang, X. Wu, J. and Le, X. 2016. “Molecular interactions, characterization and antimicrobial activity of curcumin–chitosan blend films.” *Food Hydrocolloids*. 52 : 564-572.
- [78] Jia, Z. Shen, D. and Xu, W. 2001. “Synthesis and antibacterial activities of quaternary ammonium salt of chitosan.” *Carbohydrate Research*. 333(1) : 1-6.
- [79] Chen, P. Jin, H.J. and Kim, J. 2009. “The effect of chitosan content on the crystallinity, thermal stability, and mechanical properties of bacterial cellulose—chitosan composites.” *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part C: Journal of Mechanical Engineering Science*. 223 : 2225-2230.
- [80] Chao, I.-C. Wang, C.-M. Li, S.-P. Lin, L.-G. Ye, W.-C. and Zhang, Q.-W. 2018. “Simultaneous quantification of three curcuminoids and three volatile components of curcuma longa using pressurized liquid extraction and high-performance liquid chromatography.” *Molecules (Basel, Switzerland)*. 23(7) : 1568.

- [81] Gouda, R. Baishya, H. and Qing, Z. 2017. "Application of mathematical models in drug release kinetics of carbidopa and levodopa ER tablets." *Journal of Developing Drugs*. 6(2) : 1-8.
- [82] Xie, Y. Liao, X. Zhang, J. Yang, F. and Fan, Z. 2018. "Novel chitosan hydrogels reinforced by silver nanoparticles with ultrahigh mechanical and high antibacterial properties for accelerating wound healing." *International Journal of Biological Macromolecules*. 119 : 402-412.
- [83] Barbosa, H.F.G. Francisco, D.S. Ferreira, A.P.G. and Cavaleiro, É.T.G. 2019. "A new look towards the thermal decomposition of chitins and chitosans with different degrees of deacetylation by coupled TG-FTIR." *Carbohydrate Polymers*. 225 : 115232.
- [84] Huang, J. Xie, H. Hu, S. Xie, T. Gong, J. Jiang, C. Ge, Q. Wu, Y. Liu, S. Cui, Y. Mao, J. and Mei, L. 2015. "Preparation, characterization, and biochemical activities of N-(2-Carboxyethyl)chitosan from squid pens." *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 63(9) : 2464-2471.
- [85] Chalitangkoon, J. and Monvisade, P. 2019. "Dual pH/thermal-dependent coloring polymeric dye through Mannich reaction of chitosan: Synthesis and characterization." *Carbohydrate Polymers*. 223 : 115049.
- [86] Tang, F. Lv, L. Lu, F. Rong, B. Li, Z. Lu, B. Yu, K. Liu, J. Dai, F. Wu, D. and Lan, G. 2016. "Preparation and characterization of N-chitosan as a wound healing accelerator." *International Journal of Biological Macromolecules*. 93 : 1295-1303.
- [87] Yang, S. Dong, Q. Yang, H. Liu, X. Gu, S. Zhou, Y. and Xu, W. 2016. "N-carboxyethyl chitosan fibers prepared as potential use in tissue engineering." *International Journal of Biological Macromolecules*. 82 : 1018-1022.
- [88] Skorik, Y.A. Gomes, C.A.R. Vasconcelos, M.T.S.D. and Yatluk Y.G. 2003. "N-(2-Carboxyethyl)chitosans: regioselective synthesis, characterisation and protolytic equilibria." *Carbohydrate Research*. 338(3) : 271-276.
- [89] Baklagina, Y.G. Klechkovskaya, V.V. Kononova, S.V. Petrova, V.A. Poshina, D.N. Orekhov, A.S. and Skorik, Y.A. 2018. "Polymorphic modifications of chitosan." *Crystallography Reports*. 63(3) : 303-313.
- [90] Samuels, R.J. 1981. "Solid state characterization of the structure of chitosan films" *Journal of Polymer Science: Polymer Physics Edition*. 19(7) : 1081-1105.

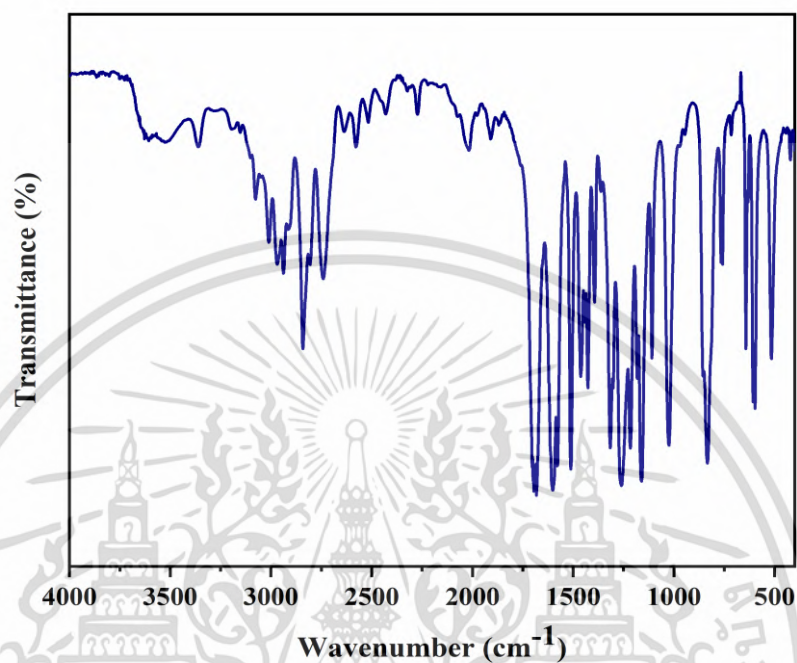
- [91] Eddya, M. Tbib, B. and El-Hami, K. 2020. "A comparison of chitosan properties after extraction from shrimp shells by diluted and concentrated acids." *Heliyon*. 6(2) : e03486.
- [92] Rachmawati, H. Edityaningrum, C.A. and Mauludin, R. 2013. "Molecular inclusion complex of curcumin- β -cyclodextrin nanoparticle to enhance curcumin skin permeability from hydrophilic matrix gel." *AAPS PharmSciTech*. 14(4) : 1303-1312.
- [93] Yallapu, M.M. Jaggi, M. and Chauhan, S.C. 2010. " β -Cyclodextrin-curcumin self-assembly enhances curcumin delivery in prostate cancer cells." *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 79(1) : 113-125.
- [94] Zhao, Y. Dai, C. Wang, Z. Chen, W. Liu, J. Zhuo, R. Yu, A. and Huang, S. 2019. "A novel curcumin-loaded composite dressing facilitates wound healing due to its natural antioxidant effect." *Drug design, development and therapy*. 13 : 3269-3280.
- [95] Dujic, J. Kippenberger, S. Hoffmann, S. Ramirez-Bosca, A. Miquel, J. Diaz-Alperi, J. Bereiter-Hahn, J. Kaufmann, R. and Bernd, A. 2007. "Low concentrations of curcumin induce growth arrest and apoptosis in skin keratinocytes only in combination with UVA or visible light." *Journal of Investigative Dermatology*. 127(8) : 1992-2000.
- [96] Kaolaor, A. Phunpee, S. Ruktanonchai, U.R. and Suwantong, O. 2019. "Effects of β -cyclodextrin complexation of curcumin and quaternization of chitosan on the properties of the blend films for use as wound dressings." *Journal of Polymer Research*. 26(2) : 43.



ภาคผนวก

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ภาคผนวก ก
การตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์ของอนุพันธ์โคโตซาน



รูป ก 1 FT-IR สเปกตรัมของพาราเมทอกซีเบนซาลดีไฮด์ (PMB)

ตารางที่ ก 1 % ธาตุองค์ประกอบจากการวิเคราะห์ด้วย EA

ตัวอย่าง	%Element	%C	%H	%N
โคโตซาน	ครั้งที่ 1	38.85	6.42	7.26
	ครั้งที่ 2	39.02	6.49	7.16
	เฉลี่ย	38.94	6.46	7.21
CB2	ครั้งที่ 1	44.03	7.13	6.06
	ครั้งที่ 2	44.61	6.85	6.08
	เฉลี่ย	44.32	6.99	6.07
CB2A	ครั้งที่ 1	40.47	6.31	4.80
	ครั้งที่ 2	40.98	6.03	4.86
	เฉลี่ย	40.73	6.17	4.83

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

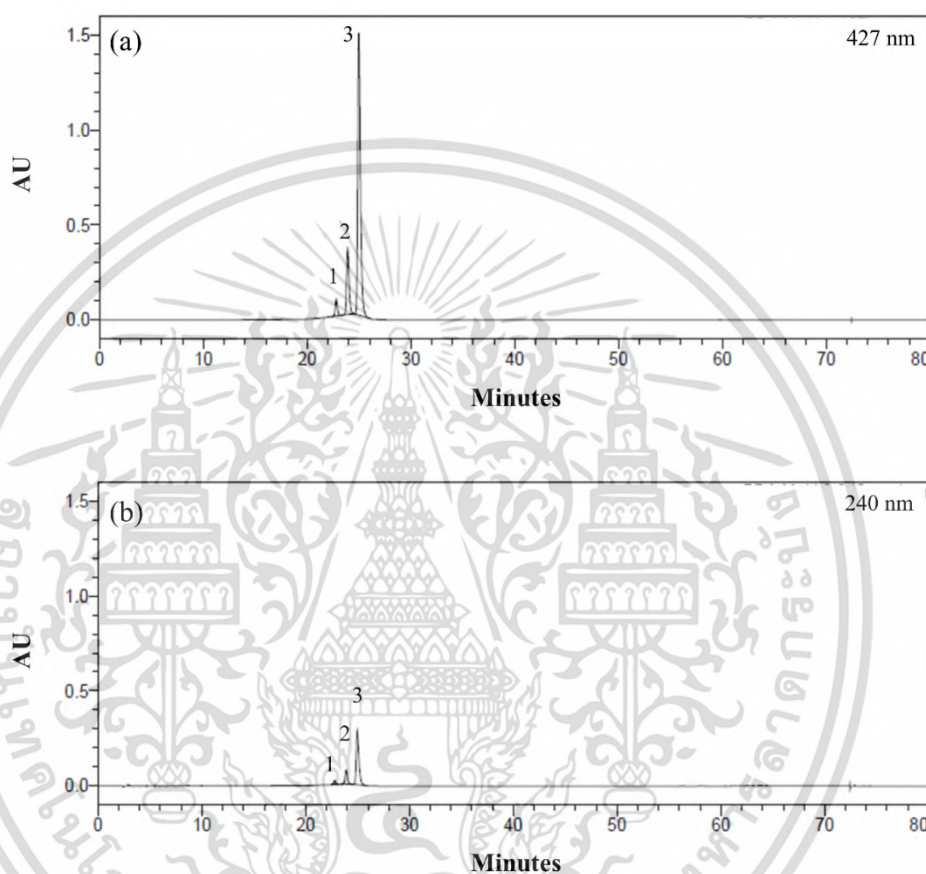
ตาราง ก 2 ค่า I_{200} และ I_{am} ของโคโตะซานและอนุพันธ์โคโตะซาน (CB2 และ CB2A)

	โคโตะซาน	CB2	CB2A
$I_{200} (2\theta \sim 20^\circ)$	26841.67	16684.21	8516.67
$I_{am} (2\theta = 16^\circ)$	11295.83	10032.89	7250.00



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ภาคผนวก ข
การตรวจสอบองค์ประกอบของสารที่อยู่ใน TE
ด้วยเทคนิค HPLC

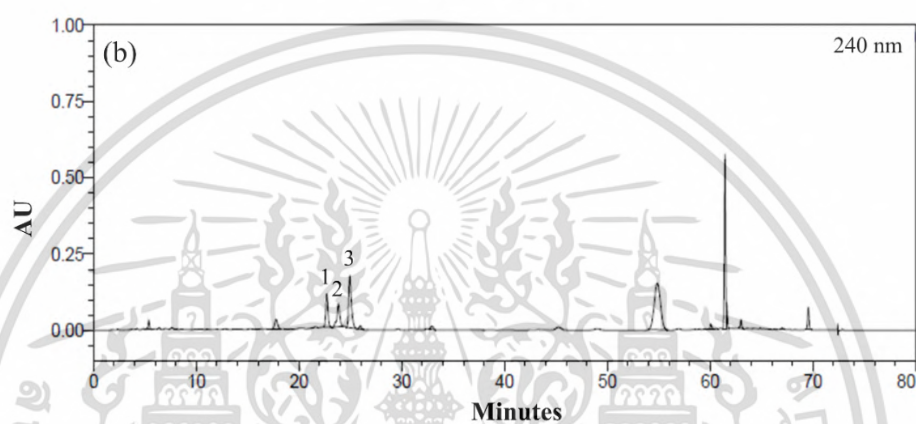
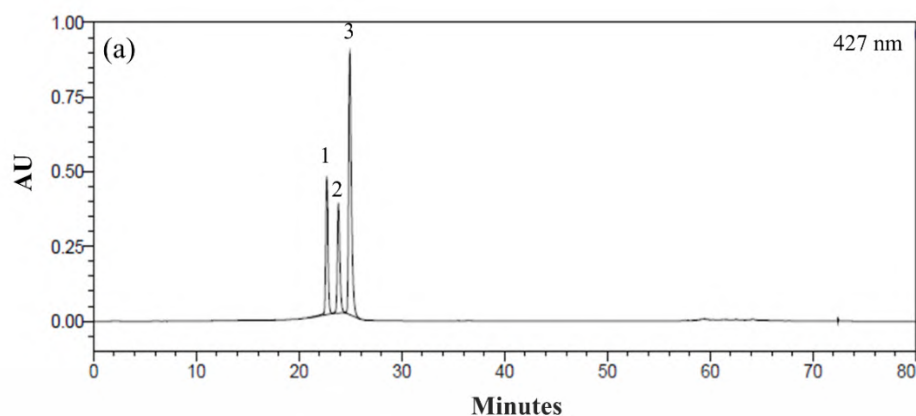


Quantitative Result

ID	Name	Retention time	Area	Height	Tailing factor	Resolution (USP)
1	Bisdemethoxycurcumin	22.789	1256415	88907	1.139	-
2	Demethoxycurcumin	23.888	5725886	349586	1.295	2.724
3	Curcumin	24.966	26265306	1486377	1.474	2.444
Total			33247608	1924870		

รูปที่ ข 1 HPLC โครมาโตแกรมของเคอร์คูมินที่ความยาวคลื่น (a) 427 นาโนเมตร, (b) 240 นาโนเมตร และตารางแสดงข้อมูลเชิงปริมาณ

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



Quantitative Result

ID	Name	Retention time	Area	Height	Tailing factor	Resolution (USP)
1	Bisdemethoxycurcumin	22.705	6815412	459963	1.117	-
2	Demethoxycurcumin	23.834	6245780	366444	1.279	2.720
3	Curcumin	24.937	16622567	879580	1.479	2.385
Total			29683759	1705986		

รูปที่ ข 2 HPLC โครมาโตแกรมของสารสกัดขมิ้นชัน (TE) ที่ความยาวคลื่น (a) 427 นาโนเมตร, (b) 240 นาโนเมตร และตารางแสดงข้อมูลเชิงปริมาณ

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ภาคผนวก ค

ค่าของแข็งคงเหลือของฟิล์ม CB2A-TE, CB2A-CD-TE และ CB2A-CDTE ในสภาวะต่าง ๆ ที่เวลา 24 ชม.

ตารางที่ ค 1 ค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือในน้ำกลั่นที่อุณหภูมิห้อง

สูตร	ของแข็งคงเหลือ (%)				
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย	SD
CB2A-TE	6.85	10.77	7.81	8.48	2.04
CB2A-CD-TE	2.15	4.60	6.59	4.45	2.23
CB2A-CDTE	2.97	3.23	0.99	2.40	1.22

ตารางที่ ค 2 ค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือในน้ำกลั่นที่อุณหภูมิ 37°C

สูตร	ของแข็งคงเหลือ (%)				
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย	SD
CB2A-TE	3.51	1.43	2.78	2.57	1.06
CB2A-CD-TE	1.11	2.35	3.37	2.28	1.13
CB2A-CDTE	1.90	0	4.12	2.01	2.06

ตารางที่ ค 3 ค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือในสารละลาย PBS ที่อุณหภูมิ 37°C

สูตร	ของแข็งคงเหลือ (%)				
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย	SD
CB2A-TE	79.45	69.86	78.26	75.86	5.23
CB2A-CD-TE	58.06	57.14	54.95	56.72	1.60
CB2A-CDTE	32.26	29.17	26.37	29.27	2.94

ภาคผนวก ง

**ค่าการบวมตัวของฟิล์ม CB2A-TE, CB2A-CD-TE และ
CB2A-CDTE ในสภาวะต่าง ๆ**

ตารางที่ ง 1 ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การบวมตัวของฟิล์มในน้ำกลั่นที่อุณหภูมิห้อง

เวลา (นาทีก)	% Swelling		
	CB2A-TE	CB2A-CD-TE	CB2A-CDTE
0	0	0	0
5	2981.4 ± 76.4	3244.0 ± 276.7	5412.1 ± 419.8
10	3734.4 ± 106.0	4730.2 ± 214.7	5942.6 ± 387.5
15	4368.0 ± 204.5	5269.9 ± 288.5	7085.5 ± 432.1
20	4907.8 ± 194.4	5751.1 ± 162.9	7471.3 ± 599.7
30	5746.0 ± 244.3	6628.9 ± 283.7	7880.1 ± 480.0
45	6614.6 ± 248.9	7479.5 ± 276.4	7180.6 ± 534.5
60	7333.3 ± 211.3	7749.2 ± 156.7	4228.8 ± 621.8
90	8108.2 ± 111.2	8190.1 ± 254.1	1740.5 ± 444.6
120	8668.8 ± 147.4	9064.4 ± 96.7	892.9 ± 164.0
150	8878.6 ± 101.7	8723.8 ± 219.1	385.4 ± 80.2
180	9089.9 ± 161.7	8584.0 ± 230.5	18.3 ± 4.6
240	9261.8 ± 152.6	7800.9 ± 166.9	16.0 ± 4.7
300	9576.4 ± 308.1	6703.1 ± 150.9	16.0 ± 3.9
360	9287.6 ± 267.6	4255.5 ± 32.0	15.6 ± 4.4
420	9059.3 ± 249.2	1430.0 ± 218.4	15.3 ± 3.4
480	8294.4 ± 272.0	546.3 ± 70.6	14.2 ± 1.4
540	8025.6 ± 255.2	474.6 ± 42.0	14.2 ± 2.7
600	6403.2 ± 216.3	368.6 ± 20.9	13.1 ± 3.4
660	3947.3 ± 108.1	278.0 ± 17.6	12.3 ± 1.7
720	1417.3 ± 373.0	245.8 ± 22.6	13.1 ± 1.6
1440	361.3 ± 64.2	175.8 ± 24.2	12.4 ± 0.3

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตารางที่ 2 ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การบวมตัวของฟิล์มในน้ำกลั่นที่อุณหภูมิ 37°C

เวลา (นาที)	% Swelling		
	CB2A-TE	CB2A-CD-TE	CB2A-CDTE
0	0	0	0
5	5705.0 ± 254.7	5447.9 ± 368.3	4632.5 ± 266.7
10	9063.8 ± 252.7	6916.2 ± 433.2	6097.8 ± 106.4
15	10754.3 ± 664.4	7956.4 ± 437.0	6884.9 ± 453.2
20	12007.5 ± 706.7	9052.1 ± 400.4	7460.6 ± 445.7
30	13808.0 ± 572.9	9796.8 ± 240.4	7275.6 ± 602.1
45	15180.4 ± 219.4	10701.7 ± 332.3	4139.3 ± 570.2
60	16218.1 ± 166.3	11857.8 ± 734.2	2001.0 ± 526.9
90	15656.6 ± 301.2	11632.0 ± 785.2	1133.6 ± 468.3
120	15248.6 ± 322.5	9904.7 ± 334.3	683.1 ± 266.3
150	13446.0 ± 241.2	8686.1 ± 354.6	26.7 ± 1.2
180	10316.0 ± 189.8	7115.7 ± 384.8	24.6 ± 0.3
240	3491.3 ± 129.8	5007.6 ± 454.5	22.3 ± 0.9
300	1213.4 ± 45.5	2919.7 ± 153.6	22.0 ± 0.7
360	689.6 ± 27.5	587.9 ± 47.4	23.1 ± 0.5
420	608.7 ± 62.8	355.3 ± 37.9	21.7 ± 1.7
480	560.2 ± 61.8	294.7 ± 82.9	21.9 ± 1.1
540	511.4 ± 33.3	272.0 ± 71.4	21.6 ± 1.4
600	467.4 ± 9.4	226.6 ± 61.7	22.0 ± 0.7
660	434.1 ± 38.7	226.2 ± 61.3	22.6 ± 1.5
720	400.5 ± 70.9	224.0 ± 65.2	22.4 ± 1.2
1440	251.2 ± 18.4	183.4 ± 9.8	20.5 ± 0.6

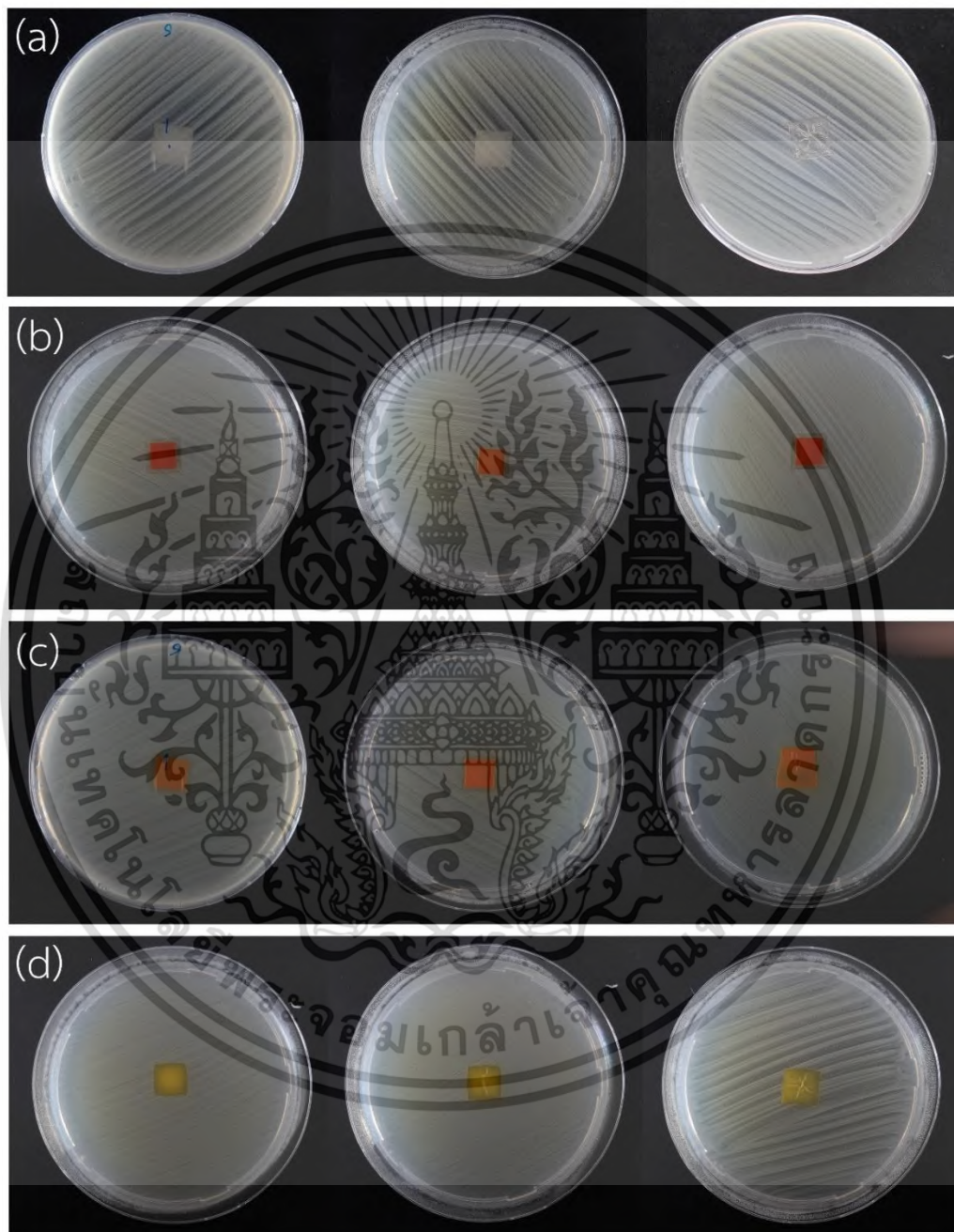
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตารางที่ 3 ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การบวมตัวของฟิล์มในสารละลาย PBS ที่อุณหภูมิ 37°C

เวลา (นาที)	% Swelling		
	CB2A-TE	CB2A-CD-TE	CB2A-CDTE
0	0	0	0
5	1405.9 ± 20.2	1074.9 ± 76.3	1628.4 ± 89.5
10	1569.4 ± 32.9	1156.0 ± 17.5	1195.9 ± 64.4
15	1584.5 ± 32.6	1226.7 ± 28.3	809.2 ± 18.9
20	1593.6 ± 32.9	1256.9 ± 31.8	752.8 ± 49.8
30	1616.0 ± 39.0	1272.3 ± 33.5	676.5 ± 34.6
45	1498.2 ± 64.9	1098.7 ± 19.7	621.0 ± 29.0
60	1462.1 ± 56.9	1051.3 ± 61.8	609.2 ± 18.5
90	1357.1 ± 19.2	993.8 ± 40.6	588.2 ± 13.1
120	1335.6 ± 23.9	937.7 ± 85.2	569.1 ± 15.9
150	1315.5 ± 28.9	896.4 ± 85.8	532.6 ± 34.1
180	1292.2 ± 37.1	862.6 ± 73.7	542.3 ± 53.3
240	1257.1 ± 55.5	842.0 ± 60.5	530.2 ± 55.4
300	1224.2 ± 36.4	817.6 ± 54.9	494.9 ± 67.4
360	1202.7 ± 33.2	758.7 ± 18.5	506.0 ± 71.2
420	1171.2 ± 45.8	733.8 ± 9.0	484.0 ± 61.9
480	1116.9 ± 37.1	711.5 ± 20.6	501.9 ± 39.8
540	1062.1 ± 46.4	704.9 ± 17.3	495.4 ± 39.0
600	991.3 ± 45.9	627.2 ± 39.7	483.6 ± 41.0
660	941.1 ± 726	612.5 ± 38.2	475.7 ± 42.9
720	879.9 ± 81.0	561.8 ± 72.2	454.8 ± 43.8
1440	716.9 ± 41.1	559.2 ± 72.3	439.4 ± 58.4

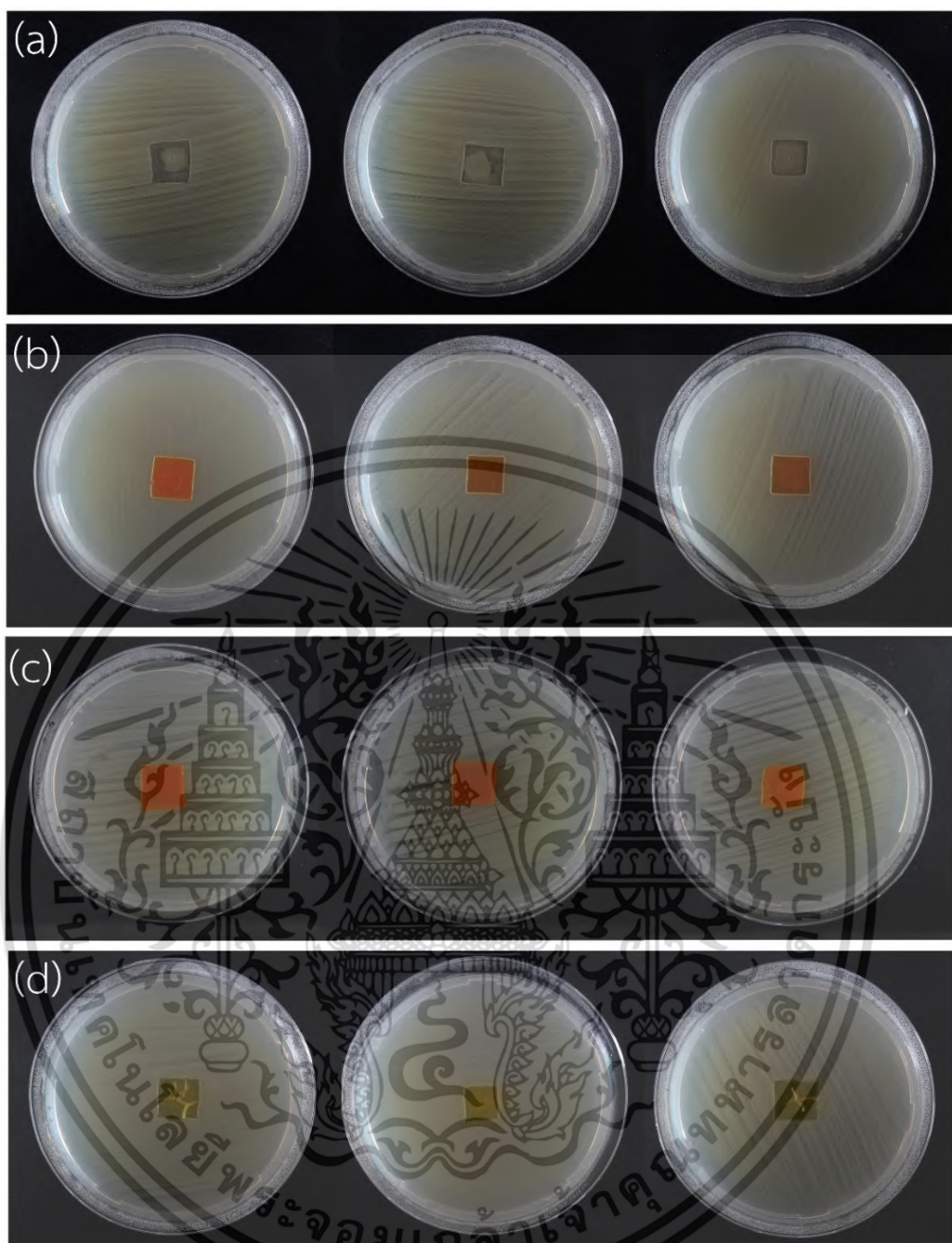
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ภาคผนวก จ
สมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย



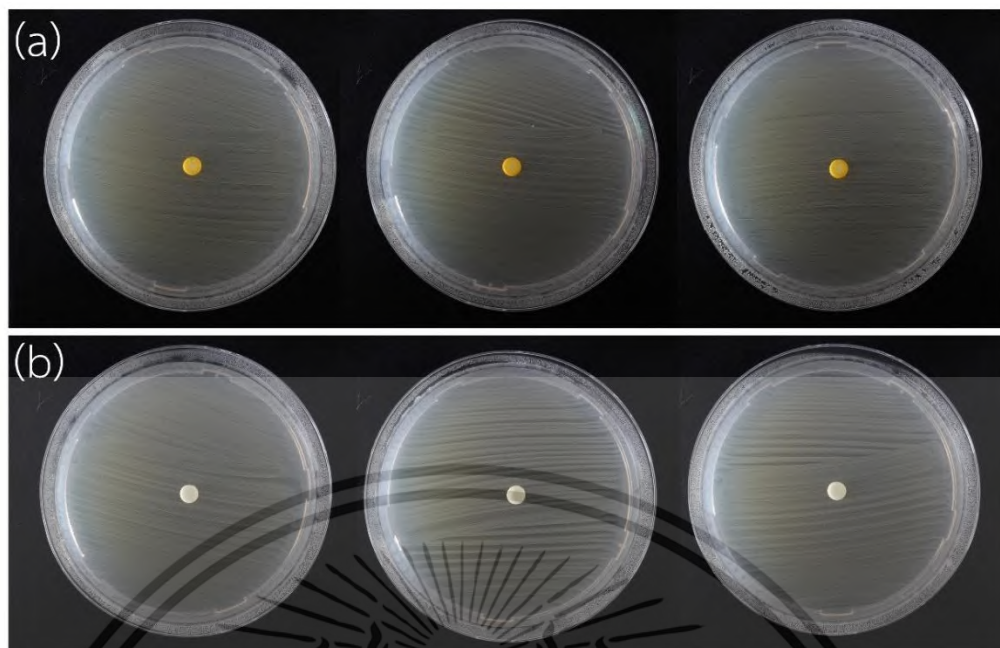
รูปที่ จ 1 ภาพแสดงการต้านทานเชื้อ *S. aureus* ของฟิล์ม (a) CB2A, (b) CB2A-TE, (c) CB2A-CD-TE และ (d) CB2A-CDTE

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

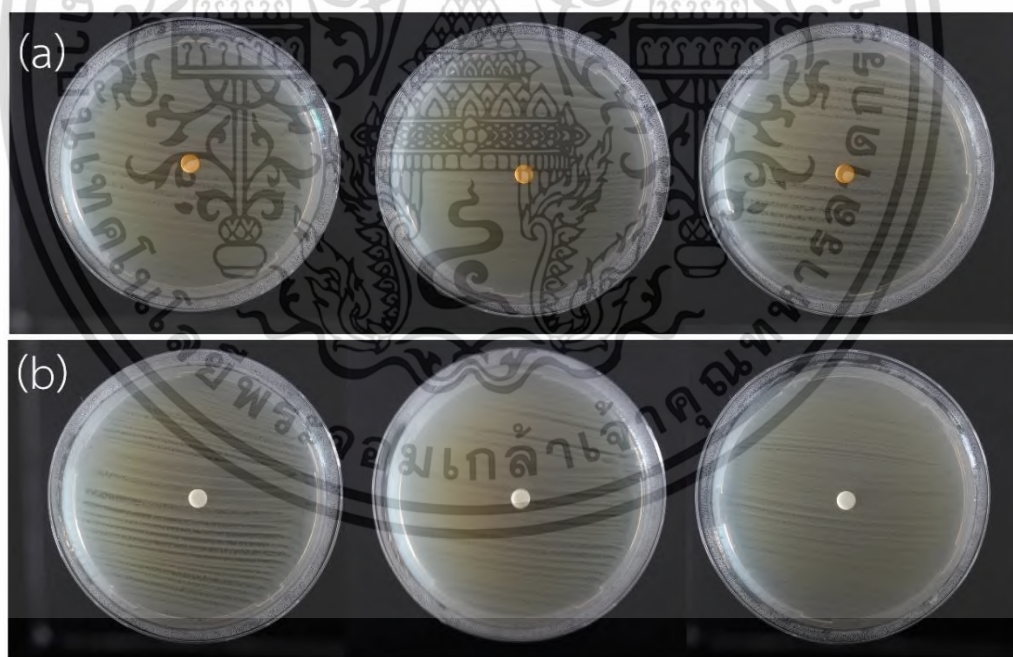


รูปที่ จ 2 ภาพแสดงการต้านทานเชื้อ *E. Coli* ของฟิล์ม (a) CB2A, (b) CB2A-TE, (c) CB2A-CD-TE และ (d) CB2A-CDTE

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 3 ภาพแสดงการต้านทานเชื้อ *S. aureus* ของ (a) TE และ (b) CDTE



รูปที่ 4 ภาพแสดงการต้านทานเชื้อ *E. coli* ของ (a) TE และ (b) CDTE

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ภาคผนวก ฉ

การทดสอบสมบัติความเป็นพิษต่อเซลล์

ตารางที่ ฉ 1 ค่าความเป็นพิษต่อเซลล์ของฟิล์มสูตรต่าง ๆ

สูตร	% การมีชีวิตของเซลล์ (Cell viability)				
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ค่าเฉลี่ย	SD
CB2A	105.60	105.94	104.82	105.45	0.58
CB2A-TE	87.01	87.91	87.10	87.34	0.49
CB2A-CD-TE	122.02	123.13	122.99	122.71	0.61
CB2A-CDTE	130.15	130.38	129.56	130.03	0.43

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ภาคผนวก ข

การทดสอบสมบัติการปลดปล่อยยาของฟิล์ม

ตารางที่ ข 1 เปอร์เซ็นต์การปลดปล่อย TE จากฟิล์มสูตรต่าง ๆ

เวลา (นาทีก)	% การปลดปล่อย		
	CB2A-TE	CB2A-CD-TE	CB2A-CDTE
0	0	0	0
5	1.3 ± 0.05	1.1 ± 0.29	1.8 ± 0.05
10	2.3 ± 0.14	2.1 ± 0.56	2.7 ± 0.01
15	3.3 ± 0.23	3.5 ± 0.91	3.2 ± 0.02
20	4.3 ± 0.20	4.7 ± 0.98	3.7 ± 0.13
25	5.4 ± 0.14	5.8 ± 0.98	4.2 ± 0.15
30	6.3 ± 0.26	6.6 ± 1.02	4.5 ± 0.15
45	7.7 ± 0.26	7.8 ± 1.00	5.4 ± 0.07
60	8.9 ± 0.35	8.8 ± 0.96	6.4 ± 0.08
75	10.0 ± 0.40	10.1 ± 0.81	7.0 ± 0.07
90	11.4 ± 0.04	11.8 ± 0.74	7.8 ± 0.19
105	12.7 ± 0.54	13.6 ± 0.84	8.7 ± 0.02
120	13.6 ± 0.72	15.3 ± 0.84	9.7 ± 0.24
135	14.5 ± 0.78	16.8 ± 0.91	10.9 ± 0.85
150	15.4 ± 0.91	18.5 ± 0.92	12.4 ± 1.23
165	16.7 ± 1.33	20.1 ± 0.92	13.6 ± 1.05
180	17.3 ± 1.34	22.3 ± 0.91	14.9 ± 0.87
210	18.7 ± 0.99	24.5 ± 0.95	17.3 ± 1.40
240	19.6 ± 0.87	26.5 ± 1.14	20.6 ± 2.22
270	20.9 ± 0.53	28.5 ± 1.22	24.4 ± 2.44
300	21.9 ± 0.36	30.6 ± 1.41	28.2 ± 3.29
330	23.0 ± 0.40	32.8 ± 1.68	31.2 ± 1.69
360	23.7 ± 0.49	34.8 ± 1.80	35.3 ± 1.05

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตารางที่ ข 1 เปอร์เซ็นต์การปลดปล่อย TE จากฟิล์มสูตรต่าง ๆ (ต่อ)

เวลา (นาที)	% การปลดปล่อย		
	CB2A-TE	CB2A-CD-TE	CB2A-TE
390	25.0 ± 0.51	36.8 ± 2.09	37.2 ± 0.96
420	25.7 ± 0.48	38.9 ± 2.27	40.3 ± 1.08
480	27.4 ± 1.12	42.0 ± 2.54	42.5 ± 0.98
1440	44.0 ± 5.81	59.1 ± 2.56	74.9 ± 1.64



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ภาคผนวก ข

Film forming systems (FFS)

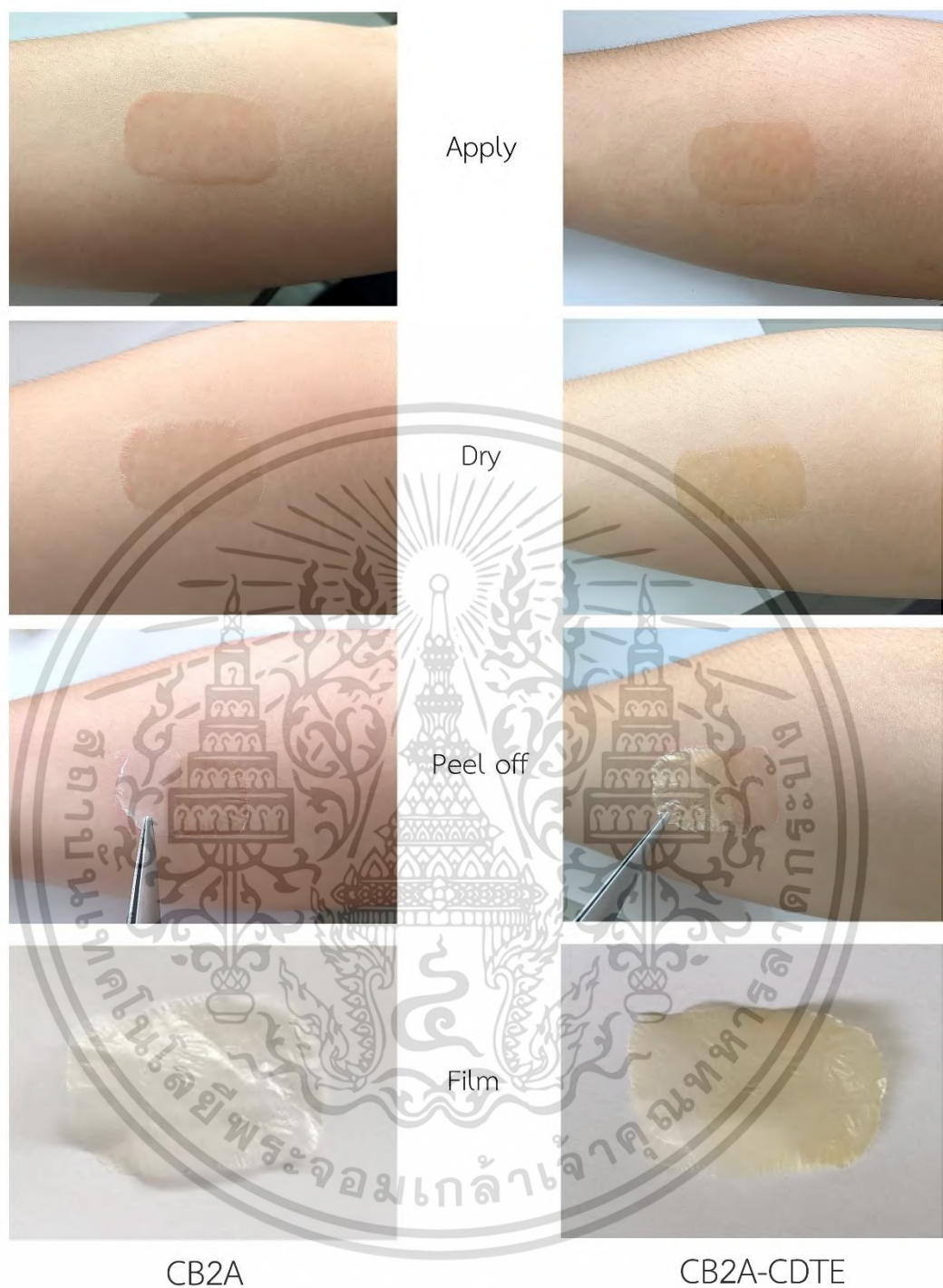
ตาราง ข 1 ค่าเฉลี่ยเวลาในการแห้งตัวของสารละลาย CB2A และ CB2A-CDTE

ตัวอย่าง	เวลาในการแห้งตัว (min)		
	30%v/v EtOH	40%v/v EtOH	50%v/v EtOH
CB2A	8.35 ± 0.14	7.3 ± 0.1	6.2 ± 0.1
CB2A-CDTE	9.13 ± 0.13	7.43 ± 0.11	6.4 ± 0.1



รูปที่ ข 1 การทดสอบเวลาในการแห้งตัวของสารละลาย ($10 \mu\text{L}/\text{cm}^2$) บนแผ่นด้านในของอาสามัคร

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ ๒ ภาพแสดงการป้ายสารละลาย CB2A และ CB2A-CDTE บนแขนของอาสาสมัคร

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ	นางสาวจันทร์จิรา ฮวยตระกูล
วัน เดือน ปีเกิด	5 ธันวาคม พ.ศ. 2538
ที่อยู่ปัจจุบัน	6 หมู่ 3 ต. สวชะงอก อ. บางคล้า ฉะเชิงเทรา 24110
ประวัติการศึกษา	ปี 2560 วิทยาศาสตรบัณฑิต สาขาเคมีอุตสาหกรรม เกรตเฉลี่ย 3.12 สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
ทุนการศึกษาที่ได้รับ	ทุนอุดหนุนการศึกษา
ผลงานทางวิชาการ	1. จันทร์จิรา ฮวยตระกูล, จิรภาส เศวตสกุลานนท์ และเจนจิรา บัวแก้ว. 2560. “การสังเคราะห์ การพิสูจน์เอกลักษณ์และการทดสอบสมบัติของอนุพันธ์ <i>N</i> -Methoxybenzyl chitosan จากปฏิกิริยาชิฟเบส.” โครงการพิเศษวิทยาศาสตรบัณฑิต สาขาวิชาเคมีอุตสาหกรรม คณะวิทยาศาสตร์, สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง. 2 . Huaytragul, J. Chalitangkoon, J. Chotsaeng, N. and Monvisade, P. 2021. “Enhancing chitosan solubility in alcohol:water mixtures for film-forming systems releasing with turmeric extracts.” <i>Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers</i> . 123 : 293-301.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้