

การพัฒนาและวิเคราะห์คุณลักษณะของการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็ก
เพื่อเพิ่มความสามารถในการนำส่งยา

ENCAPSULATION OF MAGNETIC NANOPARTICLES VIA MICROFLUIDIC SYSTEM
FOR ENHANCING TARGETED DRUG DELIVERY



โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิศวกรรมศาสตรบัณฑิต

สาขาวิชาวิศวกรรมวัสดุนาโน

วิทยาลัยนาโนเทคโนโลยีพระจอมเกล้าลาดกระบัง

สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

พ.ศ. 2560

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



COPYRIGHT 2017

COLLEGE OF NANOTECHNOLOGY

KING MONGKUT'S INSTITUTE OF TECHNOLOGY LADKRABANG

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ภาควิชานาโนวิทยาและนาโนเทคโนโลยี
วิทยาลัยนาโนเทคโนโลยีพระจอมเกล้าลาดกระบัง
สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
โครงการพิเศษ

หัวข้อโครงการพิเศษ การพัฒนาและวิเคราะห์คุณลักษณะของการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็ก เพื่อเพิ่มความสามารถในการนำส่งยา

Special Project Title Encapsulation of magnetic nanoparticles via microfluidic system for enhancing targeted drug delivery

นักศึกษา นาย รัชชานนท์ สุขไทย

รหัสประจำตัว 57110037

ปริญญา วิศวกรรมศาสตรบัณฑิต

ภาควิชา นาโนวิทยาและนาโนเทคโนโลยี

สาขาวิชา วิศวกรรมวัสดุนาโน

ปีการศึกษา 2560

อาจารย์ที่ปรึกษา ดร.สากร ระหงษ์

คณะกรรมการสอบโครงการพิเศษ	ลายมือชื่อ
ดร.ชัตติยา ชลาพัฒน์	
ผศ.ดร.ดารินี พรหมโยธิน	
ดร.สากร ระหงษ์	

ภาควิชานาโนวิทยาและนาโนเทคโนโลยี วิทยาลัยนาโนเทคโนโลยีพระจอมเกล้าลาดกระบังอนุมัติให้
โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา หลักสูตรวิศวกรรมศาสตรบัณฑิต สาขาวิศวกรรมวัสดุนาโน
KING MONGKUT'S INSTITUTE OF TECHNOLOGY LADKRABANG



(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ดารินี พรหมโยธิน)

หัวหน้าภาควิชานาโนวิทยาและนาโนเทคโนโลยี

วันที่.....15..... เดือน.....มิถุนายน.....พ.ศ. 2561

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

หัวข้อโครงการพิเศษ	การพัฒนาและวิเคราะห์คุณลักษณะของการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กเพื่อเพิ่มความสามารถในการนำส่งยา
นักศึกษา	นาย รัชชานนท์ สุขไทย
รหัสประจำตัว	57110037
ปริญญา	วิศวกรรมศาสตรบัณฑิต
ภาควิชา	นาโนวิทยาและนาโนเทคโนโลยี
สาขาวิชา	วิศวกรรมวัสดุนาโน
พ.ศ.	2560
อาจารย์ที่ปรึกษา	ดร. สากล ระหงษ์

บทคัดย่อ

ระบบนำส่งยาแบบแม่เหล็กกำหนดเป้าหมาย (DDS) ในงานวิจัยนี้เราจะนำเสนอวิธี microfluidic flow-focusing สำหรับการทำให้อนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มกระจายตัวได้อย่างสม่ำเสมอโดยงานวิจัยนี้ใช้อนุภาคแม่เหล็กนาโนชนิด superparamagnetic iron oxide nanoparticle (SPIONs) ที่ทำการบรรจุลงในหยดอนุภาค poly (lactic-co-glycolic acid (PLGA) ในการทดลองจะใช้สารละลาย SPIONs ใส่ลงในเฟสต่อเนื่องและใช้ PLGA ที่ผสมใน dichloromethane (DCM) เป็นเฟสกระจายในระบบไมโครฟลูอิดิกเพื่อสร้างหยดอนุภาค โดยขนาดของหยดอนุภาคที่สร้างขึ้น จะมีค่าในระดับไมโครเมตร ซึ่งงานวิจัยนี้ได้มีการทดลองและหาค่าอัตราส่วนของอัตราการไหลที่เหมาะสม (Flow ratio) อัตราส่วนน้ำหนักต่อปริมาตรของ PLGA ใน DCM และความเข้มข้นของ SPIONs เมื่อทำการสร้างหยดอนุภาคระดับไมโครเมตรของอนุภาคแม่เหล็ก SPIONs ที่ถูกห่อหุ้มด้วย PLGA จะได้หยดอนุภาคที่มีโครงสร้างเป็นแบบเมทริกซ์และยังคงมีสมบัติของ superparamagnetic อยู่หลังทำการสร้างหยดอนุภาค สำหรับการตรวจวัดสมบัติความเป็นแม่เหล็กของหยดอนุภาคที่สร้างขึ้น จะทำการตรวจวัดโดยใช้เครื่องวัดสมบัติทางแม่เหล็กโดยใช้แมกนีโตมิเตอร์แบบตัวอย่างสั้น นอกจากนี้แล้วเมื่อทำการศึกษาความสามารถซึมผ่านผิวหนังของหยดอนุภาคระดับไมโครของอนุภาคแม่เหล็ก SPIONs ที่ถูกห่อหุ้มด้วย PLGA ลงบนผิวหนังของหมู (Porcine skin) เมื่อตรวจวัดด้วยกล้องจุลทรรศน์แบบคอนโฟคอลชนิดที่ใช้เลเซอร์ในการสแกน พบว่าสามารถซึมผ่านผิวหนังได้มากกว่า 200 ไมโครเมตร ภายใต้อิทธิพลของสนามแม่เหล็กภายในเวลา 30 นาที สิ่งนี้บ่งชี้ว่ามีความเป็นไปได้ที่จะเตรียมหยดอนุภาคระดับไมโครที่มีการกระจายตัวสม่ำเสมอของอนุภาคแม่เหล็ก SPIONs ที่ถูกห่อหุ้มด้วย PLGA สำหรับระบบนำส่งยาเข้าสู่เป้าหมาย

Special Project Title	Encapsulation of magnetic nanoparticles via microfluidic system for enhancing targeted drug delivery
Student	Ratchanon Sukthai
Student ID	57110037
Degree	Bachelor of Engineering
Program	Nanomaterial Engineering
Year	2017
Special Project Advisor	Dr. Sakon Rahong

ABSTRACT

Magnetic targeting drug delivery system (DDS) has much attraction due to the highly effective site-specific localization of magnetic nanoparticles, low side-effects and enable to minimize of dosage. However, the homogeneous distribution of magnetic nanoparticle is still difficult to achieve because the variation of the blood flow in different areas of the human body. Here, we present a microfluidic flow-focusing for monodispersed superparamagnetic iron oxide nanoparticle (SPIONs)-loaded poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) microdroplet. SPIONs in aqueous solution were employed as a continuous phase and the mixture of PLGA in dichloromethane (DCM) were employed as a disperse phase in the droplet-based microfluidic system. The size of microdroplet was carefully tuned by changing the various flow ratios, weight to volume ratio of PLGA in DCM, and SPIONs concentrations. The formation of SPIONs-loaded PLGA microdroplet is a matrix particle structure which still exhibited superparamagnetic properties. The magnetization of microdroplet was characterized by vibrating sample magnetometer. Moreover, the permeation of SPIONs-loaded PLGA microdroplet into porcine skin, which observed and measured by confocal laser scanning microscope, is more than 200 μm under an applied external magnetic field for 30 min. Our approach has a potential to prepare monodispersed SPIONs-loaded PLGA microdroplets for magnetic targeting drug delivery system.

กิตติกรรมประกาศ

โครงการพิเศษนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดีด้วยความเมตตากรุณาของ ดร. สากล ระหงษ์ อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการพิเศษ ดร.อรรณพ คล้ำชื่น อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ดร.สุวิมล สุรัสโม ที่ได้ให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่างๆ แก่ข้าพเจ้าจึงทำให้มีความเข้าใจในด้านที่ทำการศึกษามากขึ้น รวมทั้งได้ให้คำแนะนำเกี่ยวกับหัวข้อโครงการพิเศษและแนวทางที่ดีในการเขียนโครงการพิเศษตลอดมา

ขอขอบคุณ คุณนารินทร์ ไพบูลย์ และ คุณคุณัช สุขธรรม ที่ช่วยดูแล สั่งสอนและคอยให้คำแนะนำต่างๆในการทำงานวิจัยครั้งนี้

ขอขอบคุณทุนโครงการสร้างปัญญาวิทย์ ผลิตนักเทคโนโลยี (Young Scientist and Technologist Program : YSTP) และสำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ สวทช. ที่สนับสนุนงานวิจัยทั้งในด้านอุปกรณ์การตรวจวัดวิเคราะห์และเงินทุนในการดำเนินงานวิจัยในด้านต่างๆ

ขอขอบคุณเพื่อนๆ พี่ๆ และทุกคนในวิทยาลัยนาโนเทคโนโลยีพระจอมเกล้าลาดกระบังแห่งนี้ที่ให้ความปรารถนาดี และความช่วยเหลือในด้านต่างๆ สำหรับการทำงานวิจัยนี้

สุดท้ายนี้ขอขอบพระคุณบิดาและมารดาของผู้เขียนที่การสนับสนุนด้านการเรียนและคอยให้กำลังใจในยามที่ท้อถอยจนเรียนผ่านพ้นมาได้ด้วยดี ขอกราบขอบพระคุณอาจารย์ทุกท่านและสถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง ที่ช่วยประสิทธิ์ประสาทวิชาความรู้ให้แก่ผู้เขียนตลอดมา

รัชชานนท์ สุขไทย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	I
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	II
กิตติกรรมประกาศ.....	III
สารบัญ.....	IV
สารบัญรูป	VII
สารบัญตาราง.....	XI
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของงานวิจัย.....	1
1.2 วัตถุประสงค์ในการวิจัย	2
1.3 ประโยชน์ของงานวิจัย	2
1.4 กรอบแนวคิดในการวิจัย	3
1.5 ขอบเขตของงานวิจัย.....	3
1.6 ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย	3
บทที่ 2 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง	5
2.1 การนำส่งยา.....	5
2.1.1 ระบบนำส่งยาเข้าสู่เป้าหมาย	5
2.1.2 การติดตามตัวยา.....	7
2.1.3 ตัวพาในการนำส่งยา.....	7
2.1.4 การกักเก็บและการห่อหุ้มตัวยา	12
2.2 วัสดุแม่เหล็ก.....	15
2.2.1 ผงโดเมนและฮิสเทอรีซิสลูป	19
2.2.2 ผลของอุณหภูมิที่มีผลต่อสถานะความเป็นแม่เหล็กของวัสดุ.....	20
2.2.3 แม่เหล็กเหลว.....	21
2.3 ระบบไมโครฟลูอิดิก	22
2.3.1 การประยุกต์ใช้ระบบไมโครฟลูอิดิกในระบบนำส่งยา.....	22
2.3.2 การสร้างหยดอนุภาคจากระบบไมโครฟลูอิดิก.....	23

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
2.4 การจำลองหรือการถ่ายภาพ.....	24
2.4.1 การถ่ายภาพด้วยฟลูออเรสเซนซ์ (Fluorescence imaging).....	24
บทที่ 3 วิธีการดำเนินงานวิจัย	26
3.1 อุปกรณ์ที่ใช้ในการทดลอง.....	28
3.2 การเตรียมสารและวัสดุวิจัย.....	31
3.2.1 Poly Lactic-co-Glycolic Acid	31
3.2.2 Poly(vinyl alcohol).....	31
3.2.3 Superparamagnetic iron oxide nanoparticles	32
3.2.4 Rhodamine 6G.....	34
3.2.5 Porcine skin.....	35
3.2.6 Neodymium	35
3.2.7 Human skin fibroblast cell.....	36
3.3 การดำเนินงานวิจัยและการกำหนดเงื่อนไข.....	37
3.3.1 การสังเคราะห์หยดอนุภาค	37
3.3.2 การห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโน	41
3.3.3 การศึกษาความสามารถในการซึมผ่านผิวหนัง.....	44
3.3.4 การศึกษาความสามารถในการเข้าสู่เซลล์	45
3.4 การตรวจวัดวิเคราะห์.....	46
3.4.1 กล้องจุลทรรศน์ (Optical microscope).....	46
3.4.2 กล้องจุลทรรศน์คอนโฟคอล (Confocal Microscopy).....	47
3.4.3 กล้องจุลทรรศน์ลำอิเล็กตรอนแบบส่องกราด (SEM).....	48
3.4.4 กล้องจุลทรรศน์ลำอิเล็กตรอนแบบส่องผ่าน (TEM).....	49
3.4.5 เครื่องวัดสมบัติทางแม่เหล็กโดยใช้แมกนีโตมิเตอร์แบบตัวอย่างสั้น (VSM)	50
บทที่ 4 ผลและการอภิปรายผลการวิจัย	52
4.1 ผลการสังเคราะห์อนุภาค PLGA.....	53
4.1.1 การฟอร์มตัวของอนุภาค PLGA.....	53

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
4.1.2 การศึกษาผลกระทบของอัตราการใช้.....	54
4.1.3 การศึกษาผลกระทบของความเข้มข้น PLGA	56
4.1.4 ความสามารถในการทำซ้ำ (Reproducibility)	57
4.2 ผลของอนุภาคแม่เหล็กก่อนทำการกักเก็บด้วย PLGA.....	60
4.2.1 ขนาดอนุภาคแม่เหล็กก่อนการกักเก็บอนุภาค.....	60
4.2.2 ความเป็นแม่เหล็กของอนุภาคแม่เหล็ก	61
4.2.3 ผลความเป็นแม่เหล็กของอนุภาคแม่เหล็กที่ถูกเจือจาง.....	62
4.3 ผลของอนุภาคแม่เหล็กหลังทำการห่อหุ้มด้วย PLGA	63
4.3.1 ขนาดอนุภาคหลังทำการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กด้วย PLGA	63
4.3.2 ความสามารถในการทำซ้ำ	64
4.3.3 ผลความเป็นแม่เหล็กของอนุภาคแม่เหล็กที่ถูกห่อหุ้มด้วย PLGA.....	67
4.3.4 การควบคุมการเคลื่อนที่ของอนุภาคที่ถูกห่อหุ้มภายใต้อิทธิพลของ สนามแม่เหล็ก.....	69
4.3.5 การศึกษาเบื้องต้นของการนำสารเข้าสู่เซลล์	71
บทที่ 5 สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ	73
5.1 สรุปผลการทดลอง	73
5.2 ข้อเสนอแนะ	74
บรรณานุกรม.....	75
ประวัติผู้เขียน.....	79

สารบัญรูป

รูปที่	หน้า
2.1 ชนิดของตัวพาในการนำส่งยาแบบต่างๆ.....	8
2.2 การกักเก็บตัวของไลโปโซมที่มีคุณสมบัติชอบน้ำและไม่ชอบน้ำและการต่อหมู่ฟังก์ชันในการนำไปใช้ในลักษณะต่างๆ.....	9
2.3 รูปแบบในการกักเก็บตัวยาโดยนาโนสเฟียร์ (Nanosphere) ตัวยาจะถูกกระจายอยู่ในพอลิเมอร์เมทริกซ์และนาโนแคปซูล (Nanocapsule) ตัวยาจะถูกกักเก็บอยู่ในแกนกลางของอนุภาค	10
2.4 โครงสร้างของเดนไดรเมอร์และความสามารถในการนำไปประยุกต์ใช้ในด้านต่างๆ.....	10
2.5 แบบจำลองอนุภาคแม่เหล็กนาโนเมื่อทำการห่อหุ้มและการนำไปใช้ในลักษณะต่างๆ.....	11
2.6 อิมัลชันรูปแบบน้ำห่อหุ้มน้ำมัน (ซ่าย) และรูปแบบน้ำมันห่อหุ้มน้ำ (ขวา).....	12
2.7 ส่วนประกอบและหลักการเบื้องต้นของวิธีการห่อหุ้มแบบ Pan coating.....	13
2.8 โครงสร้างของระบบและหลักการเบื้องต้นของวิธีการห่อหุ้มแบบการพ่นแห้ง.....	13
2.9 กระบวนการเบื้องต้นในการห่อหุ้มด้วยวิธีการระเหยของสารละลาย.....	14
2.10 วิธีการห่อหุ้มด้วยการเชื่อมต่อสารของโมโนเมอร์ด้วยวิธีพอลิเมอไรเซชันสำหรับการนำไปประยุกต์ใช้ในระบบนำส่งยา.....	15
2.11 แสดงพฤติกรรมของอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่มีสภาพแม่เหล็กแบบซูเปอร์พารา (SPM).....	18
2.12 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างค่าสภาพความเป็นแม่เหล็ก (M) กับค่าความเข้มของสนามแม่เหล็ก (H) ของสภาพแม่เหล็กแบบต่างๆ โดย (a) วัสดุแม่เหล็กไดอะ, (b) วัสดุแม่เหล็กพารา, (c) วัสดุแม่เหล็กเฟอร์โร, (d) วัสดุแม่เหล็กซูเปอร์พารา	18
2.13 การพยายามจัดเรียงตัวไปในทิศทางเดียวกันกับสนามแม่เหล็กภายนอกโดยการเคลื่อนที่และการหมุนของผนังโดเมนในขณะที่ทำการให้สนามแม่เหล็กภายนอกเข้าไปในระบบ	19
2.14 ฮีสเทอรีซิสลูปที่เกิดลูปที่สมบูรณ์.....	20
2.15 ระบบไมโครฟลูอิดิกรูปแบบทางแยกตัดผ่าน โดยบริเวณเฟสน้ำมันคือเฟสต่อเนื่อง (continuous phase) และบริเวณเฟสสารละลายน้ำคือเฟสกระจาย (disperse phase).....	23
2.16 แสดงการสร้างหยดอนุภาคด้วยระบบไมโครฟลูอิดิก	24
2.17 แผนภาพระดับพลังงานของ Jablonski.....	25

สารบัญรูป (ต่อ)

รูปที่	หน้า
3.1 แผนผังการดำเนินงานพร้อมทั้งเงื่อนไขที่ใช้ในงานวิจัย	27
3.2 เครื่องปั๊มแรงดันภายนอกที่ให้แรงดันกับปั๊มแรงดันที่ใช้น้ำสารเข้าระบบไมโครฟลูอิดิก.....	28
3.3 วาล์วที่ใช้ในการควบคุมแรงดันจากปั๊มแรงดันภายนอกก่อนทำการจ่ายแรงดันให้ปั๊มแรงดัน ...	28
3.4 เครื่องปั๊มแรงดันที่ใช้น้ำสารเข้าระบบไมโครฟลูอิดิก	29
3.5 รูปแบบของไมโครฟลูอิดิกชิพแบบ cross junction ที่ใช้ในการทดลอง.....	30
3.6 ระบบตรวจจับภาพของระบบไมโครฟลูอิดิก	30
3.7 สารที่ใช้ในการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโน Poly Lactic-co-Glycolic Acid (50:50, Mw 30,000-60,000).....	31
3.8 สารที่ใช้เป็นสารลดแรงตึงผิวสำหรับสังเคราะห์หยดอนุภาคและห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโน Poly(vinyl alcohol) (Mw 13,000-23,000, 87-89% hydrolyzed)	32
3.9 สารที่ใช้เป็นอนุภาคแม่เหล็กนาโน Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (Fe_3O_4 : 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร).....	34
3.10 สารเรืองแสงที่เจือลงอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้ม Rhodamine 6G.....	35
3.11 ชิ้นเนื้อ Porcine skin ที่ใช้ในการศึกษาการซึมผ่านของอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มภายใต้ อิทธิพลของสนามแม่เหล็ก.....	35
3.12 วัสดุแม่เหล็กที่ใช้ในการให้สนามแม่เหล็กภายนอกแก่อนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มใน การศึกษาการซึมผ่าน	36
3.13 เครื่องปั๊มแรงดันภายนอกที่ให้แรงดันกับปั๊มแรงดันที่ใช้น้ำสารเข้าระบบไมโครฟลูอิดิก	37
3.14 การเก็บหยดอนุภาคที่สังเคราะห์ขึ้นตามเงื่อนไขอัตราการไหลที่เปลี่ยนแปลงไป	39
3.15 การเก็บอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มที่สังเคราะห์ขึ้นตามเงื่อนไขการเปลี่ยนแปลงความ เข้มข้นของอนุภาคแม่เหล็กนาโน.....	43
3.16 การวางแผ่นผิวหนัง porcine skin ที่ถูกตัดขนาด 2x2 เซนติเมตรลงในแผ่นกระจกสไลด์และ ทำการหยดอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มลงบนชิ้นเนื้อ.....	44
3.17 การทดลองการซึมผ่านผิวหนังของอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มภายใต้อิทธิพลของ สนามแม่เหล็ก	45
3.18 ระบบกล้องจุลทรรศน์.....	46

สารบัญรูป (ต่อ)

รูปที่	หน้า
3.19 ระบบกล้องจุลทรรศน์คอนโฟคอลหรือกล้องจุลทรรศน์แบบคอนโฟคอลชนิดที่ใช้เลเซอร์ในการสแกน.....	47
3.20 แผนภาพของเครื่อง Scanning electron microscope (ซ้าย) และรูปเครื่อง SEM ที่ใช้ในการวิจัย (ขวา).....	48
3.21 แผนภาพของเครื่อง Transmission electron microscope (ซ้าย) และรูปเครื่อง TEM ที่ใช้ในการวิจัย (ขวา)	49
3.22 แผนภาพและส่วนประกอบของเครื่อง Vibrating Sample Magnetometer (ซ้าย) และรูปเครื่อง TEM ที่ใช้ในการวิจัย (ขวา)	50
4.1 รูปเปรียบเทียบขนาดและลักษณะสัณฐานของอนุภาคที่สังเคราะห์ขึ้นผ่านกล้องจุลทรรศน์และกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด	53
4.2 ผลกระทบของอัตราการไหลของเฟสต่อเนื่องต่อขนาดอนุภาคพอลิเมอร์ที่ถูกสังเคราะห์	54
4.3 ผลกระทบจากความเข้มข้นของพอลิเมอร์ต่อขนาดอนุภาคที่สังเคราะห์ขึ้น	56
4.4 การแจกแจงความถี่ (size distribution) และลำดับในการทำการทดลองซ้ำของอนุภาค PLGA เจือไขความเข้มข้น 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร และอัตราการไหลของเฟสต่อเนื่องที่ 1000 ไมโครลิตรต่อนาที และอัตราการไหลของเฟสกระจายที่ 50 ไมโครลิตรต่อนาที	58
4.5 การแจกแจงความถี่ (size distribution) ของขนาดอนุภาคที่สังเคราะห์ขึ้น (N=400)	58
4.6 อนุภาคสัณฐานของอนุภาคแม่เหล็กนาโนด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องผ่าน	60
4.7 การแจกแจงความถี่ (size distribution) ของขนาดอนุภาคแม่เหล็กนาโน (N=300)	60
4.8 ฮิสโทรีซิสทูปของอนุภาคนาโนที่ทำการตรวจวัดสภาพความเป็นแม่เหล็กด้วยเครื่องวัดสมบัติทางแม่เหล็กโดยใช้แมกนีโตมิเตอร์แบบตัวอย่างสั้น.....	61
4.9 ฮิสโทรีซิสทูปของอนุภาคแม่เหล็กหลังถูกเจือจางลงด้วยพอลิไวนิลแอลกอฮอล์.....	62
4.10 ผลของขนาดหลังทำการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโนด้วยเงื่อนไขการเจือจางอนุภาคแม่เหล็กนาโนลงที่ 2.0, 1.0, 0.3, 0.2, 0.1 และ 0.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร.....	63
4.11 การแจกแจงความถี่ (size distribution) และลำดับในการทำการทดลองซ้ำของอนุภาคที่ห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโนเงื่อนไขความเข้มข้นของอนุภาคแม่เหล็กนาโน 2.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร	65

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไมอนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า

สารบัญญรูป (ต่อ)

รูปที่	หน้า
4.12 การแจกแจงความถี่ (size distribution) ของขนาดอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้ม (N=300)	66
4.13 เปรียบเทียบฮิสโทรีซิสลูปของอนุภาคนาโนก่อนและหลังทำการห่อหุ้มที่ทำการตรวจวัดสภาพความเป็นแม่เหล็กด้วยเครื่องวัดสมบัติทางแม่เหล็กโดยใช้แมกนีโตมิเตอร์แบบตัวอย่างสั้น	68
4.14 ความสามารถในการเคลื่อนที่ผ่านชั้นผิวหนึ่งเมื่อทำการให้สนามเหล็กที่เวลา 5, 10, 15, 20 และ 30 นาที รวมทั้งขณะยังไม่ทำการให้สนามแม่เหล็ก โดยจะทำการตรวจวัดด้วยกล้องจุลทรรศน์คอนโฟคอล	69
4.15 ความสามารถในการเคลื่อนที่ผ่านชั้นผิวหนึ่งเมื่อเวลาผ่านไป 0, 10, 20 และ 30 นาที เมื่อไม่ได้ให้สนามแม่เหล็กแก่ระบบ	70
4.16 ความสามารถในการเคลื่อนที่ผ่านชั้นผิวหนึ่งเมื่อเวลาผ่านไป 5, 10, 15, 20 และ 30 นาที เมื่อให้สนามแม่เหล็กแก่ระบบ	70
4.17 เฟสที่แตกต่างกันโดยอนุภาคแม่เหล็กที่ถูกห่อหุ้ม (สีแดง), นิวเคลียส (สีน้ำเงิน) และบริเวณรอยหยักที่ห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กที่ถูกห่อหุ้มและนิวเคลียส คือ ไฮโดรพลาสซึม โดยจะทำการตรวจวัดด้วยกล้องจุลทรรศน์คอนโฟคอล ซึ่งภาพทางด้านซ้ายจะบ่มที่ 3 ชั่วโมง และภาพทางด้านซ้ายจะบ่มที่ 8 ชั่วโมง	72
4.18 การรวแสงของอนุภาคแม่เหล็กที่ถูกห่อหุ้ม (สีแดง) และนิวเคลียส (สีน้ำเงิน) โดยจะทำการตรวจวัดด้วยกล้องจุลทรรศน์คอนโฟคอล ซึ่งภาพทางด้านซ้ายจะบ่มที่ 3 ชั่วโมง และภาพทางด้านซ้ายจะบ่มที่ 8 ชั่วโมง	72

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1.1 แผนการดำเนินงาน	4
4.1 ค่าข้อมูลของขนาดและค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของอนุภาคที่สังเคราะห์.....	53
4.2 ค่าข้อมูลขนาดและค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของอนุภาคที่สังเคราะห์โดยใช้เงื่อนไขของการเปลี่ยนแปลงอัตราการไหลของเฟสต่อเนื่อง เพื่อศึกษาผลกระทบต่อขนาดอนุภาค	55
4.3 ค่าข้อมูลขนาดและค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของอนุภาคที่สังเคราะห์โดยใช้เงื่อนไขของการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของพอลิเมอร์ ณ อัตราการไหลของเฟสต่อเนื่องที่ 1000 ไมโครลิตรต่อนาที เพื่อศึกษาผลกระทบต่อขนาดอนุภาค	57
4.4 ค่าข้อมูลของลำดับในการทำการทดลองซ้ำจำนวน 5 ลำดับ โดยจะแสดงขนาดและค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของอนุภาคที่สังเคราะห์ขึ้น	59
4.5 ค่าข้อมูลขนาดและค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของอนุภาคที่สังเคราะห์โดยใช้เงื่อนไขของการเจือจางอนุภาคแม่เหล็กนาโน 2.0, 1.0, 0.3, 0.2, 0.1 และ 0.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร เพื่อศึกษาผลกระทบต่อขนาดอนุภาค	64
4.6 ค่าข้อมูลของลำดับในการทำการทดลองซ้ำจำนวน 4 ลำดับ โดยจะแสดงขนาดและค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของอนุภาคที่สังเคราะห์ขึ้น	66

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของงานวิจัย

การนำส่งยาเข้าสู่เป้าหมายมีหลากหลายรูปแบบเช่น การฉีดยา การรับประทานยา หรือการทายา เป็นต้น ซึ่งปัจจัยสำคัญของการนำส่งยาได้อย่างมีประสิทธิภาพคือ การห่อหุ้มตัวยา และ การพัฒนาระบบนำส่งยาสู่เป้าหมาย โดยการห่อหุ้มตัวยาและการพัฒนาระบบนำส่งยาสู่เป้าหมายนั้นจะทำให้สามารถควบคุมเวลาในการปลดปล่อยตัวยาและทำให้ตัวยาออกฤทธิ์ได้ตรงกับบริเวณเป้าหมายตามลำดับ นอกจากนี้การห่อหุ้มตัวยาและการพัฒนาระบบนำส่งยาสู่เป้าหมายยังช่วยลดความเป็นพิษและผลข้างเคียงอันเกิดมาจากตัวยาที่อาจส่งผลกระทบต่ออวัยวะอื่นได้

วิธีการห่อหุ้มตัวยานั้นได้มีการรายงานหลายฉบับและหลากหลายเทคนิค เช่น วิธีการเคลือบลิปิด, การอบแห้งแบบพ่นฝอย และการทำเป็นหยดอนุภาคโดยการสั่นสะเทือน เป็นต้น วิธีที่ได้กล่าวไปนั้นจะใช้สารในปริมาณที่มากในการผลิตเป็นหยดอนุภาคขึ้น นอกจากนี้หยดอนุภาคที่เกิดขึ้นจะมีขนาดของหยดอนุภาคและความหนาของเยื่อหุ้มไม่สม่ำเสมออันเป็นผลมาจากการไม่สามารถควบคุมปัจจัยในการเกิดหยดอนุภาคได้ ซึ่งการที่ขนาดและความหนาของเยื่อหุ้มไม่สม่ำเสมอนั้นจะทำให้เกิดปัญหาในด้านการควบคุมเวลาในการปลดปล่อยตัวยาและปัญหาในการสูญเสียตัวยาจากการที่ตัวยาไม่สามารถผ่านตัวรับจำเพาะของเซลล์ในอวัยวะต่าง ๆ ได้

ไมโครฟลูอิดิก (Microfluidic) เป็นเทคโนโลยีควบคุมของไหลในระดับไมโครเมตร โดยของไหลที่ถูกควบคุมจะมีปริมาตรในระดับนาโนลิตร ซึ่งมีปริมาณน้อยมาก จากปัญหาข้างต้นที่กล่าวมานั้น ได้มีการนำเอาเทคโนโลยีไมโครฟลูอิดิกมาทำการออกแบบ เพื่อทำการห่อหุ้มสาร โดยจะเป็นการสร้างหยดอนุภาคขนาดไมโครเมตร (Microdroplet) มาห่อหุ้มยา ซึ่งเทคโนโลยีนี้จะช่วยลดปริมาณการใช้สารและยังสามารถควบคุมการเกิดหยดอนุภาคให้มีขนาดสม่ำเสมอได้ โดยการเกิดหยดอนุภาคนั้นจะเริ่มจากการควบคุมอัตราการไหลของ Continuous phase ซึ่งก็คือสารที่ห่อหุ้มให้คงที่ ส่วนสารที่ถูกห่อหุ้มจะเป็น Disperse phase โดยของไหลทั้งสองจะมาบรรจบกันตรงทางแยก ทำให้เกิดแรงเฉือนระหว่างของไหลทั้งสองพร้อมกับเกิดการห่อหุ้มกลายเป็นหยดอนุภาคที่มีขนาดสม่ำเสมอ ซึ่งขนาดของหยดที่เตรียมได้จะขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของสารทั้งสอง, ความหนืดของสารและอัตราส่วนของการไหลระหว่าง Continuous phase และ Disperse phase การห่อหุ้มตัวยาสำหรับนำส่งไปรักษาที่อวัยวะเป้าหมายนั้น สารที่นำมาห่อหุ้มกับสารที่ถูกห่อหุ้มจะต้องไม่ละลายเข้าหากันโดยง่ายและต้องเป็นวัสดุที่มีความเข้ากันได้

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ทางชีวภาพ (Biocompatible) เพื่อไม่ให้เกิดการต่อต้านและเกิดการตกค้างในร่างกาย อันจะเป็นสาเหตุในการเกิดโรคแทรกซ้อนได้

การพัฒนาระบบนำส่งยาสู่เป้าหมายนั้นมีหลายวิธีไม่ว่าจะเป็นการปรับปรุงคุณสมบัติที่ผิวของตัวยา ให้มีความจำเพาะเจาะจงและมีขนาดที่เหมาะสมกับบริเวณตัวรับจำเพาะของอวัยวะต่าง ๆ หรือการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างสูตรเคมีชั่วคราวหลังจากเข้าสู่ร่างกายโดยเอนไซม์เพื่อให้ตัวยามีความจำเพาะเจาะจงกับบริเวณที่เป็นเป้าหมายมากยิ่งขึ้น เป็นต้น สำหรับงานวิจัยนี้เราจะสนใจระบบการนำส่งยาแบบใช้แรงกระทำจากภายนอกได้แก่ สนามแม่เหล็กและแสงในการกระตุ้นการตอบสนองของสารที่ใช้ในการติดตามและนำส่งยา นอกจากนี้ยังใช้ระบบไมโครฟลูอิดิกในการห่อหุ้มตัวยาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของระบบการนำส่งยาสู่เป้าหมาย โดยจะทำการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโนและพอลิเมอร์ที่เจือสารเรืองแสงด้วยระบบไมโครฟลูอิดิก ซึ่งจะสามารถควบคุมขนาดของการห่อหุ้มสารในระดับนาโนลิตร (10^{-9} L) อย่างสม่ำเสมอ โดยการควบคุมความเข้มข้นและอัตราการไหลของสารห่อหุ้มและสารที่ถูกห่อหุ้ม เพื่อให้ได้หยดอนุภาคที่สามารถติดตามยาไปยังอวัยวะเป้าหมายและสามารถตรวจสอบความสามารถในการเข้าสู่เซลล์

1.2 วัตถุประสงค์ในการวิจัย

- 1.2.1 ศึกษาการสร้างหยดอนุภาคในเงื่อนไขต่างๆ โดยใช้ระบบไมโครฟลูอิดิก
- 1.2.2 ศึกษาการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโน โดยใช้ระบบไมโครฟลูอิดิก
- 1.2.3 ศึกษาความเป็นไปได้ในการใช้งานอนุภาคที่ห่อหุ้มเพื่อการนำส่งไปยังเป้าหมาย

1.3 ประโยชน์ของงานวิจัย

- 1.3.1 งานวิจัยสามารถพัฒนาและเสริมศักยภาพในงานทางด้านอาหารและเภสัชกรรมเพื่อการติดตามการออกฤทธิ์ของยาที่บริเวณจำเพาะเจาะจงอย่างมีประสิทธิภาพ
- 1.3.2 งานวิจัยจะช่วยให้เข้าใจหลักการการห่อหุ้มอนุภาคด้วยระบบไมโครฟลูอิดิกพร้อมทั้งสามารถทำให้เห็นถึงข้อดีของการใช้ระบบไมโครฟลูอิดิกเพื่อพัฒนาระบบต่อไปในอนาคต
- 1.3.3 งานวิจัยก่อให้เกิดองค์ความรู้ในการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโนและสารเรืองแสงเพื่อใช้ในการติดตามการนำส่งยาไปยังเป้าหมาย
- 1.3.4 งานวิจัยนี้จะช่วยให้สามารถควบคุมขนาดของอนุภาคที่ถูกห่อหุ้มเพื่อพัฒนาเทคนิคในการนำส่งยาไปบริเวณที่จำเพาะเจาะจงได้อย่างแม่นยำและถูกต้อง

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

1.4 กรอบแนวคิดในการวิจัย

จากประโยชน์ของการใช้ระบบไมโครฟลูอิดิกตามที่กล่าวไว้ข้างต้น งานวิจัยชิ้นนี้จึงให้ความสนใจในการควบคุมการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโนเพื่อใช้ในการติดตามยาไปยังเป้าหมาย โดยระบบไมโครฟลูอิดิกจะช่วยในด้านการควบคุมการกระจายตัวและขนาดของอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มตามลำดับ การควบคุมการกระจายตัวและขนาดของอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มจะควบคุมจากเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นและสัดส่วนอัตราการใช้ นอกจากนี้ยังศึกษาการติดตามยาในการนำส่งเข้าสู่ผิวหนังด้วยการใช้สนามแม่เหล็กภายนอกนำพาอนุภาคแม่เหล็กที่ถูกห่อหุ้มไปยังบริเวณเป้าหมายและใช้สารเรืองแสงในการติดตามด้วยสมบัติทางแสงอีกด้วย

1.5 ขอบเขตของงานวิจัย

1.5.1 ห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโนและอนุภาคเรืองแสงด้วยพอลิแลกติกโคไกลโคลิกแอซิดและพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ผ่านระบบไมโครฟลูอิดิก โดยควบคุมการห่อหุ้มจากเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นและสัดส่วนอัตราการใช้

1.5.2 วิเคราะห์ขนาดและการกระจายตัวของอนุภาคในระดับนาโนเมตร โดยใช้กล้องจุลทรรศน์และกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (SEM) ตามลำดับ

1.5.3 ศึกษาสมบัติทางแม่เหล็กของอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มจากกราฟิเอสเทอร์ซิสลูปที่ตรวจวัดได้จากเครื่องวัดสมบัติทางแม่เหล็กของวัสดุนาโนแบบแมกนีโตมิเตอร์แบบตัวอย่างสั้น (VSM)

1.5.4 ศึกษาการติดตามยาในการนำส่งเข้าสู่ผิวหนัง โดยใช้สนามแม่เหล็กภายนอกนำพาอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มไปยังบริเวณเป้าหมายและใช้สารเรืองแสงในการติดตามด้วยสมบัติทางแสงผ่านเทคนิคของกล้องจุลทรรศน์คอนโฟคอล (confocal microscopy)

1.6 ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย

ระยะที่ 1 ทำการออกแบบระบบไมโครฟลูอิดิกและนำไปทดสอบด้วยการห่อหุ้มอนุภาคนาโนด้วยสารห่อหุ้มชนิดต่างๆ โดยการศึกษาระบบไมโครฟลูอิดิกในระยะเริ่มต้นจะเป็นการศึกษาเครื่องกำเนิดหยดอนุภาค เพื่อทำการห่อหุ้มอนุภาค โดยจะทำการหาเงื่อนไขอัตราการใช้ของสารที่เป็น Continuous phase และ Disperse phase เพื่อกำหนดขนาดของหยดอนุภาค ที่ต้องการห่อหุ้ม โดยสารที่ใช้ห่อหุ้มจะ

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

เป็นน้ำมัน, พอลิแลกติกโคไกลโคลิกแอซิด (PLGA) ส่วนสารที่ถูกห่อหุ้ม จะเป็นน้ำ, พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (PVA) จากนั้นจึงทำการวัดขนาดของหยดอนุภาค ที่สร้างขึ้นเพื่อหาเงื่อนไขการห่อหุ้มที่ดีที่สุด

ระยะที่ 2 ทำการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กและอนุภาคสารเรืองแสงโดยระบบไมโครฟลูอิดิก หลังจากได้เงื่อนไขการห่อหุ้มที่ศึกษาจากระยะแรก ต่อมาทำการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโน (SPIONs) และสารเรืองแสง พร้อมกับวิเคราะห์ขนาดอนุภาค ที่เตรียมได้จากระบบไมโครฟลูอิดิก รวมถึงการวิเคราะห์ทางโครงสร้างของหยดอนุภาคที่สร้างขึ้น

ระยะที่ 3 ทำการศึกษาความสามารถของอนุภาคในการเข้าสู่เซลล์เมื่อทำการสังเคราะห์อนุภาคสำเร็จแล้ว จะทำการศึกษาของอนุภาคในการเข้าสู่เซลล์

ตารางที่ 1.1 ตารางแผนการดำเนินงาน

กิจกรรม	เดือนที่				
	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10
1. การเตรียมวัสดุพร้อมทั้งออกแบบระบบไมโครฟลูอิดิก และทดลองระบบด้วยการห่อหุ้มน้ำด้วยน้ำมัน					
2. ศึกษาการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กด้วยสารพอลิเมอร์					
3. ศึกษาการห่อหุ้มสารเรืองแสงด้วยสารพอลิเมอร์					
4. ศึกษาการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กและสารเรืองแสงด้วยสารพอลิเมอร์					
5. ศึกษาการเข้าสู่เซลล์ของหยดอนุภาคที่เตรียมได้					

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทที่ 2 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง

2.1 การนำส่งยา

การนำส่งยามีหลายวิธีเช่น การรับประทานยา, การฉีดยา และการทายา เป็นต้น ซึ่งการนำส่งยานั้นได้รับความสนใจเป็นอย่างมากในการพัฒนาอุปกรณ์ทางการแพทย์แบบใหม่ๆ ในปัจจุบัน สำหรับการปรับปรุงและพัฒนาการนำส่งยาจะพัฒนาผ่านทางระบบนำส่งตัวยาซึ่งจะช่วยทำให้สามารถนำยารักษาโรคเข้าสู่ร่างกายมนุษย์ได้อย่างปลอดภัยและมีประสิทธิภาพมากขึ้นเมื่อเทียบกับยาแผนโบราณ โดยระบบการนำส่งยาที่ได้รับความสนใจในการพัฒนาในปัจจุบันคือระบบนำส่งยาเข้าสู่เป้าหมาย โดยจะปรับปรุงผ่านทาง การควบคุมอัตรา, เวลา และสถานที่ในการปลดปล่อยตัวยาเข้าสู่ร่างกาย การที่สามารถควบคุมปัจจัยเหล่านี้ได้ จะส่งผลให้สามารถควบคุมขนาดยาและปริมาณยาที่ใช้ให้น้อยลงได้จากการยืดระยะเวลาในการปลดปล่อยตัวยา และการกำหนดสถานที่ได้จำเพาะเจาะจง [1] ด้วยสาเหตุเหล่านี้จึงทำให้การพัฒนาระบบนำส่งยาเข้าสู่เป้าหมายมีความสำคัญในการที่จะช่วยป้องกันและรักษาผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น

2.1.1 ระบบนำส่งยาเข้าสู่เป้าหมาย

ระบบการนำส่งตัวยานั้นถูกพัฒนาขึ้นหลายรูปแบบเพื่อตอบสนองต่อการนำไปใช้ในวงการแพทย์อย่างกว้างขวาง ซึ่งการที่จะพัฒนาระบบนำส่งยาจะต้องรู้ระบบนำส่งยาที่ถูกใช้ในปัจจุบันดังนี้

(1) โพรดรั๊กส์

การพัฒนาโพรดรั๊กส์ (Prodrugs) แต่เดิมนั้นมีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มการละลาย, เพิ่มการซึมผ่านของตัวยาผ่านเมมเบรนและกลีบรสนเท่านั้น แต่ในปัจจุบันได้มีการนำมาใช้ในการพัฒนาระบบการนำส่งยาโดยระบบนำส่งยานี้จะมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีชั่วคราวเพื่อให้ตัวยามีความจำเพาะต่อบริเวณเป้าหมายมากขึ้น ซึ่งจะลดความเป็นพิษของตัวยาเมื่อเข้าสู่ร่างกายนอกจากนี้ยังช่วยให้ตัวยายู่ในรูปที่มีฤทธิ์เมื่อเข้าสู่ร่างกายเข้าสู่ร่างกายได้ โดยโพรดรั๊กส์ในอุดมคติต้องไม่มีฤทธิ์ในการรักษาโรค แต่จะเปลี่ยนไปอยู่ในรูปที่ฤทธิ์ผ่านทางกระบวนการทางเคมีหรือเอนไซม์เมื่ออยู่ในบริเวณเป้าหมายหรือภายในระยะเวลาที่เหมาะสมในการปลดปล่อยตัวยา แต่โดยมากจะเป็นกระบวนการทางเอนไซม์ในการกระตุ้นตัวยายู่ในรูปที่มีฤทธิ์ [2]

(2) ระบบนำส่งยาผ่านช่องทางภายในร่างกาย

ระบบนำส่งยาผ่านช่องทางภายในร่างกายเป็นระบบนำส่งยาที่ง่ายที่สุดในการนำตัวยาเข้าสู่ร่างกาย เพื่อให้ไปยังบริเวณเป้าหมายที่ต้องการออกฤทธิ์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งบริเวณที่แบ่งออกเป็นส่วนต่างๆ เช่น การฉีดยาเข้าไขสันหลัง ต่อม้าน้ำนม ข้อเข่า และการพ่นยาสู่ระบบทางเดินหายใจ แต่ทั้งนี้ก็ขึ้นอยู่กับรูปแบบของตัวยาและเทคนิคที่ใช้ในการนำส่งยาเข้าสู่ร่างกาย นอกจากนี้ระบบนำส่งยาชนิดนี้อาจจัดรวมอยู่ใน passive targeting system ซึ่งเป็นการนำส่งยาโดยอาศัยตัวพา (carrier) พาตัวยาสำคัญไปยังบริเวณที่เป็นเป้าหมายได้ [2]

(3) ระบบนำส่งยาตามธรรมชาติ

การนำส่งยา โดย อาศัยตัวพา (carrier) พาตัวยาสำคัญไปยังบริเวณที่เป็นเป้าหมาย โดยอาศัยปัจจัยของการเกิดโรคในการใช้ตัวพานำส่งยาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในด้านต่างๆ เช่น การเพิ่มการละลายของตัวยาที่สำคัญ, การทำให้ตัวยาสามารถอยู่ในระบบร่างกายได้อย่างยาวนาน เป็นต้น ซึ่งตัวพาที่กล่าวถึงข้างต้นมีหลายชนิด เช่น คอลลอยด์ , ไลโปโซม , อนุภาคนาโน และ อิมัลชัน เป็นต้น สำหรับตัวพาที่กล่าวมาทั้งหมดเป็นตัวพาที่สังเคราะห์ขึ้นเพื่อเลียนแบบระบบนำส่งยาตามธรรมชาติที่มีอยู่ในร่างกายเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและเพิ่มความเข้ากันได้ทางชีวภาพให้สูงยิ่งขึ้น [2]

(4) ระบบส่งยาแบบกัมมันต์

ระบบนำส่งยาแบบกัมมันต์ คือระบบนำส่งที่เปลี่ยนแปลงการกระจายตัวของอนุภาคตัวยาเมื่อเข้าสู่ร่างกายโดยธรรมชาติ โดยการปรับเปลี่ยนขนาดหรือพื้นผิวของอนุภาคตัวยาเพื่อนำส่งตัวยาเข้าสู่เซลล์เนื้อเยื่อ และอวัยวะที่เป็นเป้าหมาย เช่นการปรับเปลี่ยนพื้นผิวของอนุภาคตัวยาที่ไม่ชอบน้ำให้เป็นอนุภาคตัวยาที่ชอบน้ำเพื่อลดการเกิดการกระตุ้นให้เกิดการจับกับลิ้นกิน (opsonization) เมื่อเข้าสู่กระแสเลือดและลดการยึดติดกับเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกัน (macrophages) ทำให้ตัวยาไม่ไปสู่อวัยวะและม้าม รวมทั้งนี้ การนำส่งยาเข้าสู่เป้าหมายโดยการจับกับโมโนโคลนอล แอนติบอดี หรือ ไลแกนด์ ซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวยึดเกาะกับตัวรับในการนำยาเข้าสู่เป้าหมาย [2]

(5) ระบบนำส่งยาแบบกายภาพ

ระบบนำส่งยาแบบกายภาพ คือระบบนำส่งที่อาศัยแรงกระทำจากภายนอก ได้แก่ อุณหภูมิ , แสง, สนามแม่เหล็ก ในการนำส่งยาเข้าสู่เป้าหมาย เช่น การใช้แสงในการกระตุ้นโปรตีนให้มีความสามารถในการรักษาเมื่อให้ทางผิวหนัง รวมทั้งตัวยาที่ถูกนำส่งด้วยไลโปโซมถูกทำให้เปลี่ยนแปลงจากสถานะเจลไปเป็นของเหลวและปลดปล่อยยาที่บริเวณเซลล์มะเร็งเมื่อใช้ความร้อนสูงกว่าอุณหภูมิร่างกายในบริเวณดังกล่าว (local hyperthermia) [2]

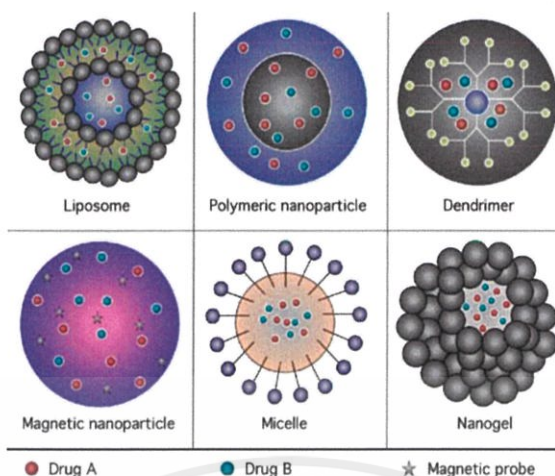
2.1.2 การติดตามตัวยา

การติดตามตัวยาเป็นสิ่งที่สำคัญอย่างมากในการศึกษาการออกฤทธิ์ของยาในบริเวณเป้าหมาย ซึ่งจะสามารถติดตามตัวยาได้โดยอาศัยตัวพาที่จะสามารถออกแบบได้ว่าต้องการที่จะปลดปล่อยยาบริเวณใดในร่างกาย โดยการติดตามตัวยาออกเป็น 3 ประเภทหลักๆ คือ

- (1) Active targeting system คือ การติดตามการนำส่งยาโดยใช้ตัวพาที่มีความสามารถพิเศษในการนำส่งยาไปเฉพาะที่ได้ หรือบริเวณเป้าหมาย ซึ่งปัจจุบันเทคโนโลยีที่ใช้ได้แก่การใช้ นาโนเทคโนโลยีมาประยุกต์รวมถึงการใช้สารในกลุ่ม polymer ที่ลักษณะพิเศษในการนำส่งยาเข้าสู่เป้าหมาย [3]
- (2) Passive targeting system คือ การติดตามการนำส่งยาโดยอาศัยตัวพา (carrier) พาตัวยาสำคัญไปยังบริเวณที่เป็นเป้าหมาย โดยอาศัยปัจจัยของการเกิดโรคในการใช้ตัวพานำส่งยาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในด้านต่างๆ เช่น การเพิ่มการละลายของตัวยาที่สำคัญ, การทำให้ตัวยาสามารถอยู่ในระบบร่างกายได้อย่างยาวนาน เป็นต้น [3]
- (3) Physical targeting system คือ การนำพาาระบบนำส่งไปยังบริเวณเป้าหมายภายใต้อิทธิพลของแรงกระทำภายนอก โดยอาศัยวัสดุที่ตอบสนองต่อแรงกระทำจากภายนอกนั้นๆ เช่น อนุภาคแม่เหล็กนาโนตอบสนองสนามแม่เหล็กภายนอก เป็นต้น ซึ่งวิธีนี้จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการนำส่งยา รวมทั้งทำให้ระบบนำส่งยามีความจำเพาะเจาะจงแก่เป้าหมายมากขึ้นและใช้ยาในปริมาณที่น้อยลง [3]

2.1.3 ตัวพาในการนำส่งยา

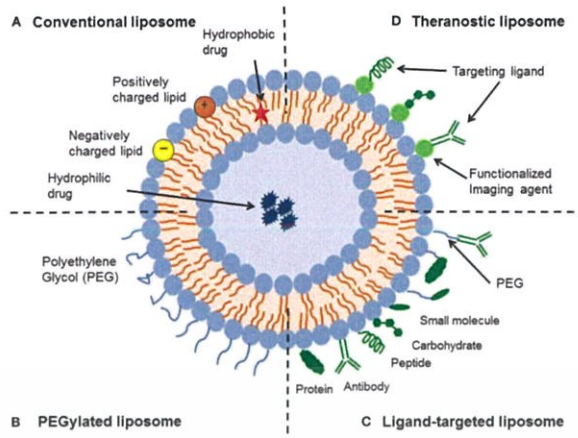
ตัวพาในการนำส่งยาส่วนใหญ่จะมีขนาดเล็กกว่าระดับไมครอนและจะถูกใช้ในกระบวนการของการนำส่งยาซึ่งจะช่วยในการพัฒนาการเลือกผ่าน, ประสิทธิภาพและ/หรือความปลอดภัยในการให้ตัวยาแก่ผู้ป่วย นอกจากนี้ตัวพาในการนำส่งยามักใช้เพื่อควบคุมเวลาการปลดปล่อยยาในระบบไหลเวียนโลหิตเมื่อตัวยาเข้าสู่กระแสเลือด ซึ่งตัวพาในการนำส่งยายังใช้เพื่อปรับปรุงคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ชีวปริมาณการออกฤทธิ์ (ปริมาณของยาจริงๆ ที่สามารถเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิต) ของตัวยาหลายชนิดที่มีความสามารถที่ต่ำในด้านการละลายน้ำและ/หรือการซึมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ โดยตัวพาในการนำส่งยามีหลายประเภทดังรูปที่ 2.1 [4] โดยจะยกตัวอย่างไว้เบื้องต้นดังนี้



รูปที่ 2.1 แสดงชนิดของตัวพาในการนำส่งยาแบบต่างๆ [4]

2.1.3.1 ไลโปโซม

คืออนุภาคของสารไขมันชนิดแอมฟิพาติก มีลักษณะเป็นถุงกลมๆ โดยส่วนมากจะมีขนาดอยู่ในช่วง 20 นาโนเมตรจนถึง 10 ไมโครเมตร ซึ่งจะสามารถจำแนกได้ตามขนาดของอนุภาคไลโปโซมหรือตามจำนวนชั้นผนังเยื่อหุ้มของไลโปโซม ไลโปโซมส่วนใหญ่เป็นไขมันจำพวกฟอสโฟลิปิด (phospholipids) เมื่อผสมไลโปโซมลงในสารละลายที่เป็นน้ำโมเลกุลจะจัดเรียงตัวโดยนำส่วนมีขั้วหรือมีประจุหันออกหาโมเลกุลน้ำ และส่วนที่ไม่มีขั้วจะหันเข้าหาส่วนที่ไม่มีขั้วของโมเลกุลเดียวกัน โดยจะอยู่ในลักษณะของการจัดเรียงตัวเป็นแถวของโมเลกุลไขมันที่ซ้อนกันเป็นผนังไลโปโซมสองชั้นของไขมัน (lipid bilayer) ซึ่งตัวยาที่มีคุณสมบัติชอบน้ำจะถูกกักเก็บอยู่ในส่วนของชั้นที่มีขั้วและส่วนมากจะเก็บตัวยาได้มากกว่าตัวยาที่มีคุณสมบัติไม่ชอบน้ำ ส่วนตัวยาที่ไม่ชอบน้ำจะแทรกอยู่ในชั้นผนังไลโปโซมสองชั้นของไขมัน [5-6] ดังที่แสดงในรูป 2.2 [7]



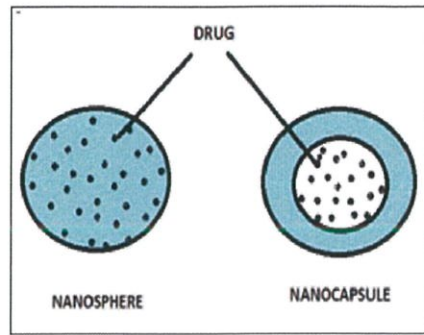
รูปที่ 2.2 แสดงการกักเก็บตัวของไลโปโซมที่มีคุณสมบัติชอบน้ำและไม่ชอบน้ำและการต่อหมู่ฟังก์ชันในการนำยาไปใช้ในลักษณะต่างๆ [7]

2.1.3.2 ระบบตัวพาประเภทสารพอลิเมอร์

ระบบตัวพาประเภทสารพอลิเมอร์สามารถแบ่งแยกได้หลายชนิด แต่โดยส่วนมากจะใช้กันอยู่ 2 ชนิด ดังนี้

(1) อนุภาคที่สังเคราะห์จากพอลิเมอร์

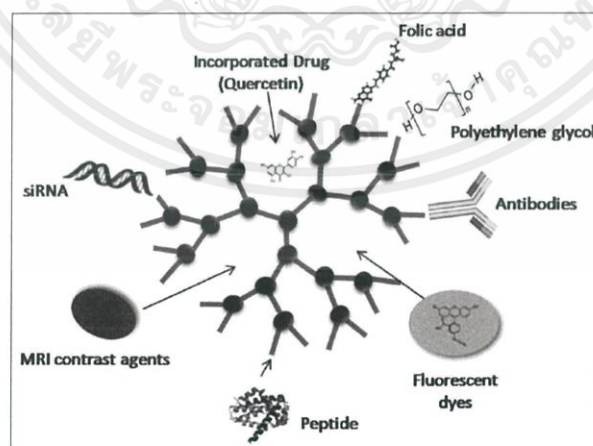
อนุภาคที่สังเคราะห์จากพอลิเมอร์ สามารถเตรียมได้จากพอลิเมอร์หลาย ๆ ชนิด โดยพอลิเมอร์ที่นำมาใช้ในการสังเคราะห์นั้นมีทั้งแบบที่สามารถย่อยสลายได้ทางชีวภาพ (biodegradable polymers) และแบบที่ไม่สามารถย่อยสลายได้ (nondegradable polymers) ซึ่งเมื่อสังเคราะห์อนุภาคด้วยพอลิเมอร์ อนุภาคที่ได้จะมีความคงรูป (rigid) มากกว่าระบบอื่น ๆ สำหรับตัวยาหรือสารสำคัญเมื่อห่อหุ้มด้วยพอลิเมอร์แล้วสามารถถูกกักเก็บได้หลายรูปแบบดังรูปที่ 2.3 [8] เช่น ถูกกักเก็บอยู่ในแกนกลางของอนุภาค, กระจายอยู่ในพอลิเมอร์แมทริกซ์ (polymer matrix) เป็นต้น [5]



รูปที่ 2.3 แสดงรูปแบบในการกักเก็บตัวยาโดยนาโนสเฟียร์ (Nanosphere) ตัวยาจะถูกกระจายอยู่ในพอลิเมอร์เมทริกซ์และนาโนแคปซูล (Nanocapsule) ตัวยาจะถูกกักเก็บอยู่ในแกนกลางของอนุภาค [8]

(2) เดนไดรเมอร์ (Dendrimers)

เดนไดรเมอร์มีลักษณะเป็นกิ่งก้านของสายพอลิเมอร์ล้อมรอบแกนกลางด้านใน รูปร่างโดยรวมจะมีรูปร่างกลม โดยเมื่อทำการใส่ตัวยาลงในเดนไดรเมอร์ตัวยาจะถูกกักเก็บอยู่บริเวณแกนกลาง (containers) และถูกล้อมรอบด้วยหมู่ฟังก์ชันที่บริเวณผิวอนุภาค ซึ่งการห่อหุ้มตัวยาดูดด้วยเดนไดรเมอร์นั้นจะมีข้อดีคือมีจำนวนหมู่ฟังก์ชันที่บริเวณผิวของอนุภาคจำนวนมากทำให้สามารถนำส่งตัวยาปริมาณสูงได้ ดังรูปที่ 2.4 [9] นอกจากนี้แล้วหมู่ฟังก์ชันบริเวณพื้นผิวของเดนไดรเมอร์ยังสามารถที่จะปรับแต่งเพื่อให้เหมาะกับการนำส่งตัวยาได้อย่างมีประสิทธิภาพมากกว่ารูปแบบอื่นๆ เนื่องจากมีกิ่งก้านของสายพอลิเมอร์ที่สามารถทำหมู่ฟังก์ชันให้เหมาะสมกับบริเวณที่ต้องการรักษาดีกว่าตัวพาแบบอื่นๆ

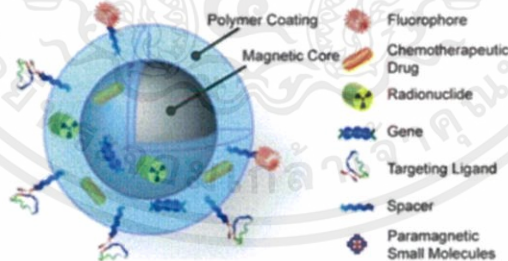


รูปที่ 2.4 แสดงโครงสร้างของเดนไดรเมอร์และความสามารถในการนำไปประยุกต์ใช้ในด้านต่างๆ [9]

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

2.1.3.3 อนุภาคแม่เหล็กนาโน

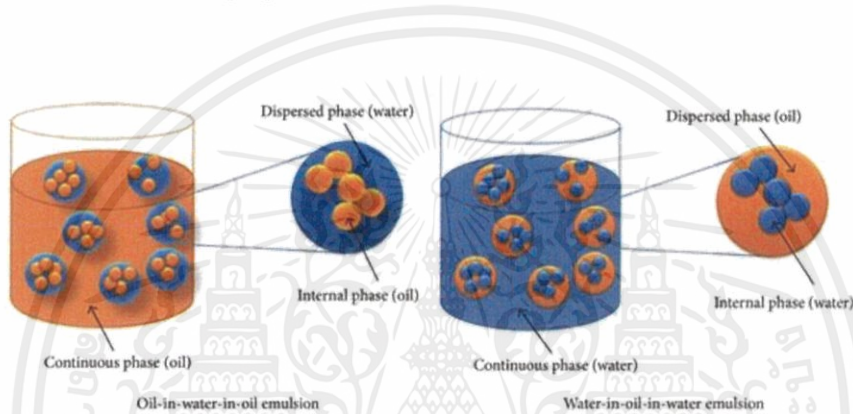
อนุภาคแม่เหล็กนาโนถูกนำมาใช้ในงานวิจัยทางคลินิกต่างๆ เช่นระบบการจัดส่งยาที่กำหนดเป้าหมาย hyperthermia และ contrast agents สำหรับ MRI ซึ่งจะแสดงในรูปแบบที่ 2.5 [11] โดยอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ใช้ในระบบนำส่งก็ในปัจจุบันจะต้องมีความเป็นพิษที่ต่ำและต้องมีค่าความเป็นแม่เหล็กเพียงพอที่จะเหนี่ยวนำในร่างกายได้ ซึ่งในปัจจุบันอนุภาคแม่เหล็กที่ถูกใช้ในการวิจัย จะต้องมีความสมบัติเป็นซูเปอร์พาราแมกเนติกเนื่องจากเมื่อไม่ให้นสนามแม่เหล็กแก่วัสดุ วัสดุจะไม่แสดงพฤติกรรมเป็นแม่เหล็กจึงส่งผลให้มีความพาทึ่น้อยกว่าวัสดุแม่เหล็กที่ประพุดิตัวแบบอื่นๆ สำหรับวัสดุที่แม่เหล็กที่มีความสมบัติซูเปอร์พาราแมกเนติกที่ใช้กันในปัจจุบัน คืออนุภาคแม่เหล็กนาโน แมกนีไทต์ (Fe_3O_4) และ แมกนีไมต์ ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) ซึ่งหนึ่งในข้อได้เปรียบที่สำคัญของอนุภาคแม่เหล็กนาโนคือมีขนาดเล็กระดับนาโน ซึ่งจะช่วยให้เพิ่มสมบัติทางแม่เหล็กให้เป็นซูเปอร์พาราแมกเนติกได้ นอกจากนี้ด้วยการทำการเติมหมู่ฟังก์ชันบนพื้นผิวได้ง่ายของอนุภาคแม่เหล็กนาโนจะช่วยเพิ่มโอกาสในการยึดติดกับลิแกนด์และบริเวณตัวรับที่บริเวณผิวอนุภาคได้ โดยอนุภาคแม่เหล็กนาโนสามารถเคลือบด้วยโพลิเมอร์รวมทั้งซิลิกาที่เป็นโลหะเมโซพอร์เพื่อนำส่งยาได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น ซึ่งชั้นเคลือบนี้จะทำการปกป้องและป้องกันอนุภาคจากสภาวะแวดล้อมรวมทั้งลดความเป็นพิษของอนุภาคแม่เหล็ก การนำส่งยาที่อนุภาคแม่เหล็กนาโนอยู่ภายในจะนำพาดูด้วยสนามแม่เหล็กภายนอกและให้ตัวยาที่ห่อหุ้มอยู่เช่น DNA, PDT-agents และ antineoplastic drugs ไปยังบริเวณที่ต้องการ นอกจากนี้แล้วอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่มีความสมบัติเป็นซูเปอร์พาราแมกเนติกได้ถูกนำมาใช้เป็นเครื่องมือในการบ่งชี้ตำแหน่งให้ MRI อย่างกว้างขวางสำหรับการสร้างภาพเนื้องอกในระบบนำส่งยา [5]



รูปที่ 2.5 แสดงแบบจำลองอนุภาคแม่เหล็กนาโนเมื่อทำการห่อหุ้มและการนำไปใช้ในลักษณะต่างๆ [10]

2.1.3.4 อิมัลชัน (Emulsion)

อิมัลชันเป็นของเหลวใสที่มีความคงตัวสูง ขนาดของหยดอนุภาคมักมีขนาดเล็กกว่า 100 นาโนเมตร สามารถนำส่งตัวยาได้ทั้งแบบที่ชอบน้ำและไม่ชอบน้ำ โดยอิมัลชันจะประกอบไปด้วยน้ำ, น้ำมันและสารลดแรงตึงผิว ดังรูปที่ 2.6 [12] ซึ่งสารลดแรงตึงผิวเป็นกุญแจสำคัญที่ทำให้อิมัลชันคงรูปอยู่ได้จากผิวฟิล์มของสารลดแรงตึงผิวรวมทั้งสามารถทำปฏิกิริยากับไขมันที่อยู่ระหว่างเซลล์ของผิวหนังทำให้สามารถเพิ่มการซึมผ่านของตัวยาผ่านผิวหนังได้ โดยสารลดแรงตึงผิวที่นิยมใช้มี 2 ชนิด คือ 1.สารลดแรงตึงผิวที่นิยมใช้คือกลุ่มสารลดแรงตึงผิวที่ไม่มีประจุ (nonionic surfactants), 2.กลุ่มสารลดแรงตึงผิวที่มีทั้งประจุบวกและลบ (zwitterionic surfactants) [11]



รูปที่ 2.6 แสดงอิมัลชันรูปแบบน้ำห่อหุ้มน้ำมัน (ซ้าย) และรูปแบบน้ำมันห่อหุ้มน้ำ (ขวา) [12]

2.1.4 การกักเก็บและการห่อหุ้มตัวยา

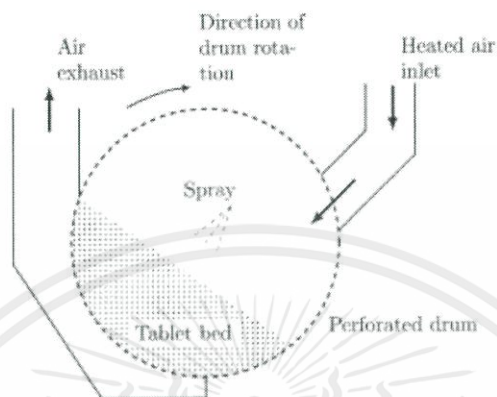
การกักเก็บและห่อหุ้มตัวยานั้นเป็นวิธีการเพิ่มประสิทธิภาพในการนำส่งยาผ่านตัวพา โดยจะช่วยให้สามารถควบคุมการปลดปล่อยยา, ป้องกันตัวยาสำคัญที่แกนจากสภาวะแวดล้อมภายนอก เช่น ออกซิเจน ความชื้น, นำส่งยาสู่เป้าหมาย, ป้องกันการไม่เข้ากันหรือปฏิกิริยาทางเคมีระหว่างตัวยา รวมทั้งสามารถลดความเป็นพิษของตัวยาที่เข้าสู่ร่างกายได้ สำหรับการเตรียมตัวพาที่บรรจุไปด้วยตัวยานั้นสามารถแบ่งวิธีออกเป็น 2 ประเภท คือ วิธีทางกายภาพ ซึ่งเป็นวิธีที่ใช้แรงกระทำจากภายนอกเพื่อทำการห่อหุ้มยาลงในตัวพา และวิธีทางเคมี ที่ใช้ปฏิกิริยาเคมีในการห่อหุ้มตัวยาลงในตัวพา โดยวิธีทั้งสองนั้นก็สามารถแยกย่อยได้อีกดังนี้

2.1.4.1 วิธีทางกายภาพ

2.1.4.1.1 วิธีการห่อหุ้มในหม้อเคลือบ

วิธีการห่อหุ้มในหม้อเคลือบ (Pan coating) เป็นวิธีที่ใช้มาอย่างยาวนานในอุตสาหกรรมยา โดยหลักการของการห่อหุ้มคือการให้อนุภาค (ของแข็ง) หมุนอย่างอิสระในหม้อเคลือบในขณะที่อนุภาคหมุนอยู่ในหม้อเคลือบจะทำให้เติมสารห่อหุ้มอย่างช้าๆ เพื่อให้สารห่อหุ้มกระจายและห่อหุ้มที่ผิวของอนุภาคที่

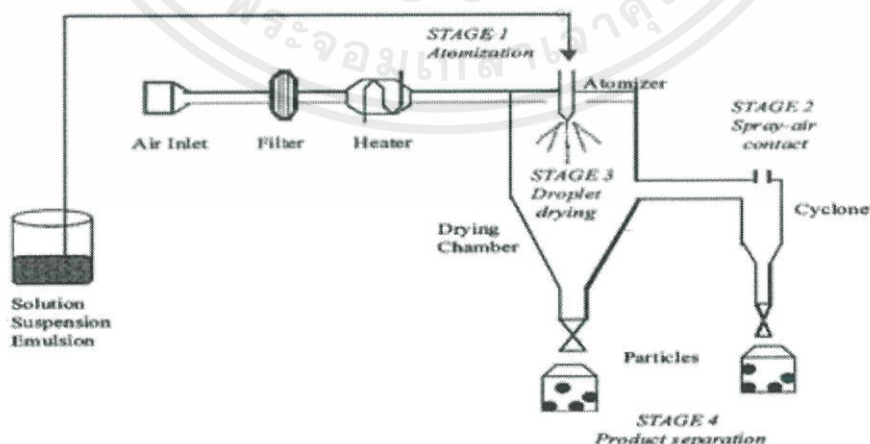
เป็นแกนกลาง จากนั้นระเหยตัวทำละลายของสารห่อหุ้มอย่างช้าๆ เพื่อให้สารห่อหุ้มแข็งตัวและห่อหุ้มอนุภาค ซึ่งวิธีนี้จะทำให้ได้ตัวยามีขนาดใหญ่และมักใช้ในการห่อหุ้มสำหรับการควบคุมการปลดปล่อยยา เพราะสามารถควบคุมความหนาของชั้นห่อหุ้มได้ [13] ดังรูปที่ 2.7 [14]



รูปที่ 2.7 แสดงส่วนประกอบและหลักการเบื้องต้นของวิธีการห่อหุ้มแบบ Pan coating [14]

2.1.4.1.2 การพ่นแห้ง

การพ่นแห้ง (Spray drying) เป็นวิธีที่ใช้การพ่นของสารห่อหุ้มที่มีตัวยากระจายอยู่ในส่วนที่ทำให้แห้ง (drying chamber) เพื่อระเหยตัวทำละลายของสารห่อหุ้มด้วยความร้อนในส่วนทำแห้ง (spray drying) ส่งผลให้สารห่อหุ้มแข็งตัวและห่อหุ้มตัวยาวีได้ จากนั้นตัวยาที่ห่อหุ้มจะถูกอากาศพัดและตกลงในบริเวณที่เก็บสาร (collector) โดยจะแสดงหลักการที่กล่าวไว้ข้างต้นในรูปที่ 2.8 [15] ซึ่งข้อดีของวิธีนี้คือ สามารถใช้กับสารที่ไม่คงตัวได้เนื่องจากระยะเวลาในการทำห่อหุ้มที่เร็ว แต่ก็มีข้อเสียในด้านรูปทรงที่ไม่สมบูรณ์ในการห่อหุ้มที่ไม่สามารถควบคุมได้



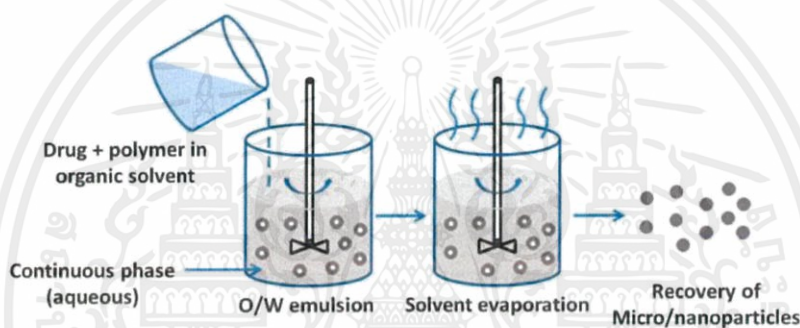
รูปที่ 2.8 แสดงโครงสร้างของระบบและหลักการเบื้องต้นของวิธีการห่อหุ้มแบบการพ่นแห้ง [15]

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

2.1.4.2 วิธีทางเคมี

2.1.4.2.1 การระเหยของสารละลาย

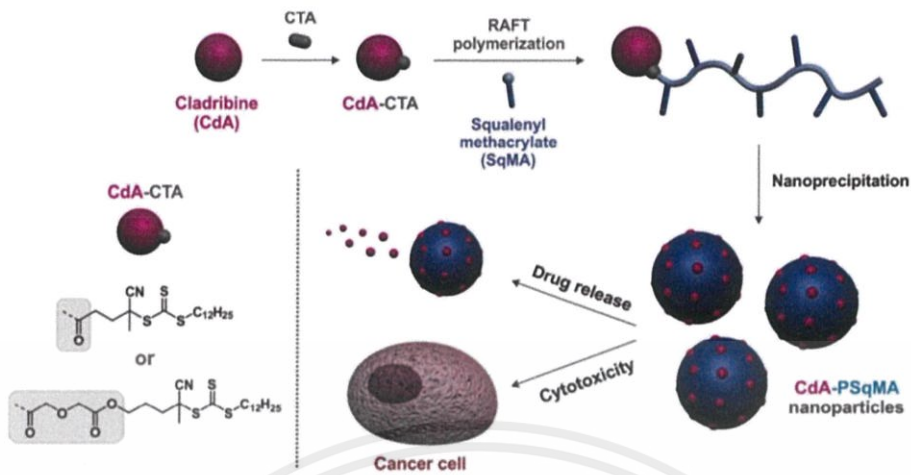
วิธีการระเหยสารละลายเป็นวิธีที่ใช้หลักการการระเหยตัวทำละลายของสารห่อหุ้มเพื่อให้สารห่อหุ้มแข็งตัวและหุ้มตัวยา โดยในขบวนการระเหยจำเป็นต้องมีการให้แรงปั่นผสมหรือแรงสั่นสะเทือนเพื่อให้วัฏภาคภายในมีขนาดเล็กและไม่เกาะตัวกันดังรูปที่ 2.9 [16] ซึ่งสารที่ใช้จะแบ่งออกเป็น 2 ประเภท 1.สารที่ใช้ในการห่อหุ้มมักเป็นพอลิเมอร์ที่สามารถละลายได้ในตัวทำละลายอินทรีย์ และอยู่คนละวัฏภาคกับตัวยา ซึ่งผลิตภัณฑ์ที่ได้จะเป็นรูปแบบการห่อหุ้มแบบมีแกนกลาง 2.ตัวยาอาจอยู่ในรูปของเหลว ผงแห้งหรือสารแขวนตะกอนก็ได้ ในกรณีที่ตัวยาอยู่ในวัฏภาคเดียวกันกับสารห่อหุ้มผลิตภัณฑ์ที่ได้จะอยู่ในรูปแบบเมทริกซ์หรือกระจายอยู่ในตัวห่อหุ้ม



รูปที่ 2.9 แสดงกระบวนการเบื้องต้นในการห่อหุ้มด้วยวิธีการระเหยของสารละลาย [16]

2.1.4.2.2 พอลิเมอไรเซชัน

หลักการนี้จะใช้หลักการของกระบวนการพอลิเมอไรเซชันมาใช้ในการห่อหุ้มตัวยาเพื่อให้เกิดชั้นห่อหุ้ม โดยตัวยาที่ใช้จะสร้างพันธะกับสารห่อหุ้มจำพวกของโมโนเมอร์หรือพอลิเมอร์สายสั้นที่บริเวณผิวของตัวยา ซึ่งสารที่ใช้ในการห่อหุ้มสามารถใช้โมโนเมอร์เพียงชนิดเดียวหรือใช้หลายชนิดรวมกันได้ สำหรับกระบวนการเตรียมเริ่มต้นจาก 1.ละลายโมโนเมอร์ในวัฏภาคน้ำที่มีตัวยากระจายตัวยู่ 2.เติมตัวเร่งปฏิกิริยาที่เหมาะสมเพื่อเร่งให้เกิดกระบวนการพอลิเมอไรเซชัน 3.ทำให้ตัวยาที่สร้างพันธะกับสายพอลิเมอร์ตกตะกอนเพื่อให้เกิดเป็นก้อนดังรูปที่ 2.10 [17]



รูปที่ 2.10 แสดงวิธีการห่อหุ้มด้วยการเชื่อมต่อกับสารของโมโนเมอร์ด้วยวิธีพอลิเมอไรเซชันสำหรับการนำไปประยุกต์ใช้ในระบบนำส่งยา [17]

2.2 วัสดุแม่เหล็ก

การนำอนุภาคแม่เหล็กนาโนมาใช้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับงานทางด้านทางการแพทย์เริ่มขึ้นในช่วงกลางทศวรรษ 1970 [18] ซึ่งการประยุกต์ใช้นี้ยังรวมถึงระบบการนำส่งยาแบบตัวกลางแม่เหล็ก , การถ่ายเทความร้อนด้วยของไหลแม่เหล็กนาโนในการรักษาโรคมะเร็ง และการเพิ่มประสิทธิภาพความคมชัดสำหรับขั้นตอนการวินิจฉัยโรคด้วยภาพถ่าย

การจำแนกวัสดุแม่เหล็กจะจำแนกได้จากการตอบสนองต่อแรงกระทำทางแม่เหล็กของวัสดุซึ่งเกิดจากการเหนี่ยวนำของสนามแม่เหล็กภายนอก การตอบสนองต่อแรงกระทำทางแม่เหล็กจะขึ้นอยู่กับโครงสร้างระดับอะตอมและอุณหภูมิของวัสดุแม่เหล็ก โดยสามารถแบ่งประเภทของวัสดุแม่เหล็กได้จากค่าความไวต่อสภาพแม่เหล็ก χ (magnetic susceptibility) ซึ่งเป็นปริมาณที่ไม่มีหน่วยและเกี่ยวข้องกับ การทำให้เกิดสภาพความเป็นแม่เหล็ก (Magnetization, M) จากการให้สนามแม่เหล็กภายนอกมาเหนี่ยวนำวัสดุแม่เหล็ก (H) ดังนี้:

สภาพแม่เหล็กในวัสดุแม่เหล็กนั้นเกิดจากการหมุนรอบตัวเองของอิเล็กตรอนในวัสดุและการโคจร

$$\vec{M} = \chi \vec{H}$$

ของออบิทลรอบนิวเคลียสมา เมื่อพิจารณาการเกิดสภาพแม่เหล็กตามที่กล่าวไว้ข้างต้นแล้วเราสามารถอธิบายลักษณะทางแม่เหล็กได้หลายแบบดังนี้ [6]

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สภาวะแม่เหล็กไดอะ

เป็นสภาวะทางแม่เหล็กที่พบได้โดยทั่วไปในวัสดุต่างๆที่ไม่มีคุณสมบัติแม่เหล็กให้เห็นแม้จะได้รับการเหนี่ยวนำจากสนามแม่เหล็กภายนอก ซึ่งเป็นผลมาจากวัสดุแม่เหล็กแบบไดอะนั้นไม่มีโมเมนต์แม่เหล็กหรือมีโมเมนต์แม่เหล็กโดยรวมเป็นศูนย์จึงทำให้ไม่มีโมเมนต์แม่เหล็กถาวรในโครงสร้างอะตอม เนื่องจากวัสดุแม่เหล็กจะแสดงอำนาจแม่เหล็กในทิศที่ตรงกันข้ามกับทิศของสนามแม่เหล็กภายนอก โดยเมื่อให้สนามแม่เหล็กภายนอกมากกระทำกับวัสดุจะทำให้อิเล็กตรอนที่เคลื่อนที่รอบนิวเคลียสของอะตอมเสียสมดุล และทำให้เกิดขั้วแม่เหล็กขนาดเล็กในอะตอมของวัสดุขึ้น ซึ่งขั้วแม่เหล็กเหล่านี้จะทำให้เกิดการต้านทานกับสนามแม่เหล็กภายนอกจึงทำให้เกิดผลเชิงลบขึ้น จากที่กล่าวมาข้างต้นจะส่งผลให้ค่าความไวต่อสภาพแม่เหล็กนั้นมีความน้อยและมีความเป็นลบที่มาก (-10^{-6} ถึง -10^{-5})

สภาวะแม่เหล็กพารา

เป็นสภาวะแม่เหล็กที่โครงสร้างอะตอมของวัสดุมีโมเมนต์แม่เหล็กแบบถาวรประกอบอยู่ ซึ่งเป็นผลมาจากโมเมนต์ของอิเล็กตรอนที่เกิดจากการโคจรรอบนิวเคลียสของอะตอมและโมเมนต์ของอิเล็กตรอนที่หมุนรอบตัวเองหักล้างกันไม่หมด โดยในขณะที่วัสดุไม่ได้อยู่ในสนามแม่เหล็กภายนอกการเรียงตัวของโมเมนต์แม่เหล็กจะเป็นไปอย่างสุ่ม ทำให้คุณสมบัติแม่เหล็กไม่ปรากฏออกมาให้เห็น แต่เมื่อนำวัสดุมาเหนี่ยวนำด้วยสนามแม่เหล็กภายนอก โมเมนต์แม่เหล็กภายในวัสดุจะเรียงตัวไปในทิศทางเดียวกันกับการเหนี่ยวนำ แต่การเรียงตัวจะไม่เป็นไปตามสนามแม่เหล็กภายนอกโดยสมบูรณ์ จึงทำให้วัสดุแม่เหล็กแบบพาราเป็นวัสดุที่มีความเป็นแม่เหล็กแบบอ่อนและมีค่าความไวต่อสภาพแม่เหล็กมีค่าเป็นบวกแต่จะมีค่าค่อนข้างต่ำ โดยจะอยู่ในช่วง 10^{-5} - 10^{-2}

สภาวะแม่เหล็กเฟอร์โร

เป็นสภาวะแม่เหล็กที่มีทิศทางของโมเมนต์แม่เหล็กถาวรเรียงอยู่ในทุกๆโดเมน โดยโมเมนต์แม่เหล็กแบบถาวรนี้เป็นผลมาจากโมเมนต์แม่เหล็กของอะตอมที่เกิดจากการหมุนรอบตัวเองของอิเล็กตรอนแต่ทั้งนี้ยังมีการหักล้างกันของโมเมนต์ดังกล่าวไม่หมดอันเป็นผลมาจากธรรมชาติของอิเล็กตรอนในอะตอมส่วนโมเมนต์แม่เหล็กที่เกิดจากการโคจรของอิเล็กตรอนรอบนิวเคลียสก็มีผลต่อโมเมนต์แม่เหล็กโดยรวมเช่นกันแต่จะมีค่าน้อยมากถ้าเทียบกลับผลจากการหมุนรอบตัวเองของอิเล็กตรอน

สภาวะแม่เหล็กแอนติเฟอร์โร

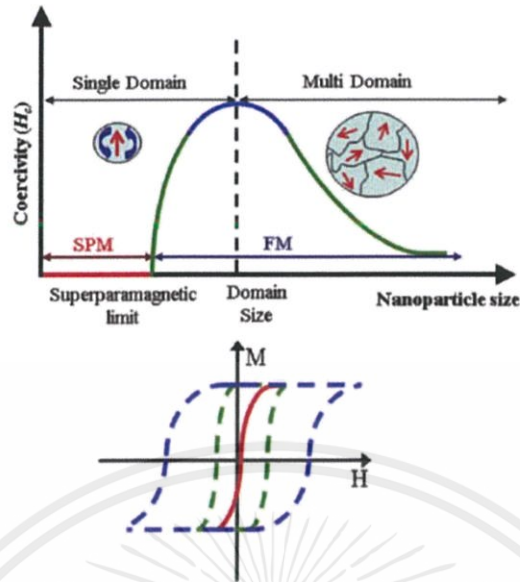
เป็นสภาวะแม่เหล็กที่ถึงแม้ว่าจะมีโมเมนต์แม่เหล็กถาวรประกอบอยู่ในวัสดุแต่ทิศทางการเรียงตัวของโมเมนต์แม่เหล็กถาวรภายในโดเมนแม่เหล็กแต่ละโดเมนจะมีการเรียงตัวในทิศทางตรงข้ามและมีขนาดเท่ากัน ซึ่งมีแม่เหล็กสุทธิเป็นศูนย์หรือกล่าวคือค่าความไวต่อสภาพแม่เหล็กมีค่าเป็นศูนย์

สภาวะแม่เหล็กเฟอร์รี

สภาวะสภาพแม่เหล็กที่อะตอมมีแนวโน้มในการจัดเรียงทิศทางของการหมุนในบริเวณใกล้เคียงสวนทางกัน แต่มีทิศที่มีขนาดมากกว่าจึงทำให้โมเมนต์แม่เหล็กสุทธิมีทิศทางไปในทิศที่มีขนาดมากกว่า ซึ่งจะคล้ายกับสภาวะแม่เหล็กเฟอร์โรแต่จะมีค่าความเป็นแม่เหล็กที่อ่อนกว่า โดยทั่วไปการจัดเรียงตัวของโดเมนแม่เหล็กในขณะที่ยังไม่อยู่ในสนามแม่เหล็กจะเป็นไปอย่างสุ่มทำให้ค่าความเป็นแม่เหล็กโดยรวมเป็นศูนย์ แต่เมื่อให้สนามแม่เหล็กภายนอกเข้าไปจะทำให้เกิดแรงทางแม่เหล็กที่ทำให้โมเมนต์แม่เหล็กอยู่ในลักษณะหันไปตามทิศของสนามแม่เหล็กภายนอก ซึ่งจะทำให้โดเมนแม่เหล็กชี้ไปตามสนามภายนอกและทำให้มีความเป็นแม่เหล็กเพิ่มขึ้น

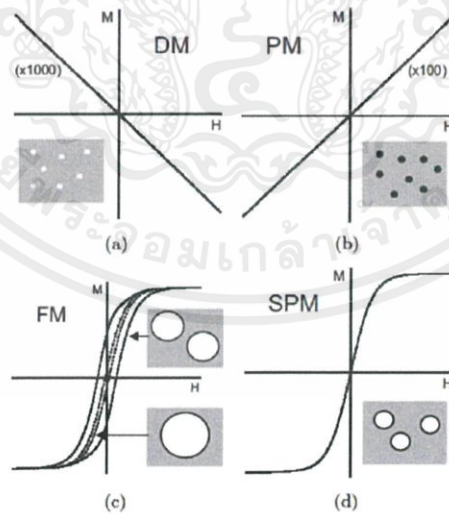
สภาวะแม่เหล็กซูเปอร์พารา

เป็นสภาวะแม่เหล็กที่มีผลมาจากขนาดของอนุภาคแม่เหล็กนาโนเป็นปัจจัยหลัก โดยขนาดของอนุภาคแม่เหล็กนาโนจะมีผลต่อขอบเขตของโดเมนแม่เหล็กเดี่ยว ซึ่งวัสดุแม่เหล็กซูเปอร์พาราในสารแม่เหล็กทั่วไปจะประกอบไปด้วยโดเมนแม่เหล็กหลาย ๆ โดเมน ซึ่งในแต่ละโดเมนจะมีการจัดเรียงตัวของแมกเนโตเซชันในทิศทางที่แตกต่างกันและถูกแบ่งขอบเขตของแต่ละบริเวณด้วยกำแพงโดเมนเมื่อไม่ใหสนามแม่เหล็ก สำหรับการเกิดของวัสดุแม่เหล็กซูเปอร์พาราเกิดจากการทำให้วัสดุแม่เหล็กเฟอร์โรมีขนาดเล็กจนถึงจุดวิกฤติที่ทำให้กำแพงโดเมนเกิดความไม่เสถียร โดยความไม่เสถียรนี้จะทำให้อนุภาคแม่เหล็กเฟอร์โรที่ถูกลดขนาดลงจนถึงจุดวิกฤติมีสภาพโดเมนเดี่ยวและแสดงสมบัติทางแม่เหล็กที่เปลี่ยนไปจากเดิมดังรูป 2.11 [19] ซึ่งสมบัติที่เปลี่ยนไปนี้จะเรียกว่าสมบัติความซูเปอร์พาราแมกเนติก โดยอนุภาคที่มีสมบัติความซูเปอร์พาราแมกเนติกจะมีค่าโมเมนต์แม่เหล็กสูงซึ่งสามารถตอบสนองต่อสนามแม่เหล็กภายนอกได้อย่างรวดเร็วมากกว่ารวมทั้งมีค่า coercivity (ค่าสนามแม่เหล็กที่ทำให้ค่าแมกเนโตเซชันกลับเข้าสู่ศูนย์) ที่ต่ำทำให้เหมาะต่อการประยุกต์ใช้ในทางการแพทย์เนื่องจากอนุภาคแม่เหล็กนาโนเหล่านี้จะไม่รวมตัวเป็นกลุ่มก้อนที่อุณหภูมิห้อง จึงไม่ก่อให้เกิดโอกาสที่จะทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดด้วยอนุภาคแม่เหล็ก [1] โดยจะแสดงรูปกราฟความสัมพันธ์ระหว่างค่าสภาพความเป็นแม่เหล็ก (M) กับค่าความเข้มของสนามแม่เหล็ก (H) ของสภาพแม่เหล็กแบบต่างๆ ดังรูป 2.12 [20]



รูปที่ 2.11 แสดงพฤติกรรมของอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่มีสภาพแม่เหล็กแบบซูเปอร์พารา (SPM)

จากรูปที่ 2.11 จะแสดงเป็นเส้นทึบในขณะที่พฤติกรรมของอนุภาคแม่เหล็กเฟอร์โร (FM) จะแสดงเป็นเส้นประ โดยที่ H จะแสดงถึงความแรงของสนามแม่เหล็กที่ใช้และ M เป็นค่าสภาพความเป็นแม่เหล็ก ซึ่งการเกิดแม่เหล็กซูเปอร์พาราจะเกิดขึ้นในบริเวณที่อนุภาคมีขนาดเล็กกว่าขนาดวิกฤติหรือขีดจำกัดแม่เหล็กซูเปอร์พารา[19]

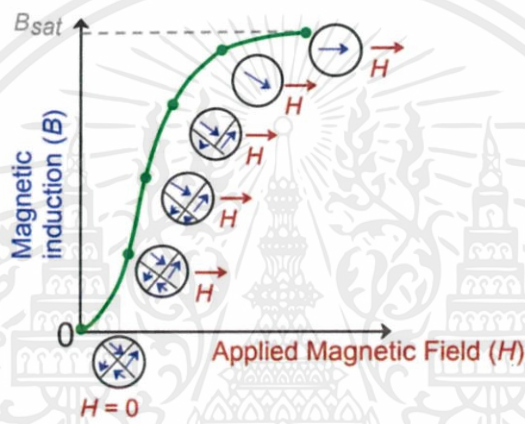


รูปที่ 2.12 แสดงกราฟความสัมพันธ์ระหว่างค่าสภาพความเป็นแม่เหล็ก (M) กับค่าความเข้มของสนามแม่เหล็ก (H) ของสภาพแม่เหล็กแบบต่างๆ โดย (a) วัสดุแม่เหล็กไดอะ, (b) วัสดุแม่เหล็กพารา, (c) วัสดุแม่เหล็กเฟอร์โร, (d) วัสดุแม่เหล็กซูเปอร์พารา [20]

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

2.2.1 ผนังโดเมนและฮิสเทอรีซิสลูป

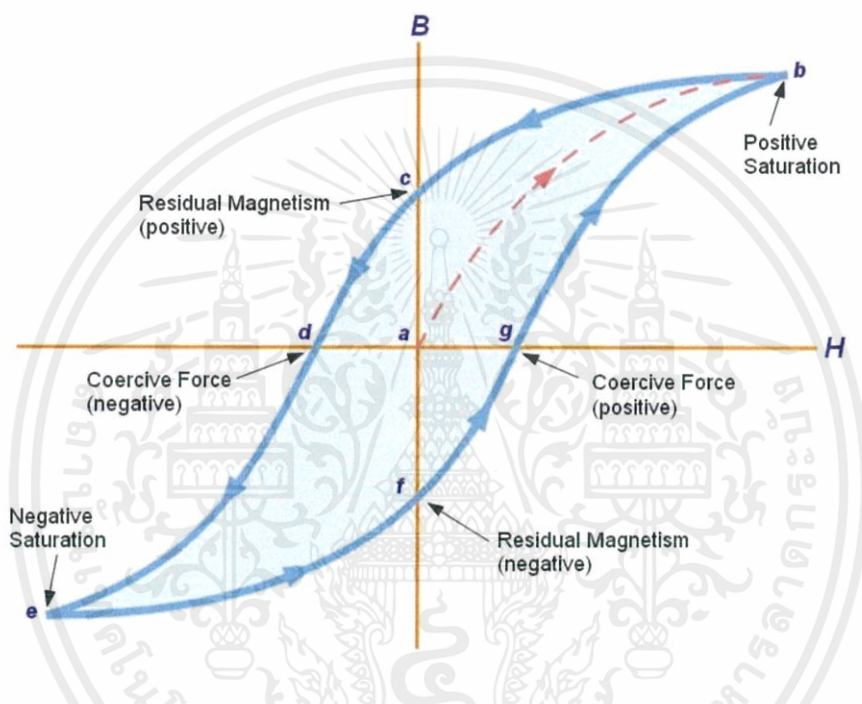
คุณสมบัติของวัสดุแม่เหล็กเฟอร์โรหรือเฟอร์ริ ที่อยู่ต่ำกว่าอุณหภูมิคูรี (T_c) จะประกอบไปด้วยส่วนเล็กๆที่มีโมเมนต์แม่เหล็กจัดเรียงตัวไปในทิศทางเดียวกันทั่วทั้งวัสดุโดยส่วนเล็กๆที่มีโมเมนต์แม่เหล็กจัดเรียงตัวอยู่นั้นเรียกโดเมนแม่เหล็กหรือผนังโดเมนในบางครั้งวัสดุแม่เหล็กอาจจะไม่สามารถแสดงสภาพทางแม่เหล็กได้ทันทีเนื่องจากแต่ละโดเมนยังมีการจัดเรียงตัวในทิศที่ไม่เป็นระเบียบทำให้โมเมนต์แม่เหล็กสุทธิของวัสดุมีค่าน้อยหรือเป็นศูนย์ เมื่อใส่สนามแม่เหล็กภายนอกเข้าไปในวัสดุโดเมนแม่เหล็กจะพยายามจัดเรียงตัวไปในทิศทางเดียวกันกับสนามแม่เหล็กภายนอกโดยการเคลื่อนที่และการหมุนของผนังโดเมนดังรูปที่ 2.13 [21]



รูปที่ 2.13 แสดงการพยายามจัดเรียงตัวไปในทิศทางเดียวกันกับสนามแม่เหล็กภายนอกโดยการเคลื่อนที่และการหมุนของผนังโดเมนในขณะที่ทำการให้สนามแม่เหล็กภายนอกเข้าไปในระบบ [21]

วัสดุแม่เหล็กเฟอร์โรจะมีค่าการเหนี่ยวนำที่ค่อนข้างสูงเมื่อให้สนามไฟฟ้าภายนอกกับวัสดุ โดยการเหนี่ยวนำแม่เหล็กจะเพิ่มขึ้นตามเส้นโค้ง ab หรือ gb ที่จุด b ค่าโดเมนแม่เหล็กที่เพิ่มขึ้นจะเริ่มขนานกับสนามแม่เหล็กภายนอกที่เพิ่มเข้าไป โดยกล่าวได้ว่าค่าสนามแม่เหล็กภายนอกจะไม่ส่งผลต่อการเหนี่ยวนำให้เกิดสภาพความเป็นแม่เหล็กของวัสดุ ซึ่งเรียกจุดนี้ว่าจุดอิ่มตัว (Saturation induction) และเมื่อลดสนามแม่เหล็กภายนอกลงถึงศูนย์ เส้นโค้งตามปริมาณการเหนี่ยวนำแม่เหล็กจะไม่กลับมาในแนวเส้นโค้งเดิมแต่จะเปลี่ยนตามเส้นโค้ง bc ซึ่งจะสังเกตได้ว่าวัสดุจะยังคงแสดงสภาพแม่เหล็กอยู่แม้จะเอาสนามแม่เหล็กภายนอกออกแล้วก็ตาม โดยแสดงค่าการเหนี่ยวนำแม่เหล็กเท่ากับ B_r ที่จุด c จึงถูกเรียกว่า Remnant induction สำหรับค่าการเหนี่ยวนำแม่เหล็กของวัสดุจะลดลงเป็นศูนย์หรือหมดสภาพความเป็นแม่เหล็กไปอีกครั้งเมื่อใส่สนามแม่เหล็กในทิศทางตรงข้ามในปริมาณความเข้มข้นของสนามเท่ากับค่าความเข้มข้นสนามแม่เหล็กที่ทำให้ความหนาแน่นฟลักซ์แม่เหล็กเป็นศูนย์หรือเรียกว่าแรงลบแม่เหล็ก

(coercive force, H_c) ซึ่งแสดงที่จุด d และถ้าให้สนามแม่เหล็กกลับทิศติดลบมากขึ้นจะทำให้โลหะมีค่าการเหนี่ยวนำแม่เหล็กเพิ่มขึ้นตามเส้นโค้ง de ในทิศทางตรงกันข้ามจากเดิมและทำให้เกิดลูปที่สมบูรณ์หนึ่งรอบเรียกฮิสเทอรีซิสดังรูปที่ 2.14 [22] สำหรับรูปร่างของวงฮิสเทอรีซิสจะสัมพันธ์โดยตรงกับขนาดของอนุภาคแม่เหล็กโดยในอนุภาคแม่เหล็กขนาดใหญ่จะมีกำแพงโดเมนเกิดขึ้นหลายบริเวณและทำให้เกิดฮิสเทอรีซิสลูปที่มีรูปร่างแคบ เนื่องจากใช้พลังงานสนามแม่เหล็กเพียงเล็กน้อยในการเคลื่อนย้ายกำแพงโดเมนส่วนอนุภาคแม่เหล็กที่มีขนาดเล็กกว่าจะเกิดฮิสเทอรีซิสที่มีรูปร่างกว้างกว่าโดยจะแสดงในรูป 2.12 (c)



รูปที่ 2.14 แสดงฮิสเทอรีซิสลูปที่เกิดลูปที่สมบูรณ์ [22]

2.2.2 ผลของอุณหภูมิที่มีผลต่อสถานะความเป็นแม่เหล็กของวัสดุ

2.2.2.1 วัสดุแม่เหล็กพารา

วัสดุแม่เหล็กพาราเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้นจะทำให้วัสดุมีคุณสมบัติแม่เหล็กลดลงเนื่องจากอุณหภูมิที่สูงขึ้นจะส่งผลต่อการจัดเรียงตัวของโมเมนต์แม่เหล็ก โดยวัสดุแต่ละประเภทย่อมมีอุณหภูมิที่ทำให้หมดคุณสมบัติแม่เหล็กต่างกันดังนั้นวัสดุแต่ละวัสดุจึงจัดกลุ่มดังนี้วัสดุแม่เหล็กพารามีสภาพแม่เหล็กแบบไม่ถาวรเมื่อให้อุณหภูมิที่สูงจะทำให้จากเดิมที่โมเมนต์แม่เหล็กเรียงตัวไม่เป็นระเบียบแต่เดิมไม่เป็นระเบียบมากยิ่งขึ้น ซึ่งจะทำให้คุณสมบัติความเป็นพาราแมกเนติกน้อยลง

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

2.2.2.2 วัสดุแม่เหล็กเฟอร์โรและเฟอร์ริ

วัสดุแม่เหล็กเฟอร์โรเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้นการจัดเรียงตัวของโดเมนแม่เหล็กที่เกิดจาก โมเมนต์แม่เหล็กที่ เลี้ยวตัวไปในทิศทางเดียวกันเปลี่ยนแปลงไปโดยอุณหภูมิที่ทำให้วัสดุแม่เหล็กเฟอร์โรหมดสภาพความเป็นแม่เหล็กเรียกว่าอุณหภูมิคูรี ถ้าอุณหภูมิสูงกว่าอุณหภูมิคูรีจะส่งผลให้สภาวะแม่เหล็กหมดสภาพไปอย่างสิ้นเชิงและจะเปลี่ยนสภาพกลายเป็นพาราไมติดซีมแทนแต่ถ้านำมาทำให้วัสดุเย็นตัวต่ำกว่าอุณหภูมิคูรีโดเมนแม่เหล็กจะเรียงตัวใหม่และกลับมามีสภาพแม่เหล็กอีกครั้ง

วัสดุแม่เหล็กเฟอร์ริโดยทั่วไปในขณะที่อยู่ในอุณหภูมิต่ำกว่าอุณหภูมิคูรีวัสดุแม่เหล็กชนิดนี้จะเป็นแม่เหล็กคล้ายวัสดุแม่เหล็กเฟอร์โร โดยจะมีความเป็นแม่เหล็กที่อ่อนกว่า แต่เมื่อให้อุณหภูมิสูงขึ้นกับวัสดุแม่เหล็กเฟอร์ริจนถึงอุณหภูมิคูรีความเป็นแม่เหล็กของวัสดุจะกลายเป็นแบบวัสดุแม่เหล็กแบบพาราซึ่งเมื่อให้วัสดุเย็นตัวต่ำกว่าอุณหภูมิคูรีจะทำให้ความเป็นแม่เหล็กกลับสู่ภาวะปกติ

2.2.2.3 วัสดุแม่เหล็กแอนติเฟอร์โร

วัสดุแม่เหล็กแอนติเฟอร์โรจะแสดงสมบัติแอนติเฟอร์โรที่อุณหภูมิต่ำแต่จะแสดงสมบัติแอนติเฟอร์โรนี้้อยลงเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น จนกระทั่งอุณหภูมิสูงเกินอุณหภูมิค่าหนึ่งที่ทำให้วัสดุแม่เหล็กแอนติเฟอร์โรนี้แสดงความเป็นแม่เหล็กแบบพาราขึ้น ซึ่งอุณหภูมินี้จะถูกเรียกว่าอุณหภูมินีล

2.2.3 แม่เหล็กเหลว

ferrofluid จัดอยู่ในกลุ่มของอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่มีสมบัติทางแม่เหล็กแบบซูเปอร์พาราเนื่องจากอนุภาคแม่เหล็กนาโนเหล่านี้เกิดจากการถูกลดขนาดของวัสดุแม่เหล็กเฟอร์โรจึงทำให้สมบัติแม่เหล็กเปลี่ยนแปลงไป เมื่อนำกลุ่มอนุภาคแม่เหล็กนี้มาผสมอยู่ในสารแขวนตะกอนคอลลอยด์ที่เสถียรของน้ำมันหรือน้ำ จะทำให้อนุภาคแม่เหล็กนาโนกระจายอยู่ทั่วสารที่ผสมอยู่โดยการกระจายตัวของอนุภาคแม่เหล็กนาโนจะเกิดการเคลื่อนที่แบบบราวไปทั่วทั้งสารที่ผสมอยู่ ซึ่งการเคลื่อนที่แบบบราวนี้จะช่วยป้องกันการตกตะกอนของอนุภาคแม่เหล็กนาโนได้ สำหรับอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ผสมลงไปจะมีลักษณะเป็นทรงกลมและมีเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ยประมาณ 10 นาโนเมตร โดยอนุภาคแต่ละตัวถูกเคลือบด้วยสารลดแรงตึงผิวหรือชั้นเคลือบที่มีความหนาประมาณ 2 นาโนเมตร ซึ่งจะช่วยป้องกันไม่ให้อนุภาคเหล่านี้เกาะกันเนื่องจากแรงแม่เหล็กและแรงดึงดูดของแรงแวนเดอร์วาลส์ระหว่างอนุภาคน้อยกว่าแรงผลักระหว่างสายโซ่ของสารลดแรงตึงผิว [6]

2.3 ระบบไมโครฟลูอิดิก

ระบบที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาและประยุกต์ใช้ความรู้ทางการไหลของของไหลในระบบจุลภาคผ่านทางท่อขนาดเล็กระดับไมครอน โดยจุดประสงค์หลักของการพัฒนาเทคโนโลยีไมโครฟลูอิดิกคือความต้องการที่จะย่อส่วนการทดลองต่างๆลงบนอุปกรณ์ขนาดเล็กที่เรียกว่า Lab-on-a-Chip (LOC) ซึ่งประโยชน์ของการย่อส่วนนี้ทำให้ปริมาณความต้องการในการใช้สารของระบบลดลง ส่งผลให้สามารถลดค่าใช้จ่ายที่ต้องใช้ในระบบได้ รวมทั้งระบบไมโครฟลูอิดิกเป็นระบบที่ค่อนข้างเสถียรและควบคุมปัจจัยต่างๆได้ง่ายจึงทำให้สามารถทำกระบวนการต่างๆในระบบซ้ำได้อย่างต่อเนื่องและมีความแม่นยำสูง นอกจากนี้ระบบไมโครฟลูอิดิกยังได้ถูกนำไปประยุกต์ใช้ในสาขาวิชาต่างๆมากมาย เช่น การนำไปประยุกต์ใช้ในการวินิจฉัยการติดเชื้อหรือโรคต่างๆ(ด้านการแพทย์), การนำไมโครฟลูอิดิกชิปมาใช้ในการศึกษาปฏิกิริยาเคมีและการสังเคราะห์สาร(ด้านวัสดุศาสตร์และเคมี) เป็นต้น

2.3.1 การประยุกต์ใช้ระบบไมโครฟลูอิดิกในระบบนำส่งยา

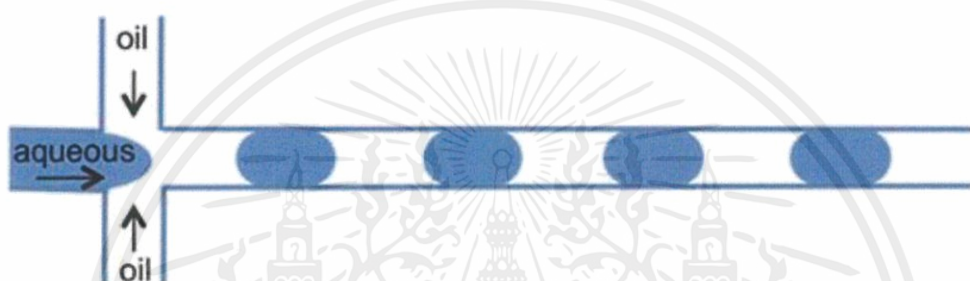
ด้วยคุณประโยชน์ที่ดีของระบบไมโครฟลูอิดิก ไม่ว่าจะเป็นปริมาณความต้องการสารที่น้อย, มีการทำกระบวนการในระบบที่รวดเร็วหรือความสามารถในการทำกระบวนการซ้ำในระบบได้อย่างต่อเนื่องจึงทำให้ระบบไมโครฟลูอิดิกได้ถูกนำมาใช้ในระบบนำส่งยาอย่างหลากหลาย โดยระบบไมโครฟลูอิดิกที่ใช้ในระบบนำส่งยานี้จะถูกนำมาใช้ในการเตรียมการกักเก็บ/ห่อหุ้มตัวยาลงไปในตัวพาชนิดต่างๆ ซึ่งการกักเก็บ/ห่อหุ้มตัวยานี้มีความสำคัญอย่างมากในระบบนำส่งยาเพราะการห่อหุ้มตัวยานั้นจะป้องกันการเกิดปฏิกิริยาทางเคมีระหว่างตัวยารวมทั้งยังสามารถลดความเป็นพิษและควบคุมเวลาในการปลดปล่อยตัวยาได้

การห่อหุ้มตัวยาด้วยระบบไมโครฟลูอิดิกจะเป็นการห่อหุ้มตัวยาด้วยวิธีทางกายภาพกล่าวคือ ระบบไมโครฟลูอิดิกจะใช้แรงภายนอกมากระทำให้เกิดความแปรปรวนในระบบเพื่อก่อให้เกิดการสร้างหยดอนุภาคขึ้น โดยแรงที่กล่าวถึงนี้คือแรงที่เกิดจากอัตราส่วนการไหลของสารที่ไม่ผสมกันสองเฟส คือเฟสการกระจาย (disperse phase) และเฟสต่อเนื่อง (continuous phase) ซึ่งการที่ทั้งสองกระแสนี้มาชนกันที่บริเวณทางแยกของชิพจะทำให้เฟสกระจายจะถูกบีบอัดจากเฟสต่อเนื่องดังรูปที่ 16 การให้กระแสของเฟสต่อเนื่องเพิ่มมากขึ้นจะก่อให้เกิดการบีบอัดเฟสกระจายเพิ่มมากขึ้นจนถึงจุดๆหนึ่งที่ทำให้เกิดแรงเฉือนที่มากเพียงพอที่จะเฉือนกระแสของเฟสกระจายออกเป็นหยด ซึ่งจะเรียกจุดที่ทำให้เกิดการเฉือนเฟสกระจายออกเป็นหยดนี้ว่า จุดวิกฤติ และเรียกหยดที่ถูกสร้างขึ้นจากแรงเฉือนว่า หยดอนุภาค ซึ่งหยดอนุภาคที่ได้จากระบบไมโครฟลูอิดิกจะมีการกระจายตัวของขนาดที่ต่ำและสามารถทำซ้ำได้อย่างต่อเนื่อง

จากลักษณะของหยดอนุภาคที่กล่าวไว้ข้างต้นจึงทำระบบไมโครฟลูอิดิกมีความน่าสนใจอย่างมากในการผลิตยาด้วยความแม่นยำสูง

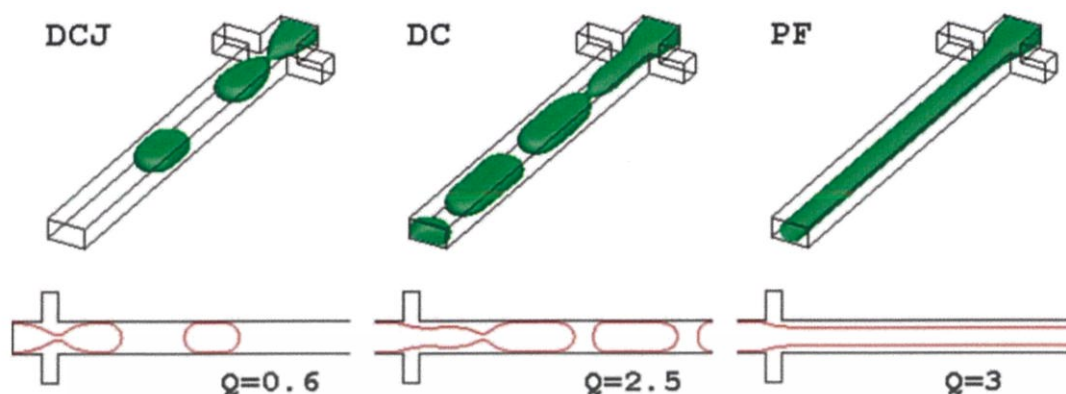
2.3.2 การสร้างหยดอนุภาคจากระบบไมโครฟลูอิดิก

การกักเก็บ/ท่อหุ้มด้วยน้ำมันจะก่อให้เกิดหยดอนุภาคขึ้นมาซึ่งหยดอนุภาคเหล่านี้ก็คือตัวพาที่ถูกบรรจุไปด้วยตัวยาสำคัญต่างๆ โดยการกำหนดตัวพาเหล่านี้จะขึ้นอยู่กับการออกแบบและวัสดุที่ใช้ในการท่อหุ้มตัวยา สำหรับงานวิจัยนี้จะใช้ระบบไมโครฟลูอิดิกรูปแบบทางแยกตัดผ่าน (cross junction) ในการสร้างหยดอนุภาคดังรูป 2.15 [23]



รูปที่ 2.15 แสดงระบบไมโครฟลูอิดิกรูปแบบทางแยกตัดผ่านโดยบริเวณเฟสน้ำมันคือเฟสต่อเนื่อง (continuous phase) และบริเวณเฟสสารละลายน้ำคือเฟสกระจาย (disperse phase) [23]

การเกิดหยดอนุภาคจะเกิดขึ้นบนชิป ณ บริเวณจุดเชื่อมต่อการไหล โดยกระแสของเฟสกระจายจะถูกทำให้เป็นหยดอนุภาคโดยกระแสที่ตั้งฉากทั้งสองของเฟสต่อเนื่องจะต้องมีการปรับสมดุลระหว่างอัตราการไหลของกระจายและอัตราการไหลของเฟสต่อเนื่องเพื่อที่จะควบคุมกระแสของการเกิดหยดอนุภาคดังรูป ซึ่งอัตราการไหลของเฟสต่อเนื่องต่ออัตราการไหลของเฟสกระจายที่สูงจะทำให้เกิดจะทำให้เกิดการบีบของกระแสของเฟสต่อเนื่องทำให้หยดอนุภาคมีขนาดเล็กลงแต่ถ้ามีอัตราส่วนของเฟสต่อเนื่องมากเกินไปจะทำให้เกิดการขวางกั้นของกระแส ซึ่งส่งผลให้ไม่สามารถสร้างหยดอนุภาคได้ แต่ถ้าน้อยเกินไปจะทำให้ค่อยๆเกิดการไหลเป็นกระแสนาน ซึ่งดูได้จากรูป 2.16 โดยที่ Q คืออัตราส่วนของอัตราการไหลของเฟสกระจายต่ออัตราการไหลของเฟสต่อเนื่อง ($Q = Q_d/Q_c$) โดยบริเวณที่สร้างหยดอนุภาคที่ดีที่สุดจะเกิดจากการควบคุมอัตราการไหล, ความหนืดของสาร, ขนาดของท่อที่ใช้ในระบบ (บริเวณที่เกิดการประทะกันของกระแส) และปัจจัยอื่นๆ ด้วยสิ่งเหล่านี้จึงทำให้ระบบไมโครฟลูอิดิกมีความน่าสนใจในด้านการท่อหุ้มมากยิ่งขึ้น [24]



รูปที่ 2.16 แสดงการสร้างหยดอนุภาคด้วยระบบไมโครฟลูอิดิก

จากรูปที่ 2.16 โดยมีบริเวณการสร้างหยดอนุภาคแตกต่างกันตามอัตราส่วนการไหลที่เปลี่ยนไป สำหรับ DCJ คือการสร้างหยดอนุภาคขึ้นที่บริเวณทางแยก, DC คือการสร้างหยดอนุภาคขึ้นที่บริเวณต่ำกว่าทางแยก, PF คือบริเวณที่ไม่เกิดการสร้างหยดอนุภาคแต่เกิดกระแสขนาน [24]

2.4 การจำลองหรือการถ่ายภาพ

การถ่ายภาพเรียลไทม์ของอวัยวะภายในของร่างกายรวมถึงสารชีวโมเลกุลเช่น ดีเอ็นเอเปปไทด์และโปรตีนเป็นที่สนใจอย่างมากในการทดลองทางคลินิก โดยการถ่ายภาพนั้นก็มียุทธศาสตร์หลายรูปแบบ ซึ่งการถ่ายภาพเหล่านี้มีความสำคัญอย่างมากในการศึกษาสมบัติต่างๆ ทั้งการศึกษาด้านพื้นผิวหรือการใช้ในการวินิจฉัยด้วยภาพ โดยการศึกษาด้วยภาพนั้นจะถือว่าข้อมูลที่ได้เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ ดังนั้นการศึกษาด้วยภาพจึงมีความสำคัญอย่างมากที่จะใช้วิเคราะห์สิ่งที่ต้องการศึกษาอย่างเจาะจงโดยละเอียดซึ่งงานวิจัยนี้จะเกี่ยวข้องกับการจำลองภาพด้วยวิธีดังนี้

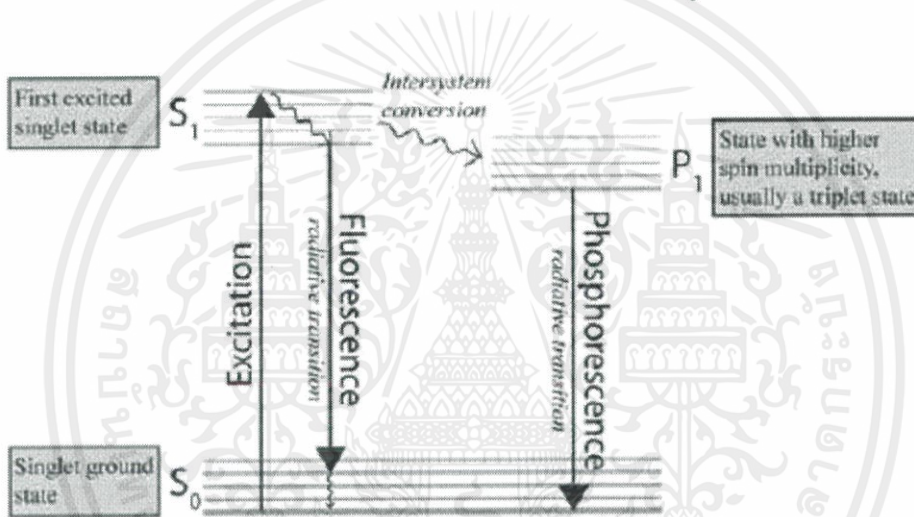
2.4.1 การถ่ายภาพด้วยฟลูออเรสเซนซ์ (Fluorescence imaging)

การถ่ายภาพด้วยด้วยสารเรืองแสงได้ถูกนำมาประยุกต์ใช้ในงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์และทางชีวการแพทย์ตั้งแต่ใช้ในการวินิจฉัยโรค, การศึกษาการกำเนิด DNA และการใช้งานในด้านการติดตามตัวยาเพื่อศึกษาทั้งภายในและภายนอกร่างกาย การเรืองแสงของตัวอย่างนั้นแบ่งออกเป็น 2 ประเภท คือ

1. การวาวแสงด้วยตนเอง อาจพบได้ในเซลล์หรือปฏิกิริยาเคมีบางชนิด
2. การวาวแสงผ่านการเจือสารเรืองแสงเข้าไปในระบบ

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สำหรับการวาวแสงผ่านการเจือสารเรืองแสงนี้ได้ถูกนำมาใช้ในการติดตามตัวยาคีเข้าไปในระบบ และศึกษาผ่านกล้องจุลทรรศน์ฟลูออเรสเซนซ์โดยตัวอย่างเมื่อได้รับพลังงานแสงจากแหล่งกำเนิดที่มีพลังงานสูง เช่น แสง UV ซึ่งเป็นแสงที่มีความยาวคลื่นต่ำทำให้เป็นแสงที่มีพลังงานสูง อิเล็กตรอนภายในอะตอมของตัวอย่างจะดูดซับพลังงานจากแสงเรียกกระบวนการนี้ว่ากระบวนการกระตุ้น (Excitation) เมื่ออิเล็กตรอนดูดซับพลังงานจนถึงจุดๆหนึ่งที่พลังงานมากพอที่จะเอาชนะแรงดึงดูดภายในอะตอมได้จะกระโดดขึ้นไปอยู่อีกชั้นพลังงานหนึ่งซึ่งเรียกสถานะนี้ว่าสถานะกระตุ้น (Excitation state) และเมื่อเวลาผ่านไปจะต้องมีกลไกที่จะลดพลังงานที่มากเกินไปลงมาสู่สถานะพื้น (Ground state) ได้ โดยกระบวนการเกิดการกระตุ้นเนื่องจากการดูดซับพลังงานจากแสงของอิเล็กตรอนและกระบวนการแผ่รังสี (วาวแสง) นี้จะอธิบายโดยใช้แผนภาพแสดงระดับพลังงาน Jablonski ดังรูปที่ 2.17 [25]



รูปที่ 2.17 แสดงแผนภาพระดับพลังงานของ Jablonski [25]

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

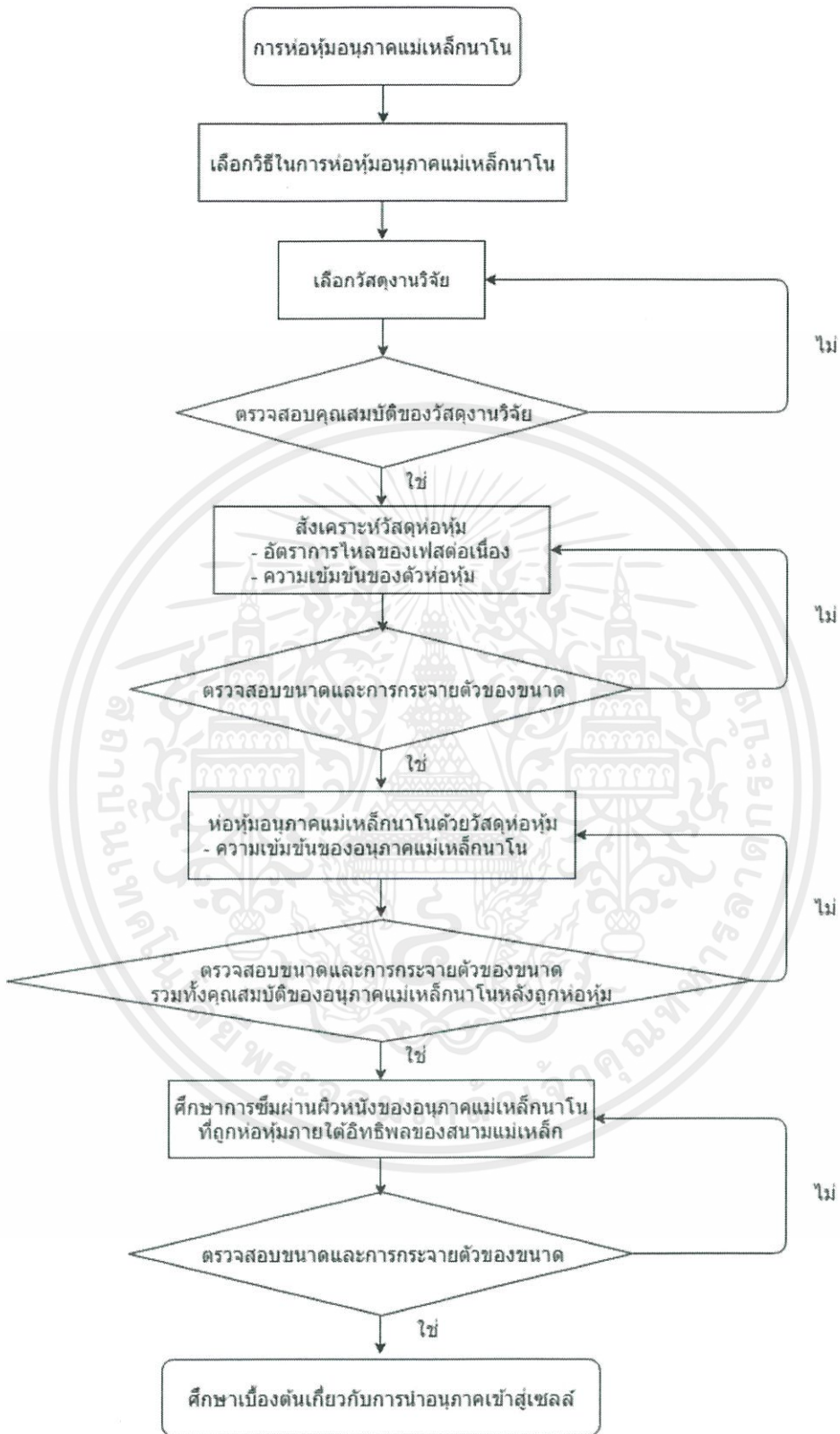
บทที่ 3

วิธีการดำเนินงานวิจัย

ในบทนี้จะเป็นการอธิบายวิธีการในการดำเนินงานวิจัยทั้งหมด รวมทั้งวัสดุและอุปกรณ์ในการวิจัย โดยจะแบ่งการทดลองออกเป็น 4 การทดลอง คือ 1. การสังเคราะห์หยดอนุภาค 2. การห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโน 3. การศึกษาความสามารถในการซึมผ่านผิวหนัง 4. การศึกษาความสามารถในการเข้าสู่เซลล์ ซึ่งการศึกษาการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโนด้วยระบบไมโครฟลูอิดิกและการตรวจสอบประสิทธิภาพของอนุภาคแม่เหล็กที่ถูกห่อหุ้มจะต้องมีการเลือกวัสดุและเงื่อนไขที่เหมาะสมในการทำการทดลองเพื่อให้การทดลองมีประสิทธิภาพที่สุด สำหรับวิธีการทดลองรวมทั้งการกำหนดเงื่อนไขจะมีขั้นตอน ดังรูปที่ 3.1



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



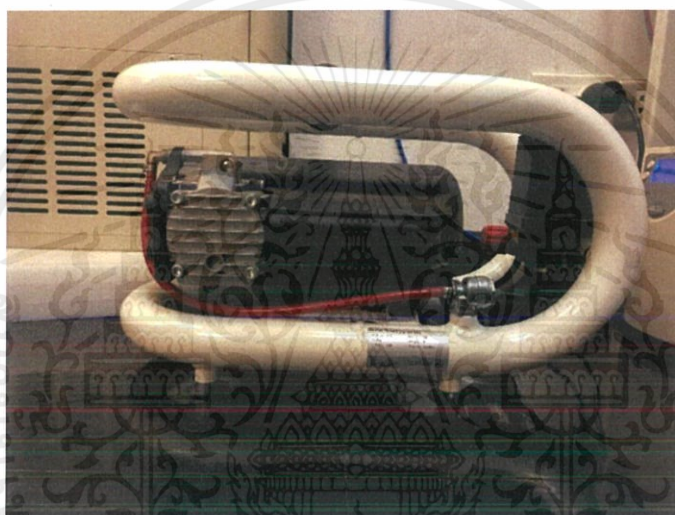
รูปที่ 3.1 แสดงแผนผังการดำเนินงานพร้อมทั้งเงื่อนไขที่ใช้ในงานวิจัย

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

3.1 อุปกรณ์ที่ใช้ในการทดลอง

ในขั้นตอนนี้จะเป็นการศึกษาการสร้างหดยตอนุภาคและการห่อหุ้มสารด้วยระบบไมโครฟลูอิดิก จากบริษัท Dolomite เพื่อศึกษาความเหมาะสมของระบบ โดยระบบนี้จะประกอบไปด้วย

(1) เครื่องปั๊มแรงดันภายนอก - ปั๊มแรงดันภายนอกสำหรับปั๊มแรงดันที่ใช้ในการนำสารเข้ามาในระบบโดยรวม โดยจะให้ปั๊มแรงดันภายนอกมีแรงดันในช่วง 0-6 บาร์ เพื่อให้เพียงพอต่อการแบ่งแรงดันที่ใช้กับปั๊มแรงดันทั้ง 2 เครื่อง โดยจะมีวาล์วและ เรคกูเลเตอร์ ควบคุมและกำหนดแรงดันจากภายนอก เพื่อให้ระบบมีความเสถียรดังรูปที่ 3.2-3.3



รูปที่ 3.2 แสดงเครื่องปั๊มแรงดันภายนอกที่ให้แรงดันกับปั๊มแรงดันที่ใช้นำสารเข้าระบบไมโครฟลูอิดิก



รูปที่ 3.3 แสดงวาล์วที่ใช้ในการควบคุมแรงดันจากปั๊มแรงดันภายนอกก่อนทำการจ่ายแรงดันให้ปั๊มแรงดัน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

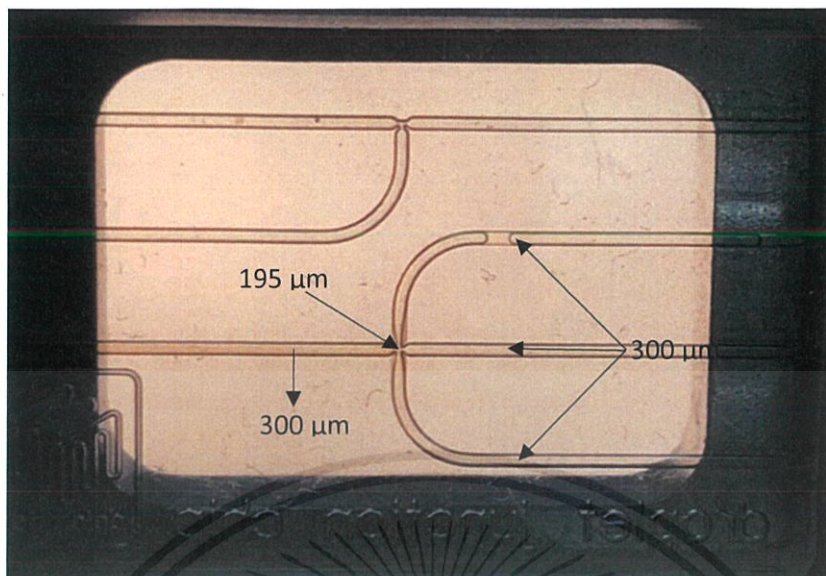
(2) เครื่องปั๊มแรงดัน - เครื่องปั๊มแรงดันนี้จะใช้ในการนำสารเข้าสู่ระบบไมโครฟลูอิดิกสามารถใช้แรงดันได้ตั้งแต่ 0-10 บาร์ (Mitos P-Pump) โดยในระบบที่ใช้จะมีเครื่องปั๊มแรงดันทั้งหมด 2 เครื่อง ซึ่งปั๊มแต่ละตัวจะใช้ในการนำสารของ Disperse phase หรือ Continuous phase ปริมาตร 20 มิลลิลิตร เข้าสู่ระบบดังรูป 3.4



รูปที่ 3.4 แสดงเครื่องปั๊มแรงดันที่ใช้ นำสารเข้าสู่ระบบไมโครฟลูอิดิก

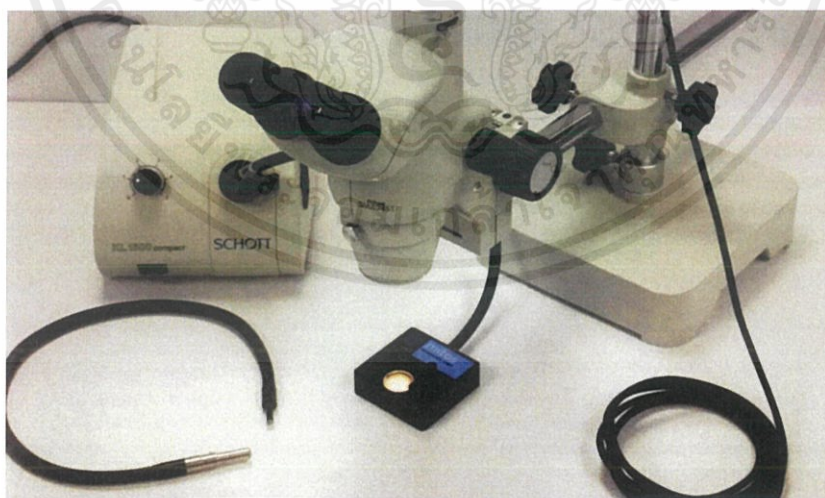
(3) ไมโครฟลูอิดิกชิพ - ใช้ชิพจากบริษัท Dolomite ชนิด cross junction โดยมีความกว้างของท่ออยู่ที่ 300 ไมโครเมตร และบริเวณทางแยกจะมีขนาด 195 ไมโครเมตร ซึ่งไมโครฟลูอิดิกชิพชนิดนี้จะถูกใช้ตลอดทั้งการทดลอง ดังรูปที่ 3.5

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 3.5 แสดงรูปแบบของไมโครฟลูอิดิกชิพแบบ cross junction ที่ใช้ในการทดลอง

(4) อุปกรณ์ตรวจจับภาพ - กล้องที่ใช้ตรวจจับภาพจะใช้กล้องยี่ห้อ Nikon รุ่น SMZ 745T ในการดูการสร้างของหยดอนุภาคและใช้ฐานรองรับไมโครฟลูอิดิกชิพเพื่อใช้เป็น ตัวส่งผ่านแสงจากแหล่งกำเนิดแสงเพื่อการดูการสร้างของหยดอนุภาค ของบริษัท dolomite นอกจากนี้ตัวกำเนิดแสงจะใช้ยี่ห้อ SCHOTT รุ่น KL 1500 compact ในการจ่ายแสงให้ฐานรองรับ ดังรูป 3.6



รูปที่ 3.6 แสดงระบบตรวจจับภาพของระบบไมโครฟลูอิดิก

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

3.2 การเตรียมสารและวัสดุวิจัย

สารที่ใช้ในการสร้างหยดอนุภาคจะใช้สารที่มีความเข้ากันได้ทางชีวภาพที่สูงเพื่อใช้ในพัฒนาระบบส่งยาโดยงานวิจัยชิ้นนี้จะใช้สาร ดังนี้

3.2.1 Poly Lactic-co-Glycolic Acid หรือ PLGA (50:50, Mw 30,000-60,000)

ที่แสดงในรูปที่ 3.7 [26] เป็นสารที่ปลอดภัยต่อชีวภาพและสามารถย่อยสลายตัวเองได้ โดยได้รับการยอมรับจาก FDA หรือ Food and Drug Administration จากสหรัฐอเมริกาให้สามารถใช้ในอุตสาหกรรมยาได้ โดย PLGA สามารถเป็นตัวพาได้โดยการฟอร์มตัวเป็นอนุภาคที่มีขนาดเล็กและช่วยเพิ่มการรับยาเข้าเซลล์ได้ สำหรับงานวิจัยนี้จะใช้ PLGA ที่มีความเข้มข้น 25, 15, 10 และ 5 มิลลิกรัมต่อ มิลลิลิตรปริมาตร 20 มิลลิลิตรต่อการทดลอง 1 ครั้ง โดยจะเตรียมได้ดังนี้

- (1) ทำการชั่งสาร PLGA 500, 300, 200 และ 100 มิลลิกรัม ในสารละลาย DCM (dichloromethane) 20 มิลลิลิตร ตามลำดับ
- (2) นำสารมาผสม โดยการใช้เครื่องอัลตราโซนิกเพื่อช่วยในการละลาย



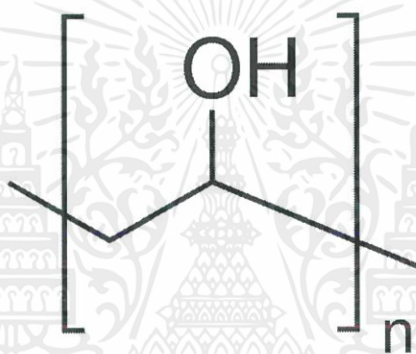
รูปที่ 3.7 แสดงสารที่ใช้ในการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโน Poly Lactic-co-Glycolic Acid (50:50, Mw 30,000-60,000) [26]

3.2.2 Poly(vinyl alcohol) หรือ PVA (Mw 13,000-23,000, 87-89% hydrolyzed)

ที่แสดงในรูปที่ 3.8 [27] ในการทดลองนี้จะใช้เป็นสารลดแรงตึงผิว โดยมีส่วนช่วยในการสร้างหยดอนุภาค โดยการลดแรงตึงผิวของของเหลว (PLGA) และทำให้หยดอนุภาคมีความคงตัวการเตรียมสารละลาย PVA นี้เตรียมจาก

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

- (1) การเตรียมสารละลายเข้มข้น โดยทำการเตรียม PVA 5.0 เปอร์เซ็นต์โดยมวลต่อปริมาตร ซึ่งทำโดยการชั่งสาร PVA 5 กรัมจากนั้นทำการละลายด้วยน้ำไว้ประจุปริมาตร 100 มิลลิลิตร
- (2) เมื่อได้สารละลายเข้มข้น 5.0 เปอร์เซ็นต์โดยมวลต่อปริมาตรเรียบร้อยแล้ว ทำการเจือจางสารละลายเข้มข้น 5.0 เปอร์เซ็นต์โดยมวลต่อปริมาตรของ PVA เหลือ 2.0 และ 0.5 เปอร์เซ็นต์โดยมวลต่อปริมาตรตามลำดับ โดยการเตรียมแต่ละครั้งจะทำในปริมาตร 20 มิลลิลิตรเพื่อให้สามารถนำเข้าสู่ระบบไมโครฟลูอิดิกตามเงื่อนไขที่ต้องการได้ (PVA 2.0 เปอร์เซ็นต์โดยมวลต่อปริมาตรจะถูกใช้ในการเป็นอิมัลซิไฟเออร์ซึ่งจะถูกนำเข้าสู่ระบบในเฟสของ Continuous phase และ PVA 0.5 เปอร์เซ็นต์โดยมวลต่อปริมาตรจะถูกใช้ในขั้นตอนเก็บสารโดยเป็นตัวรองรับหยดอนุภาคที่ได้ทำการสังเคราะห์ขึ้น)



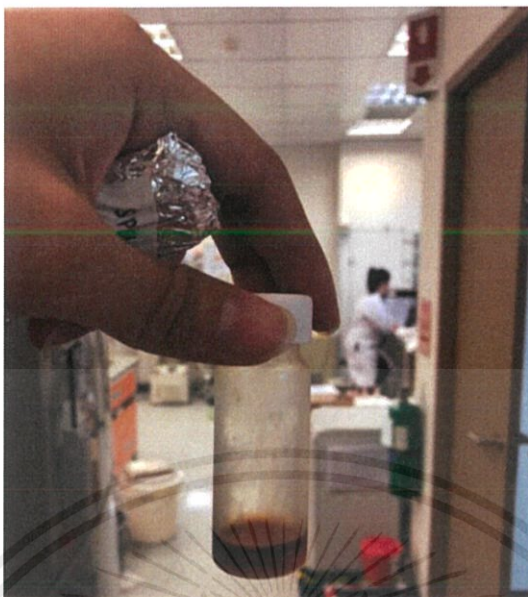
รูปที่ 3.8 แสดงสารที่ใช้เป็นสารลดแรงตึงผิวสำหรับสังเคราะห์หยดอนุภาคและห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโน Poly(vinyl alcohol) (Mw 13,000-23,000, 87-89% hydrolyzed) [27]

3.2.3 Superparamagnetic iron oxide nanoparticles หรือ SPIONs (Fe_3O_4)

ที่แสดงในรูปที่ 3.9 เป็นสารแม่เหล็กนาโนที่มีขนาดเล็กที่มีความเข้มข้นเริ่มต้นที่ 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร [28] โดยงานวิจัยนี้จะทำการใช้ SPIONs เพื่อพัฒนาระบบนำส่งยาแบบกายภาพ ซึ่งจะต้องทำการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กชนิดนี้ในขณะที่สร้างหยดอนุภาค ดังนั้นการเตรียม SPIONs จะเตรียมในเฟสของ Continuous phase เพื่อเพิ่มโอกาสในการมีอนุภาคแม่เหล็กนาโนให้หยดอนุภาคและการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโนด้วย PVA 2.0 เปอร์เซ็นต์โดยมวลต่อปริมาตรจะลดการรวมตัวของอนุภาคแม่เหล็กนาโนและทำให้ชั้นที่หุ้มไม่หนาจนเกินไป สำหรับการเตรียมจะทำการกำหนดเงื่อนไขของความเข้มข้นของ SPIONs ออกเป็น 5 ความเข้มข้นเพื่อศึกษาผลกระทบของความเข้มข้นของ SPIONs ต่อจำนวนของ SPIONs ในหยดอนุภาคที่สังเคราะห์ขึ้นดังนี้

- (1) ทำการเขย่า SPIONs ด้วยเครื่องอัลตราโซนิกเป็นเวลา 5 นาที เพื่อให้อนุภาคกระจายทั่วสารละลาย
- (2) ความเข้มข้นของ SPIONs ที่ผ่านการเจือจางเหลือ 2 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ทำการหยดอนุภาคแม่เหล็กนาโนลงไปในสารละลาย PVA 2.0 เปอร์เซ็นต์โดยมวลต่อปริมาตรเป็นอัตราส่วน 1 ต่อ 10 ซึ่งการทดลองในแต่ละครั้งจะใช้สารปริมาตร 20 มิลลิเมตร จำนวน 4 ขวดในการทดลอง
- (3) ความเข้มข้นของ SPIONs ที่ผ่านการเจือจางเหลือ 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ทำการหยดอนุภาคแม่เหล็กนาโนลงไปในสารละลาย PVA 2.0 เปอร์เซ็นต์โดยมวลต่อปริมาตรเป็นอัตราส่วน 1 ต่อ 10 ซึ่งการทดลองในแต่ละครั้งจะใช้สารปริมาตร 20 มิลลิเมตร จำนวน 4 ขวดในการทดลอง
- (4) ความเข้มข้นของ SPIONs ที่ผ่านการเจือจางเหลือ 0.3 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ทำการหยดอนุภาคแม่เหล็กนาโนลงไปในสารละลาย PVA 2.0 เปอร์เซ็นต์โดยมวลต่อปริมาตรเป็นอัตราส่วน 1 ต่อ 10 ซึ่งการทดลองในแต่ละครั้งจะใช้สารปริมาตร 20 มิลลิเมตร จำนวน 4 ขวดในการทดลอง
- (5) ความเข้มข้นของ SPIONs ที่ผ่านการเจือจางเหลือ 0.2 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ทำการหยดอนุภาคแม่เหล็กนาโนลงไปในสารละลาย PVA 2.0 เปอร์เซ็นต์โดยมวลต่อปริมาตรเป็นอัตราส่วน 1 ต่อ 10 ซึ่งการทดลองในแต่ละครั้งจะใช้สารปริมาตร 20 มิลลิเมตร จำนวน 4 ขวดในการทดลอง
- (6) ความเข้มข้นของ SPIONs ที่ผ่านการเจือจางเหลือ 0.1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ทำการหยดอนุภาคแม่เหล็กนาโนลงไปในสารละลาย PVA 2.0 เปอร์เซ็นต์โดยมวลต่อปริมาตร เป็นอัตราส่วน 1 ต่อ 10 ซึ่งการทดลองในแต่ละครั้งจะใช้สารปริมาตร 20 มิลลิเมตร จำนวน 4 ขวดในการทดลอง

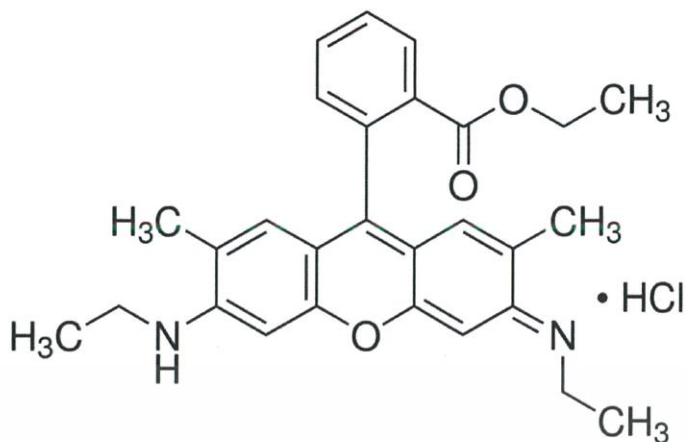
สำหรับการเลือกปริมาณ SPIONs ที่ผ่านการเจือจางเหลือเพียง 2.0, 1.0, 0.3, 0.2 และ 0.1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรนั้นเป็นผลจากการที่ได้ทำการตรวจวัดคุณสมบัติแม่เหล็กเมื่อทำการเจือจางผ่านสารละลาย PVA 2.0 เปอร์เซ็นต์โดยมวลต่อปริมาตรด้วยเครื่องตรวจวัดคุณสมบัติแม่เหล็กด้วยการสั่นหรือเรียกว่าเครื่อง Vibrating Sample Magnetometer (VSM) ซึ่งผลที่ได้จะทำให้สามารถกำหนดเงื่อนไขได้ และจะกล่าวถึงในบทที่ 4.2.3 ต่อไป



รูปที่ 3.9 แสดงสารที่ใช้เป็นอนุภาคแม่เหล็กนาโน Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (Fe_3O_4 : 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร)

3.2.4 Rhodamine 6G (R6G) การใส่สารเรืองแสงจะเป็นการทำให้สามารถติดตามหยดอนุภาคที่ถูกห่อหุ้มได้ โดยผ่านการจาวแสงที่ถูกกระตุ้นด้วยกล้องจุลทรรศน์คอนโฟคอลเป็นการตรวจวัดการจาวแสงของวัสดุที่ทำการใส่สารเรืองแสงลงไป สารเรืองแสงสีแดงชนิดโรดามีนซิกจี (rhodamine 6G : BioReagent) เมื่อถูกกระตุ้นจะมีการปลดปล่อยแสงที่มีความยาวคลื่นในช่วง 530 นาโนเมตร โดยแสดงในรูปที่ 3.10 [29] จะถูกเตรียมโดยใส่สารเรืองแสงสีแดงชนิดโรดามีนซิกจี 5 มิลลิกรัมในน้ำปลอดประจุ 20 มิลลิลิตร การใส่สารเรืองแสงจะใส่ในอัตรา 1 ต่อ 20 ในสารละลาย PVA 2.0 เปอร์เซนต์โดยมวลต่อปริมาตรที่มี SPIONs เจือจางอยู่ 2 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งเพียงพอที่จะทำให้อนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มติดสีเรืองแสงชนิดนี้

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 3.10 แสดงสารเรืองแสงที่เจือลงอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้ม Rhodamine 6G [29]

3.2.5 Porcine skin การศึกษาการซึมผ่านของอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มจำเป็นที่จะต้องใช้ชิ้นเนื้อเพื่อทดสอบว่าอนุภาคแม่เหล็กนาโนสามารถซึมผ่านชิ้นเนื้อได้หรือไม่เมื่อทำการให้อธิพลของสนามแม่เหล็กภายนอกกับระบบ โดยในงานวิจัยนี้จะเลือกชิ้นเนื้อชนิด porcine skin ที่แสดงในรูปที่ 3.11 ซึ่งเป็นกระพุ้งแก้มของหมูและจะทำการตัดชิ้นเนื้อที่ขนาด 2x2 เซนติเมตร รวมทั้งหนา 0.5 มิลลิเมตร เพื่อควบคุมปัจจัยในการศึกษาการซึมผ่านเนื้อเยื่อ



รูปที่ 3.11 แสดงชิ้นเนื้อ Porcine skin ที่ใช้ในการศึกษาการซึมผ่านของอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มภายใต้อิทธิพลของสนามแม่เหล็ก

3.2.6 Neodymium ในการศึกษาการซึมผ่านของอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มจำเป็นต้องให้สนามแม่เหล็กภายนอกแก่ระบบเพื่อศึกษาผลกระทบจากอิทธิพลของสนามแม่เหล็กภายนอกกับความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังดังนั้นจึงจำเป็นต้องใช้วัสดุแม่เหล็กมาเป็นวัสดุที่จะให้สนามแม่เหล็กกับระบบ โดยวัสดุที่ใช้ในการทดลองนี้จะใช้วัสดุแม่เหล็กชนิด นีโอดีเมียม (Neodymium) ที่มีค่าการจ่ายสนามแม่เหล็กอยู่ที่ 2480 เออร์สเตต ดังรูปที่ 3.12

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 3.12 แสดงวัสดุแม่เหล็กที่ใช้ในการให้สนามแม่เหล็กภายนอกแก่นูภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มในการศึกษาการซึมผ่าน

3.2.7 Human skin fibroblast cell (ATCC : CRL-2522) ในการศึกษาผลเบื้องต้นของการนำเข้าสู่เซลล์ จะใช้เซลล์ของผิวหนังมนุษย์ชนิดไฟโบบลาสต์ (ATCC เบอร์ CRL-2522) ในการศึกษาการนำสารเข้าสู่เซลล์ โดยเซลล์ผิวหนังไฟโบบลาสต์จะเตรียมได้ดังนี้

- (1) ทำการเลี้ยงเซลล์ผิวหนังมนุษย์ชนิดไฟโบบลาสต์ (ATCC เบอร์ CRL-2522) ในอาหารเลี้ยงเชื้อ Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) ที่ผสมด้วย 10% FBS (BioWhittaker, USA) 1% L-glutamine และ 1% penicillin-streptomycin (BioWhittaker, USA)
- (2) นำไปวางในตู้บ่ม CO₂ incubator ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส จากนั้นรอเวลาให้เซลล์เติบโตประมาณ 80-90% ของภาชนะที่ทำการเลี้ยง
- (3) ใช้สารละลาย trypsin solution ช่วยทำให้เซลล์หลุดออกจากภาชนะเพาะเลี้ยง โดยบ่มในตู้บ่มเซลล์เป็นเวลา 5-10 นาที และนำสารละลายเซลล์ไปปั่นตกตะกอนเพื่อแยกเอาสารละลาย trypsin solution ออกที่ ความเร็ว 5,000 รอบต่อนาที เป็นเวลา 5 นาที จากนั้นละลายตะกอนเซลล์ที่ได้จากการปั่นตกตะกอนด้วยอาหารเลี้ยงเซลล์ที่เหมาะสม
- (4) นับจำนวนเซลล์ทั้งหมดที่ได้ โดย hematocytometer เพื่อนำมาคำนวณปริมาณเซลล์เหมาะสมต่อการทดสอบ คือ 50,000 เซลล์ต่อหลุมของ 6 well plate โดยวางแผ่นกระจกสไลด์ลงในแต่ละหลุม ใช้อาหารเลี้ยงเซลล์ชนิด DMEM (Gibco, USA) ที่ผสม 10% FBS (BioWhittaker, USA) 1% L-glutamine และ 1% penicillin-streptomycin (BioWhittaker, USA) นำไปวางในตู้บ่ม CO₂ incubator ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส (5% CO₂)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

3.3 การดำเนินงานวิจัยและการกำหนดเงื่อนไข

การที่จะห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโนจะต้องมีการศึกษาเงื่อนไขในการห่อหุ้มให้มีความเหมาะสมก่อนที่จะเริ่มการทดลองห่อหุ้ม โดยขั้นตอนการดำเนินงานวิจัยและการกำหนดเงื่อนไขมีดังนี้

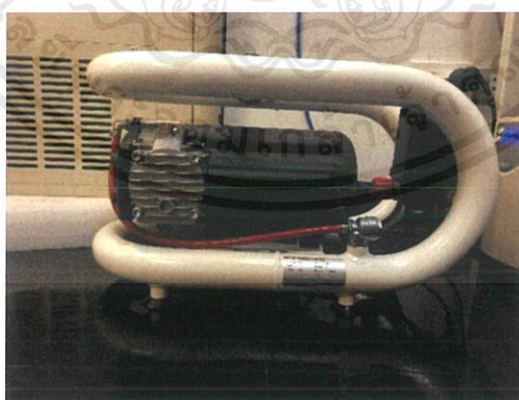
3.3.1 การสังเคราะห์หยดอนุภาค

การสังเคราะห์หยดอนุภาคด้วยระบบไมโครฟลูอิดิกมีความจำเป็นในการกำหนดเงื่อนไขเพื่อศึกษาพฤติกรรมในการเกิดเป็นหยดอนุภาค ดังนั้นในงานวิจัยนี้จะทำการกำหนดเงื่อนไขของอัตราการไหลของเฟสต่อเนื่องและความเข้มข้นของ PLGA เพื่อศึกษาการเกิดหยดอนุภาครวมทั้งผลของขนาดและการกระจายตัวของอนุภาคดังนี้

3.3.1.1 เงื่อนไขการเปลี่ยนแปลงอัตราการไหลของเฟสเปลี่ยนแปลง

ในการศึกษานี้จะทำการศึกษาการเปลี่ยนแปลงการไหลของเฟสต่อเนื่องโดยจะทำการเปลี่ยนแปลงเงื่อนไขของอัตราไหลของเฟสต่อเนื่องที่ 100, 500, 1000, 1500 และ 2000 ไมโครลิตรต่อนาทีและกำหนดให้อัตราไหลของเฟสกระจายคงที่ 50 ไมโครลิตรต่อนาที รวมทั้งกำหนดความเข้มข้นของ PLGA ที่ 15 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร

- (1) ทำการเปิดปั๊มแรงดันภายนอกสำหรับปั๊มแรงดันที่ใช้ในการนำสารเข้ามาในระบบ โดยจะให้ปั๊มแรงดันภายนอกมีแรงดันในช่วง 0-6 บาร์ เพื่อให้เพียงพอต่อการแบ่งแรงดันที่ใช้กับปั๊มแรงดันทั้ง 2 เครื่อง ซึ่งปั๊มแรงดันภายนอกจะแสดงดังรูป 3.13

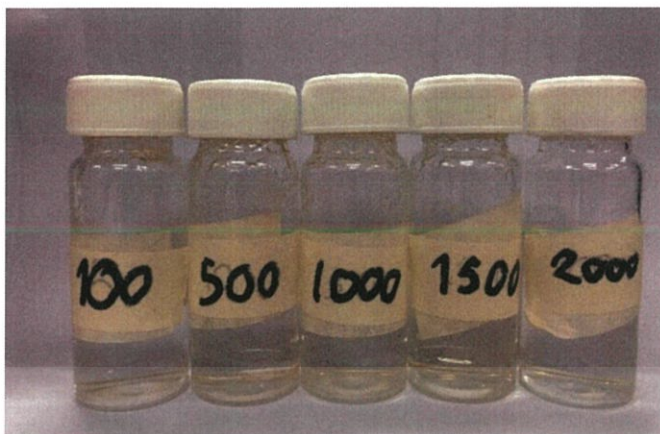


รูปที่ 3.13 แสดงเครื่องปั๊มแรงดันภายนอกที่ให้แรงดันกับปั๊มแรงดันที่ใช้ นำสารเข้าระบบไมโครฟลูอิดิก

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

- (2) ทำการต่อไมโครฟลูอิดิกชิพที่ทำจากแก้วของบริษัท Dolomite ชนิด cross junction ที่มีความกว้างของท่ออยู่ที่ 300 ไมโครเมตรและบริเวณทางแยกจะมีขนาด 195 ไมโครเมตรเข้ากับปั๊มแรงดันแสดงในรูปแบบที่ 3.4-3.5 โดยจะใช้ไมโครฟลูอิดิกชิพชนิดนี้ตลอดทำการทดลองการสังเคราะห์อนุภาค รวมถึงการท่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโน
- (3) ทำการล้างระบบไมโครฟลูอิดิกด้วยเอทิลแอลกอฮอล์และน้ำไร้ประจุตามลำดับ ด้วยความดัน 300 ไมโครลิตรต่อนาที เป็นเวลา 10 นาทีสำหรับสารแต่ละสาร โดยการล้างนี้จะทำการล้างทั้ง 2 ปั๊มแรงดันที่บรรจุสารที่ทำการล้างเหมือนกันในแต่ละครั้ง ซึ่งการล้างนี้จะช่วยทำความสะอาดระบบไมโครฟลูอิดิกชิพและช่วยลดปัจจัยต่างๆที่จะทำให้ผลการทดลองผิดพลาด
- (4) ทำการบรรจุขวดของสาร (ปริมาตร 20 มิลลิลิตร) ที่ใช้ในการสังเคราะห์หยดอนุภาคลงในปั๊มแรงดันทั้งสอง โดยสารละลาย PLGA 15 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรจะถูกบรรจุในปั๊มแรงดันของเฟส Disperse phase ซึ่งจะถูกปั๊มเข้าระบบไปตรงบริเวณตรงกลางของทางแยกและสารละลาย PVA 2.0 เปอร์เซ็นต์โดยมวลต่อปริมาตรจะบรรจุสารลงในปั๊มแรงดันของเฟส Continuous phase ที่นำสารเข้าไปในบริเวณท่อแบ่งแรงดันก่อนนำสารเข้าสู่ชิพบริเวณซ้ายและขวาของทางแยกเพื่อให้เกิดแรงเฉือนสำหรับการท่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโนในระบบ
- (5) กำหนดอัตราการไหลของแต่ละเฟสผ่านโปรแกรมของระบบ โดยในขั้นตอนนี้จะทำการกำหนดเงื่อนไขของอัตราการไหลของ Continuous phase เพื่อศึกษาผลกระทบของอัตราการไหลของ Continuous phase ที่มีผลต่อขนาดหยดอนุภาคที่สังเคราะห์ขึ้น ซึ่งการทดลองนี้จะกำหนดให้ Disperse phase หรือเฟสของ PLGA มีอัตราการไหลคงที่ที่ 50 ไมโครลิตรต่อนาที และให้อัตราการไหลของ Continuous phase หรือเฟสของ PVA มีอัตราการไหลของเฟสต่อเนื่องที่ 100, 500, 1000, 1500 และ 2000 ไมโครลิตรต่อนาที ตามลำดับ ซึ่งการเก็บตัวอย่างแต่ละครั้งจะทำเงื่อนไขแต่ละเงื่อนไขเป็นเวลา 20 นาที
- (6) ทำการเก็บหยดอนุภาคที่สังเคราะห์ได้ลงในขวดที่บรรจุ PVA 0.5 เปอร์เซ็นต์โดยมวลต่อปริมาตร ปริมาตร 2 มิลลิลิตรตามแต่ละเงื่อนไขของอัตราการไหลที่ได้ตั้งรูป 3.14 ซึ่งการใส่สารรองรับไว้จะช่วยให้หยดอนุภาคไม่เกิดการเกาะติดกับขวดที่ใช้ในการจุซึ่งอาจทำให้เกิดการเสียรูปทรงของหยดอนุภาคและทำให้เกิดการแตกออกของหยดอนุภาคได้

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 3.14 แสดงการเก็บหยดอนุภาคที่สังเคราะห์ขึ้นตามเงื่อนไขอัตราการใช้ที่เปลี่ยนแปลงไป

- (7) ทำการเขย่าขวดที่เก็บหยดอนุภาคและเปิดฝาขวดทิ้งไว้ข้ามคืนเพื่อละลาย DCM ออกจากระบบ ซึ่ง DCM จะทำให้ไม่สามารถล้างหยดอนุภาคได้เพราะเมื่อ DCM เจอกับน้ำจะไม่ละลายน้ำและทำให้เกิดชั้นฟิล์มขึ้น นอกจากนี้ DCM จะทำให้หยดอนุภาคมีขนาดใหญ่กว่าความเป็นจริง ดังนั้นการละลาย DCM ออกจากระบบจะทำให้ได้ขนาดของหยดอนุภาคที่แท้จริงของระบบ
- (8) ทำการล้างด้วยน้ำไร้ประจุ เป็นจำนวน 5 ครั้ง โดยแต่ละครั้งจะทำการใส่น้ำไร้ประจุลงไปแล้วนำไปเขย่าผสมเพื่อล้างสารที่ไม่ใช่หยดอนุภาคออกจากระบบเป็นเวลา 30 วินาที จากนั้นตั้งทิ้งไว้ 2 นาที เพื่อให้หยดอนุภาคตกตะกอนอยู่บริเวณท้ายขวด เมื่อหยดอนุภาคตกอยู่ที่บริเวณท้ายขวดเรียบร้อยแล้วจะทำการดูดส่วนที่เป็นของเหลวด้านบนออกโดยไม่ทำให้หยดอนุภาคติดออกไปด้วย
- (9) เมื่อล้างหยดอนุภาคเรียบร้อยแล้วจะนำหยดอนุภาคที่ได้แบ่งออกไปทำการตรวจวิเคราะห์ขนาดและการกระจายตัวของหยดอนุภาค เพื่อเลือกเงื่อนไขที่เหมาะสมต่อการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโน

3.3.1.2 เงื่อนไขการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของ PLGA

ในการศึกษานี้จะทำการศึกษาการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของ PLGA โดยจะทำการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของ PLGA ที่ 5, 10, 15 และ 25 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรและกำหนดให้อัตราไหลของเฟสกระจายคงที่ 50 ไมโครลิตรต่อนาที รวมทั้งกำหนดอัตราการใช้ของเฟสต่อเนื้อที่ 100, 500, 1000, 1500 และ 2000 ไมโครลิตรต่อนาที ตามลำดับ

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

- (1) ทำการเปิดปั๊มแรงดันภายนอกสำหรับปั๊มแรงดันที่ใช้ในการนำสารเข้ามาในระบบ โดยจะให้ปั๊มแรงดันภายนอกมีแรงดันในช่วง 0-6 บาร์ เพื่อให้เพียงพอต่อการแบ่งแรงดันที่ใช้กับปั๊มแรงดันทั้ง 2 เครื่อง
- (2) ทำการต่อไมโครฟลูอิดิกชิพที่ทำจากแก้วของบริษัท Dolomite ชนิด cross junction ที่มีความกว้างของท่ออยู่ที่ 300 ไมโครเมตรและบริเวณทางแยกจะมีขนาด 195 ไมโครเมตรเข้ากับปั๊มแรงดันแสดงในรูปแบบที่ 3.2 โดยจะใช้ไมโครฟลูอิดิกชิพชนิดนี้ตลอดทำการทดลองการสังเคราะห์อนุภาค รวมถึงการท่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโน
- (3) ทำการล้างระบบไมโครฟลูอิดิกด้วยเอทิลแอลกอฮอล์และน้ำไร้ประจุตามลำดับ ด้วยความดัน 300 ไมโครลิตรต่อนาที เป็นเวลา 10 นาทีสำหรับสารแต่ละสาร โดยการล้างนี้จะทำการล้างทั้ง 2 ปั๊มแรงดันที่บรรจุสารที่ทำการล้างเหมือนกันในแต่ละครั้ง ซึ่งการล้างนี้จะช่วยทำความสะอาดระบบไมโครฟลูอิดิกชิพและช่วยลดปัจจัยต่างๆที่จะทำให้ผลการทดลองผิดพลาด
- (4) ทำการบรรจุขวดของสาร (ปริมาตร 20 มิลลิลิตร) ที่ใช้ในการสังเคราะห์หยดอนุภาคลงในปั๊มแรงดันทั้งสอง ในขั้นตอนนี้จะทำการกำหนดเงื่อนไขของความเข้มข้นของ PLGA เพื่อศึกษาผลกระทบของความเข้มข้นของ PLGA ที่มีผลต่อขนาดหยดอนุภาคที่สังเคราะห์ขึ้น โดยสารละลาย PLGA 5, 10, 15 และ 25 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรจะถูกบรรจุในปั๊มแรงดันของเฟส Disperse phase ตามลำดับการทำการวิจัย ซึ่งจะทำการทดลองของแต่ละความเข้มข้นแยกออกจากกันและปั๊มสารเข้าระบบไปตรงบริเวณตรงกลางของทางแยก สำหรับสารละลาย PVA 2.0 เปอร์เซ็นต์โดยมวลต่อปริมาตรจะบรรจุสารลงในปั๊มแรงดันของเฟส Continuous phase ที่นำสารเข้าไปในบริเวณท่อแบ่งแรงดันก่อนนำสารเข้าสู่ชิพบริเวณซ้ายและขวาของทางแยก เพื่อให้เกิดแรงเฉือนสำหรับการท่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโนในระบบ
- (5) กำหนดอัตราการไหลของแต่ละเฟสผ่านโปรแกรมของระบบ โดยในขั้นตอนนี้จะทำการกำหนดให้ Disperse phase หรือเฟสของ PLGA มีอัตราการไหลคงที่ที่ 50 ไมโครลิตรต่อนาที และให้อัตราการไหลของ Continuous phase หรือเฟสของ PVA มีอัตราการไหลที่ 100, 500, 1000, 1500 และ 2000 ไมโครลิตรต่อนาที ตามลำดับ เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงของขนาดในขณะที่ทำการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นและอัตราการไหลว่าจะมีผลที่มีแนวโน้มเดียวกันกับการกำหนดเงื่อนไขการเปลี่ยนแปลงอัตราการไหลของเฟสกระจายดังหัวข้อ 3.3.1.1 หรือไม่ ซึ่งการเก็บตัวอย่างแต่ละครั้งจะทำเงื่อนไขแต่ละเงื่อนไขเป็นเวลา 20 นาที

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

- (6) ทำการเก็บหยดอนุภาคที่สังเคราะห์ได้ลงในขวดที่บรรจุ PVA 0.5 เปอร์เซ็นต์โดยมวลต่อปริมาตร ปริมาตร 2 มิลลิลิตรตามแต่ละเงื่อนไขของอัตราการไหลที่ได้ซึ่งการใส่สารรองรับไว้จะช่วยให้หยดอนุภาคไม่เกิดการเกาะติดกับขวดที่ใช้ในการจุซึ่งอาจทำให้เกิดการเสียรูปร่างของหยดอนุภาคและทำให้เกิดการแตกออกของหยดอนุภาคได้
- (7) ทำการเขย่าขวดที่เก็บหยดอนุภาคและเปิดฝาขวดทิ้งไว้ข้ามคืนเพื่อละลายเพื่อ DCM ออกจากระบบ ซึ่ง DCM จะทำให้ไม่สามารถล้างหยดอนุภาคได้เพราะเมื่อ DCM เจอกับน้ำจะไม่ละลายน้ำและทำให้เกิดชั้นฟิล์มขึ้น นอกจากนี้ DCM จะทำให้หยดอนุภาคมีขนาดใหญ่กว่าความเป็นจริง ดังนั้นการละลาย DCM ออกจากระบบจะทำให้ได้ขนาดของหยดอนุภาคที่แท้จริงของระบบ
- (8) ทำการล้างด้วยน้ำไร้ประจุ เป็นจำนวน 5 ครั้ง โดยแต่ละครั้งจะทำการใส่น้ำไร้ประจุลงไปแล้วนำไปเขย่าผสมเพื่อล้างสารที่ไม่ใช่หยดอนุภาคออกจากระบบเป็นเวลา 30 วินาที จากนั้นตั้งทิ้งไว้ 2 นาที เพื่อให้หยดอนุภาคตกตะกอนอยู่บริเวณท้ายขวด เมื่อหยดอนุภาคตกอยู่ที่บริเวณท้ายขวดเรียบร้อยแล้วจะทำการดูดส่วนที่เป็นของเหลวด้านบนออกโดยไม่ทำให้หยดอนุภาคติดออกไปด้วย
- (9) เมื่อล้างหยดอนุภาคเรียบร้อยแล้วจะนำหยดอนุภาคที่ได้แบ่งออกไปทำการตรวจวิเคราะห์ขนาดและการกระจายตัวของหยดอนุภาค เพื่อเลือกเงื่อนไขที่เหมาะสมต่อการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโน

3.3.2 การห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโน

3.3.2.1 เงื่อนไขการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของ SPIONs

ในการศึกษานี้จะทำการศึกษาการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของ SPIONs โดยจะทำการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของ SPIONs ที่ 2.0, 1.0, 0.3, 0.2 และ 0.1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งจะกำหนดให้อัตราไหลของเฟสกระจายคงที่ 50 ไมโครลิตรต่อนาที อัตราการไหลของเฟสต่อเนื่องที่ 1000 ไมโครลิตรต่อนาที และความเข้มข้นของ PLGA ที่ 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร (การกำหนดค่าคงที่จะเลือกเงื่อนไขที่ดีที่สุดจาก 3.3.1.1 และ 3.3.1.2)

- (1) ทำการเปิดปั๊มแรงดันภายนอกสำหรับปั๊มแรงดันที่ใช้ในการนำสารเข้ามาในระบบ โดยจะให้ปั๊มแรงดันภายนอกมีแรงดันในช่วง 0-6 บาร์ เพื่อให้เพียงพอต่อการแบ่งแรงดันที่ใช้กับปั๊มแรงดันทั้ง 2 เครื่อง

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

- (2) ทำการต่อไมโครฟลูอิดิกชิพที่ทำจากแก้วของบริษัท Dolomite ชนิด cross junction ที่มีความกว้างของท่ออยู่ที่ 300 ไมโครเมตรและบริเวณทางแยกจะมีขนาด 195 ไมโครเมตรเข้ากับปั๊มแรงดันแสดงในรูปที่ 3.2 โดยจะใช้ไมโครฟลูอิดิกชิพชนิดนี้ตลอดทำการทดลองการสังเคราะห์อนุภาค รวมถึงการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโน
- (3) ทำการล้างระบบไมโครฟลูอิดิกด้วยเอทิลแอลกอฮอล์และน้ำไร้ประจุตามลำดับ ด้วยความดัน 300 ไมโครลิตรต่อนาที เป็นเวลา 10 นาทีสำหรับสารแต่ละสาร โดยการล้างนี้จะทำการล้างทั้ง 2 ปั๊มแรงดันที่บรรจุสารที่ทำการล้างเหมือนกันในแต่ละครั้งที่ทำการล้าง ซึ่งการล้างนี้จะช่วยทำความสะอาดระบบไมโครฟลูอิดิกชิพและช่วยลดปัจจัยต่างๆที่จะทำให้ผลการทดลองผิดพลาด
- (4) ทำการบรรจุขวดของสาร (ปริมาตร 20 มิลลิลิตร) ที่ใช้ในการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโนลงในปั๊มแรงดันทั้งสอง โดยสารละลาย PLGA 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรจะถูกบรรจุในปั๊มแรงดันของเฟส Disperse phase ซึ่งจะถูกปั๊มเข้าระบบโดยตรงบริเวณตรงกลางของทางแยกและสารละลาย PVA 2.0 เปอร์เซ็นต์โดยมวลต่อปริมาตรโดยบรรจุด้วย SPIONs ที่ผ่านการเจือจางความเข้มข้นของ SPIONs ที่ 2.0, 1.0, 0.3, 0.2 และ 0.1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรตามลำดับ ซึ่งจะทำการทดลองของแต่ละความเข้มข้นแยกออกจากกัน สำหรับ PVA 2.0 เปอร์เซ็นต์โดยมวลต่อปริมาตรที่บรรจุด้วย SPIONs ณ ความเข้มข้นต่างๆ จะบรรจุสารลงในปั๊มแรงดันของเฟส Continuous phase ที่นำสารเข้าไปในบริเวณทางแยกของชิพบริเวณบนและล่างของทางแยกเพื่อให้เกิดแรงเฉือนสำหรับการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโนในระบบ (ก่อนนำ PVA 2.0 เปอร์เซ็นต์โดยมวลต่อปริมาตรเข้าปั๊มแรงดันต้องทำการเขย่าด้วยเครื่องอัลตราโซนิคเป็นเวลา 2 นาทีเพื่อป้องกันการรวมตัวของอนุภาคแม่เหล็กนาโน)
- (5) กำหนดอัตราการไหลของแต่ละเฟสผ่านโปรแกรมของระบบ โดยในขั้นตอนนี้จะทำการกำหนดให้ Disperse phase หรือเฟสของ PLGA มีอัตราการไหลคงที่ที่ 50 ไมโครลิตรต่อนาที และให้อัตราการไหลของ Continuous phase หรือเฟสของ PVA ที่ผสมกับ SPIONs ในแต่ละความเข้มข้นมีอัตราการไหลที่ 1000 ไมโครลิตรต่อนาทีตามลำดับ เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงของขนาดในขณะที่ทำการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของ SPIONs ว่ามีผลต่อการเปลี่ยนแปลงขนาดหรือไม่ ซึ่งการเก็บตัวอย่างแต่ละครั้งจะทำเงื่อนไขแต่ละเงื่อนไขเป็นเวลา 20 นาที
- (6) ทำการเก็บอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มลงในขวดที่บรรจุ PVA 0.5 เปอร์เซ็นต์โดยมวลต่อปริมาตร ปริมาตร 2 มิลลิลิตรตามแต่ละเงื่อนไขของการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของอนุภาค

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

แม่เหล็กนาโน โดยจะแสดงในรูปที่ 3.15 ซึ่งการใส่สารรองรับไว้จะช่วยให้อนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มไม่เกิดการเกาะติดกับขวดที่ใช้ในการจุซึ่งอาจทำให้เกิดการเสีรูปร่างของอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มได้



รูปที่ 3.15 แสดงการเก็บอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มที่สังเคราะห์ขึ้นตามเงื่อนไขการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของอนุภาคแม่เหล็กนาโน

- (7) ทำการเขย่าขวดที่เก็บหยดอนุภาคและเปิดฝาขวดทิ้งไว้ข้ามคืนเพื่อละลาย DCM ออกจากระบบ ซึ่ง DCM จะทำให้ไม่สามารถล้างอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มได้เพราะเมื่อ DCM เจอกับน้ำจะไม่ละลายน้ำและทำให้เกิดชั้นแปลกปลอมเกิดขึ้น นอกจากนี้ DCM จะทำให้อนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มมีขนาดใหญ่กว่าความเป็นจริง ดังนั้นการละลาย DCM ออกจากระบบจะทำให้ได้ขนาดของหยดอนุภาคที่แท้จริงของระบบ
- (8) ทำการล้างด้วยน้ำไร้ประจุ เป็นจำนวน 5 ครั้ง โดยแต่ละครั้งจะทำการใส่น้ำไร้ประจุลงไปแล้วนำไปเขย่าผสมเพื่อล้างสารที่ไม่ใช้อนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มออกจากระบบเป็นเวลา 30 วินาที จากนั้นตั้งทิ้งไว้ 2 นาที เพื่อให้อนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มตกตะกอนอยู่บริเวณท้ายขวด เมื่ออนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มตกอยู่ที่บริเวณท้ายขวดเรียบร้อยแล้วจะทำการดูดส่วนที่เป็นของเหลวด้านบนออกโดยไม่ทำให้อนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มติดออกไปด้วย
- (9) เมื่อล้างอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มเรียบร้อยแล้วจะนำอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มที่ได้แบ่งออกไปทำการตรวจวิเคราะห์ คุณสมบัติทางแม่เหล็ก, ขนาดของหยดอนุภาค, ความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังเมื่ออยู่ภายใต้อิทธิพลของสนามแม่เหล็กภายนอก ฯลฯ

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

3.3.3 การศึกษาความสามารถในการซึมผ่านผิวหนัง

ในการศึกษานี้จะเป็นการศึกษาความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังเมื่ออยู่ภายใต้อิทธิพลของสนามแม่เหล็กภายนอก โดยจะใช้อนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มเจือปนไขการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กที่ 2 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรพร้อมทั้งวัสดุห่อหุ้ม PLGA ที่ความเข้มข้น 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรมาทำการเจือสารเรืองแสงในเฟสต่อเนื่องด้วยวิธีเดียวกับหัวข้อ 3.3.2 และศึกษาการเข้าสู่เซลล์ดังนี้

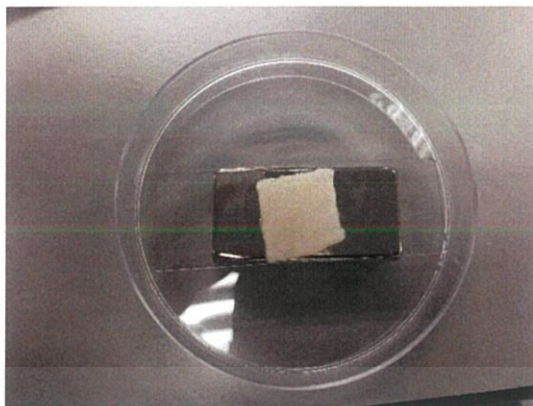
- (1) ทำการเจือสารเรืองแสงที่อัตราส่วน 1 ต่อ 20 ลงในเฟสของ PVA ที่ผสมกับ SPIONs อยู่ในเจือปนที่เลือกไว้ พร้อมทั้งทำการห่อหุ้มด้วยวิธีเช่นเดียวกับหัวข้อ 3.3.2
- (2) ทำการตัดชิ้นเนื้อ porcine skin ขนาด 2x2 เซนติเมตร ล้างด้วยสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 ซับให้แห้งบนกระดาษทิชชู
- (3) วางแผ่นผิวหนัง porcine skin ลงในแผ่นกระจกสไลด์ที่ผ่านการนึ่งฆ่าเชื้อและทำการหยดอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มลงบนชิ้นเนื้อ 20 ไมโครลิตร พร้อมทั้งเกลี่ยให้ทั่วดังรูปที่ 3.17



รูปที่ 3.16 แสดงการวางแผ่นผิวหนัง porcine skin ที่ถูกตัดขนาด 2x2 เซนติเมตร ลงในแผ่นกระจกสไลด์และทำการหยดอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มลงบนชิ้นเนื้อ

- (4) ปิดทับ porcine skin ด้วยกระจกปิดสไลด์ (cover slip) ใช้กระดาษซับผิวหนังให้แห้ง
- (5) ทำการกำหนดเงื่อนไขระยะเวลาในให้สนามแม่เหล็กที่ 5, 10, 15, 20 และ 30 นาที รวมทั้งกำหนดเงื่อนไขของอนุภาคที่หยดลงบนชิ้นเนื้อแล้วไม่ให้สนามแม่เหล็กเพื่อศึกษาการซึมผ่านเมื่อไม่อยู่ภายใต้อิทธิพลของสนามแม่เหล็กที่ 0, 10, 20 และ 30 นาที ดังรูป 3.17

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 3.17 แสดงการทดลองการซึมผ่านผิวหนังของอนุภาคแม่เหล็กนาโน
ที่ถูกห่อหุ้มภายใต้อิทธิพลของสนามแม่เหล็ก

- (6) ทำการศึกษาการซึมผ่านด้วยกล้องจุลทรรศน์คอนโฟคอลเพื่อศึกษาความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังภายใต้อิทธิพลของสนามแม่เหล็ก

3.3.4 การศึกษาความสามารถในการเข้าสู่เซลล์

การศึกษานี้จะเป็นการศึกษาเบื้องต้นเกี่ยวกับความสามารถในการนำเข้าสู่เซลล์โดยจะใช้

- (1) เมื่อเซลล์ที่ทำการเตรียมไว้แล้วในหัวข้อ 3.2.7 มีการเปลี่ยนแปลงเข้าสู่ log phase (ระยะเวลาประมาณ 24 – 48 ชั่วโมง) จะทำการล้างเซลล์ด้วย สารละลาย PBS ที่ความเป็นกรดต่าง 7.4 จำนวน 1 ครั้ง และละลายเจือจางสารที่ต้องการทดสอบในอาหารเลี้ยงเซลล์ DMEM กำหนดความเข้มข้นสุดท้ายในปริมาตร 1 มิลลิลิตร พร้อมทำการบ่มเซลล์กับอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มพร้อมทำการเจือสารเรืองแสงเข้าไปในระบบ ด้วยระยะเวลา 3 และ 8 ชั่วโมง ตามลำดับ
- (2) เมื่อครบเวลาที่กำหนด ล้างเซลล์ด้วยสารละลาย PBS จำนวน 1 ครั้งและทำการ fix เซลล์โดยการเติมสารละลาย 70 เปอร์เซ็นต์เอทิลแอลกอฮอล์แช่เย็น เป็นเวลา 10 นาที ที่อุณหภูมิห้อง
- (3) ตูดสารละลายเอทิลแอลกอฮอล์ออก แล้วเติมอาหารเลี้ยงเซลล์ DMEM ที่มีส่วนผสมของ สีย้อมเซลล์นิวเคลียสชนิด Hoechst ความเข้มข้นสุดท้าย 0.1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร บ่มที่ตู้เลี้ยงเซลล์ ต่อเป็นเวลา 30 นาที จากนั้นนำมาล้างสีย้อมส่วนเกินออก ด้วย PBS 3-4 ครั้ง
- (4) นำเซลล์ที่ได้ไปประกอบสไลด์ เพื่อเตรียมตรวจสอบด้วยกล้องจุลทรรศน์คอนโฟคอล ต่อไป

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

3.4 การตรวจวัดวิเคราะห์

การตรวจวัดวิเคราะห์คุณสมบัติต่างๆ ของหยดอนุภาคและอนุภาคแม่เหล็กนาโน(SPIONs)จะทำได้โดยการใช้เครื่องมือตรวจวัดต่อไปนี้

3.4.1 กล้องจุลทรรศน์ (Optical microscope)

กล้องจุลทรรศน์แบบใช้แสงเป็นกล้องที่ใช้แสงเป็นตัวช่วยในการทำให้มองเห็นภาพ โดยแสงจากแหล่งกำเนิดแสงจะวิ่งผ่านระบบเลนส์ต่างๆที่ทำหน้าที่ขยายภาพ ดังรูปที่ 3.18 และมีการส่องแสงไปที่วัตถุก่อนที่แสงจะสะท้อนจากเลนส์ใกล้วัตถุสู่เลนส์ใกล้ตา ซึ่งทำให้สามารถทำให้เกิดภาพที่มีกำลังขยายสูงกว่าที่ตาจะมองเห็นได้ สำหรับงานวิจัยนี้จะใช้กล้องจุลทรรศน์ใช้แสงชนิดเลนส์ใกล้วัตถุอยู่ด้านล่าง โดยจะใช้เพื่อทำการตรวจวัดลักษณะพื้นผิวของหยดอนุภาคที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นและตรวจวัดจำนวนอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มไว้ในรูปแบบสองมิติ ซึ่งจะกำหนดกำลังขยายที่ 10, 20 และ 50 เท่า ตามลำดับ การตรวจวัดด้วยกล้องจุลทรรศน์นี้จะทำโดยการนำหยดอนุภาคในแต่ละเงื่อนไขใส่ลงในไมโครเพลทแต่ละช่อง จากนั้นนำไปส่องกล้องเพื่อดูลักษณะของหยดอนุภาคต่อไป



รูปที่ 3.18 แสดงระบบกล้องจุลทรรศน์

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

3.4.2 กล้องจุลทรรศน์คอนโฟคอล (Confocal Microscopy)

กล้องจุลทรรศน์คอนโฟคอลหรือกล้องจุลทรรศน์แบบคอนโฟคอลชนิดที่ใช้เลเซอร์ในการสแกนเป็นกล้องที่แสดงดังรูป 3.19 สามารถทำการวิเคราะห์ภาพ 2 และ 3 มิติได้ โดยการใช้โปรแกรมจากคอมพิวเตอร์ในการวิเคราะห์ ซึ่งภาพที่ได้จากกล้องนี้เหมาะจะกับการวิเคราะห์เซลล์หรือเนื้อเยื่อต่างๆ ที่ต้องการความหนาของเนื้อเยื่อหรือเซลล์เป็นหลัก สำหรับหลักการการทำงานของกล้องจุลทรรศน์คอนโฟคอลจะอาศัยแสงเลเซอร์ เป็นแหล่งกำเนิดแสงส่องผ่านไปยังวัตถุ เมื่อวัตถุได้รับพลังงานจากแสงเลเซอร์ ก็จะปลดปล่อยพลังงานออกมาในรูปแบบของการเรืองแสง จากนั้นข้อมูลต่างๆ จะเข้ามาประมวลผลในคอมพิวเตอร์และแสดงผ่าน 모니터 ซึ่งภาพที่ได้ในตอนแรกจะเป็น ภาพ 2 มิติ จะเป็นภาพที่อาศัย Scanning Mirrors เป็นตัวช่วยในการถ่ายภาพในมุมมองต่างๆ และเมื่อทำการเก็บภาพในบริเวณต่างๆจนเป็นพื้นที่ระนาบขนาดหนึ่งแล้ว จะทำให้สามารถใช้โปรแกรมจากเครื่องคอมพิวเตอร์ทำการวิเคราะห์ออกมาเป็นภาพ 3 มิติได้ [30]

งานวิจัยนี้จะใช้สารเรืองแสงเจือลงในอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มเพื่อใช้ในการศึกษาการซึมผ่านเนื้อเยื่อภายใต้อิทธิพลของสนามแม่เหล็กภายนอกโดยจะทำการถ่ายภาพแบบ z-stack รวมทั้งศึกษาการนำเข้าสู่เซลล์ ผ่านรูปการรวมแสงและเฟสที่แตกต่างกันที่ได้รับการตรวจวัดโดยกล้องจุลทรรศน์คอนโฟคอล

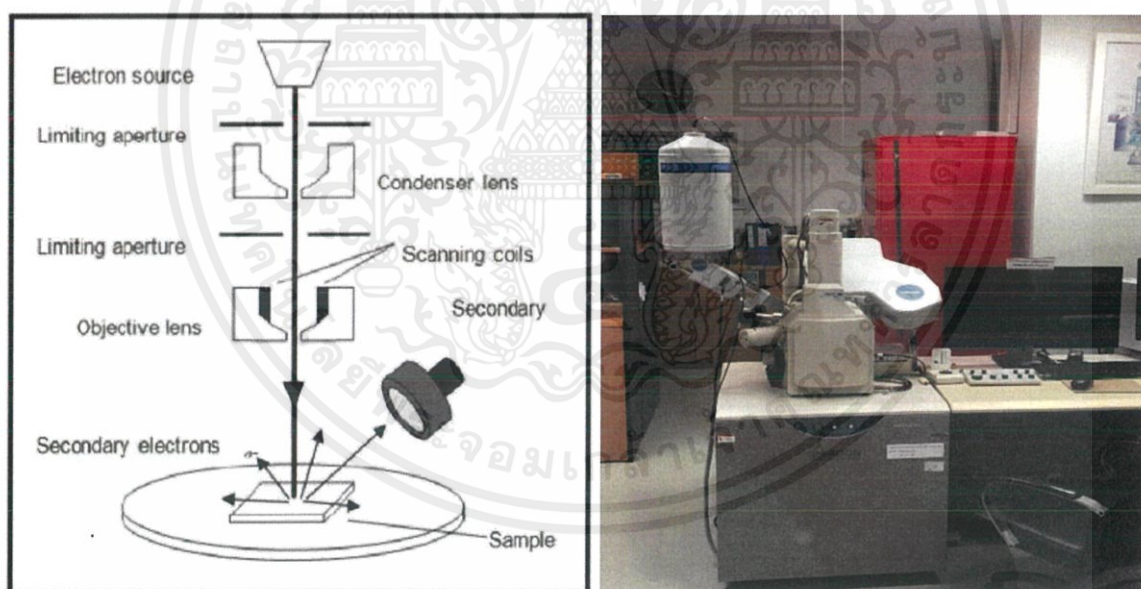


รูปที่ 3.19 แสดงระบบกล้องจุลทรรศน์คอนโฟคอลหรือกล้องจุลทรรศน์แบบคอนโฟคอลชนิดที่ใช้เลเซอร์ในการสแกน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

3.4.3 กล้องจุลทรรศน์ลำอิเล็กตรอนแบบส่องกราด (SEM)

เป็นกล้องจุลทรรศน์แบบใช้ลำอิเล็กตรอนส่องกราดไปยังตัวอย่าง โดยลำอิเล็กตรอนนี้จะผ่านระบบเลนส์แม่เหล็กแบบต่างๆดังรูปที่ 3.20 การสร้างภาพจากเครื่อง SEM ทำได้โดยการตรวจวัดอิเล็กตรอนที่สะท้อนจากพื้นผิวหน้าของตัวอย่างที่ได้ทำการตรวจวัด ซึ่งภาพที่ได้จากเครื่อง SEM นี้จะเป็นภาพลักษณะของ 3 มิติจึงทำให้ถูกนำมาใช้ในการศึกษาลักษณะสัณฐานและรายละเอียดของบริเวณพื้นผิวของตัวอย่างได้อย่างละเอียด สำหรับหลักการทำงานของเครื่องนั้นจะประกอบด้วยแหล่งกำเนิดอิเล็กตรอนซึ่งทำหน้าที่จ่ายอิเล็กตรอนให้กับระบบ โดยอิเล็กตรอนจำนวนมากที่ได้จากแหล่งกำเนิดจะถูกเร่งด้วยสนามไฟฟ้า จากนั้นจะผ่านเลนส์รวบรวมรังสี (condenser lens) เพื่อทำให้อิเล็กตรอนที่ได้จากแหล่งกำเนิดกลายเป็นลำอิเล็กตรอน ซึ่งสามารถปรับให้ขนาดของลำอิเล็กตรอนได้ตามต้องการหากต้องการภาพที่มีความคมชัด จะปรับลำอิเล็กตรอนให้มีขนาดเล็กหลังจากนั้นลำอิเล็กตรอนจะถูกปรับระยะโฟกัสโดยเลนส์ใกล้วัตถุ (objective lens) ลงไปบนผิวชิ้นงานที่ต้องการศึกษา จากนั้นเมื่อลำอิเล็กตรอนถูกกราดลงบนชิ้นงานจะทำให้เกิดอิเล็กตรอนทุติยภูมิ (secondary electron) ขึ้น ซึ่งสัญญาณจากอิเล็กตรอนทุติยภูมินี้จะถูกบันทึกและแปลงไปเป็นสัญญาณทางอิเล็กทรอนิกส์และถูกนำไปสร้างเป็นภาพบนจอคอมพิวเตอร์ต่อไป



รูปที่ 3.20 แสดงแผนภาพของเครื่อง Scanning electron microscope microscope (ซ้าย) [31] และรูปเครื่อง SEM ที่ใช้ในการวิจัย (ขวา)

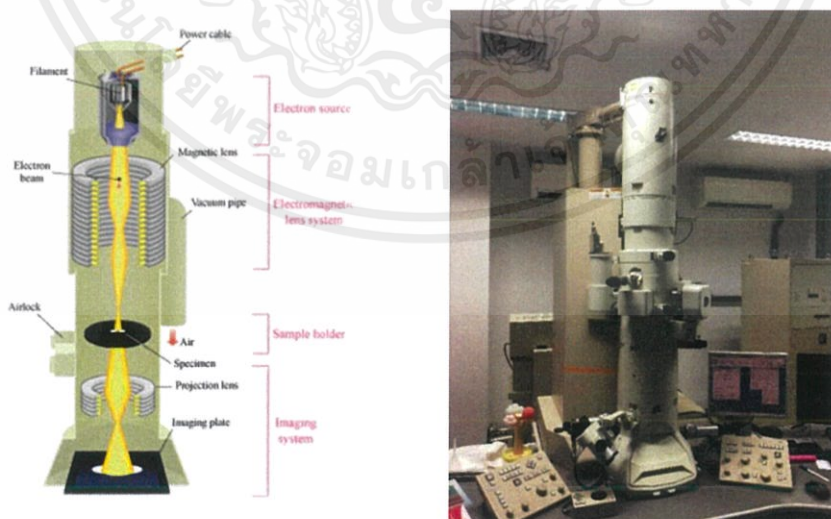
กล้องจุลทรรศน์แบบใช้ลำอิเล็กตรอนส่องกราดในงานวิจัยนี้จะถูกใช้ในการตรวจสอบขนาดของหยดอนุภาคอย่างละเอียดและตรวจสอบคุณลักษณะสัณฐานที่แท้จริงของหยดอนุภาคเพื่อไปสนับสนุนผล

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

จากกล้องจุลทรรศน์แบบใช้แสง โดยจะเตรียมให้หยดอนุภาคอยู่ในรูปแบบผงและทำการเคลือบทอง เพื่อให้หยดอนุภาคนำไฟฟ้า

3.4.4 กล้องจุลทรรศน์ลำอิเล็กตรอนแบบส่องผ่าน (TEM)

เป็นกล้องจุลทรรศน์ที่ใช้ลำอิเล็กตรอนในการส่องผ่านตัวอย่าง โดยลำอิเล็กตรอนนี้จะผ่านระบบเลนส์แม่เหล็กแบบต่างๆดังรูปที่ 3.21 สำหรับตัวอย่างที่ใช้ในการตรวจวัดจะต้องทำการเตรียมขึ้นโดยวิธีพิเศษเพื่อให้ลำอนุภาคอิเล็กตรอนผ่านทะลุได้ การสร้างภาพจากกล้องประเภทนี้จะทำได้โดยการตรวจวัดอิเล็กตรอนที่ทะลุผ่านตัวอย่าง ดังนั้นเครื่อง TEM จึงเหมาะสำหรับศึกษารายละเอียดขององค์ประกอบภายในของตัวอย่าง ซึ่งจะทำให้รายละเอียดสูงกว่ากล้องจุลทรรศน์ชนิดอื่นๆ เนื่องจากมีกำลังขยายและประสิทธิภาพในการแยกแยะรายละเอียดที่สูงมากแต่ก็มีข้อเสียตรงที่ไม่สามารถตรวจลักษณะสัณฐานของวัสดุได้เพราะใช้การทะลุผ่านของลำอิเล็กตรอน สำหรับหลักการสำคัญของเครื่องจะประกอบด้วยแหล่งกำเนิดอิเล็กตรอนซึ่งทำหน้าที่จ่ายอิเล็กตรอนให้กับระบบ โดยอิเล็กตรอนจำนวนมากที่ได้จากแหล่งกำเนิดจะถูกเร่งด้วยสนามไฟฟ้าจากนั้นจะผ่านเลนส์รวบรวมรังสี (condenser lens) เพื่อทำให้กลุ่มอิเล็กตรอนกลายเป็นลำอิเล็กตรอนที่สามารถปรับขนาดได้ตามต้องการ จากนั้นลำอิเล็กตรอนจะผ่านตัวอย่างที่ต้องการจะศึกษา (specimen) ซึ่งตัวอย่างที่ต้องการจะศึกษาจะต้องมีลักษณะแบนและบาง เมื่ออิเล็กตรอนทะลุผ่านตัวอย่างจะเกิดการกระเจิงอนุภาคขึ้นพร้อมทั้งอิเล็กตรอนที่ทะลุผ่านตัวอย่างจะถูกปรับโฟกัสของภาพโดยเลนส์ใกล้วัตถุ (objective lens) ซึ่งเป็นเลนส์ที่ทำหน้าที่ขยายภาพให้ได้รายละเอียดสูงที่สุด ท้ายที่สุดจะทำการขยายด้วยเลนส์ถ่ายทอดภาพไปสู่จอรับ (projector lens) และปรับโฟกัสของลำอนุภาคอิเล็กตรอนให้ยาวพอดีที่จะปรากฏบนฉากเรืองแสงเพื่อให้เกิดการสร้างภาพต่อไป



รูปที่ 3.21 แสดงแผนภาพของเครื่อง Transmission electron microscope (ซ้าย) [32]

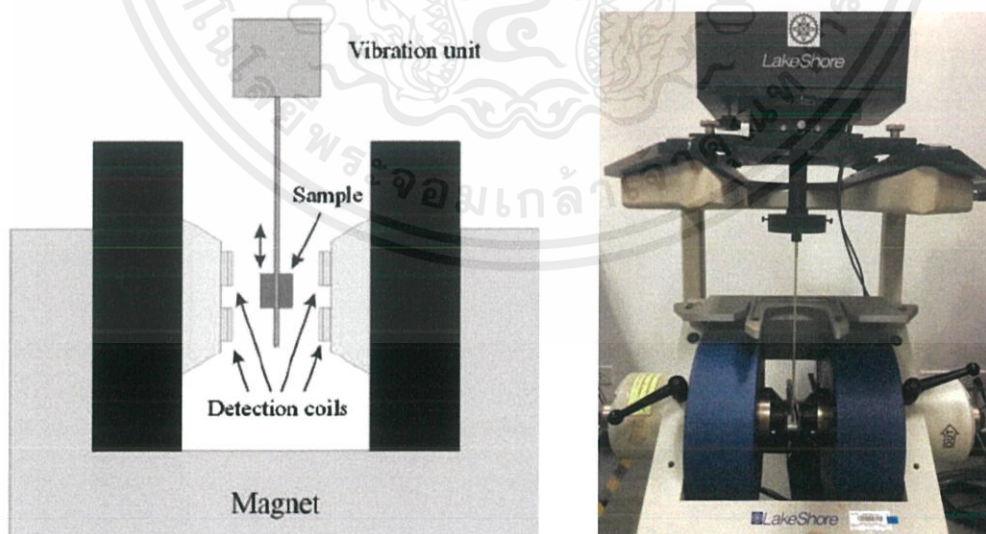
และรูปเครื่อง TEM ที่ใช้ในการวิจัย (ขวา)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สำหรับงานวิจัยนี้จะใช้เครื่อง TEM ในการศึกษาขนาดของอนุภาคแม่เหล็กนาโน (SPIONs) และศึกษาผลกระทบของการเคลือบผิวอนุภาคแม่เหล็กนาโนด้วย PVA 2.0 เปอร์เซ็นต์โดยมวลต่อปริมาตร นอกจากนี้จะใช้ TEM ในการศึกษาการฟอร์มตัวของหยดอนุภาคและการคงอยู่ของอนุภาคแม่เหล็กนาโนหลังจากการสังเคราะห์หยดอนุภาค

3.4.5 เครื่องวัดสมบัติทางแม่เหล็กโดยใช้แมกนีโตมิเตอร์แบบตัวอย่างสั่น (VSM)

เป็นเครื่องมือที่ใช้ในการศึกษาสมบัติทางแม่เหล็กของตัวอย่างที่มีคุณสมบัติทางแม่เหล็กชนิดต่างๆ ในการตรวจวัดด้วยเครื่อง VSM สารตัวอย่างจะถูกบรรจุในแท่งใส่สารทรงกระบอกที่เรียกว่า Sample Holder และถูกนำไปไว้ในบริเวณแท่งแม่เหล็กไฟฟ้าที่ทำการสร้างและควบคุมสนามแม่เหล็กภายนอกจากส่งผ่านตลอดเวลา ดังรูป 3.22 สำหรับการทำงานของเครื่อง VSM จะถูกควบคุมโดยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ ซึ่งจะสแกนหาความถี่สั่นพ้องของระบบตรวจจับการสั่นและดำเนินการวัดค่าแมกนีโตเซชันด้วยการให้สนามแม่เหล็กแก่ระบบอย่างช้าๆ เมื่อสารตัวอย่างอยู่ในสนามแม่เหล็กจะทำให้เกิดสภาพแม่เหล็กหรือเรียกว่าถูกแมกนีไทซ์ โดยสารตัวอย่างจะเกิดการเปลี่ยนแปลงของสภาพแม่เหล็กและสร้างฟลักซ์แม่เหล็กตัดผ่านขดลวดที่ใช้ตรวจจับของเครื่องตรวจวัด (Pick-up coil) ซึ่งผลที่ได้จากเครื่องมือตรวจวัดจะแสดงในรูปของความสัมพันธ์ระหว่างค่าโมเมนต์แม่เหล็กกับค่าสนามแม่เหล็กภายนอกที่ให้เข้าไปในแท่งบรรจุสาร นอกจากนี้ผลที่ได้ยังสามารถนำไปใช้ในการวิเคราะห์หาค่าแมกนีโตเซชันได้ ผ่านทางการชั่งน้ำหนักของสารตัวอย่างทุกครั้งก่อนนำไปตรวจวัด จากนั้นนำน้ำหนักของสารไปหารค่าโมเมนต์แม่เหล็กที่วัดได้ จึงจะได้ค่าแมกนีโตเซชันที่แปรผันกับสนามแม่เหล็กภายนอกที่ให้เข้าไป



รูปที่ 3.22 แสดงแผนภาพและส่วนประกอบของเครื่อง Vibrating Sample Magnetometer (ซ้าย) [33] และรูปเครื่อง TEM ที่ใช้ในการวิจัย (ขวา)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

งานวิจัยนี้จะใช้เครื่องมือตรวจวัด VSM ในการตรวจสอบสภาพความเป็นแม่เหล็กของอนุภาคแม่เหล็กนาโน SPIONs ทั้งก่อนและหลังทำการห่อหุ้มเป็นหยดอนุภาค โดยจะทำการศึกษาสภาพแม่เหล็กของอนุภาคแม่เหล็กนาโนทั้งก่อน/หลังทำการเจือจางและทำการศึกษาผลกระทบของการห่อหุ้มเป็นหยดอนุภาคของอนุภาคแม่เหล็กนาโนต่อสภาพการเป็นแม่เหล็ก



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทที่ 4

ผลและการอภิปรายผลการวิจัย

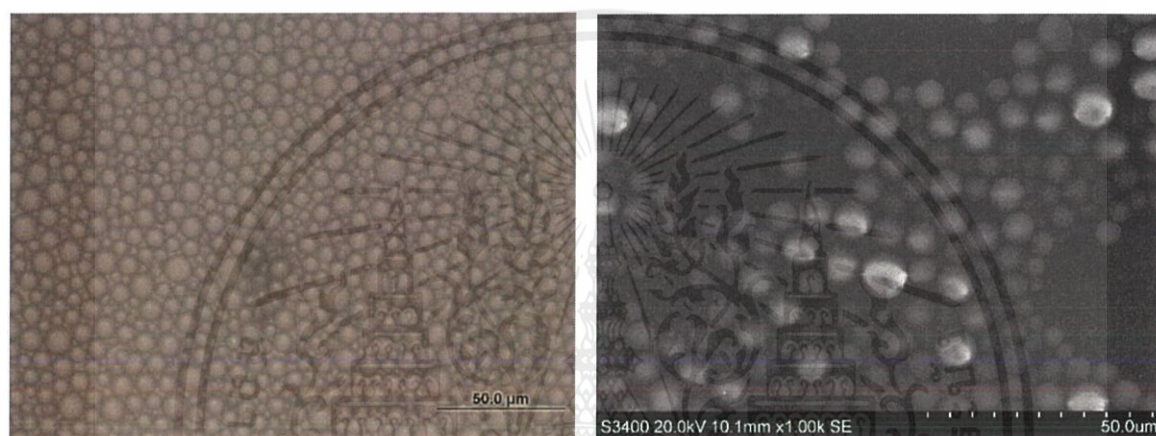
ในผลการทดลองนี้จะประกอบไปด้วยผลการทดลองทั้งหมด 4 ผลการทดลองด้วยกันคือ 1. การสังเคราะห์หัตถอนุภาค PLGA ในเงื่อนไขการเปลี่ยนแปลงอัตราการไหลของเฟสต่อเนื่องและความเข้มข้นของ PLGA เพื่อศึกษาผลกระทบที่เกิดขึ้นกับขนาดและการกระจายตัวของอนุภาคที่สังเคราะห์ขึ้นพร้อมทั้งเลือกเงื่อนไขที่ดีที่สุดสำหรับการสังเคราะห์อนุภาค PLGA มาใช้ในการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโน 2. การห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโน การทดลองนี้จะใช้เงื่อนไขที่ดีที่สุดของการสังเคราะห์อนุภาค PLGA มาใช้ในการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโน โดยการทดลองนี้จะทำการกำหนดเงื่อนไขความเข้มข้นของอนุภาคแม่เหล็กนาโน เพื่อศึกษาผลกระทบจากความเข้มข้นของอนุภาคแม่เหล็กนาโนว่าจะส่งผลกระทบต่อขนาดของอนุภาคที่ได้รับการศึกษาจากการสังเคราะห์อนุภาค PLGA หรือไม่ พร้อมทั้งศึกษาคุณสมบัติทางแม่เหล็กของอนุภาคแม่เหล็กนาโนหลังถูกห่อหุ้มว่าเปลี่ยนแปลงเช่นไรและสามารถใช้ได้จริงหรือไม่ 3. การศึกษาความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังภายใต้อิทธิพลของสนามแม่เหล็กภายนอก โดยการทดลองนี้จะทำการเจือสารเรืองแสง R6G ลงในอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มในขณะที่ทำการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโน จากนั้นนำอนุภาคหยดลงบนหนังหมู (porcine skin) และให้สนามแม่เหล็กภายนอกเพื่อศึกษาความสามารถในการซึมผ่านชั้นเนื้อว่าลงไปได้มากกว่าการที่ไม่ให้สนามแม่เหล็กภายนอกหรือไม่ พร้อมทั้งตรวจสอบว่าอนุภาคที่สังเคราะห์ขึ้นสามารถใช้ได้จริงหรือไม่ 4. การศึกษาเบื้องต้นในการนำสารเข้าสู่เซลล์ โดยงานวิจัยนี้จะใช้เซลล์ไฟโบรบลาสต์ของผิวหนังมนุษย์มาทำการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มพร้อมทั้งเจือสารเรืองแสงแล้วว่าสามารถที่จะเข้าสู่เซลล์ได้หรือไม่ เพื่อศึกษาความสามารถในการเข้าสู่เซลล์ของอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มสำหรับการพัฒนาวิจัยต่อไปในอนาคต ซึ่งผลการทดลองทั้ง 4 การทดลองจะแสดงผลและอภิปรายดังนี้

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

4.1 ผลการสังเคราะห์อนุภาค PLGA

4.1.1 การฟอร์มตัวของอนุภาค PLGA

ในการศึกษานี้จะเป็นการศึกษาผลการฟอร์มตัวเป็นอนุภาคของ PLGA ผ่านระบบไมโครฟลูอิดิก ในเงื่อนไขความเข้มข้นของ PLGA 15 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ด้วยอัตราการไหลของเฟสกระจายที่ 50 ไมโครลิตรต่อนาที และอัตราการไหลของเฟสกระจายที่ 100 ไมโครลิตรต่อนาที ซึ่งผลการฟอร์มตัวเป็นอนุภาค จะเป็นไปตามรูปที่ 4.1



รูปที่ 4.1 แสดงรูปเปรียบเทียบขนาดและลักษณะสัญญาณของอนุภาคที่สังเคราะห์ขึ้นผ่านกล้องจุลทรรศน์และกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด

ตารางที่ 4.1 ตารางแสดงค่าข้อมูลของขนาดและค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของอนุภาคที่สังเคราะห์

วิธีการตรวจวัด	ขนาด (ไมโครเมตร)	ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
กล้องจุลทรรศน์แบบใช้แสง	8.129	1.219
กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด	7.891	0.938

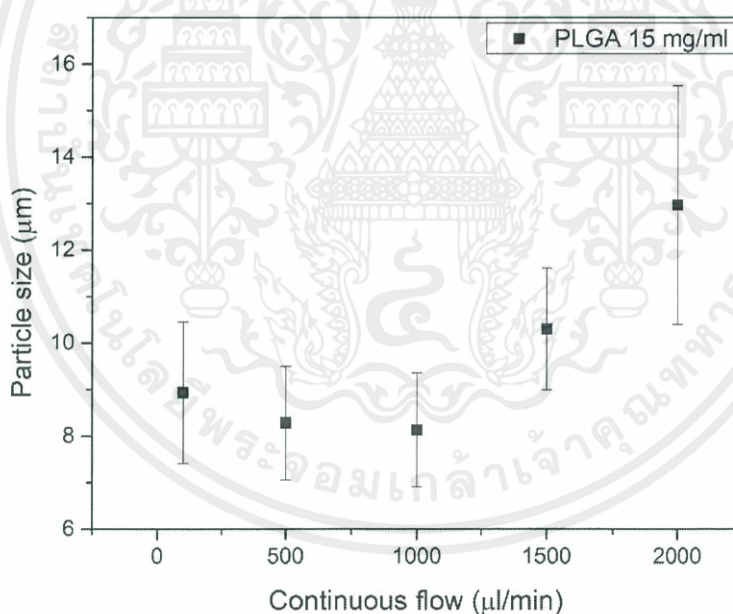
จากรูปที่ 4.1 แสดงขนาดและลักษณะสัญญาณของอนุภาคที่สังเคราะห์ขึ้นผ่านระบบไมโครฟลูอิดิก โดยจะเห็นได้ว่าลักษณะสัญญาณของอนุภาคมีลักษณะกลมมนเป็นเม็ดๆ ทั้งในรูปที่ได้จากกล้องจุลทรรศน์แบบใช้แสงและกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดและเมื่อนำข้อมูลรูปที่ได้จากกล้องทั้ง 2 มา

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

วิเคราะห์ด้วยโปรแกรม ImageJ จำนวน 100 ตัวอย่างเพื่อหาขนาดและการกระจายตัวของอนุภาคพบว่า อนุภาคที่ตรวจวัดกล้องจุลทรรศน์แบบใช้แสงและกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดมีขนาดและการกระจายตัวที่ใกล้เคียงกัน จากตารางที่ 4.1 สำหรับกลไกการพอร์มตัวพอลิเมอร์ที่ไหลผ่านเฟสกระจาย จะถูกตัดด้วยแรงเฉือนของเฟสต่อเนื่อง จากนั้นสารจากเฟสต่อเนื่องที่เป็นสารลดแรงตึงผิวหรือพอลิไวนิลแอลกอฮอล์จะทำให้สายของพอลิเมอร์ที่ถูกตัดมีแรงตึงผิวที่น้อยทำให้ระบบภายในของสายพอลิเมอร์ที่ถูกตัดเกิดการปรับเปลี่ยนรูปร่างเพื่อให้ระบบเสถียรมากยิ่งขึ้น โดยรูปร่างที่เสถียรที่สุดก็คือรูปแบบทรงกลมที่แสดงผลการทดลอง

4.1.2 การศึกษาผลกระทบของอัตราการไหล

ในการศึกษานี้ได้ใช้ PLGA ที่ความเข้มข้น 15 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร และอัตราการไหลของเฟสกระจายที่ 50 ไมโครลิตรต่อนาทีในระบบไมโครฟลูอิดิก เพื่อศึกษาผลกระทบของอัตราส่วนการไหลต่อขนาดของอนุภาค ดังสมการ โดยการทดลองนี้จะทำการเปลี่ยนแปลงอัตราการไหลของเฟสต่อเนื่องดังรูปที่ 4.2



รูปที่ 4.2 กราฟแสดงผลกระทบของอัตราการไหลของเฟสต่อเนื่องต่อขนาดอนุภาคพอลิเมอร์ที่ถูกสังเคราะห์

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

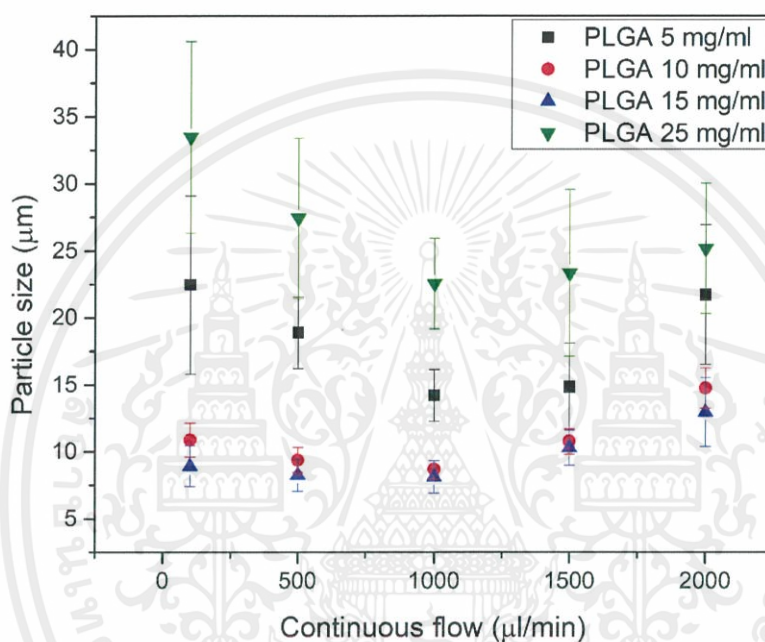
ตารางที่ 4.2 ตารางแสดงค่าข้อมูลขนาดและค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของอนุภาคที่สังเคราะห์โดยใช้เงื่อนไขของการเปลี่ยนแปลงอัตราการไหลของเฟสต่อเนื่อง เพื่อศึกษาผลกระทบต่อขนาดอนุภาค

อัตราการไหลของเฟสต่อเนื่อง (ไมโครลิตรต่อนาที)	ขนาด (ไมโครเมตร)	ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
100	8.928	1.521
500	8.278	1.226
1000	8.129	1.219
1500	10.296	1.312
2000	12.966	2.566

จากรูปที่ 4.2 เป็นกราฟจากการเก็บข้อมูลของขนาดและการกระจายตัวผ่านรูปที่ได้จากกล้องจุลทรรศน์ และทำการวัดขนาดผ่านโปรแกรม ImageJ ผลที่ได้คือการเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนการไหลของเฟสต่อเนื่อง จะทำให้ขนาดของอนุภาคที่สังเคราะห์เล็กลงเนื่องจากความเร็วในการเชื่อมเฟสกระจายที่มากขึ้น โดยจะสามารถอธิบายได้จากสมการ $Q = Q_d/Q_c$ โดยที่ Q คืออัตราส่วนของอัตราการไหลของเฟสกระจายต่ออัตราการไหลของเฟสต่อเนื่องหรือจากรูปที่ 2.17 กล่าวคือการทำอัตราการไหลของเฟสต่อเนื่องมากขึ้นจะทำให้อัตราส่วนการไหลมีค่าน้อยลง ทำให้การเกิดหยดอนุภาคเกิดบริเวณทางแยกมากยิ่งขึ้น ซึ่งจะส่งผลให้ขนาดอนุภาค เล็กลงซึ่งจะสามารถสังเกตได้บริเวณอัตราการไหลของเฟสต่อเนื่องที่ 100-1000 ไมโครลิตรต่อนาที ที่ขนาดของ อนุภาคเล็กลง แต่เมื่อเพิ่มอัตราส่วนไหลของเฟสต่อเนื่องที่ 1500-2000 ไมโครลิตรต่อนาที ความเร็วในการเชื่อม เฟสกระจายนั้นมากเกินไปและบดบังการไหลของเฟสกระจาย ทำให้เกิดการสะสมของแรงดัน ในเฟสกระจาย บริเวณทางแยก จนกระทั่งมีแรงมากพอต้นให้เฟสกระจายทั้งหมดที่สะสมอยู่จากการถูกบดบัง ในขณะนั้น สามารถเคลื่อนที่ผ่านเฟสต่อเนื่องออกมาได้ และส่งผลให้อนุภาคมีขนาดใหญ่ขึ้น โดยค่าของขนาดและ การกระจายตัวจะแสดงให้เห็นดังตาราง 4.2 ซึ่งในการทดลองนี้จะทำการเลือกช่วงของอัตราการไหลของเฟส ต่อเนื่องที่ทำให้ขนาดของอนุภาคมีขนาดและการกระจายตัวต่ำที่สุด

4.1.3 การศึกษาผลกระทบของความเข้มข้น PLGA

จากการศึกษาผลกระทบของความเข้มข้นต่อขนาดของอนุภาคในงานวิจัยนี้จะทำการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของอนุภาค PLGA และอัตราการไหลของเฟสต่อเนื่อง โดยพบว่าที่ความเข้มข้นของพอลิเมอร์ที่สูงจะทำให้การเกาะกลุ่มเป็นอนุภาคมีความหนาแน่นที่สูงทำให้เกิดอนุภาคที่ใหญ่ ดังนั้นงานวิจัยนี้จะทำการลดความเข้มข้นของพอลิเมอร์ลงเพื่อหาเงื่อนไขที่ทำให้อนุภาคมีขนาดเล็กที่สุดและมีค่าความกระจายตัวของขนาดที่น้อยที่สุดเพื่อนำมาใช้ในการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็ก ดังรูปที่ 4.3



รูปที่ 4.3 กราฟแสดงผลกระทบจากความเข้มข้นของพอลิเมอร์ต่อขนาดอนุภาคที่สังเคราะห์ขึ้น

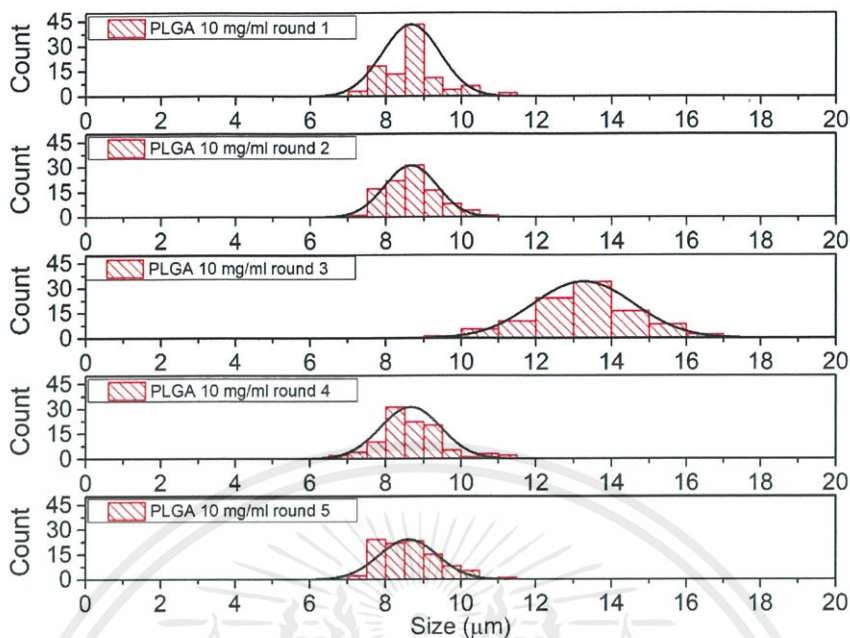
ตารางที่ 4.3 ตารางแสดงค่าข้อมูลขนาดและค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของอนุภาคที่สังเคราะห์โดยใช้เงื่อนไขของการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของพอลิเมอร์ ณ อัตราการไหลของเฟสต่อเนื่องที่ 1000 ไมโครลิตรต่อนาที เพื่อศึกษาผลกระทบต่อขนาดอนุภาค

ความเข้มข้นของพอลิเมอร์ (มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร)	ขนาด (ไมโครเมตร)	ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
5	14.219	1.937
10	8.665	0.692
15	8.129	1.219
25	22.562	3.382

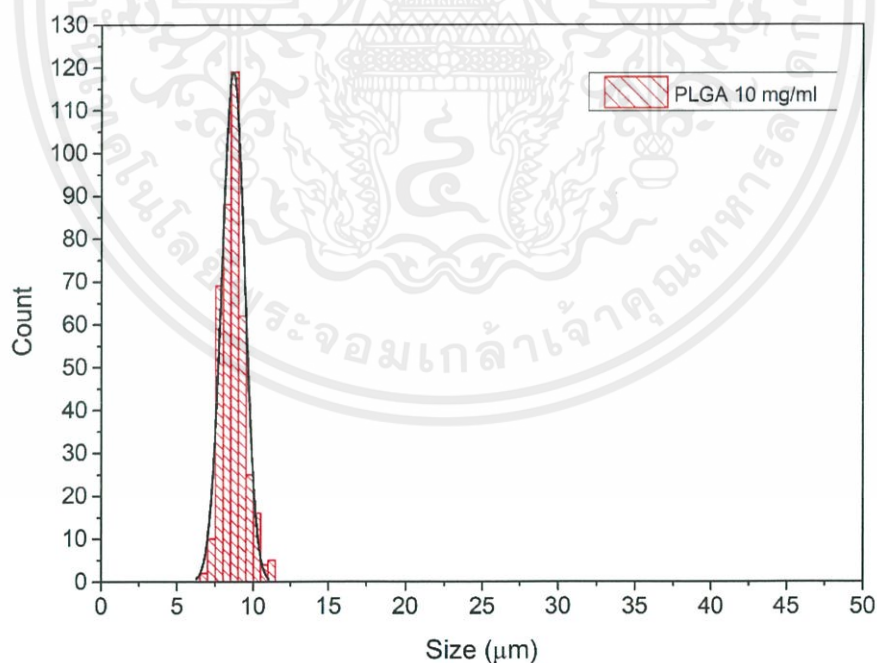
จากรูปที่ 4.3 แสดงให้เห็นถึงผลกระทบของความเข้มข้นต่อขนาดอนุภาค โดยที่ความเข้มข้นที่สูง (25 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร) อนุภาคจะมีขนาดใหญ่เนื่องจากความหนาแน่นของพอลิเมอร์ที่เพิ่มสูง จะทำให้การฟอร์มตัวเป็นอนุภาคมีเนื้อสารในปริมาณมากส่งผลให้อนุภาคมีขนาดใหญ่ ต่อมาเมื่อทำการลดความเข้มข้น ของอนุภาคลง (15 และ 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร) พบว่าความเข้มข้นที่ลดลงจะทำให้ขนาดของอนุภาคลดลงตามไป เนื่องจากความหนาแน่นของพอลิเมอร์ไม่สูงทำให้เกิดการฟอร์มตัวได้ไม่หนาแน่น เพราะเนื้อสารมีปริมาณน้อย แต่เมื่อทำการลดความเข้มข้นลงมากๆ (5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร) จะพบว่าขนาดของอนุภาคมีขนาดที่ใหญ่ขึ้น ซึ่งเกิดจากความหนาแน่นของพอลิเมอร์มีน้อยเกินไปจึงทำให้มีโอกาสที่การฟอร์มตัวจะเป็นอย่างหลวมๆ (เป็นโพรงภายใน) ทำให้อนุภาคนั้นมีขนาดใหญ่ขึ้น [34] โดยขนาดและการกระจายตัวของขนาดจะแสดงในตารางที่ 4.3 ซึ่งในการทดลองนี้จะทำการเลือกเงื่อนไขการสังเคราะห์อนุภาคที่มีค่าของขนาดและการกระจายตัวที่ต่ำที่สุด

4.1.4 ความสามารถในการทำซ้ำ (Reproducibility)

ในการศึกษานี้จะเลือกเงื่อนไขที่ดีที่สุดจากรูปที่ 4.3 มาทำการศึกษาความสามารถในการทำซ้ำ ด้วยระบบไมโครฟลูอิดิก โดยเงื่อนไขความเข้มข้นของพอลิเมอร์ 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร และอัตราการไหลของเฟสต่อเนื่องที่ 1000 ไมโครลิตรต่อนาที รวมทั้งคงที่อัตราการไหลของเฟสกระจายที่ 50 ไมโครลิตรต่อนาที มาทำการศึกษาความสามารถ ในการทำซ้ำ ดังรูป 4.4



รูปที่ 4.4 กราฟแสดงการแจกแจงความถี่ (size distribution) และลำดับในการทำการทดลองซ้ำของอนุภาค PLGA เจือไนโซความเข้มข้น 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรและอัตราการไหลของเฟสต่อเนื่องที่ 1000 ไมโครลิตรต่อนาที และอัตราการไหลของเฟสกระจายที่ 50 ไมโครลิตรต่อนาที



รูปที่ 4.5 กราฟแสดงการแจกแจงความถี่ (size distribution) ของขนาดอนุภาคที่สังเคราะห์ขึ้น (N=400)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตารางที่ 4.4 ตารางแสดงค่าข้อมูลของลำดับในการทำการทดลองซ้ำจำนวน 5 ลำดับ โดยจะแสดงขนาดและค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของอนุภาคที่สังเคราะห์ขึ้น

ลำดับในการทำการทดลองซ้ำ	ขนาด (ไมโครเมตร)	ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
1	8.665	0.692
2	8.666	0.763
3	13.258	1.329
4	8.664	0.796
5	8.6052	0.762

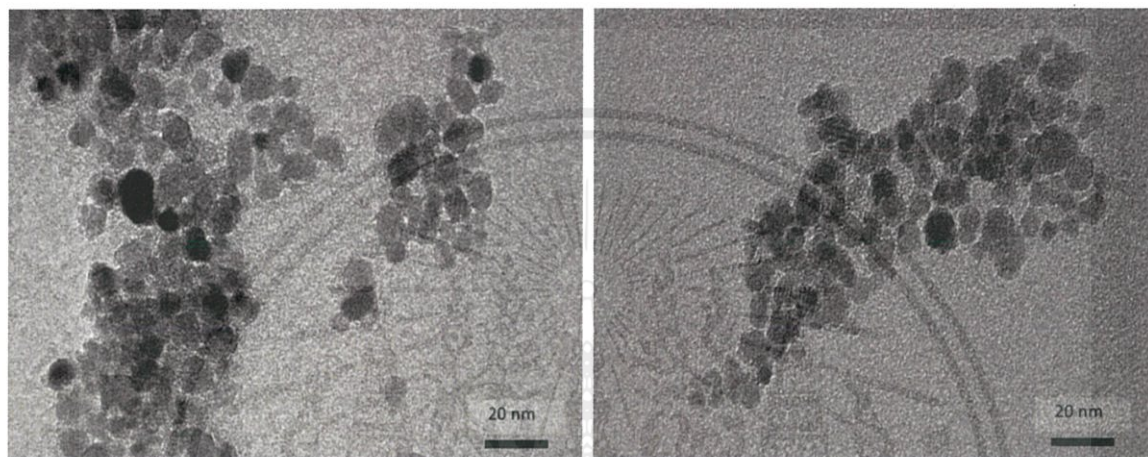
จากรูปที่ 4.4 แสดงให้เห็นถึงความสามารถในการทำซ้ำของระบบไมโครฟลูอิดิกโดยเงื่อนไขความเข้มข้น 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ณ อัตราการไหลของเฟสต่อเนื่องที่ 1000 ไมโครลิตรต่อนาที และอัตราการไหลของเฟสกระจายที่ 50 ไมโครลิตรต่อนาที ซึ่งจะสามารถสังเกตได้ว่าระบบไมโครฟลูอิดิกในลำดับที่ 1-2 และ 4-5 ขนาดและการกระจายตัวของอนุภาคนั้นไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ดังที่แสดงในตารางที่ 4.4 แต่ในการทำการทดลองซ้ำในลำดับที่ 3 พบว่าขนาดอนุภาคและการกระจายตัวไม่เป็นไปตามแนวโน้มของลำดับการทดลองที่เหลือเนื่องจากความผิดพลาดของผู้ทดลองขณะทำการระเหย โดยความผิดพลาดนี้เกิดจากผู้ทดลองไม่ทำการเขย่าขวดเพื่อเพิ่มอัตราการระเหยของ DCM ซึ่งส่งผลให้เกิดการระเหย DCM ไม่หมด ดังนั้นเมื่อทำการตรวจวัดขนาดและการกระจายตัวของอนุภาคจะพบว่าขนาดและการกระจายตัวของอนุภาคจะมีใหญ่กว่าปกติเพราะขนาดที่ตรวจวัดเป็นขนาดที่รวมทั้งเนื้อสาร PLGA และ DCM อยู่ในขณะทำการตรวจวัด ดังนั้นเมื่อตัดข้อผิดพลาดของผู้ทดลองและทำการทดลองซ้ำที่ลำดับการทดลองที่ 4-5 จะทำให้สามารถสรุปได้ว่าระบบไมโครฟลูอิดิกมีความสามารถในการทำซ้ำให้ได้ผลตามเดิมอย่างต่อเนื่องและทำให้ขนาดของอนุภาคมีความสม่ำเสมอสูง รวมทั้งการระเหย DCM ออกจากหยดอนุภาคมีความสำคัญอย่างมากในการตรวจวัดผลการทดลองให้ได้ผลการทดลองถูกต้อง ซึ่งผลการกระจายตัวของขนาดที่ได้จากผลการทดลองที่ถูกต้องสามารถยืนยันได้จากกราฟแสดงการแจกแจงความถี่ในรูปที่ 4.5

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

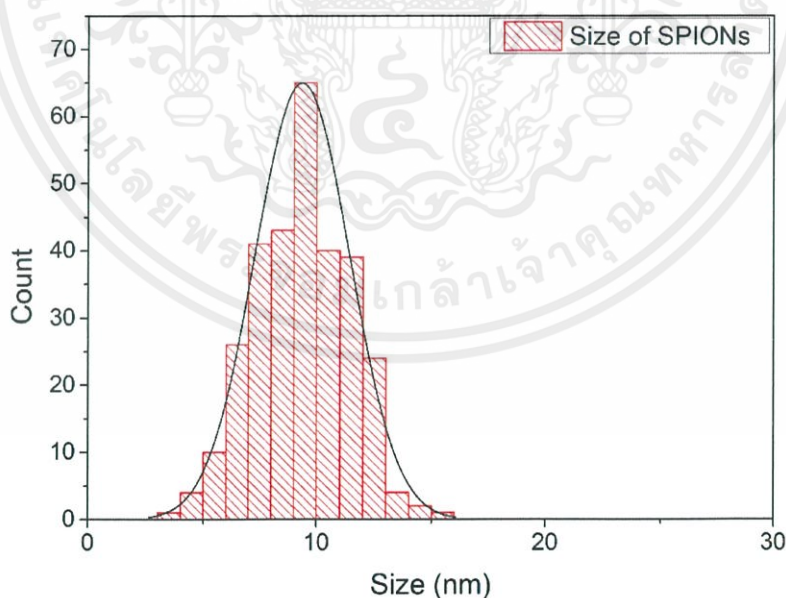
4.2 ผลของอนุภาคแม่เหล็กก่อนทำการกักเก็บด้วย PLGA

4.2.1 ขนาดอนุภาคแม่เหล็กก่อนทำการกักเก็บอนุภาค

ในการทดลองนี้จะใช้อนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ได้รับมาทำการวัดขนาดเพื่อศึกษาพื้นฐานและขนาดของอนุภาคด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องผ่าน ดังรูป 4.6 และ 4.7



รูปที่ 4.6 แสดงอนุภาคพื้นฐานของอนุภาคแม่เหล็กนาโนด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องผ่าน



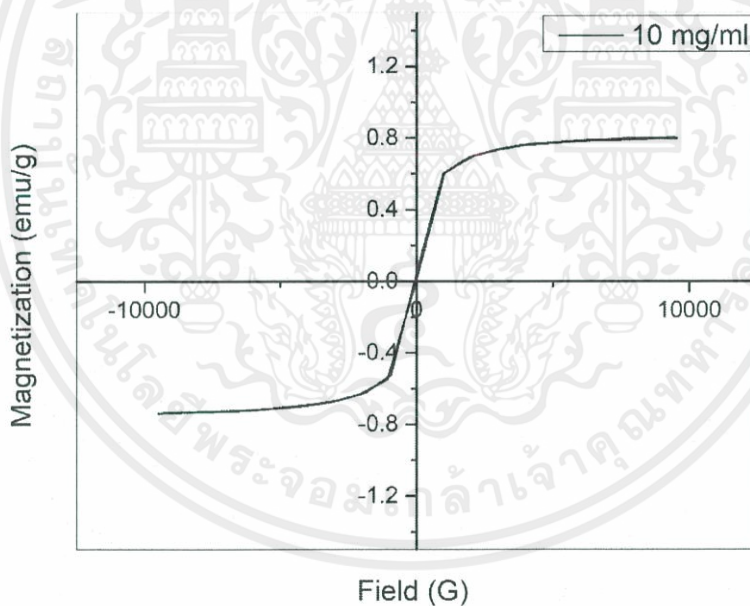
รูปที่ 4.7 กราฟแสดงการแจกแจงความถี่ (size distribution) ของขนาดอนุภาคแม่เหล็กนาโน (N=300)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

จากรูปที่ 4.6 แสดงให้เห็นถึงอนุภาคสัณฐานของอนุภาคแม่เหล็กนาโนโดยจะเห็นว่าอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ได้รับมามีหลากหลายรูปร่างและมีการกระจายตัวของอนุภาคค่อนข้างดีถึงแม้ว่าจะมีการรวมกลุ่มของอนุภาคบ้างรวมทั้งมีขนาดของอนุภาคที่ค่อนข้างสม่ำเสมอและรูปที่ 4.7 แสดงการแจกแจงความถี่ของอนุภาค โดยขนาดของอนุภาคได้จากการวัดขนาดผ่านโปรแกรม ImageJ จากรูปที่ได้จากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องผ่าน ซึ่งผลที่ได้เมื่อทำการเก็บข้อมูล 300 ตัวอย่าง พบว่าขนาดของอนุภาคเฉลี่ย มีค่า 9.345 นาโนเมตร และมีค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานที่ 2.073 ทำให้พิจารณาได้ว่าอนุภาคแม่เหล็กนาโนมีศักยภาพเพียงพอที่จะใช้ ในงานวิจัย

4.2.2 ความเป็นแม่เหล็กของอนุภาคแม่เหล็ก

ในการศึกษานี้จะใช้อนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ได้รับมา ณ ความเข้มข้น 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ทำการวัดคุณสมบัติทางแม่เหล็กด้วยเครื่องวัดสมบัติทางแม่เหล็กโดยใช้แมกนีโตมิเตอร์แบบตัวอย่างสั้นด้วยการให้สนามแม่เหล็ก 10000 เออร์สเทด เพื่อทดสอบค่าความเป็นแม่เหล็กของอนุภาคแม่เหล็กนาโน โดยผลการทดลองจะเป็นดังรูปที่ 4.8

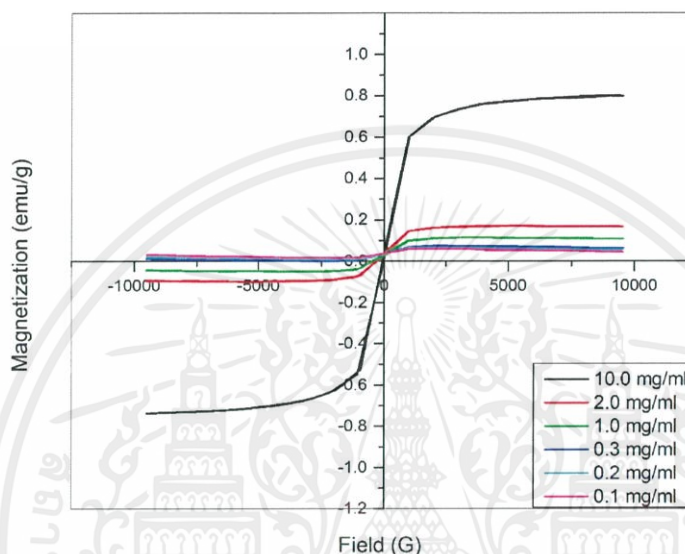


รูปที่ 4.8 แสดงกราฟฮิสเทอรีซิสลูปของอนุภาคนาโนที่ทำการตรวจวัดสภาพความเป็นแม่เหล็กด้วยเครื่องวัดสมบัติทางแม่เหล็กโดยใช้แมกนีโตมิเตอร์แบบตัวอย่างสั้น

จากรูปที่ 4.8 แสดงกราฟฮิสเทอรีซิสลูปของอนุภาคนาโน โดยรูปร่างของกราฟแสดงให้เห็นถึงสมบัติแม่เหล็กแบบซูเปอร์พาราแมกเนติก ซึ่งค่าของสภาพความเป็นแม่เหล็กอยู่ที่ 0.769 emu/g ซึ่งการทดลองนี้ทำให้ทราบว่าอนุภาคแม่เหล็กที่ได้รับมามีค่าความเป็นแม่เหล็กคงเหลืออยู่และมีสมบัติแม่เหล็กที่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในการกักเก็บอนุภาคเป็นตัวนำส่งยาที่ใช้ในร่างกายได้

4.2.3 ผลความเป็นแม่เหล็กของอนุภาคแม่เหล็กที่ถูกเจือจาง

เมื่อทำการวัดค่าความเป็นแม่เหล็กของอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ได้รับมาแล้ว การทดลองนี้จะเป็นการนำอนุภาคแม่เหล็กนาโนใส่ลงไปในพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ในปริมาณที่แตกต่างกัน จากนั้นนำสารที่ผสมกันมาทำการวัดค่าความเป็นแม่เหล็กที่คงเหลืออยู่เมื่อทำการเจือจาง โดยเครื่องวัดสมบัติทางแม่เหล็ก โดยใช้แมกนีโตมิเตอร์แบบตัวอย่างสั้น ซึ่งจะทำให้ทราบแม่เหล็ก 10000 เออร์สเตด ดังผลจากรูปที่ 4.9



รูปที่ 4.9 กราฟแสดงฮิสเทอรีซิสลูปของอนุภาคแม่เหล็กหลังถูกเจือจางลงด้วยพอลิไวนิลแอลกอฮอล์

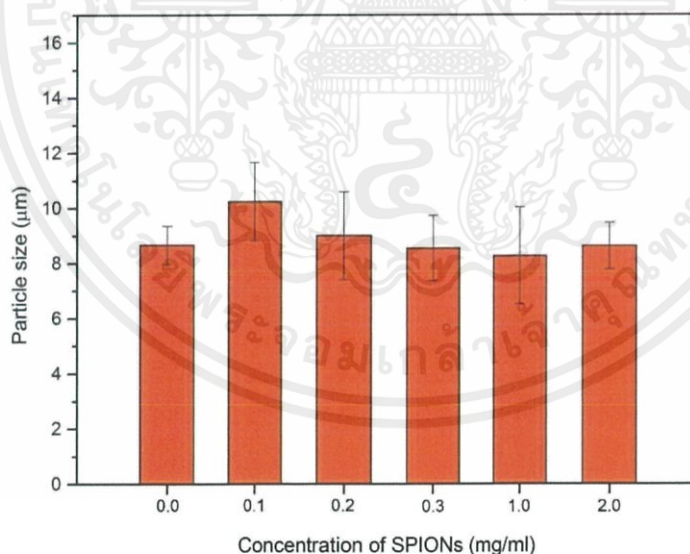
จากรูปที่ 4.9 แสดงผลของค่าสภาพความเป็นแม่เหล็กที่คงเหลืออยู่หลังจากการใส่อนุภาคแม่เหล็กนาโนลงในสารลดแรงตึงผิวเพื่อเกิดการกระจายตัวและไม่ให้เกิดการเกาะกลุ่มของอนุภาคแม่เหล็กนาโนซึ่งอาจเป็นสาเหตุที่จะทำให้ท่อแบ่งแรงดันเกิดการตันได้ ดังนั้นการใส่อนุภาคแม่เหล็กนาโนลงในพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ที่เป็นสารลดแรงตึงผิวจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งในการลดการอุดตันของท่อ สำหรับผลที่ได้จากเครื่องวัดสมบัติทางแม่เหล็ก โดยใช้แมกนีโตมิเตอร์แบบตัวอย่างสั้นจะเห็นได้ว่าเมื่อทำการลดความเข้มข้นของอนุภาคแม่เหล็กนาโนจาก 10.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ลงที่ 2.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ค่าสภาพความเป็นแม่เหล็กจากเดิมที่มีค่า 0.769 emu/g จะลดลงที่ 0.136 emu/g ซึ่งจะเห็นได้ว่าค่าของสภาพความเป็นแม่เหล็กนั้นลดลงอย่างเห็นได้ชัดเช่นเดียวกับที่ลดความเข้มข้นลงที่ 1.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ที่จะมีค่าสภาพความเป็นแม่เหล็กที่ 0.084 emu/g แต่เมื่อลดความเข้มข้นของอนุภาคแม่เหล็กลงที่ 0.3-0.1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร จะเห็นได้ว่าแทบจะไม่มีค่าแตกต่างอย่างชัดเจน เนื่องจากปริมาณอนุภาคแม่เหล็กมีน้อยเกินกว่าที่เครื่องมือตรวจวัดจะวัดอย่างละเอียดได้ ดังนั้นการทดลองนี้จะเลือกความเข้มข้นที่ลดลงเหลือ 2.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรเนื่องจากเมื่อทำการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโนลงในพอลิเมอร์แล้วจะเกิด

การบดบังสภาพความเป็นแม่เหล็กทำให้ค่าความเป็นแม่เหล็กลดลง ดังนั้นการลดความเข้มข้นลงที่ 2.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร จึงมีความเหมาะสมที่สุดที่จะนำมาใช้ในการห่อหุ้มโดยที่ท่อแบ่งแรงดันไม่เกิดการอุดตัน ซึ่งการเลือกลดความเข้มข้นลงที่ 2.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร คาดว่าเมื่อทำการห่อหุ้มอนุภาคแล้วจะยังคงเหลือค่าความเป็นแม่เหล็กคงเหลืออยู่ที่จะตอบสนองต่อสนามแม่เหล็กได้และมีขนาดที่ไม่ใหญ่มากกว่าเดิมแต่ทั้งนี้จะต้องทำการศึกษาผลของความเข้มข้นอนุภาคแม่เหล็กนาโนก่อนว่าส่งผลต่อขนาดและการกระจายตัวหรือ ซึ่งขนาดและการกระจายตัวจะเป็นอีกเหตุผลในการเลือกพิจารณาการเลือกใช้ความเข้มข้นของอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ความเข้มข้นต่างๆ

4.3 ผลของอนุภาคแม่เหล็กหลังทำการห่อหุ้มด้วย PLGA

4.3.1 ขนาดอนุภาคหลังทำการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กด้วย PLGA

ในการศึกษานี้จะเป็นการศึกษาผลกระทบบของขนาดอนุภาค PLGA ต่อการใส่อนุภาคแม่เหล็กลงไป ในระบบโดยจะทำการเจือจางความเข้มข้นของอนุภาคแม่เหล็กจากเดิมที่ 10.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรลงที่ 2.0, 1.0, 0.3, 0.2, 0.1 และ 0.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งอาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงขนาดหลังห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กแล้ว ดังรูปที่ 4.10



รูปที่ 4.10 รูปแสดงผลของขนาดหลังทำการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโน

ด้วยเงื่อนไขการเจือจางอนุภาคแม่เหล็กนาโนลงที่ 2.0, 1.0, 0.3, 0.2, 0.1 และ 0.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร

ตารางที่ 4.5 ตารางแสดงค่าข้อมูลขนาดและค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของอนุภาคที่สังเคราะห์โดยใช้เงื่อนไขของ การเจือจางอนุภาคแม่เหล็กนาโน 2.0, 1.0, 0.3, 0.2, 0.1 และ 0.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรเพื่อศึกษาผลกระทบต่อขนาดอนุภาค

การเจือจางอนุภาคแม่เหล็กนาโน	ขนาด	ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
2.0	8.626	0.841
1.0	8.266	1.753
0.3	8.541	1.183
0.2	9.009	1.593
0.1	10.239	1.409
0.0	8.665	0.692

จากรูปที่ 4.10 แสดงถึงการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโนเงื่อนไขการเจือจางของอนุภาคแม่เหล็กนาโนลงที่ 2.0, 1.0, 0.3, 0.2, 0.1 และ 0.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร จะเห็นได้ว่าขนาดของอนุภาคที่ห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนั้นไม่มีความแตกต่างอย่างชัดเจนในแต่ละการเจือจางของอนุภาคแม่เหล็กเพราะอนุภาคแม่เหล็กนาโนไม่ได้เกาะกลุ่มเป็นแกนกลางของอนุภาคแต่จะกระจายไปทั่วเปลือกห่อหุ้มทำให้ขนาดของอนุภาคไม่เปลี่ยนแปลง แต่การกระจายตัวของขนาดนั้นจะแตกต่างกันโดยอาจเกิดจากการความไม่เหมาะสมของเงื่อนไขที่ให้กับระบบ ซึ่งงานวิจัยนี้จะเลือกเงื่อนไขที่มีขนาดสม่ำเสมอที่มากที่สุด (2.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร) เพื่อนำอนุภาคที่ห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโนไปใช้ในการทดลองต่างๆ ดังค่าข้อมูลที่แสดงในตารางที่ 4.5

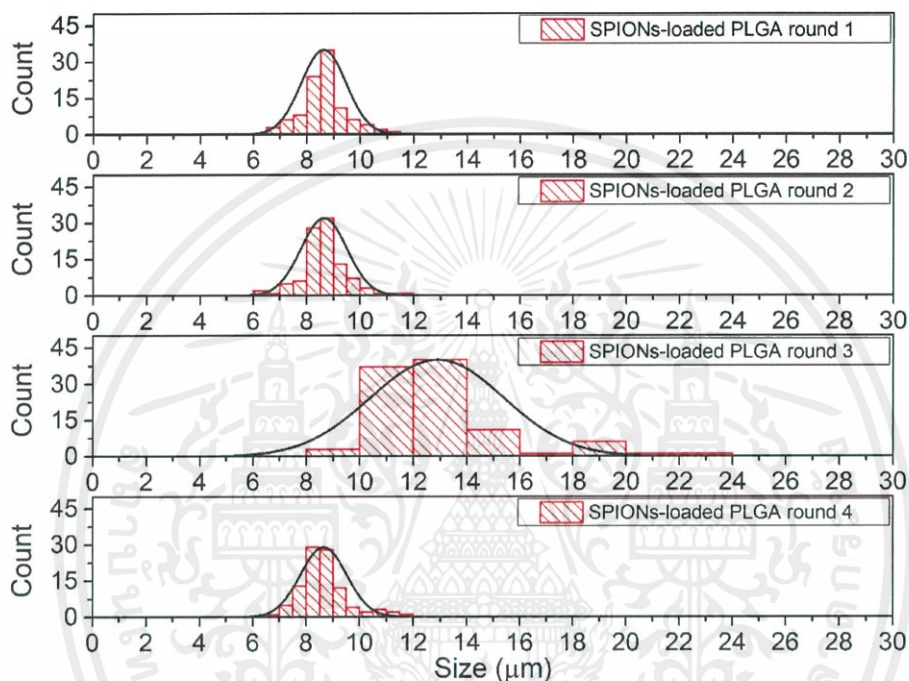
4.3.2 ความสามารถในการทำซ้ำ

ในการศึกษานี้จะเลือกเงื่อนไขที่เหมาะสมจากการวิเคราะห์จากรูปที่ 4.9 และ 4.10 โดยเงื่อนไขที่เหมาะสมจะต้องมีคุณสมบัติดังนี้

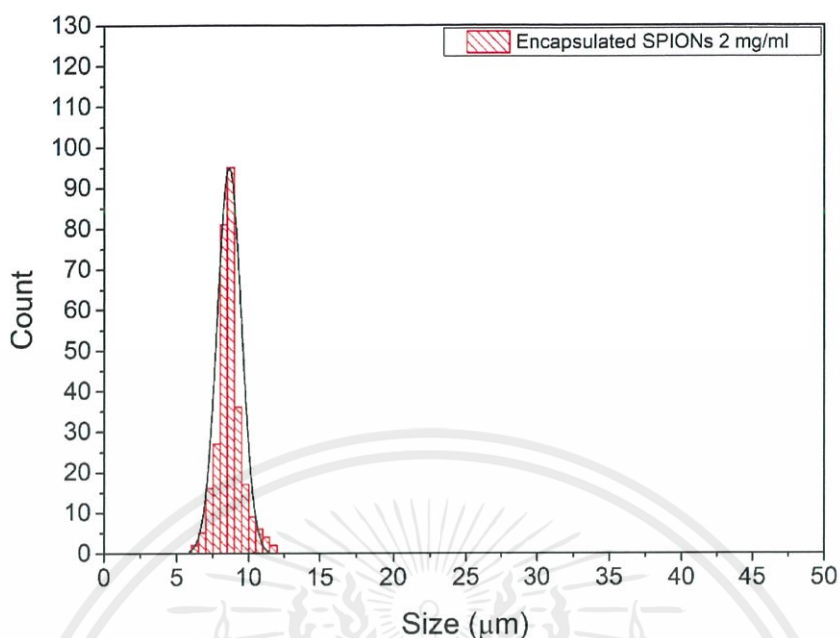
- (1) สามารถควบคุมขนาดและการกระจายตัวของอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มได้ดีที่สุด
- (2) มีค่าความเป็นแม่เหล็กสูงที่สุดก่อนทำการห่อหุ้มและเมื่อห่อหุ้มแล้วจะต้องมีคุณสมบัติเป็นไปตามเงื่อนไขที่ (1)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

เมื่อเลือกเงื่อนไขที่ดีที่สุดมาทำการศึกษาความสามารถในการทำซ้ำ ด้วยระบบไมโครฟลูอิดิก โดยเงื่อนไขความเข้มข้นของพอลิเมอร์ 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร และอัตราการไหลของเฟสต่อเนื่องที่ 1000 ไมโครลิตรต่อนาที รวมทั้งคงที่อัตราการไหลของเฟสกระจายที่ 50 ไมโครลิตรต่อนาที ซึ่งการเจือจางอนุภาคแม่เหล็กนาโนจะทำการเจือจางลงในเฟสต่อเนื่องที่ความเข้มข้น 2.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร เพื่อศึกษาความสามารถในการทำซ้ำ ดังรูป 4.11



รูปที่ 4.11 กราฟแสดงการแจกแจงความถี่ (size distribution) และลำดับในการทำการทดลองซ้ำของอนุภาคที่ห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโนเงื่อนไขความเข้มข้นของอนุภาคแม่เหล็กนาโน 2.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร



รูปที่ 4.12 กราฟแสดงการแจกแจงความถี่ (size distribution) ของขนาดอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้ม (N=300)

ตารางที่ 4.6 ตารางแสดงค่าข้อมูลของลำดับในการทำการทดลองซ้ำจำนวน 4 ลำดับ โดยจะแสดงขนาดและค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของอนุภาคที่สังเคราะห์ขึ้น

ลำดับในการทำการทดลองซ้ำ	ขนาด (ไมโครเมตร)	ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
1	8.626	0.841
2	8.649	0.861
3	12.893	2.493
4	8.652	0.867

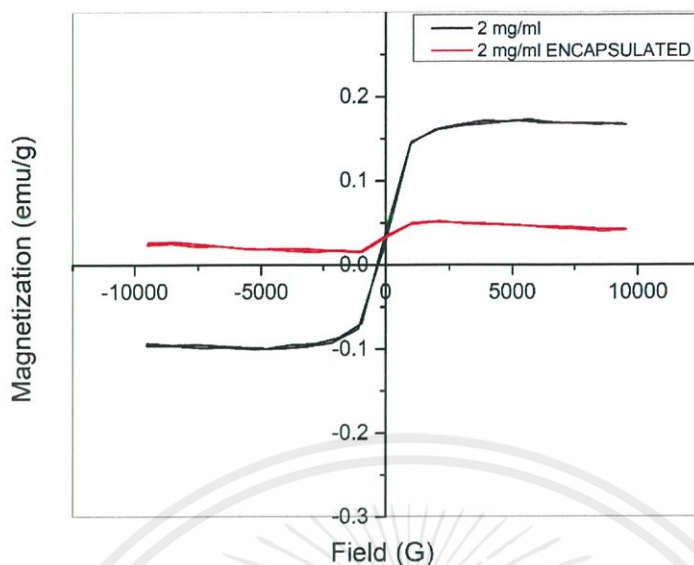
จากรูปที่ 4.11 แสดงให้เห็นถึงความสามารถในการทำซ้ำของระบบไมโครฟลูอิดิกด้วยเงื่อนไขที่ดีที่สุด ณ ความเข้มข้นของอนุภาคแม่เหล็กนาโน 2.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งจะสามารถสังเกตได้ว่าขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของหยดอนุภาคที่ได้จากระบบไมโครฟลูอิดิกในการทดลองลำดับที่ 1-2 มีขนาดและการกระจายตัวหลังทำการห่อหุ้มใกล้เคียงกัน ดังที่แสดงในตารางที่ 4.6 แต่ในลำดับการทดลองที่ 3 ผลการทดลองจะไม่เป็นไปตามการทดลองลำดับที่ 1-2 โดยสาเหตุเกิดจากอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกเจือจางเกิดการอุดตันบริเวณท่อแบ่งแรงของเฟสต่อเนื่องก่อนเข้าสู่ไมโครฟลูอิดิกชิพ ซึ่งการอุดตันนี้เกิดจากผู้

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ทดลองไม่ได้นำอนุภาคแม่เหล็กนาโนไปเขย่าด้วยเครื่องอัลตราโซนิกก่อนนำเข้าปั๊มแรงดันทำให้อนุภาคแม่เหล็กเหล็กนาโนไม่เกิดการกระจายตัวและเกิดการรวมตัวขึ้นบริเวณท่อแบ่งแรงดันของเฟสต่อเนื่องและส่งผลให้อัตราการไหลของเฟสต่อเนื่องมีค่าไม่ต่อเนื่องทำให้ขนาดและการกระจายตัวของอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มมีค่าที่เปลี่ยนแปลงและไม่เป็นไปตามแนวโน้มของการทดลองลำดับที่ 1-2 ต่อมาเมื่อทำการทดลองลำดับที่ 4 ขึ้นเพื่อยืนยันผลการทดลองลำดับที่ 1-2 ด้วยเงื่อนไขการทดลองเดิมและทำการเขย่าอนุภาคแม่เหล็กนาโนด้วยเครื่องอัลตราโซนิกก่อนนำเข้าปั๊มแรงดันพบว่าผลการทดลองลำดับที่ 4 เป็นไปตามแนวโน้มเดียวกันกับการทดลองลำดับที่ 1-2 ซึ่งจะสามารถสรุปและยืนยันผลได้ว่า ระบบไมโครฟลูอิดิกมีความสามารถในการทำซ้ำให้ได้ผลตามเดิมอย่างต่อเนื่องและทำให้ขนาดของอนุภาคมีความสม่ำเสมอสูง รวมทั้งการทำการกระจายตัวของอนุภาคแม่เหล็กด้วยการเขย่าด้วยเครื่องอัลตราโซนิกก่อนนำเข้าปั๊มแรงดันจะทำให้สามารถควบคุมเงื่อนไขต่างๆโดยไม่เกิดการอุดตันที่ท่อแบ่งแรงดันของเฟสต่อเนื่องได้ ซึ่งผลการทดลองของการกระจายตัวของขนาดจะสามารถยืนยันได้จากกราฟแสดงการแจกแจงความถี่ในรูปที่ 4.12

4.3.3 ผลความเป็นแม่เหล็กของอนุภาคแม่เหล็กที่ถูกหุ้มด้วย PLGA

ในการศึกษานี้จะใช้อนุภาคแม่เหล็กนาโนก่อนและหลังทำการห่อหุ้มมาทำการวัดคุณสมบัติทางแม่เหล็ก ด้วยเครื่องวัดสมบัติทางแม่เหล็กโดยใช้แมกนีโตมิเตอร์แบบตัวอย่างสั้นด้วยการให้สนามแม่เหล็ก 10,000 เออร์สเตด เพื่อเปรียบเทียบสภาพความเป็นแม่เหล็กทั้งก่อนและหลังทำการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโน โดยผลการทดลองจะเป็นดังรูปที่ 4.13



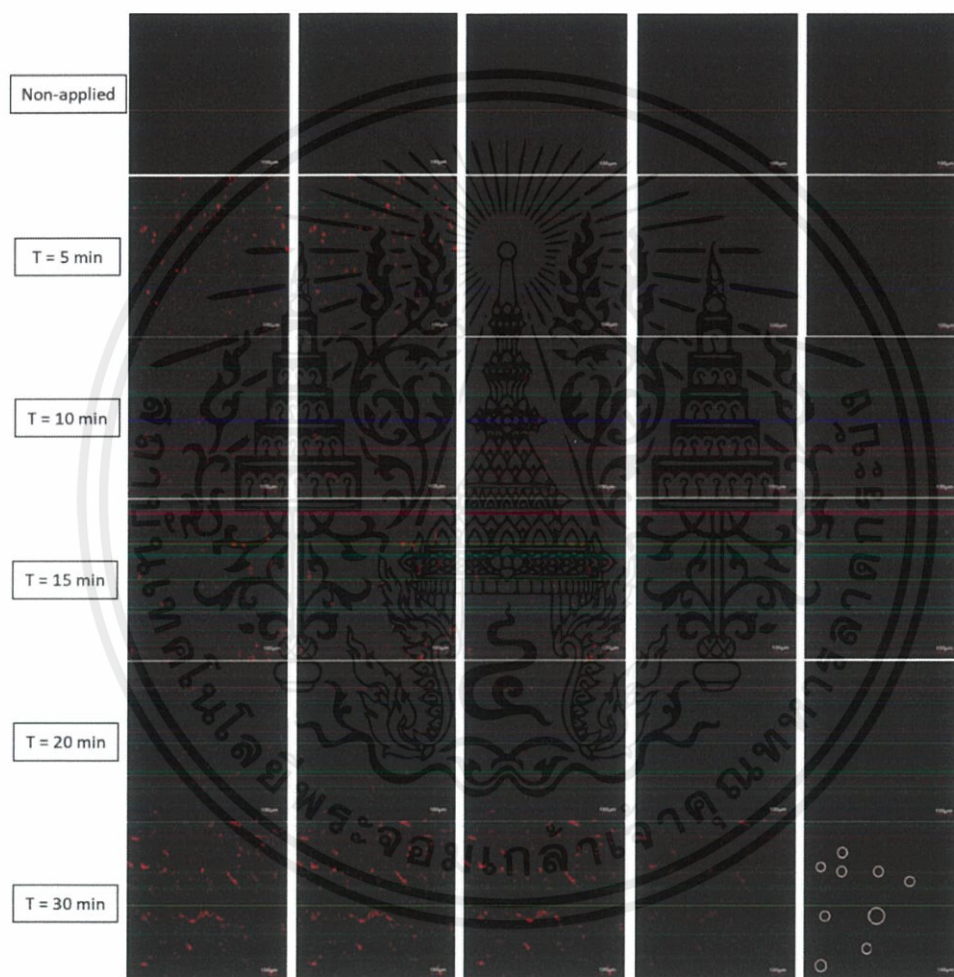
รูปที่ 4.13 กราฟเปรียบเทียบฮิสเทอรีซิสลูปของอนุภาคนาโนก่อนและหลังทำการห่อหุ้ม ที่ทำการตรวจวัดสภาพความเป็นแม่เหล็กด้วยเครื่องวัดสมบัติทางแม่เหล็ก โดยใช้แมกนีโตมิเตอร์แบบตัวอย่างสั้น

จากรูปที่ 4.13 แสดงให้เห็นถึงภาวะกีดกันความเป็นแม่เหล็กหลังอนุภาคแม่เหล็กถูกห่อหุ้ม โดยจะเห็นว่ากราฟฮิสเทอรีซิสของอนุภาคแม่เหล็กนาโนก่อนถูกห่อหุ้มจะมีค่าสภาพความเป็นแม่เหล็กสูงกว่ากราฟฮิสเทอรีซิสของอนุภาคแม่เหล็กนาโนหลังถูกห่อหุ้มพร้อมทั้งกราฟของอนุภาคแม่เหล็กที่ถูกห่อหุมนั้นไม่ได้เกิดการตัดใกล้บริเวณจุด (0,0) เนื่องจากการที่อนุภาคแม่เหล็กนาโนถูกห่อหุ้มด้วยพอลิเมอร์จะทำให้เกิดการบดบังความเป็นแม่เหล็กของอนุภาคแม่เหล็กนาโนทำให้ค่าความแม่เป็นแม่เหล็กน้อยเกินไปที่เครื่องมือตรวจวัดจะวัดได้อย่างละเอียดพร้อมทั้งการตรวจวัดยังใช้สารของแข็งและของเหลวผสมกันขณะทำการตรวจวัดทำให้อนุภาคของแข็งที่อยู่ในหลอดใส่สารของเครื่อง VSM เกิดการฟุ้งกระจายในขณะที่ทำการให้สนามแม่เหล็กซึ่งจะส่งผลให้เครื่องไม่สามารถที่จะวัดค่าได้อย่างแม่นยำแต่จะยังคงมีความสามารถในการตรวจสอบสมบัติของอนุภาคแม่เหล็กที่ถูกห่อหุ้มได้อยู่ โดยการที่ใช้สารที่เป็นของแข็ง (อนุภาคแม่เหล็กที่ถูกห่อหุ้ม) มาอยู่ในของเหลว (น้ำไร้ประจุ) เนื่องจากเวลาใช้สารในการทดลองจะใช้ในรูปแบบที่ผสมของเหลวใดๆ อยู่จึงทำให้เลือกใช้วิธีนี้ในการตรวจวัดการประพฤติตัวเป็นแม่เหล็กของวัสดุซึ่งผลที่ได้คืออนุภาคแม่เหล็กที่ถูกห่อหุ้มถึงแม้ว่าจะถูกลดความเข้มข้นและถูกบดบังความเป็นแม่เหล็กเนื่องจากชั้นหุ้ม แต่ยังคงคุณสมบัติความเป็นซูเปอร์พาราแมกเนติกอยู่ดังนั้นเราจึงจะนำอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุมนี้นี้มาใช้ในการศึกษาการซึมผ่านผิวหนังภายใต้อิทธิพลของสนามแม่เหล็กเพื่อยืนยันผลในความสามารถในการคงสภาพความเป็นแม่เหล็กภายใต้การห่อหุ้มและทดสอบว่าสามารถใช้ได้จริงหรือไม่

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

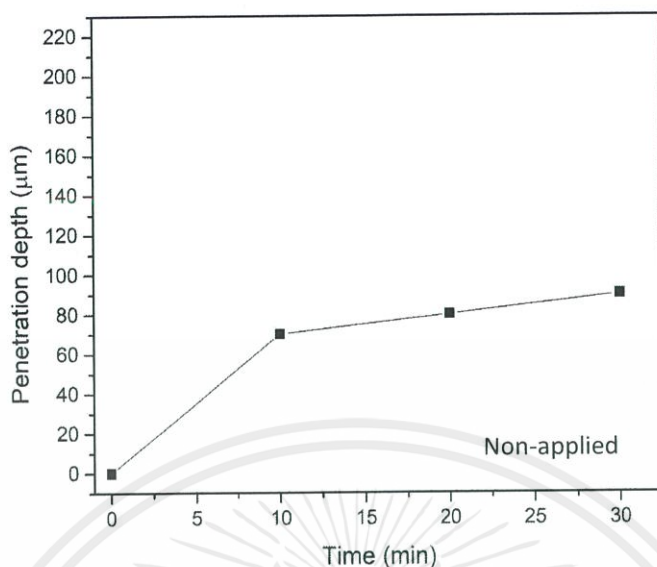
4.3.4 การควบคุมการเคลื่อนที่ของอนุภาคที่ถูกห่อหุ้มภายใต้อิทธิพลของสนามแม่เหล็ก

ในการศึกษานี้จะทำการตรวจสอบความสามารถในการเคลื่อนที่ของอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มด้วยพอลิเมอร์ (PLGA) โดยการใช้ผิวหนังของหนูและสนามแม่เหล็กจากแม่เหล็กแรงสูง ซึ่งในการทดลองนี้จะทำการเติมสารเรืองแสงสีแดงลงไปในอนุภาคที่ถูกห่อหุ้มและทำการส่องกล้องจุลทรรศน์คอนโฟคอล แบบ z-stack เพื่อศึกษาการเคลื่อนที่ของอนุภาค แม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มเมื่อเวลาผ่านไป ดังที่แสดงในรูป 4.14

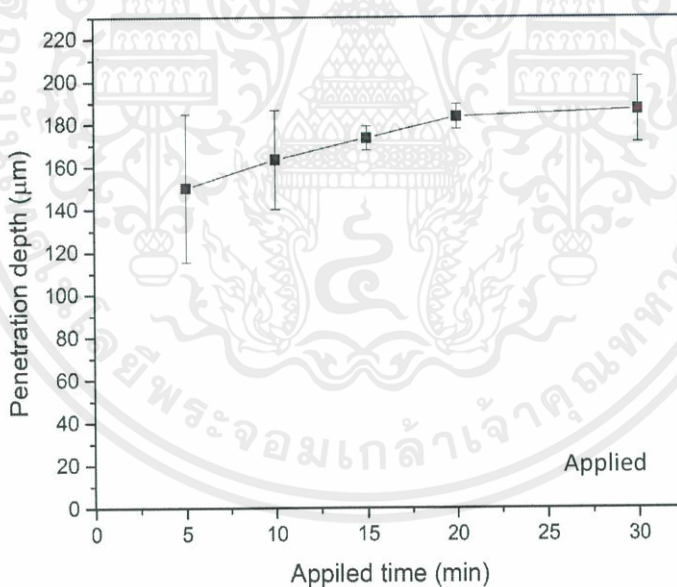


รูปที่ 4.14 รูปแสดงความสามารถในการเคลื่อนที่ผ่านชั้นผิวหนังเมื่อทำการให้สนามแม่เหล็กที่เวลา 5, 10, 15, 20 และ 30 นาที รวมทั้งขณะยังไม่ทำการให้สนามแม่เหล็ก โดยจะทำการตรวจวัดด้วยกล้องจุลทรรศน์คอนโฟคอล

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 4.15 กราฟแสดงความสามารถในการเคลื่อนที่ผ่านชั้นผิวหนัง
เมื่อเวลาผ่านไป 0, 10, 20 และ 30 นาที เมื่อไม่ได้ให้สนามแม่เหล็กแก่ระบบ



รูปที่ 4.16 กราฟแสดงความสามารถในการเคลื่อนที่ผ่านชั้นผิวหนัง
เมื่อเวลาผ่านไป 5, 10, 15, 20 และ 30 นาที เมื่อให้สนามแม่เหล็กแก่ระบบ

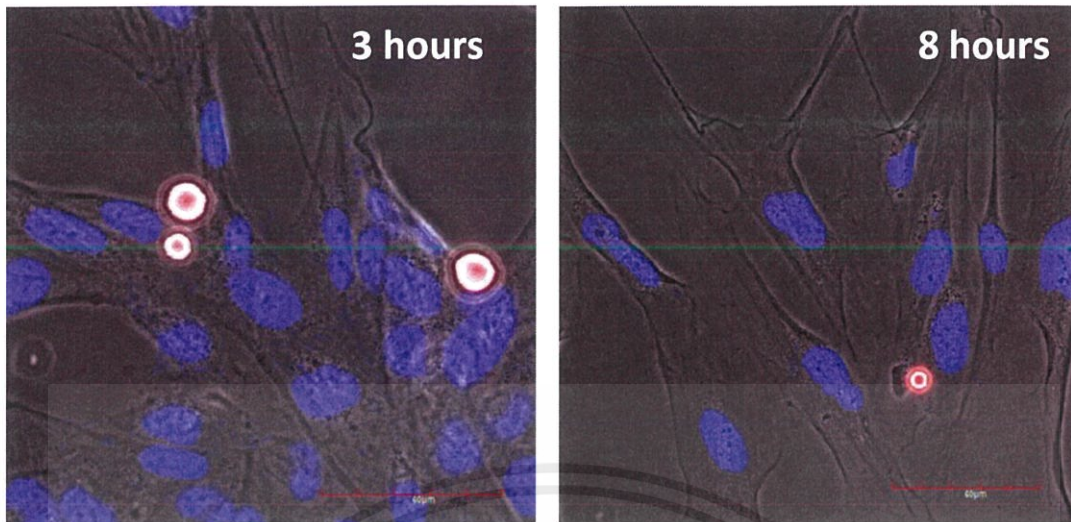
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

จากรูปที่ 4.14 แสดงความสามารถในการผ่านชั้นผิวหนังของอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้ม ณ เวลาที่แตกต่างกันที่ 5, 10, 15, 20 และ 30 นาที ภายใต้อิทธิพลของสนามแม่เหล็กภายนอกรวมทั้งในขณะที่ไม่ทำการให้สนามกระแส โดยอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มจะแสดงเป็นสีแดง เนื่องจากสารเรืองแสงที่เจือลงไปอนุภาคแม่เหล็กนาโน ซึ่งจะเห็นได้ว่าเมื่อไม่ได้ให้สนามแม่เหล็กแก่อนุภาคนาโนที่ถูกห่อหุ้ม อนุภาคจะอยู่บนบริเวณชั้นผิวหนังด้านบนเป็นจำนวนมากแต่โอกาสในการลงไปชั้นล่างยังคงมีอยู่แต่เป็นสัดส่วนที่น้อยแต่จะเพิ่มขึ้นจากระยะเวลาที่เพิ่มมากขึ้นโดยอาจเกิดจากการที่ชั้นผิวหนังมีความไม่สม่ำเสมอหรือมีช่องทางที่มีขนาดพอให้อนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มลงไปได้เมื่อเวลาผ่านไป 10, 20 และ 30 นาที ดังข้อมูลรูปที่ 4.15 และเมื่อทำการศึกษาโดยให้สนามแม่เหล็กกระแสเป็นเวลา 5, 10, 15, 20 และ 30 นาที ตามลำดับจะพบว่าอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มจะถูกดึงลงไปด้านล่างมากยิ่งขึ้นตามระยะเวลาที่ใช้เนื่องจากการเหนี่ยวนำจากสนามแม่เหล็กแรงสูงจะทำหน้าที่ดึงดูดอนุภาคแม่เหล็กนาโนลงมากยิ่งขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป (ณ เวลา 30 นาที วงกลมสีขาวจะแสดงถึงแสงฟลูออเรสเซนซ์ที่ยังคงเหลืออยู่ในระบบซึ่งจะสามารถสังเกตได้ยาก) ดังที่แสดงในรูปที่ 4.16

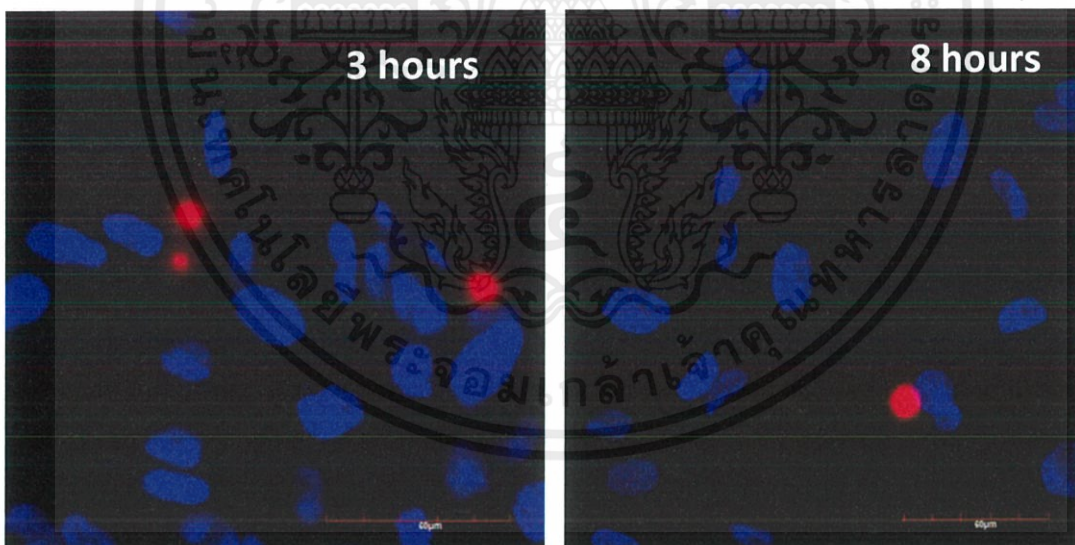
4.3.5 การศึกษาเบื้องต้นของการนำสารเข้าสู่เซลล์

ในการศึกษานี้จะนำอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มมาทำการเจือด้วยสารฟลูออเรสเซนซ์ที่เรืองแสงสีแดงและการตรวจสอบความสามารถในการเข้าไปยังเซลล์ของเซลล์ผิวหนังชนิดไฟโบรบลาสต์ที่ทำการเจือสารเรืองแสงสีน้ำเงินลงในนิวเคลียสเพื่อให้เห็นถึงความแตกต่าง โดยจะทำการหยดอนุภาคลงไปในเซลล์ผิวหนังที่ถูกเตรียมไว้แล้วจากนั้นจะทำการบ่มเป็นเวลา 3 และ 8 ชั่วโมง เพื่อศึกษาความสามารถในการเข้าสู่เซลล์ พร้อมทั้งตรวจวัดด้วยกล้องจุลทรรศน์คอนโฟคอล ดังที่แสดงในรูป 4.17-4.18

จากรูปที่ 4.17 จะแสดงให้เห็นถึงความสามารถในการนำสารเข้าสู่เซลล์เมื่อทำการหยดอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มที่เจือสารเรืองแสงสีแดงลงในเซลล์ที่เจือสารเรืองแสงสีน้ำเงินและทำการบ่มในเวลาต่างกัน โดยถ้าอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มสามารถเข้าสู่เซลล์ได้สำเร็จ ภาพที่ได้จะแสดงให้เห็นในรูปของเฟสดังรูป 4.18 ซึ่งในผลการทดลองนี้จะเห็นได้ว่าอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มนั้นสามารถเข้าสู่เซลล์ได้ ณ เวลา 3 ชั่วโมง และ 8 ชั่วโมง นอกจากนี้อนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มนั้นไม่สามารถเข้าสู่เซลล์ได้ เพราะอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มนั้นมีขนาดใหญ่เกินกว่าที่จะเข้าไปในนิวเคลียสได้โดยจะเห็นอนุภาคสีแดงมีขนาดใหญ่กว่าหรือเท่ากับนิวเคลียสทำไม่ไม่สามารถนำสารเข้าสู่ในนิวเคลียสได้แต่มีโอกาสที่จะยึดติดกับนิวเคลียสได้โดยจะเห็นรูปที่ 8 ชั่วโมง ว่าอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มนั้นติดกับนิวเคลียสในรูปที่ 4.18



รูปที่ 4.17 แสดงเฟสที่แตกต่างกันโดยอนุภาคแม่เหล็กที่ถูกห่อหุ้ม (สีแดง), นิวเคลียส (สีน้ำเงิน) และบริเวณรอยหยักที่ห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กที่ถูกห่อหุ้มและนิวเคลียสคือไซโตพลาสซึมโดยจะทำการตรวจวัดด้วยกล้องจุลทรรศน์คอนโฟคอลซึ่งภาพทางด้านซ้ายจะบ่มที่ 3 ชั่วโมง และภาพทางด้านซ้ายจะบ่มที่ 8 ชั่วโมง



รูปที่ 4.18 แสดงการรวมแสงของอนุภาคแม่เหล็กที่ถูกห่อหุ้ม (สีแดง) และนิวเคลียส (สีน้ำเงิน) โดยจะทำการตรวจวัดด้วยกล้องจุลทรรศน์คอนโฟคอลซึ่งภาพทางด้านซ้ายจะบ่มที่ 3 ชั่วโมง และภาพทางด้านซ้ายจะบ่มที่ 8 ชั่วโมง

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทที่ 5

สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการทดลอง

ในงานวิจัยนี้ต้องการศึกษาการสร้างหยดอนุภาคด้วยเงื่อนไขต่างๆ เพื่อที่จะนำเงื่อนไขที่ดีที่สุดมาใช้ในการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโน โดยใช้ระบบไมโครฟลูอิดิกในการควบคุมปัจจัยต่างๆ เมื่อทำการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโนได้แล้วจะทำการศึกษาความสามารถในการนำไปใช้งานจริง ด้วยการทำให้อนุภาคซึมผ่านผิวหนังภายใต้อิทธิพลของสนามแม่เหล็กภายนอกและการนำเข้าสู่เซลล์ ซึ่งสามารถสรุปผลการทดลองได้ดังต่อไปนี้

การศึกษากการสังเคราะห์หยดอนุภาค PLGA จะทำการศึกษาเงื่อนไขทั้งหมด 2 เงื่อนไข คือ เงื่อนไขการเปลี่ยนแปลงอัตราการไหลของเฟสต่อเนื่องและความเข้มข้นของ PLGA พบว่าการทดลองนี้สามารถที่จะควบคุมขนาดและการกระจายตัวของอนุภาคที่อัตราการไหลของเฟสต่อเนื่องที่ 1000 ไมโครลิตรต่อนาทีและความเข้มข้นที่ 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ได้ในขนาดต่ำกว่า 10 ไมโครเมตร ซึ่งเล็กกว่าเซลล์มะเร็ง ทำให้หยดอนุภาคของสารห่อหุ้มนี้มีศักยภาพเพียงพอที่จะใช้ในการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็ก รวมทั้งยังสามารถควบคุมการกระจายตัวของขนาดที่ต่ำได้ทำให้อัตราการปลดปล่อยตัวยามีประสิทธิภาพมากขึ้นผ่านระบบไมโครฟลูอิดิก ต่อมาเมื่อทำการศึกษากการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโนด้วยเงื่อนไขที่ดีที่สุดจากการศึกษากการสังเคราะห์หยดอนุภาคพบว่าความเข้มข้นของอนุภาคแม่เหล็กจะไม่ส่งผลต่อขนาดและยังคงหลงเหลือคุณสมบัติแม่เหล็กซูเปอร์พาราอยู่หลังทำการห่อหุ้มในเงื่อนไขที่ดีที่สุดจากการเจือจางที่มีค่าความเป็นแม่เหล็กมากที่สุดที่จะไม่ทำให้ระบบเกิดความไม่เสถียรเนื่องจากการเกาะกลุ่มของอนุภาคแม่เหล็กนาโน จากนั้นจะทำการเลือกเงื่อนไขที่ดีที่สุดจากทั้ง 2 การทดลองมาทำการศึกษากการซึมผ่านผิวหนังภายใต้อิทธิพลของสนามแม่เหล็กเพื่อศึกษาว่าอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มสามารถตอบสนองต่อการเหนี่ยวนำจากสนามแม่เหล็กภายนอกได้จริงหรือไม่ โดยการทดลองนี้พบว่าทำให้สนามแม่เหล็กแก้อนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มจะทำให้มีค่าการซึมผ่านผิวหนังมากกว่าตอนที่ไม่ได้ให้สนามแม่เหล็กแก่วิสตุอย่างชัดเจนและเมื่อทำการให้สนามแม่เหล็กแก้อนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มการซึมผ่านผิวหนังจะเพิ่มมากขึ้นตามระยะเวลาในการให้สนามแม่เหล็กแก่วิสตุ ซึ่งการทดลองนี้จึงทำให้สามารถสรุปได้ว่าอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มสามารถเหนี่ยวนำด้วยสนามแม่เหล็กภายนอกได้จริงและมีศักยภาพเพียงพอที่จะใช้ในการศึกษากการนำเข้าสู่เซลล์ได้ จากนั้นเมื่อได้ทำการศึกษาเบื้องต้นในการนำสารเข้าสู่เซลล์พบว่าอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มสามารถเข้าสู่เซลล์ได้

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

5.2 ข้อเสนอแนะ

(1) สำหรับการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโนที่ถูกห่อหุ้มโดยใช้ระบบไมโครฟลูอิดิกในงานวิจัยนี้สามารถควบคุมขนาดให้อยู่ในช่วงประมาณ 8 ไมโครเมตร ทั้งนี้ถ้าสามารถควบคุมให้ขนาดอยู่ในระดับนาโนเมตรได้ จะช่วยเพิ่มความเร็วในการซึมผ่านผิวหนังและสามารถนำไปประยุกต์ใช้งานทางการแพทย์ได้หลากหลายมากยิ่งขึ้น

(2) เงื่อนไขที่ดีที่สุดของการห่อหุ้มอนุภาคแม่เหล็กนาโนในงานวิจัยนี้จะสามารถควบคุมขนาดและการกระจายตัวได้อย่างมีประสิทธิภาพ ดังนั้นถ้าในอนาคตมีอนุภาคแม่เหล็กชนิดอื่นที่คุณสมบัติที่เหมาะสมในการนำไปใช้ในร่างกาย คาดว่าจะสามารถนำแม่เหล็กชนิดนั้นๆ มาห่อหุ้มโดยใช้เงื่อนไขจากงานวิจัยนี้ได้รวมทั้งมีขนาดและการกระจายตัวเป็นไปตามต้องการได้อย่างมีประสิทธิภาพ



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บรรณานุกรม

- [1] ชีระพงษ์ พวงมะลิ. (2556). การนำส่งยาด้วยอนุภาคนาโนแม่เหล็ก: กระสุนจิ๋วพิชิตมะเร็งวารสารวิทยาศาสตร์ มข., 41(3), 607-620.
- [2] จุไรรัตน์ นันทานิช. (2545, พฤษภาคม – สิงหาคม). ระบบนำส่งยาสู่เป้าหมาย. วารสารไทยโภชนาการนิพนธ์, 1(1), 76-89.
- [3] ณรงค์ สาริสุต. (2558, มกราคม – มิถุนายน). ระบบนำส่งยาตรงเป้า. [บทความวิชาการออนไลน์]. จุลสารเภสัชขุทอง. เข้าถึงได้จาก / : <http://www.pharm.tu.ac.th/pdf/issue1.pdf>. (วันที่ค้นข้อมูล : 10 / ธันวาคม / 2560).
- [4] Gowda, et. al., (2013) Use of Nanotechnology to Develop Multi-Drug Inhibitors For Cancer Therapy. J Nanomed Nanotechnol 4: 184.
- [5] Heba Asem. (2016). Synthesis of Polymer Nanocomposites for Drug Delivery and Bioimaging. (School of Information and Communication Technology, Royal Institute of Technology KTH)
- [6] Marta da Rocha Faria. (2011). Development and Characterization of Magnetoliposomes for Drug Delivery Applications. (Master's Degree in Biomedical Engineering, Technical University of Lisbon).
- [7] Advantages and Limitations of Current Imaging Techniques for Characterizing Liposome Morphology". Front. Pharmacol. 9: 80.
- [8] Yadav, H.K. (2012). Different Techniques for Preparation of Polymeric Nanoparticles- a Review.
- [9] Madaan, et. al., (2014). Dendrimers in drug delivery and targeting: Drug-dendrimer interactions and toxicity issues, Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences.6, 139-150
- [10] Fang, et. al., (2009). Multifunctional magnetic nanoparticles for medical imaging applications, J. Mater. Chem. 19,6258-6266
- [11] W. RANGSIMAWONG AND T. NGAWHIRUNPAT, (2014). NANOEMULSIONS IN TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEM, TBPS. 9(2), 46-61

- [12] Yahaya khan, et. al., (2014). Current Trends in Water-in-Diesel Emulsion as a Fuel. *TheScientificWorldJournal*. 2014. 527472
- [13] ภก.พศ.ดร. กัมปนาท หวลบุตรตา, ภาญ.ธนิกานต์ แสงนิ่ม. (2560). การใช้ประยุกต์ใช้ไมโครแคปซูล ในทางเภสัชกรรม, คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา
- [14] Freireich, et. al., (2015). Comparisons of intra-tablet coating variability using DEM simulations, asymptotic limit models, and experiments. *Chemical Engineering Science*. 131, 197–212
- [15] Maria-Ine’s Re´, (2006). Formulating Drug Delivery Systems by Spray Drying, *Drying Technology*. 24, 433-446.
- [16] Wang, et. al., (2016). Manufacturing Techniques and Surface Engineering of Polymer Based Nanoparticles for Targeted Drug Delivery to Cancer, *Nanomaterials*. 6. 26.
- [17] Bao, et. al., (2017). Structure-cytotoxicity relationship of drug-initiated polymer prodrug nanoparticles, *Polym. Chem*. 8, 5174-5184
- [18] Tochilin, Vladimir P., (2006). *Nanoparticulates as Drug Carriers*, London: Imperial College Press
- [19] Mehrmohammadi, et. al., (2011). Enhanced pulsed magneto-motive ultrasound imaging using superparamagnetic nanoclusters. *Nanotechnology*. 22. 045502.
- [20] Q. A. Pankhurst, et. al., (2003). Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine, *J. Phys. D: Appl. Phys*. 36 R167-R181.
- [21] Harsha Ambati. *Magnetic materials*. [ออนไลน์]. Retrieved from URL <https://www.slideshare.net/harshaambati9/magnetic-materials-47590107> (11 / November/2017)
- [22] Dhruv Dmp. *B-H curve (hysteresis loop)*. [ออนไลน์]. Retrieved from URL <https://www.slideshare.net/DhruvDmp/bh-curve-hysteresis-loop> (11/November/2017)
- [23] Jenifer Clausell-Tormos, Christoph A. Merten, (2012). Micro segmented-flow in biochemical and cell-based assays, *Frontiers in Bioscience E4*, 1768-1779
- [24] Day, P., Manz, A., & Zhang, Y. (Eds.) (2012). *Microdroplet technology: Principles and emerging applications*, (Principles and Emerging Applications in Biology and Chemistry: Integrated Analysis Systems; Vol. IX). New York.

- [25] Sundberg, Mikael. (2008). Optical Methods for Tympanic Membrane Characterisation : Towards Objective Otoloscopy in Otitis Media.
- [26] Poly(D,L-lactide-co-glycolide) lactide:glycolide (50:50), mol wt 30,000-60,000
Retrieved from URL
<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/p2191?lang=en®ion=TH>
(15/ February/2018)
- [27] Poly(vinyl alcohol) Mw 13,000-23,000, 87-89% hydrolyzed Retrieved from URL
<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/363170?lang=en®ion=TH>
(15/ February/2018)
- [28] Yongyuth Wanna, et. al., (2016). Efficiency of SPIONs functionalized with polyethylene glycol bis(amine) for heavy metal removal. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 414, 32-37
- [29] 83697 SIGMA Rhodamine 6G suitable for fluorescence, BioReagent Retrieved from URL
https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/83697?lang=en®ion=TH&cm_sp=Insite_-_prodRecCold_xviews_-_prodRecCold10-2 (28/February/2018)
- [30] ลักษณะของกล้องจุลทรรศน์ Confocal Microscope, เข้าถึงได้จาก / :
<http://www.microscopes.in.th/236/%E0%B8%81%E0%B8%A5%E0%B9%89%E0%B8%AD%E0%B8%87%E0%B8%88%E0%B8%B8%E0%B8%A5%E0%B8%97%E0%B8%A3%E0%B8%A3%E0%B8%A8%E0%B8%99%E0%B9%8C-confocal.html> (วันที่ค้นข้อมูล : 11 / เมษายน / 2561).
- [31] Mukhopadhyay, Ankan. (2015). MEASUREMENT OF MAGNETIC HYSTERESIS LOOPS IN CONTINUOUS AND PATTERNED FERROMAGNETIC NANOSTRUCTURES BY STATIC MAGNETO-OPTICAL KERR EFFECT MAGNETOMETER.
- [32] Basic principle of transmission electron microscope, Retrieved from URL
http://www.hk-phy.org/atomic_world/tem/tem02_e.html (1/March/2018)
- [33] Toniolo, et. al., (2007). Synthesis by the Solution Combustion Process and Magnetic Properties of Iron Oxide (Fe_3O_4 and $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$) Particles. Journal of Materials Science - J MATER SCI. 42. 4785-4791

- [34] G. Gasparini, et. al., (2008). Preparation and characterization of PLGA particles for subcutaneous controlled drug release by membrane emulsification, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 61:2, 199-207



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ นายรัชชานนท์ สุขไทย
วันเกิด 8 สิงหาคม 2538
ภูมิลำเนา จังหวัดนนทบุรี
ที่อยู่ปัจจุบัน 102/245 ซอย 37 ม.ชลลดา-บางบัวทอง ถ.บางกรวย-ไทรน้อย ต.บางรักพัฒนา อ.บางบัวทอง จ.นนทบุรี 11110

ประวัติการศึกษา

พ.ศ. 2556 จบการศึกษาระดับมัธยมศึกษา จากอัสสัมชัญวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร
พ.ศ. 2560 จบการศึกษาระดับปริญญาตรี หลักสูตรวิศวกรรมศาสตรบัณฑิต สาขาวิศวกรรมวัสดุนาโน วิทยาลัยนาโนเทคโนโลยีพระจอมเกล้าลาดกระบัง สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้