



รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์

การพัฒนาไฮโดรเจลปิดจากไคโตซานและกัมแซนแทน

Preparation of Chitosan/Xanthan Gum Hydrogel Beads

นายภัทรารุช มนต์วิเศษ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนงานวิจัย

จากเงินรายได้ ประจำปีงบประมาณ 2559

คณะวิทยาศาสตร์

สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้คัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



T145339

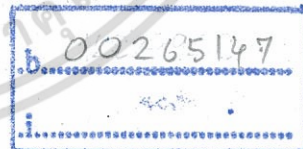
รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์

การพัฒนาไฮโดรเจลปิดจากไคโตซานและกัมแซนแทน
Preparation of Chitosan/Xanthan Gum Hydrogel Beads

นายภัทรารุช มนต์วิเศษ

EResearch

สาขา...
เลขทะเบียน 145339
รับเดือนปี 14 ก.พ. 2560



งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนงานวิจัย
จากเงินรายได้ ประจำปีงบประมาณ 2559
คณะวิทยาศาสตร์
สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

ชื่อโครงการ (ภาษาไทย) การพัฒนาไฮโดรเจลบีคจากโคโคซานและกัมแซนแทน.....
 แหล่งเงิน งบประมาณเงินรายได้คณะวิทยาศาสตร์ ประเภททุนส่งเสริมนักวิจัย.....
 ประจำปีงบประมาณ 2559..... จำนวนเงินที่ได้รับการสนับสนุน 50,000..... บาท
 ระยะเวลาทำการวิจัย 1..... ปี ตั้งแต่ 1 ต.ค. 2558..... ถึง 30 ก.ย. 2559.....
 ชื่อ-สกุล หัวหน้าโครงการ และผู้ร่วมโครงการวิจัย พร้อมระบุ หน่วยงานต้นสังกัด
 หัวหน้าโครงการ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ภัทธราวุธ มนต์วิเศษ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ สจล.

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้ศึกษาการเตรียมเม็ดไฮโดรเจลจากพอลิเมอร์ผสมระหว่างโคโคซาน กัมแซนแทนกัม โดยมีสารละลายแคลเซียมคลอไรด์เข้มข้น 1 โมลาร์ และเฟอริกซัลเฟตเข้มข้น 1 โมลาร์ เป็นสารเชื่อมโยงทางประจุแบบไดวาเลนต์และไตรวาเลนต์ โดยเริ่มจากเตรียมเม็ดไฮโดรเจลที่มีความเข้มข้นของโคโคซาน 0.5, 1.0 และ 1.5 (%w/v) เม็ดไฮโดรเจลที่ได้สูตร C5X-CaFe10P, C10X-CaFe10P และ C15X-CaFe10P มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ย 3.95, 3.65 และ 3.81 มิลลิเมตร ตามลำดับ ภาพตัดขวางของเม็ดไฮโดรเจลทั้ง 3 สูตรแสดงลักษณะของชั้นเจลโดยชั้นนอก (Shell) เป็นส่วนของโคโคซาน และชั้นใน (Core) เป็นส่วนของแซนแทนกัม โดยสูตร C5X-CaFe10 มีชั้นเจลที่มีการเชื่อมโยงบริเวณขอบนอกที่หนาที่สุด คือ 0.48 มิลลิเมตร ผลการศึกษาพฤติกรรมการบวมตัวในสภาวะต่างๆ เป็นเวลา 8 ชั่วโมง ได้แก่ สภาวะจำลองกรดในกระเพาะอาหาร (Simulated gastric fluid: SGF, pH 1.2), สภาวะเลียนแบบลำไส้ (Phosphate buffer solution: PBS, pH 7.4), สภาวะสารละลายบัฟเฟอร์ (Buffer Solution, pH 7) ที่อุณหภูมิ 25 และ 37°C พบว่าเม็ดไฮโดรเจลทุกสูตรมีความสามารถในการบวมตัวได้นานโดยมีค่าสูงสุด 3,018 เปอร์เซ็นต์ และมีค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือทั้งที่ 1 และ 24 ชั่วโมงสูง ผลการศึกษาสมบัติเบื้องต้นของการปลดปล่อยยาพาราเซตามอล ซึ่งเป็นตัวแทนของยากุ่มละลายน้ำได้ดีในสภาวะต่างๆ พบว่าสูตร C10X-CaFe10P สามารถหน่วงการปลดปล่อยยาได้ดีที่สุด จึงเลือกมาศึกษาพฤติกรรมการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลในสภาวะจำลองระบบย่อยอาหาร พบว่ามีการปลดปล่อยยาออกมาเร็วในช่วงต้นขณะที่แช่อยู่ในสารละลาย SGF และสามารถปลดปล่อยยาพาราเซตามอลได้สูงสุด 92% และเมื่อเพิ่มการเชื่อมโยงในส่วนของแซนแทนกัมด้วยการเติมแคลเซียมคลอไรด์ในสูตร C10X-CaFe10P* และ C10X-CaFe10P** พบว่าทั้ง 2 สูตรมีการหน่วงการปลดปล่อยยาได้มากกว่าสูตร C10X-CaFe10

คำสำคัญ : การบวมตัว, การปลดปล่อย, โคโคซาน, แซนแทนกัม, ไฮโดรเจล

Research Title: Preparation of Chitosan/Xanthan Gum Hydrogel Beads.....

Researcher: Asst.Prof.Dr. Pathavuth Monvisade.....

Faculty: Science..... **Department:** Chemistry.....

ABSTRACT

This research studied on the preparation of chitosan/xanthan gum hydrogel beads using 1 M calcium chloride and 1 M ferric sulfate solution as divalent and trivalent crosslinkers. The chitosan concentration was varied at 0.5, 1.0 and 1.5 (%w/v). The means of diameters of the C5X-CaFe10, C10X-CaFe10 and C15X-CaFe10 were at 3.95, 3.65 and 3.81 mm, respectively. Cross sectional area of the beads revealed that the core-shell-shaped beads having xanthan gum core and chitosan shell. The C15X-CaFe10 has the highest shell thickness at 0.48 mm. The beads in simulated gastric fluid (SGF, pH 1.2), phosphate buffer solution (PBS, pH 7.4) and buffer solution pH 7 (25 and 37 °C) showed that all beads gained high value of swelling up to 3,018.67% within 8 h with high percentages of solid remains at 1 and 24 hours. Releasing behavior of paracetamol, one of good water soluble drug, in above mentioned conditions showed that the C10X-CaFe10P was the best controlled drug release, at which it was subjected to test in digestive system. The results indicated that paracetamol was rapidly releasing from the beads at the initial time interval during in SGF with the total releasing for the journey of 92%. To decrease the initial release of paracetamol from the beads, the crosslink of xanthan gum by CaCl₂ was applied before dropping into the chitosan solution during beads preparation. Comparing with C10X-CaFe10P, the desired beads (C10X-CaFe10P* and C10X-CaFe10P**) showed retardation at initial releasing rate.

Keywords : Swelling, Releasing, Chitosan, Xanthan gum, Hydrogel

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากสถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง จากแหล่งทุนรายได้คณะวิทยาศาสตร์ ประเภททุนส่งเสริมนักวิจัย ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2559



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	I
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	II
กิตติกรรมประกาศ	III
สารบัญ	IV
สารบัญตาราง	VII
สารบัญภาพ	VIII
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ที่มาและความสำคัญของงานวิจัย	1
1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย	2
1.3 ขอบเขตของงานวิจัย	2
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	2
บทที่ 2 ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	3
2.1 ไฮโดรเจล (Hydrogels)	3
2.2 แชนแทนกัม (Xanthan Gum)	4
2.3 ไคตินและไคโตซาน (Chitin and Chitosan)	5
2.3.1 สมบัติทางเคมี และกายภาพของไคตินและไคโตซาน	6
2.4 ระบบเชื่อมโยงด้วยประจุ	7
2.5 การปลดปล่อยยา (Controlled release, CR)	8
2.5.1 Membrane controlled device	8
2.5.2 Matrix device	9
2.5.3 ปัจจัยที่มีผลต่อการปลดปล่อยยาจากเมตริกซ์	10
2.5.3.1 ปัจจัยเกี่ยวกับพอลิเมอร์	10
2.5.3.2 ปัจจัยที่ไม่ใช่พอลิเมอร์	11
2.6 ยา (Medicines)	13
2.6.1 พาราเซตามอล (Paracetamol)	13
2.7 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	14

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
บทที่ 3 การดำเนินงานวิจัย	18
3.1 ขั้นตอนการเตรียมเม็ดไฮโดรเจล	18
3.1.1 การเตรียมเม็ดไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงแบบระบบเดี่ยว	18
3.1.2 การเตรียมเม็ดไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงแบบสองระบบ	18
3.1.3 การปรับปรุงเม็ดไฮโดรเจลเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการกักเก็บยาพาราเซตามอล	19
3.2 การตรวจวิเคราะห์	20
3.2.1 การทดสอบหาปริมาณของแข็งที่เหลือ	20
3.2.2 การทดสอบพฤติกรรมการบวมตัวของเม็ดไฮโดรเจลในสารละลายต่างๆ	21
3.2.3 การศึกษาพฤติกรรมการปลดปล่อยตัวยาพาราเซตามอลของเม็ดไฮโดรเจล	21
บทที่ 4 ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง	24
4.1 การเตรียมเม็ดไฮโดรเจล	25
4.1.1 ลักษณะทางกายภาพของเม็ดไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงระบบเดี่ยว	25
4.1.2 ลักษณะทางกายภาพของเม็ดไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงสองระบบ	26
4.2 เม็ดไฮโดรเจลที่ไม่มีการบรรจุยาพาราเซตามอล	28
4.2.1 พฤติกรรมการบวมตัวและเปอร์เซ็นต์ของแข็งที่เหลือของเม็ดไฮโดรเจลในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 ที่อุณหภูมิ 25°C	28
4.3 เม็ดไฮโดรเจลที่มีการบรรจุยาพาราเซตามอล	30
4.3.1 พฤติกรรมการบวมตัวและเปอร์เซ็นต์ของแข็งที่เหลือของเม็ดไฮโดรเจลในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 ที่อุณหภูมิ 25 และ 37°C	30
4.3.2 พฤติกรรมการบวมตัวและเปอร์เซ็นต์ของแข็งที่เหลือของเม็ดไฮโดรเจลในสารละลายPBS (pH 7.4) ที่อุณหภูมิ 37°C	32
4.3.3 พฤติกรรมการบวมตัวและเปอร์เซ็นต์ของแข็งที่เหลือของเม็ดไฮโดรเจลในสารละลายSGF (pH 1.2) ที่อุณหภูมิ 37°C	34
4.4 การศึกษาพฤติกรรมการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลในสภาวะต่างๆ	35
4.4.1 พฤติกรรมการปลดปล่อยยาพาราเซตามอล ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 ที่อุณหภูมิ 25 และ 37°C	38

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
4.4.2 พฤติกรรมการปลดปล่อยยาพาราเซตามอล ในสารละลาย PBS (pH 7.4) ที่อุณหภูมิ 37°C	39
4.4.3 พฤติกรรมการปลดปล่อยยาพาราเซตามอล ในสารละลาย SGF (pH 1.2) ที่อุณหภูมิ 37°C	40
4.4.4 พฤติกรรมการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลในสภาวะจำลองระบบย่อยอาหาร	41
4.4.5 การปรับปรุงประสิทธิภาพการปลดปล่อยยาพาราเซตามอล	42
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ	46
5.1 สรุปผลการวิจัย	46
5.2 ข้อเสนอแนะ	47
เอกสารอ้างอิง	49
สรุปค่าใช้จ่ายการดำเนินโครงการวิจัย	52
ประวัตินักวิจัย	54

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
3.1 องค์ประกอบของเม็ดไฮโดรเจลระหว่างโคโคซานกับแซนแทนกัมที่ไม่บรรจุยาพาราเซตามอล โดยเชื่อมโยงด้วยโลหะไอออน	19
3.2 องค์ประกอบของเม็ดไฮโดรเจลระหว่างโคโคซานกับแซนแทนกัมที่บรรจุยาพาราเซตามอล โดยเชื่อมโยงด้วยโลหะไอออน	20
3.3 องค์ประกอบของเม็ดไฮโดรเจลระหว่างโคโคซานกับแซนแทนกัมที่มีการดัดแปลงเม็ดไฮโดรเจล เพื่อเพิ่มความสามารถในการกักเก็บยาพาราเซตามอล	20
4.1 ตัวอย่างสัญลักษณ์ของสูตรไฮโดรเจล	24
4.2 ปริมาณยาพาราเซตามอลทั้งหมดที่บรรจุในเม็ดไฮโดรเจลสูตรต่างๆ	37



สารบัญภาพ

ภาพที่	หน้า
2.1 โครงสร้างโมเลกุลของแซนแทนกัม	5
2.2 โครงสร้างทางเคมี เซลลูโลส ไคตินและไคโตซาน	6
2.3 ลักษณะการปลดปล่อยยา	8
2.4 ลักษณะของ Membrane dissolution	9
2.5 สูตรโครงสร้างของพาราเซตามอล	13
4.1 เม็ดไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงระบบเดี่ยว (ก) หลังหยด (ข) ตั้งทิ้งไว้	25
4.2 ลักษณะเม็ดไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงสองระบบ โดยใช้เพอร์ริกซัลเฟตและแคลเซียมคลอไรด์เข้มข้น 1.0 โมลาร์ (ก) ก่อนอบ (ข) หลังอบ	26
4.3 ขนาดและลักษณะภายในของเม็ดไฮโดรเจลสูตร (ก) C5X-CaFe10 (ข) C10X-CaFe10 (ค) C15X-CaFe10	27
4.4 แบบจำลองการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนพอลิเล็กโทรไลต์ระหว่างไคโตซานกับแซนแทนกัม	28
4.5 แบบจำลองการเกิดสารเชิงซ้อนระหว่างแซนแทนกัมกับโลหะไอออน	28
4.6 พฤติกรรมการบวมตัวของเม็ดไฮโดรเจลที่ไม่มีการบรรจุพาราเซตามอลในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 อุณหภูมิ 25°C	29
4.7 เเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือของเม็ดไฮโดรเจลสูตรที่ไม่มีการบรรจุพาราเซตามอลในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 อุณหภูมิ 25°C	30
4.8 พฤติกรรมการบวมตัวของเม็ดไฮโดรเจลที่มีการบรรจุพาราเซตามอลในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 (ก) อุณหภูมิ 25°C (ข) อุณหภูมิ 37°C	30
4.9 แบบจำลองการเกิดสารประกอบโคออร์ดิเนชันระหว่างไคโตซานกับเพอร์ริกไอออน (Fe^{3+})	31
4.10 เเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือของเม็ดไฮโดรเจลสูตรที่มีการบรรจุพาราเซตามอลในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 (ก) อุณหภูมิ 25°C (ข) อุณหภูมิ 37°C	31
4.11 ค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือของเม็ดไฮโดรเจล (ก) สูตรที่ไม่บรรจุพาราเซตามอล (ข) สูตรที่บรรจุพาราเซตามอล	32
4.12 พฤติกรรมการบวมตัวของเม็ดไฮโดรเจลที่มีการบรรจุพาราเซตามอลในสารละลาย PBS อุณหภูมิ 37°C	33

สารบัญญภาพ (ต่อ)

ภาพที่	หน้า
4.13 เปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือของเม็ดไฮโครเจลสูตรที่มีการบรรจุยาพาราเซตามอลในสารละลาย PBS อุณหภูมิ 37°C	34
4.14 พฤติกรรมการบวมตัวของเม็ดไฮโครเจลที่มีการบรรจุยาพาราเซตามอลในสารละลาย SGF อุณหภูมิ 37°C	34
4.15 ค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือของเม็ดไฮโครเจลที่บรรจุยาพาราเซตามอลในสารละลาย SGF อุณหภูมิ 37°C	35
4.16 พฤติกรรมการบวมตัวของเม็ดไฮโครเจลที่มีการบรรจุยาพาราเซตามอลในสารละลายชนิดต่างๆ (ก) C5X-CaFe10P (ข) C10X-CaFe10P (ค) C15X-CaFe10P	35
4.17 กราฟมาตรฐานยาพาราเซตามอลในสารละลาย SGF	36
4.18 โมเดลของเม็ดไฮโครเจล	39
4.19 พฤติกรรมการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 (ก) อุณหภูมิ 25°C (ข) อุณหภูมิ 37°C	39
4.20 พฤติกรรมการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลในสารละลาย PBS อุณหภูมิ 37°C	40
4.21 พฤติกรรมการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลในสารละลาย SGF อุณหภูมิ 37°C	41
4.22 พฤติกรรมการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลสูตร C10X-CaFe10P ในสภาวะจำลองระบบย่อยอาหาร	42
4.23 โมเดลการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลสูตร C10X-CaFe10P ในสภาวะจำลองระบบย่อยอาหาร	42
4.24 ผลการเปรียบเทียบพฤติกรรมการบวมตัวในสภาวะจำลองระบบย่อยอาหาร	43
4.25 ผลการเปรียบเทียบเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือในสภาวะจำลองระบบย่อยอาหาร	44
4.26 ผลการเปรียบเทียบพฤติกรรมการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลในสารละลาย SGF อุณหภูมิ 37°C	44
4.27 ผลการเปรียบเทียบพฤติกรรมการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลในสภาวะจำลองระบบย่อยอาหาร	45

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญของงานวิจัย

ไฮโดรเจลเป็นวัสดุพอลิเมอร์ที่ประกอบด้วยสายโซ่โมเลกุลเชื่อมต่อกันเป็นโครงร่างตาข่าย โดยมีปริมาณอิสระอยู่ภายในและหมู่ฟังก์ชันที่ชอบน้ำ เช่น $-OH$, $-COOH$, $-NH_2$ เป็นต้น โครงร่างตาข่ายของไฮโดรเจลอาจเกิดจากพันธะโคเวเลนต์ หรือคลอสลิงค์ ที่แข็งแรง หรืออันตรกิริยาที่อ่อนกว่าพันธะโคเวเลนต์ เช่น อันตรกิริยาระหว่างประจุ พันธะไฮโดรเจน อันตรกิริยาของความไม่ชอบน้ำ หรือ แรงแวนเดอร์วาลส์ การมีองค์ประกอบหลักเป็นน้ำทำให้ไฮโดรเจลเหมาะกับการประยุกต์ใช้งานที่เกี่ยวข้องกับสิ่งมีชีวิต ทั้งในแง่ของความเข้ากันได้ระหว่างวัสดุกับเนื้อเยื่อ การย่อยสลายทางชีวภาพ และการขับถ่ายออกจากร่างกาย จึงสามารถนำไปใช้งานด้านการแพทย์ เช่น เป็นวัสดุปิดแผล รวมทั้งใช้บรรจุยาที่สามารถควบคุมการปลดปล่อย ในด้านการเกษตรใช้โรยในดินเพื่อเพิ่มความชุ่มชื้น แม้แต่ใช้ในชีวิตประจำวันยังมีการใช้งานที่หลากหลาย เช่น ผ้าอ้อมเด็กแบบใช้แล้วทิ้ง คอนแทคเลนส์ เป็นต้น

ไฮโดรเจลที่ใช้โดยทั่วไปทางอุตสาหกรรมส่วนมากเตรียมจากพอลิเมอร์สังเคราะห์ เช่น พอลิอะคริลิกแอซิด พอลิไวนิลอัลกอฮอล์ พอลิอะคริลาไมด์ ซึ่งมีข้อดีคือมีความแข็งแรงสูง แต่ย่อยสลายยาก และอาจมีมอนอเมอร์ตกค้าง เป็นอันตรายต่อมนุษย์และสิ่งแวดล้อม จึงมีความสนใจเลือกใช้พอลิเมอร์จากธรรมชาติซึ่งสามารถย่อยสลายทางชีวภาพได้ เช่น ไคโตซาน, อัลจิเนต, แชนแทนกัม เป็นต้น เพื่อลดปัญหาดังกล่าว ในปัจจุบันมีงานวิจัยมากมายที่ใช้พอลิเมอร์ที่มาจากธรรมชาติ หรือ ใช้พอลิเมอร์จากธรรมชาติร่วมกับพอลิเมอร์สังเคราะห์ เช่น ไคโตซานกับแชนแทนกัม [1-6], ไคโตซานกับอัลจิเนต [7], พอลิไวนิลอัลกอฮอล์กับแชนแทนกัม [8], พอลิไวนิลอัลกอฮอล์กับไคโตซาน [9-10] เป็นต้น

ในงานวิจัยนี้เป็นการศึกษาการเตรียมเม็ดไฮโดรเจลจากไคโตซานและแชนแทนกัม เนื่องจากโครงสร้างของไคโตซานมีหมู่ฟังก์ชันเป็นหมู่อะมิโน ส่วนแชนแทนกัมมีหมู่ฟังก์ชันเป็นหมู่คาร์บอกซิเลต จึงสามารถเกิดอันตรกิริยาระหว่างประจุ ได้แต่พันธะที่เกิดขึ้นนั้นมีความแข็งแรงไม่เพียงพอ ในงานวิจัยนี้จึงได้ทำการเติมสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ ($CaCl_2$) ซึ่งเป็นสารเชื่อมโยงแบบไคววเลนต์ [11] และสารละลายเฟอร์ริกซัลเฟตซึ่งเป็นสารเชื่อมโยงแบบไตรวาเลนต์ [12-13] เพื่อช่วยในการเชื่อมโยงทำให้มีการเชื่อมโยงที่แข็งแรงมากยิ่งขึ้น นอกจากนี้ในงานวิจัยยังได้ทำการศึกษาพฤติกรรมการบวมตัว ของเม็ดไฮโดรเจลและการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลซึ่งเป็นตัวแทนของยากลุ่มละลายน้ำได้ดีในสภาวะต่างๆ รวมถึงผลของความเข้มข้นของไคโตซาน และสารละลายเฟอร์ริกซัลเฟต ที่มีผลต่อพฤติกรรมการบวมตัวของเม็ดไฮโดรเจลและการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลในสภาวะต่างๆ

1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

1. เพื่อศึกษาการเตรียมเม็ดไฮโดรเจลโดยมีองค์ประกอบหลักเป็นไคโตซานและแซนแทน
2. เพื่อศึกษาพฤติกรรมการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลและการบวมตัวในสภาวะต่างๆ ได้แก่ สภาวะจำลองกรดในกระเพาะอาหาร (Simulated gastric fluid: SGF, pH 1.2) และสภาวะเลียนแบบลำไส้ (Simulated intestinal fluid: SIF) โดยใช้สารละลาย Phosphate buffer solution (PBS, pH 7.4) ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส
3. เพื่อศึกษาผลของความเข้มข้นของไคโตซาน และสารละลายเฟอริกซัลเฟตของเม็ดไฮโดรเจล ที่มีผลต่อการบวมตัวและการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลในสภาวะต่างๆ

1.3 ขอบเขตของงานวิจัย

- 1) เตรียมเม็ดไฮโดรเจลที่มีองค์ประกอบหลักเป็นไคโตซาน แซนแทนและยาพาราเซตามอล โดยใช้สารละลายแคลเซียมคลอไรด์ ร่วมกับสารละลายเฟอริกซัลเฟตเป็นสารเชื่อมโยง
- 2) ใช้ความเข้มข้นของไคโตซานและสารละลายเฟอริกซัลเฟตโมโนไฮเดรตที่ต่างกัน เพื่อศึกษาผลที่มีต่อการปลดปล่อยและการบวมตัว โดยเตรียมเม็ดไฮโดรเจลที่ได้จากสัดส่วนดังนี้
 - ไคโตซานเข้มข้น 0.5 และ 1.0 เปอร์เซ็นต์ โดยน้ำหนักต่อปริมาตร
 - ความเข้มข้นของสารละลายเฟอริกซัลเฟตโมโนไฮเดรตได้แก่ 0.6, 0.8, 1.0 โมลาร์
- 3) วัดขนาดเม็ดไฮโดรเจลที่ได้ด้วยกล้องจุลทรรศน์ดิจิทัล ก่อนและหลังการอบให้แห้ง
- 4) นำเม็ดไฮโดรเจลทั้งหมดมาทดสอบการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลและการบวมตัวในสภาวะต่างๆ ได้แก่ สภาวะจำลองกรดในกระเพาะอาหาร (simulated gastric fluid: SGF, pH 1.2) และสภาวะเลียนแบบลำไส้ (simulated intestinal fluid: SIF) โดยใช้สารละลาย Phosphate buffer solution (PBS, pH 7.4) โดยทดสอบที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- 1) สามารถเตรียมเม็ดไฮโดรเจลที่มีองค์ประกอบหลักเป็นพอลิเมอร์ชีวภาพได้
- 2) ทราบถึงพฤติกรรมการปลดปล่อยและการบวมตัวของเม็ดไฮโดรเจลในสภาวะต่างๆ
- 3) ทราบถึงปัจจัยความเข้มข้นของไคโตซานที่ส่งผลต่อพฤติกรรมการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลและการบวมตัวของเม็ดไฮโดรเจล

บทที่ 2

ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 ไฮโดรเจล (Hydrogels)

ไฮโดรเจลเป็นพอลิเมอร์ที่มีลักษณะเป็นโครงร่างตาข่ายสามมิติ เมื่ออยู่ในน้ำจะเกิดการบวมตัวและสามารถยึดนํ้าเอาไว้ในโครงสร้างโดยยังรักษาสภาพโครงร่างตาข่าย และสามารถหดตัวได้เมื่อมีการสูญเสียโมเลกุลของนํ้าออกไป โดยปกติไฮโดรเจลจะไม่สามารถละลายในตัวทำละลายทุกชนิด โครงสร้างของไฮโดรเจลประกอบด้วย 2 ส่วนหลัก ได้แก่ ส่วนที่สามารถเกิดอันตรกิริยา (Interaction) กับโมเลกุลของนํ้าหรือเรียกว่าส่วนที่ชอบนํ้า (Hydrophilic group) เช่น หมู่ $-OH$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-CONH-$ และ $-SO_3H$ เป็นต้น และส่วนที่ไม่ชอบนํ้า (Hydrophobic group) เช่น หมู่ $-CH_2-$ และ $-CH_3$ เป็นต้น ซึ่งระหว่างสายโซ่มีการเชื่อมต่อกันด้วยพันธะโคเวเลนต์, พันธะไฮโดรเจน หรืออันตรกิริยาระหว่างหมู่ต่าง ๆ ในสายโซ่ประกอบกันเป็นสายโซ่ยาวจำนวนมากและโมเลกุลมีการพันตัวกันหรือขดตัวกันอยู่ทำให้ภายในโครงสร้างโดยรวมเกิดรูพรุนขนาดเล็กมากมายและยังทำให้ไฮโดรเจลสามารถคงรูปอยู่ในสภาพที่บวมตัวได้ ส่วนไฮโดรเจลในสภาพที่แห้งเรียกได้อีกอย่างว่า เซโรเจล (Xerogel) โดยความสามารถในการบวมตัวของไฮโดรเจลนั้นขึ้นกับความชอบนํ้า (Hydrophilicity) ของสายโซ่พอลิเมอร์ในโครงสร้างรวมถึงความหนาแน่นของการเชื่อมโยง (Crosslink density) ไฮโดรเจลสามารถนำมาประยุกต์ใช้งานได้หลากหลาย เช่น ในทางการแพทย์ ใช้เป็นแผ่นปิดบาดแผล, ศัลยกรรมตกแต่ง, เนื้อเยื่อเทียม, ใช้ในการนำส่งยา เป็นต้น ด้านการเกษตรกรรม ใช้โรยในดินเพื่อเพิ่มความชุ่มชื้น, ใช้แทนดินในการเลี้ยงต้นไม้ประเภทไม้กระถางและพุ่มต่าง, ใช้ในการเคลือบเมล็ดพันธุ์ เป็นต้น ในชีวิตประจำวัน เช่น ผลิตเป็นผ้าอนามัย, คอนแทกเลนส์, แผ่นเจลลดไข้ เป็นต้น

ไฮโดรเจลสามารถบวมตัวแต่ไม่ละลายในนํ้าเนื่องจากโครงสร้างของไฮโดรเจลประกอบด้วยส่วนที่ชอบนํ้าและส่วนที่ไม่ชอบนํ้า เมื่อนํ้าไฮโดรเจลไปแช่นํ้า โมเลกุลของนํ้าสามารถแพร่ผ่านและแทรกเข้าไปอยู่ในบริเวณที่ว่างหรือรูพรุนภายในโครงสร้างไฮโดรเจลเนื่องจากแรงดันออสโมติก (Osmotic pressure) จะผลักดันนํ้าให้แทรกเข้าไประหว่างสายโซ่ของไฮโดรเจลซึ่งโมเลกุลนํ้าบางส่วนจะเกิดอันตรกิริยากับสายโซ่พอลิเมอร์ทำให้สายโซ่พอลิเมอร์เกิดการขยายตัวและปรับโครงสร้างเข้าสู่สมดุลใหม่ ไฮโดรเจลเมื่อขยายตัวเต็มที่จะไม่แยกขาดออกจากกันเนื่องจากโครงสร้างภายในประกอบด้วยพอลิเมอร์ที่มีความยาวจำกัดและยึดกันด้วยพันธะโคเวเลนต์ โดยมีตัวเชื่อมต่อสายโซ่ (Crosslinker) เป็นตัวช่วยยึดระหว่างสายโซ่พอลิเมอร์ไว้

เมื่อไฮโดรเจลเกิดการบวมตัวในนํ้า นํ้าที่อยู่ภายในไฮโดรเจลจะมี 2 ลักษณะใหญ่ ๆ ดังต่อไปนี้

- 1) Free water คือ น้ำที่อยู่บริเวณผิวนอกไฮโดรเจล ซึ่งไม่เกิดพันธะไฮโดรเจนกับสายโซ่พอลิเมอร์ โมเลกุลสามารถเคลื่อนที่ได้ง่าย
- 2) Bound water คือ น้ำที่เกิดพันธะไฮโดรเจนกับสายโซ่พอลิเมอร์เป็นโมเลกุลน้ำที่เคลื่อนที่ได้ยาก ต้องใช้พลังงานความร้อนสูงในการเอาน้ำออกจากโครงสร้างไฮโดรเจล

ปัจจัยที่มีผลต่อการบวมตัวของไฮโดรเจลมีดังนี้คือ

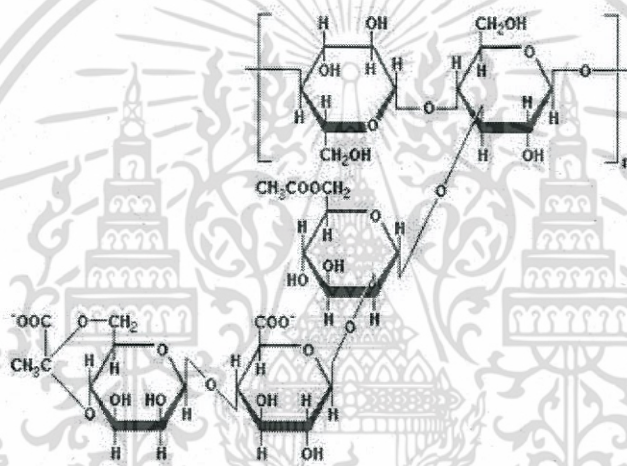
- 1) แรงดันออสโมติก เนื่องจากปริมาณน้ำภายในและภายนอกไฮโดรเจลมีไม่เท่ากันจึงทำให้เกิดความแตกต่างของแรงดันออสโมติก ดังนั้นน้ำจากภายนอกจึงแพร่เข้าไปในช่องว่างหรือรูพรุนของไฮโดรเจลถ้าแรงดันออสโมติกแตกต่างกันมากน้ำก็จะเคลื่อนที่เข้าไปในไฮโดรเจลมากขึ้น
- 2) อันตรกิริยาระหว่างน้ำกับสายโซ่ไฮโดรเจลถ้าพอลิเมอร์มีโครงสร้างที่สามารถเกิด อันตรกิริยากับน้ำได้มาก เช่น เมื่อเกิดพันธะไฮโดรเจนขึ้นหรือแรงดึงดูดระหว่างขั้วจะทำให้น้ำแพร่เข้าสู่โครงสร้างได้มากขึ้นทำให้ไฮโดรเจลเกิดการบวมตัวได้ดี
- 3) ความหนาแน่นของการเชื่อมโยงระหว่างสายโซ่พอลิเมอร์ถ้าการเชื่อมโยงมีปริมาณมากจะทำให้สายโซ่อยู่ใกล้กันมีช่องว่างระหว่างสายโซ่น้อยลงเสมือนเป็นการเพิ่มแรงต้านทานในการขยายตัวของไฮโดรเจลทำให้ความสามารถในการบวมตัวนั้นลดลง
- 4) ความยืดหยุ่นของสายโซ่หากโซ่มีความยืดหยุ่นมากโมเลกุลของน้ำสามารถแทรกเข้าไประหว่างสายโซ่ได้ง่ายและมีแรงต้านการขยายตัวของสายโซ่น้อย ทำให้ปริมาณน้ำสมดุลมีค่าสูงและเกิดการบวมตัวได้มาก

2.2 แชนแทนกัม (Xanthan Gum)

แชนแทนกัม เป็นพอลิแซคคาไรด์ชนิดหนึ่งที่ได้จากการหมักด้วยน้ำตาลกลูโคสหรือซูโคสด้วยเชื้อแบคทีเรียบริสุทธิ์ คือ *Xanthomonas campestris* หลังจากกระบวนการหมักแล้วจะนำมาตกตะกอนด้วยไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์เพื่อแยกเอาแชนแทนกัมออกมาทำให้แห้งและบดให้ละเอียด แชนแทนกัมสามารถนำมาใช้เป็นสารเติมแต่งในอาหารและเป็นสารที่ช่วยปรับปรุงสมบัติการไหลได้

แชนแทนกัมเป็นเฮเทอโรพอลิแซคคาไรด์ (Heteropolysaccharide) ที่ประกอบด้วย Glucose, Mannose และ Glucuronic acid ในอัตราส่วน 2.8:3:2 มีหมู่อะซิดิลประมาณ 4.7% และกรดไพรูวิก (Pyruvic acid) ประมาณ 3% โครงสร้างทางเคมีของแชนแทนกัมนี้มีสายโซ่หลักเป็นกลูโคส ซึ่งเชื่อมต่อกันที่ตำแหน่ง 1, 4 β -D-glucose โดยมีสายโซ่ข้างเคียงต่ออยู่ที่ตำแหน่ง (1 \rightarrow 2) หรือ (1 \rightarrow 3) เป็น ไตรแซคคาไรด์ที่ประกอบด้วย α -D-mannose ซึ่งมีหมู่อะซิดิลในโครงสร้างที่ตำแหน่งที่ 6, β -D-glucuronic และ Terminal β -D-mannose แสดงดังภาพที่ 2.1

แซนแทนกัมสามารถละลายได้ทั้งในน้ำเย็นและน้ำร้อน สารละลายของแซนแทนกัมที่มีสารที่มีสมบัตินำไฟฟ้า (Electrolyte) ผสมอยู่เล็กน้อย จะมีคุณสมบัติในการรักษาเสถียรภาพทางความร้อน (Thermal stability) ที่ดีมากและมีความหนืดคงที่ในช่วงอุณหภูมิ -18°C ถึง 80°C และความหนืดคงที่ในช่วงพีเอช 1-13 นอกจากนี้สารละลายแซนแทนกัมยังมีสมบัติเป็นซูโดพลาสติก (Pseudoplastic) ซึ่งมีความสำคัญต่อกลิ่น ลักษณะปรากฏ และความรู้สึกเมื่ออาหารอยู่ในปาก คือ ความหนืดของสารละลายจะลดลงเมื่อมีแรงเฉือนเพิ่มขึ้น ซึ่งมีประโยชน์ต่อการใช้งานในอุตสาหกรรมอาหารและแซนแทนกัมจะไม่มีสมบัติเป็น Gelling agent แต่สามารถเกิด Thermoreversible gel ที่มีความยืดหยุ่นได้เมื่อใช้ร่วมกับโกลด์สปิงกัม และเมื่อร่วมกับกัวร์กัมจะให้สารละลายที่มีความหนืดสูง



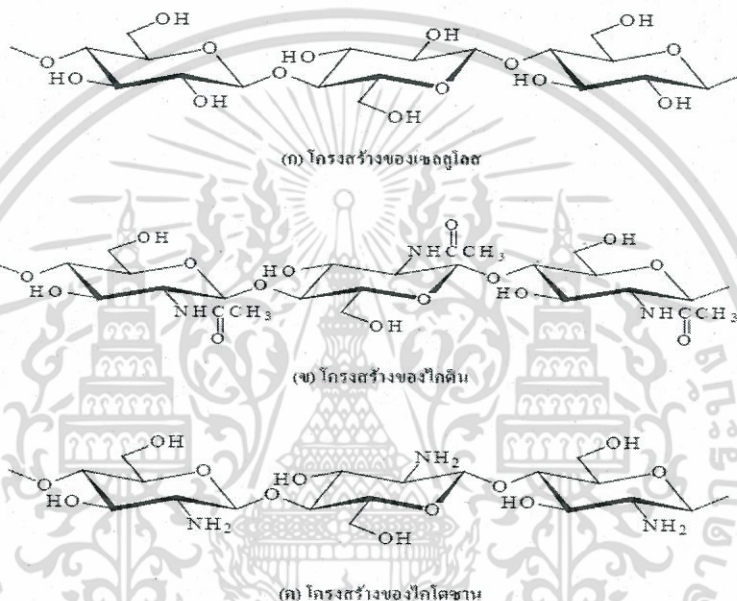
ภาพที่ 2.1 โครงสร้างโมเลกุลของแซนแทนกัม

2.3 ไคตินและไคโตซาน (Chitin and Chitosan)

ไคตินเป็นพอลิเมอร์ ประเภทพอลิแซคคาไรด์เชิงเส้นตรงมีโครงสร้างทางเคมีคล้ายกับเซลลูโลส โดยมีการเชื่อมโยงแบบ $\beta(1 \rightarrow 4)$ แต่แตกต่างกันตรงที่หมู่ไฮดรอกซิลที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2 โดยเซลลูโลสจะประกอบด้วยหมู่ไฮดรอกซิล ส่วนไคตินจะประกอบด้วยหมู่ Acetylated amino ดังแสดงในภาพ 2.2 (ก) และ (ข) ตามลำดับ เนื่องจากไคตินเป็นพอลิเมอร์ที่ไม่มีประจุทำให้ไม่สามารถละลายในตัวทำละลายที่มีขั้วและไม่มีขั้วได้ดังนั้นจึงมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของไคตินที่สกัดได้โดยวิธีทางเคมีให้เป็นสารใหม่ที่เรียกว่า ไคโตซาน ซึ่งในธรรมชาติไคตินจะประกอบด้วยหน่วยที่มีหมู่ Acetylated amino ประมาณ 84 % ส่วนที่เหลืออีก 16 % เป็นหน่วยที่กำจัดหมู่ Acetyl

ไคโตซาน เป็นพอลิเมอร์ของน้ำตาลกลูโคสที่มีหมู่อะมิโน จัดเป็นอนุพันธ์ของไคติน ซึ่งเกิดจากการกำจัดหมู่อะซิทธิลของน้ำตาล N-acetyl-D-glucosamine ในสารละลายต่างเข้มข้นออกเรียกว่า

Deacetylation ดังแสดงในภาพ 2.2 (ค) โดยปกติแล้วไคโตซานที่ได้จะมีส่วนผสมของน้ำตาล N-acetyl-D-glucosamine และ Glucosamine อยู่ในสายพอลิเมอร์เดียวกัน ซึ่งระดับการกำจัดหมู่อะซิทิล (Degree of Deacetylation, %DD) ประมาณ 60-100% ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับแหล่งที่มาของไคตินและขั้นตอนการสังเคราะห์ไคโตซาน หมู่อะมิโนในไคโตซานมีค่า pKa ประมาณ 6.5 ทำให้ไคโตซานมีประจุบวกในสภาวะสารละลายกรดหรือกลาง โดยที่ความหนาแน่นของประจุขึ้นกับค่าพีเอชและ %DD ไคโตซานทำหน้าที่เป็นสารยึดติดชีวภาพซึ่งสามารถยึดติดกับพื้นผิวที่มีประจุลบได้ดี



ภาพที่ 2.2 โครงสร้างทางเคมี เซตูลอส ไคตินและไคโตซาน

2.3.1 สมบัติทางเคมี และกายภาพของไคตินและไคโตซาน

ไคตินและไคโตซานที่ผลิตจากวัตถุดิบที่แตกต่างกันย่อมส่งผลทำให้มีสมบัติทางเคมีและกายภาพที่ไม่เหมือนกัน ดังนั้นการตรวจสอบสมบัติทางเคมีและกายภาพของไคตินและไคโตซานสามารถบ่งบอกถึงคุณภาพของไคตินและไคโตซานได้ ซึ่งสามารถสรุปสมบัติทางเคมีและกายภาพของไคตินและไคโตซานได้ดังนี้

1) การละลาย (Solubility) ไคตินไม่สามารถละลายในน้ำ กรดเจือจาง ต่างเจือจางและเข้มข้น แอลกอฮอล์ และตัวทำละลายอินทรีย์อื่นๆ แต่สามารถละลายได้ในกรดไฮโดรคลอริกเข้มข้น (HCl) กรดซัลฟูริกเข้มข้น (H_2SO_4) กรดฟอสฟอริก (78-97%) กรดฟอร์มิก ส่วนไคโตซานไม่สามารถละลายในน้ำ ต่างและตัวทำละลายอินทรีย์ แต่สามารถละลายในกรดอินทรีย์เกือบทุกชนิดที่มีค่าพีเอช น้อยกว่า 6 เช่น กรดอะซิติก (CH_3COOH) กรดฟอร์มิก ($HCOOH$) สำหรับกรดอินทรีย์ เช่น กรดไนตริก (HNO_3) กรดไฮโดร-

คลอริก (HCl) กรดเปอร์คลอริก (HClO₄) และกรดฟอสฟอริก (H₃PO₄) สามารถละลายไคโตซานได้ แต่ต้องให้ความร้อนที่อุณหภูมิสูงปานกลางและมีการปั่นกวน

2) ระดับการกำจัดหมู่อะซิทิล (Degree of deacetylation, %DD) ซึ่งเป็นปัจจัยพื้นฐานทางโครงสร้างที่มีความสำคัญต่อสมบัติของไคโตซาน เช่น การละลาย ความหนืดและการดูดความชื้น ซึ่งมีผลต่อการนำไปประยุกต์ใช้เนื่องจากไคตินและไคโตซานเป็นโคพอลิเมอร์ระหว่างสองมอนอเมอร์ของ N-acetyl-D-glucosamine และ D-glucosamine ถ้าค่า Degree of Deacetylation ต่ำ จะแสดงสมบัติเด่นของไคติน ในทางตรงกันข้ามถ้าค่า Degree of Deacetylation สูง จะแสดงสมบัติเด่นของไคโตซาน

3) ความหนืด (Viscosity) ค่าความหนืดของสารละลายไคโตซานขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่างเช่น Degree of deacetylation น้ำหนักโมเลกุล ความเป็นกรด-ด่าง และอุณหภูมิ โดยทั่วไปความหนืดจะลดลงเมื่ออุณหภูมิเพิ่มขึ้น แต่ชนิดของกรดที่ใช้และการเปลี่ยนแปลงค่าพีเอชของสารละลายพอลิเมอร์จะให้ผลความหนืดแตกต่างกัน เช่น ความหนืดของไคโตซานในกรดอะซิติกจะเพิ่มขึ้นเมื่อค่าพีเอชลดลง แต่ความหนืดของไคโตซานในกรดไฮโดรคลอริกจะเพิ่มขึ้นเมื่อค่าพีเอชเพิ่มขึ้น

2.4 ระบบเชื่อมโยงด้วยประจุ

พอลิแซคคาไรด์ที่มีหมู่คาร์บอกซิเลต สามารถเชื่อมโยงทางประจุด้วยพันธะไอออนิกได้ โดยการเชื่อมโยงบแบบโมโนวาเลนต์ เช่น Ag⁺ โดยมีการเกิดโคออร์ดิเนชันร่วม, ไคววาเลนต์ เช่น Cu²⁺ และ Ca²⁺ หรือแบบไตรวาเลนต์ เช่น Al³⁺ และ Fe³⁺ การเชื่อมโยงประจุแบบโมโนวาเลนต์ สามารถใช้ซิลเวอร์ไนเตรต (AgNO₃) เป็นสารก่อก้อนระเชื่อมโยงบได้ เนื่องจากมีงานวิจัยเกี่ยวกับการเติมซิลเวอร์ไอออนลงในพอลิเอมิกแอซิด (Poly(amic acid)) โดยเกิดการแลกเปลี่ยนไอออน (Ion exchange) ได้เป็นซิลเวอร์คาร์บอกซิเลต

นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยที่พบว่าซิลเวอร์ไนเตรตสามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับไคโตซานได้ในสถานะที่ไม่รุนแรงอย่างเช่น อุณหภูมิห้อง และใช้เวลาในการเกิดปฏิกิริยาค้น โดยซิลเวอร์ไอออนจะเกิดโคออร์ดิเนชันกับคู่อิเล็กตรอน (Electron pair) ที่ไนโตรเจนของหมู่เอมีนในโครงสร้างไคโตซาน

การเชื่อมโยงประจุแบบไคววาเลนต์ เช่น แคลเซียมคลอไรด์ (CaCl₂) สามารถใช้เป็นสารเชื่อมโยงได้ แคลเซียมคลอไรด์เป็นสารละลายที่ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น ไม่เป็นพิษ จึงนิยมใช้งานกันอย่างแพร่หลาย D.Bergmann และคณะ [15] ได้เสนอแบบจำลองของการเกิดสารเชิงซ้อนระหว่างแชนแทนกัมและ Divalent cation เช่น Ca²⁺, Mg²⁺, Mn²⁺, Fe²⁺, Cu²⁺, Zn²⁺, Cd²⁺ และ Pb²⁺ โดยจะเกิดขึ้นที่หมู่คาร์บอกซิเลตของไพรูเวต (Pyruvate unit)

การเชื่อมโยงประจุแบบไตรวาเลนต์ เช่น เฟอร์ริกซัลเฟต (Fe₂(SO₄)₃) สามารถใช้เป็นสารก่อก้อนระเชื่อมโยงบได้ โดยมีงานวิจัยเกี่ยวกับการเชื่อมโยงแชนแทนกัมด้วยเฟอร์ริกซัลเฟตเพื่อใช้เป็น Bingham

plastic-fluid plug หรือ อุปกรณ์ที่ทำจากของไหลแบบบิงแฮมพลาสติกในการขจัดคราบในระบบท่อ ส่วนประกอบของสารเป็น น้ำ และแซนแทนกัมที่ถูกเชื่อมโยง โดยที่ของไหลแบบบิงแฮมพลาสติกคือของไหลแบบนอนนิวโตเนียน (Non Newtonian fluid) ชนิดหนึ่ง ที่มีสมบัติพิเศษคือ เมื่อไม่มีแรงกระทำจะมีพฤติกรรมเหมือนของแข็งคือไม่มีการไหล แต่จะเริ่มไหลเมื่อมีแรงค่าหนึ่งมากระทำ ซึ่งแรงดังกล่าวต้องมากกว่าแรงที่เรียกว่า Yield value ตัวอย่างของไหลประเภทนี้ได้แก่ มายองเนส วิปป์ครีม เป็นต้น วิธีการคือทำการผสมเฟอร์ริกซัลเฟตกับสารละลายแซนแทนกัมที่อุณหภูมิห้อง ปรับค่าพีเอชด้วยสารละลายกรดไฮโดรคลอริกหรือสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ โดยการเชื่อมโยงจะเกิดขึ้นที่ค่าพีเอชช่วง 2-13 และจะเกิดผ่านหมู่คาร์บอกซิลิกของแซนแทนกัม ไอออนของเหล็ก (Fe^{3+}) จะเกิดเป็นสารเชิงซ้อนกับหมู่คาร์บอกซิลิกบนสายโซ่หลักของแซนแทนหลายหมู่ทำให้สายโซ่ของแซนแทนกัมเกิดการเชื่อมโยงกันเอง หรือเชื่อมโยงกับสายโซ่อื่นเกิดเป็นเจลขึ้น

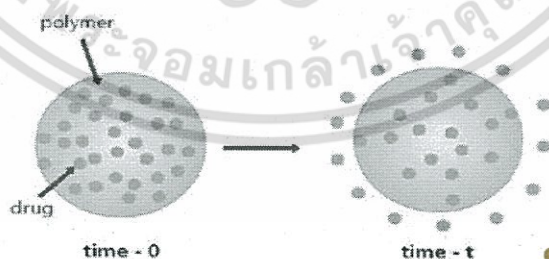
2.5 การปลดปล่อยยา (Controlled release, CR)

เป็นการออกแบบให้มีการปลดปล่อยยาในอัตราคงที่และความเข้มข้นของยาไม่เปลี่ยนแปลงตามเวลาเมื่อมีการดูดซับสาร การควบคุมการปลดปล่อย (CR) มีหลากหลายรูปแบบ แต่ทั้งหมดรวมเรียกว่า Modified release โดยแบ่งได้ดังนี้

2.5.1 Membrane controlled device

ยาทั้งหมดหรือบางส่วนจะถูกกักเก็บอยู่ภายในส่วนกักเก็บยา (Drug reservoir) ที่ผิวหน้าถูกเคลือบหรือห่อหุ้มด้วยพอลิเมอร์ ซึ่งทำหน้าที่ในการควบคุมการปลดปล่อยยาออกสู่ภายนอกแบ่งออกเป็น

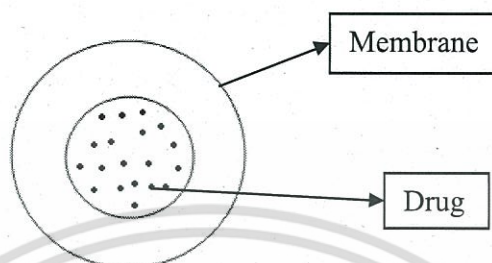
1) Membrane diffusion ใช้พอลิเมอร์ที่ไม่ละลายน้ำแต่เกิดการบวมตัวทำให้เกิดรูพรุนเพื่อให้ยาแพร่ผ่านรูพรุนของพอลิเมอร์



ภาพที่ 2.3 ลักษณะการปลดปล่อยยา [16]

2) Membrane dissolution ยาจะถูกปลดปล่อยออกมาโดยการละลายอย่างช้าๆ ทำให้การออกฤทธิ์ของยายาวนานขึ้น ทำได้โดยการเคลือบอนุภาคยาด้วยสารที่ละลายช้า เมื่อผิวหน้าที่เคลือบไว้ละลาย

หมด ตัวยาที่จะถูกปล่อยออกมา การควบคุมอัตราเร็วในการละลายของยาขึ้นกับความหนาและความเร็วในการละลายของสารเคลือบ



ภาพที่ 2.4 ลักษณะของ Membrane dissolution

2.5.2 Matrix device

ตัวยาที่ต้องการปลดปล่อยจะกระจายตัวอยู่ในพอลิเมอร์ แบ่งเป็น

- 1) Matrix diffusion ตัวยาจะกระจายสม่ำเสมออยู่ภายในส่วนกักเก็บยา (Drug-reservoir) ที่เป็นพอลิเมอร์
- 2) Matrix dissolution ผสมพอลิเมอร์ที่ละลายได้เข้าไปในเม็ดยา เพื่อลดการละลายให้ช้าลงตัวยาจะละลายออกมาช้าๆ พร้อมกับการกร่อนหรือการละลายของพอลิเมอร์
- 3) Osmosis device ปลดปล่อยยาโดยอาศัยความดันออสโมซิสเป็นแรงขับเคลื่อนออกจากระบบนำส่งยา โดยมีเยื่อเลือกผ่านและปริมาณตัวยารวมทั้งเกลือในระบบเป็นตัวควบคุมความดันออสโมซิส อัตราการปลดปล่อยขึ้นอยู่กับขนาดของรูเปิด ค่าสัมประสิทธิ์การซึมผ่าน ความหนาของเมมเบรน และความต่างของแรงดันออสโมติกทั้งในและนอกเม็ดยา
- 4) Compression coated tablet เม็ดยาอัดเป็นชั้น 2-3 ชั้น โดยให้ชั้นที่ต้องการปลดปล่อยอยู่ตรงกลาง ส่วนชั้นบนและล่างเป็นพอลิเมอร์ เพื่อควบคุมการปลดปล่อย
- 5) Rupturable pulsatile release tablet ยาจะถูกปล่อยออกมาตามช่วงเวลาที่ต้องการ โดยมีส่วนประกอบหลักคือ ชั้นที่แตกออก (Rupturable layer) ชั้นที่บวม (Swelling layer) และตัวยา (Drug core) ปัจจุบันมีการนำมาใช้ในการนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่ (Colon specific drug delivery system) ซึ่งทำให้ปลดปล่อยยาเฉพาะช่วงที่ร่างกายต้องการ และลดอาการข้างเคียงจากยาได้
- 6) Floating tablet ยาลอยได้ในกระเพาะ เนื่องจากมีความหนาแน่นน้อยกว่า Gastric fluid จึงออกฤทธิ์ได้นาน

7) Ion exchange resin ใช้กับตัวยาที่มีประจุ โดยใช้ Resin ที่มีประจุตรงกันข้ามกับตัวยาจับตัวยาไว้ เมื่อยาอยู่ในกระเพาะจะเกิดการแลกเปลี่ยนไอออนระหว่างยากับไอออนในกระเพาะ เช่น H^+ , Cl^- เป็นต้น ทำให้ Resin ปลดปล่อยยาออกมาแต่ยาต้องเดินทางผ่าน Resin matrix ทำให้ปลดปล่อยออกมาได้ช้าลง

2.5.3 ปัจจัยที่มีผลต่อการปลดปล่อยยาจากเมตริกซ์ [17]

แบ่งเป็นปัจจัยเกี่ยวกับพอลิเมอร์และไม่ใช้พอลิเมอร์ ดังนี้

2.5.3.1 ปัจจัยเกี่ยวกับพอลิเมอร์

1.) อัตราการไฮเดรชันของพอลิเมอร์

การไฮเดรชันและการเกิดเจลที่รวดเร็วของพอลิเมอร์มีความสำคัญต่อการควบคุมการปลดปล่อยยา โดยชั้นเจลนี้ต้องเกิดขึ้นเร็วกว่าการละลายของยาและสารผสมอื่นๆ

2.) ความหนืดของพอลิเมอร์ (Viscosity)

ความหนืดของพอลิเมอร์สัมพันธ์กับน้ำหนักโมเลกุล โดยพอลิเมอร์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลมากกว่าจะเกิดชั้นเจลที่มีความหนืดและความแข็งแรงมากกว่า ส่งผลให้การบวมตัวและความต้านทานต่อการกร่อน (Erosion) มากกว่าทำให้การปลดปล่อยตัวยาช้าลง โดยพอลิเมอร์ที่มีความหนืดต่ำเหมาะสำหรับยาที่ไม่ค่อยละลายน้ำ โดยเกิดการกร่อนเป็นหลัก ส่วนพอลิเมอร์ที่มีความหนืดสูงเหมาะสำหรับยาที่ละลายน้ำดี เนื่องจากเกิดการแพร่ของยาได้ง่าย

3.) ปริมาณพอลิเมอร์

ปริมาณพอลิเมอร์มีความสำคัญต่อการควบคุมการปลดปล่อยยามากกว่าความหนืดและขนาดอนุภาค โดยปกติการเพิ่มปริมาณพอลิเมอร์มักทำให้ความพรุน (Porosity) ในเมตริกซ์น้อยลงอัตราการปลดปล่อยยาจะช้าลงด้วย K. Mitchell และคณะ [18] เสนอว่าการเพิ่มปริมาณพอลิเมอร์ทำให้การเกี่ยวพันกันของสายโซ่พอลิเมอร์มากขึ้นส่งผลให้อัตราการแพร่ของยาลดลง นอกจากนี้การเพิ่มปริมาณพอลิเมอร์ยังทำให้เกิดชั้นเจลที่หนาและหนืดขึ้น จึงมีความต้านทานต่อการแพร่และการกร่อนทำให้การปลดปล่อยยาช้าลง ทั้งนี้อัตราส่วนของยาต่อพอลิเมอร์ก็เป็นปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งในการควบคุมการปลดปล่อยยาเช่นกัน ในกรณียาที่ละลายน้ำได้เมื่ออัตราส่วนปริมาณยามากขึ้น เมตริกซ์จะมีรูพรุนมากขึ้นส่งผลให้การปลดปล่อยยาเร็ว

4.) หมู่แทนที่ในพอลิเมอร์ (Substitution)

ชนิดของหมู่แทนที่ (Substitution type) มีผลต่ออัตราการปลดปล่อยยา โดยการมีหมู่แทนที่ไม่ชอบน้ำ (Hydrophobic groups) เช่น Methoxyl จะทำให้เกิดการไฮเดรชันช้าลงเนื่องจากปริมาณพันธะไฮโดรเจนภายในและระหว่างอนุภาคลดลง

5.) ขนาดอนุภาคของพอลิเมอร์

ขนาดอนุภาคของพอลิเมอร์มีผลต่ออัตราการไฮเดรชันของพอลิเมอร์และอัตราการปลดปล่อยยา โดยอนุภาคขนาดเล็กจะมีพื้นที่ผิวที่จะสัมผัสกับตัวกลางมากทำให้เกิดเป็นเจลได้รวดเร็วและมักจะมีการควบคุมการปลดปล่อยยาที่ดีกว่า ในขณะที่อัตราการปลดปล่อยยาจะเร็วขึ้นเมื่ออนุภาคของพอลิเมอร์มีขนาดใหญ่ และถ้าขนาดใหญ่มากก็อาจเกิดการปลดปล่อยยาอย่างรวดเร็ว (Burst release) ได้โดย Burst release เกิดจากการลดลงของการบวมตัว, ความหนืดของชั้นเจล และอัตราการเกิดเจล

2.5.3.2 ปัจจัยที่ไม่ใช่พอลิเมอร์

1) ปัจจัยจากยา

สมบัติของตัวยา เช่น ขนาดอนุภาค น้ำหนักโมเลกุล และค่าการละลาย มีผลต่อการปลดปล่อยยาจากเมทริกซ์ได้ J. L. Ford และคณะ [19] พบว่าการเพิ่มขนาดอนุภาคของยาสามารถลดอัตราการปลดปล่อยยาได้ แต่จะพบเมื่อใช้พอลิเมอร์ในปริมาณค่าเท่ากัน ซึ่งน่าจะเป็นผลของอัตราการละลายที่ช้าลงของอนุภาคใหญ่ เนื่องจากมีอัตราส่วนพื้นที่ผิวของอนุภาคยาต่อน้ำน้อยลง M. M. Talukdar และคณะ [20] เสนอว่ายาละลายน้ำได้ที่มีน้ำหนักโมเลกุลน้อยจะแพร่ผ่านชั้นเจลได้เร็วกว่ายาที่มีน้ำหนักโมเลกุลมาก นอกจากนี้ยังพบว่ายาละลายน้ำได้มีอัตราการปลดปล่อยเร็วกว่ายาที่ไม่ค่อยละลายน้ำ เนื่องจากกลไกการปลดปล่อยที่ต่างกัน K. Tahara และคณะ [21] อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างค่าการละลายของยากับกลไกการปลดปล่อยยา โดยแบ่งเป็น 3 กรณี คือ

1. ยาที่ละลายน้ำไม่ดี อัตราการละลายของยาน้อยกว่าอัตราการกร่อนของเมทริกซ์ ดังนั้น Matrix dissolution จึงเป็นกลไกหลักในการปลดปล่อยยา
2. ยาที่มีค่าการละลายอยู่ในช่วง 0.5-5 mg/ml อัตราการละลายขึ้นอยู่กัทั้งอัตราการกร่อนของเมทริกซ์และอัตราการแพร่ผ่านของ Medium ซึ่งอัตราการละลายจะเพิ่มขึ้นเมื่อยามีค่าการละลายมากขึ้น
3. ยาที่ละลายน้ำได้ดีมาก (>5 mg/ml) อัตราการละลายเท่ากับอัตราการแพร่ผ่านของตัวกลาง ซึ่งยาเหล่านี้จะเพิ่มอัตราการปลดปล่อยยาผ่านทั้งกลไกการแพร่ (Diffusion) และการกร่อน (Erosion) โดยจะทำตัวเป็นช่องเล็กๆ (Microcavities) ในชั้นเจล ทำให้เจลมีรูพรุนมากขึ้นและไม่แข็งแรง จึงเกิดการปลดปล่อยยาอย่างรวดเร็ว (Burst release) เนื่องจากยาที่อยู่ผิวเม็ดยาถูกปลดปล่อยออกมาทันทีที่สัมผัสกับตัวกลาง ดังนั้นในช่วง 2-3 ชั่วโมงแรกจึงมักจะพบอัตราการปลดปล่อยยาที่ค่อนข้างสูง อย่างไรก็ตามมีงานวิจัยที่พบว่าการใช้ยาละลายน้ำบางชนิดทำให้เกิดการปลดปล่อยยาที่ช้าลง ซึ่งคาดว่ายาเหล่านี้จะเกิดอันตรกิริยากับเมทริกซ์เมื่อน้ำแทรกตัวเข้าไปในโครงสร้างและเกิดเป็นเจลทำให้ยาละลายออกมาได้น้อย ซึ่งยาที่ละลายน้ำได้น้อยจะไม่เกิดเป็นเจลร่วมกับเมทริกซ์และละลายออกมาได้มากกว่าทำให้มีการปลดปล่อยยาเร็วกว่า

2) สารตัวเติมอื่น (Additives)

เมตริกซ์ที่ประกอบด้วยสารตัวเติมที่บวมตัวแต่ไม่ละลายน้ำจะปลดปล่อยยาในช่วงต้นได้ อย่างรวดเร็วกว่าเมตริกซ์ที่ประกอบด้วยสารตัวเติมที่ละลายน้ำ และจะปลดปล่อยยาช้าลงเมื่อเวลาผ่านไป เนื่องจากสารตัวเติมเหล่านี้ไปขัดขวางการเกิดเจล แต่ต่อมาเมื่อมีการศึกษารายงานว่าการใช้เมตริกซ์ที่ประกอบด้วยสารตัวเติมที่บวมตัวแต่ไม่ละลายน้ำ (Dicalcium phosphate) ไม่ขัดขวางการเกิดเจล และยังพบว่าเมตริกซ์ที่ประกอบด้วยสารตัวเติมที่ละลายน้ำ เช่น แลคโตส ทำให้การปลดปล่อยยาเร็วกว่า ซึ่ง G. S. Rekhi และคณะ [22] อธิบายว่าเป็นผลจากการละลายของแลคโตส ทำให้ความแข็งแรงของชั้นเจลลดลง M. Levina และ A. R. Rajabi-Siahboomi [23] พบว่าการใช้ partially pregelatinised starch (Starch 1500[®]) สามารถลดอัตราการปลดปล่อยยาได้ ซึ่งเป็นผลจากการที่แป้งชนิดนี้เข้าไปอยู่ในโครงสร้างของชั้นเจล อย่างไรก็ตามการใช้สารหล่อลื่น (Lubricant) ปริมาณสูงๆ อาจจะทำให้ความแข็งแรงดึงของเม็ดยาลดลง และถ้าเม็ดยาอ่อนจนทำให้เกิดการแพร่ผ่านมากขึ้น ก็อาจทำให้อัตราการปลดปล่อยยาเร็วขึ้นได้ [24]

3) ขนาดและรูปร่างของเม็ดยา

อัตราส่วนของพื้นที่ผิวต่อปริมาตรของเม็ดยาเป็นปัจจัยหลักอย่างหนึ่งในการควบคุมการปลดปล่อยยา โดยอัตราการปลดปล่อยยามีความสัมพันธ์เชิงเส้นกับพื้นที่ผิวของเม็ดยา ดังนั้นการเพิ่มพื้นที่ผิวทำให้อัตราการปลดปล่อยยาเร็วขึ้น ดังนั้นเม็ดยาที่มีขนาดเล็กจึงจำเป็นต้องใช้ปริมาณพอลิเมอร์มากกว่าเม็ดยาที่มีขนาดใหญ่เพื่อให้ได้รูปแบบการปลดปล่อยยา (Release profile) เหมือนกัน (สำหรับยาตัวเดียวกัน) นอกจากนี้เม็ดยาที่มีขนาดใหญ่ มีการปลดปล่อยยาที่ช้าเนื่องจากมีความหนาของชั้นแกน (Core) และชั้นเจลมากกว่า และเมื่ออัตราส่วนของพื้นที่ผิวต่อปริมาตรของเม็ดยาคงที่จะได้รูปแบบการปลดปล่อยยาที่เหมือนกัน

4) ความพรุนภายในเม็ดยา (Porosity)

ฟองอากาศภายในชั้นเจลของเมตริกซ์ เกิดขึ้นระหว่างการบวมตัวของพอลิเมอร์ ซึ่งถ้ามีปริมาณมากก็อาจเปลี่ยนกลไกการปลดปล่อยได้ M. A. Dabbagh และคณะ [25] พบว่าถ้าอัดเม็ดยาที่แรงกดอัด (Compression force) สูงกว่า 78.7 mNm^2 จะได้เมตริกซ์ที่มีความพรุนและอัตราการปลดปล่อยเท่ากัน แต่ถ้าอัดที่แรงกดอัดต่ำกว่า 78.7 mNm^2 จะได้เมตริกซ์ที่มีความพรุนมากกว่าและอัตราการปลดปล่อยยาเร็วกว่า จึงคาดว่า การอัดเม็ดยาโดยใช้แรงกดอัดสูง น่าจะสามารถลดความพรุนของเม็ดยา การบวมตัว และการปลดปล่อยในช่วงต้นได้ อย่างไรก็ตามความพรุนของเม็ดยาอาจไม่ได้เป็นปัจจัยสำคัญภายใต้สภาวะปกติ ซึ่งหลายการศึกษารายงานว่าการปลดปล่อยยาไม่ขึ้นกับแรงกดอัด

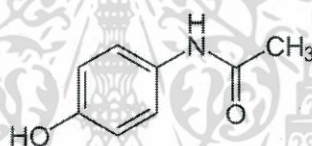
5) สภาวะของการทดสอบการละลาย

การทดสอบในตัวกลางที่มี Ionic strength สูงจะเร่งการปลดปล่อยยาจากเมตริกซ์ และการเพิ่มอุณหภูมิของตัวกลางอาจทำให้การปลดปล่อยยาเร็วขึ้น นอกจากนี้ผลของการมี Biological fluid หรืออาหารบางชนิด เช่น เกลือ น้ำตาล ในปริมาณสูง อาจส่งผลต่อความสามารถในการปลดปล่อยยาได้เช่นกัน อย่างไรก็ตามการใช้พอลิเมอร์เป็นเมตริกซ์ ก็ยังคงเป็นหนึ่งในสารที่ใช้ควบคุมการปลดปล่อยยาที่นิยมใช้มากที่สุด เนื่องจากมีสูตรและวิธีการผลิตที่ไม่ยากรวมทั้งต้นทุนไม่สูงมากด้วย

2.6 ยา (Medicines)

2.6.1 พาราเซตามอล (Paracetamol) [26]

พาราเซตามอลหรือ Acetaminophen เป็นยาแก้ปวดลดไข้ที่ไม่มีฤทธิ์ด้านการอักเสบ ลักษณะเป็นผลึกสีขาว น้ำหนักโมเลกุล 151.2 กรัมต่อโมล สามารถละลายได้ในน้ำ อะซีโตน และเอทานอล มีจุดหลอมเหลว 169-170.5°C สูตรโครงสร้างของพาราเซตามอลแสดงดังภาพที่ 2.5



ภาพที่ 2.5 สูตรโครงสร้างของพาราเซตามอล

พาราเซตามอลมีโครงสร้างเคมีใกล้เคียงกับแอสไพริน จึงเชื่อว่าออกฤทธิ์โดยลดการสร้าง Prostaglandins โดยผ่านการยับยั้งเอนไซม์ Cyclooxygenase (COX-3) การออกฤทธิ์ของพาราเซตามอลจะลดลงถ้าในเนื้อเยื่อนั้นมีเปอร์ออกไซด์ ดังนั้นการกินพาราเซตามอลจึงไม่ได้ผลในการลดอาการปวดในเนื้อเยื่อที่มีการอักเสบสูง

ขนาดและวิธีใช้

- ผู้ใหญ่รับประทานครั้งละ 1 เม็ด (500 มิลลิกรัม) ทุก 4 ชั่วโมง หากรับประทาน 2 เม็ด (1,000 มิลลิกรัม) ให้รับประทานทุก 6 ชั่วโมง ในแต่ละวันไม่ควรรับประทานยาพาราเซตามอลเกินวันละ 8 เม็ด (4 กรัม) ทั้งนี้ ควรเว้นระยะห่างของการบริโภคยาแต่ละครั้ง เพื่อให้ร่างกายเกิด การขั้บยา มิให้เกิดการสะสมซึ่งเป็นอันตรายต่อตับ หากใช้ยาพาราเซตามอลเกิน 5 วันแล้วอาการยังไม่ดีขึ้น ควรรีบไปพบแพทย์ และหยุดการใช้ยาทันที
- เด็ก (อายุ 6-12 ปี) ให้รับประทานครั้งละ ½ -1 เม็ด ทุก 4-6 ชั่วโมง เมื่อมีอาการปวดศีรษะ หรือมีไข้ แต่ไม่เกินวันละ 2.6 กรัม

J. S. Boatenga และคณะ [27] เตรียมไฮโดรเจลจากโซเดียมคาร์บอกซิลเซลลูโลส (CMC) ด้วยวิธี Freeze-dried และการหล่อขึ้นรูปฟิล์ม เพื่อศึกษาปริมาณพอลิเมอร์และเปรียบเทียบพฤติกรรมการ

ปลดปล่อยพาราเซตามอลทั้งสองวิธี โดยวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ 242 นาโนเมตร ผลการทดลองของไฮโดรเจลที่ขึ้นรูปทั้งสองวิธีพบว่าเมื่อเพิ่มปริมาณพอลิเมอร์จะทำให้อัตราการปลดปล่อยพาราเซตามอลลดลง เนื่องจากเกิดการบวมตัวมากขึ้น ส่วนอิทธิพลของการขึ้นรูปพบว่าไฮโดรเจลที่ขึ้นรูปขึ้นงานเป็นแบบแท่ง (Wafer) จะสามารถปลดปล่อยพาราเซตามอลได้เร็วกว่าไฮโดรเจลที่ขึ้นรูปแบบฟิล์ม เนื่องจากโครงสร้างทางกายภาพแตกต่างกัน โดยไฮโดรเจลที่ขึ้นรูปแบบแท่งจะมีความเป็นรูพรุนสูงกว่าแบบฟิล์ม ทำให้น้ำสามารถแทรกเข้าไปในรูพรุนแล้วเกิดการละลายพาราเซตามอลออกมาได้เร็วกว่า

2.7 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

A. Thakur และคณะ [1] ได้ศึกษาสมบัติของฟิล์มไฮโดรเจลและแซนแทนกัมโดยใช้กอลลูตาโรลดีไฮด์และอิพิคลอโรไฮดรินเป็นสารเชื่อมโยง จากการศึกษาพบว่า ความเข้มข้นของแซนแทนกัมมีผลต่อสมบัติการบวมตัวของฟิล์มซึ่งพบว่าในสภาวะจำลองกระเพาะอาหาร (SGF) ค่าการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลเพิ่มขึ้นเมื่อความเข้มข้นของแซนแทนกัมมากขึ้น ซึ่งต่างจากในสภาวะจำลองลำไส้ (PBS) ที่ค่าการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลลดลงเมื่อความเข้มข้นของแซนแทนกัมมากขึ้น และการปลดปล่อยยาของฟิล์มไฮโดรเจลดังนั้นพบว่า ฟิล์มไฮโดรเจลสามารถปลดปล่อยยาในสภาวะ PBS ได้ดีกว่าในสภาวะ SGF

P. Treanate และคณะ [2] ได้พัฒนาไฮโดรเจลฟิล์มชนิดใหม่จากไฮดรอกซีเอทิลอะคริลาต ไฮโดรอกซีเอทิลอะคริลาต (Hydroxyethylacryl chitosan, HC) และโซเดียมอัลจิเนต (SA) เพื่อใช้ในงานทางการแพทย์ โดยใช้แคลเซียมคลอไรด์ (CaCl_2) ซึ่งเป็นสารไม่เป็นพิษเป็นสารเชื่อมโยงทางประจุเพื่อทำให้เกิดเคมีไอพื่อเอ็นพอลิเมอร์เน็ตเวิร์ก HC ถูกเตรียมโดยปฏิกิริยาไมเกิลแอดดิชัน ระหว่างไฮโดรอกซีเอทิลอะคริลาตพบว่า HC ที่เตรียมได้สามารถละลายได้อย่างสมบูรณ์ในน้ำกลั่นที่อุณหภูมิ 70°C ทำการศึกษาพฤติกรรมบวมตัวในน้ำกลั่น, สารละลายจำลองสภาวะในกระเพาะอาหาร (SGF, $\text{pH} = 1.2$) และสารละลายจำลองสภาวะในลำไส้เล็ก (PBS, $\text{pH}=7.4$) พบว่าค่าการบวมตัวของไฮโดรเจลในน้ำกลั่นที่จุดสมดุลเพิ่มขึ้นเมื่อลดปริมาณ SA หรือความเข้มข้นของ CaCl_2 ฟิล์มไฮโดรเจลแสดงสมบัติการเปลี่ยนแปลงตามค่าพีเอชของสารละลาย โดยฟิล์มไฮโดรเจลสามารถคงรูปได้ใน SGF ขณะที่สลายตัวใน PBS และจากการทดสอบความแข็งแรงดึงและร้อยละการดึงยืด ณ จุดขาด แสดงให้เห็นว่าฟิล์มไฮโดรเจลมีสมบัติเชิงกลเหมาะสมในการใช้งานและสามารถยืดหยุ่นตามการเคลื่อนไหวของผิวหนังได้ นอกจากนี้ยังได้ทดสอบความสามารถในการมีชีวิตรอดของเซลล์แสดงให้เห็นว่าไฮโดรเจลฟิล์มไม่เป็นพิษต่อเซลล์

S. Argin-Soysal และคณะ [3] ได้ศึกษาสภาวะต่างๆ ที่มีผลต่อการเกิดเจลของสารประกอบพอลิอิเล็กโทรไลต์เชิงซ้อนระหว่างไฮโดรเจลและแซนแทนกัมโดยการทำให้เป็นไมโครแคปซูล เพื่อควบคุมการปลดปล่อยส่วนประกอบของอาหาร และ เอนไซม์ต่างๆ ผ่านวิธี Coacervation หรือการเปลี่ยนค่าความ

เป็นกรดต่างทำให้เกิดการจับกันของพอลิเมอร์ที่มีประจุแตกต่างกันด้วยแรงทางไฟฟ้า (Electrostatic interaction) เกิดเป็น Coacervative wall ลักษณะโครงสร้างที่เกิดขึ้นเป็นแบบแกนกลางเดี่ยว ศึกษาผลของความเข้มข้นของพอลิเมอร์ตั้งต้น และค่าพีเอชของสารละลายไคโตซานที่มีต่อปริมาณการเชื่อมโยงของเจล ไคโตซานและแซนแทนกัม พบว่ามีการเชื่อมโยงที่สมบูรณ์เมื่อความเข้มข้นของสารละลายแซนแทนกัมเป็น 1.5%(w/v) และค่า พีเอชของสารละลายไคโตซานเป็น 6.2 เมื่อใช้ความเข้มข้นของสารละลายไคโตซานเป็น 0.7%(w/v)

F. Chellat และคณะ [4] ได้ศึกษาพฤติกรรมการสลายตัวของไคโตซาน/แซนแทนกัม ไมโครสเฟียร์ในตัวอย่างจำลองสภาวะของร่างกาย ได้แก่ ระบบจำลองของกระเพาะอาหาร (Simulated gastric fluid: SGF) ที่ค่า pH 1.2 และ ลำไส้ (Simulated intestinal fluid: SIF) ที่ค่าพีเอช 7.5 โดยมี Phosphate buffered saline เป็นชุดควบคุม (Negative control) จำลองสภาวะในร่างกายโดยทดลองที่อุณหภูมิ 37 °C ปั่นกวนตลอดเวลาที่ความเร็ว 240 rpm โดยทดลองเปรียบเทียบกับไคโตซานไมโครสเฟียร์พบว่า ไคโตซาน/แซนแทน ไมโครสเฟียร์มีการสลายตัวช้ากว่าไมโครสเฟียร์ที่มีไคโตซานเพียงอย่างเดียวทั้งในสารละลาย SGF และ SIF เนื่องจากการเกิดสารเชิงซ้อนระหว่างไคโตซานและแซนแทนกัมช่วยป้องกันผลกระทบจากการย่อยสลายของคาร์บอนและไฮโดรเจนในตัวกลางจำลองทั้งสอง

S. Ikeda และคณะ [5] ได้ศึกษาพฤติกรรมการบวมตัวของไวต์คอลลอยด์ที่ไวต่อค่าพีเอชของเจลที่เตรียมจากแซนแทนกัม/ไคโตซาน โดยตรวจสอบจากโมเดลพื้นฐานของทฤษฎีสมาดุลของดอนแนน (Donnan equilibrium) ที่มีความสนใจในพฤติกรรมการแยกตัวของสารที่จับกันทางประจุ (Polyelectrolytes) โดยค่าพีเอชจะขึ้นอยู่กับระดับของการแตกไอออนของสารประกอบแซนแทนกัม/ไคโตซานประเมินจากการวัดศักย์การไทเทรตและพฤติกรรมการบวมตัว และวัดความเข้มข้นของโซเดียมไอออนในเจลเพื่อยืนยันว่าทฤษฎีสมาดุลของดอนแนน (Donnan equilibrium) ถูกต้อง สมบัติของการเชื่อมโยงจะเปลี่ยนแปลงในช่วงพีเอช จากการศึกษาพบว่าค่าพีเอชในช่วง 9-12 ทำให้เจลของสารประกอบเชิงซ้อนพอลิอิเล็กโทรไลต์ (polyelectrolyte complex gel) บวมตัวได้มากแต่มีค่ามากที่สุดที่พีเอช 10

J.H.Hamman [6] ได้ศึกษาสารประกอบเชิงซ้อนพอลิอิเล็กโทรไลต์ไคโตซาน/แซนแทนกัมโดยวัดการเปลี่ยนแปลงทางความร้อนของสารตัวอย่าง (DSC) และการบวมตัวจากการศึกษาพบว่าค่าความหนาแน่นของการเชื่อมโยงขึ้นอยู่กับการเชื่อมของแซนแทนกัม, ไคโตซานและค่าพีเอชของสารละลายไคโตซาน

นลินา ประไพรัชสิทธิ์ และคณะ [7] ได้เตรียมและศึกษาการปลดปล่อยยาอะมิออกซิซิลินจากบีดอัลจินต-ไคโตซาน โดยเตรียมบีดอัลจินต-ไคโตซาน 3 สูตรผสมคือ บีดอัลจินต 0.25% ไคโตซาน บีดอัลจินต 0.5% ไคโตซานและบีดอัลจินต 1% ไคโตซาน แล้วนำมาทดสอบสมบัติต่างๆ โดย

ประสิทธิภาพในการกักเก็บยาของเม็ดบีดจะสูงขึ้นเมื่อความเข้มข้นของโคโตซานเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากการเชื่อมโยงระหว่างหมู่คาร์บอกซิเลตของอัลจินตกับหมู่เอมีนของโคโตซานซึ่งมีผลทำให้ลดการสูญเสียยาอะม็อกซิซิลลินในขณะที่เตรียมบีด ซึ่งจากผลการทดลองพบว่าประสิทธิภาพในการกักเก็บยาของบีดทั้ง 3 ความเข้มข้นไม่แตกต่างกันคือมีประสิทธิภาพกักเก็บยามากกว่า 98% บีดมีการบวมตัวเล็กน้อย การบวมตัวของบีดทั้ง 3 ความเข้มข้นไม่มีความแตกต่าง นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่อทำการทดลองการปลดปล่อยยาอะม็อกซิซิลลินจากบีดอัลจินตโคโตซานพบว่าบีดอัลจินต 0.5% โคโตซาน สามารถหน่วงการปลดปล่อยยาได้มากที่สุดรองลงมาคือบีด 0.25% โคโตซาน และบีด 1% โคโตซาน

S. Baumgartner และคณะ [11] ได้ศึกษาผลกระทบของแคลเซียมไอออนที่มีต่อสมบัติทางกายภาพของแซนแทนกัมและอัตราการปลดปล่อยยา pentoxifylline ซึ่งเป็นยาที่มีความสามารถในการละลายน้ำสูง ซึ่งความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการปลดปล่อยกับระดับการบวมตัวของแซนแทนกัมแปรผกผันกันคือ หากแซนแทนกัมมีค่าการบวมตัวมากจะทำให้อัตราการปลดปล่อยยาช้า จากงานวิจัยพบว่าการเติมสารละลายแคลเซียมไอออนลงไปผสมกับแซนแทนกัมนั้นไม่ได้ทำให้เกิดการเชื่อมโยง (Crosslink) แต่แคลเซียมไอออนจะส่งผลทำให้ประจุลบ (-COO⁻) ของแซนแทนกัมอยู่ห่างกันมากขึ้นเป็นผลให้แรงผลักระหว่างโมเลกุลลดลงมากกว่าที่จะเกิดการเชื่อมโยง ส่วนค่าความแรงประจุ (Ion strength) ที่มากมีผลต่อปฏิกิริยาไฮเดชันของสายโซ่แซนแทนกัม การปลดปล่อยยา และระดับการบวมตัวของแซนแทนกัม เช่นเมื่อสารละลายแคลเซียมไอออน (Ca²⁺) มีความเข้มข้นที่สูงขึ้นแซนแทนกัมจะเกิดอันตรกิริยากับน้ำลดลงส่งผลให้แซนแทนกัมมีค่าการบวมตัวลดลง แต่จะมีอัตราการปลดปล่อยยาที่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับความเข้มข้นที่ต่ำ สารเติมสารละลายแคลเซียมไอออน (Ca²⁺) ทำให้แซนแทนกัมมีการบวมตัวน้อยมีการปลดปล่อยยาเร็วกว่าแบบไม่มีแคลเซียมไอออน (Ca²⁺)

R.B. Hernandez และคณะ [12] ได้ศึกษาการเกิดโคออร์ดิเนชันของโคโตซานและ Fe³⁺ พบว่าการเกิดสารเชิงซ้อนระหว่างโคโตซานและเหล็ก ไอออนจะเกิดขึ้นได้ถ้าค่าพีเอชของสารผสมระหว่างโคโตซานกับเหล็ก เท่ากับ 2 และมีค่าพีเอช ระหว่าง 4-6 การเกิดสารเชิงซ้อนจะมีประสิทธิภาพสูงสุด การเกิดสารเชิงซ้อนจะเกิดผ่านหมู่เอมีนของโคโตซานเป็นหลัก แต่ไอออนของโลหะมีลักษณะที่เป็นกรดทำให้สามารถเกิดโคออร์ดิเนชันกับโคโตซานได้ผ่านหมู่ไฮดรอกซิลของคาร์บอนตำแหน่งที่ 6 หรือ ผ่านคู่อิเล็กตรอนของอะตอมออกซิเจนจากหมู่ไฮดรอกซิลตำแหน่งที่ 3

M. H. M. Hussein และคณะ [13] ได้เตรียมและศึกษาสมบัติของสารเชิงซ้อนระหว่างโคโตซานกับโลหะหนัก โดยไอออนของโลหะหนักที่ใช้ได้แก่ Fe³⁺, Co²⁺, Ni²⁺ มีที่มาจากสารประกอบได้แก่ FeCl₃, Co(CH₃COO)₂, NiCl₂ ตามลำดับ การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนจะเกิดที่บริเวณหมู่เอมีนของโคโตซาน ในกรณีของไอออน Fe³⁺ จะเกิดสารเชิงซ้อนแบบพันธะโคออร์ดิเนทหกพันธะ (Hexacoordinate) ในขณะที่

Co^{2+} , Ni^{2+} จะเกิดแบบพันธะ โคออร์ดิเนทสี่พันธะ (Tetracoordinate) จากการศึกษาสมบัติของสารเชิงซ้อน พบว่า ไคโตซานกับ Fe^{3+} ให้ผลิตภัณฑ์ที่มีผิวเรียบมีความเป็นอสัณฐานทนความร้อน และมีการนำไฟฟ้าที่สูง ในขณะที่สารเชิงซ้อนระหว่างไคโตซานกับ Co^{2+} จะให้ผลิตภัณฑ์ที่ขรุขระ มีความเป็นผลึก ทนทานต่อความร้อนและนำไฟฟ้าได้ต่ำกว่าไคโตซานกับ Fe^{3+}

V. B. Bueno และคณะ [14] ศึกษาพฤติกรรมการบวมตัวและสมบัติเชิงกลของฟิล์มไฮโดรเจลจาก แชนแทนกัมที่เชื่อมโยงด้วยกรดซिटริกผ่านปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชัน พบว่าเมื่อแชนแทนกัมเกิดการเชื่อมโยงด้วยกรดซิทริกจะทำให้ค่าการบวมตัวลดลง เนื่องจากมีการเชื่อมโยงเกิดขึ้น สมบัติเชิงกลมีค่าลดลง ซึ่งอาจเกิดจากการเชื่อมโยงที่ไม่สมบูรณ์ ทำให้มีช่องว่างระหว่างสายโซ่หรือตำหนิ ส่งผลให้สมบัติเชิงกลลดลง



บทที่ 3 การดำเนินงานวิจัย

3.1 ขั้นตอนการเตรียมเม็ดไฮโดรเจล

3.1.1 การเตรียมเม็ดไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงแบบระบบเดียว

- 1) เตรียมสารละลายไคโตซานความเข้มข้น 1.0 %w/v และแซนแทนกัมความเข้มข้น 1.0 %w/v
- 2) เติมสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ 1 โมลาร์ ปริมาตร 4 มิลลิลิตร ในสารละลายไคโตซาน 90 มิลลิลิตร ปั่นกวนจนสารผสมเข้ากัน
- 3) จากนั้นหยดสารละลายแซนแทนกัม 30 มิลลิลิตร ผ่านหลอดหยดลงในสารละลายไคโตซานข้อที่ 2
- 4) ปั่นกวนต่ออีก 20 นาที แล้วนำเม็ดไฮโดรเจลที่ได้ไปกรองและล้างด้วยน้ำกลั่น
- 5) นำเม็ดไฮโดรเจลไปอบที่อุณหภูมิ 60°C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง

3.1.2 การเตรียมเม็ดไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงแบบสองระบบ

- 1) เตรียมสารละลายไคโตซานและแซนแทนกัม ตามตารางที่ 3.1 และ 3.2
- 2) เติมสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ 1 โมลาร์ ปริมาตร 4 มิลลิลิตร ในสารละลายไคโตซาน 90 มิลลิลิตร
- 3) ปั่นกวนต่ออีก 10 นาที แล้วเติมสารละลายเฟอร์ริกซัลเฟต (0.5 และ 1.0 โมลาร์) 1 มิลลิลิตร ปั่นกวนจนสารผสมเข้ากันดี
- 4) เติมยาพาราเซตามอล 0.6 กรัม ผสมลงไป ในสารละลายแซนแทนกัม 30 มิลลิลิตร ปั่นกวนจนสารผสมเข้ากันดี
- 5) จากนั้นหยดสารละลายแซนแทนกัมที่ผสมยาพาราเซตามอล ผ่านหลอดหยดลงในสารละลายไคโตซานข้อที่ 3
- 6) ปั่นกวนต่ออีก 20 นาที แล้วนำเม็ดไฮโดรเจลที่ได้ไปกรองและล้างด้วยน้ำกลั่น
- 7) นำเม็ดไฮโดรเจลไปอบที่อุณหภูมิ 60°C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง
- 8) สำหรับเม็ดไฮโดรเจลที่ไม่บรรจุยาพาราเซตามอล ให้หยดสารละลายแซนแทนกัมลงในสารละลายไคโตซานข้อที่ 3

3.1.3 การปรับปรุงเม็ดไฮโดรเจลเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการกักเก็บยาพาราเซตามอล

แบบที่ 1

เตรียมเม็ดไฮโดรเจลตามวิธีที่กล่าวมาแล้วข้างต้น จากนั้นค่อยๆทำการเติมสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ความเข้มข้น 1 โมลาร์ ปริมาตร 5 มิลลิตร ลงในสารผสมระหว่างยาพาราเซตามอลและแซนแทนกัม ปั่นกวนจนสารผสมเข้ากันดี ก่อนนำไปหยดลงในสารผสมระหว่างสารละลายไคโตซานความเข้มข้น 1.0 %w/v, สารละลายแคลเซียมคลอไรด์ และสารละลายเฟอร์ริกซัลเฟต ตามวิธีการเตรียมเม็ดไฮโดรเจลปกติ

แบบที่ 2

ทำการเตรียมสารผสมระหว่างสารละลายแซนแทนกัมและยาพาราเซตามอลโดยมีลำดับขั้นตอนการใส่สารดังนี้ ทำการเตรียมน้ำกลั่น 30 มิลลิตร ที่อุณหภูมิ 60°C ค่อยๆเติมผงแคลเซียมคลอไรด์ลงไป 1.47 กรัม ปั่นกวนจนสารผสมเข้ากันดี จากนั้นเติมผงยาพาราเซตามอล 0.6 กรัม ลงไปปั่นกวนต่อจนเป็นสารละลายใส สุดท้ายเติมแซนแทนกัม 0.3 กรัม ลงไปในสารละลายผสม ปั่นกวนจนเข้ากันดี นำสารผสมที่ได้ไปทำการเตรียมเม็ดไฮโดรเจลตามวิธีปกติ

ตารางที่ 3.1 องค์ประกอบของเม็ดไฮโดรเจลระหว่างไคโตซานกับแซนแทนกัมที่ไม่บรรจุยาพาราเซตามอล โดยเชื่อมโยงด้วยโลหะไอออน

สูตร	องค์ประกอบ (%w/v)		โลหะไอออน (M)	
	Chitosan	Xanthan	CaCl ₂	Fe ₂ (SO ₄) ₃
C10X-Ca	1.0			-
C5X-CaFe10	0.5			
C10X-CaFe10	1.0	1.0	1.0	1.0
C15X-CaFe10	1.5			

ตารางที่ 3.2 องค์ประกอบของเม็ดไฮโดรเจลระหว่างไคโตซานกับแซนแทนกัมที่บรรจุยาพาราเซตามอล โดยเชื่อมโยงด้วยโลหะไอออน

สูตร	องค์ประกอบ (%w/v)		โลหะไอออน (M)	
	Chitosan	Xanthan	CaCl ₂	Fe ₂ (SO ₄) ₃
C5X-CaFe10P	0.5	1.0	1.0	1.0
C10X-CaFe10P	1.0			
C15X-CaFe10P	1.5			

ตารางที่ 3.3 องค์ประกอบของเม็ดไฮโดรเจลระหว่างไคโตซานกับแซนแทนกัมที่มีการปรับปรุงเม็ดไฮโดรเจลเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการกักเก็บยาพาราเซตามอล

สูตร	องค์ประกอบ (%w/v)		โลหะไอออน (M)		ปริมาณ CaCl ₂ ที่เชื่อมโยง Xanthan (กรัม)
	Chitosan	Xanthan	CaCl ₂	Fe ₂ (SO ₄) ₃	
C10X-CaFe10P*	1.0	1.0	1.0	1.0	0.735
C10X-CaFe10P**	1.5				1.470

3.2 การตรวจวิเคราะห์

3.2.1 การทดสอบหาปริมาณของแข็งที่เหลือ

1. ชั่งน้ำหนักเม็ดไฮโดรเจลก่อนแช่ในสารละลาย 0.1000 กรัม ห่อด้วยตะแกรงลวด และชั่งน้ำหนักอีกครั้งเพื่อหาน้ำหนักของตะแกรงลวด
2. แช่ตะแกรงลวดที่มีเม็ดไฮโดรเจลในสารละลายต่างๆ ดังนี้ ปริมาตร 50 มิลลิลิตร
 - สารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 อุณหภูมิ 25 และ 37°C เป็นเวลา 1 และ 24 ชั่วโมง
 - สารละลาย PBS อุณหภูมิ 37°C เป็นเวลา 1 และ 24 ชั่วโมง
 - สารละลาย SGF อุณหภูมิ 37°C เป็นเวลา 1 และ 24 ชั่วโมง
 - สภาวะจำลองระบบย่อยอาหาร เป็นเวลา 8 และ 24 ชั่วโมง
3. นำตะแกรงลวดที่มีเม็ดไฮโดรเจลอยู่ในไปอบจนแห้ง ชั่งน้ำหนักและคำนวณหาเปอร์เซ็นต์ของแข็งที่เหลือโดยใช้สูตร

$$\text{เปอร์เซ็นต์ของแข็งที่เหลือ} = \frac{\text{น้ำหนักของเม็ดไฮโดรเจลที่อบแห้ง} \times 100}{\text{น้ำหนักของเม็ดไฮโดรเจลเริ่มต้น}}$$

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

3.2.2 การทดสอบพฤติกรรมการบวมตัวของเม็ดไฮโดรเจลในสารละลายต่างๆ

1. ชั่งน้ำหนักเม็ดไฮโดรเจลก่อนแช่ในสารละลาย 0.1000 กรัม ห่อด้วยตะแกรงลวด และชั่งน้ำหนักอีกครั้งเพื่อหาน้ำหนักของตะแกรงลวด

2. แช่ตะแกรงลวดที่มีเม็ดไฮโดรเจลในสารละลายต่างๆ ดังนี้ ปริมาตร 50 มิลลิลิตร

- สารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 อุณหภูมิ 25 และ 37°C
- สารละลาย PBS อุณหภูมิ 37°C (จำลองสภาวะลำไส้)
- สารละลาย SGF อุณหภูมิ 37°C (จำลองสภาวะกระเพาะอาหาร)
- สภาวะจำลองระบบย่อยอาหาร (สารละลาย SGF 2 ชั่วโมง และสารละลาย PBS 6 ชั่วโมง)

3. นำขึ้นมาที่เวลาต่างๆ ดังต่อไปนี้

- ทุกๆ 10 นาที จนครบ 1 ชั่วโมง หลังจากนั้นนำขึ้นมาที่เวลา 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 และ 480 นาที สำหรับสูตรที่ทดสอบในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7
- ทุกๆ 5 นาที จนครบ 1 ชั่วโมง หลังจากนั้นนำขึ้นมาที่เวลา 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 และ 480 นาที สำหรับสูตรที่ทดสอบในสารละลาย PBS
- ทุกๆ 1 นาที จนครบ 5 นาที หลังจากนั้นนำขึ้นมาทุกๆ 5 นาที จนครบ 60 นาที, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 และ 480 นาที สำหรับสูตรที่ทดสอบในสารละลาย SGF
- ทุกๆ 15 นาที จนครบ 1 ชั่วโมง หลังจากนั้นนำขึ้นมาที่เวลา 90, 120, 135, 150, 165, 180, 210, 240, 300, 360, 420 และ 480 นาที สำหรับสูตรที่ทดสอบในสภาวะจำลองระบบย่อยอาหาร

4. ซับน้ำรอบตะแกรงลวดก่อนนำไปชั่งน้ำหนัก

5. คำนวณหาการบวมตัวตามสูตรดังต่อไปนี้

$$\text{เปอร์เซ็นต์การบวมตัว} = \frac{(\text{น้ำหนักของเจลที่บวมตัว} - \text{น้ำหนักของเจลแห้ง}) \times 100}{\text{น้ำหนักของเจลแห้ง}}$$

3.2.3 การศึกษาพฤติกรรมการปลดปล่อยตัวยาพาราเซตามอลของเม็ดไฮโดรเจล

การเตรียมกราฟมาตรฐาน (Calibration curve)

1. เตรียมสารละลายยาพาราเซตามอลในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7, SGF และ PBS ที่ความเข้มข้น 0.1, 0.2, 0.3, 0.5, 0.8, 1.0, 1.2 และ 1.5 mg/100 ml ตามลำดับ

2. นำมาวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 242 นาโนเมตร

3. พล็อตกราฟระหว่างค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายมาตรฐานยาพาราเซตามอล และ ปริมาณของพาราเซตามอล โดยแกน X คือปริมาณพาราเซตามอล และแกน Y คือค่าการดูดกลืนแสงของ สารละลายมาตรฐานพาราเซตามอล

การตรวจวิเคราะห์ปริมาณยาพาราเซตามอลที่บรรจุภายในเม็ดไฮโดรเจลทั้งหมด

1. ชั่งน้ำหนักเม็ดไฮโดรเจลแต่ละสูตร 0.1 กรัม
2. แช่เม็ดไฮโดรเจลในสารละลาย SGF ปริมาตร 50 มิลลิลิตร เป็นเวลา 8 วัน หรือรอจนกว่าเม็ด ไฮโดรเจลละลายหมด
3. เก็บสารละลายตัวอย่างปริมาตร 0.2 มิลลิลิตร แล้วปรับปริมาตรเป็น 10 มิลลิลิตร
4. วัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 242 นาโนเมตร ด้วยเทคนิค UV-Vis spectrophotometry
5. นำค่าการดูดกลืนแสงของยาพาราเซตามอลที่ปลดปล่อยจากเม็ดไฮโดรเจลมาเทียบกับกราฟ มาตรฐานเพื่อหาความเข้มข้นของยาที่ปลดปล่อยออกมา
6. นำค่าการดูดกลืนแสงของยาพาราเซตามอลที่ปลดปล่อยจากเม็ดไฮโดรเจลมาเทียบกับกราฟ มาตรฐานเพื่อหาความเข้มข้นของยาที่ปลดปล่อยออกมา 100 เปอร์เซ็นต์

การตรวจวิเคราะห์ปริมาณยาพาราเซตามอลที่ถูกปลดปล่อยจากเม็ดไฮโดรเจล

1. ชั่งน้ำหนักเม็ดไฮโดรเจล 0.1 กรัม
2. แช่ในสารละลาย ปริมาตร 50 มิลลิลิตร เพื่อจำลองสภาวะต่างๆ ดังนี้
 - แช่ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 เป็นเวลา 8 ชั่วโมง
 - แช่ในสารละลาย PBS จำลองสภาวะในลำไส้เป็นเวลา 8 ชั่วโมง
 - แช่ในสารละลาย SGF จำลองสภาวะในกระเพาะอาหารเป็นเวลา 8 ชั่วโมง
 - แช่ในสภาวะจำลองระบบย่อยอาหาร (สารละลาย SGF เป็นเวลา 2 ชั่วโมง และ สารละลาย PBS เป็นเวลา 6 ชั่วโมง รวมทั้งสิ้น 8 ชั่วโมง)
3. เก็บสารละลายตัวอย่างในเวลาต่างๆดังนี้ ปริมาตร 0.2 มิลลิลิตร แล้วปรับปริมาตรเป็น 10 มิลลิลิตร
 - เก็บสารละลายตัวอย่างทุกๆ 5 นาที จนครบ 1 ชั่วโมง หลังจากนั้นจะเก็บสารละลาย ตัวอย่างที่ 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 และ 480 นาที สำหรับการทดสอบในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7
 - เก็บสารละลายตัวอย่างทุกๆ 5 นาที จนครบ 1 ชั่วโมง หลังจากนั้นที่ 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 และ 480 นาทีสำหรับสูตรที่ทดสอบในสารละลาย PBS

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

- เก็บสารละลายตัวอย่างทุกๆ 1 นาที จนครบ 5 นาที หลังจากนั้นทุกๆ 5 นาที จนครบ 60 นาที, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 และ 480 นาที สำหรับสูตรที่ทดสอบในสารละลาย SGF
 - เก็บสารละลายตัวอย่างทุกๆ 15 นาทีจนครบ 1 ชั่วโมง หลังจากนั้นที่ 90, 120, 135, 150, 165, 180, 210, 240, 300, 360, 420 และ 480 นาที สำหรับสูตรที่ทดสอบในสภาวะจำลองระบบย่อยอาหาร
4. วัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 242 นาโนเมตร ด้วยเทคนิค UV-Vis spectrophotometry
 5. นำค่าการดูดกลืนแสงของยาพาราเซตามอลที่ปลดปล่อยจากเม็ดไฮโดรเจลมาเทียบกับกราฟมาตรฐานเพื่อหาความเข้มข้นของยาที่ปลดปล่อยออกมา



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทที่ 4

ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง

งานวิจัยนี้เป็นการเตรียมเม็ดไฮโดรเจลจากพอลิเมอร์ผสมระหว่างไคโตซานกับแซนแทนกัม ที่บรรจุและไม่บรรจุยาพาราเซตามอล ศึกษาการใช้ความเข้มข้นของสารละลายไคโตซานที่ 0.5, 1.0 และ 1.5 %w/v โดยควบคุมความเข้มข้นของสารละลายแซนแทนกัมที่ 1.0 %w/v ทำการเชื่อมโยงแบบสองระบบโดยใช้สารเชื่อมโยงทางประจุ 2 ชนิด ได้แก่ สารละลายแคลเซียมคลอไรด์เข้มข้น 1.0 โมลาร์ ร่วมกับเฟอร์ริกซัลเฟตเข้มข้น 0, 0.5 และ 1.0 โมลาร์ เพื่อเพิ่มความแข็งแรงให้แก่เม็ดไฮโดรเจล จากนั้นนำเม็ดไฮโดรเจลที่คงรูปได้ดีมาศึกษาพฤติกรรมการบวมตัว ค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือ และสมบัติเบื้องต้นของการปลดปล่อยยาพาราเซตามอล ซึ่งเป็นตัวแทนของยากลุ่มละลายน้ำได้ในสภาวะต่างๆ ดังนี้

- สารละลายบัฟเฟอร์ (Buffer solution, pH 7) ที่ 25 และ 37°C
- สภาวะจำลองระบบย่อยอาหาร (Simulated gastric fluid: SGF, pH 1.2) ที่ 37°C
- สภาวะจำลองระบบลำไส้เล็ก (Simulated intestinal fluid: SIF, pH 7.4) ที่ 37°C
- ระบบจำลองสภาวะในร่างกาย (SGF 2 ชั่วโมง และ SIF 6 ชั่วโมง)

ตารางที่ 4.1 ตัวอย่างสัญลักษณ์ของสูตรไฮโดรเจล

สูตร	คำอธิบาย
C10X-Ca	สารละลายไคโตซาน 1.0 %w/v และสารละลายแซนแทนกัม 1.0 %w/v เชื่อมโยงสารละลายไคโตซานด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ 1.0 โมลาร์
C15X-CaFe10	สารละลายไคโตซาน 1.5 %w/v และสารละลายแซนแทนกัม 1.0 %w/v เชื่อมโยงสารละลายไคโตซานด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ความเข้มข้น 1.0 โมลาร์ และสารละลายเฟอร์ริกซัลเฟต 1.0 โมลาร์
C5X-CaFe10P	สารละลายไคโตซาน 0.5 %w/v และสารละลายแซนแทนกัม 1.0 %w/v เชื่อมโยงสารละลายไคโตซานด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ความเข้มข้น 1.0 โมลาร์ และสารละลายเฟอร์ริกซัลเฟต 1.0 โมลาร์ และบรรจุยาพาราเซตามอลในสารละลายแซนแทนกัม

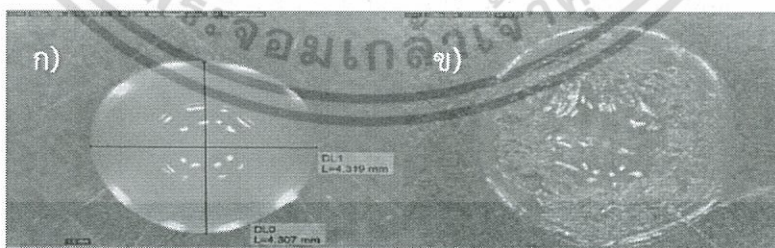
ตารางที่ 4.1 (ต่อ) ตัวอย่างสัญลักษณ์ของสูตรไฮโดรเจล

สูตร	คำอธิบาย
C10X-CaFe10P*	สารละลายไคโตซาน 1.0 %w/v และสารละลายแซนแทนกัม 1.0 %w/v เชื่อมโยงสารละลายไคโตซานด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ความเข้มข้น 1.0 โมลาร์ และสารละลายเฟอร์ริกซัลเฟต 1.0 โมลาร์ และบรรจุยาพาราเซตามอลในสารละลายแซนแทนกัมที่ผสมสารเชื่อมโยงสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ความเข้มข้น 1.0 โมลาร์ ปริมาตร 5 มิลลิลิตร
C10 X-CaFe10P**	สารละลายไคโตซาน 1.0 %w/v และสารละลายแซนแทนกัม 1.0 %w/v เชื่อมโยงสารละลายไคโตซานด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ความเข้มข้น 1.0 โมลาร์ และสารละลายเฟอร์ริกซัลเฟต 1.0 โมลาร์ และบรรจุยาพาราเซตามอลในสารละลายแซนแทนกัมที่ผสมสารเชื่อมโยงแคลเซียมคลอไรด์ 1.47 กรัม (เทียบเท่ากับการเติมสารละลาย แคลเซียมคลอไรด์ความเข้มข้น 1.0 โมลาร์ ปริมาตร 10 มิลลิลิตร)

4.1 การเตรียมเม็ดยาไฮโดรเจล

ศึกษาลักษณะพื้นผิวด้านนอกและด้านในจากภาพตัดขวาง (Cross-section) ของเม็ดยาไฮโดรเจล โดยใช้กล้องจุลทรรศน์ดิจิทัล (Digital microscope)

4.1.1 ลักษณะทางกายภาพของเม็ดยาไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงระบบเดี่ยว

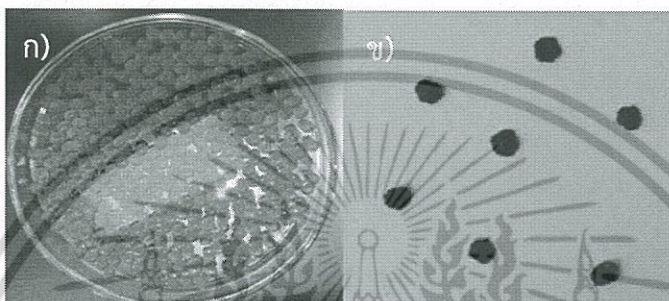


ภาพที่ 4.1 เม็ดยาไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงระบบเดี่ยว (ก) หลังหยด (ข) ตั้งทิ้งไว้

จากภาพที่ 4.1 เม็ดยาไฮโดรเจลสูตร C10X-Ca มีการเชื่อมโยงระบบเดี่ยวด้วยแคลเซียมคลอไรด์ซึ่งเป็นสารเชื่อมโยงทางประจุแบบไดวาเลนต์ จากภาพซ้ำมือพบว่าเม็ดยาไฮโดรเจลที่ได้มีลักษณะเป็นเม็ดเจล

ใส เมื่อตั้งทิ้งไว้เม็ดไฮโดรเจลจะค่อยๆ แบนออกไม่สามารถรักษารูปร่างไว้ได้ดังภาพด้านขวามือแสดงถึง การเชื่อมโยงที่ไม่แข็งแรง ทำให้เม็ดไฮโดรเจลสูตร C10X-Ca ไม่เหมาะต่อการนำไปบรรจุยา ในงานวิจัยนี้ จึงทำการเติมเพอร์ริกซัลเฟตซึ่งเป็นสารเชื่อมโยงทางประจุแบบไครวาลেন্টร่วมกับแคลเซียมคลอไรด์ เพื่อ เพิ่มความแข็งแรงของเม็ดไฮโดรเจลให้เหมาะต่อการนำไปบรรจุยา ซึ่งจะกล่าวในหัวข้อถัดไป

4.1.2 ลักษณะทางกายภาพของเม็ดไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงสองระบบ

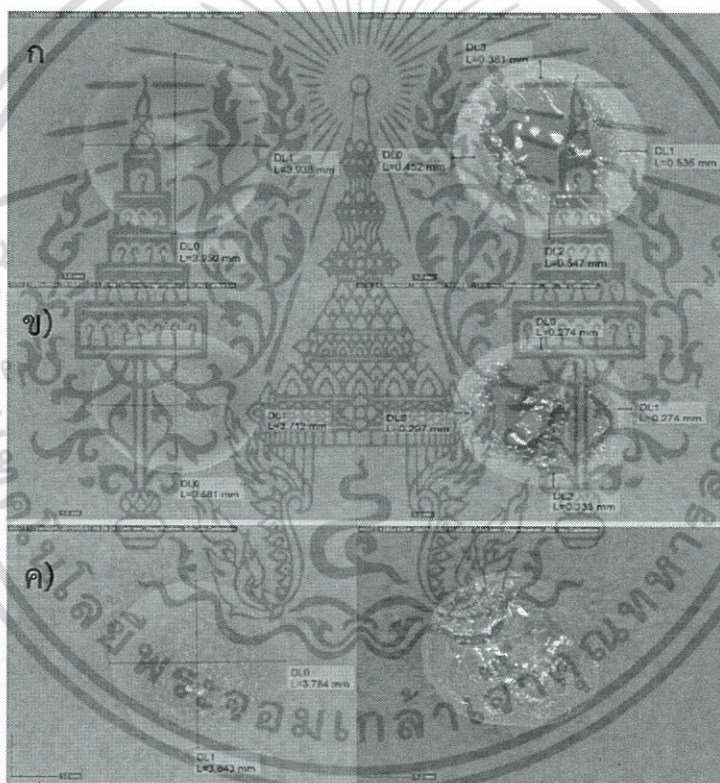


ภาพที่ 4.2 ลักษณะเม็ดไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงสองระบบ โดยใช้เพอร์ริกซัลเฟตและ แคลเซียมคลอไรด์เข้มข้น 1.0 โมลาร์ (ก) ก่อนอบ (ข) หลังอบ

เนื่องจากเม็ดไฮโดรเจลที่มีการเชื่อมโยงระบบเดียวด้วยแคลเซียมคลอไรด์ มีความแข็งแรงไม่ เพียงพอ จึงทำการเติมเพอร์ริกซัลเฟตร่วมกับแคลเซียมคลอไรด์เป็นการเชื่อมโยงแบบสองระบบ โดยความ เข้มข้นของเพอร์ริกซัลเฟตที่ใช้เป็น 0.5 และ 1.0 โมลาร์ พบว่าเม็ดไฮโดรเจลที่ใช้เพอร์ริกซัลเฟตเข้มข้น 0.5 โมลาร์ ไม่สามารถคงรูปได้ ในขณะที่เม็ดไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงด้วยเพอร์ริกซัลเฟตเข้มข้น 1.0 โมลาร์ สามารถคงรูปร่างได้ดีแสดงดังภาพที่ 4.2 (ก) และ (ข) โดยถ่ายภาพด้วยกล้องจุลทรรศน์ดิจิทัลแสดงดัง ภาพที่ 4.3 โดยภาพด้านซ้ายมือแสดงลักษณะภายนอกของเม็ดไฮโดรเจลและภาพขวามือแสดงถึง ภาพตัดขวางของเม็ดไฮโดรเจล

ภาพจากกล้องจุลทรรศน์ดิจิทัล แสดงถึงลักษณะพื้นผิวด้านนอกของเม็ดไฮโดรเจลสูตร C5X-CaFe10, C10X-CaFe10 และ C15X-CaFe10 ดังภาพที่ 4.3 (ก), (ข) และ (ค) ตามลำดับ เม็ดไฮโดรเจลทั้ง 3 มีลักษณะภายนอกเป็นทรงกลมสีเหลือง ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ย 3.95, 3.65 และ 3.81 มิลลิเมตร ตามลำดับ โดยพบว่าเม็ดไฮโดรเจลสูตร C15X-CaFe10 มีลักษณะพื้นผิวขรุขระมากที่สุดและขรุขระน้อยลง เมื่อความเข้มข้นของสารละลายโคโตซานที่ใช้ลดลงนั้น คือ สูตร C10X-CaFe10 และสูตร C5X-CaFe10 ตามลำดับ จากภาพตัดขวางของเม็ดไฮโดรเจลทั้ง 3 สูตรแสดงให้เห็นถึงลักษณะของชั้นเจลโดยชั้นนอก (Shell) เป็นส่วนของโคโตซาน และชั้นใน (Core) เป็นส่วนของแซนแทนกัม ซึ่งสามารถเกิดเป็น สารประกอบเชิงซ้อนพอลิอิเล็กโตรไลต์ได้ โดยเม็ดไฮโดรเจลสูตร C5X-CaFe10 เตรียมจากสารละลาย

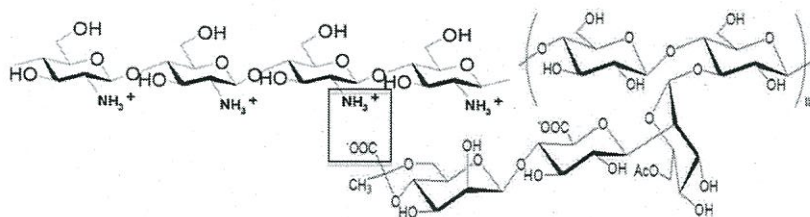
โคลโคซานที่มีความเข้มข้นต่ำและมีความหนืดน้อยที่สุด ทำให้การเชื่อมโยงระหว่างหมู่เอมีนของโคลโคซานกับหมู่คาร์บอกซิเลตของแซนแทนกัมดังภาพที่ 4.4 เกิดได้น้อย เป็นผลให้เกิดชั้นที่กั้นขวางการแพร่ผ่านของสารน้อยกว่า ทำให้สารเชื่อมโยงทางประจุ (Ca^{2+} และ Fe^{3+}) ที่อยู่ในสารละลายโคลโคซานสามารถแพร่เข้าไปเชื่อมโยงที่ตำแหน่งคาร์บอกซิเลตของแซนแทนกัมดังภาพที่ 4.5 ได้รวดเร็วกว่าเมื่อเทียบกับเม็ดไฮโดรเจลสูตร C10X-CaFe10 และ C15X-CaFe10 จึงเกิดเป็นชั้นเจลที่มีการเชื่อมโยงบริเวณขอบนอกที่หนากว่า โดยเม็ดไฮโดรเจลสูตร C5X-CaFe10 และ C10X-CaFe10 มีระยะของชั้นเปลือกหนาประมาณ 0.48 และ 0.29 มิลลิเมตร ตามลำดับ แต่สำหรับเม็ดไฮโดรเจลสูตร C15X-CaFe10 ไม่สามารถวัดขอบของชั้นเปลือกและชั้นในได้อย่างชัดเจน



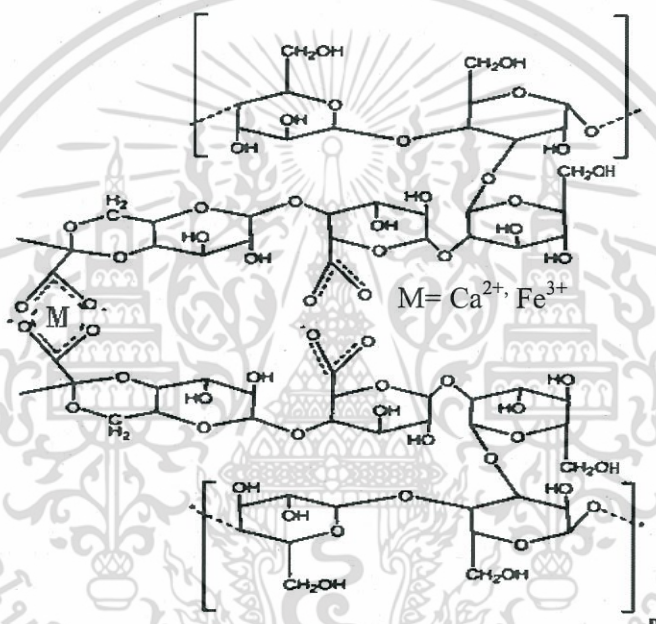
ภาพที่ 4.3 ขนาดและลักษณะภายในของเม็ดไฮโดรเจลสูตร (ก) C5X-CaFe10

(ข) C10X-CaFe10 (ค) C15X-CaFe10

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



ภาพที่ 4.4 แบบจำลองการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนพอลิเล็กโทรไลต์ระหว่างไคโตซานกับแซนแทนกัม



ภาพที่ 4.5 แบบจำลองการเกิดสารเชิงซ้อนระหว่างแซนแทนกัมกับโลหะไอออน

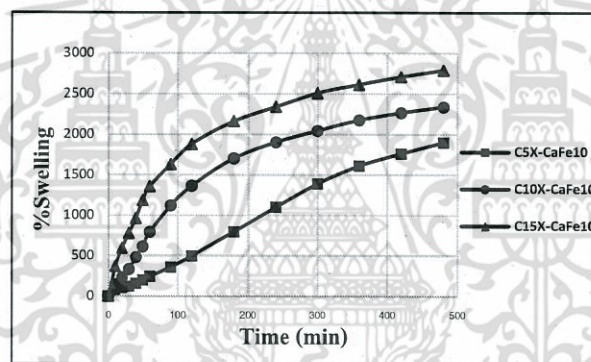
4.2 เม็ดไฮโดรเจลที่ไม่มีการบรรจุยาพาราเซตามอล

4.2.1 พฤติกรรมการบวมตัวและเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือของเม็ดไฮโดรเจลในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 ที่ 25°C

นำเม็ดไฮโดรเจลแห้งที่ไม่ได้บรรจุยาพาราเซตามอลสูตร C5X-CaFe10, C10X-CaFe10 และ C15X-CaFe10 แช่ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 ปริมาตร 50 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิ 25°C เป็นเวลา 8 ชั่วโมง ผลการทดสอบพฤติกรรมการบวมตัวแสดงดังภาพที่ 4.6 พบว่าเม็ดไฮโดรเจลสูตร C15X-CaFe10 ซึ่งมีความเข้มข้นของสารละลายไคโตซานสูงที่สุด มีค่าการบวมตัวสูงกว่าเม็ดไฮโดรเจลที่มีความเข้มข้นของสารละลายไคโตซานต่ำ เนื่องจากความเข้มข้นของสารละลายไคโตซานที่มากทำให้ชั้นผิวของไคโตซานเกิดการหดตัวและเกิดเป็นรอยแตก สารละลายจึงสามารถแทรกเข้าไปในโครงสร้างเม็ดไฮโดรเจลได้มาก

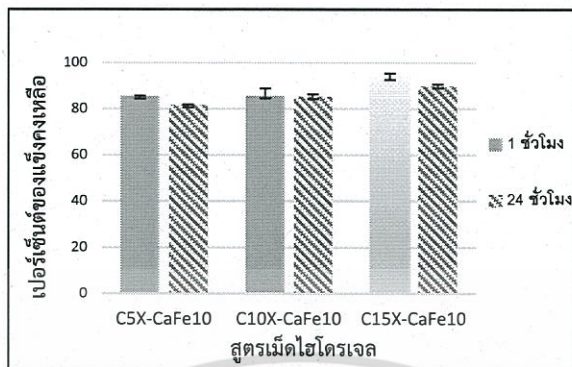
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ค่าการบวมตัวจึงสูงขึ้นและเนื่องจากไคโตซานสามารถเกิดการเชื่อมโยงกับแซนแทนกัมได้มาก มีความหนาแน่นเชื่อมโยงของหมู่เอมีน (ไคโตซาน) กับหมู่คาร์บอกซิเลต (แซนแทนกัม) สูง การละลายออกของแซนแทนกัมจึงเกิดได้น้อย จึงเป็นอีกปัจจัยที่ทำให้เม็ดไฮโดรเจลสูตร C15X-CaFe10 มีค่าการบวมตัวสูงกว่าเม็ดไฮโดรเจลสูตร C5X-CaFe10 และ C10X-CaFe10 ที่มีความหนาแน่นเชื่อมโยงของหมู่เอมีนกับคาร์บอกซิเลตต่ำกว่า ซึ่งสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 แพร่เข้าไปในโครงสร้างได้ง่าย ทำให้แซนแทนกัมส่วนที่ไม่ได้เกิดอันตรกิริยา และไม่เกิดการเชื่อมโยงทางประจุละลายออกมาได้มากกว่า นอกจากนี้เฟอร์ริกไอออน (Fe^{3+}) ในระบบ สามารถเกิดปฏิกิริยาโคออร์ดิเนชันกับไคโตซานได้ เม็ดไฮโดรเจลสูตร C15X-CaFe10 ซึ่งมีปริมาณไคโตซานมากกว่าสูตรอื่นจึงสามารถเกิดปฏิกิริยาโคออร์ดิเนชันได้หนาแน่นกว่า ส่งผลให้การบวมตัวของชั้นไคโตซานในเม็ดไฮโดรเจลต่ำกว่าสูตรอื่น จึงช่วยป้องกันการละลายของแซนแทนกัมได้ ทำให้มีอัตราการบวมตัวสูงที่สุด



ภาพที่ 4.6 พฤติกรรมการบวมตัวของเม็ดไฮโดรเจลที่ไม่มีการบรรจุพาราเซตามอลในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 อุณหภูมิ 25°C 8 ชั่วโมง

พฤติกรรมข้างต้นยืนยันได้จากค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือของเม็ดไฮโดรเจลที่ไม่มีบรรจุพาราเซตามอลหลังแช่ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 เป็นเวลา 1 และ 24 ชั่วโมง แล้วนำไปอบแห้ง ค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือที่ได้แสดงดังภาพที่ 4.7 พบว่าเม็ดไฮโดรเจลสูตร C15X-CaFe10 มีค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือสูงสุด ส่วนเม็ดไฮโดรเจลสูตร C5X-CaFe10 และ C10X-CaFe10 มีค่าใกล้เคียงกัน เนื่องจากเม็ดไฮโดรเจลสูตร C15X-CaFe10 เกิดการเชื่อมโยงระหว่างหมู่ $-NH_2$ ของไคโตซานกับหมู่ $-COO^-$ ของแซนแทนกัมได้มาก จึงมีเจลส่วนที่เกิดการเชื่อมโยงเหลืออยู่มาก เมื่อแช่เม็ดไฮโดรเจลในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 เป็นเวลา 1 และ 24 ชั่วโมง รวมถึงยังสามารถกักเก็บ แซนแทนกัมบางส่วนไว้ในเม็ดไฮโดรเจลได้มากกว่า ส่งผลให้มีค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือสูงสุด คือ 93.70 และ 90.00 เปอร์เซ็นต์

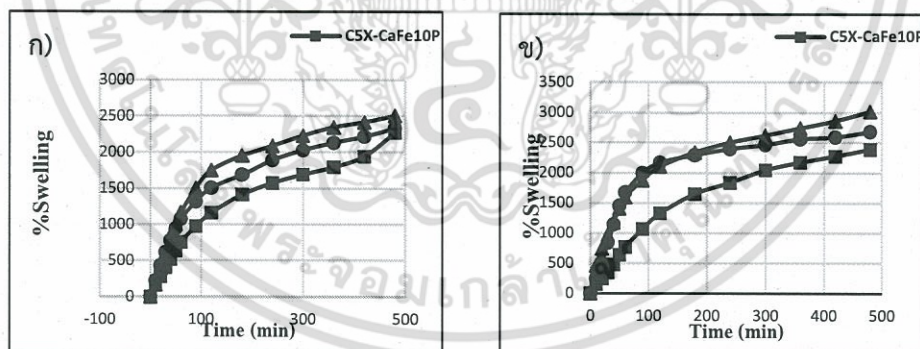


ภาพที่ 4.7 เปอร์เซ็นต์ของแข็งคองเหลือของเม็ดไฮโดรเจลสูตรที่ไม่มีการบรรจุพาราเซตามอลในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 อุณหภูมิ 25°C

4.3 เม็ดไฮโดรเจลที่มีการบรรจุพาราเซตามอล

4.3.1 พฤติกรรมการบวมตัวและเปอร์เซ็นต์ของแข็งคองเหลือของเม็ดไฮโดรเจลในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 ที่ 25 และ 37°C

นำเม็ดไฮโดรเจลที่มีการบรรจุพาราเซตามอลสูตร C5X-CaFe10P, C10X-CaFe10P และ C15X-CaFe10P แช่ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 ปริมาตร 50 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิ 25 และ 37°C เป็นเวลา 8 ชั่วโมง

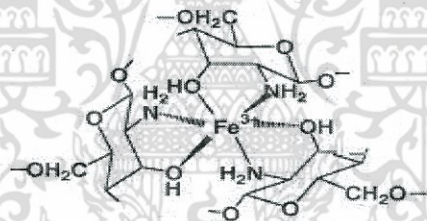


ภาพที่ 4.8 พฤติกรรมการบวมตัวของเม็ดไฮโดรเจลที่มีการบรรจุพาราเซตามอลในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 (ก) อุณหภูมิ 25°C (ข) อุณหภูมิ 37°C 8 ชั่วโมง

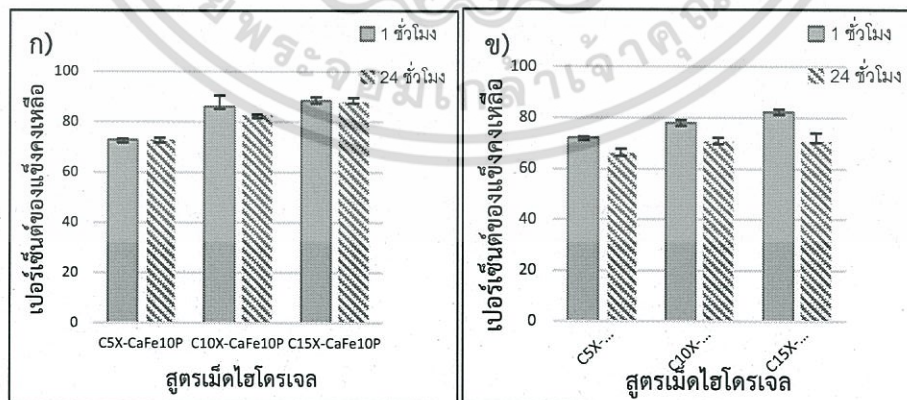
พบว่าเม็ดไฮโดรเจลทุกสูตรสามารถบวมตัวและคงรูปอยู่ได้ เนื่องจากโซเดียมในสารละลายบัฟเฟอร์มีความแรงทางประจุ (Ionic strength) น้อยกว่าโลหะไอออนที่ใส่เชื่อมโยง (Ca^{2+} และ Fe^{3+}) จึงไม่สามารถเข้าแทนที่โลหะไอออนเหล่านั้นได้ ทำให้ชั้นนอกของเม็ดไฮโดรเจลซึ่งเป็นส่วนของไคโตซานสามารถคงรูปอยู่ได้ จากภาพที่ 4.8 พบว่าเม็ดไฮโดรเจลสูตร C5X-CaFe10P มีค่าการบวมตัวน้อยที่สุด

เนื่องจากเม็ดไฮโดรเจลสูตร C5X-CaFe10P มีความเข้มข้นของสารละลายโคโตซานน้อยกว่าสูตรอื่นๆ ทำให้เฟอร์ริกไอออน (Fe^{3+}) เกิดการเชื่อมโยงด้วยพันธะโคออร์ดิเนชันกับโคโตซานดังภาพที่ 4.9 ได้น้อย เมื่อสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 แพร่เข้าไปในโครงสร้างเม็ดไฮโดรเจล ทำให้แซน-แทนกัมเกิดการบวมตัวและละลายออก เพราะแซนแทนกัมสามารถละลายได้ในสภาวะเบส ส่วนเม็ดไฮโดรเจลสูตร C10X-CaFe10P และ C15X-CaFe10P มีค่าการบวมตัวใกล้เคียงกัน เนื่องจากเม็ดไฮโดรเจลมีความเข้มข้นของสารละลายโคโตซานมาก ทำให้โคโตซานสามารถเกิดการเชื่อมโยงกับ แซนแทนกัมและเกิดพันธะโคออร์ดิเนชันกับเฟอร์ริกไอออน (Fe^{3+}) ได้มากขึ้น ส่งผลให้ชั้นนอก (Shell) ของเม็ดไฮโดรเจลมีความแข็งแรงมากขึ้น จึงช่วยป้องกันการละลายของแซนแทนกัมได้ดีกว่าสูตร C5X-CaFe10P

จากการเปรียบเทียบพฤติกรรมกรบวมตัวในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 ที่อุณหภูมิ 25 และ 37°C พบว่ามีพฤติกรรมกรบวมตัวคล้ายกัน คือ มีการบวมตัวเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ แต่ที่อุณหภูมิ 37°C มีค่าการบวมตัวสูงกว่าเมื่อเทียบกับการบวมตัวที่อุณหภูมิ 25°C เนื่องจากเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้นทำให้พลังงานจลน์ของสารละลายและโมเลกุลต่างๆ ในระบบเพิ่มสูงขึ้น โมเลกุลของสารละลายจึงแทรกเข้าไปในเม็ดไฮโดรเจลได้เร็วขึ้น ส่งผลให้ระยะห่างระหว่างพันธะในโครงสร้างมีมากขึ้น ค่าการบวมตัวจึงเพิ่มสูงขึ้น



ภาพที่ 4.9 แบบจำลองการเกิดสารประกอบโคออร์ดิเนชันระหว่างโคโตซานกับเฟอร์ริกไอออน (Fe^{3+})

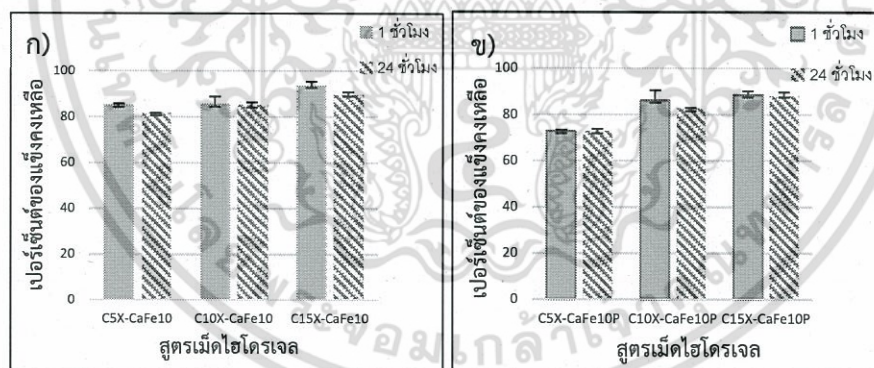


ภาพที่ 4.10 เปอร์เซนต์ของแข็งที่เหลือของเม็ดไฮโดรเจลสูตรที่มีการบรรจุพาราเซตามอลในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 (ก) อุณหภูมิ 25°C (ข) อุณหภูมิ 37°C

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

จากภาพที่ 4.10 (ก) และ (ข) ค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งที่เหลือของเม็ดไฮโดรเจลสูตรที่มีการบรรจุยาพาราเซตามอล หลังแช่ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 ที่อุณหภูมิ 25 และ 37°C เป็นเวลา 1 และ 24 ชั่วโมง พบว่าเม็ดไฮโดรเจลสูตร C5X-CaFe10 มีค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งที่เหลือที่น้อยที่สุด เนื่องจากมีความเข้มข้นของสารละลายไคโตซานน้อย ทำให้ไคโตซานสามารถเกิดการเชื่อมโยงกับ แชนแทนกัมและเกิดพันธะโคออร์ดิเนชันกับเฟอร์ริกไอออน (Fe^{3+}) ได้น้อยกว่าสูตรอื่นๆ ซึ่งสอดคล้องกับผลการบวมตัวที่กล่าวมาข้างต้น และเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น โมเลกุลของสารละลายเกิดการเคลื่อนที่ได้ง่ายขึ้น ทำให้สารละลายแทรกเข้าสู่โครงสร้างเม็ดไฮโดรเจลได้มากขึ้น แชนแทนกัมละลายออกมากขึ้น จึงมีค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งที่เหลือต่ำกว่าที่อุณหภูมิ 25°C ส่วนค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งที่เหลือที่ 24 ชั่วโมง มีค่าน้อยกว่าที่ 1 ชั่วโมง เนื่องจากระยะเวลาที่นานขึ้นทำให้สารละลายแทรกเข้าสู่โครงสร้างเม็ดไฮโดรเจลได้มากยาพาราเซตามอลและแชนแทนกัมจึงละลายออกมากขึ้น

เมื่อเปรียบเทียบค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งที่เหลือของเม็ดไฮโดรเจลสูตรที่ไม่บรรจุยาพาราเซตามอล กับสูตรที่บรรจุยาพาราเซตามอลดังภาพที่ 4.11 (ก) และ (ข) พบว่าสูตรที่ไม่บรรจุยาพาราเซตามอลมีค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งที่เหลือมากกว่าสูตรที่บรรจุยาพาราเซตามอล เช่นสูตร C5X-CaFe10 และ C5X-CaFe10P มีค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งที่เหลือที่ 1 ชั่วโมงเท่ากับ 85.30 และ 72.80 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่ามียาพาราเซตามอลละลายหลุดออกมากับแชนแทนกัมด้วย



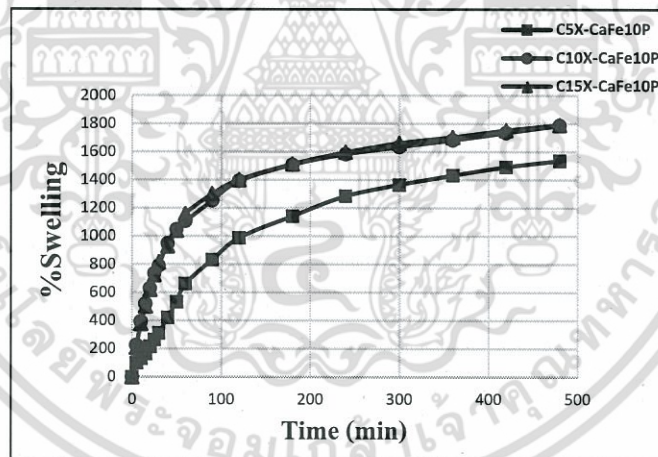
ภาพที่ 4.11 ค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งที่เหลือของเม็ดไฮโดรเจล (ก) สูตรที่ไม่บรรจุยาพาราเซตามอล (ข) สูตรที่บรรจุยาพาราเซตามอล

4.3.2 พฤติกรรมการบวมตัวและเปอร์เซ็นต์ของแข็งที่เหลือของเม็ดไฮโดรเจลในสารละลาย PBS (pH 7.4) ที่ 37°C

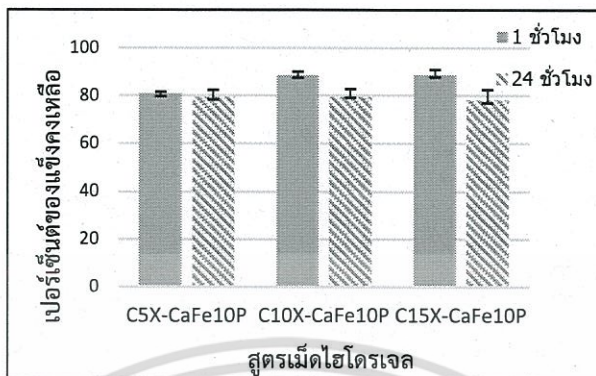
นำเม็ดไฮโดรเจลแห่งที่มีการบรรจุยาพาราเซตามอลสูตร C5X-CaFe10P, C10X-CaFe10P และ C15X-CaFe10P แช่ในสารละลาย PBS ที่อุณหภูมิ 37°C ซึ่งเป็นสภาวะจำลองภายในลำไส้เล็กหรือระบบ

น้ำเหลืองของร่างกายมนุษย์ พบว่าเม็ดไฮโดรเจลสูตร C5X-CaFe10P มีค่าการบวมตัวน้อยที่สุด โดยมีค่าการบวมตัวสูงสุดประมาณ 1,540 เปอร์เซ็นต์ และเม็ดไฮโดรเจลสูตร C10X-CaFe10P กับ C15X-CaFe10P มีค่าการบวมตัวใกล้เคียงกัน ซึ่งมีค่าการบวมตัวสูงสุดประมาณ 1,800 เปอร์เซ็นต์ดังภาพที่ 4.12 เนื่องจากสูตร C5X-CaFe10P มีความหนาแน่นเชื่อมโยง (Crosslink density) ต่ำ สารละลายจึงแทรกเข้าไปในโครงสร้างเม็ดไฮโดรเจลได้มาก ทำให้แซนแทนกัมและยาพาราเซตามอลละลายออกมามาก จึงมีค่าการบวมตัวน้อยที่สุด ซึ่งสอดคล้องกับค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือดังภาพที่ 4.13

เมื่อเปรียบเทียบค่าการบวมตัวในสารละลาย PBS กับ สารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 ดังภาพที่ 4.12 และ 4.8 พบว่าเม็ดไฮโดรเจลมีค่าการบวมตัวในสารละลาย PBS น้อยกว่าสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 โดยมีค่าการบวมตัวสูงสุดประมาณ 1,800 และ 3,000 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ ทั้งนี้เนื่องจากโคโคซานบวมตัวในสภาวะเบสได้น้อย สารละลาย PBS (pH 7.4) มีผลทำให้โคโคซานบวมตัวได้น้อย สารละลายจึงแทรกเข้าไปในโครงสร้างเม็ดไฮโดรเจลได้ยาก ทำให้แซนแทนกัมบวมตัวน้อยลง จึงมีค่าการบวมตัวน้อยกว่าสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 ซึ่งสอดคล้องกับเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือในสารละลาย PBS ที่มีค่ามากกว่าสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 เนื่องจากแซนแทนกัมและยาพาราเซตามอลละลายหลุดออกมาได้น้อยกว่า



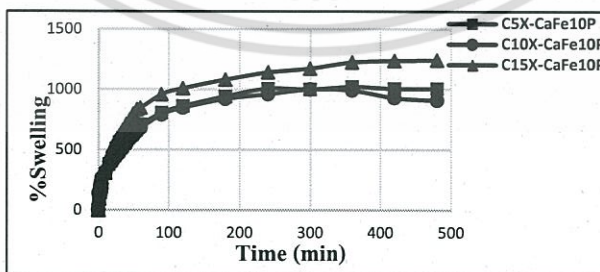
ภาพที่ 4.12 พฤติกรรมการบวมตัวของเม็ดไฮโดรเจลบรรจุยาพาราเซตามอลในสารละลาย PBS อุณหภูมิ 37°C



ภาพที่ 4.13 เปอร์เซนต์ของแข็งคงเหลือของเม็ดไฮโดรเจลบรรจุยาพาราเซตามอลในสารละลาย PBS อุณหภูมิ 37°C

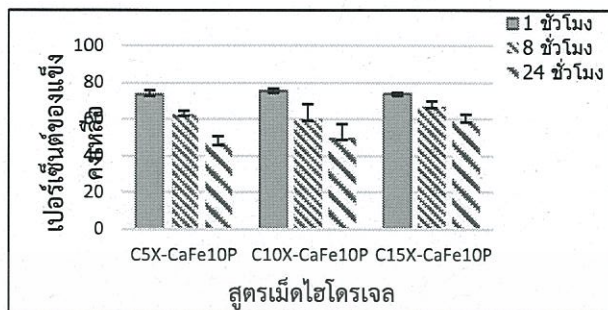
4.3.3 พฤติกรรมการบวมตัวและเปอร์เซนต์ของแข็งคงเหลือของเม็ดไฮโดรเจลในสารละลาย SGF (pH 1.2) ที่ 37°C

นำเม็ดไฮโดรเจลที่มีการบรรจุยาพาราเซตามอลสูตร C5X-CaFe10P, C10X-CaFe10P และ C15X-CaFe10P แช่ในสารละลาย SGF ที่อุณหภูมิ 37°C ซึ่งเป็นสภาวะจำลองของกระเพาะอาหารในร่างกายของมนุษย์ ผลการทดลองแสดงดังภาพที่ 4.14 พบว่าเม็ดไฮโดรเจลสูตร C5X-CaFe10P และ C10X-CaFe10P มีค่าการบวมตัวน้อยกว่าสูตร C15X-CaFe10P เนื่องจากมีความเข้มข้นของสารละลายไคโตซานน้อยกว่า ทำให้ไคโตซานสามารถเกิดการเชื่อมโยงกับแซนแทนกัมและเกิดพันธะโคออร์ดิเนชันกับเฟอร์ริกไอออน (Fe³⁺) ได้น้อย มีความหนาแน่นเชื่อมโยง (Crosslink density) น้อย สารละลาย SGF จึงแทรกเข้าไปในโครงสร้างเม็ดไฮโดรเจลและทำลายตำแหน่งเชื่อมโยงในชั้นไคโตซานได้มาก ทำให้สารละลายไคโตซานและยาพาราเซตามอลบางส่วนที่อยู่ในชั้นไคโตซานละลายออกมามาก จึงมีค่าการบวมตัวน้อย ซึ่งสอดคล้องกับค่าเปอร์เซนต์ของแข็งคงเหลือสูตร C5X-CaFe10P และ C10X-CaFe10P มีค่าน้อยกว่าสูตร C15X-CaFe10P แสดงดังภาพที่ 4.15



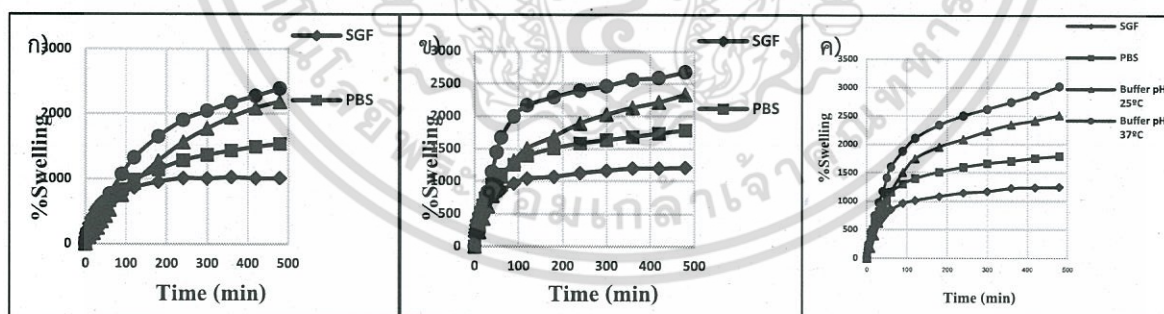
ภาพที่ 4.14 พฤติกรรมการบวมตัวของเม็ดไฮโดรเจลบรรจุยาพาราเซตามอลในสารละลาย SGF อุณหภูมิ 37°C

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



ภาพที่ 4.15 เปอร์เซนต์ของแข็งคอลลอยด์ของเม็ดไฮโดรเจลบรรจุยาพาราเซตามอลในสารละลาย SGF อุณหภูมิ 37°C

เมื่อเปรียบเทียบค่าการบวมตัวของเม็ดไฮโดรเจลในสารละลาย SGF กับสารละลายอื่นๆ ผลการทดลองแสดงดังภาพที่ 4.16 พบว่าเม็ดไฮโดรเจลที่ทำการทดสอบในสารละลาย SGF มีค่าที่สูงสุด เนื่องจากสารละลาย SGF ประกอบด้วยโปรตอน (H^+) ซึ่งมีขนาดเล็กและความแรงทางประจุสูง จึงเข้าแทนที่แคลเซียมไอออน (Ca^{2+}) ได้ง่าย เมื่อสารละลาย SGF แทรกเข้าไปในโครงสร้างจนถึงจุดสูงสุด ทำให้โครงสร้างชั้นนอกของเม็ดไฮโดรเจลซึ่งเป็นส่วนของไคโตซานถูกทำลาย ทั้งนี้เนื่องจากเกิดการโปรตอนชั้นที่หมู่เอมีนของไคโตซานเปลี่ยนจาก $-NH_2$ เป็น $-NH_3^+$ ทำให้พันธะไฮโดรเจนระหว่างหมู่เอมีนของไคโตซานและหมู่คาร์บอกซิเลตของแซนแทนกัมลดลง ชั้นไคโตซานจึงสามารถละลายหลุดออกมาได้ ส่งผลให้มีค่าการบวมตัวต่ำกว่าสารละลายอื่นๆดังภาพที่ 4.16 และเมื่อชั้นไคโตซานถูกทำลายจนหมดเหลือแต่ส่วนของแซนแทนกัมซึ่งมีความคงตัวในสภาวะกรดจึงไม่เกิดการละลายต่อ ทำให้เส้นกราฟมีลักษณะคงที่

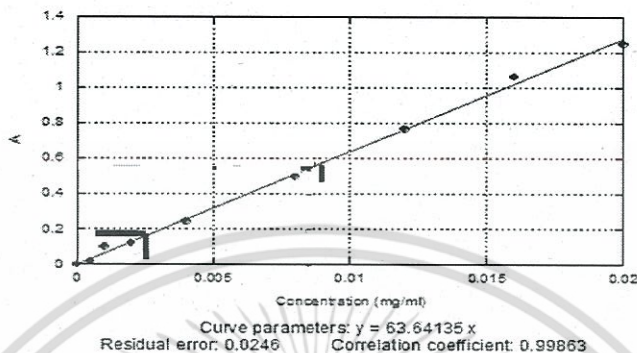


ภาพที่ 4.16 พฤติกรรมการบวมตัวของเม็ดไฮโดรเจลที่มีการบรรจุยาพาราเซตามอลในสารละลายชนิดต่างๆ 8 ชั่วโมง (ก) C5X-CaFe10P (ข) C10X-CaFe10P (ค) C15X-CaFe10P

4.4 การศึกษาพฤติกรรมการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลในสภาวะต่างๆ

ศึกษาพฤติกรรมการปลดปล่อยยาพาราเซตามอล โดยใช้เม็ดไฮโดรเจลสูตร C5X-CaFe10P, C10X-CaFe10P และ C15X-CaFe10P โดยเบื้องต้นได้ทำการทดสอบการปลดปล่อยยาในสารละลายบัฟเฟอร์

pH 7, สารละลาย PBS ซึ่งเป็นสภาวะจำลองในลำไส้เป็นเวลา 8 ชั่วโมง และสารละลาย SGF ซึ่งเป็นสภาวะในกระเพาะอาหารเป็นเวลา 8 ชั่วโมง



ภาพที่ 4.17 กราฟมาตรฐานยาพาราเซตามอลในสารละลาย SGF

การคำนวณหาปริมาณยาพาราเซตามอลที่บรรจุภายในเม็ดไฮโดรเจลทั้งหมดในสารละลาย SGF ตัวอย่าง เม็ดไฮโดรเจลสูตร C10X-CaFe10P

- แช่เม็ดไฮโดรเจลแห้งหนัก 0.0222 g ในสารละลาย SGF เป็นเวลา 8 วัน แล้วเปิดสารละลายตัวอย่างปริมาตร 0.2 ml ปรับปริมาตรเป็น 10 ml นำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงได้ 0.153 จากกราฟมาตรฐานยาพาราเซตามอลในสารละลาย SGF ดังภาพที่ 4.17 ตำแหน่ง (ก) สามารถหาความเข้มข้นของยาพาราเซตามอลได้เท่ากับ 0.0024 mg/ml โดยสารละลายตัวอย่าง 1 ml มียาพาราเซตามอล 0.0024 mg ถ้าสารละลายตัวอย่าง 10 ml มียาพาราเซตามอล 0.024 mg
- ใช้เม็ดไฮโดรเจลแห้งแช่ในสารละลาย SGF 50 ml จำนวน 22.20 mg ดังนั้นเม็ดไฮโดรเจลแห้งที่แช่ในสารละลาย SGF 0.2 ml คิดเป็นสัดส่วน 0.0888 mg ดังนั้น เม็ดไฮโดรเจลแห้งหนัก 0.0888 mg มียาพาราเซตามอล 0.024 mg ถ้าเม็ดไฮโดรเจลแห้งหนัก 100 mg มียาพาราเซตามอล 27.03 mg
- โดยทำซ้ำ 3 ครั้งจะได้ค่าเฉลี่ย 26.80%
- สำหรับปริมาณยาพาราเซตามอลทั้งหมดของเม็ดไฮโดรเจลสูตรอื่นๆ คำนวณเหมือนกับวิธีข้างต้นที่กล่าวมา ซึ่งมีค่าดังตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.2 ปริมาณยาพาราเซตามอลทั้งหมดที่บรรจุในเม็ดไฮโดรเจลสูตรต่างๆ

สูตร	ปริมาณยาพาราเซตามอลที่บรรจุอยู่ทั้งหมด (%)
C5X-CaFe10P	24.19
C10X-CaFe10P	26.80
C15X-CaFe10P	19.97
C10X-CaFe10P*	18.85
C10X-CaFe10P**	17.77

ตัวอย่างการหาเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยของเม็ดไฮโดรเจลสูตร C10X-CaFe10P

ที่เวลา 480 นาที ซึ่งมีค่าการดูดกลืนแสงเท่ากับ 0.554 จากกราฟมาตรฐานยาพาราเซตามอลในสารละลาย SGF ดังภาพที่ 4.17 ตำแหน่ง (ข) สามารถหาความเข้มข้นของยาพาราเซตามอลได้เท่ากับ 0.0087 mg/ml

สารละลายตัวอย่าง 1 ml มียาพาราเซตามอล 0.0087 mg

ถ้าตัวอย่างมาจากสารละลายตัวอย่าง 10 ml ซึ่งจะมียาพาราเซตามอล 0.087 mg

เม็ดไฮโดรเจลแห้งที่แช่ในสารละลาย SGF 50 ml หนัก 100.7 mg

ถ้าเม็ดไฮโดรเจลแห้งที่แช่ในสารละลาย SGF 0.2 ml หนัก 0.4028 mg

ดังนั้น เม็ดไฮโดรเจลแห้งหนัก 0.4028 mg มียาพาราเซตามอล 0.087 mg

ถ้าเม็ดไฮโดรเจลแห้งหนัก 100 mg มียาพาราเซตามอล 21.60 mg

จากการคำนวณหาปริมาณยาพาราเซตามอลที่บรรจุภายในเม็ดไฮโดรเจลทั้งหมดของสูตร C10X-CaFe10P มีค่าเท่ากับ 26.80 mg ต่อ 100 mg ของเม็ดไฮโดรเจลแห้ง

ปริมาณยาพาราที่บรรจุได้ทั้งหมด 26.80 mg คิดเป็นการปลดปล่อย 100%

ที่เวลา 480 นาที มียาพาราเซตามอลปลดปล่อยออกมา 21.60 mg มีเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อย

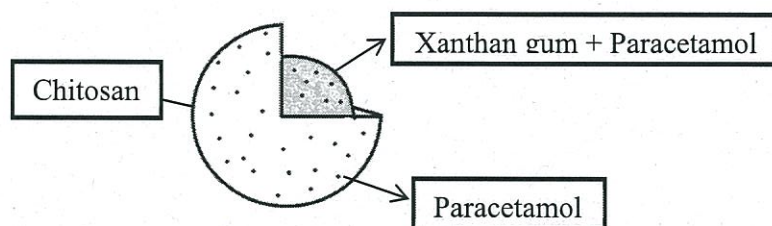
$$\text{เท่ากับ } \frac{21.60}{26.80} \times 100 = 80.59\%$$

ดังนั้น ที่เวลา 480 นาทีมีเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยยาพาราเซตามอลอยู่ที่ 80.59 เปอร์เซ็นต์

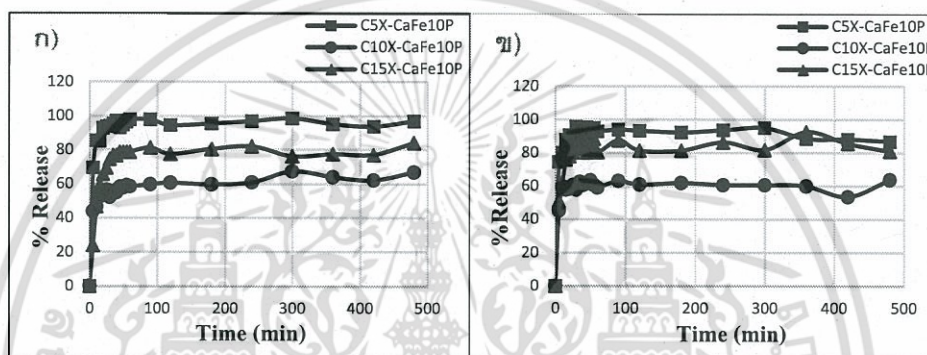
4.4.1 พฤติกรรมการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 ที่ 25 และ 37°C

ผลการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลของเม็ดยาไฮโดรเจลในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 ที่ 25°C แสดงดังภาพที่ 4.19 (ก) พบว่าเม็ดยาไฮโดรเจลสูตร C5X-CaFe10P, C10X-CaFe10P และ C15X-CaFe10P สามารถปลดปล่อยยาพาราเซตามอลที่ 8 ชั่วโมงได้เท่ากับ 98.00, 60.70 และ 81.40 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ ส่วนเม็ดยาไฮโดรเจลที่ทดสอบที่อุณหภูมิ 37°C แสดงดังภาพที่ 4.19 (ข) พบว่าเม็ดยาไฮโดรเจลสูตร C5X-CaFe10P, C10X-CaFe10P และ C15X-CaFe10P สามารถปลดปล่อยยาพาราเซตามอล 8 ชั่วโมงได้เท่ากับ 94.00, 63.10 และ 87.60 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ จากค่าการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลดังกล่าว เม็ดยาไฮโดรเจลสูตร C5X-CaFe10P มีค่าการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลสูงสุดในทั้ง 2 อุณหภูมิ เนื่องจากมีความเข้มข้นของสารละลายโคโคซานน้อยที่สุด ทำให้เกิดการเชื่อมโยงทางประจุระหว่างหมู่คาร์บอกซิเลตของแกนแทนกันกับหมู่เอมีนของโคโคซานน้อย รวมไปถึงการเกิดพันธะโคออร์ดิเนชันระหว่างโคโคซานกับเฟอร์ริกไอออน (Fe^{3+}) ลดลงด้วยเช่นกัน โมเลกุลของสารละลายจึงสามารถแทรกเข้าไปภายในเม็ดยาไฮโดรเจลได้ง่ายขึ้น ส่งผลให้เกิดการละลายออกของยาพาราเซตามอลได้มาก จึงมีค่าการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลสูง ส่วนเม็ดยาไฮโดรเจลสูตร C15X-CaFe10P สามารถเกิดการเชื่อมโยงได้มาก เนื่องจากมีความเข้มข้นของสารละลายโคโคซานมากส่งผลให้บริเวณชั้นผิวของโคโคซานเกิดการหดตัวและเกิดเป็นรอยแตก [7] สารละลายจึงสามารถแทรกเข้าไปภายในเม็ดยาไฮโดรเจลและละลายยาพาราเซตามอลออกมาได้มาก เป็นผลให้การปลดปล่อยมีค่าสูง และเม็ดยาไฮโดรเจลสูตร C10X-CaFe10P มีปริมาณการเชื่อมโยงที่เหมาะสมมากกว่าสูตรอื่นๆ ทำให้เกิดรอยแตกที่บริเวณพื้นผิวน้อย จึงมีค่าการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลต่ำที่สุด โดยเม็ดยาไฮโดรเจลทั้ง 3 สูตรที่อุณหภูมิ 25 และ 37°C มีอัตราการปลดปล่อยในช่วงแรกสูง เนื่องจากคาดว่ายาพาราเซตามอลมีการแพร่มาอยู่ที่ชั้นโคโคซานในขั้นตอนการเตรียมเม็ดยาไฮโดรเจลดังภาพที่ 4.18 เมื่อแช่เม็ดยาไฮโดรเจลลงในสารละลาย ยาพาราเซตามอลที่อยู่บริเวณพื้นผิวของเม็ดยาไฮโดรเจลซึ่งเป็นส่วนของชั้นโคโคซานจึงเกิดการละลายออกมาทันที และหลังจากปลดปล่อยไปแล้ว 90 นาทีจะเริ่มมีค่าคงที่

จากข้อมูลแสดงให้เห็นว่าอุณหภูมิในช่วงที่ทำการทดลองมีผลเล็กน้อยหรือไม่มีผลต่อการปลดปล่อยยาพาราเซตามอล โดยพบว่าค่าการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลที่อุณหภูมิ 25 และ 37°C มีค่าใกล้เคียงกัน ทั้งนี้เนื่องจากยาพาราเซตามอลเป็นยากลุ่มละลายน้ำได้ดี มีค่าการละลายน้ำที่ติดอยู่แล้ว (ค่าการละลาย, $\delta = 14.90 \text{ mg/ml}$) ที่อุณหภูมิ 25°C



ภาพที่ 4.18 โมเดลของเม็ดไฮโดรเจล

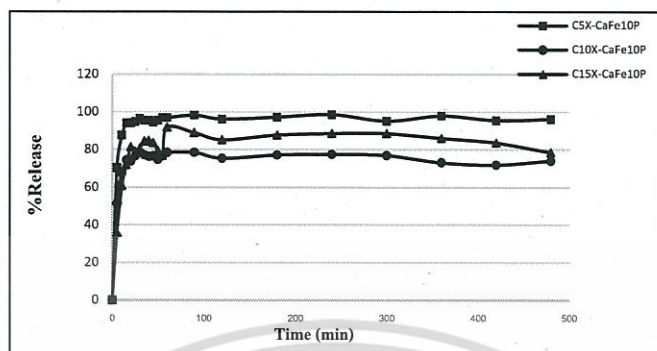


ภาพที่ 4.19 พฤติกรรมการปลดปล่อยยาพาราเซตามอล ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7

(ก) อุณหภูมิ 25°C (ข) อุณหภูมิ 37°C

4.4.2 พฤติกรรมการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลในสารละลาย PBS (pH 7.4) ที่ 37°C

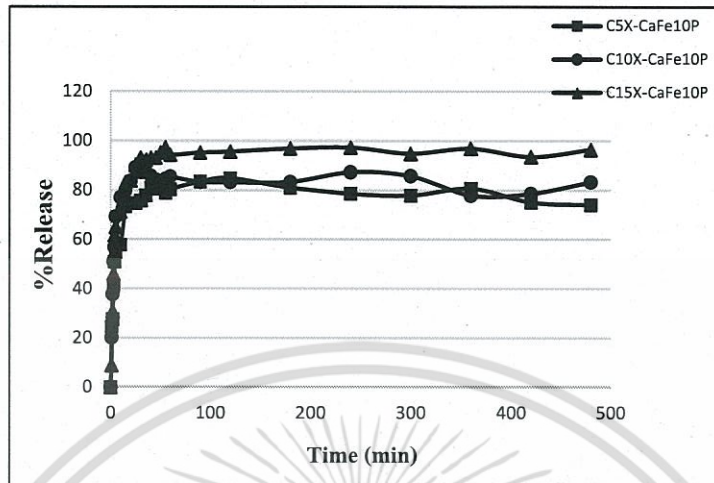
ผลการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลของเม็ดไฮโดรเจลในสารละลาย PBS แสดงดังภาพที่ 4.20 พบว่ามีพฤติกรรมการปลดปล่อยยาที่ใกล้เคียงกับการปลดปล่อยยาในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 โดยเม็ดไฮโดรเจลสูตร CSX-CaFe10P มีค่าการปลดปล่อยยา 98.50 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งเป็นค่าการปลดปล่อยที่สูงที่สุด เนื่องจากมีการเชื่อมโยงที่น้อย โมเลกุลของสารละลายสามารถแทรกเข้าไปภายในโครงสร้างของเม็ดไฮโดรเจลได้มาก ยาพาราเซตามอลจึงละลายหลุดออกจากเม็ดไฮโดรเจลได้มาก ส่วนสูตร C15X-CaFe10P มีค่าการปลดปล่อยยา 91.80 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งมีค่าสูงเช่นกันเนื่องจากมีการเชื่อมโยงมากทำให้เกิดรอยแตกของชั้นผิวไคโตซาน สารละลาย PBS จึงแทรกเข้าไปในเม็ดไฮโดรเจลได้ง่ายและละลายยาพาราเซตามอลออกมามากกว่าเม็ดไฮโดรเจลสูตร C10X-CaFe10P ซึ่งมีค่าการปลดปล่อย 78.60 เปอร์เซ็นต์ ทั้งนี้เนื่องจากการเชื่อมโยงที่เหมาะสมกว่าจึงมีรอยแตกของชั้นผิวไคโตซานน้อยกว่า



ภาพที่ 4.20 พฤติกรรมการปลดปล่อยยาพาราเซตามอล ในสารละลาย PBS อุณหภูมิ 37°C

4.4.3 พฤติกรรมการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลในสารละลาย SGF (pH 1.2) ที่ 37°C

ผลการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลของเม็ดไฮโดรเจลในสารละลาย SGF จากภาพที่ 4.21 พบว่าในเม็ดไฮโดรเจลทั้ง 3 สูตรมีอัตราการปลดปล่อยสูงในช่วงแรก เนื่องจากโคโตะซานซึ่งอยู่บริเวณเปลือกชั้นนอกของเม็ดไฮโดรเจลมียาพาราเซตามอลบางส่วนที่แพร่ออกมาในระหว่างการเตรียมเม็ดไฮโดรเจล ทั้งนี้เพราะยาพาราเซตามอลเป็นยากลุ่มละลายน้ำดี ดังนั้นเมื่อโมเลกุลของสารละลาย SGF แทรกตัวเข้าไปภายในโครงสร้างของเม็ดไฮโดรเจลทำให้เกิดการบวมตัวและทำลายชั้นโคโตะซาน ยาพาราเซตามอลที่อยู่ในชั้นโคโตะซานจึงแพร่ออกมาเป็นผลให้อัตราการปลดปล่อยสูงขึ้น เมื่อชั้นโคโตะซานถูกทำลายจนหมดเหลือแต่ชั้นแกนแทนกัม ซึ่งมีความคงตัวในสภาวะกรด เมื่อสารละลาย SGF แพร่เข้าไป คาดว่ายาพาราเซตามอลบางส่วนสามารถละลายหลุดออกจากชั้นแกนแทนกัมได้ก่อนที่หมู่คาร์บอกซิเลตจะถูกเปลี่ยนเป็นหมู่คาร์บอกซิลิกและกักยาพาราเซตามอลไว้บางส่วนไม่สามารถละลายออกมาได้ ในกรณีของสูตร C15X-CaFe10P ซึ่งมีค่าการปลดปล่อยยาสูงสุด 97.20 เปอร์เซ็นต์ เนื่องจากเม็ดไฮโดรเจลเกิดการปริแตกที่ผิวเมื่อสัมผัสกับสารละลายทำให้สารละลาย SGF เข้าไปถึงชั้น แกนแทนกัมได้อย่างรวดเร็วและละลายยาพาราเซตามอลออกมาได้ในปริมาณมากก่อนการเปลี่ยนหมู่คาร์บอกซิเลตเป็นหมู่คาร์บอกซิลิก โดยแตกต่างจากกรณีการแพร่ของสารละลาย SGF ผ่านชั้นโคโตะซาน ซึ่งมีอัตราเร็วช้ากว่าการแพร่ทางรอยปริแตกมาก ทำให้สารละลาย SGF ค่อยๆ แพร่เข้าไปในชั้นแกนแทนกัมและเริ่มเปลี่ยนหมู่คาร์บอกซิเลตเป็นคาร์บอกซิลิกที่บริเวณด้านนอกของชั้นแกนแทนกัม ก่อนที่สารละลาย SGF จะแพร่เข้าถึงส่วนในสุด ในกรณีนี้ยาพาราเซตามอลจึงมีโอกาสดูดกักไว้ในส่วนของแกนแทนกัมมากกว่า เช่นในกรณีของเม็ดไฮโดรเจลสูตร C5X-CaFe10P และ C10X-CaFe10P ซึ่งมีเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยสูงสุดที่ 81.00 และ 87.20 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับต่ำกว่าสูตร C15X-CaFe10P ทำให้ไม่สามารถปลดปล่อยออกมาได้หมดภายในเวลา 8 ชั่วโมง



ภาพที่ 4.21 พฤติกรรมการปลดปล่อยยาพาราเซตามอล ในสารละลาย SGF อุณหภูมิ 37°C

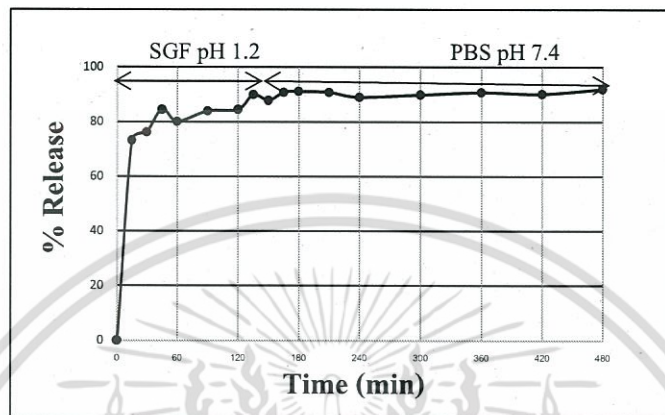
4.4.4 พฤติกรรมการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลในสภาวะจำลองระบบย่อยอาหาร

จากพฤติกรรมการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลของเม็ดไฮโดรเจลสูตร C5X-CaFe10P, C10X-CaFe10P และ C15X-CaFe10P ในสารละลายชนิดต่างๆ พบว่าเม็ดไฮโดรเจลสูตร C10X-CaFe10P มีการหน่วงการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลได้ดีที่สุด จึงเลือกเม็ดไฮโดรเจลสูตรดังกล่าวมาศึกษาพฤติกรรมการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลในสภาวะจำลองระบบย่อยอาหาร

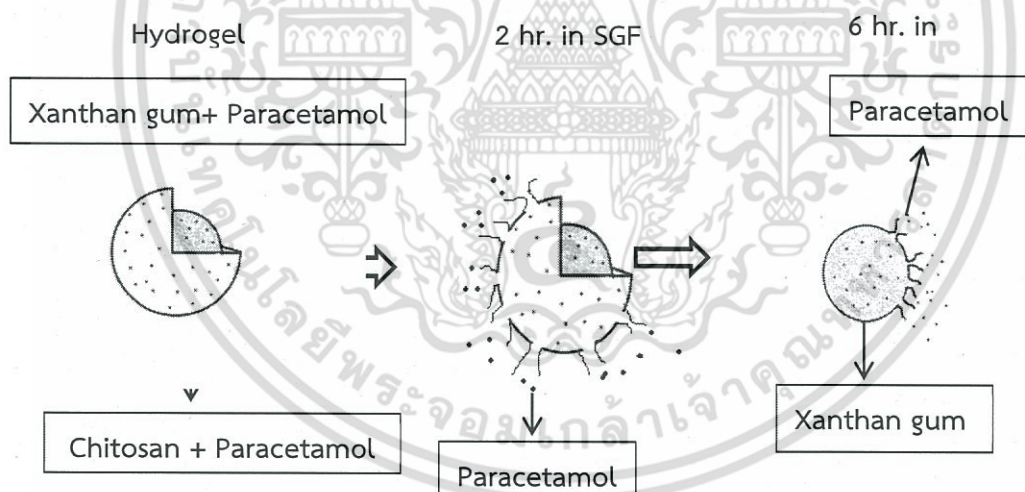
กระบวนการย่อยอาหารของมนุษย์ อาหารจะถูกย่อยอยู่ในกระเพาะอาหารประมาณ 2 ชั่วโมงแล้วถูกส่งต่อไปที่ลำไส้เล็กอยู่ภายในลำไส้เล็กประมาณ 6 ชั่วโมง จากนั้นถูกส่งไปยังลำไส้ใหญ่ งานวิจัยนี้ทำการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลในสภาวะจำลองกระบวนการย่อยอาหาร โดยปลดปล่อยในสารละลาย SGF ซึ่งเป็นสภาวะในกระเพาะอาหารเป็นเวลา 2 ชั่วโมง แล้วเปลี่ยนไปปลดปล่อยในสารละลาย PBS ซึ่งเป็นสภาวะในลำไส้เล็กเป็นเวลา 6 ชั่วโมง รวมทั้งหมดเป็นระยะเวลา 8 ชั่วโมง

ผลการทดลองแสดงดังภาพที่ 4.22 พบว่าเม็ดไฮโดรเจลสูตร C10X-CaFe10P ปลดปล่อยยาพาราเซตามอลออกมาได้เร็วตั้งแต่ช่วงแรก เนื่องจากช่วง 2 ชั่วโมงแรก มีรูปแบบการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลที่เป็นไปได้ 2 รูปแบบดังภาพที่ 4.23 คือ เม็ดไฮโดรเจลเกิดการบวมตัวทำให้สารละลาย SGF ที่มีฤทธิ์เป็นกรดทำลายชั้นไคลโตซาน ยาพาราเซตามอลจึงแพร่ออกมาจากชั้นแซนแทนกัม อีกรูปแบบหนึ่งคือ ในชั้นไคลโตซานมียาพาราเซตามอลบางส่วนซึ่งเกิดจากการแพร่ออกมาในขั้นตอนการเตรียมเม็ดไฮโดรเจล เมื่อชั้นไคลโตซานถูกทำลายบางส่วนนี้จึงแพร่ออกมาด้วย ทำให้ใน 2 ชั่วโมงแรกมีค่าการปลดปล่อยสูง ต่อมาเมื่อย้ายเม็ดไฮโดรเจลไปในสารละลาย PBS ซึ่งมีสภาวะเบส สารละลาย PBS จึงทำปฏิกิริยากับสารละลาย SGF ที่ถูกกักขังอยู่ภายในเม็ดไฮโดรเจลก่อน หลังจากนั้นสารละลาย PBS จึงแพร่เข้าสู่ชั้นแซนแทนกัมและเปลี่ยนหมู่คาร์บอกซิลิกเป็นหมู่คาร์บอกซิเลต ซึ่งละลายน้ำได้ดีขึ้น จึงทำให้ยาพาราเซตามอลส่วนที่ถูกกัก

อยู่ในชั้นแซนแทนกัมสามารถละลายออกมาได้ส่งผลให้ค่าเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยเพิ่มขึ้น โดยสามารถปลดปล่อยยาพาราเซตามอลได้สูงสุด 92 เปอร์เซ็นต์



ภาพที่ 4.22 พฤติกรรมการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลสูตร C10X-CaFe10P ในสภาวะจำลองระบบย่อยอาหาร

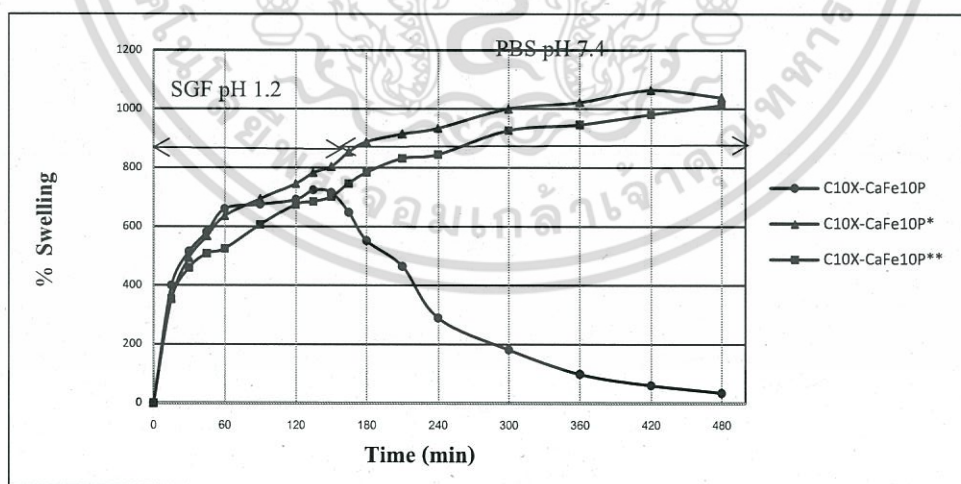


ภาพที่ 4.23 โมเดลการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลสูตร C10X-CaFe10P ในสภาวะจำลองระบบย่อยอาหาร

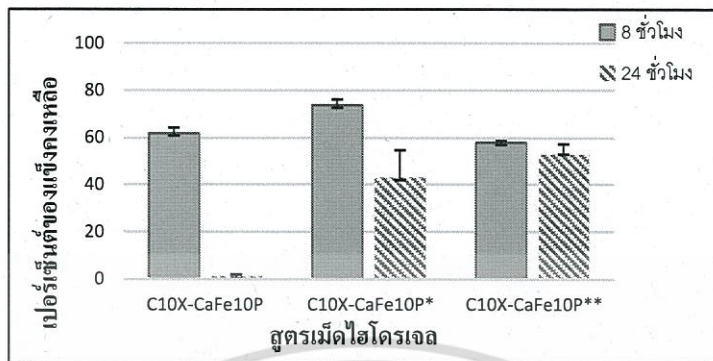
4.4.5 การปรับปรุงประสิทธิภาพการปลดปล่อยยาพาราเซตามอล

จากผลการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลในสภาวะจำลองระบบย่อยอาหาร พบว่าอัตราการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลในระบบจำลองกระเพาะอาหารมีค่าสูงถึง 84.50 เปอร์เซ็นต์ ในงานวิจัยนี้จึงปรับปรุงเม็ดไฮโดรเจลเพื่อลดอัตราการปลดปล่อยยาในกระเพาะอาหารลง เพื่อให้ไปปลดปล่อยในสภาวะลำไส้ได้มากขึ้น โดยปรับปรุงเม็ดไฮโดรเจล 2 สูตร คือ C10X-CaFe10P* และ C10X-CaFeP** เพื่อควบคุม

ยาพาราเซตามอลให้อยู่ในชั้นแซนแทนกัมมากขึ้นและลดปริมาณยาพาราเซตามอลที่แพร่ออกสู่ชั้นไคโตซานในขั้นตอนการเตรียมโดยการเติมสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ เพื่อให้เกิดการเชื่อมโยงทางประจุระหว่างแคลเซียมไอออน (Ca^{2+}) กับสารละลายแซนแทนกัมที่ผสมยาพาราเซตามอล ก่อนหยดลงในสารละลายไคโตซาน จากนั้นนำเม็ดไฮโดรเจลทั้ง 2 สูตรมาศึกษาพฤติกรรมกรรมการบวมตัวในสภาวะจำลองระบบย่อยอาหารเปรียบเทียบกับเม็ดไฮโดรเจลสูตร C10X-CaFe10P ดังภาพที่ 4.24 พบว่าในช่วงต้นเมื่อแช่เม็ดไฮโดรเจลทั้ง 3 สูตรในสารละลาย SGF ชั้นไคโตซานถูกทำลาย เหลือแต่ชั้นแซนแทนกัม ซึ่งมีความคงตัวในสภาวะกรดจึงไม่ละลายหลุดออกมา จากนั้นเมื่อย้ายเม็ดไฮโดรเจลลงไปในสารละลาย PBS พบว่าเม็ดไฮโดรเจลสูตร C10X-CaFe10P ที่ไม่ได้ทำการปรับปรุง มีค่าการบวมตัวที่ต่ำลงอย่างเห็นได้ชัดเนื่องจากแซนแทนกัมถูกทำลายได้ในสภาวะเบส แต่ในทางกลับกันเม็ดไฮโดรเจลสูตร C10X-CaFe10P* และ C10X-CaFe10P** ที่มีการเติมสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ลงในสารละลายแซนแทนกัม มีค่าการบวมตัวที่สูงขึ้น สันนิษฐานได้ว่าเกิดการเชื่อมโยงทางประจุระหว่างแคลเซียมไอออน (Ca^{2+}) กับสารละลายแซนแทนกัมเพียงพอที่จะทำให้แซนแทนกัมสามารถคงตัวอยู่ในสภาวะเบสได้มากขึ้น ยืนยันได้จากค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือของเม็ดไฮโดรเจลทั้ง 3 สูตรในสภาวะจำลองระบบย่อยอาหาร ดังภาพที่ 4.25 พบว่าค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือของเม็ดไฮโดรเจลสูตร C10X-CaFe10P ที่ไม่มีการเชื่อมโยง ที่ 24 ชั่วโมงมีค่าต่ำที่สุด เนื่องจากแซนแทนกัมเกิดการละลายออก ในขณะที่เม็ดไฮโดรเจลสูตร C10X-CaFe10P* และ C10X-CaFe10P** ยังคงมีค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือที่สูงกว่า แสดงถึงการเชื่อมโยงที่ช่วยป้องกันการละลายของแซนแทนกัมในสภาวะเบสได้

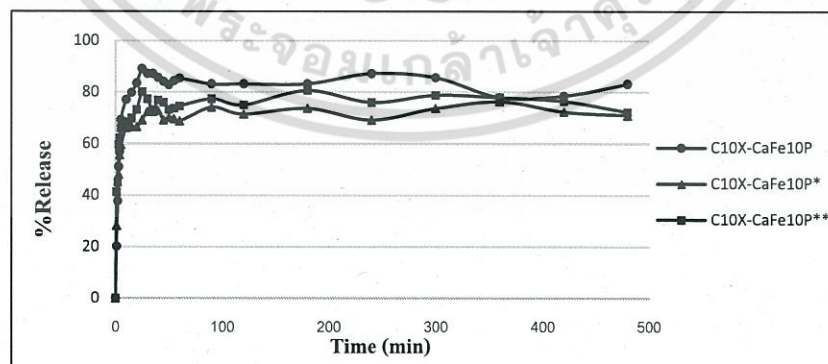


ภาพที่ 4.24 ผลการเปรียบเทียบพฤติกรรมกรรมการบวมตัวในสภาวะจำลองระบบย่อยอาหาร 8 ชั่วโมง



ภาพที่ 4.25 ผลการเปรียบเทียบเปอร์เซ็นต์ของแข็งแคลเซียมในสถานะจำลองระบบย่อยอาหาร

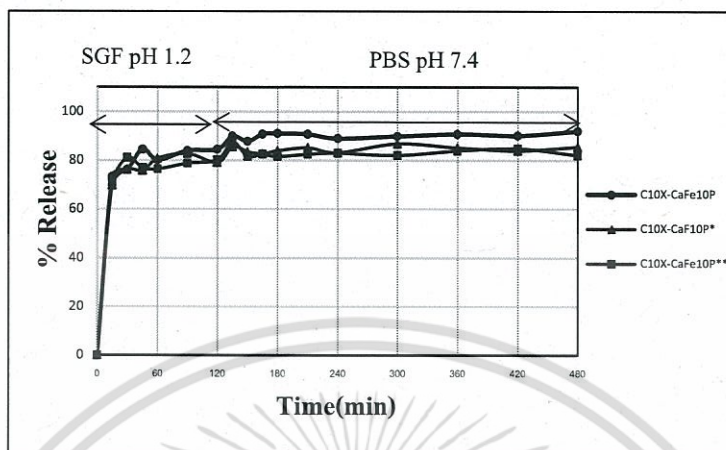
จากผลการทดสอบพฤติกรรมการบวมตัวดังกล่าว คาดว่าเม็ดไฮดรอกเซลที่ทำการปรับปรุงมีประสิทธิภาพในการควบคุมการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลได้ดี จึงนำมาศึกษาพฤติกรรมการปลดปล่อยยาในสารละลาย SGF ที่อุณหภูมิ 37°C เปรียบเทียบกับเม็ดไฮดรอกเซลสูตรที่ไม่ได้ทำการปรับปรุงดังภาพที่ 4.26 พบว่าเม็ดไฮดรอกเซลที่มีการปรับปรุงทั้ง 2 สูตร มีการหน่วงการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลมากกว่าสูตร C10X-CaFe10P ที่ไม่ได้ทำการปรับปรุง มีค่าการปลดปล่อยสูงสุด 89.10 เปอร์เซ็นต์ โดยสูตร C10X-CaFe10P* และ C10X-CaFe10P** มีการปลดปล่อยสูงสุด 76.30 และ 80.60 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ ค่าการปลดปล่อยที่ลดลงเป็นผลมาจากการเชื่อมโยงทางประจุระหว่างแคลเซียมไอออน (Ca^{2+}) กับสารละลายแซนแทนกัมทำให้สามารถกักเก็บยาพาราเซตามอลในชั้นแซนแทนกัมได้มากขึ้น ลดการแพร่ออกมาสู่ชั้นโคโคซานในขั้นตอนการเตรียมน้อยลง จึงคาดว่าชั้นโคโคซานมีปริมาณยาพาราเซตามอลน้อยลง เมื่อชั้นโคโคซานถูกทำลายในสารละลาย SGF ค่าการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลจึงลดต่ำลง และจากการทดสอบในสถานะจำลองระบบย่อยอาหาร พบว่ามีพฤติกรรมการปลดปล่อยในลักษณะเดียวกัน แสดงดังภาพที่ 4.27



ภาพที่ 4.26 ผลการเปรียบเทียบพฤติกรรมการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลในสารละลาย SGF

อุณหภูมิ 37°C

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



ภาพที่ 4.27 ผลการเปรียบเทียบพฤติกรรมปลดปล่อยยาพาราเซตามอล ในสภาวะจำลองระบบย่อยอาหาร

ถึงแม้ว่าการเพิ่มการเชื่อมโยงในส่วนของสารละลายแซนแทนก็สามารถทำให้เม็ดไฮโดรเจลมีสมบัติที่ดีขึ้น เห็นได้จากผลการศึกษาพฤติกรรมการบวมตัวและเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือที่กล่าวมาแล้วข้างต้น แต่พฤติกรรมปลดปล่อยยาพาราเซตามอลยังไม่มีประสิทธิภาพมากพอ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะเม็ดไฮโดรเจลยังสามารถบวมตัวได้ถึงแม้มีการเชื่อมโยงที่เพิ่มขึ้น จึงทำให้สารละลายสามารถแทรกตัวเข้าไปภายในเม็ดไฮโดรเจลและละลายยาพาราเซตามอลออกมาได้ เป็นผลให้ประสิทธิภาพการปลดปล่อยยาในสภาวะกรด (SGF) ไม่ลดลงเท่าที่ควร ค่าการปลดปล่อยทั้งในสารละลาย SGF และสภาวะจำลองระบบย่อยอาหารจึงยังมีอัตราที่ค่อนข้างสูง แม้วามีค่าที่น้อยลงจากสูตรที่ไม่ได้ทำการปรับปรุงแล้วก็ตาม

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการเตรียมเม็ดไฮโดรเจลระหว่างไคโตซานและแซนแทนกัม ที่เชื่อมโยงทางประจุด้วยสารละลายโลหะไอออนสองชนิด คือ แคลเซียมคลอไรด์ และเพอร์ริกซัลเฟต โดยศึกษาลักษณะทางกายภาพ, พฤติกรรมการบวมตัวในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 ที่ 25 และ 37 °C, สารละลาย PBS และสารละลาย SGF ที่ 37 °C, ค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งที่เหลือในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7, สารละลาย PBS และสารละลาย SGF ที่เวลา 1 และ 24 ชั่วโมง และพฤติกรรมการปลดปล่อยยาพาราเซตามอล ได้ผลการทดลองดังนี้

ลักษณะทางกายภาพ

เม็ดไฮโดรเจลสูตร C10X-Ca ที่มีการเชื่อมโยงระบบเดียวด้วยแคลเซียมคลอไรด์ พบว่ามีลักษณะเป็นเม็ดเจลใส ไม่คงรูป แต่เมื่อเติมเพอร์ริกซัลเฟต ร่วมกับแคลเซียมคลอไรด์ เกิดการเชื่อมโยงแบบสองระบบ พบว่าเม็ดไฮโดรเจลมีลักษณะเป็นทรงกลมสีเหลือง มีความแข็งแรง คงรูปได้ โดยเม็ดไฮโดรเจลสูตรที่ใช้ความเข้มข้นของสารละลายไคโตซานมาก จะมีลักษณะพื้นผิวขรุขระมากที่สุด เนื่องจากมีความหนาแน่นเชื่อมโยงสูงขึ้น

พฤติกรรมการบวมตัวและเปอร์เซ็นต์ของแข็งที่เหลือของเม็ดไฮโดรเจลในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 ที่ 25°C

เม็ดไฮโดรเจลที่ไม่บรรจุยาพาราเซตามอลและบรรจุยาพาราเซตามอล พบว่าสูตรที่มีความเข้มข้นของสารละลายไคโตซานมาก จะมีค่าการบวมตัวสูงกว่าสูตรที่มีความเข้มข้นของสารละลายไคโตซานต่ำ เนื่องจากมีความหนาแน่นเชื่อมโยง (Crosslink density) สูง ทำให้แซนแทนกัมละลายออกมาได้ยากขึ้น ยืนยันได้จากค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งที่เหลือ แต่สูตรที่มีการบรรจุยาพาราเซตามอล เมื่อมีการละลายออกของแซนแทนกัมยาพาราเซตามอลส่วนหนึ่งจะละลายออกมามีค่า ทำให้มีค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งเหลือน้อยกว่า

พฤติกรรมการบวมตัวและเปอร์เซ็นต์ของแข็งที่เหลือของเม็ดไฮโดรเจลในสถานะต่างๆ ที่ 37°C

- สารละลายบัฟเฟอร์ pH 7

พฤติกรรมการบวมตัวของเม็ดไฮโดรเจลที่มีการบรรจุยาพาราเซตามอลในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 ที่ 37°C มีค่าการบวมตัวสูงกว่าที่ 25°C เนื่องจากโมเลกุลของสารละลายแทรกเข้าไปได้มากขึ้น ทำให้มีการบวมตัวเพิ่มขึ้น และค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งเหลือน้อยลง

- สารละลาย PBS

พฤติกรรมการบวมตัวของเม็ดไฮโดรเจลสูตรที่มีการบรรจุยาพาราเซตามอลในสารละลาย PBS มีค่าการบวมตัวต่ำกว่าสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7 เนื่องจากโคโตะซานบวมตัวได้น้อยในสภาวะเบส สารละลายจึงแทรกเข้าไปได้ยาก แต่มีค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือมากกว่า เนื่องจากแกนแทนกัมและยาพาราเซตามอลละลายหลุดออกมาน้อยกว่า

- สารละลาย SGF

พฤติกรรมการบวมตัวของเม็ดไฮโดรเจลสูตรที่มีการบรรจุยาพาราเซตามอลในสารละลาย SGF พบว่าเม็ดไฮโดรเจลทุกสูตรมีค่าการบวมตัวต่ำที่สุดเมื่อเทียบกับสารละลายอื่นๆ โดยเฉพาะสูตร C5X-CaFe10P เนื่องจากมีความหนาแน่นเชื่อมโยงน้อยโคโตะซานและยาพาราเซตามอลจึงละลายออกมามาก ซึ่งให้ผลสอดคล้องกับค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือที่มีค่าต่ำที่สุด

พฤติกรรมการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลของเม็ดไฮโดรเจล

พฤติกรรมการปลดปล่อยยาของเม็ดไฮโดรเจลในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7, สารละลาย PBS และสารละลาย SGF พบว่าเม็ดไฮโดรเจลสูตร C10X-CaFe10P มีการหน่วงการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลได้ดีที่สุด จึงเลือกมาศึกษาพฤติกรรมการปลดปล่อยยาพาราเซตามอลในสภาวะจำลองระบบย่อยอาหาร โดยปลดปล่อยในสารละลาย SGF 2 ชั่วโมง แล้วเปลี่ยนไปปลดปล่อยในสารละลาย PBS 6 ชั่วโมง พบว่าเม็ดไฮโดรเจลมีการปลดปล่อยยาออกมาเร็วตั้งแต่ช่วงแรก โดยสามารถปลดปล่อยยาพาราเซตามอลได้สูงสุด 92 เปอร์เซ็นต์

การปรับปรุงประสิทธิภาพการปลดปล่อยยาพาราเซตามอล ได้แก่สูตร C10X-CaFe10P* และ สูตร C10X-CaFeP** พบว่าทั้งสองสูตรมีค่าการบวมตัวสูงขึ้น สันนิษฐานได้ว่าเกิดการเชื่อมโยงระหว่างแกนแทนกัมกับแคลเซียมไอออน ทำให้แกนแทนกัมสามารถคงตัวในสภาวะเบสได้มากขึ้น ซึ่งยืนยันได้จากค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือที่มีค่าสูงกว่าเม็ดไฮโดรเจลสูตรที่ไม่มีการปรับปรุง จากพฤติกรรมการปลดปล่อยยาพบว่า เม็ดไฮโดรเจลทั้งสองสูตรมีการหน่วงการปลดปล่อยยามากกว่าสูตรที่ไม่มีการปรับปรุง แต่เนื่องจากเม็ดไฮโดรเจลยังสามารถบวมตัวได้ถึงแม้มีการเชื่อมโยงที่เพิ่มขึ้น เป็นผลให้ประสิทธิภาพการปลดปล่อยยาในสภาวะสารละลาย SGF ไม่ลดลงเท่าที่ควร

5.2 ข้อเสนอแนะ

- ปรับปรุงหมู่ฟังก์ชันของโคโตะซาน ให้มีความสามารถในการทนต่อสภาวะกรด เพื่อให้หน่วงการปลดปล่อยยาในกระเพาะอาหาร
- ปรับปรุงเม็ดไฮโดรเจลให้มีการเชื่อมโยงในส่วนแกนแทนกัมมากขึ้น เพื่อลดการสูญหายของยาในขั้นตอนการเตรียม

- โมเดลของเม็ดไฮโดรเจลอาจจะเหมาะกับยาที่ละลายน้ำได้ช้าหรือไม่ละลายน้ำเพื่อลดการละลายออกของยาในขั้นตอนการเตรียมและเพื่อให้มีอัตราการปลดปล่อยที่ช้าลง



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

เอกสารอ้างอิง

- [1] A. Thakur and S. Monga. 2013. "Studies on Biopolymer Films of Chitosan and Xanthan Gum". Academic Journal of International Proceedings of Chemical, Biological & Environmental. 59, 28.
- [2] P. Treenate, P. Monvisade and M. Yamaguchi. 2014. "Development of hydroxyethylacryl chitosan/alginate hydrogel films for biomedical application". Journal of Polymer Research. 59,1-12.
- [3] S. A. Soysal, P. Kofinas and Y. M. Lo. 2009. "Effect of complexation conditions on xanthan-chitosan polyelectrolyte complex gels". Food Hydrocolloids. 23. 202-209.
- [4] F. Chellat, M. Tabrizian, S. Dumitriu, E. Chornet, C.-H. Rivard and L. Yahia. 2000. "Study of Biodegradation Behavior of Chitosan-Xanthan Microspheres in Simulated Physiological Media". Journal of Biomedical Materials Research. 53, 592-9.
- [5] S. Ikeda, H. Kumagai, T. Sakiyama and Chia-Hong C. & K. Nakamura. 1995. "Method for Analyzing pH-Sensitive Swelling of Amphoteric Hydrogels-Application to a Polyelectrolyte Complex Gel Prepared from Xanthan and Chitosan". Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. 59, 1422-1427.
- [6] J. H. Hamman. 2010. "Chitosan Based Polyelectrolyte Complexes as Potential Carrier Materials in Drug Delivery Systems". Marine Drugs. 8, 1305-1322.
- [7] นลินา ประไพรัชสิทธิ์ และพรวิภา จามศิริ. 2550. "การเตรียมและศึกษาการปลดปล่อยแบบควบคุมของยาอะม็อกซิซิลลินจากบีดแอลจินेट-ไคโตซาน". วารสารวิทยาศาสตร์ มศว ปีที่ 23 ฉบับที่ 2.
- [8] ปิยาภา เจริญพานิช, วชิราภรณ์ สวัสดิรักษา และวัชร ศรีทวีสินทรัพย์. 2554. "การเตรียมฟิล์มไฮโดรเจลจากพอลิไวนิลแอลกอฮอล์กับแซนแทนกัน". โครงการพิเศษสาขาวิชาเคมี อุทยานวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง.
- [9] I. Atif and Y. Tariq. 2012. "Controlled delivery of drug from pH sensitive chitosan/poly (vinyl alcohol) blend". Carbohydrate Polymer. 88, 1055-1060.
- [10] S. E. Costa-Junior, F. E. Barbosa-Stancioli, A.P. A. Mansur, L. W. Vasconcelos and S. H. Mansur. 2009. "Preparation and characterization of chitosan/poly (vinyl alcohol) chemically crosslinked blends for biomedical applications". Carbohydrate Polymer. 76, 472-481.
- [11] S. Baumgartner, M. Pavli and J.Kristl. 2008. "Effect of calcium ions on the gelling and drug release characteristics of xanthan matrix tablets". European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 69, 698-707.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

- [12] R. B. Hernandez, A. P. Franco, O. R. Yola, A. L. Delgado, J. Felcman, M. A. L. Recio and A. L. R. Merce. 2008. "Coordination study of chitosan and Fe³⁺". *Journal of Molecular Structure*. 877, 89-99.
- [13] M. H. M. Hussein, M. F. El-Hady, W. M. Sayed and H. Hefni. 2012. "Preparation of some chitosan heavy metal complexes and study of its properties". *Polymer Science Series A*. 54, 113-124.
- [14] V. B. Bueno, R. Bentini, L. H. Catalani and D. F. S. Petri. 2013. "Synthesis and swelling behavior of xanthan-based hydrogels". *Carbohydrate Polymers*. 92, 1091-1099.
- [15] D. Bergmann, G. Furth and C. Mayer. 2008. "Binding of bivalent cations by xanthan in aqueous solution". *International Journal of Biological Macromolecules*. 43, 245-251.
- [16] ณรงค์ สารีสุต. 2555. "การผลิตยาออกฤทธิ์และนำส่งยาแบบต่างๆ". [ออนไลน์] เข้าถึงได้จาก : <http://www.jsppharma.com/Pharma-knowledge/3-Oral-Controlled-Release.html>.
- [17] จิราพร มงคลปิยวัฒน์. 2556. "กลไกการปลดปล่อยตัวยาและปัจจัยที่มีผลต่อการปลดปล่อยยาของ **Hydrophilic Matrix**". R&D Newsletter ปีที่ 20 ฉบับที่ 1, วารสารเพื่อการวิจัยและพัฒนา องค์การเภสัชกรรม, 4-7.
- [18] K. Mitchell, J. L. Ford, D. J. Armstrong, P. N. C. Elliott, C. Rostron and J. E. Hogan. 1993. "The influence of concentration on the release of drugs from gels and matrices containing Methocel®". *International Journal of Pharmaceutics*. 100, 155-163.
- [19] J. L. Ford, M. H. Rubinstein and J. E. Hogan. 1985. "Propranolol hydrochloride and aminophylline release from matrix tablets containing hydroxypropyl-methylcellulose". *International Journal of Pharmaceutics*. 24, 339-350.
- [20] M. M. Talukdar, A. Michoel, P. Rombaut and R. Kinget. 1996. "Comparative study on xanthan gum and hydroxypropylmethyl cellulose as matrices for controlled-release drug delivery I. Compaction and in vitro drug release behaviour". *International Journal of Pharmaceutics*. 129, 233-244.
- [21] K. Tahara, K. Yamamoto and T. Nishihata. 1996. "Application of model-independent and model analysis for the investigation of effect of drug solubility on its release rate from hydroxypropyl methylcellulose sustained release tablets". *International Journal of Pharmaceutics*. 133, 17-27.
- [22] G. S. Rekhi, R. V. Nellore, A. S. Hussain, L. G. Tillman, H. J. Malinowski and L. L. Augsburger. 1999. "Identification of critical formulation and processing variables for metoprolol tartrate extended-release (ER) matrix tablets". *Journal of Controlled Release*. 59, 327-342.

- [23] M. Levina and A. R. Rajabi-Siahboomi. 2004. **“The influence of excipients on drug release from hydroxypropyl methylcellulose matrices”**. Journal of Pharmaceutical Sciences. 93, 2746-2754.
- [24] P. Sheskey, R. Robb, R. Moore and B. Boyce. 1995. **“Effects of lubricant level, method of mixing, and duration of mixing on a controlled-release matrix tablet containing hydroxypropyl methylcellulose”**. Drug Development and Industrial Pharmacy. 21, 2151-2165.
- [25] M. A. Dabbagh, J. L. Ford, M. H. Rubinstein and J. E. Hogan. 1996. **“Effects of polymer particle size, compaction pressure and hydrophilic polymers on drug release from matrices containing ethylcellulose”**. International Journal of Pharmaceutics. 140, 85-95.
- [26] ณัฐ ตันศรีสวัสดิ์ และศิริพันธ์ เอี่ยมภักดิ์. 2550. **“พาราเซตามอล”**. นิตินิพนธ์, สำนักพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. 235-239.
- [27] J. S. Boatenga, K. H. Matthews, A. D. Auffret, M. J. Humphrey, H. N. Stevens, Gillian M. Eccleston. 2009. **“In vitro drug release studies of polymeric freeze-dried wafers and solvent-cast films using paracetamol as a model soluble drug”**. International Journal of Pharmaceutics. 378, 66

สรุปค่าใช้จ่ายการดำเนินงานโครงการวิจัย

บันทึกรายการรับ-จ่ายเงิน โครงการวิจัย สัญญาเลขที่ ...2559-01-05-026.... ตั้งแต่วันที่ ..1 ต.ค. 2558..... ถึงวันที่ ...30 ก.ย. 2559.....

แหล่งทุน: เงินอุดหนุนทั่วไป (เงินรายได้)
 ชื่อโครงการ การพัฒนาไฮโดรเจลชนิดจากโคโคซานและกัมขนงแทน
 ชื่อหัวหน้าโครง. ภัทราวุธ มนต์วิเศษ

ว/ด/ป	รายการ	เลขที่อ้างอิง	รายการรับ - จ่าย		รายรับ	รายจ่าย				รวม	
			รับ	จ่าย		คงเหลือ	ดอกเบี้ยรับ	งบอุดหนุน	งบดำเนินงาน		งบลงทุน
						ค่าจ้างชั่วคราว	ค่าตอบแทน	ค่าวัสดุ	ค่าสาธารณูปโภค	ค่าครุภัณฑ์	
	งบประมาณที่ได้รับอนุมัติ (ตามแผน)										
	จำนวนเงินที่ได้รับ (งวดที่ 1 = 85%)		42,500.00								
	จำนวนเงินที่ได้รับ (งวดที่ 2 = 15%)		7,500.00								
	จำนวนเงินที่ได้รับ (งวดที่ 3)										
	หัก ค่าใช้จ่าย (ครั้งที่ 1)			23,236.69				23,236.69			23,236.69
	ค่าใช้จ่าย (ครั้งที่ 2)			26,772.44			17,100.00	9,672.44			26,772.44
	งบประมาณคงเหลือ		50,000.00		9.15						
	รายละเอียดค่าใช้จ่าย										
ครั้งที่ 1											
15 ม.ค. 59	ค่าถ่ายเอกสาร	เลขที่ 032/45						890.00			890.00
23 ม.ค. 59	วัสดุเคมี	เลขที่ 5087057079						1,719.00			1,719.00
25 ม.ค. 59	สารเคมี	เลขที่ 005						9,951.00			9,951.00
28 ม.ค. 59	เครื่องแก้ว	เลขที่ 59050						3,998.59			3,998.59
6 ก.พ. 59	หม้ออบเมร่อน	เลขที่ 133993						960.30			960.30
6 ก.พ. 59	ตู้วางของ	เลขที่ 133995						4,209.80			4,209.80
8 ก.พ. 59	กล่องพลาสติก	D 000538985						299.00			299.00
2 มี.ค. 59	กระดาษทิชชู	เลขที่ 0005803161010517						129.00			129.00

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
 ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้คัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บันทึกการรับ-จ่ายเงิน โครงการวิจัย สัญญาเลขที่ ...2559-01-05-026..... ตั้งแต่วันที่ ..1 ต.ค. 2558..... ถึงวันที่ ...30 ก.ย. 2559.....

แหล่งทุน: เงินอุดหนุนทั่วไป (เงินรายได้)
ชื่อโครงการ การพัฒนาไฮโดรเจลเบ็ดจากโคโคซานและกัมแซนแทน
ชื่อหัวหน้าโครงการ ผศ.ดร. ภัสราวุธ มนต์วิเศษ

ว/ด/ป	รายการ	เลขที่อ้างอิง	รายการรับ-จ่าย		รายรับ ดอกเบี้ยรับ	งบบุคลากร ค่าจ้างชั่วคราว	รายจ่าย				รวม รายจ่าย	
			รับ	จ่าย			คงเหลือ	งบดำเนินงาน ค่าใช้สอย	ค่าตอบแทน	ค่าวัสดุ		ค่าเช่าอุปกรณ์
5 มี.ค. 59	วัสดุแลบ	เลขที่ 5087059219							1,080.00			1,080.00
	รวมครั้งที่ 1								23,236.69			23,236.69
ครั้งที่ 2												
9 มี.ค. 59	ค่านิลินแบบ (Mold)	RE59-03/015							7,490.00			7,490.00
12 มี.ค. 59	วัสดุเตรียมไฮโดรเจล	เลขที่ 136966							1,515.14			1,515.14
17 มี.ค. 59	แผ่นใส่ถ่ายเอกสาร	769/38412							417.30			417.30
17 มี.ค. 59	เทปผ้า	ใบรับรองแทนใบเสร็จรับเงิน							250.00			250.00
23 มี.ค. 59	ค่าบริการ SEM	No.30						3,400.00				3,400.00
17 พ.ค. 59	ค่าบริการ SEM	No.48						1,300.00				1,300.00
26 พ.ค. 59	ค่าบริการกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน	เลขที่ 36166/40						8,400.00				8,400.00
31 ส.ค. 59	ค่าพิมพ์รายงาน	ใบรับรองแทนใบเสร็จรับเงิน						3,000.00				3,000.00
31 ส.ค. 59	ค่าทำรูปเล่ม	ใบรับรองแทนใบเสร็จรับเงิน						1,000.00				1,000.00
	รวมครั้งที่ 2							17,100.00	9,672.44			26,772.44

ลงชื่อหัวหน้าโครงการ

วันที่



ข้อมูลประวัติคณะผู้วิจัย

ประวัติส่วนตัว

ชื่อ-สกุล..... ผศ.ดร. ภัทราวุธ มนต์วิเศษ.....

ตำแหน่งปัจจุบัน ผู้ช่วยศาสตราจารย์

ประวัติการศึกษา

ชื่อย่อปริญญา	สาขา	สถาบันที่จบ	ปีที่จบ
วท.บ.	เคมีอุตสาหกรรม	สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง	2538
M.Sc.	Polymer Science and Technology	The University of Manchester	2540
Ph.D.	Polymer Chemistry	The University of Manchester	2543

สาขาวิจัยที่มีความชำนาญพิเศษ (แตกต่างจากวุฒิการศึกษา).....

สาขาวิทยาศาสตร์เคมีและเภสัช ประกอบด้วย กลุ่มวิชาเคมี เภสัช ฯลฯ.....

ทุนการศึกษาและทุนวิจัยที่เคยได้รับ

1. การนำพอลิเอทิลีนเทเรพทาเลตกลับมาใช้ใหม่ด้วยกระบวนการดีพอลิเมอไรซ์แบบปิดวงแหวนและการพอลิเมอไรซ์แบบเปิดวงแหวน ทุนศูนย์เทคโนโลยีโลหะและวัสดุแห่งชาติ สำนักพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ รหัสโครงการ MT-S-43-POL-22-179-G ปี 2543
2. การรีไซเคิล โพลีเอสเตอร์โดยการดีพอลิเมอไรซ์แบบปิดวงแหวนและการพอลิเมอไรซ์แบบเปิดวงแหวน ทุนงบประมาณประจำปี 2544
3. การสังเคราะห์วัสดุประกอบไฮดรอกซีแอปาทิตกับพอลิเอสเตอร์สำหรับการประยุกต์ใช้ทางการแพทย์ ทุนสนับสนุนงานวิจัยจากเงินรายได้สถาบันประจำปี 2545
4. การเตรียมซีเมนต์แคลเซียมซิลิเกตกับพอลิเมทิลเมทาคริเลต ทุนวิจัยคณะวิทยาศาสตร์ จากเงินรายได้ประจำปีงบประมาณ 2549
5. การพัฒนาวัสดุไม้ปราศจากฟอร์มาลดีไฮด์จากพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ปรับปรุงด้วยน้ำมันทัง ทุนวิจัยมหาวิทยาลัย สกว สาขาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี ภายใต้การเชื่อมโยงภาคการผลิตกับงานวิจัย ทุน สกว-อุตสาหกรรม (MAG Window I) สัญญาเลขที่ MRG-WI515S129 ปี 2551

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

6. ทูลโครงการปริญญาเอกกาญจนาภิเษก สาขาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี (คปก 11) สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว) ปรัชญาคุณภิวัตน์ สาขาเคมีประยุกต์ 1 มิถุนายน ปี 2552 ถึง 31 พฤษภาคม 2557 สัญญาเลขที่ PHD/0264/2551
7. การพัฒนาการผลิตไม้ชนิดปราศจากฟอร์มาลดีไฮด์จากพอลิไวนิลแอลกอฮอล์และน้ำมันทั้ง ทูลสนับสนุนงานวิจัยจากเงินรายได้ ประจำปีงบประมาณ 2553 ประเภทงานวิจัยเชิงบูรณาการและพาณิชย์ คณะวิทยาศาสตร์ สจล
8. กาวติดไม้ไร้สารฟอร์มาลดีไฮด์จากพอลิไวนิลแอลกอฮอล์กับน้ำมันชักแห้งธรรมชาติสำหรับงานแผ่นพาร์ทิเคิล ทูลวิจัยมหัศจรรย์ สกว สาขาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี ภายใต้การเชื่อมโยงภาคการผลิตกับงานวิจัย ทูล สกว-อุตสาหกรรม (MAG Window I) สัญญาเลขที่ MRG-WI535S901 ปี 2553
9. ทูลโครงการปริญญาเอกกาญจนาภิเษก สาขาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี (คปก 12) สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว) ปรัชญาคุณภิวัตน์ สาขาเทคโนโลยีและนาโนเทคโนโลยี 1 ธันวาคม ปี 2553 ถึง 30 พฤศจิกายน 2556 สัญญาเลขที่ PHD/0075/2552
10. สมบัติเชิงกลและการต้านทานน้ำของกาวอะครีเลตพอลิยูรีเทนด้วยน้ำมันลินสีด ทูลสนับสนุนงานวิจัยจากเงินรายได้ ประจำปีงบประมาณ 2554 ประเภททุนส่งเสริมนักวิจัย คณะวิทยาศาสตร์ สจล
11. การเตรียมและสมบัติการดูดซับน้ำของไฮโดรเจลจากโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส/กัวร์กัม/โซเดียมอัลจิเนต ทูลสนับสนุนงานวิจัยจากเงินรายได้ ประจำปีงบประมาณ 2555 ประเภททุนส่งเสริมนักวิจัย คณะวิทยาศาสตร์ สจล
12. การปรับปรุงสมบัติการต้านทานน้ำของแผ่นพาร์ทิเคิลที่ใช้กาวไร้สารฟอร์มาลดีไฮด์ด้วยน้ำยางพารา โครงการวิจัยขนาดกลางเรื่องยางพารา (Medium-size Project on Rubber; MPR) สกว-อุตสาหกรรม สัญญาเลขที่ RDG5550060 ปี 1 สิงหาคม 2555 ถึง 31 กรกฎาคม 2556
13. การศึกษาสมบัติการต้านเชื้อแบคทีเรียของไฮโดรเจลจากอัลจิเนตและกัวร์กัมปรับปรุงด้วยซิลเวอร์ ทูลสนับสนุนงานวิจัยจากเงินรายได้ ประจำปีงบประมาณ 2557 ประเภททุนส่งเสริมนักวิจัย คณะวิทยาศาสตร์ สจล
14. การพัฒนาหมึกพิมพ์สกรีนใช้น้ำสำหรับการพิมพ์ซิลค์สกรีน ทูลสนับสนุนงานวิจัยจากเงินรายได้ ประจำปีงบประมาณ 2557 ประเภทงานวิจัยเชิงบูรณาการและพาณิชย์ คณะวิทยาศาสตร์ สจล
15. การพัฒนาสีพลาสติกขอลจาก EVA สำหรับงานพิมพ์สกรีน ทูลสนับสนุนงานวิจัยจากเงินรายได้ ประจำปีงบประมาณ 2558 ประเภททุนส่งเสริมนักวิจัย คณะวิทยาศาสตร์ สจล
16. การพัฒนาฟิล์มพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ปรับปรุงด้วยกรดโอเลอิกกับน้ำยางธรรมชาติ ทูลสนับสนุนงานวิจัยจากเงินรายได้ ประจำปีงบประมาณ 2559 ประเภททุนส่งเสริมนักวิจัย คณะวิทยาศาสตร์ สจล

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

17. การพัฒนาไฮโดรเจลบีคจากไคโตซานและกัมแซนแทน ทุนสนับสนุนงานวิจัยจากเงินรายได้ ประจำปีงบประมาณ 2559 ประเภททุนส่งเสริมนักวิจัย คณะวิทยาศาสตร์ สจล
18. โครงการพัฒนาผลิตภัณฑ์พลาสติกด้วยพอลิเมอร์ชีวภาพ ทุนอุตสาหกรรมพัฒนามูลนิธิ สถาบันพลาสติก 8 ธันวาคม 2558 ถึง 15 มิถุนายน 2559.

ผลงานวิจัย/งานสร้างสรรค์

ผลงานวิจัย/งานสร้างสรรค์ที่ตีพิมพ์เผยแพร่ (ระดับชาติและนานาชาติ)

1. **Monvisade P.**, Hodge P., Ruddick C.L. Synthesis of soluble combinatorial libraries of crown ether-ester analogues via the cyclodepolymerisation of linear polyester. *Chem.Commun.* **1999**; 1987-1988. (Impact factor 2005 = 3.902)
2. Hodge P., **Monvisade P.**, Owen G.J., Heatley F., Pang Y. ¹H-NMR spectroscopic studies of the structures of a series of pseudopolyrotaxanes formed by "threading". *New J.Chem.* **2000**; 24: 703-709. (Impact factor 2005 = 2.44)
3. Hodge P., **Monvisade P.**, Morris G.A., Preece I. A novel nuclear magnetic resonance spectroscopy method for screening small soluble compound libraries. *Chem.Commun.* **2001**; 239-240. (Impact factor 2005 = 3.902)
4. Siriphannon P., **Monvisade P.**, Jinawath S, Hemachandra K. Preparation and characterization of hydroxyapatite/poly(ethylene glutarate) biomaterials. *J.Biomed.Mater.Res.Part A*; **2007**; 81A(2): 381-391.(Impact factor 2005 = 2.743, 2006 = 2.467)
5. **Monvisade P.**, Loungvanidprapa P., Synthesis of Poly(ethylene adipate) and Poly(ethylene adipate-co-terephthalate) via Ring-opening Polymerization. *Eur.Polym.J.*; **2007**; 43: 3408-3414. (Impact factor 2005 = 1.765, 2006 = 2.113)
6. **Monvisade P.**, Siriphannon P., Jermungnern R., Rattanabodee S., Preparation of hydroxyapatite/poly(methyl methacrylate) and calcium silicate/poly(methyl methacrylate) interpenetrating hybrid composites. *J.Mater.Sci.Mater.Med.*; **2007**; 18: 1955-1959. (Impact factor 2005 = 1.248, 2006 = 1.562)
7. **Monvisade P.**, Loungvanidprapa P., Synthesis of Poly(ethylene terephthalate-co-isophthalate) via Ring-opening Polymerization of Their Cyclic Oligomers. *J.Polym.Res.*; **2008**; 15, 381-387. (impact factor 2006 = 0.616)

8. Siriphannon P., **Monvisade P.**, Preparation and Characterization of Hydroxyapatite/Poly(ethylene adipate) Hybrid Composites. *J.Biomater.Sci-Polym.E.*; **2008**;19(7), 925-936. (Impact factor 2006 = 1.607)
9. **Monvisade P.**, and Siriphannon P., Chitosan Intercalated Montmorillonite: Preparation, Characterization and Basic Dye Adsorption. *Appl.Clay.Sci.*; **2009**; 42, 427-431. (impact factor 2006 = 1.652)
10. Siriphannon P., **Monvisade P.**, Poly(ethylene terephthalate)/hydroxyapatite biomaterials: Preparation, characterization and *in vitro* bioactivity. *J.Biomed.Mater.Res.Part A*; **2009**; 88A (2) 464-469.(Impact factor 2005 = 2.743, 2006 = 2.467)
11. **Monvisade P.**, Siriphannon P. and Tapcharoen W., Effect of Ring-opening Polymerization Condition on Characteristic and Mechanical Properties of Hydroxyapatite/Poly(ethylene glutarate) Biomaterials. *J.Biomed.Mater.Res.Part A*; **2009**; 90A (3) 656-663. (impact factor 2006 = 2.497)
12. Sirapanichart S., Khouchaf L., Siriphannon P., **Monvisade P.**, Louarn G. and Elouadi B. Chemical and Dielectric Study of PMMA/Montmorillonite Nano-Composite Films. *FERROELECTRIC*; **2010**; 402 47-54. (impact factor 2009 = 0.447)
13. Sanit Sirapanichart, **Pathavuth Monvisade**, Punnama Siriphannon, and Jiti Nukeaw, Poly(methyl methacrylate-co-butyl acrylate)/Organophosphate-modified Montmorillonite Composites. *Iranian Polymer Journal* **2011**; 20(10) 803-811. (impact factor 2010 = 1.189)
14. Pannasri P., Siriphannon P., **Monvisade P.** and Nookaew J., Hydrothermal growth of ZnO nanostructures from nano-ZnO seeded in P(MMA-co-BA) matrix. *J.Polym.Res.*; **2011** ; 18(6) 2245-2254. (impact factor 2010 = 1.186)
15. Suebpong Suebwongnat, Apichaya Jianprasert, Punnama Siriphannon and **Pathavuth Monvisade**, Calcium silicate/Poly(ethylene terephthalate) Biomaterials *via* Ring-opening Polymerization. *J.Polym.Res.*; **2012** ; 19(10) 9985 DOI 10.1007/s10965-012-9985-3. (impact factor 2011 = 1.733)
16. Siriphannon P. and **Monvisade P.**, In situ ring-opening polymerization of hydroxyapatite/poly(ethylene adipate)-co-(ethylene terephthalate) biomimetic composites. Bulletin of Materials Science; **2013**; 36(1), February, 121-128. (impact factor 2012 = 0.88)
17. Chutima Kaemkit, **Pathavuth Monvisade**, Punnama Siriphannon and Jiti Nukeaw, Water-Soluble Chitosan Intercalated Montmorillonite Nanocomposites for Removal of Basic Blue 66 and Basic Yellow 1 from Aqueous Solution. *J. APPL. POLYM. SCI.* **2013**; 128(1) 879-887. (impact factor 2011 = 1.3)

18. S. Suebwongnat, **P. Monvisade** and P. Siriphannon, Mechanical properties and bioactivity of calcium silicate/poly(ethylene terephthalate-co-caprolactone) composites. *Materials Research Innovations* **2013** VOL 17 SUPPL 2 118-123.
19. Pitchaya Treenate, **Pathavuth Monvisade** and Masayuki Yamaguchi, Development of Hydroxyethylacryl Chitosan/Alginate Hydrogel Films for Biomedical Applications, *J.Polym.Res.* **2014** 21: 601 DOI 10.1007/s10965-014-0601-6. (impact factor 2013 = 1.897)
20. Apichaya Jianprasert, **Pathavuth Monvisade** and Masayuki Yamaguchi, Surface improvement on water and oil affinities and absorption rate of PVA/Tung oil-coated paperboard and fiberboard, *J.Coat.Technol.Res.* **2016** 13: 345-354.
21. Monvisade P., Mongkolaussavarat T., Chalermksri T. and Chanthad C., Recycle of poly(ethylene terephthalate) by cyclo-depolymerisation and ring-opening polymerization. *KU Science Journal*, 2545 (2002), 20 (1-3), 21-29. (in Thai)
22. ภัทราวุธ มนต์วิเศษ, กมลวรรณ รัตนภักดิ์, พนอ วรรณวงศ์ และ ศิริยา เขียมสกุล การสังเคราะห์พอลิเมอร์ร่วมพอลิเอทิลีนเทเรพทาเลตกับพอลิเอทิลีนกลูตาเรตด้วยปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันแบบเปิดวงวารสารวิทยาศาสตร์มข. ปีที่ 31 ฉบับที่ 1 2546(2003) หน้า 46-53.
23. ปุณณมา ศิริพันธ์ โนน, ภัทราวุธ มนต์วิเศษ และ สุภาณี ชนะวงศ์ การสังเคราะห์วัสดุเชิงประกอบระหว่างไฮดรอกซีเอปโปไทต์กับพอลิเอทิลีนเทเรพทาเลต วารสารวิทยาศาสตร์ลาดกระบัง ปีที่ 12 ฉบับที่ 2 2547(2004) หน้า 36-45.
24. ภคพล ลักณาพรวิสิฐ, ภัทราวุธ มนต์วิเศษ และ วรธรรม อุ่นจิตติชัย กาวติดไม้ไร้สารฟอร์มาลดีไฮด์จากพอลิไวนิลแอลกอฮอล์กับน้ำมันชักแห้งธรรมชาติสำหรับงานแผ่นพาร์ทิเคิล วารสารมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ (สาขาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี) ปีที่ 3 (ฉบับพิเศษที่ 2) มีนาคม 2554 หน้า 23-31.

การเสนอผลงานวิชาการ

1. Hodge P., Monvisade P., Ruddick C.L. Synthesis of soluble libraries of macrocycles which potentially have recognition properties. in *Innovation and perspectives in solid-phase synthesis and combinatorial libraries*; Ed. Epton R. Mayflower worldwide limited, Kingswinford, UK, 2001; .181-184.
2. Monvisade P., Choeykomhaeng M. The formation of the inclusion complex of β -cyclodextrin with PMMA. PPC8, Bangkok, Thailand. 24-27 November 2003. 91.

3. Monvisade P., Siriphannon P., Chanawong S. Synthesis of hydroxyapatite/poly (ethylene adipate) composites by in situ ring-opening polymerization. PPC8, Bangkok, Thailand. 24-27 November 2003. 115-116.
4. Monvisade P., Siriphannon P., Chitosan intercalated montmorillonite adsorbent for dye containing wastewater treatment. The Sixth Princess Chulabhorn International Science Congress, The interface of chemistry and biology in the "Omics" era: Environment & Health, and Drug Discovery, Shangri-La Hotel, Bangkok, Thailand. 25-29 November 2007.
5. Siriphannon P., Monvisade P., Hybrid ceramic-polymer biomaterials. The French-Thai Workshop on "Advanced Materials and Technology", (Krabi, Thailand), March 23-27, 2008.
6. Siriphannon P., Monvisade P., Biomimetic ceramic-polymer composites for medical applications. AUN/SEED Net 1st Regional Workshop on Natural Resources and Materials for Sustainable Development of ASEAN, (Phnom Penh, Kingdom of Cambodia), August 18-19, 2008.
7. Monvisade P., Siriphannon P., Adsorption of dye onto chitosan intercalated montmorillonite. The IUMRS International Conference in Asia 2008, (Nagoya, Japan), December 9-13, 2008.
8. Chumchuen W., Monvisade P., Siriphannon P., and Oonjittichai W., Tung oil modified poly(vinyl alcohol) as formaldehyde-free wood adhesives. The 6th International Symposium on Advance Material in Asia-Pacific Rim (6th ISAMAP), Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University, November 21-23, 2009.
9. Monvisade P. and Intharavichain T., Synthesis of poly(diethylene adipate), poly(diethylene terephthalate) and their copolymer via ring-opening polymerization. 7th International Symposium on Advance Material in Asia-Pacific (7th ISAMAP), Japan Advanced Institute of Science and Technology (JAIST), Ishikawa High-Tech Exchange Center, Ishikawa, Japan, Sep. 30-Oct. 1, 2010.
10. Lakkanapornwisit P., Monvisade P. and Oonjittichai W., Effect of silica on mechanical properties of particle board using formaldehyde free adhesive. Proceeding of The 8th International Symposium on Advanced Materials in Asia-Pacific Rim (8th ISAMAP) and The 2nd International Workshop on Nanogrid Materials (IWNM), Hotel Novotel Ambassador Busan, Haeundae, Busan, Korea, Nov. 2-5, 2011, p 36-41.
11. Suebpong Suebwongnat, Punnama Siriphannon, Pathavuth Monvisade, Preparation of Calcium Silicate/Poly(ethylene terephthalate-co-caprolactone) Composites for Medical Applications, Proceeding

of Pure and Applied Chemistry International Conference (PACCON2012), Chiang Mai, Thailand, 11th-13th January 2012 page 65.

12. Suebpong Suebwongnat, Punnama Siriphannon and Pathavuth Monvisade, Mechanical properties and bioactivity of calcium silicate/poly(ethylene terephthalate-co-carprolactone) composites. 15th International Conference on Advances in Materials & Processing Technologies (AMPT 2012), Novotel Wollongong Northbeach Hotel, Wollongong, Australia, Sep. 23-26, 2012.

13. Sasipa NAPRADIT and Pathavuth MONVISADE, Study on Swelling Behavior and PVPI Release of Xanthan Gum/PVA Hydrogel Films. 3rd International Symposium on Technology for Sustainability 2013, Hong Kong Institute of Vocational Education (Tsing Yi), Hong Kong, Nov. 20-22, 2013, ID046, p 44-45.

14. Pathavuth MONVISADE, Jitranuch JIRAPATHOMKUL, Thitima CHAYASIT, Phatthanit CHAWALITAUEAPANGKUN, Jirapaporn LARPBORISUT, Chawanrut WATTANAWIBOON, and Thitatorn BOONWATTANASOPHON, Releasing Behavior of Orthophosphate from Anionic Biopolymer/Guar Gum Fertilized-gel Tablets. 3rd International Symposium on Technology for Sustainability 2013, Hong Kong Institute of Vocational Education (Tsing Yi), Hong Kong, Nov. 20-22, 2013, ID048, p 46-47.

15. Apichaya JIANPRASERT and Pathavuth MONVISADE, Improvement of Water Resistance of Formaldehyde-free Adhesive Film Based on PVA/Tung oil/Natural Rubber Latex. 3rd International Symposium on Technology for Sustainability 2013, Hong Kong Institute of Vocational Education (Tsing Yi), Hong Kong, Nov. 20-22, 2013, ID051, p 50-51.

16. Pitchaya TREENATE, Pathavuth MONVISADE and Masayuki YAMAGUCHI, Characterization and Swelling Behavior of Water-soluble Chitosan/Sodium Alginate Hydrogel Film as a Potential Wound Dressing. 3rd International Symposium on Technology for Sustainability 2013, Hong Kong Institute of Vocational Education (Tsing Yi), Hong Kong, Nov. 20-22, 2013, ID052, p 52-53.

17. Natthadanai OONKASEM, Pathavuth MONVISADE and Apichaya JIANPRASERT, Development of Formaldehyde-free Adhesive from Poly(vinyl alcohol) Modified by Natural Drying Oil and Natural Rubber Latex. 3rd International Symposium on Technology for Sustainability 2013, Hong Kong Institute of Vocational Education (Tsing Yi), Hong Kong, Nov. 20-22, 2013, ID062, p 65-66.

18. Siriwan PINSAKUL, Suparat RUKCHONLATEE, Pathavuth MONVISADE and Vara CHAIYANIT, Modified Plastisol Inks Based on Ethylene Vinyl Acetate and Ethylene Methyl Acrylate Copolymers. 3rd International Symposium on Technology for Sustainability 2013, Hong Kong Institute of Vocational Education (Tsing Yi), Hong Kong, Nov. 20-22, 2013, ID071, p 73-74.
19. Pathavuth Monvisade, Sasipa Napradit and Masayuki Yamaguchi, Study on Ionic Crosslinking Agents for Crosslinked Xanthan Gum/Poly(vinyl alcohol) Hydrogel Films, The 2014 IUPAC World Polymer Congress and MACRO 2014 and the Chemical Society of Thailand (CST), Chiang Mai international convention and exhibition center (CMICE), Chiang Mai, Thailand, July 6-11, 2014.
20. Piyathida Hasitapong, Pathavuth Monvisade, Patchanee Charoenying and Chamroon Laosinwattana, Controlled Release of Herbicide from *Agaia odorata* Dry Leaf Aqueous Extracts by Crosslinked Alginate Hydrogels, The 2014 IUPAC World Polymer Congress and MACRO 2014 and the Chemical Society of Thailand (CST), Chiang Mai international convention and exhibition center (CMICE), Chiang Mai, Thailand, July 6-11, 2014 p40-43.
21. Pusit Chantawut and Pathavuth Monvisade, Controlled Releasing Behavior of Potassium Dihydrogen Phosphate from crosslinked Alginate/Guar Gum Hydrogels coated with Tung oil, The 2014 IUPAC World Polymer Congress and MACRO 2014 and the Chemical Society of Thailand (CST), Chiang Mai international convention and exhibition center (CMICE), Chiang Mai, Thailand, July 6-11, 2014 p26-28.
22. Sasipa Napradit, Pathavuth Monvisade and Masayuki Yamaguchi, Characterization of Xanthan Gum/Poly(vinyl alcohol) Films Crosslinked with Ferric Sulfate, The 2014 IUPAC World Polymer Congress and MACRO 2014 and the Chemical Society of Thailand (CST), Chiang Mai international convention and exhibition center (CMICE), Chiang Mai, Thailand, July 6-11, 2014 p29-30.
23. Natthadanai Oonkasem and Pathavuth Monvisade, Influence of Drying Oil and Natural Rubber Latex as Ingredient in Poly(vinyl alcohol) based Formaldehyde-free Adhesive on the properties of Particle Board, The 2014 IUPAC World Polymer Congress and MACRO 2014 and the Chemical Society of Thailand (CST), Chiang Mai international convention and exhibition center (CMICE), Chiang Mai, Thailand, July 6-11, 2014 p189-192.
24. Siriwan Pinsakul, Pathavuth Monvisade, Suparat Rukchonlatee, Vara Chaiyanit, Potentially Use of Modified Plastisol Inks Based on EVA/EVOH, The 2014 IUPAC World Polymer Congress and MACRO

2014 and the Chemical Society of Thailand (CST), Chiang Mai international convention and exhibition center (CMICE), Chiang Mai, Thailand, July 6-11, 2014 p174-177.

25. Suebpong Suebwongnat, Pathavuth Monvisade and Punnama Siriphannon Mechanical property and biological testing of calcium silicate/poly(ethylene terephthalate-co-carprolactone) composites as potentially medical application, 5th EuCheMS Chemistry Congress, WOW Convention Center, Istanbul, Turkey, Aug 31- Sep 4, 2014 p 1306.

26. Thitatorn Boonwattanasophon, Pathavuth Monvisade and Vara Chaiyanitaya Development of water-based ink for silk screen printing from modified poly(vinyl alcohol) and natural rubber, Pure and Applied Chemistry International Conference 2015 (PACCON2015), Amari Watergate Hotel, Bangkok, Thailand, 21 - 23 January, 2015, p 424-427.

27. Pitchaya Treenate and Pathavuth Monvisade Controlled Release of Paracetamol from pH-Sensitive Hydroxyethylacryl Chitosan/Sodium Alginate Films for Oral Drug Delivery, Burapha University International Conference 2015, Bangsaen Heritage Hotel, Bangsaen, Chonburi, Thailand, 10-12 July 2015

28. Pitchaya Treenate, Pathavuth Monvisade and Masayuki Yamaguchi The Effect of Glycerol/Water and Sorbitol/Water on the Plasticization of Hydroxyethylacryl Chitosan/Sodium Alginate Films, MATEC Web of Conferences 30, 02006, , 2015 DOI: 10.1051/mateconf/20153002006. [the 4th International Conference on Material Science and Engineering Technology (ICMSET 2015) Singapore, October 26-28, 2015

29. Apichaya Jianprasert, Pathavuth Monvisade and Masayuki Yamaguchi Combination of Tung oil and Natural Rubber Latex in PVA as Water Based Coatings for Paperboard Application, MATEC Web of Conferences 30, 03010, 2015 DOI: 10.1051/mateconf/20153003010. [the 4th International Conference on Material Science and Engineering Technology (ICMSET 2015) Singapore, October 26-28, 2015

30. Mongkhon Prawatborisut and Pathavuth Monvisade, Preparation and characterization of β -cyclodextrin-modified hydroxyethylacrylchitosan and its inclusion complexes with methyl orange, Pure and Applied Chemistry International Conference 2016 (PACCON2016), Bangkok international trade & exhibition center (BITEC), Bangkok, Thailand, 9-11 February, 2016 p 1176-1180.

31. Apichaya Jianprasert and Pathvuth Monvisade, Study on crosslinked structure and thermal properties of polymer networks based on Tung oil and PVA with different catalytic systems, Polymer networks group meeting, KTH Campus, Brinellvägen 8, Stockholm, Sweden, June 19-23, 2016
32. Pitchaya Treenate and Pathvuth Monvisade, Crosslinker effects on properties of hydroxyethylacrylchitosan/sodium alginate hydrogel film, Polymer networks group meeting, KTH Campus, Brinellvägen 8, Stockholm, Sweden, June 19-23, 2016
33. Prawit Arnutnanon, Pathavuth Monvisade, Suparat Rukchonlatee and Vara Chaiyanit, Modified plastisol ink based on EVA/NR and EVA/ENR, The 6th International polymer conference of Thai (PCT-6), Pathumwan Princess Hotel, Bangkok, Thailand June 30 - July 1, 2016
34. Jarinya Mahamut and Pathvuth Monvisade, Development of Formaldehyde Free Adhesive from Oleic Acid Modified Poly(vinyl alcohol)/Tung Oil for Particle Board, The 6th International polymer conference of Thai (PCT-6), Pathumwan Princess Hotel, Bangkok, Thailand June 30 - July 1, 2016

ผลงานสิทธิบัตร/สิ่งประดิษฐ์/งานสร้างสรรค์ (ศิลปะ หรือ อื่นๆ)

ยื่นจดสิทธิบัตร ภัทราวุธ มนต์วิเศษ และ ภกพล ลักณาพรวิสิฐ (ผู้ประดิษฐ์) กาวติดไม้ชนิดไม่มีสารฟอร์มัลดีไฮด์จากพอลิไวนิลอัลกอฮอล์กับน้ำมันชักแห้งเสริมแรงด้วยซิลิกาสำหรับงานพาร์ทิเคิลบอร์ด คำขอเลขที่ 1101002357 ยื่นคำขอเมื่อวันที่ 29 กันยายน 2555



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้