

พฤติกรรมการปลดปล่อยยาอะเซตามิโนเฟน
จากฟิล์มอัลจิเนตและแซนแทนกัม

RELEASE BEHAVIOR OF ACETAMINOPHEN FROM
ALGINATE AND XANTHAN GUM FILMS

รากแก้ว ผลอุดม
RAGKAEW PHOLUDOM

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเทคโนโลยีพอลิเมอร์
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์
สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

พ.ศ. 2562

KMITL-2019-SC-M-014-025

พฤติกรรมการปลดปล่อยยาอะเซตามิโนเฟน
จากฟิล์มอัลจิเนตและแซนแทนกัม

RELEASE BEHAVIOR OF ACETAMINOPHEN FROM
ALGINATE AND XANTHAN GUM FILMS

รากแก้ว ผลอุดม
RAGKAEW PHOLUDOM

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเทคโนโลยีพอลิเมอร์
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์
สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

พ.ศ. 2562

KMITL-2019-SC-M-014-025

RELEASE BEHAVIOR OF ACETAMINOPHEN FROM
ALGINATE AND XANTHAN GUM FILMS

RAGKAEW PHOLUDOM

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

2019

KMITL-2019-SC-M-014-025

COPYRIGHT 2019

FACULTY OF SCIENCE

KING MONGKUT'S INSTITUTE OF TECHNOLOGY LADKRABANG

หัวข้อวิทยานิพนธ์	พฤติกรรมการณ์การปลดปล่อยยาอะเซตามิโนเฟนจากฟิล์มอัลจิเนตและแซนแทนกัม
นักศึกษา	นางสาวรากแก้ว ผลอุดม
รหัสประจำตัว	59605039
ปริญญา	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (เทคโนโลยีพอลิเมอร์)
พ.ศ.	2562
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์	ผศ.ดร.ภัทธวรุฒ มนต์วิเศษ

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้ศึกษาพฤติกรรมการณ์การปลดปล่อยยาจากฟิล์มอัลจิเนต (Alginate, A) และแซนแทนกัม (Xanthan gum, X) โดยใช้อัตราส่วนระหว่าง A:X เท่ากับ 95:5, 90:10 และ 80:20 โดยน้ำหนัก มีการเชื่อมโยงทางประจุด้วยแคลเซียมไอออนและซิงค์ไอออน 4 แบบคือ วิธีที่ 1 คือการนำฟิล์มมาจุ่มในสารละลาย CaCl_2 ความเข้มข้น 0.5 โมลาร์ เป็นเวลา 30 นาที, วิธีที่ 2 คือ เชื่อมโยงฟิล์มขณะขึ้นรูปด้วยสารละลาย CaCl_2 ความเข้มข้น 0.02 โมลาร์ และจุ่มในสารละลาย CaCl_2 ความเข้มข้น 0.5 โมลาร์ เป็นเวลา 30 นาที, วิธีที่ 3 คือการนำฟิล์มที่เชื่อมโยงจากวิธีที่ 1 นำมาจุ่มในสารละลาย ZnSO_4 (0.01, 0.02 และ 0.03 โมลาร์) และวิธีที่ 4 คือการนำฟิล์มที่เชื่อมโยงจากวิธีที่ 2 นำมาจุ่มในสารละลาย ZnSO_4 (0.01, 0.02 และ 0.03 โมลาร์) จากผลการตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์ของฟิล์มไฮโดรเจลด้วยเทคนิคจาก SEM-EDS แสดงให้เห็นถึงการกระจายตัวของแคลเซียมและซิงค์ไอออนทั่วทั้งฟิล์ม การศึกษาพฤติกรรมการณ์การบวมตัว (Swelling behavior) ในน้ำกลั่น สารละลาย Simulated Gastric Fluid (SGF) และสารละลาย Phosphate Buffer Solution (PBS) ที่ 37 °C พบว่า ฟิล์มทุกสูตรสามารถคงตัวอยู่ได้ดีในน้ำกลั่นและสารละลายSGF อย่างน้อย 24 ชั่วโมง และมีเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือที่สูง แต่จะสลายตัวในสารละลาย PBS โดยฟิล์มมีค่าความแข็งแรงดึงและการดึงยืดของฟิล์มสูงสุดที่ 9.0 MPa และ 51 % ตามลำดับ จากผลการทดสอบสมบัติการต้านเชื้อแบคทีเรียด้วยเทคนิค Agar well diffusion พบว่าฟิล์ม ที่มีการเชื่อมโยงร่วมด้วยสารละลาย ZnSO_4 สามารถต้านทานเชื้อ *E. coli* และ *S. aureus* ได้ เมื่อนำไปทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์ด้วยเทคนิค MTT assay พบว่าฟิล์มไม่มีความเป็นพิษ การศึกษาพฤติกรรมการณ์การปลดปล่อยยาเบื้องต้นโดยใช้ยาอะเซตามิโนเฟนเป็นยาต้นแบบพบว่าฟิล์มสามารถปลดปล่อยยาออกมาได้น้อยในสารละลาย SGF (~10%) และสามารถปลดปล่อยยาได้ 100% ในสารละลาย PBS โดยฟิล์มสูตร A95X5Ca2 A95X5Ca2Zn1 และ A95X5Ca2Zn2 เป็นสูตรที่เหมาะสมที่จะนำไปใช้งานเป็นวัสดุนำส่งยาทางปาก

คำสำคัญ : การปลดปล่อยยา แคลเซียมคลอไรด์ ซิงค์ซัลเฟต แซนแทนกัม อัลจิเนต ไฮโดรเจล

Thesis Title	Release Behavior of Acetaminophen from Alginate and Xanthan Gum Films
Student	Miss Ragkaew Pholudom
Student ID	59605039
Degree	Master of Science (Polymer Technology)
Year	2019
Thesis Advisor	Asst. Prof. Dr. Pathavuth Monvisade

Abstract

This research studied on the releasing behavior of acetaminophen from alginate (A) and xanthan gum (X) films. The weight ratios of alginate to xanthan gum were varied at 95:5, 90:10 and 80:20. These films were ionically crosslinked with calcium ions and zinc ions. The A/X films were prepared using four different methods. Method I, the A/X films were soaked into 50 mL of 0.5 M CaCl₂ for 30 min. While method II, the film-forming solutions was mixed directly with 20 mL of CaCl₂ (0.02 M) and then followed by the same as method I. Method III, the crosslinked films from method I were immersed into zinc sulphate solution at different concentrations (0.01, 0.02 and 0.03 M). Similarly, the last method crosslinked films from method II were also immersed into zinc sulphate solution. The morphology of hydrogel films was characterized by SEM/EDS elemental mapping that showed compatibility and well-dispersed of the calcium and zinc on films. The swelling behavior was evaluated in distilled water, simulated gastric fluid, SGF, (pH 1.2) and phosphate buffered saline, PBS, (pH 7.4) at 37 °C. The A/X films showed that all films were stable in distilled water and SGF at over 24 hours. However, these films dissolved in PBS. Moreover, the A/X films had the maximum tensile strength and %elongation at break of 9.0 MPa and 51%, respectively. The contained A/X films evidenced antibacterial activity against *S. aureus* and *E. coli*. Cell viability of the film was also measured using MTT assay. It was found that the hydrogel films were not cytotoxic for Vero cells.

The Acetaminophen was used for a model of drug release from hydrogel films. It was found that acetaminophen release profile of the A/X films showed

relatively low ($\sim 10\%$) in SGF and essentially increase up to 100% in PBS. The comprehensive results suggest the film formula A95X5Ca2 and A95X5Ca2Zn2 can potentially be used in oral drug delivery application.

Keyword : Controlled drug release Calcium chloride Zinc sulphate Xanthan gum Alginate Hydrogel

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ผศ.ดร.ภัทธวูธ มนต์วิเศษ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ให้คำปรึกษาแนะนำเกี่ยวกับความรู้ อบรมให้ทำงานอย่างมีระเบียบรอบคอบ พร้อมทั้งให้ความช่วยเหลือและตรวจทานการดำเนินงานวิจัยนี้ ทำให้การจัดทำวิทยานิพนธ์เล่มนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ขอขอบพระคุณ รศ.ดร. จุฑารัตน์ ปรีชญาวรากร และ รศ.ดร. สุปราณี แก้วภิรมย์ อาจารย์คณะกรรมการตรวจสอบวิทยานิพนธ์ ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการตรวจทานและเสนอแนะข้อคิดเห็นเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องต่าง ๆ ในวิทยานิพนธ์นี้ให้มีความถูกต้องสมบูรณ์

ขอขอบพระคุณ เจ้าหน้าที่ของศูนย์เครื่องมือฯ และเจ้าหน้าที่ คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง ที่ให้ความช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกในการใช้เครื่องมือในการวิเคราะห์งานต่าง ๆ จนวิทยานิพนธ์นี้เสร็จสมบูรณ์

ขอขอบพระคุณ ครอบครัว และพี่ ๆ เพื่อน ๆ น้อง ๆ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง ที่ให้คำแนะนำ เป็นกำลังใจ และช่วยเหลือให้คำปรึกษาในการดำเนินงานวิจัยนี้

สุดท้ายนี้ประโยชน์และความรู้อันพึงมีจากวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ขอบแต่ ครอบครัว ผู้มีพระคุณ และคณาจารย์ทุกท่าน หากมีข้อผิดพลาดประการใด ผู้ศึกษาขอน้อมรับและขอภัยมา ณ ที่นี้ด้วย

รากแก้ว ผลอุดม

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ก
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ข
กิตติกรรมประกาศ	ง
สารบัญ	จ
สารบัญตาราง	ฉ
สารบัญรูป	ญ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญ	1
1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย	2
1.3 ขอบเขตของงานวิจัย	2
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	3
บทที่ 2 ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	4
2.1 ไฮโดรเจล	4
2.1.1 สมบัติของไฮโดรเจล.....	4
2.1.2 ปัจจัยที่มีผลต่อการบวมตัวของไฮโดรเจล.....	5
2.1.3 ประเภทของไฮโดรเจล.....	6
2.1.3.1 ประเภทของไฮโดรเจลแบ่งตามลักษณะการสังเคราะห์.....	7
2.1.3.2 ประเภทของไฮโดรเจลแบ่งตามสารตั้งต้นที่ใช้.....	9
2.1.3.3 ประเภทของไฮโดรเจลแบ่งตามชนิดการเชื่อมโยงของโครงสร้าง.....	10
2.1.3.4 ประเภทของไฮโดรเจลแบ่งตามขนาดรูพรุน.....	11
2.1.4 การสังเคราะห์ไฮโดรเจล.....	11
2.1.5 การประยุกต์ใช้ไฮโดรเจล.....	13
2.1.5.1 ด้านการแพทย์.....	13
2.1.5.2 ด้านการเกษตรกรรม.....	14
2.2 กัมจากธรรมชาติ.....	14
2.2.1 กัมจากธรรมชาติ.....	14
2.2.1.1 กัมจากสาหร่ายทะเล.....	14
2.2.1.2 กัมจากส่วนต่าง ๆ ของพืช.....	19
2.3 ระบบเชื่อมโยง.....	23

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
2.3.1 การเชื่อมโยงด้วยประจุ.....	23
2.3.1.1 การเชื่อมโยงประจุแบบโมโนวาเลนต์	23
2.3.1.2 การเชื่อมโยงประจุแบบไดวาเลนต์	24
2.3.1.3 การเชื่อมโยงประจุแบบไตรวาเลนต์.....	25
2.4 ยาอะเซตามิโนเฟนหรือพาราเซตามอล.....	25
2.5 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	26
บทที่ 3 วิธีการดำเนินงานวิจัย	29
3.1 สารเคมี	29
3.2 อุปกรณ์และเครื่องมือ.....	29
3.3 ขั้นตอนการเตรียมสารละลาย	30
3.3.1 การเตรียมสารละลายอัลจินต ความเข้มข้น 1%	30
3.3.2.การเตรียมสารละลายแซนแทนกัม ความเข้มข้น 1%	30
3.3.3 การเตรียมสารละลายแคลเซียมคลอไรด์	30
3.3.4 การเตรียมสารละลาย Simulated gastric fluid (pH 1.2).....	30
3.3.5 การเตรียมสารละลาย Phosphate buffered saline (pH 7.4).....	30
3.4 การเตรียมฟิล์มไฮโดรเจล	30
3.4.1 การเตรียมฟิล์มไฮโดรเจลแบบไม่เชื่อมโยง	30
3.4.2 การเตรียมฟิล์มไฮโดรเจลแบบที่หนึ่ง	32
3.4.3 การเตรียมฟิล์มไฮโดรเจลแบบที่สอง.....	32
3.4.4 การเตรียมฟิล์มไฮโดรเจลแบบเชื่อมโยงสองระบบ.....	33
3.5 การทดสอบ.....	33
3.5.1 การทดสอบพฤติกรรมการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลในน้ำกลั่น.....	30
3.5.2 การทดสอบหาปริมาณของแข็งที่เหลือ.....	34
3.5.3 การทดสอบพฤติกรรมการบวมตัวของเจลในสารละลายจำลองสภาวะ กระบวนกรย่อยอาหาร	34
3.5.4 การทดสอบสมบัติเชิงกล	35
3.5.5 การทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์ด้วยเทคนิค MTT assay	36
3.5.6 การทดสอบการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย	37
3.5.7 การศึกษาพฤติกรรมการปลดปล่อยยาอะเซตามิโนเฟน	37

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
บทที่ 4 ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง	39
4.1 ผลของการศึกษาอัตราส่วนระหว่างอัลจินตและแซนแทนกัม	39
4.2 ผลของการเชื่อมโยงด้วยแคลเซียมคลอไรด์.....	40
4.2.1 ผลของการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลในน้ำกลั่นที่อุณหภูมิ 37±2 องศาเซลเซียส	41
4.2.2 ผลของการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลในสารละลาย SGF 37±2 องศาเซลเซียส	43
4.2.3 ผลของการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลในสารละลาย PBS 37±2 องศาเซลเซียส	45
4.3 ผลของการเชื่อมโยงด้วยแคลเซียมคลอไรด์และซิงค์ซัลเฟต	46
4.3.1 ผลของการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลในน้ำกลั่นที่อุณหภูมิ 37±2 องศาเซลเซียส.....	47
4.3.2 ผลของการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลในสารละลาย SGF 37±2 องศาเซลเซียส.....	48
4.3.3 ผลของการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลในสารละลาย PBS 37±2 องศาเซลเซียส	49
4.4 ผลของการเชื่อมโยงด้วยซิงค์ซัลเฟต	50
4.4.1 ผลของการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลในน้ำกลั่นที่อุณหภูมิ 37±2 องศาเซลเซียส.....	50
4.4.2 ผลของการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลในสารละลาย SGF 37±2 องศาเซลเซียส.....	51
4.4.3 ผลของการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลในสารละลาย PBS 37±2 องศาเซลเซียส	52
4.5 ลักษณะทางสัญญาณวิทยาของฟิล์มไฮโดรเจล	53
4.5.1 ภาพพื้นผิวของฟิล์มไฮโดรเจลโดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (SEM)	53
4.5.2 ภาพตัดขวางของฟิล์มไฮโดรเจลโดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (SEM)	54
4.6 สมบัติเบื้องต้นของการปลดปล่อยยา	57

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
4.6.1 ผลของการศึกษาอัตราส่วนระหว่างอัลจินตและแซนแทนกัมต่อพฤติกรรมการปลดปล่อยยา	58
4.6.2 ผลของการเชื่อมโยงด้วยแคลเซียมคลอไรด์ต่อพฤติกรรมการปลดปล่อยยา....	59
4.6.3 ผลของการเชื่อมโยงด้วยแคลเซียมคลอไรด์และซิงค์ซัลเฟตต่อพฤติกรรมการปลดปล่อยยา	60
4.7 สมบัติความเป็นพิษต่อเซลล์	62
4.8 สมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย	63
4.9 การทดสอบสมบัติเชิงกล	64
4.9.1 การทดสอบสมบัติเชิงกลของฟิล์มที่เชื่อมโยงแบบที่ 1 และเชื่อมโยงแบบที่ 2	64
4.9.2 การทดสอบสมบัติเชิงกลของฟิล์มที่เชื่อมโยงแบบที่ 1 ร่วมกับ ZnSO ₄ และเชื่อมโยงแบบที่ 2 ร่วมกับ ZnSO ₄	66
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย	68
5.1 สรุปผลการวิจัย	68
5.2 ข้อเสนอแนะ	69
เอกสารอ้างอิง	70
ภาคผนวก	75
ภาคผนวก ก	76
ภาคผนวก ข	89
ภาคผนวก ค	90
ภาคผนวก ง	93
ภาคผนวก จ	96
ภาคผนวก ฉ	89
ภาคผนวก ช	100
ประวัติผู้เขียน	104

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
3.1 องค์ประกอบของฟิล์มไฮโดรเจลระหว่างสารละลายอัลจินต (A) และ สารละลายแซนแทนกัม (X) ที่เชื่อมโยงด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ และซิงค์ซัลเฟต.....	31
4.1 ตารางแสดงค่าของแข็งคงเหลือที่สภาวะต่าง ๆ	42
4.2 ตารางแสดงเปอร์เซ็นต์การบวมตัวหลังการแช่ในสารละลายต่างๆเป็นเวลา 24 ชั่วโมง	42
4.3 สรุปปริมาณของธาตุแคลเซียมและซิงค์ในสูตรต่างๆ	56
4.4. ค่า %Cytotoxicity ของฟิล์มไฮโดรเจลจากเทคนิค MTT assay	62
4.5. ค่าการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย ด้วยเทคนิค Agar diffusion method.....	63

สารบัญรูป

รูปที่	หน้า
2.1 การขยายตัวของสายโซ่พอลิเมอร์เมื่อเกิดการบวมตัวของไฮโดรเจล	5
2.2 อันตรกิริยาของโมเลกุลของน้ำในโครงสร้างไฮโดรเจล	6
2.3 ไฮโดรเจลแบบโครงร่างตาข่าย	7
2.4 ไฮโดรเจลแบบเชื่อมโยงด้วยส่วนที่ไม่ชอบน้ำ.....	7
2.5 ไฮโดรเจลแบบกราฟท์บนพื้นผิว	8
2.6 ไฮโดรเจลแบบอินเตอร์เพเนตรตติงพอลิเมอร์เน็ตเวิร์ก.....	8
2.7 ไฮโดรเจลที่ใช้สารตั้งต้นเป็นมอนอเมอร์	9
2.8 ไฮโดรเจลที่ใช้สารตั้งต้นเป็นพรีพอลิเมอร์	10
2.9 ไฮโดรเจลที่ใช้สารตั้งต้นเป็นพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำ	10
2.10 โครงสร้างทางเคมีของตัวเชื่อมโยงสายโซ่ (ก) N,N'-methylene-bis-acrylamide, NMBA และ (ข) ethyleneglycol dimethacrylate, EGDM	12
2.11 โครงสร้างของอะการ์โรส	15
2.12 กลไกการเกิดเจลของอะการ์	16
2.1.3 หน่วยซ้ำของคาร์ราจีแนน (ก) Kappa Carrageenan, (ข) Iota Carrageenan และ (ค) Lambda Carrageenan	16
2.1.4 กลไกการเกิดเจลของคาร์ราจีแนน	17
2.15 โครงสร้างของอัลจินต (Alginate) ชนิดต่าง ๆ	18
2.16 การเกิดเจลของ Calcium alginate (Egg-box model)	19
2.17 โครงสร้างโมเลกุลของกัมอะราบิค	20
2.18 โครงสร้างของกัวร์กัม	21
2.19 โครงสร้างโมเลกุลของแซนแทนกัม	22
2.20 สูตรโครงสร้างซิลเวอร์ไนเตรต	23
2.21 การแลกเปลี่ยนไอออนของพอลิเอมิกแอซิดกับโลหะไอออน	24
2.22 แบบจำลองการเกิดสารเชิงซ้อนระหว่างระหว่างแซนแทนกัม และ Divalent cation	24
2.23 สูตรโครงสร้างเฟอร์ริกซัลเฟต	25
2.24 โครงสร้างยาอะเซตามิโนเฟน	26
3.1 ชิ้นงานตัวอย่างรูปดัมป์เบลล์	35
3.2 फिल्मไฮโดรเจลห่อเม็ดยา ผนึกด้วยเทปกาวอลูมิเนียมทั้งสองด้าน	37
4.1 ภาพแสดงการแทรกตัวของน้ำที่ทำให้พันธะไฮโดรเจนถูกทำลาย	40

สารบัญรูป (ต่อ)

รูปที่	หน้า
4.2 การเชื่อมโยงหมู่คาร์บอกซิเลตในโครงสร้างของอัลจินตด้วยแคลเซียมคลอไรด์	40
4.4 พฤติกรรมการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ในน้ำกลั่นที่อุณหภูมิ 37±2 องศาเซลเซียส ; (ก) เชื่อมโยงแบบที่ 1, (ข) เชื่อมโยงแบบที่ 2	42
4.5 พฤติกรรมการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ในสารละลาย SGF ที่อุณหภูมิ 37±2 องศาเซลเซียส ; (ก) เชื่อมโยงแบบที่ 1, (ข) เชื่อมโยงแบบที่ 2 ..	44
4.6 แบบจำลองการเกิดพันธะเชื่อมโยงในอัลจินตและแซนแทนกัม	46
4.7 พฤติกรรมการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ในสารละลาย PBS อุณหภูมิ 37±2 องศาเซลเซียส ; (ก) เชื่อมโยงแบบที่ 1, (ข) เชื่อมโยงแบบที่ 2	46
4.8 พฤติกรรมการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์และซิงค์ซัลเฟตความเข้มข้น 0.03 โมลาร์ในน้ำกลั่นที่อุณหภูมิ 37±2 องศาเซลเซียส ; (ก) เชื่อมโยงแบบที่ 1 ร่วมกับ ZnSO ₄ , (ข) เชื่อมโยงแบบที่ 2 ร่วมกับ ZnSO ₄	47
4.9 พฤติกรรมการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์และซิงค์ซัลเฟตความเข้มข้น 0.03 โมลาร์ในสารละลาย SGF ที่อุณหภูมิ 37±2 องศาเซลเซียส ; (ก) เชื่อมโยงแบบที่ 1 ร่วมกับ ZnSO ₄ , (ข) เชื่อมโยงแบบที่ 2 ร่วมกับ ZnSO ₄	48
4.10 พฤติกรรมการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์และซิงค์ซัลเฟตความเข้มข้น 0.03 โมลาร์ในสารละลาย PBS ที่อุณหภูมิ 37±2 องศาเซลเซียส ; (ก) เชื่อมโยงแบบที่ 1 ร่วมกับ ZnSO ₄ , (ข) เชื่อมโยงแบบที่ 2 ร่วมกับ ZnSO ₄	49
4.11 พฤติกรรมการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์และซิงค์ซัลเฟตความเข้มข้น 0.01, 0.02 และ 0.03 โมลาร์ในน้ำกลั่นที่อุณหภูมิ 37±2 องศาเซลเซียส ; (ก) เชื่อมโยงแบบที่ 1 ร่วมกับ ZnSO ₄ , (ข) เชื่อมโยงแบบที่ 2 ร่วมกับ ZnSO ₄	51
4.12 พฤติกรรมการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์และซิงค์ซัลเฟตความเข้มข้น 0.01, 0.02 และ 0.03 โมลาร์ในสารละลาย SGF 37±2 องศาเซลเซียส ; (ก) เชื่อมโยงแบบที่ 1 ร่วมกับ ZnSO ₄ , (ข) เชื่อมโยงแบบที่ 2 ร่วมกับ ZnSO ₄	52
4.13 พฤติกรรมการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์และซิงค์ซัลเฟตความเข้มข้น 0.01, 0.02 และ 0.03 โมลาร์ในสารละลาย PBS 37±2 องศาเซลเซียส ; (ก) เชื่อมโยงแบบที่ 1 ร่วมกับ ZnSO ₄ , (ข) เชื่อมโยงแบบที่ 2 ร่วมกับ ZnSO ₄	53
4.14 ภาพพื้นผิวของฟิล์มไฮโดรเจลด้วย SEM ของฟิล์มไฮโดรเจลสูตรต่างๆ (ก) A95X5Ca1, (ข) A95X5Ca2, (ค) A95X5Ca1Zn3 และ (ง) A95X5Ca2Zn3	54

สารบัญรูป (ต่อ)

รูปที่	หน้า
4.15 ภาพตัดขวางของฟิล์มไฮโดรเจลโดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด สูตร A95X5Ca1 ; ก) ภาพตัดขวาง, ข) ภาพการกระจายตัวของแคลเซียม และ ค) ปริมาณของธาตุบนแผ่นฟิล์ม	55
4.16 ภาพตัดขวางของฟิล์มไฮโดรเจลโดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด สูตร A95X5Ca2 ; ก) ภาพตัดขวาง, ข) ภาพการกระจายตัวของแคลเซียม และ ค) ปริมาณของธาตุบนแผ่นฟิล์ม	55
4.17 ภาพตัดขวางของฟิล์มไฮโดรเจลโดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด สูตร A95X5Ca1Zn3 ; ก) ภาพตัดขวาง, ข) ภาพการกระจายตัวของธาตุแคลเซียม, ค) ภาพการกระจายตัวของธาตุซิงค์ และ ง) ปริมาณของธาตุบนแผ่นฟิล์ม	56
4.18 ภาพตัดขวางของฟิล์มไฮโดรเจลโดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด สูตร A95X5Ca2Zn3 ; ก) ภาพตัดขวาง, ข) ภาพการกระจายตัวของธาตุแคลเซียม, ค) ภาพการกระจายตัวของธาตุซิงค์ และ ง) ปริมาณของธาตุบนแผ่นฟิล์ม	56
4.19 กราฟมาตรฐานยาอะเซตามิโนเฟนใน ; ก) สารละลาย SGF และ ข) สารละลาย PBS	57
4.20 เปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยยาอะเซตามิโนเฟนในสภาวะจำลองระบบย่อยอาหารในสูตรที่ไม่มีการเชื่อมโยง	59
4.21 เปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยยาอะเซตามิโนเฟนในสภาวะจำลองระบบย่อยอาหาร ; ก) เชื่อมโยงแบบแบบที่ 1 และ ข) เชื่อมโยงแบบที่ 2	60
4.22 เปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยยาอะเซตามิโนเฟนในสภาวะจำลองระบบย่อยอาหาร ; ก เชื่อมโยงแบบที่ 1 ร่วมกับ ZnSO ₄ และ ข) เชื่อมโยงแบบที่ 2 ร่วมกับ ZnSO ₄	61
4.23 เปรียบเทียบผลของการใส่ซิงค์ซัลเฟตในอัตราส่วนต่าง ๆ	62
4.24 ค่าความแข็งแรงดึงสูงสุด (Stress at maximum load) ของฟิล์มไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงแบบที่ 1 และแบบที่ 2	65
4.25 ค่ามอดุลัสของยัง (Young 's modulus) ของฟิล์มไฮโดรเจลเชื่อมโยงแบบที่ 1 และ 2	65
4.26 ค่าร้อยละการดึงยืด ณ จุดขาด (%Elongation at break) ของฟิล์มไฮโดรเจลเชื่อมโยงแบบที่ 1 และแบบที่ 2	66
4.27 ค่าความแข็งแรงดึงสูงสุด (Stress at maximum load) ของฟิล์มไฮโดรเจลเชื่อมโยงแบบที่ 1 ร่วมกับ ZnSO ₄ และแบบที่ 2 ร่วมกับ ZnSO ₄	67

สารบัญรูป (ต่อ)

รูปที่	หน้า
4.28 ค่ามอดุลัสของยัง (Young 's modulus) ของฟิล์มไฮโดรเจลเชื่อมโยงแบบที่ 1 ร่วมกับ ZnSO ₄ และแบบที่ 2 ร่วมกับ ZnSO ₄	67
4.29 ค่าร้อยละการดึงยืด ณ จุดขาด (%Elongation at break) ของฟิล์มไฮโดรเจลเชื่อมโยงแบบที่ 1 ร่วมกับ ZnSO ₄ และแบบที่ 2 ร่วมกับ ZnSO ₄	67

คำย่อและสัญลักษณ์

A	อัลจินต
AX	อัลจินต-แซนแทนกัม
CaCl ₂	แคลเซียมคลอไรด์
Ca ²⁺	แคลเซียมไอออน
R	น้ำหนักของฟิล์มไฮโดรเจลที่อบหลังแช่
r	น้ำหนักของฟิล์มไฮโดรเจลเริ่มต้น
SR	สัดส่วนของการบวมตัว
w	น้ำหนักของฟิล์มที่บวมตัว
WC	ร้อยละของปริมาตรน้ำที่อยู่ในไฮโดรเจล
w _o	น้ำหนักฟิล์มที่แห้ง
X	แซนแทนกัม
Zn ²⁺	ซิงค์ไอออน
ZnSO ₄	ซิงค์ซัลเฟต

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญของงานวิจัย

ระบบนำส่งยา (Drug delivery system) คือ การเตรียมยาในรูปแบบต่าง ๆ ที่สามารถควบคุมให้ปลดปล่อยยาในอัตราและปริมาณที่กำหนด และสามารถนำยาไปยังอวัยวะ หรือบริเวณเป้าหมายในร่างกายได้ตามต้องการ เพื่อทำให้เกิดผลสูงสุดในการรักษาและลดผลข้างเคียง [1] การนำส่งยาที่นิยมในปัจจุบันคือการนำส่งยาทางปาก (Oral drug delivery) ซึ่งพอลิเมอร์นับเป็นองค์ประกอบสำคัญอันหนึ่งในระบบนำส่งยา ที่ช่วยควบคุมการปลดปล่อยยาให้เป็นไปตามต้องการ โดยทำหน้าที่ใน 3 ลักษณะใหญ่ ๆ คือ เป็นสารช่วยควบคุมการปลดปล่อยให้เกิดช้า ๆ และคงที่ในปริมาณที่ต้องการเป็นตัวช่วยป้องกันยาไม่ให้ออกมา และนำส่งยาไปยังบริเวณเป้าหมายในร่างกาย โดยไม่ทำให้ยาเกิดการปลดปล่อย หรือตัวยากทำละลายเสียก่อน [2] ซึ่งพอลิเมอร์จะทำงานโดยการตอบสนองต่อค่าพีเอช จะเกิดขึ้นเมื่อพอลิเมอร์เดินทางไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกายที่มีค่าพีเอชต่างกัน ระบบนำส่งยาที่มีเป้าหมายที่ลำไส้เล็กหรือลำไส้ใหญ่ พอลิเมอร์ที่ใช้เป็นตัวขนส่งยาเข้าสู่ร่างกายทางปากต้องทนต่อสภาวะกรดในกระเพาะอาหารและสามารถปลดปล่อยยาในสภาวะที่มีค่าพีเอชสูงกว่าภายในลำไส้เล็กหรือลำไส้ใหญ่ โดยทั่วไปยาที่ต้องการขนส่งจะถูกเก็บกักไว้ในเครือข่ายหรืออนุภาคนาโนที่เกิดจากพอลิเมอร์ แต่ในบางกรณีจะถูกเชื่อมต่อกับพอลิเมอร์ผ่านการเกิดพันธะเคมี การเปลี่ยนแปลงของค่าพีเอชที่บริเวณอวัยวะหรือเนื้อเยื่อเป้าหมาย ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอย่างฉับพลันของอันตรกิริยาระหว่างประจุบนพอลิเมอร์หรือการสลายของพันธะเคมีในโครงสร้างของพอลิเมอร์ ส่งผลให้สารเคมีที่ขนส่งถูกปลดปล่อยออกมา [3]

ไฮโดรเจล (Hydrogel) คือวัสดุที่ประกอบด้วยพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำ (Hydrophilic) ซึ่งมีพันธะหรือแรงยึดเหนี่ยวระหว่างโมเลกุลทำให้เกิดเป็นโครงสร้างร่างแหสามมิติ มีสมบัติพิเศษในการดูดซับน้ำและกักเก็บน้ำไว้ในโครงสร้างได้ดี โดยเมื่อดูดซับน้ำแล้ว โครงสร้างร่างแหสามมิติของไฮโดรเจลจะไม่ละลายน้ำ แต่จะบวมพองและสามารถรูปร่างไว้ได้ เช่น เม็ดเจล (Bead), เส้นใย (Fiber) หรือแผ่นเจล (Patch) เป็นต้น [4] ไฮโดรเจลได้รับความสนใจอย่างมากในการพัฒนาและประยุกต์ใช้ในงานด้านเภสัชศาสตร์ เนื่องจากมีสมบัติหลายประการที่เหมาะสมกับการนำไปใช้เป็นวัสดุนำส่งและปลดปล่อยตัวยาหรือสารออกฤทธิ์ โดยโครงสร้างไฮโดรเจลมีรูพรุนกระจายตัวอยู่ทั่ว ทำให้สามารถดูดซับและกักเก็บตัวยาไว้ในโครงข่ายสามมิติของเจล และสามารถปลดปล่อยตัวยาออกมาในภายหลังได้ โดยสามารถควบคุมกลไกการปลดปล่อยยาให้เกิดขึ้นเฉพาะที่อวัยวะเป้าหมายด้วยอัตราที่ควบคุมได้จากการออกแบบโครงสร้างโมเลกุลของพอลิเมอร์ที่ใช้ในการผลิตไฮโดรเจล โดยไฮโดรเจลจะเกิดการพองตัวและเริ่มปลดปล่อยตัวยาเมื่อได้รับการกระตุ้นจากสภาวะแวดล้อมที่เหมาะสม [5] ซึ่งมีงานวิจัยมากมายที่ใช้พอลิเมอร์ธรรมชาติมาเป็นสารตั้งต้นในการเตรียมไฮโดรเจลที่ใช้ในการปลดปล่อยยา เช่น

อัลจินตกับอะการ์ [6], อัลจินตกับกัวร์กัม [7], อัลจินตกับคาราจีแนน [8], ไคโตซานกับอัลจินต[9] เป็นต้น

งานวิจัยนี้ทำการเตรียมฟิล์มจากอัลจินตและแซนแทนกัมเพื่อใช้เป็นวัสดุนำส่งยา เนื่องจากอัลจินตและแซนแทนกัมเป็นพอลิเมอร์ชีวภาพที่ไม่เป็นพิษ เป็นมิตรต่อมนุษย์และสิ่งแวดล้อม สามารถย่อยสลายได้ตามธรรมชาติ สามารถละลายหรือบวมตัวในน้ำได้ดีเพราะในโครงสร้างของพอลิเมอร์ดังกล่าวมีหมู่ฟังก์ชันที่ชอบน้ำ คือ หมู่ไฮดรอกซิล (-OH) และหมู่คาร์บอกซิเลต (-COO⁻) ซึ่งหมู่คาร์บอกซิเลตที่มีอยู่ในโครงสร้างของอัลจินตและแซนแทนกัมสามารถเชื่อมโยงทางประจุด้วยพันธะไอออนิกได้ ทำให้ฟิล์มไฮโดรเจลสามารถต้านทานน้ำได้มากขึ้น ซึ่งงานวิจัยนี้ทำการเชื่อมโยงฟิล์มไฮโดรเจลด้วยประจุโดยแบ่งออกเป็น 4 แบบ คือการเชื่อมโยงแบบจุ่มด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ (แบบที่ 1), การเชื่อมโยงสองขั้นตอนโดยการนำฟิล์มที่เชื่อมโยงขณะขึ้นรูปด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์แล้วมาจุ่มในสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ (แบบที่ 2), การเชื่อมโยงแบบที่ 1 นำมาจุ่มด้วยซิงค์ซัลเฟต และการเชื่อมโยงแบบที่ 2 นำมาจุ่มด้วยซิงค์ซัลเฟต โดยศึกษาผลของอัตราส่วนอัลจินตต่อแซนแทนกัม และผลของระบบเชื่อมโยงที่มีผลต่อพฤติกรรมบวมตัว และการปลดปล่อยยาของฟิล์มไฮโดรเจล

1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

เพื่อศึกษาการเตรียมและพฤติกรรมการปลดปล่อยยาของฟิล์มไฮโดรเจลจากอัลจินตและแซนแทนกัมสำหรับใช้เป็นวัสดุนำส่งยาในระบบทางเดินอาหาร

1.3 ขอบเขตของงานวิจัย

1. เตรียมฟิล์มไฮโดรเจลจากอัลจินตและแซนแทนกัม โดยอัตราส่วนของสารละลายอัลจินตต่อสารละลายแซนแทนกัมเท่ากับ 95:5, 90:10, 80:20 โดยน้ำหนัก

2. เตรียมฟิล์มไฮโดรเจลจากอัลจินตและแซนแทนกัม ที่มีวิธีการเชื่อมโยงที่แตกต่างกัน ได้แก่

2.1 เชื่อมโยงแบบที่ 1 คือเชื่อมโยงแบบจุ่มด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ความเข้มข้น 0.5 โมลาร์

2.2 การเชื่อมโยงแบบที่ 2 คือการเชื่อมโยงขณะขึ้นรูปด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ความเข้มข้น 0.02 โมลาร์ และนำมาจุ่มในสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ความเข้มข้น 0.5 โมลาร์

2.3 การเชื่อมโยงแบบที่ 3 คือการนำฟิล์มจากข้อ 2.1 มาจุ่มในสายละลายซิงค์ซัลเฟตความเข้มข้น 0.01, 0.02 และ 0.03 โมลาร์

2.4 การเชื่อมโยงแบบที่ 4 คือการนำฟิล์มจากข้อ 2.2 มาจุ่มในสายละลายซิงค์ซัลเฟตความเข้มข้น 0.01, 0.02 และ 0.03 โมลาร์

3. ศึกษาพฤติกรรมบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลในน้ำกลั่นที่อุณหภูมิ 37°C, สารละลาย Simulated gastric fluid (SGF, pH 1.2) และสารละลาย Phosphate buffer solution (PBS, pH

7.4), เปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือหลังการบวมตัวในเวลา 24 ชั่วโมง, สมบัติเชิงกล, สมบัติความเป็นพิษต่อเซลล์, สมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย และพฤติกรรมการปลดปล่อยยาเบื้องต้นของฟิล์มไฮโดรเจล

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

สามารถเตรียมฟิล์มไฮโดรเจลให้มีความสามารถในการควบคุมการปลดปล่อยยาเพื่อประยุกต์ใช้เป็นวัสดุนำส่งยาในระบบทางเดินอาหาร

บทที่ 2

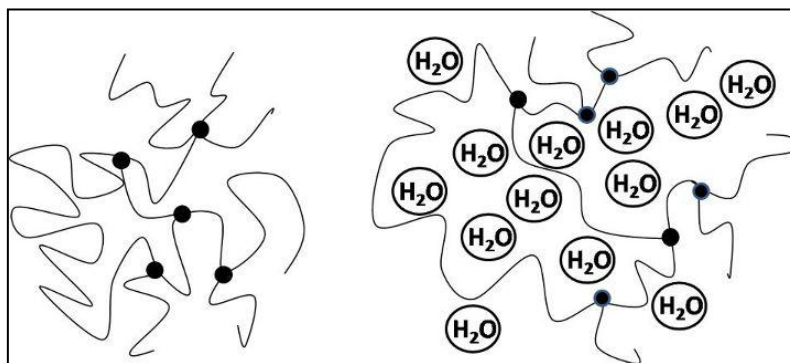
ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 ไฮโดรเจล (Hydrogels) [10]

ไฮโดรเจล เป็นพอลิเมอร์ชนิดไฮโดรฟิลิกที่มีลักษณะเป็นโครงร่างตาข่าย สามารถบวมตัวและไม่ละลายน้ำ บางครั้งพบในลักษณะเจลคอลลอยด์ (Colloidal) ในน้ำ โครงสร้างของไฮโดรเจลประกอบด้วย 2 ส่วน ได้แก่ ส่วนที่สามารถเกิดอันตรกิริยากับโมเลกุลของน้ำหรือเรียกว่า ส่วนที่ชอบน้ำ (Hydrophilic group) เช่น หมู่ $-OH$, $-COOH$, $-NH_2$, $-CONH_2$, $-CONH-$ และ $-SO_3H$ เป็นต้น และส่วนที่ไม่ชอบน้ำ (Hydrophobic group) เช่น หมู่ $-CH_2-$ และ $-CH_3$ เป็นต้น โมเลกุลระหว่างสายโซ่หรือภายในสายโซ่มีการเชื่อมโยงกันด้วยพันธะโควาเลนต์ พันธะไฮโดรเจน หรือเกิดอันตรกิริยาระหว่างหมู่ต่าง ๆ และโมเลกุลมีการเกี่ยวพันกันหรือขดตัวกันอยู่ภายในโครงร่าง ซึ่งโครงร่างโดยรวมจะเกิดเป็นรูพรุนขนาดเล็ก ๆ มากมาย เมื่อสัมผัสหรือแช่น้ำทำให้ไฮโดรเจลสามารถดูดซับน้ำไว้ภายในโครงร่างที่มีลักษณะเป็นโครงร่างตาข่ายได้มากกว่า 20% หรืออาจจะหลายเท่าของน้ำหนักไฮโดรเจลพร้อมทั้งสามารถบวมตัวหรือขยายตัวออกได้ และยังสามารถหดตัวได้เมื่อมีการสูญเสียโมเลกุลของน้ำออกไป นอกจากนี้ไฮโดรเจลโดยทั่วไปจะไม่สามารถละลายในตัวทำละลายทุกชนิด

2.1.1 สมบัติของไฮโดรเจล (Properties of hydrogels) [11]

สมบัติเฉพาะของไฮโดรเจล คือ เมื่ออยู่ในน้ำจะสามารถบวมตัวแต่ไม่ละลายในน้ำ และจะยึดน้ำเอาไว้ในโครงร่างโดยยังคงรักษาสภาพโครงร่างตาข่ายไว้ อีกทั้งยังสามารถเกิดการหดตัวได้เมื่อมีการสูญเสียโมเลกุลของน้ำออกไป เนื่องจากไฮโดรเจลประกอบด้วยทั้งส่วนที่ชอบน้ำ และไม่ชอบน้ำเมื่อนำไฮโดรเจลไปแช่น้ำทำให้โมเลกุลของน้ำสามารถแพร่ผ่าน และแทรกเข้าไปอยู่ในบริเวณที่ว่างหรือรูพรุนภายในโครงร่างตาข่ายของไฮโดรเจลนั้นได้ เนื่องจากแรงดันออสโมติก (Osmotic pressure) ทำให้โมเลกุลน้ำบางส่วนเกิดอันตรกิริยากับสายโซ่พอลิเมอร์แล้วผลักดันให้สายโซ่เกิดการขยายตัวหรือเกิดการบวมตัวขึ้น ซึ่งเป็นการปรับโครงสร้างของไฮโดรเจลให้เกิดสมดุลใหม่ ไฮโดรเจลเมื่อขยายตัวเต็มที่ จะไม่แยกขาดออกจากกัน เนื่องจากภายในประกอบด้วยพอลิเมอร์ที่มีความยาวจำกัดและยึดกันด้วยพันธะโควาเลนต์ โดยมีตัวเชื่อมโยงสายโซ่ (Crosslinker) เป็นตัวช่วยยึดระหว่างสายโซ่พอลิเมอร์ไว้ การเปลี่ยนแปลงของสายโซ่พอลิเมอร์เมื่อเกิดการบวมตัวแสดงดังรูปที่ 2.1



รูปที่ 2.1 การขยายตัวของสายโซ่พอลิเมอร์เมื่อเกิดการบวมตัวของไฮโดรเจล [11]

2.1.2 ปัจจัยที่มีผลต่อการบวมตัวของไฮโดรเจล [11]

ไฮโดรเจลสามารถเกิดการขยายตัวของสายโซ่พอลิเมอร์ได้ เมื่อโมเลกุลน้ำบางส่วนเกิด อันตรกิริยากับสายโซ่พอลิเมอร์ จึงพิจารณาปัจจัยที่มีผลต่อการบวมตัวได้ ดังนี้

1. แรงดันออสโมติก เนื่องจากปริมาณน้ำภายในและภายนอกไฮโดรเจลมีไม่เท่ากัน จึงทำให้เกิดความแตกต่างของแรงดันออสโมติก ดังนั้นน้ำจากภายนอกจึงแพร่เข้าไปในช่องว่างหรือรูพรุนของไฮโดรเจลนั้น ถ้าแรงดันออสโมติกแตกต่างกันมาก น้ำก็จะเคลื่อนที่เข้าไปในไฮโดรเจลมากขึ้น

2. แรงกระทำระหว่างโมเลกุลน้ำกับไฮโดรเจล ถ้าพอลิเมอร์นั้นมีโครงสร้างทางเคมีที่เหมาะสม สามารถเกิดอันตรกิริยากับน้ำได้มาก เช่น เมื่อเกิดพันธะไฮโดรเจนขึ้น หรือแรงดึงดูดระหว่างขั้วจะทำให้เกิดการยึดเหนี่ยวโมเลกุล น้ำจะสามารถแพร่เข้าสู่ไฮโดรเจลได้มาก

3. ช่องว่างระหว่างสายโซ่พอลิเมอร์ ถ้าไฮโดรเจลมีช่องว่างหรือรูพรุนระหว่างสายโซ่พอลิเมอร์มาก น้ำก็จะแพร่เข้าไปได้มาก

4. ความยืดหยุ่นของสายโซ่พอลิเมอร์ ถ้าสายโซ่มีความยืดหยุ่นที่ดีจะเป็นการลดแรงต้าน (Resistance force) ของการแพร่ของโมเลกุลน้ำเพื่อเข้าสู่สมดุลงใหม่ ทำให้โมเลกุลน้ำแพร่ผ่านเข้าสู่ไฮโดรเจลได้มาก

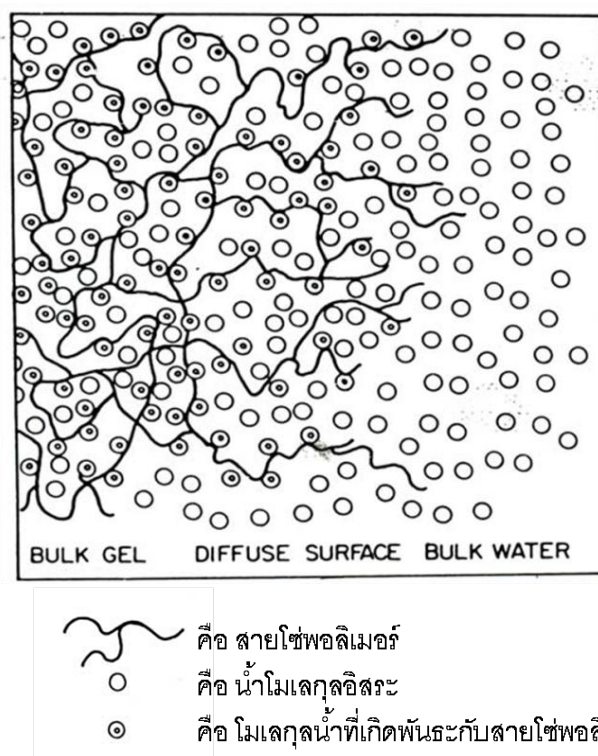
5. ความหนาแน่นของการเชื่อมโยงระหว่างสายโซ่พอลิเมอร์ ถ้ามีความหนาแน่นของการเชื่อมโยงมากจะเปรียบเสมือนกับเป็นการเพิ่มแรงต้านทานในการขยายตัวของไฮโดรเจล ทำให้ความสามารถในการบวมตัวลดลง

โมเลกุลน้ำที่อยู่ภายในไฮโดรเจลมี 2 ลักษณะใหญ่ ๆ แสดงดังรูปที่ 2.2 ได้แก่ โมเลกุลน้ำที่ไม่เกิดอันตรกิริยากับสายโซ่พอลิเมอร์เรียกว่า “Free water” สามารถเคลื่อนที่ได้อย่างอิสระและระเหยได้ง่าย มีผลต่อสมบัติของไฮโดรเจลไม่มากนัก และโมเลกุลน้ำที่เกิดอันตรกิริยากับสายโซ่พอลิเมอร์เรียกว่า “Bound water” มีการเคลื่อนที่ภายในโครงสร้างไฮโดรเจลได้ยากกว่า และต้องใช้ความร้อนปริมาณหนึ่งในการระเหยโมเลกุลน้ำออก ปริมาณน้ำร้อยละที่เป็นองค์ประกอบอยู่ในไฮโดรเจล (Water content, WC) สามารถคำนวณได้จากสมการที่ (2.1) [11]

$$\% \text{ ปริมาณน้ำที่เป็นองค์ประกอบ} = \frac{(\text{น้ำหนักของพอลิเมอร์ที่ดูดซับน้ำ} - \text{น้ำหนักของพอลิเมอร์ที่แห้ง})}{\text{น้ำหนักของพอลิเมอร์ที่ดูดซับน้ำ}} \times 100 \% \quad (2.1)$$

สำหรับปริมาณน้ำที่เป็นองค์ประกอบอยู่ในไฮโดรเจลในขณะที่ไฮโดรเจลบวมตัวเต็มที่แล้วเรียกว่า “ปริมาณน้ำสมดุล” (Equilibrium water content, EWC) นอกจากการหาปริมาณน้ำร้อยละที่เป็นองค์ประกอบที่อยู่ในไฮโดรเจลในตัวแปรของร้อยละของปริมาณน้ำที่อยู่ในไฮโดรเจล (WC) ยังมีการศึกษาในตัวแปรสัดส่วนของการบวมตัว (Swelling ratio, SR) ซึ่งเป็นการแสดงน้ำหนักของน้ำที่ถูกดูดซับเข้าไปเทียบกับ พอลิเมอร์ที่แห้ง การคำนวณ หา SR แสดงดังสมการที่ (2.2) [11]

$$\text{สัดส่วนการบวมตัว} = \frac{(\text{น้ำหนักของพอลิเมอร์ที่ดูดซับน้ำ} - \text{น้ำหนักของพอลิเมอร์ที่แห้ง})}{\text{น้ำหนักของพอลิเมอร์ที่แห้ง}} \quad (2.2)$$



รูปที่ 2.2 อันตรกิริยาของโมเลกุลของน้ำในโครงสร้างไฮโดรเจล [11]

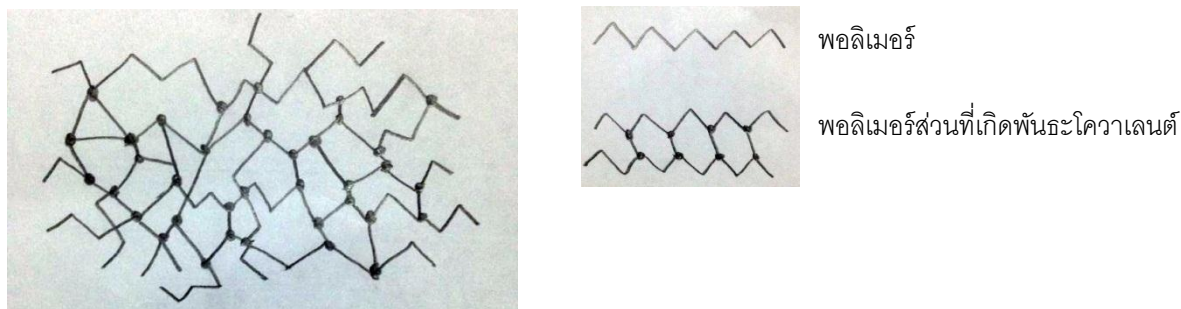
สมบัติที่สำคัญอีกประการหนึ่งของไฮโดรเจล คือ การยอมให้มีการแพร่ผ่านของโมเลกุลต่าง ๆ เช่น น้ำ โพรตีน ยา ก๊าซออกซิเจน และก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ เป็นต้น ซึ่งเป็นลักษณะสำคัญที่สามารถนำไปประยุกต์ใช้กับงานทางด้านทางการแพทย์และด้านการเกษตร

2.1.3 ประเภทของไฮโดรเจล

ไฮโดรเจลสามารถแบ่งออกเป็น 4 ประเภทใหญ่ ๆ ดังต่อไปนี้

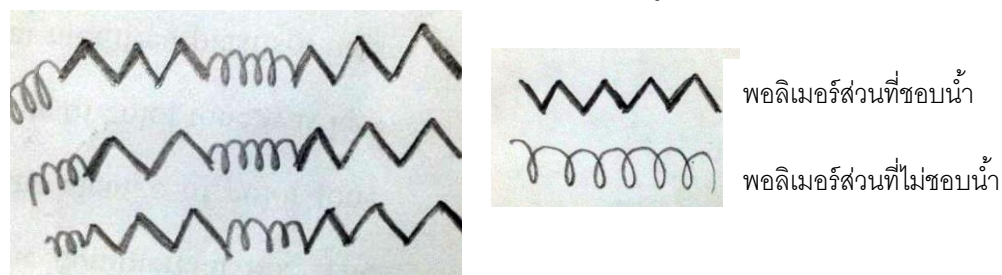
2.1.3.1 ประเภทของไฮโดรเจลแบ่งตามลักษณะการสังเคราะห์ [11]

1.) ไฮโดรเจลแบบโครงร่างตาข่าย (Crosslinked network) เตรียมจากปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันระหว่างสารละลายผสมของมอนอเมอร์ ตัวริเริ่มปฏิกิริยา และตัวเชื่อมโยง (Crosslinking agent) หรือในบางกรณีอาจเติมตัวทำละลายลงไปด้วย จากนั้นเทลงในแม่พิมพ์ โครงสร้างของไฮโดรเจลชนิดนี้แสดงดังรูปที่ 2.3



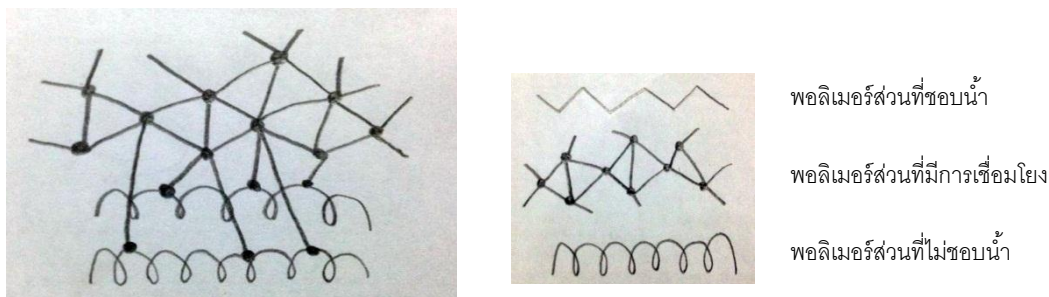
รูปที่ 2.3 ไฮโดรเจลแบบโครงร่างตาข่าย[9]

2.) ไฮโดรเจลแบบเชื่อมโยงด้วยส่วนที่ไม่ชอบน้ำ มักนำไปใช้เพื่อเคลือบพื้นผิวของวัสดุต่าง ๆ ไฮโดรเจลชนิดนี้มีโครงสร้างภายในที่ประกอบด้วยทั้งส่วนที่ชอบน้ำและไม่ชอบน้ำ ซึ่งส่วนที่ไม่ชอบน้ำจะช่วยป้องกันไม่ให้พอลิเมอร์ละลายในตัวทำละลายต่าง ๆ แสดงดังรูปที่ 2.4



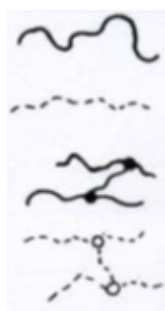
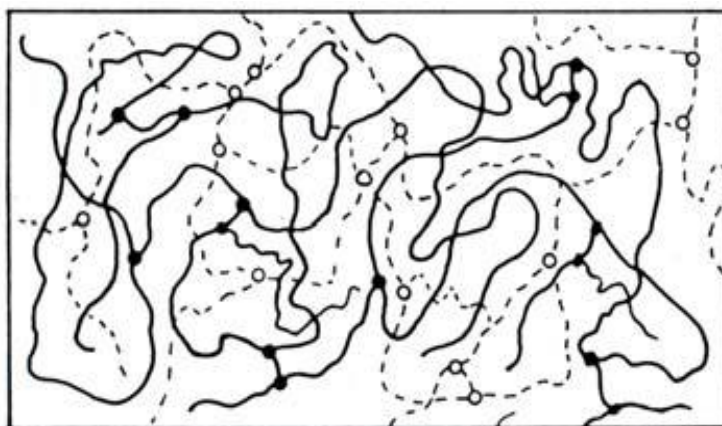
รูปที่ 2.4 ไฮโดรเจลแบบเชื่อมโยงด้วยส่วนที่ไม่ชอบน้ำ[9]

3.) ไฮโดรเจลแบบกราฟท์บนพื้นผิว (Surface grafted polymer) เป็นการทำให้ไฮโดรเจลเกิดพันธะบนพอลิเมอร์อื่นที่ไม่ละลายน้ำ ซึ่งเทคนิคนี้เป็นเทคนิคที่ได้รับความสนใจเป็นอย่างมาก เนื่องจากสามารถปรับปรุงสมบัติของไฮโดรเจลให้ตรงกับความต้องการ และเหมาะกับการนำไปประยุกต์ใช้งาน เช่น ปรับปรุงสมบัติเชิงกลให้ดีขึ้นโดยทำให้เกิดพันธะกับพอลิเมอร์ที่มีสมบัติเชิงกลที่ดีกว่าหรือการทำให้ไฮโดรเจลที่ละลายน้ำได้กลายเป็นไฮโดรเจลที่ไม่ละลายน้ำ ซึ่งจะเกิดพันธะกับพอลิเมอร์ที่ไม่ละลายน้ำ เป็นต้น แสดงดังรูปที่ 2.5



รูปที่ 2.5 ไฮโดรเจลแบบกราฟท์บนพื้นผิว [9]

4.) ไฮโดรเจลแบบอินเตอร์เพเนตติ้งพอลิเมอร์เน็ตเวิร์ก (Interpenetrating polymer network, IPN) เป็นไฮโดรเจลที่มีโครงร่างตาข่าย 2 ชนิด แทรกกันอยู่และไม่สามารถแยกออกจากกันได้ ส่งผลให้โครงสร้างโดยรวมมีความแข็งแรงมากขึ้นหรือมีสมบัติอื่นที่ตรงกับความต้องการในการประยุกต์ใช้งานได้ดีขึ้น นอกจากนี้ยังมีไฮโดรเจลชนิดที่เป็นแบบกึ่งอินเตอร์เพเนตติ้งพอลิเมอร์เน็ตเวิร์ก (Semi-IPN) คือ ไฮโดรเจลที่มีพอลิเมอร์โครงร่างตาข่ายกับพอลิเมอร์ที่ไม่มีโครงร่างตาข่ายเกี่ยวพันกันอยู่ แสดงดังรูปที่ 2.6 ซึ่งทั้งสองเทคนิคเป็นการปรับปรุงสมบัติของไฮโดรเจลอีกทางหนึ่งเพื่อให้ตรงต่อการนำไปประยุกต์ใช้งานในแต่ละแบบ



พอลิเมอร์ชนิดที่ 1 (ส่วนที่ชอบน้ำ)

พอลิเมอร์ชนิดที่ 2 (ส่วนที่ไม่ชอบน้ำ)

พอลิเมอร์ชนิดที่ 1 (ส่วนที่เกิดการเชื่อมโยง)

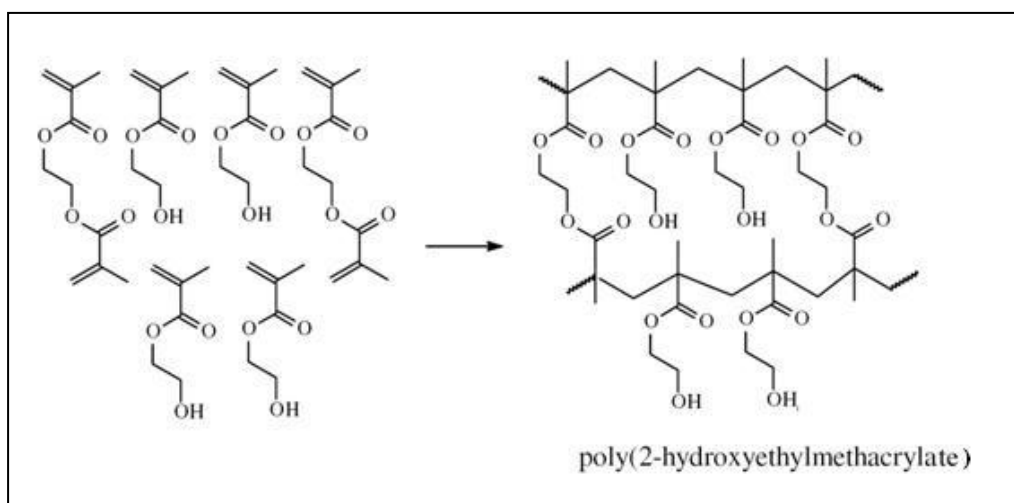
พอลิเมอร์ชนิดที่ 2 (ส่วนที่เกิดการเชื่อมโยง)

รูปที่ 2.6 ไฮโดรเจลแบบอินเตอร์เพเนตติ้งพอลิเมอร์เน็ตเวิร์ก [9]

2.1.3.2 ประเภทของไฮโดรเจลแบ่งตามสารตั้งต้นที่ใช้ [11]

1.) ไฮโดรเจลที่ใช้สารตั้งต้นเป็นมอนอเมอร์

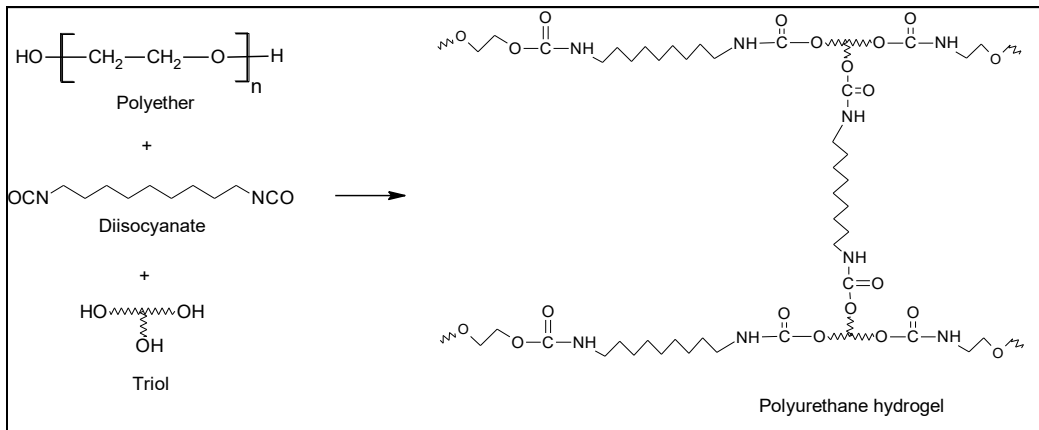
ไฮโดรเจลชนิดนี้เป็นพอลิเมอร์ร่วมระหว่างมอนอเมอร์ที่ชอบน้ำ (Hydrophilic monomer) และมอนอเมอร์ร่วมที่มีหลายหมู่ฟังก์ชัน (Polyfunctional comonomer) โครงสร้างร่างแหของไฮโดรเจลเกิดจากการเชื่อมโยงกันระหว่างหมู่ฟังก์ชันของแต่ละมอนอเมอร์ ตัวอย่าง ของไฮโดรเจลประเภทนี้ เช่น พอลิเมอร์ร่วมระหว่าง 2-ไฮดรอกซีเอทิลเมทาคริเลต ((2-Hydroxyethyl)methacrylate, HEMA) กับเอทิลีนไกลคอลบิสเมทาคริเลต (Ethylene glycol bismethacrylate, EGDMA) [12] แสดงดังรูปที่ 2.7 ไฮโดรเจลที่ได้นำมาใช้เป็นคอนแทกเลนส์แบบนิ่ม การพอลิเมอไรซ์ของไวนิลมอนอเมอร์ส่วนใหญ่จะใช้ตัวริเริ่มปฏิกิริยาแบบอนุมูลอิสระ เช่น เปอร์ออกไซด์ (Peroxide) หรือสารประกอบเอโซ (Azo compound) เป็นต้น โดยเมื่อมีการให้ความร้อนจะทำให้ตัวริเริ่มแตกตัวให้อนุมูลอิสระ หรืออาจใช้ตัวริเริ่มแบบรีดอกซ์ เช่น Ammonium persulfate คู่กับ N,N-tetramethylethylene diamine (TEMED) [11] รวมถึงการใช้ระบบ Photo initiator ด้วย



รูปที่ 2.7 ไฮโดรเจลที่ใช้สารตั้งต้นเป็นมอนอเมอร์ [11]

2.) ไฮโดรเจลที่ใช้สารตั้งต้นเป็นพรีพอลิเมอร์

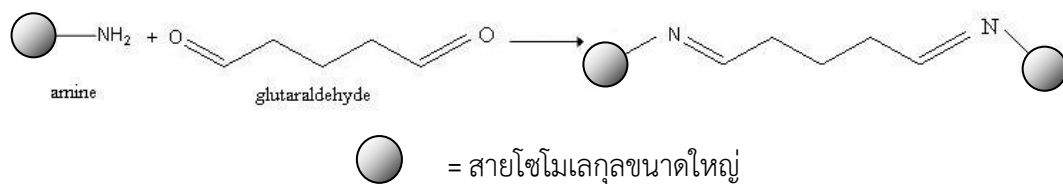
ไฮโดรเจลประเภทนี้เตรียมโดยการเชื่อมโยงพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำ และมีน้ำหนักโมเลกุลต่ำหรือโอลิโกเมอร์ ตัวอย่างเช่น การเชื่อมโยง α,ω -hydroxyl poly(ethylene glycol) ด้วย Diisocyanate แสดงดังรูปที่ 2.8 ซึ่งเป็นการเชื่อมโยงแบบไตรออล ไฮโดรเจลที่ได้จัดเป็นพอลิยูรีเทนที่ชอบน้ำ [13-14]



รูปที่ 2.8 ไฮโดรเจลที่ใช้สารตั้งต้นเป็นพรีพอลิเมอร์ [13-14]

3.) ไฮโดรเจลที่ใช้สารตั้งต้นเป็นพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำ

ไฮโดรเจลประเภทนี้เกิดจากการเชื่อมโยงทางเคมีของพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำ ตัวอย่างเช่น การเชื่อมโยงโมเลกุลของโปรตีนด้วยฟอร์มัลดีไฮด์หรือกลูตาโรลดีไฮด์ แสดงดังรูปที่ 2.9 นอกจากนี้พอลิเมอร์ยังสามารถเชื่อมโยงได้ด้วยโลหะไอออน ซึ่งใช้ตัวเชื่อมโยงที่มีประจุเป็น $2\pm$, $3\pm$ เช่น การสังเคราะห์ไฮโดรเจลจากโซเดียมอัลจินัตด้วยตัวเชื่อมโยงที่ให้ Ca^{2+} เป็นต้น [9]



รูปที่ 2.9 ไฮโดรเจลที่ใช้สารตั้งต้นเป็นพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำ [12]

2.1.3.3 ประเภทของไฮโดรเจลแบ่งตามชนิดการเชื่อมโยงของโครงสร้าง

สามารถแบ่งออกเป็น 2 ชนิดดังนี้ [15]

1.) ไฮโดรเจลที่มีการเชื่อมโยงทางเคมี (Chemical hydrogel) มีการเชื่อมโยงระหว่างสายโซ่พอลิเมอร์ด้วยพันธะโควาเลนต์ซึ่งเป็นพันธะที่แข็งแรงมาก โดยในหนึ่งโมเลกุลของมอนอเมอร์ที่เกิดพันธะมักมีหมู่ฟังก์ชันอยู่หลายตำแหน่งที่สามารถเกิดการเชื่อมโยงได้ ไฮโดรเจลที่ได้จะไม่เกิดกระบวนการย้อนกลับทางความร้อน คือ ไม่สามารถทำให้หลอมได้อีก หากให้ความร้อนจนถึงจุดที่พันธะแตกออกจะเกิดการสลายตัวสมบัติจะเปลี่ยนไปจากเดิม ไฮโดรเจลชนิดนี้อาจเรียกได้อีกชื่อว่าไฮโดรเจลชนิดเทอร์โมเซต เนื่องจากไฮโดรเจลชนิดนี้มีความคงทน ไม่หลอมเหลว และไม่ละลายในตัวทำละลาย เช่น พอลิ(2-ไฮดรอกซีเอทิลเมทาคริเลต) ที่มีการเชื่อมโยงด้วยเอทิลีนไกลคอลไดเมทาคริเลต [16] เป็นต้น

2.) ไฮโดรเจลที่มีการเชื่อมโยงทางกายภาพ (Physical hydrogel) มีการเชื่อมโยงระหว่างสายโซ่พอลิเมอร์ด้วยพันธะไฮโดรเจน หรือแรงแวนเดอร์วาลส์ จะมีความแข็งแรงน้อยกว่าพันธะโควาเลนต์ ไฮโดรเจลชนิดนี้เกิดการผันกลับทางความร้อนได้ จึงเรียกได้อีกชื่อว่า ไฮโดรเจลชนิดเทอร์โมพลาสติก สามารถหลอมได้เมื่อให้ความร้อนและแข็งตัวเมื่อเย็นลง ซึ่งการให้ความร้อนไม่ส่งผลกระทบต่อสมบัติทางเคมีและทางกายภาพของไฮโดรเจล นอกจากนี้ไฮโดรเจลชนิดนี้ยังสามารถละลายได้ในตัวทำละลายบางชนิดทำให้ขึ้นรูปได้ง่าย รวมทั้งการผสมสารอื่นลงในไฮโดรเจล เช่น สารต้านจุลินทรีย์ และยา เป็นต้น ตัวอย่างของไฮโดรเจลชนิดนี้ เช่น พอลิ(อะคริลาไมด์-โค-เมทิลเมทาคริเลต-โค-ไวนิลเอมีน) (Poly(acrylamine-co-methylmetacrylate-co-vinylamine)) [17] เป็นต้น

2.1.3.4 ประเภทของไฮโดรเจลแบ่งตามขนาดรูพรุน

1.) ไฮโดรเจลที่มีรูพรุนขนาดเล็ก (Microporous hydrogel) เป็นไฮโดรเจลที่สังเคราะห์ในตัวทำละลายที่ดี โดยที่มอนอเมอร์ พอลิเมอร์ และสารเชื่อมโยง สามารถละลายในตัวทำละลายได้ ไฮโดรเจลที่ได้มีลักษณะใส ไฮโดรเจลชนิดนี้อาจจะเรียกว่า ไฮโดรเจลแบบเนื้อเดียว (Homogeneous hydrogel) เช่น พอลิ(2-ไฮดรอกซีเอทิลเมทาคริเลต) ที่เตรียมโดยมีอัตราส่วน HEMA:H₂O เท่ากับ 2:1 [16] เป็นต้น

2.) ไฮโดรเจลที่มีรูพรุนขนาดใหญ่ (Macroporous hydrogel) ในขั้นตอนการสังเคราะห์ไฮโดรเจลชนิดนี้ พอลิเมอร์ที่เกิดขึ้นจะไม่ละลายในตัวทำละลายที่ใช้สำหรับการพอลิเมอไรซ์ แต่จะตกตะกอนแยกออกมา ไฮโดรเจลที่ได้มีรูพรุนขนาดใหญ่ มีสีขาวขุ่น เรียกได้ว่าเป็นไฮโดรเจลแบบเนื้อผสม (Heterogeneous hydrogel) เช่น พอลิ(2-ไฮดรอกซีเอทิลเมทาคริเลต) ที่เตรียมโดยมีอัตราส่วน HEMA:H₂O เท่ากับ 1.25:1 [16] เป็นต้น

2.1.4 การสังเคราะห์ไฮโดรเจล

มอนอเมอร์ที่ใช้ในการสังเคราะห์ไฮโดรเจลจะต้องมีหมู่ที่ชอบน้ำ (Hydrophilic group) อยู่ในโครงสร้าง เช่น -OH, -NH₂, -COOH และ -SO₃H เป็นต้น เพื่อที่จะทำให้ไฮโดรเจลที่สังเคราะห์ขึ้นสามารถดูดซับน้ำได้ ตัวอย่างมอนอเมอร์ที่มีการนำไปสังเคราะห์เป็นไฮโดรเจล เช่น 2-ไฮดรอกซีเอทิลเมทาคริเลต อะคริลาไมด์ และ โซเดียม 2-อะคริลาไมโด-2-เมทิลโพรเพนซัลโฟเนต (AMPS) เป็นต้น ในส่วนของตัวเชื่อมโยงสายโซ่จะต้องมีพันธะคู่ (C=C bond) อย่างน้อยสองตำแหน่งอยู่ในโครงสร้างเพื่อให้โครงสร้างของไฮโดรเจลเป็นพอลิเมอร์เทอร์โมเซต ซึ่งมีสมบัติที่สามารถดูดซับและบวมตัวได้ในน้ำ แต่ไม่ละลายในตัวทำละลายทุกชนิด ตัวอย่างตัวเชื่อมโยงสายโซ่ที่นิยมใช้ เช่น เอ็น-เมทิลีน-บิส-อะคริลาไมด์ (NMBA) และ เอทิลีนไกลคอลไดเมทาคริเลต (EGDM) เป็นต้น แสดงดังรูปที่ 2.10

กลไกของการเกิดเจลสามารถแบ่งออกได้ 5 ขั้นตอนดังนี้ Initiation, Microgel formation, Cluster formation, Macrogelation และ Post-gelation ตามลำดับ เมื่อระบบประกอบด้วย สารละลายมอนอเมอร์ จากขั้นเริ่มต้น (Initiation) ซึ่งเป็นขั้นตอนที่ทำให้ตัวริเริ่มแตกตัวได้ฟรีแรดิคัล โดยฟรีแรดิคัลที่ได้จากข้างต้นจะเกิดปฏิกิริยากับมอนอเมอร์และ/หรือตัวเชื่อมโยงสายโซ่เกิดเป็น Monomeric radicals จากนั้น Monomeric radicals ดังกล่าวจะเกิดการเชื่อมโยงกันใน 2 ลักษณะ คือ การเชื่อมโยงกันเองภายใน Monomeric radical ซึ่งนำไปสู่การรวมตัวกลายเป็นกลุ่มก้อน (Intramolecular crosslink) หรือเกิดการเชื่อมโยงกันระหว่าง Monomeric radical กลายเป็น โครงสร้างตาข่าย (Intermolecular crosslink) ซึ่งการเกิดทั้งสองลักษณะข้างต้นจะนำไปสู่การเกิด Microgel การดำเนินไปของปฏิกิริยาในขั้นตอนนี้มีสัดส่วนประมาณ 20% จากนั้นปฏิกิริยาดำเนินต่อไปสู่ขั้นตอนที่ 3 (Cluster formation) ซึ่งอยู่ในช่วง 40-80% ของการดำเนินไปของปฏิกิริยา กล่าวคือเป็นขั้นตอนที่เกิดการรวมตัวกันเป็นกลุ่มก้อนที่ใหญ่ขึ้น ซึ่งเกิดจาก Microgel ก้อนอื่น หรือจากมอนอเมอร์และตัวเชื่อมโยงสายโซ่ที่ยังไม่เกิดการเชื่อมโยง สารละลายภายในระบบของขั้นตอนนี้ จะมีความหนืดเพิ่มมากขึ้นตามลำดับ หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งคือ เริ่มเข้าใกล้จุดของการเกิดเจล (Gel point) เมื่อเข้าสู่ขั้นตอนที่เกิดเจลหรือขั้นตอนที่ 4 (Macrogelation) นั้นจะเกิดการเปลี่ยนแปลงจาก เจลก้อนเล็ก ๆ (Microgel) กลายเป็นกลุ่มก้อนที่ใหญ่ขึ้น (Macrogel) จากนั้นปฏิกิริยาก็ดำเนินต่อไปสู่ขั้นตอนสุดท้ายคือ Post-gelation เป็นขั้นตอนที่อัตราของปฏิกิริยาลดลง หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งคืออัตราของขั้นตอนการแผ่ขยายมีน้อยกว่า และตามด้วยขั้นสิ้นสุด ตามลำดับ

2.1.5 การประยุกต์ใช้ไฮโดรเจล

2.1.5.1 ด้านการแพทย์ [18]

ไฮโดรเจล ถูกนำมาใช้ทางการแพทย์ เนื่องจากความสามารถในการเข้ากันได้กับร่างกายมนุษย์ เช่น การใช้เป็นแผ่นปิดแผลไฟไหม้ น้ำร้อนลวก ซึ่งมีความชุ่มชื้นสูง ช่วยดูดซับน้ำเหลือง และของเหลวที่ไหลออกมาจากแผลได้ดี ในขณะที่เดียวกันก็ช่วยออกซิเจนสามารถแทรกผ่านรูพรุนของเจลได้ ทำให้ร่างกายสามารถสร้างเนื้อเยื่อได้ดีกว่าปกติ และด้วยความใส ทำให้สังเกตความเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับแผลได้เป็นอย่างดี หรือใช้ทำคอนแทคเลนส์ ที่ให้ความสบายต่อดวงตา ลดการระคายเคือง บางยี่ห้อสามารถสวมใส่ได้ตลอด 30 วัน โดยไม่ต้องถอด และสามารถใช้แทนซิลิโคนในการศัลยกรรมตกแต่ง

ปัจจุบันนักวิทยาศาสตร์สนใจพัฒนาไฮโดรเจลเป็นสารนำส่งยา (Drug delivery) ด้วยสมบัติในการดูดซับของเหลวได้ดีจึงน่าจะดูดซับยาเก็บไว้แล้วปลดปล่อยยาออกมาในปริมาณที่ต้องการได้ และนอกจากนี้ยังนำมาใช้ทำเจลแต้มสิว ที่มีส่วนผสมของ Salicylic acid หรือ Beta hydroxyl acid (BHA) ซึ่ง BHA เป็นตัวยาในกลุ่มที่ช่วยละลาย Keratin (โปรตีนที่เป็นส่วนประกอบของผิวชั้นนอก ผม และเล็บ) ใช้รักษาโรคผิวหนังที่มีผื่นหนา เป็นขุย ใช้ใน Chemical peeling เพื่อลดเลือนริ้วรอย และรักษาสิว BHA ออกฤทธิ์โดยทำให้ Keratin ที่แข็งนุ่มลง ทำให้ผิวที่แห้ง เป็นขุย หลุดออกง่าย และ

ลดการอักเสบในผิว BHA ช่วยให้การหลุดลอกของเซลล์เยื่อบุในรูขุมขนช้าลง ป้องกันการอุดตัน และช่วยสลายสิ่วอุดตันทั้งชนิดปลายเปิดและปลายปิด ซึ่ง BHA ที่ใช้ในการรักษาสิ่ว มีหลายรูปแบบทั้ง สครับ, เจล, โลชั่น และแผ่นแปะสิ่ว เป็นต้น

2.1.5.2 ด้านการเกษตรกรรม

ไฮโดรเจลถูกนำไปประยุกต์ใช้เป็นวัสดุอุ้มน้ำและแร่ธาตุต่าง ๆ ในดิน ซึ่งเป็นการนำไฮโดรเจลเติมลงในดิน ทำให้ดินมีสมบัติที่เอื้ออำนวยต่อการเจริญเติบโตของพืช ช่วยอุ้มน้ำในดิน ทำให้ดินมีความชุ่มชื้นสูง เมื่อพืชใช้น้ำในดินหมด ไฮโดรเจลจะค่อย ๆ ปล่อยน้ำที่ดูดไว้ออกมา นอกจากนี้ยังช่วยลดชั้นแร่ธาตุต่าง ๆ ในดินไม่ให้ถูกชะลงไปที่ดินชั้นล่างทำให้พืชสามารถรับประโยชน์จากแร่ธาตุหรือปุ๋ยในดินได้ดีขึ้น หรือใช้เป็นวัสดุทดแทนดิน ในการเลี้ยงต้นไม้ประเภทไม้กระถางและพุ่มต่าง หรือใช้เคลือบเมล็ดพันธุ์ต่าง ๆ เพื่อช่วยให้เมล็ดพันธุ์ดูดซับน้ำไว้ใช้ในเวลาที่ไม่มีฝน ซึ่งจะทำให้เมล็ดพันธุ์มีอายุยาวนานขึ้น

2.2 กัมจากธรรมชาติ (Natural gums) [19]

กัม(Gum)เป็นสารประกอบประเภทพอลิแซคคาไรด์ และอนุพันธ์ของพอลิแซคคาไรด์ แหล่งที่พบมาจากธรรมชาติ มีทั้งจากพืชชนิดต่าง ๆ และจากจุลินทรีย์สามารถละลายได้ทั้งในน้ำเย็น น้ำอุ่น และน้ำร้อน โดยสารที่ได้จะมีความหนืดสูง แม้ว่าจะมีความเข้มข้นของกัมเพียงเล็กน้อย ดังนั้นจึงมีการนำกัมจากแหล่งธรรมชาติมาใช้ประโยชน์อย่างมากมาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในอุตสาหกรรมอาหารโดยใช้เป็นสารเพิ่มความหนืดหรือสารข้น สารเพิ่มเสถียรภาพ สารช่วยให้เกิดเป็นเจล อิมัลซิไฟเออร์ ใช้เป็นกาว สารยึดติด และสารช่วยในการขึ้นรูปเป็นฟิล์ม เป็นต้น

2.2.1 กัมจากธรรมชาติ แบ่งตามแหล่งที่มาได้เป็น 3 แหล่งใหญ่ ๆ ดังนี้

2.2.1.1 กัมจากสาหร่ายทะเล (Algae source)

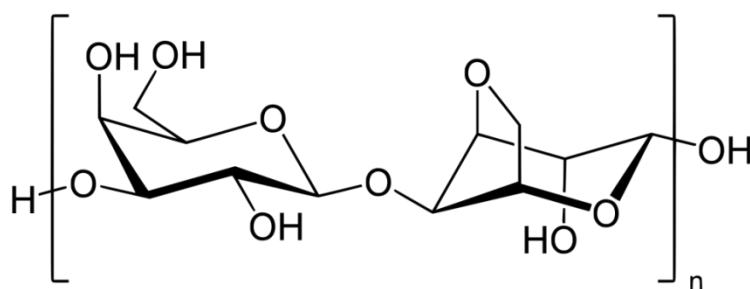
แหล่งวัตถุดิบจากสาหร่ายทะเล ได้แก่ กลุ่มสาหร่ายทะเลสีแดง เช่น อะการ์ (Agar) คาร์ราจีแนน (Carrageenan) และกลุ่มสาหร่ายทะเลสีน้ำตาล เช่น อัลจิเนต (Alginate) เป็นต้น

อะการ์ (Agar)

เป็นสารที่สกัดได้จากสาหร่ายทะเลสีแดง (Rhodophyceae) อะการ์เป็นพอลิแซคคาไรด์ชนิดสายโซ่ตรงประกอบด้วยหน่วยย่อยของน้ำตาลกาแลคโตส (Galactose)

อะการ์ประกอบด้วยพอลิแซคคาไรด์ 2 ประเภทหลัก คือ อะกาโรส (Agarose) และอะกาโรเพคติน (Agaropectin)

อะกาโรส เป็นพอลิเมอร์ร่วมระหว่าง 1,3 linked β -D-galactopyranose และ 1,4 linked 3,6-anhydro- α -L-galactopyranose เรียงสลับกันไป ที่ตำแหน่ง 1,3 linked สายโซ่สามารถถูกตัดได้ด้วยกรด แต่ที่ตำแหน่ง 1,4 linked สายโซ่จะต้องตัดโดยใช้เอนไซม์มีโครงสร้างแสดงดังรูปที่ 2.11

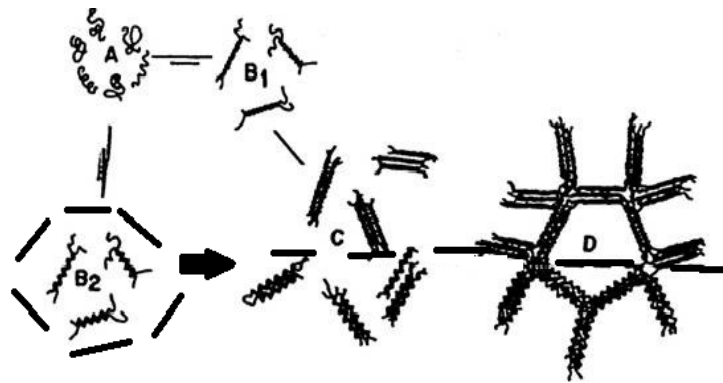


รูปที่ 2.11 โครงสร้างของอะการ์โรส [21]

อะกาโรเปคติน เป็นพอลิแซ็กคาไรด์ซัลเฟต มีโครงสร้างทางเคมีคล้ายกับอะกาโรสคือ มีหน่วยซ้ำของ β -D-galactopyranose และมีโครงสร้างเหมือนอะกาโรส แต่ 3,6-anhydro- α -L-galactopyranose บางโมเลกุลถูกแทนที่ด้วยซัลเฟตประมาณ 5-8%

อะการ์ไม่ละลายในน้ำเย็น ละลายได้อย่างช้า ๆ ในน้ำร้อน สามารถดูดซับน้ำได้ดี และทำให้เกิดเป็นเจลได้เมื่อมีเนื้ออะการ์มากกว่า 0.5% ที่อุณหภูมิ 75-90 องศาเซลเซียส ซึ่งการเกิดเจลแบบนี้เรียกว่า Physical gels โดยเมื่อโมเลกุลของอะกาโรสละลายอยู่ในน้ำ จะมีลักษณะเป็น Random coil และเมื่ออุณหภูมิลดลงใกล้อุณหภูมิจุดเกิดเจล จะเกิดการจับกันของสายโซ่พอลิเมอร์เป็นแบบ B1 (Antisymmetric double helices) หรือ B2 (Symmetric double helices) และจะได้โครงสร้างลักษณะเป็นแบบ C, D (ส่วนบน) หรือ C, D (ส่วนล่าง) ตามลำดับ แสดงดังรูปที่ 2.12 การที่จะเกิดรูปแบบใดนั้นขึ้นอยู่กับความเร็วในการลดลงของอุณหภูมิ ถ้าลดลงเร็วจะได้โครงสร้างเป็นแบบรูป B1 และ C, D (ส่วนบน) เจลที่ได้สามารถเกิดการผันกลับทางความร้อนได้ เรียกว่า เทอร์โมรีเวอร์ซิเบิลเจล (Thermoreversible gel) เจลที่ได้มีลักษณะเนื้อแข็งชุ่มชื้นเหลืองอ่อน เปราะ แตกได้ง่าย (Brittle) และเกิด Syneresis การเติมน้ำตาลหรือเดกซ์ตรินหรือผสมกับ Lucust bean gum จะทำให้เจลที่เกิดขึ้นมี Gel strength ความยืดหยุ่นเพิ่มขึ้น และลดการเกิด Syneresis แต่ถ้าเติมแป้งหรือโซเดียมอัลจินเตตจะให้ผลตรงกันข้ามคือ ทำให้เจลที่ได้มีความแข็งแรงลดลง เจลที่เกิดจากอะการ์จะทนความร้อน เพราะอุณหภูมิที่ทำให้เกิดเจล และจุดหลอมเหลวของเจลมีช่วงห่างกันมาก การใช้อะการ์ในอุตสาหกรรมต่าง ๆ มีดังนี้

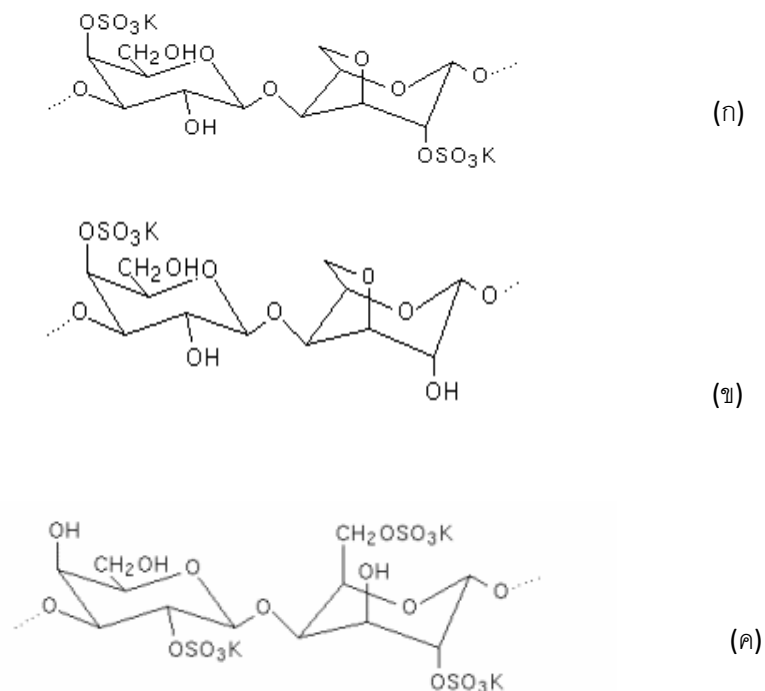
- อุตสาหกรรมเพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อ (Tissue Culture Industry)
- อุตสาหกรรมขนมหวาน (Dessert Industry)
- อุตสาหกรรมนม (Milk and Related Industry)
- อุตสาหกรรมเวชภัณฑ์ (Pharmaceutical Industry)
- อุตสาหกรรมทางจุลชีววิทยา (Microbiological Industry)



รูปที่ 2.12 กลไกการเกิดเจลของอะการ์ [20]

คาร์ราจีแนน (Carrageenan)

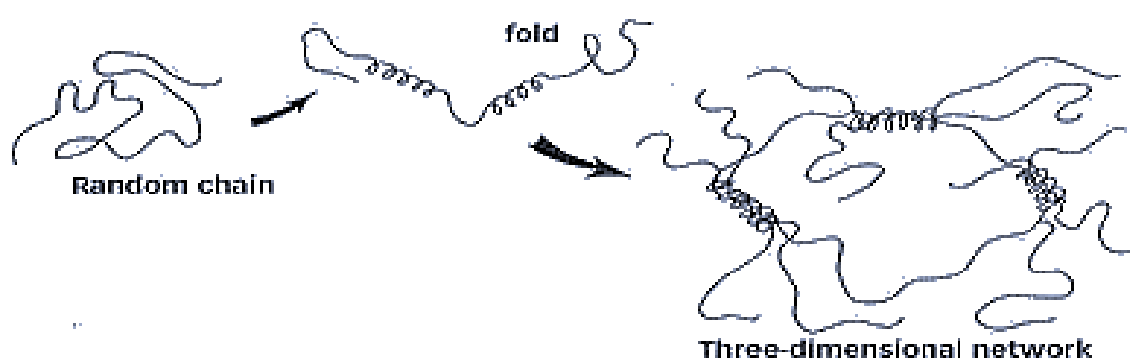
คาร์ราจีแนน เป็นสารที่สกัดได้จากสาหร่ายทะเลสีแดง (Rhodophyceae) มีโครงสร้างหลักเป็น Galactose เชื่อมโยงด้วยพันธะ Glycosidic linkage และเป็น Sulphated polysaccharides ซึ่งคาร์ราจีแนนแบ่งเป็นกลุ่มย่อยอีกหลายชนิดตามจำนวน และตำแหน่งของกลุ่ม Ester sulphate และจำนวน 3,6 anhydro-D-galactose (3,6-AG) ที่สำคัญได้แก่ Kappa, Lota และ Lambda คาร์ราจีแนนทั้ง 3 ชนิดนี้ประกอบด้วยโครงสร้างของพอลิแซคคาไรด์หลักที่ซ้ำ ๆ กันหลายหน่วย แสดงดังรูปที่ 2.13



รูปที่ 2.13 หน่วยซ้ำของคาร์ราจีแนน (ก) Kappa Carrageenan, (ข) Lota Carrageenan และ (ค) Lambda Carrageenan [20]

คาร์ราจีแนนชนิด Kappa และ Lota มีความสามารถที่จะเกิดเจลได้ เมื่อสารละลายของ คาร์ราจีแนนเย็นตัวลง ซึ่งเจลเหล่านี้จะเป็น Thermoreversible aqueous gel คือสามารถที่จะละลายเมื่อได้รับความร้อนและเกิดเจลอีกครั้งเมื่อเย็นตัวลง ในปี ค.ศ. 1969 Rees ได้กล่าวว่าเมื่อ คาร์ราจีแนนละลายน้ำจะเกิดเจล เนื่องจากเกิดการสร้างเป็น Double helix ที่อุณหภูมิเหนือจุดหลอมเหลว และการปั่นกวสามารถทำให้ Helices คลายตัวเป็น Random coil เมื่อเย็นตัวลงจะเกิดพอลิเมอร์โครงร่างตาข่าย แต่ละสายโซ่ของพอลิเมอร์จะรวมตัวกันเกิด Junction point (gel I) และเมื่อปล่อยให้เย็นลงอีก จะเกิดการเกาะกันของ Junction point (gel II) มากขึ้น ทำให้เกิดการแข็งตัวของเจล แสดงดังรูปที่ 2.14 การเติมโลหะไอออนจะมีผลต่อการเกิดเจล เช่น Kappa carrageenan เมื่อเติม K^+ จะเกิดอีลาสติคเจล (Elastic gel) ถ้าเติม Ca^{2+} จะเกิด Rigid gel ส่วน Lota carrageenan เมื่อเติม Ca^{2+} จะเกิดอีลาสติคเจล ถ้าผสมคาร์ราจีแนนชนิด Kappa กับ Lota เข้าด้วยกันจะทำให้มีสมบัติในการเกิดเจลได้มากขึ้นเจลที่ได้มีอีลาสติคเพิ่มขึ้น และเกิด Syneresis น้อยลง และนำไปใช้ประโยชน์ในผลิตภัณฑ์อาหารหลายชนิด เช่น Dessert gels, Whipped topping และ Fluid milk products เป็นต้น

คาร์ราจีแนนทุกชนิดละลายได้ในน้ำร้อน ถ้าเป็นเกลือโซเดียมของคาร์ราจีแนนชนิด Kappa และ Lota จะสามารถละลายได้ในน้ำเย็น ในขณะที่เกลือของไอออนชนิดอื่น ๆ เช่นโพแทสเซียมหรือแคลเซียม ไม่สามารถละลายได้อย่างสมบูรณ์ ส่วนคาร์ราจีแนนชนิด Lambda จะละลายได้ในน้ำเย็นโดยไม่ขึ้นกับชนิดของไอออน ซึ่งอุณหภูมิที่ใช้ในการละลายขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของคาร์ราจีแนนและไอออนที่เกี่ยวข้อง คาร์ราจีแนนชนิด Kappa และ Lota ต้องใช้อุณหภูมิในการละลายมากกว่า $70^{\circ}C$ นอกจากนี้คาร์ราจีแนนทุกชนิดจะไม่ละลายในตัวทำละลายอินทรีย์ แต่สามารถละลายในตัวทำละลายที่ละลายน้ำได้ เช่น แอลกอฮอล์ และพรอพิลีนไกลคอล



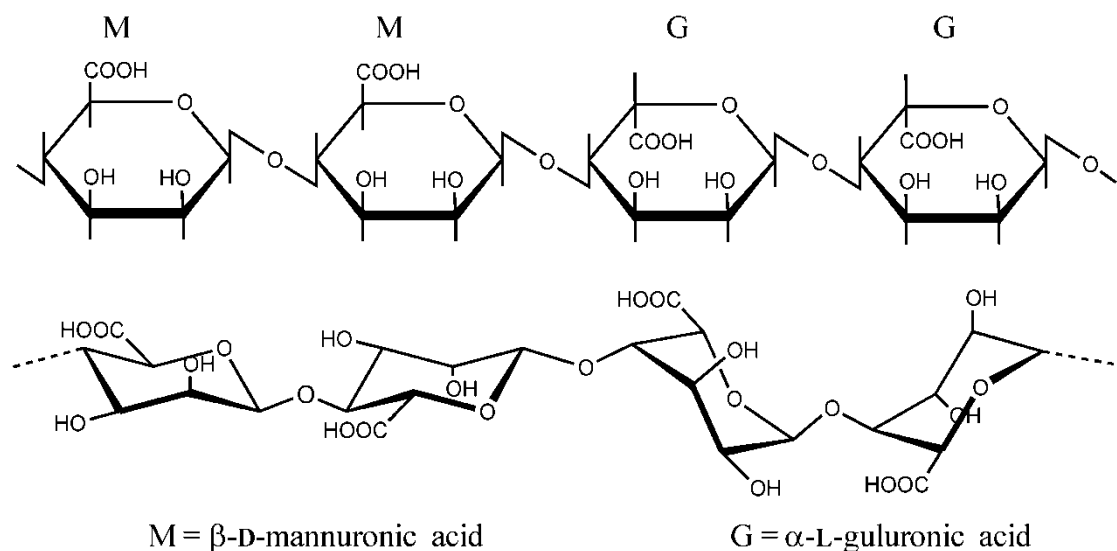
รูปที่ 2.14 กลไกการเกิดเจลของคาร์ราจีแนน [20]

อัลจิเนต (Alginate)

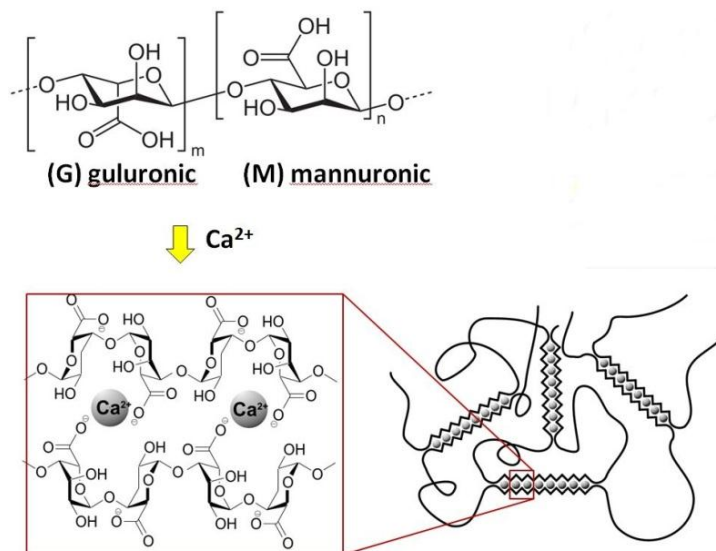
อัลจิเนตหรืออัลจิน เป็นสารที่สกัดได้จากสาหร่ายทะเลสีน้ำตาล (Phaeophyceae) อัลจิเนตเป็นพอลิแซคคาไรด์เชิงเส้นซึ่งประกอบด้วยหน่วยย่อยของมอนอแซคคาไรด์สองตัว คือ 1,4- β -D-mannuronic acid (M) และ 1,4- α -L-guluronic acid (G) ในโมเลกุลประกอบด้วย Homopolymeric regions ของ M และ G ที่เรียกว่า M-blocks และ G-blocks ตามลำดับ และยังมีบางส่วนของโมเลกุลเป็น MG-blocks แสดงดังรูปที่ 2.15 โดยสัดส่วนของพอลิเมอร์ร่วม และโครงสร้างเหล่านี้จะเป็นตัวกำหนดสมบัติของอัลจิเนต เช่น ถ้าพอลิเมอร์มี G ในปริมาณที่สูง เจลจะแข็งเปราะ และทนความร้อนได้ดี แต่ถ้าพอลิเมอร์มีโครงสร้างแบบ M ปริมาณสูงจะเกิดเจลที่อ่อนนุ่ม มีความยืดหยุ่นมากกว่าเจลจากส่วน G และมีสภาวะการเกิดเจลที่กว้างกว่า

อัลจิเนตบางชนิดมีสมบัติเป็นเจล และจะเกิดเจลได้เมื่อทำปฏิกิริยากับ Ca^{2+} โครงสร้างของเจลมีลักษณะคล้ายกล่องไข่ (Egg box) โดยมี Ca^{2+} เกาะอยู่กับสายโซ่พอลิเมอร์ แสดงดังรูปที่ 2.16 สมบัติที่ดีของอัลจิเนตคือ ทำให้เกิด Irreversible gel ในน้ำเย็นเมื่อมี Ca^{2+} รวมอยู่ด้วย

ความสามารถในการละลาย และการอุ้มน้ำ (Water holding capacity) ของอัลจิเนตขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่าง ได้แก่ pH, น้ำหนักโมเลกุล, ความเข้มข้นของไอออนของตัวทำละลาย (Ionic strength) และไอออนที่ปรากฏอยู่ในระบบ โดยทั่วไปอัลจิเนตสามารถดูดซับน้ำได้ดี และอาจใช้เป็นอิมัลซิไฟเออร์ที่ทำให้เกิดความเหนียว



รูปที่ 2.15 โครงสร้างของอัลจิเนต (Alginate) ชนิดต่าง ๆ [22]



รูปที่ 2.16 การเกิดเจลของ Calcium alginate (Egg-box model) [23]

อัลจิเนตถูกนำไปใช้ในผลิตภัณฑ์อาหารหลายชนิดตั้งแต่ปี ค.ศ. 1920 โดยเติมในอาหารกระป๋องบางชนิด ใช้เป็นสารเพิ่มความหนืด สารเพิ่มความคงตัว สารทำให้เกิดเจล และสารยับยั้งการเกิด Syneresis ตัวอย่างเช่น

- Propylene glycol alginate ใช้ในน้ำสลัด (Salad dressing) และเปียร์ เพราะมีความสามารถในการละลายสูงที่ pH ต่ำ
- โซเดียมอัลจิเนตใช้เป็นส่วนผสมในไส้พายมะนาวที่แช่เย็นเพื่อให้เกิดความคงตัวในระหว่าง Freeze-thaw
- ใช้เคลือบผิวชิ้นเนื้อปลาก่อนนำไปแช่เยือกแข็งเพื่อป้องกันไม่ให้เกิด Freeze burn กับชิ้นเนื้อปลา
- ใช้เป็นสารเพิ่มความคงตัวให้กับไอศกรีม, Frozen dessert, Sherbet, Processed cheese และใช้เป็น Alginate gel restructured products เช่น Onion rings และ Shrimp-like fish products

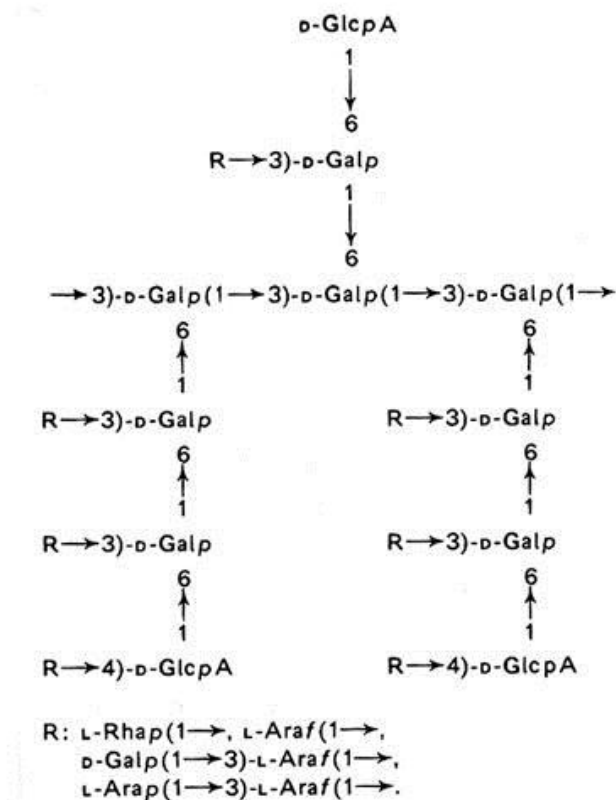
2.2.1.2 กัมจากส่วนต่าง ๆ ของพืช (Botanical source)

กัมธรรมชาติที่ได้จากส่วนต่าง ๆ ของพืช ได้แก่

- ต้น (Plant extrudate) เช่น กัมอะราบิก (Gum arabic), กัมคารายา (Gum karaya)
- เมล็ด (Seed gums) เช่น กัวร์กัม (Guar gum), Locust bean gum
- เนื้อไม้ (Plant tissue) เช่น Larch gum, เพคติน (Pectin)

กัมอะราบิก (Gum arabic)

กัมอะราบิก หรือ กัมอะคาเซีย (Gum acacia) เป็นยางที่ได้จากต้น *Acacia senegal* และ *Acacia seyal* น้ำยางจะไหลเกาะกันเป็นก้อน เมื่อกระทบกับความชื้นจากแสงแดดจะแห้งและแข็งตัว มีลักษณะใสคล้ายแก้ว กัมอะราบิกเป็นพอลิแซคคาไรด์ ประเภท Heteropolysaccharide ที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่และมีโครงสร้างซับซ้อน ซึ่งประกอบด้วยน้ำตาลและอนุพันธ์ของน้ำตาล 4 ชนิด คือ Galactose, Arabinose, L-rhamnose, Glucuronic acid และนอกจากนี้ยังประกอบด้วย กรดอะมิโน ได้แก่ ไฮดรอกซีโพรลีน (Hydroxyproline) และซีรีน (Serine) โครงสร้างโมเลกุลของกัมอะราบิก แสดงดังรูปที่ 2.17 กัมอะราบิกละลายได้ดีในน้ำ และได้สารละลายใสที่มีตั้งแต่สีเหลืองอ่อนจนถึงน้ำตาลส้ม จะให้ความหนืดที่ต่ำ



รูปที่ 2.17 โครงสร้างโมเลกุลของกัมอะราบิก [24]

Glc = Glucose Gal = Galactose Rha = Rhamnose

Ara = Arabinose f = Furanose p = Pyranose

กัมอะราบิกถูกนำมาใช้ประโยชน์ต่าง ๆ เช่น

- สารช่วยให้เกิดอิมัลชันได้ดี

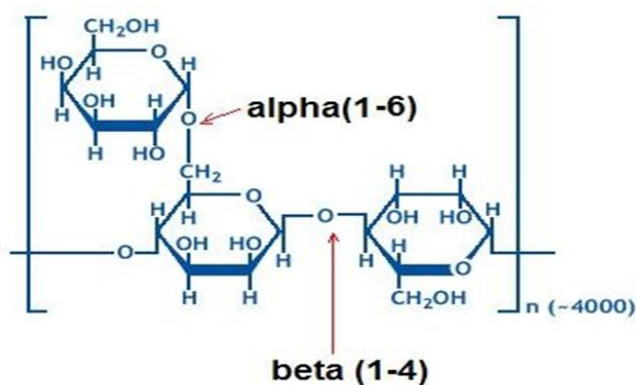
- สารเพิ่มความข้นหนืด (Thickening agent)
- สารเพิ่มความคงตัว (Stabilizing agent) ป้องกันการตกผลึกของน้ำตาล ชะลอการเกิดกลิ่นหืน
- ใช้เป็น Binder ในอุตสาหกรรมสี
- Glazing agent
- Carrier ใช้เพื่อการทำ Flavor encapsulation

กัวร์กัม (Guar gum)

กัวร์กัมได้จากเนื้อในเมล็ด (Endosperm) ของเมล็ดกัวร์ (Cyamopsis tetragonolobus)

กัวร์กัมเป็น Polysaccharide ประเภท Heteropolysaccharide ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ของ galactomannan ประกอบด้วยโมเลกุลของ Manose ต่อกันด้วยพันธะไกลโคไซด์ (Glycosidic bond) ที่ตำแหน่ง เบตา-1,4 และมีกิ่งแขนงของ Galactose ซึ่งต่อกันด้วยพันธะไกลโคไซด์ที่ตำแหน่ง แอลฟา-1,6 แสดงดังรูปที่ 2.18

กัวร์กัมละลายได้ในน้ำเย็นและน้ำร้อน แต่น้ำเย็นจะละลายได้ค่อนข้างยาก กัวร์กัมมีสมบัติเป็น Non-gelling แต่กระจายตัวและอุ้มน้ำได้ดีในน้ำเย็น จึงใช้ทำหน้าที่เป็นสารเพิ่มความหนืดเพิ่มความคงตัว สามารถเกิดอันตรกิริยากับ Xanthan gum ทำให้สารละลายมีความหนืดเพิ่มขึ้น และเมื่อใช้กัวร์กัม ผสมกับ Borate หรือ Glutaraldehyde จะได้ Rubber gels (สารที่มีความหนืดสูงมาก) ความหนืดของสารละลายกัวร์กัมจะขึ้นกับอุณหภูมิ ค่า pH เวลา ความเข้มข้น และขนาดของอนุภาค



รูปที่ 2.18 โครงสร้างของกัวร์กัม [20]

กัวร์กัมถูกนำมาใช้ประโยชน์อย่างแพร่หลาย เช่น

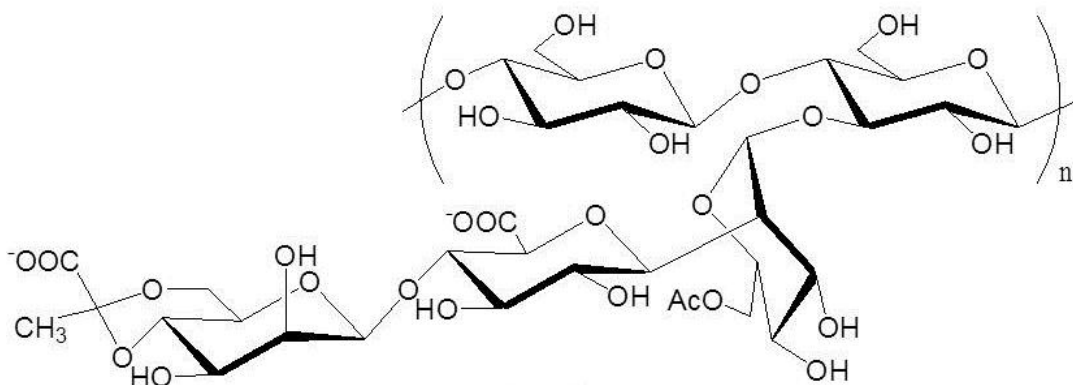
- สารที่ทำให้อิมัลชันคงตัว (Emulsifier)
- สารข้นหนืด (Thickening agent) ในอุตสาหกรรม อาหาร และเครื่องสำอาง
- ใช้เป็นสารเพิ่มความเสถียรในอาหาร เช่น ในไอศกรีม และพวกอาหารแช่แข็ง

2.2.1.3 กัมจากสิ่งมีชีวิตขนาดเล็ก (Microbial gums)

กัมที่มาจากสิ่งมีชีวิตขนาดเล็ก สารที่สกัดได้ คือ Dextrans ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุลอยู่ในช่วง 50,000-100,000 ได้จากการหมักกลูโคสด้วยแบคทีเรีย

แซนแทนกัม (Xanthan gum)

แซนแทนกัมสกัดได้จากเมือก (slime) ที่สร้างโดยแบคทีเรียคือ *Xanthanomonas Campestris* ซึ่งมักพบในกะหล่ำปลี กะหล่ำดอก แซนแทนกัมเป็นพอลิแซคคาไรด์ประเภท Heteropolysaccharide ที่เป็นสายโซ่พอลิเมอร์ของ β -D-glucose มีโครงสร้างคล้ายเซลลูโลส แต่ทุก ๆ 2 โมเลกุลของกลูโคสเชื่อมโยงด้วยกิ่งของไตรแซคคาไรด์ที่เกิดจากน้ำตาล Mannose 2 โมเลกุล และกรดกลูคูโรนิก (Glucuronic acid) 1 โมเลกุล โมเลกุลของ Manose ที่อยู่ติดกับสายโซ่หลักมีเอสเทอร์ของกรดแอซิดิกที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 6 และ mannose ที่ตำแหน่งปลายของไตรแซคคาไรด์มีกรดไพรูวิก (Pyruvic acid) เชื่อมโยงอยู่ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 4 และ 6 โครงสร้างโมเลกุลของแซนแทนกัม แสดงดังรูปที่ 2.19



รูปที่ 2.19 โครงสร้างโมเลกุลของแซนแทนกัม [20]

แซนแทนกัมละลายได้ทั้งในน้ำเย็นและน้ำร้อน ถ้าเติมสารอิเล็กโทรไลต์เล็กน้อยจะทำให้มีการรักษาเสถียรภาพทางความร้อน (Thermal stability) ดีขึ้น และมีความหนืดคงที่ในช่วงอุณหภูมิ -18°C ถึง 80°C และความหนืดคงที่ในช่วง pH 1-11 นอกจากนั้นสารละลายจะให้ความหนืดเป็นแบบ Non-newtonian fluid โดยมีพฤติกรรมเป็นแบบ Shear thinning fluid แซนแทนกัมไม่เกิดเจล เนื่องจากโครงสร้างเป็นกิ่งก้านสาขา (Branching) แต่จะเกิดเจลได้เมื่อใช้ร่วมกับกัมบางชนิด เช่น Locust bean gum และ Guar gum เป็นต้น สารละลายแซนแทนกัมมีสมบัติเป็นซูโดพลาสติก (Pseudoplastic) คือความหนืดของสารละลายจะลดลงเมื่อมีแรงเฉือนเพิ่มขึ้น ซึ่งมีประโยชน์ต่อการใช้งานในอุตสาหกรรม โดยหลัก ๆ แล้ว จะใช้แซนแทนกัมเป็นสารเพิ่มความหนืด สารเพิ่มความคงตัว และทำให้อนุภาคแขวนลอยได้ดี การนำไปใช้ประโยชน์ เช่น

- เป็น thickening agent ทำให้อาหารมีความข้น ความหนืด (viscosity) และทนความร้อนได้สูง
- ทำให้อาหารคงรูป (stabilizer) นำรับประทาน และมีความมันวาว
- โดยมักใช้แทนแทนกัมผสมกับกัวร์กัม (guar gum) เพื่อเพิ่มความหนืด ดีกว่าใช้เดี่ยว
- ใช้ทดแทนไขมัน (fat replacer) ในอาหารแคลอรีต่ำ
- ใช้เป็นสารก่อโฟม (foaming agent)
- ป้องกันการเกิดผลึกน้ำแข็งในอาหารแช่เยือกแข็ง
-

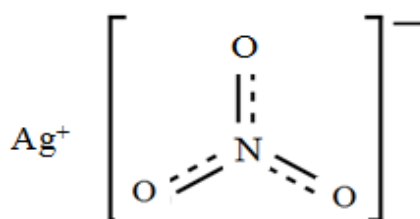
2.3 ระบบเชื่อมโยง

2.3.1 การเชื่อมโยงด้วยประจุ [26]

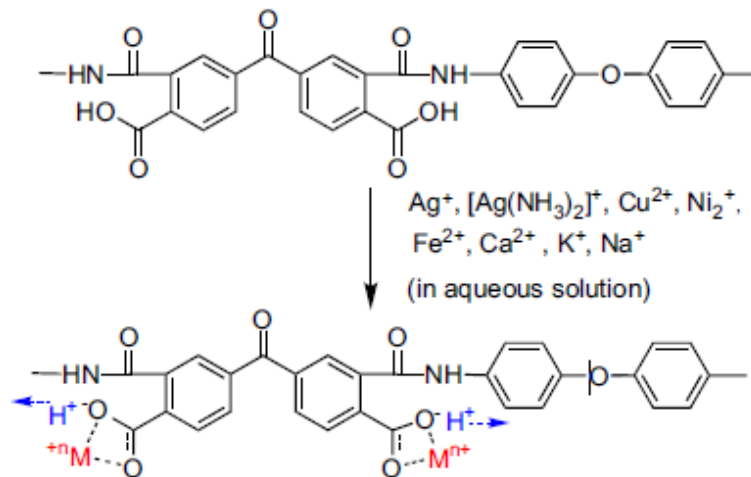
พอลิแซคคาไรด์ในกลุ่มกัมธรรมชาติหลายชนิดมีหมู่คาร์บอกซิเลต ($-\text{COO}^-$) ซึ่งสามารถเชื่อมโยงทางประจุด้วยพันธะไอออนิกได้ โดยการใช้สารเชื่อมโยงแบบโมโนวาเลนต์ เช่น Ag^+ โดยมีการเกิดโคออร์ดิเนชันร่วม [12], ไดวาเลนต์ เช่น Cu^{2+} [7] และ Ca^{2+} [5] หรือแบบไตรวาเลนต์ เช่น Al^{3+} [27] และ Fe^{3+} [28]

2.3.1.1 การเชื่อมโยงประจุแบบโมโนวาเลนต์

การเชื่อมโยงแบบโมโนวาเลนต์สามารถใช้ซิลเวอร์ไนเตรต (Silver nitrate, AgNO_3) แสดงดังรูปที่ 2.20 เป็นสารก่อพันธะเชื่อมโยงได้ เนื่องจากมีงานวิจัยเกี่ยวกับการเติมซิลเวอร์ไอออนลงในพอลิเอมิกแอซิด (Poly(amic acid)) โดยเกิดการแลกเปลี่ยนไอออน (Ion exchange) ได้เป็นซิลเวอร์คาร์บอกซิเลต แสดงดังรูปที่ 2.21



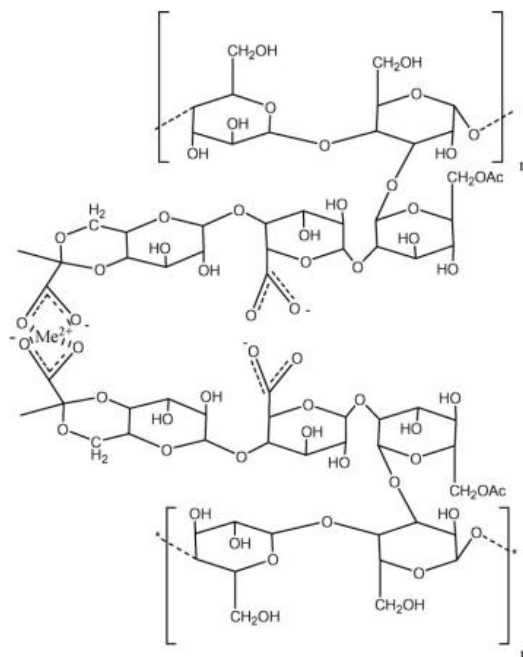
รูปที่ 2.20 สูตรโครงสร้างซิลเวอร์ไนเตรต [29]



รูปที่ 2.21 การแลกเปลี่ยนไอออนของพอลิเอมิกแอซิดกับโลหะไอออน [30]

2.3.1.2 การเชื่อมโยงประจุแบบไดวาเลนต์

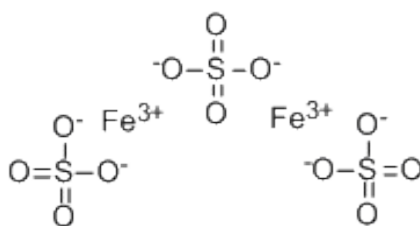
การเชื่อมโยงประจุแบบไดวาเลนต์ที่ใช้แคลเซียมคลอไรด์ (Calcium chloride, CaCl_2) เป็นสารเชื่อมโยง เนื่องจากแคลเซียมคลอไรด์เป็นสารละลายที่ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น ไม่เป็นพิษ จึงนิยมใช้งานกันอย่างแพร่หลาย ซึ่ง D. Bergmann และคณะ [31] ได้เสนอแบบจำลองของการเกิดสารเชิงซ้อนระหว่างแซนแทนกัม และ Divalent cation เช่น Ca^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} และ Pb^{2+} โดยจะเกิดขึ้นที่หมู่คาร์บอกซิเลตของไพรูเวต (Pyruvate unit) แสดงดังรูปที่ 2.22



รูปที่ 2.22 แบบจำลองการเกิดสารเชิงซ้อนระหว่างระหว่างแซนแทนกัม และ Divalent cation [31]

2.3.1.3 การเชื่อมโยงประจุแบบไตรวาเลนต์

เฟอร์ริกซัลเฟต ($\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$) สามารถใช้เป็นสารก่อพันธะเชื่อมโยงได้ โครงสร้างเฟอร์ริกซัลเฟตแสดงดังรูปที่ 2.23 งานวิจัยของ T. Reddy และคณะ [28] ได้เตรียมเม็ดไฮโดรเจล-จากโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลกัวร์กัม โดยมีโลหะไอออนต่าง ๆ เช่น Fe^{3+} , Al^{3+} , Ba^{2+} , Ca^{2+} และ Cu^{2+} เป็นสารก่อพันธะเชื่อมโยง แล้วศึกษาการปลดปล่อย Bovine serum albumin (BSA) ผลการทดลองพบว่าเม็ดเจลที่ใช้สารก่อพันธะเชื่อมโยงแบบไตรวาเลนต์ (Fe^{3+} และ Al^{3+}) มีความสามารถในการปลดปล่อยช้ากว่าเจลที่ใช้สารเชื่อมโยงแบบไดวาเลนต์ (Ba^{2+} , Ca^{2+} และ Cu^{2+})

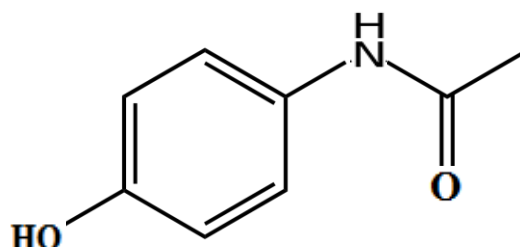


รูปที่ 2.23 สูตรโครงสร้างเฟอร์ริกซัลเฟต [32]

2.4 ยาอะเซตามิโนเฟนหรือพาราเซตามอล

อะเซตามิโนเฟน หรือ พาราเซตามอล เป็นยาแก้ปวดลดไข้ที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย หาซื้อได้ง่าย และมักจะมีติดไว้ประจำบ้าน เป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัยเมื่อใช้อย่างถูกวิธี พาราเซตามอลสามารถบรรเทาปวดจากสาเหตุต่าง ๆ ได้หลากหลาย เช่น ปวดศีรษะ ปวดจากข้อเสื่อม ปวดกล้ามเนื้อ และใช้เป็นยาลดไข้ พาราเซตามอลที่เป็นยาเดี่ยวจะบรรเทาอาการปวดชั้นอ่อนถึงปานกลางเท่านั้น ไม่มีผลต่ออาการปวดชั้นรุนแรง เช่น แผลผ่าตัดใหญ่ หรือมะเร็ง และไม่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ พาราเซตามอลมีหลายรูปแบบ ในรูปแบบรับประทานมีทั้งยาเม็ดและยาน้ำ ที่นิยมรับประทานคือ ยาเม็ดที่มีตัวยาพาราเซตามอล 500 มิลลิกรัมต่อเม็ด โดยทั่วไปในผู้ใหญ่ที่มีน้ำหนักตัว 50 กิโลกรัมขึ้นไป รับประทานได้ครั้งละไม่เกิน 2 เม็ด (1,000 มิลลิกรัม) และวันละไม่เกิน 8 เม็ด (4,000 มิลลิกรัม) โดยเฉพาะสำหรับความปวดหลังการผ่าตัด นอกจากนี้ควรเว้นระยะห่างของมื้อยาอย่างน้อย 4 ชั่วโมง และไม่ควรรีดยาติดต่อกันเกิน 5 วัน หากจำเป็นต้องใช้นานกว่านี้ควรปรึกษาแพทย์ นอกจากนี้ยังต้องระวังการใช้ยาซ้ำซ้อนเมื่อใช้ยาร่วมกับยาสูตรผสมที่มีพาราเซตามอลเป็นส่วนประกอบ ได้แก่ ยาสูตรผสมบรรเทาอาการของโรคหวัด ยาคลายกล้ามเนื้อ เพราะอาจได้รับพาราเซตามอลเกินขนาด 4,000 มิลลิกรัมต่อวัน โดยไม่ได้ตั้งใจ ดังนั้นก่อนรับประทานยาทุกชนิดควรอ่านฉลากให้ละเอียด หรือถ้าไม่แน่ใจให้ปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกรก่อนทุกครั้ง การได้รับยาพาราเซตามอลเกินขนาด ส่วนใหญ่พบว่าเกิดจากการรับประทานอย่างต่อเนื่องโดยไม่ได้ตั้งใจ บ่อยกว่าการตั้งใจกินยาขนาดสูงเพียงครั้งเดียว ซึ่งการได้รับยาพาราเซตามอลเกินขนาดจะส่งพิษต่อดับ อาจมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้องบริเวณด้านขวาบน มีตับโต กดเจ็บ ถ้าตรวจเลือดอาจพบค่าที่บ่งว่าการทำงานของตับผิดปกติ ถ้าตับถูกทำลายมากขึ้น อาจพบอาการของตับวายเฉียบพลัน ได้แก่ ตัวเหลือง

ตาเหลือง สับสน ซึม ถ้าไม่ได้รับการรักษาอย่างทันท่วงทีอาจเสียชีวิตได้ และที่สำคัญ ไม่ควรดื่มสุราหรือรับประทานยาบางชนิด เช่น ยาด้านวัณโรค ยาแก้น้ชักร่วมกับการรับประทานยาพาราเซตามอล เพราะอาจทำให้พิษต่อตับของยาพาราเซตามอลเพิ่มขึ้น



รูปที่ 2.24 โครงสร้างยาอะเซตามิโนเฟน [33]

2.5 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

Z. Shan และคณะ 2013 [34] ได้สังเคราะห์เม็ดไฮโดรเจลจากแคลเซียมอัลจิเนตและแซนแทนกัม โดยมีซิลิกาเป็นตัวช่วยเสริมแรง เพื่อใช้เป็นตัวดูดซับโลหะจากแหล่งน้ำเสีย ซิลิกาจะทำปฏิกิริยาควบแน่นในโครงร่างตาข่ายของไฮโดรเจลผสมระหว่างแคลเซียมอัลจิเนตและแซนแทนกัม ผลการตรวจวัดด้วยเทคนิค SEM พบว่าซิลิกากระจายตัวในโครงสร้างเม็ดไฮโดรเจลที่ดี และมีผลการตรวจสอบการดูดซับโลหะ แสดงให้เห็นว่าเม็ดไฮโดรเจลสามารถดูดซับโลหะได้ดี

M. George. และ Abraham, T.E. (2007) [7] สังเคราะห์ไฮโดรเจลจากอัลจิเนตและ กัวร์กัม ที่มีความว่องไวต่อค่า pH ที่เปลี่ยนแปลง โดยใช้กลูตารอลดีไฮด์ความเข้มข้น 0.25, 0.3, 0.4 และ 0.5% โดยน้ำหนัก เป็นสารเชื่อมโยง ซึ่งจะเชื่อมโยงระหว่างหมู่ไฮดรอกซิลของสารตั้งต้นทั้งสองเข้าด้วยกัน ไฮโดรเจลที่ได้ถูกนำมาทำเป็นเม็ด โดยหยดสารละลายผสมของอัลจิเนตและกัวร์กัมลงในสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ความเข้มข้น 0.5 โมลาร์ เมื่อล้างและทำเม็ดไฮโดรเจลให้แห้งแล้วนำไปทดสอบการบวมตัวในสารละลายที่มีค่า pH 1.2 และ 7.4 การบวมตัวของไฮโดรเจลขึ้นกับความเข้มข้นของกลูตารอลดีไฮด์ อัตราส่วนระหว่างอัลจิเนตต่อกัวร์กัม และค่า pH จากการศึกษ พบว่าไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงด้วยกลูตารอลดีไฮด์เข้มข้น 0.3% โดยน้ำหนัก มีการบวมตัวดีที่สุดใน pH 1.2 และ 7.4 แต่อัตราส่วนระหว่างอัลจิเนตต่อกัวร์กัมที่บวมตัวดีที่สุุดขึ้นกับค่า pH ของสารละลาย

J.B. Xu และคณะ 2003 [8] เตรียมฟิล์มไฮโดรเจลที่ผสมระหว่างอัลจิเนตและคาร์ราจีแนน เพื่อใช้เป็นสารเคลือบ โดยมี Water Soluble Carbodiimide (WSC) เป็นสารเชื่อมโยง จากการทดลองได้มีการทดสอบหาอัตราส่วนที่เหมาะสมของฟิล์ม ศึกษาพฤติกรรม การบวมตัว และทดสอบด้วย SEM, X-ray diffraction และ FTIR Spectroscopy พบว่าสถานะของฟิล์มที่สัดส่วนของคาร์ราจีแนนความเข้มข้น 20% และเชื่อมโยงด้วย WSC ที่มีความเข้มข้น 120 mM เป็นสารเคลือบได้ดีที่สุด

C.K. Kuo และคณะ 2001 [35] ศึกษาอัตราการเกิดเจล และสมบัติเชิงกลของไฮโดรเจลที่ได้จากอัลจินต มีการเชื่อมโยงด้วย CaCl_2 และ CaCO_3 พบว่า CaCl_2 มีอัตราการเกิดเจลที่ควบคุมได้ยากไม่สม่ำเสมอ เนื่องจากเกิดเจลเร็วทำให้เกิดการเชื่อมโยงไม่เท่ากัน ส่วน CaCO_3 มีการกระจายตัวต่ำมากในน้ำบริสุทธิ์ ช่วยทำให้เกิดการกระจายตัวสม่ำเสมอ ทำให้เจลที่ได้เป็นเนื้อเดียวกัน

S. Mandal และคณะ 2010 [36] ได้สังเคราะห์ฟิล์มไฮโดรเจลจากพอลิอะคริลาไมด์กราฟท์ด้วยโซเดียมอัลจินต (PAAm-g-SAL) และโซเดียมอัลจินต (SAL) เชื่อมโยงด้วยแคลเซียมไอออน (Ca^{2+}) ที่อุณหภูมิ 60°C ผ่าน Ionotropic gelation process ทำการทดสอบการปลดปล่อยตัวยาใน Acidic solution (pH 1.2) และ Phosphate Buffer solution (pH 6.8) จากการทดสอบ พบว่า อัตราส่วนของ โคพอลิเมอร์ต่อโซเดียมอัลจินตเพิ่มขึ้น ทำให้การปลดปล่อยของตัวยาลดลง

A.R. Dezfuli และคณะ 2012 [37] สังเคราะห์แผ่นฟิล์มไฮโดรเจลที่ใช้กับผิวหนัง Metoprolol Tartrate (MT) โดยใช้โซเดียมอัลจินตและแซนแทนกัม ซึ่งได้ศึกษา FTIR และ DSC เพื่อประเมินการทำงานร่วมกันระหว่างตัวยาและพอลิเมอร์ ทำการประเมินลักษณะทางกายภาพ ความหนา น้ำหนักที่แน่นอน ร้อยละการดูดซับความชื้น ความแข็งแรงดึง SEM analysis ปริมาณตัวยาที่แน่นอน พบว่าฟิล์มที่ได้มีสมบัติเชิงกลที่ดีและเข้ากันได้ดีขึ้นเมื่อมีอัลจินตมากกว่า 30% ในสูตร เพราะอัลจินต มี α -L-gulonic acid ซึ่งเกิดปฏิกิริยากับแซนแทนกัมได้ดี ซึ่งจะเห็นได้จากผลการทดลอง จากภาพ SEM แสดงให้เห็นถึงการกระจายตัวเป็นเนื้อเดียวกัน จากการศึกษา FTIR และ DSC ยืนยันว่าไม่เกิดอันตรกิริยาระหว่างตัวยาและพอลิเมอร์ จึงสรุปได้ว่า ฟิล์มสูตรที่พัฒนาแล้วมีศักยภาพที่ดีสำหรับการส่งตัวยาไปยังผิวหนังและช่วยรักษาระดับความเข้มข้นของพลาสมาไว้ได้

N. Rajesh และคณะ 2010 [38] เตรียม Transdermal films ที่มีการเติม Ketoprofen (KF) ลงไป โดยใช้โซเดียมอัลจินตและแซนแทนกัมที่มีสูตรแตกต่างกันโดยผสมผสานในอัตราส่วน 10:0, 8:2, 6:4, 4:6 และ 2:8 (%w/w) ทดลองโดยเคลือบฟิล์มยาลงบนตัวหนูแล้วดูอัตราการซึมผ่านของ KF ลงบนผิว เมื่อเทียบกับฟิล์มธรรมดา พบว่าใช้ได้ดีและมีประสิทธิภาพที่ดีขึ้น โดยยืนยันจาก FTIR และ DSC และจากผลการทดลองฟิล์มสูตร F3 (3% เมนทอล) มีประสิทธิภาพสูงที่สุด เพราะในการศึกษาเผยให้เห็นว่าร่างกายของสัตว์ทดลองมีการต่อต้านการอักเสบเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับฟิล์มธรรมดาที่ไม่มีเมนทอล

D. Bilaonovic และคณะ 2015 [39] ได้ศึกษาการเชื่อมโยงของแซนแทนกัมกับสารประกอบอื่น ๆ ด้วยกลีเซอรอล พบว่าในสภาวะไม่มีน้ำหรือน้ำน้อย หมูไฮดรอกซิลของกลีเซอรอลจะทำปฏิกิริยากับหมู่ฟังก์ชันของแซนแทนกัม ทำให้เกิดการเชื่อมโยงกันเกิดเป็น Glycerol crosslinked xanthan (GCX) ซึ่งน้ำที่เกิดขึ้นระหว่างการเชื่อมโยงนั้นจะเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาที่ทำให้เกิดการคลายสายโซ่ Double-helix ของแซนแทนกัม ทำให้เกิดหมู่ฟังก์ชันทั้งที่บริเวณโซ่หลักและโซ่กิ่ง จึงเกิดการเชื่อมโยงดีขึ้นและสามารถเชื่อมโยงกับกลีเซอรอลได้

M.S. Kim และคณะ [40] สังเคราะห์ไฮโดรเจลจากอัลจินตและคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสที่เชื่อมโยงด้วยเฟอร์ริกไอออน (Fe^{3+}) เพื่อใช้เป็นตัวนำส่งโปรตีนอัลบูมิน (Albumin) โดยการใช้สารละลายของอัลจินตต่อคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสในอัตราส่วนที่ต่างกัน หยดลงในสารละลายเฟอร์ริกคลอไรด์ จากการศึกษาพฤติกรรมการบวมตัวและการปลดปล่อยโปรตีนอัลบูมินที่สภาวะต่าง ๆ คือ pH 1.2, 4.5 และ 7.4 พบว่าเม็ดเจลที่เชื่อมโยงด้วยเฟอร์ริกไอออนสามารถบวมตัวและปลดปล่อยอัลบูมินในสภาวะเบสได้ดีกว่าในสภาวะกรด เนื่องจากในสภาวะกรดจะเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างหมู่คาร์บอกซิลิก ($-COOH$) และหมู่ไฮดรอกซิล ($-OH$) จึงบวมตัวและปลดปล่อยอัลบูมินได้ไม่ดี

จากงานวิจัยที่ผ่านมาได้มีการศึกษาไฮโดรเจลจากอัลจินตกับพอลิเมอร์ชนิดต่าง ๆ มากมาย รวมทั้งแซนแทนกัม โดยศึกษาการใช้สารเชื่อมโยงประเภทประจุ เนื่องจากการใช้สารเชื่อมโยงทางเคมีอาจส่งผลต่อความเป็นพิษต่อเซลล์ เมื่อนำมาใช้ในด้านการปลดปล่อย ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงศึกษาการเตรียมฟิล์มไฮโดรเจลจากอัลจินตและแซนแทนกัมโดยมีการเชื่อมโยงด้วยประจุในหลายรูปแบบและศึกษาพฤติกรรมการบวมตัวและการปลดปล่อยยาโดยใช้ยาอะเซตามิโนเฟนเป็นยาต้นแบบ

บทที่ 3

การดำเนินงานวิจัย

3.1 สารเคมี

1. โซเดียมอัลจิเนต (Sodium alginate, A ; M_w 1,296,172 Daltons) เกรดวิเคราะห์ บริษัท Acros Organics Co.,Ltd.
2. แซนแทนกัม (Xanthan gum , X) บริษัท รวมเคมี จำกัด เกรดอาหาร
3. แคลเซียมคลอไรด์ ($CaCl_2$) เกรดวิเคราะห์ บริษัท เมอร์ค จำกัด
4. กรดอะซิติก (CH_3COOH) เกรดวิเคราะห์ บริษัท Carlo Erba Reagents จำกัด
5. กรดไฮโดรคลอริก (HCl) 37% เกรดวิเคราะห์ บริษัท Carlo erba.,Ltd
6. โซเดียมคลอไรด์ (NaCl) เกรดวิเคราะห์ บริษัท Loba chemie Co.,Ltd
7. ซิงค์ซัลเฟต ($ZnSO_4$) เกรดวิเคราะห์
8. ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ซาลีน (Phosphate buffered saline, PBS) บริษัท VR bioscience Co.,Ltd.
9. น้ำกลั่น

3.2 อุปกรณ์และเครื่องมือ

1. เครื่องแก้ว
2. จานเพาะเชื้อ
3. เครื่องปั่นกวนแม่เหล็กพร้อมให้ความร้อน บริษัท IKA จำกัด รุ่น HS-7
4. เครื่องชั่งน้ำหนักอย่างละเอียด 4 ตำแหน่ง บริษัท Denver Instrument จำกัด รุ่น SI-234
5. ตู้อบ บริษัท Memmert จำกัด รุ่น UN55
6. ไมโครมิเตอร์ บริษัท Mitutoyo Europe GmbH รุ่น PK-0505SUE
7. อ่างควบคุมอุณหภูมิ บริษัท Thermo Fisher Scientific Co., Ltd., รุ่น Isotemp
8. แท่งแม่เหล็กคนสาร
9. Desiccator
10. กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (SEM)บริษัท LEO Electron Microscopy Ltd., รุ่น LEO1455VP
11. เครื่อง Fourier Transform Infrared Spectrometer (FT-IR) บริษัท SHIMADZU รุ่น IRTracer-100
12. เครื่องทดสอบบอเนกประสงค์ บริษัท Lloyd Instruments Ltd., รุ่น LR5K
13. เครื่อง UV-Vis spectrophotometer บริษัท Labtech Engineering Co., Ltd., รุ่น Model Genesys los UV-Vis

14. เครื่องอัดไฮโดรลิก บริษัท Sang Thai Intertrade Co., รุ่น BP1201

3.3 ขั้นตอนการเตรียมสารละลาย

3.3.1 การเตรียมสารละลายอัลจินต ความเข้มข้น 1%

ชั่งอัลจินต 1 กรัม ละลายในน้ำกลั่น 99 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส โดยปั่นกวนเป็นเวลา 24 ชั่วโมง

3.3.2 การเตรียมสารละลายแซนแทนกัม ความเข้มข้น 1%

ชั่งแซนแทนกัม 1 กรัม ละลายในน้ำกลั่น 99 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส โดยปั่นกวนเป็นเวลา 24 ชั่วโมง

3.3.3 การเตรียมสารละลายแคลเซียมคลอไรด์

1. ชั่งแคลเซียมคลอไรด์ 0.2940 และ 7.35 กรัม
2. ละลายในน้ำกลั่น เกล่งในขวดวัดปริมาตร 100 มิลลิลิตร และปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่น
3. จะได้สารละลายแคลเซียมคลอไรด์ที่มีความเข้มข้น 0.02 และ 0.5 โมลาร์ตามลำดับ

3.3.4 การเตรียมสารละลายซิงค์ซัลเฟต

1. ชั่งซิงค์ซัลเฟต 0.2875, 0.5750 และ 0.8626 กรัม
2. ละลายในน้ำกลั่น เกล่งในขวดวัดปริมาตร 100 มิลลิลิตร และปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่น
3. จะได้สารละลายแคลเซียมคลอไรด์ที่มีความเข้มข้น 0.01, 0.02 และ 0.03 โมลาร์ตามลำดับ

3.3.5 การเตรียมสารละลายสถานะจำลองกรดในกระเพาะอาหาร (Simulated gastric fluid : SGF, pH 1.2)

1. ปิเปตกรดไฮโดรคลอริกเข้มข้น 37% ปริมาตร 7 มิลลิลิตร
2. เกล่งในโซเดียมคลอไรด์ 2 กรัม
3. เกล่งในขวดวัดปริมาตรขนาด 1000 มิลลิลิตร และปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่น

3.3.6 การเตรียมสารละลายสถานะจำลองลำไส้เล็ก (Phosphate buffer solution : PBS, pH 7.4)

1. นำ PBS 1 tablet
2. ละลายในน้ำกลั่น เกล่งขวดวัดปริมาตรขนาด 1000 มิลลิลิตร และปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่น

3.4 การเตรียมฟิล์มไฮโดรเจล

3.4.1 การเตรียมฟิล์มไฮโดรเจลแบบไม่เชื่อมโยง

1. เตรียมสารละลายอัลจินตและสารละลายแซนแทนกัม ตามตารางที่ 3.1
2. ปั่นกวนสารละลายให้เข้ากันเป็นเวลา 3 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส
3. เทสารละลายลงในจานเพาะเชื้อปริมาตร 50 กรัม ที่งไว้ที่อุณหภูมิห้องเพื่อกำจัดฟอง
4. นำไปอบที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 48 ชั่วโมง
5. จะได้ฟิล์มสูตรที่ 1, 10 และ 15 ในตารางที่ 3.1

ตารางที่ 3.1 องค์ประกอบของฟิล์มไฮโดรเจลระหว่างสารละลายอัลจินต (A) และสารละลายแซนแทนกัม (X) ที่เชื่อมโยงด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ และซิงค์ซัลเฟต

ลำดับ	ตัวอย่าง	A(%)	X(%)	จุ่มใน CaCl 0.5 M	CaCl ₂ 0.02M	ZnSO ₄ (M)
1	A95X5	95	5	-	-	-
2	A95X5Ca1	95	5	√	-	-
3	A95X5Ca2	95	5	√	√	-
4	A95X5Ca1Zn3	95	5	√	-	0.03
5	A95X5Ca2Zn3	95	5	√	√	0.03
6	A95X5Ca1Zn2	95	5	√	-	0.02
7	A95X5Ca2Zn2	95	5	√	√	0.02
8	A95X5Ca1Zn1	95	5	√	-	0.01
9	A95X5Ca2Zn1	95	5	√	√	0.01
10	A90X10	90	10	-	-	-
11	A90X10Ca1	90	10	√	-	-
12	A90X10Ca2	90	10	√	√	-
13	A90X10Ca1Zn3	90	10	√	-	0.03
14	A90X10Ca2Zn3	90	10	√	√	0.03
15	A80X20	80	20	-	-	-
16	A80X20Ca1	80	20	√	-	-
17	A80X20Ca2	80	20	√	√	-
18	A80X20Ca1Zn3	80	20	√	-	0.03
19	A80X20Ca2Zn3	80	20	√	√	0.03

โดยสัญลักษณ์ของสูตรไฮโดรเจลแสดงดังนี้

- A95X5Ca2Zn3 คือฟิล์มไฮโดรเจลที่มีอัตราส่วนโดยน้ำหนักของสารละลายอัลจินตต่อสารละลายแซนแทนกัม 95:5 ใส่สารละลายแคลเซียมคลอไรด์ความเข้มข้น 0.02 โมลาร์ ปริมาตร 20 มิลลิลิตร จุ่มในสารเชื่อมโยงแคลเซียมคลอไรด์เข้มข้น 5 โมลาร์ และนำมาจุ่มในสารละลายซิงค์ซัลเฟต 0.03 โมลาร์
- A80X20Ca1 คือฟิล์มไฮโดรเจลที่มีอัตราส่วนโดยน้ำหนักของสารละลายอัลจินตต่อสารละลายแซนแทนกัม 80:20 จุ่มในสารเชื่อมโยงแคลเซียมคลอไรด์เข้มข้น 5 โมลาร์
- สำหรับไฮโดรเจลสูตรอื่น ๆ ใช้สัญลักษณ์ในลักษณะเดียวกัน

3.4.2 การเตรียมฟิล์มไฮโดรเจลเชื่อมโยงแบบที่หนึ่ง

1. นำสูตรฟิล์มไฮโดรเจลที่เตรียมได้จากข้อ 3.4.1 (ความหนา 60 ± 5 ไมครอน ตัดเป็นรูปสี่เหลี่ยมจัตุรัสขนาด $2 \times 2 \text{ cm}^2$)
2. จุ่มลงในสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ ความเข้มข้น 0.5 โมลาร์ เป็นเวลา 30 นาที
3. นำฟิล์มไฮโดรเจลที่ได้ไปล้างสารตั้งต้นที่ตกค้าง โดยแช่ในน้ำกลั่น 30 วินาที
4. นำฟิล์มไฮโดรเจลที่ล้างแล้วไปอบให้แห้งที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส จนฟิล์มแห้ง
5. จะได้ฟิล์มในสูตรที่ 2, 11 และ 16 ในตารางที่ 3.1

3.4.3 การเตรียมฟิล์มไฮโดรเจลเชื่อมโยงแบบที่สอง

1. ชั่งสารละลายอัลจินตและสารละลายแซนแทนกัม ตามตารางที่ 3.1
2. ปั่นกวนสารละลายให้เข้ากันเป็นเวลา 3 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส
3. เติมสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ ความเข้มข้น 0.02 โมลาร์ ปริมาตร 20 มิลลิลิตร ลงใน สารละลาย ปั่นกวนต่อเป็นเวลา 30 นาที ที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส
4. เทสารละลายลงในจานเพาะเชื้อปริมาตร 50 กรัม ทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเพื่อกำจัดฟอง
5. นำไปอบที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 48 ชั่วโมง
6. จุ่มลงในสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ ความเข้มข้น 0.5 โมลาร์ เป็นเวลา 30 นาที
7. นำฟิล์มไฮโดรเจลที่ได้ไปล้างสารตั้งต้นที่ตกค้าง โดยแช่ในน้ำกลั่น 30 วินาที
8. นำฟิล์มไฮโดรเจลที่ล้างแล้วไปอบให้แห้งที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส จนฟิล์มแห้ง
9. จะได้ฟิล์มในสูตรที่ 3, 12 และ 17 ในตารางที่ 3.1

3.4.4 การเตรียมฟิล์มไฮโดรเจลแบบเชื่อมโยงสองระบบ

1. นำฟิล์มจากข้อที่ 3.4.2 และ 3.4.3 จุ่มลงในสารละลายซิงค์ซัลเฟตความเข้มข้น 0.01, 0.02 และ 0.03 โมลาร์ เป็นเวลา 30 นาที
2. นำฟิล์มไฮโดรเจลที่ได้ไปล้างสารตั้งต้นที่ตกค้าง โดยแช่ในน้ำกลั่น 30 วินาที

3. นำฟิล์มไฮโดรเจลที่ล้างแล้วไปอบให้แห้งที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส จนฟิล์มแห้ง
4. กรณีนำฟิล์มมาจากข้อ 3.4.2 จะได้ฟิล์มสูตรที่ 4, 6, 8, 13 และ 18 กรณีนำฟิล์มมาจากข้อ 3.4.3 จะได้ฟิล์มสูตรที่ 5, 7, 9, 14 และ 19

3.5 การทดสอบ

3.5.1 การทดสอบพฤติกรรมการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลในน้ำกลั่นและสารละลาย

1. ชั่งน้ำหนักฟิล์มไฮโดรเจลที่แห้ง จากข้อ 3.4 (ทศนิยม 4 ตำแหน่ง)
2. แช่ฟิล์มไฮโดรเจลในน้ำกลั่น และสารละลายต่าง ๆ ที่อุณหภูมิห้อง 25 ± 2 องศาเซลเซียส และอุณหภูมิ 37 ± 2 องศาเซลเซียส ดังนี้
 - น้ำกลั่น อุณหภูมิ 25 และ 37 °C
 - สารละลาย SGF pH 1.2 อุณหภูมิ 37 °C
 - สารละลาย PBS pH 7.4 อุณหภูมิ 37 °C
3. นำฟิล์มขึ้นมาจากสารละลาย แล้วซับให้แห้งก่อนชั่งน้ำหนัก ที่เวลาต่าง ๆ ดังต่อไปนี้ 1, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480 นาที และ 24 ชั่วโมง

4. คำนวณหาจำนวนเท่าของการบวมตัว โดยใช้สูตร

$$\text{เปอร์เซ็นต์ของการบวมตัว} = \frac{\text{น้ำหนักของเจลที่บวมตัว} - \text{น้ำหนักของเจลแห้ง}}{\text{น้ำหนักของเจลแห้ง}} \times 100$$

5. แต่ละสูตรทำซ้ำ 3 ซ้ำงาน

3.5.2 การทดสอบหาปริมาณของแข็งคงเหลือ

1. ชั่งน้ำหนักฟิล์มไฮโดรเจล จากข้อ 3.4 (ทศนิยม 4 ตำแหน่ง)
 2. แช่ฟิล์มไฮโดรเจลสารละลายต่าง ๆ ดังนี้
 - น้ำกลั่นที่อุณหภูมิ 37 °C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง
 - สารละลาย SGF pH 1.2 อุณหภูมิ 37 °C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง
 - สารละลาย PBS pH 7.4 อุณหภูมิ 37 °C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง
 3. นำฟิล์มไฮโดรเจลที่ได้ไปอบให้แห้ง
 4. ชั่งน้ำหนักฟิล์มไฮโดรเจล
 5. คำนวณหาเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือโดยใช้สูตร
- $$\text{เปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือ} = \frac{\text{น้ำหนักของฟิล์มไฮโดรเจลที่อบแห้งแล้ว}}{\text{น้ำหนักของฟิล์มไฮโดรเจลเริ่มต้น}} \times 100\%$$
6. แต่ละสูตรทำซ้ำ 3 ซ้ำงาน

3.5.3 การทดสอบพฤติกรรมการบวมตัวของเจลในสารละลายจำลองสภาวะกระบวนการย่อยอาหาร

1. ตัดฟิล์มไฮโดรเจลสุตรที่เลือกจากหัวข้อ 3.4 โดยพิจารณาฟิล์มสุตรที่มีปริมาณของแข็งคงเหลือมากและมีระยะเวลาการบวมตัวนาน (ความหนา 60 ± 5 ไมครอน) เป็นรูปสี่เหลี่ยมจัตุรัสขนาด $2 \times 2 \text{ cm}^2$

2. ชั่งน้ำหนักฟิล์มไฮโดรเจล (ทศนิยม 4 ตำแหน่ง)

3. แช่ฟิล์มไฮโดรเจลลงใน

- สารละลาย PBS ที่อุณหภูมิ $37 \text{ }^\circ\text{C}$ ปริมาตร 50 มิลลิลิตร

- สารละลาย SGF ที่อุณหภูมิ $37 \text{ }^\circ\text{C}$ ปริมาตร 50 มิลลิลิตร

- สารละลาย SGF ที่อุณหภูมิ $37 \text{ }^\circ\text{C}$ ปริมาตร 50 มิลลิลิตร 2 ชั่วโมงต่อด้วย

สารละลาย PBS ที่อุณหภูมิ $37 \text{ }^\circ\text{C}$ ปริมาตร 50 มิลลิลิตร 6 ชั่วโมง

4. นำขึ้นมาทุก 5 นาที เป็นเวลา 30 นาที หลังจากนั้นนำขึ้นมาที่เวลา 40, 50, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480 นาที และทุก ๆ เวลา 24 ชั่วโมง แล้วชั่งน้ำหนักก่อนนำไปชั่งน้ำหนัก

5. คำนวณหาการบวมตัวตามข้อที่ 3.5.1

6. แต่ละสุตรทำซ้ำ 3 ซ้ำงาน

3.5.4 การทดสอบสมบัติเชิงกล

ทดสอบสมบัติเชิงกลของฟิล์มไฮโดรเจล ที่สภาวะ fully hydrated (แช่ในน้ำกลั่น 24 ชั่วโมง) ก่อนนำมาทดสอบ ด้วยเครื่องทดสอบอเนกประสงค์ตามมาตรฐาน ASTM D-882 [41] ที่มีสภาวะในการวิเคราะห์ ดังนี้

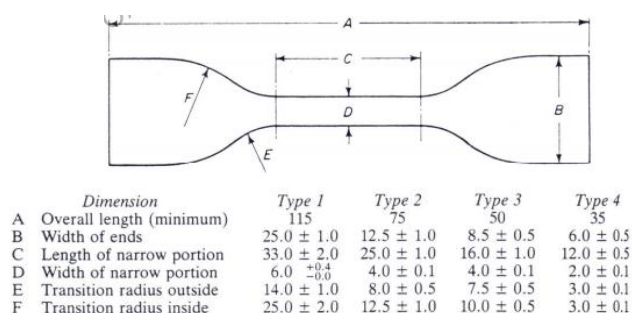
ลักษณะชิ้นงาน : รูปดัมเบลล์ ประเภท 2

อัตราเร็วในการดึง : 50 mm/min

Load cell : 100 N

ความยาวระยะจับชิ้นงาน (Gauge length) : 25 mm

จำนวนชิ้นงาน : 5 ชิ้นงาน



รูปที่ 3.1 ชิ้นงานตัวอย่างรูปดัมเบลล์

ค่าความแข็งแรงดึงสูงสุด ค่ามอดูลัสของยัง และร้อยละการดึงยืด ณ จุดขาด สามารถคำนวณได้จากสมการต่อไปนี้

$$\text{ความแข็งแรงดึงสูงสุด (Stress at maximum load)} = \frac{F}{A}$$

$$\text{มอดูลัสของยัง (Young's modulus)} = \frac{\Delta \text{ความเค้น (Stress)}}{\Delta \text{ความเครียด (Strain)}}$$

(ที่ค่าเปอร์เซ็นต์ความเครียดในช่วง 1-2%)

$$\text{ร้อยละการดึงยืด ณ จุดขาด (%Elongation at break)} = \frac{l-l_0}{l_0} \times 100$$

เมื่อ F = แรงดึงยืดขึ้นงาน ณ จุดขาด
 A = พื้นที่หน้าตัดของชิ้นงานตัวอย่าง (mm^2)
 l = ระยะห่างระหว่างหัวจับชิ้นงานหลังทำการดึงชิ้นงานตัวอย่าง ณ จุดขาด
 l_0 = ระยะห่างระหว่างหัวจับชิ้นงานก่อนดึงชิ้นงาน (Gauge length) เท่ากับ 30 mm

3.5.5 การทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์ด้วยเทคนิค MTT assay

1.เตรียมเซลล์ไลน์ Vero ในอาหาร DMEM เสริมด้วย 10% FBS โดยเพาะเลี้ยงในขวดเพาะเลี้ยงขนาด 25 ตารางเซนติเมตร

2.เตรียม Stock สารตัวอย่างที่ใช้ทดสอบ โดยกรองด้วยแผ่นกรองที่มีช่องผ่านขนาด 0.2 ไมโครเมตร และใส่ขวดแก้วที่ปลอดเชื้อ หุ้มขวดแก้วด้วยแผ่นอะลูมิเนียมฟอยล์ (Aluminium foil) เพื่อป้องกันแสง

3.เตรียมสารตัวอย่างความเข้มข้นสูงสุด 1,000 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (กรณีฟิล์มละลายหมด) ในสารละลาย PBS

4.ปลูกเซลล์ไลน์ Vero จำนวน 5×10^4 เซลล์ต่อมิลลิลิตร ลงในงานเพาะเลี้ยงชนิด 96 หลุม (96-well plate) ปริมาตร 100 ไมโครลิตรต่อหลุม นำงานเพาะเลี้ยงที่ปลูกเซลล์แล้ว บ่มที่อุณหภูมิ 37°C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง เซลล์จะเจริญเติบโตบริเวณก้นหลุม

5.นำงานเพาะเลี้ยงเซลล์ออกจากตู้บ่ม ดูอาหารออกจากหลุมให้หมด แล้วเติมสารตัวอย่างความเข้มข้นที่กำหนด (กลุ่มควบคุมเป็นเซลล์ปกติ ซึ่งเพาะเลี้ยงในอาหาร DMEM) ปริมาตร 100 ไมโครลิตรต่อหลุม นำไปบ่มที่อุณหภูมิ 37°C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง

6.เมื่อบ่มเซลล์ในสารตัวอย่างครบ 24 ชั่วโมง ดูดสารละลาย MTT ความเข้มข้น 5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ใส่ลงไปในแต่ละหลุมที่ทดสอบ ปริมาตร 10 ไมโครลิตรต่อหลุม นำไปบ่มที่อุณหภูมิ 37°C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง สารละลาย MTT จะเข้าไปในไมโทคอนเดรียของเซลล์ที่มีชีวิต และถูกรีดิวซ์ให้อยู่ในรูปของผลึกฟอร์มazan ซึ่งเป็นผลึกสีม่วงไม่ละลายน้ำ

7.จากนั้นดูดสารละลาย MTT ทิ้ง แล้วเติมสารละลาย DMSO:10% SDS อัตราส่วน 9:1 ปริมาตร 150 ไมโครลิตรต่อหลุม เพื่อละลายผลึกฟอร์มazan จะได้สารละลายสีม่วง

8. นำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่องไมโครโตเตอร์ เพลท รีดเดอร์ ที่ความยาวคลื่นของแผ่นกรองแสงเท่ากับ 570 นาโนเมตร

9. คำนวณหาค่า %Cytotoxicity ของแต่ละความเข้มข้นดังนี้

$$\%Cytotoxicity = [(A-B) / A] \times 100$$

เมื่อ A = ค่าการดูดกลืนแสงของหลุมควบคุม (หลุมที่มีเซลล์ในอาหารเพาะเลี้ยง)

B = ค่าการดูดกลืนแสงของหลุมที่มีเซลล์ในสารตัวอย่างแต่ละความเข้มข้น

10. ถ้า %Cytotoxicity มีค่าต่ำกว่า 50% หมายความว่าฟิล์มตัวอย่างไม่เป็นพิษต่อเซลล์

ถ้า %Cytotoxicity มีค่าสูงเกิน 50% หมายความว่าฟิล์มตัวอย่างมีความเป็นพิษต่อเซลล์

3.5.6 การทดสอบการต้านเชื้อแบคทีเรีย

โดยใช้เทคนิค Agar well diffusion

1.) เตรียมฟิล์มขนาด $1 \times 1 \text{ cm}^2$

2.) เตรียมแบคทีเรียที่ใช้ทดสอบ คือ *E.coli* และ *S.aureus* ที่หน่วยบริหารจัดการทรัพยากรจุลินทรีย์ ศูนย์เครื่องมือวิทยาศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

3.) นำไปวางในงานเพาะเชื้อ

4.) วัดขนาดของพื้นที่ของเชื้อแบคทีเรียที่เวลา 24 ชั่วโมงโดยทำการทดสอบการฆ่าเชื้อที่หน่วยบริหารจัดการทรัพยากรจุลินทรีย์ ศูนย์เครื่องมือวิทยาศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

3.5.7 การศึกษาพฤติกรรมการปลดปล่อยยาอะเซตามิโนเฟน

3.5.7.1 การเตรียมกราฟมาตรฐาน (Calibration curve)

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

2. มาวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 242 นาโนเมตร

3. พล็อตกราฟระหว่างค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายมาตรฐานยาอะเซตามิโนเฟน และปริมาณยาอะเซตามิโนเฟน โดยแกน X คือปริมาณยาอะเซตามิโนเฟน และแกน Y คือค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายมาตรฐานยาอะเซตามิโนเฟน



รูปที่ 3.2 ฟิล์มไฮโดรเจลห่อเม็ดยา ผนึกด้วยเทปกาวอคูมิเนียมทั้งสี่ด้าน

3.5.7.2 การตรวจวิเคราะห์ปริมาณพาราเซตามอลที่ถูกปลดปล่อยจากฟิล์มไฮโดร-เจล

1. ชั่งผงพาราเซตามอล 150 มิลลิกรัม อัดเม็ดด้วยเครื่องอัดไฮดรอลิกที่แรงดัน 5 นิวตัน เป็นเวลา 5 นาที จะได้เม็ดยาอะเซตามิโนเฟนมีความหนาประมาณ 1 มิลลิเมตร เส้นผ่านศูนย์กลาง 15 มิลลิเมตร
2. ใช้ฟิล์มไฮโดรเจลห่อเม็ดยา ผนึกด้วยเทปกาวอะลูมิเนียมทั้งสี่ด้านตามรูปที่ 3.2 แล้วแช่ในสารละลาย ปริมาตร 100 มิลลิลิตร เพื่อจำลองสภาวะต่าง ๆ ดังนี้
3. แช่ในสารละลาย SGF จำลองสภาวะในกระเพาะอาหารเป็นเวลา 2 ชั่วโมง ควบคุมอุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส
4. นำฟิล์มไฮโดรเจลห่อเม็ดยาที่แช่ในสารละลายข้อ 3 มาแช่ต่อในสารละลาย PBS จำลองสภาวะในลำไส้เล็กเป็นเวลา 6 ชั่วโมง ควบคุมอุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส
5. เก็บสารละลายตัวอย่างที่ 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 และ 480 นาที ปริมาตร 0.5 มิลลิลิตร
6. วัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 242 นาโนเมตร [42] ด้วยเทคนิค UV-Vis spectrophotometry
7. นำค่าการดูดกลืนแสงของพาราเซตามอลที่ปลดปล่อยจากฟิล์มไฮโดรเจลมาเทียบกับกราฟมาตรฐานเพื่อหาความเข้มข้นของยาที่ปลดปล่อยออกมา

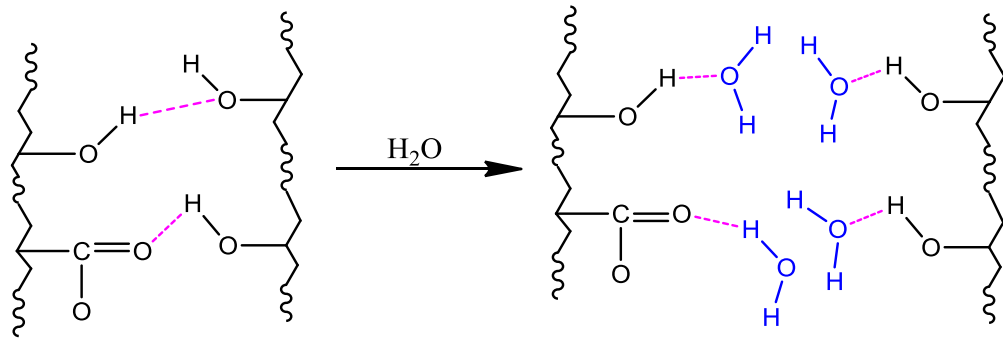
บทที่ 4

ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาพฤติกรรมการปลดปล่อยยาอะเซตามิโนเฟนจากฟิล์มอัลจินต (Alginate , A) และแซนแทนกัม (Xanthan gum , X) โดยใช้อัตราส่วนระหว่าง อัลจินต : แซนแทนกัม เท่ากับ 95:5, 90:10 และ 80:20 โดยน้ำหนัก เชื่อมโยงทางประจุด้วยโลหะไอออน โดยมีการเชื่อมโยงต่าง ๆ คือ 1.) ไม่มีการเชื่อมโยง 2.) เชื่อมโยงฟิล์มขณะขึ้นรูปด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ ความเข้มข้น 0.02 โมลาร์ และนำมาจุ่มในสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ 0.5 โมลาร์ 3.) ฟิล์มแบบที่ 1 มาจุ่มในสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ 0.5 โมลาร์ 4.) ฟิล์มแบบที่ 2 และ 3 มาจุ่มในสารละลายซิงค์ซัลเฟตความเข้มข้น 0.03, 0.02 และ 0.01 โมลาร์ โดยศึกษาพฤติกรรมการบวมตัวในน้ำกลั่นที่อุณหภูมิ 37 °C, สารละลายสารละลายสภาวะจำลองกรดในกระเพาะอาหาร (Simulated gastric fluid, SGF, pH 1.2) และสารละลายสภาวะจำลองลำไส้เล็ก (Phosphate buffer solution PBS, pH 7.4) ที่อุณหภูมิ 37 °C, หาค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือหลังการบวมตัวในน้ำกลั่น, สารละลาย SGF และสารละลาย PBS ที่อุณหภูมิ 37 °C ที่เวลา 24 ชั่วโมง, สมบัติเชิงกล, สมบัติความเป็นพิษต่อเซลล์ของฟิล์มไฮโดรเจล, สมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย และพฤติกรรมการปลดปล่อยตัวยาสู่ฟิล์มไฮโดรเจลต่าง ๆ

4.1 ผลของการศึกษาอัตราส่วนระหว่างอัลจินตและแซนแทนกัม

ฟิล์มไฮโดรเจลระหว่างอัลจินตและแซนแทนกัมที่ไม่มีการเชื่อมโยง ได้แก่ฟิล์มสูตร A95X5, A90X10 และ A80X20 นำมาศึกษาพฤติกรรมการบวมตัวและเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือในน้ำกลั่นที่อุณหภูมิ 37±2 องศาเซลเซียส พบว่าฟิล์มที่ได้เกิดการเสียสภาพภายใน 30 วินาที โดยฟิล์มสูตรที่มีอัตราส่วนของอัลจินตต่อแซนแทนกัมสูงมีค่าการบวมตัวสูงและเสียสภาพเร็วกว่าฟิล์มสูตรที่มีอัตราส่วนของอัลจินตต่อแซนแทนกัมต่ำ หลังจาก 30 วินาที น้ำที่เพิ่มมากขึ้นภายในฟิล์มจะเข้าไปแทรกระหว่างสายโซ่พอลิเมอร์ซึ่งยึดเหนี่ยวกันด้วยพันธะไฮโดรเจนของหมู่ไฮดรอกซิลและหมู่คาร์บอกซิเลตในโครงสร้างของทั้งอัลจินตและแซนแทนกัม ทำให้พันธะไฮโดรเจนถูกทำลาย (รูปที่ 4.1) พอลิเมอร์ทั้งสองชนิดจึงเกิดการละลายออกมาทำให้ไม่สามารถหาค่าการบวมตัวและปริมาณของแข็งคงเหลือได้

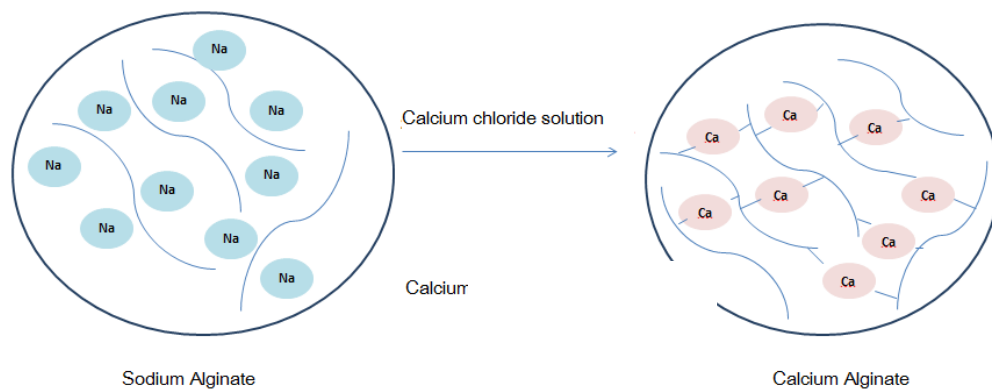


----- Hydrogen bond

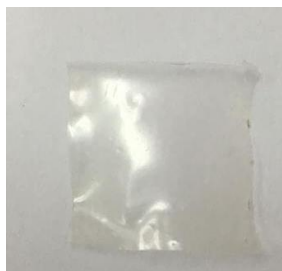
รูปที่ 4.1 ภาพแสดงการแทรกตัวของน้ำที่ทำให้พันธะไฮโดรเจนถูกทำลาย

4.2 ผลของการเชื่อมโยงด้วยแคลเซียมคลอไรด์

จากโครงสร้างของอัลจินเตและแซนแทนกัม ที่มีหมู่คาร์บอกซิเลต (COO^-) และมีหมู่ไฮดรอกซิล ($-\text{OH}$) ซึ่งสามารถเกิดการเชื่อมโยงกันด้วยพันธะไฮโดรเจน แต่ฟิล์มไฮโดรเจลจากอัลจินเตและแซนแทนกัมไม่สามารถคงสภาพอยู่ได้เมื่อถูกล้อมรอบด้วยน้ำเนื่องจากพันธะไฮโดรเจนเพียงอย่างเดียว ไม่แข็งแรงพอต่อแรงกระทำของน้ำ อย่างไรก็ตามหมู่คาร์บอกซิเลตในโครงสร้างของทั้งอัลจินเตและแซนแทนกัมสามารถเกิดพันธะไอออนิกกับสารละลายโลหะไอออนชนิดต่าง ๆ ได้ และจะเกิดการเชื่อมโยงถ้าโลหะไอออนดังกล่าวเป็น multi-valent เช่น Ca^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{3+} [42] เป็นต้น การเชื่อมโยงที่เกิดขึ้นทั้งสองแบบนี้ทำให้โครงสร้างของไฮโดรเจลที่ได้มีลักษณะเป็นโครงร่างตาข่ายดังรูปที่ 4.2 โครงสร้างดังกล่าวช่วยให้ไฮโดรเจลสามารถดูดซับน้ำไว้ในโครงสร้างได้เพราะสารตั้งต้นถูกเชื่อมโยงไว้ด้วยกันไม่ให้ละลายออกไปกับน้ำหรือสารละลายต่าง ๆ ดังรูปที่ 4.3 โดยงานวิจัยนี้ศึกษาการเตรียมฟิล์มที่เชื่อมโยงด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ เนื่องจากแคลเซียมคลอไรด์เมื่อเชื่อมโยงกับอัลจินเตแล้วจะทำให้เกิดโครงสร้างที่เรียกว่า egg box ดังรูปที่ 2.16 ทำให้โครงสร้างมีความเสถียรมากกว่าการเชื่อมโยงด้วยประจุไอออนโลหะชนิดอื่น



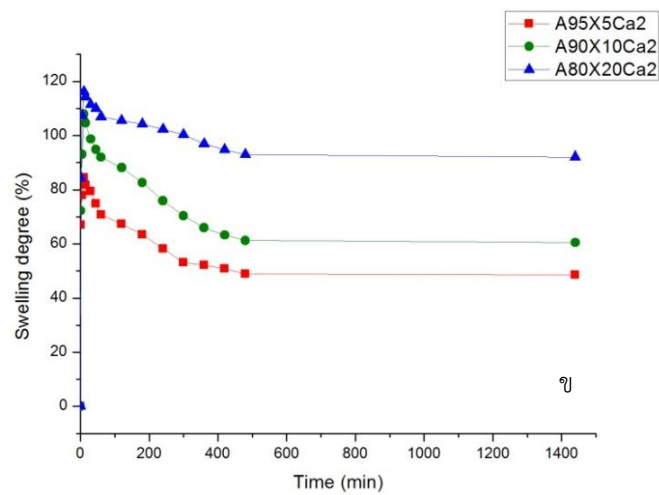
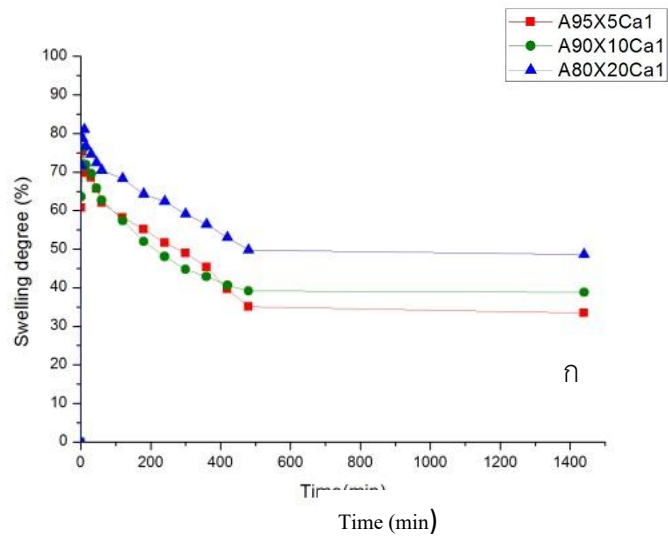
รูปที่ 4.2 การเชื่อมโยงหมู่คาร์บอกซิเลตในโครงสร้างของอัลจินเตด้วยแคลเซียมคลอไรด์



รูปที่ 4.3 ภาพหลังจากการแช่ฟิล์มในน้ำกลั่น 24 ชม. แสดงการเกิดการเชื่อมโยงหมู่คาร์บอกซิเลตในโครงสร้างของอัลจินตด้วยแคลเซียมคลอไรด์ของฟิล์มอัลจินตและแซนแทนกัม

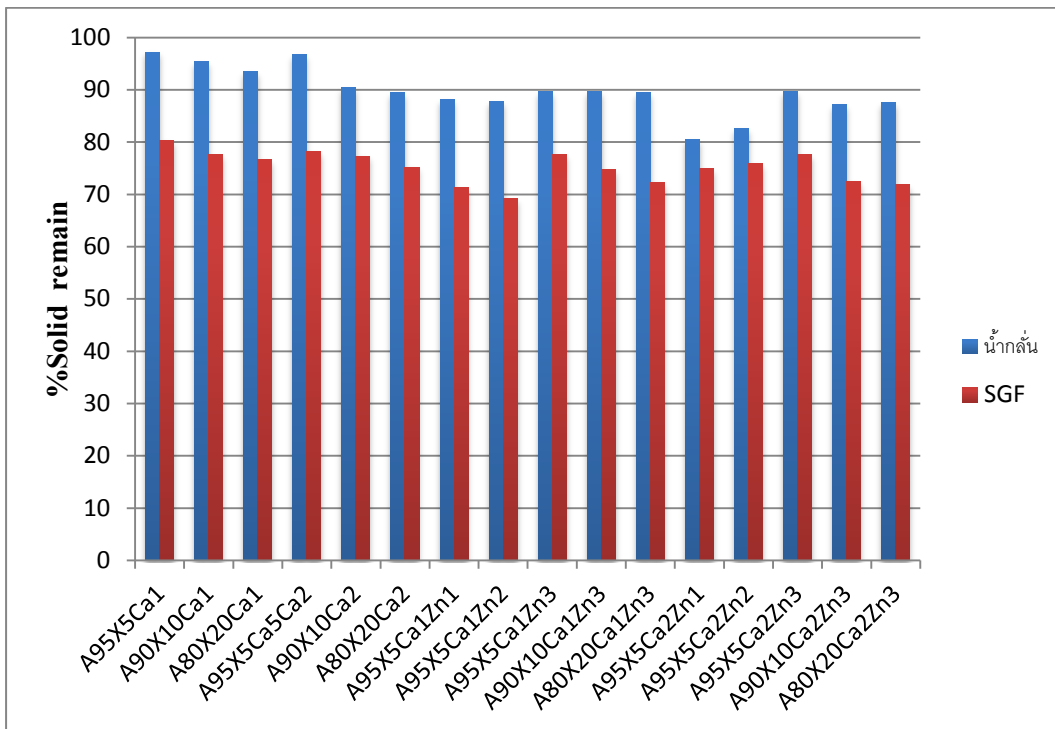
4.2.1 ผลของการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลในน้ำกลั่นที่อุณหภูมิ 37 ± 2 องศาเซลเซียส

จากรูปที่ 4.4 เป็นการเปรียบเทียบพฤติกรรมของการบวมตัวในน้ำกลั่นที่อุณหภูมิ 37 ± 2 องศาเซลเซียสของฟิล์มไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงด้วยแคลเซียมคลอไรด์ในวิธีที่แตกต่างกันพบว่า ฟิล์มทุกสูตรดูดซับน้ำเข้าไปในโครงสร้างอย่างรวดเร็วในช่วงต้น หลังจากนั้นค่าการบวมตัวมีค่าลดลงในทุกสูตร ซึ่งคาดว่าเกิดการละลายของเนื้อฟิล์มบางส่วน อย่างไรก็ตามฟิล์มสามารถคงตัวอยู่ได้จนครบเวลา 24 ชั่วโมง และเมื่อเปรียบเทียบกับฟิล์มที่ไม่ได้เชื่อมโยงด้วยแคลเซียมคลอไรด์ซึ่งเสถียรภาพตั้งแต่ 30 วินาทีแรก แสดงให้เห็นว่าฟิล์มที่มีการเชื่อมโยงด้วยแคลเซียมคลอไรด์สามารถต้านทานการละลายน้ำได้ดีขึ้น โดยเกิดการเชื่อมโยงขึ้นที่หมู่คาร์บอกซิเลต (COO^-) ของทั้งอัลจินตและแซนแทนกัมกับ Ca^{2+} เมื่อพิจารณารูปแบบการเชื่อมโยงที่ต่างกัน สูตรที่เชื่อมโยงแบบจุ่มด้วยสารละลาย CaCl_2 ความเข้มข้น 0.5 โมลาร์ (แบบที่ 1) มีค่าการบวมตัวต่ำกว่าแบบเชื่อมโยงขณะขึ้นรูปด้วยสารละลาย CaCl_2 ความเข้มข้น 0.02 โมลาร์ และนำไปจุ่มในสารละลาย CaCl_2 ความเข้มข้น 0.5 โมลาร์ (แบบที่ 2) เนื่องจากการเชื่อมโยงแบบที่ 2 แคลเซียมคลอไรด์สามารถเข้าไปเชื่อมโยงกับหมู่คาร์บอกซิเลต (COO^-) ของอัล-จินตและแซนแทนกัมบางส่วนก่อน ทำให้ความมีอิสระในการเคลื่อนที่ของสาย โพลีเมอร์ลดลง เมื่อนำไปเชื่อมโยงแบบจุ่มในสารละลาย CaCl_2 ต่อนั้น สายโพลีเมอร์เกิดการขัดขวางในบางจุดทำให้ประสิทธิภาพในการเชื่อมโยงลดลง ซึ่งต่างจากการเชื่อมโยงแบบจุ่มเพียงอย่างเดียว เมื่อสารละลาย CaCl_2 แพร่เข้าไปไม่เกิดการขัดขวางทำให้ Ca^{2+} สามารถเชื่อมโยงกับหมู่คาร์บอกซิเลต (COO^-) ของอัลจินตและแซนแทนกัมได้มากกว่า ดังนั้นการเชื่อมโยงแบบจุ่มเพียงอย่างเดียว (แบบที่ 1) จึงมีค่าการบวมตัวน้อยกว่าเชื่อมโยงขณะขึ้นรูปและนำไปเชื่อมโยงแบบจุ่มต่อ (แบบที่ 2) และเมื่อเปรียบเทียบอัตราส่วนระหว่างอัลจินตกับแซนแทนกัมพบว่าสูตรที่มีอัตราส่วน 80:20 (A80X20Ca1 และ A80X20Ca2) มีค่าการบวมตัวสูงกว่าที่อัตราส่วนอื่น แสดงถึงความแข็งแรงของการเชื่อมโยงของอัลจินตที่มีมากกว่าแซนแทนกัมซึ่งสอดคล้องกับค่าของแข็งคงเหลือ โดยสูตรที่มีอัตราส่วนของอัลจินตต่อแซนแทนกัมสูงจะมีค่าสูงกว่าสูตรที่มีอัตราส่วนของอัลจินตต่อแซนแทนกัมต่ำกว่า ดังตารางที่ 4.1 อย่างไรก็ตามฟิล์มทุกสูตรมีค่าของแข็งคงเหลือค่อนข้างสูงโดยมีค่าในช่วงประมาณ 90-97%

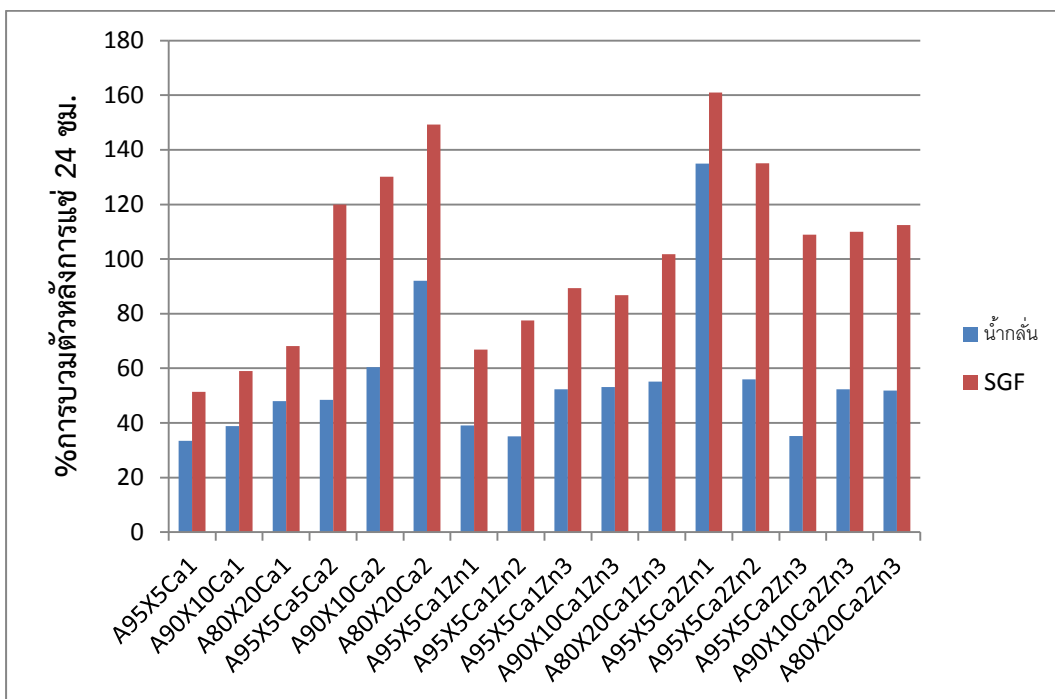


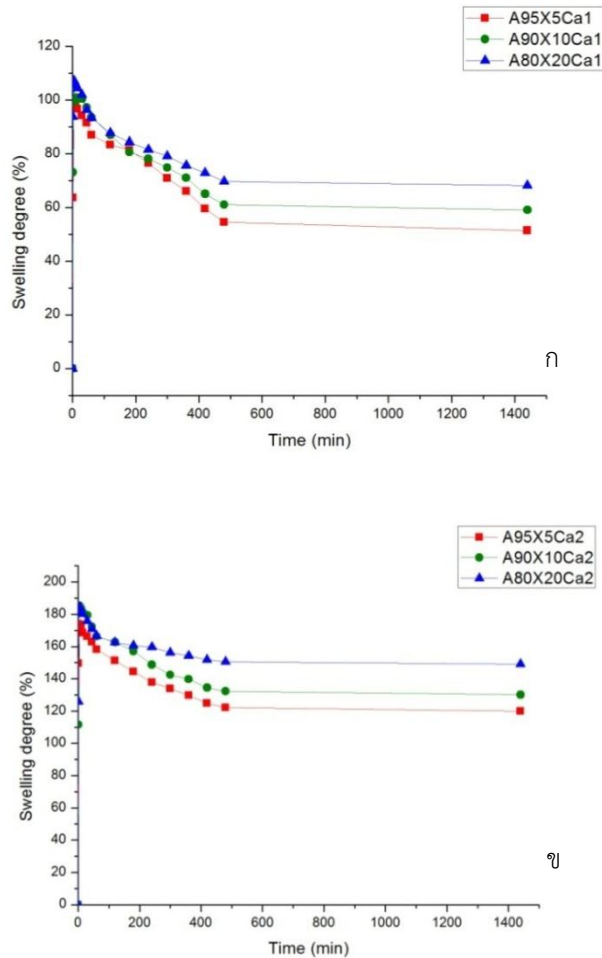
รูปที่ 4.4 พฤติกรรมการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ในน้ำ กลั่นที่อุณหภูมิ 37 ± 2 องศาเซลเซียส ; (ก) เชื่อมโยงแบบที่ 1, (ข) เชื่อมโยงแบบที่ 2

ตารางที่ 4.1 ตารางแสดงค่าของแข็งคงเหลือที่สภาวะต่าง ๆ



ตารางที่ 4.2 ตารางแสดงเปอร์เซ็นต์การบวมตัวหลังการแช่ในสารละลายต่างๆเป็นเวลา 24 ชั่วโมง



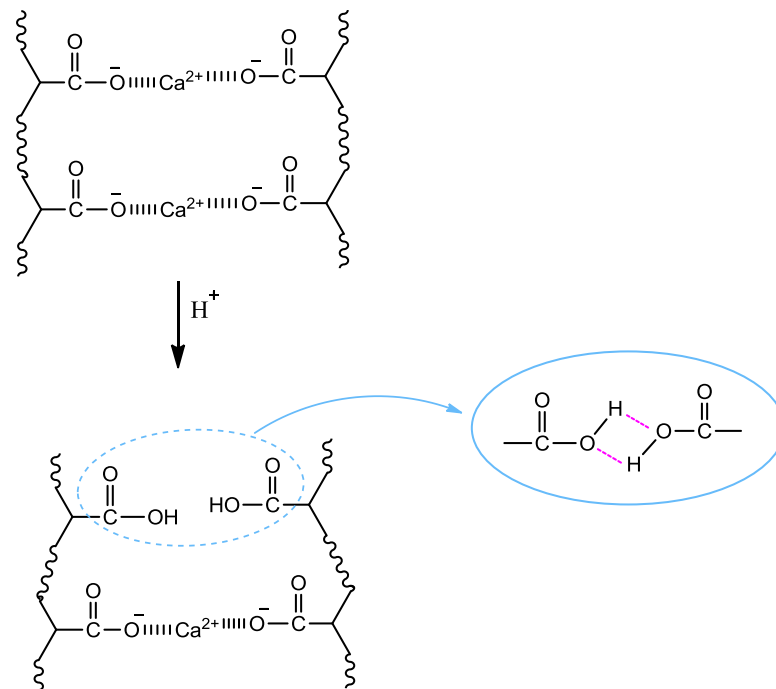


รูปที่ 4.5 พฤติกรรมการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ในสารละลาย SGF ที่อุณหภูมิ 37 ± 2 องศาเซลเซียส ; (ก) เชื่อมโยงแบบที่ 1, (ข) เชื่อมโยงแบบที่ 2

4.2.2 ผลของการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลในสารละลาย SGF 37 ± 2 องศาเซลเซียส

รูปที่ 4.5 แสดงพฤติกรรมการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลจากอัลจิเนต (A) และแซนแทนกัม (X) ในสารละลาย SGF pH 1.2 ที่อุณหภูมิ 37 ± 2 องศาเซลเซียส โดยปรับเปลี่ยนอัตราส่วนของ A:X และวิธีการเชื่อมโยงด้วยแคลเซียมคลอไรด์ พบว่าค่าการบวมตัวเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วในช่วงต้นโดยมีค่าอยู่ในช่วง 100-180 เปอร์เซ็นต์ และลดลงเมื่อเวลาผ่านไป แต่ฟิล์มยังคงสภาพอยู่ได้หลังการแช่สารละลาย SGF ที่อุณหภูมิ 37 ± 2 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 24 ชั่วโมง โดยค่าการบวมตัวของฟิล์มสูตรต่าง ๆ หลังการแช่สารละลาย SGF 24 ชั่วโมง แสดงดังตารางที่ 4.1 โดยสูตรที่มีการบวมตัวน้อยที่สุดคือสูตร A95X5Ca1 เมื่อเปรียบเทียบระหว่างสูตรที่มีอัตราส่วนของอัลจิเนตต่อแซนแทนกัมที่เปลี่ยนแปลง พบว่าค่าการบวมตัวของแต่ละสูตรในการเชื่อมโยงต่างรูปแบบเป็นดังนี้ กรณีเชื่อมโยงแบบที่ 1 : A95X5Ca1 > A90X10Ca1 > A80X20Ca1 และกรณีเชื่อมโยงแบบที่ 2 : A95X5Ca2 > A90X10Ca2 > A80X20Ca2 แสดงถึงประสิทธิภาพในการเชื่อมโยงของ Ca^{2+} ในอัลจิเนตมีมากกว่าแซนแทนกัมเนื่องจากปริมาณหมู่คาร์บอกซิเลต (COO^-) ต่อหน่วยซ้ำของอัลจิเนตมี

มากกว่าในแซนแทนกัม[43] เมื่อพิจารณาเสถียรภาพในการบวมตัว พบว่าฟิล์มไฮโดรเจลทุกสูตรสามารถบวมตัวและคงสภาพได้อย่างน้อย 24 ชั่วโมง ทั้งนี้เป็นเพราะเมื่อฟิล์มไฮโดรเจลบวมตัวในสารละลาย SGF pH 1.2 โปรตอน (H^+) สามารถเข้าจับกับหมู่คาร์บอกซิเลต (COO^-) ที่อยู่บนสายโซ่ของอัลจิเนตและแซนแทนกัม (รูปที่ 4.6) ทำให้สารทั้งสองมีโครงสร้างบางส่วนอยู่ในรูปของกรดซึ่งเป็นโครงสร้างที่ไม่ละลายน้ำเนื่องจากหมู่คาร์บอกซิลิกไม่แตกตัวในสภาวะกรด ($pH < 3$) และสามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุลได้ จึงไม่เอื้อต่อการบวมตัวของเจลทำให้เจลมีความสามารถในการดูดซับน้ำลดลง ดังนั้นการบวมตัวในสารละลาย SGF pH 1.2 จึงมีค่าต่ำกว่าที่สภาวะเบสอย่างชัดเจน สอดคล้องกับค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือของฟิล์มไฮโดรเจลหลังแช่ในสารละลาย SGF pH 1.2 เป็นเวลา 24 ชั่วโมง แล้วนำไปอบแห้ง พบว่าฟิล์มที่ได้มีค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือไม่แตกต่างกันมากโดยมีค่าอยู่ในช่วง 75-80% ข้อมูลแสดงดังตารางที่ 4.1 และพบว่าสูตรที่มีอัตราส่วนของ A:X สูงกว่า มีค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือสูงกว่า แสดงถึงความสามารถในการเชื่อมโยงด้วย $CaCl_2$ และเสถียรภาพในสภาวะกรดของอัลจิเนตมีมากกว่าแซนแทนกัม

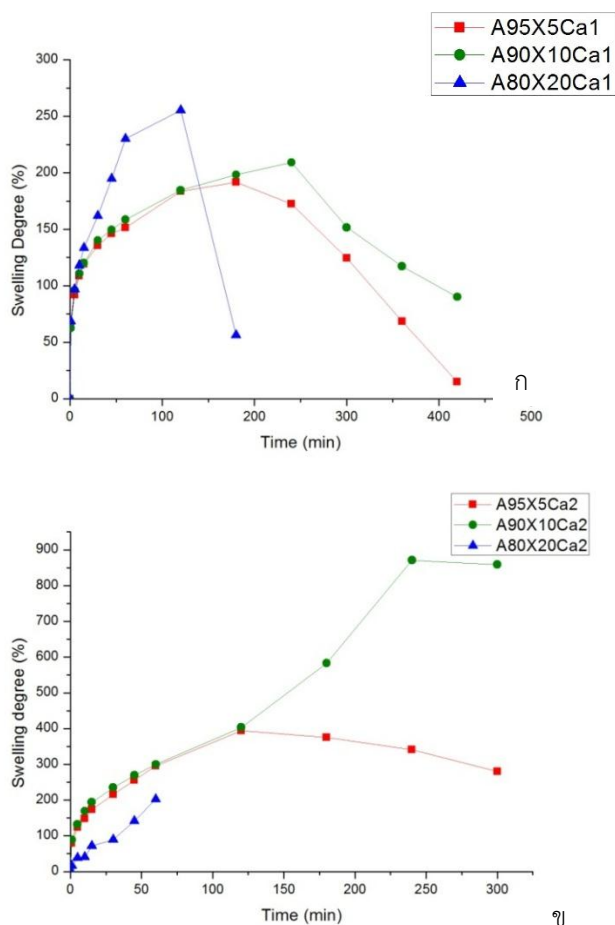


รูปที่ 4.6 แบบจำลองการเกิดพันธะเชื่อมโยงในอัลจิเนตและแซนแทนกัม

4.2.3 ผลของการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลในสารละลาย PBS 37±2 องศาเซลเซียส

เมื่อทดสอบการบวมตัวของฟิล์มที่สารละลาย PBS ซึ่งเป็นสภาวะจำลองในลำไส้เล็ก ระหว่างสูตรต่าง ๆ ดังนี้ A95X5Ca1, A90X10Ca1, A80X20Ca1, A95X5Ca2, A90X10Ca2, A80X20Ca2 โดยผลการทดลองแสดงดังรูปที่ 4.7 พบว่ามีค่าการบวมตัวสูงถึง 200-900 เปอร์เซ็นต์

โดยเวลาที่ฟิล์มสามารถคงสภาพในสารละลาย PBS ได้นานที่สุดคือ 420 นาที สาเหตุที่การบวมตัวของสารละลาย PBS pH 7.4 มีค่าการบวมตัวสูงและละลายได้ง่ายซึ่งให้ผลตรงข้ามกับในน้ำกลั่น และสารละลาย SGF pH 1.2 เนื่องจากเกิดการแลกเปลี่ยนประจุระหว่าง Ca^{2+} กับประจุอื่นที่อยู่ในสารละลาย PBS โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Na^+ ส่งผลให้จุดเชื่อมโยงระหว่างโมเลกุลลดลง ฟิล์มจึงเกิดการเสียหายอย่างรวดเร็ว และทำให้ไม่สามารถหาค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือได้ เนื่องจากฟิล์มละลายออกและเสียหายก่อนเวลา 24 ชั่วโมง



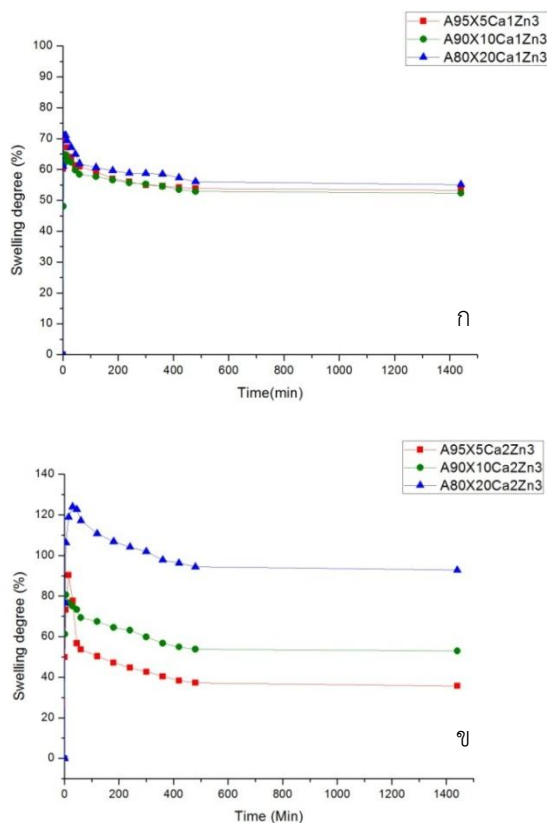
รูปที่ 4.7 พฤติกรรมการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ในสารละลาย PBS ที่อุณหภูมิ 37 ± 2 องศาเซลเซียส ; (ก) เชื่อมโยงแบบที่ 1, (ข) เชื่อมโยงแบบที่ 2

4.3 ผลของการเชื่อมโยงด้วยแคลเซียมคลอไรด์และซิงค์ซัลเฟต

จากการศึกษาการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์พบว่าฟิล์มสามารถทนอยู่ในน้ำกลั่นและสารละลาย SGF อุณหภูมิ 37 ± 2 องศาเซลเซียสได้เป็นเวลา 24 ชั่วโมง และในสารละลาย PBS สูงสุด 420 นาที ในหัวข้อนี้ได้นำซิงค์ซัลเฟตมาเป็นการเชื่อมโยงร่วม

เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการต้านทานแบคทีเรีย โดยใช้ปริมาณความเข้มข้นของซิงค์ซัลเฟตเท่ากับ 0.03 โมลาร์

4.3.1 ผลของการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลในน้ำกลั่นอุณหภูมิ 37 ± 2 องศาเซลเซียส

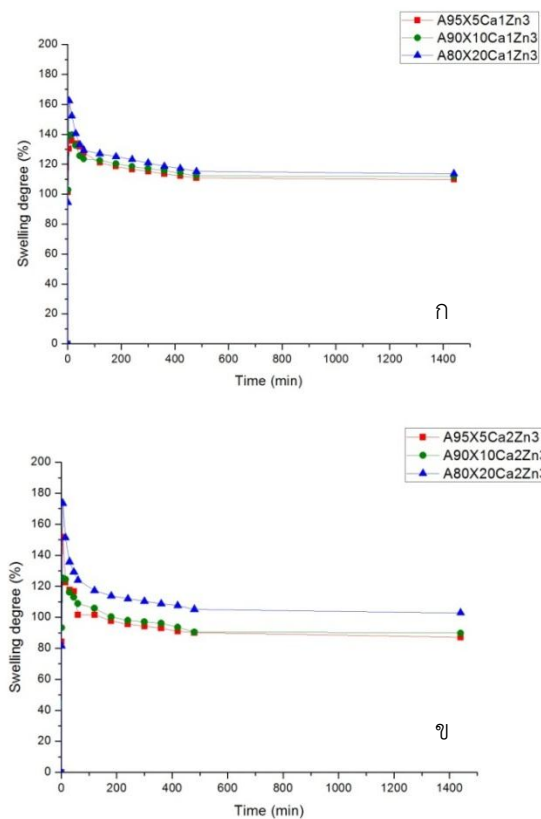


รูปที่ 4.8 พฤติกรรมการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์และซิงค์ซัลเฟตความเข้มข้น 0.03 โมลาร์ในน้ำกลั่นที่อุณหภูมิ 37 ± 2 องศาเซลเซียส ; (ก) เชื่อมโยงแบบที่ 1 ร่วมกับ ZnSO₄, (ข) เชื่อมโยงแบบที่ 2 ร่วมกับ ZnSO₄

จากรูปที่ 4.8 เป็นการเปรียบเทียบพฤติกรรมการบวมตัวในน้ำกลั่นอุณหภูมิ 37 ± 2 องศาเซลเซียสของฟิล์มไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงด้วยแคลเซียมคลอไรด์ในวิธีที่แตกต่างกันพบว่า ฟิล์มสามารถคงสภาพอยู่ได้จนครบเวลา 24 ชั่วโมง และมีแนวโน้มของค่าการบวมตัวสูงสุดน้อยกว่าฟิล์มไฮโดรเจลที่มีการเชื่อมโยงด้วยแคลเซียมคลอไรด์เพียงอย่างเดียว โดยเฉพาะอย่างยิ่งในฟิล์มสูตรที่มีการเชื่อมโยงแบบที่ 1 ร่วมกับซิงค์ซัลเฟตมีแนวโน้มของค่าการบวมตัวสูงสุดอยู่ในช่วง 64-71% เมื่อเทียบกับ 75-81% ของฟิล์มที่เชื่อมโยงด้วย CaCl₂ แบบที่ 1 แสดงถึงความหนาแน่นเชื่อมโยงที่เพิ่มมากขึ้นเนื่องจาก Zn²⁺ สามารถเชื่อมโยงกับอัลจินตและแซนแทนกัมด้วยพันธะโคออดิเนตโคเวเลนต์ กับหมู่ไฮดรอกซิลนอกเหนือจากการเชื่อมโยงทางประจุที่หมู่คาร์บอกซิเลต (COO⁻) ทำให้การเชื่อมโยงหนาแน่นขึ้น ฟิล์มจึงมีความแข็งแรงมากขึ้น ค่าการบวมตัวจึงลดลง โดยฟิล์มสูตรที่มีการเชื่อมโยงแบบที่ 1 มีรูปแบบการบวมตัวใกล้เคียงกันมาก นั่นคือการเปลี่ยนอัตราส่วน A:X ในช่วง 90:10 ถึง 80:20

ไม่ส่งผลต่อค่าการบวมตัวอย่างมีนัยสำคัญ โดยค่าการบวมตัวหลังการแช่ในน้ำกลั่นที่อุณหภูมิ 37 ± 2 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง แสดงในตารางที่ 4.2 ส่วนฟิล์มสูตรที่มีการเชื่อมโยงแบบที่ 2 ฟิล์มสูตรที่มีอัตราส่วน A:X ต่ำ (A80X20Ca2Zn3) มีค่าการบวมตัวสูงกว่าสูตรที่มีอัตราส่วน A:X สูงกว่า อย่างไรก็ตามค่าของแข็งคงเหลือของฟิล์มทั้ง 6 สูตรมีค่าใกล้เคียงกันที่ประมาณ 87-90% แสดงในตารางที่ 4.1 แสดงถึงฟิล์มทั้ง 6 สูตรมีการเชื่อมโยงที่ไม่แตกต่างกันและมีประสิทธิภาพ

4.3.2 ผลของการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลในสารละลาย SGF 37 ± 2 องศาเซลเซียส

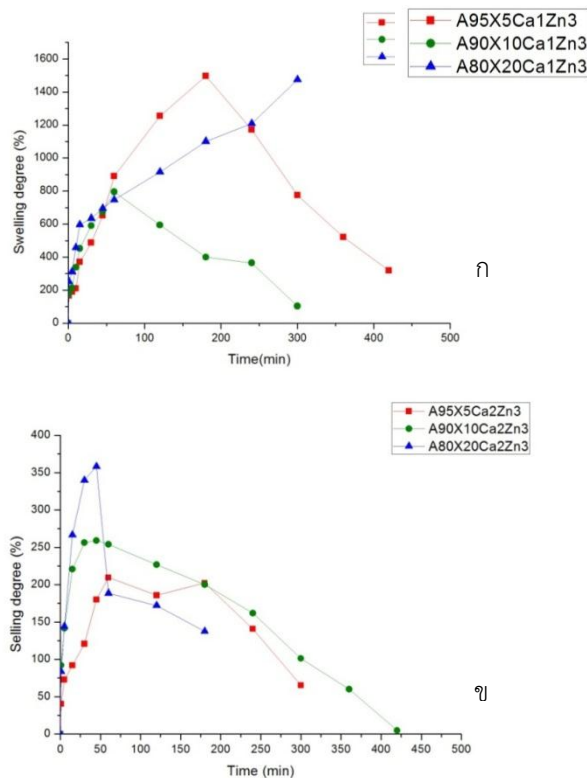


รูปที่ 4.9 พฤติกรรมการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์และซิงค์ซัลเฟตความเข้มข้น 0.03 โมลาร์ในสารละลาย SGF ที่อุณหภูมิ 37 ± 2 องศาเซลเซียส ; (ก) เชื่อมโยงแบบที่ 1 ร่วมกับ $ZnSO_4$, (ข) เชื่อมโยงแบบที่ 2 ร่วมกับ $ZnSO_4$

เมื่อนำฟิล์มสูตรต่าง ๆ มาทดสอบการบวมตัวของฟิล์มที่สารละลาย SGF ซึ่งเป็นสภาวะจำลองในกระเพาะอาหารอุณหภูมิ 37 ± 2 องศาเซลเซียส ผลการทดลองแสดงดังรูปที่ 4.9 โดยมีค่าการบวมตัวสูงสุด 120-162 เปอร์เซ็นต์ และฟิล์มทุกสูตรสามารถคงตัวได้หลังการแช่สารละลาย SGF เป็นเวลา 24 ชั่วโมง โดยเหตุผลเป็นไปตามข้อ 4.2.2 คือการเชื่อมโยง Ca^{2+} และ Zn^{2+} ในอัลจินเตมีมากกว่า

แขนแทนกันเนื่องจากปริมาณหมู่คาร์บอกซิเลต (COO^-) ต่อหน่วยซ้ำของอัลจินตมีมากกว่าในแขนแทนกันทำให้ในสูตรที่มีอัตราส่วนที่มีอัลจินตสูงกวานั้นมีค่าการบวมตัวต่ำกว่าสูตรที่มีอัตราส่วนของอัลจินตต่ำ โดยฟิล์มสูตรที่มีการเชื่อมโยงแบบที่ 1 มีรูปแบบการบวมตัวใกล้เคียงกันมาก นั่นคือการเปลี่ยนอัตราส่วน A:X ไม่ส่งผลต่อค่าการบวมตัวอย่างมีนัยสำคัญ โดยค่าการบวมตัวหลังการแช่ในสารละลาย SGF 37 ± 2 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง แสดงในตารางที่ 4.2 ส่วนฟิล์มสูตรที่มีการเชื่อมโยงแบบที่ 2 ฟิล์มสูตรที่มีอัตราส่วน A:X ต่ำ (A80X20Ca2Zn3) มีค่าการบวมตัวสูงกว่าสูตรที่มีอัตราส่วน A:X สูงกว่าเล็กน้อย อย่างไรก็ตามค่าของแข็งคงเหลือของฟิล์มทั้ง 6 สูตรมีค่าใกล้เคียงกันที่ประมาณ 72-78% แสดงในตารางที่ 4.1 แสดงถึงประสิทธิภาพในการเชื่อมโยงของฟิล์มทั้ง 6 สูตรไม่แตกต่างกัน

4.3.3 ผลของการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลในสารละลาย PBS 37 ± 2 องศาเซลเซียส



รูปที่ 4.10 พฤติกรรมการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์และซิงค์ซัลเฟตความเข้มข้น 0.03 โมลาร์ในสารละลาย PBS ที่อุณหภูมิ 37 ± 2 องศาเซลเซียส ; (ก) เชื่อมโยงแบบที่ 1 รวมด้วย ZnSO_4 , (ข) เชื่อมโยงแบบที่ 2 รวมด้วย ZnSO_4

เมื่อนำฟิล์มสูตรต่าง ๆ มาทดสอบการบวมตัวของฟิล์มในสารละลาย PBS ซึ่งเป็นสภาวะจำลองในลำไส้เล็กที่อุณหภูมิ 37 ± 2 องศาเซลเซียส ผลการทดลองแสดงดังรูปที่ 4.10 ซึ่งมีค่าการบวมตัวสูง

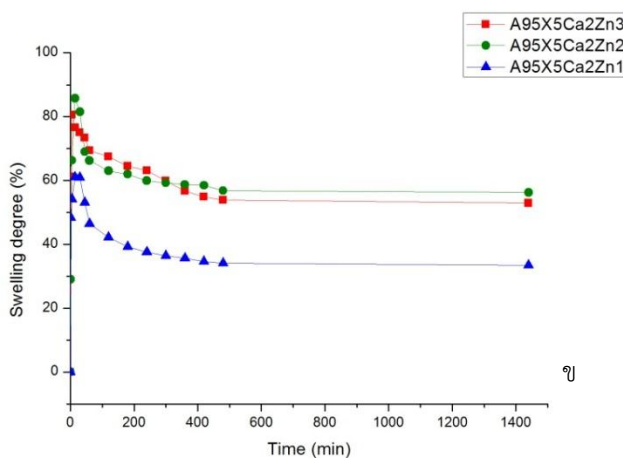
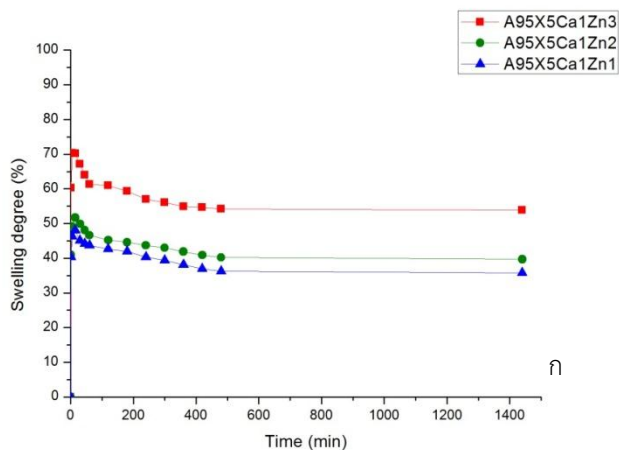
ถึง 250-1500 เปอร์เซ็นต์ โดยฟิล์มสามารถคงสภาพในสารละลาย PBS ได้นานสุดที่ 420 นาที สาเหตุที่การบวมตัวในสารละลาย PBS มีค่าการบวมตัวสูงและละลายได้ง่าย เนื่องจากเกิดการแลกเปลี่ยนประจุระหว่าง Ca^{2+} , Zn^{2+} กับประจุอื่นที่อยู่ในสารละลาย PBS ได้แก่ Na^+ ส่งผลให้จุดเชื่อมโยงระหว่างโมเลกุลลดลง ฟิล์มจึงเกิดการเสียสภาพอย่างรวดเร็ว และทำให้ไม่สามารถหาค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือได้

4.4 ผลของการเชื่อมโยงด้วยซิงค์ซัลเฟต

จากการศึกษาการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์และซิงค์ซัลเฟต พบว่าฟิล์มสามารถทนอยู่ในน้ำกลั่นและสารละลาย SGF อุณหภูมิ 37 ± 2 องศาเซลเซียสได้เป็นเวลาอย่างน้อย 24 ชั่วโมง และในสารละลาย PBS สูงสุด 420 นาที ในหัวข้อนี้ได้เลือกอัตราส่วนโดยน้ำหนักอัลจินตต่อแซนแทนกัมที่ 95:5 โดยมีซิงค์ซัลเฟตร่วมเป็นสารเชื่อมโยงโดยปรับเปลี่ยนความเข้มข้นของซิงค์ซัลเฟตเท่ากับ 0.01, 0.02 และ 0.03 M ผลการทดสอบดังแสดงดังหัวข้อต่อไปนี้

4.4.1 ผลของการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลในน้ำกลั่นที่อุณหภูมิ 37 ± 2 องศาเซลเซียส

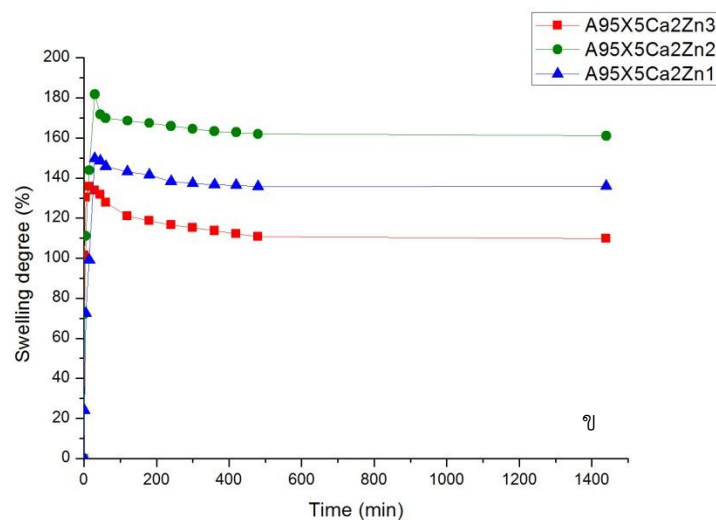
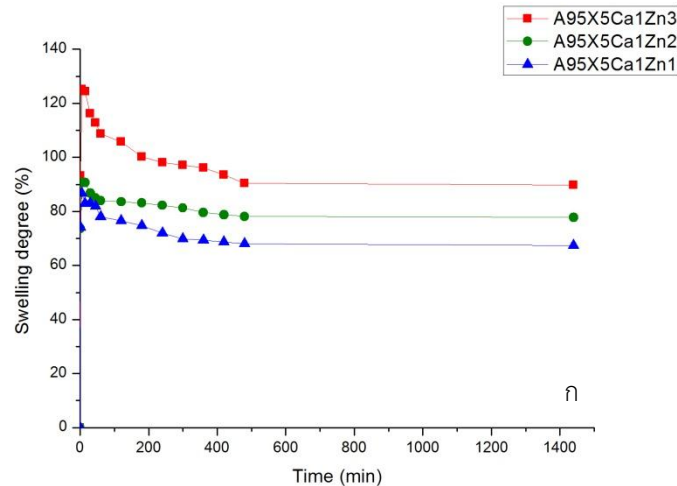
จากรูปที่ 4.11 เป็นการเปรียบเทียบพฤติกรรมของการบวมตัวในน้ำกลั่นที่อุณหภูมิ 37 ± 2 องศาเซลเซียสของฟิล์มไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงด้วย ZnSO_4 ความเข้มข้นที่แตกต่างกันพบว่า ฟิล์มทุกสูตรสามารถคงสภาพอยู่ได้จนครบเวลา 24 ชั่วโมง โดยฟิล์มสูตรที่เชื่อมโยงด้วย ZnSO_4 ความเข้มข้นต่ำกว่ามีการบวมตัวน้อยกว่า โดยมีแนวโน้มของค่าการบวมตัวสูงสุดอยู่ที่ 60-85% อย่างไรก็ตามค่าของแข็งคงเหลือของฟิล์มเชื่อมโยงแบบที่ 1 ร่วมกับ ZnSO_4 ทั้ง 3 สูตรมีค่าใกล้เคียงกันที่ประมาณ 88-90% แสดงถึงประสิทธิภาพการเชื่อมโยงที่ใกล้เคียงกัน โดยประสิทธิภาพการเชื่อมโยงต่ำกว่าฟิล์มเชื่อมโยงแบบที่ 1 ส่วนฟิล์มเชื่อมโยงแบบที่ 2 ร่วมกับ ZnSO_4 ที่ใช้ความเข้มข้นน้อยกว่ามีค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือน้อยกว่า $\text{A95X5Ca2Zn1} (\sim 80\%) < \text{A95X5Ca2Zn2} (\sim 83\%) < \text{A95X5Ca2Zn3} (\sim 90\%)$ ซึ่งแสดงถึงการใช้ความเข้มข้น ZnSO_4 ที่มากขึ้น ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการเชื่อมโยงให้สูงขึ้น โดยฟิล์มทั้ง 3 สูตรมีประสิทธิภาพการเชื่อมโยงต่ำกว่าฟิล์มสูตรที่ไม่เติม ZnSO_4 เช่นกัน



รูปที่ 4.11 พฤติกรรมการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์และซิงค์ซัลเฟตความเข้มข้น 0.01, 0.02 และ 0.03 โมลาร์ในน้ำกลั่นที่อุณหภูมิ 37 ± 2 องศาเซลเซียส ; (ก) เชื่อมโยงแบบที่ 1 ร่วมกับ ZnSO_4 , (ข) เชื่อมโยงแบบที่ 2 ร่วมกับ ZnSO_4

4.4.2 ผลของการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลสารละลาย SGF ที่อุณหภูมิ 37 ± 2 องศาเซลเซียส

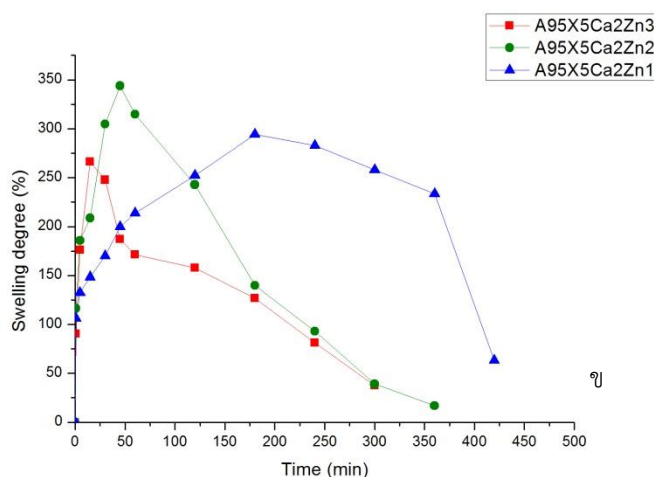
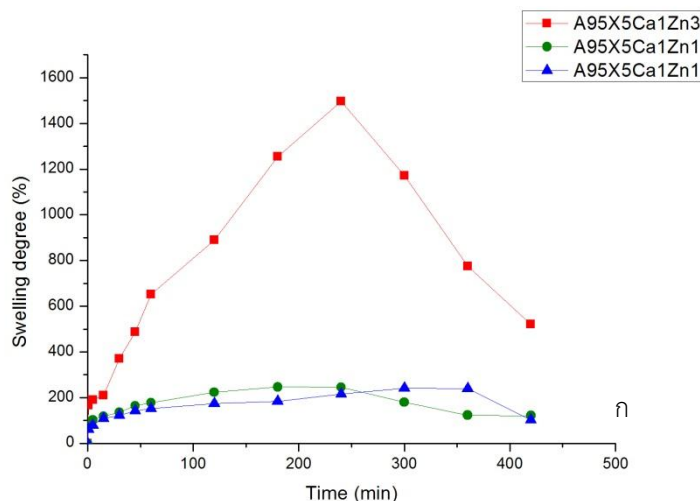
รูปที่ 4.12 เป็นการเปรียบเทียบพฤติกรรมการบวมตัวในสารละลาย SGF ที่อุณหภูมิ 37 ± 2 องศาเซลเซียสของฟิล์มไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงด้วย ZnSO_4 ความเข้มข้นที่แตกต่างกัน โดยมีแนวโน้มของค่าการบวมตัวสูงสุดอยู่ที่ 90-130% แสดงในตารางที่ 4.2 อย่างไรก็ตามค่าของแข็งคงเหลือของฟิล์มทั้ง 6 สูตรมีค่าใกล้เคียงกันที่ประมาณ 69-78% แสดงผลในตารางที่ 4.1 โดยฟิล์มทั้ง 6 สูตรมีการเชื่อมโยงที่ไม่แตกต่างกันและมีประสิทธิภาพต่ำกว่าฟิล์มสูตรที่ไม่มีการเชื่อมโยงเพิ่มเติมด้วย ZnSO_4



รูปที่ 4.12 พฤติกรรมการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์และซิงค์ซัลเฟตความเข้มข้น 0.01, 0.02 และ 0.03 โมลาร์ในสารละลาย SGF 37±2 องศาเซลเซียส ; (ก) เชื่อมโยงแบบที่ 1 ร่วมกับ $ZnSO_4$, (ข) เชื่อมโยงแบบที่ 2 ร่วมกับ $ZnSO_4$

4.4.3 ผลของการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลในสารละลาย PBS อุณหภูมิที่ 37±2 องศาเซลเซียส

เมื่อนำฟิล์มสูตรต่าง ๆ มาทดสอบการบวมตัวของฟิล์มในสารละลาย PBS ซึ่งเป็นสภาวะจำลองในลำไส้เล็กที่อุณหภูมิ 37±2 องศาเซลเซียส ผลการทดลองแสดงดังรูปที่ 4.13 มีค่าการบวมตัวสูงถึง 200-1500 เปอร์เซ็นต์ โดยเวลาคงสภาพในสารละลาย PBS ได้นานที่สุดไม่เกิน 420 นาที เช่นเดียวกับกรณีของฟิล์มสูตรที่ไม่มีการเติม $ZnSO_4$ โดยสาเหตุที่การบวมตัวในสารละลาย PBS pH 7.4 มีค่าสูงและทำให้ฟิล์มเสียสภาพเป็นไปในทำนองเดียวกันกับกรณีของฟิล์มสูตรที่ไม่มีการเชื่อมโยงด้วย $ZnSO_4$ ดังที่กล่าวมาแล้ว ซึ่งทำให้ไม่สามารถหาค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือได้ เนื่องจากฟิล์มเกิดการเสียสภาพก่อนเวลา 24 ชั่วโมง



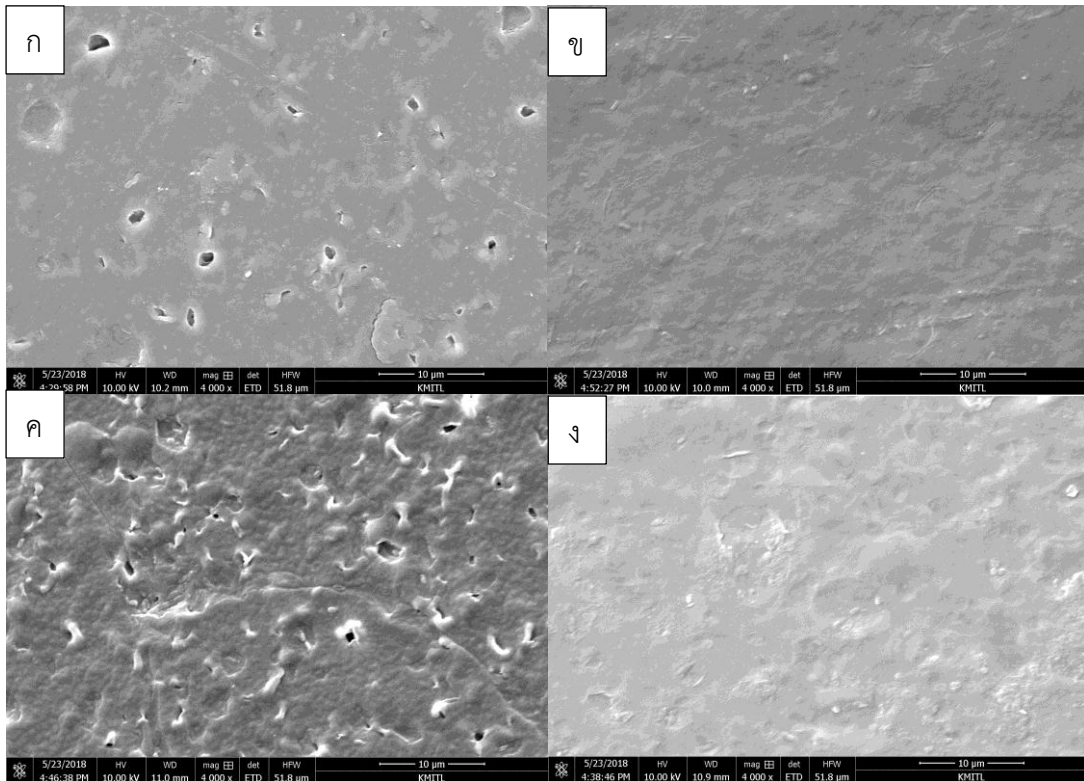
รูปที่ 4.13 พฤติกรรมการบวมตัวของฟิล์มไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์และซิงค์ซัลเฟตความเข้มข้น 0.01, 0.02 และ 0.03 โมลาร์ในสารละลาย PBS 37 ± 2 องศาเซลเซียส ; (ก) เชื่อมโยงแบบที่ 1 ร่วมกับ $ZnSO_4$, (ข) เชื่อมโยงแบบที่ 2 ร่วมกับ $ZnSO_4$

4.5 ลักษณะทางสัณฐานวิทยาของฟิล์มไฮโดรเจล

4.5.1 ภาพพื้นผิวของฟิล์มไฮโดรเจลโดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (SEM)

ฟิล์มไฮโดรเจลสูตร A95X5Ca1, A95X5Ca5Ca2, A95X5Ca1Zn3, A95X5Ca2Zn3 นำมาศึกษาสัณฐานวิทยาพื้นผิวโดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด แสดงดังรูปที่ 4.14 พบว่าลักษณะพื้นผิวที่เตรียมได้มีลักษณะเป็นคลื่น ขรุขระ ไม่สม่ำเสมอ ในทุกสูตร โดยในสูตรที่เชื่อมโยงด้วยแคลเซียมคลอไรด์เพียงชั้นตอนเดียว (แบบที่ 1) คือ A95X5Ca1 และ A95X5Ca1Zn3 เกิดรูบนพื้นผิวของฟิล์ม ซึ่งอาจจะเกิดจากการหลุดออกบางส่วนของอนุภาค ซึ่งคาดว่าอาจเป็น $CaCl_2$

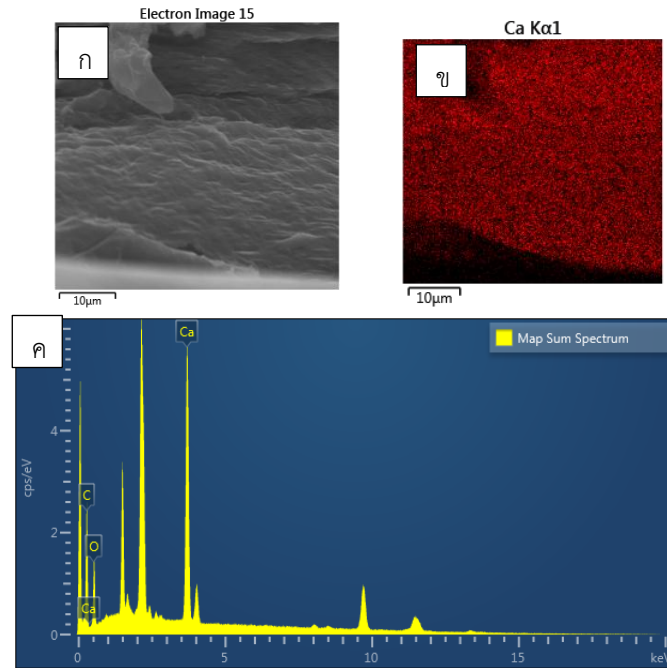
ที่ตกค้างอยู่บนพื้นผิวของฟิล์ม แต่ในฟิล์มที่เชื่อมโยงด้วยแคลเซียมคลอไรด์ 2 ชั้นตอน (แบบที่ 2) คือ สูตร A95X5Ca2 และ A95X5Ca2Zn3 พื้นผิวมีความเรียบกว่าและไม่มีรูเกิดขึ้น แสดงถึงการกระจายตัวที่สม่ำเสมอของ CaCl_2 ส่งผลให้มีการเชื่อมโยงที่ดีไม่มีการละลายหรือหลุดออกของอนุภาคในเนื้อฟิล์ม



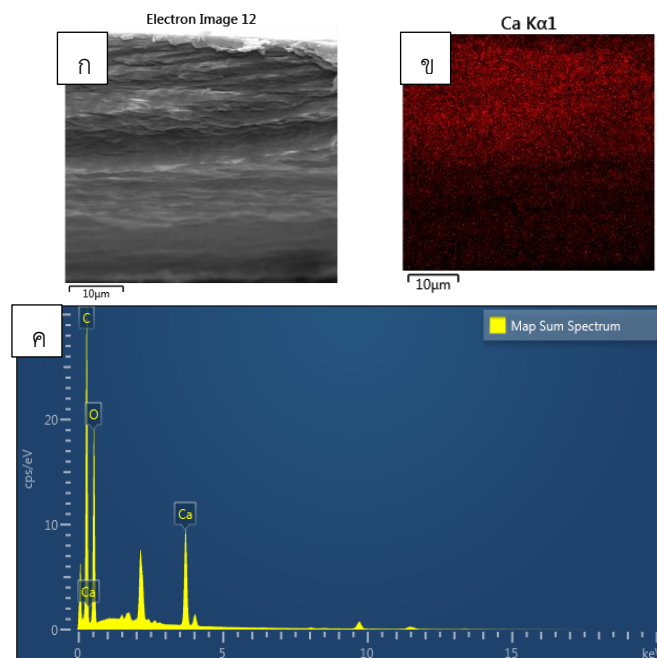
รูปที่ 4.14 ภาพพื้นผิวของฟิล์มไฮโดรเจลด้วย SEM ของฟิล์มไฮโดรเจลสูตรต่างๆ (ก) A95X5Ca1, (ข) A95X5Ca2, (ค) A95X5Ca1Zn3 และ (ง) A95X5Ca2Zn3

4.5.2 ภาพตัดขวางของฟิล์มไฮโดรเจลโดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (SEM)

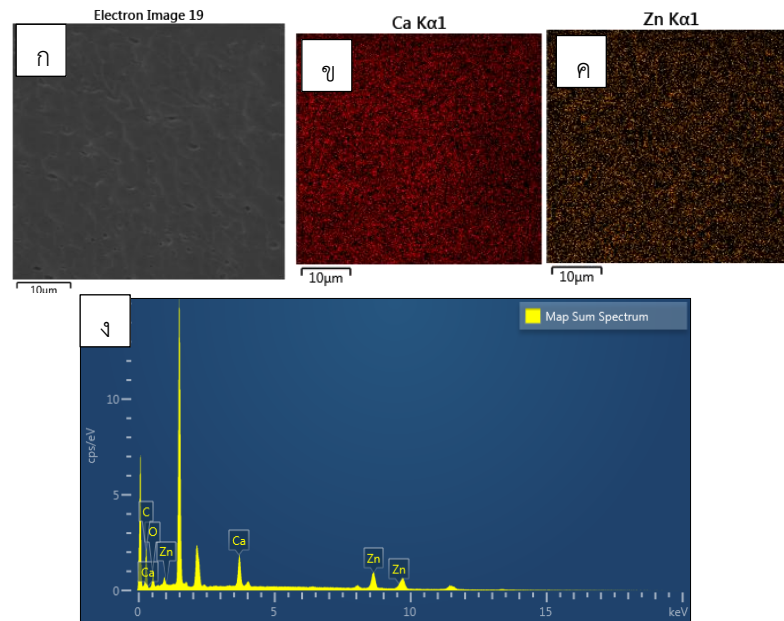
ภาพตัดขวางของฟิล์มไฮโดรเจลสูตร A95X5Ca1, A95X5Ca2, A95X5Ca1Zn3 และ A95X5Ca2Zn3 โดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด แสดงดังรูปที่ 4.15 - 4.18 พบว่าลักษณะพื้นผิวของฟิล์มทุกสูตรที่เตรียมได้มีลักษณะเป็นคลื่น ขรุขระ เมื่อใช้เทคนิค EDS ตรวจสอบปริมาณและการกระจายตัวของธาตุพบว่าแคลเซียมและซิงค์สามารถกระจายตัวได้ดีบนแผ่นฟิล์ม และพบว่าในสูตรที่เชื่อมโยงด้วยแคลเซียมคลอไรด์แบบที่ 1 มีปริมาณของแคลเซียมน้อยกว่าในสูตรที่เชื่อมโยงขึ้นรูปด้วยแคลเซียมคลอไรด์แบบที่ 2



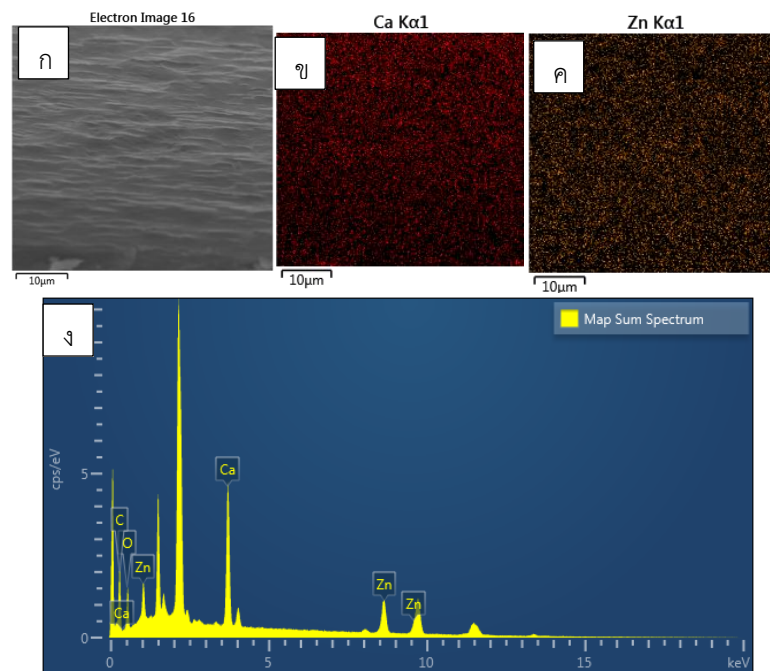
รูปที่ 4.15 ภาพตัดขวางของฟิล์มไฮโดรเจลโดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด สูตร A95X5Ca1 ; ก) ภาพตัดขวาง, ข) ภาพการกระจายตัวธาตุของแคลเซียม และ ค) ปริมาณของธาตุนบนผ่านฟิล์ม



รูปที่ 4.16 ภาพตัดขวางของฟิล์มไฮโดรเจลโดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด สูตร A95X5Ca2 ; ก) ภาพตัดขวาง, ข) ภาพการกระจายตัวธาตุของแคลเซียม และ ค) ปริมาณของธาตุนบนผ่านฟิล์ม



รูปที่ 4.17 ภาพตัดขวางของฟิล์มไฮโดรเจลโดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด สูตร $A95X5Ca1Zn3$; ก) ภาพตัดขวาง, ข) ภาพการกระจายตัวของธาตุแคลเซียม, ค) ภาพการกระจายตัวของธาตุซิงค์ และ ง) ปริมาณของธาตุนบนแผ่นฟิล์ม

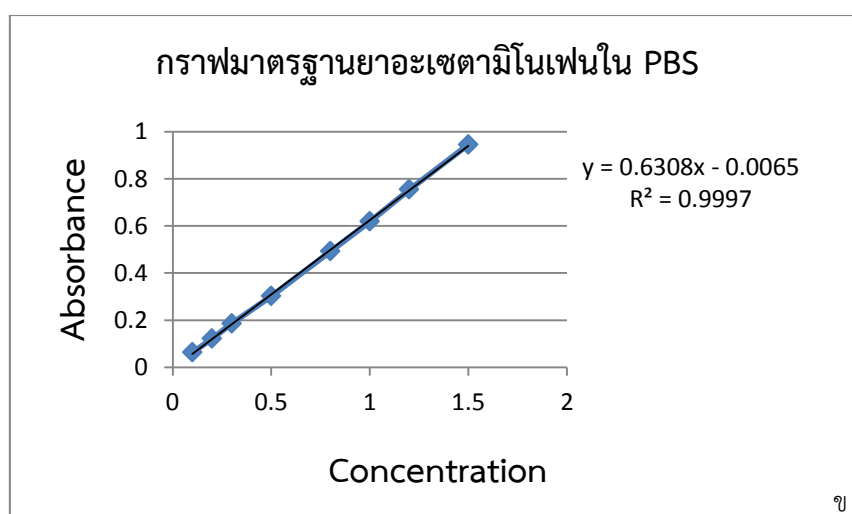
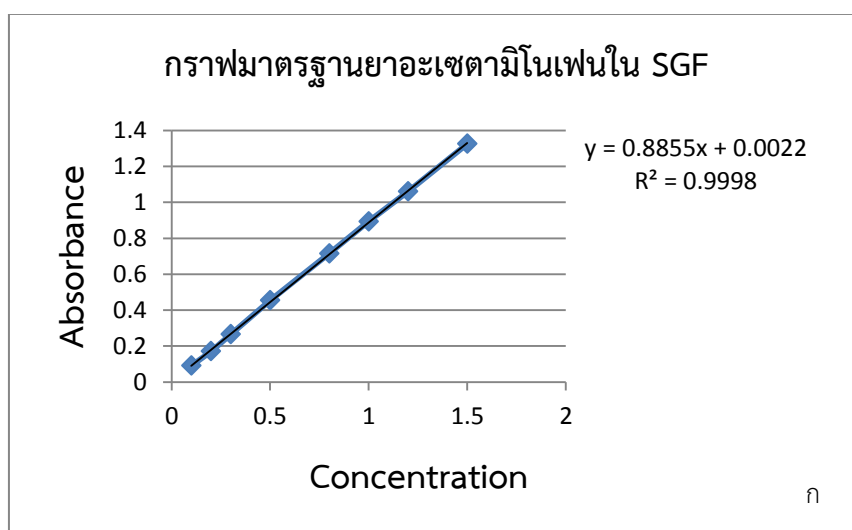


รูปที่ 4.18 ภาพตัดขวางของฟิล์มไฮโดรเจลโดยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด สูตร $A95X5Ca2Zn3$; ก) ภาพตัดขวาง, ข) ภาพการกระจายตัวของธาตุแคลเซียม, ค) ภาพการกระจายตัวของธาตุซิงค์ และ ง) ปริมาณของธาตุนบนแผ่นฟิล์ม

ตารางที่ 4.3 สรุปรูปปริมาณของธาตุแคลเซียมและซิงค์ในสูตรต่างๆ

ลำดับ	สูตร	ปริมาณธาตุ Ca (%)	ปริมาณธาตุ Zn (%)
1	A95X5Ca1	7.72	-
2	A95X5Ca2	33.86	-
3	A95X5Ca1Zn3	9.08	30.10
4	A95X5Ca2Zn3	19.59	28.62

4.6 สมบัติเบื้องต้นของการปลดปล่อยยา



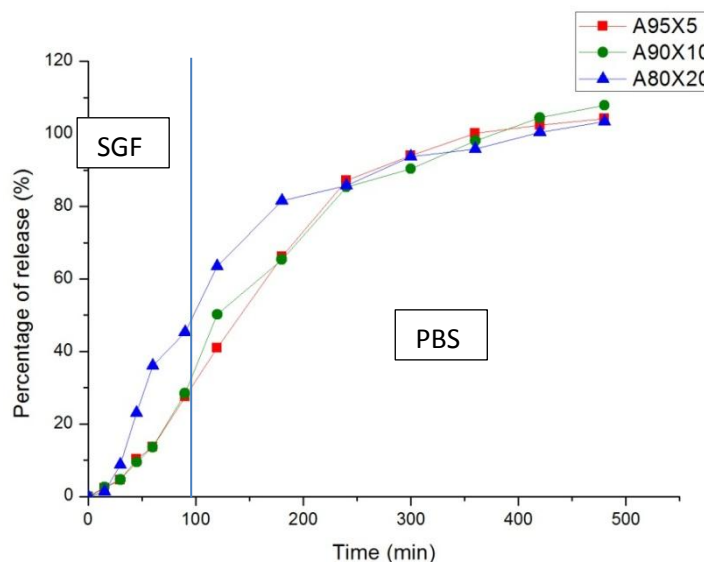
รูปที่ 4.19 กราฟมาตรฐานยาอะเซตามิโนเฟนใน ; ก) สารละลาย SGF และ ข) สารละลาย PBS

การศึกษาสมบัติเบื้องต้นของการปลดปล่อยยาในงานวิจัยนี้ใช้ยาเซตามิโนเฟนเป็นยาต้นแบบ กลุ่มละลายน้ำได้ดี โดยนำฟิล์มสูตรต่าง ๆ มาใช้เป็นวัสดุควบคุมการปลดปล่อยยา โดยทำการทดสอบการปลดปล่อยยาในสารละลาย SGF ซึ่งเป็นสภาวะในกระเพาะอาหารเป็นเวลา 2 ชั่วโมง และต่อด้วยสารละลาย PBS ซึ่งเป็นสภาวะจำลองในลำไส้เล็กเป็นเวลา 6 ชั่วโมง ควบคุมอุณหภูมิที่ 37 องศาเซลเซียส และนำมาคำนวณหาปริมาณความเข้มข้นของยาอะเซตามิโนเฟนจากกราฟมาตรฐาน โดยทำการทดลองตามหัวข้อที่ 3.5.7 กราฟมาตรฐานความเข้มข้นของยากับค่าการดูดกลืนแสง UV ในสภาวะสารละลาย SGF และสารละลาย PBS ควบคุมอุณหภูมิที่ 37 องศาเซลเซียส แสดงดังรูปที่ 4.19

4.6.1 ผลของการศึกษาอัตราส่วนระหว่างอัลจินตและแซนแทนกัมต่อพฤติกรรม การปลดปล่อยยา

กระบวนการย่อยอาหารของมนุษย์ อาหารจะถูกย่อยอยู่ในกระเพาะอาหารประมาณ 2 ชั่วโมง แล้วถูกส่งไปที่ลำไส้เล็ก และจะอยู่ภายในลำไส้เล็กประมาณ 6 ชั่วโมง จากนั้นจะถูกส่งไปยังลำไส้ใหญ่[42] งานวิจัยนี้จึงทำการปลดปล่อยยาอะเซตามิโนเฟนในสภาวะจำลองกระบวนการย่อยอาหาร โดยปลดปล่อยในสารละลาย SGF ซึ่งเป็นสภาวะในกระเพาะอาหารเป็นเวลา 2 ชั่วโมง แล้วเปลี่ยนไปปลดปล่อยในสารละลาย PBS ซึ่งเป็นสภาวะในลำไส้เล็กเป็นเวลา 6 ชั่วโมง รวมทั้งหมดเป็นระยะเวลา 8 ชั่วโมงโดยควบคุมอุณหภูมิที่ 37 องศาเซลเซียส ผลการทดลองแสดงดังรูปที่ 4.20 เป็นการปลดปล่อยยาเบื้องต้นของฟิล์มที่มีอัตราส่วนระหว่างอัลจินตและแซนแทนกัมของฟิล์มไฮโดรเจลที่ไม่มี การเชื่อมโยง ได้แก่ สูตร A95X5, A90X10 และ A80X20 พบว่าสามารถปลดปล่อยยาในสารละลาย SGF ได้ในช่วง 41-64% และสามารถปลดปล่อยยาได้ในสารละลาย PBS 100% โดยสูตรที่มีปริมาณอัลจินตสูงจะปลดปล่อยยาในสารละลาย SGF ได้น้อยกว่าสูตรที่มีปริมาณของอัลจินตต่ำ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในสูตร A80X20 ซึ่งเป็นสูตรที่มีปริมาณการปลดปล่อยยาสูงสุด ทั้งนี้เป็นเพราะเมื่อฟิล์มไฮโดรเจลบวมตัวในสารละลาย SGF pH 1.2 โปรตอน (H^+) สามารถเข้าจับกับหมู่คาร์บอกซิเลต (COO^-) ที่อยู่บนสายโซ่ของอัลจินตและแซนแทนกัม ทำให้สารทั้งสองมีโครงสร้างที่อยู่ในรูปของกรด ซึ่งเป็นโครงสร้างที่ไม่ละลายน้ำจึงไม่เอื้อต่อการบวมตัวของเจลโดยปริมาณของหมู่คาร์บอกซิเลตบนสายโซ่ของอัลจินตมีปริมาณมากกว่าแซนแทนกัม ดังนั้น สูตรที่มีปริมาณอัลจินตสูงจึงสามารถคงทนในสารละลาย SGF ได้มากกว่าสูตรที่มีอัลจินตต่ำกว่า โดยปริมาณการปลดปล่อยยาในสภาวะสารละลาย SGF เมื่อเวลาผ่านไป 2 ชั่วโมงของฟิล์มสูตร A95X5, A90X10 และ A80X20 เท่ากับ 41%, 50.2% และ 63.5% ตามลำดับอย่างไรก็ตาม แม้ว่าหมู่ฟังก์ชัน $-COOH$ จะมีสมบัติไม่ละลายน้ำ แต่การเปลี่ยนแปลงรูปแบบโครงสร้างจาก COO^- เป็น $COOH$ ส่งผลต่อลักษณะทางกายภาพของฟิล์มเช่นการหดตัว หรือการเคลื่อนที่ของสายโซ่ ทำให้เกิดจุดบกพร่องของชิ้นงาน ส่งผลให้ยาสามารถแพร่ผ่านฟิล์มได้ค่อนข้างสูง และเมื่อฟิล์มถูกเปลี่ยนมาอยู่ในสภาวะสารละลาย PBS ซึ่งมีค่า pH = 7.4 และมีไอออนของโลหะต่าง ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Na^+ จึงเกิดการแลกเปลี่ยนประจุระหว่าง

H^+ กับไอออนของโลหะ หมู่ $-COOH$ เปลี่ยนเป็น $-COO^-$ ซึ่งละลายน้ำได้ फिल्मจึงเกิดการละลายและยาถูกปลดปล่อยออกมาอย่างรวดเร็วจนครบ 100% โดยฟิล์มสูตร A80X20 ซึ่งมีอัตราส่วน A:X ต่ำสุด มีอัตราการปลดปล่อยยาสูงกว่าสูตรอื่น

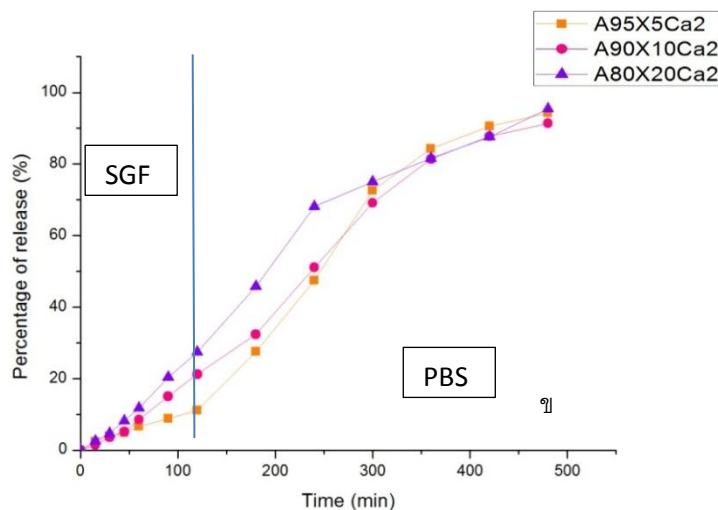
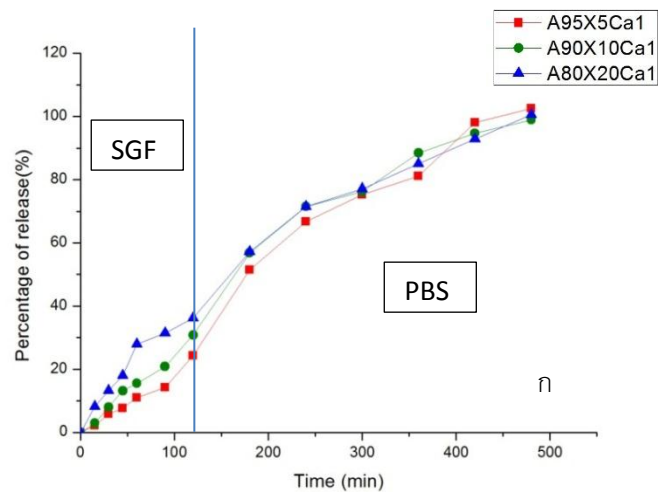


รูปที่ 4.20 เปรอ์เซ็นต์การปลดปล่อยยาอะเซตามิโนเฟนในสภาวะจำลองระบบย่อยอาหารในสูตรที่ไม่มีการเชื่อมโยง

4.6.2 ผลของการเชื่อมโยงด้วยแคลเซียมคลอไรด์ต่อพฤติกรรมการปลดปล่อยยา

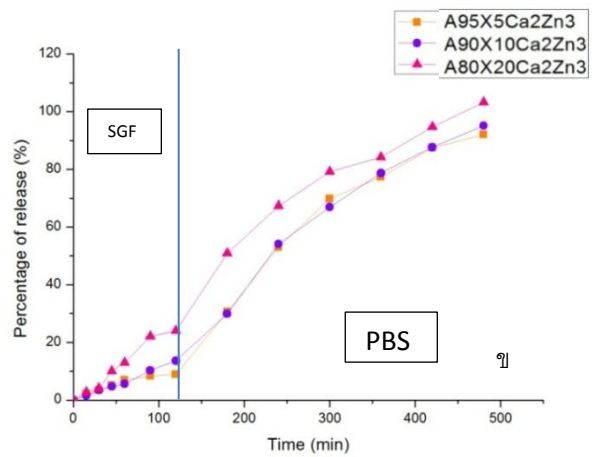
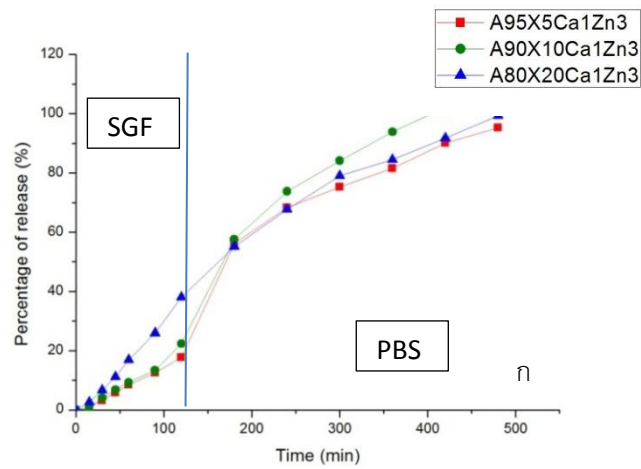
จากการปลดปล่อยยาในหัวข้อ 4.6.1 พบว่าอัตราการปลดปล่อยยาทั้งในสภาวะ SGF และ PBS ค่อนข้างสูงจึงนำฟิล์มสูตรที่เชื่อมโยงด้วย $CaCl_2$ มาศึกษาพฤติกรรมการปลดปล่อยยาเบื้องต้นโดยใช้ฟิล์มที่มีอัตราส่วนระหว่างอัลจินเตและแซนแทนกัมที่แตกต่างกัน เชื่อมโยงด้วยแคลเซียมคลอไรด์ 2 รูปแบบ ได้แก่ สูตร A95X5Ca1, A90X10Ca1, A80X20Ca1, A95X5Ca2, A90X10Ca2 และ A80X20Ca2 ผลการทดสอบแสดงดังรูปที่ 4.21 พบว่าฟิล์มทุกสูตรสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาอะเซตามิโนเฟนในสารละลาย SGF ให้น้อยลงได้ โดยเมื่อฟิล์มไฮโดรเจลบวมตัวในสารละลาย SGF pH 1.2 โปรตอน (H^+) แพร่เข้าไปในฟิล์มยากขึ้นเนื่องจากมีการเชื่อมโยงที่หมู่คาร์บอกซิเลต (COO^-) ด้วย Ca^{2+} การแลกเปลี่ยนโปรตอน (H^+) กับ Ca^{2+} และเปลี่ยนจากหมู่คาร์บอกซิเลต (COO^-) เป็นหมู่คาร์บอกซิลิก ($COOH$) จึงเกิดขึ้นช้าลงและไม่สมบูรณ์ จึงลดการเกิดจุดบกพร่องของฟิล์ม ยาจึงแพร่ผ่านฟิล์มได้น้อยลงโดยฟิล์มที่เชื่อมโยงด้วยแคลเซียมคลอไรด์ 2 ขั้นตอน (แบบที่ 2) สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้ดีกว่าฟิล์มที่เชื่อมโยงด้วยแคลเซียมคลอไรด์ขั้นตอนเดียว (แบบที่ 1) เนื่องจากฟิล์มที่เชื่อมโยงแบบที่ 2 มีการกระจายตัวของธาตุแคลเซียมที่ทั่วถึงทั้งชั้นฟิล์มได้ดีกว่าการเชื่อมโยงแบบที่ 1 (จากผลของปริมาณธาตุแคลเซียมในฟิล์มที่ได้จากการ

วิเคราะห์ด้วย SEM-EDS ในหัวข้อ 4.5.2) นอกจากนี้อัตราส่วนของ A:X ที่สูง สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาให้ช้าลงได้ดีกว่าสูตรที่มีอัตราส่วนระหว่าง A:X ที่ต่ำกว่า โดยสูตรที่มีการปลดปล่อยยาในสภาวะ SGF น้อยที่สุดคือสูตร A95X5Ca2 โดยปลดปล่อยยาเพียง 11% และเมื่อเปลี่ยนสภาวะการปลดปล่อยเป็นสารละลาย PBS พบว่าฟิล์มทุกสูตรสามารถปลดปล่อยในสารละลาย PBS ได้ในอัตราที่เร็วขึ้น เนื่องจากสมดุลของกรดคาร์บอกซิลิกกับคาร์บอกซิเลตเปลี่ยนแปลงไปอยู่ในรูปของ COO^- มากขึ้น โซเดียมไอออน (Na^+) ซึ่งอยู่ในสารละลาย PBS pH 7.4 เข้าไปแลกเปลี่ยนไอออนกับโปรตอน (H^+) นอกจากนี้ยังเกิดการแลกเปลี่ยนประจุระหว่าง Na^+ กับ Ca^{2+} ได้มากขึ้น เนื่องจาก Ca^{2+} สามารถเชื่อมกับอัลจินตและแซนแทนกัมได้มากกว่า Na^+ ส่งผลให้จุดเชื่อมโยงระหว่างโมเลกุลลดลงฟิล์มจึงเกิดการเสียสภาพอย่างรวดเร็ว ดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ยาจึงถูกปลดปล่อยออกมาในสภาวะสารละลาย PBS ได้เกือบ 100% ภายในเวลา 8 ชั่วโมง

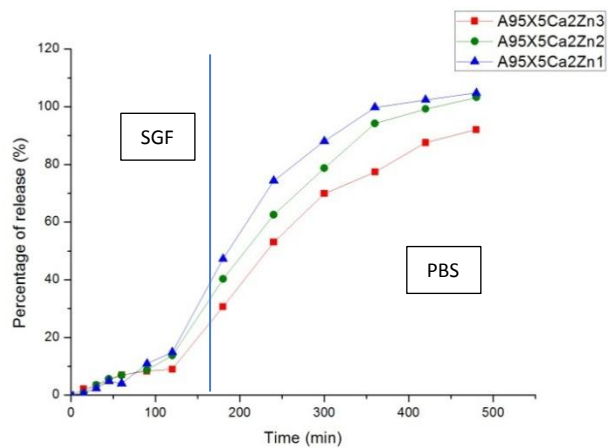


รูปที่ 4.21 เปอร์เซนต์การปลดปล่อยยาอะเซตามิโนเฟนในสภาวะจำลองระบบย่อยอาหาร ; ก) เชื่อมโยงแบบแบบที่ 1 และ ข) เชื่อมโยงแบบที่ 2

4.6.3 ผลของการเชื่อมโยงด้วยแคลเซียมคลอไรด์และซิงค์ซัลเฟตต่อพฤติกรรมการปลดปล่อยยา



รูปที่ 4.22 เปรียบเทียบการปลดปล่อยยาอะเซตามิโนเฟนในสภาวะจำลองระบบย่อยอาหาร ; ก) เชื่อมโยงแบบที่ 1 ร่วมกับ $ZnSO_4$ และ ข) เชื่อมโยงแบบที่ 2 ร่วมกับ $ZnSO_4$



รูปที่ 4.23 เปรียบเทียบผลของการใส่ซิงค์ซัลเฟตในอัตราส่วนต่าง ๆ

ในงานวิจัยนี้มีการเติมสาร $ZnSO_4$ ลงในฟิล์ม นอกจากเพิ่มการเชื่อมโยงของสายโซ่ในฟิล์มแล้ว Zn^{2+} ยังมีสมบัติในการต้านทานเชื้อแบคทีเรียด้วย ผลการทดสอบพฤติกรรมการปลดปล่อยยาเบื้องต้นของฟิล์มที่มีการเชื่อมโยงด้วย $ZnSO_4$ แสดงดังรูปที่ 4.22 โดยเลือกฟิล์มสูตรที่มีอัตราส่วนระหว่างอัลจิเนตและแซนแทนกัมต่าง ๆ และเชื่อมโยงด้วย $CaCl_2$ ทั้ง 2 แบบมาเชื่อมโยงแบบจุ่มด้วย $ZnSO_4$ ได้แก่ฟิล์ม สูตร A95X5CaZn3, A90X10Ca1Zn3, A80X20Ca1Zn3, A95X5Ca2Zn3, A90X10Ca2Zn3 และ A80X20Ca2Zn3 พบว่าสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาอะเซตามิโนเฟนในสารละลาย SGF ได้ใกล้เคียงกับสูตรที่ไม่ได้เชื่อมโยงด้วย $ZnSO_4$ โดยมีการปลดปล่อยน้อยสุดเท่ากับ 10 % ในสูตร A95X5Ca2Zn3 และสามารถปลดปล่อยยาในสารละลาย PBS ได้อย่างรวดเร็วโดยสามารถปลดปล่อยยาได้ 93% ตามเหตุผลในข้อ 4.6.2

เมื่อพิจารณาการปลดปล่อยยาผ่านฟิล์มที่เชื่อมโยงโดยใช้สารละลายแคลเซียมคลอไรด์ (แบบที่ 2) และสารละลายซิงค์ซัลเฟตความเข้มข้นที่ต่างกันในรูปแบบที่ 4.23 พบว่าในสูตรที่มีการเชื่อมโยงด้วย $ZnSO_4$ ความเข้มข้นมาก สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาในสารละลาย SGF ได้น้อยที่สุด เนื่องจากมีความหนาแน่นในการเชื่อมโยงมากกว่าโดยนอกจากการเชื่อมโยงแบบประจุแล้ว Zn^{2+} สามารถเชื่อมโยงกับอัลจิเนตและแซนแทนกัมด้วยพันธะโคออดิเนตโควาเลนต์ที่หมู่ไฮดรอกซิลและคาร์บอกซิเลต (COO^-) ทำให้สามารถเชื่อมโยงได้มากขึ้น ฟิล์มมีความแข็งแรงมากขึ้น อย่างไรก็ตามฟิล์มสูตรที่เชื่อมโยงเพิ่มด้วย $ZnSO_4$ มีพฤติกรรมการปลดปล่อยยาไม่แตกต่างกันมากนัก โดยมีค่าการปลดปล่อยยาในสภาวะสารละลาย SGF ทุกสูตรอยู่ในช่วง 10-12.4% และสามารถปลดปล่อยยาออกมาได้หมดหรือเกือบทั้งหมดหลังแช่ต่อเนื่องในสภาวะสารละลาย PBS เป็นเวลา 8 ชั่วโมง

4.7 สมบัติความเป็นพิษต่อเซลล์

ฟิล์มสูตรต่าง ๆ ที่เตรียมขึ้นมาสำหรับงานวิจัยนี้ นำมาทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์ด้วยเทคนิค MTT assay เพื่อศึกษาความเป็นไปได้ในการนำมาใช้กับร่างกายมนุษย์ ผลการทดสอบแสดงดังตารางที่ 4.4 โดยค่า %Cytotoxicity ที่ต่ำกว่า 50% จะแสดงถึงความไม่เป็นพิษต่อเซลล์ โดยพบว่าฟิล์มสูตรที่ไม่มีการเชื่อมโยงมีค่าเปอร์เซ็นต์ความเป็นพิษต่อเซลล์อยู่ประมาณ 25-31% แสดงถึงสารตั้งต้นอัลจิเนตและแซนแทนกัมไม่มีความเป็นพิษต่อเซลล์และเมื่อมีการเชื่อมโยงด้วย $CaCl_2$ ทั้ง 2 แบบพบว่าค่า % Cytotoxicity ลดลง อยู่ในวงไม่เกิน 6% แสดงถึงการเชื่อมโยงด้วย $CaCl_2$ ไม่มีผลต่อความเป็นพิษต่อเซลล์และอาจมีผลเสริมต่อการเจริญของเซลล์ แต่เมื่อเติม $ZnSO_4$ ลงในฟิล์มพบว่า %Cytotoxicity มีค่าเพิ่มขึ้นโดยเพิ่มขึ้นตามปริมาณของ $ZnSO_4$ อย่างไรก็ตามการใช้ $ZnSO_4$ ในปริมาณที่น้อย สามารถควบคุม %Cytotoxicity ให้ไม่เกิน 50% (ค่าที่สูงกว่านี้จะแสดงความเป็นพิษต่อเซลล์) โดยมีเพียงสูตร A95X5Ca1Zn3, A95X5Ca2Zn3 และสูตร A90X10Ca2Zn3 ที่มีค่าเกินกว่า 50%

ตารางที่ 4.4 ค่า %Cytotoxicity ของฟิล์มไฮโดรเจลจากเทคนิค MTT assay

ลำดับ	สูตร	%Cytotoxicity
1	A95X5	27.46
2	A90X10	24.74
3	A80X20	31.01
4	A95X5Ca1	5.36
5	A90X10Ca1	0.24
6	A80X20Ca1	NA
7	A95X5Ca2	33.42
8	A90X10Ca2	3.42
9	A80X20Ca2	5.56
10	A95X5Ca1Zn1	22.27
11	A95X5Ca1Zn2	49.22
12	A95X5Ca1Zn3	74.81
13	A90X10Ca1Zn3	45.63
14	A80X20Ca1Zn3	37.58
15	A95X5Ca2Zn1	42.92
16	A95X5Ca2Zn2	33.42
17	A95X5Ca2Zn3	72.21
18	A90X10Ca2Zn3	71.61
19	A80X20Ca2Zn3	48.88

4.8 สมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย

การบรรจุธาตุซิงค์ในแผ่นฟิล์มมีวัตถุประสงค์ด้านหนึ่งเพื่อต้านทานเชื้อแบคทีเรีย ดังนั้นจึงทำการทดสอบสมบัติการต้านเชื้อแบคทีเรียด้วยเทคนิค Agar diffusion method โดยพบว่าสูตรที่มีการใส่ $ZnSO_4$ ในทุกสูตรสามารถต้านทานเชื้อแบคทีเรียได้ทั้งหมด แสดงดังตารางที่ 4.5

ตารางที่ 4.5 ค่าการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย ด้วยเทคนิค Agar diffusion method

ลำดับ	สูตร	Zone diameter (millimeter)		Activity
		<i>E.coli</i>	<i>S.aureus</i>	
1	A95X5Ca5	-	-	Inactive
2	A90X10Ca1	-	-	Inactive
3	A80X10Ca1	-	-	Inactive
4	A95X5Ca2	-	-	Inactive
5	A90X10Ca2	-	-	Inactive
6	A80X20Ca2	-	-	Inactive
7	A95X5Ca1Zn1	4.7	12.0	Active
8	A95X5Ca1Zn2	6.4	15.4	Active
9	A95X5Ca1Zn3	13.1	13.1	Active
10	A90X10Ca1Zn3	10.6	13.8	Active
11	A80X20Ca1Zn3	-	13.5	Active
12	A95X5Ca2Zn1	8.6	14.7	Active
13	A95X5Ca2Zn2	11.0	15.6	Active
14	A95X5Ca2Zn3	15.0	21.8	Active
15	A90X10Ca2Zn3	14.0	21.1	Active
16	A80X20Ca2Zn3	16.0	21.1	Active

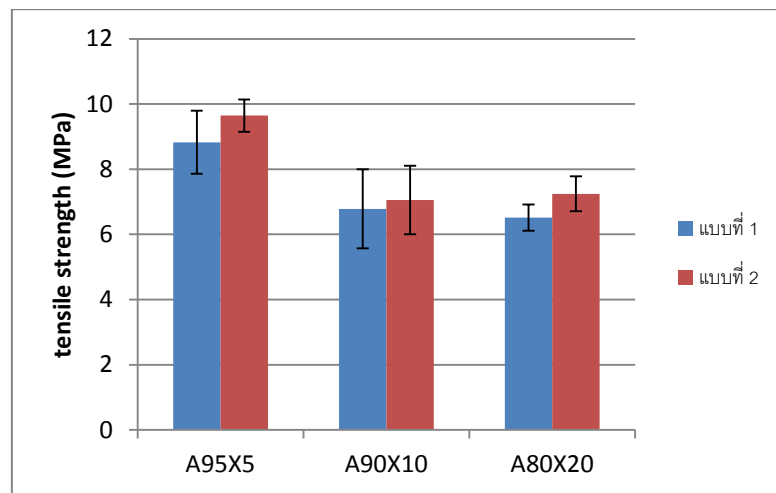
4.9 การทดสอบสมบัติเชิงกล

การทดสอบสมบัติเชิงกลของฟิล์มไฮโดรเจล สูตรที่มีการเชื่อมโยงแบบที่ 1 และสูตรที่มีการเชื่อมโยงแบบที่ 2 โดยทดสอบในสภาวะเปียก โดยเลือกสูตรที่ไม่มีความเป็นพิษต่อเซลล์มาทดสอบ โดยตัดสูตรที่ใช้ $ZnSO_4$ สูงสุดออกทั้งหมด ผลการทดสอบแสดงในหัวข้อต่อไป

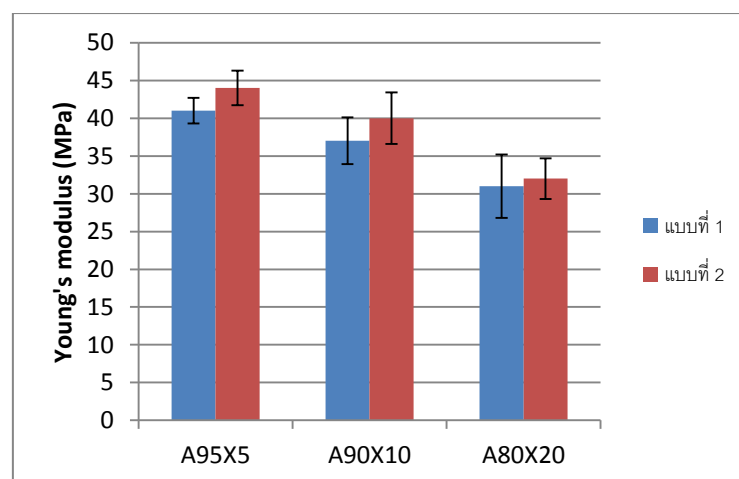
4.9.1 การทดสอบสมบัติเชิงกลของฟิล์มที่เชื่อมโยงแบบที่ 1 และเชื่อมโยงแบบที่ 2

จากการทดสอบสมบัติเชิงกล เมื่อพิจารณาความแข็งแรงดึงสูงสุดของฟิล์ม และค่ามอดูลัสของยั้งที่เชื่อมโยง 2 รูปแบบ แสดงดังรูปที่ 4.24 และ 4.25 พบว่าฟิล์มมีค่าความแข็งแรงดึงสูงสุด และค่ามอดูลัสของยั้งใกล้เคียงกัน ในช่วง 7-10 MPa และ 35-44 MPa ตามลำดับ โดยฟิล์มที่มีการเชื่อมโยงแบบที่ 2 มีค่าความแข็งแรงสูงกว่าฟิล์มที่เชื่อมโยงแบบที่ 1 เล็กน้อยโดยไม่มีนัยสำคัญทาง

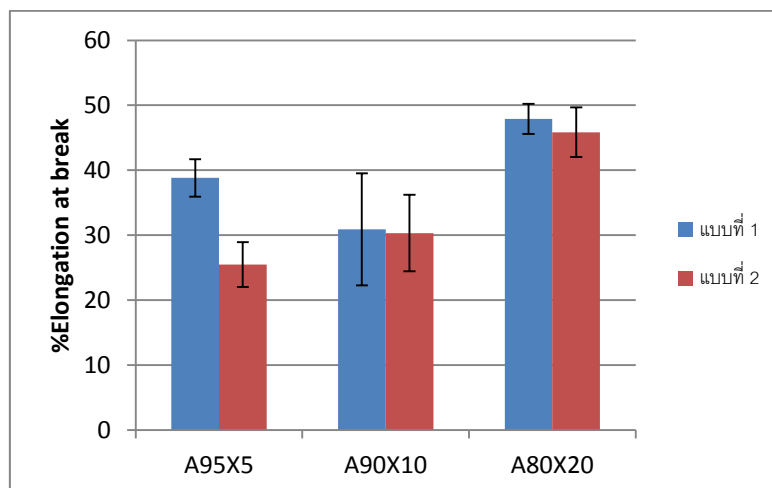
สถิติ เนื่องจากการเชื่อมโยงแบบที่ 2 มีความหนาแน่นในการเชื่อมโยงของแคลเซียมคลอไรด์สูงกว่าแบบที่ 1 ทำให้ฟิล์มมีความแข็งแรงกว่าเล็กน้อยดังกล่าว และเมื่อพิจารณาร้อยละการดึงยึด ณ จุดขาด จากรูปที่ 4.26 พบว่าฟิล์มที่เชื่อมโยงทั้ง 2 แบบ มีค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นสูตรที่มีสัดส่วนของอัลจินเตมาก (A95X5) ซึ่งการเชื่อมโยงทางประจุมิผลต่ออัลจินเตมากกว่า แชนแทนกัมและการเชื่อมโยงแบบที่ 2 มีประสิทธิภาพมากกว่าแบบที่ 1 จึงคาดว่าฟิล์มในสูตร A95X5Ca2 มีการเชื่อมโยงมากกว่า A95X5Ca1 ฟิล์มจึงมีความยืดหยุ่นน้อยกว่าส่งผลให้มีค่าร้อยละการดึงยึด ณ จุดขาดต่ำกว่า



รูปที่ 4.24 ค่าความแข็งแรงดึงสูงสุด (Stress at maximum load) ของฟิล์มไฮโดรเจลที่เชื่อมโยงแบบที่ 1 และแบบที่ 2



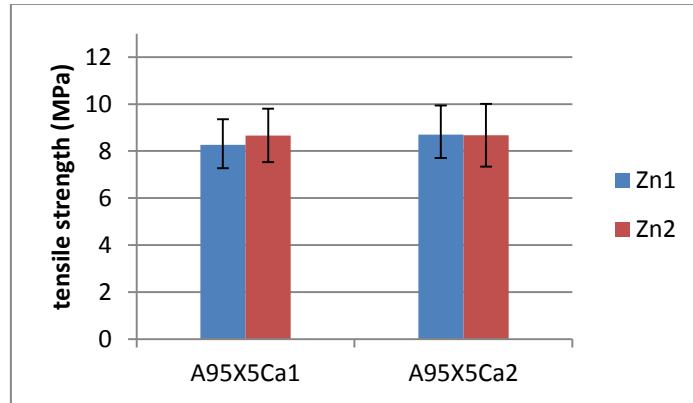
รูปที่ 4.25 ค่ามอดูลัสของยัง (Young's modulus) ของฟิล์มไฮโดรเจลเชื่อมโยงแบบที่ 1 และเชื่อมโยงแบบที่ 2



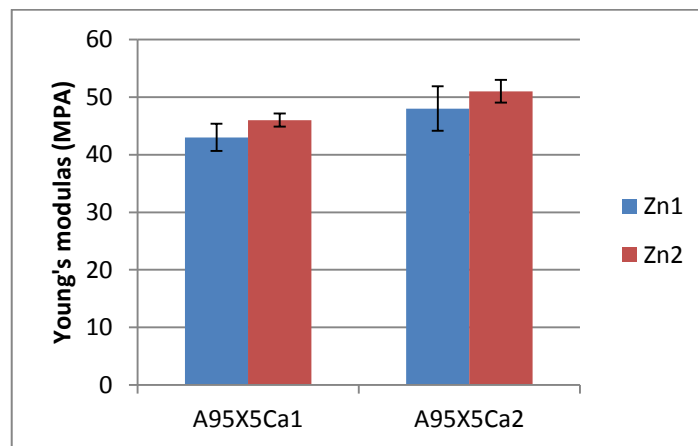
รูปที่ 4.26 ค่าร้อยละการดึงยืด ณ จุดขาด (%Elongation at break) ของฟิล์มไฮโดรเจลเชื่อมโยงแบบที่ 1 และแบบที่ 2

4.9.2 การทดสอบสมบัติเชิงกลของฟิล์มที่เชื่อมโยงแบบที่ 1 ร่วมกับ $ZnSO_4$ และเชื่อมโยงแบบที่ 2 ร่วมกับ $ZnSO_4$

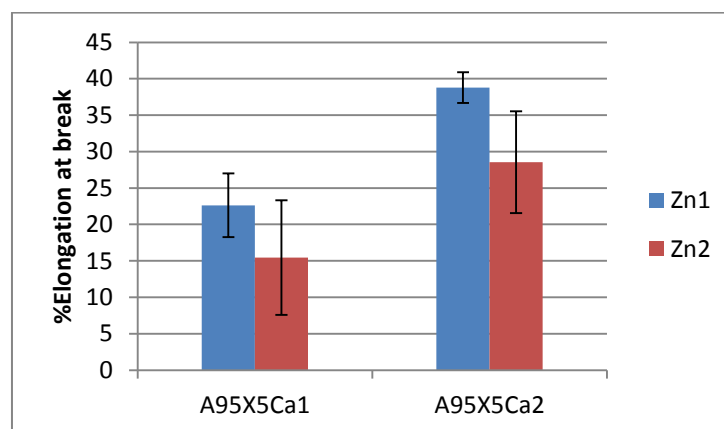
จากการทดสอบสมบัติเชิงกล เมื่อพิจารณาความแข็งแรงดึงสูงสุดของฟิล์ม และค่ามอดูลัสของยังที่เชื่อมโยงด้วย $ZnSO_4$ ความเข้มข้นที่แตกต่างกัน แสดงดังรูปที่ 4.27 และ 4.28 พบว่าฟิล์มมีค่าความแข็งแรงดึงสูงสุดและค่ามอดูลัสของยังใกล้เคียงกัน เนื่องจากการเพิ่ม $ZnSO_4$ ไม่ค่อยส่งผลต่อการเชื่อมโยงอย่างมีนัยสำคัญดังได้กล่าวมาแล้วในหัวข้อ 4.4 และเมื่อพิจารณาร้อยละการดึงยืด ณ จุดขาด ทั้งฟิล์มที่เชื่อมโยงด้วย $ZnSO_4$ ความเข้มข้น 0.01 M และเชื่อมโยงด้วย $ZnSO_4$ ความเข้มข้น 0.02 M พบว่าฟิล์มที่เชื่อมโยงด้วย $ZnSO_4$ ความเข้มข้น 0.02 M มีค่าร้อยละการดึงยืด ณ จุดขาดต่ำกว่าฟิล์มที่เชื่อมโยงด้วย $ZnSO_4$ ความเข้มข้น 0.01 M เล็กน้อย โดยมีค่าร้อยละการดึงยืด ณ จุดขาดสำหรับสูตรที่เชื่อมโยงแบบที่ 1 (สูตร A95X5Ca1Zn1, A95X5Ca1Zn2) ในช่วง 15-23% และในสูตรที่เชื่อมโยงแบบที่ 2 (สูตร A95X5Ca2Zn1, A95X5Ca2Zn2) อยู่ในช่วง 29-38% โดยจากค่าร้อยละการดึงยืด ณ จุดขาดที่ต่ำสามารถสรุปได้ว่าฟิล์มมีความยืดหยุ่นต่ำ



รูปที่ 4.27 ค่าความแข็งแรงดึงสูงสุด (Stress at maximum load) ของฟิล์มไฮโดรเจลเชื่อมโยงแบบที่ 1 ร่วมด้วย $ZnSO_4$ และแบบที่ 2 ร่วมด้วย $ZnSO_4$



รูปที่ 4.28 ค่ามอดูลัสของยัง (Young's modulus) ของฟิล์มไฮโดรเจลเชื่อมโยงแบบที่ 1 ร่วมด้วย $ZnSO_4$ และแบบที่ 2 ร่วมด้วย $ZnSO_4$



รูปที่ 4.29 ค่าร้อยละการดึงยืด ณ จุดขาด (%Elongation at break) ของฟิล์มไฮโดรเจลเชื่อมโยงแบบที่ 1 ร่วมด้วย $ZnSO_4$ และแบบที่ 2 ร่วมด้วย $ZnSO_4$

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาพฤติกรรมการปลดปล่อยยาอะเซตามิโนเฟนจากฟิล์มอัลจิเนต (Alginate, A) และแซนแทนกัม (Xanthan gum, X) โดยใช้อัตราส่วนระหว่าง อัลจิเนต : แซนแทนกัม เท่ากับ 95:5, 90:10 และ 80:20 โดยน้ำหนัก เชื่อมโยงทางประจุด้วยโลหะไอออน โดยมีการเชื่อมโยงต่างๆ คือ 1.เชื่อมโยงแบบที่ 1 คือเชื่อมโยงแบบจุ่มด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ความเข้มข้น 0.5 โมลาร์, 2.การเชื่อมโยงแบบที่ 2 คือการเชื่อมโยงขณะขึ้นรูปด้วยสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ความเข้มข้น 0.02 โมลาร์ และนำมาจุ่มในสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ความเข้มข้น 0.5 โมลาร์, 3.เชื่อมโยงแบบที่ 3 คือการนำฟิล์มจากข้อ 1 มาจุ่มในสายละลายซิงค์ซัลเฟตความเข้มข้น 0.01, 0.02 และ 0.03 โมลาร์ และ 4.การเชื่อมโยงแบบที่ 4 คือการนำฟิล์มจากข้อ 2 มาจุ่มในสายละลายซิงค์ซัลเฟตความเข้มข้น 0.01, 0.02 และ 0.03 โมลาร์ โดยศึกษาพฤติกรรมการบวมตัวในน้ำกลั่นที่อุณหภูมิ 37 °C, สารละลาย Simulated gastric fluid (SGF, pH 1.2) และสารละลาย Phosphate buffer solution (PBS) ที่อุณหภูมิ 37 °C, หาค่าเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือหลังการบวมตัวในน้ำกลั่น, สารละลาย SGF และสารละลาย PBS ที่อุณหภูมิ 37 °C ที่เวลา 24 ชั่วโมง, สมบัติเชิงกล, สมบัติความเป็นพิษต่อเซลล์ของฟิล์มไฮโดรเจล, สมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย และพฤติกรรมการปลดปล่อยด้วยสูตรฟิล์มไฮโดรเจลต่าง ๆ

- พฤติกรรมการบวมตัวและค่าของแข็งคงเหลือของฟิล์ม

พฤติกรรมการบวมตัวในน้ำกลั่นที่ 37 °C และ SGF ที่ 37 °C พบว่าฟิล์มทุกสูตรสามารถคงตัวอยู่ในน้ำกลั่นได้อย่างน้อย 24 ชั่วโมง เนื่องจากมีการเชื่อมโยงมากพอที่จะทำให้เกิดการเชื่อมโยงทางประจุกับหมู่คาร์บอกซิเลตของอัลจิเนตและแซนแทนกัม โดยเมื่อเพิ่มปริมาณของอัลจิเนตค่าการบวมตัวมีค่าต่ำลงและเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือมีค่าสูงขึ้นแต่ไม่แตกต่างกันมากนัก

พฤติกรรมการบวมตัวในสารละลาย PBS ที่ 37 °C พบว่าฟิล์มทุกสูตรมีค่าเปอร์เซ็นต์การบวมตัวสูงเริ่มเสถียรภาพเมื่อเวลาผ่านไป 60 นาที และเสถียรภาพทั้งหมดภายในเวลา 420 นาที ทำให้ไม่สามารถหาเปอร์เซ็นต์ของแข็งคงเหลือได้

จากผลการบวมตัวและค่าของแข็งคงเหลือแสดงให้เห็นว่าฟิล์มทุกสูตรมีความสามารถในการต้านทานน้ำและสารละลาย SGF และสลายตัวได้ในสารละลาย PBS

- ลักษณะทางสัณฐานวิทยา

จากเทคนิค SEM-EDS พบว่าแคลเซียมไอออนและซิงค์ไอออนมีการกระจายตัวภายในฟิล์มได้ดี ลักษณะพื้นผิวของฟิล์มที่เชื่อมโยงแบบที่ 1 และแบบที่ 1 ร่วมกับซิงค์ซัลเฟต เป็นรู มีความขรุขระ ไม่เป็นเนื้อเดียวกัน ในขณะที่ฟิล์มที่เชื่อมโยงแบบที่ 2 และแบบที่ 2 ร่วมกับซิงค์ซัลเฟต ไม่เป็นรู มีความเรียบกว่าการเชื่อมโยงแบบที่ 1

- สมบัติความเป็นพิษต่อเซลล์

เมื่อนำฟิล์มมาทดสอบสมบัติความเป็นพิษต่อเซลล์ ด้วยเทคนิค MTT assay โดยใช้เซลล์ไลน์ Vero เป็นตัวทดสอบ พบว่าฟิล์มทุกสูตรไม่มีความเป็นพิษต่อเซลล์ของมนุษย์ ยกเว้นฟิล์มสูตร A95X51Zn3, A95X5Ca2Zn3 และ A90X10Ca2Zn3

- สมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรียของฟิล์ม

ศึกษาสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรียของฟิล์ม โดยใช้เทคนิค Agar well diffusion กับเชื้อแบคทีเรีย *E. coli* และ *S. aureus* พบว่าฟิล์มสูตรที่ไม่เชื่อมโยงด้วยซิงค์ซัลเฟต ไม่แสดงฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย *E. coli* และ *S. aureus* ในขณะที่ฟิล์มสูตรที่บรรจุซิงค์ซัลเฟต สามารถต้านทานเชื้อได้ทั้ง 2 ชนิด

- พฤติกรรมการปลดปล่อยยาเบื้องต้นของฟิล์มไฮโดรเจล

ศึกษาพฤติกรรมการปลดปล่อยยาเบื้องต้นของฟิล์มไฮโดรเจลจำลองสภาวะในกระเพาะอาหาร ในสารละลาย SFG 37 °C เป็นเวลา 2 ชั่วโมง และตามด้วยสารละลาย PBS 37 °C เป็นเวลา 6 ชั่วโมง โดยใช้ยาอะเซตามิโนเฟนเป็นยาต้นแบบ พบว่าฟิล์มทุกสูตรสามารถปลดปล่อยยาอะเซตามิโนเฟนออกมาได้ 90-100% โดยเมื่อเพิ่มปริมาณของอัลจินต และเมื่อเพิ่มปริมาณของการเชื่อมโยงของแคลเซียมคลอไรด์และซิงค์ซัลเฟตทำให้ฟิล์มมีการปลดปล่อยยาช้าลง

ซึ่งฟิล์มที่มีการเชื่อมโยงแบบที่ 2 และแบบที่ 2 ร่วมด้วยซิงค์ซัลเฟต มีประสิทธิภาพในการนำไปใช้เป็นวัสดุนำส่งสามารถช่วยควบคุมการปลดปล่อยยาได้ดีที่สุดคือฟิล์มสูตร A95X5Ca2, A95X5Ca2Zn1, A95X5Ca2Zn2 และ A95X5Ca2Zn3 แต่เมื่อพิจารณาสมบัติการต้านทานแบคทีเรียและสมบัติความเป็นพิษต่อเซลล์ต่อเซลล์ร่วมด้วย ฟิล์มสูตรที่มีความเหมาะสมคือสูตร A95X5Ca2Zn1 และ A95X5Ca2Zn2

5.2 ข้อเสนอแนะ

- ปรับเปลี่ยนวิธีเชื่อมโยงและสารที่ใช้เชื่อมโยง
- นำฟิล์มไปศึกษาพฤติกรรมการปลดปล่อยยากับยาตัวอื่น

เอกสารอ้างอิง

- [1] กฤษณา ศิริเลิศมกุล. “พอลิเมอร์กับระบบนำส่งยา”. [ออนไลน์] เข้าถึงได้จาก : <http://www.material.chula.ac.th/RADIO45/February/radio2-4.htm>
- [2] 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.
- [3] ญัฐวิศิษฐ์ ยะสารวรรณ 2557. “พอลิเมอร์ที่ตอบสนองต่อพีเอชเพื่อการใช้ทางชีวเภสัชกรรม”. [ออนไลน์] เข้าถึงได้จาก : <https://tcithaijo.org/index.php/tstj/article/view/17501>
- [4] ดร.กฤตตี แสงสีทอง 2560. เข้าถึงได้จาก “พอลิเมอร์กับระบบนำส่งยา”. [ออนไลน์] เข้าถึงได้จาก : <https://www.ryt9.com/s/prg/2676112>
- [5] ัญญภรณ์ ศรีสุบิน 2557. “ไฮโดรเจล วัสดุขั้บน้ำอัจฉริยะ”. [ออนไลน์] เข้าถึงได้จาก : <http://www.dss.go.th/images/st-article/ct-10-2557-hydro.pdf>
- [6] Z.Chen. 2017. “A pH-responsive composite hydrogel beads based on agar and alginate for oral drug delivery” Journal of drug delivery science and technology. 43, 12-18
- [7] M. George and T. E. Abraham. 2007. “pH sensitive alginate-guar gum hydrogel for the controlled delivery of protein drugs”. International Journal of Pharmaceutics. 335, 123-129
- [8] J. B. Xu, J. P. Bartley, and R. A. Johnson. 2003. “Preparation and characterization of alginate-carrageenan hydrogel film crosslinked using a water-soluble carbodiimide (WSC)”. Journal of Membrane science. 218, 131-146.
- [9] H. N. Pei. X. G. Chen. 2006. “Characterization and ornidazole release in vitro of a novel composite film prepared with chitosan/poly(vinylalcohol)/alginate”. Wiley InterScience. 566-572
- [10] ศูนย์นาโนเทคโนโลยีแห่งชาติ. 2012. “ไฮโดรเจล (Hydrogel) เจลมหัศจรรย์”. [ออนไลน์] เข้าถึงได้จาก : http://www.nanotec.or.th/nanotec_th/view/index.php?c_id=96.

- [11] B. D. Ratner. 1981. "Biomedical Application of Hydrogel; Review and Critical Appraisal. In D. F. Williams". Biocompatibility of Clinical Implant Material. vol II Boca Raton: CRC Press, Inc., 145-152.
- [12] K. Cordula and J. Kast. 2010. "Optimization of Formaldehyde Cross-Linking for Protein Interaction Analysis of Non-Tagged Integrin 1. Journal of Biomedicine and Biotechnology". Article ID 927585, 13.
- [13] Patent No.: US 6,930,196 B2. Aug, 2005.
- [14] P. Petrini, S. Fare, A. Piva, M. and C. Tanzi. 2003. "Design, Synthesis and Properties of Polyurethane Hydrogels for Tissue Engineering". Materials in Medicine. 14, 683-686.
- [15] J. M. Guent. 1992. "Introduction In Thermoreversible Gelation of Polymers and Biopolymer". London : Academic Press, 1-4.
- [16] Y. Liu, M. B. Huglin and R. Mao. 1996. "Characteristics of copolymerisations involving dimethacrylamide and swelling behavior of the copolymers in water". Polymer. 37, 5068-5075.
- [17] M. V. Seflon and Y. Yamamoto. 1996. "Hofmann degradation of acrylamind copolymer : Sythesis of amine function thermoplastic hydrogel". Journal of Applied Polymer Science. 61, 351-358.
- [18] พิสิทธ์ราชมงคล. 2004. "มหัศจรรย์แห่งไฮโดรเจล". [ออนไลน์] เข้าถึงได้จาก : http://www.neutron.rmutphysics.com/sciencenews/index.php?option=com_content&task=view&id=1965.
- [19] ภัทรารุช มนต์วิเศษ. 2553. "เอกสารการสอนวิชา ไบโอฟอลิเมอร์". สาขาวิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง.
- [20] ดุษฎี อุตภาพ. 2554. "Carbohydrate Technology". [ออนไลน์] เข้าถึงได้จาก: <http://eu.lib.kmutt.ac.th/elearning/Courseware/BCT611/subject.html>.
- [21] Wikipedia. 2013. "molecular structure of agar". [online] Available: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Agar_structure.png
- [22] RCS Advancing the Chemical Sciences. "The chemistry behind Gaviscon". [online] Available: www.rsc.org/learn-chemistry/resources/chemistry-in-your-cupboard/gaviscon/3

- [23] Department of Chemistry & Biomolecular science. “**Responsive alginate hydrogel**”. [online] Available: http://people.clarkson.edu/~amelman/alginate_hydrogels.html
- [24] Belitz and Grosch. 1987. “**Polysaccharide**”. [online] Available: <http://coursewares.mju.ac.th:81/e-learning50/FT320/026.htm>
- [25] Chemipan “**Locust bean gum**” [online] Available: <http://www.chemipan.com/home/index.php/635.html>.
- [26] K. C. Song, S. M. Lee, T. S. Park and B. S. Lee. 2009. “**Preparation of colloidal silver nanoparticles by chemical reduction method**”. Korean Journal Chemical Engineering. 26, 153-155.
- [27] M. Sabyasachi, R. Somdipta, M. Ranjit, R. Somasree and S. Biswanath. 2011. “**Al³⁺ ion crosslinked and acetalated gellan hydrogel network beads for prolonged release of glipizide**”. Carbohydrate Polymer. 85, 164-172.
- [28] T. Reddy and S. Tammishetti. 2002. “**Gastric resistant microbeads of metal ion cross-linked carboxymethyl guar gum for oral drug delivery**”. Journal of Microencapsulation. 19, 311-318.
- [29] Q. Shengli, W. Zhanpeng, W. Dezhen, Y. Wantai and J. Riguang. 2009. “**The chemistry involved in the loading of silver(I) into poly(amic acid) via ion exchange: A metal-ion-induced crosslinking behavior**”. Polymer. 50, 845-854.
- [30] Wikipedia. 2013. “**Silver nitrate**”. [online] Available: http://en.wikipedia.org/wiki/Silver_nitrate.
- [31] 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.
- [32] Chemicalbook. 2013. “**Ferric sulfate**”. [online] Available:
- [33] Wikipedia. 2013. “**พาราเซตามอล**”. [online] Available: <http://en.wikipedia.org/wiki/พาราเซตามอล>
- [34] S. Zang, F. Xu, Y. Wang, W. Zhang, X. Peng and F. Pepe. 2013. “**Silica modified calcium alginate-xanthan gum hybrid bead composites for the removal and recovery of Pb (II) from aqueous solution**”. Chemical Engineering Journal. 234, 33-42.

- [35] C. K. Kuo and P. X. Ma. 2001. "Ionically crosslinked alginate hydrogels as scaffolds for tissue engineering : Part 1 structure, gelation rate and mechanical properties". *Biomaterial*. 22, 511-521.
- [36] S. Mandal, S. K. Basu. 2010. "Ca²⁺ ion cross-linked interpenetrating network matrix tablets of polyacrylamide-grafted-sodium alginate and sodium hydrochloride". *Carbohydrate Polymer*. 82, 867-873.
- [37] A. R. Dezfuli, A. A. S., M. Manjunath, G. N. S. and S. T.. 2012. "Development and evaluation of transdermal films loaded with antihypertensive drug". *Int J. Pharm Bio Sci*. 31, 559-569.
- [38] R. N., D. V. Gowda and S. C. N.. 2010. "Formulation and evaluation of biopolymer based Transdermal drug delivery". *International journal of pharmacy and Pharmaceutical science*. 2.
- [39] D. Bilanovic, J. Starosvetsky and R. H. Armon. 2015. "Cross-linking xanthan and other compounds with glycerol". *Food Hydrocolloids*. 44, 129-135.
- [40] ASTM D 882 Committee on standard. "Standard Test Method for Tensile Properties of Plastics 1998".
- [41] 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, 66-72.
- [42] พิษญา ตรีเนตร. 2560. "การพัฒนาไฮโดรเจลที่ว่องไวต่อพีเอชจากไฮดรอกซีเอทิลอะคริลาต โทซาน/โซเดียมอัลจิเนตสำหรับการนำส่งยาเฉพาะที่." *วิทยานิพนธ์วิทยาศาสตร์ดุสิต* สาขาวิชาเคมีประยุกต์ คณะวิทยาศาสตร์, สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง.
- [43] ณัฐนิชา วิมลสูตร และคณะ. 2557. "สมบัติการต้านทานน้ำของฟิล์มไฮโดรเจลจากอัลจิเนต และแซนแทนกัมเชื่อมโยงด้วยประจุ Ca²⁺ และ Fe³⁺." *วิทยานิพนธ์วิทยาศาสตร์ดุสิต* สาขาวิชาเคมีอุตสาหกรรม คณะวิทยาศาสตร์, สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก
สมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย

ตารางที่ ก 1 ความสามารถในการต้านทานเชื้อ *E.coli* ของฟิล์มสูตรต่าง ๆ

ลำดับ	สูตร	Zone diameter (millimeter)			ค่าเฉลี่ย	SD	Activity
		ชั้นที่ 1	ชั้นที่ 2	ชั้นที่ 3			
1	A95X5Ca1	-	-	-	-	-	Inactive
2	A95X5Ca2	-	-	-	-	-	Inactive
3	A95X5Ca1Zn3	13.1	-	*	13.1	-	Active
4	A95X5Ca2Zn3	13.7	17.3	14.0	15.0	3.3	Active
5	A95X5Ca1Zn2	4.8	8.0	*	6.4	3.2	Active
6	A95X5Ca2Zn2	12.0	9.4	11.7	11.0	2.6	Active
7	A95X5Ca1Zn1	5.6	4.6	4.1	4.7	1.5	Active
8	A95X5Ca2Zn1	8.4	10.2	7.2	8.6	3	Active
9	A90X10Ca1	-	-	-	-	-	Inactive
10	A90X10Ca1	-	-	-	-	-	Inactive
11	A90X10Ca1Zn3	10.6	*	*	10.6	-	Active
12	A90X10Ca2Zn3	13.3	14.1	14.6	14.0	1.3	Active
13	A80X20Ca1	-	-	-	-	-	Inactive
14	A80X20Ca2	-	-	-	-	-	Inactive
15	A80X20Ca1Zn3	-	-	-	-	-	Inactive
16	A80X20Ca2Zn3	16.3	16.6	15.2	16	1.1	Active

ตารางที่ ก 2 ความสามารถในการต้านทานเชื้อ *S.aureus* ของฟิล์มสูตรต่าง ๆ

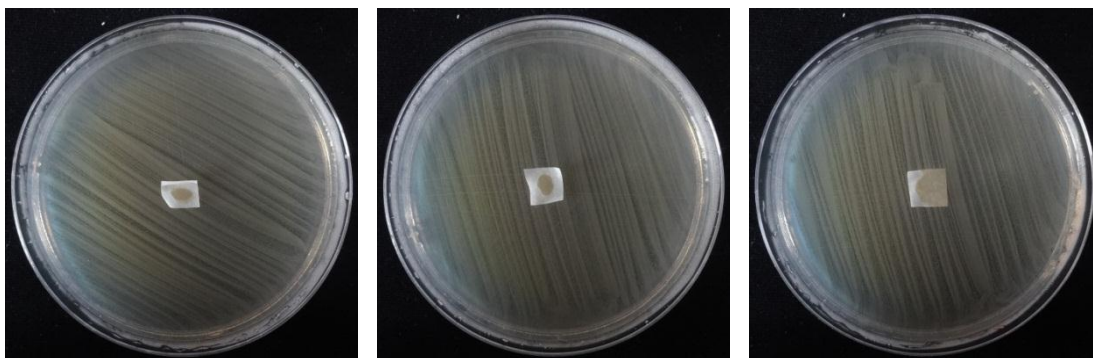
ลำดับ	สูตร	Zone diameter (millimeter)			ค่าเฉลี่ย	SD	Activity
		ชั้นที่ 1	ชั้นที่ 2	ชั้นที่ 3			
1	A95X5Ca1	-	-	-	-	-	Inactive
2	A95X5Ca2	-	-	-	-	-	Inactive
3	A95X5Ca1Zn3	12.1	14.4	13.0	13.1	2.3	Active
4	A95X5Ca20Zn3	20.8	21.3	23.3	21.8	2.5	Active
5	A95X5Ca1Zn2	15.3	15.4	15.5	15.4	0.1	Active
6	A95X5Ca2Zn2	12.0	9.4	11.7	11.0	2.6	Active
7	A95X5Ca1Zn1	11.1	15.1	9.8	12.0	5.3	Active
8	A95X5Ca2Zn1	13.5	18.1	12.5	14.7	5.6	Active
9	A90X10Ca1	-	-	-	-	-	Inactive
10	A90X10Ca2	-	-	-	-	-	Inactive
11	A90X10Ca1Zn3	12.9	14.7	13.9	13.7	1.8	Active
12	A90X10Ca2Zn3	21.6	22.4	19.4	21.1	3.0	Active
13	A80X20Ca1	-	-	-	-	-	Inactive
14	A80X20Ca2	-	-	-	-	-	Inactive
15	A80X20Ca1Zn3	12.7	14.8	13.1	13.5	2.1	Active
16	A80X20Ca2Zn3	20.5	21.5	21.3	21.1	1.0	Active

หมายเหตุ : Active คือ มีฤทธิ์ยับยั้งจุลินทรีย์ทดสอบ

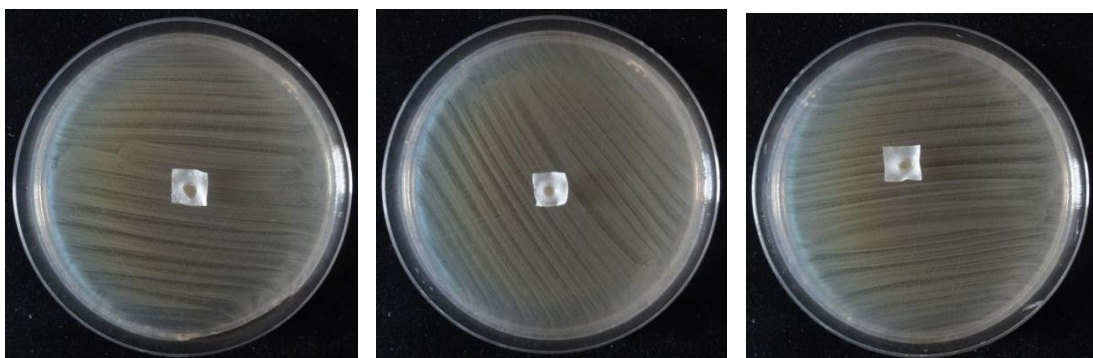
Inactive คือ ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งจุลินทรีย์ทดสอบ

* คือ ไม่สามารถวัดขนาดของ Clear Zone ได้

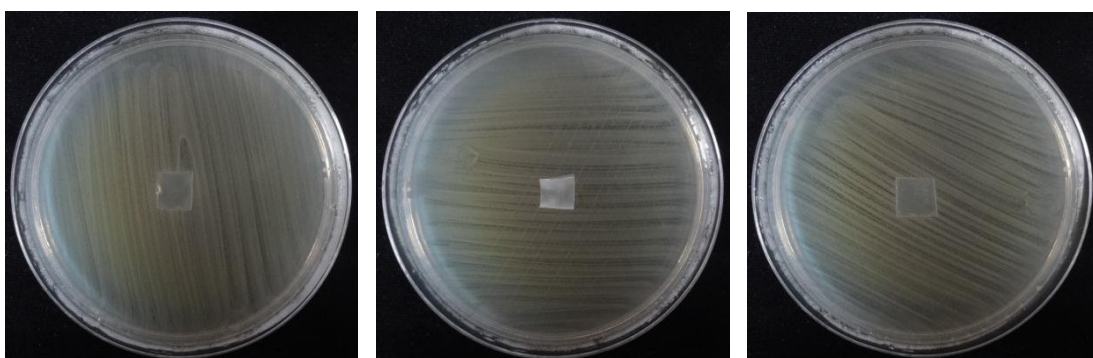
ภาพการทดสอบสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย *E.coli* ของฟิล์มสูตรต่าง ๆ



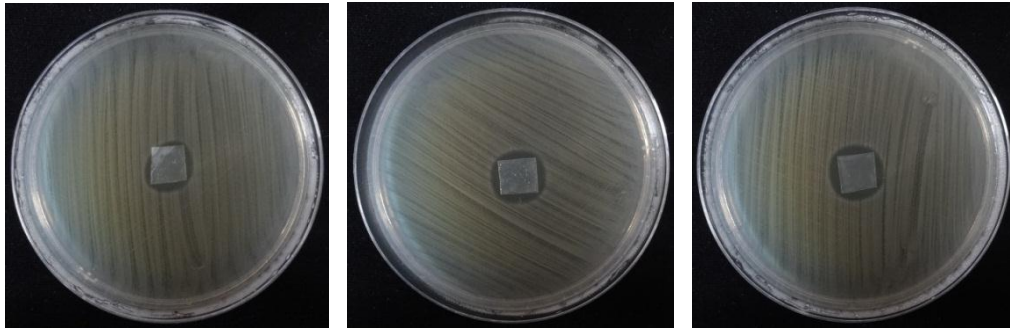
รูปที่ ก 1 ภาพการทดสอบสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย *E.coli* ของฟิล์มสูตร A80X20Ca1



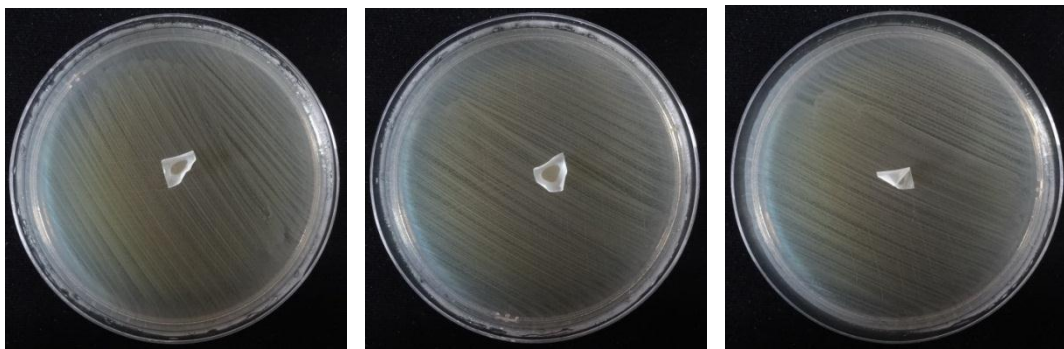
รูปที่ ก 2 ภาพการทดสอบสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย *E.coli* ของฟิล์มสูตร A80X20Ca1Zn3



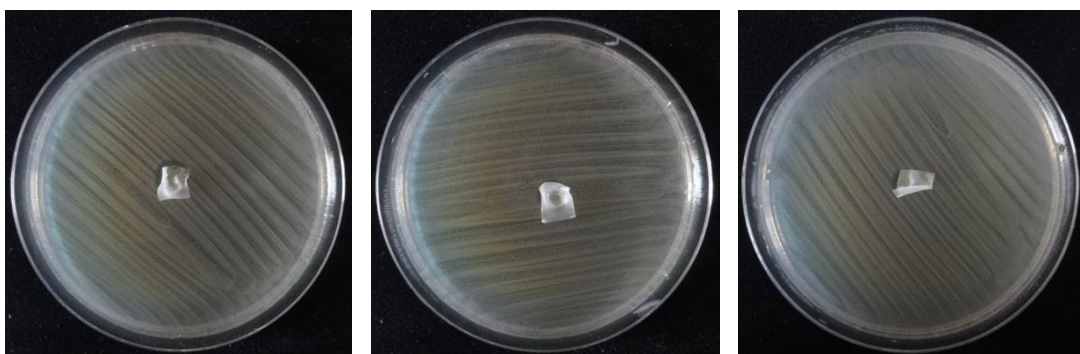
รูปที่ ก 3 ภาพการทดสอบสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย *E.coli* ของฟิล์มสูตร A80X20Ca2



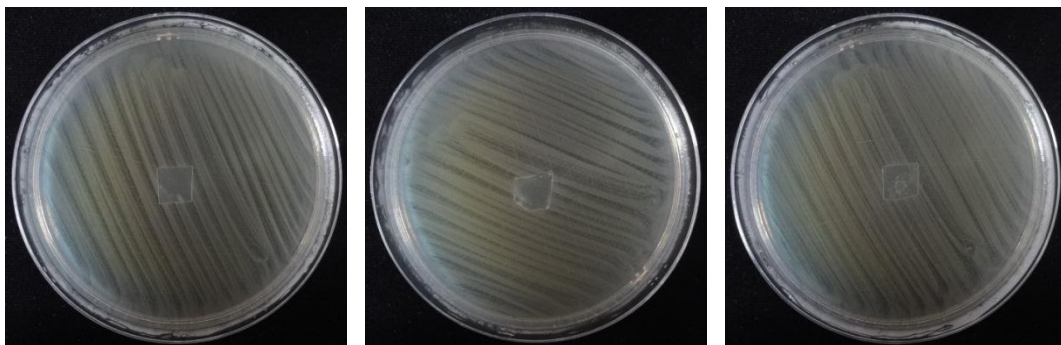
รูปที่ ๓ ภาพการทดสอบสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย *E.coli* ของฟิล์มสูตร A80X20Ca2Zn3



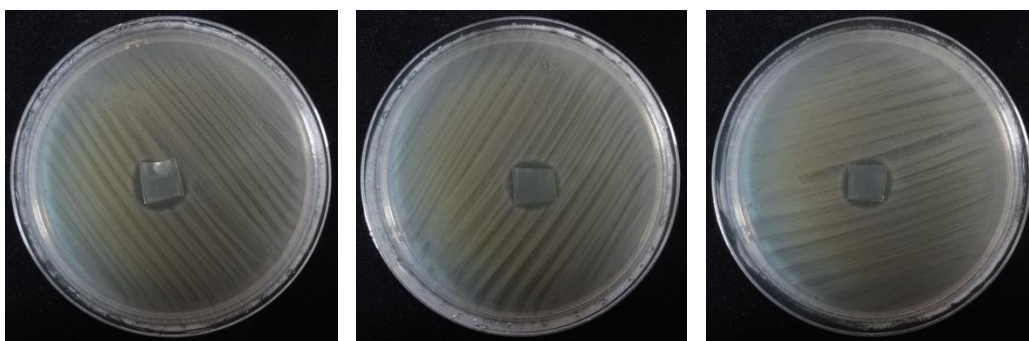
รูปที่ ๔ ภาพการทดสอบสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย *E.coli* ของฟิล์มสูตร A90X10Ca1



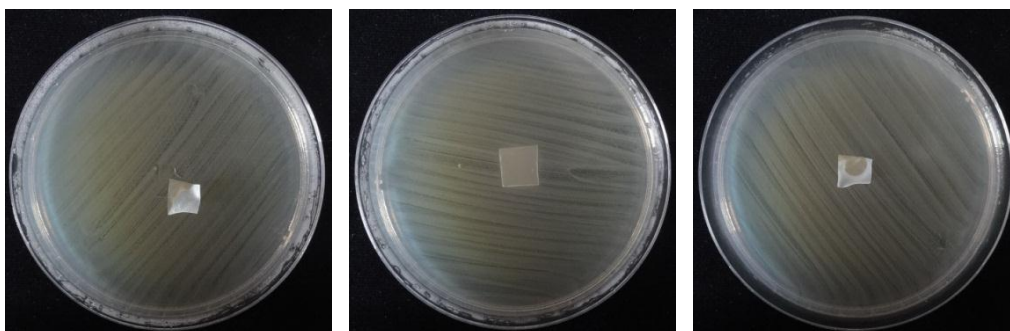
รูปที่ ๕ ภาพการทดสอบสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย *E.coli* ของฟิล์มสูตร A90X10Ca1Zn3



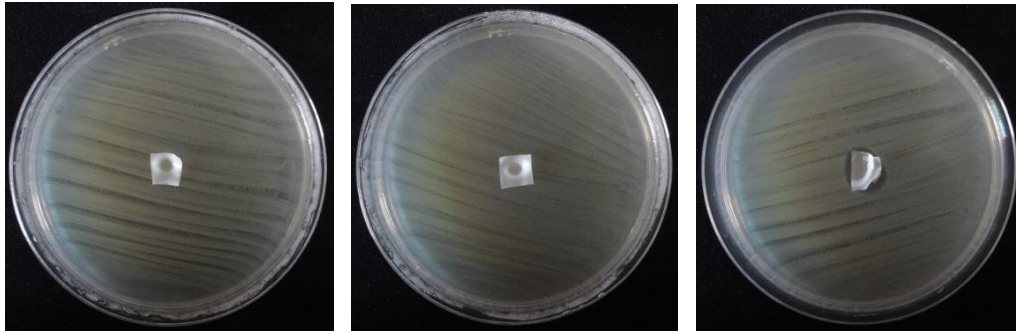
รูปที่ ๗ ภาพการทดสอบสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย *E.coli* ของฟิล์มสูตร A90X10Ca2



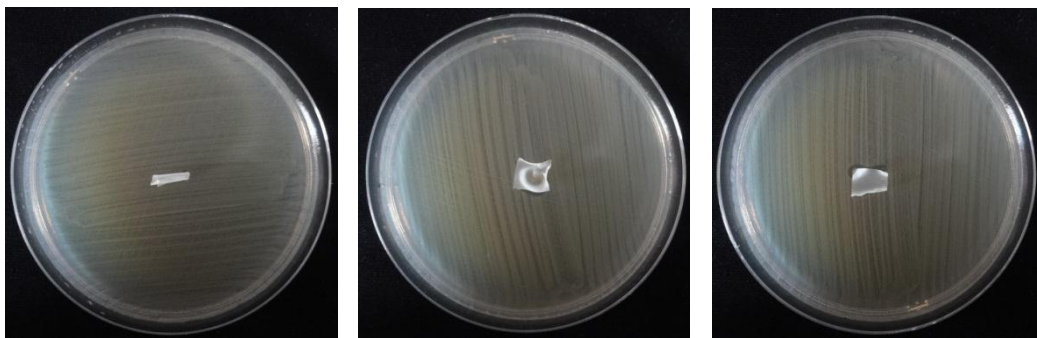
รูปที่ ๘ ภาพการทดสอบสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย *E.coli* ของฟิล์มสูตร A90X10Ca2Zn3



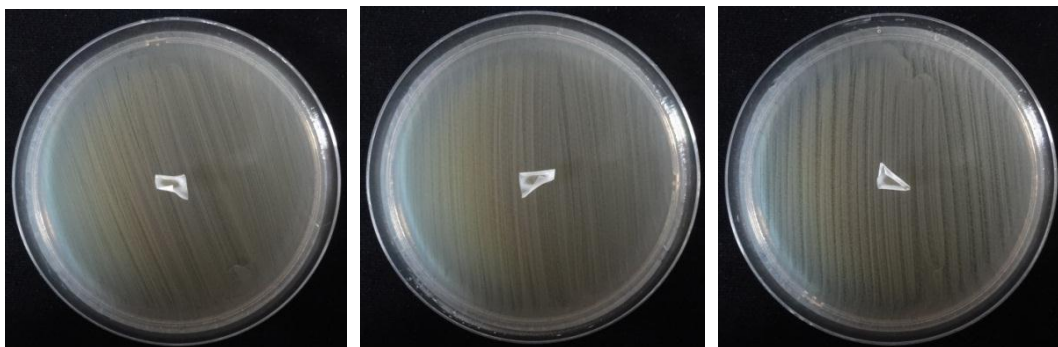
รูปที่ ๙ ภาพการทดสอบสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย *E.coli* ของฟิล์มสูตร A95X5Ca1



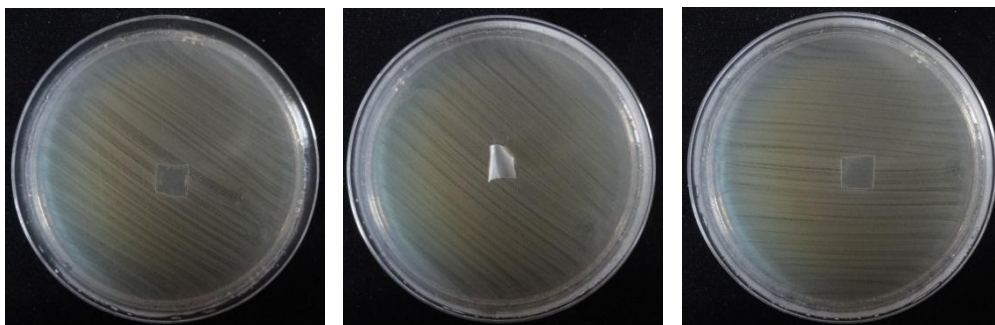
รูปที่ ก 10 ภาพการทดสอบสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย *E.coli* ของฟิล์มสูตร A95X5Ca1Zn3



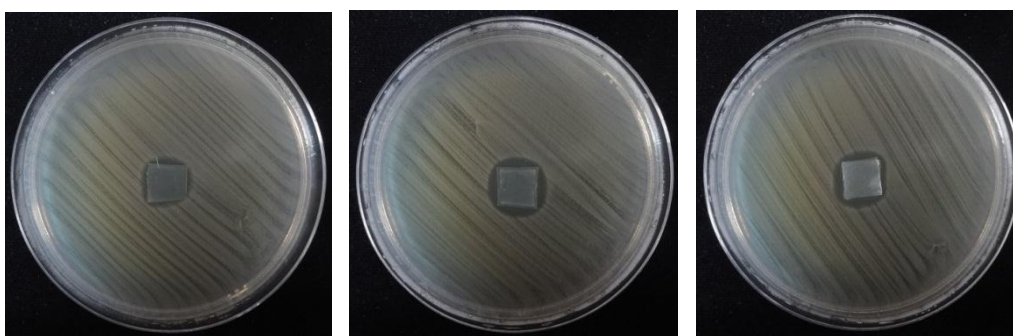
รูปที่ ก 11 ภาพการทดสอบสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย *E.coli* ของฟิล์มสูตร A95X5Ca1Zn2



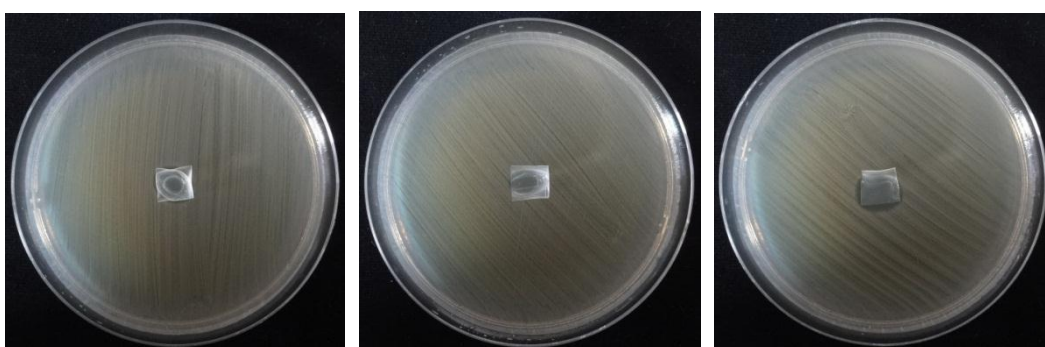
รูปที่ ก 12 ภาพการทดสอบสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย *E.coli* ของฟิล์มสูตร A95X5Ca1Zn1



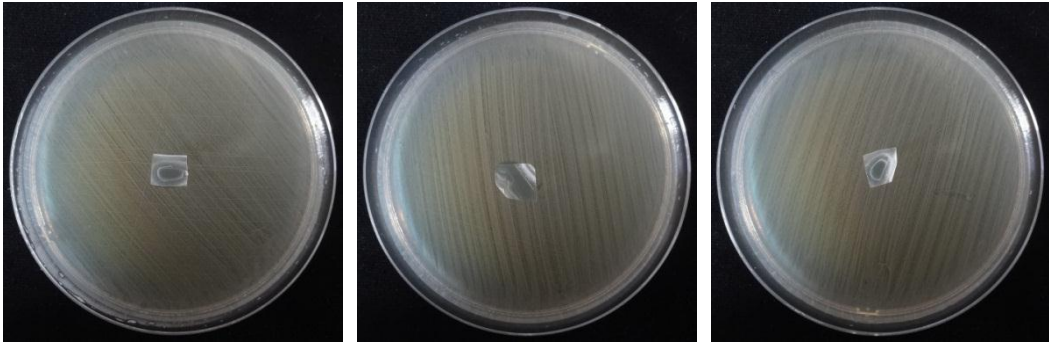
รูปที่ ก 13 ภาพการทดสอบสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย *E.coli* ของฟิล์มสูตร A95X5Ca2



รูปที่ ก 14 ภาพการทดสอบสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย *E.coli* ของฟิล์มสูตร A95X5Ca2Zn3

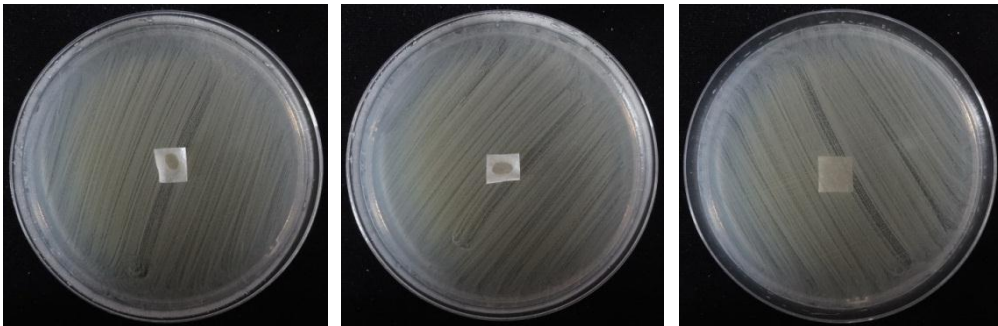


รูปที่ ก 15 ภาพการทดสอบสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย *E.coli* ของฟิล์มสูตร A95X5Ca2Zn2

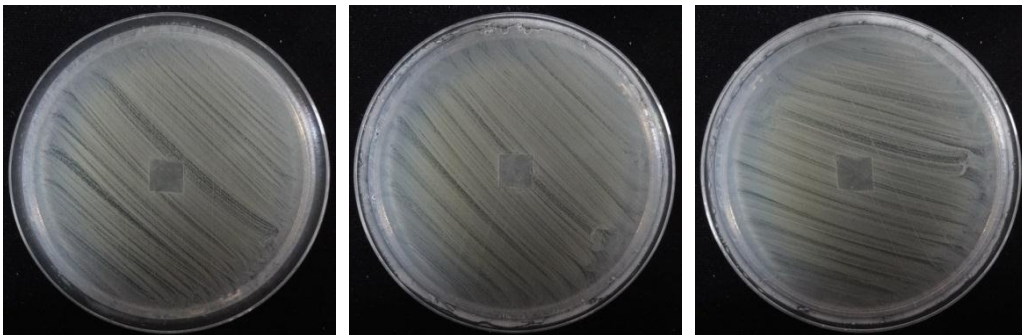


รูปที่ ก 16 ภาพการทดสอบสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย *E.coli* ของฟิล์มสูตร A95X5Ca2Zn1

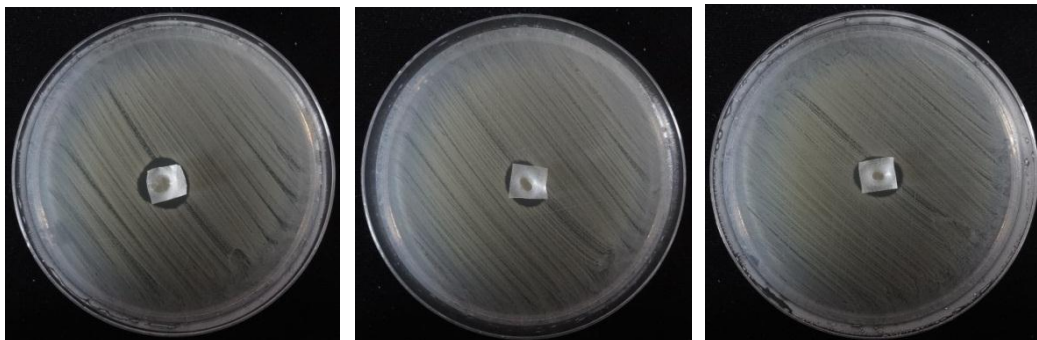
ภาพการทดสอบสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย *S.aureus* ของฟิล์มสูตรต่าง ๆ



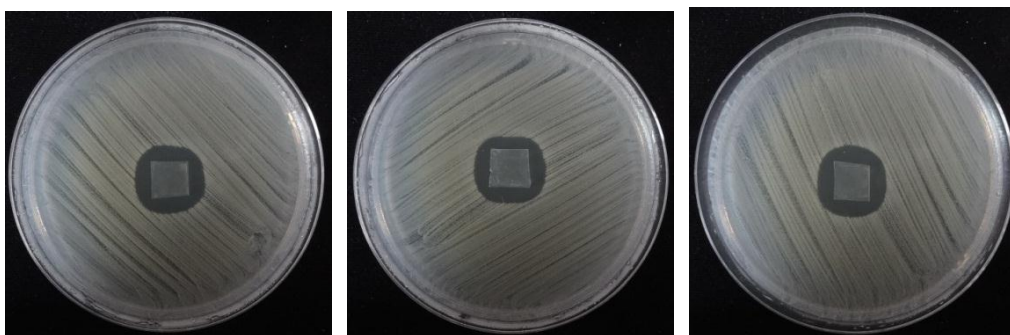
รูปที่ ก 17 ภาพการทดสอบสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย *S.aureus* ของฟิล์มสูตร A80X20Ca1



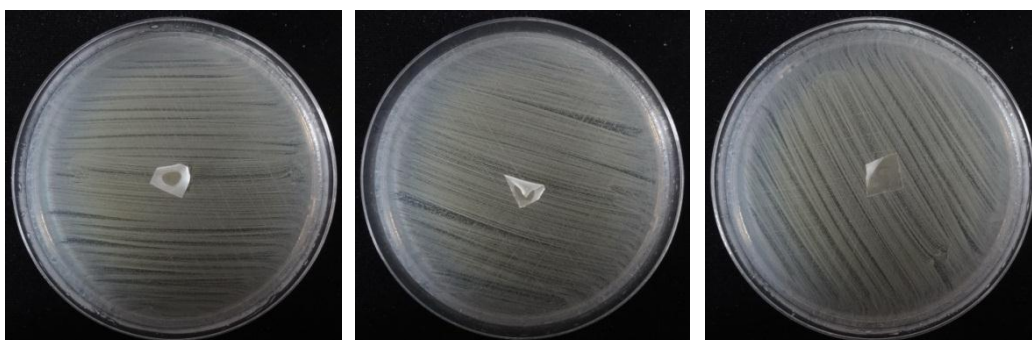
รูปที่ ก 18 ภาพการทดสอบสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย *S.aureus* ของฟิล์มสูตร A80X20Ca2



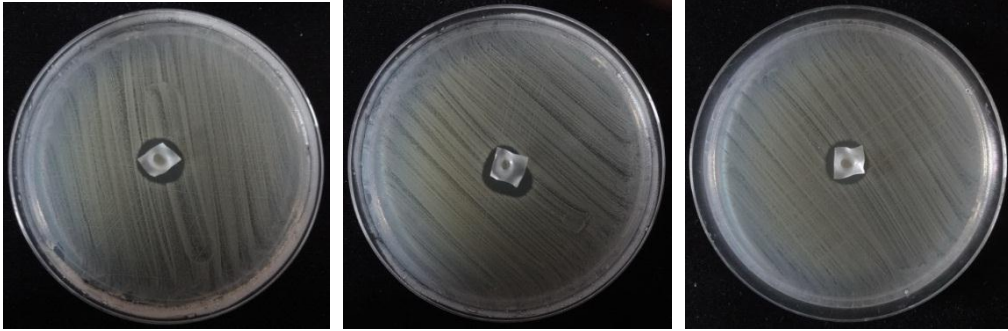
รูปที่ ก 19 ภาพการทดสอบสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย *S.aureus* ของฟิล์มสูตร A80X20Ca1Zn3



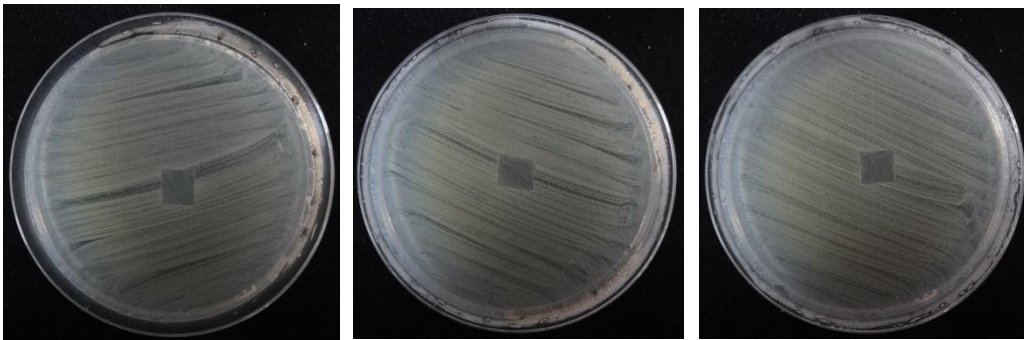
รูปที่ ก 20 ภาพการทดสอบสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย *S.aureus* ของฟิล์มสูตร A80X20Ca2Zn3



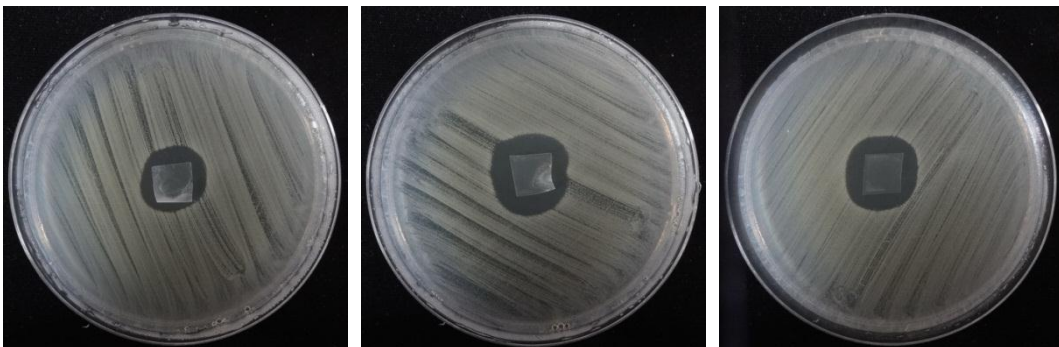
รูปที่ ก 21 ภาพการทดสอบสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย *S.aureus* ของฟิล์มสูตร A90X10Ca1



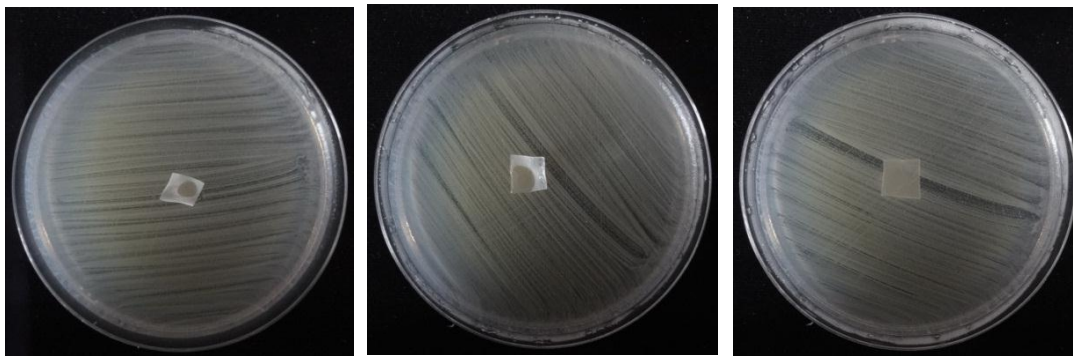
รูปที่ ก 22 ภาพการทดสอบสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย *S.aureus* ของฟิล์มสูตร A90X10Ca1Zn3



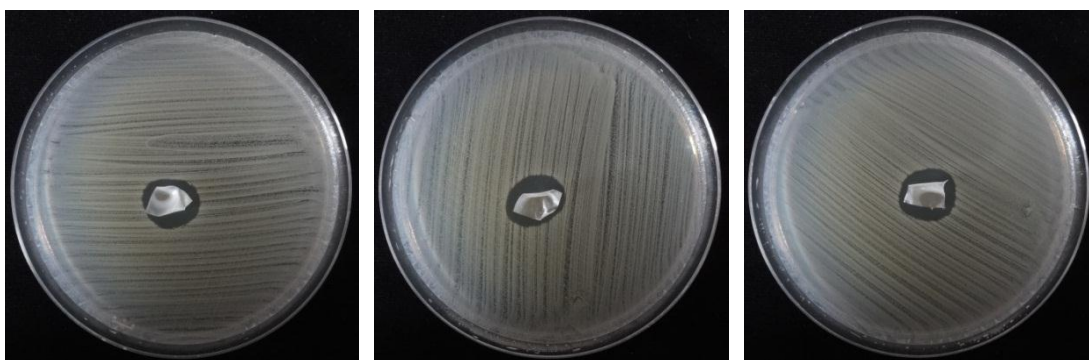
รูปที่ ก 23 ภาพการทดสอบสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย *S.aureus* ของฟิล์มสูตร A90X10Ca2



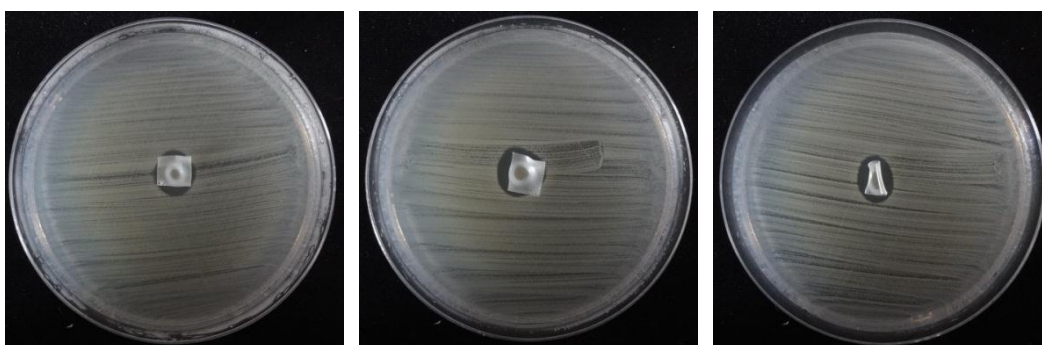
รูปที่ ก 24 ภาพการทดสอบสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย *S.aureus* ของฟิล์มสูตร A80X20Ca1Zn3



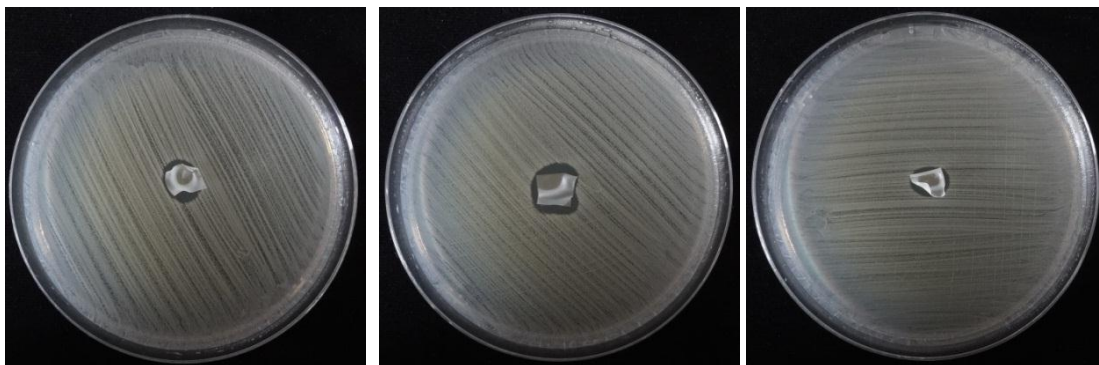
รูปที่ ก 25 ภาพการทดสอบสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย *S.aureus* ของฟิล์มสูตร A95X5Ca1



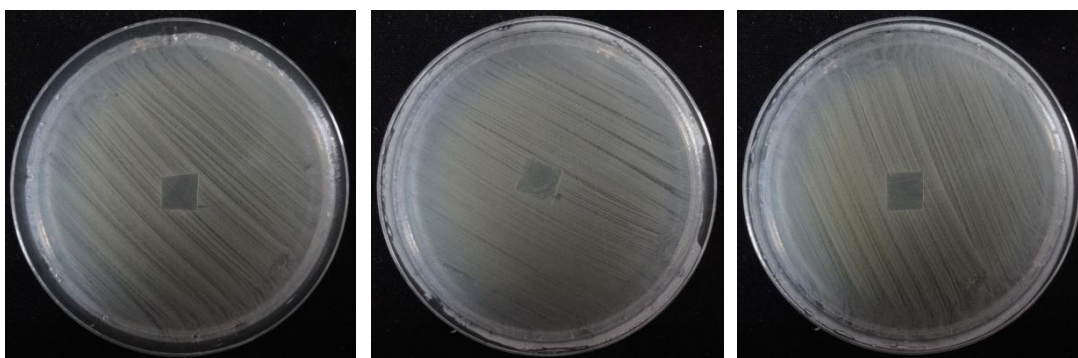
รูปที่ ก 26 ภาพการทดสอบสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย *S.aureus* ของฟิล์มสูตร A95X5Ca1Zn3



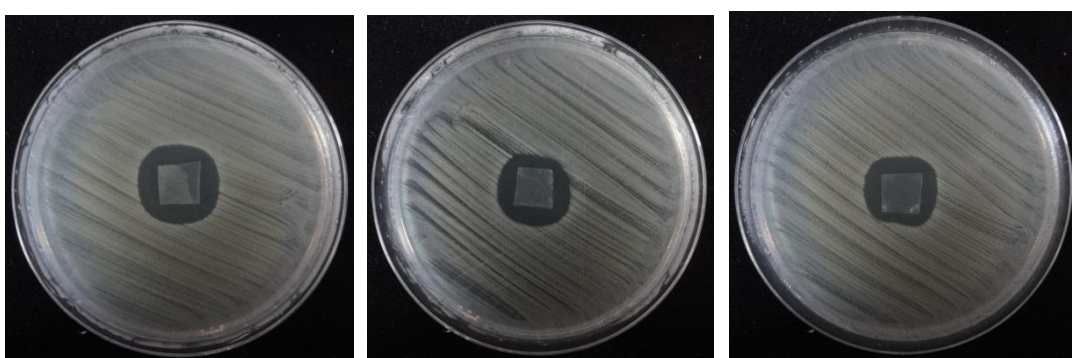
รูปที่ ก 27 ภาพการทดสอบสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย *S.aureus* ของฟิล์มสูตร A95X5Ca1Zn2



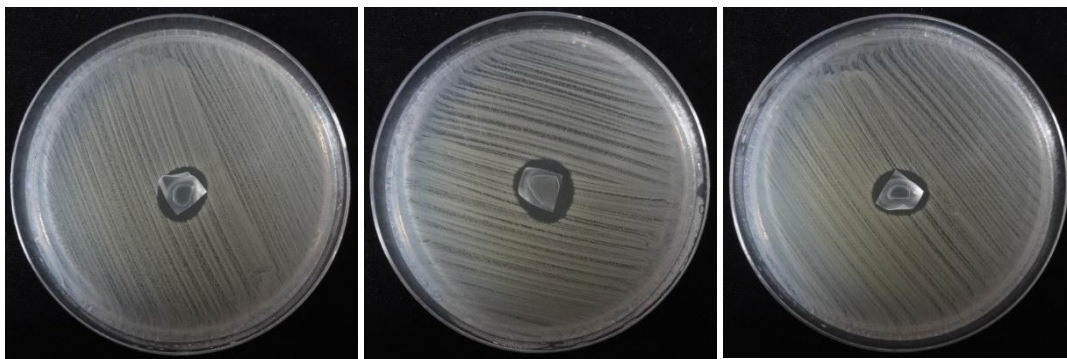
รูปที่ ก 28 ภาพการทดสอบสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย *S.aureus* ของฟิล์มสูตร A95X5Ca1Zn1



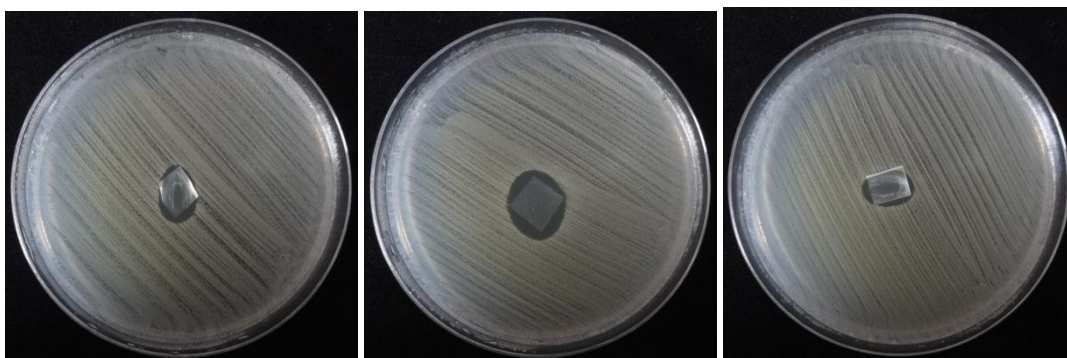
รูปที่ ก 29 ภาพการทดสอบสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย *S.aureus* ของฟิล์มสูตร A95X5Ca2



รูปที่ ก 30 ภาพการทดสอบสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย *S.aureus* ของฟิล์มสูตร A95X5Ca2Zn3



รูปที่ ก 31 ภาพการทดสอบสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย *S. aureus* ของฟิล์มสูตร
A95X5Ca2Zn2



รูปที่ ก 32 ภาพการทดสอบสมบัติการต้านทานเชื้อแบคทีเรีย *S. aureus* ของฟิล์มสูตร
A95X5Ca2Zn1

ภาคผนวก ข

การทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์ด้วยวิธี MTT assay

ตารางที่ ข 1 ผลความเป็นพิษต่อเซลล์ด้วยวิธี MTT assay ของฟิล์มสูตรต่างๆ

ลำดับ	ตัวอย่าง	ความเข้มข้น ($\mu\text{g/ml}$)	% cytotoxicity				SD
			ซ้ำที่ 1	ซ้ำที่ 2	ซ้ำที่ 3	เฉลี่ย	
1	A95X5	1000	27.7	27.2	27.3	27.4	0.5
2	A95X5Ca1	1000	6.0	4.1	5.8	5.3	1.9
3	A95X5Ca2	1000	2.7	4.1	3.4	3.4	1.4
4	A95X5Ca1Zn3	1000	73.9	75.6	74.7	74.8	1.7
5	A95X5Ca2Zn3	1000	70.3	70.4	75.8	72.2	5.5
6	A95X5Ca1Zn2	1000	48.4	52.4	46.7	49.2	5.7
7	A95X5Ca2Zn2	1000	31.8	35.2	33.1	33.4	3.4
8	A95X5Ca1Zn1	1000	20.0	25.1	21.5	22.2	5.1
9	A95X5Ca2Zn1	1000	43.3	41.9	43.4	42.9	1.5
10	A90X10	1000	24.1	23.9	26.0	24.7	2.1
11	A90X10Ca1	1000	2.0	-0.5	-0.8	0.2	2.8
12	A90X10Ca2	1000	-0.6	4.7	5.6	5.5	6.2
13	A90X10Ca1Zn3	1000	45.1	46.0	45.7	45.6	0.9
14	A90X10Ca2Zn3	1000	73.6	69.8	71.4	71.6	3.8
15	A80X20	1000	28.0	31.2	33.6	31.0	5.6
16	A80X20Ca1	1000	-0.3	-5.6	-9.5	-5.1	9.2
17	A80X20Ca2	1000	6.3	4.7	5.6	5.5	1.6
18	A80X20Ca1Zn3	1000	35.0	38.4	39.2	37.5	4.2
19	A80X20Ca2Zn3	1000	49.0	48.0	49.5	48.8	1.5

ภาคผนวก ค

ค่าการบวมตัวของฟิล์มสูตรต่าง ๆ ในน้ำกลั่น 37 °C

ตารางที่ ค 1 ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การบวมตัวในน้ำกลั่น 37 °C ของฟิล์ม AX เชื่อมโยงแบบที่ 1 และแบบที่ 2

เวลา (min)	%swelling					
	A95X5Ca1	A90X10Ca1	A80X20Ca1	A95X5Ca2	A90X10Ca2	A80X20Ca2
0	0	0	0	0	0	0
1	60.6±8	63.6±2.5	71.6±3.6	67±3.1	72.2±6.2	84.3±3.2
5	75.2±12	71±2	78.7±3.2	78±4.1	93.1±10.6	107.3±3.2
10	71.1±10	76±1.7	81±1.6	84.5±1.8	107.9±11.6	116.2±4.7
15	69.7±10	71.8±3.	76.6±1.3	81.7±1	104.6±11.5	114.2±6.2
30	68.5±10	69.5±3.7	74.6±0.3	79.3±1.7	98.7±12.7	111.5±5.7
45	65.6±9	65.8±3.8	72.3±0.9	74.9±1.6	94.8±10.9	109.0±6.1
60	62.0±10	62.7±6.2	70.4±1.2	70.8±3.1	92±8	106.9±5.8
120	58.1±10	57.4±6.7	68.3±1.6	67.3±4.2	88.1±6.7	105.5±6.9
180	55.1±9	51.9±6	64.2±2.3	63.4±4.1	82.6±5.5	104.2±6.9
240	51.6±10	48±5.2	62.3±2.6	58.2±4.6	75.9±5.9	102.3±6.4
300	48.9±10	44.7±6.1	59.1±1.8	53.1±5.9	70.4±6.1	100.3±6.3
360	45.3±10	42.9±5.9	56.4±1.8	52.1±6.6	65.9±6.8	96.8±7.1
420	39.6±9	40.6±6.4	53±2.2	50.7±7.8	63.3±4.9	94.7±6.4
480	35.1±8	39.1±6.7	49.7±2	48.9±8.5	61.2±5.9	92.9±6.2
1440	33.4±8	38.8±6.8	48±2	48.5±8.1	60.4±5.1	92.1±6

ตารางที่ ค 2 ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การบวมตัวในน้ำกลั่น 37 °C ของฟิล์ม AX เชื่อมโยงแบบที่ 1 ร่วมกับซิงค์ซัลเฟต และแบบที่ 2 ร่วมกับซิงค์ซัลเฟต

เวลา (min)	%swelling					
	A95X5Ca1- Zn3	A90X10Ca1- Zn3	A80X20Ca1- Zn3	A95X5Ca2- Zn3	A90X10Ca2- Zn3	A80X20Ca2- Zn3
0	0	0	0	0	0	0
1	48.1±4.8	60.2±2.3	61.1±4.1	49.9±3.8	61.2±7.1	76.6±2.7
5	61.9±7.8	70.2±1.6	70.9±1.8	73.1±2.2	80.5±4	106.1±0.7
10	64.7±7.2	70.1±2.9	71±2.8	76.6±1.6	90.3±6.4	118.9±4.8
15	63.2±4.8	67.1±2.3	69.3±3	77.6±2.3	74.9±5.5	123.9±5.5
30	62.2±5	63.9±2.3	67.2±2.6	56.7±1.8	73.3±5.3	122.7±1.4
45	59.7±5.6	61.3±2.2	64.9±2.5	53.7±1.6	69.3±4.3	117.1±1.6
60	58.4±6.2	60.9±1.5	61.9±1.7	50.3±1.7	67.5±2.5	110.7±3.4
120	57.6±6.5	59.2±0.9	60.6±1.9	47.1±4.2	64.5±2.2	106.8±3
180	56.6±6.7	57±0.7	59.6±1.6	44.7±2.7	63±1.9	104.1±2.6
240	55.6±6.9	56±0.5	58.8±1.6	42.6±1.3	59.9±1.6	101.9±1.5
300	55.2±6.7	54.9±0.3	58.7±1.6	40.4±2.6	56.7±1.5	97.7±2
360	54.4±7	54.6±0.1	58.4±1.6	38.3±4.5	54.9±1.6	96.2±1.2
420	53.5±7.1	54.1±0.3	57.3±1.6	37.2±4.1	53.9±1.2	94.3±1.1
480	52.8±7.3	53.8±0.6	56±1.7	35.7±4.1	52.9±2	92.7±1.9
1440	52.3±7.2	53.2±0.8	55.1±1.9	35.2±3.7	52.3±1.1	91.9±1.2

ตารางที่ ค 3 ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การบวมตัวในน้ำกลั่น 37 °C ของฟิล์ม AX เชื่อมโยงแบบที่ 1 ร่วมกับซิงค์ซัลเฟต และแบบที่ 2 ร่วมกับซิงค์ซัลเฟต (ต่อ)

เวลา (min)	%swelling			
	A95X5Ca1Zn2	A95X5Ca1Zn1	A95X5Ca2Zn2	A95X5Ca2Zn1
0	0	0	0	0
1	40.2±1.7	40.9±2.4	29±2.7	43.8±0.8
5	46.2±0.8	49.1±1.2	66.2±3.2	72.5±2.4
10	48±3.1	51.6±1.4	85.7±1.6	98.9±3.2
15	45±3.1	49.9±1.8	81.5±4.1	149.6±2.1
30	44.1±4	48±2.1	69±3.2	148.4±1.6
45	43.6±4.4	46.6±2.8	66.2±1.6	145.7±1.6
60	42.5±5.1	45.2±3.0	63±2.5	143±2.6
120	41.9±5.2	44.5±3.2	61.9±0.7	141.6±1.4
180	40.3±5.2	43.6±3.9	59.95±2.6	138.2±3.1
240	39.3±4.7	43±4	59.2±5.1	137.3±1.4
300	38.1±5.1	41±4.2	58.7±3.8	136.7±2.2
360	36.9±4.8	40.9±4.5	58.5±2.1	136.3±2.4
420	36.2±4.7	40.1±4.6	56.8±1.7	135.8±1.8
480	35.7±5.1	39.7±4.7	56.2±3.1	135.8±1.7
1440	35.1±3.6	39.1±3.6	55.9±1.6	134.9±2.5

ภาคผนวก ง

ค่าการบวมตัวของฟิล์มสูตรต่าง ๆ ในสารละลาย SGF 37 °C

ตารางที่ ง 1 ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การบวมตัวในสารละลาย SGF 37 °C ของฟิล์ม AX เชื่อมโยงแบบที่ 1 และแบบที่ 2

เวลา (min)	%swelling					
	A95X5Ca1	A90X10Ca1	A80X20Ca1	A95X5Ca2	A90X10Ca2	A80X20Ca2
0	0	0	0	0	0	0
1	63.7±2.8	73.1±20	93.8±2.8	149.5±5.8	111.6±2.6	125.9±18.3
5	99.9±2.9	105.1±14.2	107.1±7.4	173.7±3.8	185.4±1.1	184.3±11.7
10	98.4±3.7	99.6±17.2	105.9±6	171.3±5	183.6±1.2	181.8±10.1
15	96.7±3.7	100.9±13.5	104.4±6.2	168.5±6.5	181.5±1.1	180.2±5.4
30	94.2±3.7	100.5±12.5	102±4.8	166.3±6.9	179.5±1.7	175.8±8.9
45	91.5±5.1	97.2±13.8	96.4±4.6	162.8±8.3	172.2±1.8	171±7.9
60	87±6.2	93.6±13.8	93.4±6	158.2±5.7	166.2±2.7	166.6±9.6
120	83.3±7	87±15.8	87.7±7	151.3±7.2	162.7±2.2	162.7±10.6
180	81.3±6.5	80.6±9.9	84.3±8	144.4±6.4	157±2.0	160.5±11.7
240	76.5±9.5	78.1±7.2	81.5±8.2	137.9±5.3	148.7±4	159.6±13.1
300	71±10	74.8±9.1	79±7.9	133.8±5.9	142.4±2.1	156.2±14
360	66±11	71±7.9	75.5±5.6	129.7±5.5	139.8±2.2	154.2±13.3
420	59.5±9.1	65±9.5	72.9±5.6	124.8±4.9	134.5±2.7	151.8±13.3
480	54.4±9.1	61±8.7	69.7±5.8	122.2±6	132.2±3.2	150.5±8.8
1440	51.4±9.1	59±7.6	68.1±6	119.9±5.9	130.1±3.9	149.2±12.4

ตารางที่ ง 2 ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การบวมตัวในน้ำกลั่น 37 °C ของฟิล์ม AX เชื่อมโยงแบบที่ 1 ร่วมกับ ซิงค์ซัลเฟต และแบบที่ 2 ร่วมกับซิงค์ซัลเฟต

เวลา (min)	%swelling					
	A95X5Ca1- Zn3	A90X10Ca1- Zn3	A80X20Ca1- Zn3	A95X5Ca2- Zn3	A90X10Ca2- Zn3	A80X20Ca2- Zn3
0	0	0	0	0	0	0
1	93.2±4.2	84.2±11	81.5±27.2	101.3±9.4	102.8±7.2	94.4±9.3
5	125.3±5.3	151.7±21.3	173.5±11.4	130.3±7.9	139.2±8.3	162.3±4.2
10	124.4±7.3	122.5±5.1	151.2±15.3	135.7±13	139.7±5.9	152.2±9.8
15	116.2±3.5	117.6±3.7	135.7±10.1	133.7±13	132.5±8.3	140.4±5.5
30	112.8±4.1	116.7±4.6	129.1±7.7	131.7±13.9	125.7±6.5	133.1±12.7
45	108.7±1.4	101.6±8.5	123.9±6.2	127.6±12.4	123.6±7	129.3±15.1
60	105.8±2.6	101.6±6.5	117.2±7.5	121±8.8	122.5±6.2	127±14.9
120	100.2±4.4	97.7±7.7	113.8±5.9	118.5±10.5	120.2±7.3	125±14.1
180	98±4	95.4±8.6	111.9±6.3	116.5±10.3	118.5±7	123.1±14.2
240	97.1±4.1	94.2±8.6	110.3±7.2	115.1±10	117±6.6	120.8±14.1
300	96±4.1	92.9±7.8	108.7±7.8	113.6±10.3	115.6±6.5	118.6±13.5
360	93.5±3.2	90.9±7.6	107.5±7.3	112.1±10.7	114±7.4	117.2±12.6
420	90.4±3.7	90±7.9	105.1±7.5	110.8±10.4	112.3±9.3	115.1±13.6
480	89.7±4.5	87.1±7.9	102.8±5.5	109.8±10.8	111.7±8.8	113.7±13.8
1440	89.3±3.4	86.8±9.2	101.8±6.4	108.9±7.6	110±6.2	112.4±8.4

ตารางที่ ง 3 ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การบวมตัวในน้ำกลั่น 37 °C ของฟิล์ม AX เชื่อมโยงแบบที่ 1 ร่วมกับ ซิงค์ซัลเฟต และแบบที่ 2 ร่วมกับซิงค์ซัลเฟต (ต่อ)

เวลา (min)	%swelling			
	A95X5Ca1Zn2	A95X5Ca1Zn1	A95X5Ca2Zn2	A95X5Ca2Zn1
0	0	0	0	0
1	73.6±10.55	74±10.1	23.8±14.4	68.6±5.5
5	90.6±5.2	86.6±13.3	72.5±19.4	72±4.6
10	90.6±3.8	82.8±12.2	98.9±17.8	111.1±8.2
15	86.7±3.6	83±13.5	149.6±13.4	143.8±6.2
30	85±2.7	81.8±14.7	148.4±16.3	181.8±5.3
45	83.9±2.4	78±12	145.7±14.9	171.8±10.1
60	83.5±2.1	76.5±11	143±13.9	169.9±9.2
120	83.1±2	74.7±10.5	141.6±13.7	168.5±9.3
180	82.2±2	71.9±10.4	138.2±10.8	167.4±8.2
240	81.2±1.7	69.9±10.5	137.3±10.8	165.9±10.1
300	79.6±1.3	69.3±10.5	136.7±10.6	164.6±6.7
360	78.7±1	68.7±10.2	136.3±10.5	163.3±7.9
420	78.1±1.4	67.9±9.8	135.8±11	162.8±8.1
480	77.8±1.1	67.4±9.7	135.8±11.7	162±8.2
1440	77.5±2.5	66.8±10.4	135.1±12.4	161±6.5

ภาคผนวก จ

ค่าการบวมตัวของฟิล์มสูตรต่าง ๆ ในสารละลาย PBS 37 °C

ตารางที่ จ 1 ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การบวมตัวในสารละลาย PBS 37 °C ของฟิล์ม AX เชื่อมโยงแบบที่ 1 และแบบที่ 2

เวลา (min)	%swelling					
	A95X5Ca1	A90X10Ca1	A80X20Ca1	A95X5Ca2	A90X10Ca2	A80X20Ca2
0	0	0	0	0	0	0
1	63±11.7	62.4±6.3	68.3±3.2	78.9±1.6	89±10.3	16.1±9.7
5	92±9.1	96±5.9	96.9±9	123.4±7.4	132.1±3.6	38.3±12
10	108.7±8.8	110.7±3.1	117.9±5	148.1±4.1	169.1±12.6	40.2±16.9
15	119.1±9.9	120±2.9	133.6±8	174.1±6.7	193.9±11.4	71.6±4.6
30	135.5±10	140.1±4.7	161.9±14.2	215.5±13.7	235±20.7	89.2±19.4
45	146.1±13.2	149.4±6.2	194.9±6.9	255.2±21.8	269.3±27.9	141.8±31.4
60	151.2±17.5	158.5±7.4	230.1±10.3	295.3±33.8	299.6±39.8	202.2±40
120	183.5±12.9	184.5±16.9	255.2±125	394±65.5	403.2±90.5	NA
180	191.6±15.8	198.3±7	56.1±3.5	375±39.6	583±132.9	NA
240	172.5±5.6	209.1±19.6	NA	340.7±126.7	871.1±225.5	NA
300	124.3±39.9	151.6±63.8	NA	279.8±273.6	859.2±34	NA
360	68.2±25.1	117.2±53.9	NA	NA	NA	NA
420	15.1	90.1±11.8	NA	NA	NA	NA
480	NA	NA	NA	NA	NA	NA
1440	NA	NA	NA	NA	NA	NA

ตารางที่ จ 2 ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การบวมตัวในน้ำกลั่น 37 °C ของฟิล์ม AX เชื่อมโยงแบบที่ 1 ร่วมกับซิงค์ซัลเฟต และแบบที่ 2 ร่วมกับซิงค์ซัลเฟต

เวลา (min)	%swelling					
	A95X5Ca1- Zn3	A90X10Ca1- Zn3	A80X20Ca1- Zn3	A95X5Ca2- Zn3	A90X10Ca2- Zn3	A80X20Ca2- Zn3
0	0	0	0	0	0	0
1	166.1±5.7	178.9±15.6	250.9±98.2	90.1±40.5	91.9±23	83.6±3.2
5	189.1±10.1	213.4±21.6	310.4±67.8	176.1±72.8	141.5±48.6	144.3±7.9
10	209.9±13.6	338.1±43.5	458.1±43.6	266.2±91.9	220.8±82.1	266.8±40.5
15	370±21.2	452.1±86.8	597.1±80.2	247±120.8	256.4±46.1	340.1±34.9
30	488.1±55.4	590.5±160.4	634.5±91.4	187±180.1	258.94±24.3	358.4±164
45	651.3±89.1	675.2±189.3	695.2±103.9	171.2±209.6	253.9±21.1	188.6±248
60	890.55±266.3	795.3±145.8	746.3±142.5	157.6±185.7	226.9±75.9	172±298.1
120	1255.1±189.4	594.1±113	916±123.9	126.7±202.1	199.9±109.6	137.5±238
180	1496±215.6	400±125.7	1101.1±269.8	81.2±140.7	161.7±140.1	NA
240	1171±101.4	364.7±64	1475.8±265.8	37.6±65.2	101.1±116.4	NA
300	774.5±173.5	102.8±34.5	NA	NA	59.9±66.2	NA
360	521.4±160.4	NA	NA	NA	4.7±8.3	NA
420	318.1±92.2	NA	NA	NA	NA	NA
480	NA	NA	NA	NA	NA	NA
1440	NA	NA	NA	NA	NA	NA

ตารางที่ จ 3 ค่าเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การบวมตัวในน้ำกลั่น 37 °C ของฟิล์ม AX เชื่อมโยงแบบที่ 1 ร่วมกับ ซิงค์ซัลเฟต และแบบที่ 2 ร่วมกับซิงค์ซัลเฟต (ต่อ)

เวลา (min)	%swelling			
	A95X5Ca1Zn2	A95X5Ca1Zn1	A95X5Ca2Zn2	A95X5Ca2Zn1
0	0	0	0	0
1	79.2±26.3	60±19.5	116.5±11.5	106.1±51.1
5	102.5±33.7	78.6±23.7	185.7±1.5	132.2±50
10	118.2±31.9	108±42.6	208.6±24.3	148.3±53
15	135.3±42.9	121.6±49.3	304.7±30.5	169.8±77.4
30	164.2±54.8	141.6±69.5	343.7±16.2	199.7±81.8
45	177.6±57.2	151.2±76.5	314.8±49.6	213.8±88.9
60	223.3±80.2	173.5±101.6	242.7±42.7	252±103
120	246±78.9	184±101.8	139.9±69	294.3±105.2
180	245.3±125.6	214.8±112.4	92.9±76.1	282.9±74.9
240	180.2±99.75	241.6±134.3	39±46.1	258.1±108.3
300	123±91	239.6±194.1	16.9±29.2	233.5±184.1
360	121.1±45.3	101.4±56.5	NA	63.1±57.8
420	69.8	NA	NA	NA
480	NA	NA	NA	NA
1440	NA	NA	NA	NA

ภาคผนวก ฉ
ค่าของแข็งคงเหลือและค่าปริมาณน้ำคงอยู่ของฟิล์มสูตรต่าง ๆ
ที่เวลา 24 ชม.

ตาราง ฉ 1 ค่าของแข็งคงเหลือและค่าปริมาณน้ำคงอยู่ของฟิล์มสูตรต่าง ๆ ที่เวลา 24 ชม.

สูตร	สถานะต่างๆ		
	น้ำกลั่น 37±2 °C	SGF 37±2 °C	PBS 37±2 °C
A95X5	NA	NA	NA
A95X5Ca5	97.2±0.6	80.3±0.8	NA
A95X5Ca5Ca220	96.6±0.8	78.1±0.6	NA
A95X5Ca5Zn3	89.6±3.2	77.7±0.6	NA
A95X5Ca5Ca220Zn3	89.6±2.8	74.2±4.2	NA
A95X5Ca5Zn2	87.7±3.1	69.2±6.6	NA
A95X5Ca5Ca220Zn2	82.5±2.6	75.9±5.1	NA
A95X5Ca5Zn1	88±3.5	71.1±6.2	NA
A95X5Ca5Ca220Zn1	80.3±4.1	74.8±4.6	NA
A90X10	NA	NA	NA
A90X10Ca5	95.2±0.5	77.6±0.6	NA
A90X10Ca5Ca220	90.3±0.6	77.3±0.8	NA
A90X10Ca5Zn3	89.6±2.2	74.6±3.5	NA
A90X10Ca5Ca220Zn3	87±3.8	72.3±3.8	NA
A80X20	NA	NA	NA
A80X20Ca5	93.4±0.8	76.6±1.1	NA
A80X20Ca5Ca220	89.4±1.1	75.2±0.7	NA
A80X20Ca5Zn3	89.3±3.2	72.2±3.2	NA
A80X20Ca5Ca220Zn3	87.5±1.8	71.7±4.6	NA

ภาคผนวก ข

การทดสอบสมบัติการปลดปล่อยยาของฟิล์ม

ตารางที่ ข 1 เปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยยาอะเซตามิโนเฟนของฟิล์ม AX เชื่อมโยงแบบไม่เชื่อมโยง

เวลา (min)	%release		
	A95X5Ca1	A90X10Ca1	A80X20Ca1
0	0	0	0
15	2.2±1.1	2.6±1.1	1.3±0.2
30	4.5±1.9	4.6±1.9	8.7±4.3
45	10.3±6.9	9.4±7.8	23±1.6
60	13.6±4.1	13.6±4.9	36±4.1
90	27.4±6.2	28.4±6.8	45.2±10.6
120	40.9±3.4	50.2±4.3	63.4±5.2
180	66.1±9.7	65.3±3	81.5±3.7
240	87.1±4.3	85.3±0.5	85.8±5.7
300	93.9±1.5	90.3±4.1	93.7±7.3
360	100.2±1.8	98.1±3	95.9±4.8
420	102.4±1.7	104.4±2.3	100.4±3.8
480	104.3±2.9	107.8±4.5	103.4±4.1

ตารางที่ ข 2 เปร้เซ็นต์การปลดปล่อยยาอะเซตามิโนเฟนของฟิล์ม AX เชื่อมโยงแบบที่ 1 และแบบที่ 2

เวลา (min)	%release					
	A95X5Ca1	A90X10Ca1	A80X20Ca1	A95X5Ca2	A90X10Ca2	A80X20Ca2
0	0	0	0	0	0	0
15	2.2±0.6	2.9±0.6	8.2±2.8	2.3±0.7	1.3±0.4	2.4±1.8
30	5.8±2	7.9±1.9	13.3±1.5	3.8±1.3	3.6±1.6	4.6±3.2
45	7.5±2.9	13.2±3.8	17.9±3.7	4.7±1.3	5.1±1	8.1±4
60	11±6.9	15.5±3	27.9±2.1	6.6±1.9	8.5±4.4	11.7±5
90	14.2±7.9	20.8±9.1	31.4±3.4	8.7±2.2	15±8.4	20.2±3.7
120	24.2±5.2	30.8±5.1	36.2±2.8	11±3.7	21.2±11	27.4±6.6
180	51.4±12	56.8±8.2	57.1±1.3	27.4±8.7	32.3±10.1	45.7±12
240	66.6±6.4	71.5±7.3	71.4±0.5	47.4±16.7	51±11.2	68±4.8
300	75.2±3.2	76.1±8.5	77.1±2.1	72.6±9.5	69.1±4	75±7.8
360	81.2±0.2	88.4±3.4	85±5.4	84.1±7.6	81.4±5.8	81.6±9.4
420	98±4	94.7±5.6	92.8±7.2	90.5±5	87.7±3	87.5±7.1
480	102.5±3.6	98.9±3.7	100.6±4	94.3±1.9	91.3±5	95.4±4.7

ตารางที่ ข 3 เปร้เซ็นต์การปลดปล่อยยาอะเซตามิโนเฟนของของฟิล์ม AX เชื่อมโยงแบบที่ 1
ร่วมกับซิงค์ซัลเฟต และแบบที่ 2 ร่วมกับซิงค์ซัลเฟต

เวลา (min)	%release					
	A95X5Ca1- Zn3	A90X10Ca1- Zn3	A80X20Ca1- Zn3	A95X5Ca2- Zn3	A90X10Ca2- Zn3	A80X20Ca2- Zn3
0	0	0	0	0	0	0
15	0.9±0.8	0.8±0.3	2.5±1.5	2.1±0.8	1.4±0.5	2.7±1.3
30	3.2±2	4±0.9	6.5±3.2	3.3±0.2	3.4±1.5	4. ±0.9
45	5.8±2.5	6.7±0.7	11.2±5	5.1±0.6	4.7±0.6	9.9±4.4
60	8.5±2.5	9.2±1.3	16.8±5	6.9±1.1	5.5±0.9	13±4.8
90	12.5±1.5	13.3±2.1	25.9±7.2	8.2±0.4	10.3±1.5	22±3.7
120	17.7±3.5	22.3±6.2	37.9±4.1	8.9±1	13.6±1.7	24±4.1
180	56.2±5.7	57.6±4.4	55±9.4	30.6±6.6	29.8±6.6	50.9±8.6
240	68.2±7.3	73.7±2	67.7±8.2	53±3.6	54.1±5.1	67.3±1.8
300	75.3±6.5	84.1±4.5	79±6	69.8±2.6	66.9±0.9	79.1±0.9
360	81.4±6.5	93.9±4.2	84.5±3.1	77.3±4.8	78.7±4.3	84.1±1.8
420	90.1±7.1	102±5	91.7±4.1	87.5±4.3	87.6±4.1	94.7±3.7
480	95.3±6.9	107.5±2	99.3±3.2	92±3.6	95.1±1.7	103.2±0.7

ตารางที่ ข 4 เปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยยาอะเซตามิโนเฟนของของฟิล์ม AX เชื่อมโยงแบบที่ 1 ร่วมกับซิงค์ซิลเฟต และแบบที่ 2 ร่วมกับซิงค์ซิลเฟต (ต่อ)

เวลา (min)	%release			
	A95X5Ca1Zn2	A95X5Ca1Zn1	A95X5Ca2Zn2	A95X5Ca2Zn1
0	0	0	0	0
15	0.5±0.1	0.5±0.1	0.7±0.3	0.5±0.1
30	1.3±1.4	1±0.5	3.5±0.4	2.3±0.9
45	2.3±1.2	3.3±3.5	5.6±1.4	4.8±2.9
60	5.4±5.6	4.9±2.8	6.8±2	4±0.5
90	10.2±4.1	12.4±7.1	8.7±1.7	10.8±2.8
120	18.3±4.3	17.9±8.8	13.6±0.6	14.8±0.1
180	63±1.8	73.5±4	40.2±2.1	47.2±8.7
240	81.4±0.8	91.8±2	62.5±2.9	74.3±2.2
300	91.5±7.3	102.9±11.5	78.6±4.4	88±11.2
360	101.7±13.9	107.6±8.7	94.1±6.7	99.7±9
420	104±10.6	109±9.2	99.2±2.4	102.3±5.6
480	105.5±8.4	109.1±9.2	103.2±3.5	104.7±4.1

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ	นางสาวรากแก้ว ผลอุดม
วัน เดือน ปีเกิด	14 ธันวาคม พ.ศ. 2536
ที่อยู่ปัจจุบัน	234/126 ซอยสรณคมณ์ 13 ถนนสรณคมณ์ แขวงสีกัน เขตดอนเมือง กทม. 10210
ประวัติการศึกษา	ปี 2558 วิทยาศาสตรบัณฑิต สาขาเคมีอุตสาหกรรม เกรตเฉลี่ย 3.00 สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
ผลงานทางวิชาการ	1. R. Pholudom and P. Monvisade. 2018. “Controlled Release of Paracetamol from Alginate/Xanthangum Films for Oral Drug Delivery.” <i>ITICHe 2018</i> . : 170-178.