



รายงานโครงการวิจัย

การบรรจุและการปลดปล่อยแบบควบคุมของยาโดยใช้ยางธรรมชาติ/ซิลิกา นาโนคอมโพสิต
Loading and controlled-releasing of drug using natural rubber/silica nanocomposite

โดย

นายหาญณรงค์	พิทยชินโชติ	583 29782 23
นางสาวอภิญา	วิจิตรรัตน์	583 29799 23

อาจารย์ที่ปรึกษา

รองศาสตราจารย์ ดร.ชวลิต งามจรัสศรีวิชัย

โครงการการเรียนการสอนเพื่อเสริมประสบการณ์ ปีการศึกษา 2561
บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของโครงการวิจัยที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาร (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของโครงการงานทางวิชาการที่ส่งผ่านทางคณะที่สังกัด

ภาควิชาเคมีเทคนิค คณะวิทยาศาสตร์ จฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
The abstract and full text of senior projects in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the senior project authors' files submitted through the faculty.

CHULALONGKORN UNIVERSITY



รายงานโครงการวิจัย

การบรรจุและการปลดปล่อยแบบควบคุมของยาโดยใช้ยางธรรมชาติ/ซิลิกาโนคอมโพสิต
Loading and controlled-releasing of drug using natural rubber/silica nanocomposite

โดย

นายหาญณรงค์	พิทยชินโชติ	583 29782 23
นางสาวอภิญญา	วิจิตรรัตน์	583 29799 23

อาจารย์ที่ปรึกษา

รองศาสตราจารย์ ดร.ชวลิต งามจรัสศรีวิชัย

โครงการการเรียนการสอนเพื่อเสริมประสบการณ์ ปีการศึกษา 2561
ภาควิชาเคมีเทคนิค คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ชื่อโครงการ การบรรจุและการปลดปล่อยแบบควบคุมของยาโดยใช้ยางธรรมชาติ/ซิลิกา-นาโนคอมพอสิต
 ชื่อนิติผู้ทำโครงการ นายหาญณรงค์ พิทยชินโชติ
 น.ส.อภิญญา วิจิตรรัตน์
 อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ ดร.ชวลิต งามจรัสศรีวิชัย
 ภาควิชาเคมีเทคนิค คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2561

บทคัดย่อ

โครงการวิจัยนี้ศึกษาการเตรียมและการประยุกต์มีโซพอร์สนาโนคอมพอสิตของยางธรรมชาติ (NR) และเฮกซะโกนอลมีโซพอร์สซิลิกา (HMS) หรือ NR/HMS เป็นตัวนำส่งยาสำหรับการบรรจุและการปลดปล่อยแบบควบคุมของโดโคโลฟีแนค เพื่อป้องกันการปลดปล่อยยาในบริเวณกระเพาะอาหาร ลดความเป็นพิษของยาและนำส่งโดยตรงไปยังบริเวณลำไส้เล็ก ซึ่งจะช่วยปรับปรุงประสิทธิภาพของยาและลดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ การเตรียม NR/HMS ใช้กระบวนการอินซิทูโซล-เจล (*in situ sol-gel*) โดยใช้เตตระเอทิลอโทซิลิเกตเป็นแหล่งซิลิกาและโดเดคซิลเอมีนเป็นสารก่อโครงร่างในสารละลายผสมของน้ำและเตตระไฮโดรฟิวแรน การบรรจุยาในวัสดุนาโนคอมพอสิตใช้วิธีอิมเพรคเนชัน (*impregnation*) จากการศึกษาสมบัติทางกายภาพและเคมีของวัสดุนาโนคอมพอสิตด้วยเทคนิค X-ray diffraction, N₂ physisorption measurement, scanning electron microscopy และ fourier-transform infrared spectroscopy ยืนยันการมีอยู่ของโดโคโลฟีแนคใน NR/HMS การศึกษาการปลดปล่อยแบบควบคุมดำเนินการในสภาพแวดล้อมทางเดินอาหารที่อุณหภูมิคงที่ 37 °C เพื่อเลียนแบบระบบย่อยอาหารของมนุษย์ ทำการศึกษาผลของค่าความเป็นกรด-เบส (pH) ที่แตกต่างกันต่อการปลดปล่อยโดโคโลฟีแนคออกจาก NR/HMS โดยเริ่มต้นที่ pH = 1.0 เป็นเวลา 2 ชั่วโมง ตามด้วย pH = 6.8 เป็นเวลา 4 ชั่วโมง NR/HMS มีการปลดปล่อยยาในสภาพ pH ของกระเพาะอาหารน้อยกว่า 2% แต่แสดงการปลดปล่อยยาในสภาพ pH ของลำไส้เล็กสูงถึง 70% ของปริมาณยาที่บรรจุทั้งหมด สภาพไม่ชอบน้ำ (*hydrophobicity*) ของ NR ช่วยให้รูปแบบการปลดปล่อยโดโคโลฟีแนคคงที่มากกว่ากรณีของตัวนำส่ง HMS ที่เป็นซิลิกาบริสุทธิ์

คำสำคัญ: มีโซพอร์สนาโนคอมพอสิต, โดโคโลฟีแนค, สภาพแวดล้อมทางเดินอาหารจำลอง, การปลดปล่อยแบบควบคุม

ภาควิชา เคมีเทคนิค

ลายมือชื่อนิติ นายหาญณรงค์ พิทยชินโชติ

สาขาวิชา เคมีวิศวกรรม

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก 

Title Loading and Controlled-Releasing of Drug Using Natural Rubber/Silica Nanocomposite

Student name Mr. Hannarong Pitayachinchot
Miss Apinya Wijitrat

Advisor Assoc. Prof. Dr. Chawalit Ngamcharussrivichai

**Department of Chemical Technology, Faculty of Science, Chulalongkorn University,
Academic Year 2018**

ABSTRACT

This research project investigated preparation and application of mesoporous nanocomposite based on natural rubber (NR) and hexagonal mesoporous silica (HMS), namely NR/HMS, as a carrier for loading and controlled-releasing of diclofenac to prevent drug release in gastric area, reduce drug toxicity, and directly deliver to small intestine area, which will improve drug efficiency and mitigate undesired side effect. NR/HMS was prepared via *in situ* sol-gel process using tetraethyl orthosilicate as a silica source and dodecylamine as a templating agent in an aqueous solution of tetrahydrofuran. The existence of diclofenac in the NR/HMS nanocomposite after drug loading was confirmed by X-ray diffraction, N₂ physisorption measurement, scanning electron microscopy, and fourier-transform infrared spectroscopy. The controlled-releasing studies were performed in gastrointestinal environments at a constant temperature of 37 °C, mimicking human digestion system. The effect of different pH values on diclofenac release from NR/HMS was investigated, which was initially performed at pH = 1.0 for 2 h, followed by at pH = 6.8 for 4 h. NR/HMS had a release of drug at pH of stomach less than 2% but exhibited drug release at pH of small intestine up to 70% of total drug loading. Hydrophobicity of NR enhanced stability of diclofenac release pattern rather than the case of pure silica, HMS.

Keywords: Mesoporous nanocomposite; Diclofenac; Simulated gastrointestinal environment; Controlled-releasing

Department of Chemical Technology
Major: Chemical Engineering

Student's signature Hannarong Pitayachinchot
Advisor's signature Chawat Ngamcharussrivichai

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความช่วยเหลือ และคำแนะนำของ รองศาสตราจารย์ ดร.ชวลิต งามจรัสศรีวิชัย ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษางานวิจัย ที่ได้กรุณาให้คำแนะนำ ข้อคิดเห็น ตรวจสอบ และแก้ไขร่างงานวิจัยมาโดยตลอด ผู้เขียนจึงขอกราบขอบพระคุณไว้ ณ โอกาสนี้

ผู้เขียนขอขอบพระคุณ นายสาธิต อยู่สถิตย์ และนางสาวรุจีลักษณ์ คุ้มโพธิ์ รุ่นพี่ผู้ให้คำปรึกษา และให้ความช่วยเหลือในการทำวิจัยมาโดยตลอด รวมถึงรุ่นพี่และเจ้าหน้าที่ของภาควิชาเคมีเทคนิคทุกท่านที่ให้ความสะดวกด้านอำนวยความสะดวก และประสานงานในการทำงานวิจัยให้ผู้เขียนตลอดมาตลอดจนสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ท้ายนี้ผู้เขียนขอโน้มรำลึกถึงอำนาจบารมีของคุณพระศรีรัตนตรัย และสิ่งศักดิ์สิทธิ์ทั้งหลายที่อยู่ในสากลโลก อันเป็นที่พึ่งให้ผู้เขียนมีสติปัญญาในการจัดทำงานวิจัยให้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี ผู้เขียนขอให้เป็นกตเวทิตาแต่บิดา มารดา ครอบครัวของผู้เขียน ตลอดจนผู้เขียนหนังสือ และบทความต่าง ๆ ที่ให้ความรู้แก่ผู้เขียนจนสามารถทำงานวิจัยฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยดี

หาญณรงค์ พิทยชินโชติ

อภิญา วิจิตรรัตน์

สารบัญ

เรื่อง	หน้า
บทคัดย่อฉบับภาษาไทย.....	ก
บทคัดย่อฉบับภาษาอังกฤษ.....	ข
กิตติกรรมประกาศ.....	ค
สารบัญ.....	ง
สารบัญรูปภาพ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ช
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1. ความเป็นมาและมูลเหตุจูงใจ.....	1
1.2. วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.3. ขอบเขตของงานวิจัย.....	2
1.4. วิธีการดำเนินการวิจัย.....	2
1.5. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	2
บทที่ 2 เอกสารที่เกี่ยวข้อง.....	3
2.1. ไดโคลพิแนค.....	3
2.2. กระบวนการดูดซับ.....	5
2.3. วัสดุรูพรุน.....	8
2.4. พอลิเมอร์กับระบบนำส่งยา.....	10
2.5. การดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกาย.....	10
2.6. งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	13
บทที่ 3 วิธีการดำเนินงานวิจัย.....	15
3.1. สารเคมีที่ใช้ในงานวิจัย.....	15
3.2. เครื่องมือที่ใช้ในการทดลอง.....	15
3.3. เครื่องมือที่ใช้ในการวิเคราะห์.....	17
3.4. วิธีการดำเนินการทดลอง.....	21
บทที่ 4 ผลการดำเนินงานวิจัย.....	25
4.1. สมบัติทางเคมีกายภาพของตัวนำส่งยาก่อนและหลังบรรจุไดโคลพิแนค.....	25
4.2. การปลดปล่อยไดโคลพิแนคออกจากตัวนำส่งยา NR/HMS ที่ pH 1.0 และ 6.8	32
4.3. การปลดปล่อยไดโคลพิแนคออกจากตัวนำส่งยา HMS และ NR/HMS ในภาวะเลียนแบบ ระบบย่อยอาหารของมนุษย์.....	32

บทที่ 5 สรุปผลการดำเนินงานวิจัย และข้อเสนอแนะ.....	34
5.1. สรุปผลการดำเนินงานวิจัย.....	34
5.2. ข้อเสนอแนะ.....	35
เอกสารอ้างอิง.....	36
ภาคผนวก.....	39
ภาคผนวก ก ข้อมูลการทดลอง.....	40
ภาคผนวก ข ตัวอย่างการคำนวณ และผลการคำนวณ.....	43

สารบัญรูปภาพ

รูป	หน้า
รูปที่ 2.1 โครงสร้างทางเคมีของ (a) ไดโคลฟิแนคโซเดียมและ (b) ไดโคลฟิแนคโพแทสเซียม.....	3
รูปที่ 2.2 ประเภทไอโซเทิร์มของการดูดซับตามการแบ่งของ IUPAC.....	6
รูปที่ 2.3 รูพรุนรูปแบบต่าง ๆ (a) แบบทรงกระบอก (b) แบบทรงกลม (c) แบบที่เป็นแผ่น และ (d) แบบที่บิดเป็นเกลียว.....	8
รูปที่ 2.4 สูตรโครงสร้างของไอโซพรีนและพอลิไอโซพรีน.....	9
รูปที่ 2.5 โครงสร้างของเยื่อหุ้มชีวภาพในลักษณะหน้าตัด พวก phospholipid จัดตัวกันเป็น 2 ชั้น.....	11
รูปที่ 2.6 ลักษณะของทางเดินอาหาร.....	12
รูปที่ 3.1 เครื่อง UV-VIS spectrophotometer ยี่ห้อ Biochrom รุ่น Libra.....	17
รูปที่ 3.2 เครื่อง X-ray diffractometer ยี่ห้อ Bruker รุ่น D8 Advance.....	18
รูปที่ 3.3 เครื่อง Surface area and porosity analyzer ยี่ห้อ Micromeritics รุ่น ASAP 2020.....	18
รูปที่ 3.4 เครื่อง scanning electron microscope ยี่ห้อ JEOL รุ่น JAM-IT500HR	19
รูปที่ 3.5 เครื่อง Fourier transform infrared spectrometer ยี่ห้อ Thermo Fisher รุ่น Spectrum On.....	20
รูปที่ 3.6 เครื่อง pH meter ยี่ห้อ Denver Instrument รุ่น UltraBASIC.....	20
รูปที่ 4.1 รูปแบบ XRD ของ (a) HMS, (b) HMS-D, (c) NR/HMS และ (d) NR/HMS-D.....	25
รูปที่ 4.2 ไอโซเทิร์มการดูดซับ-การคาย N ₂ ของ (a) HMS และ (b) HMS-D.....	26
รูปที่ 4.3 การกระจายขนาดรูพรุนแบบ BJH ของ (a) HMS และ (b) HMS-D.....	27
รูปที่ 4.4 ไอโซเทิร์มการดูดซับ-การคาย N ₂ ของ (a) NR/HMS และ (b) NR/HMS-D.....	28
รูปที่ 4.5 การกระจายขนาดรูพรุนแบบ BJH ของ (a) NR/HMS และ (b) NR/HMS-D.....	28
รูปที่ 4.6 ภาพ SEM ของ (a) HMS, (b) HMS-D, (c) NR/HMS และ (d) NR/HMS-D ที่กำลังขยาย 50,000 เท่า.....	29
รูปที่ 4.7 FTIR สเปกตรัมของ HMS, HMS-D, NR/HMS และ NR/HMS-D ที่ความยาวคลื่น (a) 700-1300 cm ⁻¹ , (b) 1200-1800 cm ⁻¹ และ (c) 2600-4000 cm ⁻¹	30
รูปที่ 4.8 การปลดปล่อยไไดโคลฟิแนคจากตัวนำส่งยา NR/HMS ที่ pH เท่ากับ 1 และ 6.8.....	32

รูปที่ 4.9 การปลดปล่อยไดโคลฟีแนคจากตัวนำส่งยา NR/HMS ในภาวะเลียนแบบระบบย่อยอาหารของมนุษย์..... 33

รูปที่ ข.1 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้น (ppm) กับค่าการดูดกลืนแสง..... 43

สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
ตารางที่ 4.1 สมบัติทางกายภาพของตัวนำส่งยาก่อนและหลังการบรรจุไดโคลฟีแนค.....	26
ตารางที่ 4.2 สเปกตรัมของตัวนำส่งยาก่อนและหลังบรรจุไดโคลฟีแนค.....	31
ตารางที่ ก.1 การปลดปล่อยไดโคลฟีแนคออกจากตัวนำส่งยา NR/HMS ที่ pH 1.0.....	40
ตารางที่ ก.2 การปลดปล่อยไดโคลฟีแนคออกจากตัวนำส่งยา NR/HMS ที่ pH 6.8.....	40
ตารางที่ ก.3 การปลดปล่อยไดโคลฟีแนคในภาวะเลียนแบบระบบย่อยอาหารของมนุษย์.....	41
ตารางที่ ก.4 การปลดปล่อยไดโคลฟีแนคออกจากตัวนำส่งยา HMS ในภาวะเลียนแบบระบบย่อยอาหารของมนุษย์.....	41
ตารางที่ ก.5 การปลดปล่อยไดโคลฟีแนคออกจากตัวนำส่งยา NR/HMS ที่ภาวะเลียนแบบระบบย่อยอาหารของมนุษย์.....	42
ตารางที่ ข.1 ผลการปลดปล่อยไดโคลฟีแนคออกจากตัวนำส่งยา NR/HMS ที่ pH 1.0.....	44
ตารางที่ ข.2 ผลการปลดปล่อยไดโคลฟีแนคออกจากตัวนำส่งยา NR/HMS ที่ pH 6.8.....	44
ตารางที่ ข.3 ผลการปลดปล่อยไดโคลฟีแนคในภาวะเลียนแบบระบบย่อยอาหารของมนุษย์.....	45
ตารางที่ ข.4 ผลการปลดปล่อยไดโคลฟีแนคออกจากตัวนำส่งยา HMS ในภาวะเลียนแบบระบบย่อยอาหารของมนุษย์.....	45
ตารางที่ ข.5 ผลการปลดปล่อยไดโคลฟีแนคออกจากตัวนำส่งยา NR/HMS ในภาวะเลียนแบบระบบย่อยอาหารของมนุษย์.....	46

บทที่ 1

บทนำ

1.1. ความเป็นมา และมูลเหตุจูงใจ

ไดโคลฟีแนค (diclofenac) เป็นยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID) โดยเป็นยาที่นิยมใช้มากในปัจจุบัน เนื่องจากมีสรรพคุณบรรเทาอาการปวดประจำเดือน ไมเกรน รวมถึงอาการปวดข้ออักเสบต่าง ๆ เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) ข้อเสื่อมชนิดรุนแรง (osteoarthritis) ข้อสันหลังอักเสบเรื้อรัง (ankylosing spondylitis) เป็นต้น [1,2] อย่างไรก็ตามการที่ไดโคลฟีแนคมีครึ่งชีวิตทางชีวภาพ (biological half-life) สั้นเพียง 1-2 ชั่วโมง [2] ทำให้ต้องใช้ยาปริมาณมากเพื่อรักษาระดับความเข้มข้นของยาให้เพียงพอต่อการรักษา ปริมาณยาส่วนเกินจึงก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงต่อระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะบริเวณกระเพาะอาหาร เนื่องจากตัวยามีฤทธิ์ยับยั้งกลไกการสร้างเมือกปกคลุมเยื่อผิวในกระเพาะอาหาร [1] ด้วยเหตุนี้การใช้ไดโคลฟีแนคเป็นระยะเวลานานอาจก่อให้เกิดผลข้างเคียง เช่น การเป็นแผลในกระเพาะอาหาร (peptic ulceration) หรือโรคกระเพาะอาหาร (gastritis) เป็นต้น [3]

ระบบการนำส่งยา (drug delivery systems) ไปยังลำไส้เป็นวิธีการที่น่าสนใจในช่วงหลายทศวรรษที่ผ่านมา เนื่องจากมีข้อดีหลายประการดังนี้ 1) นำส่งยาไปยังเป้าหมายได้โดยตรง 2) ลดผลข้างเคียงของยา และการสลายตัวของยาในกระเพาะอาหาร 3) เพิ่มประสิทธิภาพของยาที่เสื่อมสภาพเร็ว หรือมีครึ่งชีวิตสั้น [4,5] ด้วยเหตุนี้จึงมีการศึกษาวิจัยตัวนำส่งยาเป็นจำนวนมากทั้งที่เป็นสารอินทรีย์ และสารอนินทรีย์ สำหรับตัวนำส่งยาจำพวกสารอินทรีย์เป็นสารจำพวกพอลิแซ็กคาไรด์ (polysaccharide) [6,7] และแอลจินेट (alginates) [8,9] เนื่องจากสามารถหาได้ง่าย มีราคาถูก สามารถย่อยสลายได้ด้วยระบบทางชีวภาพของร่างกาย และมีความเข้ากันได้ดีกับร่างกาย [5] สำหรับตัวนำส่งยาจำพวกสารอนินทรีย์ เช่น Fe_3O_4 [10], Zeolites [11] และซิลิกา [12] อย่างไรก็ตามซิลิกาจัดเป็นตัวนำส่งยาที่ได้รับความนิยมมากที่สุด เนื่องจากซิลิกามีพื้นที่ผิวจำเพาะสูง ปริมาตรรูพรุนสูง เข้ากันกับร่างกายของมนุษย์ได้ดี อีกทั้งยังสามารถปรับแต่งขนาดรูพรุน และฟังก์ชันทางเคมีบนพื้นผิวได้ง่าย [13]

นาโนคอมพอสิตของยางธรรมชาติ (natural rubber, NR) และเฮกซะโกนอลมิโซพอร์สซิลิกา (hexagonal mesoporous silica, HMS) หรือ NR/HMS [14] เป็นวัสดุที่มีความน่าสนใจในการนำส่งไดโคลฟีแนค เนื่องจากการมีโมเลกุลยางธรรมชาติแทรกในโครงข่ายของมิโซพอร์สซิลิกาอย่างสม่ำเสมอสามารถส่งเสริมอันตรกิริยาไม่ชอบน้ำระหว่างโมเลกุลของไดโคลฟีแนคกับตัวนำส่งยาได้ ทั้งนี้ยังไม่มียานวิจัยใดที่ศึกษาการใช้วัสดุ NR/HMS เป็นตัวนำส่งยา ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมุ่งเน้นการพัฒนา NR/HMS เป็นตัวนำส่งยาไดโคลฟีแนค และศึกษาเปรียบเทียบกับผลของยางธรรมชาติในวัสดุ NR/HMS ต่อการบรรจุและการปลดปล่อยยาออกจากตัวนำส่งยาในภาวะเลียนแบบระบบย่อยอาหารของมนุษย์

1.2. วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

- 1.2.1. ศึกษาการเตรียมวัสดุ HMS และ NR/HMS ที่มีพื้นที่ผิวจำเพาะและปริมาตรรูพรุนสูง
- 1.2.2. ศึกษาการใช้นาโนคอมพอสิต NR/HMS เป็นตัวนำส่งยาไดโคลฟีแนคในภาวะเลียนแบบระบบย่อยอาหารของมนุษย์

1.3. ขอบเขตของงานวิจัย

- 1.3.1. การสังเคราะห์วัสดุ HMS ด้วยวิธีโซล-เจล (sol-gel method) และ NR/HMS ด้วยวิธีอินซิตูโซล-เจล (*in situ* sol-gel method)
- 1.3.2. การบรรจุไดโคลฟีแนคในตัวนำส่งยาใช้วิธีอิมเพรเดเนชัน (impregnation)
- 1.3.3. การปลดปล่อยยาที่อุณหภูมิคงที่ที่ 37 องศาเซลเซียส เพื่อเลียนแบบอุณหภูมิร่างกายของมนุษย์
- 1.3.4. การปลดปล่อยยาที่ pH = 1.0 และ 6.8 เพื่อเลียนแบบภาวะในกระเพาะ และลำไส้ตามลำดับ

1.4. วิธีการดำเนินการวิจัย

- 1.4.1. ศึกษางานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการนำส่งไดโคลฟีแนค
- 1.4.2. เตรียมตัวนำส่งยา HMS ด้วยวิธีโซล-เจล และ NR/HMS ด้วยวิธีอินซิตูโซล-เจล
- 1.4.3. บรรจุไดโคลฟีแนคบนตัวนำส่งยาด้วยวิธีอิมเพรเดเนชัน
- 1.4.4. ศึกษาสมบัติทางเคมีกายภาพของตัวนำส่งยาก่อนและหลังบรรจุยาโดยใช้เทคนิควิเคราะห์ต่าง ๆ
- 1.4.5. ศึกษาการปลดปล่อยไดโคลฟีแนคในภาวะเลียนแบบระบบย่อยอาหารของมนุษย์
- 1.4.6. สรุปผลการทดลอง อภิปราย และเขียนรายงานฉบับสมบูรณ์

1.5. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- 1.5.1. องค์ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับการเตรียมวัสดุ HMS และ NR/HMS
- 1.5.2. องค์ความรู้เพื่อพัฒนานาโนคอมพอสิต NR/HMS เป็นตัวนำส่งยาไดโคลฟีแนค

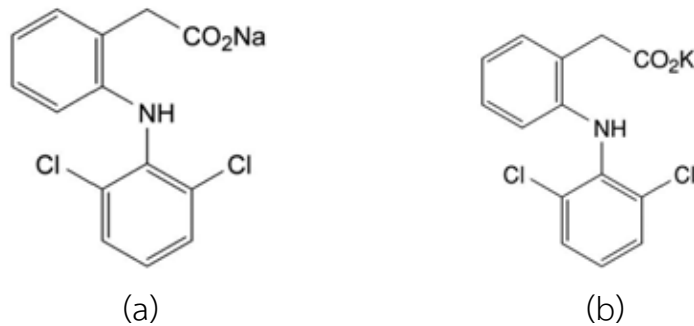
บทที่ 2

เอกสารที่เกี่ยวข้อง

2.1 ไดโคลฟีแนค

2.1.1 ข้อมูลทั่วไป

ไดโคลฟีแนค (diclofenac) เป็นยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) ตัวยาผลิตออกมาในรูปแบบของเกลือโซเดียม และโพแทสเซียม ดังแสดงในรูปที่ 2.1 เนื่องจากยาในรูปแบบของเกลือสามารถดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้เร็วกว่า ช่วยบรรเทาอาการปวดได้เร็วกว่า ในปัจจุบันมีการผลิตและจำหน่ายอยู่ 2 รูปแบบคือ แบบเม็ดขนาด 25 และ 50 มิลลิกรัม และแบบฉีด อย่างไรก็ตามก็มีการผลิตในรูปแบบอื่นเช่นกัน เช่น แบบเจลสำหรับทาภายนอก แบบน้ำเชื่อม และแบบเหน็บทวาร [15,16]



รูปที่ 2.1 โครงสร้างทางเคมีของ (a) ไดโคลฟีแนคโซเดียมและ (b) ไดโคลฟีแนคโพแทสเซียม [17]

2.1.2 สรรพคุณทางยา [1,18,19]

1. ใช้เป็นยาแก้ปวดในกรณีที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลาง
2. ใช้บรรเทาอาการปวดศีรษะไมเกรน (migraine) ปวดประจำเดือน (dysmenorrhea) ปวดฟัน ปวดอักเสบในโรคกระดูก ปวดนิ้วในข้อต่อ และนิ้วในถุงน้ำดี ปวดหลังการผ่าตัดและคลอดบุตร ปวดเฉียบพลันด้วยสาเหตุการถูกกระแทก ปวดอักเสบจากการได้รับบาดเจ็บ
3. ใช้เป็นยาบรรเทาอาการปวดและลดการอักเสบจากภาวะข้ออักเสบจากสาเหตุต่าง ๆ เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) โรคข้อเสื่อมชนิดรุนแรง (osteoarthritis) โรคข้อสันหลังอักเสบเรื้อรัง (ankylosing spondylitis) การอักเสบของถุงเล็ก ๆ ที่บรรจุไขข้อ (bursitis) โรคเกาต์ระยะเฉียบพลัน (gout)
4. ใช้เป็นยาลดการอักเสบของกล้ามเนื้อและเส้นเอ็น เช่น เส้นเอ็นอักเสบ (tendinitis) ข้อเคล็ดข้อแพลง (sprain) เป็นต้น

- ใช้เป็นยาทาในรูปแบบเจลเพื่อบรรเทาอาการปวด บวม อักเสบจากข้อเสื่อม และจากการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อ เส้นเอ็น และข้อ เช่น อาการปวดกล้ามเนื้อหลังจากการเล่นกีฬา หรือทำงานหนัก

2.1.3 กลไกการออกฤทธิ์ของยา

ไดโคโลฟีแนคมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างสารโพรสตาแกลนดิน (prostaglandin) ในร่างกาย ซึ่งเป็นตัวชักนำให้เกิดการอักเสบ โดยจะเข้าไปขัดขวางการทำงานของเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนส (cyclooxygenase) ทั้งชนิดที่ 1 (Cox-1) และชนิดที่ 2 (Cox-2) ซึ่งเป็นส่วนสำคัญของกระบวนการสังเคราะห์สารโพรสตาแกลนดิน ยาชนิดนี้จึงมีสรรพคุณในการต้านการอักเสบของเนื้อเยื่อต่าง ๆ โดยเฉพาะการอักเสบของข้อต่อกระดูก เยื่อหุ้มปอด และเยื่อหุ้มหัวใจ ในขณะที่ยาคือสามารถยับยั้งกลไกการสร้างเมือกปกคลุมเยื่อข้อในกระเพาะอาหาร ทำให้เกิดการระคายเคือง เป็นโรคแผลในกระเพาะอาหาร และเกิดการอักเสบของกระเพาะอาหารได้ง่าย [1]

2.1.4 ปริมาณการใช้ไดโคโลฟีแนค [1]

- อาการปวดเล็กน้อยถึงปานกลางในผู้ใหญ่ ให้รับประทานครั้งละ 50 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง
- อาการปวดศีรษะไมเกรนในผู้ใหญ่ ให้รับประทานยาครั้งละ 50 มิลลิกรัม ครั้งเดียว
- อาการปวดประจำเดือนในผู้ใหญ่ ให้รับประทานยาครั้งละ 50 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง
- โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในผู้ใหญ่ ให้รับประทานยาวันละ 150-200 มิลลิกรัม โดยแบ่งเป็นวันละ 3-4 ครั้ง สูงสุดไม่เกินวันละ 225 มิลลิกรัม เมื่อมีอาการดีขึ้นควรลดปริมาณยาให้ต่ำสุดโดยที่ยังสามารถควบคุมอาการได้ โดยทั่วไปอยู่ที่ครั้งละ 25 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง
- โรคข้อเสื่อมชนิดรุนแรงในผู้ใหญ่ ให้รับประทานยาวันละ 100-150 มิลลิกรัม โดยแบ่งเป็นวันละ 2-3 ครั้ง สูงสุดไม่เกินวันละ 150 มิลลิกรัม เมื่อมีอาการดีขึ้นควรลดปริมาณยาโดยที่ยังสามารถควบคุมอาการได้
- โรคข้อสันหลังอักเสบเรื้อรังในผู้ใหญ่ ให้รับประทานยาวันละ 100-125 มิลลิกรัม โดยแบ่งเป็นวันละ 2-4 ครั้ง สูงสุดไม่เกินวันละ 125 มิลลิกรัม เมื่อมีอาการดีขึ้นควรลดปริมาณยาโดยที่ยังสามารถควบคุมอาการได้
- โรคเกาต์ระยะเฉียบพลันในผู้ใหญ่ ให้รับประทานยาครั้งแรกในขนาด 75-100 มิลลิกรัม ต่อไปให้รับประทานครั้งละ 50 มิลลิกรัม ทุก 6-8 ชั่วโมง จนกว่าอาการจะทุเลา
- อาการปวดนิ้วในข้อนิ้วในผู้ใหญ่ ให้ใช้ยาชนิดฉีด ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 75 มิลลิกรัม
- การใช้ยาทาเฉพาะที่ในการรักษาอาการปวด บวม อักเสบจากข้อเสื่อม และการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อ เส้นเอ็นและข้อ ให้ทายาประมาณ 2-4 กรัม สำหรับพื้นที่ผิวหนังประมาณ 400-800 ตารางเซนติเมตร วันละ 3-4 ครั้ง ทาให้ทั่วบริเวณที่มีอาการอักเสบ และนวดยาเบา ๆ

2.1.5 ผลข้างเคียงของยา [1,18]

1. อาจทำให้เกิดโรคแผลในกระเพาะอาหาร กระเพาะอาหารอักเสบ หรือกระเพาะอาหารทะลุได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้สูงอายุอาจทำให้มีเลือดออก อาเจียนเป็นเลือด ถ่ายอุจจาระเป็นสีดำ
2. อาจทำให้เกิดอาการปวดศีรษะ เวียนศีรษะ ตามัว เสียงดังในหู คลื่นไส้ อาเจียน ง่วง ซึม อ่อนเพลีย ปวดท้อง ท้องผูก ตับอักเสบ โรคภูมิแพ้กำเริบ เม็ดเลือดขาวต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ โลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อ
3. อาจทำให้ร่างกายคั่งน้ำ (fluid retention) มือเท้าบวม ความดันโลหิตสูง และอาจทำให้ผู้ที่มิภาวะหัวใจวายเกิดมีอาการกำเริบ
4. อาจทำให้เกิดภาวะไตวายเรื้อรังได้ หากใช้ยานี้ติดต่อกันเป็นเวลานาน เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง โรคหัวใจและหลอดเลือด
5. อาจยับยั้งการจับตัวของเกล็ดเลือด ทำให้เลือดออกได้ง่าย จึงควรระมัดระวังการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกง่าย และผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด
6. อาจทำให้เกิดอาการแพ้ยา เป็นลมพิษ ผื่นคัน หอบหืด ภาวะช็อกจากการแพ้ (anaphylactic shock)
7. อาจเกิดภาวะช็อกจากปฏิกิริยาอะนาไฟแล็กทอยด์ (anaphylactoid) ในผู้ที่ใช้ยานี้เป็นครั้งแรก
8. อาจทำให้เกิดโรคภูมิแพ้ชนิดรุนแรง (anaphylaxis) แม้ว่าจะพบได้น้อยมากแต่อาจเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาแอสไพริน หรือยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ โดยผู้ป่วยจะมีอาการหายใจเร็วมากผิดปกติ อ้าปากหายใจหอบ หายใจเข้ามีเสียงหวีด อาการเตือนอื่น ๆ เช่น สีผิวของใบหน้าเปลี่ยนแปลง ชีพจรเต้นเร็วผิดปกติ ผิวน้ำบวม หนังตาหรือรอบ ๆ ตาบวมพอง ต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วนหากมีอาการ
9. อาจมีอาการไวต่อแสงมากกว่าปกติในผู้ป่วยบางราย การสัมผัสแสงแดดเพียงไม่นานอาจทำให้ผิวน้ำไหม้เกรียมผิดปกติ เกิดถุงน้ำใต้ผิวน้ำ เกิดผื่น แดง คัน หรือสีซีดจางลงได้

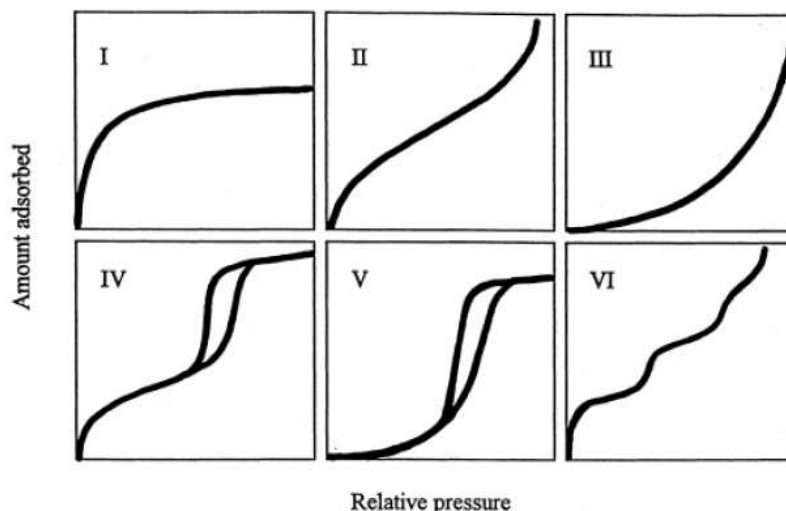
2.2 กระบวนการดูดซับ

กระบวนการดูดซับเป็นกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับการสะสมตัวของสาร หรือความเข้มข้นของสารที่บริเวณพื้นผิว หรือระหว่างผิวหน้า (interface) กระบวนการนี้สามารถเกิดที่บริเวณผิวสัมผัสระหว่าง 2 ภูมิภาคใด ๆ เช่น ของเหลวกับของเหลว แก๊สกับของเหลว แก๊สกับของแข็ง หรือของเหลวกับของแข็ง โมเลกุลหรือคอลลอยด์ที่ถูกดูดซับเรียกว่าตัวถูกดูดซับ (adsorbate) ส่วนสารที่ทำหน้าที่ดูดซับเรียกว่าตัวดูดซับ (adsorbent) ในกรณีของเหลว-ของแข็ง โมเลกุลของสารละลายหรือสารคอลลอยด์จะถูกกำจัดออกจากตัวทำละลายและไปเกาะติด

อยู่บนตัวดูดซับ โดยมีการถ่ายเทมวลสารจนกระทั่งถึงจุดสมดุล โมเลกุลของสารจะเกาะติดอยู่ภายในโพรง หรือที่ผิวภายนอกของตัวดูดซับขึ้นอยู่กับขนาดรูพรุน และพันธะทางเคมี [20]

สมดุลของการดูดซับจะอาศัยความสัมพันธ์ที่ภาวะสมดุลของมวลสาร ซึ่งเป็นความสัมพันธ์ระหว่าง ความเข้มข้นของตัวถูกดูดซับ ในวัฏภาคของเหลวกับความเข้มข้นของตัวถูกดูดซับบนวัฏภาคของแข็ง กระบวนการดูดซับจะเกิดขึ้นต่อไปเรื่อย ๆ โดยสารที่ถูกดูดซับและมีการคายการดูดซับ (desorption) ไปพร้อมกัน ซึ่งสมดุลจะเกิดขึ้นเมื่ออัตราการดูดซับและการคายเท่ากัน การวัดปริมาณสารที่ถูกดูดซับที่อุณหภูมิคงที่หนึ่ง ๆ นั้นเรียกว่า ไอโซเทิร์มของการดูดซับ (adsorption isotherm) ซึ่งเป็นตัวแทนในการอธิบายการกระจายตัวของตัวถูกดูดซับ ระหว่างวัฏภาคของเหลวและของแข็ง โดยอัตราการกระจายตัวนี้สามารถวัดได้ที่จุดสมดุลและจะขึ้นอยู่กับ ความเข้มข้นของตัวถูกดูดซับหรือคุณสมบัติของตัวถูกดูดซับ เมื่อเกิดการดูดซับขึ้นโมเลกุลของตัวที่ถูกดูดซับ จะเข้าครอบครองทุกตำแหน่งที่สามารถจะเกิดการดูดซับจนเต็มทุกตำแหน่ง และจะทำให้แรงดึงดูดของผิว ตัวดูดซับอ่อนลง เนื่องจากตำแหน่งพื้นผิวมีน้อยลง แต่อาจยังคงสามารถดูดซับโมเลกุลตัวถูกดูดซับได้ โดยทำให้เกิดเป็นการดูดซับขั้นที่สองหรือขั้นที่สามเกิดขึ้น ซึ่งอาจเกิดการดูดซับขั้นที่สองก่อนที่ขั้นแรกจะเต็มทุกตำแหน่ง และในบางตำแหน่งอาจจะดูดซับต่อหลายชั้น ซ้อนสูงขึ้นไป รูปร่างของไอโซเทิร์มการดูดซับจะให้ข้อมูลเกี่ยวกับ กระบวนการดูดซับและปริมาณของสารถูกดูดซับบนพื้นผิวตัวดูดซับ [21]

ไอโซเทิร์มการดูดซับมีหลายแบบแตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับชนิดตัวดูดซับ ชนิดตัวถูกดูดซับและอันตรกิริยาระหว่างโมเลกุลกับพื้นที่ผิวของตัวดูดซับ ในปี ค.ศ.1940 ได้มีการจำแนกไอโซเทิร์มการดูดซับของสมดุลวัฏภาค แก๊สกับของแข็งขึ้นโดย Brunauer, Deming, Deming และ Teller เรียกว่า BDDT ได้แบ่ง 9 ลักษณะไอโซเทิร์มการดูดซับออกเป็น 5 แบบ ซึ่งการแบ่งประเภทไอโซเทิร์มการดูดซับของ BDDT ได้เป็นหลักในการแบ่งประเภทไอโซเทิร์มการดูดซับของสหภาพเคมีบริสุทธิ์และเคมีประยุกต์ระหว่างประเทศ (International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAC) และปัจจุบันได้มีการเสนอประเภทไอโซเทิร์มการดูดซับ เพิ่มอีก 1 ประเภท ซึ่งทำให้ไอโซเทิร์มการดูดซับของ IUPAC สมบูรณ์เป็น 6 ประเภทดังรูปที่ 2.2



รูปที่ 2.2 ประเภทไอโซเทิร์มของการดูดซับตามการแบ่งของ IUPAC [21]

ไอโซเทิร์มของการดูดซับทางกายภาพแต่ละประเภทอธิบายได้ดังนี้

แบบ I เป็นไอโซเทิร์มของการดูดซับลักษณะเฉพาะของตัวดูดซับที่มีขนาดเล็กกว่า 2 นาโนเมตร (microporous adsorbent) การดูดซับส่วนใหญ่จะเป็นการดูดซับในรูพรุนขนาดเล็ก ลักษณะไอโซเทิร์มจะเป็นโค้งเข้า (concave) หากแกน P/P_0 ตัวดูดซับมีขนาดใหญ่กว่าขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของโมเลกุลที่ถูกดูดซับไม่มาก ตัวดูดซับมีพื้นที่ผิวภายนอกน้อย ดังนั้นการดูดซับจะถูกจำกัดเนื่องจากไม่สามารถเข้าไปยังรูพรุนขนาดเล็กได้ การบรรจุโมเลกุลลงในรูพรุนขนาดเล็กของตัวดูดซับนี้สมบูรณ์ และมีการอิ่มตัวที่แน่นอน โดยเกิดการเรียงเป็นชั้นเดียว ไอโซเทิร์มแบบนี้บางครั้งเรียกว่า Langmuir หรือ L-shape isotherm [21]

แบบ II เป็นรูปแบบปกติของไอโซเทิร์มที่เกิดในตัวดูดซับที่ไม่มีรูพรุน (nonporous) หรือตัวดูดซับที่มีรูพรุนขนาดใหญ่ (microporous) โดยในแบบนี้จะเกิดการดูดซับที่ต่อเนื่องจากการเรียงตัวโมเลกุลเพียงชั้นเดียว (monolayer) อย่างสมบูรณ์ก่อนจึงเกิดเป็นหลายชั้น (multilayer) ในต่อมาจากไอโซเทิร์มตรงบริเวณจุดเปลี่ยนโค้งหรือจุด B (breakthrough) จะแสดงถึงการดูดซับแบบชั้นเดียวนั้นเสร็จสมบูรณ์ จากนั้นที่ความดันสูงขึ้นจะเกิดการดูดซับที่ต่อเนื่องจากชั้นแรกต่อไป และจะเกิดการดูดซับเสร็จสมบูรณ์ที่ความดันย่อยสูง ๆ ไอโซเทิร์มแบบนี้บางครั้งเรียกว่า Sigmoid หรือ S-shape isotherm [21]

แบบ III เป็นรูปแบบของการดูดซับที่มีแรงดึงดูดที่อ่อนระหว่างตัวดูดซับและตัวถูกดูดซับ แต่แรงดึงดูดระหว่างตัวถูกดูดซับด้วยกันมีค่อนข้างมาก จากกรณีนี้จะทำให้เกิดการรวมตัวกันของตัวถูกดูดซับก่อนที่การดูดซับชั้นแรกจะเสร็จสมบูรณ์ ในแบบที่ III จะมีแรงกระทำระหว่างโมเลกุลที่ถูกดูดซับกับผิวตัวดูดซับมากกว่าแบบ II ซึ่งเส้นกราฟจะโค้งออก (convex) จากแกน P/P_0 จำนวนสารที่ถูกดูดซับเพิ่มขึ้นอย่างไม่จำกัดซึ่งเป็นแบบพิเศษ [21]

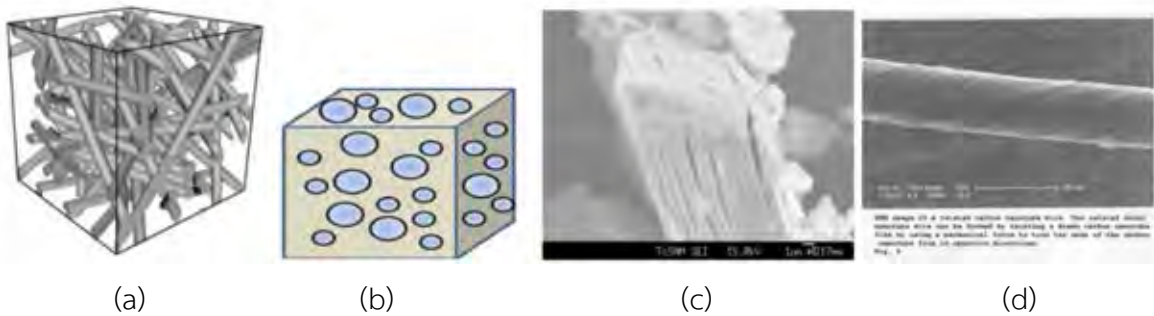
แบบ IV เป็นไอโซเทิร์มของการดูดซับที่มีรูพรุนที่มีขนาดใหญ่กว่าขนาดของเส้นผ่านศูนย์กลางของโมเลกุลที่ถูกดูดซับมาก จึงเกิดการเรียงตัวของโมเลกุลที่ผิวของตัวดูดซับเป็นสองชั้น (bilayer) ความชันของกราฟเพิ่มขึ้นอีกครั้ง เมื่อความดันเพิ่มขึ้นแสดงให้เห็นว่าตัวถูกดูดซับเริ่มเข้าเติมในรูพรุนอีกครั้ง และการเปลี่ยนระดับของกราฟเมื่อความดันเพิ่มขึ้นอีกเป็นผลมาจากการควบแน่นภายในรูพรุนของของแข็ง (capillary condensation in pores) โดยลักษณะของกราฟในช่วงแรกจะเหมือนกับชนิดที่ 2 ซึ่งจุดเปลี่ยนโค้งจะแสดงถึงการดูดซับชั้นแรกอย่างสมบูรณ์ [21]

แบบ V เป็นไอโซเทิร์มรูปแบบพิเศษมีความคล้ายกับแบบ III เกิดขึ้นเมื่อแรงดึงดูดระหว่างโมเลกุลที่ถูกดูดซับกับผิวของตัวดูดซับมีค่าน้อย ซึ่งจะพบในตัวดูดซับที่มีขนาดรูพรุนในช่วงเดียวกับไอโซเทิร์มแบบ IV สำหรับไอโซเทิร์มแบบ III และแบบ V นี้จะคำนวณหาพื้นที่ผิวได้ยากเนื่องจากชั้นการดูดซับชั้นที่ 2 จะถูกสร้างขึ้นก่อนที่ชั้นแรกจะเสร็จสมบูรณ์ [21]

แบบ VI เป็นการดูดซับบนพื้นผิวของ nonporous แบบหลายชั้น (multilayer) โดยความสูงของแต่ละชั้นบ่งบอกความสามารถของ monolayer ในชั้นนั้น ๆ [21]

2.3 วัสดุรูพรุน

วัสดุรูพรุน (porous Materials) หรือเรียกอีกอย่างหนึ่งว่าตัวคัดแยกโมเลกุล (molecular sieve) มีประโยชน์มากมายหลายด้าน นอกเหนือจากการใช้เพื่อเป็นตัวคัดแยกโมเลกุลแล้ว ยังสามารถใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ตัวดูดซับ เช่น เซอร์ หรือใช้ในเครื่องมืออิเล็กทรอนิกส์อื่น ๆ รูปแบบของรูพรุนสามารถแบ่งได้เป็นสองแบบคือ รูพรุนแบบเปิดซึ่งมีการเชื่อมต่อไปที่ผิวของวัสดุ ส่วนแบบที่สองเป็นรูพรุนปิดและแยกออกจากภายนอก ดังนั้นในการดูดซับ หรือเร่งปฏิกิริยาต้องใช้วัสดุรูพรุนแบบเปิด โครงสร้างและสัญญาณของวัสดุรูพรุนแบ่งได้หลายแบบ เช่น รูพรุนแบบทรงกระบอก แบบทรงกลม แบบที่เป็นแผ่น และแบบหกเหลี่ยม เป็นต้น นอกจากนี้อาจมีโครงสร้างซับซ้อน เช่น ในรูพรุนอาจเป็นแบบเส้นตรง โค้ง หรือบิดเป็นเกลียว [22] ดังแสดงในรูปที่ 2.3



รูปที่ 2.3 รูพรุนรูปแบบต่าง ๆ (a) แบบทรงกระบอก (b) แบบทรงกลม
(c) แบบที่เป็นแผ่นและ (d) แบบที่บิดเป็นเกลียว [22]

วัสดุรูพรุนสามารถแบ่งได้ตามขนาดของรูพรุนตามนิยามของ IUPAC โดยจัดแบ่งเป็น 3 ประเภทคือ

1. ไมโครพอร์ส (microporous) เป็นรูพรุนที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางน้อยกว่า 2 นาโนเมตร
2. มีโซพอร์ส (mesoporous) เป็นรูพรุนที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางระหว่าง 2 – 50 นาโนเมตร
3. แมโครพอร์ส (macroporous) เป็นรูพรุนที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางมากกว่า 50 นาโนเมตรขึ้นไป

มีงานวิจัยจำนวนมากมุ่งพัฒนาและศึกษาการสังเคราะห์วัสดุรูพรุนให้มีขนาดใหญ่ขึ้น เพื่อลดข้อจำกัดการถ่ายโอนมวล (mass transfer limitation) โดยวัสดุใหม่ที่ถูกคิดค้นและพัฒนาอย่างกว้างขวางคือวัสดุชนิดมีโซพอร์สซิลิกา เช่น MCM-41, MCM-48, SBA-15, SBA-16 และ HMS เป็นต้น [23]

2.3.1 มีโซพอร์สซิลิกา

มีโซพอร์สซิลิกา (mesoporous silica) คือ วัสดุที่มีรูพรุนก่อตัวขึ้นมาจากซิลิกา สามารถต่อติด (grafting) หมู่ฟังก์ชันอินทรีย์บนพื้นผิวโดยที่โครงสร้างหลักไม่เปลี่ยนแปลงเพื่อเพิ่มความสามารถในการดูดซับ การสังเคราะห์มีโซพอร์สซิลิกาจำเป็นต้องใช้สารกำหนดโครงสร้าง (structure directing agent) เพื่อช่วยกำหนดรูพรุน

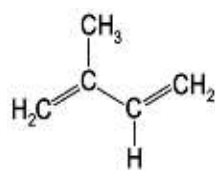
และพื้นที่ผิว แหล่งซิลิกาที่นิยมใช้คือเตตระเอทิลออร์โทซิลิเกต (tetraethyl orthosilicate, TEOS) แต่สารดังกล่าวมีราคาสูง ในบางครั้งจึงนิยมใช้โซเดียมซิลิเกต (sodium silicate หรือ water glass) ซึ่งมีราคาต่ำกว่าทดแทน [13]

2.3.2 เฮกซะโกนอลมีโซพอร์ซิลิกา

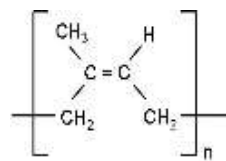
เฮกซะโกนอลมีโซพอร์ซิลิกา (hexagonal mesoporous silica, HMS) เป็นมีโซพอร์ซิลิกาที่มีการจัดเรียงโครงสร้างรูพรุนแบบเฮกซะโกนอล และมีรูปร่างรูพรุนคล้ายรูหนอน ซึ่งส่งเสริมการแพร่ภายในรูพรุน และผนังซิลิกาของ HMS ค่อนข้างหนา จึงมีเสถียรภาพทางความร้อนสูง การเตรียม HMS ใช้เอมีนปฐมภูมิ (primary amines) ที่มีสายโซ่ไฮโดรคาร์บอนยาวเป็นสารกำหนดโครงสร้างในภาวะที่เป็นกลาง โดยโมเลกุลเอมีนปฐมภูมิจะรวมกันเป็นไมเซลล์ (micelle) และเกิดอันตรกิริยากับไฮโดรไลส์ซิลิกาผ่านพันธะไฮโดรเจน ดังนั้นจึงสามารถกำจัดการกำหนดโครงสร้างด้วยวิธีการสกัดได้ด้วยเอทานอล สารละลายกรดในน้ำ และสารละลายกรดในเอทานอล [13]

2.3.3 คอมพอลิเมอร์ของยางธรรมชาติ/มีโซพอร์ซิลิกา

ยางธรรมชาติ (natural rubber, NR) เป็นพอลิเมอร์ชนิดหนึ่งที่มีสมบัติเด่นหลายประการ เช่น มีสมบัติเชิงกลที่ดี มีความยืดหยุ่นสูง มีความเหนียว และสามารถยึดติดกับวัสดุอื่น อนุภาคของยางเป็นสารพอลิเมอร์ไฮโดรคาร์บอนที่มีชื่อทางเคมีว่า 1,4-พอลิไอโซพรีน ที่มีโครงสร้างโมเลกุลแบบซิส (cis-1,4-polyisoprene) ประกอบด้วยมอนอเมอร์ของไอโซพรีน (isoprene) ต่อกันเป็นจำนวนมากเป็นโซ่โมเลกุลยาว การสังเคราะห์คอมพอลิเมอร์ของยางธรรมชาติ/มีโซพอร์ซิลิกา (NR/HMS) จะทำผ่านวิธีอินซิทูโซล-เจล (*in situ* sol-gel method) เนื่องจากยางธรรมชาติเป็นพอลิเมอร์ที่ไม่ชอบน้ำและมีสภาพขั้วเข้ากับเตตระเอทิลออร์โทซิลิเกต (TEOS) ได้ดี ซึ่งจากการศึกษาพบว่า วัสดุคอมพอลิเมอร์ของยางธรรมชาติ/มีโซพอร์ซิลิกาที่ได้นั้นมีพื้นที่ผิวสูง ปริมาตรรูพรุนสูง และสภาพชอบน้ำลดลง [14]



Isoprene



cis-1,4-polyisoprene

รูปที่ 2.4 สูตรโครงสร้างของไอโซพรีนและพอลิไอโซพรีน [24]

2.4 พอลิเมอร์กับระบบนำส่งยา

ระบบนำส่งยา (drug delivery system) คือ การเตรียมยาในรูปแบบต่าง ๆ ที่สามารถควบคุมให้ปลดปล่อยยาในอัตราและปริมาณที่กำหนด และสามารถนำยาไปยังอวัยวะ หรือบริเวณเป้าหมายในร่างกายได้ตามต้องการ เพื่อทำให้เกิดผลสูงสุดในการรักษาและลดผลข้างเคียง พอลิเมอร์เป็นองค์ประกอบสำคัญอย่างหนึ่งในระบบนำส่งยา ที่ช่วยควบคุมให้การปลดปล่อยยาเป็นไปตามต้องการ โดยทำหน้าที่ใน 3 ลักษณะใหญ่ๆ คือ เป็นสารช่วยควบคุมการปลดปล่อยยาให้เกิดอย่างช้า ๆ และคงที่ในปริมาณที่ต้องการ เป็นตัวช่วยป้องกันและนำส่งยาไปยังบริเวณเป้าหมายในร่างกาย โดยไม่ทำให้ยาเกิดการปลดปล่อยหรือตัวยากลายไปก่อน ทั้งนี้พอลิเมอร์ที่เลือกใช้ ต้องมีสมบัติทางชีวภาพสำคัญคือ ความเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อในร่างกาย (biocompatible) สามารถย่อยสลายได้ในร่างกาย (biodegradable) และเมื่อย่อยสลายในร่างกายจะได้เมตาบอไลต์ (metabolite) ซึ่งเป็นองค์ประกอบของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันจึงทำให้ไม่เป็นพิษ [25]

โดยทั่วไประบบปลดปล่อยแบบควบคุม (controlled release system) ที่ใช้พอลิเมอร์เป็นตัวควบคุม จะต้องคำนึงถึงชนิดและสมบัติพื้นฐานของพอลิเมอร์ ชนิดของยาและระบบที่ใช้ควบคุมการปลดปล่อยยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรูปแบบของยาเตรียม (dosage form) ที่เป็นยากินซึ่งนิยมใช้กันมากที่สุดแบบหนึ่ง มักจะใช้หลักการแพร่ของยาผ่านเมทริกซ์พอลิเมอร์ โดยการเตรียมยากับพอลิเมอร์ในรูปแบบเมทริกซ์ปิด (matrix bead) ที่มียาถูกกักเก็บอยู่ในโครงสร้างปิด การปลดปล่อยยาจะอาศัยหลักการแพร่ของยาที่ละลายผ่านเมทริกซ์ปิดออกมา [25]

การควบคุมการปลดปล่อยในระบบนำส่งยาให้อยู่ในอัตราและปริมาณที่ต้องการนั้น มีความสำคัญไม่น้อยไปกว่าตัวยาที่ใช้ในการรักษาเลยทีเดียว เนื่องจากการเตรียมยาเพื่อใช้ในการรักษาแบบเดิม ๆ นั้น ยาจะถูกปลดปล่อยออกมาจนถึงระดับที่ให้ผลในการรักษาโดยทันที และค่อย ๆ ลดระดับลงจนหมดฤทธิ์ จากนั้นผู้ป่วยต้องรับประทานยาใหม่ ทำให้ต้องเพิ่มความถี่ในการใช้ยา ขณะที่การเตรียมยาในรูปแบบการปลดปล่อยแบบควบคุม จะทำให้ระดับของยาในพลาสมาคงที่เป็นเวลานานตลอดช่วง จึงไม่จำเป็นต้องรับประทานยาบ่อยครั้ง [25]

2.5 การดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกาย

การดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกาย (drug absorption) หมายถึง การดูดซึมยาจากบริเวณที่ให้ยา (site of administration) เข้าสู่พลาสมา ดังนั้นการดูดซึมยาจึงเป็นขั้นตอนที่สำคัญในการให้ยาในทุก ๆ ทาง [26]

2.5.1 ปัจจัยที่มีผลต่อการดูดซึมยาในทางเดินอาหาร

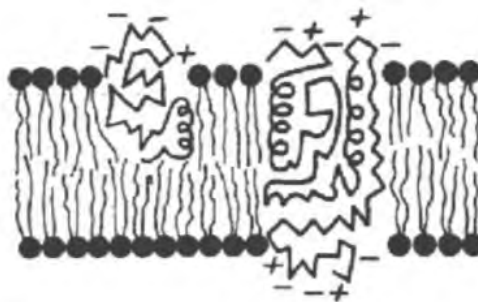
การให้ยาทางปาก (oral administration) เป็นวิธีการให้ยาที่ใช้มากที่สุด ยาจะถูกดูดซึมมากที่สุดที่ลำไส้เล็ก ปัจจัยที่มีผลต่อการดูดซึมในทางเดินอาหาร ได้แก่ [26]

1. Gastrointestinal motility: การทำงานของระบบทางเดินอาหาร หากยาเดินทางจากกระเพาะอาหารมายังลำไส้ได้เร็วการดูดซึมยาจะเกิดขึ้นได้เร็ว เช่น การได้รับยาที่มีผลต่อการทำงานของระบบทางเดินอาหารก็อาจลดหรือเพิ่มการดูดซึมยาได้
2. Splanchnic blood flow: การไหลเวียนของเลือดในระบบทางเดินอาหาร หากมีการไหลเวียนดี ยาจะถูกดูดซึมได้ดี เช่น การให้ยาบางชนิดหลังรับประทานอาหารการดูดซึมยาจะดีขึ้น เนื่องจากการรับประทานอาหารจะเพิ่มการไหลเวียนของเลือดในระบบทางเดินอาหาร
3. Particle size and formulation particle size: สูตรการตั้งตำรับยามีความสำคัญต่อการดูดซึมยา แม้ว่าจะเป็นยาชนิดเดียวกัน และขนาดยา (dose) ที่เท่ากัน เมื่อให้ในผู้ป่วยคนเดียวกันแต่เป็นยาที่มี particle size และสูตรตำรับที่แตกต่างก็อาจทำให้การดูดซึมมีความแตกต่างได้
4. Physicochemical factor: อาหารหรือยาบางชนิดมีสมบัติที่อาจรบกวนต่อการดูดซึมยาชนิดอื่น

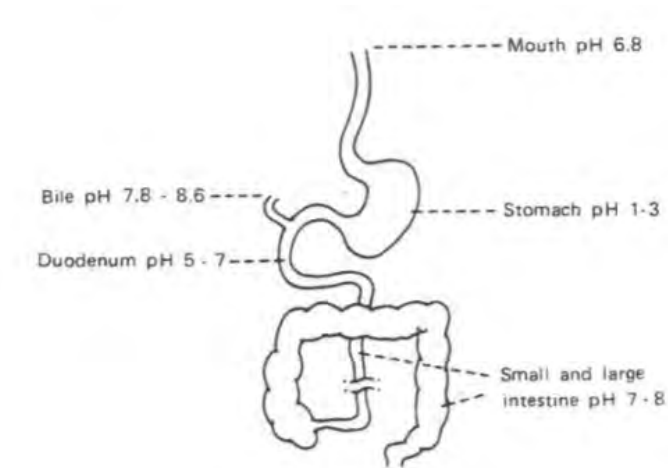
2.5.2 เส้นทางการดูดซึมยาผ่านทางเดินอาหาร

ยาจะถูกดูดซึมและกระจายไปสู่อวัยวะและเนื้อเยื่อต่าง ๆ ในร่างกายได้นั้น ตัวยาต้องผ่านเยื่อหุ้มชีวภาพ (biological membrane) หนึ่งชนิดหรือมากกว่า ซึ่งเยื่อหุ้มที่เป็นไปได้ได้แก่ เยื่อหุ้มของผนังทางเดินอาหารที่เกี่ยวข้องกับการดูดซึม (absorption) และการหลั่ง (secretion) หรือเยื่อหุ้มที่รวมอยู่กับตัวกันสมองกับเลือด (blood-brain barrier) ที่ป้องกันสมองจากสารแปลกปลอมและเยื่อหุ้มของ proximal kidney tubule ที่เกี่ยวข้องกับการขับยาออก

โครงสร้างพื้นฐานของเยื่อหุ้มชีวภาพแสดงในรูปที่ 2.5 โดยที่เยื่อหุ้มประกอบด้วยแผ่นของคูโมเลกุลของไขมัน (bimolecular lipid) ที่ประกอบด้วย phospholipids, cholesterol และ fatty acid esters จัดตัวในลักษณะที่มีส่วนที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) อยู่ด้านใน และมีส่วนที่ชอบน้ำ (hydrophilic) เฉยชูหน้ากับสภาพแวดล้อมที่เป็นน้ำเนื่องจากเยื่อหุ้มเหล่านี้ในตัวเป็นไขมัน ดังนั้นสารที่ละลายได้ในไขมันมักจะผ่านเข้าได้ทันที สารพวกที่เป็นกรดอ่อนและด่างอ่อนจะผ่านเยื่อหุ้มได้เมื่ออยู่ในรูปแบบที่ไม่แตกตัวเป็นไอออน (un-ionized form)



รูปที่ 2.5 ลักษณะหน้าตัดแสดงโครงสร้างของเยื่อหุ้มชีวภาพที่ประกอบด้วย phospholipid จัดเรียงตัวกันเป็น 2 ชั้น [27]



รูปที่ 2.6 ลักษณะของทางเดินอาหาร [27]

ยาสามารถดูดซึมผ่านทางเดินอาหารรวมถึงการดูดซึมผ่านทางกระพุ้งแก้ม (buccal) ใต้ลิ้น (sublingual) กระเพาะอาหาร (stomach) ลำไส้ (intestine) และทวารหนัก (rectum) โดยรูปแบบยาเตรียมที่ให้ทางปากทั่วไปจะดูดซึมผ่านทางเดินอาหาร (gastrointestinal tract) ซึ่งต้องเผชิญกับช่วง pH ที่กว้างและของเหลวต่าง ๆ ที่หลั่งออกมารวมทั้งน้ำดี กรดไฮโดรคลอริก (hydrochloric acid) และเอนไซม์ต่าง ๆ ที่ช่วยย่อยสลาย (digestive enzymes) ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของ pH จะมีผลต่อระดับการแตกตัวเป็นไอออน (ionization) ของยาที่เป็นกรดและด่าง ดังนั้นจึงมีผลต่อการดูดซึมยาดังแสดงในรูปที่ 2.6

รูปที่ 2.6 แสดงถึงช่องว่างกระพุ้งแก้มซึ่งมีค่า pH ประมาณ 6.8 และเนื่องจากมีเส้นเลือดมาหล่อเลี้ยงมาก จึงเป็นตำแหน่งที่มีการดูดซึมได้ดี จะใช้สำหรับการดูดซึมอย่างรวดเร็วของยาบางชนิด

กระเพาะอาหารมี pH ประมาณ 1 ถึง 3 จากการหลั่งของ hydrochloric acid ภาวะที่เป็นกรดของกระเพาะอาหารทำให้เป็นตำแหน่งที่ยาชนิดกรดดูดซึมได้ดีถ้ายานั้นสามารถละลายและคงสภาพอยู่ในสารละลายที่เป็นกรดของกระเพาะอาหารได้ ขณะที่ยาที่เป็นด่างจะละลายทันทีในกระเพาะแต่การดูดซึมไม่ดีเนื่องจากยาจะแตกตัวเป็นไอออน ทำให้ไม่มีความสามารถในการละลายในไขมันได้เพียงพอที่จะนำส่งผ่านผนังเยื่อหุ้มได้ แต่เมื่อเข้าสู่ลำไส้เล็กจะแตกตัวเป็นไอออนน้อยลงจึงดูดซึมได้ที่ลำไส้เล็ก

ความเป็นกรดในกระเพาะอาหารอาจลดการดูดซึมยาได้ถ้าทำใหยานั้นสลายตัว และมียาที่เป็นด่างหลายชนิดไม่สามารถคงตัวในกรดและสลายตัวอย่างรวดเร็ว นอกจากยานั้นจะทำการป้องกันเอาไว้ก่อน ตัวอย่างเช่น erythromycin เป็นด่างและสลายตัวในกระเพาะอาหาร ทำให้การดูดซึมยาเกิดขึ้นน้อยจึงมีการนำยามืด erythromycin มาเคลือบด้วยฟิล์มที่ไม่ละลายในกรดแต่จะละลายในสารละลายที่เป็นด่างในลำไส้เล็ก

การที่ยาจะผ่านจากกระเพาะอาหารสู่ลำไส้เล็ก (small intestine) จะต้องผ่าน pyloric sphincter อัตราเร็วในการผ่านของยานี้เรียกว่าอัตราการว่างของกระเพาะอาหาร (stomach emptying time) เมื่อยาเข้าสู่ลำไส้เล็กจะเผชิญกับของเหลวที่หลั่งออกมา เช่น น้ำดีที่เป็นด่างและเอนไซม์ต่าง ๆ ที่ย่อยโปรตีน

การเปลี่ยนแปลงของ pH อย่างฉับพลันจาก pH ที่เป็นกรดไปเป็น pH ที่เป็นกลางส่งผลหลายประการ พวกชั้นเคลือบที่แตกตัวในลำไส้ (enteric coating) ที่ไม่ยอมให้ของเหลวในกระเพาะอาหารผ่านได้ จะละลายในของเหลวในลำไส้เล็ก ยาที่เป็นกรดก็ละลายด้วย นอกจากนี้พื้นที่ผิวของผนังลำไส้เล็กจะเพิ่มมากขึ้นจากการที่มีลักษณะเป็น villi และ microvilli โดยที่ในลำไส้จะมีพื้นที่ผิวโดยประมาณ 2 เท่าของพื้นที่ผิวของกระเพาะอาหาร และมีอัตราเร็วของการไหลของเลือดมาหล่อเลี้ยงที่มากกว่าประมาณ 6 ถึง 10 เท่า

ลำไส้ใหญ่ไม่มี villi หรือ microvilli ที่ผนังลำไส้ และมี pH ไปทางเป็นกลางหรือเป็นด่าง การดูดซึมของยาบริเวณนี้จึงเกิดขึ้นได้น้อยกว่าที่ลำไส้เล็ก นอกจากนี้ในบริเวณนี้ยังมีพวกจุลินทรีย์ microflora ที่สามารถสลายโมเลกุลแปลกปลอม ทำให้ลดการดูดซึมยาที่อยู่ในบริเวณดังกล่าว [27]

2.6 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

Mohammadzadeh และคณะ [12] ศึกษาการใช้อนุภาคนาโนซิลิกาชนิด SBA-15 เป็นตัวพา (carrier) สำหรับการควบคุมการนำส่งยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAID) ได้แก่ ไดโคลฟีแนคโซเดียม (diclofenac sodium) และไพร์อ็อกซิแคม (piroxicam) การบรรจุยาในอนุภาคนาโนซิลิกาชนิด SBA-15 ใช้วิธีการระเหยสารละลายยาในตัวทำละลายเมทานอล จากนั้นตรวจสอบปริมาณยาที่บรรจุได้โดยใช้เทคนิค Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), X-ray diffraction (XRD) และ N_2 adsorption-desorption measurement การทดสอบการปลดปล่อยยาจากอนุภาคนาโนซิลิกาศึกษาโดยใช้สารละลายบัฟเฟอร์ที่มีการจำลองสภาพคล้ายกระเพาะอาหาร (pH = 1.5) และลำไส้ (pH = 6.8) จากผลการทดสอบพบว่า การบรรจุยาบนนาโนซิลิกาเกิดขึ้นมากกว่า 90% ในภาวะของกระเพาะอาหาร ยาทั้งสองชนิดจะละลายอย่างรวดเร็ว (ประมาณ 90%) ภายใน 15 นาที ในขณะที่ยาที่บรรจุบนอนุภาคนาโนซิลิกามีการปลดปล่อยประมาณ 10-20% ของยาทั้งหมดที่ถูกบรรจุ และมีอัตราการปลดปล่อยยาจากพื้นที่ผิวที่ช้ากว่าเมื่อเปรียบเทียบกับตัวอย่างควบคุม จึงบ่งชี้ได้ว่าอนุภาคนาโนซิลิกา SBA-15 มีความสามารถในการกักเก็บยาในค่า pH ที่เป็นกรด และป้องกันการปลดปล่อยยาเหล่านั้น สำหรับการปลดปล่อยในสภาวะจำลองลำไส้เล็กซึ่งเป็นช่องทางหลักในการดูดซึมสู่ร่างกายพบว่าร้อยละการปลดปล่อยใกล้เคียงกับในสภาวะจำลองกระเพาะ

Nuntang และคณะ [14] ศึกษาการเตรียมนาโนคอมพอสิต NR/HMS โดยการสังเคราะห์ในการศึกษานี้ ใช้วิธีอินซิทูโซล-เจล ซึ่งมีเตตระเอทิลออร์โทซิลิเกต (tetraethylorthosilicate, TEOS) เป็นแหล่งซิลิกาตั้งต้น โดเดซิลเอมีน (dodecylamine, DDA) เป็นสารกำหนดโครงสร้าง และมีเตตระไฮโดรฟูเวรน (tetrahydrofuran, THF) เป็นตัวทำละลาย โดยทำการศึกษาผลของอัตราส่วนโดยโมลของสารที่มีต่อโครงสร้าง และสมบัติทางกายภาพของคอมพอสิตที่เตรียมได้ จากการทดลองพบว่า NR/HMS มีโครงสร้างที่เป็นระเบียบ และความพรุนสูง โมเลกุลของยางธรรมชาติที่แทรกตัวในโครงสร้างของ HMS ส่งผลให้ปริมาตรรูพรุนสูง และความหนาของผนังรูพรุนมีค่าเพิ่มขึ้น คอมพอสิตที่สังเคราะห์ที่ภาวะเหมาะสมมีพื้นที่ผิวจำเพาะและปริมาตรรูพรุนที่สูง และการกระจายขนาดรูพรุนแคบ นอกจากนี้การเกิดอันตรรกิริยาระหว่างโมเลกุลของยางธรรมชาติและพื้นผิวของ HMS ช่วยลดสภาพการชอบน้ำ (hydrophilicity)

Flynn และคณะ [28] ศึกษาความเป็นไปได้ในการใช้วัสดุเมโซพอร์สที่มีขนาดรูพรุนและองค์ประกอบทางเคมีต่างกัน เป็นตัวรองรับสำหรับการนำส่งนินิน เอ (Nisin A) ซึ่งเป็นแบคทีริโอซิน (Bacteriocin) ที่มีขอบเขตในการออกฤทธิ์กว้าง วัสดุเมโซพอร์สที่ใช้ในงานวิจัยนี้ประกอบด้วย เมโซพอร์สซิลิกาชนิด SBA-15 และ MCM-41 และพีริออดิกเมโซพอร์สออร์แกโนซิลิโคน (periodic mesoporous organosilane ได้แก่ PMO-MSE และ PMO-PA) จากการศึกษาพบว่าอันตรรกิริยาไม่ชอบน้ำมีบทบาทสำคัญในการดูดซับนินิน เอ โดย MCM-41 (ขนาดรูพรุน 2.8 นาโนเมตร) มีความจุการดูดซับสูงสุด ความไม่ชอบน้ำของสายโซ่เอทิลีน MSE บนตัวรองรับ PMO-MSE (ขนาดรูพรุน 6 นาโนเมตร) ช่วยเพิ่มความสามารถในการบรรจุ และการป้องกันการย่อยสลายด้วยน้ำย่อยเปปซิน มากกว่า SBA-15 (ขนาดรูพรุน 6.8 นาโนเมตร) PMO-PA ที่มีการปรับปรุงพื้นผิวด้วยเอมีนไม่สามารถใช้เป็นตัวรองรับในการบรรจุ นินิน เอ เนื่องจากสภาพขั้วและอันตรรกิริยาทางไฟฟ้า (Electrostatic interaction) การปลดปล่อยนินิน เอ เกิดขึ้นสูงสุดในภาวะของกระเพาะ (pH = 1.6) เมื่อใช้ MCM-41 เป็นตัวดูดซับ ขณะที่ SBA-15 มีประสิทธิภาพการปลดปล่อยนินิน เอ ต่ำสุด จลนพลศาสตร์ของการปลดปล่อยเป็นไปตามสมการ Higuchi สำหรับภาวะของลำไส้ (pH = 6.5) ไม่พบการปลดปล่อยนินิน เอ ออกจากตัวรองรับ อย่างไรก็ตาม ตัวรองรับที่มีนินิน เอ บรรจุอยู่สามารถยับยั้งเชื้อ *Staphylococcus aureus*

บทที่ 3

วิธีการดำเนินงานวิจัย

3.1. สารเคมีที่ใช้ในงานวิจัย

3.1.1. การเตรียมตัวนำส่งยา HMS และ NR/HMS

- (1) โดเดซิลเอมีน (dodecylamine, DDA)
- (2) เตตระเอทิลออร์โทซิลิเกต (tetraethyl orthosilicate, TEOS)
- (3) เตตระไฮโดรฟูแรน (tetrahydrofuran, THF)
- (4) กรดซัลฟูริก (sulfuric acid)
- (5) เอทานอลบริสุทธิ์ (absolute ethanol)
- (6) เอทานอลเกรดการค้า (commercial ethanol)
- (7) น้ำปราศจากไอออน (deionized water)
- (8) ยางธรรมชาติ (natural rubber)

3.1.2. การสร้างกราฟความเข้มข้นมาตรฐาน (calibration curve) สำหรับสารละลายไดโคลฟีแนค

- (1) ไดโคลฟีแนคโซเดียม (diclofinac sodium salt)
- (2) น้ำปราศจากไอออน (deionized water)

3.1.3. การบรรจุไดโคลฟีแนคบนตัวนำส่งยา

- (1) ไดโคลฟีแนคโซเดียม (diclofinac sodium salt)
- (2) เอทานอลบริสุทธิ์ (absolute ethanol)

3.1.4. การปลดปล่อยไดโคลฟีแนคออกจากตัวนำส่งยา

- (1) ไดโคลฟีแนคโซเดียม (diclofinac sodium salt)
- (2) น้ำปราศจากไอออน (deionized water)
- (3) กรดไฮโดรคลอริก (hydrochloric acid)
- (4) โซเดียมฟอสเฟตไตรเบสิกโดเดคาไฮเดรต (sodium phosphate tribasic dodecahydrate)

3.2. เครื่องมือที่ใช้ในการทดลอง

3.2.1. การเตรียมตัวนำส่งยา HMS และ NR/HMS

- (1) บีกเกอร์ขนาด 25, 50, 100 และ 250 มิลลิลิตร (beaker)
- (2) ขวดก้นกลมขนาด 250 มิลลิลิตร (round bottom flask)
- (3) กระบอกตวงขนาด 100 มิลลิลิตร (graduated cylinder)
- (4) ขวดแก้วพร้อมฝาขนาด 250 มิลลิลิตร
- (5) อ่างน้ำมันซิลิโคน (silicone oil bath)

- (6) เครื่องกวนแม่เหล็ก (magnetic stirrer)
- (7) แท่งกวนแม่เหล็ก (magnetic bar)
- (8) เทอร์โมคัปเปิล (thermocouple)
- (9) โถดูดความชื้น (desiccator)
- (10) หลอดหยด (dropper)
- (11) ซ้อนตักสาร (spectular)
- (12) แท่งคนสาร (stiring rod)
- (13) กระดาษกรองเบอร์ 42 (filter paper No.42)
- (14) กรวยบุชเนอร์ (buchner funnel)
- (15) เครื่องดูดสุญญากาศ (vacuum pump)
- (16) เตาอบ (oven)

3.2.2. การสร้างกราฟความเข้มข้นมาตรฐาน (calibration curve) สำหรับสารละลายไดโคลฟีแนค

- (1) ขวดปรับปริมาตรขนาด 100 และ 1,000 มิลลิลิตร
- (2) หลอดหยด (dropper)
- (3) คิวเวตต์ (cuvette)
- (4) ซ้อนตักสาร
- (5) เครื่องชั่งสาร

3.2.3. การบรรจุไดโคลฟีแนคบนตัวนำส่งยาและการปลดปล่อยไดโคลฟีแนคออกจากตัวนำส่งยา

- (1) ขวดรูปชมพู่ขนาด 250 มิลลิลิตร (erlenmeyer flask)
- (2) ปีกเกอร์ขนาด 100, 250 มิลลิลิตร
- (3) ขวดปรับปริมาตรขนาด 1,000 มิลลิลิตร
- (4) กระบอกตวง 100 มิลลิลิตร
- (5) หลอดหยด (dropper)
- (6) ไซริงค์ขนาด 10 มิลลิลิตร (syringe)
- (7) ไซริงค์ฟิลเตอร์ (syringe filter)
- (8) จุกยาง
- (9) ซ้อนตักสาร
- (10) โถดูดความชื้น
- (11) อ่างน้ำควบคุมอุณหภูมิแบบเขย่า
- (12) เตาอบ
- (13) เครื่องชั่งสาร

3.3. เครื่องมือที่ใช้ในการวิเคราะห์

3.3.1. เครื่อง UV-VIS spectrophotometer

เครื่อง UV-VIS spectrophotometer เป็นเครื่องมือที่ใช้ในการตรวจวัดปริมาณแสงและค่า intensity ในช่วงรังสียูวีและช่วงแสงขาวที่ทะลุผ่านหรือถูกดูดกลืนโดยตัวอย่างที่วางอยู่ในเครื่องมือ โดยที่ความยาวคลื่นแสงจะมีความสัมพันธ์กับปริมาณและชนิดของสารที่อยู่ในตัวอย่าง ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นสารอินทรีย์ สารประกอบเชิงซ้อนและสารอนินทรีย์ที่สามารถดูดกลืนแสงในช่วงความยาวคลื่นเหล่านี้ได้คุณสมบัติในการดูดกลืนแสงของสารเมื่อโมเลกุลของตัวอย่างถูกฉายด้วยแสงในช่วงรังสียูวีหรือแสงขาวที่มีพลังงานเหมาะสมจะทำให้อิเล็กตรอนภายในอะตอมเกิดการดูดกลืนแสงแล้วเปลี่ยนสถานะไปอยู่ในชั้นที่มีระดับพลังงานสูงกว่า เมื่อทำการวัดปริมาณของแสงที่ผ่านหรือสะท้อนมาจากตัวอย่างเทียบกับแสงจากแหล่งกำเนิดที่ความยาวคลื่นค่าต่าง ๆ ตามกฎของ Beer-Lambert ค่าการดูดกลืนแสง (absorbance) ของสารจะแปรผันกับจำนวนโมเลกุลที่มีการดูดกลืนแสง ดังนั้นจึงสามารถใช้เทคนิคนี้ในการระบุชนิดและปริมาณของสารต่าง ๆ ที่มีอยู่ในตัวอย่างได้ [29]



รูปที่ 3.1 เครื่อง UV-VIS spectrophotometer ยี่ห้อ Biochrom รุ่น Libra

3.3.2. เครื่อง X-ray diffractometer: XRD

เครื่อง X-ray Diffractometer (XRD) เป็นเครื่องมือที่ใช้ในการวิเคราะห์สมบัติของวัสดุ โดยอาศัยหลักการเลี้ยวเบนของรังสีเอกซ์ โดยสามารถทำการวิเคราะห์สารประกอบที่มีอยู่ในสารตัวอย่าง และนำมาใช้ศึกษารายละเอียดเกี่ยวกับโครงสร้างผลึกของสารตัวอย่าง ผลึกของตัวอย่างแต่ละชนิดจะมีขนาด Unit cell ที่ไม่เท่ากัน ทำให้รูปแบบของการเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์ที่ออกมาไม่เท่ากัน จึงทำให้สามารถหาความสัมพันธ์ของสารประกอบต่าง ๆ กับรูปแบบการเลี้ยวเบนของรังสีเอกซ์ได้ ซึ่งจะทำให้ทราบว่าในตัวอย่างนั้น ๆ มีสารประกอบอะไรอยู่บ้าง เครื่อง XRD นั้นเป็นเครื่องมือวิเคราะห์เลี้ยวเบนรังสีเอกซ์ในผลึกของตัวอย่าง โดยอาศัยหลักการของ Bragg's law หรือ $2d\sin\theta = n\lambda$ ในการคำนวณค่าการเลี้ยวเบนของรังสีเอกซ์ที่ยิงผ่านชั้นผลึกที่อยู่ในตัวอย่าง โดยจะใช้ Detector รับความเข้มของรังสีเอกซ์ที่เกิดจากการเลี้ยวเบนในมุมต่าง ๆ ของการทดสอบ [30]



รูปที่ 3.2 เครื่อง X-ray diffractometer ยี่ห้อ Bruker รุ่น D8 Advance

3.3.3. เครื่อง Surface area and porosity analyzer

เครื่อง Surface area and porosity analyzer เป็นเครื่องมือศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพและเคมีของตัวอย่าง เพื่อวิเคราะห์หาขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของรูพรุน (pore size diameter) พื้นที่ผิวของผงดตัวอย่าง (surface area) ปริมาตรของรูพรุน (pore volume) ในแบบต่าง ๆ (micropore, mesopore and macropore) ค่าการดูดซับหรือคายก๊าซ (adsorption / desorption isotherm) และการดูดซับทางเคมี (chemisorption) โดยใช้หลักการ vacuum volumetric technique [31]



รูปที่ 3.3 เครื่อง Surface area and porosity analyzer ยี่ห้อ Micromeritics รุ่น ASAP 2020

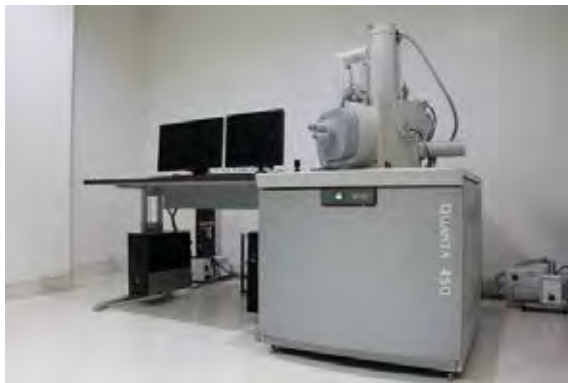
3.3.4. เครื่อง Scanning electron microscope: SEM

เทคนิคจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด หรือ scanning electron microscope (SEM) ศึกษาวัสดุโดยใช้การกวาดลำอิเล็กตรอนบนผิววัสดุนั้น แล้วนำสัญญาณที่ได้ เช่น สัญญาณอิเล็กตรอนทุติยภูมิ และสัญญาณอิเล็กตรอนกระเจิงกลับไปสร้างเป็นภาพ [32]

กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนมีกำลังขยายประมาณ 30000 เท่า ทำให้สามารถศึกษาโครงสร้างขนาดเล็กระดับนาโนเมตรถึงไมโครเมตร สามารถถ่ายภาพตัวอย่างได้หลากหลายโดยไม่มีความจำเป็นต้องเคลือบผิว

ด้วยสารตัวนำไฟฟ้าก่อนการถ่ายภาพ โดยเลือกระบบสุญญากาศในห้องใส่ตัวอย่างที่เหมาะสมสำหรับตัวอย่างแต่ละประเภท ได้แก่ [33]

1. ระบบสุญญากาศระดับสูง (high vacuum) สำหรับตัวอย่างประเภทเป็นของแข็ง แข็ง และนำไฟฟ้า
2. ระบบสุญญากาศระดับต่ำ (low vacuum) สำหรับตัวอย่างประเภทเป็นของแข็ง แข็ง และไม่นำไฟฟ้า
3. ระบบสุญญากาศระดับสภาวะแวดล้อม (environmental SEM) ที่สามารถทำงานที่ความดัน 10-2600 Pa เหมาะกับตัวอย่างที่มีความชื้น มีน้ำเป็นองค์ประกอบ และสามารถวัดตัวอย่างที่มีอุณหภูมิต่ำได้



รูปที่ 3.4 เครื่อง scanning electron microscope ยี่ห้อ JEOL รุ่น JAM-IT500HR

3.3.5. เครื่อง Fourier transform infrared spectrophotometer: FTIR

เทคนิคด้าน Infrared (IR) Spectroscopy เป็นเทคนิคที่นิยมใช้ในการวิเคราะห์ตรวจสอบเกี่ยวกับโมเลกุลของสาร โดยอาศัยหลักการเกี่ยวกับการสั่น (vibration) ของโมเลกุลแสงอินฟราเรดช่วงกลาง (2.5-25 μm) มีความถี่ตรงกับความถี่การสั่นของพันธะโควาเลนต์ในโมเลกุลของสาร เมื่อตัวอย่างได้รับพลังงานจากคลื่นรังสีอินฟราเรดที่เหมาะสม จะเกิดการสั่นของโมเลกุลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโมเมนต์ขั้วคู่ (dipole moment) ของโมเลกุล ทำให้โมเลกุลเกิดการดูดกลืนแสงแล้ววัดแสงที่ส่งผ่านออกมาแสดงผล เป็นความสัมพันธ์ของความถี่หรือ wave Number กับค่าการส่งผ่านของแสงเรียกว่า IR Spectrum ซึ่งลักษณะสเปกตรัมการดูดกลืนแสงของสารแต่ละชนิดจะมีคุณสมบัติเฉพาะโมเลกุลของสาร จึงสามารถดูดกลืนแสงอินฟราเรดได้ที่ความถี่ที่แตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับความแข็งแรงของพันธะและน้ำหนักอะตอมของหมู่ฟังก์ชันในโมเลกุลนั้น ๆ [34]



รูปที่ 3.5 เครื่อง Fourier transform infrared spectrometer ยี่ห้อ Thermo Fisher รุ่น Spectrum One

3.3.6. เครื่อง pH meter

pH meter คือเครื่องมือไฟฟ้าที่ใช้วัด pH ของสารละลายโดยหลักการวัดความต่างศักย์ (potentiometer) ประกอบด้วยส่วนสำคัญ 2 ส่วนดังนี้

1. อิเล็กโทรด (electrode) ทำหน้าที่เป็นภาคตรวจรับ ความเข้มข้นของไฮโดรเจนไอออนในสารละลายที่ pH เท่ากับ 7 (standard pH buffer) ความต่างศักย์ระหว่างอิเล็กโทรดทั้ง 2 คือ อิเล็กโทรดอ้างอิงกับอิเล็กโทรดตรวจวัด จะมีค่าความต่างศักย์เท่ากับศูนย์มิลลิโวลต์ (0 MV) ถ้าความเข้มข้นของไฮโดรเจนไอออนเพิ่มขึ้นหรือลดลง ความต่างศักย์ก็จะเพิ่มขึ้นหรือลดลงตามความเข้มข้นของไฮโดรเจนไอออนในสารละลายนั้น โดยมีอิเล็กโทรดเป็นตัวทำหน้าที่รับสัญญาณ
2. ตัวเครื่อง pH Meter คือ potentiometer หรือ volt meter ทำหน้าที่สำคัญ 3 ประการ คือปรับความต่างศักย์ให้กับอิเล็กโทรดอ้างอิง ให้มีค่าความต่างศักย์เป็นศูนย์และคงที่ แปลงสัญญาณจากความต่างศักย์ของไอออนของอิเล็กโทรดให้เป็นความต่างศักย์ทางไฟฟ้าและขยายสัญญาณค่าความต่างศักย์ทางไฟฟ้าให้เพิ่มมากขึ้นอย่างเพียงพอให้แสดงผลที่มิเตอร์แบบเข็มหรือตัวเลข [35]



รูปที่ 3.6 เครื่อง pH meter ยี่ห้อ Denver Instrument รุ่น UltraBASIC

3.4. วิธีการดำเนินการทดลอง

3.4.1. การสังเคราะห์ตัวนำส่งยา

3.4.1.1. การสังเคราะห์เฮกซะโกนอลมีโซพอร์ซิลิกา (HMS)

- (1) เตรียม THF 13.34 กรัม และ DDA 3.75 กรัม ผสมรวมกันในขวดแก้วพร้อมฝาขนาด 250 มิลลิลิตร กวนด้วยเครื่องกวนเป็นเวลา 30 นาทีที่อุณหภูมิห้อง
- (2) เเทน้ำกลั่น 53.05 กรัม ลงในสารละลายที่เตรียมไว้ กวนด้วยเครื่องกวนเป็นเวลา 30 นาทีที่อุณหภูมิห้อง
- (3) ค่อยๆ หยด TEOS 10.50 กรัม ลงในสารละลายที่เตรียมไว้ กวนด้วยเครื่องกวนเป็นเวลา 30 นาทีที่อุณหภูมิห้อง
- (4) นำสารผสมที่เตรียมได้ไปบ่ม (ageing) ที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 18 ชั่วโมง เพื่อให้เกิดปฏิกิริยาคอนเดนเซชันที่สมบูรณ์
- (5) นำสารผสมที่ได้กรองด้วยเครื่องกรองสุญญากาศ แล้วนำไปอบที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง เพื่อกำจัดน้ำ และ THF ก่อนนำไปสกัดในขั้นต่อไป
- (6) ชั่งผงของแข็งที่เตรียมได้จากข้อ (5). ปริมาณ 3 กรัม ใส่ในขวดก้นกลมขนาด 250 มิลลิลิตร
- (7) เตรียมเอทานอลบริสุทธิ์ 118.35 กรัม และกรดซัลฟิวริก 0.7746 กรัม ผสมรวมกันในขวดก้นกลม จากนั้นสกัดแยกด้วยวิธี soxhlet extraction ที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 4 ชั่วโมง
- (8) นำสารผสมที่ได้กรองด้วยเครื่องกรองสุญญากาศ แล้วล้างด้วยเอทานอลประมาณ 1,500 มิลลิลิตร เพื่อกำจัดกรดซัลฟิวริก ตรวจสอบความเป็นกลางโดยใช้กระดาษลิตมัสวัดค่า pH
- (9) นำผงของแข็งที่ได้ไปอบที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 6 ชั่วโมง เพื่อกำจัดเอทานอล

3.4.1.2. การสังเคราะห์คอมพอสิตของยางธรรมชาติ/มีโซพอร์ซิลิกา (NR/HMS)

- (1) เตรียมยางธรรมชาติน้ำหนัก 0.5 กรัม โดยตัดเป็นชิ้นขนาดความหนาไม่เกิน 1 มิลลิเมตร แช่ด้วย TEOS ปริมาณ 7 กรัม ในขวดแก้วพร้อมฝาขนาด 250 มิลลิลิตร เป็นเวลา 16 ชั่วโมง เพื่อให้ TEOS แทรกตัวเข้าไปในยางธรรมชาติ (swelling) หลังจากนั้นเท TEOS ออกจากขวดแก้วให้หมด จดบันทึกน้ำหนัก TEOS ที่ถูกดูดซึม
- (2) เท THF 13.38 กรัม ลงในขวดแก้วพร้อมฝาปิดที่มียางธรรมชาติที่เตรียมไว้ กวนด้วยเครื่องกวนเป็นเวลา 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง
- (3) เท DDA 3.75 กรัม ลงในสารละลายที่เตรียมไว้ กวนด้วยเครื่องกวนเป็นเวลา 30 นาทีที่อุณหภูมิห้อง
- (4) เตรียม TEOS โดยมีน้ำหนักเท่ากับ 10.50 กรัม หักลบด้วยน้ำหนัก TEOS ที่ถูกดูดซึม เทลงในสารละลายที่เตรียมไว้ กวนด้วยเครื่องกวนเป็นเวลา 30 นาทีที่อุณหภูมิห้อง

- (5) ค่อย ๆ หยดน้ำกลั่น 53.05 กรัม ลงในสารละลายที่เตรียมไว้ กวนด้วยเครื่องกวนเป็นเวลา 30 นาทีที่อุณหภูมิห้อง
- (6) นำสารผสมที่เตรียมได้ในข้อที่ (5) ไปบ่ม (ageing) ที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 72 ชั่วโมง เพื่อให้เกิดปฏิกิริยาคอนเดนเซชันที่สมบูรณ์
- (7) เตรียมเอทานอลบริสุทธิ์ปริมาตร 100 มิลลิลิตร แล้วใส่ลงในสารละลายที่เตรียมไว้ กวนด้วยเครื่องกวนเป็นเวลา 30 นาทีที่อุณหภูมิห้อง เพื่อให้เกิดการตกตะกอน
- (8) นำสารผสมที่ได้กรองด้วยเครื่องกรองสุญญากาศ จากนั้นนำไปอบที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง เพื่อกำจัดน้ำ เอทานอล และ THF ก่อนนำไปสกัดในขั้นต่อไป
- (9) ทำการสกัดเช่นเดียวกับการสังเคราะห์เฮกซะโกนอนลมีโซพอร์สซิลิกา

3.4.2. การสร้างกราฟความเข้มข้นมาตรฐาน (calibration curve) สำหรับสารละลายไดโคลฟีแนค

- (1) เตรียมสารละลายไดโคลฟีแนคที่มีความเข้มข้น 1, 5, 10, 25, 50 และ 90 พีพีเอ็ม โดยใช้ น้ำปราศจากไอออนเป็นตัวทำละลาย
- (2) ใช้เครื่อง UV-VIS spectrophotometer ตรวจวัดค่าความยาวคลื่นสูงสุด (λ_{\max}) ของสารละลาย ไดโคลฟีแนคความเข้มข้น 90 พีพีเอ็ม ที่เตรียมได้
- (3) วัดค่าการดูดกลืนแสง (absorbance) ของสารละลายไดโคลฟีแนคที่ความเข้มข้นต่าง ๆ โดยใช้ความยาวคลื่นที่วัดได้ในข้อ (2)
- (4) สร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่างค่าการดูดกลืนแสงกับความเข้มข้นของสารละลาย ไดโคลฟีแนค

3.4.3. การบรรจุไดโคลฟีแนคบนตัวนำส่งยาด้วยวิธีอิมเพรคเนชัน

- (1) นำตัวนำส่งยาที่เตรียมได้ในข้อ 3.4.1. ปริมาณ 0.5 กรัมไปอบที่อุณหภูมิ 120 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 2 ชั่วโมง เพื่อกำจัดความชื้น และตัวทำละลายอินทรีย์ที่ตกค้าง
- (2) หาปริมาณการบรรจุสารละลายสูงสุด โดยนำเอทานอลบริสุทธิ์ ซึ่งใช้เป็นตัวทำละลายไดโคลฟีแนค หยดลงบนตัวนำส่งยาจนกระทั่งตัวนำส่งยาไม่สามารถดูดซับสารละลายได้อีก จดบันทึก ปริมาณการดูดซับ และคำนวณหาปริมาณบรรจุที่เหมาะสม ทั้งนี้สำหรับการทดลองนี้คือ 2 มิลลิลิตร
- (3) เตรียมสารละลายไดโคลฟีแนคความเข้มข้น 50 พีพีเอ็มต่อเอทานอลบริสุทธิ์ 1 มิลลิลิตร กวนด้วยเครื่องกวนเป็นเวลา 15 นาทีที่อุณหภูมิห้อง
- (4) หยดสารละลายที่เตรียมได้ลงบนตัวนำส่งยา ปริมาณ 2 มิลลิลิตร คลุกด้วยข้อ้นตักสาร จากนั้นคลุมด้วยฟิล์มพลาสติกห่ออาหารเป็นเวลา 15 นาที

- (5) นำฟิล์มพลาสติกห่ออาหารออกและนำไปอบที่อุณหภูมิ 55 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 2 ชั่วโมง จนกระทั่งตัวทำละลายระเหยหมด

3.4.4. การปลดปล่อยไดโคลพิแนคออกจากตัวนำส่งยา

3.4.4.1. การปลดปล่อยไดโคลพิแนคออกจากตัวนำส่ง NR/HMS ที่ pH 1.0 ในภาวะเลียนแบบกระเพาะอาหาร

- (1) เตรียมสารละลาย pH 1.0 ปริมาตร 1 ลิตร จากสารละลายกรด HCl เข้มข้นปริมาตร 6.25 มิลลิลิตร ปรับปริมาตรด้วยน้ำปราศจากไอออนและตรวจสอบ pH ด้วยเครื่อง pH meter
- (2) นำสารละลายที่เตรียมได้ปริมาตร 180 มิลลิลิตร ใส่ในขวดลูกชมพู่ และแช่ในอ่างน้ำควบคุมอุณหภูมิแบบเขย่าได้ที่อุณหภูมิคงที่ที่ 37 องศาเซลเซียส และความเร็วรอบการหมุน 100 รอบต่อนาที
- (3) นำตัวนำส่งยา NR/HMS ที่บรรจุไดโคลพิแนคแล้วจากข้อ 3.4.3 ใส่ลงในสารละลายที่เตรียมไว้ และจับเวลาทันทีเมื่อเทตัวนำส่งยาลงในสารละลาย
- (4) เก็บสารละลายปริมาตร 5 มิลลิลิตร ทุก ๆ 30 นาที เป็นเวลา 4 ชั่วโมง โดยใช้ไซริงค์ และกรองสารละลายผ่านไซริงค์ฟิลเตอร์ลงในขวดแก้วขนาด 25 มิลลิลิตร
- (5) นำสารละลายที่เก็บได้ในข้อที่ (4) ไปตรวจวัดหาค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่อง UV-VIS spectrophotometer และหาความเข้มข้นของสารละลายด้วย calibration curve ที่เตรียมได้ในข้อ 3.4.2

3.4.4.2. การปลดปล่อยไดโคลพิแนคออกจากตัวนำส่ง NR/HMS ที่ pH 6.8 ในภาวะเลียนแบบลำไส้เล็ก

- (1) เตรียมสารละลายบัฟเฟอร์ pH 6.8 ปริมาตร 1 ลิตร จากสารละลายกรด HCl เข้มข้นปริมาตร 6.25 มิลลิลิตร และโซเดียมฟอสเฟตไตรเบสิกโดเดคาไฮเดรตปริมาณ 15 กรัม ปรับปริมาตรด้วยน้ำปราศจากไอออน และตรวจสอบ pH ด้วยเครื่องวัดกรดต่าง
- (2) ทำการทดลองเช่นเดียวกันกับที่ pH 1.0

3.4.4.3. การปลดปล่อยไดโคลพิแนคออกจากตัวนำส่งยาในภาวะจำลองระบบย่อยอาหารของมนุษย์

- (1) เตรียมสารละลาย pH 1.0 ปริมาตร 1 ลิตร จากสารละลายกรด HCl เข้มข้นปริมาตร 6.25 มิลลิลิตร ปรับปริมาตรด้วยน้ำปราศจาก และตรวจสอบ pH ด้วยเครื่อง pH meter
- (2) นำสารละลายที่เตรียมได้ปริมาตร 180 มิลลิลิตร ใส่ในขวดลูกชมพู่ และแช่ในอ่างน้ำควบคุมอุณหภูมิแบบเขย่าได้ที่อุณหภูมิคงที่ที่ 37 องศาเซลเซียส และความเร็วรอบการหมุน 100 รอบต่อนาที
- (3) นำตัวนำส่งยาที่บรรจุไดโคลพิแนคแล้วจากข้อ 3.6. ใส่ลงในสารละลายที่เตรียมไว้ และจับเวลาทันทีเมื่อเทตัวนำส่งยาลงในสารละลาย

- (4) เก็บสารละลายปริมาตร 5 มิลลิลิตร ทุก ๆ 30 นาที เป็นเวลา 2 ชั่วโมง โดยใช้ไซริงค์ และกรองสารละลายผ่านไซริงค์ฟิลเตอร์ลงในขวดแก้วขนาด 25 มิลลิลิตร
- (5) เตรียมสารละลายโซเดียมฟอสเฟตไตรเบสิกโตเดคาไฮเดรตโดยใช้โซเดียมฟอสเฟตไตรเบสิก-โตเดคาไฮเดรตปริมาณ 2.5 กรัม ละลายในน้ำปราศจากไอออนปริมาตร 20 มิลลิลิตร
- (6) ปรับ pH ของสารละลายในข้อ (4) เป็น 6.8 โดยเติมสารละลายโซเดียมฟอสเฟตไตรเบสิก-โตเดคาไฮเดรตที่เตรียมจากข้อ (5) ลงไปหลังจากเก็บตัวอย่างครบ 2 ชั่วโมง
- (7) เก็บสารละลายปริมาตร 5 มิลลิลิตร ทุก ๆ 30 นาที เป็นเวลา 4 ชั่วโมง โดยใช้ไซริงค์ และกรองสารละลายผ่านไซริงค์ฟิลเตอร์ลงในขวดแก้วขนาด 25 มิลลิลิตร
- (8) นำสารละลายที่เก็บได้ในข้อที่ (4) และ (7) ไปตรวจวัดค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่อง UV-VIS spectrophotometer และหาความเข้มข้นของสารละลายด้วย calibration curve ที่เตรียมได้ในข้อ 3.4.2

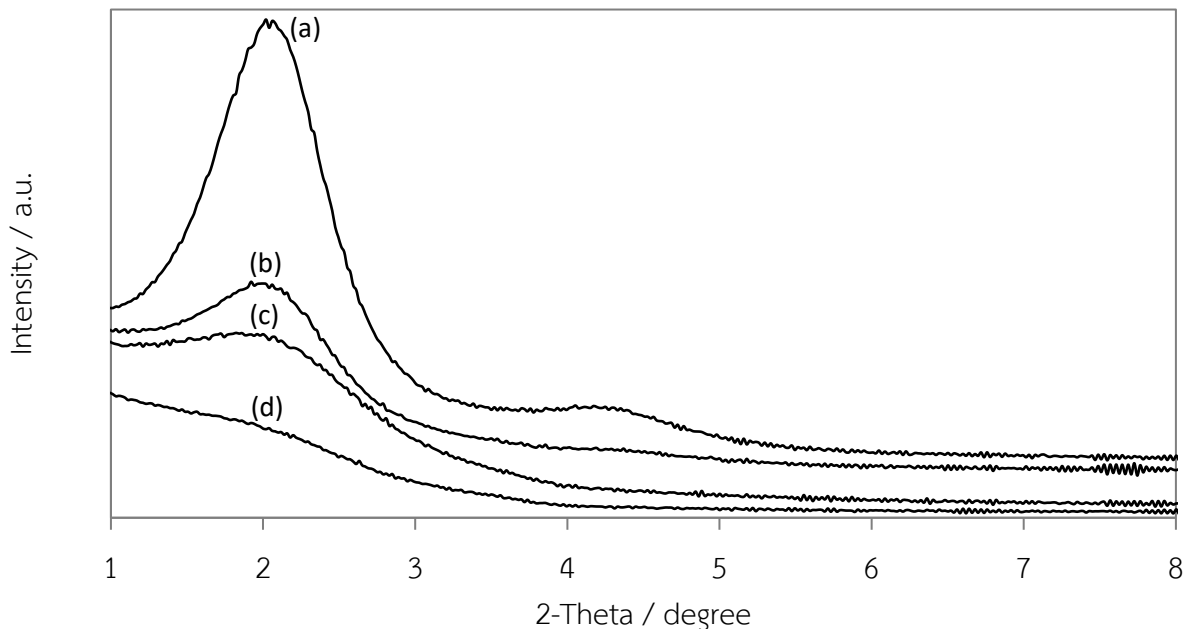
บทที่ 4

ผลการดำเนินการวิจัย

4.1. สมบัติทางเคมีกายภาพของตัวนำส่งยาก่อนและหลังบรรจุไดโคลิพีแนค

4.1.1. การวิเคราะห์สมบัติโครงสร้าง

รูปที่ 4.1 แสดงรูปแบบ XRD ของตัวนำส่งยา HMS และ NR/HMS ทั้งก่อนและหลังบรรจุไดโคลิพีแนค ซึ่งแสดงความเป็นระเบียบของการจัดเรียงโครงสร้างรูพรุนและสามารถใช้ยืนยันการมีอยู่ของไดโคลิพีแนคหลังการบรรจุด้วยวิธีอิมเพคเนชัน HMS และ NR/HMS มีพีค XRD ที่ตำแหน่ง 2θ ในช่วง $1-3^\circ$ ซึ่งเป็นลักษณะระนาบ (100) เฉพาะของมีโซพอร์สซิลิกาที่มีโครงสร้างรูพรุนคล้ายรูหนอน (wormhole-like porous structure) [13,14] สำหรับ NR/HMS ตำแหน่งของพีค XRD เลื่อนไปที่ตำแหน่ง 2θ ต่ำกว่า HMS บ่งชี้ถึงขนาดหน่วยเซลล์ (unit cell, a_0) ที่กว้างกว่าดังแสดงในตารางที่ 4.1 ผลการวิเคราะห์นี้เป็นการยืนยันว่ายาธรรมชาติแทรกตัวอยู่ในโครงสร้างเฮกซะโกนอลของ HMS จึงทำให้ความหนาของผนังรูพรุน (W_p) เพิ่มขึ้น การมีอยู่ของยาธรรมชาติยังส่งผลต่อการจัดเรียงตัวของเฮกซะโกนอล ดังจะเห็นได้จากความเข้มของพีคลดลง ภายหลังจากบรรจุไดโคลิพีแนคลงบนตัวนำส่งยา HMS ความเข้มของพีค XRD ลดลง ขณะที่ตัวนำส่งยา NR/HMS หลังบรรจุไดโคลิพีแนคไม่แสดงพีค XRD ของระนาบ (100) อย่างชัดเจน ผลการวิเคราะห์นี้สามารถยืนยันว่าไดโคลิพีแนคถูกบรรจุในตัวนำส่งทั้งสองชนิด จึงทำให้เกิดการรบกวนของสัญญาณ XRD



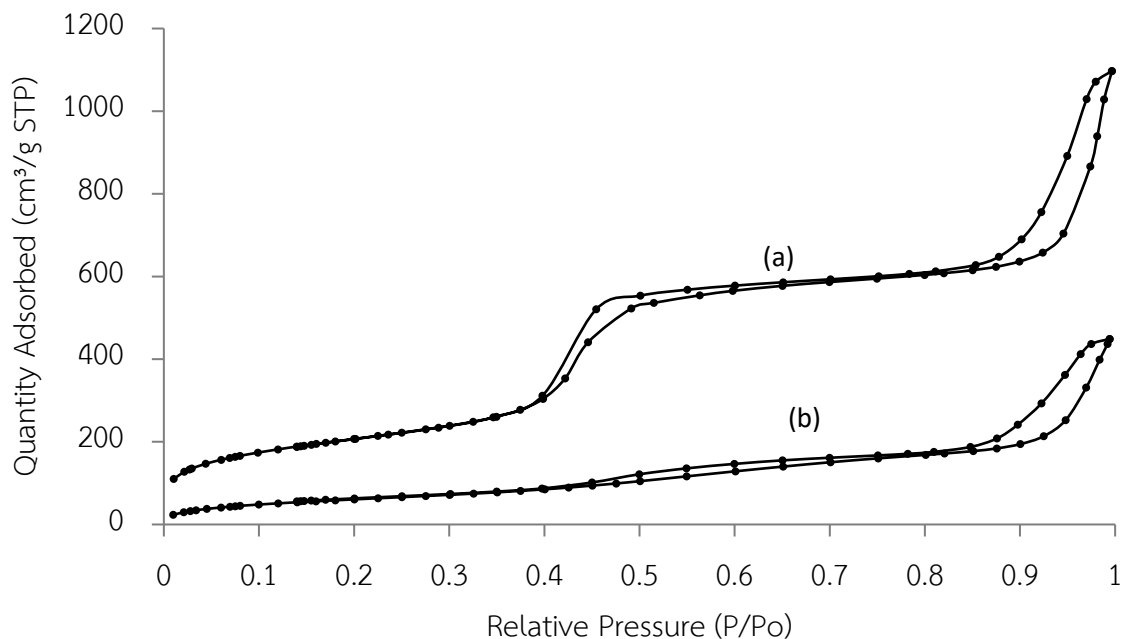
รูปที่ 4.1 รูปแบบ XRD ของ (a) HMS, (b) HMS-D, (c) NR/HMS และ (d) NR/HMS-D

ตารางที่ 4.1 สมบัติทางกายภาพของตัวนำส่งยาก่อนและหลังการบรรจุไดโคลิฟิแนค

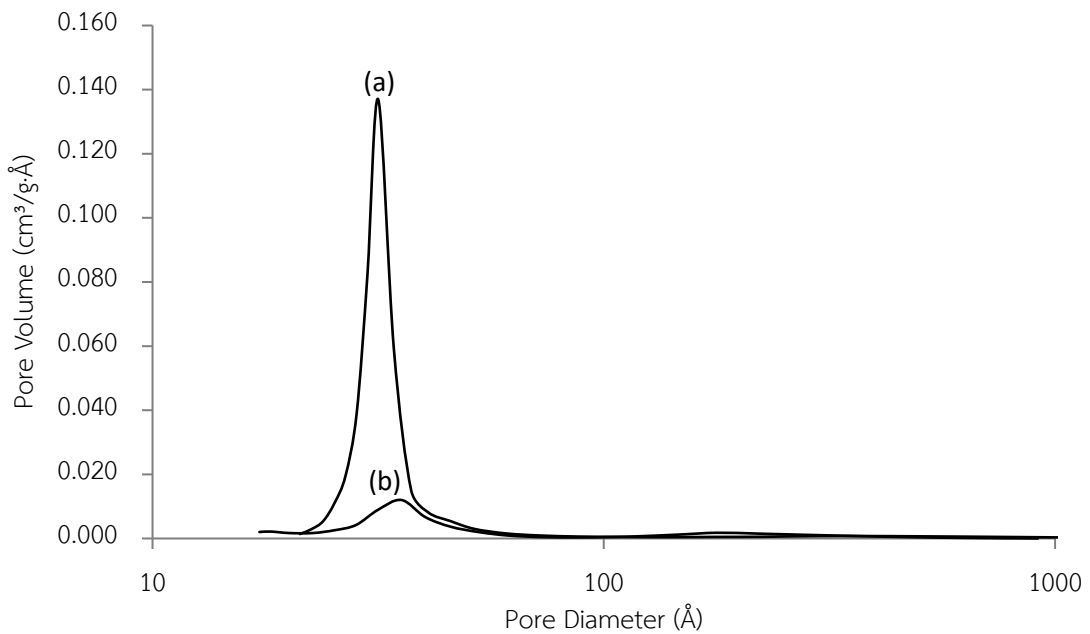
ตัวนำส่ง	S_{BET} (m^2/g)	D_p (nm)	V_t (cm^3/g)	d_{100} (nm)	a_0 (nm)	W_T (nm)
HMS	772	3.2	1.7	4.4	5.0	1.8
HMS-D	230	3.6	0.7	4.6	5.3	1.7
NR/HMS	586	2.5	1.0	4.8	5.6	3.1
NR/HMS-D	405	2.5	0.8	-	-	-

4.1.2. การวิเคราะห์สมบัติความพรุน

การบรรจุไดโคลิฟิแนคบนตัวนำส่งยา HMS ส่งผลให้ปริมาณการดูดซับ N_2 (รูปที่ 4.2) ปริมาตรรูพรุนทั้งหมด (V_t) และพื้นที่ผิวจำเพาะ BET (S_{BET}) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ 4.1) สำหรับกระจายขนาดรูพรุนแบบ BJH (รูปที่ 4.3) พบว่าตัวนำส่งยา HMS มีการกระจายตัวของรูพรุนในช่วงแคบ และมีรูพรุนปฐมภูมิ (primary pores) ขนาดเล็กเพียง 3.2 นาโนเมตร ทั้งนี้หลังการบรรจุไดโคลิฟิแนคความเข้มของสัญญาณที่ขนาดรูพรุนปฐมภูมิมีลดลงอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามปริมาณไดโคลิฟิแนคที่บรรจุทั้งหมดไม่ควรที่จะเติมเต็มรูพรุนของตัวนำส่งยา HMS ได้เกือบทั้งหมด ด้วยเหตุนี้การบรรจุไดโคลิฟิแนคบนตัวนำส่งยา HMS อาจไม่ได้เกิดภายในรูพรุนทั้งหมด แต่เกิดขึ้นที่บริเวณปากรูพรุนและมีการอุดตันรูพรุน การวิเคราะห์ที่ตรวจพบได้จึงมีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญ



รูปที่ 4.2 ไอโซเทิร์มของการดูดซับ-การคาย N_2 ของ (a) HMS และ (b) HMS-D



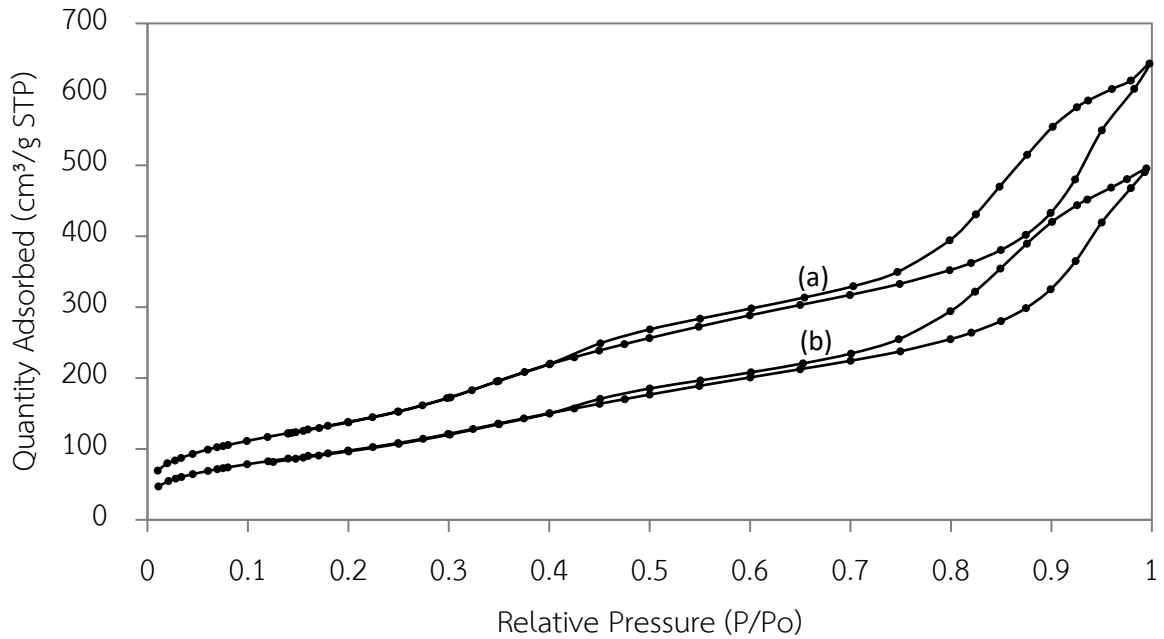
รูปที่ 4.3 การกระจายขนาดรูพรุนแบบ BJH ของ (a) HMS และ (b) HMS-D

การบรรจุไดโคลิฟิแนคบนตัวนำส่งยา NR/HMS ส่งผลให้ปริมาตรของการดูดซับ N_2 (รูปที่ 4.4) ปริมาตรรูพรุนทั้งหมดและพื้นที่ผิวจำเพาะ BET ลดลง (ตารางที่ 4.1) แต่การลดลงดังกล่าวเป็นไปอย่างสมเหตุสมผล แสดงว่ามีการอุดตันที่ปากรูพรุนน้อย ซึ่งสามารถอธิบายได้ด้วยการกระจายขนาดรูพรุนแบบ BJH ของ NR/HMS (รูปที่ 4.5) ถึงแม้ว่า NR/HMS มีขนาดรูพรุนหลักอยู่ที่ 2.5 นาโนเมตร ซึ่งเล็กกว่าขนาดรูพรุนของ HMS แต่การกระจายขนาดรูพรุนในช่วงกว้างของ NR/HMS ทำให้ไดโคลิฟิแนคสามารถบรรจุอยู่ในรูพรุนอื่นที่มีขนาดใหญ่กว่าได้ และอุดตันที่ปากรูพรุนน้อยลง อย่างไรก็ตามการบรรจุไดโคลิฟิแนคบนตัวนำส่งยา NR/HMS สามารถเกิดขึ้นได้ 2 บริเวณ คือ ภายในรูพรุนปฐมภูมิและช่องว่างระหว่างอนุภาค (interparticle voids) ทั้งนี้จากการกระจายขนาดรูพรุนแบบ BJH บ่งชี้ว่าการบรรจุไดโคลิฟิแนคเกิดขึ้นภายในรูพรุนปฐมภูมิของตัวนำส่งยา เนื่องจากรูพรุนขนาด > 10 นาโนเมตร ซึ่งเป็นช่องว่างระหว่างอนุภาคแทบไม่มีการเปลี่ยนแปลงของปริมาตรอย่างมีนัยสำคัญหลังการบรรจุไดโคลิฟิแนค

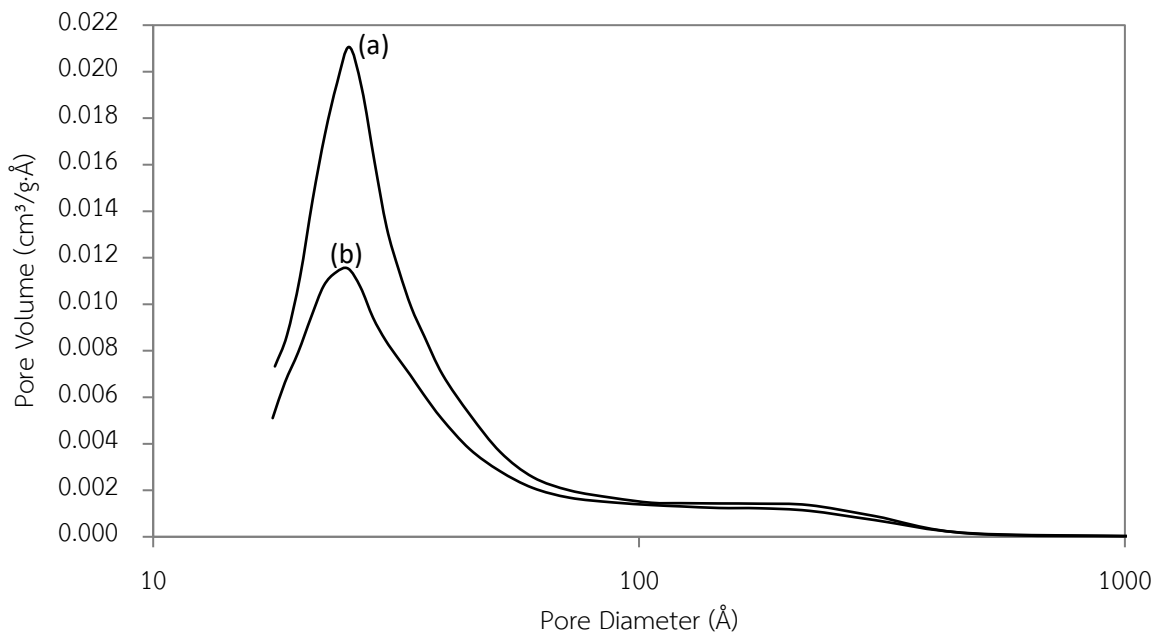
4.1.3. การวิเคราะห์สัณฐานวิทยา

ภาพถ่าย SEM ที่กำลังขยาย 50,000 เท่า (รูปที่ 4.6) แสดงว่าก่อนการบรรจุยา HMS มีลักษณะเป็นทรงกลมขนาดเล็ก และมีช่องว่างระหว่างอนุภาคมากกว่า NR/HMS (รูปที่ 4.6a และ 4.6c ตามลำดับ) การแทรกตัวของยางธรรมชาติในนาโนคอมพอสิตส่งเสริมการรวมตัวกันของอนุภาค ทำให้ NR/HMS มีขนาดอนุภาคใหญ่กว่า และมีผนังรูพรุนที่หนากว่า (ตารางที่ 1) นอกจากนี้การรวมตัวกันของอนุภาคทำให้ช่องว่างระหว่างอนุภาคลดลง อย่างไรก็ตามหลังการบรรจุไดโคลิฟิแนคพบว่า HMS มีช่องว่างระหว่างอนุภาคลดลงอย่างเห็นได้ชัด (รูปที่ 4.6b) เนื่องจากมีการบรรจุอนุภาคของไดโคลิฟิแนคที่ช่องว่างระหว่างอนุภาคหรือบริเวณปากรูพรุน โดยผลดังกล่าว

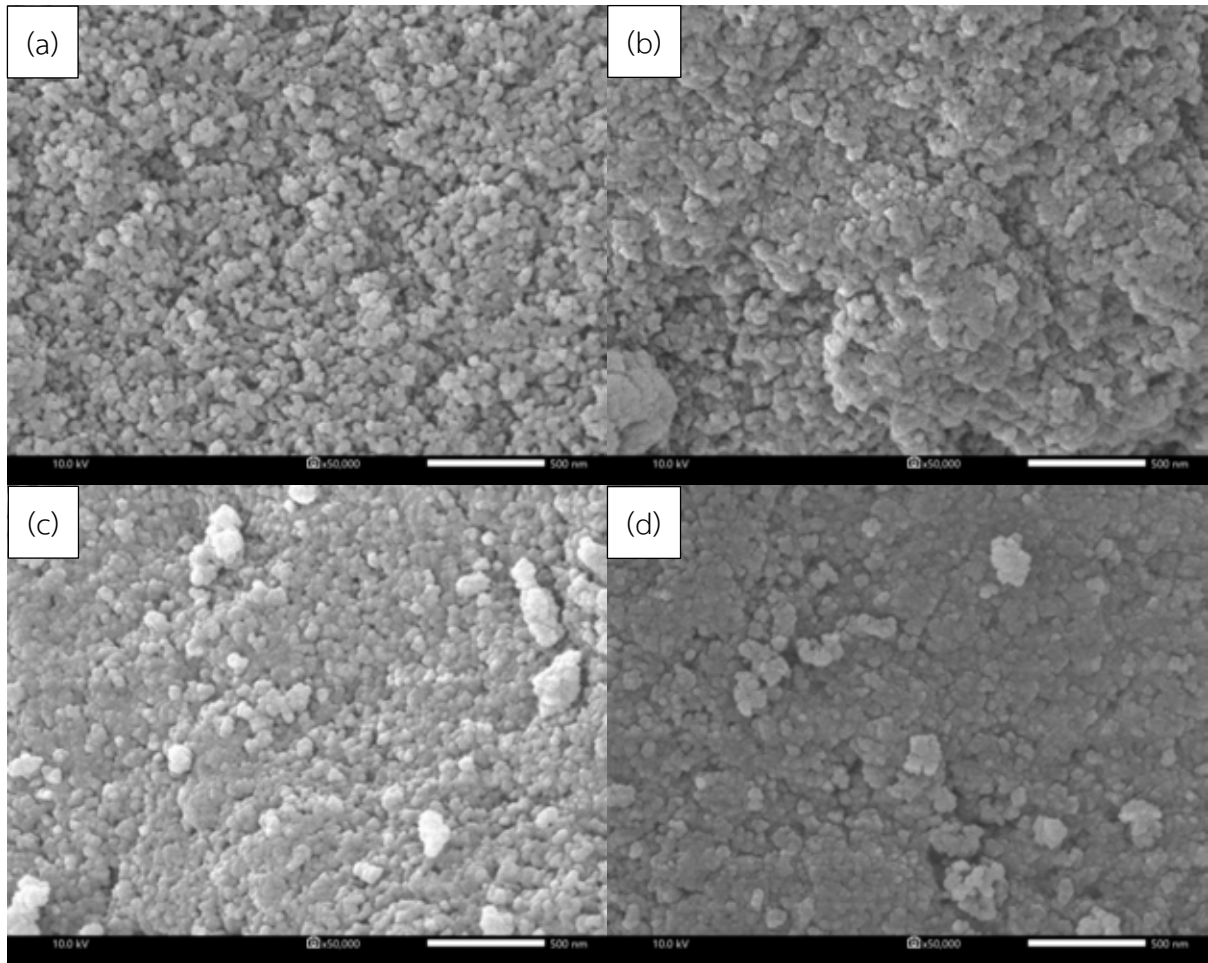
สอดคล้องกับสมบัติความพรุนดังกล่าวไว้ในหัวข้อ 4.1.2. ในทางตรงกันข้ามตัวนำส่งยา NR/HMS ที่มี การกระจายขนาดรูพรุนมากกว่า การบรรจุยาใน NR/HMS จึงสามารถเกิดขึ้นในรูพรุนปฐมภูมิได้ขึ้น ภาพถ่าย SEM จึงสังเกตเห็นความเปลี่ยนแปลงของช่องว่างระหว่างอนุภาคก่อนและหลังบรรจุไดโพลิแคปซูลบนตัวนำส่งยา NR/HMS ได้น้อย (รูปที่ 4.6d)



รูปที่ 4.4 ไอโซเทิร์มของการดูดซับ-การคาย N_2 ของ (a) NR/HMS และ (b) NR/HMS-D



รูปที่ 4.5 การกระจายขนาดรูพรุนแบบ BJH ของ (a) NR/HMS และ (b) NR/HMS-D

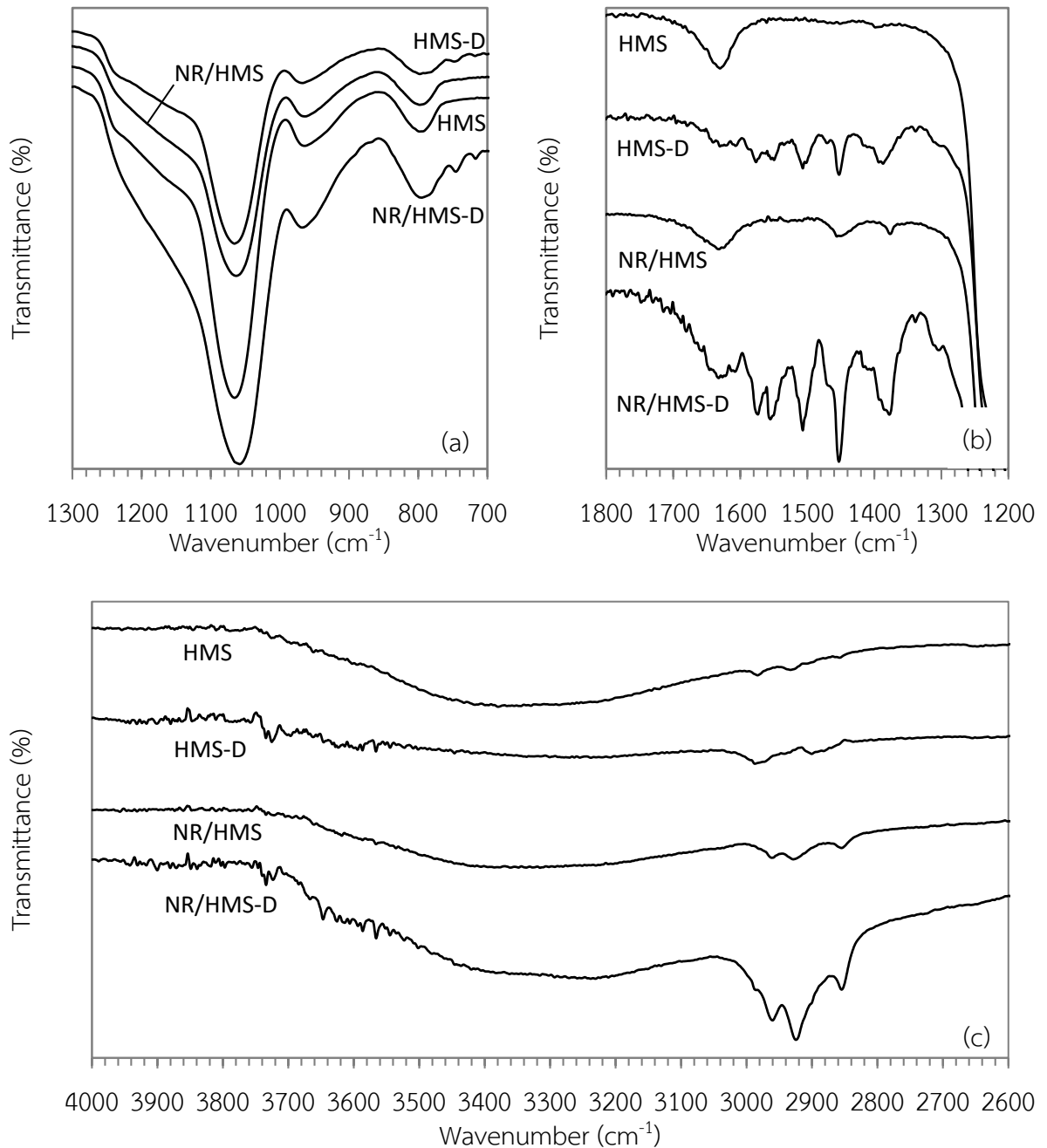


รูปที่ 4.6 ภาพ SEM ของ (a) HMS, (b) HMS-D, (c) NR/HMS และ (d) NR/HMS-D ที่กำลังขยาย 50,000 เท่า

4.1.4. การวิเคราะห์หาหมู่ฟังก์ชันอินทรีย์

เทคนิค FTIR เป็นเทคนิคที่ใช้ตรวจสอบหมู่ฟังก์ชันบนพื้นผิวของมิโซพอร์ซิลิกา และสามารถยืนยันการมีอยู่ของยางธรรมชาติบนตัวนำส่งยา NR/HMS รวมทั้งยังใช้วิเคราะห์หาหมู่ฟังก์ชันอินทรีย์ของไดโคลฟีแนคเพื่อยืนยันการบรรจุยาในตัวนำส่งยา ตัวนำส่งยา HMS และ NR/HMS ทั้งก่อนและหลังบรรจุไดโคลฟีแนคมีแถบหลักอยู่ที่บริเวณ $1000-1300\text{ cm}^{-1}$ และบริเวณ 800 cm^{-1} ซึ่งเป็นบริเวณการสั่นของพันธะซิลอกเซน (Si-O-Si) ในโครงสร้างของซิลิกา ทั้งนี้หลังการบรรจุไดโคลฟีแนคบนตัวนำส่งยาทั้ง 2 ชนิด มีแถบการสั่นเพิ่มขึ้นบริเวณ $700-750\text{ cm}^{-1}$ ซึ่งเป็นแถบการสั่นของพันธะ C-Cl ในโครงสร้างไดโคลฟีแนค (รูปที่ 4.7a)

สำหรับรูปที่ 4.7b แสดงสเปกตรัมในช่วงความยาวคลื่น $1200-1800\text{ cm}^{-1}$ จากรูปพบว่าตัวนำส่งยา HMS มีแถบการสั่นเดียวที่บริเวณ 1630 cm^{-1} โดยเป็นของน้ำที่อยู่ในตัวนำส่งยา เนื่องจากก่อนการทดสอบไม่ได้มีการกำจัดน้ำโดยสมบูรณ์ สำหรับ NR/HMS มีแถบการสั่นเพิ่มขึ้นที่บริเวณ $1340-1485\text{ cm}^{-1}$ ซึ่งเป็นการสั่นแบบโค้งงอของพันธะ C-H ทั้งนี้หลังการบรรจุยาบนตัวนำส่งยาทั้ง 2 ชนิด พบแถบการสั่นของ C-N (secondary amine bonding with aromatic, $1280-1350\text{ cm}^{-1}$) และแถบการสั่นของวงแอโรมาติก ($1450-1600\text{ cm}^{-1}$)



รูปที่ 4.7 FTIR สเปกตรัมของ HMS, HMS-D, NR/HMS และ NR/HMS-D ที่ช่วงความยาวคลื่น

(a) 700-1300 cm⁻¹, (b) 1200-1800 cm⁻¹ และ (c) 2600-4000 cm⁻¹

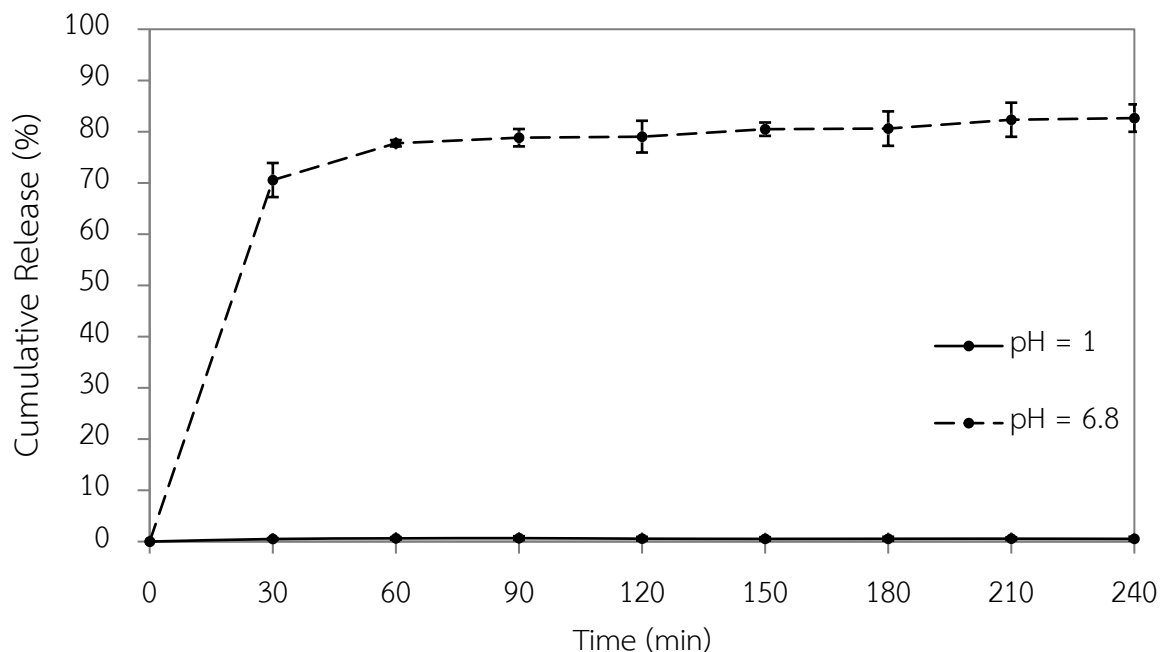
สำหรับช่วงความยาวคลื่น 2600-4000 cm⁻¹ ดังแสดงในรูปที่ 4.7c ตัวนำส่ง NR/HMS มีการสั่นที่บริเวณ 2840-2950 cm⁻¹ ซึ่งเป็นบริเวณการสั่นของพันธะ C-H ในขณะที่ตัวนำส่ง HMS มีอยู่เพียงเล็กน้อย อย่างไรก็ตาม หลังการบรรจุไดโกลฟีแนคทำให้ปริมาณพันธะของ C-H เพิ่มขึ้น การสั่นบริเวณดังกล่าวจึงเพิ่มสูงขึ้น นอกจากนี้ พบแถบการสั่นที่บริเวณ 3500-3800 cm⁻¹ หลังการบรรจุไดโกลฟีแนค เนื่องจากมีพันธะไฮโดรเจนระหว่างพื้นที่ผิวของตัวนำส่งยากับโมเลกุลยา

ตารางที่ 4.2 การแปรผลสเปกตรัม FTIR ของตัวนำส่งยาก่อนและหลังบรรจุไดโคลพิแนค

ตัวนำส่งยา	ความยาวคลื่น (cm ⁻¹)	ชนิดของพันธะ/โมเลกุล
HMS	800, 1000-1300	Si-O stretching of siloxane (Si-O-Si)
	1630	O-H bonding of absorbed H ₂ O
HMS-D	700-750	C-Cl stretching of halogen compounds
	800, 1000-1300	Si-O stretching of siloxane (Si-O-Si)
	1280-1350	C-N stretching of secondary amine bonding with aromatic
	1450-1600	C-C stretching of aromatic
	1630	O-H bonding of absorbed H ₂ O
	2840-2950	C-H stretching
	3500-3800	intermolecularly hydrogen bonded
NR/HMS	800, 1000-1300	Si-O stretching of siloxane (Si-O-Si)
	1340-1485	C-H bending
	1630	O-H bonding of absorbed H ₂ O
	2840-2950	C-H stretching
NR/HMS-D	700-750	C-Cl stretching of halogen compounds
	800, 1000-1300	Si-O stretching of siloxane (Si-O-Si)
	1280-1350	C-N stretching of secondary amine bonding with aromatic
	1340-1485	C-H bending
	1450-1600	C-C stretching of aromatic
	1630	O-H bonding of absorbed H ₂ O
	2840-2950	C-H stretching
3500-3800	intermolecularly hydrogen bonded	

4.2. การปลดปล่อยไดโคลิฟิแนคออกจากตัวนำส่งยา NR/HMS ที่ pH 1.0 และ 6.8

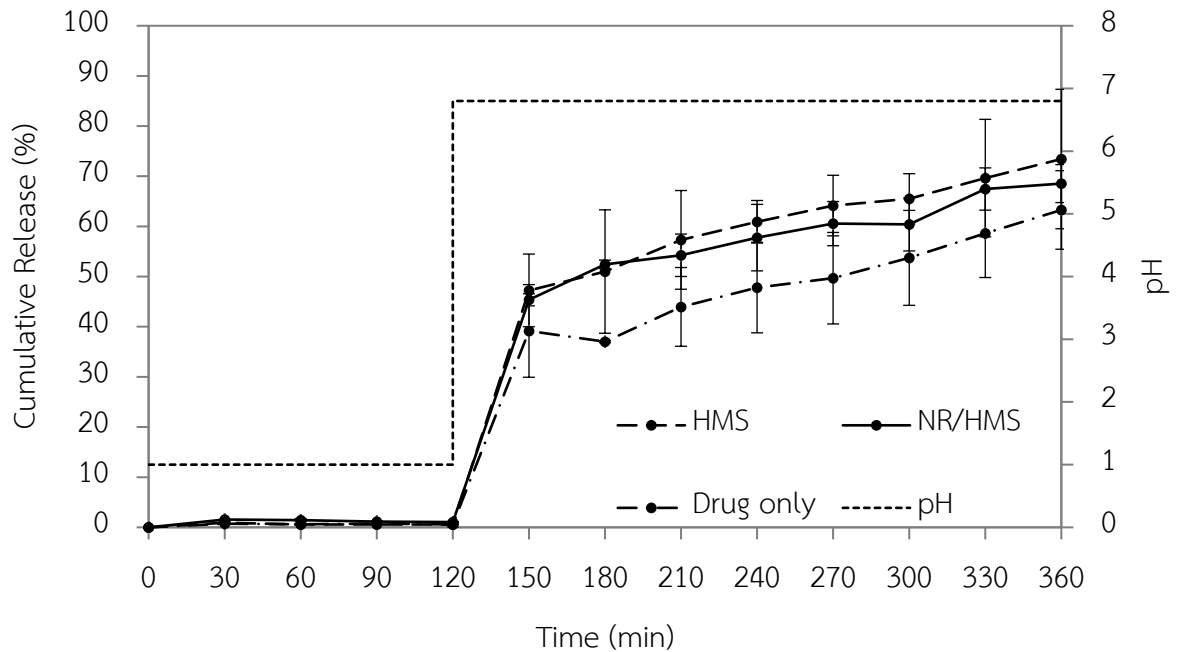
จากรูปที่ 4.8 การปลดปล่อยไดโคลิฟิแนคที่ pH 1.0 พบว่ามีการปลดปล่อยน้อยกว่า 2% เนื่องจากอนุภาคของไดโคลิฟิแนคมีการละลายต่ำ [2] และถูกตรึงไว้ภายในรูพรุนของตัวนำส่งยา NR/HMS ในทางตรงกันข้ามที่ pH 6.8 เป็นภาวะที่ไดโคลิฟิแนคละลายได้ดี [2] การปลดปล่อยของไดโคลิฟิแนคจึงเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วในช่วง 30 นาทีแรก หลังจากนั้นการปลดปล่อยเพิ่มขึ้นเล็กน้อยจนเข้าสู่สมดุลที่ประมาณ 80% ของปริมาณยาที่บรรจุทั้งหมด จากผลการทดลองแสดงว่าตัวนำส่งยา NR/HMS สามารถใช้นำส่งไดโคลิฟิแนคได้ เนื่องจากมีการปลดปล่อยน้อยที่ภาวะจำลองกระเพาะอาหาร (pH 1.0) และมีการปลดปล่อยสูงที่ภาวะจำลองลำไส้ (pH 6.8)



รูปที่ 4.8 การปลดปล่อยไดโคลิฟิแนคจากตัวนำส่งยา NR/HMS ที่ pH เท่ากับ 1 และ 6.8

4.3. การปลดปล่อยไดโคลิฟิแนคออกจากตัวนำส่งยา HMS และ NR/HMS ที่ภาวะเลียนแบบระบบย่อยอาหารของมนุษย์

รูปที่ 4.9 แสดงการปลดปล่อยไดโคลิฟิแนคจากตัวนำส่งยาในภาวะเลียนแบบระบบย่อยอาหารของมนุษย์ ไดโคลิฟิแนคที่ไม่ได้บรรจุอยู่บนตัวนำส่งยา มีการปลดปล่อยต่ำที่ pH 1.0 เนื่องจากอนุภาคไดโคลิฟิแนคละลายได้น้อย และมีการจับตัวเป็นกลุ่มก้อน ทั้งนี้เมื่อ pH เปลี่ยนเป็น 6.8 อนุภาคไดโคลิฟิแนคละลายได้ดีขึ้น แต่การละลายเกิดขึ้นเฉพาะที่ผิวหน้าของกลุ่มก้อนอนุภาคเท่านั้น ในทางตรงกันข้ามไดโคลิฟิแนคที่บรรจุอยู่บนตัวนำส่งยา มีการปลดปล่อยที่สูงกว่า ถึงแม้ว่าที่ pH 1.0 อนุภาคไดโคลิฟิแนคจับตัวเป็นกลุ่มก้อนเหมือนกัน แต่การบรรจุบนตัวนำส่งยาทำให้มีการกระจายตัวของอนุภาคไปตามรูพรุนปฐภูมิ และช่องว่างระหว่างอนุภาค การรวมตัวกันเป็นกลุ่มก้อนจึงเกิดได้ยากขึ้น เมื่อ pH เปลี่ยนเป็น 6.8 การละลายจึงเกิดขึ้นได้ดีกว่า ดังนั้นการปลดปล่อยของไดโคลิฟิแนคที่บรรจุอยู่บนตัวนำส่งยาจึงเกิดได้ดีกว่าไดโคลิฟิแนคที่ไม่ได้บรรจุ



รูปที่ 4.9 การปลดปล่อยไดโคลิฟแนคจากตัวนำส่งยาในภาวะเลียนแบบระบบย่อยอาหารของมนุษย์

สำหรับตัวนำส่งยา NR/HMS มีการปลดปล่อยในภาวะเลียนแบบกระเพาะอาหาร (pH 1.0) น้อยกว่า 2% เมื่อเวลาผ่านไป 2 ชั่วโมง หลังจากนั้น pH เปลี่ยนแปลงเป็นภาวะเลียนแบบลำไส้ (pH 6.8) การปลดปล่อยเพิ่มสูงขึ้นเป็น 70% ของปริมาณยาที่บรรจุทั้งหมด อย่างไรก็ตามหลังจากแช่ไว้ที่ pH 1.0 เป็นเวลา 2 ชั่วโมง การปลดปล่อยที่ pH 6.8 มีปริมาณลดลงเมื่อเทียบกับผลการทดลองในหัวข้อ 4.2 อีกทั้งยังใช้ระยะเวลาในการปลดปล่อยนานขึ้น ทั้งนี้สาเหตุอาจเกิดจากการแช่ที่ pH 1.0 ทำให้อนุภาคของไดโคลิฟแนคที่มีการละลายได้น้อยเกิดอันตรกิริยากับตัวนำส่งยาที่แข็งแรงมากขึ้น ด้วยเหตุนี้เมื่อ pH เปลี่ยนเป็น 6.8 อนุภาคไดโคลิฟแนคบางส่วนละลายออกมาได้ช้า ส่งผลให้มีการปลดปล่อยลดลง และใช้เวลาในการปลดปล่อยนาน สำหรับตัวนำส่งยา HMS มีการปลดปล่อยในภาวะเลียนแบบระบบย่อยอาหารของมนุษย์ได้ดีกว่า NR/HMS เนื่องจากการมีอยู่ของยางธรรมชาติในโครงสร้างซิลิกาเป็นการเพิ่มอันตรกิริยาไม่ชอบน้ำระหว่างตัวนำส่งยา NR/HMS กับอนุภาคไดโคลิฟแนค การปลดปล่อยไดโคลิฟแนคออกจากตัวนำส่งยา NR/HMS จึงเกิดได้น้อยลงเมื่อเทียบกับตัวนำส่งยา HMS ที่มีบริเวณที่ไม่ชอบน้ำน้อยกว่า นอกจากนี้จากผลการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค SEM และการกระจายรูพรุนแบบ BJH พบว่าการบรรจุไดโคลิฟแนคบนตัวนำส่งยา HMS เกิดขึ้นที่ช่องว่างระหว่างอนุภาคมากกว่าตัวนำส่งยา NR/HMS การแพร่ของอนุภาคไดโคลิฟแนคสู่สารละลายจึงเกิดขึ้นได้ง่ายกว่า อย่างไรก็ตามตัวนำส่งยา HMS ให้ผลการทดลองที่มีค่าความคลาดเคลื่อนสูงเช่นเดียวกันกับการไม่ใช้ตัวนำส่งยา เนื่องจากการบรรจุบนตัวนำส่งยา HMS เกิดขึ้นที่ช่องว่างระหว่างอนุภาค อนุภาคไดโคลิฟแนคสามารถหลุดออกมาและจับตัวเป็นกลุ่มก้อนได้ง่าย การปลดปล่อยจึงไม่สามารถควบคุมได้อย่างแม่นยำ

บทที่ 5

สรุปผลการดำเนินงานวิจัย และข้อเสนอแนะ

5.1. สรุปผลการดำเนินงานวิจัย

5.1.1. การพัฒนาและการศึกษาความเป็นไปได้ในการใช้ HMS และ NR/HMS ในการเป็นตัวนำส่งยา ไคโคลฟิแนค

จากการทดสอบสมบัติทางเคมีกายภาพเพื่อยืนยันการมีอยู่ของไคโคลฟิแนคหลังการบรรจุด้วยวิธีอิมเพคเนชันพบว่า ทั้งเทคนิค X-ray diffraction, N₂ physisorption measurement, scanning electron microscopy และ fourier-transform infrared spectroscopy สามารถยืนยันการมีอยู่ของไคโคลฟิแนค โดยการวิเคราะห์สมบัติโครงสร้างแสดงให้เห็นว่าความเข้มของพีค XRD ในตัวนำส่งยา HMS ลดลง ในขณะที่ตัวนำส่ง NR/HMS ไม่ตรวจพบพีค XRD เนื่องจากมีการแทรกตัวของอนุภาคไคโคลฟิแนค ทำให้เกิดการรบกวนของสัญญาณ XRD การวิเคราะห์สมบัติความพรุนแสดงปริมาตรการดูดซับ N₂ ปริมาตรรูพรุนทั้งหมด และพื้นที่ผิวจำเพาะ BET ลดลง การวิเคราะห์สัณฐานวิทยาแสดงให้เห็นถึงการแทรกตัวของอนุภาคไคโคลฟิแนคระหว่างอนุภาคของโครงสร้างซิลิกา สำหรับการวิเคราะห์หาหมู่ฟังก์ชันอินทรีย์แสดงแถบการสั่นจำเพาะของไคโคลฟิแนค ซึ่งเป็นแถบการสั่นที่เพิ่มขึ้นหลังจากบรรจุไคโคลฟิแนคบนตัวนำส่งยา ดังนั้นสามารถสรุปได้ว่าการบรรจุยาด้วยวิธีอิมเพคเนชันสามารถบรรจุไคโคลฟิแนคบนตัวนำส่งยา HMS และ NR/HMS ได้

จากการศึกษาการปลดปล่อยยาพบว่า การปลดปล่อยในบริเวณกระเพาะอาหาร (pH 1.0) เกิดขึ้นได้น้อยมาก แต่มีการปลดปล่อยสูงที่บริเวณลำไส้ (pH 6.8) ด้วยเหตุนี้ตัวนำส่งยา HMS และ NR/HMS สามารถใช้เป็นตัวนำส่งยาไคโคลฟิแนคได้

5.1.2. ศึกษาผลของการมียางธรรมชาติในตัวนำส่งยาต่อการนำส่งไคโคลฟิแนค

การใช้ตัวนำส่งยา NR/HMS ที่มียางธรรมชาติแทรกตัวอยู่ในโครงร่างของอนุภาคซิลิกา ทำให้ความเป็นระเบียบของโครงสร้างรูพรุนลดลง ในตรงกันข้ามการเติมยางธรรมชาติเป็นการเพิ่มสมบัติความไม่ชอบน้ำของตัวนำส่งยา ส่งเสริมอันตรกิริยาไม่ชอบน้ำกับไคโคลฟิแนค นอกจากนี้การเติมยางธรรมชาติยังส่งเสริมการกระจายขนาดรูพรุนและมีการบรรจุยาภายในรูพรุนดีขึ้น จากการศึกษาการปลดปล่อยในภาวะเลียนแบบระบบย่อยอาหารของมนุษย์พบว่า NR/HMS มีการศึกษาภาพการปลดปล่อยต่ำกว่า HMS เล็กน้อยเนื่องจากการเพิ่มขึ้นของอันตรกิริยาไม่ชอบน้ำทำให้อนุภาคของไคโคลฟิแนคหลุดออกมาได้น้อยลง อย่างไรก็ตาม NR/HMS เป็นตัวนำส่งไคโคลฟิแนคที่เหมาะสมกว่าตัวนำส่ง HMS เนื่องจากมีการบรรจุเกิดขึ้นภายในรูพรุนปฐมภูมิดีกว่า ทำให้ยามีการกระจายตัวดี ลดการรวมตัวเป็นกลุ่มก้อน การปลดปล่อยจึงมีความแม่นยำสูงกว่า แต่ต้องมีการศึกษาผลของปริมาณยางธรรมชาติต่อไป

5.2. ข้อเสนอแนะ

- 5.2.1. ศึกษาปริมาณยางธรรมชาติที่เหมาะสมของตัวนำส่ง NR/HMS เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการบรรจุและปลดปล่อยไดโคลฟีแนค
- 5.2.2. ศึกษาปริมาณการบรรจุยาที่เหมาะสมสำหรับการนำส่งไดโคลฟีแนคบนตัวนำส่ง NR/HMS
- 5.2.3. ศึกษาตัวนำส่งยา NR/HMS ในการนำส่งยาชนิดอื่น

เอกสารอ้างอิง

- [1] สุรเกียรติ อาชานานุภาพ. (2553). ตำราการตรวจรักษาโรคทั่วไป 1: แนวทางการตรวจรักษาโรคและการใช้ยา. พิมพ์ครั้งที่ 5. กรุงเทพฯ: โฮลิสติก แพทย์ชีง.
- [2] Dollery, S.C., "Therapeutic Drugs," Churchill Livingstone, Edinburgh, (1991)
- [3] Bjarnasson, I., Fehily, B., Smethurst, P., Menziea, I.S., Levi, A.J., "Importance of local versus systemic effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in increasing small intestinal permeability in man," *Gut*, **7**, pp. 32-275 (1991).
- [4] Dehghan, M.H., Gupta, V.R., Asif, S.M., Darwis, Y., Rizwan, M., Mundada, V.P., "Assessment of isomalt for colon-specific delivery and its comparison with lactulose," *AAPS PharmSciTech*, **9**, pp. 14-53 (2013).
- [5] Shelke, N.B., James, R., Laurencin, C.T., Kumbar, S.G., "Polysaccharide biomaterials for drug delivery and regenerative engineering," *Polymers for Advanced Technologies*, **25**, pp. 448-460 (2014).
- [6] Lamoudi, L., Chaumeil, J.C., Daoud K., "Swelling, erosion and drug release characteristics of Sodium Diclofenac from heterogeneous matrix tablets," *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **31**, pp. 93-100 (2016).
- [7] Jeganathan, B., Prakya, V., Deshmukh A., "Preparation and evaluation of diclofenac sodium tablet coated with polyelectrolyte multilayer film using hypromellose acetate succinate and polymethacrylates for pH-dependent, modified release drug delivery," *AAPS PharmSciTech*, **17**, pp. 578-587 (2016).
- [8] Khlibsuwan, R., Tansena, W., Pongjanyakul, T., "Modification of alginate beads using gelatinized and ungelatinized arrowroot (*Tacca leontopetaloides* L. Kuntze) starch for drug delivery," *International Journal of Biological Macromolecules*, **118**, pp. 683-692 (2018).
- [9] Nayak, A.K., Pal, D., "Development of pH-sensitive tamarind seed polysaccharide-alginate composite beads for controlled diclofenac sodium delivery using response surface methodology," *International Journal of Biological Macromolecules*, **49**, pp. 784-793 (2011).
- [10] Sun, X. Shen, J. Yu, D., Ouyang, X.K., "Preparation of pH-sensitive Fe₃O₄@C/carboxymethyl cellulose/chitosan composite beads for diclofenac sodium delivery," *International Journal of Biological Macromolecules*, **127**, pp. 594-605 (2019).

- [11] Khodaverdi, E., Soleimani, H.A., Mohammadpour, F., Hadizadeh, F., “Synthetic Zeolites as Controlled-Release Delivery Systems for Anti-Inflammatory Drugs,” *Chemical Biology & Drug Design*, **87**, pp. 849-857 (2016).
- [12] Mohammadzadeh, M., Nourbakhsh, M.S., Khodaverdi, E., Hadizadeh, F., Malayeri, S.O., “Enhanced Loading and Release of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs from Silica-Based Nanoparticle Carriers,” *Chemical Biology & Drug Design*, **88**, pp. 370-379 (2016).
- [13] AlOthman, Z.A., “A Review: Fundamental Aspects of Silicate Mesoporous Materials,” *materials*, **5**, pp. 2874-2902 (2012).
- [14] Nuntang, S., Poompradub, S., Butnark, S., Yokoi, T., Tatsumi, T., Ngamcharussrivichai, C., “Novel mesoporous composites based on natural rubber and hexagonal mesoporous silica: Synthesis and characterization,” *Materials Chemistry and Physics*, **143**, pp. 1199-1208 (2014).
- [15] Pobpad. (2016). “Diclofenac,” Retrieved May 17, 2019, from <https://www.pobpad.com/diclofenac>.
- [16] Korlidun. (2016). “ไดโคลฟีแนค (Diclofenac) สรรพคุณและวิธีใช้ยาไดโคลฟีแนค,” ค้นเมื่อ 17 เมษายน 2562, จาก <https://healthtio.com/diclofenac/>
- [17] Fengchen group. (2009). “Diclofenac potassium / sodium,” Retrieved May 17, 2019, from <http://th.fengchengroup.net/pharmaceutical-api/analgesic-antipyretic/diclofenac-potassium-cas-15307-81-0-and.html>
- [18] เด็กสาสุขออนไลน์. “ไดโคลฟีแนค (Diclofenac),” ค้นเมื่อ 17 เมษายน 2562, จาก deksasukh.blogspot.com.
- [19] หาหมอดอทคอม. “ไดโคลฟีแนค (Diclofenac),” (ภก.อภัย ราษฎร์วิจิตร). ค้นเมื่อ 17 เมษายน 2562, จาก haamor.com/diclofenac
- [20] Huang, K., Liu, S., Luo, Q., Xu, M., Huang, J., “Adsorption properties of tea polyphenols onto three polymeric adsorbents with amide group,” *Journal of Colloid and Interface Science* **315**, pp. 407-414 (2007).
- [21] Lo, S.F., Wang, S.Y., Tsai, M.J., Lin, L.D., “Adsorption capacity and removal efficiency of heavy metal ions by Moso and Ma bamboo activated carbons,” *Indus. Eng. Chem. Res.*, **47**, pp. 4891-4897 (2012).
- [22] Rungrojchaipon, P., Anokhina, E.V., Jacobson, J.A., “Crystal structure and characterization of Ta₂WO(PO₄)₄,” *Midwest Solid-State Chemistry Conference*, pp. 26-28 (2005).

- [23] **Toray Research Center, Japan.** “New Development of Porous Ceramics.” p.5 (1998).
- [24] **บุญยรัตน์สุนทร,** (2011). “พอลิเมออร์,” ค้นเมื่อ 17 เมษายน 2562, จาก http://119.46.166.126/self_all/selfaccess12/m6/703/lesson3.php
- [25] **วัลลภ วิชะรังสรรค์.** “การดูดซึมยาจากทางเดินอาหารและการเอื้อประโยชน์ในร่างกาย,” ศรีนครินทร์วารสาร, พิมพ์ครั้งที่ 2(1), หน้า 96-103 (2540).
- [26] **ศศิมา กุสุมา ณ อยุธยา และคณะ.** “เภสัชจลนศาสตร์ และ เภสัชพลศาสตร์,” ค้นเมื่อ 30 เมษายน 2562, จาก <http://www.ns.mahidol.ac.th/english/th/departments/MN/th/doc/km54/เภสัชจลนศาสตร์.pdf>
- [27] **Swarbrick, J., Boylan, J.C.,** “Encyclopedia of pharmaceutical technical technology,” *New York: Marcel Dekker*, 1, pp. 1-14 (1988)..
- [28] **ศูนย์นวัตกรรมวัสดุ คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์,** “UV-VIS spectrophotometer,” ค้นเมื่อ 21 เมษายน 2562, จาก http://mic.eng.ku.ac.th/facilities-detail.php?id_sub=41&id=46
- [29] **สถาบันวิจัยแสงซินโครตรอน,** “เครื่องวิเคราะห์การเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์,” ค้นเมื่อ 21 เมษายน 2562, จาก <https://www.slri.or.th/bdd/th/22-บริการเครื่องมือวิทยาศาสตร์ /71-x-ray-diffractometer-xrd.html>
- [30] **ซินโครตรอน ไทยแลนด์,** (2019). “เทคนิคอินฟราเรดสเปกโทรสโกปี (Infrared (IR) Spectroscopy),” ค้นเมื่อ 21 เมษายน 2562, จาก <https://www.slri.or.th/th/beamline/bl41.html>.
- [31] **Shimadzu,** “IR-Prestige-21 Fourier Transform Infrared Spectrometer,” Retrieved May 17, 2019, from <http://www.barascientific.com/products/shimadzu/analytical/spectro/thai/FTIR/IR-Prestige21.php>.
- [32] **ศูนย์เครื่องมือวิทยาศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต,** (2015). “เครื่องวิเคราะห์คุณลักษณะพื้นที่ผิว,” ค้นเมื่อ 21 เมษายน 2562, จาก <https://sites.google.com/site/csicscitu/instrument/kheruxngwikheraahkhunlaksnaphunthiphiwsurfaceareaanalyzer>
- [33] **ซินโครตรอน ไทยแลนด์,** (2019). “กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning Electron Microscope, SEM),” ค้นเมื่อ 21 เมษายน 2562, จาก <https://www.slri.or.th/bdd/th/22-บริการเครื่องมือวิทยาศาสตร์/73-scanning-electron-microscope-sem.html>.
- [34] **Flynn, J., Mallen, S., Durack, E., O’Connor, P.M., Hudson, S.P.,** “Mesoporous matrices for the delivery of the broad spectrum bacteriocin, nisin A,” *Journal of Colloid and Interface Science*, 537, pp. 396-406 (2019).

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก ข้อมูลการทดลอง

การปลดปล่อยไดโคลพิแนคออกจากตัวนำส่งยา NR/HMS ที่ pH 1.0 และ 6.8

ปริมาณตัวนำส่งยา 0.5 กรัม

ปริมาตรของสารละลาย 180 มิลลิลิตร

ตารางที่ ก.1 การปลดปล่อยไดโคลพิแนคออกจากตัวนำส่งยา NR/HMS ที่ pH 1.0

ครั้งที่ 1		ครั้งที่ 2	
Time (min)	Absorbance (a.u.)	Time (min)	Absorbance (a.u.)
0	0.000	0	0.000
30	0.108	30	0.066
60	0.138	60	0.080
90	0.162	90	0.070
120	0.140	120	0.056
150	0.132	150	0.052
180	0.142	180	0.048
210	0.132	210	0.064
240	0.142	240	0.042

ตารางที่ ก.2 การปลดปล่อยไดโคลพิแนคออกจากตัวนำส่งยา NR/HMS ที่ pH 6.8

ครั้งที่ 1		ครั้งที่ 2	
Time (min)	Absorbance (a.u.)	Time (min)	Absorbance (a.u.)
0	0.000	0	0.000
30	12.640	30	11.824
60	13.552	60	13.400
90	13.872	90	13.456
120	14.080	120	13.320
150	14.112	150	13.792
180	14.384	180	13.560
210	14.680	210	13.864
240	14.656	240	14.000

การปลดปล่อยไดโคคลิฟิแนคออกจากตัวนำส่งยา HMS และ NR/HMS ในภาวะเลียนแบบระบบย่อยอาหารของมนุษย์

ตารางที่ ก.3 การปลดปล่อยไดโคคลิฟิแนค ในภาวะเลียนแบบระบบย่อยอาหารของมนุษย์

ครั้งที่ 1		ครั้งที่ 2	
Time (min)	Absorbance (a.u.)	Time (min)	Absorbance (a.u.)
0	0.000	0	0.000
30	0.144	30	0.110
60	0.122	60	0.090
90	0.158	90	0.112
120	0.160	120	0.040
150	5.656	150	7.920
180	6.392	180	6.440
210	6.656	210	8.580
240	7.180	240	9.392
270	7.492	270	9.728
300	8.152	300	10.472
330	9.080	330	11.236
360	10.008	360	11.928

ตารางที่ ก.4 การปลดปล่อยไดโคคลิฟิแนคออกจากตัวนำส่งยา HMS ในภาวะเลียนแบบระบบย่อยอาหารของมนุษย์

ครั้งที่ 1		ครั้งที่ 2	
Time (min)	Absorbance (a.u.)	Time (min)	Absorbance (a.u.)
0	0.000	0	0.000
30	0.192	30	0.132
60	0.110	60	0.090
90	0.110	90	0.086
120	0.110	120	0.090
150	7.300	150	9.076
180	7.332	180	10.348
210	8.728	210	11.140
240	10.040	240	11.080
270	10.380	270	11.860
300	10.740	300	11.968
330	10.632	330	13.504
360	11.024	360	14.432

ตารางที่ ก.5 การปลดปล่อยไดโคลพิแนคออกจากตัวนำส่งยา NR/HMS ในภาวะเลียนแบบระบบย่อยอาหารของมนุษย์

ครั้งที่ 1		ครั้งที่ 2	
Time (min)	Absorbance (a.u.)	Time (min)	Absorbance (a.u.)
0	0.000	0	0.000
30	0.272	30	0.270
60	0.288	60	0.208
90	0.222	90	0.180
120	0.196	120	0.166
150	8.012	150	7.716
180	9.192	180	8.984
210	9.92	210	8.884
240	10.824	240	9.200
270	11.036	270	9.956
300	11.116	300	9.82
330	12.208	330	11.176
360	12.344	360	11.416

ภาคผนวก ข ตัวอย่างการคำนวณ และผลการคำนวณ

การคำนวณร้อยละการปลดปล่อยไดโพลีแซคคาไรด์

$$\% \text{ Cumulative Release} = \frac{C_t}{C_0} \times 100\% \quad (\text{สมการที่ ก.1})$$

โดย % Cumulative Release คือ ร้อยละการปลดปล่อยไดโพลีแซคคาไรด์ (%)

C_0 คือ ความเข้มข้นเริ่มต้นของสารละลาย (ppm)

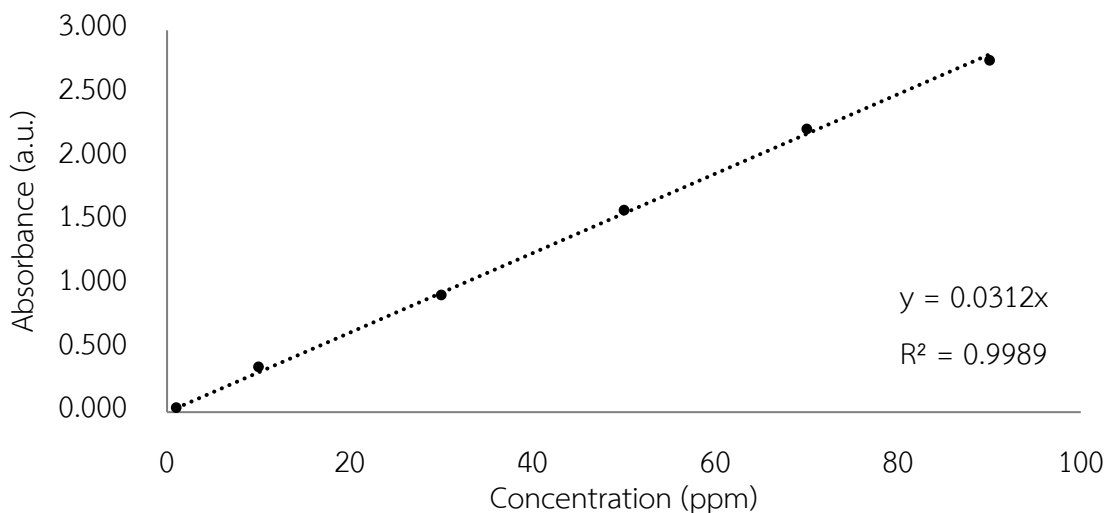
C_t คือ ความเข้มข้นของสารละลาย ณ เวลาใดๆ (ppm)

ตัวอย่าง การปลดปล่อยไดโพลีแซคคาไรด์ออกจากตัวนำส่งยา NR/HMS ที่ pH 6.8 ครั้งที่ 1 เวลา 120 นาที มี Absorbance เท่ากับ 14.080

ขั้นที่ 1: คำนวณความเข้มข้นเริ่มต้นของสารละลายไดโพลีแซคคาไรด์ที่บรรจุอยู่บนตัวนำส่งยา NR/HMS

$$\begin{aligned} C_0 &= \frac{100 \text{ mg}}{180 \text{ mL}} \times \frac{1 \text{ mL}}{1 \text{ g}} \times \frac{1000 \text{ g}}{1 \text{ kg}} \\ &= 555.56 \text{ ppm (mg/kg)} \end{aligned}$$

ขั้นที่ 2: คำนวณความเข้มข้นที่เวลาใด ๆ ของสารละลายไดโพลีแซคคาไรด์ที่ถูกปลดปล่อยออกจากตัวนำส่งยา NR/HMS ด้วยสมการจาก Calibration curve



รูปที่ ข.1 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้น (ppm) กับค่าการดูดกลืนแสง

$$\begin{aligned} C_t &= 14.080 / 0.0312 \\ &= 451.28 \text{ ppm} \end{aligned}$$

ขั้นที่ 3: คำนวณร้อยละการปลดปล่อยไดโพลีแซคคาไรด์ (%) จากสมการที่ ก.1

$$\begin{aligned} \% \text{ Cumulative removal} &= \frac{451.28}{555.56} \times 100\% \\ &= 81.23\% \end{aligned}$$

การปลดปล่อยไดโคลฟีแนคออกจากตัวนำส่งยา NR/HMS ที่ pH 1.0 และ 6.8

ตารางที่ ข.1 ผลการปลดปล่อยไดโคลฟีแนคออกจากตัวนำส่งยา NR/HMS ที่ pH 1.0

ครั้งที่ 1		ครั้งที่ 2	
Time (min)	% Cumulative Release	Time (min)	% Cumulative Release
0	0.00%	0	0.00%
30	0.62%	30	0.38%
60	0.80%	60	0.46%
90	0.93%	90	0.40%
120	0.81%	120	0.32%
150	0.76%	150	0.30%
180	0.82%	180	0.28%
210	0.76%	210	0.37%
240	0.82%	240	0.24%

ตารางที่ ข.2 ผลการปลดปล่อยไดโคลฟีแนคออกจากตัวนำส่งยา NR/HMS ที่ pH 6.8

ครั้งที่ 1		ครั้งที่ 2	
Time (min)	% Cumulative Release	Time (min)	% Cumulative Release
0	0.00%	0	0.00%
30	72.92%	30	68.22%
60	78.18%	60	77.31%
90	80.03%	90	77.63%
120	81.23%	120	76.85%
150	81.42%	150	79.57%
180	82.98%	180	78.23%
210	84.69%	210	79.98%
240	84.55%	240	80.77%

การปลดปล่อยไดโคลฟีแนคออกจากตัวนำส่งยา HMS และ NR/HMS ในภาวะเลียนแบบระบบย่อยอาหารของมนุษย์

ตารางที่ ข.3 ผลการปลดปล่อยไดโคลฟีแนค ในภาวะเลียนแบบระบบย่อยอาหารของมนุษย์

ครั้งที่ 1		ครั้งที่ 2	
Time (min)	% Cumulative Release	Time (min)	% Cumulative Release
0	0.00%	0	0.00%
30	0.83%	30	0.63%
60	0.70%	60	0.52%
90	0.91%	90	0.65%
120	0.92%	120	0.23%
150	32.63%	150	45.69%
180	36.88%	180	37.15%
210	38.40%	210	49.50%
240	41.42%	240	54.18%
270	43.22%	270	56.12%
300	47.03%	300	60.42%
330	52.38%	330	64.82%
360	57.74%	360	68.82%

ตารางที่ ข.4 ผลการปลดปล่อยไดโคลฟีแนคออกจากตัวนำส่งยา HMS ในภาวะเลียนแบบระบบย่อยอาหารของมนุษย์

ครั้งที่ 1		ครั้งที่ 2	
Time (min)	% Cumulative Release	Time (min)	% Cumulative Release
0	0.00%	0	0.00%
30	1.11%	30	0.76%
60	0.63%	60	0.52%
90	0.63%	90	0.50%
120	0.63%	120	0.52%
150	42.12%	150	52.36%
180	42.30%	180	59.70%
210	50.35%	210	64.27%
240	57.92%	240	63.92%
270	59.88%	270	68.42%
300	61.96%	300	69.05%
330	61.34%	330	77.91%
360	63.60%	360	83.26%

ตารางที่ ข.5 ผลการปลดปล่อยไดโคลฟีแนคออกจากตัวนำส่งยา NR/HMS ในภาวะเลียนแบบระบบย่อยอาหารของมนุษย์

ครั้งที่ 1		ครั้งที่ 2	
Time (min)	% Cumulative Release	Time (min)	% Cumulative Release
0	0.00%	0	0.00%
30	1.57%	30	1.56%
60	1.66%	60	1.20%
90	1.28%	90	1.04%
120	1.13%	120	0.96%
150	46.22%	150	44.52%
180	53.03%	180	51.83%
210	57.23%	210	51.25%
240	62.45%	240	53.08%
270	63.67%	270	57.44%
300	64.13%	300	56.65%
330	70.43%	330	64.48%
360	71.22%	360	65.86%