

การควบคุมการปลดปล่อยยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล
โดยใช้ไฟฟ้าเป็นตัวควบคุม เพื่อใช้เป็นแผ่นแปะยาสำหรับลูกสุกร

**CONTROLLED ACID DRUG DELIVERY FROM
POLYACRYLAMIDE HYDROGEL BY ELECTRIC FIELD IN
TRANSDERMAL DRUG DELIVERY PATCH FOR PIGLET**

สุนทรี นาคแท้

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวิศวกรรมวัสดุ

คณะวิศวกรรมศาสตร์

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี

ปีการศึกษา 2557

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี

การควบคุมการปลดปล่อยยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล
โดยใช้ไฟฟ้าเป็นตัวควบคุม เพื่อใช้เป็นแผ่นแปะยาสำหรับลูกสุกร

สุนทรี นาคแท้

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวิศวกรรมวัสดุ

คณะวิศวกรรมศาสตร์

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี

ปีการศึกษา 2557

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี

หัวข้อวิทยานิพนธ์ การควบคุมการปลดปล่อยยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดร-
เจลโดยใช้ไฟฟ้าเป็นตัวควบคุม เพื่อใช้เป็นแผ่นแปะยาสำหรับลูกสุกร
Controlled Acid Drug Delivery form Polyacrylamide Hydrogel by
Electric Field in Transdermal Drug Delivery Patch for Piglet


ชื่อ - นามสกุล นางสาวสุนทรี นาคแท้


สาขาวิชา วิศวกรรมวัสดุ

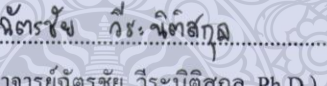
อาจารย์ที่ปรึกษา อาจารย์สุนนมาลย์ เนียมกลาง, ปร.ด.

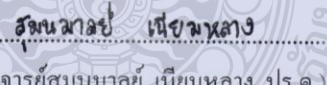
ปีการศึกษา 2557

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์


..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์สรพงษ์ กวสุปรีช, Ph.D.)


..... กรรมการ
(อาจารย์พิมพ์พรณ เนียมกลาง, ปร.ด.)


..... กรรมการ
(อาจารย์ฉัตรชัย วีระนิตสกุล, Ph.D.)


..... กรรมการ
(อาจารย์สุนนมาลย์ เนียมกลาง, ปร.ด.)

คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี อนุมัติวิทยานิพนธ์ฉบับนี้
เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะวิศวกรรมศาสตร์
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ศิวกร อ่างทอง, Ph.D.)
วันที่ 20 เดือน พฤษภาคม พ.ศ. 2558

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การควบคุมการปลดปล่อยยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลโดยใช้ไฟฟ้าเป็นตัวควบคุม เพื่อใช้เป็นแผ่นแปะยาสำหรับลูกสุกร
ชื่อ - นามสกุล	นางสาวสุนทรี นาคแท้
สาขาวิชา	วิศวกรรมวัสดุ
อาจารย์ที่ปรึกษา	อาจารย์สุมนมาลย์ เนียมกลาง, ปร.ด.
ปีการศึกษา	2557

บทคัดย่อ

วิทยานิพนธ์นี้ศึกษาผลของสัดส่วนการเชื่อมขวาง (โมลของสารเชื่อมขวาง/โมลของมอนอเมอร์; 0.001, 0.005, 0.010, 0.035) ขนาดโมเลกุลของยา ค่าคงที่การแตกตัวของกรด และความแรงของแรงดันไฟฟ้าต่อพฤติกรรมปลดปล่อยของยาที่มีฤทธิ์เป็นกรด จากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล ทั้งในระบบที่มีและไม่มีกระแสด้วยสนามไฟฟ้าจากภายนอก ทำการศึกษาโดยใช้ยาที่มีฤทธิ์รักษาโรคท้องร่วงในลูกสุกร ได้แก่ กรดเมตาฟอสฟอริก (4.000 Å), กรดฟอสฟอริก (4.071 Å), กรดแลคติก (5.196 Å) และกรดเบนโซอิก (5.858 Å) และทำการศึกษาพฤติกรรมปลดปล่อยยาผ่านหนังสุกรส่วนท้องที่ pH 5.5 อุณหภูมิ 32°C เป็นเวลา 48 ชั่วโมง

พฤติกรรมปลดปล่อยยาทุกชนิดจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล มีพฤติกรรมปลดปล่อยที่เหมือนกัน ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาค่อยๆ เพิ่มขึ้นและคงที่เมื่อเวลาประมาณ 10 ชั่วโมงไปแล้ว ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาเพิ่มขึ้น เมื่อลดสัดส่วนการเชื่อมขวาง เนื่องจากที่สัดส่วนการเชื่อมขวางต่ำ ส่งผลให้ขนาดของรูพรุนในไฮโดรเจลมีขนาดใหญ่ ทำให้ยาสามารถเคลื่อนที่ออกมาจากไฮโดรเจลได้ง่ายกว่า เมื่อเพิ่มแรงดันไฟฟ้าปริมาณและอัตราการปลดปล่อยยาจะสูงขึ้น เนื่องจากเกิดแรงผลักทางไฟฟ้า การขยายของรูพรุนของไฮโดรเจล และการขยายของรูขุมขนบนผิวหนังชั้นนอก นอกจากนี้ยังพบว่ายาที่มีขนาดเล็กที่สุดนั้นสามารถปลดปล่อยออกมาได้มากที่สุด และยาที่มีค่าคงที่การแตกตัวของกรดมากที่สุดก็ถูกปลดปล่อยออกมาได้มากที่สุดเช่นกัน

ดังนั้นปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยสามารถควบคุมได้ง่ายด้วยการควบคุมความแรงดันไฟฟ้า ค่าคงที่การแตกตัวของกรด และขนาดรูพรุนของไฮโดรเจล ซึ่งเป็นแนวทางในการพัฒนาแผ่นแปะยาสำหรับลูกสุกรให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

คำสำคัญ: ยาที่มีฤทธิ์เป็นกรด พอลิอะคริลาไมด์ ระบบนำส่งยาด้วยสนามไฟฟ้า แผ่นแปะยา

Thesis Title	Controlled Acid Drug Delivery from Polyacrylamide Hydrogel by Electric Field in Transdermal Drug Delivery Patch for Piglet
Name – Surname	Miss Soontaree Nakthae
Program	Materials Engineering
Thesis Advisor	Miss Sumonman Niamlang, Ph.D.
Academic Years	2014

ABSTRACT

In this study, the effect of crosslinking ratio (mol N, N'-methylenebisacrylamide (MBA) : mol monomer ; 0.001, 0.005, 0.010, and 0.035) drug size, dissociation constant of acid (K_a) and electrical voltage on the release characteristic of acid drug from polyacrylamide hydrogel were investigated. The selected model drugs are metaphosphoric acid (4.000 Å), phosphoric acid (4.071 Å), lactic acid (5.196 Å) and benzoic acid (5.858 Å). These model drugs are drug for diarrhea treatment in piglet. The release characteristics were studied by using a hairless pigskin in acetate buffer pH5.5, at 32°C the experiment period 48 hr.

The release characteristic of all drugs from polyacrylamide hydrogel shows the similar results. The amount of released drug increased and reached the equilibrium after 10 hr. The amount of released drug increase with decreasing crosslinking ratio because the drug can easily move from the hydrogel at the larger pore size in lower crosslinking ratio. The amount and ratio of released drug increase with increasing electrical voltage because of iontophoresis, electroporation in hydrogel and expansion of pore size in epidermis. In addition, the smallest size of drug shows the highest amount of released drug. At highest K_a , shows highest amount and rate of drug released.

Thus the amount of released drug can be easily controlled by adjusting the electrical voltage, K_a and hydrogel mesh size. These hydrogels might be use as high efficiency transdermal drug delivery pacth for piglet.

Keywords: acid drug, polyacrylamide, iontophoresis drug delivery, patch

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์เล่มนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี เนื่องมาจากความกรุณา และความอนุเคราะห์ ของ ดร.สุมนมาลย์ เนียมกลาง อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ได้กรุณาเสียสละเวลาให้คำปรึกษา คำแนะนำ และให้ข้อเสนอแนะในการแก้ไขปัญหาและข้อบกพร่องต่างๆรวมถึงเอื้อเฟื้อวัสดุและ อุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัย จนวิทยานิพนธ์เล่มนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณอย่างสูง มา ณ ที่นี้

ขอขอบพระคุณภาควิชาวิศวกรรมวัสดุและโลหการ คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรีที่ได้ให้ความอนุเคราะห์ในการใช้เครื่องมือทดสอบ และสารเคมี

ขอขอบพระคุณภาควิชาฟิสิกส์ คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี ที่ได้ให้ความอนุเคราะห์ในการใช้เครื่องมือทดสอบ

ขอขอบพระคุณภาควิชาวิศวกรรมเกษตร คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรีที่ได้ให้ความอนุเคราะห์ในการใช้เครื่องมือทดสอบ

ขอขอบพระคุณภาควิชาวิศวกรรมเคมี คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรีที่ได้ให้ความอนุเคราะห์ในการใช้เครื่องมือทดสอบ

ขอกราบขอบพระคุณบิดาและมารดา ที่ได้ให้กำเนิด เลี้ยงดู อบรมสั่งสอน คอยช่วยเหลือในการทำวิทยานิพนธ์ และคอยให้กำลังใจมาโดยตลอด

ขอขอบพระคุณคณะครู-อาจารย์ที่ให้การสนับสนุนประสิทธิ์ประสาทวิชา และ เพื่อน พี่ น้อง ที่คอยช่วยเหลือในการทำวิทยานิพนธ์ และเป็นกำลังใจให้

สุดท้ายนี้ผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่า วิทยานิพนธ์เล่มนี้จะเป็นประโยชน์ต่อผู้ที่สนใจ หากวิทยานิพนธ์นี้ขาดตกบกพร่อง หรือไม่สมบูรณ์ประการใด ผู้วิจัยขอกราบขออภัยมา ณ ที่นี้ด้วย

สุนทรี นาคแท้

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	(3)
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	(4)
กิตติกรรมประกาศ	(5)
สารบัญ	(6)
สารบัญตาราง	(8)
สารบัญรูป	(9)
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	(15)
บทที่ 1 บทนำ	16
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา	16
1.2 วัตถุประสงค์การวิจัย	18
1.3 ขอบเขตการวิจัย	18
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	18
บทที่ 2 ทฤษฎีและวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	19
2.1 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง	19
2.2 การทบทวนวรรณกรรม/สารสนเทศ (Information) ที่เกี่ยวข้อง	37
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย	43
3.1 วิธีการดำเนินการวิจัย	43
3.2 แผนการดำเนินงานวิจัย	50
บทที่ 4 ผลการทดลองและการวิเคราะห์	51
4.1 ผลการศึกษาคุณสมบัติของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล	51
4.2 วิเคราะห์โครงสร้างของแผ่นแปะยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล	53
4.3 คุณสมบัติการปลดปล่อยยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดในพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล	62
4.4 การคำนวณจลศาสตร์การแพร่ของยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดออกจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลที่สัดส่วนการเชื่อมขวางต่างๆ	73

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
4.5 ผลของขนาดโมเลกุลของยา และ ความแรงของของยาที่มีฤทธิ์ เป็นกรดต่อการปลดปล่อยยาออกจากพอลิอะครีไมด์ไฮโดรเจล	78
บทที่ 5 สรุปและข้อเสนอแนะ	80
5.1 สรุป	80
5.2 ข้อเสนอแนะ	81
บรรณานุกรม	82
ภาคผนวก	86
ภาคผนวก ก ผลงานตีพิมพ์และเผยแพร่	87
ประวัติผู้เขียน	105



สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 2.1 สรุปรูปการทบทวนวรรณกรรม/สารสนเทศที่เกี่ยวข้อง	42
ตารางที่ 3.1 สารเคมีที่ใช้ในงานวิจัย	43
ตารางที่ 3.2 ยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดที่ใช้ในงานวิจัย	44
ตารางที่ 3.3 ปริมาณสารเคมีที่ใช้ในการเตรียมแผ่นแปะยาพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ	45
ตารางที่ 3.4 แผนการดำเนินงานวิจัย	50
ตารางที่ 4.1 ขนาดรูพรุนของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ	52
ตารางที่ 4.2 ขนาดรูพรุนของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลที่สัดส่วนการเชื่อมขวางและ แรงดันไฟฟ้าต่างๆ	56
ตารางที่ 4.3 ค่า n และค่า K ของแผ่นแปะยาเมตาฟอสฟอริกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล	74
ตารางที่ 4.4 ค่า n และค่า K ของแผ่นแปะยาฟอสฟอริกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล	74
ตารางที่ 4.5 ค่า n และค่า K ของแผ่นแปะยาแลคติกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล	75
ตารางที่ 4.6 ค่า n และค่า K ของแผ่นแปะยาเบนโซอิกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล	75
ตารางที่ 4.7 ขนาดโมเลกุลและความแรงของยาที่มีฤทธิ์เป็นกรด	78

สารบัญรูป

	หน้า
รูปที่ 2.1 ความเข้มข้นของระดับยาในกระแสเลือดเมื่อให้ยาในรูปแบบการฉีด การรับประทานและการแปะแผ่นแปะยาในระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง	19
รูปที่ 2.2 การใช้แผ่นแปะยาในระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง	21
รูปที่ 2.3 ส่วนประกอบที่แตกต่างกันของแผ่นแปะยาทั้ง 3 ชนิด	22
รูปที่ 2.4 ลักษณะ โครงสร้างของผิวหนัง	23
รูปที่ 2.5 ระบบการกระตุ้นการนำส่งยาผ่านผิวหนังด้วยไฟฟ้า	25
รูปที่ 2.6 ภาพถ่ายของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล	26
รูปที่ 2.7 การเปลี่ยนแปลงของสายโซ่พอลิเมอร์เมื่อเกิดการพองตัวโดยมีการแพร่ผ่านโมเลกุลน้ำเข้าไปภายในโครงสร้างของไฮโดรเจล	27
รูปที่ 2.8 ลูกสุกรที่มีอาการท้องเสีย ร่างกายผอมแกรนและมีอาการขาดน้ำ	30
รูปที่ 2.9 กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดของบริษัท JEOL รุ่น JSM-6510	32
รูปที่ 2.10 ส่วนประกอบและการทำงานของ SEM	33
รูปที่ 2.11 เครื่องวัดการดูดกลืนแสง UV-Visible spectrophotometer	34
รูปที่ 2.12 ส่วนประกอบภายในเครื่อง UV-Visible spectrophotometer	35
รูปที่ 2.13 เครื่อง Fourier Transform Infrared spectrophotometer (FT-IR spectrophotometer)	35
รูปที่ 2.14 ส่วนประกอบภายในเครื่อง FT-IR spectrophotometer	36
รูปที่ 2.15 ปริมาณสะสมของยา Almotriptan ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) ที่เวลาต่างๆ (\blacktriangle) ในระบบที่ไม่มีกระแสไฟฟ้าภายนอกกระตุ้น (\bullet) ในระบบที่มีกระแสไฟฟ้าจากภายนอกกระตุ้น $0.25 \text{ mA}/\text{cm}^2$ และ (\circ) ในระบบที่มีกระแสไฟฟ้าจากภายนอกกระตุ้น $0.5 \text{ mA}/\text{cm}^2$	37
รูปที่ 2.16 ภาพถ่ายขนาดรูพรุนของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ไฮโดรเจลที่สัดส่วนการเชื่อมขวางต่างๆ (a) PVA 0; (b) PVA 0.5; (c) PVA 2.5; (d) PVA 5	38
รูปที่ 2.17 ปริมาณกรดซาลิไซลิกที่ปลดปล่อยออกจากแผ่นแปะยาซาลิไซลิกพอลิอะคริลิกแอซิดไฮโดรเจลที่สัดส่วนการเชื่อมขวางต่างๆ โดยมีการกระตุ้นจากกระแสไฟฟ้าภายนอก ($E = 1\text{V}/\text{mm}$)	39

สารบัญรูป (ต่อ)

	หน้า
รูปที่ 2.18 ปริมาณกรดซัลฟิวริกที่ปลดปล่อยออกจากแผ่นแปะยาซัลฟิวริก พอลิฟีนิลีนไวนิลีนพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล ที่การกระตุ้นจาก กระแสไฟฟ้าภายนอกต่างๆ	40
รูปที่ 2.19 ค่าสัมประสิทธิ์การแพร่ของกรดซัลฟิวริก จากแผ่นแปะยาซัลฟิวริก- พอลิฟีนิลีนไวนิลีนพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล และแผ่นแปะยาซัลฟิวริก- ซัลฟิวริกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล	40
รูปที่ 2.20 ค่าสัมประสิทธิ์การแพร่ของไอออนจากอไอออนพอลิอะคริลาไมด์ ไฮโดรเจลที่ขนาดรูพรุนของไฮโดรเจลต่างๆ	41
รูปที่ 3.1 ขั้นตอนการเตรียมแผ่นแปะยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดจากพอลิอะคริลาไมด์ ไฮโดรเจล	45
รูปที่ 3.2 การทดสอบแผ่นแปะยาโดยใช้ Modified franz diffusion cell	49
รูปที่ 4.1 อัตราการบวมตัวของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลที่อัตราการเชื่อม โยงต่างๆ	52
รูปที่ 4.2 ภาพถ่าย SEM ของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลจากสัดส่วนสารเชื่อมขวาง 0.001 mol (PAAM01) (ก) ไม่มีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า (ข) มีการ กระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า 0.1 V (ค) มีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า 0.3 V (ง) มีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า 0.5 V	53
รูปที่ 4.3 ภาพถ่าย SEM ของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลจากสัดส่วนสารเชื่อมขวาง 0.005 mol (PAAM02) (ก) ไม่มีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า (ข) มีการ กระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า 0.1 V (ค) มีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า 0.3 V (ง) มีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า 0.5 V	54
รูปที่ 4.4 ภาพถ่าย SEM ของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลจากสัดส่วนสารเชื่อมขวาง 0.010 mol (PAAM03) (ก) ไม่มีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า (ข) มีการ กระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า 0.1 V (ค) มีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า 0.3 V (ง) มีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า 0.5 V	54

สารบัญรูป (ต่อ)

	หน้า
รูปที่ 4.5 ภาพถ่าย SEM ของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลจากสัดส่วนสารเชื่อมขวาง 0.035 mol (PAAM04) (ก) ไม่มีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า (ข) มีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า 0.1 V (ค) มีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า 0.3 V (ง) มีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า 0.5 V	55
รูปที่ 4.6 ผลการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง FT-IR spectroscopy จากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล	57
รูปที่ 4.7 ผลการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง FT-IR spectroscopy จากแผ่นแปะยาเมตาฟอสฟอริกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล	57
รูปที่ 4.8 ผลการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง FT-IR spectroscopy จากแผ่นแปะยาฟอสฟอริกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล	58
รูปที่ 4.9 ผลการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง FT-IR spectroscopy จากแผ่นแปะยาแลคติกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล	58
รูปที่ 4.10 ผลการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง FT-IR spectroscopy จากแผ่นแปะยาเบนโซอิกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล	59
รูปที่ 4.11 กราฟเปรียบเทียบค่าการดูดกลืนแสงสูงสุดของสารละลายกรดเมตาฟอสฟอริก และ แผ่นแปะยาเมตาฟอสฟอริกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล	60
รูปที่ 4.12 กราฟเปรียบเทียบค่าการดูดกลืนแสงสูงสุด ของสารละลายกรดฟอสฟอริก และ แผ่นแปะยาฟอสฟอริกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล	60
รูปที่ 4.13 กราฟเปรียบเทียบค่าการดูดกลืนแสงสูงสุด ของสารละลายกรดแลคติก และ แผ่นแปะยาแลคติกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล	61
รูปที่ 4.14 กราฟเปรียบเทียบค่าการดูดกลืนแสงสูงสุด ของสารละลายกรดเบนโซอิก และ แผ่นแปะยาแลคติกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล	61
รูปที่ 4.15 ปริมาณกรดเมตาฟอสฟอริกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาพอลิอะคริลาไมด์ที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ โดยไม่มีการกระตุ้น จากแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ($E = 0 \text{ V/mm}$) ที่อุณหภูมิ $32 \text{ }^{\circ}\text{C}$, pH 5.5	63

สารบัญรูป (ต่อ)

	หน้า
รูปที่ 4.16 ปริมาณกรดเมตาฟอสฟอริกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยา พอลิอะคริลาไมด์ที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ โดยมีการกระตุ้นจาก แรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ($E = 0.1 \text{ V/mm}$) ที่อุณหภูมิ $32 \text{ }^{\circ}\text{C}$, pH 5.5	63
รูปที่ 4.17 ปริมาณกรดเมตาฟอสฟอริกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยา พอลิอะคริลาไมด์ที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ โดยมีการกระตุ้นจาก แรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ($E = 0.3 \text{ V/mm}$) ที่อุณหภูมิ $32 \text{ }^{\circ}\text{C}$, pH 5.5	64
รูปที่ 4.18 ปริมาณกรดเมตาฟอสฟอริกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยา พอลิอะคริลาไมด์ที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ โดยมีการกระตุ้นจาก แรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ($E = 0.5 \text{ V/mm}$) ที่อุณหภูมิ $32 \text{ }^{\circ}\text{C}$, pH 5.5	64
รูปที่ 4.19 ปริมาณกรดฟอสฟอริกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาพอลิอะคริลาไมด์ ที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ โดยไม่มีการกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ($E = 0 \text{ V/mm}$) ที่อุณหภูมิ $32 \text{ }^{\circ}\text{C}$, pH 5.5	65
รูปที่ 4.20 ปริมาณกรดฟอสฟอริกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาพอลิอะคริลาไมด์ ที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ โดยมีการกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ($E = 0.1 \text{ V/mm}$) ที่อุณหภูมิ $32 \text{ }^{\circ}\text{C}$, pH 5.5	66
รูปที่ 4.21 ปริมาณกรดฟอสฟอริกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาพอลิอะคริลาไมด์ ที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ โดยมีการกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ($E = 0.3 \text{ V/mm}$) ที่อุณหภูมิ $32 \text{ }^{\circ}\text{C}$, pH 5.5	66
รูปที่ 4.22 ปริมาณกรดฟอสฟอริกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาพอลิอะคริลาไมด์ ที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ โดยมีการกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ($E = 0.5 \text{ V/mm}$) ที่อุณหภูมิ $32 \text{ }^{\circ}\text{C}$, pH 5.5	67
รูปที่ 4.23 ปริมาณกรดแลคติกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาพอลิอะคริลาไมด์ ที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ โดยไม่มีการกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ($E = 0 \text{ V/mm}$) ที่อุณหภูมิ $32 \text{ }^{\circ}\text{C}$, pH 5.5	68

สารบัญรูป (ต่อ)

	หน้า
รูปที่ 4.24 ปริมาณกรดแลคติกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาพอลิอะคริลาไมด์ ที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ โดยมีการกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ($E = 0.1 \text{ V/mm}$) ที่อุณหภูมิ $32 \text{ }^{\circ}\text{C}$, pH 5.5	68
รูปที่ 4.25 ปริมาณกรดแลคติกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาพอลิอะคริลาไมด์ ที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ โดยมีการกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ($E = 0.3 \text{ V/mm}$) ที่อุณหภูมิ $32 \text{ }^{\circ}\text{C}$, pH 5.5	69
รูปที่ 4.26 ปริมาณกรดแลคติกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาพอลิอะคริลาไมด์ ที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ โดยมีการกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ($E = 0.5 \text{ V/mm}$) ที่อุณหภูมิ $32 \text{ }^{\circ}\text{C}$, pH 5.5	69
รูปที่ 4.27 ปริมาณกรดเบนโซอิกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาพอลิอะคริลาไมด์ ที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ โดยไม่มีการกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ($E = 0 \text{ V/mm}$) ที่อุณหภูมิ $32 \text{ }^{\circ}\text{C}$, pH 5.5	70
รูปที่ 4.28 ปริมาณกรดเบนโซอิกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาพอลิอะคริลาไมด์ ที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ โดยมีการกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ($E = 0.1 \text{ V/mm}$) ที่อุณหภูมิ $32 \text{ }^{\circ}\text{C}$, pH 5.5	71
รูปที่ 4.29 ปริมาณกรดเบนโซอิกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาพอลิอะคริลาไมด์ ที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ โดยมีการกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ($E = 0.3 \text{ V/mm}$) ที่อุณหภูมิ $32 \text{ }^{\circ}\text{C}$, pH 5.5	72
รูปที่ 4.30 ปริมาณกรดเบนโซอิกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาพอลิอะคริลาไมด์ ที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ โดยมีการกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ($E = 0.5 \text{ V/mm}$) ที่อุณหภูมิ $32 \text{ }^{\circ}\text{C}$, pH 5.5	73
รูปที่ 4.31 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าคงที่การแพร่ของยากรดเมตาฟอสฟอริกจาก พอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล (Diffusion coefficient, cm^2/S) และ สัดส่วน การเชื่อมขวางของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล	76

สารบัญรูป (ต่อ)

	หน้า
รูปที่ 4.32 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าคงที่การแพร่ของยากรดฟอสฟอริกจาก พอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล (Diffusion coefficient, cm^2/S) และ สัดส่วน การเชื่อมขวางของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล	76
รูปที่ 4.33 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าคงที่การแพร่ของยากรดแลคติกจาก พอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล (Diffusion coefficient, cm^2/S) และ สัดส่วน การเชื่อมขวางของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล	77
รูปที่ 4.34 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าคงที่การแพร่ของยากรดเบนโซอิกจาก พอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล (Diffusion coefficient, cm^2/S) และ สัดส่วน การเชื่อมขวางของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล	77



คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

PAAM	พอลิอะคริลาไมด์
M	น้ำหนักของไฮโดรเจลที่บวมน้ำ (g)
M_d	น้ำหนักของไฮโดรเจลที่แห้ง (g)
ξ	ขนาดรูพรุนของไฮโดรเจล (Å)
M_c	น้ำหนักโมเลกุลระหว่างสายโซ่ที่ถูกเชื่อมโยง (g/mol)
M_r	น้ำหนักโมเลกุลของโมโนเมอร์ (g/mol)
C_n	Flory characteristic ratio ของพอลิอะคริลาไมด์ (8.8)
v_2	สัดส่วนโดยปริมาตรของพอลิเมอร์ในสภาวะบวมน้ำ
l	ความยาวพันธะระหว่างคาร์บอน-คาร์บอน (1.54 Å)
M_n	น้ำหนักโมเลกุลของพอลิเมอร์ก่อนเกิดปฏิกิริยาเชื่อมโยงหาไว้ให้แล้ว (36,400 g/mol)
\bar{v}	ปริมาตรจำเพาะของไฮโดรเจล (0.741 mL/g)
\bar{V}_1	ปริมาตรด้วยโมลของน้ำ (18.1 mL/mol)
$v_{2,r}$	อัตราส่วนของพอลิเมอร์ต่อปริมาตรก่อนทดสอบการบวม
$v_{2,s}$	อัตราส่วนของพอลิเมอร์ต่อปริมาตรในขณะที่พอลิเมอร์บวม
χ	Interaction parameter of PAAM-water (0.48)
M_t	ปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาที่เวลา t (mg)
M_∞	ปริมาณยาเริ่มต้น (mg)
k	อัตราการแพร่ของยา
n	Diffusion scaling exponent
Q_t	ปริมาณยาที่วิ่งผ่านพื้นที่หน้าตัดของไฮโดรเจลที่เวลา t
C_0	ปริมาณยาที่บรรจุอยู่ในไฮโดรเจล
D	ค่าคงที่การแพร่
DSC	Differential scanning calorimeter
FTIR	Fourier transform infrared spectrometer

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา

ตลอดระยะเวลาหลายปีที่ผ่านมา รูปแบบของยารับประทาน เป็นรูปแบบที่ได้รับความนิยมมากที่สุด เนื่องจากเป็นรูปแบบที่ง่ายต่อการบริหารยา และไม่ก่อให้เกิดความเจ็บปวดแก่ผู้ป่วย แต่การรับประทานยานั้นก็ยังมีข้อเสียอยู่หลายประการ เช่น ยาที่รับประทานเข้าไปอาจถูกทำลายในระบบทางเดินอาหาร ความไม่สม่ำเสมอของระดับยาในกระแสเลือด หรือ ผู้ป่วยบางรายที่มีอาการอาเจียนทำให้ไม่สามารถกลืนยาได้ ดังนั้นนักวิจัยจึงได้ค้นคว้าและพัฒนาในรูปแบบยาอื่นๆ ที่มีประสิทธิภาพสูงขึ้น หนึ่งในนั้นคือ ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง (Transdermal drug delivery system, TDDS) [1]

ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง คือระบบนำส่งยาที่ตัวยาคะซึมผ่านผิวหนังเข้าสู่กระแสเลือด ซึ่งระบบนี้จะใช้แผ่นแปะยา (Patch) เป็นตัวบรรจุยาเพื่อใช้แปะบนผิวหนังเพื่อนำส่งยา โดยระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังนั้นมีข้อดีหลายอย่าง คือ เป็นระบบการนำส่งยาที่สามารถหลีกเลี่ยงการถูกทำลายของยาในระบบทางเดินอาหารได้ สามารถทดแทนการให้ยาในรูปแบบยารับประทานได้ดี สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาและ การหยุดให้ยาได้เมื่อต้องการ [2] แต่ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังอาจไม่เหมาะกับการนำส่งยาที่มีโมเลกุลใหญ่ และยาที่มีความเป็นขี้ เนื่องจากยาไม่สามารถแพร่ผ่านผิวหนังกำพวด (Epidermis) ซึ่งประกอบด้วยชั้นไขมันที่เรียกว่าชั้น Stratum corneum ได้ กลไกการนำส่งยาผ่านผิวหนังผ่านแผ่นแปะยานั้น มีการควบคุมการนำส่งยาโดยใช้หลักการแพร่ของสารที่มีความเข้มข้นแตกต่างกัน ความเข้มข้นสูง (ในแผ่นแปะยา) จะแพร่ไปหาความเข้มข้นต่ำ (ในกระแสเลือดผู้ป่วย) แต่เนื่องจากการแพร่ของยาที่ออกจากแผ่นแปะเข้าสู่กระแสเลือดนั้นต้องผ่านผิวหนังซึ่งมีชั้นไขมันอยู่ ทำให้มีปัญหาการแพร่ของยาที่มีขี้ หรือยาที่มีโมเลกุลใหญ่ [3]

ดังนั้นจึงมีความพยายามที่จะแก้ปัญหาคำนำส่งยาที่มีขี้หรือยาที่มีโมเลกุลใหญ่ด้วยการใช้แรงดันไฟฟ้าจากภายนอกมาช่วย โดยเรียกวิธีนี้ว่า การกระตุ้นการนำส่งยาผ่านผิวหนังด้วยไฟฟ้า (Iontophoresis transdermal drug delivery) หลักการทำงานของระบบนี้คือ การใช้ประจุไฟฟ้าที่มีประจุเหมือนกันกับตัวยาผลักตัวยาค้นผิวหนังด้วยแรงผลัทางไฟฟ้า ทำให้ตัวยาสามารถแพร่ผ่านผิวหนังเข้าสู่กระแสเลือดได้ และยังเพิ่มช่องทางเดินของยา (Micro pathway) ในชั้นไขมันของผิวหนังได้อีกด้วย [4]

ในปี ค.ศ.1979 ผลิตภัณฑ์ตัวแรกที่ใช้ในการนำส่งยาผ่านผิวหนังได้ออกวางขายโดยบริษัท Alza corporation ซึ่งถือได้ว่าเป็นจุดเปลี่ยนที่สำคัญอีกครั้งหนึ่งของระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง ซึ่งใน

ปัจจุบันก็ได้มีศึกษาเพื่อพัฒนาระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังสำหรับยาอีกหลายชนิด ยกตัวอย่างเช่น Scopolamine, Testosterone และ Nicotine เป็นต้น [1] และ เมื่อเปรียบเทียบส่วนแบ่งทางการตลาดของแผ่นแปะยาผ่านผิวหนังกับรูปแบบการนำส่งยาอื่นๆ ในปี ค.ศ.2010 แผ่นแปะยาผ่านผิวหนังมีส่วนแบ่งการตลาดมากถึง 61.6% แสดงให้เห็นว่าแผ่นแปะยาผ่านผิวหนังนั้นเป็นรูปแบบการรักษาที่ได้รับความนิยมมากในปัจจุบัน [5]

การพัฒนาแผ่นแปะยาเหล่านี้ไม่ใช่เฉพาะการนำส่งยาสำหรับมนุษย์เท่านั้น การรักษาโรคในสัตว์ก็มีความต้องการระบบนำส่งยาประเภทนี้มาก เช่น ในการเลี้ยงสุกร เป็นสัตว์ที่ป่วยเป็นโรคได้ง่าย และมีโอกาสในการเสียชีวิตสูงหากไม่ได้รับยาต่อเนื่องในปริมาณที่เหมาะสม ทั้งนี้เนื่องจากสัตว์ไม่สามารถจะบังคับตนเองให้รับประทานยาตามเวลา ดังนั้นประสิทธิภาพการรักษาสัตว์นั้นจึงขึ้นอยู่กับผู้เลี้ยงแต่เป็นอย่างเดียว ในขณะที่การรักษาสัตว์ในฟาร์มเลี้ยงปศุสัตว์นั้น การควบคุมการจ่ายยามีขีดจำกัดมากมาย เช่น จำนวนสัตว์ที่ป่วย ขีดความสามารถในการดูแลของผู้เลี้ยง

ปัจจุบันการให้ยาสุกรนั้น สามารถทำได้หลายวิธี ตัวอย่างเช่น การฉีดยา (Injection) การให้ยาทางปาก เช่น การกรอก (Drenching) การผสมยาในอาหาร (Feed medication) และการละลายยาในน้ำ (Water medication) แต่ทั้งนี้การให้ยาสุกรต้องคำนึงถึงตำแหน่งที่ยาออกฤทธิ์ ขนาดของยา และ เวลาในการให้ยาคด้วย [6]

ดังนั้นการพัฒนาระบบนำส่งยาด้วยแผ่นแปะยานี้จึงสามารถนำไปประยุกต์ใช้สำหรับการจ่ายยาในการเลี้ยงสัตว์ เพื่อลดอัตราเสี่ยงของการป่วย เสียชีวิตของสัตว์เลี้ยงอีกด้วย ปัจจุบันการเลี้ยงสุกรจะเกิดการสูญเสียมากในช่วงลูกสุกร โรคที่เป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตของลูกสุกรนั้น คือ โรคท้องร่วง มีความพยายามที่จะรักษาโรคสุกรด้วยสารชีวภาพที่ใช้ในการเลี้ยงสัตว์นั้นจะเป็นการปรับสมดุลจุลินทรีย์ในสัตว์ด้วยการให้อาหารสัตว์ที่มีสารชีวภาพผสม เช่น ยีสต์ (Yeast) และเชื้อจำพวกแลคโตบาซิลลัส ซึ่งเป็นการช่วยให้สัตว์แข่งขันกับจุลินทรีย์ที่เป็นพิษได้ สัตว์จึงมีสุขภาพและสมรรถภาพการผลิตที่ดีขึ้น แต่วิธีที่ใช้ในการรักษาโรคท้องร่วงในลูกสุกรนั้นคือการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ หรือสารใช้แทนยาปฏิชีวนะ เช่น ตัวยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดโดยเฉพาะยากลุ่ม กรดเมตาฟอสฟอริก กรดฟอสฟอริก กรดแลคติก หรือ กรดเบนโซอิก ซึ่งยาเหล่านี้เป็นยาที่สัตวแพทย์เลือกใช้ในการรักษาโรคท้องร่วงในลูกสุกร ซึ่งรักษาโดยการให้ยาแบบรับประทาน โดยที่ประสิทธิภาพการนำส่งยาเหล่านี้ก็จะขึ้นอยู่กับประสิทธิภาพของผู้เลี้ยงและระบบฟาร์มด้วย ทำให้มีการสนใจที่จะนำการนำส่งยาแบบแผ่นแปะยาสำหรับประยุกต์ใช้ยาแทนยาปฏิชีวนะในการรักษาโรคท้องร่วงในลูกสุกรด้วยนอกจากนี้

การศึกษาด้านทฤษฎีและกลไกการแพร่ออกจากวัสดุที่มีรูพรุน (ไฮโดรเจล) โดยมีตัวกระตุ้นด้วยไฟฟ้า และการศึกษาเพื่อพัฒนาระบบนำส่งยา (แผ่นแปะยา) นี้จึงเป็นวิทยานิพนธ์ที่จะรวบรวมข้อมูลและวิเคราะห์เพื่อศึกษากลไกการแพร่ของสารที่มีขนาดโมเลกุล และความสามารถในการทำปฏิกิริยากับไฮโดรเจลเมทริกซ์ต่างกัน โดยควบคุมระบบการแพร่ของโมเลกุลด้วยไฟฟ้าได้อีกด้วย

1.2 วัตถุประสงค์การวิจัย

1.2.1 เพื่อเตรียมแผ่นแปะยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลสำหรับใช้เป็นแผ่นแปะยาสุก

1.2.2 เพื่อศึกษาสมบัติทางด้านจลนศาสตร์การแพร่ พฤติกรรมการปลดปล่อยยาภายใต้แรงดันไฟฟ้าจากแผ่นแปะยาจากไฮโดรเจล และทดสอบการปลดปล่อยยาจากแผ่นแปะยาในผิวหนังสุก (ที่ตายแล้ว) ทั้งในระบบที่มีและไม่มีแรงดันไฟฟ้าภายนอกควบคุม

1.3 ขอบเขตการวิจัย

1.3.1 ทำการสังเคราะห์และขึ้นรูปพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลเพื่อนำไปเตรียมเป็นแผ่นแปะยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดสำหรับแผ่นแปะยาสุก

1.3.2 ทดสอบและวิเคราะห์สมบัติต่างๆ เช่น ทดสอบหาปริมาณยาที่อยู่ในแผ่นแปะยาขนาดและความหนาแน่นของรูพรุน ลักษณะพันธะทางเคมี และสมบัติทางไฟฟ้า

1.3.3 นำแผ่นแปะยาที่เตรียมได้จากไฮโดรเจลที่เตรียมได้มาทดสอบการปลดปล่อยยาผ่านผิวหนังสุก (ของสุกที่ตายแล้ว) ภายใต้ระบบที่มีและไม่มีการกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1.4.1 ได้แผ่นแปะยาซึ่งผลิตจากไฮโดรเจลเพื่อนำไปใช้เป็นวัสดุควบคุมการปลดปล่อยยาที่มีฤทธิ์เป็นกรด

1.4.2 ได้พอลิเมอร์ที่สามารถใช้เป็นแผ่นแปะยา ซึ่งสามารถพัฒนาเป็นเวชภัณฑ์ที่สามารถสร้างรายได้ให้กับประเทศได้ ที่สามารถประยุกต์ใช้ได้ทั้งในมนุษย์และสัตว์ (เน้นสุก)

1.4.3 ได้ความรู้เกี่ยวกับทฤษฎีการแพร่ภายใต้แรงดันไฟฟ้า โดยศึกษาผลของขนาดของตัวแพร่ และพันธะระหว่างตัวแพร่และเมทริกซ์ที่มีต่อค่าคงที่การแพร่

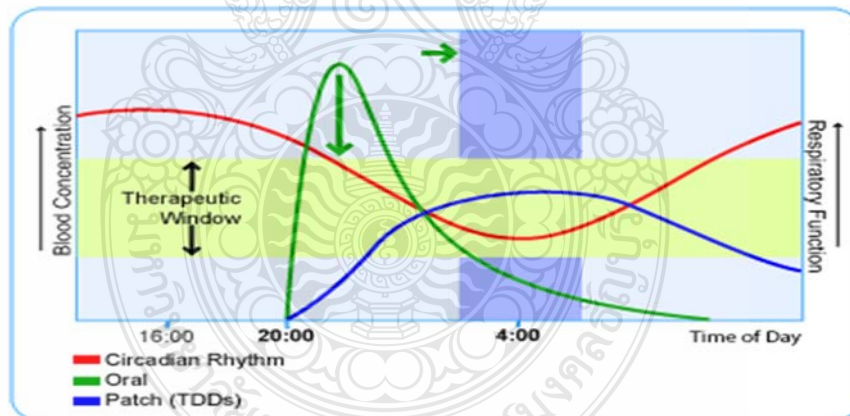
บทที่ 2

ทฤษฎีและวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง

2.1.1 ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง (Transdermal drug delivery system)

เป็นที่ทราบกันว่ารูปแบบของยารับประทาน (Oral dosage form) เป็นรูปแบบที่ได้รับความนิยมมากที่สุดตลอดระยะเวลาหลายปีที่ผ่านมาเนื่องจากเป็นรูปแบบที่ง่ายต่อการบริหารยาไม่ก่อให้เกิดความเจ็บปวดต่อผู้ป่วยและมีราคาถูกกว่ารูปแบบการรักษาประเภทอื่น แต่รูปแบบของยารับประทานนั้นก็ยังมีความเสี่ยงหลายประการเช่น ยาอาจถูกทำลายในระบบทางเดินอาหารความไม่สม่ำเสมอของระดับยาในเลือดหรืออาจเกิดเมตาบอลิซึมของยาที่ตับซึ่งส่งผลทำให้การรักษาไม่ประสิทธิผลเท่าที่ควร ดังนั้นจึงมีการพัฒนารูปแบบยาอื่นที่มีประสิทธิภาพในการนำส่งยาที่สูงขึ้นสามารถที่จะแก้ไขข้อบกพร่องของรูปแบบยารับประทานได้ และต้องได้รับการยอมรับจากผู้ป่วยด้วยหนึ่งในรูปแบบการนำส่งยาที่ถูกพัฒนาขึ้นและกำลังได้รับความสนใจมากขึ้นเรื่อยๆ คือระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง [1]



รูปที่ 2.1 ความเข้มข้นของระดับยาในกระแสเลือดเมื่อให้ยาในรูปแบบการฉีดการรับประทานและการแปะแผ่นแปะยาในระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง [7]

ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังคือระบบที่นำส่งยาโดยตัวยาจะซึมผ่านผิวหนังเข้าสู่กระแสเลือดโดยทั่วไประบบนี้จะนำส่งยาโดยใช้แผ่นแปะยา (Patch) เป็นตัวบรรจุยาเพื่อใช้แปะบนผิวหนังเพื่อนำส่งยาโดยกลไกการซึมผ่านของยาผ่านผิวหนังนั้นแบ่งได้เป็น 2 เส้นทางหลักคือทางรูขุมขน และ

ต่อมเหงื่อ (Appendageal route) และทางผิวหนังชั้นนอก (Trans-epidermal route) แต่มีงานวิจัยก่อนหน้านี้นี้พบว่าเส้นทางที่เป็นเส้นทางหลักของการซึมผ่านของยาคือทางผิวหนังชั้นนอกเนื่องจากมีปริมาณพื้นที่มากกว่ารูขุมขนและต่อมเหงื่อซึ่งคิดเป็นประมาณ 0.1% ของพื้นที่ผิวหนังทั้งหมดในร่างกายเท่านั้น [2]

2.1.2 ข้อดีและข้อจำกัดของระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง [1]

ในปี ค.ศ.2012 Transdermal patch ที่จัดจำหน่ายโดยบริษัท Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc. สามารถทำรายได้มากถึง 137,794 ล้านบาท จากนั้นในปี ค.ศ.2013 สามารถเพิ่มรายได้สูงถึง 142,772 ล้านบาท [8] ทั้งนี้การที่ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังได้รับความนิยมเพิ่มมากขึ้นเนื่องจากระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังมีข้อดีหลายอย่างดังนี้

2.1.2.1 เป็นระบบนำส่งยาที่สามารถหลีกเลี่ยงการถูกทำลายของยาที่ทางเดินอาหารไม่ว่าจะเป็นจากความเป็นกรดของกระเพาะ หรือจากเอนไซม์ต่างๆ

2.1.2.2 สามารถหลีกเลี่ยงการเกิด First-pass metabolism ที่ตับได้

2.1.2.3 สามารถควบคุมการปลดปล่อยของยาได้และเมื่อต้องการหยุดยาสามารถทำได้ง่ายเพียงดึงแผ่นแปะออกจากผิวหนัง

2.1.2.4 สามารถทดแทนการให้ยาในรูปแบบรับประทานได้ดีโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการอาเจียนหรือไม่สามารถกลืนยาได้

2.1.2.5 สามารถทดแทนการให้ยาในรูปแบบฉีดได้ดีโดยไม่ก่อให้เกิดความเจ็บปวดแก่ผู้ป่วยและผู้ป่วยสามารถบริหารยาด้วยตัวเองได้

2.1.2.6 สามารถออกแบบระบบนำส่งให้สามารถออกฤทธิ์ได้นานขึ้นเช่นสามารถออกฤทธิ์ได้นานหลายวันจากการติดแผ่นแปะ 1 ครั้ง

2.1.2.7 สามารถลดการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาและเป็นระบบนำส่งยาที่ได้รับการยอมรับจากผู้ป่วย

ถึงแม้ว่าระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังจะมีข้อดีที่เหนือกว่ารูปแบบของการรับประทานยาแต่ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังก็ยังคงเป็นระบบนำส่งยาที่ไม่เหมาะสมสำหรับยาทุกตัว ทั้งนี้เพราะมีข้อจำกัดบางประการคือระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังอาจไม่เหมาะกับการนำส่งยาที่มีความระคายเคืองต่อผิวหนัง ยาที่มีโมเลกุลใหญ่ และยาที่มีความเป็นขี้ เนื่องจากยาไม่สามารถแพร่ผ่านผิวหนังชั้นกำพรว้า (Epidermis) ซึ่งประกอบด้วยชั้นไขมันที่เรียกว่าชั้น Stratum corneum



รูปที่ 2.2 การใช้แผ่นแปะยาในระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง [9]

2.1.3 รูปแบบของแผ่นแปะยาผ่านผิวหนัง [1]

โดยทั่วไปการแบ่งรูปแบบของแผ่นแปะยาผ่านผิวหนังสามารถทำได้ในหลายวิธีแต่โดยหลักการพื้นฐานที่สุดสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ชนิดได้แก่ตัวยาบรรจุในกาว (Drug in adhesive) ตัวยาบรรจุในเมทริกซ์ (Drug in matrix) และตัวยาบรรจุในสารกักเก็บ (Drug in reservoir)

2.1.3.1 ตัวยาบรรจุในกาว

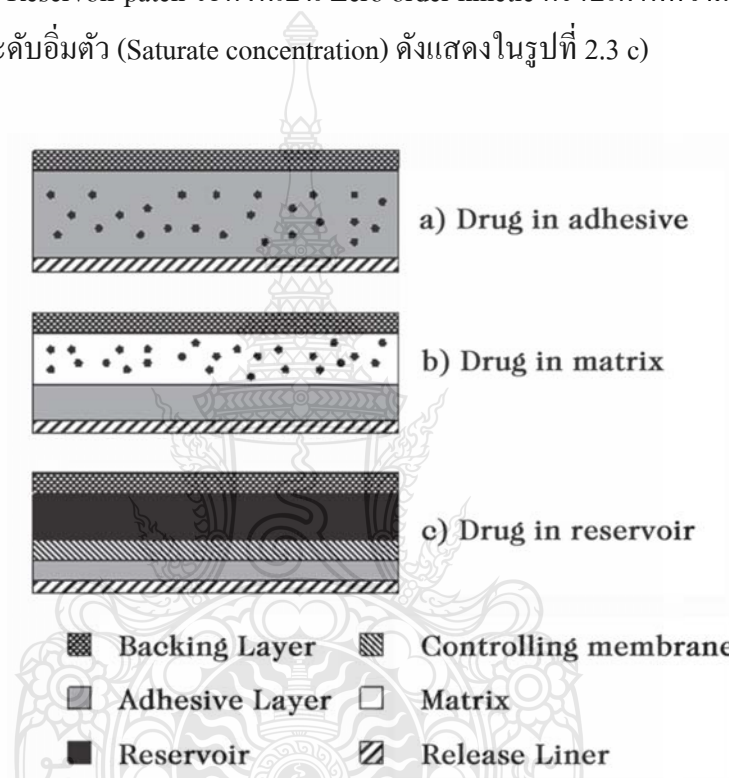
รูปแบบนี้เป็นรูปแบบที่ง่ายที่สุดโดยในรูปแบบนี้ตัวยาสำคัญและสารเติมเนื้อยาจะกระจายตัวอยู่ในส่วนของ Adhesive polymer ชั้นของ Adhesive จะเป็นส่วนที่มีบทบาทสำคัญคือ นอกจากการทำหน้าที่ในการทำให้แผ่นแปะยาคิดติดกับผิวหนังแล้วยังเป็นตัวควบคุมการปลดปล่อยของตัวยาออกจากแผ่นแปะยาอีกด้วยและการปลดปล่อยตัวยาออกจากแผ่นแปะยานั้นจะมีลักษณะเป็น First order kinetic คือการปลดปล่อยตัวยาจะลดลงเมื่อความเข้มข้นของยาในชั้นกาวลดลงดังแสดงในรูปที่ 2.3 a)

2.1.3.2 ตัวยาบรรจุในเมทริกซ์

แผ่นแปะยาในรูปแบบนี้ตัวยาจะกระจายตัวอยู่ใน Lipophilic matrix หรือ Hydrophilic matrix ซึ่งทั่วไปจะเป็น Polymer matrix ดังนั้นส่วนประกอบที่สำคัญสำหรับแผ่นแปะยาชนิดนี้คือชั้นของ Matrix ที่จะทำหน้าที่ในการควบคุมการปลดปล่อยของตัวยาออกจากแผ่นแปะยา และเช่นเดียวกับ Drug in adhesive patch การปลดปล่อยตัวยาจะลดลงเมื่อความเข้มข้นของยาใน Matrix ลดลง ซึ่งแผ่นแปะยาชนิดนี้เป็นชนิดเดียวกับแผ่นแปะยาที่ใช้ในงานวิจัย ดังแสดงในรูปที่ 2.3 b)

2.1.3.3 ตัวอย่างบรรจุในสารกักเก็บ

แผ่นแปะยาชนิดนี้มีลักษณะสำคัญที่แตกต่างไปจากสองชนิดแรกคืออัตราการปลดปล่อยตัวยาออกจากแผ่นแปะยาจะถูกควบคุมด้วย Membrane ดังนั้นการออกแบบ Membrane จึงมีความสำคัญมากและตัวยาสำคัญนั้นจะถูกเก็บอยู่ในส่วนที่เรียกว่า Reservoir ในรูปของเจล หรือ สารละลายนอกจากนี้ Drug in reservoir patch ยังมีข้อดีที่เหนือกว่าแผ่นแปะยาอีก 2 ชนิดข้างต้นคือการปลดปล่อยยาจาก Reservoir patch จะคงที่เป็น Zero order kinetic ตราบเท่าที่ความเข้มข้นของยาใน Reservoir อยู่ในระดับอิ่มตัว (Saturate concentration) ดังแสดงในรูปที่ 2.3 c)

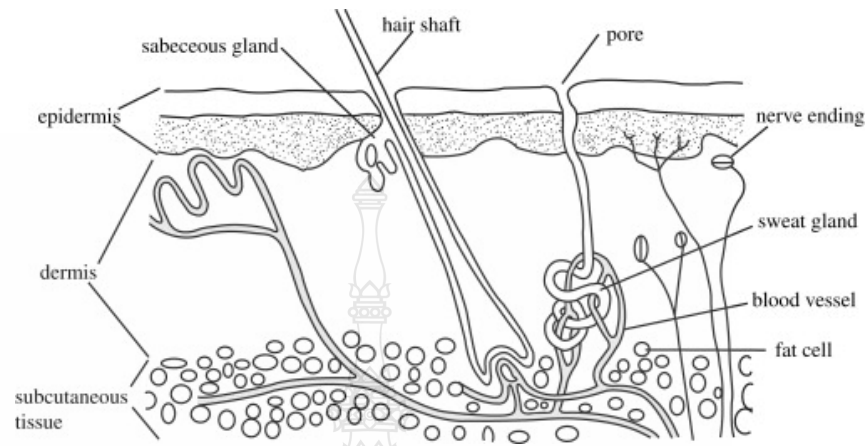


รูปที่ 2.3 ส่วนประกอบที่ต่างกันของแผ่นแปะยาทั้ง 3 ชนิด [1]

2.1.4 โครงสร้างและหน้าที่ของผิวหนัง [10]

ผิวหนังนับว่าเป็นอวัยวะที่ใหญ่ที่สุดในร่างกายมนุษย์มีความสำคัญต่อร่างกายไม่น้อยไปกว่าอวัยวะสำคัญอย่างสมองหรือหัวใจ ซึ่งถือว่ามีความสำคัญต่อการดำรงชีวิตเป็นอย่างมากผิวหนังประกอบด้วย 2 ชั้นที่สำคัญคือชั้นหนังกำพร้า (Epidermis) และชั้นหนังแท้ (Dermis) ส่วนชั้นที่อยู่ติดลงมาเป็นชั้นใต้ผิวหนังซึ่งเป็นชั้นไขมัน (Subcutaneous tissue, Subcutis, Panniculus) ผิวหนังทุกที่จะประกอบด้วยชั้นต่างๆ เหมือนกันแต่อาจมีความแตกต่างกันด้านความหนาบาง เช่น ชั้นหนังกำพร้าจะ

หนาที่สุดที่ฝ่ามือฝ่าเท้าประมาณ 1.5 mm ขณะที่เปลือกตาหนาประมาณ 0.1 mm ชั้นหนังแท้หนาที่สุดที่หลังและชั้นไขมันจะมีมากที่หน้าท้องและก้น



รูปที่ 2.4 ลักษณะโครงสร้างของผิวหนัง [11]

2.1.4.1 โครงสร้างของผิวหนัง

1) ชั้นหนังกำพร้า (Epidermis)

เป็นชั้นผิวหนังที่อยู่นอกสุดและสัมผัสกับสิ่งแวดล้อมโดยตรงชั้นหนังกำพร้าเป็นบริเวณที่มีการผลิตเซลล์ผิวเป็นที่อยู่ของเมลานินไซต์ (Melanocytes) ซึ่งทำหน้าที่ในการผลิตเม็ดสีหรือเมลานินเป็นที่เกิดกระบวนการผลิตเซลล์ผิวซึ่งจะมีการทดแทนเซลล์ผิวที่ตายแล้วด้วยการผลิตเซลล์เกิดใหม่ตลอดเวลาโดยจะมีการผลิตเซลล์ผิวที่ตายแล้วให้ไปอยู่ที่ชั้นบนสุดซึ่งเราเรียกผิวชั้นนี้ว่า Horny layer หรือ Stratum corneum ซึ่งเป็นชั้นผิวที่มีอายุราว 14 วัน หลังจากนั้นจะหลุดลอกออกไปในรูปของขี้ไคลและผิวหนังจะสร้างเซลล์ผิวใหม่ๆ ขึ้นมาแทนเซลล์ผิวที่หลุดลอกออกไปดังกล่าวซึ่งกระบวนการสร้างเซลล์ใหม่ดังกล่าวจะกินเวลาอีก 14 วัน เช่นกันเมื่อสัมผัสแล้วจะรู้สึกผิวไม่เรียบเนียนและขาดความยืดหยุ่นผิวชั้นหนังกำพร้าเกิดจากเซลล์ชั้นเดียวซึ่งแบ่งตัวหนาขึ้นเกิดเป็นเซลล์ผิวหนัง (Keratinocyte) และ Epidermal appendages (Adnexal structures) เช่นรูขุมขน ต่อมเหงื่อ ต่อมไขมัน เป็นต้น

ชั้นหนังกำพร้ามีความสำคัญในระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังเนื่องจากชั้นหนังกำพร้าประกอบด้วยชั้นของ Stratum corneum ซึ่งส่วนประกอบไปด้วยเซลล์ผิวหนังที่ตายแล้วโปรตีนและไขมันเป็นผิวหนังชั้นที่สามารถขัดขวางการซึมผ่านของสารต่างๆ ได้ซึ่งเป็นอุปสรรคที่สำคัญสำหรับการนำส่งยาผ่านผิวหนัง

2) ชั้นหนังแท้ (Dermis)

เป็นชั้นที่อยู่ต่ำกว่าผิวหนังชั้นนอกลงมา มีความหนา มากกว่าผิวหนังชั้นนอก 20-40 เท่า เป็นชั้นที่มีความหนา มากถึง 90% ของโครงสร้างผิวหนังทั้งหมด ผิวชั้นหนังแท้ประกอบด้วย ปลายประสาทรับความรู้สึกต่อมไขมันต่อมเหงื่อ รากขนเส้นเลือดต่อมเหงื่อและต่อมไขมันที่อยู่ในชั้นหนังแท้จะทำหน้าที่ในการผลิตน้ำมันและเหงื่อออกไปเคลือบผิวหนังชั้นนอกไว้บ้าง น้ำมันและเหงื่อดังกล่าวมีประโยชน์ในการช่วยรักษาน้ำให้ผิวหนังและมีฤทธิ์ในการป้องกันเชื้อโรคแบคทีเรีย และเชื้อราหนังแท้ประกอบด้วยส่วนที่เป็นเส้นใยคือ Collagen fibers, Elastic fibers และ Reticulum fibers ซึ่งเส้นใยจะมีลักษณะละเอียดและอยู่กันแบบหลวมๆ ในชั้นบนที่อยู่ชิดกับชั้นหนังกำพร้า เรียกว่าชั้น Papillary dermis ส่วนในชั้นลึกเส้นใยมีลักษณะหยาบกว่าและอยู่กันอย่างหนาแน่นเรียกว่าชั้น Reticular dermis เส้นใยดังกล่าวจะวางตัวอยู่ในสารพื้นฐาน (Ground substance) ซึ่งประกอบด้วย Acid mucopolysaccharide, Hyaluronic acid, Chondroitin sulfate, Dermatan sulfate, Neutral mucopolysaccharides และ Electrolytes นอกจากนี้ในชั้นหนังแท้ยังมีเส้นเลือด กล้ามเนื้อ เส้นประสาทและปมประสาทพิเศษที่รับความรู้สึกต่างๆ เช่นรับความรู้สึกสัมผัส ความกดดัน ความร้อน ความเย็น เป็นต้น และในชั้นหนังแท้ยังมี Mast cell ซึ่งเป็นเซลล์ที่มี Granules ที่บรรจุด้วยสารหลายชนิด เช่น Heparin, Histamine, Neutrophil Chemotactic Factor, Eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis และ Kinin เป็นต้น

3) ชั้นไขมันใต้ผิวหนัง (Subcutis)

ถัดลงมาจากรูปร่างหนังแท้จะเป็นชั้นไขมันใต้ผิวหนัง ซึ่งจะแบ่งโดยผนังกันบางๆ ซึ่งประกอบด้วย เส้นใย คอลลาเจน (Collagen) และเส้นเลือดทำให้ไขมันมีลักษณะเป็นกลุ่มๆ (Lobules) ชั้นนี้เป็นส่วนรองรับผิวหนังให้คงรูปร่างรับแรงกระแทกและสะสมพลังงานแก่ร่างกายเป็น ส่วนล่างสุดของโครงสร้างผิวหนังเป็นชั้นที่ช่วยสร้างความยืดหยุ่นให้แก่ผิวช่วยรักษาแรงกระแทก และสะสมพลังงานส่วนใหญ่จะประกอบไปด้วยไขมันและไฟเบอร์ ซึ่งมีหน้าที่ในการปกป้องอวัยวะที่อยู่ลึกลงไป

2.1.4.2 หน้าที่ของผิวหนัง

ผิวหนังเป็นอวัยวะที่มีขนาดใหญ่และมีน้ำหนักมากที่สุดในร่างกายและทำหน้าที่ ห่อหุ้มร่างกายไว้มีหน้าที่ที่สำคัญคือ

- 1) ห่อหุ้มร่างกายให้คงรูปร่างอยู่ได้
- 2) ป้องกันอันตรายต่างๆ จากสิ่งแวดล้อมเช่น อุณหภูมิที่เปลี่ยนแปลง ความแห้ง ความชื้น เชื้อโรคต่างๆ

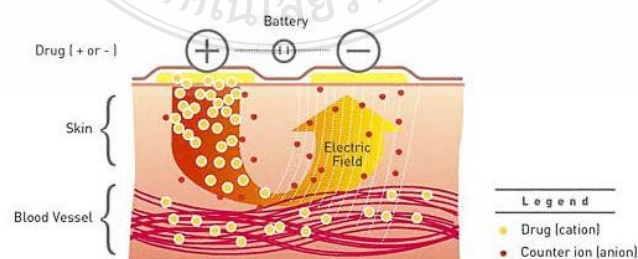
- 3) ควบคุมอุณหภูมิโดยการทำงานของต่อมเหงื่อ และขุมขน
- 4) รับความรู้สึกต่างๆ เช่นความเจ็บปวด ร้อนหนาว รับประทานอาหาร เป็นต้น
- 5) รับรู้และต่อต้านสิ่งแปลกปลอมจากภายนอกด้วยระบบภูมิคุ้มกันร่างกาย ผิวหนังในระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังนั้น

2.1.5 ระบบการกระตุ้นการนำส่งยาผ่านผิวหนังด้วยไฟฟ้า (Iontophoresis transdermal drug delivery)

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วถึงข้อจำกัดของระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังจึงได้มีการพัฒนาระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังให้มีประสิทธิภาพในการนำส่งยาที่ดีขึ้นมีวิธีการมากมายที่จะแก้ไขข้อจำกัดนี้เช่นการใช้สารเคมีช่วยในการซึมผ่าน (Chemical enhancer) การใช้สนามแม่เหล็กนำส่งยา (Magnetophoresis) และการใช้ระบบการกระตุ้นการนำส่งยาผ่านผิวหนังด้วยไฟฟ้า (Iontophoresis transdermal drug delivery) เป็นต้น [3]

แต่วิธีการที่นิยมใช้มากที่สุดคือการใช้ระบบการกระตุ้นการนำส่งยาผ่านผิวหนังด้วยไฟฟ้า เนื่องจากวิธีนี้ง่ายและสะดวกในการควบคุมปริมาณยาที่จะถูกนำส่งโดยสามารถควบคุมได้ด้วยการปรับระดับความต่างศักย์ไฟฟ้าแต่ข้อจำกัดของระบบนี้คือ การใช้ไฟฟ้าช่วยในการนำส่งยาอาจทำให้เกิดการระคายเคืองที่ผิวหนัง หรืออาจทำให้เกิดอาการเจ็บปวดที่ผิวหนังได้ และการใช้แรงดันไฟฟ้าที่มากเกินไป อาจทำให้ผิวหนังไหม้ เป็นแผล หรืออาจทำให้เกิดผื่นแดงที่ผิวหนังบริเวณนั้นได้ เป็นต้น [12]

หลักการการทำงานของระบบนี้คือการใช้ประจุไฟฟ้าที่มีประจุเหมือนกับตัวยาที่มีขั้วทางไฟฟ้า ผลักตัวยาผ่านทาง Stratum corneum ด้วยแรงผลัทางไฟฟ้าเพื่อช่วยในการกระตุ้นการนำส่งยาที่มีขั้วผ่านชั้นไขมัน Stratum corneum ซึ่งแผ่นเยื่อชั้นนั้นจะมีขั้วไฟฟ้าหนึ่งขั้วโดยอีกขั้วไฟฟ้าหนึ่งนั้นจะอยู่บนผิวหนังบริเวณอื่นเพื่อให้ไฟฟ้าครบวงจร [4]



รูปที่ 2.5 ระบบการกระตุ้นการนำส่งยาผ่านผิวหนังด้วยไฟฟ้า [13]

2.1.6 ไฮโดรเจล [14]

ไฮโดรเจลเป็นพอลิเมอร์ชนิดไฮโดรฟิลิกที่มีลักษณะเป็นโครงร่างตาข่ายสามมิติ โครงสร้างของไฮโดรเจลประกอบด้วย 2 ส่วนหลักได้แก่ส่วนที่สามารถเกิดอันตรกิริยา (Interaction) กับ โมเลกุลของน้ำหรือเรียกว่า ส่วนที่ชอบน้ำ (Hydrophilic group) และส่วนที่ไม่ชอบน้ำ (Hydrophobic group) ระหว่างสายโซ่มีการเชื่อมต่อกันด้วยพันธะโคเวเลนต์ พันธะไฮโดรเจน หรืออันตรกิริยาระหว่างหมู่ต่างๆ ในสายโซ่ประกอบกันเป็นสายโซ่ยาวจำนวนมาก และโมเลกุลมีการพันตัวกันหรือขดตัวกันอยู่ ทำให้ภายในโครงร่างโดยรวมเกิดรูพรุนขนาดเล็กๆ มากมาย ไฮโดรเจลมีสมบัติเด่นคือ สามารถดูดซับน้ำไว้ภายในโครงร่างที่มีลักษณะเป็นร่างตาข่าย (Crosslinked network structure) ได้มากกว่า 20%) สามารถพองตัวหรือขยายตัวได้ และยังสามารถหดตัวได้ เมื่อมีการสูญเสียโมเลกุลของน้ำออกไป อีกทั้งยังไม่สามารถละลายในตัวทำละลายทุกชนิด



รูปที่ 2.6 ภาพถ่ายของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล

2.1.6.1 สมบัติของไฮโดรเจล

สมบัติเฉพาะของไฮโดรเจลคือ สามารถพองตัวแต่ไม่ละลายในน้ำ เนื่องจากไฮโดรเจล ประกอบด้วยทั้งส่วนที่ชอบน้ำและไม่ชอบน้ำ เมื่อนำไฮโดรเจลไปแช่น้ำโมเลกุลของน้ำสามารถแพร่ผ่านและแทรกเข้าไปอยู่ในบริเวณที่ว่างหรือรูพรุนภายในโครงร่างสามมิติของไฮโดรเจลนั้นได้ เนื่องจากแรงดันออสโมติก (Osmotic pressure) โมเลกุลน้ำบางส่วนจะเกิดอันตรกิริยากับสายโซ่พอลิเมอร์แล้วผลักดันให้สายโซ่พอลิเมอร์เกิดการขยายตัวหรือเกิดการพองตัวขึ้น ซึ่งเป็นการปรับโครงสร้างของไฮโดรเจลให้สมดุลใหม่ ไฮโดรเจลเมื่อขยายตัวเต็มที่จะไม่แยกขาดออกจากกันได้ เนื่องจากภายในจะประกอบด้วยพอลิเมอร์ที่มีความยาวจำกัดและยึดกันด้วยพันธะโคเวเลนต์ โดยมีตัวเชื่อมต่อยึดสายโซ่ (Crosslinker) เป็นตัวช่วยยึดระหว่างสายพอลิเมอร์ไว้ การเปลี่ยนแปลงของสายโซ่

พอลิเมอร์ เมื่อเกิดการพองตัวแสดงดังรูปที่ 2.7 สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อการพองตัวของไฮโดรเจลมีดังนี้คือ

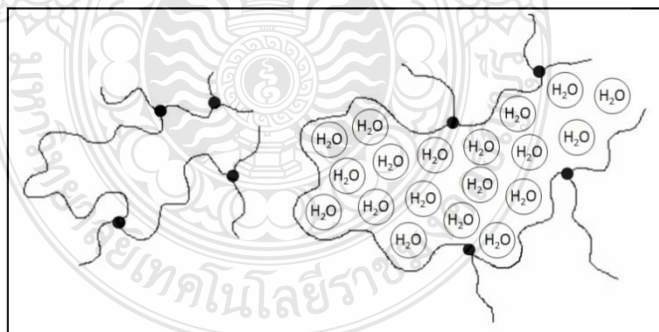
1) แรงดันออสโมติก เนื่องจากปริมาณน้ำภายในและภายนอกไฮโดรเจลมีไม่เท่ากัน จึงทำให้เกิดความแตกต่างของแรงดันออสโมติก ดังนั้นน้ำจากภายนอกจึงแพร่เข้าไปในช่องว่างหรือรูพรุนของไฮโดรเจลนั้น ถ้าแรงดันออสโมติกแตกต่างกันมาก น้ำก็จะเคลื่อนที่เข้าไปในไฮโดรเจลมากขึ้น

2) แรงกระทำระหว่างโมเลกุลน้ำกับไฮโดรเจล ถ้าพอลิเมอร์นั้นมีโครงสร้างทางเคมีที่เหมาะสมสามารถเกิดอันตรกิริยากับน้ำได้มากเช่น เมื่อเกิดพันธะไฮโดรเจนขึ้น หรือแรงดึงดูดระหว่างขั้วจะทำให้เป็นการเหนี่ยวนำโมเลกุลน้ำแพร่เข้าสู่ไฮโดรเจลได้มาก

3) ช่องว่างระหว่างสายโซ่พอลิเมอร์ ถ้าไฮโดรเจลมีช่องว่างหรือรูพรุน ระหว่างสายโซ่พอลิเมอร์มากน้ำก็แพร่เข้าไปได้มาก

4) ความยืดหยุ่นของสายโซ่พอลิเมอร์ ถ้าสายโซ่มีความยืดหยุ่นที่ดีจะเป็นการลดแรงต้าน (Resistance force) ของการแพร่ของโมเลกุลน้ำเพื่อเข้าสู่สมดุลง่ายขึ้นทำให้โมเลกุลน้ำแพร่ผ่านเข้าสู่ไฮโดรเจลได้มาก

5) ความหนาแน่นของการเชื่อมต่อระหว่างสายโซ่ พอลิเมอร์ถ้ามีความหนาแน่นของการเชื่อมต่อมากจะเปรียบเสมือนกับการเพิ่มแรงต้านทานในการขยายตัวของไฮโดรเจลทำให้ความสามารถในการพองตัวได้ลดลง



รูปที่ 2.7 การเปลี่ยนแปลงของสายโซ่พอลิเมอร์เมื่อเกิดการพองตัวโดยมีการแพร่ผ่านโมเลกุลน้ำเข้าไปภายในโครงสร้างของไฮโดรเจล [14]

2.1.6.2 การประยุกต์ใช้ไฮโดรเจลในทางการแพทย์

ไฮโดรเจลถูกนำมาประยุกต์ใช้ทางการแพทย์เนื่องจากเมื่อเลือกใช้พอลิเมอร์ที่มีความเข้ากันได้ทางชีวภาพของมนุษย์ เช่น โคลิโชน เจลลาติน พอลิอะคริลาไมด์ เช่น การใช้เป็นแผ่นปิดแผลไฟไหม้น้ำร้อนลวกเนื่องจากไฮโดรเจลมีความชุ่มชื้นสูงสามารถดูดซับของเหลวที่ไหลออกมาจากบาดแผลได้และความเป็นรูพรุนของไฮโดรเจลยังช่วยในการแพร่ผ่านของออกซิเจนทำให้แผลไม่เกิดการอักเสบ ปัจจุบันนักวิจัยมีความสนใจที่จะนำเอาไฮโดรเจลมาใช้ในการนำส่งยาหรือ Drug delivery system [14]

2.1.7 การป่วยของลูกสุกรและการรักษา [15]

ปัจจัยที่มีผลต่อกำไรและการขาดทุนในการเลี้ยงสุกรคือการควบคุมป้องกันโรคที่เกิดขึ้นกับสุกรซึ่งถ้าเกษตรกรสามารถควบคุมป้องกันไม่ให้เกิดโรคจะทำให้สุกรมีสุขภาพแข็งแรงทำให้จำหน่ายได้ราคาดี

การที่สุกรป่วยนั้นมีหลายสาเหตุด้วยกัน ได้แก่ อวัยวะของร่างกายสุกรไม่ทำงานตามปกติ ร่างกายสุกรขาดสารอาหาร เซลล์ของร่างกายสุกรเจริญผิดปกติ ความผิดปกติทางกรรมพันธุ์ สารพิษหรือยาพิษ หรือเชื้อโรค สำหรับสาเหตุที่เกิดจากเชื้อโรคนั้นสำคัญมากในสุกรเพราะเป็นสาเหตุที่ทำให้สุกรตายได้มากกว่าสาเหตุอื่นๆ

2.1.7.1 เชื้อโรคที่เป็นสาเหตุทำให้เกิดโรคในสุกร

- 1) เชื้อไวรัสส่วนมากไม่มียารักษาและมักเป็นปัญหาของโรคระบาดในสุกรซึ่งได้แก่ โรคอหิวาต์สุกร โรคปากเท้าเปื่อย โรคพิษสุนัขบ้าเทียม และ โรคลำไส้อักเสบติดต่อ เป็นต้น
- 2) เชื้อแบคทีเรีย ส่วนมากใช้ยารักษาได้และมักพบเป็นปัญหาของโรคที่พบในการเลี้ยงสุกรเช่น โรคข้อบวมในลูกสุกร โรคมดลูกอักเสบ โรคเต้านมอักเสบ โรคบาดทะยัก โรคติดเชื้อทางระบบหายใจ และโรคท้องร่วง เป็นต้น สำหรับที่พบเป็นปัญหาของโรคระบาดได้แก่ โรคโพรงจมูกอักเสบติดต่อ โรคไฟลามทุ่ง และโรคแท้งติดต่อ เป็นต้น
- 3) เชื้อมาโยคพลาสมาสามารถรักษาโดยการใช้ยาได้และมักพบเป็นปัญหาของโรคทางระบบหายใจ (โรคปอดบวม)
- 4) เชื้อโปรโตซัวสามารถรักษาโดยการใช้ยาได้และมักพบเป็นปัญหาของโรคทางเดินอาหาร (ท้องร่วง)
- 5) เชื้อสไปโรชิสยาสามารถรักษาได้และมักพบเป็นปัญหากับระบบสืบพันธุ์และทางเดินอาหาร

6) เชื้อราจะสร้างสารพิษที่เป็นอันตรายต่อตัวสุกรซึ่งสารพิษนี้ไม่มียาทำลาย
ได้

7) พยาธิภายในและนอกสามารถรักษาโดยการให้ยาได้

เมื่อเชื้อ โรคที่กล่าวมาแล้วทั้ง 7 กลุ่มผ่านเข้าสู่ร่างกายสุกรซึ่งก็อาจโดยทาง
บาดแผลที่ผิวหนังหรือ ผันทางเดินหายใจ หรือ ผันทางเดินอาหาร หรือ รูเปิดธรรมชาติของร่างกาย
เช่น เยื่อหูตา หู จมูก และปาก เป็นต้น ร่างกายสุกรก็จะพยายามฆ่าหรือทำลายเชื้อโรคนั้นโดย
อาศัยระบบต่อต้านของร่างกายและถ้าเชื้อ โรคสามารถหนีพ้นระบบต่อต้านและกำจัดเชื้อ โรคของ
ร่างกายสุกร ได้เชื้อ โรคก็จะเคลื่อนเข้าสู่กระแสเลือดซึ่งเรียกสภาวะนี้ว่า “โลหิตเป็นพิษ” อาการที่พบ
ได้จากสุกรป่วยคือ ใช้สูงเจ็บปวดไม่กินอาหารและอ่อนแอเป็นต้น

2.1.7.2 การดูแลรักษาสุกรป่วย

เราสามารถจะช่วยให้สุกรป่วยฟื้นจากโรคได้โดย

- 1) ให้สุกรป่วยอยู่ในคอกที่สะอาด อบอุ่น และแห้ง
- 2) ให้อาหารที่มีคุณค่าของโปรตีนสูง ถ้าสุกรไม่กินอาหารควรให้ยากระตุ้น
การกินอาหาร เช่น วิตามินบี 12 เป็นต้น และถ้าร่างกายสูญเสียน้ำมากเนื่องจากอุจจาระไหลหรือ
อาเจียนควรให้น้ำเกลือแก่สุกรป่วย
- 3) ใช้ยารักษาที่ตรงกับโรคและปริมาณถูกต้องตามที่แนะนำ ยาที่ใช้รักษา
โรคสุกรมีอยู่หลายชนิดได้แก่ ยาปฏิชีวนะ ยาซัลโฟนามาย ยาสังเคราะห์ ยาฆ่าพยาธิภายใน และ ยาฆ่า
พยาธิภายนอก
- 4) สุกรที่ป่วยเนื่องจากได้รับเชื้อไวรัส ส่วนใหญ่ไม่มียารักษาได้ทั้งนี้เพราะ
เชื้อมีขนาดเล็ก และ อาศัยอยู่ในเซลล์ของร่างกายสุกรดังนั้นสุกรป่วยด้วยเชื้อไวรัสจะฟื้นจากโรคได้ก็
โดยอาศัยระบบต่อต้านของร่างกาย และ ควรให้ยาปฏิชีวนะหรือ ยาซัลโฟนามาย หรือ ยาสังเคราะห์
เพื่อป้องกันโรคแทรกซ้อนเชื้อโรคจะแพร่จากสุกรป่วยตัวหนึ่ง ไปยังอีกตัวหนึ่งได้โดยทาง
 - (1) น้ำมูกจากจมูก
 - (2) ลมหายใจจากปอด
 - (3) น้ำลายจากปาก
 - (4) บาดแผลทางผิวหนัง
 - (5) ปัสสาวะและอุจจาระ
 - (6) น้ำเมือกจากช่องคลอด
 - (7) เลือด

2.1.7.3 โรคท้องร่วงในลูกสุกรที่เกิดจากเชื้อเอสเชอริเชียโคไล (Escherichia coli)
โรคนี้เป็นโรคติดเชื้อทางเดินอาหารพบว่าเป็นได้กับสุกรทุกอายุโดยเฉพาะลูกสุกร

1) สาเหตุและอาการของโรค

เกิดจากเชื้อแบคทีเรียซึ่งเชื้อโรคตัวนี้สามารถพบได้ในทางเดินอาหารปกติ และเมื่อร่างกายสุกรอ่อนแอเชื้อโรคก็จะเพิ่มจำนวนมากขึ้นซึ่งเป็นผลให้สุกรป่วยความรุนแรงของโรคขึ้นอยู่กับอายุของสุกรที่ป่วย คือถ้าเป็นกับลูกสุกรแรกคลอดมักพบว่าลูกสุกรป่วยจะตายด้วยอาการโลหิตเป็นพิษโดยไม่พบอาการท้องร่วง สำหรับลูกสุกรป่วยที่ไม่ตายจะพบอาการท้องร่วงจนหยาบร่างกายสูญเสียน้ำและ ผอมแกรน สุกรที่เกิดอาการท้องร่วงเนื่องจากเชื้อเอสเชอริเชียโคไล มักเนื่องมาจากการกินหรือหายใจเอาเชื้อโรคตัวนี้เข้าไป



รูปที่ 2.8 ลูกสุกรที่มีอาการท้องร่วง ร่างกายผอมแกรนและมีอาการขาดน้ำ [16]

2) การป้องกัน

โรคท้องร่วงที่เกิดจากเชื้อเอสเชอริเชียโคไล สามารถป้องกันได้โดย

- (1) มีการจัดการเลี้ยงดูและอาหารที่ดีสำหรับแม่สุกรท้องและเลี้ยงดู
- (2) มีการสุขาภิบาลที่ดี
- (3) ลูกสุกรแรกคลอดต้องให้ได้กินน้ำนมเหลืองจากแม่สุกร

3) การรักษา

โรคท้องร่วงที่เกิดจากเชื้อเอสเชอริเชียโคไล ยาที่จะใช้รักษาโรคนี้ได้ได้แก่ ยาปฏิชีวนะเช่น ยานีโอมัยซิน ยาสเตร็ปโตมัยซิน ยาโคลิสติน หรือ ยากลุ่มสังเคราะห์

2.1.8 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนที่ของยา

สิ่งที่ได้กล่าวมาแล้วนั้นว่ากลไกการนำส่งยาผ่านผิวหนังนั้นใช้หลักการแพร่ของสารออกจากวัสดุที่มีความเข้มข้นมากไปน้อยดังนั้นปริมาณของยาที่จะแพร่ออกมาจากไฮโดรเจลที่เวลา t (M_t) และปริมาณของยาเริ่มต้น (M_∞) นั้นจะแปรผันตรงกับเวลา (t) ที่ยาแพร่ออกมาจากไฮโดรเจลยกกำลัง n ซึ่งสามารถเขียนได้ดังสมการที่ 2.1

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (2.1)$$

เมื่อ n คือค่า Diffusion scaling exponent โดยที่ค่า n นั้นจะบ่งบอกได้ถึงกลไกการเคลื่อนที่ของยาออกจากไฮโดรเจลโดยการเคลื่อนที่ของยาจะเป็น Fickian, Non-fickian, Linear และ Super case II transport เมื่อ n มีค่า 0.5, 0.5-1, 1 และมากกว่า 1 ตามลำดับโดยทั่วไปการอธิบายการแพร่ของยาออกจากไฮโดรเจลนั้นจะควบคุมด้วยกลไกการแพร่แบบ Fickian ซึ่งสามารถนำมาคำนวณหาความสัมพันธ์ระหว่างค่าคงที่การแพร่ (Diffusion coefficient) กับปริมาณยาที่ถูกนำส่งและเวลาได้ดังสมการที่ 2.2

$$Q = 2C_0 (Dt/\pi)^{1/2} \quad (2.2)$$

โดย Q คือปริมาณยาที่วิ่งผ่านพื้นที่หน้าตัดของไฮโดรเจลที่เวลา t , C_0 คือปริมาณยาที่บรรจุอยู่ในไฮโดรเจลและ D คือค่าคงที่การแพร่ [17]

2.1.9 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้องของเครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย

2.1.9.1 กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning Electron Microscope , SEM)

ภาพที่ได้จากเครื่อง SEM จะเป็นภาพ 3 มิติดังนั้นเครื่อง SEM ถูกนำมาใช้ในการศึกษาสัณฐานและรายละเอียดของลักษณะพื้นผิวของตัวอย่างเช่น ลักษณะพื้นผิวด้านนอกของเนื้อเยื่อ และเซลล์ หน้าตัดของโลหะและวัสดุ เป็นต้น [18]



รูปที่ 2.9 กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดของบริษัท JEOL รุ่นJSM-6510

1) ส่วนประกอบและหลักการทำงาน [19]

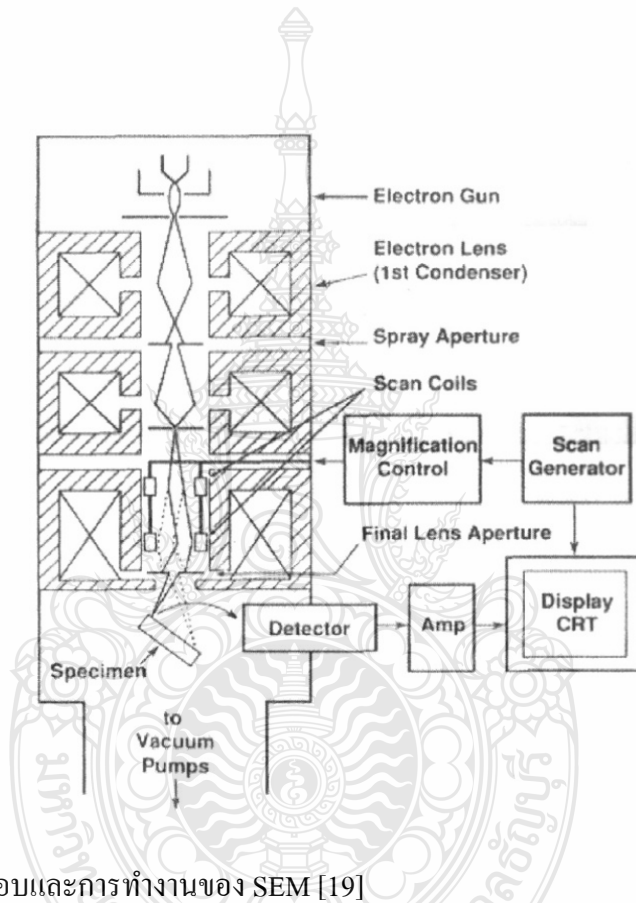
ส่วนประกอบและของกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning electron microscope, SEM) แสดงในรูปที่ 2.9 ส่วนที่อยู่บนสุดนั่นคือ Electron gun ซึ่งเป็นแหล่งกำเนิดอิเล็กตรอนอิเล็กตรอนจากแหล่งกำเนิดจะถูกเร่งให้เคลื่อนที่ลงมาตามคอลัมน์ซึ่งมีสภาพสุญญากาศด้วยความต่างศักย์เร่ง (Accelerating voltage) ในช่วง 0-30 kV โดยทิศทางเคลื่อนที่นั้นจะถูกควบคุมด้วยเลนส์แม่เหล็กไฟฟ้า (Electromagnetic lens) 2 ชุด หรือมากกว่าและปริมาณของอิเล็กตรอนจะถูกควบคุมโดยแอปเพอร์เจอร์ (Aperture) หรือช่องเปิดซึ่งมีขนาดต่างๆ กันตามลักษณะการใช้งาน

เลนส์แม่เหล็กไฟฟ้าชุดแรกเรียกว่าเลนส์คอนเดนเซอร์ (Condenser lens) เป็นเลนส์ที่ทำหน้าที่บีบอิเล็กตรอนที่เคลื่อนที่ลงมาจากแหล่งกำเนิดให้เป็นลำที่มีขนาดพื้นที่หน้าตัดเล็กลงจึงถือได้ว่าเป็นอุปกรณ์ที่สำคัญที่สุดต่อการควบคุมทัศนศาสตร์อิเล็กตรอน (Electron optics) เลนส์แม่เหล็กไฟฟ้าชุดที่สองคือเลนส์วัตถุ (Objective lens) จะทำหน้าที่คอยโฟกัสลำอิเล็กตรอน (Electron beam) ให้ไปตกบนผิวของตัวอย่างโดยจะมีสแกนคอยล์ (Scan coil) ทำหน้าที่กราดลำอิเล็กตรอนไปบนพื้นผิวของตัวอย่างซึ่งพื้นผิวของตัวอย่างบริเวณที่ถูกยิงด้วยลำอิเล็กตรอนนี้ จะเกิดสัญญาณ (Signal) ต่างๆ ขึ้นหลายชนิดในเวลาเดียวกันและ SEM จะมีอุปกรณ์สำหรับตรวจจับสัญญาณ (Detector) ชนิดต่างๆ เหล่านั้นจะถูกส่งไปประมวลผลเป็นภาพแสดงบนจอภาพต่อไป

ตัวอย่างสัญญาณที่เกิดขึ้นเช่น

อิเล็กตรอนทุติยภูมิ (Secondary electron, SE) สัญญาณชนิดนี้จะให้ข้อมูลเกี่ยวกับลักษณะพื้นผิวของตัวอย่างเป็นสัญญาณที่ถูกนำมาใช้ในการสร้างภาพมากที่สุดภาพที่ได้จากสัญญาณชนิดนี้เรียกว่า ภาพอิเล็กตรอนทุติยภูมิ (Secondary electron image, SEI)

อิเล็กตรอนกระเจิงกลับ (Back scattered electron, BSE) สัญญาณชนิดนี้จะให้ข้อมูลเกี่ยวกับส่วนประกอบทางเคมีบนพื้นผิวของตัวอย่างและแสดงให้เห็นลักษณะความสูงต่ำของพื้นผิว



รูปที่ 2.10 ส่วนประกอบและการทำงานของ SEM [19]

2.1.9.2 เครื่องวัดการดูดกลืนแสง UV-Visible spectrophotometer

เครื่องวัดการดูดกลืนแสง UV-Visible spectrophotometer เป็นเครื่องมือที่ใช้ในการวัดการดูดกลืนแสงหรือรังสีที่อยู่ในช่วงอัลตราไวโอเล็ตและวิสิเบิล ซึ่งอยู่ในช่วงความยาวคลื่นประมาณ 190-800 nm ของสารเคมีนั้น ได้แก่พวกสารอินทรีย์ (Organic compound) สารประกอบเชิงซ้อน (Complex compound) หรือ สารอนินทรีย์ (Inorganic compound) ทั้งที่มีสีและไม่มีสี ซึ่งสมบัติของสารดังกล่าวนี้ได้นำมาใช้ในการวิเคราะห์ทั้งในเชิงคุณภาพ และเชิงปริมาณ เพราะวิธีนี้เป็นวิธีที่เที่ยงตรงและแม่นยำ และมีสภาพไว (Sensitivity) สูง [20]

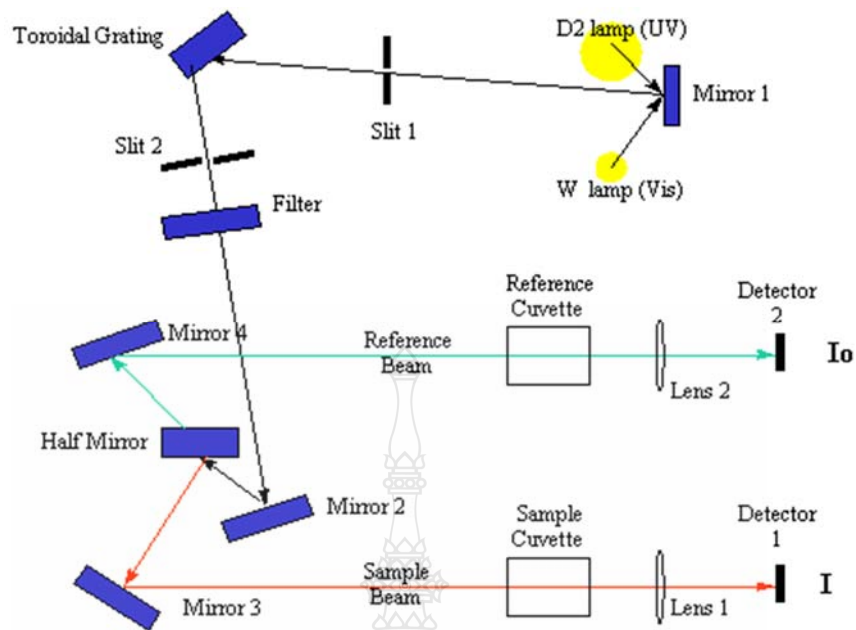
คุณสมบัติในการดูดกลืนแสงของสารเมื่อโมเลกุลของตัวอย่างถูกฉายด้วยแสงที่มีพลังงานเหมาะสมจะทำให้อิเล็กตรอนภายในอะตอมเกิดการดูดกลืนแสงแล้วเปลี่ยนสถานะไปอยู่ในชั้นที่มีระดับพลังงานสูงกว่าเมื่อทำการวัดปริมาณของแสงที่ผ่านหรือสะท้อนมาจากตัวอย่างเทียบกับแสงจากแหล่งกำเนิดที่ความยาวคลื่นค่าต่างๆ ตามกฎของ Beer-Lambert ค่าการดูดกลืนแสง (Absorbance) ของสารจะแปรผันกับจำนวนโมเลกุลที่มีการดูดกลืนแสงดังนั้นจึงสามารถใช้เทคนิคนี้ในระบุชนิดและปริมาณของสารต่างๆ ที่มีอยู่ในตัวอย่างได้ [21]



รูปที่ 2.11 เครื่องวัดการดูดกลืนแสง UV-Visible spectrophotometer [22]

1) ส่วนประกอบและหลักการทำงาน

ภายในเครื่อง UV-Visible spectrophotometer จะประกอบด้วยส่วนต่างๆ ดังแสดงในรูปที่ 2.11 ซึ่งประกอบด้วยแหล่งกำเนิดแสง 2 ชนิดคือ Deuterium (D2) lamp ซึ่งให้คลื่นแสงในช่วง UV และ Tungsten (W) lamp ซึ่งให้คลื่นแสงในช่วง Visible หลักการทำงานเมื่อแสงจากแหล่งกำเนิดแสงตกกระทบบน Mirror1 ลำแสงจะผ่านไปยัง Slit และไปตกกระทบบน Diffraction grating ซึ่งอุปกรณ์ชนิดนี้จะถูกออกแบบให้สามารถหมุนเพื่อเลือกความยาวคลื่นแสงที่เฉพาะเจาะจงหลังจากนั้น Monochromatic light (แสงซึ่งมีความยาวคลื่นเดียว) จะผ่านไปยัง Slit และ Filter จะทำหน้าที่กรองแสงที่รบกวนออกจากรังสีแสงจะตกกระทบบน Mirror 2 ก่อนที่จะสะท้อนและแบ่งออกเป็นสองส่วน โดย Half mirror โดยครึ่งหนึ่งของลำแสงจะสะท้อนจะผ่านไปยัง Reference cuvette ซึ่งการวิเคราะห์โดยใช้ UV-Visible spectrophotometer สามารถวิเคราะห์ได้ทั้งทางด้านคุณภาพและปริมาณ โดยความยาวคลื่นของแสงที่ถูกดูดกลืนจะสามารถใช้ในการ Identify ชนิดของสารในขณะที่ปริมาณการดูดกลืนแสงจะใช้ในการบอกปริมาณของสารที่นำมาวิเคราะห์



รูปที่ 2.12 ส่วนประกอบภายในเครื่อง UV-Visible spectrophotometer [23]

2.1.9.3 Fourier Transform Infrared spectrophotometer (FT-IR spectrophotometer)

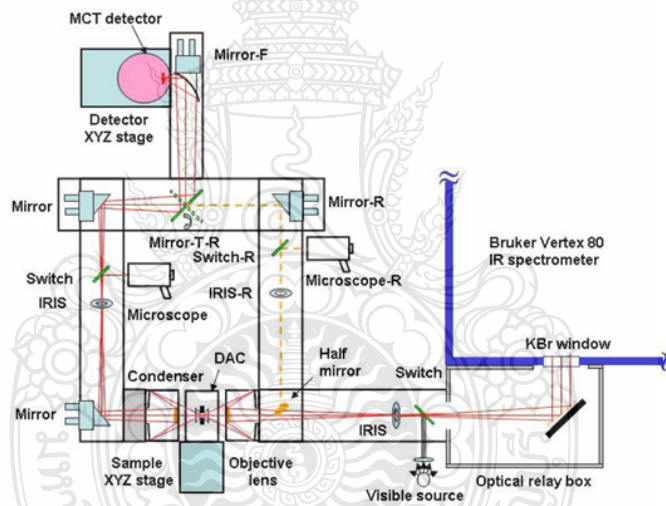
เป็นเทคนิคหนึ่งที่ใช้ในการจำแนกประเภทของสารอินทรีย์ สารอนินทรีย์ และพันธะเคมีในโมเลกุล รวมถึงสามารถที่จะบอกถึงปริมาณองค์ประกอบที่มีอยู่ในโมเลกุลของสารผสมตัวอย่างที่ไม่ทราบชนิด โดยทำการตรวจวัดการดูดกลืนรังสีอินฟราเรดของตัวอย่างที่มีความถี่ต่างๆ ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะตัวของแต่ละพันธะ [24]



รูปที่ 2.13 เครื่อง Fourier Transform Infrared spectrophotometer (FT-IR spectrophotometer) [25]

1) ส่วนประกอบและหลักการทำงาน

เครื่อง FT-IR Spectroscopy มีส่วนประกอบที่สำคัญคือเมื่อรังสีอินฟราเรดที่มีหลายความถี่จากแหล่งคลื่นรังสีอินฟราเรดผ่านเข้าไปยังอินเทอร์โพโรมิเตอร์ลำแสงจะถูกแบ่งเป็น 2 ส่วนส่วนที่เป็น Beamsplitter ลำแสงครึ่งหนึ่งจะผ่านไปยังกระจกที่ตรึงอยู่กับที่และกระจกที่เคลื่อนที่ได้ด้วยความเร็วคงที่เมื่อลำแสงสะท้อนกลับไปที่ Beamsplitter จะเกิดการแทรกสอดแบบเสริมกันหรือการแทรกสอดแบบหักล้างของแต่ละความยาวคลื่นเมื่อแสงผ่านสารตัวอย่างไปยังตัววัดสัญญาณที่อ่านได้ทุกความถี่พร้อมกันกับช่วงสแกนของกระจก โดยที่อัตราการสแกนวัดสัญญาณและความเร็วของกระจกที่เคลื่อนที่ได้จะถูกควบคุมให้มีความถูกต้องและคงที่ เรียกว่าสัญญาณอ้างอิงจากตัววัดสัญญาณที่เกิดจากหลอด He-Ne laser ว่า Internal reference laser สัญญาณที่ตัววัดสัญญาณอ่านได้จะอยู่ในรูปอินเทอร์โพแกรม [26]

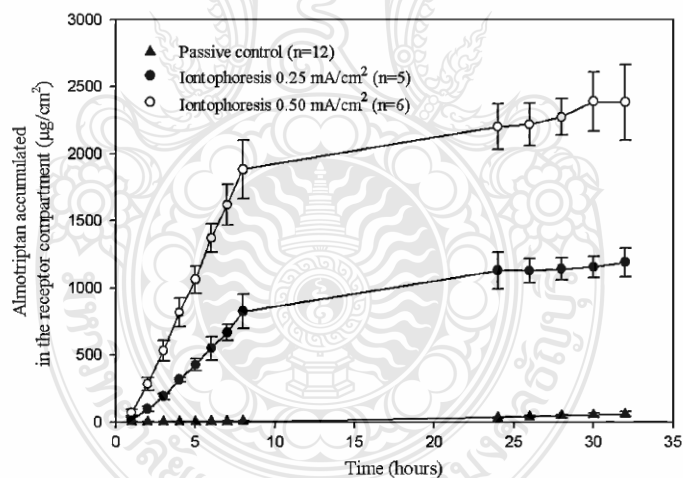


รูปที่ 2.14 ส่วนประกอบภายในเครื่อง FT-IR spectrophotometer [26]

2.2 การทบทวนวรรณกรรม/สารสนเทศ (Information) ที่เกี่ยวข้อง

ในปี ค.ศ.1997 A.Jadoul และ V.Preat [27] ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับการเพิ่มประสิทธิภาพในการนำส่งยาคอมเพอริโดน ซึ่งเป็นยาที่ใช้รักษาอาการคลื่นไส้อาเจียน โดยศึกษาการเพิ่มประสิทธิภาพของการนำส่งยาผ่านผิวหนัง โดยใช้เทคนิค Iontophoresis ซึ่งเป็น ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังด้วยไฟฟ้า และ Eletroporation เป็นเทคนิคที่ช่วยให้สารละลายยาซึมเข้าสู่ผิวหนังโดยใช้กระแสไฟฟ้าที่มีความต่างศักย์สูงและปล่อยเป็นจังหวะบริเวณผิวหนังจากผลการทดลองพบว่าระบบทั้งสอง ช่วยในการเพิ่มประสิทธิภาพการซึมผ่านของยาคอมเพอริโดน อีกทั้งยังสามารถควบคุมปริมาณยาด้วยการใช้กระแสไฟฟ้าได้อีกด้วย

ในปี ค.ศ.2008 Fre'de'ricBounoure และคณะ [28] ได้ทำการวิจัยเกี่ยวกับอิทธิพลของการใช้กระแสไฟฟ้าช่วยในการดูดซึมยาแก้อาเจียน (Metopimazine) ผ่านผิวหนัง โดยพบว่าการใช้กระแสไฟฟ้าร่วมกับการใช้สารเคมีช่วยในการซึมผ่านของยา เป็นวิธีที่ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการดูดซึมยาผ่านผิวหนัง และสามารถช่วยลดเวลาการดูดซึมของยา ได้มากกว่าเมื่อเทียบกับการดูดซึมแบบเฉื่อย

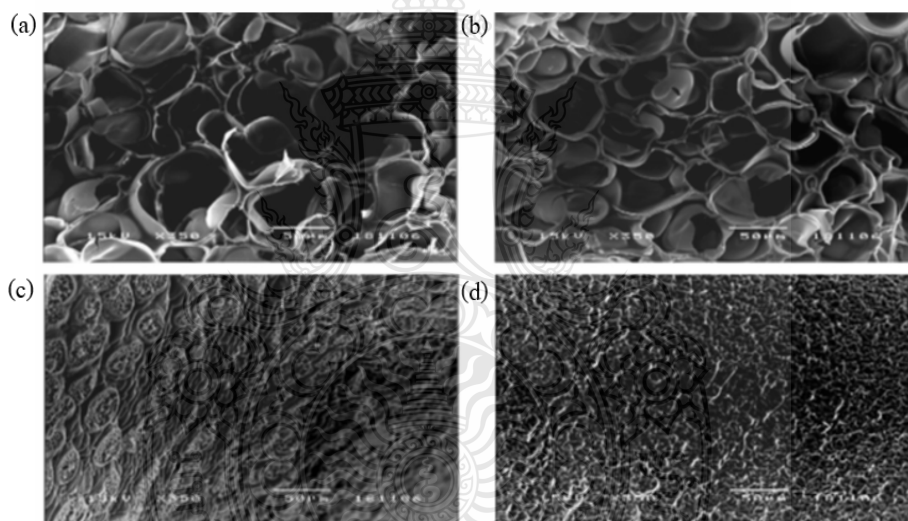


รูปที่ 2.15 ปริมาณสะสมของยาAlmotriptan ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) ที่เวลาต่างๆ (▲) ในระบบที่ไม่มีกระแสไฟฟ้าภายนอกกระตุ้น (●) ในระบบที่มีกระแสไฟฟ้าจากภายนอกกระตุ้น $0.25 \text{ mA}/\text{cm}^2$ และ (○) ในระบบที่มีกระแสไฟฟ้าจากภายนอกกระตุ้น $0.5 \text{ mA}/\text{cm}^2$ [29]

M.A. Calatayud-Pascual และคณะ [29] ได้ทำการศึกษาความเป็นไปได้ของการใช้กระแสไฟฟ้าจากภายนอกเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการดูดซึมยา Almotripten ผ่านผิวหนัง ซึ่งเป็นยาบรรเทา

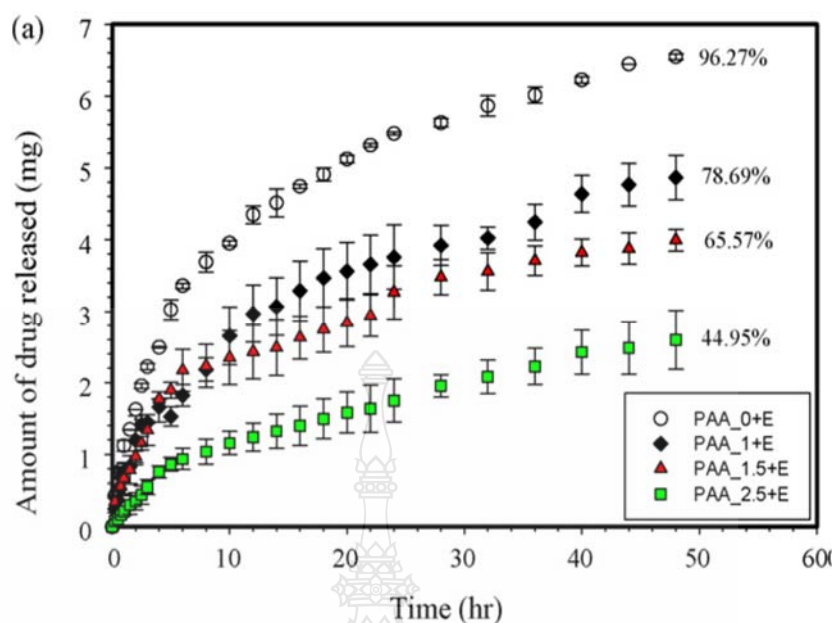
อาการปวดไมเกรน โดยทำการทดลองทั้งในระบบที่มีและไม่มีกระแสไฟฟ้ากระตุ้น ภายใต้เงื่อนไขการทดลอง ในกรณีที่ใช้ความหนาแน่นของกระแสไฟฟ้า 0.50 mA/cm^2 สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการดูดซึมของยาได้ดีที่สุด ซึ่งสามารถดูดซึมยาได้ดีว่าแบบที่ไม่มีกระแสกระตุ้นจากกระแสไฟฟ้า

ในปี ค.ศ.2008 กนกพรและคณะ [30] ได้ทำการขึ้นรูปพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (Polyvinyl alcohol) เพื่อใช้เป็นแผ่นแปะยาที่มีฤทธิ์เป็นกรด คือ กรดซัลโฟซาลิไซลิก (Sulfosalicylic acid) ซึ่งเป็นยาที่มีฤทธิ์ระงับอาการปวดและต้านการอักเสบ พบว่า เมื่อลดสัดส่วนสารเชื่อมขวางขนาดรูพรุนของไฮโดรเจลมีขนาดใหญ่ขึ้น ส่งผลให้อัตราการบวมตัวของไฮโดรเจลเพิ่มขึ้น และการใช้สนามไฟฟ้ากระตุ้นการปลดปล่อยยาส่งผลให้ปริมาณการปลดปล่อยยาและค่าสัมประสิทธิ์การแพร่เพิ่มขึ้น แต่การใช้สนามไฟฟ้ากระตุ้นการปลดปล่อยยาที่มากกว่า 0.1V จะส่งผลให้รูพรุนมีขนาดเล็กทำให้ยาปลดปล่อยออกมาได้น้อยลง



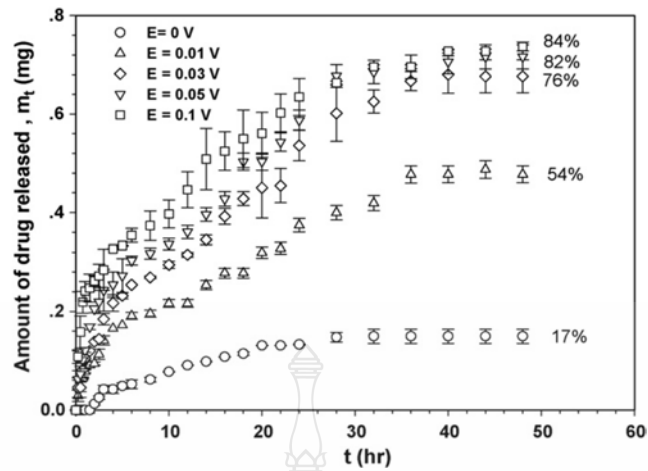
รูปที่ 2.16 ภาพถ่ายขนาดรูพรุนของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ไฮโดรเจลที่สัดส่วนการเชื่อมขวางต่างๆ (a) PVA 0; (b) PVA 0.5; (c) PVA 2.5; (d) PVA 5 [30]

ในปี ค.ศ. 2009 พิรุพาและคณะ [31] ได้ทำการขึ้นรูปพอลิอะคริลิกแอซิด (Polyacrylic acid) และพอลิไพโรล (Polypyrrole) เพื่อใช้เป็นแผ่นแปะเพื่อนำส่งยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดคือกรดซัลโฟซาลิไซลิก (Sulfosalicylic acid) และควบคุมการปลดปล่อยยาด้วยกระแสไฟฟ้าจากผลการทดลองพบว่า ปริมาณยาและอัตราการแพร่นั้นสามารถควบคุมได้ง่ายโดยปรับความต่างศักย์ไฟฟ้าเมื่อเพิ่มความต่างศักย์ไฟฟ้าจะส่งผลให้ปริมาณการปลดปล่อยยาเพิ่มขึ้น

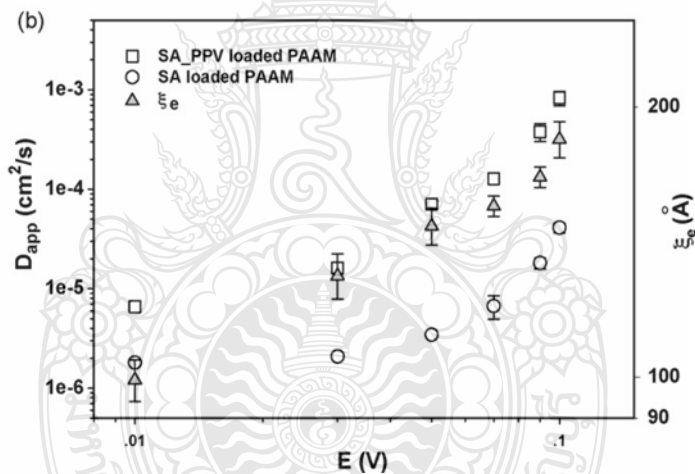


รูปที่ 2.17 ปริมาณกรดซาลิไซลิกที่ปลดปล่อยออกจากแผ่นแปะยาซาลิไซลิกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลที่สัดส่วนการเชื่อมขวางต่างๆ โดยมีการกระตุ้นจากกระแสไฟฟ้าภายนอก ($E = 1 \text{ V/mm}$) [31]

ในปีเดียวกันสุนนมาลย์และคณะ [32] ได้ทำการขึ้นรูปแผ่นแปะยาจากกรดซาลิไซลิกซึ่งทำการขึ้นรูปแผ่นแปะยาสองระบบคือ แผ่นแปะยาซาลิไซลิกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล และ แผ่นแปะยาที่เพิ่มพอลิเมอร์นำไฟฟ้าคือ แผ่นแปะยาซาลิไซลิกพอลิฟิโนลีน ไวนิลีนพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล เพื่อศึกษาผลของการปลดปล่อยยาทั้งในระบบที่มีและไม่มีกระแสไฟฟ้ากระตุ้น แผ่นแปะยาซาลิไซลิกพอลิฟิโนลีน ไวนิลีนพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล ไม่สามารถปลดปล่อยยาออกมาได้ในสามชั่วโมงแรกของการปลดปล่อยยา แต่ในกรณีที่มีกระแสไฟฟ้าภายนอกกระตุ้นนั้น แผ่นแปะยาซาลิไซลิกพอลิฟิโนลีน ไวนิลีนพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล สามารถปลดปล่อยยาได้มากที่สุดถึง 84% ในกรณีของแผ่นแปะยาซาลิไซลิกพอลิฟิโนลีน ไวนิลีนพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล มีค่าสัมประสิทธิ์การแพร่มากกว่าในกรณีของแผ่นแปะยาซาลิไซลิกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล



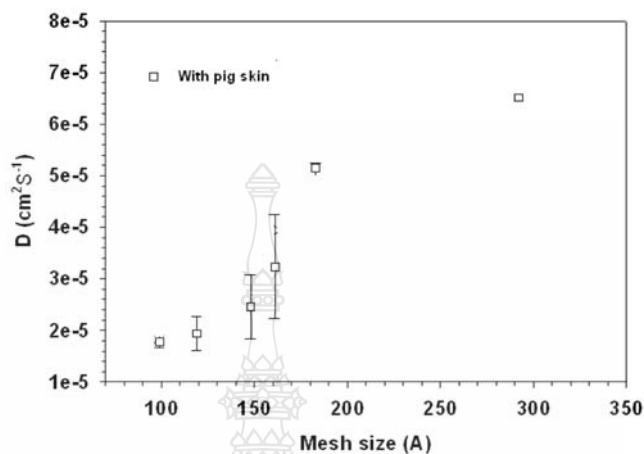
รูปที่ 2.18 ปริมาณกรดซาลิไซลิกที่ปลดปล่อยออกจากแผ่นแปะยาซาลิไซลิกพอลิฟีนิลีน ไวนิลีน พอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล ที่การกระตุ้นจากกระแสไฟฟ้าภายนอกต่างๆ [32]



รูปที่ 2.19 ค่าสัมประสิทธิ์การแพร่ของกรดซาลิไซลิก จากแผ่นแปะยาซาลิไซลิกพอลิฟีนิลีน ไวนิลีน พอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล และ แผ่นแปะยาซาลิไซลิกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล [32]

ในปี ค.ศ.2011 สุมนมลัยและคณะ [33] ได้ทำการขึ้นรูปแผ่นแปะยาอะโลอินจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลซึ่งยาอะโลอินนั้นเป็นสารสกัดจากว่านหางจระเข้ซึ่งมีฤทธิ์ในการรักษาแผลติดเชื้อ จากผลการทดลองพบว่า สัดส่วนสารเชื่อมขวางส่งผลต่อขนาดรูพรุนของไฮโดรเจล เมื่อสัดส่วนสารเชื่อมขวางลดลงส่งผลทำให้ขนาดรูพรุนของไฮโดรเจลมีขนาดใหญ่ขึ้น และการลดลงของสัดส่วนการเชื่อมขวางทำให้ไฮโดรเจลมีส่วนการบวมตัวเพิ่มขึ้นค่าสัมประสิทธิ์การแพร่และปริมาณการ

ปลดปล่อยยาสามารถควบคุมได้โดยการควบคุมขนาดรูพรุนของไฮโดรเจล ซึ่งค่าสัมประสิทธิ์การแพร่และปริมาณการปลดปล่อยยาจะเพิ่มขึ้นเมื่อขนาดรูพรุนของไฮโดรเจลเพิ่มขึ้น



รูปที่ 2.20 ค่าสัมประสิทธิ์การแพร่ของอโกลินจากอโกลินพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลที่ขนาดรูพรุนของไฮโดรเจลต่างๆ [33]

สุมนมาลย์และคณะ [34] ได้ทำการขึ้นรูปแผ่นแปะยาเบนโซอิกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล ซึ่งกรดเบนโซอิกมีสรรพคุณในการรักษาโรคผิวหนังและได้ทำการศึกษาการปลดปล่อยปล่อยยาเบนโซอิกทั้งในกรณีที่มีและไม่มีกระแสไฟฟ้าภายนอกเป็นตัวกระตุ้นจากผลการศึกษาพบว่าขนาดรูพรุนของไฮโดรเจลเพิ่มขึ้นเมื่อสัดส่วนสารเชื่อมขวางลดลงขนาดรูพรุนส่งผลต่อปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกจากไฮโดรเจลโดยในกรณีที่รูพรุนมีขนาดใหญ่พบว่าปริมาณถูกปลดปล่อยออกมาได้มากกว่าในกรณีที่รูพรุนมีขนาดเล็กและในกรณีที่มีการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าจากภายนอกส่งผลให้ขนาดรูพรุนของไฮโดรเจลเกิดการขยายตัวเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ปริมาณการปลดปล่อยยาและค่าสัมประสิทธิ์การแพร่เพิ่มขึ้น

และในปี ค.ศ.2013 สุมนมาลย์และคณะ [35] ได้ทำการขึ้นรูปแผ่นแปะยาซัลฟานิลาไมด์จากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล ซึ่งยาซัลฟานิลาไมด์นั้นมีฤทธิ์ลดอาการอักเสบสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตและขยายตัวของแบคทีเรีย จากผลการทดลองพบว่าสัดส่วนสารเชื่อมขวางมีผลต่อขนาดรูพรุนของไฮโดรเจล เมื่อสัดส่วนสารเชื่อมขวางลดลงจะส่งผลให้ขนาดรูพรุนของไฮโดรเจลมีขนาดใหญ่ขึ้น ส่งผลทำให้ปริมาณยาถูกปลดปล่อยออกมาเพิ่มมากขึ้น และในกรณีที่มีการกระตุ้นจากกระแสไฟฟ้านั้น ทำให้รูพรุนของไฮโดรเจลเกิดการขยายตัวส่งผลให้ปริมาณการปลดปล่อยยาเพิ่มขึ้น

ตารางที่ 2.1 สรุปการทบทวนวรรณกรรม/งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ผู้วิจัย	ยา	ใช้ในการรักษาอาการ
A.Jadoulและ V.Preat [27]	คอมเพอริโดน	คลื่นไส้อาเจียน
Fre'de'ricBounoure และคณะ [28]	Metopimazine	คลื่นไส้อาเจียน
M.A. Calatayud-Pascual และคณะ [29]	Almotripten	ปวดไมเกรน
กนกพรและคณะ [30]	กรดซัลโฟซาลิไซลิก	ระงับอาการปวด ด้านการ อักเสบ
พิรุพาและคณะ [31]	กรดซัลโฟซาลิไซลิก	ระงับอาการปวด ด้านการ อักเสบ
สุนนมาลย์และคณะ [32]	กรดซาลิไซลิก	ลดการอักเสบของตัว
สุนนมาลย์และคณะ [33]	อโลอิน	รักษาแผลติดเชื้อ
สุนนมาลย์และคณะ [34]	กรดเบนโซอิก	โรคผิวหนัง
สุนนมาลย์และคณะ [35]	ซัลฟานิลาไมด์	ลดอาการอักเสบ



บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

3.1 วิธีการดำเนินการวิจัย

เพื่อศึกษาการขึ้นรูปพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลสำหรับเป็นแผ่นแปะยาสำหรับ
ลูกสุกร พอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลที่สัดส่วนการเชื่อมขวางต่างๆ ถูกขึ้นรูป เพื่อทำการศึกษาสมบัติ
ทางกายภาพ สมบัติทางเคมี และพฤติกรรมกรรมการปลดปล่อยยาภายใต้การกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า
ดังแสดงวิธีการดำเนินการวิจัยได้ดังนี้

3.1.1 วัสดุอุปกรณ์และสารเคมีที่ใช้

3.1.1.1. บีกเกอร์

3.1.1.2. แท่งแก้วกวนสาร

3.1.1.3. จานเพาะเชื้อ

3.1.1.4. ขวดสีชาขนาด 5 mL

3.1.1.5. ช้อนตักสาร

3.1.1.6. ขวดปริมาตร

3.1.1.7. Modified Franz diffusion cell

3.1.1.8. Magnetic Stirrer และ Magnetic bar

สารเคมีที่ใช้ในงานวิจัยนี้แสดงในตารางที่ 3.1

ตารางที่ 3.1 สารเคมีที่ใช้ในงานวิจัย

สารเคมี	เกรด	บริษัท	หน้าที่
1. Phosphoric acid	AR	Jinhuada	ยาต้นแบบ
2. Meta-Phosphoric acid	AR	Panreac	ยาต้นแบบ
3. Lactic acid	AR	Ajax Finechem	ยาต้นแบบ
4. Benzoic acid	AR	Fluka	ยาต้นแบบ
5. Glacial acetic acid	AR	MallinckrodtChemicals	ใช้ในการเตรียม สารละลาย บัฟเฟอร์

ตารางที่ 3.1 สารเคมีที่ใช้ในงานวิจัย (ต่อ)

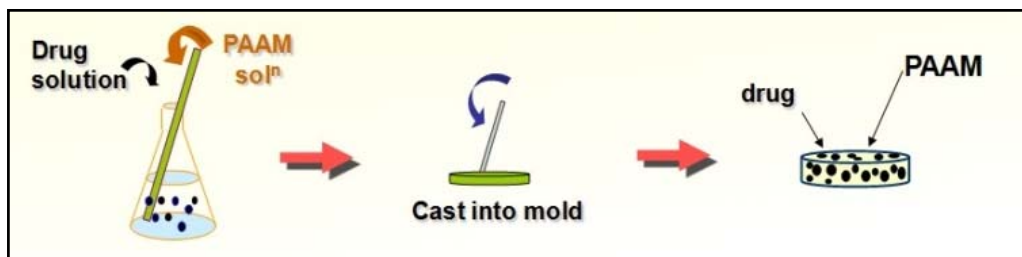
สารเคมี	เกรด	บริษัท	หน้าที่
6. Acrylamide, AAM	AR	Fluka	มอนอเมอร์
7. N,N'-methylenebisacrylamide, N,N'MBA	AR	Fluka	สารเชื่อมขวาง
8. Tetramethylenediamine, TEMED	AR	Fisher Scientific	ตัวเริ่มปฏิกิริยา
9. Ammonium peroxodisulfate	AR	Fluka	ตัวเร่งปฏิกิริยา
10. Sodium acetate	AR	Ajax Chemicals	ใช้ในการเตรียม สารละลาย บัฟเฟอร์
11. Dimethylsulfoxide (DMSO)	AR	Merck	ตัวทำละลาย

3.1.2 การขึ้นรูปแผ่นแปะยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดจากพอลิอะคริลาไมด์

ทำการสังเคราะห์และบรรจุด้วยยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดพร้อมทั้งเชื่อมขวางพอลิอะคริลาไมด์ผ่านขบวนการ Free radical polymerization โดยนำอะคริลาไมด์มอนอเมอร์ (AAM), Ammonium peroxodisulfate เป็นตัวเริ่มต้นปฏิกิริยา, Tetramethylenediamine (TEMED) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา และ N, N'Methylenebisacrylamide (MBA) เป็นสารเชื่อมขวาง ผสมกับสารละลายยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดดังต่อไปนี้ กรดเมตาฟอสฟอริก กรดฟอสฟอริก กรดแลคติก และ กรดเบนโซอิก แสดงรายละเอียดของยาในตารางที่ 3.2 โดยยาเหล่านี้เป็นยาที่สัตวแพทย์เลือกใช้ในการรักษาโรคท้องร่วงในลูกสุกร ซึ่งเป็นโรคที่พบบ่อยในการเลี้ยงสุกร และเป็นสาเหตุหลักในการเสียชีวิตของลูกสุกรในระยะเริ่มต้น โดยขึ้นรูปจากสัดส่วนต่างๆ ดังตารางที่ 3.3

ตารางที่ 3.2 ยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดที่ใช้ในงานวิจัย

ยาที่มีฤทธิ์เป็นกรด	สูตรโมเลกุล	น้ำหนักโมเลกุล g/mol	ขนาดของยา Å	ค่าคงที่การแตก ตัวของกรด
1. Meta-Phosphoric acid	HPO ₃	79.97	4.000	1.25x10 ⁻²
2. Phosphoric acid	H ₃ PO ₄	97.99	4.071	7.5x10 ⁻³
3. Lactic acid	C ₃ H ₆ O ₃	90.08	5.196	1.4x10 ⁻⁴
4. Benzoic acid	C ₆ H ₅ COOH	122.12	5.858	6.6x10 ⁻⁵



รูปที่ 3.1 ขั้นตอนการเตรียมแผ่นแปะยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล

ตารางที่ 3.3 ปริมาณสารเคมีที่ใช้ในการเตรียมแผ่นแปะยาพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล ที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ

ตัวอย่าง	สารเคมี มอนอเมอร์ (AAM) g	สารเชื่อม ขวาง (MBA) g	ตัวเร่งปฏิกิริยา (TEMED) μL	ตัวริเริ่มปฏิกิริยา Ammoniumperoxo Disulfate (g)	สัดส่วนการ เชื่อมขวาง (g MBA/ g AAM)
PAAM 01	2.32	0.004	20	0.01	0.01
PAAM 02	2.32	0.023	20	0.01	0.05
PAAM 03	2.32	0.046	20	0.01	0.10
PAAM 04	2.32	0.161	20	0.01	0.35

3.1.3 การทดสอบและวิเคราะห์คุณสมบัติของไฮโดรเจล

ศึกษาสมบัติต่างๆ ของพอลิอะคริลาไมด์ที่เตรียมได้ ดังต่อไปนี้ อัตราการบวมตัวและขนาดรูพรุนของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล จากสัดส่วนการเชื่อมขวางต่างๆ ตรวจสอบลักษณะพื้นฐานของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล วิเคราะห์หาพันธะเคมีระหว่างพอลิอะคริลาไมด์และยาที่มีฤทธิ์เป็นกรด ตรวจสอบค่าการดูดกลืนแสงของแผ่นแปะยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล ตรวจสอบปริมาณยาที่แท้จริงที่อยู่ในแผ่นแปะยา และ ทดลองปลดปล่อยยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดที่เตรียมได้มาทดลองใช้กับสภาวะเลียนแบบผิวหนังสุกร

3.1.3.1 การหาอัตราการบวมตัว (Degree of swelling)

เป็นการวัดความสามารถในการดูดซับน้ำของแผ่นไฮโดรเจลที่สังเคราะห์ขึ้นโดยทำการทดลองที่อุณหภูมิ 37.0 ± 1.0 °C ซึ่งเท่ากับอุณหภูมิของร่างกาย โดยแช่ชิ้นงานไว้ในน้ำเป็นเวลา

5 วัน แล้วชั่งน้ำหนักเพื่อหา ปริมาณน้ำที่สมดุล (Equilibrium water content, EWC) ส่วนการหาค่า อัตราการบวมตัว (Degree of swelling) ดังสมการที่ 3.1

$$\text{Degree of swelling (\%)} = \frac{M - M_d}{M_d} \times 100 \quad (3.1)$$

โดยที่ M = น้ำหนักของไฮโดรเจลที่บวมน้ำ (g)

M_d = น้ำหนักของไฮโดรเจลที่แห้ง (g)

3.1.3.2 การวิเคราะห์คุณสมบัติทางกายภาพของแผ่นแปะยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดจาก พอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล

ขนาดของรูพรุนของไฮโดรเจลถูกคำนวณจากสมการ 3.2

$$\xi = v_{2,s}^{-\frac{1}{3}} \left[C_n \left(\frac{2M_c}{M_r} \right) \right]^{1/2} l \quad (3.2)$$

โดยที่ ξ = ขนาดรูพรุนของไฮโดรเจล (Å)

M_c = น้ำหนักโมเลกุลระหว่างสายโซ่ที่ถูกเชื่อมขวาง (g/mol)

M_r = น้ำหนักโมเลกุลของโมโนเมอร์ (g/mol)

C_n = Flory characteristic ratio ของพอลิอะคริลาไมด์ (8.8) [32]

$v_{2,s}$ = สัดส่วนโดยปริมาตรของพอลิเมอร์ในสภาวะบวมน้ำ

l = ความยาวพันธะระหว่างคาร์บอน-คาร์บอน (1.54 Å) [32]

น้ำหนักโมเลกุลระหว่างสายโซ่โดยคำนวณจากสมการที่ 3.3

$$\frac{1}{M_c} = \frac{2}{M_n} - \frac{v}{\bar{V}_1} \left[\ln(1 - v_{2,s}) + v_{2,s} + \chi_1 v_{2,s}^2 \right] \quad (3.3)$$

$$v_{2,r} \left(\left(\frac{v_{2,s}}{v_{2,r}} \right)^{1/3} - \frac{1}{2} \left(\frac{v_{2,s}}{v_{2,r}} \right) \right)$$

M_n = น้ำหนักโมเลกุลของพอลิเมอร์ก่อนเกิดปฏิกิริยาเชื่อมขวาง หาไว้

แล้ว (36,400 g/mol) [32]

\bar{v} = ปริมาตรจำเพาะของไฮโดรเจล (0.741 mL/g) [32]

\bar{v}_1 = ปริมาตรด้วยโมลของน้ำ (18.1 mL/mol) [32]

$v_{2,r}$ = อัตราส่วนของพอลิเมอร์ต่อปริมาตรก่อนทดสอบการบวม

$v_{2,s}$ = อัตราส่วนของพอลิเมอร์ต่อปริมาตรในขณะที่พอลิเมอร์บวม

χ = Interaction parameter of PAAM-water, (0.48) [32]

3.1.3.3 ตรวจสอบลักษณะพื้นฐานของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล

ทำการตรวจสอบลักษณะทางกายภาพของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล โดยพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล ถูกนำไปแช่ในสารละลายบัฟเฟอร์ทั้งในระบบที่มีและไม่มีแรงกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าภายนอก เป็นเวลา 1 วัน จากนั้นถูกทำให้แห้งจนบวมตัวด้วยการระเหยน้ำออกด้วยเครื่อง Freeze dry และ นำพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลที่แห้งแล้วไปถ่ายภาพลักษณะพื้นฐานภายในเพื่อศึกษาผลของอัตราการเชื่อมขวางต่อขนาดรูพรุนและลักษณะรูพรุนของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด

3.1.3.4 การวิเคราะห์โครงสร้างของแผ่นแปะยาพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล

วิเคราะห์หาพันธะเคมีระหว่างพอลิอะคริลาไมด์และยาที่มีฤทธิ์เป็นกรด ด้วยเครื่อง FT-IR (Fourier Transform Infrared spectrophotometer) โดยใช้โหมดการทำงานแบบ ATR-FTIR ซึ่งเป็นโหมดการทำงานสำหรับชิ้นงานที่เป็นฟิล์มหรือเจล

3.1.3.5 ตรวจสอบค่าการดูดกลืนแสงของแผ่นแปะยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล

เพื่อตรวจสอบว่ายานในแผ่นแปะยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดจากพอลิอะคริลาไมด์ที่ขึ้นรูปได้นั้นมีตัวยายอยู่จริง จึงได้ทำการเปรียบเทียบค่าการดูดกลืนแสงระหว่าง สารละลายยาที่มีฤทธิ์เป็นกรด และแผ่นแปะยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล จากยาทั้ง 4 ชนิด ที่ขึ้นรูปได้ ด้วยเครื่อง UV-Visible spectroscopy

3.1.3.6 ตรวจสอบปริมาณยาที่แท้จริงที่อยู่ในแผ่นแปะยา

เพื่อตรวจสอบปริมาณยาที่แท้จริง แผ่นแปะยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดทั้ง 4 ชนิด ถูกนำไปอบให้แห้งที่อุณหภูมิ 120 °C เป็นเวลา 2 ชั่วโมง บดแผ่นแปะยาที่แห้งแล้วและนำไปละลายใน DMSO ปริมาตร 10 mL หลังจากนั้นนำสารละลายที่ได้ไปวัดค่าการดูดกลืนแสง ด้วยเครื่อง UV-Visible spectroscopy

3.1.3.7 ทดลองปลดปล่อยยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดที่เตรียมได้มาทดลองใช้กับสภาวะเลียนแบบผิวหนังสุกร

นำแผ่นแปะยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดทั้ง 4 ชนิด มาทำการทดลองการปลดปล่อยยาผ่านผิวหนังที่ตายแล้ว โดยจะทำการปลดปล่อยยาที่อุณหภูมิ 32 °C และ ความเป็นกรดต่าง (pH) = 5.5 เป็นเวลา 48 ชั่วโมง ทำการทดลองทั้งในระบบที่มีและไม่มีกระแสจุนจากแรงดันไฟฟ้าภายนอก

3.1.4 การทดสอบการปลดปล่อยยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล

3.1.4.1 การเตรียมสารละลายบัฟเฟอร์

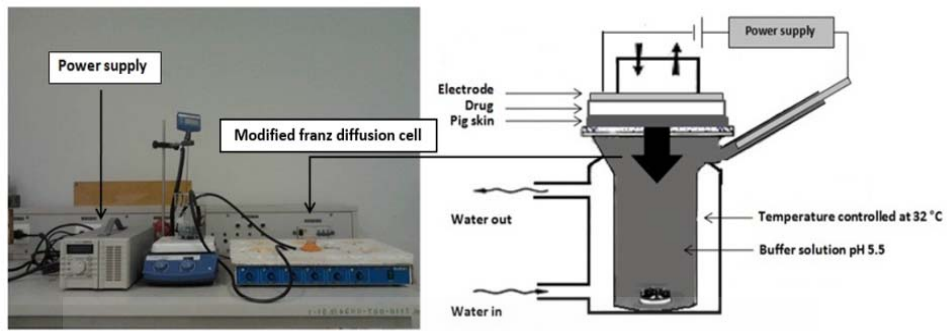
เตรียมสารละลายบัฟเฟอร์ที่มีความเป็นกรดต่าง 5.5 ซึ่งมีสภาวะใกล้เคียงกับผิวหนังสุกร โดยนำโซเดียมอะซิเตท 75 g ผสมกับกรดอะซิติก 7.5 mL หลังจากนั้นเติมน้ำกลั่นให้ได้ปริมาตร 500 mL แล้วใช้แท่งแม่เหล็กคนอย่างสม่ำเสมอเป็นเวลา 15 นาที จะได้สารละลายบัฟเฟอร์ที่มีค่าความเป็นกรดต่าง 5.5

3.1.4.2 การเตรียมหนังสุกรที่ตายแล้ว

เตรียมหนังสุกรโดยใช้หนังสุกรบริเวณหน้าท้อง ควบคุมความหนาให้อยู่ประมาณ 1-1.5 mm นำหนังสุกรมาลอกเซลล์ไขมันและขนออก ทำความสะอาดหนังสุกรที่เตรียมได้ด้วยน้ำเกลือ หลังจากนั้นห่อหนังสุกรด้วยอลูมิเนียมฟอยล์ และนำไปเก็บไว้ในช่องแช่แข็งที่อุณหภูมิ 0 °C

3.1.4.3 การทดสอบแผ่นแปะยาที่มีฤทธิ์เป็นกรด

นำแผ่นแปะยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดที่เตรียมได้มาทดลองใช้กับสภาวะเลียนแบบผิวหนังสุกร โดยใช้หนังสุกรที่ตายแล้ว ทั้งในระบบที่มีและไม่มีแรงดันไฟฟ้าภายนอกเป็นตัวกระตุ้น ทำการทดลองที่อุณหภูมิ 32 °C และความเป็นกรดต่าง 5.5 ทำการทดลองการปลดปล่อยยาโดยใช้ Modified franz diffusion cell ที่สร้างขึ้นเอง หนังสุกรและแผ่นแปะยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดจะถูกนำไปวางบนสารละลายบัฟเฟอร์ โดยที่สารละลายบัฟเฟอร์นั้นจะบรรจุอยู่ใน Modified franz diffusion cell ดังรูปที่ 3.3 โดยจะทำการทดสอบการปลดปล่อยยา เป็นเวลา 48 ชั่วโมง ทำการทดลองทั้งในระบบที่ไม่มีกระแสจุนด้วยแรงดันไฟฟ้าภายนอก และมีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้าภายนอกที่แรงดันไฟฟ้า 0.1 V, 0.3 V และ 0.5 V โดยคำนวณหาปริมาณยาที่สามารถนำส่งผ่านผิวหนังสุกรได้ ด้วยการใช้หลักการคำนวณหาความเข้มข้นของสารด้วยเทคนิค UV-Visible spectroscopy



รูปที่ 3.2 การทดสอบแผ่นแปะยาโดยใช้ Modified franz diffusion cell



3.2. แผนการดำเนินงานวิจัย

ตารางที่ 3.4 แผนการดำเนินงานวิจัย

การดำเนินงานวิจัย	ระยะเวลา (เดือนเมษายน 57-เดือนเมษายน 58)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1.การเตรียมวัสดุ / สารเคมี / อุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัยและค้นคว้างานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	←→											
2.จึ้นรูปแผ่นแปะยาซึ่งจึ้นรูปจากไฮโดรเจล		←→										
3.การทดสอบสมบัติวัสดุผสมที่เตรียมได้ เช่น SEM, FTIR, คุณสมบัติการแพร่ออกของยา ฯลฯ		←→										
4.ทดลองนำเอาแผ่นแปะยาที่เตรียมได้มาทดลองปลดปล่อยยามาทดสอบประสิทธิภาพการเป็นแผ่นแปะกับสภาวะเทียบเท่าผิวหนังมนุษย์					←→							
5.วิเคราะห์ข้อมูลและสรุปผลการวิจัย										←→		
6.รายงานความก้าวหน้า										←→		
7.เสนอผลงานวิชาการ										←→		
8. สรุปผลและเขียนรายงานผลการวิจัย											←→	

Act ↔ Plan ←--→

บทที่ 4

ผลการทดลองและการวิเคราะห์

จากการศึกษากระบวนการนำส่งยาผ่านแผ่นแปะยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดจากพอลิอะคริลาไมด์ในระบบที่มีและไม่มีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก โดยอาศัยหลักการแพร่ของสารออกจากวัสดุที่มีความเข้มข้นจากมากไปหาน้อย และแรงดันทางไฟฟ้าในการผลักดันยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดออกจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล เพื่อศึกษาผลของสัดส่วนการเชื่อมขวาง ขนาดโมเลกุลของยา ความแรงของยาที่มีฤทธิ์เป็นกรด และแรงดันไฟฟ้าต่อพฤติกรรมและปริมาณการปลดปล่อยยาของแผ่นแปะยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลได้ผลดำเนินการดังนี้

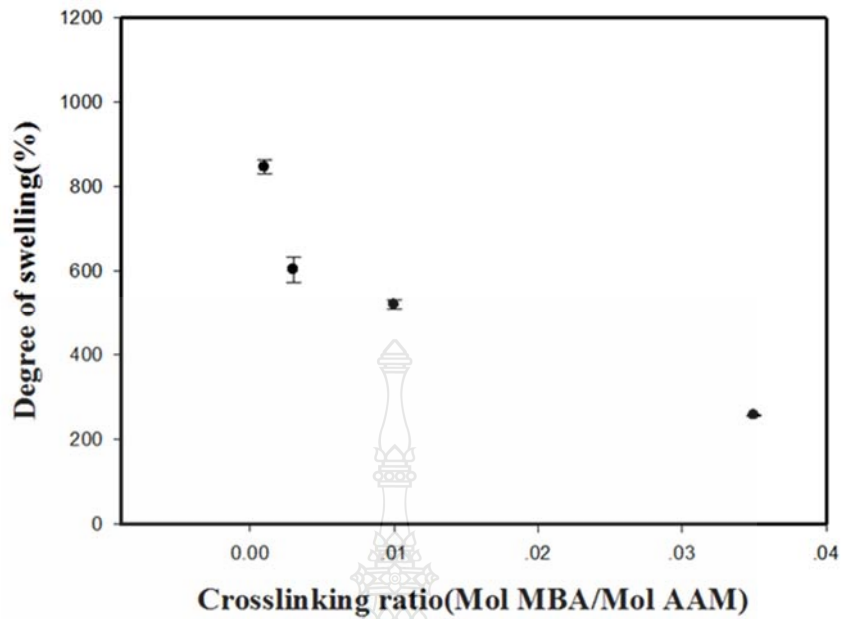
4.1 ผลการศึกษาคุณสมบัติของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล

4.1.1 อัตราการบวมตัว (Swelling ratio)

เพื่อศึกษาพฤติกรรมการบวมตัวและขนาดรูพรุนของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล ที่สังเคราะห์ได้จากสัดส่วนการเชื่อมขวางต่างๆ พอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลขนาด 5×5 mm ถูกแช่น้ำที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 5 วัน นำน้ำหนักที่ได้ไปคำนวณในสมการที่ 3.1

อัตราการบวมตัวของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลจากการทดลองมีดังนี้ สัดส่วนการเชื่อมขวาง 0.001 mol (PAAM01) บวมตัวได้ 846% สัดส่วนการเชื่อมขวาง 0.005 mol (PAAM02) บวมตัวได้ 629% สัดส่วนการเชื่อมขวาง 0.01 mol (PAAM03) บวมตัวได้ 521% และที่สัดส่วนการเชื่อมขวาง 0.035 mol (PAAM04) บวมตัวได้ 272% ดังแสดงในรูปที่ 4.1

จะเห็นได้ว่าสัดส่วนของการเชื่อมขวางมีผลต่ออัตราการบวมตัวของไฮโดรเจล โดยพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลที่มีสัดส่วนการเชื่อมขวางต่ำ จะบวมตัวได้มาก และอัตราการบวมตัวของไฮโดรเจลจะลดลงเมื่อสัดส่วนการเชื่อมขวางเพิ่มขึ้น เนื่องจากเมื่อเพิ่มสัดส่วนการเชื่อมขวาง สายโซ่ระหว่างโมเลกุลจะสั้นลงทำให้อัตราการขยายตัวเมื่อน้ำถูกดูดซับเข้าไปน้อยลง ทั้งนี้เนื่องจากเมื่อเพิ่มสัดส่วนการเชื่อมขวางของสายโซ่ระหว่างโมเลกุลสั้นลง ทำให้อัตราการขยายตัวเมื่อน้ำถูกดูดซับเข้าไปน้อยลงด้วย



รูปที่ 4.1 อัตราการบวมตัวของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลที่อัตราการเชื่อมโยงต่างๆ

4.1.2 ขนาดของรูพรุนของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล

ขนาดของรูพรุนของไฮโดรเจลเป็นปัจจัยหลักในการควบคุมการแพร่ออกมาของยาจากไฮโดรเจล ขนาดของรูพรุนของไฮโดรเจลสามารถวิเคราะห์และคำนวณด้วยวิธีของ Peppas และ Barr-Howell ดังแสดงในสมการ (3.2) [32]

ตารางที่ 4.1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างสัดส่วนการเชื่อมขวางและขนาดของรูพรุนของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลโดยสัดส่วนการบวมตัวของไฮโดรเจลจะเพิ่มขึ้น เมื่อสัดส่วนการเชื่อมขวางลดลง เนื่องจากเมื่อสัดส่วนการเชื่อมขวางลดลง ทำให้ความยาวของสายโซ่เพิ่มมากขึ้น ทำให้ขนาดรูพรุนมีขนาดใหญ่ขึ้น

ตารางที่ 4.1 ขนาดรูพรุนของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ

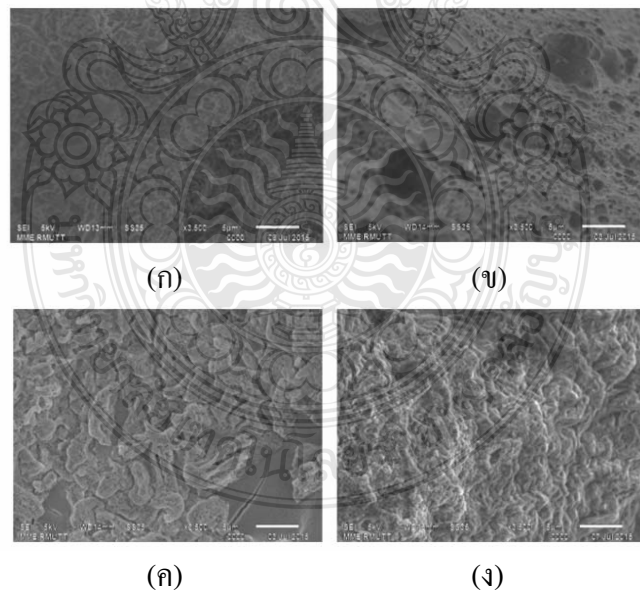
ตัวอย่างที่	อัตราการเชื่อมขวาง (mol)	ขนาดรูพรุน (Å)
PAAM01	0.001	294
PAAM02	0.005	281
PAAM03	0.010	173
PAAM04	0.035	127

4.2 วิเคราะห์โครงสร้างของแผ่นแปะยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล

4.2.1 ผลการวิเคราะห์คุณสมบัติทางกายภาพของแผ่นแปะยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล

ลักษณะทางกายภาพของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล ถูกตรวจสอบโดยนำพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล ไปแช่ในสารละลายบัฟเฟอร์ทั้งในระบบที่มีและไม่มีกระแสจุนจากแรงดันไฟฟ้าภายนอกเป็นเวลา 1 วัน จากนั้นถูกทำให้แห้งจนบวมตัวด้วยการระเหิดเอาน้ำออกด้วยเครื่อง Freeze dry และนำพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลที่แห้งแล้วไปถ่ายภาพลักษณะสัณฐานภายในเพื่อศึกษาผลของอัตราการเชื่อมขวางต่อขนาดรูพรุนของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด ดังแสดงในรูปที่ 4.2-4.5

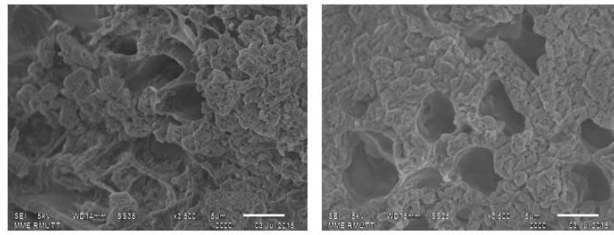
จากการทดลองพบว่าอัตราการเชื่อมขวางมีผลต่อขนาดของรูพรุนของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล โดยในกรณีที่สัดส่วนการเชื่อมขวางต่ำจะทำให้รูพรุนมีขนาดใหญ่กว่าในกรณีที่สัดส่วนการเชื่อมขวางสูง และเมื่อมีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ที่แรงดันไฟฟ้า 0.1 V พบว่ารูพรุนของไฮโดรเจลมีขนาดใหญ่กว่าในกรณีที่ไม่มีการกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าภายนอก แต่เมื่อเพิ่มแรงดันไฟฟ้าเป็น 0.3 V และ 0.5 V พบการหดตัวของรูพรุนทำให้รูพรุนมีขนาดเล็กลง



รูปที่ 4.2 ภาพถ่าย SEM ของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล จากสัดส่วนสารเชื่อมขวาง 0.001 mol

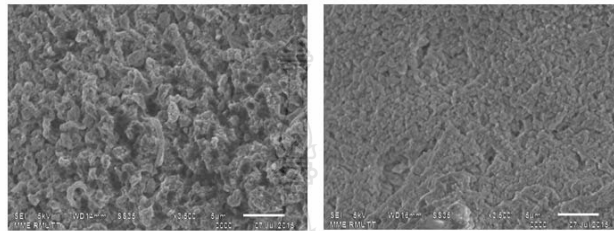
(PAAM01) (ก) ไม่มีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า (ข) มีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า 0.1 V

(ค) มีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า 0.3 V (ง) มีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า 0.5 V



(ก)

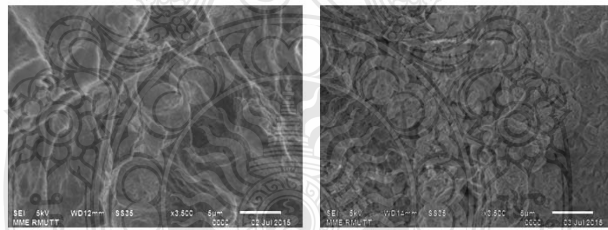
(ข)



(ค)

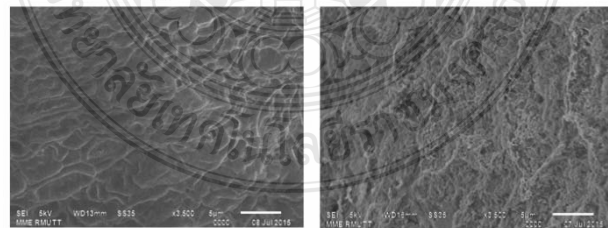
(ง)

รูปที่ 4.3 ภาพถ่าย SEM ของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล จากตัดส่วนสารเชื่อมขวาง 0.005 mol (PAAM02) (ก) ไม่มีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า (ข) มีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า 0.1 V (ค) มีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า 0.3 V (ง) มีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า 0.5 V



(ก)

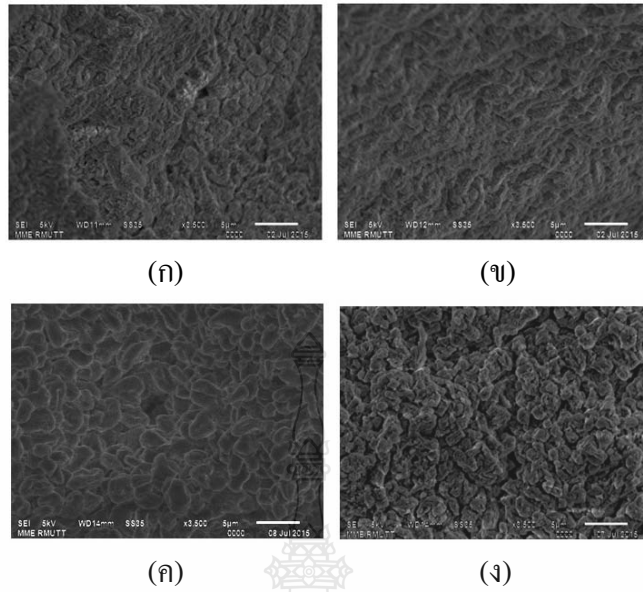
(ข)



(ค)

(ง)

รูปที่ 4.4 ภาพถ่าย SEM ของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล จากตัดส่วนสารเชื่อมขวาง 0.010 mol (PAAM03) (ก) ไม่มีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า (ข) มีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า 0.1 V (ค) มีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า 0.3 V (ง) มีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า 0.5 V



รูปที่ 4.5 ภาพถ่าย SEM ของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล จากสัดส่วนสารเชื่อมขวาง 0.035 mol (PAAM04) (ก) ไม่มีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า (ข) มีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า 0.1 V (ค) มีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า 0.3 V (ง) มีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า 0.5 V

และได้ทำการวัดขนาดรูพรุนของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล โดยการใช้โปรแกรม ImageJ ขนาดรูพรุนของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลจากสัดส่วนการเชื่อมขวางต่างๆ แสดงในตารางที่ 4.2 ผลจากการวัดขนาดรูพรุนของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลจากสัดส่วนการเชื่อมขวางๆ ต่างๆ พบว่า ที่สัดส่วนการเชื่อมขวาง 0.001 mol (PAAM01) และ 0.005 mol (PAAM02) ขนาดรูพรุนจะใหญ่ขึ้น เมื่อมีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า 0.1 V แต่เมื่อเพิ่มแรงดันไฟฟ้าเป็น 0.3 V และ 0.5 V พบว่าเกิดการหดตัวของรูพรุน

ในกรณีของสัดส่วนการเชื่อมขวาง 0.010 mol (PAAM03) พบว่ารูพรุนมีขนาดใหญ่เมื่อไม่มีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า แต่เมื่อมีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า รูพรุนเกิดการหดตัวอย่างชัดเจน และในกรณีของสัดส่วนการเชื่อมขวาง 0.035 mol (PAAM04) พบว่า เมื่อมีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้าขนาดรูพรุนไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงมากนัก

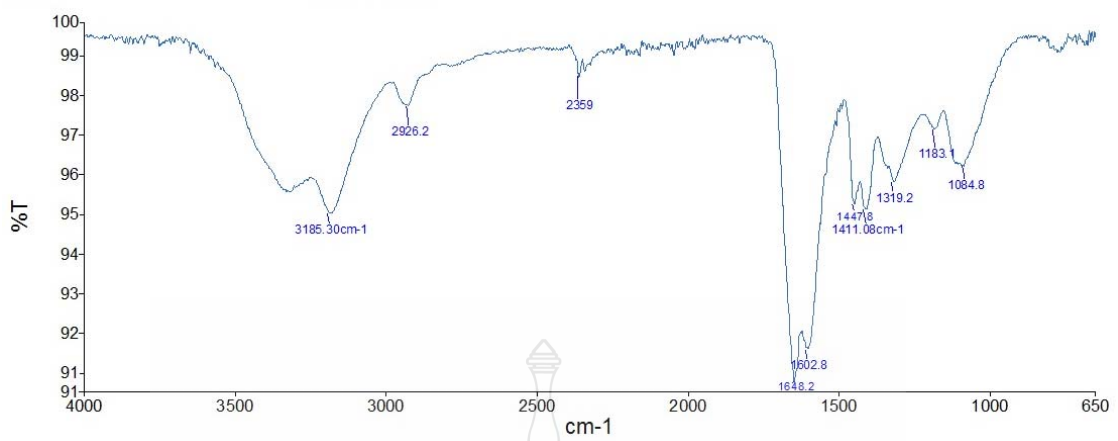
ตารางที่ 4.2 ขนาดรูพรุนของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลที่สัดส่วนการเชื่อมขวาง และ แรงดันไฟฟ้า
ต่างๆ

ตัวอย่างที่	สัดส่วนการ เชื่อมขวาง (g MBA / g AAM)	ขนาดรูพรุน (μm) ที่ แรงดันไฟฟ้า 0 V	ขนาดรูพรุน (μm) ที่ แรงดันไฟฟ้า 0.1 V	ขนาดรูพรุน (μm) ที่ แรงดันไฟฟ้า 0.3 V	ขนาดรูพรุน (μm) ที่ แรงดันไฟฟ้า 0.5 V
PAAM01	0.001	56.50 \pm 26.37	103.94 \pm 44.69	12.99 \pm 3.61	7.56 \pm 2.41
PAAM02	0.005	52.65 \pm 15.63	83.15 \pm 19.21	25.07 \pm 5.06	8.33 \pm 2.86
PAAM03	0.010	123.81 \pm 40.94	24.26 \pm 4.71	23.40 \pm 6.59	10.24 \pm 4.69
PAAM04	0.035	23.90 \pm 13.41	18.31 \pm 7.32	29.81 \pm 19.56	20.87 \pm 12.09

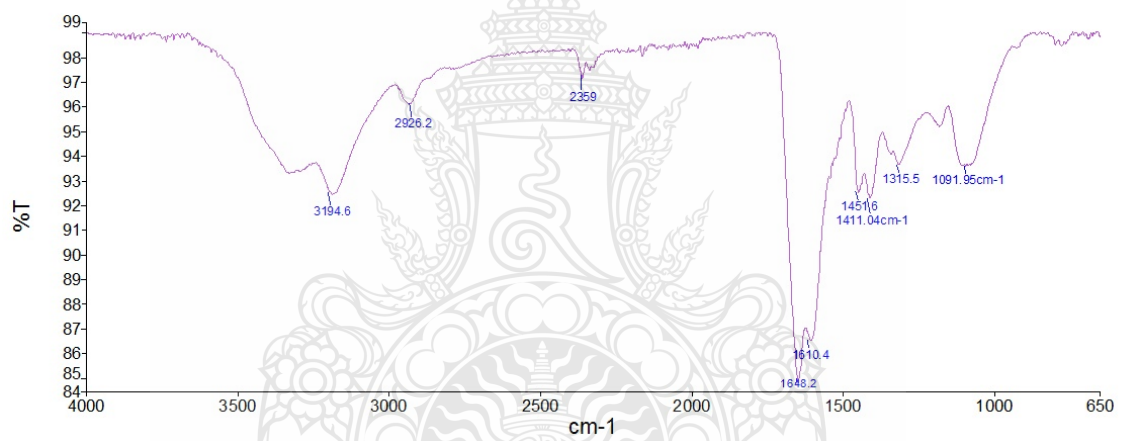
4.2.2 ผลการวิเคราะห์ปฏิกิริยาระหว่างแผ่นแปะยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดและพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล

การทดสอบการทำปฏิกิริยาระหว่างยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดและพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล โดยสามารถทำการทดสอบได้ด้วยเครื่อง FT-IR spectroscopy เพื่อทดสอบหมู่ฟังก์ชันที่เปลี่ยนไปเมื่อมีการบรรจุตัวยามีฤทธิ์เป็นกรดลงในพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล โดยผลที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง FT-IR spectroscopy แสดงในรูปที่ 4.6-4.10

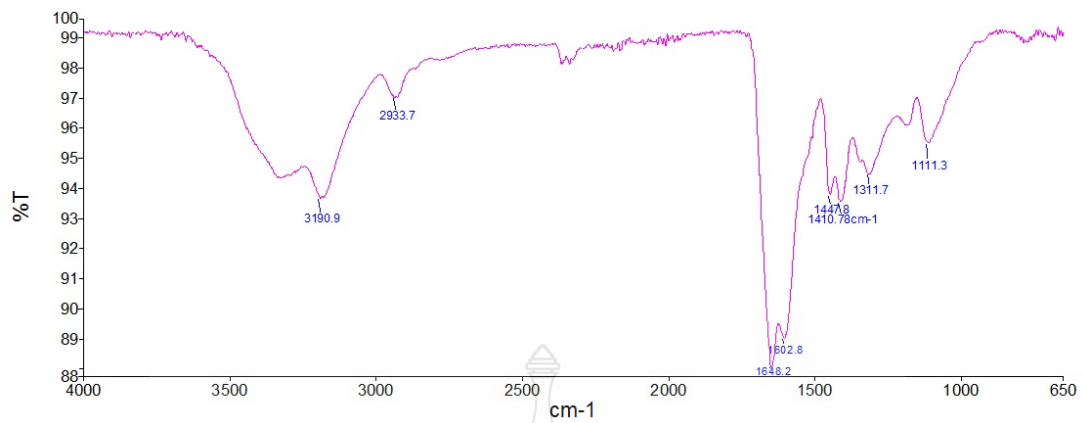
จากการวิเคราะห์พบว่าเมื่อมีการบรรจุยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดลงในพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล พบว่ามีการเปลี่ยนแปลง กรดเมตาฟอสฟอริกจาก 3185.30 cm^{-1} เป็น 3194.60 cm^{-1} กรดฟอสฟอริกจาก 3185.30 cm^{-1} เป็น 3190.60 cm^{-1} กรดแลคติกจาก 3185.30 cm^{-1} เป็น 3179.50 cm^{-1} และกรดเบนโซอิกจาก 3185.30 cm^{-1} เป็น 3187.00 cm^{-1} โดยพิกเกิดขึ้นใหม่ที่ช่วง $3500\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$ ซึ่งเป็นพันธะไฮโดรเจน (H-bond) สรุปได้ว่าตัวยามีพันธะทุติยภูมิต่อกัน



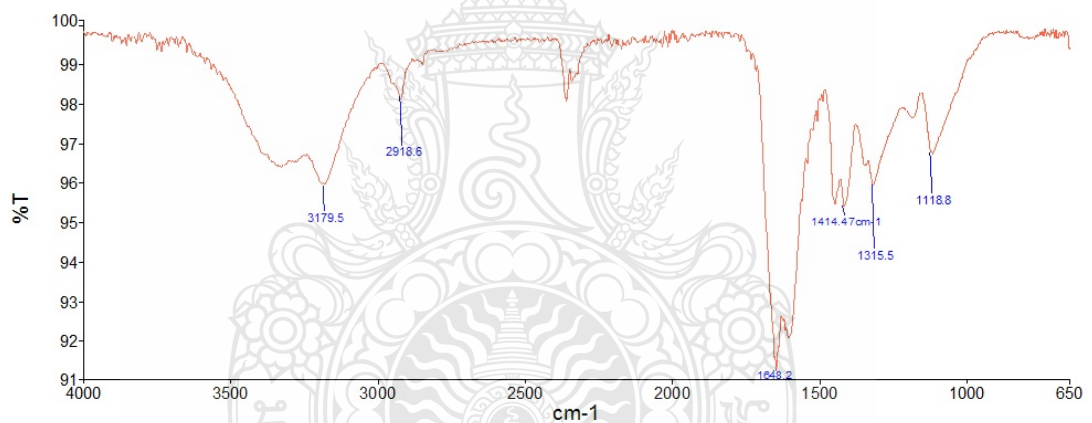
รูปที่ 4.6 ผลการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง FT-IR spectroscopy จากพอลิเอทิลีน



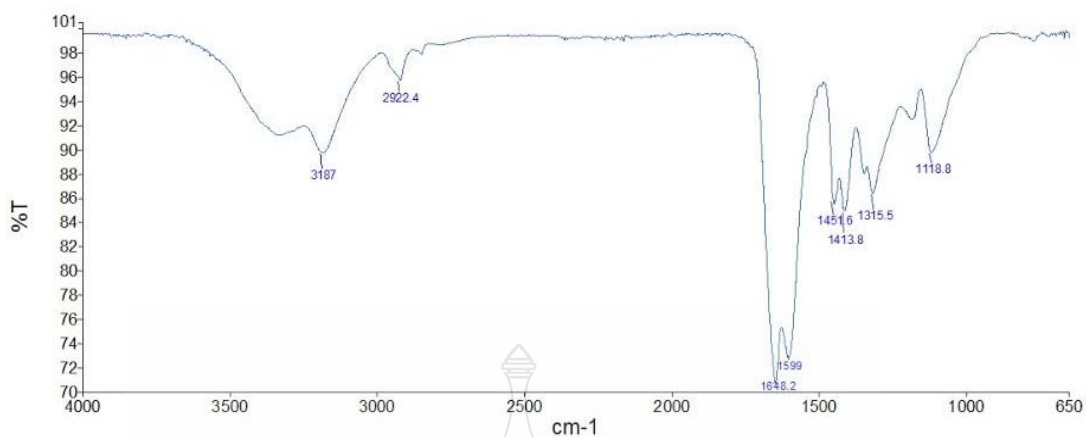
รูปที่ 4.7 ผลการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง FT-IR spectroscopy จากแผ่นอะคริลิกพอลิเอทิลีน



รูปที่ 4.8 ผลการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง FT-IR spectroscopy จากแผ่นปะยาฟอสฟอริกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล



รูปที่ 4.9 ผลการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง FT-IR spectroscopy จากแผ่นปะยาแลคติกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล

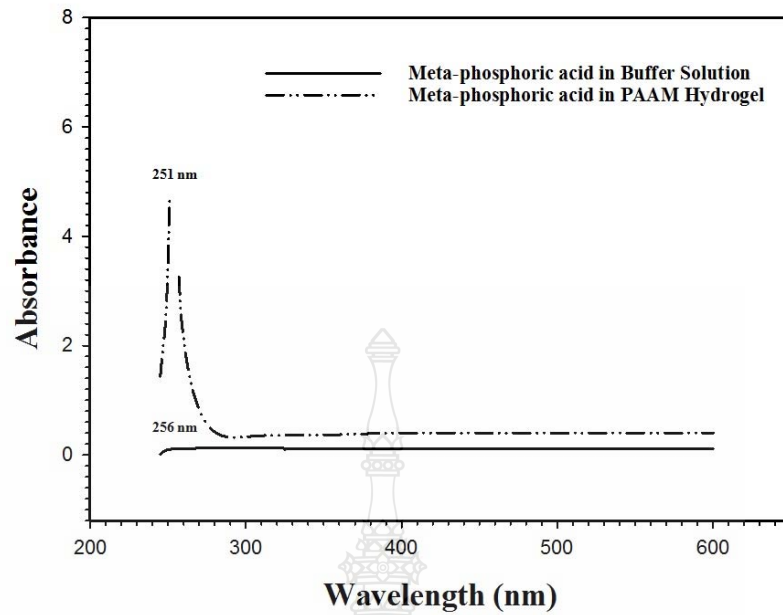


รูปที่ 4.10 ผลการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง FT-IR spectroscopy จากแผ่นแปะยาเบนโซอิกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล

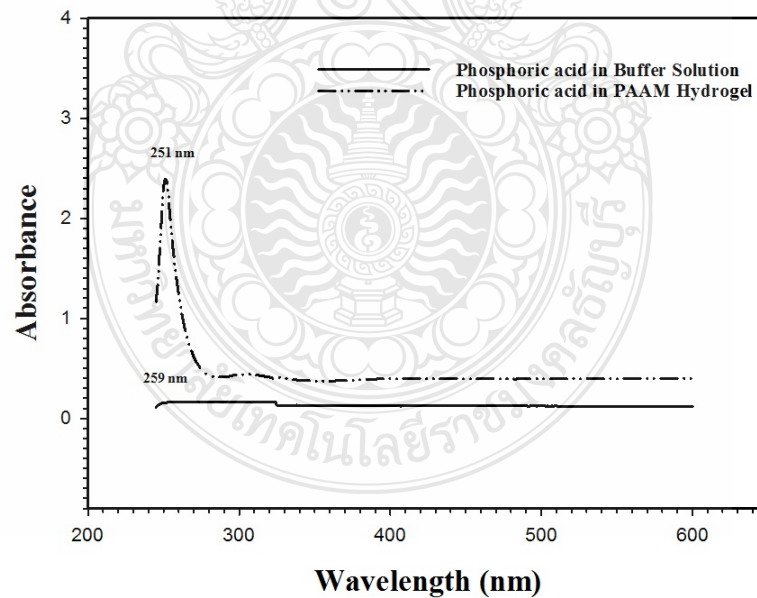
4.2.3 ผลการวิเคราะห์ค่าการดูดกลืนแสงของแผ่นแปะยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล

เพื่อตรวจสอบว่ายานในแผ่นแปะยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดจากพอลิอะคริลาไมด์ที่สังเคราะห์ได้นั้น มีตัวยาอยู่จริง จึงได้ทำการเปรียบเทียบค่าการดูดกลืนแสงระหว่าง สารละลายที่มีฤทธิ์เป็นกรด และ แผ่นแปะยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลจากยาทั้ง 4 ชนิด ที่สังเคราะห์ได้ ด้วย เครื่อง UV-Visible spectroscopy ได้ผลการทดลองดังรูปที่ 4.11-4.14

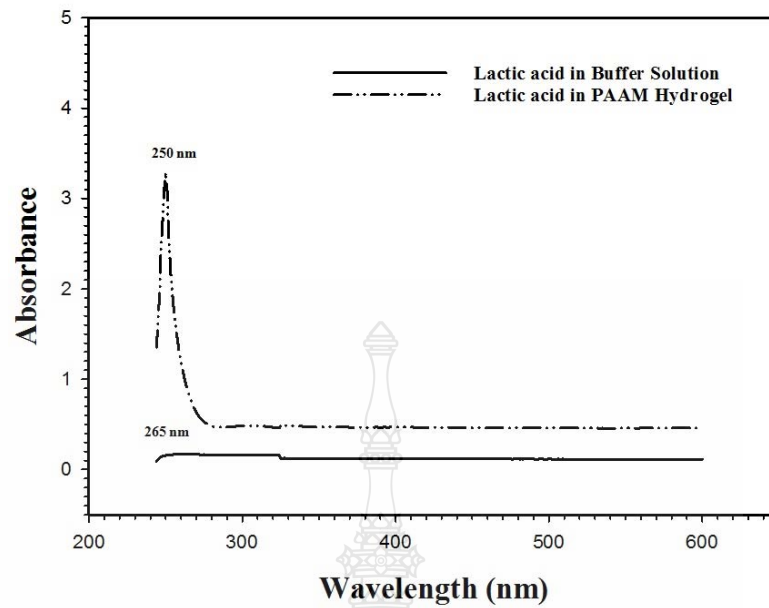
จากการวิเคราะห์พบว่า ค่าการดูดกลืนแสงสูงสุด ของแผ่นแปะยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดทั้ง 4 ชนิด มีการเปลี่ยนแปลงไปเล็กน้อย โดยในกรณีของแผ่นแปะยามตาฟอสฟอริกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล มีการเปลี่ยนแปลงจาก 256 nm เป็น 251 nm แผ่นแปะยาฟอสฟอริกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล มีการเปลี่ยนแปลงจาก 259 nm เป็น 251 nm แผ่นแปะยาแลคติกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล มีการเปลี่ยนแปลงจาก 265 nm เป็น 250 nm และ แผ่นแปะยาแลคติกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล มีการเปลี่ยนแปลงจาก 251 nm เป็น 253 nm ดังนั้นจากผลของ FT-IR spectroscopy และ UV-Visible spectroscopy ทำให้สามารถสรุปได้ว่ามีพันธะทุติยภูมิระหว่าง ยาที่มีฤทธิ์เป็นกรด และ พอลิอะคริลาไมด์



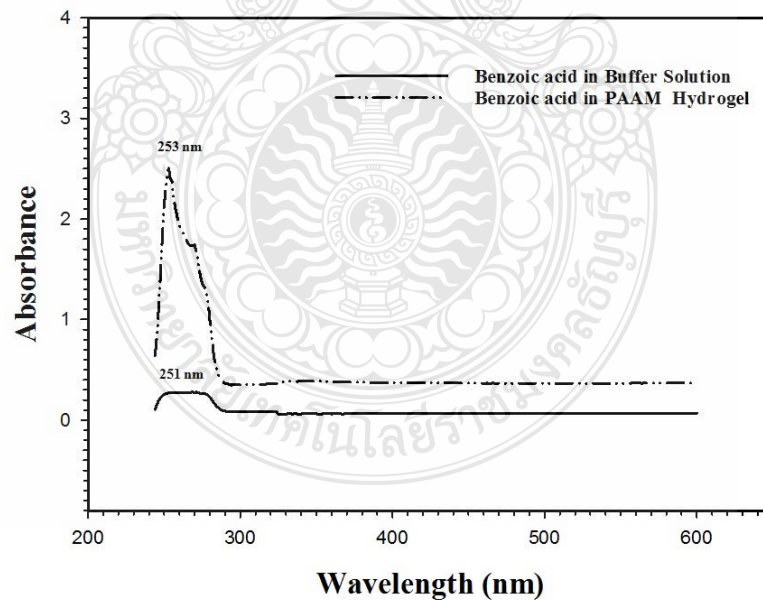
รูปที่ 4.11 กราฟเปรียบเทียบค่าการดูดกลืนแสงสูงสุดของสารละลายกรดเมตาฟอสฟอริก และ แผ่นแปะยาเมตาฟอสฟอริกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล



รูปที่ 4.12 กราฟเปรียบเทียบค่าการดูดกลืนแสงสูงสุด ของสารละลายกรดฟอสฟอริก และ แผ่นแปะยาฟอสฟอริกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล



รูปที่ 4.13 กราฟเปรียบเทียบค่าการดูดกลืนแสงสูงสุด ของสารละลายกรดแลคติก และ แผ่นแปะ ยาแลคติกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล



รูปที่ 4.14 กราฟเปรียบเทียบค่าการดูดกลืนแสงสูงสุด ของสารละลายกรดเบนโซอิก และ แผ่นแปะ ยาแลคติกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล

4.2.4 ผลการตรวจสอบปริมาณยาที่แท้จริงที่อยู่ในแผ่นแปะยา

ในงานวิจัยนี้ได้ทำการบรรจุยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดลงไปในพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลในปริมาณ 0.72 mg จากผลการตรวจสอบปริมาณยาที่แท้จริงได้ผลดังนี้

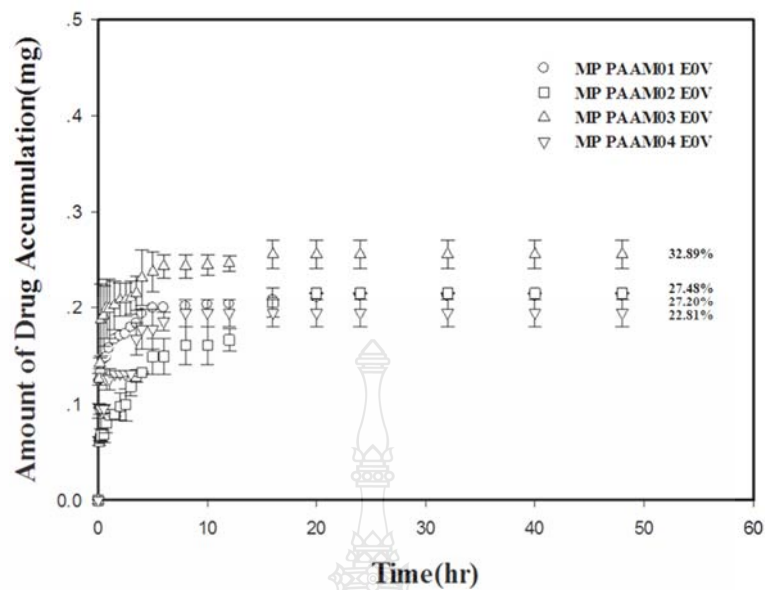
ในกรณีของแผ่นแปะยาเมตาฟอสฟอริกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลมีปริมาณที่แท้จริง 0.80 mg คิดเป็น 119% ของปริมาณยาที่ทำการบรรจุลงไป แผ่นแปะยาฟอสฟอริกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลมีปริมาณที่แท้จริง 0.51 mg คิดเป็น 70.83% แผ่นแปะยาเมตาแลคติกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลมีปริมาณที่แท้จริง 0.43 mg คิดเป็น 59.72% และ แผ่นแปะยาเบนโซอิกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลมีปริมาณที่แท้จริง 0.46 mg คิดเป็น 63.88% นำปริมาณยาที่แท้จริงไปคำนวณหาปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาได้จากแผ่นแปะยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลในหัวข้อต่อไป

4.3 คุณสมบัติการปลดปล่อยยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดในพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล

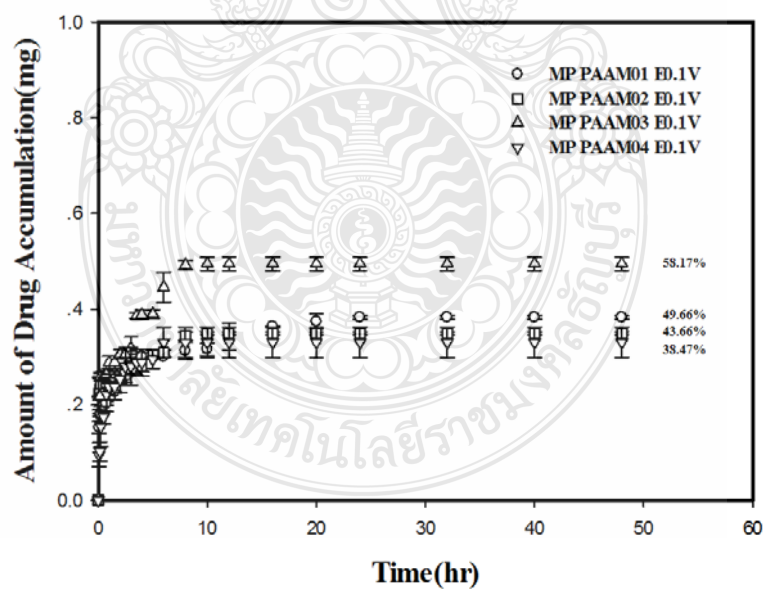
4.3.1 คุณสมบัติการปลดปล่อยยาของกรดเมตาฟอสฟอริกในพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล (Meta-Phosphoric acid Loaded polyacrylamide hydrogel)

ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยจากเมตาฟอสฟอริกในพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลที่สัดส่วนการเชื่อมขวางต่างๆ แสดงในรูปที่ 4.15-4.18 จากรูปที่ 4.15 พบว่าการปลดปล่อยยาในระบบที่ไม่มีกระแสด้วยแรงดันไฟฟ้าภายนอก ($E = 0$ V) ปริมาณยาถูกปลดปล่อยอย่างรวดเร็วในช่วง 2-4 ชั่วโมงแรกของการปลดปล่อยยา หลังจากนั้นปริมาณยาจะค่อยๆ เพิ่มขึ้นจนอยู่ในระดับคงที่ โดยปริมาณยาที่สามารถปลดปล่อยออกมาได้นั้นคือ 32.89%, 27.48%, 27.20% และ 22.81% จากแผ่นแปะยา PAAM03, PAAM01, PAAM02 และ PAAM04 ตามลำดับ

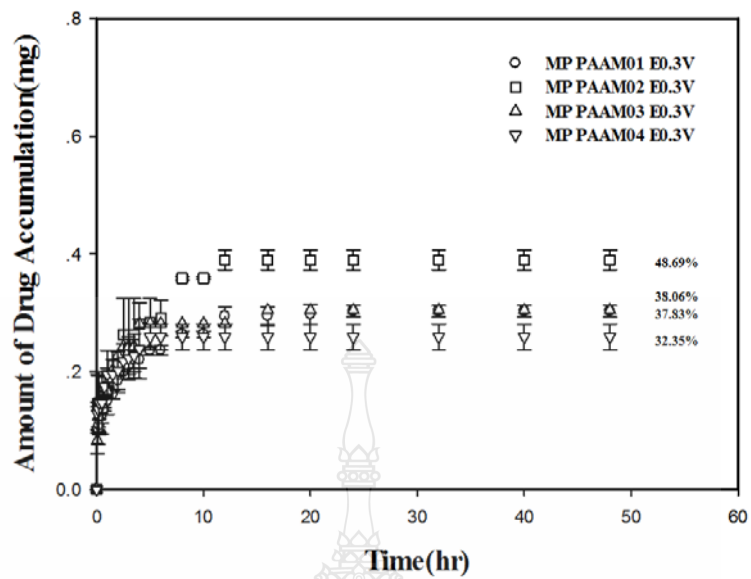
เมื่อมีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้าจากภายนอกที่แรงดันไฟฟ้า 0.1 V, 0.3 V และ 0.5 V พบว่าพฤติกรรมของการปลดปล่อยยาคลายคลึงกับกรณีที่ไม่มีกระแสด้วยแรงดันไฟฟ้าภายนอกคือ ถูกปลดปล่อยอย่างรวดเร็วในช่วง 2-4 ชั่วโมงแรกของการปลดปล่อยยา หลังจากนั้นปริมาณยาจะค่อยๆ เพิ่มขึ้นจนอยู่ในระดับคงที่ แต่การกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าภายนอกนั้นปริมาณยาสามารถปลดปล่อยออกมาจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลด้วยอัตราที่เร็วขึ้น ดังแสดงในรูปที่ 4.16, 4.17 และ 4.18



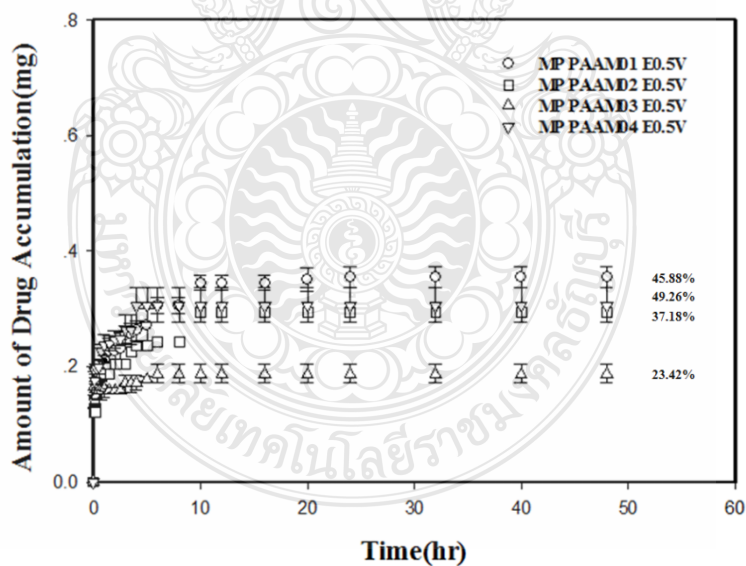
รูปที่ 4.15 ปริมาณกรดเมตาฟอสฟอริกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาพอลิอะคริลาไมด์ที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ โดยไม่มีการกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ($E = 0 \text{ V/mm}$) ที่อุณหภูมิ $32 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $\text{pH } 5.5$



รูปที่ 4.16 ปริมาณกรดเมตาฟอสฟอริกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาพอลิอะคริลาไมด์ ที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ โดยมีการกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ($E = 0.1 \text{ V/mm}$) ที่อุณหภูมิ $32 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $\text{pH } 5.5$



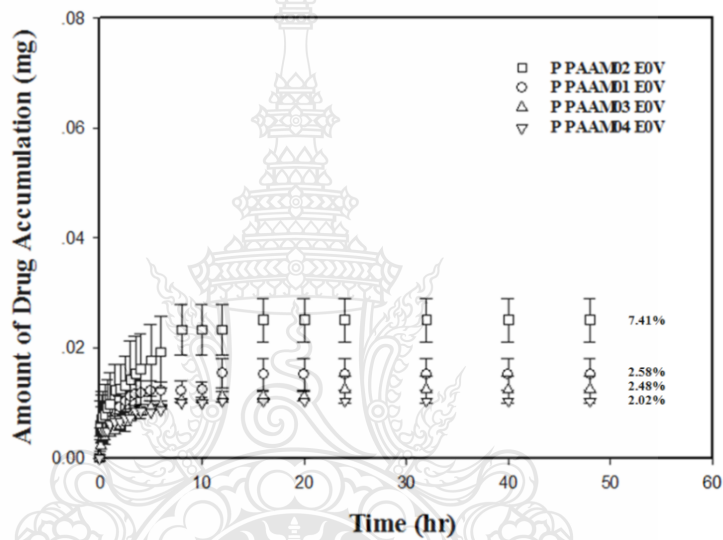
รูปที่ 4.17 ปริมาณกรดเมตาฟอสฟอริกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาพอลิอะคริลาไมด์ ที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ โดยมีการกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ($E = 0.3 \text{ V/mm}$) ที่อุณหภูมิ $32 \text{ }^{\circ}\text{C}$, pH 5.5



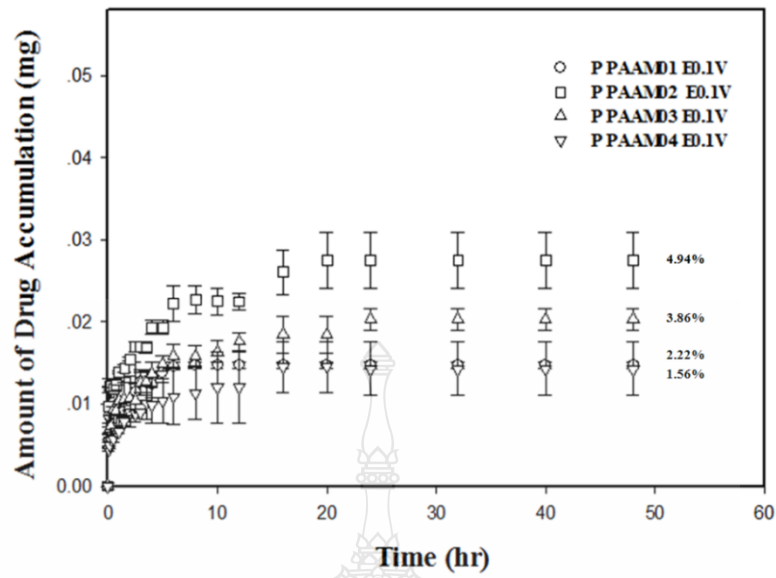
รูปที่ 4.18 ปริมาณกรดเมตาฟอสฟอริกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาพอลิอะคริลาไมด์ ที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ โดยมีการกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ($E = 0.5 \text{ V/mm}$) ที่อุณหภูมิ $32 \text{ }^{\circ}\text{C}$, pH 5.5

4.3.2 คุณสมบัติการปลดปล่อยยาของกรดฟอสฟอริกในพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล (Phosphoric acid Loaded polyacrylamide hydrogel)

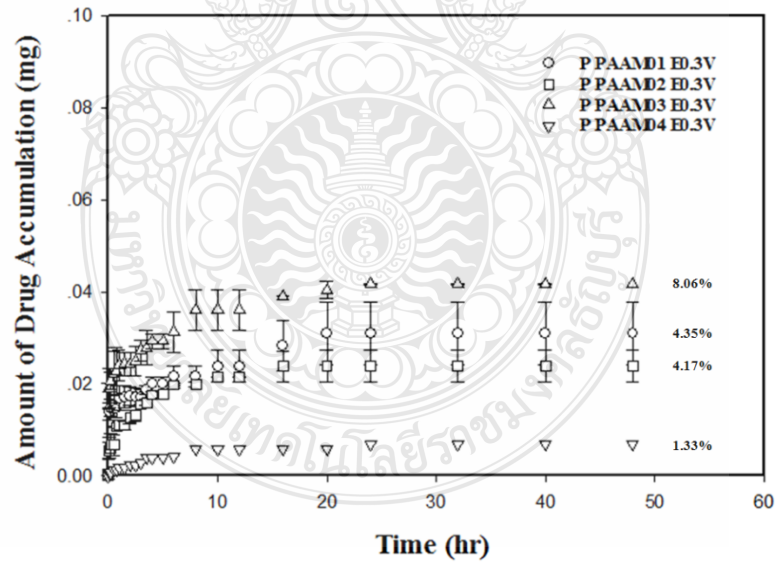
พฤติกรรมการปลดปล่อยยาของกรดฟอสฟอริกในพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล มีลักษณะคล้ายกับพฤติกรรมการปลดปล่อยของกรดเมตาฟอสฟอริก ดังแสดงในรูปที่ 4.19-4.22 ปริมาณยาจะถูกปลดปล่อยอย่างรวดเร็วใน 2-4 ชั่วโมงแรก และจะค่อยๆ คงที่เมื่อเวลาผ่านไป 10 ชั่วโมง แต่ในกรณีของกรดฟอสฟอริก ปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาทั้งในกรณีที่มีและไม่มีกระแสจลน์จากแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก มีปริมาณไม่ต่างกันมากนัก



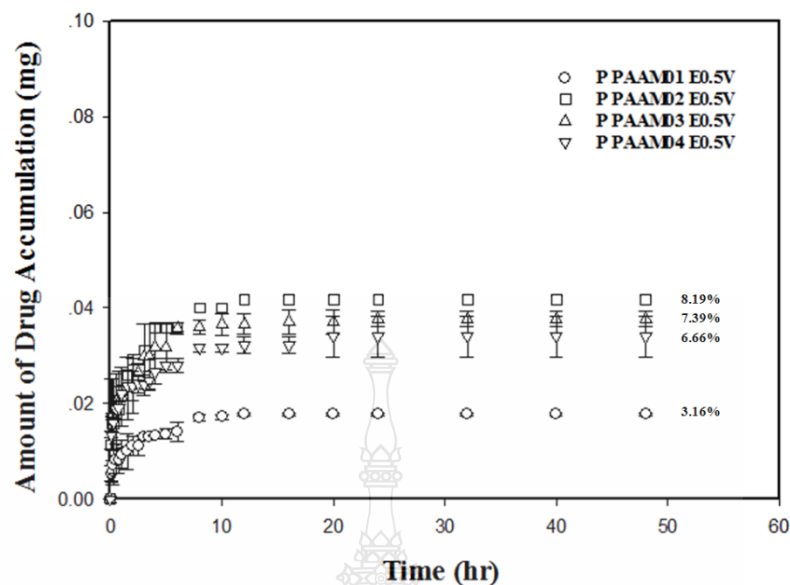
รูปที่ 4.19 ปริมาณกรดฟอสฟอริกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาพอลิอะคริลาไมด์ ที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ โดยไม่มีกระแสจลน์จากแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ($E = 0$ V/mm) ที่อุณหภูมิ 32 °C, pH 5.5



รูปที่ 4.20 ปริมาณกรดฟอสฟอริกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาพอลิอะคริลาไมด์ ที่อัตราการเชื่อม-
ขวางต่างๆ โดยมีการกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ($E = 0.1 \text{ V/mm}$) ที่อุณหภูมิ
 $32 \text{ }^{\circ}\text{C}$, pH 5.5



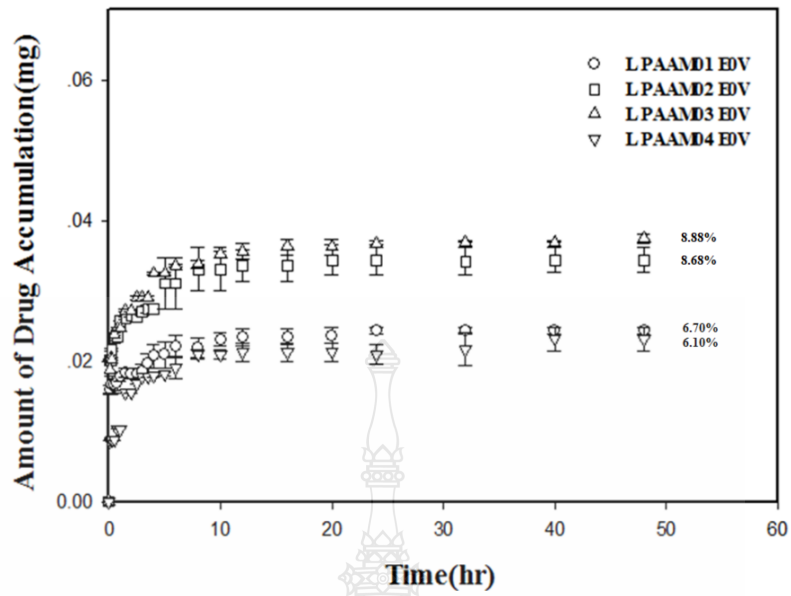
รูปที่ 4.21 ปริมาณกรดฟอสฟอริกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาพอลิอะคริลาไมด์ ที่อัตราการเชื่อม-
ขวางต่างๆ โดยมีการกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ($E = 0.3 \text{ V/mm}$) ที่อุณหภูมิ
 $32 \text{ }^{\circ}\text{C}$, pH 5.5



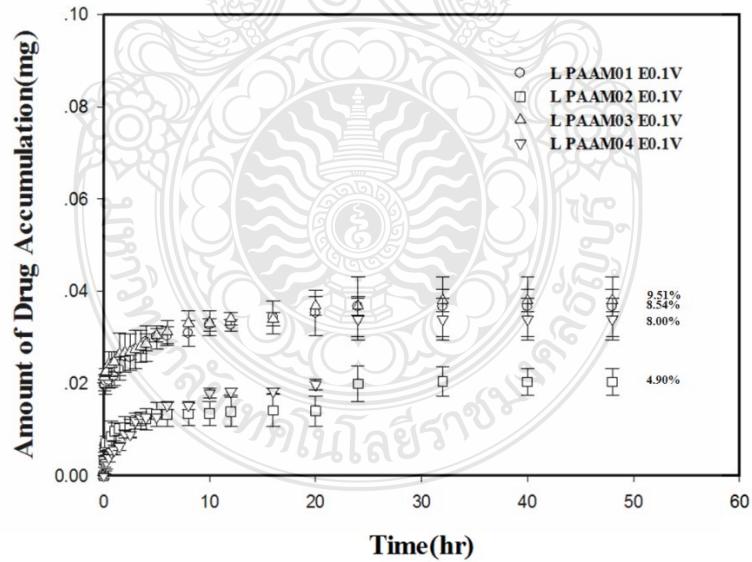
รูปที่ 4.22 ปริมาณกรดฟอสฟอริกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาพอลิอะคริลาไมด์ ที่อัตราการเชื่อม-
ขวางต่างๆ โดยมีการกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ($E = 0.5 \text{ V/mm}$) ที่อุณหภูมิ
 $32 \text{ }^{\circ}\text{C}$, pH 5.5

4.3.3 คุณสมบัติการปลดปล่อยยาของกรดแลคติกในพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล (Lactic acid Loaded polyacrylamide hydrogel)

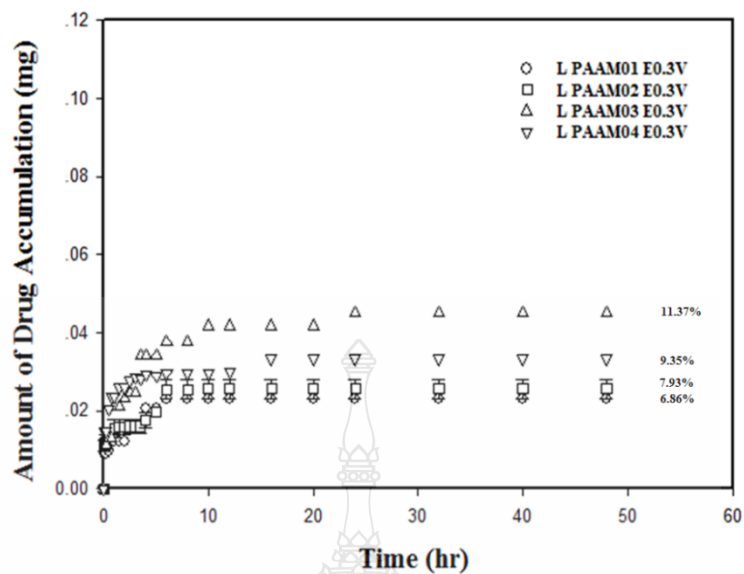
พฤติกรรมของการปลดปล่อยยาของกรดแลคติก มีลักษณะคล้ายกับกรณีของกรดเมตาฟอสฟอริก และกรดฟอสฟอริก คือ ปริมาณยาจะถูกปลดปล่อยอย่างรวดเร็วใน 2-4 ชั่วโมงแรก และจะค่อยๆ คงที่ เมื่อเวลาผ่านไป 10 ชั่วโมง แต่ในกรณีของกรดแลคติก ปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาทั้งในกรณีที่มี และไม่มีกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าภายนอก ไม่ต่างกันมากนัก



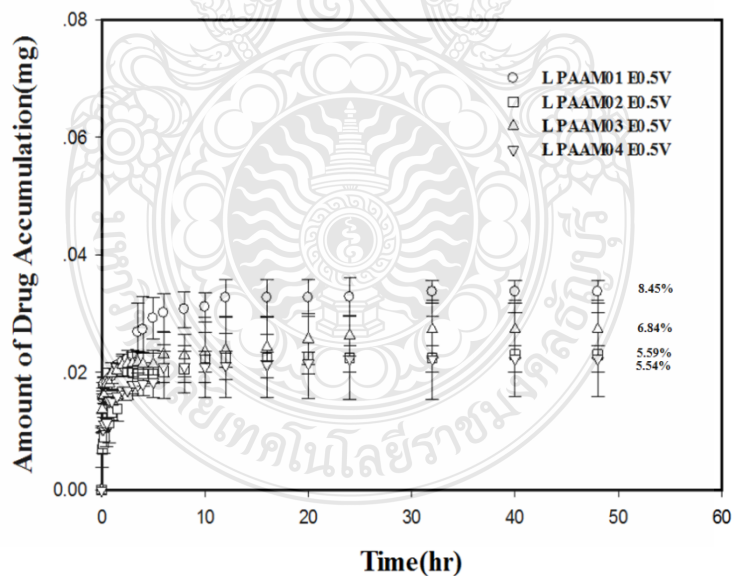
รูปที่ 4.23 ปริมาณกรดแลคติกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาพอลิอะคริลาไมด์ที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ โดยไม่มีการกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ($E = 0 \text{ V/mm}$) ที่อุณหภูมิ $32 \text{ }^{\circ}\text{C}$, pH 5.5



รูปที่ 4.24 ปริมาณกรดแลคติกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาพอลิอะคริลาไมด์ที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ โดยมีการกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ($E=0.1 \text{ V/mm}$) ที่อุณหภูมิ $32 \text{ }^{\circ}\text{C}$, pH 5.5



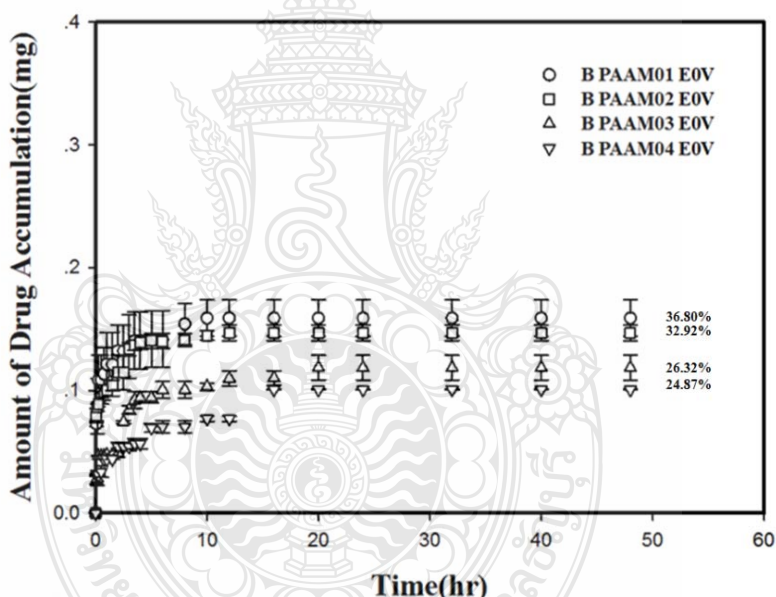
รูปที่ 4.25 ปริมาณกรดแลคติกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาพอลิอะคริลาไมด์ ที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ โดยมีการกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ($E=0.3$ V/mm) ที่อุณหภูมิ 32 °C, pH 5.5



รูปที่ 4.26 ปริมาณกรดแลคติกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาพอลิอะคริลาไมด์ที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ โดยมีการกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ($E = 0.5$ V/mm) ที่อุณหภูมิ 32 °C, pH 5.5

4.3.4 คุณสมบัติการปลดปล่อยยาของเบนโซอิกในพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล (Benzoic acid Loaded polyacrylamide hydrogel)

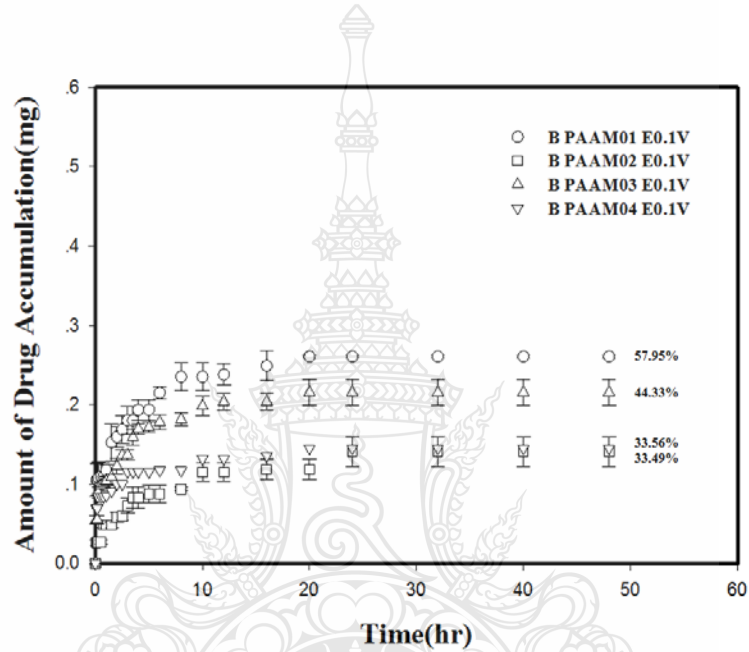
ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยจากเบนโซอิกในพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลที่สัดส่วนการเชื่อมขวางต่างๆ แสดงในรูปที่ 4.27-4.30 พบว่าการปลดปล่อยยาในระบบที่ไม่มีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้าภายนอก ($E = 0 \text{ V}$) นั้นปริมาณกรดเบนโซอิกถูกปลดปล่อยอย่างรวดเร็วในช่วง 2-4 ชั่วโมงแรกของการปลดปล่อยยา หลังจากนั้นปริมาณยาจะค่อยๆเพิ่มขึ้นจนอยู่ในระดับคงที่ และพอลิอะคริลาไมด์ที่มีสัดส่วนการเชื่อมโยงสูงขึ้น (ขนาดของรูพรุนเล็กลง) ปริมาณการปลดปล่อยยาที่สามารถปลดปล่อยออกมาได้นั้นน้อยกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับยาที่ถูกปลดปล่อยออกจากพอลิอะคริลาไมด์ที่มีสัดส่วนการเชื่อมโยงต่ำกว่า ณ เวลาการปลดปล่อยเดียวกัน ทั้งนี้เนื่องมาจากขนาดของรูพรุนเพิ่มขึ้น ส่งผลทำให้ช่องทางการปลดปล่อยยกว้างกว่าระบบที่มีขนาดของรูพรุนเล็กกว่า



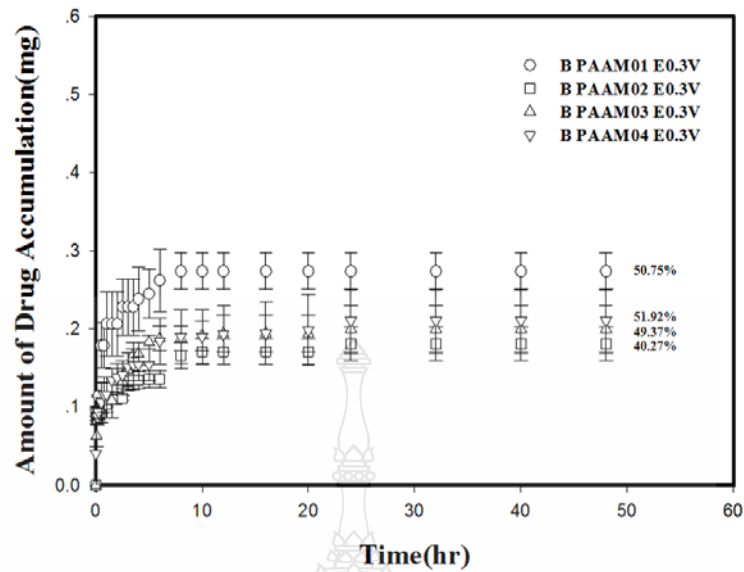
รูปที่ 4.27 ปริมาณกรดเบนโซอิกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาพอลิอะคริลาไมด์ ที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ โดยไม่มีการกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ($E = 0 \text{ V/mm}$) ที่อุณหภูมิ $32 \text{ }^{\circ}\text{C}$, pH 5.5

เมื่อมีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ปริมาณกรดเบนโซอิกสามารถปลดปล่อยออกจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลด้วยอัตราที่เร็วขึ้น โดยเมื่อเพิ่มความแรงดันไฟฟ้า ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยเพิ่มมากขึ้น ดังแสดงในรูปที่ 4.28 และ 4.29 ที่ความแรงดันไฟฟ้า 0.1 V และ

0.3 V ตามลำดับ โดยกลไกการเพิ่มขึ้นของอัตราและปริมาณของกรดเบนโซอิกที่ถูกปลดปล่อยนั้น ประกอบด้วยสามกลไกหลัก คือ การผลักรายที่มีไอออนด้วยอิเล็กตรอนในทิศทางเดียวกับกระแสไฟฟ้า ด้วยแรงผลักทางไฟฟ้า (Electro-repulsion force) , การสร้างทางในชั้นผิวหนัง (Micro-path way) ของหนังสูกด้วยกระแสไฟฟ้า และการขยายของขนาดรูพรุนเมื่อมีการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้า (Electro-poration) ของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลซึ่งเป็นไฮโดรเจลที่ตอบสนองการกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้า

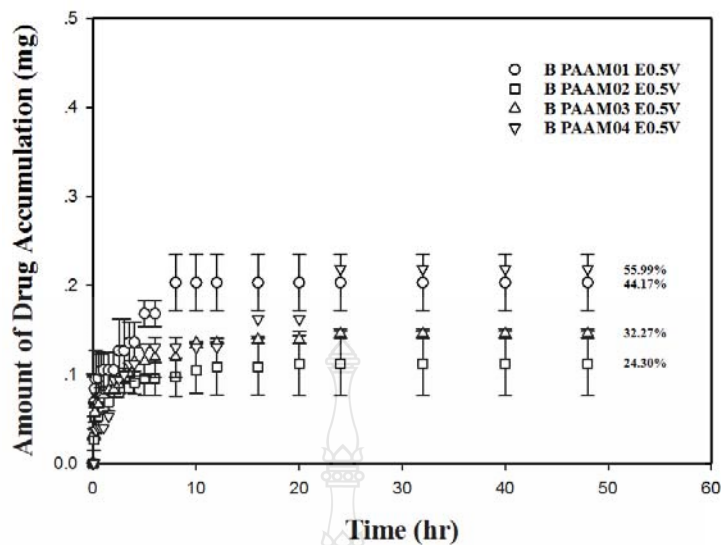


รูปที่ 4.28 ปริมาณกรดเบนโซอิกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาพอลิอะคริลาไมด์ที่อัตราการเชื่อม-ขวางต่างๆ โดยมีการกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ($E = 0.1 \text{ V/mm}$) ที่อุณหภูมิ $32 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $\text{pH } 5.5$



รูปที่ 4.29 ปริมาณกรดเบนโซอิกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาพอลิอะคริลาไมด์ที่อัตราการเชื่อม-
ขวางต่างๆ โดยมีการกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ($E = 0.3 \text{ V/mm}$) ที่อุณหภูมิ
 $32 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $\text{pH } 5.5$

แต่เมื่อกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้าจากภายนอกที่ 0.5 V พบว่า ในกรณีของแผ่นแปะยาเบนโซอิกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลที่อัตราการเชื่อมขวาง 0.001 mol (PAAM01) และ 0.005 mol (PAAM02) ปริมาณของกรดเบนโซอิกที่ถูกปลดปล่อยออกมามีปริมาณน้อยกว่ากรณีที่ไม่มีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ($E = 0 \text{ V}$) เพราะเมื่อมีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า 0.5 V ทำให้รูพรุนของไฮโดรเจลหดตัว ส่งผลให้ยาที่ปลดปล่อยออกมามีปริมาณน้อยลง แต่แผ่นแปะยาเบนโซอิกพอลิอะคริลาไมด์ที่อัตราการเชื่อมขวาง 0.010 mol (PAAM03) และ 0.035 mol (PAAM04) มีปริมาณของกรดเบนโซอิกที่ถูกปลดปล่อยออกมามากกว่าในกรณีที่ไม่มีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยก่อนหน้านี้ที่พบว่าการใช้แรงดันไฟฟ้าจากภายนอกกระตุ้นการปลดปล่อยยาที่มากกว่า 0.1 V จะส่งผลให้รูพรุนมีขนาดเล็กและทำให้ปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาน้อยลง [30]



รูปที่ 4.30 ปริมาณกรดเบนโซอิกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาพอลิอะคริลาไมด์ที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ โดยมีการกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ($E = 0.5 \text{ V/mm}$) ที่อุณหภูมิ $32 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $\text{pH } 5.5$

4.4 การคำนวณจลศาสตร์การแพร่ของยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดออกจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลที่สัดส่วนการเชื่อมขวางต่างๆ

เพื่อศึกษาจลศาสตร์ของการแพร่ออกมาของยาจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล ในการศึกษาการเคลื่อนที่ของยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดออกจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลในระบบที่ไม่มีหนังสือกร และมีหนังสือกรนั้น จำเป็นจะต้องศึกษาการแพร่ออกของตัวยาซึ่ง ณ จำนวนของตัวยาที่ถูกปลดปล่อยออกมานั้น (M_t) และปริมาณของยาเริ่มต้น (M_{∞}) นั้นจะแปรผันตรงกับเวลา (t) ที่ยาแพร่ออกมาจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลยกกำลัง n ดังแสดงในสมการ

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = kt^n$$

เมื่อ n คือค่า Diffusion scaling exponent โดยที่ค่า n นั้นจะบ่งบอกได้ถึงกลไกการเคลื่อนที่ของยาออกจากไฮโดรเจลโดยการเคลื่อนที่ของยาจะเป็น Fickian, Non-fickian, Linear และ Super case II transport เมื่อ n มีค่า 0.5, 0.5-1, 1 และมากกว่า 1 ตามลำดับโดยทั่วไปการอธิบายการแพร่ของยาออกจากไฮโดรเจลนั้นจะควบคุมด้วยกลไกการแพร่แบบ Fickian ซึ่งสามารถนำมา

คำนวณหาความสัมพันธ์ระหว่างค่าคงที่การแพร่ (Diffusion coefficient) กับปริมาณยาที่ถูกนำส่งและเวลาได้ดังสมการ

$$Q = 2C_0(Dt/\pi)^{1/2}$$

โดย Q คือปริมาณยาที่วิ่งผ่านพื้นที่หน้าตัดของไฮโดรเจลที่เวลา t, C_0 คือปริมาณยาที่บรรจุอยู่ในไฮโดรเจลและ D คือค่าคงที่การแพร่ [17]

ตารางที่ 4.3-4.6 แสดงผลการคำนวณ ค่า n และ ค่า K ของแผ่นแปะยาเมตาฟอสฟอริก-พอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล แผ่นแปะยาฟอสฟอริกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล แผ่นแปะยาแลคติกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล และ แผ่นแปะยาเบนโซอิกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล ตามลำดับ

ตารางที่ 4.3 ค่า n และค่า K ของแผ่นแปะยาเมตาฟอสฟอริกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล

สัดส่วนสารเชื่อม ขวาง (mol)	E=0 V		E=0.1 V		E=0.3 V		E=0.5 V	
	n	K	n	K	n	K	n	K
0.001	0.12	0.07	0.17	0.07	0.22	0.03	0.15	0.07
0.005	0.23	0.01	0.08	0.16	0.26	0.02	0.22	0.04
0.010	0.15	0.08	0.20	0.06	0.28	0.02	0.16	0.03
0.035	0.17	0.03	0.38	0.01	0.18	0.06	0.11	0.10

ตารางที่ 4.4 ค่า n และค่า K ของแผ่นแปะยาฟอสฟอริกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล

สัดส่วนสารเชื่อม ขวาง (mol)	E=0 V		E=0.1 V		E=0.3 V		E=0.5 V	
	n	K	n	K	n	K	n	K
0.001	0.25	0.002	0.07	0.010	0.08	0.01	0.16	0.005
0.005	0.16	0.010	0.17	0.006	0.17	0.006	0.25	0.005
0.010	0.30	0.001	0.21	0.003	0.13	0.010	0.22	0.009
0.035	0.21	0.002	0.21	0.002	0.17	0.008	0.16	0.010

ตารางที่ 4.5 ค่า n และค่า K ของแผ่นแปะยาแลคติกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล

สัดส่วนสารเชื่อม	E=0 V		E=0.1 V		E=0.3 V		E=0.5 V	
	n	K	n	K	n	K	n	K
ขวาง (mol)								
0.001	0.09	0.02	0.13	0.02	0.29	0.002	0.20	0.01
0.005	0.09	0.02	0.12	0.01	0.12	0.01	0.22	0.008
0.010	0.17	0.01	0.14	0.02	0.32	0.003	0.08	0.02
0.035	0.19	0.006	0.40	0.0006	0.07	0.03	0.11	0.01

ตารางที่ 4.6 ค่า n และค่า K ของแผ่นแปะยาเบนโซอิกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล

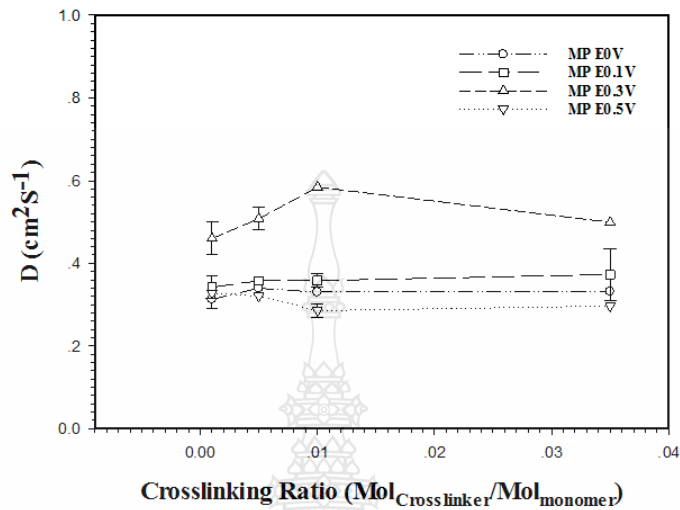
สัดส่วนสารเชื่อม	E=0 V		E=0.1 V		E=0.3 V		E=0.5 V	
	n	K	n	K	n	K	n	K
ขวาง (mol)								
0.001	0.12	0.09	0.21	0.05	0.14	0.11	0.14	0.07
0.005	0.13	0.07	0.34	0.006	0.19	0.05	0.24	0.01
0.010	0.14	0.05	0.22	0.03	0.16	0.08	0.21	0.03
0.035	0.20	0.01	0.15	0.05	0.19	0.05	0.29	0.02

เห็นได้ว่า ค่า n ของยาทั้ง 4 ชนิด อยู่ในช่วงน้อยกว่า 0.5 เป็นกลไกการเคลื่อนที่ของยาแบบ Fickian diffusion ซึ่งเป็นกลไกการแพร่แบบพื้นฐาน จึงสามารถนำมาคำนวณหาความสัมพันธ์ระหว่างค่าคงที่การแพร่ (Diffusion coefficient) กับปริมาณยาที่ถูกนำส่งและเวลาได้ดังสมการที่ 2.2

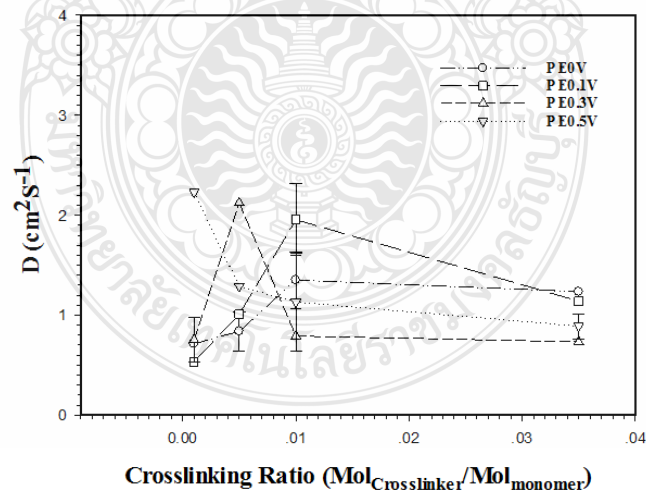
จากการคำนวณค่าคงที่การแพร่ของยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดทั้ง 4 ชนิด ที่สัดส่วนการเชื่อมขวางต่างๆ พบว่าค่าคงที่การแพร่เพิ่มขึ้นเมื่อขนาดของรูพรุนเพิ่มขึ้น เนื่องจากเมื่อขนาดของรูพรุนใหญ่ขึ้น การแพร่ออกของยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดสามารถแพร่ออกมาได้ง่ายขึ้น ดังนั้นค่าคงที่การแพร่จึงเพิ่มขึ้นตามขนาดของรูพรุน ในระบบที่มีการกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าภายนอก พบว่าค่าคงที่การแพร่มากกว่าในระบบที่ไม่มีการกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าภายนอก เนื่องจากการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้าภายนอกนั้นทำให้รูพรุนของ พอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลมีขนาดใหญ่ขึ้น

ในกรณีของกรดเมตาฟอสฟอริกที่สัดส่วนการเชื่อมขวางที่ PAAM03 เป็นสัดส่วนการเชื่อมขวางที่เหมาะสมที่สุดในการปลดปล่อยยา กรดฟอสฟอริกที่สัดส่วนการเชื่อมขวางที่ PAAM02 เป็นสัดส่วนการเชื่อมขวางที่เหมาะสมที่สุดในการปลดปล่อยยา กรดแลคติกสัดส่วนการเชื่อมขวางที่

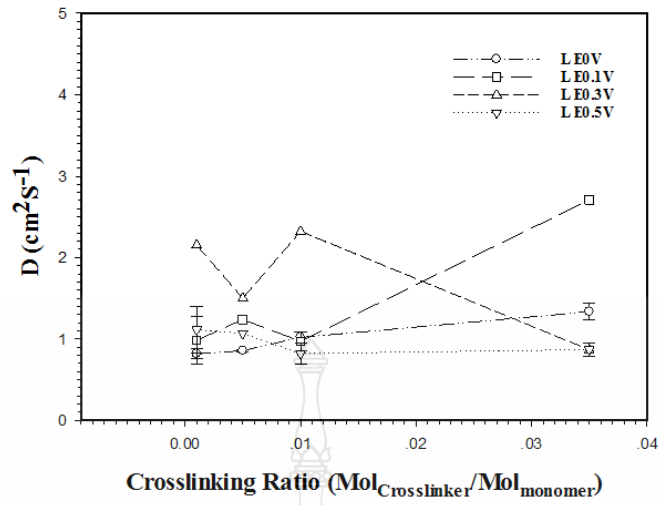
เหมาะสมที่สุดในการปลดปล่อยยา คือ PAAM03 และ กรดเบนโซอิกสัดส่วนการเชื่อมขวางที่เหมาะสมที่สุดในการปลดปล่อยยา คือ PAAM01



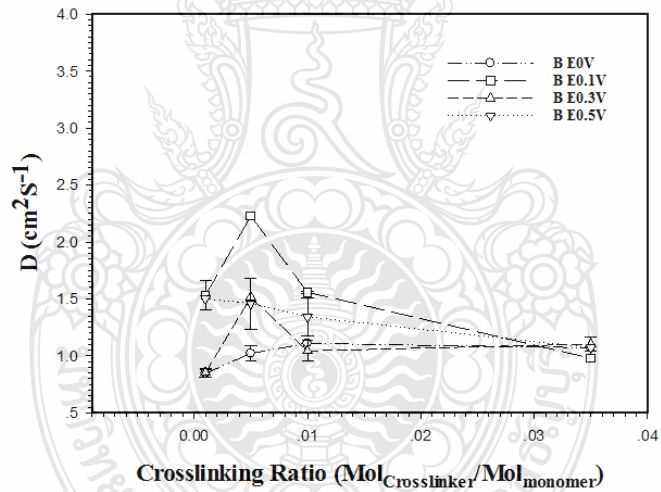
รูปที่ 4.31 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าคงที่การแพร่ของ ยากรดเมตาฟอสฟอริกจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล (Diffusion coefficient, cm²/S) และ สัดส่วนการเชื่อมขวางของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล



รูปที่ 4.32 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าคงที่การแพร่ของ ยากรดฟอสฟอริกจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล (Diffusion coefficient, cm²/S) และ สัดส่วนการเชื่อมขวางของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล



รูปที่ 4.33 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าคงที่การแพร่ของ ยากรดแลคติกจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล (Diffusion coefficient, cm²/S) และ สัดส่วนการเชื่อมขวางของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล



รูปที่ 4.34 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าคงที่การแพร่ของยากรดเบนโซอิกจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล (Diffusion coefficient, cm²/S) และ สัดส่วนการเชื่อมขวางของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล

4.5 ผลของขนาดโมเลกุลของยา และ ความแรงของของยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดต่อการปลดปล่อยยาออกจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล

ในงานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาผลของขนาดโมเลกุลของยาและความแรงของยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดเพื่อเปรียบเทียบปริมาณการปลดปล่อยยาที่ออกจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล ขนาดโมเลกุลของยาและความแรงของยาที่มีฤทธิ์เป็นกรด แสดงในตารางที่ 4.7

ขนาดโมเลกุลของยามีผลต่อการปลดปล่อยยาออกจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล โดยกรดเมตาฟอสฟอริกที่มีขนาดโมเลกุลของยาเล็กที่สุดในงานวิจัยนี้ (4.000 Å) สามารถปลดปล่อยยาออกมาได้มากกว่ายาที่มีขนาดโมเลกุลขนาดใหญ่กว่า คือ กรดฟอสฟอริก (4.071 Å) กรดแลคติก (5.196 Å) และ กรดเบนโซอิก (5.858 Å) เมื่อเทียบจากสัดส่วนการเชื่อมโยงเดียวกัน

ตารางที่ 4.7 ขนาดโมเลกุลและความแรงของยาที่มีฤทธิ์เป็นกรด

ยาที่มีฤทธิ์เป็นกรด	ขนาดโมเลกุล (Å)	ความแรงของกรด
กรดเมตาฟอสฟอริก	4.000	1.25×10^{-2}
กรดฟอสฟอริก	4.071	7.5×10^{-3}
กรดแลคติก	5.196	1.4×10^{-4}
กรดเบนโซอิก	5.858	6.6×10^{-5}

โดยเงื่อนไขที่สามารถปลดปล่อยยาออกมาได้มากที่สุดของแต่ละตัวยามีดังนี้ กรดเมตาฟอสฟอริกที่สัดส่วนการเชื่อมขวาง PAAM03 โดยสามารถปลดปล่อยยาออกมาได้ 58.17% ในระบบที่มีแรงดันไฟฟ้าภายนอกกระตุ้นที่ 0.1 V กรดฟอสฟอริกที่สัดส่วนการเชื่อมขวาง PAAM02 สามารถปลดปล่อยยาออกมาได้ 8.19% ในระบบที่มีแรงดันไฟฟ้าภายนอกกระตุ้นที่ 0.5 V กรดแลคติกที่สัดส่วนการเชื่อมขวาง PAAM03 ปลดปล่อยยาออกมาได้ 11.37% ในระบบที่มีแรงดันไฟฟ้าภายนอกกระตุ้นที่ 0.3 V กรดเบนโซอิกที่สัดส่วนการเชื่อมขวาง PAAM01 โดยสามารถปลดปล่อยยาออกมาได้ 57.95% ในระบบที่มีแรงดันไฟฟ้าภายนอกกระตุ้นที่ 0.1 V

เมื่อเปรียบเทียบค่า k ของการปลดปล่อยยา กรดเมตาฟอสฟอริก กรดฟอสฟอริก กรดแลคติก และ กรดเบนโซอิกจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลที่เงื่อนไขที่สามารถปลดปล่อยยาออกมาได้มากที่สุด คือ 0.07, 0.005, 0.003 และ 0.05 ตามลำดับ

กรดเมตาฟอสฟอริก (PAAM03) ที่มีค่าความแรงของกรด 1.25×10^{-2} มีอัตราเร็วในการปลดปล่อยยาสูงที่สุด 0.07 กรดฟอสฟอริก (PAAM02) ที่มีค่าความแรงของกรด 7.5×10^{-3} มีอัตราเร็ว

ในการปลดปล่อยยา 0.005 กรดแลคติก (PAAM03) ที่มีค่าความแรงของกรด 1.4×10^{-4} มีอัตราเร็วในการปลดปล่อยยา 0.003 และกรดเบนโซอิก (PAAM01) ที่มีค่าความแรงของกรด 6.6×10^{-5} มีอัตราเร็วในการปลดปล่อยยา 0.05



บทที่ 5

สรุปและข้อเสนอแนะ

ในการศึกษาการควบคุมการปลดปล่อยยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดจากไฮโดรเจลโดยใช้ไฟฟ้าเป็นตัวควบคุมมีการดำเนินการจัดทำงานวิจัยได้สำเร็จลุล่วงโดยผลการดำเนินการวิจัยนั้นทำให้ได้ข้อสรุปดังนี้

5.1 สรุป

จากการศึกษาพฤติกรรมของการปลดปล่อยยาที่มีฤทธิ์เป็นกรด คือกรดเมตาฟอสฟอริก กรดฟอสฟอริก กรดแลคติก และ กรดเบนโซอิก จากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลที่สัดส่วนการเชื่อมขวางต่างๆทั้งในระบบที่ไม่มีและมีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้าจากภายนอกที่ 0.1 V, 0.3 V และ 0.5 V เพื่อหาปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมา ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมานั้นสามารถตรวจสอบได้โดย เครื่อง UV-Visible spectrophotometer พฤติกรรมของการปลดปล่อยยาของกรดเมตาฟอสฟอริก กรดฟอสฟอริก กรดแลคติก และ กรดเบนโซอิก จากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลที่ทุกสัดส่วนการเชื่อมขวาง มีพฤติกรรมเหมือนกันคือ ปริมาณยาจะถูกปลดปล่อยออกมาอย่างรวดเร็วในช่วง 2-4 ชั่วโมงแรกของการปลดปล่อยยา หลังจากนั้นปริมาณยาจะค่อยๆเพิ่มขึ้นจนอยู่ในระดับคงที่หลังจากเวลาผ่านไป 10 ชั่วโมง ทั้งในระบบที่ไม่มีและมีการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้าจากภายนอก ในกรณีที่มีการกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าภายนอกพบว่าสามารถปลดปล่อยยา ด้วยอัตราที่เร็วขึ้นโดยเมื่อมีการกระตุ้นจากแรงดันไฟฟ้าภายนอกที่ 0.1 V กรดเมตาฟอสฟอริก และกรดเบนโซอิก สามารถปลดปล่อยยาออกมาได้มากที่สุดเนื่องจากการกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้าจากภายนอกที่ 0.1 V ช่วยทำให้ขนาดของรูพรุนของพอลิอะคริลาไมด์นั้นเกิดการขยายตัวจึงทำให้ปริมาณยาออกมาได้มากขึ้น เมื่อเพิ่มแรงดันไฟฟ้าเป็น 0.5 V นั้นกลับพบการหดตัวของรูพรุนของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลทำให้ปริมาณที่ยาสามารถปลดปล่อยได้น้อยลงเมื่อเพิ่มความแรงดันไฟฟ้าขึ้นจาก 0.1 V

สัดส่วนการเชื่อมขวางมีผลต่อขนาดรูพรุนของไฮโดรเจล โดยสัดส่วนการเชื่อมขวางที่ต่ำจะทำให้ขนาดรูพรุนของไฮโดรเจลมีขนาดเพิ่มขึ้น ซึ่งช่วยทำให้ปริมาณการปลดปล่อยยาเพิ่มขึ้น ขนาดโมเลกุลของยาและขนาดความแรงของยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดมีผลต่อปริมาณการปลดปล่อยยา ยาที่มีขนาดโมเลกุลเล็กและมีขนาดความแรงมากที่สุดคือ กรดเมตาฟอสฟอริก สามารถปลดปล่อยยาออกจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลได้มากที่สุด

ดังนั้น การใช้แรงดันไฟฟ้ากระตุ้นการปลดปล่อยยา ขนาดรูพรุนของไฮโดรเจลที่เหมาะสม ขนาดโมเลกุลของยาและความแรงของยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดที่เหมาะสม จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการควบคุมปริมาณยาในกระแสเลือด ทำให้แผ่นแปะยามีประสิทธิภาพการรักษาเพิ่มมากขึ้น

5.2 ข้อเสนอแนะ

งานวิจัยที่คาดว่าจะต้องทำต่อไปคือการใช้แรงดันไฟฟ้าในอัตราที่เหมาะสมเพื่อควบคุมอัตราการแพร่ปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาและ นำแผ่นแปะยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดไปทดลองใช้จริงกับลูกสุกร หากใช้ได้ดี ก็จะเป็นการลดการตายของลูกสุกร ส่งผลให้เกษตรกรผู้เลี้ยงสุกร ได้ผลกำไรมากขึ้น



บรรณานุกรม

- [1] ชัชฎา โทธิพุกคณะ, “อีกครั้งกับ Transdermal Drug Delivery System”, “วารสารเพื่อการวิจัยและพัฒนา องค์การเภสัชกรรม R&D Newsletter, ปีที่ 16 ปีที่พิมพ์ 2552, ฉบับที่ 2. หน้า 18-26.
- [2] ดร.สุมนมาลย์ เนียมกลาง, ศ.ดร.อนุวัฒน์ ศิริวัฒน์, นางสาวพรชพร บุรณัติ, และนางสาวอมรรัตน์ เนียรศิริ, “การพัฒนาพอลิพาราฟินิลีน/ไฮโดรเจลเพื่อเป็นแผ่นแปะนำส่งสมุนไพรควบคุมโดยระบบไฟฟ้า”, รายงานการวิจัยพัฒนาและวิศวกรรม โดยทุนงบประมาณ ศูนย์เทคโนโลยีโลหะและวัสดุแห่งชาติ, 2553.
- [3] พนิดา อัสวพิชยนต์, “ระบบช่วยนำส่งยาผ่านผิวหนังโดยใช้คลื่นเหนือเสียง”, “วารสารไทยไภษัชยนิพนธ์, ปีที่ 3, ตุลาคม 2549.
- [4] สุนทรี นาคแท้, กฤษณ์ชนม์ ภูมิภักดีพิชญ์ และ สุมนมาลย์ เนียมกลาง, “การควบคุมการปลดปล่อยยาเบนโซอิกจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล ผลของขนาดรูพรุน ความเข้มข้นไฟฟ้าและแหล่งจ่ายไฟฟ้า,” ในงานประชุมวิชาการเครือข่ายวิศวกรรมไฟฟ้ามหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคล ครั้งที่ 6, กระบี่, 2557. หน้า 281-284.
- [5] A. Sirivat, S.Niamlang, K.Srithong, N. Pansuwan, S. Nakthae, “Fabrication of natural rubber patch for electric field controlled transdermal drug delivery,” 2014.
- [6] การให้ยาสูกร (online), Available:<http://e-book.ram.edu/e-book/a/AT328/AT328-17.pdf>, (12 กันยายน 2557).
- [7] S.Naimlang, A.Sirivat, “The electric field assisted drug release from polyacrylamide hydrogels,” in Proceedings of 7th IEEE-Nano Conference, Hongkong China, 2007.
- [8] Financial Report Hisamitsu Pharmaceutical Co.,Inc.(online), 2013, Available:http://www.hisamitsu.co.jp/ir/annual/annual_report2013.pdf, (16 September 2014).
- [9] Nicotine patch (online), 2012, Available:<http://www.dailyrecord.co.uk/news/health/a-study-reveals-nicotine-patches-can-1113439>, (4 September 2014).
- [10] ชั้นผิวหนัง, Available:<http://papat888.files.wordpress.com/2013/05/e0b88ae0b8b1e0b989e0b899e0b89ce0b8b4e0b8a7e0b8abe0b899e0b8b1e0b887.pdf>, (4 September 2014).
- [11] Longsheng Hu, Priya Batheja, Victor Meidan, Bozena B. Michniak-Kohn, “Topical and Transdermal Drug Delivery,” Handbook of Non-Invasive Drug Delivery Systems, 2010, pp.2, Available: Science Direct, (12 October 2012).

- [12] Longsheng Hu, Priya Batheja, Victor Meidan, Bozena B. Michniak-Kohn, "Iontophoretic Transdermal Drug Delivery," Handbook of Non-Invasive Drug Delivery Systems, 2010, pp. 95-118, Available: Science Direct, (12 October 2012).
- [13] Iontophoresis (online), Available:<http://houghtonphysicaltherapy.com/Iontophoresis.htm>, (5 September 2014).
- [14] hydrogel, (online), Available: http://archive.lib.cmu.ac.th/full/T/2552/chem0352pj_ch1.pdf, (12 September 2014).
- [15] สพ.ญ. ภาวิณี วงศ์สนสุนีย์, โรคสุกร (online), Available: <http://www.eto.ku.ac.th/neweto/e-book/animal/animal30.pdf>, (25 สิงหาคม 2014).
- [16] RockyPPF, โรคติดเชื้ออีโคไล E.coli infection (online), Available:<http://rockypfp.blogspot.com> , (4 ตุลาคม 2557).
- [17] S.Niamlang , A.Sirivat, "Electric field sensitive of polyacrylamide hydrogels drug delivery application," in SmartMat, Chiang Mai, Thailand, 2008.
- [18] นาโนเทคโนโลยี (online), Available:<http://www.il.mahidol.ac.th/e-media/nano/Page/Unit4-5.html>, (10 กันยายน 2557).
- [19] ดนัย กิจชัยนุกูล, เรื่องน่ารู้ของกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning Electron Microscope, SEM) (online), Available:<http://www.rmutphysics.com/charud/oldnews/192/SEM.pdf>, (10 กันยายน 2557).
- [20] แม้น อมรสิทธิ์, อมร เพชรสม, ยุติ เชี่ยววัฒนา, อติทยา ศิริภิญญานนท์, ศรีวิไล โอมอภิญญาณ, อุมพร สุขม่วง. (2552). **หลักการและเทคนิคการวิเคราะห์เชิงเครื่องมือ**. กรุงเทพฯ: บริษัท ชวนพิมพ์ 50 จำกัด.
- [21] หลักการของเครื่อง UV-Visible spectrophotometer (online), Available:[http:// glasswarechemical.com/scientificinstrument/%E0%B8%AB%E0%B8%A5%E0%B8%B1%E0%B8%81%E0B8%81%E0%B8%B2%E0%B8%A3-uv-visspectrophotometer/](http://glasswarechemical.com/scientificinstrument/%E0%B8%AB%E0%B8%A5%E0%B8%B1%E0%B8%81%E0B8%81%E0%B8%B2%E0%B8%A3-uv-visspectrophotometer/), (10 กันยายน 2557).
- [22] เครื่องวัดการดูดกลืนแสง UV-Visible spectrophotometer (online), Available:[http:// www. fishersci.com/ecom/servlet/fsproductdetail_10652_5386635__1_0#sthash.9sb6k1U7.dpuf](http://www.fishersci.com/ecom/servlet/fsproductdetail_10652_5386635__1_0#sthash.9sb6k1U7.dpuf), (10 กันยายน 2557).

- [23] Angel C, Introduction to the U-2001 UV/Visible Spectrophotometer (online), Available:<http://bouman.chem.georgetown.edu/S00/handout/spectrometer.htm>, (10 กันยายน 2557).
- [24] หลักการ Fourier Transform Infrared (FTIR) (online), Available: http://digi.library.tu.ac.th/thesis/ra/0126/19APPENDIX_E.pdf, (16 กันยายน 2557).
- [25] เครื่อง Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR- Spectroscopy) (online), Available:<http://www.barascientific.com/products/shimadzu/analytical/spectro/thai/FTIR/IRPrestige21.pp>, (16 กันยายน 2557).
- [26] Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) (online), Available: <http://science.kmutt.ac.th/sic/index.php/chemistry/23-2013-09-04-02-40-21>, (16 September 2014).
- [27] A.Jadoul, and V. Preat, “Electrically enhanced transdermal delivery of domperidone,” International Journal of Pharmaceutics, vol.154,1997,pp.229-234,Available: Science Direct, (12 October 2012).
- [28] Frédéric Bounourea, Malika Lahiani Skibaa, Madeleine Besnardb, Philippe Arnaud, Eric Malletc, Mohamed Skibaa, “Effect of iontophoresis and penetration enhancers on transdermal absorption of metopimazine,” Journal of Dermatological Science , vol.52, 2008, pp.170 - 177
- [29] M.A. Calatayud-Pascuala, C. Balaguer-Fernández, C.E. Serna-Jiménez, S. Del Rio-Sanchoa, A. Femenía-Fonta, V. Merinob, A. López-Castellano, “Effect of iontophoresis on in vitro transdermal absorption of almotriptan,” International Journal of Pharmaceutics, vol.416, 2011, pp.189 - 194
- [30] K.Juntanon, S.Niamlang , R.Rujiravanit, and A.Sirivat, “Electrically controlled release of sulfosalicylic acid from crosslinked poly (vinyl alcohol) hydrogel,” International Journal of Pharmaceutics, vol.356, 2008, pp.1 - 11
- [31] P.Chansai , A.Sirivat ,S.Niamlang, D.Chotpattananont, and K.Viravaidya-Pasuwat, “Controlled transdermal iontophoresis of sulfosalicylic acid from polypyrrolidone/poly (acrylic acid) hydrogel,” International Journal of Pharmaceutics, vol.381,2009, pp.25 - 33
- [32] S.Niamlang, A.Sirivat, “Electrically controlled release of salicylic acid from poly (p-phenylene vinylene)/polyacrylamide hydrogels,” International Journal of Pharmaceutics, vol.371,

2009, pp.126 - 133

- [33] S.Niamlang,T.Buranut,and A.Niansiri , “Electrically controlled Aloe-vera extraction release from polyacrylamide hydrogel,” Energy Procedia , vol.9,2011, pp.468 - 473
- [34] S.Niamlang ,P.U-domyart,A.Chaipirinsiri,and A.Niansiri , “Controlled benzoic release from crosslinked polyacrylamide hydrogels: Effects of mesh size,Electric field strength”
- [35] S.Niamlang , K.Srithong, N.Pansuwan, S.Nakthae and A.Sirivat , “Development of sulfanilamide electro-TDDs patch from polyacrylamide hydrogel,” in 11th Eco-Energy and Materials Science and Engineering Symposium, Phuket, Thailand, 2013.



ภาคผนวก



ภาคผนวก ก

ผลงานตีพิมพ์และเผยแพร่



Industrial Engineering Department
King Mongkut's Institute of Technology Ladkrabang



การประชุมวิชาการช่างงานวิศวกรรมอุตสาหกรรม ประจำปี 2557

IE NETWORK CONFERENCE 2014

30-31 October 2014
Novotel Suvarnabhumi Airport Hotel
www.ienet-th.org

Diversifying Industrial Engineering
for Future Generation

Proceedings



การไฟฟ้านครหลวง
Metropolitan Electricity Authority



KISTLER
measure. analyze. innovate.



คณะกรรมการผู้ทรงคุณวุฒิพิจารณาบทความทางวิชาการ

๑. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วิภู ศรีสืบสาย	สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้า เจ้าคุณทหารลาดกระบัง	ประธาน กรรมการ
๒. รองศาสตราจารย์ ดร.จิตรา รุ่งกิจการพานิช	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	กรรมการ
๓. รองศาสตราจารย์ ดร.สมเกียรติ ตั้งจิตสถิตเจริญ	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	กรรมการ
๔. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ณัฐชา ทวีแสงสกุลไทย	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	กรรมการ
๕. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สมชาย พัวจินดาเนตร	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	กรรมการ
๖. ดร.โอฬาร กิตติธีรพรชัย	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	กรรมการ
๗. ดร.ไพโรจน์ ลดาวิจิตรกุล	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	กรรมการ
๘. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นันทชัย กานตานั้นทะ	มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์	กรรมการ
๙. ดร.ชนะ รัชชศิริ	มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์	กรรมการ
๑๐. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ชัยวัฒน์ นุ่มทอง	มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ วิทยาเขตศรีราชา	กรรมการ
๑๑. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สิรางค์ กลั่นคำสอน	มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ วิทยาเขตศรีราชา	กรรมการ
๑๒. ดร.เพ็ญสุดา พันธุ์ดำ	มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ วิทยาเขตศรีราชา	กรรมการ
๑๓. ดร.ฐิติกร พัฒนพิบูล	มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ วิทยาเขตศรีราชา	กรรมการ
๑๔. ดร.นัฐวิภา จันทร์ศรี	มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ วิทยาเขตศรีราชา	กรรมการ
๑๕. ดร.ศิริรัตน์ หมื่นวณิชกุล	มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ วิทยาเขตศรีราชา	กรรมการ
๑๖. รองศาสตราจารย์ ดร.กาญจนา เศรษฐนันท์	มหาวิทยาลัยขอนแก่น	กรรมการ
๑๗. รองศาสตราจารย์ ดร.ชาญณรงค์ สายแก้ว	มหาวิทยาลัยขอนแก่น	กรรมการ
๑๘. รองศาสตราจารย์ ดร.ศุภชัย ปทุมนากุล	มหาวิทยาลัยขอนแก่น	กรรมการ
๑๙. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ธนา ราชภูริภักดี	มหาวิทยาลัยขอนแก่น	กรรมการ
๒๐. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ปณิธาน พิรพัฒน์	มหาวิทยาลัยขอนแก่น	กรรมการ
๒๑. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ปาพจน์ เจริญอภิบาล	มหาวิทยาลัยขอนแก่น	กรรมการ
๒๒. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วีรวัฒน์ เศรษฐสมบุญณ์	มหาวิทยาลัยขอนแก่น	กรรมการ
๒๓. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สุขอังกณา แดงลงกันท์	มหาวิทยาลัยขอนแก่น	กรรมการ

๒๔. รองศาสตราจารย์ ดร.นิวิท เจริญใจ	มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	กรรมการ
๒๕. รองศาสตราจารย์ ดร.อภิชาติ โสภานแดง	มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	กรรมการ
๒๖. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.กรกฎ ไยบัวเทศ ทิพย์าวงศ์	มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	กรรมการ
๒๗. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ชมพูนุท เกษมเศรษฐ์	มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	กรรมการ
๒๘. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.รุ่งฉัตร ชมภูอินโหว	มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	กรรมการ
๒๙. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.อรรถพล สมุทรคุปต์	มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	กรรมการ
๓๐. ดร.วิริษา วิสิทธิ์พานิช	มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	กรรมการ
๓๑. ดร.วสุวัชร นาคเขียว	มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	กรรมการ
๓๒. ดร.อนิรุท ไชยจารุณิช	มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	กรรมการ
๓๓. รองศาสตราจารย์ ดร.เขาวลิต ลิ้มมณีวิจิตร	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี	กรรมการ
๓๔. รองศาสตราจารย์ ดร.เตือนใจ สมบูรณ์วิวัฒน์	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี	กรรมการ
๓๕. รองศาสตราจารย์ ดร.บวรโชค ผู้พัฒน์	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี	กรรมการ
๓๖. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.เจริญชัย โขมพิตรภรณ์	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี	กรรมการ
๓๗. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สมบุญ เจริญวิไลศิริ	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี	กรรมการ
๓๘. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.อภินันทนา อุดมศักดิ์กุล	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี	กรรมการ
๓๙. ผู้ช่วยศาสตราจารย์เจริญ สุนทราวาณิชย์	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี	กรรมการ
๔๐. ผู้ช่วยศาสตราจารย์พงมาน เตียวัฒน์รัฐติกาล	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี	กรรมการ
๔๑. ดร.ไพบุลย์ ช่วงทอง	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี	กรรมการ
๔๒. ดร.ช่อแก้ว จตุรานนท์	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี	กรรมการ
๔๓. ดร.พิเนษฐ์ ศรีโยธา	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี	กรรมการ

๔๔. ดร.วิบุญ ตั้งวโรตมณกุล	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยี พระจอมเกล้าธนบุรี	กรรมการ
๔๕. ดร.อุษณีย์ คำฟูล	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยี พระจอมเกล้าธนบุรี	กรรมการ
๔๖. อาจารย์สมพร เพียรสุขมณี	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยี พระจอมเกล้าธนบุรี	กรรมการ
๔๗. อาจารย์สุนันต์ ธงถาวรสุวรรณ	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยี พระจอมเกล้าธนบุรี	กรรมการ
๔๘. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.กฤต พิมาพันธุ์ศรี	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยี พระจอมเกล้าพระนครเหนือ	กรรมการ
๔๙. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นันทกฤษณ์ ยอดพิจิตร	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยี พระจอมเกล้าพระนครเหนือ	กรรมการ
๕๐. ผู้ช่วยศาสตราจารย์พรเทพ แก้วเชื้อ	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีมหานคร	กรรมการ
๕๑. อาจารย์ธนกฤต โชติภาวริศ	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีมหานคร	กรรมการ
๕๒. อาจารย์ธนิดา สุนาร์ักษ์	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีมหานคร	กรรมการ
๕๓. อาจารย์พัฒนพงษ์ แสงหัตถวัฒนา	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีมหานคร	กรรมการ
๕๔. อาจารย์วรินทร์ เกียรติคุณกุล	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีมหานคร	กรรมการ
๕๕. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.พิชัย จันทร์มณี	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราช มงคลกรุงเทพ	กรรมการ
๕๖. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วิชาญ ช่วยพันธ์	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราช มงคลกรุงเทพ	กรรมการ
๕๗. ดร.ฤทธิชัย เภาเนียม	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราช มงคลกรุงเทพ	กรรมการ
๕๘. รองศาสตราจารย์ ดร.ณฐา คุปต์ชัยเสียร	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราช มงคลธัญบุรี	กรรมการ
๕๙. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ศิริชัย ต่อสกุล	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราช มงคลธัญบุรี	กรรมการ
๖๐. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.กิตติพงษ์ กิมะพงศ์	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราช มงคลธัญบุรี	กรรมการ
๖๑. ผู้ช่วยศาสตราจารย์สุรัตน์ ตรียวนพงศ์	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราช มงคลธัญบุรี	กรรมการ

๖๒. ดร.ชัยยะ ปราณิตพลกรัง	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี	กรรมการ
๖๓. ดร.ระพี กาญจนะ	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี	กรรมการ
๖๔. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.เนศ อินต๊ะวงศ์	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลล้านนา ภาควิชาพยาบาล เชียงใหม่	กรรมการ
๖๕. ผู้ช่วยศาสตราจารย์มนวิภา อวิปันธุ์	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลล้านนา ภาควิชาพยาบาล เชียงใหม่	กรรมการ
๖๖. ดร.แมน ด้อยแพร์	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลล้านนา ภาควิชาพยาบาล เชียงใหม่	กรรมการ
๖๗. ดร.บรรเจิด แสงจันทร์	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลล้านนา ภาควิชาพยาบาล เชียงใหม่	กรรมการ
๖๘. ดร.ภาคภูมิ จารุภูมิ	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลล้านนา ภาควิชาพยาบาล เชียงใหม่	กรรมการ
๖๙. ดร.อลงกต ลิ้มเจริญ	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลล้านนา ภาควิชาพยาบาล เชียงใหม่	กรรมการ
๗๐. ผู้ช่วยศาสตราจารย์เดช เหมือนขาว	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลศรีวิชัย	กรรมการ
๗๑. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ยงยุทธ ดุลยกุล	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลศรีวิชัย	กรรมการ
๗๒. อาจารย์รอมฎอน บุระพา	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลศรีวิชัย	กรรมการ
๗๓. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นนทโชติ อุดมศรี	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลสุวรรณภูมิ	กรรมการ
๗๔. ผู้ช่วยศาสตราจารย์จักรินทร์ น่วมทิม	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลสุวรรณภูมิ	กรรมการ

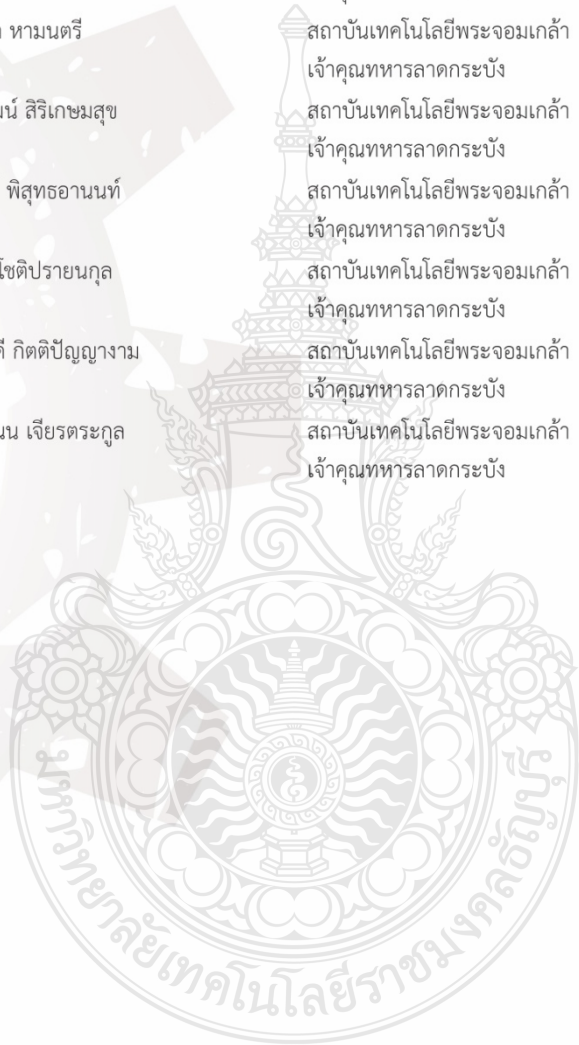
๗๕. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ร่ำพิง เจริญยศ	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลสุวรรณภูมิ	กรรมการ
๗๖. ดร.สมพงษ์ พิริยานนต์	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลสุวรรณภูมิ	กรรมการ
๗๗. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ณรงค์ศักดิ์ ธรรมโชติ	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลอีสาน	กรรมการ
๗๘. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.เฉลิมเกียรติ ศรีศิลา	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลอีสาน	กรรมการ
๗๙. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.พีรเดช สุวิทยารักษ์	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลอีสาน	กรรมการ
๘๐. ผู้ช่วยศาสตราจารย์สุทัศน์ ยอดเพชร	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลอีสาน	กรรมการ
๘๑. ผู้ช่วยศาสตราจารย์สุรพจน์ วัชรโรภากุล	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลอีสาน	กรรมการ
๘๒. รองศาสตราจารย์ ดร.พรศิริ จงกล	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี	กรรมการ
๘๓. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ปภากร พิทยชวล	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี	กรรมการ
๘๔. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.พงษ์ชัย จิตตะมัย	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี	กรรมการ
๘๕. ดร.จกมล ศรีธรร	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี	กรรมการ
๘๖. ดร.ปวีร์ ศิริรักษ์	มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี	กรรมการ
๘๗. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.เสมอจิตร หอมรสสุนธ์	มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์	กรรมการ
๘๘. ผู้ช่วยศาสตราจารย์อภิวัฒน์ มุตตามระ	มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์	กรรมการ
๘๙. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ปัญญา พิทักษ์กุล	มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์	กรรมการ
๙๐. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ศุภรัชชัย วรรัตน์	มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์	กรรมการ
๙๑. ดร.สันห์ รัฐวิบูลย์	มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์	กรรมการ
๙๒. ดร.ณัฐพัชร์ อารีรัชกุลกานต์	มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์	กรรมการ
๙๓. ดร.สมหญิง งามพรประเสริฐ	มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์	กรรมการ
๙๔. อาจารย์อรดี พลดิศร์ณยนนท์	มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์	กรรมการ
๙๕. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.อุพงษ์ พงษ์เจริญ	มหาวิทยาลัยนเรศวร	กรรมการ
๙๖. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.อภิชัย ถูตวิรุฬห์	มหาวิทยาลัยนเรศวร	กรรมการ
๙๗. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ศรีสัจจา วิทยศักดิ์	มหาวิทยาลัยนเรศวร	กรรมการ
๙๘. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ศิษญา ลิมาธิ์	มหาวิทยาลัยนเรศวร	กรรมการ

๙๙. ดร.ขวัญนิตี คำเมือง	มหาวิทยาลัยนเรศวร	กรรมการ
๑๐๐. ดร.ภาณุ บุรณจารุกร	มหาวิทยาลัยนเรศวร	กรรมการ
๑๐๑. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ภาสพิรุฬห์ ศรีสำเร็จ	มหาวิทยาลัยปทุมธานี	กรรมการ
๑๐๒. ผู้ช่วยศาสตราจารย์จักรทอง ทองจัต	มหาวิทยาลัยพะเยา	กรรมการ
๑๐๓. รองศาสตราจารย์สุคนธ์ อาจฤทธิ์	มหาวิทยาลัยภาคตะวันออกเฉียงเหนือ	กรรมการ
๑๐๔. อาจารย์ณภัทร อินทนนท์	มหาวิทยาลัยภาคตะวันออกเฉียงเหนือ	กรรมการ
๑๐๕. รองศาสตราจารย์ศุภชัย นาทะพันธ์	มหาวิทยาลัยมหิดล	กรรมการ
๑๐๖. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สรนาถ ไธฏ	มหาวิทยาลัยมหิดล	กรรมการ
๑๐๗. ดร.จิรพรรณ เลียงโรคาพาธ	มหาวิทยาลัยมหิดล	กรรมการ
๑๐๘. ดร.รณชัย ศิริเวธนูกุล	มหาวิทยาลัยมหิดล	กรรมการ
๑๐๙. ดร.ศุภชัย ราชภูริศิริ	มหาวิทยาลัยมหิดล	กรรมการ
๑๑๐. อาจารย์กัญจน์ คณาธารทิพย์	มหาวิทยาลัยมหิดล	กรรมการ
๑๑๑. อาจารย์ดวงยศ สุภักดิ์	มหาวิทยาลัยมหิดล	กรรมการ
๑๑๒. อาจารย์ธนา สาดรา	มหาวิทยาลัยมหิดล	กรรมการ
๑๑๓. อาจารย์พิมพ์วัลย์ สุตะโคตร	มหาวิทยาลัยมหิดล	กรรมการ
๑๑๔. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.เพียงจันทร์ จรุงจิตร	มหาวิทยาลัยรังสิต	กรรมการ
๑๑๕. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ธนวรรณ อัครวิบูลย์	มหาวิทยาลัยรังสิต	กรรมการ
๑๑๖. ดร.พิษณุ มนัสปิติ	มหาวิทยาลัยรังสิต	กรรมการ
๑๑๗. อาจารย์ต่อศักดิ์ อุทัยไขฟ้า	มหาวิทยาลัยรังสิต	กรรมการ
๑๑๘. อาจารย์พรรคพงษ์ แกนนรงค์	มหาวิทยาลัยรังสิต	กรรมการ
๑๑๙. อาจารย์ศิลปชัย วัฒนเสย	มหาวิทยาลัยรังสิต	กรรมการ
๑๒๐. อาจารย์สายสุนีย์ พงษ์พัฒนศึกษา	มหาวิทยาลัยรังสิต	กรรมการ
๑๒๑. อาจารย์สมพร พรหมดวง	มหาวิทยาลัยรังสิต	กรรมการ
๑๒๒. ดร.เลิศเลขา ธนะชัยขันธ	มหาวิทยาลัยรามคำแหง	กรรมการ
๑๒๓. รองศาสตราจารย์ ดร.นิลวรรณ ชุ่มฤทธิ์	มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ	กรรมการ
๑๒๔. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.พิลดดา หวังพานิช	มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ	กรรมการ
๑๒๕. ดร.ณัฐพงษ์ คงประเสริฐ	มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ	กรรมการ
๑๒๖. ดร.พงษ์เพ็ญ จันทนะ	มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ	กรรมการ
๑๒๗. ดร.วุฒินันท์ นุ่นแก้ว	มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ	กรรมการ

๑๒๘. ดร.สิริเดช ชาตินิยม	มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ	กรรมการ
๑๒๙. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สุพัฒตรา เกษราพงศ์	มหาวิทยาลัยศรีปทุม	กรรมการ
๑๓๐. ผู้ช่วยศาสตราจารย์พัฒนพงศ์ อริยสิทธิ์	มหาวิทยาลัยศรีปทุม	กรรมการ
๑๓๑. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ชวลิต มณีศรี	มหาวิทยาลัยศรีปทุม	กรรมการ
๑๓๒. ดร.อัศวิน วงศ์วิวัฒน์	มหาวิทยาลัยศรีปทุม	กรรมการ
๑๓๓. อาจารย์จักรพันธ์ กัณหา	มหาวิทยาลัยศรีปทุม	กรรมการ
๑๓๔. อาจารย์ธนิศ ศรีวระรมย์	มหาวิทยาลัยศรีปทุม	กรรมการ
๑๓๕. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ประจวบ กล่อมจิตร	มหาวิทยาลัยศิลปากร	กรรมการ
๑๓๖. ผู้ช่วยศาสตราจารย์จันทร์เพ็ญ อนุรัตนานนท์	มหาวิทยาลัยศิลปากร	กรรมการ
๑๓๗. ผู้ช่วยศาสตราจารย์วันชัย ลีลาภวิวงศ์	มหาวิทยาลัยศิลปากร	กรรมการ
๑๓๘. ดร.กัญจนา ทองสนิท	มหาวิทยาลัยศิลปากร	กรรมการ
๑๓๙. ดร.คณศ พลอยดน้อย	มหาวิทยาลัยศิลปากร	กรรมการ
๑๔๐. ดร.สิทธิชัย แซ่เหล่ม	มหาวิทยาลัยศิลปากร	กรรมการ
๑๔๑. อาจารย์วิชัย จันทร์รักษา	มหาวิทยาลัยศิลปากร	กรรมการ
๑๔๒. รองศาสตราจารย์ ดร.เสกสรร สุธรรมานนท์	มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	กรรมการ
๑๔๓. รองศาสตราจารย์วินดา รัตนมณี	มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	กรรมการ
๑๔๔. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.กลางเดือน โปชนา	มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	กรรมการ
๑๔๕. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ธเนศ รัตนวิไล	มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	กรรมการ
๑๔๖. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.องุ่น สังขพงศ์	มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	กรรมการ
๑๔๗. ผู้ช่วยศาสตราจารย์เจริญ เจตวิจิตร	มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	กรรมการ
๑๔๘. ผู้ช่วยศาสตราจารย์สงวน ตั้งโพธิธรรม	มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	กรรมการ
๑๔๙. ดร.วันรุฒพงษ์ คงแก้ว	มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	กรรมการ
๑๕๐. รองศาสตราจารย์ ดร.วันชัย วิจิรวนิช	มหาวิทยาลัยสยาม	กรรมการ
๑๕๑. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.เฉลิมเกียรติ วงศ์วนิช ทวี	มหาวิทยาลัยสยาม	กรรมการ
๑๕๒. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.รัฐภูมิ รู้แทนคุณ	มหาวิทยาลัยสยาม	กรรมการ
๑๕๓. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.อาทิตย์ โสตรโยม	มหาวิทยาลัยสยาม	กรรมการ
๑๕๔. อาจารย์ณัฐพล พุฒยางกูร	มหาวิทยาลัยสยาม	กรรมการ
๑๕๕. อาจารย์ปยุตติศา คินดี	มหาวิทยาลัยสยาม	กรรมการ
๑๕๖. อาจารย์ชานิดา พิทยานนท์	มหาวิทยาลัยสยาม	กรรมการ
๑๕๗. อาจารย์จรัสรัตน์ พันธุ์สุวรรณ	มหาวิทยาลัยอีสเทิร์นเอเซีย	กรรมการ

๑๕๘. อาจารย์จิตลดา หมายมั่น	มหาวิทยาลัยอีสเทิร์นเอเซีย	กรรมการ
๑๕๙. อาจารย์วรลักษณ์ เสถียรรังสฤษฎ์	มหาวิทยาลัยอีสเทิร์นเอเซีย	กรรมการ
๑๖๐. อาจารย์อรอุมา กอสนาน	มหาวิทยาลัยอีสเทิร์นเอเซีย	กรรมการ
๑๖๑. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นุชสรา เกรียงกรกฎ	มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี	กรรมการ
๑๖๒. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ตะวันฉาย โพธิ์หอม	มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี	กรรมการ
๑๖๓. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นลิน เพ็ชรทอง	มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี	กรรมการ
๑๖๔. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สมบัติ สิ้นธุเชาวน์	มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี	กรรมการ
๑๖๕. ดร.จรรยาพร แสสนทวีสุข	มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี	กรรมการ
๑๖๖. ดร.ธารชуда พันธน์กุล	มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี	กรรมการ
๑๖๗. ดร.จริยาภรณ์ อุ๋นวงษ์	มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี	กรรมการ
๑๖๘. ดร.สันต์ โอฬารพิริยกุล	มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี	กรรมการ
๑๖๙. อาจารย์ฐิตินันท์ ศรีสุวรรณดี	มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี	กรรมการ
๑๗๐. พันโทหญิง ผู้ช่วยศาสตราจารย์อัญพัชร คง วัฒนานันท์	โรงเรียนนายร้อยพระ จุลจอมเกล้า	กรรมการ
๑๗๑. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.จินตวัฒน์ ไชยชนะวงศ์	สถาบันเทคโนโลยีไทย-ญี่ปุ่น	กรรมการ
๑๗๒. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ณัฐพล ลิ้มจิระจรัส	สถาบันเทคโนโลยีไทย-ญี่ปุ่น	กรรมการ
๑๗๓. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.พิศุทธิ์ พงศ์ชัยฤกษ์	สถาบันเทคโนโลยีไทย-ญี่ปุ่น	กรรมการ
๑๗๔. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วิภาวดี วงษ์สุวรรณ	สถาบันเทคโนโลยีไทย-ญี่ปุ่น	กรรมการ
๑๗๕. ดร.เอกอุ ธรรมกรบัญญัติ	สถาบันเทคโนโลยีไทย-ญี่ปุ่น	กรรมการ
๑๗๖. ดร.กรกฎ เหมสถาปัตยกรรม	สถาบันเทคโนโลยีไทย-ญี่ปุ่น	กรรมการ
๑๗๗. ดร.ดำรงเกียรติ รัตนอมรพิน	สถาบันเทคโนโลยีไทย-ญี่ปุ่น	กรรมการ
๑๗๘. รองศาสตราจารย์ ดร.ฤดี มาสุจินท์	สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้า เจ้าคุณทหารลาดกระบัง	กรรมการ
๑๗๙. รองศาสตราจารย์ ดร.สกนธ์ คล่องบุญจิต	สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้า เจ้าคุณทหารลาดกระบัง	กรรมการ
๑๘๐. รองศาสตราจารย์ ดร.สิทธิพร ทิมพิสกุล	สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้า เจ้าคุณทหารลาดกระบัง	กรรมการ
๑๘๑. รองศาสตราจารย์ ดร.ทศพล เกียรติเจริญผล	สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้า เจ้าคุณทหารลาดกระบัง	กรรมการ
๑๘๒. รองศาสตราจารย์ ดร.กรรณชัย กัลยาศิริ	สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้า เจ้าคุณทหารลาดกระบัง	กรรมการ

๑๘๓. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ชุมพล ยวงโย	สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้า เจ้าคุณทหารลาดกระบัง	กรรมการ
๑๘๔. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สรรพลีทธิ์ ลิ้มบรรดิน์	สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้า เจ้าคุณทหารลาดกระบัง	กรรมการ
๑๘๕. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.อุดม จันทร์จรัสสุข	สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้า เจ้าคุณทหารลาดกระบัง	กรรมการ
๑๘๖. ดร.เขาวลิต หามนตรี	สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้า เจ้าคุณทหารลาดกระบัง	กรรมการ
๑๘๗. ดร.กิตติวัฒน์ สิริเกษมสุข	สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้า เจ้าคุณทหารลาดกระบัง	กรรมการ
๑๘๘. ดร.นรินทร์ พิสุทธอานนท์	สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้า เจ้าคุณทหารลาดกระบัง	กรรมการ
๑๘๙. ดร.พลชัย โชติปราชญกุล	สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้า เจ้าคุณทหารลาดกระบัง	กรรมการ
๑๙๐. ดร.พิชญ์วดี กิตติปัญญางาม	สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้า เจ้าคุณทหารลาดกระบัง	กรรมการ
๑๙๑. อาจารย์รณณ เจียรตระกูล	สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้า เจ้าคุณทหารลาดกระบัง	กรรมการ และ เลขานุการ



ผลของขนาดยาต่อการแพร่ออกจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลสำหรับ
ประยุกต์ใช้ในงานนำส่งยาผ่านผิวหนังควบคุมด้วยไฟฟ้า
Effect of drug size on diffusion from polyacrylamide hydrogel for electrically
controlled transdermal drug delivery

สุนทรี นาคแท้^{1*} สุนนมาลัย เนียมกลาง²
^{1,2}ภาควิชาวิศวกรรมวัสดุและโลหการ คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี
E-mail: sumonman.n@en.rmutt.ac.th *

Soontaree Nakthae^{1*} Sunonman Niamlang²
^{1,2}Department of Materials and Metallurgical Engineering, Faculty of Engineering,
Rajamangala University of Technology Thanyaburi
E-mail: sumonman.n@en.rmutt.ac.th *

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้ศึกษาผลของสัดส่วนการเชื่อมขวาง (โมลของสารเชื่อมขวาง/โมลของมอนอเมอร์; 0.001,0.01,0.065,0.10) ขนาดของยา (กรดเบนโซอิก กรดแลคติก และกรดเมตาฟอสฟอริก) ความต่างศักย์ไฟฟ้าต่อการแพร่ของยา จากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล ทั้งในระบบที่มีและไม่มีส่วนผสมของสแนมไฟฟ้าภายนอกเป็นตัวกระตุ้นการแพร่ของยา โดยการศึกษาการแพร่ของยานั้นจะทำการศึกษาการแพร่ผ่านหนังหมูที่ pH 5.5 อุณหภูมิ 32°C เป็นเวลา 48 ชั่วโมง พบว่าพฤติกรรมการแพร่ของยาทั้งสามชนิดนั้น มีพฤติกรรมการแพร่ที่เหมือนกันทุกสัดส่วนการเชื่อมขวาง คือ ปริมาณยาที่ถูกแพร่ออกมาจะค่อยๆเพิ่มขึ้นและคงที่เมื่อเวลาประมาณ 10 ชั่วโมงไปแล้ว โดยปริมาณยาที่ถูกแพร่ออกมาจะเพิ่มขึ้น เมื่อลดสัดส่วนการเชื่อมขวาง ทั้งนี้สัดส่วนการเชื่อมขวางต่ำรูปของไฮโดรเจลจะมีขนาดใหญ่ ทำให้ปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมา และเมื่อมีการกระตุ้นด้วยสแนมไฟฟ้าภายนอก พบว่าปริมาณและอัตราการปลดปล่อยยาเพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับระบบที่ไม่มีการกระตุ้นด้วยสแนมไฟฟ้าภายนอก เนื่องจากแรงผลักดันทางไฟฟ้าสถิตที่เกิดขึ้นของขั้วลบของขั้วของยาและสร้างทางลัดในชั้นผิวหนังทำให้ปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมามีปริมาณเพิ่มขึ้น ดังนั้นพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลนั้นสามารถประยุกต์ใช้สำหรับเป็นแผ่นแปะยาผ่านผิวหนังได้ โดยสามารถควบคุมปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยยาได้ด้วย การควบคุมความต่างศักย์ไฟฟ้าและขนาดรูปของไฮโดรเจล

คำหลัก กรดเบนโซอิก กรดแลคติก กรดเมตาฟอสฟอริก พอลิอะคริลาไมด์ ไอออนโตโฟเรซิส

Abstract

In this study the effect of crosslinking ratio (mol MBA : mol monomer ; 0.001,0.01,0.065 and 0.10) drug size (benzoic acid, lactic acid and metaphosphoric acid) and electrical voltage on the diffusion of drug from polyacrylamide hydrogel. Transdermal diffusion through a hairless pigskin in acetate buffer ,pH5.5 ,at 32°C the experiment period 48 hr. The diffusion behavior of all drugs shows the similar results. The amount of diffused drug increased with increasing diffusion time and reached the equilibrium value at 10 hr. The amount of drug released increase with increasing mesh size because the drug easily

moves out from the hydrogel at the larger mesh size. The amount and rate of drug release increase when the electric field strength. Because the electric field is applied, electron from cathode electrode pushes the ionic drug by electrostatic force and electric field can generate the micro pathway in pigskin. Thus polyacrylamide hydrogel will be a new class of transdermal drug delivery which can easily controlling by electrical voltage and hydrogel mesh size.

Keywords Benzoic acid, Lactic acid ,Meta-Phosphoric acid ,Polyacrylamide, Iontophoresis

1. บทนำ

ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง (Transdermal drug delivery system) คือระบบนำส่งยาที่ตัวยาคือจะซึมผ่านผิวหนังเข้าสู่กระแสเลือด ซึ่งระบบนี้จะใช้แผ่นแปะยา (Patch) เป็นตัวบรรจุยาเพื่อใช้ปะบนผิวหนังเพื่อนำส่งยา โดยระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังนั้นมีข้อดีหลายอย่าง คือ เป็นระบบการนำส่งยาที่สามารถหลีกเลี่ยงการถูกทำลายของยาในระบบทางเดินอาหารได้ สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาและการหยุดให้ยาได้ [1] แต่ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังอาจไม่เหมาะกับการนำส่งยาที่มีโมเลกุลใหญ่ และยาที่มีความเป็นขี้ เนื่องจากยาไม่สามารถแพร่ผ่านผิวหนังชั้น Epidermis ซึ่งประกอบด้วยชั้นไขมันที่เรียกว่าชั้น Stratum corneum ได้ โดยปัจจุบันวัสดุสำหรับใช้เป็นแผ่นแปะยานั้น คือ ไฮโดรเจล เพราะไฮโดรเจลเป็นพอลิเมอร์ชนิดชอบน้ำที่มีลักษณะเป็นโครงร่างตาข่ายสามมิติ ไฮโดรเจลสามารถดูดซับน้ำไว้ในโครงสร้างที่มีลักษณะเป็นร่างตาข่าย และไม่สามารถละลายได้ในตัวทำละลายทุกชนิด [2]

กลไกการนำส่งยาผ่านผิวหนังผ่านแผ่นแปะยานั้น มีการควบคุมการนำส่งยาโดยใช้หลักการแพร่ของสารที่มีความเข้มข้นแตกต่างกัน ความเข้มข้นสูง (ในแผ่นแปะยา) จะแพร่ไปหาความเข้มข้นต่ำ (ในกระแสเลือดผู้ป่วย) แต่เนื่องจากการแพร่ของยาที่ออกจากแผ่นแปะเข้าสู่กระแสเลือดนั้นต้องผ่านผิวหนังซึ่งมีชั้นไขมันอยู่ ทำให้มีปัญหาการแพร่ของยาที่มีขี้ หรือยาที่มีโมเลกุลใหญ่ [3]

ดังนั้นจึงมีความพยายามที่จะแก้ปัญหาการนำส่งยาที่มีขี้หรือยาที่มีโมเลกุลใหญ่ด้วยการใช้สนามไฟฟ้าจากภายนอกมาช่วย โดยเรียกวิธีนี้ว่า การกระตุ้นการนำส่งยาผ่านผิวหนังด้วยไฟฟ้า (Iontophoresis Transdermal Drug Delivery) หลักการทำงานของระบบนี้คือ การใช้ประจุไฟฟ้าที่มีประจุ

เหมือนกันกับตัวยาหลักตัวยาคือผ่านชั้นผิวหนังด้วยแรงผลักดันทางไฟฟ้า ทำให้ตัวยาสามารถแพร่ผ่านผิวหนังเข้าสู่กระแสเลือดได้ [4]

ในปี ค.ศ. 2009 พิรุพา และคณะ ได้ทำการขึ้นรูปพอลิอะคริลิกแอซิด (Polyacrylic acid) และ พอลิไพร์โรล (Polypyrrole) เพื่อใช้เป็นแผ่นแปะเพื่อนำส่งยา ที่มีฤทธิ์เป็นกรด คือ กรดซัลโฟซาลิไซลิก (Sulfosalicylic acid) ซึ่งเป็นยาที่มีฤทธิ์ระงับอาการปวดและต้านการอักเสบ และ ควบคุมการปลดปล่อยยาด้วยกระแสไฟฟ้า จากผลการทดลอง พบว่าปริมาณยาและอัตราการแพร่นั้นสามารถควบคุมได้ง่ายโดยปรับความต่างศักย์ไฟฟ้า เมื่อเพิ่มความต่างศักย์ไฟฟ้าจะส่งผลให้ปริมาณการปลดปล่อยยาเพิ่มขึ้น [5]

และในปี ค.ศ.2011 สุนนมาลัยและคณะ ได้ทำการขึ้นรูปแผ่นแปะยาอะโลอินจากพอลิอะคริลิไมด์ไฮโดรเจล ซึ่งยาอะโลอินนั้นเป็นสารสกัดจากว่านหางจระเข้ซึ่งมีฤทธิ์ในการรักษาแผลติดเชื้อ จากผลการทดลองพบว่า ค่าสัมประสิทธิ์การแพร่และปริมาณการปลดปล่อยยาสามารถควบคุมได้โดยการควบคุมขนาดรูพรุนของไฮโดรเจล ซึ่งค่าสัมประสิทธิ์การแพร่และปริมาณการปลดปล่อยยาจะเพิ่มขึ้นเมื่อขนาดรูพรุนของไฮโดรเจลเพิ่มขึ้น [6]

แต่จากงานวิจัยที่ผ่านมา ผลของขนาดโมเลกุลและความแรงของกรด ต่อผลการปลดปล่อยยานั้นยังไม่ค่อยมีการศึกษามากนัก ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงมีแนวความคิดที่จะขึ้นรูปแผ่นแปะยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดที่มีขนาดและความแรงของกรดต่างกัน คือ กรดเบนโซอิก (5.858 \AA , 6.6×10^{-5}) กรดแลคติก (5.196 \AA , 1.4×10^{-4}) และกรดเมตาฟอสฟอริก (4.071 \AA , 7.5×10^{-3}) โดยขึ้นรูปแผ่นแปะยาที่มีฤทธิ์เป็นกรด โดยใช้พอลิอะคริลิไมด์เป็นไฮโดรเจลต้นแบบ งานวิจัยนี้ศึกษาการปลดปล่อยยาจากผลของขนาดยา อัตราส่วนในการเชื่อมขวาง ขนาดรู

พรมของไฮโดรเจล และ การปลดปล่อยยาโดยการมีและไม่มีการใช้กระแสไฟฟ้าควบคุมการปลดปล่อยยา ศึกษาผลของความต่างศักย์ไฟฟ้าต่อการควบคุมการปลดปล่อยยาเพื่อเป็นการหาข้อมูลพื้นฐานสำหรับอุตสาหกรรมเวชภัณฑ์ในการเลือก ขนาดยา ความต่างศักย์ ความแรงของกรด เพื่อควบคุมปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาจากแผ่นแปะยาให้มีประสิทธิภาพการรักษาสุดสุด

2. วัสดุและวิธีการทดลอง

2.1 วัสดุ

กรดเบนโซอิก (Benzoic acid) (AR grade, Fluka) ,กรดแลคติก (Lactic acid) (AR grade, Ajax Finechem) และ กรดเมตาฟอสฟอริก (Meta-Phosphoric acid) (AR grade, Panreac) ใช้เป็นตัวยาดันแบบในงานวิจัย อะคริลาไมด์ (Acrylamide, AAM) (AR grade, Fluka) เป็นมอนอเมอร์สำหรับขึ้นรูปเป็นพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล และ เอ็น.เอ็น.เมทิลบิสอะคริลาไมด์ (N,N'methylenebisacrylamide, N,N'MBA) (AR grade, Fluka) ; เตตระเมทิลลีนไดอะมีน (Tetramethylenediamine, TEMED) (AR grade, Fisher Scientific) และ แอมโมเนียมเปอร์ออกไซด์ซัลเฟต (Ammonium peroxodisulfate) (AR grade, Fluka) ใช้เป็นสารเชื่อมขวาง มอนอเมอร์ ตัวริเริ่มปฏิกิริยาและตัวเร่งปฏิกิริยาตามลำดับ โซเดียมอะซิเตท (Sodium acetate)(AR grade, Ajax Chemicals) และ กรดอะซิติกชนิดเข้มข้น (Glacial acetic acid) (AR grade, Mallinckrodt Chemicals) ใช้ในการเตรียมสารละลายบัฟเฟอร์

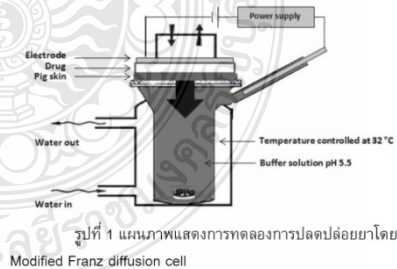
2.2 การเตรียมแผ่นแปะยา

แผ่นแปะยาที่มีความเข้มข้นของยาร้อยละ 0.2% โดยน้ำหนัก ถูกเตรียมจากปฏิกิริยา free-radical polymerization โดยนำ 2.32 กรัมของ อะคริลาไมด์ มอนอเมอร์ ละลายในสารละลายยาเบนโซอิก สารละลายยาแลคติก และสารละลายยาเมตาฟอสฟอริก (แผ่นแปะยาจะถูกเตรียมแยกกัน)โดยใช้เอ็น.เอ็น.เมทิลบิสอะคริลาไมด์ เป็นสารเชื่อมขวาง แอมโมเนียมเปอร์ออกไซด์ซัลเฟต และ เตตระเมทิลลีนไดอะมีน ถูกใช้เป็นตัวริเริ่มปฏิกิริยาและตัวเร่งปฏิกิริยาตามลำดับ เพื่อศึกษาผลของ

ขนาดยาต่อการปลดปล่อยยา จากแผ่นแปะยาเบนโซอิกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล แผ่นแปะยาแลคติกพอลิอะคริลาไมด์ ไฮโดรเจล และแผ่นแปะยาเมตาฟอสฟอริกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล โดยแผ่นแปะยาทั้งสามชนิด ถูกเตรียมขึ้นที่อัตราส่วนของสารเชื่อมขวางต่างๆดังนี้ (กรัม MBA :กรัม AAM) 0.001 (B01 , L01 , MP01) 0.01 (B02, L02,MP02), 0.065 (B03 , L03 , MP03) และ 0.10 (B04 , L04 , MP04) ตามลำดับ

2.3 การทดสอบการปลดปล่อยยาจากแผ่นแปะยา

นำแผ่นแปะยาเบนโซอิกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล แผ่นแปะยาแลคติกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล และแผ่นแปะยาเมตาฟอสฟอริกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล ที่เตรียมได้จากสัดส่วนการเชื่อมขวางต่างๆ มาทดลองใช้กับสภาวะเลียนแบบผิวหนังมนุษย์ โดยทำการทดลองกับหนังหมู นำหนังหมูวางลงบนสารละลายบัฟเฟอร์ที่อยู่ใน Modified Franz diffusion cell หนังหมูจะสัมผัสกับสารละลายบัฟเฟอร์ ที่มีค่า pH 5.5 สารละลายบัฟเฟอร์ถูกคนด้วยแท่งแม่เหล็กตลอดการทดลอง เป็นเวลา 48 ชั่วโมง โดยที่แผ่นแปะยาจะถูกวางอยู่ระหว่างฝาครอบและหนังหมู โดยจะทำการทดลองที่อุณหภูมิ 32° C การใช้ไฟฟ้ากระตุ้นการปลดปล่อยยานั้นทำได้โดยการใช้สนามไฟฟ้าภายนอกเป็นตัวกระตุ้น โดยให้ทองแดงเป็นขั้วแคโทด ส่วนขั้วแอโนดจะจุ่มลงไปในการละลายบัฟเฟอร์ แสดงในรูปที่ 1 สารละลายบัฟเฟอร์ปริมาณ 0.3 มิลลิลิตร จะถูกดูดออกและสารละลายยาบัฟเฟอร์ใหม่จะถูกใส่เข้าไป ทุกๆ 15 นาที ในระหว่างชั่วโมงแรกของการทดลอง สามารถคำนวณหาปริมาณยาที่สามารถนำส่งผ่านผิวหนังหมูมาได้ด้วยการใช้หลักการคำนวณหาความเข้มข้นของสารด้วยเทคนิค UV-VIS spectroscopy



3. ผลการทดลอง และการอภิปราย

3.1 การบวมตัวและขนาดรูพรุนของพอลิอะครีลาไมด์ไฮโดรเจล

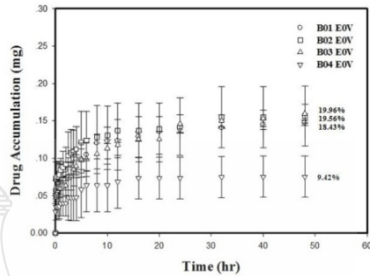
เพื่อศึกษาพฤติกรรมการบวมตัวและขนาดรูพรุนของพอลิอะครีลาไมด์ไฮโดรเจล ที่สังเคราะห์ได้จากสัดส่วนการเชื่อมโยงต่างๆ ไฮโดรเจลถูกนำมาแช่น้ำเป็นเวลา 5 วัน โดยสัดส่วนการบวมตัวของไฮโดรเจลจะเพิ่มขึ้น เมื่อสัดส่วนการเชื่อมขวางลดลง ซึ่งสอดคล้องกับทฤษฎี ขนาดรูพรุนของพอลิอะครีลาไมด์ไฮโดรเจลที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ขนาดรูพรุนของพอลิอะครีลาไมด์ไฮโดรเจลที่อัตราการเชื่อมขวางต่างๆ

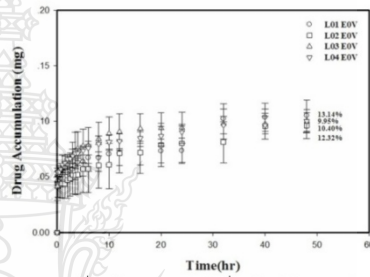
อัตราส่วนสารเชื่อมขวาง (กรัมMBA:กรัมAAM)	ขนาดรูพรุน (Å)
0.001	64 ±17.54
0.01	31±0.38
0.065	23±0.45
0.10	11±0.25

3.2 พฤติกรรมการปลดปล่อยยาจากพอลิอะครีลาไมด์ไฮโดรเจล (Released Characteristic from polyacrylamide hydrogel)

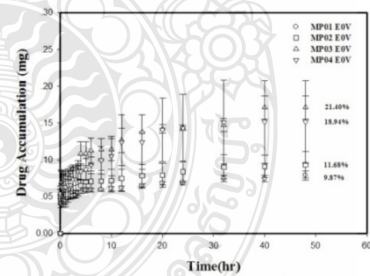
ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาเมมโซอิกพอลิอะครีลาไมด์ไฮโดรเจล แผ่นแปะยาแลคติกพอลิอะครีลาไมด์ไฮโดรเจล และแผ่นแปะยาเมตาฟอสฟอริกพอลิอะครีลาไมด์ไฮโดรเจล ที่สัดส่วนการเชื่อมโยงต่างๆ แสดงในรูปที่ 2-4 พบว่าการปลดปล่อยยาในระบบที่ไม่มี การกระตุ้นด้วยสนามไฟฟ้าภายนอก (E=0V) นั้นปริมาณกรดเบนโซอิกถูกปลดปล่อยอย่างรวดเร็วในช่วง 2-4 ชั่วโมงแรกของการปลดปล่อยยา หลังจากนั้นปริมาณยาจะค่อยๆเพิ่มขึ้นจนอยู่ในระดับคงที่ และพอลิอะครีลาไมด์ที่มีสัดส่วนการเชื่อมโยงสูงขึ้น (ขนาดของรูพรุนเล็กลง) ปริมาณการปลดปล่อยยาที่สามารถปลดปล่อยออกมาได้นั้นน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาที่ถูกปลดปล่อยออกจากพอลิอะครีลาไมด์ที่มีสัดส่วนการเชื่อมโยงต่ำกว่า ณ เวลาการปลดปล่อยเดียวกัน ทั้งนี้เนื่องมาจากขนาดของรูพรุนเพิ่มขึ้น ส่งผลทำให้ช่องทางในการปลดปล่อยยากว้างกว่าระบบที่มีขนาดของรูพรุนเล็กกว่า



รูปที่ 2 ปริมาณกรดเบนโซอิกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาพอลิอะครีลาไมด์ที่อัตราการเชื่อมโยงต่างๆ โดยไม่มีการกระตุ้นจากกระแสไฟฟ้าจากภายนอก (E = 0 V/mm) ที่อุณหภูมิ 32°C , pH 5.5



รูปที่ 3 ปริมาณกรดแลคติกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาพอลิอะครีลาไมด์ที่อัตราการเชื่อมโยงต่างๆ โดยไม่มีการกระตุ้นจากกระแสไฟฟ้าจากภายนอก (E = 0 V/mm) ที่อุณหภูมิ 32°C , pH 5.5



รูปที่ 4 ปริมาณกรดเมตาฟอสฟอริกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาพอลิอะครีลาไมด์ที่อัตราการเชื่อมโยงต่างๆ โดยมีการกระตุ้นจากกระแสไฟฟ้าจากภายนอก (E = 0 V/mm) ที่อุณหภูมิ 32°C , pH 5.5

และเมื่อมีการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้า ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นปะยาเบนโซอิกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล แผ่นปะยาแลคติกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล และแผ่นปะยาเมตาฟอสฟอริกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล สามารถปลดปล่อยยา ด้วยอัตราที่เร็วขึ้น โดยเมื่อเพิ่มความต่างศักย์ไฟฟ้า ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยมีปริมาณเพิ่มมากขึ้น ดังแสดงในรูป 5-7

โดยกลไกการเพิ่มขึ้นของอัตราและปริมาณของกรดเบนโซอิก กรดแลคติก และกรดเมตาฟอสฟอริก ที่ถูกปลดปล่อยนั้นประกอบด้วยสามกลไกหลัก คือ การผลึกที่มีไอออนด้วยอิเล็กตรอนในทิศทางเดียวกับกระแสไฟฟ้า ด้วยแรงผลึกทางไฟฟ้า (Electro-repulsion force) , การสร้างทางในชั้นผิวหนัง (Micro-path way) ของหนังหุ้มด้วยกระแสไฟฟ้า และการขยายของขนาดรูพรุนเมื่อมีการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้า (Electroporation) ของพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลซึ่งเป็นไฮโดรเจลที่ตอบสนองการกระตุ้นจากกระแสไฟฟ้า

ขนาดโมเลกุลของยาที่มีผลต่อการปลดปล่อยยาออกจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล โดยกรดเมตาฟอสฟอริกที่มีขนาดโมเลกุลของยาที่มีขนาดเล็กที่สุดในงานวิจัยนี้ (4.071 Å) สามารถปลดปล่อยยาออกมาได้มากกว่ายาที่มีขนาดโมเลกุลขนาดใหญ่กว่า คือ กรดเบนโซอิก และ กรดแลคติก เมื่อเทียบจากสัดส่วนการเชื่อมโยงเดียวกัน โดยเงื่อนไขที่สามารถปลดปล่อยยาออกมาได้มากที่สุดของแต่ละตัวยามีดังนี้ กรดเบนโซอิก (B03) โดยสามารถปลดปล่อยยาออกมาได้ 28.98% กรดแลคติก (L04) ปลดปล่อยยาออกมาได้ 18.54% และกรดเมตาฟอสฟอริก (MP02) ปลดปล่อยยาออกมาได้ 24.90% โดยทั้งหมดเป็นการปลดปล่อยยาในระบบที่มีกระแสไฟฟ้าภายนอกเป็นตัวกระตุ้นที่มีความต่างศักย์ไฟฟ้า 0.1V

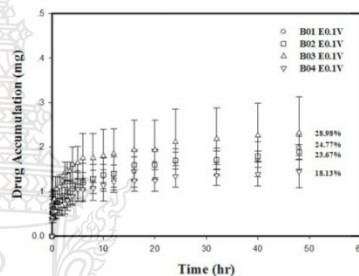
เพื่อศึกษาจลศาสตร์ของการแพร่ของยาออกจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล โดยคำนวณหาอัตราการแพร่ของยา (k) จากสมการที่ 1

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (1)$$

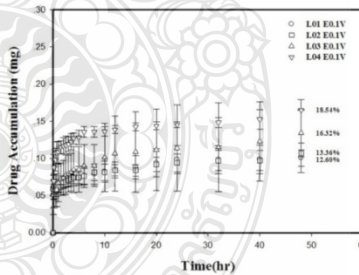
โดยที่ค่า M_t คือปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมา, M_∞ คือปริมาณยาเริ่มต้น และ ค่า k คือค่าที่บอกกลไกการเคลื่อนที่ของยา

ค่า k ของการปลดปล่อยยา กรดเบนโซอิก กรดแลคติก และ กรดเมตาฟอสฟอริก ที่มีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้า 0.1 V คือ 0.035, 0.025 และ 0.022 ตามลำดับ

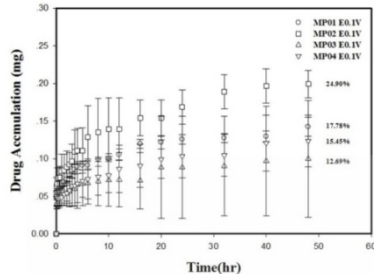
ความแรงของกรดไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่ออัตราการปลดปล่อยยาออกจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล โดยในกรณีของกรดแลคติก (L04) ที่มีค่าความแรงของกรด 1.4×10^{-4} มีอัตราเร็วในการปลดปล่อยยาสูงที่สุด 0.055 กรดเบนโซอิก (B03) ที่มีค่าความแรงของกรด 6.6×10^{-5} มีอัตราเร็วในการปลดปล่อยยา 0.035 และกรดเมตาฟอสฟอริก (MP02) ที่มีค่าความแรงของกรด 7.5×10^{-3} มีอัตราเร็วในการปลดปล่อยยาต่ำที่สุด 0.022



รูปที่ 5 ปริมาณกรดเบนโซอิกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นปะยาพอลิอะคริลาไมด์ที่อัตราการเชื่อมโยงต่างๆ โดยมีการกระตุ้นจากกระแสไฟฟ้าจากภายนอก (E = 0.1 V/mm) ที่อุณหภูมิ 32°C , pH 5.5



รูปที่ 6 ปริมาณกรดแลคติกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นปะยาพอลิอะคริลาไมด์ที่อัตราการเชื่อมโยงต่างๆ โดยมีการกระตุ้นจากกระแสไฟฟ้าจากภายนอก (E = 0.1 V/mm) ที่อุณหภูมิ 32°C , pH 5.5



รูปที่ 7 ปริมาณกรดเมตาฟอสฟอริกที่ถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะยาพอลิอะคริลาไมด์ที่อัตราการเชื่อมโยงต่างๆ โดยมีการกระตุ้นจากกระแสไฟฟ้าจากภายนอก ($E = 0.1 \text{ V/mm}$) ที่อุณหภูมิ 32°C , pH 5.5

4.สรุปผลการทดลอง

ในงานวิจัยนี้ได้ทำการขึ้นรูปแผ่นแปะยาเบนโซอิกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล แผ่นแปะยาแลคติกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล และแผ่นแปะยามตาฟอสฟอริกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล จากสัดส่วนการเชื่อมขวางต่างๆ ศึกษาการปลดปล่อยยาในระบบที่มีและไม่มีกระแสกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าจากภายนอก ผลของขนาดโมเลกุล และความแรงของกรด พบว่าพฤติกรรมการปลดปล่อยยาของยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดทั้งสามชนิด มีพฤติกรรมที่เหมือนกันคือ ปริมาณการปลดปล่อยยาถูกปลดปล่อยอย่างรวดเร็วในช่วง 2-4 ชั่วโมงแรก และจะค่อยๆคงที่หลังจาก 10 ชั่วโมงไปแล้ว ทั้งในระบบที่มีและไม่มีกระแสไฟฟ้าภายนอกเป็นตัวกระตุ้น แต่ในกรณีที่มีกระแสไฟฟ้าภายนอกเป็นตัวกระตุ้นพบว่าปริมาณยาออกมามากกว่า ซึ่งในงานวิจัยนี้การกระตุ้นจากกระแสไฟฟ้าภายนอกที่ดีที่สุดคือ 0.1 V ซึ่งเป็นความต่างศักย์ที่ปลอดภัยกับมนุษย์ ขนาดโมเลกุลของยามีผลต่อการปลดปล่อยยาออกจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล โดยยาที่มีขนาดโมเลกุลขนาดเล็ก สามารถปลดปล่อยยาออกมาได้มากกว่ายาที่มีขนาดโมเลกุลขนาดใหญ่ เมื่อเทียบจากสัดส่วนการเชื่อมขวางเดียวกัน ในระบบที่มีกระแสไฟฟ้าภายนอกเป็นตัวกระตุ้น ดังนั้นในงานวิจัยนี้การใช้กระแสไฟฟ้ากระตุ้นการปลดปล่อยยา ขนาดโมเลกุลของยา ความแรงของกรด และขนาดรูพรุนของไฮโดรเจลที่เหมาะสม จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการ

ควบคุมปริมาณยาในกระแสเลือด ทำให้แผ่นแปะยามีประสิทธิภาพการรักษาเพิ่มมากขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณกลุ่มวิจัย Advanced Materials Research group ภาควิชาวิศวกรรมวัสดุและโลหการ และสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ บึงพระพาณิชย์ 2557

เอกสารอ้างอิง

- [1] ชัชฎา โพธิ์พุกคณะ . 2552. อีกครั้งกับ Transdermal Drug Delivery System . วารสารเพื่อการวิจัยและพัฒนา องค์การเภสัชกรรม R&D Newsletter . 2: 18-26.
- [2] http://archive.lib.cmu.ac.th/full/T/2552/chem0352pj_ch1.pdf
- [3] ดร.สุมนมาลย์ เนียมกลาง , ศ.ดร.อนุวัฒน์ ศิริวัฒน์ , นางสาวพรพรรณ บุรณดี และ นางสาวอมรรัตน์ เนียรศิริ.2553.การพัฒนาพอลิพาราฟินลิโนไฮโดรเจลเพื่อเป็นแผ่นแปะนำส่งสมุนไพรควบคุมโดยระบบไฟฟ้า . รายงานการวิจัยพัฒนาและวิศวกรรม โดยทุนงบประมาณ ศูนย์เทคโนโลยีโลหะและวัสดุแห่งชาติ ประจำปี 2553
- [4] สุนทรี นาคแท็กฤษณชนม์ ภูมิภักติพิชญ์ และ สุมนมาลย์ เนียมกลาง .2557.การควบคุมการปลดปล่อยยาเบนโซอิกจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล ผลของขนาดรูพรุน ความเข้มข้นไฟฟ้าและแหล่งจ่ายไฟฟ้า.การประชุมวิชาการเครือข่ายวิศวกรรมไฟฟ้ามหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคล ครั้งที่6,กระบี่, ประเทศไทย,26-28มีนาคม 2557:281-284.
- [5] Chansai , P . , Sirivat , A . , Niamlang , S . , Chotpattanont, D., and Viravaidya-Pasuwat, K.2009. Controlled transdermal iontophoresis of sulfosalicylic acid from polypyrrolled/poly(acrylic acid) hydrogel. Int J Pharm, 381:25-33.
- [6] Niamlang , S . , Buranut , T . , and Niansiri , A . 2011. Electrically controlled Aloe-vera extraction release from polyacrylamide hydrogel. Energy Procedia ,9:468-473.



การประชุมวิชาการข่ายงานวิศวกรรมอุตสาหกรรม ประจำปี 2557

IE Network Conference 2014

ขอมอบเกียรติบัตรนี้ไว้เพื่อแสดงว่า

คุณสุทธิ นาคแท้

สุมมาลัย นิยมกลาง

ได้เข้าร่วมนำเสนอผลงานวิชาการในหัวข้อ

ผลของขนาดยาต่อการแพร่ออกจากพอลิอะครีลาไมด์ไฮโดรเจล
สำหรับประยุกต์ใช้ในงานนำส่งยาผ่านผิวหนังควบคุมด้วยไฟฟ้า

ระหว่างวันที่ 30 - 31 ตุลาคม 2557

ณ โรงแรม โนโวเทล สุวรรณภูมิ จังหวัดสมุทรปราการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วิภู ศรีสืบสาย)

ประธานฝ่ายงานวิศวกรรมอุตสาหกรรม ประจำปี 2557

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ – สกุล	สุนทรี นาคแท้
วัน เดือน ปีเกิด	27 กันยายน 2533
ที่อยู่	39/925 หมู่ 1 ตำบลบึงน้ำรักษ์ อำเภอธัญบุรี จังหวัดปทุมธานี 12110
การศึกษา	ปริญญาตรี คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี สาขาวิชาฟิสิกส์ประยุกต์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี
ประสบการณ์การทำงาน	-
เบอร์โทรศัพท์	08-0905-8482
อีเมลล์	soontareenakthae1990@gmail.com

