

การสร้างและทดสอบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนสำหรับระบบส่งยาผ่านทางผิวหนัง



นายศุภเศรษฐ์ จิฤดี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาวิศวกรรมเครื่องกล ภาควิชาวิศวกรรมเครื่องกล

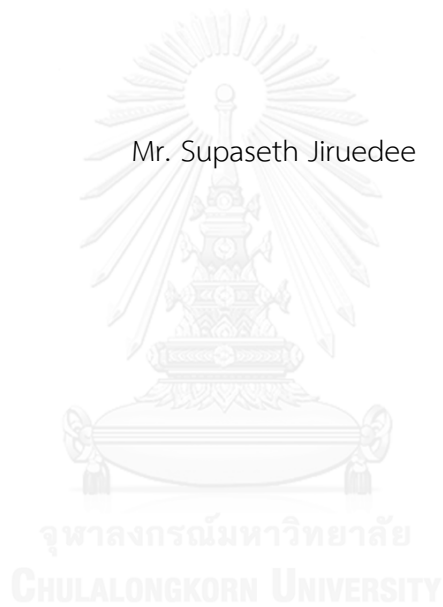
คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2557

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Fabrication and Characterization of Microneedles for
Transdermal Drug Delivery System

Mr. Supaseth Jiruedee



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Engineering Program in Mechanical Engineering
Department of Mechanical Engineering
Faculty of Engineering
Chulalongkorn University
Academic Year 2014
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การสร้างและทดสอบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนสำหรับระบบส่งยาผ่านทางผิวหนัง
โดย	นายศุภเศรษฐ์ จิฤดี
สาขาวิชา	วิศวกรรมเครื่องกล
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วีระยุทธ ศรีธรรวานิช

คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะวิศวกรรมศาสตร์
(ศาสตราจารย์ ดร.บัณฑิต เอื้ออาภรณ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร. กุณขินี มณีรัตน์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วีระยุทธ ศรีธรรวานิช)

.....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. อลงกรณ์ พิมพ์พิณ)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(อาจารย์ ดร. ศักนันทน์ สรุ้งบุญมี)

ศุภเศรษฐ์ จิฎติ : การสร้างและทดสอบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนสำหรับระบบส่งยาผ่านทางผิวหนัง (Fabrication and Characterization of Microneedles for Transdermal Drug Delivery System) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ. ดร. วีระยุทธ ศรีธรรวานิช, 91 หน้า.

การฉีดยาเป็นวิธีที่เป็นที่นิยมที่สุดในการนำยาหรือวัคซีนเข้าสู่ร่างกาย การฉีดยามีต้นทุนต่ำ รวดเร็วและสามารถใช้ได้กับยาเกือบทุกชนิด แต่มีข้อเสียที่ทำให้คนไข้รู้สึกเจ็บ และยังมีประเด็นที่เกี่ยวข้องกับการกำจัดเข็มฉีดยาที่ใช้แล้ว เข็มฉีดยาขนาดไมครอน (Microneedles) จึงได้รับความสนใจเป็นอันมากเพราะสามารถที่จะแก้ไขปัญหาดังกล่าวได้ โดยเฉพาะเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทที่ย่อยสลายได้เป็นเข็มที่ทำจากวัสดุย่อยสลายได้ผสมกับยา เมื่อติดตั้งบนผิวหนังเข็มฉีดยาดังกล่าวจะเจาะทะลุชั้นผิวหนังแต่ไม่ถึงชั้นประสาททำให้ไม่รู้สึกเจ็บ โดยตัวยาจะถูกปล่อยออกมาพร้อมกับตัวเข็มที่ย่อยสลายทำให้ไม่ก่อให้เกิดขยะติดเชื้อ งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ในการศึกษากระบวนการในการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้จากวัสดุ 2 ชนิด คือ maltose และ silk fibroin โดยเป็นการพัฒนาเข็มฉีดยาขนาดไมครอนจากสารละลาย maltose ขึ้นเป็นครั้งแรก ทั้งนี้เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทดังกล่าวไม่จำเป็นต้องใช้อุณหภูมิสูงในการขึ้นรูปและมีต้นทุนที่ต่ำเมื่อเทียบกับเข็มประเภทอื่นๆ นอกจากนี้ได้ปรับปรุงเข็มดังกล่าวให้มีประสิทธิภาพที่สูงขึ้น โดยพัฒนาเป็นเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท composite ที่ประกอบด้วยชั้นของวัสดุที่แตกต่างกัน ตั้งแต่ 2 ชั้น ในการทดสอบประสิทธิภาพของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท silk fibroin ที่พัฒนาขึ้น ทางคณะวิจัยได้ทำการทดสอบใน 3 การทดสอบ ในการทดสอบความเสียหายทางกล (Mechanical Failure) พบว่าแต่ละเข็มฉีดยาขนาดไมครอนเกิดความเสียหายทางกลที่แรงขนาด 0.496 นิวตัน ในการทดสอบการเจาะผ่านชั้นผิวหนังของหนูทดลอง ซึ่งภาพจากการทำวิเคราะห์ชิ้นเนื้อเยื่อด้วยวิธีการ histology พบว่าเข็มฉีดยาขนาดไมครอนสามารถเจาะทะลุผ่านชั้นผิวหนังของหนูทดลองได้ ในการทดสอบการปลดปล่อยยาของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน โดยใช้สาร Trypan Blue เป็นโมเดลยา โดยจุ่มลงในน้ำเกลือ PBS ที่มีค่า pH 7.4 ที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลา 5 วัน ซึ่งผลการทดลองพบการปลดปล่อยยาของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนพบว่าสามารถปลดปล่อยยาได้ 62% และ 82% ภายหลังจาก 1 และ 2 วันหลังจากเริ่มการทดลอง

ภาควิชา วิศวกรรมเครื่องกล ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา วิศวกรรมเครื่องกล ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

5670413021 : MAJOR MECHANICAL ENGINEERING

KEYWORDS: MICRONEEDLE / COMPOSITE MICRONEEDLE / SILK MICRONEEDLE / DISSOLVING MICRONEEDLES

SUPASETH JIRUEDEE: Fabrication and Characterization of Microneedles for Transdermal Drug Delivery System. ADVISOR: ASST. PROF. WERAYUT SRITURAVANICH, Ph.D., 91 pp.

Injection is the most popular method to deliver drugs or vaccines into the body. It is low cost, rapid and compatible with almost any drugs. However, the disadvantages of injection are the pain experienced by patients, and the issue of disposing the used needles. Therefore, there is increasing interest in microneedles since such devices can overcome these problems, especially, dissolving microneedles that are made of biodegradable materials mixed with drugs. Upon insertion into skin, microneedles penetrate through skin (epidermis/dermis) without reaching nerves, hence offering painless injection. This study aims to study on 2 biodegradable materials; maltose and silk fibroin. This work demonstrated a fabrication of microneedles from maltose solution for the first time. Such microneedles do not require high temperature in the fabrication process and they are low-cost in comparison with other types of microneedles. Furthermore, to improve the performance of the microneedles, composite microneedles which consist of 2 or more layers of different materials have been developed. In the performance tests, silk fibroin microneedles have been characterized in 3 tests. In mechanical failure test, each microneedle was damaged at a force magnitude of 0.496 N. In penetration test through mouse's skin, histology section image showed that microneedles could penetrate the skin. In drug release test, trypan blue was used as drug model whereas the microneedles were dipped in PBS solution with a pH of 7.4 at 35°C for 5 days. The results showed that 62% and 82% of drug were release 1 and 2 days after the experiment.

Department: Mechanical Engineering Student's Signature

Field of Study: Mechanical Engineering Advisor's Signature

Academic Year: 2014

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์เล่มนี้สำเร็จได้ด้วยความช่วยเหลือของ ผศ.ดร.วิระยุทธ ศรีธรรวานิช ที่ได้ให้คำปรึกษาและแนะนำ รวบไปถึงให้ความช่วยเหลือในการดำเนินงานวิจัยจนสมบูรณ์ จึงขอขอบพระคุณมา ณ ที่นี้ ขอกราบขอบพระคุณ รศ. ดร. กุณทีนิ มณีรัตน์, ผศ.ดร.อลงกรณ์ พิมพ์พิณ และ อ.ดร.คัคณานต์ สรุงบุญมี ที่กรุณาเป็นประธานกรรมการและกรรมการ ที่แนะนำและให้ข้อคิดในการปรับปรุง แก้ไขวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ให้สมบูรณ์ยิ่งขึ้น ขอกราบขอบพระคุณ คณาจารย์และบุคลากร ภาควิชาวิศวกรรมเครื่องกล รศ.ดร.ศิริพร ดำรงค์ศักดิ์กุล ภาควิชาวิศวกรรมเคมี คณะวิศวกรรมศาสตร์ และ รศ.ดร.ธนาภัทร ปาลกะ ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในการใช้เครื่องมือในการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอน รวมไปถึงขอขอบพระคุณทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช ที่ได้สนับสนุนในการวิจัยการสร้างและทดสอบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนสำหรับระบบส่งยาผ่านทางผิวหนังจนสำเร็จไปได้ด้วยดี ขอขอบพระคุณพี่ๆ เพื่อนๆ น้องๆ นิสิตปริญญาโท สาขาวิศวกรรมเครื่องกล นิสิตปริญญาตรี สาขาวิศวกรรมนาโน หลักสูตรวิศวกรรมนานาชาติ และเจ้าหน้าที่ทุกๆท่าน รวมไปถึงผู้ทำการทดสอบที่ให้ความช่วยเหลือให้งานวิจัยนี้ดำเนินไปได้ด้วยดี และสุดท้ายนี้ขอกราบขอบพระคุณ บิดา มารดา รวมไปถึงทุกคนในครอบครัวที่ให้ความสนับสนุนในทุกๆด้าน และเป็นกำลังใจให้ตลอดมาจนวิทยานิพนธ์นี้สมบูรณ์

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญรูปภาพ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.3 ขอบเขตการศึกษา	2
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	2
1.5 ระเบียบงานวิจัย	3
1.6 ส่วนประกอบของวิทยานิพนธ์.....	4
บทที่ 2 ปรีทัศน์วรรณกรรม	5
2.1 แนวคิดและทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง	5
2.2 ประเภทของเซมิฉีดยาขนาดไมครอน	6
2.2.1 เซมิขนาดไมครอนประเภทของแข็งในการปรับสภาพผิว	6
2.2.1.1 เซมิฉีดยาขนาดไมครอนประเภทของแข็งแบบซิลิโคน.....	7
2.2.1.2 เซมิฉีดยาขนาดไมครอนประเภทของแข็งแบบพอลิเมอร์เซรามิค	9
2.2.3 เซมิฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้.....	16
2.2.3.1 เซมิฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้แบบน้ำตาล.....	16
2.2.3.2 เซมิฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้แบบไหมไฟโบรอิน	19

2.2.3.3	เพิ่มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้แบบใหม่ไฟโบรอินคอมโพสิต	21
2.2.4	เพิ่มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทกลาง	22
2.3	กระบวนการทดสอบคุณสมบัติค่าความล้มเหลวทางกลของเพิ่มฉีดยาขนาดไมครอน	23
2.4	กระบวนการนำยาเข้าสู่ร่างกายโดยเพิ่มฉีดยาขนาดไมครอน	25
2.4.1	กระบวนการนำยาเข้าสู่ร่างกายโดยเพิ่มฉีดยาขนาดไมครอน (Drug Model)	26
2.5	สรุปบท	28
บทที่ 3	การสร้างต้นแบบเพิ่มฉีดยาขนาดไมครอนและแม่พิมพ์พอลิเมอร์	29
3.1	การสร้างต้นแบบเพิ่มฉีดยาขนาดไมครอน	31
3.2	การสร้างแม่พิมพ์เพิ่มฉีดยาขนาดไมครอน	33
3.2.1	PDMS (Polydimethylsiloxane)	33
3.2.2	วิธีการสร้างแม่พิมพ์เพิ่มฉีดยาขนาดไมครอน	34
3.3	สรุปบท	36
บทที่ 4	การสร้างเพิ่มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้	37
4.1	การสร้างเพิ่มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทสารละลายน้ำตาล	37
4.1.1	การทดสอบคุณสมบัติของน้ำตาลแต่ละประเภทบนกระจกสไลด์	38
4.1.2	ขั้นตอนการสร้างเพิ่มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทสารละลายน้ำตาล Maltose	40
4.2	การสร้างเพิ่มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทไหมไฟโบรอิน	41
4.2.1	ไหม (Silk)	41
4.2.2	ขั้นตอนการเตรียมสารละลายไหมไฟโบรอิน	43
4.2.2.1	การกำจัดเซรีซิน หรือ การกำจัดกาวไหม	43
4.2.2.2	การเตรียมการละลายไหมไฟโบรอิน	43
4.2.3	ขั้นตอนการสร้างเพิ่มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทสารละลายไหมไฟโบรอิน	46
4.3	การสร้างเพิ่มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Composite	49

4.3.1 การสร้างเข้มน้ดยขนำดไมครอนประภท Maltose Sugar Composite	51
4.3.2 การสร้างเข้มน้ดยขนำดไมครอนประภท Silk Fibroin Composite	56
4.4 สรุบท.....	60
บทที่ 5 การทดสอบเข้มน้ดยขนำดไมครอนสำหรับระบบส่งยผ่านทงผิวหน้ง	62
5.1 การทดสอบควมเส้ยหยทงกล (Mechanical Failure) ของเข้มน้ดยขนำดไมครอน.....	62
5.2 การทดสอบประสัทธิภพเข้มน้ดยขนำดไมครอนโดยการเจอะผ่านชั้นผิวหน้งของล้งมีขีวิต .	68
5.3 การทดสอบการปลดปล่อยยของเข้มน้ดยขนำดไมครอน.....	73
5.4 สรุบท.....	79
บทที่ 6 บทสรุบทและข้อเสนอแนะ	81
รายการอ้างอิง	84
ภคผนวก ก.....	87
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	91

สารบัญตาราง

ตารางที่ 4.1 องค์ประกอบหลักของไหมมีปริมาณดังนี้ [Mondal et al., 2007] [18].....	42
ตารางที่ 4.2 ค่าความสูง,ความกว้างของฐาน และ ขนาดของปลายเข็มฉีดยาขนาดไมครอน	57
ตารางที่ 5.1 ตารางค่า Compressive Yield Strength ที่คำนวณได้จากการทดลอง.....	67



สารบัญรูปภาพ

รูปที่ 2.1 จำนวนสิ่งตีพิมพ์เรื่องเซมิคอนดักเตอร์ขนาดไมครอน [Kim et al., 2012] [4].....	5
รูปที่ 2.2 การใช้เซมิคอนดักเตอร์ขนาดไมครอนแบบแข็ง (a) ทำจากวัสดุซิลิคอน [Wilke et al., 2005] [5] (b) ทำจากวัสดุเหล็ก [Ovsianikov et al., 2007] [6] และ (c) ทำจากวัสดุพอลิเมอร์ [Seong et al., 2010] [7]	6
รูปที่ 2.3 (a) ขั้นตอนการกัดแบบเปียก (b) ภาพจากการส่องกล้องจุลทรรศน์แบบส่องกราด [Wilke et al., 2007] [5].....	8
รูปที่ 2.4 แผนผังการสร้างเซมิคอนดักเตอร์ขนาดไมครอน [Ovsianikov et al., 2007] [6]	9
รูปที่ 2.5 เซมิคอนดักเตอร์ขนาดไมครอนประเภทของแข็งแบบพอลิเมอร์เซรามิก (a) แบบจำลองเซมิคอนดักเตอร์ขนาดไมครอนในโปรแกรมออกแบบ ที่ 0 ไมครอน (b) 1.4 ไมครอน (c) 20.4 ไมครอน ที่รูปหลายเหลี่ยม(d) ภาพจากกล้องจุลทรรศน์แบบส่องกราด ที่ 0 ไมครอน (e) 1.4 ไมครอน (f) 20.4 ไมครอน ที่รูปหลายเหลี่ยม [Ovsianikov et al., 2007] [6].....	10
รูปที่ 2.6 การสร้างเซมิคอนดักเตอร์ขนาดไมครอนประเภทลูกกิ้งโดยกระบวนการ โพรโตไลโทกราฟี (a)-(f) ขั้นตอนการเตรียมสร้างต้นแบบโครงสร้างตัวเม็ยจากต้นแบบโครงสร้างตัวผู้ (h)-(i´) เซมิคอนดักเตอร์ขนาดไมครอนประเภทลูกกิ้ง โดยวิธีการทางความร้อนแบบอ่อนของชั้นฟิล์ม PLA [Seong et al., 2010] [7]	12
รูปที่ 2.7 เซมิคอนดักเตอร์ขนาดไมครอนประเภทลูกกิ้ง (a)-(c) ภาพจากกล้องจุลทรรศน์แบบส่องกราด ที่ความสูง 600 ไมครอน และฐานกว้าง 250 ไมครอน (d)-(f) เซมิคอนดักเตอร์ขนาดไมครอนประเภทพอลิเมอร์ถูกติดตั้งบนลูกกิ้งทรงกระบอกที่มีเส้นผ่าศูนย์กลาง 1 ซม. ชนิดลูกกิ้ง [Seong et al., 2010] [7].....	13
รูปที่ 2.8 การสร้างเซมิคอนดักเตอร์ขนาดไมครอนประเภทเคลือบผิว (a) ภาพของเซมิคอนดักเตอร์ขนาดไมครอนจากกล้องจุลทรรศน์แบบส่องกราด (b) การเปรียบเทียบกันระหว่างเซมิคอนดักเตอร์ขนาดไมครอนทั้ง 5 เซมิ กับเส้นผมของมนุษย์ (c) เซมิคอนดักเตอร์ขนาดไมครอนประเภทเคลือบผิว (d) ภาพส่วนของเนื้อเยื่อของการทดสอบเซมิคอนดักเตอร์ขนาดไมครอน [Kim et al., 2010] [8].....	15
รูปที่ 2.9 เซมิคอนดักเตอร์ขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้ [Miyano et al., 2005] [9]	16
รูปที่ 2.10 ภาพสารละลายน้ำตาลแบบแห้ง (a) คือ อัตราส่วนของ SUC 100% (b) คือ อัตราส่วนผสมระหว่าง TRD / MAN 50:50% w/w (c) คือ อัตราส่วนผสมระหว่าง TRA / SUC	

75:25% w/w (d) คือ อัตราส่วนผสมระหว่าง TRA / SUC 50:50% w/w [Martin et al., 2012] [10].....	17
รูปที่ 2.11 การทดสอบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทสารละลายน้ำตาล (a) เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทสารละลายน้ำตาล (b) 10 นาที ภายหลังจากการทดสอบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนบนผิวหนังมนุษย์ (c) 20 นาที ภายหลังจากการทดสอบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนบนผิวหนังมนุษย์ [Martin et al., 2012] [10].....	18
รูปที่ 2.12 การสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนจากโปรตีนไหม หรือไหมไฟโบรอิน (a) ต้นแบบอะลูมิเนียมเข็มฉีดยาขนาดไมครอนหลังจากการกลึง (b) ต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอน 20 นาที หลังจากการกัดแบบเปียก (c) ภาพมุมมองด้วยตาเปล่าของต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอน (d) ต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอน 2 ชั่วโมง หลังจากการกัดแบบเปียก (e) ภาพมุมมองด้วยตาเปล่าเข็มฉีดยาขนาดไมครอน (f) เข็มฉีดยาขนาดไมครอนจากไหมไฟโบรอิน [Tsioris et al., 2012] [11].....	19
รูปที่ 2.13 การทดสอบประสิทธิภาพของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน (a) การทดสอบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนบนหนังหนุทดลอง (b) รอยของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนหลังจากการทดสอบเจาะ (c) ภาพรอยรูของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนจากกล้องจุลทรรศน์แบบส่องกราด (d) ภาพส่วนของเนื้อเยื่อของการทดสอบเข็มฉีดยาขนาดไมครอน [Tsioris et al., 2012] [11].....	20
รูปที่ 2.14 เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้แบบไหมไฟโบรอินคอมโพสิต (a) (1)-(4) ขั้นตอนการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้แบบไหมไฟโบรอินคอมโพสิต (b) เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้แบบไหมไฟโบรอินคอ [DeMuth et al., 2014] [12].....	21
รูปที่ 2.15 เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทกลวงจากกล้องจุลทรรศน์แบบส่องกราด [Shawn et al., 2005] [13].....	22
รูปที่ 2.16 การวิเคราะห์ทางกลของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน (a) กราฟแรงและระยะการกระจัดของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนภายใต้แรงในแนวแกน (b) ภาพจากกล้องจุลทรรศน์ของเข็มภายหลังจากการทดสอบ (c) กราฟแรงและระยะการกระจัดของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน ภายใต้แรงในแนวด้านข้าง [Park et al., 2004] [14]	24
รูปที่ 2.17 การลำเลียงยาเข้าสู่ร่างกายโดยเข็มฉีดยาขนาดไมครอนแบบต่างๆ (a) ลักษณะเข็มขนาดเล็กสัมพัทธ์ที่บริเวณในการนำยาเข้าสู่ร่างกาย (b) การขนส่งยาเข้าสู่ร่างกาย [Kim et al., 2012] [4].....	25

รูปที่ 2.18 เข้มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทพอลิเมอร์มาผสมกับตัวยาประเภท Calcein (a) เข้มฉีดยาขนาดไมครอนที่มีผสม Calcein อยู่ที่ปลายเข็ม (b) เข้มฉีดยาขนาดไมครอนภายหลังจากการทดลองเป็นระยะเวลา 9 ชั่วโมง (c) กราฟอัตราการปลดปล่อย [Park et al., 2006.] [15]..... 27

รูปที่ 3.1 ขั้นตอนการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอน (a) การสร้างต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอน (b) การสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้..... 30

รูปที่ 3.2 ต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอน (a) ชิ้นงานอะลูมิเนียมภายหลังจากการกัดด้วยเครื่อง CNC (b) เข้มฉีดยาขนาดไมครอนภายหลังจากการกัดในกรด Al Etchant Type A ความสูง 1.0 mm ฐานกว้าง 0.4 mm ยอดกว้าง 0.2 mm 32

รูปที่ 3.3 ส่วนผสมของ PDMS (Polydimethylsiloxane) : Silicone Elastomer Base (ขาว) และ Silicone Elastomer Curing Agent (สีขาว) 33

รูปที่ 3.4 การสร้างแม่พิมพ์เข็มฉีดยาขนาดไมครอน..... 35

รูปที่ 4.1 การทดสอบคุณสมบัติของน้ำตาลแต่ละประเภทบนกระจกสไลด์ สารละลายน้ำตาลประเภท Glucose กับน้ำตาลประเภท Maltose ที่อัตราส่วน (a) 100:0% (b) 75:25% (c) 50:50% (d) 25:75% (e) 0:100 % สารละลายน้ำตาลประเภท Fructose กับน้ำตาลประเภท Mannitol ที่อัตราส่วน (f) 100:0% (g) 75:25% (h) 50:50% (i) 25:75% (j) 100:0% 39

รูปที่ 4.2 เข้มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทสารละลายน้ำตาล Maltose 40

รูปที่ 4.3 (a) ไหมพันธุ nangน้อยศรีสะเกษ 1 จำนวน 40 กรัม (b) การต้มไหมในสารละลาย Na_2CO_3 เป็นระยะเวลา 20 นาที โดยทำซ้ำ 2 รอบ (c) ไหมที่ได้ทำการฉีกให้ฟู..... 44

รูปที่ 4.4 (a) นำไหมละลายในสารละลาย LiBr (b) การทำไดอะไลซิสในน้ำปราศจากไอออน 45

รูปที่ 4.5 สารละลายไหมไฟโบรอินบนแม่พิมพ์พอลิเมอร์ (a) ความเข้มข้น 7.17% (b) ความเข้มข้น 6% (c) ความเข้มข้น 5% (d) ความเข้มข้น 4% (e) ความเข้มข้น 3%..... 47

รูปที่ 4.6 เข้มฉีดยาขนาดไมครอนที่ความเข้มข้นต่างๆ (a) เข้มฉีดยาขนาดไมครอนที่ความเข้มข้น 7.17% (b) เข้มฉีดยาขนาดไมครอนที่ความเข้มข้น 6% (c) เข้มฉีดยาขนาดไมครอนที่ความเข้มข้น 5% (d) เข้มฉีดยาขนาดไมครอนที่ความเข้มข้น 4% (e) เข้มฉีดยาขนาดไมครอนที่ความเข้มข้น 3 % [Jiruedee et al., 2015] [19]..... 48

รูปที่ 4.7 เซลล์ขนาดไมครอนประเภท Composite (a) ลักษณะของเซลล์ขนาดไมครอนประเภท Maltose Sugar Composite (b) ลักษณะของเซลล์ขนาดไมครอนประเภท Silk Fibroin Composite	50
รูปที่ 4.8 การสร้างเซลล์ขนาดไมครอนประเภท Maltose Sugar Composite (a) เครื่อง Plasma Cleaner (b) การปั่นเหวี่ยง (Centrifuge) (c) โถดูดความชื้น (desiccator)	53
รูปที่ 4.9 เซลล์ขนาดไมครอนประเภท Maltose Sugar Composite (a) เซลล์ขนาดไมครอนประเภท Maltose Sugar Composite ที่ความสูง 0.5 มิลลิเมตร และฐานกว้าง 0.3 มิลลิเมตร ที่ผ่านการสุญญากาศในโถดูดความชื้น (desiccator) (b) ภาพขยายของเซลล์ขนาดไมครอนประเภท Maltose Sugar Composite ที่ผ่านการสุญญากาศในโถดูดความชื้น (desiccator).....	54
รูปที่ 4.10 เซลล์ขนาดไมครอนประเภท Maltose Sugar Composite (a) เซลล์ขนาดไมครอนประเภท Maltose Sugar Composite ที่ไม่ได้ผ่านการสุญญากาศในโถดูดความชื้น (desiccator) (b) ภาพขยายของเซลล์ขนาดไมครอนประเภท Maltose Sugar Composite ที่ไม่ได้ผ่านการสุญญากาศในโถดูดความชื้น (desiccator).....	55
รูปที่ 4.11 เซลล์ขนาดไมครอนภายในกล้องจุลทรรศน์.....	57
รูปที่ 4.12 (a) ภาพรวมของเซลล์ขนาดไมครอนประเภท Silk Fibroin Composite (b) เซลล์ขนาดไมครอนประเภท Silk Fibroin Composite ที่ความสูง 1.0 มิลลิเมตร และฐานกว้าง 0.4 มิลลิเมตร	58
รูปที่ 4.13 ภาพจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด	59
รูปที่ 5.1 ภาพจำลองชุดทดสอบความเสียหายทางกลของเซลล์ขนาดไมครอน	64
รูปที่ 5.2 (a) กราฟความสัมพันธ์ของแรง (f) และระยะการกระจัดรวม (D_{total}) แสดงด้วยเส้นสีเหลืองและ กราฟความสัมพันธ์ของแรง (f) และระยะการกระจัดของชุดทดสอบ (D_{setup}) แสดงด้วยเส้นสีเขียว และ (b) กราฟความสัมพันธ์ของแรง (f) และระยะการกระจัดของเซลล์ขนาดไมครอน (D_{MN}) จุดสีเหลี่ยมสีแดงแสดงระยะที่ปลายเข็มกุดเมื่อได้รับแรงกดจากผลการทดลองในรูปที่ 5.3 (c) และ 5.3 (d)	65
รูปที่ 5.3 (a) เซลล์ก่อนทำการทดสอบความเสียหายทางกล แผ่นเซลล์ที่ได้รับแรงขนาด (b) 0.870 นิวตัน (0.096 นิวตัน/เข็ม) (c) 2.988 นิวตัน (0.323 นิวตัน/เข็ม) (d) 4.467 นิวตัน	

(0.496 นิวตัน/เซ็ม) (e) 7.368 นิวตัน (0.819 นิวตัน/เซ็ม) และ (f) 9.660 นิวตัน (1.073 นิวตัน/เซ็ม).....	66
รูปที่ 5.4 (a) การทดสอบการเจาะบนหนังหนุทดลอง (b) รอยของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน ภายหลังจากการทดลอง.....	70
รูปที่ 5.5 (a) ก่อนการทดสอบบนหนังหนุ (b) หลังการทดสอบบนหนังหนุ.....	71
รูปที่ 5.6 (a) ภาพจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดแสดงให้เห็นรูที่เข็มฉีดยาขนาด ไมครอนเจาะทะลุหนังหนุทดลอง (b) Histology section.....	72
รูปที่ 5.7 (a) เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Composite (b) เครื่องไมโครเพลทริเตอร์.....	75
รูปที่ 5.8 การทดสอบการปลดปล่อยยาของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน (a) ก่อนทำการทดลอง (b) 1 วันหลังการทดลอง (c) 2 วันหลังการทดลอง (d) 3 วันหลังการทดลอง (e) 4 วันหลังการทดลอง (f) 5 วันหลังการทดลอง.....	76
รูปที่ 5.9 (a) กราฟ Standard Curve ของค่าการดูดกลืนแสง (b) กราฟความเข้มข้นการปลด ปล่อยยาของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนและเวลา.....	77
รูปที่ 5.10 กราฟเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยยาของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนและเวลา.....	78

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

การใช้เข็มฉีดยาในปัจจุบันยังคงมีลักษณะกระบอกของเข็มฉีดยาชนิดที่ทำมาจากแก้ว และพลาสติก ซึ่งเข็มฉีดยามีขนาดความยาวตั้งแต่ 12-40 มิลลิเมตร โดยลักษณะของเข็มฉีดยาที่มีขนาดความยาว จึงเป็นสาเหตุของความเจ็บปวดที่เกิดกับผู้ป่วยในขณะที่ใช้เข็มฉีดยา พบว่า 10 % ของประชากรในประเทศสหรัฐอเมริกามีอาการของโรคกลัวเข็ม (needle phobia) โดยลักษณะอาการของโรคกลัวเข็มนั้นผู้ป่วยจะมีอาการตัวเกร็งและมีอาการช็อกในขณะที่เข็มเจาะลงบนผิวหนัง ประชาชนส่วนใหญ่ที่มีอาการดังกล่าวมักจะหลีกเลี่ยงการดูแลรักษาทางการแพทย์ จากปัญหาของเข็มฉีดยาในปัจจุบันจึงนำไปสู่การศึกษาและวิจัยการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอน [1]

เพื่อที่จะแก้ไขข้อบกพร่องของเข็มฉีดยาในปัจจุบัน จึงได้มีการพัฒนาเข็มฉีดยาขนาดเล็ก ระดับไมครอนขึ้น โดยเข็มฉีดยาขนาดไมครอนนี้มีลักษณะของเข็มขนาดเล็กซึ่งความสูงของเข็มอยู่ที่ 600 ไมครอน และฐานมีความกว้าง 300 ไมครอน เรียงเป็นแถวบนแผ่นขนาดเล็ก ซึ่งจะลำเลียงวัคซีนผ่านชั้นผิวหนัง ส่งผลให้ยาสามารถเข้าสู่ร่างกาย โดยที่ตัวยามีไม่ถูกย่อยสลายก่อนการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายเหมือนการกิน ด้วยขนาดของเข็มที่มีขนาดเล็กเพียงระดับไมครอนซึ่งจะแทงไม่ทะลุถึงชั้นประสาท ทำให้ผู้ป่วยไม่รู้สึกเจ็บถึงความเจ็บปวด และสามารถทำได้เองโดยไม่ต้องมีความชำนาญ อีกทั้งยังสามารถควบคุมปริมาณของยาและอัตราการส่งยาได้อย่างแม่นยำ นอกจากนี้เข็มฉีดยาขนาดไมครอนสามารถสร้างจากวัสดุธรรมชาติที่สามารถย่อยสลายได้ จึงทำให้เข็มฉีดยาขนาดไมครอนนี้ย่อยสลายไปภายหลังจากการเจาะทะลุผ่านชั้นผิวหนัง และยังไม่ทำให้เกิดปัญหาในการกำจัดขยะติดเชื้อ เมื่อระบบลำเลียงยาด้วยเข็มฉีดยาขนาดไมครอนนี้มีจุดเด่นหลายประการ ก้าวข้ามข้อด้อยวิธีลำเลียงยาแบบอื่นๆ จึงเป็นเหตุผลที่ทำให้ทางการแพทย์ทั่วโลกให้ความสนใจในนวัตกรรมทางการแพทย์ชนิดใหม่นี้อย่างแพร่หลาย [2-5]

อย่างไรก็ตาม ในการพัฒนาเข็มฉีดยาขนาดไมครอนนั้นยังมีประเด็นที่ต้องมีการศึกษาวิจัยอีก เช่น วัสดุที่ใช้ในการทำเข็มฉีดยาขนาดไมครอน กระบวนการสร้าง และ ประสิทธิภาพในการใช้งาน เป็นต้น ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์ในการศึกษาและพัฒนากระบวนการการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายทางชีวภาพที่อุณหภูมิต่ำโดยใช้สารประเภทต่างๆที่ย่อยสลายได้ เช่น โห่ไหมไฟโบรอิน และน้ำตาลมอลโตส (maltose) เพื่อใช้ในการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายทางชีวภาพ พร้อมทั้งทดสอบประสิทธิภาพในการใช้งานของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน อาทิ

เช่น การทดสอบการเจาะทะลุผ่านชั้นผิวหนังของสิ่งมีชีวิต, การทดสอบการปลดปล่อยยาในเข้มน็ดยาขนาดไมครอน และ การทดสอบความเสียหายทางกล (Mechanical Failure) ของเข้มน็ดยาขนาดไมครอน

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

- 1.2.1 เพื่อออกแบบและสร้างเข้มน็ดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายทางชีวภาพขนาดไมครอนที่อุณหภูมิต่ำ
- 1.2.2 เพื่อตรวจสอบประสิทธิภาพการใช้งานของเข้มน็ดยาขนาดไมครอนที่พัฒนาขึ้น

1.3 ขอบเขตการศึกษา

- 1.3.1 ออกแบบและสร้างเข้มน็ดยาขนาดไมครอนประเภทไหมไฟโบรอิน ที่ความเข้มข้นต่างๆ
- 1.3.2 ออกแบบและสร้างเข้มน็ดยาขนาดไมครอนประเภท Composite
- 1.3.3 ทดสอบการเจาะผ่านผิวหนังของเข้มน็ดยาขนาดไมครอน
- 1.3.4 ทดสอบการปลดปล่อยยาของเข้มน็ดยาขนาดไมครอน
- 1.3.5 ทดสอบความเสียหายทางกล (Mechanical Failure) ของเข้มน็ดยาขนาดไมครอน

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- 1.4.1 ได้ต้นแบบเข้มน็ดยาขนาดไมครอนที่มีประสิทธิภาพในการใช้งาน
- 1.4.2 ลดต้นทุนในการนำเข้มน็ดยาขนาดไมครอนจากต่างประเทศ

1.5 ระเบียบงานวิจัย

1.5.1 ศึกษาการสร้าง การใช้งาน และการทดสอบเข็มฉีดยาขนาดไมครอน

ศึกษากระบวนการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนที่ผลิตจากเส้นใยไหมไฟโบรอิน (silk fibroin) และการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Composite รวมไปถึงกระบวนการผลิตเข็มฉีดยาขนาดไมครอนแต่ละวิธีเพื่อคัดเลือกวิธีในการผลิตเข็มฉีดยาขนาดไมครอน พร้อมทั้งศึกษาหลักการ ทำงานของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน และวิธีการทดสอบเข็มฉีดยา เพื่อตรวจสอบประสิทธิภาพ และเพื่อสร้างความเชื่อมั่นในการนำเข็มฉีดยาขนาดไมครอนและสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการ แพทย์

1.5.2 ออกแบบและสร้างต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอน

ดำเนินการออกแบบและสร้างต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนที่สร้างจากอะลูมิเนียมด้วยวิธีการทาง CNC และวิธีการกัดแบบเปียก

1.5.3 การสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทไหมไฟโบรอิน

ดำเนินการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนที่ผลิตจากไหมไฟโบรอิน ที่อัตราส่วนความเข้มข้น ต่างๆ เพื่อทำการคัดเลือกอัตราส่วนผสมที่มีความเหมาะสมในการนำมาสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอน มาใช้งาน

1.5.4 การสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Composite

ดำเนินการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Composite โดยทำการเลือกสารละลาย น้ำตาล Maltose มาทำการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Composite

1.5.5 ทดสอบและเปรียบเทียบเข็มฉีดยาขนาดไมครอน

เป็นขั้นตอนในการดำเนินการทดสอบประสิทธิภาพของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนที่ผลิต silk fibroin ที่ความเข้มข้นต่างๆ และเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Composite โดยทดสอบการเจาะ ผ่านผิวหนัง, การทดสอบการปลดปล่อยยา และ การทดสอบความเสียหายทางกล (Mechanical Failure) ของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน

1.5.6 สรุปผลการทดลอง

1.5.7 จัดทำรูปเล่มวิทยานิพนธ์

1.6 ส่วนประกอบของวิทยานิพนธ์

วิทยานิพนธ์เล่มนี้ประกอบไปด้วย 6 บท โดยบทที่ 1 บทนำ จะกล่าวถึงที่มาและความสำคัญ พร้อมขอบเขตในการศึกษาของการสร้างเข็มนิตยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้สำหรับระบบส่งยาผ่านทางผิวหนังในส่วนของบทที่ 2 ปรีทัศน์วรรณกรรมนั้นจะกล่าวถึงทฤษฎี ความรู้ ข้อมูล รวมไปถึงการวิจัยต่างๆที่เกี่ยวข้องกับการสร้างเข็มนิตยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้สำหรับระบบส่งยาผ่านทางผิวหนัง บทที่ 3 และบทที่ 4 จะกล่าวถึงการสร้างเข็มนิตยาขนาดไมครอนประเภทไหมไฟโบรอิน และการสร้างเข็มนิตยาขนาดไมครอนประเภท Composite ตามลำดับ โดยในส่วนของบทที่ 5 นั้นจะกล่าวถึงวิธีทดสอบการทำงานของเข็มนิตยาขนาดไมครอนที่สร้างขึ้น และจะสรุปผลการวิจัยของวิทยานิพนธ์ไว้ที่บทที่ 6



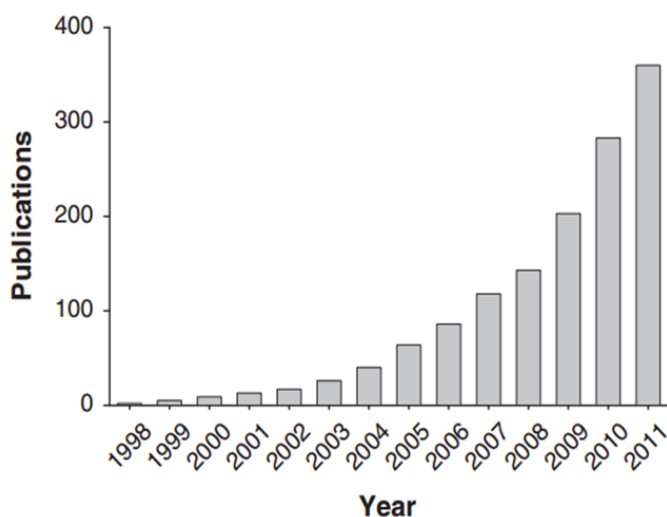
บทที่ 2

ปริทัศน์วรรณกรรม

2.1 แนวคิดและทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง

ในบทนี้จะกล่าวถึงแนวคิดและทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง เซลล์ประสาทขนาดไมครอนประเภทต่างๆ วิธีการสร้างเซลล์ประสาทขนาดไมครอนของแต่ละประเภท รวมถึงวิธีการทดสอบประสิทธิภาพเซลล์ประสาทขนาดไมครอนและกระบวนการนำยาเข้าสู่ร่างกาย งานศึกษาและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในช่วงปีค.ศ. 1970 เซลล์ประสาทขนาดไมครอนได้ถูกเริ่มคิดค้นและพัฒนาเพื่อเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในระบบส่งยาเข้าสู่ร่างกาย ให้สามารถใช้ได้กับวัคซีนหลากหลายประเภท เซลล์ประสาทขนาดเล็กนี้มีขนาดความกว้างของฐานเซลล์ในระดับไมครอน โดยจะเรียงกันเป็นแถวบนแผ่น เซลล์ประสาทขนาดไมครอนนี้จะสามารถเจาะทะลุผ่านผิวหนังในชั้นหนังกำพร้าเพียงประมาณครึ่งมิลลิเมตร ซึ่งระยะเวลาการเจาะของเข็มนี้ยังไม่ถึงขั้นเส้นประสาท จึงส่งผลให้ผู้ป่วยไม่มีความรู้สึกเจ็บปวด [1-3] ผู้วิจัยต่างได้พยายามศึกษาถึงวัสดุที่จะนำมาใช้ในการผลิตเซลล์ประสาทขนาดไมครอน และปรับปรุงรูปร่างลักษณะเพื่อนำมาใช้กับวัคซีนแบบต่างๆ ด้วยจุดเด่นของเซลล์ประสาทขนาดไมครอนนี้สามารถกำจัดข้อด้อยของระบบการขนส่งลำเลียงยาเข้าสู่ร่างกายแบบต่างๆ [4] งานวิจัยดังกล่าวได้รับความสนใจมากขึ้นดังดูได้จากจำนวนสิ่งตีพิมพ์ที่เพิ่มขึ้น ดังรูปที่ 2.1



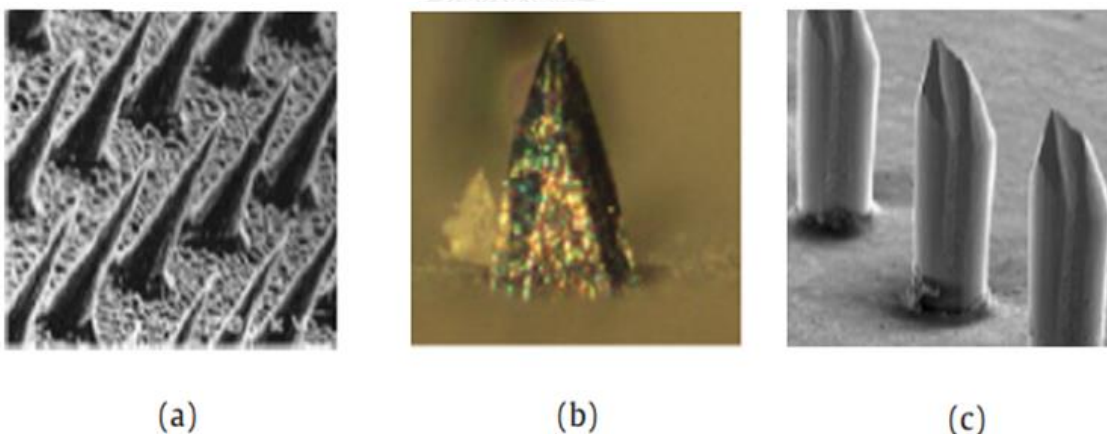
รูปที่ 2.1 จำนวนสิ่งตีพิมพ์เรื่องเซลล์ประสาทขนาดไมครอน [Kim et al., 2012] [4]

2.2 ประเภทของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน

นักวิจัยต่างได้ศึกษาและพัฒนาเข็มฉีดยาขนาดไมครอนด้วยวัสดุและวิธีการต่างๆกันออกไป แต่หากจัดประเภทของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนตามรูปแบบในการขนส่งยาหรือวัคซีนเข้าสู่ร่างกาย โดยจำแนกได้เป็น 4 ประเภท ดังนี้

2.2.1 เข็มขนาดไมครอนประเภทของแข็งในการปรับสภาพผิว

เข็มขนาดไมครอนประเภทของแข็งนี้ จะมีลักษณะเป็นเข็มตันแข็งซึ่งจะทำหน้าที่ในการเจาะชั้นผิวหนังของร่างกาย เป็นการสร้างรูเพื่อให้วัคซีนหรือยาสามารถเข้าสู่ร่างกายผ่านทางผิวหนังที่ถูกปรับสภาพนี้ได้ [4] โดยตัวยาก็จะถูกทาที่ชั้นผิวหนังด้านบนเพื่อให้ยาถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดผ่านรูที่เกิดจากเข็มฉีดยาขนาดไมครอนนี้ โดยยาที่ใช้จะมีลักษณะจำพวก โลชั่น ครีม เจล เป็นต้น โดยส่วนมากเข็มฉีดยาขนาดไมครอนจะเป็นแบบแผ่นที่แปะเข้ากับผิวหนัง แต่เข็มชนิดนี้เป็นที่นิยมใช้ในสถาบันความงามโดยใช้เป็นแบบลูกกลิ้งทรงกระบอก เข็มฉีดยาขนาดไมครอนแบบแข็งในการปรับสภาพผิวสามารถแบ่งได้หลายประเภทเช่น เข็มประเภทซิลิคอน, เข็มประเภทโลหะ, เข็มประเภทเซรามิก, เข็มประเภทพอลิเมอร์และเข็มประเภทลูกกลิ้ง ดังรูปที่ 2.2



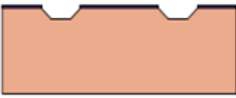
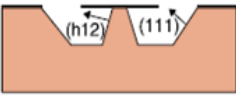
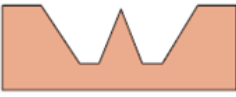


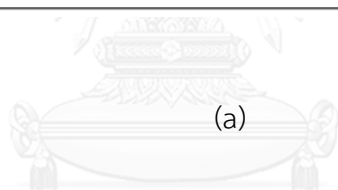
รูปที่ 2.2 การใช้เข็มฉีดยาขนาดไมครอนแบบแข็ง (a) ทำจากวัสดุซิลิคอน [Wilke et al., 2005] [5] (b) ทำจากวัสดุเคลือบ [Ovsianikov et al., 2007] [6] และ (c) ทำจากวัสดุพอลิเมอร์ [Seong et al., 2010] [7]

2.2.1.1 เชื่อมฉีดยาขนาดไมครอนประเภทของแข็งแบบซิลิคอน

กระบวนการในการสร้างเชื่อมขนาดไมครอนแบบซิลิคอนนั้น [4, 5] จะขึ้นอยู่กับวัสดุและรูปร่างที่ต้องการใช้ เช่น ในการการผลิตเชื่อมขนาดไมครอนแบบซิลิคอนทำโดยใช้กระบวนการในการกัดซิลิคอนแบบแห้ง ซึ่งถือเป็นอีกวิธีการหนึ่ง ในการผลิตเชื่อมขนาดไมครอนแบบซิลิคอน สำหรับในการสร้างเชื่อมแบบเปียกจะใช้สารละลายประเภทต่างในการกัดผลึกซิลิคอน ซึ่งจะได้ตัวเชื่อมที่มีความแข็งแรงและมีต้นทุนต่ำกว่า บางครั้งอาจมีการประยุกต์ใช้วิธีการผลิตแบบแห้งและแบบเปียกเข้าด้วยกันอีกด้วย

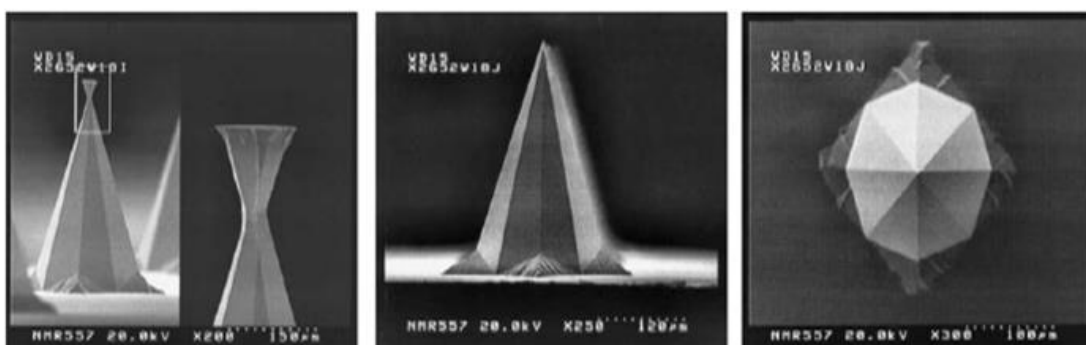
ขั้นตอนการเชื่อมฉีดยาขนาดไมครอนประเภทของแข็งแบบซิลิคอน [5] ทำการออกแบบสำหรับกระบวนการกัดแบบเปียกโดยใช้โปรแกรม SIMODE ซึ่งเป็นการจำลองการกัดแบบเปียกของซิลิคอนที่ใช้โพแทสเซียมไฮดรอกไซด์ หลังจากการออกแบบจะเริ่มทำการวางซิลิคอนไนไตรด์ (Si_3N_4) บนแผ่นชั้นออกไซด์โดยจะใช้กระบวนการ Low Pressure Chemical Vapour Deposition (LPCVD) ในการสร้างลวดลายของซิลิคอนไนไตรด์เป็นหน้าฉากป้องกันด้วยกระบวนการกัดแบบพลาสมา โดยการสร้างเชื่อมฉีดยาขนาดไมครอนจะใช้โพแทสเซียมไฮดรอกไซด์ 29% ที่อุณหภูมิ 79°C ซึ่งอัตราการกัดบนระนาบอยู่ที่ 1.12 ไมโครเมตร / นาที ขั้นตอนของการกัดมุมที่โค้งออกจะอธิบายไว้ในขั้นตอนที่ 3-5 ของรูปที่ 2.3 โดยซิลิคอนจะถูกกัดและระนาบ $\langle 111 \rangle$ จะถูกกัดช้าที่สุดซึ่งภายหลังจากการกัดจะได้รูปร่างทรงปิรามิด ที่ประกอบด้วยระนาบ $\langle 111 \rangle$ แต่ทั้งนี้เนื่องจากมุมของปิรามิด นั้นจะมีลักษณะที่นูนออกข้างนอก (convex) จึงสามารถเกิดการกัดได้อีกและได้ระนาบที่ชันขึ้น จึงทำให้เชื่อมมีรูปร่างที่แหลมกว่ารูปร่างทรงปิรามิด

	Side View	Process step
1		LPCVD, 350Å pad oxide and 1000Å nitride double layer on silicon
2		Plasma etch to pattern mask
3		Wet etch using 29% KOH @ 79°C, etch of (111) crystal planes
4		High index crystal plane formation
5		Process stop



(a)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



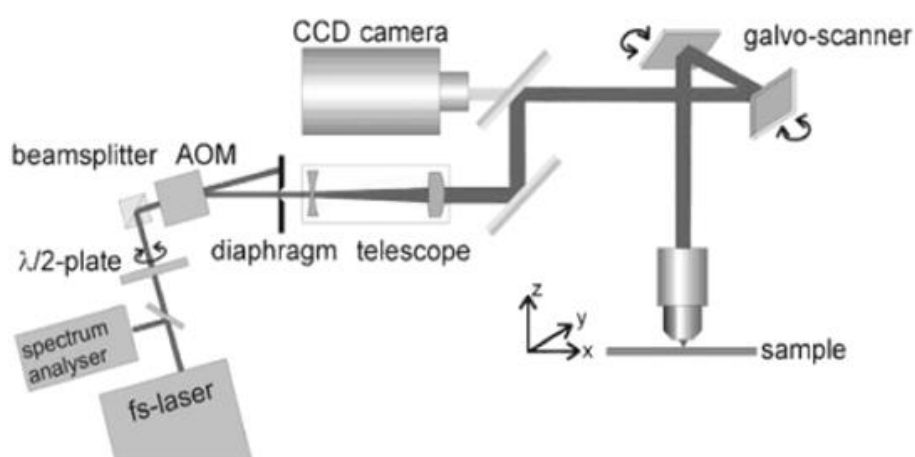
(b)

รูปที่ 2.3 (a) ขั้นตอนการกัดแบบเปียก (b) ภาพจากการส่องกล้องจุลทรรศน์แบบส่องกราด [Wilke et al., 2007] [5]

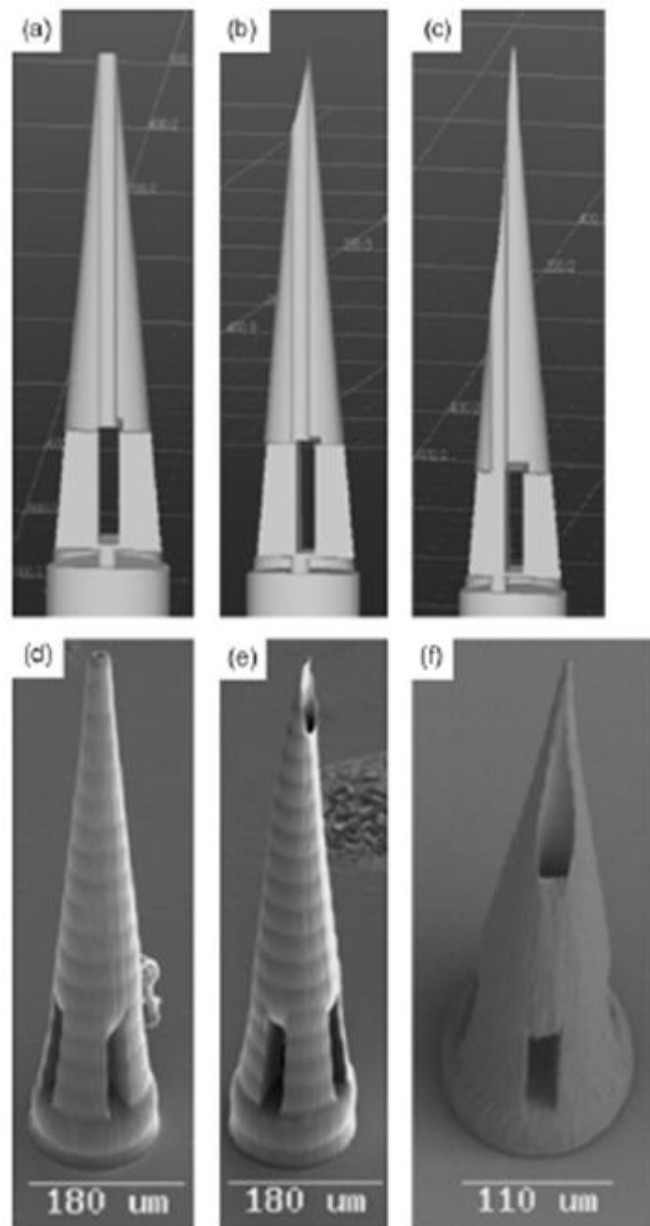
2.2.1.2 เชื่อมฉีดยาขนาดไมครอนประเภทของแข็งแบบพอลิเมอร์เซรามิก

กระบวนการผลิตเชื่อมฉีดยาขนาดไมครอนประเภทของแข็งแบบพอลิเมอร์เซรามิกนั้น [4, 6] จะผลิตด้วยการหล่อในแม่พิมพ์หรือการขึ้นรูปด้วยวิธีการโฟโตลิโธกราฟีประเภทโฟตรอน 2 ตัว [6] มีวิธีการดังนี้ เริ่มต้นจากการออกแบบโดยใช้โปรแกรม CAD ในการออกแบบรูปทรงของเชื่อมฉีดยาขนาดไมครอน โดยที่การสร้างเชื่อมฉีดยาขนาดไมครอนแบบเชื่อมเดียวจะใช้เวลาประมาณ 2 นาที ซึ่งเชื่อมฉีดยาขนาดไมครอนจะมีความยาว 800 ไมโครเมตร และมีเส้นผ่าศูนย์กลางอยู่ที่ช่วง 150-300 ไมโครเมตร เชื่อมฉีดยาขนาดไมครอนโดยวิธีเลเซอร์แบบ 3 มิติถูกสร้างโดยการใช่วิสดู 2PP (Two Photon Polymerization) (ที่เป็นวัสดุผสมที่ไวต่อรังสี UV โดยที่มีการดูดซึมสูงสุดที่ความยาวคลื่นประมาณ 320 นาโนเมตร ในส่วนของเพมโตนเลเซอร์มีอัตราการยิงเลเซอร์ที่ 60 fs, 94 MHz ซึ่งโครงสร้างของเชื่อมจะถูกสร้างจากการโฟกัสของเลเซอร์ 3มิติ โดยที่พอลิเมอร์ไรเซชัน (polymerization) ของโครงสร้างอุปกรณ์จะเกิดขึ้นตามตำแหน่งที่เลเซอร์โฟกัส โดยจะมี กระจกสแกน galvo ที่ใช้สำหรับในการเปลี่ยนตำแหน่งจุดโฟกัสของเลเซอร์บนระนาบ XY จากนั้นนำมาทำการฉายแสง U.V. เพื่อทำให้เกิดการขึ้นรูปที่แข็ง ดังรูปที่ 2.4 – 2.5

Polymer–Ceramic Hybrid Materials for Drug Delivery



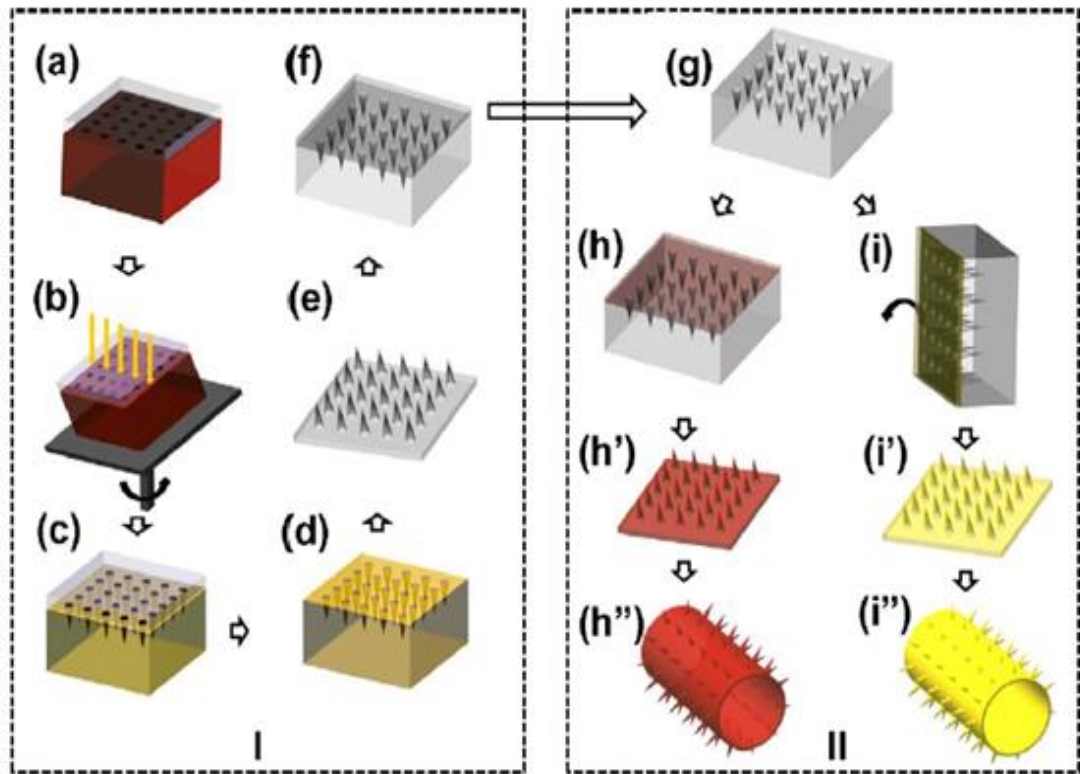
รูปที่ 2.4 แผนผังการสร้างเชื่อมฉีดยาขนาดไมครอน [Ovsianikov et al., 2007] [6]



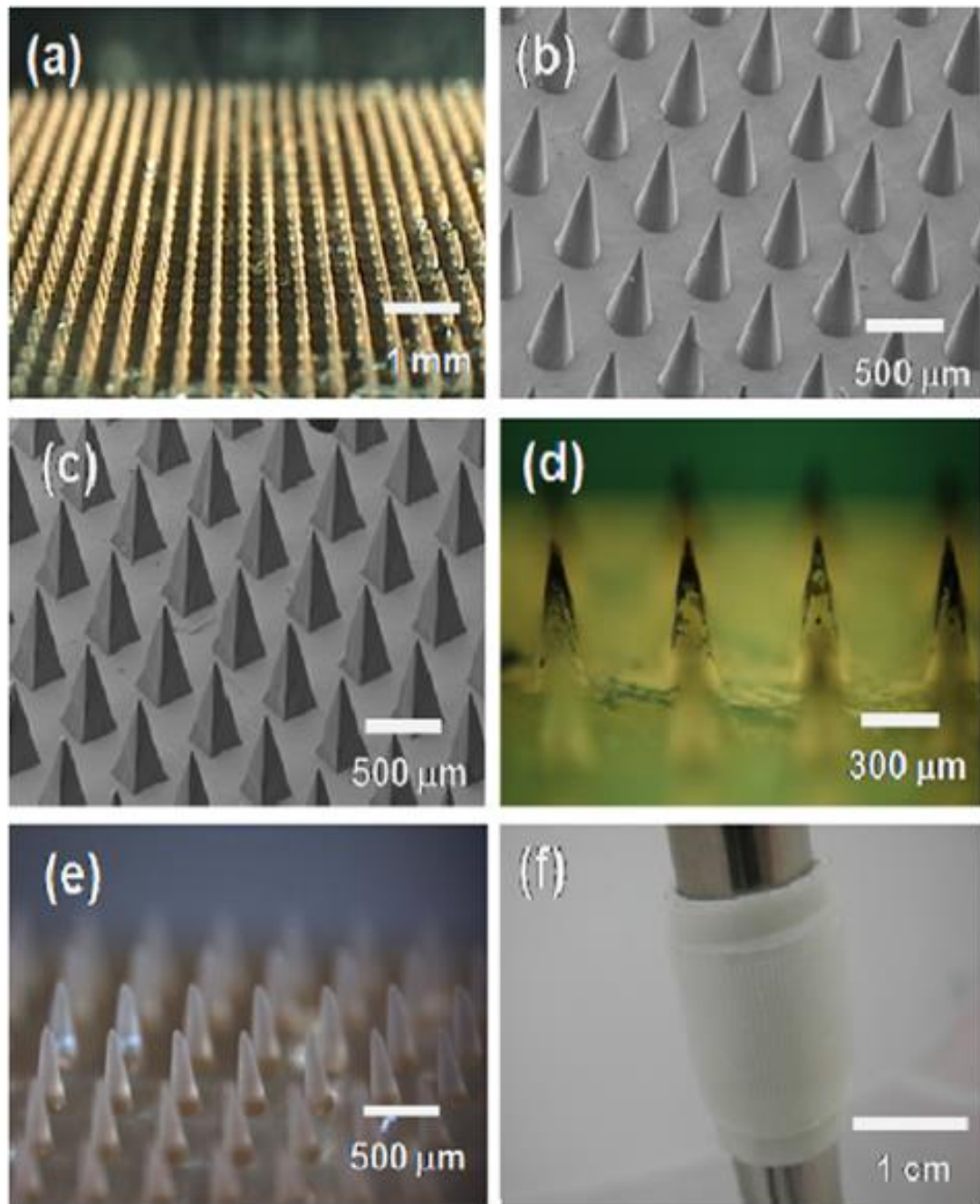
รูปที่ 2.5 เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทของแข็งแบบพอลิเมอร์เซรามิก (a) แบบจำลองเข็มฉีดยาขนาดไมครอนในโปรแกรมออกแบบ ที่ 0 ไมครอน (b) 1.4 ไมครอน (c) 20.4 ไมครอน ที่รูปถ่ายเข็ม (d) ภาพจากกล้องจุลทรรศน์แบบส่องกราด ที่ 0 ไมครอน (e) 1.4 ไมครอน (f) 20.4 ไมครอน ที่รูปถ่ายเข็ม [Ovsianikov et al., 2007] [6]

2.2.1.3 เชื่อมฉีดยาขนาดไมครอนประเภทลูกกลิ้ง

กระบวนการ Photolithography ถูกนำมาใช้ในกระบวนการผลิตเชื่อมฉีดยาขนาดไมครอนประเภทลูกกลิ้ง [4, 7] โดยมีด้วยกัน 2 ส่วนคือ ส่วนแรกเป็นการเตรียมแม่พิมพ์ PDMS โดยการใช้แสง UV ฉายลงบนพอลิเมอร์ไวแสงที่วางเอียงอยู่ของการหล่อแม่พิมพ์ตัวเมีย PDMS และส่วนที่ 2 เป็นการสร้างเชื่อมด้วยการหล่อลงในแม่พิมพ์ที่เตรียมจากส่วนแรก แม่พิมพ์ PDMS จะถูกสร้างด้วยกระบวนการ Photolithography ที่มีอีพอกซีไวแสง (SU-8) เคลือบลงบนแผ่นเวเฟอร์ซิลิคอนที่ผ่านการอบ 95°C เป็นระยะเวลา 18 ชั่วโมง จากนั้นจะทำการฉายรังสี UV ผ่านลวดลายที่มีรูขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 250 ไมโครเมตร โดยที่แสง UV จะทำมุม 20 องศา ในขณะที่ชั้นงานหมุนด้วยความเร็ว 20 รอบต่อนาที เป็นระยะเวลา 900 วินาทีแล้วจึงทำการล้างใน propylene glycol methylether acetate (PGMEA) เป็นเวลา 3 ชั่วโมงก็จะได้แม่พิมพ์ตัวเมีย SU-8 ที่มีลักษณะเป็นรูเข็ม ดังรูปที่ 2.6 (d) หลังจากนั้นต้นแบบตัวผู้สร้างจาก PDMS โดยการหล่อจากแม่พิมพ์ตัวเมีย SU-8 ดังรูป 2.6 (e) ในทำนองเดียวกันแม่พิมพ์ตัวเมีย PDMS ได้จากการหล่อจากต้นแบบตัวผู้ PDMS ดังรูป 2.6 (f) ในการสร้างเชื่อมฉีดยาขนาดไมครอนนั้นเริ่มจากการใช้เม็ด polylactic acid ใส่ลงบนแม่พิมพ์ตัวเมีย PDMS และใส่ในเตาอบสุญญากาศที่ -70 kPa (ความดันที่ต่ำกว่าความดันบรรยากาศ) เป็นเวลา 5 นาทีที่อุณหภูมิ 190°C หลังจากนั้นนำท่อทรงกระบอกอะลูมิเนียมขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 1 cm ให้ความร้อน 150°C แล้วนำเข็มที่เตรียมไว้มาพันล้อมรอบท่ออะลูมิเนียมก็จะได้ เชื่อมฉีดยาขนาดไมครอนประเภทลูกกลิ้ง



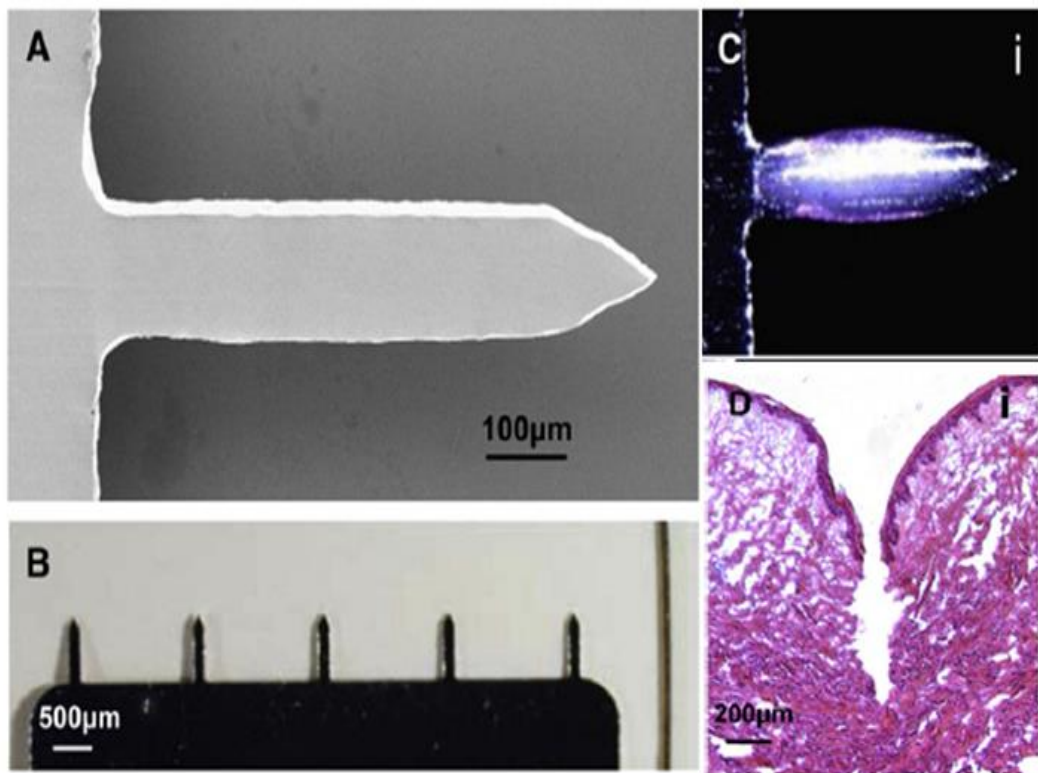
รูปที่ 2.6 การสร้างเข็มน็ดยาขนาดไมครอนประเภทลูกกลิ้งโดยกระบวนการโฟโตลิโทกราฟี (a)-(f) ขั้นตอนการเตรียมสร้างต้นแบบโครงสร้างตัวเมียงจากต้นแบบโครงสร้างตัวผู้ (h)-(i'') เข็มน็ดยาขนาดไมครอนประเภทลูกกลิ้ง โดยวิธีการทางความร้อนแบบอ่อนของชั้นฟิล์ม PLA [Seong et al., 2010] [7]



รูปที่ 2.7 เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทลูกกลิ้ง (a)–(c) ภาพจากกล้องจุลทรรศน์แบบส่องกราด ที่ ความสูง 600 ไมครอน และฐานกว้าง 250 ไมครอน (d)–(f) เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทพอลิ เมอร์ถูกติดตั้งบนลูกกลิ้งทรงกระบอกที่มีเส้นผ่าศูนย์กลาง 1 ซม. ชนิดลูกกลิ้ง [Seong et al., 2010] [7]

2.2.2 เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทเคลือบผิว

การทำงานของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทเคลือบผิวนี้ [4, 8] จะมีลักษณะของการเคลือบยาหรือวัคซีนไว้ที่ผิวของเข็มฉีดยา เมื่อนำเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทเคลือบผิวมาสัมผัสเข้ากับบริเวณผิวหนัง ยาหรือวัคซีนที่เคลือบไว้จะค่อยๆ เข้าสู่ร่างกายเนื่องจากอุณหภูมิจากผิวหนัง ลักษณะในการเคลือบยาหรือวัคซีนที่ผิวของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทเคลือบผิวนี้มีหลากหลายวิธี เช่น การสเปรย์หรือพ่นยาเคลือบเข็ม การนำเข็มไปจุ่ม [8] เพื่อให้ยาเกาะกับเข็มโดยจะดำเนินการจุ่มเข็มฉีดยาขนาดไมครอนซ้ำๆ หลายครั้งในสารละลาย เป็นต้น แต่ปัญหาที่มักประสบกับเข็มฉีดยาชนิดนี้คือยาที่เคลือบจะไม่แห้งแข็งติดกับตัวเข็มฉีดยา จึงมีความจำเป็นที่จะต้องป้องกัน และรักษาเสถียรภาพของวัคซีนโดยการอบแห้ง สารที่ใช้เคลือบบนเข็มฉีดยาขนาดไมครอน ได้แก่ Calcein, Vitamin B, Pilocarpine and Lidocaine เป็นต้น ในขั้นตอนการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทเคลือบผิว โครงสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนถูกสร้างจากแผ่นสแตนเลส โดยมีการออกแบบรูปร่างในโปรแกรม CAD และใช้เลเซอร์อินฟราเรดในการสร้างรูปร่างของเข็มโดยการควบคุมเลเซอร์ผ่านทางซอฟต์แวร์ แสงเลเซอร์จะทำงานที่ 1,000 Hz หรือ 20 จูลต่อตารางเซนติเมตร ในขณะที่แผ่นโลหะและเข็มจะถูกขึ้นรูปโดยใช้ความร้อน หลังจากนั้นจึงกัดแบบ Electropholished ในอ่างน้ำที่มีการผสมน้ำสบู่, น้ำปราศจากไอออน และกลีเซอริน ที่อัตราส่วน 6:3:1 ตามลำดับ โดยที่กรด Phosphoric และน้ำจะทำการกำจัดเศษเหล็กออก จะช่วยลดความหนาของเข็มลงได้ถึง 50 ไมโครเมตร ซึ่งเข็มฉีดยาที่ได้จะมีความสูง 700 ไมโครเมตร และความกว้าง 160 ไมโครเมตรทำการจุ่มเข็มฉีดยาลงในสารละลาย 6 ครั้ง ที่ในบรรยากาศแห้งอุณหภูมิ 25 °C สารละลายที่ใช้ในการเคลือบประกอบด้วย 1% (w/v) carboxymethylcellulose (CMC) sodium salt, 0.5% (w/v) Lutrol F-68 NF และทั้งที่มีและไม่มี 15% (w/v) D-(+)-trehalose dehydrate ดังรูปที่ 2.8



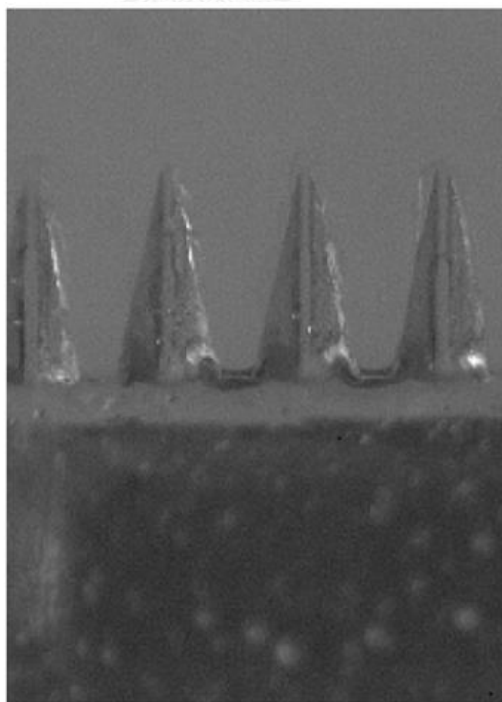
รูปที่ 2.8 การสร้างเข้มน้ดยขนดไมครอนประภทเคลือบผิว (a) ภพขงเข้มน้ดยขนดไมครอนจกกล้องจุลทรรศน์แบบส่องกราด (b) การเปรียบเทียบกันระหว่งเข้มน้ดยขนดไมครอนทั้ง 5 เข้ม กับเส้นผมของมนุษย์ (c) เข้มน้ดยขนดไมครอนประภทเคลือบผิว (d) ภพส่วนขงเนื้อเยื่อขงการทดสอบเข้มน้ดยขนดไมครอน [Kim et al., 2010] [8]

2.2.3 เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้

เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้เป็นการพัฒนาจากเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทเคลือบผิว โดยการพัฒนาให้ละลายได้อย่างสมบูรณ์แบบสามารถละลายเข้าสู่ผิวหนัง ซึ่งช่วยลดปัญหาเรื่องการเกิดขยะมีพิษหลังจากใช้เข็มฉีดยาอีกด้วยด้วยลักษณะเข็มฉีดยานี้มันมักจะทำจากวัสดุเส้นใยจากธรรมชาติ หรือวัสดุน้ำตาลที่สามารถละลายเข้าสู่ร่างกายแบบเฉื่อยได้ สำหรับการในการศึกษาวิจัยเล่มนี้จะศึกษาเข็มฉีดยาขนาดไมครอนชนิดนี้

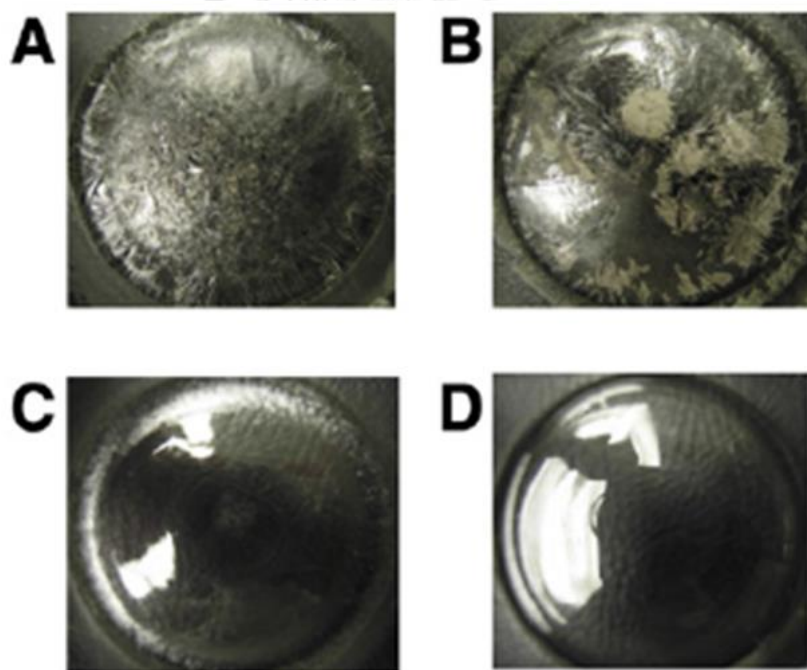
2.2.3.1 เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้แบบน้ำตาล

ในงานวิจัยที่ผ่านมาได้มีการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายโดยใช้วัสดุที่หลากหลาย อาทิเช่น สารละลายน้ำตาล, ผงน้ำตาล เป็นต้น เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายสามารถขึ้นรูปได้จากผงน้ำตาลชนิด Maltose ดังรูปที่ 2.9 โดยที่มีการนำยาประเภท Ascorbate-2-Glicoside 5% wt ได้มีการทดสอบกับอาสาสมัคร 10 คน ซึ่งพบว่าเข็มฉีดยาขนาดไมครอนนี้ทำงานได้ดีสามารถนำยาผ่านผิวหนังกำพืดเข้าสู่ร่างกายได้ดี และพบไม่มีความเจ็บปวดของอาการที่เกิดจากเข็มกับทางอาสาสมัครที่เข้ามารับการทดลอง

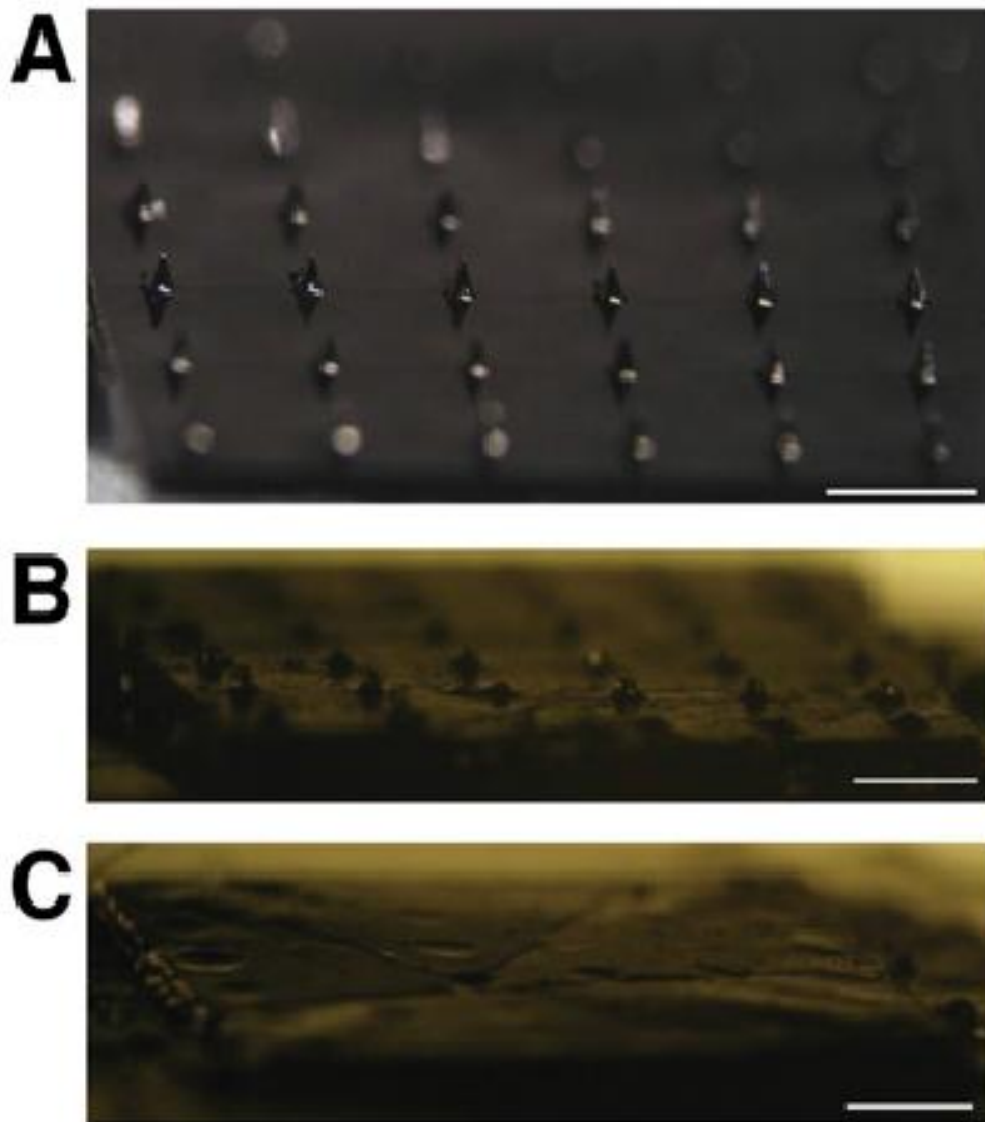


รูปที่ 2.9 เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้ [Miyano et al., 2005] [9]

Martin et al. [10] ได้มีงานวิจัยเกี่ยวกับการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนจากสารละลายน้ำตาลที่อุณหภูมิต่ำ โดยเลือกใช้น้ำตาลชนิดดังต่อไปนี้ Trehalose Anhydrous (TRA), Trehalose Dihydrate (TRD), Sucrose (SUC) ซึ่งทำการผสมน้ำตาลแต่ละชนิดกันตามอัตราส่วนดังนี้ (a) D (+) - sucrose (SUC) 100%, (b) D (+) – Trehalose Dihydrate (TRD) / D-Mannitol (MAN) 50:50% w/w, (c) D-Trehalose Anhydrous (TRA) / SUC 75:25% w/w, (d) TRA / SUC 50:50% w/w ดังรูป 2.10 พบว่าส่วนผสมสารละลายน้ำตาลแต่ละชนิดทำให้เกิดการตกผลึก รูปที่ 2.10 (a), (b) และ (d) ซึ่งไม่มีคุณสมบัติที่เพียงพอต่อการนำมาสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอน แต่กลับพบว่ารูปที่ 2.10 (c) ที่สารละลายน้ำตาล D-Trehalose Anhydrous (TRA) / SUC 75:25% มีคุณสมบัติที่เหมาะสมในการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนเพราะเนื่องจากไม่ก่อให้เกิดการผลึกในขั้นตอนการเกิด (ทำการทดลองซ้ำ) และยังสามารถรักษาเสถียรภาพของโปรตีนบางส่วนได้ ดังรูปที่ 2.11



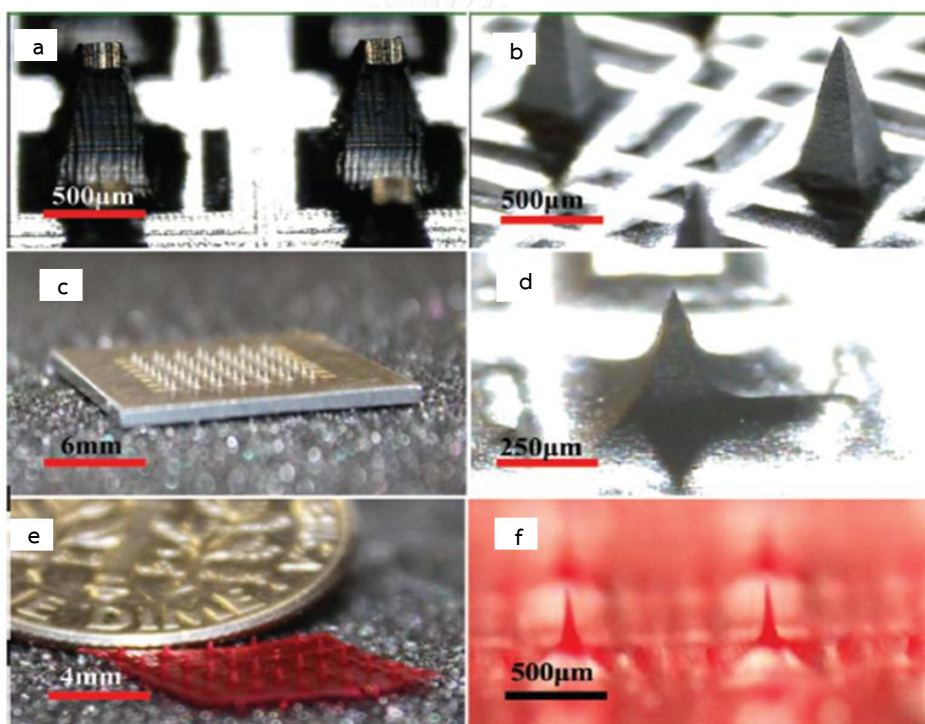
รูปที่ 2.10 ภาพสารละลายน้ำตาลแบบแห้ง (a) คือ อัตราส่วนของ SUC 100% (b) คือ อัตราส่วนผสมระหว่าง TRD / MAN 50:50% w/w (c) คือ อัตราส่วนผสมระหว่าง TRA / SUC 75:25% w/w (d) คือ อัตราส่วนผสมระหว่าง TRA / SUC 50:50% w/w [Martin et al., 2012] [10]



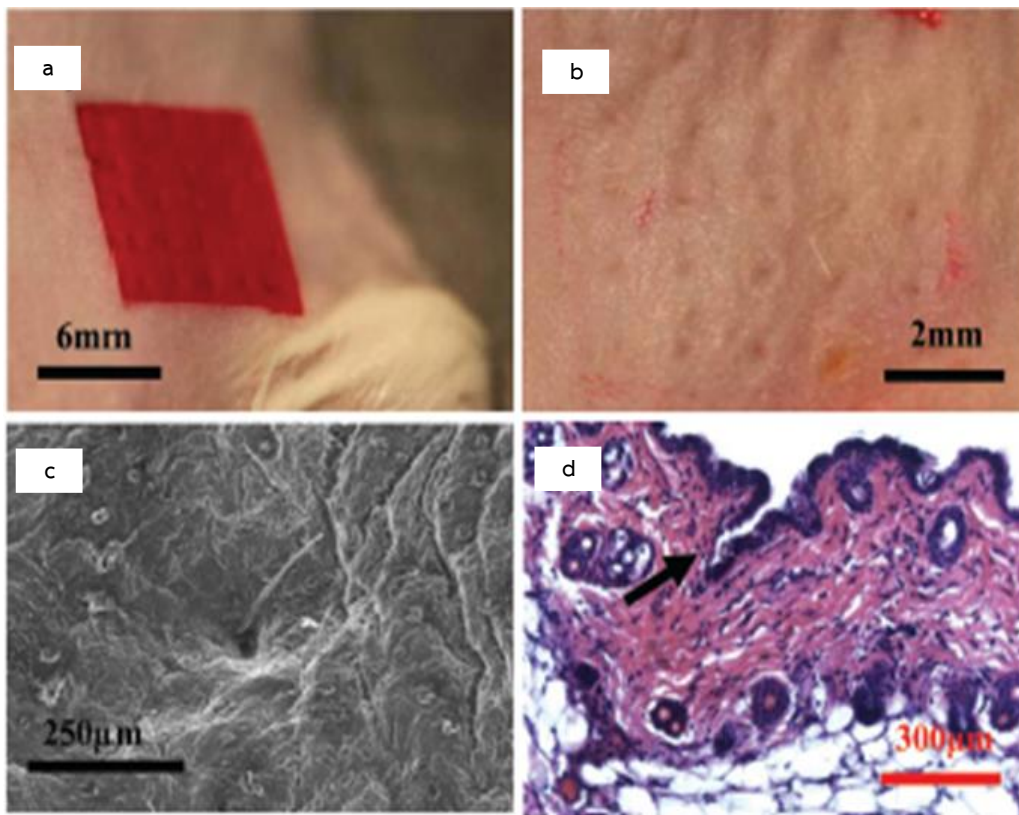
รูปที่ 2.11 การทดสอบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทสารละลายน้ำตาล (a) เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทสารละลายน้ำตาล (b) 10 นาที ภายหลังจากการทดสอบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนบนผิวหนังมนุษย์ (c) 20 นาที ภายหลังจากการทดสอบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนบนผิวหนังมนุษย์ [Martin et al., 2012] [10]

2.2.3.2 เชื้อฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้แบบไหมไฟโบรอิน

Tsioris et al. [11] ได้มีการคิดค้นการสร้างเชื้อฉีดยาขนาดไมครอนจากโปรตีนไหม หรือไหมไฟโบรอิน (Silk Fibroin) ทำการสร้างจากไหมชนิด Bombyxmori โดยสร้างต้นแบบเชื้อฉีดยาขนาดไมครอนจากอะลูมิเนียมและสร้างแม่พิมพ์เชื้อฉีดยาขนาดไมครอนจากพอลิเมอร์ (PDMS) จากนั้นนำไหมชนิด Bombyxmori มาเป็นสารละลายไหมไฟโบรอินที่ความเข้มข้น 6%-8% และทำการเติมสารละลายลงบนแม่พิมพ์เชื้อฉีดยาขนาดไมครอนเมื่อระยะเวลาผ่านไป 48 ชั่วโมง จะเกิดการขึ้นรูปเชื้อฉีดยาขนาดไมครอน ดังรูปที่ 2.12 จากนั้นทำการทดสอบประสิทธิภาพของเชื้อฉีดยาโดยการทดสอบบนหนังหนูเป็นระยะเวลา 5 นาที ดังรูปที่ 2.13



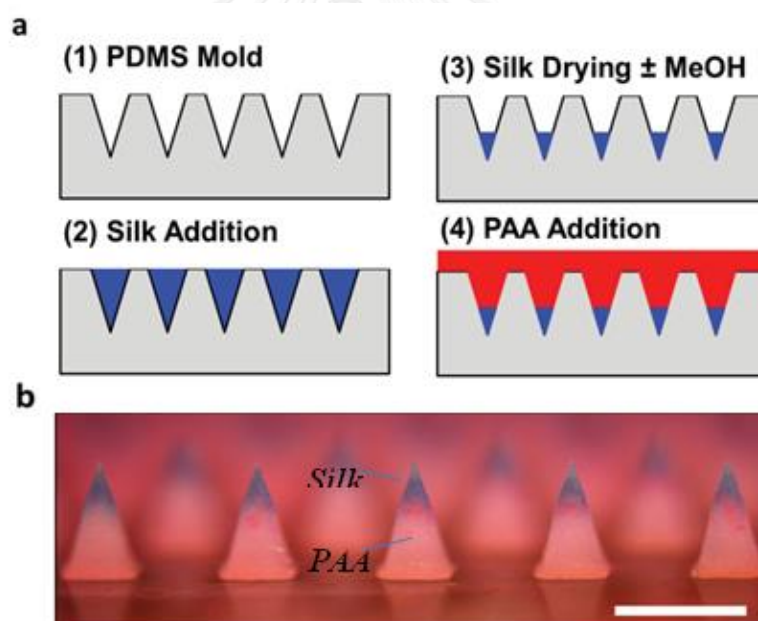
รูปที่ 2.12 การสร้างเชื้อฉีดยาขนาดไมครอนจากโปรตีนไหม หรือไหมไฟโบรอิน (a) ต้นแบบอะลูมิเนียมเชื้อฉีดยาขนาดไมครอนหลังจากการกลึง (b) ต้นแบบเชื้อฉีดยาขนาดไมครอน 20 นาที หลังจากการกัดแบบเปียก (c) ภาพมุมมองด้วยตาเปล่าของต้นแบบเชื้อฉีดยาขนาดไมครอน (d) ต้นแบบเชื้อฉีดยาขนาดไมครอน 2 ชั่วโมง หลังจากการกัดแบบเปียก (e) ภาพมุมมองด้วยตาเปล่าเชื้อฉีดยาขนาดไมครอน (f) เชื้อฉีดยาขนาดไมครอนจากไหมไฟโบรอิน [Tsioris et al., 2012] [11]



รูปที่ 2.13 การทดสอบประสิทธิภาพของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน (a) การทดสอบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนบนหนังหนูทดลอง (b) รอยของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนหลังจากการทดสอบเจาะ (c) ภาพรอยรูของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนจากกล้องจุลทรรศน์แบบส่องกราด (d) ภาพส่วนของเนื้อเยื่อของการทดสอบเข็มฉีดยาขนาดไมครอน [Tsioris et al., 2012] [11]

2.2.3.3 เซ็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้แบบไหมไฟโบรอินคอมโพสิต

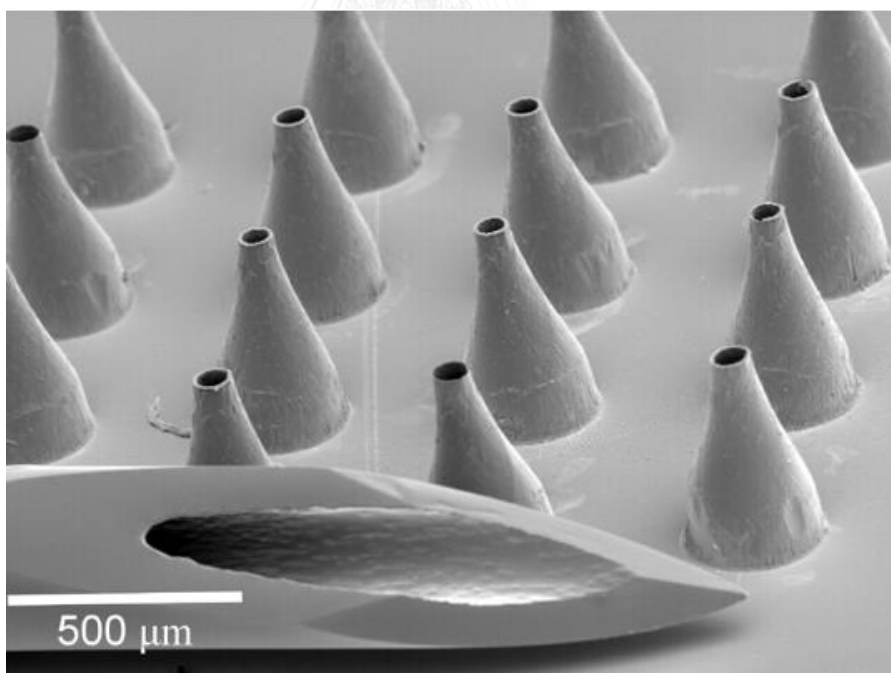
DeMuth et al., 2014 [12] ได้มีการประยุกต์การสร้างเซ็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทคอมโพสิต โดยลักษณะของเซ็มฉีดยาจะถูกแบ่งออกเป็น 2 ส่วน ได้แก่ ส่วนของปลายเซ็มจะถูกขึ้นสร้างขึ้นจากโปรตีนไหม หรือไหมไฟโบรอิน (Silk Fibroin) และ ส่วนของแผ่นจะถูกขึ้นสร้างขึ้นจากพอลิเมอร์ชนิด Poly(acrylic acid) (PAA) โดยทำการสร้างต้นแบบเซ็มฉีดยาขนาดไมครอนจากอะลูมิเนียมและสร้างแม่พิมพ์เซ็มฉีดยาขนาดไมครอนจากพอลิเมอร์ (PDMS) จึงนำไหมชนิด Bombyx mori มาเป็นสารละลายไหมไฟโบรอินที่ความเข้มข้น 8% จากนั้นทำการเติมสารละลายไหมไฟโบรอินลงบนแม่พิมพ์เซ็มฉีดยาขนาดไมครอนจากพอลิเมอร์ (PDMS) และนำไปทำการปั่นเหวี่ยง (Centrifugation) ที่ค่าความเร็ว 450 rcf เป็นเวลา 30 นาทีทำให้แห้งที่อุณหภูมิ 25 °C เป็นระยะเวลา 12 ชั่วโมงแล้วจึงทำการเติมสารละลายพอลิเมอร์ชนิด Poly(acrylic acid) (PAA) ทำให้แห้งที่อุณหภูมิ 25 °C เป็นระยะเวลา 48 ชั่วโมง ดังรูปที่ 2.14



รูปที่ 2.14 เซ็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้แบบไหมไฟโบรอินคอมโพสิต (a) (1)-(4) ขั้นตอนการสร้างเซ็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้แบบไหมไฟโบรอินคอมโพสิต (b) เซ็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้แบบไหมไฟโบรอินคอ [DeMuth et al., 2014] [12]

2.2.4 เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภททกลวง

วัสดุที่ใช้ในการผลิตเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภททกลวง [13] นั้นมีหลายชนิดเช่นเดียวกับเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทข้างตันอันได้แก่ ซิลิคอน เหล็ก และ พอลิเมอร์ โดยลักษณะของเข็มจะมีรูทกลวงคล้ายท่อ รูทกลวงดังกล่าวทำหน้าที่ในการบรรจุวัคซีนไว้ภายในเข็มฉีดยาก่อนปล่อยเข้าสู่ร่างกาย โดยการฉีดคล้ายกับการใช้เข็มฉีดยาทกลวงแบบธรรมดา แต่อาศัยแรงดันของกระแสเลือดในการขนส่งยาเข้าสู่กระแสเลือดข้อดีของเข็มฉีดยาขนาดเล็กลักษณะนี้คือผลิตภัณฑ์ยาหรือวัคซีนที่ใช้ไม่จำเป็นที่จะต้องละลายความเข้มข้นของวัคซีน เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภททกลวง ดังรูปที่ 2.15 สร้างขึ้นได้จากแม่พิมพ์พอลิเมอร์โดยการใช้รังสีอัลตราไวโอเล็ตในการเจาะให้ทกลวงผ่านแผ่น Polyethylene Terephthalate หลุมที่เรียวยาวถูกสร้างขึ้นเพื่อผลิตเข็มที่ทกลวง โดยที่ผนังของหลุมถูกสร้างขึ้นเพื่อผลิตหลอดทรงกระบอก Mylar ถูกเลือกเป็นวัสดุแม่พิมพ์เพื่อความสะดวกในการกำจัดหลังจากการก่อตัวของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน และมีต้นทุนที่ต่ำ โดยที่เลเซอร์จะทำงานที่ 200 Hz ความยาวคลื่น 248 นาโนเมตร และความหนาแน่นของพลังงานอยู่ที่ 2 จูลต่อตารางเซนติเมตร

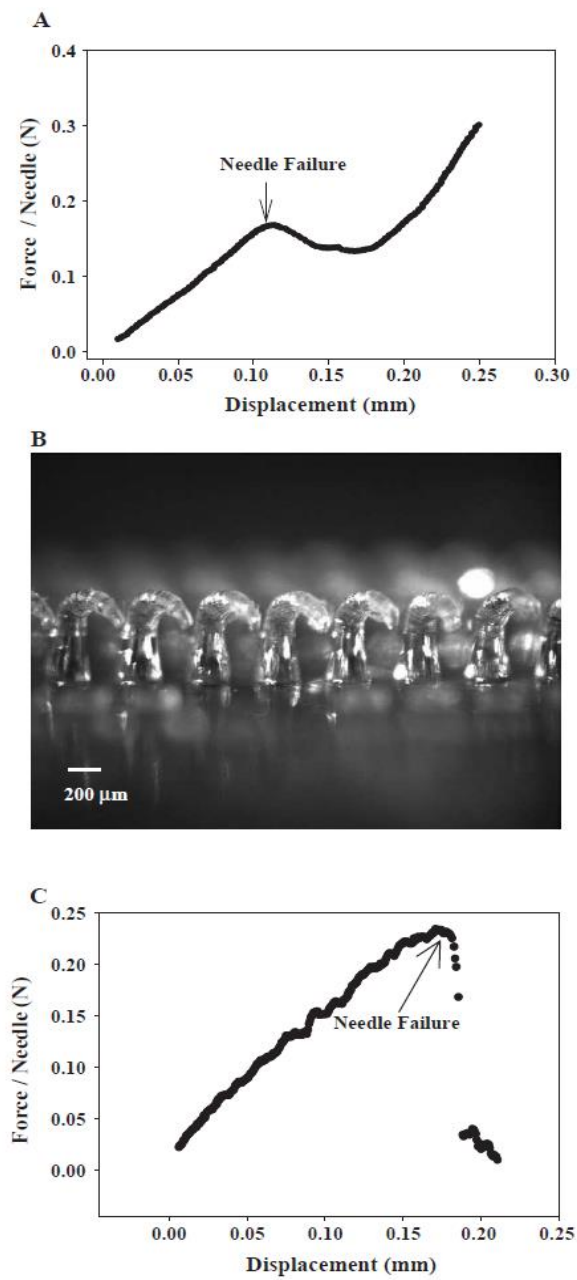


รูปที่ 2.15 เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภททกลวงจากกล้องจุลทรรศน์แบบส่องกราด [Shawn et al., 2005] [13]

2.3 กระบวนการทดสอบคุณสมบัติค่าความล้มเหลวทางกลของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน

Park et al., 2004 [14] ได้มีการศึกษาการทดสอบค่าความล้มเหลวทางกลของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน โดยพิจารณาแรงในแนวแกน, แรงในแนวด้านข้างจากนั้นทำการวัดค่าแรงและค่าระยะจัดกระจัด (displacement) ในขณะที่ทำการทดสอบบนพื้นผิวโลหะที่อัตราความเร็วของการกดอยู่ที่ 1.1 มิลลิเมตรต่อวินาที เมื่อเข็มฉีดยาจะได้รับความเสียหายค่าแรงในการกดจะลดลงทันที โดยเข็มฉีดยาจะถูกตรวจสอบโดยกล้องจุลทรรศน์ทั้งก่อนและหลังการทำทดลองเพื่อหาค่าแรงที่ทำให้เข็มเสียหาย เช่น การโก่งความล้มเหลว (Buckling Failure) อันเนื่องมาจากความไม่ยืดหยุ่น หรือ ความไม่เสถียรของความยืดหยุ่น ในกรณีส่วนใหญ่เข็มทั้งหมดจะถูกตรวจสอบเพื่อดูความเสียหายของแต่ละเข็ม ข้อมูลที่ได้รับจะบอกตามค่าของแรงที่จะทำให้เข็มเกิดความเสียหายโดยการใช้เข็มแฉะละ 20 ถึง 60 เข็มที่ความหนาแน่น 300 เข็ม / ตารางเซนติเมตร

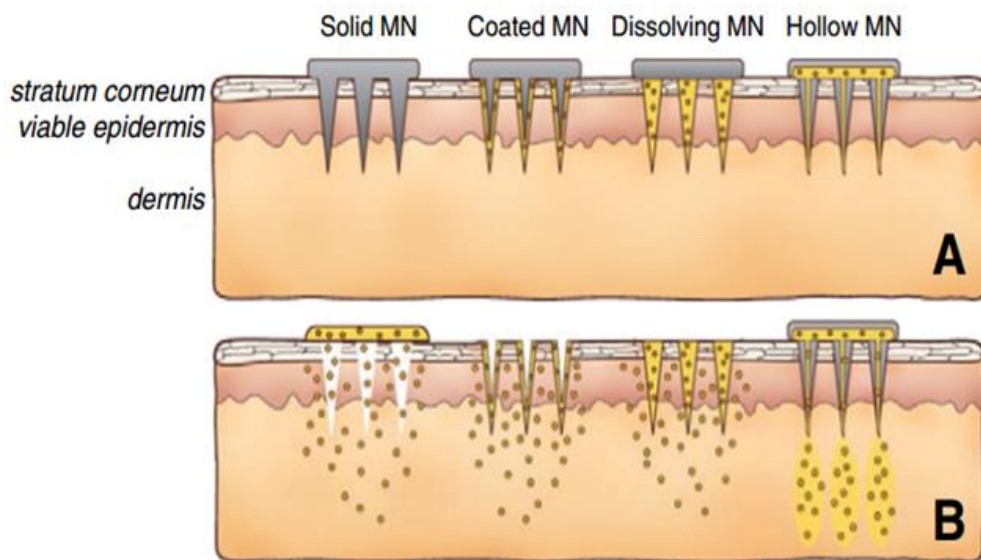
โดยเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทพอลิเมอร์มีความแข็งแรงเพียงพอที่จะสามารถเจาะทะลุผ่านผิวหนังโดยที่ไม่เกิดการแตกหักของตัวเข็ม แรงที่ทำให้เข็มเกิดความเสียหายจากแรงในแนวแกน (Axial loading) แสดงได้ดังกราฟในรูปที่ 2.16



รูปที่ 2.16 การวิเคราะห์ทางกลของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน (a) กราฟแรงและระยะการกระจัดของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนภายใต้แรงในแนวแกน (b) ภาพจากกล้องจุลทรรศน์ของเข็มหลังจากการทดสอบ (c) กราฟแรงและระยะการกระจัดของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน ภายใต้แรงในแนวด้านข้าง [Park et al., 2004] [14]

2.4 กระบวนการนำยาเข้าสู่ร่างกายโดยเข็มฉีดยาขนาดไมครอน

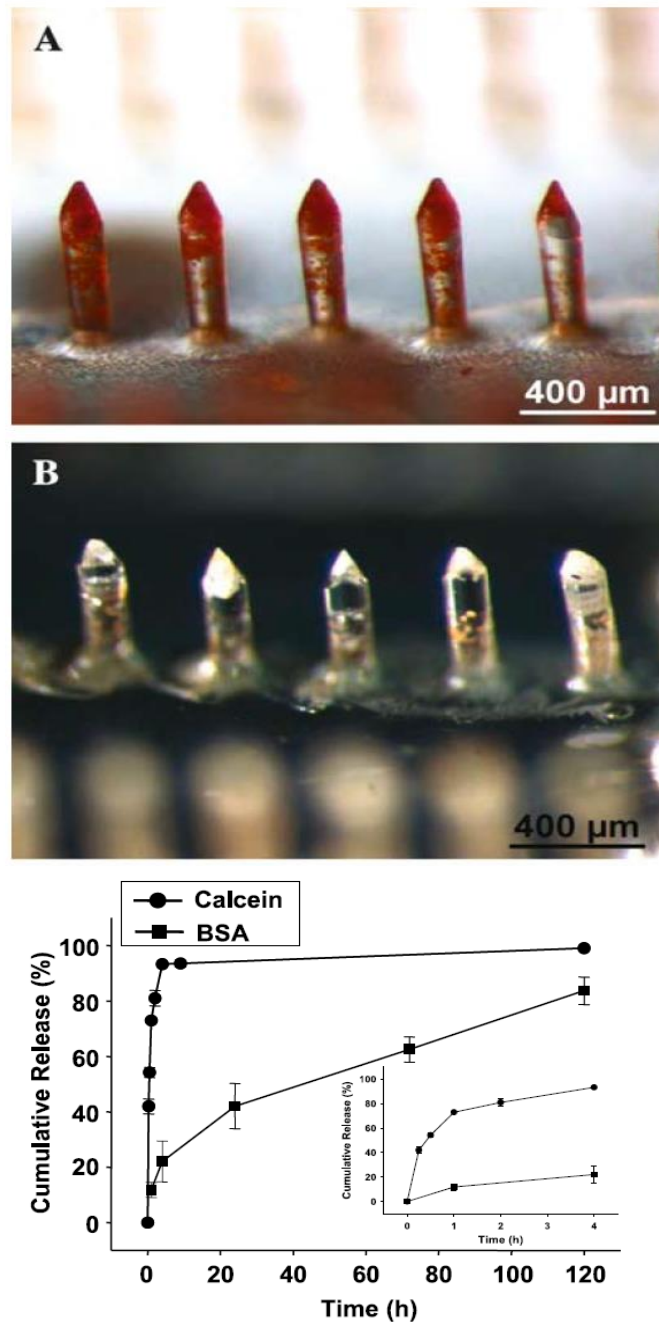
เข็มฉีดยาขนาดไมครอนจะเจาะผ่านชั้นผิวหนังด้านนอกลงไปถึงชั้นหนังกำพวด แต่ผู้ป่วยจะไม่มีรู้สึกเจ็บปวดเนื่องจากเข็มจะไม่สามารถเจาะลงไปลึกถึงเส้นประสาท การลำเลียงวัคซีนของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนแต่ละชนิดนั้นแสดงให้เห็น ดังรูปที่ 2.17 สำหรับเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทแข็งนั้นจะมีเข็มขนาดเล็กจะทำการเจาะชั้นผิวหนัง ก่อนที่จะดำเนินการนำวัคซีนมาหาที่บริเวณเข็มที่เจาะนั้นๆ วัคซีนจะค่อยๆซึมผ่านผิวหนังที่ได้เจาะไว้ ในส่วนของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทเคลือบผิว และเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้มีลักษณะในการลำเลียงยาที่คล้ายกัน เมื่อดำเนินการฉีดวัคซีนด้วยเข็มในส่วนที่เป็นวัคซีนจะสัมผัสและติดอยู่กับผิวหนังของผู้ป่วย วัคซีนจะค่อยๆละลายเข้าสู่ร่างกายระยะเวลาในการละลายเข้าสู่ร่างกายนั้นประมาณ 5 นาทีเป็นอย่างต่ำ กระบวนการขนส่งยาเข้าสู่ร่างกายของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทกลวงนั้นตัวเข็มจะเจาะผ่านผิวหนังและค้างตัวเข็มไว้จนกว่าตัววัคซีนที่อยู่ในท่อกลวงภายในจะละลายเข้าสู่ร่างกายเมื่อวัคซีนภายในเข็มฉีดยาเข้าสู่ร่างกายหมดแล้วจึงนำเข็มฉีดยาออก



รูปที่ 2.17 การลำเลียงยาเข้าสู่ร่างกายโดยเข็มฉีดยาขนาดไมครอนแบบต่างๆ (a) ลักษณะเข็มขนาดเล็กสัมผัสที่บริเวณในการนำยาเข้าสู่ร่างกาย (b) การขนส่งยาเข้าสู่ร่างกาย [Kim et al., 2012] [4]

2.4.1 กระบวนการนำยาเข้าสู่ร่างกายโดยเข้มน็ดยาขนาดไมครอน (Drug Model)

Park et al., 2006 [15] ได้มีการศึกษาการทดสอบการปลดปล่อยยาโดยการนำเข้มน็ดยาขนาดไมครอนประเภทพอลิเมอร์มาผสมกับตัวยาประเภท Calcein เข้าภายในเข้มน็ดยาขนาดไมครอน โดยที่เข้มน็ดยาขนาดไมครอนประเภทพอลิเมอร์ไม่เกิดย่อยสลายของตัวเข้มน็ด ซึ่งมีวิธีการทดลองดังนี้คือ เริ่มจากการทำการผสมกันระหว่าง Calcein ชนิดผงกับสารละลาย Acetonitrile ที่ความเข้มข้น 10% โดยน้ำหนักต่อปริมาตร จากนั้นเติมสารละลายลงบนแม่พิมพ์พอลิเมอร์เพื่อสร้างเป็นโมเดลยา แล้วทำการระเหยของสารละลาย Acetonitrile เพื่อให้ Calcein ที่ละลายเข้มน็ด จากนั้นทำการสร้างเข้มน็ดยาขนาดไมครอนประเภท PLGA เข้ากับโมเดลยา Calcein ที่ละลายเข้มน็ด ทำการทดลองในหลอดทดลองโดยการแช่เข้มน็ดยาขนาดไมครอนในน้ำเกลือชนิด PBS เพื่อทดสอบการปลดปล่อยของ Calcein เป็นระยะเวลา 120 ชั่วโมง โดยทำการเก็บข้อมูลทุกๆ 1 ชั่วโมงเพื่อดูอัตราการปลดปล่อย แล้วพบว่าเมื่อทำการทดลองผ่านไปเป็นระยะเวลา 4 ชั่วโมง เกิดอัตราการปลดปล่อยของ Calcein ที่ 93 เปอร์เซ็นต์ ดังรูปที่ 2.18



รูปที่ 2.18 เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทพอลิเมอร์มาผสมกับตัวยาประเภท Calcein (a) เข็มฉีดยาขนาดไมครอนที่มีผสม Calcein อยู่ที่ปลายเข็ม (b) เข็มฉีดยาขนาดไมครอนภายหลังจากการทดลองเป็นระยะเวลา 9 ชั่วโมง (c) กราฟอัตราการปลดปล่อย [Park et al., 2006.] [15]

2.5 สรุปบท

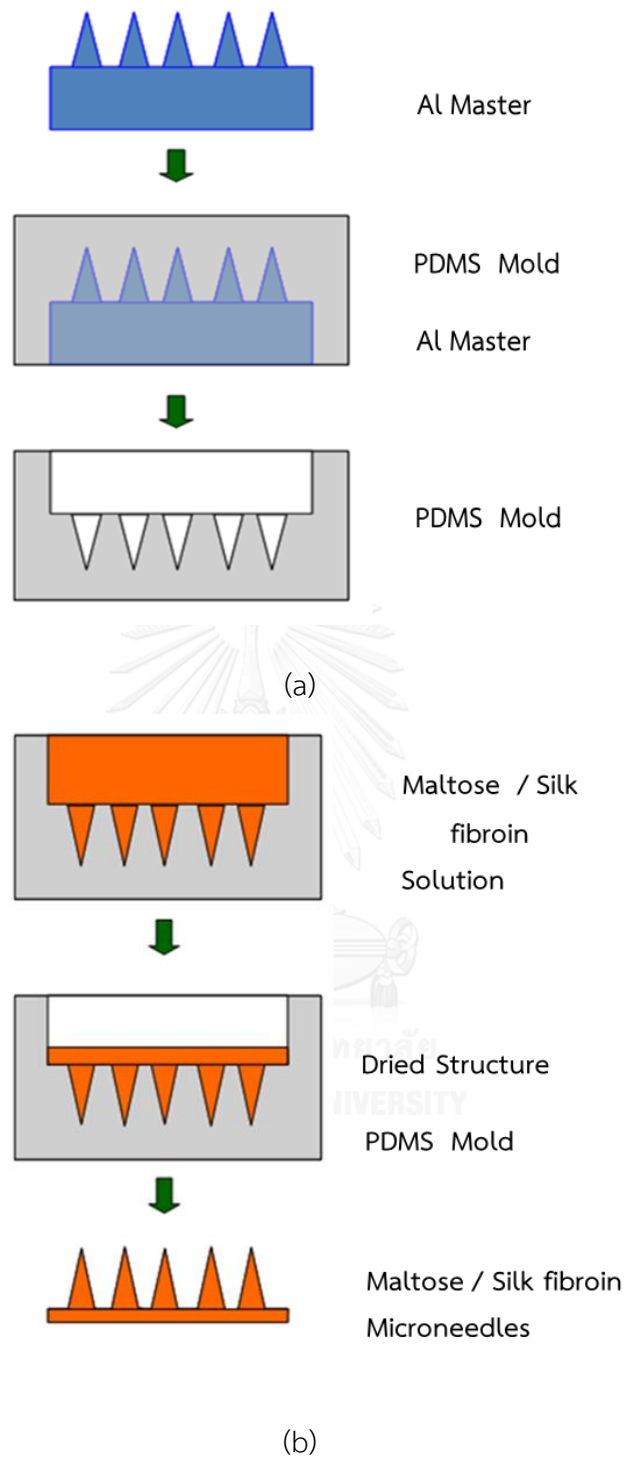
จากการทบทวนบทความวรรณกรรม การสร้างเข็มนัดยาขนาดไมครอนทำให้ได้ทราบวิธีการ และเทคนิคต่างของการสร้างเข็มนัดยาขนาดไมครอนต่างๆ เช่น วิธีการกัดแบบเปียก ซึ่งพบข้อดีของวิธีการนี้ คือ กระบวนการสร้างที่ไม่ซับซ้อนและมีต้นทุนต่ำ วิธีการฉายแสง U.V. เพื่อทำให้เกิดการขึ้นรูปของเข็มนัดยาขนาดไมครอน ซึ่งพบข้อดีของวิธีการนี้ คือ ทำให้ได้เข็มนัดยาขนาดไมครอนตามที่ต้องการ เพราะสามารถทำการควบคุมการฉายแสง U.V. ได้ และพบข้อเสียของวิธีการนี้ คือ มีต้นทุนสูง เนื่องจากจะต้องมีชุดอุปกรณ์ในการฉายแสง U.V. วิธีการสร้างเข็มนัดยาขนาดไมครอนประเภทลูกกลิ้ง โดยวิธีการทางความร้อนแบบอ่อนของชั้นฟิล์ม ซึ่งพบข้อดีของวิธีการนี้ คือ กระบวนการสร้างที่ไม่ซับซ้อน การสร้างเข็มนัดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้แบบน้ำตาล ซึ่งพบข้อดีของวิธีการนี้ คือ กระบวนการสร้างที่ไม่ซับซ้อนและมีต้นทุนต่ำ และพบข้อเสียของวิธีการนี้ คือ ในการสร้างเข็มนัดยาขนาดไมครอนประเภทนี้จะต้องใช้อุณหภูมิสูงในการสร้าง ซึ่งทำให้เมื่อนำมาผสมยาทำให้ตัวยากเกิดการเสื่อมสภาพไป เนื่องจากไม่สามารถทนอุณหภูมิที่สูงได้ และทั้งการเก็บรักษาเข็มนัดยาประเภทนี้จะต้องทำการเก็บรักษาในสถานะที่ไม่เกิดความชื้น เพราะจะทำให้เข็มนัดยาเกิดย่อยสลายเองได้ การสร้างเข็มนัดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้แบบไหมไฟโบรอิน ซึ่งพบข้อดีของวิธีการนี้ คือ สามารถทำการสร้างเข็มนัดยาได้ที่อุณหภูมิห้อง และพบข้อเสียของวิธีการนี้ คือ ใช้ระยะเวลาที่นานในการเตรียมสารละลายที่ใช้สำหรับในการสร้างเข็มนัดยาขนาดไมครอน การสร้างเข็มนัดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้แบบไหมโบรอินคอมโพสิต ซึ่งพบข้อดีของวิธีการนี้ คือ สามารถควบคุมปริมาณยาตามที่ต้องการได้จากที่ปลายของเข็มนัดยาประเภทนี้ วิธีการทดสอบประสิทธิภาพเข็มนัดยาขนาดไมครอน ทำให้ได้พบเทคนิคและวิธีการสำหรับการทดสอบคุณสมบัติค่าความล้มเหลวทางกลของเข็มนัดยา กระบวนการนำยาเข้าสู่ร่างกาย ทำให้ได้พบเทคนิคและวิธีการทดสอบการปลดปล่อยยาของเข็มนัดยาขนาดไมครอน

บทที่ 3

การสร้างต้นแบบเข็มนิตยาขนาดไมครอนและแม่พิมพ์พอลิเมอร์

ในบทนี้จะกล่าวถึงต้นแบบเข็มนิตยาขนาดไมครอน การเลือกวัสดุอุปกรณ์ที่ใช้ในการสร้างต้นแบบเข็มนิตยา รวมถึงขั้นตอนการสร้างต้นแบบเข็มนิตยาขนาดไมครอนและแม่พิมพ์พอลิเมอร์อย่างละเอียด พร้อมสรุปของการทดลอง

ขั้นตอนการสร้างเข็มนิตยาขนาดไมครอนเริ่มจากการออกแบบต้นแบบเข็มนิตยาขนาดไมครอน แบ่งออก 2 ขั้นตอน ดังรูปที่ 3.1(a) การสร้างต้นแบบเข็มนิตยาขนาดไมครอน เริ่มต้นจากการออกแบบต้นแบบเข็มนิตยาขนาดไมครอนในโปรแกรม CAD และนำอะลูมิเนียมมาผ่านวิธีการ Micromilling จากนั้นจึงนำมากัดในกรด Al etchant type A ทำให้อะลูมิเนียมแหลมจนกลายเป็นต้นแบบเข็มนิตยาขนาดไมครอน แล้วจึงนำมาสร้างเป็นแม่พิมพ์เข็มนิตยาขนาดไมครอน ดังรูปที่ 3.1 (b) การสร้างเข็มนิตยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้ เริ่มเตรียมสารละลายเช่น ไหมไฟโบรอิน, สารละลายน้ำตาล Maltose เป็นต้น นำมาแม่พิมพ์เข็มนิตยาไปผ่านกระบวนการ Oxygen Plasma แล้วจึงเติมสารละลายที่เตรียมไว้ลงบนแม่พิมพ์เข็มนิตยาจนสารละลายแห้งเป็นระยะเวลา 48 ชั่วโมง เมื่อระยะเวลาผ่านไปสารละลายจะเกิดการขึ้นรูปเข็มนิตยาขนาดไมครอนและทำการลอกออกจากแม่พิมพ์ ก็จะได้เข็มนิตยาขนาดไมครอนให้ได้ขนาดตามที่ต้องการ

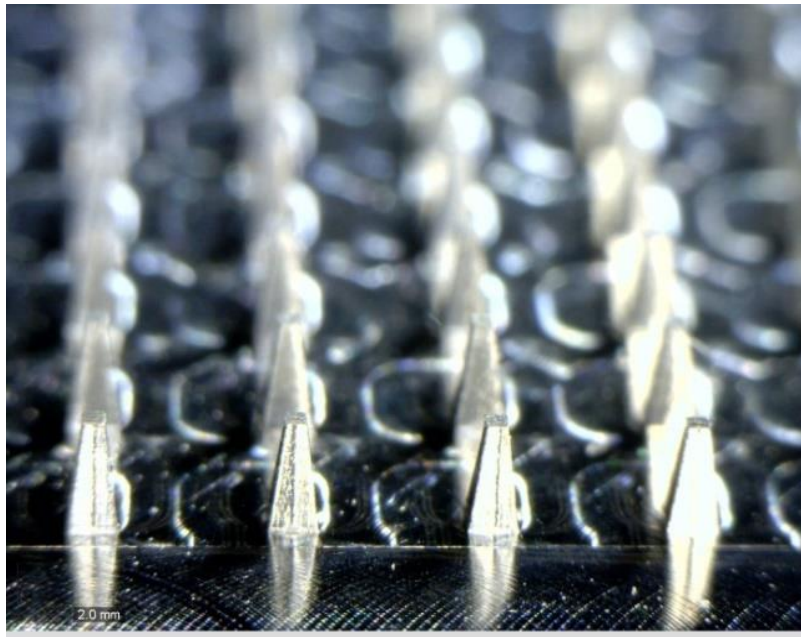


รูปที่ 3.1 ขั้นตอนการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอน (a) การสร้างต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอน (b) การสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้

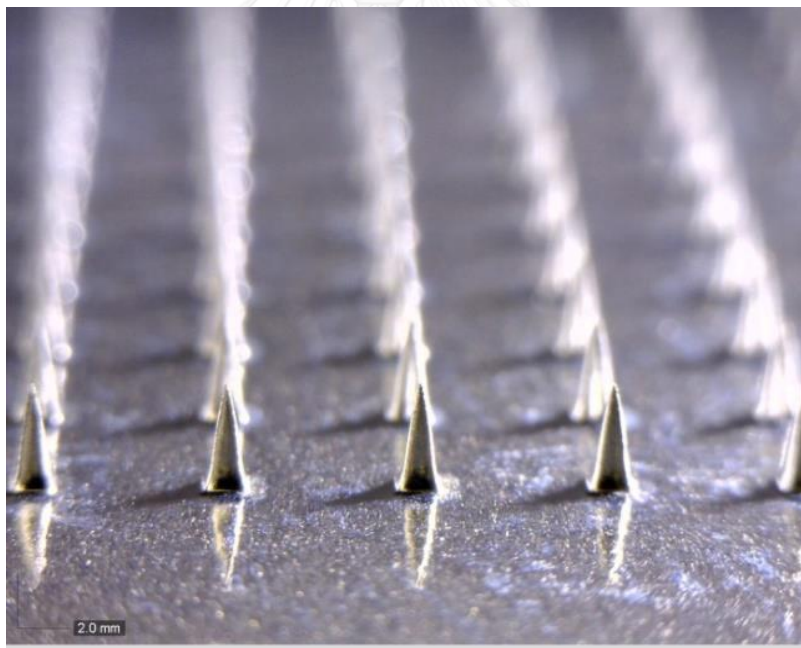
3.1 การสร้างต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอน

ต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนสามารถสร้างขึ้นจากวัสดุที่หลากหลาย เช่น อะลูมิเนียม และ ถูกนำมาใช้สร้างเป็นต้นแบบแม่พิมพ์เข็มฉีดยาขนาดไมครอน ด้วยวิธีการ Micromilling ความเร็วสูง เพื่อทำการกัดให้ได้ฐานของต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนตามขนาดที่ได้ออกแบบไว้ หลังจากนั้นจึง กัดในกรด Al etchant type A ทำให้อะลูมิเนียมแหลมขึ้นจนกลายเป็นเข็มที่เรียงเป็นแถวซึ่งมีขนาด ความสูงของเข็มประมาณ 1,000 ไมโครเมตร และที่ปลายของเข็มมีรัศมีที่น้อยกว่า 10 ไมโครเมตร

ขั้นตอนการสร้างต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนเริ่มจากการออกแบบต้นแบบแม่พิมพ์ใน โปรแกรม Auto CAD หลังจากนั้นนำแผ่นอะลูมิเนียมมาทำการกัดเพื่อให้ได้โครงร่างของเข็มฉีดยา ขนาดไมครอนในเครื่อง CNC ตามที่ได้ออกแบบไว้ในโปรแกรม ซึ่งมีขนาดของเข็มแต่ละ คือ ความสูง 1.2 mm ฐานกว้าง 0.4 mm ยอดกว้าง 0.2 mm โดยมีจำนวน 10 x 10 ดังรูปที่ 3.2 (a) จากนั้นจึง นำชิ้นงานอะลูมิเนียมที่ผ่านการกระบวนการกลึงจากเครื่อง CNC มาทำการกัดแบบเปียก (wet etching) ด้วยกรด Al Etchant Type A โดยกรดนี้มีส่วนผสมของ (กรดฟอสฟอริก 80%, กรด ไนตริก 5%, กรดอะซิติก 5%, และน้ำ 10%) ทำการกัดด้วยกรด Al Etchant Type A เป็นระยะเวลา ในการกัด 4 ชั่วโมง เพื่อให้ปลายเข็มแหลม ซึ่งจะได้ตัวต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนที่มีฐาน กว้าง 0.35 – 0.50 mm และความสูง 1 mm ดังรูปที่ 3.2 (b)



(a)



(b)

รูปที่ 3.2 ต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอน (a) ชิ้นงานอะลูมิเนียมภายหลังการกัดด้วยเครื่อง CNC (b) เข็มฉีดยาขนาดไมครอนภายหลังการกัดในกรด Al Etchant Type A ความสูง 1.0 mm ฐานกว้าง 0.4 mm ยอดกว้าง 0.2 mm

3.2 การสร้างแม่พิมพ์เข็มฉีดยาขนาดไมครอน

3.2.1 PDMS (Polydimethylsiloxane)

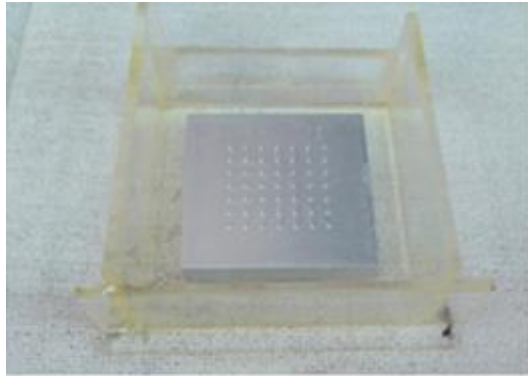
ในปัจจุบัน Polydimethylsiloxane ดังรูปที่ 3.3 กำลังได้รับความนิยมที่เพิ่มมากขึ้น เพราะเป็นวัสดุทางเลือกสำหรับอุปกรณ์จำพวก Microfluidic เนื่องจากมีต้นทุนที่ต่ำ ง่ายต่อการสร้างและยังความโปร่งแสง [16] สารประกอบในกลุ่ม Polymeric Organosilicon ซึ่งเป็นที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายสำหรับในการนำมาสร้างเป็นแม่พิมพ์ของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน มีความทนทานต่อความร้อนที่อุณหภูมิสูงๆ มีลักษณะใสและยืดหยุ่นได้ดี ผิวของ PDMS มีคุณสมบัติเป็น Hydrophobic ไม่ชอบน้ำ น้ำไม่สามารถซึมผ่านได้ จึงทำให้ PDMS สามารถใช้งานได้ทั้งทุกสารละลายที่สามารถนำมาสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนได้โดยง่าย



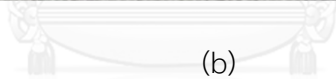
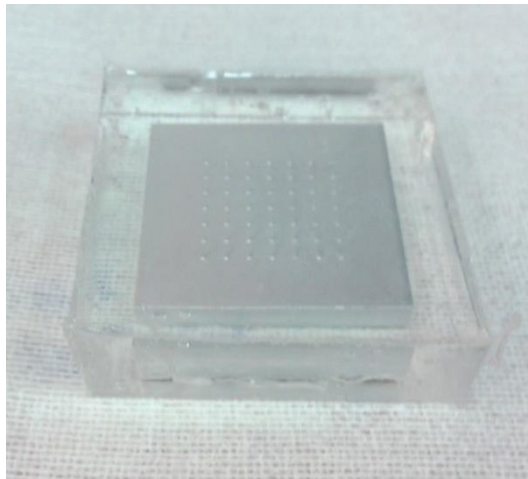
รูปที่ 3.3 ส่วนผสมของ PDMS (Polydimethylsiloxane) : Silicone Elastomer Base (ขวา) และ Silicone Elastomer Curing Agent (ซ้าย)

3.2.2 วิธีการสร้างแม่พิมพ์เข็มฉีดยาขนาดไมครอน

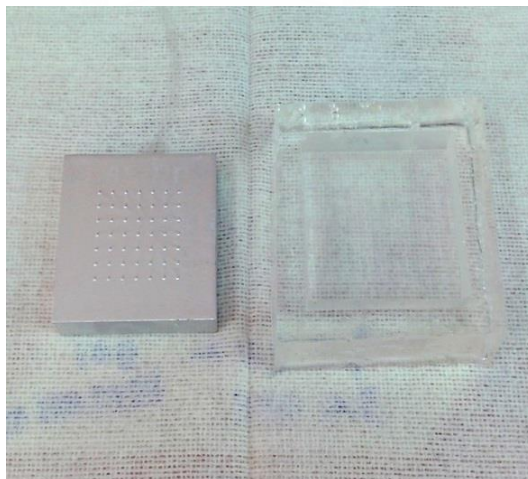
ขั้นตอนการสร้างแม่พิมพ์เข็มฉีดยาขนาดไมครอนดังแสดงในรูปที่ 3.4 เริ่มจากออกแบบขนาดของกล่องที่จะใช้สร้างแม่พิมพ์พอลิเมอร์บนแผ่นอะคริลิก ซึ่งมีขนาด 6x6 เซนติเมตร จากนั้นจึงนำแผ่นอะคริลิกที่ได้ออกแบบขนาดไว้ ไปเข้าเครื่อง Laser Cutting เพื่อทำการตัดแผ่นอะคริลิก แล้วจึงนำแผ่นอะคริลิกมาประกอบเป็นกล่องของแม่พิมพ์พอลิเมอร์ โดยการใช้น้ำยาเชื่อมพลาสติกอะคริลิกเป็นตัวประสาน จะทำให้ได้กล่องต้นแบบ ทำการผสม Silicone Elastomer Base และ Silicone Elastomer Curing Agent ที่อัตราส่วน 10 : 1 ตามลำดับ ทำการนำต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนวางลงในกล่องที่ได้ออกแบบไว้ จากนั้นทำการเติม Silicone Elastomer Base และ Silicone Elastomer Curing Agent ที่ได้ผสมเสร็จเรียบร้อยแล้ว ลงบนกล่องที่ได้บรรจุต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนไว้ และนำต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนที่ได้ทำการเติม Silicone Elastomer Base และ Silicone Elastomer Curing Agent แล้วเข้าเตาอบเพื่อทำการ Vacuum 2 - 3 ครั้ง เพื่อเป็นการไล่อากาศที่เกิดขึ้นภายในต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอน ดังรูปที่ 3.4 (a) นำต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนที่ได้ผ่านการ Vacuum เสร็จเรียบร้อยแล้ว วางบนเตา Hot Plate ที่อุณหภูมิ 70 °C เป็นระยะเวลา 1 ชั่วโมง เมื่อให้ความร้อนเสร็จเรียบร้อยแล้ว ทำการนำแม่พิมพ์พอลิเมอร์ออกจากกล่อง และทำการแกะต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนออกจากแม่พิมพ์พอลิเมอร์ ดังรูปที่ 3.4 (c) ขั้นตอนนี้ควรระมัดระวังเป็นอย่างมาก เพราะอาจจะทำให้เกิดเสียหายกับแม่พิมพ์พอลิเมอร์ได้ ก็จะได้แม่พิมพ์พอลิเมอร์



(a)



(b)



(c)

รูปที่ 3.4 การสร้างแม่พิมพ์เข็มฉีดยาขนาดไมครอน

3.3 สรุปบท

การสร้างต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอน เริ่มต้นจากการออกแบบต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนในโปรแกรม CAD และจะต้องใช้วิธีการ Micromilling เพื่อให้ได้ต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนออกมา จากนั้นจึงมากัดในกรด Al etchant type A เพื่อให้ได้ต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนมีความแหลมคมในการนำไปสร้างแม่พิมพ์พอลิเมอร์ต่อไป ในการสร้างแม่พิมพ์พอลิเมอร์นั้นจะใช้พอลิเมอร์ชนิด PDMS (Polydimethylsiloxane) เนื่องจากได้รับความนิยมในการนำมาสร้างแม่พิมพ์พอลิเมอร์ อีกทั้งมีความง่ายต่อการสร้างและมีความโปร่งแสง ซึ่งจากสร้างต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนและแม่พิมพ์พอลิเมอร์ สามารถทำการสร้างออกมาได้ ข้อเสนอแนะสำหรับการสร้างต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอน พบข้อเสียที่ว่าในการกัดต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนภายในกรด Al etchant type A จะต้องทำการนำต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนขึ้นมาทำการวัดขนาดความสูงของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนอยู่เป็นระยะๆ เพราะการกัดภายในกรด Al etchant type A จะไม่สามารถทำการควบคุมปริมาณการกัดบนต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนได้ซึ่งอาจจะนำซึ่งการเสียรูปได้

บทที่ 4

การสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้

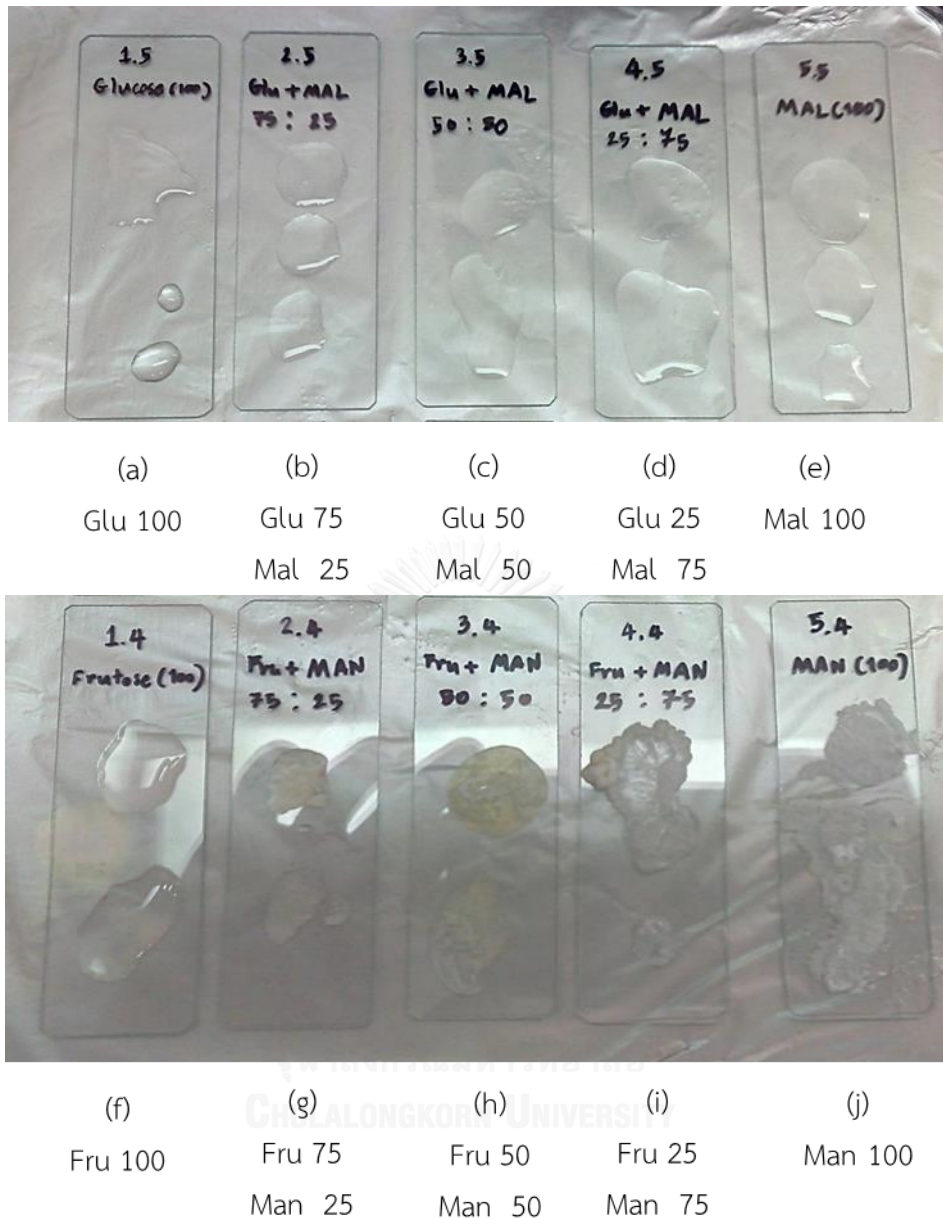
ในบทนี้จะกล่าวถึงการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้ อาทิเช่น เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทสารละลายน้ำตาล Maltose, เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทไหมไฟโบรอิน และเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Composite รวมไปถึงการตรวจสอบคุณสมบัติของสารละลายน้ำตาลประเภทต่างๆ ขั้นตอนการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทสารละลายน้ำตาล Maltose ที่มาของไหม ขั้นตอนการเตรียมสารละลายไหมไฟโบรอิน ขั้นตอนการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทไหมไฟโบรอิน อีกทั้งการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Composite ขั้นตอนการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Composite และสรุปผลการทดลอง

4.1 การสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทสารละลายน้ำตาล

ในงานวิจัยที่ผ่านมาได้มีการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทน้ำตาล Maltose โดยที่เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทน้ำตาล Maltose สามารถขึ้นรูปได้ด้วยผง (Powdered) ของน้ำตาล [Miyano, T., et al.] [9] โดยจะต้องใช้อุณหภูมิ 140 °C ในการทำให้น้ำตาล Maltose ละลายซึ่งตัวยาบางชนิดนั้นไม่สามารถทนอุณหภูมิที่สูงได้ ซึ่งจะทำให้ตัวยานั้นเสื่อมสภาพไปก่อนการนำใช้งาน ในงานวิจัยนี้ได้มีการประยุกต์นำน้ำตาล Maltose มาสร้างเป็นเข็มฉีดยาขนาดไมครอนในรูปแบบของสารละลายน้ำตาล Maltose โดยที่ใช้อุณหภูมิที่ต่ำที่ 55 °C ในการขึ้นรูปเข็มฉีดยาขนาดไมครอน ซึ่งในหัวข้อนี้จะกล่าวถึงการทดสอบคุณสมบัติในการแข็งตัวของสารละลายน้ำตาลแต่ละประเภทบนกระจกสไลด์ (Microscope Slides) และจะกล่าวถึงขั้นตอนการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทสารละลายน้ำตาล Maltose ต่อไป

4.1.1 การทดสอบคุณสมบัติของน้ำตาลแต่ละประเภทบนกระจกสไลด์

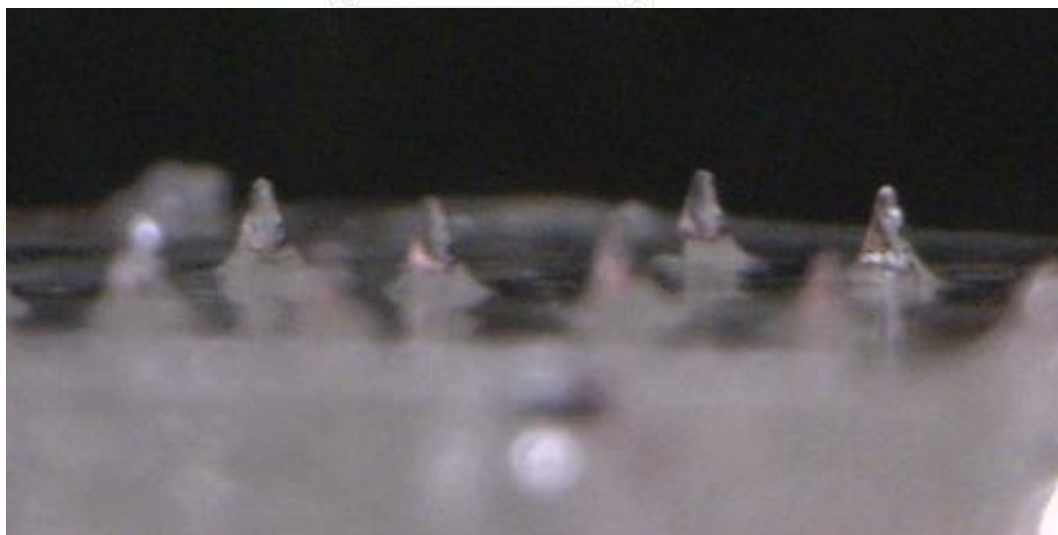
ในงานวิจัยนี้ได้เลือกทำการทดลองโดยการใช้ส่วนผสมของน้ำตาล โดยมีการเพิ่มเงื่อนไขของการทดสอบโดยการผสมน้ำตาลประเภท Glucose กับน้ำตาลประเภท Maltose ที่อัตราส่วน 100:0%, 75:25%, 50:50%, 25:75% และ 0:100% ตามลำดับ และทำการผสมน้ำตาลประเภท Fructose กับน้ำตาลประเภท Mannitol อัตราส่วน 100:0%, 75:25%, 50:50%, 25:75% และ 0:100% ตามลำดับ มาทำการทดสอบคุณสมบัติของน้ำตาลแต่ละประเภทบนกระจกสไลด์ เพื่อดูว่าน้ำตาลประเภทใดมีคุณสมบัติเพียงพอต่อการนำมาสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอน ซึ่งวิธีการทดสอบจะเริ่มต้นจากการเตรียมสารละลายน้ำตาลโดยการผสมน้ำตาลชนิดผงกับน้ำปราศจากไอออน (Deionized Water) ที่อัตราส่วน 1 : 10 ตามลำดับ จากนั้นนำมาบนเตา Hot Plate ที่อุณหภูมิ 55 °C เป็นระยะเวลา 12 ชั่วโมงด้วยกันจากผลการทดลองซึ่งพบว่าน้ำตาลประเภท Glucose ที่อัตราส่วน 100% ไม่มีคุณสมบัติเพียงพอต่อการนำมาสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนเนื่องจากสารละลายน้ำตาลประเภทดังกล่าวไม่แข็งตัว ดังรูปที่ 4.1 (a) ในขณะที่การผสมกันระหว่างน้ำตาลประเภท Glucose กับน้ำตาลประเภท Maltose ที่อัตราส่วน 75:25%, 50:50% และ 25:75% ตามลำดับ มีคุณสมบัติไม่เพียงพอต่อการนำมาสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนเช่นกัน เนื่องจากสารละลายน้ำตาลประเภทดังกล่าวไม่แข็งตัว ดังรูปที่ 4.1 (b)–(d) แต่กลับพบว่าสารละลายน้ำตาลประเภท Maltose ที่อัตราส่วน 100% นั้นมีคุณสมบัติที่สามารถนำมาสร้างเป็นเข็มฉีดยาขนาดไมครอนได้ เนื่องจากสารละลายดังกล่าวเมื่อแห้งบนกระจกสไลด์แล้ว มีลักษณะที่ขาวใสโดยที่ไม่พบการเกิดผลึกอีกด้วย ในขณะที่สารละลายน้ำตาลประเภท Fructose ที่อัตราส่วน 100% นั้นไม่มีคุณสมบัติเพียงพอต่อการนำมาสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนเนื่องจากสารละลายน้ำตาลประเภทดังกล่าว ยังคงอยู่ในสถานะที่เป็นของเหลวอยู่ ดังรูปที่ 4.1 (f) โดยที่น้ำตาลประเภท Fructose กับน้ำตาลประเภท Maltose อัตราส่วน 75:25%, 50:50% และ 25:75% ตามลำดับ พบว่าไม่มีคุณสมบัติเพียงพอต่อการนำมาสร้างเป็นเข็มฉีดยาขนาดไมครอน เนื่องจากมีการเกิดขึ้นเป็นผลึกบนกระจกสไลด์ ดังรูปที่ 4.1 (g)–(h) และพบว่าสารละลายน้ำตาลประเภท Mannitol ไม่สามารถนำมาสร้างเป็นเข็มฉีดยาขนาดไมครอนได้ เนื่องจากมีโครงสร้างผลึกเกิดขึ้นบนแผ่นกระจกสไลด์ ซึ่งทำให้ไม่แข็งแรงเพียงพอสำหรับสร้างเป็นเข็มฉีดยาขนาดไมครอน ดังรูปที่ 4.1 (j)



รูปที่ 4.1 การทดสอบคุณสมบัติของน้ำตาลแต่ละประเภทบนกระจกสไลด์ สารละลายน้ำตาลประเภท Glucose กับน้ำตาลประเภท Maltose ที่อัตราส่วน (a) 100:0% (b) 75:25% (c) 50:50% (d) 25:75% (e) 0:100 % สารละลายน้ำตาลประเภท Fructose กับน้ำตาลประเภท Mannitol ที่อัตราส่วน (f) 100:0% (g) 75:25% (h) 50:50% (i) 25:75% (j) 100:0%

4.1.2 ขั้นตอนการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทสารละลายน้ำตาล Maltose

ในงานวิจัยนี้จะใช้น้ำตาลชนิด Maltose (Acros) ในน้ำปราศจากไอออน (Deionized Water) ที่อัตราส่วนน้ำตาลชนิด Maltose ต่อ น้ำปราศจากไอออน (1:2) ตามลำดับ นำน้ำตาลชนิด Maltose หนัก 10 กรัม ทำการเตรียมน้ำปราศจากไอออน (Deionized Water) ปริมาตร 20 มิลลิลิตร และทำการผสมน้ำตาลประเภท Maltose กับสีผสมอาหาร ลงในน้ำปราศจากไอออนจากนั้นทำการกวนสารโดยใช้แท่งแม่เหล็กกวนสาร (Magnetic Stirring) เพื่อให้สารละลายเกิดการละลายน้ำตาลชนิด Maltose เป็นเนื้อเดียวกันกับน้ำปราศจากไอออน นำแม่พิมพ์พอลิเมอร์ไปผ่านกระบวนการ Oxygen Plasma โดยเครื่อง Plasma Cleaner เป็นระยะเวลา 10 นาที เพื่อเปลี่ยนคุณสมบัติ Hydrophobic คือไม่ชอบน้ำ ให้กลายเป็นคุณสมบัติแบบ Hydrophilic จะช่วยให้สารละลายน้ำตาลชนิด Maltose เข้าไปในบริเวณเข็มได้อย่างทั่วถึง จากนั้นทำการเติมสารละลายน้ำตาลชนิด Maltose ลงบนแม่พิมพ์พอลิเมอร์ที่ได้ผ่านกระบวนการ Oxygen Plasma เสร็จเรียบร้อยแล้ว นำแม่พิมพ์พอลิเมอร์ที่ได้ทำการเติมสารละลายน้ำตาลชนิด Maltose เข้าเตาอบที่อุณหภูมิ 55 °C เป็นระยะเวลา 2 วัน จึงได้เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทสารละลายน้ำตาล Maltose ดังรูปที่ 4.2



รูปที่ 4.2 เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทสารละลายน้ำตาล Maltose

4.2 การสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทไหมไฟโบรอิน

ปัจจุบันได้มีการนำไหมไฟโบรอิน (Silk Fibroin) มาประยุกต์ใช้ในทางการแพทย์ [11] เนื่องจากพบว่ามีคุณสมบัติที่โดดเด่นทางชีวภาพ กล่าวคือมีความสามารถในการเข้ากันได้ดีกับเนื้อเยื่อของสิ่งมีชีวิต โดยยังสามารถย่อยสลายได้เองทางชีวภาพไม่ก่อให้เกิดสารพิษซึ่งเป็นอันตรายต่อเซลล์ภายในร่างกายของสิ่งมีชีวิต และยังมีความแข็งแรงทางกลที่สูง

เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทสารละลายไหมไฟโบรอิน จัดเป็นเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้ ซึ่งเข็มจะย่อยสลายภายหลังที่เจาะเข้าสู่ผิวหนัง ซึ่งทำให้ลดปัญหาเรื่องการเกิดขยะติดเชื้อหลังจากใช้เข็มฉีดยาอีกด้วย โดยทั่วไปเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้มักจะทำจากวัสดุเส้นใยจากธรรมชาติ หรือวัสดุน้ำตาลที่สามารถละลายเข้าสู่ร่างกายได้ สำหรับในวิทยานิพนธ์เล่มนี้จะทำการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทนี้

งานวิจัยที่ผ่านมาได้มีการนำไหมไฟโบรอินมาสร้างเป็นเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้ [12] โดยพบว่า เข็มฉีดยาขนาดไมครอนที่ทำจากไหมไฟโบรอินมีคุณสมบัติเชิงกลที่ดีเยี่ยม สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้ และย่อยสลายได้ไม่เป็นอันตราย ดังนั้นการทดลองนี้จึงต้องการศึกษาหาความเข้มข้นของไหมไฟโบรอินที่เหมาะสมที่จะไม่ทำให้เกิดรอยย่นและสามารถสร้างเป็นเข็มฉีดยาขนาดไมครอนได้อย่างสมบูรณ์

4.2.1 ไหม (Silk)

ไหมเป็นสัตว์ที่มีการเจริญเติบโตแบบวงจรชีวิตสมบูรณ์ โดยที่มีการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง 4 ระยะ ได้แก่ ระยะไข่ ระยะตัวหนอน ระยะดักแด้และระยะผีเสื้อ ไหมยังมีเส้นใยโปรตีนธรรมชาติที่ผลิตจากต่อมไหมของหนอนไหม (Silkworm silk) โดยทั่วไปไหมถูกแบ่งออกเป็น 2 ประเภท คือ

1. ไหมบ้านหรือไหมเลี้ยง (Domesticated Mulberry Silk) มีชื่อเรียกทางวิทยาศาสตร์ว่า *Bombyx mori* ในงานวิจัยนี้ได้นำไหมชนิดนี้มาทำการสร้างเป็นเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทย่อยสลายได้ เนื่องจากมีคุณสมบัติทางกลที่กว่าไหมป่า และยังมีปริมาณที่มากเพียงพอต่อการนำไหมไปใช้ในทางการแพทย์ประเภทอื่นๆได้ โดยยังเป็นการช่วยเกษตรกรที่มีเพาะเลี้ยงไหมให้มีรายได้เสริม นอกเหนือจากการทำเพาะปลูกทั่วไปได้อีกวิธีหนึ่ง

2. ไหมป่า (Wild silk or non-mulberry silk) จัดอยู่ในจำพวก Saturniidae เป็นไหมที่สามารถพบได้ในตามป่าเขา มีปริมาณที่น้อยเนื่องจากไม่สามารถควบคุมปริมาณได้ จึงไม่เหมาะสำหรับในการนำมาสร้างเส้นด้ายขนาดไมครอนได้

ไหมเป็นเส้นใยโปรตีนทางธรรมชาติ จะประกอบไปด้วยส่วนที่หนึ่ง คือ เส้นใยโปรตีนหรือไฟโบรอิน 70-75% ที่เป็นเส้นคู่กัน [ปิยะรัตน์ สังขพันธ์ (2555)] [17] มีคุณสมบัติเป็นโปรตีนที่ไม่สามารถละลายในน้ำ แต่จะถูกละลายได้ที่ต่างแก็ และส่วนที่สอง คือ กาวไหมหรือเซรีซิน 25-30% มีคุณสมบัติละลายได้ในน้ำร้อนและต่างอ่อนทำหน้าที่เป็นตัวประสานและห่อหุ้มในส่วนของไฟโบรอินเอาไว้

ตารางที่ 4.1 องค์ประกอบหลักของไหมมีปริมาณดังนี้ [Mondal et al., 2007] [18]

ส่วนประกอบ	ปริมาณ
ไฟโบรอิน (Fibroin)	70 - 75 %
เซรีซิน (Sericin)	25 - 30 %
ไขมัน แวกซ์ (Cere)	0.4 - 0.8 %
สาร ไฮโดรคาร์บอน (Hydrocarbon)	1.2 - 1.6 %
ปริมาณเถ้า (Ash)	0.70%
สารสี (Pigment)	0.20%

4.2.2 ขั้นตอนการเตรียมสารละลายไหมไฟโบรอิน

การเตรียมสารละลายไหมไฟโบรอิน แบ่งเป็น 2 ขั้นตอน

4.2.2.1 การกำจัดเซรีซิน หรือ การกำจัดกาวไหม

นำไหมพันธุ์ *Bombyx mori* หรือ พันธุ์นางน้อยศรีสะเกษ 1 มาทำการชั่งจำนวน 40 กรัม จากนั้นทำการต้มไหมในสารละลายโซเดียมคาร์บอเนต (Na_2CO_3) ที่ความเข้มข้น 0.02 โมลต่อน้ำ ปริมาตร 1,000 มิลลิลิตร เป็นระยะเวลา 20 นาที โดยทำซ้ำทั้งหมด 2 รอบ เพื่อเป็นการกำจัดเซรีซินที่ยังหลงเหลือในไหม จากนั้นนำไหมที่ผ่านการต้ม Na_2CO_3 มาทำการล้างในน้ำปราศจากไอออน (Deionized Water) ประมาณ 3-4 รอบ เพื่อเป็นการกำจัดเซรีซิน (กาวไหม) ที่ยังหลงเหลืออยู่ นำไหมที่ผ่านกระบวนการกำจัดเซรีซินมาทำการตากให้แห้งเป็นระยะเวลา 2 วัน จากนั้นนำไหมที่ได้มาทำการฉีกให้ฟู เพื่อเป็นการเพิ่มพื้นที่ผิวที่ใช้สำหรับการเตรียมสารละลายไหมไฟโบรอิน ดังรูปที่ 4.3

4.2.2.2 การเตรียมการละลายไหมไฟโบรอิน

นำไหมที่ผ่านกระบวนการกำจัดเซรีซินเสร็จเรียบร้อยแล้ว มาทำการละลายในสารละลายลิเทียมโบรไมด์ (LiBr) ที่ความเข้มข้น 9.3 โมลต่อลิตร โดยอัตราส่วนของไหม 8 กรัม ต่อสารละลายลิเทียมโบรไมด์ 24 กรัม จากนั้นนำไหมที่ละลายในสารละลาย LiBr เข้าเตาอบที่อุณหภูมิ $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ เป็นระยะเวลา 3 – 4 ชั่วโมง จากนั้นนำไหมที่ผ่านการละลายโดย LiBr มาทำการไดอะไลซิสในน้ำปราศจากไอออน เป็นระยะเวลา 3 วัน โดยในช่วงหนึ่งชั่วโมงแรก จะทำการเปลี่ยนน้ำปราศจากไอออนทุกๆ 15 นาที หลังจากนั้นจะทำการเปลี่ยนน้ำปราศจากไอออนวันละ 3 ครั้ง (ทุกๆ 3 ชั่วโมง) เพื่อเป็นการกำจัดสารละลาย LiBr ออก ทำการนำสารละลายไหมไฟโบรอินที่ได้ผ่านกระบวนการไดอะไลซิสเรียบร้อยแล้ว มาทำการปั่นเหวี่ยง (Centrifuge) ที่อุณหภูมิ $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ ความเร็วรอบในการปั่น 9,000 รอบต่อนาที เป็นระยะเวลา 20 นาที เพื่อเป็นการกำจัดสิ่งเจือปนหรือฝุ่นผงต่างๆ นำสารละลายไหมไฟโบรอินที่ได้จากปั่นเหวี่ยง (Centrifuge) เก็บไว้ในตู้เย็นที่อุณหภูมิ $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ สารละลายไหมไฟโบรอินที่มีความเข้มข้นอยู่ที่ช่วง 6.5 – 8 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก ดังรูปที่ 4.4



(a)



(b)

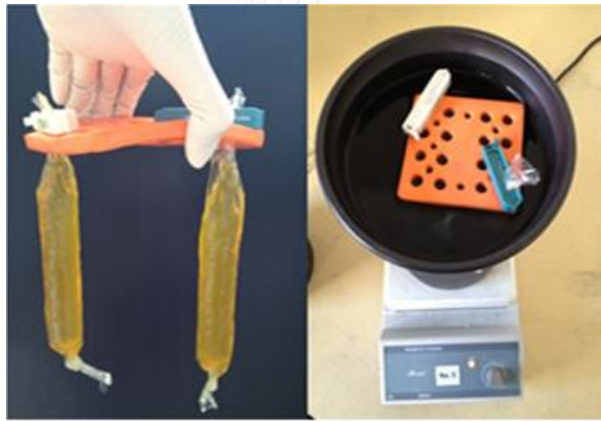


(c)

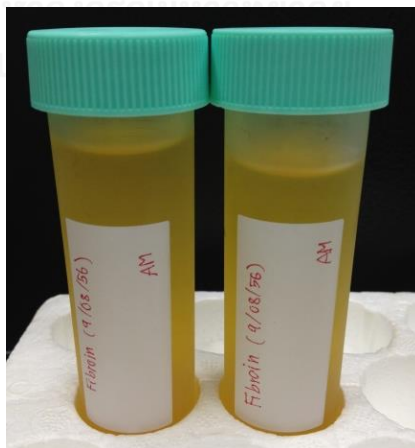
รูปที่ 4.3 (a) โหมมพันธุ์นางน้อยศรีสะเกษ 1 จำนวน 40 กรัม (b) การต้มโหมมในสารละลาย Na_2CO_3 เป็นระยะเวลา 20 นาที โดยทำซ้ำ 2 รอบ (c) โหมมที่ได้ทำการฉีกให้ฟู



(a)



(b)



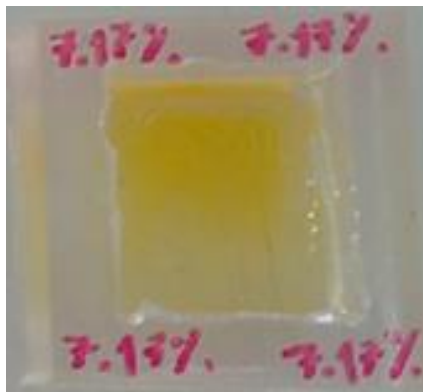
(c)

รูปที่ 4.4 (a) นำไหมละลายในสารละลาย LiBr (b) การทำไดอะไลซีในน้ำปราศจากไอออน (c) สารละลายไหมไฟโบรตินความเข้มข้น 6-8 % โดยน้ำหนัก

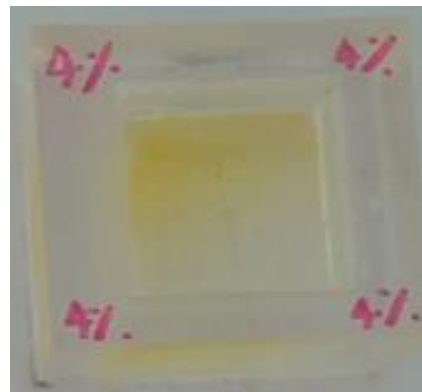
4.2.3 ขั้นตอนการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทสารละลายไหมไฟโบรอิน

ในงานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาเงื่อนไขการทดลอง 5 เงื่อนไข โดยทำการปรับความเข้มข้นของไหมไฟโบรอิน ซึ่งมีความเข้มข้น 3, 4, 5, 6 และ 7.17% ตามลำดับ ของการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทไหมไฟโบรอิน เพื่อดูลักษณะของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทไหมไฟโบรอินที่สภาวะความเข้มข้นต่างๆว่าที่สภาวะความเข้มข้นแบบใดมีความเหมาะสมที่สุดในการนำมาสร้างเป็นเข็มฉีดยาขนาดไมครอน

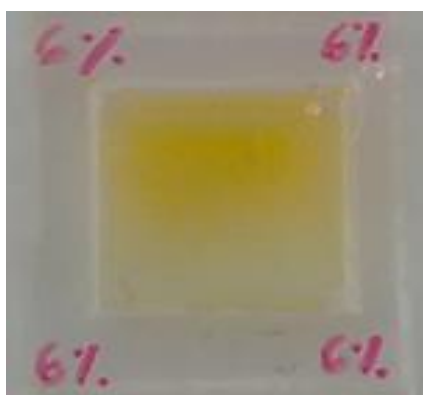
การสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทสารละลายไหมไฟโบรอิน มีขั้นตอนดังนี้ นำแม่พิมพ์พอลิเมอร์ไปผ่านกระบวนการนำ Oxygen Plasma โดยเครื่อง Plasma Cleaner เป็นระยะเวลา 10 นาที เพื่อเปลี่ยนคุณสมบัติ Hydrophobic คือไม่ชอบน้ำ น้ำไม่สามารถซึมผ่านได้ให้กลายเป็นคุณสมบัติแบบ Hydrophilic จะทำให้เกิดการยึดติดกันของอนุภาคระหว่างผิวหน้าสัมผัสทำการเติมสารละลายไหมไฟโบรอินลงบนแม่พิมพ์พอลิเมอร์ที่ได้ผ่านกระบวนการ Oxygen Plasma เสร็จเรียบร้อยแล้ว จากนั้นนำแม่พิมพ์พอลิเมอร์ที่ได้ทำการเติมสารละลายไหมไฟโบรอินไปวางไว้ที่ Fume Hood เป็นระยะเวลา 2 วัน เพื่อรอให้สารละลายไหมไฟโบรอินแห้ง ดังรูปที่ 4.5 ทำให้ได้เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทสารละลายไหมไฟโบรอิน ซึ่งจากการทดลองพบว่าสารละลายไหมไฟโบรอินที่ความเข้มข้น 4, 5, 6 และ 7.17% สามารถสร้างเป็นเข็มฉีดยาขนาดไมครอนได้ ดังรูปที่ 4.6 (a) – (d) ในขณะที่ความเข้มข้น 3% นั้นไม่สามารถสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนเนื่องจากการลอกออกเกิดความเสียหายของแผ่นเข็มฉีดยาขนาดไมครอน และทำให้เกิดความเสียหายกับแม่พิมพ์พอลิเมอร์ โดยที่แม่พิมพ์พอลิเมอร์จะติดบนแผ่นของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน ดังรูปที่ 4.6 (e) ในขณะเดียวกัน เมื่อสารละลายไหมไฟโบรอินแห้งจะทำให้การลอกออกนั้นทำได้ยาก อาจถึงขั้นเกิดความเสียหายได้ เพราะเนื่องจากสารละลายไหมไฟโบรอินมีคุณสมบัติที่แข็งเปราะ ซึ่งการที่จะทำการลอกออกแผ่นเข็มฉีดยาออกจากแม่พิมพ์พอลิเมอร์นั้นจะต้องนำแม่พิมพ์พอลิเมอร์แช่ในน้ำปราศจากไอออน จะช่วยให้การลอกออกแผ่นเข็มฉีดยาออกจากแม่พิมพ์พอลิเมอร์นั้นทำได้ง่ายขึ้น [19]



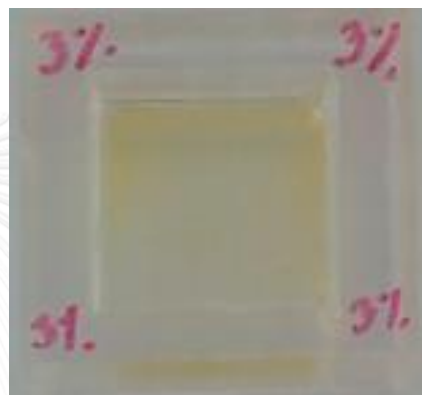
(a)



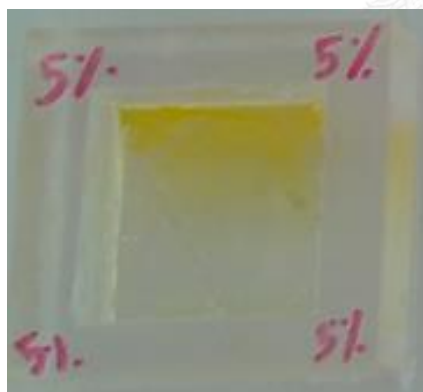
(d)



(b)

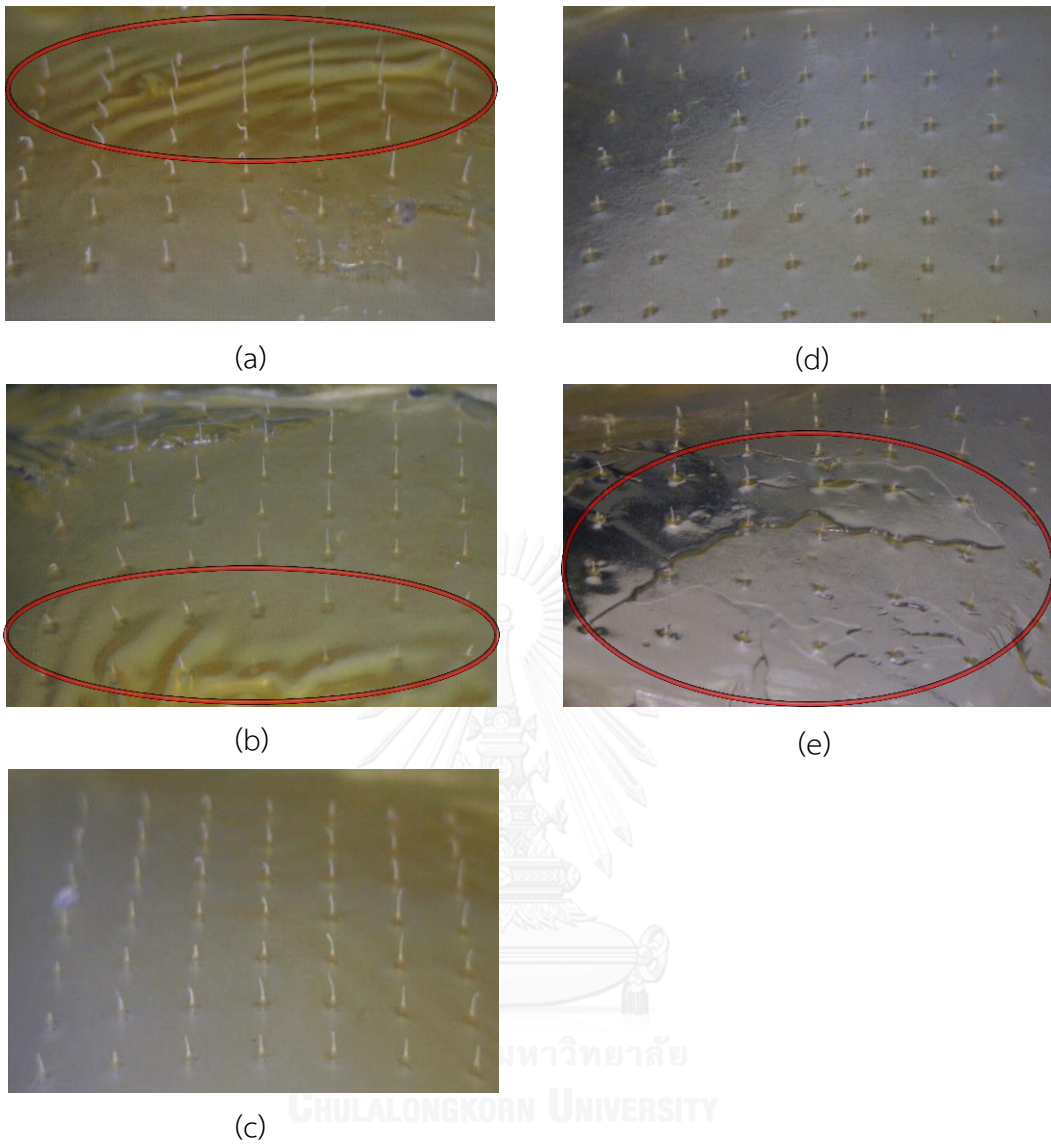


(e)



(c)

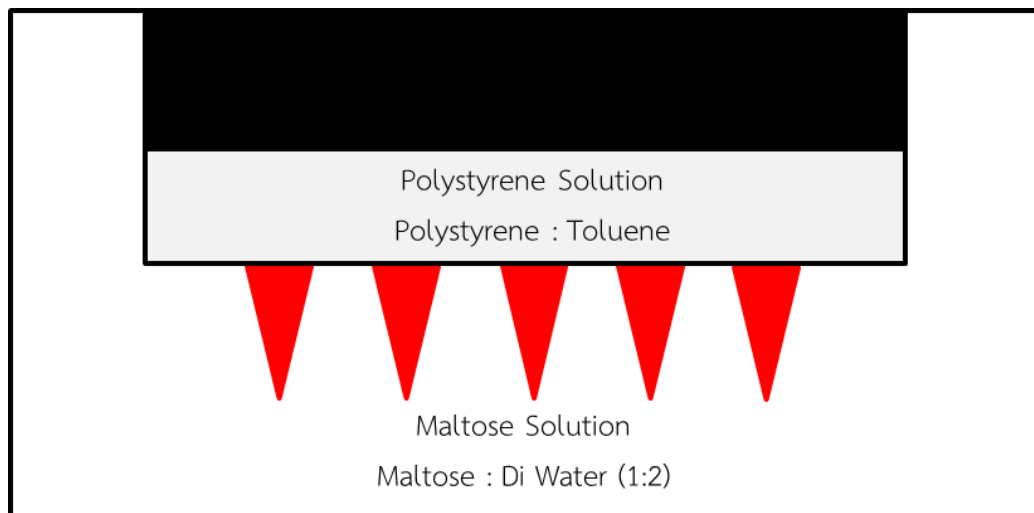
รูปที่ 4.5 สารละลายไหมไฟโบรอินบนแม่พิมพ์พอลิเมอร์ (a) ความเข้มข้น 7.17% (b) ความเข้มข้น 6% (c) ความเข้มข้น 5% (d) ความเข้มข้น 4% (e) ความเข้มข้น 3%



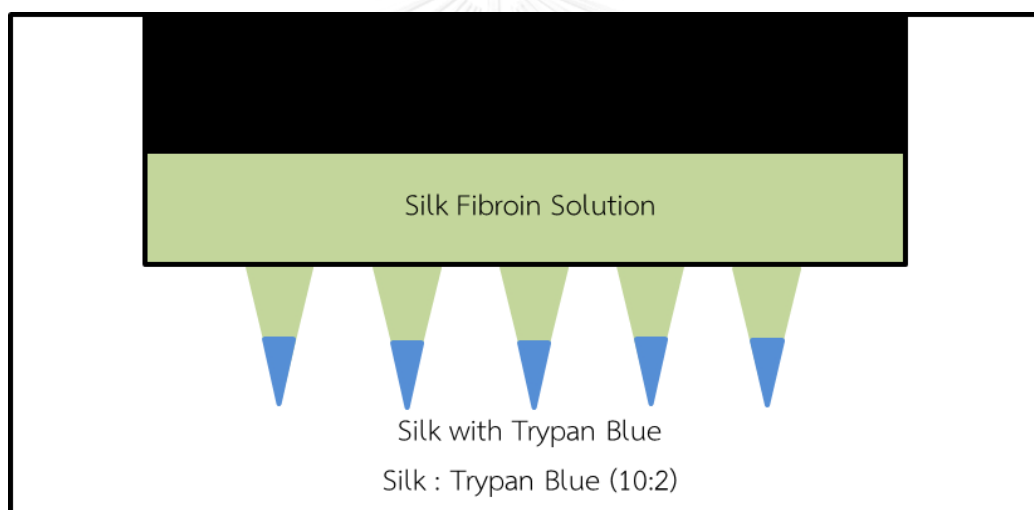
รูปที่ 4.6 เซลล์ขนาดไมครอนที่ความเข้มข้นต่างๆ (a) เซลล์ขนาดไมครอนที่ความเข้มข้น 7.17% (b) เซลล์ขนาดไมครอนที่ความเข้มข้น 6% (c) เซลล์ขนาดไมครอนที่ความเข้มข้น 5% (d) เซลล์ขนาดไมครอนที่ความเข้มข้น 4% (e) เซลล์ขนาดไมครอนที่ความเข้มข้น 3 % [Jiruedee et al., 2015] [19]

4.3 การสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Composite

เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Composite เป็นเข็มฉีดยาที่ประกอบด้วย 2 ส่วน กล่าวคือ ส่วนแรก จะมียาผสมอยู่ โดยจะสามารถละลายเข้าสู่ผิวหนัง โดยส่วนที่สองเป็นฐานทำจากวัสดุต่างๆ เช่น สาร Polystyrene ในสารละลาย Toluene มีคุณสมบัติเหมาะสมที่จะสามารถนำมาสร้างเป็นฐานของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนได้ ข้อดีคือ มีราคาถูก ทั้งยังสามารถขึ้นรูปได้ง่าย และใช้ระยะเวลาในการสร้างที่ไม่ยาวนานเกินไป ลักษณะเข็มฉีดยานั้นมักจะทำจากวัสดุเส้นใยจากธรรมชาติ หรือวัสดุน้ำตาลที่สามารถละลายเข้าสู่ร่างกายได้ ซึ่งมีความแตกต่างจากการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทไหมไฟโบรอิน [11] โดยทำการสร้างเฉพาะตัวเข็มฉีดยาขนาดไมครอนจากสารละลายน้ำตาลชนิด Maltose และทำการใช้สาร Polystyrene ในสารละลาย Toluene ที่ความเข้มข้น 5 % โดยมวลต่อปริมาตร ในการสร้างเป็นแผ่นประกบด้านบนของเข็มฉีดยา ดังรูปที่ 4.7 (a) นอกจากนี้ยังได้มีการสร้างเข็มฉีดยาไมครอนจากไหมไฟโบรอิน โดยทำการสร้างเข็มฉีดยาออกเป็น 2 ชั้น ซึ่งในชั้นแรกจะทำการผสมไหมไฟโบรอิน กับ Trypan Blue ใช้ในการทำปลายเข็ม จากนั้นในชั้นที่สองจะใช้สารละลายไหมไฟโบรอิน ในการสร้างเป็นแผ่นฐานของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน ดังรูปที่ 4.7 (b)



(a)



(b)

รูปที่ 4.7 เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Composite (a) ลักษณะของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Maltose Sugar Composite (b) ลักษณะของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Silk Fibroin Composite

4.3.1 การสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Maltose Sugar Composite

ในงานวิจัยนี้จะใช้น้ำตาลชนิด Maltose (Acros) ในน้ำปราศจากไอออน (Di Water : Deionized Water) ที่อัตราส่วนน้ำตาลชนิด Maltose ต่อ น้ำปราศจากไอออน (1:2) ตามลำดับ นำน้ำตาลชนิด Maltose หนัก 10 กรัม และทำการเติมสีผสมอาหาร (บริษัท ฟาร์มาเคม จำกัด) หนัก 0.1 กรัม เพื่อให้สามารถสังเกตผลการทดลองได้ดียิ่งขึ้น เตรียมน้ำปราศจากไอออน (Di Water : Deionized Water) ปริมาตร 20 มิลลิลิตร และทำการผสมน้ำตาลประเภท Maltose กับสีผสมอาหาร ลงในน้ำปราศจากไอออนจากนั้นทำการกวนสารโดยใช้แท่งแม่เหล็กกวนสารชนิด (Magnetic Stirring) เพื่อให้สารละลายเกิดการละลายน้ำตาลชนิด Maltose เป็นเนื้อเดียวกันกับน้ำปราศจากไอออน นำแม่พิมพ์พอลิเมอร์ไปผ่านกระบวนการนำ Oxygen Plasma โดยเครื่อง Plasma Cleaner เป็นระยะเวลา 10 นาที ดังรูปที่ 4.8 (a) เพื่อเปลี่ยนคุณสมบัติ Hydrophobic คือไม่ชอบน้ำ น้ำไม่สามารถซึมผ่านได้ ให้กลายเป็นคุณสมบัติแบบ Hydrophilic จะช่วยทำให้สารละลายน้ำตาลชนิด Maltose เข้าไปในบริเวณเข็มได้อย่างทั่วถึง จากนั้นทำการเติมสารละลายน้ำตาลชนิด Maltose ลงบนแม่พิมพ์พอลิเมอร์ที่ได้ผ่านกระบวนการ Oxygen Plasma เสร็จเรียบร้อยแล้ว นำแม่พิมพ์พอลิเมอร์ที่ได้ทำการเติมสารละลายน้ำตาลชนิด Maltose มาทำการปั่นเหวี่ยง (Centrifuge) บนเครื่องหมุนเหวี่ยง ที่เลือกความเร็วในการปั่น 450 Rcf เป็นระยะเวลา 30 นาที ดังรูปที่ 4.8 (b)

นำแม่พิมพ์พอลิเมอร์ที่ผ่านการปั่นเหวี่ยง (Centrifuge) มาเข้าเตาอบที่อุณหภูมิ 55 °C เป็นระยะเวลา 1 ชั่วโมง จากนั้นนำแม่พิมพ์พอลิเมอร์ที่ผ่านการปั่นเหวี่ยง (Centrifuge) มาทำการเข้าโถดูดความชื้น (desiccator) เพื่อทำให้เป็นสุญญากาศและทำซ้ำ 3 รอบและจึงทำการเติมสาร Polystyrene ในสารละลาย Toluene ที่ความเข้มข้น 5% โดยมวลต่อปริมาตรลงบนแม่พิมพ์พอลิเมอร์ และนำเข้าเตาอบที่อุณหภูมิ 55 °C ก็จะได้เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Composite ซึ่งจากการทดลองพบว่าเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Maltose Sugar Composite ที่สมบูรณ์นั้นจะขึ้นอยู่กับการทำสุญญากาศในโถดูดความชื้น (desiccator) เพราะการทำสุญญากาศภายในโถดูดความชื้น ดังรูปที่ 4.8 (c) นั้นจะมีส่วนในการช่วยให้สารละลายน้ำตาล Maltose เข้าไปถึงในส่วนของปลายเข็มภายในแม่พิมพ์พอลิเมอร์ ซึ่งจะทำได้เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Maltose Sugar Composite ดังรูปที่ 4.9 (a) - (b) ในขณะที่การทดลองที่ไม่ได้ทำสุญญากาศจะไม่สามารถทำให้

สารละลายน้ำตาล Maltose เข้าไปถึงส่วนปลายของแม่พิมพ์พอลิเมอร์ เพื่อสร้างเป็นเข็มได้อย่างสมบูรณ์

ขั้นตอนการขึ้นรูปเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Maltose Sugar Composite แสดงในรูปที่ 4.10 (a) - (b) ทั้งนี้ข้อต่อของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Maltose Sugar Composite นั้นจำเป็นต้องเก็บเข็มฉีดยาขนาดไมครอนไว้ในที่อุณหภูมิ 55°C ขึ้นไปหรือในสถานที่ที่ปลอดความชื้น มิเช่นนั้นจะทำให้เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Maltose Sugar Composite เกิดการละลายได้

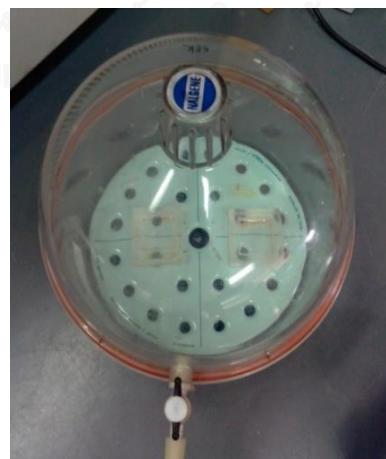




(a)

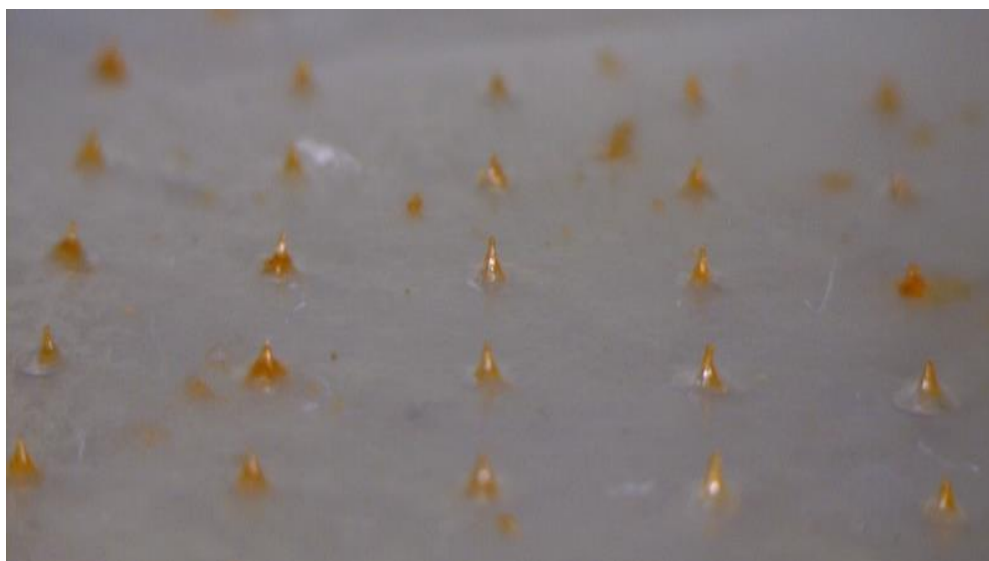


(b)



(c)

รูปที่ 4.8 การสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Maltose Sugar Composite (a) เครื่อง Plasma Cleaner (b) การปั่นเหวี่ยง (Centrifuge) (c) โถดูดความชื้น (desiccator)

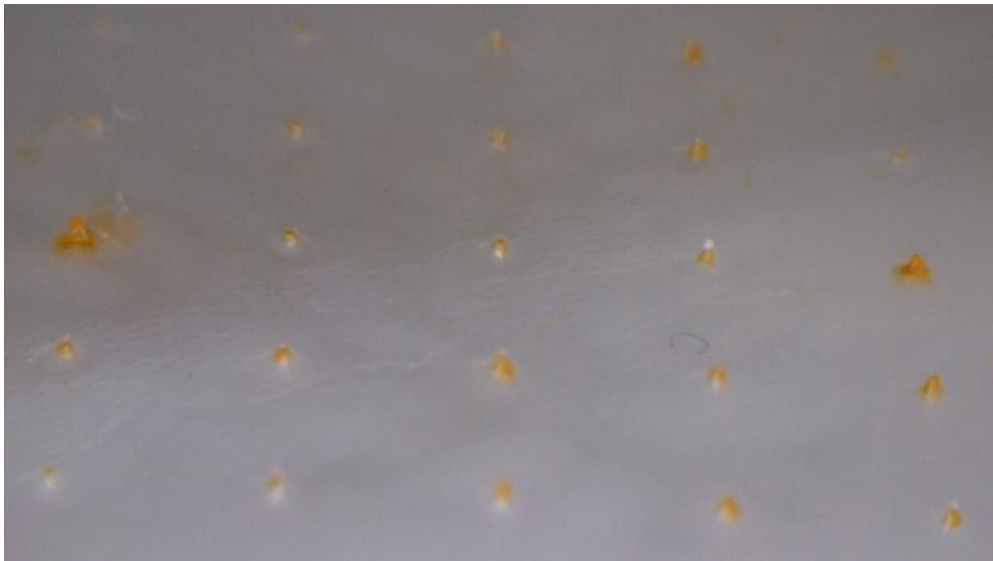


(a)

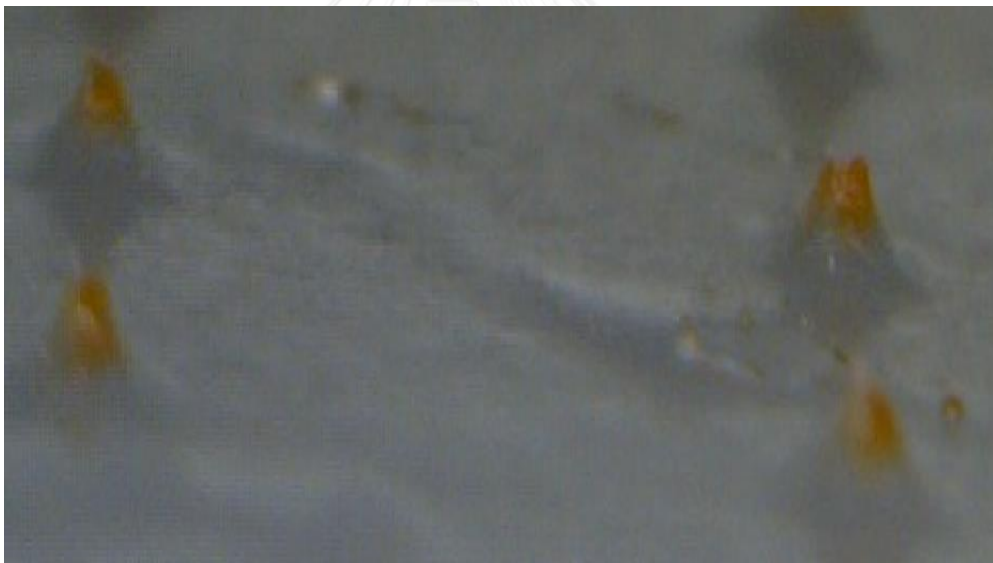


(b)

รูปที่ 4.9 เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Maltose Sugar Composite (a) เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Maltose Sugar Composite ที่ความสูง 0.5 มิลลิเมตร และฐานกว้าง 0.3 มิลลิเมตร ที่ผ่านการสุญญากาศในโถดูดความชื้น (desiccator) (b) ภาพขยายของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Maltose Sugar Composite ที่ผ่านการสุญญากาศในโถดูดความชื้น (desiccator)



(a)



(b)

รูปที่ 4.10 เซ็มน็ดยาขนาดไมครอนประเภท Maltose Sugar Composite (a) เซ็มน็ดยาขนาดไมครอนประเภท Maltose Sugar Composite ที่ไม่ได้ผ่านการสุญญากาศในโถดูดความชื้น (desiccator) (b) ภาพขยายของเซ็มน็ดยาขนาดไมครอนประเภท Maltose Sugar Composite ที่ไม่ได้ผ่านการสุญญากาศในโถดูดความชื้น (desiccator)

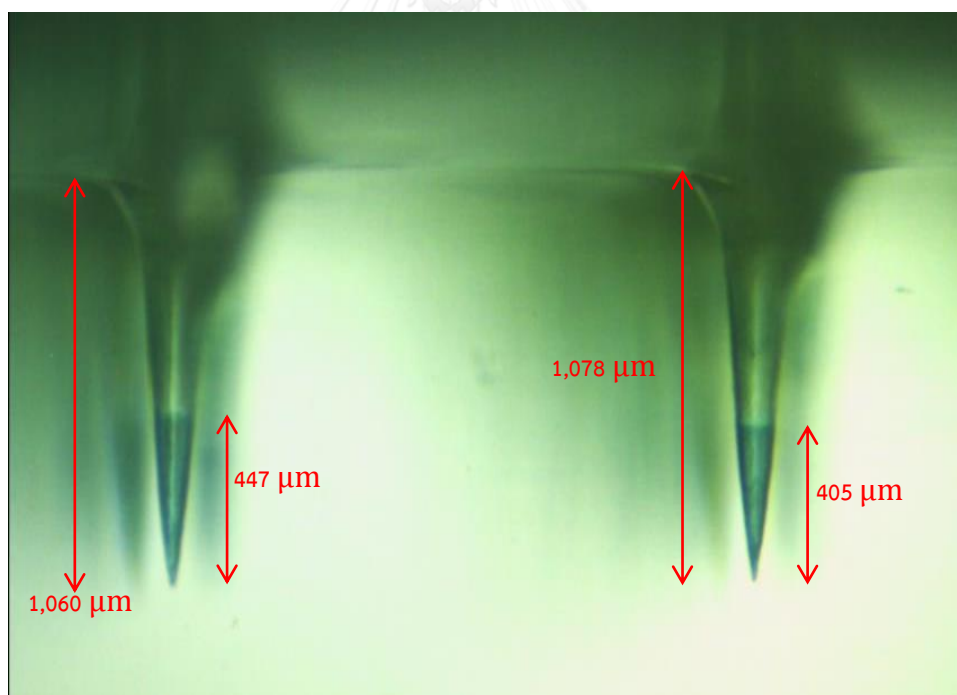
4.3.2 การสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Silk Fibroin Composite

ในงานวิจัยนี้จะใช้ไหมไฟโบรอิน ผสมกับสารละลาย Trypan Blue ที่อัตราส่วน 10:2 ตามลำดับ นำสารละลายไหมไฟโบรอินปริมาตร 10 มิลลิลิตร ผสมในสารละลาย Trypan Blue ปริมาตร 2 มิลลิลิตร เพื่อให้สามารถสังเกตผลการทดลองได้ดียิ่งขึ้น จากนั้นทำการกวนสารโดยใช้แท่งแม่เหล็กกวนสาร (Magnetic Stiring) เพื่อให้สารละลายไหมไฟโบรอินกับสารละลาย Trypan Blue เป็นเนื้อเดียวกัน นำแม่พิมพ์พอลิเมอร์ไปผ่านกระบวนการ Oxygen Plasma โดยเครื่อง Plasma Cleaner เป็นระยะเวลา 10 นาที เพื่อเปลี่ยนคุณสมบัติ Hydrophobic คือไม่ชอบน้ำ น้ำไม่สามารถซึมผ่านได้ ให้กลายเป็นคุณสมบัติแบบ Hydrophilic จะช่วยทำให้สารละลายไหมไฟโบรอิน เข้าไปในบริเวณเข็มได้อย่างทั่วถึง จากนั้นทำการเติมสารละลายไหมไฟโบรอินลงบนแม่พิมพ์พอลิเมอร์ที่ได้ผ่านกระบวนการ Oxygen Plasma เสร็จเรียบร้อยแล้ว นำแม่พิมพ์พอลิเมอร์ที่ได้ทำการเติมสารละลายไหมไฟโบรอิน มาทำการปั่นเหวี่ยง (Centrifuge) บนเครื่องหมุนเหวี่ยงที่เงื่อนไขความเร็วในการปั่น 450 Rcf เป็นระยะเวลา 30 นาที จากนั้นนำแม่พิมพ์พอลิเมอร์ที่ผ่านการปั่นเหวี่ยง (Centrifuge) มาทำการ Air Dried ให้แห้งที่อุณหภูมิห้อง (25 °C) เป็นระยะเวลา 2 วัน เพื่อให้สารละลายไหมไฟโบรอินเกิดการสร้างเข็มที่เฉพาะปลายเข็ม ทำการเติมสารละลายไหมไฟโบรอินเพื่อสร้างแผ่นประกบด้านบนของเข็มฉีดยา แล้วนำมาทำการ Air Dried ต่อให้แห้งเป็นระยะเวลา 1 วัน นำแม่พิมพ์พอลิเมอร์มาตรวจสอบผ่านกล้องจุลทรรศน์เพื่อดูความสมบูรณ์ที่ปลายเข็ม ดังรูปที่ 4.11 ก็จะได้เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Composite ดังรูปที่ 4.12 (a) – (b) จากนั้นนำเข็มฉีดยาขนาดไมครอนตรวจสอบภายในกล้องจุลทรรศน์แบบส่องกราด ซึ่งจากผลการทดลองพบว่าสามารถทำการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Composite จากสารละลายไหมไฟโบรอิน ที่สภาวะอุณหภูมิห้อง (25°C) โดยลักษณะของเข็มฉีดยาไมครอนนั้นจะมีความสูงอยู่ที่ 1.0 มิลลิเมตร ขนาดของปลายเข็มที่ทำการผสมสารละลาย Trypan Blue มีความสูงอยู่ที่ 0.447 มิลลิเมตร ในขณะที่ฐานกว้างอยู่ที่ 0.4 มิลลิเมตร และขนาดของปลายเข็มฉีดยาขนาดไมครอนนั้นจะอยู่ 33 ไมครอน ซึ่งสามารถทำการวัดได้จากภายในกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด ดังรูปที่ 4.13 ในการสร้างเข็มฉีดยาไมครอนประเภท Silk Fibroin Composite นั้นจะใช้ระยะเวลาในการสร้างด้วยกันทั้งหมด 3 วัน และจากการการวัดความสูง, ความกว้าง และขนาดของปลายเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Silk Fibroin Composite จำนวน 21 ตัวอย่าง (n=21) พบว่ามีค่าเฉลี่ย

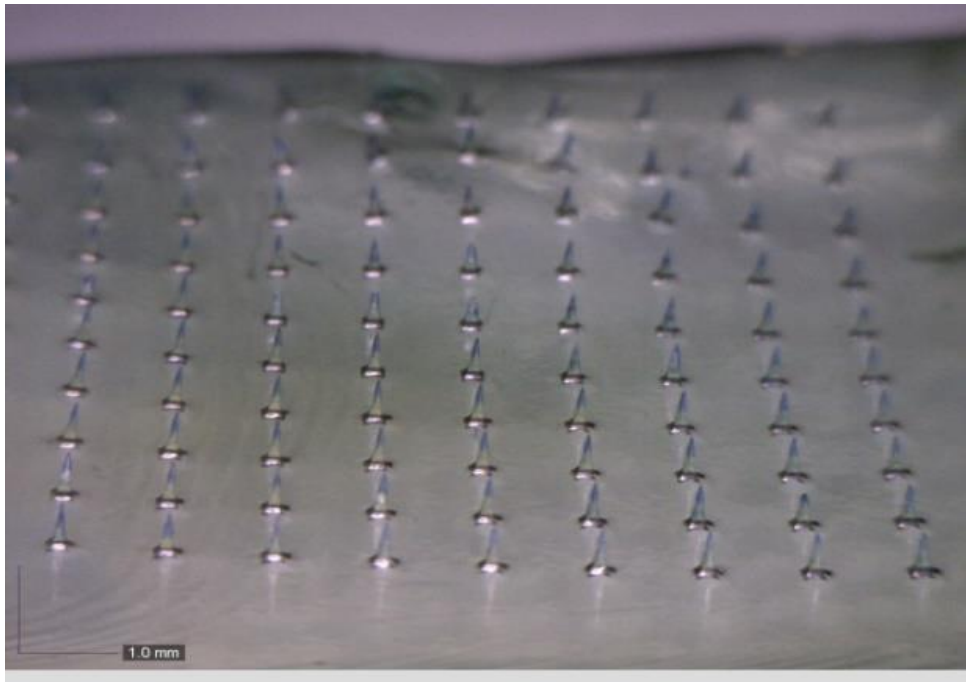
ของความสูง, ความกว้าง และขนาดของปลายเข็มเป็น 990 ± 10 , 395 ± 11 , และ 35 ± 10 ไมครอน ตามลำดับ ดังตารางที่ 4.2

ตารางที่ 4.2 ค่าความสูง,ความกว้างของฐาน และ ขนาดของปลายเข็มฉีดยาขนาดไมครอน

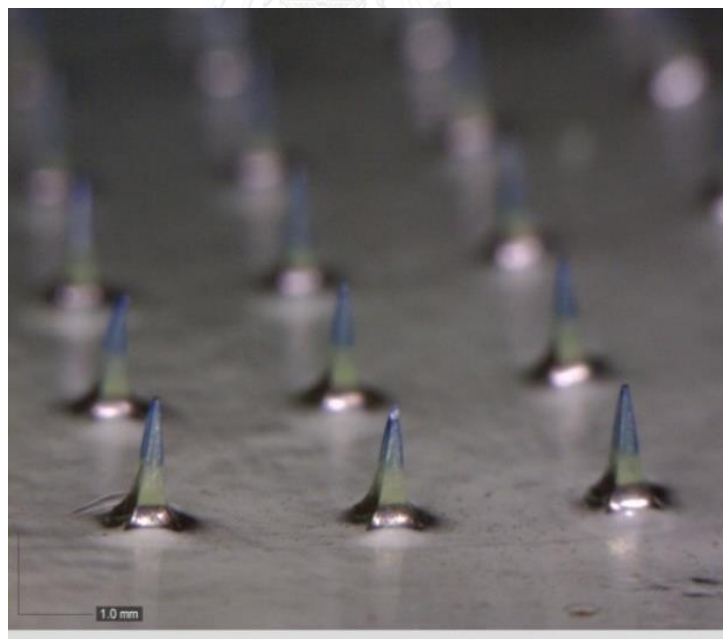
เข็มฉีดยาขนาดไมครอน	ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
ความสูงของเข็ม	990 ± 10 ไมครอน
ความกว้างของฐานเข็ม	395 ± 11 ไมครอน
ขนาดของปลายเข็ม	35 ± 10 ไมครอน



รูปที่ 4.11 เข็มฉีดยาขนาดไมครอนภายในกล้องจุลทรรศน์

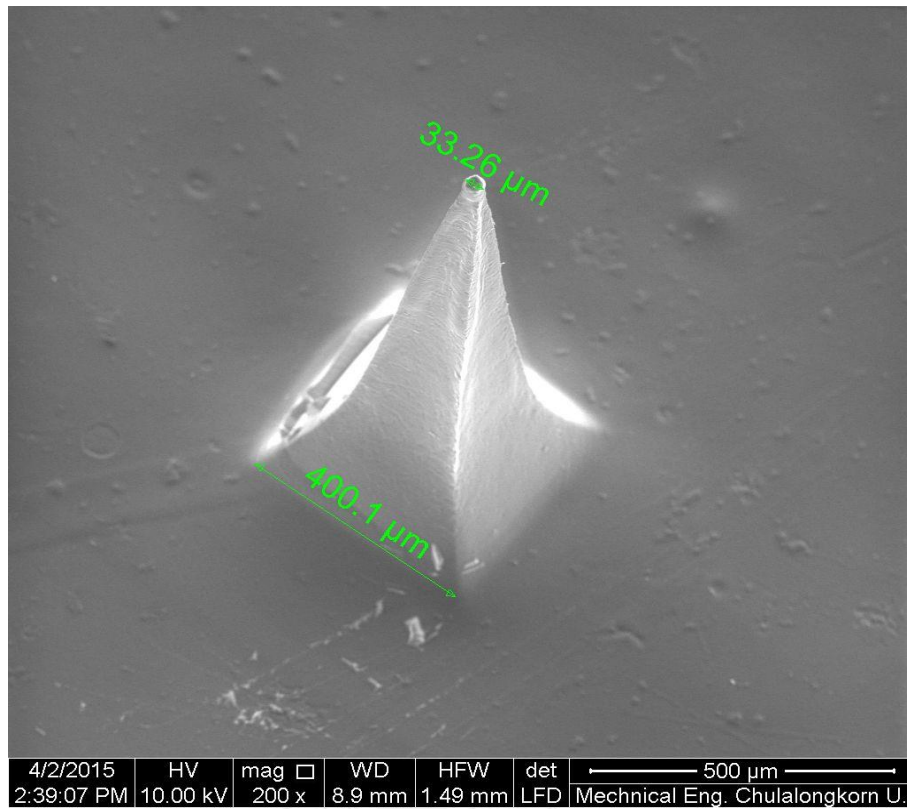


(a)



(b)

รูปที่ 4.12 (a) ภาพรวมของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Silk Fibroin Composite (b) เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Silk Fibroin Composite ที่ความสูง 1.0 มิลลิเมตร และฐานกว้าง 0.4 มิลลิเมตร



รูปที่ 4.13 ภาพจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด

4.4 สรุปบท

จากผลการทดลองการทดสอบคุณสมบัติของน้ำตาลแต่ละประเภทบนกระจกสไลด์ (Microscope Slides) ที่อุณหภูมิ 55°C พบว่าสารละลายประเภทน้ำตาล Maltose มีคุณสมบัติในการสร้างเป็นเข็มฉีดยาขนาดไมครอน เนื่องจากสารละลายดังกล่าวบนกระจกสไลด์นั้น มีลักษณะที่ขาวใสและแข็งตัวโดยที่ไม่พบการเกิดผลึกอีกด้วย และเมื่อนำมาขึ้นรูปสามารถสร้างเป็นเข็มฉีดยาขนาดไมครอน แต่พบข้อเสียคือใช้ระยะเวลาในการสร้างที่นาน 2 - 3 วัน

จากผลการทดลองการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทไหมไฟโบรอิน ซึ่งประกอบไปด้วยขั้นตอนการเตรียมสารละลายไหมไฟโบรอิน, ขั้นตอนการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทไหมไฟโบรอิน พบว่าสามารถสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทไหมไฟโบรอินที่ความเข้มข้น 4, 5, 6 และ 7.17% ได้ ในขณะที่ความเข้มข้น 3% นั้นไม่สามารถสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอน เนื่องจากเมื่อทำการลอกออกเกิดความเสียหายของแผ่นเข็มฉีดยาขนาดไมครอน ในขณะเดียวกันเมื่อสารละลายไหมไฟโบรอินแห้งจะทำให้การลอกออกนั้นทำยาก อาจถึงขั้นเกิดความเสียหายได้ เพราะเนื่องจากสารละลายไหมไฟโบรอินมีคุณสมบัติที่แข็งเปราะ ซึ่งการที่จะทำการลอกออกแผ่นเข็มฉีดยาออกจากแม่พิมพ์พอลิเมอร์นั้นจะต้องนำแม่พิมพ์พอลิเมอร์แช่ในน้ำปราศจากไอออน จะช่วยให้การลอกออกแผ่นเข็มฉีดยาขนาดไมครอนออกจากแม่พิมพ์พอลิเมอร์นั้นทำได้ง่ายขึ้น

จากผลการทดลองการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Maltose Sugar Composite ซึ่งประกอบไปด้วย ขั้นตอนการเตรียมสารละลายน้ำตาลชนิด Maltose และขั้นตอนการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Composite ซึ่งพบว่าสามารถทำการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Composite จากสารละลายน้ำตาลประเภท Maltose ที่ความเข้มข้น 1:2 ได้ โดยที่การขึ้นรูปของเข็มฉีดยาจะมีลักษณะที่สมบูรณ์นั้นจะขึ้นอยู่กับการทำสุญญากาศในโถความชื้น (desiccator) และจากผลการทดลองการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Silk Fibroin Composite ซึ่งพบว่าสามารถทำการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Composite จากสารละลายไหมไฟโบรอิน ที่สภาวะอุณหภูมิห้อง (25°C) โดยลักษณะของเข็มฉีดยานั้นจะมีความสมบูรณ์ซึ่งใช้ระยะเวลาในการสร้างเข็มฉีดยาทั้งหมด 3 วัน และจากการการวัดความสูง, ความกว้าง และขนาดของปลายเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Silk Fibroin Composite จำนวน 21 ตัวอย่าง (n=21)

พบว่ามีความถี่ของความสูง, ความกว้าง และขนาดของปลายเข็มเป็น 990 ± 10 , 395 ± 11 และ 35 ± 10 ไมครอน ตามลำดับ



บทที่ 5

การทดสอบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนสำหรับระบบส่งยาผ่านทางผิวหนัง

ในบทนี้จะกล่าวถึงการทดสอบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทใหม่ไฟโบรอินอย่างละเอียด ซึ่งประกอบด้วยการทดสอบคุณสมบัติทางกล การทดสอบการเจาะผ่านชั้นผิวหนังของสิ่งมีชีวิต การทดสอบการปลดปล่อยยาของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน และสรุปผลการทดลอง

5.1 การทดสอบความเสียหายทางกล (Mechanical Failure) ของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน

ในการทดสอบความเสียหายทางกลของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนนี้เป็นการทดสอบประเภท compressive test เพื่อหาค่าแรงกดตามแกน (axial load) ที่ทำให้เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทใหม่ไฟโบรอินเกิดความเสียหายทางกล โดยชุดทดสอบความเสียหายทางกล ดังรูปที่ 5.1 ประกอบด้วยแผ่นแข็ง (solid plate) อะลูมิเนียมที่ติดกับสแตจแกนเดียว (z-axis stage) ส่วนที่ฐานของชุดทดสอบจะวางเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทใหม่ไฟโบรอินจำนวน 9 เข็มลงบนเซนเซอร์วัดแรง (force sensor) โดยการทดสอบมีขั้นตอนดังต่อไปนี้ เริ่มด้วยการเลื่อนสแตจลงจนแผ่นแข็งอะลูมิเนียมแตะกับเข็มฉีดยาขนาดไมครอน โดยกำหนดให้ตำแหน่งดังกล่าวมีค่าระยะการกระจัดเป็น 0 จากนั้นทำการเลื่อนสแตจลงอย่างช้าๆซึ่งจะทำให้แรงกดบนเข็มฉีดยาขนาดไมครอนเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ และจดบันทึกแรงและระยะการกระจัด (Displacement) หรือระยะทางที่สแตจเคลื่อนที่ลง ในระหว่างการทดสอบ อย่างไรก็ตามค่าระยะการกระจัดที่วัดได้นั้นเป็นระยะการกระจัดรวม (D_{total}) ซึ่งประกอบด้วยระยะการกระจัดของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน (D_{MN}) และระยะการกระจัดของชุดทดสอบ (D_{setup}) ซึ่งแสดงได้ด้วยสมการที่ 5.1

$$D_{total} = D_{MN} + D_{setup} \quad (5.1)$$

D_{total} คือ ระยะการกระจัดรวม

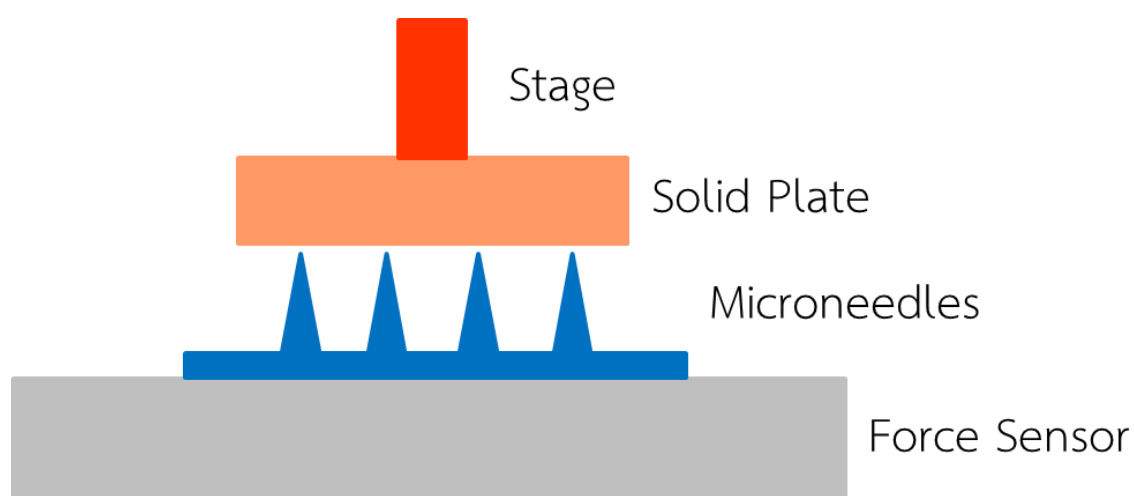
D_{MN} คือ ระยะการกระจัดของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน

D_{setup} คือ ระยะการกระจัดของชุดทดสอบ

ดังนั้นในการหาความสัมพันธ์ของแรงและระยะการกระจัดของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน (D_{MN}) นั้นต้องทราบค่าระยะการกระจัดรวม (D_{total}) และระยะการกระจัดของชุดทดสอบ (D_{setup}) ที่แรงใดๆ แล้วนำระยะการกระจัดทั้ง 2 ค่ามาลบกันตามสมการที่ 5.1 เพื่อหาระยะการกระจัดของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน (D_{MN}) ที่แรงนั้นๆ ทั้งนี้ค่าระยะการกระจัดรวม (D_{total}) ที่แรงใดๆสามารถวัดได้จากการทดสอบความเสียหายของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน ส่วนระยะการกระจัดของชุดทดสอบ (D_{setup}) ที่แรงใดๆสามารถหาได้จากการทำการใส่แรงกดชุดทดสอบโดยที่ไม่มีเข็มฉีดยาขนาดไมครอน

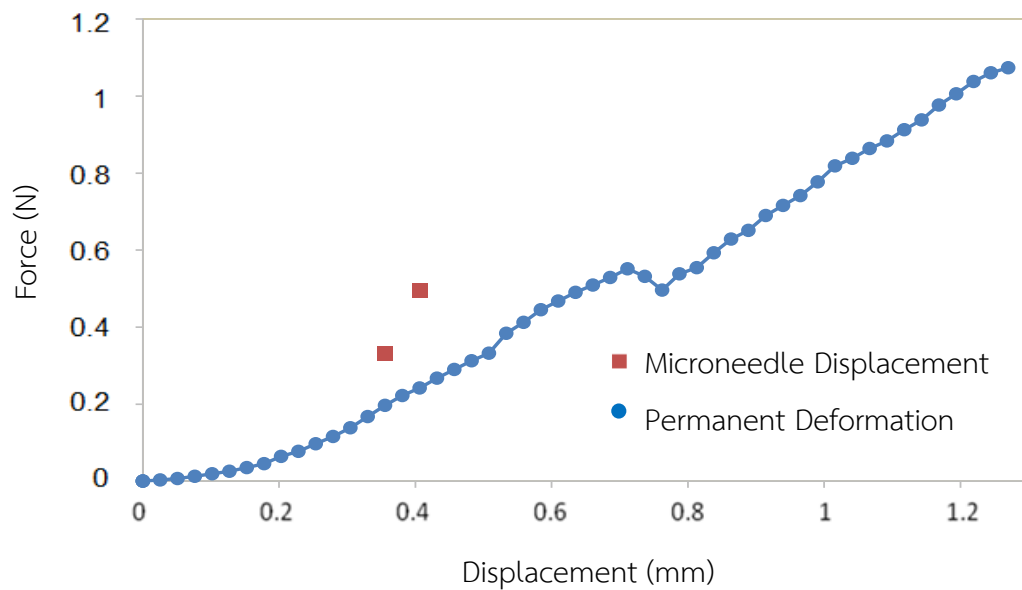
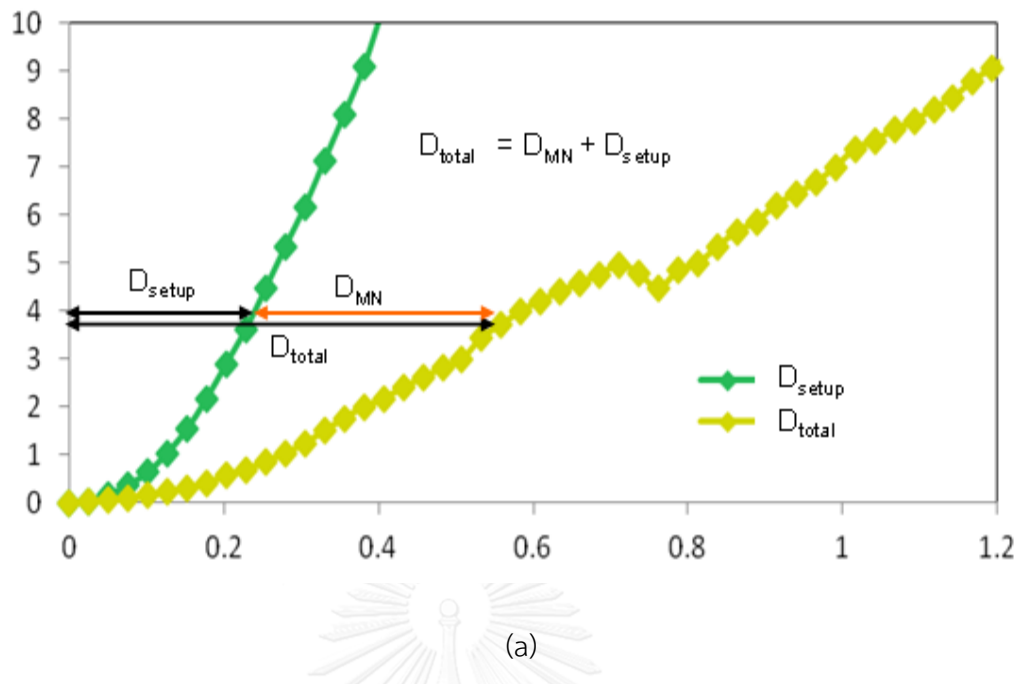
จากผลการทดสอบความเสียหายของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนสามารถแสดงเป็นกราฟความสัมพันธ์ของแรงและระยะการกระจัดรวม (D_{total}) ดังแสดงด้วยเส้นสีเหลือง ดังรูปที่ 5.2 (a) ส่วนผลของการออกแรงกดชุดทดสอบโดยที่ไม่มีเข็มฉีดยาขนาดไมครอนสามารถแสดงเป็นกราฟความสัมพันธ์ของแรงและระยะการกระจัดของชุดทดสอบ (D_{setup}) ดังแสดงด้วยเส้นสีเขียว ดังรูปที่ 5.2 (a) ซึ่งทำให้ได้กราฟความสัมพันธ์ของแรงและระยะการกระจัดของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน (D_{MN}) ดังแสดง ดังรูปที่ 5.2 (b) โดยที่จุดสีเหลี่ยมสีแดงแสดงระยะที่ปลายเข็มเกิด (permanent deformation) เมื่อได้รับแรงกดจากผลการทดลองในรูปที่ 5.3 (c) และ 5.3 (d)

จากกราฟความสัมพันธ์ของแรงและระยะการกระจัดของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน (D_{MN}) แสดง ดังรูปที่ 5.2 (b) นั้นสามารถอภิปรายผลการทดลองได้ดังต่อไปนี้ ในช่วงแรกของการทดลองที่ระยะการกระจัด 0-0.1 มิลลิเมตรความชันของกราฟมีค่าต่ำ ทั้งนี้อาจจะมีสาเหตุมาจากที่ในตอนเริ่มต้นการทดลอง เข็มฉีดยาขนาดไมครอนยังสัมผัสกับแผ่นแข็ง (solid plate) ได้ไม่ดีเนื่องจากเข็มแต่ละเข็มอาจมีความยาวไม่เท่ากัน ทำให้เมื่อเพิ่มแรงกระทำเพียงเล็กน้อยแต่ระยะการกระจัดมีการเปลี่ยนแปลงมากซึ่งทำให้ความชันของกราฟในช่วงแรกมีค่าต่ำ แต่เมื่อเข็มทั้ง 9 เข็มสัมผัสกับแผ่นแข็งได้เป็นอย่างดีแล้วความชันจึงมีค่าสูงขึ้นและคงที่ตลอดทั้งการทดลองดังแสดง ดังรูปที่ 5.2 (b) นอกจากนี้เมื่อเพิ่มแรงกดขึ้นถึง 4.467 นิวตัน หรือคิดเป็นแรง 0.496 นิวตัน/เข็ม และหลังจากนั้นจะเลื่อนสเตจลงเพื่อเพิ่มระยะการกระจัดก็ตามแต่แรงกลับลดลง ซึ่งหมายความว่าเข็มมีการโก่งเดาะ (buckling) เกิดขึ้นซึ่งสอดคล้องกับรูปที่ 5.3 (e) ที่เกิดการงอตัวของเข็มอย่างชัดเจนภายหลังจากที่เพิ่มแรงกดมากกว่า 4.467 นิวตัน หรือคิดเป็นแรง 0.496 นิวตัน/เข็ม ซึ่งถือได้ว่าเป็นแรงที่ทำให้เข็มเกิดความเสียหาย

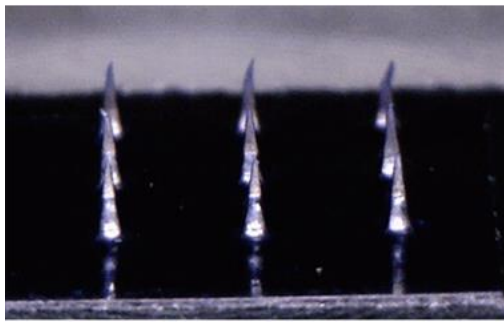


รูปที่ 5.1 ภาพจำลองชุดทดสอบความเสียหายทางกลของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน

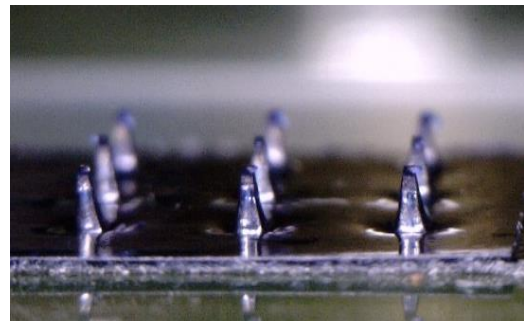




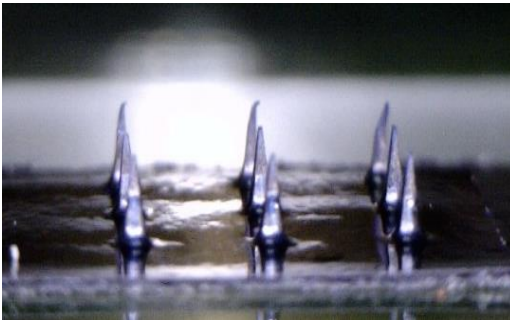
รูปที่ 5.2 (a) กราฟความสัมพันธ์ของแรง (f) และระยะการกระจัดรวม (D_{total}) แสดงด้วยเส้นสีเขียว และ กราฟความสัมพันธ์ของแรง (f) และระยะการกระจัดของชุดทดสอบ (D_{setup}) แสดงด้วยเส้นสีเขียว และ (b) กราฟความสัมพันธ์ของแรง (f) และระยะการกระจัดของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน (D_{MN}) จุดสีเขียวแสดงแสดงระยะที่ปลายเข็มกุดเมื่อได้รับแรงกดจากผลการทดลองในรูปที่ 5.3 (c) และ 5.3 (d)



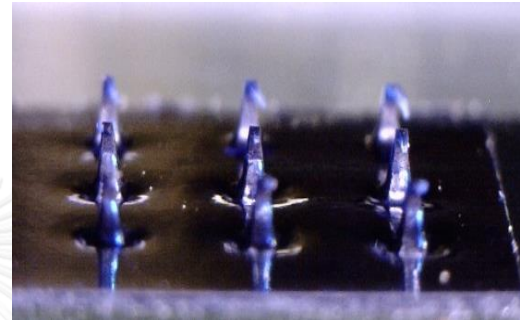
(a)



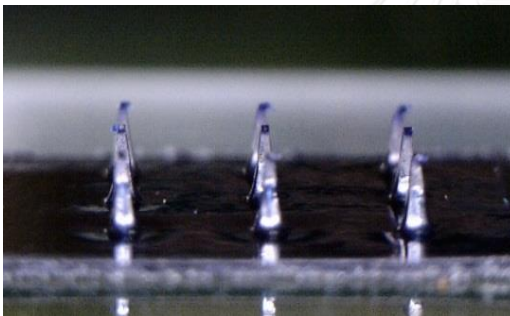
(d)



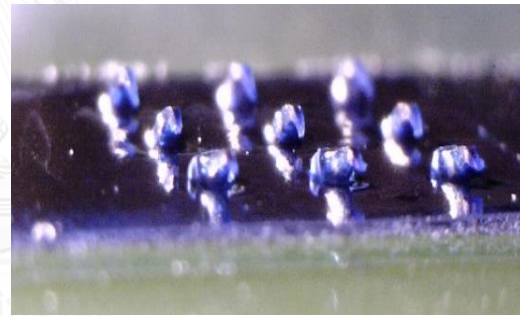
(b)



(e)



(c)



(f)

รูปที่ 5.3 (a) เข็มฉีดยาก่อนทำการทดสอบความเสียหายทางกล แผ่นเข็มฉีดยาที่ได้รับแรงขนาด (b) 0.870 นิวตัน (0.096 นิวตัน/เข็ม) (c) 2.988 นิวตัน (0.323 นิวตัน/เข็ม) (d) 4.467 นิวตัน (0.496 นิวตัน/เข็ม) (e) 7.368 นิวตัน (0.819 นิวตัน/เข็ม) และ (f) 9.660 นิวตัน (1.073 นิวตัน/เข็ม)

เมื่อพิจารณาจากกราฟในรูปที่ 5.2 (b) พบว่าระยะการกระจัดของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน (D_{MN}) ในช่วงแรกมีค่าที่ไม่น่าเชื่อถือ ดังนั้นจึงไม่สามารถนำข้อมูลดังกล่าวมาใช้ในการคำนวณหาค่ามอดูลัสของยังของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทใหม่ไฟโบรอินได้ แต่จากผลการทดลองสามารถหาค่า compressive yield strength (σ_{yield}) ของเข็มได้โดยสามารถคำนวณจากแรงที่เกิด (F) และพื้นที่หน้าตัดตรงปลายเข็ม (A_{tip}) ได้ดังแสดงในสมการที่ 5.2

$$\sigma_{yield} = \frac{F}{A_{tip}} \quad (5.2)$$

ซึ่งจากรูปที่ 5.3 สามารถคำนวณค่า compressive yield strength ได้ดังแสดงในตารางที่ 5.1 โดยมีค่า compressive yield strength (σ_{yield}) เท่ากับ 39.1 ± 14.7 MPa (N=2) โดยเมื่อเปรียบเทียบกับค่า yield strength ของไหมไฟโบรอินประเภท ultrathin film ที่ได้เคยมีการศึกษาก่อนหน้านี้ [21] ซึ่งมีค่าประมาณ 30 MPa พบว่ามีค่าใกล้เคียงกัน อย่างไรก็ตามวัสดุทั้ง 2 อาจจะมีกระบวนการในการขึ้นรูปที่แตกต่างกัน จึงอาจจะทำให้มีค่า yield strength ที่แตกต่างกัน รวมทั้งค่า compressive yield strength ที่ได้จากการทดลองอาจจะมี ความคลาดเคลื่อนที่เกิดจากการวัดขนาดของพื้นที่ตรงบริเวณปลายเข็มด้วย

ตารางที่ 5.1 ตารางค่า Compressive Yield Strength ที่คำนวณได้จากการทดลอง

Force (N)	Permanent deformation (mm)	Area at microneedle tip (mm^2)	Calculated yield strength (MPa)
0.33	0.355	2.01×10^{-3}	49.6
0.49	0.395	4.55×10^{-3}	28.7

5.2 การทดสอบประสิทธิภาพเข็มฉีดยาขนาดไมครอนโดยการเจาะผ่านชั้นผิวหนังของสิ่งมีชีวิต

การทำการทดสอบประสิทธิภาพของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนบนหนังหมู ในงานวิจัยนี้จะใช้หนังหมูทดลองที่เสียชีวิตแล้ว (Protocol Review No.1423012) เนื่องจากสามารถทำการทดลองได้สะดวกกว่าหนูที่มีชีวิตอยู่ เริ่มจากการทำความสะอาดหนังหมู จากนั้นนำหนังหมูมาวางบนกระดาษทิชชูที่มีการรองไว้ประมาณ 10-12 แผ่น [11] ทำการวางหนังหมูบนกระดาษทิชชูเพื่อเตรียมความพร้อมสำหรับการทดสอบ เริ่มทำการทดสอบบนผิวหนังหมูโดยนำเข็มฉีดยาขนาดไมครอนกดลงบนผิวหนังของหมูเป็นเวลา 5 นาที ดังรูปที่ 5.4 (a) เมื่อเวลาผ่านไป 5 นาที หนังหมูทดลองจะเกิดรอยของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน ภายหลังจากการทดลอง ดังรูปที่ 5.4 (b) โดยรูปที่ 5.5 (a) และ 5.5 (b) แสดงภาพเข็มฉีดยาขนาดไมครอนก่อนและหลังทำการทดสอบ จากนั้นทำการแบ่งหนังหมูทดลองออกเป็น 2 ส่วน โดยในส่วนแรกจะนำหนังหมูทดลองมาทำการตรวจสอบรอยเจาะของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน โดยผ่านทางกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด และหนังหมูทดลองในส่วนที่ 2 มาทำการ Histology section ของเซลล์เพื่อดูรอยเจาะบนเนื้อเยื่อของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน ซึ่งจากการทดลองพบว่าเมื่อนำหนังหมูทดลองในส่วนแรก มาทำการตรวจสอบภายในกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด พบว่าเกิดรูกว้างที่บริเวณบนหนังหมูทดลอง ดังรูปที่ 5.6 (a) นั้นแสดงให้เห็นว่าเข็มฉีดยาขนาดไมครอนสามารถเจาะทะลุผ่านชั้นผิวหนังของหนังหมูทดลองได้ ในขณะที่เดียวกันได้มีการนำหนังหมูทดลองในส่วนที่ 2 มาทำการศึกษาเกี่ยวกับจุลกายวิภาคศาสตร์ของเซลล์และเนื้อเยื่อ โดยที่ในการศึกษานี้จะใช้เครื่องตัดชิ้นเนื้อ (microtome) ตัดเนื้อเยื่อให้บางเพื่อนำไปศึกษา (เตรียม specimen) จากนั้นนำไปส่องด้วยกล้องจุลทรรศน์แบบใช้แสง เพื่อดูรอยของการฉีกขาดของผิวหนังซึ่งจากการตรวจสอบผ่านทางกล้องจุลทรรศน์แบบใช้แสง นั้นพบว่าผิวหนังชั้น Epidermis (ผิวหนังชั้นนอกสุด) เกิดการฉีกขาดอย่างเห็นได้ชัด ดังรูปที่ 5.6 (b)

ทั้งนี้จากงานวิจัยที่ผ่านมาของ Gummer [20] พบว่าในการเจาะผ่านชั้นผิวหนังของเข็มขนาดไมครอนนั้นต้องการแรงกดเพียง 0.058 นิวตันต่อเข็ม ทั้งนี้จากการเปรียบเทียบกับผลการทดลองพบว่าเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทไหมไฟโบรอินนั้นไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยยะสำคัญถึงแม้ได้รับแรงกด 0.096 นิวตัน/เข็ม ดังแสดงในรูปที่ 5.3 (b) ดังนั้นจึงอาจกล่าวได้ว่าเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทไหมไฟโบรอินมีความแข็งแรงเพียงพอในการเจาะผ่านชั้นผิวหนัง นอกจากนี้

ถึงแม้เข็มฉีดยาขนาดไมครอนดังกล่าวจะได้รับแรงสูงมากกว่า 1 นิวตัน/เข็ม จนทำให้ปลายเข็มมีการเปลี่ยนรูปร่างแบบพลาสติก (plastic deformation) หรือตัวเข็มมีการโก่งเดาะเกิดขึ้นจนเกิดเสียหายอย่างมากก็ตาม แต่เข็มดังกล่าวก็ไม่เกิดการฉีกขาด หรือแตกหัก ซึ่งทำให้เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทใหม่ไฟโบรอินเป็นเข็มที่มีความปลอดภัยในการใช้งานสูงเนื่องจากเป็นวัสดุที่แข็งแรงและเหนียว



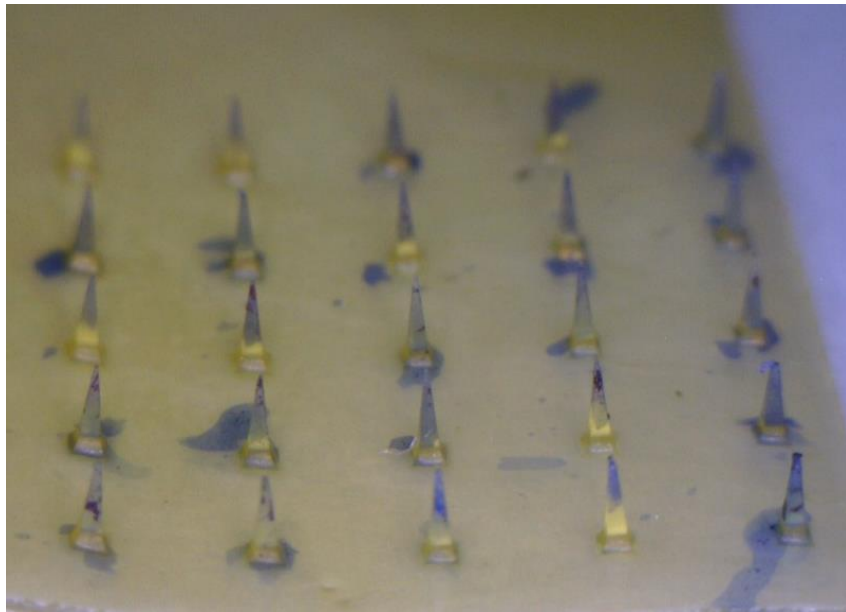


(a)

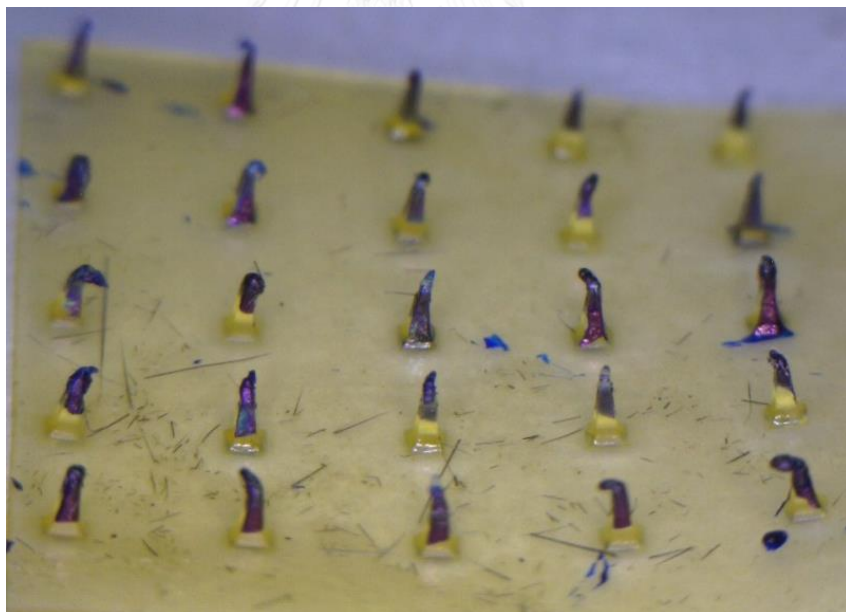


(b)

รูปที่ 5.4 (a) การทดสอบการเจาะบนหนังหนุทดลอง (b) รอยของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน ภายหลังจากการทดลอง

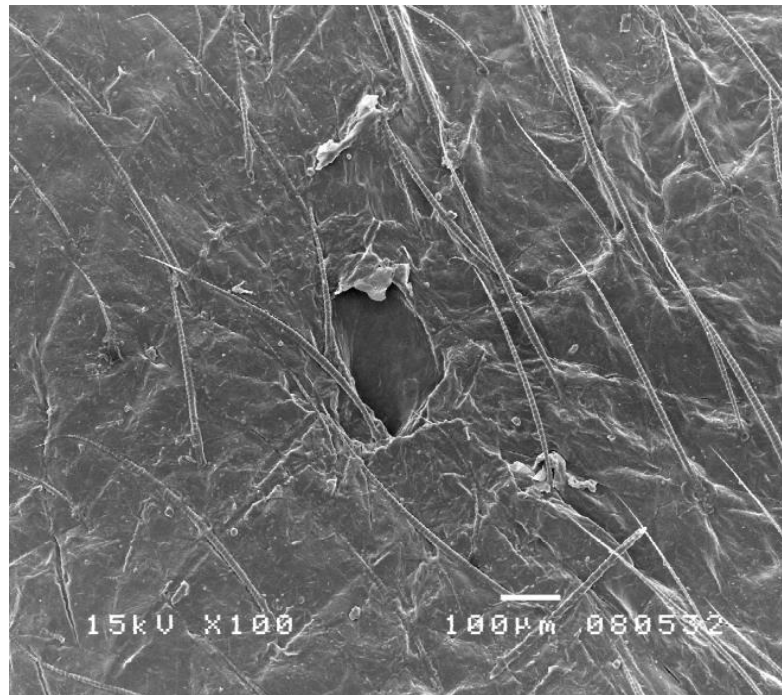


(a)

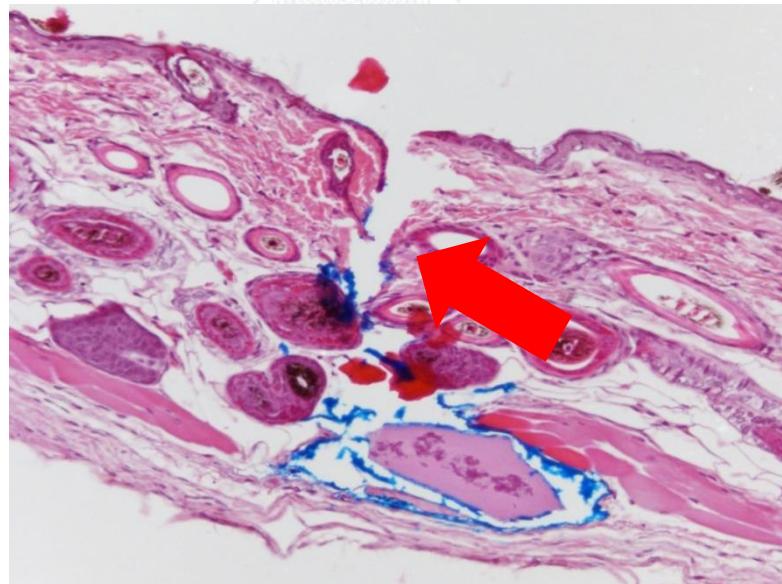


(b)

รูปที่ 5.5 (a) ก่อนการทดสอบบนหนังหนู (b) หลังการทดสอบบนหนังหนู



(a)



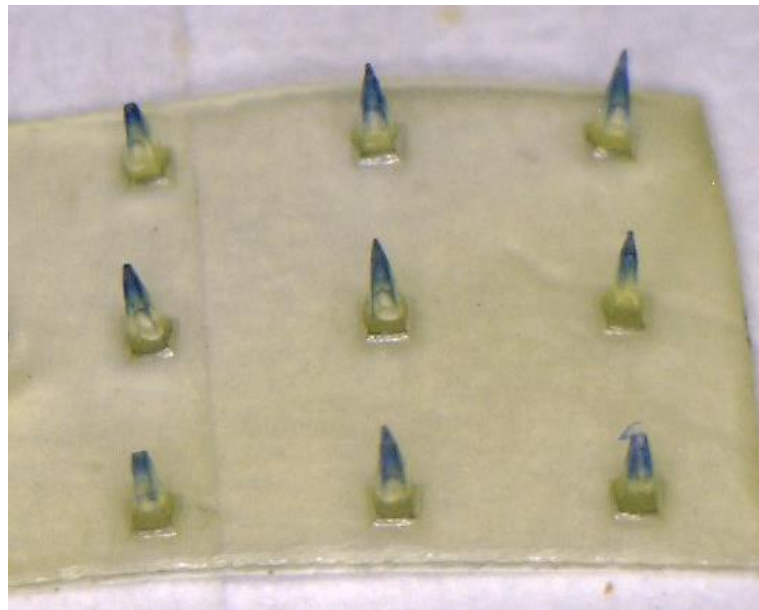
(b)

รูปที่ 5.6 (a) ภาพจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดแสดงให้เห็นรูที่เชื่อมติดขนาดไมครอนเจาะทะลุหนังหนุ่ทดลอง (b) Histology section

5.3 การทดสอบการปลดปล่อยยาของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน

ในงานวิจัยนี้ได้ทดลองการปลดปล่อยยาและทำการเก็บบันทึกผลการทดลองทุกๆ 24 ชั่วโมง เป็นระยะเวลาทั้งหมด 5 วัน ซึ่งในงานวิจัยนี้ได้ทำการทดสอบการปลดปล่อยยาของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนจำนวน 3 ครั้งด้วยกัน แล้วจึงนำค่าการปลดปล่อยยาจากทดสอบทั้ง 3 ครั้ง มาทำการเฉลี่ย เพื่อให้ได้ผลการทดสอบที่แม่นยำยิ่งขึ้น ซึ่งมีวิธีการในการทดลองดังนี้ เริ่มจากการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนแบบ Silk Composite Microneedle โดยการผสมสารละลาย Trypan Blue กับสารละลายไหมไฟโบรอินก่อนทำการทดลอง ที่อัตราส่วน 2:10 ตามลำดับ จากนั้นทำการแบ่งเข็มฉีดยาขนาดไมครอนออกมาเป็นมาจำนวน 9 เข็ม ดังรูปที่ 5.7 (a) เพื่อที่จะสามารถทำการทดลองได้อย่างสะดวกและยังช่วยให้ได้ผลการทดลองที่แม่นยำ จากนั้นทำการจัดเตรียมอุปกรณ์ที่จะใช้ในการทดลองครั้งนี้ได้แก่ น้ำ PBS (Phosphate Buffered Saline) ค่าที่ 7.4 pH, ไมโครเพลทรีดเดอร์ ดังรูปที่ 5.7 (b) โดยเริ่มจากการนำแผ่นเข็มฉีดยาวางลงในไมโครเพลทรีดเดอร์ 12 หลุม แล้วจึงทำการเติมน้ำ PBS (Phosphate Buffered Saline) ค่า pH ที่ 7.4 ปริมาตร 2 มิลลิลิตร ลงบนแผ่นเข็มฉีดยาแล้วนำมาวางบนเตา Hot Plate ที่อุณหภูมิ 35°C ทำการทดลองเป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมงแล้วจึงเปลี่ยนและเก็บน้ำ PBS (Phosphate Buffered Saline) ที่ได้จากการทดลอง พร้อมทั้งบันทึกภาพของแผ่นเข็มฉีดยาหลังการทดลองทุกครั้ง ดังรูปที่ 5.8 และทำการทดลองตามขั้นตอนข้างต้นอีกครั้งจนครบระยะเวลา 5 วัน จากนั้นมาทำการหาค่า Standard Curve โดยขั้นตอนการทำค่า Standard Curve มีดังนี้ โดยเริ่มจากการเจือจางสารละลาย Trypan Blue ที่ความเข้มข้น 0.4 % กับน้ำปราศจากไอออน (Deionized Water) โดยทำการผสมสารละลาย Trypan Blue ที่ปริมาตร 10 ไมโครลิตร กับน้ำปราศจากไอออน (Deionized Water) ที่ปริมาตร 990 ไมโครลิตรเพื่อให้ได้ความเข้มข้นที่อัตราส่วน 1 : 100 ตามลำดับ จากนั้นทำการเจือจางความเข้มข้นให้ลดลงทีละ 2 เท่า (Two Fold Dilution) เพื่อให้ได้ 7 ความเข้มข้นที่แตกต่างกัน ที่อัตราส่วน 1:100, 1:200, 1:400, 1:800, 1:1,600, 1:3,200 และ 1:6,400 ตามลำดับ แล้วจึงนำสารละลายที่ได้ถูกเจือจางแล้วมาทำการวัดค่าจากเครื่องไมโครเพลทรีดเดอร์เพื่อสร้างเป็นค่า Standard Curve จากนั้นทำการพล็อตกราฟระหว่างค่า OD (Optical Density) กับ Concentration (mg/ml) ดังรูปที่ 5.9

จากนั้นนำน้ำ PBS (Phosphate Buffered Saline) ที่ได้จากการทดลองมาทำการวัดค่าการดูดกลืนแสง (Absorbance) จากเครื่องไมโครเพลท ริดเดอร์ แล้วจึงนำค่าที่อ่านได้จากเครื่องไมโครเพลทริดเดอร์มาทำการสอบเทียบกับค่า Standard Curve ของการดูดกลืนแสง และแสดงผลค่าการดูดกลืนแสงในกราฟ ซึ่งจากการทดลองการปลดปล่อยยาของเข็มฉิทยาขนาดไมครอน พบว่าเข็มฉิทยา มีการปลดปล่อยของสารละลาย Trypan Blue ที่ใช้เป็นตัวโมเดลยา โดยที่สามารถสังเกตจากการเปลี่ยนแปลงลักษณะของเข็มฉิทยาขนาดไมครอนกล่าวคือ จาก รูปที่ 5.8 (a) คือเข็มฉิทยาขนาดไมครอนก่อนทำการทดลองการปลดปล่อยยา และเมื่อทำการทดลองต่อไปจะพบว่าเข็มฉิทยาขนาดไมครอนมีการเปลี่ยนแปลง โดยที่ปลายของเข็มจะมีการเปลี่ยนสีจากปลายเข็มสีน้ำเงิน กลายเป็นปลายสีขาวใส ดังรูปที่ 5.8 (e) นั้นแสดงให้เห็นว่าเข็มฉิทยาขนาดไมครอนมีความสามารถในการปลดปล่อยยาได้ ถ้าเมื่อนำมาผสมกับตัวยาจริง โดยสามารถทำการตรวจสอบผ่านเครื่องไมโครเพลทริดเดอร์เพื่อดูค่าการดูดกลืนแสง และแสดงผลค่าการดูดกลืนแสง จากนั้นนำค่าการดูดกลืนแสง มาคำนวณเป็นเปอร์เซ็นต์ของอัตราการปลดปล่อยยาในแต่ละวัน ซึ่งจากการหาค่าเฉลี่ยของผลการทดสอบการปลดปล่อยยาทั้ง 3 ครั้ง ซึ่งจะได้อัตราการปลดปล่อยยาภายหลังเริ่มการทดลอง 1, 2, 3, 4, และ 5 วัน ซึ่งคิดเป็น 62, 82, 87, 94 และ 100% ตามลำดับ ดังรูปที่ 5.10

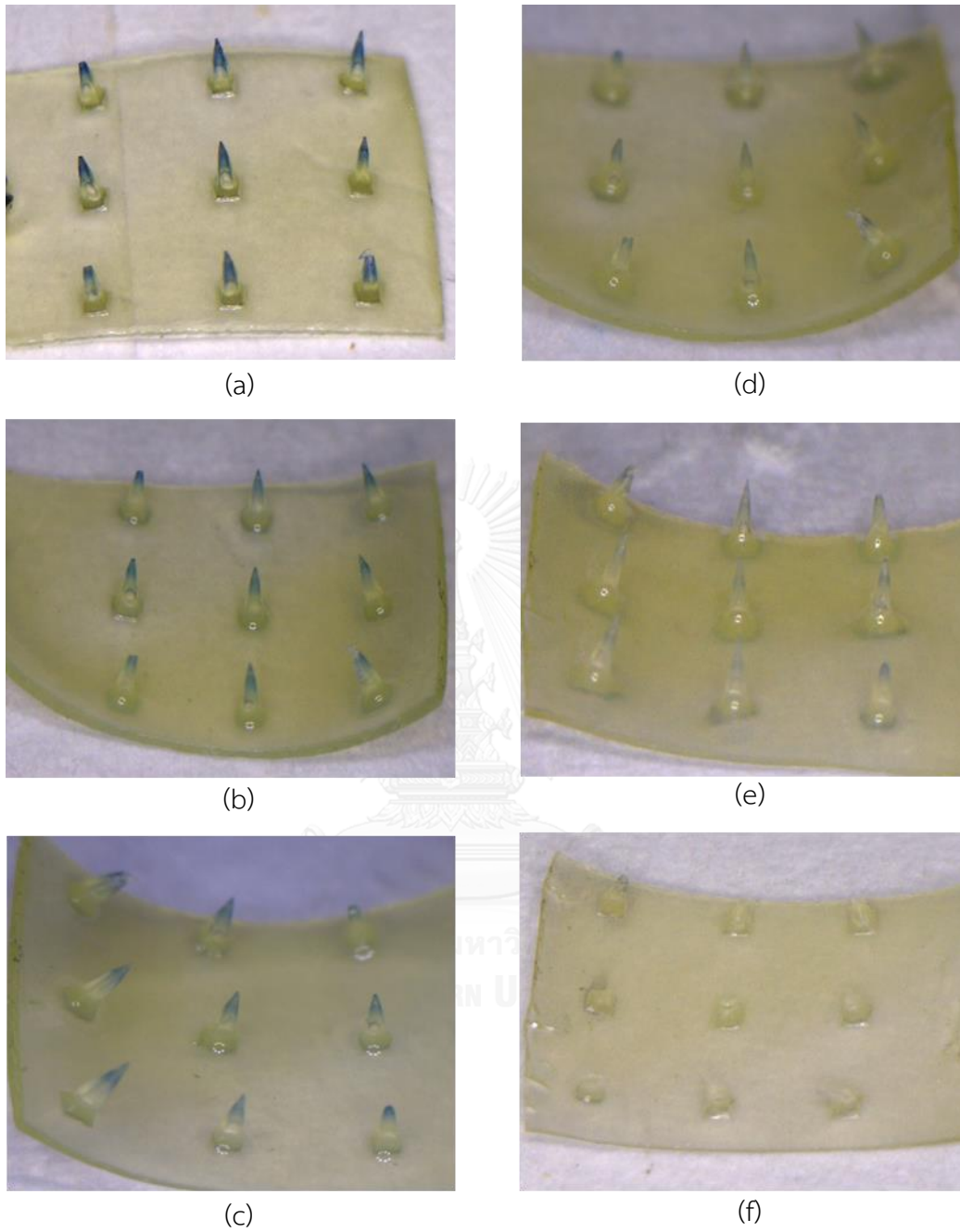


(a)

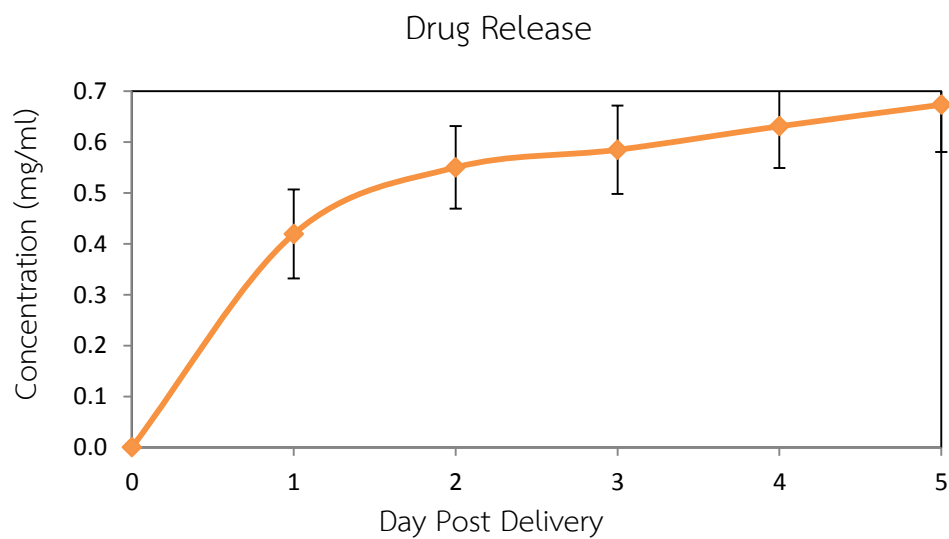
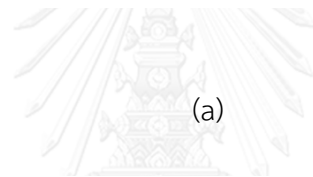
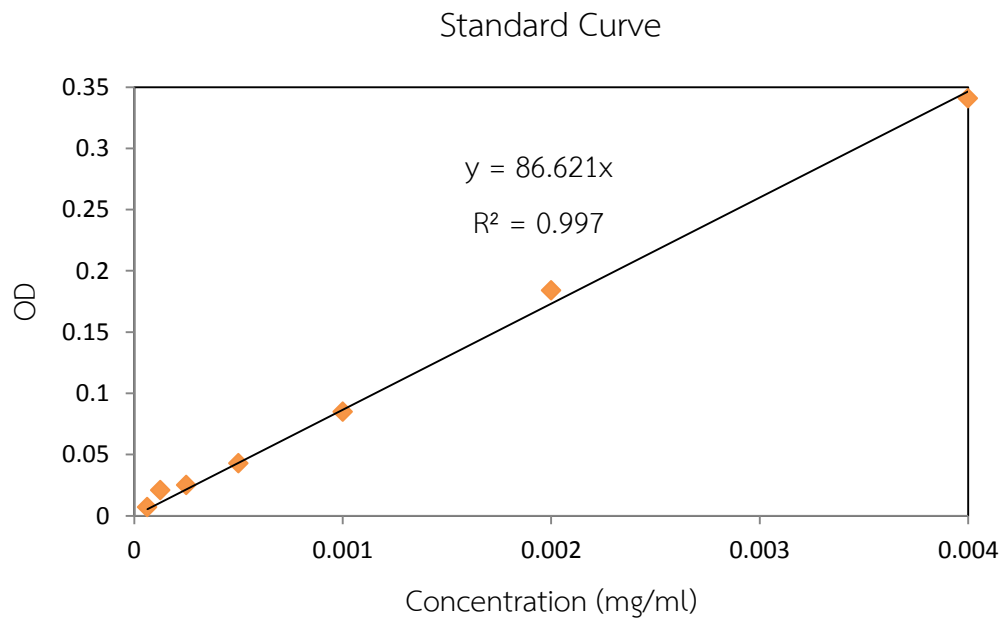


(b)

รูปที่ 5.7 (a) เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Composite (b) เครื่องไมโครเพลทรีดเดอร์

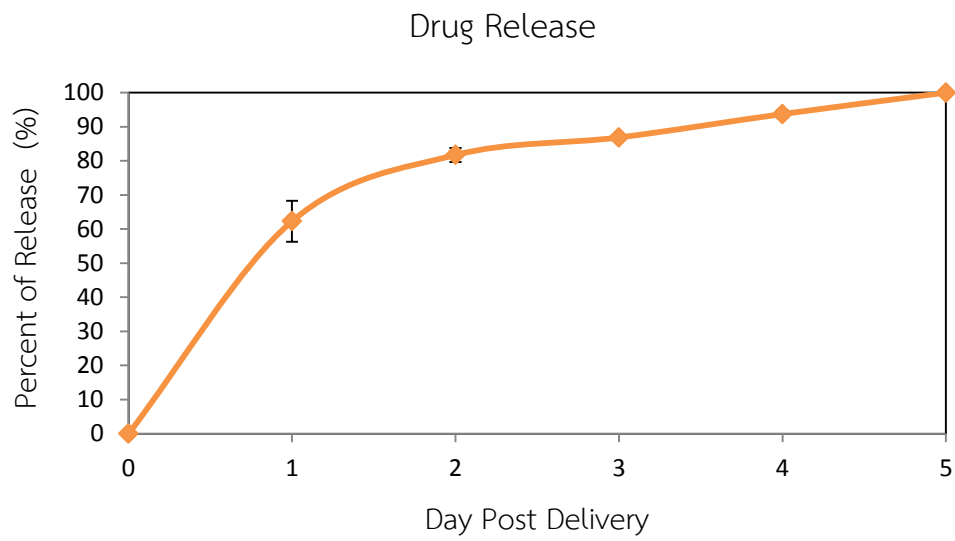


รูปที่ 5.8 การทดสอบการปลดปล่อยยาของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน (a) ก่อนการทดลอง (b) 1 วัน
หลังการทดลอง (c) 2 วันหลังการทดลอง (d) 3 วันหลังการทดลอง (e) 4 วันหลังการทดลอง (f) 5 วัน
หลังการทดลอง



(b)

รูปที่ 5.9 (a) กราฟ Standard Curve ของค่าการดูดกลืนแสง (b) กราฟความเข้มข้นการปลดปล่อยยาของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนและเวลา



รูปที่ 5.10 กราฟเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยยาของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนและเวลา



5.4 สรุปบท

ผลการทดลองของการทดสอบความเสียหายทางกลของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน พบว่าเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทใหม่ไฟโบรอินเกิดความเสียหายทางกล (Mechanical Failure) ที่แรง 4.467 นิวตันหรือคิดเป็นแรง 0.496 นิวตัน/เข็ม โดยที่ส่วนปลายเข็มมีการงอตัวอย่างชัดเจน ทั้งนี้เมื่อเพิ่มระยะการกระจัดมากขึ้นกลับเห็นการลดลงของแรงที่แรงประมาณ 6 นิวตันซึ่งแสดงให้เห็นว่าเข็มเกิดการเสียหาย โดยจากภาพถ่ายในกล้องจุลทรรศน์แสดงให้เห็นการงอตัวของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนลงอย่างมีนัยยะสำคัญโดยเป็นการเสียหายแบบ buckling

จากผลการทดลองประสิทธิภาพเข็มฉีดยาขนาดไมครอนโดยการเจาะผ่านชั้นผิวหนังของสิ่งมีชีวิต พบว่าเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทใหม่ไฟโบรอิน มีประสิทธิภาพในการเจาะผ่านชั้นผิวหนังของสิ่งมีชีวิต โดยที่ทำการตรวจสอบโดยการแยกแผ่นหนังออกเป็น 2 ส่วน ซึ่งจากการทดลองพบว่าเมื่อนำหนังหนูทดลองในส่วนแรก มาทำการตรวจสอบภายในกล้องจุลทรรศน์แบบส่องกราด จะพบว่าเกิดรูกว้างที่บริเวณบนหนังหนูทดลอง ดังรูปที่ 5.6 (a) นั้นแสดงให้เห็นว่าเข็มฉีดยาขนาดไมครอนสามารถเจาะทะลุผ่านชั้นผิวหนังของหนูทดลองได้ ในขณะเดียวกันได้มีการนำหนังหนูทดลองในส่วนที่ 2 มาทำการศึกษาเกี่ยวกับจุลกายวิภาคศาสตร์ของเซลล์และเนื้อเยื่อ โดยที่ในการศึกษานี้จะใช้เครื่องตัดชิ้นเนื้อ (microtome) ตัดเนื้อเยื่อให้บางส่วนเพื่อนำไปศึกษา (เตรียม specimen) จากนั้นนำไปส่องด้วยกล้องจุลทรรศน์แบบใช้แสง เพื่อดูรอยของการฉีกขาดของผิวหนังซึ่งจากตรวจสอบผ่านทางกล้องจุลทรรศน์แบบใช้แสง นั้นพบว่าผิวหนังชั้น Epidermis (ผิวหนังชั้นนอกสุด) เกิดการฉีกขาดอย่างเห็นได้ชัด ดังรูปที่ 5.6 (b)

ผลการทดลองการปลดปล่อยยาของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน พบว่าแผ่นเข็มฉีดยามีการปลดปล่อยของสารละลาย Trypan Blue ที่ใช้เป็นตัวโมเดลยา โดยที่สามารถสังเกตจากการเปลี่ยนแปลงของแผ่นเข็มฉีดยาจาก รูปที่ 5.8 (a) คือแผ่นเข็มฉีดยาก่อนทำการทดลองการปลดปล่อยยา และเมื่อทำการทดลองต่อไปจะพบว่าแผ่นเข็มฉีดยามีการเปลี่ยนแปลง โดยที่ปลายเข็มจะมีการเปลี่ยนสีจากปลายเข็มสีน้ำเงินกลายเป็นปลายเข็มใส ดังรูปที่ 5.8 (f) นั้นแสดงให้เห็นว่าเข็มฉีดยาขนาดไมครอนมีความสามารถในการปลดปล่อยยาได้ ถ้าเมื่อนำมาผสมกับตัวยารจริงโดยสามารถทำการตรวจสอบผ่านเครื่องไมโครเพลทรีดเดอร์เพื่อดูค่าการดูดกลืนแสง และแสดงผลค่าการดูดกลืนแสง

ซึ่งอัตราการปลดปล่อยยาเฉลี่ยของการทดลอง 3 ครั้ง มีดังนี้ 1, 2, 3, 4, และ 5 วัน ซึ่งคิดเป็น 62, 82, 87, 94 และ 100% ตามลำดับ



บทที่ 6

บทสรุปและข้อเสนอแนะ

ในบทที่ผ่านมาได้มีการนำเสนอการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทต่างๆ โดยในงานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ที่จะพัฒนาการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนด้วยวิธีการสร้างที่อุณหภูมิต่ำ ซึ่งวิธีนี้มีข้อดี คือ กระบวนการสร้างที่ไม่ซับซ้อน ทั้งยังผลิตได้ในปริมาณมากและสามารถใช้สารละลายได้หลายหลายประเภทในการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอน อาทิเช่น สารละลายไหมไฟโบรอิน , สารละลายน้ำตาลประเภทต่างๆ เป็นต้น จากนั้นจึงได้ประยุกต์ใช้วิธีการดังกล่าวในการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอน มีดังนี้

การสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทสารละลายน้ำตาล Maltose นั้นเริ่มต้นจากการนำน้ำตาลประเภท Maltose ชนิดผงมาทำเป็นสารละลาย โดยทำการผสมกับน้ำปราศจากไอออน (DI Water) ที่อัตราส่วน 10:1 ตามลำดับ จากนั้นทำการเติมลงบนแม่พิมพ์พอลิเมอร์ที่ผ่านการทำออกซิเจนพลาสมา และนำแม่พิมพ์พอลิเมอร์เข้าเตบอบที่อุณหภูมิ 55°C เป็นระยะเวลา 2 วัน ก็จะได้เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทสารละลายน้ำตาล Maltose พบข้อเสียในเรื่องของระยะเวลาในการสร้างที่ยาวนานถึง 2 วัน และการเก็บรักษาทำได้ยากเนื่องจากเมื่อเข็มฉีดยาถูกความชื้นในบรรยากาศ จะทำให้เข็มฉีดยาเกิดการย่อยสลายเองได้ ข้อเสนอแนะ ควรเพิ่มอุณหภูมิสำหรับในการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทสารละลาย Maltose เพื่อลดระยะเวลาในการสร้างลง อีกทั้งควรเก็บรักษาเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทนี้ในสภาวะสุญญากาศเพื่อป้องกันความชื้นที่อาจจะทำให้เข็มฉีดยาขนาดไมครอนเกิดการย่อยสลายเองได้ ซึ่งในส่วนนี้จะได้มีการศึกษาต่อไป

การสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทไหมไฟโบรอิน เริ่มต้นจากการสร้างต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท อะลูมิเนียม ด้วยวิธีการ Micromilling ความเร็วสูง จากนั้นจึงกัดในกรด Al etchant type A ทำให้อะลูมิเนียมแหลมขึ้นจนกลายเป็นเข็มที่เรียงเป็นแถวซึ่งมีขนาดความสูงของเข็มประมาณ 500 ไมโครเมตร และที่ปลายของเข็มมีรัศมีที่น้อยกว่า 10 ไมโครเมตร นำต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนมาทำการสร้างแม่พิมพ์เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท PDMS (Polydimethylsiloxane) โดยวิธีการต่อมาคือขั้นตอนการเตรียมสารละลายไหมไฟโบรอิน ซึ่งจะต้องผ่าน 2 ขั้นตอนดังนี้ 1. การกำจัดเซริซิน หรือ การกำจัดกาวไหม 2. การทำไดอะไลซ์ในน้ำปราศจาก

ไอออน เพื่อทำให้เกิดสารละลายใหม่ไฟโบรอิน การสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทใหม่ไฟโบรอินนี้ ได้มีการทดลอง 5 เงื่อนไข โดยทำการลดความเข้มข้นของใหม่ไฟโบรอิน ที่ความเข้มข้น 3, 4, 5, 6 และ 7% ตามลำดับ เพื่อดูลักษณะของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทใหม่ไฟโบรอินที่สภาวะความเข้มข้นต่างๆที่สภาวะความเข้มข้นแบบใดมีความเหมาะสมที่สุดในการนำมาสร้างเป็นเข็มฉีดยาขนาดไมครอน เช่น ลักษณะของเข็มฉีดยาขนาด ไมครอน เป็นต้น พบว่าสามารถสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทใหม่ไฟโบรอินที่ความเข้มข้น 4, 5, 6 และ 7% ได้ ในขณะที่ความเข้มข้น 3% พบว่าไม่สามารถสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนเนื่องจากการลอกออกเกิดความเสียหายของแผ่นเข็มฉีดยาขนาดไมครอน เพราะเนื่องจากสารละลายใหม่ไฟโบรอินมีคุณสมบัติที่แข็งเปราะ ข้อเสนอแนะของการที่จะทำการลอกออกแผ่นเข็มฉีดยาออกจากแม่พิมพ์พอลิเมอร์ คือ จะต้องนำแม่พิมพ์พอลิเมอร์แช่น้ำปราศจากไอออน จะช่วยให้การลอกออกแผ่นเข็มฉีดยาออกจากแม่พิมพ์พอลิเมอร์นั้นทำได้ง่ายขึ้น

การสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Composite ได้มีการประยุกต์โดยการนำสารละลายใหม่ไฟโบรอินมาทำการสร้าง ซึ่งวิธีการสร้างนั้นไม่ซับซ้อนและยังมีลักษณะที่คล้ายกับการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทใหม่ไฟโบรอิน แต่วิธีการดังกล่าวจะใช้เวลาการสร้างค่อนข้างมาก เนื่องจากจะต้องแบ่งการสร้างออกเป็น 2 ส่วน คือ ในส่วนแรกทำการสร้างเฉพาะที่ปลายเข็มโดยที่นำสารละลายใหม่ไฟโบรอิน ผสมกับสารละลาย Trypan Blue ที่อัตราส่วน (10:2) จากนั้นในส่วนที่สองทำการสร้างแผ่นของฉีดยาด้วยสารละลายใหม่ไฟโบรอินอย่างเดียว และได้มีการนำสารละลายน้ำตาลประเภท Maltose มาสร้างเป็นเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Maltose Sugar Composite ซึ่งวิธีการสร้างไม่มากเท่ากับวิธีการแรก โดยการที่นำน้ำตาลประเภท Maltose ผสมกับน้ำปราศจากไอออน ที่อัตราส่วน 10:1 ตามลำดับจากนั้นเติมสารละลายน้ำตาลประเภท Maltose ลงบนแม่พิมพ์พอลิเมอร์เข้าเตาอบที่อุณหภูมิ 55°C เป็นระยะเวลา 3 ชั่วโมง จากนั้นทำการเติมสารละลาย Polystyrene ที่ความเข้มข้น 5% เพื่อสร้างเป็นแผ่นของเข็มฉีดยา รอให้สารละลายแห้งก็จะได้เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภท Maltose Sugar Composite ข้อเสนอแนะ ควรเก็บรักษาเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทนี้ในสภาวะสุญญากาศเพื่อป้องกันความชื้นที่อาจจะทำให้เข็มฉีดยาขนาดไมครอนเกิดการย่อยสลายเองได้ ซึ่งในส่วนนี้จะได้มีการศึกษาต่อไป

ในส่วนต่อมาเป็นวิธีการทดสอบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนซึ่งแบ่งออกเป็น 3 การทดสอบ ดังนี้ การทดสอบประสิทธิภาพเข็มฉีดยาขนาดไมครอนโดยการเจาะผ่านชั้นผิวหนังของสิ่งมีชีวิต โดยในงานวิจัยนี้ได้ใช้หนูทดลองในทดสอบ พบว่าเข็มฉีดยาขนาดไมครอนมีความสามารถในการเจาะทะลุผ่านชั้นผิวหนังของสิ่งมีชีวิต จากที่นำแผ่นหนังหนูทดลองไปตรวจสอบภายในกล้องจุลทรรศน์แบบส่องกราด และการทำ Histology section เพื่อดูรอยหยักบนเนื้อเยื่อของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน ข้อเสนอแนะ ควรทำศึกษาเพิ่มเติมกับมนุษย์เพื่อทดสอบการเจาะผ่านชั้นผิวหนังของมนุษย์และทดสอบความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นหลังจากการใช้เข็มฉีดยาขนาดไมครอน ซึ่งในส่วนนี้จะได้มีการศึกษาต่อไป

การทดสอบคุณสมบัติทางกลของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน ในงานวิจัยนี้จะทำการทดสอบความเสียหายทางกลของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทไหมไฟโบรอิน โดยพบว่าเข็มฉีดยาขนาดไมครอนมีคุณสมบัติทางกลที่แข็งแรง ผลการทดลองของการทดสอบความเสียหายทางกลของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน พบว่าเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทไหมไฟโบรอินเกิดความเสียหายทางกล (Mechanical Failure) ที่แรง 4.467 นิวตันหรือคิดเป็นแรง 0.496 นิวตัน/เข็ม ทั้งนี้ในการทดสอบการเจาะผ่านหนังหนูพบว่าเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทไหมไฟโบรอินสามารถเจาะผ่านหนังหนูได้ ข้อเสนอแนะ ควรเพิ่มผลการทดลองและหาอุปกรณ์ที่ใช้ในการทดลองที่เพิ่มกับแผ่นเข็มฉีดยาขนาดไมครอน เพื่อให้ผลการทดลองที่แม่นยำมากยิ่งขึ้น ซึ่งในส่วนนี้จะได้มีการศึกษาต่อไป

การทดสอบการปลดปล่อยยาของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน ในงานวิจัยนี้ได้มีการจำลองโมเดลยา ในที่นี้คือ สารละลาย Trypan Blue ผสมเข้ากับสารละลายไหมไฟโบรอิน ที่อัตราส่วน 2:10 ตามลำดับ โดยทำการจำลองโมเดลยาที่เฉพาะปลายเข็ม แล้วจึงทำการทดลองภายในน้ำเกลือ PBS ที่ค่า pH 7.4 โดยทำการเก็บน้ำตัวอย่างที่ได้จากการทดลองทุกๆวันพร้อมทั้งบันทึกภาพของแผ่นเข็มฉีดยาหลังการทดลอง เพื่อดูลักษณะการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับเข็มฉีดยาขนาดไมครอน พบว่าเมื่อระยะเวลาผ่าน 5 วัน ลักษณะของเข็มฉีดยาเกิดการเปลี่ยนแปลงที่ปลายเข็ม จากที่ปลายเข็มสีน้ำเงินเปลี่ยนไปเป็นสีขาวใส นั้นแสดงให้เห็นประสิทธิภาพของการปลดปล่อยยาของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน ซึ่งอัตราการปลดปล่อยยาเฉลี่ยของการทดลอง 3 ครั้ง มีดังนี้ 1, 2, 3, 4, และ 5 วัน ซึ่งคิดเป็น 62, 82, 87, 94 และ 100% ตามลำดับ ข้อเสนอแนะ ควรเพิ่มระยะเวลาของการทดลองนี้เพื่อให้ได้ผลการทดลองที่แม่นยำมากยิ่งขึ้น ซึ่งในส่วนนี้จะได้มีการศึกษาต่อไป

รายการอ้างอิง

1. Hamilton, J. G., Needle phobia: A neglected diagnosis. *J Fam Pract*, 1995. 41(2): 169-75.
2. Lee, K., Lee, C. Y. and Jung, H., Dissolving microneedles for transdermal drug administration prepared by stepwise controlled drawing of maltose.
3. You, X., Chang, J. H. and Ju, B. K., Rapidly dissolving fibroin microneedles for transdermal drug delivery. *Mat Sci Eng C*, 2011. 31: 1632-1636.
4. Kim, Y. C., Park, J. H. and Prausnitz, M. R., Microneedles for drug and vaccine delivery. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012. 64: 1547-1568.
5. Wilke, N., Ye, S. R. and Morrissey, A., Process optimization and characterization of silicon microneedles fabricated by wet etch technology. *Microelectron J*, 2005. 36(7): 650-656.
6. Ovsianikov, A. and Chichkov, B., Two photon polymerization of polymer-ceramic hybrid materials for transdermal drug delivery, *Int J Appl Ceram Technol*, 2007. 4(1): 22-29.
7. Seong, O. C. and Park, J. H., A microneedle roller for transdermal drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm*, 2010. 76: 282-289.
8. Kim, Y. C., Quan, F. S., Compans, R. W., Kang, S. M. and Prausnitz, M. R., Formulation and coating of microneedles with inactivated influenza virus to improve vaccine stability and immunogenicity. *J Control Release*, 2010. 142(2): 187-195.
9. Miyano, T., Tobinaga, Y., Kanno, T., Matsuzaki, Y., Takeda, M. H. and Hanada, K., Sugar micro needles as transdermic drug delivery system, *Biomed Microdevices*, 2005. 7:3, 185-188.
10. Martin, C.J., Allender, C.J. and Birchall, C.J., Low temperature fabrication of biodegradable sugar glass microneedles for transdermal drug delivery applications. *J Control Release*, 2012. 158: 93-101.

11. Tsioris, K., Raja, W. K., Pritchard, E. M., Panilaitis, B., Kaplan, D. and Omenetto F. G., Fabrication of silk microneedles for controlled-release drug delivery. *Adv Funct Mater*, 2012. 22: 330-335.
12. DeMuth, P. C., Min, Y., Irvine D. J. and Hammond, P. T., Implantable silk composite microneedles for programmable vaccine release kinetics and enhanced immunogenicity in transcutaneous immunization. *Adv Healthc Mater*, 2014. 3(1): 47-58.
13. Shawn, P. D., Martanto, W. and Mark, G., Hollow metal microneedles for insulin delivery to diabetic rats, *IEEE Trans Biomed Eng.* 2005. 52(5): 909-15.
14. Park, J. H., Allen, M. G, Prausnitz, M. R., Biodegradable polymer microneedles: Fabrication, mechanics and transdermal drug delivery. *IEEE Eng Med Biol Soc.* 2004. 4: 2654-2657.
15. Park, J. H., Allen, M. G. and Prausnitz, M. R. Polymer microneedles for controlled-release drug delivery. *Pharm Res*, 2006. 23(5): 1008-1019.
16. Zhou, J., Ellis, A.V. and Voelcker, N.H., Recent developments in PDMS surface modification for microfluidic devices. *Electrophoresis*, 2010. 31(1): 2-16.
17. ปิยะรัตน์ สังข์พันธุ์ (2555), การพัฒนาอนุภาคทรงกลมขนาดไมครอนของไฟโบรอินไหมและกรดไฮยาลูรอนิคเพื่อใช้ในการควบคุมการปลดปล่อย, บัณฑิตวิทยาลัย, กรุงเทพฯ, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, วิทยานิพนธ์วิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต.
18. Mondal, M., Trivedy, K. and Kumar, S. N., The silk proteins, sericin and fibroin in silkworm, *Bombyx mori* Linn., - a review, *Caspian J Env Sci*, 2007. 5(2): 63-76.
19. Jiruedee, S., Luangweera, W., Sookyu, B., Patoomvasna, K., Pimpin, A., Rattanasumawong, C., Palaga, T., Damrongsakkul, S. and Srituravanich, W., Investigation of optimal silk film thickness in silk microneedle fabrication, *Appl Mech Mater*, 2015. 752-753: 177-181.
20. Gummer, C. L., In Vitro Evaluation of Transdermal Delivery, in: Hadgraft, J., Guy, R. H. (Eds.), *Transdermal Drug Delivery: Development Issues and Research Initiatives*, Marcel Dekker, New York, 1989, pp. 177– 186.

21. Jiang, C., Wang, X., Gunawidjaja, R., Lin, Y.H., Gupta, M.K., Kaplan, D.L., Naik, R.R., Tsukruk, V.V., Mechanical Properties of Robust Ultrathin Silk Fibroin Films, *Appl Func Mater*, 2007, 2229-2237.



ภาคผนวก ก

ผลการทดลอง

ภาคผนวกนี้คือข้อมูลบันทึกผลการทดลองที่ได้จากการทดลองในบทที่ 5 โดยมีผลการทดลองความเสียหายทางกล (Mechanical Failure) ของเข็มฉีดยาขนาด ไมครอน และ ผลการทดลองการปลดปล่อยยาของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน

ก.1 การทดลองความเสียหายทางกล

จากการทดลองในหัวข้อที่ 5.1 ได้ผลการทดลองทดลองความเสียหายทางกล (Mechanical Failure) ที่สถานะไม่มีและมีเข็มฉีดยาขนาดไมครอนตาม ตารางที่ ก.1 ซึ่งได้นำผลไปแสดงในรูปที่ 5.1 (b)

ตารางที่ ก.1 ตารางบันทึกผลการทดลองความเสียหายทางกล

ระยะการกระจัด (มิลลิเมตร)	แรง (นิวตัน)	
	สถานะที่ไม่มีเข็มฉีดยา	สถานะที่มีเข็มฉีดยา
0.00	0	0
0.03	0.03	0.03
0.05	0.17	0.06
0.08	0.38	0.12
0.10	0.64	0.17
0.13	1.04	0.23
0.15	1.54	0.32
0.18	2.18	0.41
0.20	2.90	0.58
0.23	3.63	0.70
0.25	4.47	0.87
0.28	5.34	1.04
0.30	6.18	1.25

0.33	7.14	1.51
0.36	8.09	1.77
0.38	9.08	2.00
0.41	10.30	2.18
0.43	11.23	2.41
0.46	12.27	2.61
0.48	13.46	2.81
0.51	14.48	2.99

ก.2 การปลดปล่อยยาของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน

จากการทดลองในหัวข้อที่ 5.3 ได้ผลการทดลองการปลดปล่อยยาของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน ซึ่งได้นำผลไปแสดงในรูปที่ 5.10

ตารางที่ ก.2 ตารางบันทึกผลการการปลดปล่อยยาของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนตัวอย่างที่ 1

Day Post Delivery	Percent of Release (%)	Concentration (mg/ml)
0	0	0
1	68	0.52
2	83	0.63
3	87	0.67
4	92	0.70
5	100	0.76

ตารางที่ ก.3 ตารางบันทึกผลการการปลดปล่อยยาของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนตัวอย่างที่ 2

Day Post Delivery	Percent of Release (%)	Concentration (mg/ml)
0	0	0
1	56	0.38
2	79	0.54
3	86	0.58
4	94	0.64
5	100	0.68

ตารางที่ ก.4 ตารางบันทึกผลการการปลดปล่อยยาของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนตัวอย่างที่ 3

Day Post Delivery	Percent of Release (%)	Concentration (mg/ml)
0	0	0
1	62	0.36
2	82	0.47
3	86	0.49
4	94	0.54
5	100	0.57

ตารางที่ ก.5 ตารางบันทึกผลการการปลดปล่อยยาของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนค่าเฉลี่ยตัวอย่าง
ที่ 1-3

Day Post Delivery	Percent of Release (%)	Concentration (mg/ml)
0	0	0
1	62 ± 6.00	0.42 ± 0.08
2	82 ± 2.08	0.55 ± 0.08
3	87 ± 0.58	0.58 ± 0.08
4	94 ± 1.15	0.63 ± 0.08
5	100 ± 0.00	0.67 ± 0.09



ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นายศุภเศรษฐ์ จิฤติ เกิดเมื่อวันที่ 20 มิถุนายน พ.ศ. 2534 ที่จังหวัดกรุงเทพมหานคร เป็นบุตรลำดับที่ 3 ของนายณัฐพงศ์ จิฤติ และนางณัฐนันท์ ทรัพย์ธนากร สำเร็จการศึกษาปริญญาวิศวกรรมศาสตรบัณฑิต เกียรตินิยมอันดับสอง สาขาเทคโนโลยีวิศวกรรมยานยนต์ คณะวิทยาลัยเทคโนโลยีอุตสาหกรรม มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าพระนครเหนือ ปีการศึกษา 2555 และได้เข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิศวกรรมเครื่องกล คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2556

