การพัฒนาไคทินพิกเคอริงอิมัลชันเพื่อการนำส่งยาผ่านผิวหนังมนุษย์จากการศึกษายานาพรอกเซน

นางสาวสุกันยา รักศิลป์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาวิทยาศาสตร์พอลิเมอร์ประยุกต์และเทคโนโลยีสิ่งทอ ภาควิชาวัสดุศาสตร์
คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2555

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

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 Graduate School.

DEVELOPMENT OF CHITIN PICKERING EMULSION FOR HUMAN CADAVER SKIN TRANSDERMAL BASED ON A CASE STUDY OF NAPROXEN

Miss Sukanya Raksin

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Applied Polymer Science and Textile Technology
Department of Materials Science Faculty of Science
Chulalongkorn University
Academic Year 2012
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การพัฒนาไคทินพิกเคอริงอิมัลชันเพื่อการนำส่งยาผ่านผิวหนังมนุษย์จากการศึกษายานาพรอกเซน
โดย	นางสาวสุกันยา รักศิลป์
สาขาวิชา	วิทยาศาสตร์พอลิเมอร์ประยุกต์และเทคโนโลยีสิ่งทอ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วันเพ็ญ เตชะบุญเกียรติ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	อาจารย์นายแพทย์ ดร.อมรพันธุ์ เสรีมาศพันธุ์

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

………………………………………….. คณบดีคณะวิทยาศาสตร์

(ศาสตราจารย์ ดร. สุพจน์ หารหนองบัว)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

…………………………………………… ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. อุษา แสงวัฒนาโรจน์)

………………………………………….. อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วันเพ็ญ เตชะบุญเกียรติ)

………………………………………….. อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(อาจารย์นายแพทย์ ดร.อมรพันธุ์ เสรีมาศพันธุ์)

…………………………………………… กรรมการ

(ศาสตราจารย์ ดร. สุวบุญ จิรชาญชัย)

…………………………………………… กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ อรอุษา สรวารี)

…………………………………………… กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(อาจารย์ ดร. วีรนุช สระแก้ว)

สุกันยา รักศิลป์ : การพัฒนาไคทินพิกเคอริงอิมัลชันเพื่อการนำส่งยาผ่านผิวหนังมนุษย์จากการศึกษายานาพรอกเซน. (DEVELOPMENT OF CHITIN PICKERING EMULSION FOR HUMAN CADAVER SKIN TRANSDERMAL BASED ON A CASE STUDY OF NAPROXEN). อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ. ดร. วันเพ็ญ เตชะบุญเกียรติ, อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม : อ. นพ. ดร.อมรพันธุ์ เสรีมาศพันธุ์, 127 หน้า.

ในงานวิจัยนี้เป็นการศึกษาความสามารถในการกักเก็บยานาพรอกเซนในรูปแบบอิมัลชันไมโครแคปซูล อิมัลชันไมโครแคปซูลถูกเตรียมขึ้นโดยใช้อนุภาคไคทินเป็นตัวกระทำอิมัลชันที่ทำหน้าที่เป็นตัวป้องกันสารสำคัญภายใน การซึมผ่านของยานาพรอกเซนออกจากอิมัลชันไมโครแคปซูลศึกษาผ่านผิวหนังมนุษย์จากผิวหนังผู้เสียชีวิต โดยศึกษาถึงอิทธิพลของความเข้มข้นอนุภาคไคทิน (1, 3 % w/v) ที่มีต่อการซึมผ่านของยานาพรอกเซนผ่านผิวหนัง ไอโซโพรพิวไมริสเทต (IPM) ใช้เป็นสารช่วยเพิ่มการซึมผ่าน ยานาพรอกเซนถูกละลายอยู่ในเฟสน้ำมันก่อนจะนำไปเตรียมเป็นอิมัลชัน สำหรับอิมัลชันที่เตรียมโดยใช้อนุภาคไคทินที่ความเข้มข้นร้อยละ 1 และ 3 โดยน้ำหนัก อนุภาคของอิมัลชันที่กักเก็บยามีขนาดใกล้เคียงกับอนุภาคอิมัลชันที่ไม่กักเก็บยา ซึ่งมีขนาดประมาณ 470-900 นาโนเมตร ภายหลังการทดสอบการซึมผ่านยาผ่านผิวหนังมนุษย์ พบว่าอิมัลชันที่เตรียมจากอนุภาคไคทินร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก มีค่าสัมประสิทธิ์การซึมผ่านยา (0.065 cm h^{-1}) สูงกว่าอิมัลชันที่เตรียมจากอนุภาคไคทินร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก (0.050 cm h^{-1}) ดังนั้นไคทินไมโครแคปซูลที่เตรียมผ่านระบบอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (o/w) เหมาะสมสำหรับกักเก็บยาที่ละลายในไขมันได้ ซึ่งสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในทางด้านการแพทย์และเภสัชกรรมต่อไป

ภาควิชา วัสดุศาสตร์ ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา วิทยาศาสตร์พอลิเมอร์ประยุกต์และเทคโนโลยีสิ่งทอ ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ปีการศึกษา 2555 ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.................

5372528623 : MAJOR APPLIED POLYMER SCIENCE AND TEXTILE TECHNOLOGY
KEYWORDS: NAPROXEN / TRANSDERMAL DELIVERY/ CHITIN / EMULSION

SUKANYA RAKSIN: DEVELOPMENT OF CHITIN PICKERING EMULSION FOR HUMAN CADAVER SKIN TRANSDERMAL BASED ON A CASE STUDY OF NAPROXEN. ADVISOR: ASST. PROF. WANPEN TACHABOONYAKIAT, Ph.D., CO – ADVISOR: AMORNPUN SEREEMASPUN, M.D., Ph.D., 127 pp.

In this study, the capability of naproxen encapsulation in emulsion based chitin microcapsules was investigated. Emulsion based chitin microcapsule was prepared by using chitin particle as solid emulsifier which can be functioned as protective barrier of the inside payload. Skin permeation of naproxen from emulsion based chitin microcapsules was studied through human cadaver skin. The influence of concentration of chitin particles (1, 3 % w/v) to the permeation of naproxen through human cadaver skin was investigated. Isopropyl myristate (IPM) has been used for penetration enhancer. Naproxen was incorporated into an oil phase before emulsification. For both emulsions prepared by using chitin particle concentration of 1 and 3 % w/v emulsion droplet size were approximately 470-900 nm when the amount of incorporated naproxen was about 6 mg/ml. The droplet size of drug incorporated emulsion was similar to that of no drug incorporated one. After transdermal permeation through human skin test, it was found that the emulsion prepared by using 1%w/v chitin particle (P= 0.065 cm h^{-1}) had higher drug permeability than that of using 3%w/v chitin particle (P= 0.050 cm h^{-1}). Therefore, chitin microcapsule prepared via oil-in-water emulsion was suitable for lipophilic drug encapsulation which an approach for medical and pharmaceutical applications.

Department : Materials Science Student's Signature.........................
Field of Study : Applied Polymer Science and Textile Technology Advisor's Signature........................
Academic Year : 2012 Co-advisor's Signature..................

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงตามวัตถุประสงค์ที่ตั้งไว้ได้อย่างสมบูรณ์นั้นเป็นเพราะได้รับคำแนะนำทางวิชาการ ความเอื้อเฟื้อด้านเครื่องมือ วัตถุดิบและสถานที่ทำวิทยานิพนธ์ อีกทั้งยังได้รับความช่วยเหลือและแนะแนวทางในการทำวิทยานิพนธ์จากผู้ทรงคุณวุฒิในด้านต่างๆเป็นอย่างดี ข้าพเจ้าจึงขอขอบพระคุณบุคคลและหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง ซึ่งมีรายนามดังต่อไปนี้

1. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วันเพ็ญ เตชะบุญเกียรติ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และอาจารย์นายแพทย์ ดร. อมรพันธุ์ เสรีมาศพันธุ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่ให้คำปรึกษาในการแก้ปัญหาและแนวทางในการทำวิทยานิพนธ์ รวมทั้งการจัดทำวิทยานิพนธ์ฉบับสมบูรณ์
2. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. อุษา แสงวัฒนาโรจน์, ศาสตราจารย์ ดร. สุวบุญ จิรชาญชัย, รองศาสตราจารย์อรอุษา สรวารี และอาจารย์ ดร. วีรนุช สระแก้ว ประธานและกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ที่ให้คำแนะนำและตรวจสอบการจัดทำวิทยานิพนธ์ฉบับสมบูรณ์
3. ผู้เสียชีวิตที่อุทิศร่างเพื่อการศึกษาในงานวิจัยนี้
4. อาจารย์นายแพทย์ ภาณุวัฒน์ ชุติวงศ์ ภาควิชานิติเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่เป็นผู้ตัดผิวหนังจากร่างผู้เสียชีวิต
5. เจ้าหน้าที่ฝ่ายปฏิบัติการ สาขาวิชาวิทยาศาสตร์พอลิเมอร์ประยุกต์และเทคโนโลยีสิ่งทอ ภาควิชาวัสดุศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
6. คุณทิตยา แก้วเสมา และ คุณวนิดา บัวสอน ภาควิชากายวิภาคศาสตร์ คณะแพทย์ศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้ความช่วยเหลือด้านการเตรียมตัวอย่าง
7. ภาควิชาวัสดุศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
8. ภาควิชากายวิภาคศาสตร์ คณะแพทย์ศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
9. โครงการกลุ่มนวัตกรรมวิชาการเชิงบูรณาการ โครงการในแผนพัฒนาวิชาการจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่สนับสนุนงบประมาณด้านงานวิจัย
10. ศูนย์ความเป็นเลิศแห่งชาติด้านปิโตรเลียม ปิโตรเคมี และวัสดุขั้นสูง ที่ให้ทุนสนับสนุนด้านการศึกษา
11. ทุนอุดหนุนวิทยานิพนธ์สำหรับนิสิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สุดท้ายนี้ขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่ให้กำลังใจในการทำวิทยานิพนธ์จนสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี อีกทั้งอาจารย์ทุกท่านที่ประสิทธิ์ประสาทวิชาความรู้ให้แก่ข้าพเจ้าจนสามารถทำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ได้สำเร็จ

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย……………………………………………………………………….	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ……………………………………………………………………	จ
กิตติกรรมประกาศ………………………………………………………………………..	ฉ
สารบัญ………………………………………………………………………………………	ช
สารบัญตาราง………………………………………………………………………………	ฌ
สารบัญรูป…………………………………………………………………………………...	ญ
บทที่	
1 บทนำ..	1
2 วารสารปริทรรศน์………………………………………………………………………	4
2.1ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง………………………………………………………	4
2.2 โครงสร้างผิวหนัง...	7
2.3 การซึมผ่านของยาผ่านผิวหนัง..	12
2.4 ปัจจัยที่มีผลต่อการซึมผ่านยาผ่านผิวหนัง..	14
2.5 วิธีการเพิ่มการดูดซึมหรือนำส่งยาผ่านผิวหนัง..	17
2.6 วิธีการศึกษาการซึมผ่านของยาผ่านผิวหนัง...	22
2.7 ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับอิมัลชัน..	27
2.8 ระบบปลดปล่อยยา..	35
2.9 ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับไคทินและไคโตซาน..	38
2.10 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง..	40
2.11 ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับไฮโซโพรพิวไมริสเทต...	42
2.12 ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับยานาพรอกเซน...	43
3 วิธีดำเนินการวิจัย..	44
3.1 วัตถุดิบและสารเคมีที่ใช้ในการทดลอง..	44
3.2 อุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในการทดลอง..	44
3.3 ขอบเขตการทดลอง...	46
3.4 วิธีการทดลอง..	47

บทที่	หน้า
4 ผลการทดลองและวิจารณ์ผลการทดลอง...	59
4.1 การเตรียมอนุภาคไคทินและขนาดอนุภาคไคทิน......................................	59
4.2 การวิเคราะห์อิมัลชันและขนาดหยดอิมัลชัน..	60
4.3 การวิเคราะห์ปริมาณยาที่ถูกกักเก็บภายในอิมัลชัน..................................	63
4.4 การศึกษาความสมบูรณ์และความหนาของผิวหนังมนุษย์ด้วยวิธี Histological (Paraffin embedding technique)....................................	66
4.5 การวิเคราะห์การแพร่ผ่านของยาผ่านผิวหนังมนุษย์เชิงปริมาณ.................	67
4.6 การวิเคราะห์การซึมผ่านของอิมัลชันผ่านผิวหนังเชิงคุณภาพ....................	72
5 สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ..	77
รายการอ้างอิง..	79
ภาคผนวก...	86
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์...	127

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 2.1 ส่วนประกอบของชั้นสตราตัมคอร์เนียม.. 9
ตารางที่ 2.2 ส่วนประกอบของชั้นหนังแท้... 11
ตารางที่ 2.3 เปรียบเทียบความหนาของชั้นผิวหนังมนุษย์และสัตว์ทดลอง................... 24
ตารางที่ 2.4 เปรียบเทียบความหนาแน่นและขนาดของรูขุมขนของมนุษย์และ
สัตว์ทดลอง.. 25
ตารางที่ 3.1 ปริมาณสารที่ใช้ในการเตรียมตัวนำส่งยาอนุภาคไคทิน............................ 47
ตารางที่ 4.1 สมการความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของสารละลายยากับค่าการ
ดูดกลืนแสง.. 64
ตารางที่ 4.2 ค่าพารามิเตอร์การซึมผ่านยานาพรอกเซนผ่านผิวหนัง............................. 70

สารบัญรูป

หน้า

รูปที่ 2.1 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในกระแสเลือดและเวลา 5
รูปที่ 2.2 ชั้นผิวหนังของมนุษย์.. 7
รูปที่ 2.3 โครงสร้าง 5 ชั้นของหนังกำพร้าของมนุษย์.. 8
รูปที่ 2.4 การซึมผ่านชั้นหนังกำพร้า (transepidermal route) ของผิวหนังมนุษย์............... 13
รูปที่ 2.5 เทคนิคต่างๆ ในการเพิ่มการซึมผ่านของยาผ่านผิวหนังมนุษย์............................ 18
รูปที่ 2.6 สูตรโครงสร้างเอโซน และ ceramide 19
รูปที่ 2.7 สูตรโครงสร้าง Dimethylsulfoxides; DMSO 20
รูปที่ 2.8 สูตรโครงสร้าง Oleic acid และ Isopropyl myristate 21
รูปที่ 2.9 รูป static Franz diffusion cell 23
รูปที่ 2.10 แสดงปริมาณสารที่ซึมผ่านผิวหนังที่เวลาต่างๆ 27
รูปที่ 2.11 อิมัลชันชนิดน้ำในน้ำมัน (W/O) 28
รูปที่ 2.12 อิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (O/W) 28
รูปที่ 2.13 อิมัลชันเชิงซ้อน (W/O/W และ O/W/O) 29
รูปที่ 2.14 อิมัลชันแบบธรรมดา (Classical emulsion) 31
รูปที่ 2.15 อิมัลชันแบบพิกเคอริง (Pickering emulsion).. 32
รูปที่ 2.16 แสดงมุมสัมผัสอนุภาคของแข็ง.. 32
รูปที่ 2.17 การแพร่ผ่านส่วนกักเก็บยา.. 35
รูปที่ 2.18 การแพร่ของยาผ่านโครงสร้างร่างแหของพอลิเมอร์มาทริกซ์............................... 35
รูปที่ 2.19 การกระตุ้นโดยแรงดันออสโมติก 36
รูปที่ 2.20 การแพร่ผ่านของยาจากการบวมตัวของพอลิเมอร์... 37
รูปที่ 2.21 การปลดปล่อยยาโดยการสลายตัวของพอลิเมอร์แบบการสลายที่ผิวและการสลายของเนื้อพอลิเมอร์.. 37
รูปที่ 2.22 การควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้สนามแม่เหล็กเป็นตัวกระตุ้น 38
รูปที่ 2.23 โครงสร้างทางเคมีของไคทิน 38
รูปที่ 2.24 โครงสร้างทางเคมีของไคโตซาน... 39
รูปที่ 2.25 โครงสร้างของไอโซโพรพิวไมริสเทต... 43
รูปที่ 2.26 โครงสร้างของยานาพรอกเซน.. 43

หน้า

รูปที่ 3.1 แผนผังขอบเขตการทดลอง.. 46

รูปที่ 3.2 อ่างอัลตราโซนิก... 47

รูปที่ 3.3 เครื่องอัลตราโซนิกชนิดโพรบ... 48

รูปที่ 3.4 เครื่องซีตาไซเซอร์.. 49

รูปที่ 3.5 เครื่องอัลตราไวโอเลตสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ รุ่น specord s 100......................... 49

รูปที่ 3.6 เครื่องหมุนเหวี่ยงขนาดเล็ก... 50

รูปที่ 3.7 ภาชนะสำหรับการทำ Blocking.. 51

รูปที่ 3.8 เครื่อง Cryostat Microtome ยี่ห้อ Leica รุ่น Jung Frigocut 2800 N................. 52

รูปที่ 3.9 กล้องจุลทรรศน์ชนิดหัวกลับ ยี่ห้อ Nikon รุ่น Eclipse TS100…………………… 52

รูปที่ 3.10 ตัวอย่างผิวหนังหนังมนุษย์... 53

รูปที่ 3.11 เซลล์สำหรับการแพร่ผ่าน... 55

รูปที่ 3.12 ชิ้นตัวอย่างแช่ใน Optimal cutting temperature compound (OCT) 57

รูปที่ 3.13 กล้องคอนโฟคอลเลเซอร์สแกนนิง ยี่ห้อ Olympus รุ่น Fluoview FV 1000......... 58

รูปที่ 4.1 การกระจายขนาดอนุภาคไคทินที่ความเข้มข้นร้อยละ 1 และ 3 โดยน้ำหนัก......... 59

รูปที่ 4.2 ไคทินอิมัลชันที่เตรียมจากสารแขวนลอยอนุภาคไคทินร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก........ 60

รูปที่ 4.3 การกระจายขนาดอนุภาคของอิมัลชันที่มีความเข้มข้นอนุภาคไคทินร้อยละ 1 และ 3 โดยน้ำหนัก ทั้งที่มีการกักเก็บยานาพรอกเซน 6 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร และไม่มีการกักเก็บยา…………………………………………………………………… 61

รูปที่ 4.4 การดูดซับอนุภาคไคทินและห่อหุ้มรอบ ๆ เฟสน้ำมัน (ก) การเรียงตัวแบบไม่ทั่วเฟสน้ำมัน (ข) การเรียงตัวหนาแน่นรอบเฟสน้ำมัน.. 62

รูปที่ 4.5 กราฟเทียบมาตรฐาน (ก) ยานาพรอกเซนในสารละลาย 0.1 โมลาร์ ฟอสเฟตบัฟเฟอร์เซไลน์ (ข) ยานาพรอกเซนในเอทานอล... 63

รูปที่ 4.6 ยาที่ไม่ถูกกักเก็บหลังการหมุนเหวี่ยง.. 65

รูปที่ 4.7 ปริมาณยาที่ถูกกักเก็บอยู่ภายในเฟสน้ำมัน.. 66

รูปที่ 4.8 เนื้อเยื่อผิวหนัง.. 67

รูปที่ 4.9 ปริมาณสะสมของยาที่ซึมผ่านผิวหนังมนุษย์ (ก) ปริมาณสะสมของยาที่ซึมผ่านผิวหนังมนุษย์ (mol/cm^2) (ข) ปริมาณสะสมของยาที่ซึมผ่านผิวหนังมนุษย์ (%).. 68

รูปที่ 4.10 ปริมาณยาที่ซึมผ่านผิวหนังชั้นชั้นสตราตัมคอร์เนียมจำนวน 20 ชั้น.................. 71

รูปที่ 4.11 ปริมาณยาที่ซึมผ่านผิวหนังชั้นชั้นสตราตัมคอร์เนียม ชั้นหนังกำพร้าที่มีชีวิตรวมกับชั้นหนังแท้ และปริมาณยาสะสมที่ซึมผ่านผิวหนังทั้งสามชั้นลงมาสู่เซลล์ตัวรับ. 72

รูปที่ 4.12 (ก) อนุภาคไคทินที่ติดฉลากด้วย FITC ภายใต้แสงฟลูออเรสเซนซ์ (ข) อิมัลชันที่เตรียมอนุภาคไคทินที่ติดฉลากด้วย FITC ภายใต้แสงฟลูออเรสเซนซ์ และลักษณะของอนุภาคไคทินที่ล้อมรอบหยดเฟสน้ำมัน กำลังขยาย 120 เท่า (เลนส์วัตถุ) × 10 เท่า (เลนส์ตา) (ค) อิมัลชันที่เตรียมจากไคทินร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก (ง) อิมัลชันที่เตรียมจากไคทินร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก................................... 74

รูปที่ 4.13 ภาพถ่ายจากกล้องคอนโฟคอลเลเซอร์สแกนนิง กำลังขยาย 10 เท่า (เลนส์วัตถุ) × 10 เท่า (เลนส์ตา) (ก) เนื้อเยื่อที่ไม่ได้ผ่านการทดสอบ (ข) เนื้อเยื่อที่ผ่านการทดสอบการซึมผ่านด้วยอิมัลชันที่เตรียมจากอนุภาคไคทินที่ติดฉลาก FITC และพื้นที่ที่ไคทินสามารถนำส่งยาและ (ค) ความเข้มแสงฟลูออเรสเซนซ์ของอนุภาคไคทินที่ติดฉลาก FITC ในแต่ละตำแหน่ง.. 76

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

การนำส่งยาผ่านผิวหนัง (transdermal drug delivery) เป็นแนวทางเลือกใหม่ของการนำส่งยาซึ่งไม่เจ็บ และ ไม่ทำลายผิวหนัง นอกเหนือจากการให้ยาโดยการรับประทาน หรือ การฉีดยา ซึ่งอาจส่งผลต่อการระคายเคืองกระเพาะอาหาร หรือ ได้รับปริมาณยาที่มากเกินความต้องการของร่างกาย การนำส่งยาผ่านผิวหนังมีความสำคัญสำหรับการรักษาทางการแพทย์โดยเฉพาะการนำส่งยาเฉพาะที่ที่ผิวหนัง เช่น ยาชาเฉพาะที่ ได้แก่ lidocaine [1, 2] หรือ การนำส่งฮอร์โมน testosterone [3] เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีแผ่นแปะที่ใช้ควบคุมการนำส่งยาที่มีขายทางการค้าอีกมากมาย เช่น แผ่นแปะ scopolamine ใช้สำหรับคนที่เมารถ (motion sickness) [4,5] หรือ แผ่นแปะ nicotine สำหรับคนที่ต้องการงดการสูบบุหรี่ [6] แต่อย่างไรก็ตาม การนำส่งยาทางผิวหนังต้องผ่านอุปสรรคจากชั้นหนังกำพร้าซึ่งประกอบด้วยชั้นสตราตัมคอร์เนียม ซึ่งเป็นอุปสรรคสำคัญสำหรับการนำส่งยาสู่ผิวหนัง เนื่องจากเป็นชั้นที่หนา ดังนั้น การเอาชนะข้อจำกัดของการซึมผ่านของยาผ่านผิวหนังจึงเป็นงานที่ท้าทายและน่าสนใจ มีงานวิจัยหลายงานที่พยายามพัฒนาวิธีที่ช่วยผลักยาเข้าสู่ผิวหนังเพื่อเอาชนะอุปสรรคของชั้นสตราตัมคอร์เนียม ได้แก่ การใช้สารเคมีที่มีสมบัติส่งเสริมการซึมผ่านผิวหนัง หรือ เรียกว่า permeation enhancer [7, 8] หรือการเปิดรูขุมขนด้วยการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า หรือ ที่เรียกว่า iontophoresis [9, 10] เป็นต้น

ในงานวิจัยนี้มีแนวความคิดที่จะพัฒนาตัวนำส่งยาที่มีอนุภาคขนาดเล็ก เพื่อให้แพร่ผ่านรูขุมขนซึมผ่านเข้าสู่ผิวหนังชั้นในหรือหนังแท้ได้ โดยการพัฒนาตัวนำส่งยาพอลิเมอร์ที่มีขนาดอนุภาคเล็กซึ่งประกอบด้วยยาและ permeation enhancer ซึ่งมีงานวิจัยหลาย ๆงาน ที่พยายามพัฒนาตัวนำส่งยาอนุภาคขนาดเล็ก (micro-, nanoparticle) ด้วยวิธีต่าง ๆ ได้แก่ วิธีการระเหยตัวทำละลาย (solvent evaporation technique) [11] การเกิดละอองด้วยไฟฟ้า (electrospraying technique) [12] แต่วิธีต่าง ๆ เหล่านี้มีความยุ่งยากและมีประสิทธิภาพในการกักเก็บยาได้ต่ำ ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงสนใจการเตรียมอนุภาคขนาดเล็กโดยการใช้อิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำเป็นแม่แบบในการเตรียมอนุภาคขนาดเล็ก ซึ่งเป็นวิธีที่ง่ายและน่าจะกักเก็บสารสำคัญภายในอนุภาคอิมัลชันได้อย่างมีประสิทธิภาพ

เนื่องจากอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำเป็นระบบที่ประกอบด้วยของเหลวสองเฟส ซึ่งได้แก่ เฟสน้ำและ เฟสน้ำมัน ที่ไม่สามารถเข้ากันได้ ทำให้อิมัลชันไม่มีเสถียรภาพทางเทอร์โมไดนามิกส์

จำเป็นต้องใช้ตัวกระทำอิมัลชัน หรือ สารลดแรงตึงผิว เพื่อก่อเกิดอิมัลชัน เนื่องจากตัวกระทำอิมัลชันจะเรียงตัวอยู่ระหว่างเฟสของเฟสน้ำและเฟสน้ำมัน ทำหน้าที่ลดแรงตึงผิว และ เพิ่มเสถียรภาพทางเทอร์โมไดนามิกส์ ในงานวิจัยนี้มีแนวความคิดที่จะนำพอลิเมอร์มาประยุกต์ใช้เป็นตัวกระทำอิมัลชันแทนการใช้สารลดแรงตึงผิว เนื่องจากเมื่อพอลิเมอร์เรียงตัวระหว่างเฟสของเฟสน้ำและเฟสน้ำมัน ในกรณีของอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ นอกจากจะทำหน้าที่ก่อเกิดอิมัลชัน คือ ลดแรงตึงผิวระหว่างน้ำ และ น้ำมันแล้ว ยังทำหน้าที่เป็นตัวห่อหุ้มและป้องกัน (protective barrier) ล้อมรอบหยดน้ำมัน ซึ่งทำให้เกิดช่องว่าง (cavity) ที่สามารถกักเก็บสารสำคัญที่สามารถละลายในน้ำมันได้

ในระบบนำส่งยาพอลิเมอร์จึงนับว่าเป็นองค์ประกอบสำคัญอย่างหนึ่งที่ช่วยควบคุมให้การปลดปล่อยยาเป็นไปตามต้องการโดยทำหน้าที่ใน 3 ลักษณะใหญ่ๆ คือ เป็นสารช่วยควบคุมการปลดปล่อยให้เกิดช้าๆ และคงที่ในปริมาณที่ต้องการ เป็นตัวช่วยป้องกัน และนำส่งยาไปยังบริเวณเป้าหมายในร่างกายโดยไม่ทำให้ยาเกิดการปลดปล่อยหรือถูกทำลายไปก่อน แต่อย่างไรก็ตาม พอลิเมอร์ที่โมเลกุลค่อนข้างใหญ่ ทำให้ลดแรงตึงผิวและก่อเกิดอิมัลชันได้ยาก จึงจำเป็นต้องมีการสรรหาพอลิเมอร์ที่มีสมดุลทั้งส่วนไฮโดรฟิลิก และ ไฮโดรโฟรบิก ที่เหมาะสมในการกระทำอิมัลชัน เนื่องจากการพัฒนาตัวนำส่งยาซึ่งอาจมีการประยุกต์ใช้กับสิ่งมีชีวิต ดังนั้น พอลิเมอร์ควรเป็นพอลิเมอร์ธรรมชาติ ที่สามารถย่อยสลายได้ทางชีวภาพ สามารถเข้ากันได้ดีทางชีวภาพ และ ไม่เป็นพิษต่อสิ่งมีชีวิต ในงานวิจัยนี้เลือกใช้ ไคทิน ที่สกัดได้จากเปลือกกุ้ง หรือ เปลือกปู ซึ่งเป็นของทิ้งเสียจากโรงงานอุตสาหกรรมอาหารทะเล แต่อย่างไรก็ตาม ไคทินไม่สามารถละลายน้ำ หรือ น้ำมัน ทำให้เกิดปัญหา (drawback) ในการประยุกต์ใช้ไคทินเป็นตัวกระทำอิมัลชัน งานวิจัยก่อนหน้านี้ในกลุ่มวิจัยเดียวกัน ได้พิสูจน์ว่าอนุภาคไคทินสามารถทำหน้าที่เป็นตัวกระทำอิมัลชันอนุภาคของแข็งขนาดเล็ก และเตรียมไมโครแคปซูลสำหรับกักเก็บยาได้ [13] การใช้อนุภาคของแข็งขนาดเล็กทำหน้าที่เป็นตัวกระทำอิมัลชัน หรือที่เรียกว่า พิกเคอริงอิมัลชัน ซึ่งมีรายงานกล่าวไว้ว่าอนุภาคของแข็งขนาดเล็กสามารถทำให้อิมัลชันเสถียรได้มากกว่าโมเลกุลของสารลดแรงตึงผิว [14] ที่ก่อให้เกิดอิมัลชันแบบธรรมดา (classical emulsion) งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยสืบเนื่อง โดยการเตรียมอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำด้วยการใช้อนุภาคไคทินขนาดเล็กทำหน้าที่เป็นตัวกระทำอิมัลชัน ซึ่งกระจายตัวในเฟสน้ำ และสนใจใช้ไอโซโพรพิวไมริสเทต ซึ่งมีรายงานว่าเป็นสารที่ส่งเสริมการซึมผ่านผิวหนัง (permeation enhancer) เนื่องจากไอโซโพรพิวไมริสเทตไปทำลายลิพิดในชั้นสตราตัมคอร์เนียม ส่งผลให้ยาซึมผ่านได้มากขึ้น [15] มาเป็นเฟสน้ำมัน ซึ่งคาดว่าอิมัลชันที่เตรียมได้จะสามารถทำหน้าที่เป็นตัวนำส่งยาที่สามารถช่วยเร่งการซึมผ่านผิวหนังได้

ในงานวิจัยนี้มีจุดมุ่งหมายเริ่มต้นจากการพัฒนาตัวนำส่งยาชา หรือ ฮอร์โมน ซึ่งมีสมบัติเป็นไฮโดรโฟบิก แต่เนื่องจากการวิเคราะห์การปลดปล่อยยาต้องใช้เทคนิคขั้นสูง เช่น High performace liquid chromatography (HPLC) ซึ่งใช้เวลานานในการวิเคราะห์ ดังนั้น ในงานวิจัยปฐมภูมิที่ต้องการพัฒนาระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง จึงเลือกใช้ยานาพรอกเซน ซึ่งมีสมบัติเป็นไฮโดรโฟบิก เป็นตัวแทนยาต้นแบบ ในการกักเก็บยาภายในอิมัลชันที่เตรียมได้จากอนุภาคไคทินและศึกษาอิทธิพลของความเข้มข้นของอนุภาคไคทินที่ใช้กระทำอิมัลชัน ต่อ ประสิทธิภาพในซึมผ่านยาผ่านผิวหนัง อีกทั้ง เพื่อให้การพัฒนาตัวนำส่งยานี้ สามารถนำไปประยุกต์ใช้ได้จริงทางการแพทย์ ในงานวิจัยนี้ จึงทดสอบการซึมผ่านยาผ่านผิวหนังมนุษย์ ซึ่งเป็นต้นแบบผิวหนังที่มีความสมบูรณ์และ เหมาะสมที่สุดก่อนที่จะประยุกต์ใช้งานทางด้านคลินิกต่อไป

1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

การพัฒนาตัวนำส่งยาไคทินอิมัลชันที่มีอนุภาคขนาดเล็ก และเหมาะสมสำหรับการนำส่งยาผ่านผิวหนัง โดย ศึกษาอิทธิพลของความเข้มข้นของอนุภาคไคทินที่ใช้กระทำอิมัลชัน ต่อประสิทธิภาพในซึมผ่านยาผ่านผิวหนัง และ ติดตามไคทินอิมัลชันที่ซึมผ่านชั้นผิวหนัง

1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ได้ไมโครแคปซูลที่สามารถกักเก็บยาและสามารถนำส่งยาผ่านผิวหนังได้

1.4 ขอบเขตของงานวิจัย

1. เตรียมตัวนำส่งยาไคทินอิมัลชันที่เตรียมได้จากการใช้อนุภาคไคทินเป็นตัวกระทำอิมัลชัน โดยเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของอนุภาคไคทินร้อยละ 1 และ 3 โดยน้ำหนัก
2. ศึกษาการกักเก็บยานาพรอกเซนในไคทินไมโครแคปซูลที่เตรียมด้วยระบบอิมัลชันแบบพิกเคอริง
3. ศึกษาประสิทธิภาพการนำส่งยาของตัวนำส่งยาไคทินอิมัลชัน โดยการวิเคราะห์การซึมผ่านของยาผ่านผิวหนังเชิงปริมาณด้วยเซลล์สำหรับการแพร่ผ่าน และการติดตามการซึมผ่านของอิมัลชันผ่านผิวหนังเชิงคุณภาพด้วยกล้องคอนโฟคอลเลเซอร์สแกนนิง
4. ศึกษาผลของความเข้มข้นของอนุภาคไคทินที่ใช้กระทำอิมัลชัน ต่อการซึมผ่านของยาผ่านผิวหนัง

บทที่ 2

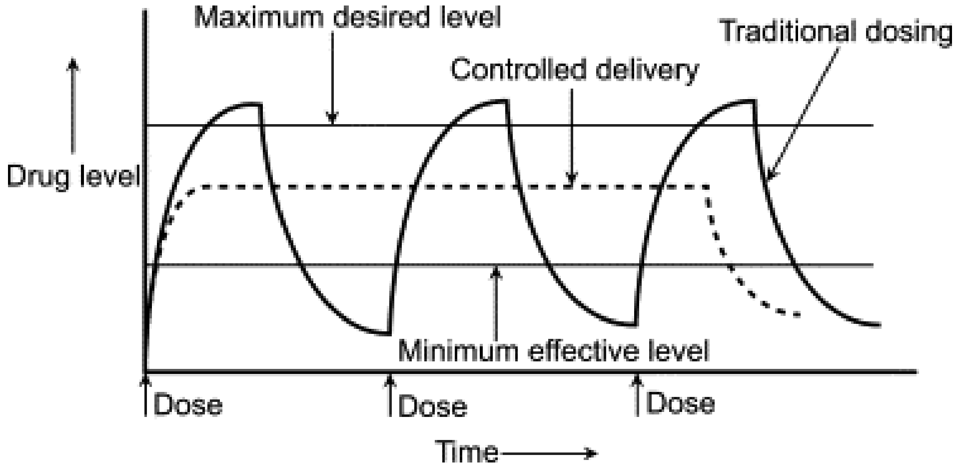
วารสารปริทรรศน์

2.1 ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง [16, 17]

จากอดีตจนถึงปัจจุบันพบว่ามีการใช้ยาในรูปแบบต่างๆมากมาย รูปแบบยาที่นิยมกันอย่างแพร่หลาย คือ รูปแบบยารับประทาน เช่น ยาลูกกลอน ยาเม็ด ยาแคปซูล และนอกจากนี้ยังมียาในรูปแบบอื่นๆ เช่น ยาฉีดพ่น ครีม ขี้ผึ้ง และยาเหน็บ แต่รูปแบบที่ได้รับความนิยมมากที่สุดคือ รูปแบบยารับประทาน เนื่องจากง่ายต่อการบริหารยา ผู้ป่วยไม่เกิดการเจ็บปวด แต่อย่างไรก็ตาม รูปแบบยารับประทานก็มีข้อเสียหลายประการ เช่น ยาอาจถูกทำลายได้ในกระเพาะอาหาร หรืออาจจะเกิดการเมตาบอลิซึมของยาที่ตับ (first pass metabolism) หรือระดับของยาในกระแสเลือดไม่สม่ำเสมอ มีความแปรปรวนสูง อย่างไรก็ตามการใช้ยาในรูปแบบเหล่านี้ (conventional dosage form) ถ้าต้องการควบคุมระดับความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดให้อยู่ในช่วงของการรักษา (therapeutic level) จำเป็นต้องรับประทานยาหลายๆครั้งต่อวัน โดยในระยะแรกปริมาณยาจะมีสูงที่สุด จากนั้นจะลดปริมาณลงมาเรื่อยๆ แบบ first-order จนหมด การให้ยาซ้ำในเวลาต่อมาจะทำให้ระดับยาในกระแสเลือด ขึ้นๆ ลงๆ ลักษณะเช่นนี้ทำให้เสี่ยงต่อการที่ระดับยา ในกระแสเลือดอาจจะต่ำมากจนไม่แสดงฤทธิ์ หรืออาจจะสูงมากจนเกิดอาการพิษ (toxicity) ทั้งนี้เนื่องจากบางครั้งผู้ป่วยไม่ใช้ยาตามคำสั่งอาจเป็นเพราะลืมรับประทานยา ใช้ยาไม่ครบขนาด หรือรับประทานยาผิดเวลา เช่น ก่อนอาหาร หลังอาหาร ก่อนนอน เป็นต้น

ปัจจุบันได้มีการพัฒนาเทคนิคและวิธีการใหม่ๆ โดยอาศัยความก้าวหน้าทางด้านวิทยาการและเทคโนโลยีด้านการผลิตยา ซึ่งสามารถนำไปออกแบบและผลิตยาในรูปแบบที่ทันสมัย ซึ่งเทคนิคเหล่านี้ สามารถควบคุมหรือสามารถกำหนดให้ยาถูกปลดปล่อยออกมาในปริมาณและอัตราเร็วที่ต้องการ โดยตัวยาจะถูกปลดปล่อยออกมาอย่างช้าๆ ทำให้ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยายาวนานขึ้น และต่อเนื่องในช่วงระยะเวลาหนึ่งด้วยอัตราเร็วที่กำหนดไว้ล่วงหน้าซึ่งทำให้ระดับยาในกระแสเลือดมีความแปรปรวนน้อยลง ยิ่งตัวยามีการปลดปล่อยใกล้เคียงกับ Zero-order หรือมีอัตราการปลดปล่อยที่คงที่มากเท่าใด ระดับยาก็จะยิ่งมีความแปรปรวนน้อยลงเท่านั้น ทำให้สามารถคงระดับอยู่ในช่วงที่ให้ผลในการรักษาที่ไม่สูงหรือต่ำจนเกินไป นอกจากนี้ยังสามารถกำหนดการนำส่งยาไปยังเป้าหมายที่ต้องการ ซึ่งอาจจะเป็นเนื้อเยื่อ หรืออวัยวะส่วนต่างๆได้โดยตรงอีกด้วย ทำให้การรักษามีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น รูปแบบของยาในลักษณะเช่นนี้ บางครั้งจะเรียกว่า ระบบนำส่งยา (drug delivery system) เพราะถูก

ออกแบบ และสร้างขึ้นเป็นระบบเพื่อนำตัวยาส่งไปยังอวัยวะเป้าหมายภายในร่างกาย ทำให้การรักษามีความเฉพาะตัวมากขึ้น



รูปที่ 2.1 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในกระแสเลือดและเวลา [18]

ผิวหนังเป็นอวัยวะสำคัญอย่างหนึ่งอยู่ภายนอกสุดของร่างกาย ซึ่งมีหน้าที่หลักในการห่อหุ้มอวัยวะภายใน ป้องกันร่างกายจากสภาวะแวดล้อมภายนอก เช่น ยา สารเคมี สารพิษ การเสียดสี ความร้อนและแสงแดด นอกจากนี้ผิวหนังยังทำหน้าที่ควบคุมอุณหภูมิของร่างกายให้เป็นปกติ ป้องกันไม่ให้ร่างกายสูญเสียน้ำ ตามธรรมชาติแล้วผิวหนังมีฤทธิ์เป็นกรดอ่อนๆ มีพีเอช (pH) ประมาณ 5.5 ซึ่งความเป็นกรดนี้มีประโยชน์ในการช่วยต่อต้านโรคที่เป็นอันตรายต่อผิวหนัง นอกจากนี้ก็ยังมีเชื้อจุลินทรีย์ที่ไม่ก่อให้เกิดโรค (normal flora) ที่ช่วยรักษาสมดุลของจุลินทรีย์บนผิวหนัง ถ้าค่าพีเอชบนผิวหนังเปลี่ยนแปลงอาจจะเป็นสาเหตุให้ผิวหนังเกิดการติดเชื้อได้ ผิวหนังมีโอกาสอ่อนแอและเสื่อมสภาพลงได้ การดูแลรักษาให้ผิวมีสุขภาพดีเหมือนเดิมจึงเป็นสิ่งที่จำเป็น ยาสำหรับทาผิวหนังจึงเป็นส่วนหนึ่งที่จะช่วยปรับปรุงสภาพผิวหนังให้ทำหน้าที่ได้ดีต่อไป

การจะใช้ยาทาที่ผิวควรทราบวัตถุประสงค์การใช้ยาที่แน่นอนก่อน ได้แก่ ต้องการใช้ยาเพื่ออะไร และเป้าหมายคือที่ไหน ยามีอยู่หลากหลายชนิดอาจจะมีประโยชน์เพื่อลดอาการอักเสบ ป้องกันแสงแดด และอื่นๆตามสมบัติของยานั้นๆ ส่วนเป้าหมายของการใช้ยาแต่ละชนิดนั้นก็มีเป้าหมายในการรักษาที่แตกต่างกัน บางชนิดใช้เพื่อรักษาผิวหนังส่วนบน บางชนิดก็ใช้เพื่อให้ยาซึมลึกลงไปในชั้นหนังแท้

ในปัจจุบันผลิตภัณฑ์สำหรับนำส่งยาผ่านผิวหนังมีมากมายหลายรูปแบบ เช่น ในรูปของสารละลาย เจล ครีม ขี้ผึ้ง อิมัลชัน ไลโปโซม และแผ่นแปะ

ข้อดีของระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง [19]

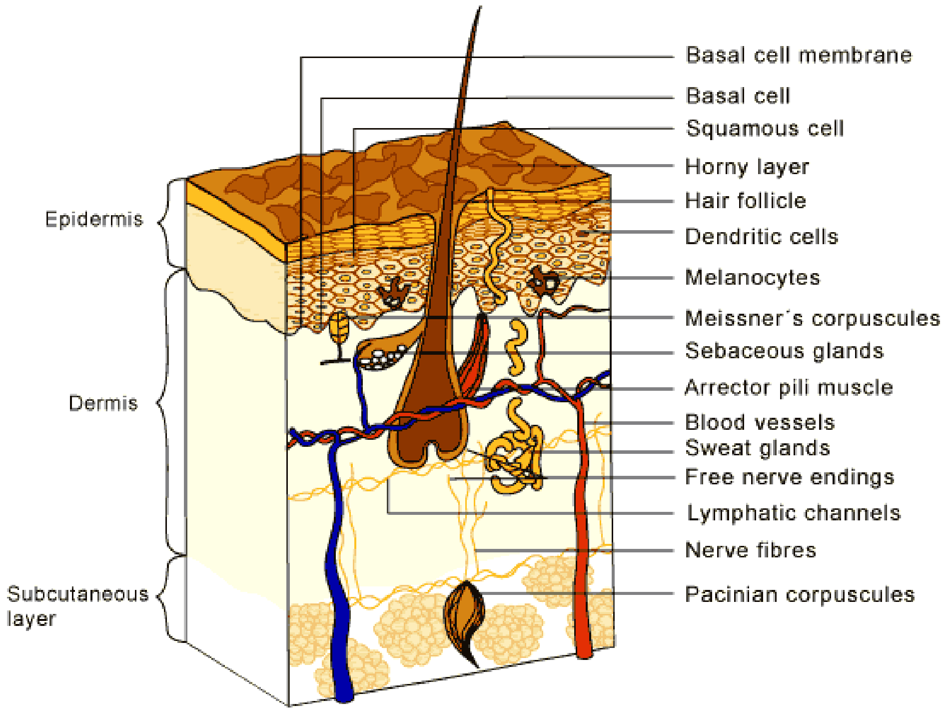
1. ลดปัญหาการรับประทานยาบ่อยครั้ง
2. หลีกเลี่ยงการถูกทำลายของยาที่ทางเดินอาหาร ทั้งจากเอนไซม์ต่างๆหรือจากกรดในกระเพาะอาหาร
3. หลีกเลี่ยงการเกิดเมตาบอลิซึมของยาที่ตับ (first pass metabolism)
4. สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้ เมื่อต้องการหยุดยาสามารถทำได้ง่ายเพียงแค่ดึงแผ่นแปะออกจากผิวหนัง
5. สามารถทดแทนการให้ยาในรูปแบบรับประทานได้ดี โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการอาเจียนหรือไม่สามารถกลืนยาได้
6. สามารถทดแทนการให้ยาในรูปแบบยาฉีดได้ดี เนื่องจากไม่ทำให้เกิดความเจ็บปวดแก่ผู้ป่วย
7. ใช้ยาในจำนวนที่น้อยกว่าเมื่อเทียบกับยาในรูปแบบธรรมดา จึงช่วยลดการเกิดผลข้างเคียง และฤทธิ์ของยาที่ไม่พึงประสงค์ ทั้งนี้เนื่องจากปริมาณยาในกระแสเลือดมีต่ำเพียงพอต่อการรักษาเท่านั้น
8. ยาที่ล้าสมัยแล้วสามารถนำกลับมาใช้ใหม่ได้อย่างมีประสิทธิภาพ เช่น Indomethacin, Scopolamine, Nitroglycerin และ Acetazolamine เป็นต้น
9. เป็นประโยชน์อย่างมากในผู้ป่วยที่ต้องได้รับยาอย่างสม่ำเสมอต่อเนื่องเป็นเวลานาน เช่น โรคหัวใจ โรคเบาหวาน โรคมะเร็ง และโรคไขข้ออักเสบ เป็นต้น

ข้อจำกัดของระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง [19]

1. เนื่องจากผิวหนังมีความจำกัดต่อการซึมผ่านของยา ทำให้ยาที่ใช้จะต้องเป็นยาที่ค่อนข้างรุนแรง และสามารถซึมผ่านผิวหนังได้ดี
2. ไม่เหมาะกับยาที่มีเมตาบอลิซึมที่ผิวหนัง เนื่องจากผิวหนังมีเอนไซม์ที่สามารถเมตาบอไลต์ได้เหมือนกับอวัยวะอื่น
3. ยาที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ ไม่สามารถซึมผ่านผิวหนังได้
4. ไม่เหมาะสำหรับยาที่ทำให้ผิวหนังเกิดความระคายเคือง

2.2 **โครงสร้างผิวหนังมนุษย์** [20-22]

ผิวหนังประกอบด้วยชั้นต่างๆที่สำคัญ 3 ชั้น ได้แก่ส่วนที่อยู่บนสุดสัมผัสกับสิ่งแวดล้อมภายนอก เรียกผิวหนังชั้นนี้ว่า หนังกำพร้า (epidermis) ส่วนที่อยู่ถัดลงไปเรียกว่า หนังแท้ (dermis) และชั้นในสุดของผิวหนัง คือส่วนของชั้นไขมันหรือเนื้อเยื่อไขมัน (Subcutaneous fat) ซึ่งในชั้นหนังแท้จะประกอบด้วยส่วนอื่นๆ ด้วย เช่น เส้นประสาท ต่อมไขมัน และต่อมเหงื่อ (รูปที่ 2.2)



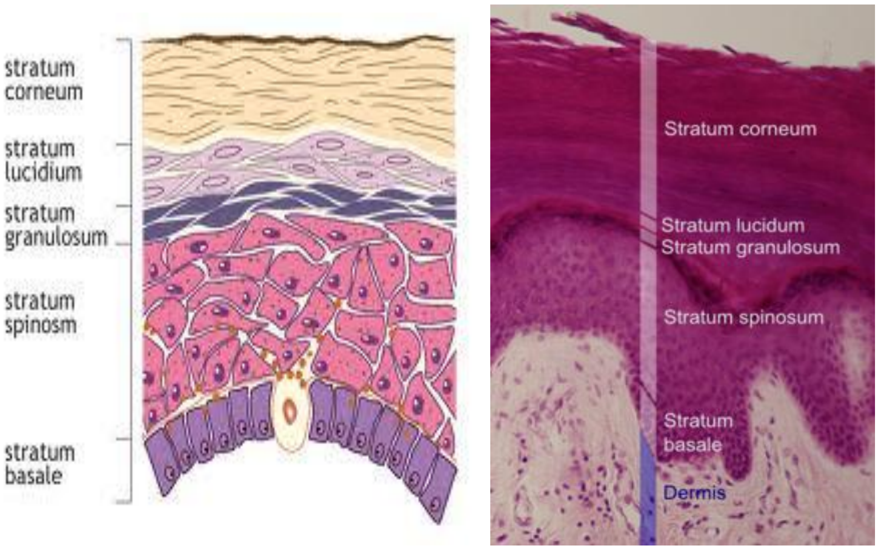
รูปที่ 2.2 ชั้นผิวหนังของมนุษย์ [23]

2.2.1 **ผิวหนังชั้นหนังกำพร้า** (epidermis)

ผิวหนังชั้นหนังกำพร้าเป็นชั้นนอกสุดของร่างกาย หนังกำพร้ามีความหนาที่แตกต่างกันตามส่วนต่างๆของร่างกาย หนังกำพร้าที่บางที่สุดคือ หนังตา ส่วนที่ฝ่ามือและฝ่าเท้าจะหนาที่สุด หนังกำพร้าประกอบด้วยเนื้อเยื่อและเซลล์บุผิวที่เรียงตัวซ้อนกันเป็นชั้นๆ สามารถแบ่งเป็นชั้นย่อยๆ ได้ 5 ชั้น โดยเรียงจากชั้นบนสุดไปชั้นล่างสุด ดังรูปที่ 2.3 โดยเซลล์ชั้นบนสุดประกอบด้วยเซลล์ที่ตายแล้วซึ่งมีลักษณะแบนเรียบ พอลึกลงไปจะเป็นเซลล์ที่ยังมีชีวิตและมีขนาดใหญ่และกลมมากขึ้น โดยชั้นลึกสุดจะมีการสร้างเซลล์ใหม่และดันขึ้นสู่ชั้นบนเรื่อยๆ เมื่อเลื่อนขึ้นสู่ชั้นบนสุดเซลล์จะค่อยๆแบนลงและขับน้ำออก ทำให้เซลล์แห้งลง

ชั้นสตราตัมคอร์เนียม (stratum corneum **หรือ** horny layer **หรือ** SC)

ชั้นสตราตัมคอร์เนียมเป็นชั้นนอกสุดของผิวหนัง ซึ่งประกอบด้วยเซลล์ที่ตายแล้วเรียงซ้อนกัน (non-viable cell) ไม่มีนิวเคลียส มีความหนาเฉลี่ยโดยประมาณ 10 ไมโครเมตร มีประมาณ 10-30 ชั้น เรียกเซลล์พวกนี้ว่า คอร์นีโอไซต์ (corneocytes) ประกอบด้วยเคราติโนไซต์ (keratinocyte) ซึ่งมีส่วนประกอบหลักเป็นโปรตีนประเภทเคราตินไฟเบอร์ฝังตัวอยู่ในเมทริกซ์ระหว่างเซลล์ (intercellular matrix) คอร์นีโอไซต์เรียงตัวซ้อนกันเป็นชั้นเหมือนก้อนอิฐและมีพื้นที่ผิวมาก โดยเซลล์เหล่านี้ถูกเชื่อมต่อด้วยของเหลวระหว่างเซลล์ซึ่งมีสมบัติให้สารหรือยาซึมผ่านยาก เพราะมีไขมันเรียงตัวเป็นสองชั้นจำนวนหลายชุดที่เรียกว่า lipid lamellar ขวางกั้นอยู่ คอร์นีโอซ์เปลี่ยนแปลงรูปร่างจากที่มีลักษณะที่กลมใหญ่กลายเป็นแบนเรียบโดยการแบ่งตัวและผลักดันเซลล์จากชั้น basal ขึ้นมาชั้นบนสุด ในระหว่างการเคลื่อนที่นี้เซลล์ที่เกิดขึ้นมาใหม่จะแทนที่เซลล์เก่าที่หลุดออกไปอยู่เสมอ ผิวหนังชั้นหนังกำพร้าเกิดการผลัดเปลี่ยนหมุนเวียนเป็นวงจร ในคนปกติผิวหนังจะลอกหลุดใน 28 วัน ในแต่ละวันจะมีการหลุดลอกออกของเซลล์ชั้นสตราตัมคอร์เนียมทั่วร่างกาย (ขี้ไคล) ประมาณ 0.5-1 กรัมต่อวัน มีสมบัติไม่ละลายน้ำและทนต่อสารเคมี รูปที่ 2.3 แสดงภาพตัดขวางของชั้นหนังกำพร้าและชั้นหนังแท้ ชี้ให้เห็นชั้นผิวหนังแต่ละชั้นได้อย่างชัดเจน



รูปที่ 2.3 โครงสร้าง 5 ชั้นของหนังกำพร้าของมนุษย์ [24]

ตารางที่ 2.1 ส่วนประกอบของชั้นสตราตัมคอร์เนียมของมนุษย์ (สภาพแห้ง) [25]

องค์ประกอบเนื้อเยื่อ	ส่วนประกอบ	% (w/w)
Cell membrane	lipid, protein	5
Intercellular	lipid, protein, polysaccharide	10
Intracellular	lipid, protein	85
Overall protein	fibrous (70%), nonfibrius (10%)	75-85
Overall lipid		5-15
Water (normal state)		15-20
Water (fully hydrated)		300-400

ชั้นสตราตัมลูซิดัม (stratum lucidum)

เซลล์ชั้นนี้เป็นชั้นบางๆแทรกอยู่ระหว่างชั้นสตราตัมคอร์เนียม และชั้นสตราตัมแกรนูโลซัม เซลล์ในชั้นนี้มีลักษณะแบนๆและไม่มีนิวเคลียส

ชั้นสตราตัมแกรนูโลซัม (stratum granulosum)

เซลล์ในชั้นนี้มีรูปร่างที่ค่อนข้างแบน ทำหน้าที่สะท้อนแสงช่วยให้ผิวดูขาวผุดผ่อง มีเซลล์ที่ให้เม็ดสีที่เรียกว่า เมลาโนไซต์ (melanocyte) ซึ่งทำหน้าที่สร้างเม็ดสีเมลานิน ทำให้สีผิวของแต่ละคนแตกต่างกัน ผิวหนังชั้นนี้เป็นชั้นที่มีการเปลี่ยนแปลงอยู่ตลอดเวลา

ชั้นสตราตัมสไปโนซัม (stratum spinosum)

เป็นชั้นที่ประกอบด้วยเซลล์ขนาดใหญ่ หลายเหลี่ยม เซลล์เรียงตัวกันหนาประมาณ 5-10 ชั้น มีการสะสมเม็ดสีภายในเซลล์

ชั้นสตราตัมเบซอล (stratum basale)

เป็นชั้นที่อยู่ในสุดของชั้นหนังกำพร้าอยู่ติดกับชั้นหนังแท้ ซึ่งมีการแบ่งเซลล์มากที่สุดแล้วเคลื่อนที่ไปแทนที่เซลล์ที่อยู่ชั้นบนและมีการเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์ เซลล์จะใหญ่ขึ้น แบนลง

และไม่มีนิวเคลียสและตายกลายเป็นชั้นสตราตัมคอร์เนียม ระยะเวลาที่เซลล์ในชั้นนี้เจริญขึ้นมาจนกลายเป็นเซลล์ที่ตายแล้วจะใช้เวลาประมาณ 28 วัน

ตั้งแต่ชั้นสตราตัมลูซิดัมจนถึงชั้นสตราตัมเบซอลถูกเรียกว่าชั้นหนังกำพร้าที่มีชีวิต (viable epidermis) มีความหนาประมาณ 100-300 ไมโครเมตร ด้านที่สัมผัสกับชั้นสตราตัมคอร์เนียมจะมีลักษณะที่เรียบแต่ชั้นสตราตัมเบซอลที่สัมผัสกับชั้นหนังแท้จะมีลักษณะโค้งเว้า

2.2.2 **ผิวหนังชั้นหนังแท้** (dermis)

ผิวหนังชั้นหนังแท้เป็นชั้นที่ถัดลงมาจากชั้นหนังกำพร้าที่มีชีวิต มีความหนาประมาณ 2000-3000 ไมโครเมตร ชั้นหนังแท้ประกอบด้วยโปรตีนเป็นหลัก ได้แก่ คอลลาเจน 75% อิลาสติน 4% และเรติคิวลิน (reticulin) 0.4% โดยโปรตีนเหล่านี้จะฝังตัวอยู่ในมิวโคพอลิแซ็กคาไรด์ ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีลักษณะเป็นเส้นใยและก่อตัวเป็นร่างแหที่สานกันถี่ ชั้นหนังแท้มีหน้าที่หลายประการ เช่น มีหน้าที่ให้ความยืดหยุ่น (elasticity) ปกป้องการบาดเจ็บของร่างกายจากแรงภายนอก (mechanical injury) ควบคุมสมดุลของความร้อนในร่างกาย (thermal regulation) อุ้มน้ำ (water binding) และเป็นที่อยู่ของระบบประสาทสัมผัสต่างๆ (receptors of sensory stimuli) รวมถึงท่อน้ำเหลืองและเส้นเลือด โดยรายละเอียดของส่วนประกอบของชั้นหนังแท้มีดังนี้

คอลลาเจน (collagen)

คอลลาเจนเป็นเซลล์ไฟโบรบลาสท์ (fibroblast) มีหน้าที่สร้างโทรโปคอลลาเจน (tropocollagen) ซึ่งเป็นคอลลาเจนที่ละลายน้ำได้ มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 300000-360000 ดาลตัน (Dalton) กว้างประมาณ 0.0015 ไมโครเมตร และยาวประมาณ 0.28 ไมโครเมตร เมื่อโทรโปรคอลลาเจนหลายๆอันมารวมกันจะเรียกว่าฟิลาเมนต์ (filament) และฟิลาเมนต์หลายๆฟิลาเมนต์มารวมกันจะเรียกว่าไมโครไฟบริลส์ (microfibrils) และเมื่อรวมไมโครไฟบริลส์หลายๆอันเข้าด้วยกันจะเรียกว่าไฟบริลส์ และในที่สุดก็จะรวมเป็นมัดของคอลลาเจนไฟเบอร์ โดยคอลลาเจนเป็นโปรตีนที่มีในร่างกายมากถึงหนึ่งในสาม คอลลาเจนเป็นส่วนประกอบที่มีความสำคัญต่อผิวหนัง กระดูก กระดูกอ่อนและเอ็น

อิลาสติน (elastin)

อิลาสตินเป็นโปรตีนที่อยู่ในรูปของอิลาสติกไฟเบอร์ ที่มีอิลาสตินอยู่ภายใน เป็นเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue) มีสมบัติเหมือนกับคอลลาเจน ช่วยพยุงโครงสร้างของผิวหนังและให้ความยืดหยุ่น

กราวนด์ซับสแตนซ์ (ground substances)

กราวนด์ซับสแตนซ์เป็นที่อยู่ของเซลล์และไฟเบอร์ต่างๆ เช่น คอลลาเจนไฟเบอร์และอิลาสติกไฟเบอร์ มีส่วนประกอบของคาร์โบไฮเดรต โปรตีนและไขมัน ซึ่งส่วนใหญ่คือ มิวโคพอลิแซ็กคาไรด์ อันได้แก่ เดอร์มาเทนซัลเฟต (dermatan sulfate หรือ chondroitin sulfate) และกรดไฮยาลูโรนิก (hyaluronic acid) ซึ่งทั้งเดอร์มาเทนซัลเฟตและกรดไฮยาลูโรนิกเป็นพอลิเมอร์สายเดี่ยวที่ช่วยพยุงให้โครงสร้างผิวหนังเต่งตึง

ตารางที่ 2.2 ส่วนประกอบของชั้นหนังแท้ของมนุษย์ [25]

ส่วนประกอบ	% (w/w)
Protein : Collagen	75
Elastin	4
Reticulin	0.4
Ground substance	20
Cell	Function
Fibroblast	Fiber synthesis
Melanocyte	Pigment synthesis

2.2.3 **เนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง** (Subcutaneous tissue) **หรือ** hypodermis

เนื้อเยื่อใต้ผิวหนังเป็นชั้นที่ประกอบด้วยเซลล์ไขมันจำนวนมาก เป็นบริเวณที่ติดกับชั้นหนังแท้ มีเส้นเลือดสานเป็นร่างแหเพื่อหล่อเลี้ยงเนื้อเยื่อไขมัน ต่อมต่างๆ และขน เซลล์ในชั้นนี้จะสร้างและเก็บไขมันเพื่อเป็นแหล่งพลังงานสำรอง โดยชั้นไขมันนี้มีความสำคัญต่อการควบคุมความร้อนของร่างกายและขบวนการเผาผลาญไขมัน นอกจากนี้ยังช่วยป้องกันแรงกระแทกได้อีกด้วย

นอกจากชั้นผิวหนังที่กล่าวมาแล้ว ยังมีส่วนประกอบอื่นๆที่ติดอยู่กับผิวหนัง อันได้แก่ ขน ต่อมไขมัน และต่อมเหงื่อ ซึ่งขนจะมีอยู่ทั่วไปตามร่างกายยกเว้นปาก ฝ่ามือและฝ่าเท้า ขนจะมีอยู่

สองส่วน คือ 1. เส้นขนซึ่งยื่นออกมาจากผิวหนัง 2. รากขนที่อยู่ในรูขุมขน ซึ่งรูขุมขนเป็นส่วนของชั้นหนังกำพร้าที่เว้าลึกลงไปถึงชั้นไขมัน โดยขนแต่ละเส้นจะมีต่อมไขมันอยู่ด้านข้าง โดยต่อมไขมันจะอยู่ในส่วนของชั้นหนังแท้ และมีท่อเปิดออกสู่รูขุมขน ต่อมไขมันมีขนาดประมาณ 200-2000 ไมโครเมตร และต่อมที่มีขนาดใหญ่อยู่ที่จมูก ต่อมไขมันทำหน้าที่ผลิตสารที่มีลักษณะเป็นน้ำมันซึ่งเรียกว่า sebum ซึ่งทำหน้าที่เป็นสารหล่อลื่นผิวหนัง ให้ความยืดหยุ่นแก่ผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมและช่วยให้ผิวหนังมีสภาพเป็นกรดอ่อนๆ (pH 5.5)

2.3 **การซึมผ่านของยาผ่านผิวหนัง** [26]

เมื่อสารเคมีหรือยาในรูปแบบต่างๆ เช่น เจล ครีม สัมผัสกับผิวหนัง ยาจะถูกปลดปล่อยออกจากตัวนำส่งยา (vehicle) ลงสู่ผิวหนังโดยการแพร่ (diffusion) หลังจากนั้นยาจะเกิดการซึมผ่าน (penetration) ชั้นผิวหนังเข้าสู่ร่างกาย ซึ่งเส้นทางสำคัญที่ยาหรือสารเคมีจะซึมเข้าสู่ผิวหนังนั้นมี 2 ทาง คือ

2.3.1 **การซึมผ่านทางรูเปิดต่าง ๆ บนผิวหนัง** (transappendageal route)

รูเปิดต่างๆ บนผิวหนัง อันได้แก่ ต่อมเหงื่อ ต่อมไขมัน ขุมขน รูเปิดเหล่านี้จะยอมให้สารที่มีขั้ว และโมเลกุลใหญ่ซึมผ่านได้ อย่างเช่น ยาปฏิชีวนะ สเตียรอยด์ เป็นต้น แต่อย่างไรก็ตามพื้นที่ผิวของรูเปิดเหล่านี้มีแค่ 0.1 เปอร์เซ็นต์ของพื้นที่ของผิวหนังทั้งหมด ดังนั้นจึงไม่ค่อยช่วยในการซึมผ่านมากนัก

2.3.2 **การซึมผ่านชั้นหนังกำพร้า** (transepidermal route)

โดยส่วนมากยาจะมีการซึมผ่านทางหนังกำพร้า ซึ่งชั้นสตราตัมคอร์เนียมเป็นชั้นผิวหนังที่มีความสำคัญต่อการซึมผ่านของยา โดยส่วนมากแล้วขบวนการซึมผ่านของสารเคมีหรือยาจะมีชั้นสตราตัมคอร์เนียมเป็นขั้นตอนการจำกัดอัตราเร็ว (rate limiting step) ในการซึมผ่าน ยกเว้นในกรณีที่สารเคมีหรือยานั้นละลายได้ดีในไขมันมากๆ (lipophilic) จะมีชั้นหนังกำพร้าที่มีชีวิต (viable epidermis) เป็นขั้นตอนการจำกัดอัตราเร็ว (rate limiting step) เนื่องจากผิวหนังชั้นนี้ประกอบด้วยชั้นสตราตัมแกรนูโลซัม ชั้นสตราตัมสไปโนซัม ชั้นสตราตัมเบซอล ซึ่งผิวหนังชั้นหนังกำพร้าที่มีชีวิตนี้จะมีลิพิดเป็นองค์ประกอบน้อยกว่าชั้นสตราตัมคอร์เนียม โดยปกติยาที่ละลายได้ดีในน้ำมันมากๆ เมื่อผ่านลิพิดในชั้นสตราตัมคอร์เนียม ยาจะชอบอยู่กับลิพิดมากกว่าที่ซึมผ่านลงมาและเมื่อผ่านชั้นหนังกำพร้าที่มีชีวิตที่มีลิพิดปริมาณน้อยกว่ายาจึงไม่ค่อยมีทางผ่านลงไปมากนัก [27]

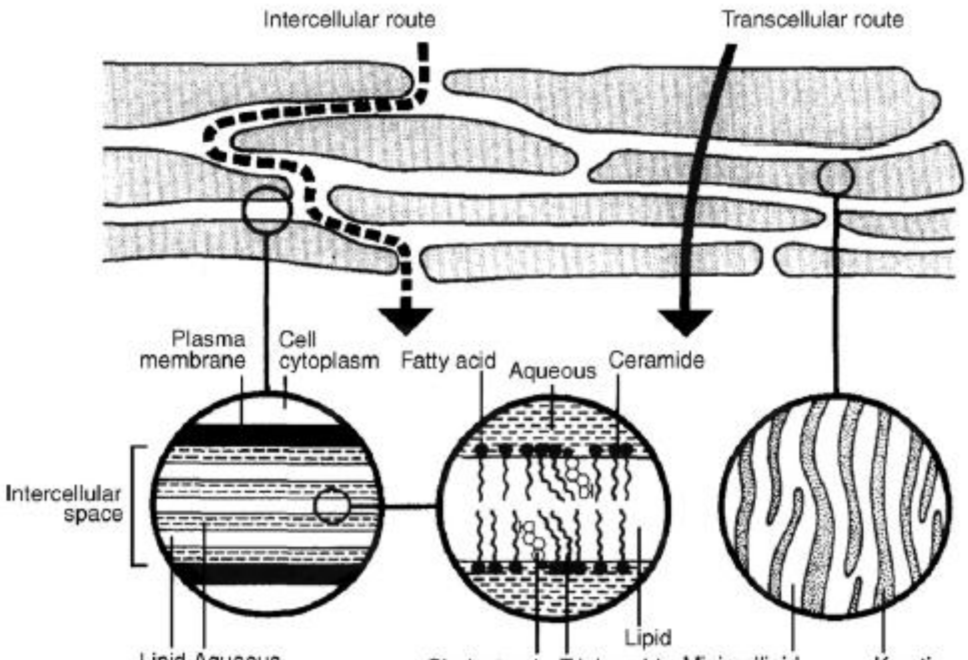
การซึมผ่านชั้นหนังกำพร้า สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ทาง ดังรูป 2.4 คือ

2.3.2.1 **การซึมผ่านของยาผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์** (intercellular route)

ระหว่างเซลล์ในชั้นสตราตัมคอร์เนียมประกอบไปด้วยของเหลวที่เป็นไขมันหลากหลายชนิด อย่างเช่น ceramides, fatty acid, cholesterol, triglycerides และ phospholipids ดังนั้นสารหรือยาที่จะสามารถซึมผ่านผิวหนังชั้นนี้ลงไปได้จะต้องละลายได้บ้างในไขมัน แต่ก็ต้องไม่ละลายในไขมันมากเกินไป เพราะตัวยาจะถูกดักจับไว้ในชั้นสตราตัมคอร์เนียม ทำให้ยาหรือสารเคมีไม่สามารถซึมผ่านลงสู่ผิวหนังชั้นล่างได้

2.3.2.2 **การซึมผ่านเซลล์ของชั้นสตาตัมคอร์เนียม** (transcellular route)

ชั้นสตราตัมคอร์เนียมเป็นเซลล์ที่ตายแล้ว ไม่มีนิวเคลียส ซึ่งประกอบไปด้วย โปรตีนเคอราติน เป็นองค์ประกอบหลัก เซลล์มีลักษณะที่แบนโดยเรียงตัวกันอย่างหนาแน่น มีลักษณะโครงสร้างเป็นเส้นใย กึ่งแข็งและค่อนข้างจะแห้ง ซึ่งแตกต่างจากเซลล์ในชั้นหนังกำพร้าที่มีชีวิตและชั้นหนังแท้ ซึ่งมีความชุ่มชื่นมากกว่า ดังนั้นยาหรือสารต่างๆที่จะซึมผ่านลงสู่ร่างกายโดยผ่านชั้นสตราตัมคอร์เนียมควรจะเป็นสารที่ละลายน้ำได้ดี



รูปที่ 2.4 การซึมผ่านชั้นหนังกำพร้า (trans epidermal route) ของผิวหนังมนุษย์ [20]

2.4 ปัจจัยที่มีผลต่อการซึมผ่านยาผ่านผิวหนัง

ก. ลักษณะของผิวหนัง

ข. สมบัติของยา

ค. สูตรยา

ก. ลักษณะของผิวหนัง

1. ความชุ่มน้ำ

ปัจจัยสำคัญที่มีต่อการแทรกซึมผ่านผิวหนัง คือความชุ่มน้ำของผิวหนัง โดยเฉพาะในผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียม ความชุ่มน้ำจะช่วยเพิ่มอัตราการแพร่ผ่านให้แก่สารหรือยาให้แทรกซึมผ่านผิวหนังได้ เมื่ออยู่ในสภาวะที่ชุ่มน้ำเซลล์จะเปิดให้สารผ่านได้ง่ายขึ้น

2. อุณหภูมิ

ผิวหนังที่มีอุณหภูมิสูงขึ้นจะมีส่วนเพิ่มอัตราเร็วของการดูดซึมผ่านผิวหนัง ทั้งนี้เนื่องจากการละลายและการแพร่ของสารในเนื้อเยื่อผิวหนังต้องการพลังงานความร้อน นอกจากนี้ความร้อนยังทำให้เส้นเลือดเกิดการขยายตัวส่งผลให้การซึมผ่านเพิ่มมากขึ้น

3. บริเวณของผิวหนัง

ผิวหนังส่วนที่มีความหนามากกว่าจะเป็นอุปสรรคต่อการแทรกซึมผ่านผิวหนังได้มากกว่าบริเวณที่บางน้อยกว่า ฝ่ามือ ฝ่าเท้า เป็นบริเวณที่ผิวหนังมีความหนามากจึงเป็นบริเวณที่ยามีการแทรกซึมผ่านยากและช้า แต่ในขณะที่บริเวณหน้าต้นขา หลังใบหูจะมีการแทรกซึมผ่านผิวหนังได้ง่ายขึ้น

4. พยาธิสภาพ

ผิวหนังที่มีบาดแผลหรือได้รับบาดเจ็บจากสิ่งของ สารเคมี หรืออื่นๆ จนเกิดการฉีกขาด จะส่งผลให้สารหรือยาผ่านลงไปได้ง่ายขึ้น

5. กระบวนการเผาผลาญที่ผิวหนัง

ผิวหนังชั้นหนังกำพร้าที่มีชีวิต ยังคงมีชีวิตและมีกระบวนการเผาผลาญ เอนไซม์บางชนิดอาจจะทำลายยาก่อนที่ยาจะแทรกซึมผ่านผิวหนังลงไป

ข. สมบัติของยา

1. ขนาดโมเลกุล

โดยทั่วไปสารหรือยาต่างๆ ที่มีขนาดโมเลกุลเล็กจะแพร่ผ่านผิวหนังได้รวดเร็วกว่าสารหรือยาที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่กว่า ถึงแม้ว่าสารหรือยาบางชนิดจะมีขนาดโมเลกุลที่ใกล้เคียงกัน แต่มีอัตราเร็วของการแพร่ที่แตกต่างกันมาก ทั้งนี้ส่วนหนึ่งอาจเป็นผลเนื่องจากค่าการละลายและความมีขั้ว (polarity) ค่าน้ำหนักโมเลกุลสูงที่สุดสำหรับสารที่จะสามารถแพร่ผ่านผิวหนังได้มีค่าประมาณ 800-1000 g/mol

2. สัมประสิทธิ์การแบ่งภาค (partition coefficient)

ค่าสัมประสิทธิ์การแบ่งภาค หรือ Log P หมายถึง ความชอบสัมพัทธ์ของสารหนึ่งที่มีต่อสารสองชนิด หรือ สัดส่วนของยาที่อยู่ในรูปไม่แตกตัวละลายในไขมันและน้ำที่สภาวะสมดุล แสดงดังสมการ

$$\text{Log P} = [\text{unionized compound}]_{org} / [\text{unionized compound}]_{aq}$$

ถ้า Log P = 0 หมายความว่า ยาสามารถอยู่ในชั้นน้ำและชั้นน้ำมันได้เท่ากัน

Log P = 2 หมายความว่า ยาสามารถอยู่ในชั้นน้ำมันได้มากกว่าชั้นน้ำ 100 เท่า

Log P = -2 หมายความว่า ยาสามารถอยู่ในชั้นน้ำได้มากกว่าชั้นน้ำมัน 100 เท่า

สัมประสิทธิ์การแบ่งภาค เป็นหนึ่งในปัจจัยพื้นฐานที่จะบ่งบอกความสามารถของการแทรกผ่านผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียม สารที่ละลายได้ดีมากในน้ำมันหรือในน้ำเพียงอย่างใดอย่างหนึ่งจะแพร่ผ่านผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมด้วยอัตราเร็วต่ำ ส่วนสารที่ละลายได้อย่างพอเหมาะในน้ำมันและในน้ำจะมีอัตราเร็วของการแพร่ผ่านที่สูง ยาแต่ละชนิดจะมีค่าสัมประสิทธิ์การแบ่งภาคที่ต่างกัน ค่านี้จะเป็นค่าคงที่หลังจากที่ยาละลายในไขมันและน้ำที่สภาวะสมดุล ยาทั่วไปจะมีค่าสัมประสิทธิ์การแบ่งภาคระหว่าง -1 ถึง 5 ถ้าค่าสัมประสิทธิ์การแบ่งภาคน้อยกว่า 1 จะมีความชอบน้ำ แต่ถ้ามากกว่า 1 จะมีความชอบน้ำมัน ค่าสัมประสิทธิ์การแบ่งภาคที่เหมาะสมสำหรับสารหรือยาที่จะแทรกซึมผ่านผิวหนังได้สูงสุดมีค่าเท่ากับ 1 โดยถือว่า n-octanal แทนส่วนน้ำมัน

3. สัมประสิทธิ์การแพร่ (diffusion coefficient)

ค่าสัมประสิทธิ์การแพร่จะบ่งชี้ถึงค่าความต้านทานการเคลื่อนที่ของยาผ่านตัวนำส่งยาและผิวหนัง ยาที่มีค่าสัมประสิทธิ์การแพร่สูงจะแพร่ผ่านผิวหนังได้ง่าย แต่ในทางกลับกันยาที่มีค่า

สัมประสิทธิ์การแพร่ต่ำก็จะมีการแพร่ผ่านผิวหนังได้ยาก โดยค่าสัมประสิทธิ์การแพร่นี้อาจจะเปลี่ยนแปลงได้ตามสภาพผิวหนัง

4. ความเข้มข้น

ความเข้มข้นของยามีอิทธิพลต่อการแพร่ยาทั้งในและนอกตัวนำส่งยา ถ้าความเข้มข้นของยาใกล้จุดอิ่มตัวการแพร่ก็จะเกิดขึ้นได้ดี

ค. สูตรยา

สูตรยาก็มีผลต่อการแทรกซึมของยาผ่านผิวหนังด้วยเช่นกัน ถ้ายาอยู่ในสูตรยาที่ไม่เหมาะสมยานั้นก็จะไม่มีประสิทธิภาพเลย ตัวนำส่งยาที่ดีควรให้ตัวยาละลายหรือสามารถกระจายตัวอยู่ได้ และในขณะเดียวกันก็ต้องยอมปลดปล่อยตัวยาให้ออกไปยังผิวหนังได้ดีด้วยเช่นกัน โดยทั่วไปยาที่ออกจากตัวนำส่งยาได้ง่ายกว่าจะมีอัตราเร็วการแทรกผ่านผิวหนังที่สูงกว่า การแทรกซึมยาผ่านผิวหนังจะเพิ่มขึ้นได้ถ้ามีการเติมสารเร่งการซึมผ่านลงไปในสูตรยา สารเร่งที่เติมลงไปอาจจะมีผลต่อตัวยา เช่น ค่าการละลาย และการเปลี่ยนแปลงสัมประสิทธิ์การแบ่งส่วน หรือมีผลต่อผิวหนัง เช่น ทำให้ชุ่มน้ำ หรืออาจจะทั้งสองประเด็นร่วมกันซึ่งจะส่งผลให้มีการแทรกซึมเพิ่มขึ้น สารที่ใช้ เช่น กรด, แอลกอฮอล์, โพรพิลีนไกลคอล (propylene glycol), พอลิเอทิวลีนไกลคอล (polyethylene glycol), สารลดแรงตึงผิว (surfactant), ไดเมทิวอะเซทามาย (dimethylacetamide; DMA), ไดเมทิวฟอร์มามาย (dimethylformamide; DMF), ไดเมทิวซัลฟอกไซด์ (dimethylsulfoxide; DMSO) เป็นต้น โดยกรดและแอลกอฮอล์ช่วยทำให้ไขมันในผิวหนังอ่อนตัวลงยาจึงแทรกผ่านผิวหนังเข้าไปได้ดีขึ้น โพรพิลีนไกลคอล และโพลิเอทิวลีนไกลคอล มีสมบัติเก็บน้ำได้จึงมีส่วนทำให้ผิวหนังชุ่มน้ำ สำหรับสารลดแรงตึงผิวมีสมบัติลดแรงตึงผิวจะช่วยทำให้ยาติดหรือสัมผัสเข้ากับผิวหนังได้ง่าย อีกทั้งยังทำให้ยากระจายตัวได้ดีและเปลี่ยนแปลงผิวหนังเพื่อยอมให้สารผ่านได้มากขึ้น สารลดแรงตึงผิวที่มีประจุลบ (anionic surfactant) โดยเฉพาะ laurate ion จะเพิ่มการซึมผ่านได้มากกว่าสารลดแรงตึงผิวที่มีประจุบวกและสารลดแรงตึงผิวที่ไม่มีประจุ

ของเหลวจำพวก ไดเมทิวอะเซทามาย (dimethylacetamide; DMA), ไดเมทิวซัลฟอกไซด์ (dimethylsulfoxide; DMSO) จะเร่งการซึมผ่านด้วยกลไกดังนี้ คือ ทำให้เคอราตินเสียสมบัติธรรมชาติแบบชั่วคราวซึ่งเท่ากับเป็นการเปิดช่องทางให้สารผ่านโครงสร้างเส้นใยเคอราตินได้ง่ายขึ้น ชั้นสตราตัมคอร์เนียมจะดูดซึมไดเมทิวซัลฟอกไซด์ไว้ ซึ่งจะมีผลต่อการละลาย ยาจะละลายได้มากขึ้นในชั้นสตราตัมคอร์เนียม นอกจากนี้การสัมผัสกับของเหลว จะทำให้ชั้นสตราตัมคอร์เนียม

พองตัวและอ่อนนุ่มลง ซึ่งเป็นลักษณะที่ยอมให้สารหรือยาซึมผ่านได้มากกว่าสภาพที่แห้ง แต่อย่างไรก็ตามการใช้ของเหลวดังกล่าวควรระมัดระวังเพราะการดูดซึมที่มากเกินไปจะเป็นอันตราย พบว่า ไดเมทิวซัลฟอกไซด์ ทำให้ความดันในตาสูงขึ้น และไดเมทิวอะเซทามายก็เป็นพิษต่อตับ

2.5 วิธีการเพิ่มการดูดซึมหรือนำส่งยาผ่านผิวหนัง [20, 28-29]

เนื่องจากผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมเป็นชั้นที่มีความสำคัญในการป้องกันสารต่างๆเข้าสู่ร่างกาย ดังนั้นจึงได้คิดค้นวิธีการต่างๆที่จะเอาชนะความสามารถในการต้านทานการซึมผ่านของยาหรือสารต่างๆเข้าสู่ร่างกาย ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาเทคโนโลยีต่างๆเพื่อเพิ่มการนำส่งยาผ่านผิวหนังอย่างต่อเนื่อง โดยอาศัยเทคนิคต่างๆ ซึ่งสามารถแบ่งออกได้เป็น 5 กลุ่มใหญ่ๆ ดังรูปที่ 2.5 ได้แก่ 1. การเกิดปฏิกิริยาของตัวยาหรือน้ำกระสายยา (Drug/ Vehicle interactions) 2. ระบบอนุภาค (Vesicles and particles) 3. การเปลี่ยนแปลงชั้นสตราตัมคอร์เนียม (Stratum cornium modified) 4. การผ่านหรือลอกผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมออก (Stratum cornium Bypassed/ Removed) และ 5. การใช้กระแสไฟฟ้าช่วยในการเพิ่มการซึมผ่านของยาหรือสารต่างๆ ผ่านผิวหนัง การนำส่งยาที่สามารถซึมผ่านชั้นผิวหนังได้เองโดยไม่ต้องอาศัยตัวช่วยอื่นๆ จากภายนอก (passive transport) จะช่วยให้ผู้ใช้มีความสะดวกสบาย ไม่ต้องไปหาผู้เชี่ยวชาญในการใช้เครื่องมือ ดังนั้นในที่นี้จะกล่าวถึงเทคนิคที่ช่วยให้ยาสามารถซึมผ่านชั้นผิวหนังได้เองคือ การใช้สารช่วยเพิ่มการซึมผ่าน (Chemical enhancers) และระบบการนำส่งยาในรูปแบบอนุภาค (Vesicles & Particles)

2.5.1 สารช่วยเพิ่มการซึมผ่าน (Chemical enhancers) [30-34]

สารช่วยเพิ่มการซึมผ่านเป็นสารที่เติมลงไปในสูตรยาแล้วทำให้ผิวหนังเกิดการเปลี่ยนแปลง ทำให้มีความเหมาะสมต่อการซึมผ่านของยา การที่ยาจะซึมผ่านผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมไปได้ต้องอาศัยการแพร่ผ่าน (diffusion) และการแบ่งภาคของยา (partition) ซึ่งสารช่วยเพิ่มการซึมผ่าน จะช่วยเพิ่มทั้งการแพร่ผ่านและการแบ่งภาคของยา โดยสารเร่งการซึมผ่านจะจับกับโปรตีนและไขมันในชั้นสตราตัมคอร์เนียม ทำให้ผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมเกิดการจัดเรียงตัวกันหลวมขึ้น ทำให้ยาแพร่ผ่านได้เร็วขึ้น สำหรับการแบ่งภาคของยานั้น สารเร่งการซึมผ่านจะทำให้ยาสามารถละลายในชั้นไขมันหรือชั้นน้ำได้มากขึ้น ทำให้ยาซึมผ่านลงสู่ผิวหนังชั้นหนังกำพร้าที่มีชีวิตและชั้นหนังแท้ได้

รูปที่ 2.5 เทคนิคต่างๆ ในการเพิ่มการซึมผ่านของยาผ่านผิวหนังมนุษย์

โดยทั่วไปสารเร่งการซึมผ่านจะมีกลไกการออกฤทธิ์อยู่ 3 กลไก คือ

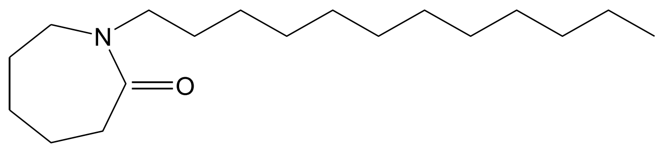
1. Lipid disruption : สารช่วยเพิ่มการซึมผ่านจะเปลี่ยนโครงสร้างของลิพิดในชั้นสตราตัมคอร์เนียม โดยอาจจะแทรกตัวและผสมอยู่กับไขมันที่เป็นของเหลวระหว่างเซลล์ (intercellular lipid) ทำให้ยาสามารถซึมผ่านผิวหนังได้มากขึ้น ตัวอย่างสารเพิ่มการซึมผ่าน เช่น เอโซน, กรดไขมัน, terpenes, แอลกอฮอล์ และ DMSO

2. Protein modification : สารช่วยเพิ่มการซึมผ่านจะเกิดปฏิกิริยากับเคอราติน ซึ่งจะไปเปิดโครงสร้างของโปรตีน ทำให้โครงสร้างของโปรตีนหลวมขึ้น ส่งผลให้การซึมผ่านสูงขึ้น ตัวอย่างสารช่วยเพิ่มการซึมผ่าน เช่น สารลดแรงตึงผิว (ionic surfactant), decyl methyl sulfoxide และ DMSO

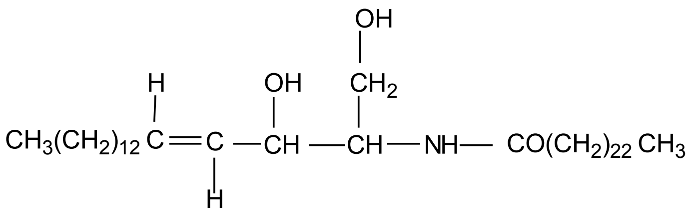
3. Partitioning promotion : ตัวทำละลายหลายตัวสามารถเพิ่มการเกิดการ hydration ซึ่งทำให้ผิวหนังมีความชุ่มชื้นและมีความยืดหยุ่นมากขึ้น หรือทำให้สมบัติในการแบ่งภาคของยามีค่าเพิ่มขึ้น

ในปัจจุบันสารเร่งการซึมผ่านมีหลากหลายกลุ่ม ซึ่งแบ่งตามโครงสร้างทางเคมี ได้ดังนี้

1. น้ำ เป็นตัวช่วยเพิ่มการซึมผ่านที่เป็นธรรมชาติมากที่สุด น้ำจะเพิ่มความชุ่มชื้นแก่ผิวชั้นสตราตัมคอร์เนียม ทำให้เซลล์ในชั้นผิวหนังอยู่กันหลวมมากขึ้น โครงสร้างเกิดการเปิดตัว ส่งผลให้การซึมผ่านเพิ่มขึ้น
2. Alkane เช่น N-decane, N-heptane
3. Amide เช่น Azone, Dimethylacetamide (DMA), Dimethylformamide (DMF)



Azone



Ceramide

รูปที่ 2.6 สูตรโครงสร้างเอโซน และ ceramide

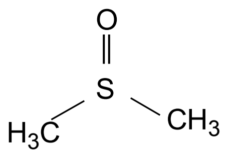
เอโซน เป็นสารเร่งการซึมผ่านที่นิยมใช้กันมากเนื่องจากไม่ทำให้ผิวหนังเกิดการระคายเคือง โดยมีกลไกในการช่วยเพิ่มการซึมผ่านคือ บริเวณวงแหวนของเอโซนเป็นโมเลกุลที่มีขั้วจะแทรกตัวอยู่ระหว่างส่วนหัวของ ceramide (โดยเซราไมด์เป็นไขมันที่เป็นของเหลวระหว่างเซลล์ (intercellular matrix) ซึ่งเป็นไขมันประเภทแอมฟิฟาทิก (amphiphathic lipid) คือเข้ากันได้กับทั้งน้ำและไขมันเหมือนกับฟอสโฟลิพิดจึงมีการจัดเรียงตัวโมเลกุลเป็นสองชั้นซ้อนกัน) ซึ่งจะไปลดความต้านทานการแพร่ผ่านผิวหนัง ทำให้โครงสร้างของไขมันเปลี่ยนจาก rigid structure เป็น liquid structure ทำให้ยาซึมผ่านผิวหนังได้ง่ายขึ้น

4. Alcohol, fatty alcohols และ glycols เช่น เอทานอล โพรพานอล โพรพิลีนไกลคอล (Propylene glycol; PG) กลีเซอรีน (Glycerin)

แอลกอฮอล์ เป็นสารเพิ่มการซึมผ่านที่หาได้ง่าย ราคาถูก ไม่เป็นพิษ แต่จะทำให้ผิวหนังเกิดการระคายเคือง โดยแอลกอฮอล์จะไปทำให้ไขมันที่เป็นของเหลวระหว่างเซลล์ (intercellular matrix) ในชั้นสตราตัมคอร์เนียมมีสภาพเหลวขึ้น (lipid fluidity) เหมือนกับเอโซน

5. Sulfoxides เช่น ไดเมทิวซัลฟอกไซด์ (Dimethylsulfoxides; DMSO), เดซิลเมทิวซัลฟอกไซด์ (decylmethylsulfoxide; DCMS)

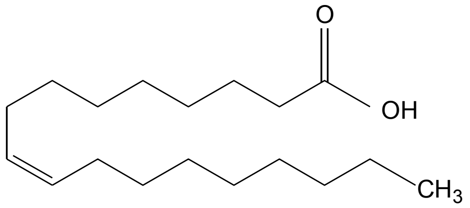
DMSO เร่งการดูดซึมด้วยกลไกที่ทำให้เคอราตินเสียสมบัติธรรมชาติแบบชั่วคราวซึ่งเป็นการเปิดช่องทางให้สารผ่านโครงสร้างเส้นใยเคอราตินง่ายขึ้น อีกหนึ่งกลไกที่ช่วยเพิ่มการซึมผ่านคือ DMSO ไปทำปฏิกิริยากับไขมันที่ชั้นสตราตัมคอร์เนียม ทำให้ลิพิดอยู่ในรูปของเหลวมากขึ้น (fluid-like state) แต่อย่างไรก็ตาม การใช้ของเหลวดังกล่าวจะต้องใช้ที่ความเข้มข้นสูงๆ จึงจะมีประสิทธิภาพในการเพิ่มการซึมผ่าน แต่การใช้ก็ต้องระมัดระวังเพราะมีความเป็นพิษสูง ทำให้ผิวหนังเกิดการระคายเคือง พบว่า DMSO ทำให้ความดันในตาสูงขึ้น



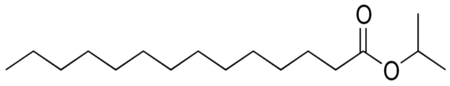
Dimethylsulfoxides; DMSO

รูปที่ 2.7 สูตรโครงสร้าง Dimethylsulfoxides; DMSO

6. Fatty acids และ fatty acid ester ตัวอย่าง fatty acid เช่น กรดโอเลอิก (oleic acid) สำหรับ fatty acid ester เช่น บิวทิวอะซิเทต (Butyl acetate), เอทิวอะซิเทต (ethyl acetate) และ ไอโซโพรพิวไมริสเทต (isopropyl myristate)



Oleic acid



Isopropyl myristate; IPM

รูปที่ 2.8 สูตรโครงสร้าง Oleic acid และ Isopropyl myristate

สารในกลุ่มนี้จะไปทำลายโครงสร้างของลิพิดทำให้ไขมันที่เป็นของเหลวระหว่างเซลล์ (intercellular matrix) ในชั้นสตราตัมคอร์เนียมมีสภาพเหลวขึ้น และจะเพิ่มการแบ่งภาคของยา

7. Essential oils, Terpenes และ terpenoids ตัวอย่างสารในกลุ่มนี้ เช่น menthol limonene และ menthone Terpenes เป็นสารที่ประกอบด้วย essential oils ซึ่งสกัดได้จากส่วนต่างๆ ของพืช มีความเป็นพิษต่ำ ก่อให้เกิดความระคายเคืองน้อย ซึ่งกลไกในการเพิ่มการซึมผ่านของยาคือ ทำลายโครงสร้างของไขมันและเพิ่มการแบ่งภาคของยาจากวัฏภาคน้ำในตำรับยาไปยังผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียม

สารเร่งการซึมผ่านควรมีสมบัติดังนี้

1. ไม่เกิดพิษ ไม่ทำให้แพ้หรือไม่เกิดการระคายเคืองต่อผิวหนัง
2. ออกฤทธิ์เร็ว และสามารถคาดคะเนระยะเวลาที่ออกฤทธิ์ได้
3. เมื่อนำออกจากผิวหนัง ผิวหนังสามารถกลับคืนสู่สภาพเดิมได้ (revesible action)
4. ออกฤทธิ์เฉพาะที่บริเวณผิวหนัง
5. มีความคงตัวทางเคมีและกายภาพ
6. ไม่มีผลต่อของเหลวและอิเล็กโทรไลต์ในร่างกาย
7. เป็นตัวทำละลายที่ดีของยา
8. ใช้ได้กับยาในรูปแบบต่างๆ เช่น ครีม โลชั่น หรือยาน้ำแขวนตะกอน

2.5.2 ระบบการนำส่งยาในรูปแบบอนุภาค (Vesicles & Particles)

ระบบนำส่งยาในรูปแบบคอลลอยด์หรืออนุภาค โดยเฉพาะที่มีขนาดอยู่ในระดับนาโนเมตรได้รับความสนใจในการศึกษาวิจัยอย่างมาก เนื่องจากสามารถบริหารยาได้หลายทาง เช่น ทางการฉีด ทางตา ทางปาก ทางผิวหนัง โดยทั่วไประบบนำส่งยาแบบคอลลอยด์เตรียมได้จากพอลิเมอร์ที่เข้าได้กับร่างกายและสลายตัวในร่างกาย คอเลสเตอรอล ฟอสโฟลิพิด ไขมัน (lipid) และสารลดแรงตึงผิวชนิดไม่มีประจุ เป็นต้น

ลิโพโซม ถูกนำมาใช้ในเครื่องสำอางและทางเภสัชกรรมอย่างกว้างขวาง เนื่องจากไขมันที่เป็นองค์ประกอบของลิโพโซมมีความคล้ายคลึงกับเยื่อหุ้มเซลล์ (ฟอสโฟลิพิด) ลิโพโซมมีอนุภาคขนาดเล็ก มีลักษณะเป็นถุงทรงกลม (vesicle) ที่ประกอบด้วยไขมันชนิดที่มีส่วนที่ชอบน้ำและไม่ชอบน้ำอยู่ในโมเลกุลเดียวกัน โดยภายในถุงทรงกลมจะเป็นส่วนที่ชอบน้ำ ยาที่ละลายได้ดีในน้ำจะถูกเก็บอยู่ในส่วนที่ชอบน้ำของลิโพโซม ส่วนยาที่ละลายในน้ำมันจะถูกเก็บอยู่ในชั้นที่ชอบไขมันของลิโพโซม โดยกลไกในการช่วยเพิ่มการซึมผ่านของลิโพโซม มีดังนี้คือ

1. ยาจะแพร่ออกจากผนังลิโพโซมก่อนแล้วซึมผ่านเข้าสู่ผิวหนัง
2. การซึมผ่านโดยอาศัยกลไกของสารช่วยเพิ่มการซึมผ่าน เป็นการเพิ่มการซึมผ่านของลิโพโซม โดยอาศัยสารช่วยเพิ่มการซึมผ่านชนิดต่างๆ เช่น เอทานอล กลีเซอรีน เป็นต้น
3. ถุงลิโพโซมจะหลอมรวมกับชั้นสตราตัมคอร์เนียม ทำให้สามารถซึมผ่านผิวหนังได้
4. การซึมผ่านผิวหนังของลิโพโซมทั้งอนุภาค เป็นการซึมผ่านโดยถุงลิโพโซมจะเปลี่ยนแปลงรูปร่าง ทำให้สามารถแทรกตัวผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ของผิวหนังได้
5. ถุงลิโพโซมแทรกตัวผ่านรูขุมขนเข้าสู่ผิวหนัง

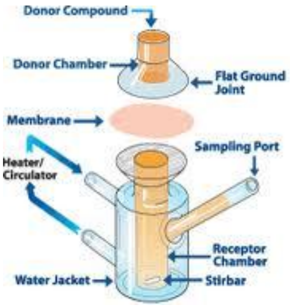
2.6 วิธีการศึกษาการซึมผ่านของยาผ่านผิวหนัง [35-37]

การศึกษาการนำส่งยาผ่านผิวหนังแบ่งได้เป็น 2 วิธี คือ การศึกษาภายในร่างกายสิ่งมีชีวิต (*in vivo* studies) และ การศึกษาภายนอกร่างกายสิ่งมีชีวิต (*in vitro* studies) โดยจะแบ่งย่อยได้เป็น *in vitro* animal skin, *in vivo* animal skin, *in vitro* human skin และ *in vivo* human skin การศึกษาโดยวิธีภายในร่างกายสิ่งมีชีวิตจะมีข้อดีคือ ให้ผลการศึกษาในสภาพความเป็นจริงมากที่สุด แต่ก็มีความยากลำบากในการวัดปริมาณยาในผิวหนังชั้นต่างๆ จึงทำให้การศึกษาการซึมผ่านผิวหนังมนุษย์นั้นทำได้ยาก จึงต้องทำการศึกษากับสัตว์ทดลอง แล้วอนุมานผลจากสัตว์ทดลองไปสู่คน สัตว์ทดลองที่ใช้ในการศึกษาควรจะมีลักษณะและชั้นของผิวหนังที่ใกล้เคียงกับของมนุษย์ ทั้งในเรื่องของความหนาของชั้นสตราตัมคอร์เนียม ต่อมเหงื่อและความหนาแน่น

ของรูขุมขน แต่ผิวหนังของสัตว์ส่วนมากก็มักจะมีความแตกต่างจากของมนุษย์ ส่วนใหญ่สัตว์ที่นำมาใช้ในการทดลองได้แก่ หมู กระต่าย ลิง และหนู เป็นต้น

2.6.1 **การศึกษาภายนอกร่างกายสิ่งมีชีวิต** (*in vitro* studies) [35-37]

การศึกษาภายนอกร่างกายสิ่งมีชีวิต จะใช้อุปกรณ์สำหรับการแพร่ผ่าน (diffusion cell) ซึ่งจะเป็นชนิด static Franz diffusion cell ดังรูปที่ 2.9 ซึ่งจะประกอบด้วยส่วนของตัวให้ (donor compartment), ส่วนของตัวรับ (receptor compartment), ช่องควบคุมอุณหภูมิ (temperature jacket control), ช่องเก็บตัวอย่าง (sampling port), เครื่องกวนผสม (stirrer) และผิวหนัง (skin) โดยชิ้นผิวหนังอาจจะเป็นผิวหนังมนุษย์หรือสัตว์ทดลองคั่นอยู่ระหว่างส่วนของตัวให้กับส่วนของตัวรับ โดยมีหลักการทำงานคือ หลังจากทายาลงบนผิวหนังในส่วนของตัวให้แล้วตัวยาจะถูกปลดปล่อยและดูดซึมผ่านผิวหนังไปยังส่วนของตัวรับ ซึ่งอยู่ในสภาวะที่เมื่อมีการปลดปล่อยยาออกมาสู่ตัวกลางและละลายในตัวกลางแล้วทำให้ความเข้มข้นของยาทั้งหมดที่จะละลายในตัวกลางมีค่าต่ำกว่าค่าความสามารถในการละลายน้ำของยา (sink condition: โดยเลียนแบบหลอดเลือดที่มาหล่อเลี้ยงผิวหนัง โดยของเหลวในส่วนของตัวรับอาจจะเป็น น้ำ น้ำเกลือ หรือบัฟเฟอร์) จากนั้นเก็บตัวอย่างจากส่วนของตัวรับที่เวลาต่างๆ ตามที่กำหนดไว้ แล้วนำไปวิเคราะห์หาปริมาณยา ซึ่งเป็นปริมาณยาที่นำส่งผ่านผิวหนัง (transdermal delivery) และเมื่อสิ้นสุดการทดลองก็สามารถหาปริมาณยาที่นำส่งสู่ผิวหนังได้ โดยเช็ดสูตรยาที่เหลือบนผิวหนังออกแล้วล้างส่วนผิวด้านบนด้วยความระมัดระวัง จากนั้นใช้เทปกาวลอกผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมออก (tape stripping) ประมาณ 20 ครั้ง แล้วนำผิวหนังส่วนที่เหลือไปตัดเป็นชิ้นเล็กๆ แล้วนำแผ่นเทปกาวและชั้นผิวหนังแต่ละชั้นไปวิเคราะห์หาปริมาณยา ซึ่งการวิเคราะห์หาปริมาณยาสามารถทำได้หลายวิธี เช่น high performance liquid chromatography, fluorescent spectrophotometry หรือ ultraviolet-visible spectroscopy เป็นต้น ซึ่งขึ้นกับชนิดของยาที่ต้องการวัด การวัดโดยวิธีนี้ตัวอย่างผิวหนังจะถูกทำลาย (destructive) และสามารถวัดได้เพียงครั้งเดียวต่อ 1 diffusion cell



รูปที่ 2.9 รูป static Franz diffusion cell [38]

ผิวหนัง (skin) ที่ใช้ในการศึกษาการซึมผ่านสามารถแบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ

1. ผิวหนังธรรมชาติ (natural skin membrane)

โดยทั่วไปจะใช้ผิวหนังที่ตัดออกมาจากคนหรือสัตว์ เช่น ผิวหนังคนที่ได้มาจากการผ่าตัดศัลยกรรม ซากศพ หรือสัตว์ เช่น หมู หนู ลิง และกระต่าย เป็นต้น ซึ่งความหนาของผิวหนัง ความหนาแน่นและขนาดของรูขุมขนของคนและสัตว์แต่ละชนิดไม่เท่ากันดังแสดงในตารางที่ 2.3 และ 2.4 [36] ซึ่งโดยปกติแล้วในการทดสอบการซึมผ่านผิวหนังจะใช้ผิวหนังแบบ full thickness skin ซึ่งประกอบด้วยชั้นสตราตัมคอร์เนียม ชั้นหนังกำพร้าที่มีชีวิต และชั้นหนังแท้ ซึ่งจะไม่มีชั้นเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง (subcutaneous fat) และผิวหนังบริเวณท้องจะถูกเลือกใช้ในการศึกษาการซึมผ่านอย่างกว้างขวางเนื่องจากผิวหนังบริเวณนี้มีความบาง และสามารถแยกเนื้อชั้นต่างๆออกได้ง่าย

ในงานวิจัยนี้เลือกใช้ผิวหนังคนช่วงกลางอกเป็นตัวแทนของผิวหนังสำหรับการทดสอบการซึมผ่านของยา เนื่องจากผิวหนังบริเวณนี้มีความบาง (thin skin) ไม่หนามากเกินไปเหมือนผิวหนังบริเวณฝ่ามือ ฝ่าเท้า (thick skin)

<u>ตารางที่ 2.3</u> เปรียบเทียบความหนาของชั้นผิวหนังมนุษย์และสัตว์ทดลอง [36]

Type of skin	Stratum corneum (μm)	Epidermis (μm)	Whole skin (mm)
Human	16.8 ± 0.7	46.9 ± 2.3	2.97 ± 0.28
Pig	26.4 ± 0. 4	65.8 ± 1.8	3.43 ± 0.05
Rat	18.4 ± 0. 5	32.1 ± 1.3	2.09 ± 0.07
Hairless mouse	8.9 ± 0. 4	28.6 ± 0. 9	0.70 ± 0.02
Mouse	5.8 ± 0. 3	12.6 ± 0. 8	0.84 ± 0.02

ตารางที่ 2.4 เปรียบเทียบความหนาแน่นและขนาดของรูขุมขนของมนุษย์และสัตว์ทดลอง [36]

Species	Area of skin	Number of follicles/cm^2	Diameter of follicles (μm)
Human	Abdomen	11 ± 1	97 ± 3
Pig	Back	11 ± 1	177 ± 4
Rat	Back	289 ± 21	25 ± 1
Hairless mouse	Back	658 ± 38	26 ± 1
Mouse	Back	75 ± 6	46 ± 1

2. ผิวหนังเทียม (simulated skin membrane)

ในการนำผิวหนังของคนหรือสัตว์ทดลองมาใช้ในการทดสอบการซึมผ่านของยาจะเกิดความยากลำบาก รวมถึงความหลากหลายของการซึมผ่านของผิวหนัง นักวิจัยจึงได้ประดิษฐ์ผิวหนังเทียมขึ้นมาเพื่อนำมาใช้ทดแทนผิวหนังมนุษย์และสัตว์ทดลอง ผิวหนังเทียมทำมาจากวัสดุหลากหลายชนิด เช่น egg shell membrane, synthetic zeolites, polydimethyl siloxane membrane และ cellulose acetate membrane เป็นต้น

เทคนิคที่สามารถนำมาใช้ในการวิเคราะห์ชิ้นผิวหนังจาก Franz diffusion cell ได้แก่ เทคนิค Infrared spectroscopic imaging, confocal laser scanning microscopy เป็นต้น

2.6.2 การศึกษาภายในร่างกายสิ่งมีชีวิต (*in vivo* studies) [35-37]

วิธีหลักที่ใช้ในการศึกษา ได้แก่ การศึกษาเนื้อเยื่อ การวิเคราะห์ของเหลวและเนื้อเยื่อจากร่างกาย การใช้สารติดตาม และการตอบสนองทางชีวภาพ การศึกษาเนื้อเยื่อ หมายถึง การศึกษาการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อภายหลังจากการทายาลงบนผิวหนัง ซึ่งจะทำให้ทราบได้ว่ายามีการดูดซึมได้จริงหรือไม่ และยังทำให้ทราบเส้นทางในการที่ยาซึมผ่านผิวหนังได้ แต่วิธีนี้ก็มีข้อจำกัด คือ ใช้ได้กับสารที่มีสีหรือทำให้เกิดสีขึ้น แต่ข้อจำกัดนี้สามารถแก้ไขได้โดยการใช้สารบางอย่างติดไปกับยา เช่น สารเรืองแสง สารกัมมันตภาพรังสี เป็นต้น

อีกวิธีหนึ่งที่นิยมนำมาใช้ในการศึกษา คือ การวิเคราะห์หาสารในของเหลวหรือเนื้อเยื่อของร่างกาย ยาที่ซึมผ่านผิวหนังจนถึงเส้นเลือดย่อมจะผ่านกระบวนการเผาผลาญในร่างกาย แต่ในที่สุดก็ต้องมีการขับออกจากร่างกายซึ่งอาจจะอยู่ในรูปเดิม หรือในรูปที่ถูกเมทาโบไลท์โดยผ่าน

ทางปัสสาวะ อุจจาระ และปอด เป็นต้น การวิเคราะห์หายาในปัสสาวะ ถึงแม้ว่าจะไม่ใช่ปริมาณยาทั้งหมดที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายแต่ก็เป็นปริมาณที่สามารถคำนวณกลับเพื่อหาปริมาณที่แท้จริงได้โดยทางอ้อม ยาบางชนิดอาจจะมีสมบัติชอบสะสมอยู่ในเนื้อเยื่อชนิดใดชนิดหนึ่งเป็นพิเศษ ซึ่งก็สามารถวิเคราะห์ได้โดยการตัดชิ้นเนื้อเยื่อนั้นมาบางส่วนเพื่อนำมาศึกษา

สำหรับในด้านการศึกษาการตอบสนองทางชีวภาพ จะอาศัยการให้ยาที่ผิวหนังแล้วสังเกตปฏิกิริยาหรือการตอบสนองที่เกิดขึ้น ซึ่งวิธีนี้จะทำให้ทราบว่ายาสามารถผ่านเข้าผิวหนังได้หรือไม่ ถ้ายาผ่านเข้าไปได้ยาต้องมีปริมาณอย่างน้อยและใช้เวลาเท่าไหร่ปฏิกิริยาจึงจะเกิดขึ้น การตอบสนองที่ใช้ในการสังเกต เช่น การหดตัวของเส้นเลือด การหลั่งไขมัน การหลั่งเหงื่อ การเกิดสีผิว เป็นต้น อย่างเช่นการทดลองหาฤทธิ์ของยา corticosteroid ชนิดทาผิวหนัง มักจะดูจากความสามารถในการหดตัวของเส้นเลือดซึ่งเป็นฤทธิ์ของยา

2.6.3 การวิเคราะห์ข้อมูลการศึกษาการซึมผ่านผิวหนังภายนอกร่างกายสิ่งมีชีวิต (*in vitro* studies) [26, 39-40]

การทดสอบการแพร่ผ่านของยาผ่านผิวหนังโดยใช้ Franz diffusion cell ซึ่งเครื่องมือจะมีอยู่ 2 ส่วนคือส่วนของตัวรับและส่วนของตัวให้ โดยผิวหนังจะแทรกอยู่ตรงกลางระหว่าง 2 เซลล์นี้ จากนั้นเมื่อเวลาผ่านไปก็เก็บตัวอย่างจากส่วนของตัวรับตามเวลาที่กำหนด แล้ววัดปริมาณสารที่เคลื่อนที่ผ่านผิวหนังที่เวลาต่างๆ แล้วนำมาพล็อตกราฟเทียบระหว่างความเข้มข้นสะสม (Q) ต่อเวลาดังรูปที่ 2.10 จะได้กราฟเส้นตรงซึ่งถือว่าระบบมีความคงตัว (steady state) ความชันของเส้นตรงคืออัตราเร็วในการเคลื่อนย้ายของสาร (Permeation flux; J_s) จากกราฟนี้ทำให้สามารถหาค่าสัมประสิทธิ์การซึมผ่าน (Permeation coefficient; P) ได้จากสมการที่ 1 ถึง 3 และถ้าลากเส้นตรงต่อลงมาตัดแกนที่เวลา Q = 0 จะได้ Lag time (ระยะเวลาที่การซึมผ่านเริ่มคงที่)

$$J_s = (\Delta Q / \Delta t)_s / A = P \times C_d = D \times K \times C_d / h \quad (1)$$

$$C_o = K.\, C_d \quad (2)$$

$$D = h^2 / 6L \quad (3)$$

เมื่อ J_s คือ ค่าการซึมผ่านของๆไหล (permeation flux, $\mu g\ cm^{-2}\ h^{-1}$) ที่สภาวะคงตัว(steady state)

$(\Delta Q / \Delta t)_s$ คือ สโลปของค่าการซึมผ่านที่สภาวะคงตัว ($\mu g\ h^{-1}$)

A คือ พื้นที่สำหรับการซึมผ่าน (diffusional surface area, cm^2)

P คือ ค่าสัมประสิทธิ์การซึมผ่าน (permeation coefficient; cm h^{-1})

C_d คือ ความเข้มข้นของยาที่เหลือในเซลล์ตัวให้ (donor compartment, μg ml^{-1})

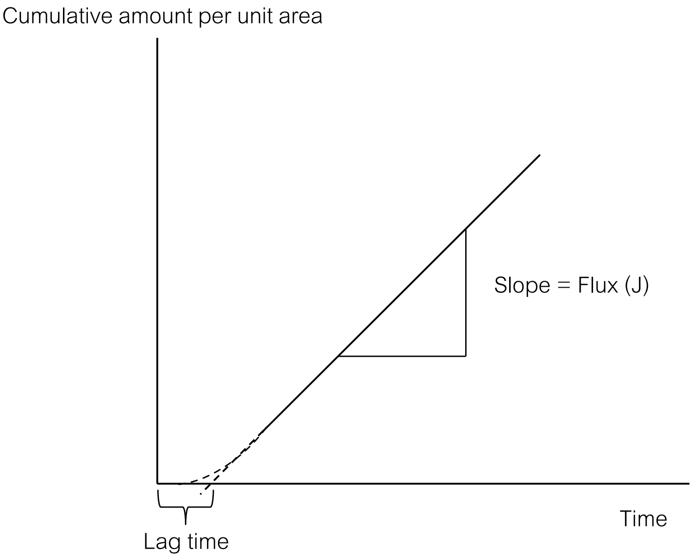
C_o คือ ความเข้มข้นเริ่มต้นของยาในเซลล์ตัวให้ (donor compartment, μg ml^{-1})

D คือ สัมประสิทธิ์การแพร่ (diffusion coefficient, cm^2 h^{-1})

K คือ สัมประสิทธิ์การแบ่งภาคระหว่างตัวนำส่งยาและผิวหนัง (partition coefficient between vehicle and skin)

h คือ ความหนาของผิวหนัง (membrane thickness, cm)

L คือ Lag time (h)



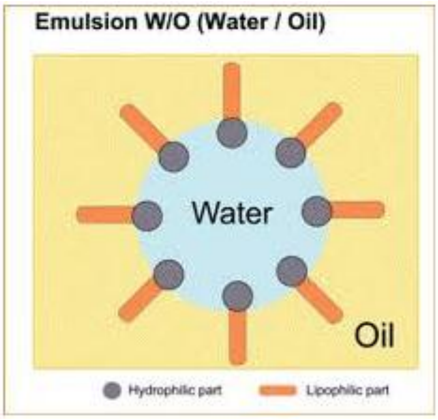
รูปที่ 2.10 แสดงปริมาณยาสะสมที่ซึมผ่านผิวหนังที่เวลาต่างๆ [28]

2.7 **ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับอิมัลชัน** [41, 42]

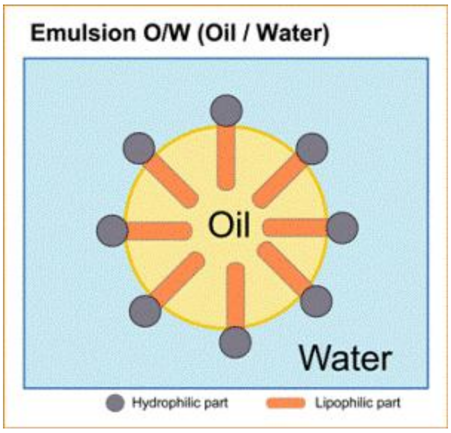
อิมัลชัน หมายถึงระบบของผสมที่ประกอบด้วยของเหลวอย่างน้อยสองชนิดที่ไม่สามารถเข้ากันได้ ไม่มีความเสถียรทางอุณหพลศาสตร์ (thermodynamically unstable) โดยของเหลวชนิดหนึ่งจะกระจายตัวเป็นหยดเล็กๆ อยู่ในของเหลวอีกชนิดหนึ่ง โดยทั่วไปหยดอิมัลชันจะมีขนาดประมาณ 1 ไมครอนขึ้นไป ระบบนี้จะมีเสถียรภาพค่อนข้างน้อย แต่สามารถเติมสารลดแรงตึงผิว (surface active agent, surfactant) หรือผงละเอียดของๆ แข็ง (finely divided solid) บางชนิดเพื่อช่วยเพิ่มความเสถียรให้กับระบบ ของเหลวที่เป็นหยดเล็กๆ นั้น จะเรียกว่า เฟสภายใน

(internal phase, dispersed phase หรือ discontinuous phase) ซึ่งจะกระจายตัวอยู่ในเฟสภายนอก (external phase หรือ continuous phase)

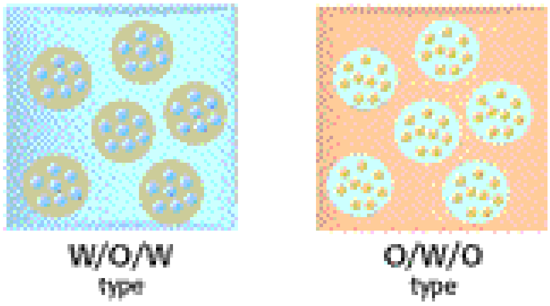
จากการที่มีสองเฟสนี่เอง อิมัลชันจึงแบ่งได้เป็น 2 ประเภทขึ้นอยู่กับว่าองค์ประกอบใดเป็นเฟสภายในหรือเฟสภายนอก ถ้าองค์ประกอบของอิมัลชันประกอบด้วยน้ำกับน้ำมัน ก็จะกล่าวได้ว่าอิมัลชันแบ่งเป็น 3 ชนิดคือ 1. น้ำมันในน้ำ (oil in water, O/W) ซึ่งมีน้ำมันเป็นเฟสภายในและมีน้ำเป็นเฟสภายนอก 2. ชนิดน้ำในน้ำมัน (water in oil, W/O) ซึ่งมีน้ำเป็นเฟสภายใน และมีน้ำมันเป็นเฟสภายนอก และ 3. อิมัลชันเชิงซ้อน (multiple emulsion) เป็นอิมัลชันที่มีเฟสกระจายซ้อนกันอยู่ ซึ่งเป็นของเหลวต่างชนิดกัน เช่น O/W/O หรือ W/O/W โดยอิมัลชันเชิงซ้อนนี้สามารถกลับเป็นอิมัลชันธรรมดาได้ เช่น W/O/W ซึ่งมีน้ำเป็นเฟสต่อเนื่อง แต่เฟสกระจายซึ่งเป็นน้ำมันจะมีหยดเล็กๆของน้ำซ้อนอยู่อีกที เมื่อกลับเป็นอิมัลชันธรรมดา จะกลายเป็น O/W ซึ่งประเภทของอิมัลชันนี้ยังสามารถใช้เรียกอิมัลชันที่เฟสภายนอกและเฟสภายในไม่ใช่น้ำกับน้ำมันได้ด้วยเช่นกัน



รูปที่ 2.11 อิมัลชันชนิดน้ำในน้ำมัน (W/O) [43]



รูปที่ 2.12 อิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (O/W) [44]



รูปที่ 2.13 อิมัลชันเชิงซ้อน (W/O/W และ O/W/O) [45]

นอกจากนี้อิมัลชันยังสามารถแบ่งออกได้อีกเป็น 2 ชนิดตามลักษณะภายนอกที่มองเห็น คือ

1. แมโครอิมัลชัน (Macroemulsions) เป็นอิมัลชันที่เฟสภายในมีขนาดใหญ่ (ประมาณ 0.25 – 10 ไมครอน) ซึ่งถ้ามองด้วยตาเปล่าจะเห็นเป็นของผสมขาวขุ่นเหมือนน้ำนม เนื่องจากเกิดความแตกต่างในค่าดัชนีการหักเหของแสงของเฟสทั้งสองและเกิดการกระจายแสง

2. ไมโครอิมัลชัน (Microemulsion) เป็นอิมัลชันที่มีเฟสภายในมีขนาดเล็กมาก (ประมาณ 10 – 75 นาโนเมตร) ซึ่งมีค่าน้อยกว่าหนึ่งในสี่ของความยาวคลื่นแสงที่มองเห็นได้ (Visible light) จึงไม่หักเหหรือกระจายแสง แสงจึงทะลุผ่านได้ เมื่อดูด้วยตาเปล่าจะโปร่งใส (transparent) หรือโปร่งแสง (translucent)

ส่วนประกอบของอิมัลชัน

ส่วนประกอบหลักของอิมัลชันมี 3 ส่วนคือ

1. เฟสน้ำมัน (Oil phase) ได้แก่ น้ำมันต่างๆ เช่น น้ำมันแร่ น้ำมันมะกอก และที่ไม่ใช่น้ำมัน เช่น ไอโซโพรพิว ไมริสเทต (Isopropyl myristate), Octanol และ เฮกเซน (hexane)
2. เฟสน้ำ (Water phase) ได้แก่ น้ำและสารต่างๆ ที่อาจจะเป็นของแข็งหรือของเหลวที่ละลายหรือไม่ละลายในน้ำ
3. ตัวกระทำอิมัลชัน (Emulsifier) ได้แก่ สารลดแรงตึงผิว เช่น Tween, Span

กลไกการเกิดอิมัลชัน

เมื่อนำของเหลวสองชนิดที่ไม่เข้ากันมาผสมกัน ของเหลวจะแยกออกเป็นสองส่วน เนื่องจากเกิดแรงตึงระหว่างผิวขึ้น แต่เมื่อมีการเขย่าอย่างแรงของเหลวทั้งสองจะแตกออกเป็นหยด

เล็กๆ โดยของเหลวที่มีอัตราเร็วการรวมตัว (rate of coalescence) สูงกว่าก็จะเกิดการรวมตัวอย่างรวดเร็ว และเกิดเป็นเฟสภายนอก ส่วนของเหลวที่มีอัตราเร็วในการรวมตัวช้ากว่าก็จะยังคงอยู่เป็นหยดเล็กๆ แทรกตัวอยู่ในเฟสภายนอก ทั้งนี้เมื่อมีการใช้แรงในการเขย่าจะเป็นการเพิ่มพลังงานและเพิ่มพื้นที่ผิวสัมผัสระหว่างของเหลวทั้งสอง จึงทำให้ของเหลวชนิดหนึ่งกระจายตัวเป็นหยดเล็กๆ อยู่ในของเหลวอีกชนิดหนึ่ง แต่เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นเนื่องจากแรงเขย่านี้เป็นเพียงเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นแค่เพียงชั่วคราวเท่านั้น ซึ่งหลักการทางเทอร์โมไดนามิกส์ได้อธิบายไว้ว่า การเขย่าเป็นการเพิ่มพลังงานอิสระพื้นผิว (surface free energy) จึงทำให้ของเหลวเข้ากันได้แบบชั่วคราว ไม่มีเสถียรภาพ เพราะเมื่อหยุดเขย่าหยดของเหลวจะพยายามกลับมารวมตัวกันเป็นหยดที่ใหญ่ขึ้นเพื่อลดพลังงานอิสระที่พื้นผิว ถ้าการรวมเกิดขึ้นมากจะส่งผลให้อิมัลชันแยกชั้นกันเหมือนเดิม

แต่อิมัลชันสามารถรวมตัวกันได้อย่างถาวรหรือมีเสถียรภาพได้โดยการเติมตัวกระทำอิมัลชัน (emulsifier หรือ emulsifying agent) ลงไปก่อนการเขย่า สารลดแรงตึงผิวที่เติมลงในระบบจะไปเรียงตัวที่ผิวหน้าของเฟสภายใน และเกิดเป็นฟิล์มหุ้มรอบหยดเฟสภายใน โดยสารลดแรงตึงผิวนอกจากจะช่วยลดแรงตึงระหว่างผิวแล้วยังไปลดพลังงานอิสระที่พื้นผิว ทำให้ช่วยป้องกันการรวมตัวของหยดเฟสภายในเมื่อเคลื่อนเข้ามาใกล้กัน ซึ่งเครื่องมือเชิงกลที่อาจช่วยเพิ่มความเสถียรของอิมัลชันได้แก่ เครื่องทำให้เป็นเนื้อเดียวกัน (homogenizer) และ เครื่องอัลตราโซนิกชนิดโพรบ (probe sonicator)

ดังนั้น กระบวนการเกิดอิมัลชันจะมีอยู่ 2 ขั้นตอน คือ

1. การทำให้ของเหลวที่เป็นเฟสกระจายแตกตัวเป็นหยดเล็กๆ โดยอาศัยการให้พลังงาน อาจจะเป็นการคนหรือการเขย่า (Mechanical agitation) การสั่นสะเทือนโดยคลื่นเสียง (Ultrasonic vibration) เป็นต้น
2. การทำให้หยดเล็กๆ ที่เป็นเฟสกระจายตัวนั้นคงสภาพอยู่ได้โดยอาศัยตัวกระทำอิมัลชัน

ตัวกระทำอิมัลชัน (emulsifier)

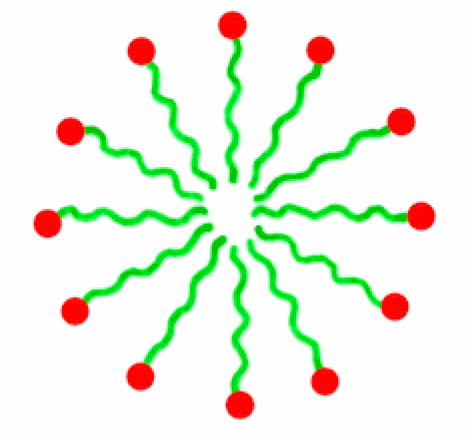
ลักษณะของตัวกระทำอิมัลชันจะแบ่งเป็น 2 ประเภทหลัก คือ

1. ตัวกระทำอิมัลชันที่เป็นของเหลวหรือสารลดแรงตึงผิว

เป็นสารสังเคราะห์ มีทั้งประจุบวก ประจุลบ ไม่มีประจุ หรือมีทั้งประจุบวกและประจุลบ เช่น Tween, Span เป็นต้น และเมื่อใช้สารตึงผิวประเภทนี้เป็นตัวกระทำอิมัลชัน อิมัลชันจะถูก

เรียกว่า อิมัลชันแบบธรรมดา (Classical emulsion) การเกิดฟิล์มของตัวกระทำอิมัลชัน แสดงดังรูป 2.14

ชนิดของอิมัลชันที่ได้จะเป็นชนิดน้ำมันในน้ำ (O/W) หรือ น้ำในน้ำมัน (W/O) จะขึ้นอยู่กับค่าสมบัติที่ชอบน้ำและชอบน้ำมันในโมเลกุลของสารลดแรงตึงผิว (Hydrophilic-Lipophilic Balance; HLB) ของตัวกระทำอิมัลชัน โดยทั่วไปพบว่าถ้า HLB อยู่ระหว่าง 8 – 18 อิมัลชันจะเป็นชนิดน้ำมันในน้ำ (O/W) และถ้าHLB อยู่ระหว่าง 3 – 6 อิมัลชันจะเป็นชนิดน้ำในน้ำมัน (W/O) เนื่องจากตัวกระทำอิมัลชันที่มีค่า HLB สูงมักจะละลายน้ำได้ดี น้ำจึงเป็นเฟสภายนอกทำให้ได้อิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ



รูปที่ 2.14 อิมัลชันแบบธรรมดา (Classical emulsion)

2. ตัวกระทำอิมัลชันที่เป็นอนุภาคของแข็ง [46-50]

ตัวกระทำอิมัลชันที่เป็นอนุภาคของแข็ง เป็นอนุภาคที่ไม่ละลายน้ำแต่สามารถเปียกน้ำหรือน้ำมันได้ ตัวกระทำอิมัลชันนี้สามารถทำให้อิมัลชันเสถียรได้โดยไปเรียงตัวล้อมรอบหยดเฟสภายในตรงรอยต่อระหว่างสองเฟส อิมัลชันที่ถูกทำให้เสถียรโดยอนุภาคของแข็งจะถูกเรียกว่า พิกเคอริงอิมัลชัน (Pickering emulsion) การเรียงตัวของอนุภาคของแข็งล้อมรอบเฟสภายในแสดงดังรูป 2.15 การดูดซับอนุภาคของแข็งจะเป็นไปตามสมการของยัง (Young) ดังนี้

$$\cos\theta = (\gamma so - \gamma sw)/ \gamma ow$$

เมื่อ θ คือ มุมสัมผัส (contact angle) ระหว่างผงของแข็งกับน้ำ

γso คือ แรงตึงระหว่างผิวของแข็งกับน้ำมัน

γsw คือ แรงตึงระหว่างผิวของแข็งกับน้ำ

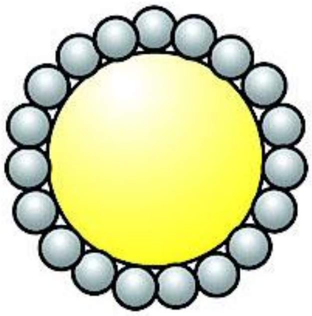
γow คือ แรงตึงระหว่างผิวของน้ำกับน้ำมัน

ถ้าอนุภาคของแข็งเปียกน้ำได้อย่างสมบูรณ์ $\theta = 0$ องศา ทำให้ $Cos\theta = 1$

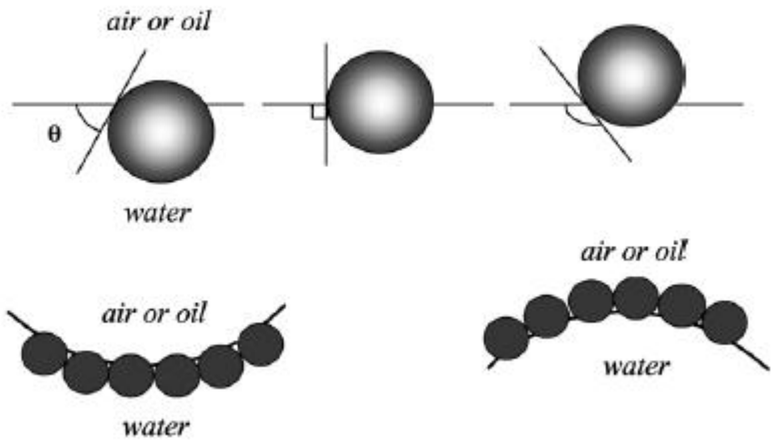
ถ้าอนุภาคของแข็งเปียกน้ำมันได้อย่างสมบูรณ์ $\theta = 180$ องศา ทำให้ $Cos\theta = -1$

ถ้าอนุภาคของแข็งเปียกน้ำและน้ำมันได้เท่าๆกัน $\theta = 90$ องศา ทำให้ $Cos\theta = 0$

ตัวกระทำอิมัลชันควรจะมีค่า $\theta = 90$ องศา เนื่องจากอนุภาคของแข็งจะล้อมรอบหยดเฟสภายในได้แข็งแรงที่สุด ชนิดของอิมัลชันจะเป็นชนิดน้ำมันในน้ำ (O/W) หรือ น้ำในน้ำมัน (W/O) จะขึ้นอยู่กับว่าตัวกระทำอิมัลชันเปียกน้ำหรือน้ำมันได้ดีกว่ากัน ถ้าเปียกน้ำได้ดีกว่า ($\theta < 90$) อิมัลชันที่ได้จะเป็นชนิดน้ำมันในน้ำ (O/W) แต่ถ้าอนุภาคเปียกน้ำมันได้ดีกว่า ($\theta > 90$) อิมัลชันที่ได้จะเป็นชนิดน้ำในน้ำมัน (W/O) ดังแสดงในรูปที่ 2.16



รูปที่ 2.15 อิมัลชันแบบพิกเคอริง (Pickering emulsion)



รูปที่ 2.16 มุมสัมผัส เมื่ออนุภาคของแข็งเปียกน้ำมากกว่าน้ำมัน (ซ้าย) หรืออนุภาคของแข็งเปียกน้ำมันมากกว่าน้ำ (ขวา) หรืออนุภาคเปียกน้ำได้ดีเท่ากับเปียกน้ำมัน (กลาง)

<u>ข้อดีของอิมัลชันแบบพิกเคอริง</u> [51]

1. สามารถเตรียมอิมัลชันให้มีขนาดหยดอนุภาคได้หลายขนาดตั้งแต่ระดับนาโนเมตรถึงไมโครเมตร
2. อิมัลชันที่เตรียมได้มีความแข็งแรง
3. อิมัลชันที่เตรียมได้มีการกระจายขนาดที่แคบ
4. อิมัลชันแบบพิกเคอริงมีความเสถียรมากกว่าอิมัลชันแบบธรรมดา

สมบัติทางกายภาพของอิมัลชัน

1. ขนาดและการกระจายขนาด (size and size distribution)

อิมัลชันส่วนใหญ่ที่มีขนาดหยดอนุภาคเล็กและการกระจายขนาดแคบ จะมีเสถียรภาพมากที่สุด เนื้อเนียน และมีลักษณะหนืด พบว่าชนิดและความเข้มข้นของตัวกระทำอิมัลชัน และวิธีการผลิต เช่นลำดับการผสม และพลังงานที่ใช้ เป็นปัจจัยที่มีผลต่อขนาดของอิมัลชัน

2. ความเข้มข้น (concentration)

นอกจากขนาดและการกระจายของหยดเฟสภายในอิมัลชัน จะมีผลต่อสมบัติทางกายภาพของอิมัลชันแล้ว ปริมาณของหยดเฟสภายในและปริมาณของตัวกระทำอิมัลชันก็มีผลต่อสมบัติของอิมัลชันด้วยเช่นกัน ซึ่งปริมาณหรือความเข้มข้นของเฟสภายในที่สัมพันธ์กับความเสถียรของอิมัลชันจะอยู่ในรูปของปริมาณสัมพัทธ์ของเฟสทั้งสองที่เตรียมเป็นอิมัลชัน ซึ่งจะนิยมใช้เป็น ร้อยละโดยปริมาตร ของเฟสภายใน

3. สมบัติด้านแสง (optical properties)

ขนาดหยดภายในของอิมัลชันมีผลต่อสมบัติด้านแสงของอิมัลชัน ซึ่งจะส่งผลถึงลักษณะภายนอกที่มองเห็น คือ ถ้าหยดเฟสภายในมีขนาดใหญ่จะเห็นอิมัลชันมีลักษณะขุ่นขาว ทึบแสง แต่ถ้าหากหยดเฟสภายในมีขนาดเล็กมากอิมัลชันที่เห็นจะมีลักษณะโปร่งใสหรือโปร่งแสง ทั้งนี้เนื่องจากเฟสภายในและเฟสภายนอกมีค่าดัชนีหักเหเท่ากัน

4. สภาพนำไฟฟ้า (electrical conductivity)

สภาพการนำไฟฟ้าของอิมัลชันแสดงได้จากค่าความต่างศักย์พื้นผิว ความหนาแน่นของประจุที่ผิว การเลือกใช้ชนิดของตัวกระทำอิมัลชันจะมีผลต่อการนำไฟฟ้าของอิมัลชัน ถ้าเลือกใช้ตัวกระทำอิมัลชันที่มีประจุลบ เช่น เลซิติน และพอลิแซ็กคาไรด์ อิมัลชันจะแสดงประจุลบ ถ้าใช้ตัวกระทำอิมัลชันที่ไม่มีประจุ เช่น tween, span อิมัลชันจะแสดงประจุเล็กน้อย แต่ถ้าใช้ตัวกระทำอิมัลชันที่เป็นประจุบวก เช่น โปรตีน จะทำให้อิมัลชันมีประจุบวก สภาพการนำไฟฟ้าของอิมัลชัน

ยังถูกนำมาใช้แยกชนิดของอิมัลชันได้อีกด้วยว่าเป็นชนิดน้ำในน้ำมันหรือ น้ำมันในน้ำ โดยหลักการคือ ถ้าอิมัลชันชนิดใดมีน้ำเป็นเฟสภายนอก (O/W) จะมีสภาพการนำไฟฟ้าสูง ในขณะที่อิมัลชันที่มีน้ำมันเป็นเฟสภายนอก (W/O) จะมีสภาพการนำไฟฟ้าต่ำหรือไม่มีการนำไฟฟ้าเลย

5. ความคงตัว (stability)

ความไม่เสถียรของอิมัลชันอาจจะเกิดขึ้นได้หลายรูปแบบ แต่สามารถแบ่งออกได้เป็น 3 แบบกว้างๆ ได้ดังนี้

5.1 การนอนก้นและการเกิดครีม (sedimentation and creaming)

การเกิดการนอนก้นหรือการเกิดครีมในระบบอิมัลชันเป็นผลเนื่องมาจากความหนาแน่นระหว่างหยดเฟสภายในกับเฟสภายนอก ขนาดและการกระจายขนาด การเกิดการจับกลุ่มกันอย่างแน่น ถ้าชั้นหนาแน่นนั้นลอยตัวอยู่ด้านบนของอิมัลชันจะเรียกว่า การเกิดครีม (creaming) แต่ถ้าชั้นหนาแน่นของเฟสภายในรวมตัวกันอยู่ด้านล่างของอิมัลชันจะเรียกว่า การนอนก้น (sedimentation) โดยการเกิดครีมนั้นเกิดจากการสังเกตเห็นการแยกชั้นของอิมัลชันเป็นสองชั้น แต่อย่างไรก็ตามการเกิดครีมนี้ หยดเฟสภายในยังคงมีฟิล์มของตัวกระทำอิมัลชันอยู่ เมื่อใช้แรงเขย่าก็สามารถกลับคืนสู่สภาพเดิมที่มีเนื้อสม่ำเสมอได้ จึงถือว่าเป็นกระบวนการที่ผันกลับได้ และอาจถือว่าเสถียรภาพของอิมัลชันอยู่ในระดับที่พอยอมรับได้ การป้องกันการเกิดครีม อาจจะทำได้โดยการลดขนาดของหยดภายใน เช่น การใช้ Homogenizer, การเพิ่มเวลาในการทำอิมัลชันด้วยเครื่องอัลตราโซนิกชนิดโพรบ เป็นต้น

5.2 การจับกลุ่ม (flocculation)

การจับกลุ่ม คือการที่หยดเฟสภายในเข้ามาจับกันเป็นกลุ่ม เนื่องจากหยดเฟสภายในที่แยกตัวออกมารวมกัน เกิดแรงดูดกันอย่างอ่อนๆ แต่เมื่อใช้แรงเขย่าเบาๆหยดเฟสภายในที่เกาะกลุ่มกันจะแยกออกจากกันเป็นหยดเดี่ยวๆได้ สามารถผันกลับได้ ซึ่งถือว่าเป็นความคงตัวชนิดไม่ถาวร แต่การผันกลับนี้จะขึ้นอยู่กับความแรงของปฏิกิริยาระหว่างหยดอิมัลชัน ซึ่งจะขึ้นอยู่กับธรรมชาติของตัวกระทำอิมัลชัน สัดส่วนของเฟสภายในและเฟสภายนอก และความเข้มข้นของสารอื่นๆที่ละลายอยู่ในระบบ การป้องกันการจับกลุ่มกันเป็นก้อน (flocculation) ทำได้โดยทำให้ระหว่างชั้นมีแรงผลักสูงพอ โดยใช้ตัวกระทำอิมัลชันที่มีประจุที่ดูดซับได้ดีที่ผิว ทำให้เกิดเป็นฟิล์มที่แข็งแรงที่เรียงตัวใกล้ชิดกันอย่างหนาแน่น หรือถ้าตัวกระทำอิมัลชันไม่มีประจุ ก็ควรจะใช้ความเข้มข้นที่สูงพอที่จะทำให้เกิดฟิล์มหนาหุ้มล้อมรอบหยดเฟสภายใน

5.3 การรวมตัว (coalescence)

เป็นความไม่คงตัวชนิดถาวร เป็นภาวะที่หยดเฟสภายในรวมตัวกันเป็นหยดใหญ่ขึ้นจนแยกออกเป็นชั้นน้ำมันและชั้นน้ำอย่างชัดเจน ทำให้ขนาดและการกระจายขนาดเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม เนื่องจาก เกิดการแตกออกของฟิล์มของเหลวที่หุ้มล้อมรอบเฟสภายใน ซึ่งอาจเกิดจากการเติมสารที่ไม่เข้ากันกับตัวกระทำอิมัลชัน การป้องกันการเกิดการรวมตัว (coalescence) ทำได้โดยเลือกชนิดและปริมาณของอิมัลชันให้เหมาะสม อาจจะมีการใช้ตัวกระทำอิมัลชันร่วมด้วย

2.8 **ระบบปลดปล่อยยา** (controlled release system) [52]

2.8.1 **การควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้หลักการแพร่** (Diffusion controlled release)

แบ่งเป็น 2 ประเภทตามกลไกการปลดปล่อย คือ

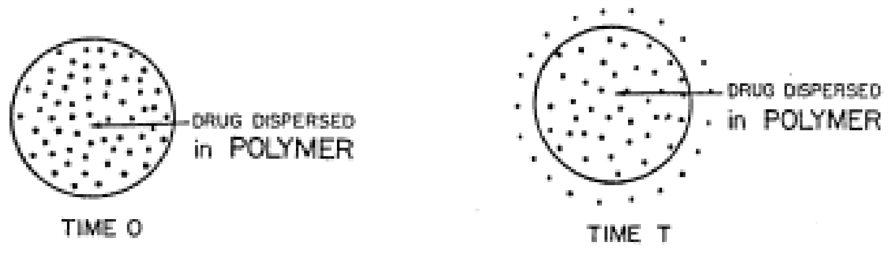
2.8.1.1 การแพร่ผ่านส่วนกักเก็บยา (reservoir) [53]

ระบบนี้ตัวยาจะถูกกักเก็บอยู่ในส่วนกักเก็บยา ยาจะอยู่ในส่วนของแกนกลางซึ่งถูกเคลือบด้วยชั้นของพอลิเมอร์ โดยอัตราการแพร่ผ่านของยาออกจากส่วนกักเก็บยาจะขึ้นอยู่กับสมบัติของยาและพอลิเมอร์ ดังนั้น เพื่อควบคุมการปลดปล่อยยาให้สม่ำเสมอจะต้องควบคุมความหนาของพอลิเมอร์เคลือบให้สม่ำเสมอ ดังรูปที่ 2.17

รูปที่ 2.17 การแพร่ผ่านส่วนกักเก็บยา

2.8.1.2 การแพร่ผ่านมาทริกซ์ (matrix)

ระบบนี้ตัวยาจะแทรกอยู่ในมาทริกซ์ของพอลิเมอร์อย่างสม่ำเสอ และยาจะถูกปลดปล่อยออกมาจากมาทริกซ์ในอัตราที่สม่ำเสมอ โดยยาจะค่อยๆแทรกผ่านโครงสร้างร่างแหของพอลิเมอร์มาทริกซ์ออกมา ดังรูปที่ 2.18



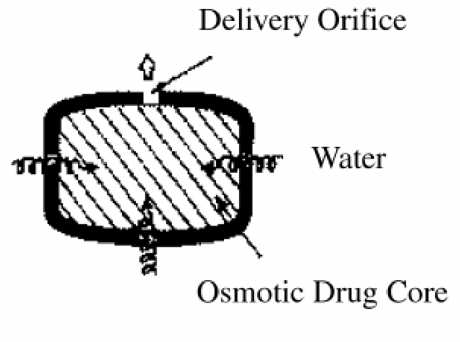
รูปที่ 2.18 การแพร่ของยาผ่านโครงสร้างร่างแหของพอลิเมอร์มาทริกซ์

2.8.2 การควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้ตัวทำละลายเป็นตัวกระตุ้น (solvent activated systems)

แบ่งได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ คือ

2.8.2.1 การกระตุ้นโดยแรงดันออสโมติก (osmotically activated system) [54]

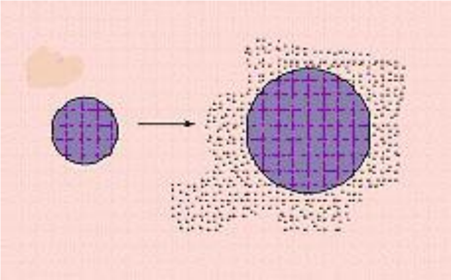
ในระบบนี้ของเหลวจากภายนอกที่มีความเข้มข้นของยาต่ำจะแพร่ผ่านเยื่อเลือกผ่านไปยังบริเวณภายในอุปกรณ์ที่มีความเข้มข้นของยาสูงกว่า ทำให้เกิดแรงดันออสโมติก ยาที่ละลายอยู่ภายในอุปกรณ์จะถูกผลักออกไปภายนอกโดยผ่านรูเล็ก (small orifice) ดังรูปที่ 2.19



รูปที่ 2.19 การกระตุ้นโดยแรงดันออสโมติก [54]

2.8.2.2 การกระตุ้นโดยการบวมตัว (swelling activated system)

ระบบนี้จะประกอบด้วยร่างแหพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำ ยาจะกระจายอย่างสม่ำเสมอในพอลิเมอร์ เมื่อพอลิเมอร์ดูดน้ำจะเกิดการบวมตัว แล้วอนุภาคของยาก็จะแพร่ออกมา ดังรูปที่ 2.20



รูปที่ 2.20 การแพร่ผ่านของยาจากการบวมตัวของพอลิเมอร์ [54]

2.8.3 **การควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้กระบวนการทางเคมี** (chemical controlled systems)

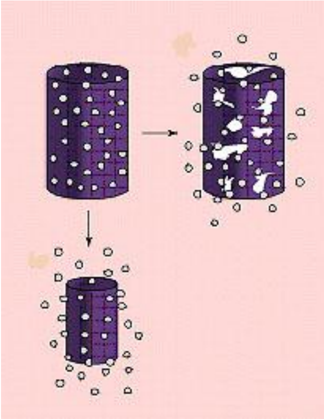
แบ่งได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ คือ

2.8.3.1 การต่อเติมตัวยาลงบนพอลิเมอร์ (pendant-chain system)

เป็นการต่อเติมตัวยาลงบนสายโซ่พอลิเมอร์ เมื่อเข้าไปสู่ร่างกายที่เต็มไปด้วยเอนไซม์และของเหลวในร่างกาย จะเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสย่อยสลายพันธะระหว่างยากับสายโซ่พอลิเมอร์ ยาจึงถูกปลดปล่อยออกมา

2.8.3.2 การปลดปล่อยยาโดยการสลายตัวของพอลิเมอร์ (bioerodible or biodegradable system)

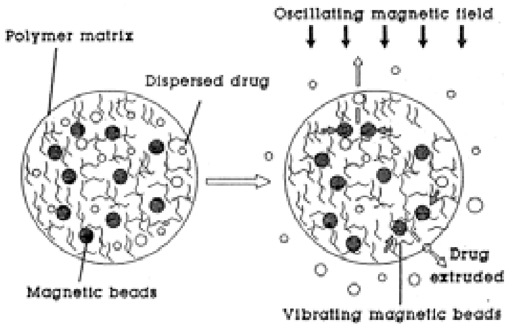
ระบบนี้การปลดปล่อยยาจะถูกควบคุมโดยการที่พอลิเมอร์จะค่อยๆเกิดการสลายตัว ยาที่กระจายอยู่ในเนื้อพอลิเมอร์จะค่อยๆ ถูกปลดปล่อยออกมาจากพอลิเมอร์ และในขณะเดียวกันพอลิเมอร์ก็เกิดการสลายตัว ดังรูปที่ 2.21



รูปที่ 2.21 การปลดปล่อยยาโดยการสลายตัวของพอลิเมอร์แบบการสลายที่ผิวและการสลายของเนื้อพอลิเมอร์

2.8.4 การควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้สนามแม่เหล็กเป็นตัวกระตุ้น (magnetically controlled system)

การควบคุมการปลดปล่อยยาในระบบนี้ได้ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคมะเร็งเฉพาะที่ ซึ่งประกอบด้วย albumin และ magnetic microsphere เนื่องจากสมบัติความเป็นแม่เหล็กจึงทำให้อนุภาคเคลื่อนที่ไปยังบริเวณที่เฉพาะเจาะจงได้ ดังรูปที่ 2.22

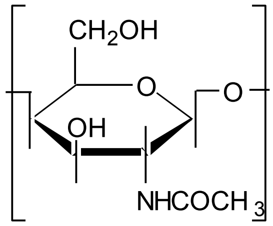


รูปที่ 2.22 การควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้สนามแม่เหล็กเป็นตัวกระตุ้น

2.9 **ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับไคทินและไคโตซาน** [55-58]

ไคทินเป็นสารพอลิแซกคาไรด์ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ธรรมชาติที่มีมากรองจากเซลลูโลส โดยสามารถสกัดได้จากเปลือกของกุ้ง กั้ง ปู แกนปลาหมึก แมงกะพรุน และดาวทะเล นอกจากนี้ยังพบในผนังเซลล์ของเห็ดราและสาหร่ายบางชนิด ไคทินมีชื่อทางเคมีว่า poly [β-(1-4)-2-acetamido-2-deoxy-D-glucopyranose] โดยมีสูตรทั่วไปคือ $(C_8H_{13}NO_5)_n$ สูตรโครงสร้างของไคทินแสดงดังรูปที่ 2.23 ซึ่งเป็นสารโมเลกุลยาวที่ไม่มีประจุ จึงทำให้ไม่สามารถละลายในสารละลายทั่วๆไป แต่สามารถละลายได้ในตัวทำละลายผสม DMAc-LiCl

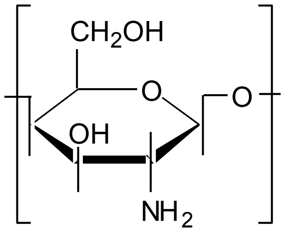
ไคทินมีส่วนที่ชอบน้ำและไม่ชอบน้ำในตัวเอง ($\theta \sim 50$) และไคทินไม่ละลายน้ำ จึงต้องเตรียมไคทินให้อยู่ในรูปของสารแขวนลอยในน้ำ จึงเหมาะที่จะนำมาใช้เป็นตัวทำให้อิมัลชันเสถียร



chitin

รูปที่ 2.23 โครงสร้างทางเคมีของไคทิน

ไคโตซานเป็นอนุพันธ์ของไคทิน สามารถเตรียมได้จากการนำไคทินมาทำปฏิกิริยาดีอะเซทิเลชันด้วยด่างเข้มข้น เป็นการกำจัดหมู่แอซิทิลออกให้เป็นหมู่อะมิโนอิสระที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2 แสดงดังรูปที่ 2.24 กระบวนการนี้ถ้าทำในสภาวะที่รุนแรงเกินไปจะไปทำลาย β-(1-4)-linkage ได้ ทำให้โมเลกุลมีขนาดเล็กลง ดังนั้นไคทินและไคโตซานจึงเป็นโคพอลิเมอร์กัน ไม่สามารถเตรียมไคโตซานอย่างเดียวได้ โดยไคโตซานมีชื่อทางเคมีว่า poly [β-(1-4)-2-amino-2-deoxy-D-glucopyranose] มีสูตรทั่วไปคือ$(C_8H_{11}NO_4)_n$ เป็นพอลิเมอร์สายยาวที่มีประจุบวก เนื่องจากมีหมู่อะมิโน (ในรูป $-NH_3^+$) ไคโตซานละลายได้ดีในกรดอินทรีย์ เช่น กรดแอซิติกที่เจือจาง



chitosan

รูปที่ 2.24 โครงสร้างทางเคมีของไคโตซาน

ประโยชน์ของไคทินและไคโตซาน

ไคทินและไคโตซานเป็นวัสดุชีวภาพ (biomaterial) มีความเข้ากันได้ทางชีวภาพ (biocompatibility) และสามารถย่อยสลายได้ตามธรรมชาติ (biodegradable) ดังนั้นการนำไคทินไคโตซานมาใช้งานกับมนุษย์จึงมีความปลอดภัยและไม่เกิดผลเสียต่อสิ่งแวดล้อม แต่ทั้งนี้ในทางการค้านิยมใช้ไคโตซาน เพราะสามารถผลิตให้มีน้ำหนักโมเลกุลที่แตกต่างกันได้ สามารถแตกตัวเป็นประจุบวกในสภาวะที่เป็นกรดอ่อนและสามารถละลายในตัวทำละลายได้หลากหลายกว่าไคทิน

สำหรับผู้ที่มีอาการแพ้อาหารทะเล เช่น กุ้ง ปู ปลาหมึก หรือแมงกะพรุน เมื่อได้รับไคทินจากการนำส่งยาผ่านผิวหนังจะไม่ทำให้เกิดอาการแพ้ไคทิน เนื่องจากการแพ้อาหารทะเลมีสาเหตุหลักมาจากการแพ้โปรตีนโทรโปไมโอซิน (tropomyosin) [59] ในกล้ามเนื้อกุ้ง[60] และเมื่อไม่นานมานี้เพิ่งได้ค้นพบโปรตีนหลักอีกหนึ่งชนิดที่ทำให้เกิดอาการแพ้อาหารทะเล โดยเฉพาะในเด็กคือโปรตีน myosin light chain (MLC) [61] ดังนั้นเมื่อได้รับยาจากการใช้ไคทินพิกเคอริงอิมัลชันจึงไม่ทำให้ผู้ที่มีอาการแพ้อาหารทะเลแพ้ไคทินที่เป็นตัวนำส่งยาไปสู่ผิวหนัง

2.10 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

นิโรจน์ รัตน์เถลิงศักดิ์ [62] ได้ศึกษาการเตรียมพิกเคอริงอิมัลชันโดยใช้อนุภาคไคทินเป็นตัวทำให้อิมัลชันเสถียร โดยอนุภาคไคทินที่เตรียมได้เมื่อมีปริมาณไคทินร้อยละ 1 2 3 และ 4 มีขนาดอนุภาคประมาณ 360 – 440 นาโนเมตร ซึ่งไคทินที่เตรียมได้มีองศาของการเปียกน้ำ (Contact angle) เท่ากับ 52.05 ± 3.19 ซึ่งถือว่าอนุภาคไคทินมีสมบัติที่ชอบน้ำ (hydrophilic particle) จากนั้นจึงเตรียมอิมัลชันโดยมีอนุภาคไคทินที่กระจายตัวอยู่ในอยู่ในน้ำเป็นเฟสน้ำ และมีเฮกเซนเป็นเฟสน้ำมัน เพื่อศึกษาผลของปริมาณไคทินที่มีต่อการเกิดอิมัลชัน โดยเปลี่ยนอัตราส่วนปริมาณไคทินที่ใช้เป็นร้อยละ 1 2 3 และ 4 โดยคงที่อัตราส่วนระหว่างน้ำมันต่อน้ำเป็น 2:8 พบว่าอิมัลชันที่เตรียมได้มีขนาดหยดอิมัลชันใหญ่ขึ้นเมื่อปริมาณไคทินเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 1 ถึงร้อยละ 4 โดยหยดอิมัลชันมีขนาดประมาณ 420 420 480 และ 580 นาโนเมตร ตามลำดับ และพบว่าเมื่อใช้ไคทินที่มีปริมาณร้อยละ 1 และ 2 อิมัลชันจะมีเฟสน้ำมันเหลือเยอะ ในขณะที่อิมัลชันที่มีปริมาณไคทินร้อยละ 3 และ 4 อิมัลชันจะมีเฟสน้ำมันเหลือน้อยพอๆ กัน ทั้งนี้เนื่องจากเมื่อมีไคทินปริมาณน้อย ไคทินมีไม่พอที่จะห่อหุ้มเฟสน้ำมันได้หมด ดังนั้น จึงเลือกไคทินที่มีปริมาณร้อยละ 3 เพื่อศึกษาถึงดัชนีการเกิดอิมัลชัน เมื่อเปลี่ยนอัตราส่วนน้ำต่อน้ำมันเป็น 2:8, 4:6, 5:5, 6:4 และ 8:2 เมื่อคงที่ปริมาณไคทินที่ร้อยละ 3 พบว่า ดัชนีการเกิดอิมัลชันเพิ่มขึ้นเมื่ออัตราส่วนของน้ำเพิ่มขึ้น (8:2 มีค่าดัชนีการเกิดอิมัลชันสูงสุด ~ 0.95)

Washington และ Evans [63] ได้ศึกษาอัตราการปลดปล่อยยาที่ไม่ละลายในน้ำ (hydrophobic drug) โดยใช้ยาประเภทกรดไขมัน ซึ่งมีมวลโมเลกุลแตกต่างกัน โดยมีพลูโรนิก เอฟ 68 (MW~ 6000) และพลูโรนิก เอฟ 127 (MW~ 12000) เป็นตัวกระทำอิมัลชัน ซึ่งมีมวลโมเลกุลไม่เท่ากัน พบว่ามวลโมเลกุลของยามีผลต่อความเร็วในการปลดปล่อยยา โดยที่มวลโมเลกุลของยามาก ยาจะถูกปลดปล่อยออกมาช้า ขณะที่มวลโมเลกุลของตัวกระทำอิมัลชันก็มีผลต่อความเร็วในการปลดปล่อยยาเช่นกันโดยที่ตัวกระทำอิมัลชันที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำกว่าจะส่งผลให้มีอัตราการปลดปล่อยยาสูงกว่า และพบว่าความหนาของชั้นตัวกระทำอิมัลชันที่ล้อมรอบบนหยดน้ำมันก็ส่งผลต่อความเร็วในการปลดปล่อยยาด้วยเช่นกัน ซึ่งความหนานี้จะทำหน้าที่เป็นตัวขัดขวางการปลดปล่อยยา โดยที่ความหนามากกว่าจะขัดขวางการปลดปล่อยยาสูงกว่า ดังนั้นความหนาของตัวกระทำอิมัลชันจะให้ผลสอดคล้องกับมวลโมเลกุลของตัวกระทำอิมัลชัน

Prestidge และ Simovic [64] ได้ศึกษาการเคลือบหยดอิมัลชันของหยดพอลิไดเมทิวซิลลอกเซน (polydimethylsiloxane; PDMS) ด้วยอนุภาคซิลิกาขนาดนาโนที่ดัดแปรพื้นผิวให้มีส่วนชอบน้ำและไม่ชอบน้ำ ด้วยกระบวนการเฮตเทอร์โรโคเอกูเลชัน (heterocoagulation process)

ภายใต้ภาวะความเข้มข้นของเกลือที่แตกต่างกัน เพื่อศึกษาการปลดปล่อยยา พบว่า ซิลิกาที่ชอบน้ำ(hydrophilic silica) สามารถปกคลุมพื้นผิวของหยด PDMS ในปริมาณที่ต่ำกว่าซิลิกาที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic silica) นอกจากนี้ หยด PDMS ที่ปกคลุมด้วยซิลิกาที่ชอบน้ำจะมีการปกคลุมแบบ Langmurian isotherm คือ จะมีการปกคลุมแบบชั้นเดียว(monolayer) ส่วนหยด PDMS ที่ปกคลุมด้วยซิลิกาที่ไม่ชอบน้ำ จะมีการปกคลุมที่ผิวของหยด PDMS มากขึ้นเป็นหลายชั้น (multilayer) และเมื่อปรับเปลี่ยนความเข้มข้นของเกลือโดยการเติมโซเดียมคลอไรด์ที่ความเข้มข้นแตกต่างกัน พบว่า เมื่อความเข้มข้นของเกลือสูงขึ้น ส่งผลให้ซิลิกาเรียงตัวได้หนาแน่นขึ้น ซึ่งทำให้ขัดขวางการปลดปล่อยยา ชี้ให้เห็นว่า สมบัติของอนุภาคที่ปกคลุมบนชั้นของหยดน้ำมันมีความสัมพันธ์กับพฤติกรรมการปลดปล่อยยา ซึ่งถูกควบคุมด้วยความชอบน้ำหรือไม่ชอบน้ำของอนุภาคซิลิกาและความหนาของอนุภาคซิลิกาที่เคลือบบนหยด PDMS ที่ห่อหุ้มยาไว้ภายใน

Zhang และ Bozena [65] ได้ศึกษาการเตรียมไมโครอิมัลชันที่มีผลต่อการซึมผ่านของยาคีโตโปรเฟน ลิโดเคน และคาเฟอีน ผ่านหนังหมู โดยเตรียมไมโครอิมัลชันที่มีปริมาตรน้ำแตกต่างกัน คือ 20% 40% และ 70% (w/o, bi-continuous, o/w ตามลำดับ) โดยอัตราส่วนของน้ำมันต่อตัวกระทำอิมัลชันที่ใช้เท่ากับ 1 ต่อ 9 ซึ่งใช้ไอโซโพรพิวไมริสเทตเป็นเฟสน้ำมัน พบว่า เมื่อสัดส่วนของน้ำเพิ่มขึ้น (70% หรือ o/w) ทำให้การซึมผ่านของยาทั้ง 3 ชนิดมีค่าสูงขึ้นมากกว่าในไมโครอิมัลชันที่มีสัดส่วนของน้ำน้อยกว่า (20% หรือ w/o) เนื่องจาก เมื่อน้ำเยอะทำให้สมบัติทางเทอร์โมไดนามิกของยาเพิ่มขึ้น และเมื่อเติมสารช่วยเพิ่มการซึมผ่าน (Azone และ Bromo-iminosulfurane) ลงไป พบว่า การซึมผ่านมีค่าเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ขณะที่ใช้สัดส่วนของน้ำและน้ำมันเท่ากัน (o/w = 50:50) แต่เปลี่ยนชนิดของน้ำมันเป็นกรดโอเลอิก (Oleic acid) ไมกลีออล 840 (Miglyol 840) และไมกลีออล 812 (Miglyol 812) พบว่า น้ำมันทั้ง 3 ชนิดมีค่าการซึมผ่านของยาผ่านผิวหนังต่ำกว่าเมื่อใช้ไอโซโพรพิวไมริสเทตเป็นเฟสน้ำมัน

Frelichowska และคณะ [66] ได้ศึกษาความแตกต่างในการซึมผ่านของวิตามินเอในหนังหมู โดยนำส่งด้วยระบบอิมัลชันแบบธรรมดาและระบบอิมัลชันแบบพิกเคอริง ซึ่งเตรียมผ่านระบบอิมัลชันรูปแบบน้ำมันในน้ำ ในระบบอิมัลชันแบบธรรมดา จะใช้พอลิซอเบต 85 (polysorbate 85) เป็นตัวกระทำอิมัลชัน ส่วนระบบอิมัลชันแบบพิกเคอริง จะใช้ซิลิกาที่ไม่ชอบน้ำเป็นตัวทำให้เกิดความเสถียรพบว่า อิมัลชันในแบบพิกเคอริง จะมีปริมาณของวิตามินเอดูดซึมอยู่ในชั้นสตราตัมคอร์เนียม (stratum corneum) มากที่สุด ส่วนในระบบอิมัลชันแบบธรรมดาจะมีปริมาณของวิตามินเอดูดซึมอยู่ในชั้นหนังกำพร้าที่มีชีวิต (viable epidermis) มากที่สุด ระบบอิมัลชันแบบพิกเคอริงมีอนุภาคของแข็งเคลือบหยดน้ำมันอยู่ทำให้มีความเสถียรมากกว่าระบบอิมัลชันธรรมดา

และแทรกซึมผ่านชั้นสตราตัมคอร์เนียมได้ ส่วนอิมัลชันธรรมดาจะแตกตัวได้ง่ายเมื่อสัมผัสกับผิวชั้นนอก แต่เนื่องจากพอลิซอเบต 85 ทำหน้าที่เป็นตัวเพิ่มการซึมผ่าน (penetration enhancer) ซึ่งมีความยืดหยุ่นสูงกว่าอนุภาคซิลิกา ทำให้ถึงแม้ระบบอิมัลชันแบบธรรมดาจะแตกตัวที่ผิวหนัง (skin surface) ก็ตาม ตัวพอลิซอเบต 85 ทำหน้าที่นำพาหยดน้ำมันไปในชั้นที่ลึกกว่าเมื่อเทียบกับระบบอิมัลชันแบบพิกเคอริง

Suh และ Jun [40] ได้ศึกษาผลของตัวเพิ่มการซึมผ่านของยานาพรอกเซนผ่านหนังงู โดยเตรียมยาในรูปแบบของเจลพลูโรนิกที่ประกอบด้วยยานาพรอกเซนร้อยละ 1 และศึกษาอิทธิพลของตัวเพิ่มการซึมผ่านของยานาพรอกเซน 4 ชนิด (เอโซน กรดโอเลอิก เมนทอล และไอโซโพรพิวไมริสเทต) โดยการทาตัวเพิ่มการซึมผ่านที่ผิว (pretreat) ก่อนที่จะนำเจลทาบนผิวหนัง โดยตัวเพิ่มการซึมผ่านจะละลายในตัวทำละลายที่แตกต่างกัน พบว่า ไอโซโพรพิวไมริสเทต ที่ละลายในไดเมทิวฟอร์มาไมด์ มีค่าสัมประสิทธิการซึมผ่านของยาสูงที่สุด (P = 3.57×10^{-3} cm h^{-1}) และเมื่อศึกษาผลของตัวทำละลายคือ ไดเมทิวฟอร์มาไมด์เพียงอย่างเดียว พบว่า ตัวทำละลายไม่ได้มีผลต่อการช่วยซึมผ่านของยามากนัก (P = 0.33×10^{-3} cm h^{-1}) แต่เมื่อศึกษาผลของไอโซโพรพิวไมริสเทตเพียงอย่างเดียว กลับพบว่าทำให้สัมประสิทธ์การซึมผ่านของยามีค่าเท่ากับ 3.48×10^{-3} cm h^{-1} เมื่อเทียบกับตัวควบคุม (P = 0.14×10^{-3} cm h^{-1}) และเมื่อกำจัดลิพิดในชั้นหนังกำพร้าออก พบว่าไอโซโพรพิวไมริสเทตทำให้สัมประสิทธ์การซึมผ่านของยามีค่าใกล้เคียงกับผิวหนังที่ยังไม่ได้กำจัดชั้นลิพิด (P = 3.61×10^{-3} cm h^{-1}) ไอโซโพรพิวไมริสเทตทำหน้าที่ไปทำลายชั้นลิพิดในชั้นหนังกำพร้าซึ่งเป็นตัวกั้นขวางการนำส่งสารสำคัญเข้าสู่ผิวหนัง แต่อย่างไรก็ตาม การวิเคราะห์ผลของตัวเพิ่มการซึมผ่านของยาจะใช้วิธีการผสมตัวเพิ่มการซึมผ่านลงไปในสูตรตำรับยาแทนที่จะใช้วิธีทาตัวเพิ่มการซึมผ่านก่อนที่จะทายาลงไปที่ผิว พบว่า การผสมตัวเพิ่มการซึมผ่านลงไปในสูตรตำรับ จะทำให้สัดส่วนของการซึมผ่านมีค่าต่ำกว่าการทาผิวก่อนล่วงหน้า และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างเจลพลูโรนิกที่มียาอยู่ร้อยละ 1 กับเจลในทางการค้าที่มีตัวยาอยู่ร้อยละ 10 พบว่า เมื่อมีปริมาณยามากกว่าจะมีการซึมผ่านของยาได้สูงกว่า แต่เมื่อผสมไอโซโพรพิวไมริสเทตลงไปในสูตรเจลพลูโรนิกที่มียาอยู่ร้อยละ 1 กลับพบว่า การซึมผ่านของยามีค่าสูงมากกว่าเจลในทางการค้าที่มีปริมาณยามากกว่า ชี้ให้เห็นว่า ไอโซโพรพิวไมริสเทตช่วยทำให้ยาซึมผ่านได้มากขึ้น

2.11 ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับไอโซโพรพิวไมริสเทต (Isopropyl myristate; IPM) [67]

ไอโซโพรพิวไมริสเทตเป็นเอสเทอร์ของไอโซโพรพานอล (isopropanol) กับกรดไมริสติก (myristic acid) มีสูตรทั่วไปคือ $C_{17}H_{34}O_2$ โดยมีสูตรโครงสร้างทางเคมีดังรูปที่ 2.25

ชื่อทางเคมี : Propan-2-yl tetradecanoate

ลักษณะ: ใส ไม่มีสี

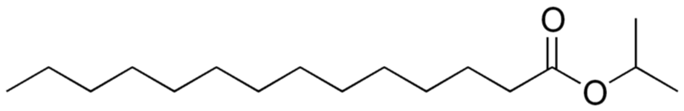
การละลาย : ละลายได้ในแอซิโทน คลอโรฟอร์ม เอทานอล และโทลูอีน เป็นต้น

จุดเดือด : 140 องศาเซลเซียส ที่ 266 ปาสคาล (Pa)(2 mmHg)

ความหนืด : 5-7 mPa.s (5-7 Cp) ที่ 25 องศาเซลเซียส

น้ำหนักโมเลกุล : 270.45 กรัม/โมล

ไอโซโพรพิวไมริสเทตได้มีการนำมาใช้งานในทางด้านเครื่องสำอางและใช้ในสูตรตำรับยาสำหรับทาผิวหนัง ซึ่งเป็นที่ยอมรับว่าไม่เป็นพิษและไม่ก่อให้เกิดการระคายเคือง



รูปที่ 2.25 โครงสร้างของไอโซโพรพิวไมริสเทต

2.12 **ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับยานาพรอกเซน** [68-70]

นาพรอกเซนเป็นยาในกลุ่มยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (a non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID) ซึ่งใช้บรรเทาอาการอักเสบ ปวด ลดไข้ รักษาโรคเรื้อรังที่มีอาการอักเสบตามข้อต่อ และโรคข้อต่อเสื่อม มีสูตรทั่วไปคือ $C_{14}H_{14}O_3$ โดยมีสูตรโครงสร้างทางเคมีดังรูปที่ 2.26

ชื่อทางเคมี : (+)-(S)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl) propanoic acid

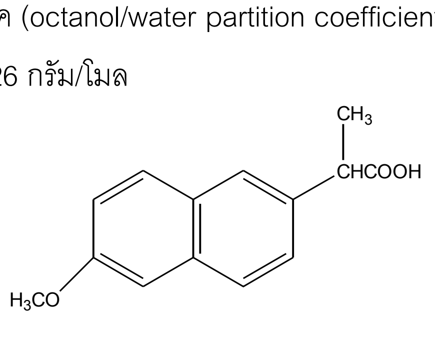
ลักษณะ: เป็นผงของแข็ง สีขาว

การละลาย : ค่าการละลายในน้ำ = 0.0159 มิลลิกรัม/ มิลลิลิตร

: ค่าการละลายใน IPM = 6.6 มิลลิกรัม/ มิลลิลิตร

สัมประสิทธิ์การแบ่งภาค (octanol/water partition coefficient) : 3.18

น้ำหนักโมเลกุล : 230.26 กรัม/โมล



รูปที่ 2.26 โครงสร้างของยานาพรอกเซน

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 วัตถุดิบและสารเคมีที่ใช้ในการทดลอง

3.1.1 ไคทิน (chitin) บริษัท A. N. Lab (Thailand)

3.1.2 นาพรอกเซน (naproxen) บริษัท Sigma-Aldrich (USA)

3.1.3 กรดมีเทนซัลโฟนิก (methanesulfonic acid) บริษัท Sigma-Aldrich (USA)

3.1.4 0.1 โมลาร์ ฟอสเฟตบัฟเฟอร์เซไลน์ (phosphate buffer saline) บริษัท Sigma-Aldrich (USA)

3.1.5 ไอโซโพรพิวไมริสเทต (isopropyl myristate) บริษัท Merck (Germany)

3.1.6 10% ฟอร์มาลีน (formalin) บริษัท Leica (Singapore)

3.1.7 เอทานอล (Ethanol) บริษัท Leica (Singapore)

3.1.8 ไซลีน (xylene) บริษัท Leica (Singapore)

3.1.9 พาราฟิน (paraffin) บริษัท Leica (Singapore)

3.1.10 สีฮีมาโตไซลีน (hematoxylin) บริษัท Leica (Singapore)

3.1.11 สีอีโรซิน (erosin) บริษัท Leica (Singapore)

3.1.12 Optimal cutting temperature compound (OCT) บริษัท Richard-Allan scientitic (USA)

3.1.13 ผิวหนังมนุษย์ ได้รับความอนุเคราะห์จากผิวหนังผู้เสียชีวิตที่เข้ารับการชันสูตร ณ ภาควิชานิติเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน (เลขที่ IRB 165/ 56)

3.2 อุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในการทดลอง

3.2.1 เครื่องอัลตราโซนิกชนิดโพรบ (ultrasonic probe)

3.2.2 อ่างอัลตราโซนิก (ultrasonic bath)

3.2.3 แท่นให้ความร้อน (hot plate)

3.2.4 เซลล์สำหรับการแพร่ผ่าน (Franz diffusion cell)

3.2.5 เครื่องควบคุมอุณหภูมิแบบน้ำวน

3.2.6 เครื่องหมุนเหวี่ยงขนาดเล็ก (microcentrifuge)

3.2.7 อุปกรณ์เครื่องแก้ว

3.2.8 ถุงไดแอลิซิส (dialysis tube) Cellu Sep T_2 MWCO 6,000-8,000

3.2.9 มีดผ่าตัด (scalpel)

3.2.10 เครื่อง Cryostat Microtome ยี่ห้อ Leica รุ่น Jung Frigocut 2800 N (หน่วยฮิสโตวิทยาและเซลล์ชีววิทยา ภาควิชากายวิภาคศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย)

3.2.11 เครื่องซีตาไซเซอร์ (Dynamic Light Scattering : DLS) รุ่น Nanoseries, Malvern Instrument Int. UK. (วิทยาลัยปิโตรเลียมและ ปิโตรเคมี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย)

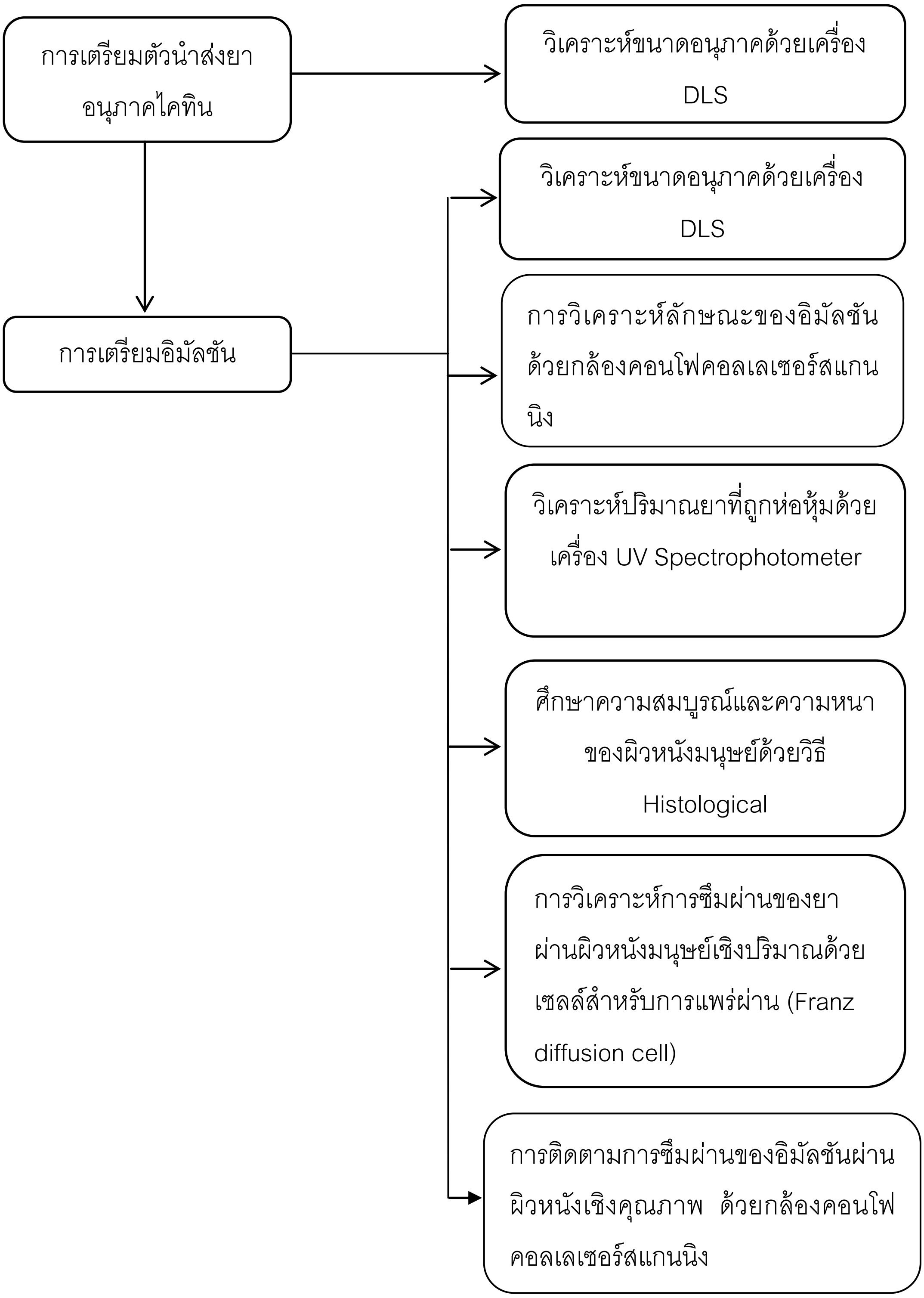
3.2.12 เครื่องอัลตราไวโอเลตสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ (UV Spectrophotometer) ยี่ห้อ analytic jena รุ่น specord s 100 (ภาควิชาวัสดุศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย)

3.2.13 กล้องจุลทรรศน์ชนิดหัวกลับ (Inverted Trinocular Phase Contrast Microscope) ยี่ห้อ Nikon รุ่น Eclipse TS 100 (หน่วยฮิสโตวิทยาและเซลล์ชีววิทยา ภาควิชากายวิภาคศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย)

3.2.14 กล้องคอนโฟคอลเลเซอร์สแกนนิง (Confocal laser scanning microscope) ยี่ห้อ Olympus รุ่น Fluoview FV 1000 (ศูนย์สังเคราะห์ภาพระดับนาโน คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล)

3.3 ขอบเขตการทดลอง

ขอบเขตการทดลองแสดงดังรูปที่ 3.1



รูปที่ 3.1 แผนผังขอบเขตการทดลอง

3.4 วิธีการทดลอง

3.4.1 การเตรียมอนุภาคไคทิน

3.4.1.1 ละลายไคทินด้วยกรดมีเทนซัลโฟนิกตามปริมาณดังตารางที่ 3.1

ตารางที่ 3.1 ปริมาณสารที่ใช้ในการเตรียมตัวนำส่งยาอนุภาคไคทิน

ร้อยละไคทิน (%(w/v))	ปริมาณไคทิน (มิลลิกรัม)	กรดมีเทนซัลโฟนิก (ไมโครลิตร)	น้ำกลั่น (ไมโครลิตร)
1	80	320	7680
3	240	960	7040

3.4.1.2 หยดน้ำลงในสารละลายไคทินด้วยอัตราการหยดเป็น 1 หยดต่อวินาที ที่อุณหภูมิห้องภายใต้การสั่นด้วยอ่างอัลตราโซนิก ดังรูปที่ 3.2

รูปที่ 3.2 อ่างอัลตราโซนิก

3.4.1.3 นำสารแขวนลอยอนุภาคไคทินที่ได้ไปไดแอลิซิสด้วยน้ำเป็นเวลา 2 วัน จนกระทั่ง pH เท่ากับน้ำกลั่น (pH∼5.6) จากนั้น ปรับปริมาตรน้ำทั้งหมดเป็น 8 มิลลิลิตร เพื่อให้ได้ร้อยละของแข็งทั้งหมดของอนุภาคไคทินเป็นร้อยละ 1 และ 3 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร

3.4.2 การเตรียมอิมัลชัน

นำสารแขวนลอยอนุภาคไคทินจำนวน 8 มิลลิลิตร ผสมเฟสน้ำมัน (isopropyl myristate) (ที่มียา naproxen 1-6 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร) จำนวน 2 มิลลิลิตร (O/W = 2:8) ปั่นผสมให้เข้ากัน

ด้วยเครื่องอัลตราโซนิกชนิดโพรบ (probe sonicator) เป็นเวลา 30 นาที โดยการสั่น 30 วินาที พัก 60 วินาทีเพื่อป้องกันความร้อนที่เกิดขึ้น ดังรูปที่ 3.3 โดยอิมัลชันที่ประกอบด้วยยานาพรอกเซน 1-6 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร จะนำไปใช้สำหรับวิเคราะห์ปริมาณยาที่ถูกห่อหุ้ม ในขณะที่อิมัลชันที่ประกอบด้วยยานาพรอกเซน 6 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร จะนำไปใช้สำหรับการทดสอบการแพร่ผ่านของยาผ่านผิวหนัง

รูปที่ 3.3 เครื่องอัลตราโซนิกชนิดโพรบ

3.4.3 การวัดขนาดอนุภาคไคทินและอิมัลชัน

ขนาดของอนุภาคไคทินที่กระจายอยู่ในน้ำและขนาดของหยดอิมัลชันจะวิเคราะห์ด้วยเครื่องซีตาไซเซอร์ โดยตัวอย่างจะถูกเจือจางด้วยน้ำกลั่นในอัตราส่วนของตัวอย่างต่อน้ำกลั่นเท่ากับ 1: 10000 แต่ละตัวอย่างจะเตรียมเป็น 3 ซ้ำ และในการวัดแต่ละครั้งตัวอย่างจะถูกวัด 3 ครั้ง ขนาดของอนุภาคไคทินและขนาดของหยดอิมัลชันสามารถคำนวณได้โดยใช้สมการที่ 1 จากนั้นเขียนกราฟการกระจายขนาดของอนุภาคไคทินและขนาดของหยดอิมัลชัน เครื่องวิเคราะห์ขนาดอนุภาคขนาดนาโนเมตรแสดงดังรูปที่ 3.4

$$d_{32} = \frac{\sum_i n_i d_i^3}{\sum_i n_i d_i^2} \qquad (1)$$

เมื่อ d_{32} คือ ค่าเฉลี่ยขนาดอนุภาค (mean particle size)

n_i คือ ความเข้ม (intensity)

d_i คือ ขนาดอนุภาคเดี่ยว (individual particle size)

รูปที่ 3.4 เครื่องซีตาไซเซอร์

3.4.4 การวิเคราะห์ปริมาณยาที่ถูกห่อหุ้ม

3.4.4.1 การสร้างกราฟเทียบมาตรฐาน (Calibration curve)

นำยานาพรอกเซน (Naproxen) มาละลายใน 0.1 โมลาร์ ฟอสเฟตบัฟเฟอร์เซไลน์ หรือเอทานอล ให้ได้ความเข้มข้นอยู่ในช่วง 4.09×10^{-7} - 1.45×10^{-5} โมลาร์ โดยละลายยานาพรอกเซน 1.6 มิลลิกรัม ในฟอสเฟตบัฟเฟอร์เซไลน์หรือเอทานอล 100 มิลลิลิตร เพื่อให้ได้ความเข้มข้นของยานาพรอกเซนที่ 1.45×10^{-5} โมลาร์ จากนั้นจึงเจือจางความเข้มข้นจากขวดวัดปริมาตรเพื่อให้ได้ความเข้มข้นของยานาพรอกเซนที่ความเข้มข้นต่างๆ จากนั้นจึงนำสารละลายยาไปวัดการดูดกลืนแสงที่ความเข้มข้นต่างๆ โดยใช้ความยาวคลื่นแสงที่ใช้ในการวัดการดูดกลืนแสงอัลตราไวโอเลตของยานาพรอกเซนที่ 229 นาโนเมตร หักลบด้วยตัวทำละลายได้แก่ 0.1 โมลาร์ ฟอสเฟตบัฟเฟอร์เซไลน์ หรือเอทานอล จากนั้นนำค่าการดูดกลืนแสงที่ได้ไปพลอตเส้นกราฟเทียบมาตรฐานกับความเข้มข้นของยา เครื่องอัลตราไวโอเลตสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ที่ใช้ในการวัดแสดงดังรูปที่ 3.5

รูปที่ 3.5 เครื่องอัลตราไวโอเลตสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ รุ่น specord s 100

3.4.4.2 การวิเคราะห์ปริมาณยาที่ถูกกักเก็บภายในอิมัลชัน

นำอิมัลชันที่ประกอบด้วยยานาพรอกเซน 1-6 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ปริมาตร 1 มิลลิลิตร มาหมุนเหวี่ยงด้วยเครื่องหมุนเหวี่ยงขนาดเล็ก (รูปที่ 3.6) ที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส 6,000 รอบต่อนาที เป็นเวลา 20 นาที เพื่อแยกยาที่ถูกห่อหุ้มออกจากยาที่ไม่ถูกห่อหุ้ม นำสารละลายใสที่หมุนเหวี่ยงออกมาได้จำนวน 10 ไมโครลิตร มาเจือจางด้วยเอทานอล 990 ไมโครลิตร จากนั้นนำไปวิเคราะห์ปริมาณยาที่ไม่ถูกห่อหุ้มด้วยเครื่องอัลตราไวโอเลตสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ โดยใช้ความยาวคลื่นแสงในการวัดการดูดกลืนแสงอัลตราไวโอเลตของยานาพรอกเซนที่ 229 นาโนเมตร จากนั้นคำนวณกลับหาปริมาณยาที่ถูกห่อหุ้ม โดยสามารถคำนวณได้จากสมการดังนี้

$$\% \text{ Encapsulation} = 100-[(100\times C_s)/C_0] \text{.............} \quad (2)$$

เมื่อ C_s คือ ความเข้มข้นของยานาพรอกเซนใน subnatant (mole/cm^3)

C_0 คือ ความเข้มข้นทางทฤษฎีของยานาพรอกเซน (loading concentration; mole/ cm^3)

รูปที่ 3.6 เครื่องหมุนเหวี่ยงขนาดเล็ก

3.4.5 การศึกษาความสมบูรณ์และความหนาของผิวหนังมนุษย์ด้วยวิธี Histological (Paraffin embedding technique)

3.4.5.1 Fixation เป็นการหยุดปฏิกิริยาเคมีของสิ่งมีชีวิตหลังจากสิ่งมีชีวิตเสียชีวิตแล้ว เพื่อให้เนื้อเยื่อคงสภาพคล้ายกับในขณะที่ยังมีชีวิตอยู่ได้มากที่สุด โดยแช่ผิวหนังในฟอร์มาลีน ความเข้มข้น 10% เป็นเวลา 24 ชั่วโมง

3.4.5.2 Trimming ตัดแต่งชิ้นเนื้อให้ได้ขนาดประมาณ 0.5 × 1.5 × 0.3 เซนติเมตร ด้วยใบมีดโกน

3.4.5.3 Dehydration ดึงน้ำออกจากเนื้อเยื่อด้วยการจุ่มเนื้อเยื่อลงในเอทานอล โดยการจุ่มต้องเพิ่มความเข้มข้นของเอทานอลขึ้นเรื่อยๆ คือ 70%, 85%, 95% และ 100% เพื่อให้เอทานอลมีเวลานานมากพอที่จะเข้าไปแทนที่น้ำในชิ้นเนื้อและทำให้เนื้อเยื่อแห้งช้าๆ ไม่ยุบแฟบในทันที

3.4.5.4 Clearing เนื่องจากสารที่ใช้ในกระบวนการถัดไปไม่สามารถผสมกับฟอร์มาลีนได้ จึงต้องล้างฟอร์มาลีนที่เหลือออกด้วยไซลีน โดยจุ่มตัวอย่างเนื้อเยื่อลงในไซลีนหลายๆครั้ง เพื่อให้ไซลีนเข้ามาแทนที่ฟอร์มาลีน

3.4.5.5 Embedding และ Blocking โดยนำเนื้อเยื่อใส่ในภาชนะ แล้วเทพาราฟินเหลว (อุณหภูมิ 80 °C) ลงบนตัวอย่างเนื้อเยื่อ โดยภาชนะที่ใช้เป็นแม่แบบสแตนเลส (รูปที่ 3.7 ซ้าย) จากนั้นนำเบ้าพลาสติกขนาดเล็ก (รูปที่ 3.7 ขวา) มาวางทับ แล้วปิดทับด้วยพาราฟินเหลวให้เต็ม เมื่อตัวอย่างเนื้อเยื่อถูกปิดทับด้วยพาราฟินแล้วจึงทำให้พาราฟินแข็งตัว โดยทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องประมาณ 30 นาที จากนั้นแคะออกจากภาชนะก่อนที่จะนำไปตัดให้บางตามความต้องการ

3.4.5.6 Sectioning เป็นการตัดชิ้นตัวอย่างตามแนวแกน Z ให้เป็นแผ่นเนื้อเยื่อความหนาประมาณ 4-7 ไมโครเมตร ด้วยเครื่อง Microtome (รูปที่ 3.8) จากนั้นนำเนื้อเยื่อบางมาลอยบนผิวน้ำที่อุณหภูมิประมาณ 40 องศาเซลเซียส เพื่อให้รอยย่นบนเนื้อเยื่อหายไป จากนั้นจึงนำเอาแผ่นสไลด์มาช้อนให้เนื้อเยื่อติดอยู่บนแผ่นสไลด์

รูปที่ 3.7 ภาชนะสำหรับการทำ Blocking

รูปที่ 3.8 เครื่อง Cryostat Microtome ยี่ห้อ Leica รุ่น Jung Frigocut 2800 N

3.4.5.7 Staining และ Mounting เป็นการย้อมสีเนื้อเยื่อและปิดทับด้วยกระจกปิดสไลด์ โดยสีย้อมที่ใช้คือ hematoxylin และ erosin (H&E) โดย hematoxylin จะทำปฏิกิริยากับโครมาติน ergoplasm และสารคัดหลั่งบางชนิด ทำให้เห็นเป็นสีม่วง ส่วน erosin จะทำปฏิกิริยากับไซโตพลาสซึม และสารระหว่างเซลล์ทำให้เห็นเป็นสีแดง ชมพูหรือแสด เนื่องจากการตัดเนื้อเยื่อให้เป็นแผ่นบาง ๆ ใช้พาราฟิน ส่วนการย้อมใช้สีย้อมที่เป็นสารละลายน้ำ ดังนั้นก่อนย้อมจึงต้องกำจัดพาราฟินออกก่อนแล้วเติมน้ำเข้าไปใหม่ (rehydration) โดยการจุ่มสไลด์ที่มีตัวอย่างเนื้อเยื่อลงในไซลีน แล้วนำไปจุ่มในเอทานอล 95%, 80%, 70% และน้ำ ตามลำดับ จากนั้นจึงนำไปย้อมด้วยสี hematoxylin และ erosin (H&E) จากนั้นปิดตัวอย่างด้วยกระจกปิดสไลด์ (coverslip) เพื่อป้องกันตัวอย่างเนื้อเยื่อถูกขีดข่วนหรือสกปรก

3.4.5.8 นำตัวอย่างไปตรวจวิเคราะห์ด้วยกล้องจุลทรรศน์ชนิดหัวกลับ (รูปที่ 3.9) โดยใช้กำลังขยายเลนส์วัตถุ 40x เลนส์ตา 10x

รูปที่ 3.9 กล้องจุลทรรศน์ชนิดหัวกลับ ยี่ห้อ Nikon รุ่น Eclipse TS 100

3.4.6 การวิเคราะห์การซึมผ่านของยาผ่านผิวหนังมนุษย์เชิงปริมาณ

3.4.6.1 การควบคุมการปลดปล่อยยาผ่านผิวหนัง

3.4.6.1.1 การเตรียมผิวหนัง

ตัดผิวหนังให้มีขนาด 1×1 นิ้ว จากนั้นแช่ใน 10% ฟอร์มาลีน เป็นเวลา 24 ชั่วโมง เพื่อให้เซลล์คงสภาพ หลังจากนั้นแช่แข็งที่อุณหภูมิ -50 องศาเซลเซียส จนกว่าจะนำไปทดสอบ ตัวอย่างผิวหนังที่เตรียมแสดงดังรูป 3.10

รูปที่ 3.10 ตัวอย่างผิวหนังหนังมนุษย์

3.4.6.1.2 เตรียมชุดอุปกรณ์สำหรับเก็บตัวอย่างการซึมผ่านโดยนำผิวหนังไปวางตรงกลางระหว่างส่วนของตัวให้ (donor) และ ตัวรับ (receptor) ของเซลล์สำหรับการแพร่ผ่าน (Franz diffusion cell) ดังรูปที่ 3.11 เติมสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์เซไลน์ (pH 7.4) ในเซลล์ของตัวรับ (receptor) และเติมตัวอย่างอิมัลชันลงไปในส่วนของตัวให้ (donor) 1 มิลลิลิตร และควบคุมอุณหภูมิที่ 37 องศาเซลเซียส และเก็บตัวอย่างของสารละลายจากเซลล์ของตัวรับ (800 ไมโครลิตร) ตามเวลาที่กำหนดไว้ เป็นเวลา 24 ชั่วโมง โดยเก็บตัวอย่างทุก ๆ 15 นาทีใน 2 ชั่วโมงแรก เก็บตัวอย่างทุก ๆ 30 นาทีใน 3 ชั่วโมงถัดมา เก็บตัวอย่างทุก ๆ 1 ชั่วโมงใน 4 ชั่วโมงถัดมา เก็บตัวอย่างทุก ๆ 2 ชั่วโมงใน 12 ชั่วโมงถัดมา และเก็บตัวอย่างครั้งสุดท้ายใน 3 ชั่วโมงถัดมาจนกระทั่งครบ 24 ชั่วโมง และแทนที่ด้วยสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์เซไลน์ใหม่ในปริมาตรเท่ากับที่เก็บตัวอย่าง นำสารละลายตัวอย่างที่เก็บไปวิเคราะห์ปริมาณยาโดยไม่ต้องเจือจาง ด้วยเครื่องอัลตราไวโอเลตสเปกโทรโฟโตมิเตอร์และคำนวณปริมาณยาสะสมดังสมการที่ 3 ดังนี้

$$Q = (C_t \cdot V)/A \text{.................} \quad (3)$$

เมื่อ Q คือ ความเข้มข้นสะสม (mole/cm^2)

C_t คือ ความเข้มข้นของยาที่ถูกปล่อยออกมาสู่สารละลายตัวกลาง ณ เวลา t (mole/cm^3)

V คือ ปริมาตรของสารละลายตัวกลางในส่วนของตัวรับ (receiver compartment, 12 cm^3)

A คือ พื้นที่สำหรับการซึมผ่าน (1.77 cm^2)

การคำนวณความเข้มข้นสะสม ณ เวลา t สามารถคำนวณได้ดังสมการที่ 4

$$C_tV_t = C_{tm}V_{tm} + C_{tmb}V_{wt} \text{............} \quad (4)$$

เมื่อ C_t คือ ความเข้มข้นของยาที่ถูกปล่อยออกมาสู่สารละลายตัวกลาง ณ เวลา t (mole/cm^3)

V_t คือ ปริมาตรของสารละลายตัวกลางในส่วนของตัวรับ (receiver compartment, 12 cm^3)

C_{tm} คือ ความเข้มข้นของยาที่ถูกปล่อยออกมาสู่สารละลายตัวกลาง ณ เวลา t ที่วัดได้จาก UV (mole/cm^3)

V_{tm} คือ ปริมาตรของสารละลายตัวกลางในส่วนของตัวรับ (receiver compartment, 12 cm^3)

C_{tmb}คือ ความเข้มข้นของยาที่ถูกปล่อยออกมาสู่สารละลายตัวกลางก่อนเวลา t ที่วัดได้จาก UV (mole/cm^3)

V_{wt} คือ ปริมาตรของสารละลายตัวกลางในส่วนของตัวรับที่ถูกเก็บมาวัด (800 ไมโครลิตร)

หลังจากทำการทดลองครบ 24 ชั่วโมง นำตัวอย่างผิวหนังออกจากเซลล์สำหรับการแพร่ผ่าน แล้วล้างด้วยสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์เซไลน์ (pH 7.4) 5 มิลลิลิตร จากนั้นแยกชั้นสตราตัมคอร์เนียม (stratum corneum) โดยใช้วิธีลอกด้วยเทป (skin stripping) จำนวน 20 ชั้น แล้วสกัดยาแต่ละชั้นออกด้วยเอทานอล 1 มิลลิลิตร จากนั้นจึงหั่นผิวหนังชั้นหนังกำพร้า (epidermis) และชั้นหนังแท้ (dermis) ให้เป็นชิ้นเล็กๆ ด้วยมีดผ่าตัด แล้วนำไปสกัดยานาพรอกเซนออกด้วยเอทานอล 2 มิลลิลิตร ภายใต้คลื่นเสียง (เครื่องอัลตราโซนิค) เป็นเวลา 20 นาที เพื่อ

การสกัดที่สมบูรณ์ และวิเคราะห์หาปริมาณยาโดยเจือจางสารละลายต่อเอทานอลเท่ากับ 30 : 870 ไมโครลิตร และคำนวณความสามารถในการซึมผ่านดังสมการต่อไปนี้

$$\% TE = [((C_t \cdot V_t)/ (C_0 \cdot V_0)) \times 100] /A \text{.................} (5)$$

เมื่อ % TE คือ ความสามารถในการซึมผ่าน (cm^{-2})

C_t คือ ความเข้มข้นของยาที่ถูกปล่อยออกมาสู่สารละลายตัวกลาง ณ เวลา t ($mole/cm^3$)

V คือ ปริมาตรของสารละลายตัวกลางในส่วนของตัวรับ (receiver compartment, 12 cm^3)

C_0 คือ ความเข้มข้นทางทฤษฎีของยานาพรอกเซน (loading concentration; 5.2×10^{-3} $mole/ cm^3$)

V_0 คือ ปริมาตรของอิมัลชันที่เติมลงไปในส่วนของตัวรับ (donor compartment, 1 cm^3)

A คือ พื้นที่สำหรับการซึมผ่าน (1.77 cm^2)

รูปที่ 3.11 เซลล์สำหรับการแพร่ผ่าน

3.4.6.2 **เภสัชจลนศาสตร์ของรูปแบบการปลดปล่อยยา**

การทดสอบการแพร่ผ่านของยาผ่านผิวหนังโดยใช้ Franz diffusion cell ซึ่งเครื่องมือจะมีอยู่ 2 ส่วนคือส่วนของตัวรับและส่วนของตัวให้ โดยผิวหนังจะแทรกอยู่ตรงกลางระหว่าง 2 เซลล์นี้ จากนั้นเมื่อเวลาผ่านไปเก็บตัวอย่างจากส่วนของตัวรับตามเวลาที่กำหนด แล้ววัดปริมาณสารที่เคลื่อนที่ผ่านผิวหนังที่เวลาต่างๆ แล้วนำมาพล็อตกราฟเทียบระหว่างความเข้มข้นสะสม (Q) ต่อเวลาดังรูปที่ 2.10 จะได้กราฟเส้นตรงซึ่งถือว่าระบบมีความคงตัว (steady state) ความชันของเส้นตรงคืออัตราเร็วในการเคลื่อนย้ายของสาร (Permeation flux; J_s) จากกราฟนี้ทำให้สามารถหา

ค่าสัมประสิทธิ์การซึมผ่าน (Permeation coefficient; P) ได้จากสมการที่ 6 ถึง 8 และถ้าลากเส้นตรงต่อลงมาตัดแกนที่เวลา Q = 0 จะได้ Lag time (ระยะเวลาที่การซึมผ่านเริ่มคงที่)

$$J_s = (\Delta Q / \Delta t)_s / A = P \times C_d = D \times K \times C_d / h \qquad (6)$$

$$C_o = K.\ C_d \qquad (7)$$

$$D = h^2 / 6L \qquad (8)$$

เมื่อ J_s คือ ค่าการซึมผ่านของๆไหล (permeation flux, $\mu g\ cm^{-2}\ h^{-1}$) ที่สภาวะคงตัว(steady state)

A คือ พื้นที่สำหรับการซึมผ่าน (diffusional surface area, cm^2)

$(\Delta Q / \Delta t)_s$ คือ ความชันของค่าการซึมผ่านที่สภาวะคงตัว ($\mu g\ h^{-1}$)

C_d คือ ความเข้มข้นของยาที่เหลือในเซลล์ตัวให้ (donor compartment, $\mu g\ ml^{-1}$)

C_o คือ ความเข้มข้นเริ่มต้นของยาในเซลล์ตัวให้ (donor compartment, $\mu g\ ml^{-1}$)

D คือ ค่าสัมประสิทธิ์การแพร่ (diffusion coefficient, $cm^2\ h^{-1}$)

K คือ สัมประสิทธิ์การแบ่งภาค (partition coefficient) ของตัวถูกละลายระหว่างเมมเบรนและสารละลาย

L คือ ระยะเวลาที่การซึมผ่านเริ่มคงที่ (lag time, h)

3.4.7 การติดตามการซึมผ่านของอิมัลชันผ่านผิวหนังเชิงคุณภาพ

3.4.7.1 การติดฉลากอนุภาคไคทินด้วย Fluorescein isothiocyanate (FITC)

3.4.7.1.1 นำ Fluorescein isothiocyanate (FITC) ปริมาณ 1 มิลลิกรัม (2×10^{-3} เท่าโมลของไคทิน) เติมลงในอนุภาคไคทินที่เตรียมได้ (240 มิลลิกรัม) โดยปั่นทิ้งไว้ที่อุณหภูมิ 0-5 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 3-4 ชั่วโมง จากนั้นปั่นที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง ในที่มืด

3.4.7.1.2 นำไคทินที่ติดสีไปไดแอลิซิสด้วยน้ำกลั่นเป็นเวลา 4 วัน เพื่อกำจัด FITC ที่ไม่ทำปฏิกิริยา จากนั้น ปรับปริมาตรน้ำทั้งหมดเป็น 24 มิลลิลิตรและ 8 มิลลิลิตร เพื่อให้ได้ร้อยละของแข็งทั้งหมดของอนุภาคไคทินเป็นร้อยละ 1 และร้อยละ 3 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร ตามลำดับ

3.4.7.1.3 นำสารแขวนลอยไคทินที่ติดฉลากสี FITC ปริมาตร 8 มิลลิลิตรและไอโซโพรพิวไมริสเทตปริมาตร 2 มิลลิลิตร โดยมียาละลายอยู่ 6 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ไปเตรียมอิมัลชันตามวิธี

ดังกล่าวข้างต้น นำอิมัลชันที่เตรียมได้เจือจางด้วยน้ำกลั่น 1/200 เท่า โดยใช้อิมัลชัน 5 ไมโครลิตร จากนั้นปรับปริมาตรให้ได้ปริมาตรสุดท้ายเป็น 1 มิลลิลิตร นำมาหยดลงบนแผ่นสไลด์ แล้วปิดทับด้วยกระจกปิดสไลด์ จากนั้นศึกษาการเรียงตัวของอนุภาคไคทินในอิมัลชันด้วยกล้องคอนโฟคอลเลเซอร์สแกนนิง กำลังขยาย 60 เท่า ซึ่ง ณ กำลังขยายนี้ต้องใช้น้ำมัน (immersion oil type F for fluoresceine/ ordinay microscopy) แทนที่น้ำ เพื่อลดแสงสะท้อนของน้ำ

3.4.7.1.4 นำอิมัลชันที่เตรียมจากอนุภาคไคทินที่ติดฉลาก FITC ไปติดตามการแพร่ผ่านของอิมัลชันผ่านผิวหนังด้วยกล้องคอนโฟคอลเลเซอร์สแกนนิง

3.4.7.2 การติดตามการแพร่ผ่านของอิมัลชันผ่านผิวหนังด้วยกล้องคอนโฟคอลเลเซอร์สแกนนิง

3.4.7.2.1 นำสารแขวนลอยอนุภาคไคทินที่ติดฉลากสี FITC ความเข้มข้นของอนุภาคไคทินร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก ปริมาตร 8 มิลลิลิตร ไอโซโพรพิวไมริสเทต ปริมาตร 2 มิลลิลิตร ที่ละลายยานาพรอกเซนที่ความเข้มข้น 6 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร มาเตรียมอิมัลชันด้วยวิธีดังกล่าวข้างต้น จากนั้นนำอิมัลชัน 1 มิลลิลิตรมาทดสอบการแพร่ผ่านผิวหนังด้วยเซลล์สำหรับการแพร่ผ่านเป็นเวลา 24 ชั่วโมง นำตัวอย่างผิวหนังออกจากเซลล์สำหรับการแพร่ผ่าน แล้วล้างด้วยสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์เซไลน์ (pH 7.4) 5 มิลลิลิตร

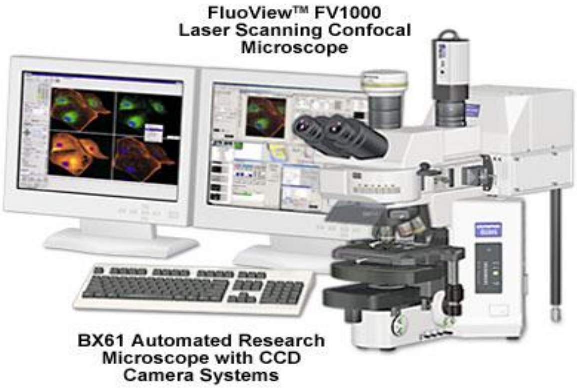
3.4.7.2.2 นำชิ้นตัวอย่างแช่ใน optimal cutting temperature compound (OCT) (รูปที่ 3.12) หลังจากชิ้นตัวอย่างแข็งแล้วจึงตัดชิ้นตัวอย่างตามแนวแกน Z ให้เป็นแผ่นเนื้อเยื่อความหนาประมาณ 5 ไมโครเมตร ด้วยเครื่อง Cryostat Microtome (รูปที่ 3.8)

3.4.7.2.3 นำแผ่นเนื้อเยื่อวางบนสไลด์โดยให้ชิ้นเนื้อแนบติดกับสไลด์

3.4.7.2.4 ทิ้งไว้ให้แห้งในอากาศ

3.4.7.2.5 นำตัวอย่างไปตรวจวิเคราะห์ด้วยกล้องคอนโฟคอลเลเซอร์สแกนนิง (รูปที่ 3.13) กำลังขยาย 10 เท่า (เลนส์วัตถุ)× 10 เท่า (เลนส์ตา)

รูปที่ 3.12 ชิ้นตัวอย่างแช่ใน Optimal cutting temperature compound (OCT)



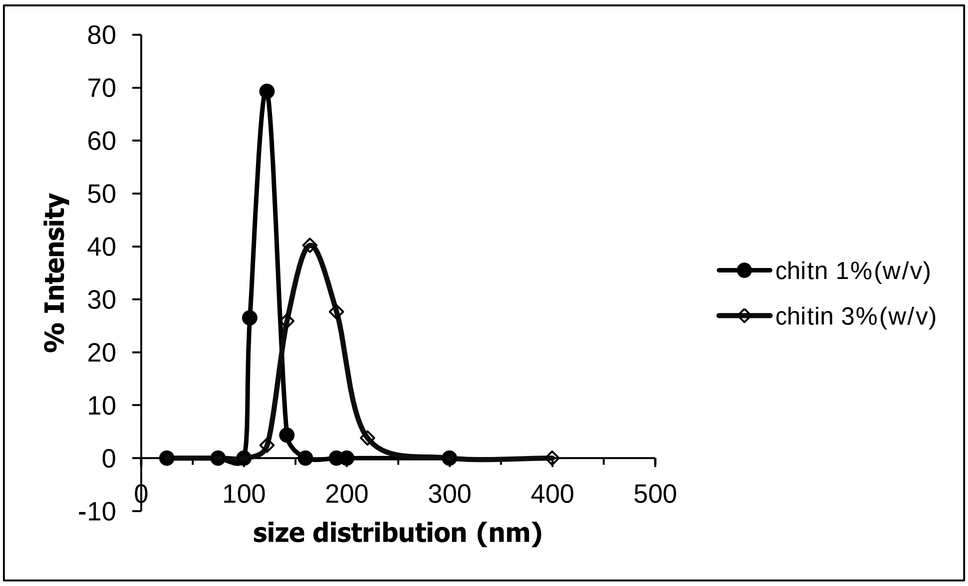
รูปที่ 3.13 กล้องคอนโฟคอลเลเซอร์สแกนนิง ยี่ห้อ Olympus รุ่น Fluoview FV 1000

บทที่ 4

ผลการทดลองและวิจารณ์ผลการทดลอง

4.1 การเตรียมอนุภาคไคทินและขนาดอนุภาคไคทิน

อนุภาคไคทินที่มีร้อยละของแข็งเป็นร้อยละ 1 และ 3 โดยน้ำหนัก ถูกเตรียมขึ้นมาโดยละลายไคทินด้วยกรดมีเทนซัลโฟนิก จากนั้นหยดน้ำลงในสารละลายไคทินภายใต้การสั่นด้วยเครื่องอัลตราโซนิกและไดแอลิซิสด้วยน้ำเป็นเวลา 2 วัน เพื่อกำจัดกรดออกไป จากนั้นเจือจางสารแขวนลอยอนุภาคไคทินด้วยน้ำกลั่น 1/10000 เท่าและนำไปวัดขนาดอนุภาคด้วยเครื่องซีตาไซเซอร์ คำนวณขนาดอนุภาค (surface mean diameter) จากสมการที่ 1 ในหัวข้อ 3.4.3 การวัดขนาดอนุภาคไคทินและอิมัลชัน พบว่าอนุภาคไคทินที่เตรียมด้วยความเข้มข้นร้อยละ 1 โดยน้ำหนักมีขนาดอนุภาคที่ประมาณ 123 ± 21 นาโนเมตร และ อนุภาคไคทินที่เตรียมด้วยความเข้มข้นร้อยละ 3 โดยน้ำหนักมีขนาดอนุภาคที่ประมาณ 167 ± 115 นาโนเมตร



รูปที่ 4.1 การกระจายขนาดอนุภาคไคทินที่ความเข้มข้นร้อยละ 1 และ 3 โดยน้ำหนัก

จากรูปที่ 4.1 พบว่าการกระจายขนาดของอนุภาคไคทินมีการกระจายขนาดแบบ unimodal โดยเมื่อความเข้มข้นของอนุภาคไคทินร้อยละ 1 โดยน้ำหนักมีการกระจายขนาดอยู่ในช่วง 90 - 180 นาโนเมตร และ ความเข้มข้นของอนุภาคไคทินร้อยละ 3 โดยน้ำหนักมีการ

กระจายขนาดอยู่ในช่วง 100-250 นาโนเมตร ซึ่งขนาดอนุภาคของไคทินที่มีของแข็งร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก จะมีขนาดอนุภาคที่ใหญ่กว่าอนุภาคของไคทินที่มีของแข็งร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากอนุภาคไคทินเกิดการเกาะกลุ่มกันทำให้เมื่อวัดขนาดออกมาแล้วอนุภาคของไคทินที่มีของแข็งร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก มีขนาดใหญ่กว่าเล็กน้อย

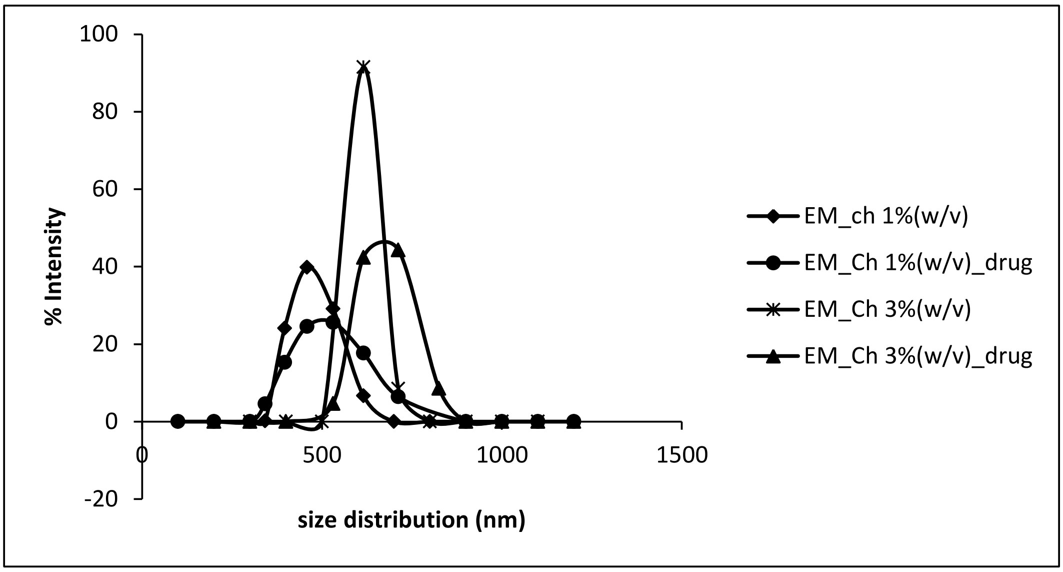
4.2 การวิเคราะห์อิมัลชันและขนาดหยดอิมัลชัน

การเตรียมอิมัลชันทำได้โดยใช้สารละลายแขวนลอยอนุภาคไคทินทำหน้าที่เป็นตัวกระทำอิมัลชัน โดยกระจายตัวในเฟสน้ำที่มีอนุภาคไคทินความเข้มข้นของแข็งร้อยละ 1 และ 3 โดยน้ำหนัก และใช้ไอโซโพรพิวไมริสเทตเป็นเฟสน้ำมัน โดยอัตราส่วนระหว่างเฟสน้ำและเฟสน้ำมันเท่ากับ 8 : 2 ซึ่งไม่มีการเติมตัวกระทำอิมัลชันร่วม และเตรียมอิมัลชันโดยการสั่นที่ความถี่สูง (sonicate) ด้วยเครื่องอัลตราโซนิคชนิดโพรบ เป็นเวลา 30 นาที ที่อุณหภูมิห้อง อิมัลชันที่ได้มีลักษณะขาวขุ่นดังแสดงในรูปที่ 4.2

รูปที่ 4.2 ไคทินอิมัลชันที่เตรียมจากสารแขวนลอยอนุภาคไคทินร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก

นอกจากนี้ ยานาพรอกเซนจะถูกกักเก็บภายในไคทินอิมัลชันโดยการละลายยานาพรอกเซนในไอโซโพรพิวไมริสเทตก่อนการเตรียมอิมัลชัน โดยเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของยานาพรอกเซนจาก 1 ถึง 6 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร เพื่อวิเคราะห์ปริมาณยาที่ถูกกักเก็บภายในอิมัลชัน ในขณะที่อิมัลชันที่ประกอบด้วยยานาพรอกเซน 6 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร จะนำไปใช้สำหรับการทดสอบการแพร่ผ่านของยาผ่านผิวหนัง อิมัลชันที่ได้มีลักษณะภายนอกเป็นสีขาวขุ่นไม่แตกต่างจากอิมัลชันที่ไม่มีการกักเก็บยานาพรอกเซน

หลังจากเตรียมอิมัลชันประมาณ 24 ชั่วโมง จึงนำอิมัลชันไปวัดขนาดอนุภาคด้วยเครื่องซีตาไซเซอร์ โดยทำการเจือจางอิมัลชันด้วยน้ำ 1/10000 เท่า แล้วนำไปคำนวณขนาดอนุภาคดังสมการที่ 1 ในหัวข้อ 3.4.3 การวัดขนาดอนุภาคไคทินและอิมัลชัน พบว่าอิมัลชันที่ใช้อนุภาคไคทินความเข้มข้นของแข็งร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก โดยไม่มีการกักเก็บยานาพรอกเซนมีขนาดอนุภาค 468 ± 179 นาโนเมตร อิมัลชันที่ใช้อนุภาคไคทินความเข้มข้นของแข็งร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก โดยมีการกักเก็บยานาพรอกเซนมีขนาดอนุภาค 498 ± 183 นาโนเมตร ซึ่งมีขนาดไม่แตกต่างกันมากนัก สำหรับอิมัลชันที่ใช้อนุภาคไคทินความเข้มข้นของแข็งร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก โดยไม่มีการกักเก็บยานาพรอกเซนมีขนาดอนุภาค 672 ± 237 นาโนเมตร อิมัลชันที่ใช้อนุภาคไคทินความเข้มข้นของแข็งร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก โดยมีการกักเก็บยานาพรอกเซนมีขนาดอนุภาค 684 ± 130 นาโนเมตร ซึ่งมีขนาดไม่แตกต่างกันมากนักเช่นกันชี้ให้เห็นว่ายาซึ่งละลายในเฟสน้ำมันสามารถถูกกักเก็บไว้ในอิมัลชันได้โดยไม่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงขนาดของอิมัลชัน

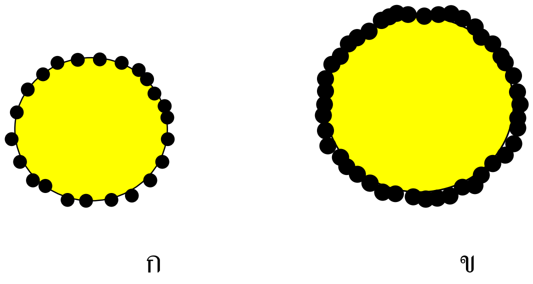


รูปที่ 4.3 การกระจายขนาดอนุภาคของอิมัลชันที่มีความเข้มข้นอนุภาคไคทินร้อยละ 1 และ 3 โดยน้ำหนัก ทั้งที่มีการกักเก็บยานาพรอกเซน 6 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร และไม่มีการกักเก็บยา

นอกจากนี้ รูปที่ 4.3 แสดงการกระจายขนาดของอิมัลชันที่เตรียมจากอนุภาคไคทินร้อยละ 1 และ 3 โดยน้ำหนัก ทั้งที่มีการกักเก็บยานาพรอกเซน 6 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร และไม่มีการกักเก็บยาพบว่าอิมัลชันทั้งที่มีการกักเก็บยานาพรอกเซน และไม่มีการกักเก็บยานาพรอกเซนมีการ

กระจายขนาดอนุภาคสม่ำเสมอแบบ unimodal โดยอิมัลชันที่เตรียมจากอนุภาคไคทินความเข้มข้นร้อยละ 1 โดยน้ำหนักโดยไม่มีการกักเก็บยา จะมีการกระจายขนาดอิมัลชันอยู่ในช่วง 300 – 700 นาโนเมตร ซึ่งมีขนาดไม่ต่างจากขนาดของอิมัลชันที่เตรียมจากไคทินความเข้มข้นร้อยละ 1 โดยน้ำหนักและมีการกักเก็บยา 6 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร จะมีการกระจายขนาดอิมัลชันอยู่ในช่วง 470-900 นาโนเมตร และในทำนองเดียวกัน อิมัลชันที่เตรียมจากอนุภาคไคทินความเข้มข้นร้อยละ 3 โดยน้ำหนักโดยไม่มีการกักเก็บยา จะมีการกระจายขนาดอิมัลชันอยู่ในช่วง 470 – 700 นาโนเมตร ซึ่งมีขนาดไม่ต่างจากขนาดของอิมัลชันที่เตรียมจากไคทินความเข้มข้นร้อยละ 3 โดยน้ำหนักและมีการกักเก็บยา 6 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร จะมีการกระจายขนาดอิมัลชันอยู่ในช่วง 500 – 900 นาโนเมตร

จากที่กล่าวมานี้ จะพบว่าขนาดของอิมัลชันที่เตรียมจากอนุภาคไคทินความเข้มข้นร้อยละ 1 และ 3 โดยน้ำหนักจะมีขนาดต่างกันเล็กน้อยโดยอิมัลชันที่เตรียมจากอนุภาคไคทินความเข้มข้นร้อยละ 3 โดยน้ำหนักจะมีขนาดอิมัลชันใหญ่กว่าอิมัลชันที่เตรียมจากอนุภาคไคทินความเข้มข้นร้อยละ 1 โดยน้ำหนักเล็กน้อย งานวิจัยอื่นก็ให้ผลการทดลองที่คล้ายๆกัน โดยอิมัลชันถูกทำให้เสถียรด้วยอนุภาคไคทินนาโนคริสตอล (Chitin nanocrystal particles) [71] และอิมัลชันที่ถูกทำให้เสถียรด้วยอนุภาคซิลิกา (Silica nanoparticles) [72] ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจากแรงดึงดูดและแรงผลักระหว่างเฟสน้ำมันกับอนุภาคไคทิน และแรงระหว่างอนุภาคไคทิน (interparticle lateral forces) ส่งผลต่อการดูดซับของอนุภาคไคทินบนหยดเฟสน้ำมัน และเนื่องจากอิมัลชันที่เตรียมจากไคทินความเข้มข้นร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก มีปริมาณไคทินซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวกระทำอิมัลชันน้อยกว่าอิมัลชันที่เตรียมจากไคทินความเข้มข้นร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก ทำให้มีการดูดซับของอนุภาคไคทินและห่อหุ้มรอบๆ เฟสน้ำมันแบบไม่ทั่วทั้งเฟสน้ำมัน (ดังรูป 4.4 ก) และ มีไคทินห่อหุ้มแบบหนาแน่น (ดังรูป 4.4 ข) ตามลำดับ [73, 64, 74] ด้วยเหตุผลที่กล่าวมาข้างต้นนี้จึงส่งผลต่อขนาดของอิมัลชัน



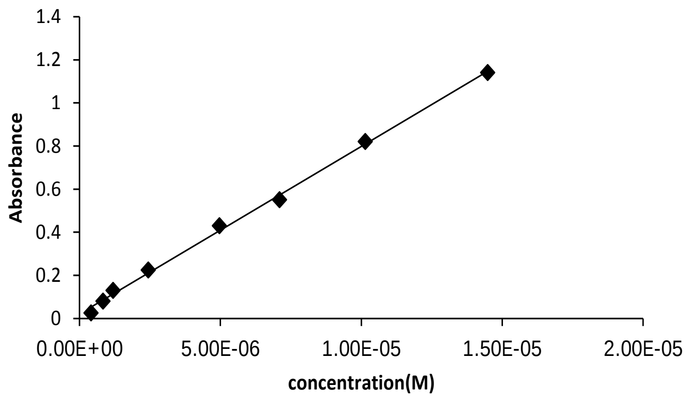
รูปที่ 4.4 การดูดซับอนุภาคไคทินและห่อหุ้มรอบ ๆ เฟสน้ำมัน (ก) การเรียงตัวแบบไม่ทั่วเฟสน้ำมัน (ข) การเรียงตัวหนาแน่นรอบเฟสน้ำมัน

4.3 การวิเคราะห์ปริมาณยาที่ถูกกักเก็บภายในอิมัลชัน

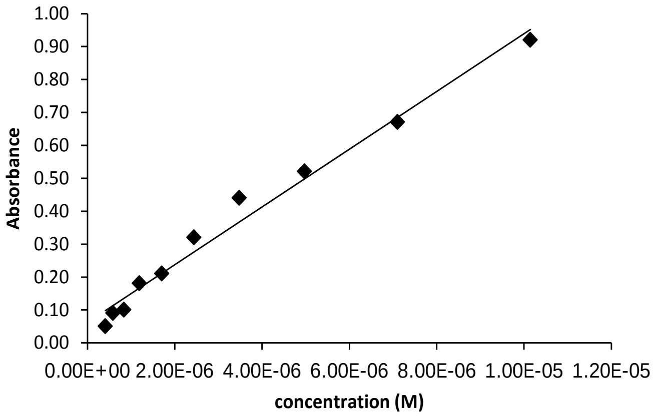
4.3.1 การสร้างกราฟเทียบมาตรฐาน (Calibration curve)

การสร้างกราฟเทียบมาตรฐานของยานาพรอกเซน (Naproxen, Np) จะวัดค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายยาที่ทราบความเข้มข้นแน่นอนที่ความยาวคลื่น 229 นาโนเมตร โดยในการหาปริมาณยาที่ถูกกักเก็บภายในอิมัลชันและทดสอบการแพร่ผ่านของยาผ่านผิวหนังจะใช้สารละลาย 0.1 โมลาร์ ฟอสเฟตบัฟเฟอร์เซไลน์และเอทานอล เป็นสารอ้างอิง ดังแสดงในรูปที่ 4.5 ก และ 4.5 ข ตามลำดับ

(ก)



(ข)



รูปที่ 4.5 กราฟเทียบมาตรฐาน (ก) ยานาพรอกเซนในสารละลาย 0.1 โมลาร์ ฟอสเฟตบัฟเฟอร์เซไลน์ (ข) ยานาพรอกเซนในเอทานอล

จากกราฟสามารถที่จะสร้างสมการความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของสารละลายยากับค่าการดูดกลืนแสง ตามตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 สมการความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของสารละลายยากับค่าการดูดกลืนแสง

สารละลายยานาพรอกเซน	**สมการ**	R^2
ใน 0.1 โมลาร์ ฟอสเฟตบัฟเฟอร์เซไลน์	y = 77669x + 0.0213	0.998
ในเอทานอล	y = 87722x + 0.0618	0.982

โดยที่ y คือ ค่าการดูดแสงอัลตราไวโอเลต

และ x คือ ค่าความเข้มข้นของยานาพรอกเซนในตัวทำละลายแต่ละชนิด (โมลาร์)

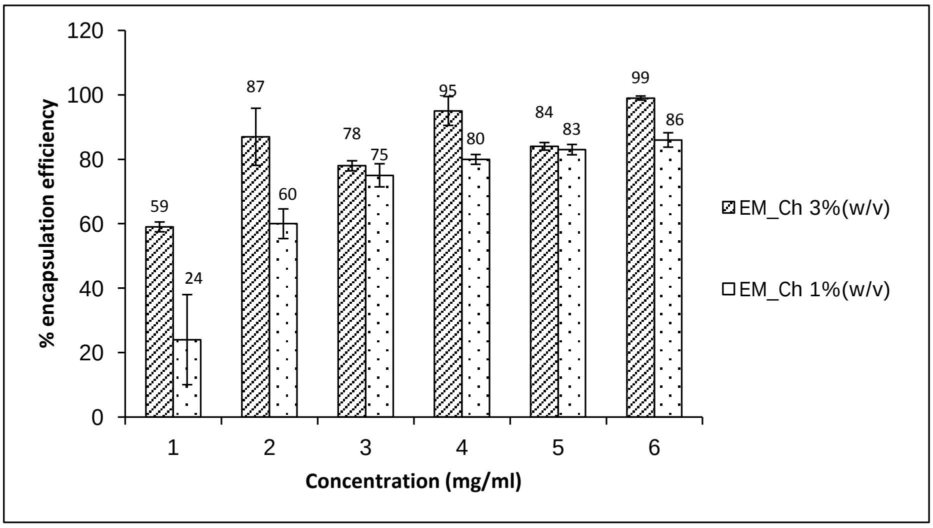
จากสมการเมื่อทราบค่าการดูดกลืนแสงอัลตราไวโอเลตของยานาพรอกเซนจะสามารถคำนวณความเข้มข้นของยานาพรอกเซนในสารละลายได้ ดังนั้น เพื่อวิเคราะห์ปริมาณยาที่ถูกกักเก็บภายในอิมัลชัน ในงานวิจัยนี้จะคำนวณปริมาณยาที่ถูกกักเก็บภายในอิมัลชันทางอ้อม โดยการวัดค่าการดูดกลืนแสงของยาที่ไม่ถูกกักเก็บ จากการเทียบกับกราฟเทียบมาตรฐาน แล้วนำมาคำนวณหาค่าความเข้มข้นของยาที่ถูกกักเก็บภายในอิมัลชัน และในทำนองเดียวกับการหาความเข้มข้นของยาซึมผ่านผิวหนังลงมายังเซลล์ของตัวรับก็สามารถหาได้จากการเทียบกับกราฟเทียบมาตรฐานเช่นกัน

<u>4.3.2 การวิเคราะห์ปริมาณยาที่ถูกกักเก็บภายในอิมัลชัน</u>

จากการนำอิมัลชันที่ประกอบด้วยยานาพรอกเซน 1-6 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร มาหาปริมาณยาที่ถูกกักเก็บภายในอิมัลชันโดยการนำอิมัลชันไปหมุนเหวี่ยงที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส 6000 รอบต่อนาที เป็นเวลา 20 นาที จะได้สารละลายใสอยู่ด้านล่าง ซึ่งเป็นสารละลายที่ประกอบด้วยยานาพรอกเซนที่ไม่ถูกกักเก็บ (รูปที่ 4.6) จากนั้นนำไปวิเคราะห์หาปริมาณยาที่ไม่ถูกกักเก็บแล้วคำนวณกลับเพื่อหาปริมาณยาที่ถูกกักเก็บอยู่ภายในเฟสน้ำมันของอิมัลชัน โดยสามารถคำนวณได้ดังสมการที่ 2 ในหัวข้อ 3.4.4.2 การวิเคราะห์ปริมาณยาที่ถูกกักเก็บภายในอิมัลชัน

รูปที่ 4.6 ยาที่ไม่ถูกกักเก็บหลังการหมุนเหวี่ยง

รูปที่ 4.7 แสดงค่าปริมาณยาที่ถูกกักเก็บอยู่ภายในหยดอิมัลชัน โดยใช้ไอโซโพรพิวไมริสเทตเป็นเฟสน้ำมันและใช้สารแขวนลอยอนุภาคไคทินที่มีความเข้มข้นอนุภาค ร้อยละ 1 และ 3 โดยน้ำหนักทำหน้าที่เป็นตัวกระทำอิมัลชันกระจายตัวอยู่ในเฟสน้ำ โดยเปรียบเทียบความเข้มข้นของยาที่ใส่ลงไปที่แตกต่างกันตั้งแต่ 1 ถึง 6 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร พบว่า เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของยาที่ละลายในเฟสน้ำมันเพิ่มขึ้นจาก 1 ถึง 6 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ยาสามารถถูกกักเก็บไว้ในหยดอิมัลชันได้มากขึ้นตั้งแต่ร้อยละ 24 ถึง ร้อยละ 86 เมื่อใช้ความเข้มข้นของสารแขวนลอยอนุภาคไคทินที่ร้อยละ1 โดยน้ำหนัก ในขณะที่เมื่อใช้ความเข้มข้นของสารแขวนลอยอนุภาคไคทินที่ร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก ยาสามารถถูกกักเก็บไว้ในอิมัลชันได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้นตั้งแต่ร้อยละ 59 ถึง ร้อยละ 99 จะเห็นว่าเมื่อใช้ความเข้มข้นของสารแขวนลอยอนุภาคไคทินที่ร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก ยาจะถูกกักเก็บอยู่ภายในเฟสน้ำมันมากกว่าเมื่อใช้ความเข้มข้นของสารแขวนลอยอนุภาคไคทินที่ร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก ทั้งนี้อาจเนื่องจากความเข้มข้นของไคทินที่มากกว่า ทำให้ไคทินถูกดูดซับอยู่ระหว่างผิวหน้าของหยดน้ำมันได้มากกว่าเกิดการเรียงตัวหนาแน่น มีขนาดอนุภาคที่ใหญ่กว่า ส่งผลให้กักเก็บยาได้อย่างมีประสิทธิภาพมากกว่า แต่อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพในการกักเก็บยาภายในอิมัลชันนอกจากจะขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของยาที่ละลายในเฟสน้ำมันแล้ว ยังขึ้นอยู่กับความสามารถการละลายของยาในเฟสน้ำอีกด้วย ทั้งนี้ความสามารถในการละลายของยานาพรอกเซนในไอโซโพรพิวไมริสเทตมีค่าการละลายสูงสุดที่ 6.61มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร [70] ซึ่งเป็นข้อจำกัดของยาแต่ละชนิดที่ใช้ในการกักเก็บภายในอิมัลชันได้ความเข้มข้นมากน้อยแตกต่างกัน



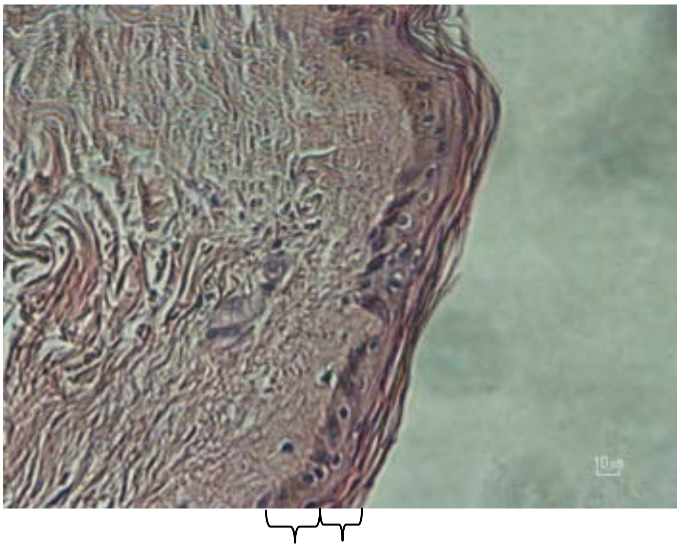
รูปที่ 4.7 ปริมาณยาที่ถูกกักเก็บอยู่ภายในเฟสน้ำมัน

จากผลการทดลองข้างต้นจะเห็นว่าอิมัลชันที่เตรียมจากการใช้สารแขวนลอยอนุภาคไคทินที่ความเข้มข้นของอนุภาคไคทินร้อยละ 1 และ 3 โดยน้ำหนักและมีการละลายยาในเฟสน้ำมันที่ความเข้มข้นยา 6 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ยาจะถูกกักเก็บภายในอิมัลชันได้สูงที่สุด ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงเลือกปริมาณยาที่ความเข้มข้น 6 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ในการทดสอบการแพร่ผ่านของยานาพรอกเซนผ่านผิวหนัง

4.4 การศึกษาความสมบูรณ์และความหนาของผิวหนังมนุษย์ด้วยวิธี Histological (Paraffin embedding technique)

ก่อนจะทำการศึกษาการแพร่ผ่านของยาผ่านผิวหนัง การศึกษาความสมบูรณ์ของชั้นผิวหนังและความหนาของผิวหนังแต่ละชั้นจะถูกศึกษาด้วยการใช้กล้องจุลทรรศน์ชนิดหัวกลับ โดยนำผิวหนังไปตัดตามแนวแกน Z เป็นเนื้อเยื่อแผ่นบาง ๆ ความหนาประมาณ 5 ไมโครเมตร แล้วย้อมด้วยสี hematoxylin และ erosin (H&E)

จากรูปที่ 4.8 พบว่า ผิวหนังมีความสมบูรณ์ โดยผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมมีความหนา 16.2 $\pm$ 3.4 ไมโครเมตร ผิวหนังชั้นหนังกำพร้าที่มีชีวิตมีความหนา 27.7 $\pm$ 11.9 ไมโครเมตร และมีชั้นหนังแท้ โดยมีนักวิจัยพบว่ารูขุมขนของคนมีขนาดประมาณ 66-150 ไมโครเมตร [75]



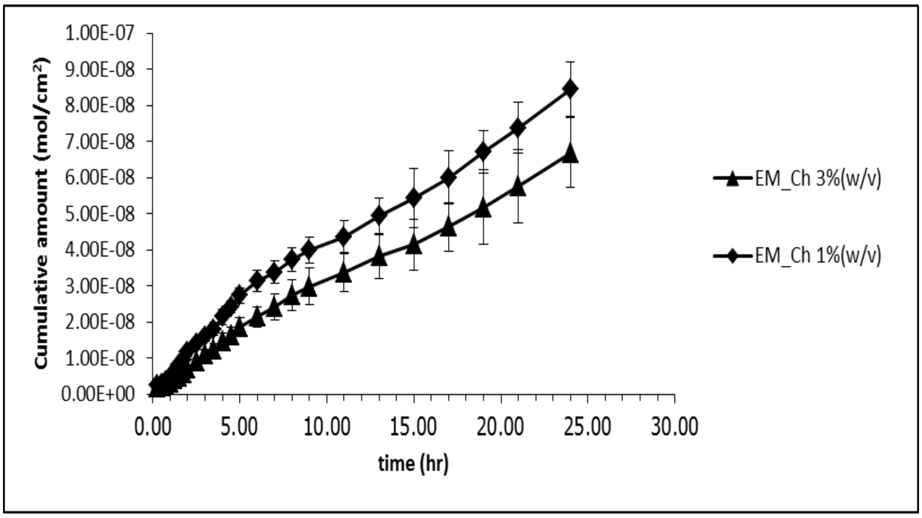
รูปที่ 4.8 เนื้อเยื่อผิวหนัง กำลังขยาย 40 เท่า (เลนส์วัตถุ)× 10 เท่า (เลนส์ตา)

4.5 การวิเคราะห์การแพร่ผ่านของยาผ่านผิวหนังมนุษย์เชิงปริมาณ

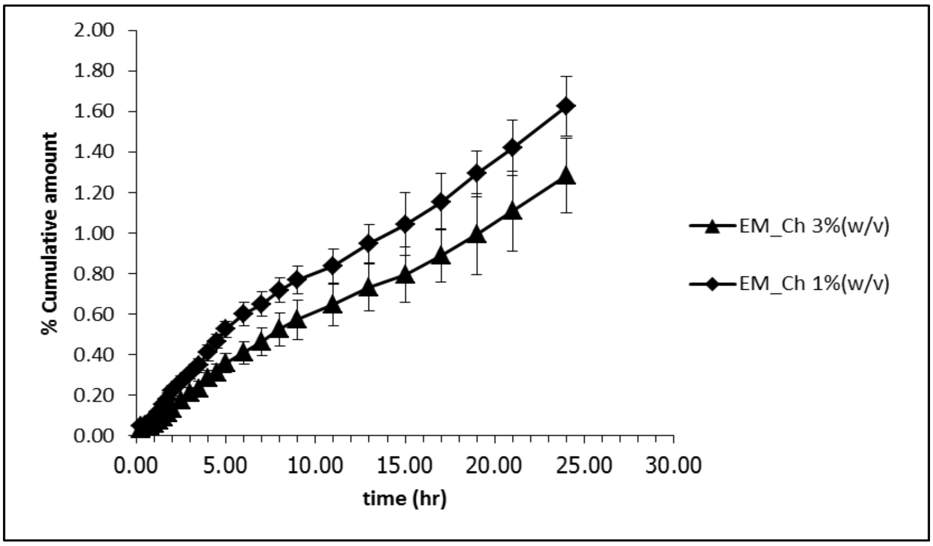
การศึกษาการแพร่ผ่านของยาผ่านผิวหนัง มีสภาวะต่างๆ ที่ต้องคำนึงถึงเพื่อให้ผลของการซึมผ่านมีค่าใกล้เคียงกับสภาพความเป็นจริงเมื่อซึมผ่านผิวหนังมนุษย์มากที่สุด ดังนั้น ในการทดลองนี้จึงเลือกใช้ผิวหนังมนุษย์ในการศึกษาการแพร่ผ่านของยา ปัจจัยที่สำคัญสำหรับการทดลองนี้คือ ความเข้มข้นของยาทั้งหมดในตัวกลางในเซลล์ของตัวรับ (reception medium in receptor compartment) มีค่าต่ำกว่าค่าความสามารถในการละลายในสารตัวกลาง (6.9×10^{-5} โมลาร์) ซึ่งจะเรียกว่า sink condition (จำลองตัวยาที่เข้าสู่กระแสเลือดเมื่อเข้าสู่เลือดแล้วยาจะถูกเจือจางและกระจายไปอย่างรวดเร็ว ความเข้มข้นของยามีค่าใกล้ศูนย์) สารตัวกลางที่เลือกใช้คือสารละลาย 0.1 โมลาร์ ฟอสเฟตบัฟเฟอร์เซไลน์ pH 7.4 เนื่องจากเป็นสารที่จำลองของเหลวในร่างกาย (body fluid) และทำการทดลองที่อุณหภูมิร่างกายคือ 37 องศาเซลเซียส

อุปกรณ์ในการทดสอบการแพร่ผ่านของยาผ่านผิวหนังจะใช้เซลล์สำหรับการแพร่ผ่าน (Franz diffusion cell) โดยนำผิวหนังไปวางตรงกลางระหว่างส่วนของตัวให้ (donor) และ ตัวรับ (receptor) ของเซลล์สำหรับการแพร่ผ่าน (Franz diffusion cell) และเติมอิมัลชัน 1 มิลลิลิตร ลงในส่วนของตัวให้ (donor compartment) เมื่อถึงเวลาที่กำหนด สารละลายของยาจะที่ซึมผ่านผิวหนังมาถึงตัวรับ (receptor compartment) จะถูกเก็บมา 800 ไมโครลิตร และ เติมฟอสเฟตบัฟเฟอร์เซไลน์ใหม่เข้าไปแทนที่ 800 ไมโครลิตร เช่นกัน นำสารละลายที่เก็บมาได้ไปวิเคราะห์หาความเข้มยาที่ซึมผ่านผิวหนัง โดยเทียบกับกราฟมาตรฐาน และคำนวณปริมาณยาสะสม

(cumulative drug concentration) ปริมาณของยาที่ซึมผ่านผิวหนัง ณ เวลา t ใด ๆ สามารถคำนวณได้ดังสมการที่ 3 และ การคำนวณปริมาณยาสะสม รวมถึงร้อยละปริมาณยาสะสม สามารถคำนวณได้จากสมการที่ 4 และ สมการที่ 5 ตามลำดับในหัวข้อ 3.4.6 การวิเคราะห์การซึมผ่านของยาผ่านผิวหนังมนุษย์เชิงปริมาณ



(ก)



(ข)

รูปที่ 4.9 ปริมาณสะสมของยาที่ซึมผ่านผิวหนังมนุษย์ (ก) ปริมาณสะสมของยาที่ซึมผ่านผิวหนังมนุษย์ (mol/cm^2) (ข) ปริมาณสะสมของยาที่ซึมผ่านผิวหนังมนุษย์ (%)

จากรูปที่ 4.9 แสดงถึงปริมาณยาสะสมที่ซึมผ่านผิวหนังลงมาที่เซลล์ของตัวรับ (receptor compartment) ณ เวลาต่างๆ เมื่อใช้อิมัลชันที่เตรียมจากความเข้มข้นของอนุภาคไคทินร้อยละ 1 และ 3 โดยน้ำหนัก เป็นตัวนำส่งยา พบว่ายาจะมีการซึมผ่านลงมาภายในเวลา 15 นาทีแรก มีปริมาณยาสะสมร้อยละ 0.05 ± 0.02 และ 0.04 ± 0.01 ตามลำดับ ปริมาณยาสะสมจะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ตามระยะเวลาที่มากขึ้น เมื่อระยะเวลาการซึมผ่านผิวหนังครบ 24 ชั่วโมง พบปริมาณยาสะสมที่ซึมผ่านผิวหนังร้อยละ 1.62 ± 0.15 และ 1.29 ± 0.18 ตามลำดับ ทั้งนี้การซึมผ่านของยาผ่านผิวหนังโดยใช้อิมัลชันที่เตรียมจากความเข้มข้นของอนุภาคไคทินร้อยละ 1 และ 3 โดยน้ำหนักเป็นตัวนำส่งยาในช่วง 15 นาทีแรกนั้นไม่ค่อยมีความแตกต่างกันมากนัก อาจเนื่องมาจากโมเลกุลของยาที่ไม่ถูกกักเก็บภายในอิมัลชันเกิดการซึมผ่านผิวหนังไปได้ก่อน จากนั้นยาจึงเกิดการแพร่ผ่านออกมาจากตัวนำส่งยา แล้วซึมลงสู่ชั้นผิวหนัง อิมัลชันที่เตรียมจากความเข้มข้นของอนุภาคไคทินร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก มีการเรียงตัวของอนุภาคไคทินล้อมรอบเฟสน้ำมันหนาแน่นน้อยกว่า และ ขนาดอนุภาคเล็กกว่า อิมัลชันที่เตรียมจากความเข้มข้นของอนุภาคไคทินร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก จึงส่งผลให้ยาซึมผ่านออกมาได้เร็วกว่า

การส่งผ่านของโมเลกุลยาจากตัวนำส่งยา (อิมัลชันที่ใช้อนุภาคไคทินทำหน้าที่เป็นตัวกระทำอิมัลชันเรียงตัวระหว่างเฟสน้ำและล้อมรอบเฟสน้ำมัน) ผ่านผิวหนังจะถูกควบคุมด้วยสัมประสิทธิ์การกั้นขวางของยาผ่านเมมเบรน (vehicle-membrane partition coefficient of drug) และอัตราการกั้นขวางของโมเลกุลยาผ่านเมมเบรน (the rate at which the partitioned molecules diffuse through the membrane) ในการศึกษาการซึมผ่านยาผิวหนังจะศึกษาถึงพารามิเตอร์การซึมผ่าน [40] เช่น การซึมผ่านของๆ ไหล (permeation flux) และ สัมประสิทธิ์การซึมผ่าน (permeability coefficient) ตารางที่ 4.2 แสดงค่าพารามิเตอร์การซึมผ่านของยา โดยวิเคราะห์ข้อมูลที่เป็นส่วนของเส้นตรง ซึ่งสามารถนำมาคำนวณเป็นค่าการซึมผ่านของๆ ไหล (permeation flux, J_s) และ สัมประสิทธิ์การซึมผ่าน (permeability coefficient, P) และสามารถคำนวณระยะเวลาที่การซึมผ่านเริ่มคงที่ โดยมีวิธีการคำนวณได้ดังสมการที่ 6-8 ในหัวข้อที่ 3.4.6.2 เภสัชจลนศาสตร์ของรูปแบบการปลดปล่อยยา ในบทที่ 3 ตารางที่ 4.2 แสดงค่าพารามิเตอร์การซึมผ่านยานาพรอกเซนผ่านผิวหนัง

ทั้งนี้การส่งผ่านยาผ่านผิวหนังเกิดขึ้นโดยการแพร่แบบไม่ทำปฏิกิริยา (passive diffusion) การวิเคราะห์ข้อมูลจะใช้กฎ Fick’s law เพื่อจะได้ข้อมูลเกี่ยวกับผลของตัวเพิ่มการซึมผ่านที่เลือกใช้และผลของตัวนำส่งยา (chitin particle)

ตารางที่ 4.2 ค่าพารามิเตอร์การซึมผ่านยานาพรอกเซนผ่านผิวหนัง

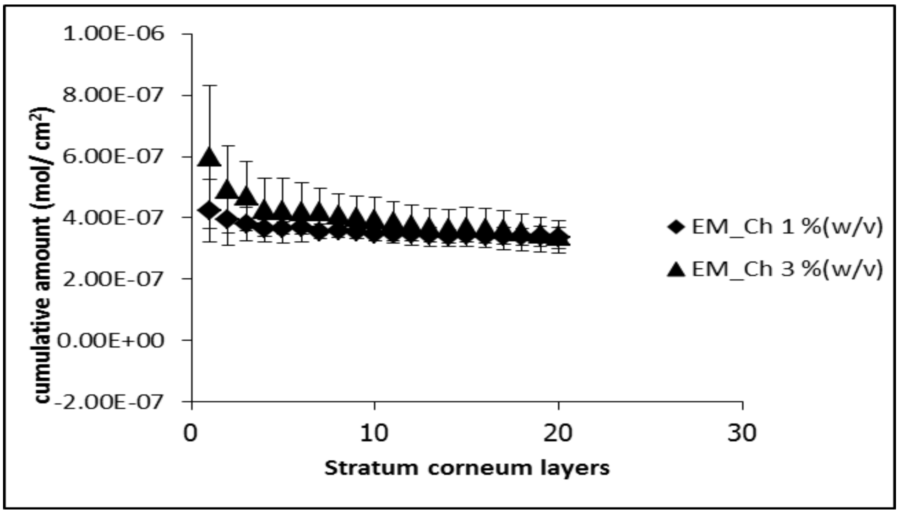
	สัมประสิทธิ์การซึมผ่าน (P) ($cm\ h^{-1}$)	เวลาหน่วง (L) (h)	ค่าสัมประสิทธิ์การแพร่ (D) ($cm^2\ h^{-1}$)	สัมประสิทธิ์การแบ่งภาค (K)
EM_Ch 1%(w/v)	0.065 ± 0.008	0.555 ± 0.076	0.014	1
EM_Ch 3%(w/v)	0.050 ± 0.013	0.777 ± 0.220	0.011	1

จากตาราง 4.2 แสดงให้เห็นว่าอิมัลชันที่เตรียมจากความเข้มข้นของอนุภาคไคทินร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก มีค่าสัมประสิทธิ์การซึมผ่านเท่ากับ 0.065 ($cm\ h^{-1}$) ซึ่งมากกว่าอิมัลชันที่เตรียมจากความเข้มข้นของอนุภาคไคทินร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก เล็กน้อย (0.050 $cm\ h^{-1}$) ซึ่งถ้าค่าสัมประสิทธิ์การซึมผ่านยิ่งมีค่ามากยาจะสามารถซึมผ่านผิวหนังไปได้เร็ว จากการทดลองสามารถบ่งชี้อิมัลชันที่จากความเข้มข้นของอนุภาคไคทินร้อยละ 1 มีความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังได้เร็วกว่าอิมัลชันที่เตรียมจากความเข้มข้นของอนุภาคไคทินร้อยละ 3 เล็กน้อย

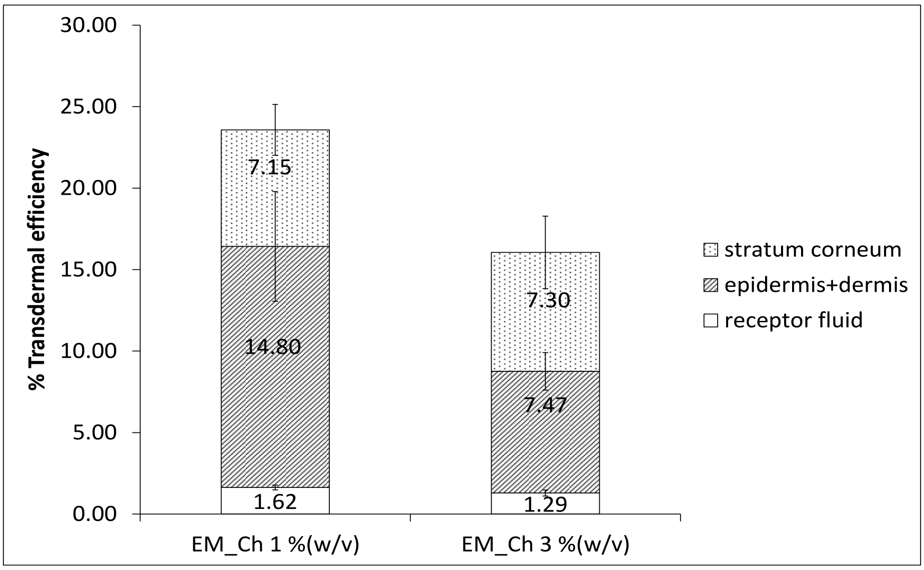
หลังจากทดสอบการซึมผ่านยาผ่านผิวหนังครบ 24 ชั่วโมง นำผิวหนังมาแยกชั้นสตราตัมคอร์เนียม (stratum cornium) ออกจากชั้นหนังกำพร้าที่มีชีวิตและชั้นหนังแท้ เพื่อวิเคราะห์ปริมาณยาที่ซึมผ่านอยู่ในแต่ละชั้นของผิวหนัง การวิเคราะห์ปริมาณยาที่ซึมผ่านชั้นสตราตัมคอร์เนียม จะใช้วิธีลอกด้วยเทป (skin stripping) จำนวน 20 ชั้น แล้วสกัดยาแต่ละชั้นออกด้วยเอทานอลปริมาตร 1 มิลลิลิตร สำหรับการวิเคราะห์ปริมาณยาที่ซึมผ่านลงมาสู่ชั้นหนังกำพร้าและชั้นหนังแท้ ทำโดยการหั่นผิวหนังชั้นหนังกำพร้า (epidermis) และชั้นหนังแท้ (dermis) ให้เป็นชิ้นเล็กๆ ด้วยมีดผ่าตัด แล้วนำไปสกัดยานาพรอกเซนออกด้วยเอทานอล 2 มิลลิลิตร ภายใต้คลื่นเสียงอัลตราโซนิก ความสามารถในการซึมผ่าน (% Transdermal efficiency, % TE) ของยาในผิวหนังแต่ละชั้นสามารถคำนวณได้จากสมการที่ 5 ในหัวข้อ 3.4.6 การวิเคราะห์การซึมผ่านของยาผ่านผิวหนังมนุษย์เชิงปริมาณ

รูปที่ 4.10 แสดงปริมาณยาที่ซึมผ่านผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมที่ลอกออกด้วยเทปจำนวน 20 ชั้น ซึ่งพบว่า อิมัลชันที่เตรียมจากความเข้มข้นของอนุภาคไคทินร้อยละ 1 และ 3 โดยน้ำหนัก มีปริมาณยาที่สะสมอยู่ในเทปแต่ละชั้นไม่แตกต่างกันมาก เมื่อรวมความเข้มข้นยาสะสมทั้ง 20 ชั้น จะมีปริมาณยาสะสมร้อยละ 7.15 และ 7.30 ตามลำดับ

รูปที่ 4.11 แสดงปริมาณยาที่ซึมผ่านผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียม ชั้นหนังกำพร้าที่มีชีวิต และชั้นหนังแท้ รวมถึงปริมาณยาสะสมที่ซึมผ่านผิวหนังทั้งสามชั้นลงมาสู่เซลล์ตัวรับ (receptor compartment) พบว่า อิมัลชันที่เตรียมจากความเข้มข้นของอนุภาคไคทินร้อยละ 1 และ 3 โดยน้ำหนัก สามารถควบคุมการนำส่งยา ซึ่งทำให้มีปริมาณยาที่สะสมอยู่ในชั้นสตราตัมคอร์เนียม ประมาณร้อยละ 7.15 ± 1.56 และร้อยละ 7.30 ± 2.23 ตามลำดับ ซึ่งมีค่าไม่ต่างกันมากนัก ในทางกลับกัน ปริมาณยาที่สะสมอยู่ในชั้นหนังกำพร้าที่มีชีวิตรวมกับชั้นหนังแท้ และปริมาณยาสะสมที่ซึมผ่านผิวหนังทั้งสามชั้นลงมาสู่เซลล์ตัวรับ จะมีค่าที่แตกต่างกันอย่างเห็นได้ชัด คือ อิมัลชันที่เตรียมจากความเข้มข้นของอนุภาคไคทินร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก จะมีปริมาณยาสะสมในชั้นหนังกำพร้าที่มีชีวิตรวมกับชั้นหนังแท้ และปริมาณยาสะสมที่ซึมผ่านผิวหนังทั้งสามชั้นลงมาสู่เซลล์ตัวรับ ประมาณร้อยละ 14.80 ± 3.37 และ ร้อยละ1.62 ± 0.15 ตามลำดับ ในขณะที่อิมัลชันที่เตรียมจากความเข้มข้นของอนุภาคไคทินร้อยละ3 โดยน้ำหนัก จะมีปริมาณยาสะสมอยู่ในชั้นหนังกำพร้าที่มีชีวิตรวมกับชั้นหนังแท้ และปริมาณยาสะสมที่ซึมผ่านผิวหนังทั้งสามชั้นลงมาสู่เซลล์ตัวรับ ประมาณร้อยละ 7.47 ± 1.16 และ ร้อยละ1.29 ± 0.18 ตามลำดับ แสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่าปริมาณไคทินที่เพิ่มขึ้นมีผลต่อความหนาของไคทินที่ล้อมรอบเฟสน้ำมัน ซึ่งส่งผลต่อการซึมผ่านของยาผ่านผิวหนัง



รูปที่ 4.10 ปริมาณยาที่ซึมผ่านผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมจำนวน 20 ชั้น



รูปที่ 4.11 ปริมาณยาที่ซึมผ่านผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียม ชั้นหนังกำพร้าที่มีชีวิตรวมกับชั้นหนังแท้ และปริมาณยาสะสมที่ซึมผ่านผิวหนังทั้งสามชั้นลงมาสู่เซลล์ตัวรับ

ค่าสัมประสิทธิ์การซึมผ่านของยา (P) ของอิมัลชันที่เตรียมได้ทั้งอิมัลชันที่เตรียมจากความเข้มข้นของอนุภาคไคทินร้อยละ 1 และ 3 โดยน้ำหนัก (P = 0.065 $\pm$ 0.008 cm h^{-1} และ 0.050 $\pm$ 0.013 cm h^{-1} ตามลำดับ) มีค่าสัมประสิทธิ์การซึมผ่านของยามากกว่าในงานวิจัยของ Okur N.Ü. และคณะ (2011) [76] ซึ่งพบว่า อิมัลชัน (Classical emulsion) ที่เตรียมผ่านระบบน้ำมันในน้ำและน้ำในน้ำมันที่มียานาพรอกเซนเป็นยาต้นแบบการซึมผ่าน มีค่าสัมประสิทธิ์การซึมผ่านเท่ากับ 2.6 $\times$ 10^{-3} cm h^{-1} และ 2.4 $\times$ 10^{-3} cm h^{-1} ตามลำดับ Frelichowska J. และคณะ (2009) [77] เตรียมอิมัลชันในระบบน้ำในน้ำมันโดยเตรียมอิมัลชันในรูปของพิกเคอริงอิมัลชันและอิมัลชันแบบธรรมดา โดยมีคาเฟอีนเป็นยาต้นแบบในการซึมผ่าน พบว่า พิกเคอริงอิมัลชันมีค่าสัมประสิทธิ์การซึมผ่านเท่ากับ 0.0030 cm h^{-1} สำหรับอิมัลชันแบบธรรมดามีค่าสัมประสิทธิ์การซึมผ่านเท่ากับ 0.0010 cm h^{-1} Suh H. และคณะ (1996) [40] เตรียมยานาพรอกเซนในรูปแบบของพลูโรนิกเจล โดยมีไอโซโพรพิวไมริสเทตเป็นสารช่วยเพิ่มการซึมผ่าน พบว่ามีค่าสัมประสิทธิ์การซึมผ่านเท่ากับ 3.48 $\times$ 10^{-3} cm h^{-1}

4.6 การวิเคราะห์การซึมผ่านของอิมัลชันผ่านผิวหนังเชิงคุณภาพ

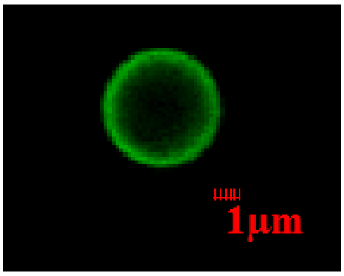
4.6.1 การติดฉลากอนุภาคไคทินด้วย Fluorescein isothiocyanate (FITC) และ การติดตามลักษณะของอิมัลชันด้วยกล้องคอนโฟคอลเลเซอร์สแกนนิง

การทดลองนี้ติดฉลากอนุภาคไคทินด้วย FITC เพื่อยืนยันว่าอิมัลชันที่เตรียมจากอนุภาคไคทินสามารถทำหน้าที่เป็นตัวนำส่งยาที่ดีได้หรือไม่ และสามารถนำส่งได้ถึงผิวหนังชั้นไหน ซึ่งได้แก่ ชั้นสตราตัมคอร์เนียม ชั้นหนังกำพร้าที่มีชีวิต หรือชั้นหนังแท้ โดยนำอนุภาคไคทินที่ติดฉลาก FITC (รูปที่ 4.12 ก อนุภาคไคทินที่ติดฉลาก FITC ภายใต้แสงฟลูออเรสเซนซ์) ซึ่งเรืองแสงสีเขียวเพื่อนำไปเตรียมอิมัลชัน รูปที่ 4.12 ก ชี้ให้เห็นว่า FITC ติดอยู่ที่อนุภาคไคทินจริง ซึ่งเห็นการเรืองแสงเป็นอนุภาคเล็ก ๆ กระจายตัวอยู่ในน้ำ รูปที่ 4.12 ข แสดงตัวอย่างของอิมัลชันที่เตรียมจากอนุภาคไคทินที่ติดฉลาก FITC ภายใต้แสงฟลูออเรสเซนซ์ ซึ่งจะเห็นอิมัลชันเรืองแสงสีเขียวของ FITC ภายใต้แสงฟลูออเรสเซนซ์ จากนั้นนำอิมัลชันที่ได้ไปวิเคราะห์การเรียงตัวของอนุภาคไคทินล้อมรอบหยดน้ำมันด้วยกล้องคอนโฟคอลเลเซอร์สแกนนิง รูปที่ 4.12 (ค) อิมัลชันที่เตรียมจากไคทินร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก และ (ง) อิมัลชันที่เตรียมจากไคทินร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก ซึ่งแสดงให้เห็นว่าอิมัลชันที่มีปริมาณไคทินร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก มีการเรียงตัวของอนุภาคไคทินระหว่างผิวหน้าของหยดเฟสน้ำมันกับเฟสน้ำได้หนากว่าเมื่อใช้ปริมาณไคทินร้อยละ 1 เล็กน้อย ซึ่งทั้งสองภาพแสดงลักษณะของอนุภาคไคทินที่ล้อมรอบหยดน้ำมัน แสดงให้เห็นว่าอนุภาคไคทินล้อมรอบหยดน้ำมันเป็นรูปทรงกลม โดยหยดน้ำมันจะมีแรงดึงดูดอนุภาคของแข็งให้เข้าไปดูดซับที่ผิวหน้าของหยดน้ำมันซึ่งอาศัยค่าพลังงานอิสระของการดูดซับ (free energy of adsorption) เมื่อแรงดึงดูดระหว่างหยดน้ำมันกับอนุภาคไคทินมีค่ามากกว่าแรงผลักระหว่างหยดน้ำมันกับอนุภาคไคทิน จึงเกิดการดูดซับของอนุภาคไคทินบนหยดน้ำมันขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม ขนาดหยดอิมัลชันที่ได้จากการทดสอบด้วยกล้องคอนโฟคอลเลเซอร์สแกนนิง มีขนาดใหญ่กว่าเมื่อวัดขนาดอนุภาคด้วยเครื่องวิเคราะห์ขนาดอนุภาคขนาดนาโนเมตร ทั้งนี้เนื่องจากอนุภาคที่มีขนาดเล็กกว่า 5 ไมโครเมตรไม่สามารถเห็นอนุภาคได้ชัดเจนภายใต้การสังเกตด้วยกล้องคอนโฟคอลเลเซอร์สแกนนิง [78] ทั้งนี้ในงานวิจัยนี้มีขนาดหยดอิมัลชันที่มีขนาดใหญ่เพียงเล็กน้อยภายใต้การสังเกตด้วยกล้องคอนโฟคอลเลเซอร์สแกนนิง ดังนั้นจึงเลือกหยดอิมัลชันที่มีขนาดใหญ่เพื่อเป็นตัวแทนของหยดอิมัลชันทั้งหมด ซึ่งอนุมานว่าการเรียงตัวของอนุภาคไคทินที่ล้อมรอบหยดอิมัลชันที่มีขนาดหยดเฟสภายในขนาดใหญ่มีลักษณะคล้ายกับการเรียงตัวของอนุภาคไคทินที่ล้อมรอบหยดอิมัลชันที่มีขนาดหยดเฟสภายในขนาดเล็ก

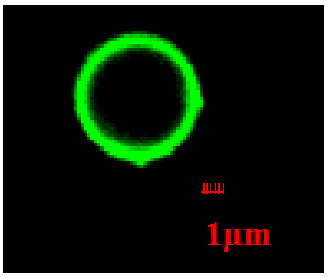
จากนั้นวิเคราะห์การซึมผ่านผิวหนังของตัวนำส่งยาอิมัลชัน โดยนำอิมัลชันที่เตรียมจากอนุภาคไคทินที่ติดฉลาก FITC โดยใช้ความเข้มข้นของอนุภาคไคทินร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก ไปศึกษาต่อไป

ก

ข



ค



ง

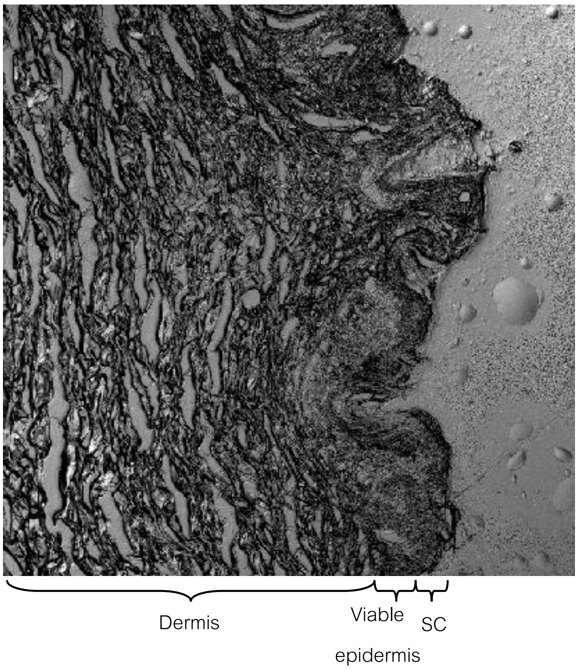
รูปที่ 4.12 (ก) อนุภาคไคทินที่ติดฉลากด้วย FITC ภายใต้แสงฟลูออเรสเซนซ์ (ข) อิมัลชันที่เตรียมอนุภาคไคทินที่ติดฉลากด้วย FITC ภายใต้แสงฟลูออเรสเซนซ์ และ ลักษณะของอนุภาคไคทินที่ล้อมรอบหยดเฟสน้ำมัน กำลังขยาย 120 เท่า (เลนส์วัตถุ)× 10 เท่า (เลนส์ตา) (ค) อิมัลชันที่เตรียมจากไคทินร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก (ง) อิมัลชันที่เตรียมจากไคทินร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก

4.6.2 **การซึมผ่านของอิมัลชันผ่านผิวหนังเชิงคุณภาพ**

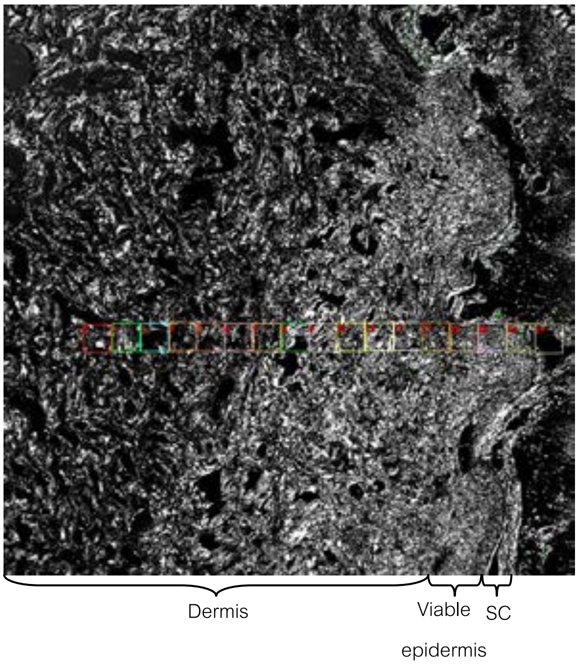
รูปที่ 4.13 ก แสดงเนื้อเยื่อผิวหนังที่ไม่ได้ผ่านการทดสอบการแพร่ผ่านของยา เมื่อทดสอบการซึมผ่านของยาด้วยอิมัลชันที่ติดฉลากอนุภาคไคทินด้วย FITC ดังแสดงในรูปที่ 4.13 ข พบว่าไคทินสามารถซึมผ่านผิวหนังจากชั้นสตราตัมคอร์เนียมลงไปถึงชั้นหนังแท้ได้ แต่ในภาพไม่สามารถมองเห็นอิมัลชันที่เตรียมได้อนุภาคไคทินที่ติดฉลากอย่างได้ชัดเจนภายใต้กำลังขยายเลนส์วัตถุ 10× และ เลนส์ตา 10× เนื่องจากอิมัลชันมีขนาดเล็ก ดังนั้น จึงวิเคราะห์หาอิมัลชันโดยหาความเข้ม (Intensity) แสง FITC ของอนุภาคไคทินที่ล้อมรอบหยดน้ำมันในผิวหนังแต่ละชั้นโดยการเลือกพื้นที่ (100×100 pixels) 17 พื้นที่ ตั้งแต่ชั้นสตราตัมคอร์เนียม ผ่านชั้นหนังกำพร้าที่

มีชีวิต และลงมาถึงชั้นหนังแท้ดังแสดงในรูปที่ 4.13 ค พบว่า ส่วนใหญ่อนุภาคไคทินจะอยู่ที่ชั้นสตราตัมคอร์เนียม เป็นปริมาณมาก(Intensity = 98.933) และจะมีปริมาณลดลงในชั้นหนังกำพร้าที่มีชีวิต (Intensity = 25.768) และในชั้นหนังแท้ (Intensity = 33.979) จากรูปที่ 4.13 ค ชี้ให้เห็นว่า อนุภาคไคทินแทรกซึมเข้าสู่ผิวหนังได้ทุกชั้นผิวหนังตั้งแต่ชั้นสตราตัมคอร์เนียม ชั้นหนังกำพร้าที่มีชีวิตอยู่และ ชั้นหนังแท้ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการแทรกผ่านของอิมัลชันซึ่งมีขนาดอนุภาคหยดอิมัลชันเล็กประมาณ 470-900 นาโนเมตร โดยอาจจะผ่านทางรูขุมขน โดยส่วนใหญ่รูขุมขนของคนตามส่วนต่างๆ ของร่างกายมีขนาดประมาณ 66 – 150 ไมโครเมตร [75] โดยทั่วไปอนุภาคที่มีขนาดเล็กกว่า 3 ไมโครเมตร จะนำส่งยาผ่านรูขุมขนและชั้นหนังหนาได้ อนุภาคที่มีขนาด 3-10 ไมโครเมตร จะอยู่หนาแน่นในรูขุมขน แต่อนุภาคที่มีขนาดใหญ่กว่า 10 ไมโครเมตร อนุภาคจะยังคงอยู่บนผิวหนัง [28] Annika Vogt และคณะ [79] พบว่าอนุภาคขนาด 40 นาโนเมตร สามารถแทรกซึมผ่านรูขุมขนลงไปถึงชั้นหนังแท้ ในขณะที่อนุภาคขนาด 750 และ 1500 นาโนเมตร จะเกาะกลุ่มอยู่ที่ผิวหน้ารูขุมขน ดังนั้น อิมัลชันที่เตรียมจากอนุภาคไคทินสามารถเป็นตัวนำส่งยาให้ไปถึงชั้นหนังแท้ได้โดยอาจจะผ่านทางรูขุมขน

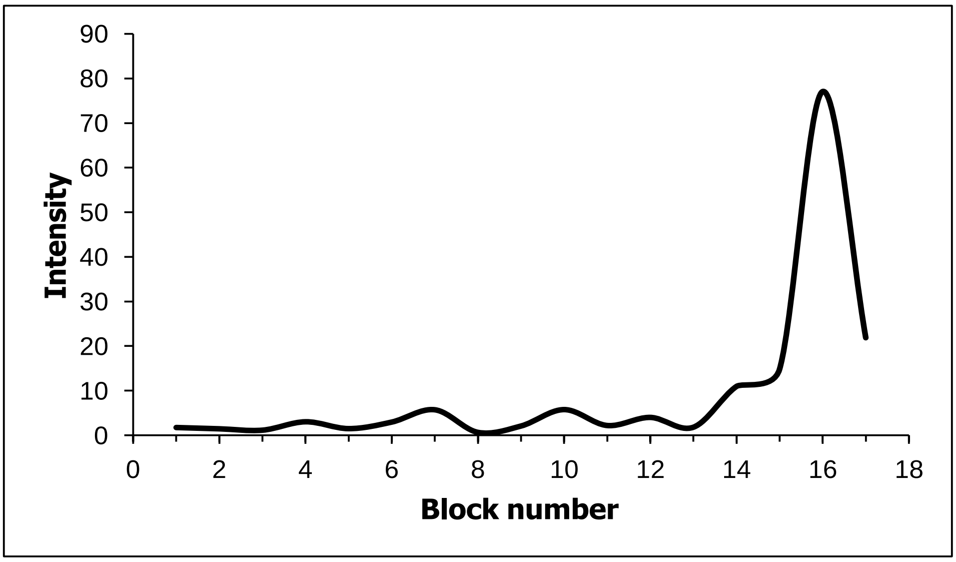
(ก)



(ข)



(ค)



รูปที่ 4.13 ภาพถ่ายจากกล้องคอนโฟคอลเลเซอร์สแกนนิง กำลังขยาย 10 เท่า (เลนส์วัตถุ) × 10 เท่า (เลนส์ตา) (ก) เนื้อเยื่อที่ไม่ได้ผ่านการทดสอบ (ข) เนื้อเยื่อที่ผ่านการทดสอบการซึมผ่านด้วยอิมัลชันที่เตรียมจากอนุภาคไคทินที่ติดฉลาก FITC และพื้นที่ที่ไคทินสามารถนำส่งยา และ (ค) ความเข้มแสงฟลูออเรสเซนซ์ของอนุภาคไคทินที่ติดฉลาก FITC ในแต่ละตำแหน่ง

บทที่ 5

สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการทดลอง

5.1.1 การเตรียมอนุภาคไคทินและขนาดอนุภาคไคทิน : อนุภาคไคทินสามารถเตรียมได้สำเร็จในหลาย ๆ ความเข้มข้นได้ และพบว่าอนุภาคไคทินที่เตรียมด้วยความเข้มข้นร้อยละ 1 โดยน้ำหนักมีขนาดอนุภาคที่ประมาณ 123 $\pm$ 21 นาโนเมตร และ อนุภาคไคทินที่เตรียมด้วยความเข้มข้นร้อยละ 3 โดยน้ำหนักมีขนาดอนุภาคที่ประมาณ 167 $\pm$ 115 นาโนเมตร

5.1.2 การเตรียมอิมัลชันและขนาดหยดอิมัลชัน : อิมัลชันสามารถทำให้เสถียรได้ด้วยอนุภาคไคทิน โดยการใช้ความเข้มข้นของอนุภาคไคทินร้อยละ 1 และ 3 โดยน้ำหนัก จะสามารถกักเก็บยาที่ความเข้มข้นของยา 6 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรได้สูงถึง 86 – 99 เปอร์เซ็นต์ พบว่าอิมัลชันที่ใช้อนุภาคไคทินความเข้มข้นของแข็งร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก โดยไม่มีการกักเก็บยานาพรอกเซนมีขนาดอนุภาค 468 $\pm$ 179 นาโนเมตร อิมัลชันที่ใช้อนุภาคไคทินความเข้มข้นของแข็งร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก โดยมีการกักเก็บยานาพรอกเซนมีขนาดอนุภาค 498 $\pm$ 183 นาโนเมตร ซึ่งมีขนาดไม่แตกต่างกันมากนัก สำหรับอิมัลชันที่ใช้อนุภาคไคทินความเข้มข้นของแข็งร้อยละ3 โดยน้ำหนัก โดยไม่มีการกักเก็บยานาพรอกเซนมีขนาดอนุภาค 672 $\pm$ 237 นาโนเมตร อิมัลชันที่ใช้อนุภาคไคทินความเข้มข้นของแข็งร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก โดยมีการกักเก็บยานาพรอกเซนมีขนาดอนุภาค 684 $\pm$ 130 นาโนเมตร ซึ่งมีขนาดไม่แตกต่างกันมากนักเช่นกันชี้ให้เห็นว่ายาซึ่งละลายในเฟสน้ำมันสามารถถูกกักเก็บไว้ในอิมัลชันได้โดยไม่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงขนาดของอิมัลชัน

5.1.3 การวิเคราะห์การแพร่ผ่านของยาผ่านผิวหนังมนุษย์เชิงปริมาณ : อิมัลชันที่เตรียมได้สามารถทำหน้าที่เป็นตัวนำส่งยานาพรอกเซนผ่านผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมผ่านชั้นหนังกำพร้าที่มีชีวิตและชั้นหนังแท้ลงมายังเซลล์ตัวรับ (receptor compartment) ได้ โดยอิมัลชันเตรียมจากอนุภาคไคทินความเข้มข้นร้อยละ 1 และ 3 โดยน้ำหนัก จะมีปริมาณของยาที่ซึมลงมาเท่ากับร้อยละ 1.62 $\pm$ 0.15 และ ร้อยละ 1.29 $\pm$ 0.18 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ โดยมีค่าสัมประสิทธิ์การซึมผ่านเท่ากับ 0.065 $\pm$ 0.008 cm h^{-1} และ 0.050 $\pm$ 0.013 cm h^{-1} ตามลำดับ ซึ่งชี้ให้เห็นว่าอิมัลชันที่เตรียมจากอนุภาคไคทินความเข้มข้นร้อยละ 1 มีความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังได้เร็วกว่าอิมัลชันที่เตรียมจากอนุภาคไคทินความเข้มข้นร้อยละ 3 โดยยาจะแพร่ออกจากตัวนำส่งยาแล้วซึมเข้าสู่ผิวหนัง

5.1.4 **การวิเคราะห์การซึมผ่านของอิมัลชันผ่านผิวหนังเชิงคุณภาพ** ไคทินสามารถเป็นตัวนำส่งยานาพรอกเซน และไคทินสามารถแพร่ผ่านผิวหนังอาจจะโดยทางรูขุมขนลงไปถึงผิวหนังชั้นหนังแท้ได้

5.2 ข้อเสนอแนะ

5.2.1 เนื่องจากปริมาณยาที่ซึมผ่านผิวหนังจากชั้นสตราตัมคอร์เนียมลงมายังเซลล์ตัวรับมีปริมาณน้อยและยังใช้เวลาในการซึมผ่านนาน จึงควรศึกษาถึงวิธีการที่จะเพิ่มปริมาณยาที่ซึมผ่านลงมาให้มากขึ้นและใช้เวลารวดเร็วขึ้น เช่น ควรจะปรับปรุงสูตรอิมัลชันให้สามารถละลายยาได้มากกว่านี้ เพราะเมื่อมีปริมาณยาในสูตรตำรับเพิ่มขึ้น ยาก็สามารถซึมผ่านผิวหนังได้มากขึ้น

รายการอ้างอิง

[1] Yuana, J. S., Yipa, A., Nguyena, N., Chua, J., Wenb, X.Y., Acosta E.J. Effect of surfactant concentration on transdermal lidocaine delivery with linker microemulsions. International Journal of Pharmaceutics 392 (2010): 274–284.

[2] Yuan, J.S., Ansari, M., Samaan, M., Acosta, E.J. Linker-based lecithin microemulsions for transdermal. International Journal of Pharmaceutics 349 (2008): 130–143.

[3] Misra, A., Raghuvanshi, R.S., Ganga, S., Diwan, M., Talwar, G.P., Singh, O. Formulation of a transdermal system for biphasic delivery of testosterone. Journal of Controlled Release 39 (1996): 1-7.

[4] Price, N. M., Schmitt, R.N., McGuire, J., Shaw, J. E., Trobough, G. Transdermal scopolamine in the prevention of motion sickness at sea. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 29 (1980): 414-419.

[5] Ferris, F.D., Kerr, I.G., Sone, M., Marcuzzi, M. Transdermal scopolamine use in the control of narcotic-induced nausea. Journal of Pain and Symptom Management 6 (1991): 389-393.

[6] Tirnaksiz, F., Yuce, Z. Development of transdermal system containing nicotine by using sustained release dosage design. Il Farmaco 60 (2005): 763–770.

[7] Ochalek, M., Podhaisky, H., Ruettinger, H.H., Neuberta, R.H.H., Wohlrabc, J. SC lipid model membranes designed for studying impact of ceramide species on drug diffusion and permeation, Part III: Influence of penetration enhancer ondiffusion and permeation of model drugs. International Journal of Pharmaceutics 436 (2012): 206– 213.

[8] Yerramsetty, K.M., Rachakonda, V.K., Neely, B.J., Madihally, S.V., Gasem, K.A.M. Effect of different enhancers on the transdermal permeation of insulin analog. International Journal of Pharmaceutics 398 (2010): 83–92.

[9] Molokhia, S. A., Jeong, E.K., Higuchi, W.I., Li, S.K. Examination of penetration routes and distribution of ionic permeants during and after transscleral iontophoresis with magnetic resonance imaging. International Journal of Pharmaceutics 335 (2007): 46–53.

[10] Li, S.K., Higuchia, W.I., Zhu, H., Kerna, S.E., Miller, D.J., Hastings, M.S. I n vitro and in vivo comparisons of constant resistance AC iontophoresis and DC iontophoresis. Journal of Controlled Release 91 (2003): 327–343.

[11] O'Donnell, P.B., McGinity, J.W. Preparation of microspheres by the solvent evaporation technique. Advanced Drug Delivery Reviews 28 (1997): 25–42.

[12] Arya, N., Chakraborty, S., Dube, N., Katti, D.S. Electrospraying: A Facile Technique for Synthesis of Chitosan-Based Micro/Nanospheres for Drug Delivery Applications. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials 2009: 17–31.

[13] นิโรจน์ รัตน์เถลิงศักดิ์. การเตรียมไมโครแคปซูลไคตินกลวงโดยใช้แม่แบบปิกเกอริ่งอิมัลชัน. วิทยานิพนธ์ปริญญามหาบัณฑิต, สาขาวิชาวิทยาศาสตร์พอลิเมอร์ประยุกต์และเทคโนโลยีสิ่งทอ คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2555.

[14] Miller, R., Fainerman, V.B., Kovalchuk, V.I., Grigoriev, D.O., Leser, M.E., Michel, M. Composite interfacial layers containing micro-size and nano-size particles. Advances in Colloid and Interface Science 128–130 (2006): 17–26.

[15] Engelbrecht, T.N., Demé, B., Dobner, B., Neubert, R.H.H. Study of the Influence of the Penetration Enhancer Isopropyl Myristate on the Nanostructure of Stratum Corneum Lipid Model Membranes Using Neutron Diffraction and Deuterium Labelling. Skin Pharmacology and Physiology. 25 (2012): 200–207.

[16] Gupta, V., Yadav, S. K., Dwivedi, A.K., Gupta, N. Transdermal drug delivery: Past, present, future trends. INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACY & LIFE SCIENCES 2 (2011): 1096-1106.

[17] Naik, A., Kalia Y.N., Guy, R.H. Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier function. research focus 3 (2000): 318-326.

[18] Stamatialis, D.F., Papenburg, B.J., Giron´es, M., Saiful, S., Bettahalli, S.N.M., Bettahalli, S., Wessling, M. Medical applications of membranes: Drug delivery, artificial organs and tissue engineering. Journal of Membrane Science 308 (2008): 1–34.

[19] PharmaTutor Pharmacy Infopedia. Transdermal Drug Delivery System- A Total View. [ออนไลน์]. 2013. แหล่งที่มา: http://www.pharmatutor.org/articles/transdermal-drug-delivery-system-a-total-view, [30 เมษายน 2556].

[20] Barry, B.W. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. European Journal of Pharmaceutical Sciences 14 (2001): 101–114.

[21] Walters, K.A. Dermatological and Transdermal Formulations. New York, USA: Marcel Dekker, 2002.

[22] Cevc, G., Vierl, U. Nanotechnology and the transdermal route A state of the art review and critical appraisal. Journal of Controlled Release 141 (2010): 277–299.

[26] Bouwstra, J.A., Ponec, M. The skin barrier in healthy and diseased state. Biochimica et Biophysica Acta 1758 (2006): 2080–2095.

[27] Dumas, P., Miller, L. The use of synchrotron infrared microspectroscopy in biological and biomedical investigations. Vibrational Spectroscopy 32 (2003): 3–21.

[28] ประณีต โอปณะโสภิต , สุวรรณี พนมสุข. ระบบนำส่งยา drug delivery systems. พิมพ์ครั้งที่ 1 มหาวิทยาลัยศิลปากร: มหาวิทยาลัยศิลปากร, 2554.

[29] Smith, E.W., Maibach, H.I. Percutaneous Penetration Enhancers. 2nd ED. New York : Taylor & Francis, 2006.

[30] Jadhav, J.K., Sreenivas, S.A. Review on chemical permeation enhancer used in transdermal drug delivery system. International Journal of Science Innovations and Discoveries, 2 (2012): 204-217.

[31] Lane, M.E. Skin penetration enhancers. International Journal of Pharmaceutics xxx (2013): xxx– xxx.

[32] Pathan, I.B., Setty, C.M. Chemical Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery Systems. Tropical Journal of Pharmaceutical Research 8 (2009): 173-179.

[33] Guy, R.H. Transdermal Drug Delivery. 2nd ED. New York, USA: Marcel Dekker, 2002.

[34] Sinha, V.R., Kaur, M.P. Permeation Enhancers for Transdermal Drug Delivery. Drug Development and Industrial Pharmacy 26 (2000): 1131–1140.

[35] Godin, B., Touitou, E. Transdermal skin delivery: Predictions for humans from in vivo, ex vivo and animal models. Advanced Drug Delivery Reviews 59 (2007): 1152–1161.

[36] Bronaugh, R.L., Stewart, R.F., Congdon, E.R. Methods for in Vitro Percutaneous Absorption Studies II. Animal Models for Human Skin. TOXICOLOGY AND APPLIED PHARMACOLOGY 62 (1982): 481-488.

[37] Bronaugh, R.L., Maibach, H.I. Percutaneous Absorption Drugs–Cosmetics–Mechanisms–Methodology. 4th ED. New York : Taylor & Francis, 2005.

[38] PermeGear. PermeGear Franz Cells. [ออนไลน์]. 2005. แหล่งที่มา: http://www.permegear.com/franz.htm, [30 เมษายน 2556].

[39] Hadgraft, J. Skin, the final frontier. International Journal of Pharmaceutics 224 (2001): 1–18.

[40] Suh, H., Iun, H.W. Effectiveness and Mode of Action of Isopropyl Myristate as a Permeation Enhancer for Naproxen through Shed Snake Skin. Journal of Pharmacy and Pharmacology 48(1996): 812-816.

[41] เกสร จันทร์ศิริ. อิมัลชันทางเภสัชกรรม. พิมพ์ครั้งที่ 1 มหาวิทยาลัยศิลปากร: มหาวิทยาลัยศิลปากร, 2549.

[42] พิมพร ลีลาพรพิสิฐ.อิมัลชันทางเครื่องสำอาง (Cosmetic Emulsion). เชียงใหม่. ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, 2534.

[43] University sains Malaysia. Food Colloids: Emulsions and foams. [ออนไลน์]. 2556. แหล่งที่มา: http://imk209.wikispaces.com/CJW-+Chapter+2, [25 มีนาคม 2556].

[44] GCSE Science Practicals. Emulsions and Emulsifiers. [ออนไลน์]. 2556. แหล่งที่มา: http://scienceteacher.org.uk/?page_id=28, [25 มีนาคม 2556].

[45] Riken vitamin. Function of Emulsifier (2). [ออนไลน์]. 2002. แหล่งที่มา: http://www.rikenvitamin.jp/int/emulsifier/basic/function2.html, [25 มีนาคม 2556].

[46] Chen, T., Colver, P.J., Bon, S.A.F. Organic–Inorganic Hybrid Hollow Spheres Prepared from TiO2-Stabilized Pickering Emulsion Polymerization. Advanced materials 19 (2007): 2286–2289.

[47] Pichot, R., Spyropoulos, F., Norton, I.T. O/W emulsions stabilised by both low molecular weight surfactants and colloidal particles: The effect of surfactant type and concentration. Journal of Colloid and Interface Science 352 (2010): 128–135.

[48] Melle, S., Lask, M., Fuller, G.G. Pickering Emulsions with Controllable Stability. Langmuir 21 (2005): 2158-2162.

[49] Aveyard, R., Binks, B.P., Clint, J.H. Emulsions stabilised solely by colloidal particles. Advances in Colloid and Interface Science 100 –102 (2003): 503–546.

[50] Binks, B.P. Particles as surfactants_similarities and differences. Current Opinion in Colloid & Interface Science 7 (2002): 21-41.

[52] วันเพ็ญ เตชะบุญเกียรติ. เอกสารประกอบการสอนวิชา พอลิเมอร์ที่ใช้ทางการแพทย์. กรุงเทพฯ: ภาควิชาวัสดุศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2553.

[53]Dash, A.K., Cudworth II, G.C. Therapeutic Applications of Implantable Drug Delivery Systems. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 40 (1998): 1–12.

[54] Verma, R.K., Krishna, D.M., Garg, S. Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems. Journal of Controlled Release 79 (2002): 7–27.

[55] วันเพ็ญ เตชะบุญเกียรติ. เอกสารประกอบการสอนวิชา การดัดแปรพอลิเมอร์ธรรมชาติ. กรุงเทพฯ: ภาควิชาวัสดุศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2553.

[56] Jayakumar, R., Menon, D., Manzoor, K., Nair, S.V., Tamura, H. Biomedical applications of chitin and chitosan based nanomaterials—A short review. Carbohydrate Polymers 82 (2010): 227–232.

[57] Khor, E., Lim, L.Y. Implantable applications of chitin and chitosan. Biomaterials 24 (2003): 2339–2349.

[58] Majeti, N.V., Kumar, R. A review of chitin and chitosan applications. Reactive & Functional Polymers 46 (2000): 1–27.

[63] Washington, C., Evans, K. Release rate measurements of model hydrophobic solutes from submicron triglyceride emulsions. Journal of Controlled Release 33 (1995): 383-390.

[64] Prestidge, C.A., Simovic, S. Nanoparticle encapsulation of emulsion droplets. International Journal of Pharmaceutics 324 (2006): 92–100.

[65] Zhang, J., Michniak-Kohn, B. Investigation of microemulsion microstructures and their relationship to transdermal permeation of model drugs: Ketoprofen, lidocaine, and caffeine. International Journal of Pharmaceutics 421 (2011): 34– 44.

[66] Frelichowska, J., Bolzinger,, M.A., Pelletier, J., Valour, J.P., Chevalier, Y. Topical delivery of lipophilic drugs from o/w Pickering emulsions. International Journal of Pharmaceutics 371 (2009): 56–63.

[67] Rowe, R.C., Sheskey, P.J., Owen, S.C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 5^{th}ED. London: Pharmaceutical Press, 2006.

[68] Maghsoodi, M. Physicomechanical Properties of Naproxen-Loaded Microparticles Prepared from Eudragit L100. American Association of Pharmaceutical Scientists 10 (2009): 120-128.

[69]Daily med. Naproxen sodium tablet. [ออนไลน์]. 2009. แหล่งที่มา: http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=13108, [25 มีนาคม 2556].

[70] Mora, C.P., Mart´ınez, F. Solubility of naproxen in several organic solvents at different temperatures. Fluid Phase Equilibria 255 (2007): 70–77.

[71] Tzoumaki, M. V., Moschakis, T., Kiosseoglou, V., Biliaderis, C.G. Oil-in-water emulsions stabilized by chitin nanocrystal particles. Food Hydrocolloids 25 (2011): 1521-1529.

[72] Binks, B. P., Whitby, C. P. Silica particle-stabilized emulsions of silicone oil and water: aspects of emulsification. Langmuir 20 (2004): 1130-1137.

[73] Yin, D., Zhang, Q., Yin, C., Jia, Y., Zhang, H. Effect of particle coverage on morphology of SiO2-covered polymer microspheres by Pickering emulsion polymerization. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects 367 (2010): 70–75.

[74] Simovic, S., Prestidge, C.A. Nanoparticle layers controlling drug release from emulsions. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 67 (2007): 39–47.

[75] Otberg, N., Richter, H., Schaefer, H., Blume-Peytavi, U., Sterry, W., Lademann, J. Variations of Hair Follicle Size and Distribution in Different Body Sites. The Journal of Investigative Dermatology 122 (2004): 14 –19.

[76] Okur, N.U., Apaydın,.S., Yavasoglu, N. U., Yavasoglu, A., Karasulu, H.Y. Evaluation of skin permeation and anti-inflammatory and analgesic effects of new naproxen microemulsion formulations. International Journal of Pharmaceutics 416 (2011): 136– 144.

[77] Frelichowska, J., Bolzinger, M. A., Valour, J. P., Mouaziz, H., Pelletier, J., Chevalier, Y. Pickering w/o emulsions: Drug release and topical delivery. International Journal of Pharmaceutics 368 (2009): 7–15.

[78] Lamprecht, A., Schäfer, U., Lehr, C.M. Structural Analysis of Microparticles by Confocal Laser Scanning Microscopy. AAPS PharmSciTech 1 (3) (2000): article 17.

[79] Vogt, A., Combadiere, B., Hadam, S., Stieler, K.M., Lademann, J., Schaefer, H., Autran, B., Sterry, W., Blume-Peytavi, U. 40 nm, but not 750 or 1,500 nm, Nanoparticles Enter Epidermal CD1a+ Cells after Transcutaneous Application on Human Skin. Journal of Investigative Dermatology 126 (2006): 1316-1322.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก
การวัดขนาดอนุภาค

ตารางที่ ก-1 การกระจายขนาดอนุภาคของอนุภาคไคทินที่มีร้อยละของแข็งเป็นร้อยละ1 โดยน้ำหนัก ตัวอย่างที่ 1

EX 1	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	6.30	78.82	6212.59	489676.53	39139.33	3084962.16
2	39.00	91.28	8332.04	760548.47	324949.50	29661390.14
3	42.20	105.70	11172.49	1180932.19	471479.08	49835338.54
4	12.50	122.40	14981.76	1833767.42	187272.00	22922092.80
					1022839.91	105503783.64
						103

EX 2	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	15.90	91.28	8332.04	760548.47	132479.41	12092720.60
2	33.00	105.70	11172.49	1180932.19	368692.17	38970762.37
3	29.40	122.40	14981.76	1833767.42	440463.74	53912762.27
4	10.80	141.80	20107.24	2851206.63	217158.19	30793031.63
					1158793.52	135769276.86
						117

EX 3	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	11.20	78.82	6212.59	489676.53	69581.03	5484377.17
2	30.00	91.28	8332.04	760548.47	249961.15	22816453.95
3	30.80	105.70	11172.49	1180932.19	344112.69	36372711.54
4	13.20	122.40	14981.76	1833767.42	197759.23	24205730.00
					861414.11	88879272.67
						103

ตารางที่ ก-2 การกระจายขนาดอนุภาคของอนุภาคไคทินที่มีร้อยละของแข็งเป็นร้อยละ1 โดยน้ำหนัก ตัวอย่างที่ 2

EX 1	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	30.20	91.28	8332.04	760548.47	251627.56	22968563.65
2	50.10	105.70	11172.49	1180932.19	559741.75	59164702.87
3	19.70	122.40	14981.76	1833767.42	295140.67	36125218.25
					1106509.98	118258484.77
						107

EX 2	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	7.00	91.28	8332.04	760548.47	58324.27	5323839.26
2	75.90	105.70	11172.49	1180932.19	847991.99	89632753.45
3	17.20	122.40	14981.76	1833767.42	257686.27	31540799.69
					1164002.53	126497392.40
						109

EX 3	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	26.50	105.70	11172.49	1180932.19	296070.99	31294703.11
2	69.30	122.40	14981.76	1833767.42	1038235.97	127080082.48
3	4.30	141.80	20107.24	2851206.63	86461.13	12260188.52
					1420768.09	170634974.12
						120

ตารางที่ ก-3 การกระจายขนาดอนุภาคของอนุภาคไคทินที่มีร้อยละของแข็งเป็นร้อยละ1 โดยน้ำหนัก ตัวอย่างที่ 3

EX 1	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	7.30	105.70	11172.49	1180932.19	81559.18	8620805.01
2	36.60	122.40	14981.76	1833767.42	548332.42	67115887.72
3	40.70	141.80	20107.24	2851206.63	818364.67	116044109.92
4	15.50	164.20	26961.64	4427101.29	417905.42	68620069.96
					1866161.68	260400872.61
						140

EX 2	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	25.90	122.40	14981.76	1833767.42	388027.58	47494576.28
2	42.40	141.80	20107.24	2851206.63	852546.98	120891161.20
3	28.30	164.20	26961.64	4427101.29	763014.41	125286966.45
4	3.40	190.10	36138.01	6869835.70	122869.23	23357441.38
					2126458.21	317030145.31
						149

EX 3	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	12.30	122.40	14981.76	1833767.42	184275.65	22555339.32
2	35.90	141.80	20107.24	2851206.63	721849.92	102358318.09
3	36.90	164.20	26961.64	4427101.29	994884.52	163360037.53
4	14.90	190.10	36138.01	6869835.70	538456.35	102360551.94
					2439466.43	390634246.88
						160

ตารางที่ ก-4 การกระจายขนาดอนุภาคของอนุภาคไคทินที่มีร้อยละของแข็งเป็นร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก ตัวอย่างที่ 1

EX 1	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	6.60	78.82	6212.59	489676.53	41003.11	3231865.12
2	58.50	91.28	8332.04	760548.47	487424.25	44492085.21
3	34.80	105.70	11172.49	1180932.19	388802.65	41096440.32
					917230.01	88820390.65
						97

EX 2	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	44.90	105.70	11172.49	1180932.19	501644.80	53023855.47
2	54.90	122.40	14981.76	1833767.42	822498.62	100673831.58
					1324143.43	153697687.04
						116

EX 3	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	2.40	122.40	14981.76	1833767.42	35956.22	4401041.82
2	25.90	141.80	20107.24	2851206.63	520777.52	73846251.77
3	40.20	164.20	26961.64	4427101.29	1083857.93	177969471.78
4	27.60	190.10	36138.01	6869835.70	997409.08	189607465.35
5	3.80	220.20	48488.04	10677066.41	184254.55	40572852.35
					2822255.30	486397083.06
						172

ตารางที่ ก-5 การกระจายขนาดอนุภาคของอนุภาคไคทินที่มีร้อยละของแข็งเป็นร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก ตัวอย่างที่ 2

EX 1	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	78.40	68.06	4632.16	315265.05	363161.63	24716780.28
2	21.60	78.82	6212.59	489676.53	134192.00	10577013.11
					497353.62	35293793.39
						71

EX 2	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	35.60	164.20	26961.64	4427101.29	959834.38	157604805.85
2	48.00	190.10	36138.01	6869835.70	1734624.48	329752113.65
3	16.40	220.20	48488.04	10677066.41	795203.86	175103889.09
					3489662.72	662460808.59
						190

EX 3	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	37.20	91.28	8332.04	760548.47	309951.83	28292402.90
2	39.70	105.70	11172.49	1180932.19	443547.85	46883008.06
3	0.90	122.40	14981.76	1833767.42	13483.58	1650390.68
4	13.20	531.20	282173.44	149890531.33	3724689.41	1978555013.53
					4491672.67	2055380815.18
						458

ตารางที่ ก-6 การกระจายขนาดอนุภาคของอนุภาคไคทินที่มีร้อยละของแข็งเป็นร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก ตัวอย่างที่ 3

EX 1	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	57.60	105.70	11172.49	1180932.19	643535.42	68021694.32
2	20.10	122.40	14981.76	1833767.42	301133.38	36858725.22
3	11.60	141.80	20107.24	2851206.63	233243.98	33073996.93
4	10.70	164.20	26961.64	4427101.29	288489.55	47369983.78
					1466402.33	185324400.25
						126

EX 2	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	49.70	122.40	14981.76	1833767.42	744593.47	91138240.97
2	30.90	141.80	20107.24	2851206.63	621313.72	88102284.93
3	17.10	164.20	26961.64	4427101.29	461044.04	75703432.02
4	2.30	190.10	36138.01	6869835.70	83117.42	15800622.11
					1910068.66	270744580.04
						142

EX 3	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	70.20	122.40	14981.76	1833767.42	1051719.55	128730473.16
2	16.00	141.80	20107.24	2851206.63	321715.84	45619306.11
3	11.50	164.20	26961.64	4427101.29	310058.86	50911664.81
4	2.30	190.10	36138.01	6869835.70	83117.42	15800622.11
					1766611.68	241062066.20
						136

ตารางที่ ก-7 การกระจายขนาดอนุภาคอิมัลชันที่ใช้อนุภาคไคทินความเข้มข้นของแข็งร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก โดยไม่มีการกักเก็บยา ตัวอย่างที่ 1

EX 1	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	24.10	396.10	156895.21	62146192.68	3781174.56	1497723243.61
2	39.80	458.70	210405.69	96513090.00	8374146.46	3841220982.12
3	29.10	531.20	282173.44	149890531.33	8211247.10	4361814461.64
4	6.70	615.10	378348.01	232721860.95	2534931.67	1559236468.37
					22901499.79	11259995155.75
						492

EX 2	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	4.30	50.75	2575.56	130709.80	11074.92	562052.13
2	3.20	58.77	3453.91	202986.46	11052.52	649556.68
3	1.10	458.70	210405.69	96513090.00	231446.26	106164399.00
4	47.30	531.20	282173.44	149890531.33	13346803.71	7089822131.81
5	44.10	615.10	378348.01	232721860.95	16685147.24	10263034067.94
					30285524.65	17460232207.56
						577

EX 3	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	29.80	531.20	282173.44	149890531.33	8408768.51	4466737833.57
2	49.50	615.10	378348.01	232721860.95	18728226.50	11519732117.07
3	20.70	712.40	507513.76	361552802.62	10505534.83	7484143014.32
					37642529.84	23470612964.97
						624

ตารางที่ ก-8 การกระจายขนาดอนุภาคอิมัลชันที่ใช้อนุภาคไคทินความเข้มข้นของแข็งร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก โดยไม่มีการกักเก็บยา ตัวอย่างที่ 2

EX 1	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	18.40	78.82	6212.59	489676.53	114311.70	9010048.21
2	2.60	91.28	8332.04	760548.47	21663.30	1977426.01
3	8.60	295.30	87202.09	25750777.18	749937.97	221456683.72
4	39.00	342.00	116964.00	40001688.00	4561596.00	1560065832.00
5	31.40	396.10	156895.21	62146192.68	4926509.59	1951390450.18
					10374018.57	3743900440.12
						361

EX 2	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	15.80	78.82	6212.59	489676.53	98158.96	7736889.22
2	46.20	91.28	8332.04	760548.47	384940.17	35137339.09
3	13.90	105.70	11172.49	1180932.19	155297.61	16414957.48
4	12.00	458.70	210405.69	96513090.00	2524868.28	1158157080.04
5	12.20	531.20	282173.44	149890531.33	3442515.97	1828664482.20
					6605780.99	3046110748.03
						461

EX 3	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	38.20	91.28	8332.04	760548.47	318283.87	29052951.37
2	47.40	105.70	11172.49	1180932.19	529576.03	55976185.95
3	10.40	122.40	14981.76	1833767.42	155810.30	19071181.21
4	2.70	295.30	87202.09	25750777.18	235445.64	69527098.38
5	1.20	342.00	116964.00	40001688.00	140356.80	48002025.60
					1379472.64	221629442.50
						161

ตารางที่ ก-9 การกระจายขนาดอนุภาคอิมัลชันที่ใช้อนุภาคไคทินความเข้มข้นของแข็งร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก โดยไม่มีการกักเก็บยา ตัวอย่างที่ 3

EX 1	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	40.70	342.00	116964.00	40001688.00	4760434.80	1628068701.60
2	53.20	396.10	156895.21	62146192.68	8346825.17	3306177450.63
3	6.10	458.70	210405.69	96513090.00	1283474.71	588729849.02
					14390734.68	5522976001.25
						384

EX 2	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	55.90	342.00	116964.00	40001688.00	6538287.60	2236094359.20
2	44.10	396.10	156895.21	62146192.68	6919078.76	2740647097.23
					13457366.36	4976741456.43
						370

EX 3	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	5.10	531.20	282173.44	149890531.33	1439084.54	764441709.77
2	17.90	615.10	378348.01	232721860.95	6772429.38	4165721311.02
3	34.00	712.40	507513.76	361552802.62	17255467.84	12292795289.22
4	32.20	825.00	680625.00	561515625.00	21916125.00	18080803125.00
5	10.80	955.40	912789.16	872078763.46	9858122.93	9418450645.41
					57241229.69	44722212080.42
						781

ตารางที่ ก-10 การกระจายขนาดอนุภาคอิมัลชันที่ใช้อนุภาคไคทินความเข้มข้นของแข็งร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก โดยมีการกักเก็บยา ตัวอย่างที่ 1

EX 1	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	3.20	342.00	116964.00	40001688.00	374284.80	128005401.60
2	39.80	396.10	156895.21	62146192.68	6244429.36	2473418468.70
3	34.60	458.70	210405.69	96513090.00	7280036.87	3339352914.10
4	7.20	531.20	282173.44	149890531.33	2031648.77	1079211825.56
5	15.20	615.10	378348.01	232721860.95	5750889.75	3537372286.46
					21681289.55	10557360896.42
						487

EX 2	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	2.10	78.82	6212.59	489676.53	13046.44	1028320.72
2	14.10	91.28	8332.04	760548.47	117481.74	10723733.36
3	2.90	105.70	11172.49	1180932.19	32400.22	3424703.36
4	17.00	342.00	116964.00	40001688.00	1988388.00	680028696.00
5	35.20	396.10	156895.21	62146192.68	5522711.39	2187545982.37
6	26.40	458.70	210405.69	96513090.00	5554710.22	2547945576.08
7	2.20	531.20	282173.44	149890531.33	620781.57	329759168.92
					13849519.58	5760456180.81
						416

EX 3	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	4.60	342.00	116964.00	40001688.00	538034.40	184007764.80
2	15.30	396.10	156895.21	62146192.68	2400496.71	950836748.02
3	24.60	458.70	210405.69	96513090.00	5175979.97	2374222014.07
4	25.60	531.20	282173.44	149890531.33	7223640.06	3837197602.00
5	17.70	615.10	378348.01	232721860.95	6696759.78	4119176938.83
6	6.40	712.40	507513.76	361552802.62	3248088.06	2313937936.79
					25282998.99	13779379004.52
						545

ตารางที่ ก-11 การกระจายขนาดอนุภาคอิมัลชันที่ใช้อนุภาคไคทินความเข้มข้นของแข็งร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก โดยมีการกักเก็บยา ตัวอย่างที่ 2

EX 1	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	13.80	295.30	87202.09	25750777.18	1203388.84	355360725.04
2	19.30	342.00	116964.00	40001688.00	2257405.20	772032578.40
3	33.70	396.10	156895.21	62146192.68	5287368.58	2094326693.35
4	33.20	458.70	210405.69	96513090.00	6985468.91	3204234588.10
					15733631.53	6425954584.89
						408

EX 2	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	14.40	68.06	4632.16	315265.05	66703.16	4539816.79
2	18.50	78.82	6212.59	489676.53	114932.96	9059015.86
3	5.40	91.28	8332.04	760548.47	44993.01	4106961.71
4	7.10	531.20	282173.44	149890531.33	2003431.42	1064222772.43
5	20.40	615.10	378348.01	232721860.95	7718299.40	4747525963.40
6	22.90	712.40	507513.76	361552802.62	11622065.10	8279559180.09
7	11.30	825.00	680625.00	561515625.00	7691062.50	6345126562.50
					29261487.55	20454140272.78
						699

EX 3	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	3.20	342.00	116964.00	40001688.00	374284.80	128005401.60
2	39.80	396.10	156895.21	62146192.68	6244429.36	2473418468.70
3	34.60	458.70	210405.69	96513090.00	7280036.87	3339352914.10
4	7.20	531.20	282173.44	149890531.33	2031648.77	1079211825.56
5	15.20	615.10	378348.01	232721860.95	5750889.75	3537372286.46
					21681289.55	10557360896.42
						487

ตารางที่ ก-12 การกระจายขนาดอนุภาคอิมัลชันที่ใช้อนุภาคไคทินความเข้มข้นของแข็งร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก โดยมีการกักเก็บยา ตัวอย่างที่ 3

EX 1	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	7.90	91.28	8332.04	760548.47	65823.10	6008332.87
2	28.60	105.70	11172.49	1180932.19	319533.21	33774660.72
3	14.40	122.40	14981.76	1833767.42	215737.34	26406250.91
4	1.30	295.30	87202.09	25750777.18	113362.72	33476010.33
5	25.00	342.00	116964.00	40001688.00	2924100.00	1000042200.00
6	22.80	396.10	156895.21	62146192.68	3577210.79	1416933193.13
					7215767.17	2516640647.96
						349

EX 2	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	31.20	78.82	6212.59	489676.53	193832.88	15277907.83
2	36.20	91.28	8332.04	760548.47	301619.79	27531854.44
3	3.70	105.70	11172.49	1180932.19	41338.21	4369449.11
4	13.20	255.00	65025.00	16581375.00	858330.00	218874150.00
3	15.70	295.30	87202.09	25750777.18	1369072.81	404287201.68
					2764193.70	670340563.06
						243

EX 3	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	4.10	50.75	2575.56	130709.80	10559.81	535910.17
2	23.50	58.77	3453.91	202986.46	81166.95	4770181.84
4	8.60	68.06	4632.16	315265.05	39836.61	2711279.47
3	16.90	712.40	507513.76	361552802.62	8576982.54	6110242364.35
5	28.60	825.00	680625.00	561515625.00	19465875.00	16059346875.00
6	18.20	955.40	912789.16	872078763.46	16612762.71	15871833495.04
					44787183.62	38049440105.86
						850

ตารางที่ ก-13 การกระจายขนาดอนุภาคอิมัลชันที่ใช้อนุภาคไคทินความเข้มข้นของแข็งร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก โดยไม่มีการกักเก็บยา ตัวอย่างที่ 1

EX 1	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	6.20	50.75	2575.56	130709.80	15968.49	810400.74
2	1.00	58.77	3453.91	202986.46	3453.91	202986.46
3	1.80	825.00	680625.00	561515625.00	1225125.00	1010728125.00
4	22.60	955.40	912789.16	872078763.46	20629035.02	19708980054.29
5	35.60	1106.00	1223236.00	1352899016.00	43547201.60	48163204969.60
6	26.20	1281.00	1640961.00	2102071041.00	42993178.20	55074261274.20
7	6.70	1484.00	2202256.00	3268147904.00	14755115.20	21896590956.80
					123169077.42	145854778767.09
						1184

EX 2	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	6.60	43.82	1920.19	84142.83	12673.27	555342.68
2	26.90	342.00	116964.00	40001688.00	3146331.60	1076045407.20
3	52.80	396.10	156895.21	62146192.68	8284067.09	3281318973.56
4	13.70	458.70	210405.69	96513090.00	2882557.95	1322229333.04
					14325629.91	5680149056.48
						397

EX 3	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	2.20	342.00	116964.00	40001688.00	257320.80	88003713.60
2	66.40	396.10	156895.21	62146192.68	10417841.94	4126507194.02
3	31.50	458.70	210405.69	96513090.00	6627779.24	3040162335.09
					17302941.98	7254673242.71
						419

ตารางที่ ก-14 การกระจายขนาดอนุภาคอิมัลชันที่ใช้อนุภาคไคทินความเข้มข้นของแข็งร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก โดยไม่มีการกักเก็บยา ตัวอย่างที่ 2

EX 1	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	18.90	78.82	6212.59	489676.53	117418.00	9254886.47
2	1.20	91.28	8332.04	760548.47	9998.45	912658.16
3	22.00	396.10	156895.21	62146192.68	3451694.62	1367216238.98
4	55.00	458.70	210405.69	96513090.00	11572312.95	5308219950.17
5	2.90	531.20	282173.44	149890531.33	818302.98	434682540.85
					15969726.99	7120286274.63
						446

EX 2	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	7.10	122.40	14981.76	1833767.42	106370.50	13019748.71
2	30.70	141.80	20107.24	2851206.63	617292.27	87532043.60
3	32.70	164.20	26961.64	4427101.29	881645.63	144766212.12
4	12.80	190.10	36138.01	6869835.70	462566.53	87933896.97
5	4.00	712.40	507513.76	361552802.62	2030055.04	1446211210.50
6	7.60	825.00	680625.00	561515625.00	5172750.00	4267518750.00
7	5.00	955.40	912789.16	872078763.46	4563945.80	4360393817.32
					13834625.76	10407375679.22
						752

EX 3	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	20.30	105.70	11172.49	1180932.19	226801.55	23972923.52
2	35.80	122.40	14981.76	1833767.42	536347.01	65648873.78
3	8.20	531.20	282173.44	149890531.33	2313822.21	1229102356.89
4	27.20	615.10	378348.01	232721860.95	10291065.87	6330034617.87
5	8.50	712.40	507513.76	361552802.62	4313866.96	3073198822.30
					17681903.60	10721957594.36
						606

ตารางที่ ก-15 การกระจายขนาดอนุภาคอิมัลชันที่ใช้อนุภาคไคทินความเข้มข้นของแข็งร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก โดยไม่มีการกักเก็บยา ตัวอย่างที่ 3

EX 1	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	91.50	615.10	378348.01	232721860.95	34618842.92	21294050277.02
2	8.50	712.40	507513.76	361552802.62	4313866.96	3073198822.30
					38932709.88	24367249099.32
						626

EX 2	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	33.20	58.77	3453.91	202986.46	114669.91	6739150.51
2	7.30	68.06	4632.16	315265.05	33814.79	2301434.90
3	24.50	712.40	507513.76	361552802.62	12434087.12	8858043664.29
4	33.30	825.00	680625.00	561515625.00	22664812.50	18698470312.50
5	1.70	955.40	912789.16	872078763.46	1551741.57	1482533897.89
					36799125.89	29048088460.09
						789

EX 3	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	23.60	43.82	1920.19	84142.83	45316.54	1985770.81
2	25.20	712.40	507513.76	361552802.62	12789346.75	9111130626.12
3	36.20	825.00	680625.00	561515625.00	24638625.00	20326865625.00
4	15.10	955.40	912789.16	872078763.46	13783116.32	13168389328.31
					51256404.61	42608371350.24
						831

ตารางที่ ก-16 การกระจายขนาดอนุภาคอิมัลชันที่ใช้อนุภาคไคทินความเข้มข้นของแข็งร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก โดยมีการกักเก็บยา ตัวอย่างที่ 1

EX 1	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	18.80	91.28	8332.04	760548.47	156642.32	14298311.14
2	27.20	105.70	11172.49	1180932.19	303891.73	32121355.65
3	6.90	122.40	14981.76	1833767.42	103374.14	12652995.23
4	10.50	396.10	156895.21	62146192.68	1647399.71	652535023.15
5	22.30	458.70	210405.69	96513090.00	4692046.89	2152241907.07
6	14.30	531.20	282173.44	149890531.33	4035080.19	2143434597.99
					10938434.98	5007284190.23
						458

EX 2	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	3.10	58.77	3453.91	202986.46	10707.13	629258.03
2	24.80	68.06	4632.16	315265.05	114877.66	7818573.35
3	8.50	531.20	282173.44	149890531.33	2398474.24	1274069516.29
4	35.80	615.10	378348.01	232721860.95	13544858.76	8331442622.05
5	27.80	712.40	507513.76	361552802.62	14108882.53	10051167912.95
					30177800.31	19665127882.67
						652

EX 3	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	35.00	68.06	4632.16	315265.05	162125.73	11034276.91
2	3.10	712.40	507513.76	361552802.62	1573292.66	1120813688.13
3	62.00	825.00	680625.00	561515625.00	42198750.00	34813968750.00
					43934168.38	35945816715.05
						818

ตารางที่ ก-17 การกระจายขนาดอนุภาคอิมัลชันที่ใช้อนุภาคไคทินความเข้มข้นของแข็งร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก โดยมีการกักเก็บยา ตัวอย่างที่ 2

EX 1	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	4.70	531.20	282173.44	149890531.33	1326215.17	704485497.24
2	42.40	615.10	378348.01	232721860.95	16041955.62	9867406904.32
3	44.30	712.40	507513.76	361552802.62	22482859.57	16016789156.24
4	8.60	825.00	680625.00	561515625.00	5853375.00	4829034375.00
					45704405.36	31417715932.81
						687

EX 2	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	36.20	68.06	4632.16	315265.05	167684.32	11412594.98
2	36.50	78.82	6212.59	489676.53	226759.62	17873193.45
3	3.90	91.28	8332.04	760548.47	32494.95	2966139.01
4	7.80	458.70	210405.69	96513090.00	1641164.38	752802102.02
5	11.80	531.20	282173.44	149890531.33	3329646.59	1768708269.67
6	3.90	615.10	378348.01	232721860.95	1475557.24	907615257.71
					6873307.11	3461377556.85
						504

EX 3	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	33.20	58.77	3453.91	202986.46	114669.91	6739150.51
2	7.30	68.06	4632.16	315265.05	33814.79	2301434.90
3	24.50	712.40	507513.76	361552802.62	12434087.12	8858043664.29
4	33.30	825.00	680625.00	561515625.00	22664812.50	18698470312.50
5	1.70	955.40	912789.16	872078763.46	1551741.57	1482533897.89
					36799125.89	29048088460.09
						789

ตารางที่ ก-18 การกระจายขนาดอนุภาคอิมัลชันที่ใช้อนุภาคไคทินความเข้มข้นของแข็งร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก โดยมีการกักเก็บยา ตัวอย่างที่ 3

EX 1	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	9.70	68.06	4632.16	315265.05	44931.99	3058071.03
2	15.50	712.40	507513.76	361552802.62	7866463.28	5604068440.67
3	45.60	825.00	680625.00	561515625.00	31036500.00	25605112500.00
4	29.20	955.40	912789.16	872078763.46	26653443.47	25464699893.15
					65601338.74	56676938904.85
						864

EX 2	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	17.60	615.10	378348.01	232721860.95	6658924.98	4095904752.74
2	49.90	712.40	507513.76	361552802.62	25324936.62	18041484850.94
3	32.50	825.00	680625.00	561515625.00	22120312.50	18249257812.50
					54104174.10	40386647416.18
						746

EX 3	ni	di	di2	di3	nidi2	nidi3
1	1.80	58.77	3453.91	202986.46	6217.04	365375.63
2	6.30	68.06	4632.16	315265.05	29182.63	1986169.84
3	19.70	531.20	282173.44	149890531.33	5558816.77	2952843467.16
4	45.80	615.10	378348.01	232721860.95	17328338.86	10658661231.56
5	26.50	712.40	507513.76	361552802.62	13449114.64	9581149269.54
					36371669.94	23195005513.73
						638

ภาคผนวก ข

การดูดกลืนแสงอัลตราไวโอเลตของยานาพรอกเซนที่ใช้ทำกราฟเทียบมาตรฐาน

ตาราง ข-1 ค่าการดูดกลืนแสงของยานาพรอกเซนใน 0.1 โมลาร์ ฟอสเฟตบัฟเฟอร์เซไลน์ ความเข้มข้น 1.45E-5 โมลาร์

Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance
199.79	0.20	240.83	0.18	281.75	0.04	322.56	0.01	363.25	-0.01
200.63	0.19	241.67	0.15	282.59	0.04	323.39	0.01	364.08	-0.01
201.47	0.21	242.50	0.12	283.42	0.03	324.22	0.01	364.91	-0.01
202.31	0.20	243.34	0.10	284.25	0.03	325.05	0.01	365.74	-0.01
203.15	0.21	244.18	0.09	285.09	0.03	325.88	0.01	366.57	-0.01
203.99	0.26	245.01	0.08	285.92	0.02	326.72	0.01	367.40	-0.01
204.83	0.27	245.85	0.07	286.76	0.02	327.55	0.01	368.23	-0.01
205.66	0.31	246.68	0.06	287.59	0.02	328.38	0.02	369.05	-0.01
206.50	0.31	247.52	0.06	288.42	0.01	329.21	0.02	369.88	-0.01
207.34	0.34	248.36	0.06	289.26	0.01	330.04	0.02	370.71	-0.01
208.18	0.37	249.19	0.06	290.09	0.01	330.87	0.02	371.54	-0.01
209.02	0.39	250.03	0.06	290.92	0.01	331.70	0.02	372.37	-0.01
209.85	0.41	250.86	0.06	291.76	0.00	332.53	0.01	373.20	-0.01
210.69	0.44	251.70	0.06	292.59	0.00	333.37	0.01	374.03	-0.01
211.53	0.46	252.53	0.06	293.42	0.00	334.20	0.01	374.86	-0.01
212.37	0.48	253.37	0.06	294.26	0.00	335.03	0.01	375.68	-0.01
213.21	0.51	254.21	0.06	295.09	0.00	335.86	0.00	376.51	-0.01
214.04	0.54	255.04	0.06	295.92	0.00	336.69	0.00	377.34	-0.01
214.88	0.56	255.88	0.06	296.76	0.00	337.52	0.00	378.17	-0.01
215.72	0.59	256.71	0.06	297.59	0.00	338.35	0.00	379.00	-0.01
216.56	0.63	257.55	0.07	298.42	0.00	339.18	0.00	379.83	-0.01
217.40	0.66	258.38	0.07	299.25	0.00	340.01	0.00	380.66	-0.01
218.23	0.70	259.22	0.07	300.09	0.00	340.84	-0.01	381.48	-0.01
219.07	0.74	260.05	0.07	300.92	0.00	341.67	-0.01	382.31	-0.01
219.91	0.79	260.89	0.08	301.75	0.00	342.50	-0.01	383.14	-0.01
220.75	0.84	261.72	0.08	302.59	0.00	343.33	-0.01	383.97	-0.01
221.58	0.89	262.56	0.07	303.42	0.00	344.16	-0.01	384.80	-0.01
222.42	0.94	263.39	0.07	304.25	0.00	344.99	-0.01	385.62	-0.01
223.26	0.98	264.23	0.07	305.08	0.00	345.82	-0.01	386.45	-0.01
224.10	1.03	265.06	0.07	305.92	0.00	346.66	-0.01	387.28	-0.01
224.93	1.06	265.90	0.07	306.75	0.00	347.49	-0.01	388.11	-0.01
225.77	1.10	266.73	0.07	307.58	0.00	348.32	-0.01	388.94	-0.01
226.61	1.13	267.57	0.07	308.41	0.01	349.15	-0.01	389.76	-0.01
227.44	1.15	268.40	0.07	309.25	0.01	349.98	-0.01	390.59	-0.01
228.28	1.16	269.24	0.07	310.08	0.01	350.81	-0.01	391.42	-0.01
229.12	1.16	270.07	0.08	310.91	0.01	351.64	-0.01	392.25	-0.01
229.96	1.14	270.91	0.08	311.74	0.01	352.47	-0.01	393.07	-0.01
230.79	1.10	271.74	0.07	312.58	0.01	353.30	-0.01	393.90	-0.01
231.63	1.04	272.58	0.07	313.41	0.01	354.13	-0.01	394.73	-0.01
232.47	0.97	273.41	0.07	314.24	0.01	354.96	-0.01	395.56	-0.01
233.30	0.88	274.25	0.06	315.07	0.01	355.78	-0.01	396.38	-0.01
234.14	0.78	275.08	0.06	315.90	0.01	356.61	-0.01	397.21	-0.01
234.98	0.68	275.91	0.06	316.74	0.01	357.44	-0.01	398.04	-0.01
235.81	0.59	276.75	0.05	317.57	0.01	358.27	-0.01	398.87	-0.01
236.65	0.50	277.58	0.05	318.40	0.01	359.10	-0.01	399.69	-0.01
237.49	0.42	278.42	0.05	319.23	0.01	359.93	-0.01		
238.32	0.35	279.25	0.04	320.06	0.01	360.76	-0.01		
239.16	0.28	280.08	0.04	320.90	0.01	361.59	-0.01		
240.00	0.23	280.92	0.04	321.73	0.01	362.42	-0.01		

ตาราง ข-2 ค่าการดูดกลืนแสงของยานาพรอกเซนใน 0.1 โมลาร์ ฟอสเฟตบัฟเฟอร์เซไลน์ ความเข้มข้น 1.01E-5 โมลาร์

Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance
199.79	0.16	240.83	0.12	281.75	0.03	322.56	0.01	363.25	0.00
200.63	0.14	241.67	0.10	282.59	0.03	323.39	0.01	364.08	0.00
201.47	0.17	242.50	0.08	283.42	0.02	324.22	0.01	364.91	0.00
202.31	0.15	243.34	0.07	284.25	0.02	325.05	0.01	365.74	0.00
203.15	0.19	244.18	0.06	285.09	0.02	325.88	0.01	366.57	0.00
203.99	0.21	245.01	0.05	285.92	0.02	326.72	0.01	367.40	0.00
204.83	0.22	245.85	0.04	286.76	0.01	327.55	0.01	368.23	0.00
205.66	0.23	246.68	0.04	287.59	0.01	328.38	0.01	369.05	0.00
206.50	0.24	247.52	0.04	288.42	0.01	329.21	0.01	369.88	0.00
207.34	0.25	248.36	0.04	289.26	0.01	330.04	0.01	370.71	0.00
208.18	0.28	249.19	0.04	290.09	0.01	330.87	0.01	371.54	0.00
209.02	0.29	250.03	0.04	290.92	0.00	331.70	0.01	372.37	0.00
209.85	0.30	250.86	0.04	291.76	0.00	332.53	0.01	373.20	0.00
210.69	0.31	251.70	0.04	292.59	0.00	333.37	0.01	374.03	0.00
211.53	0.34	252.53	0.04	293.42	0.00	334.20	0.01	374.86	0.00
212.37	0.35	253.37	0.04	294.26	0.00	335.03	0.01	375.68	0.00
213.21	0.37	254.21	0.04	295.09	0.00	335.86	0.01	376.51	0.00
214.04	0.38	255.04	0.04	295.92	0.00	336.69	0.00	377.34	0.00
214.88	0.40	255.88	0.04	296.76	0.00	337.52	0.00	378.17	0.00
215.72	0.42	256.71	0.04	297.59	0.00	338.35	0.00	379.00	0.00
216.56	0.44	257.55	0.04	298.42	0.00	339.18	0.00	379.83	0.00
217.40	0.46	258.38	0.05	299.25	0.00	340.01	0.00	380.66	0.00
218.23	0.49	259.22	0.05	300.09	0.00	340.84	0.00	381.48	0.00
219.07	0.52	260.05	0.05	300.92	0.00	341.67	0.00	382.31	0.00
219.91	0.55	260.89	0.05	301.75	0.00	342.50	0.00	383.14	0.00
220.75	0.58	261.72	0.05	302.59	0.00	343.33	0.00	383.97	0.00
221.58	0.62	262.56	0.05	303.42	0.00	344.16	0.00	384.80	0.00
222.42	0.66	263.39	0.05	304.25	0.00	344.99	0.00	385.62	0.00
223.26	0.69	264.23	0.05	305.08	0.00	345.82	0.00	386.45	0.00
224.10	0.72	265.06	0.05	305.92	0.00	346.66	0.00	387.28	0.00
224.93	0.75	265.90	0.05	306.75	0.00	347.49	0.00	388.11	0.00
225.77	0.77	266.73	0.05	307.58	0.00	348.32	0.00	388.94	0.00
226.61	0.80	267.57	0.05	308.41	0.00	349.15	0.00	389.76	0.00
227.44	0.81	268.40	0.05	309.25	0.01	349.98	0.00	390.59	0.00
228.28	0.82	269.24	0.05	310.08	0.01	350.81	0.00	391.42	0.00
229.12	0.83	270.07	0.05	310.91	0.01	351.64	0.00	392.25	0.00
229.96	0.81	270.91	0.05	311.74	0.01	352.47	0.00	393.07	0.00
230.79	0.78	271.74	0.05	312.58	0.01	353.30	0.00	393.90	0.00
231.63	0.74	272.58	0.05	313.41	0.01	354.13	0.00	394.73	0.00
232.47	0.68	273.41	0.05	314.24	0.01	354.96	0.00	395.56	0.00
233.30	0.61	274.25	0.04	315.07	0.01	355.78	0.00	396.38	0.00
234.14	0.54	275.08	0.04	315.90	0.01	356.61	0.00	397.21	0.00
234.98	0.47	275.91	0.04	316.74	0.01	357.44	0.00	398.04	0.00
235.81	0.40	276.75	0.04	317.57	0.01	358.27	0.00	398.87	0.00
236.65	0.34	277.58	0.03	318.40	0.01	359.10	0.00	399.69	0.00
237.49	0.29	278.42	0.03	319.23	0.01	359.93	0.00		
238.32	0.24	279.25	0.03	320.06	0.01	360.76	0.00		
239.16	0.19	280.08	0.03	320.90	0.01	361.59	0.00		
240.00	0.15	280.92	0.03	321.73	0.01	362.42	0.00		

ตาราง ข-3 ค่าการดูดกลืนแสงของยานาพรอกเซนใน 0.1 โมลาร์ ฟอสเฟตบัฟเฟอร์เซไลน์ ความเข้มข้น 7.10E-6 โมลาร์

Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance
199.79	0.10	240.83	0.03	281.75	-0.02	322.56	-0.03	363.25	-0.03
200.63	0.10	241.67	0.02	282.59	-0.02	323.39	-0.03	364.08	-0.03
201.47	0.10	242.50	0.00	283.42	-0.03	324.22	-0.03	364.91	-0.03
202.31	0.09	243.34	0.00	284.25	-0.03	325.05	-0.03	365.74	-0.03
203.15	0.12	244.18	-0.01	285.09	-0.03	325.88	-0.03	366.57	-0.03
203.99	0.12	245.01	-0.02	285.92	-0.03	326.72	-0.03	367.40	-0.03
204.83	0.12	245.85	-0.02	286.76	-0.03	327.55	-0.03	368.23	-0.03
205.66	0.14	246.68	-0.02	287.59	-0.03	328.38	-0.03	369.05	-0.03
206.50	0.15	247.52	-0.02	288.42	-0.04	329.21	-0.03	369.88	-0.03
207.34	0.16	248.36	-0.02	289.26	-0.04	330.04	-0.03	370.71	-0.03
208.18	0.16	249.19	-0.02	290.09	-0.04	330.87	-0.03	371.54	-0.03
209.02	0.17	250.03	-0.02	290.92	-0.04	331.70	-0.03	372.37	-0.03
209.85	0.19	250.86	-0.02	291.76	-0.04	332.53	-0.03	373.20	-0.03
210.69	0.19	251.70	-0.02	292.59	-0.04	333.37	-0.03	374.03	-0.03
211.53	0.20	252.53	-0.02	293.42	-0.04	334.20	-0.03	374.86	-0.03
212.37	0.21	253.37	-0.02	294.26	-0.04	335.03	-0.03	375.68	-0.03
213.21	0.22	254.21	-0.02	295.09	-0.04	335.86	-0.03	376.51	-0.03
214.04	0.23	255.04	-0.02	295.92	-0.04	336.69	-0.03	377.34	-0.03
214.88	0.24	255.88	-0.02	296.76	-0.04	337.52	-0.03	378.17	-0.03
215.72	0.25	256.71	-0.02	297.59	-0.04	338.35	-0.03	379.00	-0.03
216.56	0.27	257.55	-0.02	298.42	-0.04	339.18	-0.03	379.83	-0.03
217.40	0.28	258.38	-0.01	299.25	-0.04	340.01	-0.03	380.66	-0.03
218.23	0.30	259.22	-0.01	300.09	-0.04	340.84	-0.04	381.48	-0.03
219.07	0.32	260.05	-0.01	300.92	-0.04	341.67	-0.04	382.31	-0.03
219.91	0.35	260.89	-0.01	301.75	-0.04	342.50	-0.04	383.14	-0.03
220.75	0.37	261.72	-0.01	302.59	-0.04	343.33	-0.04	383.97	-0.03
221.58	0.40	262.56	-0.01	303.42	-0.04	344.16	-0.04	384.80	-0.03
222.42	0.42	263.39	-0.01	304.25	-0.04	344.99	-0.04	385.62	-0.03
223.26	0.44	264.23	-0.01	305.08	-0.04	345.82	-0.04	386.45	-0.03
224.10	0.47	265.06	-0.01	305.92	-0.04	346.66	-0.04	387.28	-0.03
224.93	0.49	265.90	-0.01	306.75	-0.04	347.49	-0.04	388.11	-0.03
225.77	0.51	266.73	-0.01	307.58	-0.04	348.32	-0.04	388.94	-0.03
226.61	0.52	267.57	-0.01	308.41	-0.04	349.15	-0.04	389.76	-0.03
227.44	0.53	268.40	-0.01	309.25	-0.04	349.98	-0.04	390.59	-0.03
228.28	0.54	269.24	-0.01	310.08	-0.04	350.81	-0.04	391.42	-0.03
229.12	0.54	270.07	-0.01	310.91	-0.03	351.64	-0.04	392.25	-0.03
229.96	0.53	270.91	-0.01	311.74	-0.03	352.47	-0.04	393.07	-0.03
230.79	0.51	271.74	-0.01	312.58	-0.03	353.30	-0.04	393.90	-0.03
231.63	0.48	272.58	-0.01	313.41	-0.03	354.13	-0.04	394.73	-0.03
232.47	0.44	273.41	-0.01	314.24	-0.03	354.96	-0.04	395.56	-0.03
233.30	0.39	274.25	-0.01	315.07	-0.03	355.78	-0.03	396.38	-0.03
234.14	0.33	275.08	-0.01	315.90	-0.03	356.61	-0.03	397.21	-0.03
234.98	0.28	275.91	-0.02	316.74	-0.03	357.44	-0.03	398.04	-0.03
235.81	0.23	276.75	-0.02	317.57	-0.03	358.27	-0.03	398.87	-0.03
236.65	0.19	277.58	-0.02	318.40	-0.03	359.10	-0.03	399.69	-0.03
237.49	0.15	278.42	-0.02	319.23	-0.03	359.93	-0.03		
238.32	0.11	279.25	-0.02	320.06	-0.03	360.76	-0.03		
239.16	0.08	280.08	-0.02	320.90	-0.03	361.59	-0.03		
240.00	0.06	280.92	-0.02	321.73	-0.03	362.42	-0.03		

ตาราง ข-4 ค่าการดูดกลืนแสงของยานาพรอกเซนใน 0.1 โมลาร์ ฟอสเฟตบัฟเฟอร์เซไลน์ ความเข้มข้น 4.97E-6 โมลาร์

Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance
199.79	0.11	240.83	0.03	281.75	-0.01	322.56	-0.02	363.25	-0.02
200.63	0.07	241.67	0.02	282.59	-0.01	323.39	-0.02	364.08	-0.02
201.47	0.09	242.50	0.01	283.42	-0.01	324.22	-0.02	364.91	-0.02
202.31	0.09	243.34	0.01	284.25	-0.01	325.05	-0.02	365.74	-0.02
203.15	0.10	244.18	0.00	285.09	-0.02	325.88	-0.02	366.57	-0.02
203.99	0.10	245.01	0.00	285.92	-0.02	326.72	-0.02	367.40	-0.02
204.83	0.10	245.85	-0.01	286.76	-0.02	327.55	-0.02	368.23	-0.02
205.66	0.11	246.68	-0.01	287.59	-0.02	328.38	-0.02	369.05	-0.02
206.50	0.12	247.52	-0.01	288.42	-0.02	329.21	-0.02	369.88	-0.02
207.34	0.12	248.36	-0.01	289.26	-0.02	330.04	-0.01	370.71	-0.02
208.18	0.14	249.19	-0.01	290.09	-0.02	330.87	-0.01	371.54	-0.02
209.02	0.14	250.03	-0.01	290.92	-0.02	331.70	-0.01	372.37	-0.02
209.85	0.15	250.86	-0.01	291.76	-0.02	332.53	-0.02	373.20	-0.02
210.69	0.15	251.70	-0.01	292.59	-0.02	333.37	-0.02	374.03	-0.02
211.53	0.16	252.53	-0.01	293.42	-0.02	334.20	-0.02	374.86	-0.02
212.37	0.16	253.37	-0.01	294.26	-0.02	335.03	-0.02	375.68	-0.02
213.21	0.17	254.21	-0.01	295.09	-0.02	335.86	-0.02	376.51	-0.02
214.04	0.18	255.04	-0.01	295.92	-0.02	336.69	-0.02	377.34	-0.02
214.88	0.19	255.88	-0.01	296.76	-0.02	337.52	-0.02	378.17	-0.02
215.72	0.19	256.71	0.00	297.59	-0.02	338.35	-0.02	379.00	-0.02
216.56	0.21	257.55	0.00	298.42	-0.02	339.18	-0.02	379.83	-0.02
217.40	0.22	258.38	0.00	299.25	-0.02	340.01	-0.02	380.66	-0.02
218.23	0.23	259.22	0.00	300.09	-0.02	340.84	-0.02	381.48	-0.02
219.07	0.25	260.05	0.00	300.92	-0.02	341.67	-0.02	382.31	-0.02
219.91	0.26	260.89	0.00	301.75	-0.02	342.50	-0.02	383.14	-0.02
220.75	0.28	261.72	0.00	302.59	-0.02	343.33	-0.02	383.97	-0.02
221.58	0.30	262.56	0.00	303.42	-0.02	344.16	-0.02	384.80	-0.02
222.42	0.32	263.39	0.00	304.25	-0.02	344.99	-0.02	385.62	-0.02
223.26	0.33	264.23	0.00	305.08	-0.02	345.82	-0.02	386.45	-0.02
224.10	0.35	265.06	0.00	305.92	-0.02	346.66	-0.02	387.28	-0.02
224.93	0.36	265.90	0.00	306.75	-0.02	347.49	-0.02	388.11	-0.02
225.77	0.38	266.73	0.00	307.58	-0.02	348.32	-0.02	388.94	-0.02
226.61	0.39	267.57	0.00	308.41	-0.02	349.15	-0.02	389.76	-0.02
227.44	0.40	268.40	0.00	309.25	-0.02	349.98	-0.02	390.59	-0.02
228.28	0.40	269.24	0.00	310.08	-0.02	350.81	-0.02	391.42	-0.02
229.12	0.40	270.07	0.00	310.91	-0.02	351.64	-0.02	392.25	-0.02
229.96	0.40	270.91	0.00	311.74	-0.02	352.47	-0.02	393.07	-0.02
230.79	0.38	271.74	0.00	312.58	-0.02	353.30	-0.02	393.90	-0.02
231.63	0.36	272.58	0.00	313.41	-0.02	354.13	-0.02	394.73	-0.02
232.47	0.32	273.41	0.00	314.24	-0.02	354.96	-0.02	395.56	-0.02
233.30	0.29	274.25	0.00	315.07	-0.02	355.78	-0.02	396.38	-0.02
234.14	0.25	275.08	0.00	315.90	-0.02	356.61	-0.02	397.21	-0.02
234.98	0.21	275.91	-0.01	316.74	-0.02	357.44	-0.02	398.04	-0.02
235.81	0.18	276.75	-0.01	317.57	-0.02	358.27	-0.02	398.87	-0.02
236.65	0.14	277.58	-0.01	318.40	-0.02	359.10	-0.02	399.69	-0.02
237.49	0.11	278.42	-0.01	319.23	-0.02	359.93	-0.02		
238.32	0.09	279.25	-0.01	320.06	-0.02	360.76	-0.02		
239.16	0.07	280.08	-0.01	320.90	-0.02	361.59	-0.02		
240.00	0.05	280.92	-0.01	321.73	-0.02	362.42	-0.02		

ตาราง ข-5 ค่าการดูดกลืนแสงของยานาพรอกเซนใน 0.1 โมลาร์ ฟอสเฟตบัฟเฟอร์เซไลน์ ความเข้มข้น 2.44E-6 โมลาร์

Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance
199.79	0.09	240.83	0.06	281.75	0.03	322.56	0.02	363.25	0.01
200.63	0.07	241.67	0.05	282.59	0.03	323.39	0.02	364.08	0.01
201.47	0.09	242.50	0.05	283.42	0.03	324.22	0.02	364.91	0.01
202.31	0.08	243.34	0.04	284.25	0.03	325.05	0.02	365.74	0.01
203.15	0.08	244.18	0.04	285.09	0.03	325.88	0.02	366.57	0.01
203.99	0.10	245.01	0.04	285.92	0.02	326.72	0.02	367.40	0.01
204.83	0.10	245.85	0.04	286.76	0.02	327.55	0.02	368.23	0.01
205.66	0.10	246.68	0.04	287.59	0.02	328.38	0.02	369.05	0.01
206.50	0.11	247.52	0.04	288.42	0.02	329.21	0.02	369.88	0.01
207.34	0.11	248.36	0.04	289.26	0.02	330.04	0.02	370.71	0.01
208.18	0.12	249.19	0.04	290.09	0.02	330.87	0.02	371.54	0.01
209.02	0.12	250.03	0.04	290.92	0.02	331.70	0.02	372.37	0.01
209.85	0.13	250.86	0.04	291.76	0.02	332.53	0.02	373.20	0.01
210.69	0.13	251.70	0.04	292.59	0.02	333.37	0.02	374.03	0.01
211.53	0.13	252.53	0.04	293.42	0.02	334.20	0.02	374.86	0.01
212.37	0.14	253.37	0.04	294.26	0.02	335.03	0.02	375.68	0.01
213.21	0.14	254.21	0.04	295.09	0.02	335.86	0.02	376.51	0.01
214.04	0.15	255.04	0.04	295.92	0.02	336.69	0.01	377.34	0.01
214.88	0.15	255.88	0.04	296.76	0.02	337.52	0.01	378.17	0.01
215.72	0.15	256.71	0.04	297.59	0.02	338.35	0.01	379.00	0.01
216.56	0.16	257.55	0.04	298.42	0.02	339.18	0.01	379.83	0.01
217.40	0.16	258.38	0.04	299.25	0.02	340.01	0.01	380.66	0.01
218.23	0.17	259.22	0.04	300.09	0.02	340.84	0.01	381.48	0.01
219.07	0.18	260.05	0.04	300.92	0.02	341.67	0.01	382.31	0.01
219.91	0.18	260.89	0.04	301.75	0.02	342.50	0.01	383.14	0.01
220.75	0.19	261.72	0.04	302.59	0.02	343.33	0.01	383.97	0.01
221.58	0.20	262.56	0.04	303.42	0.02	344.16	0.01	384.80	0.01
222.42	0.21	263.39	0.04	304.25	0.02	344.99	0.01	385.62	0.01
223.26	0.22	264.23	0.04	305.08	0.02	345.82	0.01	386.45	0.01
224.10	0.22	265.06	0.04	305.92	0.02	346.66	0.01	387.28	0.01
224.93	0.23	265.90	0.04	306.75	0.02	347.49	0.01	388.11	0.01
225.77	0.24	266.73	0.04	307.58	0.02	348.32	0.01	388.94	0.01
226.61	0.24	267.57	0.04	308.41	0.02	349.15	0.01	389.76	0.01
227.44	0.24	268.40	0.04	309.25	0.02	349.98	0.01	390.59	0.01
228.28	0.25	269.24	0.04	310.08	0.02	350.81	0.01	391.42	0.01
229.12	0.25	270.07	0.04	310.91	0.02	351.64	0.01	392.25	0.01
229.96	0.24	270.91	0.04	311.74	0.02	352.47	0.01	393.07	0.01
230.79	0.23	271.74	0.04	312.58	0.02	353.30	0.01	393.90	0.01
231.63	0.22	272.58	0.04	313.41	0.02	354.13	0.01	394.73	0.01
232.47	0.20	273.41	0.03	314.24	0.02	354.96	0.01	395.56	0.01
233.30	0.19	274.25	0.03	315.07	0.02	355.78	0.01	396.38	0.01
234.14	0.17	275.08	0.03	315.90	0.02	356.61	0.01	397.21	0.01
234.98	0.15	275.91	0.03	316.74	0.02	357.44	0.01	398.04	0.01
235.81	0.13	276.75	0.03	317.57	0.02	358.27	0.01	398.87	0.01
236.65	0.11	277.58	0.03	318.40	0.02	359.10	0.01	399.69	0.01
237.49	0.10	278.42	0.03	319.23	0.02	359.93	0.01		
238.32	0.08	279.25	0.03	320.06	0.02	360.76	0.01		
239.16	0.07	280.08	0.03	320.90	0.02	361.59	0.01		
240.00	0.06	280.92	0.03	321.73	0.02	362.42	0.01		

ตาราง ข-6 ค่าการดูดกลืนแสงของยานาพรอกเซนใน 0.1 โมลาร์ ฟอสเฟตบัฟเฟอร์เซไลน์ ความเข้มข้น 1.19E-6 โมลาร์

Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance
199.79	0.05	240.83	0.06	281.75	0.03	322.56	0.02	363.25	0.02
200.63	0.06	241.67	0.05	282.59	0.03	323.39	0.02	364.08	0.02
201.47	0.07	242.50	0.05	283.42	0.03	324.22	0.02	364.91	0.02
202.31	0.06	243.34	0.05	284.25	0.03	325.05	0.02	365.74	0.02
203.15	0.06	244.18	0.05	285.09	0.03	325.88	0.02	366.57	0.02
203.99	0.08	245.01	0.05	285.92	0.03	326.72	0.02	367.40	0.02
204.83	0.07	245.85	0.05	286.76	0.03	327.55	0.02	368.23	0.02
205.66	0.07	246.68	0.05	287.59	0.03	328.38	0.02	369.05	0.02
206.50	0.07	247.52	0.04	288.42	0.03	329.21	0.02	369.88	0.02
207.34	0.08	248.36	0.04	289.26	0.03	330.04	0.02	370.71	0.02
208.18	0.08	249.19	0.04	290.09	0.03	330.87	0.02	371.54	0.02
209.02	0.08	250.03	0.04	290.92	0.03	331.70	0.02	372.37	0.02
209.85	0.09	250.86	0.04	291.76	0.03	332.53	0.02	373.20	0.02
210.69	0.09	251.70	0.04	292.59	0.03	333.37	0.02	374.03	0.02
211.53	0.09	252.53	0.04	293.42	0.03	334.20	0.02	374.86	0.02
212.37	0.09	253.37	0.04	294.26	0.03	335.03	0.02	375.68	0.02
213.21	0.10	254.21	0.04	295.09	0.03	335.86	0.02	376.51	0.02
214.04	0.10	255.04	0.04	295.92	0.03	336.69	0.02	377.34	0.02
214.88	0.10	255.88	0.04	296.76	0.03	337.52	0.02	378.17	0.02
215.72	0.11	256.71	0.04	297.59	0.03	338.35	0.02	379.00	0.02
216.56	0.11	257.55	0.04	298.42	0.03	339.18	0.02	379.83	0.02
217.40	0.11	258.38	0.04	299.25	0.03	340.01	0.02	380.66	0.02
218.23	0.12	259.22	0.04	300.09	0.03	340.84	0.02	381.48	0.02
219.07	0.12	260.05	0.04	300.92	0.03	341.67	0.02	382.31	0.02
219.91	0.13	260.89	0.04	301.75	0.03	342.50	0.02	383.14	0.02
220.75	0.13	261.72	0.04	302.59	0.03	343.33	0.02	383.97	0.02
221.58	0.13	262.56	0.04	303.42	0.03	344.16	0.02	384.80	0.02
222.42	0.14	263.39	0.04	304.25	0.03	344.99	0.02	385.62	0.02
223.26	0.14	264.23	0.04	305.08	0.03	345.82	0.02	386.45	0.02
224.10	0.15	265.06	0.04	305.92	0.03	346.66	0.02	387.28	0.02
224.93	0.15	265.90	0.04	306.75	0.03	347.49	0.02	388.11	0.02
225.77	0.15	266.73	0.04	307.58	0.03	348.32	0.02	388.94	0.02
226.61	0.15	267.57	0.04	308.41	0.03	349.15	0.02	389.76	0.02
227.44	0.15	268.40	0.04	309.25	0.03	349.98	0.02	390.59	0.02
228.28	0.15	269.24	0.04	310.08	0.03	350.81	0.02	391.42	0.02
229.12	0.15	270.07	0.04	310.91	0.03	351.64	0.02	392.25	0.02
229.96	0.15	270.91	0.04	311.74	0.03	352.47	0.02	393.07	0.02
230.79	0.15	271.74	0.04	312.58	0.03	353.30	0.02	393.90	0.02
231.63	0.14	272.58	0.04	313.41	0.03	354.13	0.02	394.73	0.02
232.47	0.13	273.41	0.04	314.24	0.03	354.96	0.02	395.56	0.02
233.30	0.12	274.25	0.04	315.07	0.03	355.78	0.02	396.38	0.02
234.14	0.11	275.08	0.04	315.90	0.03	356.61	0.02	397.21	0.02
234.98	0.10	275.91	0.04	316.74	0.03	357.44	0.02	398.04	0.02
235.81	0.09	276.75	0.04	317.57	0.03	358.27	0.02	398.87	0.02
236.65	0.08	277.58	0.04	318.40	0.02	359.10	0.02	399.69	0.02
237.49	0.08	278.42	0.04	319.23	0.02	359.93	0.02		
238.32	0.07	279.25	0.04	320.06	0.02	360.76	0.02		
239.16	0.06	280.08	0.04	320.90	0.02	361.59	0.02		
240.00	0.06	280.92	0.04	321.73	0.02	362.42	0.02		

ตาราง ข-7 ค่าการดูดกลืนแสงของยานาพรอกเซนใน 0.1 โมลาร์ ฟอสเฟตบัฟเฟอร์เซไลน์ ความเข้มข้น 8.35E-7 โมลาร์

Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance
199.79	-0.02	240.83	-0.01	281.75	-0.01	322.56	-0.01	363.25	-0.01
200.63	0.01	241.67	-0.01	282.59	-0.01	323.39	-0.01	364.08	-0.01
201.47	0.02	242.50	-0.01	283.42	-0.01	324.22	-0.01	364.91	-0.01
202.31	0.01	243.34	-0.01	284.25	-0.01	325.05	-0.01	365.74	-0.01
203.15	0.01	244.18	-0.01	285.09	-0.01	325.88	-0.01	366.57	-0.01
203.99	0.00	245.01	-0.01	285.92	-0.01	326.72	-0.01	367.40	-0.01
204.83	0.01	245.85	-0.01	286.76	-0.01	327.55	-0.01	368.23	-0.01
205.66	0.00	246.68	-0.01	287.59	-0.01	328.38	-0.01	369.05	-0.01
206.50	0.02	247.52	-0.01	288.42	-0.01	329.21	-0.01	369.88	-0.01
207.34	0.01	248.36	-0.01	289.26	-0.01	330.04	-0.01	370.71	-0.01
208.18	0.02	249.19	-0.01	290.09	-0.01	330.87	-0.01	371.54	-0.01
209.02	0.01	250.03	-0.01	290.92	-0.01	331.70	-0.01	372.37	-0.01
209.85	0.02	250.86	-0.01	291.76	-0.01	332.53	-0.01	373.20	-0.01
210.69	0.02	251.70	-0.01	292.59	-0.01	333.37	-0.01	374.03	-0.01
211.53	0.02	252.53	-0.01	293.42	-0.01	334.20	-0.01	374.86	-0.01
212.37	0.02	253.37	-0.01	294.26	-0.01	335.03	-0.01	375.68	-0.01
213.21	0.02	254.21	-0.01	295.09	-0.01	335.86	-0.01	376.51	-0.01
214.04	0.02	255.04	-0.01	295.92	-0.01	336.69	-0.01	377.34	-0.01
214.88	0.03	255.88	-0.01	296.76	-0.01	337.52	-0.01	378.17	-0.01
215.72	0.03	256.71	-0.01	297.59	-0.01	338.35	-0.01	379.00	-0.01
216.56	0.03	257.55	-0.01	298.42	-0.01	339.18	-0.01	379.83	-0.01
217.40	0.03	258.38	-0.01	299.25	-0.01	340.01	-0.01	380.66	-0.01
218.23	0.03	259.22	-0.01	300.09	-0.01	340.84	-0.01	381.48	-0.01
219.07	0.03	260.05	-0.01	300.92	-0.01	341.67	-0.01	382.31	-0.01
219.91	0.04	260.89	-0.01	301.75	-0.01	342.50	-0.01	383.14	-0.01
220.75	0.04	261.72	-0.01	302.59	-0.01	343.33	-0.01	383.97	-0.01
221.58	0.04	262.56	-0.01	303.42	-0.01	344.16	-0.01	384.80	-0.01
222.42	0.05	263.39	-0.01	304.25	-0.01	344.99	-0.01	385.62	-0.01
223.26	0.05	264.23	-0.01	305.08	-0.01	345.82	-0.01	386.45	-0.01
224.10	0.05	265.06	-0.01	305.92	-0.01	346.66	-0.01	387.28	-0.01
224.93	0.05	265.90	-0.01	306.75	-0.01	347.49	-0.01	388.11	-0.01
225.77	0.05	266.73	-0.01	307.58	-0.01	348.32	-0.01	388.94	-0.01
226.61	0.06	267.57	-0.01	308.41	-0.01	349.15	-0.01	389.76	-0.01
227.44	0.06	268.40	-0.01	309.25	-0.01	349.98	-0.01	390.59	-0.01
228.28	0.06	269.24	-0.01	310.08	-0.01	350.81	-0.01	391.42	-0.01
229.12	0.06	270.07	-0.01	310.91	-0.01	351.64	-0.01	392.25	-0.01
229.96	0.06	270.91	-0.01	311.74	-0.01	352.47	-0.01	393.07	-0.01
230.79	0.05	271.74	-0.01	312.58	-0.01	353.30	-0.01	393.90	-0.01
231.63	0.05	272.58	-0.01	313.41	-0.01	354.13	-0.01	394.73	-0.01
232.47	0.04	273.41	-0.01	314.24	-0.01	354.96	-0.01	395.56	-0.01
233.30	0.03	274.25	-0.01	315.07	-0.01	355.78	-0.01	396.38	-0.01
234.14	0.03	275.08	-0.01	315.90	-0.01	356.61	-0.01	397.21	-0.01
234.98	0.02	275.91	-0.01	316.74	-0.01	357.44	-0.01	398.04	-0.01
235.81	0.01	276.75	-0.01	317.57	-0.01	358.27	-0.01	398.87	-0.01
236.65	0.01	277.58	-0.01	318.40	-0.01	359.10	-0.01	399.69	-0.01
237.49	0.00	278.42	-0.01	319.23	-0.01	359.93	-0.01		
238.32	0.00	279.25	-0.01	320.06	-0.01	360.76	-0.01		
239.16	0.00	280.08	-0.01	320.90	-0.01	361.59	-0.01		
240.00	-0.01	280.92	-0.01	321.73	-0.01	362.42	-0.01		

ตาราง ข-8 ค่าการดูดกลืนแสงของยานาพรอกเซนใน 0.1 โมลาร์ ฟอสเฟตบัฟเฟอร์เซไลน์ ความเข้มข้น 4.09E-7 โมลาร์

Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance
199.79	0.02	240.83	0.01	281.75	0.00	322.56	0.00	363.25	0.00
200.63	0.01	241.67	0.01	282.59	0.00	323.39	0.00	364.08	0.00
201.47	0.02	242.50	0.01	283.42	0.00	324.22	0.00	364.91	0.00
202.31	0.01	243.34	0.01	284.25	0.00	325.05	0.00	365.74	0.00
203.15	0.01	244.18	0.01	285.09	0.00	325.88	0.00	366.57	0.00
203.99	-0.01	245.01	0.01	285.92	0.00	326.72	0.00	367.40	0.00
204.83	0.01	245.85	0.01	286.76	0.00	327.55	0.00	368.23	0.00
205.66	0.01	246.68	0.01	287.59	0.00	328.38	0.00	369.05	0.00
206.50	0.02	247.52	0.01	288.42	0.00	329.21	0.00	369.88	0.00
207.34	0.01	248.36	0.01	289.26	0.00	330.04	0.00	370.71	0.00
208.18	0.02	249.19	0.01	290.09	0.00	330.87	0.00	371.54	0.00
209.02	0.02	250.03	0.01	290.92	0.00	331.70	0.00	372.37	0.00
209.85	0.01	250.86	0.01	291.76	0.00	332.53	0.00	373.20	0.00
210.69	0.02	251.70	0.01	292.59	0.00	333.37	0.00	374.03	0.00
211.53	0.02	252.53	0.01	293.42	0.00	334.20	0.00	374.86	0.00
212.37	0.02	253.37	0.01	294.26	0.00	335.03	0.00	375.68	0.00
213.21	0.02	254.21	0.01	295.09	0.00	335.86	0.00	376.51	0.00
214.04	0.03	255.04	0.01	295.92	0.00	336.69	0.00	377.34	0.00
214.88	0.03	255.88	0.01	296.76	0.00	337.52	0.00	378.17	0.00
215.72	0.03	256.71	0.01	297.59	0.00	338.35	0.00	379.00	0.00
216.56	0.03	257.55	0.01	298.42	0.00	339.18	0.00	379.83	0.00
217.40	0.03	258.38	0.01	299.25	0.00	340.01	0.00	380.66	0.00
218.23	0.03	259.22	0.01	300.09	0.00	340.84	0.00	381.48	0.00
219.07	0.03	260.05	0.01	300.92	0.00	341.67	0.00	382.31	0.00
219.91	0.03	260.89	0.01	301.75	0.00	342.50	0.00	383.14	0.00
220.75	0.04	261.72	0.01	302.59	0.00	343.33	0.00	383.97	0.00
221.58	0.04	262.56	0.01	303.42	0.00	344.16	0.00	384.80	0.00
222.42	0.04	263.39	0.01	304.25	0.00	344.99	0.00	385.62	0.00
223.26	0.04	264.23	0.01	305.08	0.00	345.82	0.00	386.45	0.00
224.10	0.04	265.06	0.01	305.92	0.00	346.66	0.00	387.28	0.00
224.93	0.04	265.90	0.01	306.75	0.00	347.49	0.00	388.11	0.00
225.77	0.04	266.73	0.01	307.58	0.00	348.32	0.00	388.94	0.00
226.61	0.04	267.57	0.01	308.41	0.00	349.15	0.00	389.76	0.00
227.44	0.04	268.40	0.01	309.25	0.00	349.98	0.00	390.59	0.00
228.28	0.04	269.24	0.01	310.08	0.00	350.81	0.00	391.42	0.00
229.12	0.04	270.07	0.01	310.91	0.00	351.64	0.00	392.25	0.00
229.96	0.04	270.91	0.01	311.74	0.00	352.47	0.00	393.07	0.00
230.79	0.04	271.74	0.01	312.58	0.00	353.30	0.00	393.90	0.00
231.63	0.04	272.58	0.01	313.41	0.00	354.13	0.00	394.73	0.00
232.47	0.03	273.41	0.01	314.24	0.00	354.96	0.00	395.56	0.00
233.30	0.03	274.25	0.00	315.07	0.00	355.78	0.00	396.38	0.00
234.14	0.03	275.08	0.00	315.90	0.00	356.61	0.00	397.21	0.00
234.98	0.02	275.91	0.00	316.74	0.00	357.44	0.00	398.04	0.00
235.81	0.02	276.75	0.00	317.57	0.00	358.27	0.00	398.87	0.00
236.65	0.02	277.58	0.00	318.40	0.00	359.10	0.00	399.69	0.00
237.49	0.01	278.42	0.00	319.23	0.00	359.93	0.00		
238.32	0.01	279.25	0.00	320.06	0.00	360.76	0.00		
239.16	0.01	280.08	0.00	320.90	0.00	361.59	0.00		
240.00	0.01	280.92	0.00	321.73	0.00	362.42	0.00		

ตาราง ข-9 ค่าการดูดกลืนแสงของยานาพรอกเซนในเอทานอลความเข้มข้น 1.01E-5 โมลาร์

Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance
187.21	0.11	228.28	0.90	269.24	0.07	310.08	0.01	350.81	0.00
188.05	0.09	229.12	0.92	270.07	0.07	310.91	0.01	351.64	0.00
188.89	0.13	229.96	0.92	270.91	0.07	311.74	0.01	352.47	0.00
189.73	0.06	230.79	0.92	271.74	0.07	312.58	0.01	353.30	0.00
190.57	0.07	231.63	0.91	272.58	0.07	313.41	0.01	354.13	0.00
191.40	0.15	232.47	0.87	273.41	0.06	314.24	0.01	354.96	0.00
192.24	0.10	233.30	0.81	274.25	0.06	315.07	0.01	355.78	0.00
193.08	0.11	234.14	0.74	275.08	0.06	315.90	0.02	356.61	0.00
193.92	0.13	234.98	0.65	275.91	0.05	316.74	0.02	357.44	0.00
194.76	0.15	235.81	0.57	276.75	0.05	317.57	0.02	358.27	0.00
195.60	0.18	236.65	0.49	277.58	0.05	318.40	0.02	359.10	0.00
196.44	0.12	237.49	0.41	278.42	0.04	319.23	0.02	359.93	0.00
197.28	0.11	238.32	0.35	279.25	0.04	320.06	0.02	360.76	0.00
198.12	0.13	239.16	0.28	280.08	0.04	320.90	0.01	361.59	0.00
198.96	0.12	240.00	0.23	280.92	0.04	321.73	0.01	362.42	0.00
199.79	0.16	240.83	0.18	281.75	0.04	322.56	0.01	363.25	0.00
200.63	0.15	241.67	0.15	282.59	0.04	323.39	0.01	364.08	0.00
201.47	0.16	242.50	0.12	283.42	0.03	324.22	0.01	364.91	0.00
202.31	0.15	243.34	0.10	284.25	0.03	325.05	0.01	365.74	0.00
203.15	0.19	244.18	0.09	285.09	0.03	325.88	0.02	366.57	0.00
203.99	0.19	245.01	0.07	285.92	0.02	326.72	0.02	367.40	0.00
204.83	0.18	245.85	0.07	286.76	0.02	327.55	0.02	368.23	0.00
205.66	0.18	246.68	0.06	287.59	0.02	328.38	0.02	369.05	0.00
206.50	0.20	247.52	0.06	288.42	0.01	329.21	0.02	369.88	0.00
207.34	0.23	248.36	0.06	289.26	0.01	330.04	0.02	370.71	0.00
208.18	0.24	249.19	0.06	290.09	0.01	330.87	0.02	371.54	0.00
209.02	0.28	250.03	0.06	290.92	0.01	331.70	0.02	372.37	0.00
209.85	0.28	250.86	0.06	291.76	0.01	332.53	0.02	373.20	0.00
210.69	0.31	251.70	0.06	292.59	0.01	333.37	0.02	374.03	0.00
211.53	0.33	252.53	0.06	293.42	0.01	334.20	0.02	374.86	0.00
212.37	0.35	253.37	0.06	294.26	0.01	335.03	0.01	375.68	0.00
213.21	0.38	254.21	0.06	295.09	0.00	335.86	0.01	376.51	0.00
214.04	0.40	255.04	0.06	295.92	0.00	336.69	0.01	377.34	0.00
214.88	0.43	255.88	0.06	296.76	0.00	337.52	0.01	378.17	0.00
215.72	0.45	256.71	0.06	297.59	0.00	338.35	0.00	379.00	0.00
216.56	0.48	257.55	0.06	298.42	0.00	339.18	0.00	379.83	0.00
217.40	0.51	258.38	0.07	299.25	0.01	340.01	0.00	380.66	0.00
218.23	0.54	259.22	0.07	300.09	0.01	340.84	0.00	381.48	0.00
219.07	0.57	260.05	0.07	300.92	0.01	341.67	0.00	382.31	0.00
219.91	0.61	260.89	0.07	301.75	0.01	342.50	0.00	383.14	0.00
220.75	0.64	261.72	0.07	302.59	0.01	343.33	0.00	383.97	0.00
221.58	0.68	262.56	0.07	303.42	0.01	344.16	0.00	384.80	0.00
222.42	0.72	263.39	0.07	304.25	0.01	344.99	0.00	385.62	0.00
223.26	0.75	264.23	0.07	305.08	0.01	345.82	0.00	386.45	0.00
224.10	0.79	265.06	0.07	305.92	0.01	346.66	0.00	387.28	0.00
224.93	0.82	265.90	0.06	306.75	0.01	347.49	0.00	388.11	0.00
225.77	0.84	266.73	0.06	307.58	0.01	348.32	0.00	388.94	0.00
226.61	0.86	267.57	0.07	308.41	0.01	349.15	0.00	389.76	0.00
227.44	0.88	268.40	0.07	309.25	0.01	349.98	0.00	390.59	0.00

ตาราง ข-10 ค่าการดูดกลืนแสงของยานาพรอกเซนในเอทานอลความเข้มข้น 7.1E-6 โมลาร์

Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance
187.21	0.10	228.28	0.65	269.24	0.05	310.08	0.00	350.81	0.00
188.05	0.07	229.12	0.67	270.07	0.05	310.91	0.00	351.64	0.00
188.89	0.10	229.96	0.68	270.91	0.05	311.74	0.00	352.47	0.00
189.73	0.11	230.79	0.68	271.74	0.05	312.58	0.00	353.30	0.00
190.57	0.05	231.63	0.67	272.58	0.05	313.41	0.00	354.13	0.00
191.40	0.09	232.47	0.64	273.41	0.04	314.24	0.01	354.96	0.00
192.24	0.10	233.30	0.60	274.25	0.04	315.07	0.01	355.78	0.00
193.08	0.11	234.14	0.54	275.08	0.04	315.90	0.01	356.61	0.00
193.92	0.10	234.98	0.48	275.91	0.03	316.74	0.01	357.44	0.00
194.76	0.10	235.81	0.41	276.75	0.03	317.57	0.01	358.27	0.00
195.60	0.09	236.65	0.35	277.58	0.03	318.40	0.01	359.10	0.00
196.44	0.10	237.49	0.30	278.42	0.03	319.23	0.01	359.93	0.00
197.28	0.10	238.32	0.25	279.25	0.03	320.06	0.01	360.76	0.00
198.12	0.10	239.16	0.20	280.08	0.03	320.90	0.01	361.59	0.00
198.96	0.09	240.00	0.16	280.92	0.03	321.73	0.01	362.42	0.00
199.79	0.13	240.83	0.13	281.75	0.03	322.56	0.01	363.25	0.00
200.63	0.10	241.67	0.10	282.59	0.02	323.39	0.01	364.08	0.00
201.47	0.13	242.50	0.08	283.42	0.02	324.22	0.01	364.91	0.00
202.31	0.14	243.34	0.07	284.25	0.02	325.05	0.01	365.74	0.00
203.15	0.13	244.18	0.06	285.09	0.02	325.88	0.01	366.57	0.00
203.99	0.12	245.01	0.05	285.92	0.01	326.72	0.01	367.40	0.00
204.83	0.17	245.85	0.05	286.76	0.01	327.55	0.01	368.23	0.00
205.66	0.17	246.68	0.04	287.59	0.01	328.38	0.01	369.05	0.00
206.50	0.14	247.52	0.04	288.42	0.01	329.21	0.01	369.88	0.00
207.34	0.17	248.36	0.04	289.26	0.01	330.04	0.01	370.71	0.00
208.18	0.21	249.19	0.04	290.09	0.00	330.87	0.01	371.54	0.00
209.02	0.20	250.03	0.04	290.92	0.00	331.70	0.01	372.37	0.00
209.85	0.22	250.86	0.04	291.76	0.00	332.53	0.01	373.20	0.00
210.69	0.23	251.70	0.04	292.59	0.00	333.37	0.01	374.03	0.00
211.53	0.25	252.53	0.04	293.42	0.00	334.20	0.01	374.86	0.00
212.37	0.26	253.37	0.04	294.26	0.00	335.03	0.01	375.68	0.00
213.21	0.28	254.21	0.04	295.09	0.00	335.86	0.01	376.51	0.00
214.04	0.30	255.04	0.04	295.92	0.00	336.69	0.00	377.34	0.00
214.88	0.31	255.88	0.04	296.76	0.00	337.52	0.00	378.17	0.00
215.72	0.33	256.71	0.04	297.59	0.00	338.35	0.00	379.00	0.00
216.56	0.35	257.55	0.04	298.42	0.00	339.18	0.00	379.83	0.00
217.40	0.37	258.38	0.05	299.25	0.00	340.01	0.00	380.66	0.00
218.23	0.39	259.22	0.05	300.09	0.00	340.84	0.00	381.48	0.00
219.07	0.42	260.05	0.05	300.92	0.00	341.67	0.00	382.31	0.00
219.91	0.44	260.89	0.05	301.75	0.00	342.50	0.00	383.14	0.00
220.75	0.46	261.72	0.05	302.59	0.00	343.33	0.00	383.97	0.00
221.58	0.49	262.56	0.05	303.42	0.00	344.16	0.00	384.80	0.00
222.42	0.51	263.39	0.05	304.25	0.00	344.99	0.00	385.62	0.00
223.26	0.54	264.23	0.05	305.08	0.00	345.82	0.00	386.45	0.00
224.10	0.57	265.06	0.05	305.92	0.00	346.66	0.00	387.28	0.00
224.93	0.59	265.90	0.05	306.75	0.00	347.49	0.00	388.11	0.00
225.77	0.61	266.73	0.05	307.58	0.00	348.32	0.00	388.94	0.00
226.61	0.62	267.57	0.05	308.41	0.00	349.15	0.00	389.76	0.00
227.44	0.64	268.40	0.05	309.25	0.00	349.98	0.00	390.59	0.00

ตาราง ข-11 ค่าการดูดกลืนแสงของยานาพรอกเซนในเอทานอลความเข้มข้น 4.97E-6 โมลาร์

Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance
187.21	0.04	228.28	0.51	269.24	0.03	310.08	0.00	350.81	-0.01
188.05	0.05	229.12	0.52	270.07	0.03	310.91	0.00	351.64	-0.01
188.89	0.04	229.96	0.52	270.91	0.03	311.74	0.00	352.47	-0.01
189.73	0.05	230.79	0.52	271.74	0.03	312.58	0.00	353.30	-0.01
190.57	0.09	231.63	0.51	272.58	0.03	313.41	0.00	354.13	-0.01
191.40	0.05	232.47	0.49	273.41	0.03	314.24	0.00	354.96	-0.01
192.24	0.06	233.30	0.45	274.25	0.03	315.07	0.00	355.78	-0.01
193.08	0.03	234.14	0.40	275.08	0.03	315.90	0.01	356.61	-0.01
193.92	0.10	234.98	0.35	275.91	0.02	316.74	0.01	357.44	-0.01
194.76	0.06	235.81	0.30	276.75	0.02	317.57	0.01	358.27	-0.01
195.60	0.09	236.65	0.25	277.58	0.02	318.40	0.01	359.10	-0.01
196.44	0.06	237.49	0.21	278.42	0.02	319.23	0.01	359.93	-0.01
197.28	0.10	238.32	0.17	279.25	0.02	320.06	0.01	360.76	-0.01
198.12	0.07	239.16	0.14	280.08	0.02	320.90	0.00	361.59	-0.01
198.96	0.06	240.00	0.11	280.92	0.02	321.73	0.00	362.42	-0.01
199.79	0.11	240.83	0.09	281.75	0.02	322.56	0.00	363.25	-0.01
200.63	0.10	241.67	0.07	282.59	0.02	323.39	0.00	364.08	-0.01
201.47	0.10	242.50	0.06	283.42	0.01	324.22	0.00	364.91	-0.01
202.31	0.12	243.34	0.05	284.25	0.01	325.05	0.00	365.74	-0.01
203.15	0.12	244.18	0.04	285.09	0.01	325.88	0.00	366.57	-0.01
203.99	0.14	245.01	0.03	285.92	0.01	326.72	0.00	367.40	-0.01
204.83	0.14	245.85	0.03	286.76	0.01	327.55	0.00	368.23	-0.01
205.66	0.15	246.68	0.03	287.59	0.01	328.38	0.01	369.05	-0.01
206.50	0.16	247.52	0.03	288.42	0.00	329.21	0.01	369.88	-0.01
207.34	0.15	248.36	0.03	289.26	0.00	330.04	0.01	370.71	-0.01
208.18	0.16	249.19	0.03	290.09	0.00	330.87	0.01	371.54	-0.01
209.02	0.18	250.03	0.03	290.92	0.00	331.70	0.01	372.37	-0.01
209.85	0.19	250.86	0.03	291.76	0.00	332.53	0.01	373.20	-0.01
210.69	0.21	251.70	0.03	292.59	0.00	333.37	0.01	374.03	-0.01
211.53	0.21	252.53	0.03	293.42	0.00	334.20	0.01	374.86	-0.01
212.37	0.22	253.37	0.03	294.26	0.00	335.03	0.00	375.68	-0.01
213.21	0.25	254.21	0.03	295.09	0.00	335.86	0.00	376.51	-0.01
214.04	0.26	255.04	0.03	295.92	0.00	336.69	0.00	377.34	-0.01
214.88	0.27	255.88	0.03	296.76	0.00	337.52	0.00	378.17	-0.01
215.72	0.28	256.71	0.03	297.59	0.00	338.35	0.00	379.00	-0.01
216.56	0.29	257.55	0.03	298.42	0.00	339.18	0.00	379.83	-0.01
217.40	0.31	258.38	0.03	299.25	0.00	340.01	0.00	380.66	-0.01
218.23	0.32	259.22	0.03	300.09	0.00	340.84	0.00	381.48	-0.01
219.07	0.34	260.05	0.03	300.92	0.00	341.67	0.00	382.31	-0.01
219.91	0.36	260.89	0.03	301.75	0.00	342.50	0.00	383.14	-0.01
220.75	0.37	261.72	0.03	302.59	0.00	343.33	0.00	383.97	-0.01
221.58	0.39	262.56	0.03	303.42	0.00	344.16	0.00	384.80	-0.01
222.42	0.41	263.39	0.03	304.25	0.00	344.99	0.00	385.62	-0.01
223.26	0.43	264.23	0.03	305.08	0.00	345.82	0.00	386.45	-0.01
224.10	0.45	265.06	0.03	305.92	0.00	346.66	0.00	387.28	-0.01
224.93	0.47	265.90	0.03	306.75	0.00	347.49	-0.01	388.11	-0.01
225.77	0.48	266.73	0.03	307.58	0.00	348.32	-0.01	388.94	-0.01
226.61	0.49	267.57	0.03	308.41	0.00	349.15	-0.01	389.76	-0.01
227.44	0.50	268.40	0.03	309.25	0.00	349.98	-0.01	390.59	-0.01

ตาราง ข-12 ค่าการดูดกลืนแสงของยานาพรอกเซนในเอทานอลความเข้มข้น 3.48E-6 โมลาร์

Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance
187.21	0.08	228.28	0.44	269.24	0.06	310.08	0.03	350.81	0.02
188.05	0.11	229.12	0.44	270.07	0.06	310.91	0.03	351.64	0.02
188.89	0.07	229.96	0.44	270.91	0.06	311.74	0.03	352.47	0.02
189.73	0.10	230.79	0.44	271.74	0.06	312.58	0.03	353.30	0.02
190.57	0.09	231.63	0.43	272.58	0.05	313.41	0.03	354.13	0.02
191.40	0.07	232.47	0.41	273.41	0.05	314.24	0.03	354.96	0.02
192.24	0.08	233.30	0.38	274.25	0.05	315.07	0.03	355.78	0.02
193.08	0.14	234.14	0.35	275.08	0.05	315.90	0.03	356.61	0.02
193.92	0.07	234.98	0.31	275.91	0.05	316.74	0.03	357.44	0.02
194.76	0.08	235.81	0.27	276.75	0.05	317.57	0.03	358.27	0.02
195.60	0.09	236.65	0.23	277.58	0.05	318.40	0.03	359.10	0.02
196.44	0.06	237.49	0.20	278.42	0.04	319.23	0.03	359.93	0.02
197.28	0.13	238.32	0.17	279.25	0.04	320.06	0.03	360.76	0.02
198.12	0.10	239.16	0.15	280.08	0.04	320.90	0.03	361.59	0.02
198.96	0.12	240.00	0.12	280.92	0.04	321.73	0.03	362.42	0.02
199.79	0.09	240.83	0.10	281.75	0.04	322.56	0.03	363.25	0.02
200.63	0.12	241.67	0.09	282.59	0.04	323.39	0.03	364.08	0.02
201.47	0.14	242.50	0.08	283.42	0.04	324.22	0.03	364.91	0.02
202.31	0.11	243.34	0.07	284.25	0.04	325.05	0.03	365.74	0.02
203.15	0.12	244.18	0.07	285.09	0.04	325.88	0.03	366.57	0.02
203.99	0.11	245.01	0.06	285.92	0.04	326.72	0.03	367.40	0.02
204.83	0.13	245.85	0.06	286.76	0.03	327.55	0.03	368.23	0.02
205.66	0.12	246.68	0.06	287.59	0.03	328.38	0.03	369.05	0.02
206.50	0.15	247.52	0.06	288.42	0.03	329.21	0.03	369.88	0.02
207.34	0.14	248.36	0.05	289.26	0.03	330.04	0.03	370.71	0.02
208.18	0.17	249.19	0.05	290.09	0.03	330.87	0.03	371.54	0.02
209.02	0.18	250.03	0.05	290.92	0.03	331.70	0.03	372.37	0.02
209.85	0.19	250.86	0.05	291.76	0.03	332.53	0.03	373.20	0.02
210.69	0.21	251.70	0.05	292.59	0.03	333.37	0.03	374.03	0.02
211.53	0.22	252.53	0.05	293.42	0.03	334.20	0.03	374.86	0.02
212.37	0.23	253.37	0.05	294.26	0.03	335.03	0.03	375.68	0.02
213.21	0.23	254.21	0.05	295.09	0.03	335.86	0.03	376.51	0.02
214.04	0.25	255.04	0.05	295.92	0.03	336.69	0.02	377.34	0.02
214.88	0.26	255.88	0.05	296.76	0.03	337.52	0.02	378.17	0.02
215.72	0.27	256.71	0.05	297.59	0.03	338.35	0.02	379.00	0.02
216.56	0.28	257.55	0.05	298.42	0.03	339.18	0.02	379.83	0.02
217.40	0.30	258.38	0.06	299.25	0.03	340.01	0.02	380.66	0.02
218.23	0.31	259.22	0.06	300.09	0.03	340.84	0.02	381.48	0.02
219.07	0.32	260.05	0.06	300.92	0.03	341.67	0.02	382.31	0.02
219.91	0.33	260.89	0.06	301.75	0.03	342.50	0.02	383.14	0.02
220.75	0.34	261.72	0.06	302.59	0.03	343.33	0.02	383.97	0.02
221.58	0.36	262.56	0.06	303.42	0.03	344.16	0.02	384.80	0.02
222.42	0.37	263.39	0.06	304.25	0.03	344.99	0.02	385.62	0.02
223.26	0.39	264.23	0.06	305.08	0.03	345.82	0.02	386.45	0.02
224.10	0.40	265.06	0.05	305.92	0.03	346.66	0.02	387.28	0.02
224.93	0.41	265.90	0.05	306.75	0.03	347.49	0.02	388.11	0.02
225.77	0.42	266.73	0.05	307.58	0.03	348.32	0.02	388.94	0.01
226.61	0.42	267.57	0.05	308.41	0.03	349.15	0.02	389.76	0.01
227.44	0.43	268.40	0.05	309.25	0.03	349.98	0.02	390.59	0.01

ตาราง ข-13 ค่าการดูดกลืนแสงของยานาพรอกเซนในเอทานอลความเข้มข้น 2.44E-6 โมลาร์

Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance
187.21	0.10	228.28	0.31	269.24	0.04	310.08	0.02	350.81	0.01
188.05	0.03	229.12	0.32	270.07	0.04	310.91	0.02	351.64	0.01
188.89	0.05	229.96	0.32	270.91	0.04	311.74	0.02	352.47	0.01
189.73	0.06	230.79	0.31	271.74	0.04	312.58	0.02	353.30	0.01
190.57	0.02	231.63	0.30	272.58	0.04	313.41	0.02	354.13	0.01
191.40	0.05	232.47	0.29	273.41	0.04	314.24	0.02	354.96	0.01
192.24	0.10	233.30	0.27	274.25	0.04	315.07	0.02	355.78	0.01
193.08	0.05	234.14	0.25	275.08	0.04	315.90	0.02	356.61	0.01
193.92	0.05	234.98	0.22	275.91	0.04	316.74	0.02	357.44	0.01
194.76	0.06	235.81	0.19	276.75	0.04	317.57	0.02	358.27	0.01
195.60	0.12	236.65	0.17	277.58	0.04	318.40	0.02	359.10	0.01
196.44	0.04	237.49	0.14	278.42	0.03	319.23	0.02	359.93	0.01
197.28	0.08	238.32	0.12	279.25	0.03	320.06	0.02	360.76	0.01
198.12	0.12	239.16	0.10	280.08	0.03	320.90	0.02	361.59	0.01
198.96	0.05	240.00	0.09	280.92	0.03	321.73	0.02	362.42	0.01
199.79	0.07	240.83	0.08	281.75	0.03	322.56	0.02	363.25	0.01
200.63	0.08	241.67	0.07	282.59	0.03	323.39	0.02	364.08	0.01
201.47	0.07	242.50	0.06	283.42	0.03	324.22	0.02	364.91	0.01
202.31	0.07	243.34	0.05	284.25	0.03	325.05	0.02	365.74	0.01
203.15	0.08	244.18	0.05	285.09	0.03	325.88	0.02	366.57	0.01
203.99	0.08	245.01	0.04	285.92	0.03	326.72	0.02	367.40	0.01
204.83	0.09	245.85	0.04	286.76	0.03	327.55	0.02	368.23	0.01
205.66	0.11	246.68	0.04	287.59	0.03	328.38	0.02	369.05	0.01
206.50	0.10	247.52	0.04	288.42	0.03	329.21	0.02	369.88	0.01
207.34	0.11	248.36	0.04	289.26	0.03	330.04	0.02	370.71	0.01
208.18	0.12	249.19	0.04	290.09	0.02	330.87	0.02	371.54	0.01
209.02	0.12	250.03	0.04	290.92	0.02	331.70	0.02	372.37	0.01
209.85	0.15	250.86	0.04	291.76	0.02	332.53	0.02	373.20	0.01
210.69	0.15	251.70	0.04	292.59	0.02	333.37	0.02	374.03	0.01
211.53	0.15	252.53	0.04	293.42	0.02	334.20	0.02	374.86	0.01
212.37	0.17	253.37	0.04	294.26	0.02	335.03	0.02	375.68	0.01
213.21	0.18	254.21	0.04	295.09	0.02	335.86	0.02	376.51	0.01
214.04	0.18	255.04	0.04	295.92	0.02	336.69	0.02	377.34	0.01
214.88	0.19	255.88	0.04	296.76	0.02	337.52	0.02	378.17	0.01
215.72	0.20	256.71	0.04	297.59	0.02	338.35	0.02	379.00	0.01
216.56	0.21	257.55	0.04	298.42	0.02	339.18	0.02	379.83	0.01
217.40	0.22	258.38	0.04	299.25	0.02	340.01	0.01	380.66	0.01
218.23	0.23	259.22	0.04	300.09	0.02	340.84	0.01	381.48	0.01
219.07	0.23	260.05	0.04	300.92	0.02	341.67	0.01	382.31	0.01
219.91	0.24	260.89	0.04	301.75	0.02	342.50	0.01	383.14	0.01
220.75	0.25	261.72	0.04	302.59	0.02	343.33	0.01	383.97	0.01
221.58	0.26	262.56	0.04	303.42	0.02	344.16	0.01	384.80	0.01
222.42	0.27	263.39	0.04	304.25	0.02	344.99	0.01	385.62	0.01
223.26	0.28	264.23	0.04	305.08	0.02	345.82	0.01	386.45	0.01
224.10	0.29	265.06	0.04	305.92	0.02	346.66	0.01	387.28	0.01
224.93	0.30	265.90	0.04	306.75	0.02	347.49	0.01	388.11	0.01
225.77	0.30	266.73	0.04	307.58	0.02	348.32	0.01	388.94	0.01
226.61	0.31	267.57	0.04	308.41	0.02	349.15	0.01	389.76	0.01
227.44	0.31	268.40	0.04	309.25	0.02	349.98	0.01	390.59	0.01

ตาราง ข-14 ค่าการดูดกลืนแสงของยานาพรอกเซนในเอทานอลความเข้มข้น 1.70E-6 โมลาร์

Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance
187.21	0.06	228.28	0.20	269.24	0.00	310.08	-0.01	350.81	-0.01
188.05	0.03	229.12	0.21	270.07	0.00	310.91	-0.01	351.64	-0.01
188.89	0.05	229.96	0.20	270.91	0.00	311.74	-0.01	352.47	-0.01
189.73	0.03	230.79	0.20	271.74	0.00	312.58	-0.01	353.30	-0.01
190.57	0.00	231.63	0.19	272.58	0.00	313.41	-0.01	354.13	-0.01
191.40	0.03	232.47	0.18	273.41	0.00	314.24	-0.01	354.96	-0.01
192.24	-0.02	233.30	0.17	274.25	0.00	315.07	-0.01	355.78	-0.01
193.08	0.03	234.14	0.15	275.08	0.00	315.90	-0.01	356.61	-0.01
193.92	0.03	234.98	0.13	275.91	0.00	316.74	-0.01	357.44	-0.01
194.76	0.04	235.81	0.11	276.75	0.00	317.57	-0.01	358.27	-0.01
195.60	0.04	236.65	0.09	277.58	0.00	318.40	-0.01	359.10	-0.01
196.44	0.01	237.49	0.07	278.42	0.00	319.23	-0.01	359.93	-0.01
197.28	0.03	238.32	0.06	279.25	0.00	320.06	-0.01	360.76	-0.01
198.12	0.05	239.16	0.05	280.08	0.00	320.90	-0.01	361.59	-0.01
198.96	0.02	240.00	0.04	280.92	0.00	321.73	-0.01	362.42	-0.01
199.79	0.05	240.83	0.03	281.75	0.00	322.56	-0.01	363.25	-0.01
200.63	0.05	241.67	0.02	282.59	0.00	323.39	-0.01	364.08	-0.01
201.47	0.02	242.50	0.01	283.42	0.00	324.22	-0.01	364.91	-0.01
202.31	0.05	243.34	0.01	284.25	0.00	325.05	-0.01	365.74	-0.01
203.15	0.05	244.18	0.01	285.09	0.00	325.88	-0.01	366.57	-0.01
203.99	0.05	245.01	0.01	285.92	0.00	326.72	-0.01	367.40	-0.01
204.83	0.05	245.85	0.00	286.76	-0.01	327.55	-0.01	368.23	-0.01
205.66	0.06	246.68	0.00	287.59	-0.01	328.38	-0.01	369.05	-0.01
206.50	0.05	247.52	0.00	288.42	-0.01	329.21	-0.01	369.88	-0.01
207.34	0.06	248.36	0.00	289.26	-0.01	330.04	-0.01	370.71	-0.01
208.18	0.06	249.19	0.00	290.09	-0.01	330.87	-0.01	371.54	-0.01
209.02	0.08	250.03	0.00	290.92	-0.01	331.70	-0.01	372.37	-0.01
209.85	0.08	250.86	0.00	291.76	-0.01	332.53	-0.01	373.20	-0.01
210.69	0.10	251.70	0.00	292.59	-0.01	333.37	-0.01	374.03	-0.01
211.53	0.09	252.53	0.00	293.42	-0.01	334.20	-0.01	374.86	-0.01
212.37	0.10	253.37	0.00	294.26	-0.01	335.03	-0.01	375.68	-0.01
213.21	0.11	254.21	0.00	295.09	-0.01	335.86	-0.01	376.51	-0.01
214.04	0.11	255.04	0.00	295.92	-0.01	336.69	-0.01	377.34	-0.01
214.88	0.12	255.88	0.00	296.76	-0.01	337.52	-0.01	378.17	-0.01
215.72	0.13	256.71	0.00	297.59	-0.01	338.35	-0.01	379.00	-0.01
216.56	0.14	257.55	0.00	298.42	-0.01	339.18	-0.01	379.83	-0.01
217.40	0.14	258.38	0.00	299.25	-0.01	340.01	-0.01	380.66	-0.01
218.23	0.15	259.22	0.00	300.09	-0.01	340.84	-0.01	381.48	-0.01
219.07	0.15	260.05	0.00	300.92	-0.01	341.67	-0.01	382.31	-0.01
219.91	0.16	260.89	0.00	301.75	-0.01	342.50	-0.01	383.14	-0.01
220.75	0.17	261.72	0.00	302.59	-0.01	343.33	-0.01	383.97	-0.01
221.58	0.17	262.56	0.00	303.42	-0.01	344.16	-0.01	384.80	-0.01
222.42	0.18	263.39	0.00	304.25	-0.01	344.99	-0.01	385.62	-0.01
223.26	0.19	264.23	0.00	305.08	-0.01	345.82	-0.01	386.45	-0.01
224.10	0.19	265.06	0.00	305.92	-0.01	346.66	-0.01	387.28	-0.01
224.93	0.20	265.90	0.00	306.75	-0.01	347.49	-0.01	388.11	-0.01
225.77	0.20	266.73	0.00	307.58	-0.01	348.32	-0.01	388.94	-0.01
226.61	0.20	267.57	0.00	308.41	-0.01	349.15	-0.01	389.76	-0.01
227.44	0.20	268.40	0.00	309.25	-0.01	349.98	-0.01	390.59	-0.01

ตาราง ข-15 ค่าการดูดกลืนแสงของยานาพรอกเซนในเอทานอลความเข้มข้น 1.19E-6 โมลาร์

Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance
187.21	0.02	228.28	0.18	269.24	0.01	310.08	0.00	350.81	0.00
188.05	0.05	229.12	0.18	270.07	0.01	310.91	0.00	351.64	0.00
188.89	0.02	229.96	0.17	270.91	0.01	311.74	0.00	352.47	0.00
189.73	-0.02	230.79	0.17	271.74	0.01	312.58	0.00	353.30	0.00
190.57	0.02	231.63	0.16	272.58	0.01	313.41	0.00	354.13	0.00
191.40	0.03	232.47	0.15	273.41	0.01	314.24	0.00	354.96	0.00
192.24	0.00	233.30	0.14	274.25	0.01	315.07	0.00	355.78	0.00
193.08	0.03	234.14	0.13	275.08	0.01	315.90	0.00	356.61	0.00
193.92	0.03	234.98	0.11	275.91	0.01	316.74	0.00	357.44	0.00
194.76	0.03	235.81	0.10	276.75	0.01	317.57	0.00	358.27	0.00
195.60	0.04	236.65	0.08	277.58	0.01	318.40	0.00	359.10	0.00
196.44	0.01	237.49	0.07	278.42	0.01	319.23	0.00	359.93	0.00
197.28	0.04	238.32	0.06	279.25	0.01	320.06	0.00	360.76	0.00
198.12	0.05	239.16	0.05	280.08	0.01	320.90	0.00	361.59	0.00
198.96	0.02	240.00	0.04	280.92	0.01	321.73	0.00	362.42	0.00
199.79	0.04	240.83	0.03	281.75	0.01	322.56	0.00	363.25	0.00
200.63	0.07	241.67	0.03	282.59	0.01	323.39	0.00	364.08	0.00
201.47	0.03	242.50	0.02	283.42	0.01	324.22	0.00	364.91	0.00
202.31	0.03	243.34	0.02	284.25	0.01	325.05	0.00	365.74	0.00
203.15	0.05	244.18	0.02	285.09	0.01	325.88	0.00	366.57	0.00
203.99	0.04	245.01	0.02	285.92	0.01	326.72	0.00	367.40	0.00
204.83	0.06	245.85	0.02	286.76	0.01	327.55	0.00	368.23	0.00
205.66	0.04	246.68	0.02	287.59	0.00	328.38	0.00	369.05	0.00
206.50	0.06	247.52	0.02	288.42	0.00	329.21	0.00	369.88	0.00
207.34	0.06	248.36	0.02	289.26	0.00	330.04	0.00	370.71	0.00
208.18	0.07	249.19	0.02	290.09	0.00	330.87	0.00	371.54	0.00
209.02	0.07	250.03	0.02	290.92	0.00	331.70	0.00	372.37	0.00
209.85	0.08	250.86	0.02	291.76	0.00	332.53	0.00	373.20	0.00
210.69	0.08	251.70	0.02	292.59	0.00	333.37	0.00	374.03	0.00
211.53	0.09	252.53	0.01	293.42	0.00	334.20	0.00	374.86	0.00
212.37	0.10	253.37	0.01	294.26	0.00	335.03	0.00	375.68	0.00
213.21	0.11	254.21	0.01	295.09	0.00	335.86	0.00	376.51	0.00
214.04	0.11	255.04	0.01	295.92	0.00	336.69	0.00	377.34	0.00
214.88	0.12	255.88	0.01	296.76	0.00	337.52	0.00	378.17	0.00
215.72	0.12	256.71	0.01	297.59	0.00	338.35	0.00	379.00	0.00
216.56	0.13	257.55	0.01	298.42	0.00	339.18	0.00	379.83	0.00
217.40	0.13	258.38	0.02	299.25	0.00	340.01	0.00	380.66	0.00
218.23	0.14	259.22	0.02	300.09	0.00	340.84	0.00	381.48	0.00
219.07	0.14	260.05	0.02	300.92	0.00	341.67	0.00	382.31	0.00
219.91	0.15	260.89	0.02	301.75	0.00	342.50	0.00	383.14	0.00
220.75	0.15	261.72	0.02	302.59	0.00	343.33	0.00	383.97	0.00
221.58	0.16	262.56	0.02	303.42	0.00	344.16	0.00	384.80	0.00
222.42	0.16	263.39	0.02	304.25	0.00	344.99	0.00	385.62	0.00
223.26	0.17	264.23	0.01	305.08	0.00	345.82	0.00	386.45	0.00
224.10	0.17	265.06	0.01	305.92	0.00	346.66	0.00	387.28	0.00
224.93	0.17	265.90	0.01	306.75	0.00	347.49	0.00	388.11	0.00
225.77	0.17	266.73	0.01	307.58	0.00	348.32	0.00	388.94	0.00
226.61	0.17	267.57	0.01	308.41	0.00	349.15	0.00	389.76	0.00
227.44	0.18	268.40	0.01	309.25	0.00	349.98	0.00	390.59	0.00

ตาราง ข-16 ค่าการดูดกลืนแสงของยานาพรอกเซนในเอทานอลความเข้มข้น 8.35E-7 โมลาร์

Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance
187.21	0.02	228.28	0.10	269.24	-0.01	310.08	-0.01	350.81	-0.01
188.05	-0.03	229.12	0.10	270.07	-0.01	310.91	-0.01	351.64	-0.01
188.89	0.02	229.96	0.10	270.91	-0.01	311.74	-0.01	352.47	-0.01
189.73	0.00	230.79	0.09	271.74	-0.01	312.58	-0.01	353.30	-0.01
190.57	0.00	231.63	0.09	272.58	-0.01	313.41	-0.01	354.13	-0.01
191.40	0.01	232.47	0.08	273.41	-0.01	314.24	-0.01	354.96	-0.01
192.24	-0.03	233.30	0.07	274.25	-0.01	315.07	-0.01	355.78	-0.01
193.08	0.00	234.14	0.07	275.08	-0.01	315.90	-0.01	356.61	-0.01
193.92	0.01	234.98	0.06	275.91	-0.01	316.74	-0.01	357.44	-0.01
194.76	0.03	235.81	0.05	276.75	-0.01	317.57	-0.01	358.27	-0.01
195.60	0.01	236.65	0.04	277.58	-0.01	318.40	-0.01	359.10	-0.01
196.44	0.00	237.49	0.03	278.42	-0.01	319.23	-0.01	359.93	-0.01
197.28	0.03	238.32	0.02	279.25	-0.01	320.06	-0.01	360.76	-0.01
198.12	0.01	239.16	0.01	280.08	-0.01	320.90	-0.01	361.59	-0.01
198.96	-0.01	240.00	0.01	280.92	-0.01	321.73	-0.01	362.42	-0.01
199.79	0.01	240.83	0.00	281.75	-0.01	322.56	-0.01	363.25	-0.01
200.63	0.02	241.67	0.00	282.59	-0.01	323.39	-0.01	364.08	-0.01
201.47	0.00	242.50	0.00	283.42	-0.01	324.22	-0.01	364.91	-0.01
202.31	0.00	243.34	-0.01	284.25	-0.01	325.05	-0.01	365.74	-0.01
203.15	0.03	244.18	-0.01	285.09	-0.01	325.88	-0.01	366.57	-0.01
203.99	0.02	245.01	-0.01	285.92	-0.01	326.72	-0.01	367.40	-0.01
204.83	0.02	245.85	-0.01	286.76	-0.01	327.55	-0.01	368.23	-0.01
205.66	0.04	246.68	-0.01	287.59	-0.01	328.38	-0.01	369.05	-0.01
206.50	0.02	247.52	-0.01	288.42	-0.01	329.21	-0.01	369.88	-0.01
207.34	0.02	248.36	-0.01	289.26	-0.01	330.04	-0.01	370.71	-0.01
208.18	0.04	249.19	-0.01	290.09	-0.01	330.87	-0.01	371.54	-0.01
209.02	0.03	250.03	-0.01	290.92	-0.01	331.70	-0.01	372.37	-0.01
209.85	0.04	250.86	-0.01	291.76	-0.01	332.53	-0.01	373.20	-0.01
210.69	0.04	251.70	-0.01	292.59	-0.01	333.37	-0.01	374.03	-0.01
211.53	0.04	252.53	-0.01	293.42	-0.01	334.20	-0.01	374.86	-0.01
212.37	0.05	253.37	-0.01	294.26	-0.01	335.03	-0.01	375.68	-0.01
213.21	0.05	254.21	-0.01	295.09	-0.01	335.86	-0.01	376.51	-0.01
214.04	0.05	255.04	-0.01	295.92	-0.01	336.69	-0.01	377.34	-0.01
214.88	0.06	255.88	-0.01	296.76	-0.01	337.52	-0.01	378.17	-0.01
215.72	0.06	256.71	-0.01	297.59	-0.01	338.35	-0.01	379.00	-0.01
216.56	0.06	257.55	-0.01	298.42	-0.01	339.18	-0.01	379.83	-0.01
217.40	0.07	258.38	-0.01	299.25	-0.01	340.01	-0.01	380.66	-0.01
218.23	0.07	259.22	-0.01	300.09	-0.01	340.84	-0.01	381.48	-0.01
219.07	0.07	260.05	-0.01	300.92	-0.01	341.67	-0.01	382.31	-0.01
219.91	0.08	260.89	-0.01	301.75	-0.01	342.50	-0.01	383.14	-0.01
220.75	0.08	261.72	-0.01	302.59	-0.01	343.33	-0.01	383.97	-0.01
221.58	0.09	262.56	-0.01	303.42	-0.01	344.16	-0.01	384.80	-0.01
222.42	0.09	263.39	-0.01	304.25	-0.01	344.99	-0.01	385.62	-0.01
223.26	0.09	264.23	-0.01	305.08	-0.01	345.82	-0.01	386.45	-0.01
224.10	0.10	265.06	-0.01	305.92	-0.01	346.66	-0.01	387.28	-0.01
224.93	0.10	265.90	-0.01	306.75	-0.01	347.49	-0.01	388.11	-0.01
225.77	0.10	266.73	-0.01	307.58	-0.01	348.32	-0.01	388.94	-0.01
226.61	0.10	267.57	-0.01	308.41	-0.01	349.15	-0.01	389.76	-0.01
227.44	0.10	268.40	-0.01	309.25	-0.01	349.98	-0.01	390.59	-0.01

ตาราง ข-17 ค่าการดูดกลืนแสงของยานาพรอกเซนในเอทานอลความเข้มข้น 5.87E-7 โมลาร์

Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance
187.21	0.03	228.28	0.09	269.24	0.00	310.08	0.00	350.81	0.00
188.05	0.00	229.12	0.09	270.07	0.00	310.91	0.00	351.64	0.00
188.89	0.03	229.96	0.09	270.91	0.00	311.74	0.00	352.47	0.00
189.73	0.00	230.79	0.08	271.74	0.00	312.58	0.00	353.30	0.00
190.57	-0.01	231.63	0.08	272.58	0.00	313.41	0.00	354.13	0.00
191.40	0.01	232.47	0.07	273.41	0.00	314.24	0.00	354.96	0.00
192.24	0.00	233.30	0.07	274.25	0.00	315.07	0.00	355.78	0.00
193.08	-0.01	234.14	0.06	275.08	0.00	315.90	0.00	356.61	0.00
193.92	0.00	234.98	0.05	275.91	0.00	316.74	0.00	357.44	0.00
194.76	0.02	235.81	0.04	276.75	0.00	317.57	0.00	358.27	0.00
195.60	0.01	236.65	0.04	277.58	0.00	318.40	0.00	359.10	0.00
196.44	-0.01	237.49	0.03	278.42	0.00	319.23	0.00	359.93	0.00
197.28	0.01	238.32	0.02	279.25	0.00	320.06	0.00	360.76	0.00
198.12	0.01	239.16	0.02	280.08	0.00	320.90	0.00	361.59	0.00
198.96	-0.01	240.00	0.01	280.92	0.00	321.73	0.00	362.42	0.00
199.79	0.01	240.83	0.01	281.75	0.00	322.56	0.00	363.25	0.00
200.63	0.00	241.67	0.01	282.59	0.00	323.39	0.00	364.08	0.00
201.47	0.01	242.50	0.01	283.42	0.00	324.22	0.00	364.91	0.00
202.31	0.03	243.34	0.00	284.25	0.00	325.05	0.00	365.74	0.00
203.15	0.00	244.18	0.00	285.09	0.00	325.88	0.00	366.57	0.00
203.99	0.01	245.01	0.00	285.92	0.00	326.72	0.00	367.40	0.00
204.83	0.00	245.85	0.00	286.76	0.00	327.55	0.00	368.23	0.00
205.66	0.01	246.68	0.00	287.59	0.00	328.38	0.00	369.05	0.00
206.50	0.01	247.52	0.00	288.42	0.00	329.21	0.00	369.88	0.00
207.34	0.03	248.36	0.00	289.26	0.00	330.04	0.00	370.71	0.00
208.18	0.03	249.19	0.00	290.09	0.00	330.87	0.00	371.54	0.00
209.02	0.04	250.03	0.00	290.92	0.00	331.70	0.00	372.37	0.00
209.85	0.02	250.86	0.00	291.76	0.00	332.53	0.00	373.20	0.00
210.69	0.04	251.70	0.00	292.59	0.00	333.37	0.00	374.03	0.00
211.53	0.04	252.53	0.00	293.42	0.00	334.20	0.00	374.86	0.00
212.37	0.04	253.37	0.00	294.26	0.00	335.03	0.00	375.68	0.00
213.21	0.05	254.21	0.00	295.09	0.00	335.86	0.00	376.51	0.00
214.04	0.05	255.04	0.00	295.92	0.00	336.69	0.00	377.34	0.00
214.88	0.06	255.88	0.00	296.76	0.00	337.52	0.00	378.17	0.00
215.72	0.06	256.71	0.00	297.59	0.00	338.35	0.00	379.00	0.00
216.56	0.06	257.55	0.00	298.42	0.00	339.18	0.00	379.83	0.00
217.40	0.07	258.38	0.00	299.25	0.00	340.01	0.00	380.66	0.00
218.23	0.07	259.22	0.00	300.09	0.00	340.84	0.00	381.48	0.00
219.07	0.07	260.05	0.00	300.92	0.00	341.67	0.00	382.31	0.00
219.91	0.07	260.89	0.00	301.75	0.00	342.50	0.00	383.14	0.00
220.75	0.08	261.72	0.00	302.59	0.00	343.33	0.00	383.97	0.00
221.58	0.08	262.56	0.00	303.42	0.00	344.16	0.00	384.80	0.00
222.42	0.08	263.39	0.00	304.25	0.00	344.99	0.00	385.62	0.00
223.26	0.09	264.23	0.00	305.08	0.00	345.82	0.00	386.45	0.00
224.10	0.09	265.06	0.00	305.92	0.00	346.66	0.00	387.28	0.00
224.93	0.09	265.90	0.00	306.75	0.00	347.49	0.00	388.11	0.00
225.77	0.09	266.73	0.00	307.58	0.00	348.32	0.00	388.94	0.00
226.61	0.09	267.57	0.00	308.41	0.00	349.15	0.00	389.76	0.00
227.44	0.09	268.40	0.00	309.25	0.00	349.98	0.00	390.59	0.00

ตาราง ข-18 ค่าการดูดกลืนแสงของยานาพรอกเซนในเอทานอลความเข้มข้น 4.09E-7 โมลาร์

Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance	Wavelength (nm)	Absorbance
187.21	0.03	228.28	0.05	269.24	-0.01	310.08	-0.01	350.81	-0.01
188.05	0.00	229.12	0.05	270.07	-0.01	310.91	-0.01	351.64	-0.01
188.89	0.02	229.96	0.05	270.91	-0.01	311.74	-0.01	352.47	-0.01
189.73	0.00	230.79	0.05	271.74	-0.01	312.58	-0.01	353.30	-0.01
190.57	-0.02	231.63	0.05	272.58	-0.01	313.41	-0.01	354.13	-0.01
191.40	-0.01	232.47	0.04	273.41	-0.01	314.24	-0.01	354.96	-0.01
192.24	-0.02	233.30	0.04	274.25	-0.01	315.07	-0.01	355.78	-0.01
193.08	-0.01	234.14	0.03	275.08	-0.01	315.90	-0.01	356.61	-0.01
193.92	0.00	234.98	0.03	275.91	-0.01	316.74	-0.01	357.44	-0.01
194.76	-0.03	235.81	0.02	276.75	-0.01	317.57	-0.01	358.27	-0.01
195.60	0.00	236.65	0.02	277.58	-0.01	318.40	-0.01	359.10	-0.01
196.44	-0.01	237.49	0.01	278.42	-0.01	319.23	-0.01	359.93	-0.01
197.28	0.02	238.32	0.01	279.25	-0.01	320.06	-0.01	360.76	-0.01
198.12	0.00	239.16	0.00	280.08	-0.01	320.90	-0.01	361.59	-0.01
198.96	-0.01	240.00	0.00	280.92	-0.01	321.73	-0.01	362.42	-0.01
199.79	-0.01	240.83	0.00	281.75	-0.01	322.56	-0.01	363.25	-0.01
200.63	-0.01	241.67	0.00	282.59	-0.01	323.39	-0.01	364.08	-0.01
201.47	0.01	242.50	0.00	283.42	-0.01	324.22	-0.01	364.91	-0.01
202.31	0.00	243.34	-0.01	284.25	-0.01	325.05	-0.01	365.74	-0.01
203.15	0.01	244.18	-0.01	285.09	-0.01	325.88	-0.01	366.57	-0.01
203.99	0.01	245.01	-0.01	285.92	-0.01	326.72	-0.01	367.40	-0.01
204.83	0.00	245.85	-0.01	286.76	-0.01	327.55	-0.01	368.23	-0.01
205.66	0.01	246.68	-0.01	287.59	-0.01	328.38	-0.01	369.05	-0.01
206.50	0.01	247.52	-0.01	288.42	-0.01	329.21	-0.01	369.88	-0.01
207.34	0.00	248.36	-0.01	289.26	-0.01	330.04	-0.01	370.71	-0.01
208.18	0.01	249.19	-0.01	290.09	-0.01	330.87	-0.01	371.54	-0.01
209.02	0.01	250.03	-0.01	290.92	-0.01	331.70	-0.01	372.37	-0.01
209.85	0.01	250.86	-0.01	291.76	-0.01	332.53	-0.01	373.20	-0.01
210.69	0.02	251.70	-0.01	292.59	-0.01	333.37	-0.01	374.03	-0.01
211.53	0.02	252.53	-0.01	293.42	-0.01	334.20	-0.01	374.86	-0.01
212.37	0.02	253.37	-0.01	294.26	-0.01	335.03	-0.01	375.68	-0.01
213.21	0.03	254.21	-0.01	295.09	-0.01	335.86	-0.01	376.51	-0.01
214.04	0.02	255.04	-0.01	295.92	-0.01	336.69	-0.01	377.34	-0.01
214.88	0.03	255.88	-0.01	296.76	-0.01	337.52	-0.01	378.17	-0.01
215.72	0.03	256.71	-0.01	297.59	-0.01	338.35	-0.01	379.00	-0.01
216.56	0.03	257.55	-0.01	298.42	-0.01	339.18	-0.01	379.83	-0.01
217.40	0.04	258.38	-0.01	299.25	-0.01	340.01	-0.01	380.66	-0.01
218.23	0.04	259.22	-0.01	300.09	-0.01	340.84	-0.01	381.48	-0.01
219.07	0.04	260.05	-0.01	300.92	-0.01	341.67	-0.01	382.31	-0.01
219.91	0.04	260.89	-0.01	301.75	-0.01	342.50	-0.01	383.14	-0.01
220.75	0.05	261.72	-0.01	302.59	-0.01	343.33	-0.01	383.97	-0.01
221.58	0.05	262.56	-0.01	303.42	-0.01	344.16	-0.01	384.80	-0.01
222.42	0.05	263.39	-0.01	304.25	-0.01	344.99	-0.01	385.62	-0.01
223.26	0.05	264.23	-0.01	305.08	-0.01	345.82	-0.01	386.45	-0.01
224.10	0.05	265.06	-0.01	305.92	-0.01	346.66	-0.01	387.28	-0.01
224.93	0.05	265.90	-0.01	306.75	-0.01	347.49	-0.01	388.11	-0.01
225.77	0.05	266.73	-0.01	307.58	-0.01	348.32	-0.01	388.94	-0.01
226.61	0.05	267.57	-0.01	308.41	-0.01	349.15	-0.01	389.76	-0.01
227.44	0.05	268.40	-0.01	309.25	-0.01	349.98	-0.01	390.59	-0.01

ภาคผนวก ค

ผลการทดสอบการซึมผ่านผิวหนัง

ตาราง ค-1 ค่าการซึมผ่านผิวหนังลงสู่เซลล์ตัวรับเมื่อใช้อิมัลชันที่เตรียมจากความเข้มข้นอนุภาคไคทินร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก

เวลา (h)	การดูดกลืนแสง			Q=(C*V)/A (mol/cm^2)			ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3		
0.25	0.04	0.05	0.06	1.47E-09	2.61E-09	3.14E-09	2.41E-09	8.53E-10
0.50	0.05	0.05	0.06	2.35E-09	2.76E-09	3.33E-09	2.81E-09	4.90E-10
0.75	0.05	0.06	0.07	2.49E-09	3.82E-09	4.32E-09	3.54E-09	9.48E-10
1.00	0.06	0.07	0.08	3.41E-09	4.93E-09	5.37E-09	4.57E-09	1.03E-09
1.25	0.08	0.09	0.09	5.18E-09	7.00E-09	6.46E-09	6.21E-09	9.38E-10
1.50	0.09	0.1	0.12	6.25E-09	8.27E-09	9.23E-09	7.91E-09	1.52E-09
1.75	0.11	0.1	0.14	8.15E-09	8.68E-09	1.13E-08	9.38E-09	1.70E-09
2.00	0.13	0.14	0.14	1.02E-08	1.27E-08	1.19E-08	1.16E-08	1.31E-09
2.50	0.15	0.16	0.16	1.22E-08	1.52E-08	1.41E-08	1.38E-08	1.47E-09
3.00	0.17	0.17	0.18	1.44E-08	1.68E-08	1.64E-08	1.59E-08	1.25E-09
3.50	0.18	0.19	0.2	1.59E-08	1.94E-08	1.88E-08	1.80E-08	1.83E-09
4.00	0.21	0.22	0.23	1.91E-08	2.30E-08	2.20E-08	2.14E-08	2.04E-09
4.50	0.24	0.23	0.26	2.23E-08	2.49E-08	2.55E-08	2.42E-08	1.68E-09
5.00	0.26	0.25	0.29	2.50E-08	2.78E-08	2.91E-08	2.73E-08	2.10E-09
6.00	0.29	0.27	0.34	2.85E-08	3.08E-08	3.44E-08	3.12E-08	2.99E-09
7.00	0.30	0.29	0.35	3.05E-08	3.39E-08	3.67E-08	3.37E-08	3.10E-09
8.00	0.33	0.31	0.38	3.42E-08	3.71E-08	4.07E-08	3.74E-08	3.26E-09
9.00	0.35	0.31	0.40	3.73E-08	3.86E-08	4.41E-08	4.00E-08	3.59E-09
11.00	0.36	0.34	0.43	3.97E-08	4.29E-08	4.83E-08	4.36E-08	4.38E-09
13.00	0.40	0.39	0.48	4.44E-08	4.91E-08	5.43E-08	4.93E-08	4.96E-09
15.00	0.41	0.41	0.56	4.70E-08	5.28E-08	6.30E-08	5.43E-08	8.10E-09
17.00	0.47	0.45	0.59	5.36E-08	5.84E-08	6.80E-08	6.00E-08	7.34E-09
19.00	0.54	0.52	0.62	6.13E-08	6.70E-08	7.32E-08	6.72E-08	5.95E-09
21.00	0.57	0.58	0.67	6.61E-08	7.51E-08	8.01E-08	7.38E-08	7.08E-09
24.00	0.66	0.68	0.76	7.59E-08	8.71E-08	9.05E-08	8.45E-08	7.67E-09

ตาราง ค-2 ปริมาณยาในผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียม 20 ชั้น เมื่อใช้อิมัลชันที่เตรียมจากความเข้มข้นอนุภาคไคทินร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก

skin layer	การดูดกลืนแสง			Q=(C*V)/A (mol/cm^2)			ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
SC	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3		
1	0.56	0.73	0.59	3.48E-07	5.38E-07	3.80E-07	4.22E-07	1.02E-07
2	0.57	0.61	0.48	3.51E-07	4.90E-07	3.40E-07	3.94E-07	8.35E-08
3	0.48	0.48	0.64	3.31E-07	4.39E-07	3.65E-07	3.79E-07	5.50E-08
4	0.60	0.40	0.54	3.42E-07	3.97E-07	3.60E-07	3.67E-07	2.81E-08
5	0.55	0.44	0.70	3.42E-07	3.79E-07	3.80E-07	3.67E-07	2.15E-08
6	0.64	0.65	0.46	3.52E-07	3.95E-07	3.64E-07	3.70E-07	2.19E-08
7	0.51	0.45	0.31	3.47E-07	3.83E-07	3.38E-07	3.56E-07	2.40E-08
8	0.50	0.56	0.65	3.42E-07	3.85E-07	3.48E-07	3.58E-07	2.36E-08
9	0.51	0.50	0.50	3.38E-07	3.82E-07	3.45E-07	3.55E-07	2.35E-08
10	0.54	0.47	0.34	3.38E-07	3.76E-07	3.30E-07	3.48E-07	2.48E-08
11	0.48	0.45	0.62	3.34E-07	3.71E-07	3.37E-07	3.47E-07	2.06E-08
12	0.54	0.54	0.47	3.34E-07	3.72E-07	3.33E-07	3.46E-07	2.22E-08
13	0.50	0.52	0.48	3.32E-07	3.72E-07	3.31E-07	3.45E-07	2.35E-08
14	0.47	0.44	0.42	3.28E-07	3.67E-07	3.25E-07	3.40E-07	2.32E-08
15	0.80	0.46	0.45	3.41E-07	3.64E-07	3.22E-07	3.42E-07	2.08E-08
16	0.65	0.40	0.40	3.45E-07	3.58E-07	3.17E-07	3.40E-07	2.08E-08
17	0.82	0.49	0.29	3.56E-07	3.57E-07	3.08E-07	3.41E-07	2.79E-08
18	0.55	0.41	0.45	3.55E-07	3.53E-07	3.07E-07	3.38E-07	2.74E-08
19	0.76	0.54	0.36	3.62E-07	3.55E-07	3.02E-07	3.40E-07	3.28E-08
20	0.56	0.36	0.33	3.61E-07	3.49E-07	2.96E-07	3.36E-07	3.45E-08

<u>การคำนวณปริมาณยาสะสม (cumulative amount, Q)</u>

$$Q = (C \bullet V)/A$$

เมื่อ Q คือ ความเข้มข้นสะสม (mole/cm^2)

C คือ ความเข้มข้นรวมของยาตั้งแต่ชั้นที่ 1 - 20 (mole/cm^3)

V คือ ปริมาตรของสารละลายตัวกลางในส่วนของตัวรับ (receiver compartment, 12 cm^3)

A คือ พื้นที่สำหรับการซึมผ่าน (1.77 cm^2)

โดยความเข้มข้นรวมคำนวณได้จาก

$$C_{รวม}V_{รวม} = C_1V_1 + C_2V_2 + \ldots + C_nV_n$$

ตาราง ค-3 ปริมาณยาทั้งหมดในผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียม ชั้นหนังกำพร้าที่มีชีวิต และชั้นหนังแท้ เมื่อใช้อิมัลชันที่เตรียมจากความเข้มข้นอนุภาคไคทินร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก

skin layer	Q=(C*V)/A mol/cm2			average	SD
	1	2	3		
stratum cornium	3.61E-07	3.49E-07	2.96E-07	3.36E-07	3.45E-08
epidermis+dermis	9.17E-07	5.76E-07	8.16E-07	7.70E-07	1.75E-07
receptor fluid	7.59E-08	8.71E-08	9.05E-08	8.45E-08	7.67E-09

skin layer	% QE (% Transdermal efficiency)			average	SD
	1	2	3		
stratum cornium	6.95	8.81	5.70	7.15	1.56
epidermis+dermis	17.64	11.07	15.69	14.80	3.37
receptor fluid	1.46	1.67	1.74	1.62	0.15

ตาราง ค-4 ค่าการซึมผ่านผิวหนังลงสู่เซลล์ตัวรับเมื่อใช้อิมัลชันที่เตรียมจากความเข้มข้นอนุภาคไคทินร้อยละ3 โดยน้ำหนัก

เวลา (h)	การดูดกลืนแสง			Q=(C*V)/A (mol/cm^2)			ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3		
0.25	0.05	0.04	0.04	2.26E-09	1.70E-09	1.52E-09	1.83E-09	3.87E-10
0.50	0.05	0.04	0.05	2.40E-09	1.80E-09	2.42E-09	2.21E-09	3.53E-10
0.75	0.06	0.05	0.04	3.32E-09	2.81E-09	1.75E-09	2.63E-09	8.05E-10
1.00	0.06	0.05	0.05	3.51E-09	2.95E-09	2.65E-09	3.04E-09	4.38E-10
1.25	0.07	0.06	0.06	4.48E-09	4.01E-09	3.60E-09	4.03E-09	4.44E-10
1.50	0.08	0.07	0.06	5.51E-09	5.12E-09	3.78E-09	4.80E-09	9.06E-10
1.75	0.09	0.08	0.07	6.57E-09	6.29E-09	4.78E-09	5.88E-09	9.65E-10
2.00	0.1	0.08	0.09	7.69E-09	6.59E-09	6.63E-09	6.97E-09	6.24E-10
2.50	0.12	0.1	0.11	9.64E-09	8.71E-09	8.59E-09	8.98E-09	5.77E-10
3.00	0.14	0.13	0.12	1.17E-08	1.19E-08	9.82E-09	1.11E-08	1.13E-09
3.50	0.15	0.14	0.12	1.30E-08	1.33E-08	1.03E-08	1.22E-08	1.68E-09
4.00	0.18	0.16	0.14	1.60E-08	1.58E-08	1.24E-08	1.47E-08	2.03E-09
4.50	0.19	0.17	0.15	1.76E-08	1.74E-08	1.38E-08	1.62E-08	2.15E-09
5.00	0.22	0.18	0.17	2.08E-08	1.91E-08	1.60E-08	1.86E-08	2.40E-09
6.00	0.25	0.2	0.19	2.41E-08	2.17E-08	1.83E-08	2.14E-08	2.88E-09
7.00	0.27	0.23	0.20	2.67E-08	2.54E-08	2.00E-08	2.40E-08	3.58E-09
8.00	0.30	0.26	0.22	3.03E-08	2.92E-08	2.24E-08	2.73E-08	4.25E-09
9.00	0.33	0.27	0.23	3.40E-08	3.13E-08	2.42E-08	2.98E-08	5.06E-09
11.00	0.36	0.30	0.26	3.78E-08	3.53E-08	2.76E-08	3.36E-08	5.32E-09
13.00	0.40	0.34	0.29	4.26E-08	4.04E-08	3.12E-08	3.81E-08	6.05E-09
15.00	0.42	0.37	0.30	4.60E-08	4.48E-08	3.33E-08	4.14E-08	7.01E-09
17.00	0.47	0.39	0.35	5.18E-08	4.84E-08	3.87E-08	4.63E-08	6.82E-09
19.00	0.55	0.44	0.35	6.03E-08	5.49E-08	4.03E-08	5.18E-08	1.04E-08
21.00	0.56	0.51	0.40	6.36E-08	6.34E-08	4.59E-08	5.76E-08	1.02E-08
24.00	0.65	0.57	0.50	7.33E-08	7.14E-08	5.58E-08	6.68E-08	9.59E-09

ตาราง ค-5 ปริมาณยาในผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียม 20 ชั้น เมื่อใช้อิมัลชันที่เตรียมจากความเข้มข้นอนุภาคไคทินร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก

skin layer	การดูดกลืนแสง			Q=(C*V)/A (mol/cm^2)			ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
SC	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3		
1	1.02	1.04	0.53	6.69E-07	7.88E-07	3.37E-07	5.98E-07	2.34E-07
2	0.60	0.62	0.54	5.22E-07	6.19E-07	3.40E-07	4.94E-07	1.42E-07
3	0.55	0.71	0.63	4.62E-07	5.87E-07	3.63E-07	4.70E-07	1.12E-07
4	0.60	0.47	0.30	4.40E-07	5.22E-07	3.15E-07	4.26E-07	1.04E-07
5	0.66	0.70	0.47	4.36E-07	5.21E-07	3.11E-07	4.22E-07	1.06E-07
6	0.81	0.53	0.48	4.50E-07	4.97E-07	3.09E-07	4.19E-07	9.77E-08
7	0.59	0.59	0.76	4.38E-07	4.87E-07	3.37E-07	4.21E-07	7.66E-08
8	0.68	0.39	0.42	4.37E-07	4.59E-07	3.27E-07	4.08E-07	7.09E-08
9	0.65	0.52	0.46	4.34E-07	4.49E-07	3.22E-07	4.02E-07	6.93E-08
10	0.60	0.54	0.38	4.29E-07	4.43E-07	3.13E-07	3.95E-07	7.11E-08
11	0.52	0.46	0.43	4.19E-07	4.31E-07	3.09E-07	3.86E-07	6.76E-08
12	0.50	0.41	0.38	4.09E-07	4.19E-07	3.02E-07	3.77E-07	6.49E-08
13	0.45	0.48	0.44	3.99E-07	4.13E-07	3.00E-07	3.70E-07	6.16E-08
14	0.48	0.54	0.46	3.91E-07	4.11E-07	2.99E-07	3.67E-07	5.98E-08
15	0.49	0.87	0.50	3.85E-07	4.27E-07	3.00E-07	3.70E-07	6.47E-08
16	0.48	0.52	0.43	3.79E-07	4.23E-07	2.98E-07	3.67E-07	6.37E-08
17	0.41	0.51	0.36	3.71E-07	4.19E-07	2.93E-07	3.61E-07	6.40E-08
18	0.39	0.33	0.39	3.63E-07	4.08E-07	2.90E-07	3.54E-07	5.99E-08
19	0.38	0.33	0.37	3.56E-07	3.98E-07	2.86E-07	3.47E-07	5.66E-08
20	0.34	0.29	0.38	3.48E-07	3.87E-07	2.83E-07	3.39E-07	5.26E-08

ตาราง ค-6 ปริมาณยาทั้งหมดในผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียม ชั้นหนังกำพร้าที่มีชีวิต และชั้นหนังแท้ เมื่อใช้อิมัลชันที่เตรียมจากความเข้มข้นอนุภาคไคทินร้อยละ 3 โดยน้ำหนัก

skin layer	Q=(C*V)/A mol/cm2			average	SD
	1	2	3		
stratum cornium	3.48E-07	3.87E-07	2.83E-07	3.39E-07	5.26E-08
epidermis+dermis	4.15E-07	4.31E-07	3.20E-07	3.88E-07	6.01E-08
receptor fluid	7.33E-08	7.14E-08	5.58E-08	6.68E-08	9.59E-09

skin layer	% QE (% Transdermal efficiency)			average	SD
	1	2	3		
stratum cornium	6.69	9.77	5.44	7.30	2.23
epidermis+dermis	7.98	8.28	6.15	7.47	1.16
receptor fluid	1.41	1.37	1.07	1.29	0.18

ภาคผนวก ง

ตาราง ง-1 ศึกษาคุณภาพวิเคราะห์ของอนุภาคไคทินที่ติดฉลากด้วย Fluorescein isothiocyanate (FITC) ในชั้นผิวหนังด้วยกล้องคอนโฟคอลเลเซอร์สแกนนิง

การวัดความเข้มแสง (Intensity) ในแต่ละพื้นที่ (Block no.)

Block no.	CenterX [um]	CenterY [um]	Area [um^2]	Perimeter [um]	LengthL [um]	LengthS [um]	Integration CHS1	Average Intensity	Max CHS1	Min CHS1
Count	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
Average	711.757	739.629	3856.41	248.4	62.1	62.1	93340.94	9.334	534.471	0
Max	1213.744	743.026	3856.41	248.4	62.1	62.1	770640	77.064	3288	0
Min	209.588	737.438	3856.41	248.4	62.1	62.1	6513	0.651	132	0
Range	1004.157	5.589	0	0	0	0	764127	76.413	3156	0
StdDev	316.535	1.491	0	0	0	0	183652.4	18.365	840.772	0
3StdDev	949.605	4.473	0	0	0	0	550957.1	55.096	2522.317	0
ROI	CenterX [um]	CenterY [um]	Area [um^2]	Perimeter [um]	LengthL [um]	LengthS [um]	Integration CHS1	Average CHS1	Max CHS1	Min CHS1
1	209.588	742.405	3856.41	248.4	62.1	62.1	17361	1.736	209	0
2	273.551	740.543	3856.41	248.4	62.1	62.1	14500	1.45	220	0
3	336.893	740.543	3856.41	248.4	62.1	62.1	11415	1.142	221	0
4	400.235	738.679	3856.41	248.4	62.1	62.1	30241	3.024	231	0
5	461.092	738.679	3856.41	248.4	62.1	62.1	14901	1.49	231	0
6	522.572	739.301	3856.41	248.4	62.1	62.1	29534	2.953	157	0
7	585.293	739.301	3856.41	248.4	62.1	62.1	57165	5.716	261	0
8	649.255	739.301	3856.41	248.4	62.1	62.1	6513	0.651	132	0
9	710.735	739.301	3856.41	248.4	62.1	62.1	20716	2.072	251	0
10	773.456	738.679	3856.41	248.4	62.1	62.1	57548	5.755	201	0
11	836.798	738.058	3856.41	248.4	62.1	62.1	21860	2.186	188	0
12	900.14	738.058	3856.41	248.4	62.1	62.1	40017	4.002	294	0
13	961.619	737.438	3856.41	248.4	62.1	62.1	18021	1.802	135	0
14	1024.961	739.301	3856.41	248.4	62.1	62.1	109477	10.948	388	0
15	1087.682	740.543	3856.41	248.4	62.1	62.1	148202	14.82	627	0
16	1152.266	740.543	3856.41	248.4	62.1	62.1	770640	77.064	3288	0
17	1213.744	743.026	3856.41	248.4	62.1	62.1	218685	21.869	2052	0

ตาราง ง-1 ศึกษาคุณภาพวิเคราะห์ของอนุภาคไคทินที่ติดฉลากด้วย Fluorescein isothiocyanate (FITC) ในชั้นผิวหนังด้วยกล้องคอนโฟคอลเลเซอร์สแกนนิง (ต่อ)

Block no.	Range CHS1	StdDev CHS1	3StdDev CHS1	Integration TD1	Average TD1	Max TD1	Min TD1	Range TD1	StdDev TD1	3StdDev TD1
Count	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
Average	534.471	32.029	96.086	11337408	1133.741	4095	0	4095	1155.841	3467.523
Max	3288	179.864	539.591	18096928	1809.693	4095	0	4095	1402.784	4208.353
Min	132	5.102	15.306	5001743	500.174	4095	0	4095	943.129	2829.388
Range	3156	174.762	524.285	13095185	1309.519	0	0	0	459.655	1378.966
StdDev	840.772	45.648	136.945	4004628	400.463	0	0	0	144.987	434.962
3StdDev	2522.317	136.945	410.835	12013885	1201.388	0	0	0	434.962	1304.887
ROI	Range CHS1	StdDev CHS1	3StdDev CHS1	Integration TD1	Average TD1	Max TD1	Min TD1	Range TD1	StdDev TD1	3StdDev TD1
1	209	10.043	30.129	9254185	925.418	4095	0	4095	1160.922	3482.767
2	220	10.791	32.374	11373250	1137.325	4095	0	4095	1223.902	3671.706
3	221	9.536	28.607	5116463	511.646	4095	0	4095	971.853	2915.558
4	231	16.205	48.614	6366813	636.681	4095	0	4095	943.129	2829.388
5	231	11.227	33.681	9017066	901.707	4095	0	4095	1126.894	3380.682
6	157	12.987	38.961	8067019	806.702	4095	0	4095	1007.539	3022.618
7	261	22.012	66.037	8749393	874.939	4095	0	4095	1036.953	3110.859
8	132	5.102	15.306	13578245	1357.824	4095	0	4095	1395.072	4185.217
9	251	11.822	35.465	17400584	1740.058	4095	0	4095	1402.784	4208.353
10	201	20.415	61.245	13281928	1328.193	4095	0	4095	1166.617	3499.851
11	188	10.728	32.183	18096928	1809.693	4095	0	4095	1377.611	4132.834
12	294	16.366	49.097	12472329	1247.233	4095	0	4095	1173.606	3520.818
13	135	9.214	27.643	11504774	1150.477	4095	0	4095	1123.408	3370.225
14	388	37.245	111.735	14366548	1436.655	4095	0	4095	1195.697	3587.091
15	627	51.386	154.158	15887949	1588.795	4095	0	4095	1158.255	3474.764
16	3288	179.864	539.591	13200711	1320.071	4095	0	4095	1228.778	3686.334
17	2052	109.547	328.642	5001743	500.174	4095	0	4095	956.273	2868.82

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวสุกันยา รักศิลป์ เกิดเมื่อวันที่ 27 กันยายน พ.ศ. 2527 สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรี วิทยาศาสตร์บัณฑิต สาขาวิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ในปีการศึกษา 2550 หลังจากนั้นจึงทำงานที่บริษัททิปโก้แอสฟัลท์ จำกัด (มหาชน) จนถึงปี พ.ศ. 2553 จากนั้นจึงเข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวิทยาศาสตร์พอลิเมอร์ประยุกต์และเทคโนโลยีสิ่งทอ ภาควิชาวัสดุศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อภาคปลายของปีการศึกษา 2553 และสำเร็จการศึกษาในภาคต้นปีการศึกษา 2556