



โครงการ
การเรียนการสอนเพื่อเสริมประสบการณ์

ชื่อโครงการ การสังเคราะห์ไคโตซานพอลิเมอร์ชนิดใหม่เพื่อควบคุมการปลดปล่อย
ฟิวราริน
Synthesis of New Chitosan Polymer for Controlled Release of Puerarin

ชื่อนิสิต นายณรงค์ชัย กัณหานนท์
ภาควิชา เคมี
ปีการศึกษา 2558

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การสังเคราะห์ไคโตซานพอลิเมอร์ชนิดใหม่เพื่อควบคุมการปลดปล่อยพิวราริน

Synthesis of New Chitosan Polymer for Controlled Release of Puerarin



โดย

นายณรงค์ชัย กัณหานนท์

รายงานนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2558

เรื่อง การสังเคราะห์โคโตซานพอลิเมอร์ชนิดใหม่เพื่อควบคุมการปลดปล่อยพิวราริน

โดย นายณรงค์ชัย กัณหานนท์

ได้รับอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา

ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต ภาควิชาเคมี

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณะกรรมการสอบโครงการ

.....
ชวริศ ดันทุลานี

ประธานกรรมการ

(ศาสตราจารย์ ดร.ชวริศ ดันทุลานี)

.....
พงษ์ หนึ่งสง

อาจารย์ที่ปรึกษา

(รองศาสตราจารย์ ดร.พงษ์ หนึ่งสง)

.....
.....

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ณรงค์ ประไพรัชสิทธิ์)

.....
รวพรรณ จันทร์ศิริ

กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ ดร.รวพรรณ จันทร์ศิริ)

รายงานฉบับนี้ได้รับความเห็นชอบและอนุมัติโดยหัวหน้าภาควิชาเคมี

.....

(รองศาสตราจารย์ ดร.วุฒิชัย พาราสุข)

หัวหน้าภาควิชาเคมี

วันที่..... เดือนพ.ศ.

คุณภาพของการเขียนรายงานเล่มนี้อยู่ในระดับ ดีมาก ดี พอใช้

ชื่อโครงการ การสังเคราะห์ไคโตซานพอลิเมอร์ชนิดใหม่เพื่อควบคุมการปลดปล่อยพิวราริน

ชื่อนิติกร นายณรงค์ชัย กัณหานนท์ 5533078323

อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ ดร.นงนุช เหมืองสิน

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ณรงค์ ประไพรัชสิทธิ์

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2558

บทคัดย่อ

ไคโตซานเป็นพอลิเมอร์ตามธรรมชาติที่สามารถหาได้ง่าย โดยสามารถสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยากำจัดหมู่อะซิติกของไคติน ซึ่งได้จากเปลือกกุ้ง รวมทั้งสามารถย่อยสลายได้ตามธรรมชาติ เหมาะสมแก่การนำมาทำเป็นพอลิเมอร์เพื่อนำส่งสารสกัดพิวราริน ซึ่งมีฤทธิ์ในการรักษาโรคได้หลายชนิด เช่น ขยายหลอดเลือดหัวใจและสมอง และรักษาโรคเบาหวาน เป็นต้น ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงศึกษาการควบคุมการปลดปล่อยพิวราริน โดยใช้ PAAm-g-Chitosan ซึ่งสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาพอลิเมอร์ไรเซชัน โดย PAAm-g-Chitosan จะแสดงคุณสมบัติไฮโดรเจลเมื่อนำไปละลายในสารละลายที่มีน้ำเป็นตัวทำละลาย ซึ่งเป็นสมบัติสำคัญที่ใช้ในการปลดปล่อยพิวราริน จากนั้นจึงนำไปพิสูจน์เอกลักษณ์ด้วยเทคนิคอินฟราเรด-สเปกโตรสโกปี และนำไปหา % การปลดปล่อยยา (Encapsulation) ด้วยเทคนิคยูวี-วิสิเบิล สเปกโตรสโกปีเทียบกับสารละลายมาตรฐานของพิวราริน ที่อัตราส่วนพิวราริน:PAAm-g-Chitosan เท่ากับ 1:20 ให้ % การปลดปล่อยยาสูงสุด 50% เมื่อนำมาศึกษาการควบคุมการปลดปล่อยในสภาวะจำลองบริเวณ กระเพาะอาหาร (pH 1.2), ลำไส้เล็กตอนต้น (pH 6.4), ลำไส้เล็กตอนปลาย (pH 7.4) พบว่า PAAm-g-Chitosan มีการปลดปล่อยยาอย่างรวดเร็วใน 2-3 ชั่วโมง และปลดปล่อยยาอย่างช้าๆจนถึงเวลา 24 ชั่วโมง

คำสำคัญ: ไคโตซาน, พิวราริน, อะคริลาไมด์, ไฮโดรเจล, การควบคุมการปลดปล่อยพิวราริน

Title Synthesis of New Chitosan Polymer for Controlled Release of Puerarin

Student name Mr.Narongchai Kanhanond 5533078323

Advisor Associate Professor Dr. Nongnuj Muangsin

Co-Advisor Assistant Professor Dr. Narong Praphairaksit

Department of chemistry, Faculty of science, Chulalongkorn University, Academic year 2015

Abstract

Chitosan is a readily natural polymer. It can be synthesized by deacetylation reaction of Chitin that found on Shrimp. Chitosan can decomposed naturally. These properties make it suitable for Puerarin delivery system. Puerarin is a natural extract that has many properties for angioplasty and diabetes treatments. In this research, the controlled release of Puerarin is studied by using PAAm-g-Chitosan that can be synthesized by a polymerization reaction. The PAAm-g-Chitosan showed hydrogel properties when it is dissolved in aqueous solution. Hydrogel properties play important roles for releasing Puerarin from the PAAm-g-Chitosan. PAAm-g-Chitosan were characterized using infrared spectroscopy. UV-Visible spectroscopy was used to determine %encapsulation by comparing to the standard Puerarin solution. The ratio of Puerarin:PAAm-g-Chitosan at 1:20 gave the highest %encapsulation (50%). The controlled release of Puerarin is stimulated in the stomach condition, gastrointestinal (pH 1.2), duodenum (pH 6.4), ileum (pH 7.4). The prepared PAAm-g-Chitosan was able to intermediately release Puerarin in 2-3 hours. Then, the polymer composite released Puerarin slowly in the next 24 hours.

Keywords: Chitosan, Acrylamide, Puerarin, Hydrogel, Controlled release

กิตติกรรมประกาศ

ในการทำโครงการวิจัยครั้งนี้ผู้จัดทำขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร.นงนุช เหมือนสิน และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ณรงค์ ประไพรัชสิทธิ์ อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการที่ได้กรุณาให้คำปรึกษาให้ความช่วยเหลือทั้งด้านความรู้ทางทฤษฎีและด้านปฏิบัติการทางเคมี สารเคมีและเครื่องมือที่ใช้ในการทำวิจัย ตลอดจนถึงประสบการณ์และแนวทางการแก้ปัญหาที่เกิดขึ้น

ขอขอบพระคุณศาสตราจารย์ ดร.รัชชัช ต้นทุลานี และ รองศาสตราจารย์ ดร.นวลพรรณ จันทศิริ ในความกรุณาสละเวลาอันมีค่าให้เกียรติเป็นกรรมการในโครงการวิจัยครั้งนี้

ขอขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วัลภา เอื้องไมตรีภิมย์ อาจารย์ผู้ประสานงานในรายวิชา Senior Project รหัสรายวิชา 2302499 ที่คอยช่วยประสานงาน รวมทั้งให้แนะนำและให้คำปรึกษาต่างๆ

ขอขอบคุณกองทุนสมเด็จพระบรมโอรสาธิราช เจ้าฟ้ามหาวชิราลงกรณ สยามมกุฎราชกุมาร สำหรับทุนการศึกษา รวมทั้งค่าเทอมที่ใช้ในการศึกษาและทำวิจัย

ขอขอบคุณโครงการการเรียนการสอนเพื่อเสริมประสบการณ์ของฝ่ายวิชาการจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยและภาควิชาเคมีที่ได้สนับสนุนและให้ทุนอุดหนุนโครงการวิจัยนี้

ขอขอบคุณพี่ๆนิสิตปริญญาโทและเอกในกลุ่มวิจัยที่ได้ให้ความรู้ คำแนะนำในการแก้ปัญหา และความช่วยเหลือในหลายๆอย่างตลอดระยะเวลาที่ทำวิจัย

สุดท้ายนี้ขอขอบคุณครอบครัว พี่ๆ น้องๆ และเพื่อนๆทุกคนในภาควิชาเคมีทุกคนที่คอยให้กำลังใจและคอยรับฟัง ผู้วิจัยขอระลึกในความกรุณาและความห่วงใยของทุกท่าน

ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

บทคัดย่อ.....	ก
Abstract	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญรูปประกอบ.....	ช
สารบัญตารางประกอบ.....	ญ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความเป็นมาและมูลเหตุจูงใจ	1
1.2 ทฤษฎีและความรู้ที่เกี่ยวข้อง.....	3
1.2.1 ไคโตซาน (Chitosan).....	3
1.2.2 อะคริลาไมด์ (Acrylamide).....	5
1.2.3 พิวราริน (Puerarin).....	6
1.2.4 เทคนิคอินฟราเรด-สเปกโตรสโกปี	6
1.2.5 เทคนิคยูวีวิสิเบิล-สเปกโตรสโกปี (UV-Visible spectroscopy).....	8
1.2.6 ระบบควบคุมการนำส่งยาและการปลดปล่อยยา	9
1.3 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย	11
1.4 ประโยชน์ที่ได้รับจากงานวิจัย	12
บทที่ 2 วิธีการทดลอง.....	13
2.1 สารเคมี.....	13
2.2 วิธีการทดลอง.....	14
2.2.1 วิธีการเตรียมสารเคมี	14
2.2.2 การสังเคราะห์ PAAm-g-Chitosan	15
2.2.3 การใช้เทคนิคอินฟราเรดสเปกโตรสโกปี (IR-Spectroscopy) เพื่อตรวจสอบหาหมู่ฟังก์ชันของ PAAm-g-Chitosan ที่สังเคราะห์ได้	15

2.2.4 การทดสอบสมบัติความเป็นไฮโดรเจลของพอลิเมอร์ที่สังเคราะห์ได้.....	16
2.2.5 การนำพอลิเมอร์ที่สังเคราะห์ได้ไปทำบรรจุฟิวรีน	16
2.2.6 วิธีการทดสอบหาปริมาณฟิวรีนทั้งหมดที่สามารถปลดปล่อยได้ของพอลิเมอร์ PAAm-g-Chitosan	16
2.2.7 การทดสอบความสามารถในการควบคุมการปลดปล่อยฟิวรีน.....	17
บทที่ 3 ผลการทดลองและวิจารณ์ผลการทดลอง.....	19
3.1 การสังเคราะห์ PAAm-g-Chitosan.....	19
3.1.1 ผลของ ammonium persulfate ที่มีผลต่อการเกิดปฏิกิริยา	20
3.1.2 ผลของกระบวนการทำให้แห้งต่อสมบัติความเป็นไฮโดรเจล.....	21
3.2 การใช้เทคนิคอินฟราเรดสเปกโทรสโกปี (IR-Spectroscopy) เพื่อตรวจสอบหาหมู่ฟังก์ชันของ PAAm-g-Chitosan ที่สังเคราะห์ได้	22
3.3 การทดสอบสมบัติความเป็นไฮโดรเจลของพอลิเมอร์ที่สังเคราะห์ได้	23
3.4 การนำ PAAm-g-Chitosan ที่สังเคราะห์ได้ไปทำการบรรจุยา	24
3.5 ทดสอบหาปริมาณฟิวรีนทั้งหมดที่สามารถปลดปล่อยได้ของ PAAm-g-Chitosan	26
3.6 การทดสอบความสามารถในการควบคุมการปลดปล่อยฟิวรีน	29
3.7.1 การทดสอบความสามารถในการปลดปล่อยฟิวรีนที่จำลองสภาวะ pH 1.2	30
3.7.2 การทดสอบความสามารถในการปลดปล่อยฟิวรีนที่จำลองสภาวะ pH 6.4	32
3.7.3 การทดสอบความสามารถในการปลดปล่อยฟิวรีนที่จำลองสภาวะ pH 7.4	33
บทที่ 4 สรุปผลการทดลอง.....	37
เอกสารอ้างอิง.....	39
ประวัติผู้ทำวิจัย.....	41
ภาคผนวก	42

สารบัญรูปประกอบ

รูปที่		หน้า
1.1	โครงสร้างของไคโตซาน	3
1.2	โครงสร้างของอะคริลาไมด์	5
1.3	โครงสร้างของพิวราริน	6
1.4	หลักการทำงานของเครื่องอินฟราเรดสเปกโตรมิเตอร์	7
1.5	ส่วนประกอบของเครื่องยูวีวิชันเบิลสเปกโตรมิเตอร์	8
1.6	กฎของฟิกส์ (Fick's law)	9
1.7	กฎของฟิกส์ (Fick's law) แบบลดรูป	10
1.8	ระบบการปลดปล่อยยาด้วยการแพร่	10
3.1	ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นในการสังเคราะห์ PAAm-g-Chitosan	19
3.2	PAAm-g-Chitosan ที่ได้จากการสังเคราะห์	20
3.3	อินฟราเรดสเปกตรัมของ PAAm-g-Chitosan และไคโตซาน	22
3.4	ทดสอบความเป็นไฮโดรเจลของ PAAm-g-Chitosan	23
3.5	PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุพิวราริน:PAAm-g-Chitosan ในอัตราส่วน 1:10	24
3.6	เปรียบเทียบ PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุพิวราริน : PAAm-g-Chitosan ในอัตราส่วน 1:10	25
3.7	กราฟมาตรฐานพิวรารินในเอทานอล	26
3.8	กราฟมาตรฐานของสารละลายพิวรารินในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4	27
3.9	กราฟมาตรฐานของสารละลายพิวรารินในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 6.4	30
3.10	กราฟมาตรฐานของสารละลายพิวรารินในสารละลายกรดไฮโดรคลอริก pH 1.2	30
3.11	กราฟทดสอบการปลดปล่อยพิวรารินของ PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุพิวรารินในอัตราส่วน 1:20 ในสารละลายกรดไฮโดรคลอริก pH 1.2	31

- 3.12 กราฟทดสอบการปลดปล่อยพิวารินของ PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุพิวารินในอัตราส่วน 1:50 ในสารละลายกรดไฮโดรคลอริก pH 1.2 31
- 3.13 กราฟทดสอบการปลดปล่อยพิวารินของ PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุพิวารินในอัตราส่วน 1:20 ในสารละลายสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 6.4 32
- 3.14 กราฟทดสอบการปลดปล่อยพิวารินของ PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุพิวารินในอัตราส่วน 1:50 ในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 6.4 33
- 3.15 กราฟทดสอบการปลดปล่อยพิวารินของ PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุพิวารินในอัตราส่วน 1:20 ในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 34
- 3.16 กราฟทดสอบการปลดปล่อยพิวารินของ PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุพิวารินในอัตราส่วน 1:50 ในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 34
- 3.17 แสดงปฏิกิริยาข้างเคียงระหว่างอะครีลาไมด์และพิวาริน 35

สารบัญตารางประกอบ

ตารางที่	หน้า
3.1 ปริมาณของ PAAm-g-Chitosan และปริมาณของพิวราลินที่ใช้ในการเตรียมการบรรจุยา ที่อัตราส่วนความเข้มข้นต่างๆ	25
3.2 ค่าความเข้มข้นที่ได้จากการทดสอบด้วยเทคนิคยูวี-วิสิเบิลเทียบกับสารละลาย มาตรฐาน พิวราลินในเอทานอลของ PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุด้วยพิวราลินความเข้มข้นต่างๆ	27
3.3 ค่าความเข้มข้นที่ได้จากการทดสอบด้วยเทคนิคยูวี-วิสิเบิลเทียบกับสารละลาย มาตรฐานพิวราลินในฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 ของ PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุด้วย พิวราลินความเข้มข้นต่างๆ	28
3.4 ค่า % การบรรจุยา และ %encapsulation ของ PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุด้วยพิวราลินที่ อัตราส่วนความเข้มข้นต่างๆ	28

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและมูลเหตุจูงใจ

ในปัจจุบันการรักษาอาการเจ็บป่วยด้วยการใช้ยา เป็นวิธีการรักษาขั้นพื้นฐานที่ใช้ในวงการแพทย์ โดยผู้ป่วยจะต้องรับประทานยาตามปริมาณที่แพทย์กำหนด แต่ในการใช้ยาบางชนิด จะมีการปลดปล่อยตัวยาให้ออกฤทธิ์รวดเร็วเกินไป ทำให้ความเข้มข้นของตัวยาส่งขึ้นและลดลงอย่างรวดเร็ว เมื่อระดับความเข้มข้นของยาลดลงจนถึงไม่ถึงระดับที่ให้ผลในการรักษา จะทำให้การรักษาไม่มีประสิทธิภาพ จึงต้องรับประทานยาเข้าไปเพิ่ม ซึ่งทำให้เกิดปัญหาการได้รับยาเกินขนาด (overdose) ส่งผลทำให้เกิดโทษต่อร่างกาย เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง รวมถึงอาการที่ร้ายแรง เช่น หหมดสติ ช็อก เป็นต้น ในงานวิจัยนี้จึงให้ความสนใจเพื่อจะพัฒนาระบบนำส่งยา เพื่อควบคุมปริมาณการปลดปล่อยตัวยาให้เหมาะสมในร่างกาย เพื่อลดปัญหาที่เกิดขึ้นดังกล่าวมา

ระบบนำส่งยา (drug delivery system) เป็นกระบวนการควบคุมการปลดปล่อยยาที่ตำแหน่งต่างๆ ในร่างกาย โดยทำให้ระยะเวลาการปลดปล่อยตัวยามีความเหมาะสม และไม่ปลดปล่อยตัวยาออกมาให้สูงจนเกินไปเพื่อลดการเกิดปัญหาได้รับยาเกินขนาด (overdose) ส่งผลให้ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นกับร่างกายนั้นลดลง รวมทั้งทำให้มีปริมาณของตัวยาที่เหมาะสมกับระดับการรักษาอยู่เป็นระยะเวลานานมากขึ้น โดยผู้วิจัยต้องการหาระบบนำส่งยารูปแบบใหม่ซึ่งมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้นกว่ารูปแบบเดิม ซึ่งในรูปแบบเดิมนั้นตัวยาคจะถูกปลดปล่อยออกมาอย่างรวดเร็วและหมดฤทธิ์ไป เนื่องจากตัวยานั้นจะต้องรักษาระดับความเข้มข้นของยาที่ตำแหน่งอวัยวะเป้าหมายซึ่งตลอดช่วงเวลาการรักษา จึงทำให้ผลการรักษาที่ได้จากยาไม่มีประสิทธิภาพเท่าที่ควร

ในปัจจุบันมีการเพิ่มประสิทธิภาพระบบขนส่งยาโดยการใช้พอลิเมอร์ทางชีวภาพหลายรูปแบบมาใช้เพื่อให้เหมาะกับการรักษาโรค โดยพอลิเมอร์ที่ใช้จะต้องคำนึงถึงความปลอดภัยเป็นหลัก โดยข้อดีระบบนำส่งยาโดยใช้พอลิเมอร์ทางชีวภาพ คือสามารถย่อยสลายด้วยกระบวนการตามธรรมชาติได้ ไม่ก่อให้เกิดผลเสียต่อร่างกาย รวมทั้งพอลิเมอร์บางชนิดยังมีความจำเพาะเจาะจงสำหรับนำส่งยาไปยังอวัยวะเป้าหมายได้ และระยะเวลาที่เหมาะสมในการปลดปล่อยตัวยา ตัวอย่างของสารชีวโมเลกุลที่ได้มีการนำมาศึกษาในกระบวนการดังกล่าว เช่น แอลจินต/ไคโตซาน (1) ไคโตซาน/เซลลูโลส (2) ไคโตซานที่เคลือบผิวภายนอกด้วยเพกติน (3) ไคโตซาน/สารเชิงซ้อนของกรดโพลีอะครีลิก (4) พอลิเมอร์ของกรดเมทาคริลิกกับเอทิลีนไกลคอล (5)

หนึ่งในพอลิเมอร์ชีวภาพที่ได้รับการสนใจคือ ไคโตซาน เนื่องจากสามารถย่อยสลายได้ตามธรรมชาติ และไม่เป็นพิษต่อร่างกาย จึงมีงานวิจัยที่ได้นำไคโตซานมาดัดแปลงและพัฒนาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการนำส่งยาอย่างกว้างขวาง

ในปี ค.ศ. 2003 Park (6) และคณะ ได้สังเคราะห์ไคโตซานที่มีอนุภาคขนาดไมโครเพื่อควบคุมการปล่อยยา Felodipine โดยพบว่าสภาวะที่เหมาะสมที่สุดที่สามารถปลดปล่อยตัวยาได้ 100% เกิดขึ้นโดยใช้ 1.8% Chitosan solution ที่ pH 8.7 ใน TPP solution และใช้ cross-linking time ที่ 9.7 นาที

ในปี ค.ศ. 2007 Piyakulawat (7) และคณะ ได้ทำการเตรียมพอลิเมอร์คอมโพสิตของไคโตซานและคาร์ราจีแนนสำหรับควบคุมการปลดปล่อยไซโตเดียมไดโคลฟีแนค โดยจะสามารถควบคุมการปลดปล่อยได้นาน 8 ชั่วโมง อีกทั้งเมื่อมีการดัดแปลงพื้นผิวของยาด้วยกลูตาราลดีไฮด์ ทำให้ควบคุมการปลดปล่อยได้นานถึง 24 ชั่วโมง

ในปี ค.ศ. 2009 Yuan (8) และคณะ ได้สังเคราะห์ chitosan-clay nanocomposite เพื่อใช้ในการนำส่งยาและการตัดต่อเนื้อเยื่อ โดยการนำไปใช้ในการนำส่งยานั้นพบว่า การนำส่งยาใน Chitosan-clay nanocomposite เกิดจากแรงทางประจุไฟฟ้าระหว่างประจุบวกใน DOX และประจุลบใน clay

ในปี ค.ศ. 2009 Bhattarai (9) และคณะ ได้สังเคราะห์ไฮโดรเจลจากไคโตซานเพื่อใช้ในการนำส่งยา พบว่าเป็นตัวนำส่งยาที่ดีเนื่องจากมีความปลอดภัย สามารถนำส่งยาได้ตรงอวัยวะเป้าหมาย และสามารถควบคุมการสลายตัวของพอลิเมอร์ ให้เป็นไปอย่างเหมาะสมได้

ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะดัดแปลงไคโตซาน โดยนำมาทำปฏิกิริยากับอะคริลาไมด์ (acrylamide) ซึ่งเป็นสารตั้งต้นที่สำคัญในการผลิตพอลิเมอร์เพื่อนำส่งยา เนื่องจากทำให้พอลิเมอร์ที่ได้มีคุณสมบัติที่เป็นไฮโดรเจล โดยมีงานวิจัยเกี่ยวกับอะคริลาไมด์ที่เกี่ยวข้องดังนี้

ในปี ค.ศ. 2007 Ray (10) และคณะ ได้สังเคราะห์ไฮโดรเจลขนาดนาโนของ poly(acrylic acid-co-acrylamide)/MBA เพื่อใช้ในการนำส่งยา 5-fluorouracil (5-FU) ซึ่งใช้ในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ พบว่าสามารถนำส่งยาไปยังลำไส้ใหญ่ได้ถึง 61 %

ในปี ค.ศ. 2014 Sadeghi (11) และคณะ ได้สังเคราะห์ไฮโดรเจลของ alginate-polyacrylamide เพื่อใช้ในการระบบนำส่งยา พบว่าสามารถแสดงสมบัติความเป็นไฮโดรเจลได้ในช่วง pH ตั้งแต่ 3 ถึง 9

ผู้วิจัยจึงได้ทำการนำไคโตซานและอะคริลาไมด์มาทำปฏิกิริยาเพื่อให้ได้พอลิเมอร์ชนิดใหม่ที่มีสมบัติเป็นไฮโดรเจล เพื่อนำส่งยาพิวารีนิ ซึ่งเป็นสารเคมีที่สามารถสกัดได้จากรากของต้นกวาวเครือขาว ซึ่งมีฤทธิ์เป็นยาหลายชนิด โดยมีงานวิจัยที่เคยศึกษามา ดังนี้

ในปี ค.ศ. 2010 Li (12) และคณะได้พบว่าพิวรารินมีฤทธิ์ในการรักษาอาการบาดเจ็บของแผลที่ถูกไฟลวก โดยมีผลต่อตัวรับ P_2X_3 ซึ่งเกี่ยวข้องกับ ATP ที่มีผลต่อการอักเสบของบาดแผล โดยพบว่าจากการวัด visual analogue scale พบว่าเมื่อรักษาด้วยพิวรารินจะทำให้ความเจ็บปวดของบาดแผลลดลง

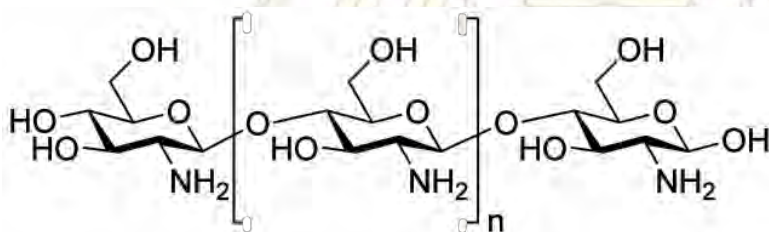
ในปี ค.ศ. 2012 Hao (13) และคณะได้พบว่าพิวรารินมีส่วนช่วยในการลดการตายของเซลล์ retinal ในหนูที่เป็นโรคเบาหวาน โดยลดระดับของสาร peroxynitrite และ iNOS ภายในระยะเวลา 20 ถึง 40 วัน

1.2 ทฤษฎีและความรู้ที่เกี่ยวข้อง

1.2.1 ไคโตซาน (Chitosan)

เป็นสารที่เป็นอนุพันธ์ของไคติน ซึ่งได้จากการนำไคตินในเปลือกกุ้งมาผ่านปฏิกิริยากำจัดหมู่อะซิติก โดยใช้สารละลายด่างเข้มข้นเพื่อกำจัดหมู่อะซิติกออกจากโมเลกุล มีสูตรโมเลกุล $(C_8H_{11}O_4N)_n$ ชื่อทางเคมีคือ Poly (β -(1,4)-2-amino-2-deoxy-D-glucopyranose) มีลักษณะทางกายภาพเป็นของแข็งสีขาวขุ่น หรือสีขาวปนเหลืองอ่อน ไม่มีกลิ่น

โครงสร้างทางเคมีของไคโตซาน



รูปที่ 1.1 โครงสร้างของไคโตซาน

โดยไคโตซานสามารถนำไปใช้ประโยชน์ในด้านต่างๆ ได้ดังนี้

1.ทางการแพทย์

- ไคโตซานซัลเฟตสามารถยับยั้งการแข็งตัวของเลือด และปลดปล่อย lipoprotein lipase โดยนำมาประยุกต์ใช้ในขั้นตอนการฟอกเลือดเพื่อป้องกันการแข็งตัวของเลือด รวมทั้งสามารถยับยั้งการจับและก่อตัวของแบคทีเรียบนผิวฟันที่เป็นสาเหตุของฟันผุได้ดีและใช้สำหรับรักษาแผลป้องกันการติดเชื้อของแผลได้ดี

2.การเกษตร

- การใช้เคลือบเมล็ดพันธุ์พืช ป้องกันโรค แมลง การเน่าเสียจากจุลินทรีย์ และยืดอายุการเก็บรักษาเมล็ดพันธุ์
- ใช้เร่งการเจริญเติบโตของพืช ทำหน้าที่เป็นฮอร์โมนกระตุ้นการเกิดราก

- ใช้สำหรับปรับปรุงดิน เพิ่มธาตุอาหารในดิน ปรับปรุงดินเค็ม ปรับปรุงดินที่เป็นกรดเป็นด่าง

3. ยา

โคโคซานที่ใช้เป็นส่วนผสมในยานชนิดต่างๆ จะใช้ทำหน้าที่ป้องกันการย่อยสลายของยาบริเวณกระเพาะอาหาร ซึ่งเป็นสารควบคุมการปล่อยยาหรือเป็นตัวนำส่งยาเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิต

4. อุตสาหกรรมอาหาร

- ใช้เป็นอาหารเสริมที่สามารถให้พลังงาน และช่วยลดปริมาณคอเลสเตอรอลชนิด LDL รวมถึงไขมันจำพวกไตรกลีเซอไรด์ในเลือดได้ดี และสามารถดักจับไขมันทำให้ลดการดูดซึมบริเวณลำไส้จึงนิยมนำโคโคซานผลิตเป็นอาหารเสริมเพื่อลดน้ำหนัก
- ป้องกันเชื้อจุลินทรีย์ในอาหาร โคโคซานสามารถจับกับเซลล์เมมเบรนของจุลินทรีย์ ทำให้เกิดการรั่วไหลของโปรตีน และสารอื่นๆออกนอกเซลล์ทำให้จุลินทรีย์ไม่สามารถเติบโต และลดจำนวนลง
- แผ่นฟิล์มบรรจุอาหาร โดยนำมาทดแทนการใช้แผ่นฟิล์มพลาสติกชนิดโพลีเอทิลีนซึ่งมีข้อเสียทำให้อาหารเน่าเสียเร็ว เนื่องจากกักเก็บความชื้นไว้ภายใน แต่แผ่นฟิล์มจากโคโคซานสามารถยืดอายุอาหารได้ดีกว่า เนื่องจากสามารถถ่ายเทความชื้นจากอาหารสู่ภายนอกได้ดีกว่า
- สารเติมแต่งในน้ำผลไม้ด้วยการเติมสารโคโคซานช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการเป็น fining agent และควบคุมสภาพความเป็นกรดของน้ำผลไม้ได้ดี

5. เครื่องสำอาง

หนึ่งในคุณสมบัติของโคโคซานสามารถอุ้มน้ำได้ดี จึงนำมาทำให้เป็นฟิล์มบางๆคลุมผิวหนังป้องกันการเสียน้ำของผิว รวมถึงมีฤทธิ์ในการต้านเชื้อจุลินทรีย์จึงนิยมนำมาเป็นส่วนผสมของเครื่องสำอางหลายชนิด เช่น แป้งทาหน้า แป้งผัดหน้า สบู่ ยาสีฟัน ยาสระผม ครีมกันแดด ครีมบำรุงผิว ยาข้อมผม ยาเคลือบผม เป็นต้น

6. ทางด้านสิ่งแวดล้อม

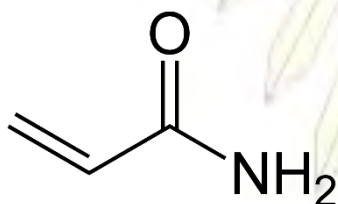
เนื่องจากโคโคซานสามารถดูดซับ และจับกับสารอินทรีย์จำพวกไขมัน สี รวมถึงสารจำพวกโลหะหนักได้ดีจึงนิยมนำมาประยุกต์ใช้สำหรับเป็นสารกรองหรือตัวดูดซับสารมลพิษในระบบบำบัดน้ำเสีย

โคโตซานประกอบด้วยหมู่อะมิโนจำนวนมาก (polyamine) ที่พร้อมจะทำปฏิกิริยากับกรดอินทรีย์ และกรดอินทรีย์บางชนิด และเกิดเป็นเกลือที่ pH มากกว่า 6.5 กระบวนการเกิดปฏิกิริยาเกิดจากหมู่เอมีนของโคโตซานเข้ารับโปรตอนจากกรดแล้วเกิดเป็น โพลีแซคคาไรด์ที่มีประจุบวก (RNH_3^+) พร้อมได้เกลือของโคโตซานที่ละลายน้ำ เช่น acetate, formate, glycolate, lactate, citrate, glyoxylate, malate, pyruvate และ ascorbate โดยโคโตซานจะไม่ละลายในสารละลายที่เป็นกลางหรือมีความเป็นด่าง

1.2.2 อะคริลาไมด์ (Acrylamide)

เป็นสารประกอบที่มีสูตรโมเลกุลเป็น $\text{C}_3\text{H}_5\text{NO}$ มีลักษณะทางกายภาพเป็นผลึกสีขาว ไม่มีกลิ่น และสามารถละลายในน้ำได้ดี โดยอะคริลาไมด์สามารถสลายตัวได้ภายใต้สภาวะที่มี กรด เบส ตัวออกซิไดซ์ เหล็ก และเกลือของเหล็ก โดยสามารถสลายตัวได้เป็นแอมโมเนียในสภาวะที่ไม่มีความร้อน และได้เป็น CO_x และ NO_x ในสภาวะที่มีความร้อน

โครงสร้างโมเลกุลของอะคริลาไมด์



รูปที่ 1.2 โครงสร้างของอะคริลาไมด์

โดยการค้นพบอะคริลาไมด์ในอาหารเกิดขึ้นได้จากการให้ความร้อนกับอาหารตั้งแต่อุณหภูมิ 100°C ขึ้นไป จะทำให้กรดอะมิโนแอสพาราจีน (asparagine) ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีในพืช เช่น มันฝรั่ง ธัญพืช ทำปฏิกิริยากับน้ำตาล เกิดสารแอมโมเนียขึ้น โดยสารแอมโมเนียนี้สามารถทำปฏิกิริยากับกรดอะคริลิก (Acrylic acid) เกิดเป็นสารอะคริลาไมด์ ทั้งนี้กรดอะคริลิกเกิดมาจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน (oxidation) ของอะโครลีน (Acrolein) ซึ่งมาจากกรดไขมันไม่อิ่มตัว, กลีเซอรอล (glycerol) และกรดอะมิโนเมทไธโอนีน (methionine)

ประโยชน์ของอะคริลาไมด์ สามารถนำไปใช้สังเคราะห์เป็นพอลิเมอร์ polyacrylamide ซึ่งสามารถนำไปใช้ประโยชน์ได้มากมายเช่น

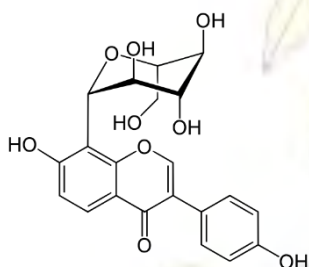
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

- ใช้เป็นสารในการ flocculate ของแข็งในของเหลว ซึ่งสามารถนำไปประยุกต์ใช้ได้กับระบบบำบัดน้ำเสีย รวมทั้งกระบวนการผลิตกระดาษและ screen printing
- ใช้ทำเป็น polyacrylamide gel electrophoresis ซึ่งใช้ในการแยกโมเลกุลของสารออกจากกันโดยใช้หลักการที่สารมีประจุแตกต่างกัน โดยใช้ในการแยกโมเลกุลใหญ่ๆ เช่น โปรตีน กรดนิวคลีอิก
- ใช้ในกระบวนการ oil recovery โดยการเติม polyacrylamide ลงไปโดยใช้ความเข้มข้นเพียงเล็กน้อย จะสามารถเพิ่มความหนืดของสารละลาย ทำให้สามารถลดต้นทุนการผลิตได้
- ใช้เป็นสารปรับปรุงคุณภาพดินในอุตสาหกรรมการเกษตร ซึ่งจะใช้ polyacrylamide ที่อยู่ในรูป anionic form cross-linked polyacrylamide ซึ่งสามารถละลายในน้ำได้ดี

1.2.3 พิวราริน (Puerarin)

เป็นสารประกอบกลุ่มไอโซฟลาโวนอยด์ มีสูตรโมเลกุลเป็น $C_{21}H_{20}O_9$ ลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองอ่อน มีกลิ่นฉุนเล็กน้อย

โครงสร้างโมเลกุลของพิวราริน



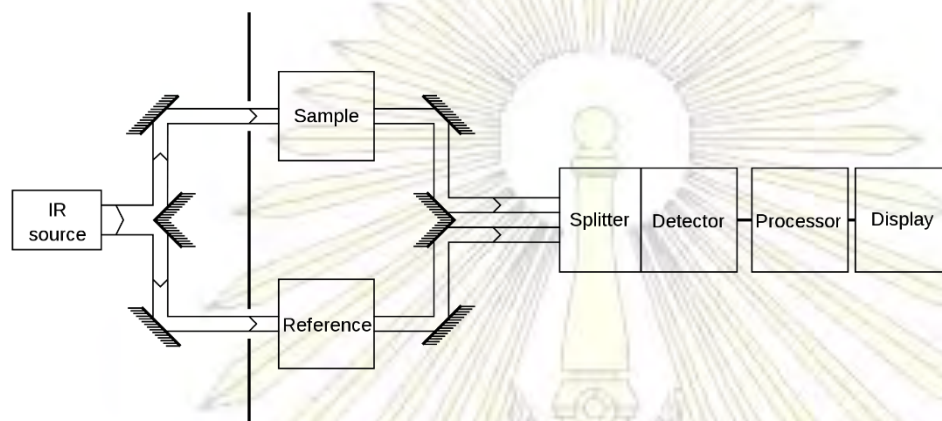
รูปที่ 1.3 โครงสร้างของพิวราริน

โดยพิวรารินสามารถสกัดได้จากรากของต้นกวาวเครือขาว (Puerarialobata) มีคุณสมบัติเป็นยา โดยจากงานวิจัยพบว่ามีส่วนช่วยในการขยายตัวของหลอดเลือด เช่น หลอดเลือดหัวใจ หลอดเลือดในสมอง รวมถึงนิยมใช้เป็นตัวยาในการรักษาโรคเบาหวาน (14) รักษาโรคความดันโลหิตสูง ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติและภาวะหลอดเลือดแข็งตัว (15) และเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ ป้องกันการเกิดโรคมะเร็ง (16) รักษาอาการอักเสบที่ลำคอและป้องกันการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย

1.2.4 เทคนิคอินฟราเรด-สเปกโทรสโกปี

สเปกโทรสโกปี (spectroscopy) หมายถึงเทคนิคที่เกี่ยวข้องกับแสงหรือคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าที่มีลักษณะเป็นแถบพลังงาน (spectrum) โดยมีความยาวคลื่นตั้งแต่ในช่วงของคลื่นวิทยุ คลื่นไมโครเวฟ คลื่นอินฟราเรด คลื่นในช่วงที่ตามองเห็น (visible) ไปจนถึงคลื่นอัลตราไวโอเล็ต ซึ่งรังสีอินฟราเรดจะมีความยาว

คลื่นอยู่ในช่วง 2,500-16,000 นาโนเมตร เมื่อแสงอินฟราเรดกระทบโมเลกุลของสารจะเกิดเหนี่ยวนำให้เกิด vibrational excitation ภายในพันธะโควาเลนต์ โดยที่แสงอินฟราเรด



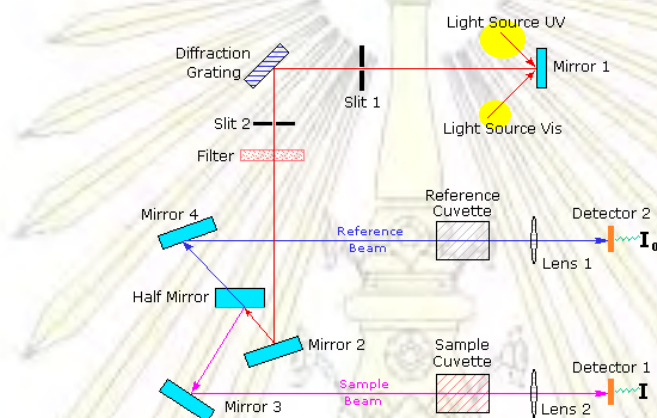
รูปที่ 1.4 หลักการทำงานของเครื่องอินฟราเรดสเปกโทรมิเตอร์

ในบางช่วงที่ซึ่งมีความถี่ตรงกันกับความถี่ของการสั่นของพันธะใน โมเลกุลพอลิเมอร์ จะถูกดูดกลืนไป (เรียกว่าเกิดเรโซแนนซ์) ดังนั้นความเข้มของแสงอินฟราเรดที่ทะลุผ่านสารตัวอย่าง (transmitted infrared) จึงมีความเข้มแสงลดลงในบางช่วงของความถี่ทั้งหมด ที่ได้ให้ลงไปในการดูดกลืนรังสีอินฟราเรดตรงกับพลังงานในช่วง 2-10 กิโลแคลอรี ต่อโมล พลังงานของรังสีแม่เหล็กไฟฟ้าในย่านนี้ ก่อให้เกิดการสั่นแบบยืด (stretching) และแบบงอ (bending) ของพันธะใน โมเลกุลของสาร ซึ่งการดูดกลืนรังสี ความถี่ของรังสีที่ถูกดูดกลืนจะต้องตรงกับความถี่ของการสั่นของพันธะ โดยการสั่นของพันธะที่ ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงไดโพลโมเมนต์ (dipole moment) เท่านั้นที่จะมีฟิสิกปรากฏในอินฟราเรดสเปกตรัม ซึ่งสารอินทรีย์แต่ละชนิดจะมีค่าความถี่ของการสั่นที่จำเพาะและแตกต่างกันไปทำให้สามารถนำเทคนิคนี้มาใช้ในการวิเคราะห์ โครงสร้างและชนิดของสารอินทรีย์ได้ โดยอินฟราเรดสเปกตรัมเป็นการพลอตระหว่าง เลขคลื่นในหน่วย cm^{-1} และ Transmittance (T)

ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.2.5 เทคนิคยูวีวิสิเบิล-สเปกโตรสโกปี (UV-Visible spectroscopy)

เป็นเทคนิคที่ใช้ตรวจวัดปริมาณการดูดกลืนแสงของสารในช่วงความยาวคลื่นตั้งแต่ช่วงรังสีอัลตราไวโอเล็ตจนถึงช่วงแสงวิสิเบิล โดยการฉายแสงทะลุผ่านสารที่วางอยู่ในเครื่องมือและทำการวัดความเข้มของแสงที่ตกกระทบบริเวณช่องรับแสง โดยความยาวคลื่นของแสงที่สารดูดกลืนจะเป็นเอกลักษณ์ของสารแต่ละชนิด ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นสารอินทรีย์ และสารประกอบเชิงซ้อนที่สามารถดูดกลืนแสงในช่วงความยาวคลื่นเหล่านี้ ทำให้เราสามารถพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารด้วยเทคนิคนี้ได้



รูปที่ 1.5 ส่วนประกอบของเครื่องยูวีวิสิเบิลสเปกโตรมิเตอร์

หลักการของเทคนิคนี้คือแสงจากแหล่งกำเนิดแสง จะถูกแยกออกตามความยาวคลื่นที่ต้องการโดยผ่านปริซึมหรือเกรตติ้งแยก จะได้แสงที่มีความยาวคลื่นเพียงช่วงเดียว (monochromatic) จากนั้นแสงจะถูกแยกออกเป็นลำแสงสองเส้นที่มีความเข้มแสงที่เท่ากันด้วยอุปกรณ์ Half-mirror โดยลำแสงที่ถูกแยกออกเป็นสองเส้นจะประกอบไปด้วยลำแสงที่ผ่าน Cuvette ที่บรรจุด้วยสารละลายตัวอย่าง และอีกลำแสงอีกเส้นจะผ่าน Cuvette ที่บรรจุด้วยตัวทำละลายเพียงอย่างเดียว (Blank solution) จากนั้นความเข้มของแสงหลังผ่านสารละลายตัวอย่าง จะถูกวัดด้วยตัวตรวจวัดเพื่อเทียบกับความเข้มแสงที่ผ่านตัวทำละลายเพียงอย่างเดียว และรายงานผลเป็นค่า Absorbance ซึ่งสามารถคำนวณได้จาก

$$\text{Absorbance (A)} = \log (I_0/I)$$

โดย I_0 คือค่าความเข้มแสงที่ผ่านตัวทำละลายเพียงอย่างเดียว และ I คือค่าความเข้มแสงที่ผ่านสารละลายตัวอย่าง

โดยค่า Absorbance ที่ได้จะเป็นไปตามกฎของเบียร์-แลมเบิร์ต (Beer-Lambert's law) คือค่าการดูดกลืนแสงของสารจะแปรผันกับจำนวน โมเลกุลที่มีการดูดกลืนแสง ดังนั้นจึงสามารถใช้เทคนิคนี้ในการระบุปริมาณของสารต่างๆที่มีอยู่ในตัวอย่างได้อีกด้วย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.2.6 ระบบควบคุมการนำส่งยาและการปลดปล่อยยา

ระบบนำส่งยา คือ การเตรียมยาที่สามารถทำให้ควบคุมการปลดปล่อยยาให้เป็นไปตามอัตราและปริมาณที่กำหนด และสามารถนำยาเข้าไปสู่อวัยวะเป้าหมายหรือบริเวณอวัยวะที่ต้องการได้ เพื่อทำให้เกิดประสิทธิภาพในการรักษาสูงสุด และลดผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการที่ร่างกายได้รับปริมาณยาเป็นจำนวนมาก โดยองค์ประกอบที่สำคัญที่จะทำให้การปลดปล่อยยาให้ผลเป็นไปตามที่ต้องการคือ พอลิเมอร์ ซึ่งพอลิเมอร์จะทำหน้าที่ 3 ลักษณะใหญ่ๆคือเป็นสารช่วยควบคุมให้ยาถูกปลดปล่อยอย่างช้าๆ เป็นตัวป้องกันไม่ให้ตัวยากถูกทำลายไปก่อนที่ตัวยาจะถึงอวัยวะเป้าหมายและที่สำคัญคือ ต้องเข้ากับเนื้อเยื่อในร่างกาย (biocompatible) และสามารถย่อยสลายในร่างกายได้ (biodegradable) โดยระบบของยาที่มีการทำงานในรูปแบบนี้ เรียกว่า “ระบบนำส่งยา”(drug delivery system) ระบบนำส่งยาที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันแบ่งออกเป็น 3 ประเภทตามชนิดกลไกของการปลดปล่อยหรือการนำส่งตัวของระบบ ดังนี้

1. ระบบควบคุมการปลดปล่อยยาโดยอาศัยหลักการแพร่ (controlled drug release by diffusion process)
2. ระบบควบคุมการปลดปล่อยยาโดยอาศัยหลักการละลาย (controlled drug release by dissolution process)
3. ระบบควบคุมการปลดปล่อยยาโดยอาศัยหลักการกระตุ้นจากภายนอก (controlled drug release by activation process)

โดยในโครงการวิจัยนี้ได้ศึกษาเฉพาะระบบควบคุมการปลดปล่อยยาโดยอาศัยหลักการแพร่ ดังนั้นจะกล่าวถึงรายละเอียดในหัวข้อนี้เท่านั้น

1.2.6.1 ระบบควบคุมการปลดปล่อยยาโดยอาศัยหลักการแพร่

การแพร่มีบทบาทสำคัญในการควบคุมระบบนำส่งยาส่วนใหญ่ในปัจจุบัน โดยอัตราการปลดปล่อยตัวยาคือขึ้นอยู่กับปัจจัยมากมายทั้งปัจจัยทางกายภาพและปัจจัยทางเคมี เช่น ความสามารถในการละลายของยา ความสามารถในการแพร่ของยา ความสามารถในการละลายของพอลิเมอร์ ความสามารถในการบวมตัวของพอลิเมอร์ เป็นต้น โดยกระบวนการปลดปล่อยยาโดยการแพร่นั้นสามารถอธิบายได้ด้วยกลไกการส่งผ่านมวล (mass transport) ซึ่งจะนำไปตามกฎของฟิคส์ (Fick's law)

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial c}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(D \frac{\partial c}{\partial y} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(D \frac{\partial c}{\partial z} \right).$$

รูปที่ 1.6 กฎของฟิคส์ (Fick's law)

โดยค่า D คือ diffusion coefficient หรือ diffusivity;

x, y, z คือทิศทางในการแพร่;

c คือความเข้มข้นของสารละลาย

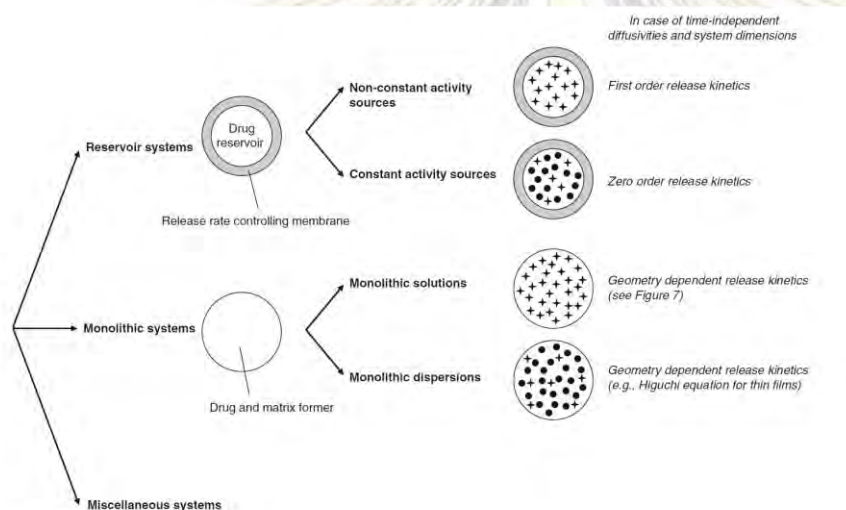
เมื่อลดรูปสมการลงโดยพิจารณาว่าความสามารถในการแพร่ไม่ขึ้นกับตัวแปรเวลา พื้นที่ ความเข้มข้น จะ ได้เป็น

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}$$

รูปที่ 1.7 กฎของฟิคส์ (Fick's law) แบบลดรูป

การแพร่จะสามารถแบ่งออกได้ตามระบบใหญ่ๆ ขึ้นกับโครงสร้างภายในของระบบนำส่งยา ดังรูป

1.2.6.1.1 ระบบ Reservoir



รูปที่ 1.8 ระบบการปลดปล่อยยาด้วยการแพร่ (Siepmann & Siegel, 2012)

ระบบนำส่งยานี้ สามารถกักเก็บยาได้ทั้งในรูปแบบที่ยาถูกอัดเป็นเม็ดเล็กๆรวมกันอยู่ตรงกลางของตัวกักเก็บหรืออนุภาคของยามีการกระจายตัวอยู่ทั่วไปในตัวกักเก็บอย่างสม่ำเสมอ ซึ่งตัวกักเก็บสามารถเป็นได้ทั้งของแข็งและของเหลว ตัวยาสำคัญทั้งหมดจะถูกกักเก็บไว้ในเม็ดพอลิเมอร์ที่ถูกรูขุมหรือเคลือบด้วยที่ผิวหน้าด้วยสารเมมเบรนพอลิเมอร์ แบ่งได้เป็น 2 ชนิดดังนี้

1.ระบบที่มี activity source คงที่ ภายในเมมเบรนประกอบไปด้วยตัวยาที่ละลายและยังไม่ถูกละลาย เมื่อมีการปลดปล่อยโมเลกุลของตัวยาออกมาผ่านทางเมมเบรน จะเกิดการแทนที่โดยการละลายของโมเลกุลยาภายในเมมเบรนที่ยังไม่ถูกละลายในขั้นตอนแรกอย่างรวดเร็ว ทำให้เสมือนว่าความเข้มข้นของโมเลกุลตัวยาภายในพื้นผิวด้านในของเมมเบรนมีค่าคงที่ トラバจนความเข้มข้นของโมเลกุลตัวยาภายในเมมเบรนจะน้อยกว่าความสามารถในการละลายของตัวยา

2.ระบบที่มี activity source ไม่คงที่ ภายในเมมเบรนประกอบไปด้วยตัวยาที่มีความเข้มข้นน้อยกว่าความสามารถในการละลายของตัวยา โดยโมเลกุลของตัวยาจะถูกปลดปล่อยออกมาจากภายในเมมเบรน ไม่สามารถแทนที่ได้ และความเข้มข้นของตัวยาที่พื้นผิวภายในของเมมเบรนจะลดลงตามเวลา

1.2.6.1.2 ระบบ Monolithic

ระบบนำส่งยาในรูปแบบนี้ ตัวกลางในการกักเก็บยาที่ใช้จะอยู่ในรูปของของเหลว และมีอนุภาคของตัวยาที่เป็นของแข็งกระจายกันอยู่เป็นเนื้อเดียวกันอย่างสม่ำเสมอในพอลิเมอร์ โดยตัวยาจะออกมาในรูปแบบของผสมระหว่างของแข็งกับพอลิเมอร์ของเหลวหนืดหรือกึ่งแข็งกึ่งเหลวที่อุณหภูมิห้อง สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ชนิดโดยขึ้นกับความเข้มข้นของยาที่บรรจุต่อความสามารถในการละลายของยา

1. ระบบ monolithic solution โดยระบบนี้ความเข้มข้นของโมเลกุลของยาที่บรรจุจะน้อยกว่าความสามารถในการละลายของยา และโมเลกุลของยาจะกระจายตัวอยู่ในเมทริกซ์
2. ระบบ monolithic dispersion โดยระบบนี้ความเข้มข้นของโมเลกุลของยาที่บรรจุจะมากกว่าความสามารถในการละลายของยา ทำให้โมเลกุลของยาจะละลายแค่บางส่วน และโมเลกุลของยาส่วนที่ไม่ละลายจะกระจายตัวในรูปแบบของแข็งรวมกันในระบบ โดยจะสามารถปลดปล่อยโมเลกุลของยาออกมาได้หลังจากทำการละลาย

1.2.6.2 รูปแบบการปลดปล่อยของยา

รูปแบบการปลดปล่อยของยาสามารถแบ่งได้ตามลักษณะความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดหรือเนื้อเยื่อของร่างกายได้ดังนี้

1. Modified release (MR) หมายถึง รูปแบบที่มีการควบคุมการปลดปล่อยยาด้วยวัตถุประสงค์ต่างๆ เช่น ให้มีระดับยาคงที่ในช่วงระยะเวลาที่นานขึ้น หรือให้เกิดการปลดปล่อยยา ณ ตำแหน่งที่ต้องการให้ยาดูดซึมหรือออกฤทธิ์
2. Controlled release (CR) เป็นรูปแบบที่มีอัตราการปลดปล่อยยาคงที่ เป็นระยะเวลานาน และทำให้ระดับยาในเลือดคงที่ตลอดระยะเวลาที่มีการปลดปล่อยยา
3. Prolonged release (PR) เป็นรูปแบบที่ไม่มีการปลดปล่อยยาออกมาทันทีในช่วงแรกหลังรับประทานยา จึงต้องใช้ระยะเวลาช่วงหนึ่งกว่าระดับยาในเลือดจะสูงถึงระดับที่ให้ผลการรักษา
4. Sustained release (SR) เป็นรูปแบบที่มีการปลดปล่อยยาออกมาได้ทันทีในช่วงแรกหลังรับประทานยาทำให้ระดับยาในเลือดสูงถึงระดับที่ให้ผลการรักษา

1.3 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

1. เพื่อสังเคราะห์พอลิเมอร์ชนิดใหม่เพื่อใช้ในการนำส่งยาพิวารีนิ
2. พัฒนาพอลิเมอร์ที่สังเคราะห์ได้เพื่อควบคุมระยะเวลาในการปลดปล่อยพิวารีนิได้อย่างเหมาะสม
3. ปรับปรุงความสามารถในการละลายของตัวยาในพอลิเมอร์ที่สังเคราะห์ได้

1.4 ประโยชน์ที่ได้รับจากงานวิจัย

- 1.สามารถสังเคราะห์ PAAm-g-Chitosan ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นไฮโดรเจลเพื่อใช้ในการนำส่งยาได้
- 2.สามารถกำหนดระยะเวลาที่เหมาะสมในการนำส่งยาพิวรีนจาก PAAm-g-Chitosan ได้
- 3.สามารถนำพอลิเมอร์ที่สังเคราะห์ได้นำไปใช้ส่งยาที่ตำแหน่งอวัยวะที่เหมาะสมในร่างกายได้
- 4.เรียนรู้การแก้ไขปัญหาที่เกิดขึ้นจากการทำวิจัยได้



ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

วิธีการทดลอง

2.1 สารเคมี

1. Chitosan (Food grade) บริษัท Seafresh Chitosan (ประเทศไทย) จำกัด
- M.W. 500,000
- Deacetylation Degree (%DD) = 81%
2. Potassium chloride (KCl) บริษัท เมอร์ค (ประเทศไทย) จำกัด
3. Sodium chloride (NaCl) บริษัท เมอร์ค (ประเทศไทย) จำกัด
4. Sodium hydrogen phosphate (NaHPO_4) บริษัท เมอร์ค (ประเทศไทย) จำกัด
5. Potassium dihydrogen phosphate (KH_2PO_4) บริษัท เมอร์ค (ประเทศไทย) จำกัด
6. Puerarin บริษัท Sigma-Aldrich จำกัด
7. 95% Ethyl Alcohol (Lab Grade) บริษัท รวมเคมี 1986 จำกัด
8. Ammonium Persulfate (NH_4)₂S₂O₈ บริษัท เมอร์ค (ประเทศไทย) จำกัด
9. Acetone
10. Liquid paraffin
11. Tween 80
12. Glacial Acetic acid
13. Hydrochloric acid (HCl)
14. DI water
15. Acrylamide บริษัท เมอร์ค (ประเทศไทย) จำกัด

2.2 วิธีการทดลอง

เตรียมชุดทดลองการสังเคราะห์ PAAm-g-Chitosan เพื่อควบคุมการปลดปล่อยพิวารินโดยประกอบด้วยสารเคมีที่ใช้แต่ละชนิดทำหน้าที่ดังต่อไปนี้

- พิวาริน ทำหน้าที่เป็นสารออกฤทธิ์ เป็นตัวที่ใช้ในการปลดปล่อย
- ไคโตซาน เป็นสารที่เป็นโครงสร้างสำคัญของพอลิเมอร์ที่ต้องการสังเคราะห์
- อะคริลาไมด์ เป็นสารเคมีที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาเพื่อให้เกิดเป็นพอลิเมอร์ชนิดใหม่

2.2.1 วิธีการเตรียมสารเคมี

1. สารละลาย acetic acid ความเข้มข้น 2% โดยมวลต่อปริมาตร ปริมาณ 1000 มิลลิลิตร

เปิดสารละลาย glacial acetic acid มาจำนวน 20 มิลลิลิตร ลงในขวดกำหนดปริมาตร 1000 มิลลิลิตร จากนั้นปรับปริมาตรด้วย DI water จนมีปริมาตร 1000 มิลลิลิตร

2. สารละลายไคโตซานความเข้มข้น 1.6% โดยมวลต่อปริมาตร ปริมาณ 250 มิลลิลิตร

ชั่งไคโตซาน 4.1 กรัมลงในสารละลาย acetic acid ความเข้มข้น 2% โดยมวลต่อปริมาตร จำนวน 250 มิลลิลิตร ตั้งคนทิ้งไว้ 12 ชั่วโมง จากนั้นนำไปเก็บในตู้เย็น

3. สารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ความเข้มข้น 0.1 M, pH 6.4

ชั่งโซเดียมคลอไรด์ (NaCl) 80.0 กรัม, โพแทสเซียมคลอไรด์ (KCl) 2.0 กรัม, โพแทสเซียมไดไฮโดรเจนฟอสเฟต (KH_2PO_4) 14.2 กรัมและโซเดียมไฮโดรเจนฟอสเฟต (NaHPO_4) 2.7 กรัม นำสารที่ชั่งทั้งหมดละลายในน้ำกลั่น จากนั้นปรับปริมาตรเป็น 1 ลิตร

จากนั้นทำการเจือจางสารละลาย 10 เท่า และนำไปปรับให้เป็น pH 6.4 ด้วย pH meter

4. สารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ความเข้มข้น 0.1 M, pH 7.4

ชั่งโซเดียมคลอไรด์ (NaCl) 80.0 กรัม, โพแทสเซียมคลอไรด์ (KCl) 2.0 กรัม, โพแทสเซียมไดไฮโดรเจนฟอสเฟต (KH_2PO_4) 2.7 กรัมและโซเดียมไฮโดรเจนฟอสเฟต (NaHPO_4) 14.2 กรัม นำ สารที่ชั่งทั้งหมดละลายในน้ำกลั่น จากนั้นปรับปริมาตรเป็น 1 ลิตร

จากนั้นทำการเจือจางสารละลาย 10 เท่า และนำไปปรับให้เป็น pH 7.4 ด้วย pH meter

5. สารละลาย acrylamide เข้มข้น 3.2M ปริมาตร 50 มิลลิลิตร

ละลาย acrylamide 0.16 mol (11.3 g) ลงในน้ำ DI ปริมาตร 50 มิลลิลิตร

6. สารละลาย 0.001M ammonium persulfate 15 มิลลิลิตร

ละลาย ammonium persulfate 3.4 มิลลิกรัม ลงใน DI water ปริมาตร 15 มิลลิลิตร

7. สารละลายกรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 0.1 M, pH 1.2

ตวงกรดไฮโดรคลอริกเข้มข้น 21.5 มิลลิลิตร รินลงในน้ำกลั่นแล้วปรับปริมาตรเป็น 2.5 ลิตร จากนั้นนำไปปรับ pH ให้เป็น 1.2 โดยใช้ pH meter

2.2.2 การสังเคราะห์ PAAm-g-Chitosan

1. นำสารละลายไคโตซานเข้มข้นที่เตรียมไว้ 1.6% มาตั้งทิ้งไว้จนถึงมีอุณหภูมิห้อง
2. ผสมสารละลาย acrylamide ลงในสารละลาย chitosan และคนให้เข้ากัน
3. นำไปตั้งคนให้สารละลายเข้ากัน โดยให้ความร้อนคงที่ 50 องศา
4. เติมสารละลาย 0.001M ammonium persulfate จำนวน 15 มิลลิลิตร ลงไปช้าๆเป็นเวลา 5 นาที คนให้เข้ากัน
5. ตั้งทำปฏิกิริยาทิ้งไว้เป็นเวลา 6 ชั่วโมง โดยทำภายใต้บรรยากาศของก๊าซไนโตรเจน
6. นำสารละลายที่ได้ไปตกตะกอนใน acetone ที่มากเกินพอ ทิ้งไว้จนตกตะกอนแยกชั้น และได้เป็นสารละลายใส
7. นำผลิตภัณฑ์ที่ได้ไปทำให้แห้ง และนำไปชั่งน้ำหนัก
8. นำผลิตภัณฑ์ที่ได้ไปยืนยันผลด้วยเทคนิคอินฟราเรดสเปกโตรสโกปี
9. นำไปทดสอบสมบัติความเป็นไฮโดรเจล

2.2.3 การใช้เทคนิคอินฟราเรดสเปกโตรสโกปี (IR-Spectroscopy) เพื่อตรวจสอบหาหมู่ฟังก์ชันของ PAAm-g-Chitosan ที่สังเคราะห์ได้

การตรวจสอบหมู่ฟังก์ชันของสารตัวอย่างโดยใช้เทคนิคอินฟราเรดสเปกโตรสโกปี (IR) ยี่ห้อ Thermo Scientific รุ่น Nicolet 6700 ในการวิเคราะห์สารตัวอย่างโดยการนำ PAAm-g-Chitosan ที่สังเคราะห์

ได้มาส่วนหนึ่งจากนั้นนำไปวางไว้ตรงตำแหน่งหัว Diamond ATR กำหนด ช่วงความยาวคลื่นที่ใช้ในการวิเคราะห์ $400 - 4000 \text{ cm}^{-1}$ การวิเคราะห์ผลโดยใช้โปรแกรม OMNIC 20

2.2.4 การทดสอบสมบัติความเป็นไฮโดรเจลของพอลิเมอร์ที่สังเคราะห์ได้

1. แบ่ง PAAm-g-Chitosan ที่สังเคราะห์ได้มาชั่งน้ำหนักที่แน่นอน
2. นำไปแช่ในน้ำ DI สังเกตการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น จับเวลาที่ใช้ในการสังเกต 30 นาที
3. นำพอลิเมอร์ขึ้นมาชั่งน้ำหนักหลังครบเวลาที่กำหนดไว้ บันทึกลักษณะการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น

2.2.5 การนำพอลิเมอร์ที่สังเคราะห์ได้ไปทำบรรจุฟิวรีน

1. นำ PAAm-g-Chitosan ที่สังเคราะห์ได้จากขั้นตอนที่แล้ว มาละลายในสารละลาย 2% Acetic acid โดยให้ความเข้มข้นของสารละลาย polymer อยู่ในช่วง 2% และใช้อุณหภูมิ 50 องศา
2. เติมฟิวรีนลงไปผสมในสารละลาย โดยกำหนดความเข้มข้นตามที่ต้องการ แล้วคนให้เข้ากันกับสารละลาย
3. ตั้งคนทิ้งไว้เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จนละลายเป็นเนื้อเดียวกัน
4. ทำไปทำให้แห้งโดยเทลงบนถาด โดยเทให้สารละลายพอลิเมอร์กระจายตัวอย่างสม่ำเสมอลงบนถาด
5. นำมาอบให้แห้งด้วยตู้อบ 50 องศา เป็นเวลา 24 ชั่วโมง และเก็บใน desiccator
6. นำไปทดสอบการปลดปล่อยด้วยเทคนิคยูวี-วิสิเบิลสเปกโตรสโกปี (UV-visible spectroscopy) โดยเทียบกับสารละลายมาตรฐานของ Puerarin

2.2.6 วิธีการทดสอบหาปริมาณฟิวรีนทั้งหมดที่สามารถปลดปล่อยได้ของพอลิเมอร์ PAAm-g-Chitosan

1. นำ PAAm-g-Chitosan มาชั่งด้วยเครื่องชั่งทศนิยม 4 ตำแหน่ง 10 มิลลิกรัม
2. เติมเอทานอลลงไป 10.00 มิลลิลิตร
3. นำไปใส่ในเครื่องส่งคลื่นความถี่สูง (sonication bath) เป็นเวลา 30 นาที
4. นำไปหาค่าการดูดกลืนแสงด้วยเทคนิคยูวี-วิสิเบิลสเปกโตรสโกปี (UV-visible spectroscopy) ที่ความยาวคลื่น 320 นาโนเมตร

5. ทำการทดลอง 3 ครั้งเพื่อหาค่าเฉลี่ยนำ ค่าการดูดกลืนแสง (Absorbance) ที่ได้มาคำนวณหาปริมาณพิวราลินที่อยู่ในพอลิเมอร์ (มิลลิกรัม) และหาค่า % การบรรจุยา และ %encapsulation

โดยใช้สูตร

$$\% \text{การบรรจุยา} = \frac{\text{amount of drug in copolymer}}{\text{mass of copolymer}} \times 100$$

$$\% \text{encapsulation efficiency} = \frac{\text{amount of drug}}{\text{theoretical loading}} \times 100$$

2.2.7 การทดสอบความสามารถในการควบคุมการปลดปล่อยพิวราลิน

การควบคุมการปลดปล่อยที่ pH 1.2

1. ชั่ง PAAm-g-Chitosan ด้วยเครื่องชั่งทศนิยม 4 ตำแหน่ง ให้มีน้ำหนักประมาณ 30 มิลลิกรัม โดยชั่งทั้งหมด 8 ชุดเพื่อนำไปทำการทดลองในแต่ละช่วงเวลา
2. นำขวดที่มีฝาปิดมิดชิดบรรจุ 30 มิลลิลิตรของสารละลายกรดไฮโดรคลอริกที่มี pH 1.2 ไปวางบนเครื่องเขย่า ปรับความเร็วเป็น 50 รอบต่อนาที และควบคุมอุณหภูมิที่ 37 องศาเซลเซียส
3. นำ PAAm-g-Chitosan ที่ชั่งไว้ลงในถุงไดอะไลซิส (dialysis bag) และใส่ลงในขวดที่มีฝาปิดมิดชิดที่บรรจุสารละลายกรดไฮโดรคลอริกที่มี pH 1.2 จากนั้นเก็บสารละลายเพื่อนำไปวิเคราะห์หาปริมาณพิวราลินที่ปลดปล่อยออกมาโดยใช้ปเปตตูดูดสารละลายในขวดขึ้นมา 3 มิลลิลิตรใส่ใน Cuvette กำหนดเวลา 30 นาที, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6 และ 24 ชั่วโมง ตามลำดับ
4. นำสารละลายที่บรรจุใน cuvette ไปหาปริมาณพิวราลินด้วยเทคนิคยูวี-วิสิเบิลสเปกโตรสโกปี (UV-visible spectroscopy) ที่ความยาวคลื่น 320 นาโนเมตร
5. ทำการทดลอง 3 ครั้งเพื่อหาค่าเฉลี่ย

การควบคุมการปลดปล่อยที่ pH 6.4

1. ชั่ง PAAm-g-Chitosan ด้วยเครื่องชั่งทศนิยม 4 ตำแหน่ง ให้มีน้ำหนักประมาณ 30 มิลลิกรัม โดยชั่งทั้งหมด 8 ชุดเพื่อนำไปทำการทดลองในแต่ละช่วงเวลา
2. นำขวดที่มีฝาปิดมิดชิดบรรจุ 30 มิลลิลิตรของสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ที่มี pH 6.4 ไปวางบนเครื่องเขย่า ปรับความเร็วเป็น 50 รอบต่อนาที และควบคุมอุณหภูมิที่ 37 องศาเซลเซียส

3. นำ PAAm-g-Chitosan ที่ซั่งไว้ลงในถุงไดอะไลซิส (dialysis bag) และใส่ลงในขวดที่มีฝาปิดมิดชิดที่บรรจุสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ที่มี pH 6.4 จากนั้นเก็บสารละลายเพื่อนำไปวิเคราะห์หาปริมาณพิวรีนที่ปลดปล่อยออกมาโดยใช้ปเปตคูคสารละลายในขวดขึ้นมา 3 มิลลิลิตรใส่ใน Cuvette กำหนดเวลา 30 นาที, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6 และ 24 ชั่วโมง ตามลำดับ

4. นำสารละลายที่บรรจุใน cuvette ไปหาปริมาณพิวรีนด้วยเทคนิคยูวี-วิสิเบิลสเปกโตรสโกปี (UV-visible spectroscopy) ที่ความยาวคลื่น 320 นาโนเมตร

5. ทำการทดลอง 3 ครั้งเพื่อหาค่าเฉลี่ย

การควบคุมการปลดปล่อยที่ pH 7.4

1. ซั่ง PAAm-g-Chitosan ด้วยเครื่องซั่งทศนิยม 4 ตำแหน่งให้มีน้ำหนักประมาณ 30 มิลลิกรัม โดยซั่งทั้งหมด 8 ชุดเพื่อนำไปทำการทดลองในแต่ละช่วงเวลา

2. นำขวดที่มีฝาปิดมิดชิดบรรจุ 30 มิลลิลิตรของสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ที่มี pH 7.4 ไปวางบนเครื่องเขย่า ปรับความเร็วเป็น 50 รอบต่อนาที และควบคุมอุณหภูมิที่ 37 องศาเซลเซียส

3. นำ PAAm-g-Chitosan ที่ซั่งไว้ลงในถุงไดอะไลซิส (dialysis bag) และใส่ลงในขวดที่มีฝาปิดมิดชิดที่บรรจุสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ที่มี pH 7.4 จากนั้นเก็บสารละลายเพื่อนำไปวิเคราะห์หาปริมาณพิวรีนที่ปลดปล่อยออกมาโดยใช้ปเปตคูคสารละลายในขวดขึ้นมา 3 มิลลิลิตรใส่ใน Cuvette กำหนดเวลา 30 นาที, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6 และ 24 ชั่วโมง ตามลำดับ

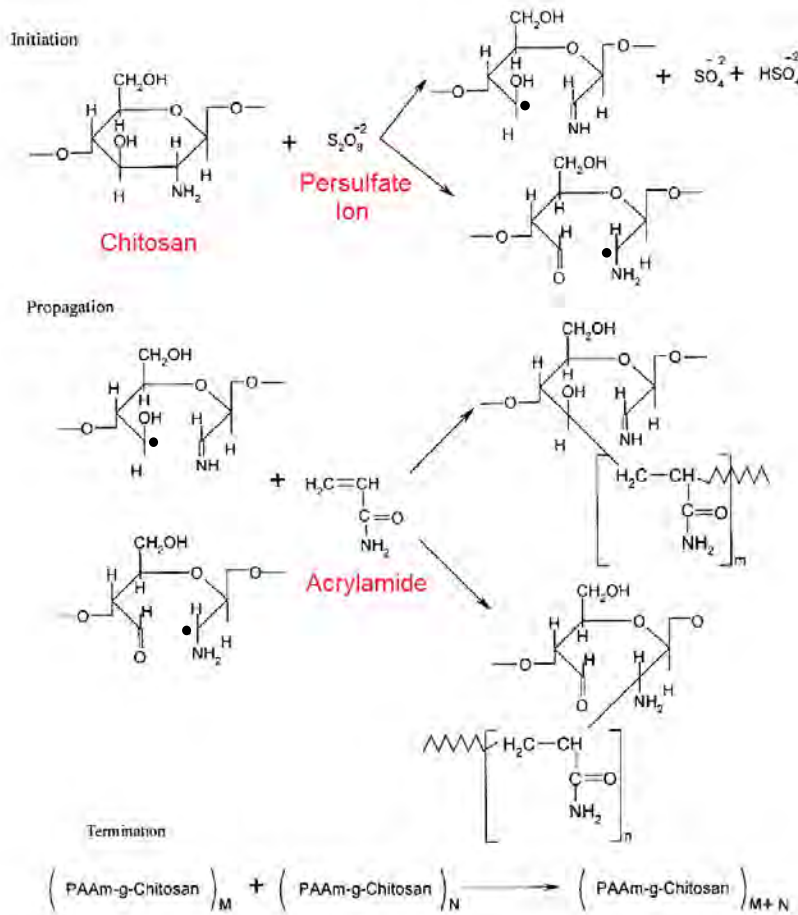
4. นำสารละลายที่บรรจุใน cuvette ไปหาปริมาณพิวรีนด้วยเทคนิคยูวี-วิสิเบิลสเปกโตรสโกปี (UV-visible spectroscopy) ที่ความยาวคลื่น 320 นาโนเมตร

5. ทำการทดลอง 3 ครั้งเพื่อหาค่าเฉลี่ย

บทที่ 3

ผลการทดลองและวิจารณ์ผลการทดลอง

3.1 การสังเคราะห์ PAAm-g-Chitosan



รูปที่ 3.1 ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นในการสังเคราะห์ PAAm-g-Chitosan (Kumbar, Soppimath, Aminabhavi, 2002)

จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์พอลิเมอร์ชนิดใหม่ PAAm-g-Chitosan (PAAm-g-Chitosan) โดยใช้สารตั้งต้นคือ ไคโตซานและอะครีลาไมด์ มาทำปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันภายใต้บรรยากาศของแก๊สไนโตรเจน ซึ่งปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นเป็นปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันแบบรวมตัว ในขั้นเริ่มต้นของปฏิกิริยา จะเกิดการเปิดวงหกเหลี่ยมของไคโตซาน ได้เป็นสารมัธยันตร์ออกมา 2 ชนิด ซึ่งในการเกิดปฏิกิริยาจะต้องมีสารเริ่มต้น (initiator) ซึ่งสามารถให้แรดิคัล (radical) ออกมาเพื่อให้ปฏิกิริยาเริ่มเกิดขึ้น โดยใช้ ammonium persulfate เป็นสารเริ่มต้น ซึ่งสามารถแตกตัวให้ persulfate ion ออกมาได้ โดยการเติม ammonium persulfate จะเติมเพียงเล็กน้อยเท่านั้นเพื่อให้เกิดปฏิกิริยาเกิดขึ้น หากเติมมากเกินไปจะทำให้สารละลายเปลี่ยนเป็นสีขาวขุ่น

ในขั้นตอนการสังเคราะห์ และทำให้ผลิตภัณฑ์สุดท้ายที่ได้เป็นพอลิเมอร์ที่เป็นของแข็ง ไม่มีสมบัติความเป็นไฮโดรเจล จึงไม่สามารถนำไปทำปฏิกิริยาบรรจุฟิวรีนในขั้นตอนถัดไปได้

3.1.1 ผลของ ammonium persulfate ที่มีผลต่อการเกิดปฏิกิริยา

จากการทดลอง ผู้วิจัยได้ทำการทดลองทำปฏิกิริยาโดยใช้ความเข้มข้นของ ammonium persulfate ที่มีความเข้มข้นต่างกันตั้งแต่ 0.001M จนถึง 0.05M พบว่าการใช้ความเข้มข้นของ ammonium persulfate จะส่งผลต่อการเกิดปฏิกิริยา Cross-link ภายในโครงสร้างของโมเลกุลพอลิเมอร์ซึ่งเป็นกระบวนการหนึ่งในปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชัน ซึ่งการใช้ ammonium persulfate ที่มีความเข้มข้นสูงกว่า 0.001M จะทำให้การเกิดปฏิกิริยา Cross-link เกิดขึ้นภายในโครงสร้างของพอลิเมอร์ได้มาก ทำให้พอลิเมอร์ที่ได้มีขนาดโครงร่างภายในพอลิเมอร์ที่เล็ก ส่งผลให้พอลิเมอร์ที่สังเคราะห์ได้มีลักษณะเป็นของแข็ง ไม่ละลายน้ำ ทำให้ไม่มีสมบัติเป็นไฮโดรเจล จึงไม่สามารถนำไปใช้ในการนำส่งฟิวรีนได้ เนื่องจากไม่สามารถบรรจุฟิวรีนเข้าไปในโครงสร้างของพอลิเมอร์ได้

โดย PAAm-g-Chitosan ที่สังเคราะห์ได้มีลักษณะดังนี้



(ก่อนทำให้แห้ง)



(หลังทำให้แห้ง)

รูปที่ 3.2 PAAm-g-Chitosan ที่ได้จากการสังเคราะห์

จากรูปพบว่าพอลิเมอร์ที่ได้ตอนแรกจะเป็นสีขาวขุ่น ซึ่งเมื่อระเหยตัวทำละลายทั้งหมดออกไป จะได้เป็นพอลิเมอร์สีเหลือง ที่มีความเหนียว นึกขาดได้ยาก โดยกระบวนการทำให้แห้งมีผลต่อพอลิเมอร์ที่สังเคราะห์ได้ ทำให้สูญเสียสมบัติความเป็นไฮโดรเจลเช่นเดียวกัน จึงไม่สามารถนำไปทำปฏิกิริยาบรรจุฟิวรีนได้

3.1.2 ผลของกระบวนการทำให้แห้งต่อสมบัติความเป็นไฮโดรเจล

ผู้วิจัยได้ทำการทดลองศึกษาผลของกระบวนการทำให้พอลิเมอร์แห้ง โดยใช้วิธีต่างกันดังนี้ อบให้แห้งด้วยเตาอบที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส นำไปกรองสุญญากาศจากนั้นนำไปอบให้แห้ง และการนำไปทำให้แห้งโดยใช้วิธีการตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องพบว่ากระบวนการทำให้แห้งมีผลโดยตรงต่อสมบัติความเป็นไฮโดรเจล โดยแต่ละกระบวนการจะสามารถอธิบายได้ดังนี้

การอบให้แห้งด้วยเตาอบที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส พบว่าพอลิเมอร์ที่ได้จะมีลักษณะเป็นสีน้ำตาลไหม้ เนื่องจากผลิตภัณฑ์ที่ได้มีไคโตซานเป็นโครงสร้างหลัก ซึ่งคุณสมบัติโดยทั่วไปของไคโตซานคือเมื่อเจอความร้อนจะมีการสลายตัวบางส่วน เกิดเป็นสีน้ำตาลไหม้เกิดขึ้น แต่ยังคงมีความสามารถในการเป็นไฮโดรเจล

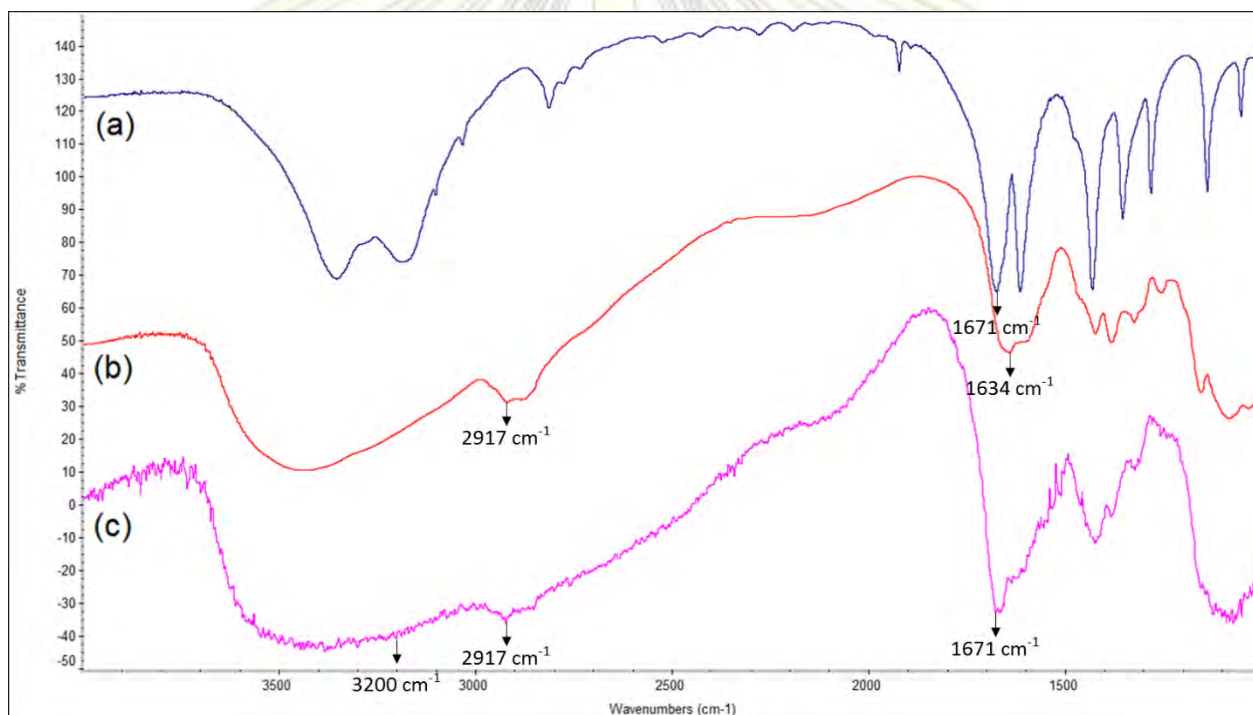
การนำไปทำให้แห้งด้วยวิธีการกรองสุญญากาศ จะทำให้พอลิเมอร์ที่ได้ไม่มีสมบัติเป็นไฮโดรเจล เนื่องจากการนำไปกรองสุญญากาศจะทำให้โมเลกุลน้ำในโครงสร้างของพอลิเมอร์ระเหยออกไปอย่างรวดเร็ว ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างภายในโมเลกุลของพอลิเมอร์ ทำให้โครงสร้างของพอลิเมอร์ที่ได้มีความหนาแน่นเพิ่มมากขึ้น ขนาดโครงร่างตาข่ายภายในโครงร่างพอลิเมอร์เล็กลง ทำให้ละลายน้ำได้ยาก จึงไม่สามารถแสดงสมบัติความเป็นไฮโดรเจลได้

การนำไปทำให้แห้งโดยตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง พบว่าเป็นวิธีการที่ดีที่สุดในการทำให้พอลิเมอร์แห้ง เนื่องจากโมเลกุลของน้ำจะระเหยออกจากโครงสร้างของพอลิเมอร์อย่างช้าๆ ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างภายในโมเลกุลของพอลิเมอร์ไม่มากนัก ทำให้โครงสร้างของพอลิเมอร์ที่ได้มีสมบัติความเป็นไฮโดรเจล เมื่อละลายน้ำ

จากนั้นจึงนำ PAAm-g-Chitosan ที่สังเคราะห์ได้ไปทดสอบยืนยันผลด้วยเทคนิคอินฟราเรดสเปกโตรสโกปีเพื่อทดสอบว่าเป็นหมู่ฟังก์ชันที่ต้องการ และทดสอบความเป็นไฮโดรเจลของพอลิเมอร์นั้นในขั้นตอนถัดไป

3.2 การใช้เทคนิคอินฟราเรดสเปกโทรสโกปี (IR-Spectroscopy) เพื่อตรวจสอบหาหมู่ฟังก์ชันของ PAAm-g-Chitosan ที่สังเคราะห์ได้

ในขั้นตอนนี้จะนำพอลิเมอร์ที่สังเคราะห์ได้นั้นเป็น PAAm-g-Chitosan โดยนำไปทดสอบโดยใช้เทคนิคอินฟราเรดสเปกโทรสโกปี เปรียบเทียบกับโคโคซาน เพื่อพิสูจน์ว่าปฏิกิริยาพอลิเมอร์ไรเซชันที่ได้ทำในขั้นตอนที่แล้ว ได้ผลิตภัณฑ์เป็น PAAm-g-Chitosan ตามที่เราได้วางแผนไว้ โดยนำ PAAm-g-Chitosan ที่สังเคราะห์ได้ไปวิเคราะห์ด้วยโหมด ATR พบว่าได้อินฟราเรดสเปกตรัมดังรูป



รูปที่ 3.3 อินฟราเรดสเปกตรัมของ PAAm-g-Chitosan

(a)Acrylamide (b)Chitosan (c)PAAm-g-Chitosan

จากผลการวิเคราะห์อินฟราเรดสเปกตรัมเพื่อยืนยันการเกิดปฏิกิริยาใน PAAm-g-Chitosan เทียบกับ chitosan จะพบว่าในพอลิเมอร์ที่เรสังเคราะห์ได้นั้น มีการเกิดหมู่ฟังก์ชัน CONH₂ ซึ่งเกิดขึ้นจากทำปฏิกิริยากับ acrylamide และผลพบว่าผลที่ได้เป็นไปตามรูปที่ 3.3 โดยพีคที่ตำแหน่ง 1671 cm⁻¹ ของ PAAm-g-chitosan จะสอดคล้องกับการสั่นของพันธะ N-H แบบ bending ซึ่งพบว่าการเลื่อนตำแหน่งจาก 1634 cm⁻¹ ซึ่งเป็นพีคที่สอดคล้องการสั่นของพันธะ N-H แบบ bending ใน โมเลกุล chitosan เนื่องจากใน PAAm-g-chitosan มีการเกิดหมู่ฟังก์ชัน CONH₂ ซึ่งส่งผลให้เกิดการเลื่อนตำแหน่งของพีค

พีคที่ตำแหน่ง 3200 cm^{-1} ใน PAAm-g-Chitosan จะสอดคล้องกับการสั่นของพันธะ N-H แบบ stretching บนหมู่ฟังก์ชัน CONH_2 ที่เกิดขึ้นจากทำปฏิกิริยากับ acrylamide

ส่วนพีคที่ตำแหน่ง 2917 cm^{-1} จะสอดคล้องกับสารสั่นแบบ Stretching ของหมู่ฟังก์ชัน C-H ภายในสายโซ่ตรงภายใน PAAm-g-Chitosan ที่เกิดขึ้นมาจากปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันกับ acrylamide ทำให้เกิดเป็นสายโซ่ตรงยาวเกิดขึ้น ทำให้ความเข้มของพีคที่ปรากฏสูงขึ้นเมื่อเทียบกับในโคโตซาน

จากผลการวิเคราะห์อินฟราเรดสเปกตรัมทำให้ยืนยันได้ว่า PAAm-g-Chitosan ที่สังเคราะห์ได้มีความถูกต้องตามที่ต้องการ จากนั้นจึงนำพอลิเมอร์ทดสอบความเป็นไฮโดรเจล และบรรจุฟิวาริน ในขั้นต่อไป

3.3 การทดสอบสมบัติความเป็นไฮโดรเจลของพอลิเมอร์ที่สังเคราะห์ได้

จากปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันในขั้นตอนที่แล้ว จะได้ PAAm-g-Chitosan ซึ่งจะนำไปทดสอบความเป็นไฮโดรเจลของพอลิเมอร์ เนื่องจากไฮโดรเจลเป็นคุณสมบัติที่สำคัญในการนำส่งยาของพอลิเมอร์ โดยเมื่อนำไปใส่ในสารละลายจะเกิดการดูดน้ำและบวมตัวเกิดขึ้น ทำให้สามารถปลดปล่อยตัวยาที่กักเก็บอยู่ภายในพอลิเมอร์ได้ โดยขั้นตอนการทดสอบจะนำพอลิเมอร์ไปละลายน้ำและสังเกตลักษณะที่เปลี่ยนแปลง โดยได้แสดงไว้ในรูปด้านล่าง



(ก่อนนำไปแช่น้ำ)



(หลังละลายน้ำ)

รูปที่ 3.4 ทดสอบความเป็นไฮโดรเจลของ PAAm-g-Chitosan

จากรูปจะพบว่าก่อนนำไปแช่น้ำพอลิเมอร์จะเป็นสีเหลือง มีรูพรุนและมีขนาดเล็ก จากนั้นเมื่อนำไปแช่น้ำเป็นเวลา 10 นาทีพบว่าพอลิเมอร์เกิดการดูดซับน้ำเข้าไปและบวมตัวกลายเป็นของแข็งคล้ายวุ้นสีเหลืองอ่อน และมีขนาดใหญ่ขึ้น โดยพบว่าน้ำหนักก่อนนำไปแช่น้ำคือ 210 มิลลิกรัม และหลังจากแช่น้ำ

น้ำเป็น 1550 มิลลิกรัม เมื่อนำมาคำนวณพบว่าพอลิเมอร์สามารถดูดน้ำเข้าไปในโมเลกุลได้มากถึง 7.5 เท่า แสดงว่า PAAm-g-Chitosan ที่สังเคราะห์ได้มีสมบัติการเป็นไฮโดรเจลตามที่ต้องการ

3.4 การนำ PAAm-g-Chitosan ที่สังเคราะห์ได้ไปทำการบรรจุยา

การทดลองนี้เป็นการทำการบรรจุยา เข้าไปใน PAAm-g-Chitosan ซึ่งสังเคราะห์ได้จากขั้นตอนที่แล้ว โดยชั่ง PAAm-g-Chitosan 5 มิลลิกรัม ไปละลายในสารละลาย 2% acetic acid ปริมาตร 30 มิลลิลิตร คนจนสารละลายจนพอลิเมอร์ละลายรวมเป็นเนื้อเดียวกับสารละลาย จากนั้นเติมพิวราลินลงไป ในสารละลายพอลิเมอร์ 5 มิลลิกรัม จากนั้นนำไปทำให้แห้งด้วยการตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง ได้พอลิเมอร์ที่มีความเข้มข้นโดยอัตราส่วนของ พิวราลิน ต่อ PAAm-g-Chitosan เป็น 1:10 พบว่าพิวราลิน ไม่สามารถรวมตัวเข้าไปในพอลิเมอร์ได้ทั้งหมด จะเกิดเป็นตะกอนสีขาวที่แยกตัวออกมาจากเนื้อพอลิเมอร์ดังในรูป



รูปที่ 3.5 พอลิเมอร์ที่บรรจุพิวราลิน : PAAm-g-Chitosan ในอัตราส่วน 1:10

ผู้วิจัยจึงได้ทำการแก้ไขด้วยการเติม Tween-80 ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นสารลดแรงตึงผิว รวมทั้งยังเป็นสารประกอบออร์แกนิกที่มีสายโซ่ยาว ขั้วต่ำ โดยทำการเติมลงไป 1-2 หยดในสารละลาย PAAm-g-Chitosan ที่มีพิวราลินตามอัตราส่วนเดียวกันกับด้านบน จากนั้นนำมาทำให้แห้งด้วยการตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง พบว่าจากการเติม Tween-80 ทำให้พิวราลินสามารถละลายเข้าไปในพอลิเมอร์ได้ดีมากขึ้น โดยสังเกตได้จากการลดลงของตะกอนขาวที่แยกตัวออกมาจากเนื้อพอลิเมอร์ เนื่องจากพิวราลินเป็นสารประกอบออร์แกนิกที่มีโครงสร้างโมเลกุลค่อนข้างใหญ่ ส่งผลทำให้ขั้วค่อนข้างต่ำ การเติม Tween-80 จะทำให้ความมีขั้วของสารละลายลดลง รวมทั้งทำให้พอลิเมอร์สามารถมีความเป็นไฮโดรเจลได้มากขึ้น โดยพบว่าพอลิเมอร์สามารถเกิดเป็นไฮโดรเจลที่สามารถบวมน้ำได้เร็วขึ้น กักเก็บน้ำได้มากขึ้น อธิบายด้วยการเพิ่มขึ้นของขนาดโครงร่างภายในช่องว่างพอลิเมอร์ เมื่อเติมสารลดแรงตึงผิว ทำให้พิวราลินสามารถละลายเข้าไปในเนื้อพอลิเมอร์ได้มากขึ้น โดยสามารถได้ผลดังรูป



รูปที่ 3.6 เปรียบเทียบพอลิเมอร์ที่บรรจุพิวราลิน : PAAm-g-Chitosan ในอัตราส่วน 1:10

(ถาดด้านซ้าย) ก่อนเติม Tween-80

(ถาดด้านขวา) หลังเติม Tween-80

จากผลการทดลองพบว่าแม้ว่าจะเติม Tween-80 ซึ่งทำให้พิวราลินรวมตัวเข้าไปในพอลิเมอร์ได้ดีมากยิ่งขึ้น แต่ก็ยังพบว่ายังคงมีพิวราลินบางส่วนที่หลงเหลือซึ่งไม่สามารถละลายเข้าไปในพอลิเมอร์ได้ และการเติม Tween-80 ที่มากเกินไป 5 หยด ในสารละลาย PAAm-g-Chitosan ที่มีพิวราลินตามอัตราส่วนเดียวกันกับด้านบน จะทำให้พอลิเมอร์ที่ได้ไม่สามารถทำให้แห้งได้ เนื่องจาก Tween-80 เป็นสารที่มีจุดเดือดสูง จึงระเหยออกจากสารละลายพอลิเมอร์ได้ยาก จึงทำให้พอลิเมอร์ที่ได้ไม่สามารถทำให้เป็นฟิล์มแผ่นได้ ผู้ทำการทดลองจึงได้ทำการเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนความเข้มข้นระหว่างพิวราลิน ต่อ PAAm-g-Chitosan ใหม่ตามที่แสดงไว้ในตารางถัดไป

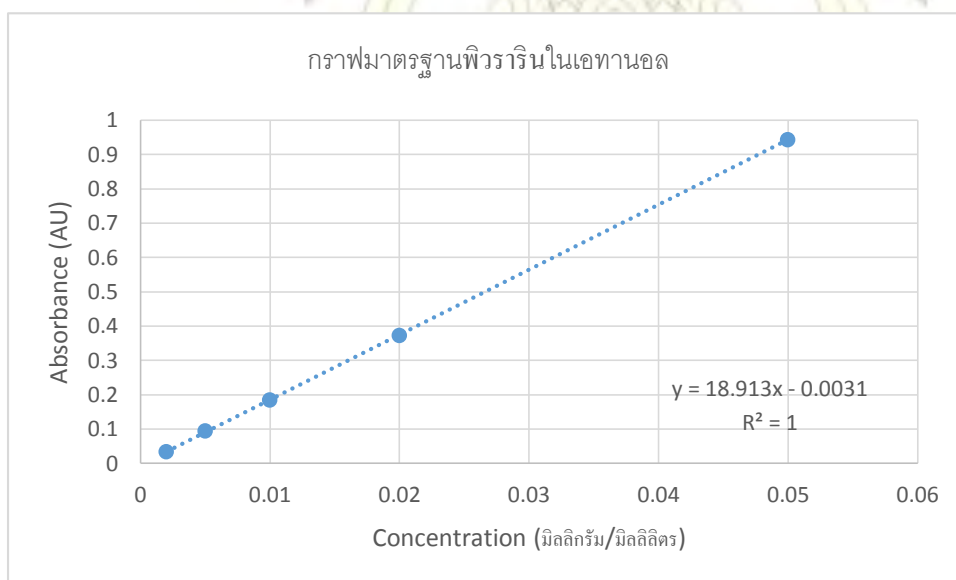
ตารางที่ 3.1 ปริมาณของ PAAm-g-Chitosan และปริมาณของพิวราลินที่ใช้ในการเตรียมการบรรจุยาที่อัตราส่วนความเข้มข้นต่างๆ

อัตราส่วน พิวราลิน : PAAm-g-Chitosan	น้ำหนักของ PAAm-g-Chitosan (มิลลิกรัม)	น้ำหนักของ พิวราลิน (มิลลิกรัม)
1 : 20	500	25
1 : 50	500	10

จากการเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนความเข้มข้นระหว่างพิวรารินต่อ PAAm-g-Chitosan พบว่าอัตราส่วนทั้ง 2 ค่าเป็นค่าเหมาะสมที่สามารถนำพิวรารินเข้าไปในพอลิเมอร์ได้ทั้งหมด โดยไม่พบพิวรารินที่หลงเหลือหลังนำพอลิเมอร์ไปอบให้แห้ง จากนั้นจึงนำพอลิเมอร์ที่สังเคราะห์ได้ไปหาปริมาณพิวรารินมากที่สุดที่กักเก็บได้ในพอลิเมอร์ทั้ง 2 อัตราส่วนในขั้นตอนถัดไป เพื่อดูว่าพอลิเมอร์จะสามารถปลดปล่อยพิวรารินออกมาได้ทั้งหมดเป็นปริมาณเท่าใด

3.5 ทดสอบหาปริมาณพิวรารินทั้งหมดที่สามารถปลดปล่อยได้ของ PAAm-g-Chitosan

การทดลองนี้จะนำ PAAm-g-Chitosan ที่นำไปบรรจุด้วยพิวรารินจากขั้นตอนที่แล้ว มาทดสอบหาความสามารถสูงสุดในการปลดปล่อย โดยทำการแช่พอลิเมอร์ทิ้งไว้ในเอทานอล และนำไปทำโซนิเคชันเพื่อให้ตัวยาทิ้งหมดละลายออกมาจากพอลิเมอร์ จากนั้นนำไปหาความเข้มข้นของพิวรารินที่ปลดปล่อยออกมาได้ โดยเทียบกับสารละลายพิวรารินมาตรฐานที่มีความยาวคลื่น 320 นาโนเมตร โดยใช้เทคนิคยูวี-วิสิเบิลสเปกโตรสโกปี เทียบกับกราฟของสารละลายมาตรฐานพิวรารินในเอทานอลดังด้านล่าง



รูปที่ 3.7 กราฟมาตรฐานพิวรารินในเอทานอล

พบว่ากราฟมาตรฐานของสารละลายพิวรารินในเอทานอลได้กราฟเส้นตรงที่มีสมการเป็น

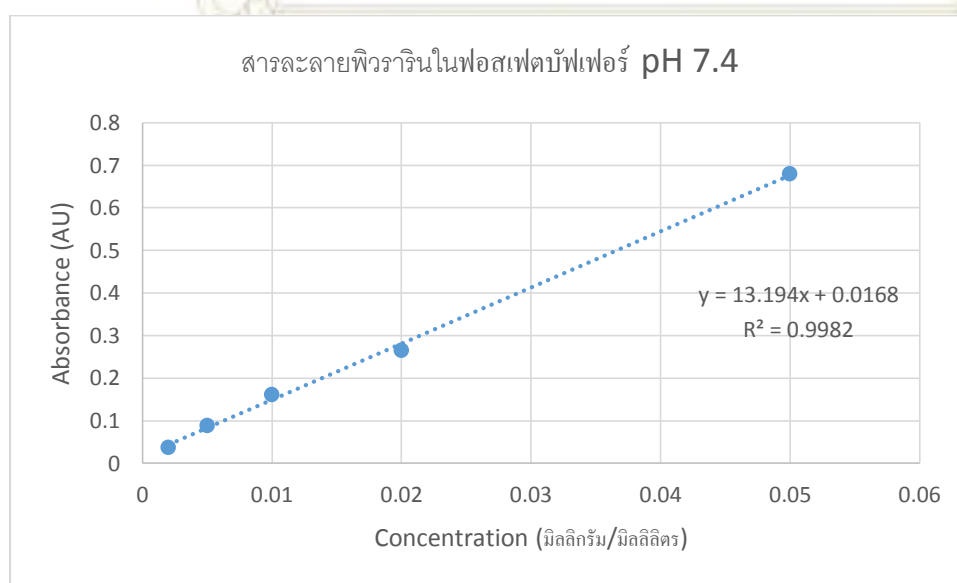
$$y = 18.913x - 0.0031 \text{ และมีค่า } R^2 = 1$$

จากนั้นจึงนำสารละลายที่มีพอลิเมอร์ที่บรรจุพิวราลินในเอทานอลที่เตรียมไว้ไปวัดค่า Absorbance ที่ความยาวคลื่นเดียวกันและนำค่าที่วัดได้ไปคำนวณเทียบกับกราฟมาตรฐานได้ผลดังตาราง

ตารางที่ 3.2 ค่าความเข้มข้นที่ได้จากการทดสอบด้วยเทคนิคยูวี-วิสิเบิลเทียบกับสารละลายมาตรฐานพิวราลินในเอทานอลของพอลิเมอร์ที่บรรจุด้วยพิวราลินความเข้มข้นต่างๆ

พอลิเมอร์	น้ำหนักพอลิเมอร์ (มิลลิกรัม)	ปริมาตรเอทานอล (มิลลิลิตร)	Absorbance (AU)	Concentration (มิลลิกรัม/มิลลิลิตร)
1:20 เฉลี่ย	9.8	10.00	0.0015	0.000
1:50 เฉลี่ย	10.0	10.00	-0.0047	0.000

จากผลการทดลองพบว่าในเอทานอลนั้น พอลิเมอร์ไม่สามารถปลดปล่อยด้วยพิวราลินออกมาได้ เนื่องจากในเอทานอลนั้นพอลิเมอร์จะไม่สามารถดูดซับน้ำเพื่อเกิดเป็นไฮโดรเจลขึ้นมาได้ จึงไม่สามารถปลดปล่อยตัวยาที่ถูกเก็บไว้ในช่องว่างด้านในพอลิเมอร์ได้ จึงได้ทำการทดลองอีกครั้งโดยเปลี่ยนจากเอทานอลเป็นสารละลายของ ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 เพื่อให้พอลิเมอร์สามารถละลายน้ำเพื่อแสดงสมบัติความเป็นไฮโดรเจลได้ โดยทำการละลายพอลิเมอร์ทิ้งไว้ 24 ชั่วโมง จากนั้นนำไปทดสอบด้วยเทคนิคยูวี-วิสิเบิลสเปกโตรสโกปีเพื่อทดสอบปริมาณพิวราลินสูงสุดที่สามารถปลดปล่อยได้ของ PAAm-g-Chitosan โดยคำนวณได้เทียบกับกราฟของสารละลายมาตรฐานของพิวราลินใน ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 พบว่าได้ผลการทดลองดังตารางที่แสดงไว้



รูปที่ 3.8 กราฟมาตรฐานของสารละลายพิวราลินในฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4

พบว่าจากกราฟมาตรฐานของสารละลายพิวราลินใน ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 ได้กราฟเส้นตรงที่มีสมการเป็น $y = 13.194x + 0.0168$ และมีค่า $R^2 = 0.9982$

จากนั้นจึงนำสารละลายที่มี PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุด้วยพิวราลินในสารละลาย ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 ไปทำการวัดค่า Absorbance ที่ความยาวคลื่นเดียวกันและนำค่าที่วัดได้ไปคำนวณเทียบกับกราฟมาตรฐานได้ผลดังตาราง

ตารางที่ 3.3 ค่าความเข้มข้นที่ได้จากการทดสอบด้วยเทคนิคยูวี-วิสิเบิลเทียบกับสารละลายมาตรฐานพิวราลินในฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 ของ PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุด้วยพิวราลินความเข้มข้นต่างๆ

ชนิดของ PAAm-g-Chitosan	น้ำหนัก PAAm-g-Chitosan (มิลลิกรัม)	ปริมาตร บัฟเฟอร์ (มิลลิลิตร)	Absorbance (AU)	Concentration (มิลลิกรัม/มิลลิลิตร)
1:20	15.4	10.00	0.500	0.0366
1:50	13.6	10.00	0.300	0.0214

จากนั้นจึงคำนวณหาค่า %การบรรจุยา และ %encapsulation ของ PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุด้วยพิวราลินที่อัตราส่วนความเข้มข้น 1:20 และ 1:50 ได้ผลออกมาได้ดังแสดงในตารางด้านล่าง

ตารางที่ 3.4 ค่า %การบรรจุยา และ %encapsulation ของ PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุด้วยพิวราลินที่อัตราส่วนความเข้มข้นต่างๆ

ชนิดของ PAAm-g-Chitosan	% การบรรจุยา	%Encapsulation
1:20	5 %	50 %
1:50	2 %	80 %

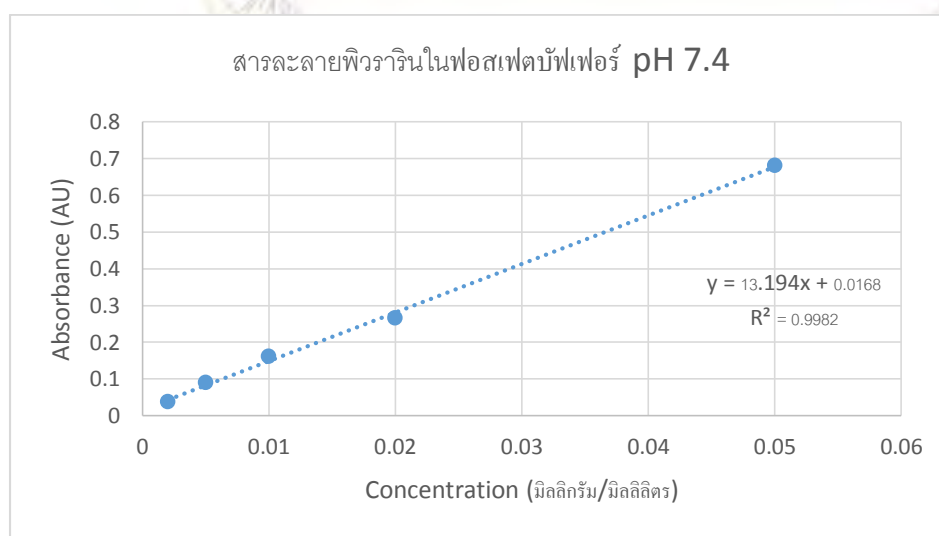
จากผลการทดลองและนำมาคำนวณด้วยสมการพบว่า PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุพิวราลินในอัตราส่วน 1:20 มีค่า %encapsulation อยู่ที่ประมาณ 50 % และจะพบว่า PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุพิวราลินในอัตราส่วน 1:50 จะมี %encapsulation อยู่ที่ 80 % แสดงให้เห็นว่าการบรรจุพิวราลินลงใน PAAm-g-Chitosan ที่มีความเข้มข้นต่างกัน จะส่งผลต่อการรวมตัวของพิวราลินเข้าไปในเนื้อ PAAm-g-Chitosan

โดยตรง การบรรจุพิวารินในอัตราส่วน 1:50 จะทำให้พิวารินละลายเข้าไปในเนื้อ PAAm-g-Chitosan ได้ดีกว่าอัตราส่วน 1:20 อธิบายด้วยขนาดของโครงร่างภายในโครงสร้างภายในของ PAAm-g-Chitosan ซึ่งพิวารินที่บรรจุจะถูกเก็บไว้ในช่องว่างภายในโครงร่างของ PAAm-g-Chitosan การบรรจุพิวารินในอัตราส่วน 1:50 ทำให้โมเลกุลพิวารินส่วนใหญ่สามารถเข้าไปอยู่ในช่องว่างของ PAAm-g-Chitosan ได้เกือบทั้งหมด ทำให้ %encapsulation สูงกว่าการบรรจุพิวารินในอัตราส่วน 1:20

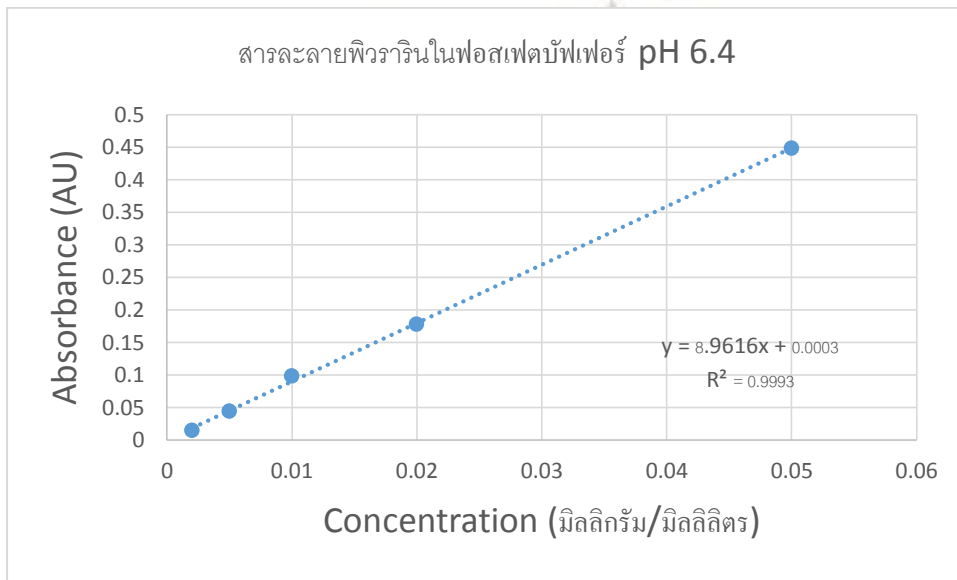
จากนั้นจึงนำ PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุพิวารินไปทดสอบหาความสามารถในการปลดปล่อยพิวารินในระบบสารละลายต่างชนิดกันในขั้นตอนถัดไป

3.6 การทดสอบความสามารถในการควบคุมการปลดปล่อยพิวาริน

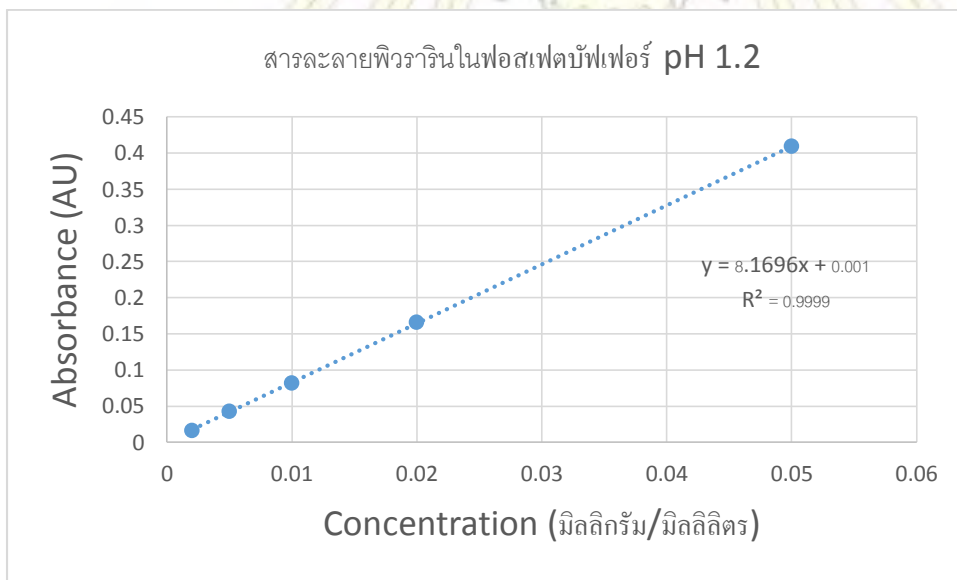
ในการทดลองนี้จะนำ PAAm-g-Chitosan ที่นำไปบรรจุด้วยพิวารินที่อัตราส่วนความเข้มข้น 1:20 และ 1:50 มาทดสอบความสามารถในการปลดปล่อยพิวารินออกจาก PAAm-g-Chitosan ที่เวลาต่างๆ โดยจำลองสภาวะใช้สารละลายทั้งหมด 3 ชนิดคือ สารละลายกรดไฮโดรคลอริก pH 1.2 ซึ่งเป็นการจำลองสภาวะของค่า pH ในกระเพาะอาหาร สารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 6.4 เป็นการจำลองสภาวะของลำไส้เล็กส่วนต้น และสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 เป็นการจำลองสภาวะของลำไส้เล็กส่วนปลาย โดยทำการแช่ PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุพิวารินไว้ในสารละลายที่ต้องการจำลองสภาวะตามเวลาที่กำหนด จากนั้นนำไปหาความเข้มข้นของพิวารินที่ปลดปล่อยออกมาได้โดยใช้เทคนิคยูวี-วิสิเบิลสเปกโตรสโกปี เทียบกับสารละลายมาตรฐานของพิวารินที่จำลองสภาวะ pH 1.2, 6.4 และ 7.4 ที่ความยาวคลื่น 320 นาโนเมตร



รูปที่ 3.8 กราฟมาตรฐานของสารละลายพิวารินในฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4



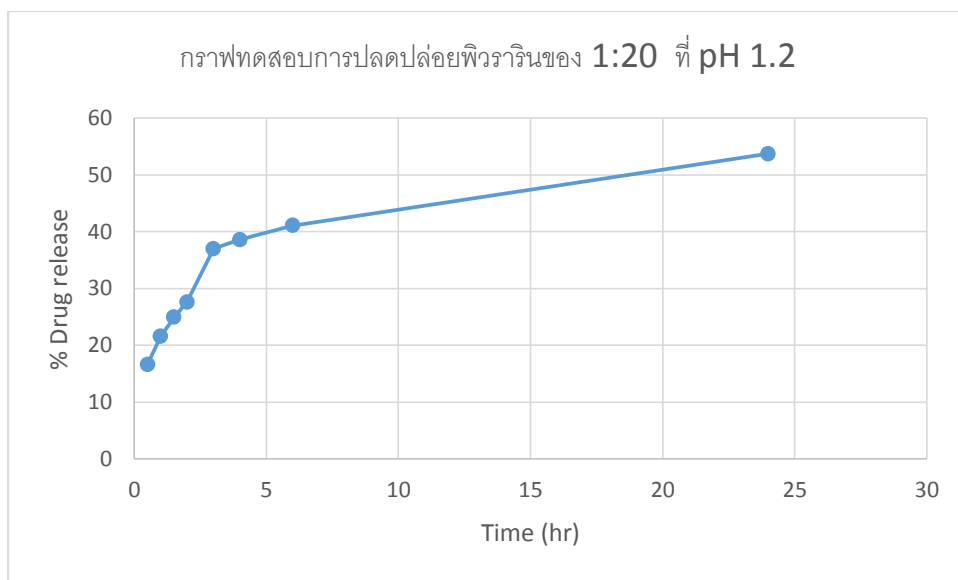
รูปที่ 3.9 กราฟมาตรฐานของสารละลายพิวรารินในฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 6.4



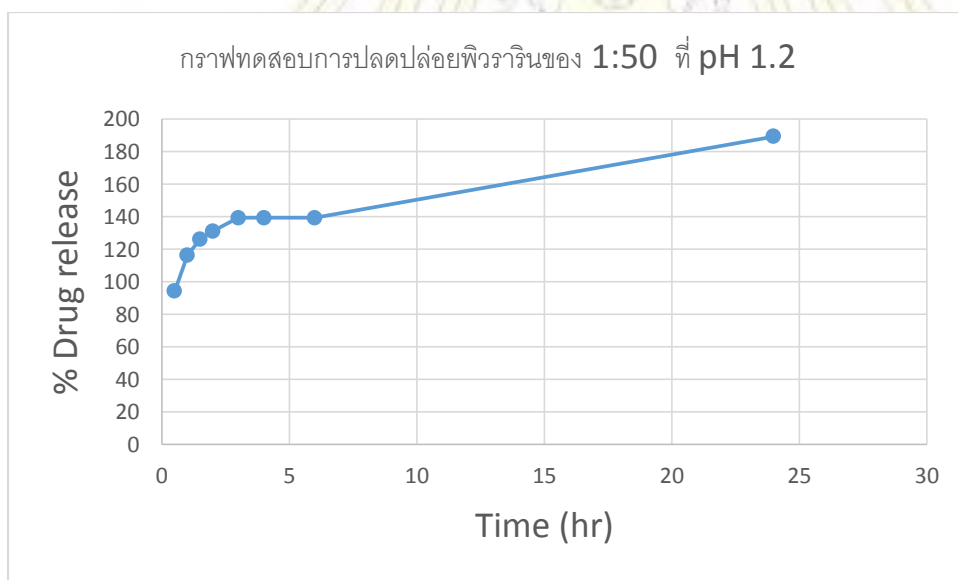
รูปที่ 3.10 กราฟมาตรฐานของสารละลายพิวรารินในสารละลายกรดไฮโดรคลอริก pH 1.2

3.7.1 การทดสอบความสามารถในการปลดปล่อยพิวรารินที่จำลองสถานะ pH 1.2

จากการทดสอบความสามารถในการปลดปล่อยพิวรารินที่จำลองสถานะ pH 1.2 โดยนำ PAAm-g-Chitosan ที่นำไปบรรจุด้วยพิวรารินที่อัตราส่วนความเข้มข้น 1:20 และ 1:50 มาละลายในสารละลายกรดไฮโดรคลอริก pH 1.2 จากนั้นเก็บสารละลายที่เวลาต่างๆ ไปวิเคราะห์พบว่าผลการทดสอบการปลดปล่อยตามเวลาต่างๆ ดังแสดงในกราฟด้านล่าง



รูปที่ 3.11 กราฟทดสอบการปลดปล่อยพิวรารีนของ PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุพิวรารีนในอัตราส่วน 1:20 ในสารละลายกรดไฮโดรคลอริก pH 1.2



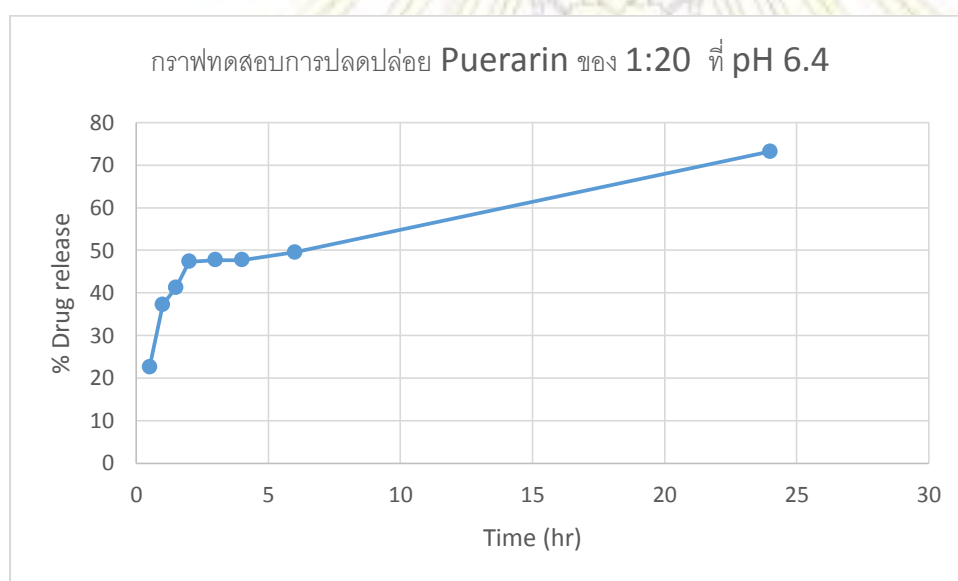
รูปที่ 3.12 กราฟทดสอบการปลดปล่อยพิวรารีนของ PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุพิวรารีนในอัตราส่วน 1:50 ในสารละลายกรดไฮโดรคลอริก pH 1.2

จากรูปด้านบน พบว่าลักษณะกราฟในการปลดปล่อยพิวรารีนออกจาก PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุพิวรารีนทั้งสองความเข้มข้นจะคล้ายกันคือ จะมีการปลดปล่อยอย่างรวดเร็วภายในช่วงเวลาเริ่มต้นจนถึงเวลา 4 ชั่วโมง โดยดูจากกราฟที่มีลักษณะชันในช่วงแรก และหลังจาก 4 ชั่วโมงเป็นต้นไป จะมีการปลดปล่อยตัวยาอย่างช้าๆ จนถึงเวลา 24 ชั่วโมง โดยดูได้จากกราฟที่มีลักษณะเป็นเส้นตรงตั้งแต่ช่วงเวลาหลังจาก 4 ชั่วโมงเป็นต้นไป เนื่องจากที่ pH 1.2 นั้นเป็นตัวแทนของน้ำย่อยในกระเพาะ ซึ่งโดยทั่วไปแล้วเมื่อเรารับประทานเข้าไป ยาจะถูกเข้าไปอยู่ในกระเพาะภายใน 2 ชั่วโมง ก่อนจะเคลื่อนที่ไปที่อื่นในลำไส้เล็ก

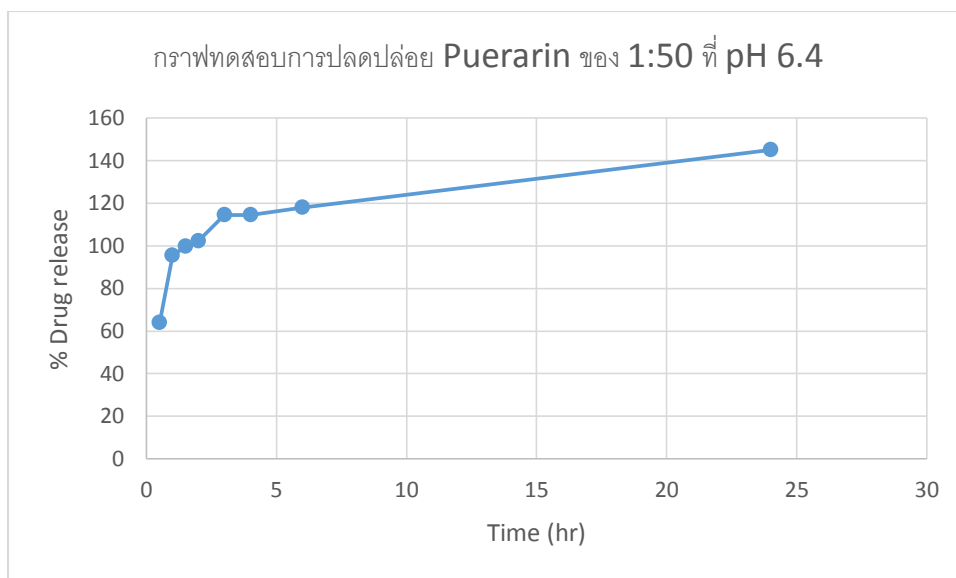
ซึ่งทำให้มีการสูญเสียพิวารินบางส่วนไปที่กระเพาะอาหารประมาณ 30 % เมื่อพิจารณาจากการปลดปล่อยพิวารินของ PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุพิวารินในอัตราส่วน 1:20 เนื่องจากการดูดซึมด้วยพิวารินเพื่อใช้ในการรักษาโรคได้อย่างมีประสิทธิภาพจะต้องดูดซึมในบริเวณลำไส้เล็กส่วนต้น และลำไส้เล็กส่วนปลาย

3.7.2 การทดสอบความสามารถในการปลดปล่อยพิวารินที่จำลองสภาวะ pH 6.4

จากการทดสอบความสามารถในการปลดปล่อยพิวารินที่จำลองสภาวะ pH 6.4 โดยนำ PAAm-g-Chitosan PAAm-g-Chitosan ที่นำไปบรรจุด้วยพิวารินที่อัตราส่วนความเข้มข้น 1:20 และ 1:50 มาละลายในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 6.4 จากนั้นเก็บสารละลายที่เวลาต่างๆ ไปวิเคราะห์พบว่าผลการทดสอบการปลดปล่อยตามเวลาต่างๆดังแสดงในกราฟด้านล่าง



รูปที่ 3.13 กราฟทดสอบการปลดปล่อยพิวารินของ PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุพิวารินในอัตราส่วน 1:20 ในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 6.4



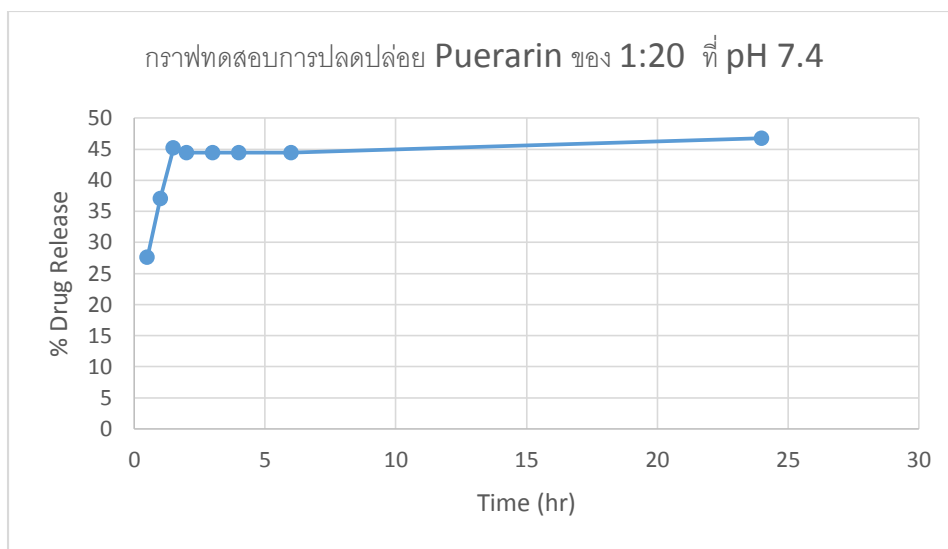
รูปที่ 3.14 กราฟทดสอบการปลดปล่อยพิวรารินของ PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุพิวรารินในอัตราส่วน 1:50

ในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 6.4

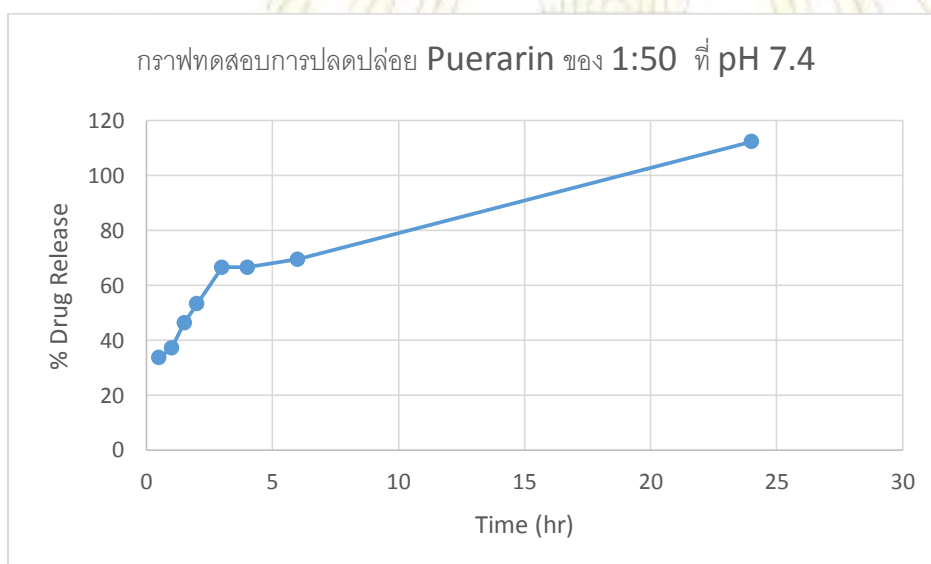
จากรูปด้านบนเมื่อพิจารณาจะพบว่าลักษณะกราฟในการปลดปล่อยพิวรารินออกจาก PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุพิวรารินทั้งสองความเข้มข้นจะคล้ายกันคือ จะมีการปลดปล่อยอย่างรวดเร็วภายในช่วงเวลาเริ่มต้นจนถึงเวลา 2-3 ชั่วโมง จากนั้นจะเป็นการปลดปล่อยอย่างช้าๆจนถึงเวลา 24 ชั่วโมงโดยดูได้จากกราฟที่มีลักษณะเป็นกราฟมีลักษณะชันในช่วงแรก และกราฟเส้นตรงในช่วงหลังจาก 4 ชั่วโมง โดยที่สภาวะ pH 6.4 ซึ่งเป็นค่า pH ของลำไส้เล็กส่วนต้น พบว่าการปลดปล่อยที่ pH 6.4 นั้น PAAm-g-Chitosan สามารถปลดปล่อยตัวยาออกมาได้ถึง 73% ภายใน 24 ชั่วโมง ซึ่งเป็นค่า %การปลดปล่อยยาที่มากที่สุดเมื่อเทียบกับผลการทดลองที่จำลองสภาวะค่า pH ทั้งหมด ทำให้การนำไปใช้ปลดปล่อยพิวรารินในส่วนลำไส้เล็กส่วนต้นเป็นไปได้อย่างมีประสิทธิภาพ เนื่องจากพิวรารินสามารถถูกดูดซึมได้ที่บริเวณลำไส้เล็กส่วนต้น และลำไส้เล็กส่วนปลาย

3.7.3 การทดสอบความสามารถในการปลดปล่อยพิวรารินที่จำลองสภาวะ pH 7.4

จากการทดสอบความสามารถในการปลดปล่อยพิวรารินที่จำลองสภาวะ pH 6.4 โดยนำ PAAm-g-Chitosan ที่นำไปบรรจุด้วยพิวรารินที่อัตราส่วนความเข้มข้น 1:20 และ 1:50 มาละลายในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 จากนั้นเก็บสารละลายที่เวลาต่างๆ ไปวิเคราะห์พบว่าผลการทดสอบการปลดปล่อยตามเวลาต่างๆดังแสดงในกราฟด้านล่าง



รูปที่ 3.15 กราฟทดสอบการปลดปล่อยพิวรารินของ PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุพิวรารินในอัตราส่วน 1:20 ในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4



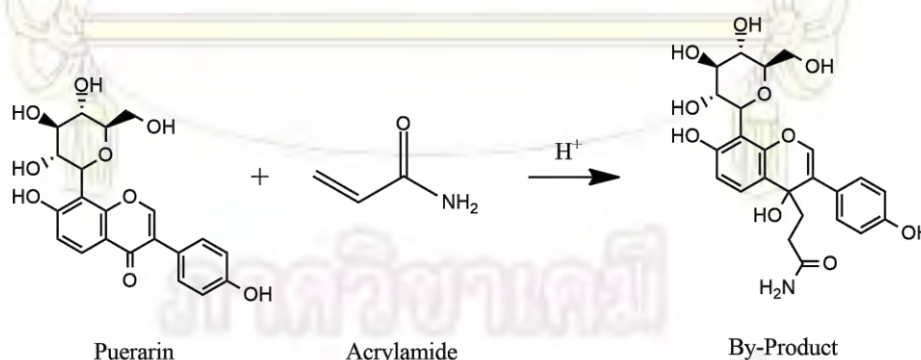
รูปที่ 3.16 กราฟทดสอบการปลดปล่อยพิวรารินของ PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุพิวรารินในอัตราส่วน 1:50 ในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4

จากรูปด้านบน จะพบว่า PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุพิวรารินในอัตราส่วน 1:20 จะปลดปล่อยพิวรารินออกมาอย่างรวดเร็วภายในเวลา 1 ชั่วโมงครึ่ง และพบว่า PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุพิวรารินในอัตราส่วน 1:50 จะปลดปล่อยพิวรารินออกมาอย่างรวดเร็วภายในเวลา 3 ชั่วโมง ซึ่งดูได้จากกราฟที่มีลักษณะชันในช่วงแรก และเป็นเส้นตรงหลังจาก 1 ชั่วโมงครึ่งสำหรับ PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุพิวรารินในอัตราส่วน 1:20 และ 3 ชั่วโมงสำหรับ PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุพิวรารินในอัตราส่วน 1:50 ซึ่งพบว่า PAAm-g-

Chitosan ไม่เหมาะสมกับการที่จะนำไปใช้ในการปลดปล่อยตัวยาที่ลำไส้เล็กตอนปลายซึ่งมี pH 7.4 เนื่องจากพบว่าพิวรารินบางส่วนจะถูกปลดปล่อยไปที่กระเพาะอาหารซึ่งมี pH 1.2 ซึ่งโดยในร่างกายมนุษย์ทั่วไป ตัวยาจะใช้เวลาอยู่ในกระเพาะเป็นระยะเวลา 2 ชั่วโมงก่อนจะเคลื่อนไปลำไส้เล็กส่วนต้น โดยเมื่อดูจากการปลดปล่อยพิวรารินที่สารละลายไฮโดรคลอริก pH 1.2 จะพบว่าการปลดปล่อยพิวรารินออกไปที่กระเพาะอาหารถึง 30 % ภายในเวลา 2 ชั่วโมง และเมื่อผ่านลำไส้เล็กส่วนต้นที่มี pH 6.4 มีการปลดปล่อยพิวรารินออกไปเป็นจำนวนมาก เมื่อพิจารณาจากกราฟในการปลดปล่อยพิวรารินที่ pH 6.4 ทำให้ตัวยาที่ลำไส้เล็กส่วนปลายจะมีปริมาณที่ลดลงมาก

เนื่องจากพิวรารินจะถูกดูดซึมได้ที่ลำไส้เล็กส่วนต้นและลำไส้เล็กส่วนปลาย ซึ่งจากผลการทดลองการปลดปล่อยพิวรารินที่ pH 6.4 ซึ่งเป็นค่า pH ของลำไส้เล็กส่วนต้นจะพบว่าสามารถปลดปล่อยพิวรารินได้เป็นอย่างดี ทำให้ PAAm-g-Chitosan มีสังเคราะห์ได้มีความเหมาะสมในการนำไปใช้นำส่งพิวราริน โดยหากจะนำไปใช้ในการนำส่งพิวรารินจะต้องนำไปปรับปรุงโดยทำให้ PAAm-g-Chitosan มีความสามารถในการปลดปล่อยตัวยาในกรดได้ลดลง และปลดปล่อยในค่า pH ที่เป็นกลางค่อนข้างไปทางเบสได้ดียิ่งขึ้น

ในส่วนของผลการทดลองสำหรับ PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุพิวรารินในอัตราส่วน 1:50 ซึ่งให้ค่า % การปลดปล่อยตัวยาที่สูงเกินกว่า 100% ผู้วิจัยคาดว่าน่าจะเกิดจากปฏิกิริยาข้างเคียงระหว่างอะคริลาไมด์ที่หลงเหลืออยู่ในช่องว่างภายในโครงสร้างของ PAAm-g-Chitosan เมื่อละลาย PAAm-g-Chitosan ในสารละลายกรดอะซิติก จากนั้นบรรจุพิวรารินลงไป ทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างอะคริลาไมด์และพิวรารินเกิดขึ้น โดยมีกรดเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ได้ผลิตภัณฑ์ที่สามารถดูดกลืนแสงยูวีได้ในช่วงความยาวคลื่นที่ใกล้เคียงกันกับพิวราริน ตามสมการด้านล่าง



รูปที่ 3.17 แสดงปฏิกิริยาข้างเคียงระหว่างอะคริลาไมด์และพิวราริน

โดยในส่วนของ PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุพิวรารินในอัตราส่วน 1:50 เมื่อเกิดปฏิกิริยาข้างเคียงเกิดขึ้น จะทำให้ผลการคำนวณ % การปลดปล่อยยา คาคเคลื่อนไปมากกว่าในส่วนของ PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุพิวรารินในอัตราส่วน 1:20 เนื่องจากมีปริมาณยาที่บรรจุน้อยกว่า เมื่อคำนวณค่า Absorbance กลับไปเป็นความเข้มข้น จึงทำให้มีความคาดเคลื่อนสูงกว่า

รวมทั้งผู้วิจัยยังคาดว่า การเปลี่ยนชนิดของตัวยาจากพิวรารินไปเป็นตัวยาชนิดอื่นจะทำให้ค่าความสามารถในการปลดปล่อยตัวยาที่สภาวะ pH ต่างๆ มีการเปลี่ยนแปลงไปบ้าง เนื่องจากโครงสร้างของโมเลกุลยาที่แตกต่างกัน และสมบัติเฉพาะตัวของยา เช่น ครึ่งชีวิตของยา ความเสถียรของโมเลกุลที่ค่า pH ต่างๆ เป็นต้น



ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

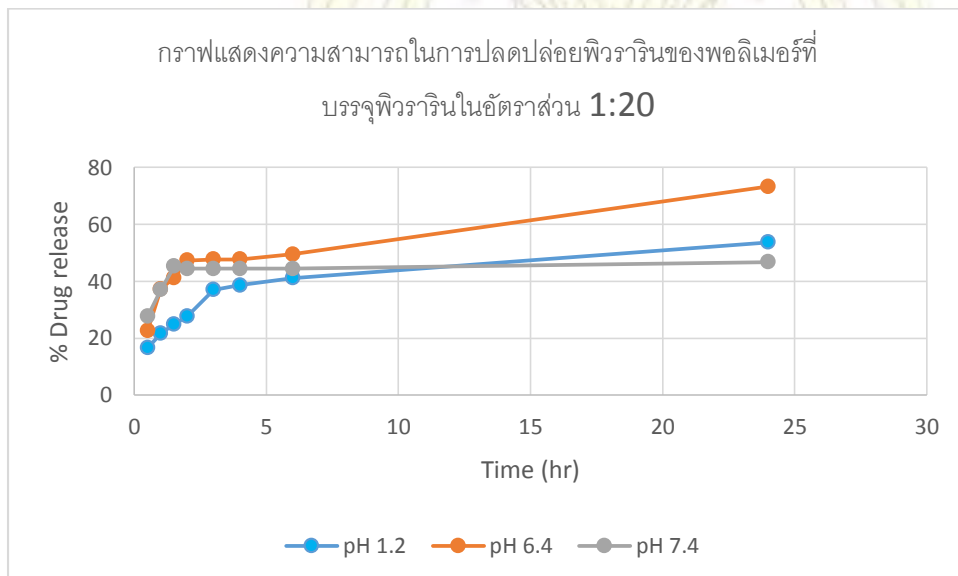
บทที่ 4

สรุปผลการทดลอง

จากการสังเคราะห์ PAAm-g-Chitosan พบว่า PAAm-g-Chitosan ที่สามารถสังเคราะห์ได้มีคุณสมบัติไฮโดรเจล เมื่อนำไปละลายในสารละลายที่มีน้ำเป็นตัวทำละลาย และไม่สามารถละลายได้ในเอทานอล จึงสรุปว่า PAAm-g-Chitosan ที่สังเคราะห์ได้ไม่สามารถปลดปล่อยตัวยาในระบบสารละลายอื่นที่ไม่มีน้ำเป็นตัวทำละลายได้

จากการทดลองในการบรรจุฟิวารินลงใน PAAm-g-Chitosan ที่สังเคราะห์ได้พบว่าการบรรจุฟิวารินในอัตราส่วน 1:20 จะให้ %encapsulation อยู่ที่ประมาณ 50 % ส่วนในอัตราส่วน 1:50 ไม่สามารถสรุปได้เนื่องจากมีความผิดพลาดเกิดขึ้นในการทดลอง

และจากการทดลองหาเวลาที่เหมาะสมในการปลดปล่อยฟิวารินออกจาก PAAm-g-Chitosan ที่สังเคราะห์ได้ผลดังกราฟด้านล่าง



จากผลการทดลองพบว่าที่ pH 6.4 (ถ้าใส่เล็กน้อย) PAAm-g-Chitosan สามารถปลดปล่อยฟิวารินออกมาได้มากที่สุด รองลงมาคือ pH 1.2(กระเพาะอาหาร) และที่ pH 7.4(ถ้าใส่เล็กน้อยปลาย) สามารถปลดปล่อยฟิวารินได้น้อยที่สุด และ PAAm-g-Chitosan ที่สังเคราะห์ได้จะมีการปลดปล่อยตัวยาอย่างรวดเร็วภายในช่วงเวลาเริ่มต้นจนถึงช่วงเวลา 3-4 ชั่วโมง จากนั้นจะปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างช้าๆ จนความเข้มข้นของตัวยาหมดลง ซึ่งจากผลการทดลองนี้จะสรุปได้ว่า PAAm-g-Chitosan ที่สังเคราะห์ได้มีความเหมาะสมในการนำไปปลดปล่อยฟิวารินถ้าใส่เล็กน้อย เนื่องจากสามารถปลดปล่อยตัวยาได้ดีที่

pH 6.4 และด้วยพิวรีนจะถูกดูดซึมได้ที่บริเวณลำไส้เล็ก แต่จะสูญเสียพิวรีนบางส่วนไปในตำแหน่ง
กระเพาะอาหาร โดยเมื่อพิจารณาจากกราฟการปลดปล่อยใน pH 1.2 จะพบว่าการสูญเสียพิวรีนประมาณ
30% ในเวลา 2 ชั่วโมง ซึ่งเป็นเวลาที่อาหารอยู่ในกระเพาะอาหาร ซึ่งอาจจะแก้ไขด้วยการทำให้มี
ความสามารถในการปลดปล่อยในกรดได้น้อยลง



ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เอกสารอ้างอิง

1. González-Rodríguez, M. L.; Holgado, M. A.; Sánchez-Lafuente, C.; Rabasco, A. M.; Fini, A., Alginate/chitosan particulate systems for sodium diclofenac release. *International journal of pharmaceutics*. **2002**, 232 (1–2), 225-234.
2. Remuñán-López, C.; Lorenzo-Lamosa, M. L.; Vila-Jato, J. L.; Alonso, M. J., Development of new chitosan–cellulose multicore microparticles for controlled drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. **1998**, 45 (1), 49-56.
3. Kim, T. H.; Park, Y. H.; Kim, K. J.; Cho, C. S., Release of albumin from chitosan-coated pectin beads in vitro. *International journal of pharmaceutics*. **2003**, 250 (2), 371-383.
4. Torre, P. M. d. l.; Enobakhare, Y.; Torrado, G.; Torrado, S., Release of amoxicillin from polyionic complexes of chitosan and poly(acrylic acid). study of polymer/polymer and polymer/drug interactions within the network structure. *Biomaterials*. **2003**, 24 (8), 1499-1506.
5. Sipahigil, O.; Gursoy, A.; Cakalagaoglu, F.; Okar, I., Release behaviour and biocompatibility of drug-loaded pH sensitive particles. *International journal of pharmaceutics*, **2006**, 311 (1-2), 130-8.
6. Ko, J. A.; Park, H. J.; Park, Y. S.; Hwang, S. J.; Park, J. B., Chitosan microparticle preparation for controlled drug release by response surface methodology. *Journal of Microencapsulation*. **2010**, 20 (6), 791-797.
7. Piyakulawat, P.; Praphairaksit, N.; Chantarasiri, N.; Muangsin, N., Preparation and evaluation of chitosan/carrageenan beads for controlled release of sodium diclofenac. *AAPS PharmSciTech*. **2007**, 8 (4), 120-130..
8. Yuan, Q.; Shah, J.; Hein, S.; Misra, R. D., Controlled and extended drug release behavior of chitosan-based nanoparticle carrier. *Acta biomaterialia*. **2010**, 6 (3), 1140-8.

9. Bhattarai, N.; Gunn, J.; Zhang, M., Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*. **2010**, 62 (1), 83-99.
10. Ray, D.; Mohapatra, D. K.; Mohapatra, R. K.; Mohanta, G. P.; Sahoo, P. K., Synthesis and colon-specific drug delivery of a poly(acrylic acid-co-acrylamide)/MBA nanosized hydrogel. *Journal of biomaterials science. Polymer edition*. 2008, 19 (11), 1487-502.
11. Sadeghi, M.; Shafiei, F.; Mohammadinasab, E.; Mansouri, L.; Khodabakhshi, M., Biodegradable Hydrogels Based on Alginate For Control Drug Delivery Systems. *Current World Environment*. **2014**, 9, 109-113.
12. Li, X.; Zhang, J.; Gao, Y.; Yang, Y.; Xu, C.; Li, G.; Guo, G.; Liu, S.; Xie, J.; Liang, S., Puerarin alleviates burn-related procedural pain mediated by P₂X₃ receptors. *Purinergic signaling*. **2011**, 7 (4), 489-97.
13. Li-Na, H.; Min, W.; Jun-Ling, M.; Tao, Y., Puerarin decreases apoptosis of retinal pigment epithelial cells in diabetic rats by reducing peroxynitrite level and iNOS expression. *Acta Physiologica Sinica*. **2012**, 64 (2), 199-206.
14. Li, H.; Dong, L.; Liu, Y.; Wang, G.; Zhang, L.; Qiao, Y., Comparison of two approaches of intestinal absorption by puerarin. *Journal of pharmacological and toxicological methods*. 2014, 70 (1), 6-11.
15. Xu, M. E.; Xiao, S. Z.; Sun, Y. H.; Zheng, X. X.; Ou-Yang, Y.; Guan, C., The study of anti-metabolic syndrome effect of puerarin in vitro. *Life sciences*. **2005**, 77 (25), 3183-96.
16. John, I., Baker, Daniel, E., Keyler and Ashok, K.S., Effects of Purified Puerarin on Voluntary Alcohol Intake and Alcohol Withdrawal Symptoms in P Rats Receiving Free Access to Water and Alcohol. *Journal of Medicinal Food*. **2004**, 7 (2), 180-186.

ประวัติผู้ทำวิจัย

นายณรงค์ชัย กัณหานนท์ เกิดเมื่อวันที่ 6 กันยายน พ.ศ. 2536 ที่จังหวัดกรุงเทพมหานคร สำเร็จ การศึกษาระดับมัธยมตอนปลาย สายสามัญ แผนกห้องเรียนพิเศษวิทยาศาสตร์-คณิตศาสตร์ จากโรงเรียน เตรียมอุดมศึกษาน้อมเกล้า จังหวัดกรุงเทพมหานคร ปีการศึกษา 2554 เข้าศึกษาต่อระดับปริญญาตรี หลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2555 ที่ อยู่ที่สามารถติดต่อดีหลังจบการศึกษาปริญญาตรี 15/74 ถนนหทัยราษฎร์ แขวงบางชัน เขตคลองสามวา กรุงเทพมหานคร 10510



ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก

ตารางที่ 1 ค่าความเข้มข้นที่ได้จากการทดสอบด้วยเทคนิคยูวี-วิสิเบิลเทียบกับสารละลายมาตรฐานพิวราริน ในเอทานอลของ PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุด้วยพิวรารินความเข้มข้นต่างๆ

PAAm-g-Chitosan	น้ำหนัก PAAm-g-Chitosan (มิลลิกรัม)	ปริมาตรเอทานอล (มิลลิลิตร)	Absorbance (AU)	Concentration (มิลลิกรัม/มิลลิลิตร)
1:20 ครั้งที่ 1	9.8	10.00	0.0032	0.000
1:20 ครั้งที่ 2	9.5	10.00	0.0012	0.000
1:20 ครั้งที่ 3	10.0	10.00	0.0002	0.000
1:50 ครั้งที่ 1	10.2	10.00	-0.0052	0.000
1:50 ครั้งที่ 2	10.1	10.00	-0.0036	0.000
1:50 ครั้งที่ 3	9.7	10.00	-0.0054	0.000

ตารางที่ 2 ค่าเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยพิวรารินของ PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุพิวรารินด้วยอัตราส่วนความเข้มข้น 1:50 ในสารละลายที่จำลองสภาวะค่า pH ต่างๆ

เวลา (ชั่วโมง)	% การปลดปล่อยพิวราริน		
	pH 1.2	pH 6.4	pH 7.4
0.5	94.3	64.1	33.7
1	116.4	95.5	37.1
1.5	126.27	99.8	46.4
2	131.19	102.4	53.4
3	139.39	114.6	66.7
4	139.39	114.6	66.7
6	139.39	118.1	69.6
24	189.4	145.1	112.4

ตารางที่ 3 ค่าเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยฟิวรีนของ PAAm-g-Chitosan ที่บรรจุฟิวรีนด้วยอัตราส่วนความเข้มข้น 1:20 ในสารละลายที่จำลองสภาวะค่า pH ต่างๆ

เวลา (ชั่วโมง)	% การปลดปล่อยฟิวรีน		
	pH 1.2	pH 6.4	pH 7.4
0.5	16.6	22.5	27.6
1	21.6	37.3	37.0
1.5	24.9	41.2	45.2
2	27.6	47.3	44.4
3	37	47.7	44.4
4	38.6	47.7	44.4
6	41.1	49.5	44.4
24	53.7	73.2	46.7

ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย