



โครงการ
การเรียนการสอนเพื่อเสริมประสบการณ์

ชื่อโครงการ การเตรียมเส้นใยนาโนพอลิเมอร์ของพอลิแลคติกแอซิดเพื่อใช้ในการ
ปลดปล่อยยา
Preparation nanopolymer of poly lactic acid for drug release

ชื่อนิสิต นางสาวบุญนิชา บุญชุม

ภาควิชา เคมี

ปีการศึกษา 2560

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การเตรียมเส้นใยนาโนพอลิเมอร์ของพอลิแลคติกแอซิด
เพื่อใช้ในการปลดปล่อยยา

Preparation nanopolymer of poly lactic acid for drug release

โดย

นางสาวบุญนิชา บุญชุม

รายงานนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์

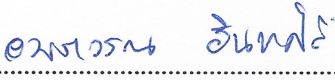
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

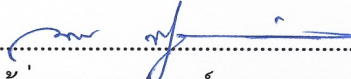
ปีการศึกษา 2560

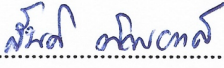
โครงการ การเตรียมเส้นใยนาโนพอลิเมอร์ของพอลิแล็คติกแอซิดเพื่อใช้ในการปลดปล่อยยา
โดย นางสาวบุญนิชา บุญชุม

ได้รับอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต สาขาวิชาเคมี
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณะกรรมการสอบโครงการ


..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. อมรารรรณ อินทศิริ)


..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วรารรรณ พันธมนาวิน)


..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร. สันติ ทิพยงค์)

รายงานฉบับนี้ได้รับความเห็นชอบและอนุมัติโดยหัวหน้าภาควิชาเคมี

..... หัวหน้าภาควิชาเคมี
(รองศาสตราจารย์ ดร. วุฒิชัย พาราสุข)

วันที่ เดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2561

คุณภาพของการเขียนรายงานเล่มนี้อยู่ในระดับ ดีมาก ดี พอใช้

ชื่อโครงการ การเตรียมเส้นใยนาโนพอลิเมอร์ของพอลิแล็คติกแอซิดเพื่อใช้ในการปลดปล่อยยา
ชื่อนิสิตในโครงการ นางสาวบุญนิชา บุญชุม เลขประจำตัว 5733121823
ชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วรวรรณ พันธุมนาวิ
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2560

บทคัดย่อ

ในงานวิจัยนี้ได้ทำการทดลองเตรียมเส้นใย PLA ที่บรรจุยาลิโวฟล็อกซาซินเพื่อศึกษาปริมาณลิโวฟล็อกซาซินที่ถูกปลดปล่อยที่ระยะเวลาต่าง ๆ โดยใช้กระบวนการปั่นเส้นใยด้วยไฟฟ้าสถิตในการขึ้นรูปเส้นใย โดยเตรียม PLA ที่ 4 ความเข้มข้น แล้วบรรจุยาลิโวฟล็อกซาซิน 5 %w/w ของน้ำหนักยาต่อน้ำหนักพอลิเมอร์ โดยความเข้มข้นของ PLA ที่เหมาะสมในการขึ้นรูปคือ 12.0 %w/v ของปริมาณ PLA ต่อปริมาตรรวมสารละลาย จากนั้นได้นำเส้นใยศึกษาประสิทธิภาพของการปลดปล่อยยาลิโวฟล็อกซาซินของเส้นใย PLA ที่เตรียมได้ในตัวทำละลายที่ต่างกัน 3 ระบบ โดยใช้ UV-vis spectrophotometer ในการวัดปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อย พบว่าลิโวฟล็อกซาซินถูกปลดปล่อยในตัวทำละลายผสมระหว่างน้ำ MilliQ และเอทานอลอัตราส่วน 1 : 1 ได้ดีที่สุด ต่อมาจึงทำการศึกษา reproducibility ของเส้นใย โดยการขึ้นรูปเส้นใยที่ความเข้มข้นของ PLA 12.0 %w/v จำนวน 6 ชุด พบว่าค่าการปลดปล่อยที่ได้ค่อนข้างมีความใกล้เคียงกันทุกชุดการทดลอง จากนั้นได้นำเส้นใยไปที่ศึกษาอัตราการปลดปล่อยยาที่ระยะเวลาตั้งแต่ 5 – 120 นาที พบว่าลิโวฟล็อกซาซินถูกปลดปล่อยออกมาอย่างรวดเร็วและเข้าสู่สมดุลในช่วง 5 นาทีแรก



คำสำคัญ: ลีโอฟล็อกซาซิน, PLA, เส้นใย, การปลดปล่อยยา

Project Title Preparation nanopolymer of Poly lactic acid for drug release

Student Name Miss Boonnicha Boonchum Student ID 5733121823

Advisor Name Assistant Professor Worawan Bhanthumnavin, Ph.D.

Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University, Academic Year 2017

Abstract

In this research PLA fibers was prepared and containing levofloxacin to study the amount of levofloxacin released at various intervals by using electrospinning process to prepare the fibers. PLA was prepared at 4 concentrations and levofloxacin was prepared at 5 %w/w of drug weight per polymer weight. The appropriate PLA concentration for molding was 12.0 %w/v of PLA weight per volume of total solution. The fiber was studied for the release of levofloxacin from PLA fibers prepared in 3 different solvents and used UV-vis spectrophotometer to measure the amount of drug released. Levofloxacin was liberated in the best 1: 1 mixture of MilliQ and ethanol. The reproducibility of the fibers by forming PLA at concentration of 12.0 %w/v with levofloxacin 5.00 %w/w 6 times. The result showed that the release values were quite similar to those of the experimental series. Then, the fibers were used to study the drug release rate at a rate of 5 to 120 minutes. Levofloxacin was rapidly released and equilibrated in the first 5 minutes.

Keywords: levofloxacin, PLA, fiber, drug release

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จขึ้นได้เนื่องด้วยความกรุณาเป็นอย่างยิ่งจากผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วรวรรณ พันธุนาวิน ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณที่ให้ความรู้ ความใส่ใจ คำแนะนำตรวจทาน ไปจนถึงแนวทางในการแก้ปัญหาสำหรับงานวิจัยในทุกขั้นตอน ตลอดจนความช่วยเหลือด้านต่าง ๆ จนกระทั่งงานวิจัยชิ้นนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาและขอขอบคุณท่านอาจารย์เป็นอย่างสูง

ขอกราบขอบพระคุณรองศาสตราจารย์ ดร. สันติ ทิพยวงศ์ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. อมรวรวรรณ อินทศิริ ที่ให้ความกรุณาเป็นอย่างยิ่งในการเป็นคณะกรรมการการสอบงานวิจัย รวมถึงการให้คำแนะนำต่าง ๆ ตลอดจนข้อคิดที่เป็นประโยชน์ เพื่อแก้ไขข้อบกพร่องและทำให้วิทยานิพนธ์เล่มนี้มีความสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น

ท้ายที่สุดขอขอบคุณบิดา มารดา ผู้อยู่เบื้องหลังความสำเร็จ ที่คอยให้การสนับสนุน คอยให้กำลังใจและเอาใจใส่ รวมถึงผู้มีอุปการะคุณท่านอื่น ๆ ที่ไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ที่มีส่วนทำให้งานวิจัยสำเร็จได้ด้วยดี

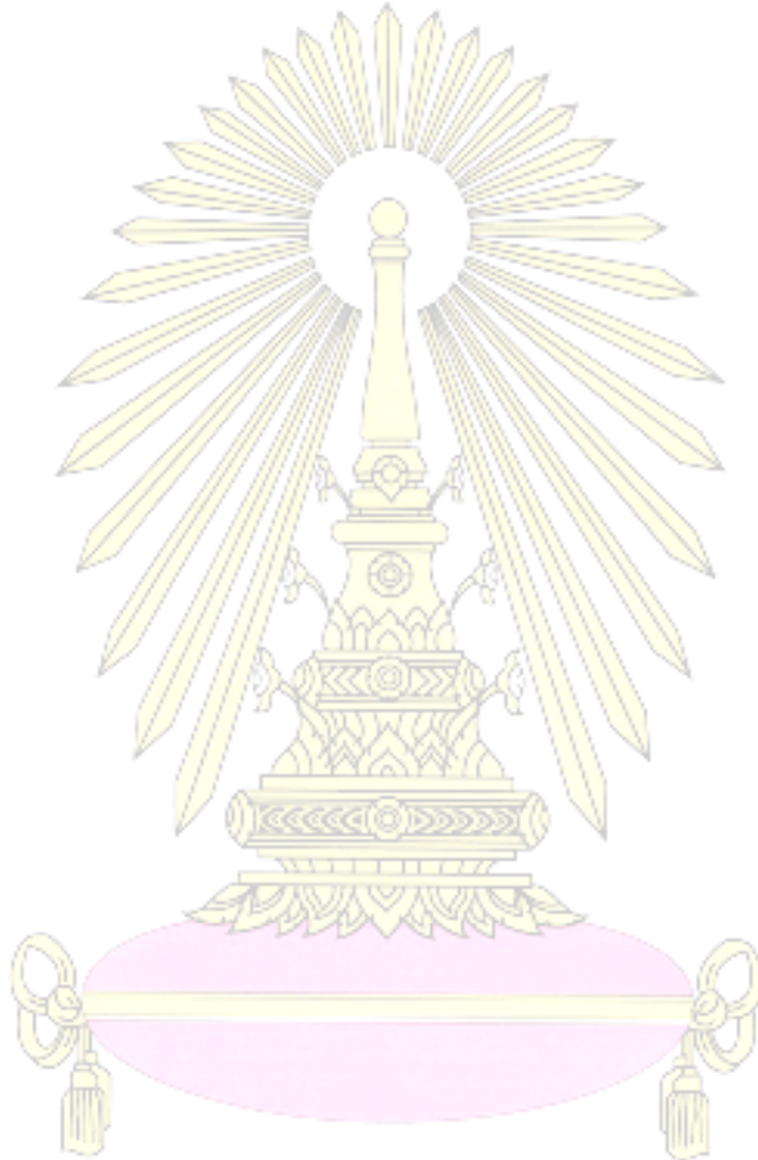


สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ง
กิตติกรรมประกาศ	จ
สารบัญ	ฉ
สารบัญตาราง	ช
สารบัญรูปภาพ	ฌ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความเป็นมาและมูลเหตุจูงใจในการเสนอโครงการ	1
1.2 วัตถุประสงค์และขอบเขตงานวิจัย	2
1.3 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้องในการวิจัย	2
บทที่ 2 การทดลอง	9
2.1 รายการเครื่องมือ อุปกรณ์	9
2.2 รายการสารเคมี	9
2.3 วิธีการทดลอง	9
2.3.1 การเตรียมเส้นใยนาโนพอลิเมอร์ที่มีการบรรจุลิวฟล็กซาซินด้วยวิธีการปั่นเส้นใยด้วยไฟฟ้าสถิต	9
2.3.2 การตรวจสอบสมบัติต่าง ๆ ของเส้นใยที่เตรียมได้	10
2.3.3 การศึกษาความสามารถในการปลดปล่อยยา ลิวฟล็กซาซินของเส้นใยที่เตรียมได้	10
บทที่ 3 ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง	12
3.1 การเตรียมเส้นใยนาโนพอลิเมอร์ที่มีการบรรจุยา ลิวฟล็กซาซินด้วยเทคนิคการปั่นเส้นใยด้วยไฟฟ้าสถิต	12
3.2 การตรวจสอบสมบัติต่าง ๆ ของเส้นใยที่เตรียมได้	13
3.2.1 ลักษณะทางสัณฐานวิทยาของแผ่นเส้นใยพอลิแล็คติกแอซิดบรรจุลิวฟล็กซาซินที่เตรียมได้	13
3.2.2 การตรวจสอบห่มู่ฟังก์ชันของแผ่นเส้นใยพอลิแล็คติกแอซิดบรรจุลิวฟล็กซาซิน	13
3.3 การศึกษาความสามารถในการปลดปล่อยลิวฟล็กซาซินของเส้นใยที่เตรียมได้	16
3.3.1 ผลของชนิดตัวทำละลายที่ใส่เข้าเส้นใย	16
3.3.2 Reproducibility ของเส้นใย	17
3.3.3 เวลาในการแช่เส้นใย	18

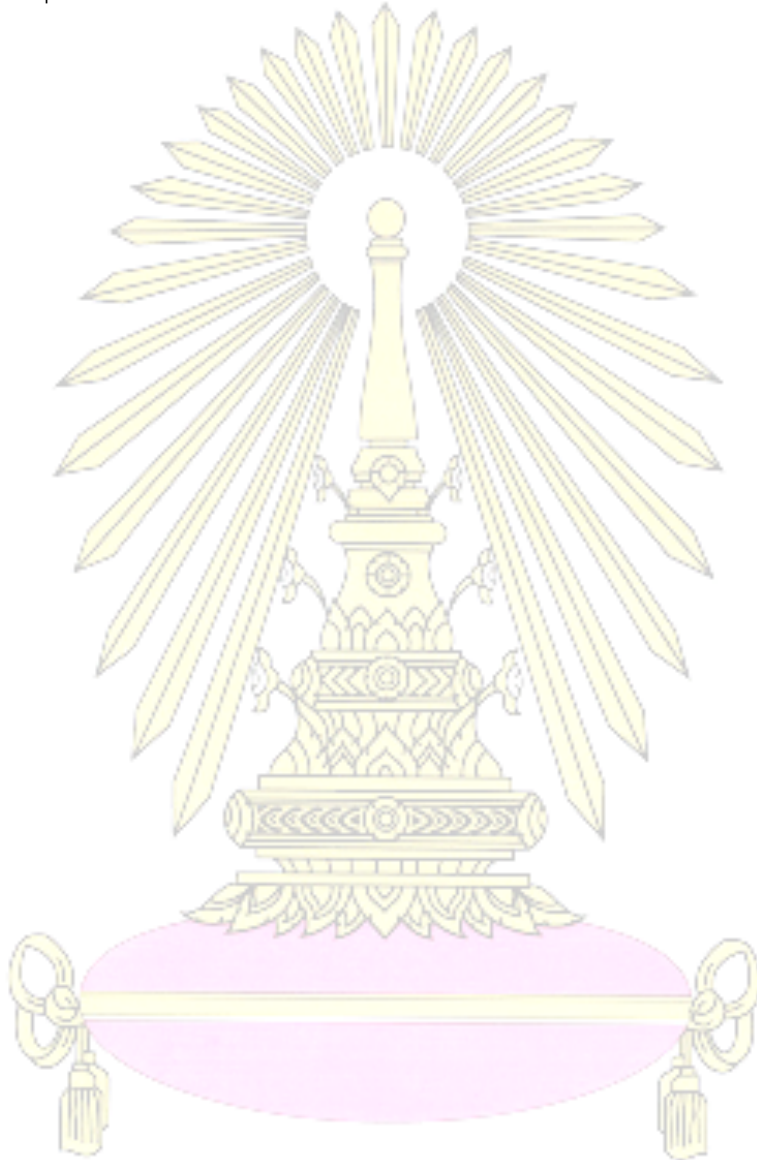
สารบัญ

	หน้า
บทที่ 4 สรุปลงการทดลองและข้อเสนอแนะ	21
เอกสารอ้างอิง	22
ภาคผนวก	23
ประวัติผู้วิจัย	27



สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
3.1 ลักษณะ และร้อยละผลผลิตของเส้นใย A, B, C และ D ที่เตรียมได้	11
3.2 ปริมาณลิวฟลือกซาซินที่ถูกปลดปล่อยออกจากเส้นใยเมื่อแช่ในตัวทำละลายชนิดต่าง ๆ	14
3.3 ปริมาณลิวฟลือกซาซินที่ถูกปลดปล่อยออกจากเส้นใยแต่ละชุด	15
3.4 ปริมาณเฉลี่ยของลิวฟลือกซาซินที่ถูกปลดปล่อยออกจากเส้นใยเมื่อแช่เส้นใยเป็นเวลาต่าง ๆ กัน	16



สารบัญรูปภาพ

รูปภาพ	หน้า
1.1 หลักการทำงานของการทำงานการปั่นเส้นใยด้วยไฟฟ้าสถิต	3
1.2 โครงสร้างทางเคมีของพอลิแล็คติกแอซิด	5
1.3 โครงสร้างทางเคมีของยาลีโวฟล็กซาซิน	6
3.1 รูป SEM แสดงลักษณะทางสัณฐานวิทยาของแผ่นเส้นใยที่เตรียมจาก PLA เข้มข้น 12 %w/w ที่บรรจุยาลีโวฟล็กซาซิน	13
3.2 สเปกตรัม FT-IR ของเส้นใย PLA ที่บรรจุยาลีโวฟล็กซาซิน เทียบกับสเปกตรัมของ PLA และลิวฟล็กซาซิน	14
3.3 ลักษณะการจม/ลอยของแผ่นเส้นใย PLA ที่บรรจุยาลีโวฟล็กซาซิน	15
3.4 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างเวลา กับปริมาณเฉลี่ยของลิวฟล็กซาซินที่ปลดปล่อยเทียบกับน้ำหนักเส้นใย	18



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

จากปัญหาโรคภัยต่าง ๆ ที่สามารถเกิดขึ้นได้กับคนทุกเพศทุกวัย ยาจึงเป็นปัจจัยที่มีความสำคัญมาก อีกทั้งผู้ป่วยมีการรับประทานยาเม็ดมากกว่าการฉีดยา ทายา หรือสูดพ่นยา เนื่องจากยาเม็ดสามารถรับประทานได้ง่ายและพกพาสะดวก โดยยาแต่ละชนิดได้ออกแบบมาเพื่อให้มีความสามารถในการปลดปล่อยยาสำหรับวัตถุประสงค์ที่แตกต่างกัน และปัจจุบันยังมีการพัฒนาและปรับปรุงการปลดปล่อยยาจากเม็ดยา เพื่อให้สามารถปลดปล่อยยาได้ยาวนานขึ้น รักษาาระดับยาในร่างกายให้คงที่และเพียงพอต่อการออกฤทธิ์ของยาเป็นระยะเวลาานาน ควบคุมให้เกิดการปลดปล่อยยา ณ ตำแหน่งที่ต้องการให้ยาถูกดูดซึมหรือออกฤทธิ์ และเพิ่มความคงตัวของยาในทางเดินอาหาร โดยปัจจุบันได้มีเทคนิคที่ทันสมัยมากขึ้นในการผลิตวัสดุนำส่งยา หนึ่งในนั้นคือเทคนิคการปั่นเส้นใยด้วยไฟฟ้าสถิต

เทคนิคการปั่นเส้นใยด้วยไฟฟ้าสถิตเป็นเทคนิคหนึ่งที่ได้รับ ความสนใจอย่างมากในการผลิตเส้นใยที่มีขนาดเล็กในระดับนาโนเมตรจนถึงไมโครเมตร โดยเมื่อเทียบกับเทคนิคอื่น ๆ การปั่นเส้นใยด้วยไฟฟ้าสถิตมีความซับซ้อนของระบบเครื่องมือน้อยกว่า ต้นทุนค่อนข้างต่ำ สามารถควบคุมขนาดและความยาวของเส้นใยได้อย่างต่อเนื่อง การปั่นเส้นใยด้วยไฟฟ้าสถิตจึงมีความเหมาะสมที่จะนำมาประยุกต์ใช้ในการเป็นตัวนำส่งยา

พอลิเมอร์ทางชีวภาพประเภทหนึ่งที่น่าสนใจนำมาใช้เป็นวัสดุนำส่งยา ได้แก่ พอลิแลคติกแอซิด (poly lactic acid ; PLA) ซึ่งเป็นพลาสติกชีวภาพที่สลายตัวได้ (compostable polymer) สังเคราะห์ขึ้นจากกรดอัลฟาไฮดรอกซี (α -Hydroxy acids) หน่วยย่อยหรือมอนอเมอร์ของพอลิแลคติกแอซิด คือ กรดแลคติก หรือมีชื่อทางเคมีคือ 2-ไฮดรอกซี โพรพิโอนิกแอซิด (2-Hydroxy propionic acid) พอลิแลคติกแอซิดจัดเป็นเทอร์โมพลาสติก (thermoplastic) สามารถขึ้นรูปได้ด้วยกระบวนการผลิตที่ใช้กันโดยทั่วไป เช่น การฉีดขึ้นรูป (injection molding) การขึ้นรูปด้วยความร้อน (thermoforming) การอัดขึ้นรูป (compression molding) การอัดรีด (extrusion) และการเป่าขึ้นรูป (blow molding) เป็นต้น

ผลิตภัณฑ์จากพอลิแลคติกแอซิด สามารถย่อยสลายได้ทางชีวภาพเมื่อนำไปฝังกลบในดิน โดยใช้ระยะเวลาสั้นเมื่อเทียบกับพลาสติกที่ผลิตจากวัตถุดิบจากอุตสาหกรรมปิโตรเคมี นอกจากนี้ผลิตภัณฑ์จากพอลิแลคติกแอซิดไม่เป็นพิษต่อร่างกาย เมื่ออยู่ในร่างกายจะถูกย่อยโดยเอนไซม์กลายเป็นสารที่ใช้ในกระบวนการทำงานของร่างกายต่อไป จึงเป็นเหตุผลที่ทำให้พอลิแลคติกแอซิดเป็นวัสดุที่มีศักยภาพสูงสำหรับงานด้านการแพทย์

ลิวฟล็อกซาซิน (Levofloxacin) เป็นยาในกลุ่มยาปฏิชีวนะ มีฤทธิ์ในการต่อสู้และยับยั้งเชื้อแบคทีเรียภายในร่างกาย โดยยาดังกล่าวมักใช้รักษาอาการติดเชื้อที่ผิวหนัง ไชนัส ไต กระเพาะปัสสาวะ ต่อมลูกหมาก และรักษาอาการหลอดลมอักเสบ หรือปอดบวม นอกจากนี้ยังใช้ในการรักษาและป้องกันโรคแอนแทรกซ์อีกด้วย ยาชนิดนี้มีทั้งแบบชนิดรับประทาน ชนิดยาฉีด และยาหยอด การวิเคราะห์ปริมาณยา ลิวฟล็อกซาซิน สามารถทำได้ด้วยวิธี UV – spectrophotometric analysis¹

จากที่กล่าวมาข้างต้น ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะเตรียมเส้นใย PLA ที่บรรจุยา ลิวฟล็อกซาซิน ที่มีประสิทธิภาพสูงที่สุดในการปลดปล่อยยา และบรรจุยาปฏิชีวนะคือ ลิวฟล็อกซาซิน โดยใช้กระบวนการปั่นเส้นใยด้วยไฟฟ้าสถิตในการขึ้นรูปเส้นใย และศึกษาสมบัติในการปลดปล่อยยา ลิวฟล็อกซาซิน ของเส้นใยนาโนพอลิเมอร์ที่เตรียมได้ โดยใช้ UV-vis spectrophotometer ในการวัดปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมา

1.2 วัตถุประสงค์ของโครงการ

1.2.1 เตรียมเส้นใยนาโนพอลิเมอร์ของ PLA ที่บรรจุยา ลิวฟล็อกซาซิน

1.2.2 ศึกษาสมบัติในการปลดปล่อยยา ลิวฟล็อกซาซิน ของเส้นใยนาโนพอลิเมอร์ที่เตรียมได้

1.3 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้องในการวิจัย

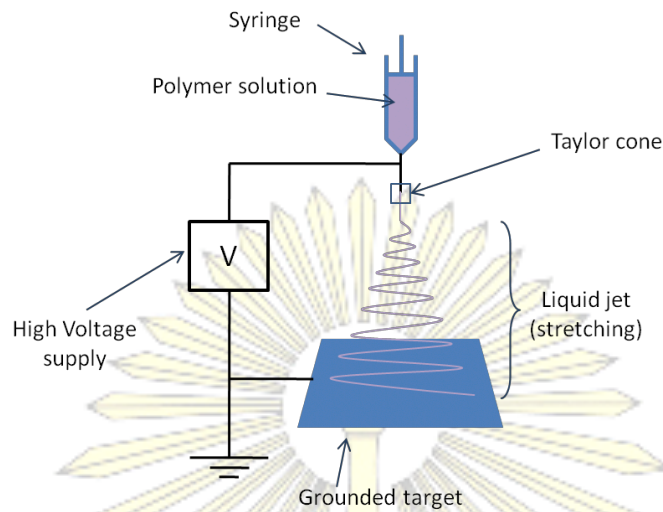
1.3.1 วิธีการผลิตเส้นใยโดยใช้เทคนิคอิเล็กโทรสปินนิง (electrospinning process)

Electrospinning process ย่อมาจาก Electrostatic spinning process ถูกพัฒนาขึ้นมากกว่า 60 ปี และกำลังได้รับความสนใจเป็นอย่างมากในปัจจุบัน เนื่องจากมีข้อดีหลายประการตามที่ Rangkuhan และคณะ²กล่าวไว้ คือ เป็นกระบวนการผลิตที่ให้เส้นใยขนาดเล็กมาก โดยมีขนาดตั้งแต่หลายสิบนานาเมตรจนถึงประมาณหนึ่งถึงสองไมโครเมตร จึงมักถูกเรียกว่าเส้นใยขนาดนาโน หรืออิเล็กโทรสปินนาโนไฟเบอร์ และเนื่องจากเส้นใยมีขนาดเล็กจึงมีพื้นที่ผิวมากเป็นพิเศษในขณะที่มีน้ำหนักเบา อีกทั้งแผ่นที่ได้จากเส้นใยนี้มีรูพรุนขนาดเล็กอยู่เป็นจำนวนมาก ทำให้มีการส่งผ่านของของเหลวหรือแก๊สได้ดี จากข้อดีต่าง ๆ ดังกล่าวทำให้นักวิทยาศาสตร์ทั่วโลกแข่งขันกันพัฒนาการนำเส้นใยนาโนที่เตรียมด้วยวิธีนี้ไปใช้ในงานต่าง ๆ เช่น การกรองโมเลกุล การประดิษฐ์ชุดป้องกันอาวุธเคมี และอาวุธชีวภาพของทหาร การสร้างนาโนคอมพอสิต เป็นวัสดุโครงสร้างในวิศวกรรมเนื้อเยื่อ เป็นวัสดุยึดติดสำหรับตัวเร่งปฏิกิริยา เป็นต้น

การผลิตเส้นใยโดยเทคนิคอิเล็กโทรสปินนิงต่างจากวิธีผลิตเส้นใยอื่นคือ กระบวนการนี้ใช้แรงทางไฟฟ้าแทนแรงกล โดยการบรรจุสารละลายพอลิเมอร์ลงในหลอดฉีดยาที่มีเข็มฉีดยาขนาดเล็ก เมื่อสารละลายออกมาบริเวณปลายเข็ม จะถูกทำให้เกิดประจุไฟฟ้าโดยสนามไฟฟ้าความแรงสูง เนื่องจากประจุที่เกิดขึ้นมีขั้วเหมือนกันจึงมีแรงผลักระหว่างประจุเกิดขึ้น แรงผลักรนี้เรียกว่า repulsive coulombic force เมื่อมีมากพอถึงขั้นหนึ่งก็จะไปเอาชนะแรงตึงผิวของสารละลายได้ สารละลายก็จะถูกฉีดยาออกมาเป็นเส้นใย³

หลักการการทำงานของกระบวนการปั่นเส้นใยด้วยไฟฟ้าสถิตนั้นอาศัยแรงทางไฟฟ้าที่เกิดจากการให้ศักย์ไฟฟ้ากำลังสูงแก่ระบบ ในระบบพื้นฐานของกระบวนการปั่นเส้นใยด้วยไฟฟ้าสถิต มีส่วนประกอบ

หลักที่สำคัญอยู่ 3 ส่วน คือ แหล่งกำเนิดศักย์ไฟฟ้ากำลังสูง (high voltage power supply) หลอดบรรจุสารละลายที่ติดเข็มโลหะ (syringe with needle) และวัสดุรองรับที่เป็นโลหะ (metal collector) ดังแสดงในรูปที่ 1.1



รูปที่ 1.1 หลักการทำงานของ การปั่นเส้นใยด้วยไฟฟ้าสถิต⁴

เมื่อยังไม่ใช้ศักย์ไฟฟ้ากำลังสูงแก่ระบบ สารละลายจะรวมตัวกันเป็นหยดรูปร่างครึ่งทรงกลม ที่บริเวณปลายเข็มโลหะเนื่องจากแรงตึงผิว (surface tension) ของสารละลาย แต่เมื่อให้ความต่างศักย์กำลังสูงแก่ระบบ จะทำให้เกิดสนามไฟฟ้าครอบคลุมส่วนปลายของเข็มโลหะและมีประจุเกิดขึ้นที่ผิวของสารละลาย เกิดแรงผลักทางไฟฟ้าสถิต (electrostatic repulsion) ในทิศตรงกันข้ามกับแรงตึงผิว ถ้าสนามไฟฟ้ามีค่ามากพอที่จะทำให้เกิดแรงผลักมากกว่าแรงตึงผิวจะส่งผลให้รูปร่างครึ่งทรงกลมของสารละลายที่อยู่ปลายเข็มยืดออกเป็นรูปร่างทรงกรวยที่เรียกว่า กรวยเทย์เลอร์ (Taylor's cone) และเมื่อสนามไฟฟ้าที่ให้แก่ระบบมีค่ามากขึ้นจะเกิดแรงขับเคลื่อนให้สารละลายพุ่งออกมาเป็นลำ (solution jet) โดยลำของสารละลายนี้จะยืดออกจนมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางเล็กลง ถึงระดับนาโนเมตร แล้วตกลงบนวัสดุรองรับ

ปัจจัยที่มีผลต่อกระบวนการปั่นเส้นใยโดยเทคนิคอิเล็กโตรสปินนิงมีอยู่หลายปัจจัยดังต่อไปนี้

ความเข้มข้นของพอลิเมอร์ ความเข้มข้นของพอลิเมอร์ในสารละลายมีความสำคัญต่อลักษณะเส้นใยที่เกิดขึ้น ทั้งในเรื่องของขนาด และลักษณะทางสัณฐานวิทยาของเส้นใย อีกทั้งยังมีผลโดยตรงต่อความหนืดของสารละลาย และความหนืดนี้จะเป็นปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลต่อลักษณะเส้นใย โดยพอลิเมอร์ที่เจือจางมากจะทำให้มีปริมาณพอลิเมอร์ไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดการเกี่ยวพันกันเป็นโครงร่างเส้นใย สารละลายที่พุ่งออกจากกรวยเทย์เลอร์จะแตกออกเป็นหยดเล็ก ๆ แทนที่จะได้เป็นเส้นใย ซึ่งปรากฏการณ์นี้จะทำให้เกิดกระบวนการที่เรียกว่าอิเล็กโตรสเปรย์ ซึ่งเทคโนโลยีนี้มีการนำมาใช้ประโยชน์ ในการผลิตอนุภาคที่มีขนาดไมครอนและนาโนเมตรได้ ในกรณีที่ใช้ความเข้มข้นของสารละลายพอลิเมอร์ที่เหมาะสม สายโซ่ของพอลิเมอร์จะเกิดการเกี่ยวพันกันที่เหมาะสมทำให้เกิดเป็นโครงสร้างเส้นใยพอลิเมอร์ซึ่งมีความแข็งแรงพอที่จะต้านแรงของการหด

ตัวเนื่องจากแรงดึงผิวของสารละลาย ในทางตรงกันข้ามเมื่อความเข้มข้นของสารละลายพอลิเมอร์สูงขึ้น จะทำให้เส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นใยมีขนาดที่ใหญ่ขึ้น ในกรณีที่ความเข้มข้นของสารละลายสูงเกินไปจะทำให้ความหนืดของสารละลายสูงมากเกินไปจนส่งผลต่อการไหลออกของสารละลายผ่านเข็มฉีดยา ทำให้การไหลไม่สม่ำเสมอและมีผลต่อขนาดเส้นใย อีกทั้งผลจากความหนืดคือ ในขณะที่สายพอลิเมอร์อยู่ในอากาศ จะมีแรงทางไฟฟ้าที่ยึดสายพอลิเมอร์ออกให้มีขนาดเล็กลง หากสารละลายมีความหนืดต่ำเกินไป แรงทางไฟฟ้าอาจทำให้สายพอลิเมอร์แยกออกจากกันกลายเป็นหยดเล็ก ๆ แทนที่จะเป็นสายต่อเนื่องกัน และหากความหนืดของสารละลายมีมากเกินไป ความหนืดก็จะต้านไม่ให้สายพอลิเมอร์ถูกยืดออก ผลก็คืออาจทำให้ได้เส้นใยที่มีขนาดใหญ่เกินไป ดังนั้นการเตรียมสารละลายที่มีความหนืดที่เหมาะสมจะช่วยให้ได้เส้นใยที่มีลักษณะต่อเนื่อง ไม่ขาด และมีขนาดตามต้องการได้

แรงดันไฟฟ้า โดยปกติแรงดันไฟฟ้าที่ใช้ในการผลิตเส้นใยนาโนมีค่าประมาณ 6-20 กิโลโวลต์ การเพิ่มแรงดันไฟฟ้า ส่งผลที่เป็นไปได้สองประการคือ ประการแรกเป็นการเพิ่มความหนาแน่นของประจุไฟฟ้าในสายพอลิเมอร์ ทำให้เกิดแรงผลักกันของประจุไฟฟ้า (หรือแรงคูลอมบ์) สูงขึ้น สายพอลิเมอร์จึงถูกยืดออกมากขึ้น ทำให้เส้นใยที่ผลิตได้มีขนาดเล็กลง ประการที่สองเป็นการเพิ่มความเข้มข้นของสนามไฟฟ้าในบริเวณระหว่างปลายเข็มฉีดยากับแผ่นเก็บเส้นใยอลูมิเนียมพอยล์ ทำให้สายพอลิเมอร์พุ่งไปที่แผ่นเก็บเส้นใยด้วยความเร็วที่สูงขึ้น เวลาลอยตัวในอากาศ (flying time) จึงสั้นลง ส่งผลให้โอกาสในการยึดตัวของเส้นใยมีน้อยลง เส้นใยที่ผลิตได้จึงอาจมีขนาดที่ใหญ่ขึ้น จากผลที่ตรงกันข้ามกันที่เกิดขึ้นในเวลาพร้อม ๆ กันทั้งสองประการข้างต้น หากผลของแรงดันไฟฟ้าต่อการยึดตัวของเส้นใยมีมากกว่าผลต่อความเร็วในการพุ่งตัวของสายพอลิเมอร์ เส้นใยก็จะมีขนาดเล็กลง หรือในทางกลับกัน หากเส้นใยมีขนาดใหญ่ขึ้นก็แสดงว่าผลของแรงดันไฟฟ้าต่อการลดเวลาลอยตัวในอากาศมีมากกว่า ในกรณีที่แรงดันไฟฟ้ามีค่าสูงเกินไป อาจทำให้เกิดผลอย่างน้อย 4 ประการ คือ (ก) แรงคูลอมบ์มีค่าสูงมากกว่าแรงหนืดของสารละลายที่พยายามยึดสายพอลิเมอร์เอาไว้ ทำให้สายพอลิเมอร์เกิดการขาดแยกเป็นเส้นใยสั้น ๆ หรือเป็นหยดเกิดที่แผ่นเก็บเส้นใย รวมทั้งอาจทำให้เส้นใยมีการกระจายขนาดที่มากกว่าปกติ (ข) แรงดันไฟฟ้าที่สูงเกินไปอาจทำให้เกิดอัตราการไหลของสารละลายที่พุ่งออกเป็นสายพอลิเมอร์มีค่ามากกว่าอัตราการไหลของสารละลายที่ถูกส่งมาที่ปลายเข็ม ซึ่งทำให้กรวยเทย์เลอร์ค่อย ๆ เล็กลงจนแห้งไป ทำให้การผลิตเส้นใยไม่เสถียร (ค) แรงดันไฟฟ้าที่สูงขึ้นอาจเร่งให้ตัวทำละลายระเหยเร็วขึ้นจนอาจเกิดการอุดตันที่ปลายหัวฉีดได้ และ (ง) สายพอลิเมอร์อาจถูกเร่งด้วยความเร็วสูงไปที่แผ่นเก็บเส้นใยให้มีเวลาลอยตัวในอากาศน้อยจนตัวทำละลายไม่สามารถระเหยออกจากสายพอลิเมอร์ได้ทันก่อนที่จะกระทบแผ่นเก็บเส้นใย ทำให้เส้นใยชื้นและเกาะกันเป็นจุด ๆ ไม่สม่ำเสมอ ซึ่งจะสามารถตรวจสอบด้วยภาพจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning Electron Microscope, SEM) และทำให้การเก็บแผ่นเส้นใยทำได้ลำบาก เพราะจุดที่เส้นใยชื้นจะเป็นตัวยึดแผ่นเส้นใยให้ติดแน่นกับแผ่นเก็บเส้นใย

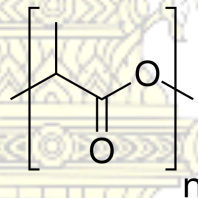
อัตราการไหลของสารละลาย ระยะห่างระหว่างปลายหัวฉีดกับแผ่นเก็บเส้นใย การเพิ่มอัตราการไหลของสารละลาย ทำให้ความหนาแน่นของประจุไฟฟ้าต่อปริมาตรต่อเวลาลดลง ส่งผลทำให้แรงผลักทางไฟฟ้าของคูลอมบ์มีขนาดน้อยลง ทำให้ได้เส้นใยที่มีขนาดใหญ่ขึ้น

ระยะห่างระหว่างปลายหัวฉีดกับแผ่นเก็บเส้นใย การลดของระยะห่างระหว่างปลายเข็มกับแผ่นเก็บเส้นใย ทำให้ความเข้มข้นไฟฟ้ามากขึ้น คือจะให้ผลที่คล้ายกับการเพิ่มของแรงดันไฟฟ้า

ปัจจัยอื่นๆ ที่มีผลต่อลักษณะเส้นใย ได้แก่ ชนิดของตัวทำละลาย วัสดุที่ใช้ทำแผ่นเก็บเส้นใย รวมไปถึงลักษณะ และรูปทรงของแผ่นเก็บเส้นใย ความชื้นและอุณหภูมิ ของสภาพแวดล้อม เงื่อนไขและวิธีการที่ใช้ในการเตรียมสารละลาย เป็นต้น

1.3.2 Poly Lactic acid (PLA)⁶

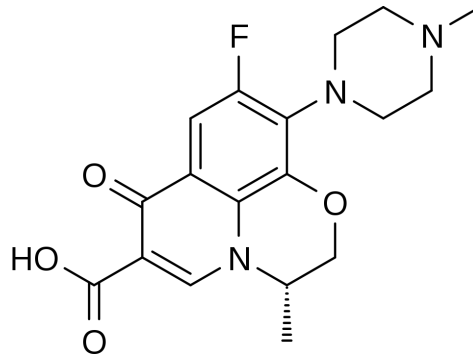
PLA เป็นพลาสติกชีวภาพที่สลายตัวได้ (compostable polymer) โดยวัตถุดิบที่ใช้ในการผลิตสามารถหาได้จากทรัพยากรที่เกิดขึ้นใหม่ได้ เช่น แป้งที่ได้จากพืชพวกข้าวโพด มันสำปะหลัง เป็นต้น ในอดีตการนำ PLA ไปประยุกต์ใช้งานนั้นถูกจำกัดในวงแคบ เนื่องจากมีต้นทุนการผลิตสูง สัณฐานที่ได้ปริมาณน้อย และมีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ ตัวอย่างเช่น การใช้งานด้านการแพทย์ นำไปใช้เป็นสแคฟโฟลด์สำหรับเพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อ (tissue scaffolds) อุปกรณ์ปลูกถ่ายทางการแพทย์ (medical implants) และไหมเย็บแผลที่ใช้ในร่างกาย (internal sutures) เป็นต้น แต่ในปัจจุบัน นักวิจัยได้ค้นพบเทคนิคการผลิต PLA ที่ทำให้ได้น้ำหนักโมเลกุลสูงและมีต้นทุนการผลิตที่เหมาะสม จึงส่งผลให้ PLA ถูกนำไปใช้ประโยชน์อย่างแพร่หลายมากขึ้น และ PLA ยังมีสมบัติที่โดดเด่น เช่น สามารถสลายตัวได้ ผลิตจากวัตถุดิบที่ยั่งยืน (sustainable sources) มีความเป็นพิษต่ำ และเป็นมิตรกับสิ่งแวดล้อม จึงทำให้ PLA จัดเป็นวัสดุที่มีศักยภาพสามารถแก้ไขปัญหาการกำจัดขยะในสังคม อีกทั้งถูกใช้เป็นวัสดุสำหรับผลิตบรรจุภัณฑ์อาหารและผลิตภัณฑ์อุปโภคบริโภคอื่นๆ



รูปที่ 1.2 โครงสร้างทางเคมีของพอลิแล็คติกแอซิด

1.3.3 ลีโวฟล็อกซาซิน (Levofloxacin)⁷

ลีโวฟล็อกซาซิน มีสูตรโครงสร้างแสดงดังรูปที่ 1.3 ยาชนิดนี้เป็นยาต่อต้านแบคทีเรียประเภท Fluoroquinolone ออกฤทธิ์ได้กว้าง (Broad spectrum) ต่อแบคทีเรียหลายชนิดทั้งชนิดแกรมลบและแกรมบวก อาทิเช่น *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* และ *Staphylococcus epidermidis*



รูปที่ 1.3 โครงสร้างทางเคมีของยาอีโวลูฟล็อกซาซิน

ตัวยาลีโวลูฟล็อกซาซินสามารถแทรกซึมเข้าไปตามเนื้อเยื่อส่วนต่าง ๆ ของร่างกายได้เป็นอย่างดี ทาง การแพทย์ได้ใช้ประโยชน์ของยาชนิดนี้สำหรับรักษาอาการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจ การติดเชื้อของ ผิวหนัง การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ ต่อมลูกหมากอักเสบ การติดเชื้อของเยื่อหุ้มสมอง (เยื่อหุ้มสมอง อักเสบ) และเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ การติดเชื้อในอุ้งเชิงกราน อาการท้องเสียระหว่างการเดินทาง รวมถึงวัณโรค

การศึกษาถึงการกระจายตัวของยานี้ในร่างกายมนุษย์พบว่า ตัวยาลีโวลูฟล็อกซาซิน สามารถถูกดูดซึมได้ รวดเร็วจากระบบทางเดินอาหารถึงประมาณ 99% เมื่อตัวยาเข้าสู่กระแสเลือด จะเข้าจับกับพลาสมาโปรตีน ประมาณ 24 - 38% ซึ่งร่างกายต้องใช้เวลาประมาณ 6 - 8 ชั่วโมงเป็นอย่างต่ำเพื่อขจัดยานี้ประมาณ 50% ออกจากกระแสเลือดโดยผ่านไปกับปัสสาวะ

การหาปริมาณของยาอีโวลูฟล็อกซาซิน โดยใช้เทคนิค UV-vis spectrophotometry ตามงานวิจัยของ Maleque และคณะ⁸ ในปี 2012 ด้วยการเตรียมลีโวลูฟล็อกซาซินที่มีความเข้มข้นต่าง ๆ กันในสารละลายผสม ของน้ำ เอทานอล และอะซิโตรไนโตรล จากนั้นนำไปวัดค่าการดูดกลืนแสง เพื่อสร้างกราฟมาตรฐาน ผลการ ทดลองและค่าพารามิเตอร์ทางสถิติแสดงให้เห็นว่าวิธีการตรวจวัดดังกล่าวเป็นวิธีที่ง่าย รวดเร็ว และถูกต้อง แม่นยำ โดยวิธีการนี้สามารถใช้สำหรับการตรวจหายาลีโวลูฟล็อกซาซินทั้งในแบบ Bulk และในรูปแบบของยา โดยไม่มีการรบกวนจากสารที่ใช้โดยทั่วไปและสารที่เกี่ยวข้อง

1.4 งานวิจัยอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง

อุปกรณ์ทางการแพทย์ในปัจจุบัน ได้ถูกใช้งานในลักษณะที่ถูกขึ้นรูปเป็นเส้นใย เช่น ไหมเทียม เนื้อเยื่อเทียม วัสดุปิดบาดแผล หรือแม้กระทั่งระบบนำส่งยาที่สามารถประยุกต์นำเส้นใยนาโนที่ได้จาก กระบวนการปั่นเส้นใยด้วยไฟฟ้าสถิตมาเพื่อใช้งานได้ โดยเส้นใยนาโนจากพอลิเมอร์ในธรรมชาติ เช่น ไคโทซาน (chitosan), ไหม (silk), เจลาติน (gelatin), คอลลาเจน (collagen) และไฟบรินเจน (fibrinogen) รวมทั้ง พอลิเมอร์สังเคราะห์บางประเภท เช่น พอลิคาโพรแลกโตน (polycaprolactone, PCL), กรดพอลิแล็คติก (poly(lactic acid), PLA), กรดพอลิไกลโคลิก (poly(glycolic acid), PGA) รวมถึงบล็อก โคพอลิเมอร์ (block copolymer) ของพอลิเมอร์เหล่านี้ ก็มีรายงานว่าได้รับการพัฒนาเป็นวัสดุทางการแพทย์ได้ เนื่องจาก

สามารถใช้ได้กับร่างกายของมนุษย์ เพราะมีสมบัติความเข้ากันได้ทางชีวภาพ นอกจากนี้บางชนิดยังมีสมบัติการย่อยสลายได้ทางชีวภาพอีกด้วย ส่งผลให้เส้นใยเหล่านี้ย่อยสลายตัวเองได้ภายในร่างกาย⁴ ตัวอย่างงานวิจัยอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการนำ PLA มาใช้ในระบบนำส่งยา เช่น

ในปี 2011 Casasola และคณะ⁹ ได้ศึกษาการเตรียมสารละลายพอลิแล็คติก (PLA) ในตัวทำละลายบริสุทธิ์ต่าง ๆ เพื่อตรวจสอบสมบัติที่แตกต่างกันในทางสัณฐานวิทยาและเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นใย ความหนืด การนำไฟฟ้าและความตึงผิวของสารละลาย โดยใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning Electron Microscope, SEM) ตรวจสอบลักษณะทางสัณฐานวิทยาพบว่า จากระบบตัวทำละลายทั้งหมดที่ใช้-อะซิโตน / ไดมethylפורมาไมด์ให้ผลผลิตเส้นใยมากที่สุด และให้เส้นใยขนาดเล็ก ไม่มีรูพรุน

ในปี 2011 Cao และคณะ¹⁰ ได้ศึกษาการปลดปล่อยยาอีโวลูทอกซาซินด้วยการทำเมตยาโดยการบด PLA และยาอีโวลูทอกซาซินละเอียดแล้วนำไปอัดเม็ดในอัตราส่วน 3 : 1 โดยน้ำหนัก พบว่าสามารถปลดปล่อยตัวยาได้อย่างมีประสิทธิภาพอย่างน้อย 46 วันในหลอดทดลอง โดยตัวยาสสามารถใส่สำหรับรักษาหรือป้องกันโรคกระดูกพรุนได้

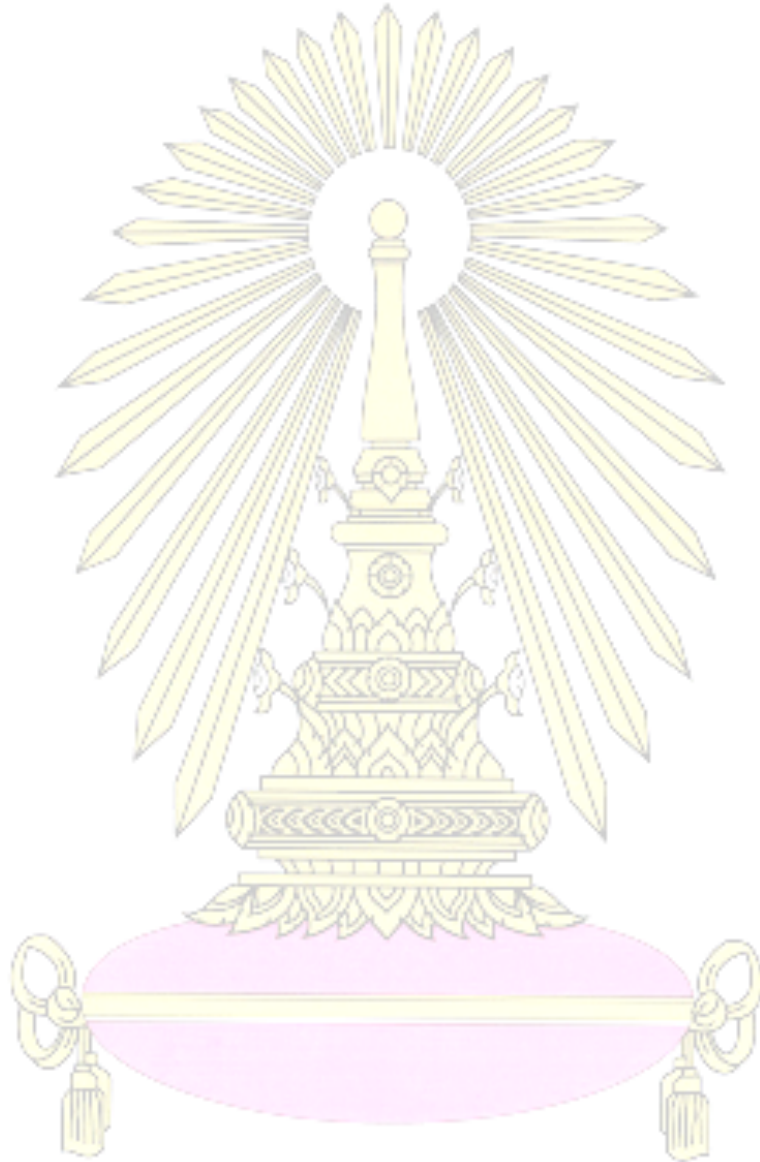
งานวิจัยอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการนำยาอีโวลูทอกซาซินมาใช้บรรจุในระบบนำส่งยาแบบนาโน เช่น ในปี 2012 Wilczewska และคณะ¹¹ กล่าวถึง nano carriers ว่าเป็นระบบการจัดส่งยา ที่ได้รับการออกแบบเพื่อปรับปรุงสมบัติทางเภสัชวิทยาและการรักษาของยาทั่วไป การรวมตัวของโมเลกุลยาเข้ากับ nano carriers สามารถปกป้องยาต่อการย่อยสลายได้ รวมทั้งมีความเป็นไปได้ในการกำหนดเป้าหมายและการปล่อยสารควบคุม เนื่องจากมีขนาดเล็ก nano carriers ทำให้การนำส่งยามีประสิทธิภาพและมีความจำเพาะมากขึ้น สามารถลดความเป็นพิษและผลข้างเคียงอื่น ๆ ในเนื้อเยื่อโดยการสะสมยาไว้ในร่างกาย ผลที่ตามมาคือปริมาณยาที่ใช้จะต่ำกว่าเดิม คือสามารถช่วยลดต้นทุนของการใช้ยาแต่ละครั้งได้

ในปี 2018 Ameduzzafar และคณะ¹² ได้พัฒนาการสร้างอนุภาคนาโนโคโดซานที่บรรจุยาอีโวลูทอกซาซินในรูปยาหยอดตาสำหรับใช้ในการติดเชื้อแบคทีเรียในดวงตา ด้วยการละลายอีโวลูทอกซาซินโดยใช้เทคนิคการทำให้เป็นไอออนบวก (ionotropic gelation technique) ในสารละลายผสมโคโดซาน/โซเดียมไตรโพลีฟอสเฟตที่มีอัตราส่วนโดยปริมาตรค่าต่าง ๆ จากนั้นเลือกอัตราส่วนที่ดีที่สุดมาเปลี่ยนเป็นระบบโซลเจลเพื่อเพิ่มเวลาในการเก็บรักษายารักษาโรคเกี่ยวกับกระจกตา ผลของการศึกษาแสดงให้เห็นว่าอนุภาคนาโนสามารถกักเก็บยาได้อย่างมีประสิทธิภาพ ยามีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียเพิ่มขึ้น ตัวยามีความปลอดภัยและไม่ระคายเคือง

ดังที่กล่าวมาแล้ว จะเห็นได้ว่าระบบนำส่งยาด้วยนาโนพอลิเมอร์ สามารถปรับปรุงสมบัติทางเภสัชวิทยาและการรักษาของยา สามารถลดการย่อยสลายของยาได้ รวมทั้งสามารถกำหนดเป้าหมายและการปล่อยสารควบคุม ทำให้การนำส่งยามีประสิทธิภาพมากขึ้น ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะผลิตเส้นใยจาก PLA เพื่อพัฒนาระบบนำส่งยาให้ดียิ่งขึ้น

1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ได้เส้นใยนาโนพอลิเมอร์ของ PLA ที่บรรจุยาตีโวฟลือกซาซิน และมีประสิทธิภาพสูงในการปลดปล่อยยา



บทที่ 2

การทดลอง

2.1 เครื่องมือ และอุปกรณ์

เครื่องให้ศักย์ไฟฟ้ากำลังสูง (high voltage power supply) ขนาด 0-25 kV ของบริษัท Leybold Didactic GmbH ประเทศเยอรมนี, เครื่องควบคุมการไหลของสารละลาย (syringe pump) ของบริษัท New Eva pump system, Inc. ประเทศสหรัฐอเมริกา, เครื่อง UV-vis Spectrophotometer ของบริษัท Hewlett Packard ประเทศสหรัฐอเมริกา, เครื่อง Fourier Transform-Infrared Spectroscopy รุ่น Nicolet 8700 ของบริษัท Thermo scientific ประเทศสหรัฐอเมริกา, กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (SEM) รุ่น JSM-IT100 ของบริษัท InTouchScope ประเทศญี่ปุ่น, ตู้อบสาร ยี่ห้อ Memmert ประเทศเยอรมนี, กระบอกฉีดยา (syringe) ขนาด 10 mL, เข็มฉีดยาโลหะ (needle) เบอร์ 21 ขนาด 0.8 x 25 mm และ อุปกรณ์พื้นฐานต่าง ๆ ที่ใช้ในห้องปฏิบัติการ

2.2 สารเคมีที่ใช้ในงานวิจัย

PLA (Poly Lactic Acid), คลอโรฟอร์ม (CHCl_3 99.8%) จากบริษัท RCI Labscan ประเทศไทย, เมทานอล จากบริษัท Merck ประเทศเยอรมนี, เอทานอล 95% จากบริษัท Merck ประเทศเยอรมนี, อะซิโตน ไตรเอทิล จากบริษัท RCI Labscan ประเทศไทย, ยา ليفล็อกซาซิน (Levofloxacin) จากบริษัท Tokyo chemical industry ประเทศญี่ปุ่น, ไดเมทิลฟอร์มาไมด์ (DMF) จากบริษัท RCI Labscan ประเทศไทย และ น้ำ MilliQ

2.3 ขั้นตอนดำเนินงาน และวิธีการทดลอง

งานวิจัยนี้ได้แบ่งการทดลองออกเป็น 3 ขั้นตอน ได้แก่ การเตรียมเส้นใยนาโนพอลิเมอร์ที่มีการบรรจุยา ليفล็อกซาซินด้วยวิธีการปั่นเส้นใยด้วยไฟฟ้าสถิต การตรวจสอบสมบัติต่าง ๆ ของเส้นใยที่เตรียมได้ และ การศึกษาความสามารถในการปลดปล่อยยา ليفล็อกซาซินของเส้นใยที่เตรียมได้

2.3.1 การเตรียมเส้นใยนาโนพอลิเมอร์ที่มีการบรรจุยา ليفล็อกซาซินด้วยวิธีการปั่นเส้นใยด้วยไฟฟ้าสถิต

ในงานวิจัยนี้ได้เตรียมเส้นใยนาโนพอลิเมอร์ จำนวน 4 ชนิด ได้แก่ เส้นใย A, B, C และ D โดยใช้ความเข้มข้นเริ่มต้นของ PLA เป็น 6.00, 8.00, 10.0 และ 12.0 %w/w ตามลำดับ ซึ่งมีวิธีการเตรียมดังต่อไปนี้

เปิดคลอโรฟอร์มปริมาตร 6.3 mL ใส่ลงในขวดแก้วที่บรรจุ PLA ซึ่งชั่งน้ำหนักที่แน่นอน (ที่ 0.4200 กรัม, 0.5600 กรัม, 0.7000 กรัม และ 0.8400 กรัม สำหรับเส้นใย A, B, C และ D ตามลำดับ) ปิดฝาขวด แล้ว

คนจน PLA ละลายหมด จากนั้นปิเปต 0.7 mL ของสารละลาย 1.38 M ลิโวลีอ็อกซาซิน (ซึ่งคิดเป็น 5 %w/w ของน้ำหนักยาต่อน้ำหนักพอลิเมอร์) ใส่ลงในสารละลายข้างต้น คนสารละลายต่อจนเป็นเนื้อเดียวกัน จากนั้นใช้หลอดฉีดยาดูดสารละลายผสม 5.00 mL แล้วนำไปบรรจุลงในเครื่องให้สารละลายอัตโนมัติ

ในการเตรียมปั่นเส้นใย ได้ต่อขั้วบวกของแหล่งจ่ายไฟฟ้ากับปลายเข็มของหลอดฉีดยา และต่อขั้วลบเข้ากับแผ่นรองรับซึ่งคือแผ่นอลูมิเนียมฟอยล์ ปรับอัตราการไหลของสารละลายเป็น 1.000 mL/hr ให้ศักย์ไฟฟ้าที่ 20.0 kV โดยจัดให้มีระยะห่างระหว่างปลายเข็มฉีดยากับแผ่นรองรับเท่ากับ 20.0 cm จากนั้นเริ่มปั่นเส้นใยที่อุณหภูมิห้อง

เมื่อสารละลายผสมของพอลิเมอร์ถูกปั่นออกมาเป็นเส้นใยจนหมด นำเส้นใยที่ได้ไปอบที่อุณหภูมิ 60°C เป็นเวลา 1 ชั่วโมง เพื่อระเหยตัวทำละลายที่อาจยังหลงเหลืออยู่ออกจากเส้นใย จากนั้นนำเส้นใยที่ได้ไปชั่งน้ำหนักที่แน่นอน เพื่อคำนวณหาร้อยละของเส้นใยที่ได้จริง

2.3.2 การตรวจสอบสมบัติต่าง ๆ ของเส้นใยที่เตรียมได้

โดยมีสมบัติที่ทำการศึกษา ดังนี้

2.3.2.1 ลักษณะทางสัณฐานวิทยาของแผ่นเส้นใย

ศึกษาโดยใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning Electron Microscope, SEM) กำลังขยาย 10,000 เท่า ศักย์ไฟฟ้า 20.0 kV โดยแผ่นเส้นใยขนาด $0.5 \times 0.5 \text{ cm}^2$ จะถูกติดลงบนเหรียญกับกระดาษคาร์บอน ก่อนนำไปเคลือบด้วยทองคำ จากนั้นสังเกตลักษณะและการจัดเรียงตัวของเส้นใย ปริมาณเม็ดลูกปัดบนเส้นใย การกระจายตัวของเส้นใย และขนาดของเส้นใย

2.3.2.2 หมู่ฟังก์ชันของแผ่นเส้นใยพอลิแล็คติกแอซิดบรจุลิโวลีอ็อกซาซิน

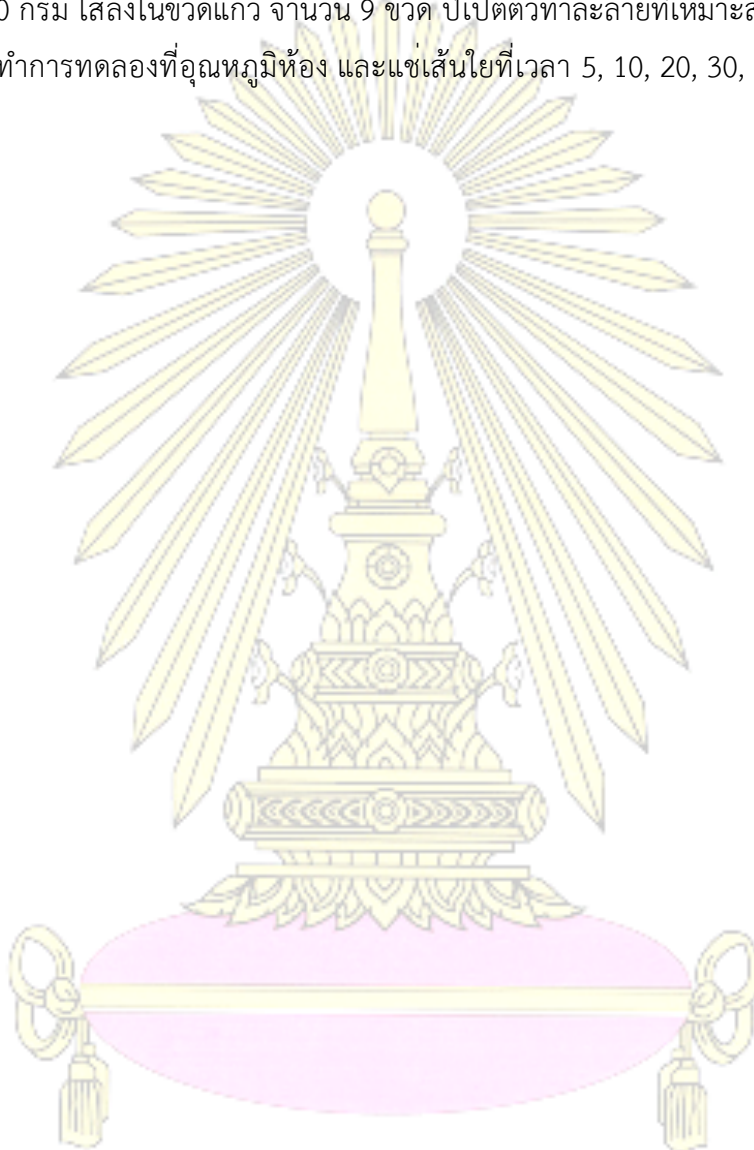
การตรวจสอบหมู่ฟังก์ชันของเส้นใย ด้วยเครื่อง Fourier Transform-Infrared Spectroscopy โดยมีช่วงการวิเคราะห์ที่ $400 - 4000 \text{ cm}^{-1}$ โดยเปรียบเทียบสเปกตรัมของแผ่นเส้นใยที่บรจุลิโวลีอ็อกซาซินกับเส้นใยที่ไม่ได้บรจุลิโวลีอ็อกซาซิน และตัวยาลิโวลีอ็อกซาซินบริสุทธิ์

2.3.3 การศึกษาความสามารถในการปลดปล่อยยาลิโวลีอ็อกซาซินของเส้นใยที่เตรียมได้

นำแผ่นเส้นใยมาตัดเป็นรูปสี่เหลี่ยมจัตุรัสขนาด $1.0 \times 1.0 \text{ cm}^2$ จากนั้นชั่งน้ำหนักเส้นใยที่แน่นอน 0.0200 กรัม ใส่ลงในขวดแก้ว ปิเปตตัวทำละลายที่แตกต่างกัน 3 ชนิด ได้แก่ น้ำ MilliQ, สารละลายผสมระหว่างน้ำ MilliQ และเอทานอล (อัตราส่วน 3 : 1 โดยปริมาตร) และสารละลายผสมระหว่างน้ำ MilliQ และเอทานอล (อัตราส่วน 1 : 1 โดยปริมาตร) ปริมาตร 10.0 mL ใส่ลงในขวดที่มีเส้นใยจำนวน 3 ขวด แช่เส้นใยเป็นเวลา 1 ชั่วโมง จากนั้นแยกส่วนของของเหลวไปวัดหาปริมาณของลิโวลีอ็อกซาซินที่ถูกปลดปล่อยออกมา โดยนำไปวัดด้วยวิธี UV-vis Spectrophotometry ที่ความยาวคลื่น 295 นาโนเมตร ซึ่งเป็นช่วงที่มีการดูดกลืนแสงของลิโวลีอ็อกซาซินได้มากที่สุด

จากนั้นทำการศึกษา Reproducibility ในการปลดปล่อยยา ลิโวลีวฟล็อกซาซินของเส้นใย โดยการสังเคราะห์เส้นใยที่มีความเข้มข้นของ PLA ที่เหมาะสมที่บรรจุลิโวลีวฟล็อกซาซิน จำนวน 6 ชุด นำเส้นใยมาศึกษาความสามารถในการปลดปล่อยลิโวลีวฟล็อกซาซินที่ถูกปลดปล่อยออกมา โดยการบีบตัวทำลายที่เหมาะสมปริมาตร 10.0 mL ลงในขวดแก้วที่มีเส้นใยที่เตรียมไว้ที่น้ำหนัก 0.0200 กรัม ที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 60 นาที

ต่อมาได้ทำการศึกษาความสามารถในการปลดปล่อยลิโวลีวฟล็อกซาซินของเส้นใยโดยการชั่งน้ำหนักเส้นใยที่แน่นอน 0.0200 กรัม ใส่ลงในขวดแก้ว จำนวน 9 ขวด บีบตัวทำลายที่เหมาะสมปริมาตร 10.0 mL ลงในขวดแก้ว โดยทำการทดลองที่อุณหภูมิห้อง และแช่เส้นใยที่เวลา 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 และ 120 นาที



บทที่ 3

ผลการทดลองและอภิปรายผล

งานวิจัยนี้แบ่งออกเป็น 3 ขั้นตอน ได้แก่ การเตรียมเส้นใยนาโนพอลิเมอร์ที่มีการบรรจุยาชีวฟล็กซาซินด้วยวิธีการปั่นเส้นใยด้วยไฟฟ้าสถิต การตรวจสอบสมบัติต่าง ๆ ของเส้นใยที่เตรียมได้ และการศึกษาความสามารถในการปลดปล่อยยาชีวฟล็กซาซินของเส้นใยที่เตรียมได้

3.1 การเตรียมเส้นใยนาโนพอลิเมอร์ที่มีการบรรจุยาชีวฟล็กซาซินด้วยเทคนิคการปั่นเส้นใยด้วยไฟฟ้าสถิต

งานวิจัยนี้ได้เตรียมเส้นใยนาโนพอลิเมอร์ จำนวน 4 ชนิด ได้แก่ A, B, C และ D โดยใช้ความเข้มข้นเริ่มต้นของ PLA เป็น 6.00, 8.00, 10.0 และ 12.0 %w/v ตามลำดับ และใช้ชีวฟล็กซาซิน 5 %w/w ของน้ำหนักยาต่อน้ำหนักพอลิเมอร์ ซึ่งพบว่าสารละลายที่เตรียมสำหรับการขึ้นรูปมีลักษณะใส สีเหลืองอ่อน โดยเมื่อใช้ความเข้มข้นของ PLA เพิ่มมากขึ้น พบว่าสารละลาย PLA ที่เตรียมได้มีความหนืดมากขึ้น และเมื่อนำสารละลายมาปั่นขึ้นรูปเป็นเส้นใย ได้ลักษณะและร้อยละผลผลิตของเส้นใยดังแสดงในตารางที่ 3.1

ตารางที่ 3.1 ลักษณะ และร้อยละผลผลิตของเส้นใย A, B, C และ D ที่เตรียมได้

เส้นใย	ความเข้มข้น PLA (%w/v)	ร้อยละผลผลิต	ลักษณะเส้นใยที่เตรียมได้
A	6.00	47.5	เป็นลักษณะแผ่นฟิล์มบาง ชุ่มเล็กน้อย เพราะหักง่าย
B	8.00	49.7	เป็นแผ่นของเส้นใยสีขาว เนื้อสัมผัสหยาบ ชูดเส้นใยออกมาแล้วเป็นขุย ไม่เป็นแผ่น
C	10.0	54.3	เป็นแผ่นของเส้นใยสีขาว เนื้อสัมผัสหยาบ ชูดเส้นใยออกมาแล้วไม่เป็นแผ่น
D	12.0	83.6	เป็นแผ่นของเส้นใยสีขาว เนื้อสัมผัสเนียน มีความยืดหยุ่น

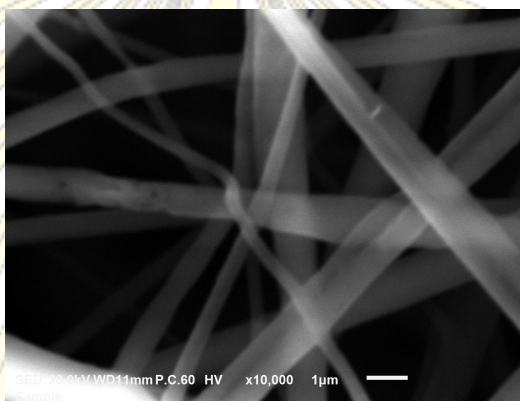
จากตารางที่ 3.1 จะเห็นได้ว่า เส้นใยชนิด D ที่เตรียมโดยใช้ความเข้มข้นเริ่มต้นของ PLA เท่ากับ 12.0 %w/v ให้ร้อยละของผลผลิตเส้นใยมากที่สุดเมื่อเทียบกับเส้นใยชนิดอื่น ๆ ที่เตรียมจาก PLA ความเข้มข้นต่ำกว่า ทั้งนี้อาจเป็นผลเนื่องมาจากมีปริมาณ PLA ที่มากพอที่จะทำให้มีแรงตึงผิวเพียงพอที่จะคงสภาพของกรวยเทย์เลอร์ และลำเส้นใยได้¹¹ ดังนั้นสารละลายที่เตรียมได้ จึงมีความเข้มข้นของเพียงพอที่จะทำให้สายของพอลิเมอร์จะเกิดการเกี่ยวพันกันที่เหมาะสม ทำให้เกิดเป็นโครงสร้างเส้นใยพอลิเมอร์ซึ่งมีความแข็งแรงพอที่จะต้าน

แรงของการหดตัวเนื่องจากแรงดึงผิวของสารละลาย อีกทั้งยังมีความหนืดที่เหมาะสมที่ทำให้ได้เส้นใยที่มีลักษณะต่อเนื่อง ไม่ขาด ดังนั้นในการศึกษาหัวข้อถัดไป ผู้วิจัยจึงเลือกใช้เส้นใยชนิด D เป็นเส้นใยต้นแบบ

3.2 การตรวจสอบสมบัติต่าง ๆ ของเส้นใยที่เตรียมได้

3.2.1 ลักษณะทางสัณฐานวิทยาของแผ่นเส้นใยพอลิแล็คติกแอซิดบรจุลีโวฟลือกซาซินที่เตรียมได้

เมื่อนำเส้นใย D ที่เตรียมจาก PLA เข้มข้น 12.0 %w/v ที่บรจุลีโวฟลือกซาซินมาศึกษาลักษณะทางสัณฐานวิทยาด้วย SEM กำลังขยาย 10,000 เท่า พบว่าเส้นใยที่เตรียมได้ มีลักษณะเป็นเส้นใยที่มีพื้นผิวแบบเรียบสม่ำเสมอ มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นใยเฉลี่ยเท่ากับ 522 ± 277 นาโนเมตร โดยทำการวัดจากการใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์วัดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นใย จำนวน 10 ครั้ง จากนั้นนำค่าที่วัดมาหาค่าเฉลี่ย



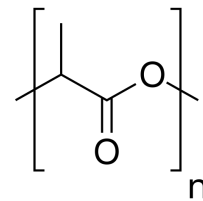
รูปที่ 3.1 รูป SEM แสดงลักษณะทางสัณฐานวิทยาของแผ่นเส้นใยที่เตรียมจาก PLA เข้มข้น 12 %w/w ที่บรจุลีโวฟลือกซาซิน

3.2.2 การตรวจสอบหมู่ฟังก์ชันของแผ่นเส้นใยพอลิแล็คติกแอซิดบรจุลีโวฟลือกซาซิน

ผลการตรวจสอบหมู่ฟังก์ชันของแผ่นเส้นใยพอลิแล็คติกแอซิดที่บรจุลีโวฟลือกซาซิน ในช่วง $660 - 3660 \text{ cm}^{-1}$ โดยใช้เครื่อง Fourier transform-infrared spectroscopy แสดงดังรูปที่ 3.2

จะเห็นได้ว่าอินฟราเรดสเปกตรัมของเส้นใย PLA สามารถอธิบายหมู่ฟังก์ชันได้ดังนี้

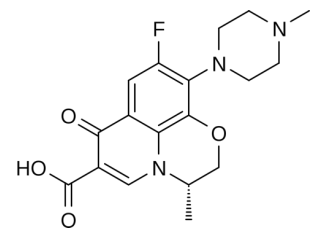
- พีคที่ 2915.89 cm^{-1} แสดงพันธะของ C-H stretching
- พีคที่ 1747.22 cm^{-1} แสดงพันธะของหมู่คาร์บอนิล (C=O stretching)
- พีคที่ 1452.16 และ 1358.63 cm^{-1} แสดงพันธะของ C-H bending
- พีคที่ 1181.20 และ 1087.67 cm^{-1} แสดงพันธะของ C-C(O)-O



รูปโครงสร้างทางเคมีของ PLA

อินฟราเรดสเปกตรัมของลิโวฟลือกซาซิน สามารถอธิบายหมู่ฟังก์ชันได้ดังนี้

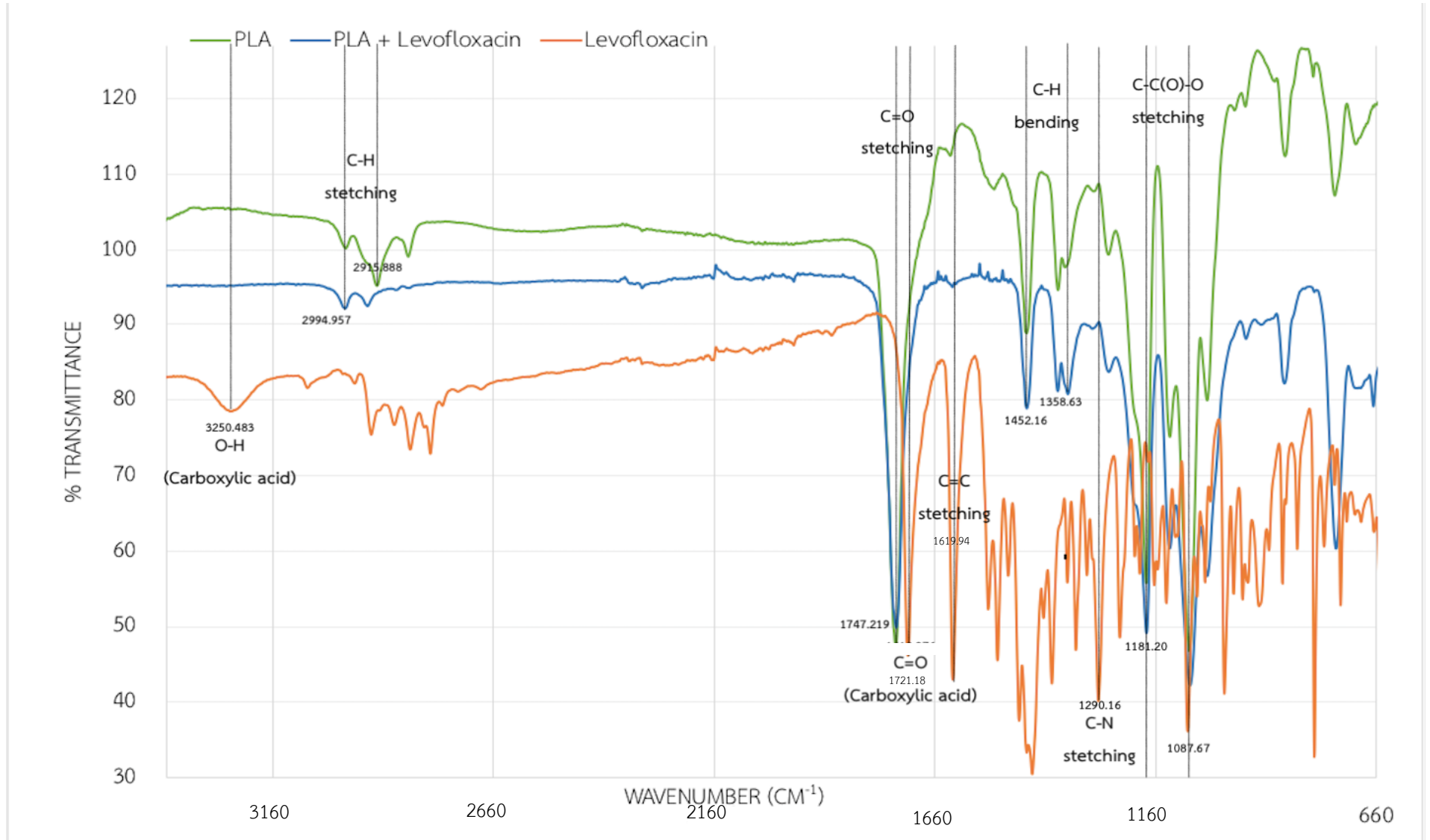
- พีคที่ 3250.48 cm^{-1} แสดงพันธะของ O-H ในโครงสร้างของกรดคาร์บอกซิลิก
- พีคที่ 1721.18 cm^{-1} แสดงพันธะของ C=O ในโครงสร้างของกรดคาร์บอกซิลิก
- พีคที่ 1618.97 cm^{-1} แสดงพันธะของ C=C stretching
- พีคที่ 1290.16 cm^{-1} แสดงพันธะของ C-N stretching



รูปโครงสร้างทางเคมีของลิโวฟลือกซาซิน

และจะเห็นได้ว่า พีคอินฟราเรดสเปกตรัมของเส้นใย PLA ที่บรรจุลิโวฟลือกซาซิน จะปรากฏเฉพาะสเปกตรัมของ PLA และไม่พบสเปกตรัมของลิโวฟลือกซาซิน ทั้งนี้อาจมีสาเหตุมาจากการบรรจุลิโวฟลือกซาซินลงในเส้นใย PLA ในปริมาณที่น้อยเกินไป จนอาจจะทำให้ไม่สามารถตรวจจับสเปกตรัมของลิโวฟลือกซาซินได้ ดังนั้นจึงไปทำการตรวจสอบลิโวฟลือกซาซินในเส้นใย PLA โดยการศึกษาจากความสามารถในการปลดปล่อยลิโวฟลือกซาซินในตัวทำละลาย



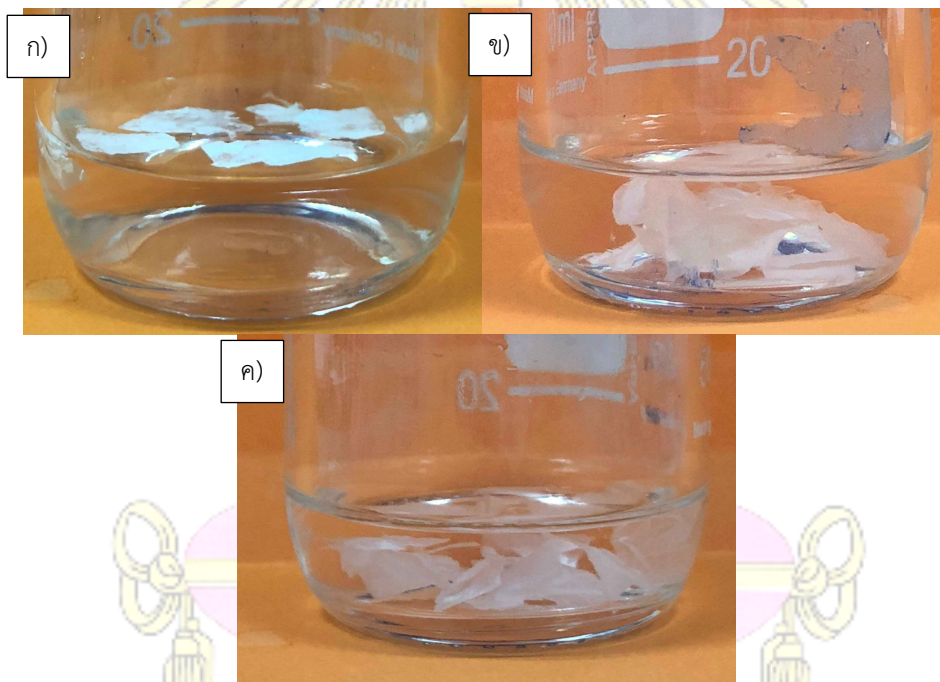


รูปที่ 3.2 สเปกตรัม FT-IR ของเส้นใย PLA ที่บรรจุลิวโฝฟล็อกซาซิน เทียบกับสเปกตรัมของ PLA และลิวโฝฟล็อกซาซิน

3.3 การศึกษาความสามารถในการปลดปล่อยลิโพล็อกซาซินของเส้นใยที่เตรียมได้

3.3.1 ผลของชนิดตัวทำละลายที่ใช้แช่เส้นใยต่อการปลดปล่อยลิโพล็อกซาซิน

เนื่องจากชนิดของตัวทำละลายที่เป็นตัวกลางในการศึกษาการปลดปล่อยยาอาจมีผลต่อการปลดปล่อยลิโพล็อกซาซินของเส้นใย ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงได้ทำการทดลองศึกษาความสามารถในการปลดปล่อยลิโพล็อกซาซินของเส้นใย PLA ชนิด D โดยใช้ตัวทำละลายที่แตกต่างกัน 3 ชนิด ได้แก่ น้ำ MilliQ, สารละลายผสมระหว่างน้ำ MilliQ และเอทานอลในอัตราส่วน 3 : 1 (v/v) และสารละลายผสมระหว่างน้ำ MilliQ และเอทานอลอัตราส่วน 1 : 1 (v/v) ทำการแช่เส้นใยเป็นเวลา 60 นาที ที่อุณหภูมิห้อง โดยทำการทดลองวัดค่าร้อยละการปลดปล่อยที่ตัวทำละลายละ 3 ครั้ง ผลการทดลองแสดงดังรูปที่ 3.3 ซึ่งไม่พบความเป็ยงในเส้นใยที่แช่ในตัวทำละลายที่เป็นน้ำ MilliQ จึงแยกตัวอย่างชัดเจนกับน้ำ เมื่อตัวทำละลายมีปริมาณเอทานอลมากขึ้นจะทำให้เส้นใยเป็ยงได้ดีขึ้น โดยสังเกตได้จากการที่เส้นใยจมตัวลงไปในตัวทำละลาย ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการที่ PLA มีความเป็นขั้วต่ำจึงไม่ชอบน้ำ จึงแยกตัวอย่างชัดเจนกับน้ำ การมีเอทานอลเป็นส่วนผสมในตัวทำละลายจะทำให้ความมีขั้วของตัวทำละลายลดลง เส้นใย PLA จึงเป็ยงมากขึ้น (ดูรูปที่ 3.3)



รูปที่ 3.3 ลักษณะการจม/ลอยของแผ่นเส้นใย PLA ที่บรรจุยาลิโพล็อกซาซิน ก) ในน้ำ MilliQ ข) ในสารละลายผสมน้ำ MilliQ และเอทานอลอัตราส่วน 1 : 1 และ ค) ในสารละลายผสมน้ำ MilliQ และเอทานอลอัตราส่วน 3 : 1

การปลดปล่อยลิโพล็อกซาซินออกจากเส้นใยที่แช่ในตัวทำละลายแต่ละชนิด ได้แสดงไว้ในตารางที่ 3.2

ตารางที่ 3.2 ปริมาณลิโพลีออกซาซินที่ถูกปลดปล่อยออกจากเส้นใยเมื่อแช่ในตัวทำละลายชนิดต่าง ๆ

ตัวทำละลาย	ปริมาณของลิโพลีออกซาซินที่ปลดปล่อยออกมา				% การปลดปล่อย
	เทียบกับน้ำหนักเส้นใย (mg/g)				
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	เฉลี่ย	
น้ำ MilliQ	4.759	4.767	4.747	4.758 ± 0.01	11.91 ± 0.03
สารละลายผสมระหว่างน้ำ					
MilliQ และเอทานอล	9.897	9.009	9.398	9.435 ± 0.45	23.61 ± 1.11
อัตราส่วน 3 : 1 (v/v)					
สารละลายผสมระหว่างน้ำ					
MilliQ และเอทานอล	14.76	14.30	11.38	14.27 ± 0.01	35.71 ± 1.15
อัตราส่วน 1 : 1 (v/v)					

จะเห็นได้ว่าตัวทำละลายที่ให้ค่าการปลดปล่อยที่ดีที่สุด คือตัวทำละลายผสมระหว่างน้ำ MilliQ และเอทานอลอัตราส่วน 1 : 1 (v/v) ทั้งนี้จะเป็นเพราะความมีขี้ที่เหมาะสมของตัวทำละลายดังกล่าวกับความมีขี้ของเส้นใย จึงส่งผลให้ตัวกลางสามารถแทรกตัวเข้าไปในเส้นใยได้ดีขึ้น ดังนั้นในการทดลองต่อ ๆ ไปจึงใช้สารผสมระหว่างน้ำและเอทานอลในอัตราส่วน 1 : 1 (v/v) เป็นตัวทำละลายที่ใช้แช่เส้นใย

3.3.2 Reproducibility ในการปลดปล่อยลิโพลีออกซาซินของเส้นใย

การศึกษา reproducibility ในการปลดปล่อยยาลิโพลีออกซาซินของเส้นใย ทำโดยการสังเคราะห์เส้นใยชนิด D ที่เตรียมจาก PLA เข้มข้น 12.0 %w/v บรรจุลิโพลีออกซาซิน 5 %w/w จำนวน 6 ชุด จากนั้นนำเส้นใยมาศึกษาความสามารถในการปลดปล่อยลิโพลีออกซาซินที่ถูกปลดปล่อยออกมา โดยการแช่เส้นใยในตัวทำละลายผสมระหว่างน้ำ MilliQ และเอทานอลอัตราส่วน 1 : 1 ที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 60 นาที ทำการทดลองทั้งหมด 3 ซ้ำ ผลการศึกษาแสดงดังตารางที่ 3.3

ตารางที่ 3.3 ปริมาณลิโวฟล็อกซาซินที่ถูกปลดปล่อยออกจากเส้นใยแต่ละชุด

ชุดที่	ปริมาณของลิโวฟล็อกซาซินที่ปลดปล่อยออกมา เทียบกับน้ำหนักเส้นใย (mg/g)				% การปลดปล่อย			
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	เฉลี่ย	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	เฉลี่ย
	1	15.96	16.52	14.60	15.69 ± 0.99	39.54	40.51	35.80
2	16.52	18.30	20.71	18.51 ± 2.10	41.09	45.52	51.52	46.04 ± 5.23
3	18.04	19.37	18.17	18.53 ± 0.74	44.74	48.05	45.07	45.96 ± 1.82
4	11.15	10.71	12.03	11.30 ± 0.67	27.47	26.40	29.65	27.84 ± 1.66
5	16.85	17.12	15.66	16.54 ± 0.78	41.63	42.29	38.68	40.87 ± 1.92
6	13.18	12.88	12.94	13.00 ± 0.16	33.68	32.93	33.08	33.23 ± 0.40
	เฉลี่ย			15.60 ± 0.64	เฉลี่ย			38.76 ± 1.61

เนื่องจากค่าเฉลี่ยของผลการทดลองในชุดที่ 4 เป็นค่าที่ค่อนข้างแตกต่างจากผลการทดลองชุดอื่น ๆ ดังนั้น จึงนำค่าเฉลี่ยของผลการทดลองชุดดังกล่าวไปทดสอบ Q-test ที่ระดับความเชื่อมั่น 99% ว่าจำเป็นต้องตัดค่าเฉลี่ยของชุดดังกล่าวทิ้งหรือไม่ (ดูภาคผนวก ก) ซึ่งพบว่าค่าเฉลี่ยของผลการทดลองชุดที่สงสัยอยู่ในช่วงที่สามารถยอมรับได้ จึงไม่ต้องตัดทิ้ง

จากนั้นจึงได้นำค่าเฉลี่ยของปริมาณของลิโวฟล็อกซาซินที่ปลดปล่อยออกมาของทั้ง 6 ชุดการทดลองไปทดสอบว่าการสังเคราะห์เส้นใยแต่ละชุดมี reproducibility หรือไม่ โดยการใช้ช่วงความเชื่อมั่น (confidence interval) เป็นสถิติทดสอบ (ดูภาคผนวก ข) ผลการทดสอบพบว่าปริมาณลิโวฟล็อกซาซินที่ปลดปล่อยออกมาทั้ง 6 ชุดการทดลองไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ดังนั้นจึงอนุมานได้ว่าการปลดปล่อยลิโวฟล็อกซาซินของเส้นใยมี reproducibility

3.3.3 ผลของระยะเวลาในการแช่เส้นใยต่อการปลดปล่อยลิโวฟล็อกซาซิน

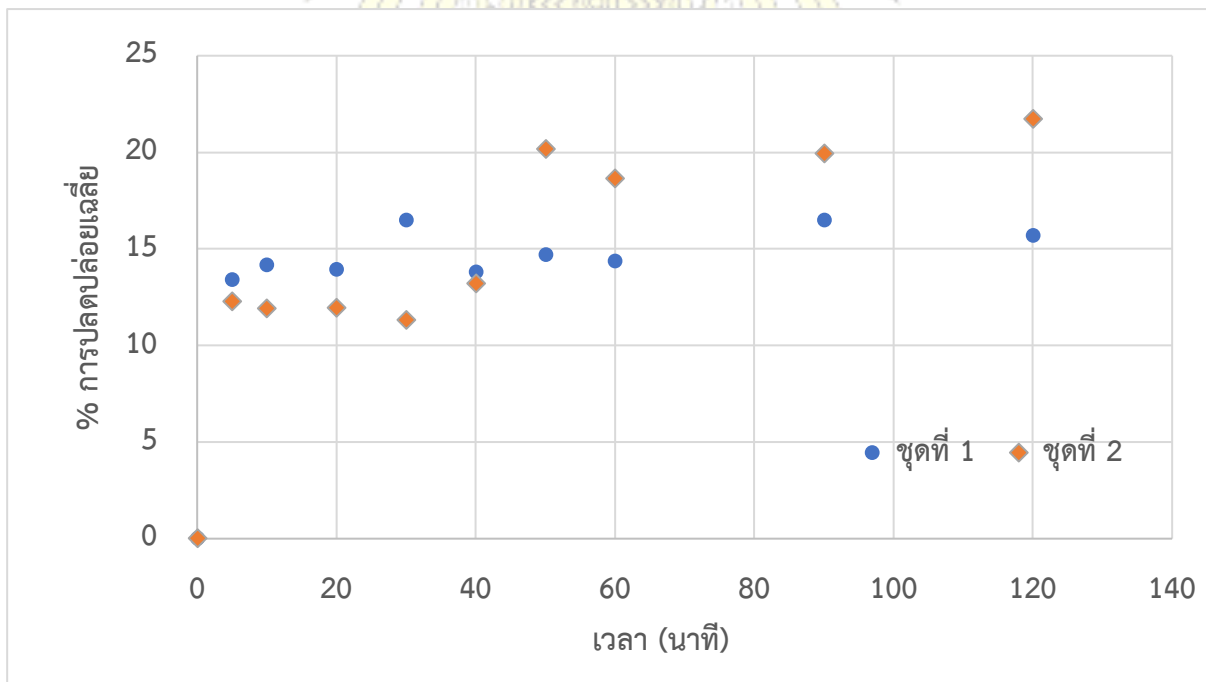
เนื่องจากการควบคุมเวลาให้เกิดการปลดปล่อยยา ณ ตำแหน่งที่ต้องการเป็นสิ่งสำคัญเพื่อให้ยาถูกดูดซึมหรือออกฤทธิ์ได้เหมาะสมกับความต้องการของการใช้งาน และเพิ่มความคงตัวของยาในทางเดินอาหาร อีกทั้งรักษาระดับยาในร่างกายให้คงที่และเพียงพอต่อการออกฤทธิ์ของยา ดังนั้นในงานวิจัยนี้ต้องการศึกษา profile ของการปลดปล่อยยาจากวัสดุที่เตรียมได้ โดยได้ทดลองนำเส้นใย D จำนวน 2 ชุดมาแช่ในตัวทำละลายผสมระหว่างน้ำ MilliQ และเอทานอลในอัตราส่วน 1 : 1 (v/v) ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 5 - 120 นาที โดยในแต่ละเวลาที่ใช้ในการแช่เส้นใย ทำการทดลองจำนวน 3 ซ้ำ ได้ผลแสดงดังตารางที่ 3.4

ตารางที่ 3.4 ปริมาณลิโวฟล็อกซาซินที่ถูกปลดปล่อยออกจากเส้นใยเมื่อแช่เส้นใยเป็นเวลาต่าง ๆ กัน

เวลา (min)	ชุดที่ 1		ชุดที่ 2	
	ปริมาณเฉลี่ยของ ลิโวฟล็อกซาซินที่ปลดปล่อย เทียบกับน้ำหนักเส้นใย(mg/g)	% การ ปลดปล่อยเฉลี่ย	ปริมาณเฉลี่ยของ ลิโวฟล็อกซาซินที่ปลดปล่อยเทียบ กับน้ำหนักเส้นใย(mg/g)	% การ ปลดปล่อยเฉลี่ย
5	13.39 ± 0.35	33.47 ± 0.87	12.27 ± 0.20	30.84 ± 0.50
10	14.18 ± 0.30	35.44 ± 0.76	11.90 ± 0.32	29.91 ± 0.80
20	13.92 ± 0.08	34.79 ± 0.19	11.93 ± 0.17	30.00 ± 0.42
30	16.49 ± 0.51	41.21 ± 1.30	11.30 ± 0.55	28.41 ± 1.34
40	13.81 ± 0.32	34.51 ± 0.80	13.19 ± 0.17	33.17 ± 0.40
50	14.71 ± 0.19	36.78 ± 0.49	20.15 ± 0.81	50.67 ± 2.02
60	14.38 ± 0.54	35.95 ± 1.31	18.63 ± 0.53	46.84 ± 1.33
90	16.48 ± 0.21	41.19 ± 0.53	19.94 ± 0.17	50.14 ± 0.43
120	15.67 ± 0.40	39.16 ± 0.96	21.73 ± 0.37	54.65 ± 0.91

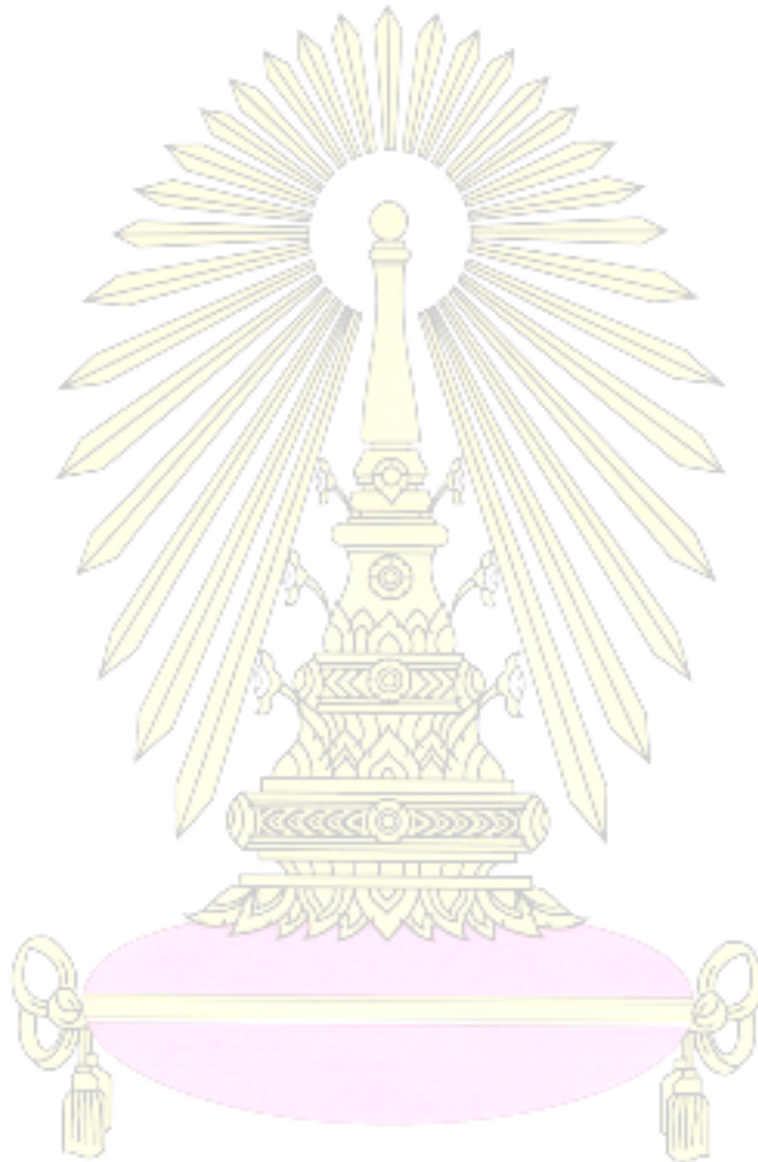
*ดูปริมาณของลิโวฟล็อกซาซินที่ปลดปล่อยเทียบกับน้ำหนักเส้นใยแต่ละครั้งได้ที่ภาคผนวก ค

เมื่อนำผลจากตารางที่ 3.4 มาเขียนกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างเวลาในการแช่เส้นใยกับปริมาณโดยเฉลี่ยของลิโวฟล็อกซาซินที่ถูกปลดปล่อยออกจากเส้นใยจะได้กราฟดังแสดงในรูปที่ 3.4



รูปที่ 3.4 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างเวลา กับร้อยละการปลดปล่อยโดยเฉลี่ยของลิโวฟล็อกซาซินที่ปลดปล่อยเทียบกับน้ำหนักเส้นใย

จากกราฟจะเห็นได้ว่า ลีโอฟล็อกซาซินสามารถปลดปล่อยออกจากเส้นใยในปริมาณสูงตั้งแต่ช่วงแรก และเข้าสู่สมดุลในช่วง 5 นาทีแรก แสดงว่ารูปแบบการปลดปล่อยยาอยู่ในลักษณะรวดเร็วทันที (burst release) อย่างไรก็ตาม ค่าการปลดปล่อยยังค่อนข้างน้อย ($\leq 50\%$) อย่างไรก็ตาม จึงเสนอแนะว่าควรทำการหาตัวทำละลายที่เหมาะสมเพื่อใช้ในการปลดปล่อยยา หรือหาภาวะที่เหมาะสมในการขึ้นรูปเส้นใยที่ใช้ในการปลดปล่อยยาต่อไป



บทที่ 4

สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ

ในงานวิจัยนี้ได้ผลิตแผ่นเส้นใยพอลิแล็คติกแอซิดบรรจุลิโวลีวฟล็อกซาซิน โดยขึ้นรูปผ่านกระบวนการปั่นเส้นใยด้วยไฟฟ้าสถิต โดยขั้นตอนในการเตรียมของผสมสำหรับการปั่นเส้นใยด้วยไฟฟ้าสถิตนั้น จะเตรียมในรูปของสารละลายเพื่อทำให้ลิโวลีวฟล็อกซาซินกระจายตัวได้ดีทั่วทั้งแผ่นเส้นใย คือเตรียม PLA จำนวน 4 ความเข้มข้น ได้แก่ 6.00, 8.00, 10.0 และ 12.0 %w/v น้ำหนักพอลิเมอร์ต่อปริมาตรรวมสารละลาย และบรรจุลิโวลีวฟล็อกซาซินที่ 5.00 %w/w น้ำหนักยาต่อน้ำหนักพอลิเมอร์ พบว่าความเข้มข้นของ PLA เท่ากับ 12.0 %w/v ให้ร้อยละของผลผลิตเส้นใยมากที่สุด โดยเส้นใยที่ผลิตได้มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นใยเฉลี่ย 522 nm เส้นใยมีความเรียบ และไม่พบลักษณะเม็ดลูกปัดบนเส้นใย นอกจากนี้เมื่อนำเส้นใยที่ขึ้นรูปได้ไปทดสอบความสามารถในการปลดปล่อยลิโวลีวฟล็อกซาซิน พบว่าลิโวลีวฟล็อกซาซินถูกปลดปล่อยออกมาจากเส้นใยได้ดีที่สุดในตัวทำละลายผสมระหว่างน้ำและเอทานอลอัตราส่วน 1 : 1 (v/v) คือประมาณร้อยละ 35.71 ในเวลา 1 ชั่วโมง

ต่อมาได้ศึกษาการปลดปล่อยลิโวลีวฟล็อกซาซินในตัวทำละลายผสมระหว่างน้ำและเอทานอลอัตราส่วน 1 : 1 (v/v) ที่ระยะเวลาต่าง ๆ ตั้งแต่ 5 – 120 นาที พบว่าเส้นใยมีการปลดปล่อยลิโวลีวฟล็อกซาซินออกมา และเข้าสู่สมดุลในช่วง 5 นาทีแรก ซึ่งถือว่ารูปแบบการปลดปล่อยยาอยู่ในลักษณะรวดเร็วทันที (burst release)

อย่างไรก็ตาม ค่าการปลดปล่อยยังคงค่อนข้างน้อย ($\leq 50\%$) จึงเสนอแนะว่าควรทำการหาตัวทำละลายที่เหมาะสมเพื่อใช้ในการปลดปล่อยยา หรือหาสภาวะที่เหมาะสมในการขึ้นรูปเส้นใยที่ใช้ในการปลดปล่อยยาต่อไป



เอกสารอ้างอิง

1. Desai, V.; Afieroho, O.E.; Dagunduro B.; Okonkwo, T.; Ndu, C. A Simple UV Spectrophotometric Method for the Determination of Levofloxacin in Dosage Formulations. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. **2011**, *10*, 75-79.
2. Rangkupan, R.; Reneker, D. H. Electrospinning Process of Molten Polypropylene in Vacuum, *J. Metals, Materials and Minerals*, **2003**, *12*, 81-87.
3. Wilczewska, A.; Niemirowicz, K.; Markiewicz, K.; Car, H. Nanoparticles as drug delivery systems. *Pharmacological Reports*. **2012**, *64*, 1020-1037
4. Hu, X.; Liu, S.; Zhou, G.; Huang, Y.; Xie, Z.; Jing X. Electrospinning of polymeric nanofibers for drug delivery applications. *Journal of Controlled Release*. **2014**, *185*, 12-21.
5. Auras, R. Poly (lactic acid). *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*, **2010**, *1*, 4-10.
6. Wang, Y.; Qian, J.; Liu, T.; Xu, W.; Zhao, N.; Suo, A.; Electrospun PBLG/PLA nanofiber membrane for constructing in vitro 3D model of melanoma, *Materials science and Engineering: C*. **2017**, *76*, 313-318
7. Maleque, M.; Hasan, Md.; Hossen, F.; Safi, S. Development and validation of a simple UV spectrophotometric method for the determination of levofloxacin both in bulk and marketed dosage formulations. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. **2012**, *2*, 454-456.
8. Casasola, R.; Thomas, N.L.; Trybala, A.; Georgiadou, S.; Electrospun poly lactic acid (PLA) fibres: Effect of different solvent systems on fibre morphology and diameter. *Polymer*. 2014, *55*, 4728-4737
9. Cao, H.; Chen, L.; Liu, L.; Xiu, H.; Wang, H. Poly-D, L-Lactide and Levofloxacin-Blended Beads: A Sustained Local Releasing System to Treat Osteomyelitis. *Journal of applied Polymer Science*. **2011**, 3678-3684
10. Wilczewska, A.; Niemirowicz, K.; Markiewicz, K.; Car, H. Nanoparticles as drug delivery systems. *Pharmacological Reports*. **2012**, *64*, 1020-1037
11. Ameeduzzafar.; Qumba, M.; Imam, SS.; Ali, J.; Ahmus, J.; Ali, A.; Formulation and optimization of lacidipine loaded niosomal gel for transdermal delivery: In-vitro characterization and in-vivo activity, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **2018**, *93*, 255-266
12. Kumari, A.; Yadav, SK.; Yadav, SD. Biodegradable polymeric nanoparticles-based drug delivery systems. **2010**, *75*, 1-18.



ภาคผนวก

ก. การวิเคราะห์ชุดข้อมูลที่สงสัยด้วย Q-test

การคำนวณ Q-test สามารถนำมาคำนวณได้ดังสมการ (ก)

$$Q_{cal} = \frac{|x_s - x_{ns}|}{x_n - x_1} \quad (ก)$$

โดย Q_{cal} คือ ค่าที่ได้จากการคำนวณ

x_{ns} คือ ค่าที่ใกล้เคียงกับค่าที่สงสัยมากที่สุด

x_s คือ ค่าที่สงสัย

x_n คือ ค่าที่สูงที่สุดในชุดข้อมูล

x_1 คือ ค่าที่ต่ำที่สุดในชุดข้อมูล

จากตารางที่ 3.3 สามารถเรียงลำดับปริมาณสีโวฟล็อกซาซินที่ปลดปล่อยออกมาเทียบกับน้ำหนักเส้นใยของชุดข้อมูลที่สงสัยจากค่าน้อยที่สุดไปยังค่าที่มากที่สุด ได้ดังนี้ 11.30, 13.00, 15.69, 16.54, 18.51 และ 18.53 mg/g โดยชุดข้อมูลดังกล่าว สามารถนำมาแทนค่าในสมการได้ดังนี้

$$Q_{cal} = \frac{|13.00 - 11.30|}{18.51 - 11.30}$$

$$Q_{cal} = 0.236 \text{ mg/g}$$

สำหรับจำนวนข้อมูลที่เท่ากับ 6 ($n = 6$) ค่า Q_{crit} ที่ระดับความเชื่อมั่น 99% คือ 0.625 และการตัดชุดข้อมูลที่สงสัยทำได้เมื่อ $Q_{cal} > Q_{crit}$ ดังนั้นจากข้อมูล $Q_{cal} = 0.236$ ซึ่งมีค่าน้อยกว่า Q_{crit} จึงไม่สามารถตัดค่าที่สงสัยทิ้งได้

ข. การวิเคราะห์ reproducibility ของปริมาณลิโวฟล็อกซาซินที่ถูกปลดปล่อยออกจากเส้นใยทั้ง 6 ชุด ด้วยค่าของช่วงความเชื่อมั่น (Confidence Interval : CI)

การคำนวณหาช่วงความเชื่อมั่น (CI) สามารถนำมาคำนวณได้ดังสมการ (ข)

$$CI \text{ สำหรับ } \mu = \bar{x} + Z_{\alpha/2} \times \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \quad (\text{ข})$$

โดย μ	คือ ช่วงของความเชื่อมั่น
\bar{x}	คือ ค่าเฉลี่ยของข้อมูล
$Z_{\alpha/2}$	คือ ค่าทางสถิติซึ่งเป็นพื้นที่ภายใต้การกระจายตัวของข้อมูลแบบปกติที่ระดับความเชื่อมั่น 95%
σ	คือ ค่า SD ของข้อมูล
n	คือ จำนวนข้อมูล

จากตารางที่ 3.3 ปริมาณของลิโวฟล็อกซาซินที่ปลดปล่อยเทียบกับน้ำหนักเส้นใยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 15.60 ± 0.64 mg/g สามารถนำมาแทนค่าในสมการได้ดังนี้

$$CI \text{ สำหรับ } \mu = 15.60 \pm 2.571 \times \frac{0.64}{\sqrt{6}}$$

$$CI \text{ สำหรับ } \mu = 15.60 \pm 0.67 \text{ mg/g}$$

สำหรับช่วงความเชื่อมั่นของปริมาณลิโวฟล็อกซาซินที่ปลดปล่อยเทียบกับน้ำหนักเส้นใยในแต่ละชุดการทดลอง พบว่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของปริมาณลิโวฟล็อกซาซินที่ปลดปล่อยในแต่ละชุดการทดลองมีค่า 15.60 ± 0.64 mg/g ซึ่งน้อยกว่าช่วงความเชื่อมั่นที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ซึ่งมีค่า 15.60 ± 0.67 mg/g ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าปริมาณลิโวฟล็อกซาซินที่ปลดปล่อยเทียบกับน้ำหนักเส้นใยในแต่ละชุดการทดลองไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญที่ระดับความเชื่อมั่น 95%

ค. ค่าปริมาณลิโวฟล็อกซาซินที่ถูกปลดปล่อยเมื่อแช่เส้นใยเป็นเวลาต่าง ๆ กัน

ตารางที่ ผ1 ปริมาณลิโวฟล็อกซาซินที่ถูกปลดปล่อยออกจากเส้นใยเมื่อแช่เส้นใยเป็นเวลาต่าง ๆ กัน

เวลา (min)	ชุดที่ 1				ชุดที่ 2			
	ปริมาณของลิโวฟล็อกซาซินที่ ปลดปล่อยเทียบกับ			% การปลดปล่อย เฉลี่ย	ปริมาณของลิโวฟล็อกซาซินที่ ปลดปล่อยเทียบกับ			% การปลดปล่อย เฉลี่ย
	น้ำหนักเส้นใย(mg/g)				น้ำหนักเส้นใย(mg/g)			
	ครั้งที่			ครั้งที่				
1	2	3		1	2	3		
5	13.73	13.41	13.03	33.47 ± 0.87	12.43	12.05	12.33	30.84 ± 0.50
10	14.00	14.36	13.76	35.44 ± 0.76	11.65	12.13	12.27	29.91 ± 0.80
20	14.20	14.11	14.26	34.79 ± 0.19	12.38	12.27	12.05	30.00 ± 0.42
30	16.59	16.30	15.60	41.21 ± 1.30	12.19	11.10	11.62	28.41 ± 1.34
40	13.78	14.31	13.72	34.51 ± 0.80	13.48	13.70	13.38	33.17 ± 0.40
50	14.58	14.50	14.21	36.78 ± 0.49	19.74	21.27	20.05	50.67 ± 2.02
60	14.31	14.40	15.28	35.95 ± 1.31	18.21	19.14	18.25	46.84 ± 1.33
90	16.68	16.49	16.26	41.19 ± 0.53	19.76	20.10	19.95	50.14 ± 0.43
120	16.28	15.61	15.56	39.16 ± 0.96	22.58	22.04	21.88	54.65 ± 0.91

ประวัติผู้วิจัย

นางสาวบุญนิชา บุญชุม เกิดเมื่อวันที่ 1 เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2538 ที่จังหวัดนครศรีธรรมราช สำเร็จการศึกษาชั้นมัธยมศึกษาตอนปลายจากโรงเรียนเบญจมราชูทิศ จังหวัดนครศรีธรรมราช เข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีการศึกษา 2557 ที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้คือบ้านเลขที่ 1/2 ตำบลในเมือง อำเภอเมือง จังหวัดนครศรีธรรมราช รหัสไปรษณีย์ 80000 อีเมล m_mild_love_b@hotmail.com

