



โครงการ
การเรียนการสอนเพื่อเสริมประสบการณ์

ชื่อโครงการ สมบัติเชิงกลของเข็มฉีดยาระดับไมครอนประเภทพอลิเมอร์ที่ดูดซึมน้ำได้
Mechanical properties of absorbable polymeric microneedles

ชื่อนิสิต นายณภัทร สุขนฤเศรษฐกุล
ภาควิชา เคมี
ปีการศึกษา 2560

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สมบัติเชิงกลของเข็มฉีดยาระดับไมครอนประเภทพอลิเมอร์ที่ดูดซึมได้

Mechanical properties of absorbable polymeric
microneedles

โดย

นายณภัทร สุขนฤเศรษฐกุล

รายงานนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2560

โครงการ สมบัติเชิงกลของเซมิคอนดักเตอร์ระดับไมครอนประเภทพอลิเมอร์ที่ดูดซึมได้

โดย นายณภัทร สุขนฤเศรษฐกุล

ได้รับอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต สาขาวิชาเคมี
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณะกรรมการสอบโครงการ


..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร.วรวิทย์ โฮვნ)


..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(ศาสตราจารย์ ดร.ศุภสร วณิชเวหารุ่งเรือง)


..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร.วัลภา เอื้องไมตรีภรณ์)

รายงานฉบับนี้ได้รับความเห็นชอบและอนุมัติโดยหัวหน้าภาควิชาเคมี

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

วันที่ เดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2561

คุณภาพของการเขียนรายงานเล่มนี้อยู่ในระดับ ดีมาก ดี พอใช้

ชื่อโครงการ สมบัติเชิงกลของเซมิคอนดักเตอร์แบบไมครอนประเภทพอลิเมอร์ที่ดูดซึมได้
 ชื่อนิสิตในโครงการ นายณภัทร สุขนฤเศรษฐกุล เลขประจำตัว 5733083623
 ชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ศาสตราจารย์ ดร.ศุภศร วณิชเวชารุ่งเรือง
 ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2560

บทคัดย่อ

แผ่นแปะไมโครนิตเด็ลประเภทละลายได้ สามารถใช้เป็นตัวนำส่งยาต่าง ๆ ผ่านทางผิวหนังเข้าสู่ร่างกาย โดยไม่เกิดความเจ็บปวด ตัวเซมิขนาดไมโครเมตรทำจากพอลิเมอร์ที่ย่อยสลายได้เมื่อเข้าสู่ร่างกาย ในการใช้งานเซมิสามารถปักลงไปในชั้นผิวหนังได้ สมบัติเชิงกลถือเป็นสิ่งสำคัญในการประเมินประสิทธิภาพการผ่านเชิงผิวหนัง งานวิจัยนี้ผู้วิจัยได้ศึกษาผลของน้ำตาลมอลโทสต่อสมบัติเชิงกลของไมโครนิตเด็ลที่ทำจากกรดไฮยาลูโรนิคผสมกับพอลิไวนิลไพโรลิโดน ทำการศึกษาน้ำตาลมอลโทสที่ความเข้มข้นต่าง ๆ ทำการทดสอบความต้านทานแรงกดของไมโครนิตเด็ลด้วยเครื่องทดสอบแรงดึงแรงอัด ศึกษาความแข็งด้วยเครื่องวัดความแข็งผิวระดับไมโคร และศึกษาการฝังตัวของไมโครนิตเด็ลในชั้นผิวหนังหมูทดลอง จากผลการทดลองทั้งหมดพบว่าน้ำตาลมอลโทสสามารถช่วยปรับปรุงสมบัติเชิงกลต่าง ๆ ของไมโครนิตเด็ล


คำสำคัญ: ไมโครนิตเด็ลประเภทละลายได้, น้ำตาลมอลโทส, กรดไฮยาลูโรนิค, พอลิไวนิลไพโรลิโดน, สมบัติเชิงกล

Project Title Mechanical properties of absorbable polymeric microneedles
Student Name Mr. Naphat Suknarusaitagul Student ID 5733083623
Advisor Name Professor Supason Wanichwecharungruang, Ph.D.
Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University, Academic Year 2017



Abstract

Dissolvable microneedles (DMNs) are micron-sized needles that are made from biodegradable polymers. DMNs can be used to deliver drug through skin without pain. DMNs must be able to penetrate into skin, thus mechanical properties are crucial. Here, we studied the effect of maltose on some mechanical properties of DMNs. The DMNs composed of hyaluronic acid and poly(vinyl pyrrolidone) and various concentrations of maltose, were investigated. The resistance compression was determined by Universal Testing Machine. The hardness was evaluated by Microhardness Tester. Ability of DMNs to penetrate into pig skin was monitored. In conclusion, maltose could improve both mechanical parameters of DMNs.



Keywords: Dissolvable microneedles, Maltose, Hyaluronic acid, Poly(vinyl pyrrolidone), Mechanical properties

กิตติกรรมประกาศ

สมบัติเชิงกลของเซมิคอนดักเตอร์ระดับไมครอนประเภทพอลิเมอร์ที่ดูดซึมได้ ผู้วิจัยสามารถจัดทำรายงานเรื่องนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ เนื่องจากได้รับความอนุเคราะห์ สนับสนุนและคำแนะนำจากบุคคลหลายท่าน ทำให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงดังต่อไปนี้

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ ดร.ศุภสร วนิชเวหารุ่งเรือง อาจารย์ที่ปรึกษาทางานวิจัยนี้เป็นอย่างสูง ที่ได้กรุณาให้ความรู้ คำแนะนำตั้งแต่เริ่มค้นคว้าหาข้อมูล การทดลอง รวมถึงวิธีการแก้ปัญหาที่เกิดขึ้นซึ่งโครงการนี้จะเกิดขึ้นและสำเร็จไม่ได้หากไม่มีท่าน

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร.วรวิทย์ โยเว้น และรองศาสตราจารย์ ดร.วัลภา เอื้องไมตรีภริมย์ ที่ให้ความกรุณาสละเวลาอันมีค่าให้เกียรติมาเป็นประธานและกรรมการสอบโครงการนี้

ขอขอบพระคุณ ผู้อำนวยการศูนย์วิจัยทันตวัสดุศาสตร์ คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้ความอนุเคราะห์ให้ผู้วิจัยใช้เครื่องทดสอบแรงดึงแรงอัด และเครื่องทดสอบความแข็งผิวระดับไมโครในงานวิจัยนี้

ขอขอบคุณ คุณภัทรวดี โตปรากอบสิน และคุณธีรณัฐ รุทธิวารีย์ ที่คิดค้นวิธีการทดลอง สัดส่วนที่เหมาะสมของพอลิเมอร์ในการสร้างไมโครเน็ตเดิ้ล นอกจากนี้ยังคอยให้ความช่วยเหลือ และคำแนะนำตลอดระยะเวลาในการทำงานวิจัยครั้งนี้จนสำเร็จลุล่วงไปได้

ขอขอบคุณ คุณพุดิกร พุกฝักดี คุณฐิติพร แสนสุริย์รังสีกุล คุณปณณวิชญ์ ไพयरิน คุณปาริฉัตรถาวรชาติ คุณพงษ์พัฒน์ อุเงิน คุณบรรพต เจียงเจริญ และคุณ Daniel Lee ที่ให้ความช่วยเหลือ และคำแนะนำตลอดระยะเวลาในการทำงานวิจัยครั้งนี้จนสำเร็จลุล่วงไปได้

ขอขอบพระคุณ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ให้ความรู้ต่าง ๆ อันมีประโยชน์แก่ผู้วิจัยตลอด 4 ปี ซึ่งทำให้สามารถนำความรู้เหล่านั้นมาใช้กับงานวิจัยครั้งนี้

สุดท้ายนี้ ผู้วิจัยขอขอบพระคุณครอบครัวของผู้วิจัยเป็นอย่างสูงที่ได้ให้คำแนะนำ คำปรึกษา ความรัก ความเข้าใจและเป็นกำลังใจที่สำคัญแก่ผู้วิจัยเสมอมา ทำให้ผู้วิจัยสามารถผ่านพ้นอุปสรรคต่าง ๆ ในการจัดทำงานวิจัยฉบับนี้ได้อย่างลุล่วง

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ง
กิตติกรรมประกาศ	จ
สารบัญรูป.....	ช
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ที่มาและความสำคัญ.....	1
1.2 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง	2
1.2.1 โครงสร้างชั้นผิวหนัง (Skin structure).....	2
1.2.2 ระบบนำส่งยาที่ดูดซึมผ่านผิว (Transdermal drug delivery).....	4
1.2.3 พอลิเมอร์ที่ย่อยสลายได้ในร่างกาย (Biodegradable polymers)	4
1.2.4 ไมโครนีดเดิ้ลที่ละลายได้ (Dissolvable microneedles).....	5
1.2.5 กรดไฮยาลูโรนิก (Hyaluronic acid)	7
1.2.6 พอลิไวนิลไพโรลิโดน (Polyvinylpyrrolidone).....	7
1.2.7 พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (Polyvinyl alcohol)	8
1.2.8 สมบัติเชิงกล (Mechanical properties)	8
1.2.8.1 การทดสอบความแข็งจุลภาค (Microhardness test)	9
1.2.8.2 การทดสอบความต้านทานแรงกด (Compression test).....	10
1.3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	13
1.4 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย	18
1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	18
บทที่ 2 การทดลอง	19
2.1 สารเคมี	19
2.2 เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้.....	19
2.3 ศึกษาผลของน้ำตาลมอลโทสที่มีผลต่อความต้านทานแรงกดของไมโครนีดเดิ้ล.....	20

2.3.1	เตรียมสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์.....	20
2.3.2	เตรียมสารละลายพอลิเมอร์ผสมของกรดไฮยาลูโรนิคผสมกับพอลิไวนิล ไฟโรลิโดนร้อยละ 5 โดยมวลต่อปริมาตร.....	20
2.3.3	การขึ้นรูปไมโครนิดเดิ้ล.....	21
2.3.4	ศึกษาลักษณะทางกายภาพของไมโครนิดเดิ้ล.....	22
2.3.5	การทดสอบความสามารถในการต้านทานแรงกดของไมโครนิดเดิ้ล.....	22
2.4	ศึกษาผลของน้ำตาลมอลโทสที่มีผลต่อความแข็งของแผ่นพอลิเมอร์.....	23
2.4.1	เตรียมสารละลายพอลิเมอร์ผสมของกรดไฮยาลูโรนิคผสมกับพอลิไวนิล ไฟโรลิโดนร้อยละ 5 โดยมวลต่อปริมาตร.....	23
2.4.2	การขึ้นรูปแผ่นพอลิเมอร์.....	23
2.4.3	การทดสอบความแข็งของแผ่นพอลิเมอร์.....	24
2.5	ศึกษาการฝังตัวของไมโครนิดเดิ้ลในชั้นผิวหนังหมู.....	25
บทที่ 3 ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง.....		26
3.1	ศึกษาผลของน้ำตาลมอลโทสที่มีผลต่อความต้านทานแรงกดของไมโครนิดเดิ้ล.....	26
3.1.1	การสร้างไมโครนิดเดิ้ล.....	26
3.1.2	ศึกษาลักษณะทางกายภาพของไมโครนิดเดิ้ล.....	26
3.1.3	การทดสอบความสามารถในการต้านทานแรงกดของไมโครนิดเดิ้ล.....	29
3.2	ศึกษาผลของน้ำตาลมอลโทสที่มีผลต่อความแข็งแผ่นพอลิเมอร์.....	34
3.2.1	การขึ้นรูปแผ่นพอลิเมอร์.....	34
3.2.2	ทดสอบความแข็งของแผ่นพอลิเมอร์.....	35
3.3	ศึกษาการฝังตัวของไมโครนิดเดิ้ลในชั้นผิวหนังหมู.....	37
บทที่ 4 สรุปผลการทดลอง.....		42
เอกสารอ้างอิง.....		43
ภาคผนวก.....		48
ประวัติผู้วิจัย.....		52

สารบัญรูป

หน้า

รูปที่ 1.1	ลักษณะของไมโครนีดเดิ้ล (Microneedles).....	1
รูปที่ 1.2	โครงสร้างของชั้นผิวหนังของมนุษย์	2
รูปที่ 1.3	ระบบนำส่งยาที่ดูดซึมผ่านผิว.....	4
รูปที่ 1.4	ลักษณะทางกายภาพของไมโครนีดเดิ้ล	5
รูปที่ 1.5	เปรียบเทียบความถี่ระหว่างเข็มฉีดยาทั่วไปกับไมโครนีดเดิ้ลในชั้นผิวหนัง	5
รูปที่ 1.6	กลไกการทำงานของไมโครนีดเดิ้ลที่ละลายได้.....	6
รูปที่ 1.7	สูตรโครงสร้างเคมีของกรดไฮยาลูโรนิก.....	7
รูปที่ 1.8	สูตรโครงสร้างเคมีของพอลิไวนิลไพโรลิโดน.....	7
รูปที่ 1.9	สูตรโครงสร้างเคมีของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์.....	8
รูปที่ 1.10	สมบัติเชิงกลของวัสดุเมื่อมีแรงภายนอกมากกระทำ	8
รูปที่ 1.11	วิธีการทดสอบความแข็งแบบวิกเกอร์.....	9
รูปที่ 1.12	ระยะทแยงมุม d_1 และ d_2 บนวัสดุหลังทดสอบ.....	9
รูปที่ 1.13	ทิศทางของแรงกดและแรงต้านทานของวัสดุ.....	10
รูปที่ 1.14	เครื่องทดสอบแรงดึงแรงอัด a) ลักษณะของหัวกด b) และ c) ภาพขยายหัวกด.....	10
รูปที่ 1.15	การต้านทานความเค้นและความเครียดของวัสดุ	11
รูปที่ 1.16	ตัวอย่างกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเค้นกับความเครียด.....	12
รูปที่ 1.17	ความสัมพันธ์ระหว่างแรงและระยะที่ถูกกดลงวัสดุ.....	12
รูปที่ 1.18	การทดสอบความต้านทานแรงกดของไมโครนีดเดิ้ล	13
รูปที่ 1.19	ภาพถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning electron microscope image) แสดงลักษณะไมโครนีดเดิ้ล	13
รูปที่ 1.20	ภาพตัดขวางผิวหนังหนุทดลองถ่ายด้วยกล้องฟลูออเรสเซนซ์ (Fluorescence microscope image) แสดงชั้นผิวก่อนปักและหลังปักไมโครนีดเดิ้ล.....	14
รูปที่ 1.21	ภาพถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning electron microscope image)แสดงลักษณะภายนอกของเข็มไมโครนีดเดิ้ล.....	14

รูปที่ 1.22	ภาพถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์ดิจิทัลแบบใช้แสง (Digital light microscope mimage) แสดงลักษณะไมโครนิตเดิ้ล.....	15
รูปที่ 1.23	การเกิดอันตรกิริยาระหว่างพอลิไวนิลไพโรลิโดนกับเบต้าไซโคลเด็กซ์ทริน.....	15
รูปที่ 1.24	ไมโครนิตเดิ้ลก่อนกดและหลังทดสอบความต้านทานแรงกด.....	16
รูปที่ 1.25	กราฟความสัมพันธ์ระหว่างแรงกับระยะที่ถูกกดลงของไมโครนิตเดิ้ล.....	16
รูปที่ 1.26	สูตรโครงสร้างเคมีของน้ำตาลมอลโทส.....	17
รูปที่ 2.1	แม่พิมพ์ไมโครนิตเดิ้ล (PDMS mold).....	21
รูปที่ 2.2	ขั้นตอนการสร้างไมโครนิตเดิ้ล.....	21
รูปที่ 2.3	การนำไมโครนิตเดิ้ลติดกับแผ่นกระจก.....	22
รูปที่ 2.4	เครื่องทดสอบแรงดึงแรงอัด รุ่น SHIMADZU 2.3.....	22
รูปที่ 2.5	จานสีพลาสติกที่ใช้ขึ้นรูปแผ่นพอลิเมอร์.....	23
รูปที่ 2.6	ขั้นตอนการขึ้นรูปแผ่นพอลิเมอร์.....	24
รูปที่ 2.7	ตำแหน่งของจุด n_1, n_2, n_3, n_4 และ n_5 บนแผ่นพอลิเมอร์.....	24
รูปที่ 2.8	เครื่องทดสอบความแข็งผิวระดับไมโคร รุ่น FM-810.....	25
รูปที่ 3.1	ภาพถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์ดิจิทัลแบบใช้แสงแสดงลักษณะของไมโครนิตเดิ้ลที่สร้างขึ้น a) กำลังขยาย 1.25 เท่า b) กำลังขยาย 2.5 เท่า.....	26
รูปที่ 3.2	ภาพถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด a) ไมโครนิตเดิ้ลที่ถ่ายจากมุมสูงกำลังขยาย 75 เท่า b) ภาพขยายเข็มไมโครนิตเดิ้ลที่ถ่ายจากมุมสูงกำลังขยาย 400 เท่า c) ไมโครนิตเดิ้ลที่ถ่ายจากด้านข้างกำลังขยาย 50 เท่า d) ภาพขยายเข็มไมโครนิตเดิ้ลที่ถ่ายจากด้านข้างกำลังขยาย 250 เท่า.....	27
รูปที่ 3.3	ภาพถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์ดิจิทัลแบบใช้แสงแสดงลักษณะของไมโครนิตเดิ้ล a) ไมโครนิตเดิ้ลที่ไม่มีน้ำตาลมอลโทส b) ไมโครนิตเดิ้ลที่มีน้ำตาลมอลโทส.....	28
รูปที่ 3.4	กราฟความสัมพันธ์ระหว่างแรงกับระยะที่ถูกกดลงของไมโครนิตเดิ้ลของพอลิเมอร์ผสมที่มีน้ำตาลมอลโทสสัดส่วนโดยน้ำหนักต่าง ๆ.....	29
รูปที่ 3.5	กราฟค่าเฉลี่ยระหว่างแรงกับระยะที่ถูกกดลงของไมโครนิตเดิ้ลของพอลิเมอร์ผสมที่มีน้ำตาลมอลโทสสัดส่วนโดยน้ำหนักต่าง ๆ.....	30

รูปที่ 3.6 ไมโครนิตเดิ้ลของน้ำตาลมอลโทสต่อพอลิเมอร์ผสมสัดส่วนโดยน้ำหนักเท่ากับ 0 : 1.0 a) ก่อนทดสอบ b) หลังทดสอบความต้านทานแรงกด	31
รูปที่ 3.7 ไมโครนิตเดิ้ลของน้ำตาลมอลโทสต่อพอลิเมอร์ผสมสัดส่วนโดยน้ำหนักเท่ากับ 0.25 : 1.0 a) ก่อนทดสอบ b) หลังทดสอบความต้านทานแรงกด.....	31
รูปที่ 3.8 ไมโครนิตเดิ้ลของน้ำตาลมอลโทสต่อพอลิเมอร์ผสมสัดส่วนโดยน้ำหนักเท่ากับ 0.5 : 1.0 a) ก่อนทดสอบ b) หลังทดสอบความต้านทานแรงกด	32
รูปที่ 3.9 ไมโครนิตเดิ้ลของน้ำตาลมอลโทสต่อพอลิเมอร์ผสมสัดส่วนโดยน้ำหนักเท่ากับ 0.75 : 1.0 a) ก่อนทดสอบ b) หลังทดสอบความต้านทานแรงกด (วงกลมสีแดงแทนบริเวณที่เข็มหักหลังทำการทดสอบ).....	32
รูปที่ 3.10 ไมโครนิตเดิ้ลของน้ำตาลมอลโทสต่อพอลิเมอร์ผสมสัดส่วนโดยน้ำหนักเท่ากับ 1.0 : 1.0 a) ก่อนทดสอบ b) หลังทดสอบความต้านทานแรงกด (วงกลมสีแดงแทนบริเวณที่เข็มหักหลังทำการทดสอบ).....	33
รูปที่ 3.11 แผ่นพอลิเมอร์ที่ผสมน้ำตาลมอลโทสร้อยละ a) 0, b) 20.0, c) 33.3, d) 42.9 และ e) 50.0 โดยน้ำหนักในของผสม	34
รูปที่ 3.12 กราฟการทดสอบความแข็งของแผ่นพอลิเมอร์ที่ผสมน้ำตาลมอลโทสสัดส่วนต่าง ๆ.....	35
รูปที่ 3.13 รอยกดหลังทดสอบบนแผ่นพอลิเมอร์ที่ผสมน้ำตาลมอลโทสร้อยละ a) 0, b) 20.0, c) 33.3, d) 42.9 และ e) 50.0 โดยน้ำหนักในแผ่นพอลิเมอร์.....	36
รูปที่ 3.14 ภาพถ่ายด้วยกล้องจุลทรรศน์ดิจิทัลแบบใช้แสง a) ไมโครนิตเดิ้ลก่อนปักลงผิวหนังหมูทดลอง b) ไมโครนิตเดิ้ลหลังปักลงผิวหนังหมูทดลอง เมื่อเวลาผ่านไป 10 วินาที.....	37
รูปที่ 3.15 ไมโครนิตเดิ้ลของน้ำตาลมอลโทสต่อพอลิเมอร์ผสมสัดส่วนโดยน้ำหนักเท่ากับ 0 : 1.0	38
รูปที่ 3.16 ไมโครนิตเดิ้ลของน้ำตาลมอลโทสต่อพอลิเมอร์ผสมสัดส่วนโดยน้ำหนักเท่ากับ 0.25 : 1.0.	38
รูปที่ 3.17 ไมโครนิตเดิ้ลของน้ำตาลมอลโทสต่อพอลิเมอร์ผสมสัดส่วนโดยน้ำหนักเท่ากับ 0.5 : 1.0... ..	38
รูปที่ 3.18 ไมโครนิตเดิ้ลของน้ำตาลมอลโทสต่อพอลิเมอร์ผสมสัดส่วนโดยน้ำหนักเท่ากับ 0.75 : 1.0.	39
รูปที่ 3.19 ไมโครนิตเดิ้ลของน้ำตาลมอลโทสต่อพอลิเมอร์ผสมสัดส่วนโดยน้ำหนักเท่ากับ 1.0 : 1.0	39
รูปที่ 3.20 ภาพจำลองความลึกของเข็มไมโครนิตเดิ้ลในการแทงเข้าสู่ผิว a) ไมโครนิตเดิ้ลที่ไม่มีน้ำตาลมอลโทส b) ไมโครนิตเดิ้ลที่มีน้ำตาลมอลโทส	40

รูปที่ 3.21 ภาพถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์ดิจิทัลแบบใช้แสงแสดงลักษณะแผ่นไมโครนิตเดิ้ลหลังปักบน
ผิวหนังหมู a) ไมโครนิตเดิ้ลที่ไม่มีน้ำตาลมอลโทส b) ไมโครนิตเดิ้ลที่มีน้ำตาลมอลโทส.....40

รูปที่ ก.1 กราฟการทดสอบความต้านทานแรงกดของไมโครนิตเดิ้ลของน้ำตาลมอลโทสต่อ
พอลิเมอร์ผสมสัดส่วนโดยน้ำหนัก เท่ากับ 0 : 1.0..... 49

รูปที่ ก.2 กราฟการทดสอบความต้านทานแรงกดของไมโครนิตเดิ้ลของน้ำตาลมอลโทสต่อ
พอลิเมอร์ผสมสัดส่วนโดยน้ำหนัก เท่ากับ 0.25 : 1.0 49

รูปที่ ก.3 กราฟการทดสอบความต้านทานแรงกดของไมโครนิตเดิ้ลของน้ำตาลมอลโทสต่อ
พอลิเมอร์ผสมสัดส่วนโดยน้ำหนัก เท่ากับ 0.5 : 1.0 50

รูปที่ ก.4 กราฟการทดสอบความต้านทานแรงกดของไมโครนิตเดิ้ลของน้ำตาลมอลโทสต่อ
พอลิเมอร์ผสมสัดส่วนโดยน้ำหนัก เท่ากับ 0.75 : 1.0 50

รูปที่ ก.5 กราฟการทดสอบความต้านทานแรงกดของไมโครนิตเดิ้ลของน้ำตาลมอลโทสต่อ
พอลิเมอร์ผสมสัดส่วนโดยน้ำหนัก เท่ากับ 1.0 : 1.0 51

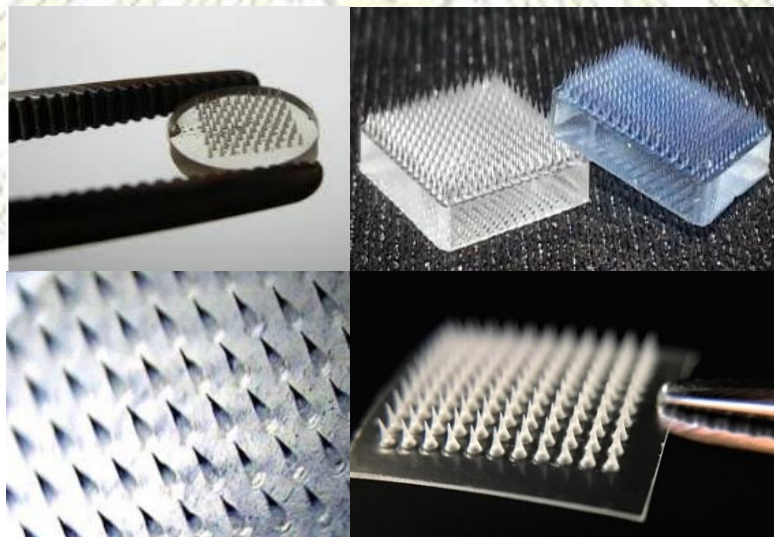


บทที่ 1

บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญ

ปัจจุบันมีการพัฒนาวัสดุสำหรับนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง คือ ไมโครนีดเดิลที่ละลายได้ (Dissolvable Microneedles) มีลักษณะเป็นแผ่นแปะบางติดที่ผิวหนัง ภายในประกอบด้วยเข็มขนาดเล็กจำนวนมากซึ่งมีความยาวระดับไมโครเมตร^[1] เข็มทำจากพอลิเมอร์ที่ปลอดภัยต่อร่างกาย สามารถสลายตัวได้ในเนื้อเยื่อ ภายในเข็มจะบรรจุตัวยา วัคซีน หรือโปรตีนที่ต้องการนำส่งเข้าสู่ร่างกาย เมื่อนำแผ่นไมโครนีดเดิลมาติดที่ผิวหนัง เข็มบนแผ่นไมโครนีดเดิลจะแทงทะลุผ่านผิวหนัง ตั้งแต่ชั้นผิวหนังกำพืด (Epidermis) จนถึงชั้นผิวหนังแท้ (Dermis) ลงไปฝังตัว และค่อย ๆ ปลดปล่อยยาหรือสารที่ใส่เข้าไปออกมา พร้อม ๆ กับการสลายตัวของพอลิเมอร์ที่เป็นตัวเข็มภายในชั้นผิวหนัง (Dissolving microneedles)^[2] ไมโครนีดเดิลสามารถแก้ปัญหาการไม่ซึมลงใต้ผิวหนังของยา นอกจากนี้ยังสามารถควบคุมอัตราการปลดปล่อยยาได้อีกด้วย^[3]



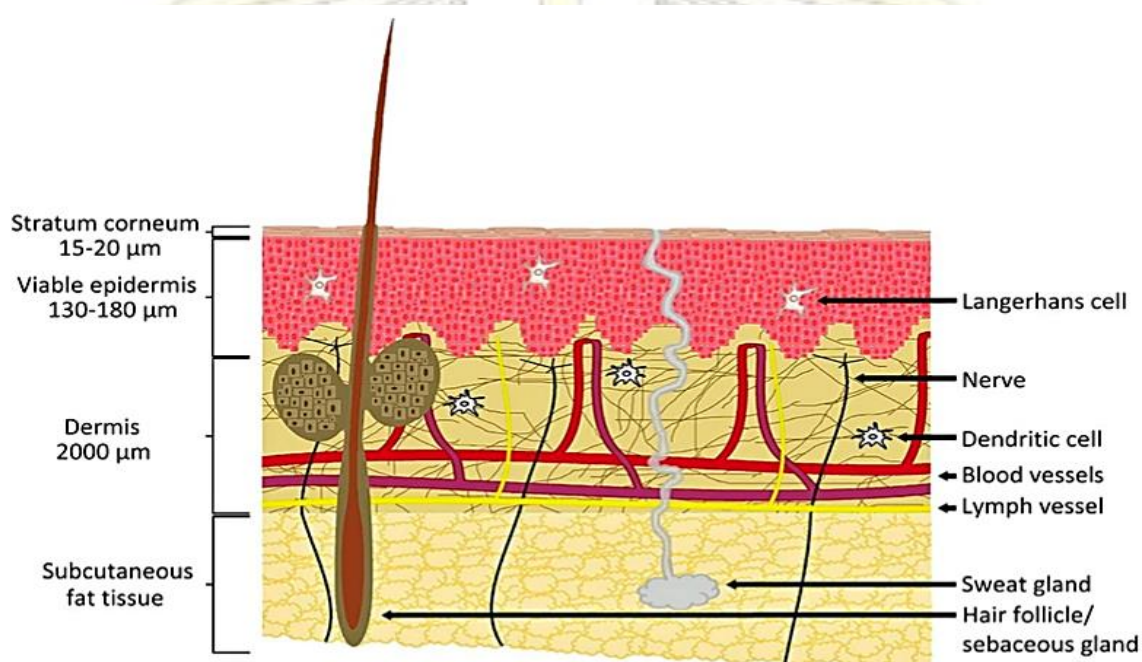
รูปที่ 1.1 ลักษณะของไมโครนีดเดิล (Microneedles)^{[4],[5],[6],[7]}

สิ่งสำคัญในการสร้างไมโครนีดเดิลคือ ตัวเข็มที่ทำจากพอลิเมอร์ต้องมีความแข็งแรง สามารถแทงทะลุผิวหนังได้ แต่ในขณะเดียวกันเข็มควรหักออกจากแผ่นฐานพอลิเมอร์ได้ง่ายเช่นกัน เพื่อให้เข็มฝังเข้าไปได้ชั้นผิวหนัง ดังนั้นสมบัติเชิงกลของพอลิเมอร์ (Mechanical properties of polymer) และสมบัติทางกายภาพของพอลิเมอร์ (Physical properties of polymer) จึงมีบทบาทสำคัญต่อการสร้างไมโครนีดเดิล^[8]

1.2 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง

1.2.1 โครงสร้างชั้นผิวหนัง (Skin structure)

ผิวหนัง เป็นอวัยวะที่มีพื้นที่ใหญ่ที่สุดประมาณ 1.7 ตารางเมตร ของพื้นที่ร่างกาย น้ำหนักประมาณ 16% ของน้ำหนักร่างกายทั้งหมด^[9] หน้าที่ของผิวหนังคือ ปกคลุมอวัยวะภายใน ป้องกันอวัยวะภายในจากแรงกระแทก ป้องกันเชื้อโรคแบคทีเรีย สารเคมีต่าง ๆ จากสิ่งแวดล้อมภายนอก นอกจากนี้ผิวหนังยังมีความสามารถในการซ่อมแซมตัวเอง ทำหน้าที่ควบคุมอุณหภูมิภายในร่างกาย ควบคุมอัตราการสูญเสียน้ำ และสังเคราะห์วิตามินดี^[10]



รูปที่ 1.2 โครงสร้างชั้นผิวหนังของมนุษย์^[9]

ผิวหนังของมนุษย์โดยทั่วไปมีความหนาเฉลี่ยประมาณ 1.0 - 2.0 มิลลิเมตร ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับตำแหน่งของอวัยวะต่าง ๆ บริเวณที่ผิวหนังมีความหนามากที่สุด ได้แก่ บริเวณฝ่ามือและฝ่าเท้า ส่วนบริเวณที่ผิวหนังบางที่สุด ได้แก่ บริเวณเปลือกตาและเยื่อแก้วหู^[10]

ผิวหนังแบ่งออกเป็น 3 ชั้น ได้แก่

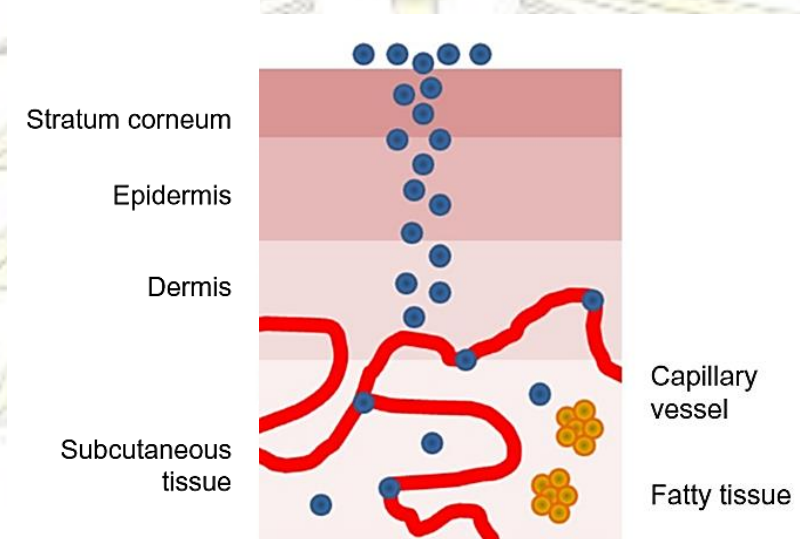
1. ชั้นผิวหนังกำพวด (Epidermis) เป็นชั้นที่อยู่นอกสุด ความหนาประมาณ 130 – 180 ไมโครเมตร สัมผัสกับสิ่งแวดล้อมภายนอกโดยตรง ทำหน้าที่ปกป้องผิวจากสารพิษ แบคทีเรีย สิ่งแปลกปลอมต่าง ๆ และลดอัตราการสูญเสียน้ำภายในร่างกาย ภายในชั้นผิวหนังกำพวดปกคลุมด้วยน้ำและลิปิด (Hydrolipid film) มีส่วนช่วยทำให้ผิวอ่อนนุ่ม โดยทั่วไปชั้นผิวหนังกำพวดมีการผลัดเซลล์ผิวอยู่ตลอดเวลา เซลล์ที่สร้างใหม่จะขึ้นมาทดแทนเซลล์ด้านบนที่ตาย เซลล์ที่พบได้แก่ เซลล์คีราติโนไซต์ (Keratinocytes) ทำหน้าที่สร้างเคอราติน (Keratin) ซึ่งเป็นโปรตีนที่ทำให้ผิวมีความแข็งแรงและยืดหยุ่น เซลล์เมลานินไซต์ (Melanocytes) สร้างเม็ดสี เซลล์แลงเกอร์ฮานส์ (Langerhans cells) ทำหน้าที่เกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกัน และเซลล์เมอร์เคลส์ (Merkels cells) ตอนสนองต่อการสัมผัส^[11]

2. ชั้นหนังแท้ (Dermis) ความหนาประมาณ 2000 ไมโครเมตร ประกอบด้วยเส้นประสาท (Nerve) ระบบเส้นเลือด (Vascular network) และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Connective tissue) มีลักษณะเป็นตาข่ายของสายโปรตีน องค์ประกอบภายในเนื้อเยื่อเกี่ยวพันได้แก่ เซลล์ไฟโบรบลาสต์ (Fibroblast) สร้างโปรตีนคอลลาเจน (Collagen) และอีลาสติน (Elastin) โปรตีนทั้งสองตัวนี้แทรกตัวอยู่ในช่องว่างระหว่างเซลล์^[11] โครงสร้างหลักของสายโปรตีนเป็นพอลิแซ็กคาไรด์สายยาวที่เกิดจากไดแซ็กคาไรด์ต่อกันซ้ำ ๆ หลายหน่วย เรียกว่า ไกลโคซามิโนไกลแคน (Glycosaminoglycans) ทำหน้าที่เพิ่มความยืดหยุ่น สร้างความแข็งแรง สามารถรักษาสมดุลและดูดซับน้ำเพิ่มความชุ่มชื้นให้แก่ร่างกาย ไกลโคซามิโนไกลแคนที่พบได้แก่ กรดไฮยาลูโรนิก (Hyaluronic acid) เคอราแตนซัลเฟต (Keratin sulfate) เดอมาแตนซัลเฟต (Dermatan sulfate) เป็นต้น^[12]

3. ชั้นเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง (Hypodermis หรือ Subcutaneous tissue) ประกอบด้วยเส้นเลือดดำใหญ่ เส้นประสาท หลอดน้ำเหลือง และต่อมไขมันจำนวนมาก ซึ่งทำหน้าที่เป็นฉนวนกันความร้อน ป้องกันการกระแทกของอวัยวะภายใน เป็นแหล่งสะสมพลังงานของร่างกาย^[11]

1.2.2 ระบบนำส่งยาที่ดูดซึมผ่านผิว (Transdermal drug delivery)

ระบบนำส่งยาที่ดูดซึมผ่านผิว (Transdermal Drug Delivery) เป็นระบบนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง สามารถควบคุมอัตราการปลดปล่อยยาได้ กลไกการทำงานคือ ตัวยาจะซึมผ่านเข้าไปในชั้นผิวหนังกำพวดเข้าสู่ชั้นผิวหนังแท้ และถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด (Blood vessel) เพื่อไปออกฤทธิ์ที่อวัยวะเป้าหมาย (Target organ)^[13] ระบบนำส่งยาที่ดูดซึมผ่านผิวที่พบในทางการแพทย์ เช่น แผ่นพลาสติกกาวแปะผิวหนัง ภายในกาวใส่สารที่สามารถยึดติดยาจึงทำให้สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้^[14]



รูปที่ 1.3 ระบบนำส่งยาที่ดูดซึมผ่านผิว^[15]

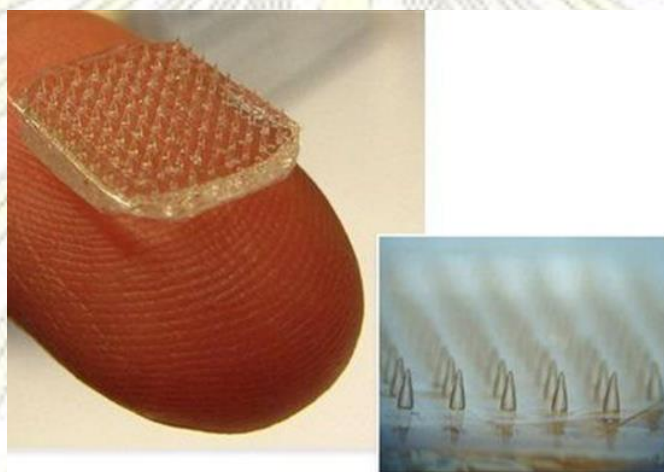
ข้อดีของระบบนำส่งยาที่ดูดซึมผ่านผิวคือ สามารถควบคุมการปลดปล่อยยา ตัวยาที่มีความคงสภาพสามารถออกฤทธิ์ได้ยาวนานขึ้น ลดการถูกทำลายของตัวยาก่อนถึงอวัยวะเป้าหมาย เช่น ความเป็นกรดในกระเพาะอาหาร หรือ เอนไซม์ต่าง ๆ ในระบบทางเดินอาหาร ข้อเสียที่พบคือ มีข้อจำกัดกับยาบางชนิด และโดยทั่วไปผิวหนังชั้นสเตรตัม คอร์เนียมซึ่งอยู่ชั้นนอกสุด (ความหนา 15 – 20 ไมโครเมตร) ป้องกันไม่ให้ยาซึมเข้าสู่ผิวได้^[14]

1.2.3 พอลิเมอร์ที่ย่อยสลายได้ในร่างกาย (Biodegradable polymers)

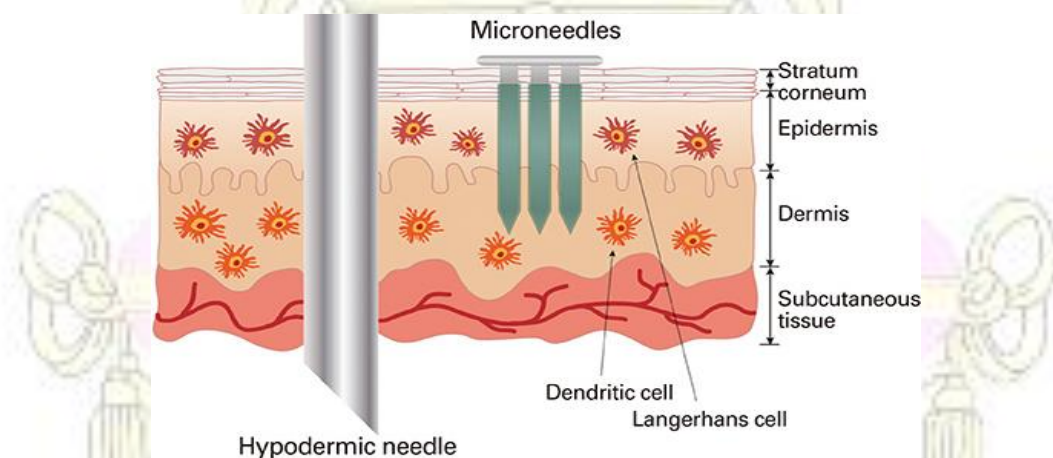
พอลิเมอร์ที่ย่อยสลายได้ในร่างกาย (Biodegradable polymers) เป็นพอลิเมอร์ธรรมชาติสามารถสลายตัวได้ในร่างกายด้วยกลไกต่าง ๆ เช่น ปฏิกิริยาของเอนไซม์ในร่างกาย หรือปฏิกิริยาการไฮโดรไลซิสด้วยน้ำ โดยผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการสลายตัวต้องไม่เป็นพิษต่อร่างกาย และร่างกายสามารถขจัดออกมาได้^[16]

1.2.4 ไมโครนีดเดิ้ลที่ละลายได้ (Dissolvable microneedles)

ไมโครนีดเดิ้ล (Microneedles) เป็นแผ่นแปะขนาดเล็ก ที่ฐานประกอบด้วยเข็มขนาดไมโครเมตรจำนวนมาก ความสูงเข็มตั้งแต่ 25 ถึง 2,000 ไมโครเมตรตามลักษณะการใช้งาน^[17] ไมโครนีดเดิ้ลสามารถนำไปใช้งานทางการแพทย์ได้หลายรูปแบบ เช่น ใช้เป็นตัวตรวจจับสัญญาณทางชีวภาพภายในร่างกาย^[18] ใช้เป็นระบบนำส่งยาที่ซึมผ่านผิว ภายในเข็มจะบรรจุยา โปรตีน หรือวัคซีน^[19] ที่ต้องการรักษาเพื่อนำส่งเข้าสู่ร่างกาย ข้อดีของไมโครนีดเดิ้ลคือ เข็มขนาดไมโครเมตรสามารถแทงเข้าสู่ผิวหนังชั้นสเตรตัม คอร์เนียม ลงไปสู่ชั้นผิวหนังกำพวดและชั้นผิวหนังแท้ได้^[20] และจากงานวิจัยที่ผ่านมาพบว่าเมื่อแทงไมโครนีดเดิ้ลเข้าสู่ผิวหนัง เข็มขนาดไมโครเมตรมีความลึกไม่ถึงตำแหน่งของปลายประสาทรับความรู้สึก ทำให้เมื่อนำไมโครนีดเดิ้ลไปใช้งานผู้ป่วยจะไม่เกิดความเจ็บปวดซึ่งต่างไปจากการฉีดยาด้วยเข็มฉีดยาทั่วไป^[21]

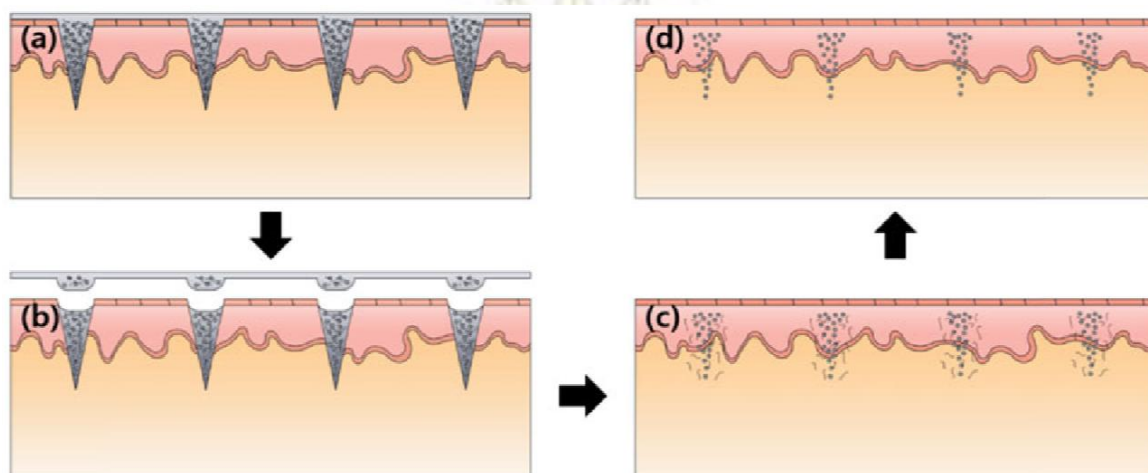


รูปที่ 1.4 ลักษณะทางกายภาพของไมโครนีดเดิ้ล^[22]



รูปที่ 1.5 เปรียบเทียบความลึกระหว่างเข็มฉีดยาทั่วไปกับไมโครนีดเดิ้ลในชั้นผิวหนัง^[21]

ไมโครนิตเดิ้ลที่ละลายได้เป็นไมโครนิตเดิ้ลที่ทำจากพอลิเมอร์ที่ย่อยสลายได้ในร่างกาย ซึ่งพอลิเมอร์ประเภทนี้มักละลายน้ำได้ดีและไม่เป็นพิษต่อร่างกาย^[3]

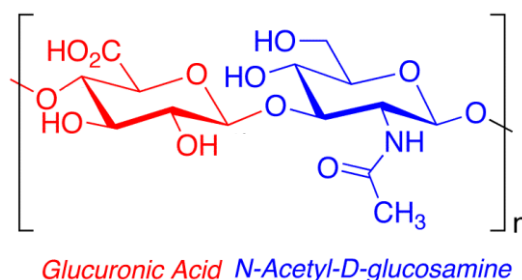


รูปที่ 1.6 กลไกการทำงานของไมโครนิตเดิ้ลที่ละลายได้^[23]

เมื่อนำแผ่นไมโครนิตเดิ้ลที่ทำจากพอลิเมอร์ที่ย่อยสลายได้ในร่างกายที่มีการบรรจุด้วยยาหรือวัคซีนแปะเข้ากับผิวหนังและดึงแผ่นแปะออก เข็มพอลิเมอร์จะหักออกจากแผ่นฐาน แหว่งทะลุผ่านผิวหนังชั้นสเตรตัม คอร์เนียลงไปฝังตัวอยู่ในชั้นผิวหนังกำพืดและชั้นผิวหนังแท้ เมื่อเข็มที่เป็นพอลิเมอร์เจอกับของเหลวภายในเซลล์หรือของเหลวระหว่างเซลล์ในชั้นผิวหนัง เข็มจะค่อย ๆ สลายตัว ทำให้ยาหรือวัคซีนถูกปลดปล่อยออกมา และดูดซึมเข้าสู่ร่างกายเพื่อออกฤทธิ์ต่อไป^[23] (รูปที่ 1.6)

1.2.5 กรดไฮยาลูโรนิก (Hyaluronic acid)

กรดไฮยาลูโรนิก (Hyaluronic acid; HA) มีสูตรโมเลกุล $(C_{14}H_{21}NO_{11})_n$ จัดอยู่ในกลุ่มของพอลิเมอร์ที่ย่อยสลายได้ในร่างกาย เป็นพอลิแซ็กคาไรด์สายยาวในกลุ่มไกลโคซามิโนไกลแคน เกิดจากอนุพันธ์ของน้ำตาลกลูโคสได้แก่ N-acetyl-D-glucosamine เชื่อมกับ D-glucuronic acid ด้วยพันธะไกลโคซิดิก^[24]

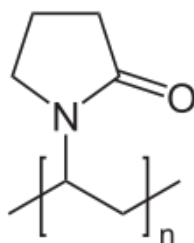


รูปที่ 1.7 สูตรโครงสร้างเคมีของกรดไฮยาลูโรนิก

กรดไฮยาลูโรนิกเป็นพอลิเมอร์ที่พบในร่างกาย โดยทั่วไปพบที่บริเวณของเหลรรอบนอกเซลล์ (Extracellular matrix) ในชั้นผิวหนังแท้บริเวณเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ในลูกตา และส่วนอื่น ๆ ของร่างกาย ทำหน้าที่เพิ่มความชุ่มชื้น รักษาความหนืดในเนื้อเยื่อ และค้ำจุนเซลล์ กรดไฮยาลูโรนิกมีสมบัติเป็นเจล สามารถอุ้มน้ำได้ดี ในระบบนำส่งยาจึงใช้กรดไฮยาลูโรนิกเป็นพอลิเมอร์ที่ห่อหุ้มตัวยาสำหรับนำส่งเข้าเซลล์^[25] เนื่องจากกรดไฮยาลูโรนิกอยู่ในชั้นผิวหนังอยู่แล้ว งานวิจัยต่าง ๆ จึงนำกรดไฮยาลูโรนิกมาใช้เป็นพอลิเมอร์หลักในการสร้างไมโครนิตเดิ้ล

1.2.6 พอลิไวนิลไพร์โรลิโดน (Polyvinylpyrrolidone)

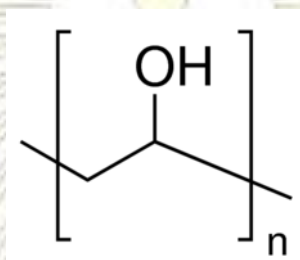
พอลิไวนิลไพร์โรลิโดน (Poly(vinyl pyrrolidone); PVP) มีสูตรโมเลกุล $(C_6H_9NO)_n$ เป็นพอลิเมอร์สังเคราะห์ มีสมบัติเป็นแอมฟิฟิลิก (Amphiphilic) ส่วนที่มีขั้ว (Hydrophilic) ได้แก่ หมู่เอไมด์บนโซ่กิ่ง และส่วนที่ไม่มีขั้ว (Hydrophobic) ได้แก่ สายของคาร์บอนบนโซ่หลักของพอลิเมอร์ พอลิไวนิลไพร์โรลิโดนสามารถละลายน้ำได้ดี ค่าการละลายเท่ากับ 100 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร^[26] นอกจากนี้ยังเป็นพอลิเมอร์ที่เข้ากันได้กับร่างกาย โครงสร้างมีความคล้ายคลึงกับสายของโปรตีนและมีความเป็นพิษต่ำ^[27]



รูปที่ 1.8 สูตรโครงสร้างเคมีของพอลิไวนิลไพร์โรลิโดน

1.2.7 พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (Polyvinyl alcohol)

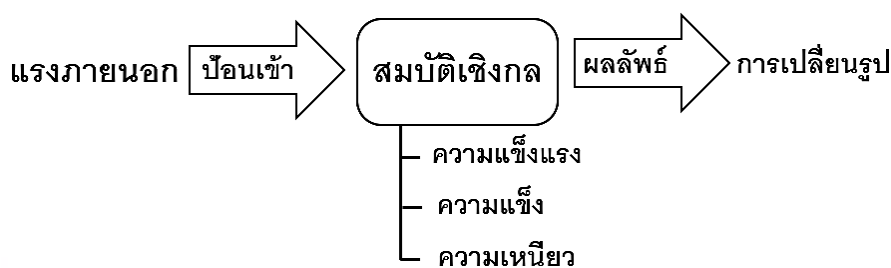
พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (Polyvinyl alcohol; PVA) มีสูตรโมเลกุล $(C_2H_4O)_n$ เป็นพอลิเมอร์สังเคราะห์ มีสมบัติเป็นแอมฟีฟิลิก ส่วนที่มีขั้วได้แก่ หมู่ไฮดรอกซิลบนโซ่กิ่ง และส่วนที่ไม่มีขั้วได้แก่ สายของคาร์บอนบนโซ่หลักของพอลิเมอร์ พอลิไวนิลแอลกอฮอล์สามารถละลายน้ำได้ดีเมื่ออุณหภูมิสูง ค่าการละลายเท่ากับ 50 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร^[28] เมื่อความยาวสายโซ่ (n) มากขึ้น พอลิไวนิลแอลกอฮอล์จะมีสมบัติในการยึดติด (Adhesive) ได้มากขึ้น ทำให้สามารถเพิ่มความคงตัว และความเหนียวให้แก่สารละลายได้ดี^[29]



รูปที่ 1.9 สูตรโครงสร้างเคมีของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์

1.2.8 สมบัติเชิงกล (Mechanical properties)

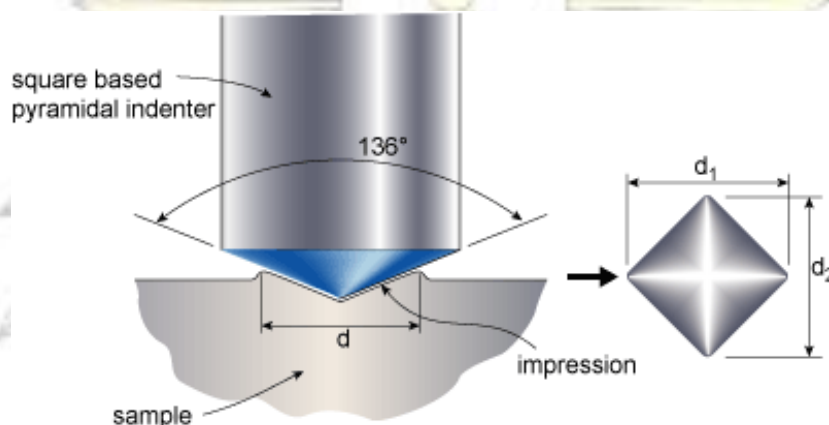
สมบัติเชิงกล เป็นพฤติกรรมที่วัสดุแสดงออกมาเมื่อมีแรงภายนอกมากกระทำ วัสดุจะเกิดการเปลี่ยนรูป และแสดงลักษณะต่าง ๆ เช่น ความแข็งแรง (Strength) ความแข็ง (Hardness) ความเปราะ (Brittleness) ความเหนียว (Ductility) เป็นต้น^[30]



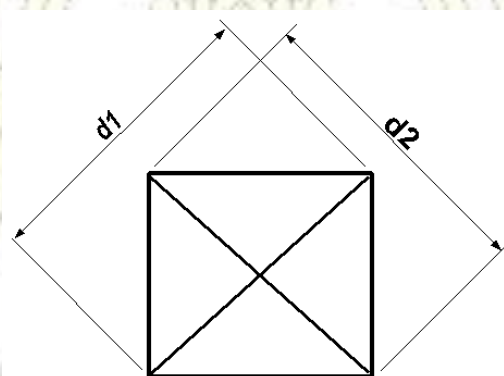
รูปที่ 1.10 สมบัติเชิงกลของวัสดุเมื่อมีแรงภายนอกมากกระทำ^[30]

1.2.8.1 การทดสอบความแข็งจุลภาค (Microhardness test)

ความแข็ง คือ ความต้านทานต่อแรงกดหรือรอยขีดข่วนของวัสดุ การทดสอบความแข็งจุลภาค เป็นการทดสอบวัสดุขนาดเล็กที่มีความบางมาก โดยใช้เครื่องมือที่มีหัวกดขนาดเล็กกดลงบนผิววัสดุ วัสดุเกิดแรงต้านกับแรงกดและแสดงค่าความแข็งออกมาทางจอคอมพิวเตอร์^[30] การทดสอบแบบวิกเกอร์ (Vickers hardness test) เป็นการวัดความแข็งโดยใช้หัวกดเพชรรูปพีระมิดฐานสี่เหลี่ยม (Square-based diamond pyramid) ที่มีมุม 136° กดไปที่วัสดุ เป็นเวลา 10 – 15 วินาที โดยใช้แรงกดตั้งแต่ 1 - 100 กิโลกรัม ค่าความแข็งแทนด้วยสัญลักษณ์ HV^[31]



รูปที่ 1.11 วิธีการทดสอบความแข็งแบบวิกเกอร์^[31]



รูปที่ 1.12 ระยะทแยงมุม d_1 และ d_2 บนวัสดุหลังทดสอบ^[32]

ค่าความแข็งสามารถคำนวณได้ดังนี้

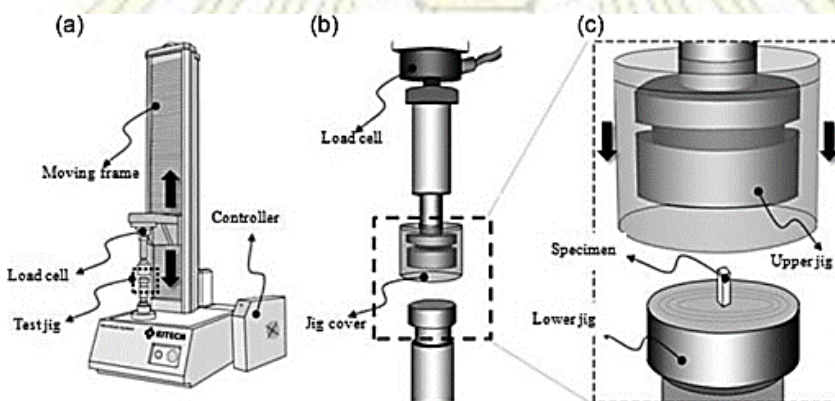
$$HV = \frac{2F \sin(\frac{\theta}{2})}{d^2}$$

โดย HV เท่ากับ ค่าความแข็งของวัสดุ หน่วย กิโลกรัม/ตารางมิลลิเมตร
 F แทน แรงที่หัวกดเพชรกดลงผิววัสดุ หน่วย นิวตัน
 d แทน ค่าเฉลี่ยของระยะเส้นทแยงมุม d_1 และ d_2 หน่วย ตารางมิลลิเมตร

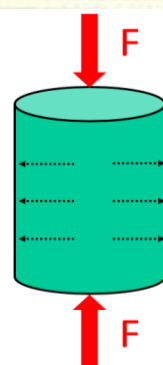
โดยทั่วไปมุม θ จะอยู่ที่ 136°

1.2.8.2 การทดสอบความต้านทานแรงกดของวัสดุ (Compression test)

การทดสอบความต้านทานแรงกดของวัสดุ เป็นการทดสอบความต้านทานของวัสดุต่อแรงที่มากระทำ โดยใช้เครื่องทดสอบแรงดึงแรงอัด (รูปที่ 1.13) เพื่อบอกความแข็งแรงของวัสดุในการต้านทานต่อแรงบีบอัด ทำโดยให้แรงจากภายนอกกดลงบนวัสดุ เพื่อให้วัสดุมีขนาดเล็กลง ทิศทางของแรงตั้งฉากกับพื้นที่หน้าตัดของวัสดุ^[30] (รูปที่ 1.14)

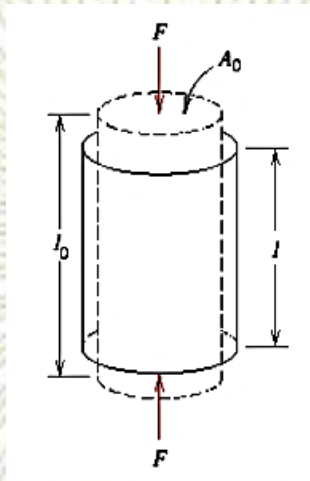


รูปที่ 1.13 a) เครื่องทดสอบแรงดึงแรงอัด b) ลักษณะของหัวกด และ c) ภาพขยายหัวกด^[33]



รูปที่ 1.14 ทิศทางของแรงกดและแรงต้านทานของวัสดุ^[30]

การทดสอบความต้านทานแรงกดของวัสดุเป็นการทดสอบสมบัติเชิงกลประเภทหนึ่งที่ใช้ทดสอบการเปลี่ยนรูปของวัสดุอย่างถาวร โดยค่าที่ได้จากการทดสอบมีความสัมพันธ์กับความเค้นและความเครียด^[34]



รูปที่ 1.15 การต้านทานความเค้นและความเครียดของวัสดุ^[34]

ค่าความเค้นคำนวณได้ดังนี้

$$\sigma = \frac{F}{A_0}$$

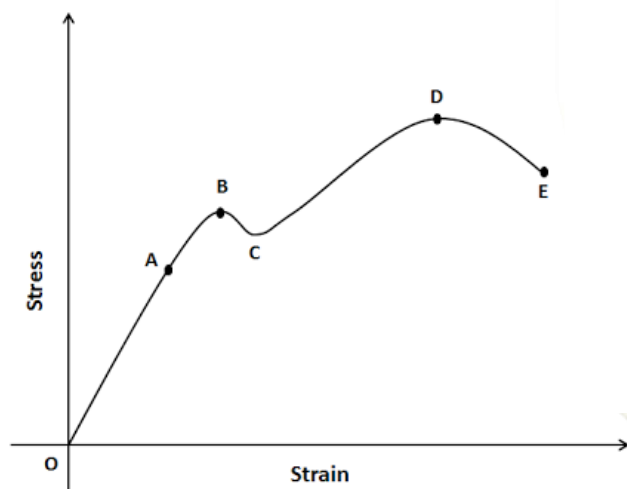
เมื่อ	σ	แทน	ค่าความเค้น	หน่วย	นิวตันต่อตารางเมตร
	F	แทน	แรงที่มากระทำต่อวัสดุ	หน่วย	นิวตัน
	A_0	แทน	พื้นที่หน้าตัดของวัสดุ	หน่วย	ตารางเมตร

ค่าความเครียดคำนวณได้ดังนี้

$$\varepsilon = \frac{l - l_0}{l_0} = \frac{\Delta l}{l_0}$$

เมื่อ	ε	แทน	ค่าความเครียด	(ไม่มีหน่วย)
	l	แทน	ความยาวของวัสดุหลังได้รับแรงกระทำ	หน่วย มิลลิเมตร
	l_0	แทน	ความยาวเดิมของวัสดุ	หน่วย มิลลิเมตร
	Δl	แทน	ความยาวที่เปลี่ยนไป	หน่วย มิลลิเมตร

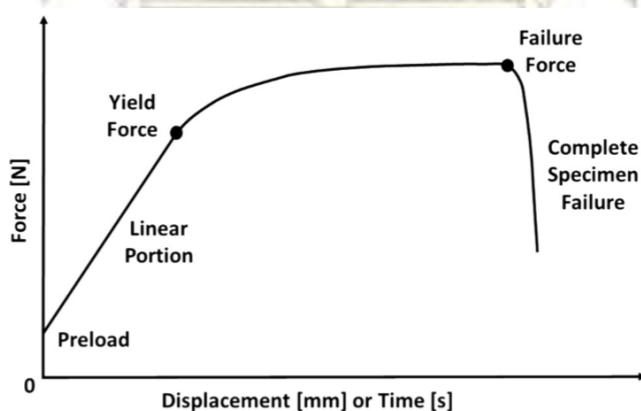
ความสัมพันธ์ระหว่างความเค้นและความเครียด



รูปที่ 1.16 ตัวอย่างกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเค้นกับความเครียด^[35]

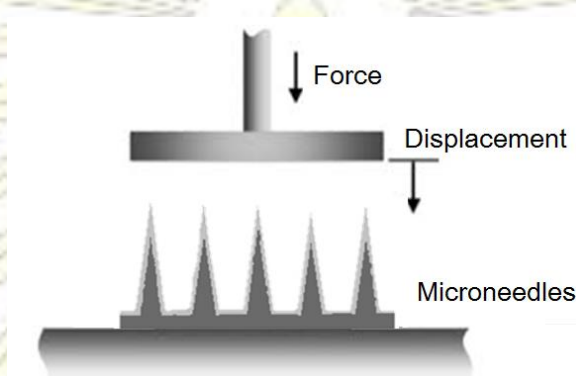
จากรูปที่ 1.16 จะเห็นว่าเมื่อให้แรงมากระทำกับวัสดุที่จุด 0 ถึง A วัสดุมีความยืดหยุ่น แรงที่กระทำแปรผันตรงกับระยะที่ถูกกดลงของวัสดุทำให้กราฟเป็นเส้นตรง ความชันของกราฟแสดงค่ามอดูลัสของยัง (Young's modulus) ซึ่งเป็นค่าที่บอกความแข็งแรงของวัสดุ (Stiffness) จุด B คือ ค่าความยืดหยุ่นสูงสุดของวัสดุ เมื่อให้แรงกระทำกับวัสดุจนถึงจุด C วัสดุเกิดการเปลี่ยนรูปอย่างถาวร ทำให้กราฟลดลง และเมื่อให้แรงมากระทำกับวัสดุจนถึงจุด D วัสดุเกิดความต้านสูงสุดกับแรงมากระทำ หลังจากนั้นวัสดุเกิดการแตกหักหรือถูกทำลายที่จุด E

การทดสอบความต้านทานแรงกดของวัสดุสามารถแสดงผลในรูปของกราฟความสัมพันธ์ระหว่างแรง (Force) และระยะที่ถูกกดลงของวัสดุ (Displacement) (รูปที่ 1.17) กราฟแบบนี้มีความคล้ายคลึงกับกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเค้นและความเครียด ซึ่งได้อธิบายไปแล้วข้างต้น



รูปที่ 1.17 ความสัมพันธ์ระหว่างแรงและระยะที่ถูกกดลงวัสดุ^[36]

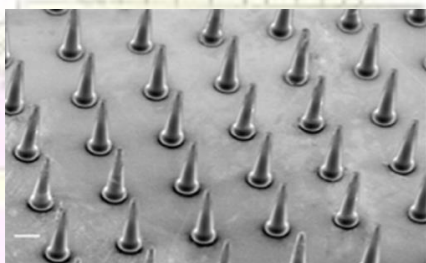
การนำไมโครนีดเดิลไปใช้งาน สิ่งสำคัญที่ต้องพิจารณาคือ เข็มที่ทำจากพอลิเมอร์ต้องมีความแข็งแรงเพียงพอที่สามารถแทงทะลุชั้นผิวหนัง ในขณะที่เดียวกันเข็มควรหักออกจากแผ่นฐานพอลิเมอร์ได้ง่าย เพื่อให้เข็มฝังเข้าไปในชั้นผิวหนัง ดังนั้นจึงต้องศึกษาสมบัติทางกายภาพ เพื่อดูว่าไมโครนีดเดิลที่สร้างขึ้น เข็มมีลักษณะเป็นอย่างไร จำนวนเข็มขึ้นครบบตามแม่พิมพ์หรือไม่ นอกจากนี้สมบัติเชิงกลถือเป็นสิ่งสำคัญในการยืนยันว่าไมโครนีดเดิลมีความแข็งแรงเพียงพอที่สามารถปักลงสู่ผิวหนังได้^[8] โดยทั่วไปนิยมศึกษาสมบัติเชิงกลของไมโครนีดเดิลได้แก่ การทดสอบความต้านทานแรงกดของไมโครนีดเดิลด้วยเครื่องทดสอบแรงดึงแรงอัด และการทดสอบความแข็ง



รูปที่ 1.8 การทดสอบความต้านทานแรงกดของไมโครนีดเดิล^[37]

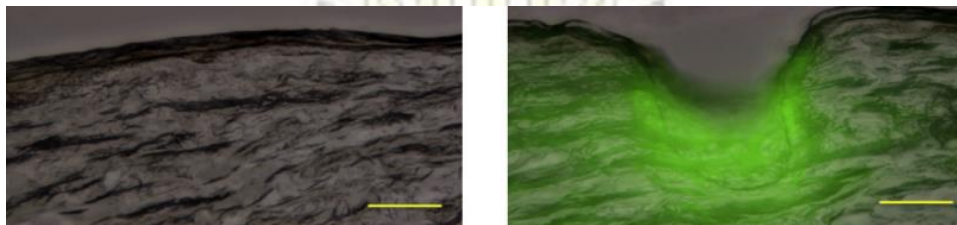
1.3. งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ปี ค.ศ. 2012 Liu และคณะ^[38] ได้สร้างไมโครนีดเดิลจากกรดไฮยาลูโรนิก (เข็มมีความสูง 800 ไมโครเมตร ปลายเข็มสูง 40 ไมโครเมตร ฐานเข็มกว้าง 160 ไมโครเมตร ระยะห่างระหว่างเข็มเท่ากับ 600 ไมโครเมตร) โดยใส่โมเลกุลของอินซูลิน (Insulin) ลงไป เพื่อใช้ในการรักษาโรคเบาหวาน เมื่อนำไมโครนีดเดิลปักลงบนผิวหนังหนูทดลองที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูง ไมโครนีดเดิลสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดของหนูทดลองได้ และเข็มที่ทำจากกรดไฮยาลูโรนิกสามารถสลายตัวในชั้นผิวหนังแท้ ไม่เป็นอันตรายต่อหนูทดลอง



รูปที่ 1.19 ภาพถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning electron microscope image) แสดงลักษณะไมโครนีดเดิล^[38]

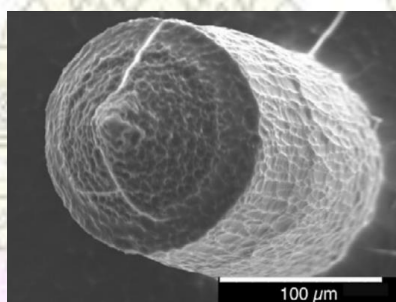
ปี ค.ศ. 2014 Liu และคณะ^[39] ได้สร้างไมโครนิตเดิ้ลจากกรดไฮยาลูโรนิกผสมกับสารเรืองแสงฟลูออเรสเซนส์สีเขียว (Fluorescein isothiocyanate) นำไปปักในชั้นผิวหนังของหนูทดลองเพื่อศึกษาว่าไมโครนิตเดิ้ลสามารถปักเข้าสู่ผิวหนังได้จริงหรือไม่



รูปที่ 1.20 ภาพตัดขวางผิวหนังหนูทดลองถ่ายด้วยกล้องฟลูออเรสเซนส์ (Fluorescence microscope image) แสดงชั้นผิวก่อนปักและหลังปักไมโครนิตเดิ้ล^[39]

จากรูปที่ 1.20 จะเห็นว่าเมื่อพิจารณาภาพตัดขวางของผิวหนังหนูทดลองหลังปักไมโครนิตเดิ้ลพบสารเรืองแสงสีเขียวในชั้นผิวหนัง แสดงว่าไมโครนิตเดิ้ลที่ผู้วิจัยสร้างสามารถปักเข้าสู่ผิวหนังและกรดไฮยาลูโรนิกเกิดการสลายตัวปลดปล่อยสารเรืองแสงออกมา

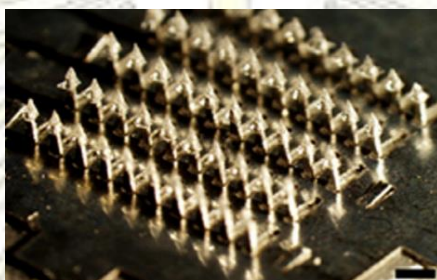
ปี ค.ศ. 2013 Sun และคณะ^[40] ได้ศึกษาสมบัติของพอลิไวนิลไพโรลิโดน พบว่าพอลิไวนิลไพโรลิโดน ละลายน้ำและแอลกอฮอล์ได้ดี เกิดโครงสร้างลักษณะเป็นเส้นใยกลวง (hollow fibers) ซึ่งมีช่องว่างสามารถบรรจุโมเลกุลของยาหรือโปรตีนลงไปได้ ผู้วิจัยจึงสร้างไมโครนิตเดิ้ลจากพอลิไวนิลไพโรลิโดน (เข็มมีความสูง 400 ไมโครเมตร ฐานเข็มกว้าง 200 ไมโครเมตร ระยะห่างระหว่างเข็ม 500 ไมโครเมตร) เพื่อใช้ในการนำส่งโปรตีนที่เป็นแอนติบอดีเข้าสู่ผิวหนัง พบว่าไมโครนิตเดิ้ลสามารถนำส่งโปรตีนเข้าสู่ผิวหนัง และโปรตีนไม่เสียสภาพ



รูปที่ 1.21 ภาพถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning electron microscope image) แสดงลักษณะภายนอกของเข็มไมโครนิตเดิ้ล^[40]

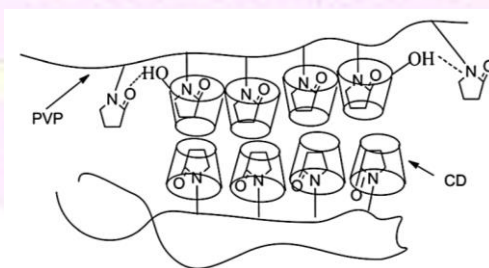
ปี ค.ศ. 2017 Tas และคณะ^[41] ได้สร้างไมโครนิตเดิ้ลจากพอลิไวนิลไพโรลิโดน เพื่อใช้ในการนำส่งยาไดไฮโดรเออร์โกตามีน (Dihydroergotamine) สำหรับรักษาอาการปวดศีรษะแบบไมเกรน (Migraine) เมื่อปักไมโครนิตเดิ้ลลงผิวหนัง พบว่าไมโครนิตเดิ้ลสามารถปลดปล่อยยาไดไฮโดรเออร์โกตามีนเข้าสู่ผิวหนังให้ผลการรักษาอาการปวดศีรษะแบบไมเกรนใกล้เคียงกับการใช้ฉีดยาทั่วไปที่ผิวหนัง

ปี ค.ศ. 2011 Chu และ Prausnitz^[42] ได้สร้างไมโครนิตเดิ้ลจากพอลิไวนิลไพโรลิโดน โดยใช้พอลิไวนิลแอลกอฮอล์เคลือบที่ผิวของแม่พิมพ์พอลิไดเมทิลซิลิโคน เพื่อให้บริเวณที่มีหัวของพอลิไวนิลไพโรลิโดนเข้ามายุติจับกับสายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ช่วยทำให้การขึ้นเข็มไมโครนิตเดิ้ลดีขึ้น จากการทดลองพบว่าพอลิไวนิลแอลกอฮอล์สามารถช่วยขึ้นเข็มไมโครนิตเดิ้ลได้จริง



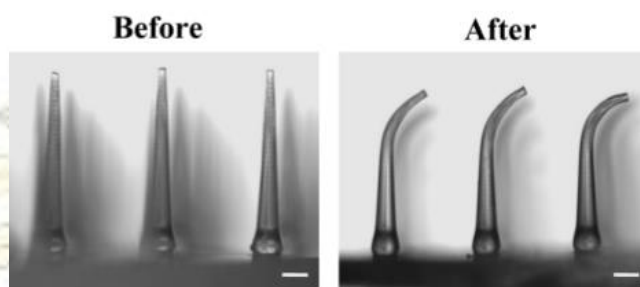
รูปที่ 1.22 ภาพถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์ดิจิทัลแบบใช้แสง (Digital Light microscope image) แสดงลักษณะไมโครนิตเดิ้ล^[42]

ปี ค.ศ. 2014 Chen และคณะ^[43] ได้สร้างไมโครนิตเดิ้ลจากพอลิไวนิลไพโรลิโดน แต่ปัญหาที่พบคือ พอลิไวนิลไพโรลิโดนสามารถดูดซึมน้ำได้ง่าย และตอบสนองต่อความชื้นในบรรยากาศได้อย่างรวดเร็ว ทำให้สมบัติเชิงกลของเข็มไมโครนิตเดิ้ลมีค่าลดลงอย่างรวดเร็วเมื่อได้รับความชื้น งานวิจัยนี้จึงใส่โมเลกุลเบต้าไซโคลเด็กซ์ตริน (β -Cyclodextrin) เพื่อให้บริเวณที่มีหัวของพอลิไวนิลไพโรลิโดนเข้าไปอยู่ในโพรงของไซโคลเด็กซ์ตริน (รูป 1.23) เพื่อเพิ่มความแข็งแรงของเข็มเมื่อได้รับความชื้น จากนั้นหล่อฟิล์มพอลิเมอร์เพื่อศึกษาความแข็งแรง ทดสอบด้วยวิธีวิกเกอร์ แรงกด 0.01 กิโลกรัม พบว่าฟิล์มจากพอลิเมอร์ผสมระหว่างพอลิไวนิลไพโรลิโดนและไซโคลเด็กซ์ตรินมีค่าความแข็งแรงมากกว่าฟิล์ม พอลิไวนิลไพโรลิโดนที่ไม่มีไซโคลเด็กซ์ตริน

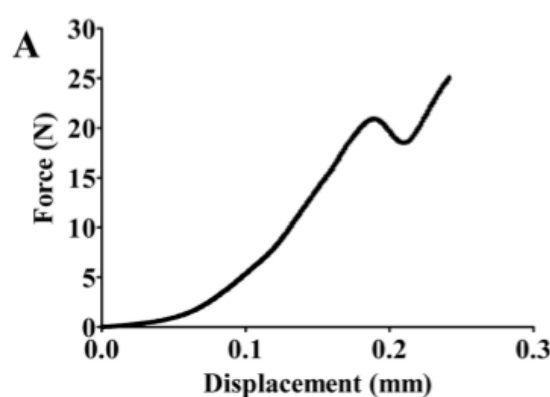


รูปที่ 1.23 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างพอลิไวนิลไพโรลิโดนกับเบต้าไซโคลเด็กซ์ตริน^[43]

ปี ค.ศ. 2015 Wu และคณะ^[44] ได้สร้างไมโครนีดเดิ้ลจากกรดไฮยาลูโรนิก เพื่อใช้ในการนำส่ง ยาซุมาทริปแทน (Sumatriptan) สำหรับรักษาอาการปวดศีรษะแบบไมเกรน จากการทดสอบความต้านทานแรงกดของไมโครนีดเดิ้ล (รูปที่ 1.24) จะเห็นว่าไมโครนีดเดิ้ลหลังทดสอบด้วยแรงกด 15 นิวตัน เข็มที่ทำจากพอลิเมอร์งอไปเท่านั้นไม่หัก



รูปที่ 1.24 ไมโครนีดเดิ้ลก่อนกดและหลังทดสอบความต้านทานแรงกด^[44]

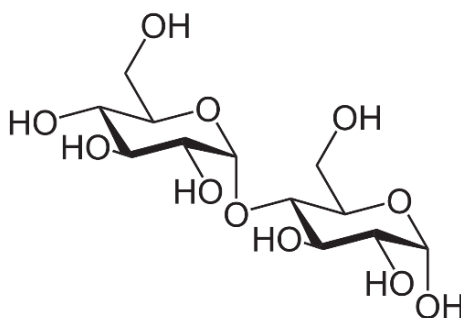


รูปที่ 1.25 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างแรงกับระยะที่ถูกกดลงของไมโครนีดเดิ้ล^[44]

จากรูปที่ 1.25 แสดงกราฟความสัมพันธ์ระหว่างแรงกับระยะที่ถูกกดลงของไมโครนีดเดิ้ล พบว่าเมื่อให้แรงตั้งแต่ 0 ถึง 20 นิวตัน มากระทำกับไมโครนีดเดิ้ล กราฟมีลักษณะเพิ่มขึ้นแบบเอกซ์โพเนนเชียล (Exponential) จากกราฟเมื่อให้แรงมากกว่า 21 นิวตัน พบว่ากราฟลดลง แสดงให้เห็นว่ามีบางอย่างในแผ่นไมโครนีดเดิ้ลเสียรูปร่าง ผู้วิจัยมีข้อสันนิษฐานต่าง ๆ ได้แก่ เข็มไมโครนีดเดิ้ลมีความแข็งแรงมากจนหัก แผ่นฐานแตกเมื่อมีแรงมากระทำ หรือเข็มแต่ละอันอาจมีความยาวไม่เท่ากัน ซึ่งอาจเป็นผลจากอุณหภูมิและความชื้น จึงทำให้ระยะที่ถูกกดลงของไมโครนีดเดิ้ลของแต่ละเข็มไม่สม่ำเสมอ เรียกความผิดพลาดที่เกิดขึ้นว่า microneedles failure

สำหรับการเพิ่มประสิทธิภาพให้เข็มไมโครนิดเดิ้ลสามารถแทงลงชั้นผิวหนังได้ดีขึ้น เพื่อแก้ข้อจำกัดของผิวหนังชั้นสตราตัม คอนเนียม มีการรายงานไว้หลายรูปแบบ เช่น การเชื่อมสายพอลิเมอร์ให้เป็นร่างแห (Cross-linked polymer)^[23] หรือการเติมสารหรือโมเลกุลบางชนิดลงไปเพื่อเพิ่มความแข็งแรง เช่น แคลเซียมคาร์บอเนต (CaCO₃) ผงเขม่าดำ (Carbon black)^[45] และการเติมน้ำตาลลงไป ด้วยข้อดีของโมเลกุลน้ำตาลคือ เมื่อเข้าสู่ร่างกายสามารถนำไปใช้ในกระบวนการหายใจระดับเซลล์เพื่อสร้างสารอะดีโนซีนไตรฟอสเฟต (Adenosine triphosphate; ATP) ซึ่งเป็นสารให้พลังงานแก่เซลล์เพื่อนำไปใช้งานต่อไปได้^[46] นอกจากนี้โมเลกุลน้ำตาลยังไม่เป็นพิษต่อร่างกาย งานวิจัยนี้ผู้วิจัยสนใจศึกษาสัดส่วนที่เหมาะสมของน้ำตาลมอลโทสในการเพิ่มความแข็งแรงให้กับเข็มไมโครนิดเดิ้ลและเพิ่มความสามารถให้ไมโครนิดเดิ้ลแทงทะลุลงชั้นผิวหนังได้

น้ำตาลมอลโทส มีสูตรโมเลกุล C₁₂H₂₂O₁₁ เป็นน้ำตาลโมเลกุลคู่ มวลโมเลกุล 342.297 กรัมต่อโมล เกิดจากการรวมกันน้ำตาลกลูโคส 2 โมเลกุล เชื่อมกันด้วยพันธะไกลโคซิดิก (Glycosidic bond) ที่ตำแหน่งแอลฟา โดยที่หมู่ไฮดรอกซิลของแอนโนเมอริกคาร์บอนของน้ำตาลกลูโคสตัวแรกเกิดการรวมตัวกับหมู่ไฮดรอกซิลของคาร์บอนตำแหน่งที่ 4 ของน้ำตาลกลูโคสตัวถัดไป^[46] น้ำตาลมอลโทสมีสมบัติเป็นน้ำตาลรีดิวซ์ (Reducing sugar) และจากงานวิจัยที่ผ่านมาพบว่าผลึกของน้ำตาลโมเลกุลคู่สามารถเพิ่มความแข็งแรงของเข็มไมโครนิดเดิ้ลได้มากกว่าน้ำตาลโมเลกุลเดี่ยว^[47]



รูปที่ 1.26 สูตรโครงสร้างเคมีของน้ำตาลมอลโทส

ในงานวิจัยนี้ผู้วิจัยสนใจสร้างไมโครนิดเดิ้ลจากกรดไฮยาลูโรนิกผสมกับพอลิไวนิลไพโรลิโดน โดนใช้พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ในการช่วยขึ้นเข็ม แต่เนื่องจากกรดไฮยาลูโรนิกมีความเหนียวและความยืดหยุ่น ทำให้เข็มของไมโครนิดเดิ้ลอาจไม่หักออกจากฐานและไม่สามารถฝังเข้าสู่ผิวหนังได้เมื่อนำไปใช้งาน ผู้วิจัยจึงนำพอลิไวนิลไพโรลิโดนซึ่งมีความแข็งและเปราะผสมกับกรดไฮยาลูโรนิกจะสามารถช่วยทำให้เข็มไมโครนิดเดิ้ลหักออกจากฐานและฝังเข้าไปในผิวหนัง นอกจากนี้ผู้วิจัยสนใจศึกษาสมบัติของน้ำตาลมอลโทสที่มีผลต่อสมบัติเชิงกลของไมโครนิดเดิ้ลดังกล่าวในการเพิ่มความแข็งแรงให้กับเข็มไมโครนิดเดิ้ลเพื่อนำไปใช้งานได้ดีขึ้น

วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

1. ศึกษาผลของน้ำตาลมอลโทสที่มีต่อสมบัติเชิงกลของไมโครนิตเดิ้ลที่ทำจากกรดไฮยาลูโรนิกผสมกับพอลิไวนิลไพโรลิโดน
2. ศึกษาการฝังตัวของไมโครนิตเดิ้ลที่ทำจากกรดไฮยาลูโรนิกผสมกับพอลิไวนิลไพโรลิโดนที่มีน้ำตาลมอลโทสในชั้นผิวหนังหนู

1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ทราบผลของน้ำตาลมอลโทสที่มีต่อสมบัติเชิงกลและความสามารถในการแทงทะลุผิวหนังของไมโครนิตเดิ้ลที่ทำจากกรดไฮยาลูโรนิกผสมกับพอลิไวนิลไพโรลิโดน เพื่อใช้สร้างไมโครนิตเดิ้ลที่มีประสิทธิภาพในการใช้งานได้ดีขึ้น



บทที่ 2

การทดลอง

2.1 สารเคมี

1. กรดไฮยาลูโรนิก (Hyaluronic Acid Sodium, Focuschem bivteeh, Shan Dory, China)
2. พอลิไวนิลไพโรลิโดน (Polyvinylpyrrolidone, Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany)
3. พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (Polyvinyl alcohol, Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany)
4. น้ำตาลมอลโทส (Maltose monohydrate, Merck, Darmstadt, Germany)
5. สีสผสมอาหารชนิดน้ำ (สีคาราเมล 100% w/v, บริษัทภูรินและภูริชญ์, กรุงเทพมหานคร)

2.2 เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้

1. งานสีพลาสติก (ใช้เป็นแม่พิมพ์ทำแผ่นพอลิเมอร์, ขนาด 11x23x1 เซนติเมตร, บริษัท ส.วีรพงษ์ เครื่องเขียน, กรุงเทพมหานคร)
2. แม่พิมพ์ไมโครนิดเดิ้ล (PDMS mold microneedles, แม่พิมพ์ขนาด 10x10 มิลลิเมตร ความสูงเข็ม 850 ไมโครเมตร ความกว้างฐานเข็ม 300 ไมโครเมตร ระยะห่างระหว่างเข็ม 500 ไมโครเมตร, Micropoint technologies Pte, Ltd, Singapore)
3. เครื่องทดสอบความแข็งผิวระดับไมโคร (Microhardness Tester, FM-810, Future-Tech CORP., Bangkok, Thailand)
4. เครื่องทดสอบแรงดึงแรงอัด (Universal Testing Machine, SHIMADZU 2.3, Bara Scientific Co., Ltd., Bangkok, Thailand)
5. กล้องจุลทรรศน์ดิจิทัลแบบใช้แสง (Olympus, DP2-SAL, Tokyo, Japan)
6. กล้องจุลทรรศน์แบบส่องกราด (JOEL, IT300, Tokyo, Japan)
7. เครื่องชั่งดิจิทัลสี่ตำแหน่ง (Mettler-Toledo, AB204-S, Switzerland)
8. เครื่องอัลตราโซนิค (Sonicator, Ultrasonic Cleaner Elmasonic S 30 H, Elma-Hans Schmidbaure GmbH & Co, Singen, China)
9. กล่องติดพัดลมดูดอากาศแบบประกอบเอง (กล่องกระดาษลังที่ติดตั้งพัดลมดูดอากาศจำนวน 2 ตัว)
10. หูหนู (ร้านเฮียเก๊ะ หมูฉีกๆ, อุดมสุข, กรุงเทพมหานคร)
11. เทปกระดาษกาวสองหน้า (ขนาด 12 มม.x20 หลา, บริษัทครีออคโค, กรุงเทพมหานคร)

2.3 ศึกษาผลของน้ำตาลมอลโทสที่มีผลต่อความต้านทานแรงกดของไมโครนิตเดิ้ล

2.3.1 เตรียมสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์

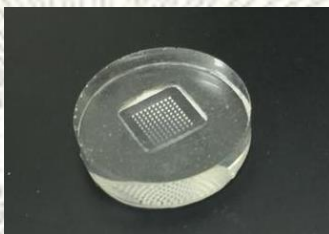
1. ชั่งพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ จำนวน 0.5 กรัม ลงในบีกเกอร์ขนาด 200 มิลลิลิตร
2. เติมน้ำ DI ปริมาตร 100 มิลลิลิตร นำไปให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 ชั่วโมง
3. ตั้งทิ้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิ 32 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 30 นาที ปรับปริมาตรสุทธิของสารละลายเท่ากับ 90 มิลลิลิตร ความเข้มข้นสุทธิของสารละลายร้อยละ 0.56 โดยมวล ต่อปริมาตร

2.3.2 เตรียมสารละลายพอลิเมอร์ผสมของกรดไฮยาลูโรนิกผสมกับพอลิไวนิลไพโรลิโดน ร้อยละ 5 โดยมวลต่อปริมาตร

1. ชั่งกรดไฮยาลูโรนิก พอลิไวนิลไพโรลิโดน และน้ำตาลมอลโทส ในอัตราส่วนต่าง ๆ ทั้งหมด 5 สูตร ลงในบีกเกอร์ขนาด 10 มิลลิลิตร ดังนี้
 - 1.1 สูตร a ชั่งกรดไฮยาลูโรนิก 50 มิลลิกรัม พอลิไวนิลไพโรลิโดน 50 มิลลิกรัม
 - 1.2 สูตร b ชั่งกรดไฮยาลูโรนิก 50 มิลลิกรัม พอลิไวนิลไพโรลิโดน 50 มิลลิกรัม และน้ำตาลมอลโทส 25 มิลลิกรัม
 - 1.3 สูตร c ชั่งกรดไฮยาลูโรนิก 50 มิลลิกรัม พอลิไวนิลไพโรลิโดน 50 มิลลิกรัม และน้ำตาลมอลโทส 50 มิลลิกรัม
 - 1.4 สูตร d ชั่งกรดไฮยาลูโรนิก 50 มิลลิกรัม พอลิไวนิลไพโรลิโดน 50 มิลลิกรัม และน้ำตาลมอลโทส 50 มิลลิกรัม
 - 1.5 สูตร e ชั่งกรดไฮยาลูโรนิก 50 มิลลิกรัม พอลิไวนิลไพโรลิโดน 50 มิลลิกรัม และน้ำตาลมอลโทส 100 มิลลิกรัม
2. เติมน้ำ DI ปริมาตร 2 มิลลิลิตร คนสารละลายจนเป็นเนื้อเดียวกัน
3. ตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิ 32 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 วัน เพื่อให้ฟองอากาศในสารละลายหมดไป

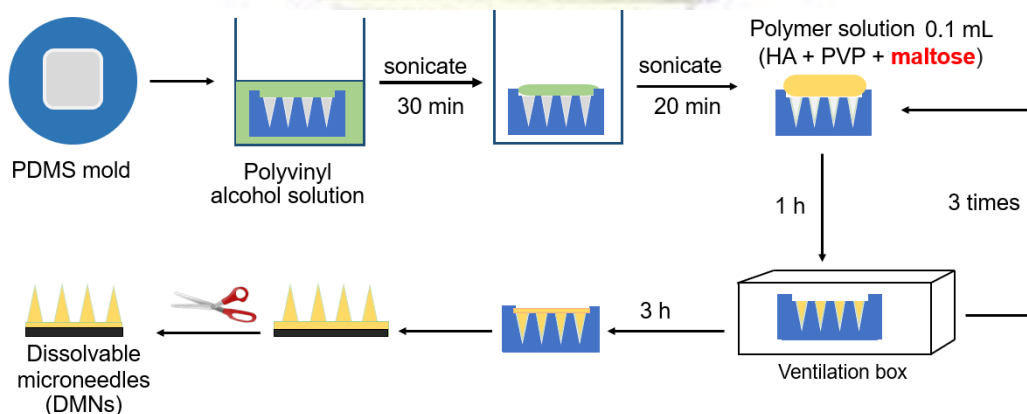
2.3.3 การขึ้นรูปไมโครนิดเดิ้ล

1. วางแม่พิมพ์ไมโครนิดเดิ้ล (PDMS mold) ลงในบีกเกอร์ขนาด 250 มิลลิลิตร ที่มีสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ซึ่งเตรียมจากข้อที่ 2.3.1 ปริมาตร 30 มิลลิลิตร นำไปสั่นด้วยเครื่องอัลตราโซนิก เป็นเวลา 30 นาที



รูปที่ 2.1 แม่พิมพ์ไมโครนิดเดิ้ล (PDMS mold)

2. นำแม่พิมพ์ที่ได้จากข้อที่ 1 ออกจากบีกเกอร์ วางลงในบีกเกอร์อีกอันที่มีขนาด 250 มิลลิลิตร และนำไปสั่นด้วยเครื่องอัลตราโซนิกอีกครั้งเป็นเวลา 20 นาที
3. หยดสารละลายพอลิเมอร์ผสมในข้อ 2.3.2 ปริมาตร 0.1 มิลลิลิตร ลงไปในแม่พิมพ์ที่ได้จากข้อ 2 ให้สารละลายกระจายเคลือบพิมพ์ให้ทั่ว และนำไปวางในกล่องติดพัดลมดูดอากาศ เป็นเวลา 1 ชั่วโมง ทำซ้ำทั้งหมด 3 ครั้ง
4. นำแม่พิมพ์ที่ได้ไปวางในกล่องติดพัดลมดูดอากาศ เป็นเวลาอีก 3 ชั่วโมง
5. แกะไมโครนิดเดิ้ลออกจากแม่พิมพ์ ตัดขอบบนที่ฐานทั้งสี่ด้านออก นำมาติดกับเทปกาวสองหน้า
6. นำไมโครนิดเดิ้ลที่ได้ไปเก็บในโถดูดความชื้น (Desiccator) ที่อุณหภูมิ 32 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 วัน



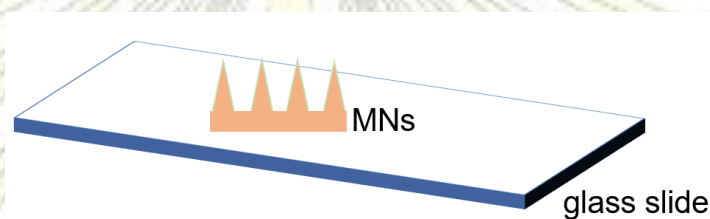
รูปที่ 2.2 ขั้นตอนการสร้างไมโครนิดเดิ้ล

2.3.4 ศึกษาลักษณะทางกายภาพของไมโครนิตเดิ้ล

1. นำไมโครนิตเดิ้ลที่ได้จากข้อ 2.3.3 มาศึกษาลักษณะทางกายภาพด้วยกล้องจุลทรรศน์ดิจิทัลแบบใช้แสงและกล้องจุลทรรศน์แบบส่องกราด
2. บันทึกภาพและวิเคราะห์ลักษณะทางกายภาพของไมโครนิตเดิ้ลที่ได้

2.3.5 การทดสอบความสามารถในการต้านทานแรงกดของไมโครนิตเดิ้ล^[44]

1. นำไมโครนิตเดิ้ลที่ได้จากข้อที่ 2.3.3 ทั้งหมด 5 สูตร (สูตร a b c d และ e) ดึงเทปกาวสองหน้าออกและนำไมโครนิตเดิ้ลติดกับแผ่นกระจก (glass slide) ดังรูปที่ 2.3 โดยติดฐานของไมโครนิตเดิ้ลให้เรียบมากที่สุด



รูปที่ 2.3 การนำไมโครนิตเดิ้ลติดกับแผ่นกระจก

2. ทดสอบความต้านทานแรงกดของไมโครนิตเดิ้ลด้วยเครื่องทดสอบแรงดึงแรงอัด รุ่น SHIMADZU 2.3 โดยนำไมโครนิตเดิ้ลที่ติดกับแผ่นกระจก จากข้อที่ 1 วางลงบนตำแหน่งทดสอบ
3. ทดสอบโดยตั้งค่าขีดจำกัดของแรงกดสูงสุดเท่ากับ 100 นิวตัน และขีดจำกัดของระยะที่ถูกกดลงของวัสดุสูงสุดเท่ากับ 1.5 มิลลิเมตร ทดลองซ้ำสูตรละ 4 ครั้ง



รูปที่ 2.4 เครื่องทดสอบแรงดึงแรงอัด รุ่น SHIMADZU 2.3

2.4 ศึกษาผลของน้ำตาลมอลโทสที่มีผลต่อความแข็งของแผ่นพอลิเมอร์

2.4.1 เตรียมสารละลายพอลิเมอร์ผสมของกรดไฮยาลูโรนิกผสมกับพอลิไวนิลไพโรลิโดน

ร้อยละ 5 โดยมวลต่อปริมาตร

1. ชั่งกรดไฮยาลูโรนิก พอลิไวนิลไพโรลิโดน และน้ำตาลมอลโทส ในอัตราส่วนต่าง ๆ ทั้งหมด 5 สูตร ลงในบีกเกอร์ขนาด 200 มิลลิลิตร ดังนี้
 - 1.1 สูตร a ชั่งกรดไฮยาลูโรนิก 2.5 กรัม พอลิไวนิลไพโรลิโดน 2.5 กรัม
 - 1.2 สูตร b ชั่งกรดไฮยาลูโรนิก 2.5 กรัม พอลิไวนิลไพโรลิโดน 2.5 กรัม และน้ำตาลมอลโทส 1.25 กรัม
 - 1.3 สูตร c ชั่งกรดไฮยาลูโรนิก 2.5 กรัม พอลิไวนิลไพโรลิโดน 2.5 กรัม และน้ำตาลมอลโทส 2.5 กรัม
 - 1.4 สูตร d ชั่งกรดไฮยาลูโรนิก 2.5 กรัม พอลิไวนิลไพโรลิโดน 2.5 กรัม และน้ำตาลมอลโทส 3.75 กรัม
 - 1.5 สูตร e ชั่งกรดไฮยาลูโรนิก 2.5 กรัม พอลิไวนิลไพโรลิโดน 2.5 กรัม และน้ำตาลมอลโทส 5 กรัม
2. เติมน้ำ DI ปริมาตร 100 มิลลิลิตร คนสารละลายจนเป็นเนื้อเดียวกัน
- 4.3. ตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิ 32 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 วัน เพื่อให้ฟองอากาศในสารละลายหมดไป

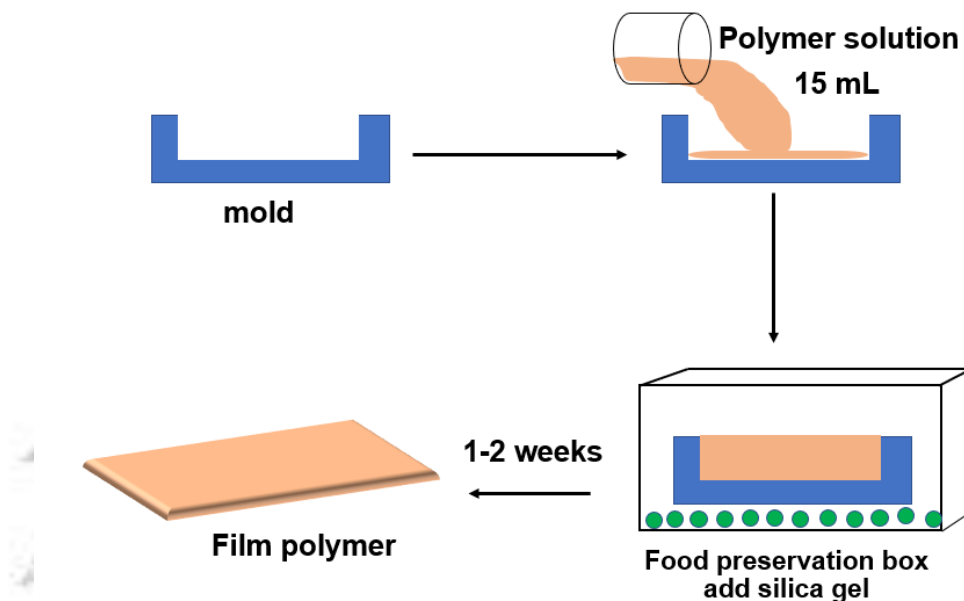
2.4.2 การขึ้นรูปแผ่นพอลิเมอร์

1. เทสารละลายพอลิเมอร์ผสม จากข้อที่ 2.4.1 ลงบนงานสีพลาสติก ในช่อง 1 2 3 และ 4 (ช่องสี่เหลี่ยมผืนผ้า ขนาด $6 \times 3 \times 0.7$ เซนติเมตร) ดังรูปที่ 2.5 ปริมาตร 15 มิลลิลิตรต่อช่อง สูตรละ 4 ช่อง



รูปที่ 2.5 งานสีพลาสติกที่ใช้ขึ้นรูปแผ่นพอลิเมอร์

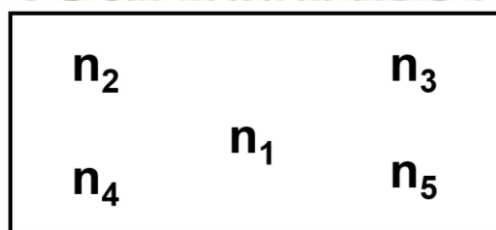
2. นำไปเก็บในกล่องดูความชื้นที่อุณหภูมิ 32 องศาเซลเซียส ประมาณ 1-2 สัปดาห์ จนแผ่นพอลิเมอร์แห้งสนิท (สามารถแกะแผ่นพอลิเมอร์ออกจากแม่พิมพ์ได้)



รูปที่ 2.6 ขั้นตอนการขึ้นรูปแผ่นพอลิเมอร์

2.4.3 การทดสอบความแข็งของแผ่นพอลิเมอร์^[43]

- นำแผ่นพอลิเมอร์จากข้อ 2.4.2 ทั้งหมด 5 สูตร (สูตร a b c d และ e) มาทดสอบความแข็งด้วยเครื่องทดสอบความแข็งผิวระดับไมโคร รุ่น FM-810
- เลือกหัวกดที่ใช้ทดสอบแบบวิกเกอร์ โดยใช้แรงกดเท่ากับ 0.01 กิโลกรัม ระยะเวลาในการกด 15 วินาทีต่อ 1 ตัวอย่าง
- ทดสอบแผ่นพอลิเมอร์ทั้งหมด 5 จุด ได้แก่ จุด n_1 , n_2 , n_3 , n_4 และ n_5 ดังรูปที่ 2.7 ต่อ 1 แผ่น โดยทดลองซ้ำสูตรละ 3 ครั้ง



รูปที่ 2.7 ตำแหน่งของจุด n_1 , n_2 , n_3 , n_4 และ n_5 บนแผ่นพอลิเมอร์



รูปที่ 2.8 เครื่องทดสอบความแข็งผิวระดับไมโคร รุ่น FM-810

2.5 ศึกษาการฝังตัวของไมโครนีดเดิ้ลที่ผสมน้ำตาลมอลโทสในชั้นผิวหนังหมู

1. เตรียมสารละลายพอลิเมอร์ผสมตามข้อที่ 2.3.2
2. หยดสีผสมอาหารชนิดน้ำ ปริมาตร 0.1 มิลลิลิตร เพิ่มลงไปในการละลายพอลิเมอร์ผสม และคนจนสารละลายรวมเป็นเนื้อเดียวกัน
3. ขึ้นรูปไมโครนีดเดิ้ลตามวิธีข้อที่ 2.3.3 และถ่ายภาพด้วยกล้องดิจิทัลแบบใช้แสง
4. นำไมโครนีดเดิ้ลที่เตรียมจากข้อที่ 2 ปักลงบนผิวหนังของหมูทดลองบริเวณส่วนหู ค้างไว้ 10 วินาที ดึงแผ่นฐานไมโครนีดเดิ้ลออก
5. ถ่ายภาพด้วยกล้องจุลทรรศน์ดิจิทัลแบบใช้แสงบริเวณผิวหนังหลังปักไมโครนีดเดิ้ล โดยถ่ายภาพจากด้านบนผิวหนังหมู และกรีดหนังบริเวณที่มีรอยเข็มไมโครนีดเดิ้ลปักอยู่ ถ่ายภาพตัดขวางตามแนวที่เข็มปัก
6. ทำการทดลองทั้งหมด 5 สูตร สูตรละ 2 ครั้ง

บทที่ 3

ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง

งานวิจัยนี้ได้ศึกษาผลของน้ำตาลมอลโทสที่มีต่อสมบัติเชิงกลของเข็มนีติยาระดับไมครอนประเภทพอลิเมอร์ที่ดูดซึมน้ำได้ ได้ผลการทดลองดังนี้

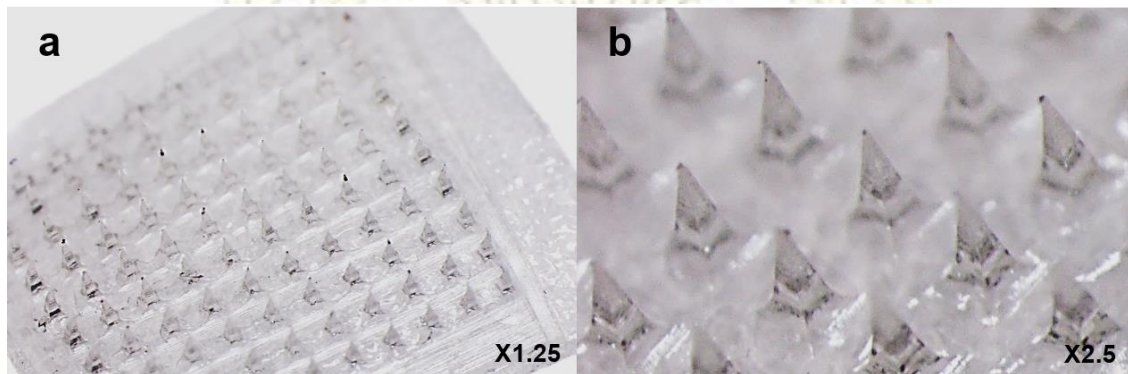
3.1 ศึกษาผลของน้ำตาลมอลโทสที่มีผลต่อความต้านทานแรงกดของไมโครนีตเด็ล

3.1.1 การสร้างไมโครนีตเด็ล

การทดลองนี้ผู้วิจัยได้สร้างไมโครนีตเด็ลจากพอลิเมอร์ของกรดไฮยาลูโรนิกผสมกับพอลิไวนิลไพโรลิโดน โดยการทดลองใช้สัดส่วนโดยน้ำหนักของกรดไฮยาลูโรนิกผสมกับพอลิไวนิลไพโรลิโดนเท่ากับ 1:1

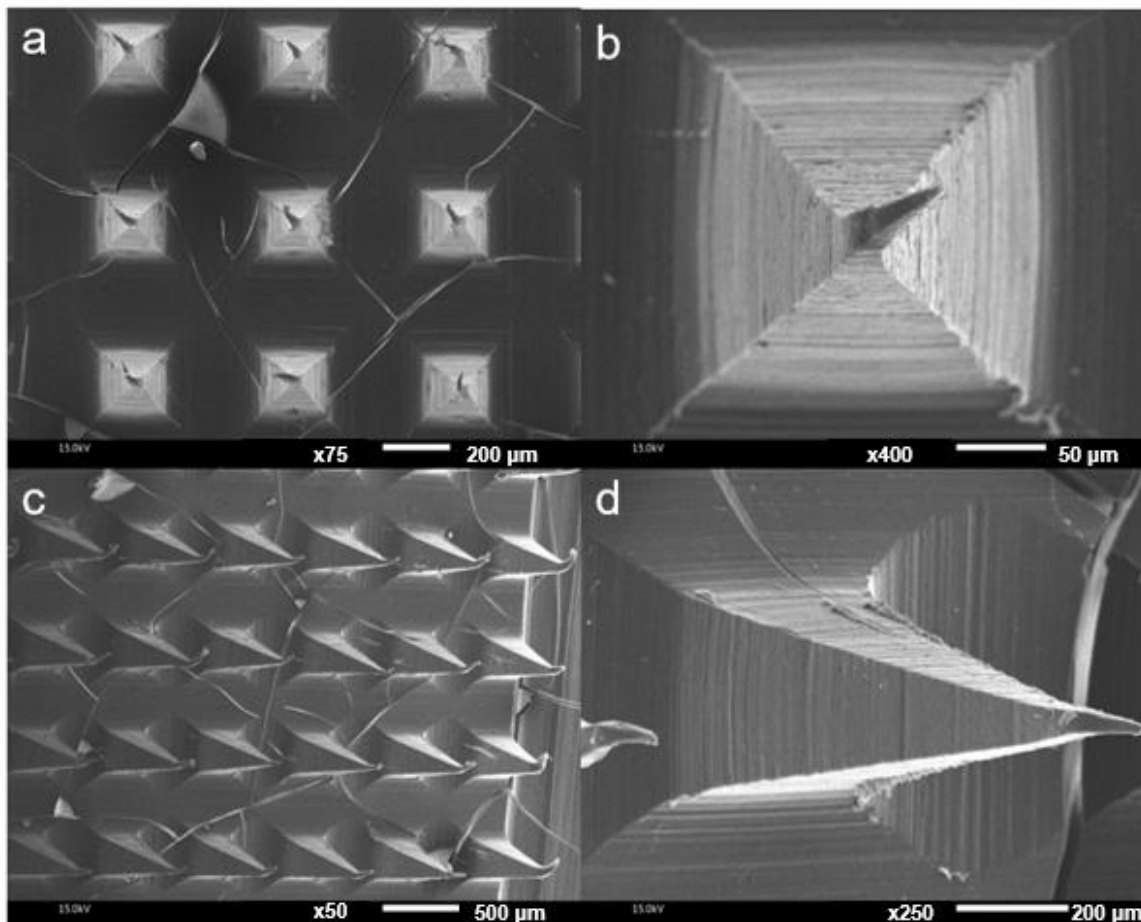
3.1.2 ศึกษาลักษณะทางกายภาพของไมโครนีตเด็ล

การศึกษาลักษณะทางกายภาพทั่วไปของไมโครนีตเด็ลโดยใช้กล้องจุลทรรศน์ดิจิทัลแบบใช้แสง (รูปที่ 3.1) และศึกษาขนาดและความสูงของเข็มนำด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่งกราด (รูปที่ 3.2) พบว่าไมโครนีตเด็ลของกรดไฮยาลูโรนิกผสมพอลิไวนิลไพโรลิโดนสัดส่วนโดยน้ำหนักเท่ากับ 1:1 มีรูปร่างตามแม่พิมพ์ซิลิโคน (PDMS mold) ซึ่งในที่นี้ใช้แม่พิมพ์ขนาด 10x10 มิลลิเมตร จำนวนเข็มนทั้งหมด 100 เข็ม แต่ละเข็มเป็นทรงพีระมิดฐานสี่เหลี่ยม ความสูง 850 ไมโครเมตร ฐานกว้าง 300 ไมโครเมตร ระยะห่างระหว่างเข็ม 500 ไมโครเมตร



รูปที่ 3.1 ภาพถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์ดิจิทัลแบบใช้แสงแสดงลักษณะของไมโครนีตเด็ลที่สร้างขึ้น

a) กำลังขยาย 1.25 เท่า b) กำลังขยาย 2.5 เท่า



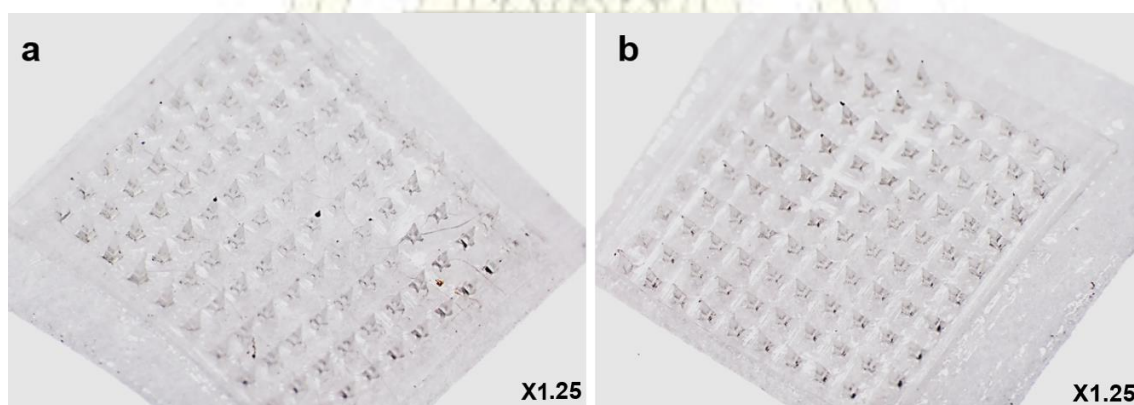
รูปที่ 3.2 ภาพถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด a) ไมโครนีดเดิ้ลที่ถ่ายจากมุมสูงกำลังขยาย 75 เท่า b) ภาพขยายเข็มไมโครนีดเดิ้ลที่ถ่ายจากมุมสูงกำลังขยาย 400 เท่า c) ไมโครนีดเดิ้ลที่ถ่ายจากด้านข้างกำลังขยาย 50 เท่า d) ภาพขยายเข็มไมโครนีดเดิ้ลที่ถ่ายจากด้านข้างกำลังขยาย 250 เท่า



ผู้วิจัยได้สร้างไมโครนิตเดิ้ลของกรดไฮยาลูโรนิกผสมกับพอลิไวนิลไพโรลิโดน สัดส่วนโดยน้ำหนักของกรดไฮยาลูโรนิกผสมกับพอลิไวนิลไพโรลิโดนเท่ากับ 1:1 และเพิ่มน้ำตาลมอลโทสลงไปในการละลายของพอลิเมอร์ผสมดังกล่าว สัดส่วนโดยน้ำหนักของน้ำตาลมอลโทสต่อพอลิเมอร์ผสม (กรดไฮยาลูโรนิกรวมกับพอลิไวนิลไพโรลิโดน) เป็นดังนี้

1. สัดส่วนโดยน้ำหนักของน้ำตาลมอลโทส : พอลิเมอร์ผสม เท่ากับ 0 : 1.0 คิดเป็นร้อยละโดยน้ำหนักของน้ำตาลมอลโทสในของผสมเท่ากับ 0
2. สัดส่วนโดยน้ำหนักของน้ำตาลมอลโทส : พอลิเมอร์ผสม เท่ากับ 0.25 : 1.0 คิดเป็นร้อยละโดยน้ำหนักของน้ำตาลมอลโทสในของผสมเท่ากับ 20.0
3. สัดส่วนโดยน้ำหนักของน้ำตาลมอลโทส : พอลิเมอร์ผสม เท่ากับ 0.5 : 1.0 คิดเป็นร้อยละโดยน้ำหนักของน้ำตาลมอลโทสในของผสมเท่ากับ 33.3
4. สัดส่วนโดยน้ำหนักของน้ำตาลมอลโทส : พอลิเมอร์ผสม เท่ากับ 0.75 : 1.0 คิดเป็นร้อยละโดยน้ำหนักของน้ำตาลมอลโทสในของผสมเท่ากับ 42.9
5. สัดส่วนโดยน้ำหนักของน้ำตาลมอลโทส : พอลิเมอร์ผสม เท่ากับ 1.0 : 1.0 คิดเป็นร้อยละโดยน้ำหนักของน้ำตาลมอลโทสในของผสมเท่ากับ 50.0

จากการทดลองพบว่า สารละลายพอลิเมอร์ผสมที่เพิ่มสัดส่วนของน้ำตาลมอลโทสลงไป สารละลายมีลักษณะหนืด และไหลได้ดีกว่าสารละลายพอลิเมอร์ที่ไม่มีน้ำตาลมอลโทส เมื่อทดลองโดยการคนด้วยแท่งแก้วและการสังเกตด้วยตาเปล่า จากขั้นตอนการขึ้นเข็มไมโครนิตเดิ้ลพบว่าสารละลายพอลิเมอร์ที่มีและไม่มีน้ำตาลมอลโทสไม่มีความแตกต่างในขั้นตอนการขึ้นเข็ม และจากการศึกษา ลักษณะทางกายภาพทั่วไปของไมโครนิตเดิ้ลที่มีและไม่มีน้ำตาลมอลโทสด้วยกล้องจุลทรรศน์ดิจิทัลแบบใช้แสง ดังรูปที่ 3.3 พบว่าไมโครนิตเดิ้ลที่ได้มีลักษณะไม่แตกต่างกัน

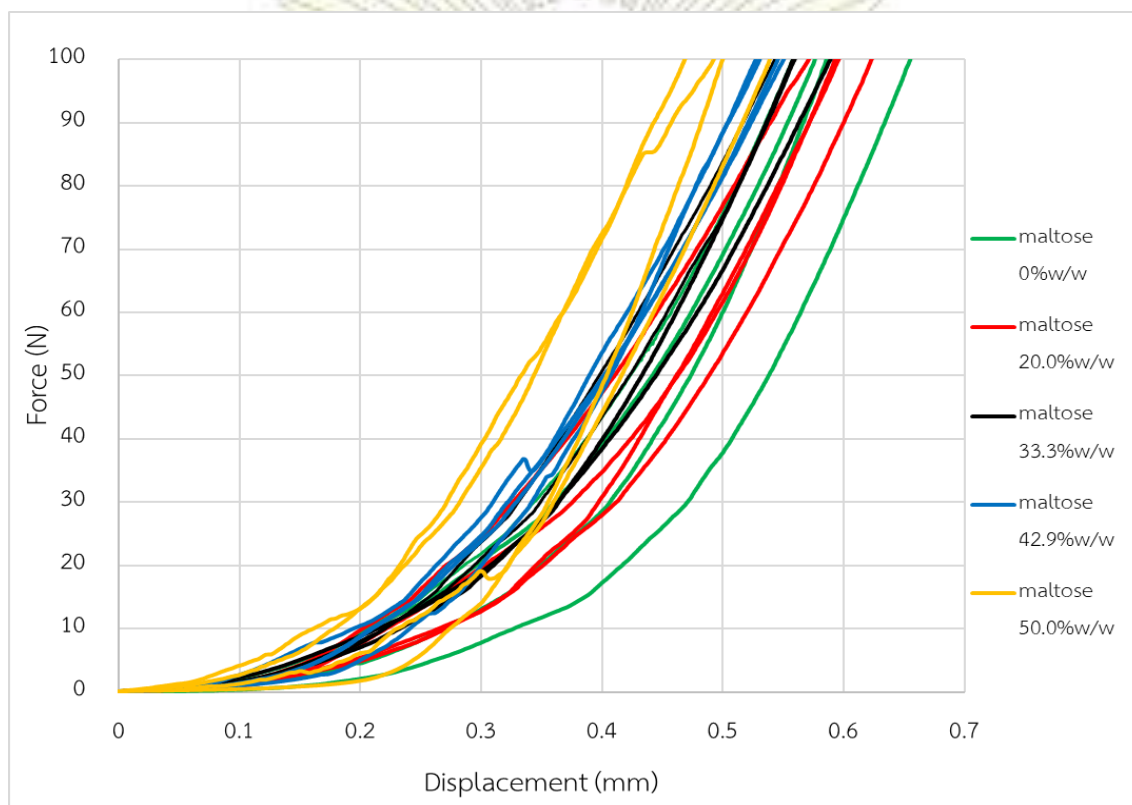


รูปที่ 3.3 ภาพถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์ดิจิทัลแบบใช้แสงแสดงลักษณะของไมโครนิตเดิ้ล

a) ไมโครนิตเดิ้ลที่ไม่มีน้ำตาลมอลโทส b) ไมโครนิตเดิ้ลที่มีน้ำตาลมอลโทส

3.1.3 การทดสอบความสามารถในการต้านทานแรงกดของไมโครนิตเดิ้ล

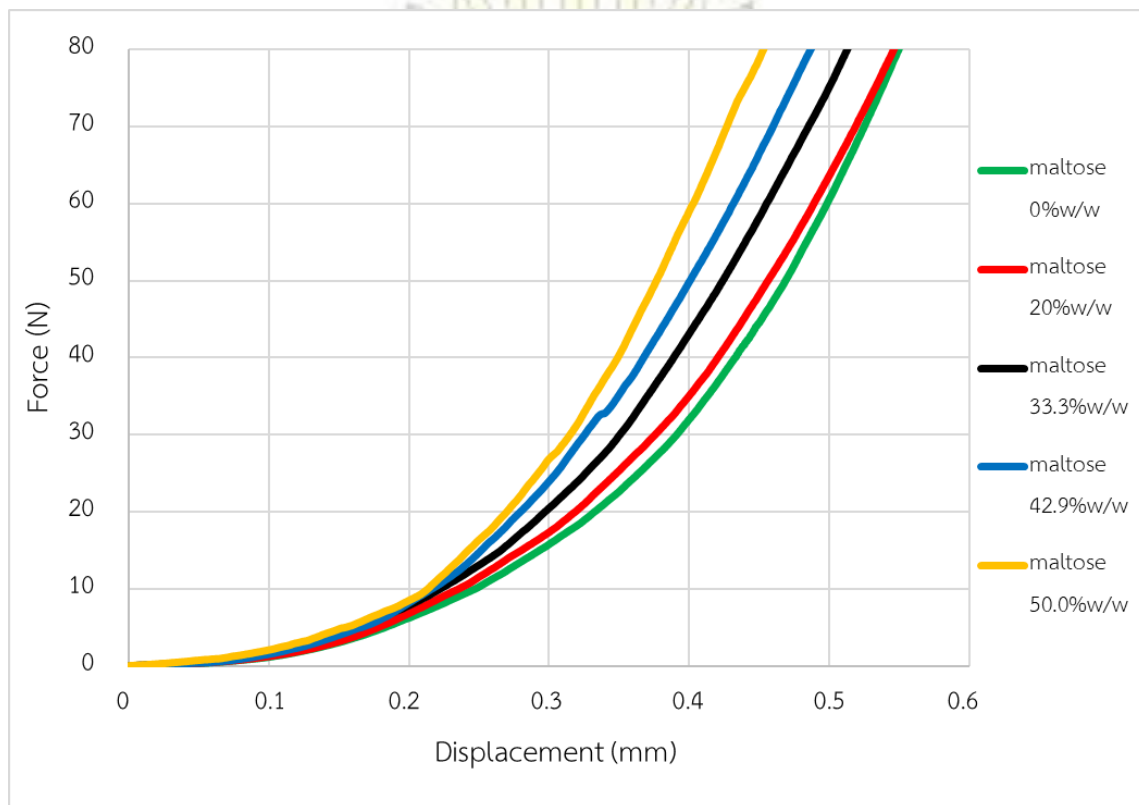
เมื่อสร้างไมโครนิตเดิ้ลของกรดไฮยาลูโรนิกผสมกับพอลิไวนิลไพโรลิโดน สัดส่วนโดยน้ำหนักของพอลิเมอร์เท่ากับ 1 : 1 และเพิ่มน้ำตาลมอลโทสลงไปสัดส่วนโดยน้ำหนักต่อพอลิเมอร์ผสม เท่ากับ 0 : 1.0, 0.25 : 1.0, 0.5 : 1.0, 0.75 : 1.0 และ 1.0 : 1.0 จากนั้นทดสอบความต้านทานแรงกดของไมโครนิตเดิ้ลที่เตรียมได้ ได้ผลการทดลองดังรูปที่ 3.4



รูปที่ 3.4 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างแรงกับระยะที่ถูกกดลงของไมโครนิตเดิ้ลของพอลิเมอร์ผสมที่มีน้ำตาลมอลโทสสัดส่วนโดยน้ำหนักต่าง ๆ

จากกราฟรูปที่ 3.4 แสดงความสัมพันธ์แรง (Force) ในหน่วยนิวตัน (N) กับระยะที่ถูกกดลงของไมโครนิตเดิ้ล (Displacement) ในหน่วยมิลลิเมตร (mm) ของการทดสอบความต้านทานแรงกดของไมโครนิตเดิ้ลที่เตรียม โดยแต่ละสูตรมีทั้งหมด 4 ตัวอย่าง

เมื่อเฉลี่ยค่าของแรงและระยะที่ถูกกดลงของไมโครนิดเดิ้ลที่สัดส่วนต่าง ๆ สามารถสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่างแรง (Force) ในหน่วยนิวตัน (N) กับระยะที่ถูกกดลงของไมโครนิดเดิ้ล (Displacement) ในหน่วยมิลลิเมตร (mm) ดังรูปที่ 3.5



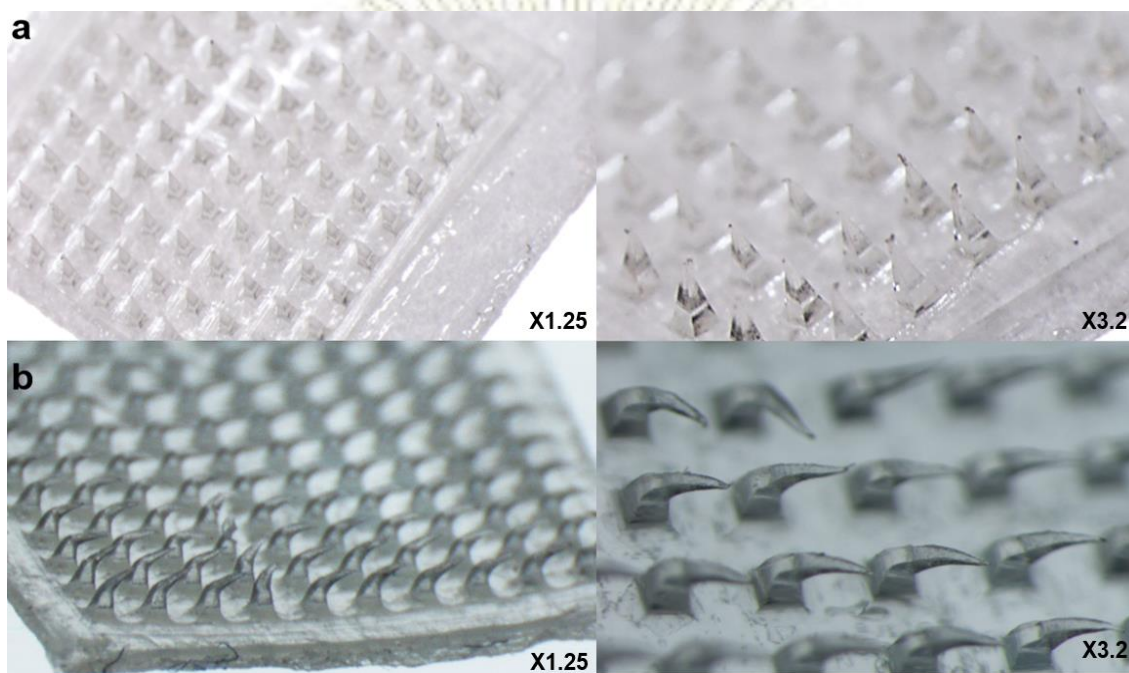
รูปที่ 3.5 กราฟค่าเฉลี่ยระหว่างแรงกับระยะที่ถูกกดลงของไมโครนิดเดิ้ลของพอลิเมอร์ผสมที่มีน้ำตาลมอลโทสสัดส่วนโดยน้ำหนักต่าง ๆ

จากกราฟรูปที่ 3.5 เมื่อแรงมากระทำกับเข็มไมโครนิดเดิ้ลในแต่ละสูตร เข็มไมโครนิดเดิ้ลเกิดแรงต้านกับแรงที่มากระทำแสดงดังกราฟ โดยกราฟแต่ละเส้นคือ

1. กราฟเส้นสีเขียว แทนสัดส่วนโดยน้ำหนักของน้ำตาลมอลโทสต่อพอลิเมอร์ผสมเท่ากับ 0 : 1.0
2. กราฟเส้นสีแดง แทนสัดส่วนโดยน้ำหนักของน้ำตาลมอลโทสต่อพอลิเมอร์ผสมเท่ากับ 0.25 : 1.0
3. กราฟเส้นสีดำ แทนสัดส่วนโดยน้ำหนักของน้ำตาลมอลโทสต่อพอลิเมอร์ผสมเท่ากับ 0.5 : 1.0
4. กราฟเส้นสีน้ำเงิน แทนสัดส่วนโดยน้ำหนักของน้ำตาลมอลโทสต่อพอลิเมอร์ผสมเท่ากับ 0.75 : 1.0
5. กราฟเส้นสีเหลือง แทนสัดส่วนโดยน้ำหนักของน้ำตาลมอลโทสต่อพอลิเมอร์ผสมเท่ากับ 1.0 : 1.0

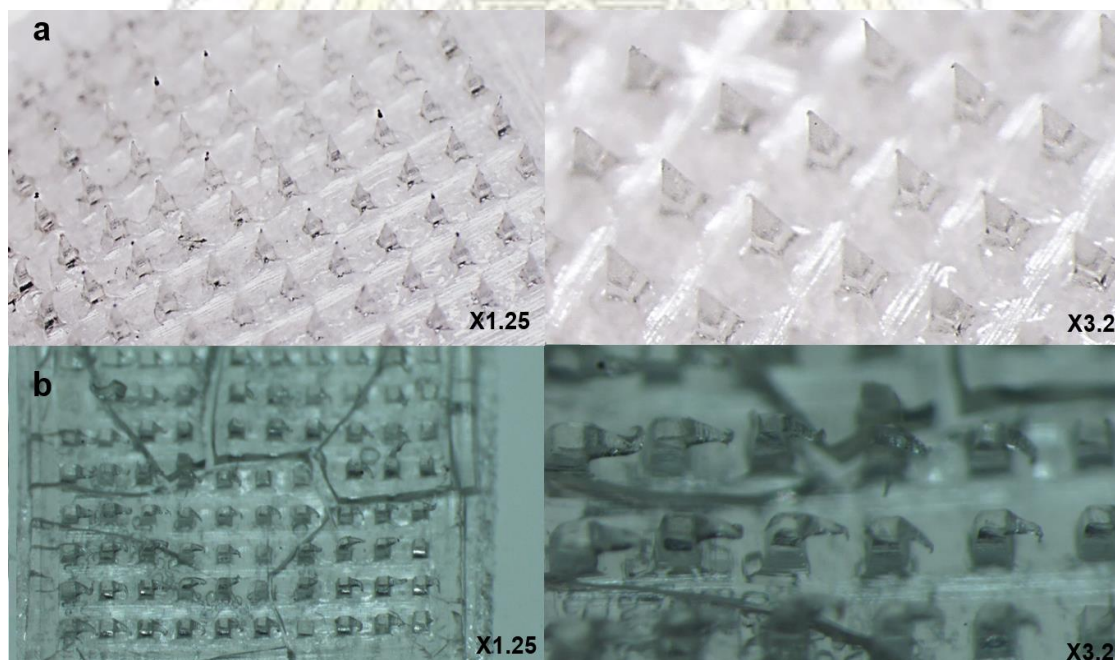
จากกราฟจะเห็นว่าความชันของกราฟเส้นสีเหลืองสูงกว่ากราฟเส้นสีน้ำเงิน กราฟเส้นสีดำ กราฟเส้นสีแดง และกราฟเส้นสีเขียวตามลำดับ จึงสรุปได้ว่าไมโครนิดเดิ้ลที่มีสัดส่วนโดยน้ำหนักของน้ำตาลมอลโทสต่อพอลิเมอร์ผสมเพิ่มขึ้นจะมีความสามารถในการต้านทานแรงกดได้มากขึ้น แสดงให้เห็นว่าเข็มไมโครนิดเดิ้ลมีความแข็งแรงขึ้นนั่นเอง

การศึกษาลักษณะของไมโครนิตเดิ้ลก่อนและหลังทดสอบความต้านทานแรงกดด้วยกล้องจุลทรรศน์ดิจิทัลแบบใช้แสง พบว่าไมโครนิตเดิ้ลที่เพิ่มน้ำตาลมอลโทสลงไปสัดส่วนโดยน้ำหนักต่อพอลิเมอร์ผสมเท่ากับ 0 : 1.0, 0.25 : 1.0, 0.5 : 1.0, 0.75 : 1.0 และ 1.0 : 1.0 ได้ผลการทดลองดังรูปที่ 3.6 ถึง 3.10 แสดงลักษณะไมโครนิตเดิ้ล (รูปด้านซ้าย) และภาพขยายเข็มไมโครนิตเดิ้ล (รูปด้านขวา)



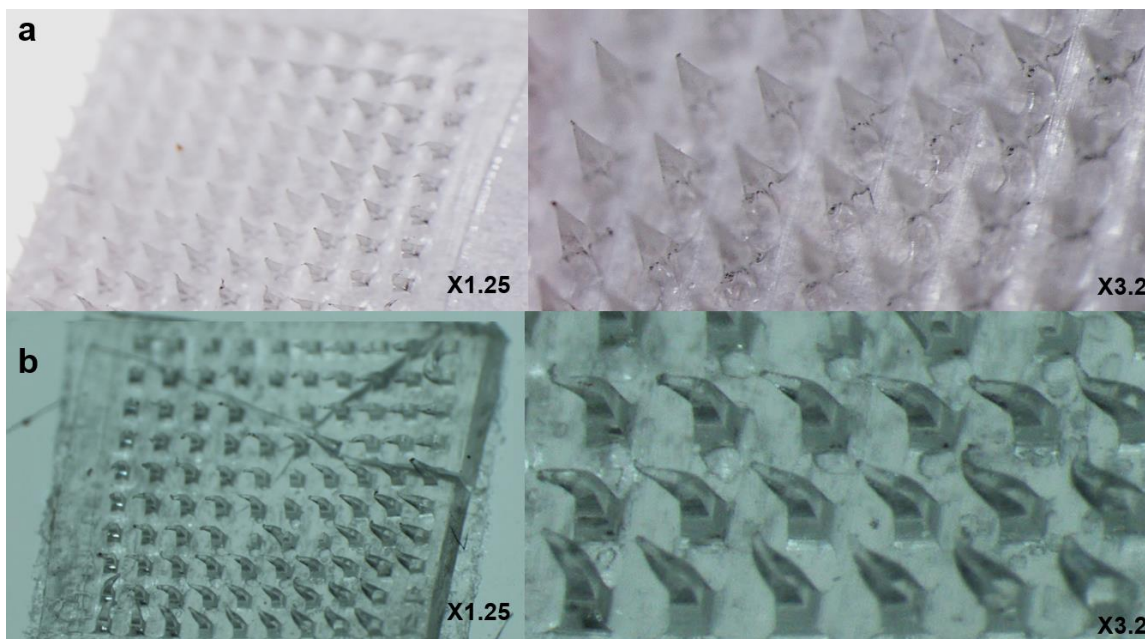
รูปที่ 3.6 ไมโครนิตเดิ้ลของน้ำตาลมอลโทสต่อพอลิเมอร์ผสมสัดส่วนโดยน้ำหนักเท่ากับ 0 : 1.0

a) ก่อนทดสอบ b) หลังทดสอบความต้านทานแรงกด

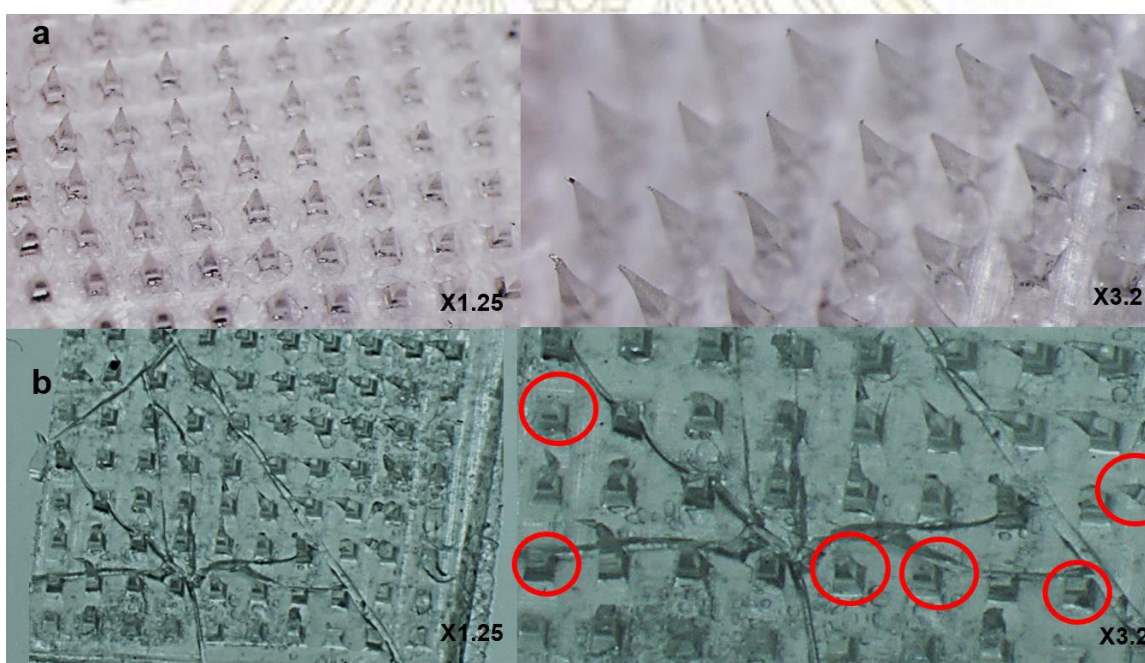


รูปที่ 3.7 ไมโครนิตเดิ้ลของน้ำตาลมอลโทสต่อพอลิเมอร์ผสมสัดส่วนโดยน้ำหนักเท่ากับ 0.25 : 1.0

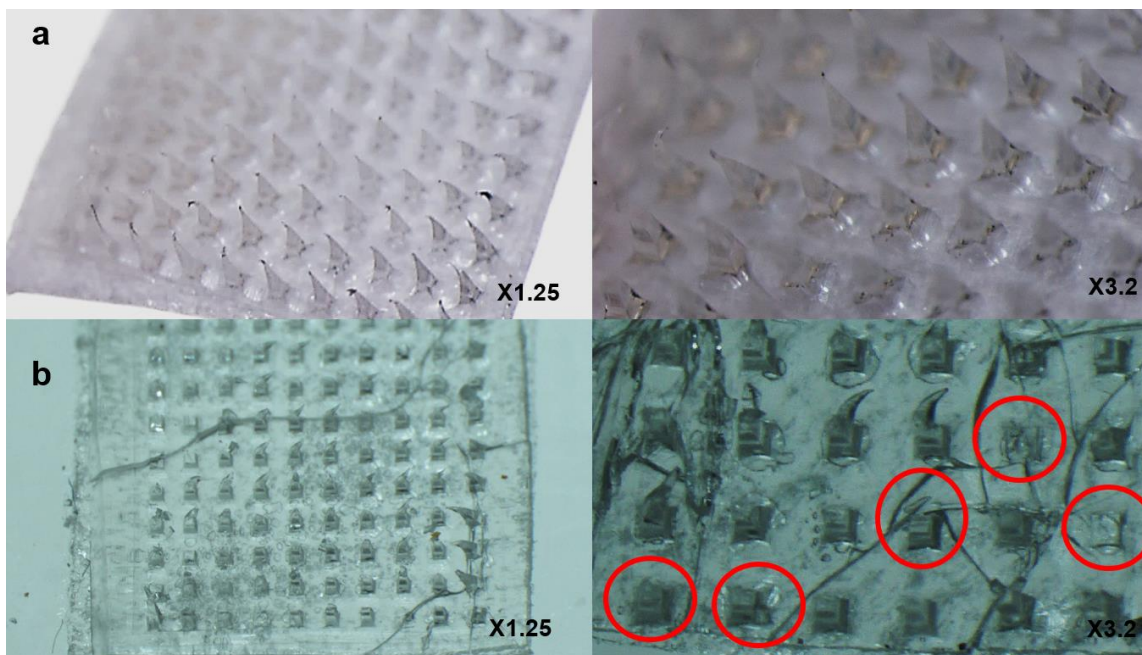
a) ก่อนทดสอบ b) หลังทดสอบความต้านทานแรงกด



รูปที่ 3.8 ไมโครเน็ตเดิ้ลของน้ำตาลมอลโทสต่อพอลิเมอร์ผสมสัดส่วนโดยน้ำหนักเท่ากับ 0.5 : 1.0
a) ก่อนทดสอบ b) หลังทดสอบความต้านทานแรงกด



รูปที่ 3.9 ไมโครเน็ตเดิ้ลของน้ำตาลมอลโทสต่อพอลิเมอร์ผสมสัดส่วนโดยน้ำหนักเท่ากับ 0.75 : 1.0
a) ก่อนทดสอบ b) หลังทดสอบความต้านทานแรงกด (วงกลมสีแดงแทนบริเวณที่เข็มหัก
หลังทำการทดสอบ)



รูปที่ 3.10 ไมโครนิตเดิ้ลของน้ำตอลมอลโทสต่อพอลิเมอร์ผสมสัดส่วนโดยน้ำหนักเท่ากับ 1.0 : 1.0
 a) ก่อนทดสอบ b) หลังทดสอบความต้านทานแรงกด (วงกลมสีแดงแทนบริเวณที่เข็มหัก
 หลังทำการทดสอบ)

จากรูปที่ 3.6, 3.7 และ 3.8 หลังจากให้แรงตั้งแต่ 0 ถึง 100 นิวตัน มากระทำกับไมโครนิตเดิ้ลที่มีน้ำตอลมอลโทสสัดส่วนโดยน้ำหนักต่อพอลิเมอร์ผสมเท่ากับ 0 : 1.0, 0.25 : 1.0 และ 0.5 : 1.0 จะเห็นว่าเข็มไมโครนิตเดิ้ลเกิดแรงต้านกับแรงที่เข้ามากระทำจนทำให้เข็มมีลักษณะงอ เนื่องจากเข็มทำจากพอลิเมอร์ของกรดไฮยาลูโรนิคผสมพอลิไวนิลไพโรลิโดนจึงมีความยืดหยุ่น และทนต่อความต้านทานของแรงที่มากระทำ ทำให้เข็มไม่หักและเข็มไม่เสียรูปร่าง

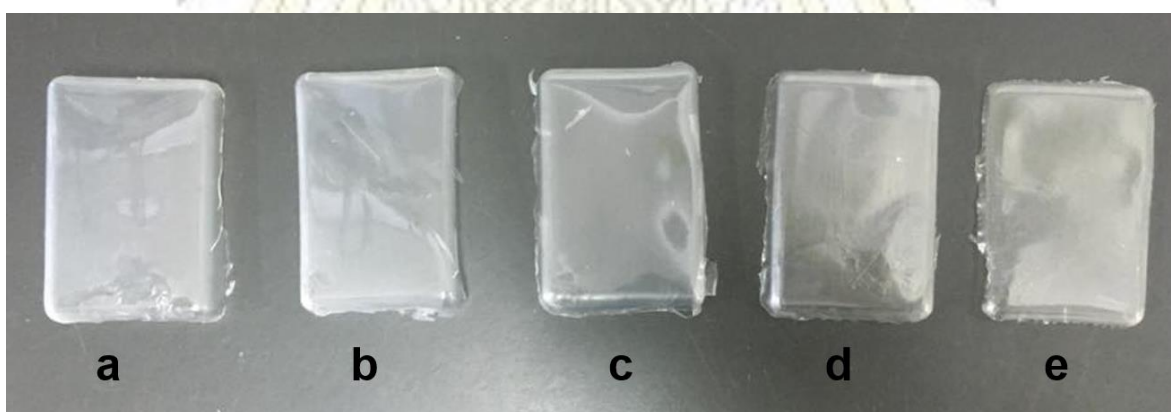
เมื่อพิจารณาจากรูปที่ 3.9 และ 3.10 ภาพถ่ายภาพกล้องจุลทรรศน์ดิจิทัลแบบใช้แสงก่อนและหลังทดสอบด้วยเครื่องทดสอบแรงดึงแรงอัดของไมโครนิตเดิ้ลที่มีน้ำตอลมอลโทสสัดส่วนโดยน้ำหนักต่อพอลิเมอร์ผสมเท่ากับ 0.75 : 1.0 และ 1.0 : 1.0 ตามลำดับ จากรูปจะเห็นว่าหลังทำการทดสอบมีเข็มบางอันหักจากแผ่นไมโครนิตเดิ้ล (เมื่อสังเกตจากวงกลมสีแดงซึ่งแสดงบริเวณที่มีการหักของเข็มหลังทำการทดสอบ) แสดงว่าเมื่อเพิ่มปริมาณของน้ำตอลมอลโทสลงไปไมโครนิตเดิ้ล แม้ว่าจะได้เข็มไมโครนิตเดิ้ลที่มีความแข็งแรงขึ้น แต่เข็มก็มีความเปราะมากขึ้นด้วยเช่นกัน โดยการหักของเข็มเริ่มสังเกตเห็นจากไมโครนิตเดิ้ลที่มีน้ำตอลมอลโทสตั้งแต่ร้อยละ 42.9 โดยน้ำหนักในของผสมเป็นต้นไป

3.2 ศึกษาผลของน้ำตาลมอลโทสที่มีผลต่อความแข็งของแผ่นพอลิเมอร์

3.2.1 การขึ้นรูปแผ่นพอลิเมอร์

การทดลองนี้ผู้วิจัยได้ออกแบบและเตรียมแผ่นพอลิเมอร์ขนาดกว้าง x ยาว x สูง เท่ากับ $6 \times 3 \times 0.7$ เซนติเมตร จากกรดไฮยาลูโรนิกผสมกับพอลิไวนิลไพโรลิโดน สัดส่วนโดยน้ำหนักกรดไฮยาลูโรนิกผสมต่อพอลิไวนิลไพโรลิโดนเท่ากับ 1:1 และเพิ่มน้ำตาลมอลโทสลงไปในการละลายของพอลิเมอร์ผสมดังกล่าว สัดส่วนโดยน้ำหนักของน้ำตาลมอลโทสต่อพอลิเมอร์ผสม (กรดไฮยาลูโรนิกรวมกับพอลิไวนิลไพโรลิโดน) เป็นดังนี้

1. สัดส่วนโดยน้ำหนักของน้ำตาลมอลโทส : พอลิเมอร์ผสม เท่ากับ 0 : 1.0 คิดเป็นร้อยละโดยน้ำหนักของน้ำตาลมอลโทสในของผสมเท่ากับ 0
2. สัดส่วนโดยน้ำหนักของน้ำตาลมอลโทส : พอลิเมอร์ผสม เท่ากับ 0.25 : 1.0 คิดเป็นร้อยละโดยน้ำหนักของน้ำตาลมอลโทสในของผสมเท่ากับ 20.0
3. สัดส่วนโดยน้ำหนักของน้ำตาลมอลโทส : พอลิเมอร์ผสม เท่ากับ 0.5 : 1.0 คิดเป็นร้อยละโดยน้ำหนักของน้ำตาลมอลโทสในของผสมเท่ากับ 33.3
4. สัดส่วนโดยน้ำหนักของน้ำตาลมอลโทส : พอลิเมอร์ผสม เท่ากับ 0.75 : 1.0 คิดเป็นร้อยละโดยน้ำหนักของน้ำตาลมอลโทสในของผสมเท่ากับ 42.9
5. สัดส่วนโดยน้ำหนักของน้ำตาลมอลโทส : พอลิเมอร์ผสม เท่ากับ 1.0 : 1.0 คิดเป็นร้อยละโดยน้ำหนักของน้ำตาลมอลโทสในของผสมเท่ากับ 50.0

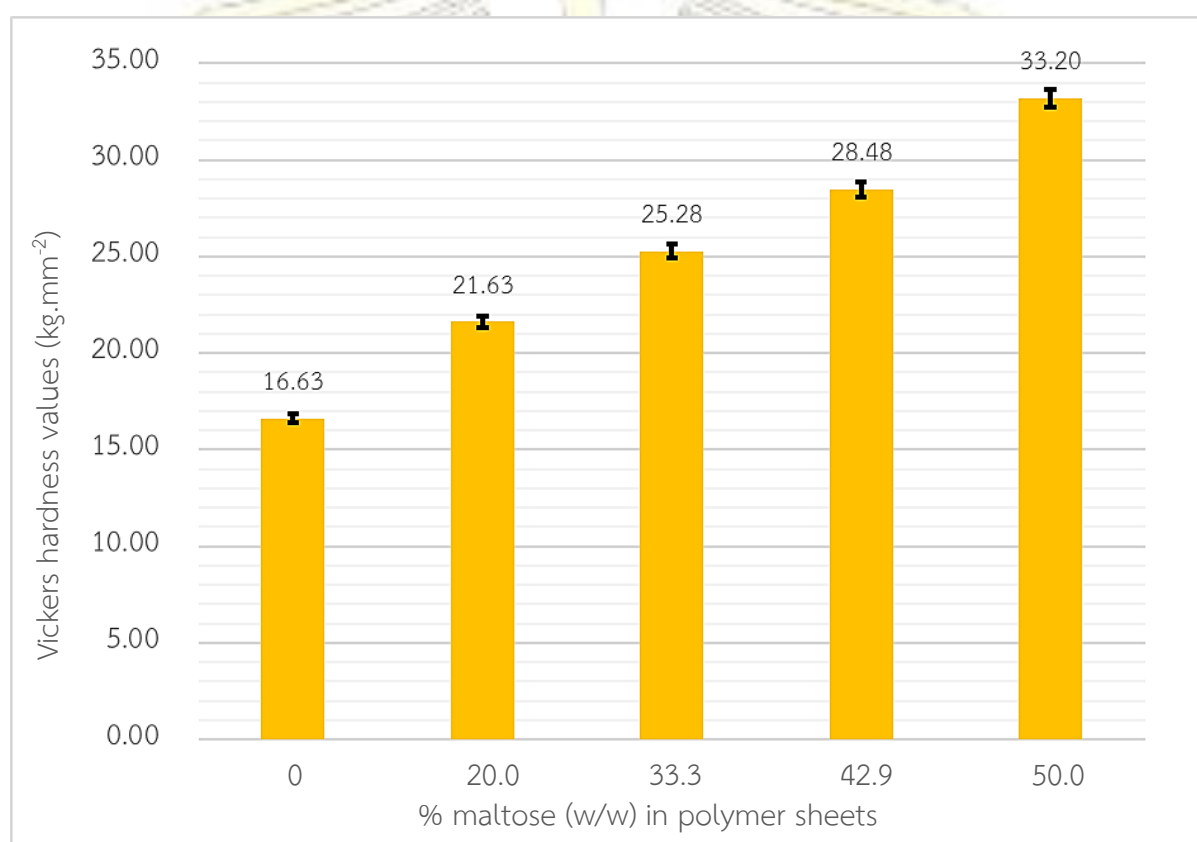


รูปที่ 3.11 แผ่นพอลิเมอร์ที่ผสมน้ำตาลมอลโทสร้อยละ a) 0, b) 20.0, c) 33.3, d) 42.9 และ e) 50.0 โดยน้ำหนักในของผสม

การทดลองศึกษาผลของน้ำตาลมอลโทสที่มีผลต่อความแข็งของแผ่นพอลิเมอร์ สำหรับแผ่นพอลิเมอร์ที่สร้างขึ้นนี้ใช้เป็นตัวแทนไมโครนิดเดิ้ลเพื่อศึกษาความแข็ง โดยลักษณะทางกายภาพของแผ่นพอลิเมอร์ที่เตรียมคือ เป็นแผ่นสีเหลืองผืนผ้าสีเหลืองอ่อน แผ่นพอลิเมอร์ที่มีปริมาณน้ำตาลมอลโทสมากจะเปราะขึ้น และหักง่ายกว่าแผ่นพอลิเมอร์ที่ไม่มีน้ำตาลมอลโทสผสมลงไป

3.2.2 ทดสอบความแข็งของแผ่นพอลิเมอร์

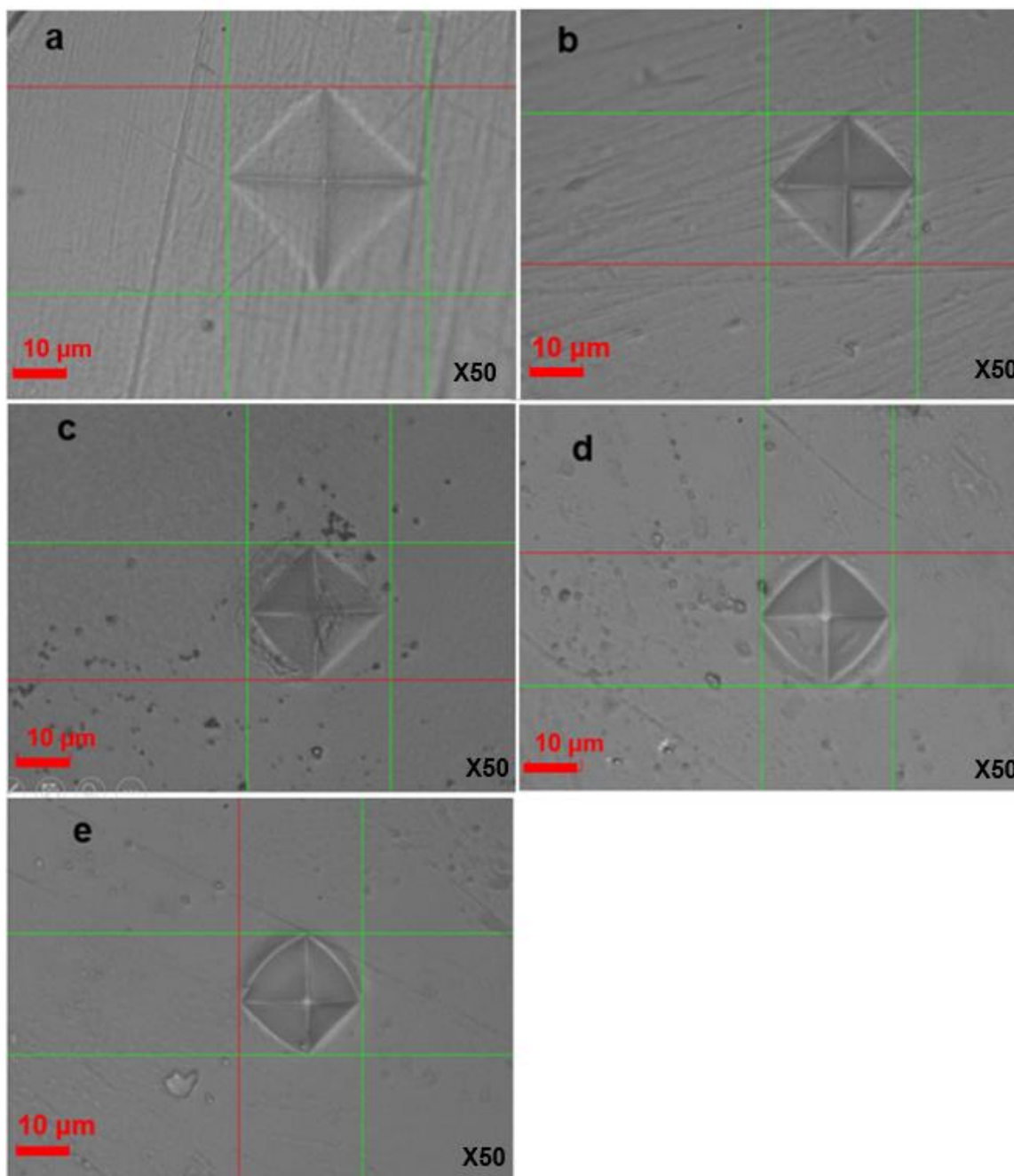
นำแผ่นพอลิเมอร์ที่ผสมน้ำตาลมอลโทสที่สัดส่วนต่าง ๆ มาทดสอบความแข็งด้วยเครื่องวัดความแข็งพิวระระดับไมโครโดยใช้วิธีทดสอบแบบวิกเกอร์ ได้ผลการทดสอบดังนี้



รูปที่ 3.12 กราฟการทดสอบความแข็งของแผ่นพอลิเมอร์ที่ผสมน้ำตาลมอลโทสสัดส่วนต่าง ๆ

จากรูปที่ 3.12 แสดงกราฟความสัมพันธ์ระหว่างค่าเฉลี่ยความแข็งของแผ่นพอลิเมอร์ที่ทดสอบซ้ำทั้งหมด 3 ครั้ง กับร้อยละของน้ำตาลมอลโทสในแผ่นพอลิเมอร์ โดยแสดงค่าความคลาดเคลื่อนเฉลี่ยมาตรฐานเป็นแถบความคลาดเคลื่อน (Error bar) แทนด้วยเส้นสีดำบริเวณยอดกราฟ จากกราฟให้ผลการทดลองแสดงค่าเฉลี่ยความแข็งของแผ่นพอลิเมอร์ จากกราฟพบว่าค่าความแข็งของแผ่นพอลิเมอร์มีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อมีปริมาณน้ำตาลมอลโทสเพิ่มขึ้น

ทฤษฎีของการทดสอบความแข็งแบบวิกเกอร์กล่าวว่าเมื่อหัวกดกดลงบนพื้นผิววัสดุ พื้นผิววัสดุที่เกิดรอยบุ๋มได้โตหรือลึก และให้พื้นที่ในการกดกว้างแสดงว่าวัสดุมีความแข็งต่ำ ส่วนวัสดุที่มีความแข็งมาก พื้นผิววัสดุจะเกิดรอยบุ๋มที่ตื้นและให้พื้นที่ในการกดแคบ^[30] จากรูปที่ 3.12 จะเห็นว่าค่าความแข็งแปรผันตรงกับปริมาณน้ำตาลมอลโทสที่เพิ่มลงไปในแผ่นพอลิเมอร์ เมื่อปริมาณน้ำตาลมอลโทสมากขึ้นส่งผลให้ค่าความแข็งมากขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับทฤษฎีข้างต้น

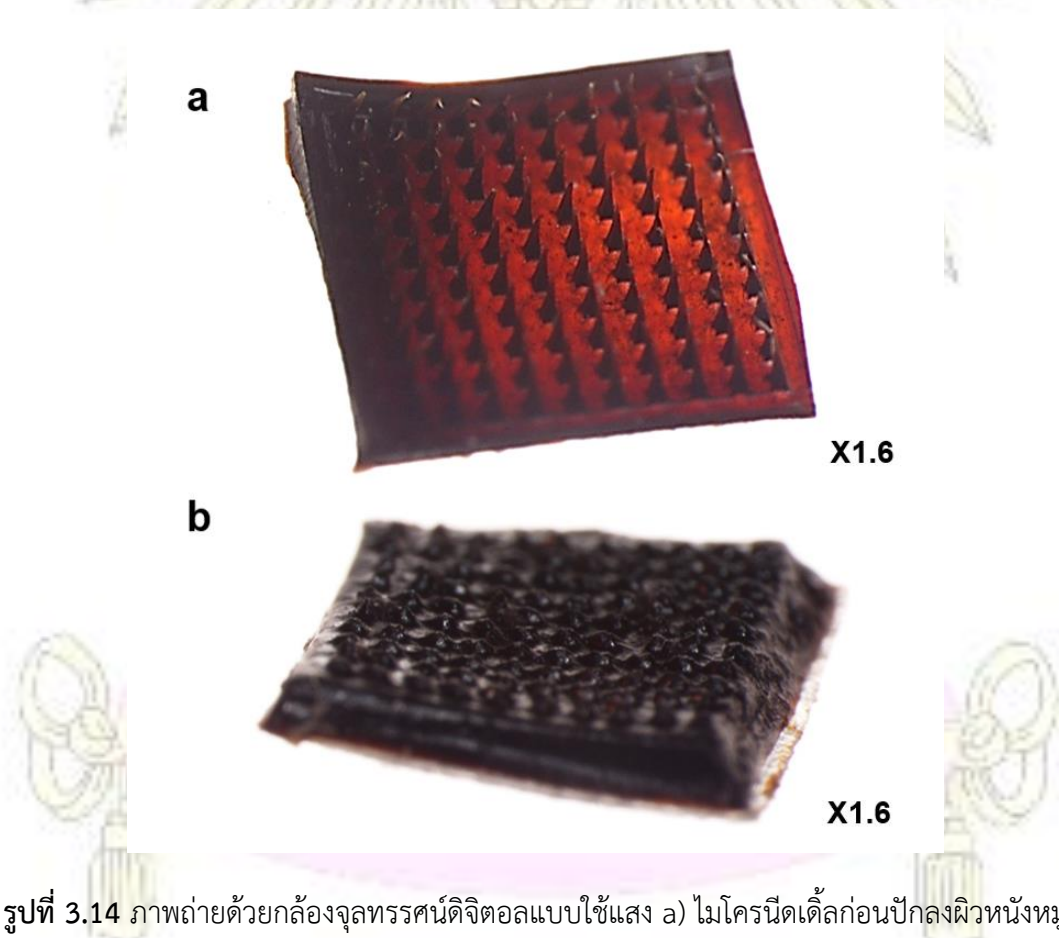


รูปที่ 3.13 รอยกดหลังทดสอบบนแผ่นพอลิเมอร์ที่ผสมน้ำตาลมอลโทสร้อยละ a) 0, b) 20.0, c) 33.3, d) 42.9 และ e) 50.0 โดยน้ำหนักในแผ่นพอลิเมอร์

จากรูปที่ 3.13 จะเห็นว่าแผ่นพอลิเมอร์ที่ไม่มีน้ำตาลมอลโทสหลังทดสอบมีรอยกดขนาดใหญ่กว่าแผ่นพอลิเมอร์ที่เพิ่มน้ำตาลมอลโทสลงไป และที่ปริมาณน้ำตาลมอลโทสมากขึ้นร้อยละ 20.0, 33.3, 42.9 และ 50.0 โดยน้ำหนักในของผสม จะพบว่ารอยกดมีลักษณะเล็กและตื้นมากขึ้นตามลำดับ จึงสรุปได้ว่าพอลิเมอร์ผสมของกรดไฮยารูโรนิกและพอลิไวนิลไพโรลิโดนมีค่าความแข็งแปรผันตามปริมาณน้ำตาลมอลโทส ผลการทดลองสอดคล้องกับการทดสอบความต้านทานแรงกดของไมโครนิตเดิ้ล (รูปที่ 3.4 - 3.5)

3.3 ศึกษาการฝังตัวของไมโครนิตเดิ้ลในชั้นผิวหนังหมู

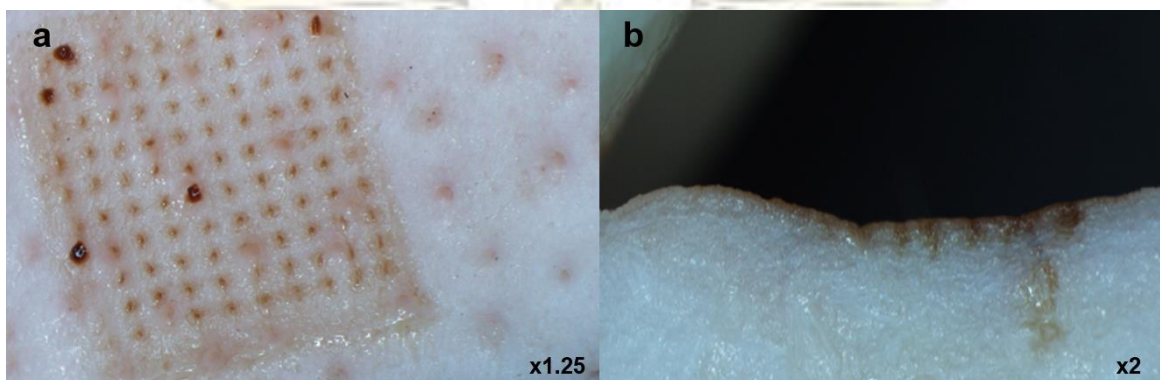
การทดลองนี้ผู้วิจัยต้องการศึกษาการฝังตัวของไมโครนิตเดิ้ลในชั้นผิวหนังหมูทดลอง ในที่นี้ได้ใส่สีผสมอาหาร (สีคาราเมล) ลงไปในสารละลายพอลิเมอร์ผสม เพื่อให้เห็นการฝังตัวของเข็มในชั้นผิวหนังหมูได้ชัดเจน สาเหตุที่ผู้วิจัยเลือกใช้ผิวหนังหมูในการทดลอง เนื่องจากผิวหนังหมูมีความคล้ายคลึงกับผิวหนังมนุษย์มากที่สุด^[48] ในการทดลองได้นำไมโครนิตเดิ้ลที่ต้องการทดสอบกดลงบนผิวของหมูเป็นเวลา 10 วินาที แล้วดึงออก



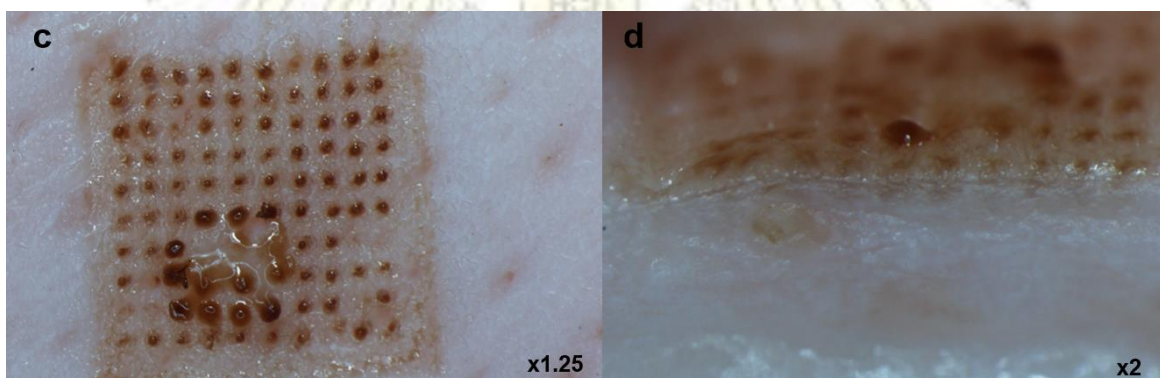
รูปที่ 3.14 ภาพถ่ายด้วยกล้องจุลทรรศน์ดิจิทัลแบบใช้แสง a) ไมโครนิตเดิ้ลก่อนปักลงผิวหนังหมูทดลอง b) ไมโครนิตเดิ้ลหลังปักลงผิวหนังหมูทดลอง เมื่อเวลาผ่านไป 10 วินาที

จากรูปที่ 3.14b จะเห็นว่าเมื่อปักไมโครนิดเดิ้ลเป็นเวลา 10 วินาที และดึงออก เชื่อมบนแผ่นไมโครนิดเดิ้ลหักออกจากแผ่นฐาน แสดงว่าไมโครนิดเดิ้ลที่สร้างสามารถแทงทะลุเข้าไปฝังตัวในชั้นผิวหนังได้จริง

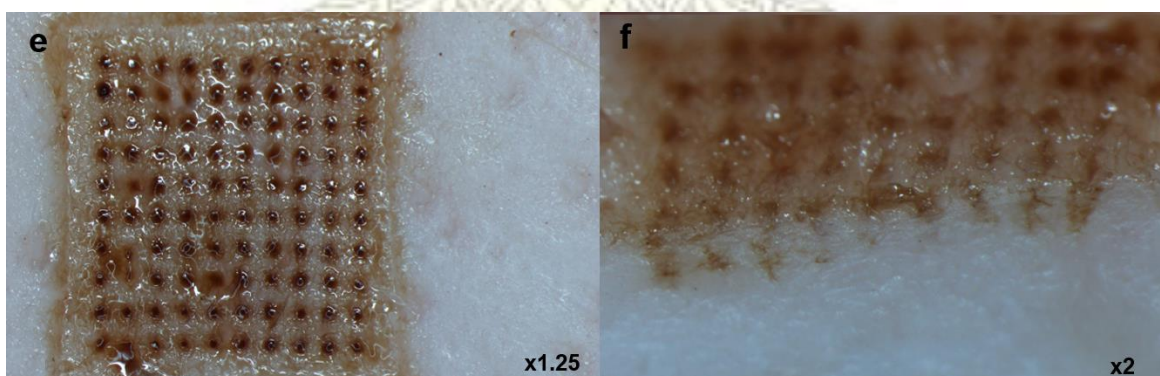
หลังปักไมโครนิดเดิ้ลของพอลิเมอร์ผสมที่มีน้ำตาลมอลโทสที่สัดส่วนต่าง ๆ ลงผิวหนังบริเวณส่วนหูของหนู ถ่ายภาพผิวหนังด้วยกล้องดิจิตอลแบบใช้แสง โดยถ่ายภาพผิวหนังมุมสูง (รูปด้านซ้าย) และภาพตัดขวางตามแนวเข็มปัก (รูปด้านขวา) ได้ผลการทดลองดังรูปที่ 3.15 ถึง 3.19



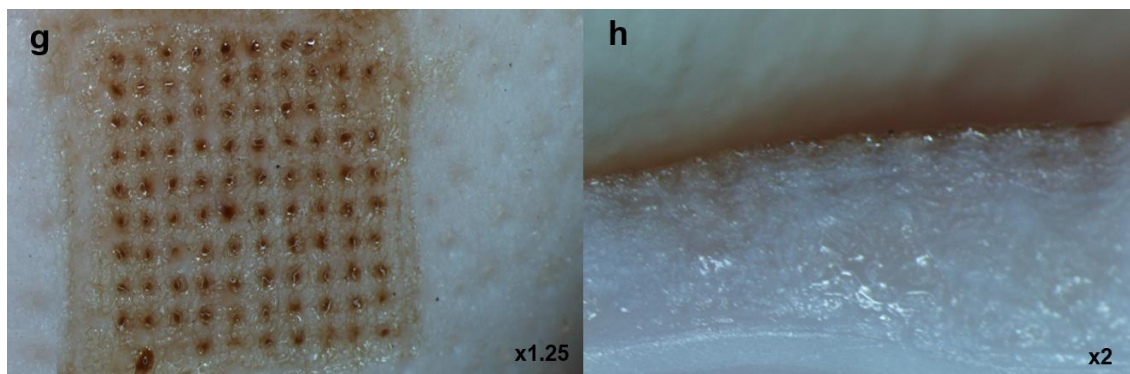
รูปที่ 3.15 ไมโครนิดเดิ้ลของน้ำตาลมอลโทสต่อพอลิเมอร์ผสมสัดส่วนโดยน้ำหนักเท่ากับ 0 : 1.0



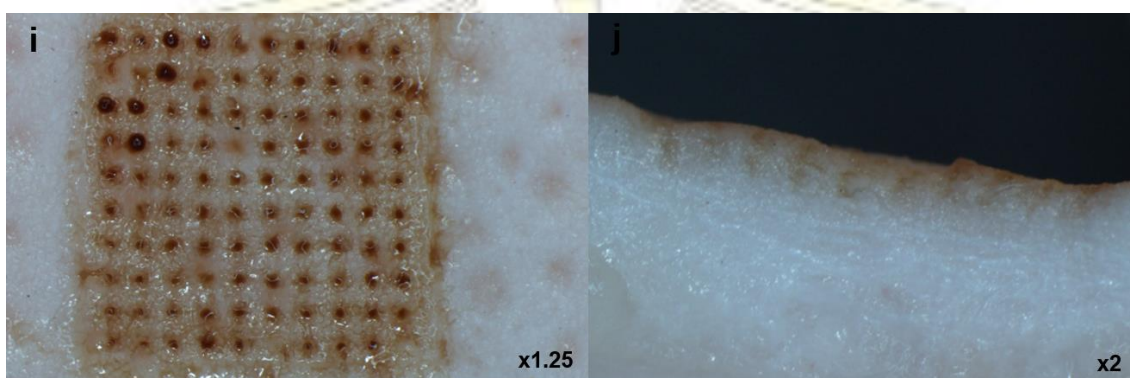
รูปที่ 3.16 ไมโครนิดเดิ้ลของน้ำตาลมอลโทสต่อพอลิเมอร์ผสมสัดส่วนโดยน้ำหนักเท่ากับ 0.25 : 1.0



รูปที่ 3.17 ไมโครนิดเดิ้ลของน้ำตาลมอลโทสต่อพอลิเมอร์ผสมสัดส่วนโดยน้ำหนักเท่ากับ 0.5 : 1.0



รูปที่ 3.18 ไมโครนิตเดิ้ลของน้ำตาลมอลโทสต่อพอลิเมอร์ผสมสัดส่วนโดยน้ำหนักเท่ากับ 0.75 : 1.0



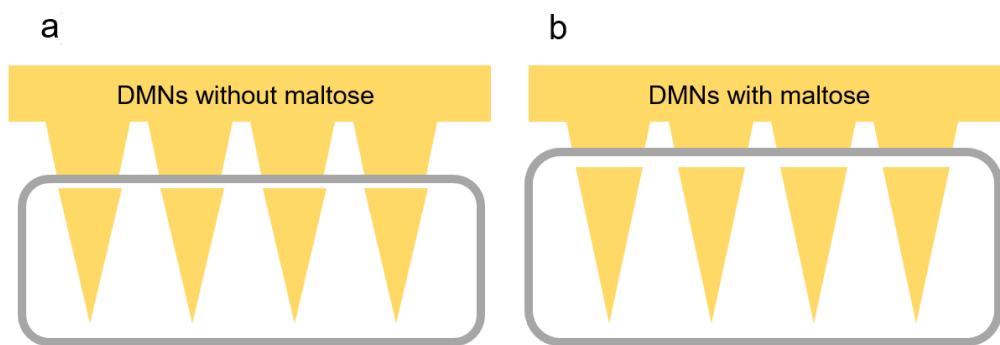
รูปที่ 3.19 ไมโครนิตเดิ้ลของน้ำตาลมอลโทสต่อพอลิเมอร์ผสมสัดส่วนโดยน้ำหนักเท่ากับ 1.0 : 1.0

รูปที่ 3.15 ถึง 3.19 แสดงให้เห็นว่าไมโครนิตเดิ้ลทั้ง 5 สูตร (ที่ไม่มีน้ำตาลมอลโทส และมีน้ำตาลมอลโทสที่สัดส่วนต่าง ๆ) เข้มสามารถหักออกจากฐานไมโครนิตเดิ้ลได้ สามารถแทงทะลุชั้นผิวหนัง และฝังตัวในผิวหนังได้ทั้งหมด

จากผลการทดลองพบว่าผิวหนังหมูที่ปักไมโครนิตเดิ้ลที่ไม่มีน้ำตาลมอลโทส แสดงขนาดรูเข็มบนชั้นผิวหนังหมูที่แคบกว่าขนาดรูเข็มบนหนังหมูที่ถูกปักด้วยไมโครนิตเดิ้ลที่ผสมน้ำตาลมอลโทส ผู้วิจัยมี 2 สมมติฐานคือ

1. น้ำตาลมอลโทสเกิดการละลายเมื่อเจอกับความชื้นในชั้นผิวหนังหมู และซึมเข้าไปในผิวหนัง ทำให้รูเข็มบนผิวหนังหมูมีลักษณะกว้างขึ้น

2. รูที่เข็มที่แคบมาจากการปักเข้าไปในชั้นผิวหนังของไมโครนิตเดิ้ลได้เล็กน้อยกว่ารูที่กว้าง เนื่องจากไมโครนิตเดิ้ลสามารถปักผิวได้ลึกมากขึ้นเท่าใด ฐานเข็มก็จะกว้างมากขึ้นเท่านั้น จึงทำให้รูเข็มที่สังเกตบนผิวหนังหมูมีลักษณะกว้างขึ้น ดังรูปที่ 3.20



รูปที่ 3.20 ภาพจำลองความลึกของเข็มไมโครนิตเดิ้ลในการแทงเข้าสู่ผิว a) ไมโครนิตเดิ้ลที่ไม่มีน้ำตาลมอลโทส b) ไมโครนิตเดิ้ลที่มีน้ำตาลมอลโทส

ผู้วิจัยถ่ายภาพแผ่นไมโครนิตเดิ้ลหลังปักบนผิวหนังหมู ดังรูปที่ 3.21 จากรูปพบว่ามีความเป็นไปได้ที่ไมโครนิตเดิ้ลที่มีน้ำตาลมอลโทส สามารถปักเข้าไปในผิวหนังได้ลึกกว่าไมโครนิตเดิ้ลที่ไม่มีน้ำตาลมอลโทส เนื่องจากเมื่อสังเกตร่องรอยการหักของเข็มบนแผ่นไมโครนิตเดิ้ลหลังปักพบว่ารอยเข็มที่หักมีน้ำตาลมอลโทสหักออกจากแผ่นฐานได้ลึกมากกว่าเข็มที่ไม่มีน้ำตาลมอลโทส ซึ่งสอดคล้องกับสมมติฐานข้อที่ 2



รูปที่ 3.21 ภาพถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์ดิจิทัลแบบใช้แสงแสดงลักษณะแผ่นไมโครนิตเดิ้ลหลังปักบนผิวหนังหมู a) ไมโครนิตเดิ้ลที่มีน้ำตาลมอลโทส b) ไมโครนิตเดิ้ลที่ไม่มีน้ำตาลมอลโทส

อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถระบุได้ว่า ไมโครนิตเดิ้ลที่ผสมน้ำตาลมอลโทส สามารถฝังเข้าไปในผิวได้ดีกว่าไมโครนิตเดิ้ลที่ไม่มีน้ำตาลมอลโทสผสม เนื่องจากลักษณะการหักของเข็มหลังปักบนแผ่นไมโครนิตเดิ้ลแต่ละบริเวณมีความสูงไม่สม่ำเสมอเมื่อพิจารณาจากรูปที่ 3.21 และจากภาพถ่ายแนวขวางของชิ้นเนื้อหลังปักไมโครนิตเดิ้ล (รูปที่ 3.15 - 3.19) ไม่สามารถยืนยันได้เช่นกันว่าไมโครนิตเดิ้ลที่ผสมน้ำตาลมอลโทสสามารถแทงเข้าไปในผิวได้ดีกว่าไมโครนิตเดิ้ลที่ไม่มีน้ำตาลมอลโทสผสม เนื่องจากในการตัดชิ้นเนื้อแต่ละครั้ง น้ำหนักที่ตกลงไปในผิวหนังไม่เท่ากัน และบริเวณผิวหนังที่ทำการกรีดของไมโครนิตเดิ้ลในแต่ละสูตรไม่เหมือนกันอีกด้วย

นอกจากนี้ผู้วิจัยไม่พบความแตกต่างอย่างชัดเจนระหว่างขนาดรูกับชนิดเข็มที่มีสัดส่วนน้ำตาลมอลโทสต่างกัน กล่าวคือน้ำตาลมอลโทสร้อยละ 20.0, 33.3, 42.9 และ 50.0 โดยน้ำหนักในของผสมให้ขนาดรูเข็มใกล้เคียงกัน ในการทดลองนี้ยังไม่สามารถชี้แจงในการศึกษาความลึกของไมโครนิตเดิ้ลในชั้นผิวหนังผู้วิจัยคาดว่าต้องทำการศึกษาต่อไป โดยใช้เครื่องมือและวิธีการที่มีความละเอียดและแม่นยำสูง เช่น การวิเคราะห์เนื้อเยื่อตามขวาง (Cross-sectional analysis) เป็นต้น ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าไมโครนิตเดิ้ลที่มีน้ำตาลมอลโทสสามารถปักเข้าไปในผิวได้ดีเหมือนกับไมโครนิตเดิ้ลที่ไม่มีน้ำตาลมอลโทส ผลการทดลองนี้สอดคล้องกับการทดสอบความต้านทานแรงกดของไมโครนิตเดิ้ล (รูปที่ 3.4 - 3.5) และการทดสอบความแข็งของแผ่นพอลิเมอร์ (รูปที่ 3.12 - 3.13) กล่าวคือน้ำตาลมอลโทสสามารถเพิ่มความแข็งแรงให้กับไมโครนิตเดิ้ล เมื่อนำไมโครนิตเดิ้ลไปใช้งาน ไมโครนิตเดิ้ลที่มีน้ำตาลมอลโทสสามารถฝังตัวลงในชั้นผิวหนังได้

บทที่ 4

สรุปผลการทดลอง

งานวิจัยนี้ได้ศึกษาผลของน้ำตาลมอลโทสที่มีต่อสมบัติเชิงกลคือ ค่าความต้านทานแรงกดและค่าความแข็งของเซมิคริสตัลระดับไมครอนที่ทำจากกรดไฮยาลูโรนิกผสมกับพอลิไวนิลไพโรลิโดน จากการทดสอบความต้านทานแรงกดด้วยเครื่องทดสอบแรงดึงแรงอัด พบว่าการเพิ่มน้ำตาลมอลโทสลงไปสามารถเพิ่มความต้านทานแรงกดให้กับไมโครนิตเดิ้ลได้ โดยเห็นความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณน้ำตาลมอลโทสกับการต้านทานแรงกดที่ชัดเจน ซึ่งให้ผลการทดลองสอดคล้องกับการทดสอบความแข็งแผ่นพอลิเมอร์ด้วยเครื่องทดสอบความแข็งผิวระดับไมโคร ซึ่งพบว่าแผ่นพอลิเมอร์ให้ค่าความแข็งมากขึ้นตามปริมาณน้ำตาลมอลโทสที่มากขึ้น และจากการทดสอบการฝังตัวในชั้นผิวหนังของไมโครนิตเดิ้ลพบว่าไมโครนิตเดิ้ลที่มีน้ำตาลมอลโทส สามารถฝังเข้าไปในผิวหนังหมูได้เหมือนกับไมโครนิตเดิ้ลที่ไม่ผสมน้ำตาลมอลโทส ผลการทดลองนี้ทำให้ได้สูตรที่เหมาะสมสำหรับการนำไปใช้งานสำหรับนำส่งยาผ่านผิวหนังในทางการแพทย์ต่อไป



เอกสารอ้างอิง

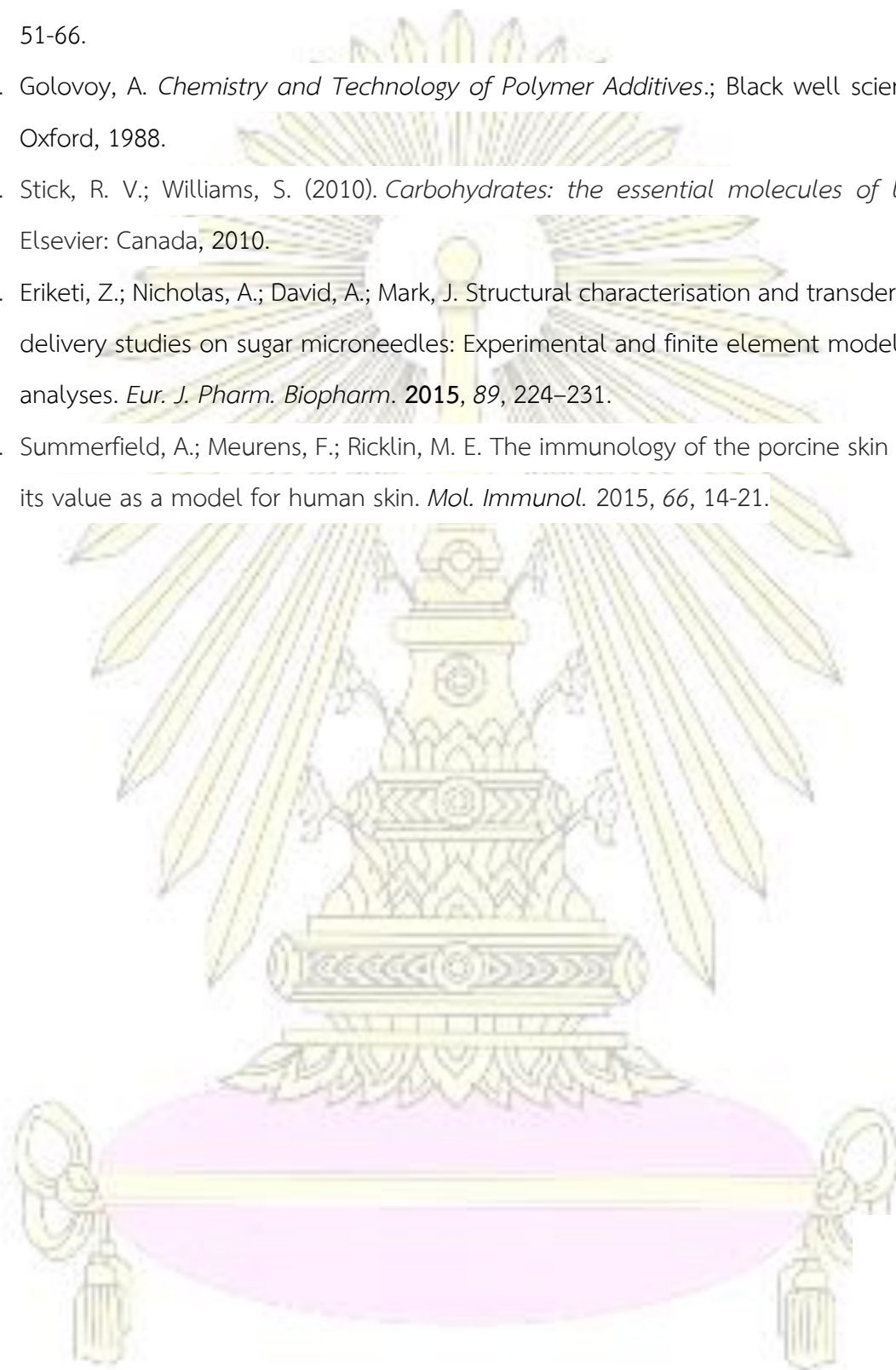
1. Arya, J.; Henry, S.; Kalluri, H.; McAllister, D. V.; Pewin, W. P.; Prausnitz, M. R. Tolerability, usability and acceptability of dissolving microneedle patch administration in human subjects. *Biomaterials*. **2017**, *128*, 1-7.
2. Ita, K. Dissolving microneedles for transdermal drug delivery: Advances and challenges. *Biomed. Pharmacother*. **2017**, *93*, 1116-1127.
3. Prausnitz, M. R. Microneedles for transdermal drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev*. **2004**, *56*, 581-587.
4. What are Microneedles and Why do we need them?.
<https://reliawire.com/microneedles/> (accessed March 2,2018).
5. Furness, D. A microneedle skin patch could help melt fat right off of us.
<https://www.digitaltrends.com/cooltech/microneedle-skin-patch/> (accessed March 2, 2018).
6. Nusca, A. 3M's new drug delivery system: disposable microneedles.
<https://www.zdnet.com/article/3ms-new-drug-delivery-system-disposable-microneedles/> (accessed March 2, 2018).
7. Dissolvable Microneedle Patches. <http://smicna.com/dissolvable-microneedle-patches/> (accessed March 2, 2018).
8. Wang, Q. L.; Ren, J. W.; Chen, B. Z.; Jin, X.; Zhang, C. Y.; Guo, X. D. Effect of humidity on mechanical properties of dissolving microneedles for transdermal drug delivery. *Ind. Eng. Chem. Res*. **2018**, *59*, 251-258.
9. Alkilani, A. Z.; McCrudden, M. T.; Donnelly, R. F. Transdermal drug delivery: innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of the stratum corneum. *Pharmaceutics*. **2015**, *7*, 438-470.
10. บังอร ฉางทรัพย์. *กายวิภาคศาสตร์ 1 : ระบบปกคลุมร่างกาย*, พิมพ์ครั้งที่ 7.; สำนักพิมพ์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย: กรุงเทพมหานคร, 2560.
11. Williams, A. *Transdermal and topical drug delivery: from theory to clinical practice*; Pharmaceutical Press: London, 2003.

12. รศ.ดร. ภิญโญ พานิชพันธ์ และคณะ. ชีวโมเลกุล. เว็บไซต์ : <http://www.il.mahidol.ac.th/e-media/biomolecule/staff.html> (สืบค้นเมื่อวันที่ 24 มีนาคม, 2560).
13. Kumar, J. A.; Pullakandam, N.; Prabu, S. L.; Gopal, V. Transdermal drug delivery system: an overview. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* **2010**, *3*, 49-54.
14. Raza, R.; Mittal, A.; Kumar, P.; Alam, S.; Prakash, S.; Chauhan, N. Approaches and evaluation of transdermal drug delivery system. *Int. J. Drug Dev. & Res.* **2015**, *7*, 222-233.
15. Muzzalupo, R.; Tavano, L. Niosomal drug delivery for transdermal targeting: recent advances. *Expert Opin. Drug Discov.* **2015**, *4*, 23-33.
16. Avérous, L.; Pollet, E. *Environmental silicate nano-biocomposites: Biodegradable polymers.*; Springer: London, 2012.
17. Singh, T. R. R.; Mcmillan, H.; Mooney, K.; Alkilani, A. Z.; Donnelly, R. F. *Microfluidic Devices for Biomedical Applications: Microneedles for drug delivery and monitoring.*; Woodhead Publishing Limited: Cambridge, 2013.
18. Cahill, E. M.; O’Cearbhaill, E. D. Toward biofunctional microneedles for stimulus responsive drug delivery. *Bioconjug. Chem.* **2015**, *26*, 1289-1296.
19. Brady, A. J.; Donnelly, R. F.; Clinical Impact and Patient Safety: The Potential of Microneedles in Changing the Form and Perception of Transdermal Drug Delivery. *Ann. Dermatol.* **2015**, *26*, 1289-1296.
20. Bhatnagar, S.; Dave, K.; Venuganti, V. V. K. Microneedles in the clinic. *J. Control. Release.* **2017**, *260*, 164-182.
21. Suh, H.; Shin, J.; Kim, Y. C. Microneedle patches for vaccine delivery. *Clin. Exp. Vaccine. Res.* **2014**, *3*, 42-49.
22. Pratikakis, V. New patch of inspiration from a worm.
<http://www.tovima.gr/science/medicine-biology/article/?aid=508338>
(accessed April 23, 2018).

23. Choi, J. T.; Park, S. J.; Park, J. H. Microneedles containing cross-linked hyaluronic acid particulates for control of degradation and swelling behaviour after administration into skin. *J. Drug Target.* [online] 2018
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1061186X.2018.1435664>
(accessed April 23, 2018).
24. Necas, J.; Bartosikova, L.; Brauner, P.; Kolar, J. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Vet. Med. (Praha.)*. **2008**, *53*, 397-411.
25. Kurisawa, M.; Chung, J. E.; Yang, Y. Y.; Gao, S. J.; Uyama, H. Injectable biodegradable hydrogels composed of hyaluronic acid–tyramine conjugates for drug delivery and tissue engineering. *Chem. Commun. (Camb.)*. **2005**, *34*, 4312-4314.
26. Koczkur, K. M.; Mourdikoudis, S.; Polavarapu, L.; Skrabalak, S. E. Polyvinylpyrrolidone (PVP) in nanoparticle synthesis. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 17883-17905.
27. Polyvinylpyrrolidone. http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB4209342.htm (accessed April 23, 2018)
28. Hassan, C. M.; Trakampan, P.; & Peppas, N. A. *Water Soluble Polymers : Water solubility characteristics of poly (vinyl alcohol) and gels prepared by freezing/thawing processes.*; Springer: Boston, MA., 2002.
29. Gungor, F. S.; Kiskan, B. Tailoring polyvinyl alcohol with triazines and formaldehyde. *React. Funct. Polym.* **2018**, *124*, 115-120.
30. รศ.ดร.ณรงค์ศักดิ์ ธรรมโชติ และคณะ. *วัสดุวิศวกรรม*, พิมพ์ครั้งที่ 3.; บริษัท ซีเอ็ดดูเคชั่น จำกัด: กรุงเทพมหานคร, 2560.
31. Strnad, G.; Jakab-Farkas, L. Improving the accuracy of low-load Vickers microhardness testing of hard thin films. *Procedia CIRP.* **2014**, *12*, 289-294.
32. Vickers Hardness Test. <https://www.gordonengland.co.uk/hardness/vickers.htm> (accessed April 23, 2018)
33. Chun, K. J.; Choi, H. H.; Lee, J. Y. Comparison of mechanical property and role between enamel and dentin in the human teeth. *J. Dent. Biomech.* **2014**, *5*, 1-7.
34. William, F. S.; Hashemi, J. *Foundations of materials science and engineering*, 4th ed.; McGraw-Hill: Boston, 2011.

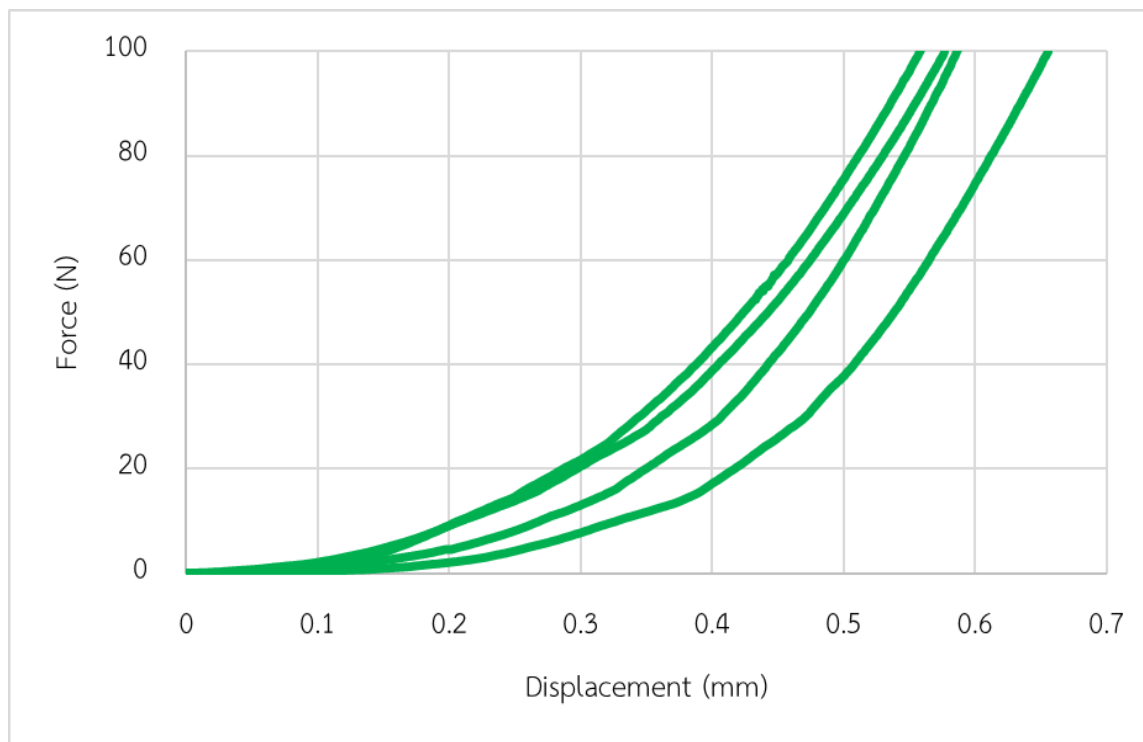
35. Stress Strain Curve – Relationship, Diagram and Explanation.
<http://www.mechanicalbooster.com/2016/09/stress-strain-curve-relationship-diagram-explanation.html> (accessed April 23, 2018).
36. Attia, T., Willett, T. L. *Experimental Methods in Orthopaedic Biomechanics : Tension and Compression Testing of Cortical Bone.*; Elsevier Science: United States, 2017.
37. Arrays of hollow out-of-plane microneedles made by metal electrodeposition onto solvent cast conductive polymer structures.
<http://iopscience.iop.org/article/10.1088/0960-1317/23/8/085011> (accessed March 2, 2018).
38. Liu, S.; Jin, M. N.; Quan, Y. S.; Kamiyama, F.; Katsumi, H.; Sakane, T.; Yamamoto, A. The development and characteristics of novel microneedle arrays fabricated from hyaluronic acid, and their application in the transdermal delivery of insulin. *J. Control. Release.* **2012**, *161*, 933-941.
39. Liu, S.; Jin, M. N.; Quan, Y. S.; Kamiyama, F.; Kusamori, K.; Katsumi, H.; Yamamoto, A. Transdermal delivery of relatively high molecular weight drugs using novel self-dissolving microneedle arrays fabricated from hyaluronic acid and their characteristics and safety after application to the skin. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2014**, *86*, 267-276.
40. Sun, W.; Araci, Z.; Inayathullah, M.; Manickam, S.; Zhang, X.; Bruce, M. A.; Butte, M. J. Polyvinylpyrrolidone microneedles enable delivery of intact proteins for diagnostic and therapeutic applications. *Acta Biomater.* **2013**, *9*, 7767-7774.
41. Tas, C.; Joyce, J. C.; Nguyen, H. X.; Eangoor, P.; Knaack, J. S.; Banga, A. K.; Prausnitz, M. R. Dihydroergotamine mesylate-loaded dissolving microneedle patch made of polyvinylpyrrolidone for management of acute migraine therapy. *J. Control. Release.* **2017**, *268*, 159-165.
42. Chu, L. Y.; Prausnitz, M. R. Separable arrowhead microneedles. *J. Control. Release.* **2011**, *149*, 242-249.
43. Chen, W.; Wang, C.; Yan, L.; Huang, L.; Zhu, X.; Chen, B.; Roy, V. A. L. Improved polyvinylpyrrolidone microneedle arrays with non-stoichiometric cyclodextrin. *J. Mater. Chem. B.* **2014**, *2*, 1699-1705.

44. Park, J. H.; Allen, M. G.; Prausnitz, M. R. Biodegradable polymer microneedles: fabrication, mechanics and transdermal drug delivery. *J. Control. Release.* **2005**, *104*, 51-66.
45. Golovoy, A. *Chemistry and Technology of Polymer Additives.*; Black well science: Oxford, 1988.
46. Stick, R. V.; Williams, S. (2010). *Carbohydrates: the essential molecules of life.*; Elsevier: Canada, 2010.
47. Eriketi, Z.; Nicholas, A.; David, A.; Mark, J. Structural characterisation and transdermal delivery studies on sugar microneedles: Experimental and finite element modelling analyses. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2015**, *89*, 224–231.
48. Summerfield, A.; Meurens, F.; Ricklin, M. E. The immunology of the porcine skin and its value as a model for human skin. *Mol. Immunol.* **2015**, *66*, 14-21.

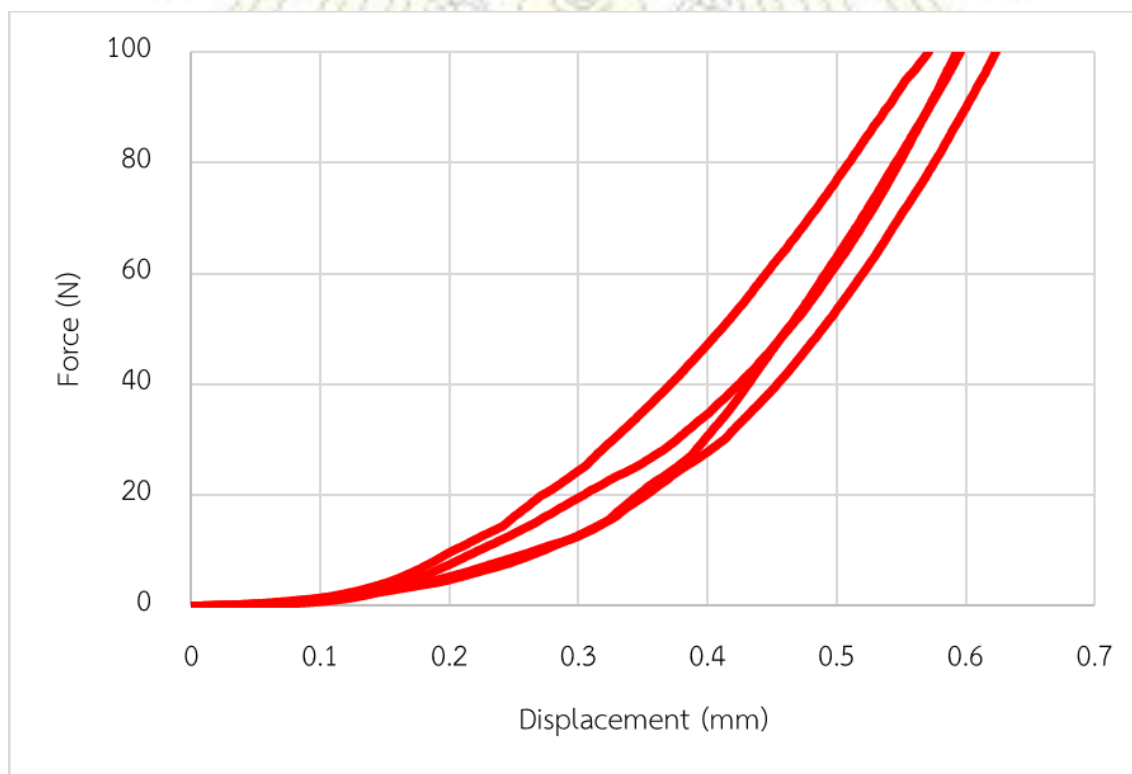




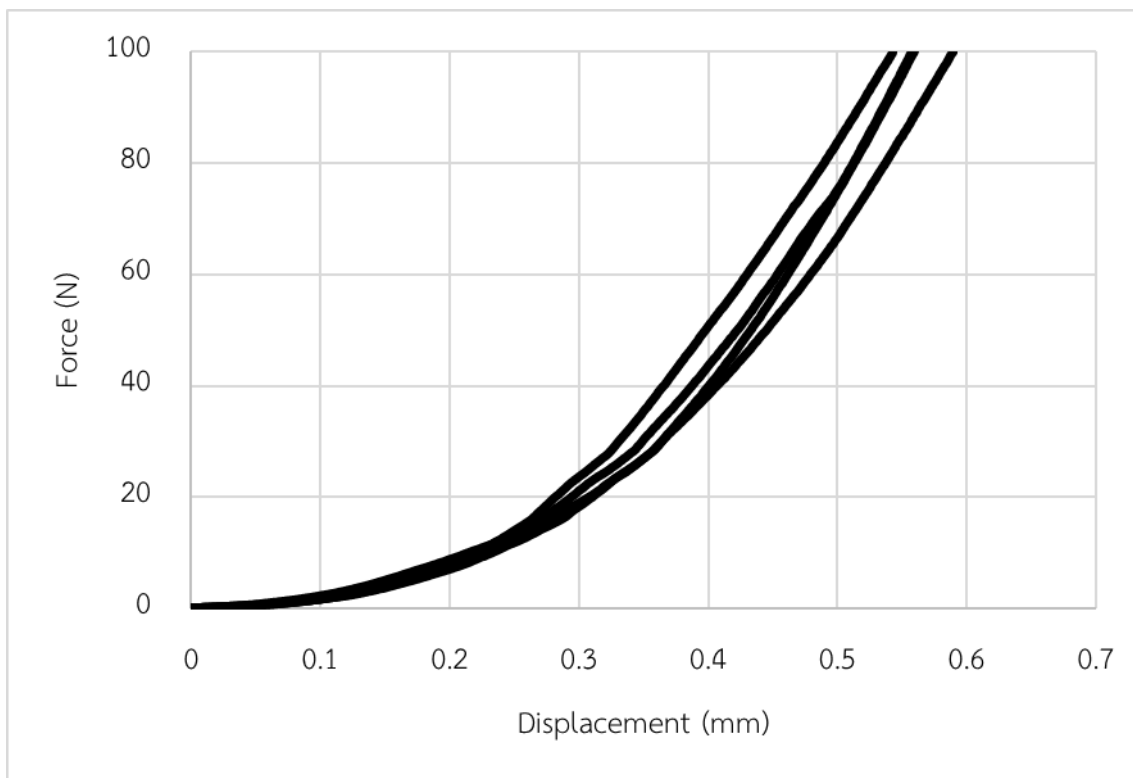
ภาคผนวก



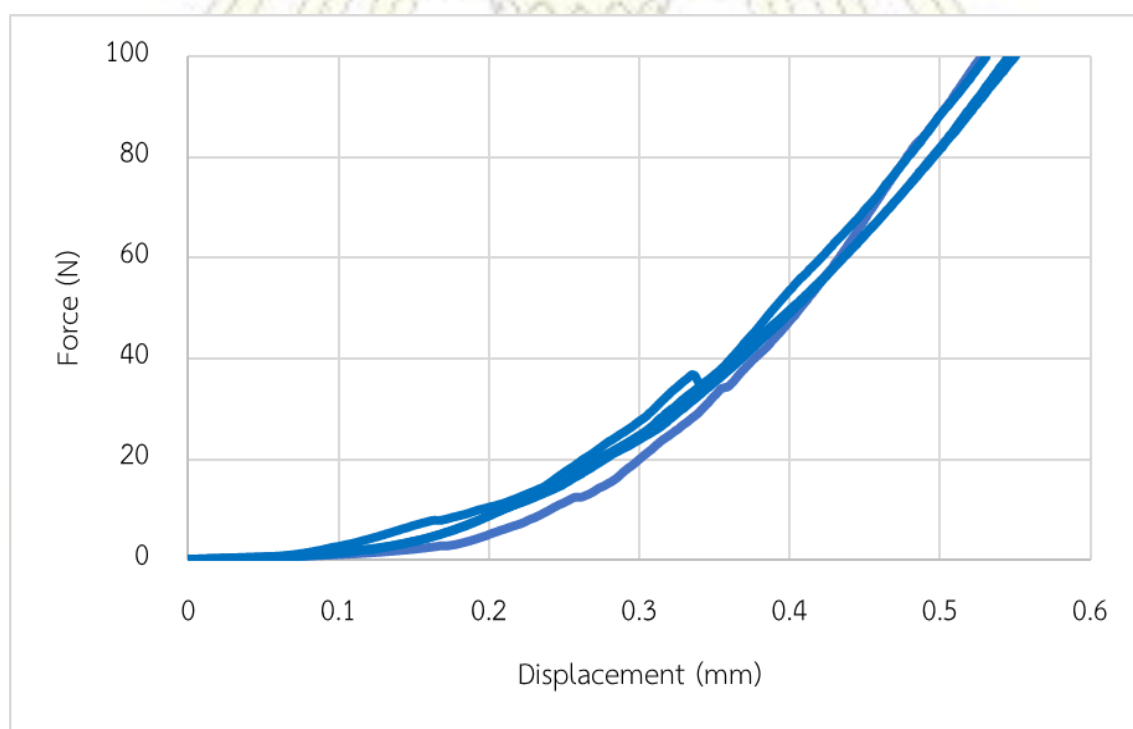
รูปที่ ก.1 กราฟการทดสอบความต้านทานแรงกดของไมโครนิตเติลของน้ำตาลมอลโทส
ต่อพอลิเมอร์ผสมสัดส่วนโดยน้ำหนักเท่ากับ 0 : 1.0



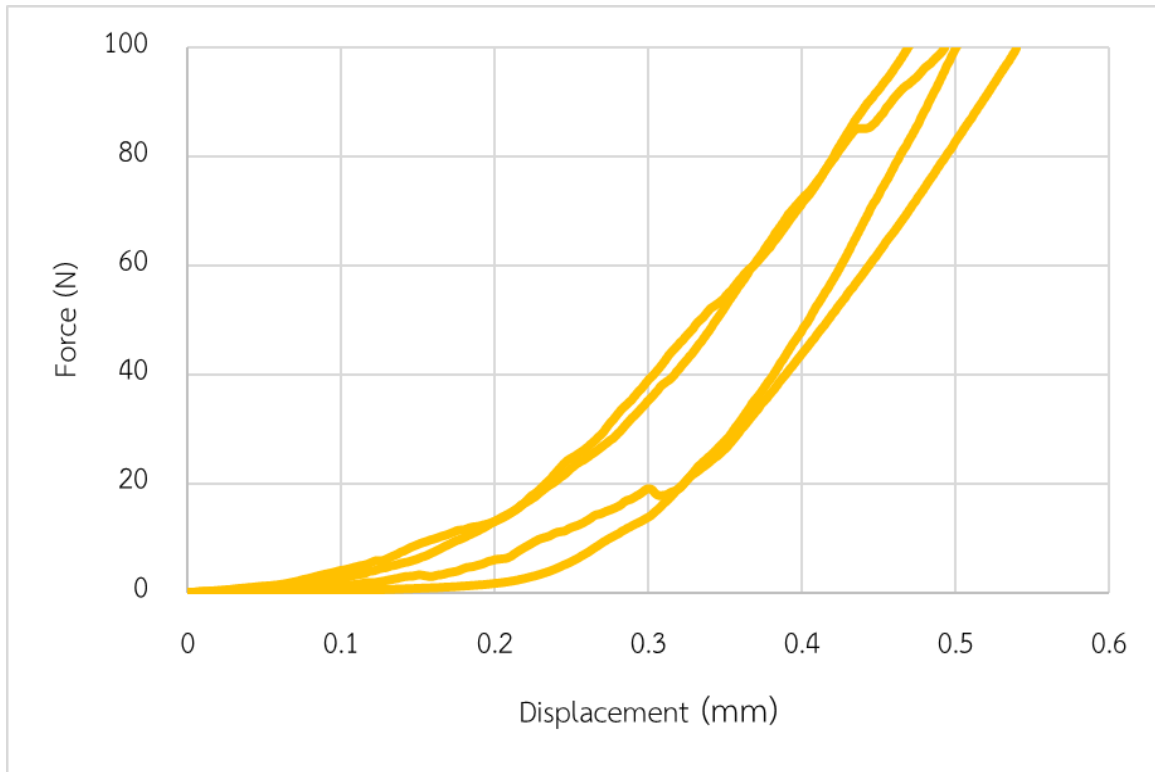
รูปที่ ก.2 กราฟการทดสอบความต้านทานแรงกดของไมโครนิตเติลของน้ำตาลมอลโทส
ต่อพอลิเมอร์ผสมสัดส่วนโดยน้ำหนักเท่ากับ 0.25 : 1.0



รูปที่ ก.3 กราฟการทดสอบความต้านทานแรงกดของไมโครนีดเดิ้ลของน้ำตาลมอลโทส ต่อพอลิเมอร์ผสมสัดส่วนโดยน้ำหนักเท่ากับ 0.5 : 1.0



รูปที่ ก.4 กราฟการทดสอบความต้านทานแรงกดของไมโครนีดเดิ้ลของน้ำตาลมอลโทส ต่อพอลิเมอร์ผสมสัดส่วนโดยน้ำหนักเท่ากับ 0.75 : 1.0



รูปที่ ก.5 กราฟการทดสอบความต้านทานแรงกดของไมโครนีตเดิ้ลของน้ำตาลมอลโทส ต่อพอลิเมอร์ผสมสีด้วยน้ำหนักร้อยละ 1.0 : 1.0



ประวัติผู้วิจัย

นายณภัทร สุขนฤเศรษฐกุล เกิดเมื่อวันที่ 10 เดือน กรกฎาคม พ.ศ. 2538 ที่จังหวัดราชบุรี สำเร็จการศึกษาชั้นมัธยมศึกษาตอนปลายจากโรงเรียนเบญจมราชูทิศ ราชบุรี จังหวัดราชบุรี เมื่อปีการศึกษา 2556 เข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีการศึกษา 2557 ที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้ บ้านเลขที่ 75/9 ตำบลหน้าเมือง อำเภอเมืองราชบุรี จังหวัดราชบุรี รหัสไปรษณีย์ 70000 อีเมล Naphat.suk01@gmail.com

