



## โครงการการเรียนการสอนเพื่อเสริมประสบการณ์

### เรื่อง

การบรรจุและการปลดปล่อยแบบควบคุมของยาโดยใช้ยางธรรมชาติ/ซิลิกา-นาโนคอมโพสิตที่ถูก  
ปรับแต่งพื้นผิวด้วยหมู่ฟังก์ชันเอมีน

Loading and Controlled-Releasing of Drug Using Amine-Modified Natural Rubber/Silica  
Nanocomposites

### เสนอ

รองศาสตราจารย์ ดร.ชวลิต งามจรัสศรีวิชัย

### จัดทำโดย

นายณฤพล สุทัศน์ ณ อยุธยา 5932935323

นายรณัน ศตชัยวิรุจน์ 5932952023

โครงการการเรียนการสอนเพื่อเสริมประสบการณ์ปีการศึกษา 2562

ภาควิชาเคมีเทคนิค คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ชื่อโครงการ การบรรจุและการปลดปล่อยแบบควบคุมของยาโดยใช้ยางธรรมชาติ/ซิลิกาnano

คอมพอลิตที่ถูกปรับแต่งพื้นผิวด้วยหมู่ฟังก์ชันเอมีน

ชื่อนิติผู้ทำโครงการ นายณฤพล สุทัศน์ ณ อยุธยา 5932935323

นายรณัน ศตชัยวิรุจน์ 5932952023

อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ ดร.ชวลิต งามจรัสศรีวิชัย

ภาควิชาเคมีเทคนิค คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2562

### บทคัดย่อ

โครงการวิจัยนี้ศึกษาการเตรียมและการประยุกต์มีโซพอร์สนาโนคอมพอลิตของยางธรรมชาติ (NR) และเฮกซะโกนอลมีโซพอร์ซิลิกา (HMS) หรือ NR/HMS ที่ถูกปรับแต่งด้วยหมู่ฟังก์ชันเอมีน (APS) เป็นตัวนำส่งยาสำหรับการบรรจุและการปลดปล่อยแบบควบคุมของไดโคลฟีแนค เพื่อป้องกันการปลดปล่อยยาในบริเวณกระเพาะอาหาร ลดความเป็นพิษของยาและนำส่งโดยตรงไปยังบริเวณลำไส้เล็ก ซึ่งจะช่วยให้ประสิทธิภาพการทำงานของยาและลดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ การเตรียม NR/HMS ใช้กระบวนการอินซิทูโซล-เจล (*in situ sol-gel*) โดยใช้เตตระเอทิลอโทซิลิเกต (TEOS) เป็นแหล่งซิลิกาและไดเตซิลเอมีน (DDA) เป็นสารก่อโครงร่างในสารละลายผสมของน้ำและเตตระไฮโดรฟิวแรน (THF) ปรับแต่งด้วยฟังก์ชันเอมีน การบรรจุยาในวัสดุนาโนคอมพอลิตใช้วิธีอิมเพกเนชัน (impregnation) จากการศึกษาสมบัติทางกายภาพและเคมีของวัสดุนาโนคอมพอลิตด้วยเทคนิค X-ray diffraction, N<sub>2</sub> physisorption measurement, scanning electron microscopy และ fourier-transform infrared spectroscopy ยืนยันการมีอยู่ของไดโคลฟีแนคใน NR/HMS-NH<sub>2</sub> การศึกษาการปลดปล่อยแบบควบคุมดำเนินการในสภาพแวดล้อมทางเดินอาหารที่อุณหภูมิคงที่ 37 °C เพื่อเลียนแบบระบบย่อยอาหารของมนุษย์ ทำการศึกษาผลของค่าความเป็นกรด-เบส (pH) ที่แตกต่างกันต่อการปลดปล่อยไดโคลฟีแนคออกจาก NR/HMS โดยเริ่มต้นที่ pH = 1.0 เป็นเวลา 2 ชั่วโมง ตามด้วย pH = 6.8 เป็นเวลา 4 ชั่วโมง ซึ่งสภาพไม่ชอบน้ำ (hydrophobicity) ของ NR มีความเป็นไปได้ที่จะช่วยให้รูปแบบการปลดปล่อยไดโคลฟีแนคคงที่มากกว่ากรณีของตัวนำส่ง HMS ที่เป็นซิลิกาบริสุทธิ์

คำสำคัญ: มีโซพอร์สนาโนคอมพอลิต, ไดโคลฟีแนค, สภาพแวดล้อมทางเดินอาหารจำลอง, การปลดปล่อยแบบควบคุม

ภาควิชา เคมีเทคนิค

ลายมือชื่อนิติ ..... Naruepakorn Sudasna

สาขาวิชา เคมีวิศวกรรม

ลายมือชื่อนิติ ..... Rann Satchaiwruj

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก.....

**Title** Loading and Controlled-Releasing of Drug Using Using Amine-Modified Natural Rubber/Silica Nanocomposite

**Student name** Mr. Naruepakorn Sudasna 5932935323  
Mr. Ranun Satachaiviruj 5932952023

**Advisor** Assoc. Prof. Dr. Chawalit Ngamcharussrivichai

**Department of Chemical Technology, Faculty of Science, Chulalongkorn University, Academic Year 2019**

### ABSTRACT

This research project investigated preparation and application of mesoporous nanocomposite based on natural rubber (NR) and hexagonal mesoporous silica (HMS), namely NR/HMS, modified with aminopropyl groups (APS) as a carrier for loading and controlled-releasing of diclofenac to prevent drug release in gastric area, reduce drug toxicity, and directly deliver to small intestine area, which will improve drug efficiency and mitigate undesired side effect. NR/HMS-NH<sub>2</sub> was prepared via in situ sol-gel process using tetraethyl orthosilicate (TEOS) as a silica source and dodecylamine (DDA) as a templating agent in an aqueous solution of tetrahydrofuran (THF) amine modification. The existence of diclofenac in the NR/HMS-NH<sub>2</sub> nanocomposite after drug loading was confirmed by X-ray diffraction, N<sub>2</sub> physisorption measurement, and Fourier-transform infrared spectroscopy. The controlled-releasing studies were performed in gastrointestinal environments at a constant temperature of 37 °C, simulating human digestion system. The effect of different pH values on diclofenac release from NR/HMS-NH<sub>2</sub> was investigated, which was initially performed at pH = 1.0 for 2 h, followed by at pH = 6.8 for 4 h. Hydrophobicity of NR may enhance stability of diclofenac release pattern when compared to the case of pure silica, HMS.

**Keywords:** Mesoporous nanocomposite; Diclofenac; Simulated gastrointestinal environment; Controlled-releasing

Department of Chemical Technology

Major: Chemical Engineering

Student's signature.....*Naruepakorn Sudasna*.....

Student's signature.....*Ranun Satachaiviruj*.....

Advisor's signature.....*Chawalit Ngamcharussrivichai*.....

## กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความช่วยเหลือ และคำแนะนำของ รองศาสตราจารย์ ดร.ชวลิต งามจรัสศรีวิชัย ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษางานวิจัย ที่ได้กรุณาให้คำแนะนำ ข้อคิดเห็น ตรวจสอบ และแก้ไขร่างงานวิจัยมาโดยตลอด ผู้เขียนจึงขอกราบขอบพระคุณไว้ ณ โอกาสนี้

ผู้เขียนขอขอบพระคุณ นายสาธิต อยู่สถิตย์ และนางสาวรุจีลักษณ์ คุ่มให้ รุ่นพี่ผู้ให้คำปรึกษา และให้ความช่วยเหลือในการทำวิจัยมาโดยตลอด รวมถึงรุ่นพี่และเจ้าหน้าที่ของภาควิชาเคมีเทคนิคทุกท่านที่ให้ความสะดวกด้านอำนวยความสะดวก และประสานงานในการทำงานวิจัยให้ผู้เขียนตลอดมาตลอดจนสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ผู้เขียนขอขอบพระคุณ

ท้ายนี้ผู้เขียนขอน้อมรำลึกถึงอำนาจบารมีของคุณพระศรีรัตนตรัย และสิ่งศักดิ์สิทธิ์ทั้งหลายที่อยู่ในสากลโลก อันเป็นที่พึ่งให้ผู้เขียนมีสติปัญญาในการจัดทำงานวิจัยให้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี ผู้เขียนขอให้เป็นกตเวทิตาแด่บิดา มารดา ครอบครัวของผู้เขียน ตลอดจนผู้เขียนหนังสือ และบทความต่าง ๆ ที่ให้ความรู้แก่ผู้เขียนจนสามารถทำงานวิจัยฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยดี

นายนฤพร สุทัศน์ ณ อยุธยา  
นายรณัน ศตชัยวิรุจน์

## สารบัญ

เรื่อง	หน้า
บทคัดย่อฉบับภาษาไทย.....	ก
บทคัดย่อฉบับภาษาอังกฤษ.....	ข
กิตติกรรมประกาศ.....	ค
สารบัญ.....	ง
สารบัญรูปภาพ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ช
บทที่ 1 บทนำ.....	8
1.1. ความเป็นมาและมูลเหตุจูงใจ.....	8
1.2. วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	8
1.3. ขอบเขตของงานวิจัย.....	9
1.4. วิธีการดำเนินการวิจัย.....	9
1.5. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	9
บทที่ 2 เอกสารที่เกี่ยวข้อง.....	10
2.1. ไดโคคลีพีแนค.....	10
2.2. กระบวนการดูดซับ.....	17
2.3. วัสดุคาร์บอน.....	19
2.4. พอลิเมอร์กับระบบนำส่งยา.....	20
2.5. การดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกาย.....	21
2.6. งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	24
บทที่ 3 วิธีการดำเนินงานวิจัย.....	26
3.1. สารเคมีที่ใช้ในงานวิจัย.....	26
3.2. เครื่องมือที่ใช้ในการทดลอง.....	26
3.3. เครื่องมือที่ใช้ในการวิเคราะห์.....	28
3.4. วิธีการดำเนินการทดลอง.....	32
บทที่ 4 ผลการดำเนินงานวิจัย.....	37
4.1. สมบัติทางเคมีกายภาพของตัวนำส่งยาก่อนบรรจุไดโคคลีพีแนค.....	37
เอกสารอ้างอิง.....	38

## สารบัญรูปภาพ

รูป	หน้า
รูปที่ 2.1 โครงสร้างทางเคมีของ (a) ไดโคลฟีแนคโซเดียมและ (b) ไดโคลฟีแนคโพแทสเซียม.....	10
รูปที่ 2.2 โครงสร้างของเยื่อหุ้มชีวภาพในลักษณะหน้าตัด ที่ฟอสโฟลิพิดจัดตัวกันเป็น 2 ชั้น.....	22
รูปที่ 2.3 ลักษณะของทางเดินอาหาร.....	22
รูปที่ 2.4 แผนผังแสดงอิทธิพลของรูปแบบเตรียมยาที่มีผลต่อการปรากฏของสารละลาย ในของเหลวภายในทางเดินอาหาร.....	24
รูปที่ 3.1 เครื่อง UV-VIS spectrophotometer ยี่ห้อ Biochrom รุ่น Libra.....	28
รูปที่ 3.2 เครื่อง X-ray diffractometer ยี่ห้อ Brukker รุ่น D8 Advance.....	29
รูปที่ 3.3 เครื่อง Surface area and porosity analyzer ยี่ห้อ Micromeritics รุ่น ASAP 2020.....	29
รูปที่ 3.4 เครื่อง scanning electron microscope ยี่ห้อ JEOL รุ่น JAM-IT500HR .....	30
รูปที่ 3.5 เครื่อง Fourier transform infrared spectrometer ยี่ห้อ Thermo Fisher รุ่น Spectrum One....	31
รูปที่ 3.6 เครื่อง pH meter ยี่ห้อ Denver Instrument รุ่น UltraBASIC.....	31
รูปที่ 4.1 รูปแบบ XRD ของ (a) HMS, (b) HMS-NH <sub>2</sub> , (c) NR/HMS และ (d) NR/HMS-NH <sub>2</sub> .....	37

## สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
ตารางที่ 2.1 แสดงตัวแปรต่าง ๆ กับการดูดซับทางเคมีและการดูดซับทางกายภาพ.....	19

## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1.1. ความเป็นมา และมูลเหตุจูงใจ

ไดโคลฟีแนค (Diclofenac) เป็นยาแก้ปวดในกลุ่มยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์ (Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: NSAID) ช่วยในการบรรเทาอาการปวด บวมจากการอักเสบ ปวดตามข้อ ไขข้อกระดูก เช่น โรคข้อเสื่อม (Osteoarthritis) โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis) ปวดท้องจากประจำเดือน (Dysmenorrhea) โดยเข้าไปยับยั้งการสร้างสารโพรสตาแกลนดิน (Prostaglandins) ในร่างกายที่เป็นตัวก่อให้เกิดอาการบวมและอักเสบ[1] แต่เนื่องจากไดโคลฟีแนค มีครึ่งชีวิตทางชีวภาพ (biological half-life) สั้นเพียง 1-2 ชั่วโมง[2] ทำให้ต้องใช้ยาปริมาณมากเพื่อรักษาระดับความเข้มข้นของยาให้เพียงพอต่อการรักษา ปริมาณยาส่วนเกินจึงก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงต่อระบบทางเดินอาหาร จึงทำให้ตัวยาก็ไปยับยั้งกลไกการสร้างเมือกปกคลุมเยื่อบุผิวในกระเพาะอาหาร จึงทำให้เยื่อบุผิวกระเพาะอาหารเกิดการระคายเคืองจนน้ำย่อยกลายเป็นโรคแผลเพ็ปติก (Peptic ulcer) หรือแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น และกระเพาะอาหารอักเสบได้ง่าย[1]

ระบบนำส่งยา (drug delivery system) คือ การเตรียมยาในรูปแบบต่าง ๆ เพื่อประโยชน์ เช่น ควบคุมการปลดปล่อยยาในปริมาณและระยะเวลาที่กำหนด นำส่งยาไปยังบริเวณหรืออวัยวะเป้าหมาย เพื่อลดผลข้างเคียงหรือทำให้เกิดผลสูงสุดในการรักษา วัตถุประสงค์หลักของระบบนำส่ง คือ มุ่งเน้นการควบคุมการปลดปล่อยยาในระยะเวลาที่ต้องการ (controlled release)[3]

นาโนคอมพอสิตของยางธรรมชาติ (natural rubber, NR) และเฮกซะโกนอลมีโซพอร์ซิลิกา (hexagonal mesoporous silica, HMS) หรือ NR/HMS ที่ปรับแต่งพื้นผิวด้วยหมู่ฟังก์ชันเอมีน เป็นวัสดุที่มีความน่าสนใจในการนำส่งไดโคลฟีแนค เนื่องจากการที่ตัววัสดุมีรูพรุนที่มีโมเลกุลยางธรรมชาติแทรกทำให้ยาสามารถแทรกตัวเข้าไปได้ ประกอบการตัววัสดุมีหมู่เอมีนเพิ่มมายังทำให้ดูดซับไดโคลฟีแนคได้ดียิ่งขึ้น ทั้งนี้ยังไม่มียานวิจัยใดที่ศึกษาการใช้วัสดุ NR/HMS เป็นตัวนำส่งยา ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมุ่งเน้นการพัฒนา NR/HMS เป็นตัวนำส่งยาไดโคลฟีแนค และศึกษาเปรียบเทียบผลของยางธรรมชาติในวัสดุ NR/HMS ต่อการบรรจุและการปลดปล่อยยาออกจากตัวนำส่งยาในภาวะเลียนแบบระบบย่อยอาหารของมนุษย์

#### 1.2. วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

- 1.2.1. ศึกษาการเตรียมวัสดุ HMS, HMS-NH<sub>2</sub>, NR/HMS และ NR/HMS-NH<sub>2</sub> ที่มีพื้นที่ผิวจำเพาะและปริมาณรูพรุนสูง
- 1.2.2. ศึกษาการใช้นาโนคอมพอสิต NR/HMS-NH<sub>2</sub> เป็นตัวนำส่งยาไดโคลฟีแนคในภาวะเลียนแบบระบบย่อยอาหารของมนุษย์

#### 1.3. ขอบเขตของงานวิจัย

- 1.3.1. การสังเคราะห์วัสดุ HMS, HMS-NH<sub>2</sub>, NR/HMS และ NR/HMS-NH<sub>2</sub> ใช้วิธีโซล-เจล (sol-gel method)
- 1.3.2. การบรรจุไดโคลฟีแนคในตัวนำส่งยาใช้วิธีอิมเพกเนชัน (impregnation)
- 1.3.3. การปลดปล่อยยาที่อุณหภูมิคงที่ที่ 37 องศาเซลเซียส เพื่อเลียนแบบอุณหภูมิร่างกายของมนุษย์



การปลดปล่อยยาที่ pH = 1.0 และ 6.8 เพื่อเลียนแบบภาวะในกระเพาะ และลำไส้ ตามลำดับ

#### 1.4. วิธีการดำเนินการวิจัย

- 1.4.1. ศึกษางานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการนำส่งไดโคลฟีแนค
- 1.4.2. เตรียมตัวนำส่งยา HMS ด้วยวิธีโซล-เจล (sol-gel method) และ NR/HMS ด้วยวิธีอินซิทูโซล-เจล (*in situ* sol-gel method)
- 1.4.3. บรรจุไดโคลฟีแนคบนตัวนำส่งยาด้วยวิธีอิมเพกเนชัน
- 1.4.4. ศึกษาสมบัติทางเคมีกายภาพของตัวนำส่งยาก่อนและหลังบรรจุยาโดยใช้เทคนิควิเคราะห์ต่าง ๆ
- 1.4.5. ศึกษาการปลดปล่อยไดโคลฟีแนคในภาวะเลียนแบบระบบย่อยอาหารของมนุษย์
- 1.4.6. สรุปผลการทดลอง อภิปราย และเขียนรายงานฉบับสมบูรณ์

#### 1.5. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- 1.5.1. องค์ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับการเตรียมวัสดุ HMS, HMS-NH<sub>2</sub>, NR/HMS และ NR/HMS-NH<sub>2</sub>
- 1.5.2. องค์ความรู้เพื่อพัฒนานาโนคอมพอสิต NR/HMS-NH<sub>2</sub> เป็นตัวนำส่งยาไดโคลฟีแนค

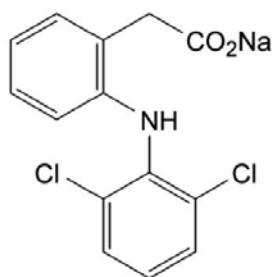
## บทที่ 2

### เอกสารที่เกี่ยวข้อง

#### 2.1. ไดโคลฟีแนค

##### 2.1.1. ข้อมูลทั่วไป

ไดโคลฟีแนค (diclofenac) เป็นยาแก้ปวดในกลุ่มยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์ (Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: NSAID) ตัวยาจะถูกผลิตออกมาให้อยู่ในรูปแบบเกลือที่เรียกว่า ไดโคลฟีแนค โซเดียม (diclofenac sodium salt) และไดโคลฟีแนค โพแทสเซียม (diclofenac potassium) โดยไดโคลฟีแนค โพแทสเซียม จะสามารถดูดซึมในร่างกายได้ไวกว่า ดังรูป 2.1 จึงช่วยบรรเทาอาการปวดได้เร็วกว่า [1]



(a)



(b)

รูปที่ 2.1 โครงสร้างทางเคมีของ (a) ไดโคลฟีแนคโซเดียมและ (b) ไดโคลฟีแนคโพแทสเซียม[2]

##### 2.1.2. รูปแบบยาไดโคลฟีแนค

- ยาเม็ด ขนาด 25 และ 50 มิลลิกรัม
- ยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์นาน ขนาด 75, 100 และ 150 มิลลิกรัม
- ยาน้ำเชื่อม ขนาด 100 มิลลิกรัม/5 มิลลิลิตร (1 ช้อนชา)
- ยาฉีด ขนาด 75 มิลลิกรัม/หลอด (3 มิลลิลิตร)
- ยาเหน็บทวารหนัก ขนาด 50 และ 100 มิลลิกรัม
- ยาเจลสำหรับทา

##### 2.1.3. สรรพคุณของไดโคลฟีแนค

1. ใช้เป็นยาแก้ปวดที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลาง[1],[8]
2. ใช้บรรเทาอาการปวดศีรษะไมเกรน (Migraine), ปวดประจำเดือน (Dysmenorrhea), ปวดฟัน, อาการปวดและอักเสบในโรคกระดูก, อาการปวดนิ้วในข้อนิ้ว, อาการปวดนิ้วในข้อนิ้วในถุงน้ำดี, อาการปวดหลังการผ่าตัดและคลอดบุตร, อาการปวดเฉียบพลันด้วยสาเหตุถูกกระแทก, อาการกตเจ็บ , อาการปวดและอักเสบจากการได้รับบาดเจ็บ[1],[5],[7],[8],[9]
3. ใช้เป็นยาบรรเทาอาการปวดและลดการอักเสบจากภาวะข้ออักเสบจากสาเหตุต่าง ๆ เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis), โรคข้อเสื่อมชนิดรุนแรง (Osteoarthritis), โรคข้อสันหลัง

อักเสบเรื้อรัง (Ankylosing spondylitis), การอักเสบของถุงเล็ก ๆ ที่บรรจุน้ำไขข้อ (Bursitis), โรคเกาต์ระยะเฉียบพลัน (Gout)[1],[10]

4. ใช้เป็นยาลดการอักเสบของกล้ามเนื้อและเส้นเอ็น เช่น เส้นเอ็นอักเสบ (Tendinitis), ข้อเคล็ดข้อแพลง (Sprain) เป็นต้น[10]
5. ในปัจจุบันยานี้ได้ถูกพัฒนาเป็นยาทาในรูปแบบเจล (gel) ซึ่งมีไว้สำหรับใช้ทาเพื่อบรรเทาอาการปวดบวม อักเสบจากข้อเสื่อม และจากการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อ เส้นเอ็น และข้อ เช่น อาการปวดกล้ามเนื้อหลังจากการเล่นกีฬาหรือจากการทำงานหนัก[5],[9]
6. นอกจากนี้ยาไดโคลฟีแนคยังใช้เป็นยาลดไข้ได้ด้วย[5]
7. ยานี้อาจใช้เพื่อรักษาโรคหรืออาการอื่น ๆ ได้ หากมีข้อสงสัยควรสอบถามแพทย์หรือเภสัชกร[4]

#### 2.1.4. กลไกการออกฤทธิ์ของยาไดโคลฟีแนค

ยาไดโคลฟีแนคมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างสารโพรสตาแกลนดิน (prostaglandin) ในร่างกาย ซึ่งเป็นตัวชักนำให้เกิดการอักเสบ โดยจะเข้าไปขัดขวางการทำงานของเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนส (cyclooxygenase) ทั้งชนิด 1 (Cox-1) และชนิด 2 (Cox-2) ซึ่งเป็นส่วนสำคัญของกระบวนการสังเคราะห์สารโพรสตาแกลนดิน ยานี้จึงมีสรรพคุณในการต้านการอักเสบของเนื้อเยื่อต่าง ๆ (โดยเฉพาะอย่างยิ่งการอักเสบของข้อต่อกระดูก เยื่อหุ้มปอด เยื่อหุ้มหัวใจ) ช่วยแก้อาการปวด ลดไข้ ป้องกันและบรรเทาอาการปวดประจำเดือน แต่ในขณะเดียวกันตัวยาก็ไปยับยั้งกลไกการสร้างเมือกปกคลุมเยื่อผิวในกระเพาะอาหาร จึงทำให้เยื่อผิวกระเพาะอาหารเกิดการระคายเคืองจนน้ำย่อยกลายเป็นโรคแผลเพ็บติก (แผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น) และกระเพาะอาหารอักเสบได้ง่าย[1]

#### 2.1.5. ข้อห้าม/ข้อควรระวังในการใช้ยาไดโคลฟีแนค

1. ห้ามใช้ยานี้กับผู้ที่เคยมีประวัติการแพ้ยาไดโคลฟีแนค (diclofenac) ยาแอสไพริน (aspirin) หรือกลุ่มยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) เพราะจะทำให้เกิดอาการแพ้ที่รุนแรง เช่น ตาบวม หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ การหายใจผิดปกติ มีเสียงหวีด เป็นลม ผิวหน้าเปลี่ยนสี ผิวหนังมีตุ่มบวม ซึ่งหากมีอาการเหล่านี้ควรให้ผู้อื่นนำส่งโรงพยาบาล (ไม่ควรขับรถมาเองและควรทำร่างกายให้อบอุ่นโดยการยกเท้าให้สูงกว่าศีรษะ)[4]
2. ห้ามรับประทานยาพาราเซตามอล (paracetamol) หรือแอสไพริน (aspirin) ร่วมกับยาไดโคลฟีแนคมากกว่า 2-3 วัน และห้ามรับประทานร่วมกับยาคีโตโรแลค (ketorolac) ในขณะที่กำลังรับประทานยานี้อยู่ ยกเว้นแพทย์จะสั่งและไปพบแพทย์ตามนัด[10]
3. ห้ามใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่กำลังเป็นโรคแผลเพ็บติก (Peptic ulcer) หรือแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น[1], ผู้ป่วยโรคหัวใจหรือผู้ที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจมาใหม่ ๆ[5], ผู้ที่เป็นไข้เลือดออก
4. ห้ามใช้ยานี้ในผู้ป่วยโรคหืด ลมพิษ หวัดภูมิแพ้ ที่เคยมีอาการกำเริบจากการใช้ยาแอสไพรินหรือยาในกลุ่มนี้[1]
5. ห้ามใช้ยานี้ในเด็กอายุต่ำกว่า 2 ปี และหญิงตั้งครรภ์ระยะไตรมาสที่ 2-3[1],[10] เพราะอาจทำให้ทารกในครรภ์ที่คลอดออกมามีความผิดปกติของหัวใจหรือระบบการไหลเวียนของเลือดได้ อีกทั้งการใช้ยานี้ในช่วงท้ายของการตั้งครรภ์ยังมีผลยืดอายุครรภ์ ทำให้การคลอดยืดออกไปหรือทำให้เกิดปัญหาใน

ระหว่างการคลอดได้ (ถ้ามีความจำเป็นต้องใช้ยาบรรเทาปวด ควรเลือกใช้ยาพาราเซตามอลก่อนเป็นอันดับแรก)[2]

6. ห้ามใช้ยานี้ในหญิงให้นมบุตร เนื่องจากยานี้สามารถผ่านออกมาทางน้ำนมได้ แต่หากจำเป็นต้องใช้ยานี้ให้หยุดการให้นมบุตร[4]
7. ห้ามแบ่งยานี้ให้ผู้อื่นใช้และห้ามใช้ยาที่หมดอายุ
8. ไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ในเด็กอายุต่ำกว่า 14 ปี เพราะยังไม่ทราบถึงประสิทธิผลและความปลอดภัย[1]
9. หลีกเลี่ยงการใช้ยาโคโคฟีแนคร่วมกับยาแอสไพริน, ยาสเตียรอยด์ และเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ เพราะอาจเป็นการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคแผลเพ็บติกได้[1]
10. ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาชนิดโคโคฟีแนคโดยไม่จำเป็น เช่น การนำมาให้ฉีดเพื่อบรรเทาอาการปวดทั่วไป ปวดเมื่อย ปวดข้อที่ไม่รุนแรง เพราะจะเสี่ยงต่อผลข้างเคียงที่ร้ายแรง ได้แก่ ภาวะหลอดลมเกร็ง (Bronchospasm), ภาวะช็อกจากการแพ้ยา (Anaphylactic shock), ภาวะช็อกจากปฏิกิริยาอะนาไฟแล็กทอยด์ (Anaphylactoid) และการติดเชื้อของกล้ามเนื้อและเส้นเอ็น (Myofasciitis) ตรงบริเวณที่ฉีดยา ซึ่งอาจรุนแรงถึงขั้นกลายเป็นโลหิตเป็นพิษและเป็นอันตรายได้[1]
11. ควรระมัดระวังการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกง่าย (โรคเลือด) และผู้ป่วยใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (Anticoagulants)[1]
12. ควรระมัดระวังการใช้ยานี้ในผู้ป่วยตับแข็ง ไตวาย หัวใจวาย[1] ความดันโลหิตสูง และผู้สูงอายุ เพราะผู้สูงอายุจะมีโอกาสเกิดอาการข้างเคียงจากยาและความรุนแรงที่เกิดขึ้นจะมากกว่าคนวัยหนุ่มสาว โดยอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นในผู้สูงอายุคือ สับสน มีอาการบวมที่หน้า เท้าหรือมือ เกิดแผลในกระเพาะอาหาร ปริมาณของปัสสาวะลดลงอย่างฉับพลัน เป็นต้น[4]
13. ยานี้อาจก่อให้เกิดอาการสับสน มึนงง วิงเวียนศีรษะ หาวนอน รู้สึกหิว ๆ กระปรี้กระเปร่าน้อยกว่าปกติ เฉื่อยชา หรือเป็นลม และอาจทำให้การมองเห็นพร่าเลือนหรือผิดปกติได้ ดังนั้นในขณะที่ใช้ยานี้อยู่จึงไม่ควรขับขี่ยานพาหนะหรือทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรต่าง ๆ เพราะอาจทำให้เกิดอุบัติเหตุได้[1],[8]

#### 2.1.6. วิธีใช้ยาโคโคฟีแนค

1. สำหรับอาการปวดเล็กน้อยถึงปานกลาง (Pain) ในผู้ใหญ่ ให้รับประทานยาครั้งละ 50 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง[1],[8]
2. สำหรับอาการปวดศีรษะไมเกรน (Migraine) ในผู้ใหญ่ ให้รับประทานยาครั้งละ 50 มิลลิกรัม เพียงครั้งเดียวเมื่อมีอาการ[8]
3. สำหรับอาการปวดประจำเดือน (Dysmenorrhea) ในผู้ใหญ่ ให้รับประทานยาครั้งละ 50 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง[1],[6]
4. สำหรับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis) ในผู้ใหญ่ ให้รับประทานยาวันละ 150-200 มิลลิกรัม โดยแบ่งให้วันละ 3-4 ครั้ง (สูงสุดไม่เกินวันละ 225 มิลลิกรัม) หลังจากได้ผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจแล้ว ควรลดขนาดยาให้เหลือขนาดยาต่ำสุดที่ยังสามารถควบคุมอาการได้ ซึ่งโดยทั่วไปจะให้รับประทานยาครั้งละ 25 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง[1],[4],[8]

5. สำหรับโรคข้อเสื่อมชนิดรุนแรง (Osteoarthritis) ในผู้ใหญ่ ให้รับประทานยาวันละ 100-150 มิลลิกรัม โดยแบ่งให้วันละ 2-3 ครั้ง (สูงสุดไม่เกินวันละ 150 มิลลิกรัม) หลังจากได้ผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจแล้ว ควรลดขนาดยาให้เหลือขนาดยาต่ำสุดที่ยังสามารถควบคุมอาการได้[1],[4],[8]
6. สำหรับโรคข้อสันหลังอักเสบเรื้อรัง (Ankylosing spondylitis) ในผู้ใหญ่ ให้รับประทานยาวันละ 100-125 มิลลิกรัม โดยแบ่งให้วันละ 2-4 ครั้ง (สูงสุดไม่เกินวันละ 125 มิลลิกรัม) หลังจากได้ผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจแล้ว ควรลดขนาดยาให้เหลือขนาดยาต่ำสุดที่ยังสามารถควบคุมอาการได้[1],[4],[8]
7. สำหรับโรคเกาต์ระยะเฉียบพลัน (Gout) ในผู้ใหญ่ ให้รับประทานยาครั้งแรกในขนาด 75-100 มิลลิกรัม ต่อไปให้รับประทานครั้งละ 50 มิลลิกรัม ทุก 6-8 ชั่วโมง จนกว่าอาการจะทุเลา[1]
8. สำหรับอาการปวดนิ่วในท่อไต (Ureteric stone) ในผู้ใหญ่ ให้ใช้ยาชนิดฉีด ฉีดเข้ากล้ามเนื้อครั้งละ 1 หลอด (75 มิลลิกรัม)[1]
9. สำหรับการใช้ยาทาเฉพาะที่ในการรักษาอาการปวด บวม อักเสบจากข้อเสื่อม และจากการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อ เส้นเอ็น และข้อ ให้ทายาประมาณ 2-4 กรัม (พอเพียงสำหรับพื้นที่ผิวหนังประมาณ 400-800 ตารางเซนติเมตร) โดยให้ทายาวันละ 3-4 ครั้ง ทำให้ทั่วบริเวณที่มีอาการอักเสบ แล้วนวดยาเบา ๆ และควรล้างมือหลังจากการทายาเสร็จแล้ว[7]

หมายเหตุ: ขนาดยาที่ใช้รับประทานดังกล่าวเป็นขนาดของการใช้ยาเม็ด (Tablet), ยาเม็ดเคลือบ (Coated tablet) และยาเม็ดเคลือบชนิดละลายในลำไส้ (Enteric-coated tablet) ไม่ใช่ขนาดของยาเม็ดชนิดที่ออกฤทธิ์นาน (Extended-release tablet)

#### 2.1.7. คำแนะนำในการใช้ยาไดโคลฟีแนค

1. ให้รับประทานยานี้พร้อมกับน้ำ 1 แก้ว (ให้กลืนยาทั้งเม็ด ห้ามหักแบ่งหรือเคี้ยวเม็ดยา) โดยควรรับประทานยาพร้อมอาหารหรือหลังอาหารทันที และให้ดื่มน้ำตามมาก ๆ เพื่อลดอาการระคายเคืองในกระเพาะอาหาร ไม่ควรนอนลงหลังจากรับประทานยาประมาณ 15-30 นาที เพราะอาจทำให้เกิดการระคายเคืองทางเดินอาหารส่วนต้นได้ (เช่น หลอดอาหาร) ซึ่งอาจก่อให้เกิดปัญหาต่อการกลืน[2]
2. เมื่อรับประทานยานี้แล้วควรหลีกเลี่ยงการดื่มแอลกอฮอล์ ไม่รับประทานยาในกลุ่มเอ็นเสด (NSAIDs) ยาแก้ปวดหรือยารักษาไขข้ออักเสบที่มีส่วนผสมของยากลุ่มเอ็นเสด และควรหลีกเลี่ยงแสงแดดจ้า[5] (การรับประทานยาในกลุ่มเอ็นเสด (NSAIDs) 2 ชนิดหรือมากกว่า 2 ชนิดร่วมกัน อาจทำให้มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงเพิ่มขึ้น ส่วนการใช้ยาพาราเซตามอล แอสไพริน หรือซีโตรีแลค ในขณะรับประทานยานี้ก็อาจทำให้มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงขึ้นด้วยเช่นกัน โดยความเสี่ยงจะขึ้นอยู่กับจำนวนยาที่รับประทานในแต่ละวัน และขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่รับประทานยาร่วมกัน)
3. ยาไดโคลฟีแนคจัดเป็นยาอันตรายและมีผลข้างเคียงมาก ผู้ป่วยจึงไม่ควรซื้อยานี้มารับประทานเอง อีกทั้งขนาดที่ใช้ในเด็กและผู้ใหญ่ในแต่ละอาการก็มีขนาดแตกต่างกันไป ดังนั้นจึงควรได้รับคำแนะนำในการใช้ยานี้จากแพทย์หรือเภสัชกรเท่านั้น
4. ผู้ป่วยควรรับประทานยานี้ตามวิธีใช้ที่ระบุไว้บนฉลากยาหรือตามคำสั่งของแพทย์อย่างเคร่งครัด รับประทานยาให้ตรงเวลาทุกครั้ง และห้ามใช้ยาในขนาดที่น้อยกว่าหรือมากกว่าที่ระบุไว้ หากมีข้อสงสัยควรสอบถามแพทย์หรือเภสัชกร
5. การใช้นี้ในเด็กจะต้องอยู่ในดุลยพินิจของแพทย์เท่านั้น เนื่องจากมีข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยาไดโคลฟีแนคในเด็กน้อย

6. ไม่ควรซื้อยานี้มารักษาตนเองเป็นเวลานานเกินกว่า 1 สัปดาห์ หากต้องใช้ยาติดต่อกันเป็นเวลานาน ต้องปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกร
7. ในกรณีที่จำเป็นต้องรับประทานยานี้ติดต่อกันนาน ๆ ควรไปพบแพทย์ตามนัดเพื่อติดตามผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้นได้หลังการใช้ยา[10] และควรรับประทานยาชนิดใดชนิดหนึ่งเพื่อป้องกันการเกิดแผลเพ็ปติก[1] เช่น
  - รานิทิดีน (Ranitidine) ให้รับประทานครั้งละ 300 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง
  - โอเมพราโซล (Omeprazole) ให้รับประทานครั้งละ 20 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง
  - ไมโซพรอสทอล (Misoprostol) ซึ่งเป็นยาโพรสตาแกลนดินสังเคราะห์ ให้รับประทานครั้งละ 100-200 ไมโครกรัม วันละ 4 ครั้ง
  - ยาลดกรด (Antacids) ให้รับประทานครั้งละ 30 มิลลิลิตร วันละ 7 ครั้ง
8. หากกำลังจะได้รับการผ่าตัด (รวมทั้งการผ่าตัดในช่องปาก) ควรแจ้งให้แพทย์หรือทันตแพทย์ทราบว่ากำลังใช้ยานี้อยู่ เพราะยาอาจทำให้เลือดแข็งตัวช้าลง และมีโอกาสเกิดเลือดออกในระหว่างและหลังการผ่าตัดเพิ่มขึ้น ซึ่งบางครั้งอาจจำเป็นต้องหยุดรับประทานยานี้ชั่วคราวหรือเปลี่ยนไปใช้ยาในกลุ่มเอ็นเสด (NSAIDs) ตัวอื่น ที่ทำให้เกิดเลือดออกน้อยกว่าแทน
9. หากใช้ยานี้แล้วมีอาการปวดท้องหรือปวดเกร็งท้องมาก, เจ็บท้องหรือปวดแสบร้อนในท้อง, ถ่ายอุจจาระเป็นสีดำ, คลื่นไส้รุนแรงหรือติดต่อกันเป็นเวลานาน, แสบยอดอก, อาหารไม่ย่อย หรืออาเจียนมีเลือดปนหรือมีสีคล้ายกาแฟ ให้หยุดใช้ยาและรีบปรึกษาแพทย์[10]
10. ในระหว่างการใช้ยาไดโคลฟีแนคหากเกิดอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ เช่น มีอาการไข้ หนาวสั่น ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ร่วมกับการเกิดผื่น ควรรีบไปพบแพทย์ที่โรงพยาบาลทันที[10]

#### 2.1.7. การเก็บรักษา ยาไดโคลฟีแนค

1. ควรเก็บยานี้ในภาชนะบรรจุเดิมที่บรรจุมา ปิดให้สนิท และเก็บยาให้พ้นมือเด็กและสัตว์เลี้ยงเสมอ
2. ควรเก็บยานี้ที่อุณหภูมิห้อง เก็บยาให้พ้นแสงแดดและความร้อน ไม่ให้อยู่ในที่ที่มีอุณหภูมิร้อนมากกว่า 30 องศาเซลเซียส และไม่เก็บยาในบริเวณที่เปียกหรือชื้น (เช่น ในห้องน้ำ ช่องแช่แข็งของตู้เย็น) เพราะความร้อนหรือความชื้นอาจเป็นสาเหตุทำให้ยาเสื่อมคุณภาพได้
3. ให้ทิ้งยาที่เสื่อมสภาพหรือหมดอายุแล้ว

#### 2.1.8. ผลข้างเคียงของยาไดโคลฟีแนค

1. ผลข้างเคียงสำคัญของยานี้ คือ อาจทำให้เกิดโรคแผลเพ็ปติก (Peptic ulcer) และกระเพาะอาหารอักเสบ (Gastritis) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้สูงอายุ ซึ่งอาจทำให้มีเลือดออก (อาเจียนเป็นเลือดหรือถ่ายอุจจาระเป็นสีดำ) หรือกระเพาะอาหารทะลุได้[1]
2. อาจทำให้เกิดอาการปวดศีรษะ เวียนศีรษะ ตามัว เสียงดังในหู คลื่นไส้ อาเจียน ง่วง ซึม อ่อนเพลีย ปวดท้อง ท้องผูกหรือท้องเดิน ตับอักเสบหรือเอนไซม์ตับ (AST, ALT) สูง โรคมุมแพ้กำเริบ เม็ดเลือดขาวต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ โลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อ[1]
3. อาจทำให้ร่างกายคั่งน้ำ (Fluid retention) ทำให้มือเท้าบวม ความดันโลหิตสูงได้ และอาจทำให้ผู้ที่มีภาวะหัวใจวายเกิดอาการกำเริบได้[1]

4. อาจทำให้เกิดภาวะไตวายเรื้อรังได้ หากใช้ยานี้ติดต่อกันเป็นเวลานาน[1] นอกจากนี้การใช้ยาในกลุ่มเอ็นเสด (NSAIDs) ซึ่งรวมถึงยาไโคโลฟีแนค จะเป็นการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และโรคหลอดเลือดสมอง ซึ่งความเสี่ยงนี้จะเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ยาเป็นเวลานาน และยังมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดอีกด้วย[7]
5. ถ้าใช้ยานี้ในขนาดสูง อาจยับยั้งการจับตัวของเกล็ดเลือด ทำให้เลือดออกได้ จึงควรระมัดระวังการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกง่าย (โรคเลือด) และผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด[1]
6. อาจทำให้เกิดอาการแพ้ยา เป็นลมพิษ ผื่นคัน หอบหืด กลุ่มอาการสตีเวนส์จอห์นสัน (Stevens-Johnson syndrome) ภาวะช็อกจากการแพ้ (Anaphylactic shock)[1]
7. อาจเกิดภาวะช็อกจากปฏิกิริยาอะนาไฟแล็กทอยด์ (Anaphylactoid) ในผู้ที่ใช้ยานี้เป็นครั้งแรก[1]
8. อาจทำให้เกิดโรคภูมิแพ้ชนิดรุนแรง (Anaphylaxis) แม้ว่าจะพบได้น้อยมากแต่ก็อาจเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติแพ้ยาแอสไพริน (aspirin) หรือยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการหายใจเร็วมากและผิดปกติ อ้าปากหายใจหอบ หายใจเข้ามีเสียงหวีด หรือเป็นลม อาการเตือนอื่น ๆ เช่น สีผิวของใบหน้าเปลี่ยนแปลง ซีพจรเต้นเร็วและผิดปกติ ผิวหนังบวมมีลักษณะคล้ายรังผึ้ง และหนังตาหรือรอบ ๆ ตาบวมหรือพอง ถ้ามีอาการเหล่านี้เกิดขึ้น ต้องรีบได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน[10]
9. ผู้ป่วยบางรายที่ใช้ยาไโคโลฟีแนคอาจไวต่อแสงมากกว่าปกติ ซึ่งการสัมผัสแสงแดดเพียงไม่นานก็อาจเป็นสาเหตุทำให้เกิดผิวหนังไหม้เกรียมผิดปกติ เกิดตุ่มน้ำใต้ผิวหนัง เกิดผื่น แดง คัน หรือสีซีดจางลงได้ (ควรหลีกเลี่ยงการสัมผัสแสงแดดโดยตรง โดยเฉพาะแสงแดดในช่วงเวลา 10.00-15.00 น. สวมเสื้อผ้ามิดชิดปิดผิวหนัง และหมั่นทาครีมกันแดดเป็นประจำ โดยเฉพาะในรายที่มีผิวบอบบาง)[10]

ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้โดยไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษา เนื่องจากร่างกายจะปรับตัวเข้ากับยาได้เอง แต่หากมีอาการดังกล่าวติดต่อกันเป็นเวลานานควรปรึกษาแพทย์ ซึ่งอาการที่พบบ่อย ได้แก่ ปวดศีรษะเล็กน้อยถึงปานกลาง, วิงเวียนศีรษะ, เชื่องซึมหรือง่วงนอน, รู้สึกหิว ๆ, แสบยอดอก, อาหารไม่ย่อย, คลื่นไส้หรืออาเจียน, ปวดเกร็งหรือไม่สบายท้องหรือกระเพาะอาหารในระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง ส่วนอาการที่พบบ่อยน้อย [4],[10] ได้แก่

- 1) ภาวะนอนกรน, ควบคุมตัวเองไม่ได้, สิ้น, กระทบ, มีปัญหาเรื่องการนอนหลับ, ระบายเคืองทวารหนัก (โดยเฉพาะเมื่อใช้ยาในรูปแบบเหน็บทวาร)
- 2) หน้าแดง, รู้สึกเหมือนไม่สบาย, ตาทนแสงไม่ได้, ปากแห้ง ระบายเคืองหรือเจ็บ, ผิวหนังไวต่อแสงแดด, เหงื่อออกมากขึ้น, หัวใจเต้นเร็วหรือแรง
- 3) การรับรสเปลี่ยนไปหรือรู้สึกขมปาก, ไม่อยากอาหาร, มีลมในกระเพาะอาหาร, ท้องผูก
- 4) น้ำหนักตัวลดลงโดยไม่ทราบสาเหตุ, มีอาการเหนื่อยล้า อ่อนแรงผิดปกติโดยไม่มีอาการอื่นร่วมด้วย

ผลข้างเคียงที่ควรไปพบแพทย์ทันที อาการที่พบบ่อย คือ มีผื่นขึ้นที่ผิวหนัง ส่วนอาการที่พบบ่อยมีหลากหลายอาการ[8] ได้แก่

- 1) ปวดศีรษะรุนแรง, ปวดหัวตื้อ ๆ, สับสน หลงลืม มีอาการซึมเศร้าหรือมีอาการเปลี่ยนแปลง, ประสาทหลอน มองเห็น ได้ยิน หรือรู้สึกถึงสิ่งที่ไม่ได้อยู่จริง, คอหรือหลังแข็ง

- 2) ปวดตา ระคายเคืองตา ตาแห้ง ตาแดงและบวม, ตาพร่าหรือมีปัญหาด้านการมองเห็น
- 3) การได้ยินลดลงหรือมีความผิดปกติในเรื่องการได้ยินอื่น ๆ เช่น ได้ยินเสียงกริ่งหรือเสียงหึ่ง ๆ ในหู
- 4) ความดันโลหิตสูง, ระคายเคืองลิ้น, อุจจาระมีสีซีดลง
- 5) รู้สึกเหมือนร้อนไหม้ภายในลำคอ หน้าอก และกระเพาะอาหาร, กลืนลำบาก, มีอาการไอ
- 6) ปวดกระเพาะปัสสาวะ, ปัสสาวะมีเลือดปนหรือมีสีขุ่น หรือมีปัญหาเกี่ยวกับการปัสสาวะ เช่น กลั้นปัสสาวะไม่อยู่ ปัสสาวะลำบาก ปวดแสบเวลาปัสสาวะ ปริมาณปัสสาวะมากขึ้นหรือน้อยลงมากผิดปกติ เป็นต้น
- 7) มีเลือดไหลออกจากช่องคลอดมากผิดปกติโดยไม่มีสาเหตุ
- 8) มีอาการอ่อนเพลีย เมื่อยล้าผิดปกติ, ตัวเหลืองตาเหลือง
- 9) ผิวหนังมีอาการคันหรือบวมคล้ายรังผึ้ง รวมทั้งมีความผิดปกติต่าง ๆ ที่เกี่ยวกับผิวหนัง เช่น มีถุงน้ำแดง สีเปลี่ยนแปลงไป ตึง ปวดแสบปวดร้อน ผิวหนังซีด หนาตัว หรือมีรอยแผลเป็น
- 10) มีเลือดไหลหรือเจ็บฝีปาก, มีเลือดไหลจากการถูกมีดบาด หรือรอยถลอกที่นานเกินผิดปกติ
- 11) เล็บมีสีซีดลงหรือเล็บแยก, ปวดเกร็งกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออ่อนแรง, ปวดหลังด้านล่างหรือด้านข้างอย่างรุนแรง, มือเท้าไม่มีความรู้สึก, รู้สึกเหมือนเข็มจิ้ม ปวดหรืออ่อนแรง, ท้องส่วนบน กระเพาะอาหาร ตึงและ/หรือบวม, ลิ้นและปากบวม, ต่อมบวมและเจ็บ โดยเฉพาะต่อมที่คอ, กระจายน้ำอย่างต่อเนื่อง, พูดลำบาก, น้ำมูกไหลหรือจามโดยไม่มีสาเหตุ

ผลข้างเคียงที่ควรหยุดใช้ยาและรีบไปพบแพทย์ทันที (พบได้น้อย)[10] ได้แก่

- 1) คลื่นไส้, แสบยอดอกและหรือมีอาการอาหารไม่ย่อยรุนแรงและต่อเนื่อง, ปวดท้อง, ปวดเกร็งท้อง, ปวดแสบปวดร้อนในท้องอย่างรุนแรง, อุจจาระมีเลือดปนหรือมีสีดำ
- 2) อาการชัก, มีไข้และมีหรือไม่มีอาการหนาวสั่น
- 3) มีจุดแดงคล้ายหัวเข็มหมุดที่ผิวหนัง, เจ็บ ปวด หรือมีจุดสีขาวที่ริมฝีปากหรือในปาก
- 4) ความดันโลหิตสูงขึ้น, อาเจียนมีเลือดปนหรือมีสีคล้ายกาแฟ, มีเลือดไหลออกจากจมูกโดยไม่ทราบสาเหตุ, มีเลือดออกหรือเกิดจ้ำเลือดที่ผิดปกติ

ผลข้างเคียงที่ควรหยุดใช้ยาและได้รับการช่วยเหลือจากแผนกฉุกเฉินในทันที (พบได้น้อยมาก) ได้แก่ มีอาการบวมคล้ายรังผึ้งบริเวณใบหน้าขนาดใหญ่, เปลือกตา รอบตา ปาก และลิ้นบวม, หายใจเร็วหรือหายใจผิดปกติ, หัวใจเต้นเร็วหรือผิดปกติ, หายใจสั้น, หายใจลำบาก, หายใจมีเสียงหวีด, แน่นหน้าอก, เป็นลม[10]

## 2.2. กระบวนการดูดซับ

### 2.2.1. กลไกของกระบวนการดูดซับ

การดูดซับ (adsorption) เป็นกระบวนการที่พวกสารละลายหรือสารแขวนลอยขนาดเล็กซึ่งละลายอยู่ในน้ำให้อยู่บนผิวของสารอีกชนิดหนึ่ง โดยที่สารละลายหรือสารแขวนลอย ขนาดเล็กนี้เรียกว่า ตัวถูกดูดซับ (adsorbate) ส่วนของแข็งที่มีผิวเป็นที่เกาะจับของสารที่ถูกดูดซับเรียกว่า ตัวดูดซับ (adsorbent) การดูดซับนี้จะเป็นการดูดซับแบบระหว่างสถานะ (phase) ต่าง ๆ ทั้งสามสถานะ คือ ของเหลว (liquid), ก๊าซ (gas) และ ของแข็ง (solid) ซึ่งมีได้ทั้งแบบ ของเหลว- ของเหลว, ก๊าซ-ของเหลว, ก๊าซ-ของแข็ง และ ของเหลว-



ของแข็ง โดยในที่นี้จะพิจารณาถึงเฉพาะแบบ ของเหลว-ของแข็ง (liquid–solid interface)

ในการดูดติดผิวโมเลกุลของสารละลายหรือสารแขวนลอยก็จะถูกกำจัดออกจากน้ำและไปเกาะติดอยู่บนตัวดูดซับ โมเลกุลของสารส่วนใหญ่จะเกาะจับอยู่กับผิวภายในโพรงของตัวดูดซับและมีเพียงส่วนน้อยเท่านั้นที่เกาะอยู่ที่ผิวภายนอก การถ่ายเทโมเลกุลจากน้ำไปหาตัวดูดซับเกิดขึ้นได้จนถึงสมดุลจึงหยุด ณ จุดสมดุล ความเข้มข้นของโมเลกุลในน้ำจะเหลือน้อยเพราะโมเลกุลส่วนใหญ่เคลื่อนที่ไปเกาะจับอยู่กับตัวดูดซับโดยในการเกาะติดจะมีแรงผลักดัน (driving force) อยู่ 2 แบบ คือ การดูดซับทางกายภาพ และการดูดซับทางเคมี

## 2.2.2. ประเภทของการดูดซับ

ปัจจัยสำคัญในการบอกชนิดของกระบวนการดูดซับจะพิจารณาจากแรงยึดเหนี่ยวระหว่างโมเลกุลที่ถูกดูดซับกับผิวของสารดูดซับ ถ้าแรงยึดเหนี่ยวเป็นแรงแวนเดอร์วาลส์ (Van der Waals Forces) จะเป็นการดูดซับทางกายภาพ (physical adsorption) แต่ถ้าแรงยึดเหนี่ยวทำให้เกิดพันธะเคมีระหว่างโมเลกุลที่ถูกดูดซับกับผิวของสารดูดซับจะเรียกว่า การดูดซับทางเคมี (chemical adsorption)

### 2.2.2.1. การดูดซับทางกายภาพ

เป็นการดูดซับที่เกิดจากแรงดึงดูดระหว่างโมเลกุลอย่างอ่อน คือ แรงแวนเดอร์วาลส์ (Vander Waals Forces) ซึ่งเกิดจากการรวมแรง 2 ชนิด คือ แรงกระจาย (London dispersion force) และแรงไฟฟ้าสถิตย์ (electrostatic force) การดึงดูดด้วยแรงที่อ่อนทำให้การดูดซับประเภทนี้มีพลังงานการคายความร้อนค่อนข้างน้อย คือ ต่ำกว่า 20 กิโลจูลต่อโมลและสามารถเกิดการผันกลับของกระบวนการได้ง่าย ซึ่งเป็นข้อดีเพราะสามารถฟื้นฟูสภาพของตัวดูดซับได้ง่ายด้วย สารที่ถูกดูดซับสามารถเกาะอยู่รอบ ๆ ผิวของสารดูดซับได้หลายชั้น (multilayer) หรือในแต่ละชั้นของโมเลกุลสารดูดซับจะติดอยู่กับชั้นของโมเลกุลของสารดูดซับในชั้นก่อนหน้า โดยจำนวนชั้นจะเป็นสัดส่วนกับความเข้มข้นของสารดูดซับ และจะเพิ่มมากขึ้นตามความเข้มข้นที่สูงขึ้นของตัวถูกละลายในสารละลาย

### 2.2.2.2. การดูดซับทางเคมี

การดูดซับประเภทนี้เกิดขึ้นเมื่อตัวถูกดูดซับกับตัวดูดซับทำปฏิกิริยาเคมีกัน ซึ่งส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางเคมีของตัวถูกดูดซับเดิม คือมีการทำลายแรงยึดเหนี่ยวระหว่างอะตอมหรือกลุ่มอะตอมเดิมแล้วมีการจัดเรียงอะตอมไปเป็นสารประกอบใหม่ขึ้น โดยมีพันธะเคมีซึ่งเป็นพันธะที่แข็งแรง มีพลังงานกระตุ้นเข้ามาเกี่ยวข้องทำให้ความร้อนของการดูดซับมีค่าสูงประมาณ 50-400 กิโลจูลต่อโมล หมายความว่า การกำจัดตัวถูกดูดซับออกจากผิวตัวดูดซับจะทำได้ยาก คือไม่สามารถเกิดปฏิกิริยาผันกลับได้ (irreversible) และการดูดซับประเภทนี้จะเป็นการดูดซับแบบชั้นเดียว (monolayer) เท่านั้น ซึ่งการดูดซับทางกายภาพและทางเคมีมีข้อแตกต่างกันหลายอย่าง[12]

ตัวแปร	การดูดซับทางกายภาพ	การดูดซับทางเคมี
1. ค่าความร้อนของการดูดซับ	น้อยกว่า 20 กิโลจูลต่อโมล	50-400 กิโลจูลต่อโมล
2. อุณหภูมิที่เกิดการดูดซับ	ต่ำ	สูง
3. แรงดึงดูดระหว่างโมเลกุล	แรงแวนเดอร์ วาลส์	พันธะเคมี
4. การผันกลับของปฏิกิริยา	ผันกลับได้	ส่วนใหญ่ไม่ผันกลับ
5. การดูดซับบนแก๊ส-ของแข็ง	เกิดได้เกือบทุกชนิด ไม่เกี่ยวข้อง	เกิดเฉพาะบางระบบ เกี่ยวข้อง

6.พลังงานก่อกัมมันต์ในกระบวนการเกิด	ชั้นเดียวและหลายชั้น	ชั้นเดียว
7.รูปแบบชั้นของการดูดซับ		

ตารางที่ 2.1 แสดงตัวแปรต่าง ๆ กับการดูดซับทางเคมีและการดูดซับทางกายภาพ

### 2.3. วัสดุรูพรุน

วัสดุรูพรุน (Porous materials) เป็นวัสดุของแข็งที่มีช่องว่างหรือโพรงขนาดเล็กภายในโครงสร้าง มีลักษณะเด่นคือ พื้นที่ผิวจำเพาะและปริมาตรรูพรุนที่สูง จึงเป็นวัสดุที่มีบทบาทสำคัญอย่างมากในอุตสาหกรรมปิโตรเลียม ปิโตรเคมี อาหาร และยา สหภาพเคมีบริสุทธิ์และเคมีประยุกต์ระหว่างประเทศ (International Union of Pure and Applied Chemistry) หรือ IUPAC จำแนกวัสดุรูพรุนตามขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของรูพรุนได้เป็น 3 ประเภท ดังนี้

1. วัสดุไมโครพอร์รัส (microporous materials) มีขนาดของรูพรุนน้อยกว่า 2 นาโนเมตร
2. วัสดุเมโซพอร์รัส (mesoporous materials) มีขนาดของรูพรุนในช่วง 2 ถึง 50 นาโนเมตร
3. วัสดุแมโครพอร์รัส (macroporous materials) มีขนาดของรูพรุนมากกว่า 50 นาโนเมตร

วัสดุไมโครพอร์รัสเป็นวัสดุที่นิยมใช้ในการเร่งปฏิกิริยา (catalysis) การดูดซับ (adsorption) การแยกแก๊ส (gas separation) และการแลกเปลี่ยนไอออน (ion exchange) ส่วนวัสดุเมโซพอร์รัสมีลักษณะโครงสร้างที่เหมาะสมกับการใช้เป็นตัวรองรับสำหรับตัวเร่งปฏิกิริยา (catalyst support) วัสดุดูดซับโปรตีน (protein sorbent) และตัวขนส่งยา (drug carrier) นอกจากขนาดและการจัดเรียงโครงสร้างของรูพรุนแล้ว การเลือกใช้วัสดุเหล่านี้ยังต้องคำนึงถึงองค์ประกอบทางเคมีด้วย เช่น ชนิดและปริมาณของธาตุที่เป็นองค์ประกอบ หมู่ฟังก์ชันบนพื้นผิว ซึ่งเป็นอีกปัจจัยที่กำหนดประสิทธิภาพการใช้งานของวัสดุเหล่านี้

#### 2.3.1. เมโซพอร์รัสซิลิกา (Mesoporous silica)

เมโซพอร์รัสซิลิกาเป็นซิลิกอนออกไซด์ที่มีรูพรุนขนาดกลาง (mesopores) ในช่วง 20–100 อังสตรอม หรือ 2–10 นาโนเมตร โครงสร้างรูพรุนมีการจัดเรียงอย่างเป็นระเบียบเกิดเป็นเซลล์หน่วยรูปแบบต่างๆ M41S เป็นตระกูลเมโซพอร์รัสซิลิกา กลุ่มแรกที่พัฒนาขึ้นในช่วงปี 1990 ซึ่งประกอบด้วยเมโซพอร์รัสซิลิกาชนิด MCM-41, MCM-48 และ MCM-50 ที่มีการจัดเรียงรูพรุนแบบเฮกซะโกนอล (hexagonal) ลูกบาศก์ (cubic) และลามลาร์ (lamellar) นอกจากรูพรุนที่มีขนาดใหญ่กว่าวัสดุกลุ่มซีโอไลต์แล้ว เมโซพอร์รัสซิลิกายังมีพื้นที่ผิวจำเพาะและปริมาตรรูพรุนที่สูง การเกิดโครงสร้างเมโซพอร์รัสซิลิกาอาศัยสารลดแรงตึงผิว (surfactant) เป็นสารก่อโครงสร้าง (structure-directing agent, SDA) หรือแม่แบบ (template) สารลดแรงตึงผิวและซิลิกาจะรวมตัวกันเป็นเมโซเฟส (mesophase) โดยซิลิกาจะอยู่ล้อมรอบส่วนหัวของโมเลกุลสารลดแรงตึงผิวผ่านอันตรกิริยาแบบต่างๆ เมื่อนำวัสดุที่ได้ไปเผา สารลดแรงตึงผิวจะสลายตัวไปเหลือแต่ส่วนของโครงสร้างซิลิกาที่มีรูพรุนเปิดจำนวนมาก สำหรับการประยุกต์ในงานด้านการเร่งปฏิกิริยา เมโซพอร์รัสซิลิกาถูกใช้เป็นตัวรองรับของตัวเร่งปฏิกิริยาโลหะ โลหะออกไซด์และพอลิเมอร์ชนิดกรด เนื่องจากมีพื้นที่ผิวที่สูงทำให้วัฏภาคกัมมันต์ (active phase) กระจายตัวได้ดีและผลึกโลหะมีขนาดเล็ก นอกจากนี้สภาพกรดอ่อนของหมู่ซิลานอล (silanol group, Si-OH) ทำให้เราสามารถดัดแปรพื้นผิว (surface modification) ของเมโซพอร์รัสซิลิกาให้มีหมู่ฟังก์ชัน

ต่างๆ ที่ต้องการซึ่งเป็นแนวทางหนึ่งในการเพิ่มกัมมันตภาพในการดูดซับหรือการเร่งปฏิกิริยาและการเลือกจำเพาะต่อผลิตภัณฑ์[13]

### 2.3.2 คอมพอสิตของยางธรรมชาติ/มีโซพอร์ซิลิกา

ยางธรรมชาติเป็นพอลิเมอร์ชีวภาพชนิดแรกที่ใช้ในพื้นฐานทั่วไปของอุตสาหกรรมยาง ด้วยสมบัติเด่นในด้านความยืดหยุ่น มีพันธะคู่ที่ว่องไวทำให้สามารถดัดแปรโมเลกุลได้ง่าย[14] และมีความเป็นขั้วน้อย เมื่อสังเคราะห์คอมพอสิตของยางธรรมชาติ/เมโซพอร์ซิลิกา (NR/HMS) จะทำผ่านวิธีอินซิทูลโซล-เจล (in situ sol-gel method) จะทำให้วัสดุที่มีขั้วน้อยกว่า เมโซพอร์ซิลิกา (Mesoporous silica) แบบปกติ

## 2.4. พอลิเมอร์กับระบบนำส่งยา

ระบบนำส่งยา (drug delivery system) คือ การเตรียมยา/วัคซีนในรูปแบบต่างๆ เพื่อประโยชน์เช่น ควบคุมการปลดปล่อยยาในปริมาณและระยะเวลาที่กำหนด นำส่งยาไปยังบริเวณหรืออวัยวะเป้าหมายเพื่อลดผลข้างเคียงหรือทำให้เกิดผลสูงสุดในการรักษา ประเทศไทยมีงานวิจัยเกี่ยวกับระบบนำส่งยาและวัคซีน นำมาประยุกต์ใช้ในผลิตภัณฑ์ยา/วัคซีนสำหรับคน อุตสาหกรรมอาหารสัตว์ และสุขภาพสัตว์ ตัวอย่างกลุ่มยา ที่มีการประยุกต์ใช้เทคโนโลยีในการควบคุมการปลดปล่อยยาทางสัตวแพทย์ ได้แก่ ยาต้านจุลชีพ ยาแก้ปวดนอนพยาธิ วิตามิน แร่ธาตุ สารกระตุ้นการเจริญเติบโตต่างๆ และฮอร์โมน เป็นต้น งานวิจัยบางส่วนนักวิจัยได้นำไปประยุกต์ใช้เพื่อการตอบโจทยที่ผู้ใช้ต้องการด้วย สวทช. จึงจัดให้มีการประชุมเรื่องดังกล่าวเพื่อเผยแพร่สถานภาพ ทิศทางงานวิจัยและความก้าวหน้าของเทคโนโลยีระบบนำส่งยา ใช้เป็นเวทีแลกเปลี่ยนความคิดเห็นที่เป็นประโยชน์กับการดำเนินงานวิจัยต่อไปในอนาคต[15]

ระบบปลดปล่อยแบบควบคุมเพื่อปรับปรุงประสิทธิภาพของยา ระบบควบคุมการปลดปล่อยรวมถึงระบบการจัดส่งใด ๆ ที่ทำให้การปลดปล่อยยาช้าลงเป็นระยะเวลาสั้น ทำให้การควบคุมที่ดีขึ้นของระดับยาพลาสมาใช้ปริมาณยาน้อยกว่า[16] และไม่จำเป็นต้องรับประทานยาบ่อยครั้ง

## 2.5. การดูดซึมยา (Absorption of Drug)

จากการให้ยารูปแบบต่างๆ เพื่อให้ยาเข้าสู่ร่างกายไปถึงตำแหน่งออกฤทธิ์ ต้องมีการดูดซึมจากตำแหน่งที่ยานำเข้าสู่กระแสเลือด การดูดซึมจึงเป็นตัวกำหนดปริมาณของยาในเลือด และกำหนดความเร็วในการออกฤทธิ์[17]

### 2.5.1. ปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการดูดซึมยา (ในทางเดินอาหาร)

2.5.1.1. องค์ประกอบทางยา จะเกี่ยวข้องกับน้ำหนัก โมเลกุล, ความเป็นกรดต่าง, การแตกตัว, การละลายในไขมัน, ลักษณะของผงยา, ความแข็งของยาเม็ด, อัตราเร็วในการแตกตัวและละลายน้ำ รวมทั้งรูปแบบของยาเตรียม

ยาที่มีขนาดโมเลกุลเล็ก ๆ ละลายได้ดีในน้ำ และมีฤทธิ์เป็นกลาง (ไม่เป็นกรดและด่าง) เช่น แอลกอฮอล์ จะดูดซึมผ่านกระเพาะอาหารได้หมด ส่วนยาที่มีฤทธิ์เป็นกรด เช่น แอสไพริน, เฟนิล บิวตาโซน จะแตกตัวได้น้อยที่กระเพาะอาหาร (มีสภาพเป็นกรดเช่นกัน) ดังนั้นจึงถูกดูดซึมได้ดีที่นี้ แต่ยา 2 ตัวนี้ระคายเคืองกระเพาะอาหารมาก จึงแนะนำให้กินหลังอาหารทันที การดูดซึมส่วนใหญ่ จึงอยู่ที่ลำไส้เล็ก ยาที่มีประจุจะถูกดูดซึมน้อย และยาที่ละลายในไขมันจะถูกดูดซึมได้ดี

ยาเตรียมที่อยู่ในรูปยาน้ำ จะดูดซึมได้เร็วกว่ายาน้ำแข็ง เพราะไม่ต้องเสียเวลาแตกตัว ยาบางบริษัท ผลิตออกมาตอกแข็งเกินไป ทำให้ไม่มีการแตกตัวเลย กินเข้าไปอย่างไร ก็ออกมาอย่างนั้น ทำให้เกิดผลเสีย ไม่มีผลในการรักษา (ควรมีการควบคุมเรื่องความแข็งของยาด้วย) การให้น้ำอุ่นพร้อมยาน้ำแข็งจะช่วยเร่งการแตกตัวและละลาย ทำให้ดูดซึม ได้เร็วกว่า

ผงยาที่เตรียมถ้ามีลักษณะหรือรูปร่างของผงยาแตกต่างกัน จะทำให้การละลายต่างกัน ตัวอย่าง โนโวไบโอซิน ถ้ายาอยู่ในรูปผลึกจะละลายได้น้อย ทำให้การดูดซึมน้อยไปด้วย

2.5.1.2. วิธีการให้ยา ดังได้อธิบายแล้ววิธีการให้ยาต่างชนิดกันการดูดซึมจะแตกต่างกัน

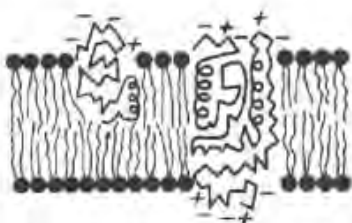
2.5.1.3. องค์ประกอบทางร่างกาย

บางคนมีการเคลื่อนไหวของลำไส้มาก (กรณีท้องเสีย) จะทำให้ยาเคลื่อนที่ผ่านลำไส้เร็วเกินไป การดูดซึมจะน้อยลง ช่วงเวลาที่สารจะผ่านจากกระเพาะอาหารไปสู่ลำไส้ (gastric emptying time) มีผลต่อการดูดซึมยาในลำไส้เล็ก, ถ้ายาอยู่ในกระเพาะอาหารนาน ๆ การดูดซึมของยาในลำไส้จะช้า, ตอนท้องว่าง ยา จะถูกดูดซึมได้ดีจึงนิยมให้ก่อนอาหาร เช่น เพนิซิลลิน แต่ถ้ายาระคายเคืองกระเพาะอาหาร แม้จะดูดซึมได้ดี ก็ต้องให้กินหลังอาหาร มิฉะนั้น จะเกิดโทษ องค์ประกอบที่มีผลต่อการบีบตัวของกระเพาะอาหาร ได้แก่ อารมณ์, ความเจ็บปวด, การออกกำลังกาย, ความหิว, อาหารที่กิน ถ้าระหว่างที่มีการดูดซึมยา มีเลือดมาเลี้ยงบริเวณดูดซึมมาก จะทำให้การดูดซึมเกิดได้ดีขึ้น ระหว่างซ็อก เลือดจะมาน้อยการดูดซึมจะลดลง[18]

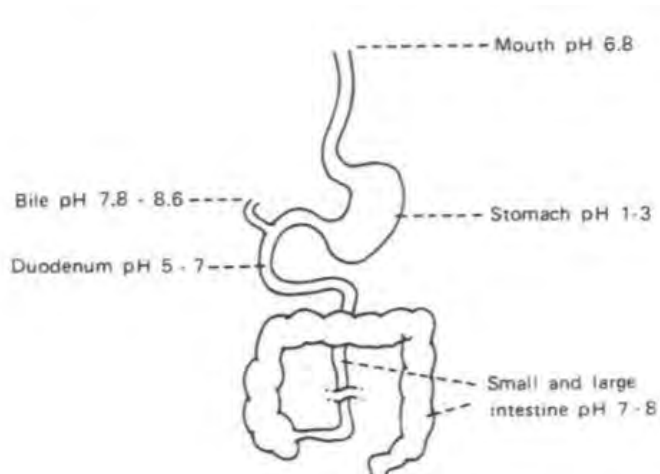
2.5.2 เส้นทางการดูดซึมยาผ่านทางเดินอาหาร

ยาจะถูกดูดซึมและกระจายไปสู่อวัยวะและเนื้อเยื่อต่าง ๆ ในร่างกายได้นั้น ตัวยาต้องผ่านเยื่อหุ้ม (biological membrane) หนึ่งชนิดหรือมากกว่า ซึ่ง เยื่อหุ้มดังกล่าวอาจได้แก่ เยื่อหุ้ม ของผนังทางเดินอาหาร ที่เกี่ยวข้องกับการดูดซึม (absorption) และการหลั่ง (secretion) หรือเยื่อหุ้มที่ 2 ร่วมอยู่กับตัวกันสมองกับเลือด (blood-brain barrier) ที่ป้องกันสมองจากสารแปลกปลอมและเยื่อหุ้มของท่อหน่วยไตส่วนต้น (proximal tubule) ที่เกี่ยวข้องกับการขับยาออก

โครงสร้างพื้นฐานของเยื่อหุ้มชีวภาพแสดงในรูปที่ 2.2 โดยที่เยื่อหุ้มประกอบด้วยแผ่นของ คู่ โมเลกุลของไขมัน (bimolecular lipid) ที่ประกอบด้วยฟอสโฟลิพิด (phospholipids), คอเลสเตอรอล (cholesterol) และกรดไขมัน (fatty acid) จัดตัวในลักษณะที่มีส่วนที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) อยู่ด้านใน และมีส่วนที่ชอบน้ำ (hydrophilic) เผชิญหน้ากับสภาพแวดล้อมที่เป็นน้ำ เนื่องจากเยื่อหุ้มเหล่านี้ในตัวเป็นไขมัน ดังนั้น พวกสารที่ละลายได้ในไขมันมักจะผ่านเข้าได้ทันที สารพวก ที่เป็นกรดอ่อนและด่างอ่อนจะผ่านเยื่อหุ้มได้เมื่ออยู่ในรูป แบบที่ไม่แตกตัวเป็นไอออน (un-ionized form)



รูปที่ 2.2 โครงสร้างของเยื่อหุ้มชีวภาพในลักษณะหน้าตัด ที่ฟอสโฟลิพิดจัดตัวกันเป็น 2 ชั้น อย่างไม่ต่อเนื่อง โดยหันด้านที่มีประจุเข้าหาน้ำ โมเลกุลของโปรตีนที่เป็นทรงกลมจะฝังตัว บางส่วนภายในหรือ บางส่วนยื่นออกมาจากเยื่อหุ้ม โดยส่วนที่ยื่นออกมามีประจุลบหรือ บวกบนผิวหน้าของโปรตีน ในขณะที่ ส่วนที่ฝังตัวส่วนใหญ่จะไม่มีประจุ[19]



รูปที่ 2.3 ลักษณะของทางเดินอาหาร[18]

ยาสามารถดูดซึมผ่านทางเดินอาหารรวมถึงการดูดซึมผ่านทางกระพุ้งแก้ม (buccal), ใต้ลิ้น (sublingual), กระเพาะอาหาร (stomach), ลำไส้ (intestine) และทวารหนัก (rectum) โดยรูปแบบยาเตรียมที่ให้ทางปากทั่วไปจะดูดซึมผ่านทางเดินอาหาร (gastrointestinal tract) ซึ่งต้องเผชิญกับช่วง pH ที่กว้างและของเหลวต่าง ๆ ที่หลั่งออกมารวมทั้งน้ำดี กรดไฮโดรคลอริก (hydrochloric acid) และเอนไซม์ต่าง ๆ ที่ใช้ย่อยสลาย (digestive enzymes) ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของ pH จะมีผลต่อระดับการแตกตัวเป็นไอออน (ionization) ของยาที่เป็นกรดและด่าง ดังนั้นจึงมีผลต่อการดูดซึมยาดังแสดงในรูปที่ 2.3

กระเพาะอาหารมี pH ประมาณ 1 ถึง 3 จากการหลั่งของกรดไฮโดรคลอริก (hydrochloric acid) ภาวะที่เป็นกรดของกระเพาะอาหารทำให้เป็นตำแหน่งที่ยาชนิดกรดดูดซึมได้ดีถ้ายานั้นสามารถละลายและคงสภาพอยู่ในสารละลายที่เป็นกรดของกระเพาะอาหารได้ ขณะที่ยาที่เป็นด่างจะละลายทันทีในกระเพาะแต่การดูดซึมไม่ดีเนื่องจากยาจะแตกตัวเป็นไอออน ทำให้ไม่มีความสามารถในการละลายในไขมันได้เพียงพอที่จะนำส่งผ่านผนังเยื่อหุ้มได้ แต่เมื่อเข้าสู่ลำไส้เล็กจะแตกตัวเป็นไอออนน้อยลงจึงดูดซึมได้ที่ลำไส้เล็ก

ความเป็นกรดในกระเพาะอาหารอาจลดการดูดซึมยาได้ถ้าทำใหยานั้นสลายตัว และมียาที่เป็นด่างหลายชนิดไม่สามารถคงตัวในกรดและสลายตัวอย่างรวดเร็ว นอกจากยานั้นจะทำการป้องกันเอาไว้ก่อนตัวอย่างเช่น อิริโทรมัยซิน (erythromycin) เป็นด่างและสลายตัวในกระเพาะอาหาร ทำให้การดูดซึมยาเกิดขึ้นน้อยจึงมีการนำยามัตรีโทรมัยซินมาเคลือบด้วยฟิล์มที่ไม่ละลายในกรดแต่จะละลายในสารละลายที่เป็นด่างในลำไส้เล็ก

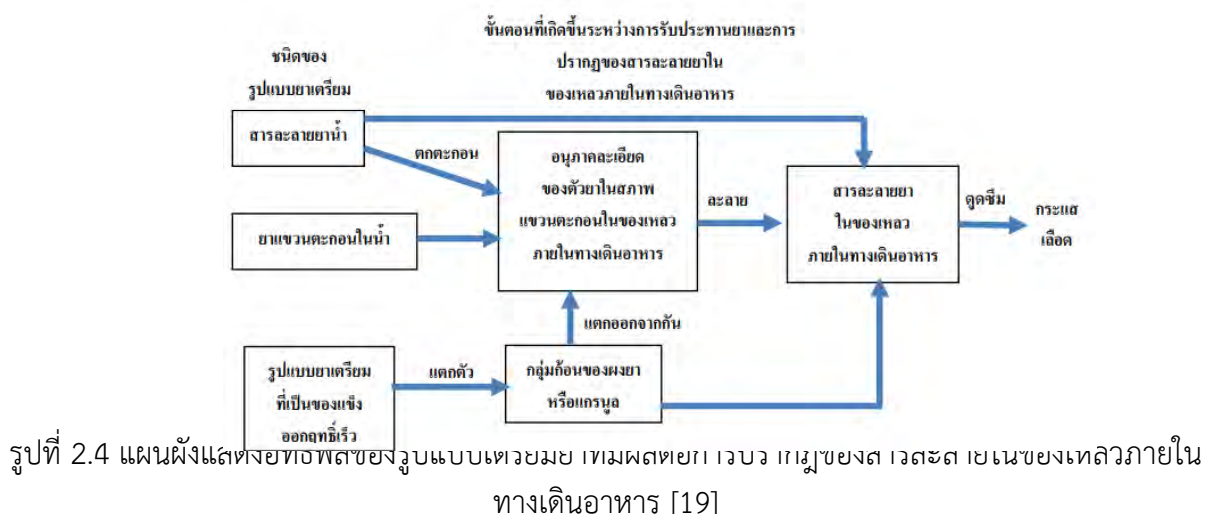
การที่ยาจะผ่านจากกระเพาะอาหารสู่ลำไส้เล็ก (small intestine) จะต้องผ่านหูรูดกระเพาะส่วนปลาย (pyloric sphincter) อัตราเร็วในการผ่านของยานี้เรียกว่าอัตราการว่างของกระเพาะอาหาร (stomach emptying time) เมื่อยาเข้าสู่ลำไส้เล็กจะเผชิญกับของเหลวที่หลั่งออกมา เช่น น้ำดีที่เป็นด่างและเอนไซม์ต่าง ๆ ที่ย่อยโปรตีน

การเปลี่ยนแปลงของ pH อย่างฉับพลันจาก pH ที่เป็นกรดไปเป็น pH ที่เป็นกลางส่งผลหลายประการ พวกชั้นเคลือบที่แตกตัวในลำไส้ (enteric coating) ที่ไม่ยอมให้ของเหลวในกระเพาะอาหารผ่านได้ จะละลายในของเหลวในลำไส้เล็ก ยาที่เป็นกรดก็ละลายด้วย นอกจากนี้พื้นที่ผิวของผนังลำไส้เล็กจะเพิ่มมากขึ้นจากการ

ที่มีลักษณะเป็นวิลโล (villi) และไมโครวิลโล (microvilli) โดยที่ในลำไส้จะมีพื้นที่ผิวโดยประมาณ 2 เท่าของพื้นที่ผิวของกระเพาะอาหาร และมีอัตราเร็วของการไหลของเลือดมาหล่อเลี้ยงที่มากกว่าประมาณ 6 ถึง 10 เท่า

ลำไส้ใหญ่ไม่มีวิลโลหรือไมโครวิลโลที่ผนังลำไส้ และมี pH ไปทางเป็นกลางหรือเป็นด่าง การดูดซึมของบริเวณนี้จึงเกิดขึ้นได้น้อยกว่าที่ลำไส้เล็ก นอกจากนี้ในบริเวณนี้ยังมีพวกจุลินทรีย์ (microflora) ที่สามารถสลายโมเลกุลแปลกปลอม ทำให้ลดการดูดซึมยาที่อยู่ในบริเวณดังกล่าว[18]

ผลของรูปแบบยาเตรียมที่มีต่อการดูดซึมของยาจากทางเดินอาหาร 2 ชนิดของรูปแบบยาเตรียม (dosage form) ของยารวมทั้งกรรมวิธีในการผลิตมีผลทำให้เกิด ขั้นตอนต่าง ๆ ขึ้นก่อนที่ยาจะละลายในทางเดินอาหารได้ รูปที่ 2.4 แสดงถึงอิทธิพลของรูปแบบยาเตรียมที่มีต่อการปลดปล่อยตัวยาเข้าสู่สภาพการเป็นสารละลายในทางเดินอาหาร เพื่อพร้อมที่จะดูดซึมผ่านผนังทางเดินอาหาร เข้าสู่กระแสเลือด จะเห็นว่ายังมีขั้นตอนระหว่างกลางก่อนที่ยาจะละลาย ได้มากเท่าไร จะทำให้มีแนวโน้มที่จะเกิดการลดลงในชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของยามากขึ้นเท่านั้น ดังนั้นชีวประสิทธิผลของรูปแบบยาเตรียมจะมีลำดับขั้นดังนี้ สารละลายยาน้ำ (aqueous solutions) > ยาแขวนตะกอนในน้ำ (aqueous suspensions) > รูปแบบยาเตรียมที่เป็นของแข็ง (solid dosage forms) อย่างไรก็ตามที่กล่าวมานี้ คิดเฉพาะปัจจัยในแง่ของรูปแบบยาเตรียมเพียงประการเดียวเท่านั้น แต่ชีวประสิทธิผลยังขึ้นกับปัจจัยประการอื่นในตำรับยาด้วย เช่น ความคงสภาพของยา คุณสมบัติของสารช่วยที่มีผลต่อการละลายและการดูดซึมของยาจากรูปแบบยาเตรียม[19]



## 2.6. งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

Barczak และคณะ[20] ได้ศึกษาเกี่ยวกับผลของการดัดแปรพื้นผิวด้วยหมู่ฟังก์ชันอินทรีย์ ที่มีต่อสมบัติทางกายภาพและเคมีและความสามารถในการดูดซับของมีโซพอร์สซิลิกาชนิด SBA-15 โดยหมู่ฟังก์ชันอินทรีย์ที่ใช้ในการศึกษาประกอบด้วยหมู่เอมีน (amine), หมู่เอมายด์ (amide), หมู่คาร์บอนิล(carbonyl), หมู่ไพรีดีน (pyridine), หมู่ยูเรีย (urea), หมู่ไซยาโน (cyano), หมู่ไทโอไซยาเนต (thiocyanate), หมู่ไทออล (thiol) และศึกษาสมบัติของวัสดุด้วยเทคนิค X-ray diffraction (XRD), CHNS elemental analysis, Structural Equation Modeling, Nitrogen adsorption/desorption และ Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) จากนั้นนำวัสดุที่สังเคราะห์ได้มาใช้เป็นตัวดูดซับไดโคลฟีแนค (diclofenac) พบว่าหมู่ฟังก์ชันเอมีนบนผิวของซิลิกานั้นสามารถดูดซับไดโคลฟีแนคได้สูงถึง 925 มิลลิกรัมต่อกรัมซึ่งมากกว่าหมู่ฟังก์ชันอื่น ๆ เนื่องจากหมู่เอมีนบน SBA-15 เกิดการดูดซับด้วยแรงระหว่าง

ประจุ (electrostatic forces) และพันธะไฮโดรเจน (hydrogen bond) กับหมู่คาร์บอกซิล (-COOH) ของไดโคลฟีแนคได้จึงส่งผลให้ SBA-15 ที่ถูกปรับแต่งพื้นผิวด้วยหมู่ฟังก์ชันเอมีน

Kiery และคณะ[21] ได้ศึกษา การสังเคราะห์และรูปแบบของตัวนำยาของโพลีไตรเมทิลออลโพรเพน ไตรเมทาโครเลต (poly(trimethylolpropane trimethacrylate)) และพอลิเมอร์ซิลิกาคอมพอสิต (polymer-silica composites) ที่มาจาก SBA-13 หรือ SBA-15 ที่ถูกสังเคราะห์ด้วยวิธีสังเคราะห์พอลิเมอร์แบบแขวนลอย-อิมัลชัน (suspension-emulsion polymerization) ทำให้ได้พื้นที่รูพรุนขนาดเล็ก ประมาณ 500 ตารางเมตรต่อกรัม โซเดียมไดโคลฟีแนคถูกดูดซับโดยใช้วิธีการแพร่ของตัวทำละลายในพอลิเมอร์และคอมพอสิตทำให้เกิดการกระจายตัวของยาที่เป็นของแข็ง คอมพอสิตมีประสิทธิภาพมากขึ้นในการกำจัดยา (90% ของการปลดปล่อย) เมื่อเทียบกับพอลิเมอร์บริสุทธิ์ (20% ของการปลดปล่อยหลังจาก 7 ชั่วโมง) อย่างไรก็ตามผลจากการหลุดออกจากกันระหว่างยากับวัสดุ แต่ข้อเสียนี้สามารถถูกชดเชยได้ โดย การใช้ประโยชน์จากการกระจายตัวของยาที่เป็นของแข็งด้วยทริอะมิโนโพรพิลไตรเมทอกซีซิเลน ((3-aminopropyl)trimethoxyane) ทำให้ไม่สามารถคายยาในสภาพแวดล้อมที่เป็นกรด (อัตราการคายออกน้อยกว่า 6% ในระหว่างการสัมผัส 2 ชั่วโมง)

Woo-Namและคณะ[22] ได้ศึกษาคุณสมบัติการดูดซับของกราฟีนออกไซด์ ถูกกำหนดและพลังงานจับตัวของไดโคลฟีแนคและซัลฟาเมทอกซาโซลในการดูดซับกราฟีนออกไซด์ ถูกทำนายโดยใช้แบบจำลองโมเลกุล พฤติกรรมการดูดซับของไดโคลฟีแนคและซัลฟาเมทอกซาโซล ถูกตรวจสอบในแง่ของปริมาณกราฟีนออกไซด์, เวลาสัมผัสและ pH นอกจากนี้ยังศึกษาผลของการแยกแบบโซนิเคชัน (sonication) ต่อการดูดซับกราฟีนออกไซด์ การดูดซับกราฟีนออกไซด์เกี่ยวข้องกับ “กลุ่มของฟังก์ชันที่ประกอบด้วยออกซิเจน” (OCFGs) เช่น หมู่คาร์บอกซิล ซึ่งแสดงประจุลบในช่วงค่า pH ที่หลากหลาย (pH 3-11) ไดโคลฟีแนค ( $-18.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) มีพลังงานการยึดเกาะที่ติดบนพื้นผิวกราฟีนออกไซด์มากกว่าซัลฟาเมทอกซาโซล ( $-15.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) ทั้งไดโคลฟีแนคและซัลฟาเมทอกซาโซล ถูกปลดปล่อยออกจากสารละลาย (ตัวดูดซับเป็น กราฟีนออกไซด์) สูงถึง 35% และ 12% ตามลำดับภายใน 6 ชั่วโมงและการเพิ่มขึ้นของปริมาณกราฟีนออกไซด์ ช่วยปรับปรุงการกำจัดไดโคลฟีแนค แรงขับไฟฟ้าสถิตเกิดขึ้นระหว่างการแยกไดโคลฟีแนค/ซัลฟาเมทอกซาโซล และ กราฟีนออกไซด์ ที่มีประจุลบมากกว่าที่ pH พื้นฐาน ( $> \text{pKa}$ ) การแยกแบบโซนิเคชันของกราฟีนออกไซด์ ช่วยปรับปรุงการกำจัด ไดโคลฟีแนค (75%) และซัลฟาเมทอกซาโซล (30%) ได้อย่างมีนัยสำคัญเนื่องจากการกระจายตัวของอนุภาคกราฟีนออกไซด์ การลดลงของ OCFGs บนพื้นผิวกราฟีนออกไซด์ทั้งแบบไดโคลฟีแนคและซัลฟาเมทอกซาโซล ในไอโซเทอมของการดูดซับ (adsorption isotherm) อธิบายได้ดีโดยโมเดลของฟรุนดริช (Freundlich) ผลการศึกษานี้สามารถนำมาใช้เพื่อเพิ่มความสามารถในการดูดซับของจุลมลสาร (micropollutants) ให้มากที่สุดโดยใช้กราฟีนออกไซด์ ในกระบวนการบำบัดน้ำ

## บทที่ 3

### วิธีการดำเนินงานวิจัย

#### 3.1. สารเคมีที่ใช้ในงานวิจัย

- 3.1.1. การเตรียมตัวนำส่งยา HMS และ NR/HMS
  - (1) โดเดซิลเอมีน (dodecylamine, DDA)
  - (2) เตตระเอทิลออร์โทซิลิเกต (tetraethyl orthosilicate, TEOS)
  - (3) เตตระไฮโดรฟูแรน (tetrahydrofuran, THF)
  - (4) กรดซัลฟิวริก (sulfuric acid)
  - (5) เอทานอลบริสุทธิ์ (absolute ethanol)
  - (6) เอทานอลเกรดการค้า (commercial ethanol)
  - (7) น้ำปราศจากไอออน (deionized water)
  - (8) ยางธรรมชาติ (natural rubber)
  - (9) ทรีอะมีโนโพรพิลไตรเมทอกซีซิลเลน ((3-aminopropyl)trimethoxysilane, APS)
- 3.1.2. การสร้างกราฟความเข้มข้นมาตรฐาน (calibration curve) สำหรับสารละลายไดโคลฟีแนค
  - (1) ไดโคลฟีแนคโซเดียม (diclofinac sodium salt)
  - (2) น้ำปราศจากไอออน (deionized water)
- 3.1.3. การบรรจุไดโคลฟีแนคบนตัวนำส่งยา
  - (1) ไดโคลฟีแนคโซเดียม (diclofinac sodium salt)
  - (2) เอทานอลบริสุทธิ์ (absolute ethanol)
- 3.1.4. การปลดปล่อยไดโคลฟีแนคออกจากตัวนำส่งยา
  - (1) ไดโคลฟีแนคโซเดียม (diclofinac sodium salt)
  - (2) น้ำปราศจากไอออน (deionized water)
  - (3) กรดไฮโดรคลอริก (hydrochloric acid)
  - (4) โซเดียมฟอสเฟตไตรเบสิกโดเดคาไฮเดรต (sodium phosphate tribasic dodecahydrate)

#### 3.2. เครื่องมือที่ใช้ในการทดลอง

- 3.2.1. การเตรียมตัวนำส่งยา HMS และ NR/HMS
  - (1) บีกเกอร์ขนาด 25, 50, 100 และ 250 มิลลิลิตร (beaker)
  - (2) ขวดก้นกลมขนาด 250 มิลลิลิตร (round bottom flask)
  - (3) กระจกตวงขนาด 100 มิลลิลิตร (graduated cylinder)
  - (4) ขวดแก้วพร้อมฝาขนาด 250 มิลลิลิตร
  - (5) อ่างน้ำมันซิลิโคน (silicone oil bath)
  - (6) เครื่องกวนแม่เหล็ก (magnetic stirrer)
  - (7) แท่งกวนแม่เหล็ก (magnetic bar)
  - (8) เทอร์โมคัปเปิล (thermocouple)
  - (9) โถดูดความชื้น (desiccator)
  - (10) หลอดหยด (dropper)



- (11) ซ้อนตักสาร (spectular)
- (12) แท่งคนสาร (stiring rod)
- (13) กระดาษกรองเบอร์ 42 (filter paper No.42)
- (14) กรวยบุชเนอร์ (buchner funnel)
- (15) เครื่องดูดสุญญากาศ (vacuum pump)
- (16) เตาอบ (oven)

### 3.2.2. การสร้างกราฟความเข้มข้นมาตรฐาน (calibration curve) สำหรับสารละลายไดโคโลฟีแนค

- (1) ปีกเกอร์ขนาด 100 และ 250 มิลลิลิตร
- (2) ขวดปรับปริมาตรขนาด 100 และ 1,000 มิลลิลิตร
- (3) หลอดหยด (dropper)
- (4) คิวเวตต์ (cuvette)
- (5) ซ้อนตักสาร
- (6) เครื่องชั่งสาร

### 3.2.3. การบรรจุไดโคโลฟีแนคบนตัวนำส่งยาและการปลดปล่อยไดโคโลฟีแนคออกจากตัวนำส่งยา

- (1) ขวดรูปชมพู่ขนาด 250 มิลลิลิตร (erlenmeyer flask)
- (2) ปีกเกอร์ขนาด 100, 250 มิลลิลิตร
- (3) ขวดปรับปริมาตรขนาด 1,000 มิลลิลิตร
- (4) กระบอกตวง 100 มิลลิลิตร
- (5) หลอดหยด (dropper)
- (6) ไชริงค์ขนาด 10 มิลลิลิตร (syringe)
- (7) ไชริงค์ฟิลเตอร์ (syringe filter)
- (8) จุกยาง
- (9) ซ้อนตักสาร
- (10) โถดูดความชื้น
- (11) อ่างน้ำควบคุมอุณหภูมิแบบเขย่า
- (12) เตาอบ
- (13) เครื่องชั่งสาร

## 3.3. เครื่องมือที่ใช้ในการวิเคราะห์

### 3.3.1. เครื่อง UV-VIS spectrophotometer

เครื่อง UV-VIS spectrophotometer เป็นเครื่องมือที่ใช้ในการตรวจวัดปริมาณแสงและค่า intensity ในช่วงรังสียูวีและช่วงแสงขาวที่ทะลุผ่านหรือถูกดูดกลืนโดยตัวอย่างที่วางอยู่ในเครื่องมือ โดยที่ความยาวคลื่นแสงจะมีความสัมพันธ์กับปริมาณและชนิดของสารที่อยู่ในตัวอย่าง ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นสารอินทรีย์ สารประกอบเชิงซ้อนและสารอินทรีย์ที่สามารถดูดกลืนแสงในช่วงความยาวคลื่นเหล่านี้ได้คุณสมบัติในการดูดกลืนแสงของสารเมื่อโมเลกุลของตัวอย่างถูกฉายด้วยแสงในช่วงรังสียูวีหรือแสงขาวที่มีพลังงานเหมาะสมจะทำให้อิเล็กตรอนภายในอะตอมเกิดการดูดกลืนแสงแล้วเปลี่ยนสถานะไปอยู่ในชั้นที่มีระดับพลังงานสูงกว่า เมื่อทำการวัดปริมาณของแสงที่ผ่านหรือสะท้อนมาจากตัวอย่างเทียบกับแสงจากแหล่งกำเนิดที่ความยาวคลื่นค่าต่าง

ๆ ตามกฎของเบียร์-แลมเบิร์ต (Beer-Lambert law) ค่าการดูดกลืนแสง (absorbance) ของสารจะแปรผันกับจำนวนโมเลกุลที่มีการดูดกลืนแสง ดังนั้นจึงสามารถใช้เทคนิคนี้ในการระบุชนิดและปริมาณของสารต่าง ๆ ที่มีอยู่ในตัวอย่างได้[24]



รูปที่ 3.1 เครื่อง UV-VIS spectrophotometer ยี่ห้อ Biochrom รุ่น Libra

### 3.3.2. เครื่อง X-ray diffractometer: XRD

เครื่อง X-ray Diffractometer (XRD) เป็นเครื่องมือที่ใช้ในการวิเคราะห์สมบัติของวัสดุ โดยอาศัยหลักการเลี้ยวเบนของรังสีเอกซ์ โดยสามารถทำการวิเคราะห์สารประกอบที่มีอยู่ในสารตัวอย่าง และนำมาใช้ศึกษารายละเอียดเกี่ยวกับโครงสร้างผลึกของสารตัวอย่าง ผลึกของตัวอย่างแต่ละชนิดจะมีขนาดยูนิตเซลล์ (Unit cell) ที่ไม่เท่ากัน ทำให้รูปแบบของการเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์ที่ออกมาไม่เท่ากัน จึงทำให้สามารถหาความสัมพันธ์ของสารประกอบต่าง ๆ กับรูปแบบการเลี้ยวเบนของรังสีเอกซ์ได้ ซึ่งจะทำให้ทราบว่าในตัวอย่างนั้น ๆ มีสารประกอบอะไรบ้างอยู่บ้าง เครื่อง XRD นั้นเป็นเครื่องมือวิเคราะห์เลี้ยวเบนรังสีเอกซ์ในผลึกของตัวอย่าง โดยอาศัยกฎของแบรกก์ (Bragg's law) หรือ  $2d\sin\theta = n\lambda$  ในการคำนวณค่าการเลี้ยวเบนของรังสีเอกซ์ที่ยังผ่านชั้นผลึกที่อยู่ในตัวอย่าง โดยจะใช้ Detector รับความเข้มของรังสีเอกซ์ที่เกิดจากการเลี้ยวเบนในมุมต่าง ๆ ของการทดสอบ[25]



รูปที่ 3.2 เครื่อง X-ray diffractometer ยี่ห้อ Bruker รุ่น D8 Advance

### 3.3.3. เครื่อง Surface area and porosity analyzer

เครื่อง Surface area and porosity analyzer เป็นเครื่องมือศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพและเคมีของตัวอย่าง เพื่อวิเคราะห์หาขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของรูพรุน (pore size diameter) พื้นที่ผิวของผงตัวอย่าง (surface area) ปริมาตรของรูพรุน (pore volume) ในแบบต่าง ๆ (micropore, mesopore and

macropore) ค่าการดูดซับหรือคายก๊าซ (adsorption / desorption isotherm) และการดูดซับทางเคมี (chemisorption) โดยใช้หลักการ vacuum volumetric technique[26]



รูปที่ 3.3 เครื่อง Surface area and porosity analyzer ยี่ห้อ Micromeritics รุ่น ASAP 2020

#### 3.3.4. เครื่อง Scanning electron microscope: SEM

เทคนิคจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด หรือ scanning electron microscope (SEM) ศึกษาวัสดุโดยใช้การกวาดลำอิเล็กตรอนบนผิววัสดุนั้น แล้วนำสัญญาณที่ได้ เช่น สัญญาณอิเล็กตรอนทุติยภูมิและสัญญาณอิเล็กตรอนกระเจิงกลับไปสร้างเป็นภาพ[27]

กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนมีกำลังขยายประมาณ 30000 เท่า ทำให้สามารถศึกษาโครงสร้างขนาดเล็กระดับนาโนเมตรถึงไมโครเมตร สามารถถ่ายภาพตัวอย่างได้หลากหลายโดยไม่มีความจำเป็นต้องเคลือบผิวด้วยสารตัวนำไฟฟ้าก่อนการถ่ายภาพ โดยเลือกระบบสุญญากาศในห้องใส่ตัวอย่างที่เหมาะสมสำหรับตัวอย่างแต่ละประเภท ได้แก่[28]

1. ระบบสุญญากาศระดับสูง (high vacuum) สำหรับตัวอย่างประเภทเป็นของแข็ง แห้ง และนำไฟฟ้า
2. ระบบสุญญากาศระดับต่ำ (low vacuum) สำหรับตัวอย่างประเภทเป็นของแข็ง แห้ง และไม่นำไฟฟ้า
3. ระบบสุญญากาศระดับสภาวะแวดล้อม (environmental SEM) ที่สามารถทำงานที่ความดัน 10-2600 Pa เหมาะกับตัวอย่างที่มีความชื้น มีน้ำเป็นองค์ประกอบ และสามารถวัดตัวอย่างที่มีอุณหภูมิต่ำได้



รูปที่ 3.4 เครื่อง scanning electron microscope ยี่ห้อ JEOL รุ่น JAM-IT500HR

### 3.3.5. เครื่อง Fourier transform infrared spectrophotometer: FTIR

เทคนิคด้าน Infrared (IR) Spectroscopy เป็นเทคนิคที่นิยมใช้ในการวิเคราะห์ตรวจสอบเกี่ยวกับโมเลกุลของสาร โดยอาศัยหลักการเกี่ยวกับการสั่น (vibration) ของโมเลกุลแสงอินฟราเรดช่วงกลาง (2.5-25  $\mu\text{m}$ ) มีความถี่ตรงกับความถี่การสั่นของพันธะโคเวเลนต์ในโมเลกุลของสาร เมื่อตัวอย่างได้รับพลังงานจากคลื่นรังสีอินฟราเรดที่เหมาะสม จะเกิดการสั่นของโมเลกุลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโมเมนต์ขั้วคู่ (dipole moment) ของโมเลกุล ทำให้โมเลกุลเกิดการดูดกลืนแสงแล้ววัดแสงที่ส่งผ่านออกมาแสดงผล เป็นความสัมพันธ์ของความถี่หรือ Wave Number กับค่าการส่งผ่านของแสงเรียกว่า IR Spectrum ซึ่งลักษณะสเปกตรัมการดูดกลืนแสงของสารแต่ละชนิดจะมีคุณสมบัติเฉพาะโมเลกุลของสาร จึงสามารถดูดกลืนแสงอินฟราเรดได้ที่ความถี่ที่ต่างกกัน ขึ้นอยู่กับความแข็งแรงของพันธะและน้ำหนักอะตอมของหมู่ฟังก์ชันในโมเลกุลนั้น ๆ [29]



รูปที่ 3.5 เครื่อง Fourier transform infrared spectrophotometer ยี่ห้อ Thermo Fisher รุ่น Spectrum One

### 3.3.6. เครื่อง pH meter

pH meter คือเครื่องมือไฟฟ้าที่ใช้วัด pH ของสารละลายโดยหลักการวัดความต่างศักย์ (potentiometer) ประกอบด้วยส่วนสำคัญ 2 ส่วนดังนี้

1. อิเล็กโทรด (electrode) ทำหน้าที่เป็นภาคตรวจรับ ความเข้มข้นของไฮโดรเจนไอออนในสารละลายที่ pH เท่ากับ 7 (standard pH buffer) ความต่างศักย์ระหว่างอิเล็กโทรดทั้ง 2 คือ อิเล็กโทรดอ้างอิงกับอิเล็กโทรดตรวจวัด จะมีค่าความต่างศักย์เท่ากับศูนย์มิลลิโวลต์ (0 MV) ถ้าความเข้มข้นของไฮโดรเจนไอออนเพิ่มขึ้นหรือลดลง ความต่างศักย์ก็จะเพิ่มขึ้นหรือลดลงตามความเข้มข้นของไฮโดรเจนไอออนในสารละลายนั้น โดยมีอิเล็กโทรดเป็นตัวทำหน้าที่รับสัญญาณ
2. ตัวเครื่อง pH Meter คือ potentiometer หรือ volt meter ทำหน้าที่สำคัญ 3 ประการ คือปรับความต่างศักย์ให้กับอิเล็กโทรดอ้างอิง ให้มีค่าความต่างศักย์เป็นศูนย์และคงที่ แปลงสัญญาณจากความต่างศักย์ของไอออนของอิเล็กโทรดให้เป็นความต่างศักย์ทางไฟฟ้าและขยายสัญญาณค่าความต่างศักย์ทางไฟฟ้าให้เพิ่มมากขึ้นอย่างเพียงพอให้แสดงผลที่มิเตอร์แบบเข็มหรือตัวเลข [30]



รูปที่ 3.6 เครื่อง pH meter ยี่ห้อ Denver Instrument รุ่น UltraBASIC

### 3.4. วิธีการดำเนินการทดลอง

#### 3.4.1. การสังเคราะห์ตัวนำส่งยา

##### 3.4.1.1. การสังเคราะห์เฮกซะโกนอลมีโซพอร์ซิลิกา (HMS)

- (1) เตรียม THF 13.34 กรัม และ DDA 3.75 กรัม ผสมรวมกันในขวดแก้วพร้อมฝาขนาด 250 มิลลิลิตร กวนด้วยเครื่องกวนเป็นเวลา 30 นาทีที่อุณหภูมิห้อง
- (2) เติมน้ำกลั่น 53.05 กรัม ลงในสารละลายที่เตรียมไว้ กวนด้วยเครื่องกวนเป็นเวลา 30 นาทีที่อุณหภูมิห้อง
- (3) ค่อยๆ หยด TEOS 10.50 กรัม ลงในสารละลายที่เตรียมไว้ กวนด้วยเครื่องกวนเป็นเวลา 30 นาทีที่อุณหภูมิห้อง
- (4) นำสารผสมที่เตรียมได้ไปบ่ม (ageing) ที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 18 ชั่วโมง เพื่อให้เกิดปฏิกิริยาคอนเดนเซชันที่สมบูรณ์
- (5) นำสารผสมที่ได้กรองด้วยเครื่องกรองสุญญากาศ แล้วนำไปอบที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง เพื่อกำจัดน้ำ และ THF ก่อนนำไปสกัดในขั้นต่อไป
- (6) ชั่งผงของแข็งที่เตรียมได้จากข้อ (5). ปริมาณ 3 กรัม ใส่ในขวดก้นกลมขนาด 250 มิลลิลิตร
- (7) เตรียมเอทานอลบริสุทธิ์ 118.35 กรัม และกรดซัลฟิวริก 0.7746 กรัม ผสมรวมกันในขวดก้นกลม จากนั้นสกัดแยกด้วยวิธี soxhlet extraction ที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 4 ชั่วโมง
- (8) นำสารผสมที่ได้กรองด้วยเครื่องกรองสุญญากาศ แล้วล้างด้วยเอทานอลประมาณ 1,500 มิลลิลิตร เพื่อกำจัดกรดซัลฟิวริก ตรวจสอบความเป็นกลางโดยใช้กระดาษลิตมัสวัดค่า pH
- (9) นำผงของแข็งที่ได้ไปอบที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 6 ชั่วโมง เพื่อกำจัดเอทานอล

##### 3.4.1.2. การสังเคราะห์คอมพอสิตของยางธรรมชาติ/มีโซพอร์ซิลิกา (NR/HMS)

- (1) เตรียมยางธรรมชาติน้ำหนัก 0.5 กรัม โดยตัดเป็นชิ้นขนาดความหนาไม่เกิน 1 มิลลิเมตร แช่ด้วย TEOS ปริมาณ 7 กรัม ในขวดแก้วพร้อมฝาขนาด 250 มิลลิลิตร เป็นเวลา 16 ชั่วโมง เพื่อให้ TEOS แทรกตัวเข้าไปในยางธรรมชาติ (swelling) หลังจากนั้นเท TEOS ออกจากขวดแก้วให้หมด จดบันทึกน้ำหนัก TEOS ที่ถูกดูดซึม

- (2) เท THF 13.38 กรัม ลงในขวดแก้วพร้อมฝาปิดที่มียางธรรมชาติที่เตรียมไว้ กวนด้วยเครื่องกวนเป็นเวลา 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง
  - (3) เท DDA 3.75 กรัม ลงในสารละลายที่เตรียมไว้ กวนด้วยเครื่องกวนเป็นเวลา 30 นาทีที่อุณหภูมิห้อง
  - (4) เตรียม TEOS โดยมีน้ำหนักเท่ากับ 10.50 กรัม หักกลับด้วยน้ำหนัก TEOS ที่ถูกดูดซึม เติลงในสารละลายที่เตรียมไว้ กวนด้วยเครื่องกวนเป็นเวลา 30 นาทีที่อุณหภูมิห้อง
  - (5) ค่อย ๆ หยดน้ำกลั่น 53.05 กรัม ลงในสารละลายที่เตรียมไว้ กวนด้วยเครื่องกวนเป็นเวลา 30 นาทีที่อุณหภูมิห้อง
  - (6) นำสารผสมที่เตรียมได้ในข้อที่ (5) ไปบ่ม (ageing) ที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 72 ชั่วโมง เพื่อให้เกิดปฏิกิริยาคอนเดนเซชันที่สมบูรณ์
  - (7) เตรียมเอทานอลบริสุทธิ์ปริมาตร 100 มิลลิลิตร แล้วใส่ลงในสารละลายที่เตรียมไว้ กวนด้วยเครื่องกวนเป็นเวลา 30 นาทีที่อุณหภูมิห้อง เพื่อให้เกิดการตกตะกอน
  - (8) นำสารผสมที่ได้กรองด้วยเครื่องกรองสุญญากาศ จากนั้นนำไปอบที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง เพื่อกำจัดน้ำ เอทานอล และ THF ก่อนนำไปสกัดในขั้นต่อไป
  - (9) ทำการสกัดเช่นเดียวกับการสังเคราะห์เฮกซะโกนอลมีโซพอร์สซิลิกา
- 3.4.1.3. การสังเคราะห์เฮกซะโกนอลมีโซพอร์สซิลิกาที่ถูกปรับแต่งด้วยหมู่ฟังก์ชันเอมีน (HMS-NH<sub>2</sub>)
- (1) เตรียม THF 13.34 กรัม และ DDA 3.75 กรัม ผสมรวมกันในขวดแก้วพร้อมฝาขนาด 250 มิลลิลิตร กวนด้วยเครื่องกวนเป็นเวลา 30 นาทีที่อุณหภูมิห้อง
  - (2) เติมน้ำกลั่น 53.05 กรัม ลงในสารละลายที่เตรียมไว้ กวนด้วยเครื่องกวนเป็นเวลา 30 นาทีที่อุณหภูมิห้อง
  - (3) ค่อย ๆ หยด TEOS 10.50 กรัม ลงในสารละลายที่เตรียมไว้ กวนด้วยเครื่องกวนเป็นเวลา 30 นาทีที่อุณหภูมิห้อง
  - (4) หยดทริอะมีโนโพรพิลไตรเมทอกซีซิลีน (APS) 0.490 กรัม ลงในสารละลายที่เตรียมไว้ กวนด้วยเครื่องกวนเป็นเวลา 30 นาทีที่อุณหภูมิห้อง
  - (5) นำสารผสมที่เตรียมได้ไปบ่ม (ageing) ที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 18 ชั่วโมง เพื่อให้เกิดปฏิกิริยาคอนเดนเซชันที่สมบูรณ์
  - (6) นำสารผสมที่ได้กรองด้วยเครื่องกรองสุญญากาศ แล้วนำไปอบที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง เพื่อกำจัดน้ำ และ THF ก่อนนำไปสกัดในขั้นต่อไป
  - (7) ชั่งผงของแข็งที่เตรียมได้จากข้อ (6). ปริมาณ 3 กรัม ใส่ในขวดก้นกลมขนาด 250 มิลลิลิตร
  - (8) เตรียมเอทานอลบริสุทธิ์ 118.35 กรัม และกรดซัลฟิวริก 0.7746 กรัม ผสมรวมกันในขวดก้นกลม จากนั้นสกัดแยกด้วยวิธี soxhlet extraction ที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 4 ชั่วโมง
  - (9) นำสารผสมที่ได้กรองด้วยเครื่องกรองสุญญากาศ แล้วล้างด้วยเอทานอลประมาณ 1,500 มิลลิลิตร เพื่อกำจัดกรดซัลฟิวริก ตรวจสอบความเป็นกลางโดยใช้กระดาษลิตมัสวัดค่า pH
  - (10) นำผงของแข็งที่ได้ไปอบที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 6 ชั่วโมง เพื่อกำจัดเอทานอล
- 3.4.1.4. การสังเคราะห์คอมพอสิตของยางธรรมชาติ/มีโซพอร์สซิลิกาที่ถูกปรับแต่งด้วยหมู่ฟังก์ชันเอมีน (NR/HMS-NH<sub>2</sub>)

- (1) เตรียมยางธรรมชาติน้ำหนัก 0.5 กรัม โดยตัดเป็นชิ้นขนาดความหนาไม่เกิน 1 มิลลิเมตร แช่ด้วย TEOS ปริมาณ 7 กรัม ในขวดแก้วพร้อมฝาขนาด 250 มิลลิลิตร เป็นเวลา 16 ชั่วโมง เพื่อให้ TEOS แทรกตัวเข้าไปในยางธรรมชาติ (swelling) หลังจากนั้นเท TEOS ออกจากขวดแก้วให้หมด จดบันทึกน้ำหนัก TEOS ที่ถูกดูดซึม
- (2) เท THF 13.38 กรัม ลงในขวดแก้วพร้อมฝาปิดที่มียางธรรมชาติที่เตรียมไว้ กวนด้วยเครื่องกวนเป็นเวลา 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง
- (3) เท DDA 3.75 กรัม ลงในสารละลายที่เตรียมไว้ กวนด้วยเครื่องกวนเป็นเวลา 30 นาทีที่อุณหภูมิห้อง
- (4) หยดทริเอมีโนโพรพิลไดรเมทอกซีซิลเลน (APS) 0.490 กรัม ลงในสารละลายที่เตรียมไว้ กวนด้วยเครื่องกวนเป็นเวลา 30 นาทีที่อุณหภูมิห้อง
- (5) เตรียม TEOS โดยมีน้ำหนักเท่ากับ 10.50 กรัม หักลบด้วยน้ำหนัก TEOS ที่ถูกดูดซึม เติลงในสารละลายที่เตรียมไว้ กวนด้วยเครื่องกวนเป็นเวลา 30 นาทีที่อุณหภูมิห้อง
- (6) ค่อย ๆ หยดน้ำกลั่น 53.05 กรัม ลงในสารละลายที่เตรียมไว้ กวนด้วยเครื่องกวนเป็นเวลา 30 นาทีที่อุณหภูมิห้อง
- (7) นำสารผสมที่เตรียมได้ในข้อที่ (6) ไปบ่ม (ageing) ที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 72 ชั่วโมง เพื่อให้เกิดปฏิกิริยาคอนเดนเซชันที่สมบูรณ์
- (8) เตรียมเอทานอลบริสุทธิ์ปริมาตร 100 มิลลิลิตร แล้วใส่ลงในสารละลายที่เตรียมไว้ กวนด้วยเครื่องกวนเป็นเวลา 30 นาทีที่อุณหภูมิห้อง เพื่อให้เกิดการตกตะกอน
- (9) นำสารผสมที่ได้กรองด้วยเครื่องกรองสุญญากาศ จากนั้นนำไปอบที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง เพื่อกำจัดน้ำ เอทานอล และ THF ก่อนนำไปสกัดในขั้นต่อไป
- (10) ทำการสกัดเช่นเดียวกับการสังเคราะห์เฮกซะโกนอลมีโซพอร์ซิลิกา

#### 3.4.2. การสร้างกราฟความเข้มข้นมาตรฐาน (calibration curve) สำหรับสารละลายไดโคลฟีแนค

- (1) เตรียมสารละลายไดโคลฟีแนคที่มีความเข้มข้น 10, 20, 30, 45, และ 50 พีพีเอ็ม โดยใช้น้ำปราศจากไอออนเป็นตัวทำละลาย
- (2) ใช้เครื่อง UV-VIS spectrophotometer ตรวจวัดค่าความยาวคลื่นสูงสุด ( $\lambda_{max}$ ) ของสารละลาย ไดโคลฟีแนคความเข้มข้น 50 พีพีเอ็ม ที่เตรียมได้
- (3) วัดค่าการดูดกลืนแสง (absorbance) ของสารละลายไดโคลฟีแนคที่ความเข้มข้นต่าง ๆ โดยใช้ความยาวคลื่นที่วัดได้ในข้อ (2)
- (4) สร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่างค่าการดูดกลืนแสงกับความเข้มข้นของสารละลายไดโคลฟีแนค

#### 3.4.3. การบรรจุไดโคลฟีแนคบนตัวนำส่งยาด้วยวิธีอิมเพคเนชัน

- (1) นำตัวนำส่งยาที่เตรียมได้ในข้อ 3.4.1. ปริมาณ 0.5 กรัม ไปอบที่อุณหภูมิ 120 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 2 ชั่วโมง เพื่อกำจัดความชื้น และตัวทำละลายอินทรีย์ที่ตกค้าง
- (2) หาปริมาณการบรรจุสารละลายสูงสุด โดยนำเอทานอลบริสุทธิ์ ซึ่งใช้เป็นตัวทำละลายไดโคลฟีแนค

หยดลงบนตัวนำส่งยาจนกระทั่งตัวนำส่งยาไม่สามารถดูดซึมสารละลายได้อีก จดบันทึกปริมาณ การดูดซึม และคำนวณหาปริมาณบรรจุที่เหมาะสม ทั้งนี้สำหรับการทดลองนี้คือ 2 มิลลิลิตร

- (3) เตรียมสารละลายไดโคฟีแนคความเข้มข้น 50 พีพีเอ็มต่อเอทานอลบริสุทธิ์ 1 มิลลิลิตร กวน ด้วยเครื่องกวนเป็นเวลา 15 นาทีที่อุณหภูมิห้อง
- (4) หยดสารละลายที่เตรียมได้ลงบนตัวนำส่งยา ปริมาณ 2 มิลลิลิตร คลุกด้วยข้อตักสาร จากนั้น คลุมด้วยฟิล์มพลาสติกห่ออาหารเป็นเวลา 15 นาที
- (5) นำฟิล์มพลาสติกห่ออาหารออกและนำไปอบที่อุณหภูมิ 55 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 2 ชั่วโมง จนกระทั่งตัวทำละลายระเหยหมด

#### 3.4.4. การปลดปล่อยไดโคฟีแนคออกจากตัวนำส่งยา

##### 3.4.4.1. การปลดปล่อยไดโคฟีแนคออกจากตัวนำส่ง NR/HMS ที่ pH 1.0 ในภาวะเลียนแบบกระเพาะ อาหาร

- (1) เตรียมสารละลาย pH 1.0 ปริมาตร 1 ลิตร จากสารละลายกรด HCl เข้มข้นปริมาตร 6.25 มิลลิลิตร ปรับปริมาตรด้วยน้ำปราศจากไอออนและตรวจสอบ pH ด้วยเครื่อง pH meter
- (2) นำสารละลายที่เตรียมได้ปริมาตร 180 มิลลิลิตร ใส่ในขวดลูกชมพู่ และแช่ในอ่างน้ำควบคุม อุณหภูมิแบบเขย่าได้ที่อุณหภูมิคงที่ที่ 37 องศาเซลเซียส และความเร็วรอบการหมุน 100 รอบ ต่อนาที
- (3) นำตัวนำส่งยา NR/HMS ที่บรรจุไดโคฟีแนคแล้วจากข้อ 3.4.3 ใส่ลงในสารละลายที่เตรียมไว้ และจับเวลาทันทีเมื่อเทตัวนำส่งยาลงในสารละลาย
- (4) เก็บสารละลายปริมาตร 5 มิลลิลิตร ทุก ๆ 30 นาที เป็นเวลา 4 ชั่วโมง โดยใช้ไซริงค์ และกรอง สารละลายผ่านไซริงค์ฟิลเตอร์ลงในขวดแก้วขนาด 25 มิลลิลิตร
- (5) นำสารละลายที่เก็บได้ในข้อที่ (4) ไปตรวจวัดค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่อง UV-VIS spectrophotometer และหาความเข้มข้นของสารละลายด้วย calibration curve ที่เตรียม ได้ในข้อ 3.4.2

##### 3.4.4.2. การปลดปล่อยไดโคฟีแนคออกจากตัวนำส่ง NR/HMS ที่ pH 6.8 ในภาวะเลียนแบบลำไส้เล็ก

- (1) เตรียมสารละลายบัฟเฟอร์ pH 6.8 ปริมาตร 1 ลิตร จากสารละลายกรด HCl เข้มข้นปริมาตร 6.25 มิลลิลิตร และโซเดียมฟอสเฟตไตรเบสิกโดเดคาไฮเดรตปริมาณ 15 กรัม ปรับปริมาตร ด้วยน้ำปราศจากไอออน และตรวจสอบ pH ด้วยเครื่องวัดกรดต่าง
- (2) ทำการทดลองเช่นเดียวกันกับที่ pH 1.0

##### 3.4.4.3. การปลดปล่อยไดโคฟีแนคออกจากตัวนำส่งยาในภาวะจำลองระบบย่อยอาหารของมนุษย์

- (1) เตรียมสารละลาย pH 1.0 ปริมาตร 1 ลิตร จากสารละลายกรด HCl เข้มข้นปริมาตร 6.25 มิลลิลิตร ปรับปริมาตรด้วยน้ำปราศจาก และตรวจสอบ pH ด้วยเครื่อง pH meter
- (2) นำสารละลายที่เตรียมได้ปริมาตร 180 มิลลิลิตร ใส่ในขวดลูกชมพู่ และแช่ในอ่างน้ำควบคุม อุณหภูมิแบบเขย่าได้ที่อุณหภูมิคงที่ที่ 37 องศาเซลเซียส และความเร็วรอบการหมุน 100 รอบ ต่อนาที



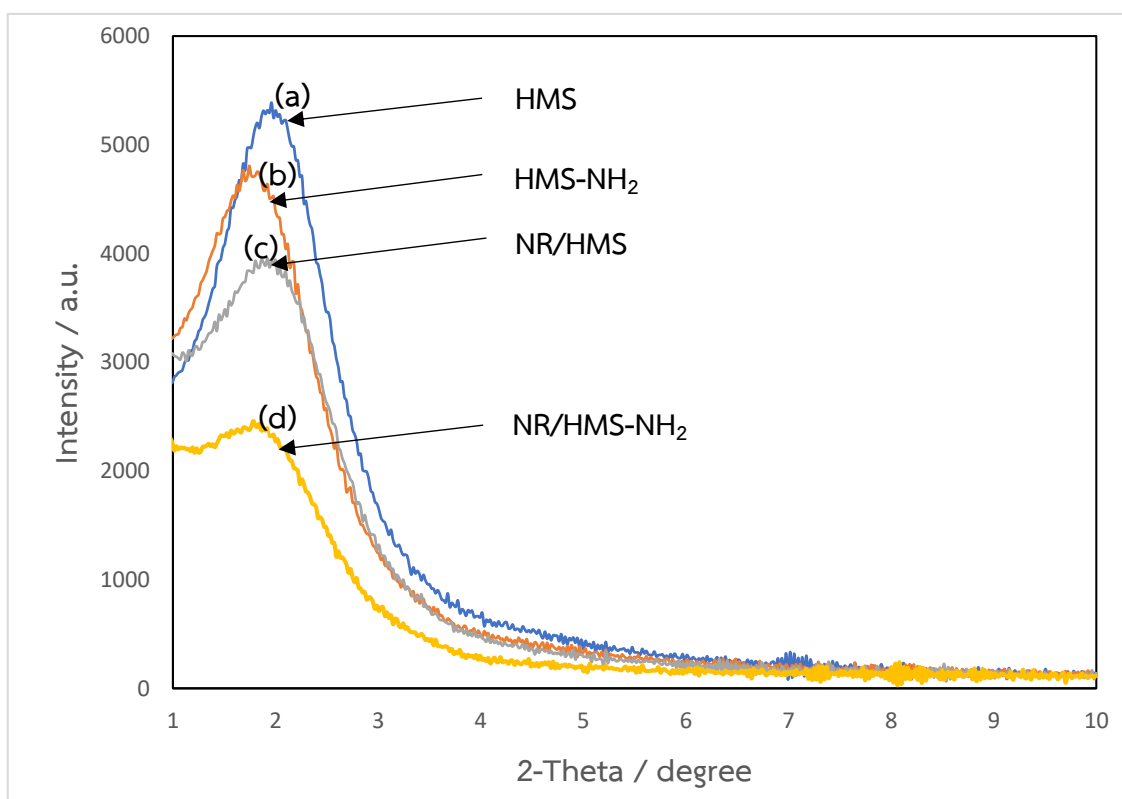
- (3) นำตัวนำส่งยาที่บรรจุไดโคลฟีแนคแล้วจากข้อ 3.6. ใส่ลงในสารละลายที่เตรียมไว้ และจับเวลาทันทีเมื่อเทตัวนำส่งยาลงในสารละลาย
- (4) เก็บสารละลายปริมาตร 5 มิลลิลิตร ทุก ๆ 30 นาที เป็นเวลา 2 ชั่วโมง โดยใช้ไซริงค์ และกรองสารละลายผ่านไซริงค์ฟิลเตอร์ลงในขวดแก้วขนาด 25 มิลลิลิตร
- (5) เตรียมสารละลายโซเดียมฟอสเฟตไตรเบสิกโดเดคาไฮเดรตโดยใช้โซเดียมฟอสเฟตไตรเบสิกโดเดคาไฮเดรตปริมาณ 2.5 กรัม ละลายในน้ำปราศจากไอออนปริมาตร 20 มิลลิลิตร
- (6) ปรับ pH ของสารละลายในข้อ (4) เป็น 6.8 โดยเติมสารละลายโซเดียมฟอสเฟตไตรเบสิกโดเดคาไฮเดรตที่เตรียมจากข้อ (5) ลงไปหลังจากเก็บตัวอย่างครบ 2 ชั่วโมง
- (7) เก็บสารละลายปริมาตร 5 มิลลิลิตร ทุก ๆ 30 นาที เป็นเวลา 4 ชั่วโมง โดยใช้ไซริงค์ และกรองสารละลายผ่านไซริงค์ฟิลเตอร์ลงในขวดแก้วขนาด 25 มิลลิลิตร
- (8) นำสารละลายที่เก็บได้ในข้อที่ (4) และ (7) ไปตรวจวัดหาค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่อง UV-VIS spectrophotometer และหาความเข้มข้นของสารละลายด้วย calibration curve ที่เตรียมได้ในข้อ 3.4.2

## บทที่ 4 ผลการดำเนินการวิจัย

### 4.1. สมบัติทางเคมีกายภาพของตัวนำส่งยาก่อนบรรจุไดโคลฟีแนค

#### 4.1.1. การวิเคราะห์สมบัติโครงสร้าง

รูปที่ 4.1 แสดงรูปแบบ XRD ของตัวนำส่งยา HMS, HMS-NH<sub>2</sub>, NR/HMS และ NR/HMS-NH<sub>2</sub> ก่อนบรรจุไดโคลฟีแนค ซึ่งแสดงความเป็นระเบียบของการจัดเรียงโครงสร้างรูพรุนและสามารถใช้อธิบายความแตกต่างของแต่ละโครงสร้าง โดย HMS, HMS-NH<sub>2</sub>, NR/HMS และ NR/HMS-NH<sub>2</sub> มีพีค XRD ที่ตำแหน่ง  $2\theta$  ในช่วง 1-3° ซึ่งเป็นลักษณะระนาบเฉพาะของมีโซพอร์ซิลิกาที่มีโครงสร้างรูพรุนคล้ายรูหนอน (wormhole-like porous structure)[13,14] สำหรับ NR/HMS ตำแหน่งของพีค XRD เลื่อนไปที่ตำแหน่ง  $2\theta$  ต่ำกว่า HMS บ่งชี้ถึงขนาดหน่วยเซลล์ (unit cell,  $a_0$ ) ที่กว้างกว่าดังแสดงในตารางที่ 4.1 ผลการวิเคราะห์นี้เป็นการยืนยันว่า ยางธรรมชาติแทรกตัวอยู่ในโครงสร้างเฮกซะโกนอลของ HMS จึงทำให้ความหนาของผนังรูพรุน ( $W_p$ ) เพิ่มขึ้น การมีอยู่ของยางธรรมชาติยังส่งผลต่อการจัดเรียงตัวของเฮกซะโกนอล ดังจะเห็นได้จากความเข้มของพีคลดลง และผลจากการปรับแต่งพื้นผิวด้วยฟังก์ชันหมู่เอมีนด้วยการเติมทริอะมีโนโพรพิลไดเรคตอรีเอม (APS) ทำให้ความหนาของผนังรูพรุนเพิ่มขึ้นเช่นกันทำให้ตำแหน่งของพีค XRD เลื่อนไปตำแหน่งที่ต่ำกว่า HMS และ NR/HMS บริสุทธิ์ ดังนั้นผลการวิเคราะห์นี้สามารถยืนยันว่า ยางธรรมชาติและหมู่ฟังก์ชันเอมีนถูกบรรจุในตัวนำส่งทั้งสองชนิด จึงทำให้เกิดการรบกวนของสัญญาณ XRD



รูปที่ 4.1 รูปแบบ XRD ของ (a) HMS, (b) HMS-NH<sub>2</sub>, (c) NR/HMS และ (d) NR/HMS-NH<sub>2</sub>

### เอกสารอ้างอิง

- [1] หนังสือตำราการตรวจรักษาโรคทั่วไป 1. “ไดโคลฟีแนค (Diclofenac)”. (นพ.สุรเกียรติ์ อาชานานู ภาพ). หน้า 232-233.
- [2] Kurowski M, “Pharmacokinetics and biological availability of diclofenac preparations following intramuscular injection of 75 mg and oral administration of 150 mg of active drug” 1988 pp. 37-42. (1988)
- [3] วาสนา ไชยศรี(2556)เชียงใหม่สัตว์แพทยสาร; หน้า57-74
- [4] ฐานข้อมูลผลิตภัณฑ์ยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทย เพื่อประชาชน, เครือข่ายความร่วมมือบริการเภสัชสนเทศ. “Diclofenac, ไดโคลฟีแนค”. [ออนไลน์]. เข้าถึงได้จาก : [drug.pharmacy.psu.ac.th](http://drug.pharmacy.psu.ac.th). [21 เม.ย. 2020].
- [5] หาหมอดอทคอม. “ไดโคลฟีแนค (Diclofenac)”. (ภก.อภัย ราษฎร์วิจิตร). [ออนไลน์]. เข้าถึงได้จาก : [haamor.com](http://haamor.com). [21 เม.ย. 2020].
- [6] ยากับคุณ (Ya & You), มูลนิธิเพื่อการวิจัยและพัฒนาระบบยา (วพย). “DICLOFENAC”. [ออนไลน์]. เข้าถึงได้จาก : [www.yaandyou.net](http://www.yaandyou.net). [21 เม.ย. 2020].
- [7] Siamhealth. “Diclofenac”. [ออนไลน์]. เข้าถึงได้จาก : [www.siamhealth.net](http://www.siamhealth.net). [21 เม.ย. 2020].
- [8] Drugs.com. “Diclofenac”. [ออนไลน์]. เข้าถึงได้จาก : [www.drugs.com](http://www.drugs.com). [21 เม.ย. 2020].
- [9] ร้านขายยาปัญญา. “Voltaren Emulgel 10g โวลทาเรน อิมัลเจล 10 กรัม”. [ออนไลน์]. เข้าถึงได้จาก : [punyarx.com](http://punyarx.com). [21 เม.ย. 2020].
- [10] เด็กสาสุขออนไลน์. “ไดโคลฟีแนค (Diclofenac)”. [ออนไลน์]. เข้าถึงได้จาก : [deksasukh.blogspot.com](http://deksasukh.blogspot.com). [21 เม.ย. 2020].
- [11] National Center for Biotechnology Information U.S. National Library of Medicine, Diclofenac sodium Retrieved May 21, 2020, from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diclofenac-sodium>
- [12] PradThaNa P. “กระบวนการดูดซับ(Adsorption Process) ”.[ออนไลน์].เข้าถึงได้จาก :
- [13] <https://pradthana.wordpress.com/2008/04/13/adsorption-process/>. [21 เม.ย. 2020].
- [14] นพิตา หิญาธิระนันท์, ขวลิต งามจรัสศรีวิชัย ‘เทคโนโลยีตัวเร่งปฏิกิริยา’ พิมพ์ครั้งที่ 1, โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2556
- [15] นิธินาถ แซ่ตั้ง ยางธรรมชาติ: การประยุกต์ใช้เป็นสารตั้งต้นทดแทนวัตถุดิบจากปิโตรเคมี วารสารวิทยาศาสตร์บูรพา ปีที่ 19 (ฉบับที่ 2) กรกฎาคม – ธันวาคม 2557 หน้าที่ 1
- [16] สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ (สวทช.) .“ระบบนำส่งยา (drug delivery system) ”. [ออนไลน์] .<https://www.nstda.or.th/th/nstda-knowledge/1990-เข้าถึงได้จาก : nac2014-drug-delivery-system> [21 เม.ย. 2020].
- [17] Sahilhusen I Jethara .“Pharmaceutical Controlled Release Drug Delivery Systems: A Patent Overview (2014) ”. [ออนไลน์]. เข้าถึงได้จาก

[https://www.researchgate.net/publication/270276250\\_Pharmaceutical\\_Controlled\\_Release\\_Drug\\_Delivery\\_Systems\\_A\\_Patent\\_Overview](https://www.researchgate.net/publication/270276250_Pharmaceutical_Controlled_Release_Drug_Delivery_Systems_A_Patent_Overview) . [22 เม.ย. 2563]

- [18]การดูดซึมยา (Absorption of Drug) ”. [ออนไลน์]. เข้าถึงได้จาก <http://www.healthcarethai.com/%E0%B8%81%E0%B8%B2%E0%B8%A3%E0%B8%94%E0%B8%B9%E0%B8%94%E0%B8%8B%E0%B8%B6%E0%B8%A1%E0%B8%A2%E0%B8%B2-absorption-of-drug/>. [21 เม.ย. 2020].
- [19]Swarbrick J, Boylan JC. Encyclopedia of pharmaceutical technical technology, Volume 1. New York: Marcel Dekker, 1988: 1-14.
- [20]Ashford M. Bioavailability–Physicochemical and dosage form factors. In: Aulton MC and Taylor KMG eds. Aulton’s pharmaceuticals: the design and manufacturing of medicines. London: Churchill Livingstone, 2013: 324-333.
- [21]Mariusz Barczak, Marlena Wierzbicka, Piotr Borowski , Sorption of diclofenac onto functionalized mesoporous silicas: Experimental and theoretical investigations. Microporous and Mesoporous Materials 264 (2018) 254–264.
- [22]Agnieszka Kierys ,\* , Radosław Zaleski b, Marta Grochowicz , Marek Gorgol , Andrzej Sienkiewicz Polymer–mesoporous silica composites for drug release systems. Microporous and Mesoporous Materials 298 (2020) 109881.
- [23]Seung-Woo Nam, Chanil Jung, Hang Li, Miao Yu, Joseph R.V. Flora, Linkel K. Boateng, Namguk Her, Kyung-Duk Zoh, Yeomin Yoon. Adsorption characteristics of diclofenac and sulfamethoxazole to graphene oxide in aqueous solution. Chemosphere 2015;136:20-26
- [24]สถาบันวิจัยแสงซินโครตรอน, “เครื่องวิเคราะห์การเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์”, [ออนไลน์]. ค้นเมื่อ 21 เมษายน 2563, จาก <https://www.slri.or.th/bdd/th/22-บริการเครื่องมือวิทยาศาสตร์ /71-x-ray-diffractometer-xrd.html>
- [25]ซินโครตรอน ไทยแลนด์. “เทคนิคอินฟราเรดสเปกโทรสโกปี (Infrared (IR) Spectroscopy)”, [ออนไลน์]. ค้นเมื่อ 21 เมษายน 2563, จาก <https://www.slri.or.th/th/beamline/bl41.html>.
- [26]Shimadzu, “IR-Prestige-21 Fourier Transform Infrared Spectrometer”, Retrieved April 21, 2020, from <http://www.barascientific.com/products/shimadzu/analytical/spectro/thai/FTIR/IR-Prestige21.php>.
- [27]ศูนย์เครื่องมือวิทยาศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต. “เครื่องวิเคราะห์คุณลักษณะพื้นที่ผิว”, [ออนไลน์]. ค้นเมื่อ 21 เมษายน 2563, จาก <https://sites.google.com/site/csicscitu/instrument/kheruxngwikheraahkhunlaksnaphunthiphiwsurfaceareaanalyzer>
- [28]ซินโครตรอน ไทยแลนด์. “กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning Electron Microscope, SEM)”, [ออนไลน์]. ค้นเมื่อ 21 เมษายน 2563, จาก

<https://www.slri.or.th/bdd/th/22-บริการเครื่องมือวิทยาศาสตร์/73-scanning-electron-microscope-sem.html>.

[29] Flynn, J., Mallen, S., Durack, E., O'Connor, P.M., Hudson, S.P., "Mesoporous matrices for the delivery of the broad spectrum bacteriocin, nisin A," *Journal of Colloid and Interface Science*, 537, pp. 396-406 (2019).

[30] รศ.ชูชาติ อารีจิตรานุสรณ์. "บทที่ 6 เครื่องวัดพีเอช (pH meter)", [ออนไลน์]. ค้นเมื่อ 21 เมษายน 2563, จาก <https://home.kku.ac.th/chuare/12/pHmeter.pdf>.