

พฤติกรรมการซึมผ่านยาไนอะซินจากไฮโดรเจลเจลาติน/พอลิอะคริลาไมด์
ควบคุมด้วยสนามไฟฟ้าและคลื่นเหนือเสียง

PERMEATION CHARACTERISTIC OF NIACIN DRUG
FROM GELATIN/POLYACRYLAMIDE HYDROGEL
CONTROLLING BY ELECTRIC FIELD AND ULTRASOUND

กัญญาณัฐ แมงทับ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวิศวกรรมวัสดุ

คณะวิศวกรรมศาสตร์

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี

ปีการศึกษา 2566

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี

พฤติกรรมการณ์ข้ามผ่านยาโนอะซิน
จากไฮโดรเจลเจลาติน/พอลิอะคริลาไมด์
ควบคุมด้วยสนามไฟฟ้าและคลื่นเหนือเสียง

กัญญาณัฐ แมงทับ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวิศวกรรมวัสดุ
คณะวิศวกรรมศาสตร์
มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี
ปีการศึกษา 2566
ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี

หัวข้อวิทยานิพนธ์

พฤติกรรมการซึมผ่านยาในอะซินจากไฮโดรเจลเจลาติน/พอลิอะคริลาไมด์
ควบคุมด้วยสนามไฟฟ้าและคลื่นเหนือเสียง

Permeation Characteristic of Niacin drug from Gelatin/Polyacrylamide
Hydrogel controlled by Electric Field and Ultrasound

ชื่อ - นามสกุล

นางสาวกัญญาณัฐ แมงทับ

สาขาวิชา

วิศวกรรมวัสดุ

อาจารย์ที่ปรึกษา

รองศาสตราจารย์สุนนมาลย์ เนียมกลาง, ปร.ด.

ปีการศึกษา

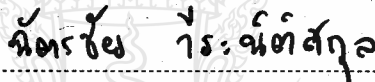
2566

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์



ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์นพวรรณ ปาระดี, ปร.ด.)



กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ฉัตรชัย วีระนิติสกุล, Ph.D.)



กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ณรงค์ชัย โอเจริญ, Ph.D.)



กรรมการ

(รองศาสตราจารย์สุนนมาลย์ เนียมกลาง, ปร.ด.)

คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี อนุมัติวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็น
ส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต



คณบดีคณะวิศวกรรมศาสตร์

(รองศาสตราจารย์สรพงษ์ ภาสุปรีย์, Ph.D.)

วันที่ 18 เดือน สิงหาคม พ.ศ. 2566

หัวข้อวิทยานิพนธ์	พฤติกรรมการซึมผ่านยาโนอะซินจากไฮโดรเจลเจลาติน/พอลิอะคริลาไมด์ ควบคุมด้วยสนามไฟฟ้าและคลื่นเหนือเสียง
ชื่อ - นามสกุล	นางสาวกัญญาณัฐ แมงทับ
สาขาวิชา	วิศวกรรมวัสดุ
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์สุมนมาลย์ เนียมกลาง, ประ.ด.
ปีการศึกษา	2566

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้ศึกษาการเตรียมแผ่นแปะนำส่งยาโนอะซินซึ่งเป็นยาสำหรับโรคไขข้อในเลือดสูง โดยวัสดุสำหรับใช้เป็นแผ่นแปะยา คือ เจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล เพื่อศึกษาสัดส่วนที่เหมาะสม เจลาตินและพอลิอะคริลาไมด์ถูกขึ้นรูปที่สัดส่วนต่างๆ (gelatin: polyacrylamide 0:100, 5:95, 10:90, 15:85, 20:80 %wt) และทำการศึกษาพฤติกรรมการซึมผ่านยาของสัดส่วนเจลาตินและพอลิอะคริลาไมด์ 10:90 %wt ที่สัดส่วนการเชื่อมขวางต่างๆ (Mol_{MBAA}/Mol_{AM} ที่ 0.001, 0.005, 0.01, 0.035 สำหรับ GE_PAM_0.001, GE_PAM_0.005, GE_PAM_0.01 และ GE_PAM_0.035) โดยใช้ Modified franz diffusion cell ที่ pH 7.4 อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส 24 ชั่วโมง ทั้งในระบบที่มีและไม่มีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้า ความถี่คลื่นเหนือเสียง และระบบไฮบริด จากผลการทดลองการบวมตัวของไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ พบว่าอัตราการบวมตัว และน้ำหนักที่หายไป (%weight loss) ในไฮโดรเจลผสมนี้เพิ่มขึ้น เมื่อความเข้มข้นของเจลาตินเพิ่มขึ้น

ในการศึกษาพฤติกรรมการซึมผ่านของยาโนอะซิน พบว่าปริมาณการซึมผ่านของยามีแนวโน้มที่เพิ่มขึ้นตามเวลา และจะเริ่มคงที่ในช่วง 5 ชั่วโมงแรกของการซึมผ่านยา แผ่นแปะยาที่สัดส่วนการเชื่อมขวาง Mol_{MBAA}/Mol_{AM} ที่ 0.001 นั้นมีปริมาณยาที่สามารถปลดปล่อยออกมาได้มากที่สุด ทั้งนี้ในระบบที่มีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้าที่ 0.1, 0.3, 0.5 และ 1 โวลต์จะมีปริมาณการซึมผ่านของยาเพิ่มมากขึ้นกว่าระบบที่ไม่มีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้า เนื่องจากแรงผลักทางไฟฟ้าที่กระทำต่อแผ่นแปะยา เมื่อใช้ความถี่คลื่นเหนือเสียง 40 กิโลเฮิร์ตซ์ มาช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการนำส่งยา ปริมาณการซึมผ่านยาเพิ่มขึ้นเมื่อระยะเวลาที่ใช้ความถี่คลื่นเหนือเสียงนานขึ้น เนื่องจากผลกระทบจากความร้อนจากการใช้คลื่นเหนือเสียง ทั้งนี้ในระบบไฮบริดที่ใช้ความต่างศักย์ไฟฟ้าวรร่วมกับความถี่คลื่นเหนือเสียงมีปริมาณการซึมผ่านของยา 78.24% ซึ่งมากกว่าระบบที่ใช้ความต่างศักย์ไฟฟ้าและความถี่คลื่นเหนือเสียงเพียงอย่างเดียว

ดังนั้น แผ่นแปะยาไฮโดรเจลผสมจากเจลาติน และพอลิอะคริลาไมด์มีประสิทธิภาพการซึมผ่านยาโนอะซิน และสามารถเพิ่มประสิทธิภาพการซึมผ่านของยาได้ดีขึ้น เมื่อกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้า และคลื่นเหนือเสียง ซึ่งสามารถพัฒนาเป็นแผ่นแปะนำส่งยาโรคไขข้อในเลือดสูงได้

คำสำคัญ: เจลาติน พอลิอะคริลาไมด์ ระบบนำส่งยาผ่านหนัง โรคไขข้อในเลือดสูง การปลดปล่อยยาที่ควบคุมด้วยไฟฟ้า ความถี่คลื่นเหนือเสียง

Thesis Title Permeation Characteristic of Niacin Drug from Gelatin/Polyacrylamide Hydrogel Controlled by Electric Field and Ultrasound
Name – Surname Miss Kanyanat Maengtap
Program Materials Engineering
Thesis Advisor Associate Professor Sumonman Niamlang, Ph.D.
Academic Year 2023

ABSTRACT

The study investigated the transdermal niacin drug delivery patch for hyperlipidemia treatment. The gelatin and polyacrylamide were used as a patch matrix. The swelling property and the permeation characteristic were investigated. This study aimed to investigate the suitable gelatin and polyacrylamide ratios, gelatin/polyacrylamide hydrogel was prepared at various hydrogel ratios (gelatin: polyacrylamide 0:100, 5:95, 10:90, 15:85, 20:80). The permeation characteristic of gelatin/polyacrylamide hydrogel at the gelatin and polyacrylamide ratio of 10:90 % wt was investigated by using modified Franz diffusion cells at pH 7.4 and a temperature of 37°C for 24 h with or without external electrical potential, ultrasound, and a hybrid system. To investigate the effect of crosslinking ratio on the permeation characteristic, gelatin/polyacrylamide hydrogel was prepared at various crosslinking ratio ($\text{Mol}_{\text{MBAA}}/\text{Mol}_{\text{AM}}$ at 0.001, 0.005, 0.01, 0.035 for GE_PAM_0.001, GE_PAM_0.005, GE_PAM_0.01 and GE_PAM_0.035). The results showed that the swelling and % weight loss of the hybrid hydrogel increased with the higher level of gelatin concentration.

From the investigation on the drug permeation, the amount of drug permeation tended to increase correlated with different periods of time and reach the equilibrium value at the 5th hour. At the GE PAM of 0.001, the amount of drug permeation was higher than other crosslinking ratio due to the highest % swelling. The amount of drug permeation increased with increasing electrical potential because of electric repulsive force. When being applied with the 40 kHz ultrasound to increase the drug delivery efficiency, the amount of drug permeation highly increased with the longer duration of

ultrasound due to thermal effects. In the hybrid system that combined the electrical potential with the ultrasound, the amount of drug permeation was 78.24%, which was higher than that of either the electrical potential or only the ultrasound.

Thus Gel/PAAM hydrogel, which was efficient in the drug permeation can be developed to become the niacin transdermal patch when being controlled by the external electrical potential, and ultrasound.

Keywords: gelatin, polyacrylamide, transdermal drug delivery system, hyperlipidemia, electrical controlled drug release, ultrasound



กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงอย่างสมบูรณ์ได้ เนื่องจากความกรุณา และความอนุเคราะห์ของรองศาสตราจารย์ ดร.สุมนมาลย์ เนียมกลาง อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ได้กรุณาเสียสละเวลาให้คำปรึกษา คำแนะนำ และให้ข้อเสนอแนะในการแก้ไขปัญหาและปรับปรุงข้อบกพร่องต่าง ๆ จนสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณอย่างสูงมา ณ ที่นี้

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นพวรรณ ปาระดี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี ประธานกรรมการสอบและกรรมการสอบ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ณรงค์ชัย โอเจริญ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ฉัตรชัย วีระนิติสกุล คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี ที่ได้ให้ความกรุณาให้คำแนะนำ และแก้ไขข้อบกพร่องต่าง ๆ จนวิทยานิพนธ์เล่มนี้สำเร็จสมบูรณ์ รวมทั้งเสียสละเวลาในการเป็นกรรมการสอบในครั้งนี้

ขอขอบพระคุณการสนับสนุนจากบุคลากรและหน่วยงานของภาควิชาวิศวกรรมวัสดุและโลหการ คณะวิศวกรรมศาสตร์ และสถาบันวิจัยและพัฒนา มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรีที่ให้ความอนุเคราะห์และอำนวยความสะดวกในการใช้วัสดุ เครื่องมือ เครื่องทดสอบและสถานที่

สุดท้ายนี้ขอขอบพระคุณครอบครัวและเพื่อนอันเป็นที่รักยิ่ง ผู้ที่คอยให้การสนับสนุนในด้านกำลังใจ กำลังทรัพย์ ตลอดคำปรึกษาต่างๆ จนสำเร็จการศึกษา สุดท้ายนี้ผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่าวิทยานิพนธ์เล่มนี้จะเป็นประโยชน์สำหรับผู้สนใจ หากวิทยานิพนธ์นี้ขาดตกบกพร่อง หรือไม่สมบูรณ์ประการใด ผู้วิจัยขอกราบขออภัยมา ณ ที่นี้ด้วย

กัญญาณัฐ เมงทับ

สารบัญ

	หน้า
บทที่ 1 บทนำ.....	12
1.1 ที่มาและความสำคัญ.....	12
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	14
1.3 ขอบเขตของโครงการวิจัย.....	14
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	15
บทที่ 2 ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	16
2.1 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง.....	16
2.2 ทบทวนวรรณกรรม.....	39
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย.....	47
3.1 สารเคมีและอุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัย.....	47
3.2 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย.....	48
3.3 วิธีการทดลอง.....	50
3.4 ระยะเวลาและแผนดำเนินงานวิจัย.....	53
บทที่ 4 ผลการทดลองและการวิเคราะห์.....	54
4.1 สมบัติทางกายภาพของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์.....	54
4.2 การศึกษาการบวมตัว (Degree of swelling) ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์.....	58
4.3 การวิเคราะห์โครงสร้างของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์และยาไนอะซิน.....	60
4.4 การศึกษาพฤติกรรมการซึมผ่านของยา.....	62
4.5 ศึกษาจลศาสตร์การซึมผ่านของยา (Kinetic of drug permeation).....	66
4.6 ศึกษาความคงสภาพของแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่ระยะเวลาต่าง ๆ.....	67
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	70
5.1 สรุปผลการวิจัย.....	70
5.2 ข้อเสนอแนะ.....	71

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
บรรณานุกรม.....	72
ภาคผนวก.....	79
ภาคผนวก ก ผลงานตีพิมพ์และเผยแพร่.....	80
ประวัติผู้เขียน.....	89



สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 2.1 หน้าที่ของผิวหนัง.....	20
ตารางที่ 2.2 สมบัติทางกายภาพของอะครีลาไมด์.....	30
ตารางที่ 2.3 เกณฑ์ตรวจระดับไขมันในเลือด.....	32
ตารางที่ 2.4 เลขชี้กำลังการแพร่ของ Ritger-peppas และกลไกการปลดปล่อยยาจากระบบ การควบคุมการนำส่งยาที่มีรูปทรงเรขาคณิตแตกต่างกัน.....	34
ตารางที่ 3.1 สารเคมีที่ใช้ในงานวิจัย.....	47
ตารางที่ 3.2 ระยะเวลาและแผนการดำเนินงานวิจัย.....	53
ตารางที่ 4.1 ลักษณะทางกายภาพของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะครีลาไมด์ที่สัดส่วน ต่างๆ.....	55
ตารางที่ 4.2 ลักษณะทางกายภาพของแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะครีลาไมด์ ที่สัดส่วนสารเชื่อมขวางต่างๆ.....	56
ตารางที่ 4.3 ขนาดรูพรุนของแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะครีลาไมด์ที่สัดส่วน สารเชื่อมขวางต่างๆ ในระบบที่ไม่มีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้า.....	57
ตารางที่ 4.4 ขนาดรูพรุนของแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะครีลาไมด์ที่สัดส่วน ส่วนสารเชื่อมขวางต่างๆ ในระบบที่มีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้า.....	58
ตารางที่ 4.5 กลไกการซึมผ่านของยาโนอะซินจากไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะครีลาไมด์.....	61
ตารางที่ 4.6 กลไกการซึมผ่านและค่าคงที่การแพร่ของยาโนอะซินจากไฮโดรเจลเจลาตินผสม พอลิอะครีลาไมด์.....	66
ตารางที่ 4.7 ลักษณะทางกายภาพของแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะครีลาไมด์ที่ ระยะเวลาต่าง ๆ.....	68

สารบัญรูป

	หน้า
รูปที่ 2.1 การเปรียบเทียบการนำส่งยา 3 รูปแบบที่แตกต่างกัน.....	17
รูปที่ 2.2 โครงสร้างของผิวหนัง.....	18
รูปที่ 2.3 ส่วนประกอบชั้นหนังกำพร้า.....	19
รูปที่ 2.4 เส้นทางการดูดซึมผ่านผิวหนัง.....	21
รูปที่ 2.5 การเพิ่มการซึมผ่านโดยใช้คลื่นเหนือเสียง.....	24
รูปที่ 2.6 การนำส่งยาผ่านผิวหนังด้วยไฟฟ้า.....	26
รูปที่ 2.7 โครงสร้างของไฮโดรเจลแบบแผ่นฟิล์ม.....	27
รูปที่ 2.8 โครงสร้างของไฮโดรเจลแบบโครงร่างตาข่าย.....	27
รูปที่ 2.9 โครงสร้างของไฮโดรเจลแบบกราฟท์บนพื้นผิว.....	28
รูปที่ 2.10 โครงสร้างของไฮโดรเจลแบบ Interpenetrating polymer network.....	28
รูปที่ 2.11 การเปลี่ยนแปลงของสายโซ่พอลิเมอร์ของไฮโดรเจลเมื่อเกิดการพองตัว.....	29
รูปที่ 2.12 โครงสร้างทางเคมีของเจลาติน.....	30
รูปที่ 2.13 โครงสร้างทางเคมีของพอลิอะคริลาไมด์.....	31
รูปที่ 2.14 สูตรโครงสร้างของยาไนอะซิน.....	32
รูปที่ 2.15 เครื่องทดสอบการซึมผ่านผิวหนังแนวตั้ง (Modified franz diffusion cell).....	36
รูปที่ 2.16 ส่วนประกอบของเครื่อง Scanning electron microscope (SEM).....	37
รูปที่ 2.17 ส่วนประกอบของเครื่อง Fourier transform infrared spectroscopy.....	38
รูปที่ 2.18 ช่วงยาวคลื่น Ultraviolet (UV) จนถึงช่วง Visible light	39
รูปที่ 2.19 ระดับ Methotrexate ในผิวหนัง.....	40
รูปที่ 2.20 ปริมาณของ Aloin ที่ปลดปล่อยจาก Aloin/PAM Hydrogel.....	41
รูปที่ 2.21 รูปแสดงผลของการรักษาต่างๆต่อพริกซ์เฮปารินทางผิวหนัง.....	42
รูปที่ 2.22 การปลดปล่อยยาจาก PAM/เจลาตินไฮโดรเจลเป็นเปอร์เซ็นต์ของยา.....	42
รูปที่ 2.23 ภาพประกอบของ Sonophoresis และ Iontophoresis โดยอุปกรณ์และทดลอง การส่งผ่านผิวหนังส่วนประกอบชั้นหนังกำพร้า.....	44

สารบัญรูป (ต่อ)

	หน้า
รูปที่ 2.24 การบวมตัวของไฮโดรเจลที่ความเข้มข้นของเจลาตินต่างกัน.....	45
รูปที่ 2.25 SEM ของออกไซด์เจลาติน (Oxide gelatin) และกลุ่มที่บำบัดด้วยคลื่นเสียง ความถี่สูง.....	46
รูปที่ 3.1 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย.....	49
รูปที่ 4.1 ผลการบวมของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่สัดส่วนต่างๆ.....	59
รูปที่ 4.2 ผลน้ำหนักที่หายไปของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่สัดส่วน ต่างๆ.....	60
รูปที่ 4.3 ผลการวิเคราะห์โครงสร้างของแผ่นแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ และยาไนอะซินที่สัดส่วนสารเชื่อมขวางต่างๆ.....	61
รูปที่ 4.4 พฤติกรรมการซึมผ่านยาของแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ ในระบบที่ไม่มีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้า.....	63
รูปที่ 4.5 พฤติกรรมการซึมผ่านยาของแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ ในระบบที่มีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้า.....	63
รูปที่ 4.6 พฤติกรรมการซึมผ่านยาของแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ ในระบบที่ใช้ความถี่คลื่นเหนือเสียง.....	65
รูปที่ 4.7 พฤติกรรมการซึมผ่านยาของแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ ในระบบที่มีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้าจากภายนอกพร้อมกับความถี่คลื่น เหนือเสียง.....	65
รูปที่ 4.8 กลไกการซึมผ่านยาแบบ Fickian Diffusion.....	67
รูปที่ 4.9 พฤติกรรมการซึมผ่านยาของแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ ที่อุณหภูมิ 5 และ 25 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 และ 2 เดือน ในระบบที่ไม่มีการ กระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้าภายนอก.....	69

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญ

ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง (Transdermal drug delivery systems) เป็นระบบนำส่งยาที่ตัวยาสสามารถแทรกซึมผ่านผิวหนัง และถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดเพื่อไปออกฤทธิ์ [1] ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังนี้ได้รับความนิยมอย่างแพร่หลาย ส่งผลให้ขนาดของตลาดระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังทั่วโลกในปี ค.ศ. 2020 อยู่ที่ 52.48 พันล้านดอลลาร์ และคาดว่าจะถึง 87.32 พันล้านดอลลาร์ในปี ค.ศ. 2030 โดยมีอัตราการเติบโตต่อปีที่ 4.9% [2] ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังนั้นได้รับความนิยม เนื่องจากเป็นวิธีที่ไม่ล่วงล้ำร่างกาย หลีกเลี่ยงการเกิดเมแทบอลิซึมครั้งแรกที่ตับ และสามารถควบคุมการใช้ยาเกินขนาดได้ แต่ระบบนี้ก็ยังมีข้อจำกัด ได้แก่ การประยุกต์ใช้ยาที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ หรือยา กลุ่มที่มีสมบัติไฮโดรฟิลิก (Hydrophilic) เนื่องจากชั้นสตราตัมคอร์เนียม (Stratum Corneum) ของผิวหนังมีคุณสมบัติเป็นตัวกั้นผ่านที่มีประสิทธิภาพสูง จึงมีการพัฒนาระบบนำส่งยาทางผิวหนังเพื่อแก้ปัญหาข้อจำกัดเหล่านี้ เช่น การเปลี่ยนแปลงชั้นสตราตัมคอร์เนียมด้วยกระบวนการทางเคมี การเตรียมอนุภาคของวัสดุนำส่งให้มีอนุภาคที่เล็กมากๆ การใช้กระแสไฟฟ้าในการกระตุ้น เป็นต้น [3] พบว่าระบบที่ได้รับความนิยมอย่างมากในอุตสาหกรรมทางการแพทย์นั้น ได้แก่ ระบบการกระตุ้นการนำส่งยาผ่านผิวหนังด้วยไฟฟ้า (Iontophoresis Transdermal Drug Delivery) ระบบช่วยนำส่งยาผ่านผิวหนังโดยใช้คลื่นเหนือเสียง (Sonophoresis Transdermal Drug Delivery) การนำส่งยาโดยเข็มขนาดเล็ก (Microneedle Transdermal Drug Delivery) ทะลุผ่านผิวหนัง และระบบการนำส่งยาอนุภาคนาโน (Nanoparticle Transdermal Drug Delivery) [4]

การกระตุ้นการนำส่งยาผ่านผิวหนังด้วยไฟฟ้า (Iontophoresis Transdermal Drug Delivery) เป็นวิธีการเพิ่มประสิทธิภาพการซึมผ่านของยาโดยใช้สนามไฟฟ้ากระตุ้น หลักการทำงานคือ ใช้ประจุไฟฟ้าที่มีประจุเหมือนกันกับตัวยาผลึกยาผ่านชั้นผิวหนังด้วยแรงผลักทางไฟฟ้า ทำให้ยาสามารถซึมผ่านผิวหนังเข้าสู่กระแสเลือดได้มากขึ้น [5] ดังนั้นการกระตุ้นการนำส่งยาผ่านผิวหนังด้วยไฟฟ้านั้นมีจุดเด่น คือ ความสามารถในการควบคุมปริมาณของยาได้ด้วยค่าความต่างศักย์ไฟฟ้า และยังใช้ร่วมกับวิธีการเพิ่มประสิทธิภาพทางผิวหนังอื่นๆ

ระบบช่วยนำส่งยาผ่านผิวหนังโดยใช้คลื่นเหนือเสียง (Sonophoresis) เป็นระบบที่ใช้คลื่นเหนือเสียงช่วยนำส่งยาผ่านผิวหนัง และถ่ายโอนยาอย่างมีประสิทธิภาพ วิธีนี้ใช้ความถี่คลื่นเสียงไป

รบกวนชั้น Lipid Bilayers ของผิวหนัง และเกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างผิวหนัง ทำให้ตัวยาสำคัญซึมผ่านผิวหนังได้ดีขึ้น เพิ่มการดูดซึมของยาผ่านรูขุมขน ต่อมาเหงื่อ โดยความถี่ที่ใช้นั้นสามารถใช้ได้ทั้งความถี่สูงและความถี่ต่ำ โดยมากความถี่ที่นิยม คือ 20–150 กิโลเฮิรตซ์ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการนำส่งยา จึงมีการนำระบบช่วยนำส่งยามาผสมผสานกัน เช่น การนำส่งยาด้วยคลื่นเหนือเสียงร่วมกับระบบการกระตุ้นด้วยสนามไฟฟ้า หรือการใช้การกระตุ้นด้วยสนามไฟฟ้าผสมกับการใช้ Microneedle [6]

แผ่นแปะยาผ่านผิวหนัง (Transdermal Drug Delivery Patch) เป็นแผ่นแปะสำหรับติดกับผิวหนัง เพื่อให้ตัวยาถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะ และถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดผ่านผิวหนัง ข้อดีของระบบแผ่นแปะยาผ่านผิวหนัง คือ ใช้ง่าย สะดวก ลดจำนวนครั้งในการใช้ยาโดยเฉพาะในโรคเรื้อรังที่ต้องให้ยาเป็นเวลานานหรือผู้ป่วยไม่สะดวกจะรับประทานยาและหลีกเลี่ยงความเจ็บปวดจากการใช้ยาฉีด [7] สมบัติที่เหมาะสมของวัสดุที่จะนำมาพัฒนาเป็นแผ่นแปะยาผ่านผิวหนังสมควรมีความยืดหยุ่น นุ่ม ง่าย ไม่ก่อให้เกิดการบาดเจ็บแก่ผู้ป่วย และควรปล่อยยาในลักษณะที่ควบคุมได้ ดังนั้น จึงมีงานวิจัยมากมายที่ศึกษาและพัฒนาวัสดุที่ใช้ในการทำแผ่นแปะยาขึ้นมาหลากหลาย ซึ่งไฮโดรเจล (Hydrogel) นั้นเป็นวัสดุที่มีสมบัติที่โดดเด่น มีสมบัติในการดูดซับน้ำได้สูงถึง 600 เท่าของน้ำหนักตัวเอง และยอมให้โมเลกุลต่างๆสามารถแพร่ผ่านได้ สามารถเกิดการบวมตัวและการหดตัวอย่างเหมาะสมเพื่ออำนวยความสะดวกในการปลดปล่อยยาได้ ทั้งนี้ไฮโดรเจลส่วนใหญ่ยังมีความเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อหรือร่างกายของมนุษย์ (Biocompatibility) อีกด้วย [8] ไฮโดรเจลสามารถเตรียมได้จาก พอลิเมอร์สังเคราะห์ (Synthetic Polymer) เช่น พอลิอะคริลาไมด์ (Polyacrylamide) พอลิเมทาคริลิกแอซิด (Polymethacrylic Acid) พอลิเอทิลีนออกไซด์ (Polyethylene Oxide) หรือ วัสดุจากธรรมชาติ (Natural Resource) เช่น เซลลูโลส แป้ง โคโตซาน โพรตีน เป็นต้น [9]

เจลาติน (Gelatin) เป็นไฮโดรเจลจากวัสดุจากธรรมชาติ สามารถเตรียมได้จากการสลายคอลลาเจนของเนื้อเยื่อใน เอ็น หนัง และกระดูกของสัตว์ [10] เจลาตินนิยมนำมาใช้ในด้านการแพทย์เป็นอย่างมาก เนื่องจาก ไม่มีกลิ่น ไม่มีสี หรือสีเหลืองเล็กน้อย ละลายน้ำได้ อีกทั้งยังสามารถดูดซับน้ำ 5–10 เท่าของน้ำหนัก มีความสามารถในการเกิดเจล และมีความเข้ากันได้ทางชีวภาพของมนุษย์ [11] แต่เจลาตินมีข้อด้อยในสมบัติเชิงกลและเสถียรภาพในการเก็บรักษา มีงานวิจัยรายงานเกี่ยวกับการเพิ่มประสิทธิภาพของเจลาตินโดยผสมกับพอลิเมอร์อื่นๆ เช่น พอลิอะคริลาไมด์ (Polyacrylamide) พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (Polyvinyl Alcohol) คาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลส (carboxymethyl cellulose) [12]

โรคไขมันในเลือดสูง (Hyperlipidemia) เป็นโรคที่พบได้บ่อยมากโรคหนึ่งและมีแนวโน้มที่จะพบเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ แรกเริ่มโรคไขมันในเลือดสูงมักไม่มีอาการแสดงให้เห็น ผู้ป่วยจึงไม่ทราบว่าตนเองมีระดับไขมันในเลือดสูง ซึ่งยาที่ใช้ในการรักษาโรคไขมันในเลือดสูง ได้แก่ ไนอะซิน หรือกรดนิโคตินิก เป็นยาที่ถูกใช้บ่อยในการลดระดับคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ในเลือด ช่วยป้องกันไขมันในเลือดสูง [13, 14]

ดังนั้นงานวิจัยนี้จะศึกษา และพัฒนาแผ่นไฮโดรเจลผสมจากเจลาตินและพอลิอะคริลาไมด์ โดยใช้ยาไนอะซินเป็นยาต้นแบบ เพื่อขึ้นรูปเป็นแผ่นแปะยาที่มีความยืดหยุ่น ไม่เจ็บปวดกับผิวหนัง และซึมผ่านยาในลักษณะที่ควบคุมได้ โดยมุ่งเน้นที่จะศึกษาผลของความต่างศักย์ไฟฟ้า ความถี่คลื่นเหนือเสียง และระบบผสมต่อสมบัติกายภาพและเคมี รวมถึงพฤติกรรมการปลดปล่อยของยาโรคไขมันในเลือดสูงของแผ่นแปะยา

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1.2.1 เพื่อขึ้นรูปแผ่นไฮโดรเจลผสมจากเจลาตินและพอลิอะคริลาไมด์โดยใช้ยาไนอะซินเป็นยาต้นแบบ

1.2.2 เพื่อศึกษาผลของความต่างศักย์ไฟฟ้า, ความถี่คลื่นเหนือเสียง และระบบไฮบริดต่อสมบัติกายภาพและเคมีของแผ่นแปะยาไนอะซินจากเจลาติน/พอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล

1.2.3 เพื่อศึกษาผลของความต่างศักย์ไฟฟ้า, ความถี่คลื่นเหนือเสียง และระบบไฮบริดต่อพฤติกรรมการซึมผ่านยาไนอะซินจากเจลาติน/พอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล

1.3 ขอบเขตของโครงการวิจัย

1.3.1 ขึ้นรูปแผ่นแปะยาไนอะซินจากเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล ที่สัดส่วนโดยน้ำหนักของ Gelatin:Polyacrylamide 0:100, 5:95, 10:90, 15:85, 20:80 และศึกษาสัดส่วนการเชื่อมขวาง โดยใช้ N,N'-methylenebisacrylamide (MBAA) เป็นสารเชื่อมขวาง (สัดส่วนจำนวนโมลสารเชื่อมขวาง Mol_{MBAA}/Mol_{AM} ที่ 0.001, 0.005, 0.01, 0.035)

1.3.2 ศึกษาสมบัติทางกายภาพและเคมี ในระบบที่มีและไม่มีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้าจากภายนอกที่ 0, 0.1, 0.3, 0.5 และ 1 V, ความถี่คลื่นเหนือเสียงที่ 40 kHz และระบบไฮบริด

1.3.3 ศึกษาผลพฤติกรรมการซึมผ่านยา ในระบบที่มีและไม่มีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้าจากภายนอกที่ 0, 0.1, 0.3, 0.5 และ 1 V, ความถี่คลื่นเหนือเสียงที่ 40 kHz และระบบไฮบริด

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1.4.1 ได้แผ่นแปะไฮโดรเจลผสมจากเจลาตินและพอลิอะคริลาไมด์โดยใช้ยาไนอะซิน เพื่อนำไปเป็นแผ่นแปะเพื่อควบคุมการซึมผ่านยา

1.4.2 ได้ข้อมูลของสมบัติทางกายภาพ เคมี และพฤติกรรมการซึมผ่านยาของแผ่นแปะยาไนอะซินจากเจลาติน/พอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล ทั้งในระบบที่มีและไม่มีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้าจากภายนอก ความถี่คลื่นเหนือเสียง และระบบไฮบริด



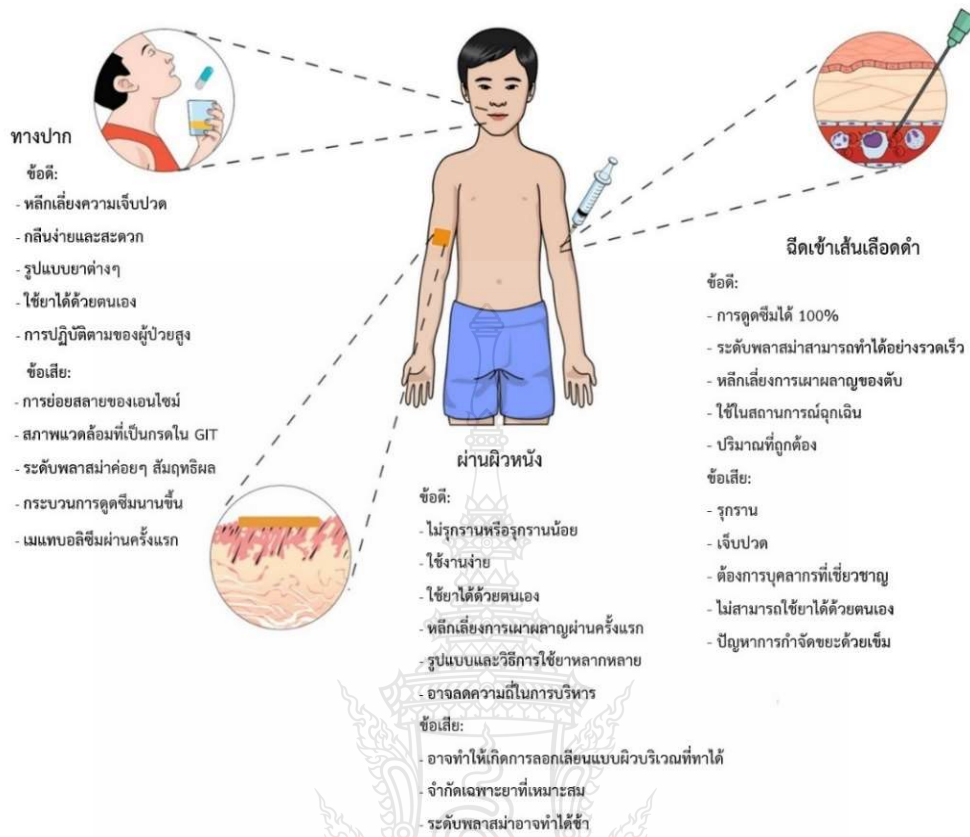
บทที่ 2

ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง

2.1.1 ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง (Transdermal Drug Delivery System, TDDS)

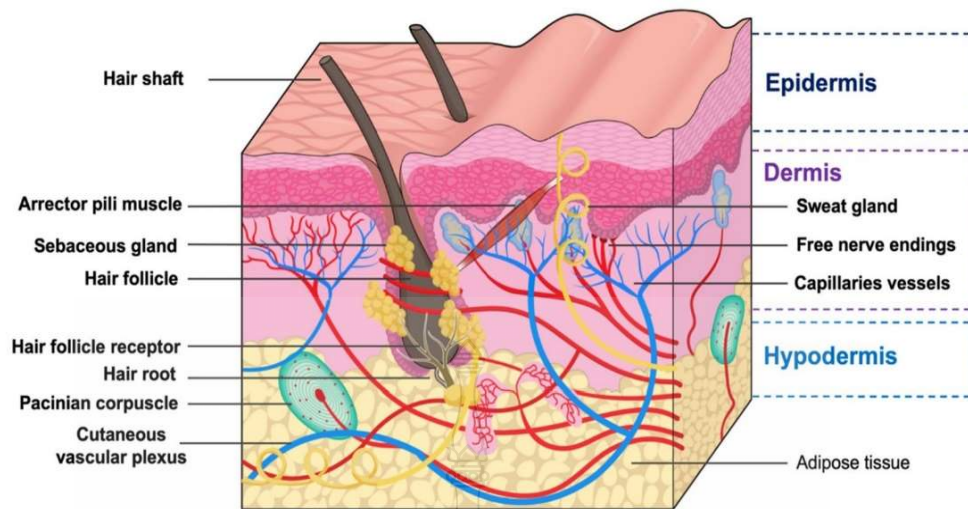
ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง โดยยาที่จ่ายจะถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนผ่านหลอดเลือดในผิวหนังแล้วไหลเวียนไปทั่วร่างกาย ซึ่งมีจุดเด่นแตกต่างจากระบบนำส่งยาแบบอื่น เช่น การจัดการความเจ็บป่วยจึงสามารถให้ยาแก่เด็กหรือผู้สูงอายุได้อย่างสะดวกและปลอดภัย ระบบนี้ไม่เกี่ยวข้องกับทางเดินอาหาร ดังนั้นทำให้สามารถหลีกเลี่ยงการเกิดเมตาบอลิซึมรอบแรก (First-Pass Metabolism) ที่ตับได้ และยาสามารถส่งได้โดยปราศจากการรบกวนจาก pH เอนไซม์ และแบคทีเรียในลำไส้ ดังแสดงในรูปที่ 2.1 นอกจากนี้ ยังใช้สำหรับการนำส่งยาหลายชนิด ทั้งสารประกอบที่ชอบน้ำและไม่ชอบน้ำ ดังนั้นระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังจึงได้รับความนิยมอย่างมากในทศวรรษที่ผ่านมา [15, 16] แต่ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังนั้นยังมีข้อจำกัดจากชั้นผิวหนังทำให้ประสิทธิภาพการนำส่งยาไม่แสดงศักยภาพเต็มที่ โดยผิวหนังนั้นมีโครงสร้างหลายชั้น ชั้นหนังกำพร้ามีหน้าที่ป้องกัน และชั้นหนังแท้ ซึ่งเป็นที่ตั้งของหลอดเลือดและผลิตเซลล์ผิวหนัง และแต่ละชั้นจึงมีองค์ประกอบที่ขัดขวางการนำส่งผ่านผิวหนัง โดยชั้น Stratum Corneum นั้นเป็นส่วนที่ปิดกั้นสารภายนอก ส่งผลกระทบต่อขีดขวางสารที่มีน้ำหนักโมเลกุลมากในระบบนำส่งยา ดังนั้นการแก้ปัญหาข้อจำกัดนี้จึงมีการพัฒนาอย่างมากในการช่วยและปรับปรุงระบบการนำส่งยาให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น [17]



รูปที่ 2.1 การเปรียบเทียบการนำส่งยา 3 รูปแบบที่แตกต่างกัน ทางปาก การฉีดเข้าเส้นเลือดดำ และทางผิวหนัง แก๊ไขจาก Delly, R et al. (2022). [15]

2.1.2 โครงสร้างและหน้าที่ของผิวหนัง

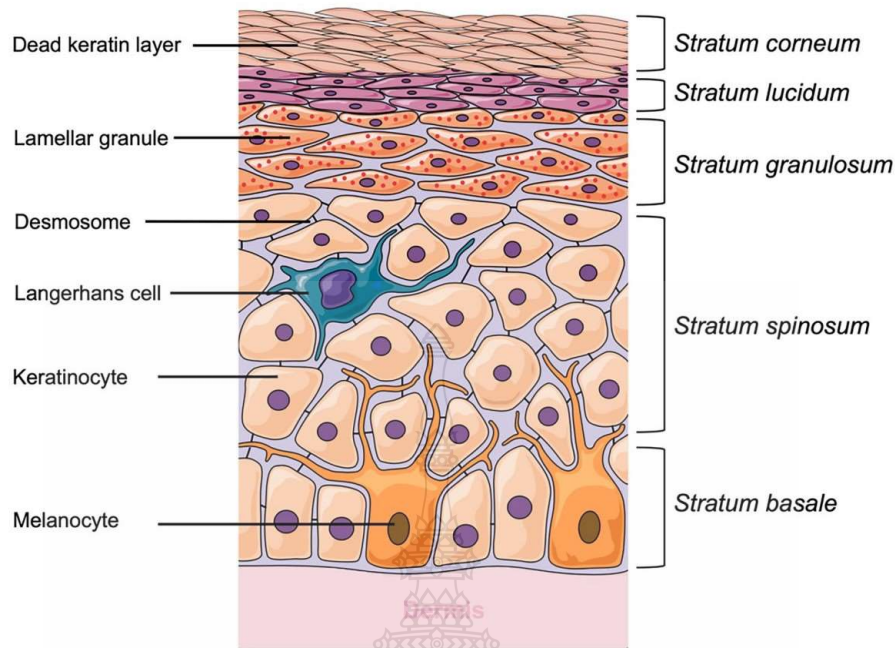
ผิวหนังเป็นอวัยวะที่ใหญ่ที่สุดในร่างกาย มีพื้นที่ประมาณ 1.5–2.0 ตารางเมตร และคิดเป็นน้ำหนักประมาณ 16% ของน้ำหนักตัว ผิวหนังทำหน้าที่ปกป้องร่างกายจากการถูกรบกวนจากภายนอก ทั้งทางกายภาพ ทางกล ทางเคมี และรังสีอัลตราไวโอเล็ต (Ultraviolet) ด้วย นอกจากนี้ ผิวหนังยังมีหน้าที่ที่สำคัญในการรักษาสมดุลผ่านระบบควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย ผิวหนังยังมีหน้าที่ในการขับถ่ายของสารต่างๆออกมาด้วย ในระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังนั้น ผิวหนังเป็นแหล่งดูดซึมยาทั้งรูปแบบระบบนำส่งยาสู่เป้าหมาย (Target Drug Delivery) และการนำส่งยาทั่วไป โดยนำส่งยาผ่านเส้นเลือดฝอยจำนวนมากที่อยู่ในชั้นหนังแท้ โครงสร้างผิวหนังโดยละเอียดแสดงในรูปที่ 2.2



รูปที่ 2.2 โครงสร้างของผิวหนัง [17]

โครงสร้างผิวหนังนั้นสามารถแบ่งออกได้ 3 ชั้น คือ [1,17]

2.1.2.1 ชั้นหนังกำพร้า (Epidermis) ผิวหนังชั้นนี้มีความหนา 50-150 μm เป็นผิวหนังชั้นนอกสุด ชั้นหนังกำพร้าประกอบด้วยห้าชั้นที่แตกต่างกัน ได้แก่ ชั้น Stratum Corneum, Stratum Lucidum, Stratum Granulosum, Stratum Spinosum และ Stratum Basale โดยแต่ละชั้นพัฒนาขึ้นมาตามลำดับจากด้านล่างขึ้นมาสู่ผิวหนังด้านนอก ดังแสดงในรูปที่ 2.3 ตั้งแต่ชั้น Stratum Basale ขึ้นมาจนถึงชั้น Stratum Lucidum เป็นเซลล์ผิวหนังที่ยังคงมีชีวิตอยู่ ชั้น Stratum Corneum ชั้นนี้เป็นชั้นนอกสุดของผิวหนังกำพร้ามีความหนา 10-20 μm ผิวหนังที่หนาที่สุดมีความหนาประมาณ 100 μm จะอยู่บริเวณ ฝ่ามือ และฝ่าเท้า เซลล์ผิวหนังในชั้นนี้เป็นเซลล์ที่ตายแล้ว และไม่มีนิวเคลียส ซึ่งหลุดลอกออกไปตลอดเวลากลายเป็นขี้ไคล ชั้น Stratum Corneum ประกอบด้วยน้ำ 20 เปอร์เซ็นต์ โปรตีน 40 เปอร์เซ็นต์ และไขมัน 40 เปอร์เซ็นต์ เนื่องจากเป็นชั้นนอกสุดของร่างกาย ผิวหนังชั้นนี้จึงทำหน้าที่กำหนดปริมาณการซึมผ่านของสารต่างๆ เข้าสู่ร่างกายผ่านทางผิวหนัง (Rate Limiting Barriers) กล่าวคือ สารชนิดใดที่สามารถซึมผ่านผิวหนังชั้น Stratum Corneum ได้ จะสามารถซึมผ่านเข้าสู่ผิวหนังชั้นอื่นๆ ได้เช่นกัน หลังจากนั้นสารชนิดนั้นๆ ก็จะเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดต่อไป



รูปที่ 2.3 ส่วนประกอบชั้นหนังกำพวด [17]

2.1.2.2 ชั้นหนังแท้ (Dermis) ชั้นที่สองของผิวหนัง มีความหนา 3000-5000 μm เป็นเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Connective Tissues) ที่เป็นเส้นใยโปรตีน ผิวหนังชั้นนี้มี 2 ชั้นเรียกว่าชั้น Papillary และ Reticular ผิวหนังชั้นนี้มีบทบาทสำคัญในการทำงานของภูมิคุ้มกัน เนื่องจากการมีอยู่ของฟาโกไซต์ (Phagocytes) เซลล์ไฟโบรบลาสต์ (Fibroblasts) ลิวโคไซต์ (Leucocytes) และแมสต์เซลล์ (Mast Cell) นอกจากนี้ยังมีรูขุมขน ต่อมไขมัน และต่อมเหงื่อจำนวนมากในผิวหนังชั้นหนังแท้ อันเป็นผลมาจากบทบาทในการขับเหงื่อ และกลไกการหลั่งไขมันภายใต้ชั้นหนังกำพวด

2.1.2.3 ชั้นใต้ผิวหนัง (Subcutaneous หรือ Hypodermis) ชั้น Subcutaneous หรือที่เรียกว่าชั้นใต้ผิวหนังหรือแผ่นพังผืดตื้น เป็นชั้นผิวหนังที่อยู่ถัดจากชั้นหนังแท้ มีเนื้อเยื่อไขมันเป็นส่วนประกอบหลัก ทำหน้าที่ในการพยุงผิวหนังชั้นหนังกำพวด และชั้นหนังแท้ ทั้งนี้ยังเป็นที่สะสมของไขมันในร่างกาย ไขมันในชั้นนี้ยังช่วยป้องกันแรงกระแทกหรือสั่นสะเทือนจากภายนอก และเป็นฉนวนกันความร้อนเพื่อให้ความอบอุ่นแก่ร่างกาย ภายในชั้นนี้มีเส้นเลือดสำหรับขนส่งสารอาหาร ออกซิเจน และขับของเสียออกจากผิวหนัง นอกจากนี้ยังมีเส้นประสาทมากมายสำหรับรับความรู้สึกต่อแรงกด

ตารางที่ 2.1 หน้าที่ของผิวหนัง [18]

หน้าที่	โครงสร้าง/เซลล์ที่เกี่ยวข้อง
ป้องกัน:	
สารเคมี, อนุภาค	เซลล์ชั้นนอกสุด (Stratum Corneum)
รังสีอัลตราไวโอเล็ต	เซลล์เม็ดสี (Melanocytes)
แอนติเจน (Antigens), แอสเพน (Haptens)	เซลล์ลางเกอร์ฮันส์ (Langerhans Cell)
จุลินทรีย์	เซลล์ลางเกอร์ฮันส์ (Langerhans Cell)
การรักษาสภาพแวดล้อมภายในที่สมดุล	เซลล์ชั้นนอกสุด (stratum Corneum)
ป้องกันการสูญเสีย น้ำ อิเล็กโทรไลต์ และโมเลกุลขนาดเล็ก	เซลล์ชั้นนอกสุด (stratum Corneum)
ใหญ่	
ลดแรงกระแทก และดูดซับแรงสั่น แข็งแรง แต่ยืดหยุ่น	ชั้นหนังแท้ และไขมันใต้ผิวหนัง
การควบคุมอุณหภูมิ	หลอดเลือด ต่อมเหงื่อ Eccrine
ฉนวน	ไขมันใต้ผิวหนัง (Subcutaneous Fat)
ประสาทสัมผัส, รับความรู้สึก	ปลายประสาทเฉพาะ (Specialized Nerve Endings)
การหล่อลื่น	ต่อมไขมัน (Sebaceous Glands)
การป้องกันและ Prising	เล็บ
แคลอรีสำรอง	ไขมันใต้ผิวหนัง (Subcutaneous Fat)
สังเคราะห์วิตามินดี	เคราติโนไซต์ (Keratinocytes)
กลิ่นตัว/ พีโรโมน	ต่อมเหงื่ออะพอครีน (Apocrine Sweat Glands)
จิตสังคม/การแสดง	ผิวหนัง ริมฝีปาก ผมและเล็บ

2.1.3 การดูดซึมผ่านผิวหนัง

การดูดซึมผ่านผิวหนัง คือ กลไกการดูดซึมของยาผ่านทางผิวหนังเพื่อออกฤทธิ์เฉพาะที่ผิวหนัง หรือเข้าสู่ระบบไหลเวียนของเลือด และออกฤทธิ์ทั่วร่างกายหรือที่อวัยวะเป้าหมาย กลไกในการควบคุมการดูดซึมผ่านผิวหนัง คือ กลไกการแพร่ (Diffusion) เนื่องจากผิวหนังเป็นอวัยวะที่มีพื้นที่มากที่สุด เหมาะสมกับการเลือกให้เป็นพื้นที่นำส่งยา แต่ก็มีอุปสรรคจาก ผิวหนังชั้น Stratum Corneum ซึ่งประกอบด้วย Keratinocytes ที่ตายแล้วซึ่งประกอบด้วยองค์ประกอบ Ceramide Lipid ทำให้สร้างโครงสร้างชั้นนี้หนาแน่นกีดขวางประสิทธิภาพการทำให้ยาถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด

2.1.3.1 เส้นทางการดูดซึมผ่านผิวหนัง ถึงแม้ว่าชั้น Stratum Corneum จะมีส่วนที่กีดขวางประสิทธิภาพการนำส่งยาอยู่ แต่อย่างไรก็ตาม ยา ก็ยังสามารถซึมผ่านผิวหนังได้ ผ่านสองทาง

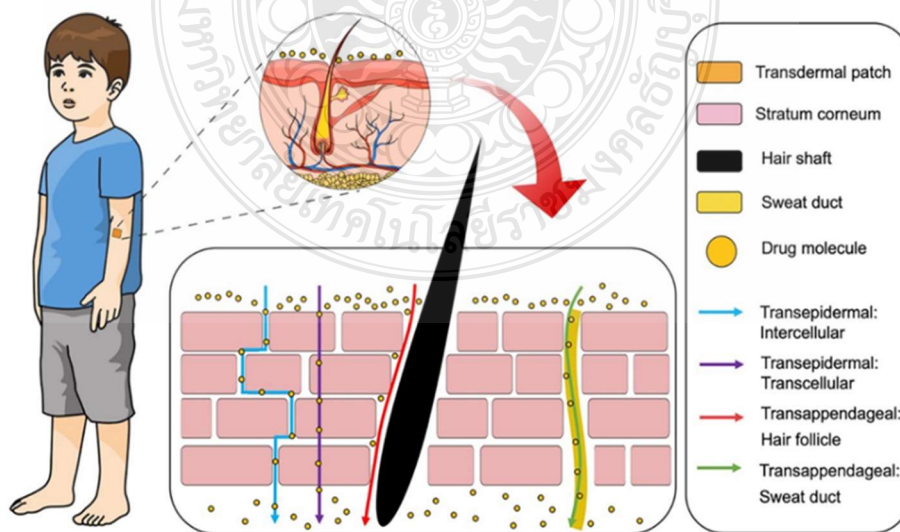
หลักคือ Transepidermal Route และ Transappendageal Route ดังแสดงในรูปที่ 2.4 โดยเส้นทางหลัก คือ เส้นทางผ่านผิวหนัง (Transepidermal)

1) เส้นทางผ่านผิวหนัง (Transepidermal Route) คือ เส้นทางผ่านเซลล์ผิวหนัง เป็นช่องทางหลักในการดูดซึมผ่านผิวหนัง แบ่งได้ 2 ช่องทาง [1, 15]

- เส้นทางผ่านเซลล์โดยตรง (Transcellular Route) เส้นทางนี้เป็นเส้นทางหลักในการดูดซึมผ่านผิวหนัง โดยการซึมผ่านของยาโดยตรงผ่านเซลล์ผิวหนัง โดยที่ตัวยาสำคัญที่ชอบไขมันจะแพร่ผ่านเซลล์เมมเบรนของเซลล์ผิวหนังที่เป็นไขมัน และยาที่มีประจุหรือยาที่มีขั้วสามารถซึมผ่านได้ด้วยโปรตีนที่แทรกอยู่ในชั้นผิวหนัง

- เส้นทางผ่านระหว่างเซลล์ (Intercellular Route) โดยปกติชั้นผิวหนังจะมีการจัดเรียงตัวของเซลล์ผิวหนัง และมีช่องว่างระหว่างเซลล์ โดยมีลักษณะเป็นชั้นน้ำมันเรียงตัวสลับกับชั้นน้ำ และมี Fatty Acid, Cholesterol และ Ceramide แทรกอยู่ ตัวยาสำคัญจะแพร่ผ่านระหว่างช่องว่างระหว่างเซลล์นี้

2) เส้นทางผ่านต่อมและท่อ (Transappendageal Route) ซึ่งเป็นการนำส่งยาผ่านผิวหนังทางท่อในผิวหนัง โดยยาที่มีสมบัติผ่านช่องทางเหล่านี้ได้ คือ ยาที่มีสมบัติมีขั้ว มีประจุ ตัวยาที่ชอบไขมัน หรือยาที่มีโมเลกุลขนาดเล็กมากๆ ซึ่งยาเหล่านี้จะสะสมที่รูขุมขนแล้วปลดปล่อยตัวยาออกมาเป็นระยะ และมีการปลดปล่อยตัวยาสู่ถึงระดับของการรักษาทันทีหลังได้รับยา แต่เส้นทางนี้ก็ไม่ใช่ว่าเส้นทางหลักในการซึมผ่านยาเข้าสู่ผิวหนัง เนื่องจากมีพื้นที่น้อย โดยมีพื้นที่เพียง ~ 0.1% ของผิวหนังทั้งหมด ทั้งนี้เส้นทางผ่านต่อมและท่อจะสวนทางกับทางเดินปกติของสารคัดหลั่งอีกด้วย



รูปที่ 2.4 เส้นทางดูดซึมผ่านผิวหนัง [15]

2.1.3.2 ปัจจัยที่มีผลต่อการดูดซึมผ่านผิวหนัง

ปัจจัยที่มีผลต่อการดูดซึมผ่านผิวหนังโดยเส้นทางทั้ง 2 เส้นทาง ได้แก่ ตัวยาที่ชอบไขมันมีแนวโน้มที่จะใช้เส้นทาง Transepidermal Route เป็นหลัก และตัวยาที่มีความชอบน้ำหรือมีขี้ผึ้งมีแนวโน้มที่จะใช้เส้นทาง Transappendageal Route เป็นหลัก [19] นอกจากความเป็นขี้ผึ้งของยาแล้ว ยังมีปัจจัยอื่นๆ ที่มีผลต่อการซึมผ่านของยาด้วย ได้แก่

1) ผิวหนัง

- การชุ่มน้ำของผิวหนัง (Skin Hydration)
- อุณหภูมิผิวหนัง
- ลักษณะของผิวหนัง

2) ตัวยาสำคัญ และรูปแบบตำรับ (Dosage Forms)

- สมบัติของตัวยาสำคัญ ได้แก่ ค่า $\log P$ (ค่าสัมประสิทธิ์การกระจายตัวระหว่าง Octanol ซึ่งเป็นตัวแทนของส่วนที่ไม่ชอบละลายในน้ำหรือ Hydrophobic และน้ำซึ่งเป็นตัวแทนของส่วนที่ละลายได้ในน้ำหรือ Hydrophilic) ถ้าตัวยามีค่า $\log P$ ระหว่าง 1-3 (ชอบไขมัน) การซึมผ่านผิวหนังจะดี

- ปริมาณ และความเข้มข้นของยาในตำรับ หากมีปริมาณยามาก จะทำให้ความต่างระดับของความเข้มข้นมาก การซึมผ่านยาเข้าสู่ผิวหนังมากตามไปด้วย
- รูปแบบตำรับ การปลดปล่อยตัวยาออกจากตำรับขึ้นอยู่กับค่าการละลายของตัวยาสำคัญในตำรับ และสัมประสิทธิ์การกระจายตัว (Partition Coefficient) ของตัวยาสำคัญระหว่างชั้นผิวหนังและรูปแบบตำรับยา

3) ตัวเพิ่มการซึมผ่าน (Penetration Enhancer) [20, 21]

- ตัวเพิ่มการซึมผ่านด้วยสารเคมี (Chemical Penetration Enhancers) เป็นการใส่สารเคมีเพิ่มการดูดซึมยาผ่านผิวหนังแบบไม่ทำลายผิวหนังแบบถาวร โดยทำให้ผิวหนังชุ่มน้ำมากขึ้น ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างผิวหนัง ลดไขมันที่เป็นโครงสร้างของผิวหนังลง ทำให้ไขมันที่ผิวหนังอ่อนตัวลง (Fluidization) หรือเปลี่ยนแปลงโครงสร้างช่องว่างระหว่างเซลล์หลักเกณฑ์สำคัญในการเลือกสารเพิ่มการซึมผ่านด้วยสารเคมี คือ จะต้องไม่ก่อให้เกิดความระคายเคืองหรือมีพิษต่อร่างกาย ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา และจะต้องทำลายผิวหนังแบบไม่ถาวร
- ตัวเพิ่มการซึมผ่านทางกลไกกายภาพ (Physical Penetration Enhancers) เป็นการใส่ตัวกระตุ้นทางกายภาพในการเพิ่มการดูดซึมยาผ่านผิวหนัง ตัวอย่างตัวกระตุ้น ได้แก่ กระแสไฟฟ้า (Iontophoresis), การใช้คลื่นเหนือเสียง (Sonophoresis) หรือการใช้คลื่นเหนือเสียงร่วมกับการนวดที่ผิวหนัง (Phonophoresis), การใช้เข็มขนาดเล็ก (Microneedle) หรือระบบ

นำส่งยาอนุภาคนาโน (Nano Particle) ได้แก่ ลิโปโซม (Liposome) นาโนอิมัลชัน (Nano Emulsion) หรือไขมันอนุภาคนาโน (Lipid Nanoparticle) เป็นต้น

2.1.5 ตัวเพิ่มการซึมผ่านโดยใช้คลื่นเหนือเสียง (Sonophoresis)

ตัวเพิ่มการซึมผ่านโดยใช้คลื่นเหนือเสียง เป็นการนำส่งโมเลกุลของยาผ่านผิวหนัง ภายใต้อิทธิพลของคลื่นเหนือเสียง (Ultrasound) มีการขนส่งยาเข้าและผ่านผิวหนังระหว่างหรือหลังการใช้อัลตราซาวด์ โดยการใช้อัลตราซาวด์ไปรบกวนชั้น Lipid Bilayers ของผิวหนัง และเกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างผิวหนัง ทำให้ตัวยาส่งซึมผ่านผิวหนังได้ดีขึ้น เพิ่มการดูดซึมของยาผ่านรูขุมขน ต่อมาหัวข้อ ดังแสดงในรูปที่ 2.5

2.1.5.1 สมบัติของคลื่นเหนือเสียง [22]

1) ความถี่ของคลื่น (Frequency) สามารถแบ่งออกเป็น 3 ช่วง

- ความถี่สูง (Diagnostic Ultrasound) เป็นความถี่ในช่วง 3-10 MHz ใช้กับงาน Clinical Imaging
- ความถี่ปานกลาง (Therapeutic Ultrasound) เป็นความถี่ในช่วง 0.7-2 MHz ใช้ในงานกายภาพบำบัด
- ความถี่ต่ำ (Power Ultrasound) เป็นความถี่ในช่วง 20-100 kHz เป็นช่วงที่นิยมใช้ในมากในทางการแพทย์ สำหรับการนำส่งผ่านยาทางผิวหนังนิยมใช้ความถี่ช่วงนี้

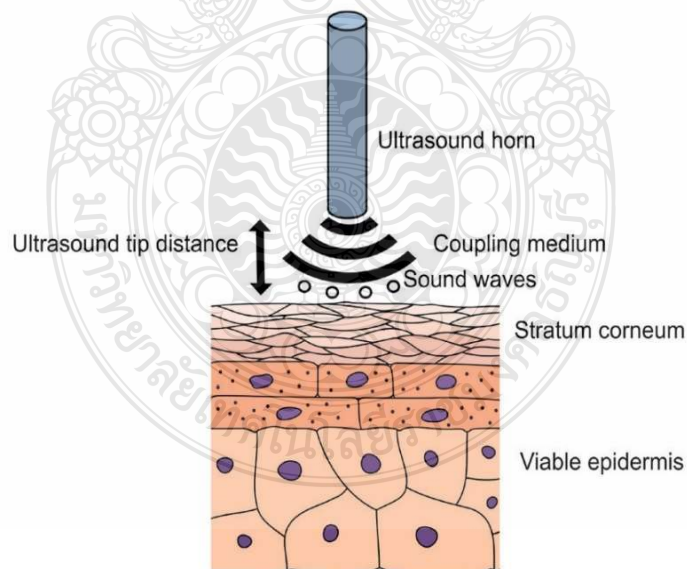
2) ความสูงของคลื่น (Amplitude) ความสูงของคลื่นเสียงช่วงที่นิยมใช้ในการนำส่งยา คือ $0.1-3 \text{ W/cm}^2$ เนื่องจากหากใช้ความสูงของคลื่นเสียงมากเกินไปจะเกิดความร้อนมากขึ้น

3) ลักษณะของการเปล่งคลื่น ว่าเป็นแบบต่อเนื่อง (Continuous Wave) หรือพัลส์ (Pulse Wave) ถ้าเป็นแบบพัลส์สัดส่วนเวลาที่คลื่นเหนือเสียงเปิดใช้อยู่เทียบกับเวลาทั้งหมดจะสูง และต่ำซ้ำกันไปเรื่อยๆ ถ้าเป็นแบบต่อเนื่อง อุณหภูมิของระบบจะสูงขึ้นมากกว่าแบบพัลส์ ดังนั้นโดยทั่วไปจึงนิยมใช้แบบพัลส์

ในการส่งผ่านพลังงานจากคลื่นเหนือเสียงเข้าสู่ร่างกายนั้น สิ่งสำคัญ คือ ตัวกลางเชื่อมระหว่างแหล่งกำเนิดคลื่นเหนือเสียงเรียกว่า Coupling Medium หรือ Contact Medium อาจเป็นประเภทน้ำมัน อิมัลชันชนิดน้ำในน้ำมัน เจลชนิดที่ตัวกลางเป็นน้ำ (Aqueous Gel) และยาขี้ผึ้ง (Ointment)

2.1.5.2 กลไกการเพิ่มการซึมผ่านโดยใช้คลื่นเหนือเสียง กลไกที่คลื่นเหนือเสียงช่วยเพิ่มการซึมผ่านของผิวหนัง ได้แก่ การเกิดโพรงอากาศอะคูสติก (Acoustic Cavitation) ผลกระทบจากความร้อน (Thermal Effects) แรงแผ่รังสี (Radiation Forces) และการพาความร้อน (Convection) กลไกที่สำคัญที่สุดในการเพิ่มประสิทธิภาพการซึมผ่านของผิวหนัง คือ กลไกการเกิดโพรงอากาศอะคูสติก เป็นกระบวนการที่สร้างโพรงอากาศในของเหลวเมื่อถูกกระทำโดยแรงที่เกินค่าความต้านทานแรงดึง อัลตราซาวด์ที่แพร่กระจายผ่านของเหลวส่งผลให้เกิดโพรงอากาศเล็กๆ เกิดการสั่น และการหดขยาย ที่คลื่นความถี่สูง โพรงอากาศที่เกิดนิวเคลียสจะมีขนาดเล็ก (รัศมี ~3 ไมโครเมตร ที่ 1 เมกะเฮิร์ตซ์) ในทางกลับกัน เมื่อใช้คลื่นความถี่ต่ำ โพรงอากาศที่เกิดนิวเคลียสจะมีขนาดใหญ่ (รัศมี ~150 ไมโครเมตร ที่ 20 กิโลเฮิร์ตซ์) การใช้คลื่นเหนือเสียงความถี่ต่ำจะส่งผลให้การซึมผ่านดีขึ้นมากกว่าคลื่นเหนือเสียงความถี่สูง [23]

การดูดซับพลังงานคลื่นเหนือเสียงและผลกระทบเชิงในเนื้อเยื่อจะทำให้เกิดพลังงานความร้อน ซึ่งจะทำให้เนื้อเยื่อที่สัมผัสร้อนขึ้น ผลกระทบจากความร้อนจะเพิ่มขึ้นตามความถี่ อย่างไรก็ตาม การสัมผัสกับอุณหภูมิที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเป็นเวลานานอาจทำให้เกิดผลเสียต่อเนื้อเยื่อ ซึ่งรวมถึงแผลไฟไหม้ เนื้อร้าย และการลอกออกจากผิวหนังชั้นนอก เพื่อลดผลกระทบจากความร้อน แนวทางปฏิบัติทั่วไปคือการรักษาอุณหภูมิผิวให้ต่ำกว่า 40 องศาเซลเซียส



รูปที่ 2.5 การเพิ่มการซึมผ่านโดยใช้คลื่นเหนือเสียง [24]

2.1.6 ระบบการนำส่งยาผ่านผิวหนังด้วยไฟฟ้า (Iontophoresis Transdermal Drug Delivery) [25]

การพัฒนาการนำส่งยาทางผิวหนังมีหลากหลายวิธี เช่น การเปลี่ยนแปลงชั้นสตราตัมคอร์เนียม การเตรียมอนุภาคของวัสดุนำส่งให้มีอนุภาคที่เล็กมากๆ การใช้กระแสไฟฟ้าในการกระตุ้น เป็นต้น พบว่าในปัจจุบันระบบการกระตุ้นการนำส่งยาผ่านผิวหนังด้วยไฟฟ้า (Iontophoresis) ได้รับความนิยมเป็นอย่างมาก ระบบนี้เป็นวิธีการเพิ่มการซึมผ่านของสาร หรือยาที่แตกตัวเป็นไอออน ซึ่งสารหรือยาจะถูกผลักเข้าสู่ผิวหนังด้วยกระแสไฟฟ้า อาศัยหลักการว่าประจุไฟฟ้าเหมือนกันจะผลักกัน ส่วนประจุไฟฟ้าต่างกันจะดึงดูดกัน ยาที่มีประจุบวกจะเข้าสู่ผิวหนังจากด้านขั้วบวก (Anode) ส่วนยาที่มีประจุลบจะเข้าสู่ผิวหนังจากด้านขั้วลบ (Cathode) ดังแสดงในรูปที่ 2.6 ระบบนี้จะมีความแตกต่างจากระบบอื่น เนื่องจากการขนส่งยาแบบแอคทีฟทรานสปอร์ต (Active Transport) ที่ใช้พลังงานจากกระแสไฟฟ้า โดยแรงหลักที่ใช้ส่งผ่านยาเข้าสู่ผิวหนังคือ อิเล็กโทรไมเกรชัน (Electromigration) และ อิเล็กโทรออสโมซิส (Electroosmosis)

2.1.6.1 ข้อดี ข้อจำกัด และข้อควรระวังในการใช้ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังโดยใช้ไอออนโตโฟเรซิส

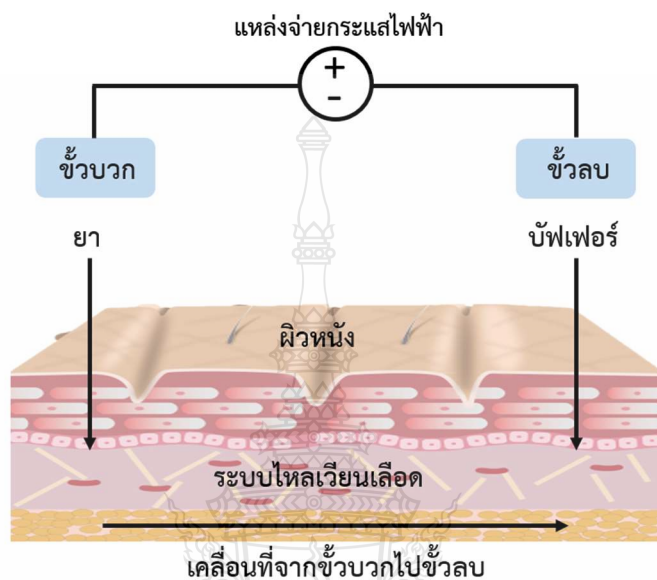
ระบบนี้มีข้อดี คือ หลีกเลี่ยงการเมแทบอลิซึมที่ตับ สามารถควบคุมอัตราการนำส่งยาได้ และไม่ล่วงล้ำร่างกาย ในขณะที่ข้อจำกัดของระบบนี้ อาจจะทำให้ผิวหนังเกิดรอยแดง หรือ รอยไหม้ เกิดอาการแพ้ เช่น รู้สึกแสบหรือคัน และระคายเคือง ท้ายที่สุด ข้อควรระวังในการใช้ระบบนี้ คือ ผู้ที่ไวต่อการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าหรือใช้กระแสไฟฟ้าไม่ได้ควรระวัง อาจทำให้เกิดการเจ็บปวดหรือมีผลได้ หลีกเลี่ยงการวางขั้วไฟฟ้าในบริเวณที่มีกระแสไฟฟ้าผ่าน เช่น สมองหรือหัวใจ

2.1.6.2 กลไกของไอออนโตโฟเรซิสในการนำส่งยาทางผิวหนัง

การส่งยาผ่านทางผิวหนังนั้นเกิดได้จาก 3 กลไกได้แก่ อิเล็กโทรไมเกรชัน อิเล็กโทรออสโมซิส และการแพร่แบบธรรมดา ดังรายละเอียดต่อไปนี้

- 1) อิเล็กโทรไมเกรชัน (Electromigration) เป็นกระบวนการส่งยาที่มีประจุ เมื่อได้รับความต่างศักย์ไฟฟ้าประจุของยาจะเคลื่อนย้ายไปยังอิเล็กโทรดขั้วตรงข้าม
- 2) อิเล็กโทรออสโมซิส (Electro-Osmosis) เป็นการเคลื่อนที่ของน้ำเมื่อให้กระแสไฟฟ้า ซึ่งจะเคลื่อนที่จากขั้วบวกไปขั้วลบ ดังนั้นการส่งยาที่ไม่มีประจุหรือมีขนาดใหญ่จะถูกส่งด้วยกลไกนี้
- 3) การแพร่แบบธรรมดา (Passive Permeability) เป็นการเคลื่อนที่ของยาจากด้านที่มีความเข้มข้นสูงไปด้านที่มีความเข้มข้นต่ำกว่า

จากกลไกของไอออนโตโฟเรซิสในการนำส่งยาทางผิวหนังข้างต้น พบว่าการเคลื่อนย้ายโมเลกุลของยาที่ซึมผ่านเข้าสู่ผิวหนังนั้น กลไกทั้ง 3 จะเกิดขึ้นร่วมกัน โดยมีอิเล็กโตรไมเกรชัน และอิเล็กโตรออสโมซิสเป็นกลไกหลัก



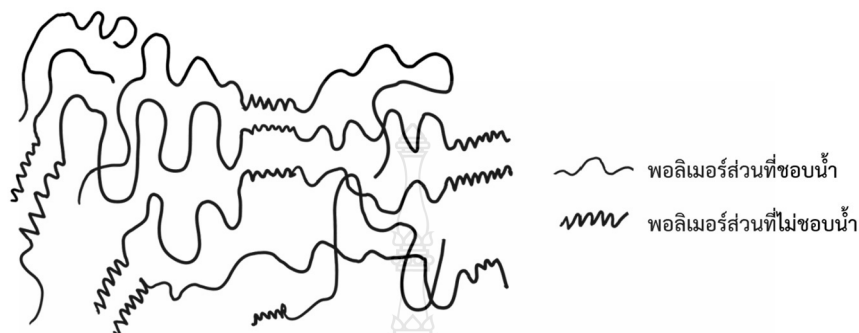
รูปที่ 2.6 การนำส่งยาผ่านผิวหนังด้วยไฟฟ้า [26]

2.1.7 ไฮโดรเจล (Hydrogel) [27]

ไฮโดรเจล เป็นพอลิเมอร์ประเภทชอบน้ำที่เป็นโครงร่างตาข่าย 3 มิติ เนื่องจากไฮโดรเจลมีโครงร่างตาข่ายที่เกิดจากการรวมตัวของพอลิเมอร์ที่มีหมู่ฟังก์ชันที่ชอบน้ำประกอบกันเป็นสายโซ่ยาวจำนวนมาก และขดตัว จึงทำให้โครงร่างเกิดเป็นรูพรุนและร่องขนาดเล็กๆ มากมาย ส่งผลให้ไฮโดรเจลมีสมบัติดูดซับน้ำได้ดี และยอมให้โมเลกุลต่างๆ เช่น น้ำ แก๊สออกซิเจน แก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ โปรตีน ยา สามารถซึมผ่านได้ สำหรับวิธีการเตรียมไฮโดรเจลสามารถเตรียมได้หลายวิธี ได้แก่ การเชื่อมขวางทางกายภาพ (Physical Crosslink) การเชื่อมขวางทางเคมี (Chemical Crosslink) การสังเคราะห์โคพอลิเมอร์ (Copolymer) และการฉายรังสีผ่านสารละลายพอลิเมอร์เพื่อกระตุ้นให้สายโซ่เกิดการเชื่อมขวางกันเป็นโครงร่างตาข่าย

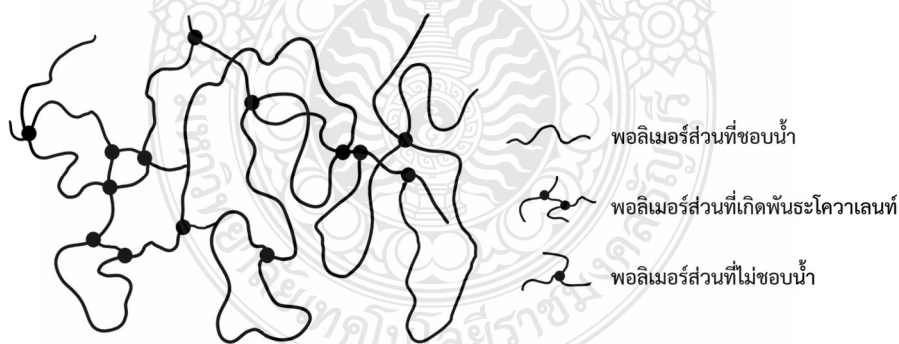
2.1.7.1 การจำแนกประเภทของไฮโดรเจล แบ่งได้ 4 ประเภทใหญ่ๆ ตามลักษณะของการสังเคราะห์ และใช้งานที่แตกต่างกัน [27,28]

1) ไฮโดรเจลแบบแผ่นฟิล์ม (Cast Film) โครงสร้างของไฮโดรเจลประเภทนี้ประกอบด้วยส่วนที่ชอบน้ำและไม่ชอบน้ำ ส่วนที่ไม่ชอบน้ำจะช่วยป้องกันไม่ให้พอลิเมอร์ละลายในตัวทำละลายต่างๆ โครงสร้างของไฮโดรเจลชนิดนี้แสดงดังรูปที่ 2.7



รูปที่ 2.7 โครงสร้างของไฮโดรเจลแบบแผ่นฟิล์ม [28]

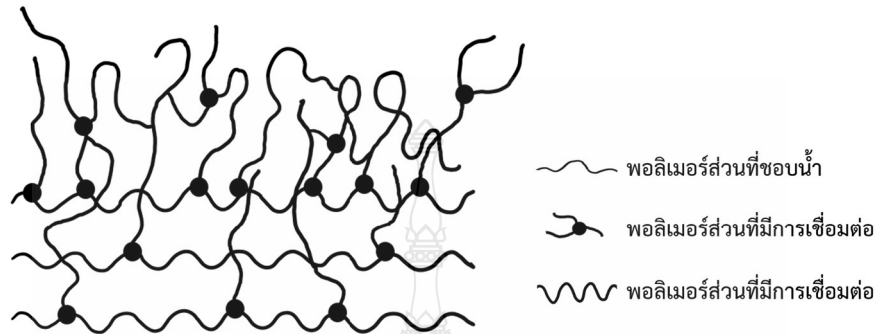
2) ไฮโดรเจลแบบโครงร่างตาข่าย (Crosslinked Network) เตรียมได้จากปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชัน (Polymerisation) ของสารละลายผสมของมอนอเมอร์ (Monomer) ตัวริเริ่มปฏิกิริยา (Initiator) และสารเชื่อมขวาง (Crosslinking Agent) จากนั้นนำไปเทลงในแม่พิมพ์ โครงสร้างของไฮโดรเจลชนิดนี้แสดงดังรูปที่ 2.8



รูปที่ 2.8 โครงสร้างของไฮโดรเจลแบบโครงร่างตาข่าย [28]

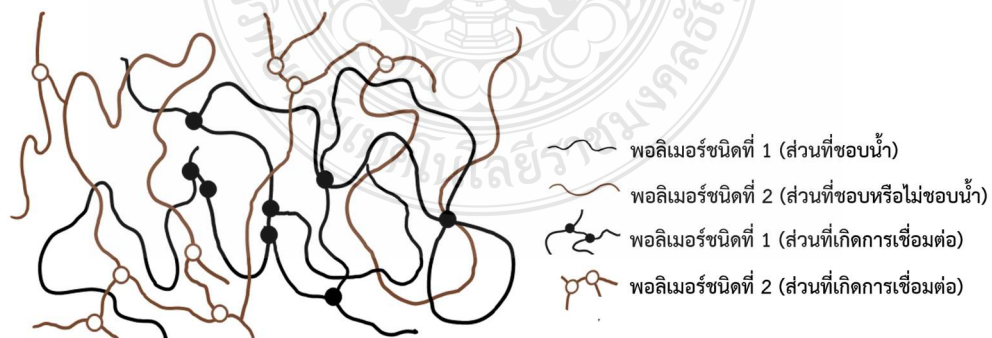
3) ไฮโดรเจลแบบกราฟท์บนพื้นผิว (Surface Grafted Polymer) เตรียมได้จากการให้ไฮโดรเจลเกิดพันธะบนพอลิเมอร์อื่นที่ไม่สามารถละลายน้ำได้ ซึ่งพิจารณาจากอุณหภูมิวิกฤตล่างที่ทำให้พอลิเมอร์ไม่รวมตัวกับน้ำ (Lower Critical Solution Temperature: LCST) จะแสดง

พฤติกรรมของการบวมตัว ส่วนที่อุณหภูมิสูงกว่า LCST แสดงพฤติกรรมการหดตัว การเตรียมวิธีนี้สามารถปรับปรุงสมบัติของไฮโดรเจลให้ตรงกับความต้องการและสามารถสมบัติเชิงกลให้ดีขึ้น โครงสร้างของไฮโดรเจลชนิดนี้แสดงดังรูปที่ 2.9



รูปที่ 2.9 โครงสร้างของไฮโดรเจลแบบกราฟท์บนพื้นผิว [28]

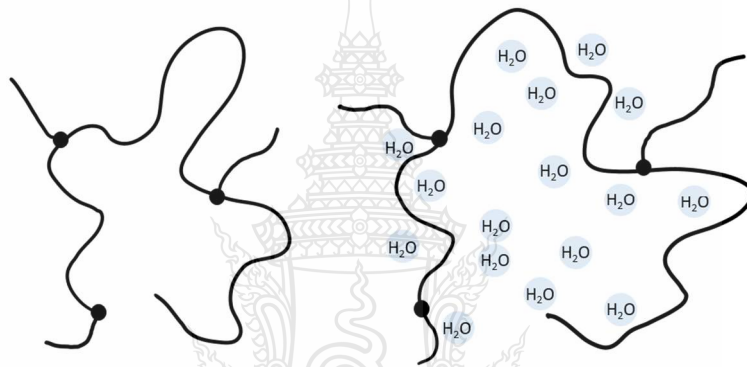
4) ไฮโดรเจลแบบอินเตอร์เพเนตเรตติงพอลิเมอร์เน็ตเวิร์ก (Interpenetrating Polymer Network, IPN) เป็นไฮโดรเจลที่มีโครงร่างตาข่าย 2 ชนิดแทรกกันอยู่ไม่สามารถแยกออกจากกัน โดยอย่างน้อยจะต้องมีโครงร่างตาข่ายหนึ่งเกิดขึ้นมาก่อนหรือถูกสังเคราะห์ขึ้นมาก่อนแล้ว จากนั้นสายโซ่ของพอลิเมอร์อีกตัวหนึ่งจะเข้าไปแทรกสอด นอกจากนี้ยังมีไฮโดรเจลชนิดที่เป็นแบบกึ่งอินเตอร์เพเนตเรตติงพอลิเมอร์เน็ตเวิร์ก (Semi IPN) คือ ไฮโดรเจลที่มีพอลิเมอร์โครงร่างตาข่ายกับพอลิเมอร์ที่ไม่มีโครงร่างตาข่ายสอดแทรกกันอยู่ โครงสร้างของไฮโดรเจลชนิดนี้แสดงดังรูปที่ 2.10



รูปที่ 2.10 โครงสร้างของไฮโดรเจลแบบ Interpenetrating Polymer Network [28]

2.1.7.2 สมบัติของไฮโดรเจล (Properties of Hydrogels) [9,28]

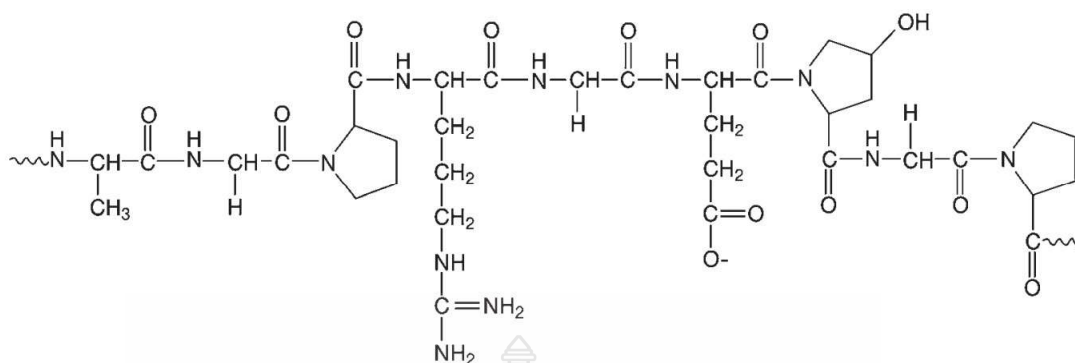
ไฮโดรเจลประกอบด้วยส่วนที่ชอบน้ำและไม่ชอบน้ำ ทำให้มีสมบัติเฉพาะคือ สามารถบวมตัวและไม่ละลายในน้ำ โมเลกุลของน้ำสามารถแทรกเข้าไปอยู่ในบริเวณรูพรุนและแพร่ผ่านได้ด้วยแรงดันออสโมติก (Osmotic Pressure) โมเลกุลน้ำบางส่วนจะเกิดอันตรกิริยากับสายโซ่พอลิเมอร์แล้วผลักดันให้สายโซ่พอลิเมอร์เกิดการขยายตัวหรือเกิดการบวมตัวขึ้น เมื่อไฮโดรเจลเกิดการขยายตัวเต็มที่จะไม่สามารถแยกขาดออกจากกันได้ เนื่องจากภายในไฮโดรเจลประกอบด้วยพอลิเมอร์ที่มีความยาวจำกัดและยึดกันด้วยพันธะโคเวเลนต์โดยมีตัวเชื่อมต่อกับสายโซ่เป็นตัวยึดเกาะระหว่างสายพอลิเมอร์ไว้ แสดงดังรูปที่ 2.11



รูปที่ 2.11 การเปลี่ยนแปลงของสายโซ่พอลิเมอร์ในโครงสร้างของไฮโดรเจลเมื่อเกิดการบวมตัว [28]

2.1.8 เจลาติน (Gelatin)

เจลาตินเป็นพอลิเมอร์ของสายพอลิเพปไทด์ คือ สายแอลฟา (α -chain) ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของสายคอลลาเจนที่หมุนพันเป็นเกลียว มีขนาดมวลโมเลกุล 50,000-200,000 ดาลตัน เจลาตินมีหน่วยย่อยเป็นกรดอะมิโน ได้แก่ ไกลซีน (Glycine) โพรลีน (Proline) และไฮดรอกซีโพรลีน (Hydroxyproline) ดังโครงสร้างที่แสดงในรูปที่ 2.12 เจลาตินเกิดจากการสลายคอลลาเจนด้วยกรดหรือด่าง วัตถุดิบที่นำมาสกัดเจลาติน ได้แก่ หนัง กระดูก และเนื้อเยื่อเกี่ยวพันของสัตว์ [29] เจลาตินจะมีลักษณะหลากหลายทั้งเป็นแผ่น เกล็ด ชิ้น หรือผง มีสีเหลืองอ่อน สามารถละลายได้ในน้ำร้อน และเมื่อนำไปแช่ในน้ำเย็นจะไม่ละลาย แต่จะบวมตัว และอุ้มน้ำได้ 5-10 เท่าของน้ำหนักเดิม สมบัติโดดเด่นของเจลาติน คือ การเกิดเจล (Gelation) เกิดจากการสร้างร่างแหในระดับจุลภาค (Micro-Structural Network) [30] เจลาตินสามารถก่อเจลร่วมกับน้ำ เกิดเป็นเจลที่ย้อนกลับได้ด้วยความร้อน (Thermally Reversible Gel)



รูปที่ 2.12 โครงสร้างทางเคมีของเจลลาติน [31]

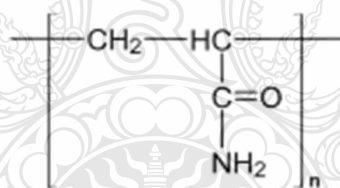
2.1.9 พอลิอะคริลาไมด์ (Polyacrylamide) [32-34]

พอลิอะคริลาไมด์ (PAM) เป็นพอลิเมอร์เชิงเส้น มีสูตรทางเคมีคือ $(C_3H_5NO)_n$ ดังรูปที่ 2.13 เป็นของแข็งคล้ายแก้วแข็งที่อุณหภูมิห้อง มีเสถียรภาพทางความร้อนที่ดี และสามารถละลายน้ำได้ พอลิอะคริลาไมด์สังเคราะห์ได้จากการเกิดพอลิเมอร์จากอนุโมลอิสระของอะคริลาไมด์ สมบัติทางกายภาพของโมโนเมอร์อะคริลาไมด์แสดงในตารางที่ 2.2

ตารางที่ 2.2 สมบัติทางกายภาพของอะคริลาไมด์ [32]

Molecular Weight	71.08 g/mol
Melting Point	84.5 ± 3 °C
Boiling Point	87 °C (2 Torr)
	103 °C (5 Torr)
	116.5 °C (10 Torr)
	136 °C (25 Torr)
App. Density	1.122 g/cm ³ (30°C)
Solubility (g/100 g at 30 °C)	Acetone 63.1
	Benzene 0.346
	Methanol 155
	Water 215.5

พอลิอะคริลาไมด์ (PAM) ยังเป็นพอลิเมอร์ที่ได้รับความสนใจด้านชีวการแพทย์ และเภสัชกรรมที่ศึกษาอย่างกว้างขวางว่าเป็นไฮโดรเจลสำหรับวัสดุที่เข้ากันได้กับเลือด PAM สามารถทำปฏิกิริยากับหมู่ฟังก์ชันอื่นๆได้ เช่น $-COOH$, $-NH_2$ และ $-C=O$ เนื่องจากห่วงโซ่กระดูกสันหลัง (Backbone Chain) มีกลุ่มอะมิโดหลักหลายกลุ่ม ด้วยวัตถุประสงค์ในการผลิตวัสดุพอลิเมอร์ชนิดใหม่ที่มีทั้งคุณสมบัติทางกลที่ดี และความเข้ากันได้ทางชีวภาพ พอลิอะคริลาไมด์ (PAM) เป็นคัพทเคมีทั่วไป ซึ่งหมายถึงสารประกอบประเภทกว้างๆ มีสูตรผสม PAM จำเพาะหลายร้อยชนิดที่แปรผันในความยาวและจำนวนสายพอลิเมอร์และชนิดของการแทนที่หมู่ฟังก์ชัน [34] เพื่อให้ได้ตัวอย่างพอลิอะคริลาไมด์เชิงเส้น (PAM) ที่ละลายได้ง่ายและมีน้ำหนักโมเลกุลสูง พอลิเมอไรเซชันกับน้ำมีข้อได้เปรียบที่ชัดเจนในการผลิตพอลิเมอร์เชิงเส้นที่ละลายน้ำได้อย่างสมบูรณ์ นอกจากนี้สามารถรับน้ำหนักโมเลกุลที่สูงได้โดยใช้สารผสมแอลกอฮอล์ในน้ำแบบต่างๆ เป็นตัวกลางพอลิเมอไรเซชัน ไม่มีตัวเริ่มต้น หรือไอออนที่ตกค้างอยู่ในพอลิเมอร์ อย่างไรก็ตาม การซาฟอนนิฟิเคชัน (Saponification) เป็นปฏิกิริยาข้างเคียงที่จะเกิดขึ้นหากทำปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันที่อุณหภูมิเกิน 70 องศาเซลเซียส หลังจากการเก็บรักษาเป็นเวลานาน ความหนืดของสารละลายจะลดลง เนื่องจากการเสื่อมสภาพของพอลิเมอร์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อสถานะการเก็บรักษาไม่ดี



รูปที่ 2.13 โครงสร้างทางเคมีของพอลิอะคริลาไมด์

2.1.10 โรคไขมันในเลือดสูง (Hyperlipidemia) [35-37]

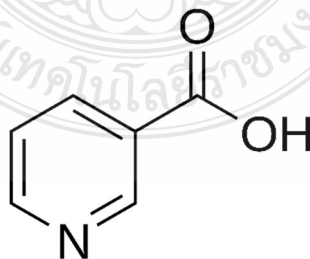
โรคไขมันในเลือดสูง เป็นโรคที่ร่างกายมีปริมาณไขมันในเลือดมากกว่าปกติ ไขมันที่สูงนั้นอาจเป็นโคเลสเตอรอล (Cholesterol) หรือไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride) หากในร่างกายมีโคเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์มากเกินไป อาจทำให้เกิดโรคต่างๆ หรือภาวะแทรกซ้อนได้ เช่น โรคความดันโลหิตสูง โรคหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมองตีบ โดยเกณฑ์ที่ใช้วัดระดับไขมันในเลือดโดยทั่วไปแบ่งระดับเป็น 3 รูปแบบดังนี้

ตารางที่ 2.3 เกณฑ์ตรวจระดับไขมันในเลือด [37]

ชนิดไขมันในเลือด	ระดับเกณฑ์ไขมัน		
	มาตรฐาน (ML/dL.)	สูง-ต่ำกว่ามาตรฐาน (ML/dL.)	เสี่ยงต่อสุขภาพ (ML/dL.)
ไขมันคอเลสเตอรอลชนิดดี (HDL)	60	35-45	< 35
ไขมันคอเลสเตอรอลชนิดเลว (LDL)	60-130	130-159	160-189
ไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride)	< 150	150-199	200-499
ปริมาณไขมันทั้งหมด	< 200	200-239	240

2.1.11 ไนอะซิน (Niacin หรือ Nicotinic acid) [38,39]

ไนอะซิน หรือ กรดนิโคตินิก เป็นวิตามินที่ละลายน้ำ (vitamin B3) เป็นยาที่ถูกใช้บ่อยในการลดระดับคอเลสเตอรอล และไตรกลีเซอไรด์ในเลือด ช่วยป้องกันไขมันในเลือดสูง มีประสิทธิภาพในการลดไตรกลีเซอไรด์ ได้ร้อยละ 20-50 ลด LDL-C ได้ร้อยละ 5-25 และสามารถเพิ่ม HDL-C ได้ร้อยละ 10-25 โดยสูตรโครงสร้างของยาไนอะซิน แสดงในรูปที่ 2.14 ไนอะซินมีกลไกการออกฤทธิ์ที่เกิดจากยาไปยับยั้งการปล่อยกรดไขมันอิสระ (Non-Esterified Fatty Acids, NEFAs) จากเนื้อเยื่อไขมัน (Adipose Tissue) ทำให้มีระดับ NEFAs ในเลือดลดลง ลดการกักเก็บ NEFAs มาที่ตับ และลดการสังเคราะห์ไตรกลีเซอไรด์ในตับ ส่งผลให้ตับสร้างไลโปโปรตีนที่ชื่อ VLDL (Very-Low-Density Lipoprotein) ได้ลดลง ดังนั้นจึงมีผลทำให้ไขมันเลว (LDL-C) ลดลงด้วย นอกจากนี้ยังมีผลยับยั้งการกำจัดโปรตีนที่มีบทบาทที่จำเพาะต่อการเผาผลาญไขมัน (Apoprotein-AI) ทำให้มีไขมันดี (HDL-C) เพิ่มขึ้น โดยปริมาณการใช้ยาไนอะซิน จะแตกต่างกันออกไปตามเงื่อนไขของผู้ป่วยแต่ละราย โดยมีปริมาณการใช้ยาที่เหมาะสม ตามอายุของผู้ป่วย โดยขนาดยาเริ่มต้นที่รับประทานที่ขนาด 250 มิลลิกรัม/วัน สูงสุด 3,000 มิลลิกรัม/วัน



รูปที่ 2.14 สูตรโครงสร้างของยาไนอะซิน [38]

2.1.12 จลศาสตร์การซึมผ่านยาทางผิวหนัง (Kinetic of Drug Permeation) [40-42]

ทำการศึกษาผลของความแรงของสนามไฟฟ้าต่อจลศาสตร์การซึมผ่านของยาในอะซินที่บรรจุอยู่ในไฮโดรเจลผสมจากเจลาตินและพอลิอะคริลาไมด์ ซึ่งมีหลายแบบจำลองที่สามารถตีความพฤติกรรมของการซึมผ่านที่ควบคุมได้ หนึ่งในนั้นคือ Ritger and Peppas (1987) และ Korsmeyer and Peppas (1984) ได้พัฒนาสมการเชิงประจักษ์เพื่อวิเคราะห์ทั้งการปลดปล่อยยาของ Fickian และไม่ใช่ Fickian จากการบวมและระบบการนำส่งพอลิเมอร์ที่ไม่บวม สมการแสดงเป็น

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n \quad (2.1)$$

เมื่อ M_t คือ ปริมาณยาที่ซึมผ่านออกมาที่เวลาใดๆ (t)

M_∞ คือ ปริมาณยาที่ซึมผ่านออกมาที่เวลานอนันต์ (∞)

K คือ ค่าคงที่

n คือ ค่า Release Exponent บอกถึงกลไกการซึมผ่าน

จากสมการที่ 2.1 สามารถเขียนให้อยู่ในรูปลอการิทึมได้ดังสมการที่ 2.2

$$\log \frac{M_t}{M_\infty} = n \log t + \log K \quad (2.2)$$

ทำการพล็อตกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง $\log M_t/M_\infty$ และ \log ของเวลา เพื่อหาค่า n ซึ่งเป็นค่าที่สามารถระบุลักษณะการซึมผ่านของยา ที่ได้จากความชันของกราฟ ค่า n ใช้เพื่อกำหนดลักษณะการปลดปล่อยที่แตกต่างกันตามรูปทรงเรขาคณิต อธิบายไว้ในตารางที่ 2.4 และหาค่าคงที่การแพร่ (Diffusion coefficient) ดังสมการที่ 2.3

$$Q = 2C_0(Dt/\pi)^{1/2} \quad (2.3)$$

เมื่อ Q คือ ปริมาณยาที่เคลื่อนที่ผ่านพื้นที่หน้าตัดของแผ่นแปะยาที่เวลา t (mg.cm/s)

C_0 คือ ปริมาณยาที่อยู่ในแผ่นแปะยา (mg/cm³)

D คือ ค่าคงที่การแพร่ (cm²s⁻¹)

ตารางที่ 2.4 เลขชี้กำลังการแพร่ของ Ritger-peppas และกลไกการซึมผ่านยาที่มีรูปทรงเรขาคณิตแตกต่างกัน [42]

Diffusion exponent, n			Drug release mechanism
Thin film	Cylindrical sample	Spherical sample	
0.50	0.45	0.43	Fickian diffusion
$0.50 < n < 1.00$	$0.45 < n < 0.89$	$0.43 < n < 0.85$	Non-Fickian
1.0	0.89	0.85	Case-II transport

2.1.13 การหาอัตราการบวมตัว (Degree of Swelling) [40]

การบวมตัวของไฮโดรเจลแสดงถึงความสามารถในการดูดซับน้ำของไฮโดรเจลสามารถหาค่าได้โดย การชั่งน้ำหนักแห้งของไฮโดรเจล แล้วหาผลต่างน้ำหนักเมื่อทำให้ไฮโดรเจลนั้นเกิดการบวมน้ำอิมิตัว ตามสมการ (2.4) ดังนี้

$$\text{Degree of Swelling (\%)} = \frac{M_s - M_d}{M_d} \times 100 \quad (2.4)$$

โดยที่ M_s คือ น้ำหนักของชิ้นงานบวมตัว
 M_d คือ น้ำหนักของชิ้นงานที่แห้ง
 M_i คือ น้ำหนักของชิ้นงานเริ่มต้น

2.1.14 การคำนวณหาขนาดของรูพรุน (Porosity)

ขนาดของรูพรุนของไฮโดรเจล คำนวณได้จากสมการที่ (2.5)

$$\xi = V_{2,s}^{-1/3} \left[C_n \left(\frac{2\bar{M}_c}{M_r} \right) \right]^{1/2} l \quad (2.5)$$

โดยที่ ξ คือ ขนาดรูพรุนของไฮโดรเจล
 \bar{M}_c คือ น้ำหนักโมเลกุลระหว่างสายโซ่ที่ถูกเชื่อมขวาง (g/mol)
 M_r คือ น้ำหนักโมเลกุลของมอนอเมอร์ (g/mol)
 C_n คือ Flory characteristic ratio ($C_n = 8.8$)
 $V_{2,s}$ คือ สัดส่วนโดยปริมาตรของพอลิเมอร์ที่บวมน้ำ
 l คือ ความยาวพันธะระหว่างคาร์บอน-คาร์บอน ($l = 1.54 \text{ \AA}$)

ค่าของน้ำหนักโมเลกุลระหว่างสายโซ่ สามารถคำนวณได้จากสมการที่ (2.6)

$$\frac{1}{\bar{M}_c} = \frac{2}{\bar{M}_n} - \frac{\left(\frac{\bar{v}}{V_1}\right) [\ln(1-v_{2,s}) + v_{2,s} + xv_{2,s}^2]}{v_{2,r} \left[(v_{2,s}/v_{2,r})^3 - \frac{1}{2}(v_{2,s}/v_{2,r}) \right]} \quad (2.6)$$

- โดยที่ \bar{M}_n คือ น้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ยของพอลิเมอร์ก่อนเชื่อมขวาง
 \bar{v} คือ ปริมาตรเฉพาะของไฮโดรเจล ($\bar{v} = 0.741 \text{ cm}^3/\text{g}$)
 V_1 คือ ปริมาตรด้วยโมลของน้ำ ($V_1 = 18.1 \text{ cm}^3/\text{mol}$)
 $v_{2,s}$ คือ สัดส่วนโดยปริมาตรของพอลิเมอร์ที่บวมน้ำ
 $v_{2,r}$ คือ สัดส่วนของพอลิเมอร์ต่อปริมาตรในสภาวะปกติ
 x คือ Interaction Parameter of PAM - water ($X = 0.48$)

2.1.15 การศึกษาการซึมผ่านผิวหนังแบบนอกร่างกาย (In Vitro Skin Permeation Study)

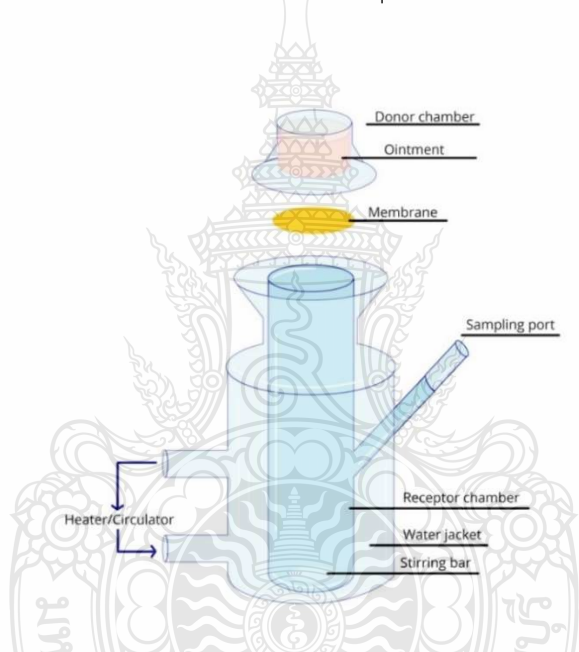
[43]

การศึกษาการขนส่งยาทางผิวหนังมีวัตถุประสงค์เพื่อให้เข้าใจการปลดปล่อย หรือ การแพร่ผ่านของยาจากผิวหนังเข้าไปสู่ร่างกาย ซึ่งการออกแบบการทดลองแบบภายนอกร่างกาย (In Vitro) วิธีนี้สามารถวัดได้อย่างถูกต้อง การขนส่งยาทางผิวหนังสามารถประเมินค่าได้โดยใช้ Two-Compartment Diffusion Cell Assemble ภายใต้สภาวะเดียวกัน ทำได้โดยวางตัวอย่างผิวหนังแต่ละชั้นบน Diffusion Cell แนวตั้งหรือแนวขวาง ระบบขนส่งยาทางผิวหนังของยาได้จากการสู่มจาก สารละลายตัวรับ (Receptor Solution) ที่เวลากำหนดไว้ และวิเคราะห์ความเข้มข้นของยาในตัวอย่าง ดังนั้นส่วนประกอบที่สำคัญสำหรับการประเมินการขนส่งยาแบบภายนอกร่างกาย คือ เครื่องมือ Diffusion Cell และผิวหนังจำลอง โดยทั่วไปเครื่องมือสำหรับวัดการซึมผ่านของผิวหนังแบบภายนอกร่างกาย แบ่งได้เป็น 2 ประเภท ได้แก่ ระบบการแพร่ผ่านผิวหนังชนิดแนวตั้ง (The Vertical-Type Skin Permeation System) และเครื่องทดสอบการซึมผ่านผิวหนังแนวนอน (Side by Side Diffusion Cell หรือ Horizontal Cell)

เครื่องทดสอบการซึมผ่านผิวหนังแนวตั้ง พัฒนาโดย Franz, Keshary และ Chien ถูกใช้บ่อยสำหรับการศึกษาจลศาสตร์การดูดซึมยาผ่านผิวหนังเซลล์ หรือการปลดปล่อยของสารสำคัญทางยา เครื่องสำอางผ่านเมมเบรน ผิวหนังสิ่งมีชีวิต หรือผิวหนังสังเคราะห์ โดยทั่วไปการศึกษาการซึมผ่านทางผิวหนังแบบภายนอกร่างกาย ระบบนี้จะมีส่วนของตัวรับ (Receptor Compartment) ซึ่งมี

ปริมาตรและพื้นที่ผิวที่มีประสิทธิภาพ สารละลายในส่วน Receptor Compartment ถูกเขย่าโดยแท่งแม่เหล็กรูปยาว อุณหภูมิของสารละลายสามารถรักษาให้อยู่ในระดับคงที่โดยการไหลเวียนของน้ำผ่าน Water Jacket รอบๆ Receptor Compartment ดังแสดงในรูปที่ 2.15

เครื่องทดสอบการซึมผ่านผิวหนังแนวนอน ถูกพัฒนาโดย Villia และ Chien เซลล์นี้ออกแบบส่วนของสารละลาย (Solution Compartment) ให้ในแต่ละครึ่งเซลล์มีปริมาตรขนาดเล็กสำหรับความไวในการวิเคราะห์ได้มากที่สุด และค่อนข้างเล็กกว่าพื้นที่แผ่นเมมเบรน เพื่อให้สะดวกกับตัวอย่างผิวหนังที่หามาได้ง่าย ทั้งสารละลายส่วนตัวให้ (Doner Solution) และสารละลายตัวรับจะถูกเขย่าภายในระบบปิดทั้งหมด อุณหภูมิของระบบสามารถควบคุมให้สภาวะเท่ากันหรือไม่เท่ากันโดยอาศัยการไหลเวียนของน้ำผ่าน Water Jacket รอบๆ ส่วนของสารละลาย



รูปที่ 2.15 เครื่องทดสอบการซึมผ่านผิวหนังแนวตั้ง (Modified Franz Diffusion Cell)

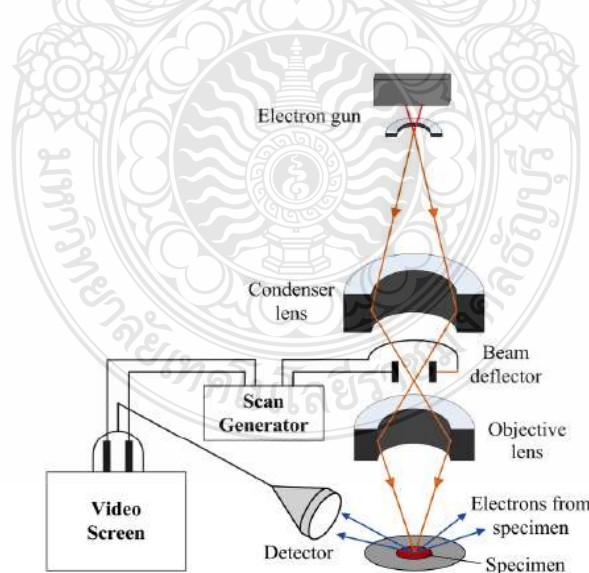
ส่วนประกอบของเครื่อง ได้แก่ ส่วนบรรจุสารละลายด้านรับ (Receptor Chamber) ส่วนบรรจุสารละลายด้านให้หรือตัวยา (Donor Chamber) แท่งแม่เหล็กสำหรับคน (Stirrer Bars) เยื่อกั้นผ่าน (Membrane) ช่องสำหรับสูมและเติมตัวอย่าง (Sampling and Refill Port) ช่องสำหรับน้ำหล่อ (Water Jacket) เครื่องควบคุมอุณหภูมิแบบไหลวน (Heater Circulator) ปุ่มและตัวยึดเซลล์ (Tension Knop and Cell Clamp) โดยการศึกษาการซึมผ่านทางผิวหนังแบบนอกร่างกาย ชั้นแรก คือ วางตัวอย่างผิวหนังระหว่างเซลล์ทั้ง 2 ด้านของ Diffusion Cell ซึ่งต่ออยู่กับอ่างควบคุมอุณหภูมิ โดยผิวหนังด้านบนจะถูกวางประกบกับส่วนบรรจุสารละลายด้านให้หรือตัวยา ส่วนช่องบรรจุสารละลายด้านรับจะถูกเติมด้วยสารละลายบัฟเฟอร์ และทั้ง 2 ฝั่งจะถูกคนด้วยแท่งแม่เหล็กเพื่อให้สารละลายเข้า

กันเป็นเนื้อเดียวตลอดเวลา สารละลายด้านรับจะถูกสุมที่เวลาต่างๆ และถูกเติมด้วยสารละลายบัฟเฟอร์ใหม่ในปริมาณที่เท่ากัน [44]

2.1.16 Scanning Electron Microscope (SEM) [45-47]

กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning Electron Microscope, SEM) ถูกนำมาใช้ศึกษาลักษณะพื้นฐาน และโครงสร้างภายนอกหรือพื้นผิวของตัวอย่าง เช่น ลักษณะหน้าตัดของโลหะและวัสดุ พื้นผิวด้านนอกของเนื้อเยื่อและเซลล์ เป็นต้น ภาพที่ได้จากกล้อง SEM เป็นภาพเสมือน 3 มิติ จะแสดงภาพของตัวอย่างที่กำลังขยายสูง ทำให้สามารถระบุลักษณะพื้นผิวของตัวอย่างได้อย่างชัดเจน

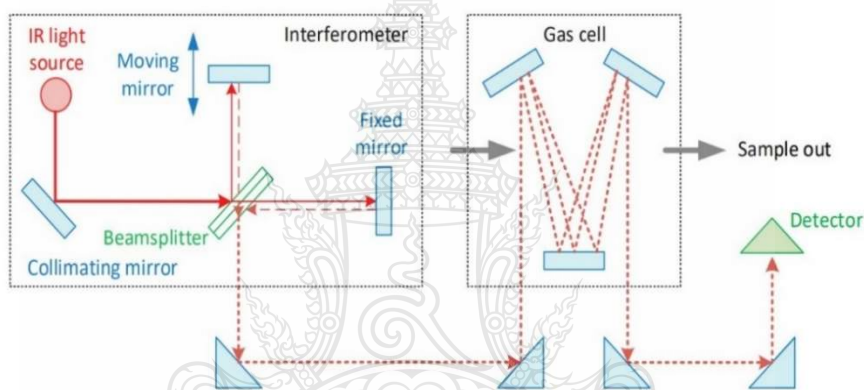
ส่วนประกอบของเครื่อง SEM แสดงในรูปที่ 2.16 ส่วนบนสุดเป็นแหล่งกำเนิดอิเล็กตรอน หรือปืนอิเล็กตรอน (Electron Gun) โดยอิเล็กตรอนจากแหล่งกำเนิดถูกเร่งให้เคลื่อนที่ไปตามคอลัมน์ในสภาพสุญญากาศ โดยเลนส์แม่เหล็กไฟฟ้า (Electromagnetic Lens) 2 ชุด หรือมากกว่าเป็นตัวกำหนดทิศทาง เลนส์แม่เหล็กไฟฟ้าชุดแรก เรียกว่า เลนส์คอนเดนเซอร์ (Condenser Lens) เป็นอุปกรณ์ที่มีความสำคัญที่สุด เพราะเป็นเลนส์ที่ทำหน้าที่บีบอิเล็กตรอนที่ลงมาจากแหล่งกำเนิดให้เป็นลำที่มีขนาดพื้นที่หน้าตัดเล็กลง ส่วนเลนส์ชุดท้ายคือ เลนส์วัตถุ (Objective Lens) จะทำหน้าที่โฟกัสลำอิเล็กตรอน (Electron Beam) ให้ไปตกบนผิวของตัวอย่าง ซึ่งพื้นที่ผิวของตัวอย่างบริเวณที่ถูกยิงด้วยลำอิเล็กตรอนจะเกิดสัญญาณ (Signal) ต่างๆขึ้น อุปกรณ์ตรวจจับสัญญาณ (Detector) ชนิดนั้นๆ จะส่งสัญญาณไปประมวลผลเป็นภาพแสดงบนหน้าจอภาพ



รูปที่ 2.16 ส่วนประกอบของเครื่อง Scanning Electron Microscope (SEM) [47]

2.1.17 Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FT-IR Spectroscopy) [48-50]

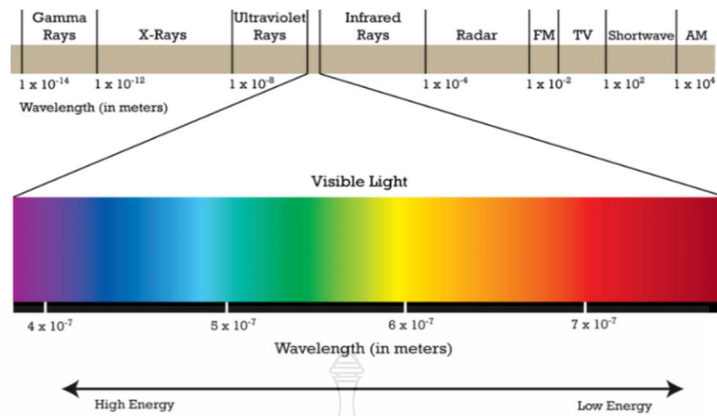
เป็นเครื่องมือที่ใช้วิเคราะห์วัสดุที่เป็นสารอินทรีย์หรืออนินทรีย์ สามารถใช้ได้กับตัวอย่างทั้งที่เป็นของแข็ง ของเหลว และแก๊ส เพื่อตรวจวิเคราะห์หาโครงสร้าง และองค์ประกอบของโมเลกุลรวมกับเทคนิคอื่น โดยอาศัยหลักการดูดกลืนคลื่นรังสีช่วงกลางอินฟราเรด (Middle Infrared Region) ประมาณ $400 - 4000 \text{ cm}^{-1}$ เมื่อโมเลกุลได้รับพลังงานจากคลื่นรังสีอินฟราเรดที่มีความถี่ตรงกับความถี่ของการสั่น (Stretching) หรือการหมุน (Bending) ของพันธะโควาเลนต์ในโมเลกุล จะทำให้เกิดการดูดกลืนแสง และมีการเปลี่ยนแปลงค่าโมเมนต์ขั้วคู่ (Dipole Moment) ของโมเลกุล จากนั้นเครื่องมือจะวัดค่าความเข้มแสงต่อความถี่หรือความยาวคลื่น (Wave Number) ได้ผลเป็นสเปกตรัม ซึ่งในแต่ละพันธะของหมู่ฟังก์ชันจะแสดงค่าความยาวคลื่นเฉพาะต่างกัน



รูปที่ 2.17 ส่วนประกอบของเครื่อง Fourier Transform Infrared Spectroscopy [50]

2.1.18 UV-Vis Spectroscopy [51]

เทคนิค UV-Vis Spectroscopy เป็นเทคนิคที่เกี่ยวข้องกับแสงที่มีความยาวคลื่นอยู่ในช่วง Ultraviolet (UV) จนถึงช่วง Visible Light หรือแสงขาว รูปที่ 2.18 โดยเครื่องมือที่ใช้ในการวิเคราะห์ด้วยเทคนิคนี้ คือ เครื่อง UV-Vis Spectrophotometer ซึ่งเป็นเครื่องมือที่ใช้วิเคราะห์สาร โดยอาศัยหลักการดูดกลืนรังสีของสารที่ความยาวคลื่นแสงจะมีความสัมพันธ์กับปริมาณและชนิดของสารที่อยู่ในตัวอย่าง ส่วนใหญ่จะใช้วิเคราะห์สารอินทรีย์ สารประกอบเชิงซ้อน หรือสารอนินทรีย์ ทั้งที่มีสีและไม่มีสี สารแต่ละชนิดจะดูดกลืนรังสีในช่วงความยาวคลื่นที่แตกต่างกันและปริมาณการดูดกลืนรังสีก็ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของสารนั้น การดูดกลืนแสงของสารต่างๆเป็นสัดส่วนโดยตรงกับความเข้มข้นของสาร จึงสามารถวิเคราะห์ได้ในเชิงคุณภาพและปริมาณ เป็นเทคนิคที่ให้สภาพไวที่ดี และใช้กันอย่างแพร่หลาย



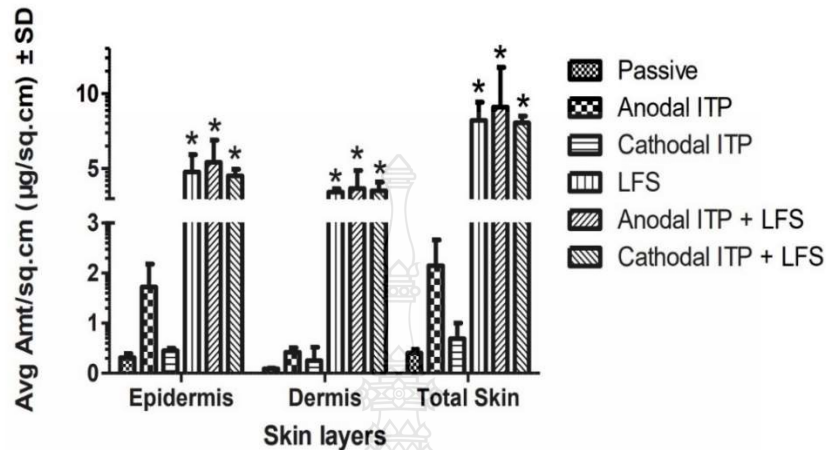
รูปที่ 2.18 ช่วงยาวคลื่น Ultraviolet (UV) จนถึงช่วง Visible Light [52]

2.2 ทบทวนวรรณกรรม

สุพนิต จิงแย้มปิ่น [41] ได้พัฒนาแผ่นแปะยาจากเจลลาตินและเซลแลค เพื่อใช้เป็นแผ่นแปะยา โดยใช้กรดทาลิกเป็นยาต้นแบบ โดยทำการศึกษาผลของปริมาณเซลแลค ปริมาณของสัดส่วนสารเชื่อมขวาง ผลของความต่างศักย์ไฟฟ้าต่อสมบัติทางกายภาพ ทางเคมี และพฤติกรรมการซึมผ่านยา โดยผสมเจลลาตินกับเซลแลคที่สัดส่วนต่างๆ พบว่าอัตราส่วนของการบวมตัวจะลดลงเมื่อปริมาณเซลแลคเพิ่มขึ้น และปริมาณการซึมผ่านยาเพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มปริมาณเซลแลค ทั้งนี้กลูตารอลดีไฮด์ถูกเติมลงไปเป็นสารเชื่อมขวางในไฮโดรเจลผสมเพื่อเพิ่มเสถียรภาพของไฮโดรเจลในปริมาณต่างๆ ผลที่ได้คือเมื่อเพิ่มปริมาณกลูตารอลดีไฮด์ส่งผลให้ปริมาณยาซึมผ่านออกมาลดลง และในระบบที่กระตุ้นด้วยสนามไฟฟ้า จากภายนอก ยาจะมีปริมาณออกมาจะเพิ่มขึ้น เนื่องจากแรงผลักทางไฟฟ้า และการขยายของรูขุมขน

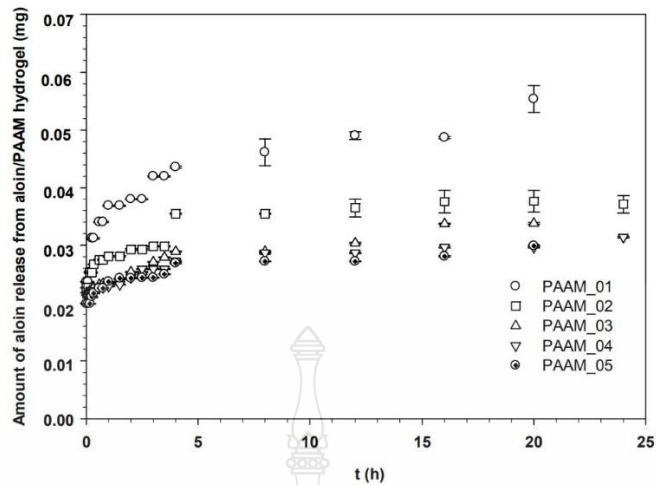
Hiep X. Nguyen และ Ajay K. Banga [53] ศึกษาการนำส่ง Methotrexate ผ่านผิวหนัง โดยใช้ Sonophoresis และ iontophoresis เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการนำส่งยา ใช้ไอออนโตโฟรีซิสเป็นเวลา 60 นาทีที่ความหนาแน่นกระแสไฟ 0.4 mA/cm² ในขณะที่ใช้โซโนโฟเรซิสความถี่ต่ำที่ความถี่ 20 kHz (การใช้งาน 2 นาที และความเข้ม 6.9 W/cm²) ผิวหนังที่ผ่านการบำบัดมีลักษณะเฉพาะด้วยการย้อมสี การสูญเสียน้ำผ่านผิวหนัง ความต้านทานไฟฟ้าของผิวหนัง และการวัดอุณหภูมิของผิวหนัง ทั้ง Sonophoresis และ Iontophoresis ส่งผลให้ความต้านทานไฟฟ้าของผิวหนังลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ตลอดจนค่าการสูญเสียน้ำในผิวหนังที่เพิ่มขึ้นอย่างเห็นได้ชัด ($p < 0.05$) นอกจากนี้ อุณหภูมิผิวจะเกิดซ้ำ ($p < 0.05$) ในการศึกษาการซึมผ่าน การใช้ไอออนทำให้การซึมผ่านของยาสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ ($n = 4, p < 0.05$) ผิวหนังสามารถซึมผ่าน Methotrexate ได้อย่างชัดเจนหลังการรักษาโดยโซโนโฟเรซิส มากกว่าโดยไอออนโตโฟรีซิส ($p < 0.01$) นอกจากนี้ยังสังเกตเห็นผลเสริมฤทธิ์กันสำหรับการใช้โซโนโฟเรซิสและไอออนโตโฟรีซิสร่วมกัน การกระจายตัวของยาในชั้นผิวหนังเผยให้เห็น

ระดับของ Methotrexate ในผิวหนังที่มีคลื่นเสียงความถี่สูงอย่างมีนัยสำคัญมากกว่าระดับของไอออนโทโฟริซิสและกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา Iontophoresis และ Sonophoresis ความถี่ต่ำพบว่าช่วยเพิ่มการนำส่ง Methotrexate ทางผิวหนังได้ดีขึ้น ดังแสดงในรูปที่ 2.19



รูปที่ 2.19 ระดับ Methotrexate ในผิวหนัง (ค่าเฉลี่ย \pm SD, n=4, p<0.05) [53]

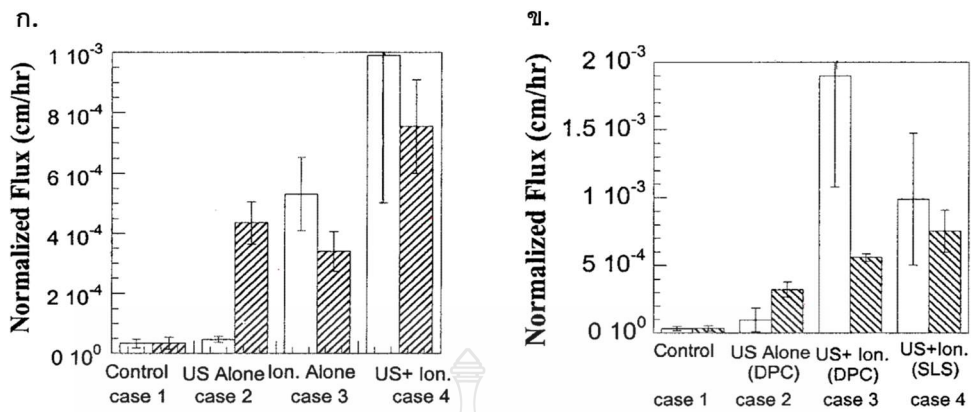
สุมนมาลย์และคณะ [40] ศึกษาผลกระทบของขนาดตาข่ายของไฮโดรเจล พอลิเมอร์ที่เป็นสื่อกระแสไฟฟ้า และความแรงของสนามไฟฟ้าต่อการนำส่งยาที่ควบคุมโดยใช้ไฮโดรเจลพอลิอะคริลาไมด์ที่บรรจุยา ซึ่งเตรียมในอัตราส่วนการเชื่อมขวางต่างๆ ทั้งที่มีและไม่มีกระแสไฟฟ้า Poly(p-Phenylene Vinylene), PPV เป็นพอลิเมอร์นำไฟฟ้าแบบจำลอง ถูกใช้เพื่อศึกษาความสามารถในการควบคุมอะโวลินที่ซึมผ่านจากพอลิพาราฟีนิลีนไวนิลีน (p-Phenylene Vinylene)/พอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล (PPV/PAM ที่เจืออะโวลิน) ในการซึมผ่านแบบ Passive การแพร่กระจายของอะโวลินจากระบบไฮโดรเจล PPV/PAM ที่เจือด้วยอะโวลินห้าอัตราส่วน โดยซึมผ่านอย่างช้าๆตั้งแต่ในช่วงสามชั่วโมงแรกจนถึงในช่วง 14 ชั่วโมงแรก ดังแสดงในรูปที่ 2.20 เนื่องจากอันตรกิริยาของไอออนิกระหว่างยาที่มีประจุลบและ PPV หลังจากเวลาผ่านไป อะโวลินสามารถแพร่กระจายอย่างต่อเนื่องในสารละลายบัฟเฟอร์ผ่าน PAM Matrix ปริมาณของอะโวลินที่ปล่อยออกมาจาก PPV/PAM ที่เจือด้วยอะโวลินเพิ่มขึ้นตามความแรงของสนามไฟฟ้าที่เพิ่มขึ้นอันเป็นผลมาจากกลไกทั้งสาม ได้แก่ การขยายตัวของสายโซ่ PPV ภายในไฮโดรเจล การแตกตัวเป็นไอออน และการแยกอิเล็กโทรโพเรชันของขนาดรูพรุนของเมทริกซ์รวมกัน นอกจากนี้พอลิเมอร์ที่เป็นสื่อกระแสไฟฟ้าและสนามไฟฟ้าสามารถใช้ร่วมกันเพื่อควบคุมปริมาณของยาที่ซึมผ่านออกมาในระดับที่ต้องการ เพื่อควบคุมอัตราการซึมผ่าน และเพื่อเปิดปิดการนำส่งยา



รูปที่ 2.20 ปริมาณของ Aloin ที่ซึมผ่านจาก Aloiin/PAM Hydrogel ที่เวลา t (h) ที่อัตราส่วน Crosslink ต่างๆ, E=0 V, pH= 5.5 และที่ 37 °C [40]

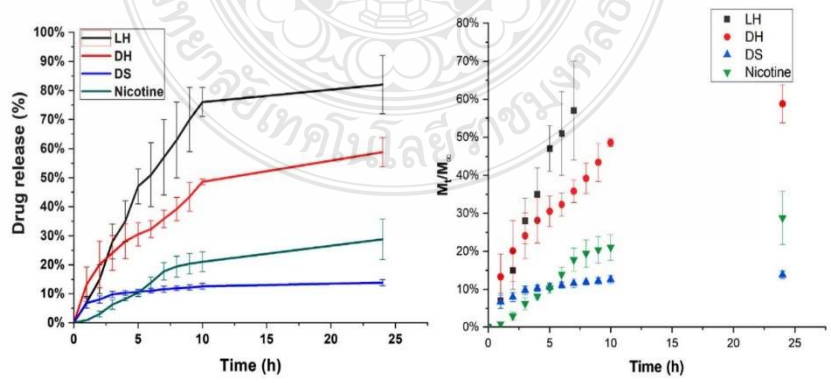
Long Le และคณะ [54] ได้ทำการศึกษาการอัลตราซาวนด์ภายใต้สภาวะความถี่ต่ำ (20 kHz) เพื่อช่วยเพิ่มการลำเลียงเฮปาริน (Heparin) ร่วมกับการนำส่งยาผ่านผิวหนังด้วยไฟฟ้า (Iontophoresis) เฮปารินได้รับเลือกให้เป็นโมเลกุลต้นแบบสำหรับการศึกษา เนื่องจากมีคุณค่าทางการแพทย์สูง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง มันเป็นหนึ่งในสารต้านการแข็งตัวของเลือดที่ใช้กันมากที่สุด สำหรับการทดสอบประสิทธิภาพของอัลตราซาวนด์กับไอออนโตโฟรีซิสสำหรับการนำส่งโมเลกุลขนาดใหญ่ทางผิวหนัง จากผลการทดสอบพบว่าการผสมผสานระหว่างสองวิธีนี้มีข้อได้เปรียบที่สำคัญกว่าวิธีใดวิธีหนึ่งเพียงอย่างเดียว โดยเฉพาะ

- 1) การเพิ่มประสิทธิภาพ transdermal flux: แสดงดังรูปที่ 2.21 การรวมกันของอัลตราซาวนด์และกระแสไฟฟ้ามีประสิทธิภาพสูงกว่าการใช้รูปแบบเดียวภายใต้สภาวะเดียวกัน
- 2) สารลดแรงดัน/กระแสที่ต้องการเพื่อให้ได้ฟลักซ์ที่ต้องการ เนื่องจากการปรับสภาพด้วยอัลตราซาวนด์ช่วยลดความต้านทานของผิวหนัง จึงจำเป็นต้องใช้แรงดันไฟฟ้าที่ต่ำกว่า
- 3) การนำส่งโมเลกุลขนาดใหญ่ทางผิวหนัง เนื่องจากการปรับสภาพด้วยอัลตราซาวนด์ทำให้เกิดเส้นทางการขนส่งใหม่ซึ่งช่วยให้สามารถขนส่งโมเลกุลขนาดใหญ่ได้
- 4) การควบคุมการขนส่งยาผ่านผิวหนัง อาจใช้อัลตราซาวนด์ร่วมกับไอออนโตโฟรีซิสร่วมกันเพื่อพัฒนาวิธีการนำส่งยา ซึ่งใช้การปรับสภาพด้วยอัลตราซาวนด์เพื่อซึมผ่านผิวหนัง และกระแสไฟฟ้าใช้เพื่อควบคุมฟลักซ์ วิธีนี้อาจเป็นประโยชน์ในการควบคุมการไหลผ่านผิวหนังชั่วคราวอย่างรวดเร็ว



รูปที่ 2.21 แสดงผลพลักซ์เฮปารินทางผิวหนัง โดย ก. ใช้ Sodium Lauryl Sulfate (SLS) เป็นสารลดแรงตึงผิว ข. ใช้ Dodecyl Pyridinium Chloride (DPC) เป็นสารลดแรงตึงผิว [54]

Zhen Qiao และคณะ [55] ได้ทำการศึกษาไฮโดรเจลที่ยืดหยุ่นสูงและเหนียวซึ่งทำจากเจลาตินและพอลิอะคริลาไมด์ต่อการนำส่งยาทางผิวหนัง การประเมินใช้สารประกอบยาสี่ชนิด ได้แก่ นิโคติน ลิโดเคน ดิลไทอาเซม และไดโคลฟีแนกโซเดียม อัตราการปลดปล่อยสารเหล่านี้เป็นไปดังนี้: Lidocaine > Diltiazem > Nicotine > Diclofenac ซึ่งแสดงความสัมพันธ์กันอย่างชัดเจนระหว่างอัตราการปลดปล่อยกับความสามารถในการละลายในน้ำที่ pH 5.5 การศึกษาจลนศาสตร์แสดงให้เห็นการปลดปล่อยยาที่ทดสอบทั้งหมดเป็นเส้นตรงและยั่งยืนใน 8 ชั่วโมงแรก ดังแสดงในรูปที่ 2.22 การทดลองได้ดำเนินการในหลอดทดลองบนผิวหนังมนุษย์จำลอง การศึกษาความเป็นพิษต่อเซลล์ระบุว่าไฮโดรเจลไม่เป็นพิษต่อเซลล์ของมนุษย์ ความแข็งแรงของไฮโดรเจลที่ยืดหยุ่นได้สูงและมีความเหนียวจะลดความรุนแรงของปัญหาการสีกหรือเมื่อเวลาผ่านไปสำหรับการปลดปล่อยยาผ่านผิวหนัง



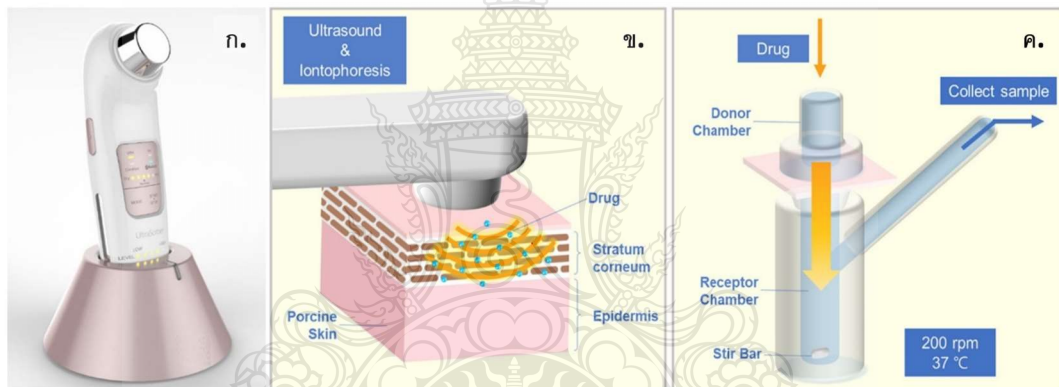
รูปที่ 2.22 การปลดปล่อยยาจากไฮโดรเจลเป็นเปอร์เซ็นต์ของยาที่บรรจุ (ซ้าย) และในหน่วย M_t/M_∞ เทียบกับเวลา (ขวา) [55]

สุมนมาลย์และคณะ [56] ได้ทำการขึ้นรูปและศึกษาแผ่นแปะยากรดซาลิไซลิก โดยทำการขึ้นรูปแผ่นแปะยา คือ แผ่นแปะยาซาลิไซลิกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล และแผ่นแปะยาซาลิไซลิกพอลิฟีนิลีนไวนิลีนพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล ทำการศึกษาการซึมผ่านยาทั้งในระบบที่มีและไม่มีสนามไฟฟ้ากระตุ้น ผลการศึกษาพบว่าแผ่นแปะยาซาลิไซลิกพอลิฟีนิลีนไวนิลีนพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจลมีการซึมผ่านยาออกมาภายหลังสามชั่วโมงแรกของการซึมผ่านยา แต่เมื่อการกระตุ้นด้วยสนามไฟฟ้าจากภายนอก แผ่นแปะยาซาลิไซลิกพอลิฟีนิลีนไวนิลีนพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล ปริมาณยาซึมผ่านออกมา 84%

สุมนมาลย์และคณะ [57] ได้ทำการขึ้นรูปแผ่นแปะยาเบนโซอิกพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล แล้วศึกษาสัดส่วนสารเชื่อมขวาง ค่าคงที่การแตกตัวของกรด ขนาดโมเลกุลของยา และความแรงของแรงดันไฟฟ้าที่ส่งผลต่อพฤติกรรมกรซึมผ่านของยาที่มีฤทธิ์รักษาโรคท้องร่วงในลูกสุกร ทั้งในระบบที่มีและไม่มีกรกระตุ้นด้วยแรงดันไฟฟ้า พบว่าพฤติกรรมกรซึมผ่านยาจากพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล มีพฤติกรรมกรซึมผ่านยาที่เหมือนกัน ปริมาณยาที่ซึมผ่านออกมามีแนวโน้มเพิ่มขึ้น และคงที่เมื่อเวลาประมาณ 10 ชั่วโมง ปริมาณยาที่ซึมผ่านออกมาเพิ่มขึ้นตามขนาดของรูพรุนในไฮโดรเจล รูพรุนมีขนาดใหญ่ตัวยาจึงสามารถเคลื่อนที่ออกมาได้ง่ายกว่า เมื่อเพิ่มแรงดันไฟฟ้า ปริมาณการซึมผ่านยาจะสูงขึ้นเนื่องจากแรงผลักทางไฟฟ้าที่มากขึ้น และทำให้เกิดการขยายตัวของรูขุมขนบนผิวหนังชั้นนอก อีกทั้งค่าคงที่การแตกตัวของกรดมีผลต่อปริมาณของยาที่ซึมผ่านออกมา ดังนั้นปริมาณยาที่ซึมผ่านสามารถควบคุมได้โดยควบคุมความดันไฟฟ้า ค่าคงที่การแตกตัวของกรด และขนาดรูพรุนของไฮโดรเจล

พิชชาพร จารุเฉลิมรัตน์ [58] ได้พัฒนาแผ่นแปะนำส่งยาไฮโดรเจลจากพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ผสมแป้งข้าวโพดที่อัตราส่วนต่างๆ โดยใช้ยาไฮโดรคลอไรด์ไธอะไซด์เป็นยาต้นแบบ เพื่อศึกษาผลของสัดส่วนสารเชื่อมขวาง สมบัติทางกายภาพและทางเคมี รวมถึงพฤติกรรมกรซึมผ่านยา โดยใช้ Modified Franz Diffusion Cell ที่ pH 7.4 อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส 48 ชั่วโมง ในระบบที่มีและไม่มีกรกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้าจากภายนอก จากผลการทดลองพบว่าเมื่อกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้าบนแผ่นแปะยาพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ผสมแป้งข้าวโพดมีปริมาณการซึมผ่านของยามากกว่าแผ่นแปะยาพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ เนื่องจากแรงผลักทางไฟฟ้าจากอิเล็กโทรดและขั้วของยา โดยในระบบที่มีแป้งข้าวโพดปริมาณการซึมผ่านของยาสามารถออกมาได้มากถึง 98% ที่ 0.01V หลังจากนั้นนำผลมาศึกษาจลศาสตร์การแพร่พบว่า กลไกการแพร่ออกจากแผ่นแปะยาพอลิไวนิลแอลกอฮอล์และพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ผสมแป้งข้าวโพดเป็นการแพร่แบบ Non-Fickian จึงสรุปได้ว่าไฮโดรเจลพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ผสมแป้งข้าวโพดมีประสิทธิภาพการซึมผ่านยาได้ดี ควบคุมได้จากการใช้ความต่างศักย์ไฟฟ้าภายนอก และสัดส่วนสารเชื่อมขวาง ซึ่งสามารถพัฒนาเป็นแผ่นแปะยาควบคุมด้วยสนามไฟฟ้าจากภายนอกสำหรับรักษาโรคความดันโลหิตสูงได้

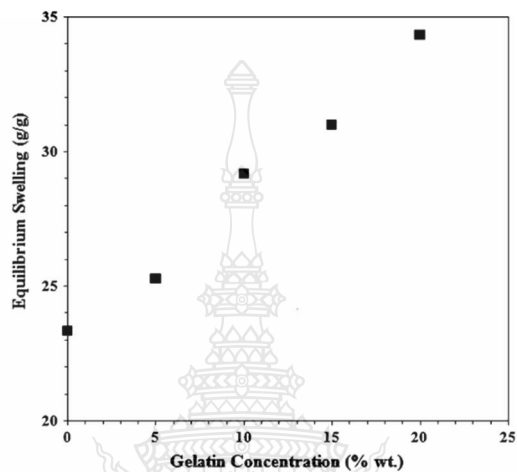
Juhyun Park และคณะ [6] ได้คิดค้นอุปกรณ์ที่ประยุกต์ใช้ Sonophoresis หรือ Iontophoresis ในครั้งเดียวเท่านั้น และสามารถใช้งานได้พร้อมกันด้วย ดังรูปที่ 2.23 โดยใช้เซลล์ Franz Diffusion การประยุกต์ใช้พร้อมกันมีอัตราการเพิ่มประสิทธิภาพที่สูงกว่าการใช้โซโนโฟเรซิสหรือ ไอออนโตโฟเรซิสเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ ยังได้รับการเพิ่มประสิทธิภาพการแทรกซึมของผิวหนังของยาเวชสำอางต่างๆ ที่มีความเข้มข้นต่ำกว่าและใช้เวลาในการใช้งานสั้น นอกจากนี้ การรวมกันของ Sonophoresis และ Iontophoresis ทำให้เกิดผลรวมกันโดยไม่สูญเสียหน้าที่ของตัวเอง การประยุกต์ใช้พร้อมกันเป็นวิธีที่มีแนวโน้มดีเนื่องจากกลุยุทธ์นี้บรรลุมการเพิ่มประสิทธิภาพทางผิวหนังที่ความหนาแน่นของพลังงานต่ำ เมื่อพิจารณาถึงความปลอดภัยแล้ว การใช้งานพร้อมกันนี้มีข้อดีในการลดการระคายเคืองของผิวหนัง เนื่องจากกลุยุทธ์นี้ช่วยเพิ่มการนำส่งยาผ่านผิวหนังที่ความหนาแน่นของพลังงานต่ำ



รูปที่ 2.23 อุปกรณ์และการทดลองการส่งผ่านผิวหนัง ก.ภาพอุปกรณ์ประดิษฐ์สำหรับโซโนโฟเรซิสและ ไอออนโตโฟเรซิส ข.การประยุกต์ใช้อัลตราซาวนด์และไอออนโตโฟเรซิส ค.การทดลองส่งผ่านผิวหนังโดยใช้ Franz Diffusion Cell [6]

Agustín Martínez-Ruvalcaba และคณะ [59] ได้ทำการสังเคราะห์ไฮโดรเจลพอลิอะคริลาไมด์-เจลาติน (PAM-G) ที่อัตราส่วนต่างๆกัน โดยใช้ N,N'-Methylenbisacrylamide เป็นสารเชื่อมขวาง เพื่อศึกษาการบวมตัวของวัสดุที่ pH ต่างกัน ผลการทดสอบที่ได้คือการบวมตัวของไฮโดรเจลเพิ่มขึ้นเมื่อความเข้มข้นของเจลาตินเพิ่มขึ้น รูปที่ 2.24 ในขณะที่ยังยั้งโมดูลัส (ที่สมดุลการบวม) ลดลงเล็กน้อย ดังนั้นเจลาตินจึงมีผลเล็กน้อยใน Young โมดูลัส ซึ่งแตกต่างจากอิทธิพลของความสามารถในการบวม การทดลองการบวมเผยให้เห็นว่าไฮโดรเจล PAM-G เพิ่มความสามารถในการบวมตัวในตัวอย่างที่เป็นต่าง จากโครงสร้างเจลาติน สามารถสรุปได้ว่าความเข้มข้นของเจลาตินและตัว

ทำละลายทำให้บวมตัวเป็นตัวกำหนดพฤติกรรมจลนพลศาสตร์ของการดูดซึมน้ำ เมื่อความเข้มข้นของเจลาตินในโครงข่ายโพลีเมอร์เพิ่มขึ้น ความสามารถในการบวมตัวในไฮโดรเจลจะเพิ่มขึ้น และทำให้ดูดซับน้ำได้สูงขึ้นเช่นกัน ความสามารถในการบวมตัวนี้ไม่พบในไฮโดรเจลทั่วไป (ไฮโดรเจลที่ไม่มีเจลาติน) โดยที่ pH ของตัวกลางไม่มีอิทธิพล

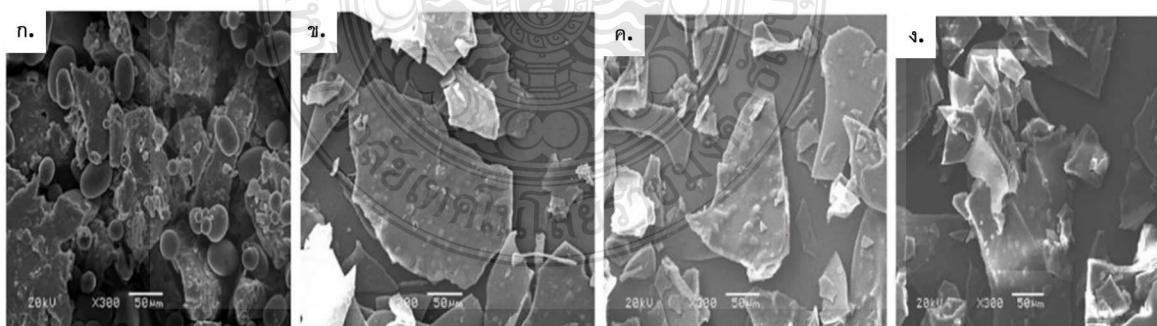


รูปที่ 2.24 การบวมตัวของไฮโดรเจลที่ความเข้มข้นของเจลาตินต่างกัน [58]

ไพโรจน์ กลิ่นพิทักษ์ และ ฉันทนา อินจันทร์ [60] ได้ทำการเตรียมและศึกษาลักษณะของไฮโดรเจลอะคริลาไมด์และกรดมาเลอิก ที่เตรียมได้โดยปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันแบบอนุมูลอิสระในน้ำของอะคริลาไมด์กับกรดมาเลอิกซึ่งเป็นมอนอเมอร์และโคมอนอเมอร์ โดยใช้ระบบตัวริเริ่มโปแทสเซียมเปอร์ซัลเฟต (KPS) และเตตระเมทิลเอทิลีนไดเอมีน (TEMED) และใช้ Ethylene Glycol Dimethacrylate (EGDMA) และ N,N'Methylenebisacrylamide (MBA) เป็นตัวเชื่อมโยงพันธะศึกษาการศึกษาพบว่าไฮโดรเจลที่มี 1%MBA เป็นตัวเชื่อมโยงพันธะที่มีค่าการบวมตัวอยู่ในช่วง 3,160-3560% ค่าปริมาณน้ำสมดุลในน้ำของไฮโดรเจล 0.9630-0.9727 ไฮโดรเจลมีค่า F_{swp} อยู่ในช่วง 31-36 เมื่อใช้ 1%MBA เป็นตัวเชื่อมโยงพันธะตามลำดับ ไฮโดรเจลที่มีการบวมตัวมากกว่า 3,000% ขึ้นไปมีการแพร่แบบ Non-Fickian Type ส่วนไฮโดรเจลที่มีการแพร่ของน้ำน้อยกว่า 3,000% ไม่สามารถสรุปชนิดการแพร่ได้ จากการนำไฮโดรเจลมาศึกษาการบวมตัวในน้ำ พบว่าเมื่อเวลาเพิ่มขึ้นการบวมตัวของไฮโดรเจลเพิ่มขึ้นจนถึงคงที่ในที่สุด ความสัมพันธ์ของการบวมตัวของไฮโดรเจลเมื่อปรับเปลี่ยนปริมาณต่างๆ พบว่าการบวมตัวของไฮโดรเจลเริ่มสมดุลที่เวลา 36 ชั่วโมง

สุนทรี นาคแท้ [61] ได้ศึกษาการกำหนดสัดส่วนการเชื่อมขวาง ขนาดโมเลกุลของยา ค่าคงที่ของการแตกตัวของกรด ความแรงของแรงดันไฟฟ้าต่อพฤติกรรมกรแพร่ของยา จากพอลิอะคริลาไมด์ ไฮโดรเจลทั้งในระบบที่มีและไม่มีกรดกระตุ้นด้วยสนามไฟฟ้า ทำการวิจัยโดยใช้กรดเมตาฟอสฟอริก กรดฟอสฟอริก กรดแลคติก และกรดเบนโซอิก เป็นยาต้นแบบ และศึกษาพฤติกรรมกรแพร่ของยาโดยกำหนด pH 5.5 32 องศาเซลเซียส เวลา 48 ชั่วโมง จากการทดลองพบว่าการแพร่ของยาทุกชนิดเหมือนกัน ปริมาณยาที่แพร่ออกมาค่อย ๆ เพิ่มขึ้นและคงที่โดยปริมาณยาที่ออกมาเพิ่มขึ้น เมื่อลดสัดส่วนสารเชื่อมขวางลง สัดส่วนสารเชื่อมขวางที่ต่ำทำให้ขนาดของรูพรุนใหญ่ขึ้น ทำให้ยาเคลื่อนที่ออกมาได้ง่าย เมื่อเพิ่มแรงดันไฟฟ้าทำให้อัตราการแพร่ของยาสูงขึ้น เนื่องจากเกิดแรงผลักทางไฟฟ้า

Long He และคณะ [62] ได้ทำการศึกษากลไกการปล่อยเปปไทด์สารต้านอนุมูลอิสระที่เกิดจากอัลตราโซนิค สารละลายเจลาตินออกไซด์ได้รับการรักษาด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง ตามด้วยกระบวนการไฮโดรไลซิสด้วยเอนไซม์ และการวิเคราะห์โครงสร้างและสัณฐานวิทยา ผลการวิจัยพบว่า Ultrasonication ยับยั้งการสร้างพันธะไฮโดรเจน ลดการเชื่อมขวางระหว่างโมเลกุลคอลลาเจน เปลี่ยนส่วนของโครงสร้างที่พับเป็นโครงสร้างเป็นเกลียว และลดความเสถียรทางความร้อนของโมเลกุลคอลลาเจน การวิเคราะห์ทางจุลสัณฐานพบว่า Ultrasonication ทำให้พื้นผิวเจลาตินหลวมและเกิดรอยแตก รูปร่างที่ 2.25 และเมื่อพลังของ Ultrasonication เพิ่มขึ้น ระยะห่างของช่วงการทำซ้ำ (dÅ) ก็เพิ่มขึ้นเช่นกัน นอกจากนี้ Ultrasonication ยังปรับปรุงการละลาย ความไม่ชอบน้ำของพื้นผิว และลักษณะการเชื่อมต่อ ตลอดจนเพิ่มปริมาณกรดอะมิโนพื้นฐานและอะโรมาติกในไฮโดรไลเสต โดยสรุปโดยการปรับเปลี่ยนโครงสร้างโปรตีน Ultrasonication จะเพิ่มการเข้าถึงของเอนไซม์ไปยังพันธะเปปไทด์ของโปรตีน และช่วยเพิ่มการปลดปล่อยเปปไทด์



รูปที่ 2.25 SEM ก.ตัวอย่างออกไซด์เจลาติน (Oxhide Gelatin) และ (ข.- ง.) กลุ่มที่บำบัดด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง 200 W, 300 W, 400 W [62]

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

เพื่อศึกษาการขึ้นรูปแผ่นไฮโดรเจลผสมจากเจลาตินและพอลิอะคริลาไมด์ โดยใช้ยาไนอะซินเป็นยาต้นแบบ สำหรับใช้เป็นแผ่นแปะนำส่งยา โดยขึ้นรูปแผ่นไฮโดรเจลผสมที่สัดส่วนต่างๆ เพื่อนำไปเป็นแผ่นแปะยาที่มีความยืดหยุ่น ไม่เจ็บปวดกับผิวหนัง และซึมผ่านยาในลักษณะที่ควบคุมได้ โดยใช้ตัวกระตุ้นคือสนามไฟฟ้าจากภายนอก (lontophoresis) และความถี่คลื่นเหนือเสียง (Ultrasound) โดยมุ่งเน้นที่จะศึกษาผลของความต่างศักย์ไฟฟ้า ความถี่คลื่นเหนือเสียง และระบบไฮบริด ต่อสมบัติกายภาพและเคมี รวมถึงพฤติกรรมการซึมผ่านของยาโรซิทาไมนในเลือดสูงของแผ่นแปะยาโดยมีขั้นตอนการดำเนินงานวิจัยดังนี้

3.1 สารเคมีและอุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัย

3.1.1 สารเคมีที่ใช้ในงานวิจัย

ตารางที่ 3.1 สารเคมีที่ใช้ในงานวิจัย

สารเคมี	เกรด	บริษัท	หน้าที่
Acrylamide (AM)	AR	Loba Chemie™	ขึ้นรูปแผ่นไฮโดรเจล
Gelatin	AR	KemAus™	ขึ้นรูปแผ่นไฮโดรเจล
tetramethylethylenediamine (TEMED)	AR	Sigma Aldrich, Co.	ตัวทำปฏิกิริยาในการขึ้นรูปแผ่นไฮโดรเจล
N,N'-methylenebisacrylamide (MBAA)	AR	Sigma Aldrich, Co.	ตัวทำปฏิกิริยาในการขึ้นรูปแผ่นไฮโดรเจล
Ammonium persulfate	AR	Sigma Aldrich, Co.	ตัวริเริ่มทำปฏิกิริยาในการขึ้นรูปแผ่นไฮโดรเจล
Niacin	AR	Himedia™	ยาต้นแบบ
Potassium Chloride	AR	Ajax Finechem Pty.,Ltd	สารละลายบัฟเฟอร์
Potassium Phosphate Monobase	AR	Ajax Finechem Pty.,Ltd	สารละลายบัฟเฟอร์
Sodium Phosphate Dibasic	AR	Ajax Finechem Pty.,Ltd	สารละลายบัฟเฟอร์
Sodium Chloride	AR	Ajax Finechem Pty.,Ltd	สารละลายบัฟเฟอร์

3.1.2 อุปกรณ์

3.1.2.1 ปีกเกอร์

3.1.2.2 กระจกบอทวง

3.1.2.3 จานเพาะเชื้อ ขนาด 5 เซนติเมตร

3.1.2.4 เครื่องชั่ง

3.1.2.5 ขวดปริมาตร ขนาด 1000 มิลลิลิตร

3.1.2.6 เครื่องกวนสาร (Hotplate Stirrer)

3.1.2.7 แท่งแม่เหล็กกวนสาร (Magnetic stirring bars)

3.1.2.8 เครื่องทดสอบการซึมผ่านผิวหนังแนวตั้ง

3.1.2.9 อุปกรณ์จ่ายไฟ (Power Supply)

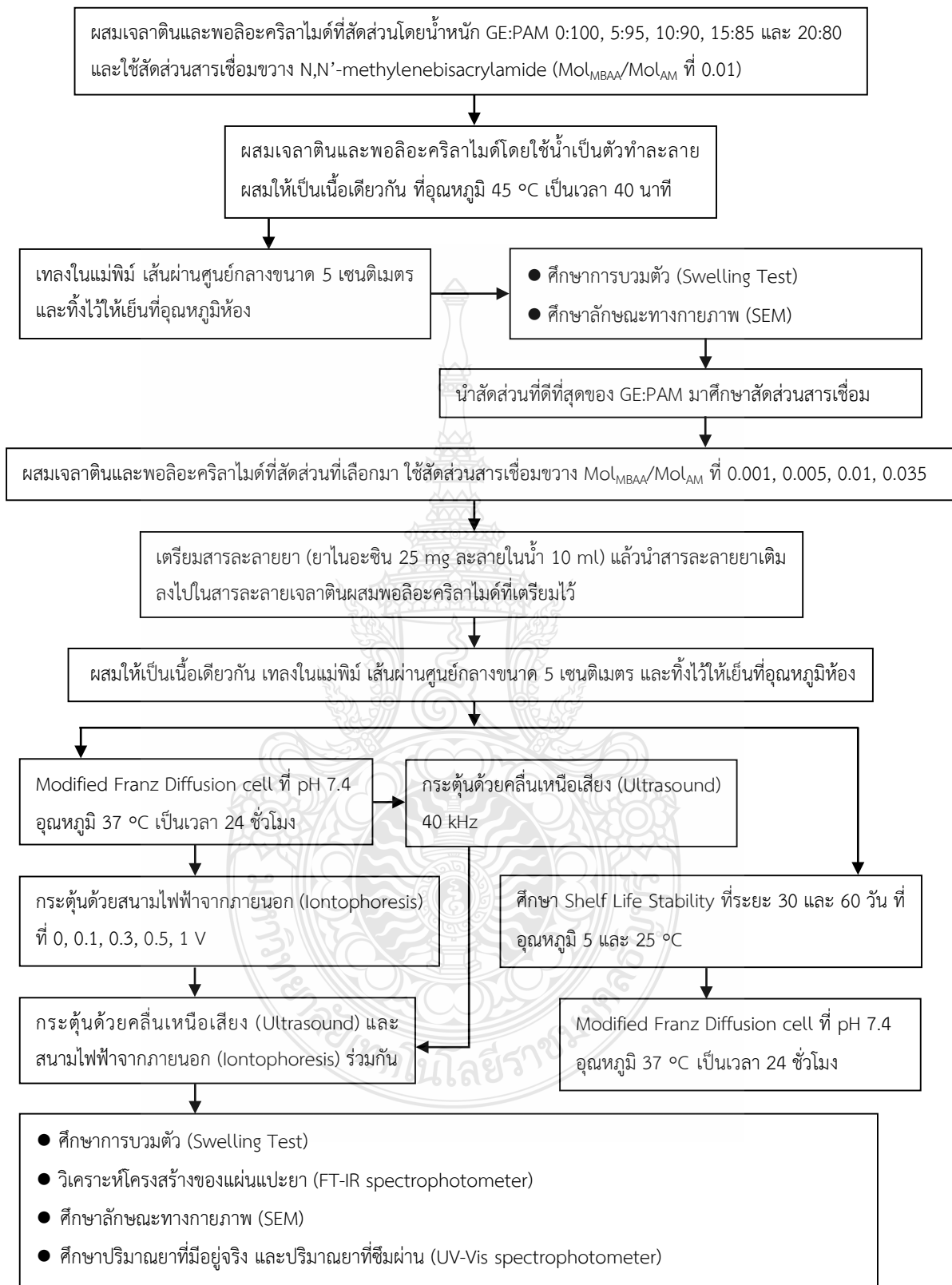
3.1.2.10 ขวดสีชา ขนาด 3 มิลลิลิตร

3.1.2.11 เข็มฉีดยาขนาด 1 มิลลิลิตร

3.1.2.12 เครื่องอัลตราซาวด์

3.2 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัยของการศึกษาการพัฒนาแผ่นแปะนำส่งยาโนอะซิน ด้วยแผ่นไฮโดรเจลผสมจากเจลาตินและพอลิอะคริลาไมด์สำหรับโรคไขข้อในเลือดสูง แสดงในรูปแบบที่ 3.1



รูปที่ 3.1 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

3.3 วิธีการทดลอง

3.3.1 การขึ้นรูปแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์

ขึ้นรูปแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ ที่สัดส่วนโดยน้ำหนักของเจลาตินและพอลิอะคริลาไมด์ GE:PAM 0:100, 5:95, 10:90, 15:85 และ 20:80 ตามลำดับ โดยนำมาละลายให้เป็นเนื้อเดียวกันในน้ำ 10 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส เป็น 40 นาที ผสมกันจนเป็นเนื้อเดียวกัน แล้วเทลงในแม่พิมพ์ เส้นผ่านศูนย์กลางขนาด 5 เซนติเมตร ทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 12 ชั่วโมง ใช้ N,N'-methylenebisacrylamide (MBAA) เป็นสารเชื่อมขวางโดยสัดส่วนสารเชื่อมขวาง Mol_{MBAA}/Mol_{AM} ที่ 0.01 และใช้ Tetramethylethylenediamine (TEM) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาเชื่อมขวาง เต็มแอมโมเนียมเปอร์ซัลเฟต (Ammonium Persulfate) เป็นตัวริเริ่มปฏิกิริยา จากนั้นทดสอบอัตราการบวมตัวและลักษณะทางกายภาพ เพื่อหาสัดส่วนโดยน้ำหนักของเจลาตินและพอลิอะคริลาไมด์ที่ดีที่สุด นำมาขึ้นรูปเป็นแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ โดยผสมเจลาตินและพอลิอะคริลาไมด์ตามสัดส่วนที่เลือก ผสมกับสารละลายยาไนอะซิน และใช้สัดส่วนสารเชื่อมขวาง Mol_{MBAA}/Mol_{AM} ที่ 0.001, 0.005, 0.01, 0.035 ผสมให้เป็นเนื้อเดียวกัน เทลงในแม่พิมพ์ เส้นผ่านศูนย์กลางขนาด 5 เซนติเมตร และทิ้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง

3.3.2 การวิเคราะห์สมบัติของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์

ศึกษาสมบัติต่างๆ ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์โดยทำการศึกษาที่สัดส่วนโดยน้ำหนักของเจลาตินและพอลิอะคริลาไมด์ต่างๆ ดังนี้

3.3.2.1 การหาอัตราการบวมตัว (Degree of swelling) ศึกษาการบวมตัวของแผ่นไฮโดรเจลผสมที่สังเคราะห์ได้ โดยการตัดแผ่นไฮโดรเจลให้มีขนาด 2×2 เซนติเมตร แช่ในสารละลายบัฟเฟอร์ที่มีความเป็นกรดต่าง 7.4 เป็นเวลา 48 ชั่วโมง นำไปชั่งน้ำหนัก เพื่อหาค่าการบวมตัว (Degree of Swelling) ซึ่งคำนวณได้ดังสมการที่ 3.1 และคำนวณหาน้ำหนักที่หายไปได้จากสมการที่ 3.2

$$\text{Degree of swelling (\%)} = \frac{M_s - M_d}{M_d} \times 100 \quad (3.1)$$

$$\text{Weight loss (\%)} = \frac{M_i - M_d}{M_d} \times 100 \quad (3.2)$$

โดยที่ M_s คือ น้ำหนักชิ้นงานบวมตัว
 M_d คือ น้ำหนักชิ้นงานที่แห้ง
 M_i คือ น้ำหนักชิ้นงานเริ่มต้น

3.3.2.2 ศึกษาลักษณะทางกายภาพของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ต่าง ๆ โดยใช้ยานออสซิน

- 1) ระบบที่ไม่มีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้าจากภายนอกและคลื่นเหนือเสียง
- 2) ระบบที่มีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้าจากภายนอก
- 3) ระบบที่มีการกระตุ้นด้วยคลื่นเหนือเสียง
- 4) ระบบที่มีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้าจากภายนอกร่วมกับการกระตุ้นด้วยคลื่นเหนือเสียง

3.3.2.3 การวิเคราะห์โครงสร้างของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ ศึกษาโครงสร้างของแผ่นไฮโดรเจล และศึกษาหมู่ฟังก์ชันที่เปลี่ยนไปเมื่อมีการเติมยาเข้าไป โดยวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Fourier Transform Infrared Spectrophotometer โหมดการทำงานแบบ ATR-FTIR ซึ่งเป็นโหมดการทำงานสำหรับชิ้นงานประเภทเจลหรือฟิล์ม

3.3.2.4 การหาปริมาณยาที่มีอยู่จริงในแผ่นแปะยา ทดสอบโดยนำแผ่นไฮโดรเจลที่ขึ้นรูปได้ ตัดเป็นชิ้นเล็กๆ แล้วนำไปแช่ในสารละลาย DMSO (Dimethyl sulfoxide) เป็นเวลา 48 ชั่วโมง จากนั้นนำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่อง UV-Visible spectroscopy เพื่อศึกษาปริมาณยาในออสซินที่มีอยู่จริงในแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์

3.3.3 การศึกษาพฤติกรรมการซึมผ่านของยา

การศึกษาพฤติกรรมการซึมผ่านของยา สามารถทำได้โดยนำแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่อัตราส่วนต่างๆ มาทดลองใช้กับเครื่องทดสอบการซึมผ่านผิวหนังแนวตั้ง หรือ Modified Franz Diffusion Cell โดยการนำหนังหมูวางลงบนสารละลายบัฟเฟอร์ที่อยู่ใน Modified Franz Diffusion Cell ให้หนังหมูสัมผัสกับสารละลายบัฟเฟอร์ ที่มีค่า pH 7.4 และนำแท่งแม่เหล็กคนในสารละลายบัฟเฟอร์ตลอดการทดลองเป็นเวลา 24 ชั่วโมง 37 องศาเซลเซียส จากนั้นกระตุ้นด้วยไฟฟ้าโดยใช้ความต่างศักย์ไฟฟ้าที่ 0, 0.1, 0.3, 0.5 และ 1 โวลต์ นำทองแดงมาใช้เป็นวัสดุในการนำไฟฟ้า โดยวางขั้วแคโทดบนหนังหมู ส่วนขั้วแอโนดจะจุ่มลงไป ในสารละลายบัฟเฟอร์ สารละลายบัฟเฟอร์ปริมาณ 2 มิลลิลิตร จะถูกดูดออกและสารละลายบัฟเฟอร์ใหม่จะถูกใส่เข้าไป ทุก ๆ 15 นาที ในระหว่างช่วงแรกของการทดลอง สามารถคำนวณหาปริมาณยาที่ออกมาโดยใช้เครื่อง UV-Vis spectroscopy โดยจะศึกษาทั้งระบบที่มีและไม่มีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้า ความถี่คลื่นเหนือเสียง และระบบไฮบริด

3.3.3.1 การเตรียมสารละลายบัฟเฟอร์ สารละลายบัฟเฟอร์ ที่มีค่า pH 7.4 เตรียมได้จากสารละลายโซเดียมคลอไรด์ความเข้มข้น 0.41 โมลลาร์ สารละลายไตรโซเดียมฟอสเฟต ความ

เข้มข้น 10 มิลลิโมลลาร์ สารละลายโพแทสเซียมคลอไรด์ความเข้มข้น 2.68 มิลลิโมลลาร์ และ สารละลายโพแทสเซียมฟอสเฟตโมโนเบสิกความเข้มข้น 1.84 มิลลิโมลลาร์ ปริมาตร 1000 ลูกบาศก์ เซนติเมตร

3.3.3.2 การเตรียมหนังหมู ทำการเตรียมหนังหมูโดยใช้หนังหมูบริเวณหน้าท้อง เนื่องจากผิวหนังบริเวณนี้มีความบางใกล้เคียงกับผิวหนังมนุษย์มากที่สุด นำหนังหมูบริเวณนี้มาลอกไขมัน ออก ให้ผิวหนังมีความหนาประมาณ 1 มิลลิเมตร จากนั้นล้างทำความสะอาดด้วยน้ำเกลือ และนำไปห่อ อลูมิเนียมฟอยล์ และเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส

3.3.3.3 ศึกษาจลศาสตร์การแพร่ออกของยาจากปริมาณที่ออกมา ณ เวลาต่างๆ โดย หากกลไกการแพร่และค่าคงที่การแพร่ออกมาจากไฮโดรเจลที่ขึ้นรูปได้ ดังสมการที่ 2.1, 2.2 และ 2.3

3.3.4 การกระตุ้นการนำส่งยาผ่านผิวหนัง

มีการกระตุ้นจากภายนอก 2 กระบวนการในการนำส่งยาผ่านผิวหนัง ได้แก่ การ กระตุ้นด้วยคลื่นเหนือเสียง (Ultrasound) และกระตุ้นด้วยสนามไฟฟ้าจากภายนอก (Iontophoresis)

3.3.4.1 การกระตุ้นด้วยคลื่นเหนือเสียง (Ultrasound) โดยนำหนังหมูบริเวณหน้า ท้องที่ทำความสะอาดแล้ว มากระตุ้นด้วยคลื่นเหนือเสียงที่ความถี่ 40 กิโลเฮิร์ตซ์ เป็นเวลา 2, 10, 30 และ 60 นาที

3.3.4.2 การกระตุ้นด้วยสนามไฟฟ้า (Iontophoresis) กระตุ้นด้วยไฟฟ้าโดยใช้ แรงดันไฟฟ้า ที่ 0, 0.1, 0.3, 0.5 และ 1 โวลต์ ในขณะที่ทำการทดลอง Modified Franz Diffusion Cell

3.4 ระยะเวลาและแผนการดำเนินงานวิจัย

ตารางที่ 3.2 ระยะเวลาและแผนการดำเนินงานวิจัย

การดำเนินงาน	ระยะเวลา (เดือน)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1.เตรียมวัสดุ / สารเคมี / อุปกรณ์ และศึกษางานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	←————→											
2.ขึ้นรูปแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่อัตราส่วนต่างๆ และทดสอบสมบัติของไฮโดรเจลที่ขึ้นรูปได้					←————→							
3.ทดสอบสมบัติทางกายภาพและทางเคมี และพฤติกรรมการซึมผ่านยาในระบบที่มีและไม่มีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้าจากภายนอก ความถี่คลื่นเหนือเสียง และระบบไฮบริด									←————→			
4.วิเคราะห์ข้อมูล									←————→			
5.สรุปผลและเขียนรายงาน									←————→			

←————→ แผนการดำเนินงาน
 ←-----→ การดำเนินงานจริง

บทที่ 4

ผลการทดลองและการวิเคราะห์ผล

ในบทนี้จะกล่าวถึงผลการทดลอง และวิเคราะห์ผลที่ได้จากการขึ้นรูปแผ่นไฮโดรเจลผสมจาก เจลาตินและพอลิอะคริลาไมด์ โดยใช้ยาไนอะซินเป็นยาต้นแบบ ทำการขึ้นรูปแผ่นไฮโดรเจลผสมที่ สัดส่วนต่างๆ ในระบบที่มีและไม่มีสารกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้าจากภายนอก ความถี่คลื่นเหนือ เสียง และระบบไฮบริด ทำการศึกษาผลของสัดส่วนสารเชื่อมขวางต่อขนาดรูพรุน สมบัติทางกายภาพ และเคมี รวมถึงพฤติกรรมกรรมการซึมผ่านของยาโรโคไซมึนในเลือดสูง ได้ผลการดำเนินการดังนี้






4.1 สมบัติทางกายภาพของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์

4.1.1 ศึกษาผลของสัดส่วนเจลาตินและสัดส่วนสารเชื่อมขวางต่อสมบัติทางกายภาพของ แผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์





เพื่อศึกษาผลของสัดส่วนเจลาตินต่อสมบัติทางกายภาพของไฮโดรเจลเจลาตินผสม พอลิอะคริลาไมด์ จึงทำการขึ้นรูปแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ ที่สัดส่วน โดยน้ำหนักของเจลาตินและพอลิอะคริลาไมด์ GE:PAM 0:100, 5:95, 10:90, 15:85 และ 20:80 (GE_100PAM, 5GE_95PAM, 10GE_90PAM, 15GE_85PAM และ 20GE_80PAM) ตามลำดับ ที่ สัดส่วนสารเชื่อมขวาง Mol_{MBAA}/Mol_{AM} 0.01 โดยนำเจลาตินและพอลิอะคริลาไมด์มาละลายให้เป็นเนื้อ เดียวกันในน้ำ 10 มิลลิลิตร อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 40 นาที ผสมกันจนเป็นเนื้อเดียวกัน แล้วเทลงในแม่พิมพ์ เส้นผ่านศูนย์กลางขนาด 5 เซนติเมตร ทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 12 ชั่วโมง ดัง แสดงในตารางที่ 4.1 แสดงลักษณะของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่เตรียมได้ทุก สัดส่วน มีลักษณะเป็นแผ่นเจลใส แสงสามารถส่องผ่านได้ ผิวสัมผัสนิ่ม ยืดหยุ่นได้

แผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ โดยผสมเจลาตินและ พอลิอะคริลาไมด์ที่สัดส่วนโดยน้ำหนักของเจลาตินและพอลิอะคริลาไมด์ GE:PAM 10:90 %wt. ผสมกับสารละลายยาไนอะซินปริมาณ 12.5 มิลลิกรัม ที่ละลายในน้ำ 10 มิลลิลิตร และใช้สัดส่วน สารเชื่อมขวาง Mol_{MBAA}/Mol_{AM} ที่ 0.001, 0.005, 0.01, 0.035 (GE_PAM_0.001, GE_PAM_0.005, GE_PAM_0.01, และ GE_PAM_0.035) ตามลำดับ ผสมให้เป็นเนื้อเดียวกัน เทลงในแม่พิมพ์ เส้นผ่าน ศูนย์กลางขนาด 5 เซนติเมตร และทิ้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 12 ชั่วโมง แสดงดังตารางที่ 4.2 พบว่า แผ่นแปะยามีลักษณะเป็นแผ่นเจลใสที่แสงสามารถส่องผ่านได้ ผิวสัมผัสของแผ่นแปะยาจะนิ่ม ยืดหยุ่นได้ แต่จะมีสีขุ่น และแผ่นแปะยาเหนียวขึ้นเมื่อสารเชื่อมขวางเพิ่มขึ้น

ตารางที่ 4.1 ลักษณะทางกายภาพของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่สัดส่วนต่างๆ

ตัวอย่าง	สัดส่วนของเจลาติน และพอลิอะคริลาไมด์ GE:PAM	สัดส่วนสาร เชื่อมขวาง (mol)	ลักษณะ	รูป
GE_100PAM	0:100	0.01	แผ่นเจลใส แสงส่องผ่านได้ นิ่ม ยืดหยุ่น	
5GE_95PAM	5:95	0.01	แผ่นเจลใส แสงส่องผ่านได้ นิ่ม ยืดหยุ่น	
10GE_90PAM	10:90	0.01	แผ่นเจลใส แสงส่องผ่านได้ นิ่ม ยืดหยุ่น	
15GE_85PAM	15:85	0.01	แผ่นเจลใส แสงส่องผ่านได้ นิ่ม ยืดหยุ่น	
20GE_80PAM	20:80	0.01	แผ่นเจลใส แสงส่องผ่านได้ นิ่ม ยืดหยุ่น	

ตารางที่ 4.2 ลักษณะทางกายภาพของแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์

ตัวอย่าง	สัดส่วนสาร เชื่อมขวาง (mol)	ปริมาณยา (mg)	ลักษณะ	รูป
GE_PAM_0.001	0.001	25	แผ่นเจลใส แสงส่องผ่านได้ นิ่ม ยืดหยุ่น	
GE_PAM_0.005	0.005	25	แผ่นเจลใส แสงส่องผ่านได้ นิ่ม ยืดหยุ่น	
GE_PAM_0.01	0.01	25	แผ่นเจลใส สีขาวขุ่นมากขึ้น	
GE_PAM_0.035	0.035	25	แผ่นเจลใส สีขาวขุ่นมากขึ้น เหนียวขึ้น	

4.1.2 ขนาดของรูพรุนและความหนาแน่นของสายโซ่ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์

ขนาดรูพรุนของไฮโดรเจลเป็นปัจจัยที่สำคัญของการซึมผ่านยาของแผ่นไฮโดรเจล ขนาดรูพรุนสามารถวิเคราะห์และคำนวณด้วยสมการ 2.5 และ 2.6 จากการทดลองพบว่า ในระบบที่ไม่มีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้า สัดส่วนสารเชื่อมขวางมีผลต่อขนาดของรูพรุน (Mesh size) โดยเมื่อเพิ่มสัดส่วนสารเชื่อมขวางจะทำให้ขนาดรูพรุนเล็กลง ดังตารางที่ 4.3 แสดงว่าสารเชื่อมขวางมีผลทำให้โครงสร้างของโซ่พอลิเมอร์มีการเชื่อมขวางมากขึ้น และเมื่อปริมาณของสารเชื่อมขวางมากขึ้นก็จะทำให้โครงสร้างของโซ่พอลิเมอร์มีความแข็งตึงและความยืดหยุ่นลดลง ทำให้ไม่สามารถขยายตัวจึงทำให้ขนาดรูพรุนเล็กลงตามปริมาณของสัดส่วนสารเชื่อมขวาง

ตารางที่ 4.3 ขนาดรูพรุนของแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่สัดส่วนสารเชื่อมขวางต่างๆในระบบที่ไม่มีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้าจากภายนอก

ตัวอย่าง	สัดส่วนการเชื่อมขวาง (mol)	ขนาดรูพรุน (Å)
	Mol_{MBAA}/Mol_{AM}	0 V
GE_PAM_0.001	0.001	241.38 ± 3.29
GE_PAM_0.005	0.005	207.68 ± 3.54
GE_PAM_0.01	0.01	154.50 ± 7.38
GE_PAM_0.035	0.035	99.73 ± 12.34

นำแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่สัดส่วนสารเชื่อมขวาง 0.001 มากระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้า เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการซึมผ่านของยา ผลการหาค่าของขนาดรูพรุน (Mesh size) ของแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่กระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้าจากภายนอกที่ 0.1 0.3 0.5 และ 1 โวลต์ มีค่าเท่ากับ 405.41 ± 6.58 , 413.77 ± 12.90 , 427.78 ± 9.10 และ 448.33 ± 15.36 ตามลำดับ ดังตารางที่ 4.4 แสดงให้เห็นว่า เมื่อเพิ่มความแรงของความต่างศักย์ไฟฟ้าจากภายนอกทำให้รูพรุนมีขนาดใหญ่ขึ้น

ตารางที่ 4.4 ขนาดรูพรุนของสายโซ่ของแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ในระบบที่มีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้าจากภายนอก

ตัวอย่าง	ความต่างศักย์ไฟฟ้า (V)	ขนาดรูพรุน (Å)
GE_PAM_0.001	0.1	405.41 ± 6.58
	0.3	413.77 ± 12.90
	0.5	427.78 ± 9.10
	1	448.33 ± 15.36

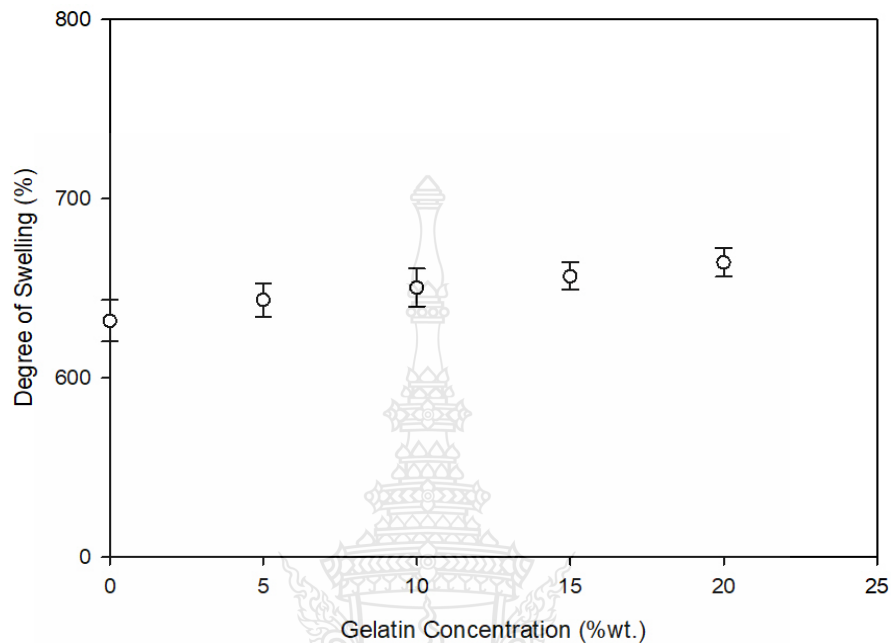
ทั้งนี้ได้ทำการศึกษาลักษณะสัณฐานวิทยาของแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ โดยนำแผ่นแปะยาแช่ในสารละลายบัฟเฟอร์ เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นนำไปเข้าเครื่อง Freeze dry เพื่อทำให้แผ่นไฮโดรเจลแห้ง แล้วนำไปถ่ายภาพลักษณะสัณฐานภายในแผ่นไฮโดรเจล เพื่อศึกษาลักษณะสัณฐานของแผ่นแปะยา พบว่าแผ่นไฮโดรเจลที่ขึ้นรูปได้มีลักษณะมีลักษณะเป็นโครงร่างตาข่าย มีรูพรุนจำนวนมาก ซึ่งรูพรุนนี้เกิดจากการรวมตัวของพอลิเมอร์ที่มีหมู่ฟังก์ชันที่ชอบน้ำ โดยระหว่างสายโซ่พอลิเมอร์จะเชื่อมต่อกันด้วยพันธะโคเวเลนต์ พันธะไฮโดรเจนหรือ อันตรกิริยาระหว่างหมู่ฟังก์ชันต่างๆในสายโซ่ ประกอบกันเป็นสายโซ่ยาวจำนวนมากที่รวมตัวกันและขดตัว [63]

4.2 การศึกษาการบวมตัว (Degree of swelling) ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์

สมบัติการบวมตัวเป็นสมบัติที่สำคัญของไฮโดรเจล ซึ่งต้องทำการศึกษาสำหรับการใช้วัสดุที่เป็นแผ่นแปะนำส่งยาผ่านผิวหนัง เป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อการดูดซับและซึมผ่านยา โดยการบวมตัวของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ได้รับการประเมินในสารละลายบัฟเฟอร์ที่มีความเป็นกรดต่าง 7.4 เป็นเวลา 48 ชั่วโมง และนำผลทดสอบไปคำนวณในสมการที่ 3.1 และ 3.2

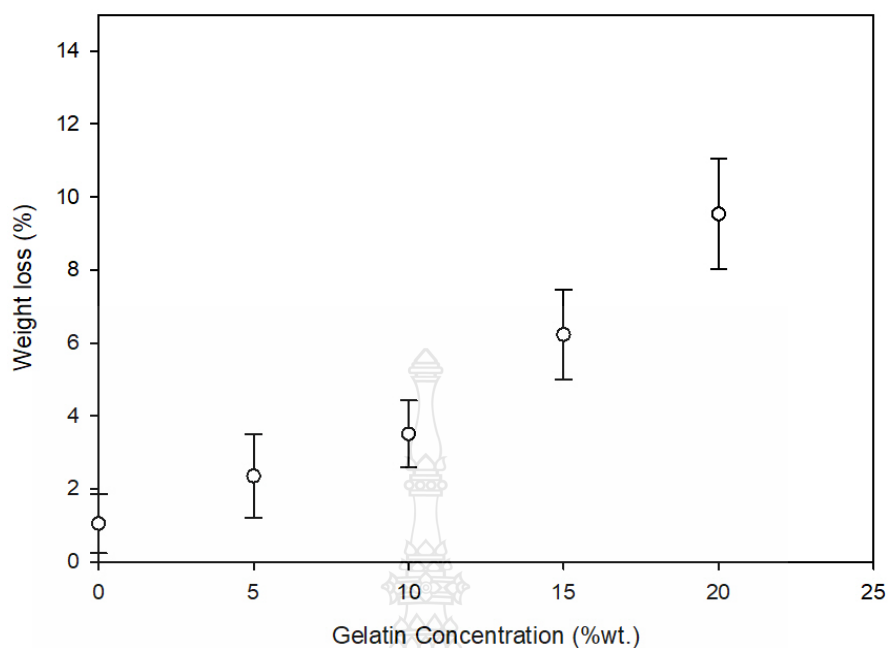
การบวมตัวของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ พบว่าการบวมตัวของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ GE_100PAM , 5GE_95PAM, 10GE_90PAM, 15GE_85PAM และ 20GE_80PAM มีค่าเท่ากับ 631.69%, 643.36%, 650.23%, 656.63% และ 664.21% ตามลำดับแสดงในรูปที่ 4.1 ทั้งนี้การบวมตัวในไฮโดรเจลผสมนี้เพิ่มขึ้น เมื่อความเข้มข้นของเจลาตินเพิ่มขึ้น เนื่องจากคุณลักษณะที่ชอบน้ำที่มีนัยสำคัญของหมู่ NH_2 และ COO^- ที่เชื่อมโยงกับสายพอลิเมอร์ปฐม

ภูมิของเจลาติน ดังนั้น การเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของเจลาตินในโครงข่ายผสมเจลาตินและพอลิอะคริลาไมด์ ปรับเปลี่ยนคุณลักษณะที่ชอบน้ำของไฮโดรเจล [59]



รูปที่ 4.1 ผลการบวมของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่สัดส่วนต่างๆ

ผลการหาน้ำหนักที่หายไป (Weight loss (%)) ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่อัตราส่วนต่าง ๆ พบว่าน้ำหนักที่หายไปของของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ GE_100PAM, 5GE_95PAM, 10GE_90PAM, 15GE_85PAM และ 20GE_80PAM มีค่าเท่ากับ 1.05%, 2.35%, 3.51%, 6.23% และ 9.54% ตามลำดับ แสดงในรูปที่ 4.2 โดยน้ำหนักที่หายไปจะลดลงเมื่อความเข้มข้นของเจลาตินลดลง แสดงให้เห็นว่ามีการสูญเสียเจลาตินในแผ่นไฮโดรเจลผสมนี้ขณะอยู่ในสารละลายหรือของเหลวที่เป็นตัวกลาง



รูปที่ 4.2 ผลน้ำหนักที่หายไปของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่สัดส่วนต่าง ๆ

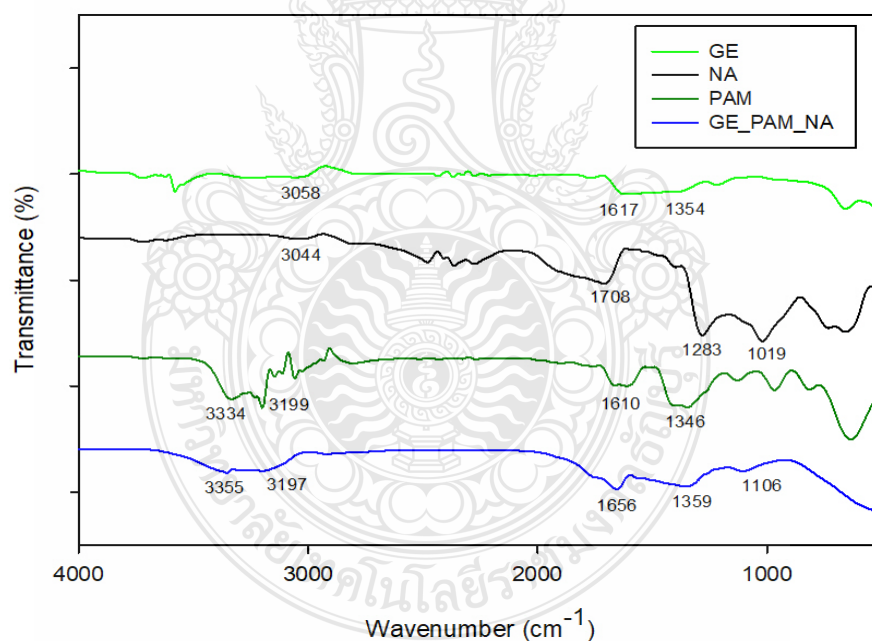
4.3 การวิเคราะห์โครงสร้างของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์และยาไนอะซิน

การวิเคราะห์โครงสร้างทางเคมีระหว่างแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์และยาไนอะซิน เพื่อทดสอบหมู่ฟังก์ชันที่เปลี่ยนไปของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ เมื่อมีการบรรจุยาลงไป ทำการทดสอบด้วยเครื่อง Fourier Transform Infrared Spectrophotometer โดย spectra ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์และเมื่อเติมยาไนอะซิน แสดงดังตารางที่ 4.5 และรูปที่ 4.3 จากการวิเคราะห์พบว่า พบพีคต่างๆที่เลขคลื่นดังนี้ แผ่นแปะยามีพีคเกิดขึ้นที่ 3355 cm^{-1} ซึ่งแสดงหมู่ฟังก์ชันของ N-H stretching พบพีคที่ 3197 cm^{-1} แสดงหมู่ฟังก์ชัน O-H stretching พบพีคที่ 1656 cm^{-1} แสดงหมู่ฟังก์ชัน -C=C- stretching พบพีคที่ 1359 cm^{-1} แสดงหมู่ฟังก์ชันของ C-H rocking และ N-O symmetric stretching และพบพีคเกิดขึ้นที่ 1106 cm^{-1} ซึ่งแสดงหมู่ฟังก์ชันของ C-N/C-O stretching

ตารางที่ 4.5 ผลการวิเคราะห์โครงสร้างทางเคมีของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ และ ยาไนอะซิน

	Identification	Chemical group	Wavenumber (cm ⁻¹)
1	PAM+GE	N-H stretching	v 3355-3334
2	PAM+NA	O-H stretching	v 3199-3044
		-C=C-stretching	v 1708-1610
3	PAM+MBA	C-H rocking	v 1359-1283
4	GE+NA	C-N/C-O stretching	v 1106-1019

จากกราฟจะเห็นว่าแผ่นแปะยาไฮโดรเจลไม่มีพีคใหม่เกิดขึ้น แสดงให้เห็นว่า ยาไนอะซินทำปฏิกิริยาร่วมกับแผ่นไฮโดรเจลเจลาติน และพอลิอะคริลาไมด์ โดยไม่เกิดปฏิกิริยาเคมีที่ทำให้เปลี่ยนแปลงหมู่ฟังก์ชันหรือเกิดเป็นสารอื่น

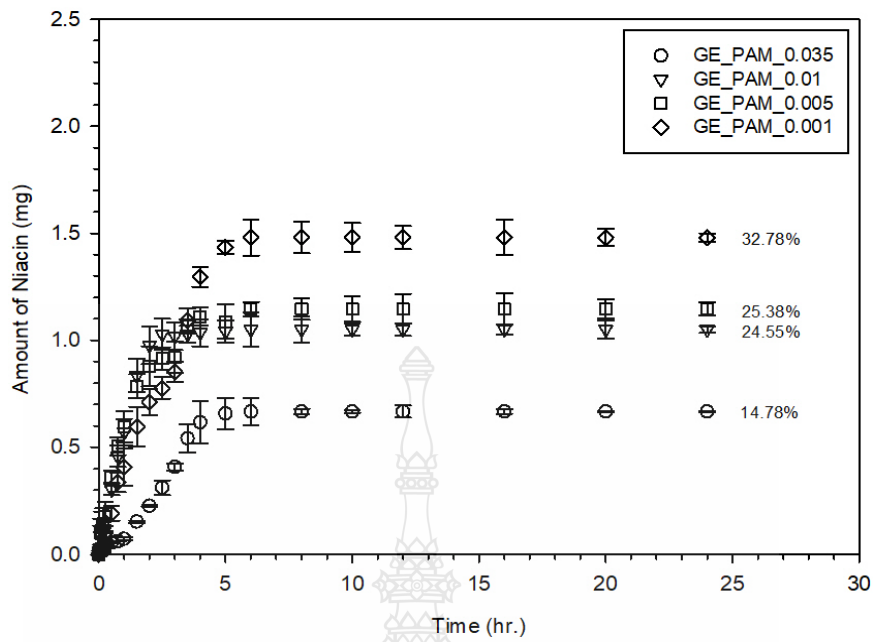


รูปที่ 4.3 ผลการวิเคราะห์โครงสร้างของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์และยาไนอะซินที่ สัดส่วนสารเชื่อมขวางต่างๆ

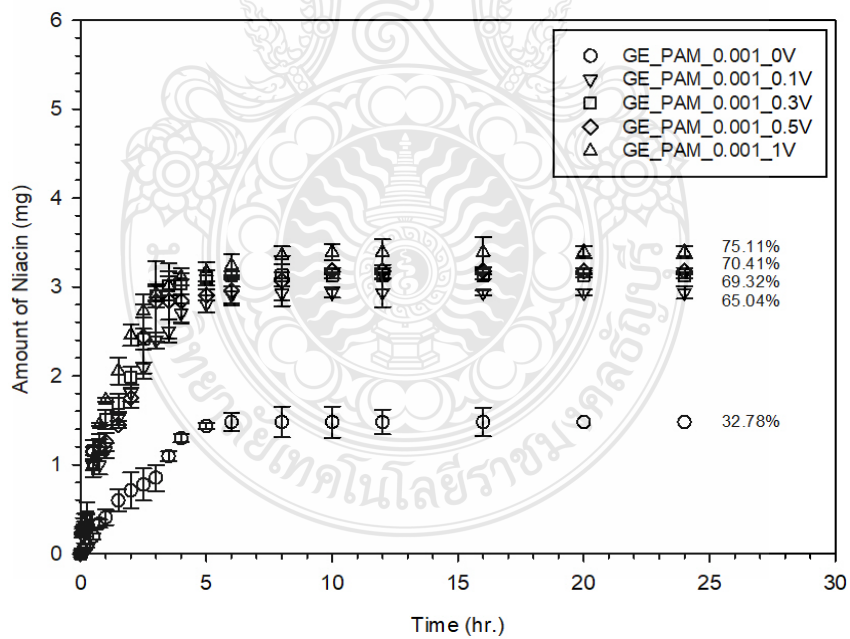
4.4 การศึกษาพฤติกรรมการซึมผ่านของยา

ศึกษาพฤติกรรมการซึมผ่านยาไนอะซินของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่สกัดส่วนสารเชื่อมขวางต่าง ๆ ทั้งในระบบที่มีและไม่มีกระแสกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้าจากภายนอก ความถี่คลื่นเหนือเสียง และระบบไฮบริด ทำการทดลองด้วยสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 ที่อยู่ใน Modified Franz Diffusion Cell โดยการทดสอบการปลดปล่อยยา จะใช้หนังหมูบริเวณหน้าท้องเป็นเมมเบรนในการนำส่งยาแทนผิวหนังมนุษย์ สามารถเตรียมได้โดยนำผิวหนังบริเวณหน้าท้องของหมูมาลอกไขมันออกจนหมด และควบคุมความหนา 1-2 มิลลิเมตร ควบคุมสภาวะการทดลองที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เวลา 24 ชั่วโมง ยาไนอะซินที่อยู่ในบัฟเฟอร์ที่ซึมผ่านออกมาถูกวัดด้วยเครื่อง UV-Vis Spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 263 นาโนเมตร ปริมาณยาที่ซึมผ่านตามเวลาพบว่าในระบบที่ไม่มีกระแสกระตุ้นด้วยไฟฟ้า มีปริมาณยาที่ออกมาจากแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่สกัดส่วนสารเชื่อมขวาง GE_PAM_0.001, GE_PAM_0.005, GE_PAM_0.01 และ GE_PAM_0.035 คือ 32.78%, 25.38%, 24.55% และ 14.78% ตามลำดับ ดังรูปที่ 4.4 ปริมาณยาที่ออกมามากที่สุดที่สกัดส่วนสารเชื่อมขวาง 0.001 ซึ่งเป็นสัดส่วนที่น้อยที่สุด ซึ่งแสดงให้เห็นว่าปริมาณยาที่ออกมาลดลง เมื่อสกัดส่วนสารเชื่อมขวางเพิ่มขึ้น เนื่องจากสารเชื่อมขวางมีหน้าที่เป็นตัวเชื่อมสายโซ่พอลิเมอร์และทำให้โครงสร้างภายในของแผ่นแปะยาแข็งแรง เกิดการจับตัวกัน ยึดกันอย่างหนาแน่นของสายโซ่

จากรูปที่ 4.5 แสดงผลปริมาณการซึมผ่านยาไนอะซินของแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ในระบบที่มีการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า ปริมาณยาที่ซึมผ่านออกมามีปริมาณมากกว่าระบบที่ไม่มีกระแสกระตุ้นด้วยสนามไฟฟ้า จากการวิจัยพบว่าปริมาณยาที่ซึมผ่านออกมามีแนวโน้มที่เพิ่มขึ้นตามเวลาและจะเริ่มคงที่ในช่วง 5 ชั่วโมงแรกของการซึมผ่านยา ปริมาณยาที่ออกมามากที่สุดเมื่อใช้ความต่างศักย์ไฟฟ้าที่ 1 โวลต์ มีปริมาณยาออกมา 75.11% ปริมาณยาที่ซึมผ่านออกมาที่ความต่างศักย์ไฟฟ้าที่ 0.1, 0.3 และ 0.5 คือ 65.04%, 69.32% และ 70.41% ซึ่งแสดงให้เห็นว่าเมื่อเพิ่มความแรงของความต่างศักย์ไฟฟ้าสามารถเพิ่มปริมาณการซึมผ่านของยา เนื่องจากแรงผลักทางไฟฟ้าของขั้วที่เหมือนกับตัวยานำให้ยาซึมผ่านได้มากขึ้น และเมื่อเพิ่มความแรงของศักย์ไฟฟ้า ก็จะทำให้เกิดแรงผลักมากขึ้น ส่งผลให้ปริมาณยาออกมาเพิ่มมากขึ้น [57]



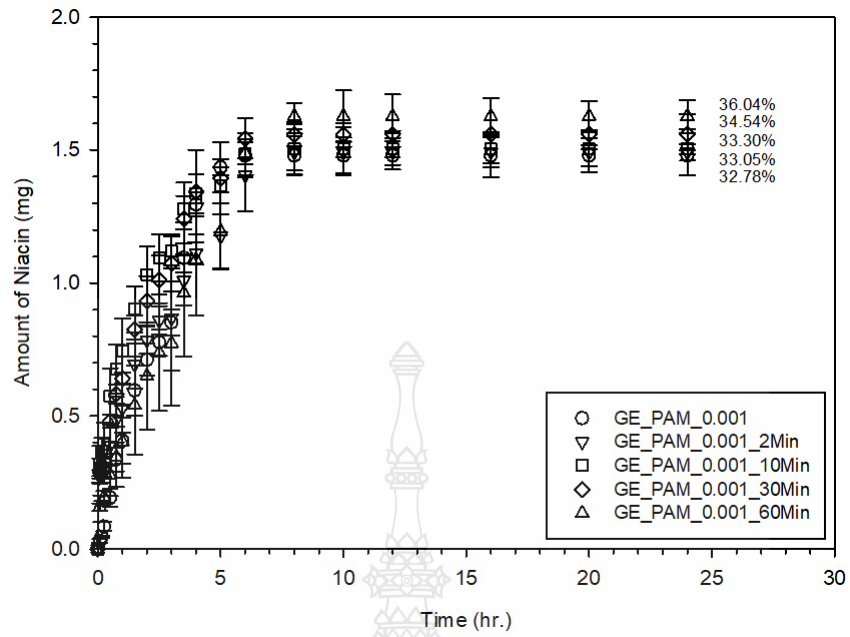
รูปที่ 4.4 พฤติกรรมการซึมผ่านยาของแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ในระบบที่ไม่มีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้า



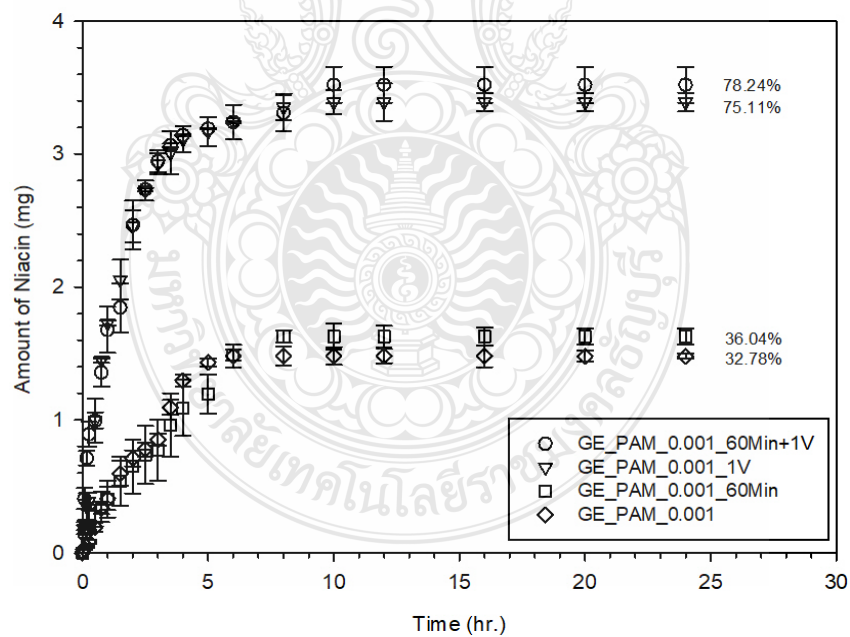
รูปที่ 4.5 พฤติกรรมการซึมผ่านยาของแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ในระบบที่มีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้า

ความถี่คลื่นเหนือเสียงเป็นอีกวิธีที่นำมาใช้เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการซึมผ่านยาทางผิวหนัง วิธีนี้ใช้คลื่นเสียงความถี่ไปรบกวนชั้น Lipid Bilayers ของผิวหนัง และเกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างผิวหนัง ทำให้ตัวยาสำคัญซึมผ่านผิวหนังได้ดีขึ้น เพิ่มการดูดซึมของยาผ่านรูขุมขน ต่อมเหงื่อ ทำการทดลองโดยใช้ความถี่คลื่นเหนือเสียงที่ความถี่ 40 กิโลเฮิร์ตซ์ เป็นเวลา 2, 10, 30 และ 60 นาที แสดงในรูปที่ 4.6 ผลของปริมาณยาที่ออกมาจากแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่สัดส่วนสารเชื่อมขวาง 0.001 ในระบบที่ใช้ความถี่คลื่นเหนือเสียง พบว่าเมื่อใช้ความถี่คลื่นเหนือเสียงเป็นเวลา 60 นาที สามารถเพิ่มปริมาณการซึมผ่านยาออกมามากที่สุดคือ 36.04% โดยที่ปริมาณยาที่ออกมาจากแผ่นแปะยาที่ใช้ความถี่คลื่นเหนือเสียงเป็นเวลา 2, 10 และ 30 นาที คือ 33.05%, 33.30% และ 34.54% ตามลำดับ จากผลการทดลองพบว่า เมื่อเปรียบเทียบเวลาที่ใช้ความถี่คลื่นเหนือเสียงนานขึ้น จะทำให้ปริมาณการซึมผ่านยาเพิ่มขึ้น เนื่องจากผลจากความร้อนจากการใช้คลื่นเหนือเสียงเมื่อใช้เวลานานขึ้นจะทำให้เกิดความร้อนที่บริเวณผิวหนังเพิ่มขึ้นจึงทำให้รูขุมขนของผิวหนังเกิดการขยายตัวได้มากขึ้น [64, 65]

จากรูปที่ 4.7 แสดงผลปริมาณการซึมผ่านยาในอะซินของแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ในระบบที่มีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้าจากภายนอกพร้อมกับความถี่คลื่นเหนือเสียง โดยทำการศึกษาการซึมผ่านยาจากแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่สัดส่วนสารเชื่อมขวาง 0.001 ในระบบที่ใช้ความต่างศักย์ไฟฟ้าที่ 1 โวลต์ร่วมกับความถี่คลื่นเหนือเสียง 40 กิโลเฮิร์ตซ์ เวลา 60 นาที พบว่าในระบบที่ใช้ความต่างศักย์ไฟฟ้าร่วมกับความถี่คลื่นเหนือเสียงมีปริมาณการซึมผ่านของยา 78.24% ซึ่งมากกว่าระบบที่ใช้ความต่างศักย์ไฟฟ้าและความถี่คลื่นเหนือเสียงเพียงอย่างเดียว แสดงให้เห็นว่าเมื่อใช้สองระบบที่กล่าวมารวมกันสามารถเพิ่มประสิทธิภาพการนำส่งยาได้



รูปที่ 4.6 พฤติกรรมการซึมผ่านยาของแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ในระบบที่ใช้ความถี่คลื่นเหนือเสียง



รูปที่ 4.7 พฤติกรรมการซึมผ่านยาของแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ในระบบที่มีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้าจากภายนอกพร้อมกับความถี่คลื่นเหนือเสียง

4.5 ศึกษาจลศาสตร์การซึมผ่านของยา (Kinetic of Drug Permeation)

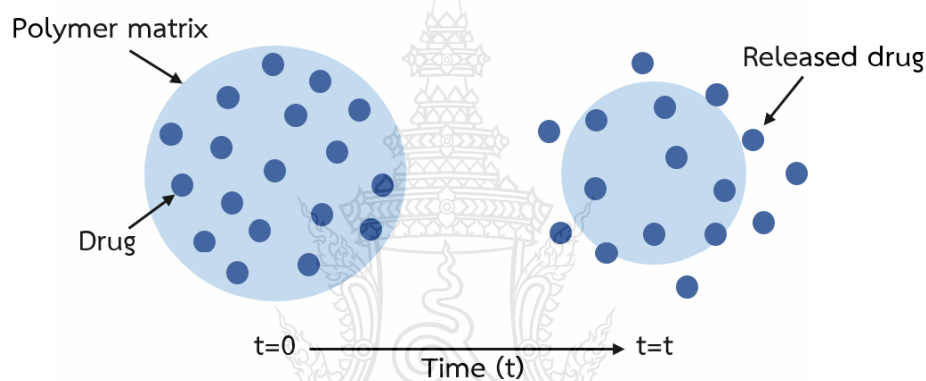
ทำการศึกษาผลจลศาสตร์การปลดปล่อยของยาในอะซินที่บรรจุอยู่ในไฮโดรเจลผสมจากเจลาตินและพอลิอะคริลาไมด์ ทั้งในระบบที่มีและไม่มีกระแสด้วยไฟฟ้าจากภายนอก ความถี่คลื่นเหนือเสียง และระบบไฮบริด โดยใช้โมเดลคณิตศาสตร์ ของ Ritger and Peppas (1987) และ Korsmeyer and Peppas (1984) ดังสมการที่ 2.1, 2.2 และ 2.3 ซึ่งเป็นค่าที่บ่งบอกถึงกลไกการซึมผ่านของยา และค่าคงที่การแพร่

ตารางที่ 4.6 กลไกการซึมผ่านและค่าคงที่การแพร่ของยาในอะซินจากไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์

Samples	System	n	D (cm ² /s)	t (hr)	
GE_PAM_0.001	Passive	0.68	8.36×10^{-11}	5	
GE_PAM_0.005		0.40	5.00×10^{-11}	5	
GE_PAM_0.01		0.44	4.21×10^{-11}	4	
GE_PAM_0.035		0.75	1.70×10^{-11}	4	
GE_PAM_0.001	Iontophoresis	0.1 V	0.46	1.46×10^{-10}	5
		0.3 V	0.45	1.66×10^{-10}	6
		0.5 V	0.48	1.71×10^{-10}	6
		1 V	0.47	1.99×10^{-10}	6
GE_PAM_0.001	Ultrasound	2 Min	0.34	1.67×10^{-11}	7
		10 Min	0.28	1.70×10^{-11}	8
		30 Min	0.32	1.83×10^{-11}	8
		60 Min	0.46	1.99×10^{-11}	9
	Iontophoresis + Ultrasound	1 V + 60 Min	0.36	1.18×10^{-10}	10

กลไกการซึมผ่านของยาในอะซินจากไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่มีการนำส่งยาในรูปแบบฟิล์มบาง มีค่า n ดังตารางที่ 4.6 แผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่สัดส่วนสารเชื่อมขวางต่างๆ ทั้งในระบบที่มีและไม่มีกระแสด้วยไฟฟ้าจากภายนอก ความถี่คลื่นเหนือเสียง และระบบไฮบริด มีค่า $n < 0.5$ ซึ่งเป็นระบบควบคุมนำส่งยาแบบ Fickian Diffusion คือการแพร่ที่เป็นไปตามกฎของฟิค (Fick's law) ซึ่งเป็นกลไกการแพร่ที่อัตราการแพร่เข้าสู่พอลิเมอร์จะช้ากว่าอัตราการแพร่ออกจากพอลิเมอร์ ดังแสดงในแผนภาพ (Schematic diagram) รูปที่ 4.8 ทั้งนี้ค่าคงที่การแพร่ (Diffusion coefficient: D) ของการซึมผ่านยาในระบบที่มีการกระตุ้นด้วย

ความต่างศักย์ไฟฟ้ามีค่ามากกว่าระบบที่ไม่มีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้า ซึ่งจะสอดคล้องกับขนาดของรูพรุนและปริมาณการซึมผ่านของยา เมื่อการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้าจะทำให้เกิดรูพรุนที่กว้างขึ้น ทำให้ปริมาณยาที่ซึมผ่านได้มากขึ้น ค่า D เพิ่มขึ้น สามารถสรุปได้ว่าค่า D แปรผันตรงกันกับค่าความต่างศักย์ไฟฟ้า ทั้งนี้ระยะเวลาการซึมผ่านของยาในระบบที่มีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้าจะมีปริมาณยาออกมาได้อย่างมีประสิทธิภาพภายใน 6 ชั่วโมงแรก ในขณะที่ระบบที่กระตุ้นด้วยคลื่นเหนือเสียงจะปริมาณยาออกมาได้อย่างมีประสิทธิภาพภายใน 8 ชั่วโมงแรก โดยปริมาณยาจะซึมผ่านออกมาอย่างช้าๆ ทั้งนี้ในระบบที่ใช้ความต่างศักย์ไฟฟ้าร่วมกับความถี่คลื่นเหนือเสียงมีระยะเวลาการซึมผ่านของยาที่มีประสิทธิภาพนานที่สุดถึง 10 ชั่วโมง


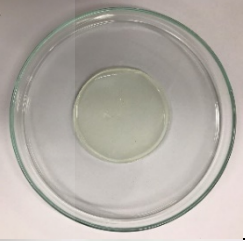
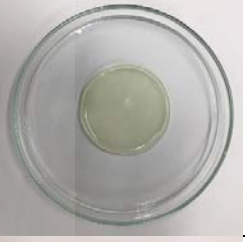
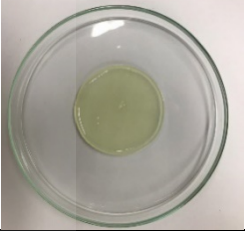


รูปที่ 4.8 กลไกการซึมผ่านยาแบบ Fickian Diffusion

4.6 การศึกษาความคงสภาพของแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่ระยะเวลาต่าง ๆ

ศึกษาความคงสภาพของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ โดยนำตัวอย่างมาเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 5 และ 25 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 และ 2 เดือน พบว่าลักษณะทางกายภาพของแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่เก็บไว้ในอุณหภูมิ 5 องศาเซลเซียส แผ่นแปะยาไม่มีการเปลี่ยนแปลงจากเดิม มีสีขาวใส แสงสามารถส่องผ่านได้ แต่ผิวสัมผัสของแผ่นแปะยาที่ 2 เดือนจะเหนียวขึ้นกว่า 1 เดือน และที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส ลักษณะของแผ่นแปะยาจะมีสีเหลืองใส และมีความนิ่มลดลง มีความเหนียวเพิ่มขึ้น ตามระยะเวลาที่เพิ่มขึ้น ดังแสดงในตารางที่ 4.7

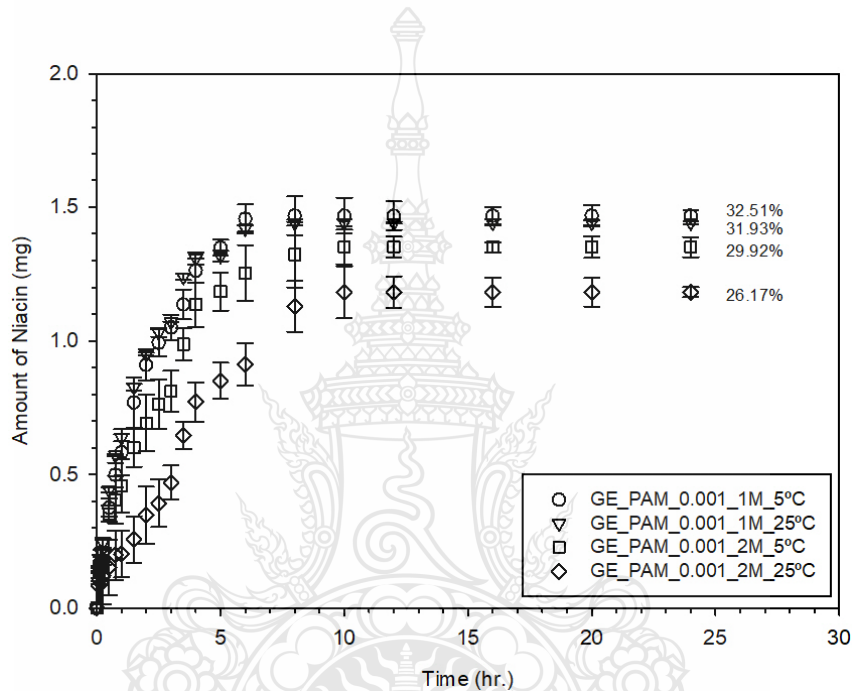
ตารางที่ 4.7 ลักษณะทางกายภาพของแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่ระยะเวลาต่าง ๆ

ตัวอย่าง	อุณหภูมิ (°C)	เวลา (เดือน)	ลักษณะ	รูป
GE_PAM_0.001_1	5	1	สีขาวใส, เหนียวนุ่ม	
GE_PAM_0.001_2		2	สีขาวใส, เหนียวนุ่ม	
GE_PAM_0.001_3	25	1	สีขาวเหลืองใส, เหนียวนุ่ม	
GE_PAM_0.001_4		2	สีเหลืองใส, เหนียว	

ศึกษาพฤติกรรมการซึมผ่านยาในอะซินจากแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่เก็บไว้ ที่อุณหภูมิ 5 และ 25 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 และ 2 เดือน ในระบบที่ไม่มีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้าจากภายนอก ทำการทดลองด้วย Modified Franz Diffusion Cell ซึ่งมีสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 อยู่ด้านใน เป็นเวลา 24 ชั่วโมง 37 องศาเซลเซียส

หลังจากได้ทำการศึกษาผลของพฤติกรรมการซึมผ่านยาในระบบที่ไม่มีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้าภายนอก พบว่า ผลของปริมาณยาที่ซึมผ่านออกมาจากแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่เก็บไว้ในอุณหภูมิ 5 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 เดือน และ 2 เดือน คือ 32.51% และ 31.93% ตามลำดับ ในขณะที่แผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่เก็บไว้ใน

อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส ที่เวลา 1 เดือน และ 2 เดือน คือ 29.92% และ 26.17% ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 4.9 โดยปริมาณของยาที่ถูกซึมผ่านออกมาจะลดลง เมื่ออุณหภูมิการเก็บแผ่นแปะยาสูงขึ้น ทั้งนี้ระยะเวลาการเก็บแผ่นแปะยาก็ส่งผลต่อการซึมผ่านของยาเช่นเดียวกัน เมื่อเก็บเป็นระยะเวลาที่นานขึ้นประสิทธิภาพของแผ่นไฮโดรเจลนั้นจะลดลง แสดงให้เห็นว่าการเสื่อมสภาพของแผ่นยาจากการเก็บรักษาในสภาพแวดล้อมที่ไม่เหมาะสม เช่น อุณหภูมิ แสงแดด ความชื้น เป็นต้น รวมถึงระยะเวลาในการเก็บรักษา



รูปที่ 4.9 พฤติกรรมการซึมผ่านยาของแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ ที่อุณหภูมิ 5 และ 25 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 และ 2 เดือน ในระบบที่ไม่มีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้าภายนอก

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

ผลการศึกษาและพัฒนาแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์โดยยาไนอะซินเป็นยาต้นแบบ โดยขึ้นรูปแผ่นไฮโดรเจลผสมที่สัดส่วนต่างๆ ศึกษาสมบัติกายภาพและเคมี รวมถึงพฤติกรรมการซึมผ่านยาในระบบที่มีและไม่มีกระแสด้วยไฟฟ้าจากความต่างศักย์ไฟฟ้าจากภายนอก ความถี่คลื่นเหนือเสียง และระบบไฮบริด สามารถสรุปได้ดังนี้

5.1 สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาลักษณะทางกายภาพของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ โดยศึกษาผลของสัดส่วนเจลาตินและสัดส่วนสารเชื่อมขวาง พบว่าแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์มีลักษณะเป็นแผ่นเจลใส แสงสามารถส่องผ่านได้ ผิวสัมผัสนิ่ม ยืดหยุ่นได้ เมื่อเติมสารเชื่อมขวางลงไป แผ่นปะยาจะมีสีขาวขุ่นขึ้น เหนียวขึ้น ทั้งนี้ยังมีผลต่อขนาดของรูพรุน (Mesh size) โดยเมื่อสัดส่วนสารเชื่อมขวางเพิ่มขึ้นจะทำให้รูพรุนมีขนาดเล็กลง เนื่องจากสัดส่วนสารเชื่อมขวางทำให้สายโซ่พอลิเมอร์มีการเชื่อมขวางมากขึ้น ความแข็งตึงและความยืดหยุ่นลดลง ทำให้ไม่สามารถขยายตัว จึงทำให้ขนาดรูพรุนเล็กลงไปด้วย

แผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่สัดส่วนต่างๆ มีพฤติกรรมการบวมตัวและน้ำหนักที่หายไปแตกต่างกันตามสัดส่วนของเจลาติน กล่าวคือการบวมตัวในไฮโดรเจลผสมนี้เพิ่มขึ้นเมื่อความเข้มข้นของเจลาตินเพิ่มขึ้น เนื่องจากคุณลักษณะที่ชอบน้ำที่เชื่อมโยงกับสายพอลิเมอร์ปฐมภูมิของเจลาตินปรับเปลี่ยนคุณลักษณะที่ชอบน้ำของไฮโดรเจล และน้ำหนักที่หายไปลดลง แสดงให้เห็นว่ามีการสูญเสียเจลาตินในแผ่นไฮโดรเจลผสมนี้ขณะอยู่ในสารละลายหรือของเหลวที่เป็นตัวกลาง

พฤติกรรมการซึมผ่านยาไนอะซินของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่สัดส่วนโดยน้ำหนักของเจลาตินและพอลิอะคริลาไมด์ GE:PAM 10:90 ถูกศึกษาโดยใช้ Modified franz diffusion cell ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส pH 7.4 เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ปริมาณยาที่ซึมผ่านออกมา มีแนวโน้มที่เพิ่มขึ้นตามเวลา และจะเริ่มคงที่ในช่วง 5 ชั่วโมงแรกของการซึมผ่านยา โดยปริมาณยาที่ออกมามากที่สุดที่สัดส่วนสารเชื่อมขวาง 0.001 ปริมาณยาออกมา 32.78% ในขณะที่เมื่อมีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้าจากภายนอก มีปริมาณการซึมผ่านของยามากกว่าระบบที่ไม่มีกระแสด้วย ความต่างศักย์ไฟฟ้า และปริมาณยาที่ซึมผ่านออกมามากที่สุดที่ 1 โวลต์ มีปริมาณยาออกมา 75.11% แสดงให้เห็นว่าเมื่อเพิ่มความแรงของความต่างศักย์ไฟฟ้าสามารถเพิ่มปริมาณการซึมผ่านของยา เมื่อนำ

ความถี่คลื่นเหนือเสียงมาช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการนำส่งยา พบว่าเวลาที่ใช้ความถี่คลื่นเหนือเสียงนานขึ้นทำให้ปริมาณการซึมผ่านยาเพิ่มขึ้น เนื่องจากผลกระทบจากความร้อนจากการใช้คลื่นเหนือเสียง ทั้งนี้ในระบบไฮบริดที่ใช้ความต่างศักย์ไฟฟ้าที่ 1 โวลต์ร่วมกับความถี่คลื่นเหนือเสียง 40 กิโลเฮิร์ตซ์ เวลา 60 นาที พบว่าในระบบที่ใช้ความต่างศักย์ไฟฟ้าร่วมกับความถี่คลื่นเหนือเสียงมีปริมาณการซึมผ่านของยา 78.24% ซึ่งมากกว่าระบบที่ใช้ความต่างศักย์ไฟฟ้าและความถี่คลื่นเหนือเสียงเพียงอย่างเดียว แสดงให้เห็นว่า เมื่อใช้สองระบบที่กล่าวมารวมกันสามารถเพิ่มประสิทธิภาพการนำส่งยาได้ และกลไกการซึมผ่านของยาในอะซินจากไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่ที่สัดส่วนสารเชื่อมขวางต่างๆ ทั้งในระบบที่มีและไม่มี การกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้าจากภายนอก ความถี่คลื่นเหนือเสียง และระบบไฮบริด มีค่า $n < 0.5$ ซึ่งเป็นระบบควบคุมนำส่งยาแบบ Fickian Diffusion และค่าคงที่การแพร่ (Diffusion coefficient: D) ของยาที่ซึมผ่านออกมาจาก 8.36×10^{-11} เป็น 1.18×10^{-10} เมื่อกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้า 0 และ 1 โวลต์

ความคงสภาพของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ มีลักษณะทางกายภาพของแผ่นแปะยาจะมีสีเหลืองใส และมีความนิ่มลดลง ความเหนียวเพิ่มขึ้น ตามระยะเวลาที่เพิ่มขึ้น และปริมาณยาที่ซึมผ่านออกมามีปริมาณที่ลดลง เมื่ออุณหภูมิในการเก็บแผ่นแปะยาสูงขึ้น ทั้งนี้ระยะเวลาการเก็บแผ่นแปะยากี่ส่งผลต่อการซึมผ่านของยาเช่นเดียวกัน เมื่อเก็บเป็นระยะเวลาที่นานขึ้น ประสิทธิภาพของแผ่นไฮโดรเจลนั้นจะลดลง

ดังนั้นแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ โดยใช้ยาในอะซินเป็นยาต้นแบบที่สัดส่วนสารเชื่อมขวางที่เหมาะสม และใช้ความต่างศักย์ไฟฟ้าภายนอก คลื่นเหนือเสียง สามารถเพิ่มประสิทธิภาพการนำส่งยาผ่านผิวหนังได้ดีขึ้น ทั้งนี้สามารถนำแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ไปประยุกต์ใช้สำหรับรักษาโรคมะเร็งในเลือดได้

5.2 ข้อเสนอแนะ

งานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาและพัฒนาแผ่นไฮโดรเจลผสมจากเจลาตินและพอลิอะคริลาไมด์ เพื่อนำไปขึ้นรูปเป็นแผ่นแปะยาที่มีความยืดหยุ่น และซึมผ่านยาในลักษณะที่ควบคุมได้ จากผลการทดลองสามารถขึ้นรูปแผ่นแปะยาที่มีลักษณะนิ่มเหนียวได้ ในการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้าและคลื่นเหนือเสียงสามารถเพิ่มประสิทธิภาพการนำส่งยาได้ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับ การเลือกใช้ยา และวัสดุประสมงค์ในการให้ยา ซึ่งในอนาคตอาจจะต้องศึกษาความแรงของความต่างศักย์ไฟฟ้าที่เพิ่มขึ้นและเหมาะสม รวมถึงศึกษาเวลาในการใช้ความถี่คลื่นเหนือเสียง และเลือก coupling medium ให้เหมาะสม เพื่อไม่ก่อให้เกิดการเจ็บปวดแก่ผิวหนัง และหากจะพัฒนาแผ่นแปะยารักษาโรคมะเร็งในเลือดสูงในเชิงพาณิชย์ จะต้องมีการทดสอบเกี่ยวกับมาตรฐานของผลิตภัณฑ์ที่ใช้กับผิวหนัง

บรรณานุกรม

- [1] คัทลียา เมฆจรัสกุล.(2560). การดูดซึมทางผิวหนัง (Percutaneous absorption). สืบค้นจาก <https://ccpe.pharmacycouncil.org> > showfile
- [2] Transdermal drug delivery systems market. (2022). สืบค้นจาก <http://www.aliedmarketresearch.com/transdermal-drug-delivery-systems-market>
- [3] สิริวัลย์ ดวงจิตต์ และธนะเศรษฐ์ จ้าวหิรัญพัฒน์. การประยุกต์ใช้อิเล็กทรอนิกส์ในการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนัง. *ไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ*, ปีที่ 4, ฉบับที่ 3, นน. 409-418, กรกฎาคม-กันยายน 2552.
- [4] Jeong, W. Y., Kwon, M., Choi, H. E., & Kim, K. S. (2021). Recent advances in transdermal drug delivery systems: A review. *Biomaterials research*, 25(1), 1-15.
- [5] สุนทรี นาคแท้ และสุนนมาลย์ เนียมหลง. (2557, ตุลาคม). ผลของขนาดยาต่อการแพร่ออกจากพอลิอะครีลาไมด์ไฮโดรเจลสำหรับประยุกต์ใช้ในงานนำส่งยาผ่านผิวหนังควบคุมด้วยไฟฟ้า. การประชุมวิชาการช่างงานวิศวกรรมอุตสาหกรรม ประจำปี 2557. สมุทรปราการ.
- [6] Park, J., Lee, H., Lim, G. S., Kim, N., Kim, D., & Kim, Y. C. (2019). Enhanced transdermal drug delivery by sonophoresis and simultaneous application of sonophoresis and iontophoresis. *AAPS PharmSciTech*, 20(3), 1-7.
- [7] Prasertwaree, P., Mingmuang, J., Thongdee, S., Onthong, S., & Chansuwanich, N. (2015). การพัฒนาแผ่นแปะผิวหนังจากสมุนไพรบัวบก. *BULLETIN OF THE DEPARTMENT OF MEDICAL SCIENCES*, 57(2), 174-185.
- [8] Narayanaswamy, R., & Torchilin, V. P. (2019). Hydrogels and their applications in targeted drug delivery. *Molecules*, 24(3), 603.
- [9] ธีัญญภรณ์ ศรีสุบิน. (2557, ตุลาคม). สารละลายไฮโดรเจลวัสดุดูดซับน้ำอัจฉริยะ. 1-3, สืบค้นจาก <https://www.dss.go.th/images/st-article/ct-10-2557-hydro.pdf>
- [10] Somboon, N., Karrila, T. T., Kaewmanee, T., & Karrila, S. J. (2014). Properties of gels from mixed agar and fish gelatin. *International Food Research Journal*, 21(2), 485.

บรรณานุกรม (ต่อ)

- [11] Alipal, J., Pu'Ad, N. M., Lee, T. C., Nayan, N. H. M., Sahari, N., Basri, H., ... & Abdullah, H. Z. (2021). A review of gelatin: Properties, sources, process, applications, and commercialisation. *Materials Today: Proceedings*, 42, 240-250.
- [12] Polyacrylamide. *A Guide to Polyacrylamide Gel Electrophoresis and Detection*. Retrieved from https://www.bio-rad.com/webroot/web/pdf/lsr/literature/Bulletin_6040.pdf
- [13] ไขมันในเลือดสูง (Hyperlipidemia หรือ Dyslipidemia). (2022). สืบค้นจาก <https://medicalcenter.mch.mfu.ac.th>
- [14] Onwe, P. E., Folawiyo, M. A., Anyigor-Ogah, C. S., Umahi, G., Okorochoa, A. E., & Afoke, A. O. (2015). Hyperlipidemia: etiology and possible control. *IOSR J Dent Med Sci*, 14(10), 93-100.
- [15] Ramadon, D., McCrudden, M. T., Courtenay, A. J., & Donnelly, R. F. (2022). Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems: Current trends and applications. *Drug Delivery and Translational Research*, 12(4), 758-791.
- [16] Transdermal Drug Delivery Patch. (2014). *Guideline on quality of transdermal patches*. Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-transdermal-patches_en.pdf
- [17] Jeong, W. Y., Kwon, M., Choi, H. E., & Kim, K. S. (2021). Recent advances in transdermal drug delivery systems: A review. *Biomaterials research*, 25(1), 1-15.
- [18] The function of the skin. (2012). *The function and structure of the skin* Retrieved from https://www.blackwellpublishing.com/content/bpl_images/content_store/Sample_Chapter/9781405146630/978140514663_4_002.pdf
- [19] ขวัญพุกธา อรุณประเสริฐ, ปราณิต โอปณะโสภิต และประสพชัย พัฒน์โรจนโสภณ. (2564). ระบบนำส่งยาทางผิวหนัง : กาวไวต่อแรงกด. [ข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์], *บทความพื้นฟูวิชาการสำหรับการศึกษาค้นคว้าทางเภสัชศาสตร์*, 1-12.
- [20] Sharma, N. (2018). A brief review on transdermal patches. *Organic & Medicinal Chemistry International Journal*, 7(2), 58-62.

บรรณานุกรม (ต่อ)

- [21] Adepu, S., & Ramakrishna, S. (2021). Controlled drug delivery systems: current status and future directions. *Molecules*, 26(19), 5905.
- [22] พนิดา อัครพิชยนต์. (2549). ระบบช่วยนำส่งยาผ่านผิวหนังโดยใช้คลื่นเหนือเสียง. *วารสารไทยเภสัชชนิพนธ์*, 3(10), 1-11.
- [23] Oberli, M. A., Schoellhammer, C. M., Langer, R., & Blankschtein, D. (2014). Ultrasound-enhanced transdermal delivery: recent advances and future challenges. *Therapeutic delivery*, 5(7), 843-857.
- [24] Petrilli, R., & Lopez, R. F. V. (2018). Physical methods for topical skin drug delivery: concepts and applications. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 54.
- [25] Duangjit, S., & Ngawhirunpat, T. (2011). Iontophoresis: Skin Permeation Enhancement and Applications. *Thai Pharmaceutical and Health Science Journal-วารสารไทยเภสัชศาสตร์ และ วิทยาการ สุขภาพ*, 6(1), 73-78.
- [26] Mishra, D. K., Pandey, V., Maheshwari, R., Ghode, P., & Tekade, R. K. (2019). Cutaneous and transdermal drug delivery: Techniques and delivery systems. In *Basic Fundamentals of Drug Delivery* (pp. 595-650). Academic Press.
- [27] Tanun, W., & Sangsuwan, S. (2014). Super absorbent polymer: synthesis, characterization, and applications. *JSSE*, 16(2), 63-81.
- [28] ภูสิทธิ์ ใจกาวิณ. (ม.ป.ป.). การออกแบบและสังเคราะห์แผ่นไฮโดรเจลแบบเบลนด์สำหรับใช้ในทางชีวเวช เพื่อเป็นวัสดุปิดแผล. สืบค้นจาก https://archive.lib.cmu.ac.th/full/T/2552/chem0352pj_ch1.pdf
- [29] อุษา ภูคัสมาส. (2011). เจลาติน ผลิต. *Food*, 4(1), 58-64.
- [30] นักสิทธิ์ ปัญญาใหญ่. (2561). การสกัดและคุณลักษณะของเจลาตินสกัดจากหนังกระบือ. Chiang Mai Rajabhat University.
- [31] Kommareddy, S., Shenoy, D. B., & Amiji, M. M. (2007). Gelatin nanoparticles and their biofunctionalization. *Nanotechnologies for the life sciences: Online*.
- [32] Alnuaimi, G. H. (2005). Synthesis and Solution Characterization of Water-Soluble Polyacrylamide and Its Applications in Oil Industries.

บรรณานุกรม (ต่อ)

- [33] จิตติมา เจริญพานิช. (2551). อะคริลลาไมด์: ก่อตัวได้ง่ายกำจัดไม่ยาก. *Veridian E – Journal, Silpakorn University*, 1(1). 69-79.
- [34] Rajeswari, A., Gopi, S., Christy, E. J. S., Jayaraj, K., & Pius, A. (2020). Current research on the blends of chitosan as new biomaterials. *Handbook of chitin and chitosan*, 247-283.
- [35] พรชัย ประเสริฐวชิรากุล. (2554). แนวทางการดูแลรักษาความผิดปกติของระดับไขมันในเลือด. สืบค้นจาก <http://medinfo2.psu.ac.th/commed/web/pdf/5/dyslipidemia.pdf>
- [36] พีระ สมบัติดี, สายสมร พลดงนอก และสิทธิชัย เนตรวิจิตรพันธ์. (2558). ความรู้เรื่องภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (*Dyslipidemia*), พิมพ์ครั้งที่ 1, ขอนแก่น : หน่วยสร้างเสริมสุขภาพงานเวชกรรมสังคม โรงพยาบาลศรีนครินทร์
- [37] การตรวจไขมันในเลือด (*Lipid Profile*) มีประโยชน์กว่าที่คุณคิด. (2021). สืบค้นจาก <https://www.samitivejchinatown.com/th/health-article/lipid-profile>
- [38] พิชญ์ ภา พยุง พันธุ์. (2019). Alirocumab: ยา ลด ไขมัน ใน เลือด กลุ่ม PCSK9 inhibitor. *วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล*, 29(3), 241-260.
- [39] ไบรอัน ลี. (ม.ป.ป.). *Dyslipidemia*. สืบค้นจาก <http://www.med.swu.ac.th/Internalmed/images/documents/lectures/endocrine/brian/handout/dyslipidemia.pdf>
- [40] Niamlang, S., Buranut, T., Niansiri, A., & Sirivat, A. (2013). Controlled aloin release from crosslinked polyacrylamide hydrogels: Effects of mesh size, electric field strength and a conductive polymer. *Materials*, 6(10), 4787-4800.
- [41] สุนิตา จิ่งแย้มปิ่น. *การพัฒนาเจลาตินผสมเซลแลคสำหรับใช้เป็นแผ่นแปะยากรดกาลิคผ่านผิวหนัง* (Doctoral dissertation, มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี. คณะวิศวกรรมศาสตร์. สาขาวิชาวิศวกรรมวัสดุ).
- [42] Chime, S. A., Onunkwo, G. C., & Onyishi, I. I. (2013). Kinetics and mechanisms of drug release from swellable and non swellable matrices: A review. *Res J Pharm Biol Chem Sci*, 4(2), 97-103.

บรรณานุกรม (ต่อ)

- [43] Viyoch, J., Sudedmark, T., Srema, W., & Suwongkrua, W. (2005). Development of hydrogel patch for controlled release of alpha-hydroxy acid contained in tamarind fruit pulp extract. *International journal of cosmetic science*, 27(2), 89-99.
- [44] สิริวัลย์ ดวงจิตต์ และธนะเศรษฐ์ ง้าวหิรัญพัฒน์. (2553, กรกฎาคม). *พามาไทม์*, 8(84), 35-41, สืบค้นจาก <http://mis.pharm.su.ac.th/web/sites/default/files/Skin%20characterization%20by%20scientific%20equipments.pdf>
- [45] ดนัย กิจชัยนุกูล. (2547). *เรื่องน่ารู้ของกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning Electron Microscope, SEM)*. สืบค้นจาก https://www.dss.go.th/images/st-article/pep_4_2547_sem.pdf
- [46] อัจฉราพร ศรีอ่อน. (2559). *หลักการทํางานของกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบสแกนนิ่ง*. MTEC (เมษายน-มิถุนายน 2559) หน้า 77-80.
- [47] Zhu, F. Y., Wang, Q. Q., Zhang, X. S., Hu, W., Zhao, X., & Zhang, H. X. (2014). 3D nanostructure reconstruction based on the SEM imaging principle, and applications. *Nanotechnology*, 25(18), 185705.
- [48] ศูนย์เครื่องมือวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี. (2565). *เครื่องวิเคราะห์ทางองค์ประกอบทางโครงสร้างเคมีของสารโดยใช้ความยาวคลื่นช่วงอินฟราเรด Fourier Transform Infrared Spectrometer (FT-IR)*. สืบค้นจาก [https://www.ubu.ac.th/web/sec/content/Fourier%20Transform%20Infrared%20Spectrometer%20\(FT-IR\)/](https://www.ubu.ac.th/web/sec/content/Fourier%20Transform%20Infrared%20Spectrometer%20(FT-IR)/)
- [49] ศิริินิตย์ ธารธาดา และ ปฐมาพร อํานาจอนันต์. (2561). เทคโนโลยี Fourier Transform Infrared Spectroscopy: ทฤษฎีและการประยุกต์ใช้. *วารสารวิทยาศาสตร์สุขภาพสัตว์และเทคโนโลยี*, 2(1), 29-33.
- [50] Giechaskiel, B., & Clairotte, M. (2021). Fourier Transform Infrared (FTIR) Spectroscopy for Measurements of Vehicle Exhaust Emissions: A Review. *Applied Sciences*, 11(16), 7416.
- [51] มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์. (2555). UV-VISIBLE SPECTROPHOTOMETER. สืบค้นจาก http://mic.eng.ku.ac.th/facilities-detail.php?id_sub=41&id=46

บรรณานุกรม (ต่อ)

- [52] K-ME แหล่งความรู้เคมี. (2559). *สีสันทันของพลู หรือ ดอกไม้ไฟ*. สืบค้นจาก https://touchzy-sci.blogspot.com/2016/12/blog-post_20.html
- [53] Nguyen, H. X., & Banga, A. K. (2018). Electrically and ultrasonically enhanced transdermal delivery of methotrexate. *Pharmaceutics*, 10(3), 117.
- [54] Long, L., Kost, J., & Mitragotri, S. (2000). Combined effect of low-frequency ultrasound and iontophoresis: applications for transdermal heparin delivery. *Pharmaceutical research*, 17(9), 1151.
- [55] Qiao, Z., Tran, L., Parks, J., Zhao, Y., Hai, N., Zhong, Y., & Ji, H. F. (2021). Highly stretchable gelatin-polyacrylamide hydrogel for potential transdermal drug release. *Nano Select*, 2(1), 107-115.
- [56] Niamlang, S., & Sirivat, A. (2009). Electrically controlled release of salicylic acid from poly (p-phenylene vinylene)/polyacrylamide hydrogels. *International journal of pharmaceutics*, 371(1-2), 126-133.
- [57] Niamlang, S., Buranut, T., Niansiri, A., & Sirivat, A. (2013). Controlled aloin release from crosslinked polyacrylamide hydrogels: Effects of mesh size, electric field strength and a conductive polymer. *Materials*, 6(10), 4787-4800.
- [58] Jaruchalermrat, P., & Niamlang, S. (2021). Development of cornstarch-based hydrogel drug delivery patch controlled by the electric field for hypertension. In *Journal of Physics: Conference Series* (Vol. 1719, No. 1, p. 012074). IOP Publishing.
- [59] Martínez-Ruvalcaba, A., Becerra-Bracamontes, F., Sánchez-Díaz, J. C., & González-Álvarez, A. (2009). Polyacrylamide-gelatin polymeric networks: effect of pH and gelatin concentration on the swelling kinetics and mechanical properties. *Polymer bulletin*, 62(4), 539-548.
- [60] ไพโรจน์ กลิ่นพิทักษ์ และฉันทนา อินทจันทร์ (2548). การเตรียมและการศึกษาลักษณะของไฮโดรเจลอะคริลาไมด์/กรตมาเลอิก. *วารสารวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีสงขลานครินทร์*, 27(5) : 1103-1112.

บรรณานุกรม (ต่อ)

- [61] สุนทรื นาค แท้. การควบคุม การปลดปล่อย ยา ที่มีฤทธิ์ เป็น กรด จาก พอลิ อะ ค รี ลา ไมด์ ไฮโดร เจ ล โดย ใช้ ไฟฟ้า เป็น ตัว ควบคุม เพื่อ ใช้ เป็น แผ่น แปะ ยา สำหรับ ลูก สุกกร (ปริญญาานิพนธ์ปริญญาคุชฎีบัณฑิต, มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี, คณะ วิศวกรรมศาสตร์, สาขา วิชาวิศวกรรมวัสดุ).
- [62] He, L., Gao, Y., Wang, X., Han, L., Yu, Q., Shi, H., & Song, R. (2021). Ultrasonication promotes extraction of antioxidant peptides from oxhide gelatin by modifying collagen molecule structure. *Ultrasonics Sonochemistry*, 78, 105738.
- [63] ชนิภา เสียงเสนาะ. การพัฒนาวัสดุเชิงประกอบของแบคทีเรียเซลลูโลสและเจลาตินสำหรับระบบ นำส่งยา (วิทยานิพนธ์ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต, มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์, คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี).
- [64] Vranić, E. (2004). Sonophoresis-mechanisms and application. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 4(2), 25.
- [65] Huang, B., Dong, W. J., Yang, G. Y., Wang, W., Ji, C. H., & Zhou, F. N. (2015). Dendrimer-coupled sonophoresis-mediated transdermal drug-delivery system for diclofenac. *Drug design, development and therapy*, 9, 3867.

ภาคผนวก





ภาคผนวก ก

ผลงานตีพิมพ์และเผยแพร่



Proceedings Conference 2023

24 - 26 พฤษภาคม 2566

ณ โรงแรมอมารี พัทยา / โอโซนอร์ส พัทยา
จังหวัดชลบุรี

The 8th Rajamangala Manufacturing & Management Technology Conference 2023

การประชุมวิชาการราชมงคลด้านเทคโนโลยีการผลิตและการจัดการ

MTC 2023



"ขับเคลื่อนงานวิจัยด้วย BCG
เพื่อตอบโจทย์เป้าหมายการพัฒนาที่ยั่งยืน SDGs"

Conference Topics

- Production and Operations Management
- Manufacturing Engineering
- Material Science and Application
- Supply Chain and Logistics
- Industrial Education
- Technology and Innovation

คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลกรุงเทพ

สารบัญ

เรื่อง	หน้า
MFE-256 การออกแบบและสร้างเครื่องผลิตอนุภาคผงโลหะที่มีอุณหภูมิหลอมละลายสูงด้วยกรรมวิธี การระเบิดเส้นลวดด้วยไฟฟ้า	629
MFE-260 การเพิ่มอัตราการกำจัดเศษของดอกกัดคาร์ไบด์มมเล็ยสูงเคลือบด้วย TiAlN	637
MFE-261 การออกแบบและสร้างเครื่องคั่นหมากเมา ตรีศึกษา:	644
MFE-264 Parameters Optimization of Sand Core Manufacturing Process for Automotive Part Production Using Design of Experiment Approach	652
MFE-265 การออกแบบและพัฒนากระบวนการบรรจุเกลีอรีไฟน์	660
MFE-266 การออกแบบและสร้างเครื่องบรรจุเกลีอไอโอดีน	667
MFE-267 การออกแบบและสร้างแม่พิมพ์อัดขึ้นรูปยางซิลิโคน ตรีศึกษา : ฝากรอบช่องปาก	674
MFE-268 การวิเคราะห์การไหลของชิ้นงานพลาสติกด้วยวิธีไฟไนต์เอลิเมนต์ ตรีศึกษา แทนต์ดส์ก็อด เทป	681
MFE-269 ศึกษาผลกระทบของการออกแบบแม่พิมพ์ผลิตชิ้นงานฝากรอบหมอน้ำด้วยโปรแกรมไฟไนต์ เอลิเมนต์เพื่อลดต้นทุนในกระบวนการผลิตชิ้นงาน	690
MFE-270 การเพิ่มประสิทธิภาพในกระบวนการทำความสะอาดฟลักเจอร์จับชิ้นส่วนรอมอเตอร์ไซด์ ตรีศึกษาโรงงานพนส์ BDI 2	699
MFE-271 การศึกษากระบวนการทบขึ้นรูปร้อนแม่พิมพ์แบบมีคร์บ	707
MFE-272 ออกแบบและสร้างแม่พิมพ์ลากขึ้นรูปกล่องสี่เหลี่ยมเพื่อพับขอบ	713
MFE-273 การประเมินความแข็งวิกฤตสำหรับงานเชื่อมเชื่อมเหล็กรางรถไฟ ณ บริเวณกระทบร้อนด้วย ความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการเย็นตัว และ $\Delta T_{8/5}$	721
MFE-276 คุณภาพผิวของโพลีเมอร์ซูเปอร์ไลน์ลอนในกระบวนการแกะสลักด้วยซีเอ็นซี-เลเซอร์	729
MFE-277 การจำลองการกัดพลาสติกทรงกลมด้วยเทคนิคทากูซี สำหรับลูกบอลดำเพื่อลดการระเหย ของน้ำ	734
MFE-278 การออกแบบแม่พิมพ์โลหะสำหรับการขึ้นรูปวงล้อนรภัยสำหรับรถยนต์นั่งส่วนบุคคล	742
MFE-279 ความสามารถในการต้านทานการสึกหรอของดอกกัดร่องตัวที่โดยประยุกต์ใช้การออกแบบ และวิเคราะห์การทดลอง	749
Material Science and Application (MSA) จำนวน 26 บทความวิจัย	
MSA-303 การควบคุมการซึมผ่านยาในอะซินด้วยไฟฟ้าจากไฮโดรเจลเจลาติน/พอลิอะคริลาไมด์	763
MSA-305 การปรับปรุงสมบัติการนำความร้อนของพอลิเอสเทอร์ไม่อิมตัวด้วยผงเขม่าดำ	769

การควบคุมการซึมผ่านยาไนอะซินด้วยไฟฟ้าจากไฮโดรเจลเจลาติน/พอลิอะคริลาไมด์
Electrically Controlled Niacin Permeation from Gelatin/Polyacrylamide
Hydrogel

กัญญาณัฐ แมงทับ^{1*} และสุนนมาลย์ นียมกลาง¹

¹ภาควิชาวิศวกรรมวัสดุและโลหการ คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี

E-mail: kanyanat_m@mail.rmutt.ac.th*

Kanyanat Maengtap^{1*} and Sumonman Niamlang¹

¹Department of Materials and Metallurgical Engineering, Faculty of Engineering,
Rajamangala University of Technology Thanyaburi

E-mail: kanyanat_m@mail.rmutt.ac.th*

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้ศึกษาการเตรียมแผ่นแปะนำส่งยาไนอะซินซึ่งเป็นยาสำหรับโรคไขมันในเลือดสูง โดยวัสดุสำหรับใช้เป็นแผ่นแปะยา คือ เจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ไฮโดรเจล เพื่อศึกษาสัดส่วนที่เหมาะสมเจลาตินและพอลิอะคริลาไมด์ ถูกขึ้นรูปที่สัดส่วนต่างๆ (Gelatin: Polyacrylamide 0:100, 5:95, 10:90, 15:85, 20:80 %wt) และทำการศึกษาพฤติกรรมการซึมผ่านยาของสัดส่วนเจลาตินและพอลิอะคริลาไมด์ 10:90 %wt ที่สัดส่วนการเชื่อมขวางต่างๆ (Mol_{MBA}/Mol_{AM} ที่ 0.001, 0.005, 0.01, 0.035 สำหรับ GE_PAM_NA1, GE_PAM_NA2, GE_PAM_NA3 และ GE_PAM_NA4) โดยใช้ Modified Franz diffusion cell ที่ pH 7.4 อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส 24 ชั่วโมง ทั้งในระบบที่มีและไม่มีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้า จากผลการทดลองการบวมตัวของไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ พบว่าอัตราการบวมตัว และน้ำหนักที่หายไป (%weight loss) ในไฮโดรเจลผสมนี้เพิ่มขึ้น เมื่อความเข้มข้นของเจลาตินเพิ่มขึ้น ในการศึกษาพฤติกรรมการซึมผ่านของยาไนอะซิน พบว่าปริมาณการซึมผ่านของยาที่มีแนวโน้มที่เพิ่มขึ้นตามเวลาและจะเริ่มคงที่ในช่วง 5 ชั่วโมงแรกของการซึมผ่านยา และแผ่นแปะยาที่สัดส่วนการเชื่อมขวาง Mol_{MBA}/Mol_{AM} ที่ 0.001 นั้นมีปริมาณยาที่สามารถปลดปล่อยออกมาได้มากที่สุด ทั้งนี้ ในระบบที่มีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้าที่ 0.1, 0.3, 0.5 และ 1 โวลต์ จะมีปริมาณการซึมผ่านของยาเพิ่มมากขึ้นกว่าระบบที่ไม่มีกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้า เนื่องจากแรงผลักทางไฟฟ้าที่กระทำต่อแผ่นแปะยา ดังนั้น แผ่นแปะยาไฮโดรเจลผสมจากเจลาตินและพอลิอะคริลาไมด์มีประสิทธิภาพการซึมผ่านยาไนอะซิน และสามารถเพิ่มประสิทธิภาพการซึมผ่านของยาได้ดีขึ้น เมื่อกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้าซึ่งสามารถพัฒนาเป็นแผ่นแปะนำส่งยาโรคไขมันในเลือดสูงได้

คำหลัก เจลาติน/พอลิอะคริลาไมด์, ระบบนำส่งยาผ่านหนัง, โรคไขมันในเลือดสูง, การปลดปล่อยยาที่ควบคุมด้วยไฟฟ้า

Abstract

In this study, the transdermal niacin delivery patch for hyperlipidemia treatment was investigated. The gelatin and polyacrylamide was use as patch matrix. The swelling properties and the permeation characteristic were investigated. To study the suitable gelatin and polyacrylamide ratio, Gelatin/polyacrylamide hydrogel was prepared at various hydrogel ratio (Gelatin: Polyacrylamide 0:100,

5:95, 10:90, 15:85, 20:80). The permeation characteristic of gelatin/polyacrylamide hydrogel at gelatin and polyacrylamide ratio 10:90 %wt was study by using modified franze diffusion cells at pH 7.4 and temperature of 37°C for 24 hours. To investigate the effect of crosslinking ratio on permeation characteristic, Gelatin/polyacrylamide hydrogel was prepared at various crosslinking ratio (MOL_{GEL}/MOL_{AM} ที่ 0.001, 0.005, 0.01, 0.035 for GE_PAM_NA1, GE_PAM_NA2, GE_PAM_NA3 and GE_PAM_NA4). The results showed that the swelling and %weight loss of the hybrid hydrogel increases with gelatin concentration. The amount of drug permeation increase with time and reach equilibrium value at 5 hours. At Gel/PAAM_0.001, the amount of drug permeation was higher than other crosslinking ratio due to the highest %swelling. The amount of drug permeation increase with electrical voltage because electriro-repulsive force. Thus Gel/PAAM hydrogel can be used as niacin transdermal patch which can controlled by external electrical potential.

Keywords: gelatin, polyacrylamide, transdermal drug delivery system, hyperlipidemia, electrical controlled drug release

1. บทนำ

ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนัง (Transdermal Drug Delivery Systems) เป็นระบบนำส่งยาที่ตัวยาสามารถแทรกซึมผ่านผิวหนัง และถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดเพื่อไปออกฤทธิ์ [1] ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังนั้นได้รับความนิยม เนื่องจากเป็นวิธีที่ไม่ล่วงล้ำร่างกาย หลีกเลี่ยงการเกิดเมแทบอลิซึมครั้งแรกที่ตับ และสามารถควบคุมการเข้ายาเกินขนาดได้ แต่ระบบนี้มีข้อจำกัดเนื่องจากชั้นสตราตัมคอร์เนียม (Stratum Corneum) ของผิวหนังมีคุณสมบัติเป็นตัวกั้นผ่านที่มีประสิทธิภาพสูง จึงมีการพัฒนาระบบนำส่งยาทางผิวหนังเพื่อแก้ปัญหาข้อจำกัดเหล่านี้ [2] พบว่าระบบที่ได้รับความนิยมเป็นอย่างมาก ได้แก่ ระบบการกระตุ้นการนำส่งยาผ่านผิวหนังด้วยไฟฟ้า (Iontophoresis Transdermal Drug Delivery) เป็นวิธีการที่ใช้ประจุไฟฟ้าที่เหมือนกันกับตัวยา ผลักตัวยาผ่านชั้นผิวหนังด้วยแรงผลักทางไฟฟ้า [3] โดยใช้แผ่นแปะยาผ่านผิวหนัง (Transdermal Drug Delivery Patch) เพื่อให้ตัวยาถูกปลดปล่อยจากแผ่นแปะและถูกดูดซึมผ่านผิวหนังเข้าสู่กระแสเลือด สมบัติที่เหมาะสมของวัสดุที่นำมาเป็นแผ่นแปะยาผ่านผิวหนังสมควรมีความยืดหยุ่น นุ่ม ไม่ก่อให้เกิดการบาดเจ็บแก่ผู้ป่วย และควรปล่อยยาในลักษณะที่ควบคุมได้ ซึ่งไฮโดรเจล (Hydrogel) นั้นเป็นวัสดุที่มีสมบัติที่โดดเด่น ได้รับความนิยมเป็นอย่างมาก

เจลาติน (Gelatin) มีสมบัติที่โดดเด่น คือ ไม่มีกลิ่น

ไม่มีสีหรือสีเหลืองเล็กน้อย ละลายน้ำได้ อีกทั้งยังสามารถดูดซับน้ำ 5-10 เท่าของน้ำหนัก มีความสามารถในการเกิดเจล และมีความเข้ากันได้ทางชีวภาพของมนุษย์ [4] แต่อย่างไรก็ตาม เจลาตินก็ยังมีจุดด้อยด้านสมบัติเชิงกลและเสถียรภาพการใช้งานหากเก็บไว้เป็นเวลานาน ดังนั้นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของวัสดุดังกล่าวจึงเพิ่มประสิทธิภาพของเจลาตินโดยวิธีการทำพอลิเมอร์ผสมกับพอลิเมอร์อื่นๆ ได้แก่ พอลิอะคริลาไมด์ (Polyacrylamide) ซึ่งเป็นพอลิเมอร์เชิงเส้น มีความเสถียรภาพ เป็นกลางทางไฟฟ้า และสามารถดูดซับน้ำได้สูง [5] ยาที่นำมาใช้เป็นยาต้นแบบคือ ยารักษาโรคไขมันในเลือดสูง (Hyperlipidemia) เป็นโรคที่มีแนวโน้มที่จะพบเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ ยาที่ใช้ในการรักษาโรคไขมันในเลือดสูง ได้แก่ ในอะซิน หรือ กรดนิโคตินิก เป็นยาที่ถูกใช้บ่อยในการลดระดับคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ในเลือด ช่วยป้องกันไขมันในเลือดสูง ในอะซินทำหน้าที่เพิ่มไขมันดี (HDL-C) ลดไขมันเลว (LDL-C) [6]

ดังนั้นในงานวิจัยนี้จะศึกษาพัฒนาแผ่นไฮโดรเจลผสมจากเจลาตินและพอลิอะคริลาไมด์โดยใช้ยาในอะซินเป็นยาต้นแบบ โดยศึกษาสัดส่วนที่เหมาะสมของไฮโดรเจล สมบัติการบวมตัว สมบัติทางเคมีและพฤติกรรมกรซึมผ่านของยาทั้งในระบบที่มีและไม่มีกรกระตุ้นด้วยสนามไฟฟ้าจากภายนอก เพื่อนำไปพัฒนาเป็นแผ่นแปะยาที่มีสามารถควบคุมระดับการปลดปล่อยยาได้

2. วิธีการวิจัย

2.1 การขึ้นรูปแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์

เตรียมแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ ที่ สัดส่วนโดยน้ำหนักของเจลาตินและพอลิอะคริลาไมด์ Ge:PAM 0:100, 5:95, 10:90, 15:85 และ 20:80 ตามลำดับ โดยนำมาละลายให้เป็นเนื้อเดียวกันในน้ำ 10 มิลลิลิตร ที่ อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส เป็น 40 นาที ผสมกันจนเป็นเนื้อ เดียวกัน เทลงในแม่พิมพ์ ทิ้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 12 ชั่วโมง โดย N,N'-methylenebisacrylamide (MBAA) เป็นสารเชื่อมขวาง และ Tetramethylethylenediamine (TEM) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาเชื่อมขวาง เต็มแอมโมเนียมเปอร์ ซัลเฟต (Ammonium Persulfate) เป็นตัวริเริ่มปฏิกิริยา จากนั้นนำแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่ สัดส่วนที่เหมาะสมที่สุด นำมาผสมกับสารละลายยาในอะซิโตน และใช้สัดส่วนสารเชื่อมขวาง M_{MBAA}/M_{AM} ที่ 0.001, 0.005, 0.01, 0.035 สำหรับตัวอย่าง GE_PAM_NA1, GE_PAM_NA2, GE_PAM_NA3 and GE_PAM_NA4 ผสม ให้เป็นเนื้อเดียวกัน เทลงในแม่พิมพ์ เส้นผ่านศูนย์กลางขนาด 5 เซนติเมตร และทิ้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง

2.2 การวิเคราะห์สมบัติของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์

การหาค่าการบวมตัว (Degree of swelling) ศึกษา การบวมตัวของแผ่นไฮโดรเจลผสมที่สังเคราะห์ได้ โดยการตัด แผ่นไฮโดรเจลให้มีขนาด 2 x 2 เซนติเมตร แช่ในสารละลาย บัฟเฟอร์ที่มีค่า pH 7.4 เป็นเวลา 48 ชั่วโมง นำไปชั่งน้ำหนัก เพื่อหาค่าการบวมตัว (Degree of Swelling) ซึ่งคำนวณได้ ดังสมการที่ 1 และคำนวณหาน้ำหนักที่หายไปจากสมการ ที่ 2

$$\text{Degree of swelling (\%)} = \frac{M_s - M_d}{M_d} \times 100 \quad (1)$$

$$\text{Weight loss (\%)} = \frac{M_i - M_d}{M_d} \times 100 \quad (2)$$

โดยที่ M_s คือ น้ำหนักของชิ้นงานบวมตัว M_d คือ น้ำหนักของ ชิ้นงานที่แห้ง M_i คือ น้ำหนักของชิ้นงานเริ่มต้น

การวิเคราะห์โครงสร้างของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสม พอลิอะคริลาไมด์ ศึกษาโครงสร้างของแผ่นไฮโดรเจลและ

ศึกษาหมู่ฟังก์ชันที่เปลี่ยนไปเมื่อมีการเติมยาเข้าไป โดยวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Fourier Transform Infrared Spectrophotometer โหมดการทำงานแบบ ATR-FTIR ซึ่ง เป็นโหมดการทำงานสำหรับชิ้นงานประเภทฟิล์มหรือเจล

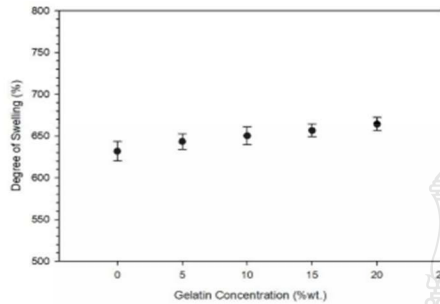
2.3 การศึกษาพฤติกรรมการซึมผ่านของยา

การศึกษาพฤติกรรมการซึมผ่านของยา สามารถทำได้ โดยนำแผ่นปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่ สัดส่วนต่างๆ มาวางไว้บนหนังหมู โดยหนังหมูวางลงบน สารละลายบัฟเฟอร์ที่อยู่ใน Modified Franz Diffusion Cell ให้หนังหมูสัมผัสกับสารละลายบัฟเฟอร์ ที่มีค่า pH 7.4 อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส และนำแท่งแม่เหล็กคนใน สารละลายบัฟเฟอร์ตลอดการทดลอง เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นกระตุ้นด้วยไฟฟ้าโดยใช้ความต่างศักย์ไฟฟ้าที่ 0, 0.1, 0.3, 0.5 และ 1 โวลต์ นำทองแดงมาใช้เป็นวัสดุใน การนำไฟฟ้า โดยวางขั้วแคโทดบนหนังหมู ส่วนขั้วแอโนดจะ จุ่มลงไปในสารละลายบัฟเฟอร์ สารละลายบัฟเฟอร์ปริมาณ 2 มิลลิลิตร จะถูกดูดออก และสารละลายบัฟเฟอร์ใหม่ จะถูกใส่เข้าไป สามารถคำนวณหาปริมาณยาที่ออกมาโดยใช้ หลักการคำนวณหาความเข้มข้นของสารด้วยเทคนิค UV-Vis spectroscopy โดยจะศึกษาทั้งระบบที่มีและไม่มีกระแสด้วย ความต่างศักย์ไฟฟ้า

3. ผลการวิจัย

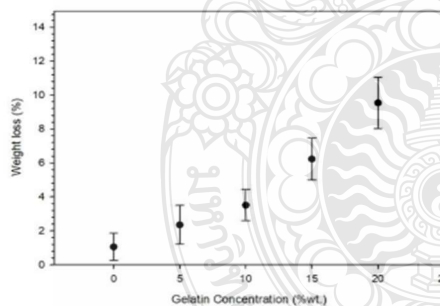
3.1 การบวมตัวของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์

การบวมตัวของแผ่นไฮโดรเจลผสมเจลาตินผสม พอลิอะคริลาไมด์ พบว่าอัตราการบวมตัวของ GE:PAM 0:100, 5:95, 10:90, 15:85 และ 20:80 มีค่าเท่ากับ 631.69%, 643.36%, 650.23%, 656.63% และ 664.21% ตามลำดับ แสดงในรูปที่ 1 ทั้งนี้การบวมตัวในไฮโดรเจลผสม นี้เพิ่มขึ้น เมื่อความเข้มข้นของเจลาตินเพิ่มขึ้น เนื่องจาก คุณลักษณะที่ขบหน้ำที่มีนัยสำคัญของหมู่ NH_2 และ COO^- ที่ เชื่อมโยงกับสายพอลิเมอร์ปฐมภูมิของเจลาติน [7] ดังนั้น การเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของเจลาตินในโครงข่ายผสม เจลาติน/พอลิอะคริลาไมด์ ปรับเปลี่ยนคุณลักษณะที่ขบหน้ำ ของไฮโดรเจล



รูปที่ 1 อัตราการบวมของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่สัดส่วนต่างๆ

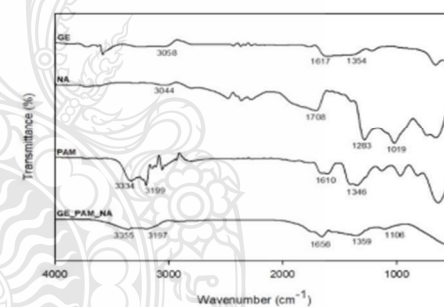
ผลการหาค่าน้ำหนักที่หายไป (Weight loss (%)) ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่สัดส่วนต่างๆ พบว่าน้ำหนักที่หายไปของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ GE:PAM 0:100, 5:95, 10:90, 15:85 และ 20:80 มีค่าเท่ากับ 1.05%, 2.35%, 3.51%, 6.23% และ 9.54% ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 2 น้ำหนักที่หายไปจะลดลงเมื่อความเข้มข้นของเจลาตินลดลง แสดงให้เห็นว่าการสูญเสียเจลาตินในแผ่นไฮโดรเจลผสมนี้ขึ้นอยู่กับสภาวะละลายหรือของเหลวที่เป็นตัวกลาง



รูปที่ 2 น้ำหนักที่หายไปของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่สัดส่วนต่างๆ

3.2 โครงสร้างของแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์

การศึกษาลักษณะโครงสร้างและหมู่ฟังก์ชันของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์โดยใช้ Fourier Transform Infrared Spectrophotometer โดย spectra ของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์และเมื่อเติมยาโนอะซิน (GE_PAM_NA) แสดงดังรูปที่ 3 ซึ่งพบพีคต่างๆ ที่เลขคลื่นดังนี้ แผ่นแปะยามีพีคเกิดขึ้นที่ 3355 cm^{-1} ซึ่งแสดงหมู่ฟังก์ชันของ N-H stretching พบพีคที่ 3197 cm^{-1} แสดงหมู่ฟังก์ชัน O-H stretching พบพีคที่ 1656 cm^{-1} แสดงหมู่ฟังก์ชัน C=C-stretching พบพีคที่ 1359 cm^{-1} แสดงหมู่ฟังก์ชันของ C-H rocking และ N-O symmetric stretching และพบพีคเกิดขึ้นที่ 1106 cm^{-1} ซึ่งแสดงหมู่ฟังก์ชันของ C-N/C-O stretching จากกราฟจะเห็นว่าแผ่นแปะยาไฮโดรเจลไม่มีพีคใหม่เกิดขึ้น แสดงให้เห็นว่ายาโนอะซินทำปฏิกิริยาร่วมกับแผ่นไฮโดรเจลเจลาติน และพอลิอะคริลาไมด์ โดยไม่เกิดปฏิกิริยาเคมีที่ทำให้เปลี่ยนแปลงหมู่ฟังก์ชันหรือเกิดเป็นสารอื่น

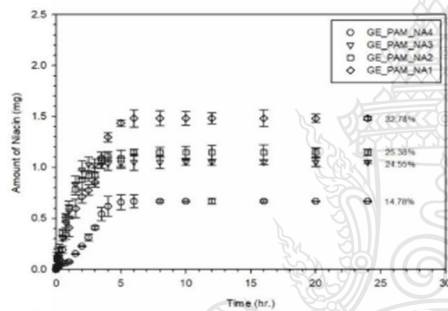


รูปที่ 3 ผลการวิเคราะห์โครงสร้างของแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์

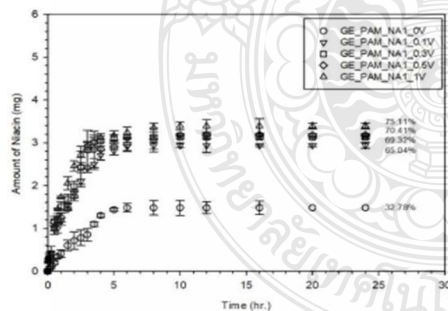
3.3 พฤติกรรมการซึมผ่านของแผ่นแปะยาไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์

จากการศึกษาพฤติกรรมการซึมผ่านยาโนอะซินของแผ่นไฮโดรเจลเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่สัดส่วนโดยน้ำหนักของเจลาตินและพอลิอะคริลาไมด์ GE:PAM 10:90 ในสารละลายบัฟเฟอร์ ที่มีค่า pH 7.4 ที่อุณหภูมิ 37 องศา

เซลล์เชื้อเพลิง เวลา 24 ชั่วโมง ทั้งในระบบที่มีและไม่มีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้าจากภายนอก พบว่าในระบบที่ไม่มี การกระตุ้นด้วยไฟฟ้า มีปริมาณยาที่ออกมาจากแผ่นแอโนดไฮโดรเจนเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่สัดส่วนสารเชื่อมขวาง GE_PAM_NA1, GE_PAM_NA2, GE_PAM_NA3 และ GE_PAM_NA4 คือ 14.78%, 24.55%, 25.38% และ 32.78% ตามลำดับ ดังรูปที่ 4 ซึ่งแสดงให้เห็นว่าปริมาณยาที่ออกมาลดลง เมื่อสัดส่วนสารเชื่อมขวางเพิ่มขึ้น เนื่องจากสารเชื่อมขวางมีหน้าที่เป็นดิวเชื่อมสายโซ่พอลิเมอร์ และทำให้โครงสร้างภายในของแผ่นแอโนดแข็งแรง [8] เกิดการจับตัวกันอย่างหนาแน่นของสายโซ่ ทำให้มีปริมาณยาที่ออกมา น้อยลง



รูปที่ 4 พฤติกรรมการซึมผ่านยาของแผ่นแอโนดไฮโดรเจนเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ในระบบที่ไม่มี การกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้า



รูปที่ 5 พฤติกรรมการซึมผ่านยาของแผ่นแอโนดไฮโดรเจนเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ในระบบที่มีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้า

จากรูปที่ 5 แสดงผลปริมาณการซึมผ่านยาในอะนินของแผ่นแอโนดไฮโดรเจนเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ในระบบที่มีการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า พบว่าปริมาณยาที่ซึมผ่านออกมา มีปริมาณมากกว่าระบบที่ไม่มี การกระตุ้นด้วยไฟฟ้า ผลการวิจัยพบว่า ปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมา มากที่สุดเมื่อใช้ความต่างศักย์ไฟฟ้าที่ 1 โวลต์ มีปริมาณยาออกมา 75.11% เนื่องจากแรงผลักทางไฟฟ้าของขั้วที่ เหมือนกับตัวยา ทำให้ปริมาณยาซึมได้มากขึ้น และเมื่อเพิ่มความแรงของศักย์ไฟฟ้า ก็จะทำให้เกิดแรงผลักมากขึ้น ส่งผลให้ปริมาณยาออกมาเพิ่มมากขึ้น [9]

4. สรุป

จากการศึกษาและพัฒนาแผ่นแอโนดไฮโดรเจนเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่นำส่งยาในอะนิน พบว่าการขึ้นรูปแผ่นไฮโดรเจนเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่สัดส่วนต่างๆ มีพฤติกรรมการบวมตัวและน้ำหนักที่หายไปแตกต่างกันตามสัดส่วนของเจลาติน กล่าวคือเมื่อความเข้มข้นของเจลาตินเพิ่มขึ้นจะทำให้ปริมาณของการบวมตัวและน้ำหนักที่หายไปเพิ่มขึ้นเช่นกัน เมื่อนำแผ่นไฮโดรเจนเจลาตินผสมพอลิอะคริลาไมด์ที่สัดส่วนโดยน้ำหนักของเจลาตินและพอลิอะคริลาไมด์ GE:PAM 10:90 ซึ่งเป็นสัดส่วนที่เหมาะสมที่สุดไปผสมกับยาและเชื่อมขวางด้วยสารเชื่อมขวางที่สัดส่วนต่างๆ ในระบบที่ไม่มี การกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้าจากภายนอก ปริมาณยาที่ซึมผ่านออกมามีแนวโน้มที่เพิ่มขึ้นตามเวลาและจะเริ่มคงที่ในช่วง 5 ชั่วโมงแรกของการซึมผ่านยา และปริมาณยาที่ออกมา มากที่สุดที่สัดส่วนสารเชื่อมขวาง 0.001 ซึ่งเป็นสัดส่วนสารเชื่อมขวางที่น้อยที่สุด ทำให้สายโซ่ของแผ่นแอโนดมีช่องว่างมากกว่าสัดส่วนอื่นๆ ในขณะที่เมื่อมีการกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้าจากภายนอก พบว่าปริมาณยาที่ซึมผ่านออกมามีปริมาณมากกว่าระบบที่ไม่มี การกระตุ้นด้วยความต่างศักย์ไฟฟ้า และปริมาณยาที่ซึมผ่านออกมา มากที่สุดที่ 1 โวลต์ เนื่องจากแรงผลักไฟฟ้าที่มากขึ้น ดังนั้นการใช้ความต่างศักย์ไฟฟ้าในการกระตุ้นการซึมผ่านยาในอะนินมีประสิทธิภาพมากกว่าการซึมผ่านปกติ และปลดปล่อยยาในลักษณะที่ควบคุมได้

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจาก ภาควิชาวิศวกรรมวัสดุและโลหการ คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี

เอกสารอ้างอิง

- [1] Jeong, W. Y., Kwon, M., Choi, H. E., & Kim, K. S. (2021). Recent advances in transdermal drug delivery systems: A review. *Biomaterials research*, 25(1), 1-15.
- [2] สิริวัลย์ ดวงจิตต์ และธนะเศรษฐ์ จ้าวหิรัญพัฒน์, "การประยุกต์ใช้อิเล็กโตรพอเรชั่นในการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนัง," *ไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ*, ปีที่ 4, ฉบับที่ 3, นน. 409-418, กรกฎาคม-กันยายน 2552.
- [3] Park, J., Lee, H., Lim, G. S., Kim, N., Kim, D., & Kim, Y. C. (2019). Enhanced transdermal drug delivery by sonophoresis and simultaneous application of sonophoresis and iontophoresis. *AAPS PharmSciTech*, 20(3), 1-7.
- [4] Alipal, J., Pu'Ad, N. M., Lee, T. C., Nayan, N. H. M., Sahari, N., Basri, H., ... & Abdullah, H. Z. (2021). A review of gelatin: Properties, sources, process, applications, and commercialisation. *Materials Today: Proceedings*, 42, 240-250.
- [5] Polyacrylamide. A Guide to Polyacrylamide Gel Electrophoresis and Detection. Retrieved from <https://www.bio-rad.com>
- [6] Onwe, P. E., Folawiyo, M. A., Anyigor-Ogah, C. S., Umahi, G., Okorocho, A. E., & Afoke, A. O. (2015). Hyperlipidemia: etiology and possible control. *IOSR J Dent Med Sci*, 14(10), 93-100.
- [7] Martínez-Ruvalcaba, A., Becerra-Bracamontes, F., Sánchez-Díaz, J. C., & González-Álvarez, A. (2009). Polyacrylamide-gelatin polymeric networks: effect of pH and gelatin concentration on the swelling kinetics and mechanical properties. *Polymer bulletin*, 62, 539-548.
- [8] ปวีณา เลิศจรรยากุล. ผลของกรตมาเลือกต่อการเกิดปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันของอะครีลาไมด์/กรตมาเลือกและค่าการดูดซึมน้ำ (Doctoral dissertation, จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย).
- [9] Niamlang, S., Buranut, T., Niansiri, A., & Sirivat, A. (2013). Controlled aloin release from crosslinked polyacrylamide hydrogels: Effects of mesh size, electric field strength and a conductive polymer. *Materials*, 6(10), 4787-4800.

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นางสาวกัญญาณัฐ แมงทับ
วัน เดือน ปีเกิด	17 เมษายน 2539
ที่อยู่	73/6 หมู่ 4 ตำบลสนามชัย อำเภอสิงหนคร จังหวัดสงขลา 90190
การศึกษา	ปริญญาตรี คณะวิศวกรรมศาสตร์ สาขาเคมีสิ่งทอ-การผลิตเส้นใยสังเคราะห์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลธัญบุรี
เบอร์โทรศัพท์	09-8013-4527
อีเมลล์	kanyanat_m@mail.rmutt.ac.th

