



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ: การพัฒนา PLA-PEO-PLA triblock copolymer สำหรับเป็นกาว
ที่ไวต่อแรงกดในแผ่นปิดที่ใช้ในระบบนำส่งยา

Development of PLA-PEO-PLA triblock copolymer for pressure sensitive
adhesives in transdermal drug delivery patch

โดย ผศ.ดร.รัฐพร ทองกุ่ม

15 มิถุนายน พ.ศ.2555

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ: การพัฒนา PLA-PEO-PLA triblock copolymer สำหรับเป็นกาว
ที่ไวต่อแรงกดในแผ่นปิดที่ใช้ในระบบนำส่งยา

Development of PLA-PEO-PLA triblock copolymer for pressure sensitive
adhesives in transdermal drug delivery patch

ผศ.ดร.รัฐพร ทองกุม

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

สนับสนุนโดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย
(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

Abstract

Project Code : MRG5380097

Project Title : Development of PLA-PEO-PLA triblock copolymer for pressure sensitive adhesives in transdermal drug delivery patch

Investigator : Asst.Prof.Dr.Rattaporn Thonggoom
Department of Chemistry, Faculty of Science, Mahidol University

E-mail Address : rattaporn.tho@mahidol.ac.th

Project Period : 2 years (15 June 2010 – 14 June 2012)

This study is related to pressure-sensitive adhesive (PSA) for transdermal drug delivery system (TDD) application. PSA is essential to the safety, efficacy and product quality. The therapeutic effect of the drug highly depends on the adhesive performance of PSAs. In TDD, the reduction of the surface area of contact as a result of poor adhesion can lead to improper dosing of patients. The required properties needed for PSA are biocompatibility, high elasticity, surface energy, tack, and removability. Therefore, polylactic acid-polyethylene oxide-polylactic acid (PLA-PEO-PLA) triblock copolymer (PELA) is chosen in this study due to its biocompatibility, biodegradability and varieties of drug compatibility.

The PELA with various molecular weights having EO:LA molar ratio of 1:1 were synthesized by ring-opening polymerization, and then coated onto NR surface. The chemical structure and composition of PELA were examined by Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy. The presence of PELA on the NR surface was examined by Attenuated total reflection-Fourier transform infrared spectroscopy. The Atomic force microscopic (AFM) morphologies supported ATR-FTIR result in that PELA was introduced onto NR surface and there is no phase separation between PLA and PEO segment. Adhesive performance of PSA is determined by peel adhesion (ASTM D3330 modified) and AFM force mode. The adhesive properties of NR modified surface increased with

increasing MW of PELA. The effect of various PELA molecular weights (MW) on the elastic modulus and creep behavior was investigated using Nanoindentation. The modulus and creep of NR modified surface increased with increasing MW of PELA. The results from water contact angle measurement indicated the improved hydrophilicity of NR. The NR modified by PELA has promising potential to be a new biomaterial, which combines good biocompatibility, adhesive property, desirable hydrophilicity, and mechanical stability.

Keywords : Triblock copolymer, Pressure sensitive adhesive, Adhesion

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : MRG5380097

ชื่อโครงการ : การพัฒนา PLA-PEO-PLA triblock copolymer สำหรับเป็นกาว
ที่ไวต่อแรงกดในแผ่นปิดที่ใช้ในระบบนำส่งยา

ชื่อนักวิจัย และสถาบัน : ผศ.ดร.รัฐพร ทองกุม
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

E-mail Address : rattaporn.tho@mahidol.ac.th

ระยะเวลาโครงการ : 2 ปี (15 มิถุนายน พ.ศ.2553 – 14 มิถุนายน พ.ศ.2555)

งานวิจัยนี้เกี่ยวกับการพัฒนาการที่ไวต่อแรงกด (PSA) ในแผ่นปิดที่ใช้ในระบบนำส่งยา (TDD) ซึ่ง PSA นี้มีความสำคัญต่อความปลอดภัย ความมีประสิทธิภาพและคุณภาพของผลิตภัณฑ์ โดยที่สมรรถนะการยึดติดของ PSA จะส่งผลกระทบอย่างมากต่อประสิทธิภาพการรักษาของยา สำหรับ TDD ถ้าพื้นที่ผิวสัมผัสระหว่าง PSA กับผิวหนังลดลง อันเนื่องมาจากการที่ TDD ติดไม่แนบสนิทหรือหลุดลอกออกจากผิวหนัง ก็จะมีผลทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับยาในปริมาณที่เหมาะสม โดยคุณสมบัติที่สำคัญของ PSA คือ สามารถเข้ากับสิ่งมีชีวิตได้ (biocompatibility) มีความยืดหยุ่นสูง ค่าพลังงานพื้นผิวใกล้เคียงกับผิวหนัง มีสมบัติการยึดติดและสามารถลอกออกได้ ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงเลือกใช้ polylactic acid-polyethylene oxide-polylactic acid (PLA-PEO-PLA) triblock copolymer (PELA) เนื่องจาก PELA มีคุณสมบัติสามารถเข้ากับสิ่งมีชีวิตได้ สามารถถูกย่อยสลายได้ทางชีวภาพและสามารถเข้ากันกับยาได้หลากหลายชนิด

ในงานวิจัยนี้ได้ทำการสังเคราะห์ PELA ที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ โดยให้อัตราส่วนระหว่าง EO:LA คงที่เท่ากับ 1:1 ด้วยปฏิกิริยาพอลิเมอร์ไรเซชันแบบเปิดวง แล้วตรวจสอบโครงสร้างและองค์ประกอบทางเคมีของ PELA ด้วยเทคนิคโปรตอนนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์ จากนั้นทำการเคลือบ PELA ลงบนพื้นผิวยางธรรมชาติ (NR) และศึกษาการยึดติดของ PELA บนพื้นผิว NR ด้วยเทคนิคฟูเรียร์ทรานสฟอร์ม อินฟราเรดสเปกโตรสโคปี (FTIR) พบว่าผลที่ได้จากเทคนิค FTIR สอดคล้องกับผลฐานันฐานวิทยาจากเทคนิคอะตอมมิกฟอสไมโครสโคปี (AFM) คือ PELA สามารถยึดติดและปกคลุมทั่วทั้งแผ่น NR จึงไม่เห็นการแยกวัฏภาค (phase separation) ระหว่าง PEO และ PLA จากนั้นทำการทดสอบสมรรถนะการยึดติดของ PSA ด้วยการทดสอบแรงยึดติด

(adhesion force) จาก peel test และ AFM force mode โดยคุณสมบัติการยึดติดของพื้นผิว NR ที่ได้รับการปรับแต่งมีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อน้ำหนักโมเลกุลของ PELA เพิ่มขึ้น และเมื่อทดสอบคุณสมบัติความยืดหยุ่นและหย่อนหนืดด้วยเทคนิคนาโนอินเดนเทชัน (Nanoindentation) พบว่าความยืดหยุ่นและพฤติกรรมหย่อนหนืดของพื้นผิว NR ที่ได้รับการปรับแต่งมีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อน้ำหนักโมเลกุลของ PELA เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ผลจากการวัดค่ามุมสัมผัสของหยดน้ำยังแสดงให้เห็นว่า NR ที่ได้รับการปรับแต่งมีความชอบน้ำเพิ่มขึ้น จะเห็นว่า NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA มีศักยภาพที่จะพัฒนาเป็นวัสดุทางการแพทย์ชนิดใหม่ที่รวมคุณสมบัติ biocompatibility ความสามารถในการยึดติด คุณสมบัติความชอบน้ำ และสมบัติเชิงกลที่ดีเข้าด้วยกัน

คำหลัก : ไตรบลิอโคโพลิเมอร์ กาวที่ไวต่อแรงกด แรงยึดติด

Executive Summary

รายละเอียดโครงการ

ทุนพัฒนาศักยภาพในการทำงานวิจัยของอาจารย์รุ่นใหม่
สำนักงานคณะกรรมการอุดมศึกษาและสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

ชื่อโครงการ : การพัฒนา PLA-PEO-PLA triblock copolymer สำหรับเป็นกาวที่ไวต่อแรงกดใน
แผ่นปิดที่ใช้ในระบบนำส่งยา
Development of PLA-PEO-PLA triblock copolymer for pressure sensitive
adhesives in transdermal drug delivery patch

ชื่อหัวหน้าโครงการ :

ผศ.ดร.รัฐพร ทองกุ่ม

(Asst.Prof.Dr.Rattaporn Thonggoom)

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

999 ถ.พุทธมนทลสาย 4 ต.ศาลายา อ.พุทธมนทล จ.นครปฐม 73170

โทร. 0-2441-9817-20 ต่อ 1173 แฟกซ์ 0-2441-9817-20 ต่อ 1173

E-mail: rattaporn.tho@mahidol.ac.th

ระยะเวลาดำเนินการ : 2 ปี - เดือน

ชื่อนักวิจัยที่ปรึกษา :

ศ.ดร.ประมวล ตั้งบริบูรณ์รัตน์

(Professor Dr.Pramuan Tangboriboonrat)

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

272 ถ.พระราม 6 ราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

โทร. 0-2201-5135 แฟกซ์ 0-2245-8332

E-mail: pramuan.tan@mahidol.ac.th

ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย

ปัจจุบันวัสดุทางการแพทย์มีความจำเป็นอย่างมากในการดูแลรักษาผู้ป่วย แต่วัสดุทางการแพทย์ส่วนใหญ่เช่น ฟิล์มปิดแผลขณะผ่าตัด (surgical drape) แผ่นปิดแผลที่ไวต่อแรงกด (pressure sensitive adhesive patch) ถุงมือผ่าตัด (surgical glove) เป็นต้น ต้องนำเข้ามาจากต่างประเทศจึงทำให้มีราคาที่สูงเกินกว่าที่คนส่วนใหญ่ในประเทศจะใช้ได้ เนื่องจากประเทศไทยไม่ได้ศึกษาและพัฒนาเทคโนโลยีอย่างเพียงพอที่จะสามารถผลิตวัสดุทางการแพทย์เหล่านี้ได้เองภายในประเทศ ดังนั้นงานวิจัยด้านการพัฒนาวัสดุทางการแพทย์ให้มีคุณภาพและประสิทธิภาพดีแต่มีราคาต่ำ จึงมีความจำเป็นต่อประเทศเป็นอย่างมาก

Pressure sensitive adhesive patch หรือ PSA เป็นวัสดุทางการแพทย์ที่ได้รับความนิยมมากขึ้น PSA ที่มีวางจำหน่ายในปัจจุบันแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภทหลัก คือ

1. PSA ที่ไม่มีตัวยามีจุดประสงค์เพียงเพื่อป้องกันสิ่งสกปรกหรือจุลินทรีย์ต่างๆ ไม่ให้เข้าสู่บาดแผล
2. PSA ที่มีระบบนำส่งยาผ่านทางผิวหนังหรือ Transdermal drug delivery system (TDD) ในที่นี้จะขอเรียกต่อไปว่า Transdermal patch

วัสดุทางการแพทย์ที่จะนำมาศึกษาคือแผ่นปิดร่างกายที่มีระบบนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง (Transdermal patch) ซึ่งนับว่าเป็นทางเลือกใหม่ของการขนส่งยาเข้าสู่ร่างกายนอกเหนือจากการรับประทานและการฉีด TDD แบบ drug-in-adhesive ประกอบไปด้วยส่วนประกอบหลัก 3 ส่วน ได้แก่ backing materials, pressure sensitive adhesive (PSA) ที่มีตัวยาผสมอยู่ และ release liner โดยที่ backing material มีหน้าที่ในการปกป้องพื้นผิวด้านนอกของ TDD ในขณะที่ PSA ทำหน้าที่ในการยึดติดกับผิวหนังและเป็นส่วนที่มีการกักเก็บยาและส่วนประกอบอื่นๆ ของยา ส่วน release liner ทำหน้าที่ป้องกัน PSA ซึ่งส่วนนี้จะถูกลอกออกก่อนการติด TDD กับผิวหนัง [1] ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้จะมุ่งเน้นไปที่การพัฒนา PSA โดยคุณสมบัติที่จำเป็นสำหรับ PSA มีดังนี้ คือ [2]

1. Biocompatibility
2. T_g มีค่าอยู่ในช่วง $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ถึง $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$
3. High elasticity
4. Tack
5. Surface energy: $30 - 60\text{ mN/m (dyn/cm)}$
6. สามารถลอกออกจากร่างกายได้ (Removability)

ในส่วนของ PSA ปัจจุบันสารที่ถูกนำมาใช้ในทางการค้ามีอยู่ 3 ประเภทคือ (1) polyisobutylene (2) acrylate based (3) silicone elastomer [1] แต่ที่นำมาใช้ทางการแพทย์ได้ดีที่สุดคือ silicone เนื่องจากเป็นพอลิเมอร์ที่ใช้ทางการแพทย์มากกว่า 40 ปีจึงเป็นการพิสูจน์ได้ว่ามีคุณสมบัติด้าน biocompatibility ไม่ก่อให้เกิดอาการแพ้ของผู้ป่วยได้ แต่ทว่าราคาของ silicone นั้นมีราคาสูง จึงได้หาพอลิเมอร์อื่นที่มีคุณสมบัติ biocompatibility มาทดแทนดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงสนใจศึกษา polylactic acid (PLA) ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติ biocompatibility แต่ทว่า PLA นั้นมีค่า T_g ในช่วง 50-60 °C ซึ่งไม่สามารถนำมาใช้เป็น PSA ได้ จึงมีการเตรียมให้เป็น copolymer กับ polyethylene oxide (PEO) ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติ biocompatibility เหมือนกับ PLA ทั้งยังได้รับการพิสูจน์แล้วว่าไม่มีผลกระทบต่อเลือดและเนื้อเยื่อซึ่งเป็นจุดเด่นเฉพาะตัวของ PEO [2] PLA-co-PEO นั้นมีค่า T_g อยู่ในช่วงประมาณ -50 °C ซึ่งเป็นช่วงที่เหมาะสมที่จะพัฒนาเป็น PSA ที่ผ่านมาได้มีการนำ PLA และ PEO มาศึกษาใน drug delivery system อย่างกว้างขวาง แต่จะเน้นไปทำเป็น drug carrier ที่อยู่ในรูปของ microsphere, nanoparticle และ polymeric micelle เป็นต้น [3-6] เนื่องจากการพัฒนาผลิตภัณฑ์ PSA ส่วนใหญ่เกิดในบริษัทฯ ข้อมูลต่างๆไม่สามารถค้นได้จาก publication ต้องค้นหาจากสิทธิบัตรเป็นส่วนใหญ่ โดยสิทธิบัตรของ D. L. Sieverding ได้ใช้ PEO เป็น plasticizer ในระบบของ crosslinked polyvinyl pyrrolidone (PVP) [7] และ สิทธิบัตรของ P. Kensh et. al. ได้ทำ PSA ที่เป็น hydrogel จากการ crosslink ของ PEO [8] อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการนำ PLA-PEO copolymer มาศึกษาเป็น PSA นอกจากนี้การที่ adhesive จะติดกับผิวหนังได้ผิวของ PSA จะต้องมีความใกล้เคียงหรือต่ำกว่า surface energy ของผิวหนัง ซึ่งงานวิจัยของ Ginn et. al. [9] พบว่าผิวหนังจะมีค่า surface energy อยู่ในช่วง 30-60 mN/m นอกจากนี้ PSA จะต้องมีความยืดหยุ่นใกล้เคียงกับทั้งผิวหนังและ backing material โดย modulus ของผิวหนังมีค่าอยู่ที่ 10^6 Pa [2] หากค่า modulus ของ PSA และผิวหนังต่างกันมากจะทำให้เกิด internal stress ที่ interface ระหว่าง PSA และผิวหนัง ทำให้ patch หลุดออกจากผิวหนังได้ง่าย

งานวิจัยนี้จะเลือกศึกษายางธรรมชาติ (NR) เพื่อนำมาเป็น backing material เนื่องจากเป็นพอลิเมอร์ที่มี elasticity สูงเหมาะสมกับการเป็น backing material นอกจากนี้ประเทศไทยยังเป็นผู้ส่งออกยางธรรมชาติรายใหญ่ที่สุดของโลกแต่ยางธรรมชาติที่ส่งออกอยู่ในรูปของน้ำยางและยางดิบซึ่งมีราคาต่ำ เมื่อนำมาพัฒนาเป็น transdermal patch จะเป็นการเพิ่มมูลค่าให้กับยางธรรมชาติอีกทางหนึ่งด้วย

วัตถุประสงค์ของโครงการ

1. ปรับแต่งพื้นผิวยางธรรมชาติโดยใช้ PLA-PEO-PLA triblock copolymer (PELA) เป็น adhesive layer เพื่อพัฒนาเป็น PSA ที่มีระบบนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง
2. ศึกษาสมบัติการยึดติด สมบัติทางกายภาพและเชิงกลของยางธรรมชาติที่ปรับแต่งพื้นผิวด้วย PELA
3. ศึกษารูปแบบการเตรียม adhesive layer จาก PELA ทั้งในรูปของฟิล์มบางและอนุภาคไมเซลล์

ระเบียบวิธีวิจัย

งานวิจัยนี้แบ่งออกเป็น 2 ส่วน คือ

- 1) การปรับแต่งพื้นผิว NR ด้วยสารละลาย PELA และ PELA ที่ผสมยาฆ่าเชื้อ(gentamycin sulfate) ด้วยเทคนิค dip coating จากนั้นทำการทดสอบคุณสมบัติพื้นฐาน อาทิ biocompatibility สมบัติเชิงพื้นผิว (องค์ประกอบทางเคมี ความชอบน้ำและสัณฐานวิทยา) สมรรถนะการยึดติด สมบัติเชิงกลและสมบัติหุ่ยนหด เป็นต้น เพื่อเป็นการตรวจสอบและบ่งชี้ศักยภาพในการพัฒนา NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA เป็นต้นแบบ PSA นอกจากนี้ยังได้ทำการทดสอบและเปรียบเทียบคุณสมบัติดังกล่าวข้างต้นระหว่าง NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA กับ PELA ที่ผสมยาฆ่าเชื้อ เพื่อเป็นการยืนยันว่ายาฆ่าเชื้อไม่มีผลต่อคุณสมบัติการเป็น PSA ของ NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA เมื่อนำมาใช้งานจริง
- 2) การปรับแต่งพื้นผิวยางธรรมชาติด้วยอนุภาคไมเซลล์ของ PELA ที่บรรจุยาฆ่าเชื้อ (gentamycin sulfate) ด้วยเทคนิค dip coating เนื่องจากอนุภาคไมเซลล์นั้นถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายเพื่อให้สามารถควบคุมหรือชะลอการปลดปล่อยยาต่างๆ ทั้งนี้ PELA ประกอบด้วยส่วนของ PLA ที่มีขั้วต่ำและส่วนของ PEO ที่มีขั้วสูง ซึ่งมีคุณสมบัติที่สามารถจัดเรียงตัวในรูปของอนุภาคไมเซลล์ได้ งานวิจัยนี้จึงทำการศึกษาเพิ่มเติมด้วยการเตรียมอนุภาคไมเซลล์ของ PELA พร้อมทั้งบรรจุยาตัวอย่าง ในที่นี้เลือกใช้ยาฆ่าเชื้อ gentamycin sulfate ซึ่งเป็นยาที่สามารถละลายน้ำได้มาเป็นยาต้นแบบ (drug model) แล้วทำการปรับแต่งพื้นผิว NR ด้วยอนุภาคไมเซลล์ที่บรรจุยาฆ่าเชื้อ จากนั้นทำการทดสอบและเปรียบเทียบสมรรถนะการยึดติดของ NR ที่ปรับแต่งด้วยอนุภาคไมเซลล์ที่บรรจุยาฆ่าเชื้อกับ NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA และ PELA ผสมยาฆ่าเชื้อ

ส่วนที่ 1 : การปรับแต่งพื้นผิวทางธรรมชาติด้วยสารละลาย PELA และ PELA ที่ผสมยาฆ่าเชื้อ ด้วยเทคนิค dip coating

1. การเตรียมแผ่นยางธรรมชาติ (NR)

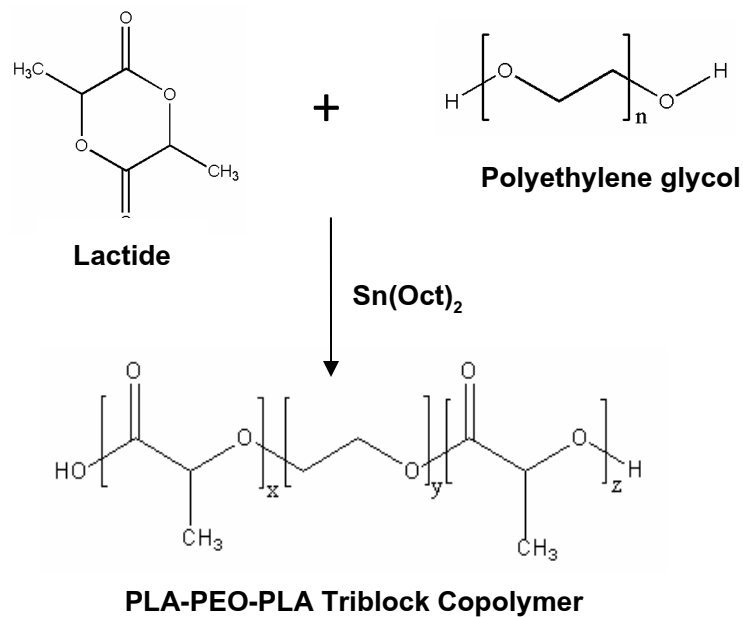
นำน้ำยางมากรองเอาตะกอนออกแล้วเทลงบน plate แล้วเก็บแผ่นยางไว้ใน vacuum desiccator จนแผ่นยางแห้งสนิท แล้วนำแผ่นยางที่แห้งติดลงบนแผ่น PET film ตัดให้ได้ขนาด $1.5 \times 1.5 \text{ cm}^2$ จากนั้นทำความสะอาดผิวหน้าของยางด้วยการจุ่มแผ่นยางลงใน methanol แล้วสั่นด้วย Sonicator ประมาณ 5 นาที และเก็บแผ่นยางไว้ใน vacuum desiccator เพื่อนำไปปรับแต่งพื้นผิวของแผ่นยางในขั้นต่อไป

2. การสังเคราะห์ PELA และวิเคราะห์โครงสร้างของ PELA

2.1 การสังเคราะห์ PELA

นำ PEO ใส่ลงในขวดกันกลมที่ให้ความร้อนด้วยอ่างน้ำมันที่ 70°C เป็นเวลา 1 ชั่วโมง ภายใต้ระบบสุญญากาศด้วยไนโตรเจนเหลว จากนั้นเติม Stannous 2-ethylhexanoate ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$) ลงไป 10% ของน้ำหนัก PEO ที่เติมลงไป แล้วเติม lactide ลงไปอย่างรวดเร็ว ปรับอุณหภูมิเป็น 130°C ให้สารทำปฏิกิริยาเป็นเวลา 24 ชั่วโมง และทำพอลิเมอร์ให้บริสุทธิ์โดยนำไปละลายใน dichloromethane แล้วตกตะกอนด้วย methanol จากนั้นเอาส่วนสารละลายไปอบด้วยตู้อบสุญญากาศจนแห้ง ซึ่งงานวิจัยนี้ได้ทำการปรับปริมาณสารโดยใช้ปริมาณสัดส่วนจำนวนหน่วย (unit ratio) ของ ethylene oxide ต่อ lactide (EO:LA) เป็น 1:1 และทำการปรับน้ำหนักโมเลกุลของ PEO จาก 2000 เป็น 8000 12000 และ 20000 g/mol ตามลำดับ

PELA เป็นพอลิเมอร์ที่สังเคราะห์ได้โดยการเปิดวงของ lactide ด้วย initiator เช่น $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ และเกิดการ copolymerization กับ polyethylene glycol เกิดเป็น triblock copolymer ดังแสดงในรูปที่ 1 โดยประกอบด้วยส่วน 2 ส่วนคือ ส่วนของ PLA เป็นส่วนที่มีขั้วต่ำ (hydrophobic segment) และส่วนของ PEO เป็นส่วนที่มีขั้วสูง (hydrophilic segment) โดย PELA สามารถเกิดการย่อยสลายได้ที่บริเวณหมู่คาร์บอนิลของ PLA ด้วยกระบวนการไฮโดรไลซิส (hydrolysis)



รูปที่ 1 แสดงสมการเคมีของปฏิกิริยาการสังเคราะห์ PELA

1.2 การวิเคราะห์โครงสร้างและสมบัติทางกายภาพของ PELA

- โปรตอน นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์ (Proton Nuclear Magnetic Resonance, $^1\text{H-NMR}$)

นำสารตัวอย่างประมาณ 10 mg ไปวิเคราะห์โดยใช้คลอโรฟอร์มดีหนึ่ง (CDCl_3) เป็นตัวทำละลาย โดยที่ค่า chemical shift (δ) ของ CH_3 - = 1.5 ppm, , δ ของ $-\text{CO-CH-}$ = 3.6 ppm และ δ ของ $-\text{CH}_2-$ = 5.1 ppm แสดงดังรูปที่ 2 จากสเปกตรัม $^1\text{H-NMR}$ จะสามารถหา EO:LA unit ratio ได้จาก Intensity ที่ $\delta = 3.6$ ppm ต่อ $\delta = 5.1$ ppm จากนั้นสามารถคำนวณน้ำหนักโมเลกุล (M_n) ของ PELA จากสมการ

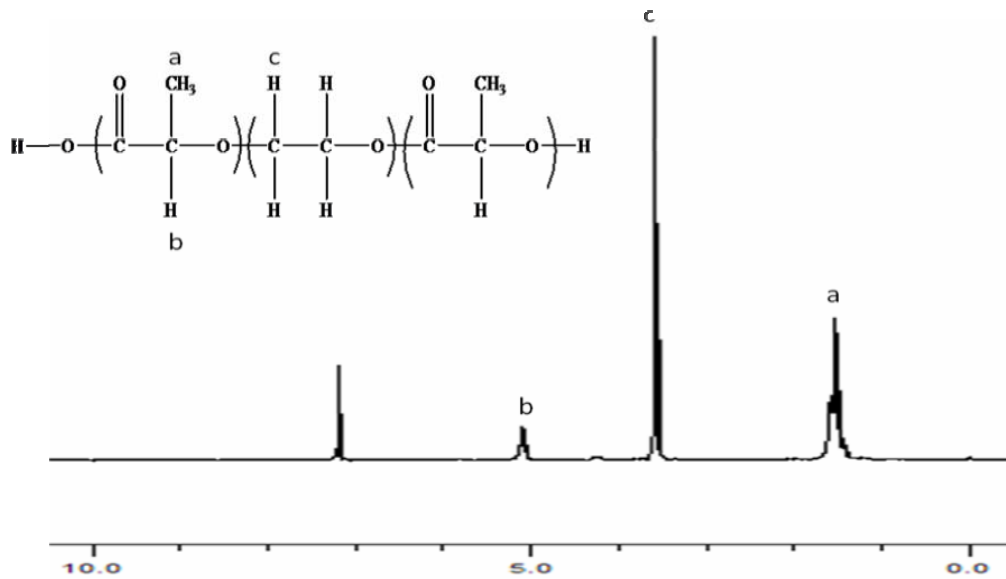
$$M_{n\text{PLA}} = \text{LA/EO} \times 72/44 \times M_{n\text{PEO}}$$

$$M_{n\text{PELA}} = M_{n\text{PLA}} + M_{n\text{PEO}}$$

โดย $M_{n\text{PELA}}$ คือ น้ำหนักโมเลกุลของ PELA

$M_{n\text{PLA}}$ คือ น้ำหนักโมเลกุลของ PLA

$M_{n\text{PEO}}$ คือ น้ำหนักโมเลกุลของ PEO



รูปที่ 2 สเปกตรัม $^1\text{H-NMR}$ ของ PELA

- โครมาโตกราฟีแบบซึมผ่านเจล (Gel Permeation Chromatography, GPC)

นำตัวอย่างไปวิเคราะห์โดยใช้ tetrahydrofuran (THF) เป็นตัวทำละลาย เพื่อวิเคราะห์น้ำหนักโมเลกุล (molecular weight) และการกระจายตัวของน้ำหนักโมเลกุล (molecular weight distribution)

3. การปรับแต่งพื้นผิวยางธรรมชาติด้วย PELA และ PELA ที่ผสมยาฆ่าเชื้อ

3.1 การปรับแต่งพื้นผิวยางธรรมชาติด้วย PELA ที่สังเคราะห์จาก PEO น้ำหนักโมเลกุล 2000 8000 12000 และ 20000 g/mol

นำแผ่นยางธรรมชาติที่มีขนาด 2 ซม. X 5 ซม. X 0.2 ซม. จุ่มลงในสารละลาย PELA ที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ ในตัวทำละลาย dichloromethane ที่มีความเข้มข้นร้อยละ 5 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชม. แล้วล้างด้วย dichloromethane ก่อนทำให้แห้งภายใต้สุญญากาศที่อุณหภูมิห้อง

3.2 การปรับแต่งพื้นผิวยางธรรมชาติด้วย PELA ที่ผสมยาฆ่าเชื้อ

ในงานวิจัยนี้เลือกใช้ยาฆ่าเชื้อ gentamycin sulfate เพื่อเป็นยาต้นแบบ (drug model) สำหรับยาที่ละลายในน้ำ ซึ่งสามารถเข้ากันได้ดีกับส่วนของ PEO ในโมเลกุลของ PELA

ชั่งผงยาฆ่าเชื้อ gentamycin sulfate 10 มิลลิกรัม ผสมรวมกับ PELA 1.0 กรัม แล้วละลายในตัวทำละลาย dichloromethane ปริมาตร 20 มิลลิลิตร จากนั้นนำแผ่นยางธรรมชาติที่มีขนาด 2 ซม. X 5 ซม. X 0.2 ซม. จุ่มลงในสารละลาย PELA ผสมยาฆ่าเชื้อ ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชม. แล้วล้างด้วย dichloromethane ก่อนทำให้แห้งภายใต้สุญญากาศที่อุณหภูมิห้อง

4. วิเคราะห์สมบัติเชิงพื้นผิวของ NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA

- ฟูเรียร์ทรานสฟอร์ม อินฟราเรดสเปกโตรมิเตอร์ (Fourier Transform Infrared spectrometer, FTIR)

การวิเคราะห์องค์ประกอบทางเคมีด้วย FT-IR เป็นการวิเคราะห์ในเชิงคุณภาพในการหาหมู่ฟังก์ชันเพื่อแสดงประสิทธิภาพในการปรับแต่งพร้อมทั้งการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีก่อนและหลังทำการปรับแต่ง

- มุมสัมผัสของน้ำบนพื้นผิว (Water contact angle measurement)

หยดน้ำปริมาตร 5 ไมโครลิตรลงบนผิวฟิล์มตัวอย่าง แล้ววัดค่ามุมสัมผัสของหยดน้ำ

5. ศึกษาคุณสมบัติ biocompatibility ของ NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA ที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ โดยทดสอบ cytotoxicity ตามมาตรฐาน ISO 10993-5

6. ตรวจสอบและเปรียบเทียบสัณฐานวิทยา (morphology) ของพื้นผิว NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA และ PELA ที่ผสมยาฆ่าเชื้อ ด้วยเทคนิค atomic force microscopy (AFM) โดยใช้ tapping mode

7. ทดสอบและเปรียบเทียบสมรรถนะการยึดติด (adhesive performance) ของพื้นผิว NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA และ PELA ที่ผสมยาฆ่าเชื้อ

- Peel adhesion test (ASTM D3330 modified)

เตรียมแผ่น NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA และ PELA ที่ผสมยาฆ่าเชื้อขนาด 25.4 mm x 127 mm จากนั้นนำแผ่น NR ที่เตรียมขึ้นประกบกับแผ่นเทฟลอน (ผิวหนึ่งจำลอง) ให้แนบสนิทกัน แล้วทำการทดสอบแรงยึดติดระหว่างแผ่น NR ที่เตรียมขึ้นกับผิวหนึ่งจำลอง โดยใช้เครื่อง

Tensile tester โดยดึงผิวสัมผัสทั้งสองให้แยกออกจากกันเป็นมุม 180° ด้วยแรงขนาด 1.0 kN ความเร็ว 300 mm/min โดยทำการเก็บข้อมูลภายหลังจากเริ่มดึงไปแล้วเป็นระยะ 25 mm

- Atomic Force Microscope

ทดสอบ adhesion force โดยใช้ force mode ชนิดของ tip ที่ใช้คือ Si_3N_4 มีค่าคงที่สปริงเท่ากับ 0.05514 mN/nm สแกนด้วยอัตราเร็ว 1.0 Hz

8. ทดสอบและเปรียบเทียบสมบัติเชิงกลของพื้นผิว NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA และ PELA ที่ผสมยาฆ่าเชื้อ

- นาโนอินเดนเทนชัน (Nanoindentation)

ทดสอบสมบัติมอดูลัสยืดหยุ่น (elastic modulus) และสมบัติหยุ่นหนืด (viscoelastic property)

ส่วนที่ 2 : การปรับแต่งพื้นผิว NR ด้วยอนุภาคไมเซลล์ของ PELA ที่บรรจุด้วยยาฆ่าเชื้อ (gentamycin sulfate) ด้วยเทคนิค dip coating

1. ศึกษาสถานะในการปรับแต่งพื้น NR โดยใช้อนุภาคไมเซลล์ของ PELA

1.1 การเตรียมอนุภาคไมเซลล์ของ PELA โดยใช้เทคนิค oil-in-water

นำ PELA ที่สังเคราะห์ได้จากส่วนที่ 1 โดยเลือก PELA ที่สังเคราะห์จาก PEO น้ำหนักโมเลกุล 2000 และ 8000 g/mol มาละลายด้วย CH_2Cl_2 ให้ได้ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 1.0 และ 5.0 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร จากนั้นหยดสารละลาย PELA ลงในน้ำกลั่นที่มีการ stir ตลอดเวลา ด้วยอัตราเร็วคงที่ และ stir ต่อไปอีก 2 ชั่วโมง เพื่อระเหยตัวทำละลายออกไป จากนั้นวิเคราะห์ขนาดอนุภาคไมเซลล์ของ PELA ด้วยเครื่องวัดขนาดอนุภาค (Particle size analyzer)

1.2 การปรับแต่งพื้นผิว NR ด้วยอนุภาคไมเซลล์ของ PELA

1.2.1 ศึกษาระยะเวลาในการจุ่ม (dipping time) ที่เหมาะสม

นำแผ่น NR ที่เตรียมไว้จุ่มลงในสารละลายอิมัลชัน PELA จากข้อ 1.1 เป็นเวลา 0.25 0.5 1.0 3.0 8.0 12.0 และ 24.0 ชั่วโมง

1.2.2 ศึกษาสัณฐานวิทยาของพื้นผิว NR ที่ปรับแต่งด้วยอนุภาคไมเซลล์ของ PELA ด้วยเทคนิค Atomic force microscope โดยใช้ tapping mode

2. การเตรียมอนุภาคไมเซลล์ของ PELA ที่บรรจุตัวยาฆ่าเชื้อ (gentamycin sulfate) โดยใช้เทคนิค water-oil-water

นำ gentamycin sulfate 10 มิลลิกรัมมาละลายในน้ำกลั่น 1 มิลลิลิตร หยดลงในสารละลาย PELA ที่สังเคราะห์ได้จากส่วนที่ 1 (จาก PEO น้ำหนักโมเลกุล 2000 8000 12000 และ 20000 g/mol) โดยใช้ปริมาณ 1.0 กรัมละลายใน CH_2Cl_2 4 มิลลิลิตรที่มีการ stir ตลอดเวลา ด้วยอัตราเร็วคงที่ เทสารละลายทั้งหมดลงในสารละลาย poly(vinyl alcohol) (PVA) ในน้ำที่ความเข้มข้นร้อยละ 0.5 โดยน้ำหนัก ปริมาตร 20 มิลลิลิตร จากนั้นทำการสั่นด้วย sonicator เป็นเวลา 15 นาที แล้วนำมา stir ต่อเพื่อระเหย CH_2Cl_2

3. การปรับแต่งพื้นผิว NR ด้วยอนุภาคไมเซลล์ของ PELA ที่บรรจุตัวยาฆ่าเชื้อ (gentamycin sulfate) ด้วยเทคนิค dip coating

นำแผ่น NR ที่เตรียมไว้จุ่มลงในสารละลายอิมัลชัน PELA จากข้อ 2 จากนั้นทำการทดสอบและเปรียบเทียบสมรรถนะการยึดติด (adhesive performance) ของพื้นผิว NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA ปรับแต่งด้วย PELA ที่ผสมยาฆ่าเชื้อ และปรับแต่งด้วยอนุภาคไมเซลล์ของ PELA ที่บรรจุตัวยาฆ่าเชื้อ

- Peel adhesion test (ASTM D3330 modified)

เตรียมแผ่น NR ที่ปรับแต่งด้วยอนุภาคไมเซลล์ของ PELA ที่บรรจุยาฆ่าเชื้อ แล้วทำการทดสอบแรงยึดติดระหว่างแผ่น NR ที่เตรียมขึ้นกับผิวหนังจำลอง โดยใช้เครื่อง Tensile tester เช่นเดียวกับส่วนที่ 1

แผนงานวิจัย

แผนการดำเนินงานปีที่ 1

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาและพัฒนา NR ที่ปรับแต่งพื้นผิวด้วย PELA เพื่อใช้เป็นต้นแบบ PSA โดยแบ่งงานวิจัยออกเป็น 2 ส่วน คือ ส่วนแรกเป็นการปรับแต่งพื้นผิว NR ด้วยสารละลาย PELA และ PELA ที่ผสมยาฆ่าเชื้อ ด้วยเทคนิค dip coating และส่วนที่ 2 เป็นการปรับแต่งพื้นผิว NR ด้วยอนุภาคไมเซลล์ของ PELA ที่บรรจุยาฆ่าเชื้อ (gentamycin sulfate) ด้วยเทคนิค dip coating

[illegible]

แผนการดำเนินงานปีที่ 2

[illegible]

ผลงาน (Output)

คาดว่าจะตีพิมพ์ผลงานในวารสารนานาชาติ

- ชื่อเรื่อง: Surface modification of natural rubber by PLA-PEO-PLA triblock copolymer for pressure sensitive adhesive

ชื่อวารสารที่คาดว่าจะตีพิมพ์: Polymer Testing (IF = 1.608)

- ชื่อเรื่อง: Development of PLA-PEO-PLA triblock copolymer for pressure sensitive adhesive in transdermal drug delivery system application

ชื่อวารสารที่คาดว่าจะตีพิมพ์: Journal of Biomaterials Applications (IF = 1.914)

งบประมาณ

รายการ	จำนวนเงิน (บาท)		
	ปีที่ 1	ปีที่ 2	รวม
1. หมวดค่าตอบแทน			
- ค่าตอบแทนผู้วิจัย (10,000 บาท/เดือน)	120,000	120,000	240,000
2. หมวดค่าสารเคมีและวัสดุ			
- สารเคมีและตัวทำละลาย	25,000	35,000	60,000
- วัสดุวิทยาศาสตร์	20,000	30,000	50,000
3. หมวดค่าใช้สอย			
- ค่าจ้างในการวิเคราะห์ตัวอย่าง	70,000	50,000	120,000
- ค่าจัดทำรายงานและโปสเตอร์เสนอผลงาน	5,000	5,000	10,000
รวม			480,000

การเปิดบัญชีโครงการ

ชื่อบัญชีโครงการ: MRG53-รัฐพร ทองกุ่ม

เลขที่บัญชี: 959-0-02012-7

ธนาคาร: กรุงไทย

สาขาย่อย: มหาวิทยาลัยมหิดล ศาลายา

ผู้มีอำนาจสั่งจ่าย:

1. นางสาวรัฐพร ทองกุ่ม	(หัวหน้าโครงการ)
2. นายทวีชัย อมรศักดิ์ชัย	(อาจารย์)
3. นางสาวมณฑนา จริยาบุญ	(อาจารย์)

เงื่อนไขในการสั่งจ่าย: ลงนามไม่น้อยกว่าสองในสาม โดยหนึ่งในสองต้องเป็นหัวหน้าโครงการ

เนื้อหางานวิจัย

บทนำ

ปัจจุบันวัสดุทางการแพทย์มีความจำเป็นอย่างมากในการดูแลรักษาผู้ป่วย แต่วัสดุทางการแพทย์ส่วนใหญ่เช่น พิล์มปิดแผลขณะผ่าตัด (surgical drape), แผ่นปิดแผลที่ไวต่อแรงกด (pressure sensitive adhesive patch), ถุงมือผ่าตัด (surgical glove) เป็นต้น ต้องนำเข้ามาจากต่างประเทศจึงทำให้มีราคาที่สูงเกินกว่าที่คนส่วนใหญ่ในประเทศจะใช้ได้ เนื่องจากประเทศไทยไม่ได้ศึกษาและพัฒนาเทคโนโลยีอย่างเพียงพอที่จะสามารถผลิตวัสดุทางการแพทย์เหล่านี้ได้เองภายในประเทศ ดังนั้นงานวิจัยด้านการพัฒนาวัสดุทางการแพทย์ให้มีคุณภาพและประสิทธิภาพดี แต่มีราคาต่ำ จึงมีความจำเป็นต่อประเทศเป็นอย่างมาก

Pressure sensitive adhesive patch หรือ PSA เป็นวัสดุทางการแพทย์ที่ได้รับความนิยมมากขึ้น PSA ที่มีวางจำหน่ายในปัจจุบันแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภทหลัก คือ

1. PSA ที่ไม่มีตัวยามีจุดประสงค์เพียงเพื่อป้องกันสิ่งสกปรกหรือจุลินทรีย์ต่างๆ ไม่ให้เข้าสู่บาดแผล
2. PSA ที่มีระบบนำส่งยาผ่านทางผิวหนังหรือ Transdermal drug delivery system (TDD) ในที่นี้จะขอเรียกต่อไปว่า Transdermal patch

การแพทย์ในปัจจุบันมีการรักษาโรคของผู้ป่วยด้วยการนำส่งยารักษาโรคเข้าสู่ร่างกาย (drug delivery system) มีรูปแบบการนำส่งยา 2 รูปแบบ คือ การนำส่งยาโดยตรง และการนำส่งยาโดยควบคุมการส่งผ่านยา โดยการนำส่งยาโดยตรง ด้วยการรับประทานยา หรือการฉีดยา หลังจากได้รับยาเข้าไปแล้วปริมาณตัวยาในกระแสเลือดจะเพิ่มขึ้นจนถึงระยะเวลาหนึ่งหลังจากนั้นปริมาณยาจะลดลงเรื่อยๆ อีกทั้งการนำส่งยารูปแบบดังกล่าว ตัวยาที่ได้รับมักเสียสภาพหรือถูกทำลายไปบางส่วนด้วยเอนไซม์ในร่างกายก่อนถึงอวัยวะเป้าหมาย จึงทำให้ต้องใช้ตัวยาในการรักษาเป็นปริมาณมาก ซึ่งแตกต่างกับการนำส่งยาโดยวิธีการควบคุมการส่งผ่านยา ซึ่งการนำส่งยาด้วยวิธีนี้สามารถควบคุมให้ปลดปล่อยยาในอัตราและปริมาณที่กำหนด และสามารถนำยาไปยังอวัยวะ หรือบริเวณเป้าหมายในร่างกายได้ตามต้องการ เพื่อทำให้เกิดผลสูงสุดในการรักษาและลดผลข้างเคียง โดยนำพอลิเมอร์มาใช้เป็นองค์ประกอบสำคัญอย่างหนึ่งในการใช้งานร่วมกับตัวยา ซึ่งพอลิเมอร์สามารถทำหน้าที่ได้ใน 3 ลักษณะคือ เป็นสารช่วยควบคุมการปลดปล่อยให้เกิดช้า ๆ และคงที่ในปริมาณที่ต้องการ เป็นตัวช่วยป้องกันและตัวนำส่งยาไปยังบริเวณเป้าหมายในร่างกาย โดยไม่ทำให้ยาเกิดการปลดปล่อยหรือตัวยาถูกทำลายไปก่อน ซึ่งการนำส่งยาโดยวิธีการควบคุม

การส่งผ่านยา จะต้องคำนึงถึงชนิดของยา ชนิด สมบัติพื้นฐานของพอลิเมอร์ และระบบที่ใช้ควบคุมการปลดปล่อยยา (drug controlled release system)

Transdermal patch เป็นวัสดุทางการแพทย์ที่ได้รับความสนใจมากขึ้นตามลำดับเนื่องจากสามารถทดแทนการให้ยาในรูปของการรับประทานและแบบฉีดได้ดี โดยสามารถลดผลข้างเคียงที่เกิดจากการรับยาของผู้ป่วยเช่น อาเจียน และความเจ็บปวดของผู้ป่วย เป็นต้นอีกทั้งสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาและออกแบบให้ยาออกฤทธิ์ได้นานขึ้น โดย transdermal patch ซึ่งประกอบด้วย 3 ส่วนคือ Backing layer, Drug-in-adhesive และ Release liner ดังรูปที่ 3



รูปที่ 3 แสดงแบบจำลองวัสดุปิดแผลที่ทำการทดลองในงานวิจัย

- **Backing layer**
 - เป็นชั้นที่สัมผัสกับอากาศภายนอก
 - ป้องกันชั้นตัวยาจากสภาพแวดล้อมภายนอก
- **Drug-in-adhesive layer**
 - มีการใส่ตัวยาเข้าไป
 - เป็นชั้นที่สัมผัสกับผิวหนังโดยตรง
- **Release liner**
 - ช่วยป้องกันชั้นตัวยาให้คงประสิทธิภาพไว้ตลอดการเก็บรักษา
 - ต้องลอกทิ้งก่อนการใช้งาน

งานวิจัยนี้จะมุ่งเน้นพัฒนา adhesive layer หรือ pressure sensitive adhesive (PSA) ซึ่งมีหน้าที่เป็นตัวยึดติด patch กับผิวหนังและเป็นส่วนที่ต้องสัมผัสกับผิวหนังโดยตรง ดังนั้นคุณสมบัติที่สำคัญของ adhesive คือ biocompatibility กับผิวหนัง ไม่ก่อให้เกิดการระคายเคืองต่อผิวหนัง ลอกออกได้ง่ายเมื่อสิ้นสุดการนำส่งยาโดยไม่ก่อให้เกิดการระคายเคืองหรือความเจ็บปวดแก่ผู้ป่วย และที่สำคัญวัสดุที่จะใช้เป็น PSA จะต้องมีความสมบัติทางกายภาพดังต่อไปนี้คือ มีค่า Glass transition temperature (T_g) อยู่ในช่วงอุณหภูมิระหว่าง $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ถึง $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ซึ่งอยู่ในช่วง

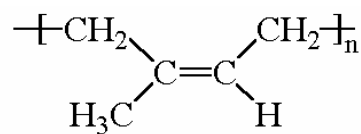
rubber state, มีความยืดหยุ่นสูง (high elasticity) เพื่อไม่ให้ผู้ป่วยรู้สึกไม่สบายเวลาเคลื่อนไหว และสามารถยึดติดกับผิวหนัง (adhesion) ได้ดี รวมทั้งมีคุณสมบัติ tack ที่ดีด้วย

Transdermal patch ในยุคแรกทำจากยางธรรมชาติแต่พบว่ามีผู้แพ้ยางธรรมชาติเนื่องจากโปรตีนที่อยู่ในยางธรรมชาติ ดังนั้นต่อมาจึงได้มีการพัฒนาใช้เป็นพอลิเมอร์สังเคราะห์ คือ polyisobutylene based, polyacrylate based และ silicone elastomer based สำหรับ polyisobutylene นั้นมีข้อดีคือ มีค่า T_g อยู่ในช่วงที่ต้องการคือ $-62\text{ }^{\circ}\text{C}$ และสามารถปรับแต่งคุณสมบัติ tack ได้ตามต้องการ แต่มีข้อเสีย คือ มีค่า diffusion coefficient ต่ำและชนิดของตัวยาที่สามารถเข้ากันได้ดีกับ polyisobutylene นั้นมีจำนวนจำกัด ส่วน polyacrylate นั้นมีข้อดีคือ มีค่า T_g อยู่ในช่วงที่ต้องการคือ $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ ทั้งยังสามารถเข้ากันได้ดีกับตัวยาหลายชนิด หากแต่ยังมีข้อเสียคือก่อให้เกิดการระคายเคืองต่อผิวหนังได้ ส่วน silicone elastomer นั้นมีข้อดีคือ biocompatibility กับผิวหนัง มีค่า T_g อยู่ในช่วงที่ต้องการคือ $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ สามารถเข้ากันได้ดีกับตัวยาหลายชนิด แต่มีข้อเสียคือมีราคาแพง จากที่กล่าวมาแล้วข้างต้นจะเห็นว่าขั้นตอนที่สำคัญในการพัฒนา PSA คือการเลือกประเภทของวัสดุให้เหมาะสม งานวิจัยนี้เลือกที่จะศึกษา PLA-PEO-PLA triblock copolymer เพื่อมาพัฒนาเป็น adhesive layer หรือ PSA ใน transdermal patch เนื่องจาก polylactic acid (PLA) และ polyethylene oxide (PEO) ต่างเป็นที่รู้จักอย่างแพร่หลายว่ามีคุณสมบัติเป็น biocompatibility อีกทั้งยังเป็น biodegradable polymer อีกด้วย และที่สำคัญคือ สามารถเข้ากันได้ดีกับตัวยาได้หลายชนิด เนื่องจากในสายโซ่พอลิเมอร์มีส่วนของ PLA segment ซึ่งมีสภาพขั้วต่ำและมีความเป็น hydrophobicity จึงสามารถเข้ากันได้ดีกับตัวยาที่มีสภาพขั้วต่ำ อีกทั้งยังมีส่วนของ PEO segment ซึ่งมีสภาพขั้วสูงและมีความเป็น hydrophilicity ซึ่งเข้ากันได้ดีกับตัวยาที่มีสภาพขั้วสูง โดยที่ PLA-PEO-PLA triblock copolymer นั้นมีการศึกษาอย่างต่อเนื่องตลอดมาเพื่อจะนำไปประยุกต์ใช้ทางด้าน drug release โดยส่วนใหญ่จะอยู่ในรูป drug carrier แต่ทว่ายังไม่มีการศึกษาสมบัติการเป็น adhesive งานวิจัยนี้จึงมุ่งที่จะพัฒนา PSA ที่มีระบบนำส่งยาและไม่ก่อให้เกิดการแพ้แก่ผู้ป่วย เพื่อทำให้คนไทยส่วนใหญ่สามารถเข้าถึงการรักษาพยาบาลที่ดีขึ้น

เนื่องจาก PSA มีหน้าที่ยึดติดกับผิวหนังโดยตรง ดังนั้น ถ้าพื้นที่สัมผัสระหว่าง PSA กับผิวหนังลดลงซึ่งอาจเกิดเนื่องจากการติดไม่สนิทแนบกับผิวหนังหรือการหลุดออกของ patch ก็จะมีผลทำให้ปริมาณยาที่ร่างกายจำเป็นต้องได้รับไม่เป็นไปตามที่ต้องการ ซึ่งจะก่อให้เกิดความสิ้นเปลืองและอาจเกิดอันตรายต่อผู้ป่วยได้ ขณะเดียวกัน transdermal patch ที่ดีนั้นเวลาลอกออกจากผิวหนังจะต้องไม่มี adhesive เหลืออยู่บนผิวหนัง ดังนั้น แรงยึดติดระหว่าง PLA-PEO-PLA

triblock copolymer กับยางธรรมชาติต้องมีค่ามากกว่าแรงยึดติดระหว่าง PLA-PEO-PLA triblock copolymer กับผิวหนังของคน

ในงานวิจัยนี้จะมีการนำยางธรรมชาติมาศึกษาเป็น backing layer ของ patch ซึ่งยางธรรมชาติหรือยางพาราเป็นพืชเศรษฐกิจที่มีความสำคัญต่อเศรษฐกิจของประเทศไทย น้ำยาง (latex) ซึ่งได้จากท่อน้ำเลี้ยงอาหารในส่วนเปลือกของต้นยางธรรมชาติ สามารถนำมาใช้เป็นวัตถุดิบในการทำผลิตภัณฑ์ยางชนิดต่างๆ เพื่อใช้ในอุตสาหกรรมหลายประเภทตั้งแต่อุตสาหกรรมหนัก เช่น การผลิตยางรถยนต์ ไปจนถึงอุปกรณ์ที่ใช้ในครัวเรือน ซึ่งน้ำยางที่ได้จากต้นยางธรรมชาติมีคุณสมบัติเฉพาะตัวบางอย่างที่ยางสังเคราะห์ (synthetic rubber) ไม่สามารถเลียนแบบได้



รูปที่ 4 แสดงโครงสร้างของ cis-1,4-polyisoprene

ยางธรรมชาติมีชื่อทางเคมีคือ ซิส-1,4-พอลิไอโซพรีน (cis-1,4-polyisoprene) มีโครงสร้างทางเคมีดังแสดงในรูปที่ 4 ยางธรรมชาติเป็นสารประกอบไฮโดรคาร์บอนที่ไม่มีขั้ว ทำให้มีสมบัติไม่ทนต่อน้ำมัน โดยใน 1 โมเลกุลของยางธรรมชาติจะประกอบด้วยหน่วยของไอโซพรีน (C_5H_8) มาต่อกันเป็นสายโซ่ยาวแบบเส้นตรง ซึ่งใน 1 หน่วยไอโซพรีนจะมีพันธะคู่และหมู่แอลฟาเมทธิลีนที่ว่องไวต่อการเกิดปฏิกิริยา ทำให้สามารถวัลคาไนซ์ได้ด้วยกำมะถัน ในทางกลับกันยังสามารถทำปฏิกิริยาได้ง่ายกับออกซิเจนและโอโซน ยางจึงเกิดการเสื่อมสภาพได้ง่ายเช่นเดียวกัน ดังนั้นการออกสูตรยางจำเป็นจะต้องมีสารแอนติออกซิแดนท์ (antioxidant) และสารแอนติโอโซนแนนท์ (antiozonant) ร่วมด้วย ยางธรรมชาติมีสายโซ่ที่เคลื่อนไหวหักงอไปมาได้ง่าย ทำให้ยางธรรมชาติคงสภาพยืดหยุ่นได้ดี โดยยางธรรมชาติมีอุณหภูมิของการเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้วประมาณ -60°C สามารถใช้งานได้ที่อุณหภูมิต่ำมาก และยางธรรมชาติสามารถตกผลึกได้เมื่อยืด การเกิดผลึกเนื่องจากการยืดตัวยังทำให้ยางคงรูปและมีสมบัติเชิงกลดีขึ้น นั่นคือ ยางจะมีความทนทานต่อแรงดึง ความทนทานต่อการฉีกขาด และความต้านทานต่อการขัดถูสูงขึ้น

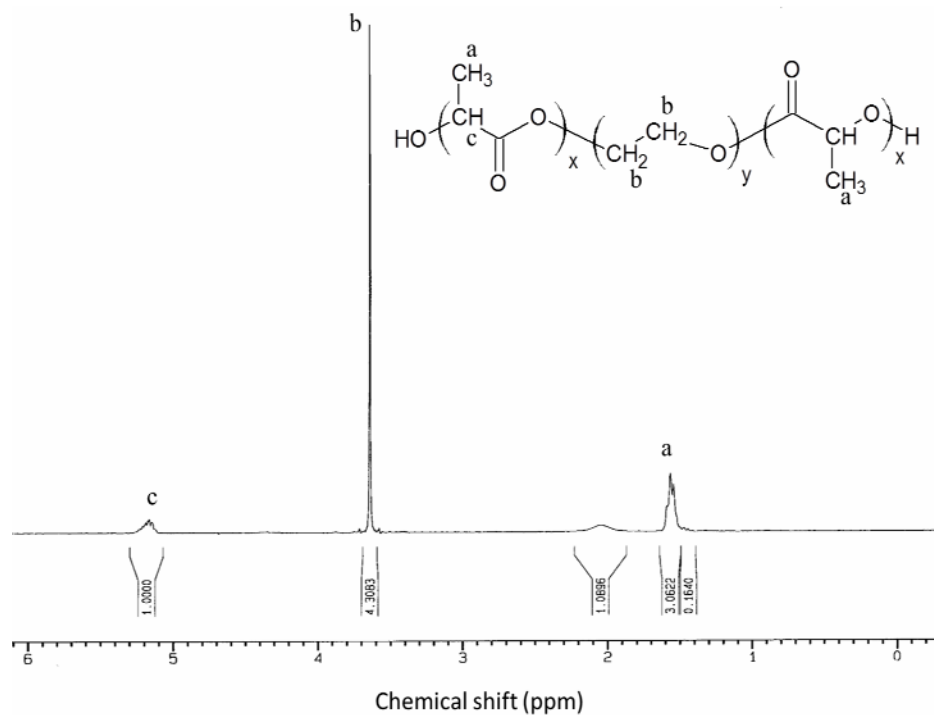
งานวิจัยนี้ต้องการปรับแต่งพื้นผิวทางธรรมชาติโดยใช้ PELA เป็น adhesive layer เพื่อพัฒนาเป็นต้นแบบ PSA ที่มีระบบนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง ประเภท drug-in-adhesive layer งานวิจัยนี้มุ่งที่จะพัฒนา PSA จาก PLA และ PEO ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติ biodegradability และ biocompatibility ตามลำดับ โดยทำการทดสอบคุณสมบัติต่างๆ อาทิ สมรรถนะการยึดติด สมบัติเชิงพื้นผิวและสมบัติเชิงกล เพื่อให้เหมาะสมกับการใช้งานจริง อีกทั้งทำการเปรียบเทียบคุณสมบัติและประสิทธิภาพของต้นแบบ PSA ภายหลังการผสมยาฆ่าเชื้อ (gentamycin sulfate) ลงในชั้นของ PELA ถือเป็นการเพิ่มมูลค่าให้กับยางธรรมชาติ เนื่องจากปัจจุบัน PSA ที่วางจำหน่ายผลิตมาจากพอลิเมอร์สังเคราะห์

ผลการทดลอง

ส่วนที่ 1 : การปรับแต่งพื้นผิว NR ด้วยสารละลาย PELA ด้วยเทคนิค dip coating

1. การสังเคราะห์ PELA

ทำการสังเคราะห์ PELA ที่มีน้ำหนักโมเลกุลที่แตกต่างกันโดยกำหนดอัตราส่วนโดยโมลของ PEO ต่อ PLA มีค่าเท่ากับ 1.0 ต่อ 1.0 โดยใช้ PEO ที่เป็น initiator ที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ ดังนี้ 2000, 8000, 12000 และ 20000 g/mol ตามลำดับ ในการสังเคราะห์นี้ได้ใช้เทคนิค ring opening polymerization และใช้ stannous octanoate เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา จากนั้นได้นำ PELA ที่สังเคราะห์ได้ไปศึกษาโครงสร้างและอัตราส่วนระหว่าง PEO ต่อ PLA ด้วยเทคนิค proton nuclear magnetic resonance ($^1\text{H-NMR}$) จากรูปที่ 5 ซึ่งแสดงสเปกตรัม $^1\text{H-NMR}$ ของ PELA ที่สังเคราะห์จาก PEO มวลโมเลกุล 8000 g/mol แสดงพีคเอกลักษณ์ที่ตำแหน่ง 3.6 ppm (C-H ของ CH_2 ใน PEO) และที่ตำแหน่ง 5.1 ppm (C-H ของ CH ใน PLA) แสดงให้เห็นว่าวิธีการสังเคราะห์นี้สามารถทำการสังเคราะห์ PELA ได้และเมื่อเปรียบเทียบขนาดพื้นที่ของ signal ทั้งสองแล้วจะสามารถหาอัตราส่วนโดยโมลของ PEO ต่อ PLA ได้ค่าเท่ากับ 1.1 – 1.2 ต่อ 1.0 ดังแสดงในตารางที่ 1 แสดงว่า PELA ที่สังเคราะห์ได้มีอัตราส่วนของ PEO ต่อ PLA ใกล้เคียงกับ PELA ที่ต้องการ นอกจากนี้ยังได้ทำการศึกษาน้ำหนักโมเลกุลด้วยเทคนิค gel permeation chromatography (GPC) พบว่าค่าน้ำหนักโมเลกุล (M_n) มีค่าตั้งแต่ 3200 – 32900 g/mol และมีการกระจายตัวของน้ำหนัก (MWD) อยู่ในช่วง 1.04 – 1.05 ซึ่งมีค่าใกล้เคียง 1 มาก แสดงว่า PELA ที่สังเคราะห์ได้นั้นมีค่าน้ำหนักโมเลกุลใกล้เคียงกันมาก



รูปที่ 5 ¹H-NMR spectrum ของ PELA ที่สังเคราะห์จาก PEO น้ำหนักโมเลกุล 8000 g/mol

ตารางที่ 1 ตารางแสดงสัดส่วนของ EO:LA และน้ำหนักโมเลกุลของ PELA

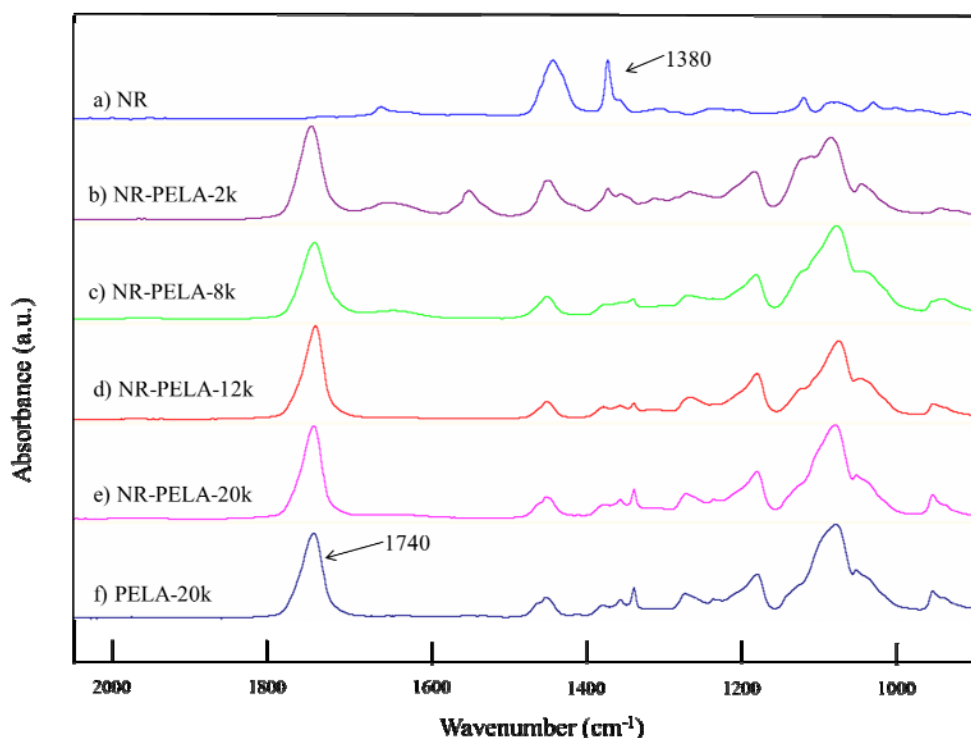
Polymer	M _n of PEO g/mol	EO:LA (theory)	EO:LA (Exp.)	M _n (NMR) of PELA g/mol	M _n (GPC) of PELA g/mol	M _w (GPC) of PELA g/mol	MWD
PELA-2k	2,000	1.0 : 1.0	1.2 : 1.0	4,700	3,500	3,600	1.04
PELA-8k	8,000	1.0 : 1.0	1.1 : 1.0	22,100	13,600	14,300	1.05
PELA-12k	12,000	1.0 : 1.0	1.2 : 1.0	28,900	25,400	26,600	1.04
PELA-20k	20,000	1.0 : 1.0	1.1 : 1.0	41,000	32,900	34,700	1.05

หมายเหตุ PELA-Xk หมายถึง PELA ที่สังเคราะห์จาก PEO น้ำหนักโมเลกุล X kg/mol

2. การปรับแต่งพื้นผิว NR ด้วย PELA และสมบัติเชิงพื้นผิว

2.1 ศึกษาองค์ประกอบทางเคมีบนพื้นผิว NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA

นำ PELA มาปรับแต่งบนพื้นผิว NR ด้วยวิธี dipping method โดยละลาย PELA ด้วย dichloromethane ให้มีความเข้มข้น 5% w/v จากนั้นนำแผ่นยาง NR ที่มีขนาด 2 ซม. X 5 ซม. X 0.2 ซม. ไปแช่ในสารละลายที่ได้เตรียมไว้เป็นเวลา 24 ชั่วโมง แล้วนำไปอบด้วยตู้อบสูญญากาศจนแห้ง จากนั้นนำไปศึกษาการยึดติดระหว่าง NR กับ PELA ด้วยเทคนิค Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR) พบว่าแผ่น NR ที่จุ่มลงในสารละลาย PELA จะมีลักษณะของ spectrum เหมือนกับ pure PELA ทุกประการ โดย NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA ทุกน้ำหนักโมเลกุลแสดง C=O stretching ที่ตำแหน่ง 1740 cm^{-1} อีกทั้งยังพบว่าการดูดกลืนแสงของ NR จาก -CH_3 bending ที่ตำแหน่ง 1380 cm^{-1} ลดลง เป็นการแสดงว่ามี PELA ติดบนผิว NR จริง และเมื่อเปรียบเทียบกับสเปกตรัมทั้งหมดแล้วไม่พบพีคเกิดใหม่ แสดงว่าไม่มีการสร้างพันธะใหม่เกิดขึ้นและไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีของ NR ทำให้อาจสรุปได้ว่าการยึดติดของ PELA กับ NR เป็นการยึดติดด้วยแรงทางกายภาพ (physical interaction) แสดงดังรูปที่ 6



รูปที่ 6 ATR-FTIR spectrum ของ a) แผ่น NR b-e) แผ่น NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA ที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ f) PELA ที่น้ำหนักโมเลกุล 20000 g/mol

2.2 ศึกษาสมบัติความชอบน้ำ (hydrophilicity) ของพื้นผิว NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA ที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ

ตารางที่ 2 แสดงค่า water contact angle ของแผ่น NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA ที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ

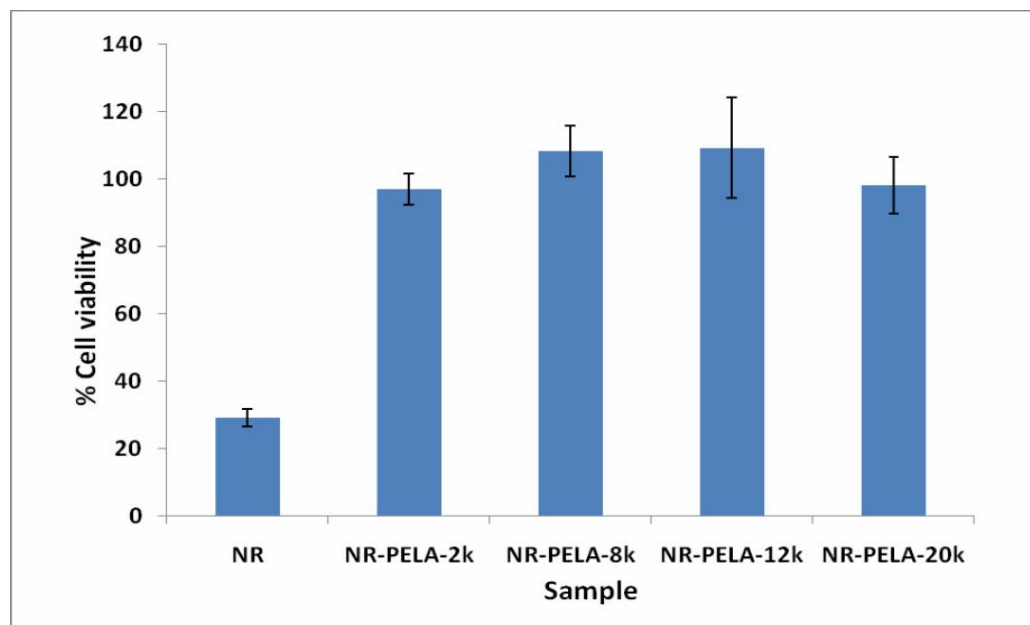
Sample	Water Contact Angle ($^{\circ}$)
NR	90.9 ± 0.1
NR-PELA-2k	41.3 ± 2.2
NR-PELA-8k	44.8 ± 2.4
NR-PELA-12k	46.0 ± 1.7
NR-PELA-20k	46.6 ± 2.0

การทดสอบความเป็น hydrophilicity ของพื้นผิว NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA ด้วยเทคนิค water contact angle พบว่าค่ามุมสัมผัสของหยดน้ำบนพื้นผิวของแผ่น NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA ทุกน้ำหนักโมเลกุลมีค่าอยู่ในช่วง $41-47^{\circ}$ ต่ำกว่าของ NR ซึ่งมีค่าประมาณ 91° แสดงว่าพื้นผิวของ NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA มีความเป็น hydrophilic มากขึ้น เนื่องจาก PELA ประกอบด้วย PEO และ PLA และทั้งสองมีค่า surface energy ใกล้เคียงกัน แสดงว่าเมื่อปรับแต่งพื้นผิว NR ด้วย PELA แล้ว PELA จะหันส่วน PLA ซึ่งมีความเป็น hydrophobic เข้าหา NR และหันส่วนของ PEO ออกสู่อากาศ เนื่องจาก PEO สามารถแสดงพฤติกรรมเป็น amphiphilic นั่นคือสามารถจัดเรียงตัวให้เป็นได้ทั้ง hydrophilic และ hydrophobic ขึ้นอยู่กับสภาพแวดล้อม

3. ศึกษาคุณสมบัติ biocompatibility ของ NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA ที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ ด้วย การทดสอบ cytotoxicity ตามมาตรฐาน ISO 10993-5

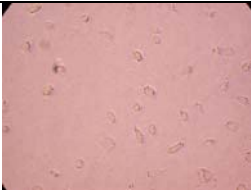
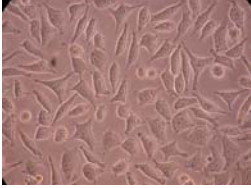
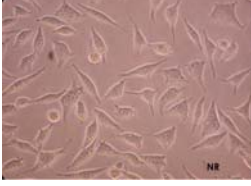
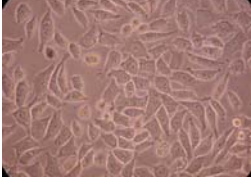
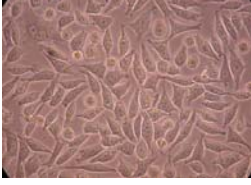
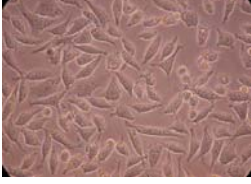
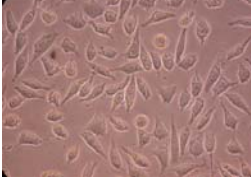
เพื่อเป็นการพิสูจน์ว่าการปรับแต่งพื้นผิว NR ด้วย PELA นั้นจะช่วยทำให้ไม่เกิดการ ระคายเคืองต่อผู้ใช้งานจึงได้ทำการทดสอบสมบัติ cytotoxicity เพื่อทดสอบ biocompatibility ของ NR และ NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA ตามมาตรฐาน ISO 10993-5 ซึ่งเป็นมาตรฐานการทดสอบ วัสดุทางการแพทย์ที่ใช้ร่วมกับร่างกายมนุษย์ พบว่าปริมาณเซลล์ที่มีชีวิตอยู่บนแผ่น NR มี ประมาณ 30% และปริมาณเซลล์ที่มีชีวิตอยู่บนแผ่น NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA มีค่ามากกว่า 95% โดยตามหลักการแล้วการทดสอบ cytotoxicity นั้นหากมีจำนวนเซลล์ที่มีชีวิตอยู่บนวัสดุเกิน 70% แสดงว่าวัสดุนั้นมีสมบัติเป็น biocompatible materials จึงเป็นการยืนยันว่าการปรับแต่ง NR ด้วย PELA ทุกน้ำหนักโมเลกุลนั้นสามารถเพิ่มความเป็น biocompatibility ได้อย่างดีเยี่ยมให้กับ แผ่น NR และสามารถนำไปใช้งานจริงได้โดยไม่ก่อให้เกิดการแพ้ของผู้บริโภค ดังแสดงผลในรูปที่ 7 และตารางที่ 3

หมายเหตุ ค่า %Cell viability ที่มากกว่า 100% ของ NR-PELA-8k และ NR-PELA-12k แสดงว่า Cell สามารถเจริญเติบโตได้ดีกว่า control



รูปที่ 7 แสดง % Cell viability ของ NR และ NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA ด้วยน้ำหนักโมเลกุลต่างๆ

ตารางที่ 3 แสดงผล cytotoxicity ของ NR และ NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ

Experimental conditions	Optical microscope image		Viability (%)* $=100 \times \text{OD}_{570\text{extract}} / \text{OD}_{570\text{blank}}$
Positive control (20% DMSO)			15.97 ± 1.82 (average $\pm$ SD)
Negative control (Cover slit)			89.92 ± 11.43
Control (Cell culture medium)			100.00 ± 0.00
NR			29.12 ± 2.58
NR-PELA-2k			96.89 ± 4.61
NR-PELA-8k			108.35 ± 7.55
NR-PELA-12k			109.29 ± 14.93
NR-PELA-20k			98.13 ± 8.30

4. ตรวจสอบและเปรียบเทียบสัณฐานวิทยาของแผ่น NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA และ PELA ที่ผสมยาฆ่าเชื้อที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ

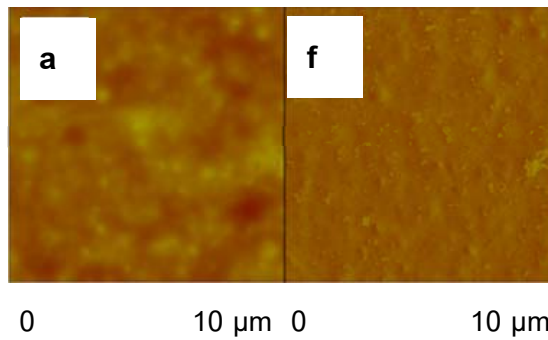
4.1 สัณฐานวิทยาของแผ่น NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA ที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ

ทำการตรวจสอบพื้นผิวของ NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA โดยใช้เทคนิค Atomic force microscopy (AFM) จากรูปที่ 8 โดยรูปด้านซ้ายเป็นรูป height image ส่วนรูปด้านขวาเป็น phase image พบว่าสัณฐานวิทยาของ NR ที่ไม่ได้รับการปรับแต่งแตกต่างจาก NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA อย่างเห็นได้ชัด คือ NR มีพื้นผิวที่ค่อนข้างเรียบโดยมีค่า R_{rms} เท่ากับ 26 นาโนเมตร ส่วน NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA ทุกน้ำหนักโมเลกุลมีพื้นผิวขรุขระมีลักษณะกลุ่มก้อนเห็นได้จากค่า R_{rms} มีค่าตั้งแต่ 51 - 91 นาโนเมตร นอกจากนี้จากรูปัญภาพ (phase image) จาก AFM พบว่าไม่เกิดการแยกวัฏภาค (phase separation) ของพื้นผิวที่ได้รับการปรับแต่ง จึงเป็นการยืนยันว่า PELA นั้นสามารถยึดติดและปกคลุมทั่วทั้งแผ่น NR และผลที่ได้นี้ยังสนับสนุนข้อสรุปที่ได้จากผลการทดสอบค่ามุมสัมผัสของหยดน้ำบนพื้นผิว NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA ที่แสดงความเป็น hydrophilic เพิ่มขึ้นว่า PELA หันส่วน PEO ออกสู่อากาศ

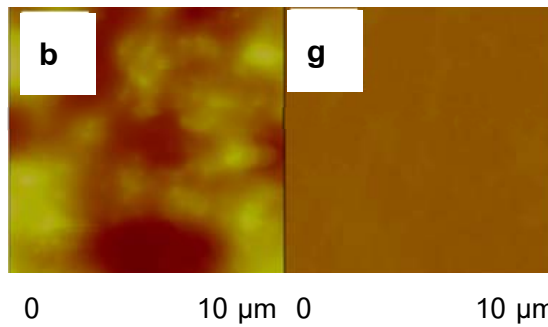
4.2 สัณฐานวิทยาของแผ่น NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA ที่ผสมยาฆ่าเชื้อที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ

จากรูปที่ 9 โดยรูปด้านซ้ายเป็นรูป height image ส่วนรูปด้านขวาเป็น phase image พบว่าสัณฐานวิทยาของ NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA ผสมยาฆ่าเชื้อเกิดการแยกเฟสเพิ่มมากขึ้นเมื่อเพิ่มน้ำหนักโมเลกุลของ PELA

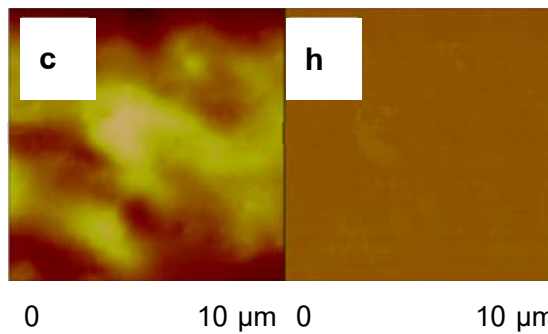
NR



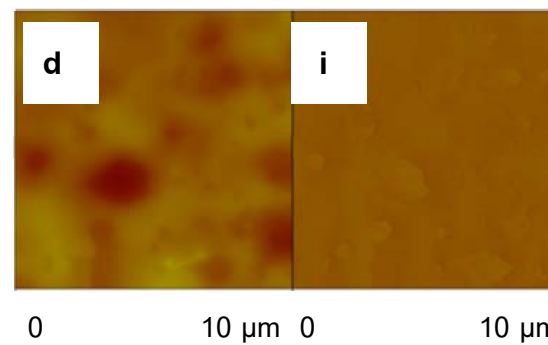
NR-PELA-2k



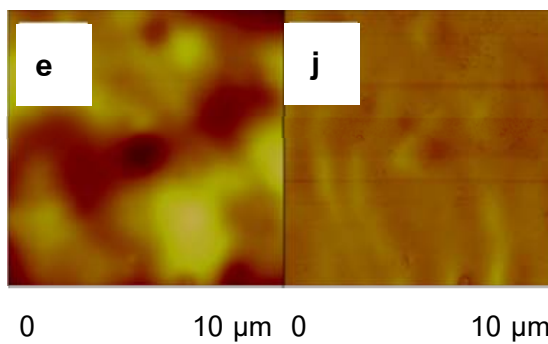
NR-PELA-8k



NR-PELA-12k

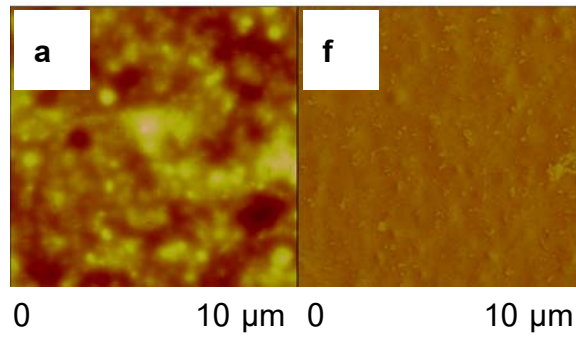


NR-PELA-20k

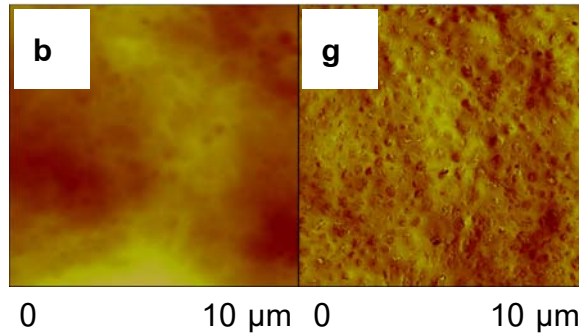


รูปที่ 8 ด้านซ้ายแสดง AFM height image (a-e) และด้านขวาแสดง AFM phase image (f-j) ของ NR และ NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA ที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ

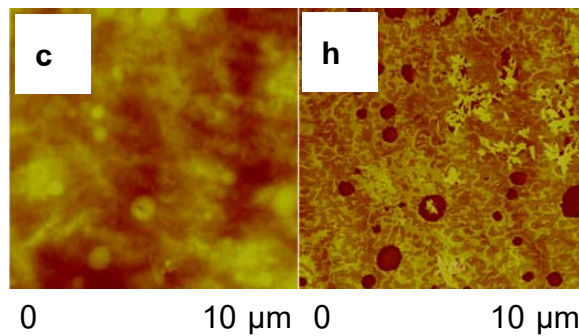
NR



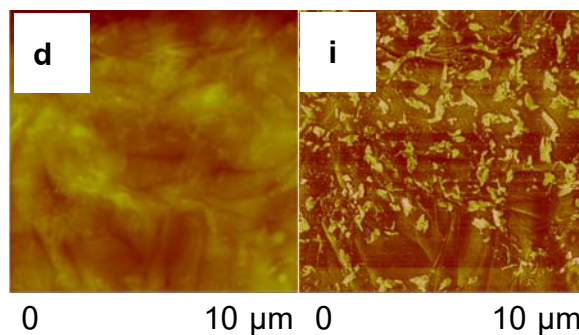
NR-PELA-2k-Genta



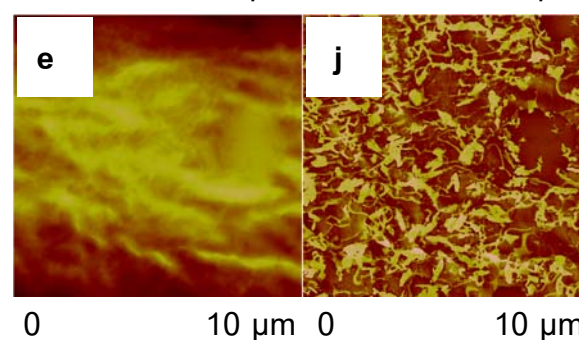
NR-PELA-8k-Genta



NR-PELA-12k-Genta



NR-PELA-20k-Genta



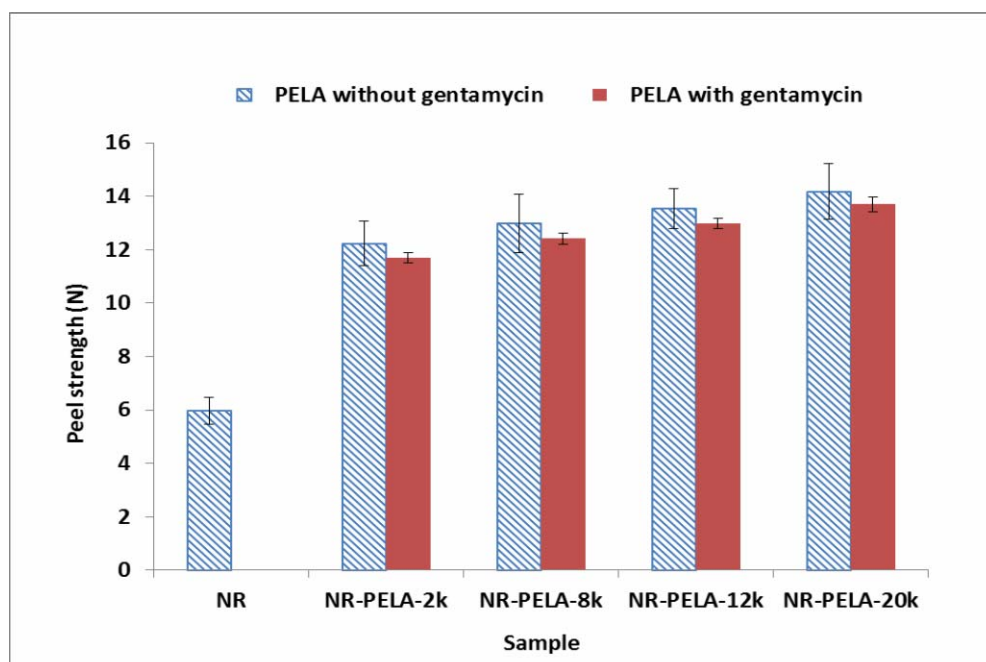
รูปที่ 9 ด้านซ้ายแสดง AFM height image (a-e) และด้านขวาแสดง AFM phase image (f-j) ของ NR และ NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA ที่ผสมยาฆ่าเชื้อที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ

5. ทดสอบและเปรียบเทียบสมรรถนะการยึดติด (adhesive performance) ของพื้นผิว NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA และ PELA ที่ผสมยาฆ่าเชื้อ

5.1 ทดสอบแรงยึดติด (Peel adhesion) ของ NR ที่ปรับแต่งพื้นผิวด้วย PELA ที่น้ำหนักโมเลกุลต่าง ๆ และ PELA ที่ผสมยาฆ่าเชื้อที่น้ำหนักโมเลกุลต่าง ๆ กับผิวหนังจำลอง โดยใช้เทคนิค peel test ซึ่งการทดสอบนี้แสดงผลเป็นค่าแรง (peel strength) ที่ใช้ในการดึงชั้นของ PSA ออกจากผิวหนังจำลองด้วยมุม 180° และความเร็ว 300 mm/min

จากรูปที่ 10 แสดงค่า peel strength ของ NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA ที่น้ำหนักโมเลกุลต่าง ๆ กับผิวหนังจำลอง พบว่าพื้นผิว NR ที่มีการปรับแต่งด้วย PELA นั้นมีค่า peel strength มากกว่า NR ซึ่งมีค่าเท่ากับ 6 N/m และพบว่า NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA ที่น้ำหนักโมเลกุลต่าง ๆ มีค่า peel strength เพิ่มขึ้นเป็น 12 – 14 N/m เมื่อเพิ่มน้ำหนักโมเลกุลของ PELA

เมื่อทำการผสมยาฆ่าเชื้อลงในสารละลาย PELA พบว่าค่า peel strength ของ PELA ทุกน้ำหนักโมเลกุลมีค่าลดลงเล็กน้อย

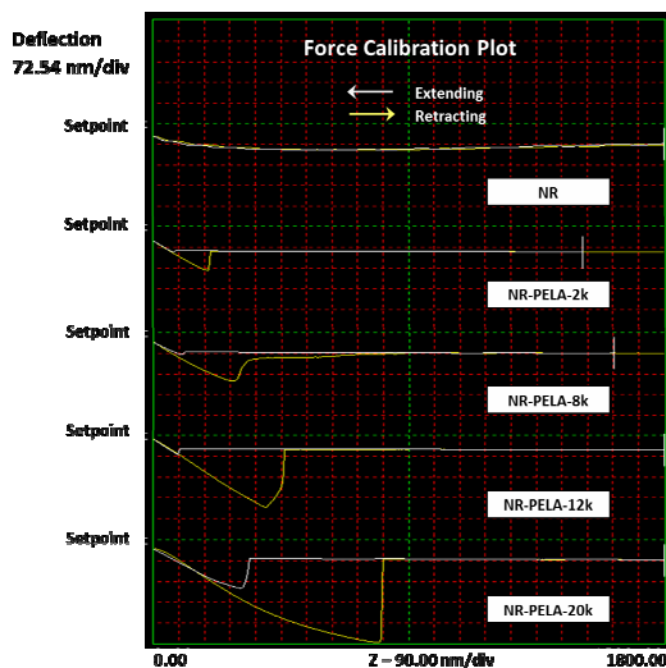


รูปที่ 10 แสดงการเปรียบเทียบค่า peel strength ของ NR ที่ปรับแต่งพื้นผิวด้วย PELA ที่น้ำหนักโมเลกุลต่าง ๆ และ NR ที่ปรับแต่งพื้นผิวด้วย PELA ที่ผสมยาฆ่าเชื้อที่น้ำหนักโมเลกุลต่าง ๆ

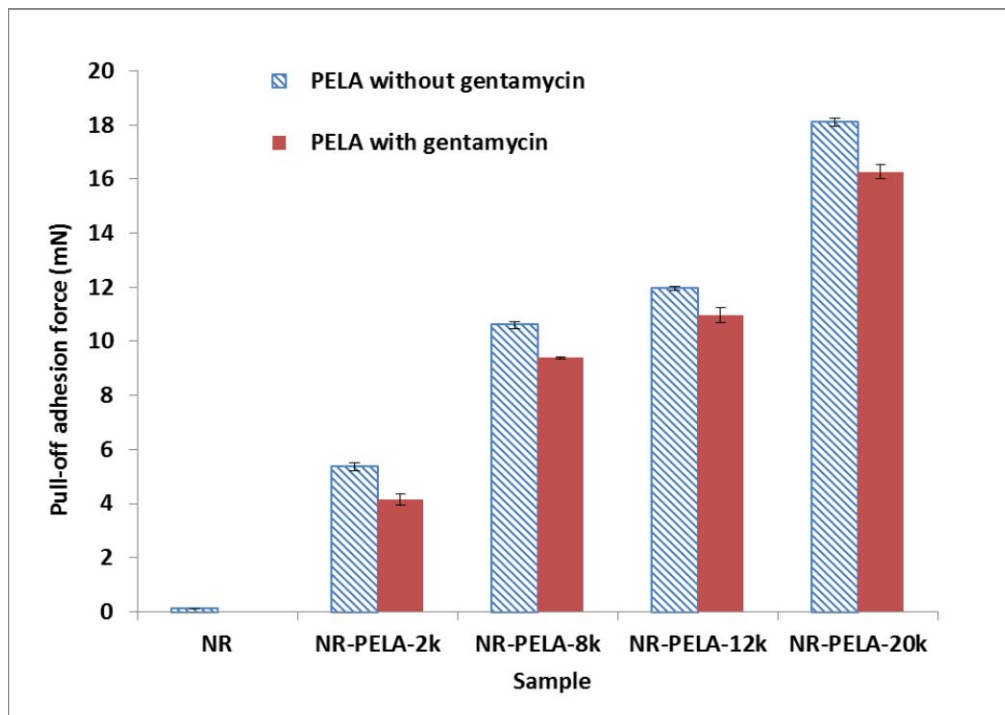
5.2 ทดสอบแรงยึดติด (adhesion force) ของ NR ที่ปรับแต่งพื้นผิวด้วย PELA ที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ และ PELA ที่ผสมยาฆ่าเชื้อที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ ด้วยเทคนิค Atomic force microscope โดยใช้ force mode ซึ่งการทดสอบนี้แสดงผลเป็นค่าแรง pull-off adhesion force ที่ใช้ในการแยกหัวเข็ม Si_3N_4 ออกจากพื้นผิวของ NR ที่ปรับแต่งพื้นผิวด้วย PELA ที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ และ PELA ที่ผสมยาฆ่าเชื้อที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ

จากรูปที่ 11 แสดง force curve ของ NR และ NR ที่ปรับแต่งพื้นผิวด้วย PELA ที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ ซึ่ง pull-off adhesion force สามารถคำนวณได้จากระยะห่างระหว่าง extending กับ retracting (แนวแกน Z) และค่าคงที่สปริงของหัวเข็ม Si_3N_4 พบว่าพื้นผิว NR ที่มีการปรับแต่งด้วย PELA นั้นมีค่า adhesion force มากกว่า NR โดย NR มีค่า adhesion force น้อยมากหรือเทียบเท่ากับ 0 N/m และเมื่อปรับแต่งพื้นผิว NR ด้วย PELA ที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ พบว่าค่า adhesion force มีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มน้ำหนักโมเลกุลของ PELA โดยจะอยู่ในช่วง 5 - 18 N/m ดังแสดงในรูปที่ 12 และยังพบว่าเมื่อทำการผสมยาฆ่าเชื้อลงในสารละลาย PELA พบว่าค่า pull-off adhesion force ของ PELA ทุกน้ำหนักโมเลกุลมีค่าลดลงเล็กน้อย

จะเห็นได้ว่าผลของ pull-off adhesion force จากเทคนิค AFM force mode สอดคล้องกับผล peel adhesion ที่ได้จาก peel test



รูปที่ 11 AFM force mode ของ NR และ NR ที่ปรับแต่งพื้นผิวด้วย PELA ที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ

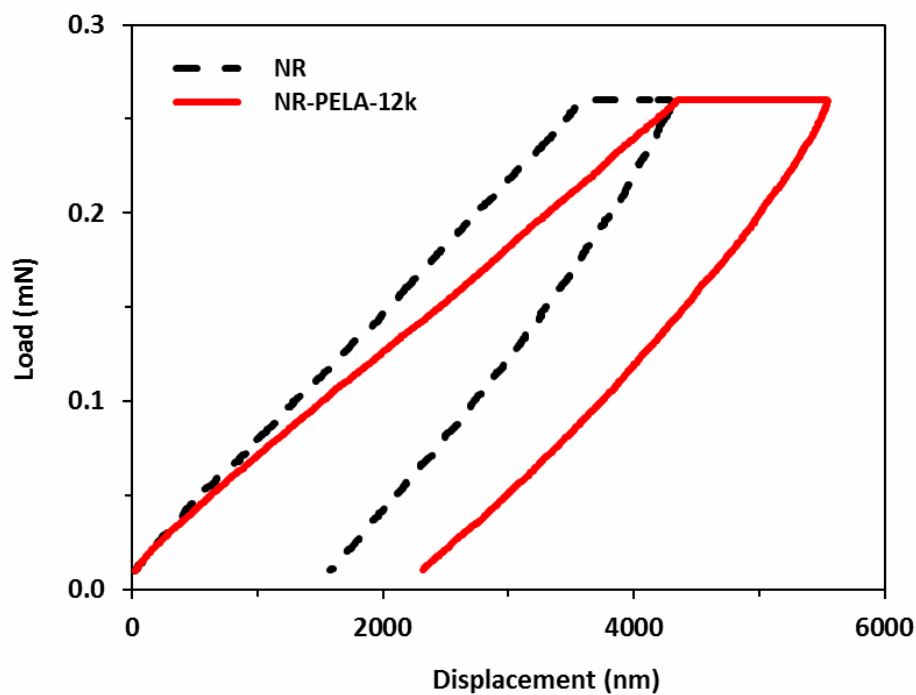


รูปที่ 12 แสดงการเปรียบเทียบค่า pull-off adhesion force ของ NR ที่ปรับแต่งพื้นผิวด้วย PELA ที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ และ NR ที่ปรับแต่งพื้นผิวด้วย PELA ที่ผสมยาฆ่าเชื้อที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ

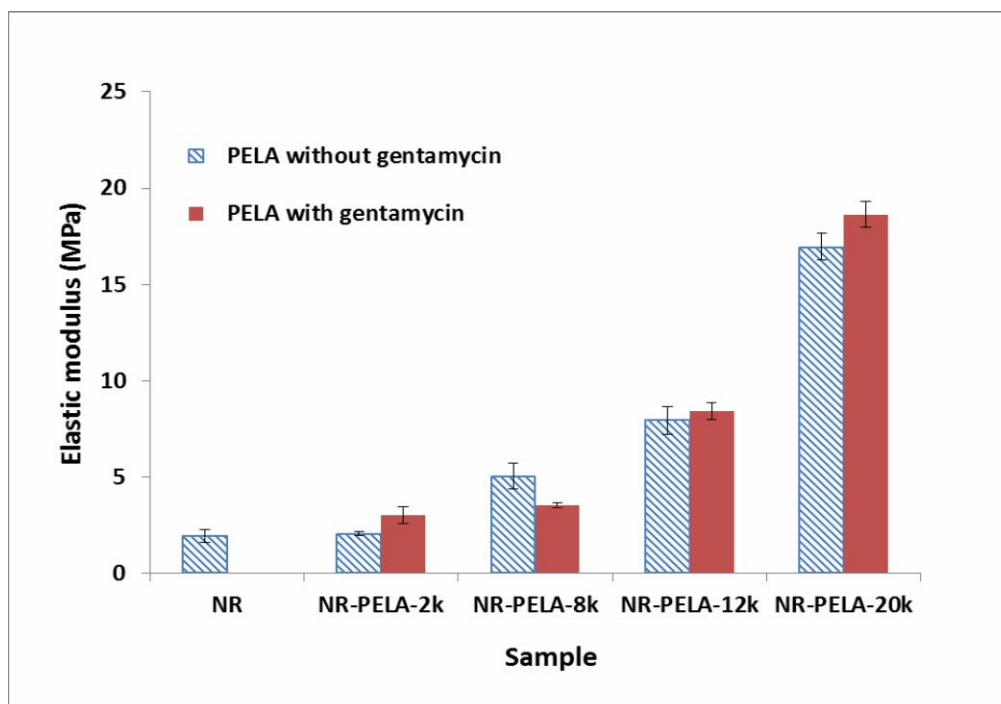
6. ทดสอบและเปรียบเทียบสมบัติเชิงกลและสมบัติหุนหนืดของพื้นผิว NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA และ PELA ที่ผสมยาฆ่าเชื้อ

ทำการศึกษาสมบัติเชิงกลระดับนาโนของแผ่น NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA โดยใช้เทคนิค Nanoindentation เป็นที่ทราบดีว่าทั้ง NR และ PELA มีคุณสมบัติหุนหนืด (viscoelasticity) ซึ่งเป็นคุณสมบัติที่ขึ้นกับเวลา ดังนั้นการวัดค่า modulus ของวัสดุทั้งสองต้องคำนึงถึงผลของ creep ด้วย โดย methodology ที่ใช้จึงต้องเพิ่ม holding period ระหว่าง loading และ unloading เข้าไปเป็นเวลา 60 วินาทีเพื่อกำจัดผลของ creep จากนั้นสามารถคำนวณค่า modulus ได้จาก Load-displacement curve ซึ่งรูปร่างของ Load-displacement curve จะสามารถบอกข้อมูลของคุณสมบัติต่างๆ ของวัสดุได้ โดยรูปที่ 13 แสดงตัวอย่าง Load-displacement curve ของ NR และ NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA ที่น้ำหนักโมเลกุล 12 k

จากกราฟรูปที่ 14 แสดงค่า modulus ของ NR และ NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA ที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ พบว่าเมื่อน้ำหนักโมเลกุลของ PELA เพิ่มขึ้นค่า modulus ก็เพิ่มขึ้นด้วย ทั้งนี้เนื่องจากเมื่อน้ำหนักโมเลกุลเพิ่มขึ้น สายโซ่ของโมเลกุลยาวขึ้นทำให้เกิดการพันกันของสายโซ่มากขึ้นจึงสามารถต้านแรงกระทำจากภายนอกได้มากขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่ายาฆ่าเชื้อที่ผสมลงในสารละลาย PELA ไม่มีผลต่อค่า modulus ของ PELA ในทุกน้ำหนักโมเลกุล



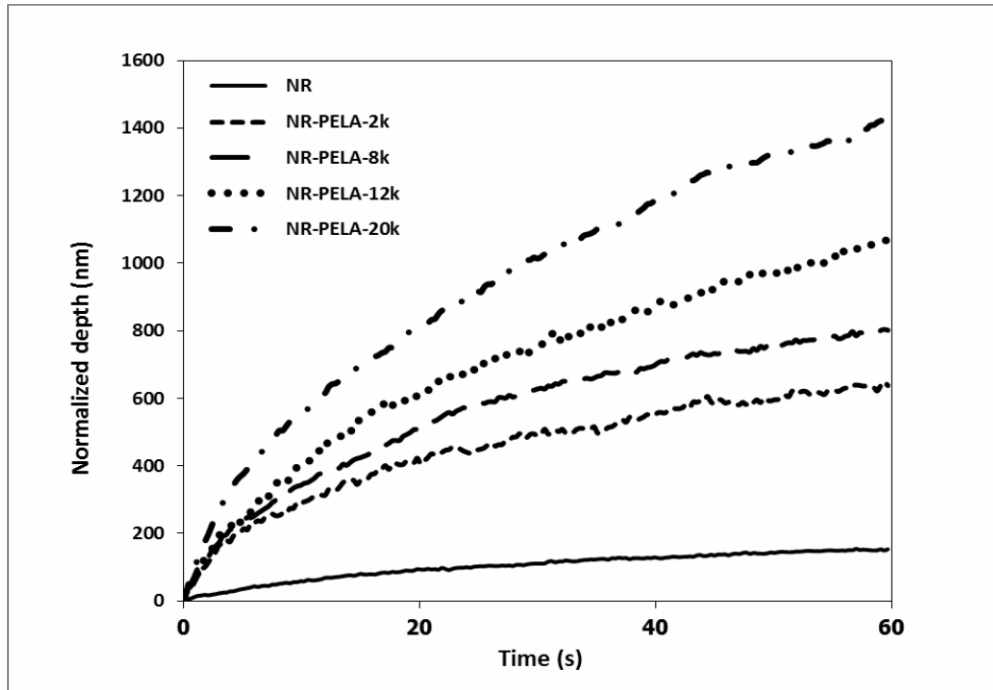
รูปที่ 13 แสดง Load-displacement curve ของ NR และ NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA ที่น้ำหนักโมเลกุลของ PEO 12000 g/mol



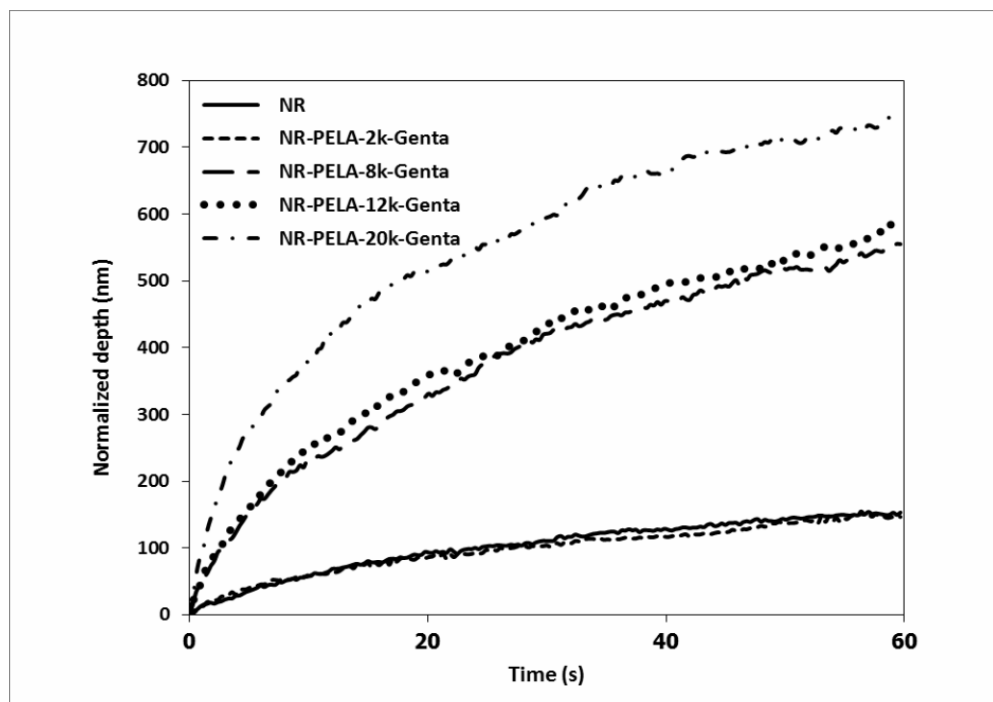
รูปที่ 14 แสดงการเปรียบเทียบค่า Elastic modulus ของ NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA ที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ และ NR ที่ปรับแต่งพื้นผิวด้วย PELA ที่ผสมยาฆ่าเชื้อที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่า NR และ PELA มีคุณสมบัติหยุ่นหนืด ซึ่งเป็นคุณสมบัติที่ขึ้นกับเวลา ดังนั้นหากต้องการนำ NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA มาใช้เป็นตัวแบบ PSA จำเป็นต้องศึกษาพฤติกรรม creep ด้วยเทคนิค Nanoindentation โดยพฤติกรรม creep เกิดจากการที่เมื่อวัตถุได้รับแรงคงที่จากภายนอกมากจะทำให้ในช่วงระยะเวลาหนึ่งแล้วเกิดการเปลี่ยนรูปทรงไป ซึ่งในเทคนิค Nanoindentation พฤติกรรม creep สามารถหาได้จากระยะที่เปลี่ยนแปลงไปในช่วง holding time ที่เวลาต่างๆ

จากกราฟรูปที่ 15 แสดงพฤติกรรม creep ของ NR และ NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA ที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ พบว่าเมื่อน้ำหนักโมเลกุลของ PELA เพิ่มขึ้นค่า creep ก็เพิ่มขึ้นด้วย และยังพบว่ายาฆ่าเชื้อที่ผสมลงในสารละลาย PELA มีผลทำให้ค่า creep ของ PELA ลดลงในทุกน้ำหนักโมเลกุล ดังแสดงในรูปที่ 16



รูปที่ 15 แสดงผล creep ของ NR และ NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA ที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ



รูปที่ 16 แสดงผล creep ของ NR และ NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA ที่ผสมยาฆ่าเชื้อที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ

สรุปผลการทดลอง ส่วนที่ 1

1. สามารถสังเคราะห์ PELA ได้น้ำหนักโมเลกุลและอัตราส่วนระหว่าง LA : EO(1.0:1.0) ตามที่ต้องการ อีกทั้งน้ำหนักโมเลกุลที่ได้ยังมีค่าใกล้เคียงกัน (MWD แคบ)
2. ทำการพัฒนาต้นแบบ PSA จากการปรับแต่งพื้นผิวของ NR ด้วย PELA ที่สังเคราะห์ได้ โดยทำการทดสอบคุณสมบัติพื้นฐาน อาทิ biocompatibility สมรรถนะในการยึดติด (adhesive performance) ค่ามุมสัมผัสของน้ำบนพื้นผิว สัณฐานวิทยา สมบัติเชิงกลและสมบัติหุ่ยนเหน็ด ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA มีศักยภาพที่จะพัฒนาเป็นต้นแบบ PSA ได้
3. ทำการผสมยาฆ่าเชื้อเพื่อจำลองการใช้จริงของ NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA พบว่ายาฆ่าเชื้อมีผลต่อสมรรถนะในการยึดติดและค่า modulus เพียงเล็กน้อย แต่มีผลกับสมบัติหุ่ยนเหน็ดมาก

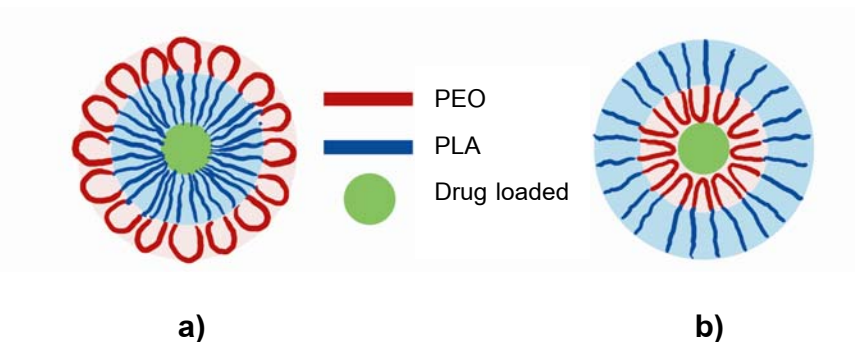
ส่วนที่ 2 : การปรับแต่งพื้นผิว NR ด้วยอนุภาคไมเซลล์ของ PELA ที่บรรจุยาฆ่าเชื้อ (gentamycin sulfate) ด้วยเทคนิค dip coating

1. ศึกษาสภาวะในการปรับแต่งพื้นผิว NR โดยใช้อนุภาคไมเซลล์ของ PELA

1.1 ศึกษาขนาดอนุภาคไมเซลล์ของ PELA ที่สังเคราะห์จาก PEO น้ำหนักโมเลกุล 2000 และ 8000 g/mol ที่ความเข้มข้นต่างๆ

จากผลการวัดขนาดอนุภาคของสารละลายไมเซลล์ของ PELA (PEO น้ำหนักโมเลกุล 2000 และ 8000 g/mol) ที่ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 1.0 และ 5.0 โดยน้ำหนักต่อปริมาตรพบว่า PELA ที่สังเคราะห์จาก PEO น้ำหนักโมเลกุลเดียวกันทั้ง PEO น้ำหนักโมเลกุล 2000 และ 8000 g/mol สามารถจัดเรียงตัวในรูปของอนุภาคไมเซลล์ได้ขนาดอนุภาคใกล้เคียงกันในทุกความเข้มข้นคืออยู่ในช่วง 40 – 70 nm อีกทั้งมีค่าการกระจายตัวของอนุภาคน้อย ($PDI \approx 0.5$) โดย PELA ที่สังเคราะห์จาก PEO น้ำหนักโมเลกุล 8000 g/mol มีขนาดใหญ่กว่า PELA ที่สังเคราะห์จาก PEO น้ำหนักโมเลกุล 2000 g/mol ดังแสดงในตารางที่ 4

ซึ่ง PELA มีพฤติกรรมการจัดเรียงตัวในรูปของอนุภาคไมเซลล์โดยหันส่วน PLA ซึ่งมีสมบัติ hydrophobic เข้าด้านใน (core) และหันส่วน PEO ที่มีสมบัติ hydrophilic ออกด้านนอกดังรูปที่ 17



รูปที่ 17 แสดงลักษณะการจัดเรียงตัวในรูปอนุภาคไมเซลล์ของ PELA

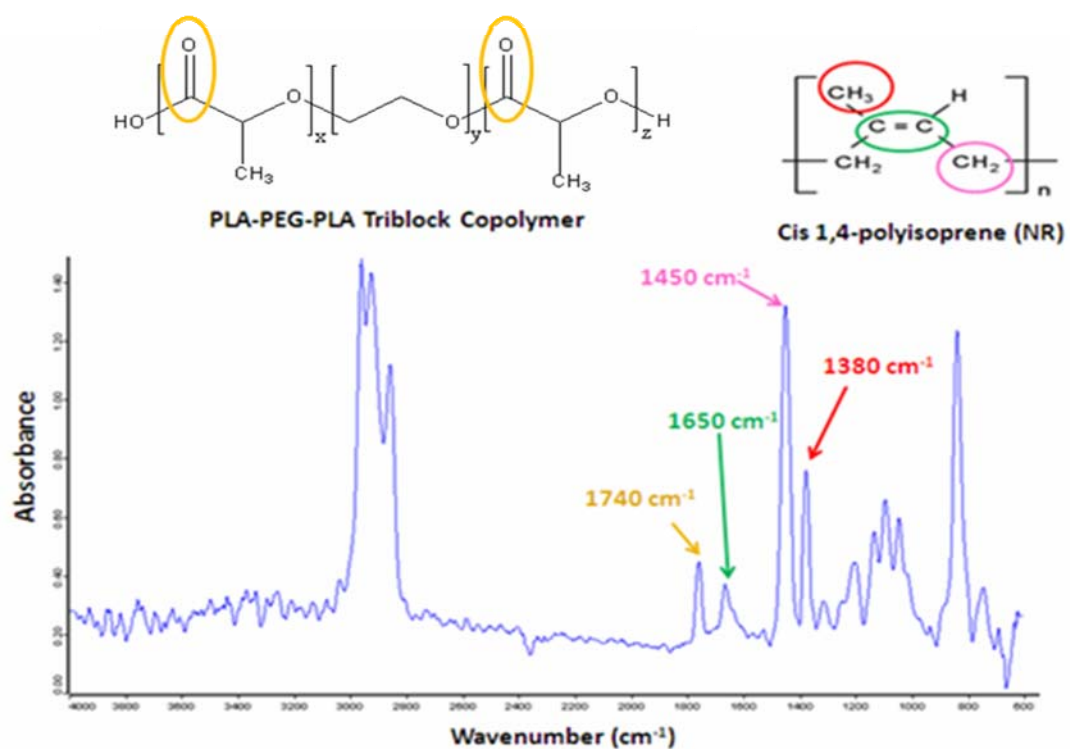
a) normal micelle และ b) inverse micelle

ตารางที่ 4 แสดงขนาดอนุภาคไมเซลล์ของ PELA ที่ความเข้มข้นต่างๆ

Concentration of micelle emulsion (w/v)	PEO MW 2000		PEO MW 8000	
	Average size (nm)	PDI	Average size (nm)	PDI
0.1%	44.14 ± 6.46	0.431	68.55 ± 10.03	0.505
0.5%	54.35 ± 22.58	0.506	73.44 ± 7.76	0.502
1.0%	57.14 ± 19.49	0.530	64.10 ± 12.09	0.477

1.2 การปรับแต่งพื้นผิว NR โดยใช้อนุภาคไมเซลล์ของ PELA ที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ

วิเคราะห์พื้นผิวของ NR ที่ปรับแต่งพื้นผิวด้วยอนุภาคไมเซลล์ของ PELA ที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ ด้วยเทคนิค ATR-FTIR

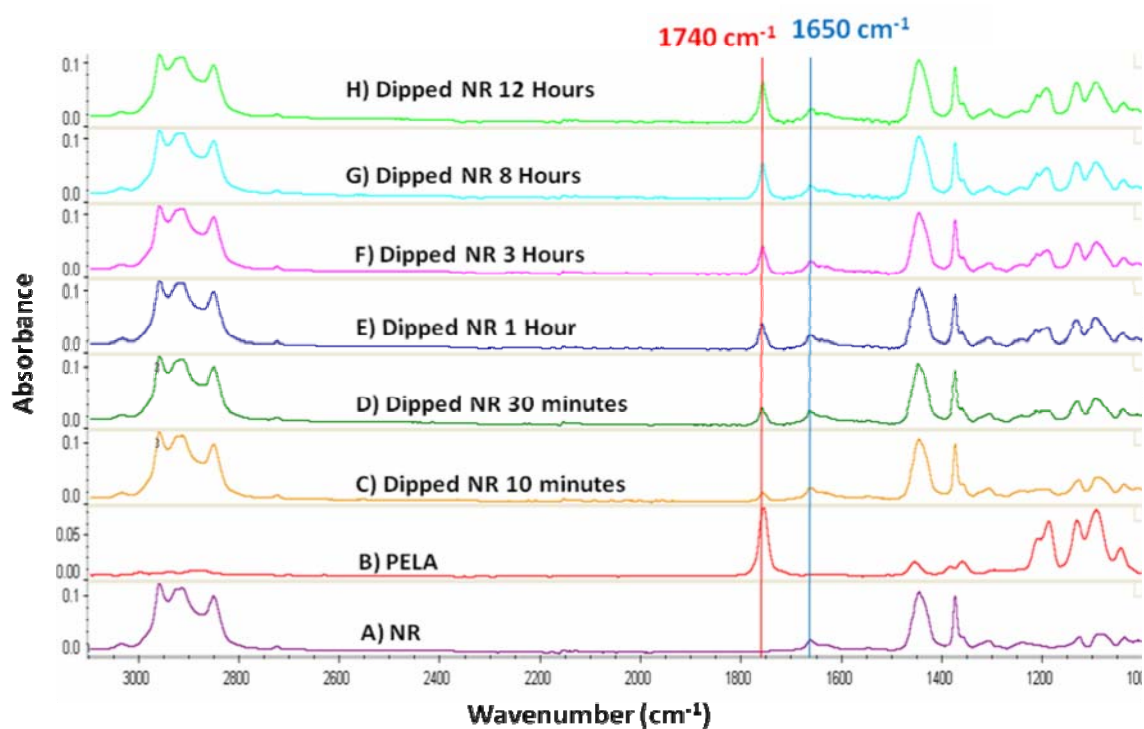


รูปที่ 18 แสดงตัวอย่าง FTIR spectrum ของ NR ปรับแต่งด้วย PELA ความเข้มข้น 1 % w/v

จากสเปกตรัมดังรูปที่ 18 จะพบว่า แผ่น NR ที่จุ่มลงในสารละลายไมเซลล์ PELA จะมีการดูดกลืนแสงอินฟราเรดของ Cis 1,4-isoprene (NR) จาก C=C stretching ที่ตำแหน่ง 1650 cm^{-1} , -CH_2 bending ที่ตำแหน่ง 1450 cm^{-1} และ -CH_3 bending ที่ตำแหน่ง 1380 cm^{-1}

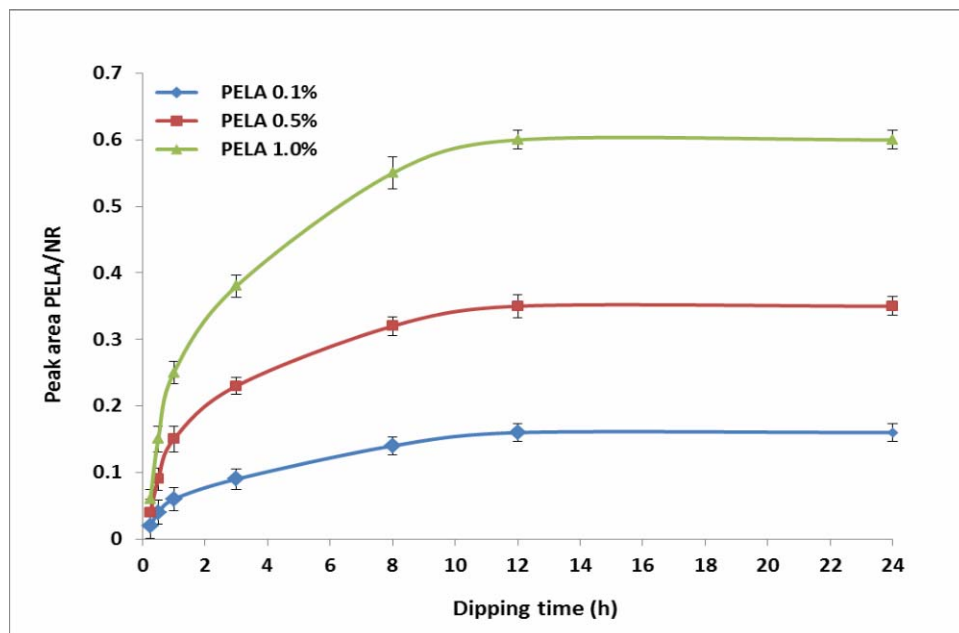
1.2.1 ศึกษาระยะเวลาในการจุ่ม (dipping time) ที่เหมาะสม

นอกจากนี้ยังพบการดูดกลืนแสงของ PELA จาก C=O stretching ที่ตำแหน่ง 1740 cm^{-1} ซึ่งมีการดูดกลืนแสงในปริมาณที่แตกต่างกัน เมื่อระยะเวลาในการจุ่มแผ่น NR แตกต่างกัน ดังรูปที่ 19 โดยลักษณะการดูดกลืนแสงของแผ่น NR ที่มีการยึดติดของ PELA (C, D, E, F, G, H) ยังมีลักษณะการดูดกลืนแสงที่ตำแหน่งต่างๆ เช่นเดียวกับแผ่น NR ที่ไม่มีการยึดติดของ PELA (B) แต่จะมีการดูดกลืนแสงเพิ่มเติมของ PELA ที่ตำแหน่ง 1740 cm^{-1} แสดงว่าไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีของแผ่น NR ดังนั้นการยึดติดของ PELA บนพื้นผิวของ NR จึงเป็นการยึดติดด้วยพันธะกายภาพ (Physical interaction)



รูปที่ 19 แสดง FTIR spectrum ของ PELA, NR และ NR ที่จุ่มด้วย PELA ที่เวลาต่างๆ

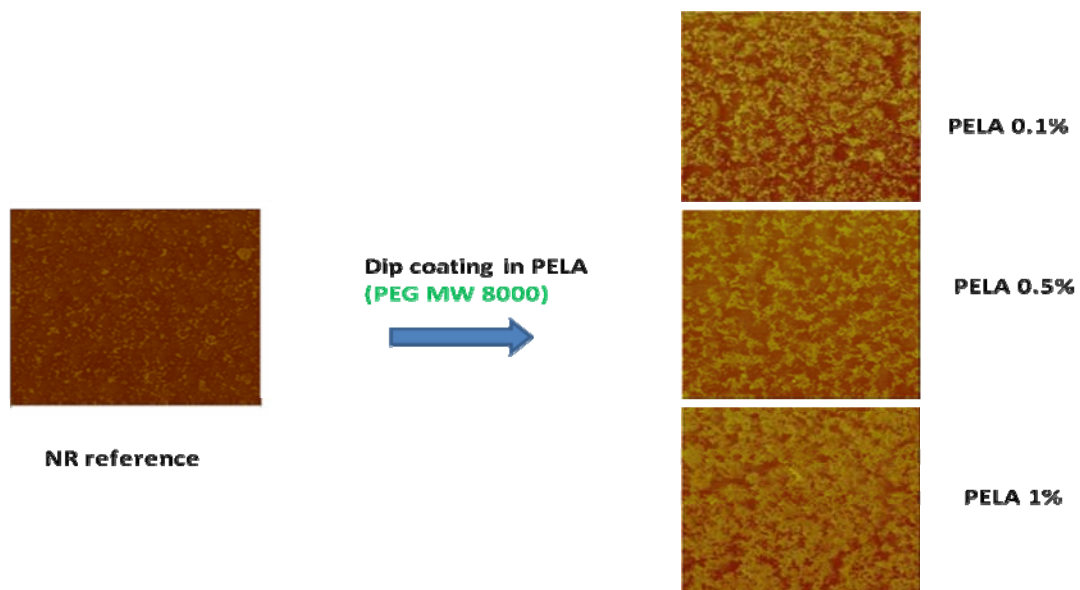
เพื่อเป็นการบอกปริมาณของการยึดติดอนุภาคไมเซลล์ของ PELA บนพื้นผิวของ NR ด้วยเทคนิค ATR-FTIR สามารถใช้อัตราส่วนระหว่าง พื้นที่ใต้กราฟของพีค PELA (C=O stretching) ที่ตำแหน่ง 1740 cm^{-1} และพื้นที่ใต้กราฟของพีค NR (C=C stretching) ที่ตำแหน่ง 1650 cm^{-1} เพื่อสร้างกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง อัตราส่วนของพื้นที่ใต้กราฟ PELA / NR กับระยะเวลาในการจุ่มแผ่น NR ดังรูปที่ 20



รูปที่ 20 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราส่วนของพื้นที่ใต้กราฟ PELA / NR กับระยะเวลาในการจุ่มแผ่น NR ในสารละลายอนุภาคไมเซลล์ PELA ความเข้มข้นต่างๆ

จากผลการทดลอง รูปที่ 20 เมื่อเวลาในการจุ่มแผ่น NR ลงในสารละลายอนุภาคไมเซลล์ PELA เพิ่มขึ้นและความเข้มข้นของ PELA เพิ่มขึ้น พบว่าค่าอัตราส่วนของพื้นที่ใต้กราฟ PELA / NR เพิ่มขึ้นด้วย แสดงให้เห็นว่าปริมาณการยึดติดของ PELA บนพื้นผิวของ NR เพิ่มขึ้นตามความเข้มข้นของ PELA และระยะเวลาในการจุ่ม โดยที่ความเข้มข้นของ PELA 1 % w/v จะมีปริมาณการยึดติดของ PELA มากที่สุด และเริ่มมีปริมาณการยึดติดคงที่เมื่อเวลา 12 ชั่วโมง โดยที่ PELA ทุกน้ำหนักโมเลกุลต่างก็แสดงพฤติกรรมแบบเดียวกันนี้

1.2.2 ศึกษาสัณฐานวิทยาของพื้นผิว NR ที่ปรับแต่งด้วยอนุภาคไมเซลล์ของ PELA ด้วยเทคนิค Atomic Force Microscopy (AFM) โดยใช้ tapping mode



รูปที่ 21 แสดงภาพ phase image (tapping mode) ของพื้นผิว NR ที่ปรับแต่งพื้นผิวด้วย PELA (PEO น้ำหนักโมเลกุล 8000 g/mol)

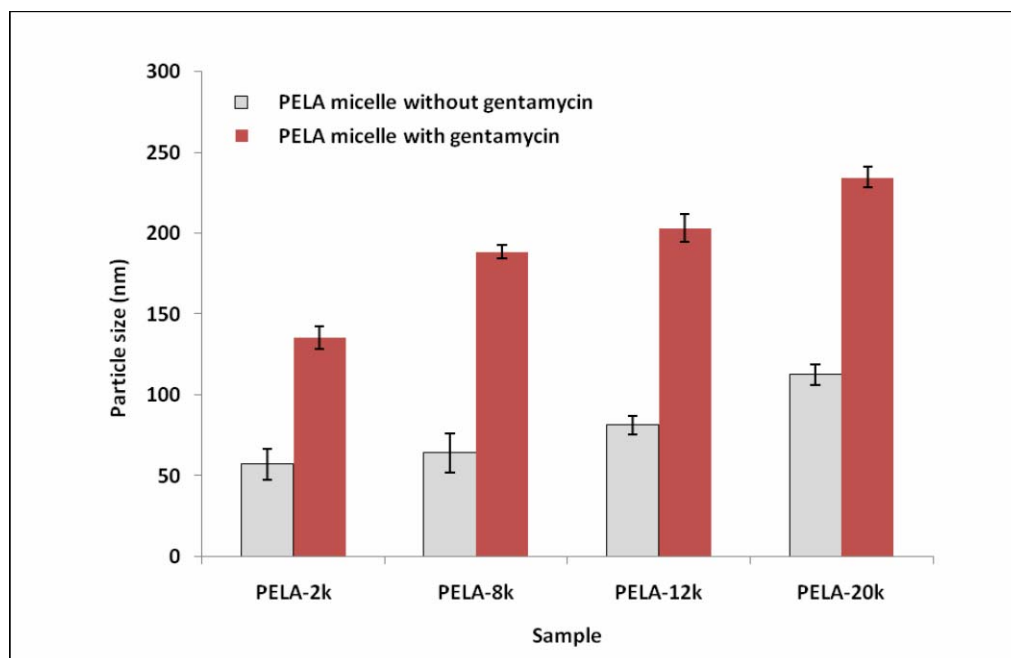
จากการวิเคราะห์พื้นผิวของ NR ที่ปรับแต่งพื้นผิวด้วย PELA โดยเทคนิค AFM tapping mode ในภาพ phase image จะสังเกตเห็นการแยกของเฟสเกิดขึ้นเมื่อมีการปรับแต่งพื้นผิวของ NR โดยสีเข้มแสดงเฟสของ NR ส่วนสีสว่างแสดงเฟสของ PELA ที่ติดอยู่บนพื้นผิวของ NR เนื่องจากหัวเข็ม Si_3N_4 มีคุณสมบัติชอบน้ำ (hydrophilic) จึงมีแรงดึงดูดได้ดีกับส่วนที่ชอบน้ำของ PELA มากกว่า NR ซึ่งเมื่อความเข้มข้นของ PELA มากขึ้น จะสังเกตเห็นเฟสของ PELA บนพื้นผิวของ NR เพิ่มมากขึ้น ดังแสดงในรูปที่ 21

2. การเตรียมอนุภาคไมเซลล์ของ PELA ที่บรรจุยาฆ่าเชื้อที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ

2.1 ตรวจวัดขนาดอนุภาคไมเซลล์ของ PELA ที่บรรจุยาฆ่าเชื้อที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ

ตารางที่ 5 แสดงการเปรียบเทียบขนาดอนุภาคไมเซลล์ของ PELA ที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ และ PELA ที่บรรจุยาฆ่าเชื้อที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ

Sample	Particle size (nm)			
	w/o gentamycin mean $\pm$ SD	PDI	with gentamycin mean $\pm$ SD	PDI
PELA-2k	57.14 $\pm$ 9.4	0.530	135.6 $\pm$ 7.0	0.412
PELA-8k	64.10 $\pm$ 12.0	0.477	188.4 $\pm$ 4.2	0.447
PELA-12k	81.52 $\pm$ 5.8	0.462	203.3 $\pm$ 8.5	0.419
PELA-20k	112.77 $\pm$ 6.3	0.419	234.7 $\pm$ 6.2	0.261

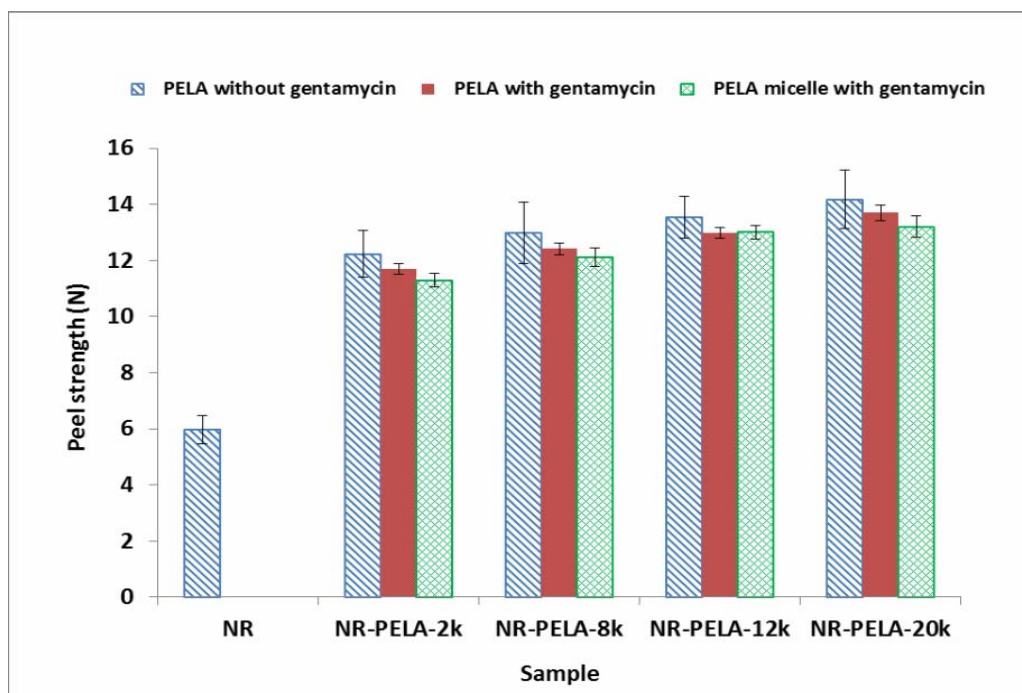


รูปที่ 22 แสดงการเปรียบเทียบขนาดอนุภาคไมเซลล์ของ PELA และ PELA ที่บรรจุยาฆ่าเชื้อ

4. เปรียบเทียบสมรรถนะการยึดติด (adhesive performance) ของพื้นผิว NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA ปรับแต่งด้วย PELA ที่ผสมยาฆ่าเชื้อ และปรับแต่งด้วยอนุภาคไมเซลล์ของ PELA ที่บรรจุยาฆ่าเชื้อ

ทดสอบแรงยึดติด (adhesion force) ของ NR ที่ปรับแต่งพื้นผิวด้วย PELA ปรับแต่งด้วย PELA ที่ผสมยาฆ่าเชื้อและปรับแต่งด้วยอนุภาคไมเซลล์ของ PELA ที่บรรจุยาฆ่าเชื้อที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ กับผิวหนังจำลอง โดยใช้เทคนิค peel test ซึ่งการทดสอบนี้แสดงผลเป็นค่าแรง (peel strength) ที่ใช้ในการดึงชั้นของ PSA ออกจากผิวหนังจำลองด้วยมุม 180° และความเร็ว 30 mm/min

จากรูปที่ 23 แสดงค่า peel strength ของ NR ที่ปรับแต่งด้วย PELA ที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ กับผิวหนังจำลอง พบว่าพื้นผิว NR ที่มีการปรับแต่งด้วย PELA นั้นมีค่า peel strength มากกว่า NR และมีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มน้ำหนักโมเลกุลของ PELA นอกจากนี้ยังพบว่ายาฆ่าเชื้อมีผลทำให้ค่า peel strength ลดลงทุกน้ำหนักโมเลกุลของ PELA ทั้งในรูปของการผสมยาฆ่าเชื้อลงในสารละลาย PELA และการบรรจุยาฆ่าเชื้อในอนุภาคไมเซลล์ของ PELA



รูปที่ 23 แสดงการเปรียบเทียบค่า peel strength ของ NR ที่ปรับแต่งพื้นผิวด้วย PELA ปรับแต่งด้วย PELA ที่ผสมยาฆ่าเชื้อและปรับแต่งด้วยอนุภาคไมเซลล์ของ PELA ที่บรรจุยาฆ่าเชื้อที่น้ำหนักโมเลกุลต่างๆ

สรุปผลการทดลอง ส่วนที่ 2

1. สามารถเตรียมอนุภาคไมเซลล์ของ PELA ได้ขนาดอนุภาค 57-112 นาโนเมตร โดยที่ขนาดอนุภาคเพิ่มขึ้นเมื่อน้ำหนักโมเลกุลเพิ่มขึ้นและพบว่าความเข้มข้นของสารละลาย PELA ไม่มีผลต่อขนาดของอนุภาคไมเซลล์ที่น้ำหนักโมเลกุลเดียวกัน
2. สามารถเตรียมอนุภาคไมเซลล์ของ PELA ที่บรรจุยาฆ่าเชื้อ gentamycin sulfate ได้ขนาดอนุภาค 135-234 นาโนเมตร
3. เมื่อปรับแต่งพื้นผิว NR ด้วยอนุภาคไมเซลล์ของ PELA ที่บรรจุยาฆ่าเชื้อ แล้วทำการทดสอบสมรรถนะการยึดติด (adhesion performance) โดยใช้เทคนิค peel test พบว่าพื้นผิว NR ที่มีการปรับแต่งด้วย PELA นั้นมีค่า peel strength มากกว่า NR และมีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มน้ำหนักโมเลกุลของ PELA และยาฆ่าเชื้อมีผลทำให้ค่า peel strength ลดลงทุกน้ำหนักโมเลกุลของ PELA ทั้งในรูปของการผสมยาฆ่าเชื้อลงในสารละลาย PELA และการบรรจุยาฆ่าเชื้อในอนุภาคไมเซลล์ของ PELA

บรรณานุกรม

- [1] H.S. Tan and W.R. Pfister, PSTT, 2(1999), 60-69.
- [2] S. Vankatraman and R. Gale, Biomaterials, 19(1998), 1119-1136.
- [3] J. Lunt, Polym. Degrad. Stab., 59(1998), 145-152.
- [4] R. Langer, New methods of drug delivery, Science, 249(1990), 1527-1533.
- [5] E. Pierri and K. Avgoustakis, J. Biomed Mater Res Part A, 75A(2005), 639-647.
- [6] S.K. Agrawal, N. Sanabria-DeLong, J.M. Coburn, G.N. Tew, S.R. Bhatia, J. of Controlled Release, 112(2006), 64-71.
- [7] D.L. Sieverding, US Patent 4699146, 1985.
- [8] P. Kensch, US Patent 4684558, 1987.
- [9] M.E. Ginn, C.M. Noyes, E. Jungermann, J. Colloid Interface Sci, 26(1968), 146-151.
- [10] G.H. Yew, Polym. Degrad. Stab., 90(2005), 488-500.
- [11] P.T. Nghia, N. Siripitakchai, W. Klinklai, T. Saito, Y. Yamamoto, S. Kawahara, J. of Applied Polymer Science, 108(2008), 393-399.