

สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	ค
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ฉ
สารบัญ	ช
สารบัญตาราง	ญ
สารบัญภาพ	ด
อักษรย่อ	ผ
รายการคำย่อ	ฝ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 เทคโนโลยีการผลิตระบบนำส่งยา	2
1.1.1 วิธีการทางเภสัชกรรม	2
1.1.2 วิธีการทางเคมี	3
1.1.3 วิธีการทางชีวภาพ	3
1.2 พอลิเมอร์สำหรับระบบนำส่งยา	4
1.3 เกณฑ์ในการพิจารณาเลือกใช้พอลิเมอร์ในระบบนำส่งยา	5
1.4 กลไกการสลายตัวของชีวภาพ	8
1.5 การจำแนกประเภทของระบบนำส่งยาที่ใช้พอลิเมอร์	9
1.5.1 ระบบที่ควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้หลักการแพร่	9
1.5.2 ระบบที่ควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้หลักการทางเคมี	11
1.5.3 ระบบที่ควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้หลักการกระตุ้น จากการพองตัว	13
1.5.4 ระบบที่ควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้หลักการกระตุ้น จากสนามแม่เหล็ก	14

1.6	วัตถุประสงค์ของการทำงานวิจัย	14
บทที่ 2	การเตรียมไมโครพาร์ทิเคิล	15
2.1	ไมโครพาร์ทิเคิล	15
2.2	การเตรียมไมโครพาร์ทิเคิล	16
2.2.1	เตรียมโดยวิธีการระเหยตัวทำละลาย	16
2.2.2	ปัจจัยที่มีผลต่อการเตรียมไมโครพาร์ทิเคิลโดยวิธี "O/W Emulsion Solvent Evaporation"	17
2.3	พอลิเมอร์ที่ใช้ในการทดลอง พอลิดีแอลแลคติกแอซิด	22
2.3.1	การสังเคราะห์พอลิดีแอลแลคติกแอซิด	25
2.3.2	สมบัติของพอลิดีแอลแลคติกแอซิด	26
2.4	ยาตัวอย่างที่ใช้ในการทดลอง : คลอโปรมาซีน	28
บทที่ 3	สารเคมี อุปกรณ์ และเทคนิคเครื่องมือวิเคราะห์	30
3.1	สารเคมี	30
3.2	อุปกรณ์และเครื่องมือ	33
3.2.1	อินฟราเรดสเปกโทรสโคปี	34
3.2.2	โปรตอน-นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรสโคปี	35
3.2.3	ยูวี-วิสิเบิล สเปกโทรสโคปี	36
3.2.4	ดิฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่ง แคลอริเมตรี	38
3.2.5	เทอร์โมกราวิเมตรี	39
3.2.6	การหาน้ำหนักโมเลกุลพอลิเมอร์โดยหาจากความหนืด ของพอลิเมอร์	41
บทที่ 4	การสังเคราะห์พอลิดีแอลแลคติกแอซิด และการเตรียมคลอโปรมาซีน	47
4.1	การสังเคราะห์พอลิดีแอลแลคติกแอซิด	47
4.1.1	การสังเคราะห์ดีแอลแลคไทด์โมโนเมอร์	47
4.1.1.1	การทำดีแอลแลคไทด์ให้บริสุทธิ์	49
4.1.1.2	การวิเคราะห์ความบริสุทธิ์	49

4.1.1.3	การวิเคราะห์โครงสร้างโดยอินฟราเรดสเปกโทรสโคปี	50
4.1.2	การสังเคราะห์พอลิดีแอลแลคติกแอซิด โดยพอลิเมอร์ไรเซชันแบบเปิดวงของดีแอลแลคไทด์	54
4.1.2.1	วิธีการสังเคราะห์พอลิดีแอลแลคติกแอซิดโดยพอลิเมอร์ไรเซชันแบบเปิดวง	54
4.1.2.2	การสังเคราะห์พอลิดีแอลแลคติกแอซิดในระดับสเกลเล็ก	56
4.1.2.3	การสังเคราะห์พอลิดีแอลแลคติกแอซิดในระดับสเกลใหญ่	58
4.1.3	การทำพอลิดีแอลแลคติกแอซิดให้บริสุทธิ์โดยการตกตะกอนใหม่	60
4.2	การตรวจสอบและหาลักษณะเฉพาะของพอลิดีแอลแลคติกแอซิด	61
4.2.1	การวิเคราะห์ด้วยอินฟราเรดสเปกโทรสโคปี	61
4.2.2	การวิเคราะห์ด้วยเทคนิคโปรตรอนนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรสโคปี	63
4.2.3	การวิเคราะห์ทางความร้อน	66
4.2.3.1	การวิเคราะห์ด้วยดีฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งแคลอริเมตรี	66
4.2.3.2	การวิเคราะห์ด้วยเทคนิคเทอร์โมกราวิเมตรี	68
4.2.4	การหาน้ำหนักโมเลกุลของพอลิดีแอลแลคติกแอซิดโดยเทคนิค dilute – Solution Viscometry	70
4.2.4.1	พอลิดีแอลแลคติกแอซิดที่ได้จากการสังเคราะห์ในระดับสเกลเล็ก	71
4.2.4.2	พอลิดีแอลแลคติกแอซิดที่ได้จากการสังเคราะห์ในระดับสเกลใหญ่	81
4.3	การเตรียมคอลลอยมาซิน	94
4.3.1	วิธีการสกัด	95
4.3.2	การตรวจหาโครงสร้างของคอลลอยมาซินที่สกัดได้โดยเทคนิคอินฟราเรดสเปกโทรสโคปี	96

	หน้า
4.3.3 การหาจุดหลอมเหลวของคลอโปรมาซีน	98
4.4 การศึกษาค่าการละลายของคลอโปรมาซีนในตัวทำละลาย dissolution medium	99
4.4.1 การเตรียม Dissolution Medium	99
4.4.2 ค่าการละลายของคลอโปรมาซีนในตัวทำละลาย Dissolution Medium	100
บทที่ 5 การศึกษาการปลดปล่อยยา 'อิน วิโท'	101
5.1 การเตรียมไมโครสเฟียร์	101
5.2 การศึกษาการกระจายขนาดเม็ด	103
5.3 การศึกษาสมบัติของการวิเคราะห์โดยเทคนิค ยูวี-วิสิเบิลสเปกโทรสโคปี	108
5.3.1 การศึกษาการดูดกลืนแสงของคลอโปรมาซีน	108
5.3.2 ช่วงความเป็นเส้นตรง	109
5.3.3 ร้อยละของการกลับคืน	112
5.3.4 ขีดจำกัดต่ำสุดของการวิเคราะห์	115
5.3.5 ความแม่นยำของเครื่องมือ	116
5.4 การวิเคราะห์หาปริมาณคลอโปรมาซีนในไมโครสเฟียร์ โดยวิธี Standard Addition	117
5.5 การศึกษาการปลดปล่อยคลอโปรมาซีนจากตัวอย่างไมโครสเฟียร์ 'อิน วิโท'	129
5.5.1 การเตรียมการศึกษาคลอโปรมาซีนจากตัวอย่างไมโครสเฟียร์ 'อิน วิโท'	130
5.5.2 ผลการปลดปล่อยคลอโปรมาซีนจากไมโครสเฟียร์	132
บทที่ 6 วิจัยและสรุปผลการทดลอง	146
บรรณานุกรม	176
ภาคผนวก	183
ประวัติผู้เขียน	220

สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
1.1 ตัวอย่างพอลิเมอร์ที่สลายได้ทางชีวภาพที่นำมาใช้ร่วมกับยา ในรูปแบบเรขาคณิต แบบต่างๆ เพื่อปรับปรุงระบบนำส่งยา จุดประสงค์ของการใช้ยาร่วมกับพอลิเมอร์ ในระบบ เพื่อศึกษาการปลดปล่อยยา	7
2.1 แสดงอิมัลชันฟายเออร์ที่ใช้ในวิธีการเตรียมไมโครพาร์ทิเคิลแบบ “O/W Emulsion Solvent Evaporation Method”	21
2.2 การแปลความหมายของอินฟราเรดสเปกตรัมของคลอโปรมาซีน	29
3.1 ชื่อสารเคมี หน้าที่ ความบริสุทธิ์ และบริษัทผู้ผลิตสารเคมี	30
3.2 อุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในการทดลอง	33
3.3 ความสัมพันธ์ของค่าความหนืดในเทอมต่าง ๆ	46
4.1 แสดงพีคการดูดกลืนรังสีอินฟราเรดของ ดีแอลแลคติกแอซิด และ ดีแอลแลคไทด์ ที่ความถี่ของคลื่นต่าง ๆ	51
4.2 ปริมาณของ DL-lactide $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ และขนาดของอุปกรณ์ที่ใช้ในการสังเคราะห์ PDLLA ในระดับสเกลเล็กและใหญ่	55
4.3 สภาวะที่ใช้ในการสังเคราะห์ PDLLA ในระดับสเกลเล็ก	56
4.4 น้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ยโดยความหนืด ของ PDLLA ที่ได้จากการสังเคราะห์ ที่สภาวะ ต่างๆ ในระดับสเกลเล็ก	57
4.5 สภาวะที่ใช้ในการสังเคราะห์ PDLLA ในระดับสเกลใหญ่	59
4.6 น้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ยโดยความหนืด ของ PDLLA ที่ได้จากการสังเคราะห์ ที่สภาวะ ต่างๆ ในระดับสเกลใหญ่	59
4.7 ความหมายของอินฟราเรดสเปกตรัมของ PDLLA37K และ PDLLA76K	61
4.8 การแปลผลของ ^1H – NMR สเปกตรัมของ PDLLA37K	64
4.9 การแปลผลของ ^1H – NMR สเปกตรัมของ PDLLA76K	65
4.10 สภาวะที่ใช้ในการทดลองด้วยเทคนิค DSC	66

ตาราง	หน้า
4.11 อุณหภูมิเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้ว (T_g) ของ PDLLA37K และ PDLLA76K	66
4.12 สภาวะที่ใช้ในการวิเคราะห์พอลิเมอร์ด้วยเทคนิค TGA	68
4.13 แสดงช่วงอุณหภูมิสลายตัวของ PDLLA37K และ PDLLA76K และเปอร์เซ็นต์การสูญเสียน้ำหนัก (%)	70
4.14 ข้อมูลค่าความหนืดในเทอมต่าง ๆ ของ PDLLA ที่ได้จากการสังเคราะห์ ที่ 130 °C เป็นเวลา 9 ช.ม. โดยใช้ $\text{Sn}(\text{Oct})_2 = 0.05\%$ ในตัวทำละลายคลอโรฟอร์ม ความเข้มข้น 0.1 – 0.4 g/dl ที่อุณหภูมิ 25 °C	72
4.15 ข้อมูลค่าความหนืดในเทอมต่าง ๆ ของ PDLLA ที่ได้จากการสังเคราะห์ ที่ 130 °C เป็นเวลา 12 ช.ม. โดยใช้ $\text{Sn}(\text{Oct})_2 = 0.05\%$ ในตัวทำละลายคลอโรฟอร์ม ความเข้มข้น 0.1 – 0.4 g/dl ที่อุณหภูมิ 25 °C	73
4.16 ข้อมูลค่าความหนืดในเทอมต่าง ๆ ของ PDLLA ที่ได้จากการสังเคราะห์ ที่ 130 °C เป็นเวลา 18 ช.ม. โดยใช้ $\text{Sn}(\text{Oct})_2 = 0.05\%$ ในตัวทำละลายคลอโรฟอร์ม ความเข้มข้น 0.1 – 0.4 g/dl ที่อุณหภูมิ 25 °C	75
4.17 ข้อมูลค่าความหนืดในเทอมต่าง ๆ ของ PDLLA ที่ได้จากการสังเคราะห์ ที่ 130 °C เป็นเวลา 24 ช.ม. โดยใช้ $\text{Sn}(\text{Oct})_2 = 0.05\%$ ในตัวทำละลายคลอโรฟอร์ม ความเข้มข้น 0.1 – 0.4 g/dl ที่อุณหภูมิ 25 °C	76
4.18 ข้อมูลค่าความหนืดในเทอมต่าง ๆ ของ PDLLA ที่ได้จากการสังเคราะห์ ที่ 160 °C เป็นเวลา 3 ช.ม. โดยใช้ $\text{Sn}(\text{Oct})_2 = 0.05\%$ ในตัวทำละลายคลอโรฟอร์ม ความเข้มข้น 0.1 – 0.4 g/dl ที่อุณหภูมิ 25 °C	78
4.19 ข้อมูลค่าความหนืดในเทอมต่าง ๆ ของ PDLLA ที่ได้จากการสังเคราะห์ ที่ 160 °C เป็นเวลา 6 ช.ม. โดยใช้ $\text{Sn}(\text{Oct})_2 = 0.05\%$ ในตัวทำละลายคลอโรฟอร์ม ความเข้มข้น 0.1 – 0.4 g/dl ที่อุณหภูมิ 25 °C	79
4.20 ข้อมูลค่าความหนืดในเทอมต่าง ๆ ของ PDLLA ที่ได้จากการสังเคราะห์ ที่ 130 °C เป็นเวลา 9 ช.ม. โดยใช้ $\text{Sn}(\text{Oct})_2 = 0.05\%$ ในตัวทำละลายคลอโรฟอร์ม ความเข้มข้น 0.1 – 0.4 g/dl ที่อุณหภูมิ 25 °C	81

ตาราง	หน้า
4.21 ข้อมูลค่าความหนืดในเทอมต่าง ๆ ของ PDLLA ที่ได้จากการสังเคราะห์ ที่ 130 °C เป็นเวลา 18 ช.ม. โดยใช้ $\text{Sn}(\text{Oct})_2 = 0.05\%$ ในตัวทำละลายคลอโรฟอร์ม ความเข้มข้น 0.1 – 0.4 g/dl ที่อุณหภูมิ 25 °C	82
4.22 ข้อมูลค่าความหนืดในเทอมต่าง ๆ ของ PDLLA ที่ได้จากการสังเคราะห์ ที่ 130 °C เป็นเวลา 24 ช.ม. โดยใช้ $\text{Sn}(\text{Oct})_2 = 0.05\%$ ในตัวทำละลายคลอโรฟอร์ม ความเข้มข้น 0.2 – 0.8 g/dl ที่อุณหภูมิ 25 °C	84
4.23 ข้อมูลค่าความหนืดในเทอมต่าง ๆ ของ PDLLA ที่ได้จากการสังเคราะห์ ที่ 130 °C เป็นเวลา 24 ช.ม. โดยใช้ $\text{Sn}(\text{Oct})_2 = 0.05\%$ ในตัวทำละลายคลอโรฟอร์ม ความเข้มข้น 0.2 – 0.8 g/dl ที่อุณหภูมิ 25 °C	85
4.24 ข้อมูลค่าความหนืดในเทอมต่าง ๆ ของ PDLLA ที่ได้จากการสังเคราะห์ ที่ 130 °C เป็นเวลา 24 ช.ม. โดยใช้ $\text{Sn}(\text{Oct})_2 = 0.05\%$ ในตัวทำละลายคลอโรฟอร์ม ความเข้มข้น 0.2 – 0.8 g/dl ที่อุณหภูมิ 25 °C	87
4.25 ข้อมูลค่าความหนืดในเทอมต่าง ๆ ของ PDLLA ที่ได้จากการสังเคราะห์ ที่ 160 °C เป็นเวลา 3 ช.ม. โดยใช้ $\text{Sn}(\text{Oct})_2 = 0.05\%$ ในตัวทำละลายคลอโรฟอร์ม ความเข้มข้น 0.1 – 0.4 g/dl ที่อุณหภูมิ 25 °C	88
4.26 ข้อมูลค่าความหนืดในเทอมต่าง ๆ ของ PDLLA ที่ได้จากการสังเคราะห์ ที่ 180 °C เป็นเวลา 12 ช.ม. โดยใช้ $\text{Sn}(\text{Oct})_2 = 0.05\%$ ในตัวทำละลายคลอโรฟอร์ม ความเข้มข้น 0.2 – 0.8 g/dl ที่อุณหภูมิ 25 °C	90
4.27 ข้อมูลค่าความหนืดในเทอมต่าง ๆ ของ PDLLA ที่ได้จากการสังเคราะห์ ที่ 180 °C เป็นเวลา 12 ช.ม. โดยใช้ $\text{Sn}(\text{Oct})_2 = 0.05\%$ ในตัวทำละลายคลอโรฟอร์ม ความเข้มข้น 0.2 – 0.8 g/dl ที่อุณหภูมิ 25 °C	91
4.28 ข้อมูลค่าความหนืดในเทอมต่าง ๆ ของ PDLLA ที่ได้จากการสังเคราะห์ ที่ 180 °C เป็นเวลา 12 ช.ม. โดยใช้ $\text{Sn}(\text{Oct})_2 = 0.05\%$ ในตัวทำละลายคลอโรฟอร์ม ความเข้มข้น 0.2 – 0.8 g/dl ที่อุณหภูมิ 25 °C	93
4.29 น้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ยของ PDLLA37K และ PDLLA76K	94
4.30 ปริมาณคลอโรโปรมาซินที่สกัดได้จากคลอโรโปรมาซินไฮโดรคลอไรด์	96
4.31 ความหมายของอินฟราเรดสเปกตรัมของคลอโรโปรมาซินที่สกัดได้	98

ตาราง	หน้า
4.32 ผลการศึกษาหาค่าการละลายสูงสุดของคลอโปรมาซีนในตัวทำละลาย dissolution medium	100
5.1 ชนิดของ PDLLA ปริมาณคลอโปรมาซีนที่ใช้ในการเตรียมไมโครสเฟียร์ และซ็อยล์ที่ใช้เป็นสัญลักษณ์แทนไมโครสเฟียร์แต่ละกลุ่ม	102
5.2 ร้อยละโดยน้ำหนักของไมโครสเฟียร์ PDLLA76K-6% ที่อยู่ในแรง mesh no. ต่างๆ	105
5.3 ร้อยละโดยน้ำหนักของไมโครสเฟียร์ PDLLA76K-6% ที่อยู่ในแรง mesh no. ต่างๆ	106
5.4 ร้อยละโดยน้ำหนักของไมโครสเฟียร์ PDLLA76K-6% ที่อยู่ในแรง mesh no. ต่างๆ	107
5.5 ความสัมพันธ์ของค่าการดูดกลืนแสงกับความเข้มข้นของคลอโปรมาซีนใน dissolution medium	109
5.6 ความสัมพันธ์ของค่าการดูดกลืนแสงกับความเข้มข้นของคลอโปรมาซีนใน CH_2Cl_2	110
5.7 ร้อยละของการกลับคืนของคลอโปรมาซีนในตัวทำละลาย dissolution medium	114
5.8 ร้อยละของการกลับคืนของคลอโปรมาซีนในตัวทำละลาย CH_2Cl_2	115
5.9 ผลการศึกษาความแม่นยำของเครื่องมือในการวิเคราะห์คลอ โปรมาซีน	117
5.10 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าการดูดกลืนแสงกับความเข้มข้นของสารละลาย คลอโปรมาซีน 200 ppm ที่เติมลงใน PDLLA76K-6% mesh no. 22/30	118
5.11 ร้อยละของปริมาณ คลอโปรมาซีน ใน PDLLA76K-6% mesh no. 22/30	119
5.12 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าการดูดกลืนแสงกับความเข้มข้นของสารละลาย คลอโปรมาซีน 200 ppm ที่เติมลงใน PDLLA76K-6% mesh no. 30/40	120
5.13 ร้อยละของปริมาณ คลอโปรมาซีน ใน PDLLA76K-6% mesh no. 30/40	121
5.14 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าการดูดกลืนแสงกับความเข้มข้นของสารละลาย คลอโปรมาซีน 200 ppm ที่เติมลงใน PDLLA76K-6% mesh no. 40/60	121
5.15 ร้อยละของปริมาณ คลอโปรมาซีน ใน PDLLA76K-6% mesh no. 40/60	122
5.16 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าการดูดกลืนแสงกับความเข้มข้นของสารละลาย คลอโปรมาซีน 200 ppm ที่เติมลงใน PDLLA76K-10% mesh no. 30/40	123
5.17 ร้อยละของปริมาณ คลอโปรมาซีน ใน PDLLA76K-10% mesh no. 30/40	124
5.18 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าการดูดกลืนแสงกับความเข้มข้นของสารละลาย คลอโปรมาซีน 200 ppm ที่เติมลงใน PDLLA76K-10% mesh no. 60/80	124

ตาราง	หน้า
5.19 ร้อยละของปริมาณ คอลโปรมาซิน ใน PDLLA76K-10% mesh no.60/80	125
5.20 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าการดูดกลืนแสงกับความเข้มข้นของสารละลาย คอลโปรมาซิน 200 ppm ที่เติมลงใน PDLLA37K-10% mesh no. 30/40	126
5.21 ร้อยละของปริมาณ คอลโปรมาซิน ใน PDLLA37K-10% mesh no.30/40	127
5.22 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าการดูดกลืนแสงกับความเข้มข้นของสารละลาย คอลโปรมาซิน 200 ppm ที่เติมลงใน PDLLA37K-10% mesh no. 60/80	127
5.23 ร้อยละของปริมาณ คอลโปรมาซิน ใน PDLLA37K-10% mesh no.60/80	128
5.24 ร้อยละของปริมาณคอลโปรมาซินในไมโครสเฟียร์ตัวอย่าง PDLLA76K-6% PDLLA76K-10% และ PDLLA37K-10%	129
5.25 ปริมาณของตัวอย่างไมโครสเฟียร์ และปริมาณคอลโปรมาซินในตัวอย่าง ไมโครสเฟียร์ที่ใช้	131
5.26 ปริมาณคอลโปรมาซินเฉลี่ยที่ละลายออกมาทั้งหมดใน dissolution medium ที่เวลาต่างๆ จากไมโครสเฟียร์ PDLLA76K-6% ขนาด mesh no. 22/30	132
5.27 ปริมาณคอลโปรมาซินเฉลี่ยที่ละลายออกมาทั้งหมดใน dissolution medium ที่เวลาต่างๆ จากไมโครสเฟียร์ PDLLA76K-6% ขนาด mesh no. 30/40	133
5.28 ปริมาณคอลโปรมาซินเฉลี่ยที่ละลายออกมาทั้งหมดใน dissolution medium ที่เวลาต่างๆ จากไมโครสเฟียร์ PDLLA76K-6% ขนาด mesh no. 40/60	134
5.29 ปริมาณคอลโปรมาซินเฉลี่ยที่ละลายออกมาทั้งหมดใน dissolution medium ที่เวลาต่างๆ จากไมโครสเฟียร์ PDLLA76K-10% ขนาด mesh no. 30/40	135
5.30 ปริมาณคอลโปรมาซินเฉลี่ยที่ละลายออกมาทั้งหมดใน dissolution medium ที่เวลาต่างๆ จากไมโครสเฟียร์ PDLLA76K-10% ขนาด mesh no. 60/80	136
5.31 ปริมาณคอลโปรมาซินเฉลี่ยที่ละลายออกมาทั้งหมดใน dissolution medium ที่เวลาต่างๆ จากไมโครสเฟียร์ PDLLA37K-10% ขนาด mesh no. 30/40	137
5.32 ปริมาณคอลโปรมาซินที่ละลายออกมาทั้งหมดใน dissolution medium ที่เวลาต่างๆ จากไมโครสเฟียร์ PDLLA37K-10% ขนาด mesh no. 60/80	138
6.1 เปรียบเทียบผลการสังเคราะห์ PDLLA ในระดับสเกลเล็กและใหญ่	166
6.2 แสดงปริมาณคอลโปรมาซินที่วิเคราะห์ได้	170

สารบัญภาพ

รูป	หน้า
1.1 ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดที่ได้จากการให้ยาในรูปแบบธรรมดา หลายๆครั้ง ($A_1, A_2, A_3, \dots$) เปรียบเทียบกับระดับความเข้มข้นของยา ในเลือดที่ต้องการในอุดมคติ (B)	2
1.2 ตัวอย่างของพอลิเมอร์สังเคราะห์ ที่นำมาใช้ในการควบคุมการปลดปล่อยยา	6
1.3 การแพร่ผ่านเมมเบรน	10
1.4 การแพร่ผ่านแมทริกซ์	10
1.5 ระบบควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้หลักการสลายตัวทางชีวภาพของพอลิเมอร์	12
1.6 ระบบควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้หลักการตรึงยาบนสายโซ่พอลิเมอร์	12
1.7 ระบบควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้หลักการกระตุ้นจากการพองตัวจาก ก.) ระบบนำส่งแบบเมมเบรน ข.) ระบบนำส่งแบบแมทริกซ์	13
2.1 แผนภาพวิธีการเตรียมที่เรียกว่า " O/W Emulsion Solvent Evaporation "	16
2.2 อิทธิพลของปริมาตรของวัฏภาคอินทรีย์ต่อขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของอนุภาค จาก การทดลองใช้ Hydroxypropyl methyl cellulose ที่ 2 ความเข้มข้น คือ (■) 0.8% และ (◆) 1.6% โดยน้ำหนัก ความเร็วรอบของการปั่น 800 rpm และใช้วัฏภาค ของน้ำ 250 ml	19
2.3 การเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสแบบธรรมดาของ PDLLA	27
2.4 อินฟราเรดสเปกตรัมอ้างอิงของคลอโรพราเมซีน	29
3.1 แสดง electronic energy levels	37
3.2 เทอร์โมแกรมโดยทั่วไปของ DSC	39
3.3 ความเสถียรทางความร้อนของพอลิเมอร์ โดยใช้ Non – isothermal gravimetry	40
3.4 แคปิลลารี วิสโคมิเตอร์ (capillary viscometers) ซึ่งมี 2 แบบ คือ (ก) ออสท์วาลด์ วิสโคมิเตอร์ (ostwald viscometer) (ข) ยูเบลอนด์ วิสโคมิเตอร์ (Ubbelonde viscometer)	41

รูป	หน้า
3.5 ความสัมพันธ์ระหว่าง η_{red} และ η_{inh} กับความเข้มข้น	46
4.1 อุปกรณ์การสังเคราะห์ DL-lactide	48
(ก) การพอลิเมอไรส์แบบควบแน่นของ DL-lactic acid	
(ข) การสลายทางความร้อนของ poly (DL-lactice acid)	
น้ำหนักโมเลกุลต่ำ	
4.2 เทอร์โมแกรม DSC ของ DL-lactide ที่ทำให้บริสุทธิ์	49
(Scanning rate =2.0 °C/min)	
4.3 ผลการวิเคราะห์หาความบริสุทธิ์ของ DL-lactide ที่ทำให้บริสุทธิ์แล้ว	50
โดยการพล็อตกราฟจากสมการ Van't Hoff	
4.4 อินฟราเรดสเปกตรัมของ DL-lactic acid ที่ใช้ในการสังเคราะห์	52
4.5 อินฟราเรดสเปกตรัมอ้างอิงของ DL-lactic acid	52
4.6 อินฟราเรดสเปกตรัมของ DL-lactide ได้จากการสังเคราะห์	53
4.7 อินฟราเรดสเปกตรัมอ้างอิงของ DL-lactide	53
4.8 อุปกรณ์การสังเคราะห์ PDLLA จาก DL-lactide	55
โดยการพอลิเมอไรเซชันแบบเปิดวง	
4.9 เทอร์โมแกรม DSC ของการสังเคราะห์ PDLLA ที่สภาวะต่าง ๆ ในระดับสเกลเล็ก	57
4.10 อุปกรณ์การตกตะกอน PDLLA	60
4.11 อินฟราเรดสเปกตรัมของ PDLLA37K ที่ได้จากการสังเคราะห์ที่ 180 °C	62
เป็นเวลา 12 ชั่วโมง โดยใช้ $\text{Sn}(\text{Oct})_2 = 0.05\%$	
4.12 อินฟราเรดสเปกตรัมของ PDLLA76K ที่ได้จากการสังเคราะห์ที่ 130 °C	62
เป็นเวลา 24 ชั่วโมง โดยใช้ $\text{Sn}(\text{Oct})_2 = 0.05\%$	
4.13 อินฟราเรดสเปกตรัมอ้างอิงของ PDLLA	63
4.14 ^1H - NMR สเปกตรัมของ PDLLA37K ที่ได้จากการสังเคราะห์ที่ 180 °C	64
เป็นเวลา 12 ชั่วโมง โดยใช้ $\text{Sn}(\text{Oct})_2 = 0.05\%$ โดยน้ำหนัก	
4.15 ^1H - NMR สเปกตรัมของ PDLLA76K ที่ได้จากการสังเคราะห์ที่ 130 °C	65
เป็นเวลา 24 ชั่วโมงโดยใช้ $\text{Sn}(\text{Oct})_2 = 0.05\%$	
4.16 เทอร์โมแกรม DSC ของ PDLLA37K	67

รูป	หน้า
4.17 เทอร์โมแกรม DSC ของ PDLLA76K	67
4.18 เทอร์โมแกรม TGA ของ PDLLA37K	69
4.19 เทอร์โมแกรม TGA ของ PDLLA76K	69
4.20 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง η_{red} และ η_{inh} กับความเข้มข้นของสารละลาย PDLLA ที่ได้จากการสังเคราะห์ที่ 130 °C เป็นเวลา 9 ช.ม. โดยใช้ $Sn(Oct)_2 = 0.05\%$ ในตัวทำละลายคลอโรฟอร์ม ความเข้มข้น 0.1 – 0.4 g/dl ที่อุณหภูมิ 25 °C	72
4.21 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง η_{red} และ η_{inh} กับความเข้มข้นของสารละลาย PDLLA ที่ได้จากการสังเคราะห์ที่ 130 °C เป็นเวลา 12 ช.ม. โดยใช้ $Sn(Oct)_2 = 0.05\%$ ในตัวทำละลายคลอโรฟอร์ม ความเข้มข้น 0.1– 0.4 g/dl ที่อุณหภูมิ 25 °C	74
4.22 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง η_{red} และ η_{inh} กับความเข้มข้นของสารละลาย PDLLA ที่ได้จากการสังเคราะห์ที่ 130 °C เป็นเวลา 18 ช.ม. โดยใช้ $Sn(Oct)_2 = 0.05\%$ ในตัวทำละลายคลอโรฟอร์ม ความเข้มข้น 0.1– 0.4 g/dl ที่อุณหภูมิ 25 °C	75
4.23 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง η_{red} และ η_{inh} กับความเข้มข้นของสารละลาย PDLLA ที่ได้จากการสังเคราะห์ที่ 130 °C เป็นเวลา 24 ช.ม. โดยใช้ $Sn(Oct)_2 = 0.05\%$ ในตัวทำละลายคลอโรฟอร์ม ความเข้มข้น 0.1– 0.4 g/dl ที่อุณหภูมิ 25 °C	77
4.24 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง η_{red} และ η_{inh} กับความเข้มข้นของสารละลาย PDLLA ที่ได้จากการสังเคราะห์ที่ 160 °C เป็นเวลา 3 ช.ม. โดยใช้ $Sn(Oct)_2 = 0.05\%$ ในตัวทำละลายคลอโรฟอร์ม ความเข้มข้น 0.1– 0.4 g/dl ที่อุณหภูมิ 25 °C	78
4.25 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง η_{red} และ η_{inh} กับความเข้มข้นของสารละลาย PDLLA ที่ได้จากการสังเคราะห์ที่ 160 °C เป็นเวลา 6 ช.ม. โดยใช้ $Sn(Oct)_2 = 0.05\%$ ในตัวทำละลายคลอโรฟอร์ม ความเข้มข้น 0.1– 0.4 g/dl ที่อุณหภูมิ 25 °C	80

- 4.26 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง η_{red} และ η_{inh} กับความเข้มข้นของสารละลาย PDLLA ที่ได้จากการสังเคราะห์ที่ 130 °C เป็นเวลา 9 ช.ม. โดยใช้ $Sn(Oct)_2 = 0.05\%$ ในตัวทำละลายคลอโรฟอร์ม ความเข้มข้น 0.1–0.4 g/dl ที่อุณหภูมิ 25 °C 81
- 4.27 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง η_{red} และ η_{inh} กับความเข้มข้นของสารละลาย PDLLA ที่ได้จากการสังเคราะห์ที่ 130 °C เป็นเวลา 18 ช.ม. โดยใช้ $Sn(Oct)_2 = 0.05\%$ ในตัวทำละลายคลอโรฟอร์ม ความเข้มข้น 0.1–0.4 g/dl ที่อุณหภูมิ 25 °C 83
- 4.28 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง η_{red} และ η_{inh} กับความเข้มข้นของสารละลาย PDLLA ที่ได้จากการสังเคราะห์ที่ 130 °C เป็นเวลา 24 ช.ม. โดยใช้ $Sn(Oct)_2 = 0.05\%$ ในตัวทำละลายคลอโรฟอร์ม ความเข้มข้น 0.2–0.8 g/dl ที่อุณหภูมิ 25 °C 84
- 4.29 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง η_{red} และ η_{inh} กับความเข้มข้นของสารละลาย PDLLA ที่ได้จากการสังเคราะห์ที่ 130 °C เป็นเวลา 24 ช.ม. โดยใช้ $Sn(Oct)_2 = 0.05\%$ ในตัวทำละลายคลอโรฟอร์ม ความเข้มข้น 0.2–0.8 g/dl ที่อุณหภูมิ 25 °C 86
- 4.30 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง η_{red} และ η_{inh} กับความเข้มข้นของสารละลาย PDLLA ที่ได้จากการสังเคราะห์ที่ 130 °C เป็นเวลา 24 ช.ม. โดยใช้ $Sn(Oct)_2 = 0.05\%$ ในตัวทำละลายคลอโรฟอร์ม ความเข้มข้น 0.2–0.8 g/dl ที่อุณหภูมิ 25 °C 87
- 4.31 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง η_{red} และ η_{inh} กับความเข้มข้นของสารละลาย PDLLA ที่ได้จากการสังเคราะห์ที่ 160 °C เป็นเวลา 3 ช.ม. โดยใช้ $Sn(Oct)_2 = 0.05\%$ ในตัวทำละลายคลอโรฟอร์ม ความเข้มข้น 0.1–0.4 g/dl ที่อุณหภูมิ 25 °C 89

รูป	หน้า
4.32 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง η_{red} และ η_{inh} กับความเข้มข้นของสารละลาย PDLLA ที่ได้จากการสังเคราะห์ ที่ 180 °C เป็นเวลา 12 ชม. โดยใช้ $Sn(Oct)_2=0.05\%$ ในตัวทำละลายคลอโรฟอร์ม ความเข้มข้น 0.2– 0.8 g/dl ที่อุณหภูมิ 25 °C	90
4.33 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง η_{red} และ η_{inh} กับความเข้มข้นของสารละลาย PDLLA ที่ได้จากการสังเคราะห์ ที่ 180 °C เป็นเวลา 12 ชม. โดยใช้ $Sn(Oct)_2=0.05\%$ ในตัวทำละลายคลอโรฟอร์ม ความเข้มข้น 0.2– 0.8 g/dl ที่อุณหภูมิ 25 °C	92
4.34 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง η_{red} และ η_{inh} กับความเข้มข้นของสารละลาย PDLLA ที่ได้จากการสังเคราะห์ ที่ 180 °C เป็นเวลา 12 ชม. โดยใช้ $Sn(Oct)_2=0.05\%$ ในตัวทำละลายคลอโรฟอร์ม ความเข้มข้น 0.2– 0.8 g/dl ที่อุณหภูมิ 25 °C	93
4.35 อุปกรณ์การสกัดแยกคลอโปรมาซิน	95
4.36 อินฟราเรดสเปกตรัมของคลอโปรมาซินที่ได้จากการสกัด	97
4.37 อินฟราเรดสเปกตรัมอ้างอิงของคลอโปรมาซิน	97
5.1 การเตรียมไมโครสเฟียร์	102
5.2 ตัวอย่างชุดอุปกรณ์แรงที่ใช้ในการแรงแยกขนาดอนุภาค	104
5.3 การกระจายขนาดเม็ดของไมโครสเฟียร์ PDLLA76K-6% ที่อยู่ในแรง mesh no. ต่างๆ	105
5.4 การกระจายขนาดเม็ดของไมโครสเฟียร์ PDLLA76K-10% ที่อยู่ในแรง mesh no. ต่างๆ	106
5.5 การกระจายขนาดเม็ดของไมโครสเฟียร์ PDLLA37K-10% ที่อยู่ในแรง mesh no. ต่างๆ	107
5.6 สเปกตรัมการดูดกลืนแสงของคลอโปรมาซิน 15 ppm ในตัวทำละลาย dissolution medium	108
5.7 สเปกตรัมการดูดกลืนแสงของคลอโปรมาซิน 15 ppm ในตัวทำละลาย CH_2Cl_2	108

รูป	หน้า
5.8 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าการดูดกลืนแสงกับความเข้มข้นของ คลอโปรมาซีนใน dissolution medium ช่วงความเข้มข้น 0.2 – 25 ppm ที่ความยาวคลื่น 255 nm	111
5.9 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าการดูดกลืนแสงกับความเข้มข้นของ คลอโปรมาซีนใน CH ₂ Cl ₂ ช่วงความเข้มข้น 0.2 – 25 ppm ที่ความยาวคลื่น 255 nm	111
5.10 กราฟมาตรฐานสำหรับวิเคราะห์ปริมาณคลอโปรมาซีนในตัวทำละลาย dissolution medium เพื่อหาร้อยละของการกลับคืน	113
5.11 กราฟมาตรฐานสำหรับวิเคราะห์ปริมาณคลอโปรมาซีนในตัวทำละลาย CH ₂ Cl ₂ เพื่อหาร้อยละของการกลับคืน	114
5.12 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าการดูดกลืนแสงกับความเข้มข้นของ สารละลายคลอโปรมาซีน 200 ppm ที่เติมลงใน PDLLA76K-6% mesh no. 22/30 ที่ความยาวคลื่น 256 nm	119
5.13 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าการดูดกลืนแสงกับความเข้มข้นของ สารละลายคลอโปรมาซีน 200 ppm ที่เติมลงใน PDLLA76K-6% mesh no. 30/40 ที่ความยาวคลื่น 256 nm	120
5.14 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าการดูดกลืนแสงกับความเข้มข้นของ สารละลายคลอโปรมาซีน 200 ppm ที่เติมลงใน PDLLA76K-6% mesh no. 40/60 ที่ความยาวคลื่น 256 nm	122
5.15 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าการดูดกลืนแสงกับความเข้มข้นของ สารละลายคลอโปรมาซีน 200 ppm ที่เติมลงใน PDLLA76K-10% mesh no. 30/40 ที่ความยาวคลื่น 256 nm	123
5.16 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าการดูดกลืนแสงกับความเข้มข้นของ สารละลายคลอโปรมาซีน 200 ppm ที่เติมลงใน PDLLA76K-10% mesh no. 60/80 ที่ความยาวคลื่น 256 nm	125

รูป	หน้า
5.17 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าการดูดกลืนแสงกับความเข้มข้นของสารละลายคลอโปรมาซีน 200 ppm ที่เติมลงใน PDLLA37K-10% mesh no. 30/40 ที่ความยาวคลื่น 256 nm	126
5.18 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าการดูดกลืนแสงกับความเข้มข้นของสารละลายคลอโปรมาซีน 200 ppm ที่เติมลงใน PDLLA37K-10% mesh no. 60/80 ที่ความยาวคลื่น 256 nm	128
5.19 ชุดอุปกรณ์การศึกษาการปลดปล่อยยา อินวิโทร	131
5.20 การปลดปล่อยคลอโปรมาซีน จาก ไมโครสเฟียร์ PDLLA76K-6% ที่มีขนาดแตกต่างกัน	139
5.21 การปลดปล่อยคลอโปรมาซีนจาก ไมโครสเฟียร์ PDLLA76K-10% ที่มีขนาดแตกต่างกัน	139
5.22 การปลดปล่อยคลอโปรมาซีนจาก ไมโครสเฟียร์ PDLLA37K-10% ที่มีขนาดแตกต่างกัน	140
5.23 การปลดปล่อย คลอโปรมาซีนจากไมโครสเฟียร์ PDLLA76K-6% และ PDLLA76K-10%	141
5.24 สแกนนิ่ง อิเล็กตรอน ไมโครกราฟ (กำลังขยาย 70-75 เท่า กระแสไฟฟ้า 5 KV)	142
ก.1 ไมโครสเฟียร์ PDLLA76K-6 % mesh no. 30/40	
ก.2 ไมโครสเฟียร์ PDLLA76K-6 % mesh no. 30/40 หลังการศึกษาในอินวิโทร 7 วัน	
ข.1 ไมโครสเฟียร์ PDLLA76K-10 % mesh no. 30/40	
ข.2 ไมโครสเฟียร์ PDLLA76K-10 % mesh no. 30/40 หลังการศึกษาในอินวิโทร 7 วัน	
5.25 การปลดปล่อยคลอโปรมาซีนจากไมโครสเฟียร์ PDLLA76K-10% และ PDLLA37K-10%	143
5.26 การปลดปล่อยคลอโปรมาซีนจากไมโครสเฟียร์ PDLLA76K-10% และ PDLLA37K-10%	143
5.27 เทอร์โมแกรมของ PDLLA76K-10% mesh no.30/40 ก่อนและหลังการศึกษาใน อิน วิโทรเป็นเวลา 7 วัน	144

รูป

หน้า

- 5.28 เทอร์โมแกรมของ PDLLA37K-10% mesh no.30/40 ก่อนและหลังการศึกษาใน
อิน วิโทรเป็นเวลา 7 วัน 144
- 5.29 เทอร์โมแกรมของ PDLLA76K-10% mesh no.60/80 ก่อนและหลังการศึกษาใน
อิน วิโทรเป็นเวลา 7 วัน 145
- 5.30 เทอร์โมแกรมของ PDLLA37K-10% mesh no.60/80 ก่อนและหลังการศึกษาใน
อิน วิโทรเป็นเวลา 7 วัน 145

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Chiang Mai University

อักษรย่อ

$^{\circ}\text{C}$	=	องศาเซลเซียส
g/dl	=	กรัมต่อเดซิลิตร
g	=	กรัม
mg	=	มิลลิกรัม
ml	=	มิลลิลิตร
min	=	นาที
sec	=	วินาที
T_g	=	อุณหภูมิการเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้ว
T_m	=	จุดหลอมเหลวหรืออุณหภูมิที่ผลึกหลอมตัว
rpm	=	รอบต่อนาที
$\bar{M}_v$	=	น้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ยโดยความหนืด
dl/g	=	เดซิลิตรต่อกรัม
ppm	=	มิลลิกรัมต่อ 1000 มิลลิลิตร

รายการคำย่อ

ชื่อย่อ	ชื่อเต็ม
PDLLA	พอลิ(ดีแอล-แลคติก แอซิด), [Poly(DL-lactic acid)]
PDLLA76K-6%	ไมโครสเฟียร์ที่เตรียมจาก PDLLA ที่มีน้ำหนักโมเลกุล 75,00 และ คลอโปรมาซีน 6 %โดยน้ำหนัก
PDLLA76K-10%	ไมโครสเฟียร์ที่เตรียมจาก PDLLA ที่มีน้ำหนักโมเลกุล 76,000 และ คลอโปรมาซีน 10 %โดยน้ำหนัก
PDLLA37-10%	ไมโครสเฟียร์ที่เตรียมจาก PDLLA ที่มีน้ำหนักโมเลกุล 37,000 และ คลอโปรมาซีน 10 %โดยน้ำหนัก
PTSA	กรดพาราทολουอิน ซัลโฟนิค, [p-toluene sulfonic acid]
Sn(Oct) ₂	สแตนนัสออกโตเอต, [Stannous Octoate]
PVA	พอลิ(ไวนิล แอลกอฮอล์), [Poly(vinyl alcohol)]
CH ₂ Cl ₂	เมทิลีนคลอไรด์, [Methylene Chloride]
Na ₂ SO ₃	โซเดียมซัลไฟต์, [Sodium Sulfite]
H ¹ -NMR	โปรตอนนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์, [Proton-Nuclear Magnetic Resonance]
IR	อินฟราเรดสเปกโทรสโคปี, [Infrared Spectroscopy]
DSC	ดิฟเฟอเรนเชียล สแกนนิ่ง แคลอริเมตรี, [Differential Scanning Calorimetry]
TG	เทอร์โมกราวิเมตรี, [Thermogravimetry]
SEM	สแกนนิ่ง อิเล็กตรอน ไมโครสโคปี, [Scanning Electron Microscopy]