



การพัฒนาไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนที่ผ่านกระบวนการทำแห้ง
แบบแช่เยือกแข็งเพื่อนำส่งยา

โดย

อำพรพันธุ์ นิลจำรัส

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (นวัตกรรมและเทคโนโลยีวัสดุ)
สาขาวิชาเทคโนโลยีวัสดุและสิ่งทอ
คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
ปีการศึกษา 2565

DEVELOPMENT OF FREEZE-DRIED, XYLOGLUCAN-BASED
HYDROGELS FOR DRUG DELIVERY

BY

UMPORNPAN NINJUMRAT



A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF THE REQUIREMENTS
FOR THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE
(MATERIALS INNOVATION AND TECHNOLOGY)
DEPARTMENT OF MATERIALS AND TEXTILE TECHNOLOGY
FACULTY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY
THAMMASAT UNIVERSITY
ACADEMIC YEAR 2022

มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี

วิทยานิพนธ์

ของ

อำพรพันธุ์ นิลจำรัส

เรื่อง

การพัฒนาไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็ง
เพื่อนำส่งยา

ได้รับการตรวจสอบและอนุมัติ ให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (นวัตกรรมและเทคโนโลยีวัสดุ)

เมื่อ วันที่ 20 มิถุนายน พ.ศ. 2566

ประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์


(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ฐิติรัตน์ อินทร์ประสิทธิ์)

กรรมการและอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

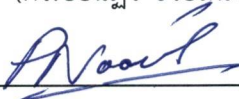

(รองศาสตราจารย์ ดร.เพ็ญวิสาข์ พิสิฐศักดิ์)

กรรมการและอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม



(ดร.ปิยฉัตร ช่วยสินวล)

กรรมการสอบวิทยานิพนธ์


(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.พัชรกมน หนูเอียด)

คณบดี


(รองศาสตราจารย์ ดร.สุเพชร จิรขจรกุล)

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การพัฒนาไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนที่ผ่านกระบวนการ การทำแห้งแบบแช่เยือกแข็งเพื่อนำส่งยา
ชื่อผู้เขียน	อำพรพันธุ์ นิลจำรัส
ชื่อปริญญา	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (นวัตกรรมและเทคโนโลยีวัสดุ)
สาขาวิชา/คณะ/มหาวิทยาลัย	สาขาวิชาเทคโนโลยีวัสดุและสิ่งทอ คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์	รองศาสตราจารย์ ดร.เพ็ญวิสาข์ พิสิษฐศักดิ์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ดร.ปิยฉัตร ช่วยสินวล
ปีการศึกษา	2565

บทคัดย่อ

ไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งถูกเตรียมขึ้นจากพอลิไวนิลแอลกอฮอล์และสารสกัดไซโลกลูแคนจากเมล็ดมะขาม สารเชื่อมขวางที่ใช้ในงานวิจัยนี้มีสองชนิด คือ กลูตารัลดีไฮด์และกรดซิตริก เพื่อให้ไฮโดรเจลสามารถคงสภาพในสารละลายได้ดี สารละลายผสมพอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไซโลกลูแคนถูกนำไปผ่านกระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (Freeze drying) ทำให้โครงสร้างภายในมีรูพรุนเกิดขึ้นจำนวนมาก การศึกษาสมบัติทั้งทางกายภาพและทางกลของไฮโดรเจลที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็งพบว่า ไฮโดรเจลที่มีองค์ประกอบพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ผสมกับไซโลกลูแคนจะสามารถทนแรงกดได้สูงกว่าไฮโดรเจลที่มีองค์ประกอบจากพอลิไวนิลแอลกอฮอล์เพียงอย่างเดียว และการเชื่อมขวางด้วยกรดซิตริกทำให้ไฮโดรเจลมีความต้านทานแรงกดดีขึ้น เมื่อทำการทดสอบการบวมตัวในน้ำปราศจากไอออนน้ำเกลือบัฟเฟอร์ฟอสเฟต pH 7.4 และตัวกลางในการละลาย pH 5.5 พบว่าไฮโดรเจลมีอัตราการบวมตัวที่สูง ผลการศึกษาการบรรจุและการปลดปล่อยสารสำคัญโดยใช้วิตามินบี 2 (Riboflavin) และเคอร์คูมิน (Curcumin) เป็นยาจำลอง (Model drug) ทำให้ทราบว่าไฮโดรเจลสามารถบรรจุและปลดปล่อยยาได้เป็นอย่างดี จึงสรุปได้ว่าไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนและพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็งมีความเหมาะสมที่จะนำมาประยุกต์ใช้เพื่อนำส่งยา

คำสำคัญ: ไฮโดรเจล, พอลิไวนิลแอลกอฮอล์, ไซโลกลูแคน, สารเชื่อมขวาง, กลูตารัลดีไฮด์, กรดซิตริก, การทำแห้งแบบแช่เยือกแข็ง

Thesis Title	DEVELOPMENT OF FREEZE-DRIED, XYLOGLUCAN-BASED HYDROGELS FOR DRUG DELIVERY
Author	Umpornpan Ninjumrat
Degree	Master of Science (Materials Innovation and Technology)
Department/Faculty/University	Materials and Textile Technology Faculty of Science and Technology Thammasat University
Thesis Advisor	Associate Professor Penwisa Pisitsak, Ph.D.
Thesis Co-Advisor	Piyachat Chuysinuan, Ph.D.
Academic Year	2022

ABSTRACT

Freeze-dried hydrogels were prepared from polyvinyl alcohol (PVA) and xyloglucan (XG) extract from tamarind seeds. Different crosslinking agents, glutaraldehyde and citric acid were used to improve the hydrogel stability in solutions. Freeze-drying of the PVA/XG solutions produced a high degree of porosity in the internal structure of resulting hydrogels. These hydrogels were then characterized for physical and mechanical properties. The hydrophilized hydrogel containing PVA/XG withstood higher compressive force than the hydrogel containing only PVA. Crosslinking with citric acid also improved compression resistance. In addition, hydrogel had a high swelling degree in deionized water, phosphate buffer saline pH 7.4, and release medium pH 5.5. Loading and releasing of two model drugs, vitamin B2 (Riboflavin) and curcumin indicated that hydrogels were promising for drug delivery applications.

Keywords: Hydrogel, Polyvinyl alcohol, Xyloglucan, Crosslinking agent, Glutaraldehyde, Citric acid, Freeze drying

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สามารถดำเนินการสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี ทางผู้วิจัยจึงใคร่ขอขอบพระคุณผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องทุกท่านที่กรุณาให้ความช่วยเหลือในทุกด้านไว้โอกาสนี้

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร.เพ็ญวิสาข์ พิสิฐฐศักดิ์ อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก ที่กรุณาให้คำชี้แนะในการริเริ่มทำวิทยานิพนธ์ ร่วมวางแผนดำเนินงาน อีกทั้งยังร่วมหาแนวทางแก้ไขปัญหาให้ข้อเสนอแนะและวิเคราะห์ผล รวมถึงการตรวจสอบเล่มงานวิจัยฉบับนี้

ขอขอบพระคุณ ดร.ปิยฉัตร ช่วยสินวล อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ผู้ให้คำปรึกษาเกี่ยวกับแนวทางการเชื่อมขวางทางเคมี คำชี้แนะสำหรับการบรรจุและปลดปล่อยยาจำลอง รวมถึงการทดสอบบางส่วน ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ฐิติรัตน์ อินทร์ประสิทธิ์ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ดร.พัชรกมล หนูเอียด ประธานและผู้ทรงคุณวุฒิภายนอก ที่ให้คำแนะนำต่าง ๆ ทำให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สมบูรณ์ขึ้น

ขอขอบพระคุณสาขาวิชาเทคโนโลยีวัสดุและสิ่งทอ คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ที่เอื้อเฟื้อและสนับสนุนพื้นที่ห้องปฏิบัติการและเครื่องมือสำหรับการทดสอบวิเคราะห์ผล

ขอขอบพระคุณสถาบันวิจัยจุฬาภรณ์ ที่เอื้อเฟื้อและสนับสนุนในการวิเคราะห์การทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์

ขอขอบพระคุณสาขาวิชาเทคโนโลยีการอาหาร คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ที่เอื้อเฟื้อและสนับสนุนเครื่องมือวิเคราะห์เนื้อสัมผัสในการทดสอบการตอบสนองของวัสดุเมื่อมีแรงกด

ขอขอบพระคุณศูนย์เครื่องมือวิทยาศาสตร์เพื่อการวิจัยขั้นสูง สำนักงานวิจัยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีขั้นสูง ที่ให้ความอนุเคราะห์และให้คำปรึกษาเกี่ยวกับการทดสอบชิ้นงาน รวมทั้งทำการทดสอบและวิเคราะห์ตัวอย่าง

ขอขอบพระคุณ คณาจารย์ เจ้าหน้าที่และนักวิทยาศาสตร์ประจำสาขาวิชาเทคโนโลยีวัสดุและสิ่งทอ ที่คอยตรวจสอบงานด้านเอกสารตลอดการทำวิจัยฉบับนี้

ท้ายที่สุดผู้วิจัยขอขอบพระคุณ ครอบครัว เพื่อนทุกท่าน ที่อยู่เบื้องหลังคอยให้กำลังใจ ความช่วยเหลือและเป็นที่ปรึกษาที่ดีเสมอมา ทำให้วิทยานิพนธ์นี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

อำพรพันธุ์ นิลจรัส

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	(1)
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	(2)
กิตติกรรมประกาศ	(3)
สารบัญตาราง	(11)
สารบัญภาพ	(12)
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของงานวิจัย	1
1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย	3
1.3 ขอบเขตงานวิจัย	3
1.4 วิธีดำเนินงาน	3
1.5 คำสำคัญ	4
1.6 ผลที่คาดว่าจะได้รับ	4
บทที่ 2 วรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	5
2.1 ไฮโดรเจล (Hydrogels)	5
2.1.1 วิธีการเตรียมและการสังเคราะห์ไฮโดรเจล	6
2.1.1.1 การเชื่อมขวางทางกายภาพ (Physical crosslinking)	6
2.1.1.1.1 การเชื่อมขวางผ่านการเกิดอันตรกิริยาไอออนหรือพันธะไอออนิก (Ionic interaction)	6

2.1.1.1.2 การเชื่อมขวางผ่านการเกิดพันธะไฮโดรเจน (H-bonding)	6
2.1.1.2 การเชื่อมขวางทางเคมี (Chemical crosslinking)	6
2.1.2 การจำแนกประเภทของไฮโดรเจลสามารถแบ่งตามลักษณะการสังเคราะห์และการประยุกต์ใช้	7
2.1.2.1 ไฮโดรเจลแบบแผ่นฟิล์ม (Cast film)	7
2.1.2.2 ไฮโดรเจลแบบกราฟท์บนพื้นผิว	7
2.1.2.3 ไฮโดรเจลแบบโครงร่างตาข่าย (Crosslinked network)	7
2.1.3 สมบัติที่สำคัญของไฮโดรเจล	7
2.1.3.1 สมบัติการบวมตัว	7
2.1.3.2 ความเข้ากันได้ทางชีวภาพ (Biocompatible properties)	8
2.1.4 การนำไฮโดรเจลมาประยุกต์ใช้ในด้านต่าง ๆ	8
2.1.4.1 คอนแทคเลนส์ (Contact lenses)	8
2.1.4.2 วัสดุปิดแผล (Wound dressing)	8
2.1.4.3 การนำส่งยา (Drug delivery)	8
2.2 ไซโลกลูแคน (Xyloglucan)	9
2.2.1 ตัวอย่างงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการใช้ไซโลกลูแคนเพื่อพัฒนาเป็นไฮโดรเจล	10
2.3 พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (Polyvinyl alcohol , PVA)	11
2.3.1 การประยุกต์ใช้งานพอลิไวนิลแอลกอฮอล์	11
2.3.2 ตัวอย่างงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการพอลิไวนิลแอลกอฮอล์เพื่อพัฒนาเป็นไฮโดรเจล	12
2.4 การเชื่อมขวาง (Crosslinking)	13
2.4.1 กลูตารัลดีไฮด์ (Glutaraldehyde)	13
2.4.2 กรดซิตริก (Citric acid)	14
2.5 การทำแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (Freeze-dried)	15
2.5.1 ขั้นตอนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็ง	15
2.5.1.1 การแช่เยือกแข็ง (Freezing)	15
2.5.1.2 การทำแห้งขั้นปฐมภูมิ (Primary Drying)	15
2.5.1.3 การทำแห้งขั้นทุติยภูมิ (Secondary Drying)	15
2.6 วิตามินบี 2 (Riboflavin)	15

2.7 เคอร์คูมิน (Curcumin)	16
2.8 อนุมูลอิสระ (Free radical)	17
บทที่ 3 วิธีการวิจัย	19
3.1 วัสดุอุปกรณ์	19
3.1.1 สารเคมี	19
3.1.2 อุปกรณ์	20
3.2 เครื่องมือที่ใช้ในการวิเคราะห์	21
3.2.1 กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Field emission scanning electron microscope; FE-SEM) ยี่ห้อ JEOL JSM7800F, Japan	21
3.2.2 เครื่องฟูเรียร์ทรานส์ฟอร์มอินฟราเรดสเปกโตรสโคปี (Fourier transform infrared spectroscopy; FTIR)	21
3.2.3 เครื่องวัดความเป็นรูพรุนของวัสดุโดยการแทนที่ด้วยปรอท (Mercury Intrusion Porosimeter; MIP)	21
3.2.4 เครื่องวิเคราะห์เนื้อสัมผัส (Texture Analyzer) ยี่ห้อ Stable micro systems รุ่น TA-XT2i/25, USA	21
3.2.5 เครื่องวัดการดูดกลืนแสง (UV-VIS Spectrophotometer) ยี่ห้อ Analytik-jena รุ่น SPECORD PLUS, Germany	21
3.3 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย	21
ตอนที่ 1 ไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนที่เชื่อมขวางด้วยกลูตารัลดีไฮด์	21
3.3.1 การขึ้นรูปไฮโดรเจลที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็ง	21
ตอนที่ 2 ไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนที่เชื่อมขวางด้วยกรดซิตริก	21
3.3.1 การขึ้นรูปไฮโดรเจลที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็ง	21
3.4 การศึกษาและการทดสอบวัสดุไฮโดรเจล	22
ตอนที่ 1 ไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนที่เชื่อมขวางด้วยกลูตารัลดีไฮด์	22
3.4.1 การศึกษาสมบัติของวัสดุไฮโดรเจลแบบแห้งแบบแช่เยือกแข็งจาก พอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไซโลกลูแคน	22
3.4.1.1 การศึกษาสัณฐานวิทยาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน แบบส่องกราด (Field emission scanning electron microscope;	22

FE-SEM)	
3.4.1.2 การศึกษาโครงสร้างหมู่ฟังก์ชันด้วยเทคนิคฟูเรียร์ทรานส์ ฟอร์มอินฟราเรดสเปกโตรสโกปี (Fourier transform infrared spectroscopy; FTIR)	22
3.4.2 การศึกษาความเป็นไปได้ในการนำวัสดุไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคน ที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็งเพื่อให้นำส่งยา	23
3.4.2.1 การทดสอบความสามารถในการบวมตัวของวัสดุ ไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (Swelling degree)	23
3.4.2.2 การทดสอบการบรรจุยาเข้าสู่วัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือก แข็ง (Drug loading)	23
3.4.2.3 การศึกษาการปลดปล่อยยา (<i>In vitro</i> drug release study)	24
ตอนที่ 2 ไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนที่เชื่อมขวางด้วยกรดซิตริก	25
3.4.1 การศึกษาสมบัติของวัสดุไฮโดรเจลแบบแห้งแบบแช่เยือกแข็งจาก พอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไซโลกลูแคน	25
3.4.1.1 การศึกษาสัณฐานวิทยาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน แบบส่องกราด (Field emission scanning electron microscope; FE-SEM)	25
3.4.1.2 การศึกษาโครงสร้างหมู่ฟังก์ชันด้วยเทคนิคฟูเรียร์ทรานส์ ฟอร์มอินฟราเรดสเปกโตรสโกปี (Fourier transform infrared spectroscopy; FTIR)	25
3.4.1.3 การศึกษาความเป็นรูพรุนของวัสดุโดยการแทนที่ด้วยปรอท (Mercury Intrusion Porosimeter; MIP)	25
3.4.1.4 การศึกษาสมบัติเชิงกลของไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนแห้ง แบบแช่เยือกแข็งโดยวิเคราะห์ความคงทนต่อแรงอัด (Compressive strength)	26
3.4.1.5 การศึกษาความสมบูรณ์ของการเกิดเป็นเจลของ ไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (Gel fraction)	26
3.4.2 การศึกษาความเป็นไปได้ในการนำวัสดุไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคน ที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็งเพื่อให้นำส่งยา	26
3.4.2.1 การทดสอบความสามารถในการบวมตัวของวัสดุ ไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (Swelling degree)	26

3.4.2.2 การศึกษาความคงรูปของไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (Heat stability)	27
3.4.2.3 การทดสอบการบรรจุยาเข้าสู่วัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (Drug loading)	27
3.4.2.4 การศึกษาการปลดปล่อยยา (<i>In vitro</i> drug release study)	28
3.4.2.5 การศึกษาความเป็นพิษของเซลล์ของวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งจากพอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไซโลกลูแคนที่ผ่านการเชื่อมขวางด้วยกรดซัลฟิวริกและมีการเติมเคอร์คูมินเป็นยาจำลอง (Cell cytotoxicity)	29
3.4.2.6 การศึกษาความสามารถของสารละลายเคอร์คูมินหลังการปลดปล่อยออกจากวัสดุไฮโดรเจลพอลิเมอร์ชีวภาพในการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (DPPH)	30
บทที่ 4 ผลการวิจัยและอภิปรายผล	31
ตอนที่ 1 ไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนที่เชื่อมขวางด้วยกลูตารัลดีไฮด์	31
4.1 ผลการศึกษาและวิเคราะห์ลักษณะต่าง ๆ ของวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งจากไซโลกลูแคนและพอลิไวนิลแอลกอฮอล์	31
4.1.1 ศึกษาสมบัติของวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งจากไซโลกลูแคนและพอลิไวนิลแอลกอฮอล์	31
4.1.1.1 ผลการศึกษาลักษณะสัญญาณวิทยาของวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งจากไซโลกลูแคนและพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Field emission scanning electron microscope; FE-SEM)	31
4.1.1.2 ผลการศึกษาโครงสร้างหมู่ฟังก์ชันของวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งจากไซโลกลูแคนและพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ด้วยเทคนิคฟูเรียร์ทรานส์ฟอร์มอินฟราเรดสเปกโตรสโกปี (Fourier transform infrared spectroscopy; FTIR)	32
4.1.2 การศึกษาความเป็นไปได้ในการนำวัสดุไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็งไปประยุกต์ใช้เพื่อนำส่งยา	33
4.1.2.1 ผลการศึกษาศามารถในการบวมตัวของวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (Swelling degree)	33

4.1.2.2 ผลการศึกษาการบรรจุยาจำลองเข้าสู่วัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (Drug loading)	35
4.1.2.3 ผลการศึกษาการปลดปล่อยยาจำลองออกจากวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (<i>In vitro</i> release profile of hydrogels)	35
ตอนที่ 2 ไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนที่เชื่อมขวางด้วยกรดซิตริก	36
4.1 ผลการศึกษาและวิเคราะห์ลักษณะต่าง ๆ ของวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งจากพอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไซโลกลูแคน	36
4.1.1 ศึกษาสมบัติของวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งจากพอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไซโลกลูแคน	37
4.1.1.1 ผลการศึกษาลักษณะสัณฐานวิทยาของวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งจากพอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไซโลกลูแคนด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Field emission scanning electron microscope; FE-SEM)	37
4.1.1.2 ผลการศึกษาโครงสร้างหมู่ฟังก์ชันของวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งจากพอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไซโลกลูแคนด้วยเทคนิคฟูเรียร์ทรานส์ฟอร์มอินฟราเรดสเปกโตรสโกปี (Fourier transform infrared spectroscopy; FTIR)	38
4.1.1.3 ผลการทดสอบความเป็นรูพรุนของวัสดุโดยการแทนที่ด้วยปรอท (Mercury Intrusion Porosimeter; MIP)	39
4.1.1.4 ผลการทดสอบสมบัติเชิงกลของไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งโดยวิเคราะห์ความคงทนต่อแรงอัด (Compressive strength)	40
4.1.1.5 ผลการศึกษาความสมบูรณ์ของการเกิดเป็นเจลของไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (Gel fraction)	41
4.1.2 การศึกษาความเป็นไปได้ในการนำวัสดุไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็งไปประยุกต์ใช้เพื่อนำส่งยา	42
4.1.2.1 ผลการศึกษาศามารถในการบวมตัวของวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (Swelling degree)	42
4.1.2.2 ผลการศึกษาความคงรูปของไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (Heat stability)	44
4.1.2.3 ผลการศึกษาการบรรจุยาจำลองเข้าสู่วัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (Drug loading)	44

	(10)
4.1.2.4 ผลการศึกษาการปลดปล่อยยา (<i>In vitro</i> drug release study)	45
4.1.2.5 ผลการศึกษาความเป็นพิษต่อเซลล์ของวัสดุไฮโดรเจล แห้งแบบแช่เยือกแข็งจากพอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไฮโดรเจล ที่มีการเติมเคอร์คูมินเป็นยาจำลอง (Cell cytotoxicity)	46
4.1.2.6 ผลการศึกษาความสามารถในการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ ของสารละลายเคอร์คูมินหลังการปลดปล่อยออกจากวัสดุ ไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็ง	47
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ	49
5.1 สรุปผลการดำเนินงานวิจัย	49
ตอนที่ 1 ไฮโดรเจลจากไฮโดรเจลแห้งที่เชื่อมขวางด้วยกลูตาไรต์ไฮด์	49
ตอนที่ 2 ไฮโดรเจลจากไฮโดรเจลแห้งที่เชื่อมขวางด้วยกรดซิตริก	49
5.2 ข้อเสนอแนะงานวิจัย	50
รายการอ้างอิง	51
ประวัติผู้เขียน	54

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
ตอนที่ 1 ไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนที่เชื่อมขวางด้วยกลูตารัลดีไฮด์	
4.1 แสดงประสิทธิภาพในการบรรจุโพลิฟลาวินเข้าสู่ไฮโดรเจล	35
ตอนที่ 2 ไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนที่เชื่อมขวางด้วยกรดซิตริก	
4.1 แสดงความเป็นรูพรุนของไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็ง	40
4.2 แสดงความสมบูรณ์ของการเกิดเป็นเจล	42
4.3 แสดงความคงรูปของไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งในตัวอย่างในการละลาย	44
pH 5.5 ที่อุณหภูมิ 32 องศาเซลเซียส	
4.4 แสดงประสิทธิภาพในการบรรจุเคอร์คิวมินเข้าสู่วัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือก แข็ง	45
4.5 แสดงความสามารถในการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระของสารละลายเคอร์คิวมิน	48

สารบัญภาพ

ภาพที่	หน้า
2.1 การนำไฮโดรเจลมาประยุกต์ใช้งาน	5
2.2 โครงสร้างทางเคมีของไซโลกลูแคน	9
2.3 โครงสร้างทางเคมีของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์	11
2.4 โครงสร้างทางเคมีของกลูตารัลดีไฮด์	14
2.5 โครงสร้างทางเคมีของกรดซิตริก	14
2.6 โครงสร้างทางเคมีของโรโบฟลาวิน	16
2.7 โครงสร้างทางเคมีของ (A) เคอร์คูมิน (Curcumin), (B) ดีเมท็อกซีเคอร์คูมิน (Demethoxycurcumin) และ (C) บิสดีเมท็อกซีเคอร์คูมิน (Bis-demethoxycurcumin)	17
2.8 แสดงโครงสร้างของสารอนุมูลอิสระ DPPH	18
ตอนที่ 1 ไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนที่เชื่อมขวางด้วยกลูตารัลดีไฮด์	31
4.1 ลักษณะทางสัณฐานวิทยาของไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็ง	32
4.2 แสดงสเปกตรัมของไฮโดรเจลพอลิแห้งแบบแช่เยือกแข็ง	33
4.3 แสดงความสามารถในการบวมตัวของไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็ง ใน (a) น้ำปราศจากไอออน และ (b) น้ำเกลือบัฟเฟอร์ฟอสเฟต (pH 7.4)	34
4.4 แสดงประสิทธิภาพในการปลดปล่อยโรโบฟลาวินออกจากวัสดุไฮโดรเจลแห้ง แบบแช่เยือกแข็ง	36
ตอนที่ 2 ไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนที่เชื่อมขวางด้วยกรดซิตริก	38
4.1 ลักษณะทางสัณฐานวิทยาของไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็ง	38
4.2 แสดงสเปกตรัมของไฮโดรเจลพอลิแห้งแบบแช่เยือกแข็ง	39
4.3 แสดงสมบัติเชิงกลของไฮโดรเจลพอลิแห้งแบบแช่เยือกแข็งที่มี ความทนต่อแรงอัด	41
4.4 แสดงความสามารถในการบวมตัวของไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็ง ใน (I) น้ำปราศจากไอออน และ (II) ตัวกลางในการละลายที่ pH 5.5	43
4.5 แสดงประสิทธิภาพในการปลดปล่อยสารเคอร์คูมินจากวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบ แช่เยือกแข็ง	46
4.6 แสดงผลการทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์ของวัสดุไฮโดรเจลพอลิเมอร์ชีวภาพ แบบแห้งที่มีการเติมเคอร์คูมินเป็นยาจำลอง	47

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของงานวิจัย

การพัฒนาระบบนำส่งยาจากพอลิเมอร์ชีวภาพนับเป็นทางเลือกหนึ่งเพื่อทดแทนการนำส่งยาแบบทั่วไปและมีการพัฒนามาอย่างต่อเนื่องมาจนถึงปัจจุบัน พอลิเมอร์จึงนับเป็นวัสดุที่ได้รับความสนใจสำหรับการนำมาใช้ควบคุมการปลดปล่อยยา ทั้งนี้พอลิเมอร์ที่เลือกใช้ต้องมีคุณสมบัติทางชีวภาพที่สำคัญคือ มีความเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อของร่างกาย มีความสามารถในการย่อยสลายทางชีวภาพ ไม่เป็นพิษ และไม่ทำลายระบบภูมิคุ้มกัน วัสดุห่อหุ้มยาจากพอลิเมอร์ชีวภาพจึงถูกพัฒนาขึ้นเพื่อใช้สำหรับการนำส่งยา โดยมีการพัฒนาเพื่อให้มีความสามารถในการช่วยป้องกัน ควบคุมการปลดปล่อยให้เกิดอย่างต่อเนื่องและคงที่ ยืดระยะเวลา ลดผลข้างเคียง และรักษาความเข้มข้นของยา โดยควบคุมอัตราการปลดปล่อยยา^[1] จากสมบัติที่กล่าวมานั้นจึงนิยมนำมาใช้เป็นตัวช่วยและนำส่งยาไปยังบริเวณที่ต้องการ และส่วนใหญ่จะเลือกใช้พอลิเมอร์ชีวภาพจากโปรตีนและพอลิแซ็กคาไรด์ เช่น คอลลาเจน เจลาติน ไคโตซาน เซลลูโลส เป็นต้น เนื่องจากสามารถทำให้เป็นสารแขวนลอยได้ง่ายซึ่งทำหน้าที่เป็นสื่อสำหรับนำส่งโมเลกุลยา^[2]

ไฮโดรเจลเป็นพอลิเมอร์ชีวภาพที่สามารถนำมาใช้เป็นวัสดุควบคุมการนำส่งยา เนื่องจากสมบัติการกักเก็บสารไว้ภายในวัสดุ, การปลดปล่อยสาร, สามารถย่อยสลายได้ และการบวมตัวเมื่ออยู่ในน้ำ เกิดจากการที่โครงสร้างระดับโมเลกุลของไฮโดรเจลจับยึดกับโมเลกุลน้ำ ไฮโดรเจลที่อยู่ในสภาวะนี้จะไม่ละลายน้ำแต่ยังคงรักษาสภาพที่เป็นโครงร่างตาข่ายไว้ โดยทั่วไปไฮโดรเจลมักเป็นพอลิอิเล็กโทรไลต์ในกลุ่มที่ชอบน้ำ (Hydrophilic) ที่เกิดการเชื่อมขวาง (Cross-linked) ด้วยพันธะเคมีหรือแรงยึดเหนี่ยวทางกายภาพที่มีความแข็งแรงพอ เช่น พันธะไฮโดรเจนหรือแรงดึงดูดทางไฟฟ้า^[3] แต่ไฮโดรเจลที่มีโครงสร้างการเชื่อมขวางทางกายภาพมักมีสมบัติเชิงกลไม่ดีพอ เช่น ความแข็งแรง ความเหนียวและอาจสลายตัวได้ในสารละลายบางชนิด

จากที่กล่าวมาไฮโดรเจลจากพอลิเมอร์ชีวภาพจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการนำมาพัฒนาเป็นวัสดุนำส่งยาและเพื่อปรับปรุงสมบัติเชิงกลของไฮโดรเจลให้มีความแข็งแรงเชิงกลเพิ่มมากขึ้น จึงมีการเติมพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (Polyvinyl alcohol , PVA) เพื่อสร้างพันธะไฮโดรเจนกับพอลิแซ็กคาไรด์^[4] ที่นำมาใช้ทำวัสดุนำส่งยา และทำการเติมสารเชื่อมขวางเพื่อช่วยเพิ่มความแข็งแรงและยังทำให้ไฮโดรเจลไม่สลายตัวง่าย^[5]

สำหรับพอลิแซ็กคาไรด์ที่นำมาใช้ทำวัสดุนำส่งยานั้น คือ ไฮโดรลิกูแคน สารสกัดจากเมล็ดมะขาม เนื่องจากมีความเข้ากันได้ทางชีวภาพ มีความสามารถในการยึดเกาะของเยื่อเมือก^[6] ความสามารถในการบรรจุยาที่สูง และไฮโดรลิกูแคนสามารถสร้างฟิล์มหรือเจลได้เมื่อมีมอนอ

(Mono-) หรือพอลิไฮดริกแอลกอฮอล์ (Polyhydric alcohol) ในปริมาณปานกลาง อีกทั้งในปัจจุบันการใช้ไซโคลลูแคนเพื่อนำส่งยานั้นยังมีผู้วิจัยน้อยมากเมื่อเทียบกับพอลิแซ็กคาไรด์ชนิดอื่น

การพัฒนาไฮโดรเจลพอลิเมอร์ชีวภาพจากกระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็งนั้นจะทำให้โครงสร้างของไฮโดรเจลเกิดรูพรุนขึ้น แต่ละรูพรุนนั้นเป็นผลมาจากการระเหิดของน้ำออกจากโครงสร้างของพอลิเมอร์ และจากโครงสร้างที่เป็นรูพรุนนี้อาจจะช่วยให้เรื่องของการปลดปล่อยยามากขึ้น ซึ่งในการศึกษาวิจัยทั้งสองนี้ได้นำวิตามินบี 2 (Riboflavin) และ เคอร์คูมิน (Curcumin) มาใช้สำหรับเป็นยาจำลองในการปลดปล่อยยาผ่านไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็ง

การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาเพื่อพัฒนาไฮโดรเจลจากไซโคลลูแคนที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็งเพื่อนำส่งยา ผู้วิจัยมีความสนใจที่จะพัฒนาไฮโดรเจลจากพอลิเมอร์ชีวภาพเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการนำส่งยาไปยังจุดหมายที่ต้องการ โดยที่ไฮโดรเจลมีความแข็งแรงไม่สลายตัวง่าย อีกทั้งวัสดุนำส่งยานี้จะไม่มีความเป็นพิษต่อร่างกาย

1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

- 1.2.1 เพื่อพัฒนาไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคน (สารสกัดจากเมล็ดมะขาม) เพื่อให้นำส่งยา
- 1.2.2 เพื่อสังเคราะห์วัสดุให้มีรูพรุนด้วยกระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (Freeze drying)
- 1.2.3 เพื่อศึกษาประสิทธิภาพในการปลดปล่อยยาของไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็ง
- 1.2.4 เพื่อทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์

1.3 ขอบเขตของงานวิจัย

- 1.3.1 ศึกษาการนำพอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไซโลกลูแคนมาทำวัสดุเชิงประกอบในรูปแบบไฮโดรเจลที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็ง
- 1.3.2 ศึกษาผลของการนำกลูตาร์ลดีไฮด์และกรดซิตริกมาใช้เป็นสารเชื่อมขวางในตอน ที่ 1 และ 2 ตามลำดับ
- 1.3.3 วิเคราะห์และทดสอบสัณฐานวิทยา สมบัติทางกายภาพ และสมบัติทางเคมีของไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนที่ผ่านการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็งด้วยเครื่อง Scanning electron microscope และ Fourier transform infrared spectrometer
- 1.3.4 ศึกษาการปลดปล่อยยา (Drug release) โดยใช้วิตามินบี 2 (Riboflavin) ในสถานะจำลองของร่างกายมนุษย์สำหรับตอนที่ 1 และสารละลายเคอร์คูมิน (Curcumin) ในสถานะจำลองของผิวหนังสำหรับตอนที่ 2
- 1.3.5 ทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์ (Cytotoxicity test)

1.4 วิธีการดำเนินงาน

- 1.4.1 ศึกษาค้นคว้าและรวบรวมข้อมูลจากงานวิจัยในอดีตที่เกี่ยวข้องกับไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็ง
- 1.4.2 ศึกษาการใช้กลูตาร์ลดีไฮด์และกรดซิตริกเป็นสารเชื่อมขวางระหว่างพอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไซโลกลูแคน
- 1.4.3 วางแผนการทดลองพร้อมทั้งออกแบบการทดลองและจัดเตรียมวัสดุอุปกรณ์
- 1.4.4 เตรียมสารละลายพอลิเมอร์และสารที่ใช้สำหรับการเชื่อมขวางวัสดุ
- 1.4.5 นำวัสดุไฮโดรเจลไปเข้าสู่กระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (Freeze drying) ตั้งค่าความดันให้เหมาะสมกับจุดเยือกแข็งของสาร จะได้วัสดุไฮโดรเจลแบบแห้ง

1.4.6 นำวัสดุไฮโดรเจลที่ได้จากข้อ 1.4.5 ไปทำการเชื่อมขวางด้วยการรวมไอ-กลูตารัลดีไฮด์สำหรับตอนที่ 1 หรือนำวัสดุไปให้ความร้อนเพื่อให้เกิดการเชื่อมขวางของกรดซิตริกสำหรับตอนที่ 2

1.4.6 สำหรับตอนที่ 1 ทำการทิ้งไฮโดรเจลไว้ในตู้ดูดควันเป็นเวลา 1 ชั่วโมง เพื่อกำจัดกลูตารัลดีไฮด์ส่วนเกินออก และตอนที่ 2 ทำการล้างปรับค่าพีเอชของไฮโดรเจลให้เป็นกลาง (pH 7)

1.4.7 ทำการบรรจุยาจำลองเข้าสู่ไฮโดรเจล ชั้ววัสดุพอให้แห้งหมาด และนำไปทดสอบสมบัติต่าง ๆ

1.4.8 สรุปผลการทดลองและเขียนรายงานการทดลอง

1.5 คำสำคัญ

ไฮโดรเจล (Hydrogels), พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (Poly(vinyl alcohol)), ไชโลกลูแคน (Xyloglucan), การเชื่อมขวาง (Crosslinking), กลูตารัลดีไฮด์ (Glutaraldehyde), กรดซิตริก (Citric acid), การทำแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (Freeze-dried), การนำส่งยา (Drug delivery)

1.6 ผลที่คาดว่าจะได้รับ

1.6.1 สามารถพัฒนาไฮโดรเจลจากพอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไชโลกลูแคนที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็งและนำไปประยุกต์ใช้งานได้จริง

1.6.2 สามารถทำการเชื่อมขวางด้วยกลูตารัลดีไฮด์หรือกรดซิตริก และส่งผลให้ไฮโดรเจลมีความสามารถในการบวมตัว วัสดุมีความแข็งแรง

1.6.3 สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาจำลองออกจากไฮโดรเจล

1.6.4 ไฮโดรเจลไม่มีความเป็นพิษต่อเซลล์

บทที่ 2

วรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 ไฮโดรเจล (Hydrogels) ^{[7][8]}

ไฮโดรเจล เป็นพอลิเมอร์ชนิดชอบน้ำ (Hydrophilic polymers) มีลักษณะโครงสร้างเป็นโครงร่างตาข่ายที่เชื่อมกันแบบสามมิติ สามารถคงรูปร่างอยู่ได้โดยไม่ละลายน้ำ ซึ่งโครงสร้างจะประกอบด้วย 2 ส่วนหลัก คือ ส่วนที่สามารถเกิดอันตรกิริยา (Interaction) กับโมเลกุลของน้ำหรือเรียกว่าส่วนที่ชอบน้ำ (Hydrophilic group) เช่น หมู่ไฮดรอกซิล (-OH) หมู่คาร์บอกซิล (-COOH) เป็นต้น และส่วนที่ไม่ชอบน้ำ (Hydrophobic group) เช่น หมู่เมทิล โดยที่ระหว่างสายโซ่พอลิเมอร์มีการเชื่อมต่อกันผ่านพันธะไฮโดรเจน (Hydrogen bond) หรือ พันธะโคเวเลนต์ (Covalent bond) ประกอบกันเป็นสายโซ่ยาวจำนวนมาก เกิดเป็นการเชื่อมขวาง (Crosslink) และโมเลกุลที่มีการพันตัวกันและขดตัวอยู่ จะทำให้ภายในโครงสร้างเกิดเป็นรูพรุนขนาดเล็กจำนวนมาก สมบัติที่โดดเด่นของไฮโดรเจลคือสามารถดูดซับน้ำสูงถึง 600 เท่าของน้ำหนักตัวเอง ซึ่งความสามารถในการดูดซับน้ำของไฮโดรเจลขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย คือ ปริมาณของหมู่ฟังก์ชันที่ชอบน้ำ หากมีหมู่ฟังก์ชันที่ชอบน้ำมากจะทำให้ไฮโดรเจลดูดซับน้ำได้มากยิ่งขึ้น และรูพรุนระหว่างสายโซ่พอลิเมอร์ในไฮโดรเจล ถ้าหากช่องว่างหรือรูพรุนในโครงสร้างมีจำนวนมากจะทำให้น้ำแพร่เข้าสู่ไฮโดรเจลได้มากขึ้น นอกจากนี้ไฮโดรเจลยังยอมให้โมเลกุลต่าง ๆ แพร่ผ่านได้ เช่น น้ำ, แก๊สออกซิเจน หรือ ยา โดยมีการย่อยสลายได้ มีความเข้ากันได้ทางชีวภาพ ไฮโดรเจลจึงมีความเหมาะสมต่อการนำไปประยุกต์ใช้งานด้านต่าง ๆ อย่างมีประสิทธิภาพ



ภาพที่ 2.1 การนำไฮโดรเจลมาประยุกต์ใช้งาน

2.1.1 วิธีการเตรียมและการสังเคราะห์ไฮโดรเจล

2.1.1.1 การเชื่อมขวางทางกายภาพ (Physical crosslinking)

วิธีการนี้เป็นการเชื่อมโยงของมอนอเมอร์ (Monomer) ภายในสายโซ่ของพอลิเมอร์โดยอาศัยการเพิ่มแรงกระทำ การเพิ่มอุณหภูมิ เพื่อทำให้เกิดการเชื่อมต่อกันของสายโซ่พอลิเมอร์ เช่น การเชื่อมขวางผ่านการเกิดพันธะไฮโดรเจน ข้อดีของวิธีนี้คือ ไม่จำเป็นต้องใช้สารเชื่อมขวางทางเคมีซึ่งจะช่วยลดต้นทุนในการสังเคราะห์ไฮโดรเจล วิธีการสังเคราะห์ไฮโดรเจลด้วยการเชื่อมขวางทางกายภาพมีหลายวิธี เช่น

2.1.1.1.1 การเชื่อมขวางผ่านการเกิดอันตรกิริยาไอออน หรือ

พันธะไอออนิก (Ionic interaction)

การเชื่อมขวางนี้จะอาศัยการเกิดอันตรกิริยาแบบไอออนิกระหว่างหมู่ฟังก์ชันภายในสายโซ่ของไฮโดรเจล มีการเกิดอันตรกิริยาระหว่างไอออนบวกและหมู่ฟังก์ชันที่เป็นไอออนลบ ทำให้เกิดเป็นไฮโดรเจลแบบไอออนิก-พอลิเมอร์

2.1.1.1.2 การเชื่อมขวางผ่านการเกิดพันธะไฮโดรเจน (H-bonding)

การเชื่อมขวางนี้อาศัยการสร้างพันธะไฮโดรเจนเชื่อมต่อกันระหว่างหมู่ฟังก์ชันภายในโครงสร้างของไฮโดรเจล เกิดขึ้นระหว่างอะตอมที่มีอิเล็กโตรเนกาติวิตีสูง กับอะตอมของไฮโดรเจนที่สร้างพันธะโคเวเลนต์กับอะตอมที่มีอิเล็กโตรเนกาติวิตีสูงอีกอะตอมหนึ่ง

2.1.1.2 การเชื่อมขวางทางเคมี (Chemical crosslinking)

วิธีการนี้เป็นการเชื่อมโยงของมอนอเมอร์ภายในสายโซ่ของพอลิเมอร์โดยการเติมสารเชื่อมขวาง (Crosslinking agent) เป็นตัวกลางและอาศัยการเกิดปฏิกิริยาเคมี เพื่อทำให้เกิดการเชื่อมต่อกันของสายโซ่พอลิเมอร์ เช่น การเชื่อมขวางผ่านการเกิดพันธะโคเวเลนต์ของหมู่ฟังก์ชัน วิธีการนี้จะทำให้โครงสร้างตาข่ายของพอลิเมอร์มีความแข็งแรง คงทน เมื่อเกิดการเชื่อมขวางโมเลกุลจะเกิดการรวมตัวกันและขัดตัว ทำให้เกิดโครงสร้างเป็นรูพรุนจำนวนมาก ส่งผลให้ไฮโดรเจลมีสมบัติการกักเก็บสารได้ในปริมาณมาก คงรูปได้ไม่ละลายน้ำ แต่ข้อเสียของวิธีนี้คือ สารเชื่อมขวางบางชนิดมีความเป็นพิษ จึงควรเลือกใช้สารเชื่อมขวางให้เหมาะสมเพื่อความปลอดภัยต่อการนำไปประยุกต์ใช้งาน

สำหรับการสังเคราะห์ไฮโดรเจลนั้นมอนอเมอร์ที่ใช้จะต้องมีหมู่ที่แสดงความชอบน้ำ อยู่ในโครงสร้าง เช่น หมู่ไฮดรอกซิล (-OH), หมู่เอมีน (-NH₂) หรือ หมู่คาร์บอกซิล (-COOH) เพื่อให้ไฮโดรเจลที่สังเคราะห์ขึ้นสามารถดูดซับน้ำได้ นอกจากนั้นพอลิเมอร์ที่ใช้อาจจะเป็น พอลิเมอร์สังเคราะห์ (Synthetic polymer) หรือสังเคราะห์จากพอลิเมอร์ธรรมชาติ (Natural polymer) ก็ได้ เช่น เซลลูโลส แป้ง ไคโตซาน โปรตีน ซึ่งไฮโดรเจลที่สังเคราะห์ จากธรรมชาติจะสามารถย่อยสลายได้ตามธรรมชาติและเป็นมิตรกับสิ่งแวดล้อม

2.1.2 การจำแนกประเภทของไฮโดรเจลสามารถแบ่งตามลักษณะการสังเคราะห์และการประยุกต์ใช้

2.1.2.1 ไฮโดรเจลแบบแผ่นฟิล์ม (Cast film)

มักจะนำไปใช้เพื่อเคลือบผิวของวัสดุต่าง ๆ โดยโครงสร้างภายในของไฮโดรเจลชนิดนี้ จะประกอบไปด้วยส่วนที่ชอบน้ำและไม่ชอบน้ำ ซึ่งส่วนที่ไม่ชอบน้ำจะป้องกันไม่ให้พอลิเมอร์ละลายในตัวทำละลายต่าง ๆ ได้

2.1.2.2 ไฮโดรเจลแบบกราฟท์บนพื้นผิว

ไฮโดรเจลจะเกิดพันธะบนพอลิเมอร์อื่นที่ไม่ละลายน้ำ สามารถปรับปรุงสมบัติของไฮโดรเจลให้ตรงกับความต้องการได้ เช่น ปรับปรุงสมบัติเชิงกลด้วยการทำให้เกิดพันธะกับพอลิเมอร์ที่มีสมบัติเชิงกลที่ดีกว่า จากสมบัติของไฮโดรเจลที่ช่วยดูดซับของเหลวไว้ได้นานแต่ปล่อยน้ำออกมาได้ยากนั้น จึงถูกนำมาประยุกต์ใช้ค่อนข้างหลากหลาย เนื่องจากมีความเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อหรือร่างกายมนุษย์ (Biocompatibility) เช่น การนำมาทำคอนแทคเลนส์ ซึ่งช่วยเพิ่มความชุ่มชื้นและลดการระคายเคืองแก่ดวงตา หรือใช้เป็นวัสดุปิดแผล ที่ช่วยดูดซับของเหลวที่ไหลออกมาจากแผล (น้ำเหลือง) และสามารถให้แก๊สออกซิเจนผ่านได้ทำให้บริเวณแผลสามารถสร้างเนื้อเยื่อได้ดีกว่าปกติ และนำมาใช้เป็นวัสดุนำส่งยา (Drug delivery) ได้อีกด้วย

2.1.2.3 ไฮโดรเจลแบบโครงร่างตาข่าย (Crosslinked network)

ไฮโดรเจลแบบโครงร่างตาข่ายเตรียมได้จากการทำปฏิกิริยาพอลิเมไรเซชัน (Polymerisation) ระหว่างสารละลายพสมมอนอเมอร์ตัวริเริ่มปฏิกิริยา (Initiator) และสารเชื่อมขวาง

2.1.3 สมบัติที่สำคัญของไฮโดรเจล

2.1.3.1 สมบัติการบวมตัว (Swelling properties)

โครงสร้างของไฮโดรเจลประกอบไปด้วยสายโซ่พอลิเมอร์ที่สร้างพันธะกันแบบโครงร่างตาข่าย การสร้างพันธะกันนี้เกิดจากการเชื่อมขวางของสายโซ่โดยวิธีทางกายภาพหรือทางเคมี ซึ่งการเชื่อมขวางที่เกิดขึ้นภายในสายโซ่ส่งผลทำให้เกิดการดูดซับน้ำของไฮโดรเจล นอกจากนี้ยังมีปัจจัยที่ส่งผลต่อการบวมตัวของไฮโดรเจล คือ ค่าความเป็นกรดต่าง (pH), อุณหภูมิ หรือ ไอออนในสารละลาย

2.1.3.2 ความเข้ากันได้ทางชีวภาพ (Biocompatible properties)

2.1.4 การนำไฮโดรเจลมาประยุกต์ใช้ในด้านต่าง ๆ

2.1.4.1 คอนแทคเลนส์ (Contact lenses)

คอนแทคเลนส์ที่ทำจากไฮโดรเจลมีสมบัติหลัก คือ ช่วยเพิ่มความชุ่มชื้นให้กับดวงตา ลดการระคายเคือง สามารถปรับเข้ากับความโค้งของดวงตาได้ อีกทั้งยังช่วยออกซิเจนซึมผ่านได้สูง

2.1.4.2 วัสดุปิดแผล (Wound dressing)

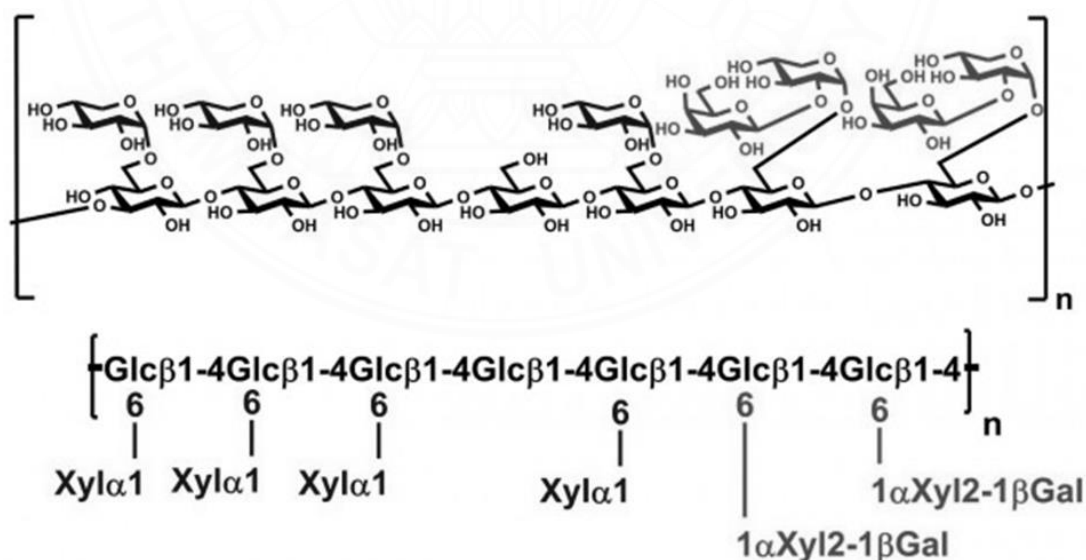
วัสดุปิดแผลเป็นการนำพอลิเมอร์ประเภทโครงร่างตาข่ายมาประยุกต์ใช้สมบัติที่ดีของการนำไฮโดรเจลมาประยุกต์เป็นแผ่นปิดแผล คือ การเพิ่มความชุ่มชื้นให้กับแผล สามารถดูดซับน้ำเหลืองที่ไหลซึมออกจากแผล ยอมให้มีการแพร่ผ่านของไอน้ำและเมตาบอลิซึม (Metabolism) อีกทั้งสามารถนำไปผ่านการทำให้ปราศจากเชื้อ (Sterilize) โดยไม่ทำให้พอลิเมอร์เสียสภาพรวมถึงไม่เป็นอันตรายต่อเซลล์เยื่อบุผิว ในปัจจุบันมีการพัฒนาวัสดุปิดแผลจากไฮโดรเจลด้วยการเพิ่มยาลงไปเพื่อใช้ในการฆ่าเชื้อ ช่วยในการสมานแผลหรือเร่งให้บาดแผลหายเร็วยิ่งขึ้น และไม่ติดแผลเวลาลอกออก

2.1.4.3 การนำส่งยา (Drug delivery)

ระบบนำส่งยา (Drug delivery system : DDS) คือ การเตรียมยาในรูปแบบต่าง ๆ ที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาในอัตราและปริมาณที่กำหนด และสามารถนำยาไปยังอวัยวะหรือบริเวณเป้าหมายในร่างกายได้ตามต้องการ^{[9][10]} การพัฒนาระบบนำส่งยานี้จะทำให้เกิดผลสูงสุดในการรักษาและช่วยลดผลข้างเคียงจากยา อันเนื่องมาจากการได้รับยาในปริมาณที่เหมาะสม

2.2 ไซโลกลูแคน (Xyloglucan)^[11]

ไซโลกลูแคนหรือสารสกัดจากเมล็ดมะขาม องค์ประกอบทางเคมีของผนังเนื้อในเมล็ดมะขาม ประกอบด้วยสารพอลิแซ็กคาไรด์มากกว่าร้อยละ 65 โปรตีนร้อยละโดยประมาณ 15 ถึง 21 ไขมันร้อยละโดยประมาณ 3 ถึง 8 โครงสร้างทางเคมีประกอบด้วย น้ำตาลโมเลกุลเดี่ยว 3 ชนิด คือ น้ำตาลกลูโคส น้ำตาลไซโรส และน้ำตาลกาแลคโตส สัดส่วนของน้ำตาลกลูโคสต่อน้ำตาลไซโรสต่อน้ำตาลกาแลคโตสของมะขามประมาณ 3:2:1 ค่าสัดส่วนที่แปรผันนั้นอาจขึ้นอยู่กับปัจจัยทางสภาวะแวดล้อมที่เพาะปลูก เช่น ธาตุอาหารในดิน ปริมาณน้ำ อุณหภูมิ สมบัติของไซโลกลูแคน คือ มีความสามารถในการยึดเกาะของเยื่อเมือก การดูดซับน้ำ และเกิดการพองตัวขึ้น เมื่อให้ความร้อนแก่สารละลายประมาณ 20 ถึง 30 นาที จะได้สารละลายที่มีความหนืดเพิ่มขึ้น โดยจะขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของไซโลกลูแคน และอุณหภูมิที่ใช้ในการละลาย มีความทนทานต่อสภาวะความเป็นกรดต่างได้เป็นอย่างดี อีกทั้งมีความสามารถในการบรรจุยาสูง สามารถสร้างเจลได้เมื่อมีหมู่ไฮดรอกซิลตั้งแต่ 4 หรือมากกว่านี้ขึ้นไป (Polyhydric alcohols) ในปริมาณปานกลาง จึงทำให้ไซโลกลูแคนถูกนำไปประยุกต์ใช้อย่างกว้างขวางในอุตสาหกรรมต่าง ๆ เช่น นำไปใช้เป็นสารเติมแต่ง สารช่วยในการยัดติดในยาเม็ด หรือให้ความหนืดในอุตสาหกรรมยา เป็นต้น



ภาพที่ 2.2 โครงสร้างทางเคมีของไซโลกลูแคน

2.2.1 ตัวอย่างงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการใช้ไฮโดรเจลเพื่อพัฒนาเป็นไฮโดรเจล มีดังนี้

Ajovalasit และคณะ (2018)^[12] พัฒนาฟิล์มไฮโดรเจล โดยผสมไฮโดรเจลแคนกับพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ และทำการเชื่อมขวางด้วยสารกลูตารัลดีไฮด์ (Glutaraldehyde) เป็นสารเชื่อมขวางทางเคมี และใช้กลีเซอรอลเป็นสารพลาสติกไซเซอร์ เมื่อทำการทดสอบคุณสมบัติต่าง ๆ ได้แก่การกักเก็บน้ำ การบวมตัว และความเป็นพิษต่อเซลล์ พบว่ามีความปลอดภัยและมีคุณสมบัติที่ดีในการเป็นวัสดุปิดแผล

Picone และคณะ (2019)^[13] พัฒนาไฮโดรเจลแคนผสมกับพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ในรูปแบบแผ่นฟิล์มไฮโดรเจล เพื่อใช้เป็นแผ่นปิดแผล โดยมีการเติมตัวยา Ampicillin และพบว่าฟิล์มที่ได้มีการต้านเชื้อแบคทีเรียชนิด *E. coli* มีความเข้ากันได้ทางชีวภาพ ไม่กระตุ้นให้เกิดการแพ้

Martínez-Ibarra และคณะ (2019)^[14] ผสมไคโตซานและไฮโดรเจลแคนที่สกัดจากเมล็ดเจีย (Chia seed) เพื่อพัฒนาเป็นไฮโดรเจลที่มีรูพรุน พบว่าขนาดรูพรุนอยู่ที่ 32.8-101.6 ไมโครเมตร สามารถกักเก็บน้ำได้มากขึ้นเมื่อปริมาณไฮโดรเจลแคนสูงขึ้น เมื่อใช้เอนไซม์ไลโซไซม์ (Lysozyme) จะมีผลให้ไฮโดรเจลถูกทำลายและมีน้ำหนักลดลง การใช้ไฮโดรเจลแคนทำให้ความแข็งแรงเชิงกลของวัสดุดีขึ้นเล็กน้อย

Sakakibara และคณะ (2019)^[15] พัฒนาไฮโดรเจลจากไฮโดรเจลแคนและโซเดียมซัลเฟต (Na_2SO_4) เป็นเกลือคอสโมโทรปิก (Kosmotropic salt) ซึ่งเหนี่ยวนำให้ไฮโดรเจลแคนเกิดเจลขึ้นที่อุณหภูมิที่เหมาะสม เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงโครงรูป (Conformational change) จากการศึกษาพบว่าเมื่อใช้เกลือเข้มข้นมากกว่า 0.5 โมลต่อลิตร จะทำให้ไฮโดรเจลแคนเกิดเจลที่อุณหภูมิต่ำลง และเมื่อใช้เกลือความเข้มข้น 1 โมลต่อลิตร เกิดอนุภาคไฮโดรเจลแคนที่มีขนาดเล็กกว่าหนึ่งไมครอน และอนุภาคเหล่านี้เชื่อมติดกัน นั้นแสดงให้เห็นว่า ส่วนของโมเลกุลที่ไม่ชอบน้ำของไฮโดรเจลแคนจะตอบสนองกับอุณหภูมิและเกลือได้ จึงสามารถเหนี่ยวนำให้ไฮโดรเจลแคนเกิดเจลได้ด้วยต้นทุนต่ำ

Talantikite และคณะ (2021)^[16] พัฒนาไฮโดรเจลที่ตอบสนองต่ออุณหภูมิ (Thermoresponsive hydrogel) ซึ่งสามารถเปลี่ยนแปลงสมบัติเชิงกล และปริมาตรตามอุณหภูมิได้ จึงเหมาะสำหรับประยุกต์ใช้เป็นวัสดุปิดแผล วัสดุนำส่งยา และอวัยวะเทียม โดย

ผู้วิจัยผสมไฮโดรไลสของแลคทูโลสกับฟอสฟอริกแอซิดระดับนาโน และใช้เอนไซม์ Degalactosylation เพื่อลดปริมาณ Galactose ในโครงสร้างโมเลกุลไฮโดรไลสของแลคทูโลสให้เหลือประมาณ 50% ซึ่งจะช่วยให้ไฮโดรไลสของแลคทูโลสสามารถตอบสนองต่ออุณหภูมิได้

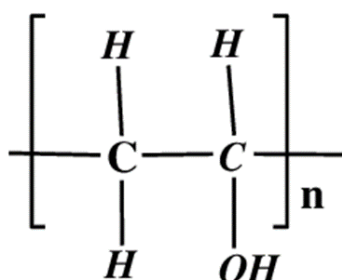
2.3 พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (Polyvinyl alcohol , PVA)^[17]

พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (PVA) เป็นพอลิเมอร์สังเคราะห์ที่ย่อยสลายได้ทางชีวภาพ ละลายน้ำได้ดี ไม่มีกลิ่น ไม่มีพิษ มีความต้านทานต่อน้ำมัน ไขมันและสารละลายต่าง ๆ มีความทนต่อแรงดึง มีความยืดหยุ่น และมีประสิทธิภาพในการยึดเกาะสูง มีสมบัติในการก่อตัวเป็นเจล ขจัดออกได้ง่ายเมื่อได้รับความร้อนแต่จะไม่สลายตัวแล้วให้แก๊สที่เป็นอันตราย ความสามารถในการละลายของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์จะเพิ่มขึ้นเมื่อพอลิไวนิลแอลกอฮอล์มีน้ำหนักโมเลกุลและปริมาณการเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส (Hydrolysis) ลดลง ซึ่งมีผลต่อความยืดหยุ่น (Flexibility) ดังนั้นการละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ในน้ำเพื่อให้เกิดการละลายที่สมบูรณ์และมีประสิทธิภาพมากที่สุดจะต้องทำให้เกิดการกระจายของอนุภาคในน้ำ โดยควรเติมผงพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ลงในน้ำเย็นอย่างช้า ๆ และกวนให้อนุภาคพอลิไวนิลแอลกอฮอล์กระจายตัวออกจากกันระวังไม่ให้เกิดฟองอากาศในสารละลายก่อนนำไปอุ่น การเติมพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ในน้ำร้อนโดยตรงจะทำให้้อนุภาคเกิดการอิมัลชันเร็วขึ้นและจะเกาะกันเป็นก้อนก่อนที่จะเกิดการละลาย การอุ่นสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ที่มีปริมาณการเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสบางส่วนควรจะใช้อุณหภูมิ 85 องศาเซลเซียสขึ้นไป พอลิไวนิลแอลกอฮอล์สามารถย่อยสลายดีและย่อยสลายได้ทางชีวภาพ (Biodegradable)

2.3.1 การประยุกต์ใช้งานพอลิไวนิลแอลกอฮอล์

2.3.1.1 การใช้งานจากสมบัติการละลายน้ำ

เมื่อนำพอลิไวนิลแอลกอฮอล์มาเป็นตัวช่วยจะทำให้ระบบอิมัลชันและสารแขวนลอยต่าง ๆ เข้มข้นขึ้น (Thickening agent) และสามารถใช้ทำแผ่นฟิล์มเคลือบกระดาษซึ่งจะให้สมบัติที่มีความใสและเหนียว



ภาพที่ 2.3 โครงสร้างทางเคมีของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์

2.3.2 ตัวอย่างงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการพอลิไวนิลแอลกอฮอล์เพื่อพัฒนาเป็นไฮโดรเจลมีดังนี้

Muchová และคณะ (2020)^[18] พัฒนาไฮโดรเจลฟิล์มจากพอลิไวนิลแอลกอฮอล์เชื่อมขวางด้วย 2,3-ไดอัลดีไฮด์เซลลูโลส (DAC) ที่มีความเป็นพิษต่ำ สำหรับการใช้งานเฉพาะที่ เช่น แผ่นแปะที่บรรจยา วัสดุปิดแผล การเพิ่มประสิทธิภาพของไฮโดรเจลทำได้โดยการควบคุมปริมาณของสารเชื่อมขวางและน้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ยของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ ผลลัพธ์ที่ดีที่สุดของไฮโดรเจลฟิล์มนี้ คือ DAC 0.25 wt% และพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ที่มีน้ำหนักโมเลกุล 130 kDa ซึ่งมีรูพรุนสูงและมีคุณสมบัติทางกลช่วยให้ยึดติดกับผิวหนังได้ดี และเพิ่มประสิทธิภาพการส่งยาผ่านผิวหนังที่ดีขึ้น ไฮโดรเจลมีความเข้ากันได้ทางชีวภาพ ไม่เป็นพิษต่อเซลล์ นอกจากนี้ไฮโดรเจลยังสามารถลอกออกได้ง่ายโดยไม่ทำร้ายผิวหนัง

N.Iqbal และคณะ (2020)^[19] พัฒนาไฮโดรเจล จากการผสมของโคโตซาน พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ กัวร์กัม ทำการสังเคราะห์ปริมาณโคโตซานและกัวร์กัมที่แตกต่างกัน ในขณะที่ปริมาณพอลิไวนิลแอลกอฮอล์คงที่ และใช้ฟอร์มัลดีไฮด์เป็นสารเชื่อมขวาง จากการศึกษาพบว่าจากการผสมพอลิเมอร์ทั้งสามชนิด คือ กัวร์กัม โคโตซาน และพอลิไวนิลแอลกอฮอล์สามารถใช้กับงานด้านชีวการแพทย์ได้

Feng และคณะ (2021)^[20] พัฒนาไฮโดรเจล ด้วยการผสมพอลิไวนิลแอลกอฮอล์กับคาร์บอกซีเมทิลโคโตซาน ทำการเชื่อมขวางด้วยกรดแทนนิกและการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็ง การศึกษานี้พบว่าไฮโดรเจลแสดงลักษณะโครงสร้างรูพรุนที่เชื่อมถึงกัน ขนาดประมาณ 3.7 ไมโครเมตร ซึ่งจะช่วยให้การบวมตัวได้ดีทำให้ความสามารถในการดูดซับสูงขึ้นและมีความแข็งแรงเพิ่มขึ้น รับแรงกดได้ดี นอกจากนี้ผู้วิจัยยังพบว่าไฮโดรเจลแสดงคุณสมบัติทางกลและมีประสิทธิภาพในการนำมาใช้สำหรับเป็นวัสดุปิดแผลเนื่องจากสามารถต้านเชื้อแบคทีเรียได้

Li และคณะ (2022)^[21] พัฒนาไฮโดรเจลเพื่อใช้ทดแทนกระดูกอ่อนเนื่องจากมีปริมาณน้ำสูงและมีความเข้ากันได้ทางชีวภาพ โดยผสมพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ อะคริลาไมด์ และอะกาโรส โดยที่อะคริลาไมด์ทำหน้าที่เป็นสารเชื่อมขวางเนื่องจากมีหมู่เอไมด์จำนวนมากในโครงสร้างโมเลกุล หลังจากนั้นมีการเติมเตตระเมทิลเอทิลีนไดเอมีนเพื่อให้สารเชื่อมขวางกระจายตัวอย่างสม่ำเสมอ ผลลัพธ์ที่ได้ คือ ไฮโดรเจลมีความแข็งแรงเชิงกลสูง และอะกาโรสช่วยเพิ่ม

การยึดเกาะที่ดีกับเซลล์กระดูกอ่อนและจากการศึกษานี้จึงคาดว่าไฮโดรเจลจะใช้ในด้านวัสดุทดแทนกระดูกอ่อนข้อต่อ

Zhang และคณะ (2022)^[22] พัฒนาไฮโดรเจลสำหรับวัสดุปิดแผล โดยผสมวุ้นหางจระเข้ น้ำผึ้ง และพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ จากนั้นทำการเชื่อมขวางกับบอแรกซ์ ด้วยวิธีการแช่แข็งละลาย (Freeze-thaw) จากการศึกษพบว่าไฮโดรเจลมีความสามารถในการกักเก็บน้ำได้ดี และแสดงผลการยับยั้งแบคทีเรีย รวมทั้งเร่งกระบวนการสมานแผลที่มีการติดเชื้อ

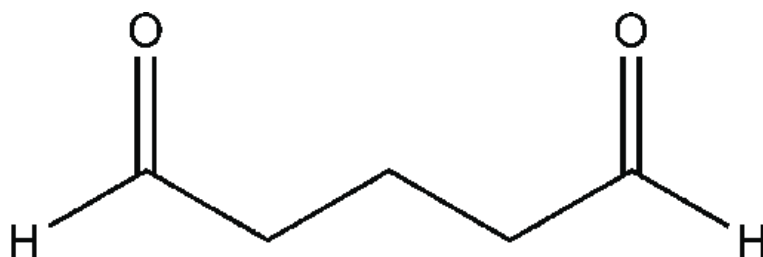
2.4 การเชื่อมขวาง (Crosslinking)

การเชื่อมขวางเป็นวิธีการปรับปรุงสมบัติทางกลให้ดีขึ้น ทำให้อัตราการย่อยสลายช้าลง โดยวิธีการเชื่อมขวางมีหลายวิธี เช่น การเชื่อมขวางทางกายภาพ การเชื่อมขวางทางเคมี และการเชื่อมขวางโดยใช้ตัวเร่งปฏิกิริยา

สารเชื่อมขวาง (Cross-linked agent) เป็นสารที่ทำหน้าที่เชื่อมหรือแทรกระหว่างสายพอลิเมอร์ทั้งพอลิเมอร์สังเคราะห์และพอลิเมอร์ธรรมชาติ ซึ่งพันธะที่เกิดขึ้นนั้นอาจเป็นพันธะโคเวเลนต์หรือพันธะไฮโดรเจน ขึ้นอยู่กับชนิดของสารเชื่อมขวางนั้น ๆ โดยสารเชื่อมขวางที่เติมลงไปในพอลิเมอร์นั้น ๆ จะทำให้สมบัติของพอลิเมอร์เปลี่ยนแปลงไป สำหรับไฮโดรเจลซึ่งมักเป็นพอลิเมอร์ที่ละลายน้ำ การใส่สารเชื่อมขวางจะช่วยให้ขึ้นไฮโดรเจลคงรูปร่างในสารละลายได้ และยังช่วยให้วัสดุมีความแข็งแรงเชิงกลมากขึ้น

2.4.1 กลูตารัลดีไฮด์ (Glutaraldehyde)

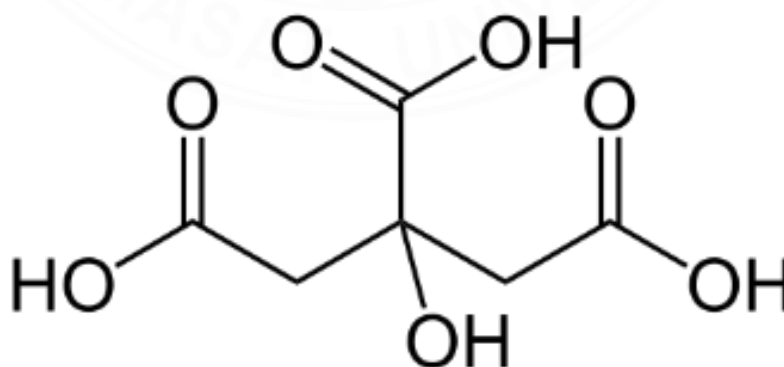
กลูตารัลดีไฮด์เป็นสารกลุ่มอัลดีไฮด์ (Aldehyde) ชนิดหนึ่ง มีลักษณะเป็นของเหลวใส ไม่มีสี มีกลิ่นฉุน มักนิยมใช้เป็นสารเคมีที่ใช้ในการฆ่าเชื้อโรคและทำความสะอาดทั้งในอุตสาหกรรมฟอกหนังสัตว์และทางการแพทย์ มีความสามารถในการฆ่าจุลินทรีย์จากการทำลายโครงสร้างเซลล์ เช่น แบคทีเรีย ไวรัส นอกจากนี้กลูตารัลดีไฮด์ยังมีสมบัติในการเชื่อมขวางสูง ราคาถูก สามารถเชื่อมขวางได้ทั้งในสภาวะที่เป็นสารละลายและสภาวะไอ เมื่อนำพอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไซโลกลูแคนมาทำการเชื่อมขวางด้วยวิธีนี้ พบว่ากลูตารัลดีไฮด์จะทำปฏิกิริยาผ่านหมู่ไฮดรอกซิลของพอลิเมอร์ทั้งสองชนิด จึงทำให้วัสดุไฮโดรเจลมีสมบัติการดูดซึมน้ำที่ดีและย่อยสลายทางชีวภาพได้ช้าลง แต่อย่างไรก็ตามกลูตารัลดีไฮด์จะมีสารแอลดีไฮด์ที่ตกค้างอยู่ภายในวัสดุอาจส่งผลกระทบต่อความเป็นพิษต่อเซลล์ได้ ดังนั้นจะต้องใช้ในปริมาณที่เหมาะสมและอยู่ในสภาวะที่ปลอดภัยในการใช้งาน



ภาพที่ 2.4 โครงสร้างทางเคมีของกลูตารัลดีไฮด์

2.4.2 กรดซิตริก (Citric acid)

กรดซิตริกเป็นกรดอ่อนที่พบได้ตามธรรมชาติ มักพบในผลไม้ที่มีรสเปรี้ยว มีฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียและลดความสามารถในการดูดซึมน้ำ นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายในอุตสาหกรรมอาหารและยา กรดซิตริกถูกนำมาใช้在水อัดลม เป็นสารต้านอนุมูลอิสระในอาหาร ใช้เป็นสารทำความสะอาดและขัดเงาโลหะ สารช่วยติดในสีย้อม ในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมา กรดซิตริกได้กลายมาเป็นสารเชื่อมขวางที่ไม่เป็นพิษสำหรับการเตรียมไฮโดรเจล ที่อุณหภูมิสูงเพียงพอกรดซิตริกจะเปลี่ยนไปอยู่ในรูปของวงแอนไฮไดรด์ (Cyclic anhydride) และทำให้เกิดปฏิกิริยาเอสเทอริฟิเคชัน (Esterification) ระหว่างหมู่ไฮดรอกซิลของสายโซ่พอลิเมอร์ที่อยู่ติดกันซึ่งสิ่งนี้จะนำไปสู่การก่อตัวของการเชื่อมขวาง



ภาพที่ 2.5 โครงสร้างทางเคมีของกรดซิตริก

2.5 การทำแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (Freeze-dried) ^[23]

การทำแห้งแบบแช่เยือกแข็ง โดยทำให้น้ำซึ่งเป็นของเหลวเปลี่ยนสถานะเป็นของแข็งเป็นผลึกน้ำแข็งเล็ก ๆ ก่อน จากนั้นจะทำการลดความดันสภาพแวดล้อมให้ต่ำกว่าบรรยากาศปกติ เพื่อให้ผลึกน้ำแข็งสามารถระเหิด (Sublimation) กลายเป็นไอ ภายใต้อุณหภูมิเท่ากับหรือต่ำกว่า 0 องศาเซลเซียส จะทำให้น้ำแข็งเกิดการระเหิดที่ความดัน 4.7 มิลลิเมตรปรอทหรือต่ำกว่า

2.5.1 ขั้นตอนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็ง

2.5.1.1 การแช่เยือกแข็ง (Freezing)

เป็นกระบวนการลดอุณหภูมิของให้ต่ำกว่าจุดเยือกแข็ง (Freezing Point) อย่างรวดเร็ว เพื่อทำให้น้ำที่อยู่ในเซลล์เกิดเป็นผลึกน้ำแข็งขนาดเล็ก (Ice Crystal) ซึ่งการแช่เยือกแข็งที่นิยมกันเป็นแบบใช้ลมเย็น (Air Blast Freezing) และการแช่เยือกแข็งแบบไครโอเจนิก (Cryogenic Freezing)

2.5.1.2 การทำแห้งขั้นปฐมภูมิ (Primary Drying)

เป็นการลดปริมาณน้ำ (Dehydration) ด้วยการระเหิดผลึกน้ำแข็งในเซลล์ให้กลายเป็นไอน้ำด้วยการลดความดันบรรยากาศโดยรอบให้ต่ำลงในระดับของสุญญากาศ (Vacuum) โดยการระเหิดของผลึกน้ำแข็งจะเกิดได้อย่างสมบูรณ์ต้องใช้ความดันต่ำกว่า 132 Pa สำหรับการระเหิดของชั้นน้ำแข็ง (Ice layer) จะเริ่มขึ้นที่บริเวณผิวหน้าของผลิตภัณฑ์ที่สัมผัสอากาศก่อน ทำให้บริเวณผิวน้ำกลายเป็นชั้นแห้ง (Dry layer) จากนั้นชั้นน้ำแข็งที่อยู่ภายในผลิตภัณฑ์จะระเหิดผ่านชั้นแห้งไปสู่ผิวน้ำของผลิตภัณฑ์ตามลำดับ โดยระยะเวลาการระเหิดนั้นขึ้นอยู่กับ ขนาด รูปร่าง และโครงสร้างของผลิตภัณฑ์แต่ละชนิด

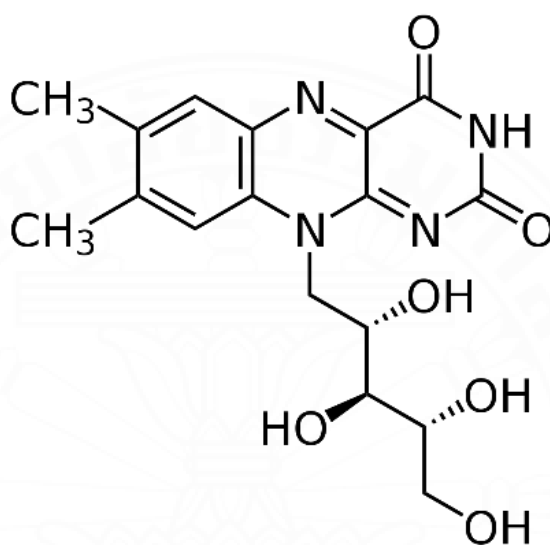
2.5.1.3 การทำแห้งขั้นทุติยภูมิ (Secondary Drying)

หลังจากผลึกน้ำแข็งระเหิดออกไปหมดแล้วในขั้นปฐมภูมิ แต่ก็ยังมีความชื้นคงเหลืออยู่ซึ่งจำเป็นต้องทำให้แห้งด้วยการเพิ่มอุณหภูมิให้สูงขึ้น เพื่อดึงเอาความชื้นที่ตกค้างอยู่ออกไปให้เหลืออยู่ในระดับที่ปลอดภัยกับการเก็บรักษา

2.6 วิตามินบี 2 (Riboflavin)

วิตามินบี 2 (Vitamin B2) หรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า ไรโบฟลาวิน (Riboflavin) เป็นวิตามินที่อยู่ในกลุ่มวิตามินบี จัดอยู่ในกลุ่มของวิตามินที่ละลายน้ำได้ มีสมบัติการเกิดปฏิกิริยารีดอกซ์ เรืองแสง และไวต่อแสง ซึ่งเป็นสารที่จำเป็นต่อร่างกายในการเผาผลาญอาหารเพื่อให้ได้พลังงาน นอกจากนี้ วิตามินบี 2 ยังมีบทบาทสำคัญในระบบประสาท การสร้างและซ่อมแซมเนื้อเยื่อ จะพบวิตามินบี 2 ใน

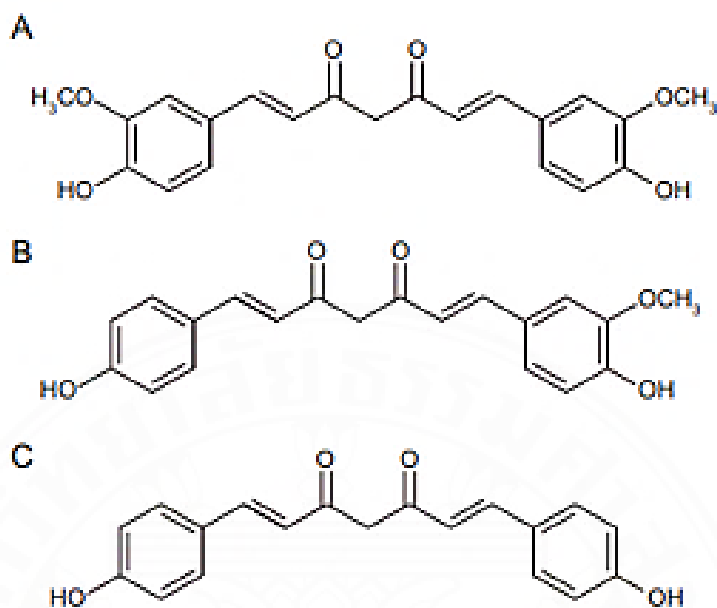
เนื้อเยื่อต่าง ๆ เช่น ดวงตา ผิวหนัง ริมฝีปาก และเส้นผม หากขาดวิตามินบี 2 อาจทำให้เกิดอาการเป็นลม ผิวหนังแห้ง เส้นผมและเล็บเปราะแตกหักง่าย และอาการตาพร่าได้ เพื่อป้องกันการขาดวิตามินบี2 ควรรับประทานอาหารที่มีปริมาณวิตามินบี 2 สูง เช่น เนื้อปลา ไข่ นม ผลไม้ และผักสีเขียวเข้ม



ภาพที่ 2.6 โครงสร้างทางเคมีของไรโบฟลาวิน

2.7 เคอร์คูมิน (Curcumin)^[24]

ขมิ้น (Turmeric) มีลำต้นอยู่ใต้ดิน เรียกว่า เหง้า ประกอบไปด้วยแง่งลักษณะต่าง ๆ เนื้อภายในมีสีเหลืองอมส้ม มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ คือ *curcuma longa* L. ซึ่งสารสำคัญที่สามารถพบได้ในเหง้าของขมิ้นมีชื่อว่า เคอร์คูมินอยด์ (Curcuminoid) ที่มีองค์ประกอบมาจากสาร 3 ชนิด นั่นคือ เคอร์คูมิน (Curcumin) ที่มีมากถึงร้อยละ 77, ดีเมท็อกซีเคอร์คูมิน (Demethoxycurcumin) และ บิสดีเมท็อกซีเคอร์คูมิน (Bis-demethoxycurcumin) เคอร์คูมินมักถูกนำมาใช้เป็นสารแต่งสี สารเติมแต่งอาหาร มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย ลดการอักเสบ สามารถละลายได้ดีในสารอินทรีย์ที่มีขั้วและไม่มีขั้ว รวมถึงตัวทำละลายที่เป็นด่างหรือกรดสูง เช่น กรดน้ำส้ม (Glacial acetic acid) จุดหลอมเหลวอยู่ที่ 183 องศาเซลเซียส ค่าการดูดกลืนแสงสูงสุดของเคอร์คูมิน, ดีเมท็อกซีเคอร์คูมิน และบิสดีเมท็อกซีเคอร์คูมิน คือ 429, 424 และ 419 นาโนเมตร ตามลำดับ



ภาพที่ 2.7 โครงสร้างทางเคมีของ (A) เคอร์คูมิน (Curcumin), (B) ดีเมท็อกซีเคอร์คูมิน (Demethoxycurcumin) และ (C) บิสดีเมท็อกซีเคอร์คูมิน (Bis-demethoxycurcumin)

2.8 อนุมูลอิสระ (Free radical)^[25]

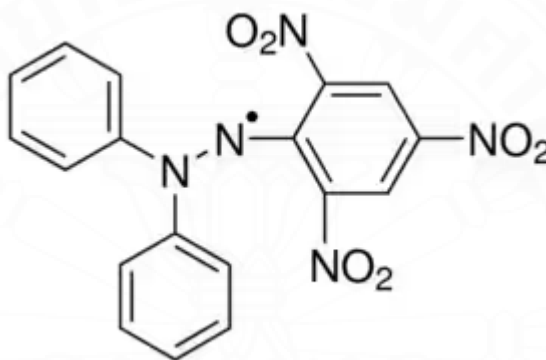
อนุมูลอิสระ คือ อะตอมหรือโมเลกุลที่มีอิเล็กตรอนไม่เป็นคู่อยู่ในวงอิเล็กตรอนวงนอกสุด (Outer orbital) จากการมีอิเล็กตรอนโดดเดี่ยว (Unpaired electron) อยู่ในวงโคจรของโมเลกุลซึ่งทำให้ไม่เสถียร อนุมูลอิสระจึงเป็นสารที่มีความไวต่อการเข้าทำปฏิกิริยาทางเคมีกับสารอื่นสูง โดยอนุมูลอิสระจะเข้าไปจับหรือดึงอิเล็กตรอนจากโมเลกุลหรืออะตอมของสารที่อยู่ข้างเคียงเพื่อให้ตัวมันเกิดความเสถียร โมเลกุลหรืออะตอมที่อยู่ข้างเคียงนั้น ๆ จะสูญเสียหรือรับอิเล็กตรอนและกลายเป็นอนุมูลอิสระชนิดใหม่ และอนุมูลอิสระชนิดใหม่นี้ก็จะทำปฏิกิริยากับโมเลกุลอื่นไปเรื่อย ๆ เกิดเป็นปฏิกิริยาลูกโซ่ (Chain reaction)

สารต้านออกซิเดชัน (Antioxidant) คือ สารที่สามารถจับอนุมูลอิสระ เป็นสารที่ทำหน้าที่ยับยั้งหรือต่อต้านปฏิกิริยาออกซิเดชัน (Oxidation) ซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิดอนุมูลอิสระ (Free radical) โดยสารต้านออกซิเดชันสามารถแบ่งตามกลไกการยับยั้งได้เป็น 3 ชนิด คือ

1. ป้องกันการเกิดอนุมูลอิสระ (Preventive antioxidant)
2. ทำลายหรือยับยั้งอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้น (Scavenging antioxidant)
3. ทำให้ลูกโซ่ของการเกิดอนุมูลอิสระสิ้นสุด (Chain breaking antioxidant)

วิธีที่นิยมใช้ในการวิเคราะห์ความสามารถของสารในการยับยั้งอนุมูลอิสระของสารตัวอย่าง เช่น การใช้สารอนุมูลอิสระ DPPH (2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl) radical

อนุมูล DPPH[•] เป็นอนุมูลไนโตรเจนที่คงตัว มีสีม่วงในเอทานอล ใช้ในการวิเคราะห์ทดสอบความสามารถของสารตัวอย่างในการกำจัดอนุมูลอิสระ โดยวิธีให้อะตอมไฮโดรเจน เมื่อได้รับอะตอมไฮโดรเจน สารตัวอย่างจะเปลี่ยนเป็นสารละลายสีเหลือง จากนั้นจึงใช้เครื่องวัดค่าการดูดกลืนแสง (Spectrophotometer) วัดค่าการลดลงของสีที่ความยาวคลื่น 517 นาโนเมตร หลังจากเติมสารต้านออกซิเดชันลงไป



ภาพที่ 2.8 แสดงโครงสร้างของสารอนุมูลอิสระ DPPH

บทที่ 3

วิธีการวิจัย

3.1 วัสดุอุปกรณ์

3.1.1 สารเคมี

- 3.1.1.1 พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (Polyvinyl alcohol)
(Chem-Supply Pty Ltd., Australia)
- 3.1.1.2 ไซโลกลูแคน (Tamarind xyloglucan)
(Megazyme, USA)
- 3.1.1.3 กลูตารัลดีไฮด์ (Glutaraldehyde)
(AppliChem Panreac, Spain)
- 3.1.1.4 กรดซิตริก (Citric acid)
(Ajax Finechem Pty Ltd., Australia)
- 3.1.1.5 วิตามินบี 2 (Riboflavin)
(ThermoFisher SCIENTIFIC., USA)
- 3.1.1.6 เคอร์คูมิน (Curcumin; $[\text{HOC}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)\text{CH}=\text{CHCO}]_2\text{CH}_2$)
(ThermoFisher SCIENTIFIC., Belgium)
- 3.1.1.7 น้ำปราศจากไอออน (Deionized water; DI water)
- 3.1.1.8 น้ำเกลือบัฟเฟอร์ฟอสเฟต (Phosphate buffered saline; PBS)
(Gold Biotechnology., USA)
- 3.1.1.9 โซเดียมไฮดรอกไซด์ (Sodium hydroxide; NaOH)
(Ajax Finechem Pty Ltd., Australia)
- 3.1.1.10 โซเดียมอะซิเตต (Sodium acetate; $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$)
(ThermoFisher SCIENTIFIC., Belgium)
- 3.1.1.11 กรดน้ำส้ม หรือ กรดอะซิติก (Glacial acetic acid; CH_3COOH)
(Merck KGaA., Germany)
- 3.1.1.12 เอทานอล (Ethyl alcohol; $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$)
(DUKSAN PURE CHEMICALS CO.LTD., Korea)
- 3.1.1.13 สารลดแรงตึงผิว (Triton X-100; $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n$)
- 3.1.1.14 สาร 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (free radical), 95%
(DPPH; $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_6$) (Alfa Aesar, USA)

3.1.2 อุปกรณ์

- 3.1.2.1 ปีกเกอร์ (Beaker) ขนาด 25, 50, 100 และ 1,000 มิลลิลิตร
- 3.1.2.2 ช้อนตักสาร (Spatula)
- 3.1.2.3 กระบอกตวงสาร (Cylinder)
- 3.1.2.4 ขวดฉีดน้ำกลั่น (Wash bottle)
- 3.1.2.5 ขวดไวแอล (Vial)
- 3.1.2.6 หลอดหยด (Dropper)
- 3.1.2.7 เครื่องชั่งน้ำหนักอย่างละเอียด 4 ตำแหน่ง (Analytical balance)
- 3.1.2.8 เครื่องอัลตราโซนิก โฮโมจีไนเซอร์ (Ultrasonic homogenizer)
- 3.1.2.9 เครื่องล้างอัลตราโซนิก (Ultrasonic sonicator)
- 3.1.2.10 เครื่องกวนสารและให้ความร้อน (Magnetic stirrer hotplate)
- 3.1.2.11 เครื่องวัดค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH meter)
- 3.1.2.12 อ่างควบคุมอุณหภูมิแบบเขย่า (Shaking water bath)
- 3.1.2.13 แท่งแม่เหล็ก (Magnetic bar)
- 3.1.2.14 ถุงไดอะไลซิส (Dialysis bag)
- 3.1.2.15 หลอดไมโครทิวป์ (Microtube)
- 3.1.2.16 ไมโครปิเปต (Micropipette)
- 3.1.2.17 แท่งกวนคนสาร (Stirring rod)
- 3.1.2.18 กระดาษกรองสาร (Filtering paper)
- 3.1.2.19 ขวดใส่สารเคมี (Laboratory bottle) ขนาด 500 มิลลิลิตร และ 1000 มิลลิลิตร
- 3.1.2.20 แผ่นฟอยล์อลูมิเนียม (Aluminium foil)
- 3.1.2.21 จานเพาะเชื้อพลาสติก (Petri dish plastic)
- 3.1.2.22 จานหลุมพลาสติก (24-Well plate)
- 3.1.2.23 พาราฟินฟิล์ม (Paraffin film)
- 3.1.2.24 ถาดเทฟลอน
- 3.1.2.25 ตู้อบลมร้อน

3.2 เครื่องมือที่ใช้ในการวิเคราะห์

3.2.1 กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Field emission scanning electron microscope; FE-SEM) ยี่ห้อ JEOL JSM7800F, Japan

3.2.2 เครื่องฟูเรียร์ทรานส์ฟอร์มอินฟราเรดสเปกโตรสโกปี (Fourier transform infrared spectroscopy; FTIR)

3.2.3 เครื่องวัดความเป็นรูพรุนของวัสดุโดยการแทนที่ด้วยปรอท (Mercury Intrusion Porosimeter; MIP) รุ่น Auto pore V, Micromeritics, USA

3.2.4 เครื่องวิเคราะห์เนื้อสัมผัส (Texture Analyzer) ยี่ห้อ Stable micro systems รุ่น TA-XT2i/25, USA

3.2.5 เครื่องวัดการดูดกลืนแสง (UV-VIS Spectrophotometer) ยี่ห้อ Analytik-jena รุ่น SPECORD PLUS, Germany

3.3 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

ตอนที่ 1 ไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนที่เชื่อมขวางด้วยกลูตารัลดีไฮด์

3.3.1 การขึ้นรูปไฮโดรเจลที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็ง

เติมไซโลกลูแคน 4 กรัม ลงในน้ำปราศจากไอออนภายใต้การกวนที่อุณหภูมิห้อง และละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ 6 กรัม ในน้ำปราศจากไอออนที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส จากนั้นผสมพอลิเมอร์ทั้งสองชนิดภายใต้การกวนอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 3 ชั่วโมง หลังจากนั้นเทสารละลายลงในจานเพาะเชื้อพลาสติกและวางในตู้เย็นข้ามคืนภายใต้อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส ต่อมานำไฮโดรเจลเข้าสู่กระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็งที่อุณหภูมิติดลบ 40 องศาเซลเซียส ภายใต้ความดัน 0.120 มิลลิบาร์เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จะได้ไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนและพอลิไวนิลแอลกอฮอล์แบบแห้ง สุดท้ายทำการเชื่อมขวางโดยวิธีรมไอกลูตารัลดีไฮด์ ไฮโดรเจลแบบแห้งถูกวางภาชนะปิดที่มีกลูตารัลดีไฮด์ 20 มิลลิลิตร และทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 วัน สุดท้ายนำไฮโดรเจลวางทิ้งไว้ในตู้ดูดควันเป็นเวลา 1 ชั่วโมง เพื่อกำจัดกลูตารัลดีไฮด์ส่วนเกินออก

ตอนที่ 2 ไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนที่เชื่อมขวางด้วยกรดซิตริก

3.3.1 การขึ้นรูปวัสดุไฮโดรเจลที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็ง

เตรียมสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ความเข้มข้นร้อยละ 4 โดยน้ำหนักต่อน้ำหนัก ด้วยการใช้ น้ำปราศจากไอออนเป็นตัวทำละลายและละลายสารโดยใช้เครื่องอัลตราโซนิก โฮโมจีไนเซอร์ (Ultrasonic homogenizer, amp ร้อยละ 70) จากนั้นนำสารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ที่ได้ไปให้ความร้อนด้วยเครื่องล้างอัลตราโซนิก (Ultrasonic sonicator) 80 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 20 นาที เมื่อครบเวลาทำการเติมโซลิกูลูแคนความเข้มข้นร้อยละ 1 โดยน้ำหนักต่อน้ำหนัก ผสมสารทั้งสองชนิดด้วยเครื่องอัลตราโซนิก โฮโมจีไนเซอร์ อีกครั้ง และนำไปให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 20 นาที ต่อมาทำการเติมกรดซิตริกร้อยละ 20 ของน้ำหนักพอลิไวนิลแอลกอฮอล์กับโซลิกูลูแคนเพื่อใช้เป็นสารเชื่อมขวาง ทำการผสมจนกระทั่งสารทั้งหมดมีความเป็นเนื้อเดียวกัน ขึ้นรูปตัวอย่างโดยการเทสารละลายลงในจานหลุมพลาสติกในปริมาตรที่เท่ากันและนำไปแช่แข็งที่อุณหภูมิตดลบ 40 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นจึงนำไฮโดรเจลไปเข้าสู่กระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (Freeze drying) ด้วยอุณหภูมิติดลบ 76 องศาเซลเซียส ที่ความดัน 0.0010 มิลลิบาร์ เป็นเวลา 24 ชั่วโมง สุดท้ายนำวัสดุไฮโดรเจลแห้งวางบนถาดเพฟลอนและนำไปเข้าเตาอบลมร้อนที่อุณหภูมิ 120 องศาเซลเซียส เมื่อถึงอุณหภูมิ 145 องศาเซลเซียส จึงนำชิ้นวัสดุไฮโดรเจลแห้งออกมาจากเตาอบ

3.4 การศึกษาและการทดสอบวัสดุไฮโดรเจล

ตอนที่ 1 ไฮโดรเจลจากโซลิกูลูแคนที่เชื่อมขวางด้วยกลูตารัลดีไฮด์

3.4.1 การศึกษาสมบัติของวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งจากพอลิไวนิลแอลกอฮอล์และโซลิกูลูแคน

3.4.1.1 การศึกษาสัณฐานวิทยาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Field emission scanning electron microscope; FE-SEM)

การศึกษาลักษณะทางสัณฐานวิทยาในด้านของภาคตัดขวางของไฮโดรเจลจากโซลิกูลูแคนและพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็งก่อนและหลังการเชื่อมขวางด้วยกลูตารัลดีไฮด์ ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด ยี่ห้อ JEOL JSM7800F, Japan ทำการเคลือบตัวอย่างด้วยทองคำก่อนทำการทดสอบและใช้กำลังขยายที่ 100 ถึง 4000 เท่า ภายใต้ค่าความต่างศักย์ 2 กิโลโวลต์

3.4.1.2 การศึกษาโครงสร้างหมู่ฟังก์ชันด้วยเทคนิคฟูเรียร์ทรานส์ฟอร์มอินฟราเรด-สเปกโตรสโคปี (Fourier transform infrared spectroscopy; FTIR)

การศึกษาหมู่ฟังก์ชันของสารที่เป็นองค์ประกอบภายในวัสดุไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนและพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ ซึ่งจะแสดงผลด้วยการส่องผ่านของคลื่นและแปรผลเพื่อระบุหมู่ฟังก์ชันที่ปรากฏ ที่ตำแหน่งเลขคลื่นต่าง ๆ โดยใช้เครื่อง Fourier transform infrared spectroscopy Nicolet iS50 Thermo Scientific จะทำการตรวจหาหมู่ฟังก์ชันด้วยเทคนิค Attenuated total reflectance (ATR) และทำการศึกษาในช่วงคลื่น 4000 ถึง 450 ต่อเซนติเมตร ภายใต้สภาวะแวดล้อม

3.4.2 การศึกษาความเป็นไปได้ในการนำวัสดุไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็งเพื่อนำส่งยา

3.4.2.1 การทดสอบความสามารถในการบวมตัวของวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (Swelling degree)

วัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งที่เชื่อมขวางด้วยกลูตารัลดีไฮด์ ถูกตัดเป็นสี่เหลี่ยมจัตุรัสที่มีขนาดด้านละ 2 เซนติเมตร และทำการชั่งน้ำหนัก จากนั้นนำไฮโดรเจลแช่ลงในน้ำปราศจากไอออนและน้ำเกลือบัฟเฟอร์ฟอสเฟต (pH 7.4) ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เมื่อครบเวลาตามที่กำหนดนำไฮโดรเจลขึ้นมาซับด้วยกระดาษกรองเพื่อกำจัดน้ำส่วนเกินออกและทำการชั่งน้ำหนัก ทำการบันทึกผลและนำค่าที่ได้มาคำนวณตามสมการที่ 1

$$\text{Swelling ratio (\%)} = \left(\frac{W_s - W_d}{W_d} \right) \times 100 \quad (1)$$

โดยกำหนดให้ W_s คือ น้ำหนักของวัสดุไฮโดรเจลที่บวมตัว ณ ช่วงเวลาหนึ่ง
 W_d คือ น้ำหนักแห้งของวัสดุไฮโดรเจลก่อนทำการทดสอบ

3.4.2.2 การทดสอบการบรรจุยาเข้าสู่วัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (Drug loading)

การทดสอบการบรรจุยาจำลองของไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งใช้วิธีการหลังการโหลด (Post-loading method) เริ่มจากนำสารละลายไรโบฟลาวินที่ความเข้มข้น 5, 7 และ 10 มิลลิกรัมต่อลิตร โดยการเจือจางจากสารละลายเข้มข้น (Stock solution) ในน้ำปราศจากไอออน จากนั้นจึงนำวัสดุ

ไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็ง แช่ลงในสารละลายไโรโบฟลาวินและเก็บไว้ในที่มีอุณหภูมิ 5 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 3 ชั่วโมง หลังจากนั้นทำการชั่งน้ำหนักไฮโดรเจลที่บรรจุไโรโบฟลาวินและนำไฮโดรเจลไปทำให้แห้งด้วยเตาอบลมร้อน จากนั้นชั่งน้ำหนักไฮโดรเจลอีกครั้ง ทำการคำนวณปริมาณไโรโบฟลาวินที่เข้าสู่ไฮโดรเจลได้ตามสมการที่ 2

$$\text{Drug loading (\%)} = \left(\frac{W_d - W_i}{W_i} \right) \times 100 \quad (2)$$

โดยกำหนดให้ W_d คือ น้ำหนักของไฮโดรเจลที่มีการบรรจุไโรโบฟลาวิน
 W_i คือ น้ำหนักของไฮโดรเจลก่อนทำการบรรจุไโรโบฟลาวิน

3.4.2.3 การศึกษาการปลดปล่อยยา (*In vitro* drug release study)

นำไฮโดรเจลที่มีการบรรจุไโรโบฟลาวินขนาดสี่เหลี่ยมจัตุรัสด้านละ 2 เซนติเมตร แช่ลงในตัวกลางสำหรับการปลดปล่อย (น้ำเกลือบัฟเฟอร์ฟอสเฟต (PBS), pH 7.4) ปริมาตร 10 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส หลังจากนั้นทำการเก็บตัวอย่างปริมาตร 1 มิลลิลิตร ตามเวลาที่กำหนดไว้และแทนที่ด้วยน้ำเกลือบัฟเฟอร์ฟอสเฟตลงไปใหม่ในปริมาตรที่เท่ากัน ทำการวัดปริมาณของไโรโบฟลาวินที่ปล่อยออกมาจากไฮโดรเจลด้วยเครื่องวัดการดูดกลืนแสง (UV-VIS Spectrophotometer) ที่ 450 นาโนเมตร การปลดปล่อยยาสามารถคำนวณได้ กราฟสารละลายมาตรฐานของไโรโบฟลาวิน ตามสมการที่ 3 จากนั้นปริมาณการปลดปล่อยยาที่คำนวณได้จะถูกแปลงเป็นร้อยละการปลดปล่อยตามการบรรจุยาในหัวข้อ 3.4.2.2

$$\text{Amount of drug released (mg)} = \left(\frac{C \times DF \times V}{1000} \right) \quad (3)$$

โดยกำหนดให้ C คือ ความเข้มข้นของไโรโบฟลาวินจากกราฟสารละลายมาตรฐาน
 DF คือ ค่าการเจือจาง
 V คือ ปริมาตรของตัวกลางในการละลาย

ตอนที่ 2 ไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนที่เชื่อมขวางด้วยกรดซิตริก

3.4.1 การศึกษาสมบัติของวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งจากพอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไซโลกลูแคน

3.4.1.1 การศึกษาสัณฐานวิทยาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Field emission scanning electron microscope; FE-SEM)

การศึกษาลักษณะสัณฐานวิทยาของไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งจากพอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไซโลกลูแคนในด้านของภาคตัดขวางของวัสดุด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด ยี่ห้อ JEOL JSM7800F, Japan โดยทำการเคลือบตัวอย่างด้วยทองคำก่อนทำการทดสอบ และใช้กำลังขยายที่ 100 ถึง 500 เท่า และให้ค่าความต่างศักย์ 2 กิโลโวลต์

3.4.1.2 การศึกษาโครงสร้างหมู่ฟังก์ชันด้วยเทคนิคฟูเรียร์ทรานส์ฟอร์มอินฟราเรดสเปกโตรสโคปี (Fourier transform infrared spectroscopy; FTIR)

การศึกษาหมู่ฟังก์ชันของสารที่เป็นองค์ประกอบในวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งจากพอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไซโลกลูแคน ซึ่งจะแสดงผลด้วยการส่องผ่านของคลื่นและแปรผลเพื่อระบุหมู่ฟังก์ชันที่ปรากฏ ที่ตำแหน่งเลขคลื่นต่าง ๆ โดยใช้เครื่อง Fourier transform infrared spectroscopy Nicolet iS50 Thermo Scientific จะทำการตรวจหาหมู่ฟังก์ชันด้วยเทคนิค Attenuated total reflectance (ATR) และทำการศึกษาในช่วงคลื่น 4000 ถึง 400 ต่อเซนติเมตร ที่ความละเอียดเท่ากับ ± 4 ต่อเซนติเมตร และจำนวนสแกนอยู่ที่ 64 ครั้ง

3.4.1.3 การศึกษาความเป็นรูพรุนของวัสดุโดยการแทนที่ด้วยปรอท (Mercury Intrusion Porosimeter; MIP)

การศึกษาความเป็นรูพรุนของวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งโดยการแทนที่ด้วยปรอท โดยใช้หลักความสัมพันธ์ระหว่างความดันและรัศมีของรูพรุนตามสมการ Washburn Equation สำหรับตัวอย่างที่มีรูพรุนขนาดโดยประมาณที่ 0.003 ถึง 500 ไมโครเมตร ขั้นตอนแรกชั่งตัวอย่างด้วยเครื่องชั่ง 4 ตำแหน่ง จากนั้นบรรจุตัวอย่างในเครื่องทดสอบแบบเจาะทะลุ (Penetrometer) ขนาด 5 ซีซี และอัดตัวอย่างด้วยปรอทตามระดับความดัน 0.50 ถึง 60,000 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว

3.4.1.4 การศึกษาสมบัติเชิงกลของไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนแห้งแบบแช่เยือกแข็งโดยวิเคราะห์ความคงทนต่อแรงอัด (Compressive strength)

การศึกษาสมบัติเชิงกลของไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งโดยใช้เครื่องวิเคราะห์เนื้อสัมผัส (Texture Analyzer) รุ่น TA-XT2i/25 ยี่ห้อ Stable Micro Systems โดยเลือกใช้โหมดการทดสอบแรงกด (Compression test) จากนั้นนำหัววัดทรงกระบอก (P/50) มาประกอบเข้ากับเครื่องและนำตัวอย่างไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งรูปทรงกระบอกเส้นผ่านศูนย์กลาง 2 เซนติเมตร หนา 2 เซนติเมตร วางบนฐานของเครื่องวัด โดยกำหนดให้ระยะทางที่หัววัดลงแตะและย้อนกลับ คือ 15 มิลลิเมตร ด้วยความเร็ว 10 มิลลิเมตรต่อวินาที ด้วยแรง 5 g ทำการทดสอบซ้ำ 3 ครั้ง เพื่อให้ได้ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

3.4.1.5 การศึกษาความสมบูรณ์ของการเกิดเป็นเจลของไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (Gel fraction)

ชั่งน้ำหนักวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งก่อนทำให้บวมตัว จากนั้นแช่ลงในน้ำปราศจากไอออนปริมาตร 10 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 120 ชั่วโมง นำไฮโดรเจลไปอบให้แห้งด้วยตู้อบลมร้อนอุณหภูมิ 32 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 24 ชั่วโมง และชั่งน้ำหนักแห้งของไฮโดรเจลหลังการทำให้บวมน้ำอิมมัลชันที่ค่าที่ได้และนำมาคำนวณตามสมการที่ 1 ทำการทดสอบซ้ำ 3 ครั้ง เพื่อให้ได้ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

$$\text{Gel fraction (\%)} = \left(\frac{W_s}{W_i} \right) \times 100 \quad (1)$$

โดยกำหนดให้ W_s คือ น้ำหนักของไฮโดรเจลแห้งหลังการบวมน้ำอิมมัลชัน
 W_i คือ น้ำหนักของไฮโดรเจลแห้งก่อนทำการทดสอบ

3.4.2 การศึกษาความเป็นไปได้ในการนำวัสดุไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็งเพื่อใช้นำส่งยา

3.4.2.1 การทดสอบความสามารถในการบวมตัวของวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (Swelling degree)

การศึกษาน้ำหนักของวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งที่เปลี่ยนแปลงไป ด้วยการทดสอบภายใต้สภาวะน้ำปราศจากไอออนและภายใต้ตัวกลางในการละลาย (Release medium) ที่มีค่าความเป็นกรดที่ pH 5.5 ที่อุณหภูมิห้องประมาณ 27 องศาเซลเซียส เมื่อครบกำหนดตามช่วงระยะเวลาที่ตั้งไว้ (จนถึง 48 ชั่วโมง) นำตัวอย่างชิ้นน้ำส่วนเกินด้วยกระดาษกรอง ชั่งน้ำหนัก และบันทึกผล จากนั้นนำค่าที่บันทึกได้นั้นมาคำนวณตามสมการที่ 2 ทำการทดสอบซ้ำ 3 ครั้ง เพื่อให้ได้ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

$$\text{Swelling ratio (\%)} = \left(\frac{W_s - W_d}{W_d} \right) \times 100 \quad (2)$$

โดยกำหนดให้ W_s คือ น้ำหนักของวัสดุไฮโดรเจลที่บวมตัว ณ ช่วงเวลาหนึ่ง
 W_d คือ น้ำหนักแห้งของวัสดุไฮโดรเจลก่อนทำการทดสอบ

3.4.2.2 การศึกษาความคงรูปของไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (Heat stability)

ทำการแช่ไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งลงในขวดไวแอล (Vial) ที่มีตัวกลางในการละลาย (Release medium) pH 5.5 ปริมาตร 10 มิลลิลิตร โดยปิดฝาให้สนิทและทำการบ่มในอ่างน้ำควบคุมอุณหภูมิที่อุณหภูมิ 32 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 7 วัน ทำการสังเกตการเปลี่ยนแปลงของไฮโดรเจลและประเมินด้วยสายตา

3.4.2.3 การทดสอบการบรรจุยาเข้าสู่วัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (Drug loading)

การทดสอบการบรรจุยานี้เลือกใช้เคอร์คูมิน (Curcumin) ซึ่งเป็นสารสกัดจากเคอร์คูมินเป็นยาจำลอง (Model drug) เพื่อศึกษาประสิทธิภาพในการบรรจุยาเข้าสู่วัสดุไฮโดรเจล โดยนำสารละลายของเคอร์คูมินที่มีความเข้มข้น 70, 90, 120 และ 150 มิลลิกรัมต่อเอทานอล 25 มิลลิลิตร จากนั้นนำไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งที่ผ่านการชั่งน้ำหนักและล้างด้วยโซเดียมไฮดรอกไซด์ ทำการล้างด้วยน้ำกลั่นซ้ำหลาย ๆ ครั้งเพื่อกำจัดเกลือ ซับไฮโดรเจลให้พอแห้งหมาด แช่ลงในสารละลายเคอร์คูมินปริมาตร 25 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิห้องประมาณ 27 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 ชั่วโมง เมื่อครบเวลาจึงนำวัสดุไฮโดรเจลออกจากสารละลายเคอร์คูมิน ซับด้วย

กระดาศกรอง และนำสารละลายเคอร์คูมินหลังจากทำการบรรจุเข้าสู่ไฮโดรเจลแล้ว ไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 429 นาโนเมตร ด้วยเครื่องวัดการดูดกลืนแสง (UV-VIS Spectrophotometer) ยี่ห้อ Analytik-jena รุ่น SPECORD PLUS, Germany โดยเปรียบเทียบกับสารละลายเคอร์คูมินก่อนทำการบรรจุเข้าสู่ไฮโดรเจล ทำการทดสอบซ้ำ 7 ครั้ง จากนั้นนำค่าดูดกลืนแสงที่ได้คำนวณตามสมการที่ 3

$$\text{Drug loading (\%)} = \left(\frac{W_s - W_d}{W_d} \right) \times 100 \quad (3)$$

โดยกำหนดให้ W_d คือ ปริมาณสารละลายเคอร์คูมินทั้งหมดที่อยู่ในสารละลายก่อนทำการบรรจุเข้าสู่ไฮโดรเจล

W_s คือ ปริมาณสารละลายเคอร์คูมินทั้งหมดที่อยู่ในสารละลายหลังทำการบรรจุเข้าสู่ไฮโดรเจล

3.4.2.4 การศึกษาการปลดปล่อยยา (*In vitro* drug release study)

การศึกษาความสามารถของวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งจากพอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไฮโดรเจลแคนในการควบคุมและปลดปล่อยสารเคอร์คูมินที่ใช้เป็นยาจำลอง โดยจำลองสภาพแวดล้อมให้คล้ายคลึงกับร่างกายมนุษย์ นำวัสดุไฮโดรเจลที่ทำการบรรจุสารเคอร์คูมินเรียบร้อยแล้วและมีน้ำหนักใกล้เคียงกัน แช่ลงในตัวกลางในการละลาย pH 5.5 ปริมาตร 50 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิ 32 องศาเซลเซียส ด้วยอ่างควบคุมอุณหภูมิแบบเขย่า ที่ 150 รอบต่อนาที กำหนดช่วงเวลาทำการเก็บสารละลายตัวอย่างโดยทำการทดสอบจนครบ 8 ชั่วโมง เมื่อครบกำหนดเวลาทำการเก็บตัวอย่างปริมาตร 1.5 มิลลิลิตรและเติมตัวกลางในการละลาย pH 5.5 ในปริมาตรที่เท่ากันกลับคืนสู่ตัวอย่างเพื่อให้ปริมาตรคงที่ จากนั้นนำสารละลายตัวอย่างเติมตัวกลางในการละลาย pH 5.5 ปริมาตร 1.5 มิลลิลิตรสำหรับตัวอย่างสารเคอร์คูมิน 70, 90 มิลลิกรัม และเติมปริมาตร 3 มิลลิลิตรสำหรับ 120, 150 มิลลิกรัม และทำการศึกษาการดูดกลืนแสงที่ 429 นาโนเมตร ด้วยเครื่องวัดการดูดกลืนแสง (UV-VIS Spectrophotometer) โดยนำค่าการดูดกลืนแสงที่ได้มาทำการเปรียบเทียบกับกราฟสารละลายมาตรฐาน

ของสารเคอร์คูมิน (Calibration curve) ทำการทดสอบซ้ำ 7 ครั้ง คำนวณค่าการดูดกลืนที่ได้เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการปลดปล่อยสารเคอร์คูมินและเวลา

3.4.2.5 การศึกษาความเป็นพิษของเซลล์ของวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งจากพอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไซโลกลูแคนที่ผ่านการเชื่อมขวางด้วยกรดซิตริกและมีการเติมเคอร์คูมินเป็นยาจำลอง (Cell cytotoxicity)

การศึกษาความเป็นไปได้ในการนำไฮโดรเจลมาใช้ทางชีวการแพทย์ที่บรรจุเคอร์คูมินเป็นยาจำลองในปริมาณต่าง ๆ โดยศึกษาความเข้ากันได้ทางชีวภาพในแง่ของความเป็นพิษต่อเซลล์ โดยใช้เซลล์ผิวหนังของมนุษย์ (Human dermal fibroblasts, HDFa) โดยเริ่มจากการเพาะเลี้ยงเซลล์ไมโครเวลเพลท 96 หลุม และใช้อาหารดีเอ็มอีเอ็ม (Dulbecco's Modified Eagle's Medium; DMEM) ในการเพาะเลี้ยง จากนั้นทำการบ่มที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส ภายใต้บรรยากาศที่มีความชื้นร้อยละ 95 และแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ร้อยละ 5 จากนั้นนำไฮโดรเจลไปทำให้ปราศจากเชื้อโดยสัมผัสกับรังสียูวีเป็นเวลา 30 นาทีต่อข้าง และแช่ลงในอาหารเลี้ยงเซลล์ดีเอ็มอีเอ็มเป็นเวลา 24 ชั่วโมงในตู้บ่มเพื่อให้เกิดการแยกสารออกจากตัวกลาง หลังจากนั้นเติมอาหารกลับคืนเข้าไป (ที่ความเข้มข้น 0.5 และ 5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร) และทำการบ่มซ้ำเป็นเวลา 24 ชั่วโมง

จากนั้นทำการวิเคราะห์การมีชีวิตรอดของเซลล์ด้วยวิธีการย้อมด้วยสารเอ็มทีที (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide; MTT) หลังจากเพาะเลี้ยงเซลล์ นำอาหารเลี้ยงเซลล์ออกและล้างตัวอย่างด้วยสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ซาลิน (PBS) จากนั้นเติมสารเอ็มทีที (0.5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร) และบ่มเป็นเวลา 3 ชั่วโมง หลังจากนั้นกำจัดสารละลายเอ็มทีทีในหลุมออกและแทนที่ด้วยไดเมทิลซัลฟอกไซด์ (Dimethyl sulfoxide; DMSO) เพื่อละลายผลึกฟอร์มazan (Formazan crystals) สุดท้ายทำการวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 570 นาโนเมตร โดยใช้เครื่องอ่านไมโครเพลทและนำผลที่ได้ไปคำนวณหาร้อยละปริมาณการมีชีวิตรอดของเซลล์

3.4.2.6 การศึกษาความสามารถของสารละลายเคอร์คูมินหลังการปลดปล่อยออกจากวัสดุไฮโดรเจลพอลิเมอร์ชีวภาพในการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (DPPH)

การวิเคราะห์ความสามารถของสารละลายเคอร์คูมินที่ปลดปล่อยออกจากวัสดุไฮโดรเจลในการกำจัดอนุมูลอิสระ 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (Free radical), 95% (DPPH) ซึ่งเป็นสารอนุมูลไนโตรเจนที่ค่อนข้างเสถียรจำนวน 0.008 กรัม ในตัวทำละลายเอทานอล 100 มิลลิลิตร จะได้สารละลายที่มีสีม่วงเมื่อสารได้รับไฮโดรเจนอะตอมจะทำให้เปลี่ยนเป็นสารละลายสีเหลืองส้ม ทำการดูดสารละลายเคอร์คูมินหลังจากผ่านการปลดปล่อยเป็นเวลา 9 ชั่วโมง เปรียบร้อยแล้วจำนวน 3 มิลลิลิตร และค่อย ๆ เติมสาร DPPH จำนวน 3.5 มิลลิลิตร พร้อมกับเขย่าเบาๆ จากนั้นปิดฝาด้วยฟอยล์เก็บไว้ในที่มืดเป็นเวลา 30 นาที เมื่อครบกำหนดนำสารละลายไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ 517 นาโนเมตร ทำการทดสอบซ้ำ 3 ครั้ง บันทึกผลและทำการคำนวณตามสมการที่ 4

$$\text{Inhibition (\%)} = \left(\frac{A_d - A_s}{A_d} \right) \times 100 \quad (4)$$

โดยกำหนดให้ A_d คือ ปริมาณสาร DPPH

A_s คือ ปริมาณสารละลายเคอร์คูมิน

บทที่ 4

ผลการวิจัยและอภิปรายผล

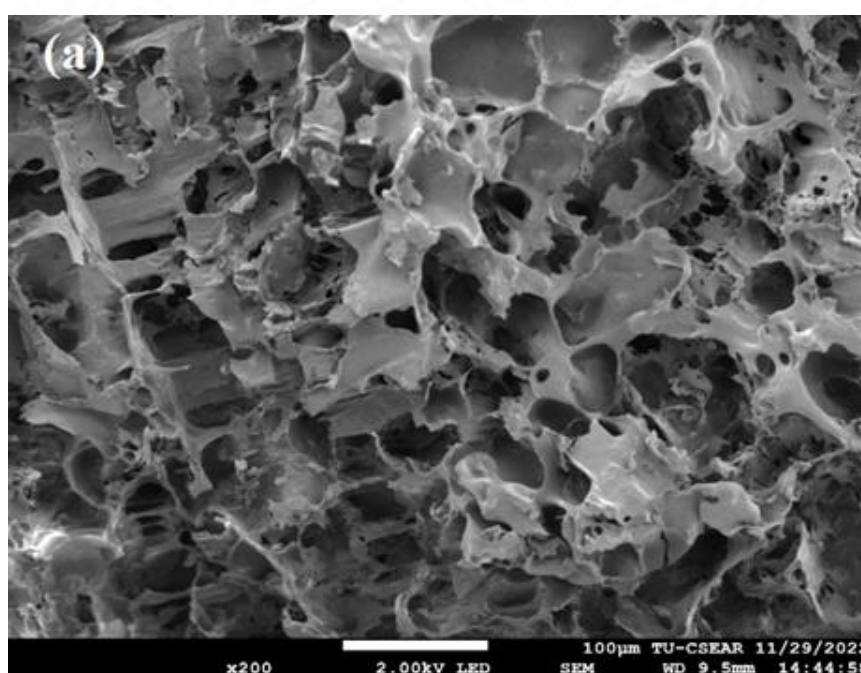
ตอนที่ 1 ไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนที่เชื่อมขวางด้วยกลูตารัลดีไฮด์

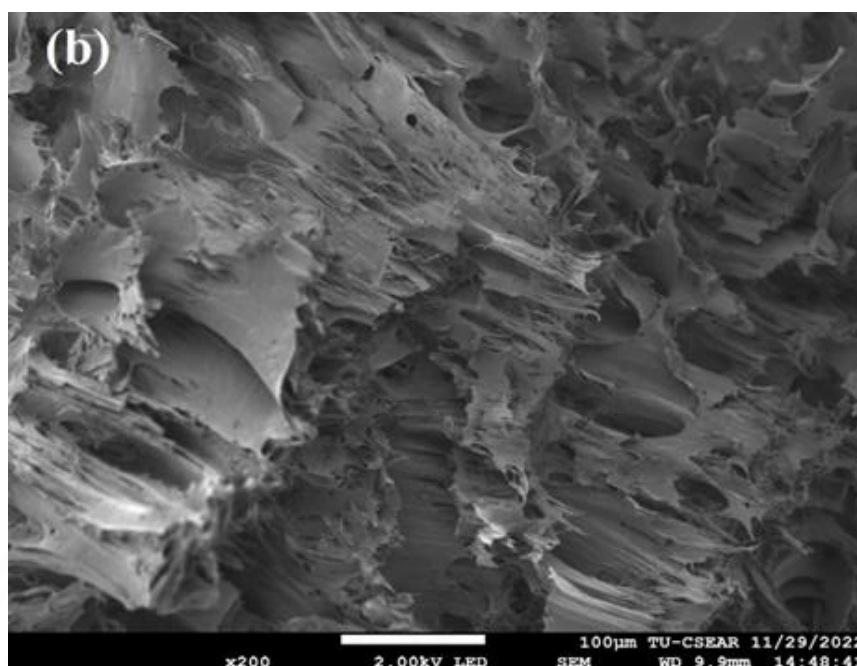
4.1 ผลการศึกษาและวิเคราะห์ลักษณะต่าง ๆ ของวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งจากไซโลกลูแคนและพอลิไวนิลแอลกอฮอล์

4.1.1 ศึกษาสมบัติของวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งจากไซโลกลูแคนและพอลิไวนิลแอลกอฮอล์

4.1.1.1 ผลการศึกษาลักษณะสัณฐานวิทยาของวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งจากไซโลกลูแคนและพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Field emission scanning electron microscope; FE-SEM)

ลักษณะสัณฐานวิทยาของไซโลกลูแคนและพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็งก่อนและหลังการเชื่อมขวางด้วยกลูตารัลดีไฮด์แสดงดังภาพที่ 4.1 จากภาพแสดงถึงโครงสร้างรูพรุนขนาดใหญ่ที่เชื่อมถึงกัน โครงสร้างรูพรุนขนาดใหญ่ของไฮโดรเจลนี้ถูกสร้างขึ้นในระหว่างกระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็ง จากภาพ a) แสดงโครงสร้างรูพรุนของไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งก่อนทำการเชื่อมขวางด้วยกลูตารัลดีไฮด์ และจากภาพ b) แสดงไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งที่เชื่อมขวางด้วยกลูตารัลดีไฮด์พบว่าโครงสร้างมีรูพรุนที่หนาแน่นกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งที่ไม่ผ่านการเชื่อมขวาง

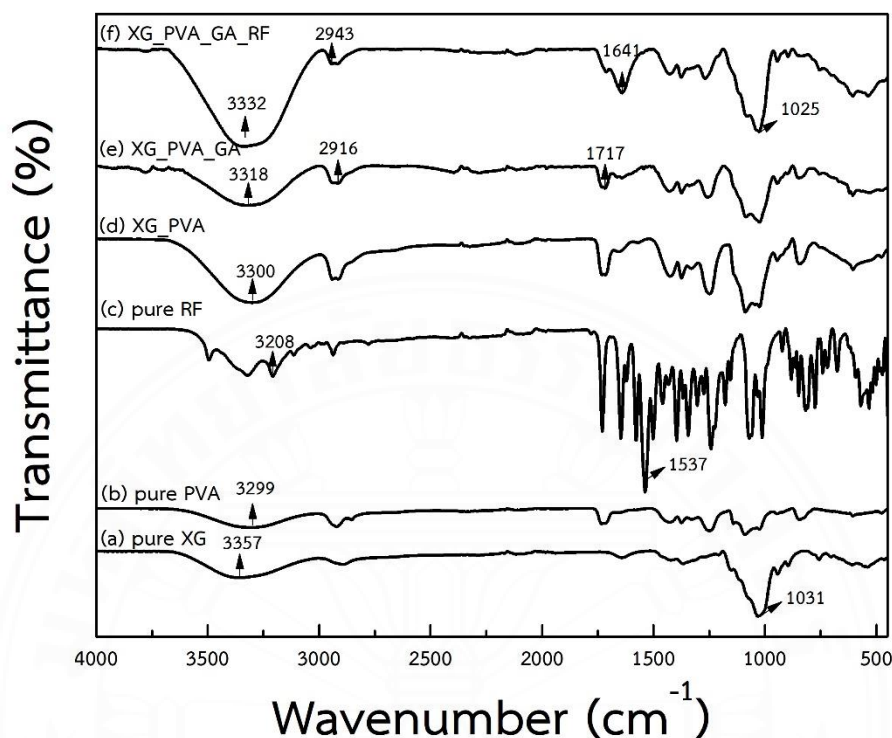




ภาพที่ 4.1 ลักษณะทางสัณฐานวิทยาของไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็ง a) ไฮโดรเจลแคนและพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ที่ไม่ผ่านการเชื่อมขวาง และ b) ไฮโดรเจลแคนและพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ที่ผ่านการเชื่อมขวางด้วยกลูตาร์ลดีไฮด์

4.1.1.2 ผลการศึกษาโครงสร้างหมู่ฟังก์ชันของวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งจากไฮโดรเจลแคนและพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ด้วยเทคนิคฟูเรียร์ทรานส์ฟอร์มอินฟราเรดสเปกโตรสโคปี (Fourier transform infrared spectroscopy; FTIR)

ผลการศึกษาโครงสร้างและหมู่ฟังก์ชันด้วยเทคนิค FTIR สเปกตรัมของไฮโดรเจลแสดงในภาพที่ 4.2 แถบการดูดกลืนแสงของไฮโดรเจลแคนและพอลิไวนิลแอลกอฮอล์อยู่ที่พิคประมาณ 3357 ถึง 3299 cm^{-1} ซึ่งสัมพันธ์กับการยืดพันธะ O-H ของหมู่ไฮดรอกซิลและเป็นผลมาจากพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุล สเปกตรัมของไฮโดรเจลที่ทำการบรรจุโรโบฟลาวินจะแสดงให้เห็นการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยของการยืดพันธะ O-H ซึ่งจะแสดงการมีอยู่ของโรโบฟลาวิน เช่นเดียวกับการเปลี่ยนแปลงของพันธะไฮโดรเจนระหว่างส่วนประกอบของไฮโดรเจล และสังเกตพบว่าพันธะไฮโดรเจนยังเกิดขึ้นระหว่างหมู่ O-H, N-H และ C=O ของโรโบฟลาวิน รวมถึงแถบการดูดกลืนที่พิค 1641 cm^{-1} จะสัมพันธ์กับกลุ่ม C=O ของโรโบฟลาวินอีกด้วย



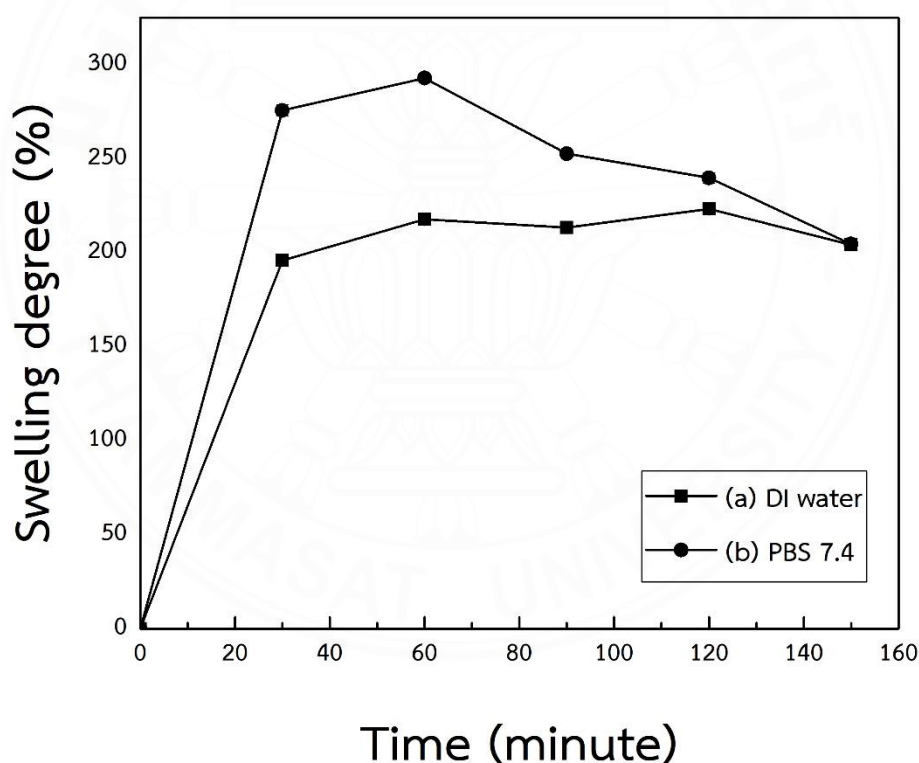
ภาพที่ 4.2 แสดงสเปกตรัมของ (a) ไซโลกลูแคน, (b) พอลิไวนิลแอลกอฮอล์, (c) ไรโบฟลาวิน, (d) ไซโลกลูแคนและพอลิไวนิลแอลกอฮอล์, (e) ไซโลกลูแคนและพอลิไวนิลแอลกอฮอล์เชื่อมขวางด้วยกลูตารัลดีไฮด์ และ (f) ไซโลกลูแคนและพอลิไวนิลแอลกอฮอล์เชื่อมขวางด้วยกลูตารัลดีไฮด์ที่ทำการบรรจุไรโบฟลาวิน

4.1.2 การศึกษาความเป็นไปได้ในการนำวัสดุไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็งไปประยุกต์ใช้เพื่อนำส่งยา

4.1.2.1 ผลการศึกษาความสามารถในการบวมตัวของวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (Swelling degree)

ผลของการบวมตัวของไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งที่เชื่อมขวางด้วยกลูตารัลดีไฮด์ ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส แสดงดังภาพที่ 4.3 ระดับการบวมตัวถูกคำนวณตามฟังก์ชันของเวลา พบว่าไฮโดรเจลที่แช่อยู่ในน้ำปราศจากไอออนและน้ำเกลือบัฟเฟอร์ฟอสเฟต (pH 7.4) จะบวมตัวอย่างรวดเร็วภายใน 30 นาที ซึ่งมากกว่าสองเท่าของน้ำหนักเดิม ระดับการบวมตัวในน้ำเกลือบัฟเฟอร์ฟอสเฟตจะสูงกว่าในน้ำปราศจากไอออน โดยระดับการบวมตัวของน้ำเกลือบัฟเฟอร์ฟอสเฟตมาก

ถึงร้อยละ 292.88 แต่ในน้ำปราศจากไอออนมีการบวมตัวร้อยละ 223.38 เนื่องจากน้ำเกลือบัฟเฟอร์ฟอสเฟตมีไอออนอิสระที่สามารถแตกตัวเป็นไอออน เช่นเดียวกับหมู่ไฮดรอกซิลของไซโลกลูแคนและพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ซึ่งเกิดเป็นไอออนได้บางส่วน ดังนั้นจึงทำให้เกิดการผลักกันของประจุไฟฟ้าชนิดประจุลบและทำให้เกิดการบวมตัวที่สูงของไฮโดรเจลในน้ำเกลือบัฟเฟอร์ฟอสเฟต ในทางตรงกันข้าม น้ำปราศจากไอออนนั้นไม่มีไอออน ดังนั้นระดับการบวมตัวของไฮโดรเจลในน้ำปราศจากไอออนจึงต่ำกว่าในน้ำเกลือบัฟเฟอร์ฟอสเฟต หลังจากแช่ในน้ำเกลือบัฟเฟอร์ฟอสเฟตเป็นเวลา 1 ชั่วโมง โครงร่างเครือข่ายของไฮโดรเจลจะเริ่มยุบตัวตามการลดลงของเส้นกราฟที่แสดงไว้ในภาพ 4.3



ภาพที่ 4.3 แสดงความสามารถในการบวมตัวของไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งใน (a) น้ำปราศจากไอออน และ (b) น้ำเกลือบัฟเฟอร์ฟอสเฟต (pH 7.4)

4.1.2.2 ผลการศึกษาการบรรจุยาจำลองเข้าสู่วัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (Drug loading)

ร้อยละของการบรรจุยาเข้าสู่ไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งได้มาจากวิธีการหลังการโหลด (Post-loading method) โดยธรรมชาติที่ชอบน้ำของไโรโบฟลาวิน ไฮโดรเจลที่ชอบน้ำจึงสามารถดูดซับโมเลกุลของไโรโบฟลาวินเข้าสู่โครงร่างตาข่ายได้ ซึ่งร้อยละการบรรจุอิมิต์สูงสุดคือ ร้อยละ 3.31 เมื่อทำการบรรจุไโรโบฟลาวินเริ่มต้นที่ 7 มิลลิกรัม เมื่อความเข้มข้นของไโรโบฟลาวินสูงขึ้น ร้อยละการบรรจุจะลดลง อาจเป็นผลมาจากปฏิกิริยาระหว่างโมเลกุลของไโรโบฟลาวินที่ความเข้มข้นมากขึ้น ซึ่งอาจยับยั้งการแพร่ของไโรโบฟลาวินเข้าสู่ไฮโดรเจล

ตารางที่ 4.1 แสดงประสิทธิภาพในการบรรจุไโรโบฟลาวินเข้าสู่ไฮโดรเจล

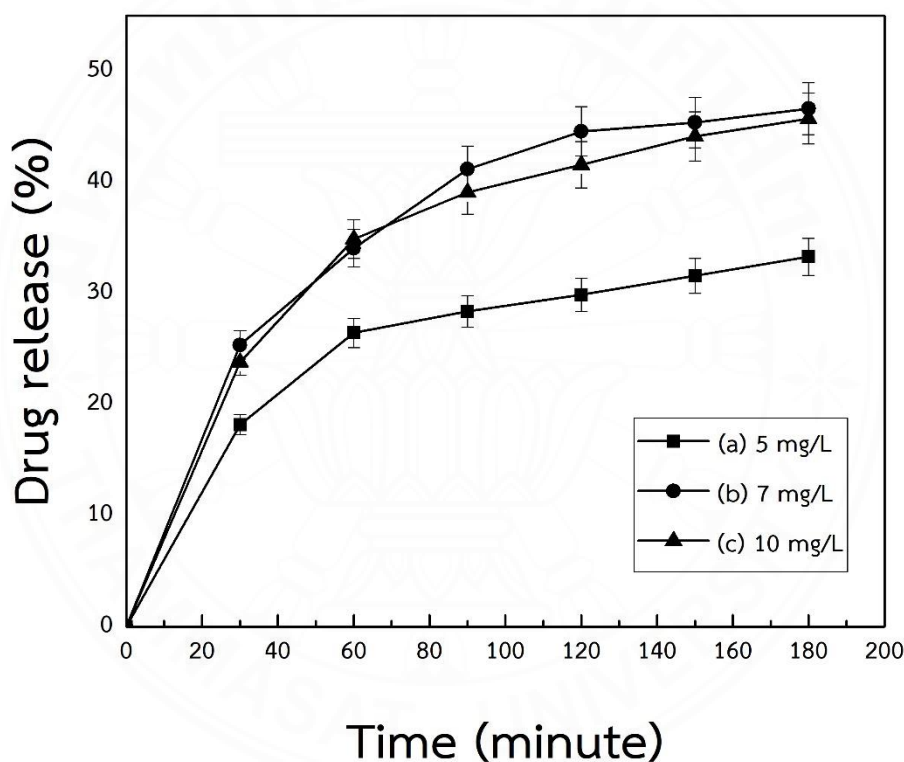
ปริมาณไโรโบฟลาวินเริ่มต้น (มิลลิกรัมต่อลิตร)	ร้อยละการบรรจุไโรโบฟลาวิน (%)
5	2.72 (± 0.88)
7	3.31 (± 0.66)
10	3.18 (± 0.64)

4.1.2.3 ผลการศึกษาการปลดปล่อยยาจำลองออกจากวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (*In vitro* release profile of hydrogels)

การปลดปล่อยไโรโบฟลาวินออกจากไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งที่ทำการเชื่อมขวางด้วยกลูตารัลดีไฮด์ โดยศึกษาจากความเข้มข้นของไโรโบฟลาวินที่แตกต่างกันเป็นเวลา 180 นาที จากภาพที่ 4.4 พบว่าการปลดปล่อยเป็นไปอย่างต่อเนื่องโดยมีการปลดปล่อยอยู่ที่ร้อยละ 33, 47 และ 46 สำหรับไฮโดรเจลที่บรรจุไโรโบฟลาวินที่ความเข้มข้น 5, 7 และ 10 มิลลิกรัม ตามลำดับ การใช้ความเข้มข้นไโรโบฟลาวินเริ่มต้นที่ 7 และ 10 มิลลิกรัม ทำให้เกิดการปลดปล่อยโดยรวมมากกว่าความเข้มข้นของไโรโบฟลาวินต่ำสุดที่ 5 มิลลิกรัม

ไโรโบฟลาวินเป็นยาที่ละลายน้ำได้ ไโรโบฟลาวินจึงถูกปล่อยออกมาจากไฮโดรเจลโดยวิธีการแพร่และการละลายของเมทริกซ์ แม้ว่าไฮโดรเจลจะถูกเชื่อมขวางกับกลูตารัลดีไฮด์ แต่สังเกตได้ว่าการละลายบางส่วนของวัสดุ ซึ่งบ่ง

บอกได้ว่ายังมีกลุ่มพอลิเมอร์ที่ละลายน้ำได้จำนวนหนึ่งหลงเหลืออยู่ในไฮโดรเจล เมื่อแช่ลงในน้ำ โมเลกุลของตัวทำละลายจะเคลื่อนที่ไปยังจุดเชื่อมระหว่างพอลิเมอร์ (Interface) จากนั้นจึงเกิดปฏิกิริยาการดูดซับที่จุดเชื่อมระหว่างพอลิเมอร์ของเหลวกับของแข็ง สุดท้ายจึงเกิดการละลายของพอลิเมอร์เมทริกซ์ในส่วนที่ละลายน้ำได้และนำไปสู่การปลดปล่อยไรโบฟลาวินที่ละลายออกมา ด้วยกลไกทั้งสองนี้ โมเลกุลของไรโบฟลาวินที่ละลายจะเคลื่อนที่ออกจากไฮโดรเจล



ภาพที่ 4.4 การปลดปล่อยไรโบฟลาวินออกจากวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งโดยใช้น้ำเกลือบัฟเฟอร์ฟอสเฟต pH 7.4 เป็นตัวกลางในการปลดปล่อยที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส ที่ไรโบฟลาวินความเข้มข้น a) 5 มิลลิกรัมต่อลิตร, b) 7 มิลลิกรัมต่อลิตร และ c) 10 มิลลิกรัมต่อลิตร

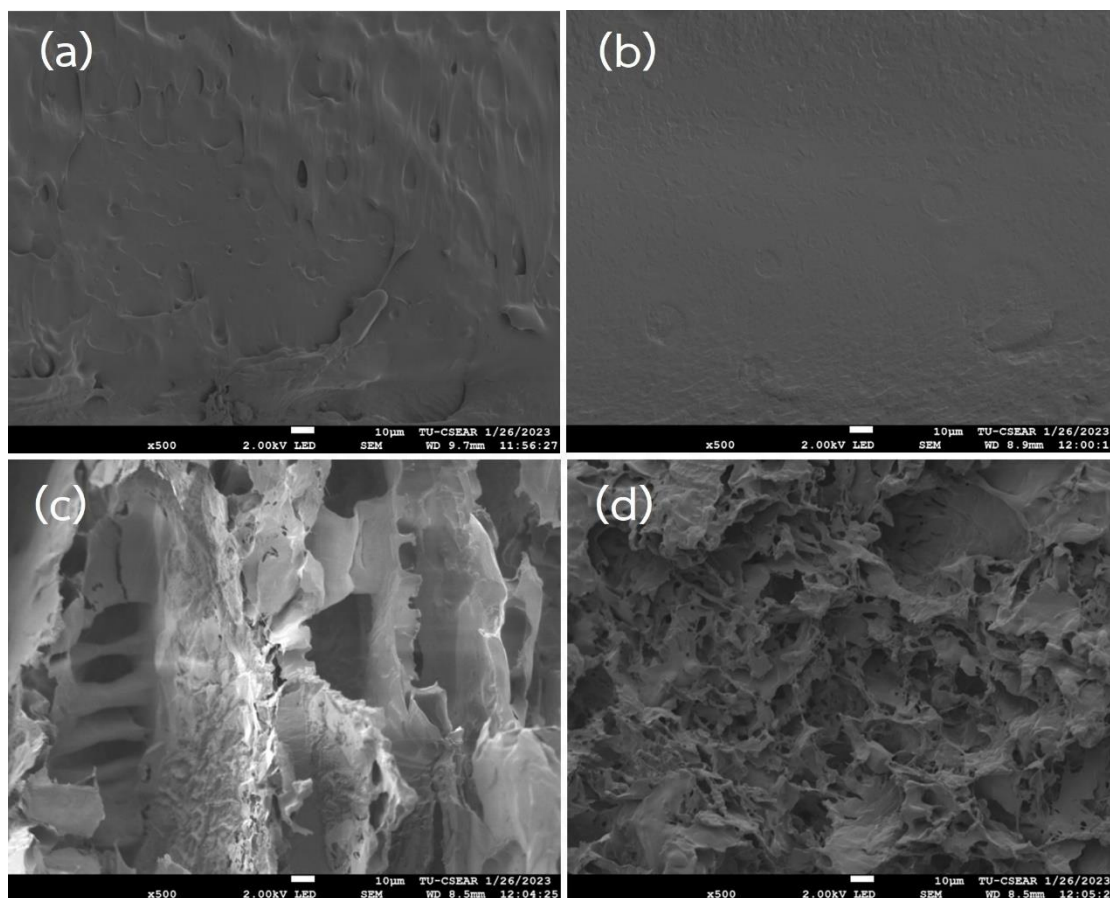
ตอนที่ 2 ไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนที่เชื่อมขวางด้วยกรดซิตริก

4.1 ผลการศึกษาและวิเคราะห์ลักษณะต่าง ๆ ของวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งจากพอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไซโลกลูแคน

4.1.1 ศึกษาสมบัติของวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งจากพอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไซโลกลูแคน

4.1.1.1 ผลการศึกษาลักษณะสัณฐานวิทยาของวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งจากพอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไซโลกลูแคนด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Field emission scanning electron microscope; FE-SEM)

จากภาพที่ 4.1 จะแสดงลักษณะสัณฐานวิทยาของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไซโลกลูแคนที่ไม่ผ่านการทำให้แห้งและผ่านการทำให้แห้งแบบแช่เยือกแข็ง รวมถึงไม่ผ่านการเชื่อมขวางและผ่านการเชื่อมขวางด้วยกรดซิตริก ภาพ a) และ b) แสดงถึงไฮโดรเจลที่ไม่ผ่านการทำให้แห้งแต่เมื่อเติมกรดซิตริกพบว่าพื้นผิวมีความเรียบมากขึ้นตามภาพ b) จากภาพ c) และ d) เมื่อไฮโดรเจลผ่านกระบวนการทำให้แห้งแบบแช่เยือกแข็งทำให้เห็นถึงรูพรุนที่เชื่อมถึงกัน โครงสร้างรูพรุนเหล่านี้ถูกสร้างขึ้นในระหว่างกระบวนการทำให้แห้งแบบแช่เยือกแข็ง จากภาพ d) เมื่อมีการเติมกรดซิตริกลงไปเป็นสารเชื่อมขวางจะพบว่าไฮโดรเจลมีรูพรุนที่ขนาดเล็ก และหนาแน่นกว่าไฮโดรเจลที่ไม่มีการเติมสารเชื่อมขวางในภาพ c)

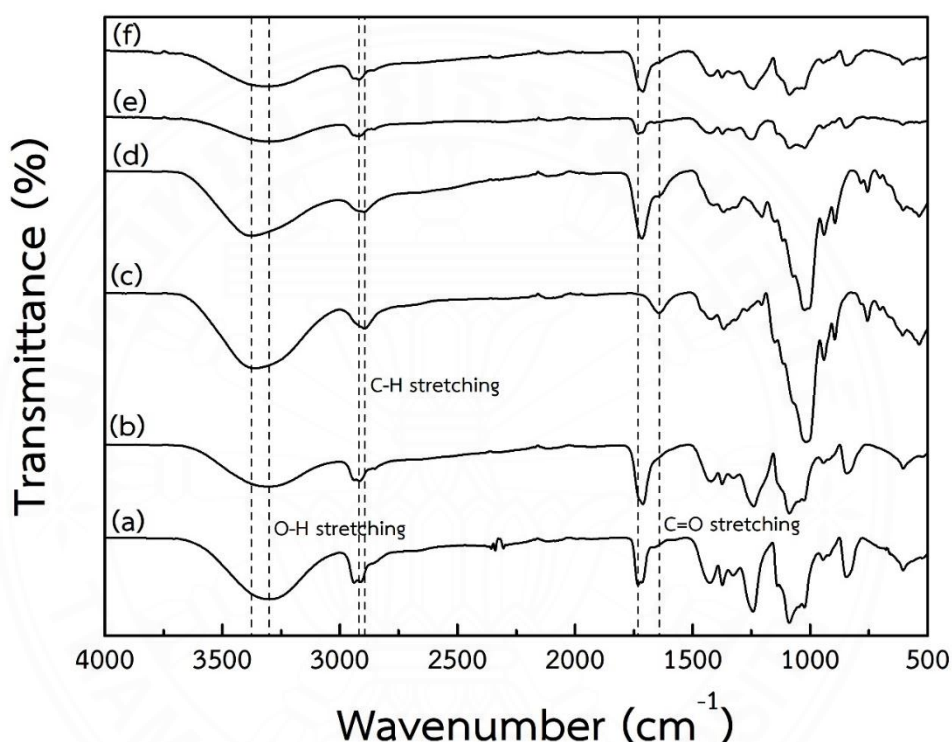


ภาพที่ 4.1 ลักษณะทางสัณฐานวิทยาของ a) พอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไซโลกลูแคนไม่ผ่านการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็ง, b) พอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไซโลกลูแคนเชื่อมขวางด้วยกรดซิตริกไม่ผ่านการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็ง, c) พอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไซโลกลูแคนผ่านการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็ง และ d) พอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไซโลกลูแคนเชื่อมขวางด้วยกรดซิตริกผ่านการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็ง

4.1.1.2 ผลการศึกษาโครงสร้างหมู่ฟังก์ชันของวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งจากพอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไซโลกลูแคนด้วยเทคนิคฟูเรียร์ทรานส์ฟอร์มอินฟราเรดสเปกโตรสโกปี (Fourier transform infrared spectroscopy; FTIR)

ผลการศึกษาโครงสร้างและหมู่ฟังก์ชันด้วยเทคนิค FTIR สเปกตรัมของไฮโดรเจลแสดงในภาพที่ 4.2 แถบการดูดกลืนแสงของพอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไซโลกลูแคนอยู่ที่ประมาณ $3377\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$ จะสัมพันธ์กับการยืดของพันธะ O-H (O-H stretching vibration) และเป็นผลมาจากพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุล ที่จุดพีคประมาณ $2919\text{--}2894\text{ cm}^{-1}$ จะสัมพันธ์กับการยืดของพันธะ C-H

(C-H stretching vibration) เมื่อเปรียบเทียบกับไฮโดรเจลที่มีการเติมกรดซิตริก พบว่าสเปกตรัมยังคงแสดงพันธะไฮโดรเจนระหว่างพันธะ O-H และ C=O (C=O stretching vibration) ของกรดซิตริกที่พิกัด $1732\text{--}1642\text{ cm}^{-1}$ สำหรับที่พิกัด $1500\text{--}500\text{ cm}^{-1}$ ที่เรียกว่า ย่านลายพิมพ์นิ้วมือ (Finger print region) พอลิเมอร์ไม่พบว่าการเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม



ภาพที่ 4.2 แสดงสเปกตรัมของ (a) พอลิไวนิลแอลกอฮอล์, (b) พอลิไวนิลแอลกอฮอล์เชื่อมขวางด้วยกรดซิตริก, (c) ไฮโดรเจลแคน, (d) ไฮโดรเจลแคนเชื่อมขวางด้วยกรดซิตริก, (e) พอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไฮโดรเจลแคน และ (f) พอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไฮโดรเจลแคนเชื่อมขวางด้วยกรดซิตริก

4.1.1.3 ผลการทดสอบความเป็นรูพรุนของวัสดุโดยการแทนที่ด้วยปรอท (Mercury Intrusion Porosimeter; MIP)

จากตารางที่ 4.1 เมื่อมีการเติมกรดซิตริกเป็นสารเชื่อมขวางพบว่าโดยส่วนใหญ่พื้นที่ของรูพรุนทั้งหมดและเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ยของรูพรุนมีขนาดเล็กถึงความหนาแน่นรวมของไฮโดรเจลจะมีปริมาณหนาแน่นมากขึ้น ยกเว้นไฮโดรเจลแคนซึ่งมีรูพรุนขนาดใหญ่และมีความเป็นรูพรุนสูงมากถึงร้อยละ 96 จึงทำให้ความ

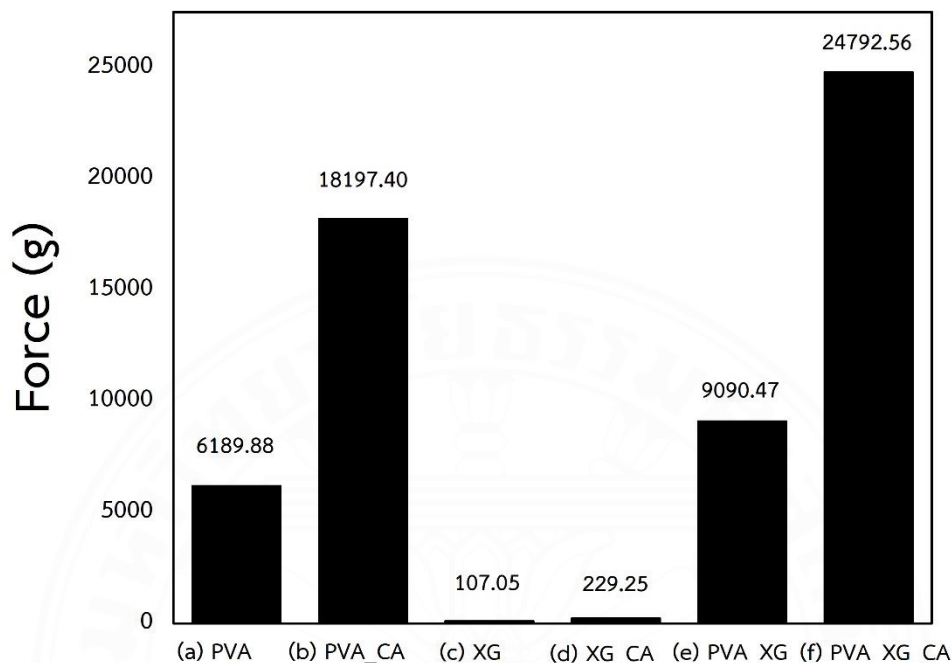
หนาแน่นของตัวอย่างดังกล่าวมีค่าต่ำมากเพียงร้อยละ 0.04 ถึง 0.05 และไม่เห็นผลของการใช้กรดซิดริกต่อค่าความหนาแน่น การมีความเป็นรูพรุนมาก อาจบ่งบอกถึงการกักเก็บสารไว้ภายในไฮโดรเจลได้ดี ผลการทดสอบตัวอย่าง PVA_XG_CA สอดคล้องกับลักษณะทางสัณฐานวิทยาที่ศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดที่เมื่อทำการเติมสารเชื่อมขวางขนาดของรูพรุนจะเล็กลง

ตารางที่ 4.1 แสดงความเป็นรูพรุนของไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็ง

ตัวอย่าง	ขนาดของรูพรุน (ไมโครเมตร)	ความหนาแน่นรวม (กรัมต่อมิลลิลิตร)	ร้อยละความเป็นรูพรุน (%)
PVA	3.37	0.18	84.22
PVA_CA	4.56	0.25	77.50
XG	30.67	0.05	94.67
XG_CA	52.03	0.04	96.10
PVA_XG	2.81	0.19	84.92
PVA_XG_CA	2.12	0.23	82.44

4.1.1.4 ผลการทดสอบสมบัติเชิงกลของไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งโดยวิเคราะห์ความทนต่อแรงอัด (Compressive strength)

ผลการทดสอบสมบัติเชิงกลของไฮโดรเจลโดยวิเคราะห์ความทนต่อแรงอัด จากภาพที่ 4.3 พบว่าไฮโดรเจลที่มีการเติมกรดซิดริกมีความสามารถในการทนต่อแรงอัดได้สูงกว่าไฮโดรเจลที่ไม่มีการเติมกรดซิดริก แสดงว่าการใช้กรดซิดริกเชื่อมขวางพอลิเมอร์ ทำให้ได้พอลิเมอร์ที่โครงสร้างเป็นร่างแหตาข่าย จึงมีความแข็งแรง และต้านทานการเปลี่ยนแปลงรูปร่างได้ดีขึ้น ซึ่งเป็นไปตามทฤษฎี



ภาพที่ 4.3 แสดงสมบัติเชิงกลของไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งที่มีความทนต่อแรงอัดของ (a) พอลิไวนิลแอลกอฮอล์, (b) พอลิไวนิลแอลกอฮอล์เติมกรดซิตริก, (c) โซลโกลูแคน, (d) โซลโกลูแคนเติมกรดซิตริก, (e) พอลิไวนิลแอลกอฮอล์และโซลโกลูแคน, (f) พอลิไวนิลแอลกอฮอล์และโซลโกลูแคนเติมกรดซิตริก

4.1.1.5 ผลการศึกษาความสมบูรณ์ของการเกิดเป็นเจลของไฮโดรเจลจากโซลโกลูแคนแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (Gel fraction)

การศึกษาค้นคว้าความสมบูรณ์ของการเกิดเป็นเจลของไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็ง จากตารางที่ 4.2 พบว่าพอลิไวนิลแอลกอฮอล์กับโซลโกลูแคนพอลิเมอร์ทั้งสองชนิดเมื่อทำการเชื่อมขวางด้วยกรดซิตริกจะมีความเป็นเจลที่สูง และเมื่อทำการผสมพอลิไวนิลแอลกอฮอล์และโซลโกลูแคนเข้าด้วยกันรวมถึงทำการเชื่อมขวางด้วยกรดซิตริกจะทำให้ค่าความเป็นเจลเพิ่มมากขึ้นกว่าเดิม

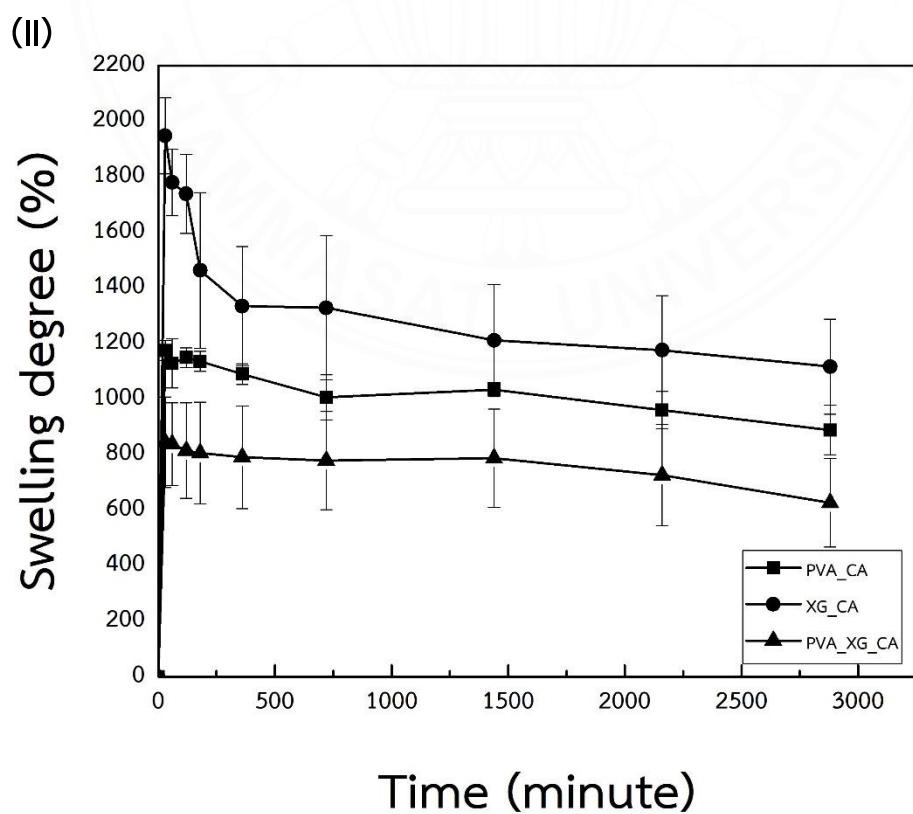
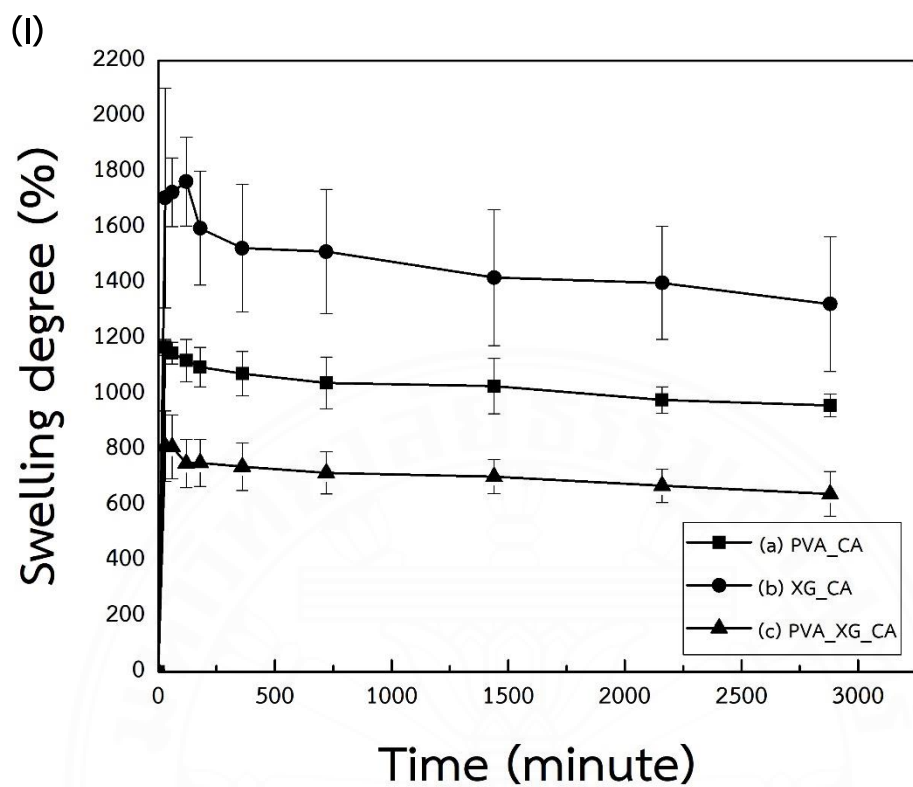
ตารางที่ 4.2 แสดงความสมบูรณ์ของการเกิดเป็นเจล

ตัวอย่าง	ร้อยละความเป็นเจล (%)
PVA_CA	95.88 $\pm$ (1.74)
XG_CA	58.32 $\pm$ (3.01)
PVA_XG_CA	98.82 $\pm$ (0.50)

4.1.2 การศึกษาความเป็นไปได้ในการนำวัสดุไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนที่ผ่านกระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็งไปประยุกต์ใช้เพื่อนำส่งยา

4.1.2.1 ผลการศึกษาความสามารถในการบวมตัวของวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (Swelling degree)

จากการศึกษาการบวมตัวของไฮโดรเจลเมื่อแช่ลงในน้ำปราศจากไอออนและตัวกลางในการละลายที่ pH 5.5 เทียบกับเวลา เมื่อโมเลกุลของน้ำแทรกเข้าไประหว่างรูพรุนในโครงสร้างของไฮโดรเจลจะทำให้เกิดการผลัก สายโซ่ขยายตัวจึงเป็นผลทำให้ไฮโดรเจลบวมตัว จากภาพที่ 4.4 แสดงให้เห็นว่าไฮโดรเจลทั้งหมดมีการบวมตัวที่สูงอย่างรวดเร็วภายใน 30 นาทีแรกหลังจากนั้นการบวมตัวจะคงที่ที่เวลา 6 ชั่วโมง ไม่สลายตัวและการบวมคงที่ได้จนถึง 48 ชั่วโมง การบวมตัวในน้ำปราศจากไอออนมีอัตราการบวมตัวที่มากกว่าตัวกลางในการละลาย pH 5.5 โดยไฮโดรเจลที่มีไซโลกลูแคนจะมีการบวมตัวสูงสุด ถัดมาคือพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ และไฮโดรเจลที่มีทั้งพอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไซโลกลูแคนมีการบวมตัวต่ำที่สุด เนื่องจากไซโลกลูแคนมีความสามารถในการดูดซับน้ำ ไฮโดรเจลที่มีไซโลกลูแคนเป็นส่วนประกอบจะช่วยให้ไฮโดรเจลมีการบวมตัวมากขึ้น แต่ผลของการเติมกรดซิตริกร้อยละ 20 ของพอลิเมอร์ซึ่งเป็นความเข้มข้นที่สูงจะส่งผลให้ความสามารถในการดูดซับน้ำลดลง ซึ่งอาจเกิดมาจากความหนาแน่นของการเชื่อมขวางที่เพิ่มขึ้นอาจนำไปสู่การลดลงของการเคลื่อนที่ของสายโซ่พอลิเมอร์และลดปริมาตรที่โมเลกุลสามารถเคลื่อนที่ไปได้ของโครงร่างไฮโดรเจล



ภาพที่ 4.4 แสดงความสามารถในการบวมตัวของไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งใน (I) น้ำปราศจากไอออน และ (II) ตัวกลางในการละลายที่ pH 5.5 ของ (a) พอลิไวนิลแอลกอฮอล์เต็มกรดซิตริก, (b) ไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งเต็มกรดซิตริก และ (c) พอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งเต็มกรดซิตริก

4.1.2.2 ผลการศึกษาความคงรูปของไฮโดรเจลจากไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (Heat stability)

จากผลการศึกษาความคงรูปของไฮโดรเจลที่บ่มในตัวกลาง (Release medium) pH 5.5 พบว่า ไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งมีการบวมตัวและมีความคงรูป ไม่เกิดการสลายหรือละลายหายไป เมื่อผ่านไปถึง 9 วัน ไฮโดรเจลก็ยังคงรูปร่างอยู่ในตัวกลางในการละลายได้ดี

ตารางที่ 4.3 แสดงความคงรูปของไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งในตัวกลางในการละลาย pH 5.5 ที่อุณหภูมิ 32 องศาเซลเซียส

ตัวอย่าง	ระยะเวลาการบ่ม							
	0 นาที	30 นาที	1 วัน	3 วัน	5 วัน	7 วัน	9 วัน	14 วัน
PVA_CA	+	+	+	+	+	+	+	+
XG_CA	+	+	+	+	+	+	+	+
PVA_XG_CA	+	+	+	+	+	+	+	+

โดยที่สัญลักษณ์ + คือ ไฮโดรเจลยังคงรูปร่างอยู่ในตัวกลางในการละลาย pH 5.5 และ

– คือ ไฮโดรเจลเกิดการสลายในตัวกลางในการละลาย pH 5.5

4.1.2.3 ผลการศึกษการบรรจุยาจำลองเข้าสู่วัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (Drug loading)

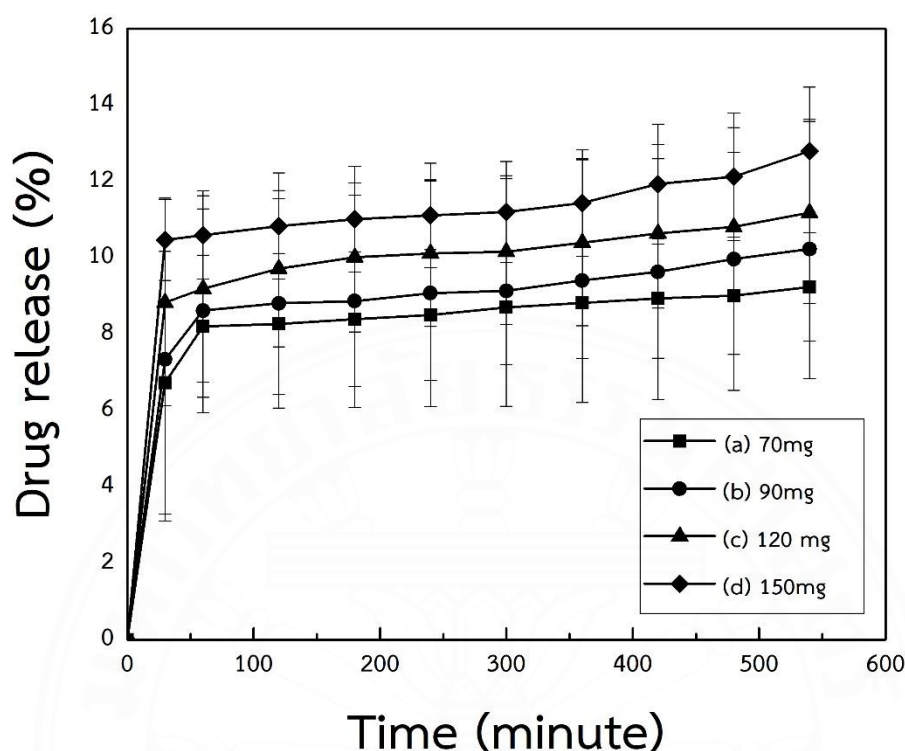
จากตารางที่ 4.4 ประสิทธิภาพในการบรรจุเคอร์คิวมินที่ใช้เป็นยาจำลอง ได้มาจากการแพร่ (Diffusion) จากสารละลายเคอร์คิวมินเข้าสู่โครงสร้างของไฮโดรเจลเมื่อไฮโดรเจลเกิดการบวมตัว จะพบว่าหากทำการบรรจุเคอร์คิวมินเริ่มต้นที่ 70 มิลลิกรัม จนถึง 150 มิลลิกรัม ไฮโดรเจลสามารถดูดซับเคอร์คิวมินเข้าไปในโครงสร้างได้ร้อยละ 10 ถึง 34 หรือตั้งแต่ 7 ถึง 52 มิลลิกรัม เมื่อทำการบรรจุเคอร์คิวมินในปริมาณที่เพิ่มขึ้น เคอร์คิวมินที่เข้าสู่ไฮโดรเจลก็จะเพิ่มมากขึ้นตามไปด้วย

ตารางที่ 4.4 แสดงประสิทธิภาพในการบรรจุเคอร์คิวมินเข้าสู่วัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็ง

ปริมาณเคอร์คิวมิน (มิลลิกรัมต่อ 25 มิลลิลิตร)	ร้อยละของยาเข้าสู่ไฮโดรเจล (%)	ยาเข้าสู่ไฮโดรเจล (มิลลิกรัม)
70	10.23	7.16
90	11.62	10.45
120	27.48	32.98
150	34.89	52.34

4.1.2.4 ผลการศึกษาการปลดปล่อยยา (*in vitro* drug release study)

การปลดปล่อยยาลงในหลอดทดลองจะทำการปลดปล่อยที่ตัวกลางในการละลาย pH 5.5 โดยทำการเปรียบเทียบไฮโดรเจลที่บรรจุความเข้มข้นของเคอร์คิวมินที่แตกต่างกันดังภาพที่ 4.5 พบว่าการปลดปล่อยเคอร์คิวมินครั้งแรกของไฮโดรเจลทั้งหมดอยู่ที่ร้อยละ 6 ถึง 10 เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วในช่วงเวลา 30 นาทีแรกเกิดจากไฮโดรเจลที่บรรจุเคอร์คิวมินเมื่อสัมผัสกับตัวกลางในการละลายโมเลกุลของเคอร์คิวมินจะแพร่ออกจากเมทริกซ์ของไฮโดรเจลพร้อมกับตัวทำละลาย หลังจากเวลาผ่านไปจะเกิดการปลดปล่อยแบบชะลอ แต่เป็นไปอย่างต่อเนื่องจนปลดปล่อยอย่างคงที่ที่เวลา 240 นาที การชะลอการปลดปล่อยที่เกิดขึ้นนั้นเกี่ยวข้องกับ การบวมของไฮโดรเจลที่ลดลงและจากผลของการเชื่อมขวางทำให้ไฮโดรเจลมีความหนาแน่นเพิ่มขึ้น ประสิทธิภาพในการปลดปล่อยยานี้จะแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพในการบรรจุยาเข้าสู่ไฮโดรเจลซึ่งสอดคล้องกับอัตราการบวมตัวรวมถึง การที่โครงสร้างไฮโดรเจลมีรูพรุนจำนวนมากจึงทำให้ไฮโดรเจลกักเก็บยาไว้ภายใน และสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาให้ออกมาอย่างต่อเนื่องได้

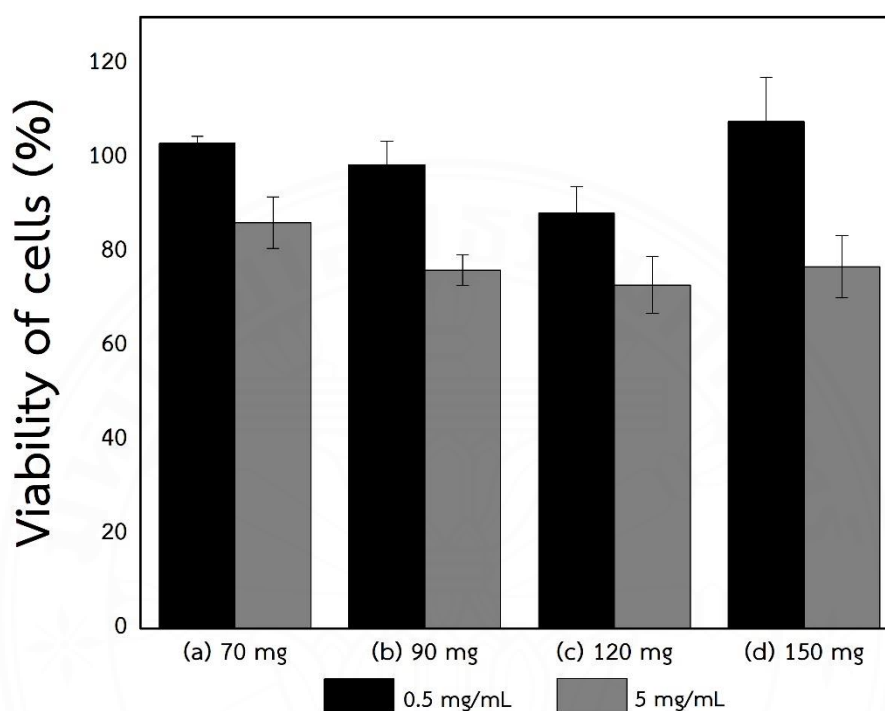


ภาพที่ 4.5 แสดงประสิทธิภาพในการปลดปล่อยสารเคอร์คูมินจากวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็ง ปริมาณ (a) 70 มิลลิกรัม (b) 90 มิลลิกรัม (c) 120 มิลลิกรัม และ (d) 150 มิลลิกรัม

4.1.2.5 ผลการศึกษาความเป็นพิษต่อเซลล์ของวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็ง จากพอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไซโลกลูแคนที่มีการเติมเคอร์คูมินเป็นยาจำลอง (Cell cytotoxicity)

การวิเคราะห์ความเป็นพิษต่อเซลล์ของไฮโดรเจลมีความจำเป็นในการประเมินความปลอดภัยของไฮโดรเจลที่บรรจุเคอร์คูมินเพื่อใช้เป็นวัสดุนำส่งยา จากภาพที่ 4.6 แสดงความมีชีวิตของเซลล์ที่ได้รับจากการทดสอบ MTT หลังจากการเพาะเลี้ยงเซลล์ด้วยสารเคอร์คูมินที่มีความเข้มข้นต่าง ๆ คือ 70, 90, 120 และ 150 มิลลิกรัม เมื่อเปรียบเทียบกับเซลล์ที่เพาะเลี้ยงด้วยอาหารเลี้ยงเซลล์ใหม่ ตามมาตรฐานความเป็นพิษต่อเซลล์ในหลอดทดลอง การลดลงของความมีชีวิตของเซลล์มากกว่าร้อยละ 30 ถือเป็นผลกระทบต่อเซลล์ พบได้ว่าความมีชีวิตของเซลล์ผิวหนังมนุษย์ที่มีความเข้มข้นของเคอร์คูมิน 70, 90, 120 และ 150 มิลลิกรัม ทั้งหมดคือร้อยละ 86-103, 76-99, 73-88 และ 77-108 ตามลำดับ ความมีชีวิตของเซลล์สูงกว่า

ร้อยละ 70 ในไฮโดรเจลที่มีการบรรจุด้วยเคอร์คูมินจึงบ่งชี้ได้ว่าไฮโดรเจลไม่เป็นพิษต่อเซลล์อีกทั้งเซลล์ยังมีการเจริญเติบโตมากขึ้นด้วย ไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งจึงมีศักยภาพในการนำไปประยุกต์ใช้ในการนำส่งยา



ภาพที่ 4.6 แสดงผลการทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์ของวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็งจากพอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไซโลกลูแคนที่มีการเติมเคอร์คูมินปริมาณ (a) 70 มิลลิกรัม (b) 90 มิลลิกรัม (c) 120 มิลลิกรัม (d) 150 มิลลิกรัม โดยที่ใช้สารสกัดจากไฮโดรเจลในปริมาณ 0.5 และ 5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร เพาะเลี้ยงด้วยเซลล์ผิวหนังมนุษย์

4.1.2.6 ผลการศึกษาความสามารถในการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระของสารละลายเคอร์คูมินหลังการปลดปล่อยออกจากวัสดุไฮโดรเจลแห้งแบบแช่เยือกแข็ง

เมื่อเพิ่มปริมาณการบรรจุเคอร์คูมินเข้าสู่ไฮโดรเจลในปริมาณที่มากขึ้นพบว่าความสามารถในการต้านสารอนุมูลอิสระยิ่งเพิ่มมากขึ้นจากร้อยละ 79 จนถึงร้อยละ 91 เคอร์คูมินจึงมีประสิทธิภาพที่ดีในการต้านอนุมูลอิสระและมีความเหมาะสมในการนำมาเป็นยาจำลอง

ตารางที่ 4.5 แสดงความสามารถในการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระของสารละลายสกัดจากไฮโดรเจล

ปริมาณเคอร์คูมินที่บรรจุใน ไฮโดรเจล (มิลลิกรัม)	การยับยั้งเฉลี่ย (%)
70	79.41 ± (4.52)
90	81.55 ± (3.02)
120	85.42 ± (5.58)
150	91.26 ± (2.07)

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการดำเนินงานวิจัย

ตอนที่ 1 ไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนที่เชื่อมขวางด้วยกลูตารัลดีไฮด์

ไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนและพอลิไวนิลแอลกอฮอล์มีสมบัติที่มีแนวโน้มว่าจะนำไปใช้ในการปลดปล่อยยา เนื่องจากพอลิเมอร์ทั้งสองชนิดมีความเข้ากันได้และไม่เป็นพิษ กระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็งส่งผลให้เกิดไฮโดรเจลที่มีโครงสร้างรูพรุนขนาดใหญ่ ผลการศึกษาโครงสร้างหมู่ฟังก์ชันยืนยันการมีอยู่ของไรโบฟลาวินในไฮโดรเจล และบ่งบอกได้ว่าโมเลกุลของไรโบฟลาวินส่งผลต่อพันธะไฮโดรเจนระหว่างส่วนประกอบของไฮโดรเจล ผลของการบวมตัวในน้ำปราศจากไอออนและน้ำเกลือบัฟเฟอร์ฟอสเฟตพบว่าในช่วงแรกมีการบวมตัวที่สูงและค่อย ๆ ลดลง สุดท้ายหลังจากแช่ไฮโดรเจลในน้ำเกลือบัฟเฟอร์ฟอสเฟตเป็นเวลา 3 ชั่วโมง พบว่าไฮโดรเจลที่มีการบรรจุไรโบฟลาวินเริ่มต้นที่ 7 และ 10 มิลลิกรัม จะมีร้อยละการปลดปล่อยสูง สามารถเปรียบเทียบกันได้ดีกว่าความเข้มข้นที่ต่ำที่ 5 มิลลิกรัม

ตอนที่ 2 ไฮโดรเจลจากไซโลกลูแคนที่เชื่อมขวางด้วยกรดซิตริก

การพัฒนาไฮโดรเจลที่ใช้พอลิไวนิลแอลกอฮอล์และไซโลกลูแคนเป็นพอลิเมอร์ชีวภาพจากกระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็งและทำการเชื่อมขวางด้วยกรดซิตริกมีสมบัติที่มีแนวโน้มว่าจะสามารถนำไปใช้เพื่อนำส่งยาได้ เนื่องจากผลการศึกษาโครงสร้างหมู่ฟังก์ชันของไฮโดรเจลด้วยเทคนิคฟูเรียร์ทรานส์ฟอร์มอินฟราเรดสเปกโตรสโกปีได้พิสูจน์แล้วว่าเกิดการเชื่อมขวางกันระหว่างพอลิเมอร์และกรดซิตริก ส่งผลให้ไฮโดรเจลมีความแข็งแรง ไม่สลายตัวง่าย จากกระบวนการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็งทำให้เกิดไฮโดรเจลที่มีโครงสร้างรูพรุนขนาดใหญ่ การบวมตัวในน้ำปราศจากไอออนและตัวกลางในการละลาย pH 5.5 แสดงให้เห็นการบวมตัวและคงรูปได้ดี ส่งผลให้การบรรจุคอร์คิวมินที่ใช้เป็นยาจำลองที่ 70, 90, 120 และ 150 มิลลิกรัม มีการบรรจุได้ดีไปด้วยและพบว่าย่างทำการบรรจุยามากขึ้นจะทำให้ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาเพิ่มมากขึ้น รวมถึงสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาให้เป็นไปได้อย่างต่อเนื่อง นอกจากนี้พอลิเมอร์ที่เลือกใช้ในงานวิจัยยังมีความเข้ากันได้ทางชีวภาพและไม่มีความเป็นพิษมีความปลอดภัยต่อการนำไปใช้งาน

5.2 ข้อเสนอแนะงานวิจัย

5.2.1 ควรศึกษาการสังเคราะห์ไฮโดรเจลโดยใช้สารเชื่อมขวางชนิดอื่น ๆ

5.2.2 ควรเลือกใช้ยาจำลองชนิดอื่น ๆ เพื่อให้ได้ผลของยาจำลองหลายรูปแบบ ส่งผลให้สามารถบรรจุและศึกษาการปลดปล่อยยาได้เพิ่มเติม



รายการอ้างอิง

1. Sreeraj Gopi et al. Effective Drug Delivery System of Biopolymers Based On Nanomaterials and Hydrogels - A Review, Drug Des 2016, 5:2 Page
<http://dx.doi.org/10.4172/2169-0138.1000129>.
2. JobyJacob et al. Biopolymer based nanomaterials in drug delivery systems: A review, materialstoday Chemistry, Volume 9, September 2018, Pages 43–55-page
<https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2018.05.002>.
3. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ดร. วิศิษฐ์ แวสูงเนิน.พอลิเมอร์ไฮโดรเจลสำหรับการประยุกต์เป็นวัสดุเพื่อควบคุมการปล่อยยา (Polymer Hydrogel for an Application as Drug Controlled-Release Materials) [ออนไลน์].เข้าถึงจาก
<http://sutir.sut.ac.th:8080/sutir/bitstream/123456789/5162/2/Fulltext.pdf>.
4. Mengying Chen et al. Covalent and environment-responsive biopolymer hydrogel for drug delivery and wound healing, Journal of Macromolecular Science, Part A Pure and Applied Chemistry, Volume 58, 2021 - Issue 11, Pages
<https://doi.org/10.1080/10601325.2021.1929316>.
5. ปิติภักย์ บุญมี และ นันทิยา หาญศุภลักษณ์, อิทธิพลของสารเชื่อมขวาง มวลโมเลกุลของไคโตซาน และการใช้สารลดแรงตึงผิวต่อการสังเคราะห์อนุภาคไคโตซานด้วยวิธีการอิมัลชันชนิดน้ำมัน (Effect of Cross-linker, Molecular Weight Chitosan, and Surfactant Use on Synthesis of Chitosan Beads using Water-in-oil Emulsion Technique) [ออนไลน์]. เข้าถึงจาก:file:///C:/Users/USER/Downloads/KC5811001%20(1).pdf.
- 6.AlessiaAjovalasit et al. Xyloglucan-based hydrogel films for wound dressing: Structure-property relationships, Carbohydrate Polymers, Volume 179, 1 January 2018, Pages 262-272 <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.09.092>.
7. มหาวิทยาลัยเชียงใหม่. ไฮโดรเจล(Hydrogels) [ออนไลน์]. เข้าถึงจาก:
https://archive.lib.cmu.ac.th/full/T/2552/chem0352pj_ch1.pdf.
8. ธัญญกรณ์ ศรีสุบิน. สารละลาย: ไฮโดรเจล วัสดุดูดซับน้ำอัจฉริยะ [ออนไลน์]. เข้าถึงจาก:
<https://www.dss.go.th/images/st-article/ct-10-2557-hydro.pdf>.
9. ดร.นพ.จรุง เมืองชนะ. “เครือข่ายด้านระบบนำส่งวัคซีนของประเทศไทย” ใน เครือข่ายแลกเปลี่ยนความรู้และประสบการณ์บุคลากรด้านระบบนำส่งวัคซีนของไทย. วันที่ 24-25 กรกฎาคม

2558. ณ ห้องประชุมนานาชาติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. เข้าถึงจาก : http://nvi.ddc.moph.go.th/e-books/001_DeliverySystem.pdf.
10. Clyne D, Hull D. An Introduction to Composite Materials. 1996. Cambridge Solid State Science Series.
11. วันแข็ง สิทธิกิจโยธิน. ทามารีนกัมจากเมล็ดมะขาม [ออนไลน์]. เข้าถึงจาก: <https://www.thaiscience.info/Journals/Article/TJKM/10766445.pdf>.
12. Ajovalasit et al. Xyloglucan-based hydrogel films for wound dressing: Structure-property relationships, Carbohydrate Polymers, Volume 179, 1 January 2018, Pages 262-272 <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.09.092>
13. Picone et al. Biocompatibility, hemocompatibility and antimicrobial properties of xyloglucan-based hydrogel film for wound healing application, Journal of Biological Macromolecules, Volume 121, January 2019, Pages 784-795 <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.10.078>
14. Martínez-Ibarra et al. Hydrogel wound dressings based on chitosan and xyloglucan: Development and characterization, Journal of applied polymer science, 2019, 136, 47342. <https://doi.org/10.1002/app.47342>
15. Sakakibara et al. Salt-induced thermal gelation of xyloglucan in aqueous media, Carbohydrate Polymers, Volume 223, 1 November 2019, 115083 <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115083>
16. Talantikite et al. Bioinspired Thermoresponsive Xyloglucan–Cellulose Nanocrystal Hydrogels, Biomacromolecules 2021, 22, 2, 743–753 <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.0c01521>
17. สุรศักดิ์ ไวยวงษ์สกุล. พอลิไวนิลแอลกอฮอล์: ตัวประสานในอุตสาหกรรมเซรามิกส์[ออนไลน์]. เข้าถึงจาก: https://www2.mtec.or.th/th/e-magazine/admin/upload/273_18_14.pdf.
18. Monika Muchová et al. Design of dialdehyde cellulose crosslinked poly(vinyl alcohol) hydrogels for transdermal drug delivery and wound dressings, Materials Science and Engineering: C, Volume 116, November 2020, 111242 <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111242>

19. Dure N.Iqbal et al. Novel chitosan/guar gum/PVA hydrogel: Preparation, characterization and antimicrobial activity evaluation, *Journal of Biological Macromolecules*, Volume 164, 1 December 2020, Pages 499-509
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.07.139>
20. Xiaofan Feng et al. Mechanical and antibacterial properties of tannic acid-encapsulated carboxymethyl chitosan/polyvinyl alcohol hydrogels, *Engineered Regeneration*, Volume 2, 2021, Pages 57-62
<https://doi.org/10.1016/j.engreg.2021.05.002>
21. Jinming Li et al. PVA-AAm-AG multi-network hydrogel with high mechanical strength and cell adhesion, *Polymer*, Volume 247, 28 April 2022, 124786,
<https://doi.org/10.1016/j.polymer.2022.124786>
22. Qi Zhang et al. Preparation of aloe polysaccharide/honey/PVA composite hydrogel: Antibacterial activity and promoting wound healing, *Journal of Biological Macromolecules*, Volume 211, 30 June 2022, Pages 249-258
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.05.072>
23. ดร.สุกิจ ลิตติกรณ.ทำความรู้จักกับการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (Freeze Dry) [ออนไลน์]. เข้าถึงจาก: <https://www.harn.co.th/articles/getting-to-know-freeze-dry/>
24. Faculty of Pharmacy, Airlangga University et al. Profiles of Drug substance, Excipients and Related Methodology, Volume 39, ISSN 1871-5125
<https://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-800173-8.00003-9>
25. มหาวิทยาลัยเชียงใหม่. ความหมายของอนุมูลิสรระ [ออนไลน์]. เข้าถึงจาก: https://archive.lib.cmu.ac.th/full/T/2551/biol0451tp_ch2.p

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ

อำพรพันธุ์ นิลจำรัส

วุฒิการศึกษา

ปีการศึกษา 2560: วิทยาศาสตร์บัณฑิต

(วิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีสิ่งทอ)

มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ผลงานทางวิชาการ

Ninjumrat, U., Chuysinuan P., Inprasit, W., Ummartyotin S., Chainok K., Pisitsak, P.,
Freeze-dried biopolymer-based hydrogels crosslinked with glutaraldehyde
for study of drug release applications, PACCON 2023 proceeding, Chiang Rai,
Thailand.