



การเตรียมและตรวจสอบเอกลักษณ์ของฟิล์มพอลิเมอร์ร่วมแบบไดรบล็อกของสเตอริโอคอมเพล็กซ์
พอลิแลคไทด์-บล็อก-พอลิเอทรีนไกลคอล-บล็อก-พอลิแลคไทด์สำหรับประยุกต์ใช้เป็นระบบนำส่งยา

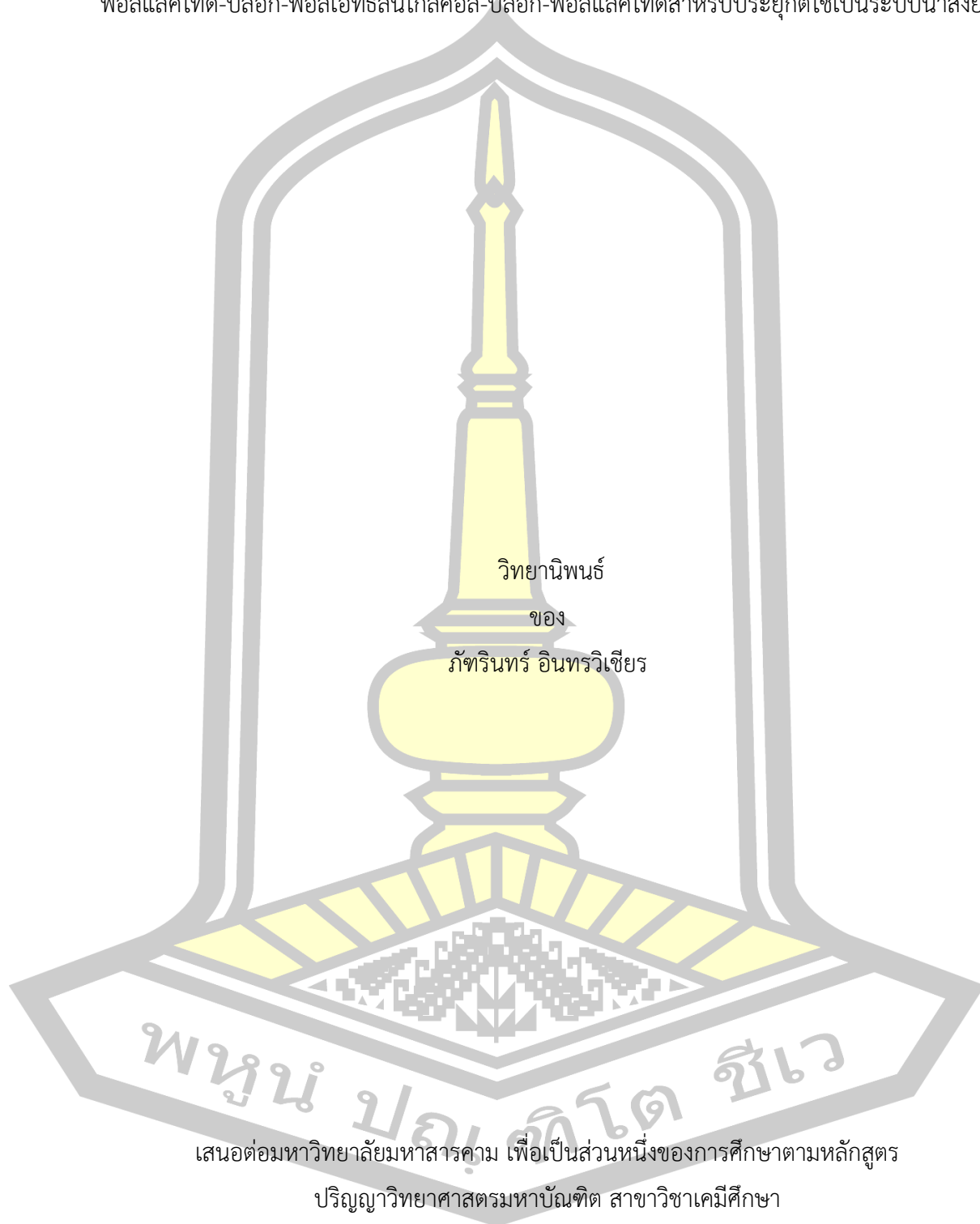
วิทยานิพนธ์
ของ
ภัทรินทร์ อินทรวีเชียร

เสนอต่อมหาวิทยาลัยมหาสารคาม เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเคมีศึกษา

เมษายน 2563

ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยมหาสารคาม

การเตรียมและตรวจสอบเอกลักษณ์ของฟิล์มพอลิเมอร์ร่วมแบบไตรบล็อกของสเตอริโอคอมเพล็กซ์
พอลิแลคไทด์-บล็อก-พอลิเอทิลีนไกลคอล-บล็อก-พอลิแลคไทด์สำหรับประยุกต์ใช้เป็นระบบนำส่งยา



เสนอต่อมหาวิทยาลัยมหาสารคาม เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

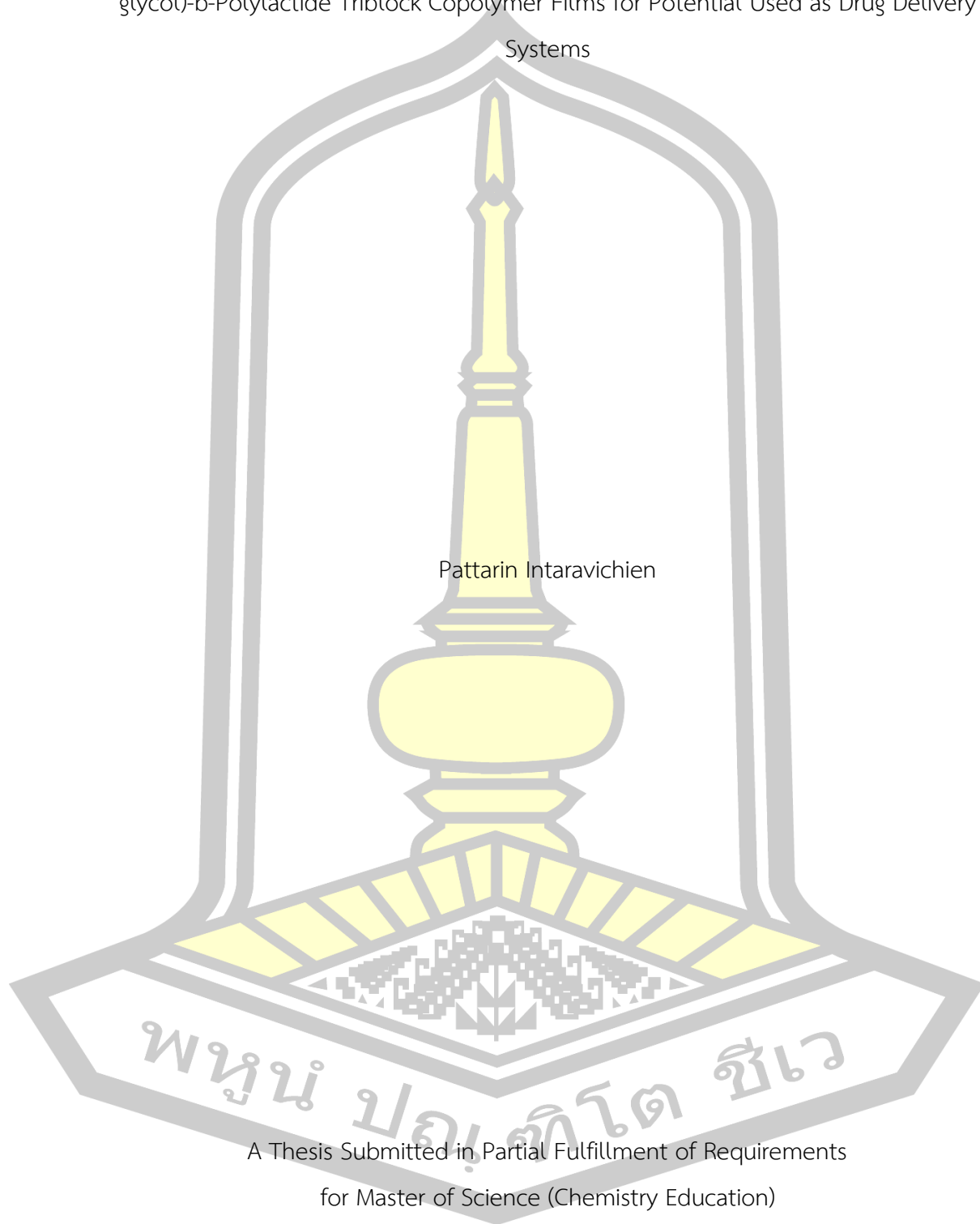
ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเคมีศึกษา

เมษายน 2563

ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยมหาสารคาม

Preparation and Characterization of Stereocomplex Poly(lactide-b-Poly(ethylene glycol)-b-Poly(lactide Triblock Copolymer Films for Potential Used as Drug Delivery Systems

Pattarin Intaravichien



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of Requirements
for Master of Science (Chemistry Education)

April 2020

Copyright of Mahasarakham University



คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ได้พิจารณาวิทยานิพนธ์ของนางสาวภัทริรินทร์ อินทรวิเชียร แล้วเห็นสมควรรับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเคมีศึกษา ของมหาวิทยาลัยมหาสารคาม

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ

(ผศ. ดร. ภาณุกรณ์ ทับทิมใส)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(รศ. ดร. ประสงค์ สีหนาม)

.....กรรมการ

(รศ. ดร. ยอดธง ไบมาก)

.....กรรมการ

(ผศ. ดร. เสนีย์ เครือเนตร)

มหาวิทยาลัยขอนแก่นให้รับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเคมีศึกษา ของมหาวิทยาลัยมหาสารคาม

.....
(ศ. ดร. ไพโรจน์ ประมวล)

คณบดีคณะวิทยาศาสตร์

.....
(รศ. ดร. กริสน์ ชัยมูล)

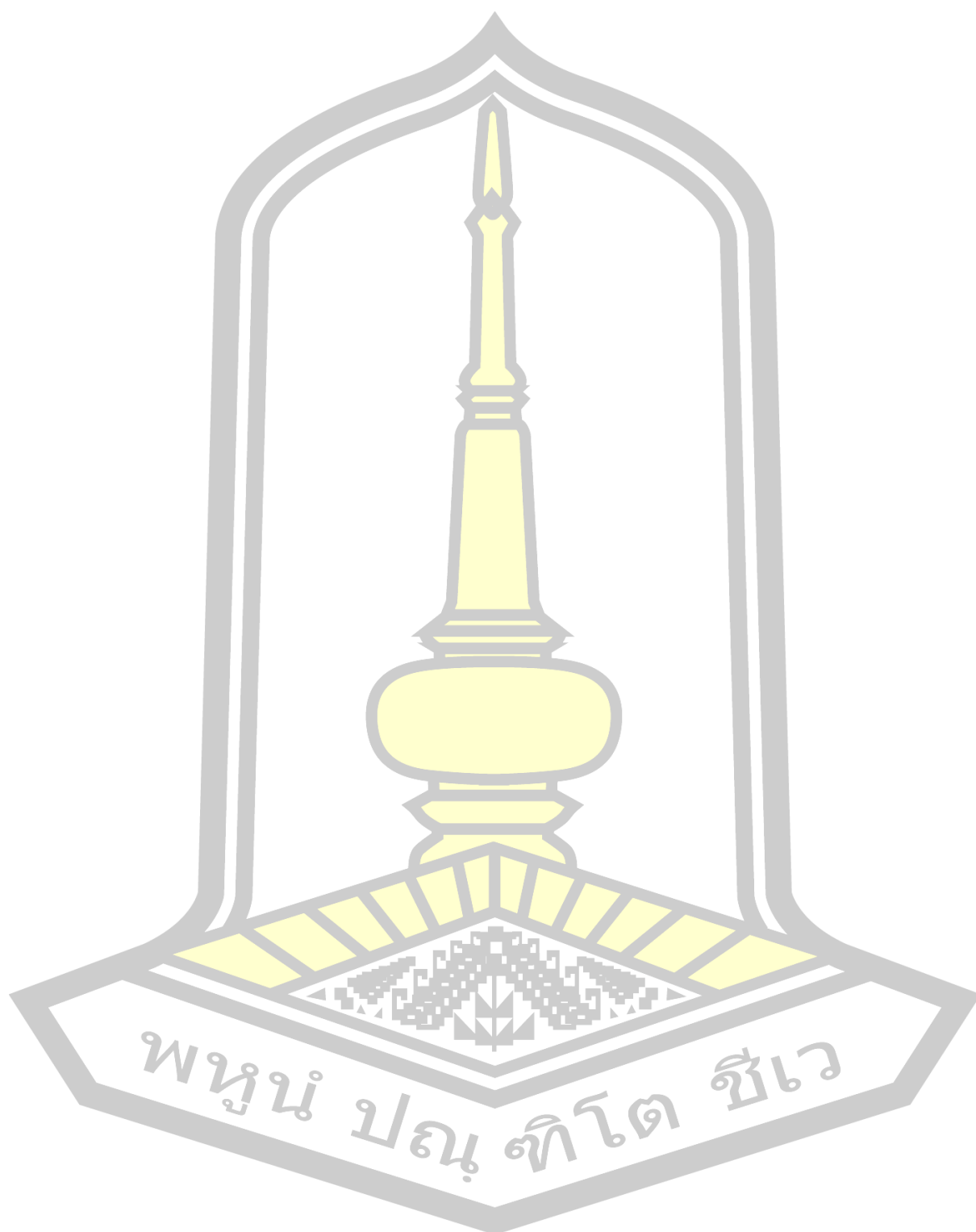
คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

ชื่อเรื่อง	การเตรียมและตรวจสอบเอกลักษณ์ของฟิล์มพอลิเมอร์ร่วมแบบไตรบล็อกของสเตอริโอคอมเพล็กซ์ พอลิแลคไทด์-บล็อก-พอลิเอทิลีนไกลคอล-บล็อก-พอลิแลคไทด์สำหรับประยุกต์ใช้เป็นระบบนำส่งยา		
ผู้วิจัย	ภัทรินทร์ อินทวิเชียร		
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ ดร. ประสงค์ สีหานาม		
ปริญญา	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต	สาขาวิชา	เคมีศึกษา
มหาวิทยาลัย	มหาวิทยาลัยมหาสารคาม	ปีที่พิมพ์	2563

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาสมบัติฟิล์มสเตอริโอคอมเพล็กซ์ของพอลิเมอร์ร่วมแบบไตรบล็อกของพอลิแลคไทด์-บล็อก-พอลิเอทิลีนไกลคอล-บล็อก-พอลิแลคไทด์ที่มีอัตราส่วนแตกต่างกันที่เตรียมด้วยวิธีการหล่อจากสารละลาย โดยนำฟิล์มที่ได้ไปตรวจสอบลักษณะพื้นฐานวิทยาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (SEM) สมบัติเชิงความร้อนด้วยเครื่องดีฟเฟอเรนเชียลสแกนิงคาลอริมิเตอร์ (DSC) โครงสร้างผลึกด้วยเครื่องวิเคราะห์การเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ (XRD) และตรวจสอบรูปแบบการปลดปล่อยยาด้วยเครื่อง UV-vis spectrophotometer ผลการทดลอง พบว่า ฟิล์มทุกอัตราส่วนสามารถเข้ากันได้ดีไม่ปรากฏการแยกวัฏภาค มีพื้นผิวที่ประกอบด้วยรูขนาดเล็ก โดยปริมาณ และขนาดของรูดังกล่าวจะมีความสม่ำเสมอมากขึ้นเมื่ออัตราส่วนของ PDLA-PEG-PDLA สูงขึ้น นอกจากนี้ ยังส่งผลให้ฟิล์มมีการกักผลึกสเตอริโอคอมเพล็กซ์เพิ่มขึ้นด้วย เมื่อเปรียบเทียบกับฟิล์มที่บรรจุยาตัวอย่างเดตระโซคลิน พบว่า ยาทำให้ผิวหน้าของฟิล์มมีรูมากขึ้นแต่ไม่มีผลต่อการเกิดผลึกแบบสเตอริโอคอมเพล็กซ์ของฟิล์ม อย่างไรก็ตาม การบรรจุยาส่งเสริมการกักผลึกแบบโฮโมได้ด้วย โดยแผ่นฟิล์มที่บรรจุและไม่บรรจุยาจะเกิดผลึกสเตอริโอคอมเพล็กซ์อย่างสมบูรณ์เมื่ออัตราส่วนของ PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA เท่ากับ 60/40 และ 70/30 ตามลำดับ เมื่อตรวจสอบรูปแบบการปลดปล่อยยาของฟิล์ม พบว่า อัตราการปลดปล่อยยาของฟิล์มมีค่าสูงในช่วงแรกและค่อยๆ ลดลงจนมีปริมาณคงที่ในช่วงชั่วโมงที่ 5 ของการทดสอบ โดยอัตราการปลดปล่อยยามีแนวโน้มลดลงเมื่ออัตราส่วนของ PDLA-PEG-PDLA สูงขึ้น ดังนั้น อัตราส่วนที่แตกต่างกันระหว่าง PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA จะส่งผลต่อสมบัติของฟิล์มรวมทั้งรูปแบบการปลดปล่อยยาของฟิล์ม ซึ่งส่งผลดีต่อการออกแบบฟิล์มให้มีสมบัติที่หลากหลายเพื่อประยุกต์ใช้งานได้ตามวัตถุประสงค์ โดยเฉพาะนำไปใช้เป็นวัสดุสำหรับบรรจุยาไม่มีขั้วที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยได้

คำสำคัญ : พอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้, พอลิแลคติกแอซิด, สเตอริโอคอมเพล็กซ์, ฟิล์ม



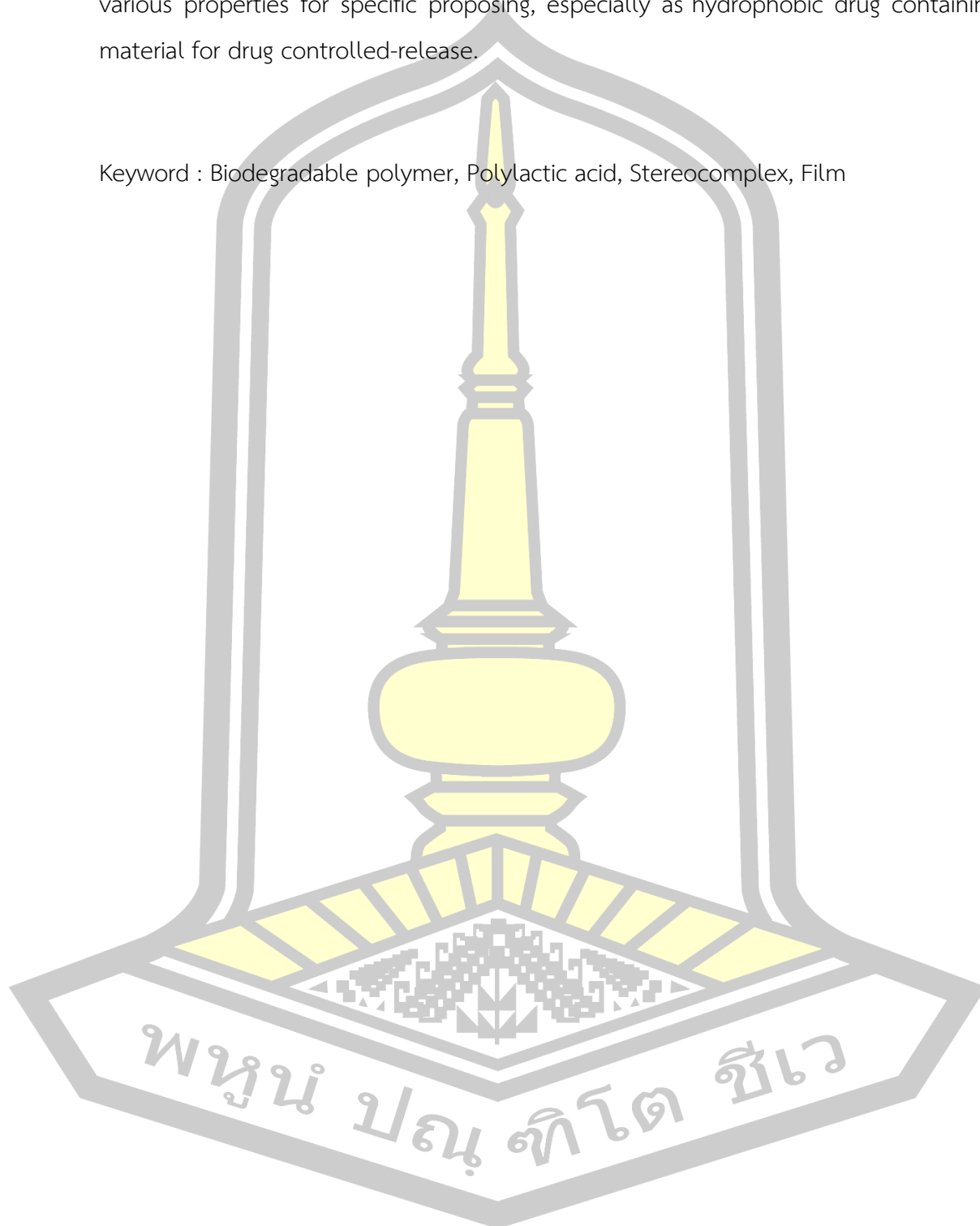
TITLE	Preparation and Characterization of Stereocomplex Poly(lactide)-b-Poly(ethylene glycol)-b-Poly(lactide) Triblock Copolymer Films for Potential Used as Drug Delivery Systems		
AUTHOR	Pattarin Intaravichien		
ADVISORS	Associate Professor Prasong Srihanam , Ph.D.		
DEGREE	Master of Science	MAJOR	Chemistry Education
UNIVERSITY	Maharakham University	YEAR	2020

ABSTRACT

The objective of this work to study the properties of stereocomplex poly(lactide)-b-poly(ethylene glycol)-b-poly(lactide) triblock copolymer films with various blend ratios preparing by solvent casting method were characterized. The obtained films were then observed their morphology under scanning electron microscope (SEM), thermal properties by differential scanning calorimeter (DSC) and crystalline structure by X-ray diffractometer (XRD). The results found that the films prepared from all of blend ratios were homogeneous texture without phase separation. Their surfaces composed with small size of pores which increased both quantity and consistency in size following the PDLA-PEG-PDLA ratio increased. Moreover, PDLA-PEG-PDLA supported the increasing of stereocomplexation in the films. Tetracycline, a sample drug, affected the increasing of pore on the film surfaces comparison to the films without drug. The drug had not interfered stereocomplexation of the films. However, drug could be supported the homo-crystalline formation. The films both with and without tetracycline have completely formed of stereocomplex at the ratios of PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA as 60/40 and 70/30 (w/w) respectively. Drug release profile indicated that the highest drug release content was found at the beginning time and gradually decreased until stable at 5.0 hr after testing. The rate of drug release trends to decrease when the ratio of PDLA-PEG-PDLA increased. This indicated that the different ratios of PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA might be affected the film properties as well as the drug

release pattern. The obtained results have a good result for designing film with various properties for specific proposing, especially as hydrophobic drug containing material for drug controlled-release.

Keyword : Biodegradable polymer, Polylactic acid, Stereocomplex, Film



กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยและวิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความช่วยเหลือจากบุคคลหลายท่าน ผู้วิจัยต้องขอขอบพระคุณโครงการส่งเสริมการผลิตครูที่มีความสามารถพิเศษทางวิทยาศาสตร์และคณิตศาสตร์ (สควค.) ที่ให้ทุนการศึกษาและทุนการทำวิจัยตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษาและภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคามที่สนับสนุนสารเคมีเครื่องมือวิจัยและอำนวยความสะดวกตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา ตลอดจนศูนย์เครื่องมือกลางมหาวิทยาลัยมหาสารคามสำหรับความอนุเคราะห์ในการใช้เครื่องมือวิจัยเป็นอย่างดี

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณอาจารย์ที่ปรึกษาวิจัยท่านรองศาสตราจารย์.ดร.ประสงค์ สีหานาม ที่ให้คำแนะนำและความคิดเห็นต่างๆ อันมีคุณค่าต่องานวิจัย และ ช่วยทำให้งานวิจัยนี้มีความสมบูรณ์ยิ่งขึ้นด้วยความดูแลเอาใจใส่เป็นอย่างดี รวมทั้งเป็นแบบอย่างความเป็นครูให้แก่ศิษย์อย่างแท้จริง ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความเมตตาและความกรุณาที่ได้รับ จึงขอกราบขอบคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอขอบพระคุณท่านรองศาสตราจารย์ ดร.ยอดธง ไบมาก อาจารย์ประจำภาควิชาเคมีที่ให้คำแนะนำในการทำวิจัยและอำนวยความสะดวกในการใช้สารเคมีและเครื่องมือในการทำการทดลอง คุณเยาวลักษณ์ ศรีสุวรรณ และ ดร.ศุภศิลป์ ภาชี ผู้ให้ความช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกในการจัดเตรียมอุปกรณ์ สารเคมี เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยตลอดจนวิธีการในการใช้เครื่องมือต่างๆ

สุดท้ายนี้ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณบิดาและมารดา เป็นอย่างสูงที่คอยห่วงใย ดูแลให้กำลังใจ และ ส่งเสริมสนับสนุนการศึกษาของผู้วิจัยตลอดมา รวมทั้งขอบคุณเพื่อนๆ พี่ๆ น้องๆ ทุกคนที่คอยเป็นกำลังใจ สนับสนุน และให้ความช่วยเหลือด้วยดีตลอดมา

ภัทรินทร์ อินทวิเชียร

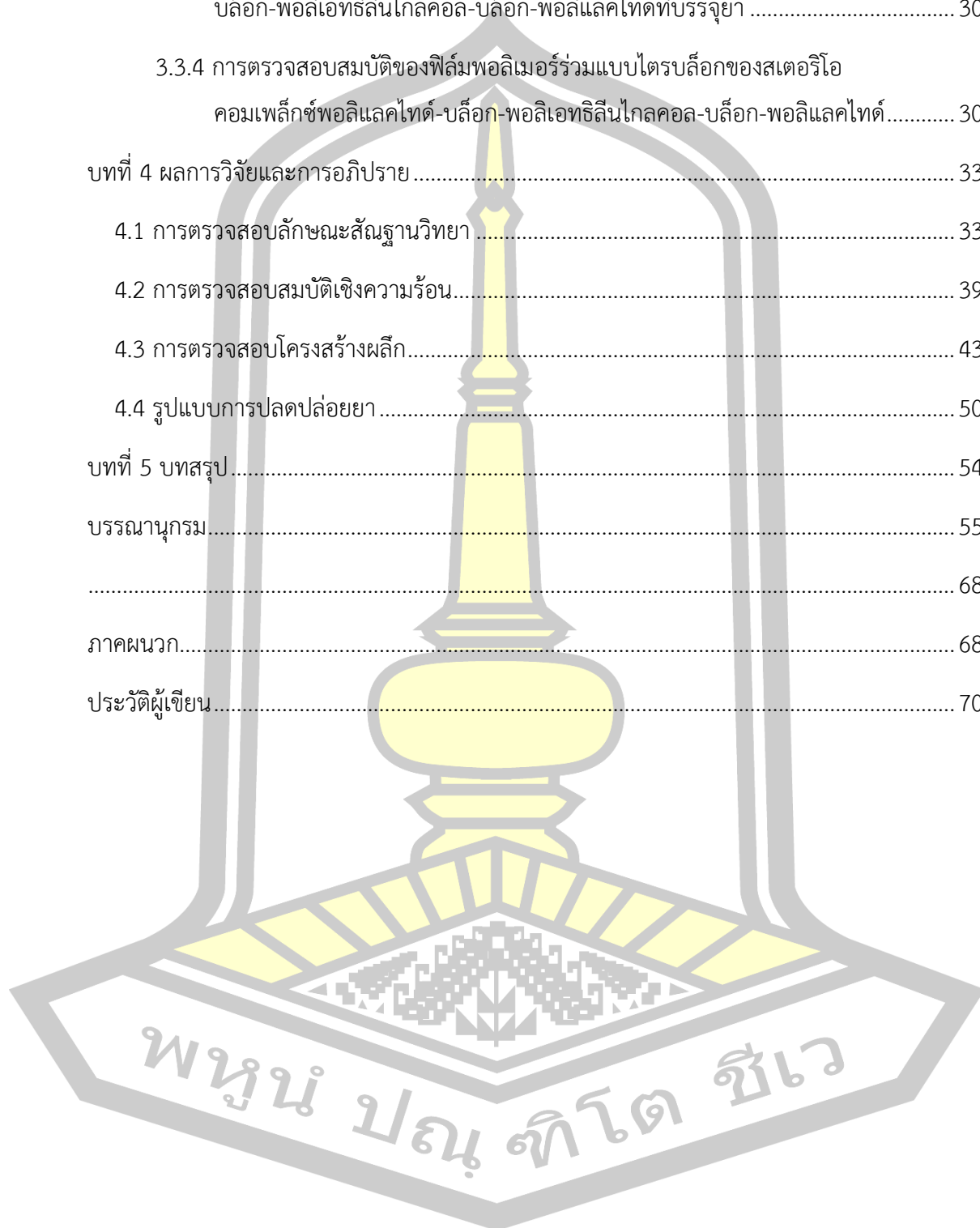
พนุน ปณ ทัต ชีเว

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ฉ
กิตติกรรมประกาศ.....	ช
สารบัญ.....	ฌ
สารบัญตาราง.....	ฉ
สารบัญภาพ.....	ฐ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 หลักการและเหตุผล.....	1
1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย.....	3
1.3 ขอบเขตของงานวิจัย.....	3
1.4 ผลที่คาดว่าจะได้รับ.....	4
1.5 นิยามศัพท์เฉพาะ.....	4
บทที่ 2 ปรีทัศน์ข้อมูล.....	5
2.1 พอลิเมอร์.....	5
2.1.1 คำนิยาม.....	5
2.1.2 ประเภทของพอลิเมอร์.....	7
2.2 พอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้.....	8
2.2.1 นิยามพอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้.....	8
2.2.2 ประเภทพอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้.....	9
2.2.3 ปัจจัยที่มีผลต่อการแตกสลายทางชีวภาพ.....	10
2.2.4 การประยุกต์ใช้งานพอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้.....	11

2.3 รูปแบบของพอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้ที่นำมาใช้งาน	12
2.4 พอลิแลคติกแอซิด.....	13
2.4.1 นิยามพอลิแลคติกแอซิด	13
2.4.2 รูปแบบของพอลิแลคติกแอซิดที่นำมาใช้งาน.....	16
2.4.3 การเตรียมฟิล์มพอลิแลคติกแอซิด.....	16
2.5 สเตอริโอคอมเพล็กซ์	18
2.5.1 สเตอริโอคอมเพล็กซ์พอลิแลคไทด์-บล็อก-พอลิเอทิลีนไกลคอล-บล็อก-พอลิแลคไทด์	18
2.5.2 รูปแบบการศึกษาสมบัติและการนำไปใช้งาน	18
2.6 ระบบควบคุมการปลดปล่อยยา.....	22
2.7 เติตระโซคลิน	25
2.7.1 ประวัติการค้นพบ	25
2.7.2 ลักษณะโครงสร้าง.....	25
2.7.3 การใช้อย่างผลข้างเคียงจากการใช้ยา.....	26
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	28
3.1 พอลิเมอร์ที่ใช้ในการเตรียมฟิล์ม.....	28
3.2 สารเคมีและเครื่องมือที่ใช้ในการทดลอง.....	28
3.2.1 สารเคมีที่ใช้ในการทดลอง.....	28
3.2.2 เครื่องมือที่ใช้ในการทดลอง	29
3.3 วิธีการทดลอง.....	29
3.3.1 การเตรียมสารละลายพอลิเมอร์ร่วมแบบไตรบล็อกของพอลิแลคไทด์-บล็อก-พอลิ เอทิลีนไกลคอล-บล็อก-พอลิแลคไทด์	29
3.3.2 การเตรียมฟิล์มพอลิเมอร์ร่วมแบบไตรบล็อกของสเตอริโอคอมเพล็กซ์พอลิแลคไทด์- บล็อก-พอลิเอทิลีนไกลคอล-บล็อก-พอลิแลคไทด์.....	30

3.3.3 การเตรียมฟิล์มพอลิเมอร์ร่วมแบบไตรบล็อกของสเตอริโอคอมเพล็กซ์พอลิแลคไทด์- บล็อก-พอลิเอทิลีนไกลคอล-บล็อก-พอลิแลคไทด์ที่บรรจุยา	30
3.3.4 การตรวจสอบสมบัติของฟิล์มพอลิเมอร์ร่วมแบบไตรบล็อกของสเตอริโอ คอมเพล็กซ์พอลิแลคไทด์-บล็อก-พอลิเอทิลีนไกลคอล-บล็อก-พอลิแลคไทด์	30
บทที่ 4 ผลการวิจัยและการอภิปราย	33
4.1 การตรวจสอบลักษณะสัญญาณวิทยา	33
4.2 การตรวจสอบสมบัติเชิงความร้อน	39
4.3 การตรวจสอบโครงสร้างผลึก	43
4.4 รูปแบบการปลดปล่อยยา	50
บทที่ 5 บทสรุป	54
บรรณานุกรม	55
.....	68
ภาคผนวก	68
ประวัติผู้เขียน	70



สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 การจำแนกและตัวอย่างของพอลิเมอร์จากธรรมชาติบางชนิดตามแหล่งกำเนิด	8
ตารางที่ 2 สมบัติเชิงกลของของสเทอริโอคอมเพล็กซ์พอลิแลคติกแอซิด	14
ตารางที่ 3 ขนาดการใช้ยาเตตระไฮดรอลินชนิดต่างๆ ในผู้ใหญ่	27
ตารางที่ 4 สารเคมีที่ใช้ในการทดลอง	28
ตารางที่ 5 เครื่องมือที่ใช้ในการทดลอง	29
ตารางที่ 6 อัตราส่วนของแผ่นฟิล์มผสม PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA.....	29
ตารางที่ 7 คุณสมบัติการเปลี่ยนแปลงทางความร้อนของแผ่นฟิล์มผสม PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA.....	42
ตารางที่ 8 ผลการทดลองเมื่อวัดด้วยเครื่อง XRD ของแผ่นฟิล์มผสม PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA	48



สารบัญภาพ

	หน้า
รูปที่ 1 วงจรการเกิดไมโครพลาสติก.....	7
รูปที่ 2 กระบวนการแตกสลายทางชีวภาพของวัสดุพอลิเมอร์.....	9
รูปที่ 3 สเตอริโอเคมีของพอลิแลคติกแอซิดทั้ง 3 รูปแบบ.....	14
รูปที่ 4 การสังเคราะห์ PLA ด้วยวิธีการสังเคราะห์พอลิเมอร์แบบควบแน่นและแบบเปิดวง.....	15
รูปที่ 5 การผลิตฟิล์ม PLLA/lignin-graft-PDLA	19
รูปที่ 6 การเตรียมฟิล์มสเตอริโอคอมเพล็กซ์ PLLA-PCL MBC.....	20
รูปที่ 7 Dimensional stability to heat ของฟิล์มผสม PLLA-PEG-PLLA/PDLA- PEG-PDLA.....	22
รูปที่ 8 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดกับเวลาเมื่อใช้ยาที่แตกต่างกัน	23
รูปที่ 9 โครงสร้างพื้นฐานของโมเลกุลเตตระไฮดรอลิน.....	25
รูปที่ 10 ภาพถ่าย SEM ของแผ่นฟิล์มผสมไม่บรรจุยาที่มีอัตราส่วนของ PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA แตกต่างกัน ; (a) 100/0, (b) 90/10, (c) 80/20, (d) 70/30, (e) 60/40 และ (f) 50/50 โดยน้ำหนัก เมื่อใช้กำลังขยาย 1000 เท่า โดย I และ II แสดงพื้นผิวและภาพตัดขวางของแผ่นฟิล์มตามลำดับ (มาตราวัดอัตราส่วน = 10 μm)	34
รูปที่ 11 ภาพถ่าย SEM ของแผ่นฟิล์มผสมไม่บรรจุยาที่มีอัตราส่วนของ PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA แตกต่างกัน ; (a) 100/0, (b) 90/10, (c) 80/20, (d) 70/30, (e) 60/40 และ (f) 50/50 โดยน้ำหนัก เมื่อใช้กำลังขยาย 3000 เท่า โดย I และ II แสดงพื้นผิวและภาพตัดขวางของแผ่นฟิล์มตามลำดับ (มาตราวัดอัตราส่วน = 5 μm).....	35
รูปที่ 12 ภาพถ่าย SEM ของแผ่นฟิล์มผสมบรรจุยาที่มีอัตราส่วนของ PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA แตกต่างกัน ; (a) 100/0, (b) 90/10, (c) 80/20, (d) 70/30, (e) 60/40 และ (f) 50/50 โดยน้ำหนัก เมื่อใช้กำลังขยาย 1000 เท่า โดย I และ II แสดงพื้นผิวและภาพตัดขวางของแผ่นฟิล์มตามลำดับ (มาตราวัดอัตราส่วน = 10 μm).....	37
รูปที่ 13 ภาพถ่าย SEM ของแผ่นฟิล์มผสมบรรจุยาที่มีอัตราส่วนของ PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA แตกต่างกัน ; (a) 100/0, (b) 90/10, (c) 80/20, (d) 70/30, (e) 60/40 และ (f) 50/50 โดย	

น้ำหนัก เมื่อใช้กำลังขยาย 3000 เท่า โดย I และ II แสดงพื้นผิวและภาพตัดขวางของแผ่นฟิล์มตามลำดับ (มาตรวัดอัตราส่วน = 5 μm).....	38
รูปที่ 14 ภาพ DSC เทอร์โมแกรมของแผ่นฟิล์มผสมไม่บรรจุยาที่มีอัตราส่วนของ PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA เท่ากับ 100/0, 90/10, 80/20, 70/30, 60/40 และ 50/50 โดยน้ำหนัก40	
รูปที่ 15 ภาพ DSC เทอร์โมแกรมของแผ่นฟิล์มผสมบรรจุยาที่มีอัตราส่วนของ PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA เท่ากับ 100/0, 90/10, 80/20, 70/30, 60/40 และ 50/50 โดยน้ำหนัก41	
รูปที่ 16 รูปแบบการเลี้ยวเบนเมื่อวัดด้วยเครื่องวิเคราะห์การเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ (XRD) ของแผ่นฟิล์มผสมไม่บรรจุยาที่มีอัตราส่วนของ PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA เท่ากับ 100/0, 90/10, 80/20, 70/30, 60/40 และ 50/50 โดยน้ำหนัก.....	45
รูปที่ 17 รูปแบบการเลี้ยวเบนเมื่อวัดด้วยเครื่องวิเคราะห์การเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ (XRD) ของแผ่นฟิล์มผสมบรรจุยาที่มีอัตราส่วนของ PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA เท่ากับ 100/0, 90/10, 80/20, 70/30, 60/40 และ 50/50 โดยน้ำหนัก.....	46
รูปที่ 18 รูปแบบการเลี้ยวเบนเมื่อวัดด้วยเครื่องวิเคราะห์การเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ (XRD) ของยาเตตระไฮดรอลิน.....	47
รูปที่ 19 กราฟเปรียบเทียบเปอร์เซ็นต์ความเป็นผลึกของแผ่นฟิล์มทั้งที่ไม่บรรจุและบรรจุยาเมื่อวัดด้วยเครื่องวิเคราะห์การเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ XRD.....	49
รูปที่ 20 กราฟมาตรฐานของยาเตตระไฮดรอลิน.....	52
รูปที่ 21 ร้อยละความคลาดเคลื่อนของปริมาณยาที่ปลดปล่อยจากแผ่นฟิล์มผสมที่มีอัตราส่วนของ PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA เท่ากับ 100/0, 90/10, 80/20, 70/30, 60/40 และ 50/50 โดยน้ำหนัก.....	53

บทที่ 1

บทนำ

ในบทนี้จะกล่าวถึงหัวข้อที่เกี่ยวข้องดังต่อไปนี้

- 1.1 หลักการและเหตุผล
- 1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย
- 1.3 ขอบเขตของงานวิจัย
- 1.4 ผลที่คาดว่าจะได้รับ
- 1.5 นิยามศัพท์เฉพาะ

1.1 หลักการและเหตุผล

มนุษย์เริ่มมีความกังวลจากการใช้พลาสติกที่สังเคราะห์ได้จากแหล่งปิโตรเลียม เนื่องจากพลาสติกเหล่านี้ต้องใช้ระยะเวลาในการย่อยสลายมากกว่า 1000 ปี อีกทั้งยังก่อให้เกิดเศษพลาสติกขนาดเล็กที่สะสมในสิ่งแวดล้อมและสามารถย้อนกลับเข้าสู่ร่างกายมนุษย์ตามเส้นทางของสายใยอาหาร (Xanthos & Walker, 2017 ; Zhao & Saldaña, 2019) ดังนั้น ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา การพัฒนาพอลิเมอร์ที่สามารถแตกสลายทางชีวภาพได้ (biodegradable polymer) จึงเริ่มได้รับความสนใจอย่างแพร่หลายเพื่อทดแทนพลาสติกจากแหล่งปิโตรเลียม (R. Liu, Dai, Zou, & Si, 2018)

พอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้ คือ พอลิเมอร์ที่แตกสลายโดยการกระทำของจุลินทรีย์ที่อยู่ในสิ่งแวดล้อม เช่น เชื้อรา แบคทีเรีย หรือ โดยกระบวนการต่าง ๆ ในสิ่งมีชีวิตหรือสิ่งแวดล้อม (ยอดธง ไบมาก, 2010) สามารถแบ่งตามแหล่งที่มาได้ 2 ประเภท ได้แก่ พอลิเมอร์ที่ได้จากธรรมชาติ (Dawei Ding, 2018) เช่น แป้ง เซลลูโลส ไหมไฟโบรอิน แอลจีเนต และเคราติน เป็นต้น และพอลิเมอร์ที่ได้จากการสังเคราะห์ ได้แก่ พอลิยูรีเทน (polyurethanes (PURs) พอลิไกลโคลิกแอซิด (polyglycolic acid (PGA)) พอลิแลคติกโคไกลโคลิกแอซิด (polylactic-co-glycolic acid) (PLGA)) และพอลิแลคติกแอซิด (polylactic acid (PLA)) (Alizadeh-Osgouei, Li, & Wen, 2019) ซึ่งพอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้กลุ่มสังเคราะห์นิยมนำไปใช้งานเนื่องจากมีสิ่งเจือปนน้อย มีสมบัติที่สม่ำเสมอ และสามารถควบคุมสมบัติได้ (ยอดธง ไบมาก, 2014) ข้อดีอีกอย่างของพอลิเมอร์

สังเคราะห์ คือ สามารถขึ้นรูปได้หลายแบบ ได้แก่ อนุภาค (Chen, Chang, & Jiang, 2018) เจล เมมเบรน หรือแท่ง (X. Zhang, Tan, & Li, 2018) และฟิล์ม (Suderman, Isa, & Sarbon, 2018) เป็นต้น

พอลิแลคติกแอซิด (polylactic acid, PLA) เป็นพอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้ที่เตรียมได้จากการทำปฏิกิริยาพอลิเมอร์ไรเซชันของกรดแลคติกซึ่งเป็นสารที่ได้จากการหมักของคาร์โบไฮเดรตที่พบในพืช เช่น บัทรูท มันเทศ ข้าวโพด มันฝรั่ง และมันสำปะหลัง เป็นต้น (Gupta, Mulchandani, Shah, Kumar, & Katiyar, 2018) โดยกรดแลคติก มี 2 สเตอริโอไอโซเมอร์ ได้แก่ D-lactic acid และ L-lactic acid ซึ่งสามารถเตรียม poly(D-lactic acid) (PDLA), poly(L-lactic acid) (PLLA) และ poly(DL-lactide) (PDLLA) ได้ตามลำดับ (Jin, Hu, & Park, 2018) ปัจจุบันมีการนำพอลิแลคติกแอซิดไปใช้งานอย่างกว้างขวางโดยเฉพาะในด้านการแพทย์ เช่น การผลิตกระดูกเทียม ไหมเย็บแผล (Pastorino, Dellacasa, Petri, & Monticelli, 2017) โครงยึดสำหรับเลี้ยงเซลล์ และใช้เป็นระบบนำส่งยาที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยได้ นอกจากนี้ ยังมีการนำพอลิแลคติกแอซิด ไปใช้เป็นบรรจุภัณฑ์ ฟิล์ม สิ่งทอ และอุปกรณ์ตกแต่งรถยนต์ (Fujishiro, Kan, Akashi, & Ajiro, 2017; Jin et al., 2018; Kurokawa & Hotta, 2018) เนื่องจากมีสมบัติที่เหมาะสมต่อการใช้งานหลายประการ เช่น มีความปลอดภัย (safety) มีความยั่งยืน (sustainability) สามารถเข้ากับเนื้อเยื่อในร่างกายได้ดี (biocompatible) ดูดซึมทางชีวภาพได้ (bio-absorbable) มีความแข็งแรงเชิงกล (mechanical strength) ค่าโมดูลัสยืดหยุ่นสูง (elastic modulus) และสามารถขึ้นรูปเป็นผลิตภัณฑ์ตามต้องการได้ง่าย (L. Li et al., 2017; H. Liu et al., 2018; L. Wang et al., 2017) อย่างไรก็ตาม พอลิแลคติกแอซิด ยังคงมีสมบัติบางประการที่เป็นข้อจำกัดในการนำไปใช้งาน เช่น มีความเปราะบาง มีความเหนียวต่ำ และมีอัตราการตกผลึกช้า (Srithep, Pholharn, Turng, & Veang-in, 2015) นักวิจัยพยายามลดข้อบกพร่องเหล่านี้โดยวิธีต่าง ๆ เช่น การเพิ่มน้ำหนักโมเลกุล การเพิ่มความยืดหยุ่นโดยการเติมสารที่มีขั้วและการยืดสายโซ่พอลิเมอร์ด้วยสารขยายโซ่(chain extender)(Baimark, Rungseesantivanon, & Prakymoramas, 2018)

เมื่อไม่นานมานี้มีการปรับปรุงข้อด้อยของพอลิแลคติกแอซิดในรูปแบบสเตอริโอคอมเพล็กซ์ ซึ่งเกิดจากการผสมระหว่าง poly-L-lactide (PLLA) และ poly-D-lactide (PDLA) พอลิเมอร์แบบใหม่ที่ได้จะมีแรงยึดเหนี่ยวที่แข็งแรง มีความเสถียรและมีจุดหลอมเหลวสูงกว่า PLLA และ PDLA ประมาณ 50 องศาเซลเซียส (Y. Xie et al., 2018) นอกจากนี้ การเกิดสเตอริโอคอมเพล็กซ์ยังเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพสูงในการเร่งการตกผลึกของ PLLA อีกด้วย (J. Wang, Lv, Wang, Na, & Liu, 2018) จึงเป็นวิธีที่เหมาะสมในการเพิ่มประสิทธิภาพและพัฒนาพอลิเมอร์ชนิดใหม่ที่มีลักษณะเฉพาะต่อการนำไปใช้งาน (Zibiao Li, Tan, Lin, & He, 2016) ฟิล์มสเตอริโอคอมเพล็กซ์

PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA ที่เตรียมด้วยวิธีการกด (compression) สามารถเพิ่มสมบัติเชิงกล มีความยืดหยุ่นและสามารถทนความร้อนได้ดี (Pasee & Baimark, 2019)

ดังนั้น ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะเตรียมฟิล์มพอลิเมอร์ร่วมแบบไตรบล็อกของสเตอริโอคอมเพล็กซ์พอลิแลคไทด์-บล็อก-พอลิเอทิลีนไกลคอล-บล็อก-พอลิแลคไทด์ โดยวิธีการหล่อจากสารละลาย (solvent casting method) และตรวจสอบเอกลักษณ์ของฟิล์มที่เตรียมได้เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับต่อยอดงานวิจัยและการนำฟิล์มที่ได้ไปใช้ประโยชน์ในลำดับต่อไป

1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

- 1) เพื่อหาสภาวะที่เหมาะสมในการเตรียมฟิล์มพอลิเมอร์ร่วมแบบไตรบล็อกของสเตอริโอคอมเพล็กซ์พอลิแลคไทด์-บล็อก-พอลิเอทิลีนไกลคอล-บล็อก-พอลิแลคไทด์ โดยวิธีการหล่อจากสารละลาย
- 2) เพื่อตรวจสอบเอกลักษณ์ของฟิล์มพอลิเมอร์ร่วมแบบไตรบล็อกของสเตอริโอคอมเพล็กซ์พอลิแลคไทด์-บล็อก-พอลิเอทิลีนไกลคอล-บล็อก-พอลิแลคไทด์ที่เตรียมได้
- 3) เพื่อศึกษารูปแบบการปลดปล่อยยาของฟิล์มพอลิเมอร์ร่วมแบบไตรบล็อกของสเตอริโอคอมเพล็กซ์พอลิแลคไทด์-บล็อก-พอลิเอทิลีนไกลคอล-บล็อก-พอลิแลคไทด์ที่เตรียมได้

1.3 ขอบเขตของงานวิจัย

ทำการเตรียมฟิล์มพอลิเมอร์ร่วมแบบไตรบล็อกของสเตอริโอคอมเพล็กซ์พอลิแลคไทด์-บล็อก-พอลิเอทิลีนไกลคอล-บล็อก-พอลิแลคไทด์ โดยวิธีการหล่อจากสารละลาย ปรับสภาวะที่ใช้ในการทดลอง ได้แก่ อัตราส่วนของ PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA โดยใช้มวลของ PLLA-PEG-PLLA และ PDLA-PEG-PDLA ที่แตกต่างกัน ตรวจสอบลักษณะพื้นฐานวิทยาของฟิล์มด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (SEM) สมบัติเชิงความร้อนด้วยเครื่องดีพีเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งคาลอริมิเตอร์ (DSC) โครงสร้างผลึกของฟิล์มด้วยเครื่องวิเคราะห์การเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ (XRD) และรูปแบบการปลดปล่อยยาเตตระไซคลิน (tetracycline) โดยแช่ในสารละลายบัฟเฟอร์และหาปริมาณยาด้วยเครื่อง UV-Vis spectrophotometer

1.4 ผลที่คาดว่าจะได้รับ

- 1) ได้สภาวะที่เหมาะสมในการเตรียมฟิล์มพอลิเมอร์ร่วมแบบไตรบล็อกของสเตอริโอคอมเพล็กซ์พอลิแลคไทด์-บล็อก-พอลิเอทิลีนไกลคอล-บล็อก-พอลิแลคไทด์
- 2) ทราบสมบัติของฟิล์มพอลิเมอร์ร่วมแบบไตรบล็อกของสเตอริโอคอมเพล็กซ์พอลิแลคไทด์-บล็อก-พอลิเอทิลีนไกลคอล-บล็อก-พอลิแลคไทด์ที่เตรียมได้
- 3) ได้ข้อมูลที่จะนำไปสู่การพัฒนาฟิล์มพอลิเมอร์ร่วมแบบไตรบล็อกของสเตอริโอคอมเพล็กซ์พอลิแลคไทด์-บล็อก-พอลิเอทิลีนไกลคอล-บล็อก-พอลิแลคไทด์สำหรับใช้งาน

1.5 นิยามศัพท์เฉพาะ

พอลิแลคติกแอซิด	พอลิเมอร์ที่ได้มาจากการทำปฏิกิริยาพอลิเมอร์ไรเซชันของกรดแลคติกสำหรับนำไปใช้ในการเตรียมสเตอริโอคอมเพล็กซ์
สเตอริโอคอมเพล็กซ์พอลิแลคไทด์-บล็อก-พอลิเอทิลีนไกลคอล-บล็อก-พอลิแลคไทด์	โครงสร้างที่เกิดขึ้นจากรวมกันของอินแนทไอโอเมอร์ที่มีโครงสร้างแตกต่างกันของ PLLA-PEG-PLLA และ PDLA-PEG-PDLA
ฟิล์มพอลิเมอร์ร่วมแบบไตรบล็อกของสเตอริโอคอมเพล็กซ์พอลิแลคไทด์-บล็อก-พอลิเอทิลีนไกลคอล-บล็อก-พอลิแลคไทด์	ฟิล์มที่เตรียมจากกระบวนการหล่อจากสารละลายเมื่อใช้อัตราส่วนของ PLLA-PEG-PLLA และ PDLA-PEG-PDL ที่แตกต่างกัน
เอกลักษณ์ของฟิล์ม	สัมฐานวิทยา สมบัติเชิงความร้อน โครงสร้างผลึก และรูปแบบการปลดปล่อยยาของฟิล์มสเตอริโอคอมเพล็กซ์

บทที่ 2

ปริทัศน์ข้อมูล

ในบทนี้จะกล่าวถึงหัวข้อที่เกี่ยวข้องดังต่อไปนี้

- 2.1 พอลิเมอร์
- 2.2 พอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้
- 2.3 รูปแบบของพอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้นำมาใช้งาน
- 2.4 พอลิแลคติกแอซิด
- 2.5 สเตอริโอคอมเพล็กซ์
- 2.6 ระบบควบคุมการปลดปล่อยยา
- 2.7 เติเตราะไซคลิน

2.1 พอลิเมอร์

2.1.1 คำนิยาม

พอลิเมอร์ หมายถึง โมเลกุลขนาดใหญ่ (macromolecule) ที่ประกอบไปด้วยหน่วยเล็ก ๆ กัน เรียกว่า มอนอเมอร์ (monomer) ชนิดเดียวกันหรือต่างชนิดกันเชื่อมต่อกันด้วยพันธะโควาเลนต์ (Godavitarne, Robertson, Peters, & Rogers, 2017) โดยคำว่า polymer มีรากศัพท์จากภาษากรีก คือ poly หมายถึง “มาก” mono หมายถึง “หนึ่ง” และ mer หมายถึง “หน่วย” (Deb, Kokaz, Abed, Paradkar, & Tekade, 2019) การใช้ประโยชน์จากพอลิเมอร์ที่ได้จากธรรมชาติ ได้แก่ ต้นไม้ เส้นใยจากพืช ยางไม้ มีมาตั้งแต่สมัยโบราณ จนกระทั่งในต้นคริสต์ศตวรรษที่ 20 ได้เริ่มมีการสังเคราะห์พอลิเมอร์ขึ้นมา เช่น เบคิลไลท์ (bakelite) ซึ่งสังเคราะห์มาจากฟอर्मัลดีไฮด์และฟีนอล แต่ช่วงที่ทำให้พอลิเมอร์สังเคราะห์มีความสำคัญมาก คือ ช่วงหลังสงครามโลกครั้งที่ 2 เนื่องจากวัสดุธรรมชาติมีอยู่อย่างจำกัด จึงมีการสังเคราะห์พอลิเมอร์เพื่อนำมาใช้ทดแทนวัสดุธรรมชาติ และมีการพัฒนาอย่างต่อเนื่องจนถึงปัจจุบัน มีการนำพอลิเมอร์สังเคราะห์ไปใช้งานในอุตสาหกรรมหลายด้าน เช่น อุตสาหกรรมรถยนต์ อุตสาหกรรมอิเล็กทรอนิกส์ อุตสาหกรรมการก่อสร้าง รวมทั้งเป็นเครื่องอุปโภคในชีวิตประจำวัน โดยเฉพาะบรรจุภัณฑ์จากพลาสติกที่มีปริมาณการใช้สูงที่สุด (ปิยฉัตร วัฒนชัย, 2559) โดยในปี ค.ศ. 2015 มีการใช้พลาสติกปริมาณมากถึง 322 ล้านตัน ซึ่งก่อให้เกิดขยะพลาสติกมากถึง 6,300 ตัน โดยขยะพลาสติกที่เกิดขึ้นจะมีการนำมาใช้ใหม่

ผ่านกระบวนการรีไซเคิลและกำจัดโดยการเผาไหม้ คิดเป็นสัดส่วนประมาณร้อยละ 9 และ 12 ตามลำดับ แต่เศษพลาสติกที่เหลือประมาณร้อยละ 79 จะนำไปฝังกลบหรือสะสมอยู่ในสิ่งแวดล้อม โดยคาดการณ์ว่าในปี ค.ศ. 2050 อาจจะมีขยะพลาสติกที่สะสมอยู่ในหลุมฝังกลบ หรือสิ่งแวดล้อม มากกว่า 12,000 ล้านตัน หากยังไม่มีการเปลี่ยนแปลงปริมาณการผลิตและการบริโภค รวมไปถึงระบบการจัดการขยะพลาสติกที่ดีพอ (Gionfra, 2018)

จากการทดลองในห้องปฏิบัติการชี้ให้เห็นว่าพลาสติกเป็นหนึ่งในปัจจัยที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงภูมิอากาศหรือก่อให้เกิดภาวะโลกร้อนเนื่องจากเมื่อพลาสติกสัมผัสกับแสงแดดจะทำให้เกิดการปลดปล่อยแก๊สเรือนกระจก (Heidbreder, Bablok, Drews, & Menzel, 2019) นอกจากนี้ ขยะพลาสติกยังก่อให้เกิดมลพิษทางทะเล มีรายงานว่าส่งผลกระทบต่อสัตว์ทะเลมากกว่า 700 ชนิด (sp.) เนื่องจากการกลืนกินเศษพลาสติกจำนวนมาก ทำให้เกิดการอุดตันบริเวณลำไส้ การติดเชื้อ ขาดสารอาหาร ถูกขยะพลาสติกบีบรัดจนหายใจไม่ออกหรือทำให้ร่างกายฉีกขาด และทำให้อัตราการสืบพันธุ์ของสัตว์ลดลง (Koelmans et al., 2019) แม้ว่าพลาสติกสังเคราะห์จะมีการแตกสลายแต่ก็ทำให้เกิดเศษพลาสติกขนาดเล็กที่เรียกว่า “ไมโครพลาสติก (microplastic)” ปนเปื้อนอยู่ในสิ่งแวดล้อม โดยมีวงจรการเกิดไมโครพลาสติก ดังรูปที่ 1 (Xanthos & Walker, 2017) ซึ่งมีรายงานเกี่ยวกับการพบไมโครพลาสติกปนเปื้อนในอาหารของมนุษย์จำนวนมากเช่น ปลา หอย สัตว์น้ำที่มีเปลือกแข็ง เกลือ เบียร์ น้ำผึ้ง น้ำตาล และน้ำบรรจุขวด (Karan, Funk, Grabert, Oey, & Hankamer, 2019) แม้ว่าผลกระทบของไมโครพลาสติกต่อมนุษย์ยังไม่ได้มีรายงานอย่างชัดเจน แต่มีรายงานยืนยันว่าไมโครพลาสติกเป็นพิษต่อระบบพันธุกรรม และระบบประสาทในปลาและหอยแมลงภู่ ทำให้สัตว์เกิดการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมมากขึ้น และทำลายระบบต่อมไร้ท่อของสัตว์ การศึกษาในห้องปฏิบัติการชี้ให้เห็นว่าอาจจะมีการส่งต่อไมโครพลาสติกจากสิ่งมีชีวิตขนาดเล็กไปสู่มนุษย์ผ่านเส้นทางการหายใจและอาจทำให้เกิดการแพร่กระจายเชื้อโรคและสิ่งปนเปื้อน (Oliveira, Almeida, & Miguel, 2019) ดังนั้น ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมาการพัฒนาพอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้ (biodegradable polymers) จึงเริ่มได้รับความสนใจอย่างแพร่หลายเพื่อทดแทนพลาสติกจากแหล่งปิโตรเลียม (R. Liu, Dai, Zou, & Si, 2018)

พหุบัณฑิต ชีวะ



รูปที่ 1 วงจรการเกิดไมโครพลาสติก

(<https://mitechnews.com/update/wsu-gets-nearly-1-million-to-attack-microplastic-pollution>)

2.1.2 ประเภทของพอลิเมอร์

พอลิเมอร์สามารถแบ่งได้หลายแบบขึ้นอยู่กับว่าใช้เกณฑ์ใดในการแบ่ง หากแบ่งพอลิเมอร์ตามแหล่งที่มา สามารถแบ่งได้ 3 ชนิด ได้แก่ พอลิเมอร์ธรรมชาติ (natural polymer) ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่ได้มาจากธรรมชาติหรือสิ่งมีชีวิตโดยตรง (ตารางที่ 1) พอลิเมอร์กึ่งสังเคราะห์ (semisynthetic polymer) เป็นพอลิเมอร์ที่มนุษย์สังเคราะห์ขึ้นโดยการดัดแปลงสมบัติของพอลิเมอร์ธรรมชาติ และพอลิเมอร์สังเคราะห์ (synthetic polymer) เป็นพอลิเมอร์ที่มนุษย์สามารถสังเคราะห์ขึ้นจากปฏิกิริยาเคมี เช่น ปฏิกิริยาพอลิเมอร์ไรเซชัน (polymerization) (Deb et al., 2019) ถ้าแบ่งโดยใช้ความสามารถในการแตกสลายทางชีวภาพได้เป็นเกณฑ์จะสามารถแบ่งได้เป็น 2 ชนิด ได้แก่ พอลิเมอร์ที่ไม่แตกสลายทางชีวภาพ เช่น พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (polyvinyl alcohol (PVA)) และเอทิลีนไวนิลแอซีเตต (ethylene vinyl acetate) เป็นต้น และพอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้ เช่น พอลิไกลโกลิกแอซิด (polyglycolic acid (PGA)) พอลิแลคติกโคไกลโกลิกแอซิด (lactic-co-glycolic acid (PLGA)) และพอลิแลคติกแอซิด (polylactic acid (PLA)) เป็นต้น แหล่งวัตถุดิบสำคัญในการผลิตพอลิเมอร์มี 3 แหล่ง ได้แก่ ผลิตภัณฑ์ทางการเกษตร (agriculture products) ถ่านหิน (coals) และปิโตรเลียม (petroleum) โดยปิโตรเลียมจะมีความหมายรวมถึงแก๊สธรรมชาติ (natural gas) ด้วย ปัจจุบันแหล่งวัตถุดิบที่สำคัญที่สุดสำหรับการผลิตพอลิเมอร์ คือ ปิโตรเลียมและแก๊สธรรมชาติ ในกระบวนการกลั่นแยกน้ำมันดิบจะได้อาร์ประกอบคาร์บอนที่มีจำนวนคาร์บอนในโมเลกุลตั้งแต่ 1-35 อะตอม สามารถนำไปใช้งานได้แตกต่างกันตามสมบัติ (Deb et al., 2019)

ตารางที่ 1 การจำแนกและตัวอย่างของพอลิเมอร์จากธรรมชาติบางชนิดตามแหล่งกำเนิด

(Deb et al., 2019)

แหล่งกำเนิด	พอลิเมอร์
สัตว์	เจลาติน ไฮยารูแนน ไคติน
พืช	เซลลูโลส แป้ง เฮมิเซลลูโลส วัณ เพ็กติน ยางไม้ ลิกนิน
จุลินทรีย์	แซนแรน เจแลน ไฮยาโนแนน ควาดแลน
สาหร่าย	คาราจีแนน อัลจิเนต วัณ
รา	ซีโซไฟแลน ควาดแลน ไคติน พูลูลูแลน สเควอกลูแคน

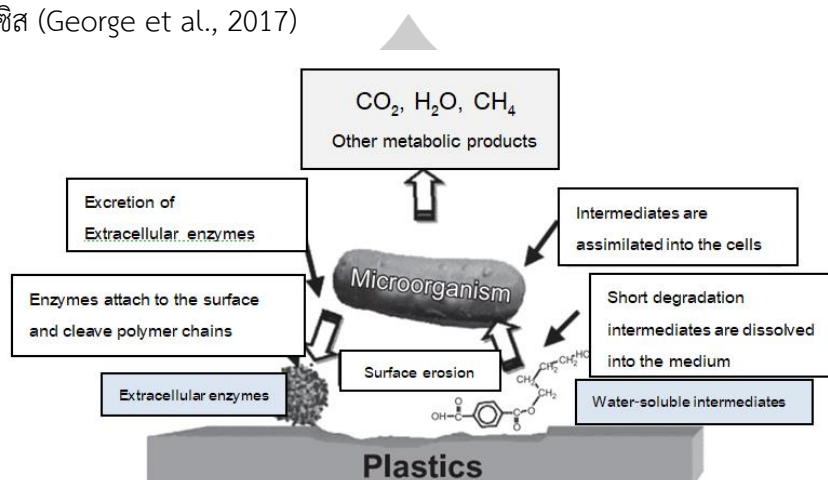
2.2 พอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้

2.2.1 นิยามพอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้

พอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้ (biodegradable polymer) เป็นพอลิเมอร์ที่แตกสลายจากโมเลกุลใหญ่กลายเป็นโมเลกุลเล็กด้วยการกระทำของสิ่งมีชีวิตขนาดเล็กในสิ่งแวดล้อม เช่น เชื้อรา แบคทีเรีย ยีสต์ เป็นต้น ได้ผลิตภัณฑ์เป็นแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ น้ำ สารประกอบอินทรีย์ และชีวมวลอื่น ๆ ที่แตกสลายในชีวภาพได้และไม่เหลือสิ่งตกค้างในสิ่งแวดล้อมหรือด้วยกระบวนการต่าง ๆ ในสิ่งมีชีวิต หรือสิ่งแวดล้อม เช่น การทำงานของเอนไซม์หรือปฏิกิริยาการแตกสลายด้วยน้ำ (hydrolysis) ได้เป็นชิ้นส่วนขนาดเล็ก และถูกกำจัดด้วยกระบวนการจับกินของเซลล์ (phagocytosis) หรือ กระบวนการเผาผลาญของร่างกาย (metabolism) (Pertici, 2017) ขณะที่พอลิเมอร์ดูดซึมทางชีวภาพได้ (bioabsorbable polymer) หมายถึง พอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพแล้วให้ผลิตภัณฑ์ที่ไม่เป็นพิษต่อสิ่งมีชีวิตหรือสิ่งแวดล้อม และผลิตภัณฑ์นั้นสามารถถูกกำจัดออกจากร่างกายสิ่งมีชีวิตได้โดยตรง หรืออาจจะเข้าสู่กระบวนการเผาผลาญของร่างกาย ดังนั้น พอลิเมอร์ดูดซึมทางชีวภาพได้จึงเป็นพอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้ด้วย (ยอดธง ไบมาค, 2554)

โดยกระบวนการแตกสลายทางชีวภาพของพอลิเมอร์ (รูปที่ 2) ประกอบไปด้วย 3 ขั้นตอนสำคัญ ได้แก่ การทำงานร่วมกันของจุลินทรีย์ และปัจจัยภายนอกที่ทำให้พอลิเมอร์แตกออกเป็นชิ้นเล็กชิ้นน้อย (biodeterioration) การย่อยสลายพอลิเมอร์ให้ได้พอลิเมอร์สายสั้น ๆ โดยเอนไซม์จากจุลินทรีย์ (biofragmentation) และกระบวนการดูดซึมโดยจุลินทรีย์ (assimilation) (Emadian, Onay, & Demirel, 2017) ปกติแล้ว พอลิเมอร์จะถูกทำลายบริเวณพื้นผิวด้านนอกก่อน (มวลโมเลกุลและสมบัติเชิงกลไม่เปลี่ยนแปลง) ซึ่งทำให้ความสามารถในการจุสสารลดลงเรื่อย ๆ จนกระทั่งความหนาของพอลิเมอร์น้อยกว่าความหนาวิกฤติ จะเปลี่ยนเป็นการทำลายบริเวณกว้าง

(bulk erosion) โดยระยะเวลาที่ใช้ในการแตกสลายของพอลิเมอร์ขึ้นอยู่กับอัตราการเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส (George et al., 2017)



รูปที่ 2 กระบวนการแตกสลายทางชีวภาพของวัสดุพอลิเมอร์

(Ashter, 2016)

พอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้เป็นวัสดุที่ใช้เวลาในการสลายสั้นและได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม การใช้พอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้จึงช่วยลดการปลดปล่อยสารพิษและแก๊สเรือนกระจก ที่เกิดขึ้นจากกระบวนการกำจัดพอลิเมอร์จากเชื้อเพลิงฟอสซิล นอกจากนี้ยังช่วยควบคุมอัตราการใช้เชื้อเพลิงฟอสซิลที่มีแนวโน้มการผลิตที่สูงขึ้น (Elsawy, Kim, Park, & Deep, 2017) แต่อย่างไรก็ตาม การใช้พอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้ยังมีข้อจำกัดหลายอย่าง เช่น มีราคาแพง ไวต่อความชื้น ปริมาณการผลิตน้อยค่าอุณหภูมิการตัดงอเนื่องจากความร้อนต่ำ เป็นฉนวนความร้อนและฉนวนไฟฟ้า และยังจำเป็นต้องมีการศึกษาผลกระทบของพอลิเมอร์แต่ละชนิดต่อสิ่งแวดล้อมอย่างละเอียด (George et al., 2017)

2.2.2 ประเภทพอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้

พอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้แบ่งตามแหล่งที่มาได้ 2 ประเภท ได้แก่ พอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้ที่ได้จากธรรมชาติ เช่น แป้ง เซลลูโลส ไหมไฟโบรอิน แอลจินेट และเคราติน เป็นต้น และพอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้ที่ได้จากการสังเคราะห์ ได้แก่ พอลิยูรีเทน (polyurethanes (PURs), พอลิไกลโคลิกแอซิด (polyglycolic acid (PGA)), พอลิแลคติกแอซิด (polylactic acid (PLA)) และพอลิแลคติกโคไกลโคลิกแอซิด (polylactic-co-glycolic acid (PLGA)) เป็นต้น (Alizadeh-Osgouei et al., 2019) ในอดีตมีการนำพอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้ที่ได้จากธรรมชาติมีการนำไปใช้งานอย่างกว้างขวาง เพราะมีราคาถูกและหาง่าย แต่ยังมีข้อจำกัดในการใช้งานหลายอย่าง เช่น มีสมบัติที่ไม่สม่ما่สมอขึ้นกับแหล่งกำเนิดและสายพันธ์

มีการปนเปื้อนจุลินทรีย์จากสิ่งแวดล้อม และข้อจำกัดในการขึ้นรูปเนื่องจากพอลิเมอร์ธรรมชาติส่วนใหญ่ไม่สามารถหลอมขึ้นรูปได้ จึงมักใช้เป็นผลิตภัณฑ์ในรูปร่างจากธรรมชาติโดยตรง เช่น แบบเส้นใยหรือก้อน ดังนั้น พอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้ที่ได้จากการสังเคราะห์จึงได้รับความนิยมในการนำมาพัฒนาใช้งานมากกว่าโดยเฉพาะในด้านการแพทย์และเภสัชกรรม (ยอดธง ไบมาก, 2557) ข้อดีหลายประการของพอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้ที่ได้จากการสังเคราะห์ คือ สามารถควบคุมสมบัติให้สม่ำเสมอจึงสามารถทำนายระยะเวลาในการใช้งานได้อย่างแม่นยำ สามารถผลิตได้ในปริมาณมาก และปรับเปลี่ยนสมบัติและรูปร่างได้ตามต้องการ (Englert C et al., 2018) ซึ่งในบรรดาพอลิเมอร์สังเคราะห์นั้น กลุ่มพอลิเอสเทอร์ได้รับความสนใจมากกว่าพอลิเมอร์กลุ่มอื่นโดยแบ่งออกเป็น 3 ประเภท ได้แก่ พอลิเอสเทอร์โซ่ตรง (PGA, PLA, PCL), กิ่งอะโรมาติก (PET, PBT, PTT) และอะโรมาติก (Vectran) โดยเฉพาะพอลิแลคติกแอซิด (polylactic acid, PLA) เป็นพอลิเมอร์ที่นิยมนำมาใช้งานทางการแพทย์มากที่สุด เช่น ใช้ในการเย็บแผล การซ่อมแซมกระดูก และวิศวกรรมเนื้อเยื่อ (Alizadeh-Osgouei et al., 2019)

2.2.3 ปัจจัยที่มีผลต่อการแตกสลายทางชีวภาพ

การแตกสลายทางชีวภาพของพอลิเมอร์ขึ้นกับหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ โครงสร้างความเป็นผลึก และน้ำหนักโมเลกุลของพอลิเมอร์ สำหรับโครงสร้างพอลิเมอร์นั้น พันธะเคมีที่อยู่ในสายโซ่หลักของพอลิเมอร์ เช่น พันธะเพปไทด์ พันธะเอสเทอร์ และพันธะยูรีเทน เป็นต้น มีผลต่อการแตกสลายทางชีวภาพอย่างมาก เนื่องจากการสลายพันธะในสายโซ่หลักทำให้มวลโมเลกุลเฉลี่ยของพอลิเมอร์ลดลง ทำให้จุลินทรีย์สามารถเข้ากระทำต่อพอลิเมอร์หรือเกิดปฏิกิริยาการแตกสลายด้วยน้ำ (hydrolysis) ได้ง่ายขึ้น เช่น พันธะเพปไทด์ของไหมไฟโบรอินที่แตกสลายได้ด้วยเอนไซม์โปรตีเอส (protease) และพันธะเอสเทอร์ของพอลิแลคติกแอซิดที่แตกสลายได้ด้วยปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำ เป็นต้น (ยอดธง ไบมาก, 2011) ปัจจัยที่สองได้แก่ความเป็นผลึกของพอลิเมอร์โดยทั่วไปแล้ว พอลิเมอร์ธรรมชาติมักมีโครงสร้างแบบกึ่งผลึก น้ำจะสามารถแทรกซึมเข้าไปในส่วนอสัณฐานได้ง่ายกว่าบริเวณที่เป็นผลึก เนื่องจากโครงสร้างเรียงชิดติดกันมากกว่า หรือกล่าวได้ว่าบริเวณที่เป็นผลึกจะเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสได้ช้ากว่า อีกทั้งความเป็นผลึกยังมีผลต่อกระบวนการขนส่งสารชนิดอื่น เช่น แก๊สและสารละลาย ความเป็นผลึกของพอลิเมอร์ยังทำให้พอลิเมอร์แข็งและมีความหนาแน่นสูงขึ้น (George et al., 2017) และปัจจัยสุดท้าย ได้แก่ น้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ยของพอลิเมอร์ พอลิเมอร์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำจะสูญเสียรูปร่างได้ง่ายกว่าพอลิเมอร์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลมากกว่า เนื่องจากมีความซับซ้อนของสายโซ่น้อยกว่า จึงทำให้จุลินทรีย์เข้าร่วมในปฏิกิริยาได้

ง่ายกว่าพอลิเมอร์สายสั้นๆ ดังนั้น พอลิเมอร์ที่มีมวลโมเลกุลน้อยกว่าจะใช้ระยะเวลาในการแตกสลายเร็วกว่าพอลิเมอร์ที่มีมวลโมเลกุลมากกว่า (AliAshter, 2016)

นอกจากปัจจัยที่กล่าวมาแล้ว สภาพแวดล้อมรอบพอลิเมอร์ เช่น ค่าความเป็นกรด-เบส อุณหภูมิ ความชื้น และปริมาณออกซิเจน ก็เป็นปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการแตกสลายของพอลิเมอร์ (Emadian et al., 2017) และอาจจะมีความเป็นไปได้ว่าความเป็นเนื้อเดียวกันของพอลิเมอร์ทำให้พอลิเมอร์แตกสลายได้เร็วขึ้น เนื่องจากทำให้เกิดแรงเครียดแบบเฉพาะที่ (localized stress) และความต้านทานแรงดึง (tensile strength) ของพอลิเมอร์ในบริเวณนั้นสูงขึ้นจึงทำให้พอลิเมอร์เกิดรอยร้าวได้ อาจจะทำให้แตกเปราะหรือเสียสมบัติเชิงกล (George et al., 2017)

2.2.4 การประยุกต์ใช้งานพอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้

พอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้ ได้รับความสนใจในการนำไปใช้งานหลากหลายด้าน โดยเฉพาะด้านการแพทย์ เกษษกรรม บรรจุภัณฑ์ และการเกษตร (Prambauer, Wendeler, Weitzenböck, & Burgstaller, 2019) เนื่องจากสมบัติในการแตกสลายทางชีวภาพนี้มีประโยชน์ต่อการประยุกต์ใช้งานโดยเฉพาะทางการแพทย์ เช่น การผลิตรากฟันเทียม ผลิตภัณฑ์ที่นำมาใช้กับดวงตา ในรูปแบบของฟิล์ม อนุภาคไมโครหรือนาโน เพื่อควบคุมการปลดปล่อยยา ลดความถี่ในการให้ยา และเพิ่มประสิทธิภาพของยา (Imperiale, Acosta, & Sosnik, 2018; Englert C et al., 2018)) ผลิตภัณฑ์ใหม่เพื่อใช้ในการผ่าตัดและศัลยกรรมกระดูกและข้อ ที่ทำให้ไม่ต้องผ่าตัดครั้งที่สองเพื่อนำวัสดุออกจากร่างกาย โครงยึดสำหรับเลี้ยงเซลล์ให้สร้างเนื้อเยื่อตามธรรมชาติทดแทนเนื้อเยื่อที่ถูกทำลาย (Godavitarne et al., 2017) การพัฒนาพลาสติกชีวภาพเพื่อใช้ในการผลิตผิวหนังเทียม สำหรับตกแต่งบาดแผลที่เกิดจากไฟไหม้ (Pertici, 2017) ในด้านบรรจุภัณฑ์มีการพัฒนาบรรจุภัณฑ์ที่แตกสลายทางธรรมชาติได้จากเศษขยะทางการเกษตร เพื่อทดแทนการใช้พลาสติกจากแหล่งปิโตรเลียมและไม้ก่อก่อให้เกิดมลพิษต่อสิ่งแวดล้อม (Emadian et al., 2017) นอกจากนี้ พอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้ยังนำไปใช้ในด้านเกษตรกรรม เช่น เพื่อยืดระยะเวลาการออกฤทธิ์ของปุ๋ย ลดค่าใช้จ่ายจากปริมาณปุ๋ยที่ต้องใช้น้อยลงและลดค่าแรงในการหว่านปุ๋ย อีกทั้งยังช่วยให้มีการสะสมสารเคมีในดินและน้ำจากการใช้ปุ๋ย ใช้ทำฟิล์มคลุมดินทางการเกษตรเพื่อป้องกันแสงแดด และควบคุมความชื้นในดิน ทำให้ประหยัดค่าใช้จ่ายและเวลาในการเก็บฟิล์มหลังการใช้งาน (ยอดตรง ไบมาก, 2554) และยังมีการนำไปใช้งานในภาคอุตสาหกรรม ได้แก่ เครื่องสำอาง กาว สารหล่อลื่น อุปกรณ์อิเล็กทรอนิกส์ และวัสดุที่มีความแข็งแรงสูง (Ashter, 2016)

2.3 รูปแบบของพอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้ที่นำมาใช้งาน

มีการนำพอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้มาใช้งานในหลายรูปแบบ เช่น พิล์ม ไฮโดรเจล เส้นใย และอนุภาค เป็นต้น รูปแบบของพอลิเมอร์ที่ถูกนำไปใช้งานแตกต่างกันตามวัตถุประสงค์ ดังนี้

ฟิล์ม (film) มักจะถูกนำไปใช้งานในด้านการเกษตรและบรรจุภัณฑ์ เช่น ฟิล์มสำหรับคลุมดิน เพื่อช่วยรักษาอุณหภูมิและประสิทธิภาพการใช้น้ำ ช่วยเพิ่มความยาวรากและความหนาแน่นมวล (mass density) ของราก (Gu, Li, & Du, 2017) แผ่นฟิล์มสำหรับห่อหุ้มอาหารช่วยให้สามารถยืดระยะเวลาในการเก็บอาหารได้ยาวนานขึ้น เช่น ฟิล์มที่เตรียมจากพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (PVA) กับ ไคโตซาน และเติมซิลิกอนไดออกไซด์ (SiO₂) ซึ่งทำให้ฟิล์มที่ได้มีค่าความทนต่อแรงดึงสูงขึ้น สามารถสลายตัวได้เร็วในดิน และสามารถยับยั้งเชื้อจุลินทรีย์เพื่อช่วยยืดระยะเวลาในการเก็บอาหารได้นานขึ้น (Z. Yu, Li, Chu, & Zhang, 2018) แผ่นฟิล์มที่เตรียมจากพอลิคาโพรแลคโตน (polycaprolactone : PCL)/แป้ง/pomegranatind (PR) ที่เตรียมด้วยเทคนิคการรีดด้วยความร้อน (extrusion) มีฤทธิ์ยับยั้งจุลินทรีย์ได้ดี การเติมแป้งช่วยลดต้นทุนในการผลิตและเพิ่มความแข็งแรงของฟิล์ม และยังช่วยในการยับยั้งจุลินทรีย์อีกด้วย (Khalid et al., 2018) นักวิจัยบางกลุ่มได้พัฒนาแผ่นฟิล์มอัจฉริยะที่มีส่วนผสมของ roselle anthocyanins เพื่อเป็นตัวบ่งชี้ความสดของเนื้อหมู โดยแผ่นฟิล์มจะสามารถเปลี่ยนสีเมื่อระดับความสดของหมูเปลี่ยนไป เช่น แผ่นฟิล์มเปลี่ยนสีจากสีแดงเป็นสีเขียวเมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส (J. Zhang et al., 2018) นอกจากนี้ ยังมีการนำไปใช้งานด้านการแพทย์ และวิศวกรรมเนื้อเยื่อ เช่น ฟิล์มพอลิยูรีเทนที่แตกสลายทางชีวภาพได้ (biodegradable polyurethane films (PU-Fs)) ที่สังเคราะห์แบบ step-growth ของน้ำมันถั่วเหลืองและ L-lysine diisocyanate ethyl ester (L-LDI) (Acik, Kamaci, Altinkok, Karabulut, & Tasdelen, 2018)

ไฮโดรเจล (hydrogel) เป็นรูปแบบหนึ่งของพอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้ที่นำมาใช้ในระบบนำส่งโดยเฉพาะโมเลกุลที่มีชีวิต เนื่องจากมีปริมาณน้ำที่สูงใกล้เคียงกับเนื้อเยื่อหลายแห่งในร่างกาย จึงป้องกันไม่ให้เกิดการอักเสบของเนื้อเยื่อ โครงสร้างและสมบัติของไฮโดรเจลสามารถปรับเปลี่ยนได้ด้วยการผสมกับสารเคมีหรือการเชื่อมขวาง (Amsden, 2015)

เส้นใย (fiber) มีรายงานการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับเส้นใยของพอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้ เช่น เส้นใยพอลิเอสเทอร์ยูรีเทนยูเรีย, พอลิคาโพรแลคโตน (PLC) และเส้นใยจากเจลาตินจากหนังปลาทะเล (Vieira, Silva, Borges, & Henriques, 2018) และที่มีรายงานมาก คือ การเตรียมเส้นใยจากไหมไฟโบรอินทั้งมาจากเส้นใยโดยตรงและการปั่นด้วยกระแสไฟฟ้าสถิต (electrospinning) (Min, B.M., Lee, G., Kim, S.H., Nam, S.Y., Lee, T.S. and Park, 2004; Nair, L.S. and

Laurencin, 2007; Okhawalai, M., Rangkupan, R., Kanokpanont, S. and Damrongsakkul, 2010; Unger, R.E., Peters, K., Wolf, M., Motta, A., Migliaresi, C. and Kirkpatrick, 2004)

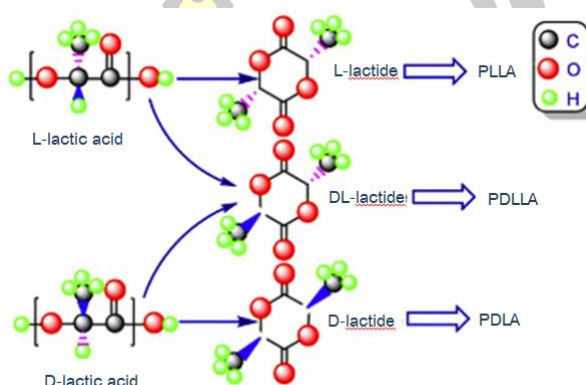
อนุภาค (particle) ทั้งขนาดนาโนและไมโครเมตร มีการนำไปใช้งานในหลายด้าน (Luo, Du, Wang, Lu, & Xu, 2011) โดยเฉพาะเภสัชกรรม คือ ระบบนำส่งยาที่มีประสิทธิภาพ การเตรียมพอลิเมอร์ในรูปแบบอนุภาคไมโครและนาโนได้รับความสนใจเป็นอย่างมาก เนื่องจากมีข้อดีมากกว่าระบบนำส่งยาแบบเดิมหลายประการ ได้แก่ มีอนุภาคขนาดเล็กจึงสามารถเคลื่อนที่ได้ง่าย และสังเคราะห์ได้จากหลายแหล่งทั้งจากพอลิเมอร์ธรรมชาติและพอลิเมอร์สังเคราะห์ ลดความเสี่ยงจากอาการที่ไม่พึงประสงค์ เพิ่มระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยา อนุภาคของยาสามารถยึดติดกับบริเวณที่ต้องการให้ยาออกฤทธิ์โดยตรง และทำให้ยาสะสมที่ตำแหน่งเป้าหมายได้ดีขึ้น (Rashid, Kaur, & Singh, 2016) จึงมีนักวิจัยทดลองและศึกษาด่วนำส่งยาที่เตรียมจากพอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้แบบอนุภาคมากขึ้น (Srihanam, P., Srisuwan, Y., Imsombut, T. and Baimark, 2011; Srisuwan, Y., Srihanam, P. and Baimark, 2009) อนุภาคเหล่านี้สามารถปกป้องโมเลกุลยาขนาดใหญ่ที่ถูกหุ้มอยู่จากการถูกทำลายด้วยสารเคมีหรือเอนไซม์ อนุภาคมีขนาดเล็กทำให้การเคลื่อนที่ผ่านเครื่องกีดขวางทางชีวภาพเช่น เยื่อหุ้มสมองหรือเยื่อหุ้มเซลล์เป็นไปได้ง่ายขึ้น สามารถปรับแต่งเพื่อให้ควบคุมการปลดปล่อยยาได้ยาวนาน สามารถนำส่งอนุภาคสู่อวัยวะเป้าหมาย เนื้อเยื่อ กลุ่มเซลล์หรือบริเวณเฉพาะ ทำให้ประสิทธิภาพของระบบการนำดีขึ้น จึงช่วยลดผลข้างเคียงจากการใช้ยาและปริมาณยาที่ต้องใช้ได้ (Ding & Zhu, 2018; Dike et al., 2017)

2.4 พอลิแลคติกแอซิด

2.4.1 นิยามพอลิแลคติกแอซิด

พอลิแลคติกแอซิด (polylactic acid, PLA) เป็นพอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้ ที่ได้มาจากการสังเคราะห์กลุ่มพอลิเอสเทอร์ เตรียมได้จากการทำปฏิกิริยาพอลิเมอร์ไรเซชันของกรดแลคติก ซึ่งเป็นสารที่ได้จากการหมักคาร์โบไฮเดรต เช่น บีทรูท มันเทศ ข้าวโพด มันฝรั่ง และมันสำหรั่ง เป็นต้น (Gupta et al., 2018) พอลิแลคติกแอซิดมีมอนอเมอร์ คือ กรดแลคติก โดยกรดแลคติกมีออปติคัลไอโซเมอร์ 2 ชนิด ได้แก่ L-lactic acid และ D-lactic acid เนื่องจากมีคาร์บอนที่ไม่สมมาตร จึงสามารถเตรียมพอลิแลคติกแอซิดให้มีโครงสร้างแบบวงได้ 3 รูปแบบ ได้แก่ LL-lactide จากการผสม L-lactate 2 โมเลกุล DD-lactide จากการผสม D-lactate 2 โมเลกุล และ DL หรือ meso-lactide จากการผสม D-lactate และ L-lactate ดังนั้น สเตอริโอเคมีของพอลิแลคติกแอซิดจึงมี 3 รูปแบบเช่นกัน ได้แก่ poly (L-lactide) (PLLA), poly (DL-lactide)

(PDLLA) และ poly (D-lactide) (PDLA) ดังรูปที่ 3 สมบัติเชิงความร้อน สมบัติเชิงกล และพฤติกรรมการเกิดผลึกของพอลิแลคติกแอซิดแต่ละรูปแบบจะแตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับน้ำหนักโมเลกุล และรูปแบบสเตอริโอเคมีของสายโซ่ ดังตารางที่ 2 ยกตัวอย่าง เช่น poly (L- lactic acid) และ poly(D-lactic acid) เป็นพอลิเมอร์กิ่งผลึกจึงสามารถแตกสลายทางชีวภาพได้เร็วกว่า poly (D,L-lactic acid) ที่เป็นพอลิเมอร์อสัณฐาน (Elsawy et al., 2017; Farah, Anderson, & Langer, 2016; Qi, Ren, & Wang, 2017)



รูปที่ 3 สเตอริโอเคมีของพอลิแลคติกแอซิดทั้ง 3 รูปแบบ

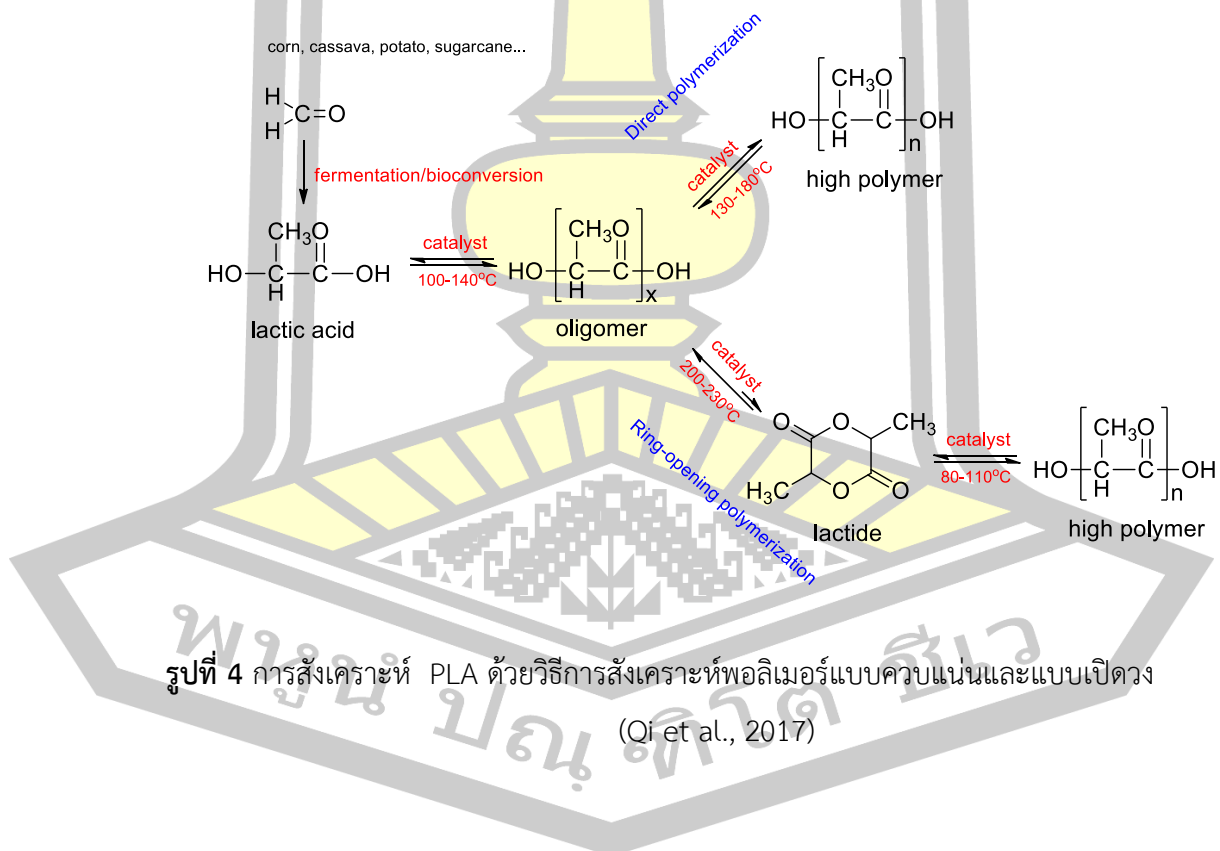
(Qi et al., 2017)

ตารางที่ 2 สมบัติเชิงกลของของสเตอริโอคอมเพล็กซ์พอลิแลคติกแอซิด

(Farah et al., 2016)

Properties		Annealed		
		PLLA	PLLA	PDLLA
Tensile strength	MPa	59	66	44
Elongation at break	%	7	4	5.4
Modulus of elasticity	MPa	3750	4150	3900
Yield strength	MPa	70	70	53
Flexural strength	Mpa	106	119	88
Unnotched izod impact	J/m	195	350	150
notched izod impact	J/m	26	66	18
Rockwell hardness		88	88	76
Heat deflection temperature	°C	55	61	50
Vicat penetration	°C	59	165	52

การสังเคราะห์พอลิแลคติกครั้งแรกโดย Theophile- Jules Pelouze นักเคมีชาวฝรั่งเศส ในปี 1845 ด้วยกระบวนการสังเคราะห์พอลิเมอร์แบบควบแน่น (poly-condensation) ด้วยแลคติกแอซิด ได้พอลิแลคติกแอซิดที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (800-5,000 g/mol) ซึ่งต่อมา Wallace Hume Carothers ได้ปรับปรุงกระบวนการสังเคราะห์เพื่อให้ได้พอลิแลคติกที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงขึ้นถึง 100,000 g/mol ซึ่งเป็นวิธีที่ช่วยปรับปรุงสมบัติเชิงกลของพอลิแลคติกและสามารถนำพอลิแลคติกไปใช้ในเชิงพาณิชย์ได้ (Silva et al., 2018) ปัจจุบันนิยมสังเคราะห์พอลิแลคติกด้วยกระบวนการสังเคราะห์พอลิเมอร์แบบควบแน่น (direct polymerization) และการสังเคราะห์พอลิเมอร์แบบเปิดวง (ring-opening polymerization) โดยสังเคราะห์พอลิเมอร์แบบควบแน่นเป็นการสังเคราะห์พอลิแลคติกแอซิดด้วยกรดแลคติก โดยใช้ปฏิกิริยาแบบควบแน่น แต่ผลิตภัณฑ์ที่ได้มีปริมาณน้อยกว่ากระบวนการสังเคราะห์พอลิเมอร์แบบเปิดวง ซึ่งเป็นกระบวนการที่เริ่มจากการสังเคราะห์แลคไทด์จากกรดแลคติก จากนั้นจึงสังเคราะห์พอลิแลคติกแอซิดจากแลคไทด์ด้วยกระบวนการสังเคราะห์พอลิเมอร์แบบเปิดวง (Qi et al., 2017) กระบวนการสังเคราะห์แสดงดังรูปที่ 4



2.4.2 รูปแบบของพอลิแลคติกแอซิดที่นำมาใช้งาน

พอลิแลคติกแอซิดเป็นพอลิเอสเทอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้ที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (U.S. Food and Drug Administration) สำหรับการนำไปใช้งานทางการแพทย์อย่างกว้างขวาง (Pastorino et al., 2017) ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ที่ทำมาจากพอลิแลคติกแอซิด เช่น การผลิตกระดูกเทียม (artificial bones) ไหมเย็บแผล (Pastorino et al., 2017) โครงยึดสำหรับเลี้ยงเซลล์ในงานวิศวกรรมเนื้อเยื่อ อนุภาคสำหรับนำส่งยา บรรจุภัณฑ์อาหาร พิล์ม สิ่งทอ อุปกรณ์ตกแต่งรถยนต์และอุปกรณ์เครื่องใช้ไฟฟ้า (Fujishiro et al., 2017; Jin et al., 2018; Kurokawa & Hotta, 2018) เนื่องจากมีความปลอดภัย (safety) มีความยั่งยืน (sustainability) สามารถเข้ากับเนื้อเยื่อในร่างกายได้ดี สามารถดูดซึมทางชีวภาพได้ มีความแข็งแรงเชิงกลสูง มีความโปร่งใส สามารถหมุนเวียนทางชีวภาพได้ และสามารถขึ้นรูปเป็นผลิตภัณฑ์ตามต้องการได้ง่าย (L. Li et al., 2017; H. Liu et al., 2018; L. Wang et al., 2017) แต่พอลิแลคติกแอซิดยังคงมีสมบัติบางประการที่เป็นข้อจำกัดในการนำไปใช้งานโดยเฉพาะความเปราะบาง มีความเหนียวต่ำ อัตราการตกผลึกช้า (Srithep et al., 2015) และอุณหภูมิการคงรูปทางความร้อน (thermal deflection temperature (HDT)) มีค่าต่ำ (~58 °C) จึงไม่เหมาะในการนำไปใช้งานเป็นผลิตภัณฑ์ที่ทนต่ออุณหภูมิสูง เช่น บรรจุภัณฑ์อาหารร้อน เครื่องใช้ไฟฟ้าในครัวเรือนและส่วนประกอบยานยนต์ (Jin et al., 2018)

2.4.3 การเตรียมฟิล์มพอลิแลคติกแอซิด

พอลิแลคติกแอซิดเป็นพอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้ที่สามารถเตรียมได้หลายวิธี เช่นเดียวกับพอลิเมอร์จากแหล่งปิโตรเลียมชนิดอื่น เช่น การฉีด (injection molding) การอัดรีด (sheet extrusion) การเป่า (blow molding) และการใช้ความร้อน (thermoforming) (Yang, Fortunati, Dominici, Kenny, & Puglia, 2015) โดยวิธีที่นิยมนำมาใช้ในการเตรียมฟิล์มพอลิแลคติกแอซิดมาก คือ การผสมด้วยความร้อน ยกตัวอย่าง เช่น การอัดรีดและการฉีดพลาสติก เป็นเทคนิคที่เกี่ยวข้องกับการใช้อุณหภูมิสูงเพื่อผสมแบบหลอมเหลวพอลิเมอร์ที่ต้องการเตรียม โดยปัจจัยที่มีผลต่อการผลิตฟิล์มด้วยกระบวนการนี้ ได้แก่ อุณหภูมิ ความเร็วและความแรงของสกรู และระยะเวลาที่ใช้ผสม (Fortunati et al., 2016) การเตรียมฟิล์มสเตอริโอคอมเพล็กซ์ของพอลิเมอร์ร่วมแบบไตรบล็อกของพอลิแลคไทด์-บล็อก-พอลิเอทิลีนไกลคอล-บล็อก-พอลิแลค-ไทด์ ด้วยกระบวนการผสมแบบหลอมเหลว (melt blending) ตามด้วยกระบวนการอัด (compression molding) ทำให้ฟิล์มที่เตรียมได้มีสมบัติเชิงกลและความทนต่อความร้อนดีกว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากพอลิแลคติกแอซิด (Pasee & Baimark, 2019) แม้ว่าวิธีนี้เป็นวิธีที่นิยมใช้ทางอุตสาหกรรมเนื่องจาก

สามารถผลิตพอลิเมอร์ได้เป็นจำนวนมาก ต้นทุนต่ำและสามารถผลิตได้ง่าย แต่เนื่องจากเป็นวิธีที่ต้องใช้อุณหภูมิสูงจึงก่อให้เกิดข้อจำกัดสำหรับพอลิเมอร์ที่ไวต่อความร้อน (Fortunati et al., 2016) การหล่อจากสารละลาย (solvent casting) เป็นกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับการแพร่กระจายของสารละลายพอลิเมอร์บนพื้นผิวและการกำจัดตัวทำละลายเพื่อทำให้เกิดการจัดเรียงตัวของโมเลกุลพอลิเมอร์จนเกิดเป็นฟิล์มขึ้น (Deng, Kang, Liu, Feng, & Zhang, 2017) ตัวทำละลายอินทรีย์ที่นิยมใช้ในการเตรียมพอลิแลคติกแอซิด เช่น เบนซีน ไดออกเซน คลอโรฟอร์ม และไดคลอโรมีเทน เป็นต้น ซึ่งตัวทำละลายแต่ละชนิดส่งผลต่อสมบัติของฟิล์มที่แตกต่างกัน เช่น คลอโรฟอร์มทำให้เกิดการเคลื่อนที่ของสายโซ่ที่ตีขึ้นและการใช้ไดออกเซนทำให้พื้นผิวของฟิล์มหยาบเนื่องจากมีอัตราการระเหยต่ำ โดยการขึ้นรูปพอลิเมอร์ด้วยตัวทำละลายมุ่งเน้นไปที่เร่งระยะเวลาการตกผลึกของฟิล์มพอลิแลคติกแอซิดเพื่อปรับปรุงเสถียรภาพทางความร้อนด้วยการใช้ตัวทำละลายที่หลากหลาย แต่ก็อาจจะส่งผลต่อสมบัติเชิงกลของพอลิเมอร์ได้เช่นกัน (Hughes, Thomas, Byun, & Whiteside, 2012) วิธีการเตรียมฟิล์มแบบการหล่อจากสารละลายได้รับความสนใจในการนำไปเตรียมสารประกอบคอมโพสิตพอลิแลคติกแอซิดกับแอลจินเนตบรรจุเงินเพื่อใช้งานด้านการแพทย์และบรรจุภัณฑ์อาหาร (Murariu & Dubois, 2016; Kostic, Vukasinovic-sekulic, Armentano, Torre, & Obradovic, 2019) แผ่นฟิล์มที่เตรียมสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย *Staphylococcus aureus* มีการปลดปล่อยเงินในระดับต่ำ Shankar & Rhim (2018) ได้เตรียมแผ่นคอมโพสิตฟิล์มผสมระหว่างพอลิแลคไทด์ (PLA) และ poly(butylene adipate-co-terephthalate) (PBAT) ผสมสารสกัดจากเมล็ดเกรฟฟรุต (grapefruit seed extract : GSE) ด้วยวิธีการหล่อจากสารละลาย โดยแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้สามารถป้องกันการผ่านของแสงยูวีและยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย ทำให้มีศักยภาพในการพัฒนาเป็นบรรจุภัณฑ์แอคทีฟได้ Gao et al. (2016) ได้เตรียมฟิล์มยับยั้งแบคทีเรียพอลิแลคติกแอซิดด้วยวิธีการหล่อจากสารละลาย โดยใช้ไดคลอโรมีเทนเป็นตัวทำละลายและเติม allyl isothiocyanate (AIT) ซึ่งเป็นสารสกัดจากธรรมชาติที่มีฤทธิ์ยับยั้งแบคทีเรียลงไป แผ่นฟิล์มที่เตรียมได้มีความแข็งแรงและความคงรูปต่ำแต่มีความยืดหยุ่น อัตราการผ่านของแก๊สออกซิเจน แก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ และอัตราการดูดซับรังสียูวีสูงกว่าฟิล์มพอลิแลคติกแอซิดบริสุทธิ์ อีกทั้งยังสามารถยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียเป็นเวลา 15 วันได้อีกด้วย (Hughes et al., 2012) ได้เตรียมฟิล์มพอลิแลคติกแอซิดด้วยวิธีการหล่อแบบสารละลายโดยใช้ตัวทำละลายผสมระหว่างไดคลอโรมีเทนและอะซิโตรไนไตรล์ (acetonitrile) ที่มีอัตราส่วนแตกต่างกัน และใช้ตัวก่อพลาสติก (plasticizer 10%) ซึ่งการเติมอะซิโตรไนไตรล์ ช่วยปรับปรุงเสถียรภาพทางความร้อน เพิ่มอัตราการตกผลึก แต่ทำให้แผ่นฟิล์มมีการขยายตัวเนื่องจากความร้อนต่ำและมีความเปราะบาง

2.5 สเตอริโอคอมเพล็กซ์

2.5.1 สเตอริโอคอมเพล็กซ์พอลิแลคไทด์-บล็อก-พอลิเอทิลีนไกลคอล-บล็อก-พอลิแลคไทด์

การเกิดผลึกสเตอริโอคอมเพล็กซ์ (stereocomplexation) เป็นพฤติกรรมการเกิดผลึกร่วม (co-crystallization) แบบพิเศษระหว่างพอลิเมอร์ต่างชนิดกัน โดยเกิดจากพอลิเมอร์ที่มีโครงสร้างตรงข้ามกันหรือเป็นโมเลกุลไครัล (chiral) เมื่อผสมกันแล้วสามารถทำให้เกิดผลึกสเตอริโอคอมเพล็กซ์ และ stereoblock copolymers นอกจากนี้ การผสมคู่อิแนนทิโอเมอร์ของพอลิเมอร์และพอลิเมอร์ที่มีการจัดเรียงตัวแบบ isotactic และ syndiotactic ก็ทำให้เกิดโครงสร้างสเตอริโอคอมเพล็กซ์ได้ภายใต้สภาวะที่เหมาะสม ทำให้เกิดแรงยึดเหนี่ยวที่แข็งแรงแตกต่างจากผลึกแบบโฮโม เช่น พันธะไฮโดรเจน แรงแวนเดอร์วาลส์ และแรงไฟฟ้าสถิต เป็นต้น การเกิดโครงสร้างพิเศษทำให้สเตอริโอคอมเพล็กซ์มีการบรรจุสายพอลิเมอร์ที่แน่นและมีพลังงานสูงกว่าผลึกแบบโฮโม ส่งผลให้วัสดุสเตอริโอคอมเพล็กซ์มีสมบัติทางกายภาพที่ดีกว่า (Q. Xie, Yu, & Pan, 2018) จากรายงานวิจัยที่ผ่านมาพบว่ามีงานวิจัยจำนวนมากที่รายงานการเกิดสเตอริโอคอมเพล็กซ์ของพอลิแลคติกแอซิด (PLA) การเกิดสเตอริโอคอมเพล็กซ์ของ PLLA และ PDLA เป็นที่สนใจในเชิงวัสดุศาสตร์ เนื่องจากเป็นวิธีการปรับปรุงเสถียรภาพทางความร้อน และสมบัติเชิงกลของพอลิเมอร์ที่มีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ ยังละลายในตัวทำละลายได้น้อยกว่าส่งผลให้อัตราการเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสต่ำกว่า PLLA และ PDLA (Zibiao Li, Tan, Lin, & He, 2016; Jikei, Yamadoi, Suga, & Matsumoto, 2017; L. Wang et al., 2017) นักวิจัยบางกลุ่มรายงานการเตรียมสเตอริโอคอมเพล็กซ์จากพอลิแลคติกแอซิดที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงได้โดยไม่สูญเสียสมบัติการแตกสลายทางชีวภาพได้ (Y. Li et al., 2014); (Gardella, Mincheva, Winter, & Tachibana, 2017) ดังนั้น การสังเคราะห์สเตอริโอคอมเพล็กซ์จึงเป็นวิธีที่น่าสนใจที่จะนำมาใช้เพิ่มประสิทธิภาพและพัฒนาสมบัติของพอลิเมอร์ชนิดใหม่ที่เหมาะสมต่อการนำไปใช้งาน (Zibiao Li et al., 2016)

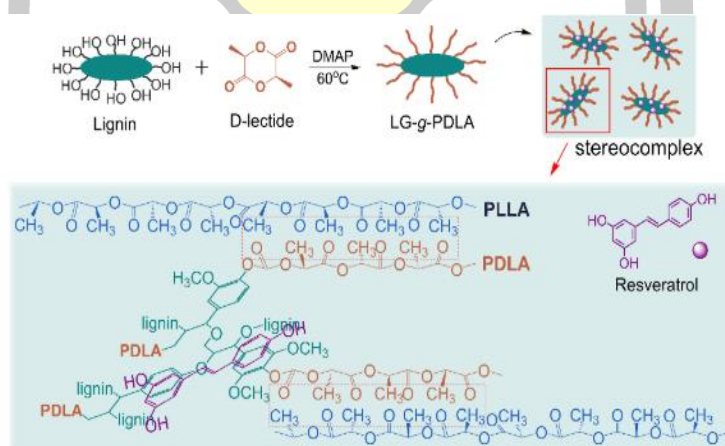
2.5.2 รูปแบบการศึกษาสมบัติและการนำไปใช้งาน

มีการนำวัสดุสเตอริโอคอมเพล็กซ์ไปใช้ประโยชน์ในหลายด้าน ได้แก่ ด้านการแพทย์ เช่น ใช้เป็นโครงยึดสำหรับเลี้ยงเซลล์ในงานวิศวกรรมเนื้อเยื่อ เป็นวัสดุนำส่งยาในงานด้านเภสัชกรรม และใช้เป็นบรรจุภัณฑ์ที่มีสมบัติพิเศษ ซึ่งมีรายงานการใช้พอลิเมอร์สเตอริโอคอมเพล็กซ์ในรูปแบบที่หลากหลาย เช่น โฟม เส้นใย อนุภาคและฟิล์ม เป็นต้น เส้นใยสเตอริโอคอมเพล็กซ์พอลิแลคติกแอซิด ทนต่อความร้อนได้สูงและมีความคงตัวเมื่อสัมผัสกับน้ำ (hydrolytic stability) มีค่าความทน

ต่อแรงดึงและการยืดตัว ณ จุดขาดสูงกว่า เส้นใยพอลิแลคติกแอซิดที่มีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากัน จึงสามารถนำไปใช้ประโยชน์ในระดับอุตสาหกรรมได้ (Pan, Xu, Mu, Ma, & Yang, 2018)

(Chen et al., 2018) เตรียมไมโครสเฟียร์สเตอริโอคอมเพล็กซ์พอลิแลคติกแอซิด (sc-PLA-MPs) ด้วยกระบวนการควบแน่นของกรดพอลิแลคติกแอซิด (L- และ D-) กับหมู่ปลาย silane ด้วยวิธี one-pot synthetic อนุภาคที่เตรียมได้มีรูปร่างทรงกลม ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 5 ไมครอน จึงเป็นวิธีที่สามารถสังเคราะห์อนุภาคที่ง่ายไม่ยุ่งยาก Shen และคณะ (Shen, Li, Guan, & Ding, 2017) เตรียมตัวนำส่งไมเซลล์ (micelle) จากการทำปฏิกิริยาระหว่าง สเตอริโอคอมเพล็กซ์และไฮโดรโฟบิกของ 4-arm poly(ethylene glycol)-block-poly (D-lactide) (4-arm PEG-b-PDLA), methoxy poly(ethylene glycol)-block-poly(L-lactide) (mPEG-b-PLLA) และ c(RGDfC)-poly(ethylene glycol)-block-poly(L-lactide) (cRGD-PEG-b-PLLA) เพื่อใช้ในระบบนำส่งยาดีออกโซรูบิซิน (doxorubicin, (DOX)) สำหรับรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ การบรรจุยาในไมเซลล์สามารถปลดปล่อยยาได้อย่างต่อเนื่อง และยาสามารถไหลเวียนในร่างกายได้นานขึ้น ช่วยยับยั้งการเจริญของเนื้องอกและมีผลข้างเคียงน้อยกว่าการใช้ยาในรูปแบบอื่น

การพัฒนาสเตอริโอคอมเพล็กซ์ในรูปแบบฟิล์มกำลังได้รับความสนใจในทางการแพทย์ และเภสัชกรรม ตัวอย่างเช่น รายงานวิจัยของ R. Liu, Dai, Zou, & Si (2018) ได้พัฒนาระบบกักเก็บยาชนิดใหม่รูปแบบฟิล์มจาก poly(L-lactide) (PLLA) ผสมกับ lignin-based functional filler (PLLA/LG-g-PDLA) สำหรับนำส่ง trans-RSV (รูปที่ 5) โดยแผ่นฟิล์มที่เตรียมมีสมบัติเชิงกลดี และสามารถป้องกันรังสียูวี ซึ่งช่วยป้องกัน trans-RSV จากแสงแดดได้ (Vishali, Monisha, Sundari, Moses, & Anandharamakrishnan, 2019)



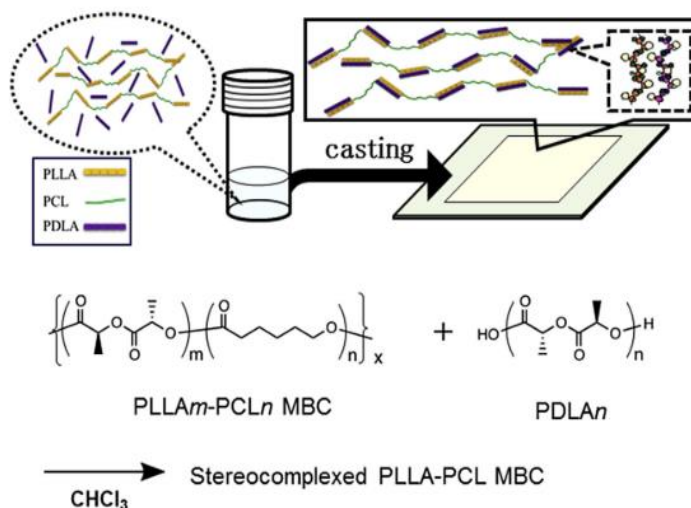
รูปที่ 5 การผลิตฟิล์ม PLLA/lignin-graft-PDLA

(Vishali et al., 2019)

(Jikei et al., 2017) ได้เตรียมฟิล์มจากสเตอริโอคอมเพล็กซ์ของ poly(L-lactide)-poly (ε-caprolactone) multiblock copolymers (PLLA-PCL MBCs) กับ poly(D-lactide) (PDLA) (รูปที่ 6) ที่ทำให้ค่าความทนต่อแรงดึงของ PLLA-PCL MBCs สูงขึ้นและอุณหภูมิจุดหลอมเหลวและค่ามอดูลัสของยังเพิ่มขึ้น

Pastorino et al. (2017) ได้พัฒนาอนุภาคไมโครโคโรซานแบบใหม่โดยการเคลือบผิวอนุภาคด้วยฟิล์มสเตอริโอคอมเพล็กซ์กรดแลคติกด้วยเทคนิค layer-by-layer (LbL) เพื่อศึกษาการปลดปล่อยยาโปรเคนไฮโดรคลอไรด์ (procaine hydrochloride) การเคลือบผิวช่วยลดปรากฏการณ์พุ่งกระจาย (burst phenomenon) และทำให้อัตราการปลดปล่อยยาช้าลง นอกจากนี้ยังมีการเคลือบหลอดเลือดสายสวน (percutaneous coronary intervention, PCI) ด้วย PEGylated stereocomplex poly(L-lactide) (PEG-cPLA) เพื่อลดอัตราการเกิดภาวะการตีบซ้ำของหลอดเลือดหลังการใส่ขดลวดถ่างขยายหลอดเลือดหัวใจ (Zhibo Li et al., 2017)

Srithep, Pholharn, Turng, Veang-in (2015) ได้เตรียมสเตอริโอคอมเพล็กซ์พอลิแลคติกแอซิดด้วยการผสมอย่างง่าย (simply mixing) และกระบวนการฉีดขึ้นรูป PLLA และ PDLA โดยไม่ต้องสลายตัวด้วยความร้อน การเกิดสเตอริโอคอมเพล็กซ์ช่วยปรับปรุงสมบัติเชิงกลของ PLA และมีอุณหภูมิการหลอมตัว (melting temperature (T_m)) และอุณหภูมิการเกิดผลึก (crystallization temperature (T_c)) สูงกว่า PLLA



รูปที่ 6 การเตรียมฟิล์มสเตอริโอคอมเพล็กซ์ PLLA-PCL MBC

(Jikei et al., 2017)

การผสมพอลิเมอร์สเตอริโอคอมเพล็กซ์กับพอลิเมอร์ชนิดอื่น (polymer blends) เพื่อให้มีสมบัติทางหน้าที่และกายภาพของพอลิเมอร์เหนือกว่าวัสดุเดิมเป็นอีกแนวทางที่ได้รับความสนใจเช่นกัน (Dike et al., 2017) ดังตัวอย่างรายงานวิจัยต่อไปนี้

Gupta et al. (2018) ได้ศึกษาผลของการเติมไคโตซานดัดแปลงในสเตอริโอคอมเพล็กซ์ของพอลิเมอร์ผสมระหว่าง PLLA กับ PDLA ที่เตรียมในรูปแบบฟิล์ม พบว่า แผ่นฟิล์มที่เตรียมได้มีจุดหลอมเหลวสูง มีค่าความเป็นผลึกมากขึ้น ทำให้อัตราการซึมผ่านของออกซิเจนต่ำลง แต่สมบัติความชอบน้ำสูงขึ้นซึ่งเหมาะต่อการประยุกต์ใช้เป็นวัสดุทางการแพทย์และบรรจุภัณฑ์

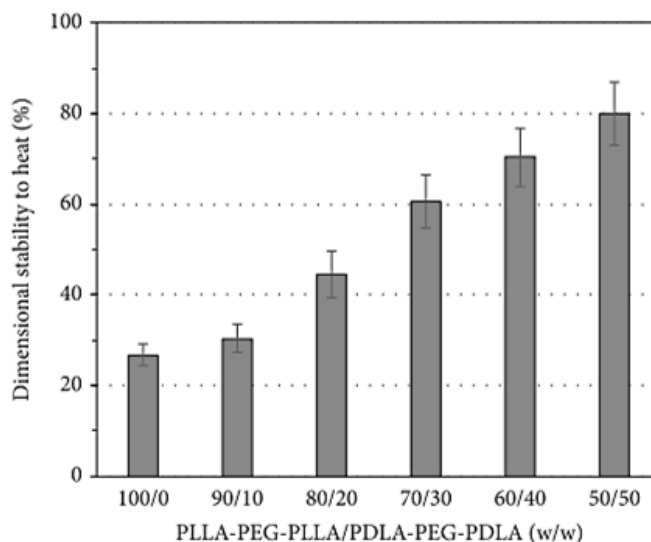
Purnama & Hyun, (2014) เตรียมวัสดุนาโนคอมโพสิตจากสเตอริโอคอมเพล็กซ์ PLA ที่เติมเส้นใยเซลลูโลส (cellulose nanowhiskers) ด้วยเทคโนโลยีของเหลวกึ่งวิกฤต (supercritical fluid technology) วัสดุที่เตรียมได้มีระดับความเป็นผลึกสูงและมีค่า stereocomplex memory ที่ดีเยี่ยม นอกจากนี้ ยังช่วยปรับปรุงค่ามอดูลัสของยังและอุณหภูมิการสลายตัวทางความร้อน จึงน่าจะเป็นหนึ่งในวิธีที่น่าสนใจในการพัฒนาวัสดุที่เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อมเพื่อทดแทนวัสดุจากแหล่งปิโตรเลียมได้

Y. Liu et al. (2014) ได้เตรียมฟิล์ม poly (D-lactide)-b-poly (ethylene glycol) -b-poly (D-lactide) (PDLA-b-PEG-b- PDLA) ด้วยวิธีการหล่อจากสารละลาย (solution casting) ทำให้เกิดโครงสร้างผลึกแบบสเตอริโอคอมเพล็กซ์ซึ่งสามารถปรับปรุงค่าความต้านทานความร้อน (heat resistance) ของแผ่นฟิล์มได้ มีค่าความทนต่อแรงดึง และค่าการยืดตัว ณ จุดขาดของแผ่นฟิล์มผสมสูงขึ้น ซึ่ง PEG blocks ทำให้พอลิเมอร์ผสมมีเสถียรทางความร้อนสูงขึ้น แสดงให้เห็นว่า การผสมพอลิเมอร์แบบไตรบล็อกเป็นอีกหนึ่งวิธีในการปรับปรุงสมบัติของพอลิเมอร์ โดยเฉพาะความเปราะและสมบัติทนต่อความร้อนของพอลิแลคไทด์ (Baimark et al., 2018)

Pholharn, Baimark, & Cheerarot (2017) ได้เตรียมฟิล์มสเตอริโอคอมเพล็กซ์พอลิแลคไทด์โดยวิธีการผสมสารละลายของพอลิเมอร์ร่วมแบบบล็อกของพอลิโพรพิลีนไกลคอล-บล็อก-พอลิแอล-แลคไทด์และพอลิโพรพิลีนไกลคอล-บล็อก-พอลิดี-แลคไทด์ พบว่า ฟิล์มผสมจะมีน้ำหนักโมเลกุลสูงขึ้นเมื่อความยาวบล็อกพอลิแลคไทด์เพิ่มขึ้นแต่มีค่าลดลงเมื่อความยาวบล็อกพอลิโพรพิลีนไกลคอลเพิ่มขึ้น สมบัติเชิงกลของฟิล์มผสมขึ้นอยู่กับโครงสร้างของพอลิเมอร์ร่วมแบบบล็อกและความยาวบล็อกที่ใช้ ฟิล์มผสมที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงจะมีค่าความแข็งแรงและการยืดตัว ณ จุดขาดสูงขึ้นเมื่อความยาวบล็อกพอลิแลคไทด์เพิ่มขึ้นและทำให้ค่าความแข็งแรงการยืดตัวและมอดูลัสของยังของฟิล์มเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ บล็อกพอลิโพรพิลีนไกลคอลที่ยาวกว่าทำให้การยืดตัวของฟิล์มมากขึ้นแต่ลดความแข็งแรงและมอดูลัสของยัง

Pasee & Baimark (2019) ได้รายงานการเตรียมฟิล์ม PLLA-b-PEG-b-PLLA ด้วยการเติม PDLA-b-PEG-b-PLDA โดยกระบวนการผสมแบบหลอมเหลว (melt blending) ตามด้วยกระบวนการอัด (compression molding) การเติม PDLA-b-PEG-b-PLDA ปริมาณมากขึ้นทำให้เกิดผลึกเร็วขึ้นและเกิดผลึกแบบสเตอริโอคอมเพล็กซ์มากขึ้น นอกจากนี้แผ่นฟิล์มที่เตรียมได้ยังมี

สมบัติเชิงกลและความทนต่อความร้อนดีกว่าฟิล์มที่เตรียมจาก PLLA-b-PEG-b-PLLA เพียงชนิดเดียว ดังรูปที่ 7



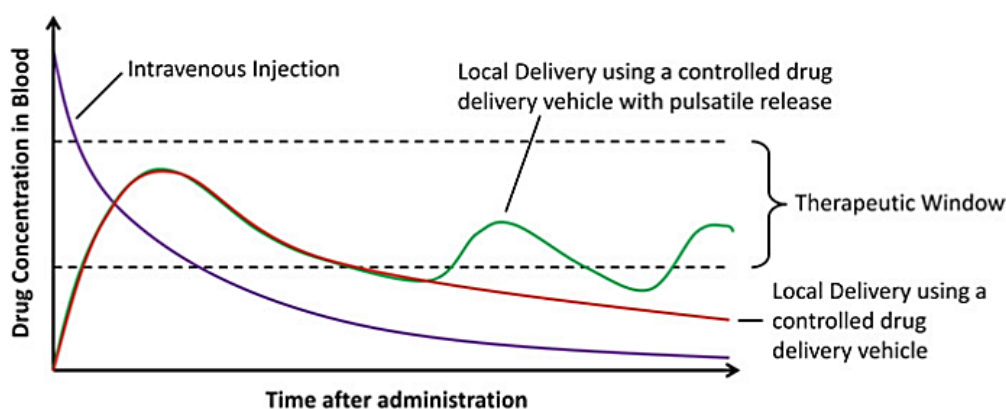
รูปที่ 7 Dimensional stability to heat ของฟิล์มผสม PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA (Pasee & Baimark, 2019)

2.6 ระบบควบคุมการปลดปล่อยยา

ระบบควบคุมการปลดปล่อยยา (controlled-drug release) เป็นระบบที่สามารถควบคุมความเข้มข้นของยาให้ออกฤทธิ์ในช่วงเวลาที่เหมาะสมเพื่อลดความเป็นพิษจากการใช้ยา (Villegas et al., 2019) ยกตัวอย่างเช่น ยาดีออกโซรูบิซิน (DOX) ที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งหลายชนิด ซึ่งเป็นยาที่มีผลข้างเคียงรุนแรงต่อระบบไหลเวียนโลหิต เนื่องจากขาดความจำเพาะเจาะจงต่อบริเวณการออกฤทธิ์เพื่อกำจัดเซลล์มะเร็ง นักวิจัยจึงได้มีการปรับแต่งเคมีพื้นผิวเพื่อให้ยาสามารถปลดปล่อยได้ปริมาณคงที่และยาวนาน ช่วยเพิ่มการดูดซึมของยาไปยังบริเวณและช่วงเวลาที่ต้องการ เพื่อยืดระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาให้ยาวนานขึ้น (C. Ding & Li, 2017) นอกจากนี้ ผู้ป่วยโรคมะเร็งยังได้รับความทุกข์ทรมานจากปริมาณการใช้ยาเมโททริกเซท (MTX) ปริมาณมากเพื่อกำจัดเซลล์มะเร็ง (Bogusz, Zuchora, Sencadas, Tehei, & Lerch, 2019) ในปัจจุบัน จึงได้พัฒนารูปแบบการส่งยาไปยังบริเวณเป้าหมายที่เจาะจง เพื่อลดผลข้างเคียงจากการใช้ยาต่ออวัยวะอื่น และเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในบริเวณที่ทำการรักษา (Spiridonova, Tverdokhlebov, & Anissimov, 2019) งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับระบบควบคุมการปลดปล่อยยามีแนวโน้มที่จะช่วยทำให้ความเข้มข้นของยาอยู่ในระดับที่สามารถออกฤทธิ์ในการรักษาได้ (Arunagiri, Safdar, Thanabalan, Regupathi, & Omar, 2018) ซึ่งความน่าสนใจของรูปแบบการปลดปล่อยยาในลักษณะดังกล่าว คือ การลด

ความเป็นพิษและความไร้ประสิทธิภาพของยาโดยเฉพาะยารับประทาน ซึ่งถือว่าเป็นวิธีการใช้ยาที่มีความนิยมมากที่สุดในปัจจุบัน และยังคงช่วยลดความถี่และผลข้างเคียงจากการใช้ยา อีกทั้งยังช่วยเพิ่มมูลค่าทางการค้าของยาที่มีขายอยู่ตามท้องตลาด ดังนั้น ระบบการปลดปล่อยยาที่ได้รับการออกแบบอย่างเหมาะสม จึงเป็นความก้าวหน้าครั้งสำคัญต่อการแก้ปัญหาการนำส่งยาไปยังอวัยวะหรือเนื้อเยื่อเป้าหมายอย่างเจาะจง และการควบคุมอัตราการการปลดปล่อยยาอย่างบริเวณเป้าหมายนั้น (Nidhi, Anamika, Twinkle, Mehul, & Hitesh, 2016; Villegas et al., 2019)

นอกจากนี้ ระบบการปลดปล่อยยาแบบควบคุมการปลดปล่อยยังสามารถป้องกันยาที่ถูกเผาผลาญหรือถูกกำจัดจากระบบไหลเวียนโลหิตได้อย่างรวดเร็ว เนื่องจากมีค่าครึ่งชีวิตทางชีวภาพต่ำเพื่อลดความถี่ในการใช้ยา และเพื่อรักษาประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ของยาในระบบไหลเวียนโลหิต (Thombre, Wu, & Ende, 2019) รูปที่ 8 แสดงความเข้มข้นของยาที่ถูกปลดปล่อยด้วยวิธีที่แตกต่างกันหลังการใช้ยาเพื่อรักษาโรคมะเร็ง โดยกราฟด้านล่างเส้นประเป็นบริเวณที่ยามีความเข้มข้นต่ำไม่สามารถออกฤทธิ์รักษาโรคได้ เรียกว่า ยาที่มีประสิทธิภาพต่ำ ส่วนบริเวณบนเส้นประเป็นบริเวณที่ระดับความเข้มข้นของยาสูงกว่าระดับการออกฤทธิ์ จนทำให้เกิดความเป็นพิษต่อร่างกายเรียกว่าบริเวณที่เป็นพิษ (toxic limit) โดยช่วงความเข้มข้นที่อยู่ระหว่างยาที่มีประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ต่ำและบริเวณที่เป็นพิษเรียกว่าช่วงของค่าความเข้มข้นของยาในช่วงที่ยาออกฤทธิ์ได้ดี ซึ่งเป็นบริเวณเป้าหมายสำหรับการรักษาทางคลินิก (Campbell & Smeets, 2019)



รูปที่ 8 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดกับเวลาเมื่อใช้ยาที่แตกต่างกัน

(Campbell & Smeets, 2019)

พอลิเมอร์เป็นหนึ่งในวัสดุที่นิยมนำมาใช้เพื่อพัฒนาเป็นระบบนำส่งยาแบบมีเป้าหมาย (targeted drug delivery systems (DDSs)) โดยสามารถแบ่งตามกลไกการปลดปล่อยยาได้เป็น 3 ชนิด ได้แก่ ระบบควบคุมการปลดปล่อยโดยการแพร่ (การแพร่จากพอลิเมอร์ที่ไม่สลายตัว) ระบบควบคุมการปลดปล่อยด้วยการบวม (เพิ่มการแพร่จากพอลิเมอร์ที่บวมในน้ำ) และระบบการ

ควบคุมการปลดปล่อยด้วยการกร่อน (ปลดปล่อยเนื่องมาจากการแตกสลายและการกร่อนของพอลิเมอร์) ซึ่งสมบัติที่สำคัญของพอลิเมอร์ที่จะนำมาใช้ทางการแพทย์ เกสซกรรม และชีวการแพทย์นั้นจะต้องมีความเข้ากันได้ดีทางชีวภาพและสามารถแตกสลายทางชีวภาพได้ (Ford Versypt, Pack, & Braatz, 2013; Priscila E. Alves, Bluma G. Soares, Luanda C. Lins, Sebastien Livi, 2019) ดังนั้น พอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้จึงกลายมาเป็นหนึ่งในตัวเลือกที่ดีที่สุด เพราะสามารถแตกสลายได้ในร่างกายในทั้งบริเวณที่มีหรือไม่มีเอนไซม์ และได้สารผลิตภัณฑ์ที่มีความเข้ากันได้ดีทางชีวภาพและไม่เป็นพิษ การพัฒนาระบบนำส่งยาด้วยพอลิเมอร์ที่แตกสลายทางชีวภาพได้จึงได้รับความสนใจมากในปัจจุบัน ดังรายงานการวิจัยต่อไปนี้

(Srisuwan & Baimark, 2013) ได้ทำการเตรียมแผ่นฟิล์มผสมระหว่างโปรตีนไหมและอัลจินตเพื่อใช้ควบคุมการปลดปล่อยยาเตรอะไซคลินไฮโดรคลอไรด์ (tetracycline hydrochloride) ซึ่งพบว่าอัตราการปลดปล่อยยาลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่ออัตราส่วนของโปรตีนไหมต่ออัลจินตสูงขึ้น ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าแผ่นฟิล์มผสมระหว่างโปรตีนไหมและอัลจินตที่เตรียมได้นั้นสามารถนำไปใช้เป็นระบบควบคุมการปลดปล่อยยาที่ละลายน้ำได้

(Marson et al., 2018) เตรียมพอลิเมอร์ poly (D,L-lactic acid)-block-poly(ethylene glycol) (PLA-b-PEG) เพื่อนำไปใช้เป็นบริเวณสำหรับกักเก็บยา perillyl alcohol (ประสิทธิภาพการกักเก็บเท่ากับ 63%-68%) เมื่อทำการรักษาในเซลล์ HEK-293 พบว่าการห่อหุ้มของ POH อิสระมีค่าสูงกว่าค่า IC508 หลังการรักษาเป็นเวลา 24 ชั่วโมง และจะมีค่าเท่ากับค่า IC50 หลังการรักษาเป็นเวลา 72 ชั่วโมง

Q. Yang, Luo, Li, Lin, & Qi (2018) ได้พัฒนาไมโครสเฟียร์คอมโพสิต ไคโตซาน/montmorillonite (CS/MMT) เป็นตัวกลางบรรจุและควบคุมการปลดปล่อยยา tanshinone IIA ที่ไม่มีขั้ว ซึ่งสามารถช่วยเพิ่มการห่อหุ้มยาและชะลอการเคลื่อนที่ของยา

(Villegas et al., 2019) ได้ออกแบบแผ่นฟิล์ม poly(3- hydroxybutyrate) ที่แตกสลายทางชีวภาพได้ เพื่อใช้เป็นบริเวณที่กักเก็บยาเดกซาเมทาโซน (dexamethasone) ที่ถูกควบคุมความเข้มข้นของยาให้อยู่ในช่วงที่มีประสิทธิภาพในบริเวณออกฤทธิ์และเป็นทางเลือกในการพัฒนาการรักษาโรคด้วยการใช้ยา

2.7 เตตระไซคลิน

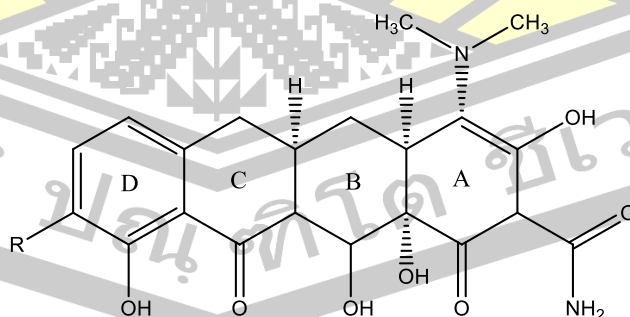
2.7.1 ประวัติการค้นพบ

เตตระไซคลิน เป็นยาต้านแบคทีเรียในกลุ่มเตตระไซคลิน ออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียทั้งในคนและสัตว์ โดยเข้าจับกับไรโบโซมชนิดย่อย 30S แบบผันกลับได้ ทำให้เกิดการยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนและหยุดการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย เนื่องจากเตตระไซคลินเป็นสารที่มีช่วงออกฤทธิ์กว้าง จึงสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งแบคทีเรียได้หลายชนิด ทั้งชนิดแกรมบวกและแกรมลบ นอกจากนี้ยังสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของรickettsiae และ protozoa บางชนิดอีกด้วย (Chopra & Roberts, 2001)

เตตระไซคลินถูกค้นพบครั้งแรกในปี ค.ศ. 1945 โดยยาในกลุ่มแรกคือ chlortetracycline และ oxytetracycline ซึ่งผลิตได้จาก *Streptomyces aureofaciens* และ *S. rimosus* ตามลำดับ ต่อมาได้มีการค้นพบโมเลกุลเตตระไซคลินที่อยู่ในธรรมชาติชนิดอื่นเพิ่มเติม เช่น demethylchlortetracycline และ tetracycline ที่ผลิตมาจาก *S. aureofaciens* และ จาก *S. viridofaciens* ตามลำดับ หลังจากนั้นจึงมีการพัฒนายาเตตระไซคลินกึ่งสังเคราะห์ที่มีความสำคัญเป็นจำนวนมาก เช่น methacycline, doxycycline, minocycline, rolitetracycline, lymecycline และชนิดที่มีการผลิตปริมาณมากที่สุดคือ glycyclines (E.Michalova, P.Novotna, & J.Schlegelova, 2004)

2.7.2 ลักษณะโครงสร้าง

เตตระไซคลิน ($C_{22}H_{24}N_2O_8$) มีน้ำหนักโมเลกุล 444.44 g/mol จุดหลอมเหลว $172^{\circ}C$ โครงสร้างของเตตระไซคลินประกอบไปด้วยวงแหวน 4 วงที่มีหมู่ฟังก์ชันหลายชนิดทั้งบริเวณด้านบนและด้านล่างของวงแหวน เช่น หมู่อัลคิล ไฮดรอกซิล และเอมีน เป็นต้น โครงสร้างพื้นฐานของเตตระไซคลินแสดงดังรูปที่ 9



รูปที่ 9 โครงสร้างพื้นฐานของโมเลกุลเตตระไซคลิน

(Borghi, Sergio, & Palma, 2014)

โครงสร้างวงแหวนของเตตระไฮคลินจะมีหมู่ฟังก์ชันหลายชนิดทั้งด้านบนและล่างของวงแหวน จึงสามารถปรับแต่งสมบัติของยานี้ให้ได้สารประกอบหลายชนิดที่มีความแอกทิฟและไม่แอกทิฟได้ โดยเฉพาะบริเวณคาร์บอนในวงแหวนตำแหน่งที่ 7-9 นำไปสู่การสังเคราะห์สารประกอบสังเคราะห์และกึ่งสังเคราะห์ เช่น antibiotic และ non-antibiotic (Tariq, Faheem, Rizvi, & Anwar, 2018) โดยยาเตตระไฮคลิน ที่จะสามารถออกฤทธิ์ด้านเชื้อแบคทีเรียได้นั้นจะต้องมีโครงสร้างของวงแหวน DCBA naphthacene ที่จัดเรียงตัวเป็นเส้นตรงที่มีโครงสร้างของ A-ring C1-C3 diketo, exocyclic C2 carbony และหมู่เอไมด์ โดยเฉพาะการมีหมู่เอไมด์ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 4 และ keto-enolic tautomers ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 1 และ 3 ของวงแหวนนั้นจำเป็นต่อการยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีน การดัดแปลงสมบัติเชิงเคมีที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 5-9 จะทำให้เกิดอนุพันธ์เตตระไฮคลินที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรียได้แตกต่างกัน ในขณะที่การดัดแปลง หมู่ R1, R2 และ R3 ทำให้สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อราบริเวณเป้าหมายได้อย่างจำเพาะมากขึ้นแต่ไม่มีผลในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย (Tariq et al., 2018)

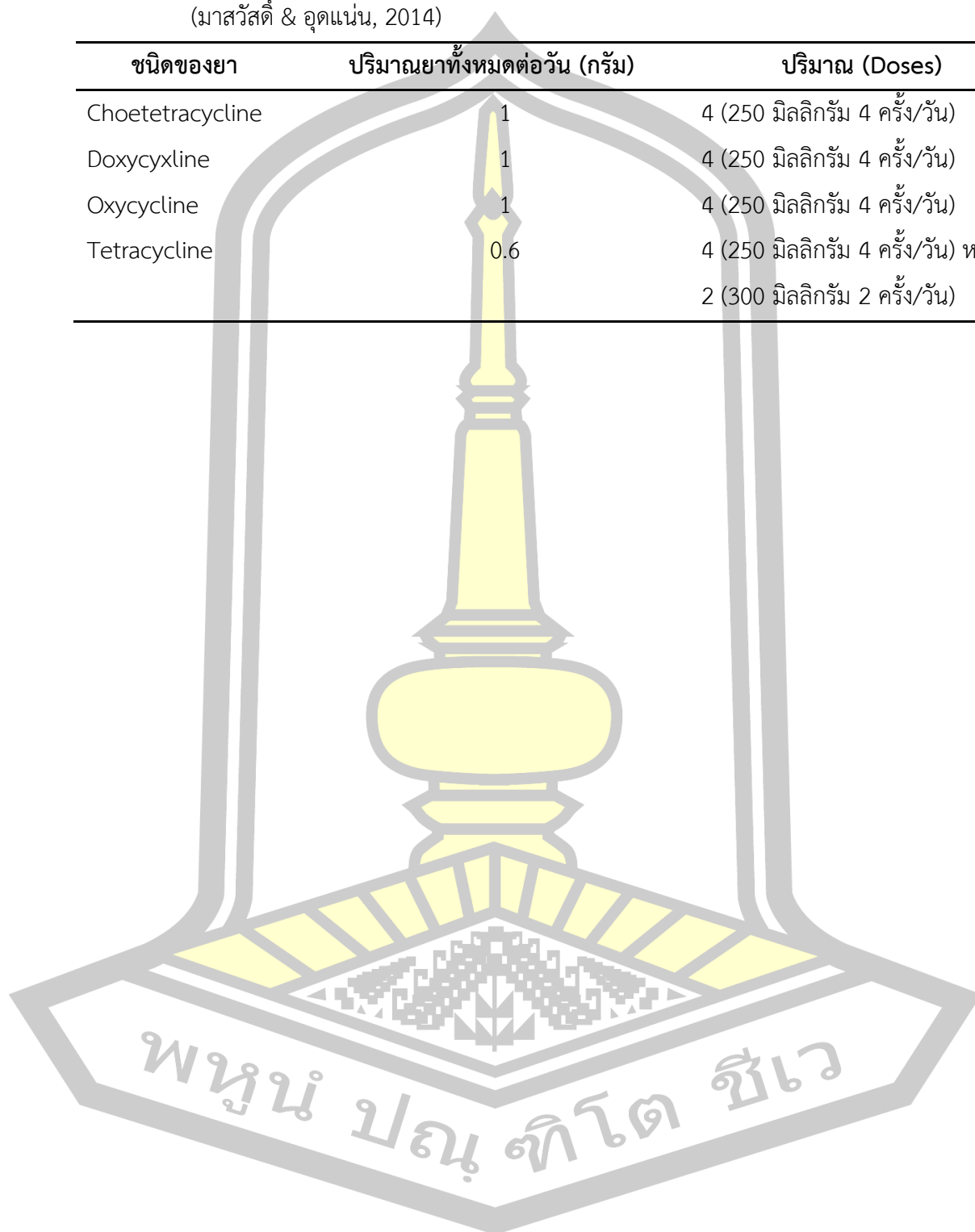
2.7.3 การใช้ยาและผลข้างเคียงจากการใช้ยา

เนื่องจากเตตระไฮคลินเป็นหนึ่งในกลุ่มของยาปฏิชีวนะที่มีราคาถูก จึงนิยมนำไปใช้งานในกลุ่มประเทศกำลังพัฒนาซึ่งมีงบประมาณทางการแพทย์ที่จำกัด จึงมีปริมาณการใช้ยามากจนยากที่จะตรวจสอบปริมาณการใช้ได้ การให้ยาผู้ป่วยนิยมให้ยาทั้งวิธีการรับประทานและการฉีด (Roberts, 2003) เตตระไฮคลินเป็นยาปฏิชีวนะที่ค่อนข้างอันตราย จึงต้องใช้ยาตามคำสั่งของแพทย์อย่างเคร่งครัดซึ่งขนาดการใช้ยา แสดงดังตารางที่ 3 โดยห้ามใช้ยาชนิดนี้กับหญิงขณะตั้งครรภ์และเด็ก เนื่องจากยานี้จะผลิตสารเข้าจับ (chelates) ซึ่งได้มาจากแคลเซียมจากฟันและกระดูก ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนสีของฟันและทำให้พัฒนาการการสร้างกระดูกช้าลง นอกจากนี้ยังทำให้ผิวหนังไวต่อแสงมากขึ้น โดยเฉพาะในสัตว์ที่มีสีผิวคล้ำ (E.Michalova et al., 2004) และยังสามารถก่อให้เกิดอาการที่ไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ภูมิแพ้ระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายท้อง เกิดแผลที่หลอดอาหาร ฟันเปลี่ยนสีถาวร ชั้นเคลือบฟันบางลง เกิดผื่นผิวหนังอักเสบจากการลอกของผิว เล็บเปลี่ยนสี ไวต่อแสง ค่าเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ เป็นไข้ ปวดข้อ โลหิตจางเนื่องจากเม็ดเลือดแดงแตก เกิดเลือดดำ เม็ดเลือดขาวต่ำ เกิดจุดน้ำตาลดำเมื่อตรวจสอบต่อมไทรอยด์ด้วยกล้องจุลทรรศน์ เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ได้แก่ การแพ้ยาแบบ Anaphylaxis อาการท้องเสียจากการติดเชื้อ *Clostridium difficile* เกิดภาวะพิษต่อตับ และไขมันพอกตับ (HONESTDOCS, 2019)

ตารางที่ 3 ขนาดการใช้ยาเตตราไซคลินชนิดต่างๆ ในผู้ใหญ่

(มาสวัสตี & อุดแน่น, 2014)

ชนิดของยา	ปริมาณยาทั้งหมดต่อวัน (กรัม)	ปริมาณ (Doses)
Choetetracycline	1	4 (250 มิลลิกรัม 4 ครั้ง/วัน)
Doxycycline	1	4 (250 มิลลิกรัม 4 ครั้ง/วัน)
Oxycycline	1	4 (250 มิลลิกรัม 4 ครั้ง/วัน)
Tetracycline	0.6	4 (250 มิลลิกรัม 4 ครั้ง/วัน) หรือ 2 (300 มิลลิกรัม 2 ครั้ง/วัน)



บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

ในบทนี้จะกล่าวถึงหัวข้อที่เกี่ยวข้องดังต่อไปนี้

- 3.1 พอลิเมอร์ที่ใช้ในการเตรียมฟิล์ม
- 3.2 สารเคมีและเครื่องมือที่ใช้ในการทดลอง
- 3.3 วิธีการทดลอง

3.1 พอลิเมอร์ที่ใช้ในการเตรียมฟิล์ม

พอลิเมอร์ที่ใช้เตรียมฟิล์ม คือ พอลิเมอร์ร่วมแบบไตรบล็อกของพอลิแลคไทด์-บล็อก-พอลิเอทธิลีนไกลคอล-บล็อก-พอลิแลคไทด์ ได้แก่ PLLA-PEG-PLLA และ PDLA-PEG-PDLA ที่มีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 90,000 และ 85,400 กรัมต่อโมล (g/mol) ตามลำดับ

3.2 สารเคมีและเครื่องมือที่ใช้ในการทดลอง

3.2.1 สารเคมีที่ใช้ในการทดลอง

สารเคมีที่ใช้ในการทดลองแสดงดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 สารเคมีที่ใช้ในการทดลอง

สารเคมี	เกรด	บริษัท
Dichromethane	AR	Sigma
Tetracycline	AR	Sigma
Phosphate-buffer saline (PBS)		
- Monosodium phosphate ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)	AR	Sigma
- Disodium phosphate ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$)	AR	Sigma

3.2.2 เครื่องมือที่ใช้ในการทดลอง

เครื่องมือที่ใช้ในการทดลองแสดงดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 เครื่องมือที่ใช้ในการทดลอง

เครื่องมือ	บริษัท	รุ่น
Differential scanning calorimeter	Perkin-Elmer	Pyris diamond
Scanning Electron Microscope	JOEL	JSM6460LV
Shaker	New brunswick	INNOVA 2100
Stirring Hotplate	Fisher Scientific	SP88857206
UV-Vis spectrophotometer	Thermo	GENESYS 20
Vacuum oven	Vacucell	MMM Group
X-ray diffractometer	D8 Advance	Bruker

3.3 วิธีการทดลอง

3.3.1 การเตรียมสารละลายพอลิเมอร์ร่วมแบบไตรบล็อกของพอลิแลคไทด์-บล็อก-พอลิเอทธิลีนไกลคอล-บล็อก-พอลิแลคไทด์

ซึ่งพอลิเมอร์ PLLA-PEG-PLLA น้ำหนักโมเลกุล 90,000 กรัม/โมล และ PDLA-PEG-PDLA น้ำหนักโมเลกุล 85,400 กรัม/โมล ที่มีอัตราส่วนแตกต่างกัน (100/0, 90/10, 80/20, 70/30, 60/40 และ 50/50) ที่มีน้ำหนักรวม 0.2 กรัม ดังแสดงในตารางที่ 6 จากนั้นละลายสารละลายแต่ละชนิดแยกกันโดยใช้ไดคลอโรมีเทนเป็นตัวทำละลายปริมาตร 10 มิลลิลิตร จากนั้นทำการผสมสารละลายพอลิเมอร์เข้าด้วยกันโดยการคนด้วยแท่งแม่เหล็ก

ตารางที่ 6 อัตราส่วนของแผ่นฟิล์มผสม PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA

อัตราส่วน PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA	PLLA-PEG-PLLA (g)	PDLA-PEG-PDLA (g)
100/0	0.20	0.00
90/10	0.18	0.02
80/20	0.16	0.04
70/30	0.14	0.06
60/40	0.12	0.08
50/50	0.10	0.10

3.3.2 การเตรียมฟิล์มพอลิเมอร์ร่วมแบบไตรบล็อกของสเตอริโอคอมเพล็กซ์พอลิแลคไทด์-บล็อก-พอลิเอทิลีนไกลคอล-บล็อก-พอลิแลคไทด์

ทำการเตรียมฟิล์มของพอลิเมอร์ผสมระหว่าง PLLA-PEG-PLLA และ PDLA-PEG-PDLA ด้วยวิธีการหล่อจากสารละลาย ตามอัตราส่วนในตาราง 6 โดยทำการผสมสารละลายพอลิเมอร์ PLLA-PEG-PLLA และ PDLA-PEG-PDLA เข้าด้วยกันเพื่อให้ได้สารละลายพอลิเมอร์ที่มีอัตราส่วนแตกต่างกัน ผสมสารละลายพอลิเมอร์ให้เป็นเนื้อเดียวกันโดยการคนด้วยแท่งแม่เหล็กเป็นเวลา 3 ชั่วโมง จากนั้นนำสารละลายพอลิเมอร์ ที่เตรียมได้เทลงในจานเพาะเชื้อขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 4.5 เซนติเมตร ปล่อยให้แห้งที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1-2 วัน นำไปอบในตู้อบสูญญากาศที่อุณหภูมิห้องเพื่อระเหยตัวทำละลายออกแล้วนำไปเก็บในเดซิเคเตอร์ (desiccator) รอตรวจสอบสมบัติต่อไป

3.3.3 การเตรียมฟิล์มพอลิเมอร์ร่วมแบบไตรบล็อกของสเตอริโอคอมเพล็กซ์พอลิแลคไทด์-บล็อก-พอลิเอทิลีนไกลคอล-บล็อก-พอลิแลคไทด์ที่บรรจุยา

ทำการเตรียมฟิล์มของพอลิเมอร์ผสมระหว่าง PLLA-PEG-PLLA และ PDLA-PEG-PDLA โดยใช้อัตราส่วนเดียวกันกับฟิล์มในข้อ 3.3.2 โดยผสมยาเตตระโซคลิน ที่มีความเข้มข้น 2% ในสารละลายผสม และคนด้วยแท่งแม่เหล็กจนสารละลายพอลิเมอร์และยาเป็นเนื้อเดียวกัน จากนั้นนำไปขึ้นรูปเป็นฟิล์มด้วยวิธีการหล่อจากสารละลายตามวิธีในหัวข้อ 3.3.2

3.3.4 การตรวจสอบสมบัติของฟิล์มพอลิเมอร์ร่วมแบบไตรบล็อกของสเตอริโอคอมเพล็กซ์พอลิแลคไทด์-บล็อก-พอลิเอทิลีนไกลคอล-บล็อก-พอลิแลคไทด์

1) ลักษณะสัณฐานวิทยา

ทำการศึกษาลักษณะพื้นผิวและความเข้ากันได้ของฟิล์มพอลิเมอร์ผสมและยาที่เตรียมในทุกอัตราส่วน โดยเตรียมฟิล์มเป็นสี่เหลี่ยมขนาดเล็กติดบนสตัป (stub) และนำไปเคลือบด้วยทองคำ (Au) เพื่อเหนี่ยวนำอิเล็กตรอนบริเวณผิวหน้า จากนั้นนำไปตรวจสอบด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด

2) สมบัติเชิงความร้อน

ตรวจสอบสมบัติเชิงความร้อนของฟิล์มด้วยเครื่องดีพีเพอเรนเชียลสแกนนิ่งคาลอริมิเตอร์โดยเตรียมตัวอย่างฟิล์มน้ำหนักประมาณ 2-5 มิลลิกรัม บรรจุในภาชนะสุญญากาศที่ผ่านการเผาที่อุณหภูมิ 250 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 2 นาที เพื่อกำจัดสิ่งปนเปื้อน จากนั้นลดอุณหภูมิของแผ่นฟิล์มตัวอย่างจนถึง -10 องศาเซลเซียสและให้ความร้อนจนถึง 255 องศาเซลเซียสเพื่อกำจัดประวัติทางความร้อนของแผ่นฟิล์ม จากนั้นลดอุณหภูมิลงเหลือ -10 องศาเซลเซียสและให้อุณหภูมิ

อีกครั้งจนถึง 250 องศาเซลเซียส ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน เพื่อตรวจสอบค่าอุณหภูมิการหลอมเหลวของผลึกแบบโฮโม (T_m , hc) และค่าอุณหภูมิการหลอมเหลวของผลึกแบบสเตอริโอคอมเพล็กซ์ (T_m , sc) จากนั้นปล่อยให้เย็นตัวลงอย่างรวดเร็ว ด้วยอัตราการลดอุณหภูมิ 10 องศาเซลเซียสต่อนาทีและคำนวณค่าความเป็นผลึกของผลึกแบบโฮโมและผลึกแบบสเตอริโอคอมเพล็กซ์ดังสมการที่ (1) และ (2)

$$\text{DSC-}X_{c,hc} (\%) = [\Delta H_{m,hc} / (93 \times W_{PLA})] \times 100 \quad (1)$$

$$\text{DSC-}X_{c,sc} (\%) = [\Delta H_{m,sc} / (142 \times W_{PLA})] \times 100 \quad (2)$$

เมื่อ $\Delta H_{m,hc}$ และ $\Delta H_{m,sc}$ คือ ค่าเอนทาลปีของการหลอมเหลวของผลึกแบบโฮโมและสเตอริโอคอมเพล็กซ์ ตามลำดับ, 93 และ 142 J/g คือ ค่าทางทฤษฎีของเกิดการผลึก 100% ของผลึกแบบโฮโมและสเตอริโอคอมเพล็กซ์ ตามลำดับ, W_{PLA} คืออัตราส่วนโดยมวลของ PLA โดยค่าของไตรบล็อกโคพอลิเมอร์มีค่าเท่ากับ 0.83 (Pasee & Baimark, 2019)

3) การตรวจสอบโครงสร้างผลึก

ตรวจสอบโครงสร้างผลึกของแผ่นฟิล์มตัวอย่างด้วยเครื่องวิเคราะห์การเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ (XRD) ที่อุณหภูมิห้อง โดยใช้ $\text{CuK}\alpha$ radiation ที่ 40 kV และ 40 mA โดยวัดที่ช่วงมุม $2\theta = 5^\circ - 30^\circ$ ด้วยอัตราการวัด $3^\circ/\text{min}$ โดยพื้นที่ที่พิจารณาเกิดโครงสร้างผลึกแบบสเตอริโอคอมเพล็กซ์และแบบโฮโมมีความสัมพันธ์กับพื้นที่ทั้งหมดระหว่างพื้นที่ที่มีรูปแบบการเลี้ยวเบนและที่ไม่ได้มีการเลี้ยวเบนซึ่งสามารถนำไปใช้ในการคำนวณหาเปอร์เซ็นต์การเกิดผลึกของผลึกแบบโฮโม (XRD, $X_{c,hc}$) และสเตอริโอ-คอมเพล็กซ์ (XRD, $X_{c,sc}$) ดังสมการที่ (3) และ (4)

$$\text{XRD, } X_{c,hc} (\%) = S_{hc} / (S_{hc} + S_{sc} + S_a) \times 100 \quad (3)$$

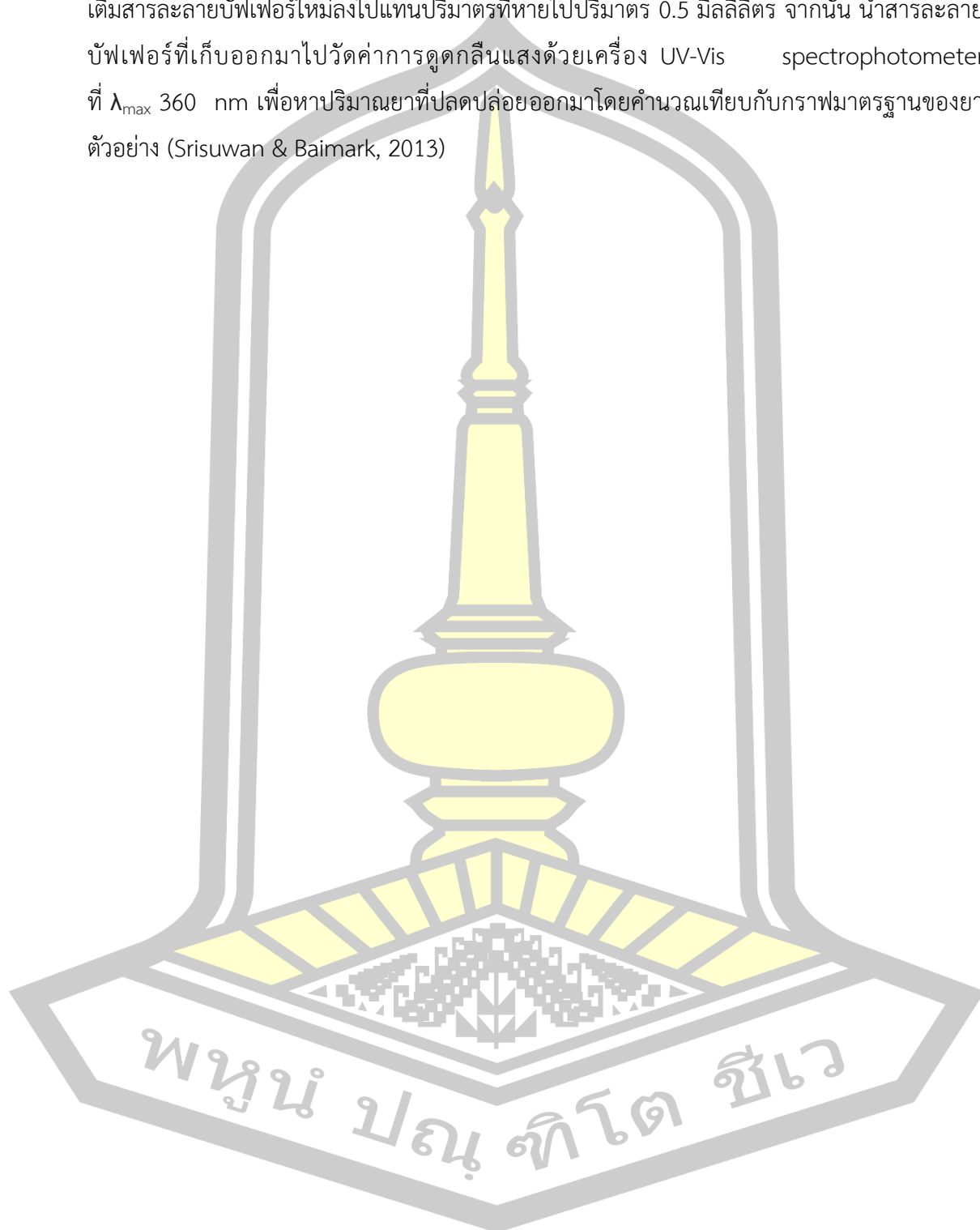
$$\text{XRD, } X_{c,sc} (\%) = S_{sc} / (S_{hc} + S_{sc} + S_a) \times 100 \quad (4)$$

เมื่อ S_{hc} , S_{sc} และ S_a คือ พื้นที่ที่พิจารณาการเลี้ยวเบนของผลึกแบบโฮโม ผลึกแบบสเตอริโอคอมเพล็กซ์และส่วนอสัณฐาน ตามลำดับ (Pan et al., 2018)

4) การตรวจสอบรูปแบบการปลดปล่อยยา

ตรวจสอบรูปแบบการปลดปล่อยยาของแผ่นฟิล์มที่บรรจุยาเตตระไฮดรอลิน โดยการแช่ฟิล์มหนา 0.1 มิลลิเมตร ขนาด 1 ตารางมิลลิเมตร ในสารละลาย PBS บัฟเฟอร์ PH 7.4 ด้วยเครื่องควบคุมอุณหภูมิที่ 37 องศาเซลเซียส ปริมาตร 1.5 มิลลิลิตร ใช้อัตราการเขย่า 150 rpm เป็นเวลา 96 ชั่วโมงเก็บตัวอย่างสารละลายบัฟเฟอร์ครั้งละ 0.5 มิลลิลิตร ตามระยะเวลาที่ออกแบบ

ไว้ คือ 0.083, 0.5, 1, 3, 6, 12, 24, 48, 72 และ 96 ชั่วโมง เมื่อเก็บตัวอย่างสารละลายทุกครั้งจะเติมสารละลายบัฟเฟอร์ใหม่ลงไปแทนปริมาตรที่หายไปปริมาตร 0.5 มิลลิลิตร จากนั้น นำสารละลายบัฟเฟอร์ที่เก็บออกมาไปวัดค่าการดูดกลืนแสงด้วยเครื่อง UV-Vis spectrophotometer ที่ λ_{\max} 360 nm เพื่อหาปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาโดยคำนวณเทียบกับกราฟมาตรฐานของยาตัวอย่าง (Srisuwan & Baimark, 2013)



ผลการวิจัยและการอภิปราย

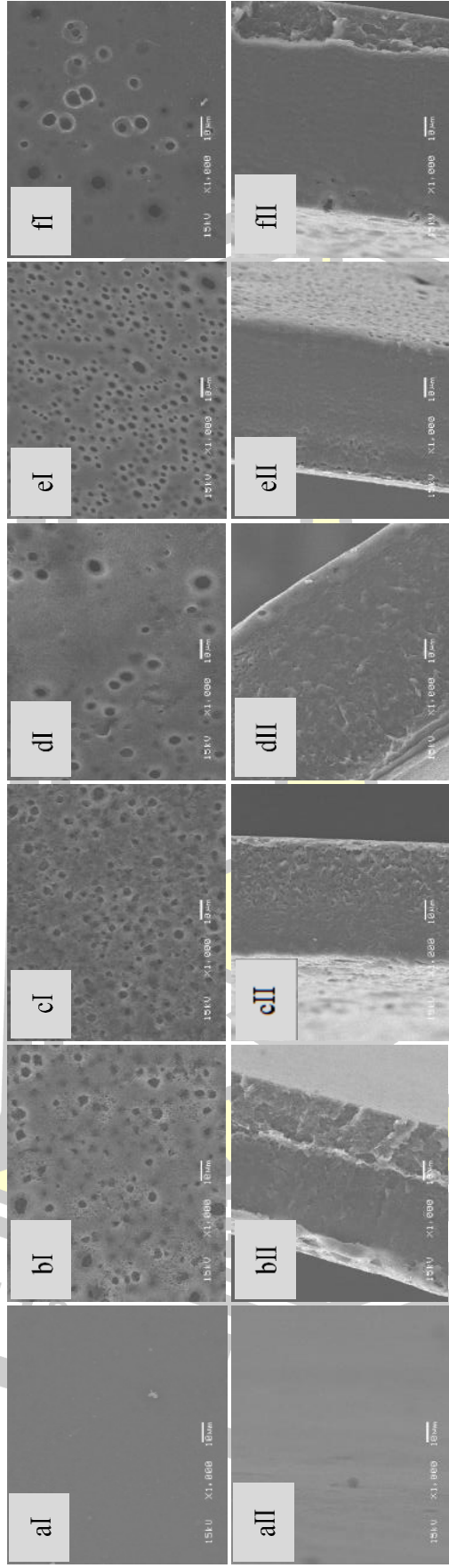
ในบทนี้จะกล่าวถึงหัวข้อที่เกี่ยวข้องดังต่อไปนี้

- 4.1 การตรวจสอบลักษณะสัณฐานวิทยา
- 4.2 การตรวจสอบสมบัติเชิงความร้อน
- 4.3 การตรวจสอบโครงสร้างผลึก
- 4.4 การตรวจสอบรูปแบบการปลดปล่อยยา

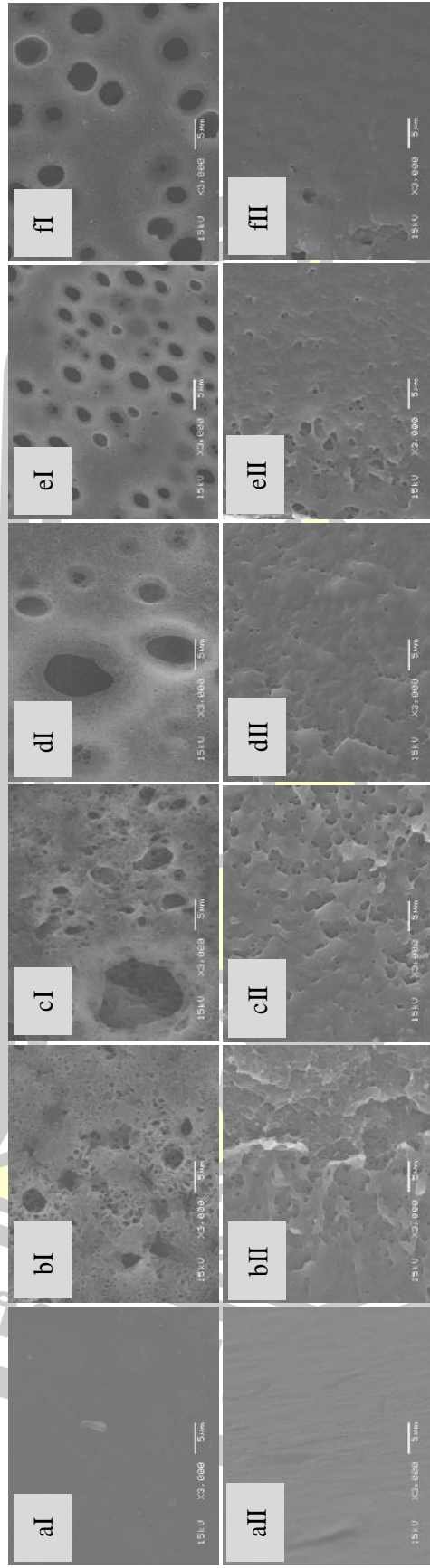
4.1 การตรวจสอบลักษณะสัณฐานวิทยา

ทำการตรวจสอบลักษณะสัณฐานวิทยาของแผ่นฟิล์มด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด รูปที่ 10 แสดงภาพถ่าย SEM ของแผ่นฟิล์มผสมที่มีอัตราส่วนของ PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA แตกต่างกันไปไม่บรรจุยา ผลการทดลอง แสดงให้เห็นว่าเมื่อใช้อัตรากำลังขยาย 1000 เท่า แผ่นฟิล์ม PLLA-PEG-PLLA จะมีผิวหน้าและภาพตัดขวางเรียบไม่เกิดการแยกวัฏภาค (รูป 10a) ในขณะที่ฟิล์มผสม PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA จะปรากฏรูพรุน ที่มีขนาดและรูปร่างแตกต่างกันกระจายบนผิวหน้าของฟิล์ม (รูป 10b-f) โดยฟิล์มที่มีอัตราส่วนของ PDLA-PEG-PDLA เท่ากับ 20 % จะมีรูพรุนขนาดใหญ่บนผิวหน้า อย่างไรก็ตาม ผิวหน้าและภาพตัดขวางของฟิล์มจะเรียบขึ้นเมื่ออัตราส่วนของ PDLA-PEG-PDLA เพิ่มขึ้น

เมื่อใช้กำลังขยายสูงขึ้น (รูปที่ 11) จะพบรูพรุนขนาดเล็กที่ปรากฏเฉพาะบริเวณผิวหน้าของฟิล์ม ซึ่งคาดว่าอาจจะเป็นผลมาจากการเกิดผลึกสเตอริโอคอมเพล็กซ์ที่เกิดขึ้นจากการผสม PLLA-PEG-PLLA และ PDLA-PEG-PDLA จะดึงเนื้อพอลิเมอร์ให้แยกออกจากกัน ทำให้เกิดรูพรุนที่ผิวหน้าของแผ่นฟิล์มมากขึ้นนอกจากนี้ยังทำให้ผิวหน้าของฟิล์มผสม PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA มีลักษณะแน่นและเรียบขึ้น เนื่องจากการเกิดผลึกแบบสเตอริโอคอมเพล็กซ์เป็นพฤติกรรม การเกิดผลึกร่วม (co-crystallization) แบบพิเศษระหว่าง พอลิเมอร์ที่มีโครงสร้างตรงข้ามกันหรือเป็น โมเลกุลไครัล (chiral) ที่มีแรงยึดเหนี่ยวที่แข็งแรงแตกต่างจากการเกิดผลึกแบบโฮโม การเกิดโครงสร้างผลึกแบบพิเศษนี้ทำให้สามารถบรรจุสายพอลิเมอร์ได้แน่นและมีพลังงานสูงกว่าผลึกแบบโฮโมส่งผลให้วัสดุสเตอริโอคอมเพล็กซ์มีสมบัติทางกายภาพที่ดีกว่า (Q. Xie et al., 2018)



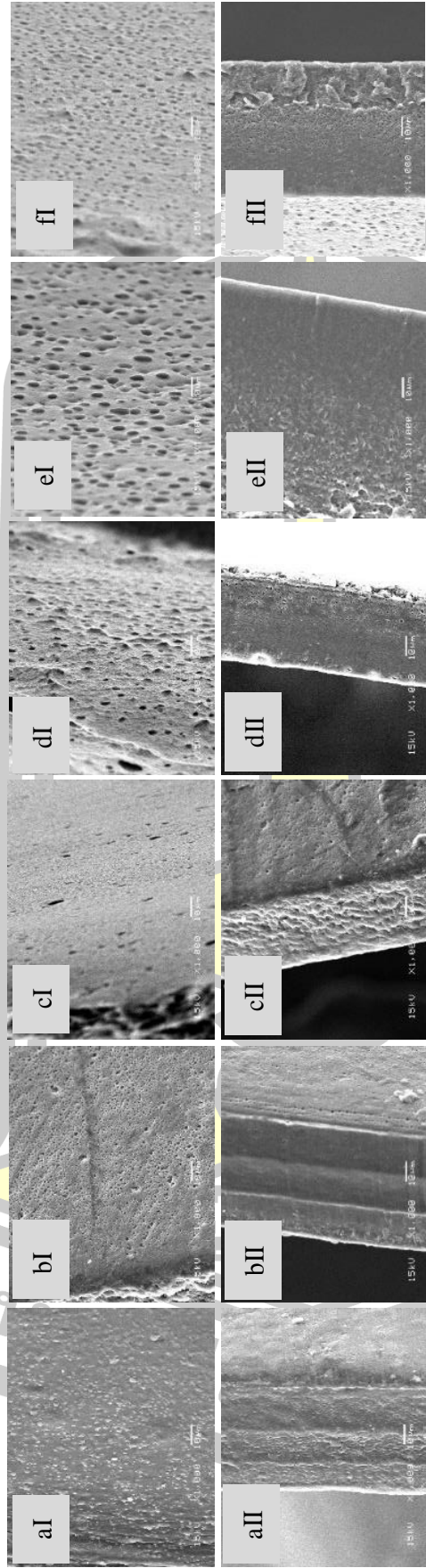
รูปที่ 10 ภาพถ่าย SEM ของแผ่นฟิล์มผสมไม่บริสุทธิ์ที่มีอัตราส่วนของ PLLA-PEG-PLLA/PDLA+PEG-PDLA แตกต่างกัน ; (a) 100/0, (b) 90/10, (c) 80/20, (d) 70/30, (e) 60/40 และ (f) 50/50 โดยน้ำหนัก เมื่อน้ำหนัก เมื่อน้ำหนัก เมื่อใช้กำลังขยาย 1000 เท่า โดย I และ II แสดงพื้นผิวและภาพตัดขวางของแผ่นฟิล์มตามลำดับ (มาตราส่วน อัตราส่วน = 10 μm)



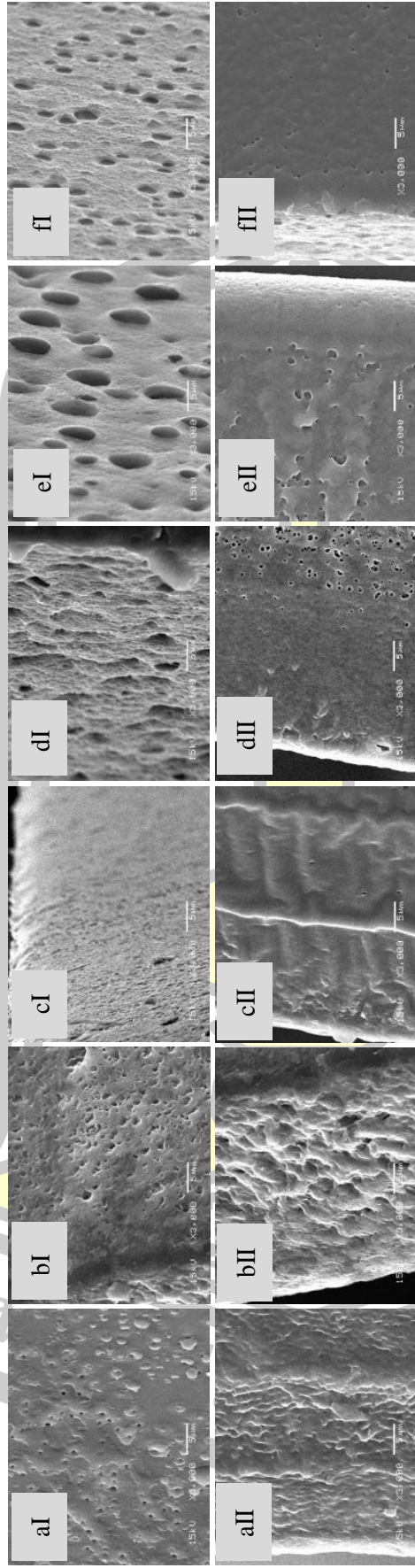
รูปที่ 11 ภาพถ่าย SEM ของแผ่นฟิล์มผสมไม่เบรกรูยาที่มีอัตราส่วนของ PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA แตกต่างกัน ; (a) 100/0, (b) 90/10, (c) 80/20, (d) 70/30, (e) 60/40 และ (f) 50/50 โดยน้ำหนัก เมื่อนำหนัก เมื่อใช้กำลังขยาย 3000 เท่า โดย I และ II แสดงพื้นผิวและภาพตัดขวางของแผ่นฟิล์มตามลำดับ (มาตราส่วน อัตราส่วน = 5 μm)

รูป 12 แสดงภาพถ่าย SEM ของฟิล์มบรรจุยาเตตระไฮดรอลินที่มีอัตราส่วน PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA แตกต่างกัน โดยฟิล์ม PLLA-PEG-PLLA (รูปที่ 12a) จะมีพื้นผิวเรียบและไม่เกิดการแยก ภูมิภาคเช่นเดียวกับเมื่อสังเกตจากภาพตัดขวางของฟิล์ม ในขณะที่แผ่นฟิล์มผสม PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA จะมีรูพรุนขนาดเล็กกระจายอยู่บริเวณผิวหน้าของแผ่นฟิล์ม (รูปที่ 12b-f) โดยแผ่นฟิล์มที่มีอัตราส่วนของ PDLA-PEG-PDLA มากขึ้นจะเกิดรูพรุนจำนวนมากขึ้น นอกจากนี้ ยังทำให้ขนาดของรูพรุนมีความสม่ำเสมอมากขึ้นด้วย ผลที่ได้นี้สอดคล้องกับงานวิจัยของ Yu et al. (2018) ที่ได้เตรียมอนุภาคไมโครพอลิแลคติกแอซิด โดยการผสม PLLA และ PDLA และพบว่าอนุภาคไมโครที่มีอัตราส่วนของ PDLA สูง จะมีพื้นผิวขรุขระและมีรูพรุนเนื่องจากมีอัตราการเกิดผลึกสเตอริโอคอมเพล็กซ์สูงกว่าและอนุภาคไมโครที่มีอัตราส่วนของ PLLA และ PDLA เท่ากัน ซึ่งมีรูพรุนขนาดเล็กกระจายอย่างสม่ำเสมอ เมื่อพิจารณาภาพตัดขวางพบว่า ฟิล์มผสมทุกอัตราส่วนจะมีเนื้อเดียวกัน โดยจะมีความสม่ำเสมอมากขึ้นเมื่ออัตราส่วนของ PDLA-PEG-PDLA สูงขึ้น

เมื่อเพิ่มกำลังขยายสูงขึ้น (รูปที่ 13) พบรูพรุนขนาดเล็กกระจายบริเวณผิวหน้าของฟิล์ม PLLA-PEG-PLLA แต่ไม่เกิดการแยกภูมิภาคเช่นเดียวกับที่พบในภาพตัดขวางของฟิล์ม (รูปที่ 13a) ส่วนฟิล์มผสม PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA (รูปที่ 13b-f) จะมีพื้นผิวเรียบกว่าฟิล์ม PLLA-PEG-PLLA โดยพื้นผิวจะเรียบมากขึ้นเมื่ออัตราส่วนของ PDLA-PEG-PDLA สูงขึ้น ซึ่งอาจจะเป็นผลมาจากการเกิดสเตอริโอคอมเพล็กซ์ระหว่างคู่พอลิเมอร์ นอกจากนี้ ปริมาณ PDLA-PEG-PDLA ที่เพิ่มขึ้นยังทำให้เกิดรูพรุนบริเวณผิวหน้าของฟิล์มมากขึ้นแต่จะไม่เกิดรูพรุนในภาพตัดขวางจึงสามารถยืนยันได้ว่าการเกิดผลึกสเตอริโอคอมเพล็กซ์จะเกิดที่ศูนย์กลางของแผ่นฟิล์มและทำให้เนื้อฟิล์มเรียบและแน่นขึ้น เนื่องจากผลึกแบบสเตอริโอคอมเพล็กซ์เกิดจากการจัดเรียงตัวอย่างแน่นในแบบขนาน (parallel) ของ uncoiled macromolecules ทำให้พอลิเมอร์สามารถแนบกันได้อย่างหนาแน่น และการรวมกันของสายโซ่พอลิเมอร์ (A. Gao, Liu, Xiong, & Yang, 2017) การเติมยาเตตระไฮดรอลินลงไปไม่มีผลต่อการเกิดผลึกสเตอริโอคอมเพล็กซ์ของฟิล์มผสม PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA ดังนั้น ฟิล์มสเตอริโอคอมเพล็กซ์ PLA ที่เตรียมได้นี้จึงอาจนำไปประยุกต์ใช้เป็นระบบนำส่งยาที่ไม่ละลายน้ำได้



รูปที่ 12 ภาพถ่าย SEM ของแผ่นฟิล์มผสมบรรจุยาที่มีอัตราส่วนของ PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA แตกต่างกัน ; (a) 100/0, (b) 90/10, (c) 80/20, (d) 70/30, (e) 60/40 และ (f) 50/50 โดยน้ำหนัก เมื่อใช้กำลังขยาย 1000 เท่า โดย I และ II แสดงพื้นผิวและภาพตัดขวางของแผ่นฟิล์มตามลำดับ (มาตราส่วน อัตราส่วน = 10 μm)



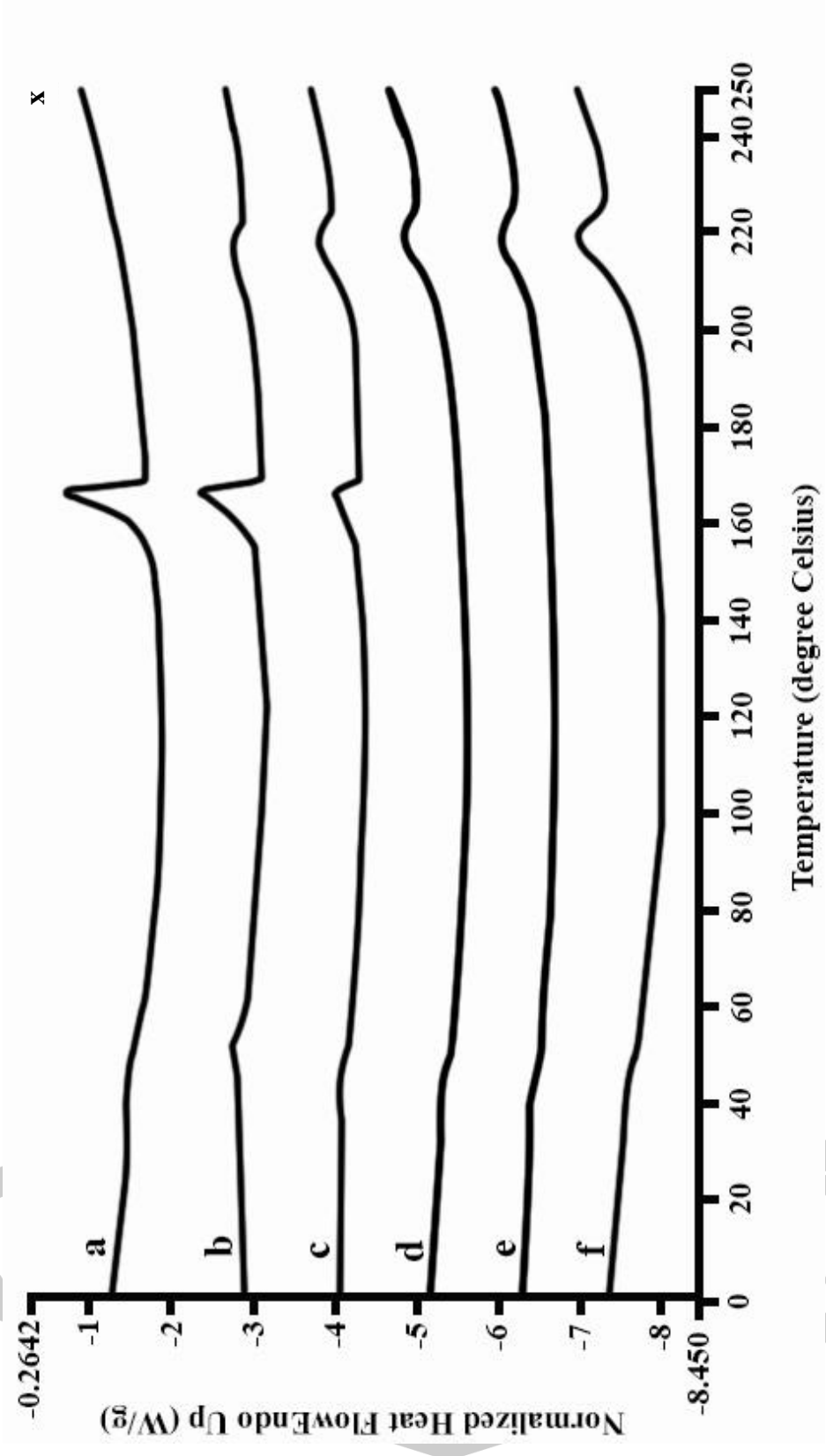
รูปที่ 13 ภาพถ่าย SEM ของแผ่นฟิล์มผสมบรจุยที่มีอัตราส่วนของ PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA แตกต่างกัน ; (a) 100/0, (b) 90/10, (c) 80/20, (d) 70/30, (e) 60/40 และ (f) 50/50 โดยน้ำหนัก เมื่อใช้กำลังขยาย 3000 เท่า โดย I และ II แสดงพื้นผิวและภาพตัดขวางของแผ่นฟิล์มตามลำดับ (มาตราวัด อัตราส่วน = 5 μm)

4.2 การตรวจสอบสมบัติเชิงความร้อน

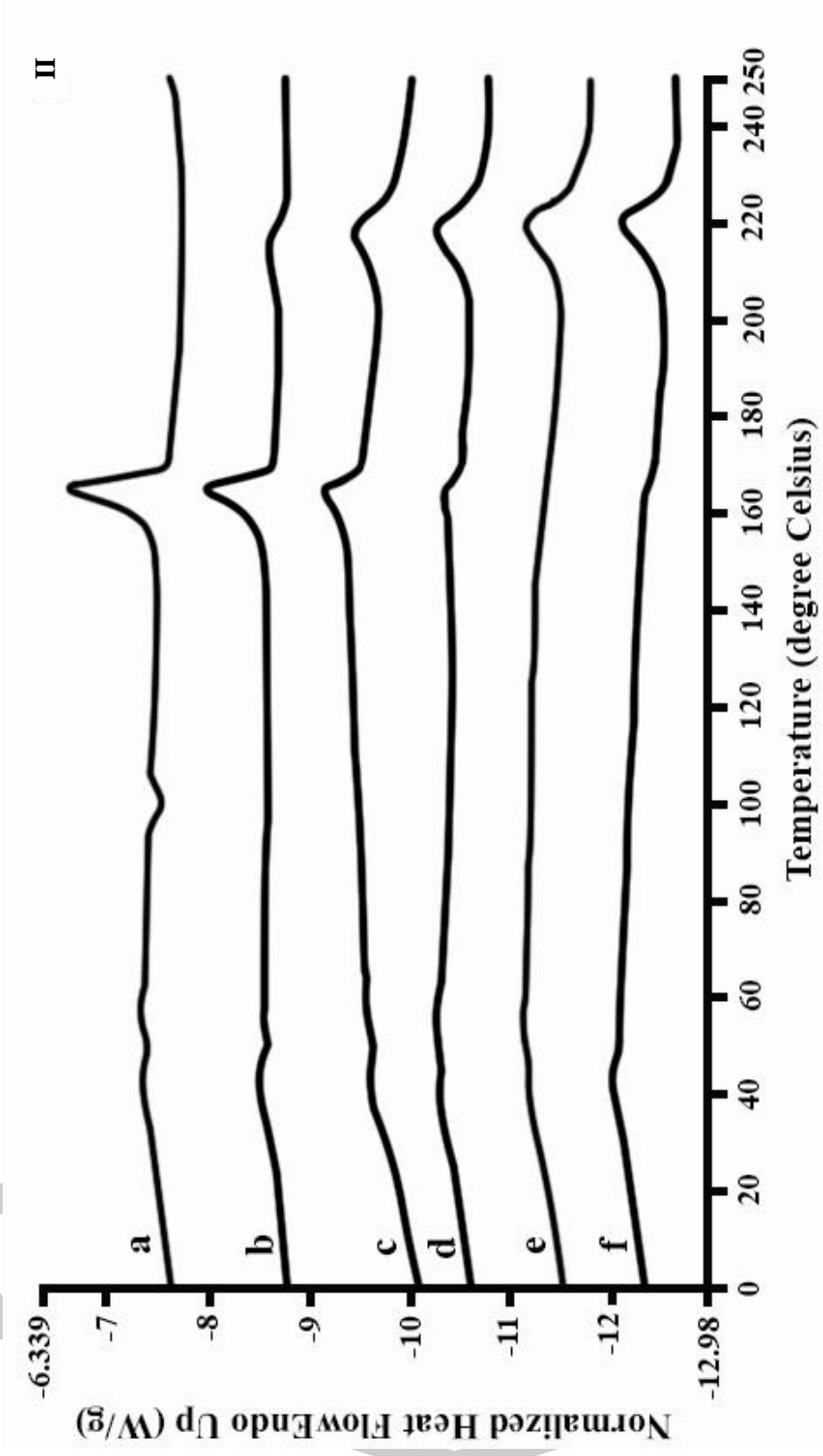
ทำการตรวจสอบสมบัติเชิงความร้อนของแผ่นฟิล์ม PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA ด้วยเครื่องดีฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งคาลอริมิเตอร์ ด้วยอัตราการให้ความร้อน $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน สมบัติเชิงความร้อนของฟิล์มแสดงในตารางที่ 7 โดยภาพเทอร์โมแกรมของแผ่นฟิล์มผสม PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA ที่ไม่บรรจุและบรรจุยาแสดงดังรูปที่ 14-15 ผลการทดลองพบว่าค่าอุณหภูมิการหลอมเหลว (T_m) ของฟิล์มมีค่าเท่ากับ 166°C ซึ่งเป็นค่าอุณหภูมิการหลอมเหลวของพอลิเมอร์ที่วัดได้ในฟิล์ม PLLA-PEG-PLLA และฟิล์มที่มีอัตราส่วนของ PDLA-PEG-PDLA 30 และ 20 %w/w ตามลำดับ โดยฟิล์มผสมที่ไม่บรรจุและบรรจุยาจะเกิดผลึกสเตอริโอคอมเพล็กซ์อย่างสมบูรณ์เมื่ออัตราส่วนของ PDLA-PEG-PDLA เท่ากับ 30 และ 40 %w/w ตามลำดับ ผลการทดลองที่ได้นี้สอดคล้องกับงานวิจัยของ Tacha et al. (2015) ที่ได้เตรียมฟิล์ม Sc-PL จากการผสม PDL-PEG-PDL copolymers และพบว่าฟิล์มผสมที่มีอัตราส่วนของ PLL/copolymer เท่ากับ 60/40 wt% เกิดโครงสร้างผลึกสเตอริโอคอมเพล็กซ์อย่างสมบูรณ์ และงานวิจัยของ Jing, Shi, & Zhang (2017) ที่เตรียมฟิล์มผสม PLLA/PDLA-PEG1k-PDLA พบว่า melting peak ของพอลิเมอร์หายไปเมื่ออัตราส่วนของ L/D เพิ่มขึ้นเป็น 7/3 ซึ่งเป็นผลมาจากการเกิดผลึกสเตอริโอคอมเพล็กซ์ ระหว่างสาย PLLA และ PDLA block ใน PDLA-PEG-PDLA

PLLA และ PDLA ที่มีอัตราส่วนแตกต่างกันจะทำให้เกิดผลึกสเตอริโอคอมเพล็กซ์ที่มีจุดหลอมเหลวสูงกว่าพอลิเมอร์โฮโมถึง 52.9°C (A. Gao et al., 2017) ซึ่งผลึกสเตอริโอคอมเพล็กซ์เกิดขึ้นระหว่างคู่อิแนนทิโอเมอร์ของ PLA ได้แก่ poly (L-lactide) (PLLA) และ poly (D-lactide) (PDLA) ด้วยพันธะไฮโดรเจนซึ่งเป็นแรงยึดเหนี่ยวระหว่างโมเลกุล ทำให้เกิดผลึกชนิดใหม่ที่มีการจัดเรียงตัวได้แน่นกว่าพอลิเมอร์โฮโมของ PLLA และ PDLA (H. Wang et al., 2018)

เมื่อพิจารณาค่าเปอร์เซ็นต์การเกิดผลึกแบบโฮโม (DSC- $X_{c,hc}$) ของฟิล์มทั้งที่ไม่บรรจุและบรรจุยา จะมีแนวโน้มลดลงเมื่ออัตราส่วนของ PDLA สูงขึ้น โดยมีค่าน้อยที่สุดเมื่ออัตราส่วนของ PDLA เท่ากับ 20 wt% และ 30 wt% ตามลำดับ โดยแผ่นฟิล์มที่บรรจุยาจะมีเปอร์เซ็นต์การเกิดผลึกแบบโฮโมสูงกว่าแผ่นฟิล์มที่ไม่บรรจุยาเมื่ออัตราส่วนของ PDLA เท่ากัน ในขณะที่ค่าเปอร์เซ็นต์การเกิดผลึกแบบสเตอริโอคอมเพล็กซ์ (DSC- $X_{c,sc}$) ของแผ่นฟิล์มที่ไม่บรรจุและบรรจุยาจะมีแนวโน้มสูงขึ้นเมื่ออัตราส่วนของ PDLA สูงขึ้น โดยแผ่นฟิล์มที่บรรจุยาจะมีเปอร์เซ็นต์การเกิดผลึกแบบสเตอริโอคอมเพล็กซ์ (DSC- $X_{c,sc}$) สูงกว่าแผ่นฟิล์มที่ไม่บรรจุยาเมื่ออัตราส่วนของ PDLA เท่ากัน ซึ่งผลที่ได้นี้ อาจจะเป็นผลมาจากการที่โมเลกุลของยาสามารถกระจายตัวเข้าไปแทรกตัวในฟิล์มได้ดีและเป็นตัวก่อผลึกที่ดีทำให้เกิดผลึกทั้งแบบโฮโมและสเตอริโอคอมเพล็กซ์ได้ดีขึ้น (Jin et al., 2018)



รูปที่ 14 ภาพ DSC เทอร์โมแกรมของแผ่นฟิล์มผสมไม่เบรกรจุยที่มีอัตราส่วนของ PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA เท่ากับ 100/0, 90/10, 80/20, 70/30, 60/40 และ 50/50 โดยน้ำหนัก



รูปที่ 15 ภาพ DSC เทอร์โมแกรมของแผ่นฟิล์มผสมบรรจุยาที่มีอัตราส่วนของ PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA เท่ากับ 100/0, 90/10, 80/20, 70/30, 60/40 และ 50/50 โดยน้ำหนัก

ตารางที่ 7 คุณสมบัติการเปลี่ยนแปลงทางความร้อนของแผ่นฟิล์มผสม PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA

อัตราส่วนของ PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA (w/w)	$T_{m(h)}$ (°C)	$\Delta H_{m,hc}$ (J/g)	DSC- $X_{c,hc}$ (%)	$T_{m(sc)}$ (°C)	$\Delta H_{m,sc}$ (J/g)	DSC- $X_{c,sc}$ (%)
ไม่บรรจุยา						
100/0	166.3	36.2	46.9	-	-	-
90/10	166.4	29.3	37.9	215.2	12.2	10.3
80/20	166.5	15.4	20.0	217.8	17.2	14.6
70/30	-	-	-	219.4	19.0	16.1
60/40	-	-	-	218.3	19.5	16.6
50/50	-	-	-	219.3	31.8	27.0
บรรจุยา						
100/0	165.3	39.4	51.1	-	-	-
90/10	165.1	30.5	39.5	214.3	12.3	10.5
80/20	164.6	17.6	22.8	218.1	28.3	24.0
70/30	164.0	7.8	10.0	218.6	35.1	29.8
60/40	-	-	-	219.8	40.5	34.4
50/50	-	-	-	220.3	41.3	35.0

4.3 การตรวจสอบโครงสร้างผลึก

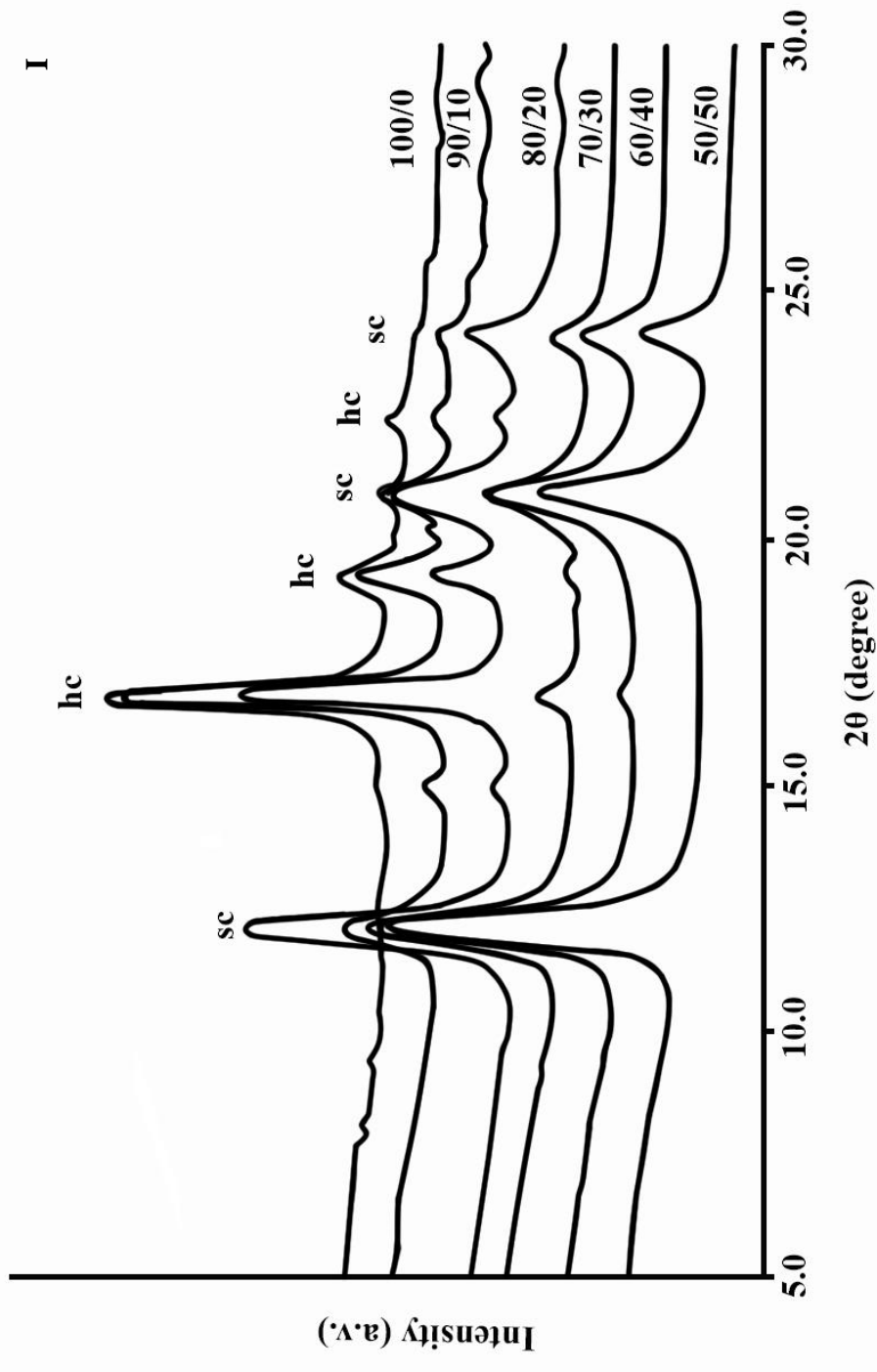
รูปที่ 16 และ 17 แสดงรูปแบบการเลี้ยวเบนเมื่อวัดด้วยเครื่องวิเคราะห์การเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ ของฟิล์มที่ไม่บรรจุและบรรจุยา ตามลำดับ ผลการทดลอง พบว่า ฟิล์ม PLLA-PEG-PLLA ทั้งที่ไม่บรรจุและบรรจุยาจะพบพีคที่ 17, 19 และ 23° ซึ่งเป็นพีคของโครงสร้างผลึกแบบโฮโมของเมทริกซ์พอลิแลคไทด์ ในขณะที่ฟิล์มผสม PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA ทั้งที่ไม่บรรจุและบรรจุยาจะไม่พบพีคโครงสร้างผลึกแบบโฮโมเมื่ออัตราส่วนของ PDLA-PEG-PDLA เพิ่มขึ้นเป็น 50%w/w แสดงว่า ฟิล์มผสมจะเกิดผลึกแบบสเตอริโอคอมเพล็กซ์อย่างสมบูรณ์เมื่ออัตราส่วนของ PDLA-PEG-PDLA เท่ากับ 50 %w/w ในขณะที่เมื่อเติม PDLA-PEG-PDLA ลงไปในแผ่นฟิล์ม PLLA-PEG-PLLA จะทำให้เกิดพีคที่ 12, 21 และ 24° ซึ่งเป็นพีคของโครงสร้างผลึกแบบสเตอริโอคอมเพล็กซ์ของพอลิแลคติกแอซิด (Kang, Chen, Shi, Zhang, & Wang, 2018) ดังนั้น การเตรียมฟิล์มด้วยวิธีการหล่อจากสารละลาย (solution casting) สามารถทำให้เกิดโครงสร้างผลึกแบบสเตอริโอคอมเพล็กซ์ได้ สอดคล้องกับงานวิจัยของ Pasee & Baimark (2019) ที่รายงานว่า ฟิล์มผสม PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA ที่เตรียมด้วยวิธีการผสมแบบหลอม (melt blending) ตามด้วยการอัดขึ้นรูป (compression molding) จะเกิดพีคสเตอริโอคอมเพล็กซ์ที่ 12, 21, และ 24° ในขณะที่แผ่นฟิล์ม PLLA-PEG-PLLA พบพีคการเลี้ยวเบนที่ 17° ซึ่งเป็นพีคของผลึกแบบโฮโม และ Kang et al. (2018) รายงานว่าพีคการเลี้ยวเบนของ PLLA ที่ 15.1, 17.1, 19.3 และ 22.9° เป็นพีคของการเกิดผลึก α -form ใน pseudo-orthorhombic unit cell และพบพีค การเลี้ยวเบนของ sc-PLA electrospun mat ที่ 12.2, 21.0 และ 24.3° ใน triclinic unit cell (β -form crystal) ซึ่งเป็นรูปแบบผลึกแบบสเตอริโอคอมเพล็กซ์ที่สามารถก่อตัวได้แน่นกว่ารูปแบบผลึกแบบ α -form

เมื่อพิจารณารูปแบบการเลี้ยวเบนเมื่อวัดด้วยเครื่องวิเคราะห์การเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ของแผ่นฟิล์มที่ไม่บรรจุยาจะไม่พบพีคของยาเตตระไฮดรอลินดังแสดงในรูปที่ 18 แสดงว่ายาเตตระไฮดรอลินที่เติมลงไปนั้นสามารถกระจายตัวในแผ่นฟิล์มได้ดี โดยยาที่ผสมลงไปไม่พอลิเมอร์จะเป็นผลึกอสัณฐานและแสดงให้เห็นว่าการเติมยาไม่ทำให้โครงสร้างผลึกของฟิล์ม PLA เปลี่ยนไป (Busatto, Pesoa, Helbling, Luna, & Estenoz, 2018)

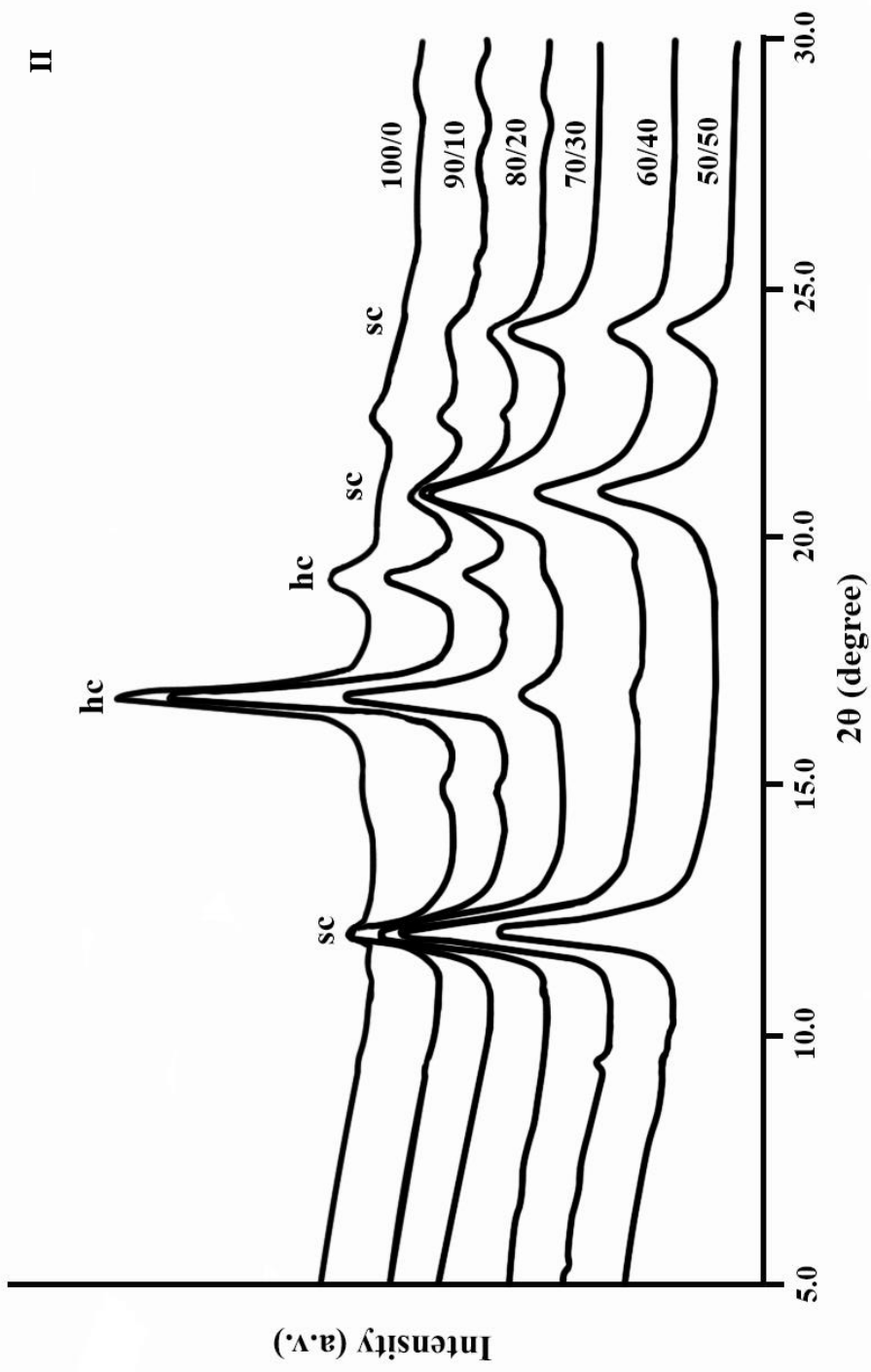
เมื่อพิจารณาค่าเปอร์เซ็นต์ความเป็นผลึกแบบโฮโม (XRD-Xc,hc) และสเตอริโอคอมเพล็กซ์ (XRD-Xc,sc) ของฟิล์มผสม PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA ทั้งที่ไม่บรรจุและบรรจุยา ดังแสดงในตารางที่ 8 พบว่า ค่า XRD-Xc,hc มีแนวโน้มลดลง เมื่ออัตราส่วนของ PDLA-PEG-PDLA สูงขึ้น ในขณะที่ค่า XRD-Xc,sc ของฟิล์มผสมมีแนวโน้มสูงขึ้นเมื่ออัตราส่วนของ PDLA-PEG-PDLA สูงขึ้น เนื่องจากเมื่อผสม PLLA-PEG-PLLA และ PDLA-PEG-PDLA จะทำให้เกิดการแข่งขันระหว่างการเกิดผลึกแบบโฮโมและผลึกแบบสเตอริโอคอมเพล็กซ์ ซึ่งขึ้นกับอัตราส่วนของ PDLA (Jing et al., 2017)

โดยในระหว่างการเกิดสเตอริโอคอมเพล็กซ์ขึ้นในฟิล์มผสม PLLA/PDLA สายโพลิเมอร์ PLLA อาจเกิดการเชื่อมโยงระหว่างกันหรือเกิดการเชื่อมโยงกับโครงผลึกสเตอริโอคอมเพล็กซ์ ทำให้สายโซ่เคลื่อนที่ (chain mobility) ได้น้อยลง การเพิ่มปริมาณของ PDLA จะทำให้เกิดการเชื่อมโยงระหว่างสายโซ่และเชื่อมโยงบริเวณจุดเชื่อมได้มากขึ้นซึ่งการเชื่อมโยงระหว่างสายโซ่ที่เกิดขึ้นนั้นจะขัดขวางการเคลื่อนไหวของสายโซ่อย่างมีนัยสำคัญทำให้ขนาดของการเกิดผลึกแบบไฮโมลดลงด้วย (Jing et al., 2016) นอกจากนี้ยังอาจจะเป็นผลมาจากสารก่อผลึก (nucleating agent) เนื่องจากผลึกสเตอริโอคอมเพล็กซ์ที่เกิดขึ้นเป็นสารที่ช่วยในการก่อผลึก โดยลดการสกัดกั้นของสารก่อผลึกและเพิ่มความหนาแน่นของการก่อผลึก ดังที่เคยมีรายงานวิจัยของ Wang et al. (2018) ที่เตรียม thermoplastic PUE ที่มี SC crystallites (SC-PU) จาก polyurethanes ผสม PLA stereoisomers พบว่า ผลึกสเตอริโอคอมเพล็กซ์ที่เกิดขึ้นทำหน้าที่เป็นสารก่อผลึกและเพิ่มความ เป็นผลึกของสาย PCL ในระหว่างกระบวนการเย็นตัวได้

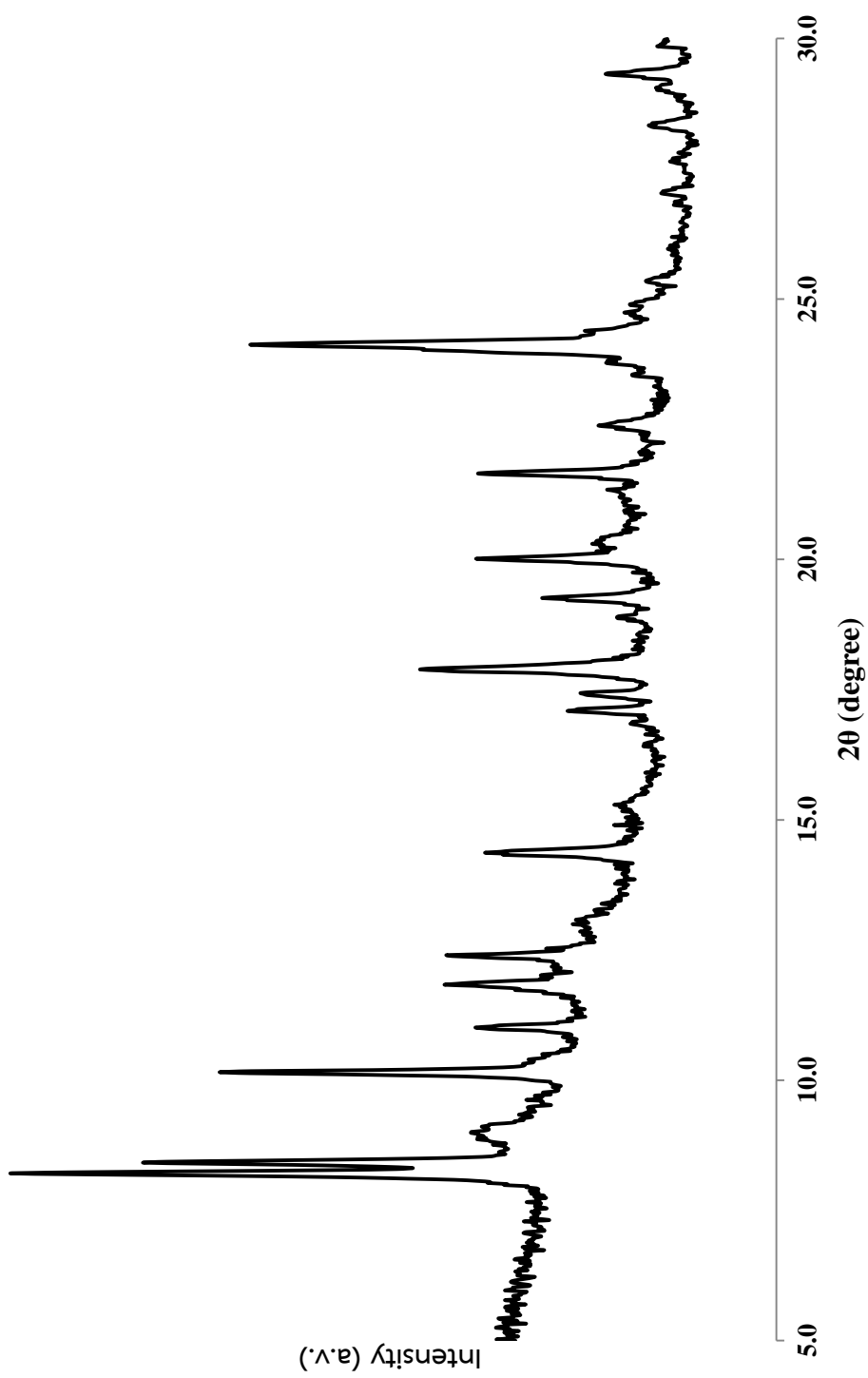




รูปที่ 16 รูปแบบการเลี้ยวเบนเมื่อวัดด้วยเครื่องวิเคราะห์การเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ (XRD) ของแผ่นฟิล์มผสมไม่บริสุทธิ์ที่มีอัตราส่วนของ PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA เท่ากับ 100/0, 90/10, 80/20, 70/30, 60/40 และ 50/50 โดยน้ำหนัก



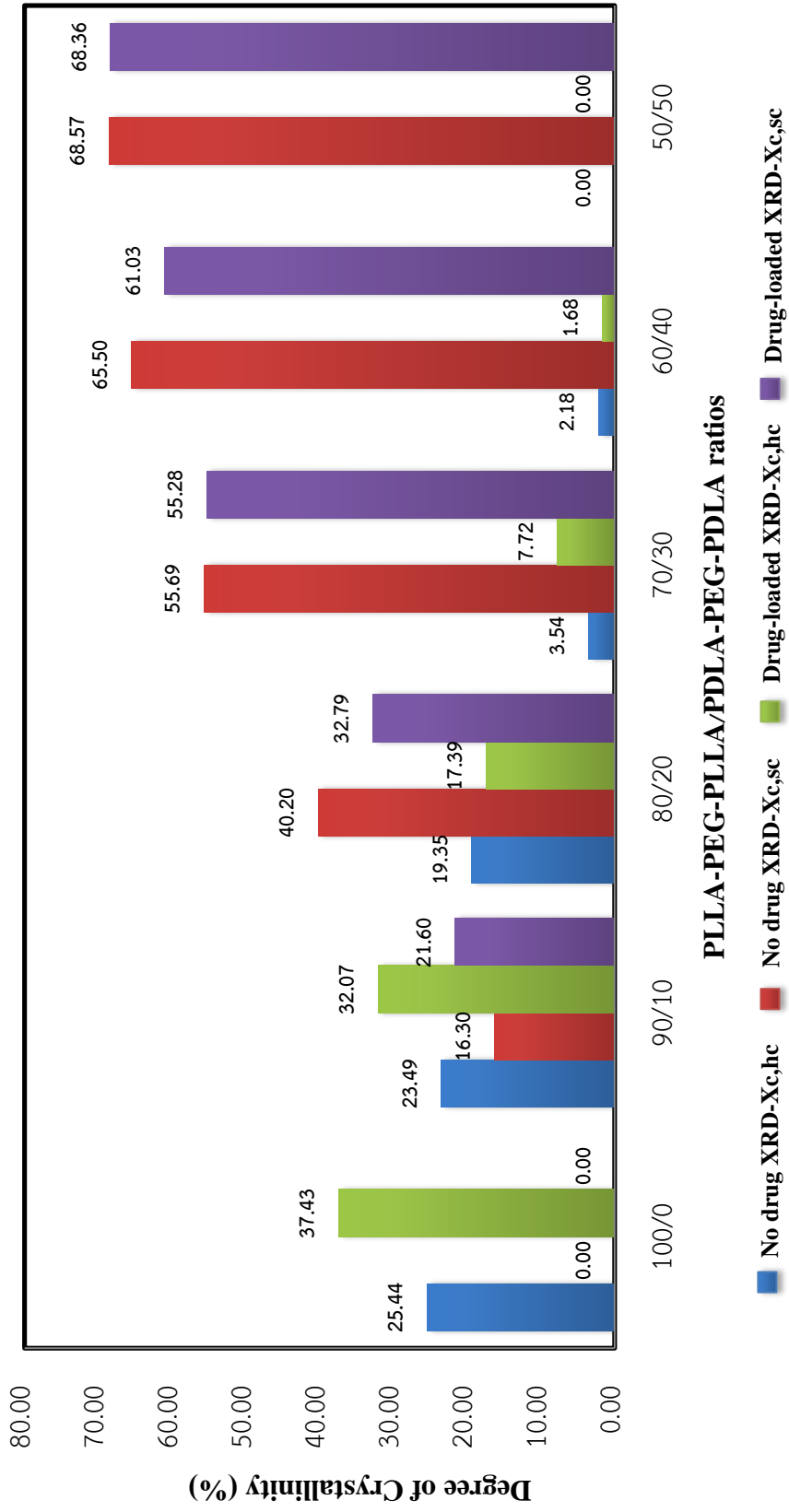
รูปที่ 17 รูปแบบการเลี้ยวเบนเมื่อวัดด้วยเครื่องวิเคราะห์การเลี้ยวเบนของรังสีเอกซ์ (XRD) ของแผ่นฟิล์มผสมบรรจุยาที่มีอัตราส่วนของ PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA เท่ากับ 100/0, 90/10, 80/20, 70/30, 60/40 และ 50/50 โดยน้ำหนัก



รูปที่ 18 รูปแบบการเลี้ยวเบนเมื่อวัดด้วยเครื่องวิเคราะห์การเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ (XRD) ของยาเตตราไซคลิน

ตารางที่ 8 ผลการทดลองเมื่อวัดด้วยเครื่อง XRD ของแผ่นฟิล์มผสม PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA

PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA (w/w)	XRD-Xc,hc (%)	XRD-Xc,sc (%)
ไม่บรรจุยา		
100/0	25.44	-
90/10	23.49	16.30
80/20	19.35	40.20
70/30	3.54	55.69
60/40	2.18	65.50
50/50	-	68.57
บรรจุยา		
100/0	37.43	-
90/10	32.07	21.60
80/20	17.39	32.79
70/30	7.72	55.28
60/40	1.68	61.03
50/50	-	68.36



รูปที่ 19 กราฟเปรียบเทียบเปอร์เซ็นต์ความเป็นผลึกของแผ่นฟิล์มทั้งที่ไม่บรรจุและบรรจุยาเมื่อวัดด้วยเครื่องวิเคราะห์การเลี้ยวเบนของรังสีเอกซ์ XRD

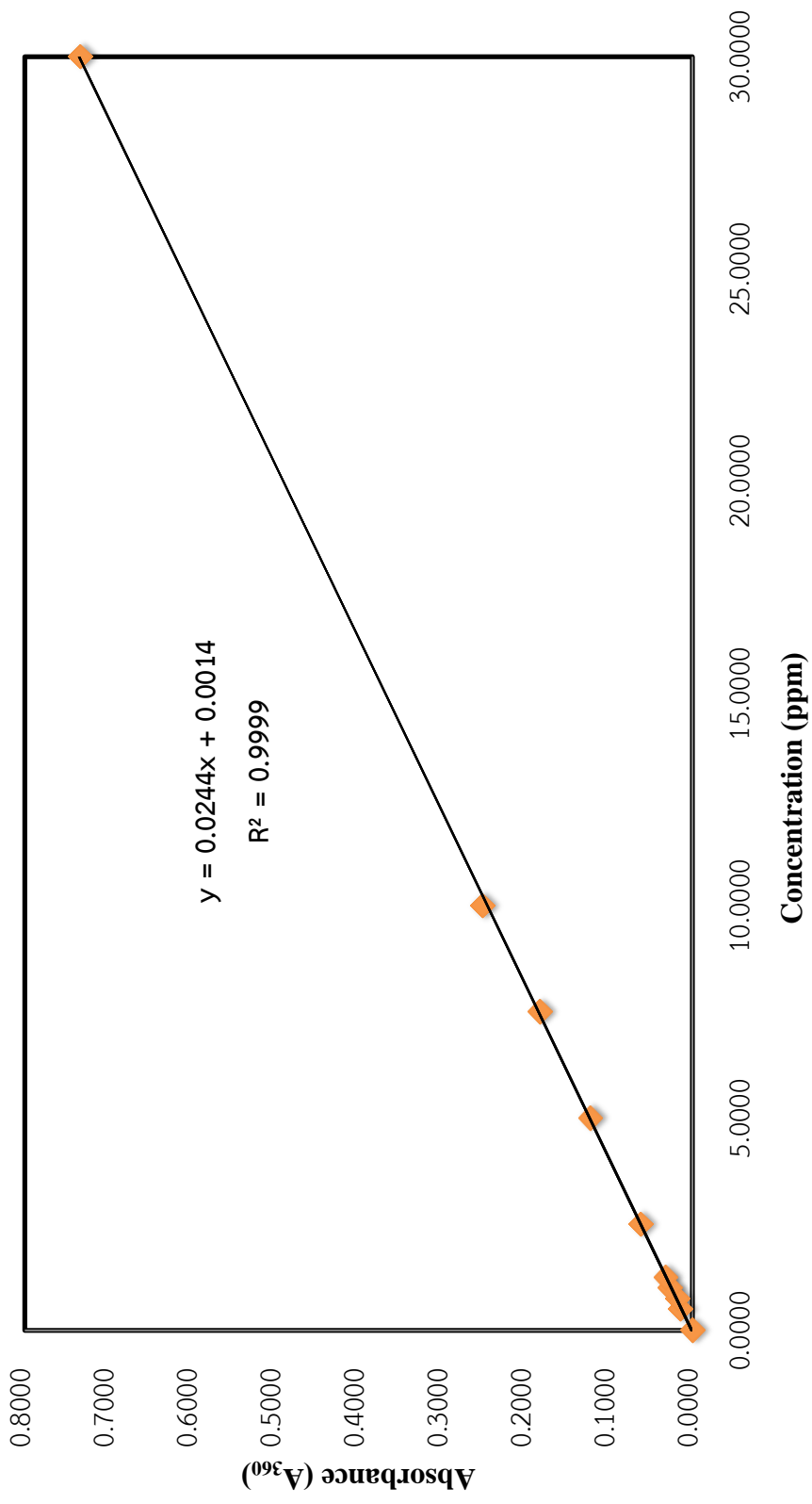
4.4 รูปแบบการปลดปล่อยยา

ทำการตรวจสอบรูปแบบการปลดปล่อยยาเตรเซโคลิกลินที่บรรจุในฟิล์มโดยการแช่ในสารละลาย PBS บัฟเฟอร์ (pH = 7.4) ที่อุณหภูมิ 37 °C เป็น 96 ชั่วโมง และหาปริมาณยาที่ปลดปล่อย โดยคำนวณเทียบกับกราฟมาตรฐานของยาตัวอย่างดังแสดงดังรูปที่ 20 ผลการทดลองแสดงดังรูปที่ 21 จากรูป พบว่า ในช่วงแรกอัตราการปลดปล่อยยาของฟิล์มทุกอัตราส่วนจะสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว จากนั้น อัตราการปลดปล่อยยาจะค่อยๆ ลดลงจนเริ่มคงที่ในช่วงชั่วโมงที่ 5 ของการทดสอบ ผลการทดลองที่ได้นี้ สามารถสรุปรูปแบบการปลดปล่อยได้ว่า ฟิล์มพอลิเมอร์บรรจุยามีรูปแบบการปลดปล่อยยาเป็น 2 ช่วง ในช่วงแรกแผ่นฟิล์มจะมีอัตราการปลดปล่อยสูงซึ่งเป็นผลมาจากการแตก (burst) ของเนื้อพอลิเมอร์และยาที่อยู่บริเวณพื้นผิวของพอลิเมอร์ที่สัมผัสกับสารละลายที่อยู่รอบๆ ได้โดยตรงจึงทำให้อัตราการการแตกสลายบริเวณพื้นผิวเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว อัตราการปลดปล่อยยาก็มีค่าสูง (Busatto et al., 2018; Farah et al., 2016) จากนั้น จะเป็นการปลดปล่อยแบบทยอย (sustained release) ซึ่งมีอัตราการปลดปล่อยยาที่ต่ำกว่าเนื่องจากการร่อนของพื้นผิวหรือการแพร่ผ่านเมทริกซ์ที่ค่อนข้างแข็งเนื่องจากการก่อก้อนของยาทำได้ยาก (Phromsopha & Baimark, 2014)

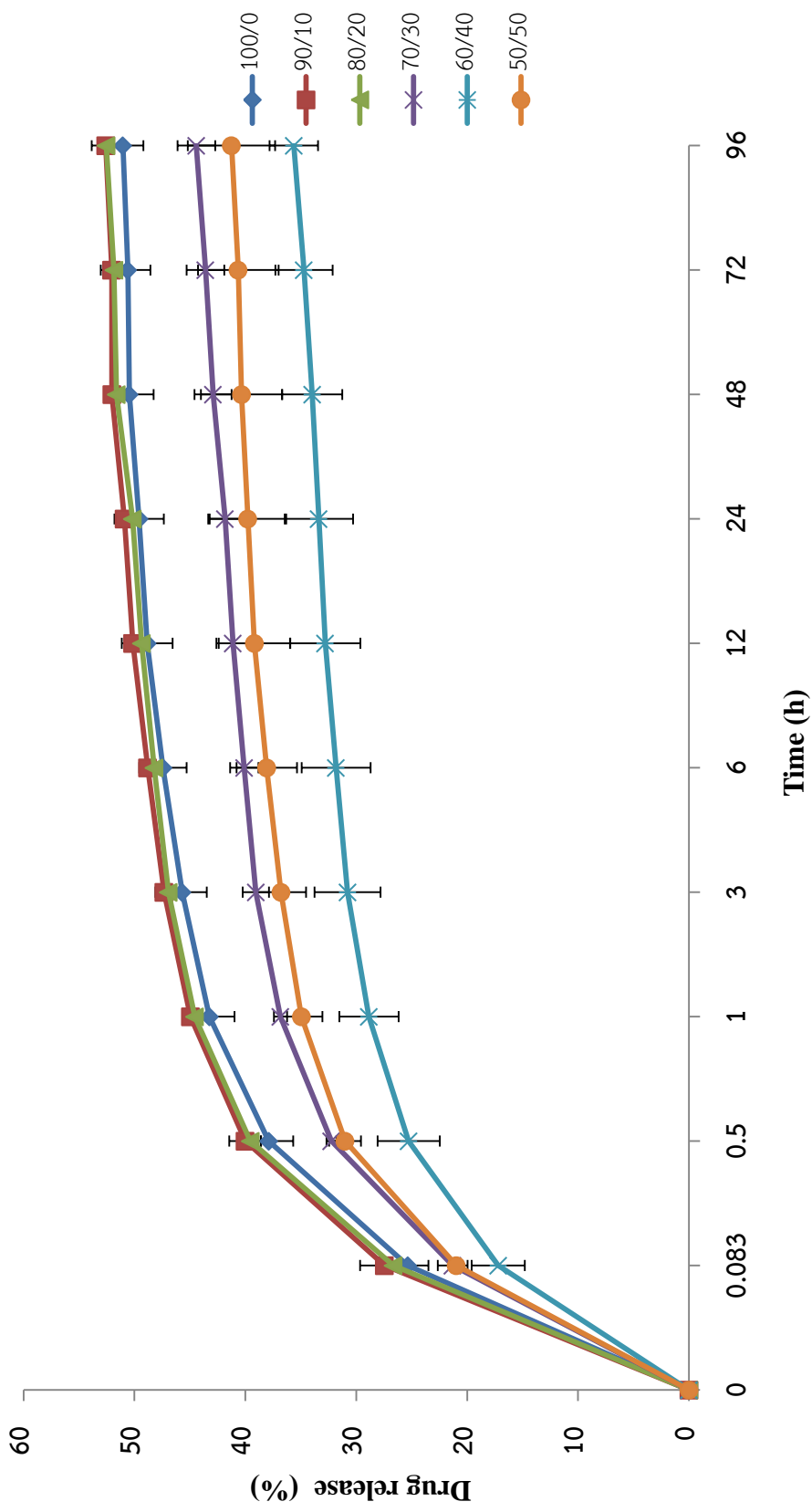
ฟิล์มผสม PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA ที่มีอัตราส่วนเท่ากับ 80/20, 90/10 และ 100/0 จะมีอัตราการปลดปล่อยยาสูงและมีค่าที่ใกล้เคียงกันตลอดระยะเวลาที่ทำการทดลอง โดยเฉพาะฟิล์มที่มีอัตราส่วน 90/10 และ 80/20 สอดคล้องกับลักษณะสัณฐานวิทยาเมื่อวัดด้วย SEM เนื่องจากฟิล์มทั้งสองอัตราส่วนจะมีพื้นผิวหน้าที่ขรุขระและมีรูพรุนเกิดขึ้นทั่วทั้งฟิล์ม ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจากเกิดการแตกสลายของวัฏภาคอสัณฐานของ PLA ที่ช่วยเพิ่มพื้นที่สัมผัสระหว่างฟิล์มและสารละลายตัวกลาง ดังนั้น พื้นผิวที่ขรุขระจะมีอัตราส่วนพื้นผิวที่สามารถดูดซับหรือรองรับโมเลกุลของยาได้มากกว่าจึงสามารถปลดปล่อยยาออกมาได้ดีกว่าแผ่นฟิล์มที่มีพื้นผิวเรียบ (A. Gao et al., 2017) นอกจากนี้ ฟิล์มดังกล่าวยังมีค่า DSC-Xc,sc และ XRD-Xc,sc ต่ำ จึงสามารถเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสได้ดีส่งผลให้ยาสามารถแพร่ออกจากฟิล์มได้ดีด้วย ผลการทดลองที่ได้นี้ สอดคล้องกับรายงานวิจัยของ Thonpho & Srihanam (2016) ที่พบว่า ฟิล์มเซริซินที่เกิดแรงยึดเหนี่ยวกับยา chlorhexidine ได้ดีจะเกิดการแยกวัฏภาค สารละลายจึงสามารถแทรกซึมเข้าไปในฟิล์มได้และทำให้ยาปล่อยออกมาจากฟิล์มได้มาก ดังนั้น ปัจจัยที่มีผลต่อรูปแบบการปลดปล่อยยา อาจจะเกิดขึ้นจากแรงยึดเหนี่ยวระหว่างยากับเมทริกซ์ของฟิล์มผสม รวมทั้งการเกิดผลึกของฟิล์ม ซึ่งเกี่ยวข้องโดยตรงกับส่วนประกอบและโครงสร้างของสารแต่ละชนิด โดยฟิล์มทั้งสามอัตราส่วนจะมีอัตราการปลดปล่อยยาในชั่วโมงที่ 96 ใกล้เคียงกันประมาณ 42% ซึ่งน่าจะเกี่ยวข้องกับค่าความเป็นผลึกสเตอริโอคอมเพล็กซ์และลักษณะอสัณฐานที่คล้ายกัน

ฟิล์มผสม PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA ที่มีอัตราส่วนเท่ากับ 50/50, 60/40 และ 70/30 มีอัตราการปลดปล่อยยาต่ำและมีค่าใกล้เคียงกัน โดยเฉพาะฟิล์มผสมที่มีอัตราส่วน 50/50 และ 70/30 โดยฟิล์มผสมที่มีอัตราส่วน 60/40 จะมีอัตราการปลดปล่อยยาต่ำที่สุดตลอดระยะเวลาที่ทำการทดลอง สอดคล้องกับสัญญาณวิทยาเมื่อสังเกตจากภาพตัดขวางของแผ่นฟิล์มเมื่อวัดด้วย SEM ที่พบว่า พื้นผิวของฟิล์มจะมีลักษณะเรียบแน่น (closed surface) และไม่มีรูพรุน จึงสามารถป้องกันการซึมผ่านของสารละลายที่จะนำยาออกจากฟิล์มได้ นอกจากนี้ ฟิล์มดังกล่าวยังมีค่า DSC-Xc,sc และ XRD-Xc,sc สูง ยาที่เติมลงไปจะสามารถเข้าไปแทรกตัวในบริเวณที่เป็นผลึกได้ดี จึงขัดขวางการแพร่ของยาออกจากพอลิเมอร์ทำให้อัตราการปลดปล่อยยามีค่าต่ำกว่า โดยเฉพาะการเกิดผลึกสเตรโอไอคอมเพล็กซ์ที่มีความแข็งแรงซึ่งเกิดขึ้นจากสายโซ่ PLLA และ PDLA ที่อยู่ใกล้กัน จึงสามารถป้องกันสารละลายที่อยู่รอบนอกที่จะแพร่เข้ามาในฟิล์มได้ด้วย รวมทั้งป้องกันโมเลกุลของยาที่อยู่ด้านในฟิล์มไม่ให้แพร่ออกมาข้างนอก โดยอัตราการปลดปล่อยยาจะขึ้นอยู่กับอัตราการแพร่ของสารละลายบัฟเฟอร์ผ่านเมทริกซ์ของพอลิเมอร์ที่มีการกักเก็บยาไว้แล้วทำให้ยาก่ออยู่ แพร่ออกมา (Jing et al., 2016; Nidhi et al., 2016)





รูปที่ 20 กราฟมาตรฐานของยาเตตระไฮคลีน



รูปที่ 21 ร้อยละความปลดปล่อยของปริมาณยาที่ปลดปล่อยจากแผ่นฟิล์มผสมที่มีอัตราส่วนของ PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA เท่ากับ 100/0, 90/10, 80/20, 70/30, 60/40 และ 50/50 โดยน้ำหนัก

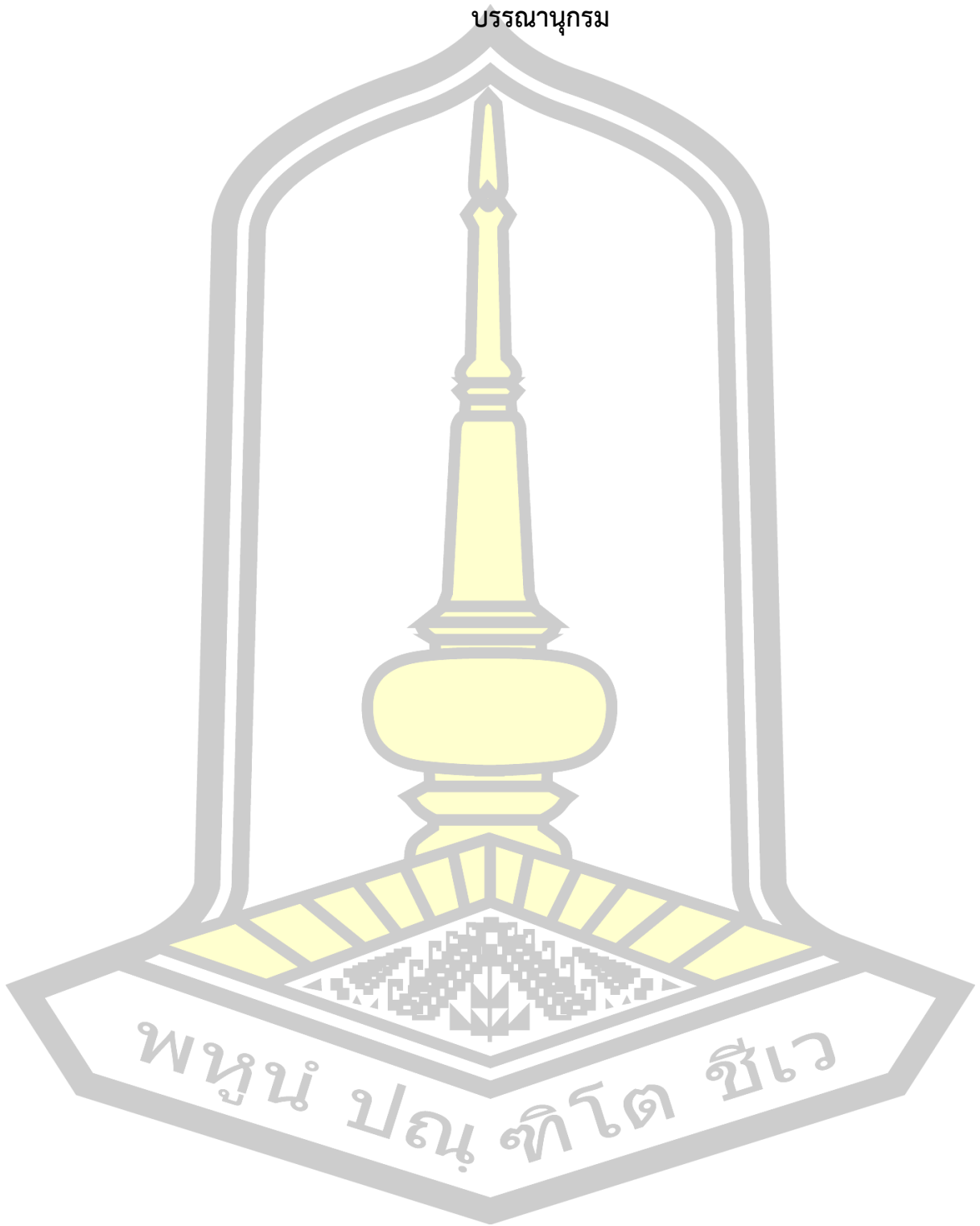
บทที่ 5

บทสรุป

งานวิจัยในครั้งนี้ได้ทำการเตรียมฟิล์มพอลิเมอร์ร่วมแบบไตรบล็อกของสเตอริโอคอมเพล็กซ์ พอลิแลคไทด์-บล็อก-พอลิเอทิลีนไกลคอล-บล็อก-พอลิแลคไทด์ โดยวิธีการหล่อจากสารละลาย สำหรับประยุกต์ใช้เป็นระบบนำส่งยาและตรวจสอบเอกลักษณ์ของฟิล์มที่เตรียมได้หลายวิธี ได้แก่ การตรวจสอบลักษณะสัญญาณวิทยาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด, การตรวจสอบสมบัติเชิงความร้อนด้วยเครื่องดีฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งคาลอริมิเตอร์, การตรวจสอบโครงสร้างผลึกด้วยเครื่องวิเคราะห์การเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ และการตรวจสอบรูปแบบการปลดปล่อยยา ด้วยเครื่อง UV-vis spectrophotometer สามารถสรุปผลการทดลองได้ ดังนี้

1. ฟิล์ม PLLA-PEG-PLLA/PDLA-PEG-PDLA ทุกอัตราส่วนมีพื้นผิวและภาพตัดขวางเรียบ ไม่เกิดการแยกวัฏภาค โดยฟิล์มจะมีพื้นผิวเรียบขึ้นเมื่ออัตราส่วนของ PDLA-PEG-PDLA สูงขึ้น
2. ฟิล์มที่มีอัตราส่วนของ PDLA-PEG-PDLA สูงขึ้น จะปรากฏรูพรุนที่พื้นผิวมากขึ้นและขนาดของรูพรุนมีความสม่ำเสมอเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม เมื่อสังเกตจากภาพตัดขวางของฟิล์มจะไม่ปรากฏรูพรุน
3. การเติมยาเตตระไฮดรอลีนไม่มีผลต่อการเกิดผลึกแบบสเตอริโอคอมเพล็กซ์ของฟิล์ม
4. ฟิล์มที่เตรียมได้ทั้งที่ไม่บรรจุและบรรจุยาจะมีค่า $DSC-X_{c,sc}$ และ $XRD-X_{c,sc}$ สูงขึ้นเมื่ออัตราส่วนของ PDLA-PEG-PDLA สูงขึ้น แสดงว่าเกิดผลึกสเตอริโอคอมเพล็กซ์มากขึ้น
5. ฟิล์มที่บรรจุยาจะมีค่า $DSC-X_{c,hc}$ และ $DSC-X_{c,sc}$ สูงกว่าฟิล์มที่ไม่บรรจุยาเมื่ออัตราส่วนของ PDLA-PEG-PDLA เท่ากัน แสดงว่ายาส่งเสริมการเกิดผลึกทั้งแบบไฮโมและสเตอริโอคอมเพล็กซ์ของฟิล์ม
6. อัตราการปลดปล่อยยาของฟิล์มจะมีค่าสูงในช่วงแรกและค่อยๆ ลดลง จนมีปริมาณคงที่ในช่วงชั่วโมงที่ 5 ของการทดสอบ อัตราการปลดปล่อยยามีแนวโน้มลดลงเมื่ออัตราส่วนของ PDLA-PEG-PDLA สูงขึ้น ฟิล์มสเตอริโอคอมเพล็กซ์ที่เตรียมได้อาจสามารถนำไปประยุกต์ใช้เป็นวัสดุสำหรับบรรจุยาไม่มีขั้วที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยได้

บรรณานุกรม



บรรณานุกรม

- กองบรรณาธิการ HD. (2562). Tetracycline (เตตราไซคลิน). [ออนไลน์]. ได้จาก:
<https://www.honestdocs.co/tetracycline-lenocin> [สืบค้นเมื่อวันที่ 23 ตุลาคม, 2562].
- ปิยฉัตร วัฒนชัย. (2559). หลักระเบิดพอลิเมอร์. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์ ฟาสต์บุ๊กส์.
- มาสวัสดิ์ปริญญา, & อุดแน่นยุทธพงษ์. (2557). การพัฒนาวิธีสำหรับวิเคราะห์เตตราไซคลินในน้ำนม โดยเทคนิคดีเจิตอลอิมเมจเบสคัลเลอริเมตรีควบคู่กับเทคนิคโครมาทกราฟีประสาทยุติเยม. พิษณุโลก: สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร.
- ยอดธง ไบมาก. (2554). พอลิเมอร์แตกสลายทางชีวภาพได้สำหรับใช้งานทางการแพทย์และเภสัชกรรม. มหาสารคาม: สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยมหาสารคาม.
- ยอดธง ไบมาก. (2557). อนุภาคไมโครพอลิเมอร์แตกสลายทางชีวภาพได้สำหรับนำส่งยาแบบควบคุมการปลดปล่อย. มหาสารคาม: ตักสิลาการพิมพ์.
- Acik, G., Kamaci, M., Altinkok, C., Karabulut, H. R. F., & Tasdelen, M. A. (2018). Synthesis and properties of soybean oil-based biodegradable polyurethane films. *Progress in Organic Coatings*, 123, 261–266.
- AliAshter, S. (2016). Mechanisms of Polymer Degradation. *Introduction to Bioplastics Engineering, Plastics D, 2016*, 31–59.
- Alizadeh-Osgouei, M., Li, Y., & Wen, C. (2019). A comprehensive review of biodegradable synthetic polymer-ceramic composites and their manufacture for biomedical applications. *Bioactive Materials*, 4(1), 22–36.
- Amsden, B. (2015). Novel biodegradable polymers for local growth factor delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 97, 318–328. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.06.008>
- Arunagiri, A., Safdar, R., Thanabalan, M., Regupathi, I., & Omar, A. A. (2018). Potential of Chitosan and its derivatives for controlled drug release applications – A review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 49, 642–659. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.10.020>
- Ashter, S. A. (2016). Overview of Biodegradable Polymers. *Introduction to Bioplastics Engineering, 2016*, 19–30. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-39396-6.00002-6>

- Baimark, Y., Rungseesantivanon, W., & Prakymoramas, N. (2018). Improvement in melt flow property and flexibility of poly (L-lactide)-b-poly (ethylene glycol)-b-poly(L-lactide) by chain extension reaction for potential use as flexible bioplastics. *Materials & Design*, *154*, 73–80.
<https://doi.org/10.1016/j.matdes.2018.05.028>
- Bogusz, K., Zuchora, M., Sencadas, V., Tehei, M., & Lerch, M. (2019). Journal of Colloid and Interface Science Synthesis of methotrexate-loaded tantalum pentoxide – poly (acrylic acid) nanoparticles for controlled drug release applications. *Journal of Colloid And Interface Science*, *538*, 286–296.
<https://doi.org/10.1016/j.jcis.2018.11.097>
- Borghi, A. A., Sergio, M., & Palma, A. (2014). Tetracycline : production , waste treatment and environmental impact assessment. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *50*(1), 27–40.
- Busatto, C., Pessoa, J., Helbling, I., Luna, J., & Estenoz, D. (2018). Effect of particle size, polydispersity and polymer degradation on progesterone release from PLGA microparticles: Experimental and mathematical modeling. *International Journal of Pharmaceutics*, *536*, 360–369.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.12.006>
- Campbell, S., & Smeets, N. (2019). Drug Delivery: Polymers in the Development of Controlled Release Systems. In *Polymers and Polymeric Composites: A Reference Series* (pp. 719–747). Canada: Springer, Cham.
- Chen, Z., Chang, Y., & Jiang, Z. (2018). Facile fabrication of polylactic acid stereocomplex microspheres. *Materials Letters*, *211*, 146–148.
<https://doi.org/10.1016/j.matlet.2017.09.089>
- Chopra, I., & Roberts, M. C. (2001). Tetracycline Antibiotics : Mode of Action , Applications , Molecular Biology , and Epidemiology of Bacterial Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* , *65*(2), 232–260.
<https://doi.org/10.1128/MMBR.65.2.232>
- Dawei Ding, Q. Z. (2018). Recent advances of PLGA micro/nanoparticles for the delivery of biomacromolecular therapeutics. *Materials Science & Engineering C*, *92*, 1041–1060. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.06.004>
- Deb, P. K., Kokaz, S. F., Abed, S. N., Paradkar, A., & Tekade, R. K. (2019). Pharmaceutical and Biomedical Applications of Polymers. In *Basic Fundamentals of Drug Delivery* (pp. 203–267). United Kingdom.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817909-3.00006-6>
- Deng, L., Kang, X., Liu, Y., Feng, F., & Zhang, H. (2017). Characterization of

- gelatin/zein films fabricated by electrospinning vs solvent casting. *Food Hydrocolloids*, 74, 324–322. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2017.08.023>
- Dike, J., Ogbonna, N., Attama, A. A., Ofokansi, K. C., Patil, S. B., & Basarkar, G. D. (2017). Optimization of formulation processes using Design Expert® Software for preparation of polymeric blends-artesunate-amodiaquine HCl microparticles. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 39, 36–49. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.02.011>
- Ding, C., & Li, Z. (2017). A review of drug release mechanisms from nanocarrier systems. *Materials Science and Engineering C*, 76, 1440–1453. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.03.130>
- Ding, D., & Zhu, Q. (2018). Recent advances of PLGA micro/nanoparticles for the delivery of biomacromolecular therapeutics. *Materials Science and Engineering C*, 92, 1041–1060. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.12.036>
- E.Michalova, P.Novotna, & J.Schlegelova. (2004). the National Agency for Research in Agriculture of Czech Republic. *The National Agency for Research in Agriculture of Czech Republic*, 49(3), 79–100.
- Elsawy, M. A., Kim, K. H., Park, J. W., & Deep, A. (2017). Hydrolytic degradation of polylactic acid (PLA) and its composites. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 79, 1346–1352. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2017.05.143>
- Emadian, S. M., Onay, T. T., & Demirel, B. (2017). Biodegradation of bioplastics in natural environments. *Waste Management*, 59, 526–536. <https://doi.org/10.1016/j.wasman.2016.10.006>
- Englert C, C., Brendel, J. C., Majdanski, T. C., Yildirim, T., Schubert, S., Gottschaldt, M., ... Schubert, U. S. (2018). Pharmapolymer in the 21st century: Synthetic polymers in drug delivery applications. *Progress in Polymer Science*, 87, 107–164. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2018.07.005>
- Farah, S., Anderson, D. G., & Langer, R. (2016). Physical and mechanical properties of PLA, and their functions in widespread applications—A comprehensive review. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 107, 367–392. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.06.012>
- Ford Versypt, A. N., Pack, D. W., & Braatz, R. D. (2013). Mathematical modeling of drug delivery from autocatalytically degradable PLGA microspheres - A review. *Journal of Controlled Release*, 165(1), 29–37. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.10.015>
- Fortunati, E., Yang, W., Luzi, F., Kenny, J., Torre, L., & Puglia, D. (2016).

- Lignocellulosic nanostructures as reinforcement in extruded and solvent casted polymeric nanocomposites : an overview. *European Polymer Journal*, 80, 295–316. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2016.04.013>
- Fujishiro, S., Kan, K., Akashi, M., & Ajiro, H. (2017). Stability of adhesive interfaces by stereocomplex formation of polylactides and hybridization with nanoparticles. *Polymer Degradation and Stability*, 141, 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2017.05.010>
- Gao, A., Liu, F., Xiong, Z., & Yang, Q. (2017). Tunable adhesion of superoleophilic / superhydrophobic Poly (lactic acid) membrane for controlled-release of oil soluble drugs. *Journal of Colloid And Interface Science*, 505, 49-58 <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2017.05.071>
- Gao, H., Fang, X., Chen, H., Qin, Y., Xu, F., & Jin, T. Z. (2016). Physiochemical Properties and Food Application of Antimicrobial PLA Film. *Food Control*, 73, 1522–1531. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2016.11.017>
- Gardella, L., Mincheva, R., Winter, J. De, & Tachibana, Y. (2017). Synthesis , Characterization and Stereocomplexation of Polyamide 11 / Polylactide Diblock Copolymers. *European Polymer Journal*, 93, 83-93 <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2017.11.008>
- George, G., Nikolić, M., Bottle, S., Colwell, J. M., Gauthier, E., Halley, P., & Laycock, B. (2017). Lifetime prediction of biodegradable polymers. *Progress in Polymer Science*, 71, 144–189. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2017.02.004>
- Gionfra, S. (2018). PLASTIC POLLUTION IN SOIL. [Online]. Available from: [https://ieep.eu/uploads/articles/attachments/3a12ecc3-7d09-4e41-b67c-b8350b5ae619/Plastic pollution in soil.pdf?v=63695425214/](https://ieep.eu/uploads/articles/attachments/3a12ecc3-7d09-4e41-b67c-b8350b5ae619/Plastic%20pollution%20in%20soil.pdf?v=63695425214/) [accessed 28 October 2019]
- Godavitarne, C., Robertson, A., Peters, J., & Rogers, B. (2017). Biodegradable materials. *Orthopaedics and Trauma*, 31(5), 316–320. <https://doi.org/10.1016/j.mporth.2017.07.011>
- Gu, X. B., Li, Y. N., & Du, Y. D. (2017). Biodegradable film mulching improves soil temperature, moisture and seed yield of winter oilseed rape (*Brassica napus* L.). *Soil and Tillage Research*, 171(23), 42–50. <https://doi.org/10.1016/j.still.2017.04.008>
- Gupta, A., Mulchandani, N., Shah, M., Kumar, S., & Katiyar, V. (2018). Functionalized chitosan mediated stereocomplexation of poly(lactic acid): Influence on crystallization, oxygen permeability, wettability and

- biocompatibility behavior. *Polymer*, 142, 196–208.
<https://doi.org/10.1016/j.polymer.2017.12.064>
- Heidbreder, L. M., Bablok, I., Drews, S., & Menzel, C. (2019). Tackling the plastic problem: A review on perceptions, behaviors, and interventions. *Science of the Total Environment*, 668, 1077–1093.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.02.437>
- Hughes, J., Thomas, R., Byun, Y., & Whiteside, S. (2012). Improved flexibility of thermally stable poly-lactic acid (PLA). *Carbohydrate Polymers*, 88(1), 165–172. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.11.078>
- Imperiale, J. C., Acosta, G. B., & Sosnik, A. (2018). Polymer-based carriers for ophthalmic drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 285, 106–141.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.06.031>
- Jikei, M., Yamadoi, Y., Suga, T., & Matsumoto, K. (2017). Stereocomplex formation of poly (L -lactide) -poly (ϵ -caprolactone) multiblock copolymers with Poly (D -lactide). *Polymer*, 123, 73–80. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2017.07.012>
- Jin, F., Hu, R., & Park, S. (2018). Improvement of thermal behaviors of biodegradable poly(lactic acid) polymer: A review. *Composites Part B*, 164, 287–296.
<https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2018.10.078>
- Jing, Z., Shi, X., & Zhang, G. (2017). Competitive Stereocomplexation and Homocrystallization Behaviors in the Poly(lactide) Blends of PLLA and PDLA-PEG-PDLA with Controlled Block Length. *Polymers*, 9(107), 1–19.
- Jing, Z., Shi, X., Zhang, G., Li, J., Li, J., Zhou, L., & Zhang, H. (2016). Formation , structure and promoting crystallization capacity of stereocomplex crystallite network in the poly (lactide) blends based on linear PLLA and PDLA with different structures. *Polymer*, 92, 210–221.
<https://doi.org/10.1016/j.polymer.2016.04.001>
- Kang, Y., Chen, P., Shi, X., Zhang, G., & Wang, C. (2018). Multilevel structural stereocomplex polylactic acid/collagen membranes by pattern electrospinning for tissue engineering. *Polymer*, 156, 250–260.
<https://doi.org/10.1016/j.polymer.2018.10.009>
- Karan, H., Funk, C., Grabert, M., Oey, M., & Hankamer, B. (2019). Green Bioplastics as Part of a Circular Bioeconomy. *Trends in Plant Science*, 24(3), 237–249.
<https://doi.org/10.1016/j.tplants.2018.11.010>
- Khalid, S., Yu, L., Feng, M., Meng, L., Bai, Y., Ali, A., ... Chen, L. (2018). Development and characterization of biodegradable antimicrobial packaging fi

- lms based on polycaprolactone , starch and pomegranate rind hybrids. *Food Packaging and Shelf Life*, 18, 71–79. <https://doi.org/10.1016/j.fpsl.2018.08.008>
- Koelmans, A. A., Hazimah, N., Nor, M., Hermsen, E., Kooi, M., Mintenig, S. M., & France, J. De. (2019). Microplastics in freshwaters and drinking water : Critical review and assessment of data quality. *Water Research*, 155, 410–422. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2019.02.054>
- Kostic, D., Vukasinovic-sekulic, M., Armentano, I., Torre, L., & Obradovic, B. (2019). Multifunctional ternary composite films based on PLA and Ag/ alginate microbeads: Physical characterization and silver release kinetics. *Materials Science & Engineering C*, 98, 1159–1168. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.01.074>
- Kurokawa, N., & Hotta, A. (2018). Thermomechanical properties of highly transparent self-reinforced polylactide composites with electrospun stereocomplex polylactide nanofibers. *Polymer*, 153, 214–222. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2018.08.018>
- Li, L., Cao, Z., Bao, R., Xie, B., Yang, M., & Yang, W. (2017). Poly(L-lactic acid)-polyethylene glycol-poly(L-lactic acid) triblock copolymer: A novel macromolecular plasticizer to enhance the crystallization of poly(L- lactic acid), 97, 272–281. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2017.10.025>
- Li, Y., Han, C., Bian, Y., Dong, Q., Zhao, H., & Zhang, X. (2014). Thermochemica Acta Miscibility , thermal properties and polymorphism of stereocomplexation of high-molecular-weight polylactide / poly (D , L -lactide) blends, 580, 53–62. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2014.02.004>
- Li, Z., Jiang, Z., Zhao, L., Yang, X., Zhang, J., Song, X., & Liu, B. (2017). Materials Science & Engineering C PEGylated stereocomplex polylactide coating of stent for upregulated biocompatibility and drug storage. *Materials Science & Engineering C*, 81, 443–451. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.08.019>
- Li, Z., Tan, B. H., Lin, T., & He, C. (2016). Recent advances in stereocomplexation of enantiomeric PLA-based copolymers and applications. *Progress in Polymer Science*, 62, 22–72. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2016.05.003>
- Liu, H., Zhang, T., Cai, Y., Deng, S., Bai, D., Bai, H., ... Fu, Q. (2018). Towards polylactide/core-shell rubber blends with balanced stiffness and toughness via the formation of rubber particle network with the aid of stereocomplex crystallites. *Polymer*, 159, 23–31. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2018.11.013>
- Liu, R., Dai, L., Zou, Z., & Si, C. (2018). Drug-loaded poly(L-lactide)/lignin stereocomplex film for enhancing stability and sustained release of trans-

- resveratrol. *International Journal of Biological Macromolecules*, *119*, 1129–1136. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.08.040>
- Liu, Y., Shao, J., Sun, J., Bian, X., Feng, L., Xiang, S., ... Chen, X. (2014). Improved mechanical and thermal properties of PLLA by solvent blending with PDLA- b - PEG- b -PDLA. *Polymer Degradation and Stability*, *101*, 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2014.01.023>
- Luo, G., Du, L., Wang, Y., Lu, Y., & Xu, J. (2011). Controllable preparation of particles with microfluidic. *Particuology*, *9*, 545–558. <https://doi.org/10.1016/j.partic.2011.06.004>
- Marson, B. M., Picheth, G., Pereira, T. K., Kita, D. H., Valdameri, G., Rocha, L., ... Pontarolo, R. (2018). Effect of Different Tensioactives on the Morphology and Release Kinetics of PLA-b-PEG Microcapsules Loaded With the Natural Anticancer Compound Perillyl Alcohol. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *108*(2), 860–869. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.09.003>
- Min, B.M., Lee, G., Kim, S.H., Nam, S.Y., Lee, T.S. and Park, W. H. (2004). Electrospinning of silk fibroin nanofibers and its effect on the adhesion and spreading of normal human keratinocytes and fibroblasts in vitro. *Biomaterials*, *25*(1), 1289–1297.
- Murariu, M., & Dubois, P. (2016). PLA composites : From production to properties. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *10*, 17–46. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.04.003>
- Nair, L.S. and Laurencin, C. . (2007). Biodegradable polymers as biomaterials. *Progress in Polymer Science*, *32*(8-9), 762–798.
- Nidhi, P., Anamika, C., Twinkle, S., Mehul, S., & Hitesh, J. (2016). Controlled drug delivery system: A review. *Journal Of Pharmaceutical Sciences*, *3*(3), 227–233.
- Okhawalai, M., Rangkupan, R., Kanokpanont, S. and Damrongsakkul, S. (2010). Preparation of Thai silk fibroin/gelatin electrospun fiber mats for controlled release applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, *46*(5), 544–550.
- Oliveira, M., Almeida, M., & Miguel, I. (2019). Trends in Analytical Chemistry A micro (nano) plastic boomerang tale : A never ending story ? *Trends in Analytical Chemistry*, *112*, 196–200. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.01.005>
- Pan, G., Xu, H., Mu, B., Ma, B., & Yang, Y. (2018). A clean approach for potential continuous mass production of high-molecular-weight polylactide fibers with fully stereo-complexed crystallites. *Journal of Cleaner Production*, *176*, 151–

158. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2017.12.096>

- Pasee, S., & Baimark, Y. (2019). Improvement in Mechanical Properties and Heat Resistance of PLLA-b-PEG-b-PLLA by Melt Blending with PDLA-b-PEG-b-PDLA for Potential Use as High-Performance Bioplastics. *Advances in Polymer Technology*, 2019, 1–9.
- Pastorino, L., Dellacasa, E., Petrini, P., & Monticelli, O. (2017). Stereocomplex poly (lactic acid) nanocoated chitosan microparticles for the sustained release of hydrophilic drugs. *Materials Science & Engineering C*, 76, 1129–1135. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.03.170>
- Pertici, G. (2017). *Introduction to bioresorbable polymers for biomedical applications*. (G. Perale & J. Hilborn, Eds.), *Bioresorbable Polymers for Biomedical Applications*. Switzerland: Woodhead. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100262-9.00001-X>
- Phromsopha, T., & Baimark, Y. (2014). Preparation of Starch / Gelatin Blend Microparticles by a Water-in-Oil Emulsion Method for Controlled Release Drug Delivery, 2014, 1–7.
- Prambauer, M., Wendeler, C., Weitzenböck, J., & Burgstaller, C. (2019). Geotextiles and Geomembranes Biodegradable geotextiles – An overview of existing and potential materials. *Geotextiles and Geomembranes*, 47(1), 48–59. <https://doi.org/10.1016/j.geotexmem.2018.09.006>
- Priscila E. Alves, Bluma G. Soares, Luanda C. Lins, Sebastien Livi, E. P. S. (2019). Controlled delivery of dexamethasone and betamethasone from PLA electrospun fibers: a comparative study. *European Polymer Journal*, 117, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.05.001>
- Purnama, P., & Hyun, S. (2014). Bio-based composite of stereocomplex polylactide and cellulose nanowhiskers. *Polymer Degradation and Stability*, 109, 430–435. <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2014.01.004>
- Qi, X., Ren, Y., & Wang, X. (2017). International Biodeterioration & Biodegradation New advances in the biodegradation of Poly (lactic) acid. *International Biodeterioration & Biodegradation*, 117, 215–223. <https://doi.org/10.1016/j.ibiod.2017.01.010>
- Rashid, M., Kaur, V., & Singh, S. (2016). Microparticles as controlled drug delivery carrier for the treatment of ulcerative colitis : A brief review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24(4), 458–472. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2014.10.001>

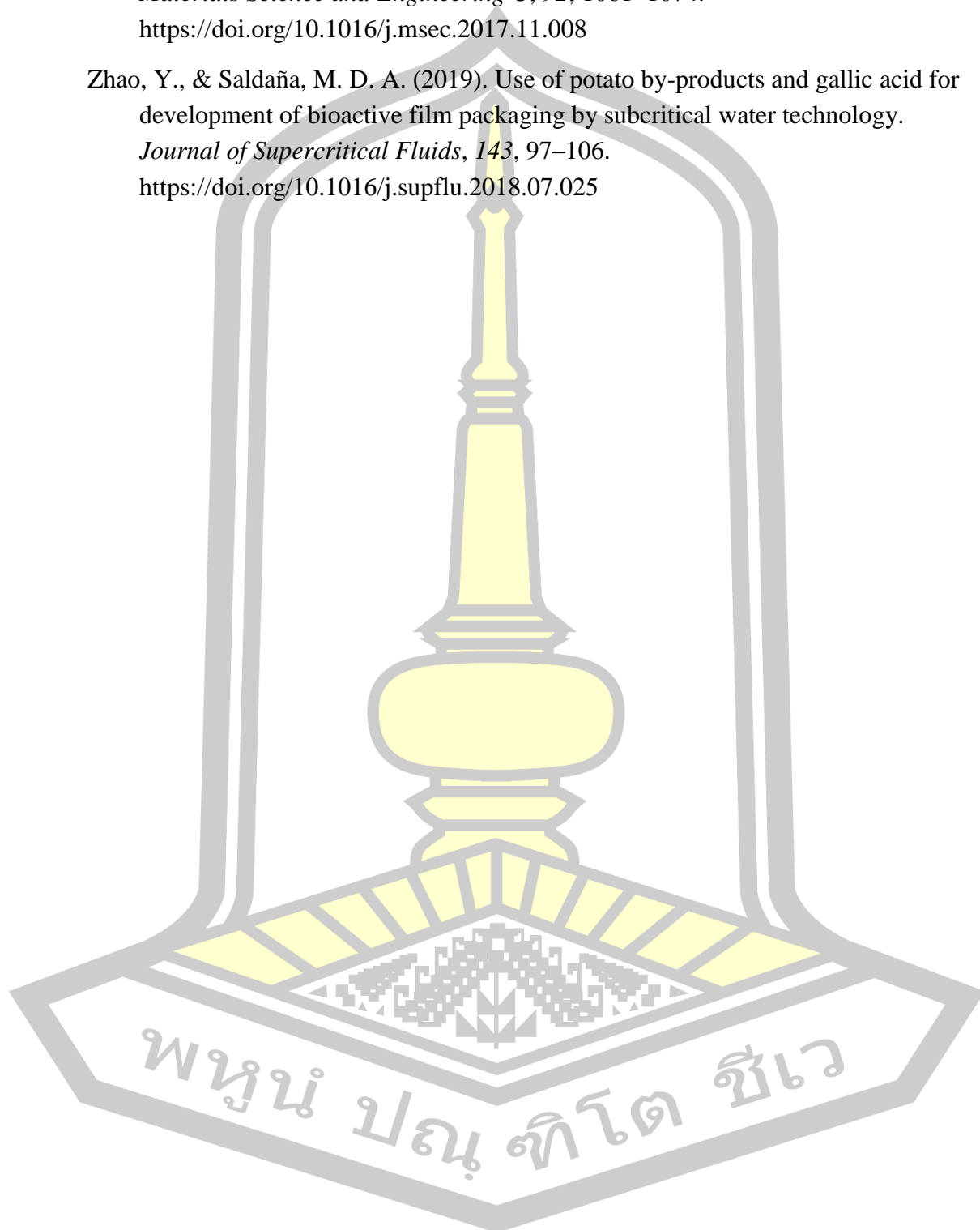
- Roberts, M. C. (2003). Tetracycline Therapy : Update. *Clinical Infectious Diseases*, 36, 462–467.
- Shankar, S., & Rhim, J. (2018). Preparation of antibacterial poly(lactide)/poly(butylene adipate- co-terephthalate) composite films incorporated with grapefruit seed extract. *International Journal of Biological Macromolecules*, 120(PartA), 846–852. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.09.004>
- Shen, K., Li, D., Guan, J., & Ding, J. (2017). Targeted sustained delivery of antineoplastic agent with multicomponent polylactide stereocomplex micelle. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 13(3), 1279–1288. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2016.12.022>
- Silva, D., Kaduri, M., Poley, M., Adir, O., Krinsky, N., Shainsky-roitman, J., & Schroeder, A. (2018). Biocompatibility, biodegradation and excretion of polylactic acid (PLA) in medical implants and theranostic systems. *Chemical Engineering Journal*, 340, 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.01.010>
- Spiridonova, T. I., Tverdokhlebov, S. I., & Anissimov, Y. G. (2019). Investigation of the Size Distribution for Diffusion-Controlled Drug Release From Drug Delivery Systems of Various Geometries. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 108, 2690–2697. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.03.036>
- Srihanam, P., Srisuwan, Y., Imsombut, T. and Baimark, Y. (2011). Silk fibroin microspheres prepared by the water-in-oil emulsion solvent diffusion method for protein delivery. *Korean Journal of Chemical Engineering*, 28, 293–297.
- Srisuwan, Y., Srihanam, P. and Baimark, Y. (2009). Preparation of silk fibroin microspheres and its application to protein adsorption. *Journal of Macromolecular Science Part A: Pure Applied Chemistry*, 46, 521–525.
- Srisuwan, Y., & Baimark, Y. (2013). Preparation of Biodegradable Silk Fibroin / Alginate Blend Films for Controlled Release of Antimicrobial Drugs. *Advances in Materials Science and Engineering*, 2013, 1–6.
- Srithep, Y., Pholharn, D., Turng, L., & Veang-in, O. (2015). Injection molding and characterization of polylactide stereocomplex. *Polymer Degradation and Stability*, 120, 290–299. <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2015.07.017>
- Suderman, N., Isa, M. I. N., & Sarbon, N. M. (2018). The effect of plasticizers on the functional properties of biodegradable gelatin-based film: A review. *Food Bioscience*, 24(June), 111–119. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2018.06.006>
- Tacha, S., Saelee, T., Khotasen, W., Punyodom, W., Molloy, R., Worajittiphon, P., ...

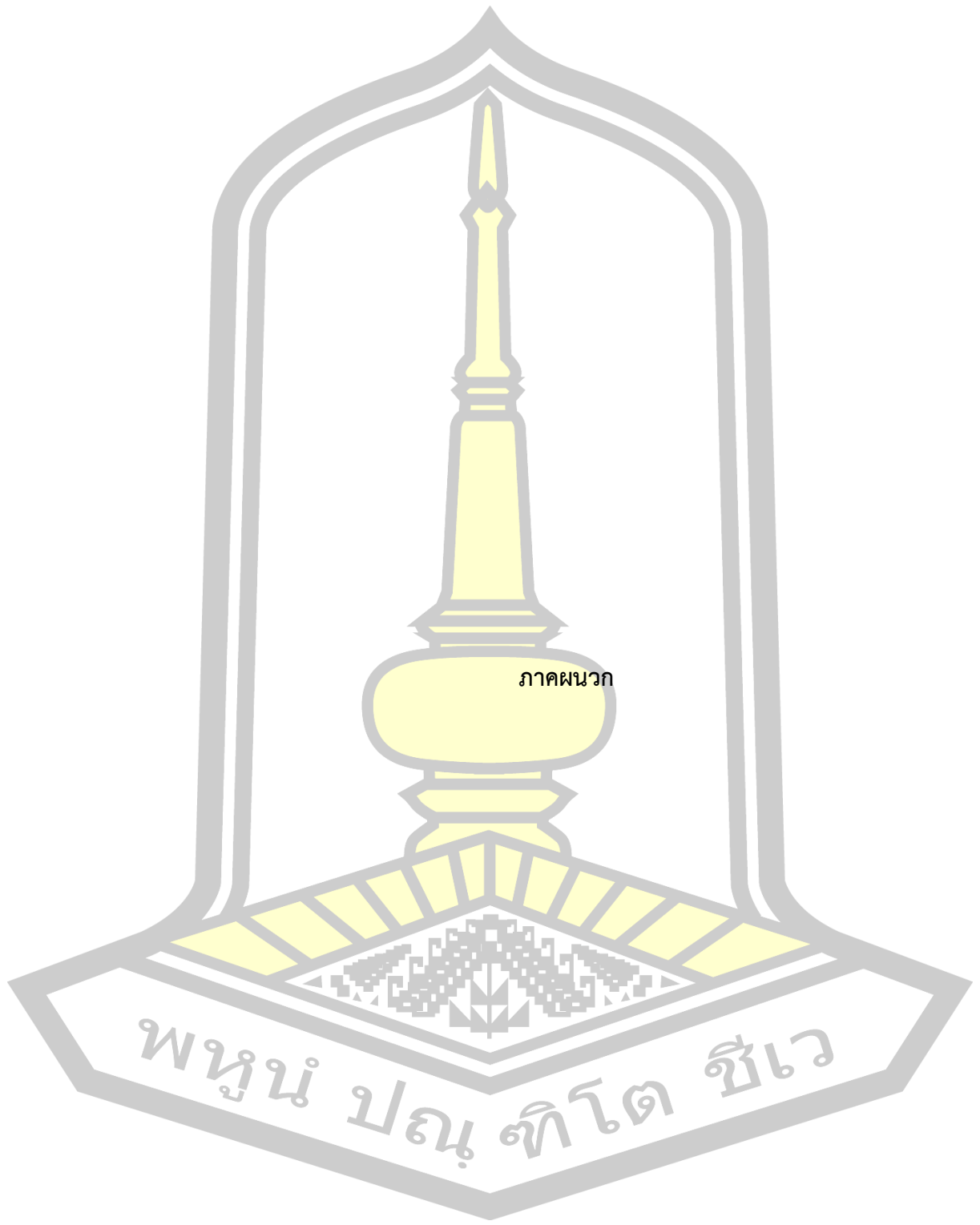
- Manokruang, K. (2015). Stereocomplexation of PLL/PDL–PEG–PDL blends: Effects of blend morphology on film toughness. *European Polymer Journal*, *69*, 308–318.
- Tariq, S., Faheem, S., Rizvi, A., & Anwar, U. (2018). Tetracycline : Classification , Structure Activity Relationship and Mechanism of Action as a Theranostic Agent for Infectious Lesions-A Mini Review, *7*(2), 5787–5796. <https://doi.org/10.26717/BJSTR.2018.07.001475>
- Thombre, A. G., Wu, X. Y. (Shirley), & Ende, M. T. am. (2019). Controlled release technology and design of oral controlled release dosage forms. In M. T. am E. and D. J. am Ende (Ed.), *Chemical Engineering in the Pharmaceutical Industry: Drug Product Design, Development, and Modeling* (2nd ed., pp. 381–407). USA: John Wiley & Sons. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9781119600800.ch65>
- Thonpho, A., & Srihanam, P. (2016). Preparation and Characterization of Keratin blended Films Using Biopolymers for Drug Controlled Release Application. *Oriental Journal of Chemistry*, *32*(4), 1739–1748.
- Unger, R.E., Peters, K., Wolf, M., Motta, A., Migliaresi, C. and Kirkpatrick, C. J. (2004). Endothelialization of a non-woven silk fibroin net for use in tissue engineering: growth and gene regulation of human endothelial cells. *Biomaterials*, *25*, 5137–5146.
- Vieira, T., Silva, J. C., Borges, J. P., & Henriques, C. (2018). Synthesis, electrospinning and in vitro test of a new biodegradable gelatin-based poly(ester urethane urea) for soft tissue engineering. *European Polymer Journal*, *103*, 271–281. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2018.04.005>
- Villegas, M., Graciela, A., Alejandra, C., Irma, A., Alejandra, F., Emilio, E., ... María, J. (2019). Films based on the biopolymer poly (3-hydroxybutyrate) as platforms for the controlled release of dexamethasone. *Saudi Pharmaceutical Journal*, *27*(5), 694–701. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.04.004>
- Vishali, D. A., Monisha, J., Sundari, S. S. K., Moses, J. A., & Anandharamakrishnan, C. (2019). Spray freeze drying: Emerging applications in drug delivery. *Journal of Controlled Release*, *300*, 93–101. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.02.044>
- Wang, H., Yu, J., Fang, H., Wei, H., Wang, X., & Ding, Y. (2018). Largely improved mechanical properties of a biodegradable polyurethane elastomer via polylactide stereocomplexation. *Polymer*, *137*(14), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2017.12.067>

- Wang, J., Lv, R., Wang, B., Na, B., & Liu, H. (2018). Direct observation of a stereocomplex crystallite network in the asymmetric polylactide enantiomeric blends. *Polymer*, *143*, 52–57. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2018.04.012>
- Wang, L., Lee, R. E., Wang, G., Chu, R. K. M., Zhao, J., & Park, C. B. (2017). Use of stereocomplex crystallites for fully-biobased microcellular low-density poly (lactic acid) foams for green packaging. *Chemical Engineering Journal*, *327*, 1151–1162. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2017.07.024>
- Xanthos, D., & Walker, T. R. (2017). International policies to reduce plastic marine pollution from single-use plastics (plastic bags and microbeads): A review. *Marine Pollution Bulletin*, *118*(1–2), 17–26. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2017.02.048>
- Xie, Q., Yu, C., & Pan, P. (2018). Stereocomplex Crystallization of Polymers With Complementary Configuration. In Q. Xie, C. Yu, & P. Pan (Eds.), *Crystallization in Multiphase Polymer Systems* (pp. 535–573). China: Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809453-2.00017-7>
- Xie, Y., Lan, X. R., Bao, R. Y., Lei, Y., Cao, Z. Q., Yang, M. B., ... Wang, Y. B. (2018). High-performance porous polylactide stereocomplex crystallite scaffolds prepared by solution blending and salt leaching. *Materials Science and Engineering C*, *90*, 602–609. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.05.023>
- Yang, W., Fortunati, E., Dominici, F., Kenny, J. M., & Puglia, D. (2015). Effect of processing conditions and lignin content on thermal , mechanical and degradative behavior of lignin nanoparticles / polylactic (acid) bionanocomposites prepared by melt extrusion and solvent casting. *European Polymer Journal*, *71*, 126–139. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2015.07.051>
- Yu, B., Meng, L., Fu, S., Zhao, Z., Liu, Y., Wang, K., & Fu, Q. (2018). Morphology and internal structure control over PLA microspheres by compounding PLLA and PDLA and effects on drug release behavior. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, *172*, 105–112. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.08.037>
- Yu, Z., Li, B., Chu, J., & Zhang, P. (2018). Silica in situ enhanced PVA/chitosan biodegradable films for food packages. *Carbohydrate Polymers*, *184*, 214–220. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.12.043>
- Zhang, J., Zou, X., Zhai, X., Huang, X. W., Jiang, C., & Holmes, M. (2018). Preparation of an Intelligent pH Film Based on Biodegradable Polymers and Roselle Anthocyanins for Monitoring Pork Freshness. *Food Chemistry*, *272*, 306–312. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.08.041>
- Zhang, X., Tan, B. H., & Li, Z. (2018). Biodegradable polyester shape memory

polymers: Recent advances in design, material properties and applications.
Materials Science and Engineering C, 92, 1061–1074.
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.11.008>

Zhao, Y., & Saldaña, M. D. A. (2019). Use of potato by-products and gallic acid for development of bioactive film packaging by subcritical water technology.
Journal of Supercritical Fluids, 143, 97–106.
<https://doi.org/10.1016/j.supflu.2018.07.025>





ภาคผนวก

พหุณํ ปณฺ ทิโต ชีเว

1. ตัวอย่างการคำนวณมวลของพอลิเมอร์ที่ใช้เตรียมฟิล์ม

จากสมการหาความหนาของฟิล์ม $V = \pi r^2 h$

$$\text{เมื่อ } V = \frac{m}{D}$$

$$\text{ดังนั้น } \frac{m}{D} = \pi r^2 h \quad \dots\dots\dots (\text{สมการที่ 5})$$

เมื่อ m คือ มวลของพอลิเมอร์ที่ต้องใช้, D คือ ความหนาแน่นของพอลิเมอร์, π คือ ค่าคงที่มีค่า 3.412 และ h คือความหนาของแผ่นฟิล์ม

$$\begin{aligned} \text{แทนค่าสมการที่ 5 ได้ว่า} \quad \frac{m}{1.24} &= 3.142 \times 2.25^2 \times 0.01 \\ m &= 0.2 \text{ g} \end{aligned}$$

ดังนั้นต้องชั่งพอลิเมอร์เพื่อให้ฟิล์มความหนา 0.1 มิลลิเมตร เท่ากับ 0.2 กรัม

2. ตัวอย่างการคำนวณการปลดปล่อยยา นาที่ที่ 5

อัตราส่วน PLLA-PEG-PLLA/ PDLA-PEG-PDLA เท่ากับ 100/0, น้ำหนักฟิล์ม 0.0051 g, ค่าการดูดกลืนแสง 0.9982, ความเข้มข้นยาที่ปลดปล่อยออกมาเมื่อเทียบกับกราฟมาตรฐานเท่ากับ 40.8525 ppm

เทียบบัญญัติไตรยางศ์เพื่อหาปริมาณยาที่ปลดปล่อยในสารละลาย 1.5 มิลลิลิตร

ในสารละลาย 1000 มิลลิลิตร มีความเข้มข้นยาที่ปลดปล่อยออกมา 40.8525 mg

ถ้าสารละลาย 1.5 มิลลิลิตร มีความเข้มข้นยาที่ปลดปล่อยออกมา 0.0613 mg

หรือ 0.0000613 g

คำนวณหาปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาจากฟิล์ม (DLC)

$$\text{DLC} = \frac{\text{ปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมา}}{\text{น้ำหนักฟิล์ม}} \times 100$$

$$= \frac{0.0000613 \text{ g}}{0.0051 \text{ g}} \times 100$$

$$= 1.3 \text{ g}$$

ดังนั้น ปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาจากฟิล์มที่นาที่ที่ 5 เท่ากับ 1.3 กรัม

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ	นางสาวภัทรินทร์ อินทวิเชียร
วันเกิด	วันที่ 22 เดือน กรกฎาคม พ.ศ. 2537
สถานที่เกิด	จังหวัด ขอนแก่น
สถานที่อยู่ปัจจุบัน	บ้านเลขที่ 375 หมู่ที่ 17 บ้านโพนสิม ตำบลหัวนาคำ อำเภอยางตลาด จังหวัดกาฬสินธุ์ รหัสไปรษณีย์ 46120
ประวัติการศึกษา	พ.ศ. 2552 ชั้นมัธยมศึกษาตอนต้น โรงเรียนยางตลาดวิทยาคาร จ.กาฬสินธุ์ พ.ศ. 2556 ชั้นมัธยมศึกษาตอนปลาย โรงเรียนกาฬสินธุ์พิทยาสรรพ์ จ. กาฬสินธุ์ พ.ศ. 2561 ปริญญาศึกษาศาสตรบัณฑิต (ศษ.บ) เอกเดี่ยวเคมี สาขาวิชา วิทยาศาสตร์ศึกษา มหาวิทยาลัยขอนแก่น พ.ศ. 2563 ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (วท.ม.) สาขาวิชาเคมีศึกษา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

พูนุ่ ปณุ่ ทีโต ชีเว