การพัฒนาและทดสอบเข็มขนาดจุลภาคประเภทน้ำตาลมอลโทสเพื่อการนำส่งยาผ่านผิวหนัง

นายอภิวัฒน์ จรูญผล

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย
The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาวิศวกรรมเครื่องกล ภาควิชาวิศวกรรมเครื่องกล
คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2559
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

FABRICATION AND CHARACTERIZATION OF MALTOSE MICRONEEDLES FOR TRANSDERMAL DRUG DELIVERY

Mr. Apiwat Jaroonpol

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Engineering Program in Mechanical Engineering
Department of Mechanical Engineering
Faculty of Engineering
Chulalongkorn University
Academic Year 2016

Copyright of Chulalongkorn University

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การพัฒนาและทดสอบเข็มขนาดจุลภาคประเภทน้ำตาลมอลโทสเพื่อการนำส่งยาผ่านผิวหนัง
โดย	นายอภิวัฒน์ จรูญผล
สาขาวิชา	วิศวกรรมเครื่องกล
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วีระยุทธ ศรีธุระวานิช

คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

.....คณบดีคณะวิศวกรรมศาสตร์

(ศาสตราจารย์ สุพจน์ เตชวรสินสกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. อลงกรณ์ พิมพ์พิณ)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วีระยุทธ ศรีธุระวานิช)

.....กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ชนัตต์ รัตนสุมาวงศ์)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(อาจารย์ ดร. คัคนานต์ สรุงบุญมี)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

อภิวัฒน์ จรูญผล : การพัฒนาและทดสอบเข็มขนาดจุลภาคประเภทน้ำตาลมอลโทสเพื่อการนำส่งยาผ่านผิวหนัง (FABRICATION AND CHARACTERIZATION OF MALTOSE MICRONEEDLES FOR TRANSDERMAL DRUG DELIVERY) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ. ดร. วีระยุทธ ศรีธุระวานิช, หน้า.

การฉีดยาเป็นหนึ่งในวิธีส่งยาเข้าสู่ร่างกายได้อย่างมีประสิทธิภาพและมีต้นทุนต่ำ อย่างไรก็ตาม คนไข้จำนวนมากรู้สึกทรมานจากความเจ็บจากการฉีดยาโดยใช้เข็มฉีดยา ปัจจุบัน เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคกำลังได้รับความสนใจเนื่องจาก เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคสามารถนำส่งยาโดยไม่ทำให้ผู้ใช้รู้สึกเจ็บ ซึ่งแตกต่างจากเข็มฉีดยาทั่วๆไป โดยเฉพาะเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้ที่ผลิตจากวัสดุย่อยสลายได้ผสมกับตัวยายิ่งเป็นที่น่าสนใจเป็นอันมาก เนื่องจากเข็มประเภทดังกล่าวสามารถละลายได้ภายหลังจากที่เจาะผ่านผิวหนังทำให้ไม่เกิดขยะติดเชื้อ งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ในการพัฒนาเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้เพื่อการนำส่งยาจากสารละลายน้ำตาลมอลโทส โดยได้ทำการสร้างเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้จากสารละลายน้ำตาลมอลโทสที่มีรูปร่างสมบูรณ์ได้สำเร็จเป็นครั้งแรก และได้ทำการทดสอบคุณสมบัติต่างๆของเข็มฉีดยาที่ได้สร้างขึ้น จากการทดสอบคุณสมบัติทางกลพบว่าเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่สร้างขึ้นสามารถรับแรงกดได้ถึง 2.4 นิวตัน/เข็ม ก่อนที่จะเกิดการเสียหายทางกล นอกจากนี้จากการทดสอบการเจาะหนังหนูและการละลายของเข็ม ยังพบอีกว่าเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่สร้างขึ้นสามารถเจาะทะลุผ่านชั้นผิวหนังหนูได้ และสามารถละลายในเจลลาตินได้หมดภายในระยะเวลา 5 วินาที ซึ่งคุณสมบัติดังกล่าวข้างต้นแสดงให้เห็นศักยภาพในการพัฒนาต่อยอดเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่สร้างจากสารละลายน้ำตาลมอลโทสเพื่อการประยุกต์ใช้งานเชิงพาณิชย์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ภาควิชา วิศวกรรมเครื่องกล ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา วิศวกรรมเครื่องกล ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

ปีการศึกษา 2559

5970356121 : MAJOR MECHANICAL ENGINEERING
KEYWORDS: DISSOLVING MICRONEEDLES / MALTOSE / MICRONEEDLES

APIWAT JAROONPOL: FABRICATION AND CHARACTERIZATION OF MALTOSE MICRONEEDLES FOR TRANSDERMAL DRUG DELIVERY. ADVISOR: WERAYUT SRITURAVANICH, pp.

Injection is a very effective and low-cost method to deliver drug into body. However, a lot of patients suffer from pain associated with the injection using hypodermic needles. Currently, microneedles are attracting great attention because microneedles offer painless injection as opposed to typical hypodermic needles. Especially, dissolving microneedles made of a biodegradable material mixed with drug are of particular interest since they can dissolve after piercing into skin leaving no infectious waste. This work aimed to develop dissolving microneedles for drug delivery using maltose solution whereas dissolving microneedles made of maltose solution with perfect shape have been successfully fabricated for the first time and their properties have been characterized. According to the mechanical test's result, the fabricated microneedles could sustain a large force up to 2.4 N/needle before the mechanical failure. Furthermore, in the skin penetration test and dissolving test, the fabricated microneedles could pierce through mouse's skin and could completely dissolve in 5 s. The above properties suggested a potential of developing the microneedles made of maltose solution for commercial applications.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Department: Mechanical Engineering Student's Signature .....
Field of Study: Mechanical Engineering Advisor's Signature .....
Academic Year: 2016

กิตติกรรมประกาศ

ข้าพเจ้าขอกราบขอบพระคุณ ผศ. ดร. วีรยุทธ ศรีธุระวานิช อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ได้ให้คำปรึกษาและความช่วยเหลือในการทำงานจนเสร็จสมบูรณ์ อีกทั้งยังให้แง่คิดในการทำงานซึ่งเป็นประโยชน์ในหลาย ๆ ด้านอีกด้วย ขอกราบขอบพระคุณ ผศ.ดร.อลงกรณ์ พิมพ์พิณ, ผศ. ดร.ชนัตต์ รัตนสุมาวงศ์ และ อ. ดร.คัคนานต์ สรุงบุญมี ที่กรุณาเป็นกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ซึ่งให้ขอเสนอแนะ และข้อปรับปรุงซึ่งช่วยให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้มีความสมบูรณ์ยิ่งขึ้น ขอขอบพระคุณศูนย์ทดสอบชีววัสดุ คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ซึ่งให้คำแนะนำ และให้บริการทดสอบเข็มฉีดยาเป็นอย่างดี ขอขอบพระคุณทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช ที่ได้สนับสนุนทุนในการวิจัย ขอขอบพระคุณพี่ ๆ และเพื่อน ๆ ในห้องวิจัยระบบเครื่องกลไฟฟ้าจุลภาค ที่ช่วยให้บรรยากาศในการทำงานเป็นไปอย่างสนุกสนาน สุดท้ายนี้ข้าพเจ้าขอขอบพระคุณบิดา มารดา รวมไปถึงเพื่อน ๆ และพี่ ๆ ซึ่งเป็นกำลังใจให้กับข้าพเจ้าตลอดมา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย ..... ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ..... จ

กิตติกรรมประกาศ ..... ฉ

สารบัญ ..... ช

สารบัญรูปภาพ 1

บทที่ 1 บทนำ 4

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา 4

1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย 5

1.3 ขอบเขตของงานวิจัย 5

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ 6

1.5 ระเบียบงานวิจัย 6

บทที่ 2 ปริทรรศน์วรรณกรรม 7

2.1 ประเภทของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค 7

2.2 เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้ 8

2.2.1 เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้แบบไหมไฟโบรอิน 9

2.2.2 เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้แบบน้ำตาล 13

2.3 การทดสอบคุณสมบัติต่างๆของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค 16

2.3.1 การทดสอบคุณสมบัติทางกล 16

2.3.2 การทดสอบการเจาะทะลุชั้นผิวหนัง 17

2.4 สรุปบท 20

บทที่ 3 การสร้างเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคจากน้ำตาลมอลโทส 21

3.1 การสร้างแม่พิมพ์เข็มฉีดยาขนาดจุลภาค 21

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

หน้า

3.1.1 ขั้นตอนการสร้างแม่พิมพ์เข็มฉีดยาขนาดจุลภาค 22
3.2 การหล่อขึ้นรูปเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคจากสารละลายน้ำตาลมอลโทส 24
3.3 ปัญหาที่พบในระหว่างกระบวนการผลิต 29
3.4 สรุปบท 31
บทที่ 4 การทดสอบเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค 32
4.1 การทดสอบคุณสมบัติทางกล 32
4.1.1 ขั้นตอนการทดสอบคุณสมบัติทางกล 34
4.1.2 ผลการทดสอบคุณสมบัติทางกล 37
4.2 การทดสอบคุณสมบัติการเจาะทะลุชั้นฟิล์มพาราฟิน 45
4.3 การทดสอบคุณสมบัติการเจาะทะลุชั้นผิวหนังสัตว์ 48
4.3.1 ขั้นตอนการทดสอบคุณสมบัติการเจาะทะลุชั้นผิวหนังสัตว์ 49
4.3.2 ผลการทดสอบคุณสมบัติการเจาะทะลุชั้นผิวหนังสัตว์ 50
4.4 การทดสอบคุณสมบัติการละลาย 57
4.4.1 ขั้นตอนการทดสอบคุณสมบัติการละลาย 57
4.4.2 ผลการทดสอบคุณสมบัติการละลาย 58
4.4 สรุปบท 60
บทที่ 5 บทสรุปและข้อเสนอแนะ 61
รายการอ้างอิง 63
ภาคผนวก 65
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ 66

สารบัญรูปภาพ

หน้า

รูปที่ 2.1 (a) แสดงกลไกการส่งยาผ่านผิวหนังของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทต่างๆ
(b) แสดงถึงสภาพของยาที่ซึมเข้าสู่ผิวหนังหลังจากใช้งานเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค[10] 7

รูปที่ 2.2 เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้[10] 9

รูปที่ 2.3 เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้แบบไหมไฟโบรอิน[2] 10

รูปที่ 2.4 การทดสอบการเจาะทะลุชั้นผิวหนังของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคโดยใช้หนังของหนู
ทดลอง (a) แสดงการกดแผ่นเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคลงบนหนังหนู(b)แสดงภาพรอยเจาะของเข็ม
ฉีดยาบนหนังหนู[2] 11

รูปที่ 2.5 การทดสอบความสามารถในการละลายของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค [2] 12

รูปที่ 2.6 เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคซึ่งผลิตจากผงน้ำตาลมอลโทส[9] 13

รูปที่ 2.7 แผ่นน้ำตาลที่เกิดจากสารละลายน้ำตาล (a) sucrose (SUC) 100%
(b) trehalose dihydrate (TRD) / mannitol (MAN) 50:50% w/w
(c) trehaloseanhydrous (TRA)/ sucrose (SUC) 75:25% w/w
(d) trehaloseanhydrous (TRA)/ sucrose (SUC) 50:50% w/w[8] 14

รูปที่ 2.8 แสดงขั้นตอนการหล่อขึ้นรูปเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคจากสารละลายน้ำตาล[8] 15

รูปที่ 2.9 เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้จากน้ำตาลมอลโทส[2] 16

รูปที่ 2.10 แสดงผลการทดสอบคุณสมบัติทางกลของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค[2] 17

รูปที่ 2.11 ภาพตัดขวางเนื้อเยื่อของผิวหนังหนูทดลองซึ่งถูกเจาะโดยเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค[12] 18

รูปที่ 2.12 การทดสอบการเจาะทะลุชั้นผิวหนังมนุษย์ของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค
(a) เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคแบบซิลิคอน (b) เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคแบบน้ำตาล (c) ภาพตัดขวาง
ชั้นผิวหนังที่ผ่านการเจาะของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคแบบซิลิคอน (d) ภาพตัดขวางชั้นผิวหนังที่
ผ่านการเจาะของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคแบบน้ำตาล (e) เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคแบบซิลิคอนหลัง
ผ่านการทดสอบ และ (f) เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคแบบน้ำตาลหลังผ่านการทดสอบ[8] 19

รูปที่ 3.1 ส่วนประกอบสำหรับสร้างแม่พิมพ์พอลิเมอร์ PDMS (Polydimethylsiloxane) ซ้าย :
Silicon Elastomer Curing Agent ขวา : Silicon Elastomer Base 22

Chulalongkorn University

รูปที่ 3.2 แสดงขั้นตอนการผลิตแม่พิมพ์พอลิเมอร์ PDMS 23

รูปที่ 3.3 แม่พิมพ์พอลิเมอร์ PDMS 24

รูปที่ 3.4 แสดงขั้นตอนการหล่อขึ้นรูปเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคจากสารละลายน้ำตาลมอลโทส 25

รูปที่ 3.5 แสดงขั้นตอนการเตรียมสารละลายน้ำตาลมอลโทส 26

รูปที่ 3.6 แสดงขั้นตอนการทำความสะอาดแม่พิมพ์พอลิเมอร์ 26

รูปที่ 3.7 แสดงภาพแม่พิมพ์ซึ่งบรรจุด้วยสารละลายน้ำตาลมอลโทส 27

รูปที่ 3.8 เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคจากสารละลายน้ำตาลมอลโทส (a) ภาพจากมุมมองด้านบน (b) ภาพจากมุมมองด้านข้าง และ (c) ภาพขยาย 28

รูปที่ 3.9 แสดงการเสียรูปของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคในขั้นตอนการนำออกจากแม่พิมพ์ 29

รูปที่ 3.10 แสดงรูปเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคซึ่งถูกทิ้งไว้ให้เย็นตัวลงในแม่พิมพ์ก่อนนำออก 29

รูปที่ 4.1 แสดงส่วนประกอบของชุดทดสอบคุณสมบัติทางกล 32

รูปที่ 4.2 แสดงภาพจำลองความเสียหายของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคในชุดทดสอบ 33

รูปที่ 4.3 เครื่องทดสอบแรงดึงแรงกด 34

รูปที่ 4.4 เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคสำหรับการทดสอบคุณสมบัติทางกล 35

รูปที่ 4.5 เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคระหว่างการทดสอบ 36

รูปที่ 4.6 แสดงหน้าจอรายงานผลของโปรแกรมทดสอบ 37

รูปที่ 4.7 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของแรงกระทำและระยะการกระจัดในแนวแกน Z ของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค เข็มที่ 1 2 และ 3 38

รูปที่ 4.8 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของแรงกระทำและระยะการกระจัดในแนวแกน Z ของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค เข็มที่ 4 และ 5 39

รูปที่ 4. 9 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของแรงกระทำและระยะการกระจัดในแนวแกน Z ของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค เข็มที่ 6 และ 7 40

รูปที่ 4.10 แสดงความเสียหายของปลายเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค เมื่อเข็มได้รับแรงกดที่มีขนาดประมาณ 2 – 2.7 นิวตัน 41

รูปที่ 4.11 แสดงความเสียหายของตัวเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคเมื่อได้รับแรงกดในช่วง 3- 4 นิวตัน 43

รูปที่ 4.12 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของแรงกระทำและระยะการกระจัดในแนวแกนZ ของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคในกลุ่มทีสอง 43

รูปที่ 4.13 แสดงความเสียหายของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคในกลุ่มที่สองซึ่งได้รับแรงกดในช่วง4 – 5 นิวตัน 44

รูปที่ 4.14 ชุดทดสอบการเจาะทะลุชั้นฟิล์มพาราฟีน 45

รูปที่ 4. 15 แสดงขั้นตอนการตรวจสอบรอบเจาะบนชั้นฟิล์มพาราฟีน 47

รูปที่ 4.16 หนูทดลองสายพันธุ์ MLAC : WR 48

รูปที่ 4.17 แสดงส่วนประกอบของชุดทดสอบคุณสมบัติการเจาะทะลุชั้นผิวหนัง 48

รูปที่ 4.18 ชุดทดสอบคุณสมบัติการเจาะทะลุชั้นผิวหนัง 49

รูปที่ 4.19 แสดงภาพชั้นผิวหนังของหนูซึ่งถูกเจาะด้วยเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค 50

รูปที่ 4.20 แสดงโครงสร้างทางกายภาพของชั้นผิวหนังหนู 51

รูปที่ 4.21 แสดงส่วนประกอบของชั้นผิวหนังชั้นนอก 52

รูปที่ 4.22 แสดงภาพถ่ายตัดขวางเนื้อเยื่อของผิวหนังหนู ณ ตำแหน่งที่หนึ่ง (a) และตำแหน่งที่สอง (b) ที่กำลังขยาย 10 เท่า 53

รูปที่ 4.23 แสดงภาพถ่ายตัดขวางเนื้อเยื่อของผิวหนังหนู ณ ตำแหน่งที่หนึ่ง (a) ที่กำลังขยาย 40 เท่า 54

รูปที่ 4.24 แสดงภาพถ่ายตัดขวางเนื้อเยื่อของผิวหนังหนู ณ ตำแหน่งที่สอง (b) ที่กำลังขยาย 40 เท่า 55

รูปที่ 4.25 แสดงภาพเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคภายหลังการทดสอบการเจาะทะลุชั้นผิวหนังของหนู 56

รูปที่ 4.26 ชั้นเจลลาติน 57

รูปที่ 4.27 เข็มฉีดยาขนาดจุลภาค ก่อน (a,c) และหลังเจาะลงบนชั้นเจลลาติน(b,d) 58

รูปที่ 4.28 ชั้นเจลลาตินซึ่งถูกเจาะโดยเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค 59

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 1 บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

การฉีดยาเป็นหนึ่งในวิธีส่งยาผ่านผิวหนังมนุษย์ที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย เพราะง่ายต่อการดำเนินการ มีต้นทุนต่ำและสามารถนำมาใช้กับยาได้หลายชนิด อย่างไรก็ตาม โดยทั่วไปแล้วการฉีดยาจะใช้กระบอกฉีดยาประกอบกับเข็มที่มีขนาดยาวในการเจาะทะลุชั้นผิวหนังของมนุษย์เพื่อทำการส่งยา ซึ่งอาจทำให้คนไข้รู้สึกเจ็บ จากการศึกษาข้อมูลพบว่า กว่า 10% ของประชากรในประเทศสหรัฐอเมริกามีอาการของโรคกลัวเข็ม ทำให้ผู้ป่วยที่มีอาการดังกล่าวมักหลีกเลี่ยงที่จะเข้ารับการรักษาทางการแพทย์ ซึ่งอาจก่อให้เกิดปัญหาในระบบการบริการสาธารณสุขในระยะยาวได้[1] อีกทั้งการใช้เข็มฉีดยายังทำให้เกิดขยะปนเปื้อน ซึ่งทำให้เกิดปัญหาเกี่ยวกับการจัดเก็บและกำจัดเข็มฉีดยาหลังใช้งาน[2]

เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้ (Dissolving Microneedle) เป็นอีกทางเลือกในการส่งยาผ่านชั้นผิวหนังที่น่าสนใจ เนื่องจากเข็มฉีดยาชนิดนี้มีขนาดอยู่ในระดับจุลภาค จึงสามารถเจาะทะลุผิวหนังมนุษย์ได้โดยไม่กระตุ้นชั้นเส้นประสาทรับรู้ความเจ็บ[3] และผลิตจากวัสดุย่อยสลายได้ผสมกับตัวยา จึงทำให้สามารถส่งยาผ่านชั้นผิวหนังได้โดยการเจาะเข้าสู่ผิวหนัง ยาจะถูกปลดปล่อยเข้าสู่กระแสเลือดพร้อมกับตัวเข็มที่ค่อยๆสลายตัว โดยไม่ก่อให้เกิดขยะปนเปื้อนหลังการใช้งาน นอกจากนั้นแล้ว เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้ทางชีวภาพยังสามารถผลิตได้โดยวิธีการหล่อขึ้นรูปโดยใช้แม่พิมพ์ ซึ่งมีประสิทธิภาพในการผลิตสูง ใช้วัสดุได้หลายชนิด สามารถผลิตได้เป็นจำนวนมากและมีต้นทุนต่ำ[2]

เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้นั้นสร้างจากวัสดุที่ย่อยสลายได้ เช่น โปรตีนไหม น้ำตาลและพอลิเมอร์ประเภทต่างๆ[4-9] เป็นต้น ซึ่งจากวัสดุที่กล่าวมาทั้งหมดนั้น น้ำตาลสามารถละลายได้อย่างรวดเร็วจึงเหมาะในการสร้างเป็นเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้ อย่างไรก็ตามในขั้นตอนการหล่อขึ้นรูปเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคจากน้ำตาลประเภทต่างๆ ยังมีปัญหาที่เกิดขึ้นในขั้นตอนการผลิต เนื่องจากการหล่อขึ้นรูปดังกล่าวจำเป็นต้องใช้อุณหภูมิที่สูงกว่าจุดหลอมเหลว ซึ่งอาจทำให้เกิดผลกระทบต่อคุณภาพของตัวยาที่บรรจุภายในเข็มได้ ที่ผ่านมาได้มีงานวิจัยที่ค้นพบว่าสามารถใช้สารละลายผสมของน้ำตาลบางประเภทในการขึ้นรูปเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคได้เช่นกัน แต่น้ำตาลดังกล่าวนั้นมีราคาที่แพงมาก[8] ซึ่งอาจจะทำให้เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทดังกล่าวมีราคาที่สูงตามไปด้วย จากการศึกษาที่ผ่านมาของทางกลุ่มวิจัย[2] พบว่าสามารถสร้างเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้จากสารละลายน้ำตาลมอลโทสซึ่งมีต้นทุนต่ำและสามารถหล่อขึ้นรูปได้ที่

อุณหภูมิประมาณ 50 องศาเซลเซียส แต่เข็มที่พัฒนาขึ้นยังมีรูปร่างที่ไม่สมบูรณ์และมีปัญหาในขั้นตอนการแกะออกจากแม่พิมพ์ ซึ่งทำให้เข็มดังกล่าวเสียหายได้

งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์ในการพัฒนาต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้เพื่อการนำส่งยาจากวัสดุย่อยสลายได้ทางชีวภาพ เช่น สารละลายน้ำตาลมอลโทส โดยการหล่อขึ้นรูปในแม่พิมพ์ที่อุณหภูมิต่ำ ซึ่งมีข้อดีคือ มีต้นทุนต่ำ กระบวนการไม่ซับซ้อน สามารถผลิตได้ในปริมาณมาก และสามารถนำไปประยุกต์ใช้กับยาได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น เนื่องจากไม่มีการเสื่อมคุณภาพของตัวยาที่บรรจุอยู่ภายในเข็มจากความร้อนในระหว่างขั้นตอนการผลิต พร้อมทั้งปรับปรุงวิธีการพัฒนาต้นแบบ เพื่อลดปัญหาที่เกิดขึ้นในขั้นตอนการหล่อขึ้นรูป และทำการทดสอบคุณสมบัติทางกลของเข็มฉีดยาต้นแบบที่ได้ผลิตขึ้น

1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

1.2.1 พัฒนาต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้จากวัสดุย่อยสลายได้ทางชีวภาพ เช่น สารละลายน้ำตาลมอลโทส

1.2.2 ทดสอบประสิทธิภาพในการใช้งานของเข็มต้นแบบที่ได้พัฒนาขึ้น

1.3 ขอบเขตของงานวิจัย

1.3.1 การพัฒนาต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทย่อยสลายได้จากสารละลายน้ำตาลมอลโทส

1.3.2 ทดสอบคุณสมบัติทางกลของต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค

1.3.3 ทดสอบความสามารถในการเจาะทะลุชั้นผิวหนังของต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1.4.1 ได้ต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคจากน้ำตาลมอลโทส

1.4.2 พัฒนากระบวนการผลิตเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค

1.5 ระเบียบงานวิจัย

1.5.1 ศึกษาคุณสมบัติ กระบวนการสร้าง และการทดสอบเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้

ศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับคุณสมบัติต่างๆ ของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้ ศึกษาข้อมูลกระบวนการออกแบบและสร้างเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้ รวมทั้งศึกษากระบวนการในการทดสอบคุณสมบัติต่างๆของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้ เพื่อตรวจสอบประสิทธิภาพ และประเมินความสามารถในการใช้งานทดแทนเข็มฉีดยา

1.5.2 สร้างเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้จากสารละลายน้ำตาลมอลโทส

ดำเนินการสร้างเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้จากสารละลยน้ำตาลมอลโทส ด้วยการหล่อขึ้นรูปโดยใช้แม่พิมพ์พอลิเมอร์ หาอัตราส่วนของสารละลายตั้งต้นและกระบวนการที่เหมาะสมในการหล่อขึ้นรูปเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค

1.5.3 ทดสอบคุณสมบัติของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ได้ผลิตขึ้น

ดำเนินการทดสอบคุณสมบัติในด้านต่างๆของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ได้ผลิตขึ้น ทั้งคุณสมบัติทางกล คุณสมบัติการเจาะทะลุชั้นผิวหนัง และคุณสมบัติการละลาย

1.5.4 สรุปผลการทดลอง

1.5.5 จัดทำรูปเล่มวิทยานิพนธ์

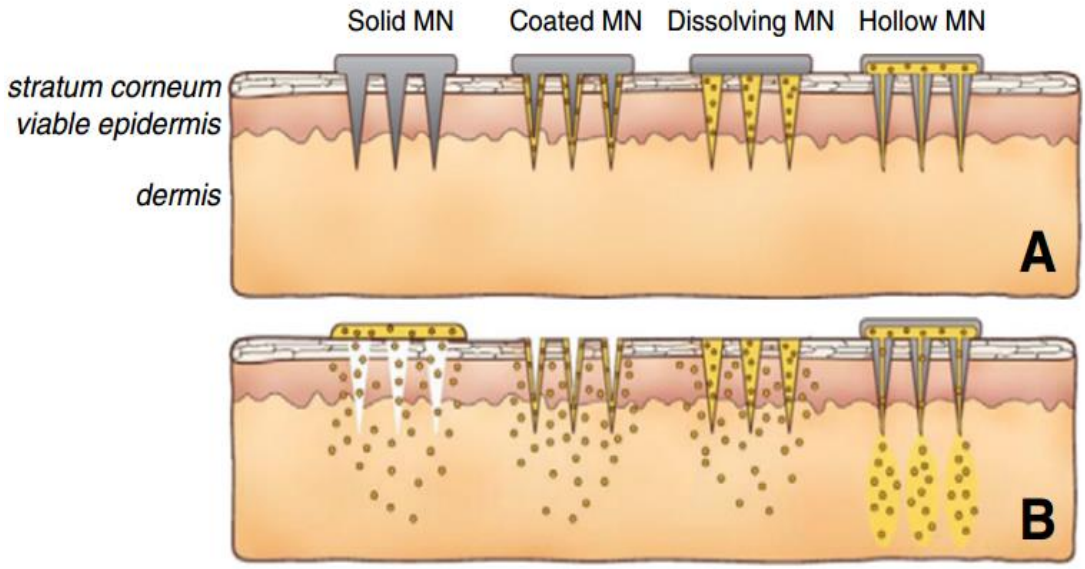
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 2 ปริทรรศน์วรรณกรรม

ในบทนี้จะได้ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทต่างๆ โดยเฉพาะเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้ ประเภทของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้ ตลอดจนการทดสอบคุณสมบัติของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค เช่น การทดสอบคุณสมบัติทางกล การทดสอบการเจาะผ่านชั้นผิวหนัง เป็นต้น

2.1 ประเภทของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค

เข็มฉีดยาขนาดจุลภาค สามารถแบ่งออกได้เป็น 4 ประเภทหลักๆ[10] ตามลักษณะของกลไกการส่งยาผ่านชั้นผิวหนังมนุษย์ คือ เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทของแข็ง เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทเคลือบผิว เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้ และ เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทกลวง ดังแสดงในรูปที่ 2.1



รูปที่ 2.1 (a) แสดงกลไกการส่งยาผ่านผิวหนังของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทต่างๆ (b) แสดงถึงสภาพของยาที่ซึมเข้าสู่ผิวหนังหลังจากใช้งานเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค[10]

เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทแรก คือ เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทของแข็ง เข็มประเภทนี้ มีลักษณะเป็นเข็มตัน และแข็ง ใช้สำหรับปรับสภาพผิว โดยการเจาะผิวหนังชั้นนอกของมนุษย์ให้เป็นรูขนาดเล็ก เพื่อให้ยาสามารถซึมผ่านเข้าไปสู่ใต้ชั้นผิวหนังได้ โดยตัวยาจะถูกทาลงบนบริเวณชั้นผิวหนังด้านนอกหลังจากถูกปรับสภาพโดยใช้เข็มฉีดยาในข้างต้น[10]

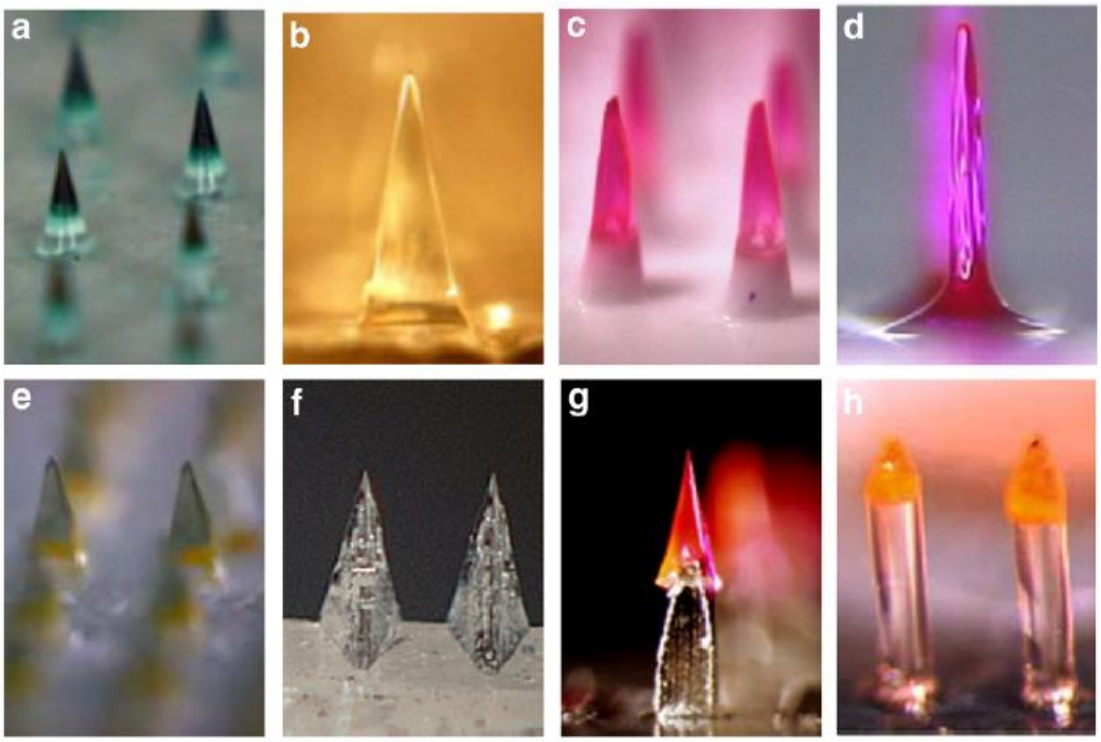
เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทที่ 2 คือ เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทเคลือบผิว ซึ่งเข็มดังกล่าวจะมีลักษณะเหมือนกับเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทของแข็ง แต่สำหรับการใช้งานเข็มชนิดนี้ ตัวยาจะถูกเคลือบลงบนผิวของเข็มโดยตรง ส่งผลให้ เมื่อเข็มฉีดยาเจาะลงบนชั้นผิวหนัง ตัวยาบนเข็มจะสามารถซึมผ่านเข้าไปสู่ใต้ชั้นผิวหนังได้[10]

เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทที่ 3 คือ เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้ โดยเข็มประเภทนี้เป็นเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ผลิตจากวัสดุที่สามารถย่อยสลายได้ตามธรรมชาติ โดยตัวยาจะถูกผสมเข้ากับสารละลายของวัสดุที่ใช้ทำเข็มในระหว่างขั้นตอนการผลิต ในการใช้งานเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้ เมื่อเข็มฉีดยาเจาะลงบนชั้นผิวหนังแล้ว โครงสร้างของเข็มจะเกิดการสลายตัว พร้อมกับปล่อยตัวยาเข้าสู่ร่างกาย การใช้เข็มฉีดยาประเภทนี้จึงมีข้อดีคือ ไม่ทำให้เกิดขยะติดเชื้อหลังการใช้งาน

เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทสุดท้าย คือ เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทกลวง ซึ่งเข็มประเภทดังกล่าวจะมีรูกลวง ทำให้เข็มมีลักษณะคล้ายท่อ โดยตัวยาจะถูกบรรจุอยู่ภายในรูกลวงของเข็ม เมื่อเข็มฉีดยาประเภทกลวงเจาะลงบนผิวหนัง ตัวยาจะถูกฉีดเข้าสู่ใต้ผิวหนังโดยใช้การฉีดด้วยแรงดัน คล้ายกับการใช้งานเข็มฉีดยาในปัจจุบัน

2.2 เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้

เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้ มีความสามารถในการสลายโครงสร้างของตัวเข็มเมื่อเจาะเข้าสู่ร่างกาย จึงมีข้อดีคือสามารถลดความซับซ้อนในการกำจัดเข็มหลังใช้งาน โดยทั่วไปแล้วเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้ จะถูกผลิตโดยใช้วัสดุย่อยสลายได้ทางธรรมชาติประเภทต่างๆ เช่น โปรตีนไหม น้ำตาล และพอลิเมอร์ ดังแสดงในรูปที่ 2.2 โดยในงานวิจัยชิ้นนี้ ได้ทำการศึกษาเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ผลิตจากวัสดุประเภทน้ำตาลเป็นหลัก เนื่องจากมีต้นทุนต่ำ และมีความสามารถในการละลายสูง

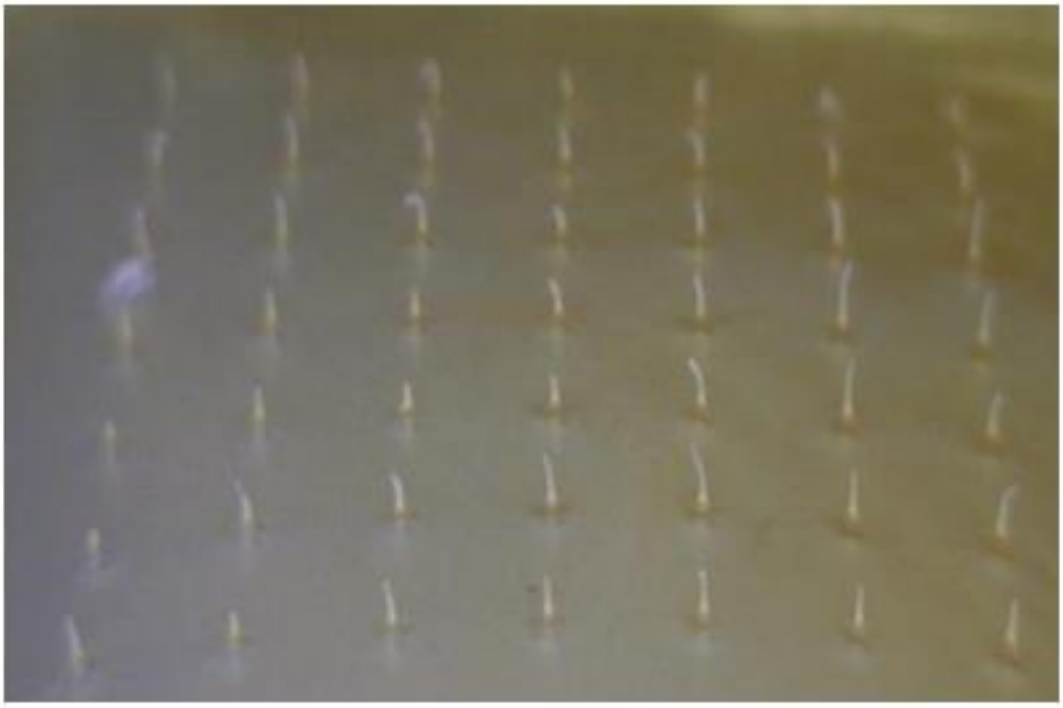


รูปที่ 2.2 เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้[10]

2.2.1 เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้แบบไหมไฟโบรอิน

ไหมไฟโบรอิน เป็นสารประกอบโปรตีนซึ่งมีความเข้ากันได้ทางชีวภาพกับร่างกายมนุษย์ สามารถย่อยสลายได้ในร่างกายมนุษย์โดยไม่เกิดสารพิษ และยังมีความแข็งแรงทางกลสูง จึงมีความเหมาะสมสำหรับเป็นวัตถุดิบในการสร้างเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้

ในงานวิจัยที่ผ่านมา ได้มีการศึกษาการสกัดไหมไฟโบรอินจากไหมเพาะเลี้ยงพันธุ์ Bombyx Mori เพื่อนำมาผลิตเป็นเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค[2, 11] โดยเลือกใช้วิธีการหล่อขึ้นรูปโดยใช้แม่พิมพ์พอลิเมอร์ที่อุณหภูมิต่ำ เพื่อหลีกเลี่ยงผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นต่อคุณภาพยาที่ผสมในตัวเข็มฉีดยา กระบวนการสร้างเข็มประเภทนี้มีขั้นตอนหลัก 2 ขั้นตอน ขั้นตอนแรก เป็นการสร้างแม่พิมพ์พอลิเมอร์ชนิด PDMS โดยหล่อขึ้นรูปจากตัวต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่สร้างขึ้นจากอลูมิเนียม และขั้นตอนที่สอง คือการนำสารละลายไหมไฟโบรอินที่มีความเข้มข้น 4-7.17% โดยปริมาตร ไปบรรจุในแม่พิมพ์และทิ้งไว้ใน Fume Hood เป็นเวลา 2-3 วัน เพื่อให้สารละลายไหมไฟโบรอินเกิดการขึ้นรูปเป็นเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค ดังแสดงในรูปที่ 2.3



รูปที่ 2.3 เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้แบบไหมไฟโบรอิน[2]

หลังจากนำเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ได้ผลิตขึ้นจากสารละลายไหมไฟโบรอินไปทำการทดสอบคุณสมบัติทางกล และคุณสมบัติการเจาะทะลุชั้นผิวหนัง พบว่าเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ได้ผลิตขึ้นสามารถรับแรงในแนวแกนได้ถึง 0.467 นิวตันต่อเข็ม ก่อนที่จะเกิดความเสียหายอย่างถาวร และในการทดสอบการเจาะทะลุชั้นผิวหนัง โดยการนำเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคไปกดลงบนหนังของหนูทดลอง ดังแสดงในรูปที่ 2.4 พบว่า เข็มสามารถเจาะทะลุชั้นผิวหนังของหนูได้

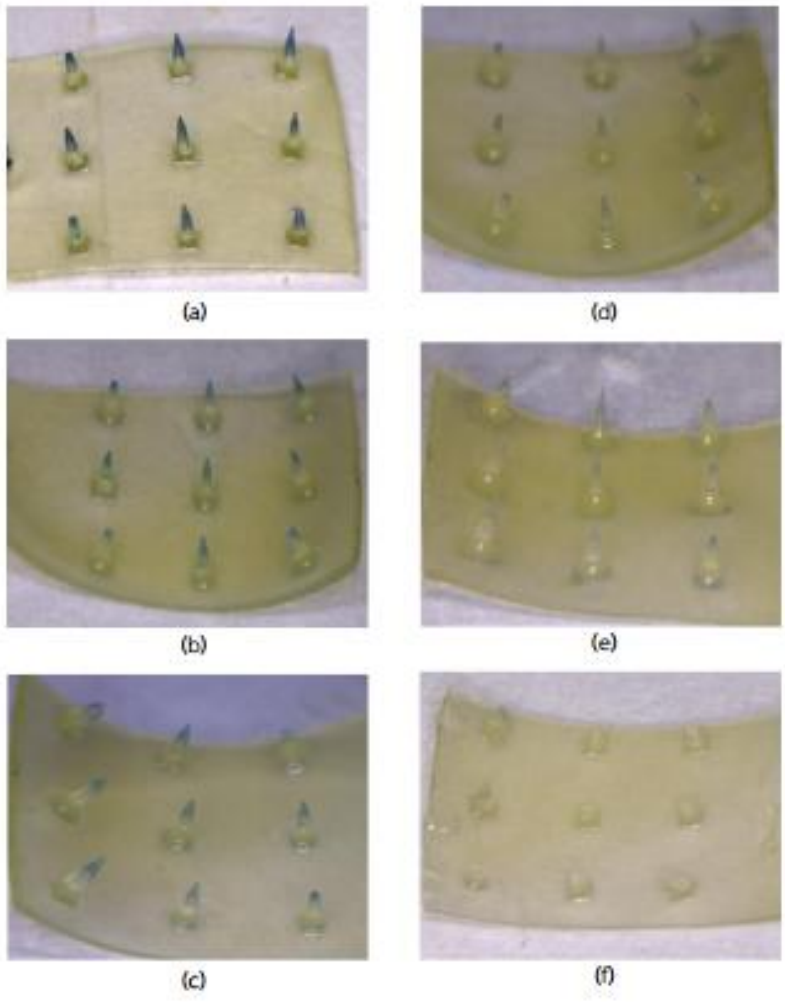
Chulalongkorn University

(a)

(b)

รูปที่ 2.4 การทดสอบการเจาะทะลุชั้นผิวหนังของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคโดยใช้หนังของหนูทดลอง (a) แสดงการกดแผ่นเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคลงบนหนังหนู(b)แสดงภาพรอยเจาะของเข็มฉีดยาบนหนังหนู[2]

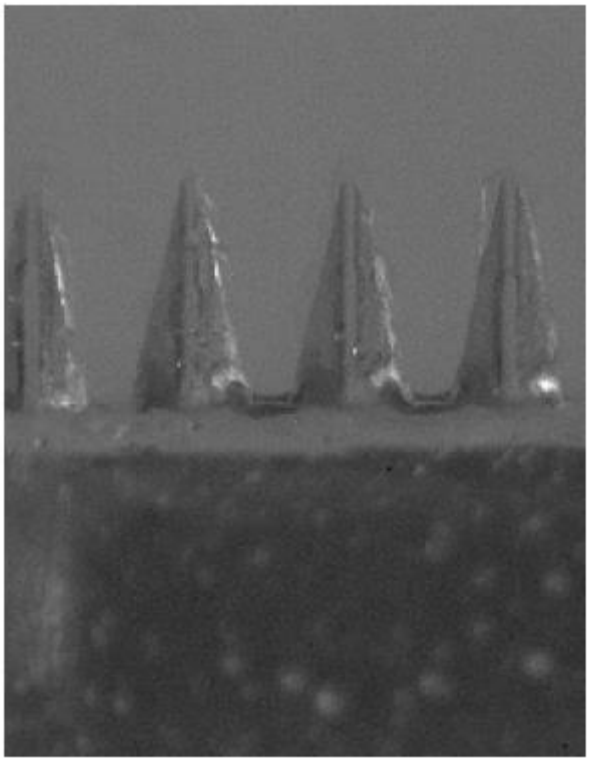
ในงานวิจัยนี้ ได้ทำการทดสอบคุณสมบัติการละลาย เพื่อวัดความสามารถในการปลดปล่อยตัวยาของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ได้สร้างขึ้น ซึ่งทดสอบโดยการนำเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ผสมสาร Trypan Blue กับสารละลายไหมไฟโบรอินในกระบวนการหล่อขึ้นรูปไปจุ่มในสารละลาย PBS (Phosphate Buffered Saline) ที่มีค่า pH = 7.4 และนำไปเก็บไว้ที่อุณภูมิ 35 องศาเซลเซียส หลังจากนั้นทำการเก็บสารละลายที่ได้หลังการทดลองตามระยะเวลาที่กำหนดเพื่อวัดปริมาณของสารละลาย Trypan Blue ที่ถูกปลดปล่อยออกมาจากเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค และ ทำการสังเกตุเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ผ่านการทดลอง ดังแสดงในรูปที่ 2.5 โดยจากการทดสอบพบว่าเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ได้ผลิตขึ้นจากสารละลายไหมไฟโบรอินนั้น มีอัตราการปลดปล่อยสาร Trypan Blue ที่บรรจุภายในเข็ม หลังการทดลองเป็นเวลา 1,2,3,4 และ 5 วัน ที่ร้อยละ 62, 82, 87, 94 และ 100% ตามลำดับ



รูปที่ 2.5 การทดสอบความสามารถในการละลายของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค [2]

2.2.2 เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้แบบน้ำตาล

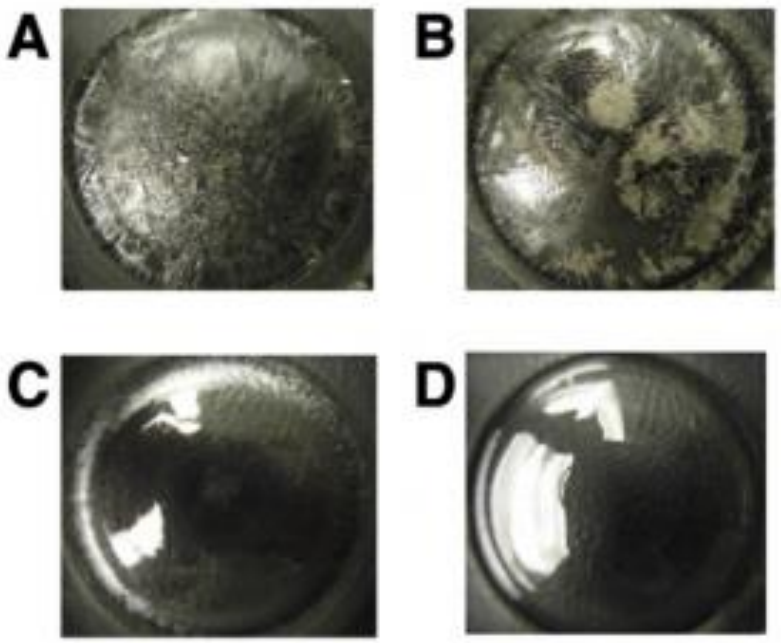
น้ำตาล เป็นสารชีวภาพที่มีความสามารถในการละลายที่สูง และยังมีความเข้ากันได้ทางชีวภาพกับร่างกายมนุษย์ จึงเป็นอีกทางเลือกที่มีความเหมาะสมในการใช้เป็นวัสดุในการผลิตเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้ Miyano, Tobinaga [9]ได้ทำการสร้างเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคจากผงน้ำตาลมอลโทส ดังแสดงในรูปที่ 2.6 โดยใช้วิธีการหล่อขึ้นรูปด้วยแม่พิมพ์โลหะ ในขั้นตอนแรก ผงน้ำตาลมอลโทสจะถูกนำไปให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 140 องศาเซลเซียส หลังจากนั้นจึงนำไปผสมกับผงยาและทำการเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้อง ในขั้นตอนถัดมา สารผสมระหว่างน้ำตาลมอลโทสกับตัวยาที่ได้จะถูกนำไปบรรจุลงในแม่พิมพ์ และทำการหล่อขึ้นรูปที่อุณหภูมิ 95 องสาเซลเซียส เป็นเวลาประมาณ 1 นาที หลังจากนั้นจึงลดอุณหภูมิแม่พิมพ์ลงจนถึง 55 องศาเซลเซียส และทำการแกะเข็มฉีดยาที่ได้ออกจากแม่พิมพ์ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากมีการใช้อุณภูมิสูงในระหว่างขั้นตอนการผลิตดังกล่าว จึงอาจจะส่งผลให้ตัวยาเสื่อมคุณภาพได้



รูปที่ 2.6 เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคซึ่งผลิตจากผงน้ำตาลมอลโทส[9]

Martin, Allender [8]ได้ศึกษาการสร้างเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคโดยประเภทละลายได้จากน้ำตาลโดยใช้อุณหภูมิต่ำ ในขั้นตอนแรก สารละลายน้ำตาลประเภทต่างๆ ซึ่งมีน้ำปราศจากไอออน (Deionized water)เป็นตัวทำละลายเช่น trehaloseanhydrous (TRA), trehalose dihydrate (TRD), sucrose (SUC), maltose(MAL), mannitol (MAN) และ xylitol (XYL) จะถูกนำไปผสมกัน

ที่อัตราส่วนต่างๆ ดังนี้ (a) sucrose (SUC) 100% (b) trehalose dihydrate (TRD) / mannitol (MAN) 50:50% w/w (c) trehaloseanhydrous (TRA)/ sucrose (SUC) 75:25% w/w (d) trehaloseanhydrous (TRA)/ sucrose (SUC) 50:50% w/w



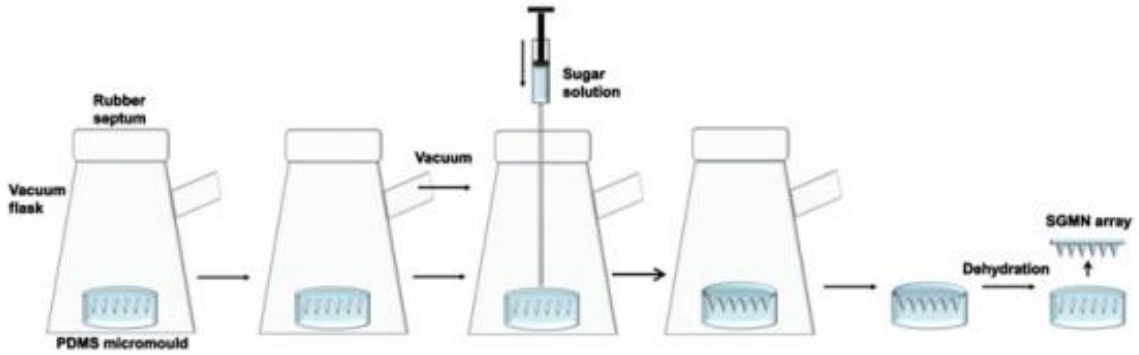
รูปที่ 2.7 แผ่นน้ำตาลที่เกิดจากสารละลายน้ำตาล (a) sucrose (SUC) 100%
(b) trehalosedihydrate (TRD) / mannitol (MAN) 50:50% w/w
(c) trehaloseanhydrous (TRA)/ sucrose (SUC) 75:25% w/w
(d) trehaloseanhydrous (TRA)/ sucrose (SUC) 50:50% w/w[8]

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารละลายน้ำตาลที่ได้ จะถูกนำไปทิ้งไว้ใน fume hood เผื่อให้ทำตัวละลายระเหย และเกิดการขึ้นรูปเป็นแผ่นน้ำตาล (sugar glass) ดังแสดงในรูปที่ 2.7 จากการสังเกตุ พบว่าแผ่นน้ำตาลที่เกิดจากสารละลายน้ำตาล (a) sucrose (SUC) 100% และ (b) trehalose dihydrate (TRD) / mannitol (MAN) 50:50% w/w เกิดการตกผลึก ซึ่งทำให้สายละลายน้ำตาลทั้งสองประเภท ไม่เหมาะสมต่อการใช้เป็นวัสดุในการผลิตเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค จึงทำให้สารละลายน้ำตาล (c) trehaloseanhydrous (TRA)/ sucrose (SUC) 75:25% w/w และ (d) trehaloseanhydrous (TRA)/ sucrose (SUC) 50:50% w/w ถูกเลือกใช้เป็นวัสดุในการสร้างเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค เนื่องจากไม่เกิดการตกผลึก

ในขั้นตอนถัดมา สารละลายน้ำตาล (c) trehaloseanhydrous (TRA)/ sucrose (SUC) 75:25% w/w และ (d) trehaloseanhydrous (TRA)/ sucrose (SUC) 50:50% w/w จะถูกนำไป

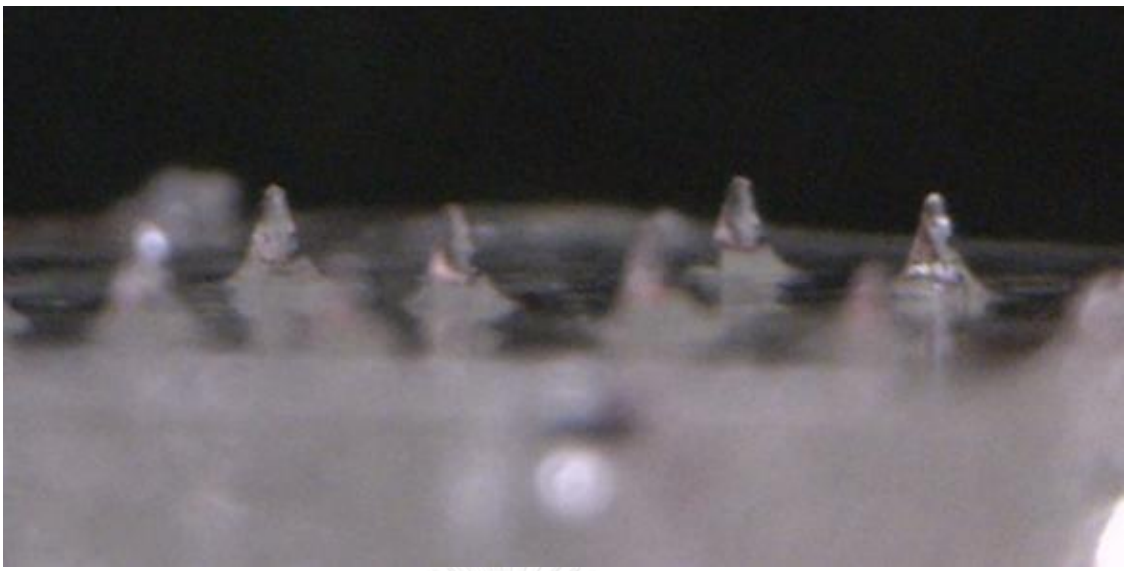
บรรจุในแม่พิมพ์พอลิเมอร์ PDMS และทิ้งไว้ใน fume hood ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง และนำไปอบต่อในเตาอบสุญญากาศที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จนสารละลายน้ำตาลเกิดการขึ้นรูปเป็นเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค โดยในขั้นตอนการเทสารละลายลงบนแม่พิมพ์ดังแสดงในรูปที่ 2.8 ขวดแก้วซึ่งบรรจุแม่พิมพ์จะถูกนำไปเข้าสู่สภาวะสุญญากาศ และทำการเทสารละลายลงบนแม่พิมพ์ พร้อมกับปล่อยอากาศเข้าสู่ขวดแก้ว เพื่อช่วยให้สารละลายน้ำตาลสามารถไหลเข้าสู่บริเวณบนแม่พิมพ์ได้อย่างทั่วถึง



รูปที่ 2.8 แสดงขั้นตอนการหล่อขึ้นรูปเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคจากสารละลายน้ำตาล[8]

ในงานวิจัยที่ผ่านมา คณะวิจัยได้ศึกษาการผลิตเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคจากสารละลายน้ำตาลมอลโทส[2] โดยเลือกใช้วิธีการหล่อขึ้นรูปโดยใช้แม่พิมพ์พอลิเมอร์ที่อุณหภูมิต่ำเช่นเดียวกับกระบวนการขึ้นรูปเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคจากสารละลายไหมไฟโบรอินในหัวข้อที่ 2.2.1

สารละลายน้ำตาลมอลโทส ซึ่งใช้ในกระบวนการหล่อขึ้นรูป จะถูกเตรียมโดยการผสมน้ำปราศจากไอออน(Deionized Water) กับน้ำตาลมอลโทส ในอัตราส่วน 2:1 โดยมวล หลังจากนั้นสารละลายที่ได้จะถูกนำไปบรรจุในแม่พิมพ์พอลิเมอร์ PDMS ซึ่งผ่านการปรับสภาพด้วยกระบวนการ Oxygen Plasma เพื่อเปลี่ยนคุณสมบัติของพื้นผิวแม่พิมพ์พอลิเมอร์ PDMS จาก ไม่ชอบน้ำ (Hydrophobic) ให้กลายเป็นคุณสมบัติชอบน้ำ (Hydrophilic) เพื่อช่วยให้สารละลายน้ำตาลมอลโทสสามารถไหลเข้าสู่บริเวณบนแม่พิมพ์ได้อย่างทั่วถึง หลังจากนั้น แม่พิมพ์จะถูกนำไปอบในเตาอบที่อุณหภูมิ 55 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 2 วัน เพื่อให้สารละลายน้ำตาลมอลโทสขึ้นรูปเป็นเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค ดังแสดงในรูปที่ 2.9



รูปที่ 2.9 เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้จากน้ำตาลมอลโทส[2]

อย่างไรก็ตาม เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคจากสารละลายมอลโทส ซึ่งผ่านการขึ้นรูปโดยใช้กระบวนการในข้างต้น มีข้อด้อยคือ เข็มที่ได้มีรูปร่างไม่สมบูรณ์ โดยมีจำนวนเข็มที่ขึ้นรูปสำเร็จน้อยกว่าจำนวนเข็มของแม่พิมพ์ที่ได้ออกแบบขึ้น ซึ่งอาจเกิดจากการแตกหักเสียหายในระหว่างขั้นตอนนำเข็มออกจากแม่พิมพ์ หรือเกิดจากการที่สารละลายน้ำตาลไม่สามารถไหลลงบนบริเวณของแม่พิมพ์ได้อย่างทั่วถึง

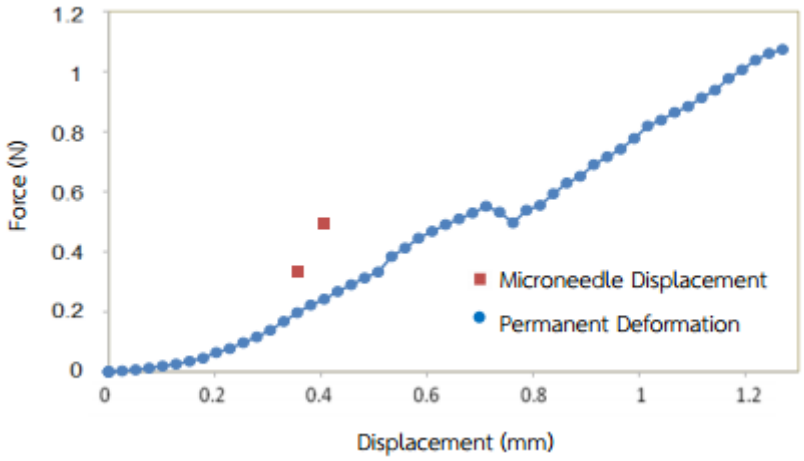
2.3 การทดสอบคุณสมบัติต่างๆของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค

2.3.1 การทดสอบคุณสมบัติทางกล

การทดสอบคุณสมบัติทางกลของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค มีวัตถุประสงค์เพื่อทดสอบหาแรงกดสูงสุดในแนวแกนที่ทำเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคเกิดความเสียหาย โดยผลจากการทดสอบสามารถใช้ประโยชน์ในการระบุขนาดแรงกดที่เหมาะสมในการใช้งานเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคได้ เนื่องจากในการใช้งานเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทของแข็งและประเภทเคลือบมีข้อควรระวังคือ หากเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคเกิดการแตกหักในระหว่างการใช้งาน จะทำให้ส่วนปลายของเข็มตกค้างอยู่ภายในชั้นผิวหนัง ซึ่งอาจก่อให้เกิดอันตรายได้

จิฤดี [2]ได้ทำการทดสอบคุณสมบัติทางกลของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ผลิตขึ้นจากโปรตีนไหมไฟโบรอิน โดยชุดทดสอบที่ใช้ ประกอบด้วยแท่นโลหะ สำหรับใช้กดเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค และตัววัดแรง โดยในการทดสอบ เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคจะถูกกดโดยแท่นโลหะ และทำการบันทึกค่าระยะการกระจัดที่เกิดขึ้น และค่าแรงกดในแนวแกนต่อเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ระยะการกระจัดต่างๆ ดังแสดงในรูปที่ 2.10 จากผลการทดสอบพบว่า เมื่อเพิ่มแรงกดถึงค่าๆหนึ่ง ค่าแรงที่วัดได้จะลดลง

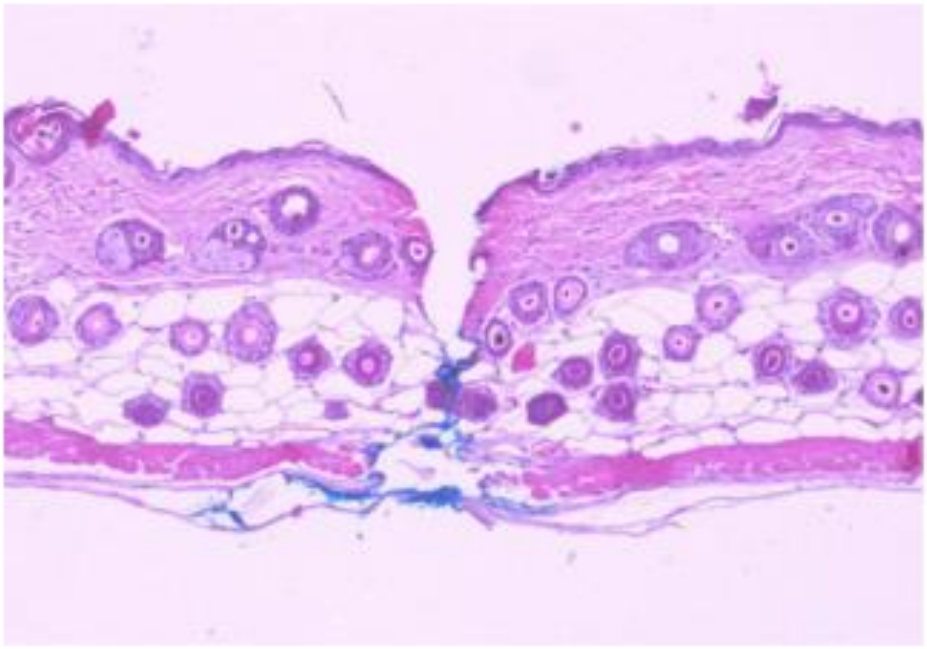
ในขณะที่ค่าระยะการกระจัดที่วัดได้จะมีค่าเพิ่มขึ้น แสดงถึงการเกิดความเสียหายของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคในการทดสอบ ชุดทดสอบนี้จึงสามารถใช้ในการระบุขนาดแรงกดสูงสุดที่เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคสามารถรับได้ ก่อนที่จะเกิดการแตกหักเสียหายได้



รูปที่ 2.10 แสดงผลการทดสอบคุณสมบัติทางกลของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค[2]

2.3.2 การทดสอบการเจาะทะลุชั้นผิวหนัง

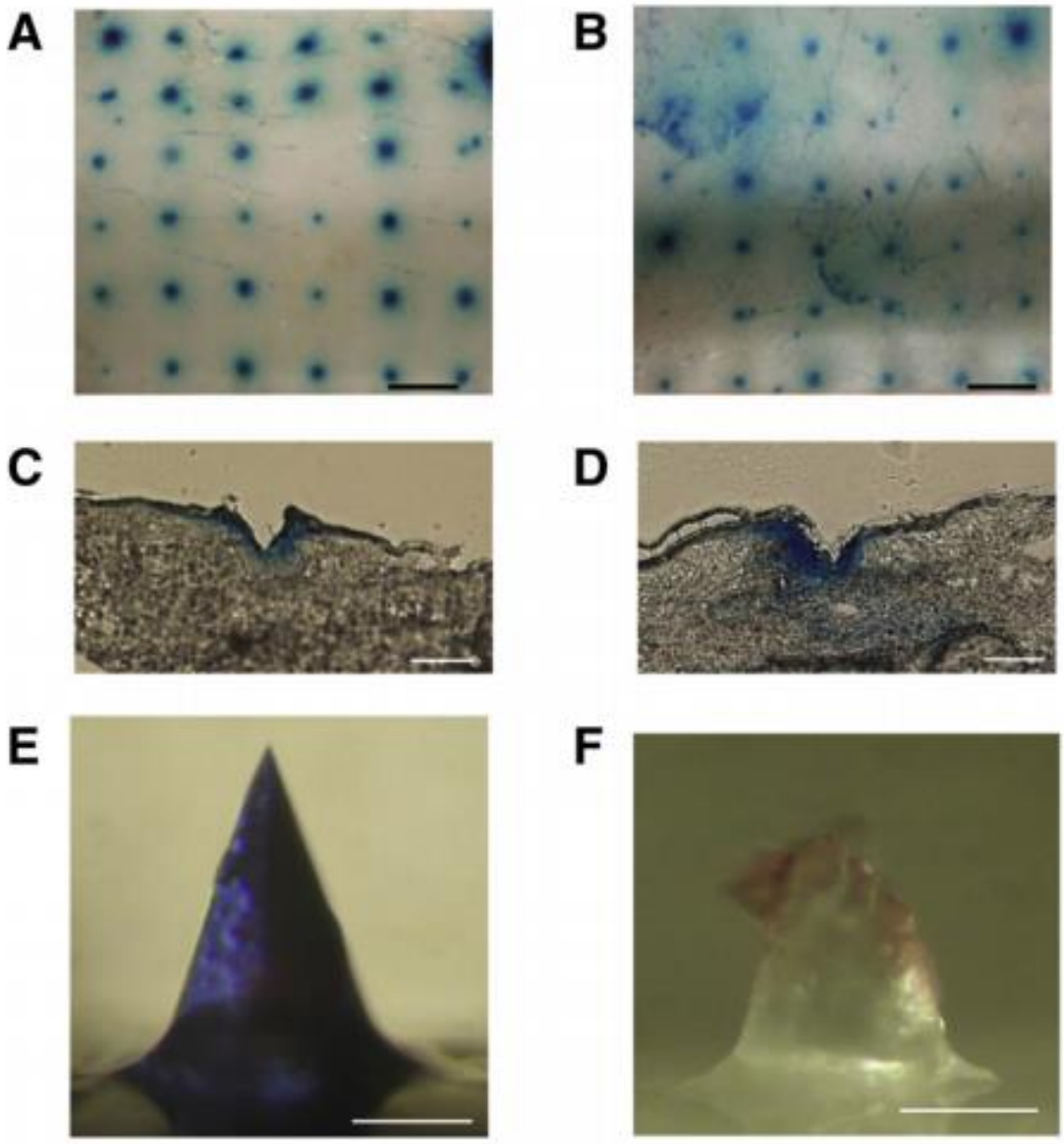
หน้าที่หลักของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคคือการส่งยาผ่านชั้นผิวหนัง ดังนั้น การตรวจสอบและประเมินความสามารถของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคในการเจาะทะลุชั้นผิวหนังจึงมีขึ้นเพื่อทดสอบประสิทธิภาพการใช้งานของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ได้ผลิตขึ้น โดยทั่วไปแล้ว การทดสอบการเจาะทะลุชั้นผิวหนังของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค จะใช้ชั้นผิวหนังของสัตว์เช่น หนู[12] ชั้นฟิล์มพอลิเมอร์[13] เป็นแบบจำลองของผิวหนังมนุษย์เพื่อใช้ในการทดสอบ หรือทำการทดสอบโดยใช้หนังของมนุษย์โดยตรง[14] ในการทดสอบ เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคจะถูกกดลงบนชั้นฟิล์ม หรือชั้นผิวหนังที่นำมาเป็นชุดทดสอบ หลังจากจากนั้น ชั้นฟิล์มหรือชั้นผิวหนังจะถูกนำไปผ่านกระบวนการตัดขวางเนื้อเยื่อ และส่องด้วยกล้องจุลทรรศน์ดังแสดงในรูปที่ 2.11 เพื่อตรวจสอบลักษณะของรูขนาดเล็กที่เกิดขึ้นจากการเจาะทะลุชั้นผิวหนังของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค



รูปที่ 2.11 ภาพตัดขวางเนื้อเยื่อของผิวหนังหนูทดลองซึ่งถูกเจาะโดยเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค[12]

สำหรับการทดสอบการเจาะทะลุชั้นผิวหนังของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้ จะมีการเปรียบเทียบรูปร่างของเข็มในก่อน และหลังการทดสอบ เพื่อสังเกตุการสลายตัวของโครงสร้างเข็มหลังจากเจาะทะลุชั้นผิวหนังด้วย โดยจะทำการเจาะเข็มลงบนผิวหนัง ทิ้งไว้เป็นระยะเวลาต่างๆ และมีการใช้สีย้อมเพื่อทำให้สังเกตุการเปลี่ยนแปลงของรูปร่างเข็มฉีดยาได้สะดวกยิ่งขึ้น ดังแสดงในรูปที่ 2.11

Martin, Allender [8]ได้ทำการทดสอบการเจาะทะลุชั้นผิวหนัง โดยนำเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ได้ผลิตขึ้นจากน้ำตาลและซิลิคอน ติดลงบนลูกกลิ้งและกดลงบนผิวหนังส่วนหน้าอกของมนุษย์ ซึ่งได้มาจากกระบวนการศัลยกรรม หลังจากนำเข็มออก ผิวหนังที่ได้จะถูกนำไปย้อมด้วยสีและนำไปสังเกตุด้วยกล้องจุลทรรศน์ จากผลการทดสอบพบว่า เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่พัฒนาขึ้นสามารถเจาะทะลุชั้นผิวหนังมนุษย์ที่ใช้ในการทดสอบได้ ดังแสดงในรูปที่ 2.12



รูปที่ 2.12 การทดสอบการเจาะทะลุชั้นผิวหนังมนุษย์ของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค (a) เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคแบบซิลิคอน (b) เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคแบบน้ำตาล (c) ภาพตัดขวางชั้นผิวหนังที่ผ่านการเจาะของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคแบบซิลิคอน (d) ภาพตัดขวางชั้นผิวหนังที่ผ่านการเจาะของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคแบบน้ำตาล (e) เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคแบบซิลิคอนหลังผ่านการทดสอบ และ (f) เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคแบบน้ำตาลหลังผ่านการทดสอบ[8]

2.4 สรุปบท

เข็มฉีดยาขนาดจุลภาค สามารถแบ่งออกได้เป็น 4 ประเภทหลักๆ ตามลักษณะของกลไกการส่งยาผ่านชั้นผิวหนังมนุษย์ คือ ประเภทของแข็ง ประเภทเคลือบผิว ประเภทละลายได้ และ ประเภทกลวง เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้นั้นเป็นที่น่าสนใจเนื่องจากตัวเข็มสามารถสลายตัวหลังจากเจาะเข้าสู่ร่างกาย จึงมีข้อดีคือช่วยให้กำจัดเข็มหลังการใช้งานได้ง่ายขึ้น โดยทั่วไปเข็มจะถูกผลิตจากวัสดุที่สามารถย่อยสลายได้ตามธรรมชาติ เช่น โปรตีนไหม โพลิเมอร์ หรือน้ำตาล

น้ำตาลเป็นวัตถุดิบที่เหมาะสมในการสร้างเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้ เนื่องจากมีความเข้ากันได้ทางชีวภาพกับร่างกายมนุษย์ มีต้นทุนต่ำและสามารถละลายได้ดี ในการศึกษาเบื้องต้นพบว่าเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคสามารถผลิตได้จากการขึ้นรูปผงน้ำตาลโดยใช้แม่พิมพ์ แต่กระบวนการดังกล่าวต้องใช้อุณหภูมิสูง จึงอาจทำให้ตัวยาที่บรรจุในเข็มเสื่อมสภาพ เพื่อแก้ปัญหาดังกล่าว ได้มีการศึกษาการขึ้นรูปเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคจากสารละลายน้ำตาล พบว่าสารละลายน้ำตาลบางชนิดสามารถใช้ผลิตเป็นเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคได้โดยใช้กระบวนการหล่อขึ้นรูปด้วยแม่พิมพ์ที่อุณหภูมิต่ำ อย่างไรก็ตาม น้ำตาลที่ใช้ในกระบวนการดังกล่าวมีต้นทุนสูง จึงได้มีการศึกษาขั้นตอนการผลิตเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคโดยใช้สารละลายน้ำตาลมอลโทสแทน เนื่องจากมีต้นทุนต่ำ ผลการศึกษาพบว่า สารละลายน้ำตาลมอลโทสสามารถหล่อขึ้นรูปเป็นเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคได้สำเร็จเพียงบางเข็มจากทั้งหมด และตัวเข็มที่ได้ยังมีรูปร่างไม่สมบูรณ์

เพื่อทดสอบประสิทธิภาพในการใช้งานของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค เข็มที่ผลิตได้จึงต้องถูกนำไปทดสอบคุณบัติในด้านต่างๆ เช่น การทดสอบคุณสมบัติทางกลเพื่อประเมินความแข็งแรงในการใช้งานเข็ม ทดสอบโดยการระบุค่าแรงกดสูงสุดที่เข็มสามารถรับได้ก่อนเกิดความเสียหาย และการทดสอบคุณสมบัติการเจาะทะลุชั้นผิวหนัง ทดสอบโดยการนำเข็มไปเจาะลงบนแบบจำลองชั้นผิวหนัง จากนั้นจึงสังเกตรอยแผลที่เกิดขึ้นเพื่อประเมินความสามารถในการเจาะทะลุของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค

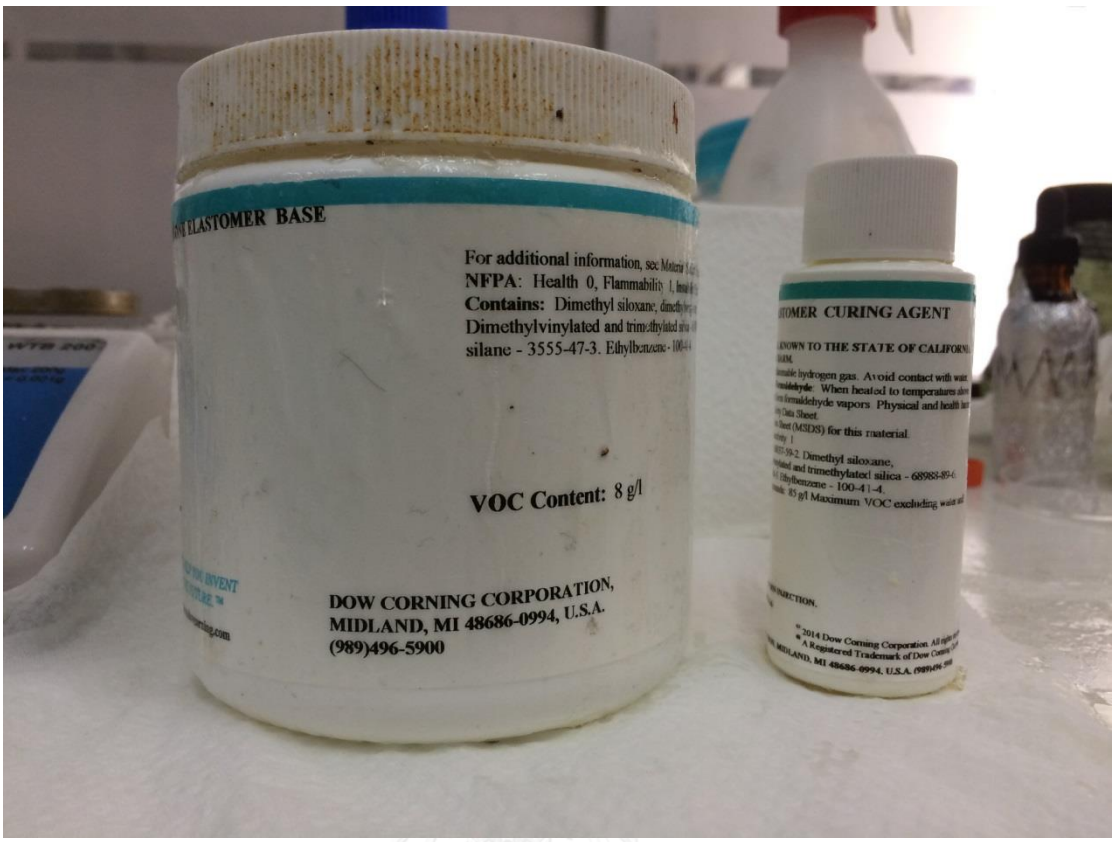
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 3 การสร้างเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคจากน้ำตาลมอลโทส

ในบทนี้จะกล่าวถึงขั้นตอนการสร้างเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคจากสารละลายน้ำตาลมอลโทส รายละเอียดของวัสดุอุปกรณ์ต่างๆนี่ใช้ในการขึ้นรูป และลักษณะทางกายภาพของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ได้ผลิตขึ้น การสร้างเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคนั้น สามารถแบ่งได้เป็น 2 ขั้นตอนหลัก โดยขั้นตอนแรกคือ การสร้างแม่พิมพ์เข็มฉีดยาขนาดจุลภาค และขั้นตอนที่สองคือ การหล่อขึ้นรูปเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคจากสารละลายน้ำตาลมอลโทส

3.1 การสร้างแม่พิมพ์เข็มฉีดยาขนาดจุลภาค

แม่พิมพ์เข็มฉีดยาขนาดจุลภาค สามารถผลิตได้โดยการนำต้นแบบเข็มเฉีดยาขนาดจุลภาคไปหล่อขึ้นรูปแม่พิมพ์ โดยตัวต้นแบบจะถูกผลิตโดยการขึ้นรูปชิ้นงานอลูมิเนียม ให้มีลักษณะตามเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ได้ออกแบบไว้ ตัวชิ้นงานต้นแบบอลูมิเนียมที่ขึ้นรูปสำเร็จแล้ว จะถูกนำไปใช้ในการผลิตแม่พิมพ์สำหรับใช้ในการขึ้นรูปเข็มฉีดยาต่อไป โดยใช้พอลิเมอร์ Polydimethylsiloxane หรือ PDMS ดังแสดงในรูปที่ 3.1 ในการหล่อขึ้นรูปแม่พิมพ์ เนื่องจากมีลักษณะใส มีความยืดหยุ่น[15] และมีคุณสมบัติเป็นสารชนิด Hydrophobic ทำให้น้ำไม่สามารถซึมผ่านได้ อีกทั้งยังมีต้นทุนต่ำ และง่ายต่อการขึ้นรูป ทำให้มีความเหมาะสมสำหรับใช้เป็นวัสดุของแม่พิมพ์ในการหล่อขึ้นรูปเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค เนื่องจากคุณสมบัติที่ใสของ PDMS ทำให้สามารถสังเกตุการขึ้นรูปของสารละลายน้ำตาลมอลโทสที่บรรจุอยู่ในแม่พิมพ์ได้ และคุณสมบัติ Hydrophobic จะช่วยป้องกันไม่ให้สารละลายที่บรรจุในแม่พิมพ์รั่วซึมในระหว่างขั้นตอนการหล่อขึ้นรูป

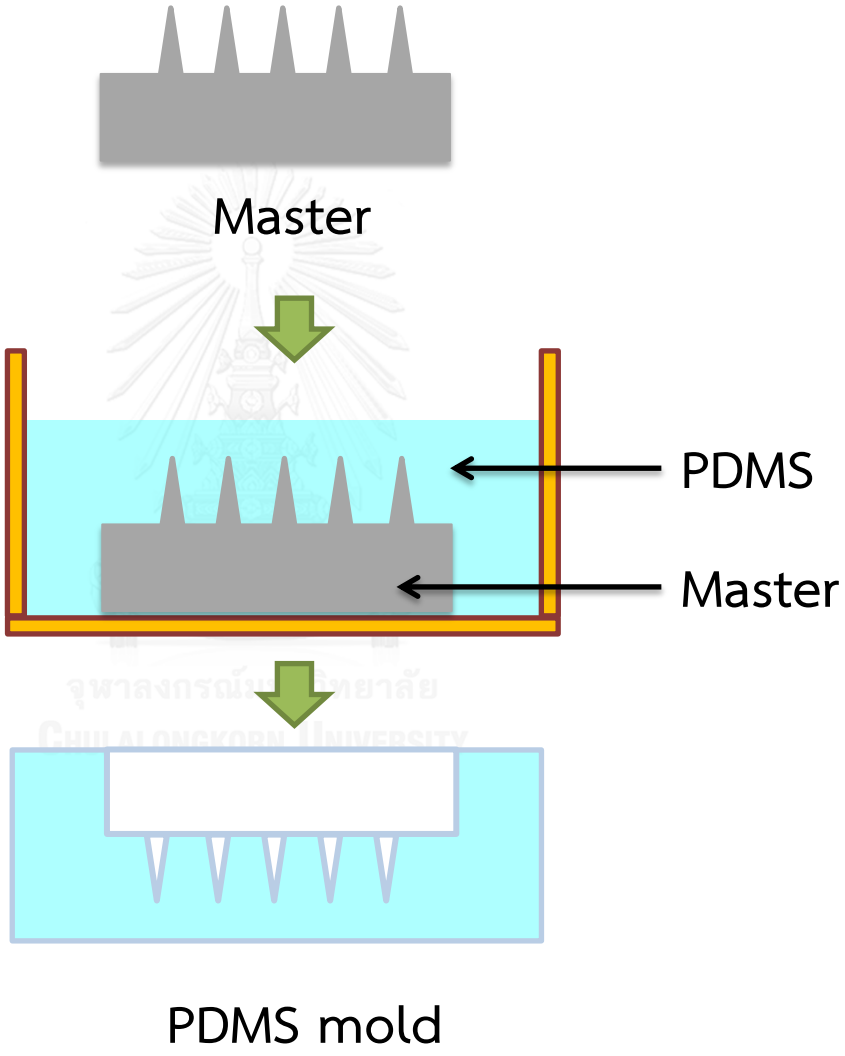


รูปที่ 3.1 ส่วนประกอบสำหรับสร้างแม่พิมพ์พอลิเมอร์ PDMS (Polydimethylsiloxane)
ซ้าย : Silicon Elastomer Curing Agent ขวา : Silicon Elastomer Base

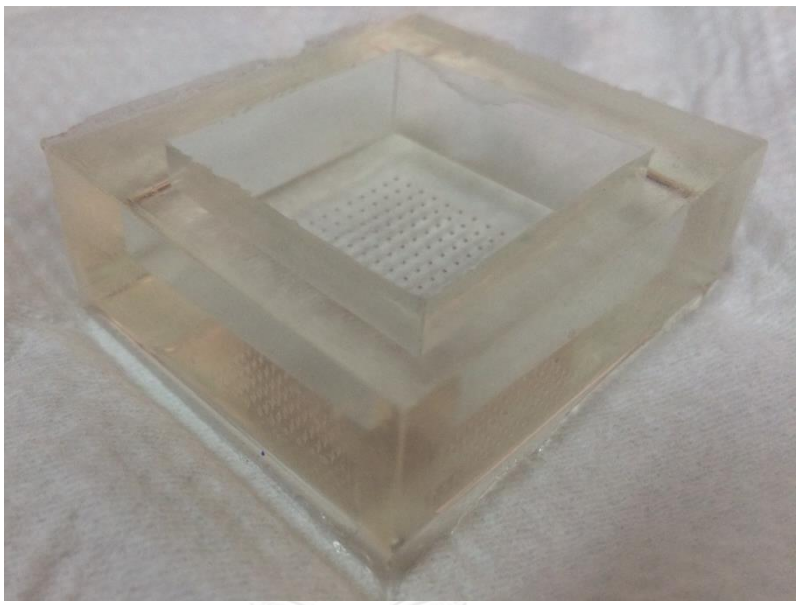
3.1.1 ขั้นตอนการสร้างแม่พิมพ์เข็มฉีดยาขนาดจุลภาค

การสร้างแม่พิมพ์เข็มฉีดยาขนาดจุลภาค สามารถทำได้โดยการนำต้นแบบอลูมิเนียมไปทำการหล่อขึ้นรูปแม่พิมพ์พอลิเมอร์ PDMS ดังแสดงในรูปที่ 3.2 โดยในขั้นตอนแรก ชิ้นงานอลูมิเนียมจะถูกนำไปผ่านกระบวนการ Micro milling ในเครื่อง CNC เพื่อให้มีขนาดและรูปร่างที่ต้องการ จากนั้นจึงนำชิ้นงานอลูมิเนียมไปผ่านกระบวนการกัดแบบเปียก (Wet Etching) ด้วย Al Etchant Type A เพื่อให้ชิ้นงานต้นแบบมีความเรียวแหลมมากขึ้นตามรูปร่างของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ต้องการ ชิ้นงานอลูมิเนียมที่ผ่านการขึ้นรูป จะมีลักษณะเป็นฐานสี่เหลี่ยม ประกอบด้วยเข็มขนาดจุลภาคจำนวน 9 * 9 เข็ม โดยแต่ละเข็มจะมีความสูงประมาณ 1000 ไมครอน ขั้นตอนถัดมา ทำการผสม Silicone Elastomer Base และ Silicone Elastomer Curing Agent ในอัตราส่วน 10 : 1 โดยมวล ตามลำดับ นำสารละลาย PDMS ที่ได้ไปเทลงบนกล่องที่บรรจุชิ้นงานอลูมิเนียมต้นแบบ และนำไปผ่านกระบวนการ Vacuum เพื่อเป็นการไล่ฟองอากาศที่เกิดขึ้นในสารละลายในระหว่างขั้นตอนการผสม หลังจากนั้นจึงนำไปวางบน Hot Plate ที่อุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลา 1

ชั่วโมง เพื่อให้สาร PDMS เกิดการแข็งตัว เมื่อผ่านกระบวนการให้ความร้อนเรียบร้อยจนแข็งตัว จะสามารถแกะชิ้นงานอลูมิเนียมต้นแบบออกจากแม่พิมพ์พอลิเมอร์ เพื่อนำแม่พิมพ์ที่ได้ ดังแสดงในรูปที่ 3.3 ไปใช้ในการหล่อขึ้นรูปเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคจากสารละลายน้ำตาลมอลโทสในกระบวนการต่อไปได้ โดยในขั้นตอนการแกะชิ้นงานอลูมิเนียมต้นแบบออกจากแม่พิมพ์ ควรใช้ความระมัดระวังเป็นอย่างสูง เนื่องจากชิ้นงานอลูมิเนียมต้นแบบ อาจก่อให้เกิดความเสียหายต่อแม่พิมพ์พอลิเมอร์ได้



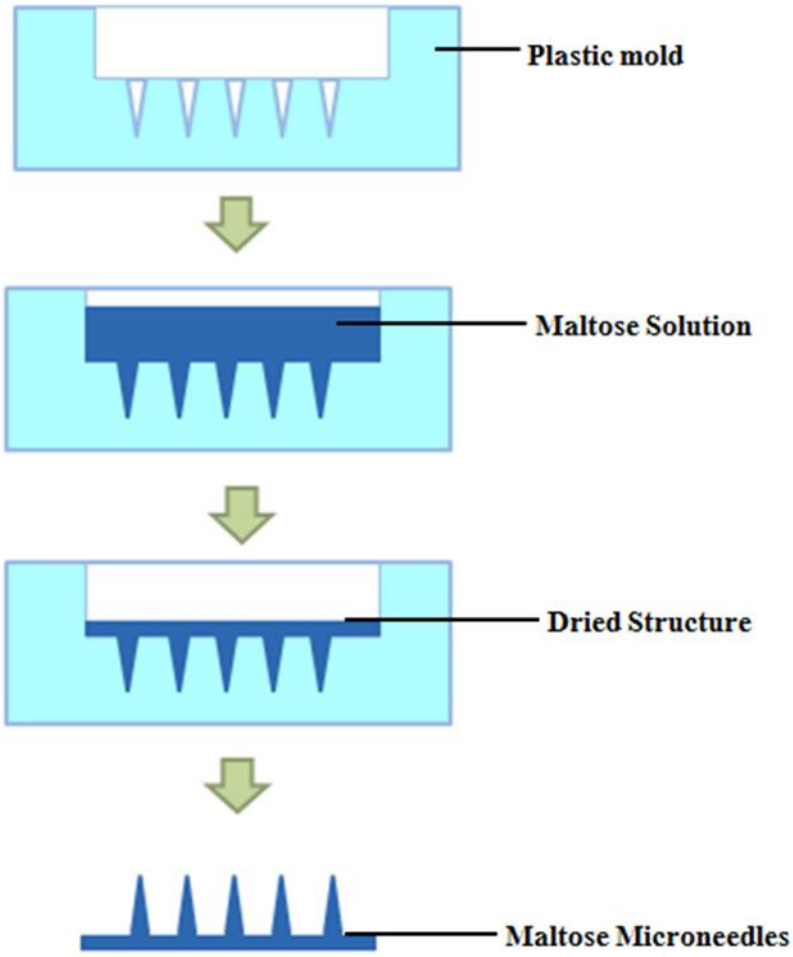
รูปที่ 3.2 แสดงขั้นตอนการผลิตแม่พิมพ์พอลิเมอร์ PDMS



รูปที่ 3.3 แม่พิมพ์พอลิเมอร์ PDMS

3.2 การหล่อขึ้นรูปเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคจากสารละลายน้ำตาลมอลโทส

ขั้นตอนการหล่อขึ้นรูปเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคจากสารละลายน้ำตาลมอลโทส ดังแสดงในรูปที่ 3.4 เริ่มต้นโดยการเตรียมสารละลายน้ำตาลมอลโทสโดยผสมน้ำปราศจากไอออน(Deionized Water) กับผงน้ำตาลมอลโทสในอัตราส่วน 5 : 1 โดยมวล จากนั้น นำสารละลายที่ได้ผสมกับสี Methylene Blue และนำไปกวนให้สารละลายเป็นเนื้อเดียวกันโดยใช้แท่งแม่เหล็กกวนสาร (Magnetic Stirring) ดังแสดงในรูปที่ 3.5 และทำการเตรียมแม่พิมพ์พอลิเมอร์โดยนำแม่พิมพ์ไปแช่ทำความสะอาดในเครื่องเขย่าสารโดยใช้เสียงความถี่สูง (Sonicator Bath) เป็นเวลาอย่างน้อย 15 นาที ดังแสดงในรูปที่ 3. เพื่อกำจัดสิ่งสกปรกที่อาจตกค้างอยู่ในแม่พิมพ์ หลังจากทำความสะอาดแแล้ว ทำการเติมสารละลายน้ำตาลมอลโทสปริมาตร 10 มิลลิลิตรลงไปในแม่พิมพ์พอลิเมอร์ ดังแสดงในรูปที่ 3.7 และนำไปเข้าเตาอบสุญญากาศ เพื่อให้สารละลายน้ำตาลมอลโทสสามารถไหลเข้าไปในช่องแม่พิมพ์พอลิเมอร์ได้อย่างทั่วถึง จากนั้นจึงทำการอบชิ้นงานที่อุณหภูมิ 65 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 48-60 ชั่วโมงจนสารละลายน้ำตาลมอลโทสเกิดการขึ้นรูปเป็นเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค

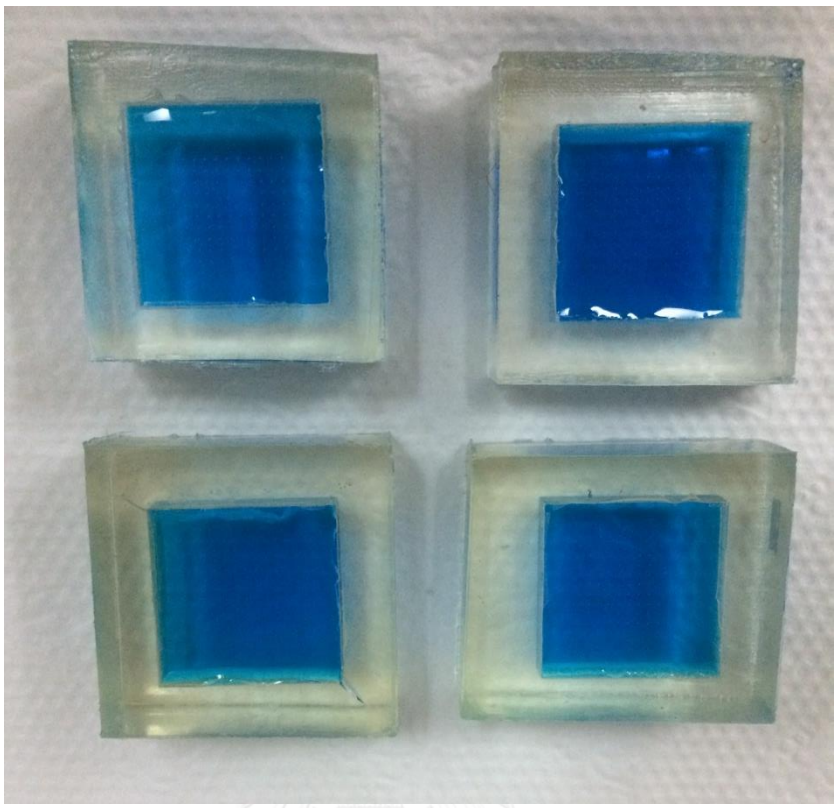


รูปที่ 3.4 แสดงขั้นตอนการหล่อขึ้นรูปเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคจากสารละลายน้ำตาลมอลโทส

Chulalongkorn University

รูปที่ 3.5 แสดงขั้นตอนการเตรียมสารละลายน้ำตาลมอลโทส

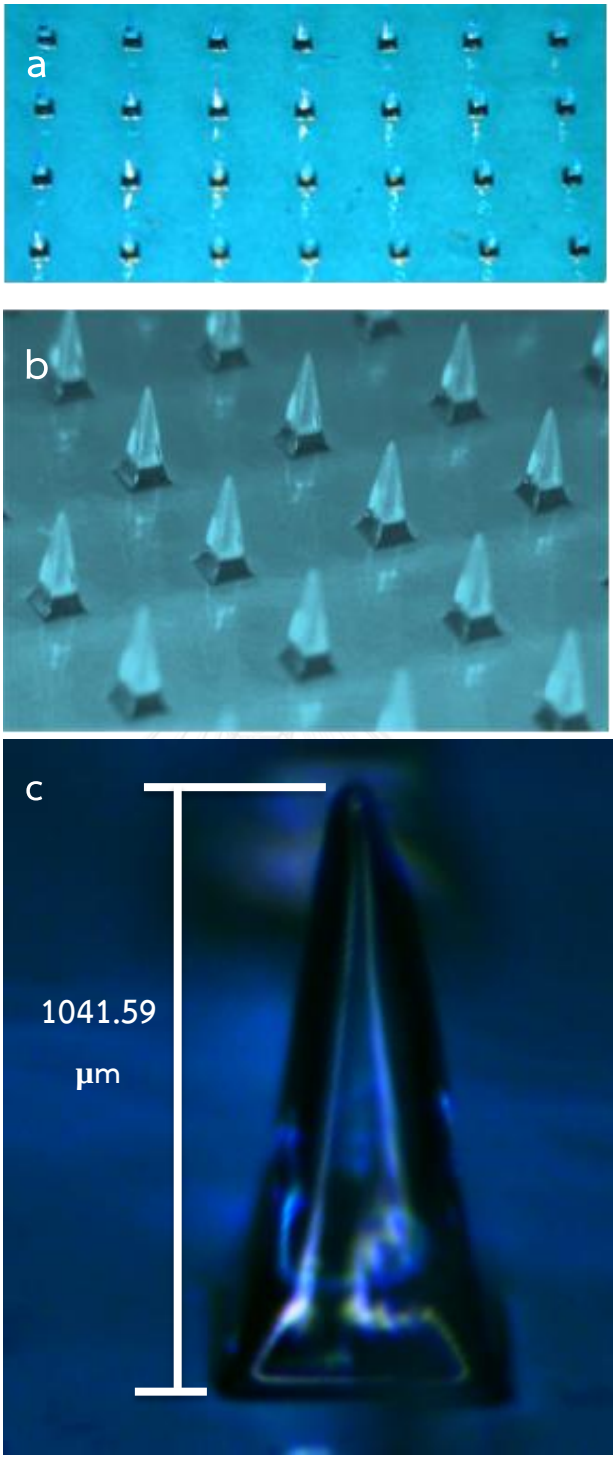
รูปที่ 3.6 แสดงขั้นตอนการทำความสะอาดแม่พิมพ์พอลิเมอร์



รูปที่ 3.7 แสดงภาพแม่พิมพ์ซึ่งบรรจุด้วยสารละลายน้ำตาลมอลโทส

เมื่อทำการอบเสร็จสิ้น แม่พิมพ์พอลิเมอร์ที่มีชิ้นงานบรรจุอยู่จะถูกทิ้งไว้ให้เย็นตัวลงที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 35-40 นาที จึงได้เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคจากสารละลายน้ำตาลมอลโทส ดังแสดงในรูปที่ 3.8

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University



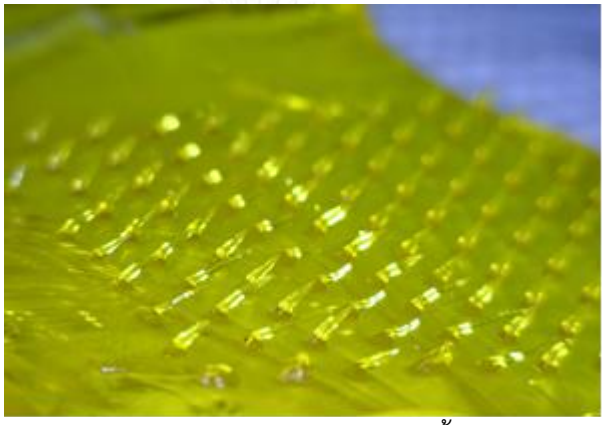
รูปที่ 3.8 เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคจากสารละลายน้ำตาลมอลโทส (a) ภาพจากมุมมองด้านบน (b) ภาพจากมุมมองด้านข้าง และ (c) ภาพขยาย

เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ผลิตจากกระบวนการข้างต้น มีความยาวของตัวเข็มประมาณ 1000 ไมครอน และมีความกว้างของฐานเข็มประมาณ 400 ไมครอน ชิ้นงาน 1 แผ่นประกอบด้วยเข็ม

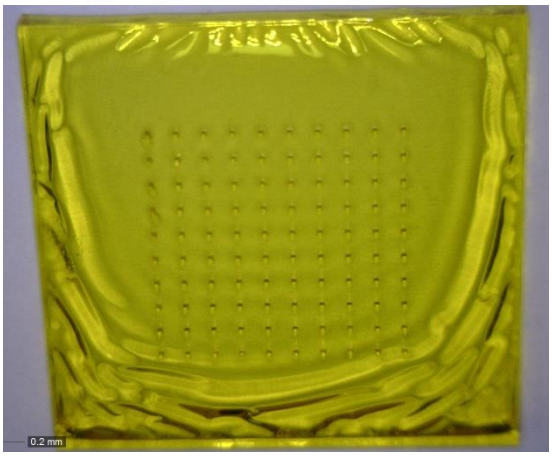
จำนวน 9*9 เข็ม โดยเมื่อนำเข็มตัวอย่างทั้งหมด 19 เข็มมาวัดขนาด พบว่า เข็มมีความสูงเฉลี่ยประมาณ 1041.48 ไมครอน และมีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 9.22 ไมครอน ซึ่งแสดงให้เห็นว่าเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ได้มีรูปร่างที่สมบูรณ์ เนื่องจากเข็มมีความสูงไกล้เคียงกัน

3.3 ปัญหาที่พบในระหว่างกระบวนการผลิต

เมื่อทำการอบเสร็จสิ้น สารละลายมอลโทสซึ่งบรรจุภายในแม่พิมพ์ยังคงมีอุณหภูมิสูง ซึ่งทำให้ตัวเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค ณ ขณะนั้น มีสภาพเหนียวและเสียรูปได้ง่าย การนำเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคออกจากแม่พิมพ์ในขณะที่ยังคงมีอุณหภูมิสูงกว่าอุณหภูมิห้อง จึงทำให้เข็มที่ได้เกิดจากเสียรูปและเกิดการงอของตัวเข็มทั่วทั้งแผ่น ดังแสดงในรูปที่ 3.9



รูปที่ 3.9 แสดงการเสียรูปของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคในขั้นตอนการนำออกจากแม่พิมพ์



รูปที่ 3.10 แสดงรูปเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคซึ่งถูกทิ้งไว้ให้เย็นตัวลงในแม่พิมพ์ก่อนนำออก

ซึ่งจากการผลิตซ้ำ พบว่า เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคซึ่งถูกทิ้งไว้ให้เย็นตัวลงในแม่พิมพ์จนมีอุณหภูมิเท่ากับอุณหภูมิห้องจะเกิดการแข็งตัวของเข็มอย่างทั่วถึง ทำให้สามารถหลีกเลี่ยงปัญหาดังกล่าวได้ อย่างไรก็ตาม บริเวณผิวของฐานเข็มที่สัมผัสกับอากาศจะเย็นตัวลงเร็วกว่าบริเวณอื่น ซึ่งเป็นผลมาจากการพาความร้อน ทำให้ผิวของฐานเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคในบางบริเวณ มีลักษณะเป็นรอยโค้งนูนขึ้นเป็นระลอก ดังแสดงในรูปที่ 3.10 โดยเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคในรูปที่ 3.9 และ 3.10 นั้นมีสีเหลือง เนื่องจากเป็นเข็มฉีดยาที่ได้ทดลองผลิตขึ้นในช่วงเริ่มต้นโครงการ ซึ่งผู้วิจัยได้ใช้สีผสมอาหารสีเหลืองทดแทนสี Methylene Blue

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

3.4 สรุปบท

จากผลการทดลองสร้างเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคจากสารละลายน้ำตาลมอลโทส โดยใช้วิธีการหล่อด้วยแม่พิมพ์ในเตาอบที่อุณหภูมิ 65 องศาเซลเซียส พบว่า สารละลายน้ำตาลมอลโทสซึ่งมีอัตราส่วนของน้ำปราศจากไอออน(Deionized Water) กับผงน้ำตาลมอลโทสเป็น 5 : 1 โดยมวล สามารถใช้ในการหล่อขึ้นรูปเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคได้ และจากการทดลองซ้ำ พบว่า เข็มที่ได้จะมีรูปร่างสมบูรณ์และเกิดการขึ้นรูปของตัวเข็มครบทุกเข็ม ในขณะที่เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคจากสารละลายน้ำตาลมอลโทสในงานวิจัยที่ผ่านมา เกิดการขึ้นรูปของตัวเข็มเพียง 30% ของจำนวนเข็มทั้งหมดที่ได้ออกแบบไว้เท่านั้น ซึ่งอาจเป็นผลที่เกิดจากการลดความเข้มข้นของสารละลายน้ำตาลมอลโทส จากอัตราส่วนน้ำปราศจากไอออนต่อผงน้ำตาล 2:1 โดยมวล เป็นอัตราส่วน 5 : 1 โดยมวล และการเพิ่มอุณหภูมิที่ใช้ในการขึ้นรูป จาก 55 องศาเซลเซียส เป็น 65 องศาเซลเซียส โดยผลจากปัจจัยทั้งสองนี้ทำให้สารละลายน้ำตาลมอลโทสมีความหนืดน้อยลง ทำให้สารละลายสามารถไหลลงไปในบริเวณของแม่พิมพ์ได้ง่ายขึ้น ส่งผลให้เกิดการขึ้นรูปของเข็มอย่างสมบูรณ์ทั่วทั้งบริเวณของแม่พิมพ์

อย่างไรก็ตาม ในขั้นตอนการนำเข็มออกจากแม่พิมพ์ ควรกระทำด้วยความระมัดระวัง เพราะเข็มอาจเกิดการแตกหักเสียหายได้ และเข็มที่ผลิตได้นั้น จะต้องทำการเก็บในบริเวณที่มีความชื้นต่ำเพื่อป้องกันไม่ให้เข็มเกิดการสลายตัว

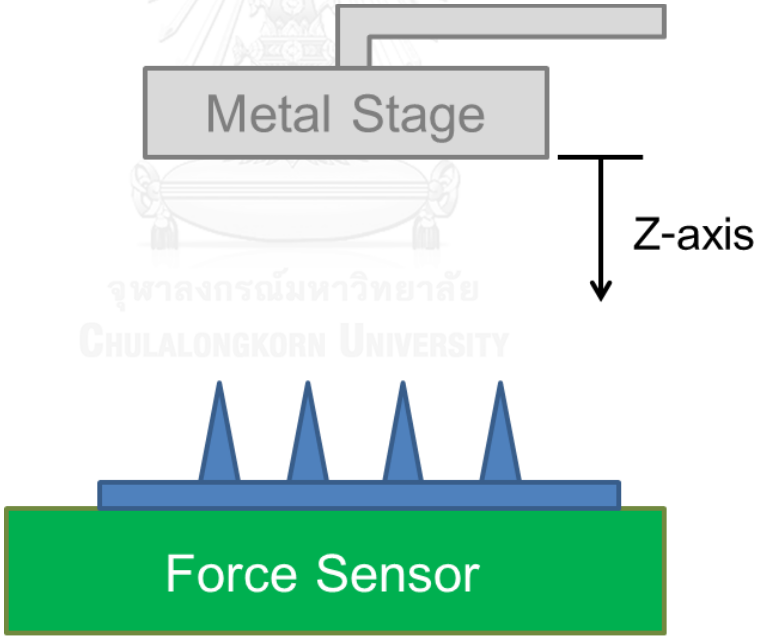
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 4 การทดสอบเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค

ในบทนี้จะกล่าวถึงขั้นตอนการทดสอบคุณสมบัติในด้านต่างๆของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ได้ผลิตขึ้น ทั้งคุณสมบัติทางกล คุณสมบัติการเจาะทะลุชั้นผิวหนัง และคุณสมบัติการละลาย และทำการอภิปรายผลการทดสอบคุณสมบัติดังกล่าวเพื่อประเมินความสามารถในการใช้งานของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค

4.1 การทดสอบคุณสมบัติทางกล

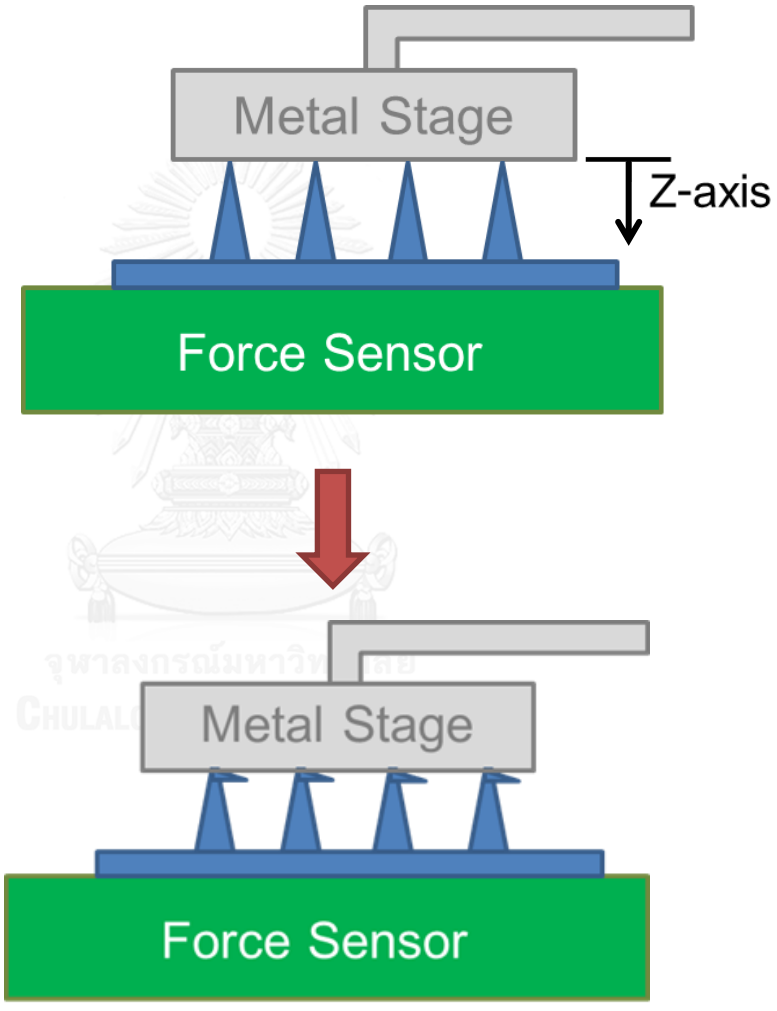
การทดสอบคุณสมบัติทางกลของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค มีวัตถุประสงค์เพื่อทดสอบหาขนาดแรงกดในแนวแกน ซึ่งมีค่าสูงสุดที่ทำให้เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคเกิดความเสียหาย การหาขนาดแรงดังกล่าวสามารถทำได้โดยการใช้ชุดทดสอบแรงกดในแนวแกน ซึ่งประกอบด้วยแท่นโลหะซึ่งเคลื่อนที่ลงในแนวแกน Z (Metal Stage)เพื่อกดเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคและ แท่นวางเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคซึ่งมีเซ็นเซอร์รับแรง(Force Sensor) เพื่อวัดขนาดของแรงกดที่แท่นโลหะกระทำต่อเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค ดังแสดงในรูปที่ 4.1



รูปที่ 4.1 แสดงส่วนประกอบของชุดทดสอบคุณสมบัติทางกล

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ในทดสอบ ตำแหน่งที่เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคสัมผัสกับแท่นโลหะ จะถูกตั้งค่าให้เป็นตำแหน่งที่มีระยะการกระจัดเท่ากับศูนย์ หลังจากนั้น เมื่อแท่นโลหะเคลื่อนที่ลงในแนวแกน Z เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคจะถูกกดด้วยแท่นโลหะ ซึ่งทำให้ค่าแรงที่กระทำต่อเข็มฉีดยามีขนาดเพิ่มขึ้นเรื่อยๆตามการกระจัดของแท่นโลหะที่เพิ่มขึ้น จนกระทั่งเกิดความเสียหายทางกลต่อเข็มฉีดยา ชุดทดสอบแรงกดซึ่งมีลักษณะการทำงานดังแสดงในรูปที่ 4.2 จึงสามารถทำการวัดระยะการกระจัดเทียบกับแรงที่อ่านได้เพื่อนำไปวิเคราะห์หาค่าแรงกระทำในแนวแกนที่มีขนาดสูงสุดที่เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคสามารถรับได้ก่อนที่จะเกิดความเสียหายทางกล



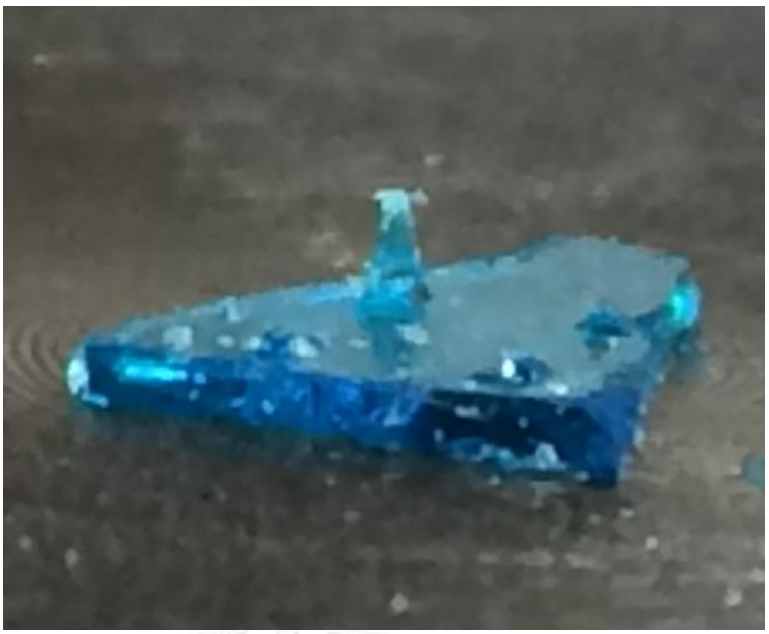
รูปที่ 4.2 แสดงภาพจำลองความเสียหายของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคในชุดทดสอบ

4.1.1 ขั้นตอนการทดสอบคุณสมบัติทางกล

เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ได้ผลิตขึ้นจากสารละลายน้ำตาลมอลโทสจะถูกนำไปทดสอบหาขนาดแรงกดในแนวแกนที่ทำให้เข็มเกิดความเสียหาย โดยใช้เครื่องทดสอบแรงดึง แรงกด (Universal Testing Machine) รุ่น EZ-S ดังแสดงในรูปที่ 4.3 ซึ่งมีขนาดแรงกดสูงสุด 500 นิวตัน ทำการทดสอบที่ศูนย์วิจัยทันตวัสดุศาสตร์ คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

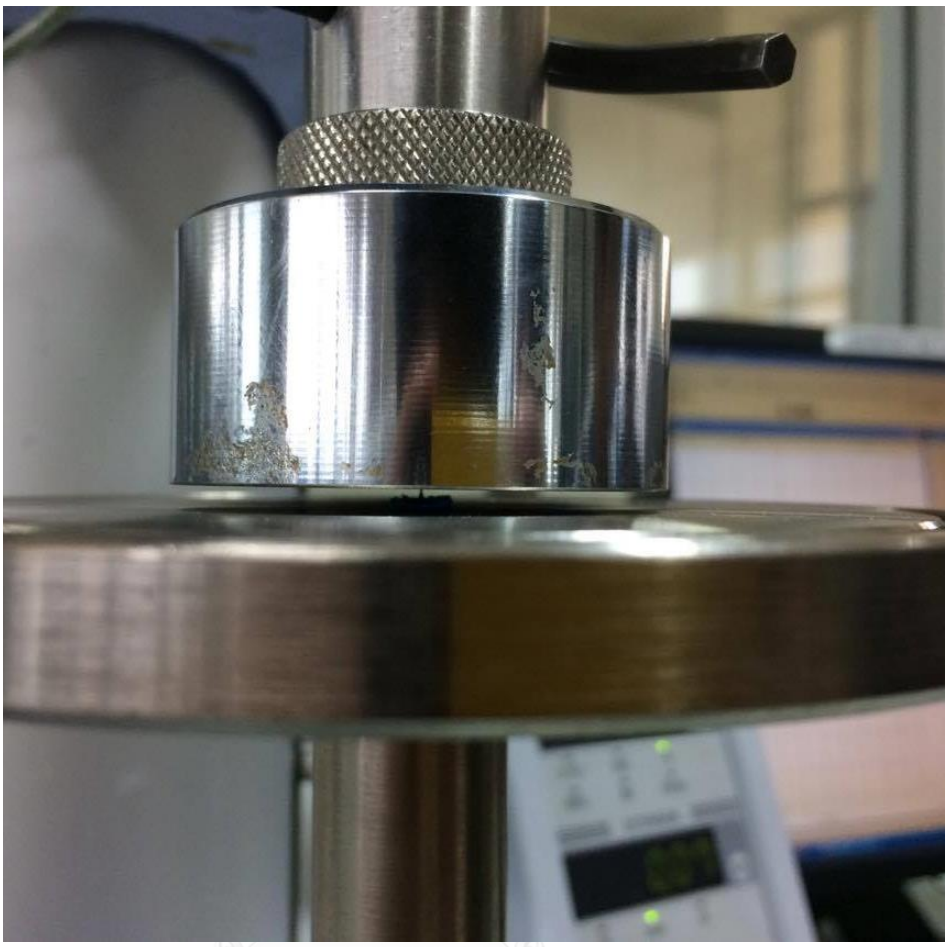
เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคซึ่งใช้ในการทดสอบสามารถเตรียมได้โดยการนำแผ่นเข็มฉีดยาที่ได้ผลิตขึ้นไปหักแบ่งออกเป็นแผ่นเล็กๆ ซึ่งแต่ละแผ่นประกอบด้วยเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคจำนวน 3-6 เข็ม หลังจากนั้นจึงทำการหักเข็มที่ไม่ต้องการทิ้ง จนเหลือเข็มบนแผ่นเป็นจำนวนหนึ่งเข็ม ดังแสดงในรูปที่ 4.4 เพื่อนำไปทำการทดสอบต่อไป

รูปที่ 4.3 เครื่องทดสอบแรงดึงแรงกด



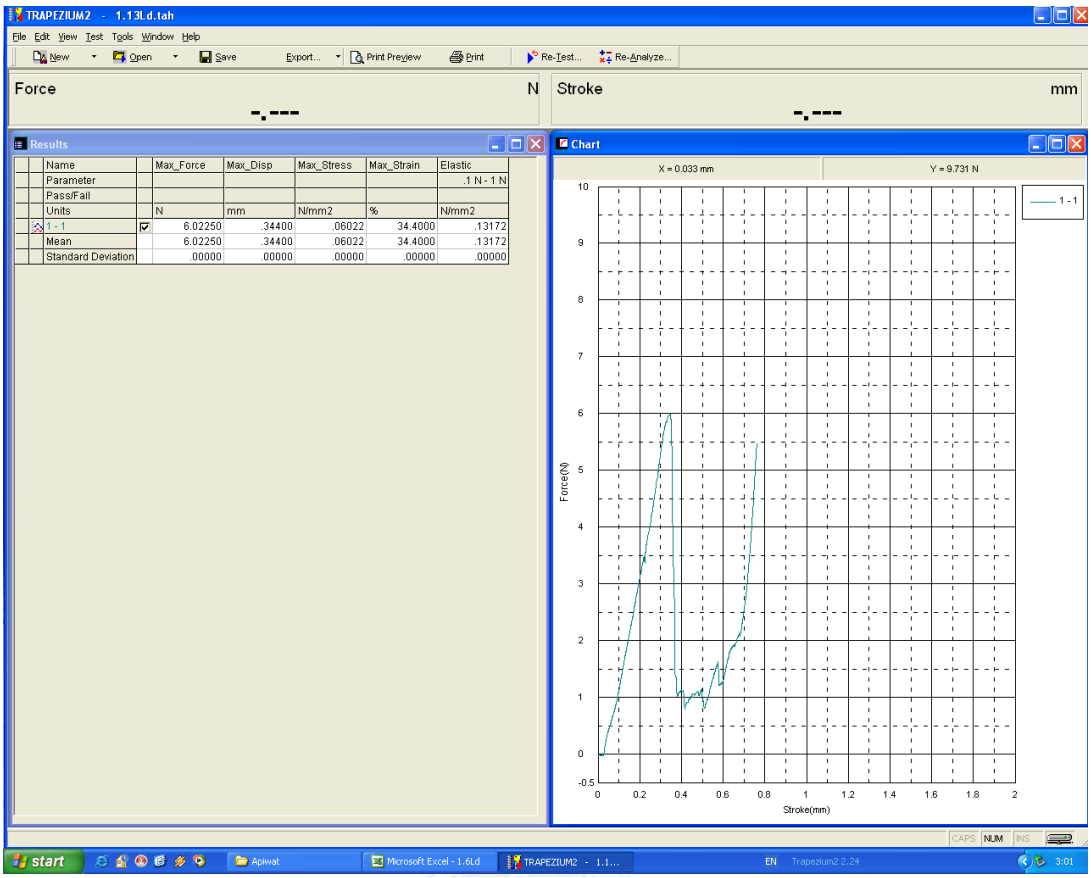
รูปที่ 4.4 เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคสำหรับการทดสอบคุณสมบัติทางกล

ในขั้นตอนแรก นำเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค ซึ่งได้เตรียมจากกระบวนการข้างต้น วางลงบนแท่นวางตัวอย่างของเครื่องทดสอบ ดังแสดงในรูปที่ 4.5 และทำการเลื่อนแท่นกดโลหะลงจนกระทั่งค่าแรงที่อ่านได้จากเครื่องทดสอบมีค่ามากกว่าศูนย์เล็กน้อย ซึ่งแสดงให้เห็นว่า ณ ตำแหน่งปัจจุบันแท่นกดโลหะได้สัมผัสกับเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคแล้ว และทำให้เกิดแรงกดซึ่งกระทำต่อเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค ในขั้นตอนถัดมา ทำการเลื่อนแท่นโลหะออกจากเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคเป็นระยะ 1 ไมครอนและทำการตั้งค่าให้ตำแหน่งปัจจุบันมีค่าระยะการกระจัดเป็นศูนย์ เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดความเค้นสะสมในเนื้อเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค และทำการทดสอบ เมื่อแท่นกดของเครื่องทดสอบเคลื่อนที่ลงไปจนถึงตำแหน่งที่ตั้งค่าไว้ เครื่องทดสอบจะหยุดการทดสอบโดยอัตโนมัติ และรายงานผลการบันทึกค่าแรงกดที่เกิดขึ้นต่อเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค ต่อระยะการกระจัดในแนวแกน Z ของแท่นโลหะระหว่างการทดสอบ ดังแสดงในรูปที่ 4.6



รูปที่ 4.5 เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคระหว่างการทดสอบ

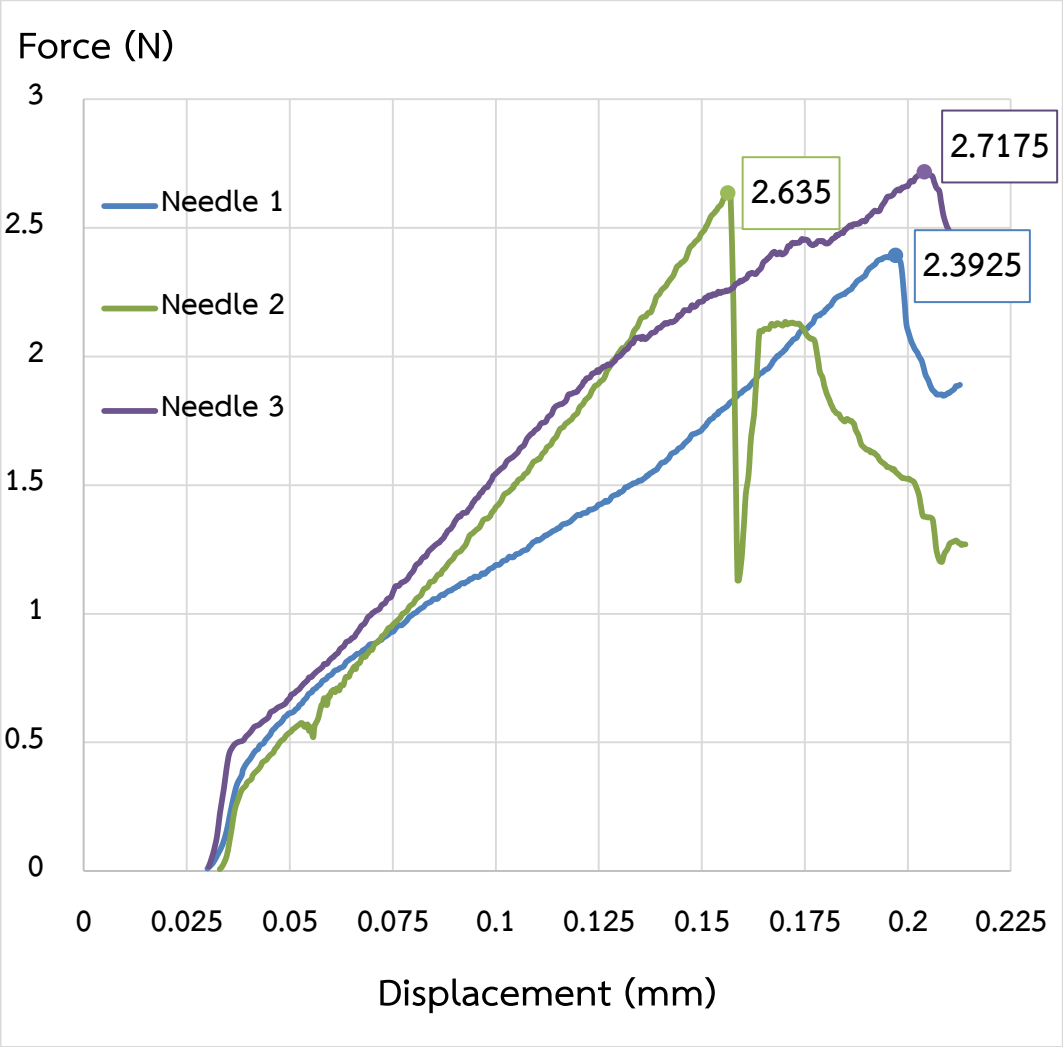
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University



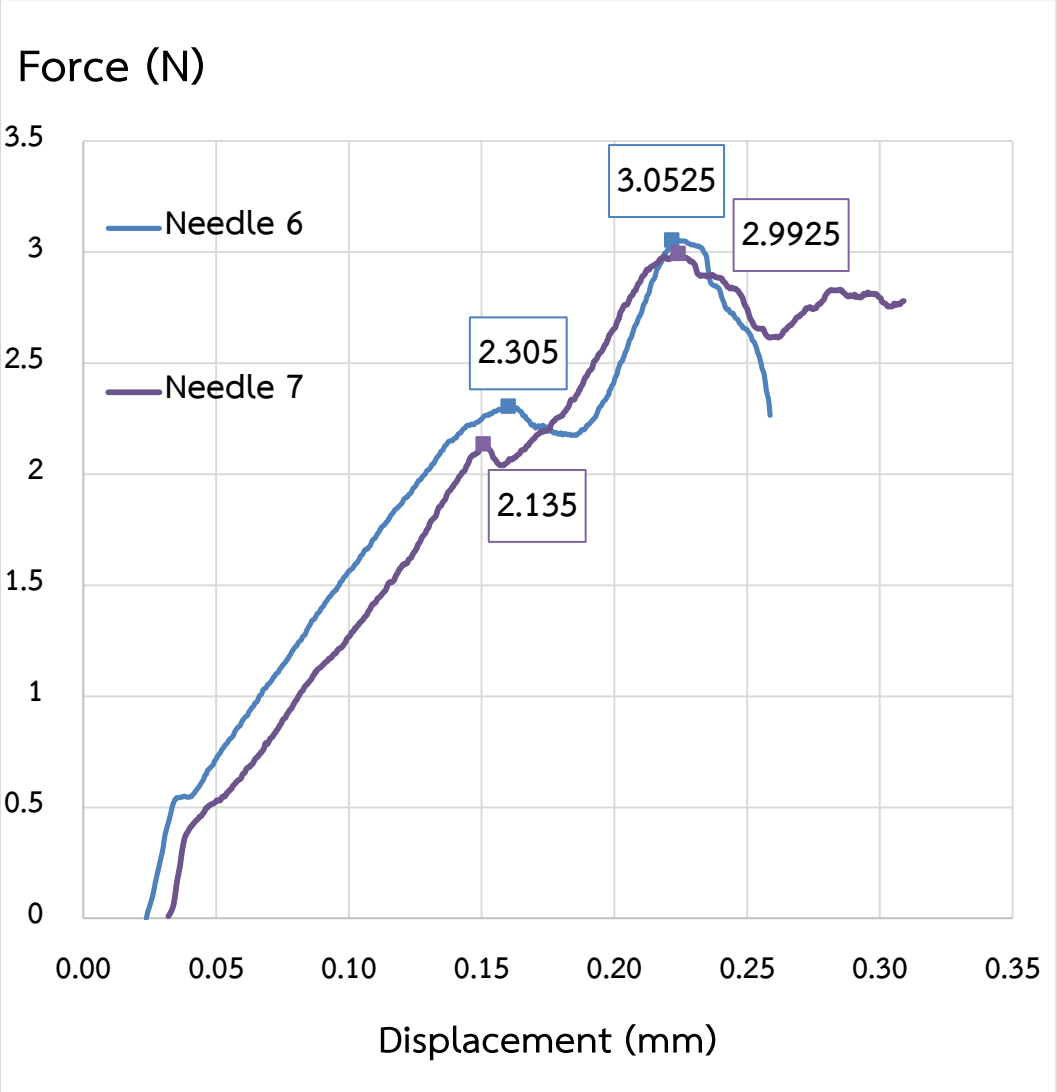
รูปที่ 4.6 แสดงหน้าจอรายงานผลของโปรแกรมทดสอบ

4.1.2 ผลการทดสอบคุณสมบัติทางกล

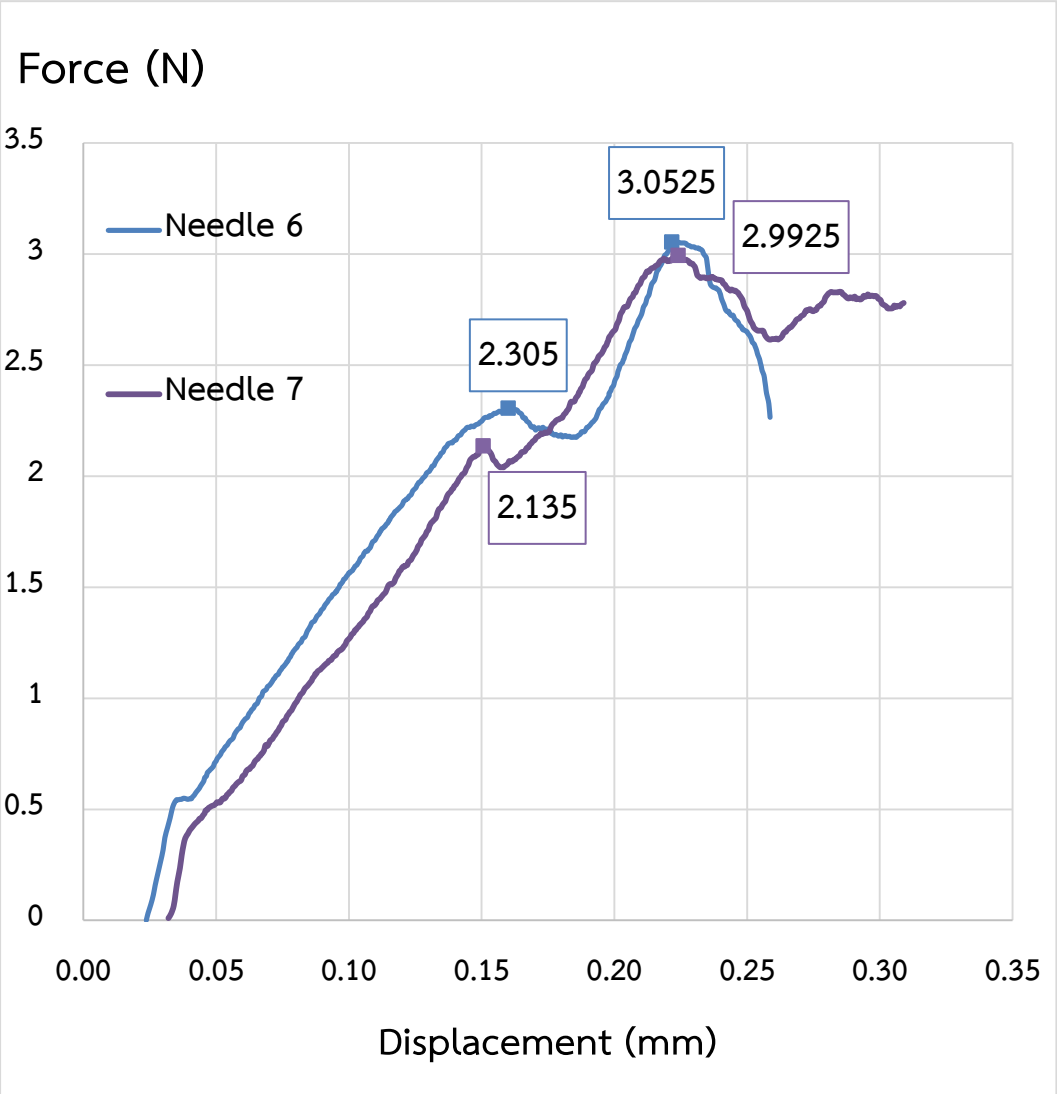
จากการทดสอบเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคด้วยเครื่องทดสอบแรงกด เมื่อนำค่าแรงกดและระยะการกระจัดที่ได้บันทึกไว้ไปพลอตกราฟความสัมพันธ์ ได้ผลดังนี้



รูปที่ 4.7 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของแรงกระทำและระยะการกระจัดในแนวแกน Z ของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค เข็มที่ 1 2 และ 3



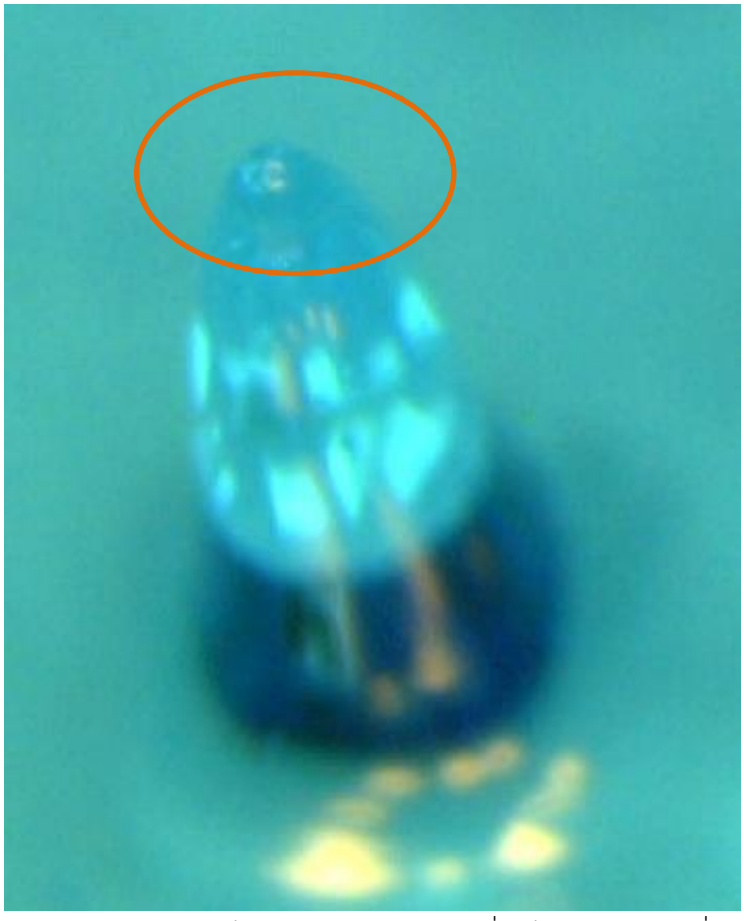
รูปที่ 4.8 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของแรงกระทำและระยะการกระจัดในแนวแกน Z ของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค เข็มที่ 4 และ 5



รูปที่ 4. 9 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของแรงกระทำและระยะการกระจัดในแนวแกน Z ของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค เข็มที่ 6 และ 7

จากผลการทดสอบ ดังแสดงในรูปที่ 4.7 ถึงรูปที่ 4.9 พบว่าความชันของกราฟของแรงกดต่อระยะการกระจัดในจะมีค่าคงที่ในช่วงแรงกดขนาด 0 – 0.5 นิวตัน และในช่วง 0.5- 2 นิวตัน ซึ่งแสดงให้เห็นถึงการเปลี่ยนรูปของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคภายใต้แรงกดตามแนวแกน Z อย่างไรก็ตาม เมื่อแรงกดมีค่าเพิ่มขึ้นถึงช่วงประมาณ 2 – 2.8 นิวตัน ค่าแรงที่สามารถวัดได้จากชุดทดสอบมีค่าลดลงอย่างมาก ในขณะที่ค่าระยะการกระจัดของแท่นโลหะมีค่าเพิ่มขึ้น แสดงให้เห็นถึงการเสียรูปอย่างถาวรของตัวเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ทำการทดสอบ เมื่อนำเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคถ่ายภาพหลังจาก

การทดสอบแรงกด พบว่า เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคซึ่งได้รับแรงกดอยู่ในช่วง 2-2.8 นิวตัน จะเกิดความเสียหายในบริเวณปลายเข็ม ในขณะที่ตัวเข็มยังคงรูปทรงเดิมอยู่ ดังแสดงในรูปที่ 4.10 จึงสามารถสรุปได้ว่า บริเวณปลายเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคจะเกิดการแตกหักเสียหายเมื่อได้รับแรงกดที่มีขนาดประมาณ 2 - 2.7 นิวตัน



รูปที่ 4.10 แสดงความเสียหายของปลายเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค เมื่อเข็มได้รับแรงกดที่มีขนาดประมาณ 2 – 2.7 นิวตัน

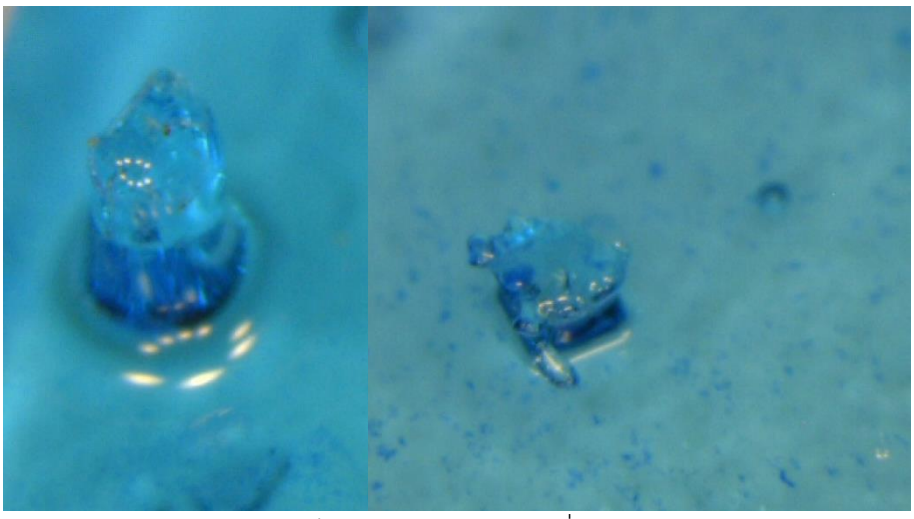
โดยจากการนำข้อมูลการทดสอบทั้งหมด 7 ตัวอย่างมาเฉลี่ย พบว่าค่าแรงกดที่ทำให้เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคเกิดความเสียหาย มีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 2.39 นิวตัน และมีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 0.346 นิวตัน จากการทดสอบโดยใช้เข็ม 1 เข็มต่อการทดสอบ 1 ครั้ง โดยทดสอบทั้งหมด 7 ครั้ง

ตารางที่ 4.1 แสดงข้อมูลการทดสอบเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค

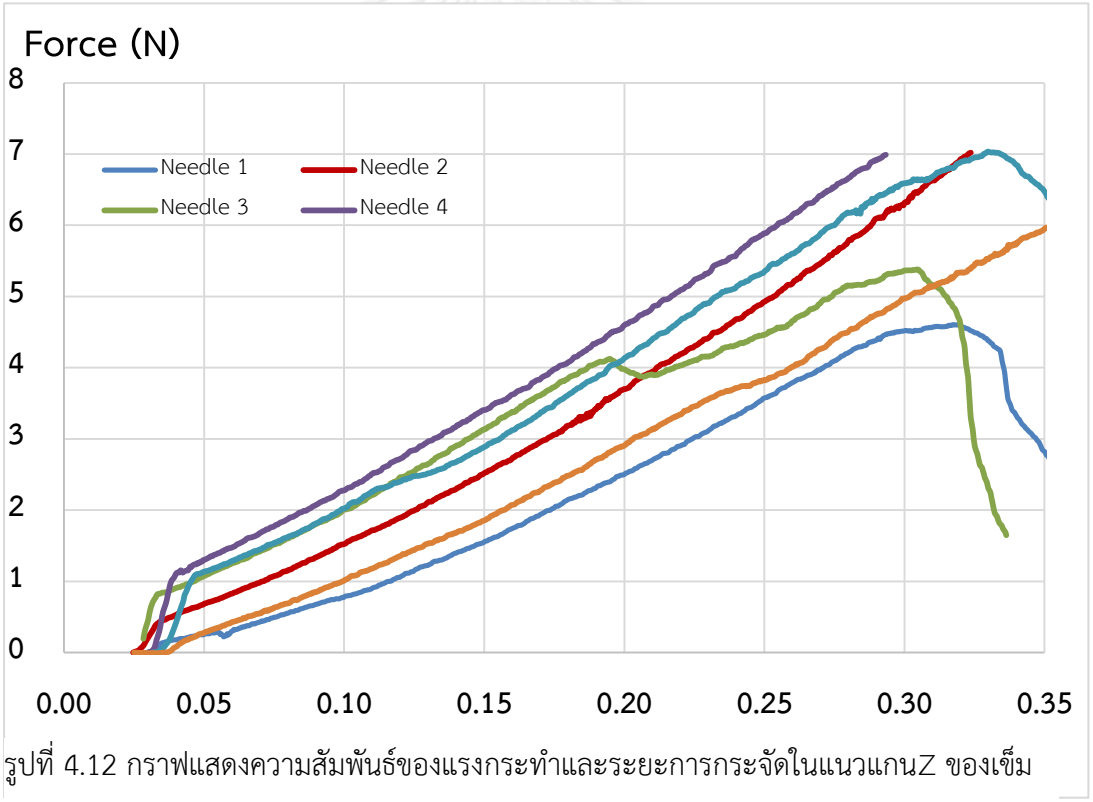
ข้อมูลการทดสอบ	ค่าแรงกดในแนวแกน(นิวตัน)
ชุดที่ 1	2.3925
ชุดที่ 2	2.635
ชุดที่ 3	2.7175
ชุดที่ 4	1.7375
ชุดที่ 5	2.8075
ชุดที่ 6	2.135
ชุดที่ 7	2.305
ค่าเฉลี่ย	2.39
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.346

อย่างไรก็ตาม จากข้อมูลการทดสอบของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคเข็มที่ 4 ถึง 7 ดังแสดงในรูปที่ 4.8 และ 4.9 พบว่า หลังเกิดการเสียรูปของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคในช่วงที่ค่าแรงกดมีขนาด 2-2.8 นิวตัน ค่าแรงกดที่วัดได้จะกลับมามีค่าเพิ่มขึ้นอีกครั้งจนกระทั่งแรงกดมีค่าอยู่ในช่วง 3 - 4 นิวตัน ซึ่งค่าแรงกดมีค่าลดลง ในขณะที่ระยะการกระจัดมีค่าเพิ่มขึ้น แสดงให้เห็นถึงการเสียรูปของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคเป็นครั้งที่สอง และเมื่อนำเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคดังกล่าว ซึ่งได้รับแรงกดที่มีค่ามากกว่า 3 นิวตันมาถ่ายภาพหลังจากการทดสอบแรงกดดังแสดงในรูปที่ 4.11 พบว่าตัวเข็มฉีดยาจะเกิดการเสียรูปอย่างชัดเจน แตกต่างกับเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ได้รับแรงกดขนาดประมาณ 2.4 นิวตัน ซึ่งตัวเข็มฉีดยายังคงรูปทรงเดิมอยู่และเกิดการแตกหักในบริเวณส่วนปล่อยของเข็มฉีดยาเท่านั้น

จากผลการทดสอบดังกล่าวสามารถสรุปได้ว่า เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคจะเกิดความเสียหายขึ้นเมื่อได้รับแรงกด โดยความเสียหายในครั้งแรก จะเกิดกับส่วนปลายของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค เมื่อเข็มได้รับแรงกดประมาณ 2- 2.8 นิวตัน และเมื่อแรงกดมีค่าเพิ่มขึ้นถึงช่วง 3-4 นิวตัน เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคจะเกิดการเสียรูปเป็นครั้งที่สอง ซึ่งทำให้ตัวเข็มเปลี่ยนรูปทรงโดยสิ้นเชิง

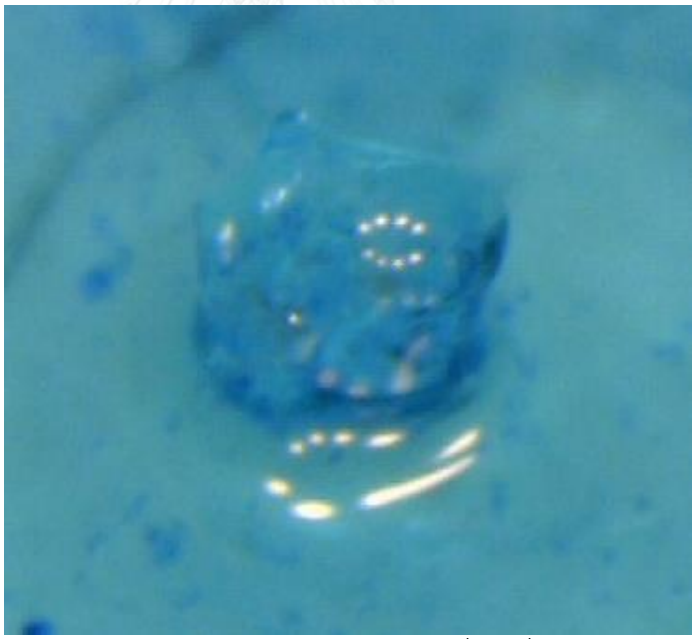


รูปที่ 4.11 แสดงความเสียหายของตัวเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคเมื่อได้รับแรงกดในช่วง 3- 4 นิวตัน



รูปที่ 4.12 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของแรงกระทำและระยะการกระจัดในแนวแกนZ ของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคในกลุ่มทีสอง

อย่างไรก็ตาม จากการทดสอบพบว่า เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคบางเข็ม มีลักษณะการตอบสนองต่อแรงกดในแนวแกน Z ที่แตกต่างจากเข็มในกลุ่มแรก โดยกราฟความความสัมพันธ์ของแรงกระทำและระยะการกระจัดในแนวแกน Z ดังแสดงในรูปที่ 4.12 จะมีลักษณะคล้ายกับกราฟของผลการทดสอบกลุ่มแรก ในช่วงแรงกดขนาด 0- 2 นิวตัน อย่างไรก็ตาม เมื่อแรงกดมีขนาดเพิ่มขึ้นถึง 2.5 นิวตัน เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคในกลุ่มดังกล่าว กลับไม่แสดงลักษณะของกราฟซึ่งบ่งชี้ให้เห็นถึงการแตกหักเสียหายของปลายเข็ม โดยตัวเข็มฉีดยาในกลุ่มนี้สามารถรับแรงกดได้สูงถึง 4 – 8 นิวตัน และเมื่อนำเข็มฉีดยาซึ่งผ่านการทดสอบไปถ่ายรูป ดังแสดงในรูปที่ 4.13 พบว่ามีลักษณะคล้ายกับเข็มฉีดยาตัวอย่างที่ 4 ถึง ตัวอย่างที่ 7 ในเข็มกลุ่มแรก ซึ่งตัวเข็มมีการเสียรูปโดยไม่เหลือรูปทรงเดิม ลักษณะการตอบสนองต่อแรงกดดังนี้ อาจเป็นเพราะตัวเข็มเกิดความเสียหายในระหว่างขั้นตอนการเก็บรักษา หรือในขั้นตอนการนำเข็มออกจากแม่พิมพ์ในกระบวนการผลิต ซึ่งทำให้ส่วนปลายของเข็มเกิดความเสียหายก่อนกระบวนการทดสอบ ทำให้กราฟความสัมพันธ์ของแรงกดต่อระยะการกระจัดของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคในกลุ่มที่สาม ไม่แสดงลักษณะของการเสียรูปของเข็มฉีดยาในบริเวณที่แรงกดมีขนาดประมาณ 2- 2.5 นิวตัน

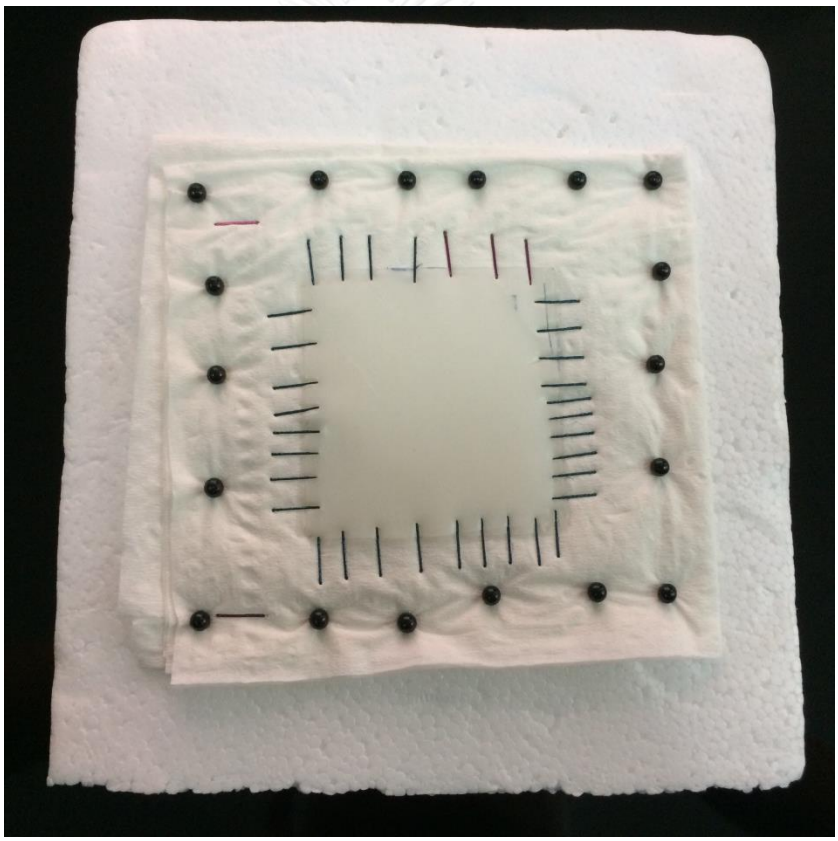


รูปที่ 4.13 แสดงความเสียหายของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคในกลุ่มที่สองซึ่งได้รับแรงกดในช่วง4 – 5 นิวตัน

4.2 การทดสอบคุณสมบัติการเจาะทะลุชั้นฟิล์มพาราฟิน

การทดสอบคุณสมบัติการเจาะทะลุชั้นฟิล์มพาราฟิน มีวัตถุประสงค์พื่อศึกษาผลของการใช้แรงกดขนาดต่าง ๆ ที่ส่งผลต่อความสามารถในการเจาะทะลุของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค โดยใช้ชั้นฟิล์มพาราฟินเป็นแบบจำลองของชั้นผิวหนังของมนุษย์ เพื่อประเมินขีดกำจัดในการใช้งานเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค และเป็นการทดสอบความสามารถในการเจาะทะลุของเข็มฉีดยาในเบื้องต้น ก่อนนำไปทดสอบด้วยชั้นผิวหนังของสัตว์

ชุดทดสอบประกอบดังแสดงในรูปที่ 4.14 ประกอบด้วย ชั้นฟิล์มพาราฟินซึ่งถูกนำมาซ้อนกันเป็นจำนวนสิบชั้น ยึดด้วยลวดเย็บกระดาษและเข็มหมุด เพื่อป้องกันไม่ให้ชั้นฟิล์มพาราฟินแต่ละชั้นเกิดการเคลื่อนที่ในระหว่างการทดสอบ



รูปที่ 4.14 ชุดทดสอบการเจาะทะลุชั้นฟิล์มพาราฟิน

การทดสอบทำโดยการนำชุดทดสอบดังกล่าวไปวางบนตาชั่งดิจิตอลเพื่อใช้วัดค่าแรงกด นำแผ่นเข็มฉีดยาขนาดจุลภาควางลงบนชุดทดสอบ และทำการกดด้วยแรงขนาดต่างๆดังนี้

ตารางที่ 4.2 ข้อมูลการทดสอบการเจาะทะลุชั้นฟิล์มพาราฟีน

การทดสอบครั้งที่	จำนวนเข็มที่ใช้	จำนวนเข็มที่เจาะทะลุชั้นฟิล์มพาราฟีน	ค่าแรงกดต่อเข็ม (นิวตัน)
1	8	8	0.88
2	15	15	1.34
3	5	5	1.71
4	4	4	2.09

เนื่องจากจำนวนเข็มที่ใช้ในการทดสอบแต่ละครั้งมีจำนวนไม่เท่ากัน ดังนั้น ค่าแรงกดทั้งหมดที่กระทำต่อแผ่นเข็ม จะถูกนำไปหารเฉลี่ยเป็นค่าแรงกดที่กระทำต่อเข็มหนึ่งเข็มแทน จากการคำนวณพบว่า ค่าแรงกดที่ใช้ในการทดสอบมีค่าอยู่ในช่วง 0.9 – 2.1 นิวตัน ซึ่งเป็นค่าที่น้อยกว่าค่าแรงกดเฉลี่ยที่ทำให้เข็มเกิดความเสียหายที่ได้จากผลการทดสอบคุณสมบัติทางกล

เมื่อการทดสอบเสร็จสิ้น ชั้นฟิล์มพาราฟีนชั้นที่ 1 และ 2 จากชั้นบนสุด จะถูกนำไปตรวจสอบว่า เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคสามารถเจาะทะลุชั้นดังกล่าวได้หรือไม่ โดยการนำกระบอกเข็มฉีดยา ฉีดน้ำผ่านบริเวณบนชั้นฟิล์มพาราฟีน หากเข็มสามารถเจาะทะลุชั้นฟิล์มพาราฟีนได้ การฉีดน้ำด้วยแรงดันผ่านชั้นพาราฟีน จะปรากฏน้ำรั่วซึมจากรอยเจาะดังกล่าว ดังแสดงในรูปที่ 4.15 ซึ่งจากการตรวจสอบพบว่าเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคทุกเข็มที่นำมาทดสอบ สามารถเจาะทะลุชั้นฟิล์มพาราฟีนได้

รูปที่ 4. 15 แสดงขั้นตอนการตรวจสอบรอบเจาะบนชั้นฟิล์มพาราฟิน

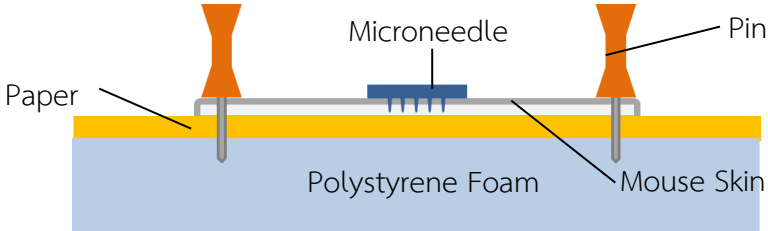
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

4.3 การทดสอบคุณสมบัติการเจาะทะลุชั้นผิวหนังสัตว์

การทดสอบคุณสมบัติการเจาะทะลุชั้นผิวหนังสัตว์ มีวัตถุประสงค์พื่อทดสอบความสามารถในการเจาะทะลุชั้นผิวหนังของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ได้ผลิตขึ้น ทดสอบโดยการนำเข็มฉีดยาไปเจาะลงบนหนังของหนูทดลองที่เสียชีวิตแล้ว และทำการถ่ายภาพตัดขวางเนื้อเยื่อเพื่อสังเกตุรอยฉีกขาดบนผิวหนังหนูทดลองที่เกิดจากเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค งานวิจัยชินนี้ได้ใช้ชั้นผิวหนังของหนูทดลองสายพันธุ์ MLAC :WR ชื่อทางวิทยาศาสตร์ Rattus Norvegicus ในการทดสอบ เนื่องจากเป็นหนูที่มีขนาดใหญ่ มีขนาดพื้นที่ของชั้นผิวหนังกว้างกว่าหนูขนาดเล็ก ทำให้สะดวกต่อการทดสอบสามารถทำการทดสอบได้หลายครั้ง โดยหนูที่ใช้ในการทดสอบนั้นเป็นหนูโตเต็มวัยอายุ 8 สัปดาห์ สีขาว เพศผู้ ดังแสดงในรูปที่ 4.16 สั่งซื้อจากศูนย์บริการสัตว์ทดลองแห่งชาติ มหาวิทยาลัยมหิดล

รูปที่ 4.16 หนูทดลองสายพันธุ์ MLAC : WR

Chulalongkorn University

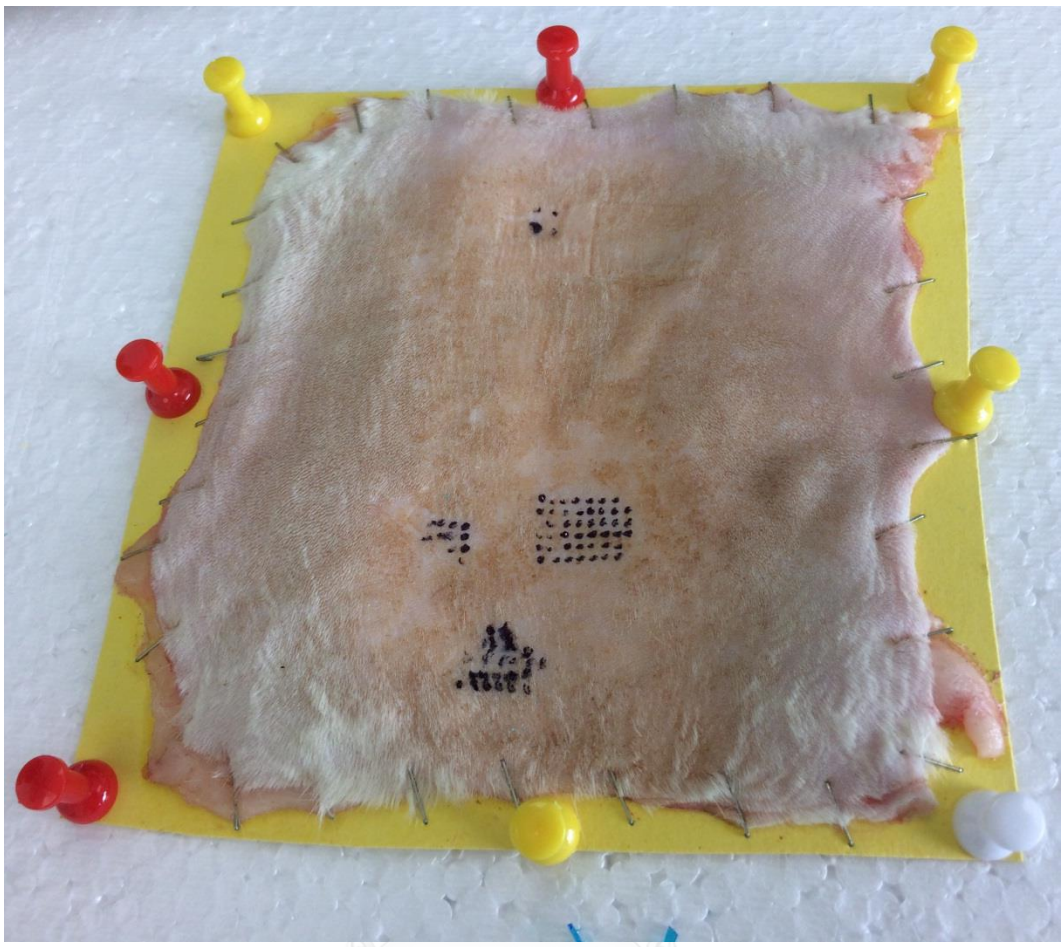


รูปที่ 4.17 แสดงส่วนประกอบของชุดทดสอบคุณสมบัติการเจาะทะลุชั้นผิวหนัง

4.3.1 ขั้นตอนการทดสอบคุณสมบัติการเจาะทะลุชั้นผิวหนังสัตว์

ในขั้นตอนแรก เตรียมชั้นผิวหนังของหนูทดลองที่เสียชีวิตแล้ว โดยทำการโกนขนออก และตรึงหนังหนูลงบนฐานที่ประกอบด้วยชั้นโฟมโพลิสไตรีนและกระดาษแข็ง โดยใช้เข็มหมุด และลวดเย็บกระดาษยึดหนังหนูเข้ากับฐานดังแสดงในรูปที่ 4.17 และ 4.18 ซึ่งมีวัตถุประสงค์เพื่อป้องกันไม่ให้หนังหนูเกิดการหดตัวระหว่างทำการทดลอง ในขั้นตอนถัดมา ทำความสะอาดหนังหนูโดยใช้แอลกอฮอล์ วางแผ่นเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคลงบนหนังหนู และทำการกดเป็นเวลา 30 วินาที หลังจากนั้น นำเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคออกจากหนังหนู และทำการแต้มบริเวณที่ทดสอบด้วยสีย้อมเนื้อเยื่อ ดังแสดงในรูปที่ 4.19 เพื่อให้สะดวกต่อการสังเกตุรอยฉีกขาดบนชั้นผิวหนังที่เกิดจากเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคในภายหลัง

รูปที่ 4.18 ชุดทดสอบคุณสมบัติการเจาะทะลุชั้นผิวหนัง

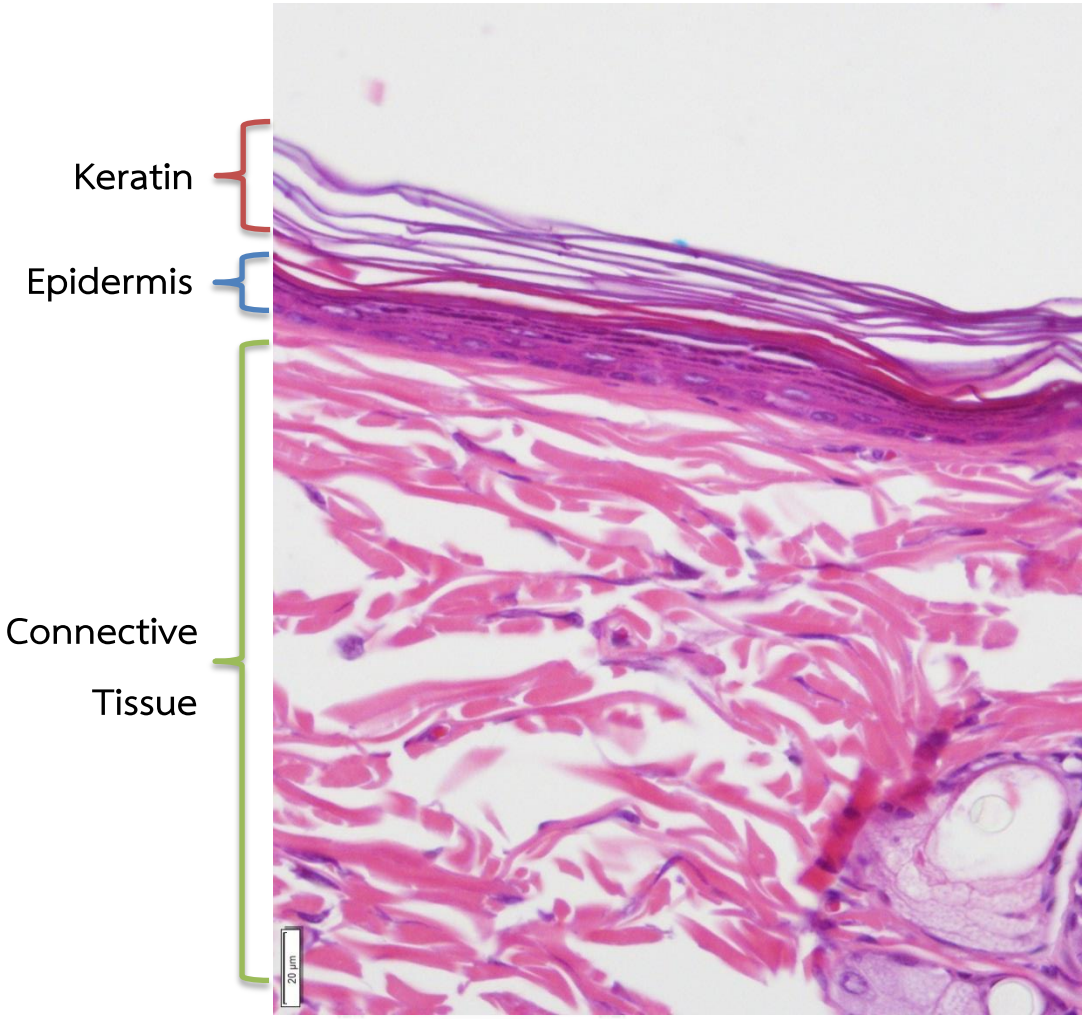


รูปที่ 4.19 แสดงภาพชั้นผิวหนังของหนูซึ่งถูกเจาะด้วยเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

4.3.2 ผลการทดสอบคุณสมบัติการเจาะทะลุชั้นผิวหนังสัตว์

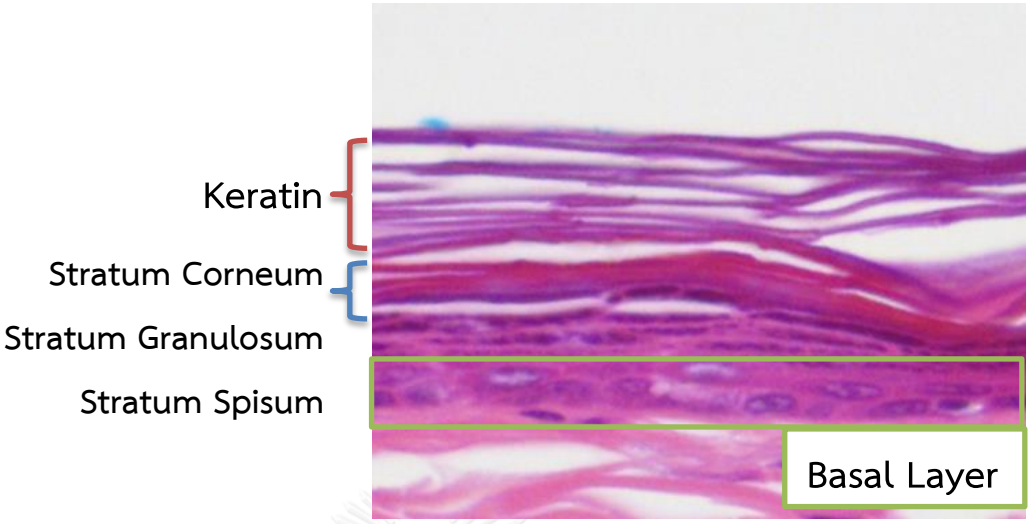
ชั้นผิวหนังของหนูทดลองที่ผ่านการทดสอบ จะถูกนำไปถ่ายภาพตัดขวางเนื้อเยื่อเพื่อสังเกตุรอยฉีกขาดที่เกิดจากการเจาะของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค



รูปที่ 4.20 แสดงโครงสร้างทางกายภาพของชั้นผิวหนังหนู

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

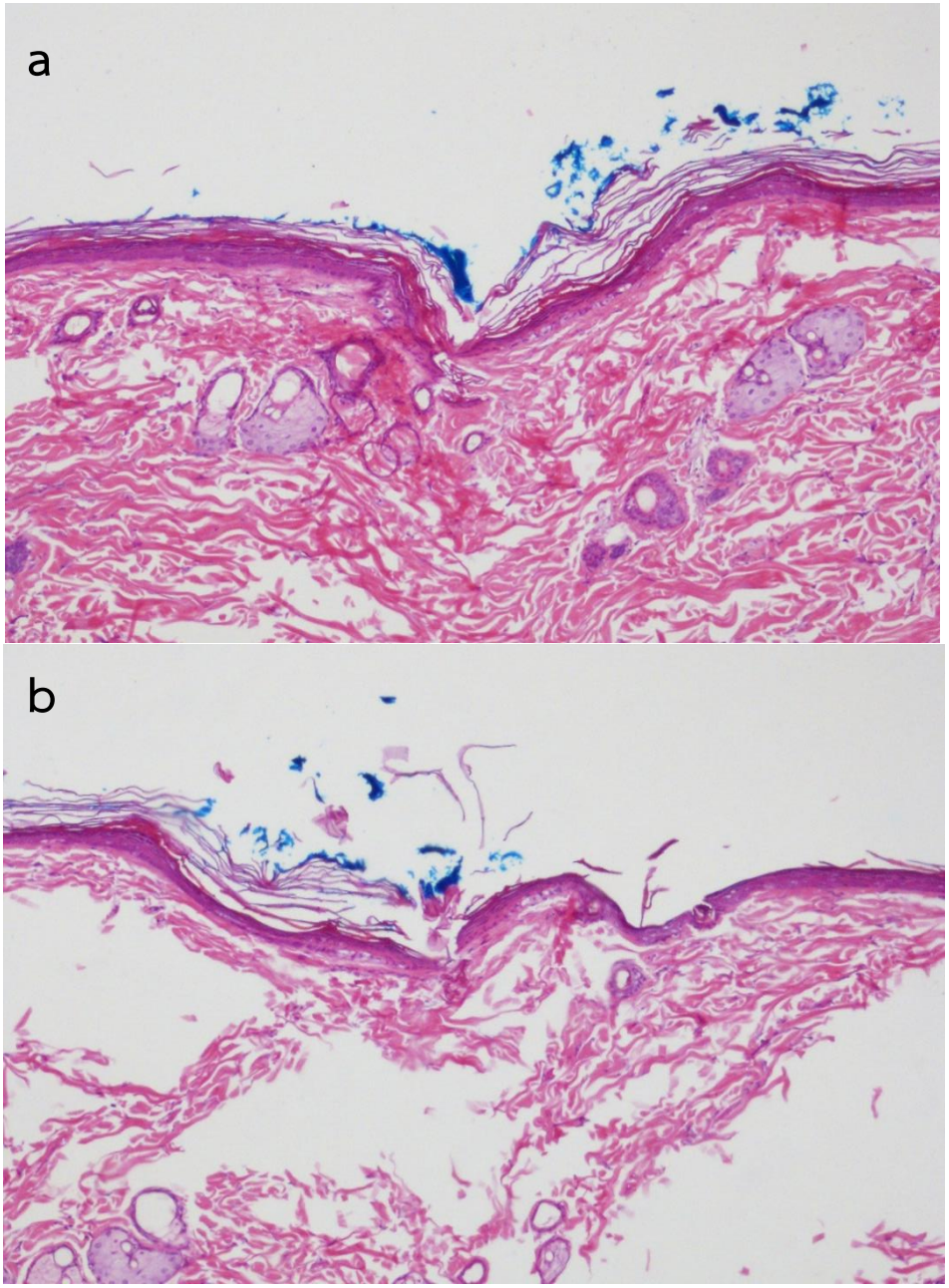
ชั้นผิวหนังของหนูที่นำมาใช้ในการทดสอบ จะประกอบด้วยโครงสร้างทางกายภาพหลายประเภทก่อตัวเป็นชั้น ซึ่งประกอบด้วย ชั้นเซลล์ตาย(Keratin) ชั้นผิวหนังชั้นนอก(Epidermis) และชั้นเนื้อเยื่อยึดเกาะ(Connective Tissue) ดังแสดงในรูปที่ 4.20



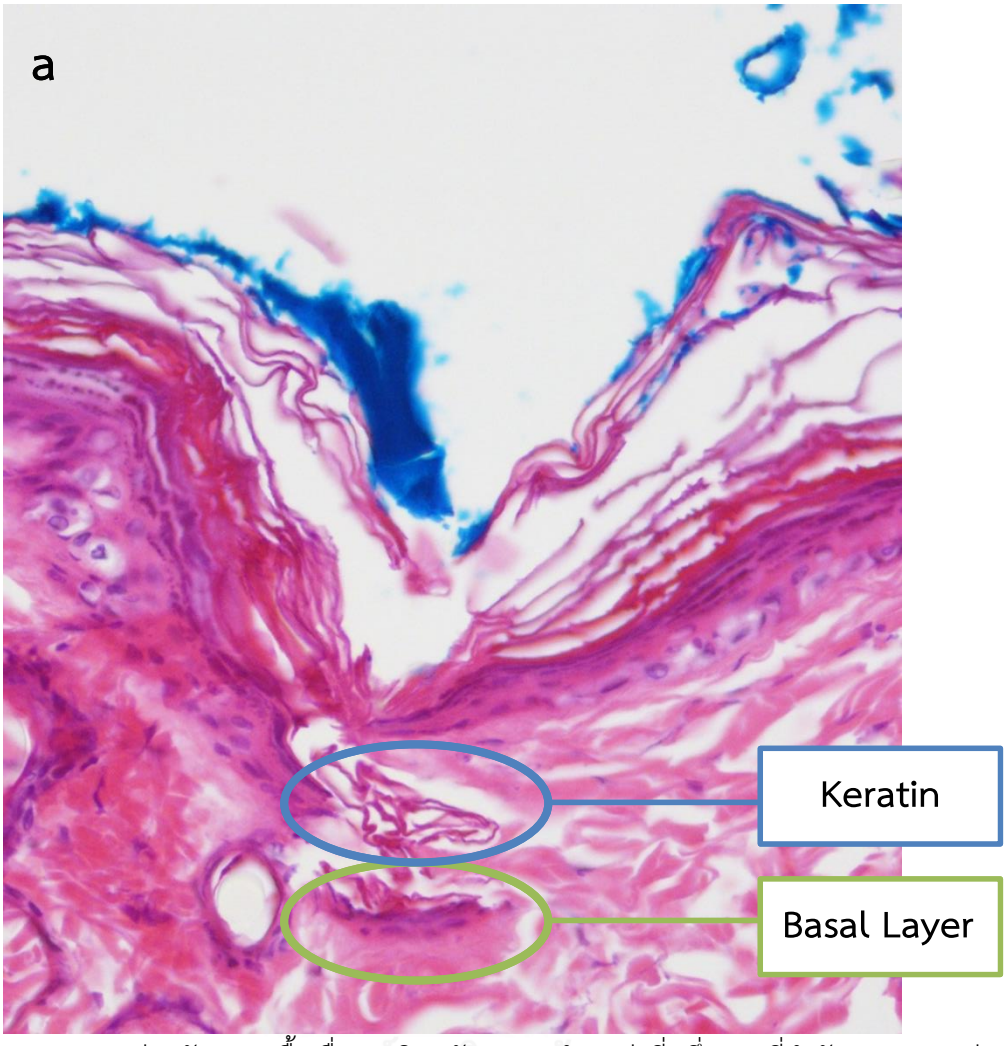
รูปที่ 4.21 แสดงส่วนประกอบของชั้นผิวหนังชั้นนอก

โดยจะทำการพิจารณาเฉพาะส่วนชั้นผิวหนังชั้นนอกของหนู หรือ Epidermis เท่านั้น ซึ่งชั้นดังกล่าว จะประกอบด้วยชั้น Keratin, Stratum Corneum , Stratum Granulosum , Stratum Spisum และ Basal Layer ดังแสดงในรูปที่ 4.21 โดยชั้น Basal Layer หรือชั้นเซลล์ฐาน ซึ่งมีลักษณะเป็นจุดสีน้ำเงิน จะเป็นตัวบ่งชี้ที่สำคัญในการระบุรอยเจาะทะลุของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค เนื่องจากเป็นชั้นที่อยู่ล่างสุดในส่วนของผิวหนังชั้นนอกของหนู

เมื่อทำการสังเกตุภาพถ่ายตัดขวางเนื้อเยื่อชั้นผิวหนังของหนู จะสามารถระบุบริเวณซึ่งเป็นรอยเจาะที่เกิดจากเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคได้โดยการสังเกตุบริเวณที่ผิวหนังมีลักษณะเป็นร่อง และมีสีย้อมเนื้อเยื่ออยู่บนรอยดังกล่าว ซึ่งเกิดจากกระบวนการในขั้นตอนการทดสอบ โดยรูปที่ 4.22 แสดงถึงตำแหน่งที่เกิดรอยเจาะของเข็มฉีดยา

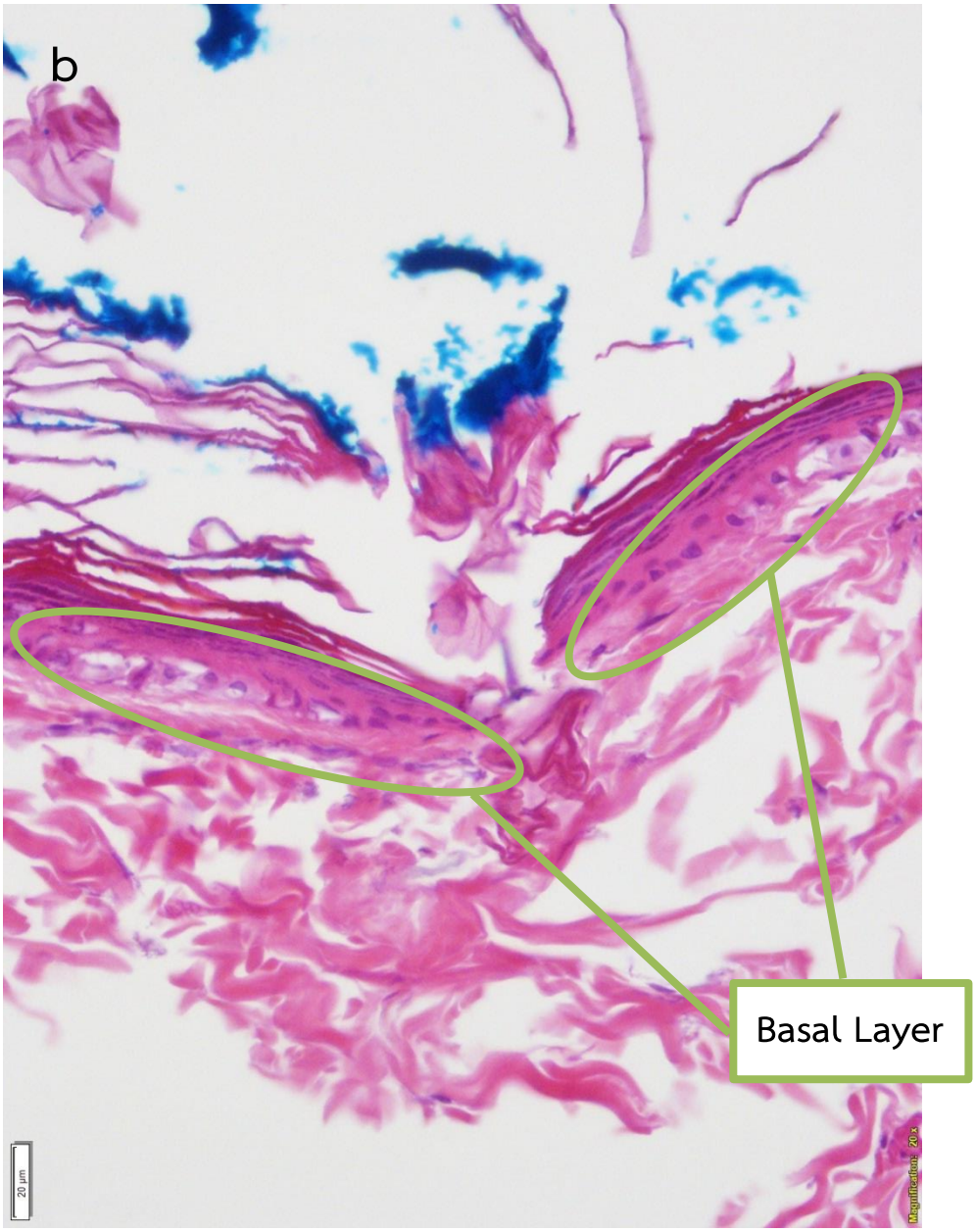


รูปที่ 4.22 แสดงภาพถ่ายตัดขวางเนื้อเยื่อของผิวหนังหนู ณ ตำแหน่งที่หนึ่ง (a) และตำแหน่งที่สอง (b) ที่กำลังขยาย 10 เท่า



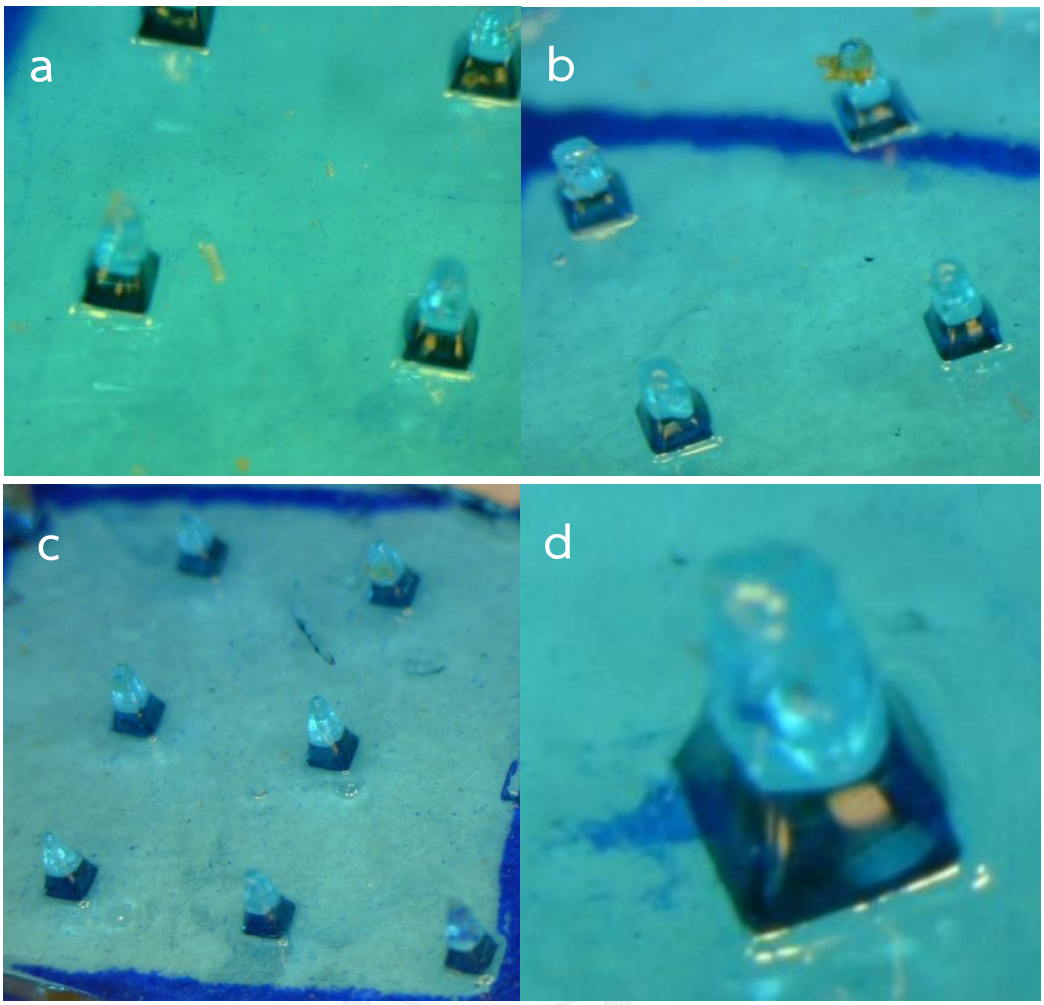
รูปที่ 4.23 แสดงภาพถ่ายตัดขวางเนื้อเยื่อของผิวหนังหนู ณ ตำแหน่งที่หนึ่ง (a) ที่กำลังขยาย 40 เท่า

จากภาพถ่ายตัดขวางเนื้อเยื่อที่กำลังขยาย 10 เท่า ดังแสดงในรูปที่ 4.22 พบว่า ณ บริเวณบนผิวหนังซึ่งถูกเจาะโดยเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคจะมีความเข็มของสีย้อมมากกว่าบริเวณโดยรอบ ซึ่งเป็นผลจากขั้นตอนการแต้มสีย้อมในกระบวนการทดสอบ และเมื่อทำการเพิ่มกำลังขยายของกล้องจุลทรรศน์เป็น 40 เท่า เมื่อสังเกตุผิวหนังหนูในตำแหน่งที่หนึ่ง ดังแสดงในรูปที่ 4.23 พบว่าเกิดการฉีกขาดของชั้นผิวหนังชั้นนอกในบริเวณดังกล่าว ซึ่งสังเกตุได้จากความไม่ต่อเนื่องของชั้นเซลล์ฐานภายใต้ชั้นผิวหนัง นอกจากนั้น ชั้นเซลล์ฐานที่ฉีกขาดเกิดการเคลื่อนที่เข้าไปในบริเวณเนื้อเยื่อยึดติด ทำให้เศษชิ้นส่วนของชั้น Keratin เคลื่อนที่ลงไปใต้ชั้นผิวหนัง โดยปกติแล้ว ชั้น keratin ซึ่งเป็นชั้นเซลล์ผิวหนังที่ตาย จะอยู่ในส่วนบนสุดของชั้นผิวหนังหนู ลักษณะดังกล่าวจึงแสดงให้เห็นว่าเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค สามารถเจาะทะลุชั้นผิวหนังชั้นนอกของหนูได้



รูปที่ 4.24 แสดงภาพถ่ายตัดขวางเนื้อเยื่อของผิวหนังหนู ณ ตำแหน่งที่สอง (b) ที่กำลังขยาย 40 เท่า

และเมื่อสังเกตุผิวหนังหนูในตำแหน่งที่สอง ที่กำลังขยาย 40 เท่า ดังแสดงในรูปที่ 4.24 พบว่าในบริเวณดังกล่าว ชั้นเซลล์ฐานใต้ผิวหนังเกิดการฉีกขาด ไม่เชื่อมต่อกับเป็นแนวเดียวเหมือนกับบริเวณโดยรอบ จึงสามารถสรุปได้ว่า ที่ตำแหน่งที่สอง เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคสามารถเจาะทะลุชั้นผิวหนังหนูได้เช่นเดียวกับตำแหน่งที่หนึ่ง



รูปที่ 4.25 แสดงภาพเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคภายหลังการทดสอบการเจาะทะลุชั้นผิวหนังของหนู (a) เข็มชุดที่ 1 (b) เข็มชุดที่ 2 (c) เข็มชุดที่ 3 และ (d) แสดงความเสียหายที่เกิดขึ้นบริเวณปลายเข็ม

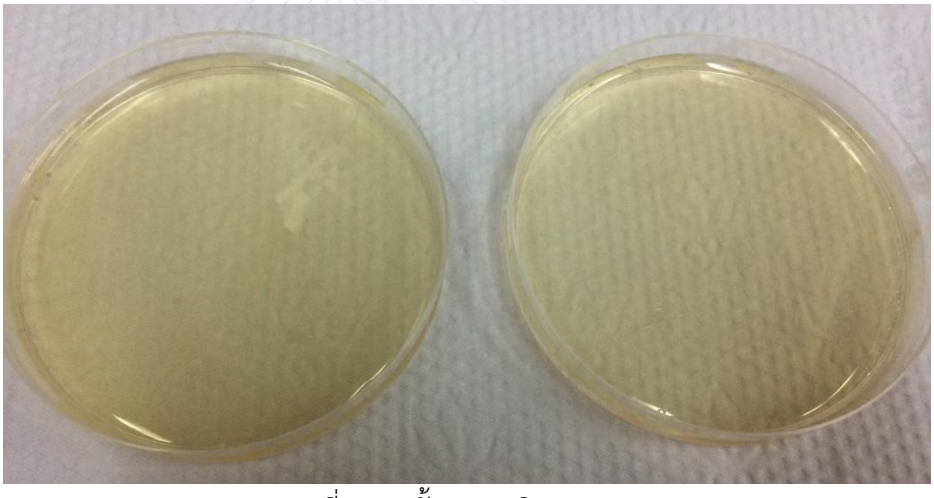
เมื่อนำเข็มฉีดยาที่ผ่านการทดสอบไปสังเกตุด้วยกล้อง(Dino Lite Am411 Pro) ดังแสดงในรูปที่ 4.25 พบว่า ปลายเข็มฉีดยาเกิดการเสียรูป ซึ่งทำให้ปลายเข็มมีลักษณะกลมมน ในขณะตัวเข็มยังคงมีความสมบูรณ์ ไม่เกิดการแตกหัก แสดงให้เห็นว่าเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ได้ผลิตขึ้นจากสารละลายน้ำตาลมอลโทสนั้นมีความแข็งแรงสูง และสามารถทนต่อแรงกดที่ใช้ในการเจาะทะลุชั้นผิวหนังของหนูได้ และบนตัวเข็มปรากฏเศษตกค้างของขนและชั้นผิวหนังของหนู โดยบางส่วนติดอยู่บนแผ่นฐานของเข็มฉีดยา และมีบางส่วนติดอยู่บนปลายเข็ม ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้อีกอีกปัจจัยหนึ่ง ซึ่งแสดงให้เห็นว่าเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ได้ผลิตขึ้นนั้น สามารถเจาะทะลุชั้นผิวหนังของหนูทดลองได้

4.4 การทดสอบคุณสมบัติการละลาย

การทดสอบคุณสมบัติการละลายของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค มีวัตถุประสงค์เพื่อทดสอบความสามารถในการสลายตัวเองของเข็มฉีดยาในการใช้งาน ทดสอบโดยการนำเข็มฉีดยาที่ได้ผลิตขึ้นไปเจาะลงบนชั้นเจลลาติน และทิ้งเข็มคาไว้ในชั้นเจลลาตินเป็นระยะเวลาหนึ่ง หลังจากนั้นจึงทำการสังเกตุลักษณะของเข็มที่ผ่านการทดสอบ

4.4.1 ขั้นตอนการทดสอบคุณสมบัติการละลาย

ในขั้นตอนแรก เตรียมชั้นเจลลาตินโดนการผสมผงเจลลาติน น้ำหนัก 5.5 กรัมกับน้ำ 100 มิลลิลิตร และนำสารละลายที่ได้ไปให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียสและใช้แท่งกวนสารคนจนผงเจลลาตินและน้ำละลายเป็นเนื้อเดียวกัน เทสารละลายที่ได้ลงบนภาชนะที่เตรียมไว้และนำไปแช่เย็นที่อุณหูมิ 5 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 2 ชั่วโมง หรือจนกระทั่งสารละลายเกิดการแข็งตัวเองกลายเป็นชั้นเจลลาติน ดังแสดงในรูปที่ 4.26

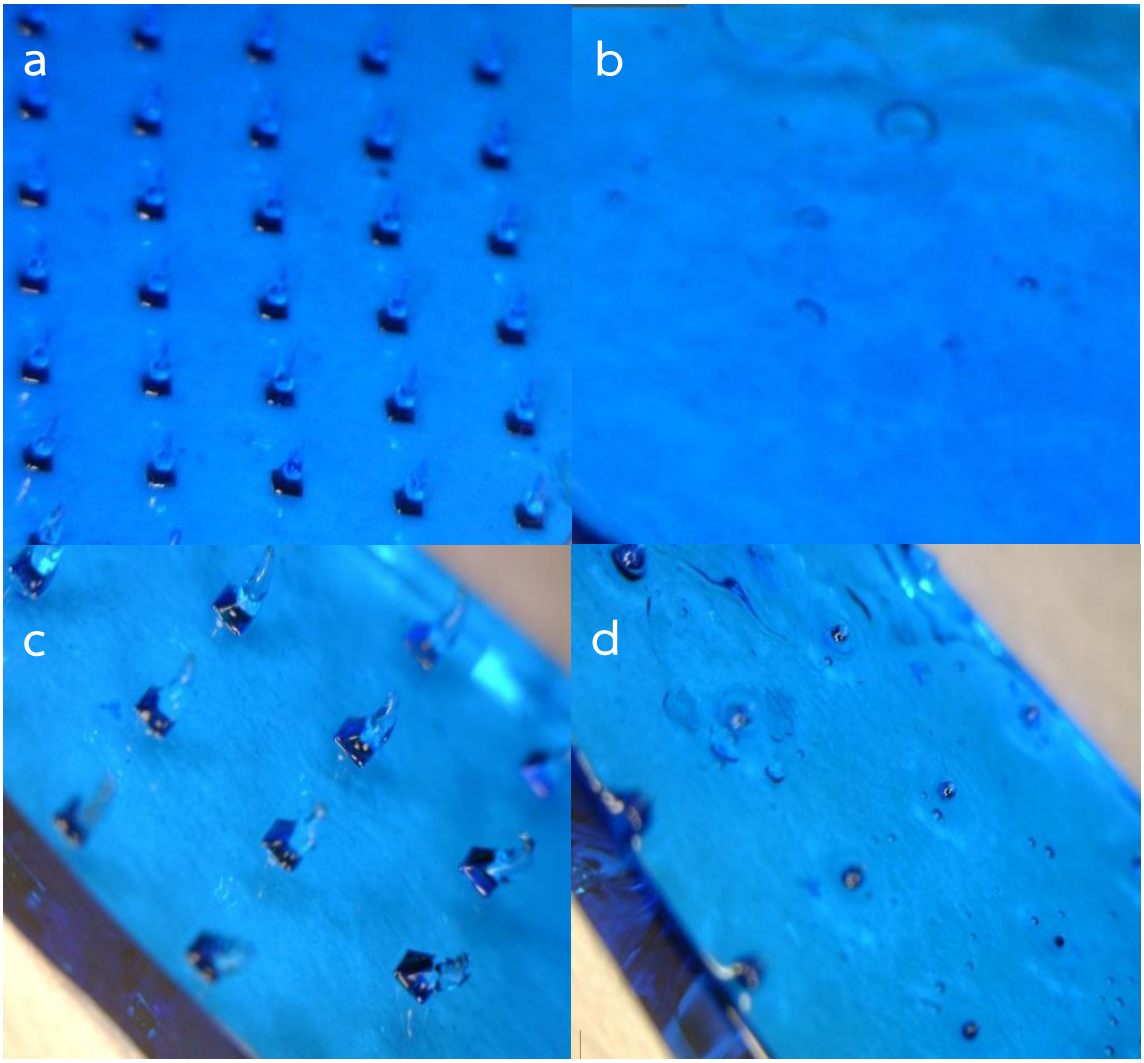


รูปที่ 4.26 ชั้นเจลลาติน

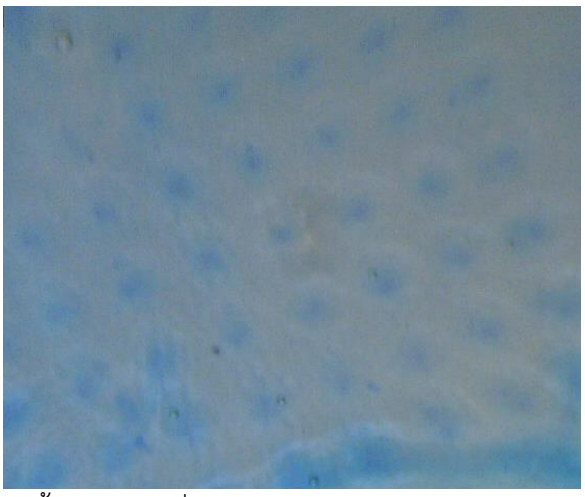
ในขั้นตอนต่อมา นำเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่เตรียมไว้เจาะลงบนชั้นเจลลาติน เป็นระยะเวลา 5 วินาที หลังจากนั้นจึงนำเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคออกจากชั้นเจลลาตินและนำไปถ่ายรูปด้วยกล้อง (Dino Lite Am411 Pro) เพื่อสังเกตุการละลาย

4.4.2 ผลการทดสอบคุณสมบัติการละลาย

โดยจากการทดสอบ พบว่า เมื่อนำเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคเจาะลงบนเจลลาตินและทิ้งไว้เป็นเวลา 5 วินาที ตัวเข็มจะเกิดการสลายตัวโดยสมบูรณ์ จนเหลือแต่เพียงส่วนแผ่นฐานของเข็มปรากฏอยู่ภายหลังการทดสอบ ดังแสดงในรูปที่ 4.27 และจากการสังเกตุชั้นเจลลาตินภายหลังการทดสอบ พบเห็นรอยจาะทะลุของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค ดังแสดงในรูปที่ 4.28 แสดงให้เห็นว่า เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ได้ผลิตขึ้นจากสารละลายน้ำตาลมอลโทสนั้นสามารถเจาะลงบนชั้นเจลลาตินได้ และมีคุณสมบัติในการละลายที่ดีมาก เหมาะสมต่อการใช้งานเป็นเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้



รูปที่ 4.27 เข็มฉีดยาขนาดจุลภาค ก่อน (a,c) และหลังเจาะลงบนชั้นเจลลาติน(b,d)



รูปที่ 4.28 ชั้นเจลลาตินซึ่งถูกเจาะโดยเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

4.4 สรุปบท

การทดสอบคุณสมบัติเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ได้ผลิตขึ้นจากสารละลายน้ำตาลมอลโทส พบว่าในการทดสอบคุณสมบัติทางกดโดยใช้เครื่องทดสอบแรงกด พบว่าเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคสามารถรับแรงกดได้ถึงขนาด 2.39 นิวตันก่อนที่จะเกิดความเสียหายในบริเวณส่วนปลายเข็ม และสามารถรับแรงกดถึงช่วงขนาด 3-3.5 นิวตันก่อนที่เข็มจะเกิดการเสียรูปทรงโดยสมบูรณ์ ในการทดสอบคุณสมบัติการเจาะทะลุชั้นผิวหนังของหนูทดลอง พบว่าเข็มสามารถเจาะทะลุชั้นผิวหนังของหนูทดลองได้ โดยตัวเข็มยังสามารถคงรูปทรงอยู่ได้ภายหลังการทดสอบ และเกิดความเสียหายเฉพาะในส่วนปลายเข็มเท่านั้น และในการทดสอบคุณสมบัติการละลายของเข็มฉีดยาโดยใช้ชั้นเจลลาตินในการทดสอบ พบว่าเข็มคุณสมบัติในการละลายที่ดีมาก เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ได้ผลตขึ้นจากสารละลายน้ำตาลมอลโทส จึงมีคุณสมบัติที่เหมาะสมในการใช้งานเป็นเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้เนื่องจากมีความแข็งแรงสูง สามารถเจาะทะลุชั้นผิวหนังได้ และมีคุณสมบัติในการย่อยสลายตัวเองที่ดี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 5 บทสรุปและข้อเสนอแนะ

งานวิจัยชิ้นนี้มีวัตถุประสงค์ในการสร้างและทดสอบเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคประเภทละลายได้จากน้ำตาลมอลโทส โดยใช้กรรมวิธีการหล่อขึ้นรูปด้วยแม่พิมพ์ที่อุณหภูมิต่ำ ซึ่งมีขั้นตอนการผลิตที่ไม่ซับซ้อน มีต้นทุนต่ำ สะดวกต่อการผลิตในจำนวนมากในเชิงอุตสาหกรรม โดยมีขั้นตอนการขึ้นรูปแบ่งออกได้เป็น 2 ขั้นตอนหลัก คือการสร้างแม่พิมพ์เข็มฉีดยา และการหล่อขึ้นรูปเข็มฉีดยาจากสารละลายน้ำตาลมอลโทสดังนี้

ในขั้นตอนแรก แม่พิมพ์เข็มฉีดยาขนาดจุลภาค จะถูกสร้างโดยการนำตัวต้นแบบเข็มฉีดยาที่ขึ้นรูปจากอลูมิเนียมไปหล่อขึ้นรูปเป็นแม่พิมพ์โดยใช้พอลิเมอร์ Polydimethylsiloxane หรือ PDMS ซึ่งมีลักษณะใส มีคุณสมบัติ Hydrophobic และมีความยืดหยุ่น ทำให้สามารถสังเกตุการขึ้นรูปของสารละลายได้และไม่เกิดการรั่วซึมของสารละลายระหว่างการขึ้นรูป สะดวกต่อการใช้งานในการหล่อขึ้นรูปเข็มฉีดยาโดยใช้สารละลายน้ำตาลมอลโทส

ในขั้นตอนต่อไป เตรียมสารละลายน้ำตาลมอลโทส โดยการผสมผงน้ำตาลมอลโทส และน้ำปราศจากไอออนในอัตราส่วน 1 : 5 โดยมวล และนำไปผสมกับสี Methylene Blue เพื่อช่วยในการสังเกตุสารละลายในระหว่างขั้นตอนการขึ้นรูป หลังจากนั้น เทสารละลายน้ำตาลลงบนแม่พิมพ์ และนำไปอบในเตาอบสุญญากาศที่อุณหภูมิ 65 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลา 48-60 ชั่วโมง หลังจากนั้นจึงนำเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่แข็งตัวแล้วออกจากแม่พิมพ์

จากการสังเกตุเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ได้ผลิตโดยใช้กระบวนการในข้างต้น พบว่าเข็มสามารถขึ้นรูปได้อย่างสมบูรณ์ และสามารถนำออกจากแม่พิมพ์ได้โดยไม่เกิดการแตกหักของตัวเข็ม อย่างไรก็ตามพบว่าเข็มมีลักษณะแข็งเปราะ ทำให้แผ่นฐานของเข็มอาจแตกหักได้ในระหว่างขั้นตอนการนำเข็มออกจากแม่พิมพ์ และตัวเข็มจะเกิดการสลายตัวได้ หากเก็บไว้ในสภาวะแวดล้อมที่มีความชื้นและอุณหภูมิสูง จึงควรเก็บรักษาเข็มในสภาวะที่มีความชื้นต่ำและอุณหภูมิต่ำ และอาจใช้วัสดุที่มีความแข็งแรงสูงมาเสริมในส่วนแผ่นฐานเข็มฉีดยา เพื่อป้องกันการแตกหักของแผ่นฐานในระหว่างกระบวนการผลิตและการเก็บรักษา

เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ผลิตได้ จะถูกนำไปทดสอบคุณสมบัติในด้านต่างๆ ทั้งคุณสมบัติทางกล และคุณสมบัติการเจาะทะลุชั้นผิวหนัง เพื่อประเมินขีดความสามารถในการใช้งานแทนเข็มฉีดยาแบบปกติ โดยการทดสอบคุณสมบัติทางกล มีวัตถุประสงค์เพื่อหาขนาดแรงกดสูงสุดในแนวแกนที่ทำให้เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคเกิดความเสียหาย ทดสอบโดยนำเข็มฉีดยาที่ได้ผลิตขึ้นไปกระทำด้วยแรงกดที่ขนาดต่างๆ และทำการบันทึกความสัมพันธ์ของขนาดแรงกดในแนวแกนเทียบกับระยะการกระจัดของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค โดยจากผลการทดสอบ พบว่าเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคจะเกิดความเสียหาย

ที่บริเวณปลายเข็ม เมื่อได้รับแรงกดขนาด 2.39 นิวตัน และตัวเข็มจะเกิดการเสียรูปทรงเมื่อได้รับแรงกดที่มีขนาดในช่วง 3-3.5 นิวตัน จากผลการทดสอบข้างต้นแสดงให้เห็นว่า เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ได้ผลิตขึ้นจากสารละลายน้ำตาลมอลโทสนั้นมีความแข็งแรงสูง โดยสามารถรับแรงกดต่อเข็มได้สูงถึง 2.39 นิวตัน ซึ่งในการใช้งานจริง เข็มจะถูกใช้งานพร้อมกันในลักษณะของแผ่นเข็ม ซึ่งประกอบด้วยเข็มหลายเข็มอยู่บนแผ่นฐานเดียวกัน ทำให้สามารถรับแรงกดที่มีขนาดสูงขึ้น แปรผันตามจำนวนของเข็มบนแผ่นเข็มที่เพิ่มขึ้น

การทดสอบคุณสมบัติการเจาะทะลุชั้นผิวหนังสัตว์ มีวัตุประสงค์เพื่อทดสอบความสามารถในการเจาะทะลุของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ได้ผลิตขึ้น ทดสอบโดยการนำเข็มฉีดยาไปเจาะลงบนผิวหนังของหนูทดลอง และนำชิ้นผิวหนังดังกล่าวไปถ่ายภาพตัดขวางเนื้อเยื่อ เพื่อสังเกตุรอยแผลในชั้นผิสหนังซึ่งเกิดจากการเจาะของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค โดยจากผลการทดสอบ พบว่าเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคสามารถเจาะทะลุชั้นผิวหนังชั้นนอกสุดของหนูได้ และจากการสังเกตุเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคภายหลังการทดสอบ พบว่าตัวเข็มยังสามารถคงรูปทรงเดิมอยู่ได้ โดยเกิดความเสียหายขึ้นเฉพาะในส่วนปลายเข็มเท่านั้น แสดงให้เห็นว่า เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ได้ผลิตขึ้นจากสารละลายน้ำตาลมอลโทสนั้นสามารถเจาะทะลุชั้นผิวหนังของหนูได้อย่างมีประสิทธิภาพโดยเกิดความเสียหายเพียงเล็กน้อยเท่านั้น

การทดสอบคุณสมบัติในการละลาย มีวัตถุประสงค์เพื่อทดสอบความสามารถในการย่อยสลายตัวเองของเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคที่ได้ผลิตขึ้น ทดสอบโดยการนำเข็มฉีดยาเจาะลงบนชั้นเจลลาตินซึ่งใช้ในการจำลองสภาพแวดล้อมในการใช้งาน โดยจากการทดสอบพบว่าเข็มฉีดยาเกิดการสลายตัวในทันทีหลังจากเจาะลงบนชั้นเจลลาติน ซึ่งแสดงให้เห็นถึงคุณสมบัติในการละลายที่ดี

จากผลการทดสอบข้างต้นจึงสามารถสรุปได้ว่า เข็มฉีดยาขนาดจุลภาคสามารถขึ้นรูปได้จากสารละลายน้ำตาลมอลโทส โดยใช้กระบวนการหล่อขึ้นรูปด้วยแม่พิมพ์ที่อุณหภูมิต่ำ เข็มที่ผลิตได้จากกระบวนการข้างต้นมีความแข็งแรงสูง สามารถเจาะทะลุชั้นผิวหนังได้อย่างมีประสิทธิภาพ และสามารถละลายได้ดี อย่างไรก็ตาม เพื่อป้องกันการสลายตัวและการเสื่อมคุณภาพ ควรเก็บเข็มฉีดยาในสภาวะที่มีความชื้นและอุณหภูมิต่ำ และควรหลีกเลี่ยงการกระทบกระเทือน เพื่อป้องกันการแตกหักของฐานเข็ม จึงควรมีการปรับปรุงในส่วนนี้ เพื่อลดความซับซ้อนในกระบวนการเก็บรักษาเข็มที่ได้ผลิตขึ้น เช่นการศึกษาลักษณะการสลายตัวของเข็ม และการเสริมความแข็งแรงของแผ่นฐานเข็ม

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

รายการอ้างอิง

1. Hamilton, J.G., *Needle phobia: a neglected diagnosis.* J Fam Pract, 1995. 41(2): p. 169-75.
2. จิฤดี, ศ., การสร้างและทดสอบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนสำหรับระบบส่งยาผ่านทางผิวหนัง, in ภาควิชาเครื่องกล คณะวิศกรรมศาสตร์. 2558, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. p. 91.
3. Wang, L.-F., et al., *A MEMS-based pyramid micro-needle electrode for long-term EEG measurement.* Microsystem Technologies, 2012. 19(2): p. 269-276.
4. DeMuth, P.C., et al., *Implantable silk composite microneedles for programmable vaccine release kinetics and enhanced immunogenicity in transcutaneous immunization.* Adv Healthc Mater, 2014. 3(1): p. 47-58.
5. Park, J.-H., M.G. Allen, and M.R. Prausnitz, *Biodegradable polymer microneedles: Fabrication, mechanics and transdermal drug delivery.* Journal of Controlled Release, 2005. 104(1): p. 51-66.
6. Sullivan, S.P., et al., *Dissolving polymer microneedle patches for influenza vaccination.* Nat Med, 2010. 16(8): p. 915-920.
7. Sullivan, S.P., N. Murthy, and M.R. Prausnitz, *Minimally Invasive Protein Delivery with Rapidly Dissolving Polymer Microneedles.* Advanced Materials, 2008. 20(5): p. 933-938.
8. Martin, C.J., et al., *Low temperature fabrication of biodegradable sugar glass microneedles for transdermal drug delivery applications.* J Control Release, 2012. 158(1): p. 93-101.
9. Miyano, T., et al., *Sugar Micro Needles as Transdermic Drug Delivery System.* Biomedical Microdevices, 2005. 7(3): p. 185-188.
10. Kim, Y.C., J.H. Park, and M.R. Prausnitz, *Microneedles for drug and vaccine delivery.* Adv Drug Deliv Rev, 2012. 64(14): p. 1547-68.
11. Jiruedee, S., Luangweera, W., Sookyu, B., Patoomvasna, K., Pimpin, A., and C. Rattanasumawong, Palaga, T., Damrongsakkul, S. and Srituravanich, W., *Investigation of optimal silk film thickness in silk microneedle fabrication.* Applied Mechanics and Materials, 2015. 752-753: p. 177-181.

12. Luangveera, W., et al., *Fabrication and characterization of novel microneedles made of a polystyrene solution.* J Mech Behav Biomed Mater, 2015. 50: p. 77-81.
13. Larrañeta, E., et al., *A proposed model membrane and test method for microneedle insertion studies.* International Journal of Pharmaceutics, 2014. 472(1–2): p. 65-73.
14. Davis, S.P., et al., *Insertion of microneedles into skin: measurement and prediction of insertion force and needle fracture force.* Journal of Biomechanics, 2004. 37(8): p. 1155-1163.
15. Zhou, J., A.V. Ellis, and N.H. Voelcker, *Recent developments in PDMS surface modification for microfluidic devices.* Electrophoresis, 2010. 31(1): p. 2-16.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ภาคผนวก

ภาคผนวกนี้แสดงข้อมูลบันทึกผลการวัดความสูงเข็มฉีดยาขนาดจุลภาคซึ่งผลิตการกระบวนการในบทที่ 3 โดยทำการวัดทั้งหมด 19 เข็ม

ตารางที่ ก แสดงข้อมูลบันทึกผลการวัดความสูงเข็มฉีดยาขนาดจุลภาค

เข็มที่	ความสูงเข็ม (ไมครอน)
1	1043.3
2	1028.67
3	1033.61
4	1049.15
5	1046.47
6	1032.21
7	1036.76
8	1049.34
9	1051.87
10	1038.47
11	1047.9
12	1041.59
13	1036.34
14	1021.69
15	1031.82
16	1050.44
17	1055.01
18	1055.31
19	1038.24
ค่าเฉลี่ย	1041.484
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	9.227516

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นายอภิวัฒน์ จรูญผล เกิดเมื่อวันที่ 9 มีนาคม พ.ศ 2537 เป็นบุตรของนายอาจินต์ จรูญผล และนางวัชรา จรูญผล สำเร็จการศึกษาชั้นมัธยมปลายจาก ร.ร.มหิดลวิทยานุสรณ์ และสำเร็จการศึกษาปริญญาวิศวกรรมศาสตร์บัณฑิต เกียรตินิยมอันดับสอง สาขาวิศวกรรมเครื่องกล จากคณะวิศวรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวัทยาลัย ในปีการศึกษา 2558

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University