

<http://journal.rmutp.ac.th/>

การเตรียม การตรวจสอบคุณลักษณะ และศึกษาการปลดปล่อย ยาปฏิชีวนะด้วยจีโอโพลิเมอร์

สิริรัตน์ ลิศนันท์* ณิชฎฐ์คณิน ศุภเมธานนท์ กรกนก บุญเสริม สุदारัตน์ สมบัติศรี
ธนาพร บัวศรี และ ตรีศุคนธ์ ตั้งสุณาวรรณ

กลุ่มวิจัยนวัตกรรมวัสดุเพื่อพลังงานและสิ่งแวดล้อม คณะวิทยาศาสตร์และศิลปศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยี
ราชมงคลอีสาน

744 ถนนสุนทรารายณ์ ตำบลในเมือง อำเภอเมือง จังหวัดนครราชสีมา 30000

รับบทความ 19 พฤษภาคม 2017; ตอรับบทความ 15 สิงหาคม 2017

บทคัดย่อ

จุดประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อพัฒนาจีโอโพลิเมอร์เมทริกซ์สำหรับการควบคุมการปลดปล่อยยาอะม็อกซิซิลลิน ซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะในสภาวะเลียนแบบกระเพาะอาหารและลำไส้ (พีเอช 1 และพีเอช 6.8 ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส) การศึกษานี้ใช้เมื่อยาจีโอโพลิเมอร์สามสูตรโดยการเปลี่ยนแปลงปริมาณซิลิกาฟุ่ม (GeAmSF5, GeAmSF7.5 และ GeAmSF10) เมื่อยาจีโอโพลิเมอร์ถูกทดสอบกำลังรับแรงอัดและตรวจสอบคุณลักษณะด้วยกล้องจุลทรรศน์เลเซอร์แบบสามมิติ กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด(SEM) เทคนิคเอกซเรย์ดิฟแฟรกชัน (XRD) และฟูเรียร์ทรานฟอร์มอินฟราเรด (FTIR) วิเคราะห์ผลการปลดปล่อยยาอะม็อกซิซิลลินด้วยเครื่องยูวี-วิสิเบิลสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ พบว่าอะม็อกซิซิลลินในเมื่อยาจีโอโพลิเมอร์มีความคงทนต่อตัวทำละลาย (เอทานอล น้ำ 50 องศาเซลเซียส สารละลาย พีเอช 1 และ 12) ได้มากกว่าเมื่อยาทางการค้าในเวลา 2 ชั่วโมง มากไปกว่านั้น อะม็อกซิซิลลินในจีโอโพลิเมอร์แสดงการปลดปล่อยยาคงที่หลังจาก 3 ชั่วโมงทั้งในสภาวะเลียนแบบกระเพาะอาหารและลำไส้ แต่อะม็อกซิซิลลินจะมีการปลดปล่อยยาในสภาวะเลียนแบบกระเพาะอาหารได้มากกว่าเนื่องการชะละลายออกของไอออนอะลูมิเนียมในสภาวะกรดแก่ส่งผลให้โครงสร้างจีโอโพลิเมอร์ถูกทำลาย แบบจำลองทางคณิตศาสตร์การปลดปล่อยอะม็อกซิซิลลินจากจีโอโพลิเมอร์เมทริกซ์สอดคล้องกับแบบจำลอง Higuchi มากที่สุดบ่งชี้ว่าเป็นการแพร่ของยาออกจากเมทริกซ์

คำสำคัญ: จีโอโพลิเมอร์; ยาปฏิชีวนะ; อะม็อกซิซิลลิน; แบบจำลองคณิตศาสตร์การปลดปล่อยยา

* ผู้นิพนธ์ประสานงาน โทร: +6644 233 000 (4313), ไปรษณีย์อิเล็กทรอนิกส์: insireerat@gmail.com

<http://journal.rmutp.ac.th/>

Synthesis Characterization and Antibiotic Drug Release Study from Geopolymer

Sireerat Lisnund* Natkanin Supamathanon Kornkanok Boonserm

Sudarat Sombatsri Thanaporn Buasri and Treesukhon Tangsunawan

Innovative Material for Energy and Environment Research Group, Faculty of Sciences and Liberal Arts, Rajamangala University of Technology Isan, Nakhon Ratchasima

744 Suranarai Road, Mueang, Nakhon Ratchasima 30000

Received 19 May 2017; accepted 15 August 2017

Abstract

The aims of this study were developed geopolymer matrix for controlled release amoxicillin ,antibiotic drug, in the in vitro gastric and intestines (pH 1 and pH 6.8 temperature 37 °C conditions). Three formulations of geopolymer tablets (GeAmSF5, GeAmSF7.5 and GeAmSF10) which different silica fume content were used in this study. Geopolymer tablets were measured compressive strength and characterized by using 3D laser microscope, Scanning electron microscope (SEM), X-ray diffraction (XRD) and Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR). The amoxicillin release was analyzed by UV-VIS spectrophotometer. It was found that amoxicillin in geopolymer tablet was more resistance with various extraction solvents (ethanol, water 50 °C , pH 1 and 12 solutions) than amoxicillin commercial tablet in 2 hours. Moreover, the amoxicillin constantly release from geopolymer matrix after 3 hours in both *in vitro* gastric and intestines. However, amoxicillin was more release in gastric than intestines condition due to the strong acid leached aluminum ion causing damages geopolymer structure. Mathematical modeling of amoxicillin release from geopolymer matrix was fitted best with Higuchi model indicating diffusion of the drug out of matrix.

Keywords: Geopolymer; Antibiotic; Amoxicillin; Mathematical Drug Release Model

* Corresponding Author. Tel.: +6644 233 000 (4313), E-mail Address: insireerat@gmail.com

1. บทนำ

จีโอโพลิเมอร์เป็นวัสดุเชื่อมประสานชนิดหนึ่งที่มีส่วนผสมของแร่ธาตุเป็นองค์ประกอบเกิดปฏิกิริยาเคมีต่อกัน โดยส่วนประกอบทางเคมีของแร่ธาตุนั้นจะอยู่ในรูปของอสัณฐาน (Amorphous) ซึ่งมีองค์ประกอบของซิลิกา (SiO_2) และ อลูมินา (Al_2O_3) เป็นหลัก จีโพลิเมอร์สามารถเตรียมได้จากสารประกอบอะลูมิโนซิลิเกต ทำให้แตกตัวด้วยอัลคาไลน์หรือสารประกอบที่เป็นต่างสูงแล้วใช้ความร้อนเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา [1] วัสดุจีโอโพลิเมอร์เป็นวัสดุชนิดใหม่ที่มีการประยุกต์ใช้งานได้อย่างหลากหลายยกตัวอย่างเช่น ทางด้านวัสดุก่อสร้าง [2] ตัวเร่งปฏิกิริยา [3] ตัวดูดซับ [4] เป็นต้น

ระบบนำส่งยา คือ การเตรียมยาในรูปแบบต่าง ๆ ที่สามารถควบคุมให้ปลดปล่อยยาในอัตราและปริมาณที่กำหนด เพื่อทำให้เกิดผลสูงสุดในการรักษาและลดผลข้างเคียง เนื่องจากการเตรียมยาเพื่อใช้ในการรักษาแบบเดิม ๆ นั้น ยาถูกปลดปล่อยออกมาจนถึงระดับที่ให้ผลในการรักษาโดยทันที และค่อย ๆ ลดระดับลงจนหมดฤทธิ์ จากนั้นผู้ป่วยต้องรับประทานยาใหม่ ทำให้ต้องเพิ่มความเสี่ยงในการใช้ยา ในขณะที่การเตรียมยาในรูปแบบควบคุมการปลดปล่อย จะทำให้ระดับของยาในพลาสมาคงที่เป็นเวลานานตลอดช่วงการใช้ จึงไม่จำเป็นต้องใช้ยามากครั้ง ยาเม็ดรูปแบบนี้เรียกว่า Modified Release [5] โดยส่วนมากแล้วนิยมใช้โพลิเมอร์เป็นองค์ประกอบสำคัญในระบบนำส่งยาที่ช่วยควบคุมให้การปลดปล่อยยาให้เกิดช้า ๆ และคงที่ในปริมาณที่ต้องการ โดยไม่ทำให้ยาเกิดการปลดปล่อย หรือตัวยาถูกทำลายไปก่อน ทั้งนี้โพลิเมอร์ที่นำมาใช้ ได้แก่ โพลิเมอร์แตกสลายทางชีวภาพมีทั้งโพลิเมอร์ธรรมชาติ เช่น แป้ง (Starch) ไหม (Silk) ไคติน (Chitin) และไคโตซาน (Chitosan) เป็นต้น และโพลิเมอร์สังเคราะห์ เช่น โพลี (ไกลโคลิกแอซิด) และโพลี (แล็กติกแอซิด) [6], [7] เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ปัญหาหลักของการใช้ยาเม็ดรูปแบบ Modified Release คือการใช้ยาไม่ถูกวิธี เช่น การหัก บด แบ่งหรือเคี้ยว

เม็ดยา ทำให้เม็ดยาสูญเสียการควบคุมการปลดปล่อยยาออกจากเม็ดยา และยาบางชนิดถูกจัดให้เป็นยาประเภทห้ามหักแบ่ง บด เคี้ยวหรือทำให้เม็ดยาแตกโดยเด็ดขาด เนื่องจากทำให้ยาสลายตัวไปก่อนที่จะเข้าสู่ร่างกายหรือถึงอวัยวะเป้าหมาย หรืออาจทำให้ได้รับยาเกินขนาดจนนำไปสู่อาการพิษจากการใช้ยาได้ การนำจีโอโพลิเมอร์มาใช้ในการควบคุมการปลดปล่อยยา และเสริมกำลังด้านความแข็งแรงของเม็ดยาเริ่มต้นโดย Jämstorp และคณะ [8] ผสมและขึ้นรูปเม็ดยาประเภทยาบรรเทาอาการปวดกลุ่มยาโอปิออยด์โดยใช้จีโอโพลิเมอร์ที่สังเคราะห์จากเกาลินกับพุ่มซิลิกา พบว่าตัวยาสามารถฝังตรึงในจีโอโพลิเมอร์ได้สามารถปลดปล่อยตัวยาได้ 60-80% ภายใน 10 ชั่วโมงและมีอัตราการคงอยู่ใน 24 ชั่วโมงมีความแข็งแรงตัวยาไม่สามารถบดแตกได้ด้วยฟันหรือมีอมนุษย์ โดยรับแรงอัดได้ถึง 50-60 MPa Forsgren และคณะ [9] พบว่าการเตรียมจีโอโพลิเมอร์อัตราส่วนโมลาร์ Al/Si 2:1 มีประสิทธิภาพต่อการปลดปล่อยยาในกลุ่มยาโอปิออยด์ ศึกษาการปลดปล่อยยาแบบ *in vitro* ในเวลา 12 ชั่วโมงตัวยายังคงอยู่ทำให้สามารถใช้รักษาได้ ความแข็งแรงเชิงกลพบว่าไม่สามารถเคี้ยวให้แหลกหรือละเอียดได้ ทำให้เกิดความปลอดภัยในการใช้ยา Cai และคณะ [10] ใช้วัสดุจีโอโพลิเมอร์เป็นตัวช่วยพัฒนาสูตรยาที่คงทนต่อแรงอัด (Tamper-resistance Formulation) และเปรียบเทียบกับกลุ่มยาโอปิออยด์ตัวยาออกซิโคโดนทางการค้า พบว่าสูตรที่มีจีโอโพลิเมอร์ผสมอยู่มีความแข็งแรงต่อการอัด มีความทนต่อความร้อน มีความคงทนต่อสภาวะกรด และใช้เวลานานในการแยกตัวยาออกจากเม็ดยานานกว่าเม็ดยาทางการค้า มากไปกว่านั้นจีโอโพลิเมอร์ไม่สามารถย่อยสลายได้ในร่างกาย (Non-biodegradable) ทำให้ร่างกายขับถ่ายออกมาได้โดยไม่เป็นอันตรายต่อร่างกาย

ในงานวิจัยนี้เป็นการเตรียม การศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพ การปลดปล่อยยาในตัวทำละลายทางเคมี

สภาวะเลียนแบบกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก และแบบจำลองคณิตศาสตร์ ของจีโอโพลิเมอร์ในระบบการนำส่งยาปฏิชีวนะ โดยใช้ยาอะม็อกซิซิลลิน เนื่องจากปัจจุบันอะม็อกซิซิลลินมีการนำใช้อย่างแพร่หลายสำหรับรักษาโรคที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรีย เช่น โรคแผลในกระเพาะอาหาร เป็นต้น มากไปกว่านั้น การประยุกต์ใช้จีโอโพลิเมอร์ในการปลดปล่อยยาปฏิชีวนะ ยังไม่มีรายงานการวิจัยและการศึกษามาก่อน

2. ระเบียบวิธีวิจัย

2.1 สารเคมีและเครื่องมือ

อะม็อกซิซิลลิน (Amoxicillin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$) (เกรตวึเคราห์, Sigma-Aldrich และ เม็ดยาทางการค้า, Amoxicillin 500) ซิลิกาฟุ้ง (Silica Fume, WR Grace) ดินขาว (Kaolin) จากจังหวัดลำปาง น้ำปราศจากไอออน และสารเคมีพื้นฐานเกรตวึเคราห์

เครื่องยูวี-วิสิเบิล สเปกโตรโฟโตมิเตอร์ (Shimadzu, UV-2450) เครื่องเย้าแบบควบคุมอุณหภูมิ (Comnecta SA, Optic Ivyman System 1102-2102) เครื่องฟูเรียร์ทรานฟอร์มอินฟราเรด สเปกโตรโฟโตมิเตอร์ (Perkin, Spectrum100) กล้องจุลทรรศน์ลำแสงเลเซอร์แบบสามมิติ (Olympus, OLS 4100 LEXT) เครื่องเอกซ์เรย์ดิฟแฟรกชัน (Philips, X'Pert pro MPD) กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (JEOL, JSM-5910LV)

2.2 การเตรียมเม็ดยาอะม็อกซิซิลลินในจีโอโพลิเมอร์

2.2.1 การเตรียมดินขาวเผาหรือเมตาเกาลิน

นำดินขาวไปเผาที่อุณหภูมิ 600 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 2 ชั่วโมง บดให้ละเอียดด้วยโกร่ง จากนั้นนำไปร่อนผ่านตะแกรงขนาด 45 ไมโครเมตร

2.2.2 การเตรียมซิลิกาฟุ้ง

นำซิลิกาฟุ้งไปเผาที่อุณหภูมิ 600 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 2 ชั่วโมง บดให้ละเอียดด้วยโกร่ง จากนั้น

นำไปร่อนผ่านตะแกรงขนาด 45 ไมโครเมตร

2.2.3 การขึ้นรูปเม็ดยาอะม็อกซิซิลลินในจีโอโพลิเมอร์

ชั่งดินขาวเผา 5.0000 กรัม ผสมกับอะม็อกซิซิลลิน 0.0650 กรัม (1.3%) และซังซิลิกาฟุ้งมา 0.2500, 0.3750 และ 0.5000 กรัม ผสมกับโซเดียมไฮดรอกไซด์ 3 โมลาร์ 6.0000 กรัม คนให้เข้ากัน นำไปผสมกับดินขาวเผาที่ผสมกับผงยาอะม็อกซิซิลลินไว้แล้ว คนให้เข้ากัน นำสารละลายที่ได้เทใส่แม่พิมพ์โพลิเอทิลีนขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 1.0 เซนติเมตร หนา 0.5 เซนติเมตร ทิ้งไว้ 1 ชั่วโมง นำพลาสติกถนอมอาหารมาห่อแม่พิมพ์ และนำไปอบด้วยตู้อบไฟฟ้าที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 48 ชั่วโมง เพื่อให้เกิดปฏิกิริยาจีโอเมอร์ไรเซชัน ได้เป็นตัวอย่างจีโอโพลิเมอร์ (Ge) ยาอะม็อกซิซิลลิน (Am) ซิลิกาฟุ้ง (SF) GeAmSF5, GeAmSF7.5 และ GeAmSF10 ตามลำดับ (คิดจาก % w/w ของซิลิกาฟุ้งต่อดินขาวเผา)

2.3 การศึกษาสมบัติทางกล

การศึกษาผลของซิลิกาฟุ้งที่มีผลต่อกำลังรับแรงอัดของเม็ดยาจีโอโพลิเมอร์จากดินขาวเผาตามมาตรฐาน ASTM C109M-08 (Standard Test Method for Compressive Strength of Hydraulic Cement Mortars) โดยใช้ตัวอย่างขนาด 2.5 x 2.5 x 2.5 เซนติเมตร ทำการทดสอบที่อายุ 7 วัน

2.4 การละลายของเม็ดยาอะม็อกซิซิลลินจีโอโพลิเมอร์และเม็ดยาทางการค้าในตัวทำละลายต่าง ๆ

ซึ่งเม็ดยาอะม็อกซิซิลลินทางการค้าและเม็ดยา GeAmSF5, GeAmSF7.5, และ GeAmSF10 ละลายในตัวทำละลาย 40 เปอร์เซ็นต์โดยปริมาตรเอทานอล, 20 เปอร์เซ็นต์โดยปริมาตรเอทานอล, สารละลายพีเอช 1 (0.1 โมลาร์ กรดไฮโดรคลอริก), และสารละลายพีเอช 12 (0.1 โมลาร์ โซเดียมไฮดรอกไซด์) นำปราศจาก

ไอออน 50 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 2 ชั่วโมง วัดค่าการดูดกลืนของแสงด้วยเครื่องยูวี-วิสิเบิล สเปกโทรโฟโตมิเตอร์ ที่ความยาวคลื่นสูงสุดที่ 272 นาโนเมตร เปรียบเทียบความสามารถในการปลดปล่อยด้วยอะม็อกซิซิลลินจากเม็ดยาจีโอโพลิเมอร์ที่ตัวทำละลายที่แตกต่างกัน

2.5 การปลดปล่อยยาอะม็อกซิซิลลินจากจีโอโพลิเมอร์ในสถานะเลียนแบบกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก เวลา 12 ชั่วโมง

ซึ่งเม็ดยา GeAmSF5, GeAmSF7.5, และ GeAmSF10 แขนงบัพเฟอร์พีเอช 1.00 และบัพเฟอร์ฟอสเฟตพีเอช 6.80 ในขบวนการผสมพืดผา จากนั้นนำเข้าเครื่องเขย่าแบบควบคุมอุณหภูมิ ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียสเขย่า 100 รอบต่อนาที เป็นเวลา 12 ชั่วโมง เปิดสารละลายทิ้ง 6 ขวด เมื่อเวลาผ่านไป 5, 10, 15, 30, 45 นาที 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, และ 12 ชั่วโมง นำไปวัดให้ปั่นเหวี่ยงที่ความเร็ว 100 รอบต่อนาที เป็นเวลา 5 นาที เพื่อให้สารละลายใส จากนั้นนำไปวัดค่าการดูดกลืนของแสงด้วยเครื่องยูวี-วิสิเบิล สเปกโทรโฟโตมิเตอร์ ที่ความยาวคลื่นสูงสุด (272 นาโนเมตร) นำค่าที่การดูดกลืนแสงที่ได้ไปเปรียบเทียบกับกราฟมาตรฐาน

2.5 ศึกษากลไกการปลดปล่อยยาตามแบบจำลองทางคณิตศาสตร์

ตารางที่ 1 แสดงแบบจำลองคณิตศาสตร์ที่ใช้ศึกษาการปลดปล่อยยาอะม็อกซิซิลลินจากเม็ดยาจีโอโพลิเมอร์

แบบจำลองคณิตศาสตร์	สมการคณิตศาสตร์
อันดับศูนย์	$Q_t = Q_0 + K_0 t$
อันดับหนึ่ง	$\log Q_t = \log Q_0 - K_1 t / 2.303$
Higuchi	$Q_t = K_H \sqrt{t}$
Korsmeyer-peppas	$\log Q_t = \log K_K + n \log t$

โดยที่ Q_t = ปริมาณยาที่ละลายในเวลาต่างๆ

Q_0 = ปริมาณของยาเริ่มต้นในสารละลาย

t = เวลา (ชั่วโมง)

K_0 = ค่าคงที่ปฏิกิริยาการปลดปล่อยอันดับศูนย์

K_1 = ค่าคงที่ปฏิกิริยาการปลดปล่อยอันดับหนึ่ง

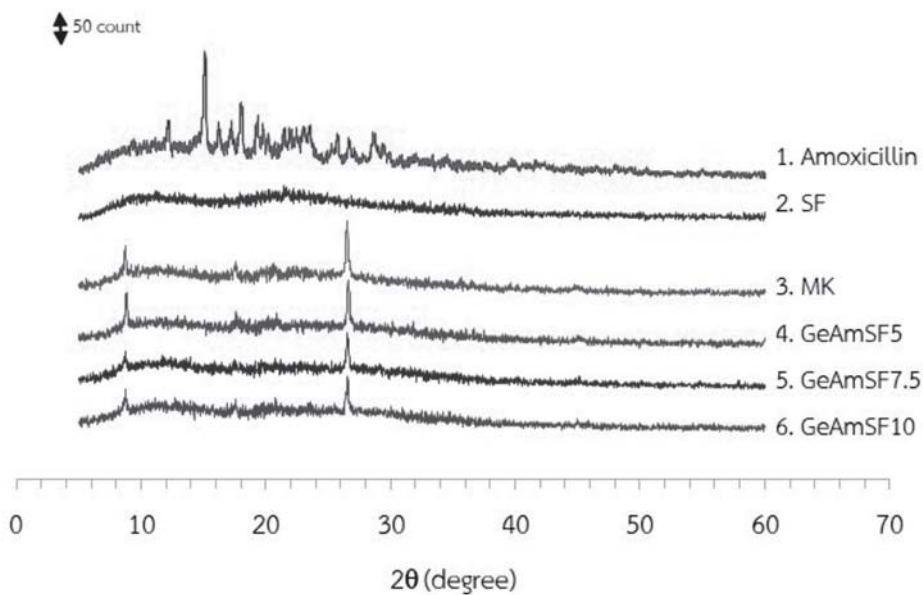
K_H = ค่าคงที่ Higuchi

K_K = ค่าคงที่ Korsmeyer-peppas

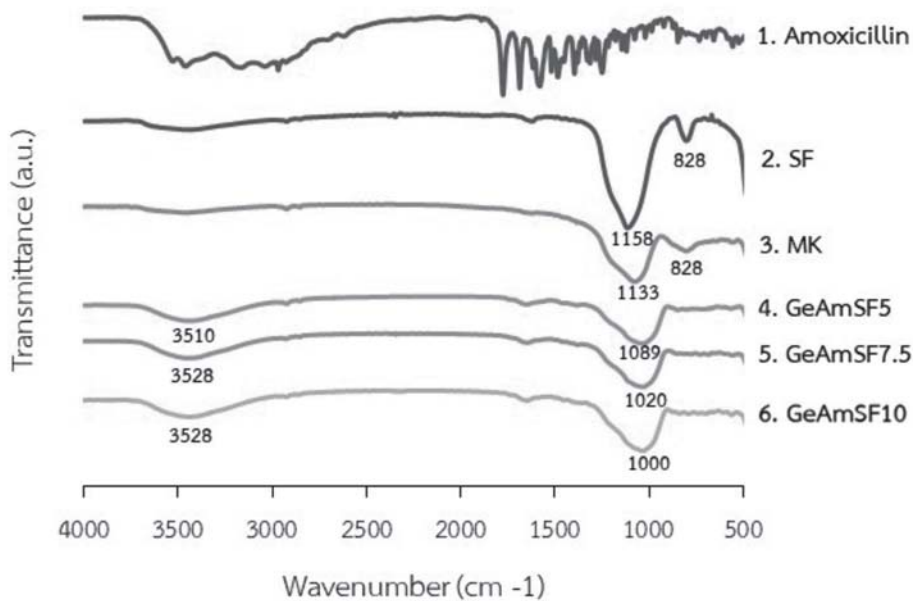
อ้างอิงจาก [11], [12]

3. ผลการศึกษาและอภิปรายผล

จากการศึกษาลักษณะทางกายภาพของเม็ดยาจีโอโพลิเมอร์ด้วยเทคนิคเอกซเรย์ดิฟแฟรกชัน จากรูปที่ 1 เส้นที่ 1 เป็นลักษณะพีคของยาอะม็อกซิซิลลิน เส้นที่ 2 เป็นลักษณะพีคของซิลิกาฟุ่ม (SF) พบว่าซิลิกาฟุ่มเป็นอสัณฐาน เพราะพบพีคกว้างที่ 2θ ประมาณ 22° เส้นที่ 3 เป็นลักษณะพีคของเมตาเกาลิน (MK) หรือดินขาวเผา พบพีคของอิลไลท์ (Illite) ที่ 2θ เท่ากับ 8° และพบพีคของ Quartz ที่ $2q$ เท่ากับ 27° [13] เมื่อเกิดปฏิกิริยาจีโอโพลิเมอร์ไรเซชัน โดยมีสารตั้งต้นเป็นซิลิกาฟุ่ม เมตาเกาลิน และโซเดียมไฮดรอกไซด์ เกิดเป็นจีโอโพลิเมอร์ [7-9, 16] พบส่วนที่เป็นผลึกของเมตาเกาลินหลงเหลืออยู่ และไม่พบส่วนที่เป็นผลึกของยาอะม็อกซิซิลลินเนื่องจากมีปริมาณน้อย (1.3%) แต่จะพบพีคของ Quartz จากเส้นที่ 4 ถึง 6 ที่มีความสูงของพีคลดลง เมื่อมีปริมาณของซิลิกาฟุ่มมากขึ้น และมีลักษณะเป็นช่วงกว้างมากขึ้นที่บริเวณ 2θ 10° ถึง 18° เนื่องจากการเกิดเป็นจีโอโพลิเมอร์ [10] การศึกษาเกิดพันธะหรือเกิดหมู่ฟังก์ชันในจีโอโพลิเมอร์ด้วยเครื่องฟูเรียร์ทรานส์ฟอร์มอินฟราเรดสเปกโทรสโกปี รูปที่ 2 ปรากฏพีคในช่วงประมาณ 3500 cm^{-1} แสดงถึงหมู่ฟังก์ชัน O-H Stretching Vibration ของน้ำ สเปกตรัมเส้นที่ 2 ซิลิกาฟุ่ม (SF) ปรากฏพีคที่ 1158 cm^{-1} แสดงถึงการสั่นของ Si-O และที่พีค 828 cm^{-1} เป็นการสั่นของ Al-O ที่เป็นส่วนประกอบของซิลิกาฟุ่ม [16], [14]



รูปที่ 1 XRD ของยาอะม็อกซิซิลลิน ซิลิกาฟูม เมตาเกาลิน และเม็ดยาจีโอโพลิเมอร์ทั้งสามอัตราส่วน



รูปที่ 2 FT-IR ของยาอะม็อกซิซิลลิน ซิลิกาฟูม เมตาเกาลิน และเม็ดยาจีโอโพลิเมอร์ทั้งสามอัตราส่วน

สเปกตรัมเส้นที่ 3 เมตาเกลลิน (MK) พบการสั่นของพีค Si-O และ Al-O เช่นเดียวกันเมื่อทำปฏิกิริยาการเกิดเป็นจีโอโพลิเมอร์ (GeAmSF5, GeAmSF7.5 และ GeAmSF10) จะพบพีคที่ประมาณ 1000 cm^{-1} แสดงถึงการมีหมู่ฟังก์ชัน Si-O-Al เกิดขึ้นในเม็ดยาจีโอโพลิเมอร์ซึ่งเป็น Asymmetric Stretching เป็นของออลูมิโนซิลิเกตในจีโอโพลิเมอร์ และจากรูปที่ 2 เส้นที่ 4 ถึง 6 การสั่นของ Si-O-Al ในจีโอโพลิเมอร์พบว่าพีคเลื่อนไปในทางเลขคลื่นต่ำลง 45 ถึง 110 cm^{-1} เพราะปริมาณของซิลิกาฟุ่มที่เพิ่มขึ้น เกิดจากการสร้างพันธะในโครงสร้างของจีโอโพลิเมอร์ในลักษณะ Framework [14]

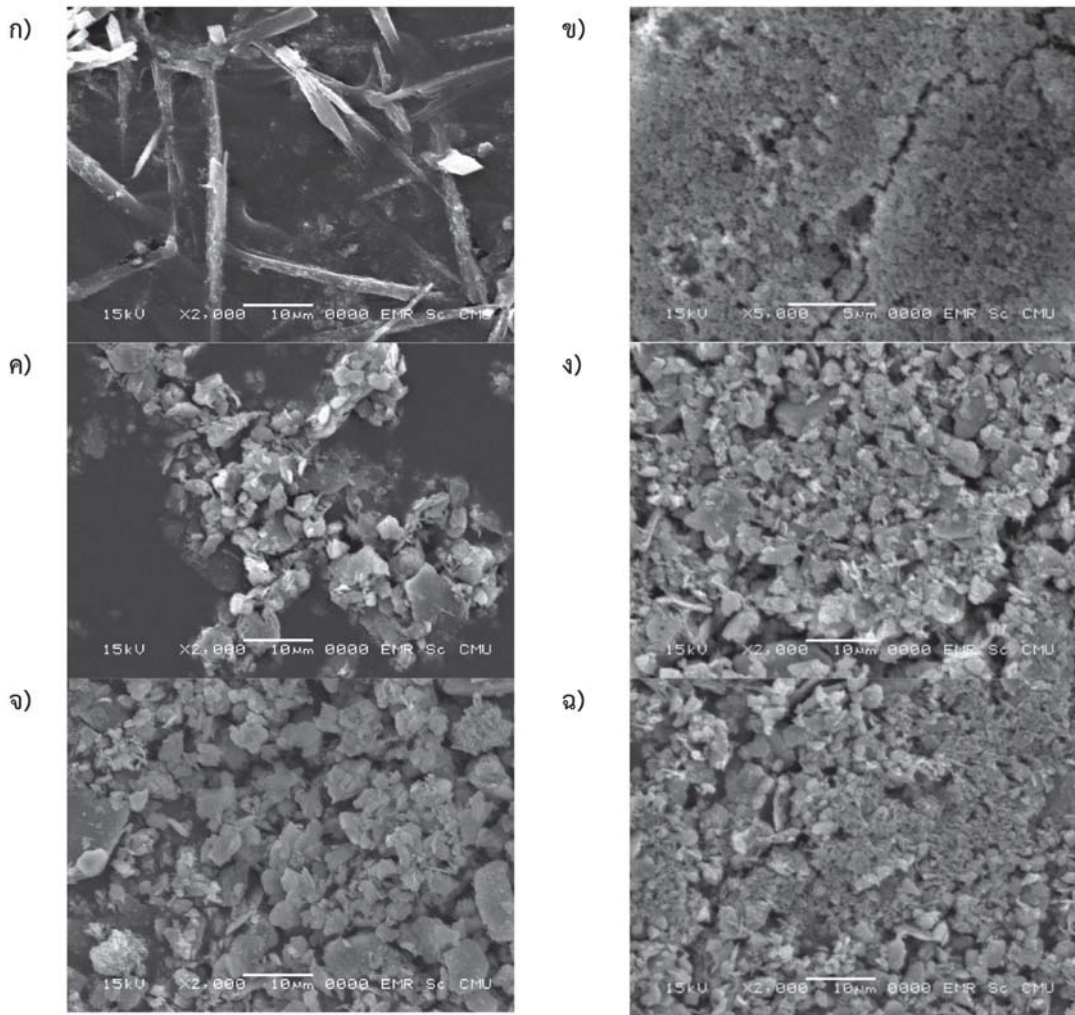
การศึกษาโครงสร้างทางจุลภาคของเม็ดยาอะม็อกซิซิลลินจีโอโพลิเมอร์ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด พบว่ายาอะม็อกซิซิลลินจะมีลักษณะเป็นแท่งเข็มที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 2 ไมโครเมตร ซิลิกาฟุ่ม จะมีลักษณะเป็นเม็ดกลมขนาดเล็กเกาะกันเป็นก้อน และเมตาเกลลิน จะมีลักษณะเป็นแผ่นซ้อนกันเป็นชั้น ๆ ดังรูปที่ 3 ก), ข), และ ค) ตามลำดับ เม็ดยาอะม็อกซิซิลลินจีโอโพลิเมอร์ที่มีซิลิกาฟุ่มแตกต่างกัน GeAmSF5, GeAmSF7.5, GeAmSF10 ในรูปที่ 3 ง), จ), และ ฉ) จะเห็นเนื้อของเมตาเกลลินกับซิลิกาฟุ่มที่มีลักษณะเป็นเนื้อเดียวกันและมียาอะม็อกซิซิลลินที่มีลักษณะเป็นรูปเข็มแพร่กระจายตัวอยู่ในจีโอโพลิเมอร์ ซึ่ง GeAmSF5 จะมีลักษณะของเมตาเกลลินกับซิลิกาฟุ่มที่เป็นเนื้อเดียวกันน้อยกว่า GeAmSF7.5 และ GeAmSF10 ดังนั้นเมื่อปริมาณซิลิกาฟุ่มเพิ่มมากขึ้นจีโอโพลิเมอร์กับยาอะม็อกซิซิลลินมีความเป็นเนื้อเดียวกันและมีความหนาแน่นมากขึ้น เนื่องจากซิลิกาฟุ่มมีขนาดเล็กสามารถเข้าไปในช่องว่างและเชื่อมเป็นเนื้อเดียวกันส่งผลให้รูพรุนมีขนาดเล็กตามลำดับ สอดคล้องกับงานวิจัยของ Okoye และคณะ [15] ภาพจากกล้องลำแสงเลเซอร์แบบ 3 มิติ ดังรูปที่ 4 จากสีน้ำเงินไปยังแดง (30-150 นาโนเมตร) บอกถึงความลึกไปถึงความสูงของพื้นที่ผิวพบว่าเม็ดยา

จีโอโพลิเมอร์ GeAmSF5 ในรูปที่ 4 ก) จะมีพื้นที่ผิวที่ไม่เรียบ ขรุขระหรือมีความเป็นรูพรุนมากกว่า เม็ดยาจีโอโพลิเมอร์ GeAmSF7.5 และเม็ดยาจีโอโพลิเมอร์ GeAmSF10 ตามลำดับ โดยสอดคล้องกับภาพ SEM รูปที่ 3 ของเม็ดยาจีโอโพลิเมอร์ GeAmSF5 ที่มีลักษณะของเมตาเกลลินกับซิลิกาฟุ่มที่ไม่เป็นเนื้อเดียวกันมากกว่า ดังนั้นทำให้มีพื้นที่ผิวที่ไม่เรียบหรือขรุขระมากและทำให้มีรูพรุนมากเมื่อเทียบกับเม็ดยาจีโอโพลิเมอร์ในอัตราส่วน GeAmSF7.5 และ GeAmSF10 การคำนวณค่าอัตราส่วนของพื้นที่ทั้งหมดต่อพื้นที่ผิวเรียบของเม็ดยา GeAmSF5, GeAmSF7.5 และ GeAmSF10 มีค่า 3.13, 2.85 และ 2.75 ตามลำดับ ดังตารางที่ 2 โดยสอดคล้องกับผลกำลังรับแรงอัดของเม็ดยาจีโอโพลิเมอร์ที่มีค่ามากขึ้นเมื่อรูพรุนลดลงและมีความหนาแน่นเพิ่มขึ้น

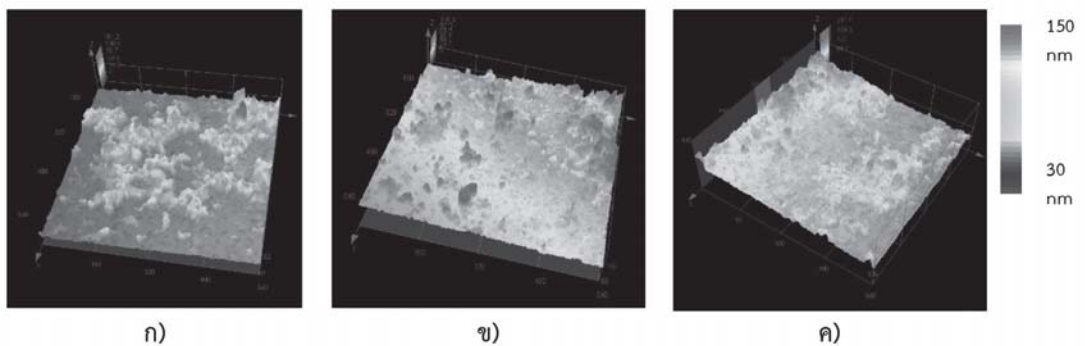
ศึกษาการปลดปล่อยยาอะม็อกซิซิลลินจากเม็ดยาจีโอโพลิเมอร์และเม็ดยาทางการค้าในตัวทำละลายต่างๆ ด้วยวิธียูวี-วิสิเบิล สเปกโทรโฟโตเมตรี เมื่อเปรียบเทียบการละลายของตัวยาอะม็อกซิซิลลินในเม็ดยา GeAmSF5 มีค่าการปลดปล่อยสูงกว่า GeAmSF7.5 และ GeAmSF10 ตามลำดับ ในทุกตัวทำละลายได้แก่ 40 เปอร์เซ็นต์ และ 20 เปอร์เซ็นต์ของเอทานอล สารละลายบัฟเฟอร์พีเอช 1, 12

ตารางที่ 2 ค่าอัตราส่วนพื้นที่ผิว ค่ากำลังรับแรงอัดและความหนาแน่น ของเม็ดยาจีโอโพลิเมอร์

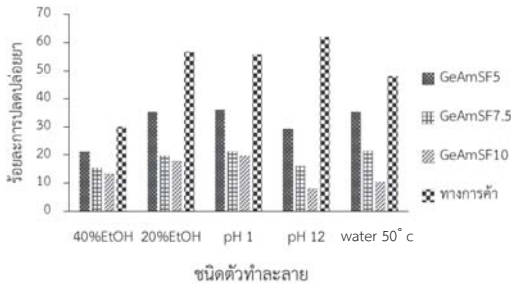
ตัวอย่าง	GeAmSF5	GeAmSF7.5	GeAmSF10
อัตราส่วนของพื้นที่ผิว	3.13	2.85	2.75
กำลังรับแรงอัด (kg/cm^2)	9.1335	10.7645	15.1681
ความหนาแน่น (g/cm^3)	1.2928	1.4528	1.5232



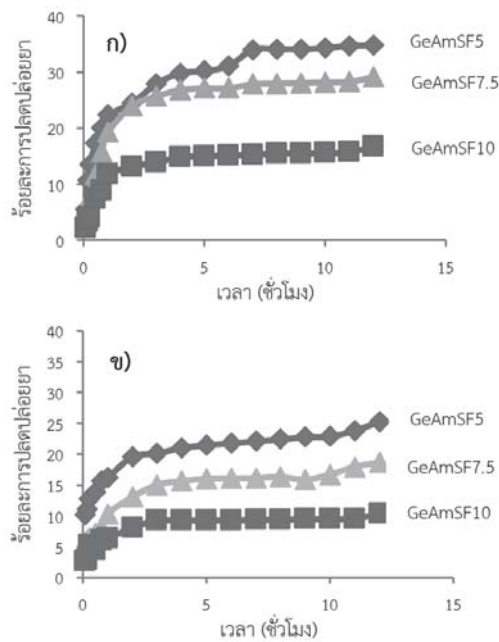
รูปที่ 3 ภาพ SEM ของ ก) ยาอะม็อกซิซิลลิน, ข) ซิลิกาฟูม, ค) เมตาเกอลิน, ง) GeAmSF5, จ) GeAmSF7.5, ฉ) GeAmSF10



รูปที่ 4 พื้นที่ผิวของเม็ดยาจีโอโพลิเมอร์ด้วยกลีโกลล่าแสงเลเซอร์แบบ 3 มิติ ก) GeAmSF5 ข) GeAmSF7.5 ค) GeAmSF10



รูปที่ 5 การเปรียบเทียบการปลดปล่อยยาอะม็อกซิซิลลินจากเม็ดยาจีโอโพลีเมอร์กับเม็ดยาอะม็อกซิซิลลินทางการค้าในตัวทำละลายต่าง ๆ เวลา 2 ชั่วโมง



รูปที่ 6 ก) การวิเคราะห์การปลดปล่อยยาในสภาวะเลียนแบบกระเพาะอาหาร (พีเอช 1) ข) ในสภาวะเลียนแบบลำไส้เล็ก (พีเอช 6.8)

และน้ำที่มีอุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส ดังรูปที่ 5 เนื่องจากปริมาณซิลิกาพุ่มเพิ่มมากขึ้น (GeAmSF10) ยาอะม็อกซิซิลลินจะมีความเข้ากันได้หรือเป็นเนื้อเดียวกันกับจีโอโพลีเมอร์มากกว่า ดังนั้นทำให้การละลายหรือการปลดปล่อยยาอะม็อกซิซิลลินออกมาสู่ตัวทำละลายเมื่อปริมาณซิลิกาพุ่มมากกว่าจะมีค่าการปลดปล่อยต่ำกว่า สอดคล้องกับผลของ SEM และกล้องลำแสงเลเซอร์แบบ 3 มิติ ดังที่กล่าวมา เมื่อเปรียบเทียบเม็ดยาจีโอโพลีเมอร์กับเม็ดยาทางการค้า พบว่าเม็ดยาทางการค้าปลดปล่อยตัวยาที่สูงกว่าเม็ดยาจีโอโพลีเมอร์ในทุก ๆ ตัวทำละลายและในทุกอัตราส่วนของเม็ดยาจีโอโพลีเมอร์ ดังนั้นจีโอโพลีเมอร์เมทริกซ์จึงเป็นตัวช่วยในการกักเก็บตัวยาได้เป็นอย่างดี จากการศึกษาการปลดปล่อยยาอะม็อกซิซิลลินในสภาวะเลียนแบบกระเพาะอาหาร (พีเอช 1) ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เวลา 12 ชั่วโมง ดังรูปที่ 6 ก) พบว่า ในช่วง 2 ชั่วโมงแรกมีการปลดปล่อยยาอะม็อกซิซิลลินอย่างรวดเร็วทุกอัตราส่วนของเม็ดยาจีโอโพลีเมอร์ หลังจาก 3 ชั่วโมงเริ่มมีการปลดปล่อยยาอะม็อกซิซิลลินคงที่ เมื่อเปรียบเทียบเม็ดยาจีโอโพลีเมอร์ทั้ง 3 อัตราส่วนนี้ เม็ดยาจีโอโพลีเมอร์ GeAmSF5 มีการปลดปล่อยยาอะม็อกซิซิลลินสูงกว่า GeAmSF7.5 และ GeAmSF10 ตามลำดับ เนื่องจากผลของความเป็นเนื้อเดียวกันระหว่างยาอะม็อกซิซิลลินกับจีโอโพลีเมอร์เมทริกซ์ทำให้ GeAmSF10 มีการปลดปล่อยที่สภาวะเลียนแบบกระเพาะอาหารน้อยที่สุด เมื่อเปรียบเทียบกับอัตราส่วนอื่น ๆ และสอดคล้องกับผลของการละลายของเม็ดยาอะม็อกซิซิลลินในตัวทำละลายต่าง ๆ ที่กล่าวมาแล้ว และในการศึกษาการปลดปล่อยยาอะม็อกซิซิลลินในสภาวะเลียนแบบลำไส้เล็ก (พีเอช 6.8) ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เวลา 12 ชั่วโมง ดังรูปที่ 6 ข) ลักษณะการปลดปล่อยยาอะม็อกซิซิลลินจากเม็ดยาจีโอโพลีเมอร์ทั้งสามอัตราส่วนมีแนวโน้มเหมือนกันกับสภาวะเลียนแบบกระเพาะอาหาร แต่เมื่อเปรียบเทียบทั้งสองสภาวะพบว่าสภาวะเลียนแบบกระเพาะอาหารจะมีการ

ปลดปล่อยยาได้ดีกว่า เนื่องจากโครงสร้างจีโอโพลิเมอร์ ถูกทำลายจากการชะละลายออกมาของอะลูมิเนียม ในสภาวะกรดแก่ การปลดปล่อยยาจะคงที่หลังจาก 3 ชั่วโมงเป็นต้นไป และเม็ดยาจีโอโพลิเมอร์มีความคงทนต่อการปลดปล่อยยา กล่าวคือสามารถกักเก็บตัวยาระมัดอกซิชิลินได้ดีในช่วง 2 ชั่วโมงแรก เป็นประโยชน์ในการที่ยังไม่ต้องการให้ยาออกฤทธิ์เมื่ออยู่ในกระเพาะอาหารเมื่อรับประทานยาเข้าไปในช่วงแรก แต่จะออกฤทธิ์หลังจากที่เม็ดยาเข้าไปสู่ลำไส้เล็ก หลังจาก 3 ชั่วโมงเป็นต้นไป และมีการปลดปล่อยยาแบบคงที่ โดยตัวยาระมัดอกซิชิลินที่นำมาเป็นแบบจำลองของยาเป็นยาปฏิชีวนะ มีความทนต่อสภาวะในกระเพาะอาหารและสามารถปลดปล่อยยาที่อวัยวะอื่นต่อไป ส่วนสุดท้ายคือการศึกษากลไกการปลดปล่อยยาตามแบบจำลองคณิตศาสตร์ อันดับศูนย์ อันดับหนึ่ง Higuchi และ Korsmeyer-peppas การปลดปล่อยยาแบบจำลองอันดับศูนย์เป็นการปลดปล่อยยาในลักษณะที่ยาละลายได้น้อยและไม่รวมตัวเป็นเนื้อเดียวกันกับเม็ดยา แบบจำลองอันดับหนึ่งเป็นการซึมผ่านของยาโดยมีโพลิเมอร์ล้อมรอบยา กลไกการปลดปล่อยยายัง

ไม่มีการอธิบายที่แน่ชัด แต่นิยมใช้ในยาที่ละลายได้ในน้ำและอยู่ในรูปพอร์นของเมทริกซ์ Korsmeyer-peppas อธิบายการปลดปล่อยยาจากระบบที่มีความซับซ้อนมากขึ้น เนื่องจากเป็นการผสมกันทั้งการแพร่ การกร่อน การพองตัว โดยขึ้นกับรูปร่างของเมทริกซ์ [11], [12] จากตารางที่ 3 พบว่ากราฟของแบบจำลอง Higuchi มีค่า R^2 เข้าใกล้ 1 มากกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับแบบจำลองแบบอันดับศูนย์ แบบอันดับหนึ่ง และ Korsmeyer-peppas จึงทำให้การศึกษากลไกการปลดปล่อยยาระมัดอกซิชิลินเป็นไปตามแบบจำลอง Higuchi อธิบายการแพร่ของยา ดังนี้ 1) ความเข้มข้นของยาตอนเริ่มต้นในเมทริกซ์จะต้องสูงกว่ายาที่ละลาย 2) การแพร่กระจายของยาเกิดเพียงหนึ่งทิศทางเท่านั้น 3) อนุภาคของยาจะมีขนาดเล็กกว่าความหนาของเมทริกซ์ 4) การปลดปล่อยไม่คำนึงถึงการบวมและการละลายของเมทริกซ์ 5) การแพร่ของยาจะคงที่และสมบูรณ์แบบ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Cai และคณะ [10] ที่ศึกษากลไกการปลดปล่อยยาโอปิออยด์ด้วยจีโอโพลิเมอร์

ตารางที่ 3 การศึกษากลไกการปลดปล่อยยาระมัดอกซิชิลินจากเม็ดยาจีโอโพลิเมอร์ตามแบบจำลองคณิตศาสตร์

ตัวอย่างแบบจำลองคณิตศาสตร์		GeAmSF5		GeAmSF7.5		GeAmSF10	
		pH1	pH6.8	pH1	pH6.8	pH1	pH6.8
Higuchi	K_H	11.63	13.77	10.22	13.39	11.10	13.56
	R^2	0.9513	0.9315	0.9772	0.9315	0.9899	0.9557
อันดับศูนย์	K_0	4.91	5.18	4.31	4.33	4.85	5.06
	R^2	0.6711	0.9682	0.8394	0.9069	0.7817	0.9404
อันดับหนึ่ง	K_1	0.07	0.05	0.08	0.04	0.07	0.05
	R^2	0.5611	0.5801	0.4932	0.7069	0.4961	0.6751
Korsmeyer-peppas	K_K	0.85	0.62	0.99	0.55	0.94	0.63
	R^2	0.8242	0.7839	0.9701	0.916	0.9570	0.9087

4. สรุป

เม็ดยาอะม็อกซิซิลลินจีโอโพลิเมอร์ เตรียมได้จากเมตาเกอลินและซิลิกาฟุม ศึกษาผลของปริมาณซิลิกาฟุม พบว่าปริมาณซิลิกาฟุมน้อยส่งผลให้กำลังรับแรงอัดน้อยเนื่องจากความเป็นรูพรุนมีมากและส่งผลให้การปลดปล่อยยามากกว่าเมื่อเทียบกับปริมาณซิลิกาฟุมสูงในเม็ดยาจีโอโพลิเมอร์ เม็ดยาอะม็อกซิซิลลินทางการค้ามีความทนต่อตัวทำละลายเอทานอล น้ำ 50 องศาเซลเซียส สารละลายพีเอช1 และพีเอช 12 น้อยกว่าเม็ดยาจีโอโพลิเมอร์ในเวลา 2 ชั่วโมง การศึกษาการปลดปล่อยยาอะม็อกซิซิลลินในสภาวะเลียนแบบกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก มีการปลดปล่อยคงที่หลังจาก 3 ชั่วโมงเป็นต้นไป แต่อะม็อกซิซิลลินจะมีการปลดปล่อยยาในสภาวะเลียนแบบกระเพาะอาหารได้มากกว่าเนื่องการชะละลายออกของไอออนอะลูมิเนียมในสภาวะกรดแก่ โครงสร้างจีโอโพลิเมอร์จึงถูกทำลายจากการศึกษาแบบจำลองคณิตศาสตร์การปลดปล่อยยาสอดคล้องกับแบบจำลองของ Higuchi มีกลไกการปลดปล่อยยาอะม็อกซิซิลลินจากจีโอโพลิเมอร์เมทริกซ์เกิดโดยการแพร่ผ่าน มากไปกว่านั้นเม็ดยาจีโอโพลิเมอร์มีความแข็งแรงเชิงกลสูง ทำให้สามารถนำไปพัฒนาเป็นยาที่ต้องการให้มีการออกฤทธิ์นาน (Sustained Release) ได้

5. กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณศูนย์วิจัยและพัฒนาโครงสร้างมูลฐานอย่างยั่งยืน ภาควิชาวิศวกรรมโยธา คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่อนุเคราะห์การวัดกำลังรับแรงอัดของเม็ดยาจีโอโพลิเมอร์

6. เอกสารอ้างอิง

- [1] J. Davidovits, "Geopolymer: Inorganic polymeric new materials," *Journal of Thermal Analysis*, vol. 37, pp. 1633-1659, 1991.
- [2] T. Suwan and M. Fan, "Effect of manufacturing process on the mechanisms and mechanical properties of fly ash-based geopolymer in ambient curing temperature," *Materials and Manufacturing Processes Journal*, vol. 32, no. 5, pp. 461-467, 2017.
- [3] S. Sharma, D. Medpelli, S. Chenb, and D.K. Seo, "Calcium-modified hierarchically porous aluminosilicate geopolymer as a highly efficient regenerable catalyst for biodiesel production," *RSC Advances Journal*, vol. 5, pp. 65454-65461, 2015.
- [4] Y. Ge, X. Cui, Y. Kong, Z. Li, Y. He and Q. Zhou, "Porous geopolymeric spheres for removal of Cu (II) from aqueous solution: Synthesis and evaluation," *Journal of Hazardous Materials*, vol. 283, pp. 244-251, 2015.
- [5] L. A. S. Rodrigues, A. Figueiras, F. Veiga, R. M. Freitas, L. C. C. Nunes, E. C. S. Filho and C. M. S. Leite, "The systems containing clays and clay minerals from modified drug release," *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 103, pp. 642-651, 2013.
- [6] J. Nicolas, S. Mura, D. Brambilla, N. Mackiewicz, and P. Couvreur, "Design, functionalization strategies and biomedical applications of targeted biodegradable/biocompatible polymer-based nanocarriers for drug delivery," *Chemical Society Reviews*, vol. 42, no. 3, pp. 1147-1235, 2013.

- [7] N. Kamaly, B. Yameen, J.Wu, and O. C. Farokhzad, "Degradable Controlled-Release Polymers and Polymeric Nanoparticles: Mechanisms of Controlling Drug Release," *Chemical Reviews*, vol.116, no. 4, pp. 2602–2663, 2016.
- [8] E. Jämstorp, J. Forsgren, S. Bredenberg, H. Engqvist and M. Strømme, "Mechanically strong geopolymers offer new possibilities in treatment of chronic pain," *Journal of Controlled Release*, vol. 146, no. 3, pp. 370–377, 2010.
- [9] J. Forsgren, C. Pedersen, M. Strømme and H. Engqvist, "Synthetic Geopolymers for Controlled Delivery of Oxycodone: Adjustable and Nanostructured Porosity Enables Tunable and Sustained Drug Release," *PLoS ONE*, vol. 6, no. 3, pp. e17759, 2011.
- [10] B. Cai, H. Engqvist and S. Bredenberg, "Evaluation of the resistance of a geopolymer-based drug delivery system to tampering," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 465, pp. 169–174, 2014.
- [11] J. Siepmann and F. Siepmann, "Modeling of diffusion controlled drug delivery," *Journal of Controlled Release*, vol. 161, pp. 351-362, 2012.
- [12] P. Costa and J. M. S. Lobo, "Modeling and comparison of dissolution profiled," *European Journal of Pharmaceutical Science*, vol. 13, pp. 123-133, 2001.
- [13] A. Hawa, D. Tonnayopas and W. Prachasaree, "Performance Evaluation and Microstructure Characterization of Metakaolin-Based Geopolymer Containing Oil Palm Ash," *The Science World Journal*, vol. 2013, pp. 1-9, 2013.
- [14] V. F.F. Barbosa, K. J. D. MacKenzie and C. Thaumaturgo, "Synthesis and characterization of materials based on inorganic polymers of alumina and silica: sodium polysialate polymer," *International Journal of Inorganic Materials*, vol. 2, pp. 309-317, 2000.
- [15] F.N. Okoye, J. Durgaprasad and N.B. Singh, "Effect of silica fume on the mechanical properties of fly ash based-geopolymer concrete," *Ceramics International Journal*, vol. 42, pp. 3000–3006, 2016.
- [16] H. M. Khater, "Effect of silica fume on the characterization of the geopolymer materials," *International Journal of Advanced Structural Engineering*, vol. 5, no. 12, pp. 1-10, 2013.