

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

เรื่อง

การสังเคราะห์อนุภาคนาโนโดยอาศัยการขยายตัวอย่างรวดเร็ว
ของสารละลายของไหลเหนือวิกฤติ

โดย

ศาสตราจารย์ ดร.วิวัฒน์ ตันตะพานิชกุล และคณะ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ศูนย์วิจัยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายงานวิจัยนี้ได้รับเงินทุนสนับสนุนจากโครงการวิจัยร่วมภาครัฐ-เอกชน
ประจำปีงบประมาณ 2547

โครงการ การสังเคราะห์อนุภาคนาโนโดยอาศัยการขยายตัวอย่างรวดเร็ว
ของสารละลายของไหลเหนือวิกฤต

คณะผู้วิจัย

1. รศ.ดร.ธวัชชัย ชรินพานิชกุล สังกัด จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2. ผศ.ดร.มานะ อมรกิจบำรุง สังกัด มหาวิทยาลัยเทคโนโลยี
พระจอมเกล้าธนบุรี
3. นายเบญจพล คงสมบัติ สังกัด จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
4. นายปราโมทย์ ผึ้งจินดา สังกัด จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ศูนย์วิจัยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนากระบวนการเคลือบผิววัสดุอนุภาคที่มีขนาดระดับนาโนเมตร สำหรับนำไปประยุกต์ใช้งานด้านเภสัชกรรมหรืออาหาร โดยอาศัยกระบวนการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารละลายเหนือวิกฤต (Rapid Expansion of Supercritical Solution; RESS) โดยมุ่งเน้นด้านลดปริมาณการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ที่เป็นพิษและป้องกันไม่ให้เกิดผลิตภัณฑ์ที่เกาะกันเป็นก้อน (agglomeration) ในการนี้ คณะผู้วิจัยอาศัยหลักการที่สำคัญ 2 ประการเป็นแนวทางการศึกษาวิจัยคือ 1) ใช้คาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤต (supercritical carbon dioxide) ที่มีการเติมสาร cosolvent หรือ modifier เป็นตัวทำละลายสารเคลือบผิวแทนตัวทำละลายอินทรีย์และ 2) ประยุกต์ใช้กระบวนการ RESS เพื่อผลิตอนุภาคของสารเคลือบผิวและเคลือบผิวอนุภาคแกน ในเบื้องต้นสารเคลือบผิวที่นำมาใช้ในการทำการทดลองคือ ไคโตซาน (chitosan) และใช้ผงซิลิกา (silicon dioxide or silica) หรือไททาเนีย (titanium dioxide or titania) เป็นอนุภาคแกนแทนการใช้ผงยาจริง

การขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารละลายเหนือวิกฤต (RESS) เป็นกระบวนการของไหลเหนือวิกฤตที่มีการนำมาประยุกต์ใช้ผลิตอนุภาคสารทางเภสัชกรรมที่มีขนาดระดับไมโครเมตรและนาโนเมตร ข้อดีอันเป็นลักษณะเด่นของกระบวนการนี้คือ ใช้ supercritical carbon dioxide เป็นตัวทำละลายสารทางเภสัชกรรม ดังนั้นจึงไม่มีการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์หรือมีการใช้ในปริมาณน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับกระบวนการอื่นๆ อีกทั้งเงื่อนไขสภาวะของกระบวนการยังเหมาะสมต่อการใช้งานกับสารทางเภสัชกรรมที่โครงสร้างโมเลกุลเปลี่ยนแปลงได้ง่าย (thermal labile agents) แต่ก็มีข้อบกพร่องสำหรับสารที่ไม่ละลายหรือละลายได้น้อยในตัวทำละลายเหนือวิกฤต ทำให้ต้องมีการเติมสาร modifier หรือ cosolvent ลงไปเพื่อช่วยเพิ่มค่าการละลาย จากการทดลองพบว่า chitosan ไม่ละลายใน scCO_2 และละลายได้อย่างจำกัดในตัวทำละลาย supercritical carbon dioxide ที่มีการเติม cosolvent ดังนั้นจึงพิจารณาเปลี่ยนชนิดสารเคลือบผิวที่ใช้เป็น

Poly(DL-lactide-co-glycolide) หรือ PLGA ซึ่งพบว่าสามารถละลายในตัวทำละลาย supercritical carbon dioxide ที่มีการเติมเอทานอล (ethanol) หรืออะซิโตน (acetone) เป็น cosolvent ได้ กระบวนการ RESS ของ PLGA ทำให้ PLGA ที่ละลายในตัวทำละลายเหนือวิกฤตตกผลึกเป็นอนุภาคที่มีขนาดประมาณ 50-300 นาโนเมตรและไม่เกาะกันเป็นก้อน ซึ่งเหมาะสำหรับนำไปใช้เคลือบผิวอนุภาคแกนที่มีขนาดระดับ submicron หรือไมโครเมตร จากการทดลองพบว่าเงื่อนไขสภาวะที่เหมาะสมสำหรับการผลิตอนุภาค PLGA ด้วยกระบวนการ RESS เพื่อใช้เคลือบผิวอนุภาคคือ ที่อุณหภูมิ 40°C ความดันระหว่าง 25-30 MPa และความเข้มข้นของ ethanol ระหว่าง 11-22 wt.%

ในงานวิจัยนี้ได้ทำการดัดแปลงกระบวนการ RESS ของ PLGA เพื่อเคลือบผิวอนุภาคแกนโดยใช้วิธีผสมอนุภาคแกนลงไปในระบบสารละลายเหนือวิกฤตของ PLGA อนุภาคแกนที่ไม่ละลายในตัวทำละลายเหนือวิกฤตทำให้ระบบของผสมในขั้นตอนแรกอยู่ในรูปสารแขวนลอยเหนือวิกฤต (supercritical suspension) ซึ่งเมื่อเกิดกระบวนการ RESS ขึ้นจึงทำให้อนุภาค PLGA ตกผลึกลงบนผิวอนุภาคแกนทันที และเมื่อมีอนุภาค PLGA ที่มาเกาะรวมกันที่ผิวเป็นจำนวนมากพอจึงเกิดการสร้างเป็นชั้นฟิล์มเคลือบขึ้น จากการทดลองพบว่าสามารถใช้เทคนิคนี้เคลือบผิวอนุภาค silica ที่มีขนาดเฉลี่ย 1.4 ไมครอนและอนุภาค titania ที่มีขนาดเฉลี่ย 70 นาโนเมตรด้วย PLGA ได้โดยมีความหนาของชั้นฟิล์มเคลือบประมาณ 10-50 นาโนเมตรและไม่ทำให้อนุภาคที่ถูกละเลบบเกาะกันเป็นก้อนมากนัก

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Abstract

With objectives to minimize the use of toxic organic solvents and to obtain non-agglomerated polymer-coated particulate products in pharmaceutical coating processes, we have developed a particle coating technique utilizing the Rapid Expansion of Supercritical Solution (RESS) process to generate polymer particles forming a coating layer around the core particles. The key to the success of this particle coating technique is the combination of the use of supercritical carbon dioxide as a replacement solvent for the organic solvents and the employment of RESS technique as alternative to the conventional liquid spraying. We examined the possibility of this technique with the coating process of chitosan on drug-simulated microsize and nanosize core particles.

In preliminary experiments, it was found that chitosan had a very limited solubility in supercritical carbon dioxide as well as in the mixture of supercritical carbon dioxide and cosolvents. These results suggested a limitation of the RESS process to generating chitosan particles for particle coating application. To overcome this problem, a synthetic polymer, Poly(DL-lactide-co-glycolide) or PLGA, was chosen as a replacement. The solubility of PLGA in supercritical carbon dioxide with or without cosolvents was studied experimentally. It was found that the PLGA solubility could be enhanced by addition of a small amount of either ethanol or acetone cosolvent. Scanning Electron Microscopic (SEM) observations revealed that the RESS process of PLGA with ethanol cosolvent could generate uniform dispersed particles in a size range

of 50 nm to 300 nm, which was preferred for fine particle coating. For coating experiments, the optimum conditions of the RESS process were found to be supercritical pressure 25-30 MPa, supercritical temperature 40°C, and ethanol concentration 11-22 wt.%.

In this study, we modified the RESS process of PLGA for coating core particles by adding the core particles to the mixture of carbon dioxide, PLGA and ethanol at the beginning of experiment. Since the core particles were not dissolved by the supercritical mixture of carbon dioxide and ethanol, they suspended in a homogeneous phase of PLGA dissolved the supercritical mixture, forming a supercritical suspension. The rapid expansion of the supercritical suspension allowed deposition of precipitating PLGA particles directly onto the surface of core particles within an ultrashort period of time. Consequently, a coating of PLGA around the core particles was achieved as a result of accumulation of the PLGA particles on the core particle surface. We have demonstrated that this technique could be applied for coating microsize silica (average particle size 1.4 µm) and nanosize titania (average particle size 70 nm) core particles with a coating layer thickness between 10 nm and 50 nm and without serious particle agglomeration.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กิตติกรรมประกาศ

รายงานการวิจัยนี้ ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากโครงการวิจัยร่วมภาครัฐและเอกชน จาก
สำนักงานประมาณแผ่นดิน ผู้เขียนและคณะขอขอบคุณเป็นอย่างสูง

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์วิวัฒน์ ตันทะพานิชกุล แห่งศูนย์นาโนเทคโนโลยีแห่งชาติ
(NANOTEC) ที่ได้ให้คำปรึกษาที่เป็นประโยชน์ต่อโครงการวิจัย

ขอขอบคุณ Assoc. Prof. Atsushi Tsutsumi, Dr. Masahiro Ikeda และ Dr. Wei Chen แห่ง
ห้องปฏิบัติการวิจัย Tsutsumi laboratory ของมหาวิทยาลัยโตเกียว ที่ได้คำปรึกษาด้านงานทดลอง
รวมทั้งขอขอบคุณ Mr. Hideo Tsunakawa แห่งห้องปฏิบัติการ High Voltage Electron Microscope
Laboratory ของมหาวิทยาลัยโตเกียวที่ได้คำปรึกษาด้านการวิเคราะห์ด้วยเครื่องมือ Transmission
Electron Microscope ในระหว่างการทำวิจัยระยะสั้นที่มหาวิทยาลัยโตเกียว

โครงการวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) ผ่าน
โครงการปริญญาเอกกาญจนาภิเษก (คปก.) สำหรับรศ.ดร.ชัชชัย ชรินทร์พานิชกุลและนายเบญจพล
กงสมบัติ และ Association of International Education, Japan (AIEJ) สำหรับการทำวิจัยระยะสั้นที่
ประเทศญี่ปุ่น

ขอขอบคุณ นายเบญจพล กงสมบัติ และนายปราโมทย์ ผึ้งจินดา คณะวิศวกรรมศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ทำหน้าที่ผู้ช่วยวิจัยของโครงการนี้อย่างวิริยะอุตสาหะจนประสบ
ความสำเร็จด้วยดี

สุดท้ายนี้ ผู้เขียนขอขอบคุณทุกท่านที่มีได้กล่าวนามไว้ ณ ที่นี้ ที่ได้ช่วยเหลือผู้เขียนโดย
ประการทั้งปวง

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	ก
Abstract	จ
กิตติกรรมประกาศ	ช
สารบัญ	ช
ดัชนีคำย่อ	ณ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 มูลเหตุจูงใจของงานวิจัย	1
1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย	3
1.3 ขอบเขตของงานวิจัย	3
1.4 ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย	4
1.5 ผลที่คาดว่าจะได้รับ	5
บทที่ 2 รายงานที่มีผู้ทำการศึกษามาแล้ว	6
2.1 เทคนิคการเคลือบผิวอนุภาคทางเภสัชกรรมที่ใช้ในปัจจุบัน	6
2.1.1 การเคลือบผิวยาชนิดเม็ดหรือยาผง	6
2.1.2 กลไกของการเคลือบผิวยาผงในฟลูอิดไดซ์เบด	11

2.1.3 ปัญหาของกระบวนการเคลือบผิวอนุภาค	
ในฟลูอิด ไคซ์เบคและแนวทางแก้ไข	14
2.2 ความรู้เกี่ยวกับของไหลเหนือวิกฤต	16
2.2.1 ของไหลเหนือวิกฤต	16
2.2.2 เทคนิคการขยายตัวอย่างรวดเร็วของ	
สารละลายเหนือวิกฤต	18
2.3 สารเคลือบผิว	25
บทที่ 3 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง	27
3.1 ของไหลเหนือวิกฤต	27
3.1.1 นิยามและสมบัติของของไหลเหนือวิกฤต	27
3.1.2 สมการสภาวะ	29
3.2 กระบวนการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารละลายเหนือวิกฤต	31
3.3 กระบวนการเคลือบผิวอนุภาคด้วยเทคนิค RESS	33
3.4 กระบวนการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤต	33
บทที่ 4 สารเคมี เครื่องมือทดลองและวิธีวิเคราะห์ผลการทดลอง	34
4.1 สารเคมี	34
4.1.1 โคลโคซาน	34
4.1.1.1 โคลโคซานชนิดธรรมดาที่ไม่ละลายในน้ำ	36
4.1.1.2 โคลโคซานชนิดละลายน้ำได้	37
4.1.2 Poly(lactide-co-glycolide) หรือ PLGA	38

4.1.3 คาร์บอนไดออกไซด์	39
4.1.4 ไนโตรเจน	39
4.1.5 เอทานอล	39
4.1.6 เมทานอล	39
4.1.7 อะซิโตน	39
4.1.8 ผงซิลิกา	39
4.1.9 ผงไททานีเยียม	39
4.2 เครื่องมือทดลอง	40
4.3 วิธีวิเคราะห์ผลการทดลอง	42
4.3.1 กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด	42
4.3.2 โปรแกรมวิเคราะห์ภาพ ImagePro	43
4.3.2 กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องผ่าน	45
บทที่ 5 ผลและการวิเคราะห์ผลการทดลอง	47
5.1 การศึกษาสมบัติการละลายของโคโคซานในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤต	47
5.1.1 เงื่อนไขสภาวะที่ใช้ทำการทดลอง	47
5.1.2 ผลการทดลอง	48
5.2 การศึกษาสมบัติการละลายของโคโคซานในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤต ที่มีการเติม cosolvent	49
5.2.1 เฟสไดอะแกรมของระบบคาร์บอนไดออกไซด์ เหนือวิกฤต-cosolvent	49

5.2.2	เงื่อนไขสถานะที่ใช้ทำการทดลอง	52
5.2.3	ผลการทดลอง	53
5.3	การศึกษาสมบัติการละลายของ โกลโดซานชนิดละลายน้ำได้ในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤต	53
5.3.1	เงื่อนไขสถานะที่ใช้ทำการทดลอง	53
5.3.2)	ผลการทดลอง	54
5.4	การศึกษาสมบัติการละลายของ โกลโดซานชนิดละลายน้ำได้ในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤตที่มีการเติม cosolvent	57
5.4.1	เงื่อนไขสถานะที่ใช้ทำการทดลอง	57
5.4.2	ผลการทดลอง	58
5.5	การศึกษาสมบัติการละลายของ โกลโดซานชนิดละลายน้ำได้ในไนโตรเจนเหนือวิกฤตที่มีน้ำเป็น cosolvent	59
5.5.1	เงื่อนไขสถานะที่ใช้ทำการทดลอง	59
5.5.2	ผลการทดลอง	60
5.6	การศึกษาสมบัติการละลายของ PLGA ในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤต	62
5.6.1	เงื่อนไขสถานะที่ใช้ทำการทดลอง	62
5.6.2	ผลการทดลอง	63
5.7	การศึกษาสมบัติการละลายของ PLGA ในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤตที่มีการเติม cosolvent	63
5.7.1	เงื่อนไขสถานะที่ใช้ทำการทดลอง	63

5.7.2 ผลการทดลอง	64
5.8 การศึกษาอิทธิพลของตัวแปรกระบวนการที่มีต่อสมบัติด้านขนาดของอนุภาค PLGA ที่ผลิตด้วยกระบวนการ RESS ซึ่งใช้ ethanol เป็น cosolvent	65
5.8.1 เงื่อนไขสภาวะที่ใช้ทำการทดลอง	66
5.8.2 ผลการทดลอง	67
5.9 การศึกษาการเคลือบผิวอนุภาคแกนที่มีขนาดเล็กกว่า 1 ไมครอนด้วย PLGA โดยการประยุกต์ใช้กระบวนการ RESS ซึ่งใช้ ethanol เป็น cosolvent	71
5.9.1 เงื่อนไขสภาวะที่ใช้ทำการทดลอง	71
5.9.2 ผลการทดลอง	72
5.10 การศึกษาอิทธิพลของขนาดอนุภาคแกนในกระบวนการเคลือบผิวด้วยเทคนิคการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤต	73
5.10.1 เงื่อนไขสภาวะที่ใช้ในการทดลอง	73
5.10.2 ผลการทดลอง	74
5.10.2.1 ระบบของผสมที่ไม่มีองค์ประกอบ PLGA	74
5.10.2.2 ระบบของผสมที่มีองค์ประกอบ PLGA	76
5.11 การศึกษาอิทธิพลของขนาดหัวฉีดในกระบวนการเคลือบผิวด้วยเทคนิคการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤต	78
5.11.1 เงื่อนไขสภาวะที่ใช้ทำการทดลอง	78

5.11.2 ผลการทดลอง	79
5.12 การศึกษาอิทธิพลของอัตราส่วนโดยน้ำหนักระหว่างอนุภาคแกน และสารเคลือบผิว PLGA ในกระบวนการเคลือบผิวด้วยเทคนิค การขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤต	81
5.12.1 เงื่อนไขสภาวะที่ใช้ทำการทดลอง	81
5.12.2 ผลการทดลอง	82
บทที่ 6 สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ	85
6.1 สรุปผลการทดลอง	85
6.1.1 สมบัติการละลายของโคโคซานใน คาร์บอน ไดออกไซด์เหนือวิกฤต	85
6.1.2 สมบัติการละลายของโคโคซานใน คาร์บอน ไดออกไซด์เหนือวิกฤตที่มีการเติม cosolvent	85
6.1.3 สมบัติการละลายของโคโคซานชนิดละลายน้ำได้ ในคาร์บอน ไดออกไซด์เหนือวิกฤต	86
6.1.4 สมบัติการละลายของโคโคซานชนิดละลายน้ำได้ ในคาร์บอน ไดออกไซด์เหนือวิกฤตที่มีการเติม cosolvent	86
6.1.5 สมบัติการละลายของโคโคซานชนิดละลายน้ำได้ ในไนโตรเจนเหนือวิกฤตที่มีน้ำเป็น cosolvent	87
6.1.6 สมบัติการละลายของ PLGA ในคาร์บอน ไดออกไซด์ เหนือวิกฤต	88

6.1.7 สมบัติการละลายของ PLGA ในคาร์บอนไดออกไซด์	
เนื้อวิกฤตที่มีการเติม cosolvent	88
6.1.8 อิทธิพลของตัวแปรกระบวนการที่มีต่อสมบัติ	
ด้านขนาดของอนุภาค PLGA ที่ผลิตด้วยกระบวนการ	
RESS ซึ่งใช้ ethanol เป็น cosolvent	90
6.1.9 การเคลือบผิวอนุภาคแกนที่มีขนาดเล็กกว่า 1 ไมครอน	
ด้วย PLGA โดยการประยุกต์ใช้กระบวนการ	
RESS ซึ่งใช้ ethanol เป็น cosolvent	91
6.1.10 อิทธิพลของขนาดอนุภาคแกนในกระบวนการ	
เคลือบผิวด้วยเทคนิคการขยายตัวอย่างรวดเร็ว	
ของสารแขวนลอยเนื้อวิกฤต	92
6.1.11 อิทธิพลของขนาดหัวฉีดในกระบวนการ	
เคลือบผิวด้วยเทคนิคการขยายตัวอย่างรวดเร็ว	
ของสารแขวนลอยเนื้อวิกฤต	93
6.1.12 อิทธิพลของอัตราส่วนโดยน้ำหนักระหว่าง	
อนุภาคแกนและสารเคลือบผิว PLGA ใน	
กระบวนการเคลือบผิวด้วยเทคนิคการขยายตัว	
อย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเนื้อวิกฤต	93
6.1.13 กลไกของการเคลือบผิวอนุภาคด้วยกระบวนการ	
ขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเนื้อวิกฤต	94

6.2 ข้อเสนอแนะ	95
ภาคผนวก	97
ก. การออกแบบและจัดสร้างชุดเครื่องมือทดลอง ของไหลเหนือวิกฤต	97
ข. การเตรียมบทความวิจัยเพื่อเสนอตีพิมพ์ใน วารสารวิชาการระดับนานาชาติ	101
บรรณานุกรม	102



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ดัชนีคำย่อ

FE-SEM	Field Emission Scanning Electron Microscope
MPa	Mega Pascal
nm	Nanometer
μm	Micrometer
PEG	Polyethylene Glycol
PLGA	Poly(DL-lactide-co-glycolide)
RESS	Rapid Expansion of Supercritical Solution
SAS	Supercritical Anti-Solvent
SC-CO ₂	Supercritical Carbon Dioxide
SCF	Supercritical Fluids
SEM	Scanning Electron Microscope
TEM	Transmission Electron Microscope
wt. %	% by weight

ศูนย์วิทยพัชกร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

1.1 มุมเหตุจูงใจของงานวิจัย

การเคลือบผิววัสดุอนุภาคเป็นกระบวนการหนึ่งที่มีความสำคัญอย่างยิ่งในอุตสาหกรรมหลายประเภทไม่ว่าจะเป็น เกษษกรรม อาหาร ไฟฟ้าและอิเล็กทรอนิกส์ ซึ่งในปัจจุบันมีการคิดค้นเทคนิคการเคลือบผิวอนุภาคแบบต่างๆ มากมาย การประยุกต์ใช้สนาม ไฟฟ้า การประยุกต์ใช้ฟลูอิด ไดซ์เบด การใช้อุปกรณ์เคลือบแบบอาศัยแรงเหวี่ยง เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ใ้การศึกษาระบวนการดังกล่าวมักจะประสบกับปัญหาด้านการกำจัดตัวทำละลายซึ่งใช้ในการนำพาเอาสารเคลือบ ไปเคลือบบนผิวของอนุภาคแกน ซึ่งตัวทำละลายเหล่านั้นมักจะเป็นสารอินทรีย์ที่มีพิษต่อคนหรือสิ่งมีชีวิตที่อยู่ในบริเวณ ใกล้เคียง

ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา วิธีการสกัดแยกสารด้วยตัวทำละลายเหนือวิกฤต (supercritical fluid solvent) ได้รับความสนใจเป็นอย่างมากเนื่องจากมีจุดเด่นหลายประการ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อใช้คาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤตเป็นตัวทำละลาย ทั้งนี้เนื่องจากคาร์บอน ไดออกไซด์เป็นก๊าซเฉื่อยที่มีอยู่ทั่วไปและสามารถทำให้อยู่ในสภาพของไหลเหนือวิกฤตได้ง่ายเนื่องจากมีค่าอุณหภูมิและความดันวิกฤตต่ำ (31 °C และ 74.0 bar ตามลำดับ) นอกจากนี้ตัวทำละลายคาร์บอน ไดออกไซด์เหนือวิกฤตยังมีความสามารถการละลายสารต่างๆ ได้ดี ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ที่จะนำมาประยุกต์ใช้เพื่อเป็นตัวนำสารเคลือบไปเคลือบลงบนผิวของอนุภาคแกน รวมถึงนำไปใช้ในการสังเคราะห์อนุภาคที่มีขนาดระดับนาโนเมตร

จากการค้นคว้างานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการประยุกต์ใช้เทคโนโลยีของไทยเหนือวิกฤตในช่วง 10 ปีที่ผ่านมาพบว่าผู้นำคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤตมาใช้สกัดสารประเภทพาราฟินส์และพอลิเมอร์หลายชนิด สารที่สกัดได้ด้วยวิธีนี้ได้ถูกนำไปประยุกต์ใช้เคลือบผิวอนุภาคในอุปกรณ์ที่มีลักษณะต่างๆ อาทิ ฟลูอิด ไคซ์เบด (fluidized bed coater) หรือ impinging-stream reactor เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีงานค้นคว้าวิจัยจำนวนมากที่สนับสนุนว่า สารสำคัญทางเภสัชกรรมหลายชนิดที่ถูกสกัดด้วยคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤตสามารถนำมาผ่านขั้นตอนการขยายตัวอย่างรวดเร็ว (rapid expansion or rapid depressurization) เพื่อผลิตเป็นอนุภาคขนาดเล็กที่มีขนาดระดับไมโครเมตรหรือนาโนเมตรได้ อนุภาคเหล่านี้เมื่อเกิดการรวมกันบนผิวอนุภาคแกนจะทำให้เกิดการสร้างของชั้นเคลือบผิวขึ้น หลักการนี้สามารถนำไปพัฒนาต่อยอดเพื่อหาเงื่อนไขที่เหมาะสมในการสร้างชั้นเคลือบแบบต่างๆ ได้

การเคลือบผิววัสดุอนุภาคในระดับนาโนเมตรเป็นวิธีการที่ทำให้ได้วัสดุอนุภาคที่มีคุณสมบัติพิเศษที่แตกต่างไปจากวัสดุอนุภาคที่ถูกเคลือบแบบเดิม เนื่องจากชั้นผิวเคลือบในระดับนาโนเมตรจะมีโครงสร้างแบบผลึกที่ชัดเจนกว่าชั้นผิวเคลือบที่ได้จากวิธีการเตรียมแบบดั้งเดิม ในปัจจุบันมีพอลิเมอร์หลายชนิดที่ถูกนำมาใช้ในการเตรียมชั้นผิวเคลือบ พอลิเมอร์ชนิดหนึ่งคือ โคอโคซาน ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่มีอยู่ในธรรมชาติโดยสามารถสกัดได้จากเปลือกของสัตว์ทะเลบางประเภท อาทิ เปลือกกุ้ง กระจง และแกนปลาหมึก เป็นต้น โคอโคซานเป็นสารที่ได้รับความสนใจทำการค้นคว้าวิจัยเป็นอย่างมากเนื่องจากมีคุณสมบัติพิเศษต่างๆ หลายด้านเช่น ด้านการต่อต้านการทำปฏิกิริยากับออกซิเจน (Antioxidant) ด้านการต่อต้านจุลินทรีย์หลายชนิด รวมถึงด้านการควบคุมอัตราการปลดปล่อยของสารออกฤทธิ์ต่างๆ ทางเภสัชกรรม ทำให้ในช่วงหลายปีที่ผ่านมา มีงานวิจัยจำนวนมากที่พยายามนำโคอโคซานมาใช้ประโยชน์ในลักษณะต่างๆ อย่างไรก็ตามการนำโคอโคซานมาใช้ในลักษณะเป็นวัสดุเคลือบผิวอนุภาคแกนเพื่อการนำไปใช้ทางเภสัชกรรมนั้นยังมีไม่มากนัก การศึกษาเพื่อพัฒนา

เทคนิคเคลือบผิววัสดุอนุภาคแกนที่มีขนาดระดับไมโครเมตรหรือนาโนเมตรด้วยโคโคซานสำหรับไปใช้ในงานด้านเภสัชกรรมหรืออาหารนั้นจะสามารถช่วยเพิ่มมูลค่าให้กับโคโคซานซึ่งมีวัตถุดิบที่ใช้ในการผลิตจำนวนมาก และสามารถหาได้ง่ายภายในประเทศ

1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

โครงการวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนากระบวนการเคลือบผิววัสดุอนุภาคที่มีขนาดระดับไมโครเมตรและนาโนเมตร โดยอาศัยเทคนิคการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารละลายเหนือวิกฤต

1.3 ขอบเขตของงานวิจัย

- 1.3.1) ใช้คาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤตเป็นตัวทำละลายสารเคลือบผิวที่ใช้ทางเภสัชกรรม
- 1.3.2) ใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ที่ไม่เป็นพิษเป็น cosolvent ในกรณีที่สารเคลือบผิวมีค่าการละลายจำกัดในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤต
- 1.3.3) ใช้พอลิเมอร์ที่มีการใช้งานจริงทางเภสัชกรรมเป็นสารเคลือบผิว อาทิ โคโคซาน, PLGA เป็นต้น
- 1.3.4) ใช้อนุภาคจำลองยาที่มีขนาดระดับไมโครเมตรและนาโนเมตรเป็นอนุภาคแกน
- 1.3.5) วิเคราะห์ผลิตภัณฑ์อนุภาคที่ได้ด้วยเทคนิค Scanning Electron Microscopy (SEM) เทคนิค Transmission Electron Microscopy (TEM) และใช้โปรแกรม ImagePro ในการวิเคราะห์การกระจายขนาดอนุภาคจากภาพถ่าย SEM

1.4 ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย

ประกอบด้วยขั้นตอนและวิธีการดังต่อไปนี้

1.4.1) รวบรวมความรู้และข้อมูลจากแหล่งต่างๆ เกี่ยวกับการเคลือบผิวอนุภาคในทางเภสัชกรรม การประยุกต์ใช้ไทโตซานในงานด้านต่างๆ การสกัดด้วยตัวทำละลายเหนือวิกฤต และการประยุกต์ใช้เทคนิคการขยายตัวอย่างรวดเร็วของของไหลเหนือวิกฤตสำหรับเคลือบผิวอนุภาค

1.4.2) ออกแบบการทดลองและเตรียมบงจัดซื้อชุดอุปกรณ์ทดลองที่เกี่ยวข้อง

1.4.3) ทำการทดลองเพื่อเก็บข้อมูลเบื้องต้นในต่างประเทศ และจัดสร้างชุดอุปกรณ์บางชิ้นสำหรับการทดลองส่วนการขยายตัวอย่างรวดเร็วของของไหลเหนือวิกฤต

1.4.4) จัดซื้ออุปกรณ์และสร้างเครื่องมือทดลองส่วนการสกัดด้วยตัวทำละลายเหนือวิกฤต ทดสอบการทำงานของชุดทดลองที่สร้างขึ้นเพื่อปรับแต่งและตรวจเทียบค่า

1.4.5) ทำการทดลองผลิตอนุภาคสารเคลือบผิวและหาเงื่อนไขสภาวะที่เหมาะสมสำหรับใช้เคลือบผิวอนุภาคแกน

1.4.6) ทำการทดลองเคลือบผิวอนุภาค โดยปรับเปลี่ยนตัวแปรดำเนินการต่างๆ

1.4.7) วิเคราะห์ผลการทดลองเพื่อหาอิทธิพลของตัวแปรกระบวนการที่มีผลต่อการเคลือบผิวอนุภาค

1.4.8) จัดทำรายงานฉบับสมบูรณ์และเตรียมขงร่างบทความวิจัยเพื่อเสนอตีพิมพ์ในวารสารวิชาการระดับนานาชาติ

ศูนย์วิจัยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.5 ผลที่คาดว่าจะได้รับ

โครงการวิจัยนี้จะช่วยทำให้ทราบเงื่อนไขสภาวะที่เหมาะสมของกระบวนการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารละลายเหนือวิกฤตเพื่อใช้ผลิตอนุภาคสารเคลือบผิวสำหรับใช้ในกระบวนการเคลือบผิววัสดุอนุภาค ซึ่งจะเป็นประโยชน์ต่อการนำไปประยุกต์ใช้งานด้านเกษตรกรรมหรืออาหารในระดับอุตสาหกรรมต่อไปในอนาคต



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

รายงานที่มีผู้ทำการศึกษามาแล้ว

2.1 เทคนิคการเคลือบผิวอนุภาคทางเภสัชกรรมที่ใช้ในปัจจุบัน

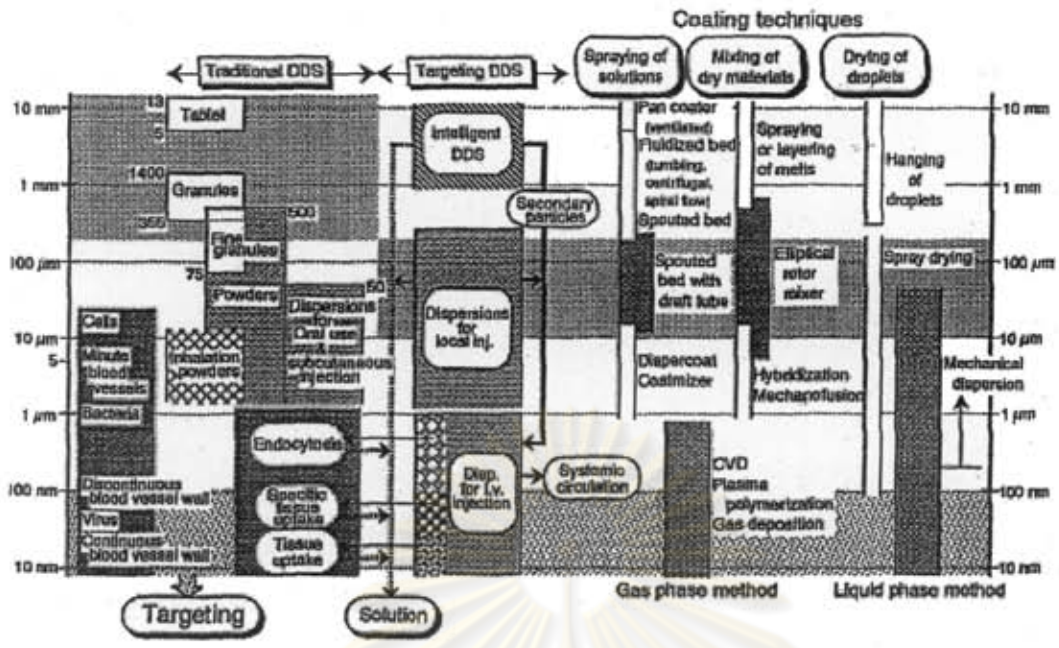
2.1.1 การเคลือบผิวขานิดเม็ดหรือยาผง

ยารักษาโรคที่ใช้ในปัจจุบันมีทั้งชนิดที่เป็นของเหลวและชนิดที่เป็นของแข็ง ขานิดที่เป็นของแข็งมัก รู้จักกันในชื่อของ ขานิด (tablet or particle) หรือ ยาผง (particulate or powder) ซึ่งได้จากการขึ้นรูปโมเลกุลยา ให้เป็นอนุภาคที่มีขนาดเหมาะสมสำหรับวิธีการรักษาแต่ละวิธี

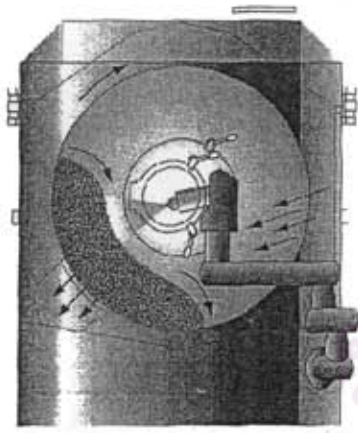
การเคลือบยาเป็นขั้นตอนหนึ่งที่มีความสำคัญในกระบวนการผลิตยา วัตถุประสงค์ของการเคลือบยานั้น ก็เพื่อให้อนุภาคยามีสมบัติที่ผิวเหมาะสมต่อการเคลื่อนที่ผ่านระบบอวัยวะต่างๆ ภายในร่างกายซึ่งเป็น เส้นทางลำเลียงของยาไปสู่อวัยวะเป้าหมายที่ต้องการรักษา สมบัติที่ผิวของอนุภาคยาที่สำคัญ ได้แก่ ความคงทน ต่อสภาพความเป็นกรด-เบส ความเข้ากันได้กับร่างกาย (biocompatibility) และความสามารถควบคุมการ ปลดปล่อยฤทธิ์ด้วยกลไกการแพร่ผ่านชั้นผิวเคลือบ (simple-diffusion controlled release) เป็นต้น ในปัจจุบัน พบว่ามีพอลิเมอร์หลายชนิดที่มีสมบัติดังกล่าวและเหมาะสมสำหรับนำมาใช้เป็นสารเคลือบผิว อาทิ ไคโตซาน (chitosan) Polyethylene Glycol (PEG) และ Poly(lactide-co-glycolide) หรือ PLGA เป็นต้น

กรรมวิธีและกระบวนการผลิตยาเคลือบมีความแตกต่างกันตามชนิดของยา ในกรณีที่เป็นยาเคลือบยาที่เป็นของเหลวเทคนิคที่เป็นที่นิยมใช้ในปัจจุบันคือ เทคนิคอิมัลชัน (emulsion-based techniques) หากเป็นการเคลือบยาเม็ดหรือยาผงจะมีเทคนิคให้เลือกใช้ได้หลายวิธีขึ้นอยู่กับขนาดของอนุภาคยา อาทิ เทคนิคหม้อเคลือบ (pan or drum coating) เทคนิคการสเปรย์แห้ง (spray drying) และเทคนิคการประยุกต์ใช้ฟลูอิดไลซ์เบด (fluidization-based coating) เป็นต้น หนึ่งโครงการวิจัยนี้ได้กำหนดขอบเขตการศึกษาไว้เพียงการเคลือบผิวยาเม็ดและยาผงเท่านั้น

การนำยาเม็ดหรือยาผงเข้าสู่ร่างกายเพื่อไปยังอวัยวะส่วนต่างๆ ทำได้ 3 วิธี (รูปที่ 1) คือ วิธีรับประทาน (oral delivery) วิธีฉีดเข้าเส้นเลือดหรือฉีดเข้าบริเวณใต้ผิวหนัง (parenteral delivery) และวิธีสูดผ่านระบบทางเดินหายใจ (inhalation) โดยแต่ละวิธีจำเป็นต้องอาศัยยาที่มีขนาดอนุภาคที่เหมาะสม ตัวอย่างเช่น ยาเม็ดที่เรียกว่า Tablet และ Granule เหมาะสำหรับการรับประทานควรมีขนาดระหว่าง 100 ไมโครเมตรไปจนถึงระดับมิลลิเมตร ยาผง (powder and inhalation powder) ใช้ละลายเป็นยาเหลวเหมาะสำหรับเป็นยารับประทาน (dispersions for oral use) หรือยาฉีดเข้าบริเวณใต้ผิวหนัง (dispersions for subcutaneous injection) ควรมีขนาดระหว่าง 1 ไมครอนถึง 100 ไมครอน ส่วนยาผงที่ใช้ละลายสำหรับฉีดเข้าเส้นเลือด (dispersions for intravenous injection) ควรมีขนาดระหว่าง 1 ไมครอนถึง 100 ไมครอน ส่วนยาผงที่ใช้ละลายสำหรับฉีดเข้าเส้นเลือด (dispersions for intravenous injection) ควรมีขนาดต่ำกว่า 1 ไมครอนจนไปถึงระดับนาโนเมตร เป็นต้น ในการเคลือบผิวยาเม็ดและยาผงดังกล่าวข้างต้นจำเป็นต้องเลือกวิธีการที่เหมาะสมกับขนาดของอนุภาคนั้นๆ กล่าวคือ



รูปที่ 1 แสดงเทคนิคต่างๆ ที่ใช้ทำการเคลือบผิวยาเม็ดและยาผง [1]



รูปที่ 2 หม้อเคลือบ

(Ref. <http://www.glatt.com>)

เทคนิคหม้อเคลือบ (pan coating) (รูปที่ 2) เหมาะสำหรับใช้เคลือบยาเม็ดที่มีขนาดใหญ่กว่า 5 มิลลิเมตรขึ้นไป (tablet, capsule, granule) หม้อเคลือบมีลักษณะเป็นทรงกลมและมีแกนหมุนทำหน้าที่ขับเคลื่อนให้เกิดการเคลื่อนที่อยู่ตลอดเวลา อนุภาคยาที่อยู่ภายในหม้อจึงถูกทำให้เคลือบเคล้ากันอย่างสม่ำเสมอ สารเคลือบผิวจะถูกนำมาเตรียมให้เป็นสารละลายของเหลว (coating solution) โดยนำไปละลายในตัวทำละลายอินทรีย์และเติมสารเพิ่มคุณสมบัติ (additives) ต่างๆ ลงไป จากนั้นจึงทำสารละลายที่ได้ให้เป็นหยด

ละอองของเหลว (droplets) โดยการนำไปสเปรย์ผ่านหัวฉีด (spray nozzle) ที่ติดตั้งไว้ภายในบริเวณตรงกลางหม้อ หยดละอองของเหลวที่เกิดขึ้นนี้เมื่อเกิดสะสมบนผิวอนุภาคยาจะถูกทำให้แห้งโดยอากาศร้อน (ลูกศรสี

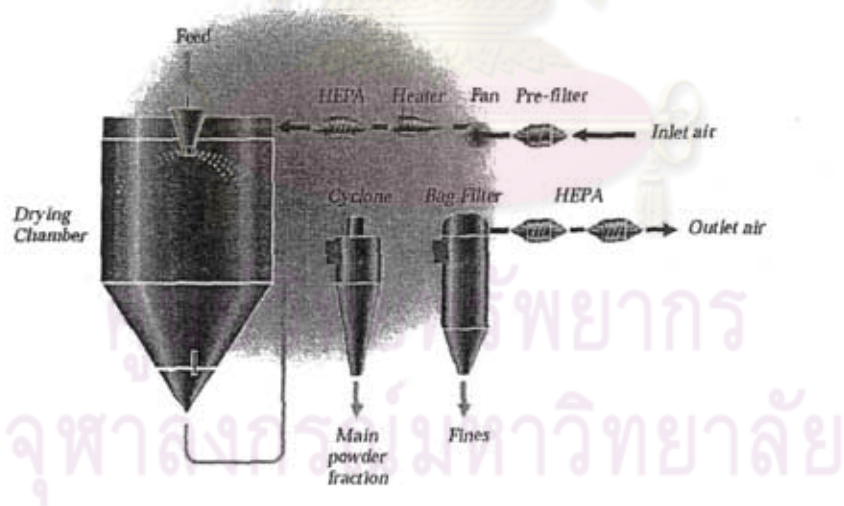
แดง) ซึ่งไหลเวียนผ่านเข้าออกห่อเคลือบทางผนังห่อซึ่งทำให้มีลักษณะเป็นรูพรุน (perforated wall) ทำให้ตัว
ทำละลายอินทรีย์ระเหยออกไปและเกิดการขึ้นรูปเป็นชั้นผิวเคลือบบนผิวอนุภาค (film coating)

เทคนิคฟลูอิดไดซ์เบดและสเปาท์เบด (fluidization-based coating) (รูปที่ 3) เหมาะสำหรับการเคลือบผิว
อนุภาคยาที่มีขนาดในช่วง 10 ไมครอนถึง 5 มิลลิเมตร (fine granule, powder) โดยอาศัยการสเปรย์หยดละออง
ของสารละลายของสารเคลือบผิวลงไปบนอนุภาคยาที่ถูกฟลูอิดไดซ์หรือสเปาท์ (fluidized or spouted bed) ด้วย
อากาศร้อน เทคนิคการเคลือบในฟลูอิดไดซ์เบดหรือสเปาท์เบดนี้เป็นที่นิยมใช้อย่างแพร่หลายในเภสัช
อุตสาหกรรมเนื่องจากมีข้อดีคือ สามารถเคลือบและทำให้แห้งได้ในขั้นตอนเดียว ใช้เวลาเคลือบน้อยเนื่องจากมี
การถ่ายเทความร้อนและการถ่ายเทมวลที่ดี อีกทั้งยังทำการเคลือบได้ครั้งละปริมาณมากๆ แต่ก็มีข้อเสียก็คือ
อนุภาคยามีขนาดเล็กและเบา มักเกาะรวมกันเป็นก้อน (agglomeration) ทำให้ยาเคลือบที่ได้มีขนาดใหญ่กว่า
ขนาดของอนุภาคยาที่แท้จริง เป็นผลให้เกิดสภาวะ defluidization ซึ่งทำให้ไม่สามารถดำเนินกระบวนการเคลือบ
ได้อย่างต่อเนื่อง โดยทั่วไปการเคลือบในสเปาท์เบดจะทำให้เกิดเกาะรวมกันเป็นก้อนของอนุภาคน้อยกว่าการ
เคลือบในฟลูอิดไดซ์เบด



รูปที่ 3 (ซ้าย) เครื่องเคลือบผิวอนุภาคแบบฟลูอิดไดซ์เบดชนิด top-spray (กลาง) ชนิด bottom-spray และ (ขวา)
แบบสเปาท์เบด (Ref. <http://www.glatt.com>)

เทคนิคสเปรย์แห้ง (spray drying) (รูปที่ 4) เทคนิคนี้มักถูกนำไปใช้ผลิตยาเม็ดประเภท granule (granulation) ก่อนนำไปทำการเคลือบผิวโดยอาศัยเทคนิคอื่นต่อไป อย่างไรก็ตามสามารถนำเทคนิคนี้มาดัดแปลงใช้เคลือบผิวยาผงที่มีขนาดเล็กกว่า 10 ไมครอนได้ โดยการผสมสารเคลือบผิวและยาผงเข้าด้วยกันในตัวทำละลายอินทรีย์ซึ่งละลายได้เฉพาะสารเคลือบผิวแต่ไม่ละลายยาผง ของผสมที่ได้อยู่ในรูปของสารแขวนลอย (suspension) ก่อนนำไปสเปรย์ผ่านหัวฉีด spray dryer ที่ดัดแปลงมาใช้ทำการเคลือบผิวยาผงนั้นมีลักษณะแบบเดียวกับเครื่องเคลือบผิวฟลูอิด ไคซ์เบดแบบ top-spray กล่าวคือ หัวฉีดถูกติดตั้งไว้บริเวณด้านบนของ chamber ทำหน้าที่สเปรย์สารแขวนลอยลงมาบริเวณด้านล่างซึ่งมีการป้อนอากาศร้อนเข้ามาช่วยระเหยตัวทำละลายอินทรีย์ออกไป การใช้เทคนิคสเปรย์แห้งนี้ให้ผลการเคลือบที่ดีสำหรับยาผงที่มีขนาดเล็กและมีน้ำหนักเบาซึ่งไม่สามารถทำการเคลือบด้วยวิธีฟลูอิด ไคซ์เบดหรือสเปาท์เบด นอกจากนี้ยังไม่ทำให้เกิดการเกาะรวมกันเป็นก้อนของผงยาที่ถูกเคลือบมากนัก อย่างไรก็ตามข้อเสียของเทคนิคนี้ก็คือมีการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ซึ่งทำให้เกิดของเสียที่เป็นมลพิษต่อสิ่งแวดล้อมปริมาณมาก

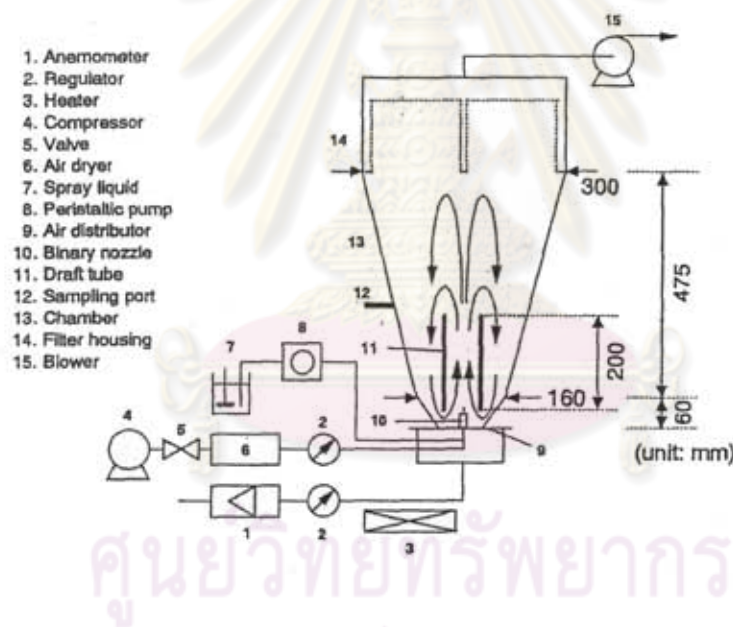


รูปที่ 4 เครื่องทำแห้งโดยการสเปรย์ (spray dryer) ซึ่งดัดแปลงนำมาใช้เคลือบผิวยาผง

(Ref. <http://www.glatt.com>)

2.1.2 กลไกของการเคลือบผิวยาผงในฟลูอิดไดซ์เบด

ได้มีผู้ทำการศึกษาระบวนการเคลือบผิวอนุภาคในเครื่องเคลือบผิวแบบฟลูอิดไดซ์เบดมาเป็นเวลาเกือบ 3 ทศวรรษ จนถึงปัจจุบันอาจกล่าวได้ว่ากระบวนการเคลือบผิวอนุภาคโดยอาศัยหลักการสเปรย์ของเหลวและการฟลูอิดไดซ์อนุภาคควบคู่กันที่มีประสิทธิภาพและถูกนำไปประยุกต์ใช้ทางอุตสาหกรรมอย่างแพร่หลาย กระบวนการหนึ่งคือ Wurster coating process (รูปที่ 5) หลักการของกระบวนการนี้คือ การทำให้อนุภาคที่ต้องการเคลือบผิวถูกฟลูอิดไดซ์ด้วยอากาศร้อนที่เข้ามาทางด้านล่างของเบด และติดตั้งหัวฉีดไว้บริเวณตรงกลางทางด้านล่างของคอลัมน์ (bottom-spray) อนุภาคจะถูกบังคับให้มีทิศทางเคลื่อนที่แบบไหลเวียนผ่านบริเวณที่มีการสเปรย์ของเหลวหลายครั้ง โดยการติดตั้ง draft tube ไว้ใกล้บริเวณหัวฉีด [2]



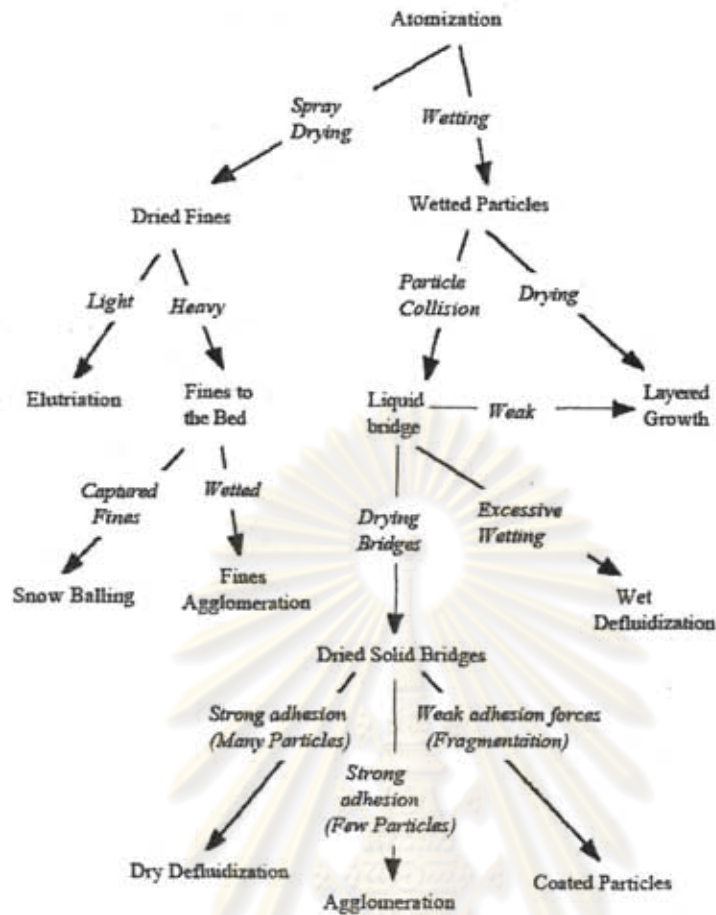
รูปที่ 5 กระบวนการเคลือบผิวอนุภาคแบบ Wurster (Wurster coating process) [1]

ในกระบวนการเคลือบผิวแบบ Wurster นั้นยังมีกระบวนการย่อยอีกหลายกระบวนการเกิดขึ้นรวมกัน เป็นกลไกการเคลือบผิวอนุภาคดังแสดงในรูปที่ 6 เมื่อสารละลายของสารเคลือบผิวถูกสเปรย์ (atomized) จาก

หิวคเข้าไปในคอลัมน์ฟลูอิดไดซ์เบด หยคละองที่เกิดขึ้นอาจไปเกาะติดที่ผิวอนุภาคยาหรือไม้ก็ได้ หยคละองบางหยคอาจได้รับความร้อนจากอากาศและถูกทำให้แห้งอย่างรวดเร็ว (dried fines) จนกลายเป็นอนุภาคของแข็งเสียก่อนที่จะเกิดการสัมผัสอนุภาคยา ถ้าอนุภาคของแข็งดังกล่าวมีน้ำหนักเบาที่จะถูกพาออกไปจากคอลัมน์ด้วยอากาศหรือ ไปเกาะติดที่ถุงกรองด้านบนของคอลัมน์ (elutriation) แต่ถ้ามีน้ำหนักมากก็จะตกลงไปกองที่ก้นคอลัมน์ (fines to the bed) ซึ่งอาจเกาะรวมกันกับอนุภาคที่มีขนาดใกล้เคียง (fines agglomeration) หรืออนุภาคที่มีขนาดใหญ่กว่า (snow balling) กลายเป็นก้อนอนุภาคขนาดใหญ่ขึ้นได้

หยคละองที่สามารถไปเกาะติดที่ผิวอนุภาคยาได้จะทำให้พื้นผิวของอนุภาคยาเปียก (wetting) ซึ่งหากได้รับความร้อนจนทำให้แห้งทันทีจะเกิดเป็นชั้นเคลือบผิวขึ้นได้ (layered growth) แต่ถ้าหากเกิดการชนกันกับอนุภาคอื่นเสียก่อน (particle collision) จะทำให้อนุภาคเกิดการเกาะรวมตัวกันอย่างหลวมๆ ด้วยแรงยึดเหนี่ยวในสถานะของเหลว (liquid bridge) ในกรณีที่หยคละองที่สเปรย์ออกมาปริมาณมากเกินไป (excessive wetting) จะทำให้เกิดการเกาะรวมตัวของอนุภาคจำนวนมากกลายเป็นก้อนอนุภาคที่มีขนาดใหญ่และเปียก (large wet clumps) เป็นผลให้สภาวะฟลูอิดไดซ์ของอนุภาคภายในเบดลดลง (wet defluidization) ซึ่งเรียกปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นนี้ว่า wet quenching

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 6 กลไกการเคลือบผิวอนุภาค ในฟลูอิด ไคซ์เบด [2]

ในกรณีที่ยหคละของภายในเบคมีปริมาณเหมาะสมกับจำนวนอนุภาคยา (moderately wetting) ภายหลังจากอนุภาคถูกทำให้เปียกและเกิดการชนกันจนทำให้เกิดเป็นก้อนอนุภาคซึ่งยึดเกาะกันอย่างหลวมๆ ด้วยแรงยึดเหนี่ยวในสภาวะของเหลวแล้ว ความร้อนจากอากาศที่ไหลเวียนภายในเบคจะทำให้เกิดการระเหยของตัวทำละลายของเหลวออกไป (bridge drying) จนเหลือเพียงสารเคลือบผิวที่เป็นของแข็งเคลือบติดอยู่บนพื้นผิวของก้อนอนุภาคเท่านั้น (dried solid bridge) ก้อนอนุภาคที่มีแรงยึดเกาะที่ผิวที่แข็งแรงและประกอบด้วยอนุภาคจำนวนมาก (strong adhesion and many particles) จะทำให้ไม่สามารถทำการฟลูอิด ไคซ์เบค ของอนุภาคต่อไป

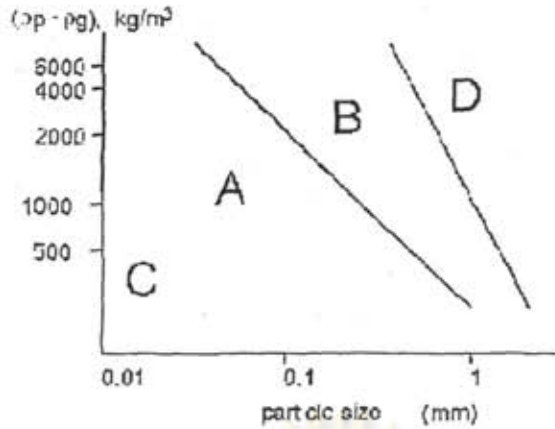
ได้ ซึ่งเรียกปรากฏการณ์นี้ว่า dry fluidization หากก้อนอนุภาคดังกล่าวประกอบด้วยอนุภาคจำนวน 2-3 อนุภาค (strong adhesion and few particles) จะยังคงทำให้การฟลูอิด ไคซ์ดำเนินต่อไปได้โดยได้ผลิตภัณฑ์ที่ถูกเคลือบผิวในลักษณะที่จับตัวเป็นก้อน (agglomeration) ส่วนก้อนอนุภาคที่มีแรงยึดเกาะที่ผิวไม่แข็งแรง (weak adhesion) จะถูกทำให้แตกออกและได้ผลิตภัณฑ์เป็นอนุภาคที่ถูกเคลือบผิวซึ่งไม่เกาะรวมกันเป็นก้อน (coated particles) ในขณะที่เดียวกันยังทำให้การฟลูอิด ไคซ์เบคของอนุภาคสามารถดำเนินต่อไปได้ตามปกติอย่างต่อเนื่อง

2.1.3 ปัญหาของกระบวนการเคลือบผิวอนุภาคในฟลูอิด ไคซ์เบคและแนวทางแก้ไข

- การใช้สารเคมีที่เป็นพิษรุนแรง สารเคมีที่ใช้ในกระบวนการได้แก่ สารละลายอินทรีย์และสารละลายที่มีความเป็นกรด-เบสสูง ซึ่งเป็นอันตรายต่อผู้ปฏิบัติงานในกระบวนการและยังทำให้เกิดของเสียที่เป็นพิษต่อสิ่งแวดล้อมปริมาณมากอีกด้วย

- การเกาะรวมตัวเป็นก้อนอนุภาคของผลิตภัณฑ์ สาเหตุที่สำคัญประการหนึ่งของปัญหานี้คือ การใช้เทคนิคสเปรย์ของเหลวไม่เหมาะสมไม่สามารถควบคุมให้มีปริมาณหยดละอองของเหลวที่เหมาะสม (excessive wetting) กับจำนวนอนุภาคในเบคได้ อีกทั้งการควบคุมสมดุลระหว่างการถ่ายเทความร้อนและมวล (heat and mass transfers) ภายในฟลูอิด ไคซ์เบคยังทำได้ยากลำบากซึ่งเป็นปัญหาสำคัญของการดำเนินกระบวนการแบบต่อเนื่อง

- การไม่สามารถฟลูอิด ไคซ์อนุภาคที่มีขนาดเล็กและเบาได้ ถือเป็นข้อจำกัดประการหนึ่งของการดำเนินกระบวนการ ในฟลูอิด ไคซ์เบค อนุภาคที่ถูกจัดอยู่ในกลุ่ม C ตามเกณฑ์การจำแนกประเภทอนุภาคของ Geldart (Geldart classification map) ดังแสดงในรูปที่ 7 จะไม่สามารถทำการเคลือบผิวในฟลูอิด ไคซ์เบคได้ [3]



รูปที่ 7 การจำแนกอนุภาคตามเกณฑ์ของเกลดาร์ท [3]

จากการศึกษาบทความวิจัยด้านเทคโนโลยีของไหลเหนือวิกฤต (supercritical fluid technology) พบว่ามีความเป็นไปได้ที่จะประยุกต์ใช้ของไหลเหนือวิกฤตเพื่อแก้ปัญหาที่เกิดขึ้นในกระบวนการเคลือบผิวอนุภาคในฟลูอิดไดซ์เบดดังกล่าวข้างต้น โดยเสนอแนวทางแก้ไขปัญหาดังนี้

(i) ใช้ของไหลเหนือวิกฤตเป็นตัวทำละลายสารเคลือบผิวแทนการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์และสารเคมีที่มีความเป็นกรด-เบส ของไหลเหนือวิกฤตที่มีการรายงานว่าสามารถนำมาใช้งานในลักษณะนี้ได้คือ คาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤต (supercritical carbon dioxide, SC-CO₂) [4-8] ซึ่งมีสมบัติการละลายคล้ายของเหลวและไม่เป็นพิษต่อสิ่งแวดล้อม นอกจากนี้ยังไม่ทำให้บริเวณผิวอนุภาคเปียกซึ่งเป็นสาเหตุของการเกาะรวมกันก่อนอนุภาค

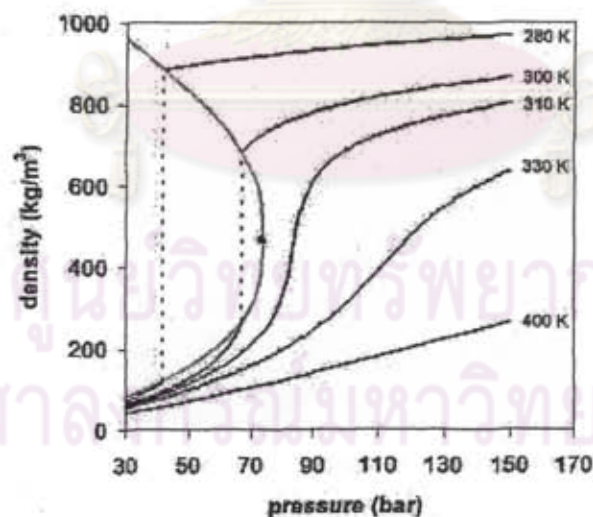
(ii) ใช้เทคนิคการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารละลายของไหลเหนือวิกฤต (the rapid expansion of supercritical solution, RESS) เพื่อผลิตอนุภาคสารเคลือบผิวแทนวิธีการสเปรย์ของไหล เทคนิค RESS สามารถใช้ผลิตอนุภาคแห้ง (dry particles) ของสารเคลือบผิวที่มีขนาดอนุภาคเฉลี่ยในช่วง submicron ถึง micrometer

[7] ซึ่งช่วยให้สามารถทำการเคลือบผิวอนุภาคที่มีขนาดเล็กระดับ micrometer หรือ nanometer ได้โดยไม่ทำให้อนุภาคที่ถูกละเล็ดเกาะรวมกันเป็นก้อนมากนัก [4]

2.2 ความรู้เกี่ยวกับของไหลเหนือวิกฤต

2.2.1 ของไหลเหนือวิกฤต (supercritical fluids)

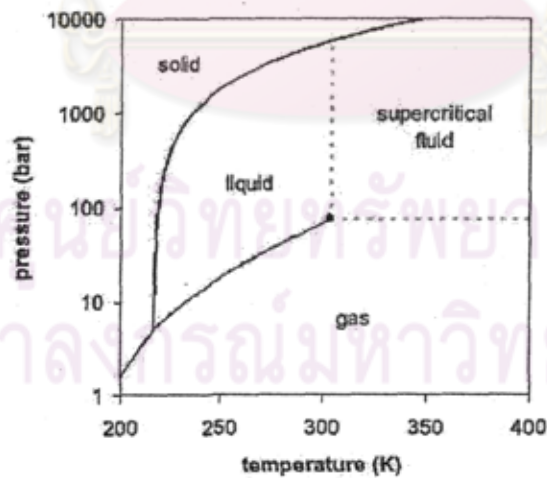
ของไหลเหนือวิกฤต หมายถึงสสารที่อยู่ในสถานะอุณหภูมิและความดันสูงกว่าค่าอุณหภูมิและความดันวิกฤตของสสาร (critical temperature and pressure) นั้นๆ ของไหลเหนือวิกฤตมีสมบัติคาบเกี่ยวระหว่างความเป็นของเหลวและแก๊ส โดยมีสมบัติการถ่ายเทมวล (diffusivity) คล้ายแก๊สและมีสมบัติด้านการละลาย (solubility) คล้ายของเหลว คุณสมบัติที่สำคัญของตัวทำละลายเหนือวิกฤตก็คือ สามารถปรับเปลี่ยน solvent strength (หรือ density) ได้โดยการปรับอุณหภูมิหรือความดันเหนือวิกฤต ดังแสดงในรูปที่ 8



รูปที่ 8 ความหนาแน่นของคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤตที่อุณหภูมิและความดันเหนือวิกฤตต่างๆ [9]

ตารางที่ 1 สมบัติวิกฤตของตัวทำละลายบางชนิด [9]

solvent	molecular weight (g/mol)	temperature (K)	pressure (MPa)	density (g/cm ³)
Carbon dioxide	44.01	304.1	7.38	0.469
Water	18.02	647.3	22.12	0.348
Methane	16.04	190.4	4.6	0.162
Ethane	30.07	305.3	4.87	0.203
Propane	44.09	369.8	4.25	0.217
Methanol	32.04	512.6	8.09	0.272
Ethanol	46.07	513.9	6.14	0.276
Acetone	58.08	508.1	4.7	0.278



รูปที่ 9 เฟสไดอะแกรมของคาร์บอนไดออกไซด์ [9]

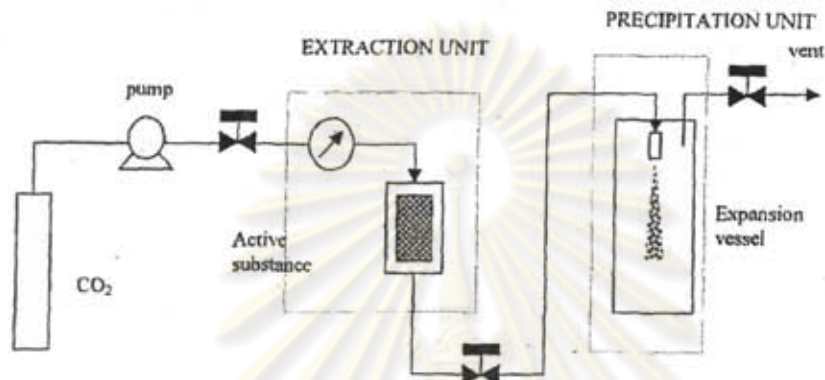
ตารางที่ 1 แสดงชนิดของไหลเหนือวิกฤตที่มีการนำมาประยุกต์ใช้งาน จากการศึกษาพบว่าสารที่มักถูกนำมาใช้เป็นตัวทำละลายในสภาวะเหนือวิกฤตคือ คาร์บอน ไดออกไซด์ ทั้งนี้เนื่องจากมีค่าอุณหภูมิและความดันวิกฤต ไม่สูงจนเกินไป (critical temperature = 31 °C, critical pressure = 7.4 MPa) และค่อนข้างเอื้อต่อการทำปฏิกิริยากับตัวถูกละลายที่เป็นพอลิเมอร์หรือสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรม นอกจากนี้คาร์บอน ไดออกไซด์ยังมีราคาไม่สูงนัก ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงเลือกใช้คาร์บอน ไดออกไซด์เป็นตัวทำละลายเหนือวิกฤต รูปที่ 9 แสดงเฟสไดอะแกรมของคาร์บอน ไดออกไซด์และแสดงบริเวณที่เป็นเฟสของไหลเหนือวิกฤต

2.2.2 เทคนิคการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารละลายเหนือวิกฤต (the rapid expansion of supercritical solution; RESS)

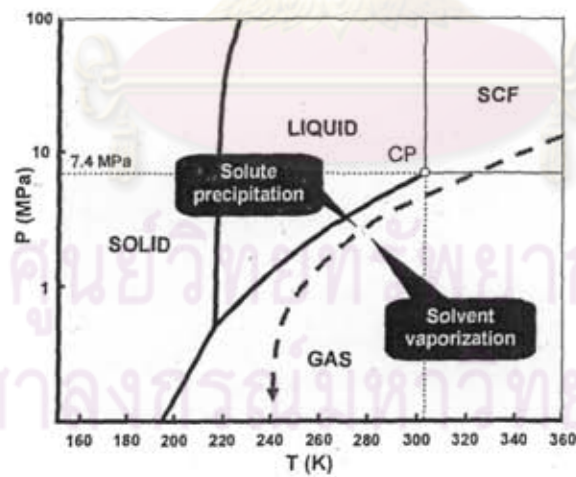
การเคลื่อนที่ของอนุภาค โดยวิธีใช้ของไหลเหนือวิกฤตนั้น เป็นการประยุกต์ใช้กระบวนการผลิตอนุภาค (particle formation) ซึ่งใช้ของไหลเหนือวิกฤตเป็น solvent หรือ anti-solvent โดยอาศัยหลักการที่สำคัญคือ การปรับเปลี่ยนอุณหภูมิหรือความดันของของไหลเหนือวิกฤตเพื่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงค่าการละลายของตัวถูกละลายจนเกิดการตกผลึกเป็นอนุภาค

กระบวนการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารละลายเหนือวิกฤต (rapid expansion of supercritical solution process; RESS) หลักการของกระบวนการนี้คือ ใช้ของไหลเหนือวิกฤตเป็นตัวทำละลาย (solvent) สารที่ต้องการทำให้ตกผลึกเป็นอนุภาค จากนั้นสารละลายของไหลเหนือวิกฤตจะถูกทำให้อุณหภูมิหรือความดันลดลงจนค่าละลายถึงจุดอิ่มตัว (saturated) โดยปกติแล้วมักใช้วิธีลดความดัน โดยการสเปรย์สารละลายเหนือวิกฤตผ่านหัวฉีดที่มีขนาดเล็กไปยังบริเวณที่มีความดันต่ำกว่า (ตัวอย่างเช่น ที่ความดันบรรยากาศหรือความดันสูญญากาศ) การลดความดันของสารละลายเหนือวิกฤตนี้ทำให้เกิดสภาวะ supersaturation และตัวถูกละลายในสารละลายถูกแยกเฟสออกมา (phase separation) ในรูปของผลึกอนุภาคที่มีขนาดเล็กในช่วง submicron ถึง micrometer ใน

ขณะเดียวกันก็จะทำให้ตัวทำละลายเหนือวิกฤตเกิดการระเหย (solvent vaporation) เป็นแก๊สระเหยออกไป ผลึกของอนุภาคที่ได้จึงมีลักษณะแห้งและเหลือตัวทำละลายตกค้างอยู่ รูปที่ 10 และ 11 แสดงหลักการของกระบวนการผลิตอนุภาคด้วยเทคนิคการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารละลายเหนือวิกฤตและ process path ของกระบวนการบนเฟสไดอะแกรมของตัวทำละลายเหนือวิกฤต (SC-CO₂)



รูปที่ 10 หลักการผลิตอนุภาคด้วยเทคนิคการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารละลายเหนือวิกฤต (RESS) [8]



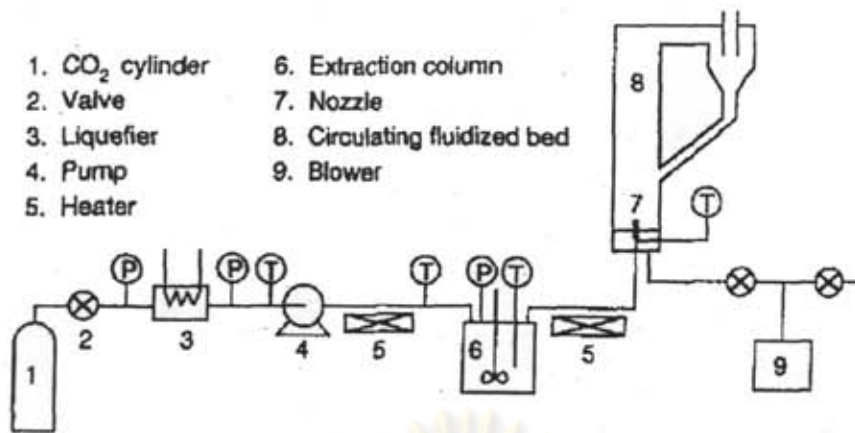
รูปที่ 11 เฟสไดอะแกรมของคาร์บอนไดออกไซด์แสดง path ของ RESS process

จากการค้นคว้างานวิจัยที่ผ่านมาพบว่า เทคนิคการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารละลายเนื้อวิกฤตถูกนำมาใช้เคลือบผิวอนุภาคใน 2 ลักษณะคือ

(i) ประยุกต์ใช้ร่วมกับฟลูอิด ไคซ์เบดสำหรับเคลือบผิวอนุภาคที่มีขนาดระดับไมครอน [4-5] รูปที่ 12 แสดงชุดอุปกรณ์สำหรับการเคลือบผิวอนุภาคในฟลูอิด ไคซ์เบด โดยใช้เทคนิคการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารละลายเนื้อวิกฤตซึ่งประกอบด้วยส่วนที่สำคัญ 4 ส่วนคือ

- ชุดจ่ายและอัดคาร์บอนไดออกไซด์ความดันสูง (high-pressure CO₂ supply system)
- ชุดพาชนะทนแรงดันสูงที่ติดตั้งอุปกรณ์ปั่นกวน (stirred high-pressure vessel) ใช้สำหรับเตรียมสารละลายของสารเคลือบผิวในตัวทำละลายคาร์บอน ไดออกไซด์เนื้อวิกฤต
- ชุดหัวฉีดสเปรย์ (spray nozzle) ติดตั้งอยู่บริเวณตรงกลางทางด้านล่างของคอลัมน์ฟลูอิด ไคซ์เบด สำหรับทำให้เกิดการขยายตัวของสารละลายเนื้อวิกฤตและเกิดการตกผลึกอนุภาคของสารเคลือบผิว
- ชุดฟลูอิด ไคซ์เบด (fluidized bed setup) เป็นส่วนที่อนุภาคแกน (core particles) ถูกนำมาบรรจุไว้ในคอลัมน์และถูกฟลูอิด ไคซ์ด้วยอากาศร้อนที่จ่ายเข้ามาจากทางด้านล่างของคอลัมน์ ฟลูอิด ไคซ์เบดเป็นแบบที่ทำให้เกิดการหมุนเวียนของอนุภาคผ่านบริเวณหัวฉีดหลายครั้ง (circulating fluidized bed) โดยติดตั้ง closed loop เพื่อช่วยให้อนุภาคที่มีน้ำหนักเบาและถูกฟลูอิด ไคซ์อยู่บริเวณด้านบนของคอลัมน์สามารถกลับลงมาสู่บริเวณหัวฉีด อีกทั้งยังติดตั้ง cyclone ไว้ทางด้านบนของ loop เพื่อคอยดักจับไม่ให้อนุภาคหนีออกไปพร้อมอากาศที่ถูกปล่อยทิ้งจากคอลัมน์อีกด้วย

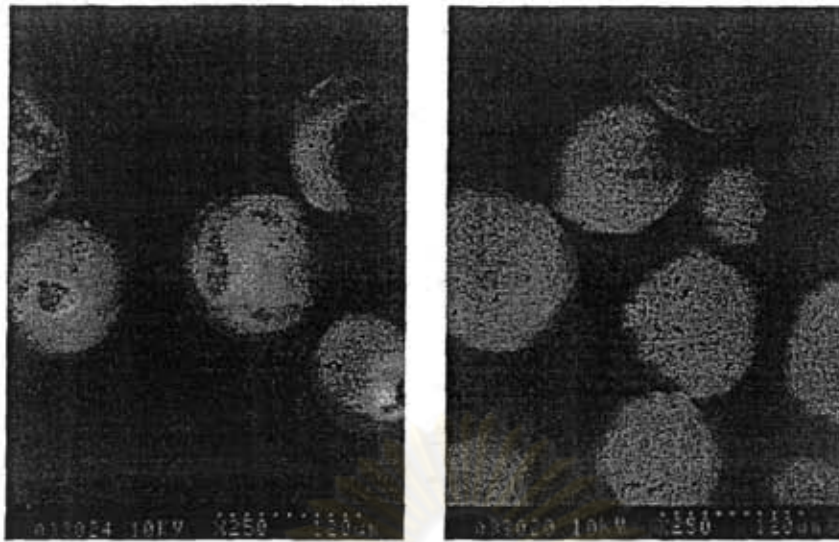
ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 12 ชุดอุปกรณ์ทำการเคลือบผิวอนุภาคในฟลูอิด ไซซ์เบด โดยอาศัยเทคนิค RESS [4-5]

กลไกของการเคลือบผิวอนุภาคด้วยเทคนิคนี้ก็คือ เมื่อเกิดการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารละลายเหนือวิกฤต โดยการสเปรย์ผ่านหัวฉีดเข้าไปในเบดอนุภาคซึ่งกำลังถูกฟลูอิด ไซซ์อยู่ภายในคอลัมน์ สารเคลือบผิวซึ่งละลายอยู่ในตัวทำละลายเหนือวิกฤตจะตกผลึกเป็นอนุภาคนาโนขนาดเล็กระดับ submicron ในขณะที่ตัวทำละลายเหนือวิกฤตก็จะเปลี่ยนสถานะโดยระเหยกลายเป็นแก๊ส อนุภาคสารเคลือบผิวที่เกิดขึ้นจะไปเกาะติดที่ผิวของอนุภาคแกน และเมื่ออนุภาคแกนถูกทำให้เคลื่อนที่ผ่านบริเวณที่มีการสเปรย์หลายๆ ครั้ง จะเกิดการสะสมของอนุภาคสารเคลือบผิวบนผิวของอนุภาคแกนขึ้น อนุภาคสารเคลือบผิวเหล่านี้จะสร้าง solid bridge ขึ้นระหว่างกันจนทำให้เกิดการขึ้นรูปเป็นชั้นฟิล์มเคลือบ (film layered growth) รอบอนุภาคแกนขึ้น

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

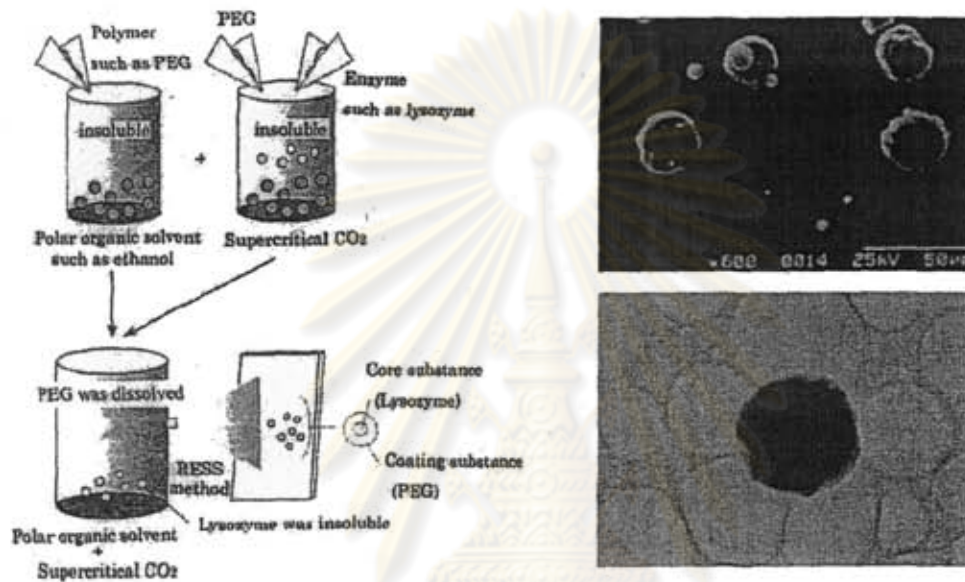


รูปที่ 13 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคซิลิกาขนาดเฉลี่ย 50 ไมครอนซึ่งถูกเคลือบด้วยพาราฟินโดยทำการเคลือบด้วยเทคนิค RESS ในฟลูอิด ไคซ์เบด [5]

การเคลือบผิวด้วยวิธีนี้มีข้อดีคือ ไม่มีการใช้สารเคมีที่เป็นอันตรายในกระบวนการ นอกจากนี้การใช้เทคนิคการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารละลายเหนือวิกฤตแทนวิธีการสเปรย์ของเหลว ช่วยป้องกันไม่ให้เกิดการเคลือบผิวอนุภาคในลักษณะที่เป็นก้อนอนุภาคเนื่องจากไม่มีหยดละอองของเหลวเกิดขึ้น ผลการวิจัยแสดงให้เห็นว่า เทคนิคการเคลือบผิวนี้สามารถใช้เคลือบผิวอนุภาคที่มีขนาดระดับ ไมครอนได้โดยไม่ทำให้อนุภาคเกาะรวมกันเป็นก้อน (รูปที่ 13) อย่างไรก็ตามเทคนิคนี้มีข้อจำกัดการนำไปใช้ก็คือ สารเคลือบผิวต้องสามารถละลายได้ในตัวทำละลายเหนือวิกฤตและขนาดอนุภาคแกนควรมีขนาดมากกว่า 50 ไมครอนเพื่อให้สามารถทำการฟลูอิด ไคซ์ในคอลัมน์ได้อย่างสม่ำเสมอและต่อเนื่อง

(ii) ใช้วิธีการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤต [7] การเคลือบผิววิธีนี้คล้ายกับการใช้เทคนิคการเคลือบผิวแบบสเปรย์แห้ง แตกต่างตรงที่ใช้ตัวทำละลายเหนือวิกฤตแทนตัวทำละลายอินทรีย์ชนิดของเหลว หลักการของการเคลือบผิววิธีนี้แสดงไว้ในรูปที่ 14 อนุภาคแกนซึ่งไม่ละลายในตัวทำละลายเหนือ

วิกฤตจะถูกทำให้เป็นสารแขวนลอยเหนือวิกฤต (supercritical suspension) โดยการเติมลงไปในการละลายเหนือวิกฤตของสารเคลือบผิว จากนั้นจึงสเปรย์ผ่านหัวฉีดไปยังบริเวณที่สภาวะความดันบรรยากาศหรือสูญญากาศ สารเคลือบผิวจะเกิดการตกผลึกและเกาะติดบนผิวอนุภาคแกนในระหว่างทำการสเปรย์ ทำให้เกิดการเคลือบผิวอนุภาคได้ในขั้นตอนเดียว



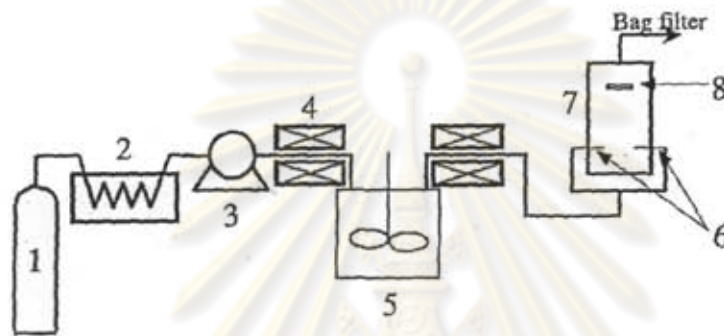
รูปที่ 14 หลักการของกระบวนการเคลือบผิวอนุภาค (ซ้าย) และรูปถ่าย SEM (ขวาบน) และ TEM (ขวาล่าง) ของอนุภาคโปรตีนที่เคลือบด้วย PEG ด้วยเทคนิคการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤต [7]

ศูนย์วิทยทรัพยากร

เทคนิคการเคลือบผิวอนุภาคนี้มีข้อดีคือ สามารถเคลือบผิวอนุภาคที่มีขนาดเล็กได้โดยไม่ทำให้เกิดการเกาะรวมเป็นก้อน โดยขนาดอนุภาคแกนที่เล็กที่สุดที่สามารถเคลือบได้ด้วยวิธีนี้คือประมาณ 1 ไมครอน (รูปที่ 15) เนื่องจากมีการสัมผัสกันโดยตรงระหว่างอนุภาคแกนและตัวทำละลายเหนือวิกฤต เทคนิคนี้จึงมีข้อจำกัด

สำหรับอนุภาคแกนซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมบางประเภทที่ไม่ละลายและไม่แตกตัว (insoluble and non-degradable) ในตัวทำละลายเหนือวิกฤตเท่านั้น

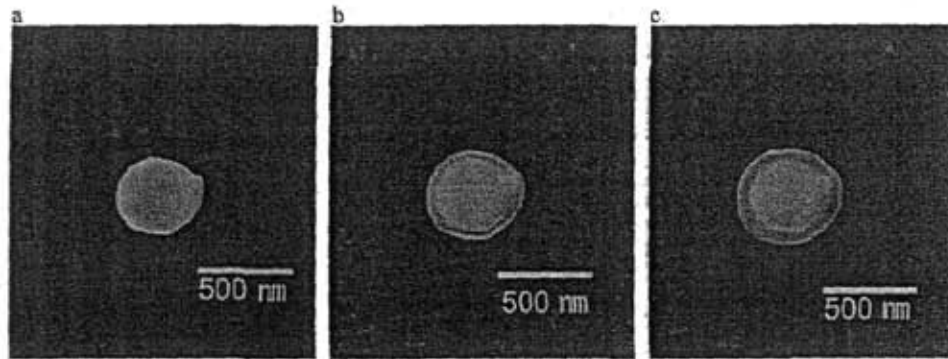
นอกจากนี้ เทคนิคการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤตยังถูกคิดแปลงให้สามารถทำการเคลือบผิวอนุภาคที่มีขนาดเล็กในระดับ submicron และ nanometer โดยประยุกต์ใช้ร่วมกับชุดอุปกรณ์ที่เรียกว่า impinging-stream reactors [6] ซึ่งมีลักษณะดังแสดงในรูปที่ 15



1. CO₂ cylinder; 2. Liquefier; 3. High pressure pump; 4. Heater
5. Extraction column; 6. Nozzles; 7. Coating chamber; 8. Target

รูปที่ 15 ชุดอุปกรณ์เคลือบผิวอนุภาคด้วยวิธีขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤตใน impinging - stream reactors [6]

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 16 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคซิลิกาขนาดเฉลี่ย 1 ไมครอนเคลือบด้วยพาราฟินโดยวิธีการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤตใน impinging-stream reactors เมื่อถูกโฟกัสด้วย electron beam เป็นเวลา (ซ้าย) 0 นาที (กลาง) 5 นาที และ (ขวา) 10 นาที แสดงการขยายตัวของชั้นฟิล์มเคลือบ [6]

รูปที่ 16 แสดงว่าอนุภาคแกนถูกเคลือบอย่างสม่ำเสมอโดยไม่เกาะรวมกันเป็นก้อนอนุภาค ทั้งนี้เป็นผลเนื่องจากอิทธิพลความรุนแรงของการชนกันระหว่างอนุภาคภายใน impinging reactors จากการทดลองเคลือบผิวอนุภาคแกนหลายขนาดด้วยเทคนิคนี้พบว่า สามารถใช้เคลือบผิวอนุภาคโดยไม่เกิดการเกาะรวมกันเป็นก้อนสำหรับอนุภาคที่มีขนาดระดับ ไมครอนจนถึงขนาด 70 nm

2.3 สารเคลือบผิว (coating material)

หน้าที่สำคัญของสารเคลือบผิวอนุภาคทางเภสัชกรรมคือ ปกป้องอนุภาคสารออกฤทธิ์เพื่อไม่ให้เกิดการเสื่อมสภาพจากสภาพความเป็นกรด-เบสภายในร่างกาย และช่วยควบคุมการปลดปล่อยฤทธิ์โดยอาศัยกลไกการแพร่ผ่านชั้นผิวเคลือบ (simple-diffusion controlled release) สมบัติที่สำคัญประการหนึ่งของสารเคลือบผิวก็คือ ต้องสามารถเข้ากันได้กับร่างกาย (biocompatible) ซึ่งในปัจจุบันพบว่า มีพอลิเมอร์หลายชนิดที่มีสมบัติดังกล่าว

และเหมาะสมสำหรับนำมาใช้เป็นสารเคลือบผิว อาทิ Polyethylene Glycol (PEG), Poly(lactide-co-glycolide) or PLGA และไคโตซาน (Chitosan) เป็นต้น สำหรับงานวิจัยนี้ในเบื้องต้นจะทดลองใช้ไคโตซานเป็นสารเคลือบผิว เนื่องจากราคาไม่แพงและสามารถผลิตได้ภายในประเทศโดยสกัดจากวัสดุเหลือทิ้งจากอุตสาหกรรมประมง



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

ทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง

3.1 ของไหลเหนือวิกฤต (Supercritical fluids)

3.1.1 นิยามและสมบัติของของไหลเหนือวิกฤต

ของไหลเหนือวิกฤตหมายถึง สสารใดๆ ที่อยู่ในสภาวะของไหลที่อุณหภูมิและความดันสูงกว่าค่าอุณหภูมิวิกฤต (critical temperature) และความดันวิกฤต (critical pressure) ดังตัวอย่างในรูปที่ 9 ซึ่งแสดงบริเวณที่เป็นของไหลเหนือวิกฤตบนเฟสไดอะแกรมของคาร์บอนไดออกไซด์ ที่สภาวะนี้สสารมีเพียงสถานะเดียวแต่แสดงสมบัติทั้งที่เป็นของของเหลวและแก๊ส กล่าวคือมีความหนาแน่นสูงและเป็นตัวทำละลายที่ดี (liquid-like properties) แต่มีความหนืดต่ำและความสามารถในการแพร่ (diffusivity) สูง (gas-like properties) ตารางที่ 1 แสดงการเปรียบเทียบสมบัติระหว่างของเหลว แก๊สและของไหลเหนือวิกฤต

สมบัติของของไหลเหนือวิกฤตที่มีการนำไปประยุกต์ใช้ในลักษณะต่างๆ อาจแบ่งได้ดังนี้ [10]

- ไม่เปลี่ยนสถานะเป็นของเหลวเมื่อเปลี่ยนความดัน
- สามารถปรับค่าความหนาแน่น (density) สภาพความเป็นขั้ว (polarity) ความหนืด (viscosity) และ

สมบัติอื่นๆ ได้อย่างต่อเนื่อง

- การปรับค่าสมบัติต่างๆ ทำได้ง่ายโดยการปรับค่าความดัน อีกทั้งยังมีช่วงค่าการปรับกว้าง โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อปรับค่าความดันบริเวณใกล้จุดวิกฤต

ตารางที่ 2 การเปรียบเทียบระหว่างสมบัติของของเหลว แก๊วและของไหลเหนือวิกฤต

สมบัติ	แก๊ส (ที่ความดัน 0.1 MPa และ อุณหภูมิระหว่าง 15-30°C)	ของไหลเหนือวิกฤต		ของไหล (ที่ความดัน บรรยากาศและอุณหภูมิ ระหว่าง 15-30°C)
		T_c, P_c	$T_c, 4P_c$	
ความหนาแน่น (g/cm^3)	0.0006 - 0.002	0.2 - 0.5	0.4 - 0.9	0.6 - 1.6
ความหนืด (Pa.S)	10 - 30	10 - 30	30 - 90	200 - 3,000
ความสามารถการแพร่ (cm^2/s)	0.1 - 0.4	0.7×10^{-3}	0.2×10^{-3}	$(0.2-2) \times 10^{-5}$

ตารางที่ 3 สมบัติที่จุดวิกฤตของตัวทำละลายบางชนิด

ตัวทำละลาย	อุณหภูมิวิกฤต ($^{\circ}C$)	ความดันวิกฤต (atm)	ความหนาแน่นวิกฤต (g/ml)
คาร์บอนไดออกไซด์	31.3	72.9	0.448
น้ำ	374.15	218.3	0.315
มีเทน	-82.1	45.8	0.2
เอทิลีน	9.21	49.7	0.218
อีเทน	32.28	48.1	0.203
เมทานอล	240.5	78.9	0.276
เอทานอล	243	63	0.276

3.1.2 สมการสภาวะ (Equation of state)

จากการสืบค้นฐานข้อมูลวิจัยพบว่า มีงานวิจัยหลายชิ้นที่แสดงให้เห็นว่าพฤติกรรมของของไหลเหนือวิกฤตสอดคล้องกับกฎของแก๊สอุดมคติและกฎของแก๊สจริง [11-13]

(a) กฎของแก๊สอุดมคติ (Ideal gas law) อธิบายด้วยสมการทางคณิตศาสตร์ที่ไม่ยุ่งยากซับซ้อนดังนี้

$$PV = nRT$$

เมื่อ

P = ความดันสัมบูรณ์

V = ปริมาตร

n = จำนวน โมล

R = ค่าคงที่ของแก๊ส ($8.314 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$)

T = อุณหภูมิสัมบูรณ์

(b) กฎของแก๊สจริง (Real gas law) ในงานวิจัยนี้ใช้สมการสภาวะของ Patel และ Teja (Patel-Teja equation of state) มีใจความสำคัญดังนี้ [14]

$$P = \frac{RT}{v-b} - \frac{a[T]}{v(v+b)+c(v-b)}$$

เมื่อ

P = ความดัน (kPa)

T = อุณหภูมิ (K)

v = ปริมาตรต่อโมล (L/g mol)

$$v = \frac{V}{n_1 + n_2} = \frac{V(1-x_1)}{n_2}$$

V = ปริมาตร (L)

n = จำนวน โมลรวม (g mol)

R = ค่าคงที่ของแก๊ส = 8.31447 kPa.L/g mol.K

a = ค่าคงที่ที่เป็นฟังก์ชันของอุณหภูมิ

สำหรับของผสม 2 องค์ประกอบ

$$a = \sum_i \sum_j x_i x_j a_{ij} = x_1^2 a_1 + 2x_1 x_2 a_{12} + x_2^2 a_2$$

$$a_{11} = a_1 = \Omega_{a,1} (R^2 T_{c,1}^2 / P_{c,1}) \alpha_1 \quad \alpha_1 = \{1 + F_1(1 - T_{R,1}^{1/2})\}^2$$

$$a_{22} = a_2 = \Omega_{a,2} (R^2 T_{c,2}^2 / P_{c,2}) \alpha_2 \quad \alpha_2 = \{1 + F_2(1 - T_{R,2}^{1/2})\}^2$$

$$a_{12} = a_{21} = \zeta_{12} (a_1 a_2)^{1/2}$$

b = ค่าคงที่

$$b = \sum_i x_i b_i = x_1 b_1 + x_2 b_2$$

$$b_1 = \Omega_{b,1} (RT_{c,1} / P_{c,1})$$

$$b_2 = \Omega_{b,2} (RT_{c,2} / P_{c,2})$$

c = ค่าคงที่

$$c = \sum_i x_i c_i = x_1 c_1 + x_2 c_2$$

$$c_1 = \Omega_{c,1} (RT_{c,1} / P_{c,1})$$

$$c_2 = \Omega_{c,2} (RT_{c,2} / P_{c,2})$$

$$\Omega_{c,1} = 1 - 3\zeta_{c,1} \quad \Omega_{c,2} = 1 - 3\zeta_{c,2}$$

$$\Omega_{b,1}^3 + (2 - 3\zeta_{c,1})\Omega_{b,1}^2 + 3\zeta_{c,1}^2 \Omega_{b,1} - \zeta_{c,1}^3 = 0$$

$$\Omega_{b,2}^3 + (2 - 3\zeta_{c,2})\Omega_{b,2}^2 + 3\zeta_{c,2}^2 \Omega_{b,2} - \zeta_{c,2}^3 = 0$$

$$\Omega_{a,1} = 3\zeta_{c,1}^2 + 3(1 - 2\zeta_{c,1})\Omega_{b,1} + \Omega_{b,1}^2 + 1 - 3\zeta_{c,1}$$

$$\Omega_{a,2} = 3\zeta_{c,2}^2 + 3(1 - 2\zeta_{c,2})\Omega_{b,2} + \Omega_{b,2}^2 + 1 - 3\zeta_{c,2}$$

3.2 กระบวนการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารละลายเหนือวิกฤต (the Rapid Expansion of Supercritical Solution (RESS) process)

หลักการของกระบวนการนี้คือ การใช้คาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤตเป็นตัวทำละลายทำให้เกิดเป็นสารละลายเหนือวิกฤต (supercritical solution) ขึ้น เมื่อสารละลายเหนือวิกฤตถูกทำให้เกิดการขยายตัวอย่างรวดเร็วด้วยวิธีการสเปรย์ผ่านหัวฉีด (nozzle or orifice) จึงเกิดการตกผลึกของตัวถูกละลายในรูปของอนุภาคขนาดเล็กขึ้น (particle formation)

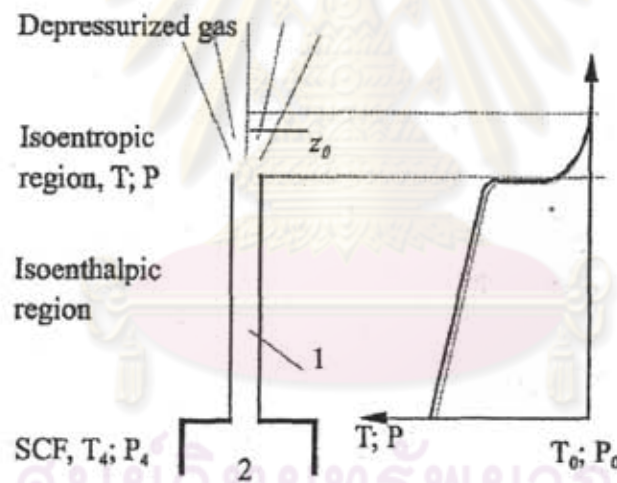
การผลิตอนุภาคด้วยกระบวนการ RESS นี้ถูกค้นพบครั้งแรกโดย Krukonic และคณะ โดยทั่วไปกระบวนการ RESS ประกอบด้วย 2 ขั้นตอนหลักคือ (1) ตัวถูกละลายซึ่งไม่ระเหยกลายเป็นไอ (non-volatile solute) ถูกนำมาละลายในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤต จากนั้น (2) สารละลายเหนือวิกฤตที่ได้ถูกลดความดันอย่างรวดเร็วด้วยวิธีสเปรย์ผ่านหัวฉีด ดังแสดงในรูปที่ 10 การเปลี่ยนแปลงของความดันดังกล่าวทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นและความสามารถทำละลาย (density and solvent strength) ของของไหลเหนือวิกฤตจนทำให้เกิดสภาวะ supersaturation และเกิดการตกผลึกของตัวถูกละลายเป็นอนุภาคขนาดเล็กขึ้น ทั้งนี้ยังพบว่าอนุภาคที่ผลิตได้จากกระบวนการ RESS มีขนาดค่อนข้างสม่ำเสมอหรือมีการกระจายของขนาดอยู่ในช่วงแคบๆ

กระบวนการ RESS ถูกศึกษาทางเทอร์โมไดนามิกส์โดย Tsutsumi และคณะในปี 2000 กระบวนการ RESS สามารถทำความเข้าใจได้จากภาพในรูปที่ 17 ซึ่งแสดงสภาวะของกระบวนการที่เกิดขึ้นบริเวณโดยรอบหัวฉีดโดยแบ่งออกเป็น 2 ช่วงคือ ช่วงที่มีค่าเอนทัลปีคงที่ (isoenthalpic region) ภายในหัวฉีดและช่วงที่มีค่าเอนโทรปีคงที่ (isentropic region) ตรงบริเวณทางออกของหัวฉีด ผลของการขยายตัวนี้ทำให้อุณหภูมิของสารละลายเหนือวิกฤตลดลงอย่างมากโดยมีค่าแปรผันตรงกับกำลังสองของอัตราการไหลเชิงปริมาตรของคาร์บอนไดออกไซด์ที่ออกจากหัวฉีดซึ่งเขียนเป็นสมการ ได้ดังนี้

$$\Delta T \propto -\left(\frac{dV}{dt}\right)^2$$

อุณหภูมิที่ลดลงนี้เป็นผลจากการเปลี่ยนรูปของพลังงานภายใน (internal energy) ไปเป็นพลังงานจลน์ (kinetic energy) และพลังงานที่สูญเสียไปในขณะที่สารละลายเกิดการขยายตัว (energy dissipation)

เมื่อคาร์บอน ไดออกไซด์เหนือวิกฤตออกจากหัวฉีดสู่บรรยากาศอุณหภูมิจะยังคงลดลงอย่างรวดเร็วและต่อเนื่อง เป็นผลให้คาร์บอน ไดออกไซด์เกิดการเปลี่ยนแปลงเฟสจากของไหลเหนือวิกฤตไปเป็นแก๊สจนเกิดสภาวะ supersaturation และทำให้ตัวถูกละเกิดการตกผลึกเป็นอนุภาคขึ้น จากงานวิจัยของ Wang และคณะ (2000) พบว่าขนาดของอนุภาค Paraffin ที่เกิดการตกผลึกในกระบวนการ RESS มีขนาดประมาณ 40 nm และมีอัตราการตกผลึกมากกว่า 5×10^{13} อนุภาคต่อวินาที [5]



รูปที่ 17 บริเวณโดยรอบหัวฉีดที่เกิดกระบวนการ RESS ซึ่งถูกแบ่งออกเป็น 2 ช่วงคือ Isoenthalpic region และ Isoentropic region

3.3 กระบวนการเคลือบผิวอนุภาคด้วยเทคนิค RESS

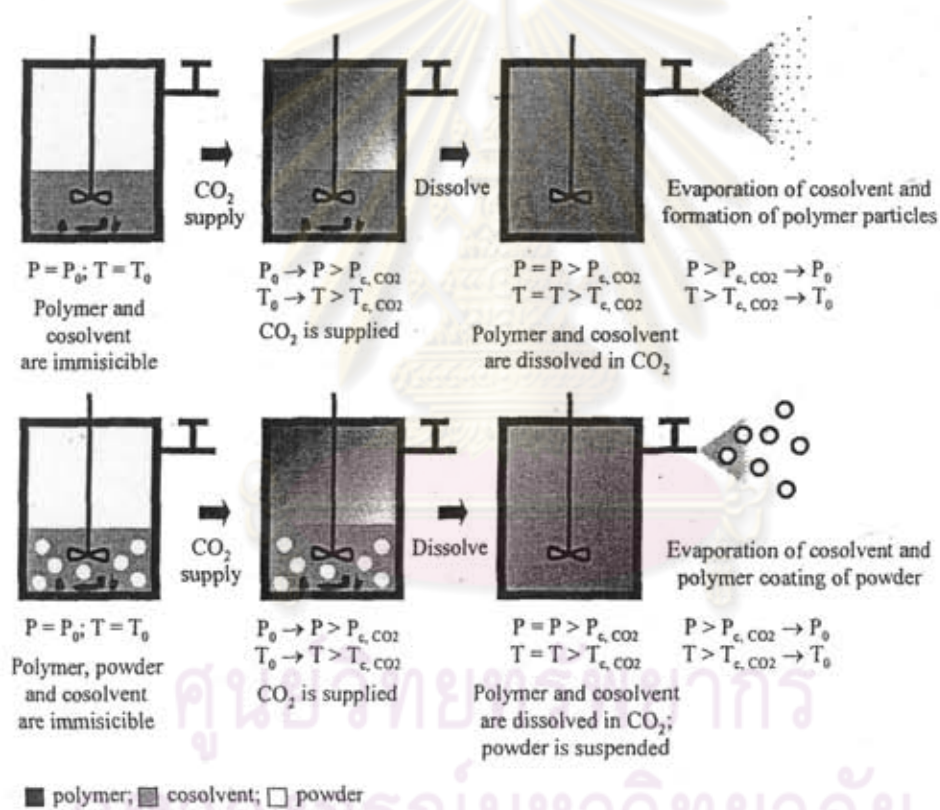
ผลการศึกษาจำนวนมากแสดงให้เห็นว่า กระบวนการ RESS สามารถนำมาประยุกต์ใช้เคลือบผิวอนุภาคทดแทนกระบวนการเคลือบผิวแบบดั้งเดิมได้ ยกตัวอย่างเช่น นำมาประยุกต์ใช้ร่วมกับชุดอุปกรณ์ฟลูอิดโคจด์เบด [4-5] โดยมีหลักการคล้ายกระบวนการเคลือบผิวอนุภาคแบบ Wurster (Wurster coating process) เป็นต้น ข้อดีของการประยุกต์ใช้กระบวนการ RESS เพื่อเคลือบผิวอนุภาคคือ

- สามารถเคลือบผิวอนุภาคที่มีขนาดเบาและเล็กซึ่งมีแรงยึดเกาะระหว่างอนุภาคมากได้ (cohesive particles) โดยไม่ทำให้เกิดการเกาะรวมเป็นก้อนอนุภาค เนื่องจากในกระบวนการ ไม่มีหยดละอองของเหลวซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวเชื่อมบริเวณผิวสัมผัสอนุภาค (binder) เกิดขึ้น
- สามารถดำเนินกระบวนการที่อุณหภูมิต่ำซึ่งเหมาะสมสำหรับสารประเภทที่มีโครงสร้างโมเลกุลไม่เสถียรที่อุณหภูมิสูงๆ
- สามารถควบคุมความหนาของชั้นฟิล์มเคลือบที่เกิดขึ้นได้ด้วยวิธีปรับค่าความเข้มข้นของสารเคลือบผิวที่ละลายในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤต

3.4 กระบวนการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤต (rapid expansion of supercritical suspension)

กระบวนการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤต (rapid expansion of supercritical suspensions) เป็นกระบวนการคัดแปลงมาจากการกระบวนการ RESS เพื่อใช้เคลือบผิวอนุภาคแทนที่ไม่ละลายในตัวทำละลายเหนือวิกฤต กระบวนการนี้มีความคล้ายคลึงกับกระบวนการผลิตอนุภาคหรือกระบวนการเคลือบผิวอนุภาคโดยใช้เทคนิคสเปรย์แบบแห้งที่ใช้กันในปัจจุบัน (conventional spray drying technique) กล่าวคือ อนุภาคแกนถูกนำไปแขวนลอยในสารละลายเหนือวิกฤตทำให้เกิดเป็นสารแขวนลอยเหนือวิกฤตขึ้น

(supercritical suspension) จากนั้นทำให้สารแขวนลอยดังกล่าวเกิดการขยายตัวอย่างรวดเร็วโดยใช้วิธีการเดียวกับกระบวนการ RESS คือนำไปสเปรย์ผ่านหัวฉีด ในระหว่างกระบวนการตัวถูกละลายสารเคลือบผิวจะเกิดการตกผลึกลงบนผิวอนุภาคแกน (nucleating agents) และเกิดการยึดเกาะกันเองระหว่างอนุภาคทำให้เกิดการสร้างชั้นฟิล์มเคลือบผิวขึ้น รูปที่ 18 แสดงการเปรียบเทียบหลักการของกระบวนการ RESS ซึ่งใช้ผลิตอนุภาคสารเคลือบผิวและกระบวนการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤตซึ่งใช้เคลือบผิวอนุภาคแกนในงานวิจัยนี้



รูปที่ 18 เปรียบเทียบหลักการของกระบวนการ RESS และกระบวนการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤต

สารเคมี เครื่องมือทดลองและวิธีวิเคราะห์ผลการทดลอง

4.1 สารเคมี

4.1.1 ไคโตซาน (chitosan)

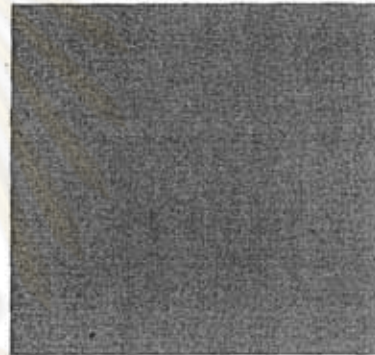
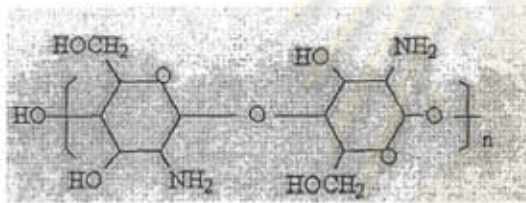
ไคโตซานเป็นสารที่ค้นพบและมีอยู่ปริมาณมากในธรรมชาติโดยกระบวนการผลิตไคโตซานในปัจจุบันอาศัยวิธีการสกัดแยกจากเปลือกกุ้ง หอย ปู และแกนปลาหมึก ไคโตซานเป็นสารประกอบโพลีซัคคาไรด์ที่มีโพลีเมอร์ของกลูโคซามีนและเอ็นอะซิทธิลกลูโคซามีน (polysaccharide comprising copolymers of glucosamine and N-acetylglucosamine) เป็นองค์ประกอบและมีสูตรโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 18 ไคโตซานมีสมบัติไม่ละลายในตัวทำละลายที่สภาพเป็นกลางและอัลคาไลด์แต่จะเกิดเป็นสารประกอบประเภทเกลืออินทรีย์และเกลืออนินทรีย์ในตัวทำละลายที่เป็นกรด อาทิ กรดไฮโดรคลอริก กรดแลคติก กรดอะซิติกและกรดกลูตามิก เป็นต้น ไคโตซานที่ผลิตขึ้นในปัจจุบันมีช่วงของขนาดโมเลกุลกว้างมากตั้งแต่หลักพันถึงเป็นหลักแสน

การประยุกต์ใช้งาน ไคโตซานมีความหลากหลายโดยมักถูกใช้เป็นสารตั้งต้นในกระบวนการผลิตอุตสาหกรรมอาหาร เครื่องสำอางค์และยา แต่ลักษณะการใช้งานที่สำคัญจริงๆ เน้นไปที่การนำไปทำเป็น hydrogel หรือใช้ในตำรับยาเพื่อทำเป็นระบบนำส่งยาหรือยื่นไปสู่อวัยวะภายในร่างกาย เนื่องจากไคโตซานเป็นสารที่ไม่เป็นพิษและเป็นโพลีเมอร์ที่ย่อยสลายได้ทางชีวภาพและเข้ากันได้กับร่างกาย (biodegradable and biocompatible polymer) ดังนั้นจึงเป็นวัสดุที่มีความสำคัญชนิดหนึ่งที่ถูกนำมาใช้ผลิตระบบนำส่งยาซึ่ง

สามารถควบคุมการปลดปล่อยฤทธิ์ของยาได้ (controlled-release drug delivery system) โดยอาศัยกลไกการแพร่ผ่านชั้นเคลือบผิวหรือเมทริกซ์ของไคโตซาน (simple-diffusion controlled release) ระบบนำส่งยาดังกล่าวมีทั้งแบบที่เป็น tablet, gel, microsphere และ microcapsule

ในงานวิจัยนี้ได้ทำการทดลองกับไคโตซาน 2 ชนิดที่มีสมบัติการละลายในน้ำแตกต่างกันคือ

4.1.1.1 ไคโตซานชนิดธรรมดาที่ไม่ละลายในน้ำ (pure chitosan powder; 99.99%; analytical grade; *Seafresh Chitosan (Lab) (Thailand)*) มีลักษณะโครงสร้างโมเลกุลดังแสดงในรูปที่ 19 และมีสมบัติดังแสดงในตารางที่ 4



รูปที่ 19 (ซ้าย) โครงสร้างโมเลกุลของไคโตซานและ (ขวา) ผงไคโตซานที่ใช้ทำการทดลอง

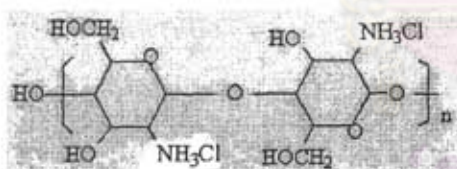
ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4 สมบัติของไคโตซานชนิดไม่ละลายในน้ำที่ใช้ทำการทดลอง

SEAFRESH pure Chitosan powder:

Molecular weight – over 700,000	Appearance – yellowish
Deacetylation degree – 95% minimum	Particle size ~ 1 mm)
Ash content – less than 1.0%	Moisture content < 10%
Heavy metal < 20 ppm	

4.1.1.2 ไคโตซานชนิดละลายน้ำได้ (water-soluble chitosan powder; *HFP Chitosan*) มีลักษณะโครงสร้างโมเลกุลดังแสดงในรูปที่ 20 และมีสมบัติดังแสดงในตารางที่ 5



รูปที่ 20 (ซ้าย) โครงสร้าง โมเลกุลและ (ขวา) ลักษณะผงของ HFP chitosan ที่ใช้ทำการทดลอง

ตารางที่ 5 สมบัติของ HFP Chitosan

HFP-Chitosan:

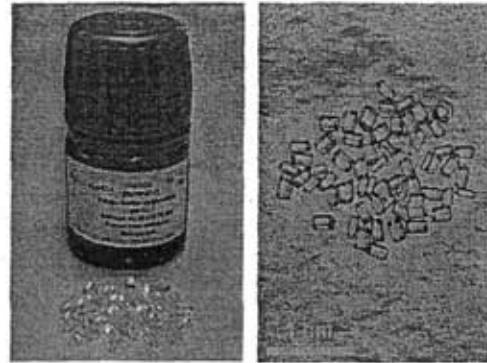
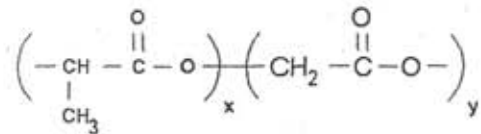
metal content	10 ppm	As ₂ O ₃ content	1 ppm
chromium content	9 ppm	ash content	0.3%
water content	10%	deacetylation degree	50-99%
viscosity	10-800 cps	turbidity	3.74 NTU
molecular weight	100,000-1,000,000		

4.1.2 Poly(lactide-co-glycolide) หรือ PLGA

PLGA เป็นพอลิเมอร์สังเคราะห์ที่มีสมบัติควบคุมการปลดปล่อยฤทธิ์ยา ชื่อยสลายได้ทางชีวภาพและเข้ากันได้กับร่างกายเช่นเดียวกับ โคลิโชนและมีการใช้งานจริงทางเภสัชกรรม สมบัติของ PLGA ที่ใช้ในการทดลองมีดังนี้

- Poly(DL-lactide-co-glycolide) (PLGA; molecular weight = 62,000; glass transition temperature = 47.5°C; copolymer ratio = 85:15; Aldrich Chemicals Ltd.) มีลักษณะ โครงสร้างโมเลกุลดังแสดงในรูป

ที่ 21



รูปที่ 21 (ซ้าย) โครงสร้างโมเลกุลและ (ขวา) ลักษณะของสารตั้งต้น PLGA ที่ใช้ทำการทดลอง

4.1.3 คาร์บอนไดออกไซด์ (99.9% purity; critical temperature $T_c = 304$ K, critical pressure $P_c = 7.4$ MPa;

Suzuki Shokan Co. Ltd., Tokyo, Japan)

4.1.4 ไนโตรเจน (99.9% purity; critical temperature $T_c = 126$ K, critical pressure $P_c = 3.5$ MPa; *Suzuki Shokan*

Co. Ltd., Tokyo, Japan)

4.1.5 เอทานอล (ethanol; special grade; >99.5%; *Kanto Chemical Co., Inc., Tokyo, Japan*)

4.1.6 เมทานอล (methanol; special grade; >99.8%; *Kanto Chemical Co., Inc., Tokyo, Japan*)

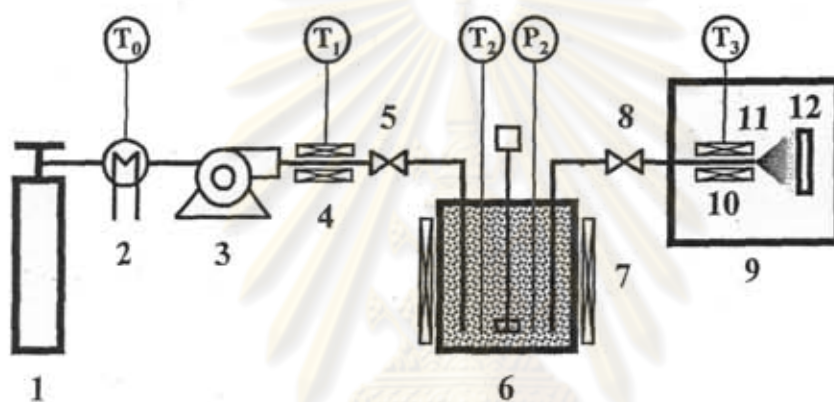
4.1.7 อะซิโตน (acetone; special grade; >99.5%; *Kanto Chemical Co., Inc., Tokyo, Japan*)

4.1.8 ผงซิลิกา (silica powder; average particle size 1.4 μm ; *Kojundo Chemical Lab, Japan*)

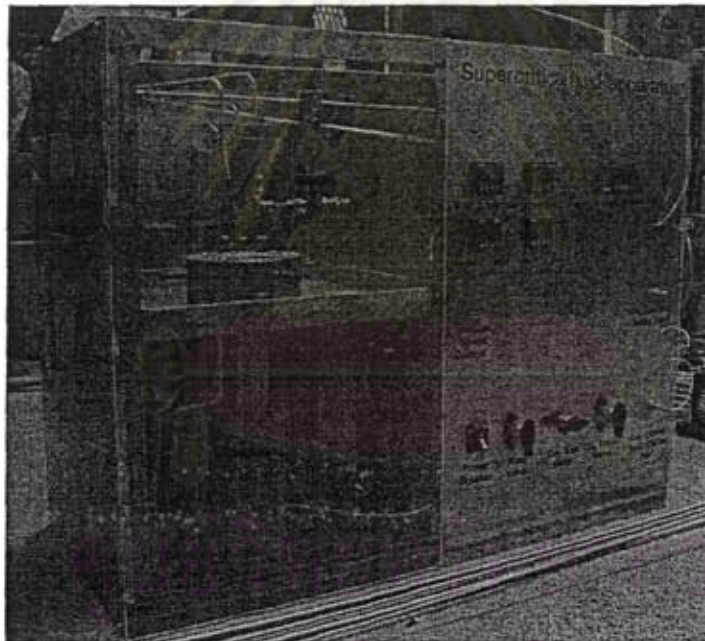
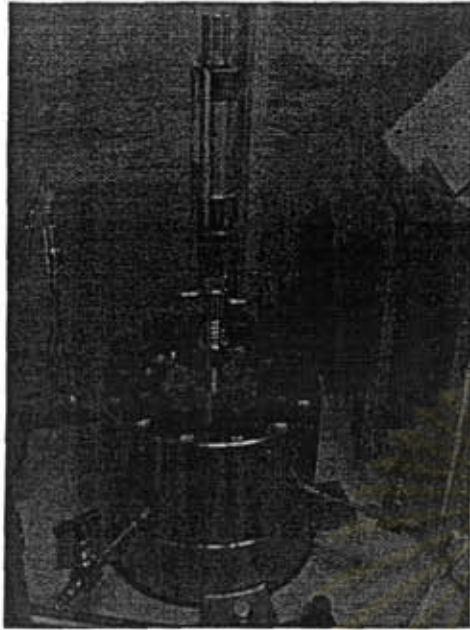
4.1.9 ผงไททานีอัม (titania powder; average particle size 70 nm; *Ishihara Sangyo Kaisha, Japan*)

4.2 เครื่องมือทดลอง

รูปที่ 22 และ 23 แสดงไดอะแกรมและรูปถ่ายชุดเครื่องมือที่ใช้ทำการทดลองซึ่งประกอบด้วย ส่วนประกอบที่สำคัญ 3 ส่วนคือ ชุดจ่ายคาร์บอนไดออกไซด์ (CO₂ bomb, cooling unit และ HPLC pump) พานะทนแรงดัน (stirred high-pressure vessel) และชุดสเปรย์ (spray nozzle equipped with shut-off valve) และใช้กระดาษอลูมิเนียมเป็นเป้าเพื่อเก็บตัวอย่างอนุภาคที่ได้จากการสเปรย์ โดยวางไว้ที่ระยะห่างจากปลายหัวฉีด 300 มิลลิเมตร



รูปที่ 22 schematic diagram ของชุดเครื่องมือทำการทดลอง: 1. CO₂ cylinder; 2. Cooler; 3. HPLC pump; 4. Ribbon heater; 5. Shut-off valve; 6. Stirred high-pressure vessel; 7. Vessel heater; 8. Shut-off valve; 9. Vacuum chamber; 10. Ribbon heater; 11. Nozzle; 12. Aluminum paper-covered plain plate



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

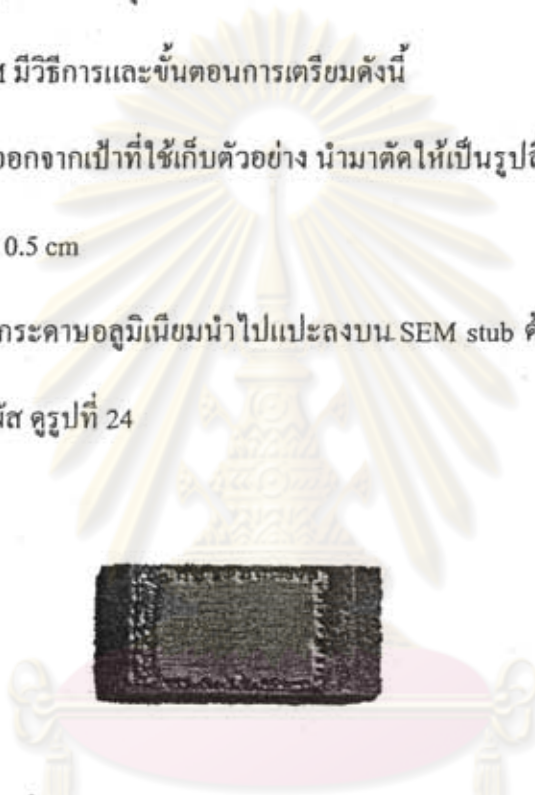
รูปที่ 23 ชุดเครื่องมือของห้องปฏิบัติการวิจัย Tsutsumi laboratory ที่ใช้เป็นเครื่องต้นแบบในงานทดลอง (แถวบน) และชุดเครื่องมือที่สร้างขึ้นที่ศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านเทคโนโลยีอนุภาค (แถวล่าง)

4.3 วิธีวิเคราะห์ผลการทดลอง

4.3.1 กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Field Emission Scanning Electron Microscopy, FE-SEM)

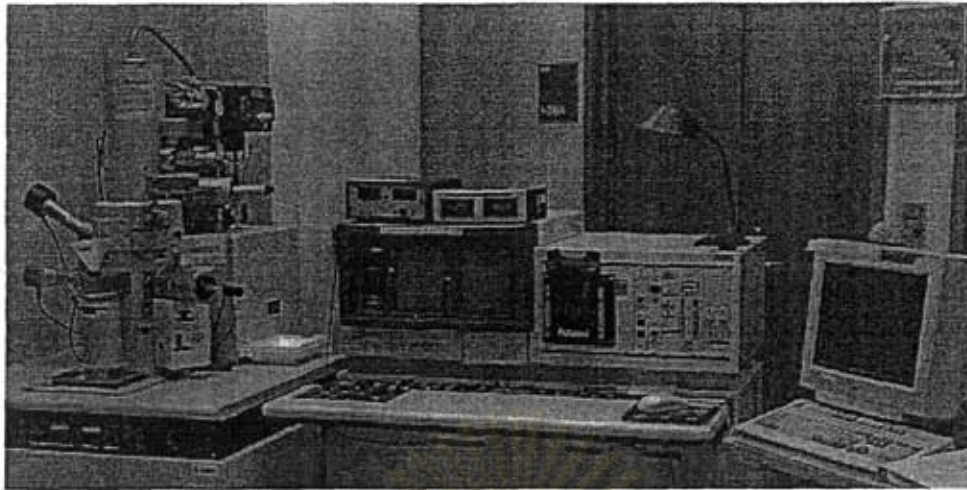
เป็นการตรวจสอบสภาพพื้นผิวของตัวอย่างที่เก็บจากการทดลอง ซึ่งสามารถบอกได้ว่ามีอนุภาคเกิดขึ้นในกระบวนการหรือไม่ ลักษณะรูปร่างของอนุภาคเป็นอย่างไร รวมถึงขนาดอย่างคร่าวๆ ของอนุภาค ตัวอย่างที่จะนำไปวิเคราะห์ด้วยเทคนิค SEM มีวิธีการและขั้นตอนการเตรียมดังนี้

- แกะกระดาษอลูมิเนียมออกจากเป่าที่ใช้เก็บตัวอย่าง นำมาตัดให้เป็นรูปสี่เหลี่ยมผืนผ้าชิ้นเล็กๆ ขนาดกว้างคูณยาวประมาณ 1×0.5 cm
- ใช้คีมปากแหลมคีบชิ้นกระดาษอลูมิเนียมนำไปแปะลงบน SEM stub ด้วยกาวคาร์บอน ระมัดระวังให้บริเวณผิวกระดาษถูกสัมผัส รูปที่ 24



รูปที่ 24 ตัวอย่างที่ผ่านการเตรียมสำหรับนำไปวิเคราะห์ด้วยเทคนิค SEM

- นำไปเคลือบด้วย Platinum ด้วยเครื่อง sputtering device (Hitachi, E-1030) เป็นเวลา 20 วินาที
- นำไปเข้าเครื่อง FE-SEM (FE-SEM; Hitachi, S-900) เพื่อตรวจวิเคราะห์โดยใช้ accelerating voltage 10 kV และกำลังขยายระหว่าง 1000 - 200k.

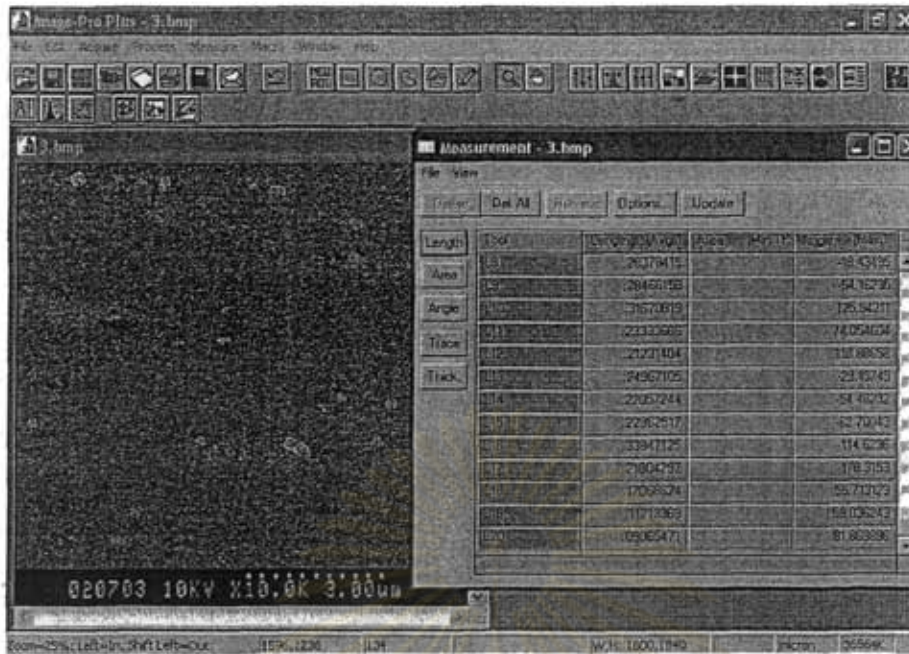


รูปที่ 25 กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (SEM) (Hitachi s-900)

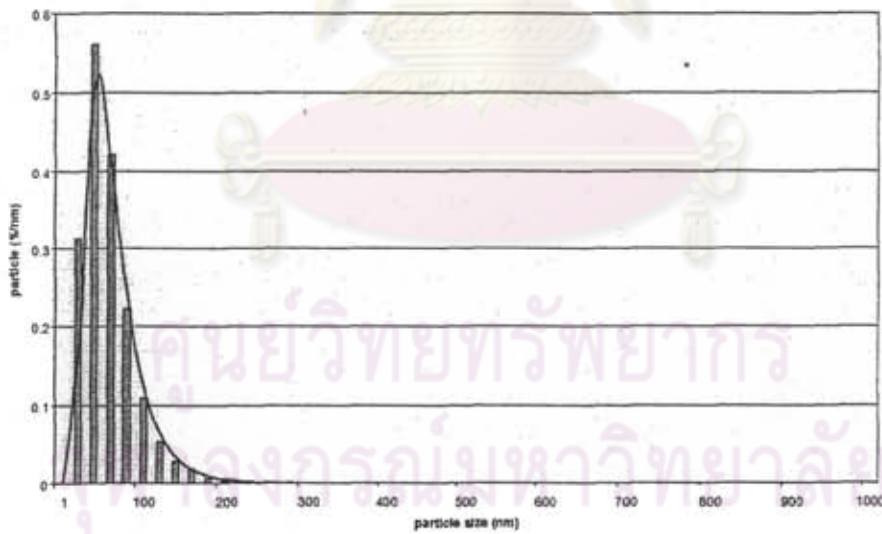
4.3.2 โปรแกรมวิเคราะห์ภาพ ImagePro

ภาพถ่าย SEM ของตัวอย่างที่ได้จากการทดลองและตรวจวิเคราะห์ด้วยวิธีการในหัวข้อ 4.3.1 ถูกนำมาวิเคราะห์ต่อไปด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์สำหรับวิเคราะห์ภาพถ่ายเพื่อหาการกระจายของขนาดอนุภาค โปรแกรมวิเคราะห์ภาพที่ใช้ในงานวิจัยนี้คือโปรแกรม ImagePro (Image-Pro Plus version 3.0; Media Cybernetics) ซึ่งมีลักษณะโปรแกรมดังแสดงในรูปที่ 26 โปรแกรม ImagePro มีความสามารถวัดขนาดของอนุภาคซึ่งข้อมูลที่ได้จะถูกนำมาใช้หาการกระจายขนาดอนุภาค (particle size distribution) โดยสร้างเป็นเส้นโค้งแสดงการกระจายขนาด (particle size distribution curve) ดังแสดงในรูปที่ 27

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย




รูปที่ 26 แสดงการใช้โปรแกรม ImagePro วัดขนาดอนุภาคเพื่อนำไปหาการกระจายขนาด



รูปที่ 27 เส้นโค้งการกระจายขนาดของอนุภาคซึ่งสร้างจากข้อมูลที่วิเคราะห์ได้ด้วยโปรแกรม ImagePro

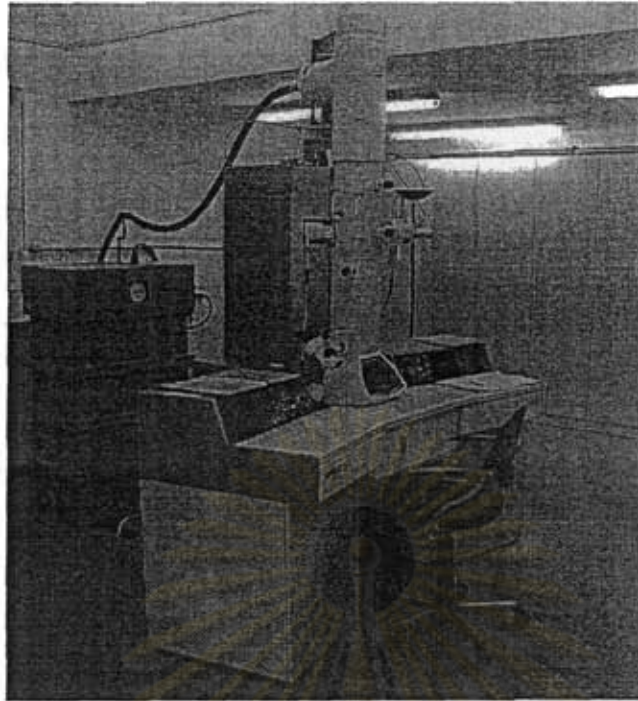
4.3.2 กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องผ่าน (Transmission Electron Microscope, TEM)

ใช้สำหรับวิเคราะห์โครงสร้างภายในของอนุภาคตัวอย่างที่เก็บได้จากการทดลองเคลือบผิว วิธีการเก็บตัวอย่างทำโดยใช้คีมปลายแหลมจับ microgrid แล้วทำไปวางแทนเป้าที่ใช้เก็บตัวอย่างสำหรับการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค SEM microgrid ที่ใช้เป็นแบบ carbon-coated ดังแสดงในรูปที่ 28 ตัวอย่างที่เก็บบน microgrid ด้วยวิธีนี้สามารถนำไปวิเคราะห์ในเครื่อง TEM (JEOL 2000-EX) ได้ทันทีโดยใช้ accelerating voltage 200 kv ในโหมด bright-field ซึ่งจะทำได้ภาพที่แสดงบริเวณที่มีความเข้มแตกต่างกันอันเนื่องมาจาก interaction ระหว่างอิเล็กตรอนและธาตุต่างๆ ที่เป็นองค์ประกอบในตัวอย่าง ดังแสดงในรูปที่ 30

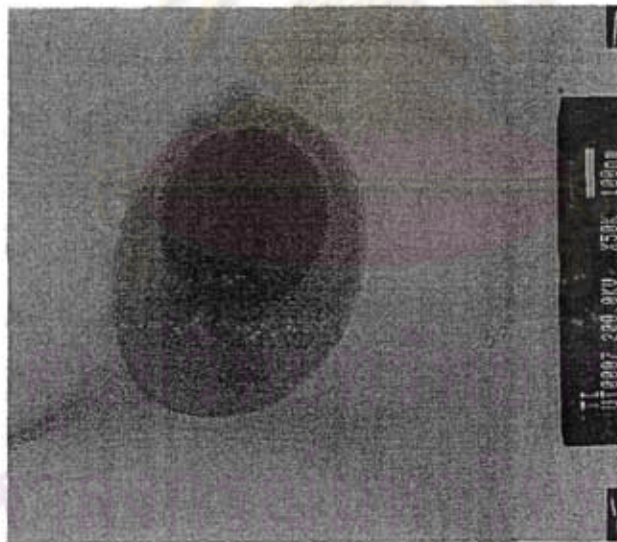


รูปที่ 28 microgrid ชนิดที่ใช้ในการทดลอง

ศูนย์วิจัยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 29 กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องผ่าน (TEM) (JEOL 2000-EX)



รูปที่ 30 ภาพถ่าย TEM ในโหมด bright-field แสดงความเข้มที่แตกต่างกันของพื้นที่ 2 บริเวณคือ silica (เข้ม) และ PLGA (จาง)

บทที่ 5

ผลและการวิเคราะห์ผลการทดลอง

5.1 การศึกษาสมบัติการละลายของไคโตซานในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤต

วิธีการหนึ่งซึ่งสามารถใช้ตรวจสอบการละลายของไคโตซานในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤตอย่างคร่าวๆ ได้ก็คือ ทำการทดลองผลิตอนุภาคไคโตซานด้วยเทคนิค RESS แล้วเก็บตัวอย่างจากสเปรย์เพื่อนำมาตรวจสอบด้วยเทคนิค SEM ซึ่งภาพถ่าย SEM ของตัวอย่างจะบอกได้ว่ามีอนุภาคไคโตซานเกิดขึ้นหรือไม่ ถ้าพบว่ามีอนุภาคเกิดขึ้นแสดงว่าไคโตซานสามารถละลายได้ในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤต ในทางกลับกัน ถ้าไม่พบว่ามีอนุภาคเกิดขึ้นก็แสดงว่าไคโตซานไม่ละลายในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤต

5.1.1 เงื่อนไขสภาวะที่ใช้ทำการทดลอง (ดูตารางที่ 6)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

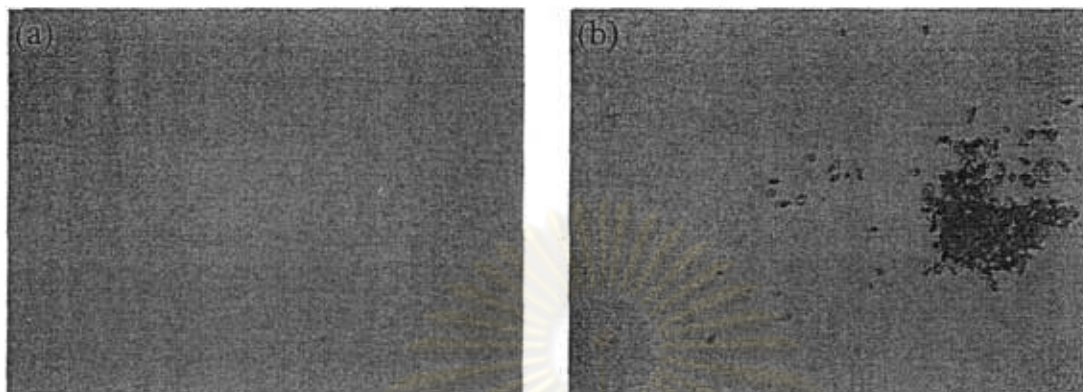
ตารางที่ 6 เงื่อนไขสภาวะที่ใช้ทำการทดลอง

Cooler temperature (°C)	-7	-7
Column temperature (°C)	40	80
Column heater temperature (°C)	50	90
Mental heater temperature (°C)	55	-
Nozzle temperature (°C)	100	100
Nozzle diameter (mm)	0.2	0.2
Column pressure (MPa)	20	29
Agitator rotating speed (rpm)	300	300
Mixing time (min.)	120	120

5.1.2 ผลการทดลอง

ตัวอย่างที่เก็บจากการทดลองที่เงื่อนไขสภาวะทั้ง 2 เงื่อนไขถูกนำมาตรวจสอบด้วยเทคนิค Scanning Electron Microscopy (SEM) ซึ่งไม่พบว่ามือนูภาคของโคโคซานถูกผลิตขึ้นในกระบวนการ อีกทั้งเมื่อตรวจสอบภายในพารานะทนแรงดันภายหลังจากทำการทดลองเสร็จก็ค้นพบว่ามิโคโคซานเหลืออยู่ จากการสังเกตด้วยตาเปล่าคาดคะเนได้ว่าปริมาณของโคโคซานในพารานะก่อนและหลังทำการทดลอง ไม่มีการเปลี่ยนแปลง แต่

ลักษณะสีของผงไคโตซานเปลี่ยนแปลงไป กล่าวคือที่เงื่อนไขสภาวะ 40°C และ 20 MPa ผงไคโตซานที่เกลือมีสีน้ำตาล (รูปที่ 31a) และที่เงื่อนไขสภาวะ 80°C และ 29 MPa ผงไคโตซานที่เกลือมีสีน้ำตาลเข้ม (รูปที่ 31b)



รูปที่ 31 ผงไคโตซานที่เกลือในพารามิเตอร์แรงดันภายหลังเสร็จสิ้นกระบวนการ RESS ที่เงื่อนไขสภาวะ: (a) 40°C และ 20 MPa และ (b) 80°C และ 29 MPa

5.2 การศึกษาสมบัติการละลายของไคโตซานในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤตที่มีการเติม cosolvent

จากการทดลองในข้อ 5.1) แสดงให้เห็นว่าไคโตซานไม่ละลายในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤต ดังนั้นจึงทดลองใช้ cosolvent เพื่อช่วยเพิ่มค่าการละลายของไคโตซาน ชนิดของ cosolvent ที่เลือกนำมาใช้ทำการทดลองได้แก่ ethanol, methanol และ acetone

5.2.1) เฟสไดอะแกรมของระบบคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤต-cosolvent

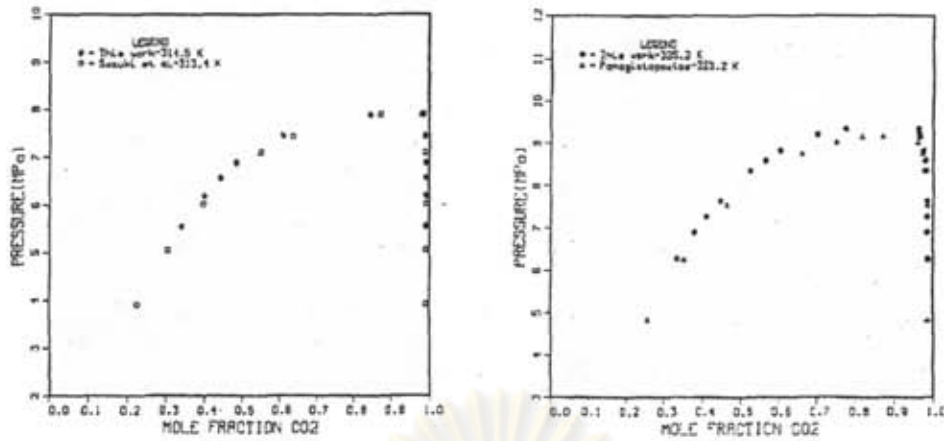
ในระบบสารละลายเหนือวิกฤตที่มีการเติม cosolvent ลงไปเพื่อช่วยเพิ่มค่าการละลายของตัวถูกละลายในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤตนั้น สมบัติประการหนึ่งของระบบที่จำเป็นต้องทราบแต่แรกก็คือ

องค์ประกอบทั้งสามสามารถรวมกันเป็นสารละลายเนื้อเดียวได้ที่เงื่อนไขสถานะเช่นไร จากการสืบค้น
ฐานข้อมูลวิจัยพบว่า

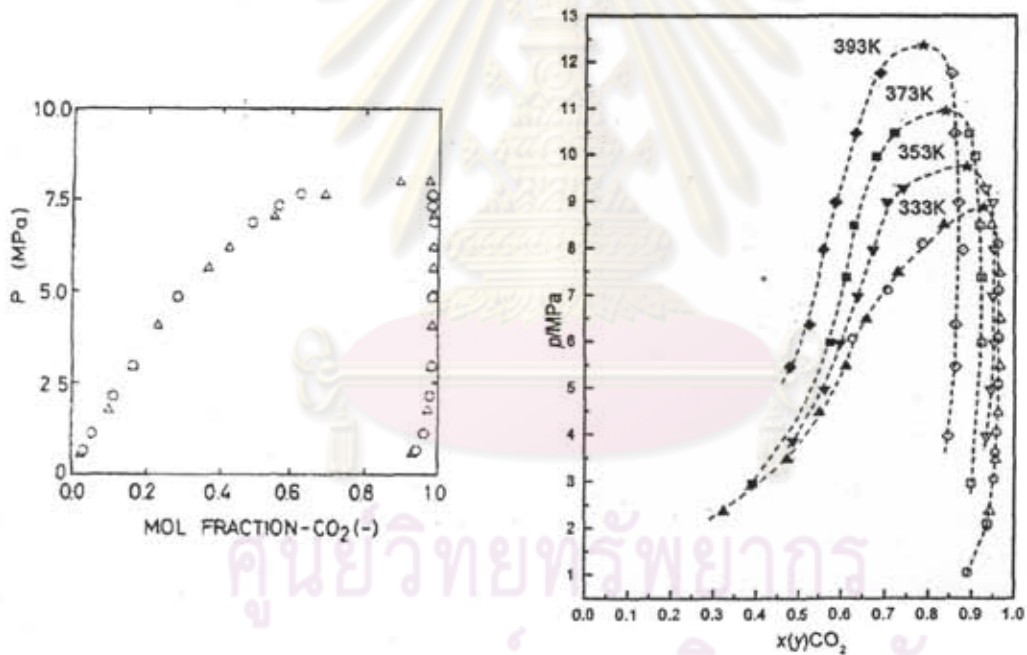
- ยังไม่มีผู้ทำการศึกษาสมบัติของระบบของผสม คาร์บอนไดออกไซด์/cosolvent/ไคโตซาน ที่เงื่อนไขสถานะเหนือวิกฤต
- มีผู้ทำการศึกษาสมบัติของระบบของผสม 2 องค์ประกอบของคาร์บอนไดออกไซด์และ cosolvent คือ Jennings et al. (1991) (ระบบของผสมคาร์บอนไดออกไซด์และ ethanol) Suzuki et al. (1990) (ระบบของผสมคาร์บอนไดออกไซด์และ methanol) และ Han et al. (2005) (ระบบของผสมคาร์บอนไดออกไซด์และ acetone) โดยเฟสไดอะแกรมของระบบของผสมทั้งสามชนิดแสดงไว้ในรูปที่ 32, 33 และ 34 ตามลำดับ

จากเฟสไดอะแกรมในรูปที่ 32, 33 และ 34 สรุปได้ว่า

- ที่อุณหภูมิ 314.5 K และความดันมากกว่า 8 MPa คาร์บอนไดออกไซด์และ ethanol รวมกันเป็นของผสมเนื้อเดียว (homogenous supercritical fluid mixture) ได้ทุกสัดส่วนองค์ประกอบ
- ที่อุณหภูมิ 325.2 K และความดันมากกว่า 9.5 MPa คาร์บอนไดออกไซด์และ ethanol รวมกันเป็นของผสมเนื้อเดียวได้ทุกสัดส่วนองค์ประกอบ
- ที่อุณหภูมิ 313 K และความดันมากกว่า 8.5 MPa คาร์บอนไดออกไซด์และ methanol รวมกันเป็นของผสมเนื้อเดียวได้ทุกสัดส่วนองค์ประกอบ
- ที่อุณหภูมิ 333 K และความดันมากกว่า 9 MPa คาร์บอนไดออกไซด์และ acetone รวมกันเป็นของผสมเนื้อเดียวได้ทุกสัดส่วนองค์ประกอบ



รูปที่ 32 เฟสไดอะแกรมของระบบของผสม 2 องค์ประกอบ คาร์บอนไดออกไซด์ (1)/ethanol (2) ที่อุณหภูมิ: (ซ้าย) 314.5 K และ (ขวา) 325.2 K (Jennings et al., 1991)



รูปที่ 33 (ซ้าย) เฟสไดอะแกรมของระบบของผสม 2 องค์ประกอบ คาร์บอนไดออกไซด์ (1)/methanol (2) ที่อุณหภูมิ 313 K (Suzuki et al., 1990) และรูปที่ 34 (ขวา) เฟสไดอะแกรมของระบบของผสม 2 องค์ประกอบ คาร์บอนไดออกไซด์ (1)/acetone (2) ที่อุณหภูมิ 333-393 K (Han et al., 2005)

ดังนั้นจึงกล่าวได้ว่า ที่สภาวะเงื่อนไขการทดลองคือความดันเหนือวิกฤต 20-30 MPa และอุณหภูมิเหนือวิกฤต 313 K คาร์บอนไดออกไซด์และ cosolvent ในระบบของผสมทั้งสามชนิดรวมกันเป็นของผสมเนื้อเดียว (homogeneous supercritical mixture) ที่ทุกสัดส่วนองค์ประกอบ

5.2.2 เงื่อนไขสภาวะที่ใช้ทำการทดลอง (ดูตารางที่ 7)

ตารางที่ 7 เงื่อนไขสภาวะที่ใช้ทำการทดลอง

Cooler temperature ($^{\circ}\text{C}$)	-7
Column temperature ($^{\circ}\text{C}$)	40
Column heater temperature ($^{\circ}\text{C}$)	50
Nozzle temperature ($^{\circ}\text{C}$)	100
Nozzle diameter (mm)	0.2
Cosolvent amount (ml)	200
Column pressure (MPa)	25
Agitator rotating speed (rpm)	300
Mixing time (min.)	120

5.2.3 ผลการทดลอง

ตัวอย่างที่เก็บจากการทดลองโดยใช้ cosolvent ทั้งสามชนิดถูกนำมาตรวจสอบด้วยเทคนิค SEM แต่ไม่พบว่ามีอนุภาคของไคโตซานถูกผลิตขึ้นระหว่างกระบวนการ RESS และเมื่อตรวจสอบภายในพหุระนาบแรงดันภายหลังจากทำการทดลองเสร็จจึงค้นพบว่าไคโตซานเหลืออยู่ในปริมาณคงเดิมแต่ไม่มี cosolvent เหลือตกค้างอยู่ นอกจากนี้ ลักษณะสีของผงไคโตซานมีการเปลี่ยนแปลงไปเล็กน้อยคือจากสีเหลืองเป็นสีเหลืองเข้มหรือสีน้ำตาล

5.3 การศึกษาสมบัติการละลายของไคโตซานชนิดละลายน้ำได้ในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤต

ผลการทดลองข้อ 5.1) และ 5.2) แสดงว่าไคโตซานไม่ละลายในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤตและ cosolvent ดังนั้นจึงทดลองเปลี่ยนชนิดของไคโตซานที่ใช้เป็นไคโตซานชนิดละลายน้ำได้ (water-soluble chitosan) โดยการทดลองในหัวข้อนี้และข้อ 5.4) จะคล้ายกับการทดลองในข้อ 5.1) และ 5.2)

5.3.1 เงื่อนไขสภาวะที่ใช้ทำการทดลอง (คูตารางที่ 8)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

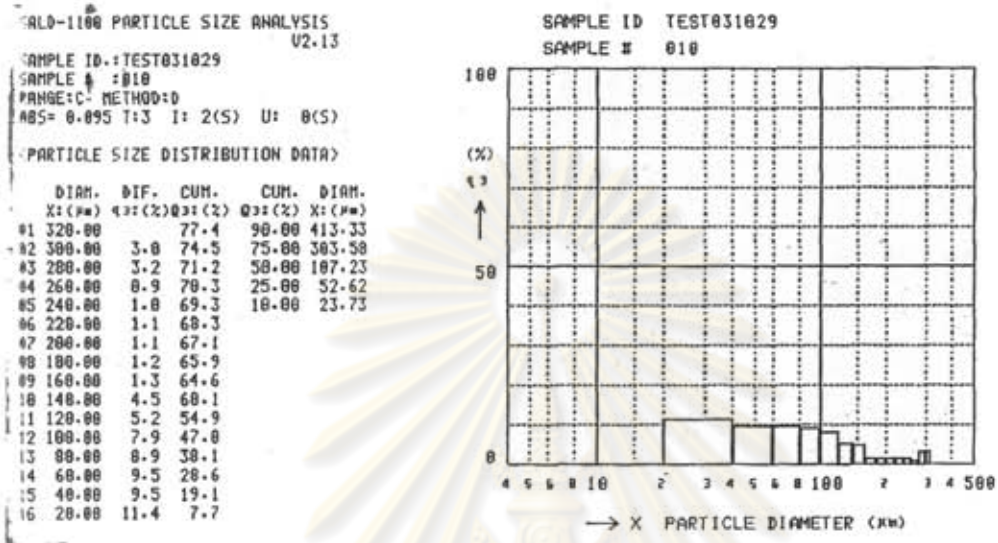
ตารางที่ 8 เงื่อนไขสภาวะที่ใช้ทำการทดลอง

Cooler temperature ($^{\circ}\text{C}$)	-7	-7
Column temperature ($^{\circ}\text{C}$)	40	80
Column heater temperature ($^{\circ}\text{C}$)	50	95
Nozzle temperature ($^{\circ}\text{C}$)	100	100
Nozzle diameter (mm)	0.2	0.2
Column pressure (MPa)	20	27
Agitator rotating speed (rpm)	300	300
Mixing time (min.)	120	120

5.3.2) ผลการทดลอง

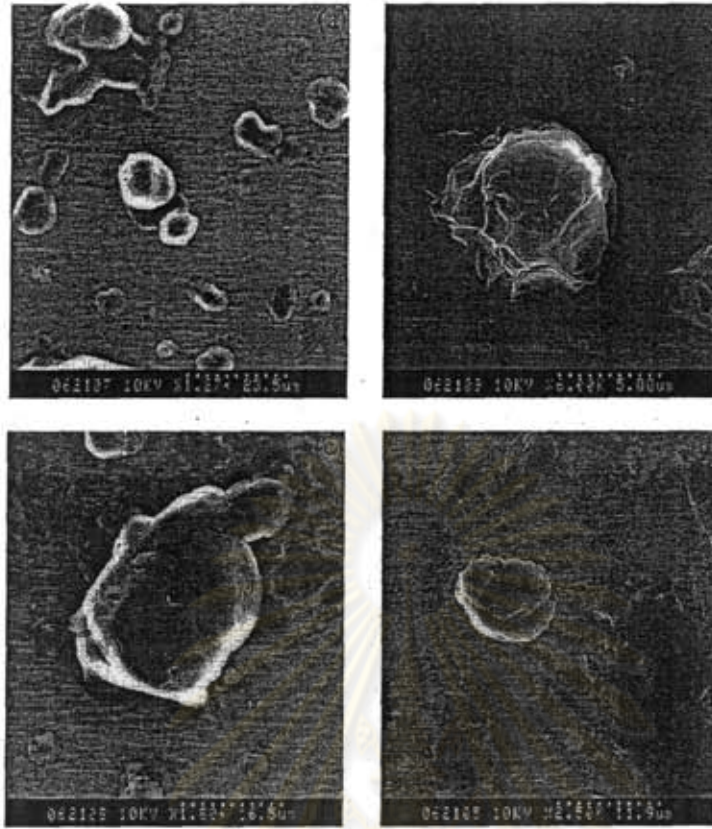
รูปที่ 35 แสดงผลการวัดการกระจายตัวของขนาดอนุภาคของอนุภาค HFP chitosan ด้วยเครื่อง laser diffraction particle size analyzer (Shimadzu, SALD-1100) ซึ่งขนาดของอนุภาคโคโคซานที่วัดได้มีขนาดอยู่ในช่วง 20-110 ไมครอน รูปที่ 36 แสดงภาพถ่าย SEM ของตัวอย่างอนุภาคโคโคซานที่เป็นสารตั้งต้นและอนุภาคโคโคซานที่พบในสเปรย์ ขนาดของอนุภาคที่อ่านได้จาก scale bar ของภาพถ่าย SEM ทั้งหมดอยู่ในช่วงระหว่าง 5-50 ไมครอน รูปที่ 37 แสดงภาพถ่าย HFP chitosan ที่เหลือในพาชนะทนแรงดันภายหลังจากเสร็จสิ้นการ

ทดลอง จากการสังเกตด้วยตาเปล่าพบว่าลักษณะสีของผงโคโคซานก่อนและหลังทำการทดลองไม่มีการเปลี่ยนแปลง

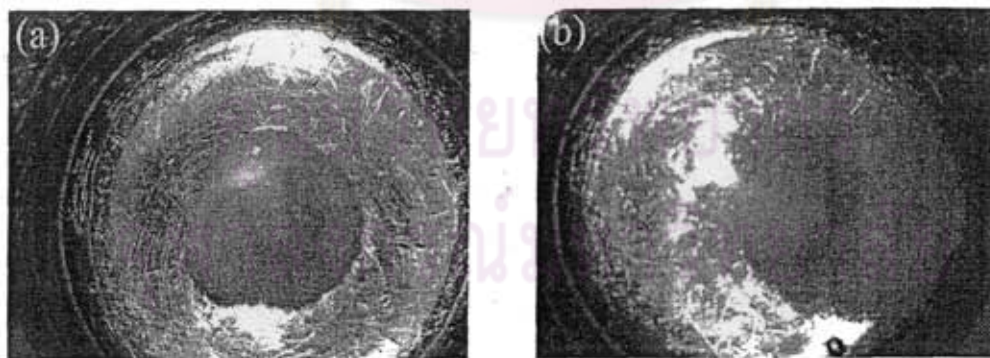


รูปที่ 35 การกระจายของขนาดอนุภาค HFP chitosan ที่ใช้เป็นสารตั้งต้น วิเคราะห์โดยใช้เครื่อง laser diffraction particle size analyzer (Shimadzu, SALD-1100)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 36 ภาพถ่าย SEM ของ: (a) อนุภาค HFP chitosan ที่เป็นสารตั้งต้น; (b) อนุภาค HFP chitosan ที่พบในกระบวนการ RESS ที่เงื่อนไขสภาวะ 40°C และ 20 MPa; (c) และ (d) ที่เงื่อนไขสภาวะ 80°C และ 27 MPa



รูปที่ 37 ภาพถ่าย HFP chitosan ในพารานะทนแรงดัน : (a) ก่อนทำการทดลอง; (b) ภายหลังเสร็จสิ้นการทดลอง

5.4 การศึกษาสมบัติการละลายของไคโตซานชนิดละลายน้ำได้ในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤตที่มีการเติม
cosolvent

ในหัวข้อนี้ได้ทำการทดลองเติม cosolvent ลงในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤตเพื่อช่วยเพิ่มค่าการละลายของ HFP chitosan โดยชนิดของ cosolvent ที่นำมาใช้ได้แก่ ethanol, methanol, acetone และน้ำ

5.4.1 เงื่อนไขสภาวะที่ใช้ทำการทดลอง (ดูตารางที่ 9)

ตารางที่ 9 เงื่อนไขสภาวะที่ใช้ทำการทดลอง

Cooler temperature (°C)	-7	-7
Column temperature (°C)	40	80
Column heater temperature (°C)	50	90
Nozzle temperature (°C)	100	100
Nozzle diameter (mm)	0.2	0.2
Cosolvent amount (ml)	200	200
Column pressure (MPa)	20	25
Agitator rotating speed (rpm)	300	300
Mixing time (min.)	120	120

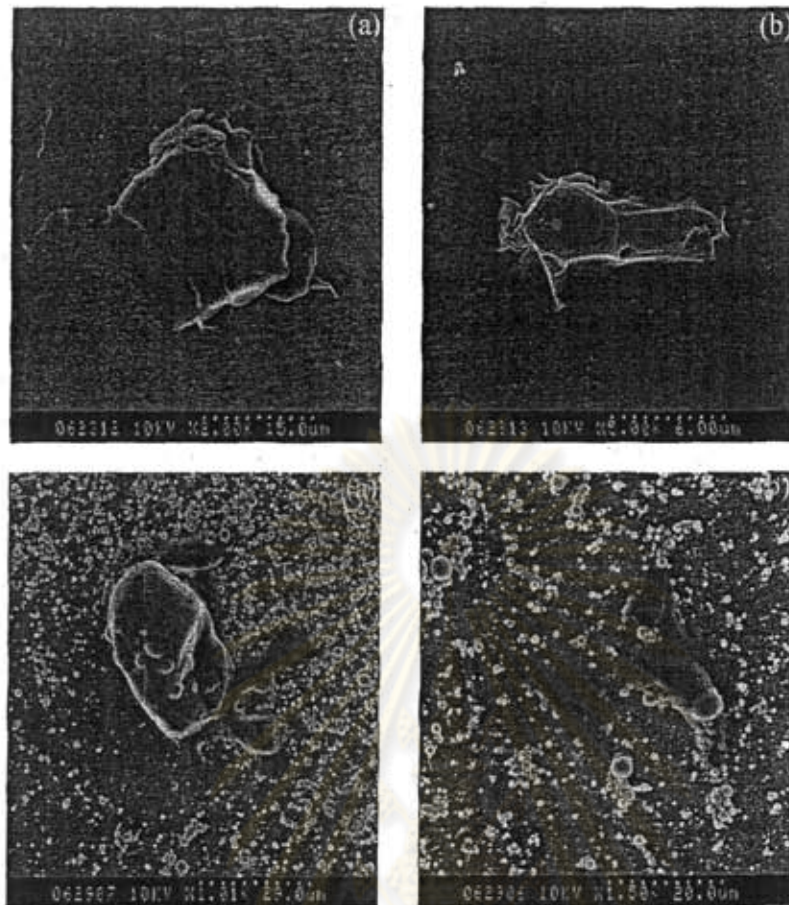
5.4.2 ผลการทดลอง

- เมื่อตรวจสอบตัวอย่างที่เก็บจากการทดลองที่ใช้ ethanol, methanol และ acetone เป็น cosolvent ด้วยเทคนิค SEM ไม่พบว่ามีอนุภาคของ HFP chitosan ถูกผลิตขึ้นด้วยกระบวนการ RESS เมื่อตรวจสอบภายในพหุชนะทนต์แรงดันภายหลังการทดลองเสร็จสิ้นพบว่า HFP chitosan เหลืออยู่ในปริมาณคงเดิมแต่ไม่มี cosolvent เหลือตกค้างอยู่ ลักษณะสีของผง HFP chitosan ไม่มีการเปลี่ยนแปลง

- เมื่อตรวจสอบตัวอย่างที่เก็บจากการทดลองที่ใช้น้ำกลั่นเป็น cosolvent ด้วยเทคนิค SEM พบว่าได้ผลดังแสดงในรูปที่ 38 ซึ่งแสดงให้เห็นว่ากระบวนการ RESS สามารถให้ผลิตภัณฑ์ HFP chitosan ที่มี morphology ได้หลายลักษณะ กล่าวคือผลิตภัณฑ์ที่เป็นอนุภาคเดี่ยว (dispersed particles) อนุภาคที่เกาะรวมกันเป็นก้อน (agglomerated particles) หรือฟิล์ม (dried film)

- จากการสังเกตด้วยตาเปล่าในการทดลองที่ใช้น้ำกลั่นเป็น cosolvent พบว่า สเปรย์จากหัวฉีดมีองค์ประกอบที่เป็นของเหลวอยู่เป็นจำนวนมาก กล่าวคือการสเปรย์ของผสมระหว่างคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤต HFP chitosan และน้ำทำให้เกิดการสร้างหยดละอองของเหลว (formation of liquid droplets) ของ HFP chitosan จำนวนมาก

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 38 HFP chitosan ที่ผลิตด้วยเทคนิค RESS โดยใช้น้ำเป็น cosolvent: (a) และ (c) ที่ 40°C และ 20 MPa; (b) และ (d) 80°C และ 25 MPa

5.5 การศึกษาสมบัติการละลายของไคโตซานชนิดละลายน้ำได้ในไนโตรเจนเหนือวิกฤตที่มีน้ำเป็น cosolvent

การทดลองในหัวข้อนี้ได้เปลี่ยนชนิดของตัวทำละลายเหนือวิกฤตจากคาร์บอนไดออกไซด์เป็นไนโตรเจน โดยใช้ HFP chitosan เป็นตัวถูกละลายใช้น้ำเป็น cosolvent

5.5.1 เงื่อนไขสภาวะที่ใช้ทำการทดลอง (ดูตารางที่ 10)

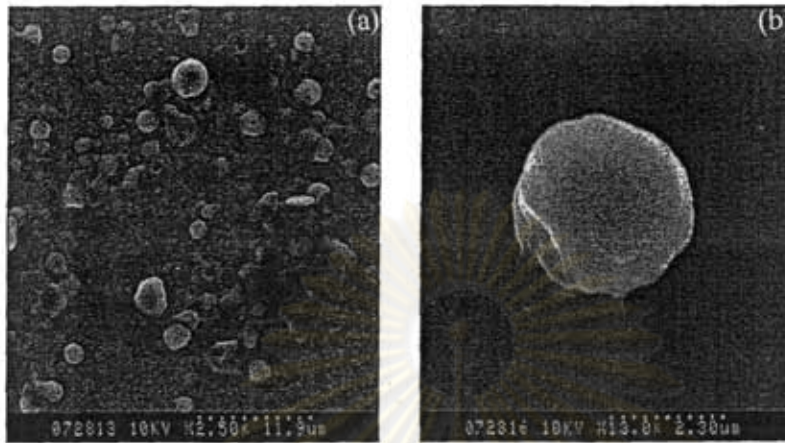
ตารางที่ 10 เงื่อนไขสภาวะที่ใช้ทำการทดลอง

Cooler temperature ($^{\circ}\text{C}$)	-7	-7
Column temperature ($^{\circ}\text{C}$)	40	80
Column heater temperature ($^{\circ}\text{C}$)	50	90
Nozzle temperature ($^{\circ}\text{C}$)	100	100
Nozzle diameter (mm)	0.2	0.2
Cosolvent amount (ml)	200	200
Column pressure (MPa)	6.6	10.3
Agitator rotating speed (rpm)	300	300
Mixing time (min.)	120	120

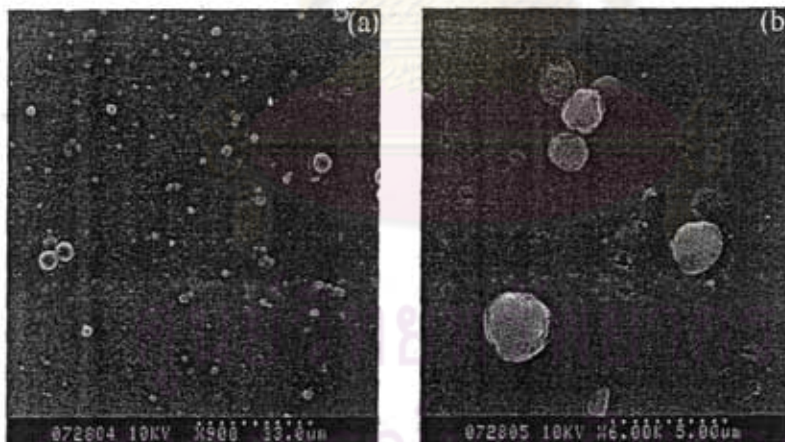
5.5.2 ผลการทดลอง

รูปที่ 39 และ 40 แสดงภาพถ่าย SEM ของอนุภาค HFP chitosan ที่ผลิตขึ้นด้วยเทคนิค RESS ซึ่งใช้ไนโตรเจนเหนือวิกฤตเป็นตัวทำละลายและใช้น้ำเป็น cosolvent โดยสังเกตได้ว่า อนุภาค HFP chitosan ที่ผลิตขึ้นมีทั้งลักษณะที่เป็นอนุภาคเดี่ยว (dispersed particles) และเกาะรวมกันเป็นก้อนอนุภาค (agglomerated particles) นอกจากนี้ยังสังเกตเห็นว่ามีฟิล์มไคโตซานเกิดขึ้นเคลือบพื้นผิวบริเวณโดยรอบพื้นที่ที่ตรวจสอบ และ

จากการสังเกตด้วยตาเปล่าพบว่า สเปรย์ที่ผ่านหัวฉีดออกมาในระหว่างกระบวนการ RESS มีหยดละอองของเหลวเป็นองค์ประกอบอยู่จำนวนมาก



รูปที่ 39 ภาพถ่าย SEM ของ HFP chitosan ที่ผ่านกระบวนการ RESS โดยมีไนโตรเจนเนื้อวิกฤตเป็นตัวทำละลายและใช้น้ำเป็น cosolvent ที่เงื่อนไขสภาวะ 40°C และ 6.6 MPa



รูปที่ 40 ภาพถ่าย SEM ของ HFP chitosan ที่ผ่านกระบวนการ RESS โดยมีไนโตรเจนเนื้อวิกฤตเป็นตัวทำละลายและใช้น้ำเป็น cosolvent ที่เงื่อนไขสภาวะ 80°C และ 10.3 MPa

5.6 การศึกษาสมบัติการละลายของ Poly(lactide-co-glycolide) หรือ PLGA ในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤต

เนื่องจากโคโคซานทั้งสองชนิดไม่ละลายในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤต จึงทดลองเปลี่ยนชนิดสารเคลือบผิวที่ใช้ในงานนี้เป็น Poly(lactide-co-glycolide) หรือ PLGA ซึ่งเป็นพอลิเมอร์สังเคราะห์ที่มีสมบัติควบคุมการปลดปล่อยฤทธิ์ยาเช่นเดียวกับโคโคซานและมีการใช้งานจริงทางเภสัชกรรม โดยใช้แนวทางทำการศึกษาทดลองเช่นเดียวกับในหัวข้อ 5.1) – 5.4)

5.6.1 เงื่อนไขสภาวะที่ใช้ทำการทดลอง (ดูตารางที่ 11)

ตารางที่ 11 เงื่อนไขสภาวะที่ใช้ทำการทดลอง

Cooler temperature (°C)	-7	-7
Column temperature (°C)	40	80
Column heater temperature (°C)	50	90
Nozzle temperature (°C)	100	100
Nozzle diameter (mm)	0.2	0.2
Column pressure (MPa)	20	29
Agitator rotating speed (rpm)	300	300
Mixing time (min.)	120	120

5.6.2 ผลการทดลอง

จากการตรวจสอบตัวอย่างที่เก็บจากการทดลองที่เงื่อนไขสภาวะทั้งสองด้วยเทคนิค SEM ไม่พบว่ามีอนุภาคของ PLGA ถูกผลิตขึ้น อีกทั้งเมื่อตรวจสอบภายในพหุระนาบแรงดันภายหลังจากทำการทดลองเสร็จสิ้น พบว่ามี PLGA เหลืออยู่ โดยมีสภาพคงเดิม และจากการคาดคะเนด้วยตาเปล่าพบว่าปริมาณของ PLGA ในพหุระนาบก่อนและหลังทำการทดลองไม่มีการเปลี่ยนแปลง

5.7 การศึกษาสมบัติการละลายของ Poly(lactide-co-glycolide) หรือ PLGA ในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤตที่มีการเติม cosolvent

ในหัวข้อนี้ได้ทดลองเติม cosolvent ลงในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤตเพื่อช่วยเพิ่มค่าการละลายของ PLGA โดยชนิดของ cosolvent ที่นำมาใช้ได้แก่ ethanol และ acetone

5.7.1 เงื่อนไขสภาวะที่ใช้ทำการทดลอง (ดูตารางที่ 12)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

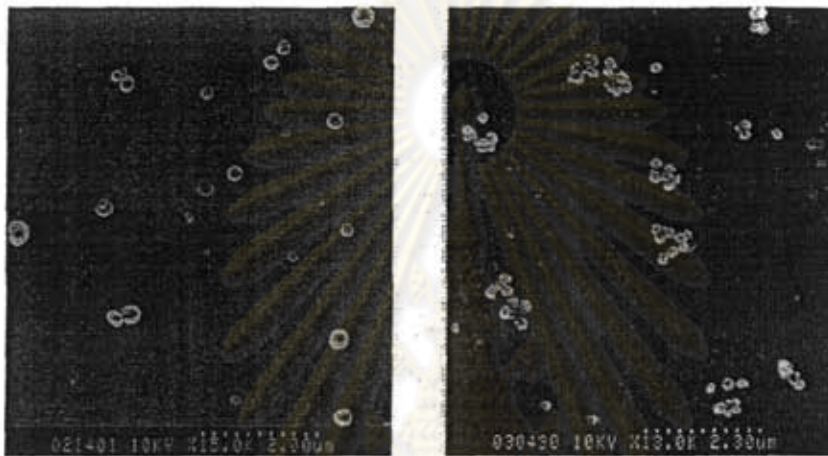
ตารางที่ 12 เงื่อนไขสภาวะที่ใช้ทำการทดลอง

Cooler temperature (°C)	-7
Column temperature (°C)	40
Column heater temperature (°C)	50
Nozzle temperature (°C)	100
Nozzle diameter (mm)	0.2
Cosolvent amount (ml)	50 - 350
Column pressure (MPa)	25
Agitator rotating speed (rpm)	300
Mixing time (min.)	120

5.7.2 ผลการทดลอง

- ที่เงื่อนไขสภาวะปกติ (อุณหภูมิ 25°C และความดัน 1 บรรยากาศ) PLGA ไม่ละลายใน ethanol แต่ละลายได้ใน acetone
- สเปรย์ที่เกิดขึ้นจากการบวกร RESS ทั้งสองมีลักษณะแห้งและเมื่อตรวจสอบภายในพารานะทนแรงดันภายหลังเสร็จสิ้นการทดลองไม่พบว่ามีสารใดๆ เหลืออยู่

- รูปที่ 41 และ 42 แสดงภาพถ่าย SEM ของตัวอย่างอนุภาค PLGA ที่เกิดขึ้นจากกระบวนการ RESS ซึ่งใช้ ethanol และ acetone เป็น cosolvent ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบระหว่างรูปที่ 41 และ 42 พบว่า อนุภาค PLGA ที่เกิดขึ้นจากกระบวนการ RESS ทั้ง 2 กระบวนการมีลักษณะที่แตกต่างกัน กล่าวคือเมื่อใช้ ethanol เป็น cosolvent จะได้อนุภาคที่มีการกระจายตัว (dispersed particles) ในขณะที่เมื่อใช้ acetone เป็น cosolvent จะได้อนุภาคที่เกาะกันเป็นก้อน (agglomerated particles)



(ซ้าย) รูปที่ 41 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาค PLGA ที่เกิดขึ้นจากกระบวนการ RESS โดยใช้ ethanol เป็น cosolvent ที่เงื่อนไขสภาวะอุณหภูมิ 40°C และความดัน 25 MPa

(ขวา) รูปที่ 42 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาค PLGA ที่เกิดขึ้นจากกระบวนการ RESS โดยใช้ acetone เป็น cosolvent ที่เงื่อนไขสภาวะอุณหภูมิ 40°C และความดัน 25 MPa

5.8 การศึกษาอิทธิพลของตัวแปรกระบวนการที่มีต่อสมบัติด้านขนาดของอนุภาค PLGA ที่ผลิตด้วยกระบวนการ RESS ซึ่งใช้ ethanol เป็น cosolvent

จากการทดลองในข้อ 5.7) ทำให้ได้ข้อสรุปว่า ethanol เป็น cosolvent ที่เหมาะสมสำหรับใช้เพิ่มค่าการละลายของ PLGA ในกระบวนการ RESS ในขั้นต่อไปจึงทำการศึกษาอิทธิพลของตัวแปรกระบวนการที่มีต่อสมบัติของอนุภาค PLGA ที่ผลิตขึ้น สมบัติที่สำคัญของอนุภาค PLGA ซึ่งจะนำไปใช้เคลือบผิวอนุภาคแกนก็คือขนาดอนุภาคและการกระจายของขนาดอนุภาค (particle size and particle size distribution)

จากการค้นคว้าฐานข้อมูลวิจัยพบว่าตัวแปรกระบวนการสำคัญที่มีอิทธิพลต่อขนาดและการกระจายของขนาดอนุภาคที่ผลิตด้วยกระบวนการ RESS ได้แก่ ขนาดหัวฉีดและเงื่อนไขสภาวะที่ใช้เตรียมสารละลายเหนือวิกฤต โดยหัวฉีดที่ใช้โดยทั่วไปมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางระหว่าง 0.05 - 0.3 mm และเงื่อนไขสภาวะเหนือวิกฤตที่ใช้คือช่วงอุณหภูมิระหว่าง 31 - 80°C และความดันระหว่าง 10 - 45 MPa อย่างไรก็ตามจากการทดลองที่ผ่านมาในงานวิจัยนี้สังเกตพบว่า ขนาดของหัวฉีดที่ใช้ไม่ควรเล็กจนเกินไป กล่าวคือควรมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางมากกว่า 0.1 มิลลิเมตร ทั้งนี้เนื่องจากหัวฉีดที่มีขนาดเล็กจะเกิดการอุดตันได้โดยง่ายระหว่างที่ทำการสเปรย์ ดังนั้นจึงกำหนดให้หัวฉีดที่ใช้ทำการทดลองมีขนาดคงที่คือมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 0.2 mm สำหรับเงื่อนไขสภาวะเหนือวิกฤตที่ใช้ทำการทดลองจำเป็นต้องพิจารณาให้สอดคล้องกับสมบัติของ PLGA กล่าวคือ PLGA มีค่า glass transition temperature ระหว่าง 45 - 47°C เพื่อป้องกันไม่ให้ PLGA เกิดการสลายตัวเป็นโมเลกุลย่อยจึงกำหนดอุณหภูมิที่ใช้ทำการทดลองไว้ที่ 40°C ส่วนความดันที่ใช้กำหนดให้มีค่าคงที่ 25 MPa ซึ่งสอดคล้องกับเงื่อนไขสภาวะในรูปที่ 7 ที่ทำให้สารละลายก่อนการสเปรย์เป็นของผสมเนื้อเดียว สำหรับตัวแปรกระบวนการที่ทำการศึกษาในการทดลองนี้คือความเข้มข้นของ cosolvent โดยศึกษาอิทธิพลของการแปรค่าความเข้มข้นในช่วงระหว่าง 5.7 - 21.8 wt.%

5.8.1 เงื่อนไขสภาวะที่ใช้ทำการทดลอง (ดูตารางที่ 13)

ตารางที่ 13 เงื่อนไขสภาวะที่ใช้ทำการทดลอง

Cooler temperature ($^{\circ}\text{C}$)	-7
Column temperature ($^{\circ}\text{C}$)	40
Column heater temperature ($^{\circ}\text{C}$)	50
Nozzle temperature ($^{\circ}\text{C}$)	100
Nozzle diameter (mm)	0.2
Cosolvent amount (ml)	100 - 400
Column pressure (MPa)	25
Agitator rotating speed (rpm)	300
Mixing time (min.)	120

5.8.2 ผลการทดลอง

- ความเข้มข้นของ ethanol ในระบบสามารถคำนวณได้ด้วยสมการสภาวะของ Patel และ Teja (Patel-Teja equation of state) [14] สมมติฐานที่ใช้ในการคำนวณคือสารละลายเหนือวิกฤตเป็นของผสมเนื้อเดียว 2 องค์ประกอบของคาร์บอนไดออกไซด์ (1) และ ethanol (2) โดยไม่นำองค์ประกอบที่ (3) คือ PLGA มาประกอบการคำนวณ ทั้งนี้เนื่องจากมีปริมาณน้อยมากเมื่อเทียบกับองค์ประกอบอื่นในระบบ ค่า interaction coefficients ระหว่างคาร์บอนไดออกไซด์ (1) และ ethanol (2) ได้มาจากค่าที่มีผู้ทำการทดลองและรายงานไว้ในงานวิจัยก่อนหน้า [14] ในการทดลองได้ทำการแปรค่าปริมาณ ethanol จำนวน 4 ค่าคือ 100, 200, 300 และ 400

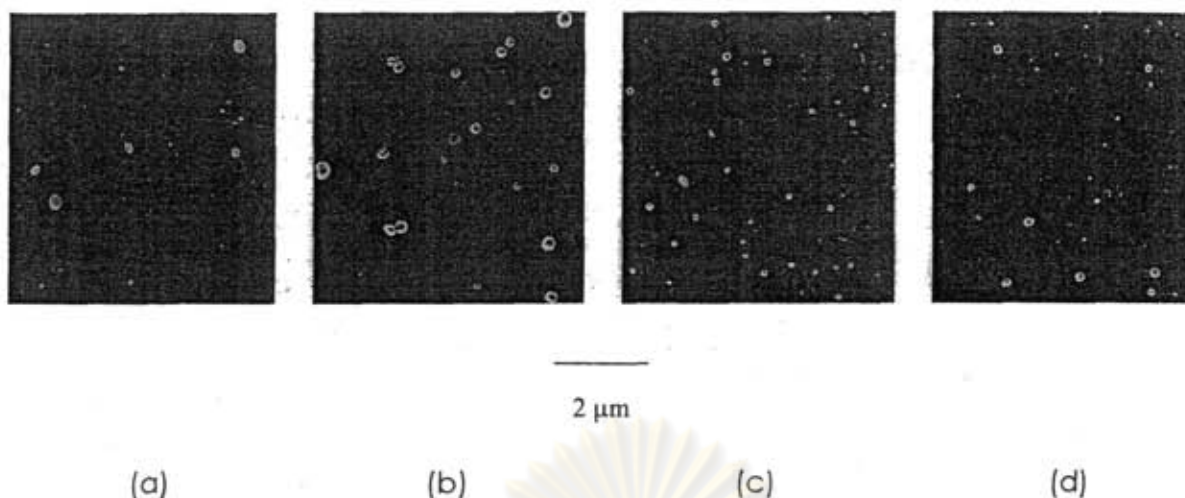
ml ซึ่งเมื่อนำมาคำนวณด้วยสมการสภาวะของ Patel และ Teja เพื่อค่าความเข้มข้นของ ethanol ได้ผลดังแสดง
ในตารางที่ 14

ตารางที่ 14 สัดส่วนองค์ประกอบของสารละลายเหนือวิกฤต CO₂ (1)/ethanol (2)/PLGA (3) เมื่อคำนวณโดยใช้
สมการสภาวะของ Patel และ Teja

ความดัน (MPa)	อุณหภูมิ (°C)	ปริมาณ ethanol (ml)	CO ₂ (1) (wt. %)	ethanol (2) (wt. %)	PLGA (3) (wt. %)
25	40	100	94.1	5.7	0.2
25	40	200	88.7	11.1	0.2
25	40	300	83.4	16.4	0.2
25	40	400	78.0	21.8	0.2

- รูปที่ 43 แสดงภาพถ่าย SEM ของตัวอย่างอนุภาค PLGA ที่ผลิตขึ้นจากระบวนการ RESS โดยใช้ ethanol เป็น cosolvent ที่ความเข้มข้น 5.7 wt.%, 11.1 wt.%, 16.4 wt.% และ 21.8 wt.% (polymer-free basis) จะเห็นได้ว่าอนุภาค PLGA ที่ผลิตขึ้นมีลักษณะเป็นทรงกลม ไม่เกาะรวมกันเป็นก้อนและมีขนาดน้อยกว่า 1 ไมครอน นอกจากนี้ยังสังเกตได้ว่าเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของ ethanol ในระบบให้สูงขึ้น อนุภาค PLGA ที่ผลิตได้จะมีขนาดเล็กลง

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

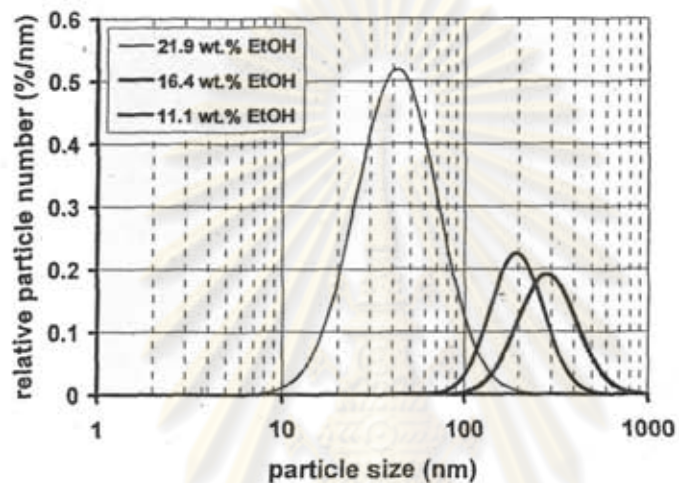


รูปที่ 43 ภาพถ่าย SEM ของตัวอย่างอนุภาค PLGA ที่ผลิตได้ด้วยกระบวนการ RESS ที่เงื่อนไขสภาวะ 40°C และ 25 MPa เมื่อใช้ ethanol เป็น cosolvent ที่ความเข้มข้น (a) 5.7 wt.%; (b) 11.1 wt.%; (c) 16.4 wt.% และ (d) 21.8 wt.%

- ภาพถ่าย SEM ของตัวอย่างอนุภาค PLGA ที่ผลิตได้ด้วยกระบวนการ RESS ถูกนำมาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม Image-Pro Plus (version 3.0; Media Cybernetics) เพื่อวัดขนาดอนุภาคและหาการกระจายตัวของขนาดอนุภาค โดยทำการสุ่มวัดขนาดอนุภาคที่ผลิตขึ้นในแต่ละเงื่อนไขสภาวะเป็นจำนวน ไม่น้อยกว่า 300 อนุภาค ผลการวิเคราะห์แสดงไว้ในรูปที่ 44 ทั้งนี้ไม่สามารถหาการกระจายของขนาดอนุภาค PLGA ที่ผลิตขึ้นที่เงื่อนไขสภาวะเมื่อใช้ความเข้มข้นของ ethanol 5.7 wt. % ได้เนื่องจากอนุภาค PLGA ที่ผลิตได้มีปริมาณน้อยเกินไป เมื่อพิจารณาลักษณะเส้นโค้งรูปที่ 44 พบว่าการกระจายของขนาดอนุภาคที่ความเข้มข้นของ ethanol 11.1 wt.%, 16.4 wt.% และ 21.8 wt.% เป็นแบบ log-normal (log-normal particle size distribution)

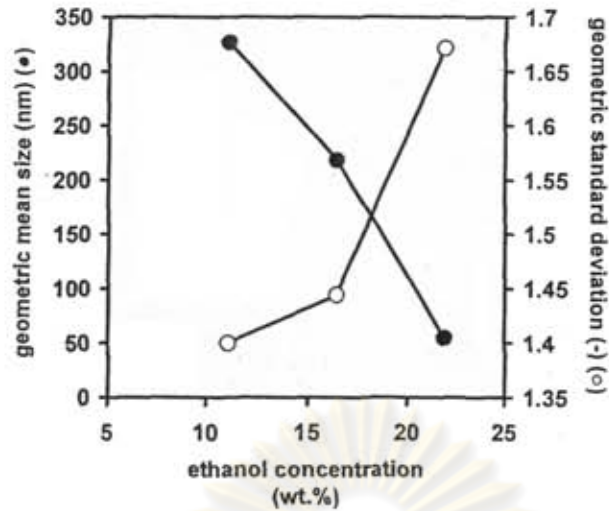
- เมื่อนำค่าขนาดอนุภาคเฉลี่ยเรขาคณิตและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเรขาคณิต (geometric mean and standard deviation) ของเส้นโค้งการกระจายแต่ละเส้นมาสร้างเป็นกราฟแสดงความสัมพันธ์กับค่าความเข้มข้น

ของ ethanol จะได้กราฟดังแสดงในรูปที่ 45 ซึ่งพบว่า ขนาดอนุภาคเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของขนาดอนุภาคขึ้นกับค่าความเข้มข้นของ ethanol อย่างชัดเจน กล่าวคือเมื่อค่าความเข้มข้นของ ethanol เพิ่มขึ้น ขนาดอนุภาคเฉลี่ยจะลดลงและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานจะเพิ่มสูงขึ้น ขนาดเฉลี่ยของอนุภาค PLGA มีค่าน้อยที่สุด 55 nm และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของขนาดอนุภาคมีค่ามากที่สุด 1.75 ที่ค่าความเข้มข้นของ cosolvent 21.8 wt.%



รูปที่ 44 การกระจายของขนาดอนุภาค PLGA ที่ผลิตด้วยกระบวนการ RESS เมื่อใช้ ethanol เป็น cosolvent ที่ความเข้มข้นต่างๆ

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 45 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ ethanol ซึ่งใช้เป็น cosolvent ในกระบวนการ RESS และขนาดเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของขนาดอนุภาค PLGA

5.9 การศึกษาการเคลือบผิวอนุภาคแกนที่มีขนาดเล็กกว่า 1 ไมครอนด้วย PLGA โดยการประยุกต์ใช้กระบวนการ RESS ซึ่งใช้ ethanol เป็น cosolvent

จากการค้นคว้าฐานข้อมูลวิจัยพบว่า กระบวนการ RESS สามารถนำมาประยุกต์ใช้เคลือบผิวอนุภาคได้ 2 ลักษณะคือ 1) ประยุกต์ใช้ร่วมกับชุดอุปกรณ์ฟลูอิด ไคซ์เบค [4] และ 2) อาศัยเทคนิคการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤต [6] ในหัวข้อนี้ได้ทำการศึกษาทดลองเคลือบผิวอนุภาคแกนด้วยเทคนิคการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤตเนื่องจากมีวิธีการทำการทดลองที่ง่ายกว่าวิธีการประยุกต์ใช้ร่วมกับชุดอุปกรณ์ฟลูอิด ไคซ์เบค

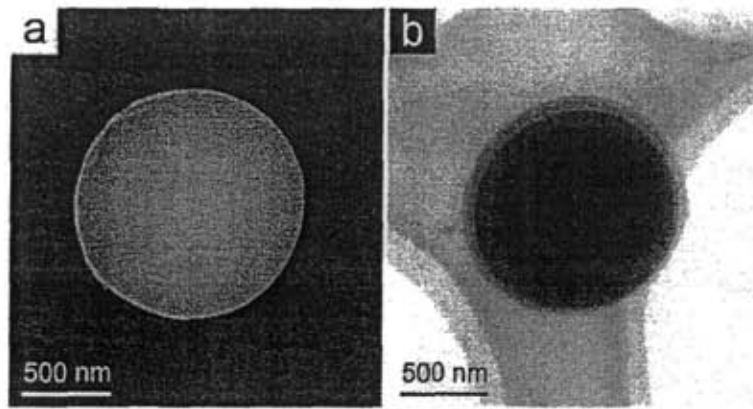
5.9.1 เงื่อนไขสภาวะที่ใช้ทำการทดลอง (ดูตารางที่ 15)

ตารางที่ 15 เงื่อนไขสภาวะที่ใช้ทำการทดลอง

Cooler temperature (°C)	-7
Column temperature (°C)	40
Column heater temperature (°C)	50
Nozzle temperature (°C)	100
Nozzle diameter (mm)	0.2
Cosolvent amount (ml)	400
Silica powder-to-PLGA weight ratio	1 : 1
Column pressure (MPa)	25
Agitator rotating speed (rpm)	300
Mixing time (min.)	120

5.9.2 ผลการทดลอง

รูปที่ 46a และ 46b แสดงภาพถ่าย SEM และ TEM ของตัวอย่างอนุภาคซิลิกาที่ถูกเคลือบด้วย PLGA จากกระบวนการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนียวที่เงื่อนไขสภาวะอุณหภูมิ 40°C ความดัน 25 MPa และความเข้มข้นของ ethanol 21.8 wt.%



รูปที่ 46 (a) ภาพถ่าย SEM และ (b) ภาพถ่าย TEM ของอนุภาคซิลิกาที่ถูกเคลือบด้วย PLGA จากกระบวนการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤตที่เงื่อนไขสภาวะอุณหภูมิ 40°C ความดัน 25 MPa และความเข้มข้นของ ethanol 21.8 wt. %

5.10 การศึกษาอิทธิพลของขนาดอนุภาคแกนในกระบวนการเคลือบผิวด้วยเทคนิคการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤต

ทำการทดลองโดยใช้อนุภาคแกน 2 ชนิดที่มีขนาดเฉลี่ยแตกต่างกันคือ ผงซิลิกาที่มีขนาดอนุภาคเฉลี่ย 1.4 μm และผงไททานเนียมที่มีขนาดอนุภาคเฉลี่ย 70 nm อนุภาคแกนทั้งสองชนิดมีสมบัติไม่ละลายในตัวทำละลายของไหลเหนือวิกฤต

ศูนย์วิทยทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

5.10.1 เงื่อนไขสภาวะที่ใช้ในการทดลอง (ดูตารางที่ 16)

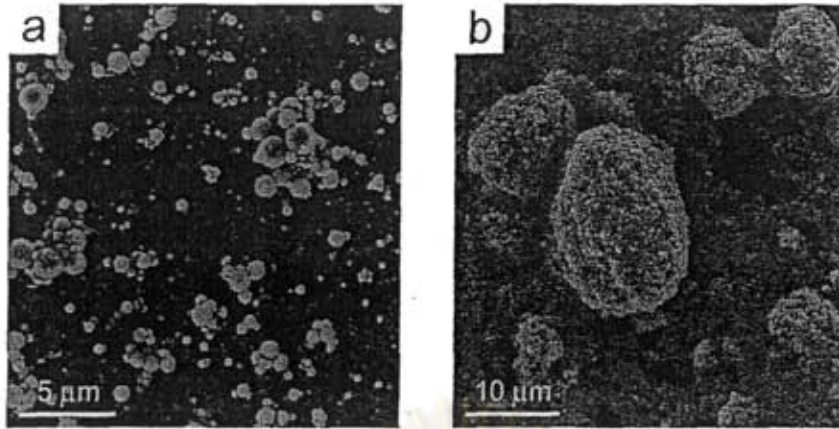
ตารางที่ 16 เงื่อนไขสภาวะที่ใช้ในการทดลอง

Cooler temperature ($^{\circ}\text{C}$)	-7
Column temperature ($^{\circ}\text{C}$)	40
Nozzle temperature ($^{\circ}\text{C}$)	100
Nozzle diameter (mm)	0.3
Cosolvent amount (ml)	400
Column pressure (MPa)	25
Agitator rotating speed (rpm)	300
Mixing time (min.)	120

5.10.2 ผลการทดลอง

5.10.2.1 ระบบของผสมที่ไม่มีองค์ประกอบ PLGA (CO_2 / ethanol / powder)

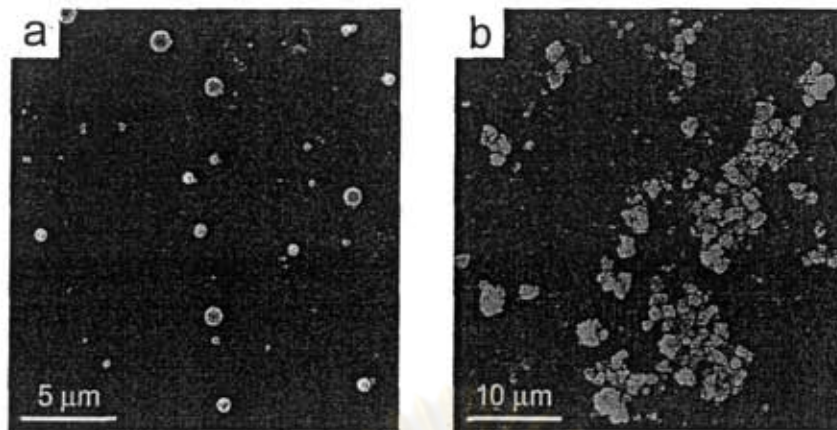
- รูปที่ 47 แสดงตัวอย่างของอนุภาคซิลิกาและอนุภาคไททานเนียมที่ใช้เป็นสารตั้งต้น ซึ่งจะสังเกตเห็นว่าอนุภาคทั้งสองชนิดเกาะรวมกันเป็นก้อนอนุภาค (agglomerates) ที่มีขนาดใหญ่กว่าอนุภาคตั้งต้น (primary particles) มาก เมื่อเปรียบเทียบระหว่างอนุภาคซิลิกาและอนุภาคไททานเนียมพบว่า อนุภาคไททานเนียมเกาะรวมกันเป็นก้อนมากกว่า (higher degree of agglomeration) อนุภาคซิลิกา



รูปที่ 47 ภาพถ่าย SEM ของ (a) ผงซิลิกา และ (b) ผงไททาเนีย ก่อนนำมาทำการทดสอบ

- รูปที่ 48 แสดงตัวอย่างของอนุภาคซิลิกาและไททาเนียเมื่อนำมาสเปรย์ด้วยตัวทำละลายเหนือวิกฤต ผสมระหว่างคาร์บอนไดออกไซด์และ ethanol เมื่อเปรียบเทียบกับรูปที่ 47 จะสังเกตเห็นได้อย่างชัดเจนว่า ภายหลังจากการสเปรย์อนุภาคทั้งสองชนิดยังมีลักษณะคงเดิม แต่มีการกระจายอนุภาค (particle dispersion) และ กลุ่มก้อนอนุภาคมีขนาดเล็กลง ซึ่งแสดงว่ามีการแตกของก้อนอนุภาคขนาดใหญ่ (deagglomerated) เป็นก้อนอนุภาคที่มีขนาดเล็กลงหรือกลายเป็นอนุภาคเดี่ยวเริ่มต้น (single primary particles)

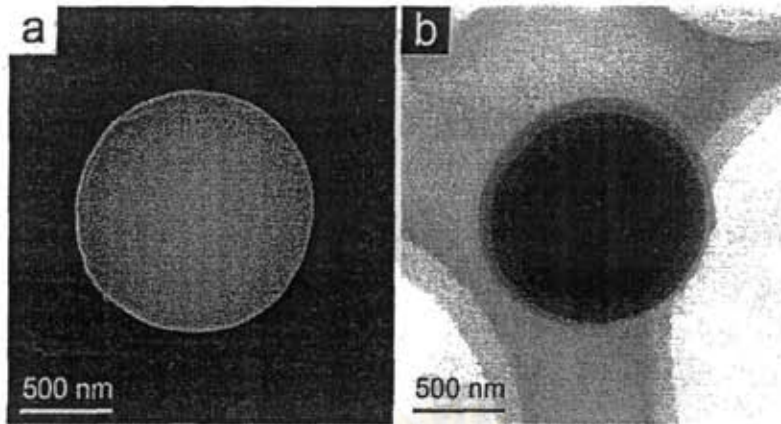
ศูนย์วิจัยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



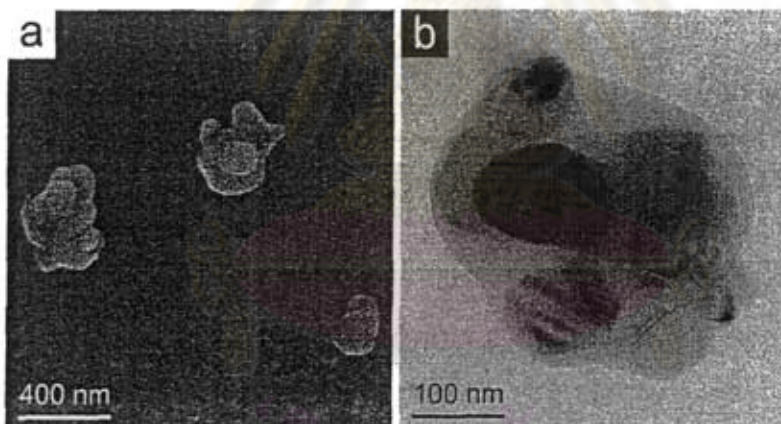
รูปที่ 48 ภาพถ่าย SEM ของ (a) ผงซิลิกา และ (b) ผงไททานี๋ย ภายหลังจากการสเปรย์ด้วยตัวทำละลายเหนือวิกฤตผสมระหว่างคาร์บอนไดออกไซด์และ ethanol ที่อุณหภูมิ 40°C ความดัน 25 MPa และ ethanol concentration 21.8 wt. %

5.10.2.2 ระบบของผสมที่มีองค์ประกอบ PLGA (CO₂ / ethanol / PLGA / powder)

- รูปที่ 49 และรูปที่ 50 แสดงภาพถ่าย SEM และ TEM ของตัวอย่างอนุภาคซิลิกาและอนุภาคไททานี๋ยตามลำดับซึ่งได้จากกระบวนการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤตที่เงื่อนไขสภาวะเดียวกันคือ อุณหภูมิ 40°C ความดัน 25 MPa ความเข้มข้นของ ethanol 21.8 wt. % และอัตราส่วนโดยน้ำหนักระหว่างอนุภาคแกนและ PLGA เท่ากับ 1 (1 : 1) ภาพถ่าย SEM แสดงว่าไม่เกิดการเกาะรวมกันเป็นก้อนในกระบวนการเคลือบผิวอนุภาคซิลิกา ขณะที่ในกระบวนการเคลือบผิวอนุภาคไททานี๋ยเกิดการเกาะรวมกันเป็นก้อนอนุภาคอย่างเห็นได้ชัด โดยก้อนอนุภาคมีขนาดประมาณ 300 – 500 nm ภาพถ่าย TEM แสดงว่าอนุภาคแกนทั้งสองถูกเคลือบด้วย PLGA อย่างสมบูรณ์ สังเกตได้จากบริเวณสี่เหลี่ยมที่ขอบของอนุภาคแกนซึ่งถูกล้อมรอบด้วยชั้นฟิล์มบางของ PLGA ที่มีสีอ่อนกว่า ชั้นฟิล์มเคลือบทั้งสองกรณีมีความหนาไม่สม่ำเสมออยู่ในช่วง 10 - 50 nm



รูปที่ 49 ภาพถ่าย (a) SEM และ (b) TEM ของอนุภาคชิลิกาที่ถูกเคลือบด้วย PLGA ด้วยกระบวนการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤตที่เงื่อนไขสภาวะอุณหภูมิ 40°C ความดัน 25 MPa ความเข้มข้นของ ethanol 21.8 wt. % และอัตราส่วน โดยน้ำหนักระหว่างผงชิลิกาและ PLGA เท่ากับ 1



รูปที่ 50 ภาพถ่าย (a) SEM และ (b) TEM ของอนุภาคไททานีที่ถูกเคลือบด้วย PLGA ด้วยกระบวนการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤตที่เงื่อนไขสภาวะอุณหภูมิ 40°C ความดัน 25 MPa ความเข้มข้นของ ethanol 21.8 wt. % และอัตราส่วน โดยน้ำหนักระหว่างผงไททานีและ PLGA เท่ากับ 1

5.11 การศึกษาอิทธิพลของขนาดหัวฉีดในกระบวนการเคลือบผิวด้วยเทคนิคการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤต

ทำการทดลองด้วยระบบของผสมที่ไม่มีองค์ประกอบ PLGA (CO₂ / ethanol / powder) โดยใช้หัวฉีดที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางแตกต่างกัน 2 ขนาดคือ 0.1 mm และ 0.3 mm

5.11.1 เงื่อนไขสภาวะที่ใช้ทำการทดลอง (ดูตารางที่ 17)

ตารางที่ 17 เงื่อนไขสภาวะที่ใช้ทำการทดลอง

Cooler temperature (°C)	-7
Column temperature (°C)	40
Nozzle temperature (°C)	100
Nozzle diameter (mm)	0.1, 0.3
Mean size of core particles (nm)	70, 1400
Cosolvent amount (ml)	400
Column pressure (MPa)	25
Agitator rotating speed (rpm)	300
Mixing time (min.)	120

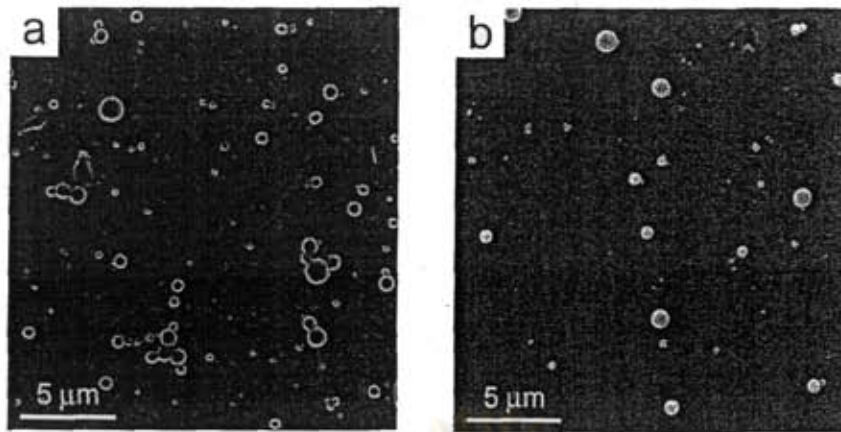
5.11.2 ผลการทดลอง

- รูปที่ 51a และ 51b แสดงตัวอย่างของอนุภาคซิลิกาเมื่อนำมาสเปรย์ด้วยตัวทำละลายเหนือวิกฤตผสมระหว่างคาร์บอนไดออกไซด์และ ethanol โดยใช้หัวฉีดขนาด 0.1 mm และ 0.3 mm ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับรูปที่ 3a จะสังเกตเห็นว่าอนุภาคซิลิกาที่ถูกสเปรย์ผ่านหัวฉีดทั้งสองมีการกระจายตัวและแตกเป็นก้อนอนุภาคขนาดเล็กหรือกลายเป็นอนุภาคเดี่ยว นอกจากนี้ในกรณีที่ใช้หัวฉีดขนาด 0.3 mm ยังสามารถสังเกตได้ว่าการกระจายตัวและการแตกเป็นก้อนอนุภาคขนาดเล็กมีความชัดเจนมากกว่ากรณีที่ใช้หัวฉีดขนาด 0.1 mm

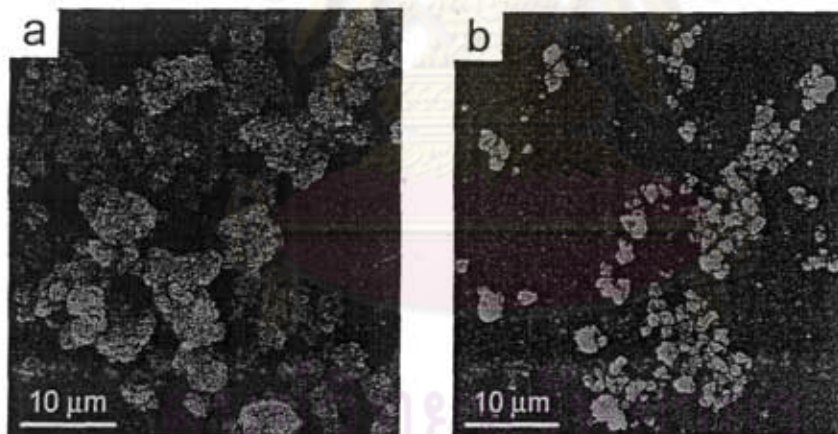
- รูปที่ 52a และ 52b แสดงตัวอย่างของอนุภาคไททานีเมื่อนำมาสเปรย์ด้วยตัวทำละลายเหนือวิกฤตผสมระหว่างคาร์บอนไดออกไซด์และ ethanol เมื่อเปรียบเทียบกับรูปที่ 3b สังเกตได้ว่าก้อนอนุภาคไททานีมีการกระจายและแตกเป็นก้อนอนุภาคขนาดเล็กลงแต่ยังไม่กลายเป็นอนุภาคเดี่ยว เมื่อเปรียบเทียบกับระหว่างรูปที่ 8a และ 8b พบว่าหัวฉีดขนาด 0.3 mm ทำให้อนุภาคมีการกระจายและแตกเป็นก้อนขนาดเล็กได้มากกว่าหัวฉีดขนาด 0.1 mm



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 51 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคซิลิกาเมื่อนำมาสเปรย์ด้วยตัวทำละลายเหนือวิกฤตผสมระหว่างคาร์บอนไดออกไซด์และ ethanol ที่เงื่อนไขสภาวะอุณหภูมิ 40°C ความดัน 25 MPa และความเข้มข้นของ ethanol 21.8 wt. % โดยใช้หัวฉีดที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง: (a) 0.1 mm และ (b) 0.3 mm



รูปที่ 52 ภาพถ่าย SEM ของอนุภาคไททานีเมื่อนำมาสเปรย์ด้วยตัวทำละลายเหนือวิกฤตผสมระหว่างคาร์บอนไดออกไซด์และ ethanol ที่เงื่อนไขสภาวะอุณหภูมิ 40°C ความดัน 25 MPa และความเข้มข้นของ ethanol 21.8 wt. % โดยใช้หัวฉีดที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง: (a) 0.1 mm และ (b) 0.3 mm

5.12 การศึกษาอิทธิพลของอัตราส่วนโดยน้ำหนักระหว่างอนุภาคแกนและสารเคลือบผิว PLGA ในกระบวนการเคลือบผิวด้วยเทคนิคการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤต

ทำการทดลองเคลือบผิวอนุภาคแกนทั้งสองชนิดด้วยกระบวนการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤตที่เงื่อนไขสภาวะอุณหภูมิ 40°C ความดัน 25 MPa และความเข้มข้นของ ethanol 21.8 wt. % โดยใช้หัวฉีดขนาด 0.3 mm และแปรค่าอัตราส่วนโดยน้ำหนักระหว่างอนุภาคแกนและ PLGA 2 ค่าคือ 1 (1 : 1) และ 3 (3 : 1)

5.12.1 เงื่อนไขสภาวะที่ใช้ทำการทดลอง (ดูตารางที่ 18)

ตารางที่ 18 เงื่อนไขสภาวะที่ใช้ทำการทดลอง

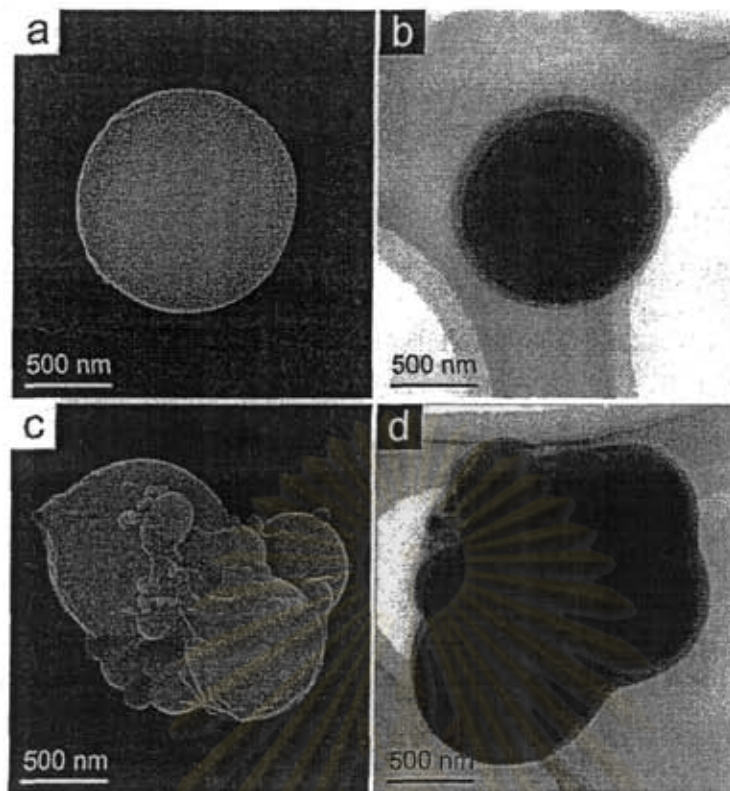
Cooler temperature (°C)	-7
Column temperature (°C)	40
Nozzle temperature (°C)	100
Nozzle diameter (mm)	0.3
Mean size of core particles (nm)	70, 1400
Core particle : PLGA (by weight)	1, 3
Cosolvent amount (ml)	400
Column pressure (MPa)	25
Agitator rotating speed (rpm)	300
Mixing time (min.)	120

5.12.2 ผลการทดลอง

- รูปที่ 53a-53b และ 53c-53d แสดงภาพถ่าย SEM และ TEM ของอนุภาคซิลิกาที่ถูกเคลือบด้วย PLGA โดยอาศัยกระบวนการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤตที่เงื่อนไขสภาวะอุณหภูมิ 40°C ความดัน 25 MPa และความเข้มข้นของ ethanol 21.8 wt. % โดยใช้หัวฉีดขนาด 0.3 mm เมื่อใช้ค่าอัตราส่วนโดยน้ำหนักระหว่างอนุภาคซิลิกาและ PLGA เป็น 1 : 1 และ 3 : 1 ตามลำดับ จากภาพถ่าย SEM ในรูปที่ 53a จะเห็นว่าที่อัตราส่วน 1 : 1 อนุภาคซิลิกาถูกเคลือบผิวด้วย PLGA โดยไม่เกาะกันเป็นก้อน ในขณะที่อนุภาคซิลิกาที่ถูกเคลือบผิวที่อัตราส่วน 3 : 1 เกาะกันเป็นก้อนอนุภาคขนาดประมาณ 2 μm ดังแสดงในรูปที่ 53c ภาพถ่าย TEM ในรูปที่ 53b และ 53d แสดงว่าอนุภาคซิลิกาถูกเคลือบผิวด้วย PLGA อย่างสมบูรณ์ในกระบวนการที่ค่าอัตราส่วนทั้งสองค่า



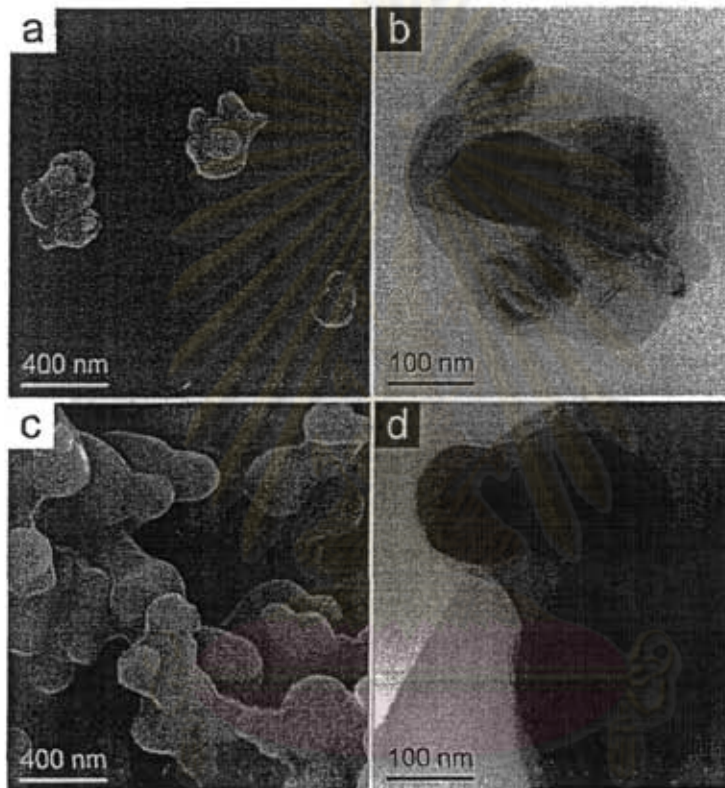
ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 53 ภาพถ่าย SEM และ TEM ของอนุภาคซิลิกาที่ถูกเคลือบด้วย PLGA โดยอาศัยกระบวนการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเนื้ออวกาศที่เงื่อนไขสภาวะอุณหภูมิ 40°C ความดัน 25 MPa และความเข้มข้นของ ethanol 21.8 wt. % โดยใช้หัวฉีดขนาด 0.3 mm เมื่อใช้ค่าอัตราส่วนโดยน้ำหนักระหว่างอนุภาคซิลิกาและ PLGA เป็น: (a), (b) 1 : 1 และ (c), (d) 3 : 1

- รูปที่ 54a-54b และ 54c-54d แสดงภาพถ่าย SEM และ TEM ของอนุภาคไททานีที่ถูกเคลือบด้วย PLGA โดยอาศัยกระบวนการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเนื้ออวกาศที่เงื่อนไขสภาวะอุณหภูมิ 40°C ความดัน 25 MPa และความเข้มข้นของ ethanol 21.8 wt. % โดยใช้หัวฉีดขนาด 0.3 mm เมื่อใช้ค่าอัตราส่วนโดยน้ำหนักระหว่างอนุภาคไททานีและ PLGA เป็น 1 : 1 และ 3 : 1 ตามลำดับ ภาพถ่าย SEM ในรูปที่ 54a และ 54c แสดงว่าที่อัตราส่วนทั้ง 2 อนุภาคไททานีถูกเคลือบผิวด้วย PLGA ในลักษณะเกาะกันเป็นก้อน

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างรูปที่ 54a และ 54c พบว่าการเคลือบผิวที่อัตราส่วน 3 : 1 มีอนุภาคเกาะกันเป็นก้อนมากกว่าการเคลือบผิวที่อัตราส่วน 1 : 1 อย่างเห็นได้ชัดเจน โดยขนาดของก้อนอนุภาคไททานเนียมที่ถูกเคลือบที่อัตราส่วน 1 : 1 มีขนาดขนาดประมาณ 2 μm ดังแสดงในรูปที่ 10c ภาพถ่าย TEM ในรูปที่ 54b และ 54d แสดงว่าอนุภาคไททานเนียมถูกเคลือบผิวด้วย PLGA อย่างสมบูรณ์ในกระบวนการที่ค่าอัตราส่วนทั้งสองค่า



ศูนย์วิทยทรัพยากร

รูปที่ 54 ภาพถ่าย SEM และ TEM ของอนุภาคไททานเนียมที่ถูกเคลือบด้วย PLGA โดยอาศัยกระบวนการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤตที่เงื่อนไขสภาวะอุณหภูมิ 40°C ความดัน 25 MPa และความเข้มข้นของ ethanol 21.8 wt. % โดยใช้หัวฉีดขนาด 0.3 mm เมื่อใช้ค่าอัตราส่วน โดยน้ำหนักระหว่างอนุภาคไททานเนียมและ PLGA เป็น: (a), (b) 1 : 1 และ (c), (d) 3 : 1

บทที่ 6

สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ

6.1 สรุปผลการทดลอง

6.1.1 สมบัติการละลายของไคโตซานในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤต

ไคโตซานชนิดที่ไม่ละลายในน้ำไม่ละลายในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤตที่เงื่อนไขสภาวะอุณหภูมิระหว่าง 40-80°C และ 20-30 MPa และพบว่าไคโตซานเกิดการสลายตัว (degrade) เมื่ออยู่ในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤตในช่วงอุณหภูมิดังกล่าวโดยสังเกตได้จากสีของผงไคโตซานที่เปลี่ยนแปลงไป

6.1.2 สมบัติการละลายของไคโตซานในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤตที่มีการเติม cosolvent

- ไคโตซานยังไม่สามารถละลายได้ในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤตที่เงื่อนไขสภาวะอุณหภูมิ 40°C และความดัน 25 MPa แม้ว่าจะมีการเติม cosolvent ลงไปเพื่อช่วยเพิ่มค่าการละลายในระบบ
- ในระหว่างกระบวนการ RESS เกิดการเปลี่ยนเฟสของคาร์บอนไดออกไซด์และ cosolvent จากของไหลเหนือวิกฤตเป็นแก๊ส (phase transition of CO₂ and vaporization of cosolvent)

- โคลโคซานเกิดการแตกตัวในของผสมระหว่างคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤตและ cosolvent ภายใต้งี้ออนไซสภาวะดังกล่าวได้เช่นเดียวกับกรณีไม่เติม cosolvent โดยสังเกตได้จากสีของผงโคลโคซานที่มีการเปลี่ยนแปลงไปเล็กน้อย

6.1.3 สมบัติการละลายของโคลโคซานชนิดละลายน้ำได้ในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤต

เมื่อเปรียบเทียบภาพถ่าย SEM ของอนุภาค HFP chitosan ที่เป็นสารตั้งต้น (รูปที่ 36a) และอนุภาค HFP chitosan ที่ได้จากกระบวนการ RESS (รูปที่ 36b-d) พบว่ามีลักษณะ surface morphology คล้ายคลึงกันและมีขนาดของอนุภาคอยู่ในช่วงเดียวกันกับขนาดของอนุภาค HFP chitosan ที่เป็นสารตั้งต้นซึ่งวัดได้ด้วยเครื่องมือ laser diffraction particle size analyzer ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงใดๆ เกิดขึ้นกับอนุภาค HFP chitosan เมื่อนำมาผ่านกระบวนการ RESS กล่าวคือ HFP chitosan ไม่ละลายในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤต อนุภาค HFP chitosan ที่ตรวจพบในสเปรย์คือสัดส่วนของอนุภาค HFP chitosan ที่มีขนาดเล็กและเบาซึ่งถูกพาไปพร้อมกับคาร์บอนไดออกไซด์ที่เกิดการขยายตัวอย่างรวดเร็วเมื่อถูกสเปรย์ผ่านหัวฉีดในกระบวนการ RESS

6.1.4 สมบัติการละลายของโคลโคซานชนิดละลายน้ำได้ในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤตที่มีการเติม cosolvent

- HFP chitosan ไม่ละลายในของผสมระหว่างคาร์บอนไดออกไซด์-ethanol, คาร์บอนไดออกไซด์-methanol และคาร์บอนไดออกไซด์-acetone ที่สภาวะเหนือวิกฤต

- HFP chitosan ละลายในน้ำ (เนื่องจากมีน้ำเป็น solvent) แต่ไม่ละลายในของผสมระหว่างคาร์บอนไดออกไซด์และน้ำที่สภาวะเหนือวิกฤต

- คาร์บอน ไดออกไซด์และน้ำไม่สามารถรวมเป็นของผสมเนื้อเดียวที่สภาวะเหนือวิกฤตที่ใช้ทำการทดลอง เนื่องจากโมเลกุลของคาร์บอนไดออกไซด์และน้ำมีสภาพขั้วแตกต่างกันมาก

- กระบวนการ RESS ของ HFP chitosan ที่มีน้ำเป็น cosolvent ให้ผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะคล้ายคลึงกับผลิตภัณฑ์ที่ได้โดยวิธีการสเปรย์สารละลายของเหลวของ HFP chitosan (conventional liquid spraying) กล่าวคือ สารละลาย HFP chitosan ในน้ำถูกทำให้เกิดเป็นหยดละอองเมื่อสเปรย์ผ่านหัวฉีด โดยที่มือน้ำบางส่วนซึ่งเป็นตัวทำละลายเกิดการเปลี่ยนเฟสไปเป็นแก๊ส ทำให้ตัวถูกละลายในหยดละอองเกิดตกผลึกเป็นอนุภาคทั้งในลักษณะอนุภาคเดี่ยวและอนุภาคที่เกาะรวมกันเป็นก้อน ในขณะที่เดียวกันน้ำส่วนใหญ่ยังคงสถานะในเฟสของเหลวซึ่งทำให้เกิดเป็นผลิตภัณฑ์ในลักษณะฟิล์มเมื่อถูกทำให้แห้ง

- การใช้น้ำเป็น cosolvent ในกระบวนการ RESS สำหรับ HFP chitosan ไม่เหมาะสมหากพิจารณาถึงการนำเอาเทคนิคนี้ไปประยุกต์ใช้เพื่อเคลือบผิวอนุภาคแกนที่มีขนาดเล็กกว่า 1 ไมครอนเนื่องจากผลิตภัณฑ์ HFP chitosan ที่ผลิตได้มีหลายลักษณะ ในกรณีที่ได้ผลิตภัณฑ์เป็นอนุภาคนาขนาดของอนุภาคที่ผลิตได้ยังมีขนาดใหญ่กว่าขนาดของอนุภาคแกนมาก กล่าวคือมีขนาดในระดับมากกว่า 10 ไมครอน ทำให้ไม่สามารถป้องกันการเคลือบในลักษณะเกาะรวมกันเป็นก้อนของอนุภาคได้ (particle agglomeration)

6.1.5 สมบัติการละลายของโคโคซานชนิดละลายน้ำได้ในไนโตรเจนเหนือวิกฤตที่มีน้ำเป็น cosolvent

- HFP chitosan ละลายในน้ำแต่ไม่ละลายใน ไนโตรเจนเหนือวิกฤต
- น้ำและ ไนโตรเจน ไม่สามารถรวมกันเป็นของผสมเนื้อเดียวที่สภาวะเหนือวิกฤตของไนโตรเจนได้
- กระบวนการ RESS ของ HFP chitosan ที่ใช้ใน ไนโตรเจนเหนือวิกฤตเป็นตัวทำละลายและใช้น้ำเป็น cosolvent ให้ผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะคล้ายคลึงกับผลิตภัณฑ์ที่ได้โดยวิธีการสเปรย์สารละลายของเหลวของ HFP chitosan (conventional liquid spraying) กล่าวคือ สารละลายถูกสเปรย์ให้เป็นหยดละอองทำให้เกิดการเปลี่ยน

เฟสของน้ำบางส่วนไปเป็น ไอ้ น้ำและเกิดการตกผลึกของ HFP chitosan เป็นอนุภาคเดี่ยวและกลุ่มก้อนอนุภาค ในขณะที่เดียวกันน้ำส่วนใหญ่ยังคงสถานะ ในเฟสของเหลวซึ่งทำให้ ได้ผลิตภัณฑ์ในลักษณะฟิล์มแห้ง

- เจือ นไขของกระบวนการ RESS ในหัวข้อนี้จึงไม่เหมาะสมสำหรับนำไปประยุกต์ใช้เคลือบผิวอนุภาค แขนที่มีขนาดเล็กกว่า 1 ไมครอน เนื่องจากอนุภาค HFP chitosan ที่ผลิตได้มีขนาดใหญ่มากกว่าหรือโดยประมาณ เทียบเท่ากับขนาดของอนุภาคแกน ทำให้ไม่สามารถป้องกันการเคลือบผิวอนุภาคในลักษณะเกาะรวมกันเป็น ก้อน ได้ (particle agglomeration)

6.1.6 สมบัติการละลายของ Poly(lactide-co-glycolide) หรือ PLGA ในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤต

PLGA ไม่ละลายในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤต

6.1.7 สมบัติการละลายของ Poly(lactide-co-glycolide) หรือ PLGA ในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤตที่มีกา รเติม cosolvent

- จาก P-x โคอะแกมมในรูปที่ 32 และ 34 แสดงว่า ethanol และ acetone ผสมรวมเป็นเนื้อเดียวกับ คาร์บอนไดออกไซด์ที่เจือ นไขสภาวะที่ใช้ทำการทดลองเกิดเป็นตัวทำละลายผสมเหนือวิกฤต (homogeneous supercritical fluid mixture solvent) ซึ่งมีความสามารถทำละลายสูงขึ้น

- ethanol ไม่เป็นตัวทำละลาย (nonsolvent) ของ PLGA ที่สภาวะปกติระบบของผสม คาร์บอนไดออกไซด์ PLGA และ ethanol ประกอบด้วยองค์ประกอบ 3 เฟสที่ไม่ละลายเข้าด้วยกัน (immiscible ternary mixture) คือ 1) เฟสของแข็งของ PLGA 2) เฟสของเหลวของ ethanol และ 3) เฟสแก๊สของ คาร์บอน ไดออกไซด์ แต่เมื่อเพิ่มอุณหภูมิและความดันของระบบให้สูงขึ้นเหนือสภาวะวิกฤตของ คาร์บอนไดออกไซด์จนถึงเจือ นไขสภาวะที่ทำการทดลอง องค์ประกอบทั้งสามสามารถรวมกันเป็นสารละลาย

เนื้อเดียวได้ (homogeneous supercritical fluid solution) แสดงให้เห็นว่า ethanol ซึ่งไม่เป็นตัวทำละลายของ PLGA ในสภาวะปกติสามารถเป็น cosolvent ที่ช่วยเพิ่มค่าการละลายของ PLGA ในคาร์บอนไดออกไซด์ที่เงื่อนไขสภาวะเหนือวิกฤตได้

- ในกรณีของ acetone ซึ่งเป็นตัวทำละลาย (solvent) ของ PLGA ที่สภาวะปกติระบบของผสมคาร์บอนไดออกไซด์ PLGA และ acetone ประกอบด้วย 3 องค์ประกอบที่มี 2 เฟสคือ 1) เฟสของเหลวของสารละลาย PLGA ใน acetone และ 2) เฟสแก๊สของคาร์บอนไดออกไซด์ เมื่อเพิ่มอุณหภูมิและความดันของระบบให้สูงขึ้นจนถึงเงื่อนไขสภาวะที่ทำการทดลอง องค์ประกอบทั้งสามสามารถรวมกันเป็นสารละลายเนื้อเดียวได้ แสดงว่า acetone สามารถช่วยเพิ่มค่าการละลายของ PLGA ในคาร์บอนไดออกไซด์ที่เงื่อนไขสภาวะเหนือวิกฤตได้

- กระบวนการ RESS ของของผสมทั้งสองระบบทำให้เกิดการผลิตอนุภาค PLGA ขึ้นซึ่งสามารถอธิบายกระบวนการที่เกิดขึ้นประกอบด้วยเฟสโคอะแกรมในรูปที่ 11 ได้ดังนี้ เมื่อสารละลายเหนือวิกฤตของ PLGA ในตัวทำละลายผสมระหว่างคาร์บอนไดออกไซด์และ cosolvent ถูกสเปรย์ผ่านหัวฉีดทำให้ความดันของสารละลายลดลงอย่างรวดเร็ว เป็นผลให้อุณหภูมิของสารละลายลดลง (temperature drop) เกิดการเปลี่ยนเฟสของคาร์บอนไดออกไซด์และ cosolvent (phase transition) จากของไหลเหนือวิกฤตเป็นแก๊ส ทำให้ความเข้มข้นของ PLGA ในสารละลายเหนือวิกฤตเพิ่มสูงขึ้นเนื่องจากปริมาณตัวทำละลายลดลง จนทำให้สารละลายอยู่ในสภาวะ supersaturation และเกิดการตกผลึกของตัวถูกละลาย PLGA ออกมาเป็นอนุภาคขนาดเล็ก ซึ่งเมื่อพิจารณาจากภาพถ่าย SEM พบว่าอนุภาค PLGA ที่เกิดขึ้นมีขนาดอยู่ในช่วงน้อยกว่า 1 ไมครอน

- ลักษณะที่แตกต่างกันของอนุภาค PLGA ที่พบในการทดลองเมื่อใช้ cosolvent ต่างชนิดกันสามารถอธิบายได้โดยพิจารณาสมบัติด้านการละลายของ PLGA ใน cosolvent กล่าวคือเนื่องจาก ethanol ไม่เป็น solvent ของ PLGA ดังนั้นเมื่อสเปรย์สารละลายเหนือวิกฤตจึงทำให้ ethanol ระเหยเป็นไอออกไปทั้งหมดโดยที่

ไม่ทำละลายอนุภาค PLGA ที่เกิดขึ้น ผลิตภัณฑ์ที่ได้จึงมีลักษณะเป็นอนุภาคแห้งที่ไม่เกาะรวมกันเป็นก้อน (non-agglomerated dry particles) และไม่มีตัวทำละลายเหลือตกค้างเจือปนอยู่ (solvent-free) ในทางกลับกัน acetone มีสมบัติเป็นตัวทำละลายของ PLGA เมื่อทำการสเปรย์สารละลายเหนือวิกฤตจึงทำให้ acetone ระเหยเป็นไอและในขณะที่เดียวกันก็มี acetone บางส่วนที่ทำละลาย PLGA บริเวณพื้นผิวของอนุภาคที่เกิดขึ้น acetone ที่อยู่บริเวณพื้นผิวอนุภาค PLGA เหล่านี้มันเองที่ทำหน้าที่เหมือนเป็น binder ให้อนุภาค PLGA อื่น มาเกาะติดที่ผิวจนเกิดรวมกันเป็นก้อนอนุภาคที่มีขนาดใหญ่ขึ้น ข้อสรุปจากผลการทดลองนี้สอดคล้องกับข้อสรุปในงานวิจัยของ Mishima และคณะในปี 2000 [7]

- เมื่อพิจารณาถึงการนำกระบวนการนี้ไปประยุกต์ใช้เคลือบผิวอนุภาคแกนที่มีขนาดเล็กกว่า 1 ไมครอน พบว่ามีความเป็นไปได้ เนื่องจากอนุภาค PLGA ที่ผลิตได้มีขนาดในช่วง submicron ซึ่งเล็กกว่าขนาดของอนุภาคแกน ซึ่งหากสามารถทำให้อนุภาค PLGA เหล่านี้ไปเกาะติดบนผิวอนุภาคแกนจะทำให้เกิดการสร้างเป็นชั้นฟิล์มเคลือบได้ อย่างไรก็ตามควรเลือกใช้ ethanol เป็น cosolvent เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการเคลือบผิวอนุภาคในลักษณะเกาะรวมกันเป็นก้อน

6.1.8 อิทธิพลของตัวแปรกระบวนการที่มีต่อสมบัติด้านขนาดของอนุภาค PLGA ที่ผลิตด้วยกระบวนการ RESS ซึ่งใช้ ethanol เป็น cosolvent

- จากการทดลองพบว่าความเข้มข้นของ ethanol ซึ่งถูกใช้เป็น cosolvent ในกระบวนการ RESS ของ PLGA มีอิทธิพลต่อการเกิดอนุภาค PLGA กล่าวคือ ปริมาณความเข้มข้นของ ethanol แปรผกผันกับขนาดเฉลี่ยของอนุภาคแต่แปรผันตรงกับค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของขนาดอนุภาค ทั้งนี้สามารถอธิบายอิทธิพลของความเข้มข้นของ ethanol ได้ว่า เมื่อความเข้มข้นของ ethanol ในสารละลายเหนือวิกฤตเพิ่มสูงขึ้นทำให้ค่าการละลายของ PLGA เพิ่มสูงขึ้น ดังนั้นเมื่อ PLGA เกิดการตกผลึกในระหว่างกระบวนการ RESS จึงทำให้ได้อนุภาคที่มี

ขนาดเล็ก (smaller nuclei) ผลการทดลองนี้บ่งชี้ว่ากระบวนการตกผลึกของ PLGA ในระหว่างกระบวนการ RESS มีแนวโน้มเป็นไปตามทฤษฎีการเกิดอนุภาคแบบดั้งเดิม (classical nucleation theory) ในขณะที่เดียวกันค่าความเข้มข้นของ PLGA ที่สูงขึ้นย่อมทำให้มีโอกาสที่จะเกิดปรากฏการณ์ “nucleation burst” ในช่วงแรกของการตกผลึก ทำให้เกิดอนุภาค PLGA ที่มีขนาดต่างๆ กัน ได้หลายขนาดซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของขนาดอนุภาคมีค่าสูงขึ้น

- เงื่อนไขสภาวะที่เหมาะสมของกระบวนการ RESS สำหรับผลิตอนุภาค PLGA เพื่อนำไปเคลือบผิวอนุภาคแกนที่มีขนาดเล็กกว่า 1 ไมครอนคือ ที่อุณหภูมิ 40°C ความดัน 25 MPa และใช้ ethanol เป็น cosolvent ที่ความเข้มข้น 21.8 wt. %

6.1.9 การเคลือบผิวอนุภาคแกนที่มีขนาดเล็กกว่า 1 ไมครอนด้วย PLGA โดยการประยุกต์ใช้กระบวนการ RESS ซึ่งใช้ ethanol เป็น cosolvent

ผลการทดลองในรูปที่ 46 แสดงว่า กระบวนการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤตที่เงื่อนไขสภาวะอุณหภูมิ 40°C ความดัน 25 MPa และความเข้มข้นของ ethanol 21.8 wt.% สามารถเคลือบผิวอนุภาคซิลิกาด้วย PLGA ได้ รูปที่ 46a แสดงว่าผลิตภัณฑ์อนุภาคที่ได้มีลักษณะเป็นทรงกลมคล้ายอนุภาคแกนและไม่เกาะรวมกันเป็นก้อน รูปที่ 46b แสดงภาพถ่าย TEM ที่สามารถสังเกตเห็นพื้นที่ที่มีความแตกต่างของความเข้มได้อย่างชัดเจน 2 บริเวณซึ่งอธิบายได้ว่า บริเวณที่มีความเข้มมากแสดงว่าเป็นวัสดุที่มี interaction กับ electron beam สูง ส่วนพื้นที่ที่มีความเข้มน้อยแสดงว่าเป็นวัสดุที่มี interaction กับ electron beam น้อย ดังนั้นเมื่อพิจารณารูปที่ 46b จึงกล่าวได้ว่า พื้นที่ที่เป็นสีดำทึบแสดงบริเวณของอนุภาคซิลิกาและพื้นที่ที่เป็นสีเทาแสดงบริเวณที่เป็น PLGA เนื่องจาก silica มี interaction กับ electron สูงกว่า interaction ระหว่าง electron และ carbon

ที่เป็นธาตุองค์ประกอบหลักของ PLGA อีกทั้งยังสังเกตได้อย่างชัดเจนว่าพื้นที่ที่เป็นสีดำที่ถูกล้อมรอบด้วยพื้นที่ที่เป็นสีเทาซึ่งแสดงว่า อนุภาคซิลิกาถูกล้อมรอบด้วย PLGA หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งคือ อนุภาคซิลิกาถูกล้อมรอบด้วย PLGA อย่างสมบูรณ์ ความหนาของชั้นเคลือบผิวที่อ่านได้โดยเทียบกับ scale bar บนภาพถ่าย TEM มีขนาดโดยประมาณ 10-50 nm

6.1.10 อิทธิพลของขนาดอนุภาคแกนในกระบวนการเคลือบผิวด้วยเทคนิคการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤต

- ผงอนุภาคที่มีขนาดเล็กมักเกาะรวมกันเป็นก้อนอนุภาคได้เอง ทั้งนี้เป็นผลเนื่องจากอิทธิพลของแรงแรงแวนเดอร์วาลส์ (Van der Waals force) ที่ทำให้อนุภาคเหล่านี้ดึงดูดกันเองจนมาเกาะติดกัน อนุภาคยังมีขนาดเล็กจะยิ่งได้รับอิทธิพลของแรงแรงแวนเดอร์วาลส์มากยิ่งขึ้น ดังนั้นอนุภาคไททานเนียมจึงได้รับอิทธิพลของแรงแรงแวนเดอร์วาลส์มากกว่าอนุภาคซิลิกาซึ่งเป็นสาเหตุให้อนุภาคไททานเนียมเกาะรวมกันเป็นก้อนที่มีขนาดใหญ่กว่า อีกทั้งยังไม่สามารถทำให้แตกออกเป็นก้อนอนุภาคขนาดเล็กลงหรืออนุภาคย่อยได้โดยง่าย

- เทคนิคการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤตสามารถใช้เคลือบผิวอนุภาคแกนที่มีขนาดระดับไมครอน โดยไม่ทำให้อนุภาคเกาะรวมกันเป็นก้อน ทั้งนี้เนื่องจากอนุภาคแกนได้รับแรงเฉือนจากสภาวะปั่นป่วนภายในท่อหัวฉีด (shear turbulence) อีกทั้งยังได้รับแรงเสียดทานจากผนังท่อ (wall friction) และแรงที่เกิดจากการชนกันเองระหว่างอนุภาคแกน (particle collision) อิทธิพลของแรงเหล่านี้เมื่อรวมกันสามารถเอาชนะอิทธิพลของแรงแรงแวนเดอร์วาลส์จึงทำให้อ่อนอนุภาคแตกออกกลายเป็นอนุภาคเดี่ยว ในขณะที่เดียวกันเมื่อ PLGA ในสารแขวนลอยเหนือวิกฤตเกิดการตกผลึกในกระบวนการ RESS และมาเกาะติดรวมกันบนผิวอนุภาคจึงเกิดการสร้างชั้นฟิล์มเคลือบของ PLGA บนผิวอนุภาคขึ้น

- การเคลือบผิวอนุภาคไททานีในกระบวนการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤตเกิดขึ้นในลักษณะเดียวกันกับกระบวนการเคลือบผิวอนุภาคซิลิกาด้งกล่าวข้างต้น อย่างไรก็ตามอิทธิพลของแรงต่างๆ ที่เกิดขึ้นภายในท่อหัวฉีดไม่สามารถเอาชนะอิทธิพลของแรงวัลเคอร์วัลส์ระหว่างอนุภาคไททานีได้ ซึ่งเป็นผลทำให้ก้อนอนุภาคบางส่วนที่มีขนาดใหญ่แตกออกเป็นก้อนขนาดเล็กและผลิตภัณฑ์ที่ถูกเคลือบมีในลักษณะจับตัวเป็นก้อนอนุภาค

6.1.11 อิทธิพลของขนาดหัวฉีดในกระบวนการเคลือบผิวด้วยเทคนิคการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤต

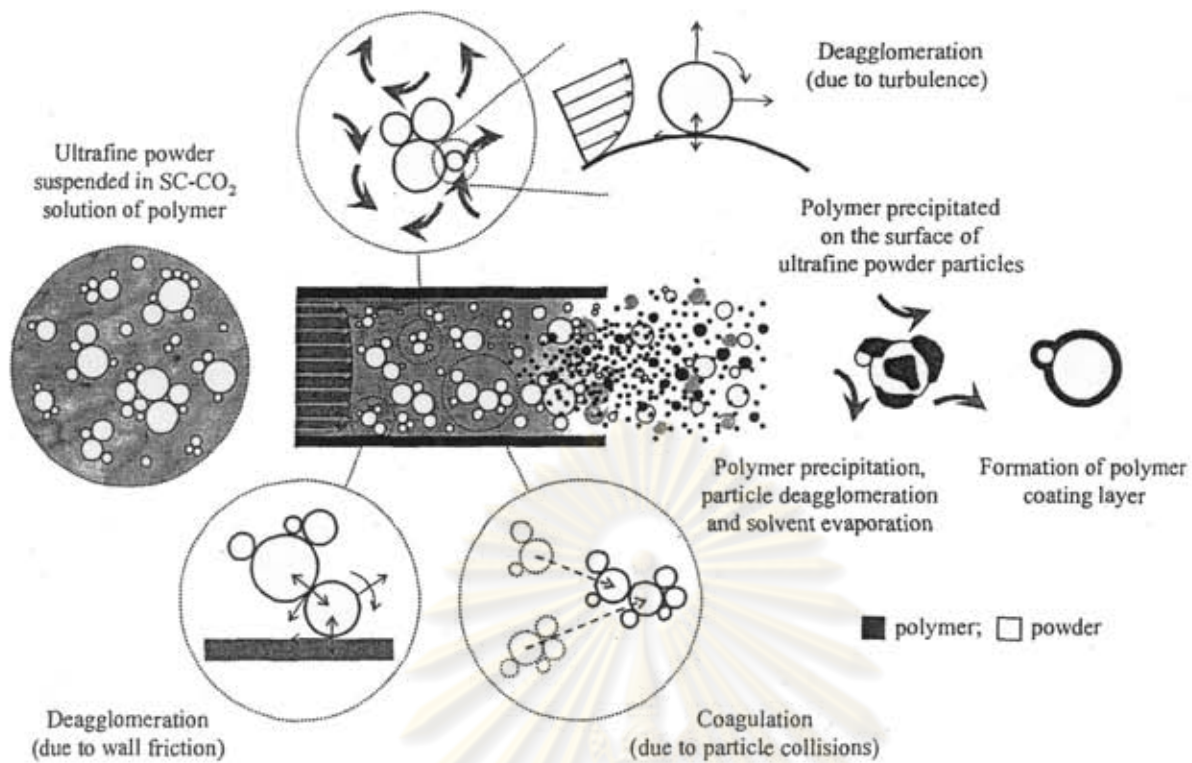
หัวฉีดขนาดใหญ่ทำให้ก้อนอนุภาคกระจายตัวและแตกเป็นก้อนอนุภาคขนาดเล็ก ได้ดีกว่าหัวฉีดขนาดเล็กเนื่องจากสภาวะ turbulence และอิทธิพลของแรงเสียดทานที่ผนังในหัวฉีดขนาดใหญ่มีความรุนแรงมากกว่าในหัวฉีดขนาดเล็ก [15] นอกจากนี้โอกาสที่อนุภาคจะชนกันในหัวฉีดขนาดใหญ่ยังมีน้อยกว่า จึงทำให้ในผลิตภัณฑ์ที่ได้มีอนุภาคที่เกาะรวมกันเป็นก้อนในปริมาณน้อย ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าควรใช้หัวฉีดที่มีขนาดเล็กจนเกินไปในกระบวนการเคลือบผิวอนุภาคเพื่อป้องกันไม่ให้อนุภาคถูกเคลือบในลักษณะเกาะรวมกันเป็นก้อนจากการทดลองที่ผ่านมาพบว่า ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของหัวฉีดที่เหมาะสมสำหรับใช้เคลือบผิวอนุภาคคือ 0.3 mm

6.1.12 อิทธิพลของอัตราส่วนโดยน้ำหนักระหว่างอนุภาคแกนและสารเคลือบผิว PLGA ในกระบวนการเคลือบผิวด้วยเทคนิคการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤต

อัตราส่วน โดยน้ำหนักระหว่างอนุภาคแกนทั้งสองชนิดต่อสารเคลือบผิวส่งผลกระทบต่อลักษณะการเกาะกันเป็นก้อน ในผลิตภัณฑ์ที่ได้จากกระบวนการเคลือบผิวอนุภาค กล่าวคือเมื่ออัตราส่วนดังกล่าวมีค่ามากจะทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่เกาะกันเป็นก้อนมาก ทั้งนี้เนื่องจากจำนวนอนุภาคแกนที่มีมากทำให้อนุภาคมีโอกาสชนกันได้บ่อยครั้งและมีโอกาสที่อนุภาคจะเกาะกันเป็นก้อนได้มาก อย่างไรก็ตามการเพิ่มอัตราส่วนดังกล่าวไม่ส่งผลกระทบอย่างชัดเจนต่อความหนาของชั้นฟิล์มเคลือบ PLGA บนอนุภาคแกนทั้งสองชนิด คำอธิบายที่เป็นไปได้สำหรับผลการทดลองนี้คือ การเพิ่มอัตราส่วน โดยน้ำหนักระหว่างอนุภาคแกนและ PLGA ด้วยวิธีเพิ่มปริมาณองค์ประกอบอนุภาคแกนในระบบ ไม่ทำให้พื้นที่ผิวโดยรวมของอนุภาคแกนเพิ่มขึ้นเนื่องจากผลของการเกาะรวมกันเป็นก้อนของอนุภาค จึงทำให้ความหนาแน่นโดยเฉลี่ยของ PLGA ต่อพื้นที่ผิวอนุภาคแกนในกระบวนการ ไม่เปลี่ยนแปลงและเป็นสาเหตุให้ความหนาของชั้นฟิล์มเคลือบในผลการทดลองทั้งสองกรณีไม่แตกต่างกัน

6.1.13 กลไกของการเคลือบผิวอนุภาคด้วยกระบวนการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤต

จากผลการทดลองข้างต้นทั้งหมดทำให้สามารถสรุปกลไกของกระบวนการเคลือบผิวอนุภาคด้วยเทคนิคการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤตได้ดังแสดงในรูปที่ 55 ซึ่งอธิบายได้ว่า ผลของการลดความดันของสารแขวนลอยเหนือวิกฤตลงอย่างรวดเร็วโดยวิธีสเปรย์ผ่านหัวฉีดทำให้เกิดปรากฏการณ์ที่สำคัญพร้อมกัน 2 ปรากฏการณ์คือ 1) การตกผลึกเป็นอนุภาคขนาดระดับ submicron ของสารเคลือบผิวซึ่งเป็นตัวถูกละลายในสารแขวนลอยเหนือวิกฤตและ 2) การกระจายและการแตกของก้อนอนุภาคแกนเป็นก้อนที่มีขนาดเล็กลงหรือกลายเป็นอนุภาคเดี่ยว ต่อจากนั้นอนุภาคของสารเคลือบผิวที่ตกผลึกจึงไปเกาะติดและสะสมลงบนผิวอนุภาคแกน ทำให้เกิดการสร้างเป็นชั้นฟิล์มเคลือบผิวอนุภาคขึ้น



รูปที่ 55 กลไกของการเคลือบผิวอนุภาคด้วยเทคนิคการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤต

6.2 ข้อเสนอแนะ

- ควรทำการศึกษาสมบัติการละลายของพอลิเมอร์ที่ใช้เป็นสารเคลือบผิวในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤต โดยใช้เทคนิค spectroscopic ซึ่งเป็นเทคนิคที่มีความถูกต้องแม่นยำสูงและเป็นที่ยอมรับใช้วัดค่าการละลายของสารที่มีค่าการละลายน้อยในคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤต ข้อมูลการละลายที่ได้สามารถช่วยประหยัดเวลาทำการทดลองและมีประโยชน์ต่อการออกแบบกระบวนการสำหรับขยายขนาดกำลังการผลิต

- เนื่องจากกระบวนการ RESS มีความง่ายในการดำเนินการ ดังนั้นเมื่อนำไปประยุกต์ใช้ผลิตหรือเคลือบผิวอนุภาคจึงประกอบด้วยขั้นตอนที่ไม่ยุ่งยากซับซ้อน จึงควรสนับสนุนให้มีการพัฒนานำไปใช้ในระดับอุตสาหกรรมต่อไป

- มีความเป็นไปได้ที่จะนำเทคนิค RESS ไปประยุกต์ใช้เคลือบผิวอนุภาคร่วมกับชุดเครื่องมือฟลูอิดไดซ์เบดเพื่อเพิ่มขนาดการผลิตของกระบวนการ

- ควรมีการศึกษาอิทธิพลของตัวแปรกระบวนการอื่นๆ อาทิ อุณหภูมิและความดันที่ใช้เตรียมสารละลายหรือสารแขวนลอยเหนือวิกฤต นอกจากนี้ยังควรตรวจสอบผลกระทบของสภาวะกระบวนการในสภาวะเหนือวิกฤตที่อาจมีต่อโครงสร้างโมเลกุลของพอลิเมอร์ที่ใช้เป็นสารเคลือบผิว



ศูนย์วิจัยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก

ก. การออกแบบและจัดสร้างชุดเครื่องมือทดลองของไหลเหนือวิกฤต

ได้ดำเนินการออกแบบและจัดสร้างชุดเครื่องมือทดลองของไหลเหนือวิกฤตขึ้นที่ห้องปฏิบัติการวิจัยเทคโนโลยีอนุภาคและกระบวนการวัสดุ ภาควิชาวิศวกรรมเคมี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อตรวจสอบความถูกต้องของผลการทดลองที่ได้ดำเนินการไปก่อนหน้านี้และใช้ทำการทดลองศึกษาเพิ่มเติมในประเด็นการนำเอาเทคนิค RESS มาประยุกต์ใช้เคลือบผิวอนุภาคร่วมกับชุดอุปกรณ์ฟลูอิดไดซ์เบด ในการออกแบบชุดเครื่องมือทดลองนั้นอาศัยข้อมูลที่ได้จากการทำการทดลองอ้างอิงร่วมกับข้อมูลออกแบบของชุดเครื่องมือของไหลเหนือวิกฤตต้นแบบของห้องปฏิบัติการวิจัย Tsutsumi laboratory ส่วนการจัดสร้างชุดเครื่องมือได้ติดต่อให้บริษัท มาลาจันทร์เคมีคัลแอนด์เอนจิเนียริง เป็นผู้ช่วยดำเนินการ

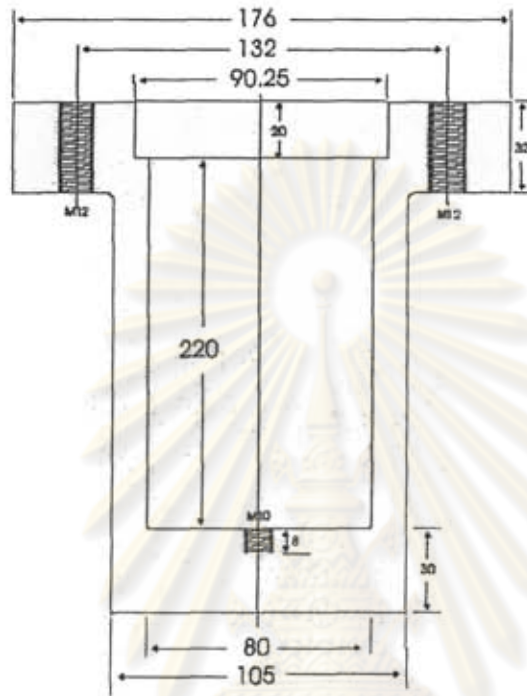
ชุดเครื่องมือทดลองของไหลเหนือวิกฤตที่ดำเนินการออกแบบและจัดสร้างมีส่วนประกอบที่สำคัญดังแสดงในรูปที่ 1 ชิ้นส่วนที่ต้องอาศัยการออกแบบอย่างระมัดระวังคือชุดพาชนะทนแรงดัน (stirred high-pressure vessel) ซึ่งต้องออกแบบให้สามารถใช้งานได้สอดคล้องกับเงื่อนไขสภาวะเหนือวิกฤตที่ใช้ในการทดลอง (คือที่อุณหภูมิ 40°C และความดัน 25 MPa) รวมถึงติดตั้งอุปกรณ์ปั่นกวนที่ความเร็วรอบประมาณ 300 รอบต่อวินาที ในส่วนของระบบจ่ายคาร์บอนไดออกไซด์ได้ดำเนินการจัดซื้อชุดเครื่องอัดคาร์บอนไดออกไซด์เหนือวิกฤต (SC-CO₂ HPLC pump) จากบริษัท Jasco (Japan) และใช้ชุดประกอบท่อและวาล์วทนแรงดันและของบริษัท Swagelok สำหรับลำเลียงและควบคุมการไหลของคาร์บอนไดออกไซด์และของไหลเหนือวิกฤตในระบบ การดำเนินการออกแบบ จัดซื้ออุปกรณ์และจัดสร้างชุดเครื่องมือได้เริ่มขึ้นตั้งแต่ต้นเดือนพฤษภาคม 2548 และเสร็จสิ้นเมื่อปลายเดือนมีนาคม 2549 รวมระยะเวลาดำเนินการประมาณ 11 เดือน ตารางที่ 4 แสดง

ค่าพารามิเตอร์ที่ใช้ออกแบบภาชนะทนแรงดัน รูปที่ 12 – 13 แสดงแบบของภาชนะทนแรงดันที่ดำเนินการ
 จัดสร้างและรูปที่ 14 แสดงชุดเครื่องมือทดลองที่ดำเนินการจัดสร้างแล้วเสร็จและติดตั้งที่ศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะ
 ทางด้านเทคโนโลยีอวกาศ

ตารางที่ 19 พารามิเตอร์ที่ใช้ออกแบบภาชนะทนแรงดัน

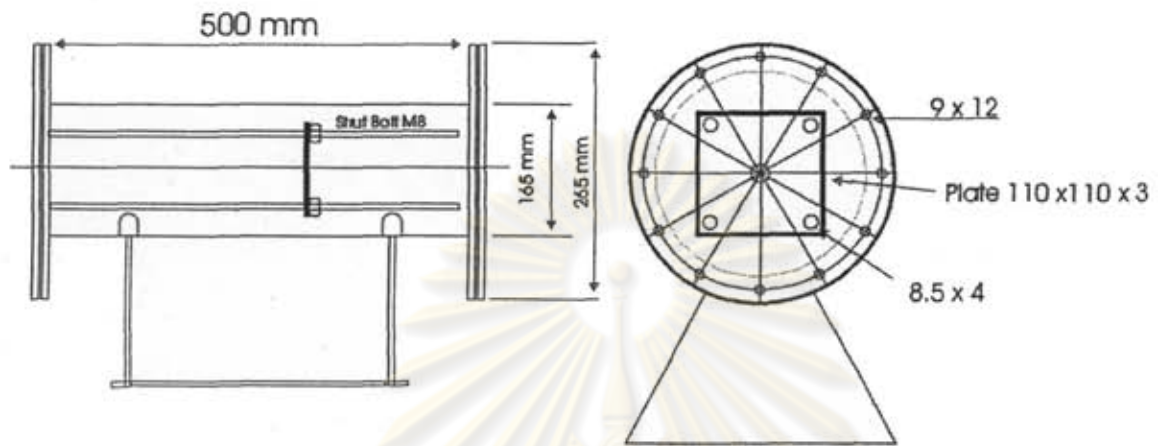
Vessel body (cylindrical, made of steel, SS304)			
Design parameter	Design value	Actual value	Unit
Vessel volume	1,000	1,005	cc
Dimension:			
<i>Inside diameter</i>	8	8	cm
<i>Outside diameter</i>	10.28	10.5	cm
<i>Inside height</i>	22	22	cm
<i>Outside height</i>	27	27	cm
Wall thickness:			
<i>Cylinder</i>	10.14	12.5	cm
<i>Bottom</i>	30	30	cm
Max. working pressure	4,500 (31.03)	5,415 (37.34)	Psig (MPa)
Overall strength for SS304	78,000 (537.79)	78,000 (537.79)	Psig (MPa)
ASME code allowance strength for calculate	26,000 (179.26)	26,000 (179.26)	Psig (MPa)
Max. working temperature	100	100	°C
Vessel cap (Flange type 16 holes, bolt carbon steel with hard treatment)			
Overall strength for bolt carbon steel	70,000 (482.63)	N/A	Psig (MPa)
ASME code allowance strength for calculate	23,333 (160.88)	N/A	Psig (MPa)
Bolt cross-section area	0.7854 1.587 1.247	N/A N/A N/A	cm ² kg/cm ² ton/bolt
Overall bolt used	19.947	N/A	Ton
Cap cross-section	50.265	N/A	cm ²

area			
Max. working pressure	300 (29.42) 15.08	N/A N/A	kg/cm ² (MPa) Ton

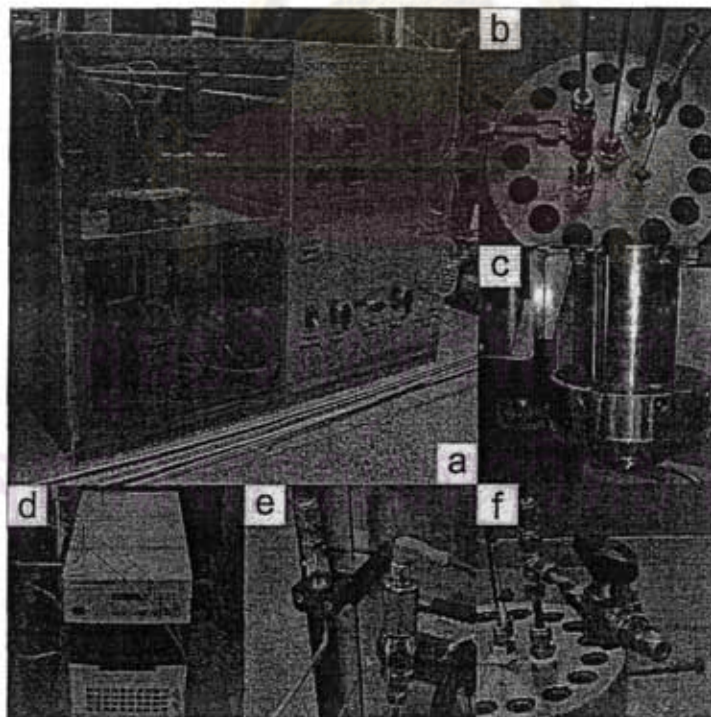


ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 56 แบบพาชนะทนแรงดันที่ดำเนินการจัดสร้าง



รูปที่ 57 แบบพาชนะสูญญากาศสำหรับใช้เก็บตัวอย่างอนุภาค



รูปที่ 58 ชุดเครื่องมือทดลองของไหลเหนือวิกฤตที่ดำเนินการจัดสร้างแล้วเสร็จ: (a) housing; (b) ฝาปิดพาชนะทนแรงดัน; (c) ชุด magnetic stirrer และ plate heater; (d) เครื่องอัดคาร์บอนไดออกไซด์ (SC-CO₂ HPLC pump); (e) pressure transducer และท่อสำหรับปล่อยสารออกจากพาชนะ (vent hole); (f) ชุดสเปิร์ย์

ข. การเตรียมบทความวิจัยเพื่อเสนอตีพิมพ์ในวารสารวิชาการระดับนานาชาติ

การศึกษาและทดลองในช่วงที่ผ่านมาได้รับข้อมูลใหม่ที่น่าสนใจเกี่ยวกับกระบวนการผลิตอนุภาคและการเคลือบผิวอนุภาคโดยอาศัยเทคนิคการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารละลาย/สารแขวนลอยเหนือวิกฤต จึงได้ทำการรวบรวมข้อมูลทั้งหมดเตรียมบทความวิจัยในหัวข้อ "formation of deagglomerated PLGA particles and PLGA-coated ultrafine powders by rapid expansion of supercritical solution with ethanol cosolvent" โดยมีประเด็นสำคัญที่ค้นพบคือ

- สามารถผลิตอนุภาคระดับ submicron ของ PLGA ได้ด้วยกระบวนการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารละลายเหนือวิกฤตที่มีการใช้ ethanol เป็น cosolvent และสามารถควบคุมขนาดและกระจายขนาดของอนุภาคที่ผลิตขึ้นได้ด้วยการปรับความเข้มข้นของ cosolvent
- สามารถผลิตอนุภาคจำลองยาเคลือบผิวด้วย PLGA ที่มีขนาดระดับ submicron และ nanometer ได้ด้วยกระบวนการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤตที่มีการใช้ ethanol เป็น cosolvent โดยสามารถระบุอิทธิพลของตัวแปรดำเนินการที่สำคัญคือ ขนาดของอนุภาคแกน ขนาดของหัวฉีดและอัตราส่วนโดยน้ำหนักระหว่างอนุภาคจำลองยาและ PLGA ที่มีต่อประสิทธิภาพของกระบวนการเคลือบผิวอนุภาคได้
- เสนอแบบจำลองกลไกการเคลือบผิวอนุภาคจำลองยาด้วย PLGA โดยอาศัยกระบวนการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารแขวนลอยเหนือวิกฤตที่มีการใช้ ethanol เป็น cosolvent

การเตรียมบทความวิจัยดังกล่าวข้างต้นได้ดำเนินการเสร็จสิ้นแล้ว โดยได้แนบสำเนาของบทความวิจัย
มาพร้อมกับรายงานฉบับนี้ วารสารวิชาการระดับนานาชาติที่ได้ดำเนินการส่งบทความวิจัยไปเพื่อขอเสนอ
ตีพิมพ์คือ Korean Journal of Chemical Engineering ซึ่งขณะนี้อยู่ในระหว่างรอการตอบรับจากบรรณาธิการ
ของวารสารดังกล่าว



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บรรณานุกรม

- [1] Jono, K., Ichikawa, H., Miyamoto, M. and Fukumori, Y., *Powder Technol.*, **113**, 269 (2000).
- [2] Maronga, S., "On the optimization of the fluidized bed particulate coating process", Ph.D. thesis (1998).
- [3] Geldart, D., *Powder Technol.*, **7**, 285 (1973).
- [4] Tsutsumi, A., Nakamoto, S., Mineo, T. and Yoshida, K., *Powder Technol.*, **85**, 275 (1995).
- [5] Wang, T.J., Tsutsumi, A., Hasekawa, H. and Mineo, T., *Powder Technol.*, **118**, 229 (2000).
- [6] Tsutsumi, A., Ikeda, M., Chen, W. and Iwatsuki, J., *Powder Technol.*, **138**, 211 (2003).
- [7] Mishima, K., Tanabe, D. and Yamauchi, S., *AIChE J.*, **46**, 857 (2000).
- [8] Jung, J. and Perrut, M., *J. Sup. Fluids*, **20**, 179 (2001).
- [9] Taylor, T., "Supercritical Fluid Extraction", John Wiley & Sons Inc., 1996.
- [10] Fukushima, Y., "Application of Supercritical Fluids", *R&D Review of Toyota CRDL*, Vol.35, No.1.
- [11] Vieira de Melo, S.A.B, G.M.N. Costa, F.L.P. Pessoa, R.F. Lacerda, "Prediction of Solid Solubility in Supercritical Fluids Using Cubic Equation of State", *IV Brazilian Meeting on Supercritical Fluids*, 2001.
- [12] Mansoori, G.A., Hartono, R. and Suwono, A., *Chem. Eng. Sci.*, **56**, 6949 (2001).
- [13] Madras, G., Kulkarni, C. and Modak, J., *Fluid Phase Equi.*, **209**, 207 (2003).
- [14] Patel, N. C. and Teja, A. S., *Chem. Eng. Sci.*, **37**, 463 (1982).
- [15] Smith, R. D., Fulton, J. L., Petersen, R. C., Kopriva, A. J. and Wright, B. W., *Anal. Chem.*, **58**, 2057 (1986).