

การพัฒนาไบเจลสำหรับนำส่งเรตินิลปาล์มิเตทในการประยุกต์ใช้ทางเครื่องสำอาง



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาวิศวกรรมเคมี ภาควิชาวิศวกรรมเคมี

คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2561

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Development of bigels for retinyl palmitate delivery in cosmetic applications



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Engineering in Chemical Engineering

Department of Chemical Engineering

Faculty of Engineering

Chulalongkorn University

Academic Year 2018

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การพัฒนาไบเจลสำหรับนำส่งเรตินิลปาล์มมิเตทในการ
	ประยุกต์ใช้ทางเครื่องสำอาง
โดย	น.ส.เพชรรัตน์ สมพรมา
สาขาวิชา	วิศวกรรมเคมี
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	อาจารย์ ดร.ชุตินันท์ สิริพิพัฒนกุล
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ดุขฎิ ชาญวานิช

คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต

	คณบดีคณะวิศวกรรมศาสตร์
	(ศาสตราจารย์ ดร.สุพจน์ เตชวรสินสกุล)	
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์	ประธานกรรมการ
	(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สุพจน์ วัฒนศิริ)	
	อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
	(อาจารย์ ดร.ชุตินันท์ สิริพิพัฒนกุล)	
	อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
	(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ดุขฎิ ชาญวานิช)	
	กรรมการ
	(อาจารย์ ดร.พิมพ์พร พลเพชร)	
	กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
	(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ศรีเมฆ ชาวโพงพาง)	

เพชรรัตน์ สมพรมา : การพัฒนาไบเจลสำหรับนำส่งเรตินิลปาล์มมิเตทในการประยุกต์ใช้ทางเครื่องสำอาง. (Development of bigels for retinyl palmitate delivery in cosmetic applications) อ.ที่ปรึกษาหลัก
: อ. ดร.ชุตินันท์ สิริพิพัฒน์กุล, อ.ที่ปรึกษาร่วม : ผศ. ดร.ศุภฎี ชาญวาทิช

วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้มีเพื่อพัฒนาตำรับไบเจลของการนำส่งเรตินิลปาล์มมิเตท เพื่อนำไปประยุกต์ใช้ทางเครื่องสำอาง ไฮโดรเจลถูกเตรียมจากการผสมคาร์โบพอล 940 กับน้ำ ในขณะที่ออร์กาโนเจลเตรียมด้วยการผสมซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทและน้ำมันแร่ ปัจจัยต่างๆ ได้แก่ อุณหภูมิการผสม อัตราเขื่อน ความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลและสัดส่วนของออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล(OG:HG) ได้ถูกศึกษาเพื่อทดสอบคุณสมบัติทางกายภาพเคมีต่างๆ ของไบเจล สภาวะที่เหมาะสมสำหรับเตรียม ไบเจลที่มีความหนืดสูงสุดและมีขนาดอนุภาคของวิฏภาคภายในเล็กที่สุดคือ อุณหภูมิ 30°C และอัตราเขื่อน 1200 รอบต่อนาที ต่อมา ตำรับไบเจล 9 สูตรตำรับ จากการแปรผันความเข้มข้นสารก่อเจลในออร์กาโนเจลและสัดส่วน OG:HG ได้ถูกเตรียมขึ้นและทดสอบ พบว่าความเข้มข้นของสาร ก่อเจลในออร์กาโนเจลและสัดส่วนของ OG:HG ส่งผลต่อความหนืดของทุกตำรับอย่างมีนัยสำคัญ ผลจากการศึกษาโครงสร้างจุลภาคพบว่า ขนาดอนุภาคเฉลี่ยของวิฏภาคภายในอยู่ช่วงจาก 16.59 ไมโครเมตร ถึง 32.85 ไมโครเมตร การทดสอบ stress relaxation พบว่าไบเจลแสดงคุณสมบัติหยุ่นหนืด คุณสมบัติทางเนื้อสัมผัสถูกเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญจากการปรับสัดส่วนของ OG:HG ตำรับไบเจลมีพฤติกรรมการไหลแบบเชียร์-ทินนิง ผลจากสเปกตรัมของ FTIR ของไบเจลแสดงพีคที่มาจากทั้งไฮโดรเจลและออร์กาโนเจล คุณสมบัติความร้อนวิเคราะห์ด้วยเครื่องวัดค่าความต่างความร้อนของสาร (DSC) พบว่าพีคการหลอมเหลวของไบเจลปรากฏในช่วงอุณหภูมิ 120.2-134.3°C ตำรับไบเจลพื้นแสดงความคงตัวทางกายภาพที่ดีจากการเก็บทดสอบทั้งในสภาวะเร่งและการเก็บในอุณหภูมิแวดล้อมหลังจากระยะเวลา 3 เดือน เมื่อบรรจุเรตินิลปาล์มมิเตท 1% โดยน้ำหนักลงในไบเจลที่ถูกคัดเลือก ทำให้เกิดความเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยต่อความหนืดและ pH เมื่อเปรียบเทียบกับตำรับไบเจลพื้น โดยตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตทแสดงความคงตัวทางกายภาพที่ดีและยังคงเหลือปริมาณเรตินิลปาล์มมิเตทใกล้เคียงกับปริมาณในตำรับน้ำมันแร่ หลังจากเก็บในสภาวะพื้นแสงที่อุณหภูมิแวดล้อม เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ นอกจากนี้การทดสอบการระคายเคืองด้วยวิธีการแตกตัวของเซลล์เลือดแดงแบบภายนอกกาย ได้แสดงผลว่า ตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตทมีการระคายเคืองต่ำ และเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยยาแบบสะสมของเรตินิลปาล์มมิเตทจากตำรับไบเจลและตำรับสารละลายตัวกลางใน 24 ชั่วโมง มีค่าเท่ากับ 25.84-34.84% และ 86.28% ตามลำดับ ซึ่งรูปแบบการปลดปล่อยของเรตินิลปาล์มมิเตทจากไบเจลแสดงการปลดปล่อยแบบทยอยและปลดปล่อยในปริมาณน้อยกว่าเมื่อเทียบกับตำรับสารละลาย โดยแบบจำลองจลนศาสตร์การปลดปล่อยอธิบายได้ด้วยแบบจำลองของ Korsmeyer-Peppas ซึ่งกลไกการปลดปล่อยถูกควบคุมด้วยการแพร่และการคลายตัวของเมทริกซ์ไบเจล

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สาขาวิชา วิศวกรรมเคมี
ปีการศึกษา 2561

ลายมือชื่อนิสิต
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

6070266821 : MAJOR CHEMICAL ENGINEERING

KEYWORD: Bigels, Retinyl palmitate, Silica dimethyl silylate, Organogel, Hydrogel

Pecharatt Sompromma : Development of bigels for retinyl palmitate delivery in cosmetic applications. Advisor: CHUTIMON SATIRAPIATHKUL Co-advisor: Asst. Prof. Ph.D. Dusadee Charnvanich

The aim of this study was to develop bigels formulations of retinyl palmitate (RP) delivery for cosmetic application. Hydrogel was prepared by mixing Carbopol 940 with water while organogel was prepared by mixing silica dimethyl silylate and mineral oil. The factors including mixing temperature, shear rate, organogelator content in organogel and organogel-to-hydrogel ratio (OG:HG) were studied to investigate the physicochemical properties of bigels. The optimal preparation conditions which providing bigels with the highest viscosity and smallest average droplet size of internal phase were 30°C and shear rate at 1200 rpm. Then, the 9 bigels formulations from varying organogelator concentrations and OG:HG ratio were prepared and tested. It was found that organogelator concentration and OG:HG ratio significantly affected the viscosity of all formulations. The results of microstructure study indicated that the average droplet sized ranged of 16.59 μm -32.85 μm . The stress relaxation study showed viscoelastic nature of the bigels. Their texture properties were changed significantly due to adjusting OG:HG ratio. All bigels formulations showed shear-thinning behavior. The results of FTIR spectra of bigels indicated characteristics peaks from both hydrogel and organogel. The thermal properties by DSC analysis showed melting endothermic peaks at 120.2-134.3°C. Blank bigels revealed good physical stability in storage at both accelerating condition and ambient temperature condition after 3 months. Loading 1% w/w of retinyl palmitate (RP) into selected bigels caused slightly change in viscosity and pH when compared to the corresponding blank bigels formulations. Bigels formulations with RP showed good physical stability and remaining RP content were similar to that in mineral oil formulation after storage at ambient condition for 4 weeks. The irritation testing by in vitro hemolysis assay demonstrated less irritation of all formulations. The cumulative percent drug release of RP from bigels and solution formulations at 24 hours were 25.84-34.84% and 86.28% respectively. The release profiles of RP from bigels showed sustained-release and lower amount of drug release when compared to solution formulation. The profiles of drug release were best described by Korsmeyer-Peppas kinetic model which its mechanism of drug release was controlled by diffusion and relaxation of bigels matrix.

Field of Study: Chemical Engineering

Student's Signature

Academic Year: 2018

Advisor's Signature

Co-advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ในการทำวิทยานิพนธ์ครั้งนี้ ข้าพเจ้าขอขอบพระคุณอาจารย์ที่ปรึกษา อ.ดร.ชุตินิพนธ์ สติรพิพัฒน์กุล ที่มอบคำปรึกษา สนับสนุนเงินทุนสำหรับการทำวิจัย และช่วยเหลือในการแก้ไขปัญหาต่างๆ ให้วิทยานิพนธ์เล่มนี้มีความสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น

ขอขอบพระคุณอาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ผศ.ดร.ดุขฎิ ซาญวานิช ที่ได้มอบความรู้ คำปรึกษา ประสพการณ์และให้ความช่วยเหลือในการแก้ไขปัญหา รวมถึงเพิ่มเติมเนื้อหาและรายละเอียดของวิจัย ให้วิทยานิพนธ์เล่มนี้มีความสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น

ขอขอบพระคุณ ผศ.ดร.สุพจน์ พัฒนะศรี ประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ และ คณะกรรมการสอบได้แก่ อ.ดร. พิมพัพร พลเพชร และ ผศ.ดร. ศรีเมฆ ชาวโพงพาง สำหรับคำแนะนำในการทำวิจัย และตรวจสอบโครงร่างวิทยานิพนธ์ตลอดจนวิทยานิพนธ์ฉบับสมบูรณ์

ขอขอบคุณภาควิชาวิศวกรรมเคมี คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ขอขอบคุณศูนย์เครื่องมือวิจัยทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กราบขอบพระคุณบิดา มารดา ญาติพี่น้อง ครูและคณาจารย์ทุกท่าน และผู้มีพระคุณที่ไม่ได้กล่าวนาม ที่ได้ให้ความช่วยเหลือทางด้านความรู้วิชาการต่างๆ รวมถึงมอบกำลังใจ ให้การทำวิทยานิพนธ์นี้ลุล่วงไปได้ความสำเร็จ ขอขอบคุณรุ่นพี่และเพื่อนในห้องปฏิบัติการวิศวกรรมชีวเคมี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และเพื่อนๆทุกคน ที่ไม่ได้กล่าวนาม ที่คอยช่วยเหลือและให้กำลังใจตลอดมา หากวิทยานิพนธ์นี้มีข้อผิดพลาดประการใด ข้าพเจ้าขออภัยมา ณ ที่นี้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

เพชรรัตน์ สมพรพมา

สารบัญ

	หน้า
.....	ค
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ฉ
สารบัญรูปภาพ.....	ฐ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ที่มาและความสำคัญ.....	1
1.2 วัตถุประสงค์งานวิจัย.....	4
1.3 ขอบเขตงานวิจัย.....	4
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	6
บทที่ 2 ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	7
2.1 เจล (Gel).....	7
2.2 สารก่อเจล (Gelling agents or gelators).....	7
2.3 ไฮโดรเจล (Hydrogel).....	8
2.4 ออร์แกนเจล (Organogel).....	9
2.5 ไบเจล (Bigels).....	11
2.5.1 ประเภทของไบเจล.....	12

2.5.1.1 ไบเจลที่ออร์กาโนเจลกระจายตัวในไฮโดรเจล (organogel-in-hydrogel bigels)	12
2.5.1.2 ไบเจลที่ไฮโดรเจลกระจายตัวในออร์กาโนเจล (hydrogel-in-organogel bigel)	13
2.5.1.3 ไบเจลแบบโครงสร้างซับซ้อน (Bi-continuous/matrix-in-matrix bigels)..	14
2.5.2 ปัจจัยที่ส่งผลต่อคุณสมบัติของไบเจล	14
2.6 คาร์โบพอล 940.....	16
2.7 ซิลิกาไดเมทิลซิลิเลท (Silica dimethyl silylate).....	17
2.8 น้ำมันแร่ (Mineral Oil).....	18
2.9 เรตินิลปาล์มมิเตท (Retinyl Palmitate).....	19
2.9.1 เรตินอยด์.....	19
2.9.2 เรตินิลปาล์มมิเตท	20
2.10 สมบัติการไหลและการเปลี่ยนรูปทรง (Rheological properties).....	21
2.10.1 สมบัติหยุ่นหนืด (Viscoelastic properties).....	21
2.10.2 สมบัติทางเนื้อสัมผัส (Texture properties).....	23
2.11 พฤติกรรมการไหลของของไหล.....	24
2.11.1 Newtonian Fluid.....	24
2.11.2 Non-newtonian Fluid.....	25
2.11.3 Ostwald-de Waele Power law model	27
2.12 จลนศาสตร์การปลดปล่อยยา [19].....	28
2.13 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	30
บทที่ 3 วัสดุ อุปกรณ์ และวิธีดำเนินงานวิจัย	35
3.1 เครื่องมือ อุปกรณ์ และสารเคมีที่ใช้ในงานวิจัย.....	35
3.1.1 เครื่องมือ.....	35

3.1.2 อุปกรณ์และเครื่องแก้ว.....	36
3.1.3 สารเคมีที่ใช้ในงานวิจัย	37
3.2 วิธีการดำเนินงานวิจัย.....	38
3.2.1 การเตรียมไฮโดรเจล.....	38
3.2.2 การเตรียมออร์แกนเจล	38
3.2.3 การศึกษาผลของปัจจัยต่างๆต่อคุณสมบัติของตำรับไบเจลพื้น	39
3.2.4 การศึกษาคุณสมบัติต่างๆของตำรับไบเจลพื้น	42
3.2.4.1 การวัด pH ความหนืด และประเมินลักษณะทั่วไปของตำรับ	42
3.2.4.2 การวิเคราะห์โครงสร้างจุลภาคและขนาดอนุภาค (Microstructure analysis)	42
3.2.4.3 การวิเคราะห์สมบัติการไหลและการเสียรูป (Rheological characterization)	42
3.2.4.4 การศึกษาพฤติกรรมการไหลของไบเจล.....	43
3.2.4.5 การศึกษาการเกิดปฏิกิริยาเคมีระหว่างสารในตำรับไบเจลด้วยวิธี FTIR.....	43
3.2.4.6 การวิเคราะห์สมบัติทางความร้อนของตำรับไบเจลด้วยเทคนิค DSC.....	44
3.2.5 การทดสอบความคงตัวทางกายภาพของตำรับไบเจล (Stability Tests).....	44
3.2.5.1 การทดสอบความคงตัวในสภาวะเร่ง.....	44
3.2.5.2 การทดสอบความคงตัวในระยะยาว.....	44
3.2.6 การเตรียมไบเจลที่บรรจุเรตินิลปาล์มมิเตท.....	44
3.2.7 การศึกษาความคงตัวทางกายภาพและเคมีของไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตท	45
3.2.7.1 การศึกษาความคงตัวทางกายภาพ.....	45
3.2.7.2 การศึกษาความคงตัวทางเคมี.....	45
3.2.8 การวิเคราะห์ปริมาณเรตินิลปาล์มมิเตทในตำรับไบเจลด้วยเทคนิคโครมาโทกราฟี ของเหลวสมรรถนะสูง (HPLC)	46

3.2.9 การทดสอบการระคายเคืองของตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตทด้วย In vitro Erythrocyte hemolysis assay.....	47
3.2.10 การศึกษาจลนศาสตร์การปลดปล่อยสารออกฤทธิ์แบบนอกกาย (In vitro release studies).....	48
3.3 การวิเคราะห์ทางสถิติ	49
บทที่ 4 ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง	50
4.1 ลักษณะทางกายภาพไฮโดรเจลและออร์กาโนเจล.....	50
4.2 อิทธิพลของอุณหภูมิการผสมที่ส่งผลต่อคุณสมบัติไบเจล	52
4.2.1 ลักษณะทางกายภาพทั่วไปของไบเจล	52
4.2.2 การศึกษาโครงสร้างจุลภาคและขนาดอนุภาค.....	54
4.2.3 การศึกษาความคงตัวหลังการทดสอบในสภาวะเร่งด้วยวิธีการให้ความร้อนสลับเย็น...55	
4.2.4 การเลือกอุณหภูมิที่เหมาะสมในการผสมไบเจล	55
4.3 อิทธิพลของอัตราเขื่อนในการผสมที่ส่งผลต่อคุณสมบัติไบเจล.....	56
4.3.1 ลักษณะทางกายภาพทั่วไปของไบเจล	56
4.3.2 การศึกษาโครงสร้างจุลภาคและขนาดอนุภาค.....	57
4.3.3 การศึกษาความคงตัวหลังการทดสอบในสภาวะเร่งด้วยวิธีการให้ความร้อนสลับเย็น...58	
4.3.4 การเลือกอัตราเขื่อนที่เหมาะสมในการผสมไบเจล	60
4.4 อิทธิพลของความเข้มข้นสารก่อเจลในออร์กาโนเจลและสัดส่วนของออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล	60
4.4.1 ลักษณะทางกายภาพทั่วไปของตำรับไบเจลแต่ละสูตร	60
4.4.2 การศึกษาโครงสร้างจุลภาคและขนาดอนุภาค.....	65
4.4.3 การวิเคราะห์สมบัติการไหลและการเสีรูปร่าง (Rheological characterization).....	69
4.4.3.1 สมบัติหยุ่นหนืด (Viscoelastic)	69
4.4.3.2 สมบัติทางเนื้อสัมผัส (Texture properties)	73
4.4.4 พฤติกรรมการไหลของไบเจล	82

4.4.5 การศึกษาการเกิดปฏิกิริยาเคมีระหว่างสารในตำรับไบเจลด้วยวิธี FTIR.....	89
4.4.6 การศึกษาสมบัติทางความร้อนของตำรับไบเจลด้วยเทคนิค DSC.....	94
4.5 ความคงตัวของทางกายภาพของตำรับไบเจลพื้น.....	98
4.5.1 ความคงตัวของทางกายภาพในสภาวะเร่ง.....	98
4.5.2 ความคงตัวของทางกายภาพในอุณหภูมิแวดล้อมในระยะยาว.....	100
4.6 การเลือกตำรับไบเจลพื้นเพื่อนำส่งเรตินิลปาล์มมิเตท.....	102
4.7 การเตรียมตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตท.....	102
4.7.1 ลักษณะทางกายภาพของออร์แกนเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตท.....	103
4.7.2 ลักษณะทางกายภาพของไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตท.....	103
4.8 ความคงตัวของทางกายภาพและเคมีของตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตท.....	105
4.8.1 ความคงตัวของทางกายภาพ.....	105
4.8.2 ความคงตัวของทางเคมี.....	107
4.9 ผลการทดสอบการระคายเคืองด้วยวิธี <i>In vitro</i> Erythrocyte hemolysis assay.....	109
4.10 การปลดปล่อยของเรตินิลปาล์มมิเตทจากตำรับ (In vitro release studies).....	111
บทที่ 5 สรุปผลและข้อเสนอแนะ.....	116
5.1 สรุปผล.....	116
5.2 ข้อเสนอแนะ.....	118
บรรณานุกรม.....	119
ภาคผนวก.....	125
ภาคผนวก ก. คุณสมบัติความหนืดและความเป็นกรด-ด่างของตำรับ.....	126
ภาคผนวก ข. การศึกษาโครงสร้างจุลภาคของตำรับไบเจล.....	139
ภาคผนวก ค. คุณสมบัติการไหลและการเสียรูปจากการวิเคราะห์ด้วย Texture Analyzer.....	143
ภาคผนวก ง. การศึกษาพฤติกรรมการไหลด้วยเครื่องรีโอมิเตอร์.....	147
ภาคผนวก จ. การทดสอบความคงตัวของทางเคมีของเรตินิลปาล์มมิเตทในตำรับ.....	158

ภาคผนวก ฉ. ผลการทดสอบความระคายเคืองด้วยวิธี *In vitro* hemolysis assay 160

ภาคผนวก ช. การทดสอบการปลดปล่อยเรตินิลปาล์มมิเตทแบบภายนอกกายจากตำรับไบเจล (*In vitro* drug release study) 162

ประวัติผู้เขียน 168



สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 2.1 จุดเด่นและจุดด้อยของไบเจล [6]	12
ตารางที่ 3.1 องค์ประกอบของออร์กาโนเจล (เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก).....	39
ตารางที่ 3.2 ความเข้มข้นของสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจลและสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลและไฮโดรเจลในแต่ละตำรับ (แสดงเป็นเปอร์เซ็นต์)	41
ตารางที่ 3.3 การทดสอบ compression และ stress relaxation	43
ตารางที่ 3.4 ส่วนประกอบของตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตทในสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่างๆ (OG:HG).....	45
ตารางที่ 4.1 pH และความหนืดของตำรับเจลต่างๆหลังเตรียม	51
ตารางที่ 4.2 pH และความหนืดของตำรับไบเจลที่เตรียม ณ อุณหภูมิต่างๆ ก่อนและหลังเก็บในสภาวะแรง	53
ตารางที่ 4.3 pH และความหนืดของตำรับไบเจลที่เตรียม ณ อัตราเฉือนต่างๆ ก่อนและหลังเก็บในสภาวะแรง	57
ตารางที่ 4.4 ขนาดอนุภาคเฉลี่ยของวัฏภาคภายในของไบเจลที่เตรียมด้วยสภาวะอัตราเฉือนต่างๆ..	58
ตารางที่ 4.5 ความหนืดและpHของตำรับไบเจล 9 สูตร	62
ตารางที่ 4.6 ขนาดอนุภาคเฉลี่ยของวัฏภาคภายในของไบเจลทั้ง 9 สูตรที่เตรียมด้วยความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลและสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่างๆ.....	66
ตารางที่ 4.7 สมบัติทางเนื้อสัมผัสของเจลแต่ละประเภท	74
ตารางที่ 4.8 ความแน่นของตำรับไบเจลทั้ง 9 สูตรตำรับ	75
ตารางที่ 4.9 ความยืดติดเชื่อมกันของตำรับไบเจลทั้ง 9 สูตร.....	77
ตารางที่ 4.10 ความเหนียวของตำรับไบเจลทั้ง 9 สูตร.....	79
ตารางที่ 4.11 ดัชนีความหนืดของตำรับไบเจลทั้ง 9 สูตร.....	81
ตารางที่ 4.12 ดัชนีพาวเวอร์ลอร์ว (n) และดัชนีความข้นเหนียว (K) ของไบเจลทั้ง 9 สูตร.....	87

ตารางที่ 4.13 คุณสมบัติทางความร้อนของไฮโดรเจล ออร์กาโนเจล และไบเจล	97
ตารางที่ 4.14 ความหนืดและ pH ของตำรับไบเจลพื้น ก่อนและหลังทดสอบความคงตัวในสภาวะเร่ง	99
ตารางที่ 4.15 ความหนืดและ pH ของตำรับไบเจลพื้นที่ทดสอบความคงตัวในระยะเวลา 3 เดือน	101
ตารางที่ 4.16 องค์ประกอบของไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มิเตท.....	102
ตารางที่ 4.17 ความหนืดและ pH ของตำรับไบเจลและน้ำมันแร่ที่มีเรตินิลปาล์มิเตท 1% โดยน้ำหนัก ในการศึกษาความคงตัวทางกายภาพที่สภาวะอุณหภูมิแวดล้อม	106
ตารางที่ 4.18 พารามิเตอร์ในการปลดปล่อยของสารสำคัญ.....	115



สารบัญรูปภาพ

รูปที่ 2.1 ลักษณะของไฮโดรเจล.....	9
รูปที่ 2.2 การกระจายตัวของออร์กาโนเจลในไฮโดรเจล [19].....	13
รูปที่ 2.3 การกระจายตัวของไฮโดรเจลในออร์กาโนเจล [19]	13
รูปที่ 2.4 แผนภาพกระบวนการเตรียมไบเจลแบบโครงสร้างซับซ้อน [12]	14
รูปที่ 2.5 โครงสร้างเคมีของพอลิอะคริลิกแอซิด [26]	16
รูปที่ 2.6 ผงคาร์โบพอล.....	17
รูปที่ 2.7 ผงซิลิกาไดเมทิลซิลิเลท.....	18
รูปที่ 2.8 โครงสร้างทางสารกลุ่มเรตินอยด์ [36].....	19
รูปที่ 2.9 stress relaxation curve [46].....	22
รูปที่ 2.10 Texture Analysis profile [47].....	23
รูปที่ 2.11 ความสัมพันธ์ระหว่างความเค้นและอัตราเฉือน (ซ้าย) และ ความสัมพันธ์ระหว่างความหนืดและอัตราเฉือน (ขวา) ของของไหลแบบนิวโตเนียน.....	24
รูปที่ 2.12 ความสัมพันธ์ระหว่างความเค้นและอัตราเฉือนในพฤติกรรมการไหลของของไหลแบบนิวโตเนียนและนอนนิวโตเนียน.....	25
รูปที่ 2.13 ความสัมพันธ์ระหว่างความหนืดและอัตราเฉือนในพฤติกรรมการไหลของของไหลแบบนิวโตเนียนและนอนนิวโตเนียน.....	26
รูปที่ 4.1 ลักษณะภายนอกของเจลแต่ละชนิดหลังเตรียมเสร็จใหม่ a) ไฮโดรเจล b) ออร์กาโนเจลที่มีความเข้มข้นซิลิกาไดเมทิลซิลิเลท 8% c) ออร์กาโนเจลที่มีความเข้มข้นซิลิกาไดเมทิลซิลิเลท 10% และ d) ออร์กาโนเจลที่มีความเข้มข้นซิลิกาไดเมทิลซิลิเลท 12% โดยน้ำหนัก.....	51
รูปที่ 4.2 ลักษณะภายนอกของไบเจลที่เตรียมด้วยอุณหภูมิ 70 และ 30 องศาเซลเซียส a) ตั้งภาชนะ b) การทดสอบ inverse tube โดยการคว่ำภาชนะ (ทดสอบที่อุณหภูมิห้อง).....	52
รูปที่ 4.3 ไมโครกราฟแสดงขนาดและการกระจายตัวของอนุภาคในไบเจลที่เตรียมด้วยอุณหภูมิต่างๆ a)-b) BG_70°C และ c)-d) BG_30°C.....	54

รูปที่ 4.4 รูปถ่ายลักษณะภายนอกของไบเจลที่เตรียมด้วยความเร็วรอบใบกวน 500 800 และ 1200 รอบต่อนาที a) ตั้งภาชนะ b) การทดสอบ inverse tube โดยการคว่ำภาชนะ.....	56
รูปที่ 4.5 ไมโครกราฟแสดงขนาดและการกระจายตัวของอนุภาคในไบเจลที่เตรียมในสภาวะ อัตราเร็วต่างๆ; a)-b) 500 รอบต่อนาที c)-d) 800 รอบต่อนาที และ e-f) 1200 รอบต่อนาที.....	57
รูปที่ 4.6 การเปรียบเทียบเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงความหนืดของตำรับไบเจลที่เตรียมด้วยสภาวะ อัตราเร็วต่างๆ.....	59
รูปที่ 4.7 ลักษณะภายนอกของตำรับไบเจลที่เตรียมด้วยความเข้มข้นของสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิล- ซิลิเลทและสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่างๆ; ซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจล 8% w/w (บน); ซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจล 10% w/w (กลาง); ซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทใน ออร์กาโนเจล 12% w/w (ล่าง).....	61
รูปที่ 4.8 ความหนืดของไบเจลที่เตรียมด้วยความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลและ สัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่างๆ (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน, n=3).....	63
รูปที่ 4.9 การวิเคราะห์ 2-way ANOVA ผลของอิทธิพลร่วมระหว่างความเข้มข้นของสารก่อเจลใน ออร์กาโนเจลและสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลที่มีต่อความหนืด.....	64
รูปที่ 4.10 การวิเคราะห์ one-way ANOVA ผลของความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลและ สัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลที่มีต่อความหนืด.....	64
รูปที่ 4.11 โครงสร้างจุลภาคของตำรับไบเจลทั้ง 9 สูตรที่เตรียมด้วยความเข้มข้นของสารก่อเจล ซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจลและสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่างๆ ที่ กำลังขยาย 20 เท่า และสเกลบาร์ 20 ไมครอน.....	65
รูปที่ 4.12 การวิเคราะห์ 2-way ANOVA ผลของอิทธิพลร่วมระหว่างความเข้มข้นของสารก่อเจลใน ออร์กาโนเจลและสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลที่มีต่อขนาดอนุภาคเฉลี่ย.....	68
รูปที่ 4.13 การวิเคราะห์ one-way ANOVA ผลของความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลและ สัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลที่มีต่อขนาดอนุภาคเฉลี่ย.....	68
รูปที่ 4.14 Stress Relaxation profiles ของไฮโดรเจลและออร์กาโนเจลในแต่ความเข้มข้นของ สารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลท 8%, 10% และ 12% โดยน้ำหนัก หมายเหตุ SR : Stress Relaxation.....	69
รูปที่ 4.15 %SR ของตำรับไฮโดรเจลและออร์กาโนเจล.....	70

รูปที่ 4.16 Stress Relaxation profiles ของไบเจลทั้ง 9 สูตร ในสัดส่วนของ OG:HG ต่างๆที่เตรียมด้วยความเข้มข้นของสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจล; a) 8% b) 10% และ c) 12% โดยน้ำหนัก	71
รูปที่ 4.17 กราฟเปรียบเทียบ %SR ของตำรับไบเจล 9 สูตร.....	72
รูปที่ 4.18 Texture profiles ของเจลแต่ละประเภท	73
รูปที่ 4.19 Texture profiles ของไบเจลทั้ง 9 สูตร ในสัดส่วนของ OG:HG ต่างๆที่เตรียมด้วยความเข้มข้นของสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจล; a) 8% b) 10% และ c) 12% โดยน้ำหนัก	74
รูปที่ 4.20 กราฟเปรียบเทียบความแน่นของไบเจลทั้ง 9 สูตรตำรับที่เตรียมด้วยสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่างๆ และออร์กาโนเจลที่มีความเข้มข้นของสารก่อเจล 8%, 10% และ 12% โดยน้ำหนัก	76
รูปที่ 4.21 กราฟเปรียบเทียบความเชื่อมยึดติดของไบเจลทั้ง 9 สูตรที่เตรียมด้วยสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่างๆ และออร์กาโนเจลที่มีความเข้มข้นของสารก่อเจล 8%, 10% และ 12% โดยน้ำหนัก.....	78
รูปที่ 4.22 กราฟเปรียบเทียบความเหนียวของไบเจลทั้ง 9 สูตรที่เตรียมด้วยสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่างๆ และออร์กาโนเจลที่มีความเข้มข้นของสารก่อเจล 8%, 10% และ 12% โดยน้ำหนัก.....	80
รูปที่ 4.23 กราฟเปรียบเทียบดัชนีความหนืดของไบเจลทั้ง 9 สูตรที่เตรียมด้วยสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่างๆ และออร์กาโนเจลที่มีความเข้มข้นของสารก่อเจล 8%, 10% และ 12% โดยน้ำหนัก	82
รูปที่ 4.24 ความสัมพันธ์ระหว่างความหนืดของตำรับไบเจล BG8 และอัตราเฉือน	83
รูปที่ 4.25 ความสัมพันธ์ระหว่างความเค้นเฉือนของตำรับไบเจล BG8 และอัตราเฉือน	84
รูปที่ 4.26 ความสัมพันธ์ระหว่างความหนืดของตำรับไบเจล BG10 และอัตราเฉือน	84
รูปที่ 4.27 ความสัมพันธ์ระหว่างความเค้นเฉือนของตำรับไบเจล BG10 และอัตราเฉือน.....	85
รูปที่ 4.28 ความสัมพันธ์ระหว่างความหนืดของตำรับไบเจล BG12 และอัตราเฉือน	86
รูปที่ 4.29 ความสัมพันธ์ระหว่างความเค้นเฉือนของตำรับไบเจล BG12 และอัตราเฉือน.....	86

รูปที่ 4.30 FTIR spectra ของไฮโดรเจลและออร์กาโนเจลที่เตรียมด้วยความเข้มข้น ของสารก่อเจล ต่างๆ.....	90
รูปที่ 4.31 FTIR spectrum ของน้ำมันแร่ [62].....	90
รูปที่ 4.32 FTIR spectra ของไฮโดรเจล ออร์กาโนเจลที่มีความเข้มข้นสารก่อเจล 8% โดยน้ำหนัก และไบเจลที่เตรียมสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่างๆ.....	91
รูปที่ 4.33 FTIR spectra ของไฮโดรเจล ออร์กาโนเจลที่มีความเข้มข้นสารก่อเจล 10% โดยน้ำหนัก และไบเจลที่เตรียมสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่างๆ.....	92
รูปที่ 4.34 FTIR spectra ของไฮโดรเจล ออร์กาโนเจลที่มีความเข้มข้นสารก่อเจล 12% โดยน้ำหนัก และไบเจลที่เตรียมสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่างๆ.....	93
รูปที่ 4.35 DSC thermogram ของไฮโดรเจลและออร์กาโนเจลตำรับต่างๆ (a) HG, (b) OG_SDS8, (c) OG_SDS10 และ (d) OG_SDS12	95
รูปที่ 4.36 DSC thermogram ของไบเจลทั้ง 9 สูตร; (a-c) แบบเปรียบเทียบสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลในความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลเดียวกัน; (d-f) แบบเปรียบเทียบ ความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลในสัดส่วนเดียวกัน.....	96
รูปที่ 4.37 การเปลี่ยนแปลงความหนืดของไบเจลหลังทดสอบความคงตัวในสภาวะแรง	100
รูปที่ 4.38 ลักษณะของตำรับออร์กาโนเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตท 1% โดยน้ำหนัก	103
รูปที่ 4.39 ลักษณะของตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตท 1% โดยน้ำหนัก	104
รูปที่ 4.40 การเปรียบเทียบความหนืดของตำรับไบเจลพื้นและตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตท 1% โดยน้ำหนัก (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน, n=3).....	104
รูปที่ 4.41 การเปรียบเทียบ pH ของตำรับไบเจลพื้นและตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตท 1% โดยน้ำหนัก (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน, n=3).....	105
รูปที่ 4.42 ลักษณะของตำรับไบเจลและน้ำมันแร่ที่มีเรตินิลปาล์มมิเตทอยู่ 1% โดยน้ำหนัก ก่อนและหลังจากเก็บในสภาวะอุณหภูมิแวดล้อมเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์.....	106
รูปที่ 4.43 เปอร์เซ็นต์เรตินิลปาล์มมิเตทที่คงเหลืออยู่ในตำรับไบเจลและน้ำมันแร่ หลังจากเก็บใน สภาวะอุณหภูมิแวดล้อมเป็นเวลา 4 สัปดาห์.....	107
รูปที่ 4.44 ตัวอย่างหลังจากการทดสอบการระคายเคืองด้วยวิธี In vitro Erythrocyte hemolysis assay.....	110

รูปที่ 4.45	เปอร์เซ็นต์การแตกตัวของเซลล์เม็ดเลือดแดงของตัวรับไบเจลเทียบกับตัวรับน้ำมันแร่	110
รูปที่ 4.46	การปลดปล่อยแบบภายนอกของเรตินิลปาล์มมิเตทจากตัวรับไบเจลและ ตัวรับสารละลายตัวกลาง	111
รูปที่ 4.47	ผลของสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลที่มีต่อการปลดปล่อยแบบนอกกาย ของเรตินิลปาล์มมิเตทออกจากตัวรับไบเจล	113
รูปที่ 4.48	ผลของความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลที่มีต่อการปลดปล่อยแบบนอกกาย ของเรตินิลปาล์มมิเตทออกจากตัวรับไบเจล	114



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญ

เรตินอยด์ (Retinoids) เป็นสารประกอบกลุ่มกรดวิตามินเอและอนุพันธ์ของวิตามินเอที่ถูกนำมาใช้รักษาและควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์ผิวหนังที่ผิดปกติ โดยสารเรตินอยด์รุ่นที่ 1 (First generation retinoids) ที่อยู่ในรูปแบบ all-trans-retinoic acid และเป็นสารในกลุ่มเบต้าแคโรทีนที่พบได้ตามธรรมชาติ ได้แก่ เรตินอล (Retinol) เรตินาล (Retinal) และเตรทติโนอิน (Tretinoin) หรือเรตินเอ (Retin-A) สารกลุ่มนี้มีประสิทธิภาพในการผลิตเซลล์ผิว ฟื้นฟูสภาพผิวในสภาพต่างๆ โดยเฉพาะในเรื่องการรักษาสิวและลดริ้วรอย จึงนิยมนำมาเป็นส่วนประกอบของเครื่องสำอางประเภทชะลอวัย (anti-aging) [1] และใช้อย่างแพร่หลายมานาน เพราะใช้ในรูปความเข้มข้นต่ำก็สามารถออกฤทธิ์ได้ดี อย่างไรก็ตามเรตินเอสามารถก่อให้เกิดการระคายเคืองผิวอย่างรุนแรง จึงไม่อนุญาตให้ใช้ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง และจัดเป็นยาที่ใช้ตามคำสั่งแพทย์เท่านั้น เรตินอลถูกนำมาใช้เป็นส่วนประกอบของเครื่องสำอางมากกว่า ซึ่งเรตินอลมีคุณสมบัติในการลดริ้วรอยบางๆ ลดความต่างของสีผิว ลดขนาดรูขุมขนและกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนได้ แต่เรตินอลก็สามารถก่อให้เกิดการระคายเคืองผิวหรือเกิดการแสบและแดงได้เมื่อใช้ในความเข้มข้นสูงหรือใช้กับผิวที่แพ้ง่าย นอกจากนี้สารประกอบอนุพันธ์ของวิตามินเอมีความคงตัวในสภาพแวดล้อมต่ำ สลายตัวได้ง่ายเมื่ออยู่ในสภาวะอุณหภูมิสูง ความเป็นกรด-ด่างเปลี่ยนแปลง ไวต่อแสงยูวี (UV light) และเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันได้ง่าย เรตินิลปาล์มมิเตท (Retinyl Palmitate) ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของวิตามินเอที่อยู่ในรูปแบบของเรตินอลเอสเทอร์ (Retinol Ester) เป็นที่นิยมนำมาใช้เช่นกันเนื่องจากให้ผลที่ระคายเคืองต่อผิวน้อยกว่า แต่ให้ประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ต่ำกว่า [1, 2] เรตินิลปาล์มมิเตทมีความคงตัวทางความร้อนที่ดีกว่าเรตินอล [3] แต่ยังถือว่ามีความคงตัวทางร้อนที่ต่ำอยู่ดี โดย William H. Tolleson และคณะ (2015) ได้ศึกษาการสลายตัวของเรตินิลปาล์มมิเตทในตำรับครีมประเภทน้ำมันในน้ำที่เก็บในสภาวะอุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส ภายในเวลา 7 วัน พบว่าเรตินิลปาล์มมิเตทในตำรับครีมได้สลายตัวไป 38% โดยน้ำหนัก [4] และแม้ว่าเรตินิลปาล์มมิเตทจะให้ผลข้างเคียงที่ระคายเคืองผิวน้อยกว่าเรตินอล หากใช้ในความเข้มข้นมากในตำรับ ก็อาจจะส่งผลให้เกิดความระคายเคืองและก่อให้เกิดการอักเสบของผิวได้เช่นกัน ปัจจุบันผลิตภัณฑ์ที่มีสารกลุ่มเรตินอยด์รุ่นที่ 1 เป็นสารออกฤทธิ์สำคัญได้ถูกพัฒนาให้ถูกกักเก็บอยู่ในระบบนำส่งทางผิวหนังในรูปแบบต่างๆ เช่น ครีม เซรั่ม ออร์แกนเจล นาโนพาทีเคิล และนาโนอิมัลชัน เป็นต้น รวมทั้งมีการดัดแปลงโครงสร้างทางเคมีและ

พัฒนาตัวทำละลายแบบใหม่ เพื่อลดผลข้างเคียงและเพิ่มเสถียรภาพของสารออกฤทธิ์ นอกจากการปรับเปลี่ยนโครงสร้างทางเคมีบางส่วนแล้ว การลดปัญหาการระคายเคืองต่อผิวหนังสามารถทำได้โดยการออกแบบระบบนำส่งให้สารกลุ่มเรตินอยด์ปลดปล่อยแบบช้าๆ (controlled release) [3] ด้วยการใช้หลักการแพร่ผ่านของยาผ่านเมทริกซ์พอลิเมอร์ เช่น ระบบเจล ระบบไมโครอิมัลชัน ระบบนาโนอิมัลชัน ระบบอิมัลชันหลายเลเยอร์ และระบบพลิกเหลว เป็นต้น [5]

ระบบนำส่งยาและสารออกฤทธิ์ทางผิวหนังที่ประกอบไปด้วย 2 ภูมิภาค ได้แก่ ภูมิภาคที่ชอบไขมัน (lipophilic) และภูมิภาคที่ชอบน้ำ (hydrophilic) เช่น ระบบอิมัลชัน ลิโปโซม นิโอโซม และอิมัลเจล เป็นต้น ได้ถูกพัฒนาอย่างต่อเนื่องและนำไปใช้งานอย่างแพร่หลายในอุตสาหกรรมยาและเครื่องสำอาง เพื่อปรับปรุงให้ผลิตภัณฑ์มีคุณสมบัติเฉพาะ และสามารถตอบสนองต่อการใช้งานได้ดีขึ้น ผลิตภัณฑ์เจลเป็นอีกรูปแบบหนึ่งที่ใช้ส่งสารออกฤทธิ์ทางผิวหนังที่มีความนิยมและมีการใช้งานมากทั้งในอดีตและปัจจุบัน เนื่องจากเป็นระบบนำส่งสารออกฤทธิ์ให้การรักษาเฉพาะจุดบนผิวหนัง สามารถควบคุมการปลดปล่อยได้ ทดแทนการให้ยาหรือสารออกฤทธิ์ในรูปแบบฉีดและรับประทานได้ดี [6] และด้วยมีคุณสมบัติที่แข็ง (rigidity) และยืดหยุ่น (elasticity) จึงมีการนำเจลมาใช้ในทางเครื่องสำอางอย่างกว้างขวาง [7, 8] โดยระบบเจลเป็นรูปแบบกึ่งแข็ง (semi solid formulation) ประกอบไปด้วยตัวทำละลายมีขั้วหรือตัวทำละลายไม่มีขั้ว (solvent) ซึ่งเป็นภูมิภาคภายนอกที่ถูกตรึงให้หยุดการเคลื่อนที่ด้วยสารก่อเจล (gelator, gelling agent) ซึ่งเป็นภูมิภาคภายในที่ก่อโครงสร้างร่างสามมิติ (3-dimensional network) เจลจึงเป็นวัสดุที่มีคุณสมบัติทั้งแข็งและยืดหยุ่นในสภาวะปกติ เจลได้ถูกแบ่งประเภทออกเป็น 2 ประเภท คือ ไฮโดรเจล (hydrogel) โดยมีตัวทำละลายเป็นน้ำหรือสารละลายมีขั้ว มีการใช้งานมากที่สุด เนื่องจากให้สัมผัสเย็นสบายต่อผิว ไม่ให้ความรู้สึกมันและเหนอะ สามารถนำส่งสารที่ละลายได้ดีในตัวทำละลายมีขั้วได้ เจลอีกประเภทหนึ่งคือ ออร์กาโนเจล (organogel) หรือเจลน้ำมัน มีตัวทำละลายเป็นน้ำมันหรือสารละลายอินทรีย์ไม่มีขั้ว สามารถนำส่งสารออกฤทธิ์สำคัญๆที่ละลายไขมันได้ เช่น วิตามินเอ ดี อี เค และสารแคโรทีนอยด์ เป็นต้น แต่ออร์กาโนเจลไม่เป็นที่นิยมในการใช้งานมากเท่าไฮโดรเจล เนื่องจากให้สัมผัสที่มันและเหนอะบนผิวหนัง และล้างออกยาก [6]

ระบบไบเจล (Bigels system) เป็นระบบสองวัฏภาคแบบใหม่ที่เพิ่งถูกศึกษาและพัฒนามานานนี้ โดยการนำเอาไฮโดรเจลและออร์กาโนเจลมาปั่นผสมกันด้วยอัตราเฉือนที่สูง เกิดเป็นระบบไบเจลที่มีโครงสร้างและคุณสมบัติเฉพาะขึ้นมา ซึ่งรวมข้อดีของไฮโดรเจลและออร์กาโนเจลเข้าด้วยกัน และสามารถนำส่งสารออกฤทธิ์ได้ทั้งสารที่ละลายไขมันและสารที่ละลายน้ำ [6, 9] ระบบไบเจลมีวัฏภาคภายนอก (external phase) และวัฏภาคภายใน (internal phase) เหมือนระบบสองวัฏภาคที่เป็นของเหลวทั่วไป ปัญหาของระบบที่มีสองวัฏภาคที่พบบ่อย คือ การแยกชั้นเป็นครีม (creaming) การรวมกันเป็นหยดขนาดใหญ่ (coalescence) การเกาะกลุ่มกันของหยดอนุภาค (flocculation) การตกตะกอน (sedimentation) ปฏิกิริยาการอ่อนตัว (Ostwald ripening) และการแยกตัวของวัฏภาค (phase separation) [10] ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อความคงตัวของกายภาพและประสิทธิภาพในการใช้งานของผลิตภัณฑ์ โดยระบบไบเจลเกิดจากการที่วัฏภาคเจลตั้งต้นทั้งสองถูกก่อตัวให้เป็นเนื้อกึ่งของแข็ง ทำให้ของเหลวภายในที่ถูกตรึงภายใต้โครงสร้างร่างแหสามมิติเคลื่อนที่ได้ช้าลงมาก จึงยากต่อการซึมออกมา ส่งผลให้ระบบไบเจลมีความคงตัวของกายภาพได้ดียิ่งขึ้นโดยไม่ต้องมีสารเพิ่มความคงตัวหรือสารลดแรงตึงผิว [6] นอกจากนี้ระบบไบเจลยังมีความน่าสนใจในการนำมาออกแบบการปลดปล่อยของยาและสารออกฤทธิ์สำคัญให้เป็นการปลดปล่อยแบบควบคุม (controlled release) หรือการปลดปล่อยแบบทยอย (sustained release) ด้วยการปรับสัดส่วนปริมาณระหว่างไฮโดรเจลและออร์กาโนเจลในตำรับ ซึ่งมีข้อดีคือช่วยลดความถี่ในการใช้ยา ลดระดับความแปรปรวนของยาในกระแสเลือด นอกจากนี้ยังช่วยลดผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้นจากการใช้ยาเช่น ลดอาการระคายเคืองและอาการแดงบนผิวหนัง เป็นต้น [11, 12] ไบเจลยังช่วยให้ยาซึมผ่านผิวหนังได้ดีขึ้น ให้ความชุ่มชื้นแก่ผิวรวมถึงสัมผัสที่เย็นสบาย ทาและเกลี่ยได้ง่าย และสามารถล้างออกด้วยน้ำได้เมื่อทาลงบนผิว [13] ไบเจลมีความคงตัวที่อุณหภูมิห้องในระยะยาวถึง 6-12 เดือน เพราะวัฏภาคภายในมีการกระจายตัวอย่างละเอียด (extra-fine dispersion) ในโครงสร้างร่างแหสามมิติ [14] และเนื่องจากการที่สารละลายมีขั้วและไม่ขั้วถูกทำให้อยู่ในรูปแบบกึ่งของแข็ง สารออกฤทธิ์สำคัญที่กักเก็บอยู่ในระบบไบเจลจึงคาดว่าจะมีความคงตัวมากกว่าระบบอิมัลชัน [15]

ในงานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ที่จะพัฒนาตำรับไบเจลชนิดออร์กาโนเจลในไฮโดรเจล (organogel-in-hydrogel) จากไฮโดรเจลที่มีคาร์โบพอล 940 (Carbopol 940) เป็นสารก่อเจลในน้ำ และออร์กาโนเจลที่มีซิลิกาไดเมทิลซิลิเลท (Silica dimethyl silylate) หรือซิลิกาฟุ้ง (Fumed silica) เป็นสารก่อเจลในน้ำมันแร่ (mineral oil) สำหรับนำส่งเรตินิลปาล์มมิเตท เพื่อให้ประสิทธิภาพที่ดีทางเครื่องสำอาง โดยตำรับไบเจลที่พัฒนาได้จะต้องมีคุณสมบัติที่ดี ได้แก่ มีพฤติกรรมแบบของไหลเฉียร์ทินนิ่ง (shear thinning behaviors) เนื้อตำรับมีความแน่น ให้ความรู้สึกสัมผัสที่ดีต่อผิว คือ

เรียบเนียน (smoothness) มีความขุ่นหนืดแต่ทำได้ง่าย และแผ่กระจายได้ดี (spreadability) ไบเจลคงตัวดีในระยะยาว สามารถควบคุมการปลดปล่อยของสารออกฤทธิ์ได้ตามที่ต้องการ และสามารถช่วยลดการระคายเคืองของสารออกฤทธิ์ได้ ซึ่งในงานวิจัยนี้จะศึกษาถึงปัจจัยต่างๆที่ส่งผลต่อคุณสมบัติของไบเจล ได้แก่ อุณหภูมิการผสม อัตราเขื่อน ความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจล และสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล โดยจะวิเคราะห์คุณสมบัติต่างๆของไบเจล ได้แก่ โครงสร้างจุลภาคและการกระจายตัวของวัฏภาคภายใน สมบัติการไหลและการเปลี่ยนรูปทรง พฤติกรรมการไหล สมบัติทางความร้อน และความคงตัวทางกายภาพและเคมี เป็นต้น รวมทั้งทดสอบความระคายเคืองด้วยวิธีการแตกตัวของเซลล์เม็ดเลือดแดง (In vitro Erythrocyte hemolysis assay) และ ศึกษาจลนศาสตร์การปลดปล่อยเรตินิลปาล์มมิเตทจากระบบไบเจล

1.2 วัตถุประสงค์งานวิจัย

- 1.2.1 ศึกษาผลของปัจจัยต่าง ๆ ต่อคุณสมบัติของไบเจล ได้แก่ อุณหภูมิผสม อัตราเขื่อน ความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลและสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล
- 1.2.2 ศึกษาความคงตัวทางกายภาพของตำรับไบเจลพื้น
- 1.2.3 ศึกษาความคงตัวทางกายภาพและเคมีของตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตท
- 1.2.4 ทดสอบการระคายเคืองของตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตทด้วยวิธีการแตกตัวของเซลล์เม็ดเลือดแดง (In vitro Erythrocyte hemolysis assay)
- 1.2.5 ศึกษาการปลดปล่อยเรตินิลปาล์มมิเตทจากตำรับไบเจล

1.3 ขอบเขตงานวิจัย

- 1.3.1 การเตรียมตำรับไบเจล ประกอบด้วยคาร์โบพอล 940 เป็นสารก่อเจลสำหรับไฮโดรเจล มีตัวทำละลายคือน้ำ และซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทเป็นสารก่อเจลสำหรับออร์กาโนเจล มีตัวทำละลายคือน้ำมันแร่
- 1.3.2 การศึกษาผลของปัจจัยต่าง ๆ ต่อคุณสมบัติของไบเจล มีทั้งหมด 4 ปัจจัย คือ อุณหภูมิผสม อัตราเขื่อน (ความเร็วรอบใบกวน) ความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลและสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล โดยอุณหภูมิและอัตราเขื่อนจะทำการศึกษาที่ละปัจจัย และเลือกสภาวะที่เหมาะสมของแต่ละปัจจัย ก่อนจะศึกษาความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลซิลิกาและสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล
 - 1.3.2.1 อุณหภูมิในการผสมไบเจล คือ 70 องศาเซลเซียส และอุณหภูมิแวดล้อม (~30 องศาเซลเซียส)

- 1.3.2.2 อัตราเฉือน 3 ค่า คือ 500 800 และ 1200 รอบต่อนาที
- 1.3.2.3 ความเข้มข้นของซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจล คือ 8% 10% และ 12% โดยน้ำหนัก
- 1.3.2.4 สัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล คือ 10:90 15:85 และ 20:80
- 1.3.3 การเตรียมตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตทในสูตรตำรับที่มีความคงตัวดีทางกายภาพและให้คุณสมบัติที่ดีทางเครื่องสำอาง โดยใช้ความเข้มข้น 1% โดยน้ำหนัก
- 1.3.4 การศึกษาคุณสมบัติของไบเจล
 - 1.3.4.1 ลักษณะทางกายภาพวิเคราะห์ด้วยการสังเกตลักษณะความเนื้อเดียวกัน สี ความทึบแสงและความขุ่นเหนียว
 - 1.3.4.2 การวิเคราะห์โครงสร้างจุลภาคของไบเจลด้วย phase contrast microscopic
 - 1.3.4.3 การศึกษาความคงตัวทางกายภาพของตำรับพื้นไบเจล แบ่งการทดสอบเป็น 2 แบบ คือ 1) การทดสอบความคงตัวในสภาวะเร่งด้วยวิธี heating-cooling cycle 6 รอบ และ 2) การทดสอบความคงตัวที่อุณหภูมิแวดล้อมในระยะเวลา 3 เดือน
 - 1.3.4.4 การศึกษาสมบัติการไหลและการเปลี่ยนรูปทรง (Rheological properties) วิเคราะห์คุณสมบัติหยุ่นหนืด (viscoelasticity) และคุณสมบัติทางเนื้อสัมผัส (texture properties) โดยใช้ Texture analyzer ร่วมกับเทคนิค compression และ stress relaxation test เพื่อคำนวณหาเปอร์เซ็นต์ stress relaxation จากกราฟความสัมพันธ์ระหว่างแรงและเวลา
 - 1.3.4.5 การศึกษาพฤติกรรมการไหลของไบเจลด้วยเครื่องรีโอมิเตอร์ที่อัตราเฉือนต่างๆ และใช้สมการ Ostward-de Waele Power law ในการคำนวณหาค่า n index ซึ่งเป็นดัชนีชี้วัดลักษณะการไหล
 - 1.3.4.6 การศึกษาปฏิกิริยาทางเคมีที่เกิดขึ้นระหว่างเจลทั้ง 2 ภูมิภาคด้วยเทคนิค Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR) โหมด ATR
 - 1.3.4.7 การศึกษาสมบัติทางความร้อนด้วย Differential Scanning Calorimeter (DSC)
 - 1.3.4.8 การศึกษาความคงตัวทางเคมีของตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตท ที่เก็บในอุณหภูมิแวดล้อมระยะเวลา 4 สัปดาห์ วิเคราะห์ด้วยเทคนิคโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง (High Performance Liquid Chromatography (HPLC))
- 1.3.5 การทดสอบความระคายเคืองของตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตทด้วยวิธี วิธีการแตกตัวของเซลล์เม็ดเลือดแดง (In vitro Erythrocyte hemolysis assay)

- 1.3.6 การศึกษาการปลดปล่อยของเรตินิลปาล์มมิเตทจากตำรับไบเจล ศึกษาด้วยวิธีไดอะไลซิส วิเคราะห์ปริมาณเรตินิลปาล์มมิเตทที่ปลดปล่อยผ่านถุงไดอะไลซิสมายังตัวกลาง ด้วยเทคนิค UV-Vis Spectroscopy วิเคราะห์จลนศาสตร์การปลดปล่อยของสารออกฤทธิ์โดยใช้สมการแบบจำลอง Zero-order, Higuchi และ Korsmeyer-Peppas โดยเปรียบเทียบการปลดปล่อยกับตัวอย่างควบคุม คือ เรตินิลปาล์มมิเตทในรูปแบบสารละลาย (RP solution) และเรตินิลปาล์มมิเตทในรูปแบบตำรับน้ำมันแร่ (RP in MO)

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- 1.4.1 ได้ตำรับไบเจลที่เตรียมจากสารก่อเจล คาร์โบพอล 940 ในน้ำ และซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในน้ำมันแร่ ที่มีคุณสมบัติทางเครื่องสำอางที่ดีได้
- 1.4.2 ได้ตำรับไบเจลที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยและลดการระคายเคืองของเรตินิลปาล์มมิเตท
- 1.4.3 เข้าใจสมบัติทางกายภาพ เคมี เชิงกลของระบบไบเจลมากขึ้น
- 1.4.4 นำเสนอระบบนำส่งสารออกฤทธิ์ทางผิวหนัง (topical drug delivery) ในรูปแบบใหม่ให้เป็นที่ยอมรับ

บทที่ 2

ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 เจล (Gel)

เจลเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะเป็นกึ่งของแข็ง (semisolid) ประกอบไปด้วยวัฏภาคของเหลว หรือเรียกว่าตัวทำละลาย (solvents) ซึ่งสามารถเป็นได้ทั้งแบบชอบน้ำ (hydrophilic) และไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) หรือน้ำมัน (oil) ที่มียาและสารออกฤทธิ์ที่ละลายอยู่ในตัวทำละลาย และ สารก่อเจล (gelators) โดยที่สารก่อเจลซึ่งเป็นโมเลกุลขนาดเล็กและใหญ่ของสารอินทรีย์ จะสามารถกระจายตัวเป็นร่างแหในตัวกลางซึ่งเป็นของเหลว และก่อโครงสร้างแบบร่างแหสามมิติ (3D-network) ด้วยแรง และพันธะต่างๆ ได้แก่ แรงแวนเดอร์วาลส์ พันธะไฮโดรเจน และพันธะวาเลนซ์ทุติยภูมิ (secondary valence) โดยโครงสร้างสามมิตินี้จะไปตรึงของเหลวไม่ให้ออกเคลื่อนไหวได้อย่างอิสระ [16] เกิดเป็นเนื้อเจลที่มีความแข็งและยืดหยุ่นขึ้น

เจลเป็นตำรับที่มีทั้งความข้นหนืดและยืดหยุ่น ทำให้มีการนำไปประยุกต์ใช้หลายทาง เช่น เครื่องสำอาง ระบบส่งยาทางผิวหนัง วัสดุชีวภาพ และเทคโนโลยีอาหาร เป็นต้น โดยเฉพาะการนำมาเป็นตัวควบคุมการปลดปล่อยยาและสารออกฤทธิ์ทางผิวหนัง (transdermal controlled drug delivery system) ด้วยคุณสมบัติที่มีองค์ประกอบของของเหลวมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับตำรับที่เป็นเนื้อครีมหรือขี้ผึ้ง (ointment) ทำให้ในตำรับเจลมีการละลายของยาหรือสารออกฤทธิ์มากกว่า และสามารถนำส่งยาผ่านทางผิวหนังได้ อีกทั้งยังช่วยเพิ่มความชุ่มชื้นบนผิวหนังขึ้นนอกด้วย โดยทั่วไปสามารถแบ่งประเภทของเจลตามชนิดของตัวทำละลายได้ 2 ประเภท คือ ไฮโดรเจล ซึ่งมีน้ำหรือสารละลายมีขั้วเป็นตัวทำละลาย และ ออร์กาโนเจล ซึ่งมีสารประกอบอินทรีย์ไม่มีขั้วหรือน้ำมันเป็นตัวทำละลาย [6]

2.2 สารก่อเจล (Gelling agents or gelators)

สารก่อเจลและสารเพิ่มความข้นหนืด (Thickening agents) เป็นสารที่ใช้ในกระบวนการเกิดเจล (gelation) เพื่อให้ของเหลวขึ้นรูปเป็นเนื้อเจล โดยสารก่อเจลที่ใช้สร้างไฮโดรเจลคือสารประเภทไฮโดรคอลลอยด์ (hydrocolloid) ซึ่งสามารถรวมกับน้ำได้ปริมาณมาก และ สารก่อเจลที่ใช้สร้างออร์กาโนเจลส่วนมากเป็นพอลิเมอร์ที่สามารถละลายร่วมกับน้ำมันได้ดี สารก่อเจลมีทั้งจากธรรมชาติและ การสังเคราะห์ ตัวอย่างของสารก่อเจลธรรมชาติ เช่น แซนแทนกัม (Xanthan gum) ซึ่งเป็นกัมที่ได้

จากเมือกในกะหล่ำปลีและกะหล่ำดอก กัวร์กัม (Guar gum) ที่ได้จากเมล็ดกัวร์ แป้งข้าว (Starch) เซลลูโลส (cellulose) ไชซีผึ้ง (wax) เป็นต้น สารก่อเจลที่มาจากสารสังเคราะห์ เช่น คาร์โบพอล (Carbopol) ซอร์บิทัน-มอนอสเตียเรท (Sorbitan monostearate) ซิลิกาฟุ้ง (Fumed silica) กรดสเตียริก (stearic acid) เป็นต้น ซึ่งชนิดของสารก่อเจลและปริมาณที่ใช้ในตำรับจะเป็นตัวกำหนดลักษณะของเนื้อเจล

2.3 ไฮโดรเจล (Hydrogel)

ไฮโดรเจลเป็นตำรับที่วิญญูภาคของเหลวเป็นตัวทำละลายมีขี้ว โดยส่วนมากจะใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย จึงสามารถเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า water gel ซึ่งไฮโดรเจลเป็นระบบที่มีลักษณะคล้ายกับวุ้นเยลลี่ โดยสารก่อเจลแบบชอบน้ำ (hydrophilic hydrogelators) ที่มีความสามารถในการดูดซับน้ำสูง ได้ก่อโครงสร้างแบบร่างแหสามมิติล้อมรอบโมเลกุลของของเหลว ทำให้เกิดไฮโดรเจลขึ้น ตัวอย่างของสารก่อเจลแบบชอบน้ำ เช่น hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), carbopol, cabomer และ sodium alginate เป็นต้น โครงสร้างและความคงตัวของไฮโดรเจลขึ้นอยู่กับลักษณะการก่อตัวของเจลคือ การเชื่อมพันธะระหว่างโมเลกุลเชิงเคมีหรือการเชื่อมพันธะระหว่างโมเลกุลเชิงกายภาพ โดยไฮโดรเจลที่เกิดจากการเชื่อมพันธะระหว่างโมเลกุลเชิงเคมีจะก่อตัวด้วยโครงร่างพันธะโควาเลนต์ ในทางกลับกัน การเชื่อมพันธะระหว่างโมเลกุลเชิงกายภาพจะเกิดจากการพันกันของโมเลกุล การตกลึก แรงแวนเดอร์วาลส์ รวมถึงพันธะไฮโดรเจล ทำให้ไฮโดรเจลที่เกิดขึ้นสามารถเปลี่ยนแปลงลักษณะทางกายภาพกลับไปกลับมาได้ เรียกว่า ไฮโดรเจลแบบผันกลับได้ (reversible hydrogels) [6]

กระบวนการปลดปล่อยยาจากไฮโดรเจลสามารถเกิดได้ 2 แบบ ได้แก่ การแพร่และการกระตุ้นทางเคมี กระบวนการแพร่จะควบคุมโดยการที่ตัวยาเคลื่อนที่ผ่านโครงสร้างเมทริกซ์พอลิเมอร์หรือการกร่อนแบบแผ่ซ่านของไฮโดรเจล ส่วนกระบวนการกระตุ้นทางเคมีเกิดขึ้นจากปัจจัยภายนอก เช่น pH อุณหภูมิ หรือกระบวนการเอนไซม์ ซึ่งมีความสามารถในการที่จะไปกระตุ้นให้รูในไฮโดรเจลปลดปล่อยยาที่ถูกกักไว้ออกมา ซึ่งกระบวนการนี้จะใช้ก็ต่อเมื่อต้องการที่จะปลดปล่อยยาไปสู่เนื้อเยื่อเฉพาะที่เท่านั้น ดังนั้นการปลดปล่อยยาหรือสารออกฤทธิ์จึงผ่านกระบวนการแพร่เป็นส่วนใหญ่ ในขณะที่การปลดปล่อยยาผ่านการกระตุ้นทางเคมีจะประยุกต์ใช้กับการนำส่งยาทางปากหรือการปลดปล่อยยาแบบควบคุม (controlled release) [6]

คุณลักษณะเด่นของไฮโดรเจล ได้แก่ ให้ความเย็นเมื่อทาลงบนผิว กระจายตัวได้ดี เพิ่มความชุ่มชื้นแก่ผิวหนัง และสามารถล้างออกได้ง่าย อีกทั้งยังมีขั้นตอนการเตรียมที่ง่าย ทำให้ไฮโดรเจลถูกนำไปประยุกต์ใช้ทางเภสัชกรรมและเครื่องสำอาง และมีมูลค่าทางตลาดมากกว่าออร์กาโนเจล ข้อเสียของไฮโดรเจลคือมีข้อจำกัดในการนำส่งตัวยาหรือสารออกฤทธิ์ผ่านทางผิวหนังชั้นสเตรตัมคอร์เนียม (stratum corneum) [10] เนื่องจากชั้นผิวหนังชั้นบนสุดมีองค์ประกอบเป็นชั้นไขมัน ทำให้ไปลดความสามารถในการซึมผ่านผิวหนัง และไม่สามารถกักเก็บยาที่ละลายไขมันได้



รูปที่ 2.1 ลักษณะของไฮโดรเจล

2.4 ออร์กาโนเจล (Organogel)

ออร์กาโนเจล (หรือเรียกว่าโอเลโอเจล (oleogel)) หรือ เจลน้ำมัน เป็นระบบเจลที่มีวิญภาคของเหลวคือน้ำมันหรือตัวทำละลายไม่มีขั้ว โดยออร์กาโนเจลมีนิยามว่าของเหลวอินทรีย์ที่ถูกตรึงไว้ภายในโครงร่างสามมิติและมีคุณสมบัติผันกลับได้ตามอุณหภูมิ (thermoreversible) ออร์กาโนเจลมีลักษณะกึ่งของแข็งที่ขึ้นอยู่กับสารก่อเจลน้ำมัน (organogelators) ที่แขวนลอยในตัวทำละลาย ซึ่งมีทั้งแบบสารประกอบมวลโมเลกุลต่ำหรือพอลิเมอร์ที่ละลายน้ำมันได้ [3] โดยทำหน้าที่สร้างโครงร่างสามมิติขึ้นมา และการก่อตัวของเจลน้ำมันเกิดขึ้นเหมือนกับไฮโดรเจล คือการเกิดแรงระหว่างโมเลกุลอย่างแรงแวนเดอร์วาลส์หรือพันธะไฮโดรเจน

ในการพัฒนาออร์กาโนเจลสำหรับเป็นระบบนำส่งสารออกฤทธิ์ที่ละลายในไขมันได้มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง น้ำมันที่นำมาใช้เป็นตัวทำละลาย เช่น น้ำมันอัลมอนด์ น้ำมันตับปลา น้ำมันมะกอก น้ำมันโอเมก้า 6 และ 9 หรือ ตัวทำละลายอินทรีย์อย่างเบนซีนและเฮกเซน เป็นต้น ในขณะที่สารก่อเจลน้ำมันก็นิยมใช้เป็นแว็กซ์จากธรรมชาติ เช่น candelilla wax, rice bran oil wax, carnauba wax และ sugarcane wax รวมถึงสารสังเคราะห์ที่สามารถละลายได้ดีในน้ำมันด้วย เช่น glyceryl stearate, sorbitan monostearate, stearic acid หรืออนุพันธ์ของซิลิกา เป็นต้น

สารก่อเจลน้ำมันหลายชนิดที่แม้ว่าจะใช้เป็นส่วนประกอบในปริมาณที่ต่ำกว่า 10 เปอร์เซ็นต์ของน้ำหนัก แต่ก็สามารถก่อตัวเป็นโครงร่างสามมิติและเพิ่มความแข็งแรงทางกลให้แก่ตัวเจลได้ดี ทำให้ออร์กาโนเจลมีความน่าสนใจมากยิ่งขึ้นในการพัฒนาเป็นตำรับนำส่งยาและเครื่องสำอาง [16] จุดเด่นของออร์กาโนเจลคือสามารถช่วยให้สารออกฤทธิ์ซึมผ่านผิวหนังชั้นสเตรตัมคอร์เนียมได้ดียิ่งขึ้น เนื่องจากเป็นชั้นผิวหนังที่เป็นชั้นไบเลเยอร์ของกรดไขมัน ดังนั้น ตำรับนำส่งยาควรมีส่วนประกอบที่ชอบน้ำมัน (lipophilic compounds) ด้วย นอกจากนี้ สารประกอบที่เป็นสารลดแรงตึงผิวหรือฟอสโฟลิพิดจะถูกดูดซับบนชั้นผิวหนังสเตรตัมคอร์เนียม และไปเพิ่มความชุ่มชื้นให้กับผิวหนัง เป็นผลให้ยาซึมผ่านได้ดียิ่งขึ้น

ปัจจุบันมีการพัฒนาออร์กาโนเจลจากเลซิธิน (lecithin) ซึ่งเป็นฟอสโฟลิพิดที่ได้จากไข่แดง สำหรับการนำส่งยาผ่านผิวหนังเข้ากระแสเลือด เนื่องจากเลซิธินสามารถละลายได้ดีในสภาวะที่สารมีคุณสมบัติเคมีฟิสิกส์ต่างๆ รวมทั้งยังมีคุณสมบัติความเข้ากันได้ทางชีวภาพ การคงตัวทางความร้อน การผันกลับตามอุณหภูมิ และการต่อต้านการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย เป็นต้น นอกจากนี้เลซิธินออร์กาโนเจลยังถูกพัฒนาไปใช้ในทางเครื่องสำอางสำหรับชะลอตัวการแก่ของผิวหนัง (skin aging) เนื่องจากมีคุณสมบัติในการป้องกันรังสียูวีจากแสงแดด สารออกฤทธิ์ต่างๆที่ละลายไขมัน เช่น วิตามินอี ฮอโรโมน กรดอะมิโน ยาฆ่าแบคทีเรีย ยังออกฤทธิ์ได้ดีเมื่อถูกนำส่งด้วยตำรับออร์กาโนเจล [16] ข้อเสียของออร์กาโนเจล คือ ความข้นเหนียวและความมัน ให้ความรู้สึกรื่นเอน ทำให้ยากต่อการล้าง ผู้ใช้ไม่ค่อยพึงพอใจซึ่งทำให้ความนิยมในการใช้งานต่ำกว่าไฮโดรเจล [10]

2.5 ไบเจล (Bigels)

ไบเจลเป็นตำรับกึ่งของแข็งที่ถูกพัฒนาขึ้นมาใหม่ เพื่อปรับปรุงสมบัติให้ดีขึ้นกว่าเจลดั้งเดิม สำหรับนำไปประยุกต์ใช้ในด้านอาหาร ยาและเครื่องสำอาง โดยไบเจลถูกนิยามว่าเป็นระบบเนื้อเดียวที่เกิดจากการรวมไฮโดรเจลและออร์กาโนเจลด้วยการปั่นผสมเข้าด้วยกันที่อัตราเฉือนสูง ทำให้ตำรับไบเจลประกอบไปด้วยระบบสารที่มีคุณสมบัติมีขั้ว (ไฮโดรเจล) และไม่มีขั้ว (ออร์กาโนเจล) ความแตกต่างระหว่างไบเจลกับอิมัลชันคือทั้งวัฏภาคภายนอกและวัฏภาคภายในอยู่ในลักษณะกึ่งของแข็ง [10]

ระบบไบเจลรวมไปด้วยลักษณะเด่นของเจลดั้งเดิม เช่น กระจายตัวได้ง่าย ให้ผลทางความเย็น หล่อลื่นผิวให้ความชุ่มชื้น ส่งผ่านตัวยาให้ซึมผ่านผิวหนังได้ดี และมีความคงตัวดีขึ้น การรวมเจล 2 ระบบเข้าด้วยกัน ทำให้สามารถนำสารออกฤทธิ์กักเก็บได้ในทั้งส่วนที่เป็นน้ำและน้ำมัน จึงสามารถนำส่งได้ทั้งยาที่ชอบน้ำและยาที่ละลายได้ดีในไขมัน นอกจากนี้ระบบไบเจลอาจก่อให้เกิด Synergistic Effect ซึ่งก็คือการออกฤทธิ์ที่เสริมกันของเจลทั้ง 2 ประเภท ส่งผลให้เกิดกระบวนการเติมน้ำที่ผิวหนังชั้นสเตรตัมคอร์เนียมมีประสิทธิภาพมากขึ้นและการผ่านทะลุของตัวยาคีดีขึ้นกว่าเดิม [9] ไบเจลจึงเป็นที่น่าสนใจสำหรับการพัฒนาเป็นระบบควบคุมการนำส่งยาเฉพาะที่ (topical uses) และยาที่ต้องการให้ซึมผ่านทางผิวหนัง (transdermal uses) ไบเจลสามารถรักษาความคงตัวของระบบได้โดยไม่จำเป็นต้องเติมสารลดแรงตึงผิวหรือสารก่ออิมัลชัน แต่ก็ยังไม่มีการศึกษาแน่ชัดว่าไบเจลคงตัวอยู่ในการเก็บเป็นระยะเวลาในสภาวะต่างๆได้อย่างไร ซึ่งการเกิดซินเนอริซิส (Syneresis) หรือการหดตัวของเจลเมื่อตั้งทิ้งไว้เป็นระยะเวลาหนึ่ง จะบ่งบอกถึงอายุการใช้งานของไบเจลและโครงสร้างร่างแหสามมิติของเจลดั้งเดิมที่ไม่เสถียร ทำให้ของเหลวที่ถูกตรึงไว้ถูกผลักออกมา ก่อให้เกิดการแยกชั้นกันระหว่างไฮโดรเจลและออร์กาโนเจล โดยเฉพาะตำรับที่เนื้อเจลเกิดการรวมกันเป็นกลุ่มก้อนขนาดใหญ่จะเกิดการแยกชั้นได้ง่าย อย่างไรก็ตาม ระบบไบเจลสามารถเตรียมได้ง่ายและมีการศึกษาประสิทธิภาพอย่างต่อเนื่อง จึงได้สรุปจุดเด่นและจุดด้อยของไบเจลได้ดังตารางที่ 2.1

ตารางที่ 2.1 จุดเด่นและจุดด้อยของไบเจล [6]

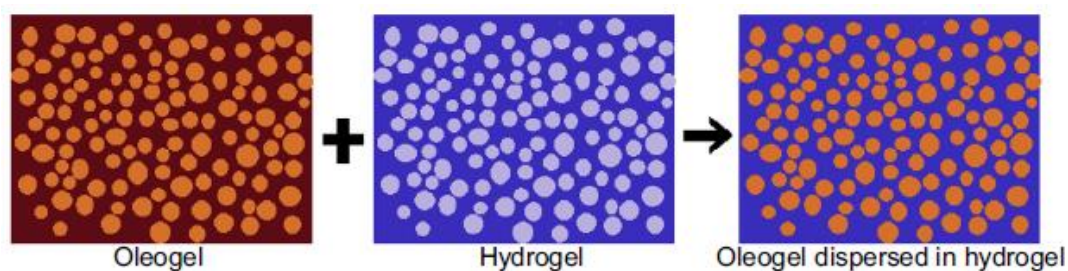
จุดเด่น	จุดด้อย
1.เตรียมได้ง่าย ไม่ซับซ้อน ต้นทุนการผลิตต่ำ	1. เจลเสถียรภาพเมื่ออยู่ในสภาวะที่อุณหภูมิสูงเนื่องจากระบบเป็นแบบไม่ผันกลับตามอุณหภูมิ
2.เกิด synergistic effect จากไฮโดรเจลและออร์กาโนเจล	2. มีโอกาสเกิดการแยกชั้นกันของไฮโดรเจลและออร์กาโนเจลขึ้นเมื่อไม่มีสารก่ออิมัลชันในตำรับ
3. ไม่จำเป็นต้องเติมสารลดแรงตึงผิวและสารก่ออิมัลชันที่เสี่ยงต่อการทำให้ระคายเคืองผิว	3. อาจเกิดปฏิกิริยาเคมีขึ้นจากการรวมเจลทั้งสองวัฏภาคเข้าด้วยกัน ซึ่งอาจจะส่งผลกระทบต่อความคงตัวของตำรับ หรือก่อให้เกิดผลข้างเคียง
4. สามารถนำส่งยาหรือสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพได้ทั้งสารที่ชอบน้ำและไม่ชอบน้ำ	4. ยังไม่เป็นที่รู้จัก จึงยังไม่มีการศึกษาอย่างกว้างขวาง
5. ให้ความคงตัวทางกายภาพที่ดี	

2.5.1 ประเภทของไบเจล

ไบเจลสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ประเภท โดยแบ่งตามการกระจายตัวและตำแหน่งของไฮโดรเจลและออร์กาโนเจลในแต่ละวัฏภาคเจล [10]

2.5.1.1 ไบเจลที่ออร์กาโนเจลกระจายตัวในไฮโดรเจล (organogel-in-hydrogel bigels)

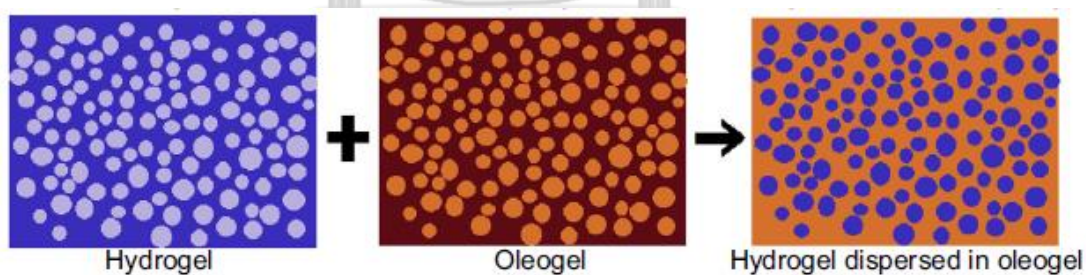
ไบเจลประเภทนี้เป็นตำรับที่มีออร์กาโนเจลกระจายตัวอยู่เป็นวัฏภาคภายในและไฮโดรเจลเป็นวัฏภาคภายนอก แสดงแผนภาพจำลองดังรูปที่ 2.2 ซึ่งเป็นประเภทที่มีการศึกษามากที่สุด ตำรับไบเจลสำหรับการใช้งานด้านเครื่องสำอางเตรียมด้วยออร์กาโนเจลจากน้ำมันมะกอกผสมเข้ากับกลีเซอรอล สเตียเรทและโพลีโคซานอล และเตรียมไฮโดรเจลจากเพคตินโมเลกุลเล็ก ถูกศึกษาสมบัติเชิงรีโอโลยี (Rheological properties) และโครงสร้างจุลภาคของไบเจลโดย Lupi และคณะ(2016) ซึ่งรูปโครงสร้างภายในแสดงหยดน้ำมันที่แขวนลอยอยู่ในโครงสร้างของไฮโดรเจล [17] นอกจากนี้ยังมี Andonova และคณะ (2017) ได้ศึกษาลักษณะการกระจายตัวของออร์กาโนเจลที่เตรียมจากซอร์บิทันและน้ำมันอัลมอนต์ในไฮโดรเจลที่เตรียมด้วยคาร์โบพอล ซึ่งผลจากกล้องจุลทรรศน์แสดงให้เห็นถึงหยดของอนุภาคออร์กาโนเจลคล้ายทรงกลมกระจายตัวในไฮโดรเจล [18]



รูปที่ 2.2 การกระจายตัวของออร์กาโนเจลในไฮโดรเจล [19]

2.5.1.2 ไบเจลที่ไฮโดรเจลกระจายตัวในออร์กาโนเจล (hydrogel-in-organogel bigel)

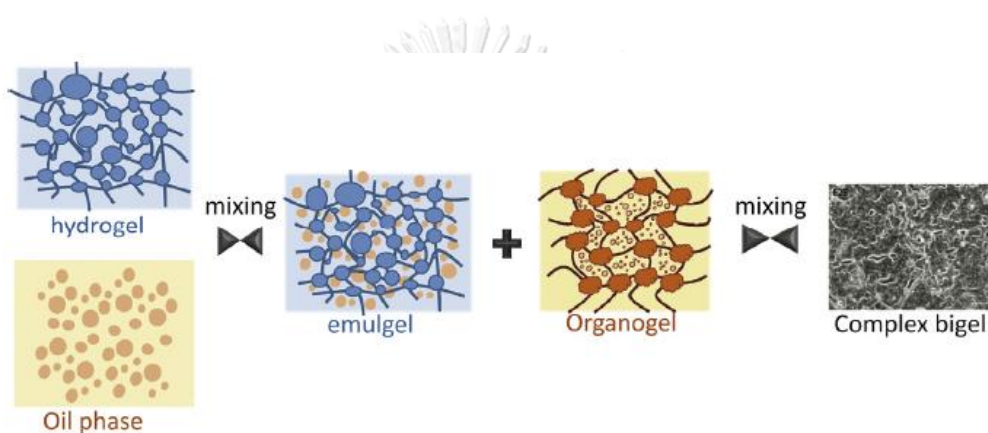
ตำรับไบเจลที่ไฮโดรเจลเป็นวัฏภาคภายในมีการศึกษาอย่างไม่มากนัก Patel และคณะ (2015) [20] ได้ศึกษาคุณลักษณะของไบเจลที่ประกอบด้วยออร์กาโนเจลจากซิลิกา-น้ำมันดอกทานตะวันผสมกับไฮโดรเจลที่ใช้โพลีแซคคาไรด์จาก โลกัสปิ่นกัมซึ่งเป็นสารไฮโดรคอลลอยด์เป็นสารก่อเจล โดยมีการปรับอัตราส่วนระหว่างน้ำและน้ำมันหลายค่า ซึ่งผลจากกล้องจุลทรรศน์และ SEM-EDS แสดงให้เห็นถึงการกระจายตัวที่ไม่ต่อเนื่องของวัฏภาคน้ำในน้ำมัน



รูปที่ 2.3 การกระจายตัวของไฮโดรเจลในออร์กาโนเจล [19]

2.5.1.3 ไบเจลแบบโครงสร้างซับซ้อน (Bi-continuous/matrix-in-matrix bigels)

ไบเจลประเภทนี้เป็นระบบที่มีโครงสร้างของตำรับที่ซับซ้อน โดยไม่สามารถระบุวิถุภาคภายนอกและวิถุภาคภายในของเนื้อเจลได้ ไบเจลสำหรับใช้เป็นเครื่องสำอางพัฒนาโดย Lupi และคณะ (2015) [12] ด้วยการนำอิมัลชันเจลหรืออิมัลเจลที่ได้จากการผสมน้ำมันมะกอกเข้ากับไฮโดรเจลที่เตรียมด้วยแป้งมันสำปะหลัง แล้วจึงนำมาผสมเข้ากับออร์กาโนเจลที่เตรียมจากมอนอกลิเซอโรลด์ของกรดไขมันและน้ำมันมะกอก การเพิ่มสัดส่วนของออร์กาโนเจลในไบเจลในอัตราส่วนที่สูงสุด ทำให้โครงสร้างภายในของไบเจลมีความซับซ้อนเป็นแบบโครงสร้างเมตริกซ์ในเมตริกซ์ ดังรูปที่ 2.4



รูปที่ 2.4 แผนภาพกระบวนการเตรียมไบเจลแบบโครงสร้างซับซ้อน [12]

2.5.2 ปัจจัยที่ส่งผลต่อคุณสมบัติของไบเจล

คุณสมบัติของไบเจลถูกควบคุมด้วยกระบวนการเตรียมและคุณสมบัติของเจلدั้งเดิมเป็น โดยพารามิเตอร์ของกระบวนการ (Process parameters) ที่สำคัญมีหลายพารามิเตอร์ ได้แก่ อุณหภูมิการผสม ความเร็วรอบใบกวน เวลาในการผสม สัดส่วนระหว่างสารก่อเจลและตัวทำละลายของเจลแต่ละวิถุภาค และการเก็บเจลก่อนและหลังผสม สัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล เป็นต้น [19]

1) อุณหภูมิ

มีงานวิจัยที่เตรียมไบเจลด้วยการใช้อุณหภูมิในการผสมเจลกึ่งสองวิถุภาคเข้าด้วยกันที่สูงมากกว่า 50 องศาเซลเซียส พร้อมกับการปั่นกวนอย่างต่อเนื่อง [21, 22] การผสมที่อุณหภูมิสูงทำให้

ออร์กาโนเจลและไฮโดรเจลจะประพติดตัวเข้าใกล้ของเหลวหนืด ดังนั้นจึงคาดว่าจะง่ายต่อการเตรียมให้ได้ไบเจลที่เป็นเนื้อเดียวกัน แต่อย่างไรก็ตามความคงตัวของสารก่อเจลในไฮโดรเจลเป็นสิ่งสำคัญที่ต้องพิจารณาควบคู่ไปด้วย เพื่อหลีกเลี่ยงการสลายตัวของสารก่อเจลในไฮโดรเจลเกิดการสลายตัว และความว่องไวต่ออุณหภูมิของเจลทั้งสองวัสดุ นักวิจัยหลายคนถึงเลือกผสมไบเจลในสภาวะอุณหภูมิห้อง [10]

2) ความเร็วรอบใบกวน

ความเร็วรอบใบกวนจะเกี่ยวข้องกับอัตราเฉือนโดยตรง ในงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับไบเจลเลือกใช้อัตราการผสมที่ความเร็วรอบ 500 รอบต่อนาทีเป็นต้นไป เพื่อให้เกิดการผสมที่ดีและได้ไบเจลที่เป็นเนื้อเดียวกัน ความเร็วรอบใบกวนจะส่งผลต่อการกระจายและขนาดของหยดอนุภาคของวัสดุภายในด้วย ซึ่งอาจจะส่งผลต่อความหนืดและความคงตัวของกายภาพของไบเจล [20]

3) เวลาในการผสม

เวลาในการผสมส่งผลต่อการรวมเป็นเนื้อเดียวกันของไบเจล หากใช้เวลาในการผสมน้อยอาจจะส่งผลให้เกิดการแยกชั้นของแต่ละวัสดุเจลได้

4) สัดส่วนระหว่างสารก่อเจลและตัวทำละลาย

ปริมาณสารก่อเจลและตัวทำละลายที่ใช้เตรียมออร์กาโนเจลและไฮโดรเจล จะควบคุมคุณสมบัติของเจลแต่ละวัสดุ รวมถึงลักษณะของไบเจลด้วย การใช้สัดส่วนที่ไม่เหมาะสม อาจจะทำให้เจลเกิดการหดตัวและมีของเหลวซึมออกมาจากเนื้อเจล เนื่องจากความไม่สมดุลของแรงตึงผิว (Interfacial tension) ระหว่างของเหลวและสารก่อเจล ส่งผลให้ตำรับเจลมีความคงตัวต่ำ [18] นอกจากนี้ปริมาณสารก่อเจลยังส่งผลต่อพีเอชและความหนืดตำรับเจลและไบเจล ซึ่งมีผลต่อความคงตัวและความพึงพอใจในการใช้

5) การเก็บเจลก่อนและหลังผสม

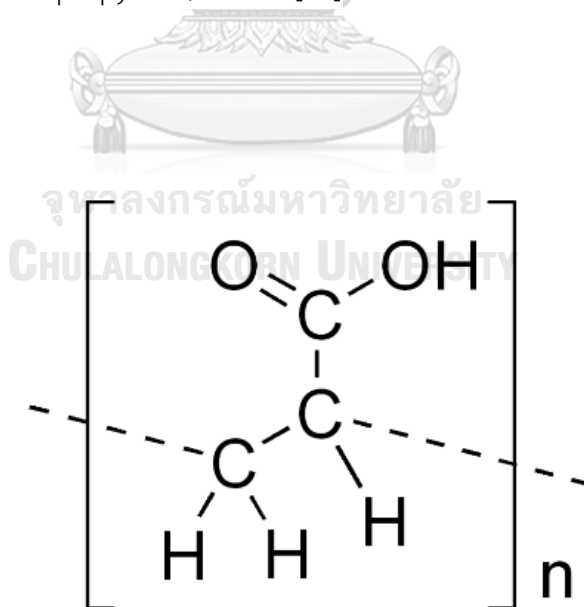
ในบางงานวิจัยไบเจลมีการเก็บไฮโดรเจลและออร์กาโนเจลหลังจากเตรียม 24 ชั่วโมงก่อนนำมาผสมเข้าด้วยกัน [23, 24] และในบางงานวิจัยผสมไบเจลหลังจากเตรียมเจลทั้งสอง แล้วจึงเก็บในระยะเวลาที่กำหนดก่อนที่จะไปวิเคราะห์คุณสมบัติ การเก็บไฮโดรเจลและออร์กาโนเจลก่อนผสมเป็นไบเจล จะทำให้สามารถมั่นใจได้ว่ากระบวนการก่อเจลในแต่ละชนิดเกิดขึ้นอย่างสมบูรณ์แล้ว ในขณะที่การเก็บไบเจลก่อนจะทำให้การวิเคราะห์มีความแม่นยำมากกว่าเนื่องจากมีระยะเวลาให้ไบเจลได้เพิ่มความคงตัวหลังจากการผสม [10]

6) สัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลและไฮโดรเจล

สัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลและไฮโดรเจลส่งผลโดยตรงกับลักษณะทางกายภาพและเนื้อสัมผัสของไบเจล โครงสร้างจุลภาค ขนาดของหยดอนุภาค ความหนืดและความยืดหยุ่น ความแน่นของเนื้อเจล ความคงตัวทางกายภาพและเคมี รวมถึงอัตราการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ สามารถควบคุมด้วยการปรับสัดส่วนของตำรับไบเจล [9-11, 15, 19]

2.6 คาร์โบพอล 940

คาร์โบพอลมีชื่อทางการค้า คือ คาร์โบเมอร์ (carbomer) เป็นพอลิเมอร์สังเคราะห์ที่นำมาใช้เป็นสารเพิ่มความข้นหนืด สารเพิ่มความคงตัว และสารเพิ่มสมบัติแขวนตะกอน (suspending properties) ในผลิตภัณฑ์ยาและเครื่องสำอางอย่างแพร่หลาย [25] ซึ่งคาร์โบพอลคือโมเลกุลขนาดใหญ่ของพอลิอะคริลิกแอซิด (poly acryli acid (PAA)) มีโครงสร้างทางเคมีดังในรูปที่ 2.5 โดยมีทั้งแบบไฮโมพอลิเมอร์ของกรดอะคริลิก หรือนำไปครอสลิงค์กับอัลลิล อีเทอร์ เพนทาอิริทริทอล (allyl ether of pentaerythriol) อัลลิล อีเทอร์ ซูโครส (allyl ether of sucrose) หรือ อัลลิล อีเทอร์ โพรพิลีน (allyl ether of propylene) เป็นต้น [26]



รูปที่ 2.5 โครงสร้างเคมีของพอลิอะคริลิกแอซิด [26]

คาร์โบพอลมีลักษณะเป็นผงของแข็งสีขาว (รูปที่ 2.6) ซึ่งมีความสามารถในการดูดซับและกักเก็บน้ำสูง และทำให้เกิดการพองตัวกลายเป็นเนื้อเจลใส เนื่องจากคาร์โบพอลเป็นพอลิเมอร์ที่มีประจุลบ เมื่อละลายอยู่ในน้ำที่มีความเป็นกลางทางกรดเบส ทำให้โมเลกุลของพอลิอะคริลิกเสี่ยโปรตอน และรับประจุลบมาแทนที่คาร์โบพอลเจลที่มี pH อยู่ระหว่าง 5.5 – 6 มีความเข้ากันได้ดีกับเนื้อเยื่อของร่างกาย ทำให้ถูกนำไปใช้เป็นตำรับนำส่งยารักษาโรคทางผิวหนังและเครื่องสำอางบำรุงผิว



รูปที่ 2.6 ผงคาร์โบพอล

2.7 ซิลิกาไดเมทิลซิลิเลท (Silica dimethyl silylate)

ซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทมีชื่อทางการค้า คือ Aerosil R974 Aerosil R972 หรือ covasilic 15 เป็นต้น ซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทเป็นอนุพันธ์ของซิลิกา ที่จัดอยู่ในกลุ่มซิลอกเซนพอลิเมอร์ (Siloxane polymer) ซิลิกาไฮลิลเลทเป็นสารประกอบซิลิกาที่มีหมู่ฟังก์ชันกลุ่มไฮดรอกซิลบนพื้นผิว เมื่อมีหมู่ฟังก์ชันของไดเมทิลซิลิลมาแทนที่กลุ่มไฮดรอกซิลบางส่วน จะเรียกว่า ซิลิกาไดเมทิลซิลิเลท ซึ่งรู้จักโดยทั่วไปคือซิลิกาฟุ้งที่มีสมบัติไม่ชอบน้ำ (hydrophobic fumed silica) มีลักษณะเป็นผงสีขาว (รูปที่ 2.7) น้ำหนักเบา ละลายในน้ำมันหรือตัวทำละลายไม่มีขั้ว ซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทได้ถูกนำมาใช้เป็นส่วนประกอบของเครื่องสำอางและกลุ่มผลิตภัณฑ์ของใช้ส่วนตัว ซึ่งจะทำหน้าที่เป็นสารเพิ่มความข้นหนืด (thickener) และเป็นสารช่วยเพิ่มความคงตัว (stabilizer) ให้กับน้ำมันหรืออิมัลชัน หรือใช้ทำหน้าที่เป็นสารแขวนตะกอน (suspending agent) สารป้องกันการจับตัวกันเป็นก้อน (anticaking agent) และสามารถใช้เป็นสารก่อเจลน้ำมัน (organogelator) ได้ด้วย เจลน้ำมันหรือออร์กาโนเจลที่ได้จะเป็นมีลักษณะโปร่งใส [27, 28] โดยสามารถควบคุมสมบัติความหนืดและปรับปรุงสมบัติการไหลและการเปลี่ยนรูปทรงของตำรับได้โดยปรับสัดส่วนของซิลิกาไดเมทิลซิลิเลท



รูปที่ 2.7 ผงซิลิกาไดเมทิลซิลิเลท

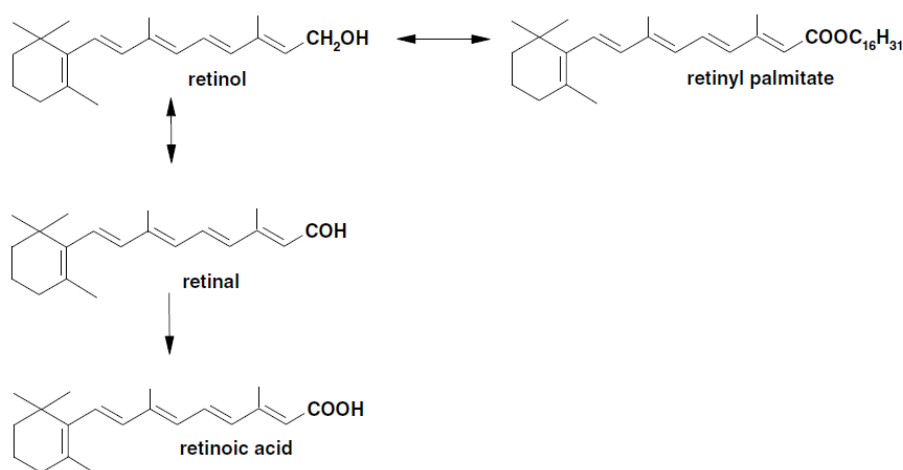
2.8 น้ำมันแร่ (Mineral Oil)

น้ำมันแร่เป็นผลพลอยได้จากการกลั่นน้ำมันปิโตรเลียม น้ำมันแร่เป็นของเหลวใส ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น มีองค์ประกอบหลักคือไฮโดรคาร์บอนแอลเคนและไซโคลแอลเคน น้ำมันแร่นิยมใช้เป็นส่วนประกอบของเครื่องสำอางและผลิตภัณฑ์บำรุงผิวต่างๆ การประกาศควบคุมการใช้เครื่องสำอางของสหภาพยุโรป (EU cosmetics regulation) ฉบับที่ 1123/2009 อนุญาตให้สามารถใช้น้ำมันแร่เป็นส่วนประกอบของเครื่องสำอางได้ ถ้ามีประวัติการกลั่นน้ำมันปิโตรเลียมที่น่าเชื่อถือ และทดสอบแหล่งวัตถุดิบแล้วว่าปราศจากสารก่อมะเร็ง [29] น้ำมันแร่มีคุณสมบัติกักเก็บความชุ่มชื้นให้แก่ผิวหนัง โดยจะทำการเคลือบผิวเอาไว้เหมือนเป็นชั้นฟิล์มป้องกันการสูญเสียน้ำออกจากผิว และสามารถนำไปใช้งานได้หลากหลาย เช่น สารป้องกันไฟฟ้าสถิต สารเคลือบผิว และสารตัวทำละลายและให้ความเหนียวเป็นต้น น้ำมันแร่จึงนิยมถูกพบเป็นส่วนประกอบของครีมบำรุงผิว โลชั่นบำรุงผิว ผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดผิวหนังและผิวกาย ครีมกันแดด ลิปสติก ผลิตภัณฑ์บำรุงเล็บ เจลทาผม แชมพูสระผมและผิว และวาสลีนเป็นต้น โดยปริมาณในตำรับจะอยู่ที่ 1-99 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก ขึ้นอยู่กับผลิตภัณฑ์และความต้องการใช้งาน

2.9 เรตินิลปาล์มมิเตท (Retinyl Palmitate)

2.9.1 เรตินอยด์

เรตินอยด์และกลุ่มอนุพันธ์วิตามินเอ เป็นสารประกอบของวิตามินเอ เป็นสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่สำคัญและถูกนำมาใช้ในการรักษาอาการทางผิวหนัง สารกลุ่มเรตินอยด์สามารถละลายได้ในไขมัน (lipophilic molecules) ทำให้สามารถแพร่ผ่านชั้นผิวหนังและชั้นฟอสโฟลิปิดเมมเบรนบนผิวหนังได้ สารเรตินอยด์รุ่นที่ 1 ได้แก่ เรตินิลเอสเทอร์ เรตินอล เรตินาลดีไฮด์ และกรดเรติโนอิก สารประกอบวิตามินเอมีคุณสมบัติช่วยในการ รักษาผิว เร่งการซ่อมแซมและฟื้นฟูเซลล์ผิวหนังที่เกิดการอักเสบและจากการโดนแสงแดด ช่วยลดริ้วรอยเหี่ยวย่นและชะลอภาวะชราของผิวหนังได้ดี [1] แต่อย่างไรก็ตามสารกลุ่มเรตินอยด์ที่นิยมใช้ในเครื่องสำอางอย่างเรตินอลและเรตินิลปาล์มมิเตท มีผลข้างเคียงของการใช้ คือ อาการผิวแดง ระคายเคืองผิวหนัง ผิวไวต่อแสงแดด เกิดอาการแสบและคันได้ หากใช้ในความเข้มข้นสูง [30-32] นอกจากนี้เรตินอยด์เป็นสารที่ละลายในไขมันได้ดี จึงมีความคงตัวต่ำเมื่อเจอแสงยูวีความร้อน และเกิดออกซิเดชันได้ง่าย เนื่องจากมีพันธะคู่ในโครงสร้าง (รูปที่ 2.8) การแก้ปัญหาในการนำสารประกอบวิตามินเอมาใช้ประโยชน์ที่เป็นไปได้คือควรกักเก็บวิตามินให้อยู่ในระบบนำส่งแบบแขวนลอยในไขมัน (colloidal carrier system) [5, 33-35] ซึ่งจะช่วยให้เป้าหมายของยาได้ออกฤทธิ์ได้ตรงตำแหน่งที่ต้องการ



รูปที่ 2.8 โครงสร้างทางสารกลุ่มเรตินอยด์ [36]

จากรูปที่ 2.8 โครงสร้างของสารเรตินอยด์รุ่นที่ 1 ประกอบไปด้วยวงแหวนเบต้า-ไอโอโนน (β -ionone) และ ไอโซพรีน (isoprene) หลายหน่วย ซึ่งเมตาบอลิซึมกับเอนไซม์ในร่างกาย รวมถึงการออกฤทธิ์จะเปลี่ยนแปลงไปตามหมู่ฟังก์ชันที่ปลายสายไอโซพรีน การจัดเรียงพันธะคู่ในโมเลกุลเป็นแบบทราน ซึ่งเป็นโครงสร้างที่ออกฤทธิ์ได้ดีและพบมากที่สุด [36]

2.9.2 เรตินิลปาล์มมิเตท

เรตินิลปาล์มมิเตท (Retinyl palmitate) เป็นสารประกอบวิตามินเอที่อยู่ในรูปแบบเรตินอล เอสเตอร์ ซึ่งเกิดจากรีตินอลจับกับกรดไขมันปาล์มมิติก (Palmitic acid) แล้วเกิดปฏิกิริยาเอสเตอริฟิเคชัน (Esterification) เป็นรูปแบบวิตามินเอที่พบมากในผิวหนังชั้นนอก [5] การนำเรตินิลปาล์มมิเตทมาใช้แทนเรตินอลช่วยเพิ่มความคงตัวทางกายภาพต่อการเกิดออกซิเดชันและระคายเคืองต่อผิวหนังน้อยกว่า [37] เรตินิลปาล์มมิเตท (RP) ละลายและคงตัวได้ดีในน้ำมันและสารละลายไม่มีขี้ มีบทบาทสำคัญในการเปลี่ยนสภาพของเซลล์และป้องกันการก่อมะเร็ง [38] นอกจากนี้ ยังพบว่าปาล์มมิติกเป็นสารสำคัญในผลิตภัณฑ์ต่อต้านริ้วรอยและชะลอการแก่ของผิวหนัง และยังช่วยให้ผิวหนังชั้นนอก (Epidermis) มีความแข็งแรงมากขึ้น ซึ่งเป็นผลดีต่อการรักษาอาการทางผิวหนัง ข้อมูลจากองค์กร FDA's Voluntary Cosmetics Registration Program นำเสนอว่าในปี 2000 มีตำรับเครื่องสำอางที่มีส่วนประกอบของเรตินิล ปาล์มมิเตทมากกว่า 667 ผลิตภัณฑ์ [39]

การซึมผ่านเข้าผิวหนังของเรตินิลปาล์มมิเตทจะต้องผ่านกระบวนการทางเอนไซม์บนผิวหนัง เปลี่ยนให้อยู่ในรูปเรตินอลด้วยการตัดการเชื่อมของหมู่เอสเทอร์ออก หลังจากนั้นจึงผ่านกระบวนการเอนไซม์เพื่อเปลี่ยนเป็นเรตินาล และกรดเรติโนอิก ตามลำดับ การทดลองใช้เรตินิลปาล์มมิเตทในหนูทดลองเป็นเวลา 14 วัน แสดงผลว่ามีการเพิ่มขึ้นของโปรตีน คอลลาเจน และความแข็งแรงของผิวหนังชั้นนอก [40]

2.10 สมบัติการไหลและการเปลี่ยนรูปทรง (Rheological properties)

2.10.1 สมบัติหยุ่นหนืด (Viscoelastic properties)

ความหยุ่นหนืดคือสมบัติของวัสดุที่แสดงความพฤติกรรมทั้งไหลหนืดและยืดหยุ่นเมื่ออยู่ภายใต้แรงกระทำที่ทำให้เสียรูป กล่าวถึงวัสดุที่มีสมบัติหนืดและยืดหยุ่น จะมีแสดงทั้งสมบัติอยู่ระหว่างของแข็งที่มีความยืดหยุ่น (Elastic solid) และของเหลวหนืด (Viscous liquid) ซึ่งเป็นสมบัติที่ขึ้นอยู่กับอุณหภูมิและเวลาที่ใช้ในการทดสอบ วัสดุที่มีองค์ประกอบทั้งของเหลวและของแข็งมักจะแสดงสมบัติหนืดและยืดหยุ่น วัสดุที่มีคุณสมบัติแบบหยุ่นหนืด เช่น พอลิเมอร์ที่สามารถหลอมเหลว วัสดุทางชีววิทยา อาหาร และยาอยู่ในรูปแบบกึ่งของแข็ง เป็นต้น [41] ความยืดหยุ่นและหนืดของตำรับยาแบบกึ่งแข็งส่งผลต่อลักษณะทางกายภาพของยา ซึ่งมีผลต่อความพึงพอใจของผู้ใช้ สมบัติ viscoelastic มีผลต่อระยะเวลาในการสัมผัสของเจล ซึ่งส่งผลกระทบต่อปริมาณยาที่ถูกดูดซึมอยู่ในเนื้อเยื่อ (bioavailability) และประสิทธิภาพของการรักษา [42]

Semenzato และคณะ (1994) [43] พบว่าสมบัติหยุ่นหนืดของวิตามินเอปาล์มมิเตทในตำรับอิมัลชันมีผลต่อความคงตัวทางเคมีและกายภาพ นอกจากนี้งานวิจัยของ Bonferoni และคณะ (1995) [44] ยังแสดงให้เห็นการปลดปล่อยยาออกจากตำรับเจลผ่านกระบวนการกักต้อนของเจลเกี่ยวข้องกับสมบัติหยุ่นหนืด

การศึกษาสมบัติหยุ่นหนืดของวัสดุสามารถศึกษาด้วยวิธี stress relaxation

Stress relaxation test

การศึกษา stress relaxation เป็นการให้ความเครียด (strain) คงที่ในระยะเวลาหนึ่ง โดยการกดหัววัดลงในวัสดุเป็นระยะทางระดับหนึ่งค้างไว้ในระยะเวลาที่ต้องการทดสอบ ซึ่งความเค้น (stress) ต้องการเพื่อรักษาความเครียดให้คงที่จะค่อยๆ ลดลงตามเวลา ปรากฏการณ์นี้เรียกว่า stress relaxation หรือการคลายความเค้นของวัสดุเมื่อมีแรงมากระทำ ซึ่งจะขึ้นอยู่กับการจัดเรียงตัวของโมเลกุลในวัสดุ เมื่อกดหัววัดลงบนตัวอย่างในระยะทางที่กำหนด แรงเค้นจะเพิ่มขึ้นจนมีค่าสูงสุด (Maximum force, F_0) ปล่อยหัววัดค้างไว้ในตำแหน่งเดิมเป็นระยะเวลาหนึ่ง แรงเค้นจะลดลงอย่างรวดเร็วจนกระทั่งเข้าสู่ระดับแรงตกค้าง เรียกว่า residual force (F_r) การคำนวณเปอร์เซ็นต์การคลายความเค้น (%SR) สามารถคำนวณได้ดังสมการที่ 2.1 [10, 45]

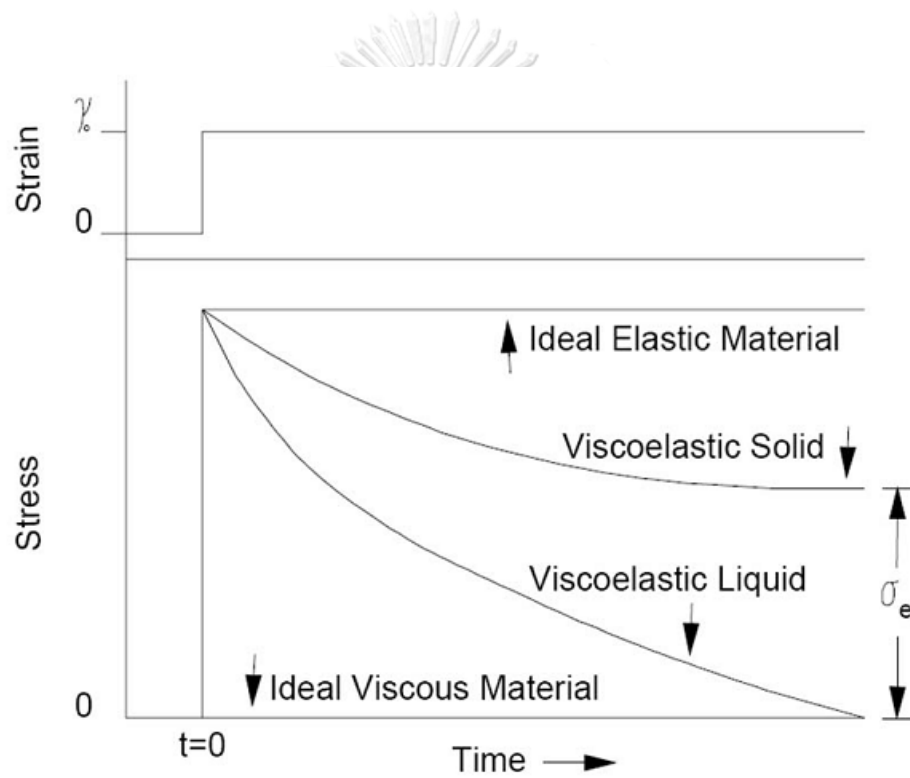
$$\%SR = \left(\frac{F_0 - F_r}{F_0} \right) \times 100 \quad (2.1)$$

โดยที่

F_0 = maximum force (g)

F_r = residual force (g)

กราฟความสัมพันธ์ระหว่างแรงและเวลาในการศึกษา stress relaxation สามารถนำมาวิเคราะห์สมบัติหยุ่นหนืด ได้ ดังรูปที่ 2.9 กรณีตัวอย่างมี %SR สูง แสดงว่า ตัวอย่างนั้นมีสมบัติหยุ่นหนืดที่เข้าใกล้ของเหลวหนืดมากกว่าความยืดหยุ่น ส่วนตัวอย่างที่มี %SR ต่ำ ตัวอย่างนั้นมีความยืดหยุ่นเด่นกว่าความหนืด

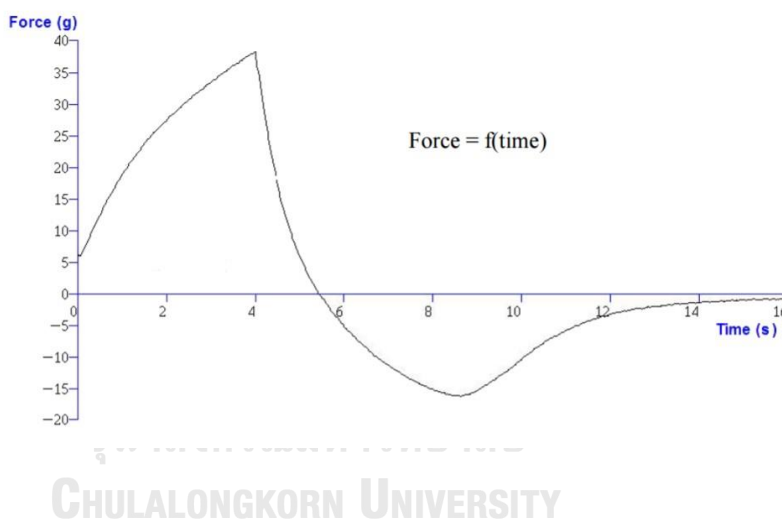


รูปที่ 2.9 stress relaxation curve [46]

2.10.2 สมบัติทางเนื้อสัมผัส (Texture properties)

สมบัติทางเนื้อสัมผัสของตำรับในรูปแบบกึ่งของแข็งจะมีความสำคัญต่อความคงตัว การแผ่กระจายบนผิวหนังหลังจากการทา และความพึงพอใจในการใช้งาน สมบัติทางเนื้อสัมผัสสามารถวิเคราะห์ได้จากการศึกษาการแผ่กระจาย (Spreadability studies) จากการทดสอบด้วยแรงกดจากหัววัด (Compression Test) ด้วยเครื่อง Texture analyzer

พารามิเตอร์ต่างๆ ได้แก่ ความแน่น (firmness) ความเชื่อมยึดติด (cohesiveness) ความเหนียว (stickiness) และดัชนีความหนืด (Index of viscosity) สามารถหาได้จากกราฟความสัมพันธ์ระหว่างแรงและเวลาในการทดสอบ compression [47]



รูปที่ 2.10 Texture Analysis profile [47]

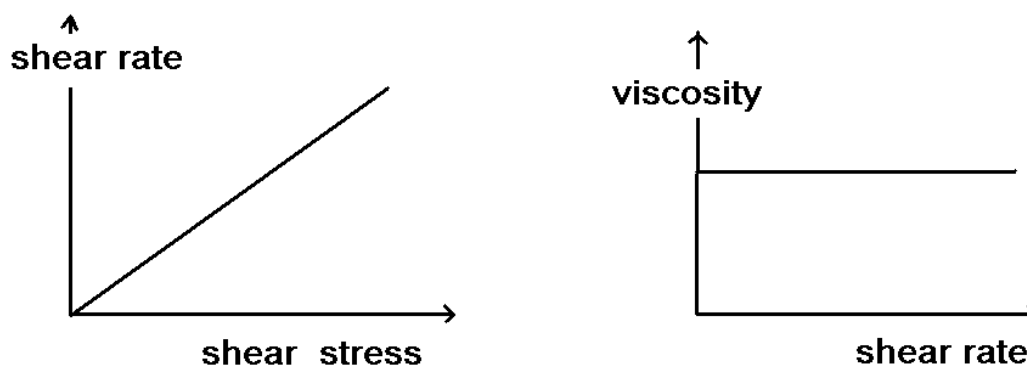
ความแน่นของตัวอย่างคือแรงที่มากที่สุดเมื่อหัววัดกดลงวัสดุ ซึ่งก็คือตำแหน่งที่พีคสูงสุด พื้นที่ใต้กราฟที่เป็นบวกแสดงถึงความเชื่อมยึดติดกันภายในตัวอย่าง ตำแหน่งพีคติดลบที่สูงที่สุดแสดงถึงความเหนียวของตัวอย่าง และดัชนีความหนืดคำนวณได้จากพื้นที่ใต้กราฟที่เป็นลบ [11, 18]

2.11 พฤติกรรมการไหลของของไหล

ของไหลแสดงพฤติกรรมการไหลได้หลายแบบ ในกรณีที่เป็นการไหลแบบมีแรงเฉือน โดยไม่พิจารณาความเค้นตึงฉากและสมบัติหยุ่นหนืด โดยจะแบ่งพฤติกรรมการไหลออกเป็น 2 ลักษณะ คือ การไหลที่ไม่ขึ้นกับเวลา (Time independent flow) และการไหลที่ขึ้นกับเวลา (Time dependent flow) ของไหลที่ต้องพิจารณาว่าลักษณะการไหลและความหนืดขึ้นอยู่กับอัตราเฉือน (shear rate) หรือไม่ จัดเป็นการไหลที่ไม่ขึ้นอยู่กับเวลา แบ่งออกเป็น ของไหลนิวโตเนียน (Newtonian Fluid) และของไหลนอนนิวโตเนียน (Non-newtonian Fluid) [48]

2.11.1 Newtonian Fluid

ของไหลแบบนิวโตเนียนเป็นของไหลที่เป็นไปตามกฎของนิวตัน ความสัมพันธ์ของความเค้นเฉือน (shear stress, τ) และอัตราเฉือน (shear rate, $\dot{\gamma}$) เป็นความสัมพันธ์เชิงเส้นตรง และความหนืดเป็นสมบัติคงที่ของของไหลไม่มีเปลี่ยนแปลงไปตามอัตราเฉือน ของไหลแบบนิวโตเนียน เช่น น้ำในท่อ สารละลาย แก๊สที่อยู่ในความดันต่ำกว่า 100 บรรยากาศ ของเหลวโมเลกุลต่ำ เป็นต้น



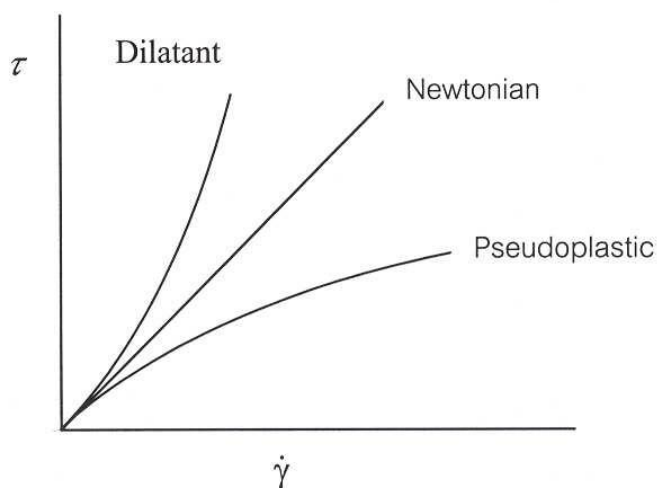
รูปที่ 2.11 ความสัมพันธ์ระหว่างความเค้นและอัตราเฉือน (ซ้าย) และ ความสัมพันธ์ระหว่างความหนืดและอัตราเฉือน (ขวา) ของของไหลแบบนิวโตเนียน

2.11.2 Non-newtonian Fluid

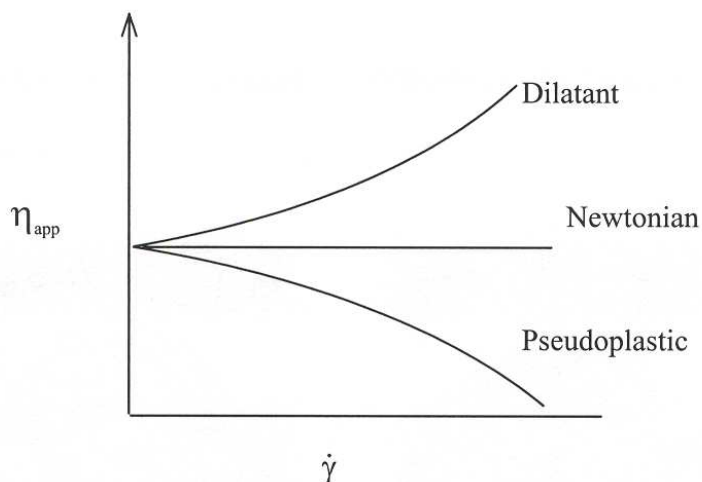
ของไหลแบบนิวโตเนียนจะแสดงคุณสมบัติความหนืดที่ไม่คงที่ และความสัมพันธ์ระหว่างความเค้นเฉือนและอัตราเฉือนไม่เป็นเส้นตรง ความหนืดของของไหลแบบนอนนิวโตเนียนขึ้นกับอัตราเฉือนในช่วงอัตราเฉือนหนึ่งเท่านั้น และจะเปลี่ยนแปลงไปเมื่ออัตราเฉือนเปลี่ยน ตัวอย่างวัสดุที่มีพฤติกรรมการไหลแบบนอนนิวโตเนียน เช่น พอลิเมอร์ที่หลอมละลายได้ ซอสปรุงอาหาร ครีม โลชัน ระบบที่มีสารแขวนลอยอยู่ เป็นต้น พฤติกรรมการไหลแบบนอนนิวโตเนียน แบ่งออกเป็น 2 ลักษณะ คือ

- 1) ความหนืดลดลง เมื่อเพิ่มอัตราเฉือน เรียกว่า พฤติกรรมแบบ pseudoplastic หรือ shear-thinning
- 2) ความหนืดเพิ่มขึ้น เมื่อเพิ่มอัตราเฉือน เรียกว่า พฤติกรรมแบบ Dilatant หรือ shear-thickening

และแสดงลักษณะได้ดังรูปที่ 2.12



รูปที่ 2.12 ความสัมพันธ์ระหว่างความเค้นและอัตราเฉือนในพฤติกรรมกรไหลของของไหลแบบนิวโตเนียนและนอนนิวโตเนียน



รูปที่ 2.13 ความสัมพันธ์ระหว่างความหนืดและอัตราเฉือนในพฤติกรรมการไหลของของไหลแบบนิวโตเนียนและนอนนิวโตเนียน

รูปที่ 2.13 จะเห็นได้ว่าการเพิ่มขึ้นหรือลดลงของความหนืดเมื่อเพิ่มอัตราเฉือน ไม่ได้เปลี่ยนแปลงแบบเป็นความสัมพันธ์เชิงเส้นตรง และแกน y จะแทนด้วยสัญลักษณ์ η_{app} ซึ่งก็คือความหนืดปรากฏ (apparent viscosity) เป็นสัญลักษณ์แทนความหนืดของของไหลแบบนอนนิวโตเนียน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

พอลิเมอร์ส่วนใหญ่เมื่อหลอมละลายจะแสดงพฤติกรรมการไหลแบบ pseudoplastic เนื่องจากโมเลกุลของพอลิเมอร์เป็นสายโซ่ยาวที่พันและขดกันไปมา เมื่อพอลิเมอร์โดนหลอมละลายกลายเป็นของเหลวหนืด สายโซ่ที่พันและขดกันไปมาก็ยังอยู่ ถ้ามีปริมาณมากก็จะแสดงถึงลักษณะที่ยืดหยุ่น ซึ่งเป็นส่วนของพอลิเมอร์ที่ตอบสนองต่อความเค้น และเมื่อพอลิเมอร์ที่หลอมเหลวถูกเฉือนด้วยอัตราเฉือนมากขึ้น กล่าวคือมีแรงเฉือนมากระทำมากขึ้น สายโซ่ที่ขดอยู่ก็มีโอกาสเคลื่อนผ่านกันและกันได้มากขึ้น ทำให้ความหนืดของพอลิเมอร์ลดลง

2.11.3 Ostwald-de Waele Power law model

สมการแสดงกฎแห่งการยกกำลังถูกนำมาใช้ศึกษาพฤติกรรมการไหลของพอลิเมอร์และ
ครอบคลุมช่วงอัตราเฉือนที่เหมาะสม ซึ่งแสดงสมการได้ดังนี้

$$\tau = K(\dot{\gamma})^n \quad (2.2)$$

โดยที่ τ คือความเค้น

$\dot{\gamma}$ คืออัตราเฉือน (เวลา⁻¹)

K คือสัมประสิทธิ์ความหนืดหรือดัชนีความข้นเหนียว (Consistency index)

n คือดัชนีพาวเวอร์ลอร์ ซึ่งเป็นดัชนีชี้วัดพฤติกรรมการไหล

และเนื่องจาก

$$\tau = \eta \dot{\gamma} \quad (2.3)$$

สามารถแสดงสมการกฎแห่งการยกกำลังในรูปแบบความหนืดปรากฏได้ ดังนี้

$$\eta = K(\dot{\gamma})^{n-1} \quad (2.4)$$

สำหรับวัสดุที่แสดงพฤติกรรมการไหลแบบ shear-thinning (pseudoplastic) ค่า n จะอยู่ในช่วงระหว่าง 0 ถึง 1 ถ้า n มากกว่า 0.8 ของไหลจะมีพฤติกรรมเข้าใกล้ของไหลแบบนิวโตเนียน และถ้า n น้อยกว่า 0.5 ของไหลจะมีพฤติกรรมเข้าใกล้ของไหลแบบนอนนิวโตเนียน ถ้าเป็นของไหลนิวโตเนียน n มีค่าเท่ากับ 1

2.12 จลนศาสตร์การปลดปล่อยยา [19]

แบบจำลองที่นักวิจัยได้นำมาศึกษาการปลดปล่อยสารสำคัญออกจากตำรับมีหลายแบบจำลอง ซึ่งแบบจำลองที่นำมาศึกษาการปลดปล่อยยาในไบเจล ได้แก่ Zero-order model Higuchi model และ Korsmeyer-Pappas model

1) Zero-order model

การปลดปล่อยแบบ zero-order เป็นการปลดปล่อยที่ไม่ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของสารสำคัญในตำรับ การปลดปล่อยสารสำคัญเป็นฟังก์ชันของเวลา ซึ่งลักษณะการปลดปล่อยจะเป็นไปอย่างช้าๆ

$$M_R = M_0 + Kt \quad (2.5)$$

โดยที่ M_R คือ ปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาในสารทำละลายตัวกลาง

M_0 คือ ปริมาณยาเริ่มต้นในสารทำละลายตัวกลาง

K คือ ค่าคงที่การปลดปล่อย

t คือ เวลาที่ยาปลดปล่อยออกจากตำรับ

2) Higuchi Model

Higuchi model เป็นแบบจำลองนำมาใช้อธิบายจลนศาสตร์การปลดปล่อยของสารสำคัญจากตำรับที่เป็นระบบแบบเมตริกซ์ ซึ่งเหมาะกับการอธิบายกลไกการปลดปล่อยของสารสำคัญที่มีละลายน้ำได้น้อยจนถึงสารที่ละลายน้ำได้ดีมากที่กักเก็บอยู่ในเมตริกซ์ของแข็งและกึ่งของแข็ง โดยแบบจำลองนี้จะเหมาะสมกับการปลดปล่อยยาด้วยกลไก Fickian diffusion จากเมตริกซ์พอลิเมอร์ โดยไม่สนใจการบวมและการแพร่ของยา โดยอธิบายด้วยสมการต่อไปนี้

$$M_R = K_H \times t^{0.5} \quad (2.6)$$

โดยที่ M_R คือ ปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาในสารทำละลายตัวกลาง

K_H คือ ค่าคงที่การปลดปล่อยแบบ Higuchi

t คือ เวลาที่ยาปลดปล่อยออกจากตำรับ

3) Korsmeyer-Peppas model

ในปี 1983 Korsmeyer ได้พัฒนาแบบจำลองสำหรับอธิบายการปลดปล่อยยาออกจากระบบนำส่งยาที่เป็นพอลิเมอร์ ซึ่งแบบจำลอง Korsmeyer-Peppas model ใช้ข้อมูลการปลดปล่อยในช่วง 60% แรกมาอธิบายกลไกด้วยสมการ

$$M_t/M_\infty = Kt^n \quad (2.7)$$

โดยที่ M_t/M_∞ คือ สัดส่วนของยาที่ปลดปล่อย ณ เวลา t ใดๆ

K คือ ค่าคงที่การปลดปล่อยแบบ

t คือ เวลาที่ยาปลดปล่อยออกจากตำรับ

n คือ ดัชนีการปลดปล่อย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ค่า n จะเป็นตัวบ่งบอกถึงกลไกการปลดปล่อยสารสำคัญออกจากเมทริกซ์ ซึ่งถ้า $n < 0.45$ จะเป็นกลไกการปลดปล่อยแบบ Fickian diffusion ซึ่งควบคุมโดยกระบวนการแพร่ ในขณะที่ค่า n อยู่ระหว่าง $0.45 < n < 0.89$ กลไกการปลดปล่อยเป็นแบบ non-Fickian transport ซึ่งการเคลื่อนที่ของยา จะถูกควบคุมด้วยการบวมแล้วตามด้วยการแพร่ เมื่อ $n = 0.89$ การปลดปล่อยยาเป็นแบบ relaxational transport และเมื่อ $n > 0.89$ การปลดปล่อยยาเป็นไปตามกลไก Super Case II transport ซึ่งเป็นลักษณะของการที่พอลิเมอร์มีการแตกตัว ทำให้ของเหลวไหลซึมออกมา

2.13 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

Li และคณะ (2009) [49] ได้ทำการศึกษาและวิเคราะห์การปลดปล่อย การสลายตัว และความระคายเคืองต่อผิวหนังของกรดเรติโนอิกแบบทรานส์ที่กักเก็บในรูปแบบไมเซลนาโนพาร์ทิเคิลที่มีคุณสมบัติเป็นแบบทั้งชอบน้ำและชอบไขมัน (amphiphilic) โดยชั้นของโคพอลิเมอร์ไมเซลลาร์ที่ห่อหุ้มด้านนอกเตรียมจาก mPEG (*Methoxypolyethylene*) ส่วนชั้นด้านในเป็น PLA (*Poly-lactic-acid*) นาโนพาร์ทิเคิลเตรียมด้วยวิธีการระเหยอะซีโตนและไดอะไลซิส การทดสอบ *In vitro* พบว่ากรดเรติโนอิกปลดปล่อยได้รวดเร็วเมื่อโคพอลิเมอร์มีมวลโมเลกุลต่ำและมีปริมาณยาที่กักเก็บน้อย และนาโนพาร์ทิเคิลที่กักเก็บกรดเรติโนอิกช่วยลดการแตกของเม็ดเลือดแดง และการทดสอบ *In vitro* ในหนูพบว่าเกิดกระบวนการทางชีวภาพในกระแสเลือด ของกรดเรติโนอิกที่กักเก็บแบบนาโนพาร์ทิเคิลมากกว่าที่เป็นแบบสารละลาย

Oliveira และคณะ (2014) [5] ได้ทำการทดสอบการระเคืองของเรตินิลปาล์มมิเตทที่มีเข้มข้น 1% โดยน้ำหนักในระบบนำส่งผลึกเหลว (*Liquid Crystalline Systems, LCS*) สำหรับการใช้งานเป็นเครื่องสำอางชะลอวัย ซึ่งทำการทดสอบด้วยวิธี Erythrocyte Hemolysis หรือการแตกของเซลล์เม็ดเลือดแดงโดยใช้เซลล์เม็ดเลือดแดงของคนรูปเลือดโอ ผลการทดสอบเมื่อเทียบกับเรตินิลปาล์มมิเตทที่อยู่ในรูปของเหลวหนืด พบว่าเซลล์ %hemolysis ของเม็ดเลือดแดงเท่ากับ 4.69 ± 0.54 % แต่เมื่อนำเรตินิลปาล์มมิเตทมากักเก็บใน LCS พบว่า %hemolysis ของเม็ดเลือดแดงลดลงเหลือประมาณ 3.19 % – 3.42 % แสดงถึงศักยภาพในการนำซิลิโคนพอลิเมอร์หรือซิลิกาพุ่มมาใช้เป็นสารเพิ่มแรงตึงผิวในวัฏภาคน้ำมัน และการพัฒนาให้เรตินิลปาล์มมิเตทในอยู่ในระบบแขวนลอยในไขมัน ช่วยลดความเสี่ยงต่อการระคายเคืองของจากการใช้เรตินิลปาล์มมิเตทในเครื่องสำอาง

Almeida และคณะ (2008) [13] เป็นกลุ่มแรกที่ได้ศึกษาการผสมไฮโดรเจลและออร์กาโนเจลเข้าด้วยกันเพื่อเป็นตำรับนำส่งยาทางผิวหนังแบบใหม่ โดยการปั่นผสมผสมคาร์โบพอลไฮโดรเจลและออร์กาโนเจลที่เตรียมจาก Span 60 คอลเลสเทอรอล ซิงค์สเตียเรท และกรดซิลิซิก ในสัดส่วนต่างๆ ที่ความเร็วรอบใบกวน 600 รอบต่อนาที ณ อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 10 นาที โดยไม่มีส่วนผสมของสารเพิ่มคุณสมบัติอื่นๆ จากการเก็บที่อุณหภูมิ 20 และ 40 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลา 6 เดือน พบว่าตำรับไบเจลที่เก็บในอุณหภูมิ 20 องศาเซลเซียส ไม่มีการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ

เนื้อเจลไม่หดตัว ไม่มีของเหลวซึม และสมบัติทางเนื้อสัมผัส (texture properties) ได้แก่ ความแน่น และความยืดติดกันของเนื้อเจลลดลงเพียงเล็กน้อย ส่วนตำรับไบเจลที่เก็บในอุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส ไบเจลมีการเปลี่ยนแปลงสีจากขาวครีมเป็นเหลือง เนื้อเจลเกิดการหดตัว ทำให้ความแน่นและความยืดติดกันลดลง และจากการทดสอบกับอาสาสมัคร ไบเจลให้ผลลัพธ์ในการเพิ่มความชุ่มชื้นมากกว่าการใช้ไฮโดรเจลธรรมดาและเทียบเท่ากับออร์กาโนเจล แต่ให้สัมผัสที่เย็นและเนียนนุ่มกว่า

Singh และคณะ (2014) [11] ได้พัฒนาตำรับไบเจลสำหรับนำส่งยา metronidazole เพื่อการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียในช่องคลอด โดยเตรียมออร์กาโนเจลจากซอร์บิแทน-มอนอสเตียเรทและน้ำมันงา และเตรียมไฮโดรเจลจากคาร์โบพอล 934 ปั่นผสมที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบ 500 รอบต่อนาที โดยปรับสัดส่วนของออร์กาโนเจลในไบเจล เท่ากับ 11%, 20%, 27%, และ 33% ตามลำดับ สมบัติทางกายของไบเจลขึ้นอยู่กับสัดส่วนของออร์กาโนเจล ในสัดส่วนต่ำๆ จะมีความชื้นเหนียวน้อยกว่า และทำใ้ง่ายกว่า ในขณะที่ตำรับไบเจลที่มีสัดส่วนของออร์กาโนเจลมากจะมีความแน่นของเจลและความหนืดมากกว่า ค่า pH ของไบเจลอยู่ระหว่าง 6.5-7 ซึ่งเป็นช่วงที่ไม่ก่อให้เกิดการระคายเคืองต่อผิว และจากการศึกษาโครงสร้างจุลภาคด้วยกล้องจุลทรรศน์แบบฟลูออเรสเซนซ์ มีหยดอนุภาค (droplets) ของออร์กาโนเจลกระจายอยู่ในไฮโดรเจล ยืนยันว่าเป็นตำรับไบเจลแบบออร์กาโนเจลในไฮโดรเจล ปริมาณและขนาดของหยดอนุภาคจะเพิ่มขึ้นตามสัดส่วนของออร์กาโนเจล การกระจายตัวของหยดอนุภาคที่หนาแน่นและใกล้กันเมื่อเพิ่มปริมาณออร์กาโนเจลอาจจะช่วยเพิ่มความคงตัวของตำรับไบเจลได้ และจากการทดสอบความคงตัวแบบในสภาวะเร่งด้วยวิธี freeze-thaw cycle ทั้งหมด 5 รอบ (แช่แข็งที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส และหลอมเหลวที่ 70 องศาเซลเซียส) พบว่าไบเจลทุกตำรับมีความคงตัวทางความร้อนได้ดี การเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิอย่างรุนแรงส่งผลให้ความแน่นของเจล ลดลงเพียงเล็กน้อย และการเก็บที่อุณหภูมิห้องเป็นระยะเวลา 3 เดือนพบว่าไม่มีการแยกชั้น หรือการตกตะกอน มีลักษณะทางกายภาพคงเดิม การวิเคราะห์สมบัติหยุ่นหนืด (viscoelastic) ด้วยการทดสอบ stress relaxation ได้ผลว่าได้ %SR อยู่ระหว่าง 37-42% ซึ่งแสดงถึงสมบัติ viscoelastic และ %SR ลดลงตามสัดส่วนของออร์กาโนเจลที่เพิ่มขึ้นในตำรับไบเจล ในการทดสอบการปลดปล่อยยา metronidazole จากตำรับไบเจลต่างๆ พบว่าสัดส่วนของออร์กาโนเจลที่มากขึ้น ช่วยทำให้การปลดปล่อยยาได้ช้าลงซึ่งแสดงรูปแบบการปลดปล่อยยาแบบควบคุม (controlled release) ตำรับไบเจลที่มีออร์กาโนเจลอยู่ 10 % แสดงการปลดปล่อยยาออกมา 100% ในระยะเวลาประมาณ 1.30 ชั่วโมงแรก จลนศาสตร์การปลดปล่อยยาจากไบเจลเป็นไปตาม Higuchi model ซึ่งยืนยันว่า การปลดปล่อยของยาเป็นการแพร่ผ่านตัวกลาง (diffusion mediate)

Andonova และคณะ (2017) [18] พัฒนาและวิเคราะห์คุณสมบัติของตำรับไบเจลที่เตรียมจากคาร์โบพอลไฮโดรเจลและซอร์บิแทน มอนอสเตียเรท-น้ำมันอัลมอนต์ออร์กาโนเจล ด้วยการปั่นผสมออร์กาโนเจลอุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียสเข้ากับไฮโดรเจลที่อุณหภูมิห้อง ด้วยความเร็วรอบ 500 รอบต่อนาที และปั่นผสมจนไบเจลเย็นถึงอุณหภูมิห้อง โดยเตรียมตำรับไบเจล 3 ตำรับ ตามสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล คือ 20:80 30:70 40:60 พบว่าหลังจากการเก็บในอุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลา 6 เดือน ตำรับ 40:60 เกิดการหดตัว มีของเหลวไหลซึมออกมา ความแน่นของเนื้อเจลลดลง ส่วนอีกสองตำรับมีความคงตัวทางกายภาพที่ดี ไม่มีการแยกชั้นกันของไฮโดรเจลและออร์กาโนเจลเกิดขึ้น ตำรับไบเจล 20:80 และ 30:70 แสดงลักษณะ shear-thinning (pseudoplastic) เพราะความหนืดลดลง เมื่ออัตราเฉือนเพิ่มขึ้น โดยตำรับที่มีออร์กาโนเจลมากกว่า จะมีความหนืดมากกว่าแต่การแผ่กระจายหลังจากการทำต่ำกว่า นอกจากนี้ผลของ FTIR ให้เห็นว่าไบเจลแสดงพีคที่เป็นทั้งลักษณะของออร์กาโนเจลและไฮโดรเจล โดยไม่มีการเกิดพีคตำแหน่งใหม่ แสดงว่าไม่มีการเกิดปฏิกิริยาใดๆ ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดความระคายเคืองต่อผิวหนัง หรือทำให้สมบัติทางกายภาพและทางกลเปลี่ยนแปลงไป

Lupi และคณะ (2016) [17] ได้ศึกษาโครงสร้างจุลภาคของไบเจลที่เตรียมจากเพคติน-ไฮโดรเจลและออร์กาโนเจลที่มีสารก่อเจลเป็นโพลีโคซานอลและกลีเซอรอล สเตียเรท ร่วมกับน้ำมันมะกอก โดยปั่นผสมที่อุณหภูมิห้อง ความเร็วรอบ 1200 รอบต่อนาที ผลของการศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์พบว่า ตำรับไบเจลที่มีออร์กาโนเจลและสารก่อเจลในออร์กาโนเจลในปริมาณมากๆ จะทำให้โครงสร้างจุลภาคซับซ้อน แสดงลักษณะไบเจลเป็นแบบเมตริกซ์ในเมตริกซ์ การทดสอบความคงตัวทางความร้อนด้วยวิธี time cure test ให้ผลว่าไบเจลที่มีสัดส่วนของออร์กาโนเจลสูง สามารถคงตัวทางความร้อนได้ดีกว่า เนื่องจากออร์กาโนเจลมีคุณสมบัติที่คงตัวทางความร้อนได้ดีกว่าไฮโดรเจล

Sagiri และคณะ (2014) [50] ได้ศึกษาสมบัติทางความร้อนด้วยเทคนิค DSC ของตำรับไบเจลแบบออร์กาโนเจลกระจายตัวในไฮโดรเจลที่เตรียมจากสเตียเรทออร์กาโนเจลและเจลาตินไฮโดรเจล ด้วยวิธีอิมัลชันแบบใช้ความร้อน สำหรับนำส่งยา ciprofloxacin ซึ่งเป็นยาละลายในไขมัน ผลของการวิเคราะห์สมบัติทางความร้อนด้วย DSC พบว่า พีคของการดูดความร้อนที่ใช้เพื่อการหลอมเหลว (endothermic peak) ของไบเจลแสดงตำแหน่งเดียวกันกับของออร์กาโนเจล แสดงว่าไบเจลไม่ได้ทำให้สมบัติทางความร้อนของออร์กาโนเจลเปลี่ยนไปและยังคงคุณสมบัติทางอุณหภูมิจากออร์กาโนเจลไว้ไบเจลยังแสดงพีคของการดูดความร้อนที่อุณหภูมิ 85 องศาเซลเซียส ซึ่งน่าจะมาจากการที่มีโมเลกุลอิสระของน้ำบางส่วนได้ระเหยออกไป

Paul และคณะ (2017) [51] ได้เปรียบเทียบสมบัติทางความร้อนของตำรับไบเจลที่เตรียมจากกรดสเตียริก-น้ำมันรำข้าวออร์แกนิกและแอมมารีนกัมไฮโดรเจล ทั้งแบบออร์แกนิกในไฮโดรเจล (O/W bigels) และไฮโดรเจลในออร์แกนิก (W/O bigels) ด้วยวิธี DSC พบว่าไบเจลทั้งสองแบบ แสดงพีคการหลอมเหลว(endotherm) ของกรดสเตียริกที่ 43 องศาเซลเซียส ไบเจลแบบไฮโดรเจลในออร์แกนิกแสดงพีคการระเหยของโมเลกุลน้ำจากแอมมารีนกัมไฮโดรเจลที่อุณหภูมิ 90 องศาเซลเซียส ในขณะที่ไบเจลแบบออร์แกนิกในไฮโดรเจลแสดงพีคการระเหยของโมเลกุลน้ำถูกเลื่อนไปที่ตำแหน่งประมาณ 110-112 องศาเซลเซียส

Wakhet และคณะ (2015) [52] ได้วิเคราะห์ปฏิกิริยาระหว่างโมเลกุลของสารที่เป็นส่วนประกอบในไบเจลที่เตรียมจากเจตาลิน-วุ้นไฮโดรเจลและกรดสเตียริก-น้ำมันถั่วเหลืองออร์แกนิก พบว่าส FTIR spectra แสดงลักษณะการสั่นที่ประมาณ 3326 cm^{-1} ซึ่งเป็นการสั่นของหมู่ฟังก์ชัน O-H และ N-H รวมถึงพันธะไฮโดรเจน ซึ่งแสดงถึงลักษณะของไฮโดรเจล นอกจากนี้ยังแสดงพีคการสั่นของหมู่ C=O และ C-H ที่แสดงถึงลักษณะของกรดสเตียริกและน้ำมันถั่วเหลือง และไบเจลแสดงลักษณะของหมู่ฟังก์ชันจากเจตอลินทั้งสองภูมิภาค โดยไม่มีการเกิดพีคใหม่ๆ ขึ้น แสดงถึงไม่มีปฏิกิริยาเคมีเกิดขึ้น มีเพียงแต่แรงระหว่างพันธะและแรงโมเลกุลที่ยึดเหนี่ยวกันเท่านั้น

การวิเคราะห์พฤติกรรมการไหลของไบเจล ด้วยการศึกษากการเปลี่ยนแปลงของความหนืดต่ออัตราเฉือนที่สูงขึ้น และสมการ Ostwald-de wale power law พบว่าตำรับไบเจลที่พัฒนาในงานวิจัยของ Singh และคณะ (2014) [9, 11] Andonova และคณะ (2017) [18] Behera และคณะ (2015) [21, 53] มีค่า n index น้อยกว่า 1 แสดงถึงพฤติกรรมการไหลแบบ Non-Newtonian pseudo plastic หรือ พฤติกรรมแบบ shear-thinning ซึ่งเป็นคุณสมบัติสำคัญของระบบนำส่งยาในรูปแบบกึ่งของแข็ง

Singh และคณะ (2014) [9, 11] Paul และคณะ (2018) [51] Sagiri และคณะ (2014) [50] ได้ทำการศึกษาสมบัติ viscoelastic ของไบเจลด้วยการทดสอบ stress relaxation ด้วย texture analyzer พบว่า %SR ของตำรับไบเจลต่างๆ แสดงพฤติกรรมการคลายความเค้นแบบ viscoelastic ในงานวิจัยของ Paul ตำรับไบเจลที่เป็นแบบออร์แกนิกกระจายในไฮโดรเจล (O/W bigels) มี %SR สูงกว่าตำรับไบเจลไฮโดรเจลในออร์แกนิก (W/O bigels) แสดงว่าได้สมบัติความหนืดมาจากไฮโดรเจลและได้สมบัติความยืดหยุ่นจากออร์แกนิก ส่วนตำรับไบเจลของ Singh [11] แสดง

%SR ที่ลดลงตามสัดส่วนของออร์กาโนเจลที่เพิ่มขึ้น แสดงว่าการผสมออร์กาโนเจลเข้ากับไฮโดรเจลเป็นการเพิ่มคุณสมบัติการยึดหยุ่นของของแข็ง ซึ่งทำให้เนื้อเจลมีความแน่นเพิ่มขึ้น

Singh และคณะ (2014) [9] ได้ศึกษาการปลดปล่อยของยา Ciprofloxacin (CPF) จากตำรับไบเจลที่เตรียมจากกัวร์กัมไฮโดรเจลและซอร์บิแทนมอนอสเตียเรท-น้ำมันงาออร์กาโนเจลเปรียบเทียบกับตำรับยา CPF ที่ขายตาท้องตลาด พบว่าตำรับยาที่ขายทั่วไปปลดปล่อยยามากกว่า 90% ในระยะเวลา 5 ชั่วโมง ในขณะที่ตำรับไบเจลปลดปล่อยยาประมาณ 26-40% ในระยะเวลา 12 ชั่วโมง ซึ่งการปลดปล่อยยาลดลงตามสัดส่วนของออร์กาโนเจลที่เพิ่มขึ้น การปลดปล่อยยา CPF จากไบเจลเริ่มจากการที่ยาที่อยู่ในวัฏภาคเจลภายในค่อยๆกระจายที่ละส่วนออกจากออร์กาโนเจลสู่ไฮโดรเจล และเนื่องจากเป็นยาที่ละลายในไขมัน ทำให้การเคลื่อนที่ผ่านไฮโดรเจลเป็นไปได้ยากและใช้เวลานาน ดังนั้น การปลดปล่อยออกจากตำรับไบเจลจึงลดลงเมื่อเทียบกับตำรับที่ขายทั่วไป การปลดปล่อยมีรูปแบบเป็นการปลดปล่อยแบบควบคุม (controlled release) การเพิ่มสัดส่วนของออร์กาโนเจลทำให้เกิดพันธะไฮโดรเจนล้อมรอบของหยดอนุภาคน้ำมันได้ง่ายขึ้น ซึ่งขวางทางการเคลื่อนที่ของยา การปลดปล่อยยาจึงช้าลง จลนศาสตร์การปลดปล่อยของ CPF ได้นำไปทำให้เหมาะสมกับแบบจำลอง zero order model Higuchi model และKorsmeyer-Peppas model ซึ่งพบว่าแบบจำลองแบบ zero order สามารถอธิบายการปลดปล่อยได้ดีที่สุด ซึ่งช่วยยืนยันว่ารูปแบบการปลดปล่อยเป็นแบบควบคุม และการปลดปล่อยของยาอยู่ในลักษณะของการแพร่ผ่านตัวกลางและไม่ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของยา ผู้วิจัยทำการทำนายกลไกการปลดปล่อยยาด้วย Korsmeyer-Peppas model พบว่าค่า n ซึ่งเป็นค่าที่บ่งชี้กลไกการปลดปล่อยยา อยู่ในช่วง 0.45-0.8 แสดงว่าเป็นกลไกแบบ non-Fickian diffusion ซึ่งกลไกการปลดปล่อยของยาถูกควบคุมด้วยการบวมของเจล (Swelling) และการแพร่ผ่านเจล

Paul และคณะ (2018) [51] ได้ศึกษาการปลดปล่อยของ moxifloxacin HCl (ซึ่งเป็นยาที่ละลายในน้ำได้) ออกจากตำรับไบเจลแบบ O/W และ W/O พบว่าอัตราการปลดปล่อยยา moxifloxacin HCl จากตำรับไบเจลแบบ O/W สูงกว่าแบบ W/O ซึ่งจลนศาสตร์การปลดปล่อยเป็นไปตามแบบจำลองของ Korsmeyer-Peppas โดยไบเจลทั้งสองตำรับมีค่า n อยู่ระหว่าง 0.45 และ 0.89 แสดงกลไกการปลดปล่อยเป็นแบบ non-Fickian diffusion การที่ยาสสำคัญละลายน้ำได้ การเพิ่มสัดส่วนไฮโดรเจลใน ไบเจลจึงช่วยทำให้ยาเคลื่อนที่แพร่ผ่านโครงสร้างเทริกซ์ได้เร็วมากขึ้น เนื่องจากเป็นส่วนที่มีขี้เหมือนกัน

บทที่ 3

วัสดุ อุปกรณ์ และวิธีดำเนินงานวิจัย

3.1 เครื่องมือ อุปกรณ์ และสารเคมีที่ใช้ในงานวิจัย

3.1.1 เครื่องมือ

	เครื่องมือ	รุ่น	ผู้ผลิต
1	เครื่องชั่งวิเคราะห์ 4 ตำแหน่ง	PB303-S/FACT	Mettler Toledo, สวิตเซอร์แลนด์
2	เครื่องชั่งวิเคราะห์ 2 ตำแหน่ง	STX2202	OHAUS, สหรัฐอเมริกา
3	เครื่องกวนสารละลายพร้อมเตาความร้อนแบบดิจิทัล (hot plate stirrer)	C MAC HS 7	IKA, เยอรมัน
4	ตู้อบความร้อน	ULM500	Mettler Toledo, สวิตเซอร์แลนด์
5	ตู้เย็นที่สามารถควบคุมอุณหภูมิได้		
6	เครื่องวัด pH (pH meter)		
7	เครื่องปั่นผสมสาร (overhead stirrer)	RW20 DZM.n	IKA, เยอรมัน
8	เครื่องวัดความหนืด (Viscometer)	SV-10	A&D, ญี่ปุ่น
9	เครื่องรีโอมิเตอร์ (Rheometer)	AR-G2 parallel plate	TA instruments, สหรัฐอเมริกา
10	กล้องจุลทรรศน์แบบเฟสคอนทราสต์ (phase contrast microscope)	Eclipse Ts2 Inverted	Nikon, สหรัฐอเมริกา
11	เครื่องทดสอบเนื้อสัมผัส (Texture Analyzer)	TA-HD plus	Stable Microsystems, สหราชอาณาจักร
12	Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR)		
13	UV-Vis spectrophotometer	UV-2450	Shimadzu, ญี่ปุ่น
14	Simultaneous Thermal Analyzer	PT1600	LINSEIS, เยอรมัน
15	High Performance Liquid Chromatography (HPLC)		
16	เครื่องปั่นเหวี่ยงสาร (Centrifuge)	U-320	BOECO, เยอรมัน

3.1.2 อุปกรณ์และเครื่องแก้ว

- 1) ปีกเกอร์ขนาด 10, 100, 250, 400, 600 และ 1,000 มิลลิลิตร
- 2) ใบกวนแบบ 4 - blade turbine
- 3) แท่งแก้วคนสาร
- 4) Spatula
- 5) ช้อนตักสาร
- 6) จานเพาะเชื้อ
- 7) เทอร์โมมิเตอร์
- 8) พาราฟิล์มและกระดาษฟอยล์
- 9) ขวดแก้วสีใสขนาดบรรจุ 10 15 และ 20 มิลลิลิตร
- 10) ขวดแก้วสีชาขนาดบรรจุ 20 กรัม
- 11) ตลับบรรจุครีมขนาด 30 กรัม
- 12) ถุงไดอะไลซิส (dialysis bag) ที่มีขนาดรูพรุน 12,000 กิโลดาลตัน
- 13) Syringe ขนาด 3 5 และ 10 มิลลิลิตร
- 14) หลอดทดลองขนาด 10 มิลลิลิตร
- 15) ภาชนะใส่สารสำหรับตรวจวัดการดูดกลืนแสง
- 16) ขวดแก้วรูปชมพู่
- 17) กระจบอกลง

3.1.3 สารเคมีที่ใช้ในงานวิจัย

	สารเคมี	ผู้ผลิต/จำหน่าย
1	น้ำปราศจากไอออน (Deionized Water)	
2	ซิลิกาไดเมทิลซิลิเลท (Silica dimethyl silylate)	Evonik, สหรัฐอเมริกา
3	น้ำมันแร่ (Mineral Oil)	สหรัฐอเมริกา
4	เรตินิลปาล์มมิเตท (Retinyl palmitate) ความบริสุทธิ์ 100%	บริษัท จันทร์เจ้า ลองจิวตี้ จำกัด, ไทย
5	คาร์โบพอล 940 (Carbopol 940)	บริษัท วันรัต (หน้าเซียง) จำกัด, ไทย
6	สารกันเสีย Unigerm G-2	บริษัท วันรัต (หน้าเซียง) จำกัด, ไทย
7	DL-Alpha Tocopheryl Acetate	บริษัท วันรัต (หน้าเซียง) จำกัด, ไทย
8	ไตรเอทานอลามีน (Triethanolamine (TEA)) ความเข้มข้น 99% โดยน้ำหนัก	บริษัท วันรัต (หน้าเซียง) จำกัด, ไทย
9	พอลิเอทิลีนไกลคอล (Polyethylene glycol (PEG)) มวลโมเลกุลเฉลี่ย 400 g/mol	Sigma Aldrich, สหรัฐอเมริกา
10	DL-Alpha Tocopheryl Acetate	บริษัท วันรัต (หน้าเซียง) จำกัด, ไทย
11	เอทานอล (Ethanol) ความเข้มข้น 95% โดยน้ำหนัก	LAB-SCAN Analytical Science, ไทย
12	เมทานอล (Methanol) ความเข้มข้น 95% โดยน้ำหนัก	บริษัท ซีที เคมีคอล เทรดิง จำกัด, ไทย
13	น้ำเกลือ normal saline	A.N.B LABORATORIES, ไทย
14	สารละลายไฮโดรคลอไรด์ (HCl) เข้มข้น 0.01 M	Ajax Finechem, ออสเตรเลีย
15	Monobasic potassium phosphate (KH ₂ PO ₄)	Ajax Finechem, ออสเตรเลีย
16	Potassium Chloride (KCl)	Ajax Finechem, ออสเตรเลีย
17	Sodium Chloride (NaCl)	Ajax Finechem, ออสเตรเลีย
18	Dibasic sodium phosphate (Na ₂ HPO ₄)	Daejung Chemicals & Metals, เกาหลีใต้

3.2 วิธีการดำเนินงานวิจัย

3.2.1 การเตรียมไฮโดรเจล

ไฮโดรเจลประกอบด้วยน้ำ DI 94% โดยน้ำหนัก สารก่อเจลคาร์โบพอล 940 0.5% โดยน้ำหนัก PEG 5% โดยน้ำหนัก ซึ่งทำหน้าที่ดูดซับความชื้นให้กับผิวหนัง และสารกันเสีย unigerm-2 0.5% โดยน้ำหนัก โดยเริ่มจากเติม PEG ลงในบีกเกอร์ที่มีน้ำ DI คนด้วยแท่งแก้วให้ผสมเป็นเนื้อเดียวกัน จากนั้นจึงนำไปปั่นกวนด้วยเครื่องปั่นกวน ความเร็วรอบ 500 รอบต่อนาที แล้วค่อยๆ ใประย ผงคาร์โบพอล 940 ลงในปริมาณทีละน้อยๆ ปั่นผสมเป็นเวลาประมาณ 30 นาทีหรือจนกว่า คาร์โบพอลจะละลายร่วมกับวัฏภาคของเหลวทั้งหมด แล้วจึงหยด TEA ที่ละลายพร้อมกับการปั่น กวน จนสังเกตเห็นการก่อเนื้อเจลใส และวัด pH ของเนื้อเจลด้วย pH meter ถ้าได้ค่า pH อยู่ ระหว่าง 5.5-6.5 ให้หยุดการเติม TEA [18] แล้วจึงค่อยๆ หยดสารกันเสียลงในไฮโดรเจล และปั่นผสม ต่อเนื่องจนได้เนื้อเจลที่เป็นเนื้อเดียวกัน เก็บไฮโดรเจลให้พ้นแสง ณ อุณหภูมิห้อง เป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นนำไปวัดความหนืดและวัดค่า pH อีกครั้ง

3.2.2 การเตรียมออร์กาโนเจล

ในการเตรียมออร์กาโนเจลจะเตรียมทั้งหมด 3 สูตร โดยใช้สารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทใน ความเข้มข้นที่แตกต่างกัน ได้แก่ ออร์กาโนเจล OG_SDS8 ออร์กาโนเจล OG_SDS10 และ ออร์กาโนเจล OG_SDS12 โดยแสดงส่วนผสมดังตารางที่ 3.1 การเตรียมออร์กาโนเจลเริ่มจากการ นำน้ำมันแร่ไปให้ความร้อนด้วยเตาความร้อนจนถึงอุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียส แล้วค่อยๆ เเทงซิลิกา ไดเมทิลซิลิเลทลงไป พร้อมกับคนเร็วๆ อย่างต่อเนื่อง เมื่อสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทละลายจน หมด นำไปปั่นกวนต่อด้วยเครื่องปั่นกวนที่ความเร็วรอบ 500 รอบต่อนาที [50] เป็นเวลา 30-40 นาที จนได้เจลน้ำมันที่เป็นเนื้อเดียวกัน เมื่ออุณหภูมิลดลงถึง 40 องศาเซลเซียส เนื้อเจลจะก่อตัวและหนืด มากยิ่งขึ้น ให้หยด DL-Alpha Tocopheryl Acetate ลงในออร์กาโนเจล และปั่นผสมให้เข้าเป็นเนื้อ เดียวกัน ปล่อยให้เย็นจนถึงอุณหภูมิห้อง แล้วจึงเก็บออร์กาโนเจลที่เตรียมทุกสูตรให้พ้นแสง ณ อุณหภูมิห้อง เป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นนำไปวัดความหนืด

ตารางที่ 3.1 องค์ประกอบของออร์กาโนเจล (เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก)

สูตรออร์กาโนเจล	องค์ประกอบ (เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก)		
	น้ำมันแร่	Alpha-Tocopheryl Acetate	ซิลิกาไดเมทิลซิลิเลท
OG_SDS8	91.5	0.5	8
OG_SDS10	89.5	0.5	10
OG_SDS12	87.5	0.5	12

OG ย่อมาจาก ออร์กาโนเจล

SDS ย่อมาจาก ซิลิกาไดเมทิลซิลิเลท

3.2.3 การศึกษาผลของปัจจัยต่างๆต่อคุณสมบัติของตำรับไบเจลพื้น

การทดลองหาสภาวะที่เหมาะสมต่อการเตรียมไบเจลเพื่อศึกษาปัจจัยต่างๆที่ส่งผลต่อคุณสมบัติของไบเจล จะทำการหาสภาวะที่เหมาะสมต่อกระบวนการเตรียมไบเจลจากปัจจัยทั้งหมด 4 ปัจจัย ได้แก่ อุณหภูมิของเจลตั้งต้นในการผสม อัตราเขื่อน (ความเร็วรอบใบกวนในการผสม) ความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจล และสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล โดยความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลและสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลจะทำการทดลองแบบแฟคทอเรียลเพื่อศึกษาคุณสมบัติความหนืดและขนาดอนุภาคของวุ้นภายใน

การทดลองแบ่งเป็น 3 ตอน โดยจะทำการศึกษาที่ละปัจจัยและเลือกสภาวะที่เหมาะสมของแต่ละปัจจัยก่อนจะศึกษาปัจจัยต่อไป การศึกษาทุกปัจจัยจะกำหนดระยะเวลาในการปั่นผสม 10 นาที การศึกษาอุณหภูมิและอัตราเขื่อนในการผสมไบเจล กำหนดความเข้มข้นซิลิกาไดเมทิล-ซิลิเลทในออร์กาโนเจลคงที่ 10% โดยน้ำหนัก และสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลเท่ากับ 20:80

ตอนที่ 1 การศึกษาอุณหภูมิในการเตรียมไบเจล

การปั่นผสมไบเจลจะศึกษาที่อุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียส และอุณหภูมิห้อง (ประมาณ 30 องศาเซลเซียส) โดยสภาวะอื่นๆ ถูกกำหนด คือ ความเร็วรอบใบกวน 1200 รอบต่อนาที และออร์กาโนเจลที่มีความเข้มข้นซิลิกาไดเมทิลซิลิเลท 10% โดยน้ำหนัก การทดลองแรกเริ่มจากการให้ความร้อน ไฮโดรเจลและออร์กาโนเจลที่เตรียมให้ถึงอุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียส จากนั้นค่อยๆ เทออร์กาโนเจลลงในไฮโดรเจลขณะที่ปั่นผสมด้วยความเร็วรอบ 1200 รอบต่อนาที เป็นเวลา 10 นาที

การทดลองที่สอง นำออร์กาโนเจลและไฮโดรเจลที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องมาปั่นผสมเข้าด้วยกันในความเร็วรอบและเวลาที่ใช้ในการทดลองแรก โดยค่อยๆ เทออร์กาโนเจลลงไฮโดรเจล ประเมินลักษณะทางกายภาพได้แก่ สี กลิ่น ความเป็นเนื้อเดียวกัน เก็บไบเจลไว้ในที่พ้นแสง ณ อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง นำมาวัด pH และความหนืดของไบเจลที่เตรียมทั้ง 2 แบบแล้วจึงนำมาทดสอบเนื้อสัมผัสด้วยการทาลงบนผิว ประเมินลักษณะที่ได้ วิเคราะห์โครงสร้างจุลภาค และนำไปทดสอบความคงตัวในสภาวะเร่งด้วยวิธี heating-cooling cycles แล้วพิจารณาคูณสมบัติของไบเจลจากขนาดอนุภาคของวัฏภาคภายใน ความหนืด และความคงตัว จากนั้นจึงเลือกอุณหภูมิที่เหมาะสมไปใช้ในการศึกษาปัจจัยต่อไป

ตอนที่ 2 การศึกษาอัตราเงื่อนไขในการผสมไบเจล

การศึกษาอัตราเงื่อนไขจะทำได้โดยการปรับความเร็วรอบใบกวน 3 ค่า คือ 500 800 และ 1200 รอบต่อนาที โดยใช้อุณหภูมิที่เลือกมาจากตอนที่ 1 ในทำการเตรียมไฮโดรเจลและออร์กาโนเจลสำหรับการปั่นผสมไบเจลทั้งหมดด้วยกัน 3 ชุด โดยค่อยๆ เทออร์กาโนเจลลงในไฮโดรเจลขณะที่ปั่นผสมด้วยความเร็วรอบนั้นๆ เป็นเวลา 10 นาที ประเมินลักษณะทางกายภาพได้แก่ สี กลิ่น ความเป็นเนื้อเดียวกัน เก็บไบเจลไว้ในที่พ้นแสง ณ อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นนำมาวัด pH และความหนืดของไบเจลที่เตรียมได้จากการปั่นด้วยความเร็วรอบใบกวนที่แตกต่างกัน 3 ค่า และนำไบเจลมาทดสอบเนื้อสัมผัสด้วยการทาลงบนผิวหนัง ประเมินลักษณะที่ได้ วิเคราะห์โครงสร้างจุลภาค และนำไปทดสอบความคงตัวในสภาวะเร่งด้วยวิธี heating-cooling cycles แล้วพิจารณาคูณสมบัติของไบเจลจากขนาดอนุภาคของวัฏภาคภายใน ความหนืด และความคงตัว จากนั้นจึงเลือกอุณหภูมิที่เหมาะสมไปใช้ในการศึกษาปัจจัยต่อไป

ตอนที่ 3 การศึกษาความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลและสัดส่วนของ ออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลแบบแพคทอเรียล

ความเข้มข้นสารก่อเจลที่ใช้เตรียมออร์กาโนเจลจะเกี่ยวข้องโดยตรงต่อความข้นหนืดและความคงตัวของกายภาพของออร์กาโนเจล ซึ่งจะส่งผลต่อคุณสมบัติของไบเจลอย่างเนื้อสัมผัสและความคงตัว นอกจากนี้ความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลแล้ว สัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลและไฮโดรเจลก็เป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อคุณสมบัติทางกายภาพเคมีของไบเจล และความพอใจในการใช้งาน ดังนั้น จึงได้ศึกษาปัจจัยทั้ง 2 ปัจจัยนี้ โดยทำการทดลองแบบแพคทอเรียล ซึ่งเตรียมออร์กาโนเจลที่มีปริมาณซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในตำรับ 8%, 10% และ 12% โดยน้ำหนัก ตามลำดับ และทำการปั่นผสมกับไฮโดรเจลในสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล 10:90 15:85 และ 20:80 ตามลำดับ (ตารางที่ 3.2) สภาวะอุณหภูมิและความเร็วรอบใบกวนที่เลือกจากการทดลองก่อนหน้า ปั่นกวนเป็นเวลา 10 นาที หรือจนไบเจลที่ได้ผสมรวมเป็นเนื้อเดียวกัน ประเมินลักษณะทางกายภาพได้แก่ สี กลิ่น ความเป็นเนื้อเดียวกัน เก็บไบเจลไว้ในที่พ้นแสง ณ อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นวัด pH และความหนืดของไบเจลที่เตรียม นำไบเจลมาทดสอบเนื้อสัมผัสด้วยการทดลองบนผิวหนัง ประเมินลักษณะที่ได้ และ นำตำรับไบเจลทั้ง 9 ตำรับไปทดสอบคุณสมบัติต่างๆ

ตารางที่ 3.2 ความเข้มข้นของสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจลและสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลและไฮโดรเจลในแต่ละตำรับ (แสดงเป็นเปอร์เซ็นต์)

สูตรตำรับ	ซิลิกาไดเมทิลซิลิเลท ในออร์กาโนเจล	ออร์กาโนเจล	ไฮโดรเจล
BG8_10	8	10	90
BG8_15	8	15	85
BG8_20	8	20	80
BG10_10	10	10	90
BG10_15	10	15	85
BG10_20	10	20	80
BG12_10	12	10	90
BG12_15	12	15	85
BG12_20	12	20	80

3.2.4 การศึกษาคุณสมบัติต่างๆของตำรับไบเจลพื้

3.2.4.1 การวัด pH ความหนืด และประเมินลักษณะทั่วไปของตำรับ

ไฮโดรเจล ออร์กาโนเจล และไบเจล นำมาวัดค่า pH ด้วย pH meter ที่มีการคาลิเบรทด้วยสารละลายบัฟเฟอร์แล้ว โดยจุ่มหัววัดลงในเนื้อเจล ส่วนความหนืดของตำรับวัดด้วยเครื่องวัดความหนืด (SV-10 viscometer, A&D, Japan) โดยใช้ไบเจล 10 มิลลิลิตรในภาชนะสำหรับวัด คำนวณค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของ pH ที่วัดได้ (วิเคราะห์ผลทั้งหมด 3 ซ้ำ)

3.2.4.2 การวิเคราะห์โครงสร้างจุลภาคและขนาดอนุภาค (Microstructure analysis)

การศึกษาโครงสร้างจุลภาคของตำรับไบเจล โดยใช้กล้องจุลทรรศน์แบบเฟสคอนทราสต์ (Eclipse Ts2 Inverted, Nikon, USA) ต่อร่วมกับแผ่นเฟสคอนทราสต์เบอร์ 10 ใช้กำลังขยาย 20 เท่า ซึ่งตัวอย่างจะถูกปาดลงบนแผ่นกระจกสไลด์แล้วปิดด้วยแผ่นแก้วปิดสไลด์ ไมโครกราฟและขนาดหยดของอนุภาคในภูมิภาคภายในจะวิเคราะห์และคำนวณด้วยโปรแกรม *NIS-Elements Microscope Imaging* โดยในแต่ละไมโครกราฟจะหาขนาดเฉลี่ยของอนุภาคจำนวน 60 หยด และหาค่าเฉลี่ยรวมจากไมโครกราฟ 3 ภาพ

3.2.4.3 การวิเคราะห์สมบัติการไหลและการเสียรูป (Rheological characterization)

สมบัติทางรีโอโลยีหรือสมบัติการไหลและการเสียรูปของวัสดุ เพื่อศึกษาพฤติกรรมหยุ่นหนืดและสมบัติทางเนื้อสัมผัสของตำรับไบเจล ด้วยเครื่อง texture analyzer (TA-HDplus, Stable Microsystems, U.K.) โดยจะทดสอบด้วยเทคนิค stress relaxation และ compression ที่อุณหภูมิห้อง ใช้หัววัดแบบก้นเรียบ (flat bottom probe P/25) ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางภายใน 25 มิลลิเมตร ปริมาณตัวอย่าง 30 กรัมในตลับครีม ใช้ load cell 50 กิโลกรัม และศึกษาในโหมดให้แรงอัตโนมัติ (Auto force) อ้างอิงวิธีการทดสอบจาก Sagiri และคณะ (2015) [50] และ Wakhel และคณะ (2015) [52] แสดงค่าพารามิเตอร์ในการทดสอบดังตารางที่ 3.3

ตารางที่ 3.3 การทดสอบ compression และ stress relaxation

การทดสอบ	Compression	Stress relaxation
พารามิเตอร์ที่ทดสอบ		
Trigger force (g)	10	10
ระยะทางกด (mm)	5	5
Pre test speed (mm/s)	1	1
Test speed (mm/s)	0.5	0.5
Post test speed (mm/s)	1	1
เวลาที่ค้างไว้ (s)	-	60
ระยะทางคืนกลับของหัววัด (cm)	40	40

3.2.4.4 การศึกษาพฤติกรรมกลไกการไหลของไบเจล

การศึกษาคณสมบัติความหนืดและพฤติกรรมกลไกการไหลของตำรับไบเจล ใช้เครื่องรีโอมิเตอร์แบบเพลทขนาน (AR-G2 parallel plate Rheometer, TA instruments, USA) ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 25 มิลลิเมตร โดยใช้โหมด shear rate ramp ช่องว่างระหว่างเพลท 1000 ไมโครเมตร ในสภาวะอุณหภูมิห้อง โดยเตรียมไบเจลให้อยู่ระหว่างเพลทบนและเพลทล่าง จากนั้นวัดความหนืดที่เปลี่ยนไปตามอัตราเฉือน $10-100 \text{ s}^{-1}$ ซึ่งจะได้กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความหนืดของไบเจลที่ขึ้นกับอัตราเฉือน และใช้สมการแสดงกฎแห่งการยกกำลัง (Ostwald-de Waele Power law model) สมการที่ 2.4 ($\eta = K(\dot{\gamma})^{n-1}$ โดยที่ η = ความหนืด $\dot{\gamma}$ = อัตราเฉือน) คำนวณหาค่า n ซึ่งเป็นดัชนีชี้วัดพฤติกรรมกลไกการไหล เรียกว่าดัชนีพาวเวอร์ลอว์ โดย n มีค่าอยู่ระหว่าง 0-1 ซึ่งจะเป็นตัวบ่งชี้ว่าความหนืดจะลดลงหรือเพิ่มขึ้นเร็วขนาดไหนเมื่อเพิ่มอัตราเฉือน ทำให้ทราบพฤติกรรมกลไกการไหลของไบเจล และ K คือดัชนีความข้นเหนียวของตำรับ

3.2.4.5 การศึกษาการเกิดปฏิกิริยาเคมีระหว่างสารในตำรับไบเจลด้วยวิธี FTIR

ตำรับไฮโดรเจล ออร์กาโนเจล และไบเจลในสัดส่วนต่างๆ นำไปวิเคราะห์หมู่ฟังก์ชันและแรงปฏิกิริยาเคมีที่อาจจะเกิดขึ้นระหว่างเจลทั้งสองวัสดุภาค ซึ่งอาจจะมีผลต่อคุณสมบัติของไบเจล โดยจะทำวิเคราะห์ด้วยเทคนิค Fourier transform infrared (FTIR) ในโหมด attenuated total reflectance (ATR) ความยาวคลื่นในช่วง 4000 cm^{-1} ถึง 500 cm^{-1} แสแกนเฉลี่ย 32 ครั้ง ความละเอียด 4 cm^{-1} [54]

3.2.4.6 การวิเคราะห์สมบัติทางความร้อนของตำรับไบเจลด้วยเทคนิค DSC

Thermal profile หรือสมบัติการเปลี่ยนแปลงทางความร้อนของตำรับไบเจลถูกวิเคราะห์ด้วย differential scanning calorimeter (DSC) โดยให้ความร้อนตัวอย่างในสภาวะแวดล้อมที่มีแก๊สไนโตรเจนอัตราการไหล 40 มิลลิลิตรต่อนาที ใช้ตัวอย่างประมาณ 100-150 มิลลิกรัม อัตราการให้ความร้อน 5 องศาเซลเซียสต่อนาที และช่วงอุณหภูมิที่อยู่ในช่วง 30-400 องศาเซลเซียส [11]

3.2.5 การทดสอบความคงตัวของกายภาพของตำรับไบเจล (Stability Tests)

3.2.5.1 การทดสอบความคงตัวในสภาวะเร่ง

การทดสอบความคงตัวในสภาวะเร่งของตำรับไบเจลเป็นการลดระยะเวลาการศึกษาความคงตัวและทำนายความคงตัวของตำรับในระยะยาว โดยตำรับไบเจล ที่เตรียมจากการทดลองตอนที่ 1-2-3 ในหัวข้อ 3.2.3 ปริมาณ 20 กรัม จะถูกเก็บที่สภาวะเร่งด้วยวิธี heating-cooling cycles เริ่มจากเก็บในตู้อบอุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส 24 ชั่วโมง สลับกับเก็บในตู้เย็นอุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส 24 ชั่วโมง จำนวน 6 รอบ ประเมินลักษณะทางกายภาพทั่วไป ได้แก่ สี กลิ่น การแยกชั้นของแต่ละวัฏภาค pH และความหนืดที่เปลี่ยนแปลงไป [55]

3.2.5.2 การทดสอบความคงตัวในระยะยาว

การศึกษาความคงตัวในระยะยาวของตำรับไบเจล จะอ้างอิงจาก ICH guideline โดยตัวอย่างจะถูกเก็บในอุณหภูมิแวดล้อม เป็นระยะเวลา 3 เดือน โดยตำรับไบเจลจะถูกประเมินลักษณะทางกายภาพทุกๆ 1 เดือน [11]

3.2.6 การเตรียมไบเจลที่บรรจุเรตินิลปาล์มมิเตท

จากการศึกษาคุณสมบัติต่างๆของไบเจล รวมทั้งความคงตัวในสภาวะเร่งและความคงตัวในอุณหภูมิแวดล้อมเป็นระยะเวลา 3 เดือน พิจารณาและเลือกสูตรตำรับไบเจลสำหรับบรรจุเรตินิลปาล์มมิเตท ซึ่งจะเตรียมในขั้นตอนการเตรียมออร์กาโนเจล เรตินิลปาล์มมิเตทจะละลายอยู่ในออร์กาโนเจลที่มีความเข้มข้นของซิลิกาไดเมทิลซิลิเลท 8%, 10% และ 12% โดยน้ำหนัก หลังจากเตรียมตามขั้นตอน 3.2.2 เมื่ออุณหภูมิต่ำกว่า 40 องศาเซลเซียส ค่อยๆหยดเรตินิลปาล์มมิเตทในปริมาณที่คำนวณอย่างถูกต้องแล้วลงในเนื้อเจล พร้อมกับปั่นผสมอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลา

20 นาที หากยังไม่ได้ลักษณะที่เป็นเนื้อเดียวกันให้ปั่นผสมต่อจนได้เนื้อเจลที่เป็นเนื้อเดียวกัน นำออร์กาโนเจลที่บรรจุเรตินิลปาล์มมิเตทเก็บในภาชนะที่บัพแสง (สีขา) หรือเก็บในสภาวะที่พันแสง ที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง หลังจากเก็บครบ 24 ชั่วโมงแล้ว หลังจากนั้น นำออร์กาโนเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตทและไฮโดรเจลปั่นผสมเข้าด้วยกันด้วยสภาวะอุณหภูมิ ความเร็วรอบใบกวน และสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลที่เลือกจากการทดลองก่อนๆ

ตำรับไบเจลจะต้องมีความเข้มข้นของเรตินิลปาล์มมิเตท 1% โดยน้ำหนักทุกตำรับ แสดง ส่วนประกอบของไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตทและสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล ในตารางที่ 3.4

ตารางที่ 3.4 ส่วนประกอบของตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตทในสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจล ต่อไฮโดรเจลต่างๆ (OG:HG)

สัดส่วน OG:HG	ออร์กาโนเจล	ไฮโดรเจล	เรตินิลปาล์มมิเตท
10:90	9.9	89.1	1
15:85	14.85	84.15	1
20:80	19.8	79.2	1

**แสดงเป็นเปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก

3.2.7 การศึกษาความคงตัวทางกายภาพและเคมีของไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตท

การศึกษาความคงตัวทางกายภาพและเคมีของตำรับไบเจลที่บรรจุเรตินิลปาล์มมิเตท 1% โดยน้ำหนัก โดยจะเก็บตำรับหลังเตรียมเสร็จในขวดแก้วใสที่ห่อหุ้มด้วยกระดาษฟอยล์ แล้วเก็บ ในสภาวะที่พันแสง ในอุณหภูมิแวดล้อม ($35\pm 2^{\circ}\text{C}$, ความชื้นสัมพัทธ์ 75-85%) เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ ซึ่งจะประเมินความคงตัวทางกายภาพและเคมีทุกสัปดาห์

3.2.7.1 การศึกษาความคงตัวทางกายภาพ

ตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตทที่เก็บในอุณหภูมิแวดล้อม จะถูกประเมินลักษณะภายนอก pH และความหนืดทุกสัปดาห์

3.2.7.2 การศึกษาความคงตัวทางเคมี

การศึกษาความคงตัวทางเคมีของเรตินิลปาล์มมิเตทที่ถูกบรรจุในไบเจลในอุณหภูมิแวดล้อม จะวิเคราะห์ปริมาณเรตินิลปาล์มมิเตทที่คงเหลืออยู่ในตำรับไบเจลด้วยวิธี HPLC

3.2.8 การวิเคราะห์ปริมาณเรตินิลปาล์มมิเตทในตำรับไบเจลด้วยเทคนิคโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง (HPLC)

1) การเตรียมสารละลายมาตรฐานเรตินิลปาล์มมิเตท

สารละลายมาตรฐานเรตินิลปาล์มมิเตทเตรียมได้จากเจือจางเรตินิลปาล์มมิเตทในตัวทำละลายเมทานอลให้มีความเข้มข้น 1200 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร โดยชั่งเรตินิลปาล์มมิเตทปริมาณ 0.012 กรัม ละลายด้วยตัวทำละลายเมทานอล 10 มิลลิลิตร แล้วปรับความเข้มข้นให้เท่ากับ 300, 150, 25 และ 5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ด้วยตัวทำละลายเมทานอล โดยการคำนวณการเจือจาง (Solution dilution calculator) ดังสมการที่ (3.1)

$$C_1V_1 = C_2V_2 \quad (3.1)$$

โดยที่ C_1 = ความเข้มข้นของสารละลายมาตรฐานเรตินิลปาล์มมิเตทเดิม

V_1 = ปริมาตรของสารละลายมาตรฐานเรตินิลปาล์มมิเตทเดิม

C_2 = ความเข้มข้นของสารละลายมาตรฐานเรตินิลปาล์มมิเตทใหม่ที่ต้องการ

V_2 = ปริมาตรของสารละลายมาตรฐานเรตินิลปาล์มมิเตทใหม่ที่ต้องการ

จากนั้นจึงกรองสารละลายมาตรฐานที่เตรียมได้ผ่านเมมเบรน (syringe filter) ชนิดไนลอน (nylon) ขนาด 0.45 ไมโครเมตร ในขวดสำหรับตรวจวัด HPLC ขนาด 1.5 มิลลิลิตร

2) การวิเคราะห์ปริมาณเรตินิลปาล์มมิเตทในตำรับไบเจล

การเตรียมตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตทเพื่อวิเคราะห์ด้วยเทคนิค HPLC ทำได้โดยชั่งตำรับไบเจล 0.1 กรัม เจือจางด้วยตัวทำละลายเมทานอล 8 มิลลิลิตร (อัตราส่วน 1:80 กรัม/มิลลิลิตร) แล้วผสมกันด้วยเครื่อง vortex เป็นเวลานาน 1-2 นาที จนไบเจลละลายในเมทานอลหมด แล้วจึงกรองสารละลายที่เตรียมได้ผ่านเมมเบรน (syringe filter) ชนิดไนลอน (nylon) ขนาด 0.45 ไมโครเมตร ในขวดสำหรับตรวจวัด HPLC ขนาด 1.5 มิลลิลิตร การวิเคราะห์ปริมาณเรตินิลปาล์มมิเตทใช้สภาวะที่อ้างอิงจากงานวิจัยของ Kwiecien และคณะ (2010) ดังนี้ [56]

คอลัมน์	: Luna-Pak [®] C-18 (5 μ m, 4.6 mm i.d. \times 125 mm)
เฟสเคลื่อนที่ (Mobile phase)	: เมทานอล:น้ำ (98:2 ปริมาตร/ปริมาตร)
ปริมาณของสารละลายตัวอย่าง	: 20 ไมโครลิตร
อัตราการไหล	: 1 มิลลิลิตรต่อนาที
Detector	: UV detector ที่ความยาวคลื่น 325 นาโนเมตร
อุณหภูมิ	: 40 องศาเซลเซียส
ระยะเวลา	: 10 นาที

3.2.9 การทดสอบการระคายเคืองของตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตทด้วย In vitro Erythrocyte hemolysis assay

การทดสอบการระคายเคืองด้วยเซลล์เม็ดเลือดแดงอ้างอิงจากวิธีของ Wakhet และคณะ (2015) [52] การเตรียมเม็ดเลือดแดง เตรียมโดยนำเลือดแกะที่ผสมด้วยสารกันเลือดแข็ง sodium citrate ล้างด้วยสารละลายน้ำเกลือ (normal saline) ในอัตราส่วน 4:5 นำไปปั่นเหวี่ยงด้วยความเร็วรอบ 3000 รอบต่อนาที นาน 10 นาที ทำการล้างเลือดทั้งหมด 3 รอบ จนได้เม็ดเลือดแดงที่ตกตะกอนอยู่ นำเม็ดเลือดแดง 0.5 มิลลิลิตร ผสมเข้ากับตำรับไบเจลตัวอย่างปริมาตร 0.5 มิลลิลิตร หลังจากนั้นเติมสารละลายน้ำเกลือ ให้ได้ปริมาตรรวม 10 มิลลิลิตร แล้วคนผสมให้เข้ากัน

สำหรับกลุ่มควบคุมแบบบวก (positive control) ที่ให้การแตกตัวของเม็ดเลือดแดง 100% และกลุ่มควบคุมแบบลบ (negative control) ที่ให้การแตกตัวของเม็ดเลือดแดง 0% คือสารละลายโซเดียมคลอไรด์ความเข้มข้น 0.01 นอร์มอล และสารละลายน้ำเกลือ ตามลำดับ โดยใช้กลุ่มควบคุม ปริมาตร 0.5 มิลลิลิตร ผสมเข้ากับเม็ดเลือดแดง 0.5 มิลลิลิตร แทนตัวอย่างที่จะทดสอบ และเติมสารละลายน้ำเกลือให้มีปริมาตรรวม 10 มิลลิลิตร จากนั้นนำกลุ่มควบคุมและตัวอย่างทั้งหมดไปอบในตู้อบอุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลา 1 ชั่วโมง หลังจากนั้นนำไปปั่นเหวี่ยงด้วยความเร็วรอบ 3000 รอบต่อนาที เป็นเวลา 10 นาที

การทดสอบการระคายเคืองของตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตท จะเปรียบเทียบเปอร์เซ็นต์การแตกตัวของเม็ดเลือดแดง (% hemolysis) กับตำรับเรตินิลปาล์มมิเตทที่ละลายในน้ำมันแร่ ซึ่งการวิเคราะห์การแตกตัวของเม็ดเลือดแดงสามารถวิเคราะห์ได้ด้วยวิธีสเปกโตรโฟโตเมตรี หลังจากทำการปั่นเหวี่ยงทุกตัวอย่างแล้ว เก็บส่วนที่อยู่เหนือตะกอนเซลล์เม็ดเลือดแดง 2 มิลลิลิตรมาวิเคราะห์ค่าการดูดกลืนแสงของเม็ดเลือดแดงด้วยเครื่อง uv-vis spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 545 นาโนเมตร คำนวณเปอร์เซ็นต์การแตกตัวของเม็ดเลือดแดง ได้ดังสมการต่อไปนี้

การคำนวณการแตกของเม็ดเลือดแดง คำนวณได้ดังสมการที่ 3.2

$$\% \text{ hemolysis} = \frac{OD_{\text{test}} - OD_{\text{negative}}}{OD_{\text{positive}} - OD_{\text{negative}}} \times 100 \quad (3.2)$$

โดยที่ OD_{test} คือค่าการดูดกลืนแสงของตัวอย่าง OD_{positive} และ OD_{negative} คือค่าการดูดกลืนแสงของกลุ่มควบคุมแบบบวกและลบ ตามลำดับ

3.2.10 การศึกษาจลนศาสตร์การปลดปล่อยสารออกฤทธิ์แบบนอกร่าง (In vitro release studies)

การศึกษาการปลดปล่อยของเรตินิลปาล์มมิเตทด้วยวิธีไดอะไลซิส ได้ดัดแปลงจากวิธีของ Paul และคณะ (2017) [51] โดยเตรียมถุงไดอะไลซิสให้แช่ในสารละลายตัวกลางคือ สารละลายบัฟเฟอร์ ฟอสเฟต pH 7.4 และเอทานอลในอัตราส่วน 60:40 โดยปริมาตร เป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง [57] แช่ถุงไดอะไลซิสในสารละลายตัวกลางก่อนนำไปใช้จริงเป็นเวลา 24 ชั่วโมง แล้วจึงเติมตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตทเข้มข้น 1% โดยน้ำหนัก ปริมาณ 2 กรัมลงในถุงไดอะไลซิสพร้อมกับมัดหัวท้าย จากนั้นแช่ถุงไดอะไลซิสในสารละลายตัวกลางปริมาตร 50 มิลลิลิตร ในบีกเกอร์ขนาด 100 มิลลิลิตร แล้วนำไปใส่ในตู้บ่ม (Incubator) ควบคุมอุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส และความเร็วรอบ 100 รอบต่อ นาที และเก็บตัวอย่าง 3 มิลลิลิตรจากสารละลายตัวกลางทุกๆ 1 ชั่วโมงใน 6 ชั่วโมงแรก ทุก 2 ชั่วโมงในช่วงที่ 16-12 และทุก 4 ชั่วโมงในช่วงที่ 12-24 เติมสารละลายตัวกลางใน ปริมาตรเท่ากับที่เก็บออกมาทุกครั้ง และนำตัวอย่างไปวิเคราะห์ปริมาณของเรตินิลปาล์มมิเตทด้วย UV-vis spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 325 นาโนเมตร จนครบ 24 ชั่วโมง จากนั้นคำนวณ เปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยยาแบบสะสม ที่เป็นฟังก์ชันต่อเวลา และจลนศาสตร์การปลดปล่อยทำนาย ด้วยแบบจำลองการปลดปล่อยยาต่างๆ ได้แก่ zero-order model, Higuchian model และ Korsmeyer-Peppas

กลุ่มควบคุมคือเรตินิลปาล์มมิเตทเข้มข้น 1% โดยน้ำหนัก ในสารละลายตัวกลาง (RP solution) จะถูกทดสอบการปลดปล่อยของด้วยวิธีไดอะไลซิสและเปรียบเทียบกับตำรับไบเจล

3.3 การวิเคราะห์ทางสถิติ

การวิเคราะห์ทางสถิติใช้การคำนวณเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และการวิเคราะห์ผลของปัจจัยต่างๆ ใช้การวิเคราะห์ One-way ANOVA: single factor และ Two-way ANOVA ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% และ P-value < 0.05 ด้วยโปรแกรมคำนวณทางสถิติ Minitab 18 และ Microsoft excel (Microsoft office 365)



บทที่ 4

ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง

งานวิจัยการพัฒนาไบเจลสำหรับนำส่งเรตินิลปาล์มมิเตทในการประยุกต์ใช้ทางเครื่องสำอาง ได้มีขั้นตอนการศึกษาอิทธิพลของปัจจัยต่างๆ ทั้งหมด 3 ขั้นตอน ได้แก่ 1) อุณหภูมิในการผสม 2) อัตราเฉือน และ 3) ความเข้มข้นของซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจลและสัดส่วนของออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล ซึ่งในการศึกษาขั้นตอนที่ 3 จะเลือกใช้สภาวะอุณหภูมิและอัตราเฉือนที่เหมาะสมที่สุด จากการเตรียมไบเจลในขั้นตอนที่ 1 และขั้นตอนที่ 2

4.1 ลักษณะทางกายภาพไฮโดรเจลและออร์กาโนเจล

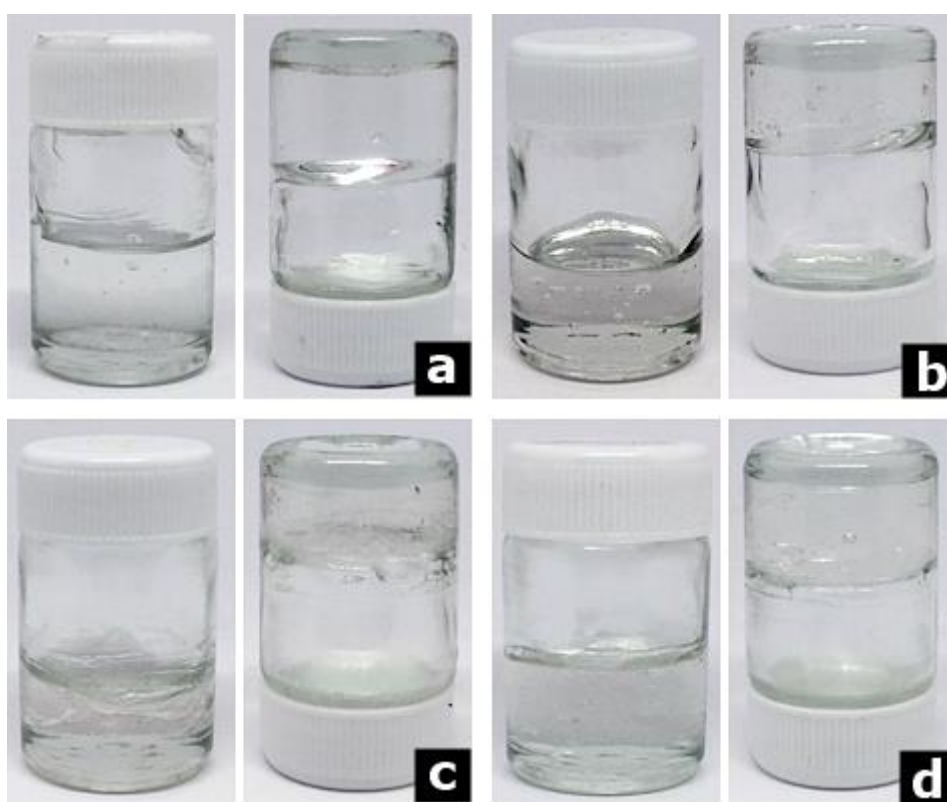
ไฮโดรเจลที่เตรียมจากการละลายสารก่อเจลคาร์โบพอล 940 ในตัวทำละลายน้ำ และออร์กาโนเจลที่เตรียมด้วยสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในน้ำมันแร่ ณ อุณหภูมิห้อง มีลักษณะทางกายภาพภายนอก แสดงได้ดังรูปที่ 4.1 พบว่าไฮโดรเจลมีลักษณะโปร่งใส ไม่มีสี และเป็นเนื้อเดียวกัน ความหนืดและ pH แสดงได้ดังตารางที่ 4.1 เมื่อทดสอบการทาบนผิวหนังพบว่าไฮโดรเจลสามารถแผ่กระจายได้ดี ให้สัมผัสที่เย็นสบาย ไม่เหนอะหนะ และค่อนข้างแห้งเร็ว โดยออร์กาโนเจลที่เตรียมด้วยสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทด้วยความเข้มข้น 8% 10% และ 12% โดยน้ำหนัก มีลักษณะที่โปร่งใส ไม่มีสี และเป็นเนื้อเดียวกันทุกตำรับ โดยพบว่าออร์กาโนเจลที่มีซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทเข้มข้น 8% โดยน้ำหนัก มีความหนืดต่ำกว่าออร์กาโนเจลที่เตรียมด้วยซิลิกาไดเมทิลซิลิเลท 10% และ 12% โดยน้ำหนักอยู่มาก (ตารางที่ 4.1) เมื่อเพิ่มปริมาณของสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทมากขึ้น ทำให้ออร์กาโนเจลมีความหนืดและความเหนียวมากยิ่งขึ้น และเมื่อทดสอบทาหลังผิวหนัง พบว่าออร์กาโนเจลที่มีสารก่อเจลในปริมาณมากจะแผ่กระจายยาก ให้สัมผัสที่มัน เหนียวเหนอะ และล้างออกได้ยาก เมื่อทดสอบโดยวิธี inverse tube ด้วยการคว่ำภาชนะ (รูปที่ 4.1) ทั้งไฮโดรเจลและออร์กาโนเจลทุกตำรับที่เตรียม ไม่ไหลตามแรงโน้มถ่วงโลก สามารถยึดเกาะติดกับภาชนะได้ดี ซึ่งช่วยยืนยันได้ว่าโครงสร้างแบบโครงร่างแหสามมิติ ทำให้เกิดเนื้อเจล

ไฮโดรเจลมีค่า pH อยู่ในช่วงที่เป็นกรดอ่อน ซึ่งเป็นระดับ pH ที่ไม่ก่อให้เกิดความระคายเคืองต่อผิวหนัง สามารถช่วยรักษาความชุ่มชื้นและความอ่อนนุ่มบนผิวหนัง และเป็นเกราะป้องกันเชื้อโรคและแบคทีเรีย [58]

ตารางที่ 4.1 pH และความหนืดของตำรับเจลต่างๆหลังเตรียม

สูตรตำรับ	pH	ความหนืด (P)
HG	5.80 ± 0.02	46.83±0.32
OG_SDS8	N/A	3.90±0.10
OG_SDS10	N/A	35.47±0.61
OG_SDS12	N/A	55.70±0.46

หมายเหตุ HG แทน ไฮโดรเจล, OG แทน ออร์กาโนเจล, SDS แทน ซิลิกาไดเมทิลซิลิเลท

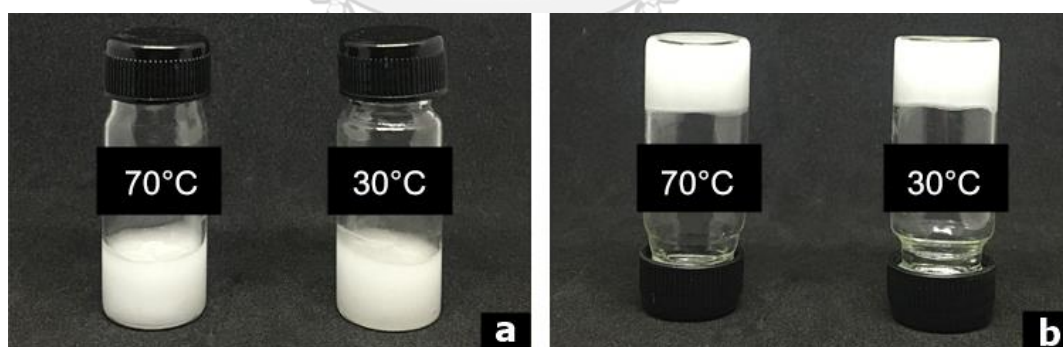


รูปที่ 4.1 ลักษณะภายนอกของเจลแต่ละชนิดหลังเตรียมเสร็จใหม่ a) ไฮโดรเจล b) ออร์กาโนเจลที่มีความเข้มข้นซิลิกาไดเมทิลซิลิเลท 8% c) ออร์กาโนเจลที่มีความเข้มข้นซิลิกาไดเมทิลซิลิเลท 10% และ d) ออร์กาโนเจลที่มีความเข้มข้นซิลิกาไดเมทิลซิลิเลท 12% โดยน้ำหนัก

4.2 อิทธิพลของอุณหภูมิการผสมที่ส่งผลต่อคุณสมบัติไบเจล

หลังจากเตรียมไฮโดรเจลและออร์กาโนเจลแล้วเก็บเป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง ในสภาวะอุณหภูมิห้องจึงนำมาเตรียมไบเจล ด้วยการปั่นผสมออร์กาโนเจลเข้ากับไฮโดรเจล และศึกษาอิทธิพลของอุณหภูมิในการผสมที่ส่งผลต่อคุณสมบัติไบเจล ซึ่งอุณหภูมิในการผสม จะศึกษาที่อุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียสและอุณหภูมิแวดล้อม (ประมาณ 30 ± 2 องศาเซลเซียส) โดยใช้ออร์กาโนเจลที่มีความเข้มข้นซิลิกาไดเมทิลซิลิเลท 10% โดยน้ำหนัก ความเร็วรอบไบกวน 1200 รอบต่อนาที สัดส่วนออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลเท่ากับ 20:80 และเวลาในการผสม 10 นาที ซึ่งสภาวะนี้เลือกจากลักษณะของออร์กาโนเจลสูตรตำรับ OG_SDS10 ที่มีความหนืดอยู่ในช่วงกลางๆ เมื่อเทียบกับ OG_SDS8 และ OG_SDS12 และงานวิจัยเกี่ยวกับไบเจลที่ผ่านมา มีการพัฒนาไบเจลโดยใช้ความเร็วรอบไบกวนในช่วง 100-1000 รอบต่อนาที จึงเลือกที่จะเพิ่มความเร็วรอบเป็น 1200 รอบต่อนาที ซึ่งคาดว่าจะเพิ่มความรวดเร็วในการผสมไฮโดรเจลและออร์กาโนเจลเข้าด้วยกัน และก่อตัวเป็นไบเจลที่เป็นเนื้อเดียวกันได้ดี สัดส่วนระอว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล 20:80 เป็นสัดส่วนที่สูงสุดที่ใช้ในงานวิจัยนี้ ซึ่งเป็นสัดส่วนที่เจลทั้ง 2 วัฏภาคยังสามารถผสมเข้ากันได้เนื้อที่เนียนเป็นเนื้อเดียวกัน และยังคงให้สัมผัสที่ไม่มันและเหนอะกับผิว หลังจากเตรียมไบเจลด้วยอุณหภูมิมผสมทั้ง 2 อุณหภูมิแล้ววิเคราะห์คุณสมบัติทางกายภาพของไบเจลทั้ง 2 ตำรับได้ดังนี้

4.2.1 ลักษณะทางกายภาพทั่วไปของไบเจล



รูปที่ 4.2 ลักษณะภายนอกของไบเจลที่เตรียมด้วยอุณหภูมิ 70 และ 30 องศาเซลเซียส

a) ตั้งภาชนะ b) การทดสอบ inverse tube โดยการคว่ำภาชนะ (ทดสอบที่อุณหภูมิห้อง)

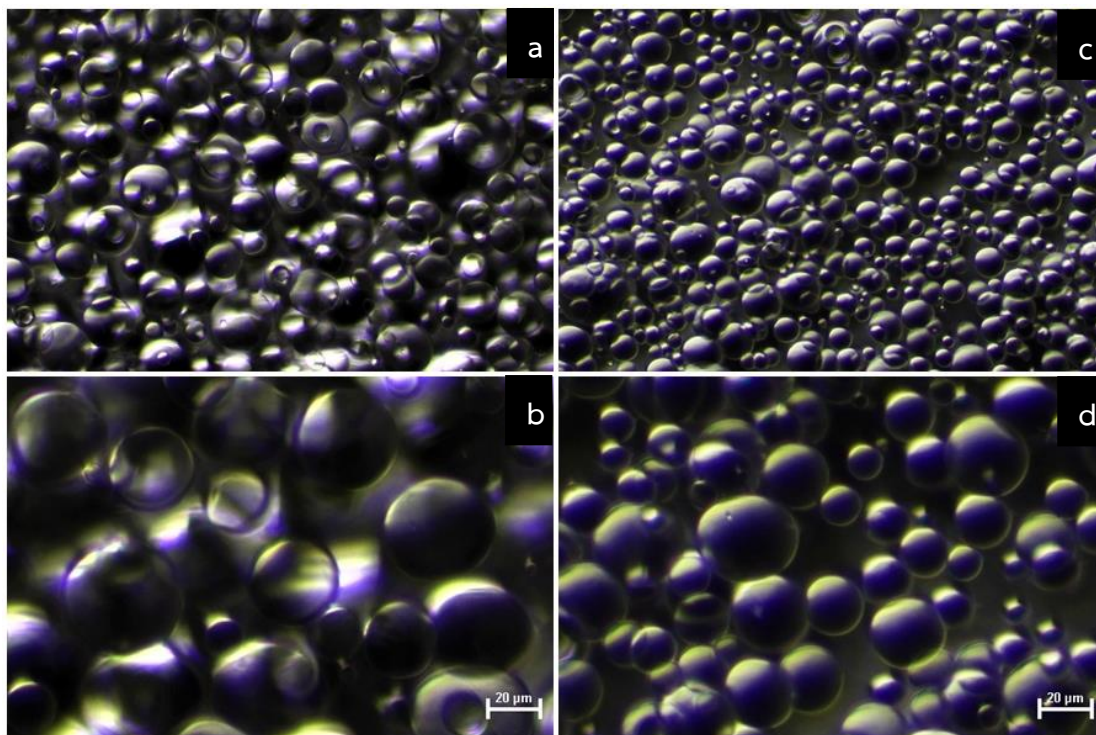
ไบเจลที่เตรียมได้ด้วยการผสมออร์กาโนเจลเข้ากับไฮโดรเจลด้วยสถานะอุณหภูมิในการผสมที่ 70 และ 30 องศาเซลเซียส มีลักษณะดังรูปที่ 4.2 โดยไบเจลที่เตรียมได้มีความเนียน (smoothness) เป็นเนื้อเดียวกัน มีสีขาวนวลและทึบแสง ลักษณะภายนอกคล้ายครีม ซึ่งลักษณะที่ได้ของไบเจลมีความคล้ายคลึงกับไบเจลที่เตรียมในงานวิจัยของ Almeida และคณะ (2008) [13] Andonova และคณะ (2017) [18] และ Singh และคณะ (2014) [11] สีขาวของไบเจลเกิดจากการหักเหของแสงระหว่างผิวหน้าของไฮโดรเจลและออร์กาโนเจล [9] ซึ่งเป็นลักษณะที่เกิดขึ้นโดยทั่วไปของตำรับที่ประกอบด้วยวัสดุภาคของน้ำและน้ำมัน หลังจากเตรียมเสร็จใหม่ ได้ตั้งทิ้งไว้ในสถานะอุณหภูมิห้อง 24 ชั่วโมง แล้วจึงนำมาทดสอบด้วยวิธี inverse tube ด้วยการคว่ำภาชนะ พบว่าไบเจลทั้ง 2 สูตรตำรับไม่ไหลตามแรงโน้มถ่วงของโลก สามารถยึดเกาะติดกับภาชนะได้ดี (รูปที่ 4.2 b) ซึ่งเป็นการยืนยันโครงสร้างของไบเจลที่ถูกตรึงด้วยโครงร่างแหสามมิติ [51] ไบเจลที่เตรียมด้วยอุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียสมีค่า pH ประมาณ 5.42 ± 0.03 และไบเจลที่เตรียมด้วยอุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส มีค่า pH 5.47 ± 0.02 ซึ่งไบเจลทั้งสองตำรับแสดงระดับ pH ที่มีความเป็นกรดอ่อนและเป็นระดับที่ดีต่อผิว ซึ่งจะสามารถช่วยต้านแบคทีเรียได้ [58] การศึกษาความหนืดของไบเจลหลังจากเตรียมเสร็จและเก็บไว้ในสถานะอุณหภูมิห้องเวลา 1 คีน พบว่าไบเจลที่เตรียมด้วยอุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียส มีความหนืดที่ต่ำและให้เนื้อที่เหลวกว่าไบเจลที่เตรียม ณ อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส (ตารางที่ 4.2) เนื่องจากออร์กาโนเจลเมื่อถูกให้ความร้อนจนถึงอุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียส เนื้อเจลมีลักษณะที่เหลวมากขึ้น ซึ่งอาจจะส่งผลให้ไบเจลมีความหนืดต่ำกว่าเมื่อทดสอบทาลงบนผิว ไบเจลทั้งสองตำรับสามารถแผ่กระจายบนผิวได้ดี ให้สัมผัสที่เนียนนุ่ม เย็นสบาย และสามารถล้างออกได้ง่าย

ตารางที่ 4.2 pH และความหนืดของตำรับไบเจลที่เตรียม ณ อุณหภูมิต่างๆ ก่อนและหลังเก็บในสถานะแรง

(ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน, n=3)

สูตรตำรับ	ก่อนเก็บในสถานะแรง		หลังเก็บในสถานะแรง	
	pH	ความหนืด (P)	pH	ความหนืด (P)
BG_70°C	5.42 ± 0.03	56.83 ± 0.25	5.40 ± 0.01	51.07 ± 0.31
BG_30°C	5.47 ± 0.02	77.20 ± 0.56	5.49 ± 0.02	74.83 ± 0.85

4.2.2 การศึกษาโครงสร้างจุลภาคและขนาดอนุภาค



รูปที่ 4.3 ไมโครกราฟแสดงขนาดและการกระจายตัวของอนุภาคในไบเจลที่เตรียมด้วยอุณหภูมิต่างๆ a)-b) BG_70°C และ c)-d) BG_30°C

หมายเหตุ a และ c เป็นไมโครกราฟจากกำลังขยาย 20 เท่า
b และ d เป็นไมโครกราฟจากกำลังขยาย 20 เท่า และซูมขนาด (374*588 พิกเซล)

การศึกษาโครงสร้างจุลภาคของไบเจลด้วยกล้องจุลทรรศน์แบบคอนทราสต์ แสดงลักษณะของไบเจลชนิดออร์กาโนเจลในไฮโดรเจล โดยอนุภาคหยดน้ำมันของออร์กาโนเจลเป็นวิภาคภายในกระจายตัวอยู่ในไฮโดรเจลที่เป็นวิภาคภายนอก ขนาดและการกระจายตัวของอนุภาคแสดงได้ดังรูปที่ 4.3 จากไมโครกราฟพบว่าไบเจลทั้งสองตำรับ แสดงอนุภาคของวิภาคภายในที่มีลักษณะคล้ายทรงกลมและมีการกระจายตัวของอนุภาคไม่สม่ำเสมอ โดยไบเจลที่เตรียมได้มีขนาดของอนุภาค 30.02 ± 9.73 (70 องศาเซลเซียส) และ 20.46 ± 6.94 (30 องศาเซลเซียส) ไมโครเมตร ตามลำดับ จะเห็นได้ว่าตำรับ BG_70°C ให้อนุภาคที่มีขนาดที่ใหญ่กว่าอนุภาคของตำรับ BG_30°C ซึ่งการใช้

อุณหภูมิห้องในการผสมทำให้ได้อนุภาคที่มีจำนวนหยดมากกว่า มีขนาดเล็กกว่า และมีการกระจายตัวที่แคบกว่า ซึ่งในงานวิจัยของ Singh และคณะ (2014) [11] อ้างว่าการกระจายตัวที่แคบของอนุภาคของวัสดุภาคในอาจช่วยให้ตำรับมีความคงตัวมากยิ่งขึ้น และจากงานวิจัยของ Rajinder Pal (1996) กล่าวว่าขนาดอนุภาคหยดน้ำมันที่เล็กของอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำส่งผลให้ตำรับมีความหนืดมากขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับผลการทดลองของไบเจลที่ผสม ณ อุณหภูมิห้อง ที่มีขนาดอนุภาคเล็กกว่าและมีความหนืดสูงกว่า ตำรับไบเจลหลังจากเตรียมเสร็จใหม่ และเก็บไว้ในอุณหภูมิแวดล้อมที่ประมาณ 30 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 คีน ได้นำมาวัดความหนืด ก่อนจะนำไปทดสอบความคงตัวในสภาวะเร่ง

4.2.3 การศึกษาความคงตัวหลังการทดสอบในสภาวะเร่งด้วยวิธีการให้ความร้อนสลับเย็น

การทดสอบความคงตัวทางกายภาพของไบเจลที่เตรียมด้วยอุณหภูมิผสม 70 และ 30 องศาเซลเซียส ในสภาวะเร่งด้วยวิธีการให้ความร้อนสลับเย็น โดยเก็บในตู้อบอุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส นาน 24 ชั่วโมง สลับกับตู้เย็นอุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส นาน 24 ชั่วโมง เป็นจำนวน 6 รอบ พบว่าหลังจากการทดสอบในสภาวะเร่งแล้ว ตำรับไบเจลที่เตรียมจากทั้ง 2 สภาวะ มีความคงตัวทางกายภาพที่ดี โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงสีของตำรับ ไม่เกิดการรวมตัวเป็นก้อนขนาดใหญ่หรือตกตะกอน และไม่เกิดการแยกวัสดุภาคของออร์กาโนเจลและไฮโดรเจล เมื่อนำตัวอย่างไปวัดความหนืดและพีเอช พบว่าไบเจลที่เตรียมด้วยอุณหภูมิผสม 70 องศาเซลเซียสแสดงความหนืดที่ลดลงค่อนข้างมากเมื่อเทียบกับไบเจลที่เตรียมด้วยอุณหภูมิผสม 30 องศาเซลเซียส (ตารางที่ 4.2) โดยตำรับ BG_70°C มีการเปลี่ยนแปลงความหนืดลดลง 10.135% ในขณะที่ตำรับ BG_30°C มีการเปลี่ยนแปลงความหนืดลดลง 3.07% และทั้ง 2 ตำรับมีค่า pH ลดลงเล็กน้อย โดยยังคงอยู่ในช่วงที่ดีสำหรับผิวหนัง (4.5-6.5) ซึ่งการที่เครื่องสำอางมีค่า pH อยู่ในช่วงนี้จะช่วยลดโอกาสที่จะเกิดอาการระคายเคืองต่อผิวหนัง

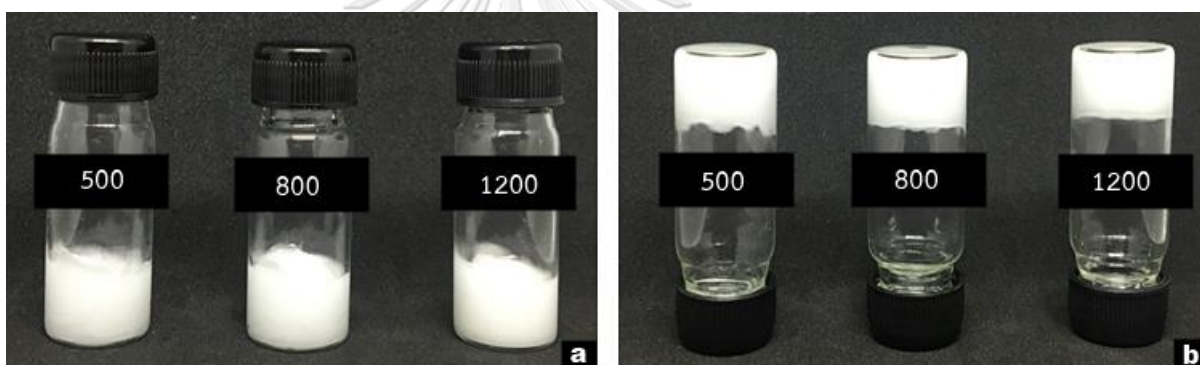
4.2.4 การเลือกอุณหภูมิที่เหมาะสมในการผสมไบเจล

การเตรียมไบเจลที่อุณหภูมิแวดล้อม (~30 องศาเซลเซียส) และอุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียสได้ส่งผลต่อคุณสมบัติทางกายภาพ โครงสร้างจุลภาค และความคงตัวของไบเจล จาก 4.2.2 และ 4.2.3 ไบเจลที่เตรียมในสภาวะอุณหภูมิแวดล้อมมีความหนืดที่สูงกว่า มีขนาดอนุภาคของวัสดุภาคภายในที่เล็กกว่า และหลังจากการทดสอบเก็บในสภาวะเร่งด้วยวิธีการให้ความร้อนสลับเย็น จำนวน 6 รอบ ตำรับไบเจลมีการเปลี่ยนแปลงของความหนืดน้อยกว่าไบเจลที่เตรียมในสภาวะอุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียส อาจกล่าวได้ว่ามีความคงตัวทางกายภาพต่อการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิมากกว่า ดังนั้นจึงเลือกการเตรียมไบเจลด้วยการผสมที่อุณหภูมิแวดล้อม 30 องศาเซลเซียส เป็นอุณหภูมิที่เหมาะสมในการศึกษาปัจจัยต่อไป

4.3 อิทธิพลของอัตราเดือนในการผสมที่ส่งผลต่อคุณสมบัติไบเจล

ในการศึกษาอิทธิพลของอัตราเดือนในการผสมไบเจล จะศึกษาจากการปรับความเร็วรอบในการปั่นกวนของไบพัต 3 ค่า ได้แก่ 500 800 และ 1200 รอบต่อนาที ซึ่งหลังจากเตรียมไฮโดรเจลและออร์กาโนเจลแล้วเก็บเป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง ในสภาวะอุณหภูมิห้อง จึงนำมาเตรียมไบเจลในสภาวะความเร็วรอบต่างๆ โดยอุณหภูมิในการผสมคืออุณหภูมิแวดล้อม 30 ± 2 องศาเซลเซียส โดยใช้ ออร์กาโนเจลที่มีความเข้มข้นซิลิกาไดเมทิลไฮลิลเลท 10% โดยน้ำหนัก สัดส่วนออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลเท่ากับ 20:80 และเวลาในการผสม 10 นาที ซึ่งวิเคราะห์คุณสมบัติทางกายภาพของไบเจลทั้ง 3 ตำรับได้ดังนี้

4.3.1 ลักษณะทางกายภาพทั่วไปของไบเจล



รูปที่ 4.4 รูปถ่ายลักษณะภายนอกของไบเจลที่เตรียมด้วยความเร็วรอบไบกวน 500 800 และ 1200 รอบต่อนาที a) ตั้งภาชนะ b) การทดสอบ inverse tube โดยการคว่ำภาชนะ

ไบเจลที่เตรียมได้ด้วยการผสมออร์กาโนเจลเข้ากับไฮโดรเจลด้วยสภาวะความเร็วรอบไบกวน 500 800 และ 1200 รอบต่อนาที มีลักษณะดังรูปที่ 4.4 โดยไบเจลทั้ง 3 ตำรับมีลักษณะภายนอกเหมือนกับไบเจลที่เตรียมขึ้นตอนการศึกษาอิทธิพลของอุณหภูมิการผสม ซึ่งมีสีขาวนม ทึบแสง คล้ายครีม ไบเจลที่เตรียมได้มีความเนียนและเป็นเนื้อเดียวกัน หลังจากทดสอบด้วยวิธี inverse tube ด้วยการคว่ำภาชนะ พบว่าไบเจลทั้ง 3 ตำรับไม่ไหลตามแรงโน้มถ่วงของโลก สามารถยึดเกาะติดกับภาชนะได้ดี (รูปที่ 4.4 b) ซึ่งเป็นการยืนยันโครงสร้างของไบเจลที่ถูกตรึงด้วยโครงร่างแหสามมิติ [51] ไบเจลที่เตรียมมีค่า pH อยู่ในช่วง 5.59-5.84 ซึ่งไบเจลทั้ง 3 ตำรับแสดงระดับ pH ที่มีความเป็นกรดอ่อนและเป็นระดับที่ดีต่อผิว [58] การศึกษาความหนืดหลังเตรียมเสร็จใหม่และเก็บไว้ในสภาวะอุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 คินก่อนนำไปทดสอบในสภาวะแรง พบว่าไบเจลมีความหนืดเพิ่มขึ้นเมื่อเตรียมด้วยสภาวะความเร็วรอบไบกวนสูง (ตารางที่ 4.3) เนื่องจากการใช้ความเร็วรอบสูง เป็นการ

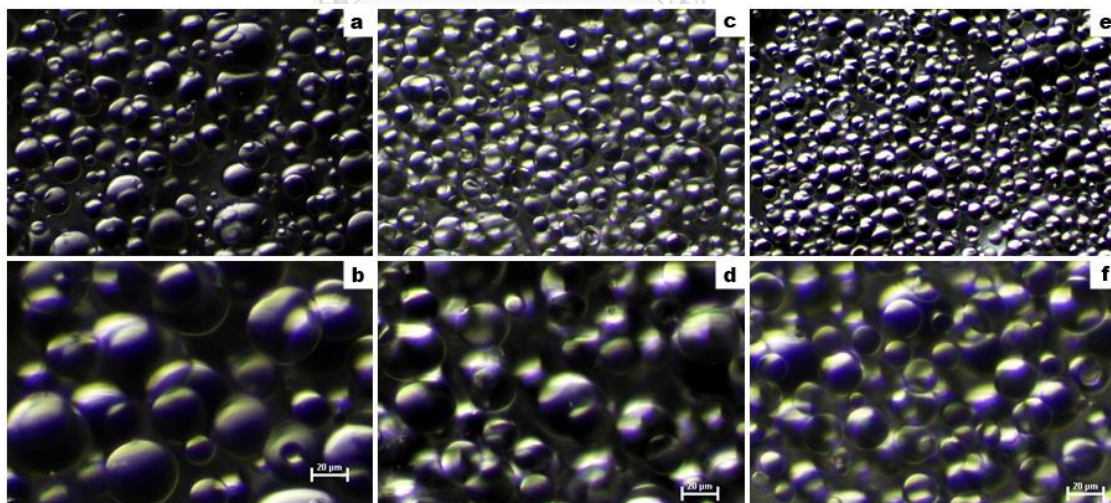
เพิ่มอัตราเฉือนให้สูงขึ้นด้วยซึ่งอาจจะส่งผลให้อนุภาคหยดน้ำมันในออร์กาโนเจลเข้าไปแทรกและกระจายตัวอยู่ในไฮโดรเจลได้ดียิ่งขึ้น และหลังจากทดสอบทาหลงบนผิว พบว่าไบเจลที่เตรียมด้วยสภาวะอัตราเฉือนต่างๆ สามารถแผ่กระจายบนผิวได้ดี ให้สัมผัสที่เนียนนุ่ม เย็นสบาย และสามารถล้างออกได้ง่าย

ตารางที่ 4.3 pH และความหนืดของตำรับไบเจลที่เตรียม ณ อัตราเฉือนต่างๆ ก่อนและหลังเก็บในสภาวะเร่ง

(ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน, n=3)

สูตรตำรับ	ก่อนเก็บในสภาวะเร่ง		หลังเก็บในสภาวะเร่ง	
	pH	ความหนืด (P)	pH	ความหนืด (P)
BG_500	5.71±0.02	65.97±0.35	5.68±0.02	61.23±1.38
BG_800	5.59±0.02	71.83±1.17	5.57±0.03	69.60±1.15
BG_1200	5.84±0.03	78.23±1.08	5.85±0.05	77.33±1.12

4.3.2 การศึกษาโครงสร้างจุลภาคและขนาดอนุภาค



รูปที่ 4.5 ไมโครกราฟแสดงขนาดและการกระจายตัวของอนุภาคในไบเจลที่เตรียมในสภาวะอัตราเฉือนต่างๆ; a)-b) 500 รอบต่อนาที c)-d) 800 รอบต่อนาที และ e)-f) 1200 รอบต่อนาที

หมายเหตุ a, c และ e เป็นไมโครกราฟจากกำลังขยาย 20 เท่า

b, d และ f เป็นไมโครกราฟจากกำลังขยาย 20 เท่า และซูมขนาด (374*588 พิกเซล)

การศึกษาโครงสร้างจุลภาคของไบเจลด้วยกล้องจุลทรรศน์แบบคอนทราส แสดงลักษณะของไบเจลชนิดออร์กาโนเจลในไฮโดรเจล โดยอนุภาคหยดน้ำมันของออร์กาโนเจลเป็นวิภาคภายในกระจายตัวอยู่ในไฮโดรเจลที่เป็นวิภาคภายนอก ขนาดและการกระจายตัวของอนุภาคแสดงได้ดังรูปที่ 4.5 จากไมโครกราฟพบว่าไบเจลทั้ง 3 ตำรับ แสดงอนุภาคของวิภาคภายในที่มีลักษณะคล้ายทรงกลมและมีการกระจายตัวของอนุภาคไม่สม่ำเสมอ โดยขนาดอนุภาคของวิภาคภายในของไบเจลที่เตรียมได้แสดงในตารางที่ 4.4 ไมโครกราฟจากกล้องจุลทรรศน์และตารางที่ 4.4 ได้แสดงว่าเมื่อเพิ่มความเร็วยรอบใบกวนในการผสมไบเจล ได้อนุภาคที่มีขนาดเล็กลง มีการกระจายตัวที่แคบ และให้อนุภาคจำนวนหยดเพิ่มมากขึ้น ซึ่งจะเห็นได้ว่าไบเจลที่เตรียมด้วยสภาวะอัตราเร็วสูง (1200 รอบต่อนาที) มีขนาดอนุภาคเล็กที่สุด คือ 20.44 ± 4.66 ไมโครเมตร และมีจำนวนหยดมากที่สุด โดยการปั่นผสมด้วยอัตราเร็วสูงทำให้หยดน้ำมันในออร์กาโนเจลสามารถเข้าไปแทรกและกระจายตัวในไฮโดรเจลได้ดียิ่งขึ้นและสามารถเนียนให้อนุภาคหยดน้ำมันมีขนาดเล็กลง การกระจายตัวที่ยิ่งแคบของอนุภาคทำให้ตำรับมีความหนืดเพิ่มมากขึ้น (Rajinder Pal, 1996) ซึ่งสอดคล้องกับความหนืดที่วัดได้ดังแสดงใน ตารางที่ 4.3 นอกจากนี้อาจมีส่งผลช่วยให้ตำรับมีความคงตัวทางกายภาพและซึมผ่านผิวหนังได้ดียิ่งขึ้น [9, 11, 59]

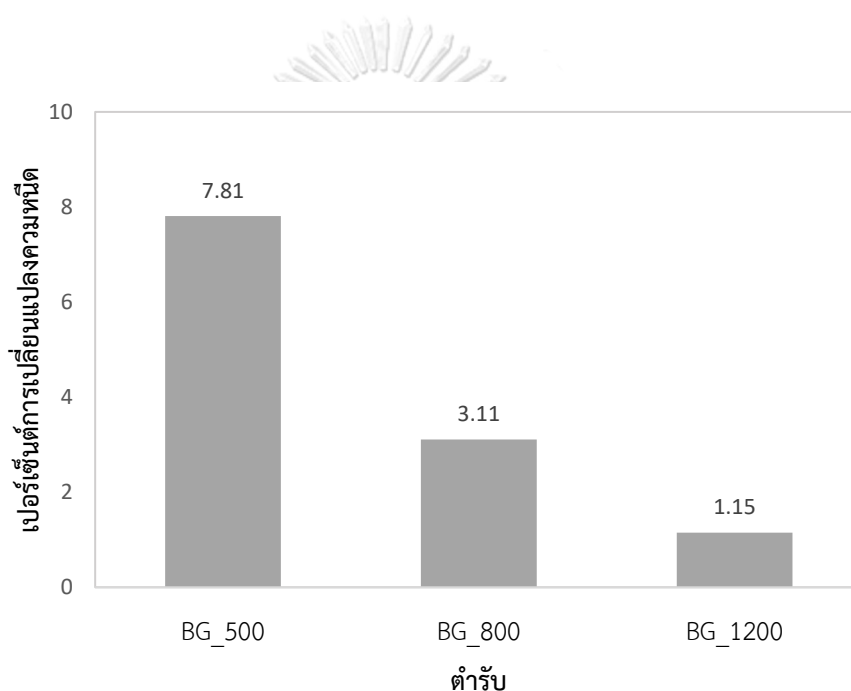
ตารางที่ 4.4 ขนาดอนุภาคเฉลี่ยของวิภาคภายในของไบเจลที่เตรียมด้วยสภาวะอัตราเร็วต่างกัน (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน, $n=3$)

สูตรตำรับ	ขนาดอนุภาคเฉลี่ย (ไมโครเมตร)
BG_500	32.91 ± 11.65
BG_800	26.57 ± 6.68
BG_1200	20.44 ± 4.68

4.3.3 การศึกษาความคงตัวหลังการทดสอบในสภาวะเร่งด้วยวิธีการให้ความร้อนสลับเย็น

การทดสอบความคงตัวทางกายภาพของไบเจลที่เตรียมด้วยอัตราเร็วต่างๆ ด้วยวิธีการให้ความร้อนสลับเย็น โดยเก็บในตู้อบอุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส นาน 24 ชั่วโมง สลับกับตู้เย็นอุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส นาน 24 ชั่วโมง เป็นจำนวน 6 รอบ พบว่าหลังจากการทดสอบในสภาวะเร่งแล้ว ตำรับไบเจลที่เตรียมจากทั้ง 3 สภาวะ แสดงความคงตัวทางกายภาพที่ดี สีของตำรับไบเจลไม่มีการเปลี่ยนแปลง ไม่เกิดการรวมตัวเป็นก้อนขนาดใหญ่หรือตกตะกอน และไม่เกิดการแยกวิภาคของ

ออร์กาโนเจลและไฮโดรเจล จากการศึกษาสมบัติทางกายภาพ พบว่าไบเจลที่เตรียมด้วยอัตราเงื่อนไข 500 รอบต่อนาทีที่มีความหนืดที่ลดลงมากกว่าเมื่อเทียบกับตำรับไบเจลที่เตรียมด้วยอัตราเงื่อนไข 800 และ 1200 รอบต่อนาที โดยตำรับ BG_1200 มีการเปลี่ยนแปลงความหนืดลดลงน้อยที่สุด (รูปที่ 4.6) และเนื่องจากตำรับ BG_1200 มีขนาดอนุภาคที่เล็กและการกระจายตัวที่แคบกว่าตำรับอื่นๆ ทำให้ตำรับมีความคงตัวทางกายภาพต่อการเปลี่ยนแปลงสภาพแวดล้อมได้ดีกว่า [11] และการที่ตำรับมีความหนืดลดลงไม่ได้ส่งผลให้เนื้อไบเจลเกิดการเสีรูปร่าง ในขณะที่ pH เปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย ซึ่งไม่ได้ส่งผลให้เกิดการระคายเคืองต่อผิวหนัง เนื่องจากยังเป็นค่าที่อยู่ในช่วง pH ที่ไม่ส่งผลอันตรายต่อผิว



รูปที่ 4.6 การเปรียบเทียบเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงความหนืดของตำรับไบเจลที่เตรียมด้วยสภาวะอัตราเงื่อนไขต่างๆ

4.3.4 การเลือกอัตราเดือนที่เหมาะสมในการผสมไบเจล

การเตรียมไบเจลที่อัตราเดือน (ความเร็วรอบไบกวน) ที่แตกต่างกัน มีผลต่อคุณสมบัติทางกายภาพ โครงสร้างจุลภาค และความคงตัวของไบเจล ไบเจลที่เตรียมด้วยการใช้ความเร็วรอบไบกวน 1200 รอบต่อนาทีและจาก 4.3.2 และ 4.3.3 สามารถสรุปได้ว่าไบเจลที่เตรียมด้วยความเร็วรอบไบกวน 1200 รอบต่อนาที ซึ่งเป็นอัตราเดือนที่สูงที่สุด ให้ตำรับที่มีความหนืดสูงกว่า มีขนาดอนุภาคของวัฏภาคภายในที่เล็กกว่า และหลังจากการทดสอบในสภาวะเร่งด้วยวิธีการให้ความร้อนสลับเย็นจำนวน 6 รอบ ตำรับไบเจลมีการเปลี่ยนแปลงของความหนืดน้อยกว่าไบเจลที่เตรียมด้วยความเร็วรอบอื่นๆ แสดงว่ามีความคงตัวทางกายภาพต่อการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิได้ดี ดังนั้น จึงเลือกการเตรียมไบเจลด้วยอัตราเดือนที่สูงที่สุด คือความเร็วรอบไบกวน 1200 รอบต่อนาที

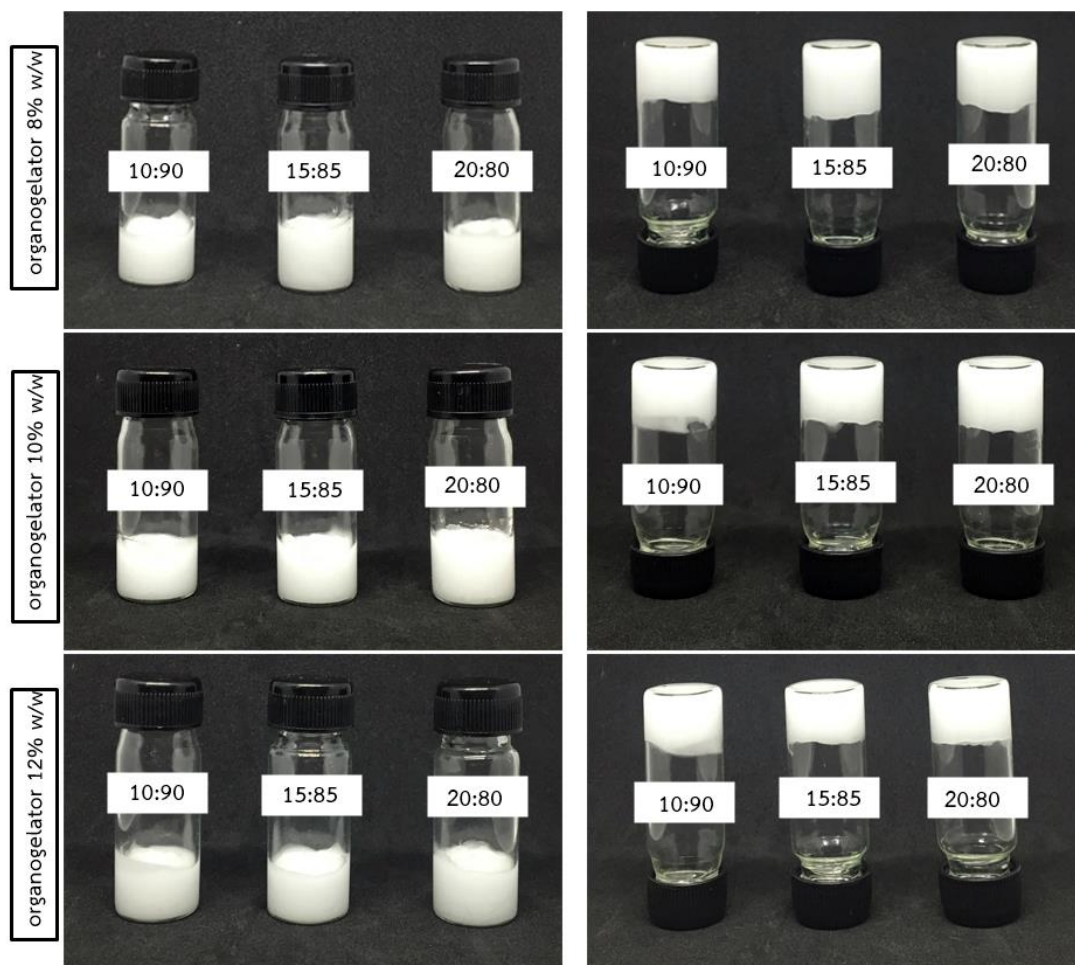
4.4 อิทธิพลของความเข้มข้นสารก่อเจลในออร์กาโนเจลและสัดส่วนของออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล

ในขั้นตอนนี้ การเตรียมไบเจลแต่ละสูตรตำรับได้เลือกสภาวะอุณหภูมิและอัตราเดือนจากการศึกษาก่อนหน้า คืออุณหภูมิแวดล้อม (30 ± 2 องศาเซลเซียส) และอัตราเดือนที่ใช้ความเร็วรอบไบกวน 1200 รอบต่อนาที เพื่อที่จะศึกษาอิทธิพลของความเข้มข้นสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจล (8%, 10% และ 12% โดยน้ำหนัก) อิทธิพลของสัดส่วนของออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล (10:90 15:85 และ 20:80) และอิทธิพลร่วมระหว่างทั้งสองปัจจัยต่อคุณสมบัติของไบเจลบางคุณสมบัติ จึงได้ทำการทดลองแบบแฟคทอเรียล ซึ่งจะได้ตำรับไบเจลทั้งหมด 9 สูตรตำรับ

4.4.1 ลักษณะทางกายภาพทั่วไปของตำรับไบเจลแต่ละสูตร

ตำรับไบเจลทั้ง 9 สูตรซึ่งถูกเตรียมในสภาวะอุณหภูมิแวดล้อม 30 องศาเซลเซียส ความเร็วรอบไบกวน 1200 รอบต่อนาที ปั่นผสมเป็นเวลา 10 นาที โดยได้ทำการทดลองแบบแฟคทอเรียลคือ เตรียมออร์กาโนเจลที่มีความเข้มข้นของสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลท 8%, 10% และ 12% โดยน้ำหนัก ผสมเข้ากับไฮโดรเจลที่เตรียมด้วยคาร์โบพอลและน้ำด้วยอัตราส่วน 10:90 15:85 และ 20:80 ตามลำดับ ได้ไบเจลทั้งหมด 9 สูตรตำรับ มีลักษณะดังรูปที่ 4.7 โดยตำรับไบเจลทั้ง 9 สูตรตำรับ มีลักษณะภายนอกเหมือนกับไบเจลที่เตรียมขึ้นตอนการศึกษาอิทธิพลของอุณหภูมิการผสมและอิทธิพลของอัตราเดือน โดยไบเจลที่ได้มีความเนียนเป็นเนื้อเดียวกัน ไม่แยกชั้นวัฏภาคเจล มีสีขาวนวลทึบแสง ภายนอกลักษณะคล้ายครีม หลังจากทดสอบด้วยวิธี inverse tube ด้วยการคว่ำภาชนะพบว่าไบเจลทั้ง 9 ตำรับไม่ไหลตามแรงโน้มถ่วงของโลก สามารถยึดเกาะติดกับภาชนะได้ดี (รูปที่ 4.7) ซึ่งแสดงถึงโครงสร้างของไบเจลที่ถูกตรึงด้วยโครงร่างแหสามมิติ [51] ในแต่ละ

ความเข้มข้นสารก่อเจลในออร์กาโนเจล พบว่าการเพิ่มอัตราส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล ตั้งแต่ 10:90 15:85 และ 20:80 ทำให้เนื้อของตำรับมีความทึบแสงและมีความข้นเหนียวมากขึ้น เนื่องจากการเพิ่มปริมาณของออร์กาโนเจลในตำรับ ทำให้เพิ่มพื้นที่สัมผัสระหว่างอนุภาคของวัฏภาค น้ำและน้ำมันจึงเกิดการเกิดหักเหของแสงมากขึ้นทำให้ตำรับไบเจลมีความทึบแสงและขุ่นมากยิ่งขึ้น



รูปที่ 4.7 ลักษณะภายนอกของตำรับไบเจลที่เตรียมด้วยความเข้มข้นของสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิล-ซิลิเลทและสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่างๆ; ซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจล 8% w/w (บน); ซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจล 10% w/w (กลาง); ซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจล 12% w/w (ล่าง)

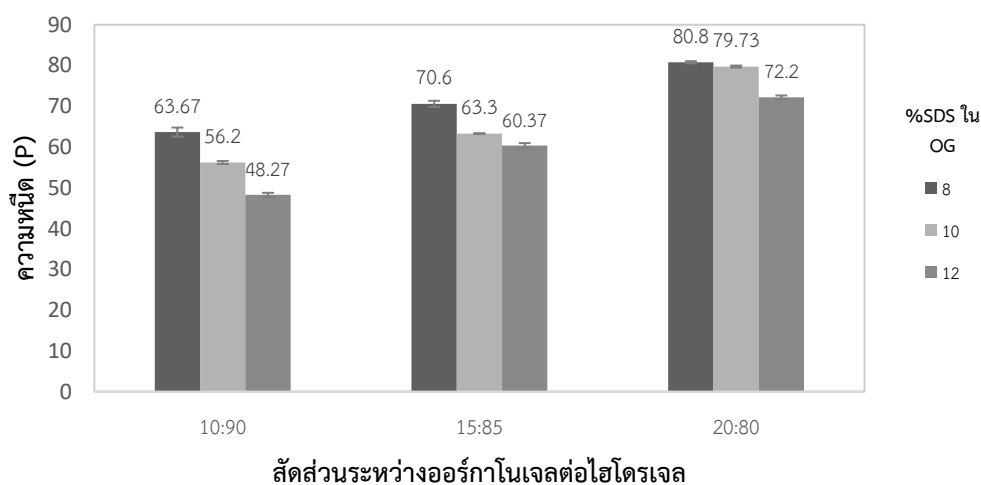
ความหนืดและ pH ของตำรับ แสดงในตารางที่ 4.5 จากตาราง เมื่อพิจารณาในแต่ละความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจล พบว่าการเพิ่มสัดส่วนของออร์กาโนเจลในตำรับ ส่งผลให้ตำรับมีความหนืดเพิ่มมากขึ้น ในขณะที่เมื่อเปรียบเทียบในแต่ละสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล พบว่าตำรับที่มีซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจล 8% และ 10% มีความหนืดมากกว่าไบเจลที่เตรียมด้วยออร์กาโนเจลที่มีซิลิกาไดเมทิลซิลิเลท 12% โดยน้ำหนัก (รูปที่ 4.8) แสดงว่าออร์กาโนเจลและไฮโดรเจลยึดเหนี่ยวกันด้วยความหนืดได้น้อยลง ซึ่งการใช้สารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจลในปริมาณมาก ทำให้ได้ออร์กาโนเจลที่มีความหนืดและความเหนียวมากยิ่งขึ้น เมื่อผสมเข้ากับไฮโดรเจลอาจทำให้อนุภาคน้ำมันในออร์กาโนเจลเข้าไปแทรกและกระจายตัวอยู่ในไฮโดรเจลได้ยากยิ่งขึ้น วัสดุภาคเจลทั้งสองจึงไม่สามารถยึดเหนี่ยวกันได้ดี ส่งผลให้เมื่อผสมไบเจลที่สัดส่วนเดียวกัน BG12 จึงมีความหนืดที่ต่ำกว่า BG8 และ BG10 ซ

ค่า pH ของไบเจลทั้ง 9 สูตรอยู่ระหว่าง 5.08 ± 0.03 - 5.55 ± 0.03 โดยอยู่ในช่วงที่เป็นกรดอ่อน ซึ่งเป็นช่วงที่ดีต่อผิว ไม่ก่อให้เกิดการระคายเคืองหรือไปเพิ่มความเสี่ยงให้เกิดผลข้างเคียงจากการใช้งาน

ตารางที่ 4.5 ความหนืดและ pH ของตำรับไบเจล 9 สูตร

ซิลิกาไดเมทิลซิลิเลท ในออร์กาโนเจล (%)	สัดส่วนระหว่าง OG:HG	สูตรตำรับ	ความหนืด (P)	pH
8	10:90	BG8_10	63.67 ± 1.11	5.55 ± 0.03
	15:85	BG8_15	70.60 ± 0.75	5.36 ± 0.05
	20:80	BG8_20	80.80 ± 0.26	5.18 ± 0.03
10	10:90	BG10_10	56.20 ± 0.36	5.34 ± 0.04
	15:85	BG10_15	63.30 ± 0.10	5.22 ± 0.08
	20:80	BG10_20	79.73 ± 0.25	5.51 ± 0.03
12	10:90	BG12_10	48.27 ± 0.5	5.08 ± 0.03
	15:85	BG12_15	60.37 ± 0.60	5.26 ± 0.04
	20:80	BG12_20	72.20 ± 0.46	5.32 ± 0.20

(ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน, n=3)



รูปที่ 4.8 ความหนืดของไบเจลที่เตรียมด้วยความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลและสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่างๆ (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน, n=3)

ในการศึกษาผลของทั้ง 2 ปัจจัยที่มีต่อความหนืดของไบเจล ซึ่งปัจจัยควบคุมคือความเข้มข้นของสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจลและสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล จึงได้วิเคราะห์ทางสถิติด้วยการวิเคราะห์ ANOVA แบบ 2-Way ANOVA with replications ในระดับนัยสำคัญ 0.05 แสดงผลการวิเคราะห์ในรูปที่ 4.9-4.10 โดยพิจารณาความแตกต่างจากปัจจัยผ่านค่า P-Value ที่มีค่าน้อยกว่า 0.05 จากการวิเคราะห์ด้วย 2-Way ANOVA ค่า $R^2=99.87\%$ และ $R^2_{adj}=99.81\%$ ซึ่งมีค่าสูงมากพอ แสดงว่าความแตกต่างเกิดขึ้นสามารถอธิบายได้ว่ามาจากปัจจัยและมีจำนวนข้อมูลเพียงพอต่อการวิเคราะห์ โดยพบว่าอิทธิพลร่วมระหว่างความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลและสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล มีความแตกต่างเกิดขึ้น 25.681 หน่วยคิดเป็น $\sqrt{128.88} \approx 11.3$ เท่าเมื่อเทียบกับความแตกต่างจากปัจจัยที่ควบคุมไม่ได้ ซึ่งมีค่ามากพอที่จะยืนยันได้ว่าความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลและสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลส่งผลต่อความหนืดของตำรับไบเจล และเมื่อพิจารณาที่ค่า P-value = 0.000 มีค่าน้อยกว่า 0.05 ดังนั้น จึงสรุปได้ว่ามีอิทธิพลร่วมระหว่าง 2 ปัจจัย ที่ส่งผลให้ความหนืดของตำรับไบเจลมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ และอิทธิพลของปัจจัยเดียวได้จากการวิเคราะห์ one-way ANOVA แสดงผลในรูปที่ 4.10 มีค่า $R^2=96.13\%$ และ $R^2_{adj}=95.43\%$ ซึ่งมีค่าสูงมากพอ สามารถวิเคราะห์ผลได้ โดยทั้ง 2 ปัจจัย แสดงค่า P-value = 0.000 แสดงว่าอิทธิพลของสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลและอิทธิพลของความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจล ต่างก็ส่งผลให้ความหนืดของตำรับไบเจลมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ANOVA: Viscosity versus RATIO of OG:HG, %organogelator in OG

Factor Information

Factor	Type	Levels	Values
RATIO of OG:HG	Fixed	3	10:90, 15:85, 20:80
%organogelator in OG	Fixed	3	10% w/w, 12% w/w, 8% w/w

Analysis of Variance for Viscosity

Source	DF	SS	MS	F	P
RATIO of OG:HG	2	1976.33	988.167	4959.20	0.000
%organogelator in OG	2	667.35	333.677	1674.59	0.000
RATIO of OG:HG*%organogelator in OG	4	102.73	25.681	128.88	0.000
Error	18	3.59	0.199		
Total	26	2750.00			

Model Summary

S	R-sq	R-sq(adj)
0.446385	99.87%	99.81%

รูปที่ 4.9 การวิเคราะห์ 2-way ANOVA ผลของอิทธิพลร่วมระหว่างความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลและสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลที่มีต่อความหนืด

ANOVA: Viscosity versus RATIO of OG:HG, %organogelator in OG

Factor Information

Factor	Type	Levels	Values
RATIO of OG:HG	Fixed	3	10:90, 15:85, 20:80
%organogelator in OG	Fixed	3	10% w/w, 12% w/w, 8% w/w

Analysis of Variance for Viscosity

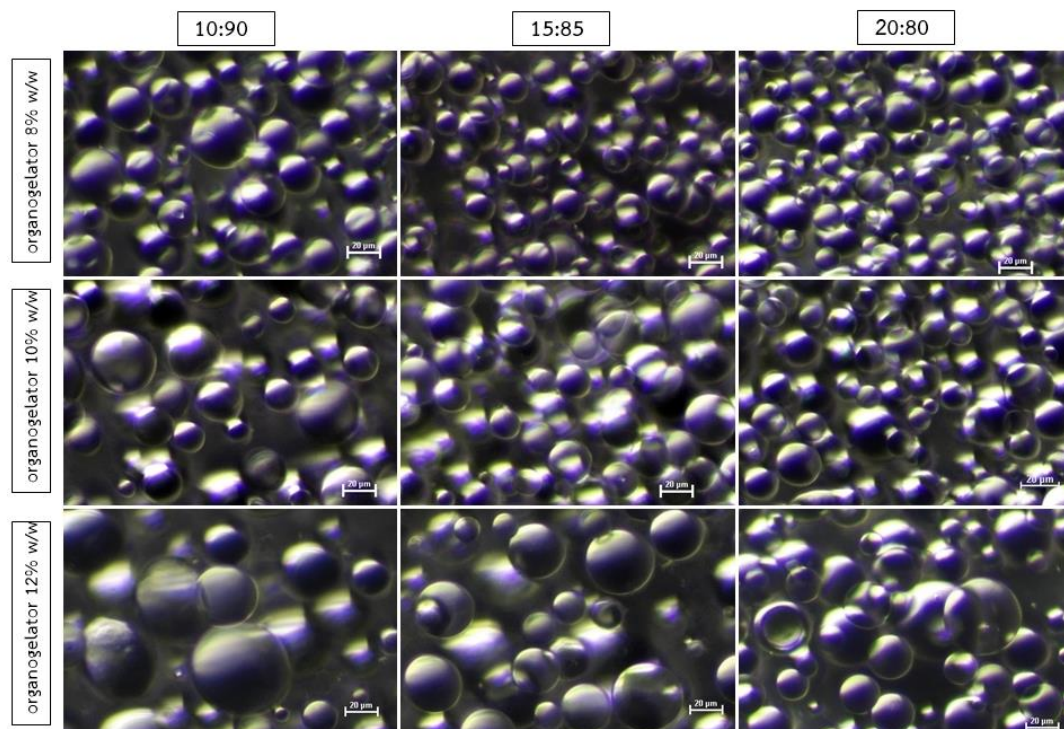
Source	DF	SS	MS	F	P
RATIO of OG:HG	2	1976.3	988.167	204.49	0.000
%organogelator in OG	2	667.4	333.677	69.05	0.000
Error	22	106.3	4.832		
Total	26	2750.0			

Model Summary

S	R-sq	R-sq(adj)
2.19827	96.13%	95.43%

รูปที่ 4.10 การวิเคราะห์ one-way ANOVA ผลของความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลและสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลที่มีต่อความหนืด

4.4.2 การศึกษาโครงสร้างจุลภาคและขนาดอนุภาค



รูปที่ 4.11 โครงสร้างจุลภาคของตำรับไบเจลทั้ง 9 สูตรที่เตรียมด้วยความเข้มข้นของสารก่อเจล ซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจลและสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่างๆ ที่กำลังขยาย 20 เท่า และสเกลบาร์ 20 ไมครอน

โครงสร้างจุลภาคของตำรับไบเจลทั้ง 9 สูตร แสดงขนาดอนุภาคและการกระจายตัวอนุภาคของวัฏภาคภายในซึ่งก็คือออร์กาโนเจล ดังรูปที่ 4.11 จากรูปจะเห็นได้ว่าการกระจายตัวของอนุภาคคล้ายทรงกลมซึ่งเป็นอนุภาคหยดเล็กๆของออร์กาโนเจลในไฮโดรเจล จึงเป็นการยืนยันชนิดของไบเจลที่เตรียมเป็นแบบออร์กาโนเจลในไฮโดรเจล โดยมีลักษณะเช่นเดียวกับงานวิจัยของ Singh และคณะ (2014) [11] และ Andonova และคณะ(2017) [18]

รูปที่ 4.11 แสดงให้เห็นว่าไบเจลทั้ง 9 สูตรนั้น อนุภาคของวัฏภาคภายในมีการกระจายตัวที่ไม่สม่ำเสมอ มีการกระจายขนาดกว้าง เมื่อพิจารณาตำรับไบเจลที่เตรียมด้วยความเข้มข้นสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลท 8%, 10% และ 12% โดยน้ำหนัก พบว่าเมื่อเพิ่มสัดส่วนของออร์กาโนเจลในตำรับไบเจล อนุภาคของวัฏภาคภายในมีขนาดเล็กลง มีจำนวนหยดเพิ่มขึ้น มีการกระจายตัวที่แคบลง และอนุภาคจัดเรียงตัวใกล้กันมากขึ้น ซึ่งคล้ายกับงานวิจัยของ Singh และคณะ (2014) [9] ที่อนุภาคหยดมีขนาดเล็กลงเมื่อเพิ่มปริมาณของออร์กาโนเจลในตำรับ โดยที่ทั้ง 3 สภาวะของความเข้มข้นสารก่อเจล มีแนวโน้มไปในทิศทางเดียวกัน ขนาดอนุภาคเฉลี่ย แสดงในตารางที่ 4.6 พบว่าขนาด

อนุภาคเฉลี่ยของวัสดุภาคภายในมีขนาดอยู่ในช่วง $16.59 \pm 3.80 - 32.85 \pm 11.68$ ไมโครเมตร โดยมีงานวิจัยอ้างอิงว่าขนาดอนุภาคที่เล็กและการกระจายตัวของอนุภาคแบบแคบจะส่งผลให้ตำรับมีความคงตัวทางกายภาพที่ดี [60]

เมื่อเปรียบเทียบขนาดอนุภาค จากการเตรียมไบเจลด้วยความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลที่แตกต่างกัน พบว่า ความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจล 12% โดยน้ำหนัก ให้ขนาดอนุภาคที่มีขนาดใหญ่และการกระจายตัวที่กว้างกว่าการเตรียมด้วยความเข้มข้นสารก่อเจลในออร์กาโนเจล 8% และ 10% โดยน้ำหนัก เมื่อพิจารณาที่สัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลเดียวกัน พบว่าตำรับที่ใช้สารก่อเจลในออร์กาโนเจลต่ำสุดคือ 8% ให้ขนาดอนุภาคที่เล็กที่สุดและมีการกระจายตัวที่ค่อนข้างแคบกว่า (ตารางที่ 4.6) การเพิ่มปริมาณสารก่อเจลเป็นการทำให้โครงสร้างร่างแหสามมิติแข็งแรงมากยิ่งขึ้น ออร์กาโนเจลจึงมีลักษณะที่หนืดและเหนียวมากยิ่งขึ้น ซึ่งส่งผลให้เมื่อผสมเข้ากับไฮโดรเจล ออร์กาโนเจลจึงสามารถเข้าไปแทรกและกระจายตัวในไฮโดรเจลซึ่งเป็นวัสดุภาคภายนอกได้ยากยิ่งขึ้น การที่ตำรับไบเจล BG12_10, BG12_15 และ BG12_20 มีอนุภาคขนาดใหญ่กว่าตำรับอื่นๆ อาจส่งผลให้ความหนืดและความคงตัวของตำรับลดลง เพราะอนุภาคมีการกระจายตัวกว้าง มีความเป็นไปได้ที่จะเคลื่อนที่ได้ง่าย และมีความเสี่ยงที่จะทำให้เนื้อเจลเสียรูปหรือแยกวัสดุภาคเมื่อเก็บเป็นระยะเวลาสั้น

ตารางที่ 4.6 ขนาดอนุภาคเฉลี่ยของวัสดุภาคภายในของไบเจลทั้ง 9 สูตรที่เตรียมด้วยความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลและสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่างๆ

ซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจล (%)	สัดส่วนระหว่าง OG:HG	สูตรตำรับ	ขนาดอนุภาค (ไมโครเมตร)
8	10:90	BG8_10	22.86 ± 4.84
	15:85	BG8_15	17.97 ± 4.32
	20:80	BG8_20	16.59 ± 3.82
10	10:90	BG10_10	24.81 ± 6.30
	15:85	BG10_15	21.85 ± 4.98
	20:80	BG10_20	20.77 ± 3.97
12	10:90	BG12_10	32.78 ± 11.77
	15:85	BG12_15	29.15 ± 8.72
	20:80	BG12_20	26.30 ± 6.51

การศึกษาผลของทั้ง 2 ปัจจัยที่มีต่อขนาดอนุภาคเฉลี่ยของวัสดุภายในไบเจล ซึ่งปัจจัยควบคุมคือความเข้มข้นของสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจลและสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล จึงได้วิเคราะห์ทางสถิติด้วยการวิเคราะห์ ANOVA แบบ 2-Way ANOVA with replications ในระดับนัยสำคัญ 0.05 แสดงผลการวิเคราะห์ในรูปแบบที่ 4.12 โดยพิจารณาความแตกต่างจากปัจจัยผ่านค่า P-Value ที่มีค่าน้อยกว่า 0.05 จากการวิเคราะห์ด้วย 2-Way ANOVA ค่า $R^2=99.39\%$ และ $R^2_{adj}=99.12\%$ ซึ่งมีค่าสูงมากพอ แสดงว่าความแตกต่างเกิดขึ้นสามารถอธิบายได้ว่ามาจากปัจจัยและมีจำนวนข้อมูลเพียงพอต่อการวิเคราะห์ โดยพิจารณาความแตกต่างจากปัจจัยผ่านค่า P-Value ที่มีค่าน้อยกว่า 0.05 จากการวิเคราะห์ด้วย 2-Way ANOVA โดยเริ่มจากอิทธิพลร่วมระหว่างความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลและสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล พบว่ามีความแตกต่างเกิดขึ้น 0.972 หน่วย คิดเป็น $\sqrt{4.50} \approx 2.12$ เท่าเมื่อเทียบกับความแตกต่างจากปัจจัยที่ควบคุมไม่ได้ ซึ่งมีค่ามากพอที่จะยืนยันได้ว่าความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลและสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลส่งผลต่อความหนืดของตำรับไบเจล และเมื่อพิจารณาค่า P-value = 0.011 < 0.05 ดังนั้น จึงสรุปได้ว่ามีอิทธิพลร่วมระหว่าง 2 ปัจจัย ที่ทำให้อนุภาคเฉลี่ยของวัสดุภายในตำรับไบเจลมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ และอิทธิพลของปัจจัยเดียวได้จากการวิเคราะห์ one-way ANOVA แสดงผลในรูปแบบที่ 4.13 มีค่า $R^2=98.78\%$ และ $R^2_{adj}=98.56\%$ ซึ่งมีค่าสูงมากพอ สามารถวิเคราะห์ผลได้ โดยทั้ง 2 ปัจจัย แสดงค่า P-value = 0.000 แสดงว่าอิทธิพลของสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลและอิทธิพลของความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจล ต่างก็ส่งผลให้ขนาดอนุภาคเฉลี่ยของวัสดุภายในของตำรับไบเจลมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ANOVA: Average size versus RATIO of OG:HG, %organogelator in OG

Factor Information

Factor	Type	Levels	Values
RATIO of OG:HG	Fixed	3	10:90, 15:85, 20:80
%organogelator in OG	Fixed	3	10% w/w, 12% w/w, 8% w/w

Analysis of Variance for Average size

Source	DF	SS	MS	F	P
RATIO of OG:HG	2	158.238	79.119	366.62	0.000
%organogelator in OG	2	472.126	236.063	1093.86	0.000
RATIO of OG:HG*%organogelator in OG	4	3.888	0.972	4.50	0.011
Error	18	3.885	0.216		
Total	26	638.137			

Model Summary

S	R-sq	R-sq(adj)
0.464551	99.39%	99.12%

รูปที่ 4.12 การวิเคราะห์ 2-way ANOVA ผลของอิทธิพลร่วมระหว่างความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลและสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลที่มีต่อขนาดอนุภาคเฉลี่ย

ANOVA: Average size versus RATIO of OG:HG, %organogelator in OG

Factor Information

Factor	Type	Levels	Values
RATIO of OG:HG	Fixed	3	10:90, 15:85, 20:80
%organogelator in OG	Fixed	3	10% w/w, 12% w/w, 8% w/w

Analysis of Variance for Average size

Source	DF	SS	MS	F	P
RATIO of OG:HG	2	158.238	79.119	223.94	0.000
%organogelator in OG	2	472.126	236.063	668.15	0.000
Error	22	7.773	0.353		
Total	26	638.137			

Model Summary

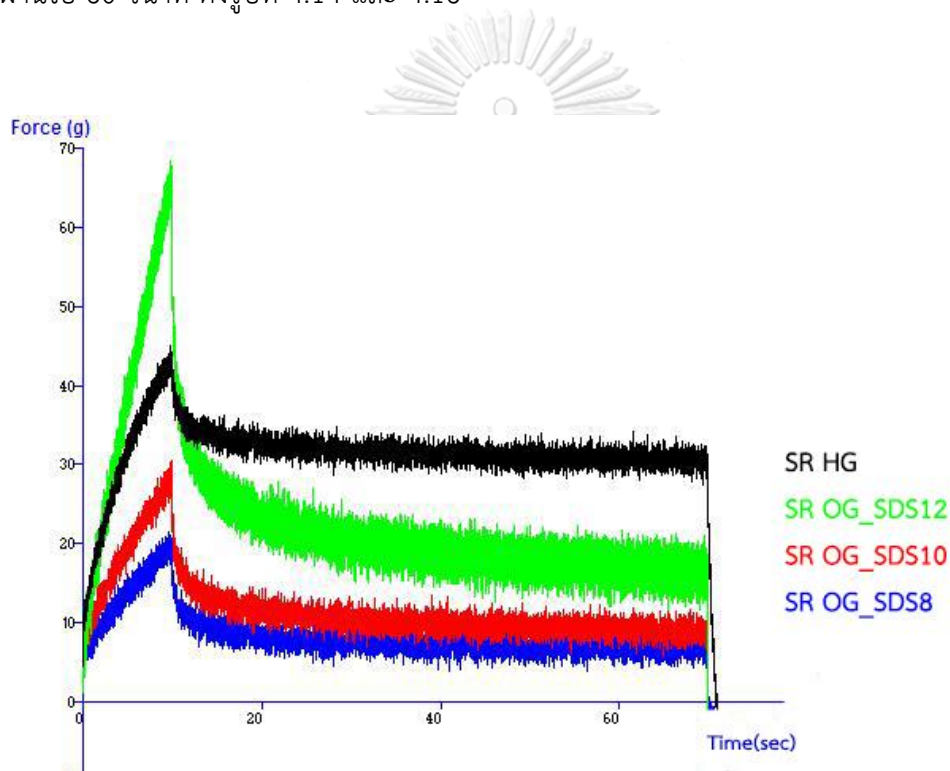
S	R-sq	R-sq(adj)
0.594397	98.78%	98.56%

รูปที่ 4.13 การวิเคราะห์ one-way ANOVA ผลของความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลและสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลที่มีต่อขนาดอนุภาคเฉลี่ย

4.4.3 การวิเคราะห์สมบัติการไหลและการเสียรูป (Rheological characterization)

4.4.3.1 สมบัติหยุ่นหนืด (Viscoelastic)

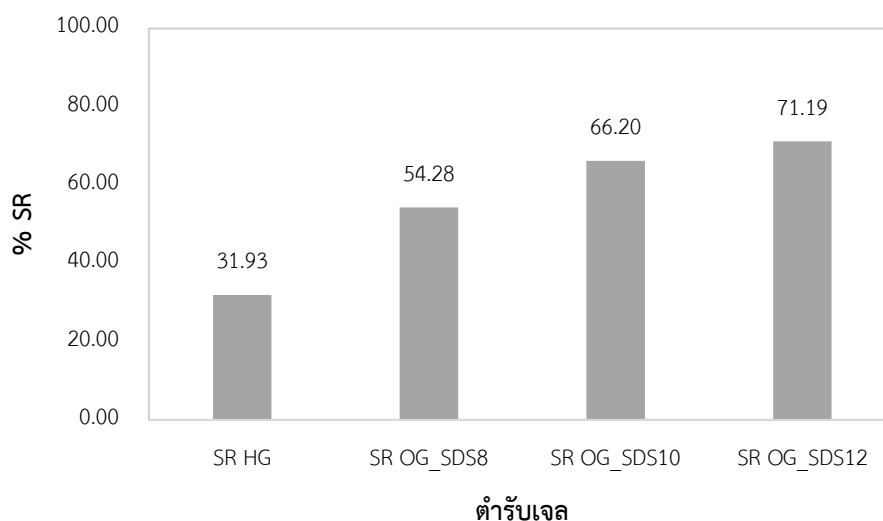
สมบัติหยุ่นหนืด (viscoelastic) ของวัสดุ เป็นสมบัติที่แสดงถึงความไหลหนืดและยืดหยุ่นของวัสดุทางพอลิเมอร์ ซึ่งไบเจลเป็นของกึ่งแข็งที่มีส่วนประกอบพอลิเมอร์ทำหน้าที่เป็นสารก่อเจลในไฮโดรเจลคือคาร์โบพอล 940 หรือพอลิอะคริลิก การศึกษาสมบัติหยุ่นหนืดของตำรับไบเจลทั้ง 9 สูตรตำรับ ทำได้โดยศึกษาการคลายความเค้น หรือ stress relaxation ของวัสดุ จากการทดสอบด้วยเครื่องวัด texture analyzer ได้ผลการทดสอบแสดงเป็นกราฟการลดลงของแรงเค้นเมื่อเวลาผ่านไป 60 วินาที ดังรูปที่ 4.14 และ 4.16



รูปที่ 4.14 Stress Relaxation profiles ของไฮโดรเจลและออร์แกนเจลในแต่ความเข้มข้นของสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลท 8%, 10% และ 12% โดยน้ำหนัก

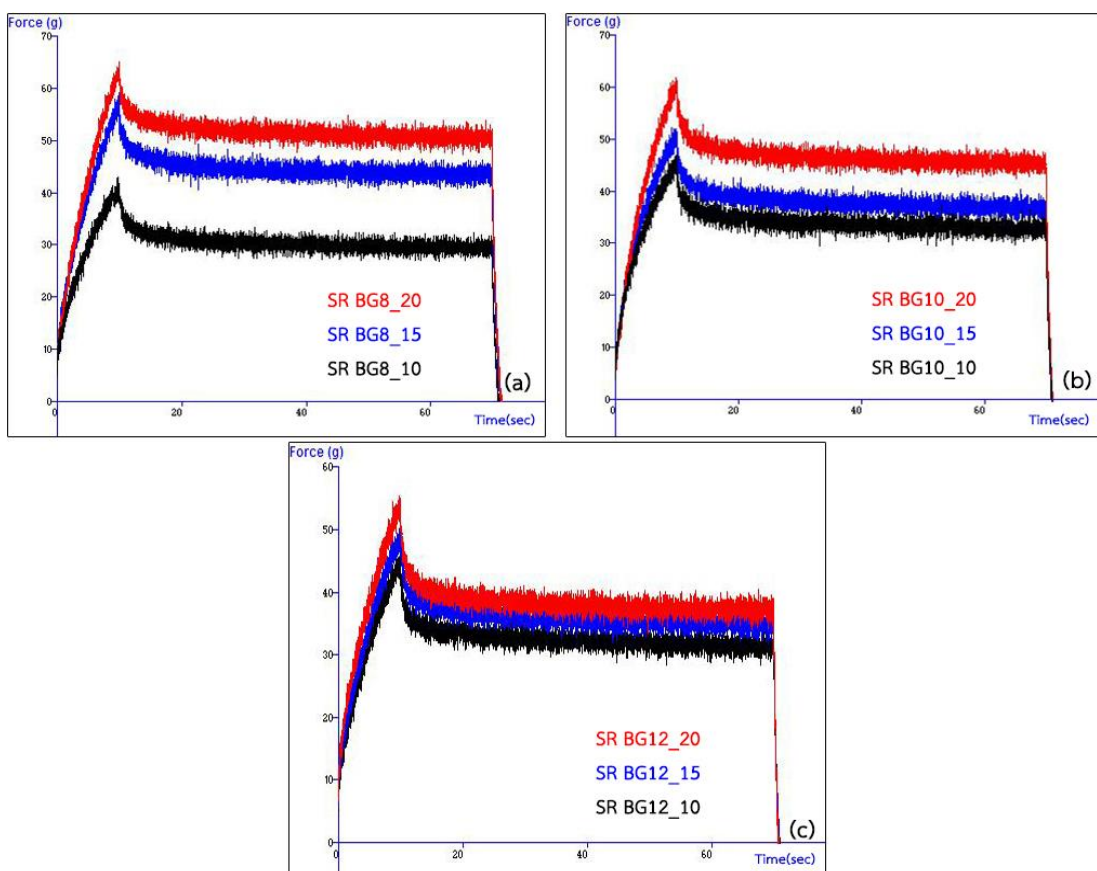
หมายเหตุ SR : Stress Relaxation

เมื่อมีการให้แรงกดจากหัววัดของ texture analyzer ลงบนผิวของเนื้อเจลในระยะทางคงที่เป็นระยะเวลาหนึ่ง เรียกว่าเกิดความเค้นขึ้น ซึ่งหลังจากการได้รับแรงสั่นสุดลงแล้วที่ตำแหน่งแรงสูงสุด จะมีการลดลงของความเค้นเมื่อเวลาผ่านไป เรียกว่า การคลายความเค้นหรือ stress relaxation ซึ่งความเค้นที่เหลืออยู่ในวัสดุคือ แรงตกค้าง (residual force) จากรูปที่ 4.14 ไฮโดรเจลและออร์กาโนเจลแสดง stress relaxation profiles ในลักษณะเดียวกัน โดยตำรับ SR OG_SDS12 แสดงพีคของแรงสูงสุดมีค่ามากที่สุด รองลงมาคือ SR HG > SR OG_SDS10 > SR OG_SDS8 ตามลำดับ ซึ่งหมายความว่าออร์กาโนเจล OG_SDS12 มีความแน่นมากที่สุด แต่มีการลดลงของความเค้นมากกว่าไฮโดรเจล และจากรูปที่ 4.15 เปรียบเทียบเปอร์เซ็นต์การคลายความเค้น (% SR) ของเจลดั้งเดิมที่ยังไม่ได้ผสมเป็นไบเจล (คำนวณจากสมการที่ 2.1 ในบทที่ 2 หน้าที่ 21-22; $\%SR = \left(\frac{F_0 - F_r}{F_0}\right) \times 100$) พบว่า %SR ของออร์กาโนเจลมีค่าสูงกว่า %SR ของไฮโดรเจล แสดงว่าออร์กาโนเจลมีสมบัติหยุ่นหนืดที่มีพฤติกรรมการไหลหนืดมากกว่า ในขณะที่ไฮโดรเจลมี %SR ที่ต่ำกว่า แสดงถึงสมบัติหยุ่นหนืดที่มีพฤติกรรมที่ยืดหยุ่นเด่นชัดกว่า นอกจากนี้การเพิ่มความเข้มข้นของสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจล ทำให้เนื้อเจลของออร์กาโนเจลมีความแน่นเพิ่มขึ้น แต่เมื่อมีแรงกระทำก็เกิดการคลายความเค้นมากเช่นกัน ส่งผลให้ %SR ของออร์กาโนเจลเพิ่มขึ้น จึงสรุปได้ว่า สมบัติหยุ่นหนืดที่เข้าใกล้การไหลหนืดของออร์กาโนเจล เพิ่มขึ้นตามความเข้มข้นสารก่อเจลที่ใช้



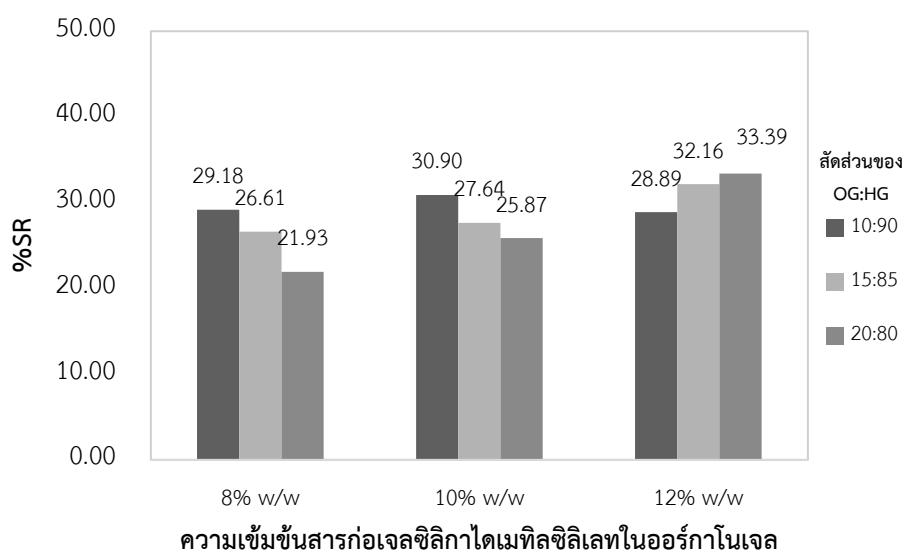
รูปที่ 4.15 %SR ของตำรับไฮโดรเจลและออร์กาโนเจล

ไบเจลทั้ง 9 สูตรที่เตรียมด้วยออร์กาโนเจลที่มีความเข้มข้นของซิลิกาไดเมทิลซิลิ 8%, 10% และ 12% โดยน้ำหนัก และสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล 10:90, 15:85 และ 20:80 แสดงลักษณะของ stress relaxation profiles (รูปที่ 4.16) ที่เหมือนกัน และเป็นการยืนยันสมบัติหยุ่นหนืดของไบเจล โดยเมื่อพิจารณาสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลในแต่ละความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจล พบว่าสัดส่วน 20:80 ให้พีคของแรงสูงสุดมีค่ามากที่สุด รองลงมาคือสัดส่วน 15:85 และ 10:90 ตามลำดับ แสดงว่าการเพิ่มสัดส่วนของออร์กาโนเจลในไบเจลเป็นการเพิ่มความแน่น (firmness) ให้กับตำรับ



รูปที่ 4.16 Stress Relaxation profiles ของไบเจลทั้ง 9 สูตร ในสัดส่วนของ OG:HG ต่างๆที่เตรียมด้วยความเข้มข้นของสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจล; a) 8% b) 10% และ c) 12% โดยน้ำหนัก

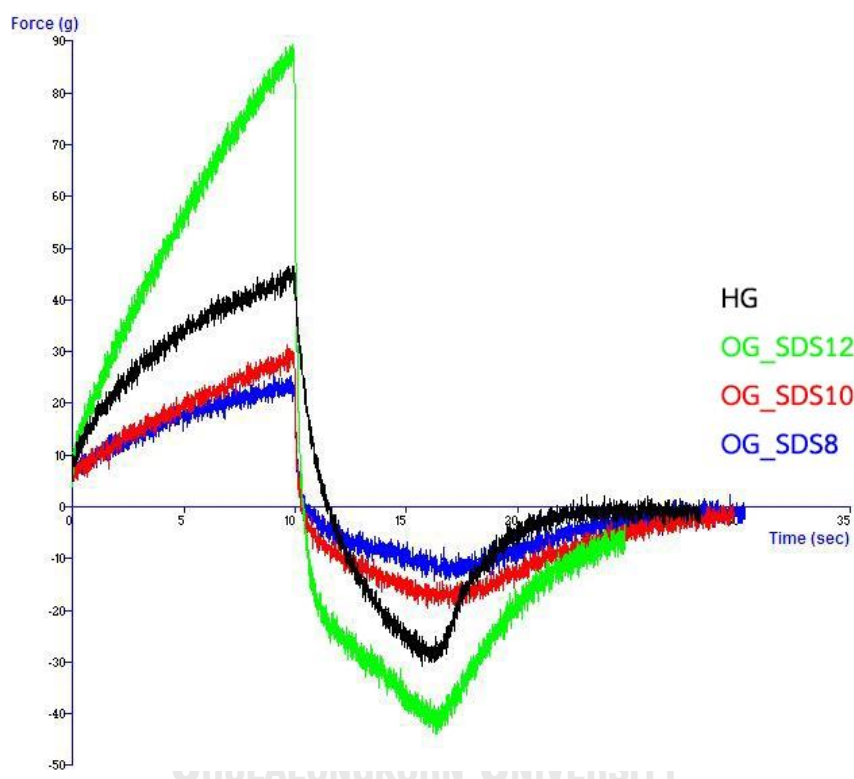
เมื่อคำนวณ %SR ของไบเจล พบว่าไบเจลมีค่า %SR อยู่ระหว่าง 21.93% - 33.39% ซึ่งเป็นที่ยืนยันคุณสมบัติหยุ่นหนืดของไบเจล ตำรับไบเจล BG8 และ BG10 แสดงแนวโน้ม %SR ลดลงเมื่อเพิ่มสัดส่วนของออร์กาโนเจลในไบเจล (รูปที่ 4.17) ซึ่งเป็นไปตามการทดลองของ Singh และคณะ (2014a, 2014b) [9, 11] เป็นการแสดงว่าไบเจลมีความแน่นเพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มออร์กาโนเจลในตำรับ ทำให้ไบเจลแสดงสมบัติความหยุ่นหนืดที่มีพฤติกรรมเข้าใกล้ความยืดหยุ่นมากกว่าไหลหนืด และเมื่อพิจารณากับ %SR ของออร์กาโนเจลตำรับ OG_SDS8 และ OG_SDS10 จะเห็นว่าไบเจลมี %SR ที่ต่ำกว่า แสดงว่าไฮโดรเจลมีบทบาทต่อการคลายความเค้นของไบเจล ในทางกลับกัน BG12 มีค่า %SR ที่เพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล (รูปที่ 4.15) ซึ่งอาจจะเป็นผลมาจากสมบัติหยุ่นหนืดของออร์กาโนเจลตำรับ OG_SDS12 ที่แสดงพฤติกรรมเข้าใกล้ความไหลหนืดมากกว่า OG_SDS8 และ OG_SDS10 ทำให้เมื่อเพิ่มสัดส่วนของออร์กาโนเจลในตำรับไบเจล ไบเจลจึงคลายความเค้นได้มากกว่าเดิม และมีค่า %SR เพิ่มขึ้น เมื่อพิจารณาที่สัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลเดียวกัน ที่สัดส่วน 15:85 และ 20:80 %SR ของตำรับไบเจลมีค่าสูงขึ้นเมื่อเพิ่มความเข้มข้นสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจล ซึ่งสอดคล้องกับ %SR ของตำรับออร์กาโนเจลที่สูงขึ้นตามความเข้มข้นของสารก่อเจล การเพิ่มขึ้นของ %SR สรุปได้ว่า ไบเจลมีคุณสมบัติหยุ่นหนืดที่เข้าใกล้ความไหลหนืดยิ่งขึ้น ในขณะที่สัดส่วน 10:90 มีแนวโน้มที่ไม่ชัดเจน



รูปที่ 4.17 กราฟเปรียบเทียบ %SR ของตำรับไบเจล 9 สูตร

4.4.3.2 สมบัติทางเนื้อสัมผัส (Texture properties)

สมบัติทางเนื้อสัมผัสของไบเจลสามารถศึกษาได้จากการทดสอบ compression test ด้วยเครื่อง Texture analyzer จะได้ texture profiles ที่แสดงความแน่น (firmness) คือจุดที่แรงสูงสุดเกิดขึ้น ความเชื่อมยึดติด (cohesiveness) คือพื้นที่ใต้กราฟที่อยู่ฝั่งบวก ความเหนียว (stickiness) คือจุดที่แรงสูงสุดฝั่งติดลบ และดัชนีความหนืด (Index of viscosity) คือพื้นที่ใต้กราฟที่อยู่ฝั่งลบ



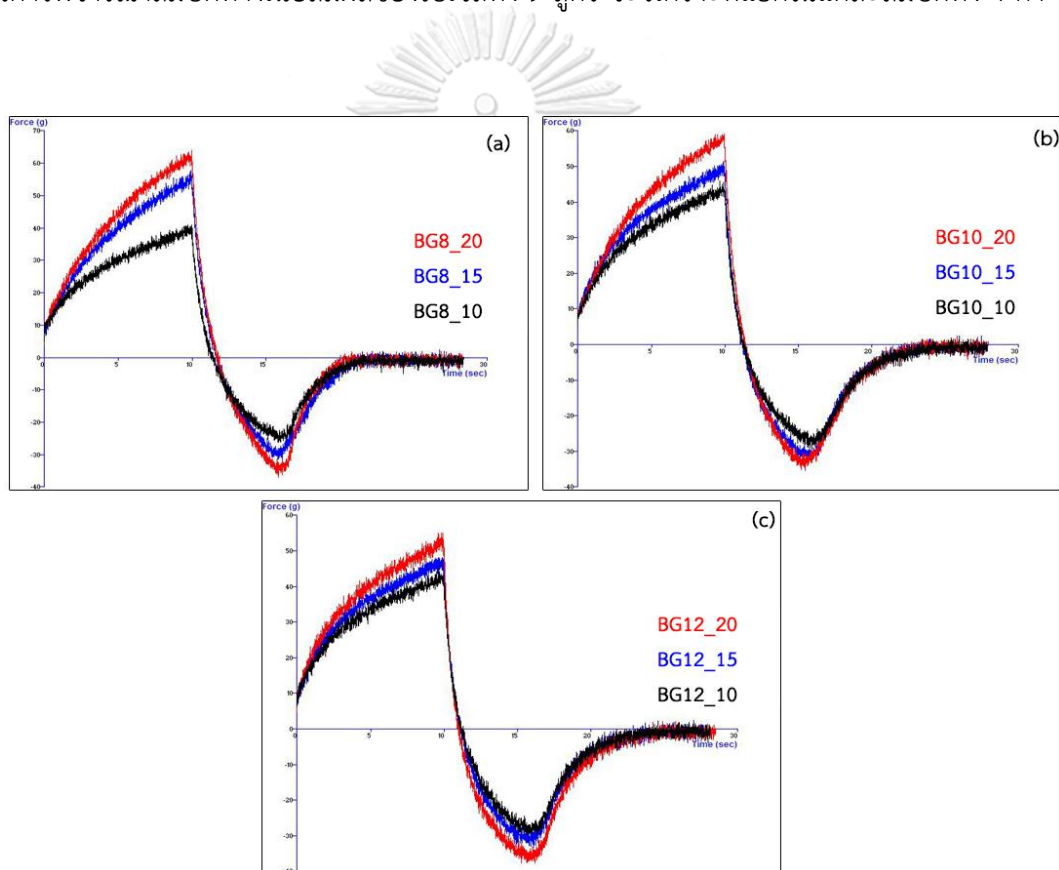
รูปที่ 4.18 Texture profiles ของเจลแต่ละประเภท

จากรูปที่ 4.18 ความแน่นของเจลหรือตำแหน่งที่พีคของแรงสูงสุด แสดงให้เห็นชัดเจนว่า ออร์กาโนเจลตำรับ OG_SDS12 มีความแน่นมากที่สุด รองลงมาคือไฮโดรเจล(HG) ออร์กาโนเจลตำรับ OG_SDS10 และ OG_SDS8 ตามลำดับ ซึ่งความเหนียว ความเชื่อมยึดติดและดัชนีความหนืด มีแนวโน้มไปในทิศทางเดียวกับความแน่น โดยตารางที่ 4.7 แสดงสมบัติทางเนื้อสัมผัสของเจลแต่ละประเภทที่คำนวณได้จาก texture profiles

ตารางที่ 4.7 สมบัติทางเนื้อสัมผัสของเจลแต่ละประเภท

ตำรับ	ความแน่น (g)	ความเชื่อมยึดติด (g.sec)	ความเหนียว (g)	ดัชนีความหนืด (-g.sec)
HG	46.950	343.723	-31.046	-148.070
OG_SDS8	25.599	173.344	-14.379	-105.948
OG_SDS10	31.594	194.266	-19.719	-178.247
OG_SDS12	98.802	561.860	-49.673	-430.827

ในการพิจารณาสมบัติทางเนื้อสัมผัสของไบเจลทั้ง 9 สูตร จะวิเคราะห์แยกในแต่ละสมบัติทั้ง 4 ค่า



รูปที่ 4.19 Texture profiles ของไบเจลทั้ง 9 สูตร ในสัดส่วนของ OG:HG ต่างๆที่เตรียมด้วยความเข้มข้นของสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจล; a) 8% b) 10% และ c) 12% โดยน้ำหนัก

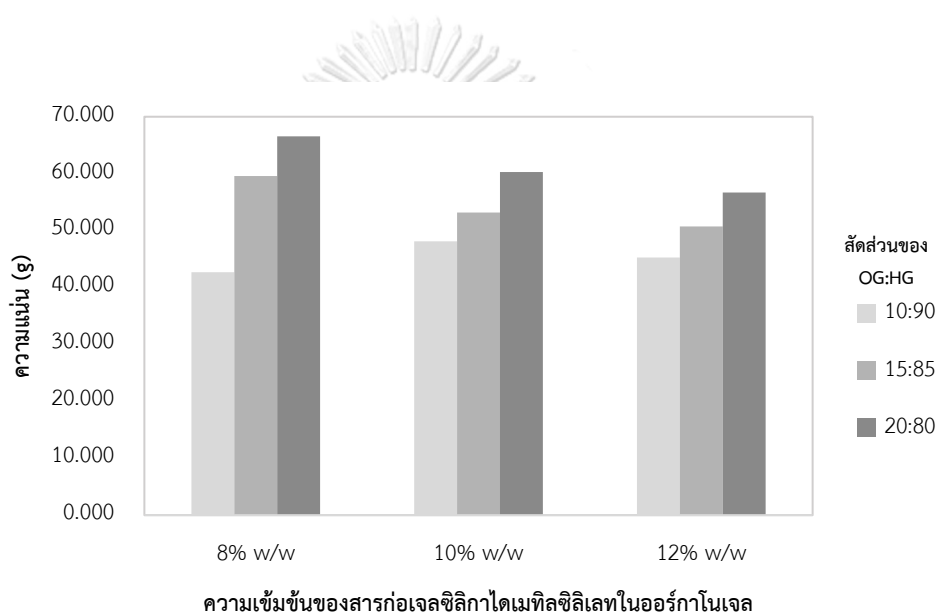
1) ความแน่น (firmness)

ตารางที่ 4.8 ความแน่นของตำรับไบเจลทั้ง 9 สูตรตำรับ

ซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทใน ออร์กาโนเจล (%)	สัดส่วนระหว่าง OG:HG	สูตรตำรับ	ความแน่น (g)
8	10:90	BG8_10	42.670
	15:85	BG8_15	59.589
	20:80	BG8_20	66.548
10	10:90	BG10_10	48.111
	15:85	BG10_15	53.158
	20:80	BG10_20	60.297
12	10:90	BG12_10	45.261
	15:85	BG12_15	50.733
	20:80	BG12_20	56.681

ไบเจลทั้ง 9 ตำรับแสดงลักษณะของ texture profiles ที่เหมือนกัน (รูปที่ 4.19) โดยเมื่อพิจารณาความแน่นหรือตำแหน่งพีคของแรงที่สูงสุดฝั่งค่าที่เป็นบวก พบว่าในแต่ละความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจล มีแนวโน้มที่เหมือนกันคือตำรับไบเจลที่มีสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลสูงสุด จะมีความแน่นของตำรับสูงสุด โดยความแน่นของตำรับมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นตามการเพิ่มของปริมาณออร์กาโนเจลในไบเจล ซึ่งช่วยทำให้โครงสร้างของไบเจลแข็งแรงขึ้น ตารางที่ 4.8 แสดงความแน่นของตำรับไบเจลแต่ละสูตร เมื่อเปรียบเทียบในสัดส่วนที่ 15:85 และ 20:80 พบว่าไบเจลที่เตรียมด้วย ความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจล 8% และ 10% มีความแน่นมากกว่าไบเจลที่เตรียมด้วยความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจล 12% โดยน้ำหนัก ทั้งๆที่ออร์กาโนเจลที่มีปริมาณสารก่อเจลมากที่สุด มีความแน่นสูงสุด ซึ่งสามารถอธิบายได้ว่าถึงแม้ออร์กาโนเจลสูตร OG_SDS12 จะมีความแน่นและความเชื่อมยึดติดกันสูง แต่ก็มี ความเหนียวและหนืดมากเช่นกัน ทำให้เมื่อผสมเข้าไฮโดรเจลแล้ว อนุภาคของออร์กาโนเจลเข้าไปกระจายตัวในไฮโดรเจลได้ยากขึ้น ส่งผลให้อนุภาคของวัสดุภายในของไบเจลตำรับ BG12 มีขนาดใหญ่กว่าไบเจลตำรับ BG10 และ BG8 (รูปที่ 4.11) นอกจากนี้ ยังเป็นการบอกลักษณะความสามารถในการยึดเหนี่ยวกันด้วยความหนืดระหว่างไฮโดรเจลและออร์กาโนเจลในโครงสร้างไบเจลนั้นลดลง

เนื่องจาก BG12 มีขนาดอนุภาคที่ใหญ่กว่าและความหนาแน่นของอนุภาคที่น้อยกว่า เมื่อมีแรงมากระทำต่อไบเจล จะส่งผลอนุภาคหยุดภายในไบเจลจะสามารถเคลื่อนที่ได้ง่ายขึ้น ความแน่นของไบเจลจึงลดลง แสดงว่าในการเตรียมตัวรับไบเจล การใช้ปริมาณสารก่อเจลในการเตรียมออร์กาโนเจลในปริมาณที่มากเกินไป อาจจะไปจำกัดความสามารถในการกระจายตัวของออร์กาโนเจลในไฮโดรเจลเนื่องมาจากความเหนียวและหนืดของเจล อย่างไรก็ตาม เมื่อเพิ่มสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล พบว่าแต่ละไบเจลที่เตรียมด้วยความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลทั้ง 3 ความเข้มข้น มีแนวโน้มค่าความแน่นสูงขึ้นเหมือนกัน เนื่องจากอนุภาคที่เล็กและการกระจายตัวที่แคบลง (รูปที่ 4.11) ซึ่งให้ผลที่มีแนวโน้มเดียวกับงานวิจัยของ Singh และคณะ (2014b)



รูปที่ 4.20 กราฟเปรียบเทียบความแน่นของไบเจลทั้ง 9 สูตรตัวรับที่เตรียมด้วยสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่างๆ และออร์กาโนเจลที่มีความเข้มข้นของสารก่อเจล 8%, 10% และ 12% โดยน้ำหนัก

การศึกษาผลของทั้ง 2 ปัจจัย เมื่อพิจารณาจากรูปที่ 4.20 พบว่าการปรับสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลได้ส่งผลให้ความแน่นของไบเจลต่างกันค่อนข้างชัดเจน ในขณะที่การปรับเพิ่มความเข้มข้นของสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจล ได้ทำให้ค่าความแน่นของไบเจลลดลงที่เฉพาะสัดส่วน 15:85 และ 20:80 เท่านั้น

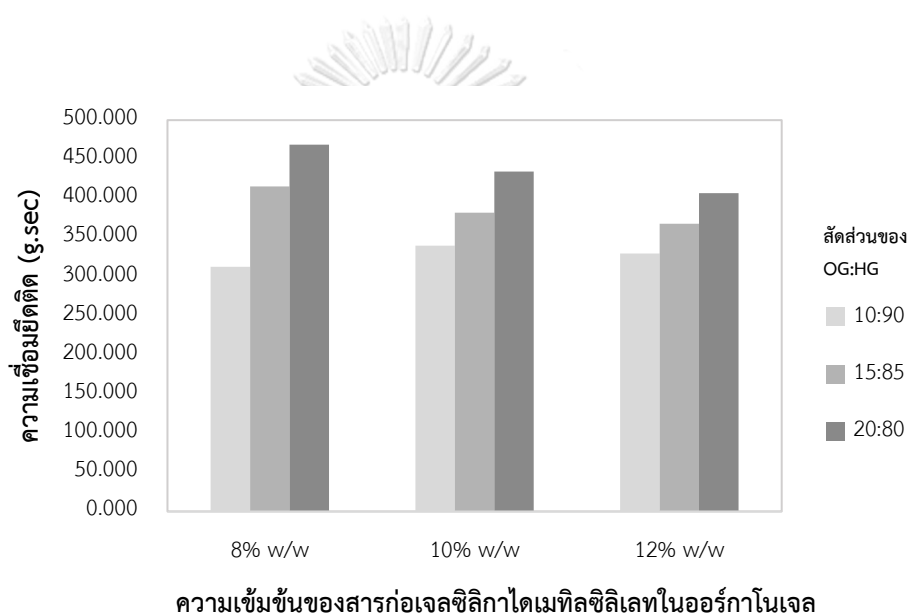
2) ความเชื่อมยึดติด (cohesiveness)

ตารางที่ 4.9 ความยึดติดเชื่อมกันของตำรับไบเจลทั้ง 9 สูตร

ซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทใน ออร์กาโนเจล (%)	สัดส่วนระหว่าง OG:HG	สูตรตำรับ	ความเชื่อมยึดติด(g.sec)
8	10:90	BG8_10	312.614
	15:85	BG8_15	415.335
	20:80	BG8_20	468.728
10	10:90	BG10_10	339.705
	15:85	BG10_15	381.843
	20:80	BG10_20	434.245
12	10:90	BG12_10	329.678
	15:85	BG12_15	367.726
	20:80	BG12_20	406.633

คุณสมบัติความเชื่อมยึดติดของไบเจลที่เตรียมด้วยความเข้มข้นสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจล 8%, 10% และ 12% โดยน้ำหนัก จากการพิจารณาสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล พบว่ามีแนวโน้มแบบเดียวกันกับความแน่น คือ เมื่อเพิ่มสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลมากขึ้น ได้ส่งผลให้ไบเจลมีความเชื่อมยึดติดกันสูงขึ้นด้วย ซึ่งเป็นผลมาจากการเพิ่มปริมาณออร์กาโนเจลในตำรับไบเจล โดยพิจารณาที่สัดส่วน 10:90 พบว่า เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลจาก 8% เป็น 10% โดยน้ำหนัก ความเชื่อมยึดติดกันสูงขึ้น แต่เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลเป็น 12% โดยน้ำหนัก พบว่าความเชื่อมยึดติดกันมีค่าไม่เปลี่ยนแปลงหรือเท่าเดิม ในขณะที่สัดส่วน 15:85 และ 20:80 การเพิ่มความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจล กลับทำให้ความเชื่อมยึดติดลดลง กล่าวได้ว่า การเพิ่มความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลทำให้คุณสมบัติของออร์กาโนเจลเปลี่ยนแปลงไป คือเหนียวและหนืดมากขึ้น ส่งผลให้ไบเจลที่ผสมในสัดส่วนของออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลที่ 15:85 และ 20:80 มีแรงระหว่างโมเลกุลในแต่ละวัฏภาคเจลลดลง (แรงระหว่างพันธะและแรงแวนเดอร์วาลส์)

ความเชื่อมยึดติดแปรผกผันกับความสามารถในการแผ่กระจายของตำรับ โดยถ้าไบเจลมีความเชื่อมยึดติดกันมาก จะทำให้การแผ่กระจายหลังจากทาบนผิวยากขึ้น แสดงว่าการเพิ่มสัดส่วนของออร์กาโนเจลในไบเจล ทำให้ความสามารถในการแผ่กระจายลดลง เนื่องจากสมบัติความหนืดและเหนียวของออร์กาโนเจล ซึ่งตำรับที่มีความเชื่อมยึดติดกันสูงสุด คือ BG8_20 และจากรูปที่ 4.21 พบว่าอิทธิพลของสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลทำให้ความเชื่อมยึดติดกันของไบเจลแตกต่างกันค่อนข้างชัดเจน และหากพิจารณาที่ละสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล พบว่าอิทธิพลของความเข้มข้นของสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจลไม่ได้ทำให้ความเชื่อมยึดติดแตกต่างกันมากนัก



รูปที่ 4.21 กราฟเปรียบเทียบความเชื่อมยึดติดของไบเจลทั้ง 9 สูตรที่เตรียมด้วยสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่างๆ และออร์กาโนเจลที่มีความเข้มข้นของสารก่อเจล 8%, 10% และ 12% โดยน้ำหนัก

3) ความเหนียว (stickiness)

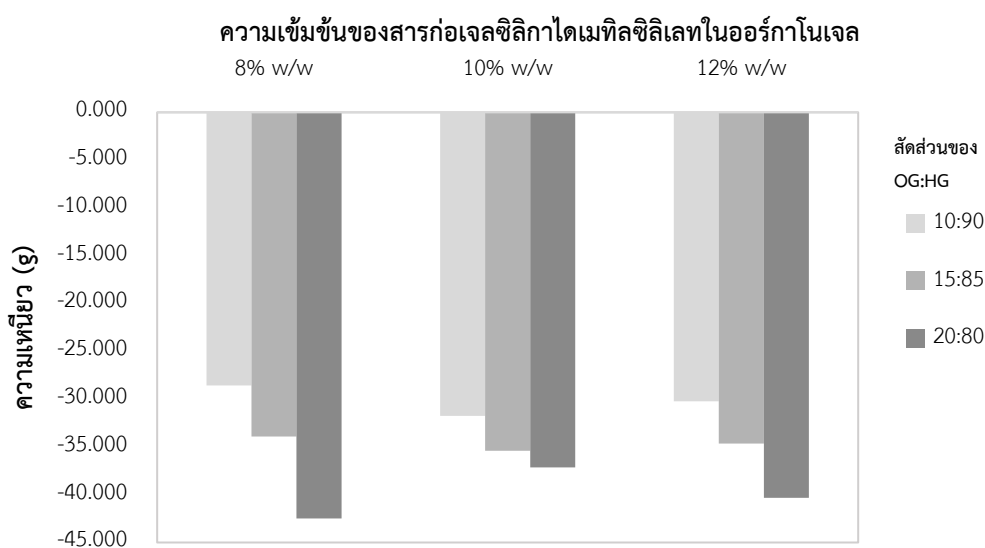
ความเหนียวของไบเจลคือตำแหน่งพีคที่สูงสุดในฝั่งติดลบของ texture profiles ในรูปที่ 4.19 ซึ่งแสดงในตารางที่ 4.10 โดยการพิจารณาค่าฝั่งที่ติดลบ จะไม่สนใจเครื่องหมายลบ จะเห็นได้ว่าตำแหน่งที่พีคติดลบมากที่สุดของไบเจลที่เตรียมในแต่ละความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลคือไบเจลที่เตรียมด้วยสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลที่ 20:80

ตารางที่ 4.10 ความเหนียวของตำรับไบเจลทั้ง 9 สูตร

ซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจล (%)	สัดส่วนระหว่าง OG:HG	สูตรตำรับ	ความเหนียว (g)
8	10:90	BG8_10	-28.577
	15:85	BG8_15	-33.915
	20:80	BG8_20	-42.486
10	10:90	BG10_10	-31.755
	15:85	BG10_15	-35.405
	20:80	BG10_20	-37.148
12	10:90	BG12_10	-30.229
	15:85	BG12_15	-34.641
	20:80	BG12_20	-40.330

คุณสมบัติความเหนียวของไบเจลที่เตรียมด้วยความเข้มข้นของสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจล 8%, 10% และ 12% โดยน้ำหนัก เมื่อพิจารณาการเพิ่มสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล พบว่ามีแนวโน้มแบบเดียวกันกับความแน่นและความเชื่อมยึดติด กล่าวคือเมื่อเพิ่มสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลมากขึ้น ได้ส่งผลให้ไบเจลมีความเหนียวมากขึ้นด้วย ซึ่งเป็นผลมาจากการเพิ่มปริมาณออร์กาโนเจลในตำรับไบเจล จากรูปที่ 4.22 เมื่อพิจารณาที่สัดส่วน 10:90 และ 15:85 พบว่า การเพิ่มความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลจาก 8% เป็น 10% และ 12% โดยน้ำหนัก ทำให้ไบเจลมีความเหนียวสูงขึ้นตาม แต่เมื่อพิจารณาที่สัดส่วน 20:80 ไบเจลที่เตรียมด้วยออร์กาโนเจลที่มีความเข้มข้นของสารก่อเจล 8% โดยน้ำหนัก มีความเหนียวสูงสุด ซึ่งอาจจะเป็นผลมาจากการกระจายตัวที่แคบของอนุภาคขนาดเล็กของวัฏภาคภายใน ถึงแม้ว่าออร์กาโนเจลตำรับ OG_SDS8 จะมีความเหนียวต่ำสุด แสดงว่าไบเจลสูตร BG8_20 ค่าความเหนียวเป็นผลมาจากคุณสมบัติของไฮโดรเจลมากกว่าออร์กาโนเจล โดยตำรับ BG12_20 และ BG10_20 มี

ความเหนียวรองลงมา ตามลำดับ โดยออร์กาโนเจลตำรับ OG_SDS12 มีความเหนียวมากกว่า จึงทำให้ไบเจล BG12_20 เหนียวมากกว่า BG10_20 จึงสรุปได้ว่า พบว่าอิทธิพลของสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลทำให้ความเหนียวของไบเจลแตกต่างกันค่อนข้างชัดเจน และหากพิจารณาที่สัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลเดียวกัน พบว่าอิทธิพลของความเข้มข้นของสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจลไม่ได้ทำให้ความเหนียวของตำรับแตกต่างกันมากนัก



รูปที่ 4.22 กราฟเปรียบเทียบความเหนียวของไบเจลทั้ง 9 สูตรที่เตรียมด้วยสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่างๆ และออร์กาโนเจลที่มีความเข้มข้นของสารก่อเจล 8%, 10% และ 12% โดยน้ำหนัก

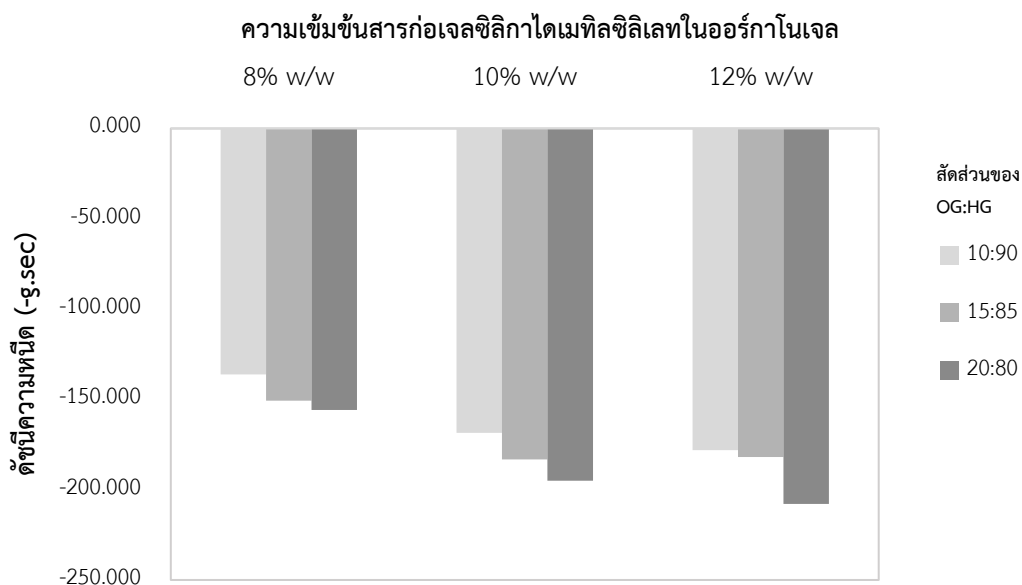
4) ดัชนีความหนืด (index of viscosity)

ดัชนีความหนืดของไบเจลคือพื้นที่ใต้กราฟฝั่งติดลบของ texture profiles ในรูปที่ 4.19 ซึ่งแสดงในตารางที่ 4.11 โดยการพิจารณาค่าฝั่งที่ติดลบ จะไม่สนใจเครื่องหมายลบ จากรูปที่ 4.19 จะเห็นได้ว่าตำแหน่งที่ พิกัดติดลบมากที่สุดของไบเจลที่เตรียมในแต่ละความเข้มข้นสารก่อเจลในออร์กาโนเจล คือไบเจลที่เตรียมด้วยสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลที่ 20:80 ซึ่งคาดว่าจะส่งผลให้พื้นที่ใต้กราฟมากที่สุดเช่นกัน

ตารางที่ 4.11 ดัชนีความหนืดของตำรับไบเจลทั้ง 9 สูตร

ซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทใน ออร์กาโนเจล (%)	สัดส่วนระหว่าง OG:HG	สูตรตำรับ	ดัชนีความหนืด (-g.sec)
8	10:90	BG8_10	-136.173
	15:85	BG8_15	-150.756
	20:80	BG8_20	-155.843
10	10:90	BG10_10	-168.496
	15:85	BG10_15	-183.286
	20:80	BG10_20	-195.011
12	10:90	BG12_10	-177.323
	15:85	BG12_15	-179.959
	20:80	BG12_20	-207.863

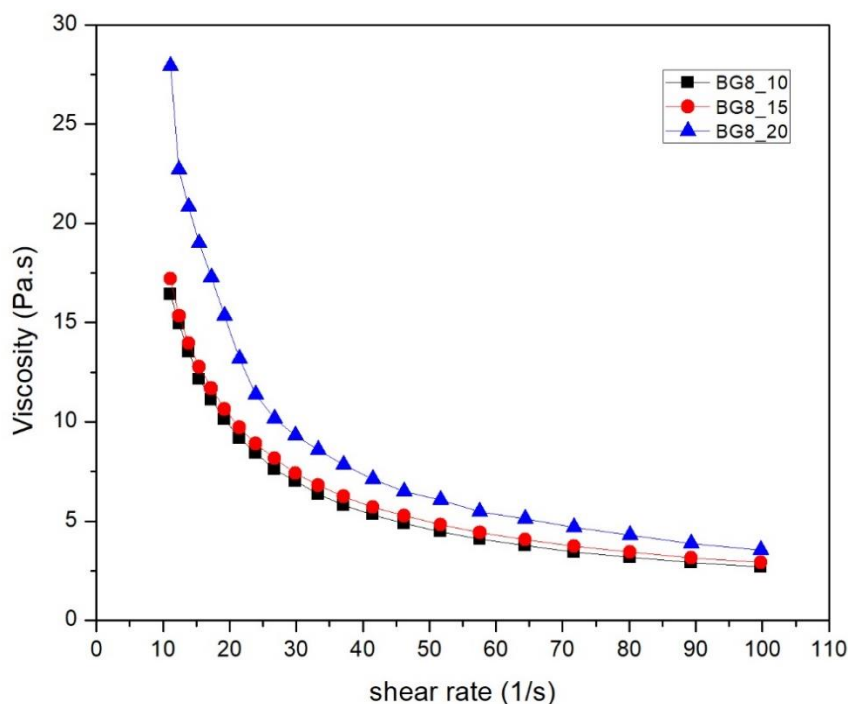
ไบเจลที่เตรียมด้วยความเข้มข้นสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจล 8%, 10% และ 12% โดยน้ำหนัก เมื่อพิจารณาสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล พบว่ามีแนวโน้มแบบเดียวกันกับสมบัติความแน่น ความเชื่อมยึดติดกัน และความเหนียว คือ เมื่อเพิ่มสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลมากขึ้น ส่งผลให้ไบเจลมีความหนืดมากขึ้นด้วย แสดงว่าแรงเชื่อมแน่นระหว่างผิวประจันของไฮโดรเจลและออร์กาโนเจลสามารถยึดติดกันด้วยความหนืดได้ดี โดยพบว่าที่แต่ละสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล 10:90 15:85 และ 20:80 เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลจาก 8% เป็น 10% โดยน้ำหนัก ไบเจลมีค่าดัชนีความหนืดสูงขึ้น แต่เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลจาก 10% เป็น 12% โดยน้ำหนัก ไบเจลที่เตรียมด้วยสัดส่วน 10:90 (BG12_10) และ 15:85 (BG12_15) มีค่าดัชนีความหนืดลดลงเล็กน้อย ในขณะที่สัดส่วน 20:80 ดัชนีความหนืดมีค่าสูงขึ้นมาก เนื่องจากออร์กาโนเจลตำรับ OG_SDS12 มีความหนืดสูง ทำให้ดัชนีความหนืดของตำรับไบเจล BG12_20 มีค่ามากกว่าตำรับไบเจลสูตรอื่นๆ จากรูปที่ 4.23 เมื่อเปรียบเทียบไบเจลทั้ง 9 สูตรแล้ว พบว่าอิทธิพลของสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลและอิทธิพลของความเข้มข้นของสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจลทำให้ค่าดัชนีความหนืดของไบเจลแตกต่างกันค่อนข้างชัดเจน



รูปที่ 4.23 กราฟเปรียบเทียบดัชนีความหนืดของไบเจลทั้ง 9 สูงที่เตรียมด้วยสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่างๆ และออร์กาโนเจลที่มีความเข้มข้นของสารก่อเจล 8%, 10% และ 12% โดยน้ำหนัก

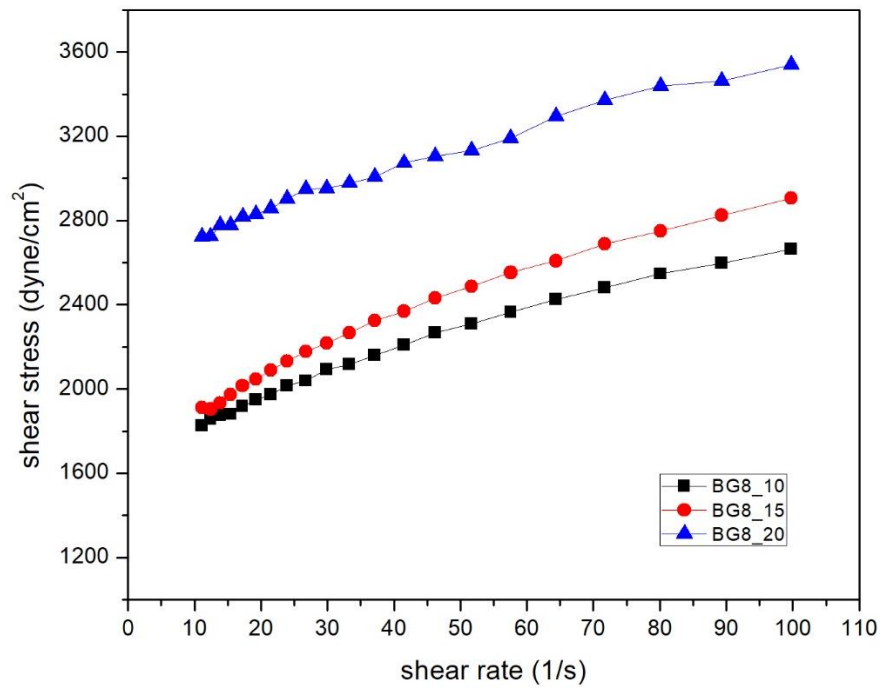
4.4.4 พฤติกรรมการไหลของไบเจล

การศึกษาพฤติกรรมการไหลของตัวรับไบเจลทำให้สามารถบ่งชี้ได้ว่าตัวรับเป็นของไหลแบบนิวโตเนียนหรือนอนนิวโตเนียน ถึงแม้ว่าลักษณะภายนอกของตัวรับไม่มีการเปลี่ยนแปลงหลังจากถูกเก็บในสภาวะแวดล้อมต่างๆ แต่ความหนืดหรือโครงสร้างภายในอาจจะเปลี่ยนแปลงได้ ซึ่งการวิเคราะห์พฤติกรรมการไหลจะสามารถช่วยทำนายความคงตัวของผลิตภัณฑ์ได้ การประเมินลักษณะการไหลของไบเจลสามารถทำได้โดยศึกษาการเปลี่ยนแปลงความหนืดของตัวรับ เมื่อเพิ่มอัตราเฉือนด้วยเครื่องรีโอมิเตอร์แบบเพลทคู่ขนาน

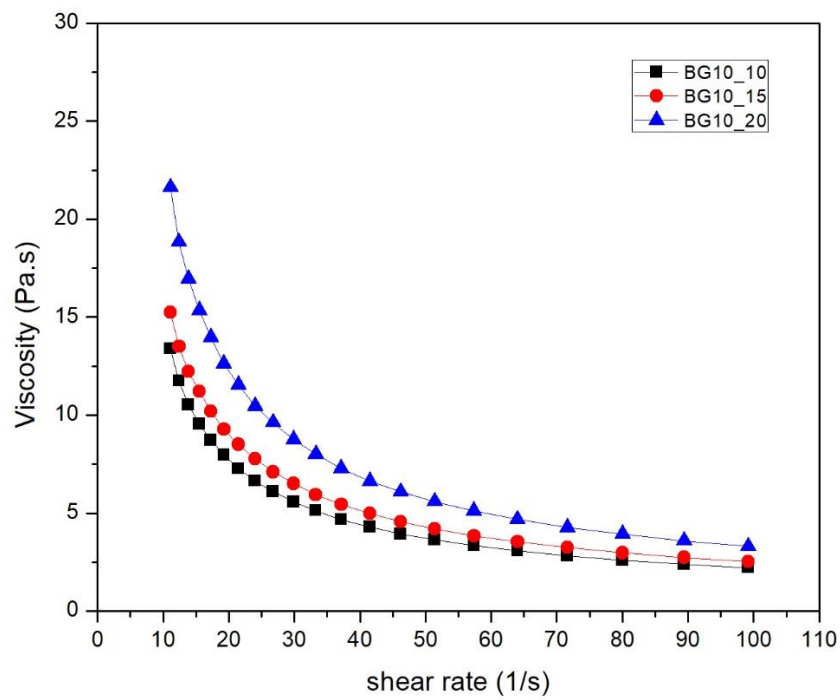


รูปที่ 4.24 ความสัมพันธ์ระหว่างความหนืดของตำรับไบเจล BG8 และอัตราเฉือน

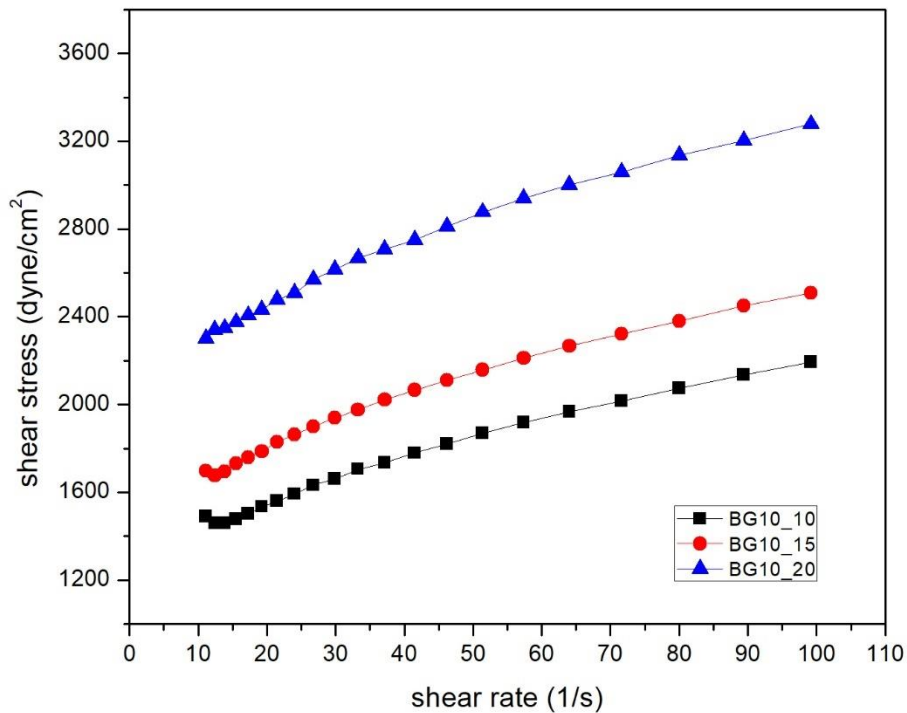
จากรูปที่ 4.24 แสดงตำรับไบเจลที่เตรียมด้วยสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจล 8% โดยน้ำหนัก ในแต่ละสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล 10:90, 15:85 และ 20:80 ตามลำดับ พบว่าไบเจลได้แสดงลักษณะที่ลดลงของความหนืดตามอัตราเฉือนที่เพิ่มมากขึ้น การใช้แรงเฉือนอาจทำให้อนุภาคของวัสดุภายในมีการจัดเรียงตัวใหม่หรือทำให้อนุภาคเกิดการเคลื่อนที่ได้ง่ายขึ้น จึงทำให้ตำรับมีความหนืดลดลง และจากกราฟจะเห็นได้ว่าไบเจลที่มีสัดส่วนของออร์กาโนเจลในตำรับที่มากกว่า ซึ่งก็คือไบเจลสูตร BG8_20 จะมีความหนืดสูงกว่าไบเจลที่มีสัดส่วนของออร์กาโนเจลในตำรับน้อย คือ สูตร BG8_15 และ BG8_10 ในทุกๆอัตราเฉือน ซึ่งปริมาณออร์กาโนเจลที่มากในไบเจลได้ส่งผลให้ตำรับมีความหนืดสูงกว่า นอกจากนี้รูปที่ 4.25 พบว่าเมื่อเพิ่มอัตราเฉือนมากขึ้น ได้ทำให้ความเค้นหรือแรงเฉือนที่กระทำต่อเนื้อตำรับเพิ่มมากขึ้นด้วย ซึ่งลักษณะแบบนี้เป็นพฤติกรรมการไหลแบบ pseudoplastic หรือเชียร์-ทินนิง ซึ่งลักษณะกราฟที่ได้จากรูปที่ 4.24 และ 4.25 เป็นการบ่งบอกว่าไบเจลสูตร BG8_10, BG8_15 และ BG8_20 เป็นของไหลแบบนอนนิวโตเนียน มีพฤติกรรมการไหลที่เรียกว่า pseudoplastic หรือ เชียร์-ทินนิง



รูปที่ 4.25 ความสัมพันธ์ระหว่างความเค้นเฉือนของตำรับไบเจล BG8 และอัตราเฉือน

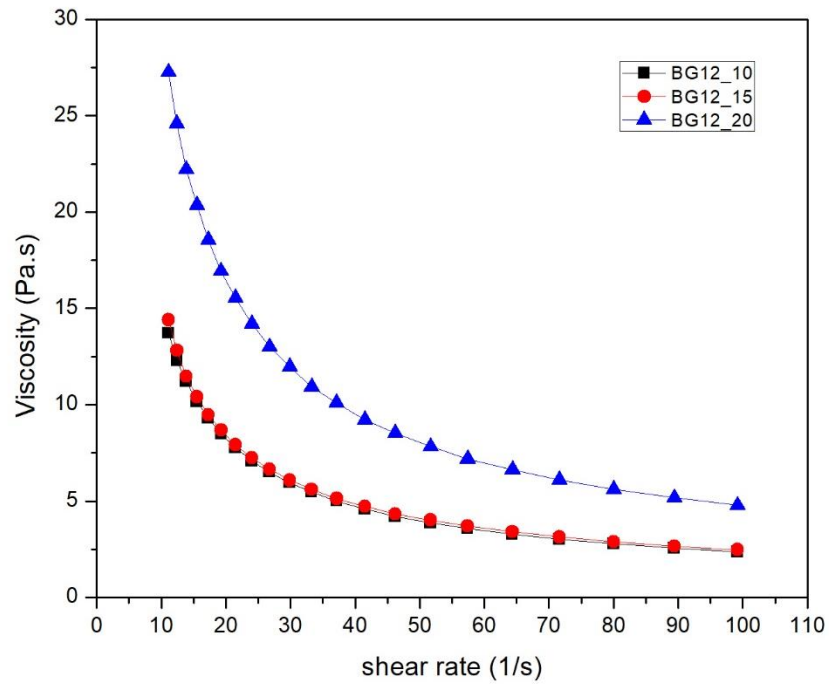


รูปที่ 4.26 ความสัมพันธ์ระหว่างความหนืดของตำรับไบเจล BG10 และอัตราเฉือน

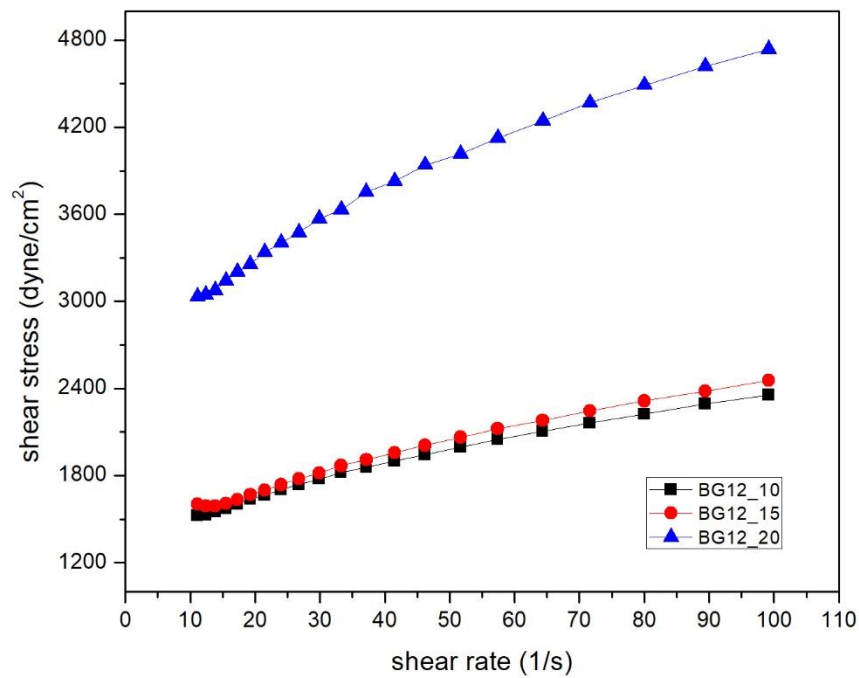


รูปที่ 4.27 ความสัมพันธ์ระหว่างความเค้นเฉือนของตำรับไบเจล BG10 และอัตราเฉือน

รูปที่ 4.26-4.27 แสดงผลจากการศึกษาความหนืดที่เปลี่ยนแปลงตามอัตราเฉือนของไบเจลที่เตรียมด้วยสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจล 10% โดยน้ำหนัก ในแต่ละสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล 10:90, 15:85 และ 20:80 ตามลำดับ ไบเจลที่มีสัดส่วนของออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล 20:80 มีความหนืดสูงกว่าไบเจลที่เตรียมด้วยสัดส่วนอื่นๆ ในทุกๆการเพิ่มอัตราเฉือน ซึ่งเป็นผลมาจากการเพิ่มปริมาณออร์กาโนเจลในไบเจล จากกราฟ พบว่าเมื่อเพิ่มอัตราเฉือน ไบเจลแสดงลักษณะของความหนืดที่ลดลงและมีความเค้นหรือแรงเฉือนระหว่างเพลทและเนื้อตำรับสูงขึ้น ซึ่งเป็นพฤติกรรมการไหลแบบ pseudoplastic หรือเชียร์-ทินนิง จึงสรุปได้ว่าไบเจลสูตร BG10_10, BG10_15 และ BG10_20 เป็นของไหลแบบนอนนิวโตเนียน มีพฤติกรรมการไหลที่เรียกว่า pseudoplastic หรือ เชียร์-ทินนิง เช่นเดียวกับไบเจลที่เตรียมด้วยสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจล 8% โดยน้ำหนัก



รูปที่ 4.28 ความสัมพันธ์ระหว่างความหนืดของตำรับไบเจล BG12 และอัตราเฉือน



รูปที่ 4.29 ความสัมพันธ์ระหว่างความเค้นเฉือนของตำรับไบเจล BG12 และอัตราเฉือน

รูปที่ 4.28-4.29 แสดงผลจากการศึกษาความหนืดที่เปลี่ยนแปลงตามอัตราเฉือนของไบเจลที่เตรียมด้วยสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลท 12% โดยน้ำหนักในออร์กาโนเจลโนเจลในแต่ละสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล 10:90, 15:85 และ 20:80 ตามลำดับ จากกราฟที่ 4.28-4.29 จะเห็นว่าทุกตัวรับมีการเปลี่ยนแปลงความหนืดที่ลดลงและการเพิ่มขึ้นของแรงเฉือน เมื่อเพิ่มอัตราเฉือน โดยไบเจลสูตร BG12_20 ซึ่งเป็นตัวรับที่มีปริมาณออร์กาโนเจลสูงสุด มีความหนืดที่สูงกว่า BG12_15 และ BG12_10 ค่อนข้างมากในทุกอัตราเฉือน ซึ่งไบเจลสูตร BG12_15 และ BG12_10 แสดงความหนืดที่ลดลงและความข้นเหนียวที่มากขึ้นใกล้เคียงกัน อย่างไรก็ตาม ลักษณะกราฟที่ได้เป็นแบบเดียวกับตัวรับไบเจล BG8 และ BG10 ดังนั้น ไบเจล BG10_10, BG10_15 และ BG10_20 เป็นของไหลแบบนอนนิวโตเนียน มีพฤติกรรมการไหลที่เรียกว่า pseudoplastic หรือ เซียร์-ทินนิง

การวิเคราะห์พฤติกรรมการไหลของไบเจลด้วยวิธีการศึกษาการเปลี่ยนแปลงความหนืดต่อการเพิ่มอัตราเฉือน สามารถใช้ค่าดัชนีพาวเวอร์ลอว์ (n) จากการคำนวณด้วยสมการ Ostwald-de Waele Power law [61] (สมการ 2.4 หน้าที่ 27) เพื่อบ่งชี้พฤติกรรมการไหลแบบเซียร์-ทินนิงของของไหลแบบนอนนิวโตเนียน ($n < 1$) หรือพฤติกรรมการไหลของของไหลนิวโตเนียน ($n=1$) โดยตารางที่ 4.12 ได้แสดงค่าดัชนีพาวเวอร์ลอว์ของตัวรับไบเจลทั้ง 9 สูตรมีค่า 0.0874-0.2114 ซึ่งมีค่าน้อยกว่า 1 แสดงว่าไบเจลทั้ง 9 สูตร มีพฤติกรรมการไหลแบบเซียร์-ทินนิงและเข้าใกล้ของไหลแบบนอนนิวโตเนียน ซึ่งเป็นคุณสมบัติเฉพาะตัวของผลิตภัณฑ์รูปแบบกึ่งแข็ง

ตารางที่ 4.12 ดัชนีพาวเวอร์ลอว์ (n) และดัชนีความข้นเหนียว (K) ของไบเจลทั้ง 9 สูตร

P	n	K	R ²	พฤติกรรมการไหล
BG8_10	0.1744	116.9499	0.9994	เซียร์-ทินนิง
BG8_15	0.1975	114.8418	0.9995	เซียร์-ทินนิง
BG8_20	0.0874	223.0489	0.9923	เซียร์-ทินนิง
BG10_10	0.1942	87.45809	0.9986	เซียร์-ทินนิง
BG10_15	0.1887	103.2524	0.9994	เซียร์-ทินนิง
BG10_20	0.1587	154.4543	0.9990	เซียร์-ทินนิง
BG12_10	0.2038	90.09486	0.9993	เซียร์-ทินนิง
BG12_15	0.2088	91.24309	0.9984	เซียร์-ทินนิง
BG12_20	0.2114	175.9543	0.9994	เซียร์-ทินนิง

เมื่อพิจารณาค่าดัชนีพาวเวอร์ลอว์ในแต่ละความเข้มข้นของสารก่อเจล พบว่าไบเจลที่เตรียมด้วยสารก่อเจลในออร์กาโนเจล 8% และ 10% โดยน้ำหนัก ตามลำดับ ค่าดัชนีพาวเวอร์ลอว์มีแนวโน้มลดลงเมื่อเพิ่มสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล แสดงว่าการเพิ่มปริมาณออร์กาโนเจลในตำรับอาจจะส่งผลให้เนื้อเจลยึดเหนี่ยวกันได้ดีขึ้นและโครงสร้างแข็งแรงมากยิ่งขึ้นในทางกลับกัน ไบเจลที่เตรียมด้วยสารก่อเจลในออร์กาโนเจล 12% โดยน้ำหนัก เมื่อเพิ่มสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล พบว่าดัชนีพาวเวอร์ลอว์มีค่ามากขึ้น แสดงว่าโครงสร้างภายในเนื้อเจลอ่อนลงที่การใช้ความเข้มข้นสารก่อเจลในออร์กาโนเจล 12% โดยน้ำหนัก ซึ่งอาจจะส่งผลต่อความคงตัวของไบเจลได้

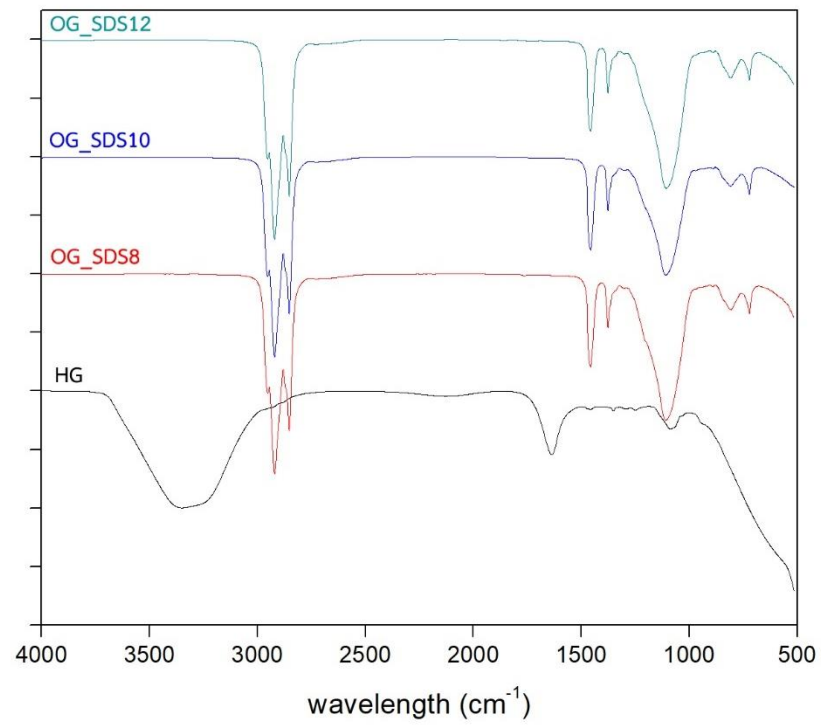
คุณสมบัติของไหลแบบเชียร์-ทินนิ่งเป็นคุณสมบัติที่สำคัญของผลิตภัณฑ์ที่อยู่ในรูปแบบกึ่งแข็ง เนื่องจากในการทาบนผิวต้องใช้แรงเฉือนในการฉูด ลักษณะของเชียร์-ทินนิ่งจะช่วยให้การนำไปใช้ทาหรือเคลือบผิวได้ง่ายขึ้นและให้พื้นที่ในการแผ่กระจายที่กว้าง [9]

นอกจากนี้ค่า K หรือดัชนีความข้นเหนียวของตำรับ สามารถหาค่าได้จากสมการของ Ostwald-de Waele Power law ด้วยเช่นกัน การเพิ่มสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลส่งผลให้ค่า K เพิ่มขึ้น แสดงว่าเนื้อของไบเจลมีความข้นเหนียวและหนืดมากขึ้น ซึ่งอาจจะช่วยส่งผลให้สมบัติทางเนื้อสัมผัส เช่น ความแน่นหรือความเชื่อมยึดติดสูงขึ้นด้วย ส่งผลให้ตำรับมีความคงตัวได้ดีขึ้น แต่การนำไปใช้งานจริงกับผิวหนัง ตำรับที่มีดัชนีความข้นเหนียวสูง อาจจะให้ผลที่ไม่น่าพึงพอใจเนื่องจากตำรับมีความเหนียว จึงเกลี่ยยาก อย่างไรก็ตาม ตำรับไบเจลที่มีค่า K สูง มีความเป็นไปได้สูงที่จะคงตัวทางกายภาพได้ดีกว่าไบเจลที่มีค่า K ต่ำ

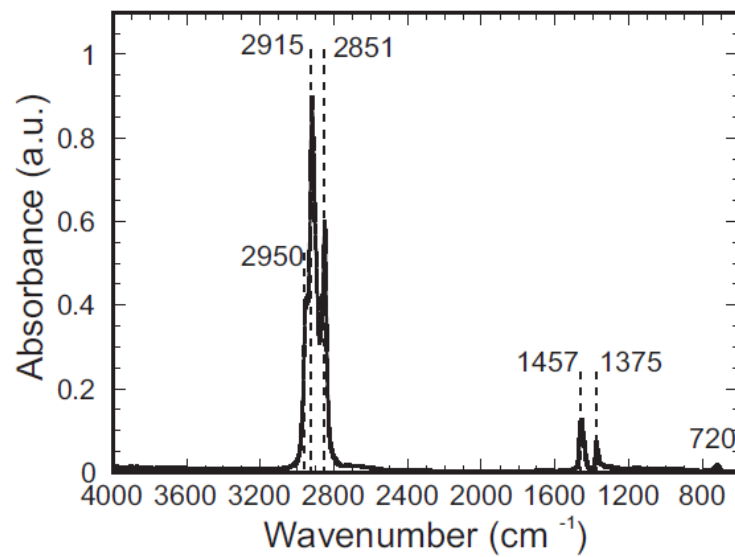
4.4.5 การศึกษาการเกิดปฏิกิริยาเคมีระหว่างสารในตำรับไบเจลด้วยวิธี FTIR

กราฟแสดงสเปกตรัม FTIR ของไฮโดรเจลและออร์กาโนเจลแสดงในรูปที่ 4.30 ไฮโดรเจลซึ่งมีองค์ประกอบคือน้ำ PEG 400 คาร์โบพอล 940 และ TEA โดยผล FTIR ของไฮโดรเจลพบว่ารูปแบบของพีคที่เกิดขึ้น ณ ตำแหน่งต่างๆ คล้ายคลึงกับ FTIR spectrum ของไฮโดรเจลที่เตรียมจากคาร์โบพอล 940 ในงานวิจัยของ Andonova และคณะ (2017) [18] โดยพีคที่เป็นลักษณะแบบพีคกว้าง (broad band) ในช่วง $3800-3000\text{ cm}^{-1}$ ซึ่งเกิดจากการสั่นแบบ stretching ของพันธะ O-H ในโมเลกุลของน้ำ PEG และพันธะ O-H ของหมู่ฟังก์ชันแอลกอฮอล์ใน TEA นอกจากนี้ ณ ตำแหน่งที่ $\sim 1635\text{ cm}^{-1}$ เกิดพีคแบบ broad band ขึ้น ซึ่งเป็นไปได้ที่จะเป็นการสั่นแบบ bending ของโมเลกุลน้ำ และการสั่นของหมู่ฟังก์ชันคาร์บอนิล ($=\text{C}=\text{O}$) ซึ่งปรากฏพีคอยู่ในระหว่าง $1670-1820\text{ cm}^{-1}$ แต่เกิดการคอนจูเกชัน (การจับคู่) จึงเลื่อนการดูดกลืนไปในช่วงความยาวคลื่นที่ต่ำลงมา คือพีคที่ตำแหน่ง 1635.59 cm^{-1} นอกจากนี้ พีคที่ตำแหน่ง 1086.78 cm^{-1} แสดงถึงการสั่นแบบ stretching ของหมู่ etheral ($-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$) [18] ซึ่งอยู่ในโครงสร้างของ PEG 400

ออร์กาโนเจลที่เตรียมด้วยน้ำมันแร่และสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในความเข้มข้น 8%, 10% และ 12% โดยน้ำหนัก คือตำรับ OG_SDS8, OG_SDS10 และ OG_SDS12 ตามลำดับ แสดงสเปกตรัมของการดูดกลืนคลื่นรังสีอินฟราเรดที่เหมือนกันทั้ง 3 ตำรับ แต่แตกต่างกันที่ความเข้มของพีค โดยลักษณะสเปกตรัม FTIR ของออร์กาโนเจลจะแสดงพีคของน้ำมันแร่และซิลิกาฟูมอย่างเด่นชัด พีคแหลม 3 พีคในช่วงความยาวคลื่น $2960-2850\text{ cm}^{-1}$ เป็นการสั่นแบบ stretching ของพันธะ C-H ของไฮโดรคาร์บอนที่อิ่มตัว (แอลเคน) นอกจากนี้ยังมีพีคลักษณะแหลมเกิดขึ้น 2 พีค ณ ตำแหน่งระหว่าง 1457 และ 1377 cm^{-1} ซึ่งเป็นพีคการสั่นของไฮโดรคาร์บอน ของหมู่ $-\text{CH}_2$ และ $-\text{CH}-$ แบบ bending ซึ่งไฮโดรคาร์บอนเป็นโครงสร้างหลักของน้ำมันแร่ โดยรูปที่ 4.31 ได้แสดงสเปกตรัม FTIR ของน้ำมันแร่ [62] ที่นำมาใช้อ้างอิงในการวิเคราะห์พีคของออร์กาโนเจล โดยสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทแสดงพีคที่ตำแหน่งประมาณ 1100 cm^{-1} มีลักษณะเป็นพีคแบบ broad band ที่แสดงถึงการสั่นแบบ stretching ที่ไม่สมมาตรของ Si-O-Si และพีคที่ตำแหน่งประมาณช่วง $800-900\text{ cm}^{-1}$ เป็นการสั่นแบบ stretching ที่สมมาตร ของฟังก์ชัน Si-O-Si หรือซิลินอล อย่างไรก็ตาม เนื่องจากข้อจำกัดของเครื่องมือ ทำให้ไม่สามารถมองเห็นพีคของกลุ่มพันธะ O-Si-O ที่คาดว่าจะเกิดการสั่นแบบ bending ในช่วงความคลื่น 470 cm^{-1} ได้ [63]

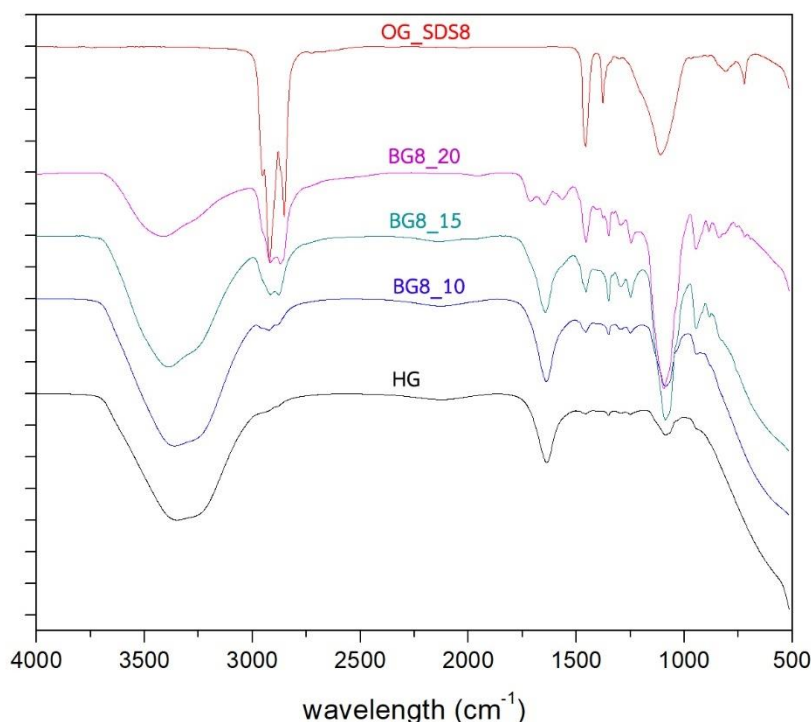


รูปที่ 4.30 FTIR spectra ของไฮโดรเจลและออร์กาโนเจลที่เตรียมด้วยความเข้มข้นของสารก่อเจลต่างๆ



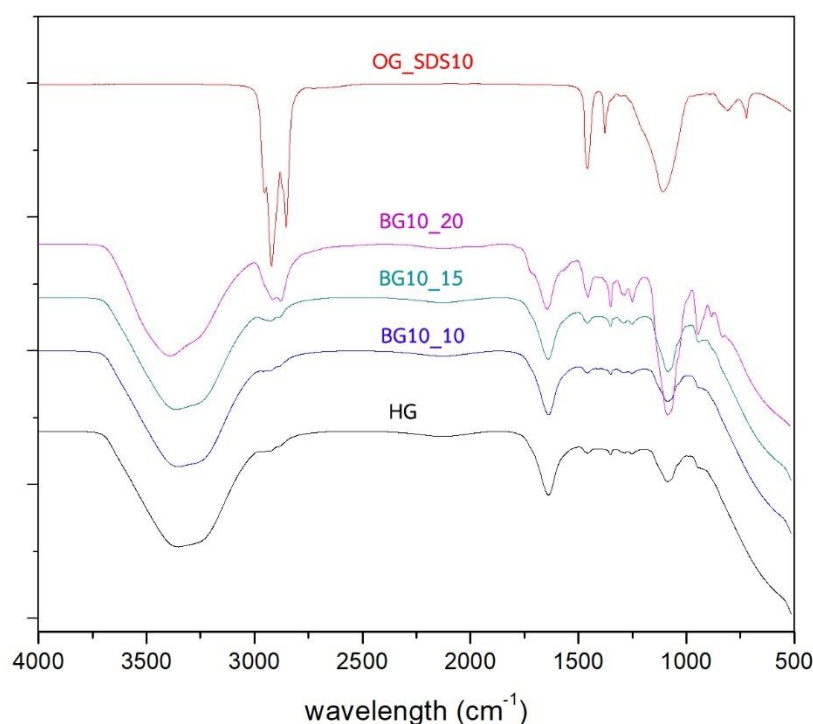
รูปที่ 4.31 FTIR spectrum ของน้ำมันแร่ [62]

สเปกตรัม FTIR ของไบเจลที่เตรียมออร์กาโนเจลตำรับ OG_SDS8 ในสัดส่วนต่างๆ แสดงในรูปที่ 4.32 พบว่าไบเจลสูตร BG8_10, BG8_15 และ BG8_20 แสดงลักษณะของพีคที่มาจากทั้งไฮโดรเจลและออร์กาโนเจล เมื่อปรับสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลให้มีสัดส่วนของออร์กาโนเจลเพิ่มขึ้นพบว่า ไบเจลมีความเข้มของพีคที่ตำแหน่งประมาณ $2960-2850\text{ cm}^{-1}$ และ $1460-1350\text{ cm}^{-1}$ มากขึ้น ซึ่งเป็นพีคการสั่นของหมู่ของไฮโดรคาร์บอนในน้ำมันแร่ พีคการสั่นของหมู่ Si-O-Si จากซิลิกาไดเมทิลซิลิเลท ได้เลื่อนจากตำแหน่ง 1100 cm^{-1} ลงมาที่ประมาณ 1080 cm^{-1} ซึ่งเป็นช่วงความยาวคลื่นช่วงที่ใกล้เคียงกับการสั่นของหมู่ etheral (-C-O-C-) จึงรวมเป็นพีคเดียวกัน และมีความเข้มพีคมากขึ้น จากการเพิ่มสัดส่วนของออร์กาโนเจลในไบเจล ในขณะที่พีคที่แสดงถึงโมเลกุลน้ำ (พันธะ O-H) ในไฮโดรเจลของเกิดที่ตำแหน่งประมาณ 3351.74 , 3359.79 และ 3376.76 cm^{-1} ตามลำดับการเพิ่มขึ้นของสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลและไฮโดรเจล แสดงว่าการเพิ่มปริมาณออร์กาโนเจลหรือการลดไฮโดรเจลในไบเจล ทำให้ตำแหน่งพีคเลื่อนไปเกิดที่ความยาวคลื่นที่สูงขึ้น รวมทั้งพีคการสั่นของหมู่ฟังก์ชันคาร์บอนิล ($=C=O$) ที่เกิดการจับคู่และเกิดพีคที่ตำแหน่งต่ำลงมาในช่วง 1630 cm^{-1} มีการเลื่อนตำแหน่งพีคสูงขึ้นเล็กน้อย ได้แก่ 1638.49 , 1639.13 และ 1643.24 cm^{-1} เนื่องจากการปรับสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลที่สูงขึ้น



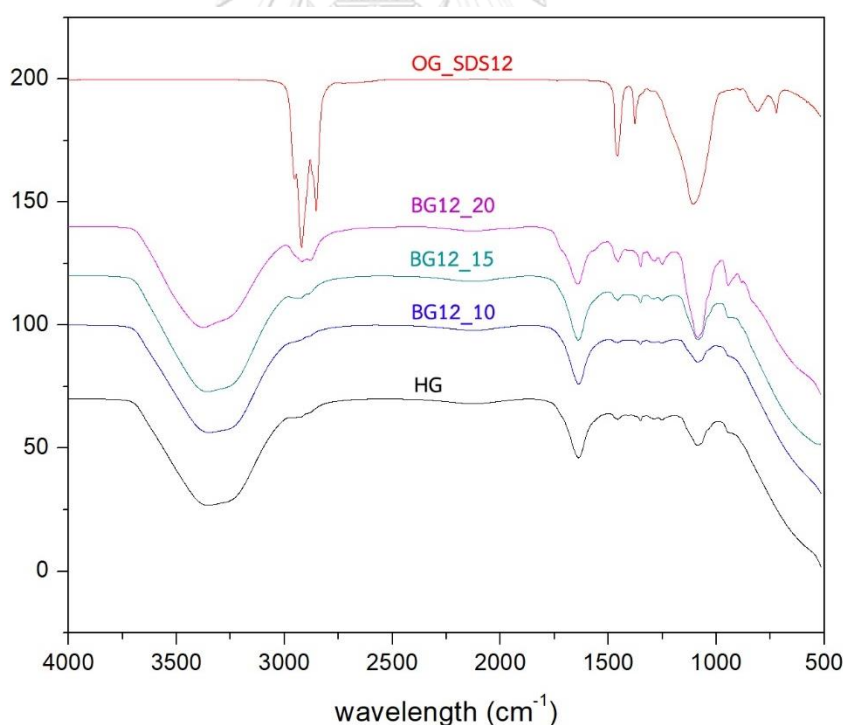
รูปที่ 4.32 FTIR spectra ของไฮโดรเจล ออร์กาโนเจลที่มีความเข้มข้นสารก่อเจล 8% โดยน้ำหนัก และไบเจลที่เตรียมสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่างๆ

สเปกตรัม FTIR ของไบเจลที่เตรียมจากออร์กาโนเจลตำรับ OG_SDS10 ในสัดส่วนต่างๆ แสดงในรูปที่ 4.33 พบว่าไบเจลสูตร BG10_10, BG10_15 และ BG10_20 แสดงลักษณะของพีคที่มาจากทั้งไฮโดรเจลและออร์กาโนเจล ซึ่งเหมือนกับไบเจลสูตร BG8 เมื่อปรับสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล ให้มีสัดส่วนของออร์กาโนเจลเพิ่มขึ้นพบว่า ไบเจลแสดงลักษณะไฮโดรคาร์บอนในน้ำมันแร่ที่ตำแหน่งประมาณ $2920-2800\text{ cm}^{-1}$ และพีคที่ตำแหน่งประมาณ $1460-1250\text{ cm}^{-1}$ และความเข้มของพีคมากขึ้นตามการเพิ่มของสัดส่วนออร์กาโนเจลในไบเจล พีคการสั่นของหมู่ Si-O-Si จากซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทแสดงความเข้มที่มากขึ้นจากการเพิ่มสัดส่วนของออร์กาโนเจล โดยได้เลื่อนจากตำแหน่ง 1100 cm^{-1} ต่ำลงมาที่ประมาณ $1087-1085\text{ cm}^{-1}$ ซึ่งเป็นช่วงความยาวคลื่นช่วงที่ใกล้เคียงกับการสั่นของหมู่ etheral (-C-O-C-) จึงได้รวมกันเป็นพีคเดียว ในขณะที่พีคที่แสดงถึงลักษณะโมเลกุลน้ำ (พันธะ O-H) ในไฮโดรเจลของเกิดที่ตำแหน่งประมาณ $3353.90, 3360.54$ และ 3391.29 cm^{-1} ตามลำดับการเพิ่มขึ้นของสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลและไฮโดรเจล แสดงว่าการเพิ่มปริมาณออร์กาโนเจลหรือการลดไฮโดรเจลในไบเจล ทำให้ตำแหน่งพีคเลื่อนไปเกิดที่ความยาวคลื่นที่สูงขึ้น รวมทั้งทำให้เกิดพีคการสั่นของหมู่ฟังก์ชันคาร์บอนิล ($=\text{C}=\text{O}$) ที่เกิดการจับคู่และเกิดพีคที่ตำแหน่งต่ำลงมาในช่วง 1630 cm^{-1} และมีการเลื่อนตำแหน่งพีคสูงขึ้นเล็กน้อย คือ $1638.50, 1640.48$ และ 1645.58 cm^{-1}



รูปที่ 4.33 FTIR spectra ของไฮโดรเจล ออร์กาโนเจลที่มีความเข้มข้นสารก่อเจล 10% โดยน้ำหนัก และไบเจลที่เตรียมสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่างๆ

ไบเจลที่เตรียมจากออร์กาโนเจลตำรับ OG_SDS12 ในสัดส่วนต่างๆ แสดงในรูปที่ 4.34 พบว่าไบเจลสูตร BG12_10, BG12_15 และ BG12_20 ได้แสดงลักษณะของพีคที่มาจากทั้งไฮโดรเจลและออร์กาโนเจล ซึ่งมีลักษณะเช่นเดียวกับไบเจลสูตร BG8 และ BG10 เมื่อปรับสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลเพิ่มขึ้นพบว่า พีคของไฮโดรคาร์บอนในน้ำมันแร่ที่ตำแหน่งประมาณ $2930\text{-}2880\text{ cm}^{-1}$ และพีคที่ตำแหน่งประมาณ $1460\text{-}1250\text{ cm}^{-1}$ มีความเข้มของพีคมากขึ้นตามการเพิ่มของสัดส่วนออร์กาโนเจลในไบเจล และ พีคการสั่นของหมู่ Si-O-Si จากซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทแสดง ความเข้มที่มากขึ้นจากการเพิ่มสัดส่วนของออร์กาโนเจล โดยได้เลื่อนจากตำแหน่ง 1106 cm^{-1} ลงมาที่ประมาณ $1087\text{-}1085\text{ cm}^{-1}$ ซึ่งเป็นช่วงความยาวคลื่นช่วงที่ใกล้เคียงกับการสั่นของหมู่ etheral (-C-O-C-) จึงได้รวมกันเป็นพีคเดียว ในขณะที่พีคที่แสดงถึงลักษณะโมเลกุลน้ำ (พันธะ O-H) ในไฮโดรเจลของเกิดที่ตำแหน่งประมาณ 3349.90 , 3356.76 และ 3376.60 cm^{-1} ตามลำดับการเพิ่มขึ้นของสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลและไฮโดรเจล แสดงว่าการเพิ่มปริมาณออร์กาโนเจล ทำให้ตำแหน่งพีคเลื่อนไปเกิดที่ความยาวคลื่นที่สูงขึ้น ซึ่งเป็นแนวโน้มเดียวกับไบเจลที่เตรียมด้วยออร์กาโนเจลตำรับ OG_SDS8 และ OG_SDS10 ที่ได้กล่าวไปข้างต้น รวมทั้งทำให้เกิดพีคการสั่นของหมู่ฟังก์ชันคาร์บอนิล ($=\text{C}=\text{O}$) ที่เกิดการจับคู่และเกิดพีคที่ตำแหน่งต่ำลงมาในช่วง 1630 cm^{-1} มีการเลื่อนตำแหน่งพีคสูงขึ้นเล็กน้อย คือ 1638.86 , 1640.54 และ 1643.62 cm^{-1}

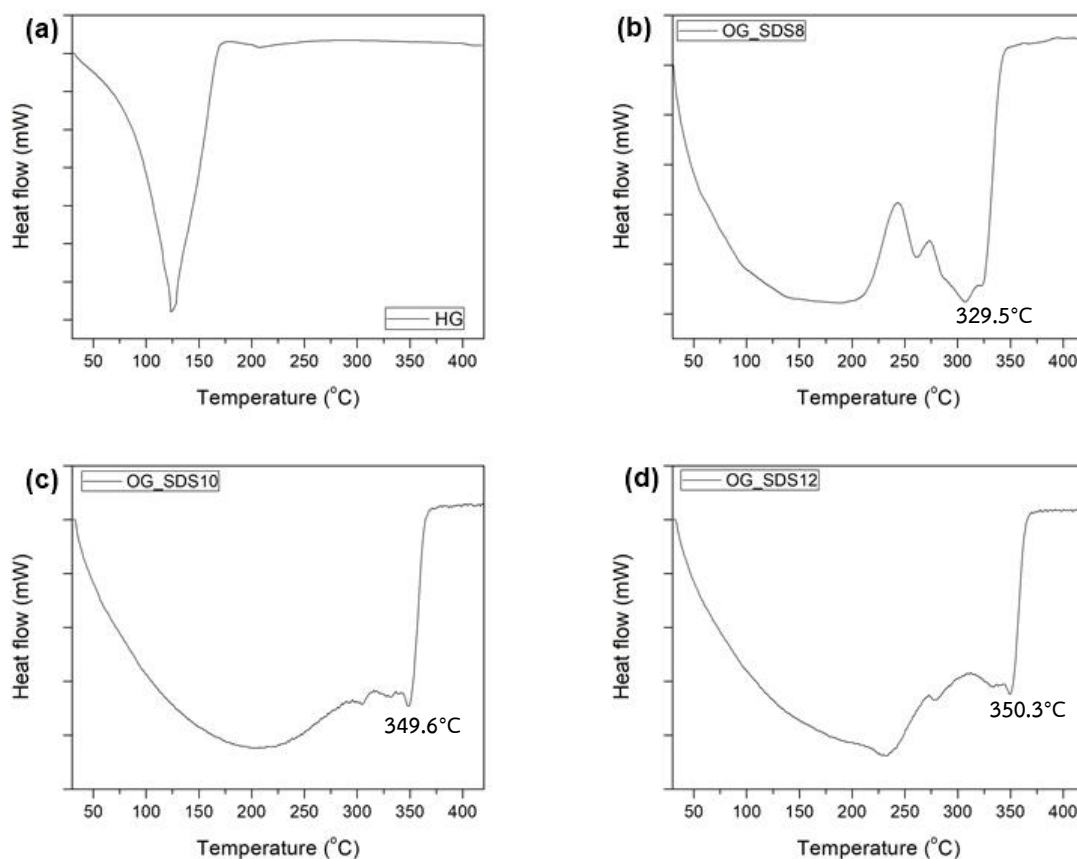


รูปที่ 4.34 FTIR spectra ของไฮโดรเจล ออร์กาโนเจลที่มีความเข้มข้นสารก่อเจล 12% โดยน้ำหนัก และไบเจลที่เตรียมสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่างๆ

การวิเคราะห์ FTIR เพื่อศึกษาแรงปฏิริยาระหว่างโมเลกุลที่เกิดขึ้นในตำรับไบเจลทั้ง 9 สูตร แสดงให้เห็นว่าไบเจลแสดงลักษณะพีคที่มาจากไฮโดรเจลและออร์กาโนเจล การเพิ่มความเข้มข้นของ สารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจลและการปรับสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อ ไฮโดรเจลทำให้ความเข้มของพีคเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย โดยตำแหน่งของพีคยังคงลักษณะเดิมจากเจล ตั้งต้นทั้งสอง ไบเจลทั้ง 9 สูตร ไม่แสดงพีคการสัน ญ ตำแหน่งใหม่ แสดงว่าไม่มีการเกิดปฏิริยาทาง เคมีระหว่างเจลทั้งสองวัฏภาค [50] และการผสมเข้าด้วยกันของไฮโดรเจลและออร์กาโนเจลเป็นการ ผสมทางกายภาพ (physical mixing) ซึ่งการที่ไม่มีปฏิริยาเคมีเกิดขึ้นระหว่างวัฏภาคเจล ช่วยลด ความเสี่ยงที่อาจทำให้เกิดความระคายเคืองต่อผิว หากมีปฏิริยาเคมีเกิดขึ้นในการผสมไบเจล อาจจะ ส่งผลให้เกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ และทำให้คุณสมบัติทางกายภาพของไบเจลเปลี่ยนแปลงได้ ซึ่ง อาจส่งผลต่อความคงตัวของตำรับและการปลดปล่อยสารสำคัญออกจากระบบนำส่งได้ [18]

4.4.6 การศึกษาสมบัติทางความร้อนของตำรับไบเจลด้วยเทคนิค DSC

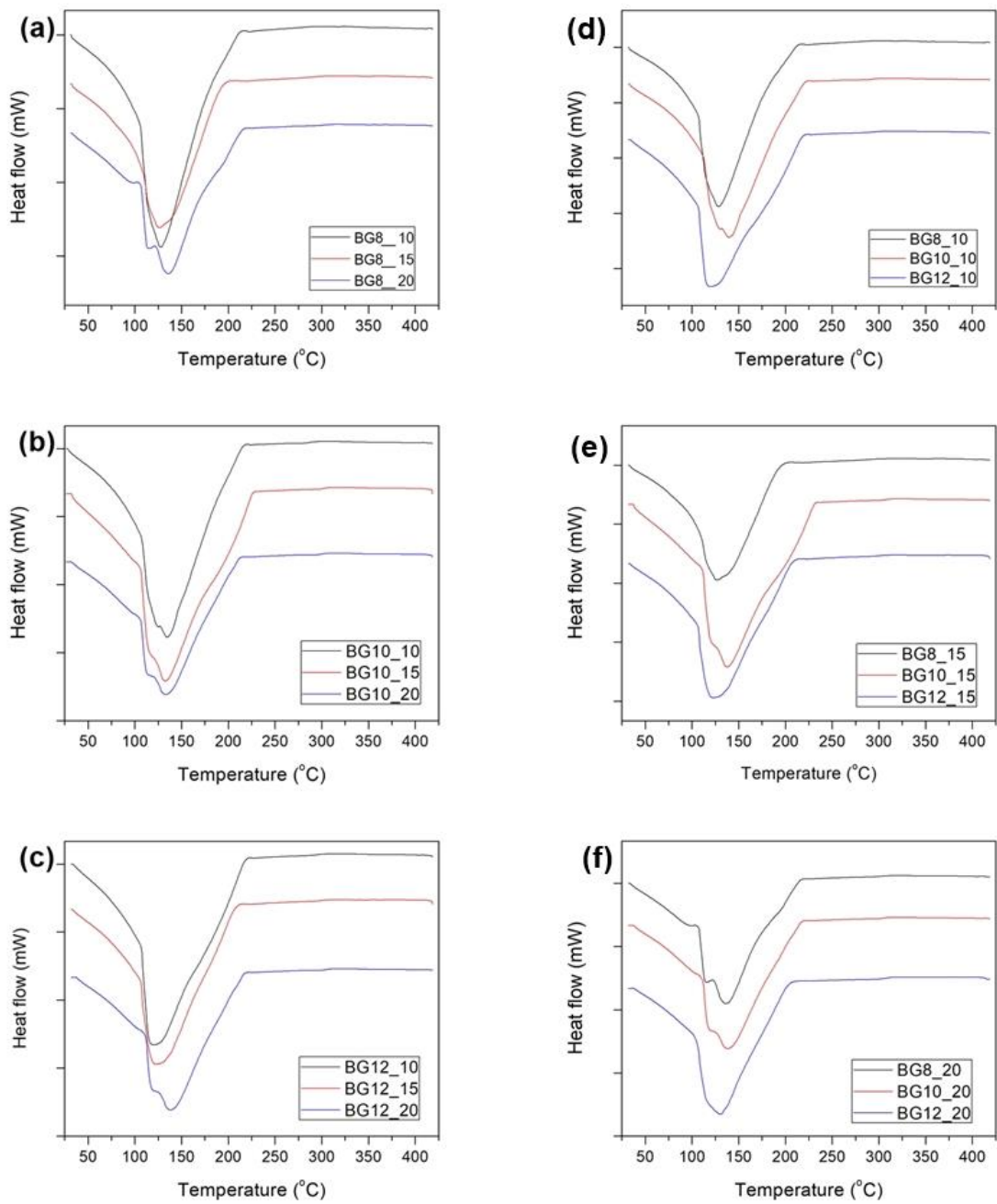
สมบัติทางความร้อนของไฮโดรเจล ออร์กาโนเจล และไบเจลทั้ง 9 สูตร ถูกวิเคราะห์ด้วย เทคนิค DSC ในช่วงอุณหภูมิ 30 – 400 องศาเซลเซียส อัตราการให้ความร้อน 5 องศาเซลเซียสต่อ นาที ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน โดยพบว่าเทอร์โมแกรม (thermogram) ของไฮโดรเจลที่ได้จาก การวิเคราะห์ด้วย DSC (รูปที่ 4.36a) แสดงพีคการดูดความร้อน (endothermic peak) ที่ 124.8 องศาเซลเซียส แสดงถึงการหลอมเหลวตัวของเจลที่อุณหภูมินี้ และพีคการหลอมเหลวของ ไฮโดรเจลเกิดจากการระเหยของโมเลกุลของน้ำที่ถูกตรึงด้วยโครงสร้างของเจลที่เป็นโครงร่างแห สามมิติ [15]



รูปที่ 4.35 DSC thermogram ของไฮโดรเจลและออร์กาโนเจลตำรับต่างๆ

(a) HG, (b) OG_SDS8, (c) OG_SDS10 และ (d) OG_SDS12

เทอร์โมแกรมจาก DSC ของออร์กาโนเจลที่มีสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในความเข้มข้นต่างๆ แสดงลักษณะพีคการดูดความร้อนที่มีลักษณะคล้ายกัน องค์ประกอบหลักของออร์กาโนเจลคือน้ำมันแร่และซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทหรือซิลิกาฟูม โดยจากรูปที่ 4.35b-4.35d แสดงพีคกว้างในช่วง 150-250 องศาเซลเซียส ซึ่งคาดว่าเป็นช่วงที่โมเลกุลของน้ำมันแร่เริ่มเกิดกลายเป็นไอ ในขณะที่พีคการหลอมเหลวของซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในแต่ละตำรับออร์กาโนเจลที่อุณหภูมิต่ำกว่า 400 องศาเซลเซียส เกิดขึ้นที่พีค 329.5, 349.6 และ 350.3 องศาเซลเซียส ตามการเพิ่มขึ้นของความเข้มข้นของสารก่อเจล แสดงว่าปริมาณสารก่อเจลมาก ส่งผลให้ตำรับออร์กาโนเจลมีจุดหลอมเหลวที่อุณหภูมิสูงขึ้น



รูปที่ 4.36 DSC thermogram ของไบเจลทั้ง 9 สูตร; (a-c) แบบเปรียบเทียบสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลในความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลเดียวกัน; (d-f) แบบเปรียบเทียบความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลในสัดส่วนเดียวกัน

ไบเจลทั้ง 9 สูตรแสดงเทอร์โมแกรมของตำรับจาก DSC ใน รูปที่ 4.36 พบว่าไบเจลทั้ง 9 สูตรแสดงลักษณะของพีคการดูดกลืนความร้อนที่เป็นการหลอมเหลวในลักษณะที่คล้ายกัน คือเกิดพีคในช่วงอุณหภูมิประมาณ 120-135 องศาเซลเซียส จากเทอร์โมแกรมของไฮโดรเจล สามารถบอกได้ว่าเป็นพีคการหลอมเหลวของโมเลกุลน้ำในไบเจลที่ในแบบของโมเลกุลอิสระและโมเลกุลที่ถูกยึดเหนี่ยวด้วยแรงระหว่างโมเลกุล และไม่เกิดพีคการหลอมเหลวของซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทของออร์กาโนเจลในช่วงอุณหภูมิที่ต่ำกว่า 400 องศาเซลเซียส อาจเนื่องมาจากคุณสมบัติของซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทที่คงตัวทางความร้อนได้ดีและสลายตัวในอุณหภูมิที่สูงมาก การผสมกันระหว่างไฮโดรเจลและออร์กาโนเจลอาจจะส่งผลให้โครงสร้างไบเจลมีความแข็งแรงและซับซ้อนขึ้น ความเป็นไปได้ที่จะเลื่อนพีคการหลอมเหลวไปยังอุณหภูมิที่สูงกว่า คุณสมบัติทางความร้อนของไบเจลทั้ง 9 สูตรได้วิเคราะห์จากเทอร์โมแกรมด้วยโปรแกรม Linseis TA Evaluation แสดงในตารางต่อไปนี้

ตารางที่ 4.13 คุณสมบัติทางความร้อนของไฮโดรเจล ออร์กาโนเจล และไบเจล

สูตรตำรับ	การดูดความร้อน	
	อุณหภูมิหลอมเหลว (°C)	เอนทัลปีในการหลอมเหลว (J/g)
HG	124.8	224455.82
OG_SDS8	329.5	11709.77
OG_SDS10	349.6	4736.68
OG_SDS12	350.3	5903.79
BG8_10	127.9	196257.20
BG8_15	126.4	187255.05
BG8_20	134.3	162899.32
BG10_10	131.6	191666.43
BG10_15	132.7	155841.33
BG10_20	133.5	161731.22
BG12_10	120.2	169684.42
BG12_15	122.3	142057.71
BG12_20	132.7	118344.13

จากการพิจารณาอุณหภูมิหลอมเหลวของไบเจล BG8 BG10 และ BG12 ในแต่ละสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล (ตารางที่ 4.13) พบว่า การเพิ่มปริมาณของออร์กาโนเจลในไบเจลในตำรับ BG8 และ BG10 ส่งผลให้อุณหภูมิหลอมเหลวเพิ่มขึ้นเล็กน้อยเท่านั้น ในขณะที่ BG12 เมื่อปรับสัดส่วนจาก 15:85 เป็น 20:80 มีการเพิ่มอุณหภูมิหลอมเหลวสูงขึ้น เกือบ 10 องศาเซลเซียส โดยที่การเปลี่ยนแปลงเอนทัลปีของไบเจลมีค่าต่ำกว่าไฮโดรเจล และมีแนวโน้มลดลงตามการเพิ่มขึ้นของสัดส่วนของออร์กาโนเจลและไฮโดรเจล กล่าวคือเมื่อเพิ่มสัดส่วนของออร์กาโนเจลในไบเจลแล้ว สัดส่วนของไฮโดรเจลก็จะลดลง ทำให้พันธะของ O-H ที่มีปริมาณมากและเป็นองค์ประกอบหลักในโครงสร้างของไฮโดรเจลลดลง (รวมถึงพันธะ C=O และ C-O ด้วย) โดยพันธะ H-C, C-C และ Si-O ในออร์กาโนเจลได้เข้ามาแทนที่ ซึ่งเป็นคู่พันธะที่มีพลังงานต่ำกว่า ดังนั้น จึงทำให้การเปลี่ยนแปลงเอนทัลปีลดลง เมื่อเปรียบเทียบจากความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจล จะเห็นได้ว่า BG12 มีการเปลี่ยนแปลงเอนทัลปีที่ต่ำกว่า BG8 และ BG10 ซึ่งสอดคล้องกับคุณสมบัติทางเนื้อสัมผัสคือ ความแน่นและความเชื่อมยึดติดกันที่มีค่าต่ำกว่า

4.5 ความคงตัวทางกายภาพของตำรับไบเจลพื้น

4.5.1 ความคงตัวทางกายภาพในสถานะแข็ง

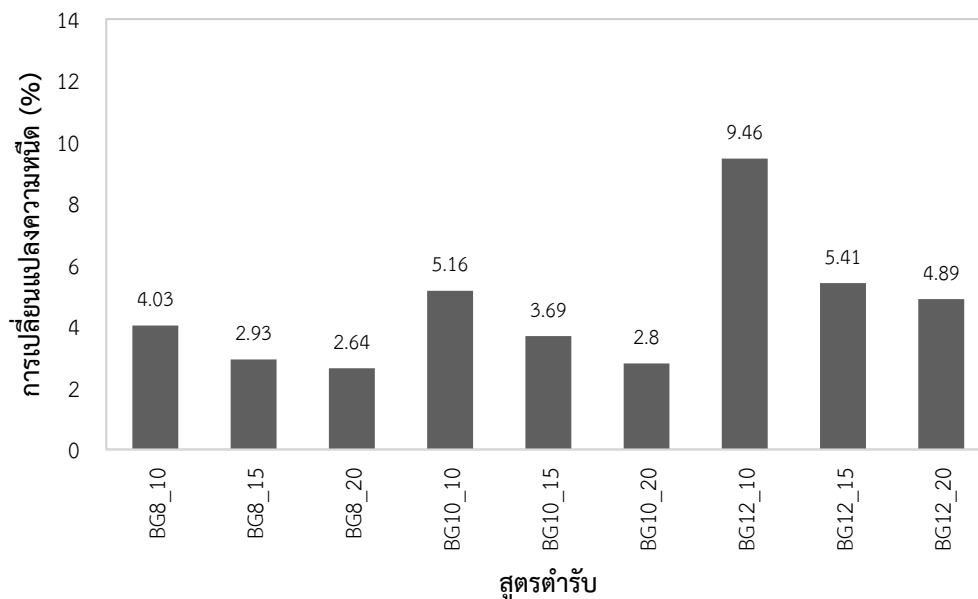
ความคงตัวทางกายภาพของตำรับไบเจลพื้นทั้ง 9 สูตร ทดสอบด้วยการเก็บไบเจลที่สถานะแข็งด้วยวิธี heating-cooling cycles จำนวน 6 รอบ พบว่าหลังครบ 6 รอบ ลักษณะภายนอกของไบเจลไม่มีการเปลี่ยนสี หรือความขุ่นทึบที่เปลี่ยนแปลงไป ไม่พบการแยกวัฏภาคเจลและไม่มีการซึมของของเหลว โดยคุณสมบัติความหนืดและ pH ของไบเจลแสดงดังตารางที่ 4.14 โดยพบว่าหลังทดสอบเก็บในสถานะแข็ง ความหนืดและ pH ของไบเจลไม่ได้เปลี่ยนแปลงไปจากก่อนทดสอบมากนัก โดย pH หลังทดสอบมีค่าอยู่ระหว่าง 4.94-5.49 ซึ่งยังอยู่ในช่วงที่ดีต่อผิวและไม่ก่อให้เกิดการระคายเคือง

ตารางที่ 4.14 ความหนืดและ pH ของตำรับไบเจลพื้น ก่อนและหลังทดสอบความคงตัวในสภาวะ
เร่ง

สูตรตำรับ	ก่อนทดสอบ heating-cooling cycles		หลังทดสอบ heating-cooling cycles	
	ความหนืด(P)	pH	ความหนืด(P)	pH
BG8_10	63.67±1.11	5.55±0.03	61.10±0.96	5.32±0.04
BG8_15	70.60±0.75	5.36±0.05	68.53±0.81	5.33±0.06
BG8_20	80.80±0.26	5.18±0.03	78.67±0.71	5.15±0.04
BG10_10	56.20±0.36	5.34±0.04	53.30±1.68	5.01±0.05
BG10_15	63.30±0.10	5.22±0.08	60.97±1.01	5.21±0.09
BG10_20	79.73±0.25	5.51±0.03	77.50±1.40	5.49±0.03
BG12_10	48.27±0.50	5.08±0.03	43.70±0.70	4.94±0.03
BG12_15	60.37±0.60	5.26±0.04	57.10±0.66	5.19±0.02
BG12_20	72.20±0.46	5.32±0.02	68.67±0.40	5.10±0.03

(ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน, n=3)

จากตารางที่ 4.14 ไบเจลมีความหนืดลดลงเล็กน้อยหลังจากทดสอบด้วยสภาวะเร่งเมื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงความหนืดของแต่ละสูตรตำรับพบว่าตำรับไบเจลทั้ง 9 สูตรมีการเปลี่ยนแปลงความหนืดต่ำกว่า 10% (รูปที่ 4.37) โดยที่สัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่ำ จะมีการเปลี่ยนแปลงความหนืดมากกว่าสัดส่วนสูงๆ ตำรับ BG12_10 มีการเปลี่ยนแปลงความหนืดมากกว่าที่สุด คือ 9.46% แสดงว่ามีความคงตัวทางกายภาพน้อยกว่าตำรับอื่นๆ ในขณะที่ไบเจลตำรับ BG8_20 มีการเปลี่ยนแปลงความหนืดน้อยที่สุดคือ 2.64% ซึ่งถือว่ามีค่าคงตัวทางกายภาพสูงกว่าตำรับอื่นๆ



รูปที่ 4.37 การเปลี่ยนแปลงความแข็งของไบเจลหลังทดสอบความคงตัวในสภาวะเร่ง

4.5.2 ความคงตัวทางกายภาพในอุณหภูมิแวดล้อมในระยะยาว

ความคงตัวทางกายภาพของตำรับไบเจลพื้นในระยะเวลา ได้ทดสอบด้วยการเก็บในอุณหภูมิแวดล้อม เป็นระยะเวลา 3 เดือน หลังจากครบ 3 เดือน ลักษณะภายนอกของไบเจลทั้ง 9 สูตร ซึ่งได้แก่สีและความขุ่นทึบ ไม่มีการเปลี่ยนแปลง รวมถึงไม่สังเกตเห็นการแยกวัฏภาคของเจลแต่ละประเภท และไม่มีของเหลวซึมออกมาจากเนื้อเจล และจากการทดสอบทาเล็บพบว่าไบเจลที่เตรียมด้วยออร์กาโนเจลที่มีความเข้มข้นสารก่อเจล 12% โดยน้ำหนัก คือตำรับ BG12_10 และ BG12_15 มีลักษณะที่เป็นเจลที่เหลวกว่าไบเจลสูตรอื่นๆ โดยคุณสมบัติความแข็งและ pH ของไบเจลแสดงในตารางที่ 4.15 ซึ่ง pH ของไบเจลหลังจากเก็บครบ 3 เดือนในอุณหภูมิแวดล้อมมีค่าอยู่ในช่วง 4.98-5.37 ซึ่งยังคงอยู่ในช่วงที่ดีต่อผิว

ตารางที่ 4.15 ความหนืดและ pH ของตำรับไบเจลพื้นที่ทดสอบความคงตัวในระยะเวลา 3 เดือน

สูตรตำรับ	เดือนที่ 1		เดือนที่ 2		เดือนที่ 3	
	(33±2°C)		(35±2°C)		(37±2°C)	
	ความหนืด (P)	pH	ความหนืด (P)	pH	ความหนืด (P)	pH
BG8_10	64.67±0.42	5.53±0.04	61.13±0.40	5.28±0.07	56.97±0.59	5.17±0.03
BG8_15	70.17±1.38	5.42±0.02	68.33±0.99	5.32±0.06	65.87±0.45	5.21±0.02
BG8_20	79.50±0.61	5.20±0.02	79.83±1.68	5.23±0.03	77.10±0.20	5.18±0.02
BG10_10	55.83±0.49	5.39±0.05	54.53±0.47	5.20±0.04	49.03±0.38	5.15±0.05
BG10_15	59.10±0.35	5.25±0.05	59.00±1.01	5.14±0.05	55.10±0.44	5.06±0.03
BG10_20	78.17±0.25	5.44±0.04	76.83±0.90	5.41±0.08	72.70±0.72	5.37±0.6
BG12_10	50.00±0.53	5.12±0.04	45.47±0.76	5.03±0.05	41.20±0.87	4.98±0.03
BG12_15	61.07±0.40	5.30±0.02	57.33±0.38	5.25±0.02	52.13±0.67	5.19±0.05
BG12_20	69.90±1.06	5.30±0.03	65.50±0.79	5.22±0.02	63.43±0.46	5.13±0.04

(ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน, n=3)

การเก็บความคงตัวในระยะเวลา 3 เดือน ได้เริ่มเก็บจากเดือนกุมภาพันธ์ 2562 จนถึงเดือนเมษายน 2562 ในแต่ละเดือนจะทำการประเมินความหนืดและ pH ของตำรับ โดยแสดงค่าหลังจากครบทุก 1 เดือนในตารางที่ 4.16 ไบเจลที่เก็บในสภาวะอุณหภูมิแวดล้อมมีแนวโน้มที่มีความหนืดลดลงเล็กน้อยจากเดือนที่ 2 เมื่อเปรียบเทียบกับเดือนที่ 1 และลดลงอย่างชัดเจนหลังจากเดือนที่ 3 เนื่องจากอุณหภูมิเฉลี่ยเดือนที่ 3 (เมษายน) สูงขึ้น ซึ่งอาจจะส่งผลให้ความหนืดของไบเจลลดลง เนื่องจากไบเจลมีคุณสมบัติเป็น non thermo-reversible ทำให้ไบเจลบางตำรับคือ BG12_10 และ BG12_15 มีลักษณะเป็นเจลที่เหลวกว่าเดิม เมื่อพิจารณาการเพิ่มของสัดส่วนของออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลพบว่าที่สัดส่วน 20:80 ไบเจลมีความหนืดลดลงน้อยกว่าที่สัดส่วน 15:85 และ 10:90 ซึ่งอาจกล่าวได้ว่าการเพิ่มปริมาณออร์กาโนเจลในไบเจล ทำให้ตำรับไบเจลแข็งแรงขึ้นและช่วยให้ตำรับมีความคงตัวได้ขึ้น [11] และอาจจะเป็นผลมาจากขนาดอนุภาคของวิภาคภายในที่เล็กกว่าและการกระจายตัวที่แคบกว่า อย่างไรก็ตาม ไบเจลตำรับ BG12 มีแนวโน้มของความหนืดลดลงมากกว่า BG8 และ BG10 ซึ่งสอดคล้องกับขนาดอนุภาคของวิภาคภายในที่ใหญ่กว่าและความแข็งแรงของไบเจลที่วิเคราะห์จากคุณสมบัติทางเนื้อสัมผัสมีค่าน้อยกว่า แสดงว่าความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลส่งผลต่อความคงตัวของไบเจลด้วยเช่นกัน

4.6 การเลือกตำรับไบเจลพื้นเพื่อนำส่งเรตินิลปาล์มมิเตท

ในการเลือกตำรับไบเจลพื้นเพื่อนำส่งเรตินิลปาล์มมิเตท ได้คัดเลือกจากโครงสร้างจุลภาคของไบเจลที่มีขนาดอนุภาคของวัฏภาคภายในที่เล็กและมีการกระจายตัวแคบ มีสมบัติทางเนื้อสัมผัส ได้แก่ ความแน่นความเชื่อมยึดติดกันสูง ความเหนียว และดัชนีความหนืด ที่มีค่ามาก และมีความคงตัวดีทางกายภาพได้ดีที่สุด และเพื่อที่จะศึกษาอิทธิพลของความเข้มข้นสารก่อเจลในออร์กาโนเจลและสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล จึงได้เลือกตำรับไบเจลพื้น BG8_10, BG8_15, BG8_20, BG10_20 และ BG12_20 ตามลำดับ

4.7 การเตรียมตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตท

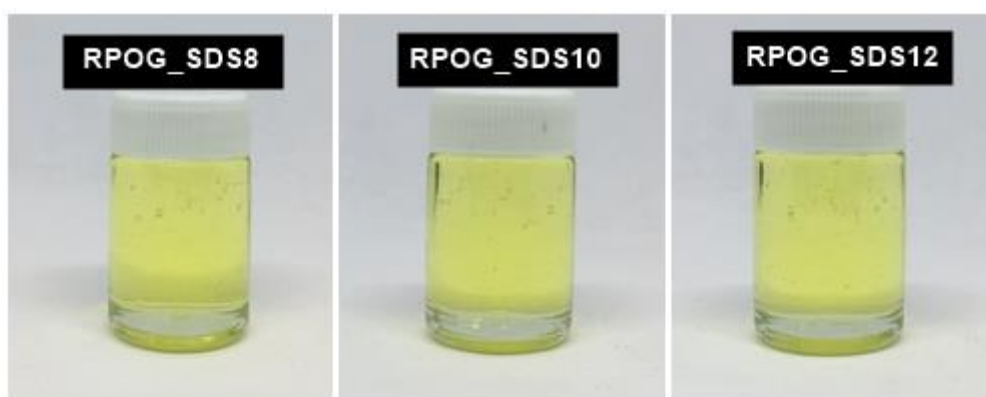
ตำรับไบเจลพื้นทั้ง 5 สูตรที่ถูกเลือกมา BG8_10, BG8_15, BG8_20, BG10_20 และ BG12_20 สำหรับนำส่งเรตินิลปาล์มมิเตท โดยในทุกตำรับจะมีความเข้มข้นของเรตินิลปาล์มมิเตท 1% โดยน้ำหนัก และเนื่องจากเรตินิลปาล์มมิเตทเป็นสารออกฤทธิ์ที่ชอบไขมันและละลายได้ดีในน้ำมัน (lipophilic) จึงเตรียมในออร์กาโนเจลก่อนจะผสมเป็นไบเจล องค์ประกอบของไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตทแสดงดังนี้

ตารางที่ 4.16 องค์ประกอบของไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตท

สูตรตำรับ	องค์ประกอบ (เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก)		
	ออร์กาโนเจล	ไฮโดรเจล	เรตินิลปาล์มมิเตท
RPBG8_10	9.9	89.1	1
RPBG8_15	14.85	84.15	1
RPBG8_20	19.8	79.2	1
RPBG10_20	19.8	79.2	1
RPBG20_20	19.8	79.2	1

4.7.1 ลักษณะทางกายภาพของออร์กาโนเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตท

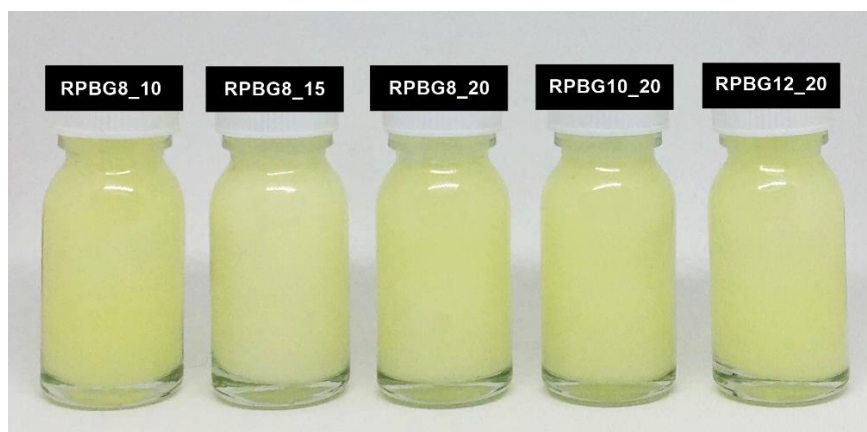
เรตินิลปาล์มมิเตทเป็นของเหลวหนืดที่มีสีเหลือง-ส้ม ออร์กาโนเจลที่มีความเข้มข้นของสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลท 8%, 10% และ 12% โดยน้ำหนัก ที่มีเรตินิลปาล์มมิเตทละลายอยู่ จึงมีลักษณะเป็นสีเหลืองใส ไม่ขุ่นทึบ โดยเรตินิลปาล์มมิเตทสามารถละลายได้ดีในออร์กาโนเจลทุกตำรับ ไม่มีการแยกวัฏภาคหรือการตกตะกอนเกิดขึ้น ลักษณะภายนอกของออร์กาโนเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตท แสดงดังรูปที่ 4.38



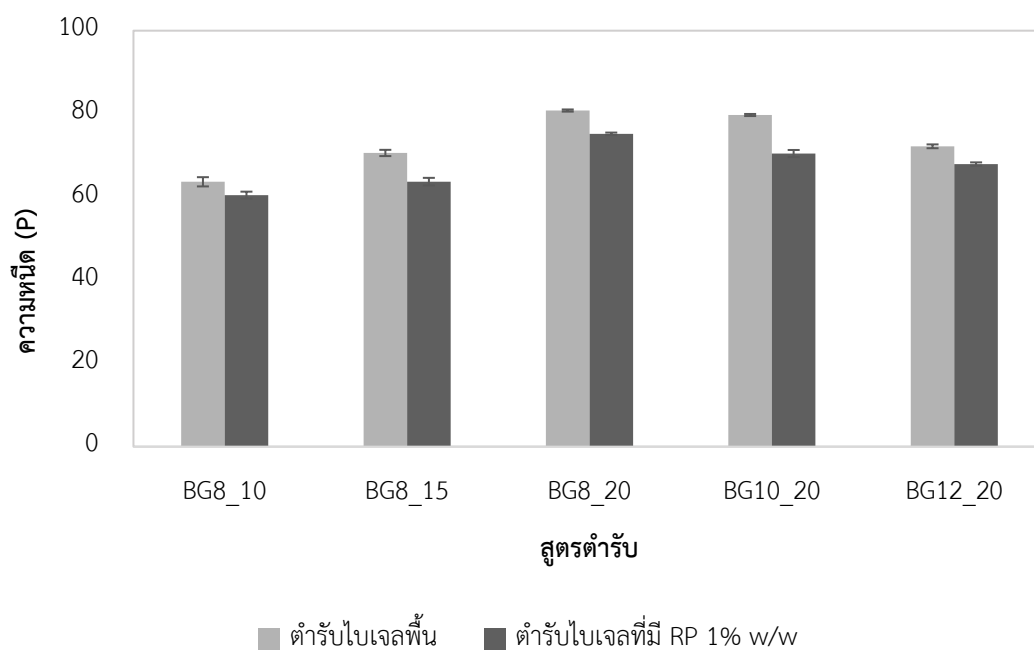
รูปที่ 4.38 ลักษณะของตำรับออร์กาโนเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตท 1% โดยน้ำหนัก

4.7.2 ลักษณะทางกายภาพของไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตท

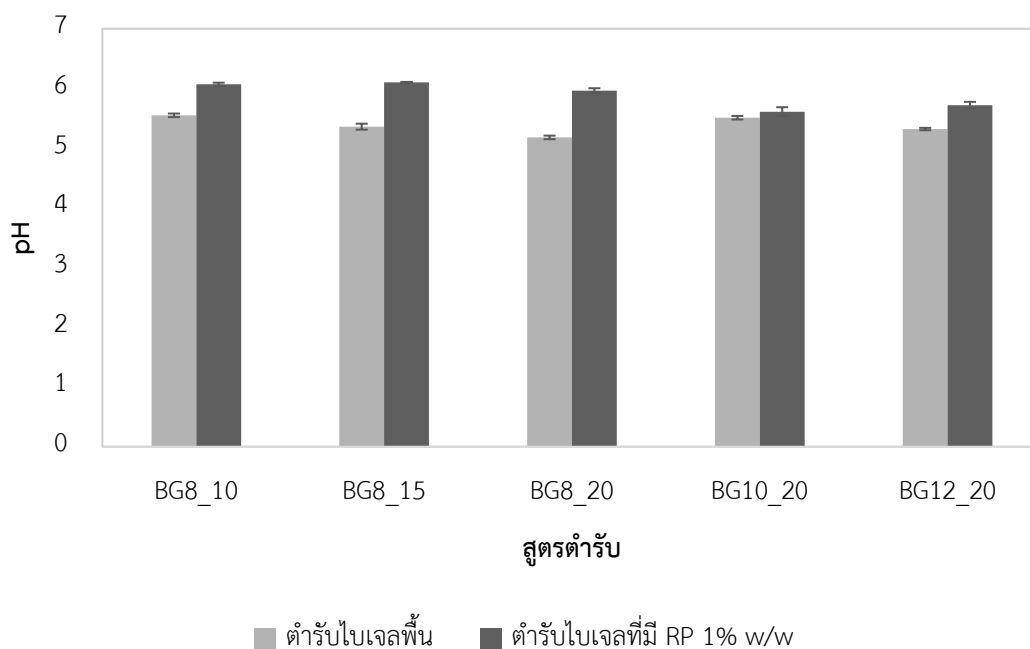
ไบเจลที่ถูกเลือกมาทั้ง 5 สูตร เมื่อบรรจุเรตินิลปาล์มมิเตท 1% โดยน้ำหนักแล้ว มีลักษณะเป็นเนื้อเดียวกัน มีสีเหลืองอ่อนและขุ่นทึบ (รูปที่ 4.39) โดยไบเจลมีความขุ่นทึบมากขึ้นตามปริมาณออร์กาโนเจลในตำรับ กราฟเปรียบเทียบความหนืดและ pH ระหว่างตำรับไบเจลพื้นและตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตท 1% โดยน้ำหนัก แสดงในรูปที่ 4.41 และ 4.42 โดยทั้งความหนืดและ pH ของตำรับไบเจลพื้นและตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตท แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$, ANOVA : Single factor) อย่างไรก็ตาม การที่ตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตทมีความหนืดลดลงเมื่อเทียบตำรับไบเจลพื้นไม่ได้ส่งผลให้ความสามารถในการแผ่กระจายเมื่อใช้งานบนผิวเปลี่ยนแปลงไปมากนัก เนื่องจากความหนืดลดลงไม่มาก ในขณะที่ pH อยู่มีค่าอยู่ระหว่าง 5.72-6.01 ซึ่งมี pH มีค่าสูงขึ้นเมื่อเทียบกับตำรับไบเจลพื้น โดยเป็นช่วง pH ที่เหมาะสมสำหรับใช้กับผิว



รูปที่ 4.39 ลักษณะของตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตท 1% โดยน้ำหนัก



รูปที่ 4.40 การเปรียบเทียบความหนืดของตำรับไบเจลพื้นและตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตท 1% โดยน้ำหนัก (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน, n=3)

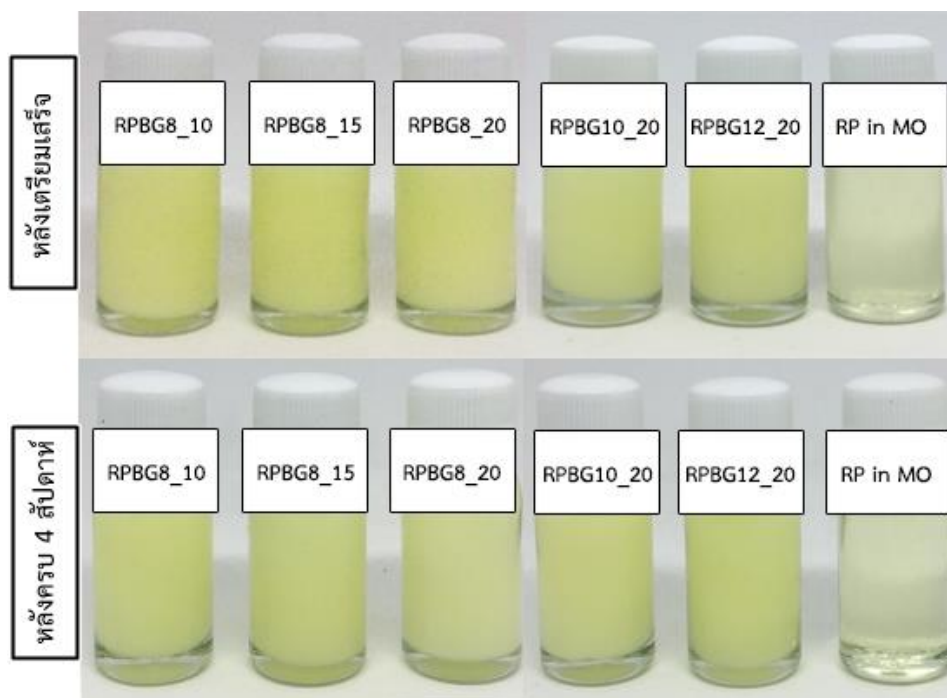


รูปที่ 4.41 การเปรียบเทียบ pH ของตำรับไบเจลพื้นและตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตท 1% โดยน้ำหนัก (ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน, n=3)

4.8 ความคงตัวทางกายภาพและเคมีของตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตท

4.8.1 ความคงตัวทางกายภาพ

ความคงตัวทางกายภาพของตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตททั้ง 5 สูตรและตำรับเรตินิลปาล์มมิเตทที่ละลายในน้ำมันแร่ ศึกษาโดยเก็บตำรับไบเจลไว้ในสภาวะที่ควบคุมไม่ให้โดนแสง ในอุณหภูมิแวดล้อม (เฉลี่ยประมาณ 34 ± 2 องศาเซลเซียส, ความชื้นสัมพัทธ์ $75 \pm 5\%$) เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ หลังจากครบ 4 สัปดาห์แล้ว พบว่าตำรับไบเจลทุกสูตรไม่เปลี่ยนสีไปจากตอนหลังเตรียมเสร็จใหม่ ไม่พบการซึมออกของเรตินิลปาล์มมิเตทออกจากโครงสร้างไบเจล และไม่พบการแยกวัฏภาคระหว่างไฮโดรเจลและออร์กาโนเจล ในขณะที่ตำรับเรตินิลปาล์มมิเตทที่ละลายในน้ำมันแร่ ไม่พบการเปลี่ยนของสีหรือการตกตะกอนของเรตินิลปาล์มมิเตท (รูปที่ 4.42) โดยสมบัติความหนืดและ pH ของตำรับ แสดงในตารางที่ 4.17 ซึ่งพบว่าคุณสมบัติทั้งสองของตำรับไม่ได้มีการเปลี่ยนแปลงค่าที่ชัดเจนจากไปจากตอนก่อนเริ่มเก็บ โดยมีบางตำรับที่ pH ลดลงต่ำกว่า 5 แต่ยังคงอยู่ในช่วงที่เป็นกรดอ่อน ซึ่งดีต่อผิวหนัง ไม่ทำให้เกิดการระคายเคืองจากการใช้งาน (4.5-6.5) ดังนั้น จึงสรุปได้ว่าตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตททั้ง 5 สูตรและตำรับเรตินิลปาล์มมิเตทที่ละลายในน้ำมันแร่ มีความคงตัวทางกายภาพที่ดีในระยะเวลา 4 สัปดาห์



รูปที่ 4.22 ลักษณะของตำรับไบเจลและน้ำมันแร่ที่มีเรตินิลปาล์มมิเตทอยู่ 1% โดยน้ำหนัก ก่อนและหลังจากเก็บในสภาวะอุณหภูมิแวดล้อมเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์

ตารางที่ 4.17 ความหนืดและ pH ของตำรับไบเจลและน้ำมันแร่ที่มีเรตินิลปาล์มมิเตท 1% โดยน้ำหนัก ในการศึกษาความคงตัวของกายภาพที่สภาวะอุณหภูมิแวดล้อม

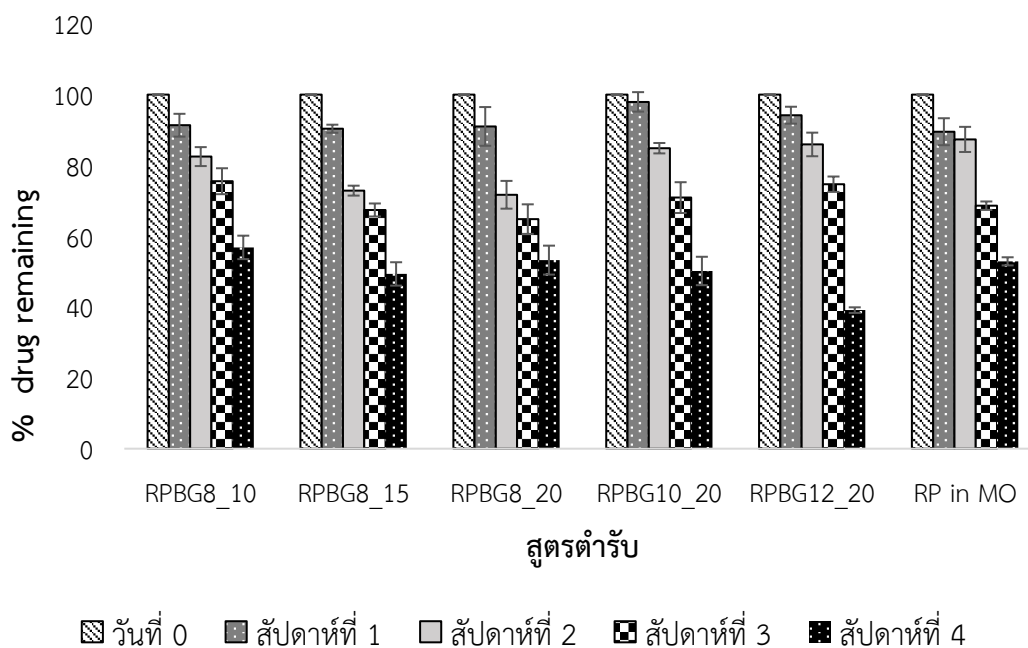
สูตรตำรับ	หลังเตรียมเสร็จ		หลังครบ 4 สัปดาห์	
	ความหนืด (P)	pH	ความหนืด (P)	pH
RPBG8_10	60.47±0.83	6.07±0.03	55.23±0.68	5.57±0.02
RPBG8_15	63.70±0.92	6.10±0.01	62.40±0.85	5.37±0.03
RPBG8_20	75.20±0.30	5.96±0.04	72.50±0.78	5.66±0.07
RPBG10_20	70.47±0.85	5.61±0.08	70.97±1.46	5.47±0.06
RPBG12_20	67.93±0.40	5.72±0.06	61.47±0.67	4.88±0.06
RP in MO	0.230±0.0061	N/A	0.197±0.0096	N/A

(ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน, n=3)

4.8.2 ความคงตัวของวิตามินเค

ความคงตัวของวิตามินเคของตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตทอยู่ 1% โดยน้ำหนัก ถูกศึกษาโดยเก็บตำรับไบเจลไว้ในสภาวะที่ควบคุมไม่ให้โดนแสง ในอุณหภูมิแวดล้อม (เฉลี่ยประมาณ 34 ± 2 องศาเซลเซียส, ความชื้นสัมพัทธ์ $75 \pm 5\%$) เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ ปริมาณของเรตินิลปาล์มมิเตทที่คงอยู่ในตำรับจะวิเคราะห์ด้วยวิธี HPLC ซึ่งทำการตรวจวัดปริมาณสารทุกๆ สัปดาห์

สารในกลุ่มวิตามินเอ มีโครงสร้างทางเคมีเป็น series of conjugated double bonds ซึ่งการมีพันธะคู่จะทำให้ถูกออกซิไดส์ได้ง่าย นอกจากนี้วิธีกาบน้ำมันที่อาจจะเกิดปฏิกิริยา peroxide และ free radical ขึ้น สามารถทำให้เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันได้ ดังนั้น เรตินิลปาล์มมิเตทจึงเป็นสารที่ค่อนข้างสลายตัวไว ปัจจัยที่ทำให้สารกลุ่มวิตามินเอสลายตัว ได้แก่ ความร้อน แสง UV เวลา ปริมาณออกซิเจน และความเป็นกรดต่าง ตำรับไบเจลและน้ำมันแร่ที่เรตินิลปาล์มมิเตทหลังจากวิเคราะห์ด้วยวิธี HPLC แสดงเปอร์เซ็นต์ของเรตินิลปาล์มมิเตทที่คงเหลืออยู่ในตำรับในรูปแบบที่ 4.43



รูปที่ 4.43 เปอร์เซ็นต์เรตินิลปาล์มมิเตทที่คงเหลืออยู่ในตำรับไบเจลและน้ำมันแร่ หลังจากเก็บในสภาวะอุณหภูมิแวดล้อมเป็นเวลา 4 สัปดาห์

จากรูปที่ 4.43 พบว่าหลังทดสอบความคงตัวของครีมครบ 4 สัปดาห์ เรตินิลปาล์มมิเตทที่อยู่ในตำรับไบเจลและตำรับน้ำมันแร่ มีปริมาณลดลงจากวันแรกที่เตรียมอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$, ANOVA : Single factor) โดยตำรับ RPBG8_10, RPBG8_20, RPBG10_20 และ RP in MO มีปริมาณเรตินิลปาล์มมิเตทที่คงเหลืออยู่ใกล้เคียงกันมากที่สุด โดยระหว่างตำรับมีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญ ($p > 0.05$ ANOVA : Single factor)

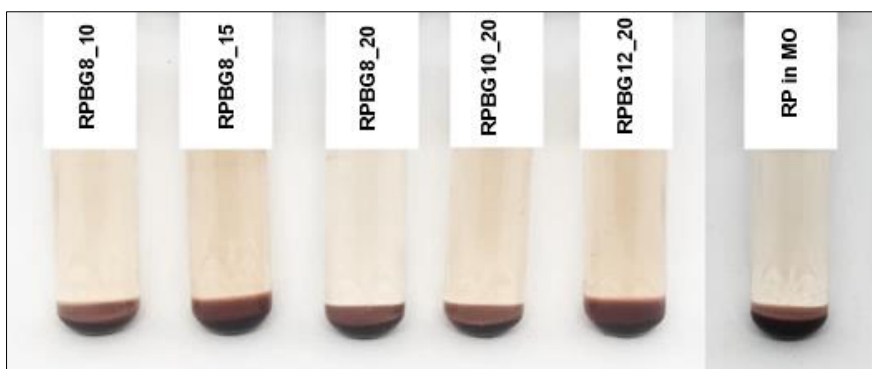
แนวโน้มการลดลงของเรตินิลปาล์มมิเตทเมื่อพิจารณาจากสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล พบว่าในสูตรตำรับ RPBG8_10 เรตินิลปาล์มมิเตทค่อยๆสลายตัวไป แต่อย่างไรก็ตาม ในระหว่างสัปดาห์ที่ 3-4 อุณหภูมิแวดล้อมที่บันทึกได้ค่อนข้างสูง (~36-37 องศาเซลเซียส) อาจทำให้เรตินิลปาล์มมิเตทในสูตรตำรับ RPBG8_10 และ RPBG8_15 สลายตัวไปค่อนข้างมาก ในขณะที่ RPBG8_20 เรตินิลปาล์มมิเตทมีแนวโน้มที่เรตินิลปาล์มมิเตทลดลงช้ากว่า อาจกล่าวได้ว่า การเพิ่มสัดส่วนของออร์กาโนเจลในตำรับไบเจล ทำให้ตำรับมีความหนืดและแข็งแรงมากขึ้น ซึ่งช่วยชะลอการสลายตัวของสารสำคัญที่ไวต่ออุณหภูมิได้ดี การสลายตัวของเรตินิลปาล์มมิเตท

การศึกษาผลของความเข้มข้นของสารก่อเจลซิลิกาไดเมทิลซิลิเลทในออร์กาโนเจลที่มีต่อความคงตัวของเรตินิลปาล์มมิเตทในตำรับไบเจล จะศึกษาที่สัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลเท่ากับ 20:80 จากรูปที่ 4.44 จะเห็นได้ว่าหลังจาก 4 สัปดาห์ เปอร์เซ็นต์คงเหลือของเรตินิลปาล์มมิเตทในตำรับแปรผกผันกับความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจล (RPBG8_20 > RPBG10_20 > RPBG12_20) ไบเจลที่เตรียมด้วยออร์กาโนเจลตำรับ OG_SDS12 คือสูตรตำรับ RPBG12_20 มีเปอร์เซ็นต์เรตินิลปาล์มมิเตทคงเหลือต่ำกว่าสูตรตำรับ RPBG8_20 และ RPBG10_20 อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$, ANOVA : Single factor) ซึ่งจากการศึกษาคุณสมบัติของตำรับไบเจลพื้นได้แสดงว่าไบเจลที่เตรียมด้วยออร์กาโนเจลที่มีความเข้มข้นของสารก่อเจล 12% โดยน้ำหนัก ที่สัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล 20:80 (BG12_20) มีขนาดอนุภาคของวัสดุภายในที่ใหญ่กว่ามีความหนืดต่ำกว่า ความแน่นและความเชื่อมยึดติดต่ำกว่าอีกสองสูตรตำรับ อีกทั้งหลังจากการทดสอบความคงตัวของกายภาพ BG12_20 มีการเปลี่ยนแปลงความหนืดที่ลดลงมากกว่า กล่าวได้ว่าเป็นตำรับที่มีความเสี่ยงต่อการสูญเสียความคงตัวของกายภาพ ดังนั้น จึงอาจส่งผลต่อความคงตัวของครีมของสารสำคัญด้วย ทำให้เรตินิลปาล์มมิเตทใน RPBG12_20 สลายตัวเร็วกว่าอีก 2 สูตรตำรับเมื่อเวลาผ่านไป 4 สัปดาห์ RPBG8_20 เป็นสูตรตำรับที่เรตินิลปาล์มมิเตทมีปริมาณคงเหลือมากที่สุด รองลงมาคือ RPBG10_20 ซึ่งจากการทดสอบคุณสมบัติเนื้อสัมผัส สูตรตำรับของไบเจลที่เตรียมด้วยความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจล 8% โดยน้ำหนัก เนื้อไบเจลมีความแน่นและความเชื่อมยึดติดมากกว่าตำรับที่มีความเข้มข้นสารก่อเจลในออร์กาโนเจล 10% โดยน้ำหนัก แต่อย่างไรก็ตามปริมาณเรตินิลปาล์มมิเตทที่คงเหลืออยู่ทั้งสูตร RPBG8_20 และ RPBG10_20 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p > 0.05$)

เมื่อเปรียบเทียบกับตำรับน้ำมันแร่ที่มีเรตินิลปาล์มมิเตทละลายอยู่ จะเห็นได้ว่าเปอร์เซ็นต์เรตินิลปาล์มมิเตทที่คงเหลืออยู่มีแนวโน้มลดลงคล้ายกับตำรับไบเจลและหลังสัปดาห์ที่ 4 เปอร์เซ็นต์เรตินิลปาล์มมิเตทที่คงเหลือในน้ำมันแร่มีค่าใกล้เคียงกับไบเจลสูตรตำรับ RPBG8_10, RPBG8_20, และ RPBG10_20 และไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งโดยธรรมชาติของสารกลุ่มวิตามินเอแล้ว เป็นยาที่ชอบละลายในไขมัน (lipophilic drug) ยากลุ่มเรตินอยด์มีความคงตัวทางเคมีต่ำและไวต่อการเกิดออกซิเดชัน การบรรจุยาที่ละลายในไขมันในระบบนำส่งที่มีวัฏภาคน้ำมันประกอบอยู่ด้วย จะช่วยเพิ่มความคงตัวทางเคมีของเรตินิลปาล์มมิเตทได้ ดังนั้น ตำรับน้ำมันแร่ซึ่งเป็นเพียงวัฏภาคน้ำมันอย่างเดียว จึงแสดงความคงตัวของเรตินิลปาล์มมิเตทได้ค่อนข้างดี ในขณะที่ตำรับไบเจลแบบออร์กาโนเจลในไฮโดรเจล ที่เรตินิลปาล์มมิเตทถูกกักเก็บอยู่ในออร์กาโนเจลซึ่งเป็นวัฏภาคภายใน ก็ให้ผลความคงตัวทางเคมีที่ใกล้เคียงกับตำรับน้ำมันแร่ แต่ผลิตภัณฑ์ในรูปแบบน้ำมันหรือออร์กาโนเจล ให้สัมผัสที่มันและเหนอะหนะ ล้างออกยาก จึงไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้งานกับผิว ส่วนไบเจลในชนิดออร์กาโนเจลและไฮโดรเจล จะให้เนื้อสัมผัสที่มันน้อยกว่าและล้างออกง่ายกว่า จึงมีความน่าใช้งานกับผิวมากกว่า

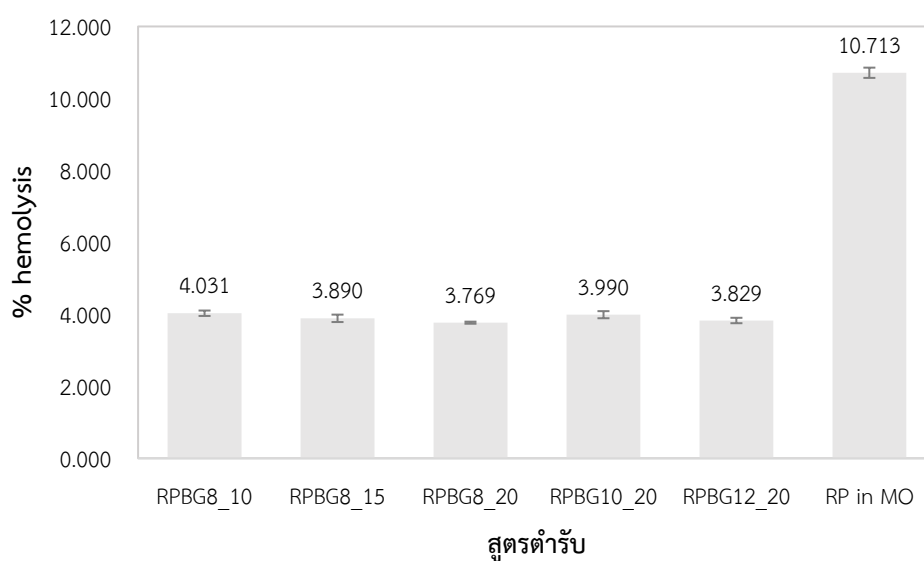
4.9 ผลการทดสอบการระคายเคืองด้วยวิธี *In vitro* Erythrocyte hemolysis assay

สารประกอบกลุ่มเรตินอยด์หรือวิตามินเอ มีข้อควรระวังในการใช้ในปริมาณที่สูง เนื่องจากเป็นยาในกลุ่มที่สามารถก่อให้เกิดอาการระคายเคืองต่อผิวหนังได้ง่าย การทดสอบการระคายเคืองต่อผิวหนังจึงสำคัญ ซึ่งการทดสอบการทำลายเซลล์เม็ดเลือดแดงหรือการแตกตัวของเซลล์เม็ดเลือดแดงนั้น เป็นวิธีแบบภายนอกที่ศึกษาเบื้องต้นเกี่ยวกับความเป็นพิษของตำรับยา โดยสามารถทำการทดสอบได้ง่ายและมีความน่าเชื่อถือในการนำมาวิเคราะห์การระคายเคืองต่อผิวหนังที่อาจจะเกิดขึ้นจริงจากใช้ตำรับยา ดังนั้น ตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตท 1% โดยน้ำหนักทั้ง 5 สูตร จะถูกเปรียบเทียบกับเปอร์เซ็นต์การแตกตัวของเซลล์เม็ดเลือดแดง (% hemolysis) กับตำรับเรตินิลปาล์มมิเตทที่ละลายในน้ำมันแร่ (RP in MO) หลังจากทดสอบด้วยวิธี *In vitro* Erythrocyte hemolysis assay แล้วสังเกตสีของตัวอย่างในหลอดแก้วทดลองหลังจากการปั่นเหวี่ยงพบว่า หลังจากเม็ดเลือดแดงตกตะกอนแล้ว สีของตัวอย่างไม่ใส แต่เป็นสีชมพูอ่อนๆ (รูปที่ 4.44) แสดงว่าเกิดการแตกตัวของเม็ดเลือดแดงเล็กน้อย



รูปที่ 4.44 ตัวอย่างหลังจากการทดสอบการระคายเคืองด้วยวิธี In vitro Erythrocyte hemolysis assay

จากการคำนวณเปอร์เซ็นต์การแตกตัวของเซลล์เม็ดเลือดแดงของตัวอย่างทั้ง 6 ตัวอย่าง (รูปที่ 4.45) พบว่าตำรับไบเจล 5 สูตร มีเปอร์เซ็นต์การแตกตัวของเซลล์เม็ดเลือดแดงอยู่ระหว่าง 3.890% - 4.031% ซึ่งมีค่าต่ำกว่า 5% ซึ่งหมายความว่า เข้ากันกับเลือดได้สูงมาก ในขณะที่ตำรับเรตินิลปาล์มมิเตทที่ละลายในน้ำมันแร่มีเปอร์เซ็นต์การแตกตัวของเซลล์เม็ดเลือดแดง 10.713% มีค่าสูงกว่าตำรับไบเจลทุกตำรับ แต่ก็ยังอยู่ในเกณฑ์ที่เข้ากันได้กับเลือด [64] จากผลการทดสอบอาจกล่าวได้ว่า ตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตทช่วยลดอาการระคายเคืองที่อาจเกิดขึ้นกับผิวได้เมื่อเทียบกับตำรับเรตินิลปาล์มมิเตทที่ละลายอยู่ในน้ำมัน ดังนั้น ตำรับไบเจลทั้ง 5 ตำรับ สามารถนำไปใช้เป็นระบบนำส่งเรตินิลปาล์มมิเตทผ่านทางผิวหนังได้เพราะให้ผลการระคายเคืองต่ำ

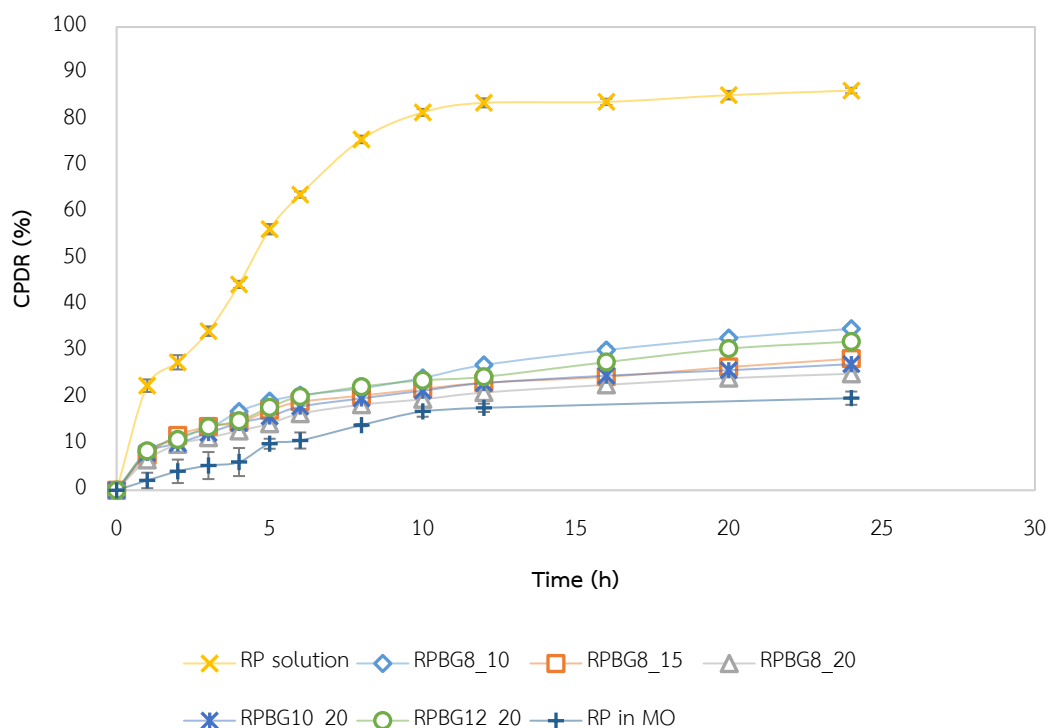


รูปที่ 4.45 เปอร์เซ็นต์การแตกตัวของเซลล์เม็ดเลือดแดงของตำรับไบเจลเทียบกับตำรับน้ำมันแร่

4.10 การปลดปล่อยของเรตินิลปาล์มมิเตทจากตำรับ (In vitro release studies)

การทดสอบการปลดปล่อยของเรตินิลปาล์มมิเตทแบบนอกร่างกาย มีความสำคัญในการนำมาวิเคราะห์รูปแบบการปลดปล่อยของยาออกจากระบบนำส่ง และสามารถนำมาทำนายการปลดปล่อยยาแบบภายในร่างกายได้ โดยการศึกษาการปลดปล่อยของเรตินิลปาล์มมิเตทจากตำรับไบเจลนั้น ได้ทดลองด้วยวิธีไดอะไลซิส ซึ่งใช้เวลาในการศึกษา 24 ชั่วโมง ทำการรักษา sink condition ของสารละลายตัวกลางด้วยสารละลายบัฟเฟอร์ฟอสเฟต pH 7.4 และเอทานอลในอัตราส่วน 60:40 โดยปริมาตร นอกจากนี้ ได้ทำการศึกษาการปลดปล่อยของเรตินิลปาล์มมิเตทจากตำรับน้ำมันแร่และจากตำรับสารละลายตัวกลางชนิดเดียวกันกับที่ใช้ศึกษาการปลดปล่อยด้วย เพื่อเปรียบเทียบเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อย การวิเคราะห์ปริมาณของเรตินิลปาล์มมิเตทที่ปลดปล่อยออกมา ถูกวิเคราะห์ด้วย UV-Vis spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 325 นาโนเมตร โดยวิธีนี้สารต่างๆที่เป็นส่วนประกอบในตำรับไม่รบกวนวิธีการวิเคราะห์ปริมาณเรตินิลปาล์มมิเตทในตำรับ

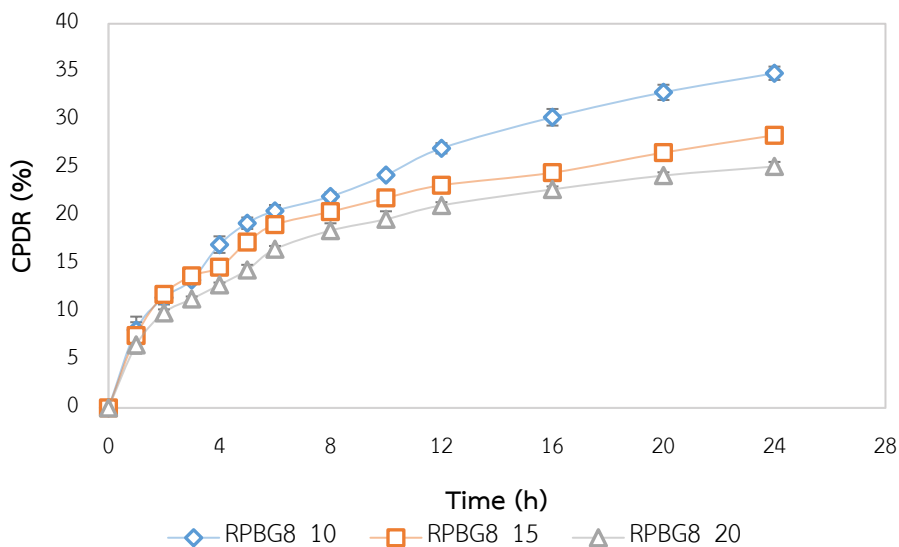
รูปแบบการปลดปล่อยของเรตินิลปาล์มมิเตทใน 7 ตำรับ แสดงในรูปที่ 4.46 โดยพบว่าเรตินิลปาล์มมิเตทที่ปลดปล่อยออกมาจากตำรับไบเจลมีค่าประมาณ 25.84-34.84% ปลดปล่อยออกมาจากตำรับสารละลายตัวกลาง 86.29% และปลดปล่อยออกมาจากตำรับน้ำมันแร่ 19.88% ในระยะเวลา 24 ชั่วโมง



รูปที่ 4.46 การปลดปล่อยแบบภายนอกของเรตินิลปาล์มมิเตทจากตำรับไบเจลและตำรับสารละลายตัวกลาง

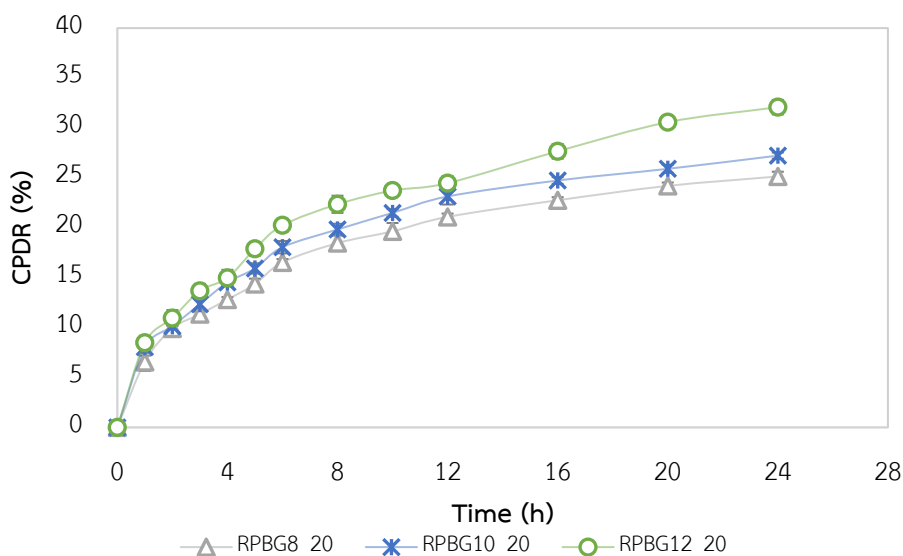
การปลดปล่อยเรตินิลปาล์มมีเตทจากตำรับไบเจลและตำรับน้ำมันแร่ได้แสดงรูปแบบการปลดปล่อยแบบทยอย เมื่อเทียบกับตำรับสารละลาย ที่สารสำคัญปลดปล่อยออกมาค่อนข้างมากใน 8 ชั่วโมงแรก การที่ยาออกมาจากตำรับไบเจลได้ช้า เนื่องจากตำรับไบเจลเป็นประเภทออร์กาโนเจลในไฮโดรเจล ซึ่งเรตินิลปาล์มมีเตทเป็นยาที่ละลายในไขมัน จึงถูกกักเก็บอยู่ในวัฏภาคภายในโดยวัฏภาคภายนอกซึ่งก็คือ ไฮโดรเจลได้ทำหน้าที่เป็นเกราะต้านการแพร่ของสารสำคัญ การปลดปล่อยเรตินิลปาล์มมีเตทออกจากไบเจลจึงเป็นการที่ยาต้องเคลื่อนที่จากวัฏภาคภายในสู่วัฏภาคภายนอก และออกจากโครงสร้างร่างแหสามมิติของเจล ดังนั้น การปลดปล่อยไปยังสารละลายตัวกลางจึงเป็นไปได้ช้ากว่ายาที่อยู่ในตำรับสารละลาย โดยเรตินิลปาล์มมีเตทปลดปล่อยออกมาได้มากที่สุดจากตำรับ RPBG8_10 คือ 34.84% และปลดปล่อยออกมาได้น้อยที่สุดจากตำรับ RPBG8_20 คือ 25.84% ในขณะที่ตำรับน้ำมันแร่ก็ให้รูปแบบการปลดปล่อยเป็นแบบทยอยปลดปล่อยเช่นกันจากรูปแบบการปลดปล่อยในรูปที่ 4.46 แล้ว เรตินิลปาล์มมีเตทปลดปล่อยออกมาจากตำรับน้ำมันแร่ได้น้อยกว่าตำรับไบเจล เนื่องจากเรตินิลปาล์มมีเตทเป็นยาประเภทขบละลายไขมัน จึงชอบที่จะละลายในตัวทำละลายที่ไม่มีขั้วหรือน้ำมันมากกว่าละลายในสารละลายตัวกลางบัฟเฟอร์พอสเฟสและเอทานอล ทำให้การปลดปล่อยเรตินิลปาล์มมีเตทเป็นไปได้ช้ามาก ซึ่งการปลดปล่อยยาออกมาในปริมาณที่น้อยเกินไป อาจทำให้ชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) หรือปริมาณยาที่ซึมผ่านเข้าสู่ผิวหนังลดลง ซึ่งอาจจะส่งผลให้ฤทธิ์การรักษาไม่ประสิทธิผลเท่าที่ควร อีกทั้ง ตำรับน้ำมันแร่ให้สัมผัสที่มันต่อผิวและล้างออกยาก จึงไม่เหมาะสมสำหรับการนำไปใช้งานกับผิว ทางด้านตำรับไบเจลที่ให้ผลการปลดปล่อยในปริมาณที่มากกว่าแต่รูปแบบการปลดปล่อยเป็นแบบทยอยปลดปล่อยช้าๆ ก็น่าจะ สามารถช่วยป้องกันการเกิดการระคายเคืองของผิวหนังจากเรตินิลปาล์มมีเตทและให้ฤทธิ์ในการรักษาที่เหมาะสมได้ นอกจากนี้ตำรับไบเจลให้สัมผัสที่เนียน แผ่กระจายได้ดีและล้างออกได้ง่าย จึงเหมาะสมกับนำไปใช้งานกับผิวมากกว่า

เมื่อเปรียบเทียบผลของสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลที่มีต่อการปลดปล่อยเรตินิลปาล์มมีเตทจากตำรับไบเจล จากรูปที่ 4.47 พบว่า เมื่อเพิ่มปริมาณออร์กาโนเจลในไบเจลมากขึ้น เรตินิลปาล์มมีเตทปลดปล่อยออกมาได้ช้าลง เนื่องจากการเพิ่มสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลเป็นการเพิ่มความหนืดของตำรับให้สูงขึ้น แสดงว่าเนื้อไบเจลยึดเหนี่ยวกันได้ดี ยิ่งตำรับมีความหนืดมาก การปลดปล่อยยาก็เป็นไปได้ช้า ซึ่งผลการทดลองมีแนวโน้มเช่นเดียวกับงานวิจัยของ Singh (2014) ซึ่งได้อธิบายว่าโมเลกุลน้ำที่อยู่ล้อมรอบผิวหนังที่ไม่ชอบน้ำของออร์กาโนเจลจะเรียงตัวให้มีโครงสร้างที่แข็งแรงกว่าเดิม ยิ่งวัฏภาคน้ำลดลง พันธะไฮโดรเจนที่ล้อมรอบหยดน้ำมันในออร์กาโนเจลจะยึดเหนี่ยวกันได้อย่างมีประสิทธิภาพมากกว่าเดิม [9]



รูปที่ 4.47 ผลของสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลที่มีต่อการปลดปล่อยแบบนอกกายของเรตินิลปาล์มมิเตทออกจากตำรับไบเจล

ผลของความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลต่อการปลดปล่อยเรตินิลปาล์มมิเตทจากตำรับไบเจลที่สัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล 20:80 แสดงในรูปที่ 4.48 พบว่าตำรับไบเจล RPBG12_20 แสดงการปลดปล่อยเรตินิลปาล์มมิเตทออกมามากที่สุด รองลงมาคือ RPBG10_20 และ RPBG8_20 ซึ่งแสดงว่าการเพิ่มความเข้มข้นสารก่อเจลในออร์กาโนเจล ทำให้มีการปลดปล่อยที่สูงขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับสมบัติความหนืด (รูปที่ 4.40) ความแน่นและความเชื่อมยึดติดกันของตำรับไบเจล (ตารางที่ 4.8-4.9) ที่เตรียมด้วยความเข้มข้นสารก่อเจลในออร์กาโนเจล 12% โดยน้ำหนัก ที่มีค่าน้อยกว่าตำรับไบเจลที่เตรียมด้วยความเข้มข้นสารก่อเจลในออร์กาโนเจล 8% และ 10% โดยน้ำหนัก แสดงว่าตำรับ RPBG12_20 ไฮโดรเจลและออร์กาโนเจลยึดเหนี่ยวกันได้แข็งแรงน้อยกว่าอีก 2 ตำรับ นอกจากนี้จากการศึกษาโครงสร้างจุลภาค ตำรับไบเจลที่เตรียมด้วยความเข้มข้นสารก่อเจลในออร์กาโนเจล 12% โดยน้ำหนัก มีขนาดอนุภาคของวิฏภาคภายในที่ใหญ่กว่าและการกระจายขนาดที่กว้าง ทำให้หยดอนุภาคสามารถเคลื่อนที่ได้ง่าย ดังนั้น การปลดปล่อยของเรตินิลปาล์มมิเตทจากวิฏภาคภายในสู่วิฏภาคภายนอก และสู่สารละลายตัวกลางเกิดขึ้นได้มากกว่า โดยตำรับ RPBG8_20 มีความหนืดสูงสุดและขนาดอนุภาคของวิฏภาคภายในเล็กที่สุด เมื่อเทียบกับอีก 2 ตำรับ ทำให้เรตินิลปาล์มมิเตทจึงปลดปล่อยออกมาได้น้อยกว่า



รูปที่ 4.48 ผลของความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลที่มีต่อการปลดปล่อยแบบนอกกายของเรตินิลปาล์มมิเตทออกจากตำรับไบเจล

ในการศึกษาจลนศาสตร์การปลดปล่อยของสาร เพื่ออธิบายกลไกการปลดปล่อยของยาออกจากตำรับ ได้นำแบบจำลองทางคณิตศาสตร์มาใช้ 3 แบบจำลอง ได้แก่แบบจำลองของ Zero-Order, Higuchi และ Kormeyer-Peppas (สมการ 2.5-2.7 ในหน้าที่ 28-29) ซึ่งหลังจาก fit ข้อมูลด้วยแต่ละแบบจำลองแล้ว แสดงค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ในตารางที่ 4.18 ซึ่งเมื่อพิจารณาค่า correlation (r) แล้วพบว่า แบบจำลองจลนศาสตร์การปลดปล่อยของ Kormeyer-Peppas สามารถอธิบายการปลดปล่อยเรตินิลปาล์มมิเตทจากตำรับไบเจลได้ดีที่สุด โดยค่า n ที่ได้มีค่าอยู่ระหว่าง 0.45-0.89 ซึ่งปลดปล่อยเป็นแบบไปตามแบบ non-Fickian คือกลไกการปลดปล่อยถูกควบคุมด้วยการแพร่และการบวม (swelling) ของระบบเมตริกซ์ของตำรับ โดยกสายโซ่พอลิเมอร์มีการจัดเรียงตัวใหม่แบบซ้ำๆ และการแพร่ผ่านของยาออกจากตำรับเกิดขึ้นพร้อมๆกัน โดยผลที่ได้สอดคล้องกับงานวิจัยของ Singh (2014) และ Paul (2017) ค่าคงที่การปลดปล่อย (K) ของ Korsme yer-Peppas มีแนวโน้มลดลงเมื่อเพิ่มสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล สอดคล้องกับการปลดปล่อยที่ช้าลง และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น เมื่อความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลสูงขึ้น ในตำรับที่มีสัดส่วนออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล 20:80 ซึ่งสอดคล้องกับเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยที่มากขึ้น ในขณะที่ตำรับสารละลายเรตินิลปาล์มมิเตทในสารละลายตัวกลางแสดงค่าคงที่การปลดปล่อยที่สูงทุกแบบจำลอง แสดงถึงการปลดปล่อยยาออกสู่สารละลายตัวกลางได้รวดเร็วเมื่อเทียบกับตำรับไบเจล

ในตำรับน้ำมันแร่ การปลดปล่อยเรตินิลปาล์มมิเตทเป็นไปตามแบบจำลอง zero-order กล่าวคือเป็นการปลดปล่อยแบบช้าๆ ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับค่า K กับตำรับอื่นๆ แล้ว ตำรับน้ำมันแร่มีค่าน้อยที่สุด แสดงถึงการปลดปล่อยออกมาในปริมาณที่น้อยมาก ในแบบจำลอง Korsmeyer-Peppas ได้ค่า n เท่ากับ 0.98 การปลดปล่อยยาเป็นไปตามกลไก Super Case II

ตารางที่ 4.18 พารามิเตอร์ในการปลดปล่อยของสารสำคัญ

สูตรตำรับ	Zero-Order		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
	K	correlation	K_H	correlation	K	n	correlation
RPBG8_10	3.447	0.9407	8.169	0.9954	8.295	0.49	0.9979
RPBG8_15	3.646	0.9472	7.602	0.9953	7.941	0.48	0.9970
RPBG8_20	3.106	0.9517	6.592	0.9979	6.686	0.49	0.9979
RPBG10_20	3.421	0.9511	7.266	0.9982	7.493	0.48	0.9984
RPBG12_20	3.760	0.9593	7.961	0.9966	7.820	0.51	0.9967
RP solution	8.643	0.9596	24.593	0.9875	18.404	0.66	0.9881
RP in MO	1.657	0.9883	4.573	0.9648	1.857	0.98	0.9857

โดยที่ K คือค่าคงที่การปลดปล่อย

n คือดัชนีการปลดปล่อยของแบบจำลอง Korsmeyer-Peppas

หมายเหตุ ใช้ค่าเฉลี่ยของเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยยาแบบสะสม (n=3) ในการคำนวณพารามิเตอร์ต่างๆในแบบจำลอง

บทที่ 5

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผล

งานวิจัยนี้มีความต้องการที่จะพัฒนาตัวรับไบเจลชนิดออร์กาโนเจลในไฮโดรเจล สำหรับนำส่งเรตินิลปาล์มมิเตท เพื่อนำไปประยุกต์ใช้ทางเครื่องสำอาง โดยได้ศึกษาปัจจัยในการเตรียมไบเจล ได้แก่ อุณหภูมิการผสม อัตราเฉือน ความเข้มข้นสารก่อเจลในออร์กาโนเจล และสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล โดยวิเคราะห์คุณสมบัติต่างๆของตัวรับไบเจลพื้น ได้แก่ โครงสร้างจุลภาค สมบัติการไหลและการเปลี่ยนรูปทรง พฤติกรรมการไหล การเกิดปฏิกิริยาเคมีระหว่างวัฏภาคเจล สมบัติทางความร้อน และความคงตัวทางกายภาพ เป็นต้น ตัวรับไบเจลพื้นี่แสดงลักษณะทางกายภาพที่ดี ได้ถูกเลือกเพื่อนำมาบรรจุเรตินิลปาล์มมิเตท แล้วศึกษาความคงตัวทางกายภาพและเคมี ความปลอดภัยในการใช้งาน และจลนศาสตร์การปลดปล่อยยา โดยสรุปผลได้ดังนี้

- 1) ตัวรับไบเจลพื้นี่เตรียมได้ มีลักษณะเนียนเป็นเนื้อเดียวกัน มีสีขาว และทึบแสง
- 2) อุณหภูมิในการผสมส่งผลต่อความหนืดและขนาดอนุภาคของวัฏภาคภายใน โดยสภาวะการผสมไบเจลที่อุณหภูมิแวดล้อม (~30 องศาเซลเซียส) ให้ไบเจลที่มีความหนืดสูงและขนาดอนุภาคของวัฏภาคภายในที่เล็กและการกระจายขนาดที่แคบกว่า
- 3) การผสมไบเจลด้วยอัตราเฉือน 1200 รอบต่อนาที ให้ไบเจลที่มีความหนืดสูงสุดและขนาดอนุภาคของวัฏภาคภายในที่เล็กที่สุด รวมทั้งมีการกระจายขนาดที่แคบกว่าการผสมไบเจลที่อัตราเฉือนอื่นๆ ที่ต่ำกว่า
- 4) ตัวรับไบเจลถูกเตรียมในสภาวะอุณหภูมิแวดล้อมและอัตราเฉือน 1200 รอบต่อนาที สำหรับการศึกษาอิทธิพลของความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลและสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล
- 5) pH ของตัวรับไบเจลที่เตรียมได้อยู่ในช่วงมาตรฐานของเครื่องสำอางบำรุงผิวและไม่ทำให้เกิดการระคายเคืองต่อผิว
- 6) อิทธิพลร่วมระหว่างความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลและสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลส่งผลต่อความหนืดและขนาดอนุภาคของวัฏภาคภายในอย่างมีนัยสำคัญ โดยการเพิ่มสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลได้ส่งผลให้ตัวรับไบเจลมีความหนืดมากขึ้น และให้อนุภาคที่มีขนาดเล็กลง ในขณะที่การเพิ่มความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลที่สัดส่วนของออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลที่เท่ากัน มีผลทำให้ความหนืดของตัวรับไบเจลลดลงและอนุภาคมีขนาดใหญ่ขึ้น

- 7) ตำรับ BG8_20 เป็นตำรับไบเจลที่เตรียมได้ขนาดอนุภาคของวัสดุภายในที่เล็กที่สุด คือ 16.59 ± 3.80 ไมโครเมตร ในขณะที่ตำรับ BG12_10 ให้ขนาดอนุภาคของวัสดุภายในที่ใหญ่ที่สุด คือ 32.85 ± 11.68 ไมโครเมตร
- 8) การศึกษา stress relaxation ยืนยันว่าตำรับไบเจลแสดงคุณสมบัติหยุ่นหนืด (viscoelastic in nature) และจากการศึกษาคุณสมบัติทางเนื้อสัมผัส ความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลและสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลได้ส่งผลต่อความแน่น ความเชื่อมยึดติด ความเหนียวและดัชนีความหนืด
- 9) ตำรับไบเจลแสดงค่าดัชนีพาวเวอร์ลอว์ (n) น้อยกว่า 1 แสดงถึงพฤติกรรมการไหลแบบนอนนิวโตเนียน เซียร์-ทินนิง ซึ่งเป็นคุณสมบัติที่ต้องการของผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางรูปแบบกึ่งแข็ง
- 10) FTIR spectrum ของไบเจลแสดงพีคที่มีจากไฮโดรเจลและออร์กาโนเจล ความเข้มของพีคเปลี่ยนแปลงตามสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจล โดยไม่เกิดพีคที่ตำแหน่งใหม่ ยืนยันว่าไม่มีปฏิกิริยาเคมีเกิดขึ้นระหว่างวัสดุเจล ซึ่งลดโอกาสที่จะทำให้คุณสมบัติทางกายภาพเคมีและความสามารถในการนำส่งสารออกฤทธิ์เปลี่ยนแปลงไป
- 11) เทอร์โมแกรมจาก DSC แสดงพีคการดูดความร้อนซึ่งเป็นพีคการหลอมเหลวในช่วงอุณหภูมิมากกว่า 120 องศาเซลเซียส ซึ่งมาจากการระเหยของโมเลกุลน้ำในโครงสร้าง การเพิ่มสัดส่วนของออร์กาโนเจลในไบเจล ทำให้พีคการหลอมเหลวปรากฏที่อุณหภูมิสูงขึ้น แต่การเปลี่ยนแปลงเอนทัลปีลดลง ตำรับไบเจลที่เตรียมด้วยออร์กาโนเจลที่มีซิลิกาไดเมทิลซิลิเลท 12% โดยน้ำหนักมีพีคการหลอมเหลวและการเปลี่ยนแปลงเอนทัลปีต่ำกว่าตำรับไบเจลที่เตรียมด้วยออร์กาโนเจลที่มีซิลิกาไดเมทิลซิลิเลท 8% และ 10% โดยน้ำหนัก
- 12) ตำรับไบเจลพื้นที่เก็บในสภาวะเร่ง (heating-cooling cycle) และเก็บในอุณหภูมิแวดล้อมเป็นระยะเวลา 3 เดือน แสดงความคงตัวทางกายภาพที่ดี ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงสี การตกตะกอนหรือแยกวัสดุของเจล โดยคุณสมบัติความหนืดและ pH เปลี่ยนแปลงไปเพียงเล็กน้อย โดยได้เลือกตำรับ BG8_10, BG8_15, BG8_20, BG10_20 และ BG12_20 สำหรับการนำมาบรรจุเรตินิลปาล์มมิเตท
- 13) ตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตทมีลักษณะเนียนเป็นเนื้อเดียวกัน มีสีเหลืองอ่อน ทึบแสง และคุณสมบัติความหนืดและ pH เปลี่ยนแปลงไปจากตำรับไบเจลพื้นเล็กน้อย
- 14) ตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมิเตทแสดงความคงตัวทางภาพที่ดีหลังจากเก็บในสภาวะพื้นแสงที่อุณหภูมิแวดล้อมประมาณ 34 ± 2 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ โดยไม่พบการเปลี่ยนแปลงสีของตำรับ การซึมออกของของเหลวจากเนื้อไบเจลหรือการแยกวัสดุ

ของเจล ความหนืดและpHลดลงเล็กน้อย เติมนิลปาล์มมีเตทคงเหลืออยู่ในตำรับไบเจลมีค่าอยู่ประมาณ 39.14-56.85% และคงเหลืออยู่ในตำรับน้ำมันแร่ 52.91%

- 15) ผลการทดสอบ in vitro hemolysis assay แสดงการแตกตัวของเซลล์เม็ดเลือดแดงต่ำกว่า 5% สำหรับตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมีเตท และ 10.713% สำหรับตำรับเรตินิลปาล์มมีเตทในน้ำมันแร่ โดยตำรับไบเจลสามารถเข้ากันได้กับเลือดสูงมาก มีความปลอดภัยในการใช้งาน โอกาสในการทำให้เกิดอาการระคายเคืองต่ำ
- 16) ตำรับไบเจลและตำรับน้ำมันแร่ที่มีเรตินิลปาล์มมีเตทแสดงพฤติกรรมการปลดปล่อยแบบทยอยเมื่อเทียบกับตำรับเรตินิลปาล์มมีเตทที่อยู่ในสารละลายตัวกลาง การเพิ่มสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลส่งผลให้เรตินิลปาล์มมีเตทปลดปล่อยได้น้อยลง ในขณะที่การเพิ่มความเข้มข้นของสารก่อเจลในออร์กาโนเจลส่งผลให้เรตินิลปาล์มมีเตทปลดปล่อยได้มากขึ้น โดยแบบจำลองจลศาสตร์การปลดปล่อยของ Korsmeyer-Peppas สามารถอธิบายกลไกการปลดปล่อยเรตินิลปาล์มมีเตทจากไบเจลได้ดีที่สุด ซึ่งมีพฤติกรรมการปลดปล่อยแบบ non-Fickian

5.2 ข้อเสนอแนะ

ตำรับไบเจลที่เตรียมมีประสิทธิภาพในการพัฒนาเป็นระบบนำส่งยาทางผิวหนังและมีคุณสมบัติที่เหมาะสมสำหรับนำไปใช้งานทางเครื่องสำอาง โดยมีข้อเสนอแนะในการศึกษาและพัฒนาไบเจล ดังนี้

- 1) สูตรการเตรียมไบเจลสามารถปรับปรุงองค์ประกอบของตำรับด้วยการเพิ่มสารเติมแต่ง (additives) อื่นๆ เช่น สารต้านอนุมูลอิสระ สารเพิ่มความชุ่มชื้น สารเพิ่มความคงตัวน้ำหอม เป็นต้น เพื่อให้ได้คุณสมบัติที่ตรงความต้องการของตลาด
- 2) เพิ่มอัตราการเนียนให้สูงขึ้น เพื่อที่จะได้อนุภาคของวัสดุภายในที่มีขนาดเล็กลงและการกระจายตัวที่แคบ ซึ่งอาจจะช่วยให้สารสำคัญซึมผ่านผิวได้มากขึ้นและเพิ่มความคงตัวของตำรับให้ดียิ่งขึ้น
- 3) ศึกษาการซึมผ่านผิวหนังแบบนอกร่างกายของตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมีเตทโดยใช้วิธี Franz Diffusion Cell เพื่อให้ได้ข้อมูลที่มีประสิทธิภาพเบื้องต้นในการนำส่งสารสำคัญเข้าสู่ผิวหนัง
- 4) ศึกษาความคงตัวของตำรับไบเจลที่มีเรตินิลปาล์มมีเตทในสภาวะอื่นๆ เช่น ที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส เพื่อให้ได้ข้อมูลสภาวะที่เหมาะสมในการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์สำหรับการพัฒนาผลิตภัณฑ์ต่อไป

บรรณานุกรม

1. Khalil, S., et al., *Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects*. Journal of Dermatological Treatment 2017. **28**(8): p. 684-696.
2. Chorilli, M., et al., *Rheological Characterization and Safety Evaluation of Non-Ionic Lamellar Liquid Crystalline Systems Containing Retinyl Palmitate*. Journal of Biomedical Nanotechnology, 2016. **12**(2): p. 394-403.
3. Ihara, H., et al., *Esterification makes retinol more labile to photolysis*. Journal of Nutritional Science and Vitaminology (Tokyo), 1999. **45**(3): p. 353-8.
4. Tolleson, W.H., et al., *Photodecomposition and phototoxicity of natural retinoids*. Int J Environ Res Public Health, 2005. **2**(1): p. 147-55.
5. Oliveira, M.B., et al., *Topical application of retinyl palmitate-loaded nanotechnology-based drug delivery systems for the treatment of skin aging*. BioMed Research International, 2014. **2014**.
6. Rehman, K. and M.H. Zulfakar, *Recent advances in gel technologies for topical and transdermal drug delivery*. Drug Dev Ind Pharm, 2014. **40**(4): p. 433-40.
7. Abdallah, D.J. and R.G. Weiss, *Organogels and low molecular mass organic gelators*. Advanced Materials, 2000. **12**(17): p. 1237-1247.
8. Wichterle, O. and D. Lim, *Hydrophilic gels for biological use*. Nature, 1960. **185**(4706): p. 117.
9. Singh, V.K., et al., *Guar gum and sesame oil based novel bigels for controlled drug delivery*. Colloids Surfaces B: Biointerfaces, 2014. **123**: p. 582-592.
10. Shakeel, A., et al., *Bigels: A unique class of materials for drug delivery applications*. Soft Materials, 2018. **16**(2): p. 77-93.
11. Singh, V.K., et al., *Preparation and characterization of novel carbopol based bigels for topical delivery of metronidazole for the treatment of bacterial vaginosis*. Materials Science Engineering: C, 2014. **44**: p. 151-158.
12. Lupi, F., et al., *Olive oil and hyperthermal water bigels for cosmetic uses*.

- Journal of colloid interface science, 2015. **459**: p. 70-78.
13. Almeida, I., et al., *Moisturizing effect of oleogel/hydrogel mixtures*. Pharmaceutical development technology, 2008. **13**(6): p. 487-494.
 14. Di Michele, L., et al., *Aggregation dynamics, structure, and mechanical properties of bigels*. Soft matter, 2014. **10**(20): p. 3633-3648.
 15. Kodela, S.P., et al., *Novel agar-stearyl alcohol oleogel-based bigels as structured delivery vehicles*. International Journal of Polymeric Materials Polymeric Biomaterials, 2017. **66**(13): p. 669-678.
 16. WATTANASRI, P. and P. OPANASOPIT, *ORGANO GEL FOR TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEMS*. Thai Bulletin of Pharmaceutical Sciences, 2018. **13**(1): p. 93-104.
 17. Lupi, F.R., et al., *A rheological and microstructural characterisation of bigels for cosmetic and pharmaceutical uses*. Materials Science Engineering: C, 2016. **69**: p. 358-365.
 18. Andonova, V.Y., et al., *Carbopol hydrogel/sorbitan monostearate-almond oil based organogel biphasic formulations: Preparation and characterization of the bigels*. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 2017. **16**(7): p. 1455-1463.
 19. Singh, V.K., et al., *10 - Bigels*, in *Polymeric Gels*, K. Pal and I. Banerjee, Editors. 2018, Woodhead Publishing. p. 265-282.
 20. Patel, A., et al., *Fumed silica-based organogels and 'aqueous-organic' bigels*. Rsc Advances, 2015. **5**(13): p. 9703-9708.
 21. Behera, B., et al., *Physical and mechanical properties of sunflower oil and synthetic polymers based bigels for the delivery of nitroimidazole antibiotic—A therapeutic approach for controlled drug delivery*. European Polymer Journal, 2015. **64**: p. 253-264.
 22. Satapathy, S., et al., *Development and characterization of gelatin-based hydrogels, emulsion hydrogels, and bigels: A comparative study*. Journal of Applied Polymer Science, 2015. **132**(8).

23. Ibrahim, M.M., S.A. Hafez, and M.M. Mahdy, *Organogels, hydrogels and bigels as transdermal delivery systems for diltiazem hydrochloride*. Asian journal of pharmaceutical sciences, 2013. **8**(1): p. 48-57.
24. Rehman, K., M.C.I.M. Amin, and M.H. Zufakar, *Development and physical characterization of polymer-fish oil bigel (hydrogel/oleogel) system as a transdermal drug delivery vehicle*. Journal of oleo science, 2014. **63**(10): p. 961-970.
25. Materials, L.A. *Dispersion Techniques for Carbopol Polymers*. 2007.
26. Nurkeeva, Z.S., et al., *Polycomplexes of poly (acrylic acid) with streptomycin sulfate and their antibacterial activity*. European journal of pharmaceutics biopharmaceutics, 2004. **57**(2): p. 245-249.
27. Silica Silylate [cited 2018 December 26]; Available from: <https://cosmeticsinfo.org/ingredient/silica-silylate>
28. Inc, M. Silica dimethyl silylate [cited 2018 December 26]; Available from: https://www.makingcosmetics.com/Silica-Dimethyl-Silylate_p_1233.html
29. Risikobewertung, B.f. *Questions and Answers on Mineral Oil in Cosmetic Products*. 2015 [cited 2018 December 26]; Available from: <https://www.bfr.bund.de/en>
30. Goreshi, R., A. Samrao, and B.D. Ehst, *A double-blind, randomized, bilateral comparison of skin irritancy following application of the combination acne products clindamycin/tretinoin and benzoyl peroxide/adapalene*. Journal of drugs in dermatology: JDD, 2012. **11**(12): p. 1422-1426.
31. Kim, M.-S., et al., *The effects of a novel synthetic retinoid, seletinoid G, on the expression of extracellular matrix proteins in aged human skin in vivo*. Clinica chimica acta, 2005. **362**(1-2): p. 161-169.
32. Tirado-Sánchez, A., et al., *Efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and 0.3% and tretinoin gel 0.05% for acne vulgaris: results of a single-center, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial on Mexican patients (skin type III-IV)*. Journal of cosmetic dermatology, 2013. **12**(2): p. 103-107.

33. Abbasi, A., et al., *Stability of vitamin D3 encapsulated in nanoparticles of whey protein isolate*. Food chemistry, 2014. **143**: p. 379-383.
34. Jeon, H.S., et al., *A retinyl palmitate-loaded solid lipid nanoparticle system: effect of surface modification with dicetyl phosphate on skin permeation in vitro and anti-wrinkle effect in vivo*. Int J Pharm, 2013. **452**(1-2): p. 311-320.
35. Martins, S., et al., *Lipid-based colloidal carriers for peptide and protein delivery—liposomes versus lipid nanoparticles*. Int J Nanomedicine, 2007. **2**(4): p. 595.
36. Sorg, O., et al., *Retinoids in cosmeceuticals*. Dermatologic therapy, 2006. **19**(5): p. 289-296.
37. Halbaut, L., et al., *Oxidative stability of semi-solid excipient mixtures with corn oil and its implication in the degradation of vitamin A*. International Journal of Pharmaceutics, 1997. **147**(1): p. 31-40.
38. Kurlandsky, S.B., et al., *Auto-regulation of retinoic acid biosynthesis through regulation of retinol esterification in human keratinocytes*. Journal of Biological Chemistry, 1996. **271**(26): p. 15346-15352.
39. *Code of Federal Regulations*. 2000: Washington D.C. .
40. Lupo, M.P., *Antioxidants and vitamins in cosmetics*. Clinics in dermatology, 2001. **19**(4): p. 467-473.
41. A-sasutjarit, R., A. Sirivat, and P. Vayumhasuwan, *Viscoelastic properties of Carbopol 940 gels and their relationships to piroxicam diffusion coefficients in gel bases*. Pharmaceutical research, 2005. **22**(12): p. 2134-2140.
42. Edsman, K., J. Carlfors, and K. Harju, *Rheological evaluation and ocular contact time of some carbomer gels for ophthalmic use*. International Journal of Pharmaceutics, 1996. **137**(2): p. 233-241.
43. Semenzato, A., et al., *Stability of vitamin A palmitate in cosmetic emulsions: influence of physical parameters*. International journal of cosmetic science, 1994. **16**(4): p. 139-147.
44. Bonferoni, M., et al., *Influence of medium on dissolution-erosion behaviour of Na carboxymethylcellulose and on viscoelastic properties of gels*. International journal of pharmaceutics, 1995. **117**(1): p. 41-48.

45. P., K., *Soild Mechanics Part I*. 2017.
46. ชีราพร จุลยุเสณ, การวิเคราะห์เนื้อสัมผัส (*Texture Analysis*). 2016, มหาวิทยาลัยสุรนารี: กรุงเทพมหานคร.
47. Tai, A., R. Bianchini, and J. Jachowicz, *Texture analysis of cosmetic/pharmaceutical raw materials and formulations*. International journal of cosmetic science, 2014. **36**(4): p. 291-304.
48. สาขาวิชาวิศวกรรมพอลิเมอร์ สำนักวิชาวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี. พฤติกรรมการไหลของของเหลว. 2015 [cited 2561 20 กันยายน]; Available from: <http://eng.sut.ac.th/polymer/2015>.
49. Li, Y., et al., *PEG-PLA diblock copolymer micelle-like nanoparticles as all-trans-retinoic acid carrier: in vitro and in vivo characterizations*. Nanotechnology, 2009. **20**(5): p. 055106.
50. Sagiri, S.S., et al., *Stearate organogel-gelatin hydrogel based bigels: Physicochemical, thermal, mechanical characterizations and in vitro drug delivery applications*. Journal of the mechanical behavior of biomedical materials, 2015. **43**: p. 1-17.
51. Paul, S.R., et al., *Development of Bigels Based on Stearic Acid-Rice Bran Oil Oleogels and Tamarind Gum Hydrogels for Controlled Delivery Applications*. Journal of Surfactants Detergents, 2018. **21**(1): p. 17-29.
52. Wakhet, S., et al., *Characterization of gelatin-agar based phase separated hydrogel, emulgel and bigel: a comparative study*. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2015. **26**(2): p. 118.
53. Behera, B., et al., *Sunflower oil and protein-based novel bigels as matrices for drug delivery applications—characterization and in vitro antimicrobial efficiency*. Polymer-Plastics Technology Engineering, 2015. **54**(8): p. 837-850.
54. Singh, V.K., et al., *Development and characterization of sorbitan monostearate and sesame oil-based organogels for topical delivery of antimicrobials*. Aaps Pharmscitech, 2015. **16**(2): p. 293-305.
55. Jaipakdee, N., K. Trakanchaiwong, and E.J.I.J.o.P.S. Limpongsa, *Evaluation of*

- physical stability, efficacy and preference of anticellulite cream containing natural compounds.* Isan Journal of Pharmaceutical Sciences, 2015. **11**(2): p. 55-70.
56. Kwiecien, A., U. Hubicka, and J. Krzek, *Determination of retinyl palmitate in ointment by HPLC with diode array detection.* Acta Pol Pharm, 2010. **67**(5): p. 475-9.
57. Panapisal, V., S. Charoensri, and A. Tantituvanont, *Formulation of microemulsion systems for dermal delivery of silymarin.* AAPS PharmSciTech, 2012. **13**(2): p. 389-99.
58. Lambers, H., et al., *Natural skin surface pH is on average below 5, which is beneficial for its resident flora.* Int J Cosmet Sci, 2006. **28**(5): p. 359-70.
59. Typhonix, L.S.S.b. *The effect of shear on oil-water mixture.* Available from: http://www.lowshearschool.com/?page_id=16933.
60. Thompson, K.L., S.P. Armes, and D.W. York, *Preparation of Pickering emulsions and colloidosomes with relatively narrow size distributions by stirred cell membrane emulsification.* Langmuir, 2011. **27**(6): p. 2357-63.
61. das Neves, J., et al., *Rheological properties of vaginal hydrophilic polymer gels.* Current Drug Delivery, 2009. **6**(1): p. 83-92.
62. Houmard, M., et al., *Correlation between sol-gel reactivity and wettability of silica films deposited on stainless steel.* Applied Surface Science, 2014. **289**: p. 218-223.
63. Musi , S., N. Filipovi -Vincekovi , and L. Sekovani *Precipitation of amorphous SiO₂ particles and their properties* Brazilian Journal of Chemical Engineering, 2011. **28**: p. 89-94.
64. Pal, K. and S. Pal, *Development of Porous Hydroxyapatite Scaffolds.* Materials and Manufacturing Processes, 2006. **21**(3): p. 325-328.



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ก. คุณสมบัติความหนืดและความเป็นกรด-ด่างของตัวรับ

ตารางที่ ก.1 ความหนืดและpH ของไฮโดรเจลและออร์กาโนเจลหลังจากเตรียมเสร็จ

ตัวรับเจล	ความหนืด (P)	pH
ไฮโดรเจล (HG)		
Lot1	46.6	5.80
Lot2	47.2	5.78
Lot3	46.7	5.83
ค่าเฉลี่ย	46.83	5.80
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.32	0.03
ออร์กาโนเจล		
OG_SDS8		
Lot1	3.8	ไม่สามารถวัดค่าได้
Lot2	3.92	ไม่สามารถวัดค่าได้
Lot3	3.99	ไม่สามารถวัดค่าได้
ค่าเฉลี่ย	3.90	-
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.10	-
OG_SDS10		
Lot1	35.6	ไม่สามารถวัดค่าได้
Lot2	36	ไม่สามารถวัดค่าได้
Lot3	34.8	ไม่สามารถวัดค่าได้
ค่าเฉลี่ย	35.47	-
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.61	-
OG_SDS12		
Lot1	55.2	ไม่สามารถวัดค่าได้
Lot2	55.8	ไม่สามารถวัดค่าได้
Lot3	56.1	ไม่สามารถวัดค่าได้
ค่าเฉลี่ย	55.70	-
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.46	-

ตารางที่ ก.2 ความหนืดและpH ของตำรับไบเจลที่เตรียมด้วยอุณหภูมิผสมต่างๆ และความคงตัวในสภาวะเร่ง

สูตรตำรับ	ก่อนทดสอบ heating-cooling cycles		หลังทดสอบ heating-cooling cycles	
	ความหนืด(P)	pH	ความหนืด(P)	pH
BG_30°C				
Lot1	77.1	5.48	75.7	5.47
Lot2	76.7	5.49	74.8	5.51
Lot3	77.8	5.45	76.0	5.49
ค่าเฉลี่ย	77.20	5.47	75.50	5.49
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.56	0.02	0.62	0.02
BG_70°C				
Lot1	56.6	5.43	51.4	5.42
Lot2	56.8	5.38	50.8	5.39
Lot3	57.1	5.44	51	5.39
ค่าเฉลี่ย	56.83	5.42	51.07	5.40
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.25	0.03	0.31	0.02

ตารางที่ ก.3 ความหนืดและpH ของตำรับไบเจลที่เตรียมด้วยความเร็วรอบใบกวนต่างๆ และความคงตัวในสภาวะเร่ง

สูตรตำรับ	ก่อนทดสอบ heating-cooling cycles		หลังทดสอบ heating-cooling cycles	
	ความหนืด(P)	pH	ความหนืด(P)	pH
BG_500				
Lot1	65.6	5.72	60.7	5.7
Lot2	66.3	5.69	62.8	5.66
Lot3	66.0	5.71	60.2	5.68
ค่าเฉลี่ย	65.97	5.71	61.23	5.68
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.35	0.02	1.38	0.02
BG_800				
Lot1	72.7	5.61	70.8	5.57
Lot2	72.3	5.58	69.5	5.6
Lot3	70.5	5.58	68.5	5.55
ค่าเฉลี่ย	71.83	5.59	69.60	5.57
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	1.17	0.02	1.15	0.03
BG_1200				
Lot1	78.7	5.87	76.9	5.85
Lot2	77	5.84	76.5	5.9
Lot3	79.0	5.81	78.6	5.81
ค่าเฉลี่ย	78.23	5.84	77.33	5.85
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	1.08	0.03	1.12	0.05

ตารางที่ ก.4 ความหนืดและpH ของตำรับไบเจลที่เตรียมด้วยสารก่อเจล 8% โดยน้ำหนักใน ออร์กาเจล ที่สัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่างๆ และความคงตัวในสภาวะเร่ง

สูตรตำรับ	ก่อนทดสอบ heating-cooling cycles		หลังทดสอบ heating-cooling cycles	
	ความหนืด(P)	pH	ความหนืด(P)	pH
BG8_10				
Lot1	64.7	5.57	61.5	5.28
Lot2	62.5	5.52	60.0	5.32
Lot3	63.8	5.56	61.8	5.35
ค่าเฉลี่ย	63.67	5.55	61.10	5.32
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	1.11	0.03	0.96	0.04
BG8_15				
Lot1	69.9	5.31	67.8	5.28
Lot2	70.5	5.39	69.4	5.4
Lot3	71.4	5.39	68.4	5.31
ค่าเฉลี่ย	70.60	5.36	68.53	5.33
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.75	0.05	0.81	0.06
BG8_20				
Lot1	80.9	5.14	77.9	5.16
Lot2	81	5.19	78.8	5.18
Lot3	80.5	5.20	79.3	5.1
ค่าเฉลี่ย	80.80	5.18	78.67	5.15
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.26	0.03	0.71	0.04

ตารางที่ ก.5 ความหนืดและpH ของตำรับไบเจลที่เตรียมด้วยสารก่อเจล 10% โดยน้ำหนักใน ออร์กาเจล ที่สัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่างๆ และความคงตัวในสภาวะเร่ง

สูตรตำรับ	ก่อนทดสอบ heating-cooling cycles		หลังทดสอบ heating-cooling cycles	
	ความหนืด(P)	pH	ความหนืด(P)	pH
BG10_10				
Lot1	56.5	5.31	55.2	4.96
Lot2	56.3	5.32	52	5.05
Lot3	55.8	5.39	52.7	5.03
ค่าเฉลี่ย	56.20	5.34	53.30	5.01
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.36	0.04	1.68	0.05
BG10_15				
Lot1	63.2	5.29	61.1	5.31
Lot2	63.3	5.13	59.9	5.15
Lot3	63.4	5.25	61.9	5.18
ค่าเฉลี่ย	63.30	5.22	60.97	5.21
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.10	0.08	1.01	0.09
BG10_20				
Lot1	79.5	5.48	76.5	5.52
Lot2	79.7	5.52	76.9	5.46
Lot3	80	5.53	79.1	5.49
ค่าเฉลี่ย	79.73	5.51	77.50	5.49
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.25	0.03	1.40	0.03

ตารางที่ ก.6 ความหนืดและpH ของตำรับไบเจลที่เตรียมด้วยสารก่อเจล 12% โดยน้ำหนักในออร์กาเจล ที่สัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่างๆ และความคงตัวในสภาวะเร่ง

สูตรตำรับ	ก่อนทดสอบ heating-cooling cycles		หลังทดสอบ heating-cooling cycles	
	ความหนืด(P)	pH	ความหนืด(P)	pH
BG12_10				
Lot1	48.8	5.05	44.5	4.98
Lot2	47.8	5.11	43.2	4.93
Lot3	48.2	5.07	43.4	4.92
ค่าเฉลี่ย	48.27	5.08	43.70	4.94
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.50	0.03	0.70	0.03
BG12_15				
Lot1	59.8	5.3	57.8	5.19
Lot2	61	5.22	57	5.21
Lot3	60.3	5.27	56.5	5.17
ค่าเฉลี่ย	60.37	5.26	57.10	5.19
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.60	0.04	0.66	0.02
BG12_20				
Lot1	72.3	5.34	68.3	5.07
Lot2	72.6	5.3	68.6	5.09
Lot3	71.7	5.33	69.1	5.13
ค่าเฉลี่ย	72.20	5.32	68.67	5.10
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.46	0.02	0.40	0.03

ตารางที่ ก.7 ความหนืดและpH ของตำรับไบเจลที่เตรียมด้วยสารก่อเจล 8% โดยน้ำหนักใน ออร์กาเจล ที่สัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่างๆ และความคงตัวใน 3 เดือน

เวลา (เดือน)	เดือนที่ 1		เดือนที่ 2		เดือนที่ 3	
สูตรตำรับ	ความหนืด(P)	pH	ความหนืด(P)	pH	ความหนืด(P)	pH
BG8_10						
Lot1	64.2	5.56	60.7	5.35	57.4	5.13
Lot2	65.0	5.54	61.2	5.27	56.3	5.18
Lot3	64.8	5.48	61.5	5.22	57.2	5.2
ค่าเฉลี่ย	64.67	5.53	61.13	5.28	56.97	5.17
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.42	0.04	0.40	0.07	0.59	0.03
BG8_15						
Lot1	68.6	5.43	67.2	5.38	65.4	5.22
Lot2	71.2	5.44	69	5.33	66.3	5.19
Lot3	70.7	5.40	68.8	5.26	65.9	5.23
ค่าเฉลี่ย	70.17	5.42	68.33	5.32	65.87	5.21
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	1.38	0.02	0.99	0.06	0.45	0.02
BG8_20						
Lot1	79.9	5.22	81.3	5.23	76.9	5.20
Lot2	79.8	5.18	80.2	5.26	77.1	5.17
Lot3	78.8	5.19	78	5.20	77.3	5.16
ค่าเฉลี่ย	79.50	5.20	79.83	5.23	77.10	5.18
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.61	0.02	1.68	0.03	0.20	0.02

ตารางที่ ก.8 ความหนืดและpH ของตำรับไบเจลที่เตรียมด้วยสารก่อเจล 10% โดยน้ำหนักใน ออร์กาเจล ที่สัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่างๆ และความคงตัวใน 3 เดือน

เวลา (เดือน)	เดือนที่ 1		เดือนที่ 2		เดือนที่ 3	
	ความหนืด(P)	pH	ความหนืด(P)	pH	ความหนืด(P)	pH
BG10_10						
Lot1	56.4	5.39	54.7	5.19	48.6	5.18
Lot2	55.5	5.35	54.9	5.24	49.2	5.17
Lot3	55.6	5.44	54	5.17	49.3	5.09
ค่าเฉลี่ย	55.83	5.39	54.53	5.20	49.03	5.15
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.49	0.05	0.47	0.04	0.38	0.05
BG10_15						
Lot1	58.7	5.25	60.1	5.18	55.6	5.04
Lot2	59.3	5.29	58.8	5.09	54.9	5.05
Lot3	59.3	5.20	58.1	5.16	54.8	5.1
ค่าเฉลี่ย	59.10	5.25	59.00	5.14	55.10	5.06
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.35	0.05	1.01	0.05	0.44	0.03
BG10_20						
Lot1	77.9	5.47	75.9	5.50	72.1	5.4
Lot2	78.4	5.39	77.7	5.35	73.5	5.37
Lot3	78.2	5.45	76.9	5.39	72.5	5.31
ค่าเฉลี่ย	78.17	5.44	76.83	5.41	72.70	5.37
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.25	0.04	0.90	0.08	0.72	0.06

ตารางที่ ก.9 ความหนืดและpH ของตำรับไบเจลที่เตรียมด้วยสารก่อเจล 12% โดยน้ำหนักใน ออร์กาเจล ที่สกัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่างๆ และความคงตัวใน 3 เดือน

เวลา (เดือน)	เดือนที่ 1		เดือนที่ 2		เดือนที่ 3	
	ความหนืด(P)	pH	ความหนืด(P)	pH	ความหนืด(P)	pH
BG12_10						
Lot1	49.4	5.12	44.6	4.97	40.2	5.00
Lot2	50.2	5.08	45.8	5.06	41.6	4.99
Lot3	50.4	5.15	46	5.05	41.8	4.95
ค่าเฉลี่ย	50.00	5.12	45.47	5.03	41.20	4.98
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.53	0.04	0.76	0.05	0.87	0.03
BG12_15						
Lot1	61.5	5.28	57.6	5.26	52.7	5.19
Lot2	61.0	5.30	57.5	5.22	52.3	5.14
Lot3	60.7	5.31	56.9	5.26	51.4	5.24
ค่าเฉลี่ย	61.07	5.30	57.33	5.25	52.13	5.19
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.40	0.02	0.38	0.02	0.67	0.05
BG12_20						
Lot1	69.1	5.33	64.9	5.24	63.7	5.17
Lot2	69.5	5.27	65.2	5.20	63.7	5.11
Lot3	71.1	5.29	66.4	5.23	62.9	5.10
ค่าเฉลี่ย	69.90	5.30	65.50	5.22	63.43	5.13
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	1.06	0.03	0.79	0.02	0.46	0.04

ตารางที่ ก.10 ความหนืดและpH ของตำรับไบเจลและตำรับน้ำมันแร่ที่มีเรตินิลปาล์มมิเตท 1% โดยน้ำหนัก หลังจากเตรียมเสร็จ

เวลา	วันที่ 0	
สูตรตำรับ	ความหนืด(P)	pH
RPBG8_10		
Lot1	59.8	6.04
Lot2	60.2	6.08
Lot3	61.4	6.09
ค่าเฉลี่ย	60.47	6.07
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.83	0.03
RPBG8_15		
Lot1	63.9	6.10
Lot2	62.7	6.11
Lot3	64.5	6.10
ค่าเฉลี่ย	63.70	6.10
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.92	0.01
RPBG8_20		
Lot1	75.2	6.00
Lot2	75.5	5.97
Lot3	74.9	5.92
ค่าเฉลี่ย	75.20	5.96
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.30	0.04
RPBG10_20		
Lot1	69.5	5.69
Lot2	70.8	5.60
Lot3	71.1	5.54
ค่าเฉลี่ย	70.47	5.61
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.85	0.08

เวลา	วันที่ 0	
สูตรตำรับ	ความหนืด(P)	pH
RPBG12_20		
Lot1	68.3	5.66
Lot2	67.5	5.73
Lot3	68.0	5.77
ค่าเฉลี่ย	67.93	5.72
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.40	0.06
RP in MO		
Lot1	0.225	N/A
Lot2	0.229	N/A
Lot3	0.237	N/A
ค่าเฉลี่ย	0.230	N/A
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.0061	N/A

N/A = Not applicable (ไม่สามารถวัดค่าได้)

ตารางที่ ก.11 ความหนืดและpH ของตำรับไบเจลและตำรับน้ำมันแร่ที่มีเรตินิลปาล์มมิเตท 1% โดยน้ำหนัก และความคงตัวในระยะเวลา 4 สัปดาห์ ที่สภาวะอุณหภูมิแวดล้อมและไม่มีแสง

เวลา	สัปดาห์ที่ 1		สัปดาห์ที่ 2		สัปดาห์ที่ 3		สัปดาห์ที่ 4	
	ความหนืด(P)	pH	ความหนืด(P)	pH	ความหนืด(P)	pH	ความหนืด(P)	pH
RPBG8_10								
Lot1	58.9	6.03	59.5	5.83	55.3	5.74	56	5.55
Lot2	58.5	6.05	58.6	5.81	53.4	5.71	54.7	5.58
Lot3	59.8	5.99	58.0	5.86	54.8	5.77	55.0	5.6
ค่าเฉลี่ย	59.07	6.02	58.70	5.83	54.50	5.74	55.23	5.57
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.67	0.03	0.75	0.03	0.98	0.03	0.68	0.02
RPBG8_15								
Lot1	63.1	6.08	62.2	5.76	63.0	5.90	61.5	5.37
Lot2	64.6	6.07	63.6	5.83	62.5	5.88	63.2	5.40
Lot3	62.9	6.11	63.9	5.79	61.9	5.82	62.5	5.35
ค่าเฉลี่ย	63.53	6.09	63.23	5.79	62.47	5.87	62.40	5.37
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.93	0.02	0.91	0.04	0.55	0.04	0.85	0.03
RPBG8_20								
Lot1	75.0	6.01	74.3	5.83	70.8	5.79	71.6	5.72
Lot2	74.5	5.97	75.1	5.78	72.6	5.69	72.9	5.59
Lot3	74.3	5.98	75.1	5.85	73.2	5.75	73.0	5.67
ค่าเฉลี่ย	74.60	5.99	74.83	5.82	72.20	5.74	72.50	5.66
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.36	0.02	0.46	0.04	1.25	0.05	0.78	0.07
RPBG10_20								
Lot1	70.3	5.61	70.8	5.72	71.3	5.55	72.5	5.53
Lot2	69.2	5.61	70.5	5.66	70.1	5.50	69.6	5.45
Lot3	70.9	5.59	69.8	5.63	71.4	5.63	70.8	5.42
ค่าเฉลี่ย	70.13	5.60	70.37	5.67	70.93	5.56	70.97	5.47
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.86	0.01	0.51	0.05	0.72	0.07	1.46	0.06

เวลา	สัปดาห์ที่ 1		สัปดาห์ที่ 2		สัปดาห์ที่ 3		สัปดาห์ที่ 4	
	ความ หนืด(P)	pH	ความ หนืด(P)	pH	ความ หนืด(P)	pH	ความ หนืด(P)	pH
RPBG12_20								
Lot1	67.7	5.60	64.8	5.35	65.2	4.96	60.9	4.83
Lot2	65.6	5.61	65.3	5.38	64.6	4.99	61.3	4.86
Lot3	68.3	5.64	67.1	5.50	64.0	5.04	62.2	4.94
ค่าเฉลี่ย	67.20	5.62	65.73	5.41	64.60	5.00	61.47	4.88
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	1.42	0.02	1.21	0.08	0.60	0.04	0.67	0.06
RP in MO								
Lot1	0.227	N/A	0.221	N/A	0.217	N/A	0.206	N/A
Lot2	0.229	N/A	0.234	N/A	0.200	N/A	0.199	N/A
Lot3	0.233	N/A	0.219	N/A	0.215	N/A	0.187	N/A
ค่าเฉลี่ย	0.230	N/A	0.225	N/A	0.211	N/A	0.197	N/A
ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	0.0031	N/A	0.0081	N/A	0.0093	N/A	0.0096	N/A

N/A = Not applicable (ไม่สามารถวัดค่าได้)

ภาคผนวก ข. การศึกษาโครงสร้างจุลภาคของตำรับไบเจล

ตารางที่ ข.1 ขนาดอนุภาคของวิภูภาคภายในของตำรับไบเจลที่เตรียมด้วยอุณหภูมิผสมต่างๆ

สูตรตำรับ	ขนาดอนุภาคของวิภูภาคภายใน (ไมโครเมตร)	
	ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
BG_70°C		
lot1	29.45	10.39
lot2	29.19	10.48
lot3	31.43	7.96
ค่าเฉลี่ยรวม	30.02	9.73
BG_30°C		
lot1	19.26	6.78
lot2	20.78	7.30
lot3	21.33	6.56
ค่าเฉลี่ยรวม	20.46	6.94

ตารางที่ ข.2 ขนาดอนุภาคของวิภูภาคภายในของตำรับไบเจลที่เตรียมด้วยความเร็วรอบใบกวนต่างๆ

สูตรตำรับ	ขนาดอนุภาคของวิภูภาคภายใน (ไมโครเมตร)	
	ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
BG_500		
lot1	32.23	13.16
lot2	33.94	10.82
lot3	32.57	10.72
ค่าเฉลี่ยรวม	32.91	11.65
BG_800		
lot1	27.71	6.81
lot2	26.10	6.11
lot3	25.91	6.94
ค่าเฉลี่ยรวม	26.57	6.68

สูตรตำรับ	ขนาดอนุภาคของวัสดุภาคภายใน (ไมโครเมตร)	
	ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
BG_1200		
lot1	20.95	4.56
lot2	20.46	4.89
lot3	19.92	4.52
ค่าเฉลี่ยรวม	20.44	4.68

ตารางที่ ข.3 ขนาดอนุภาคของวัสดุภาคภายในของตำรับไบเจลที่เตรียมด้วยความเข้มข้นสารก่อเจลใน ออร์กาโนเจลและสัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่างๆ

สูตรตำรับ	ขนาดอนุภาคของวัสดุภาคภายใน (ไมโครเมตร)	
	ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
BG8_10		
lot1	22.88	4.50
lot2	22.95	4.55
lot3	22.76	5.41
ค่าเฉลี่ยรวม	22.86	4.84
BG8_15		
lot1	18.48	3.73
lot2	17.42	4.69
lot3	18.02	4.41
ค่าเฉลี่ยรวม	17.97	4.32
BG8_20		
lot1	16.21	4.15
lot2	16.83	3.70
lot3	16.74	3.54
ค่าเฉลี่ยรวม	16.59	3.82

สูตรตำรับ	ขนาดอนุภาคของวัสดุภาคภายใน (ไมโครเมตร)	
	ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
BG10_10		
lot1	25.40	5.93
lot2	25.53	6.57
lot3	23.51	6.18
ค่าเฉลี่ยรวม	24.81	6.30
BG10_15		
lot1	22.27	3.96
lot2	22.35	5.99
lot3	20.93	4.64
ค่าเฉลี่ยรวม	21.85	4.98
BG10_20		
lot1	20.75	3.58
lot2	20.78	4.90
lot3	20.80	3.24
ค่าเฉลี่ยรวม	20.77	3.97
BG12_10		
lot1	32.37	9.57
lot2	33.01	12.43
lot3	32.96	13.00
ค่าเฉลี่ยรวม	32.78	11.77
BG12_15		
lot1	28.83	9.01
lot2	28.62	8.94
lot3	30.00	8.12
ค่าเฉลี่ยรวม	29.15	8.72

สูตรตำรับ	ขนาดอนุภาคของวัสดุภาคภายใน (ไมโครเมตร)	
	ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
BG12_20		
lot1	26.86	6.89
lot2	25.41	6.77
lot3	26.62	5.73
ค่าเฉลี่ยรวม	26.30	6.51



ภาคผนวก ค. คุณสมบัติการไหลและการเสียรูปจากการวิเคราะห์ด้วย

Texture Analyzer

ตารางที่ ค.1 เปอร์เซ็นต์ stress relaxation (%SR)

ตำรับ	F _o (g)	F _r (g)	%SR	ค่าเฉลี่ย %SR
SR HG				
lot1	45.43	30.50	32.86	31.93
lot2	49.13	33.90	31.00	
SR OG_SDS8				
lot1	21.79	10.10	53.65	54.28
lot2	22.62	10.20	54.90	
SR BG8_10				
lot1	43.47	31.20	28.22	29.18
lot2	54.68	38.20	30.14	
SR BG8_15				
lot1	60.59	45.40	25.07	26.61
lot2	62.64	45.00	28.16	
SR BG8_20				
lot1	65.48	51.50	21.34	21.93
lot2	89.43	69.30	22.51	
SR OG_SDS10				
lot1	30.72	10.80	64.85	66.20
lot2	38.22	12.40	67.55	
SR BG10_10				
lot1	47.39	33.00	30.37	30.90
lot2	54.68	37.50	31.42	
SR BG10_15				
lot1	52.51	38.50	26.68	27.64
lot2	61.76	44.10	28.60	

ตำรับ	F _o (g)	F _r (g)	%SR	ค่าเฉลี่ย %SR
SR BG10_20				
lot1	62.32	46.80	24.90	25.87
lot2	62.20	45.50	26.85	
SR OG_SDS12				
lot1	68.95	21.00	69.55	71.19
lot2	99.78	27.10	72.84	
SR BG12_10				
lot1	46.51	32.42	30.30	28.89
lot2	46.51	32.40	30.34	
SR BG12_15				
lot1	51.42	34.56	32.78	32.16
lot2	51.42	35.50	30.96	
SR BG12_20				
lot1	55.66	36.81	33.87	33.39
lot2	55.66	36.80	33.89	

ตารางที่ ค.2 ค่าสมบัติทางเนื้อสัมผัสต่างๆที่คำนวณจาก Texture profile

ตำรับ	ความแน่น g	ความเชื่อมยึดติด g.sec	ความเหนียว g	ดัชนีความหนืด -g.sec
HG	46.95	343.723	-31.046	-148.070
OG_SDS8	25.60	173.344	-14.379	-105.948
BG8_10				
lot1	41.399	308.011	-26.256	-123.902
lot2	43.941	317.217	-30.898	-136.057
ค่าเฉลี่ย	42.670	312.614	-28.577	-136.173

ตำรับ	ความแน่น g	ความเชื่อมยึดติด g.sec	ความเหนียว g	ดัชนีความหนืด -g.sec
BG8_15				
lot1	58.067	412.154	-31.594	-148.560
lot2	61.111	418.515	-36.235	-152.952
ค่าเฉลี่ย	59.589	415.335	-33.915	-150.756
BG8_20				
lot1	64.386	461.249	-40.041	-151.828
lot2	68.710	476.207	-44.930	-159.858
ค่าเฉลี่ย	66.548	468.728	-42.486	-155.843
OG_SDS10	31.594	194.266	-19.719	-178.247
BG10_10				
lot1	46.192	334.662	-29.306	-161.107
lot2	50.031	344.749	-34.205	-168.398
ค่าเฉลี่ย	48.111	339.705	-31.755	-168.496
BG10_15				
lot1	51.858	377.355	-32.574	-175.984
lot2	54.458	386.330	-38.235	-190.588
ค่าเฉลี่ย	53.158	381.843	-35.405	-183.286
BG10_20				
lot1	59.157	429.384	-35.625	-185.334
lot2	61.438	439.106	-38.671	-204.688
ค่าเฉลี่ย	60.297	434.245	-37.148	-195.011

ตำรับ	ความแน่น g	ความเชื่อมยึดติด g.sec	ความเหนียว g	ดัชนีความหนืด -g.sec
OG_SDS12	98.802	561.860	-49.673	-430.827
BG12_10				
lot1	44.989	333.441	-30.174	-158.248
lot2	45.534	325.915	-30.283	-166.223
ค่าเฉลี่ย	45.261	329.678	-30.229	-177.323
BG12_15				
lot1	52.991	363.051	-33.551	-174.244
lot2	48.475	372.401	-35.730	-189.674
ค่าเฉลี่ย	50.733	367.726	-34.641	-179.959
BG12_20				
lot1	58.133	399.555	-37.800	-202.226
lot2	55.229	413.710	-42.861	-213.500
ค่าเฉลี่ย	56.681	406.633	-40.330	-207.863

ภาคผนวก ง. การศึกษาพฤติกรรมการไหลด้วยเครื่องรีโอมิเตอร์

ตารางที่ ง.1 ผลการวิเคราะห์เครื่องรีโอมิเตอร์ของตำรับไบเจลที่เตรียมด้วยสารก่อเจล 8% โดยน้ำหนักในออร์กาเจล ที่สัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่างๆ

BG8_10			
time	shear rate	shear stress	viscosity
(min)	(1/s)	dyne/cm ²	Pa.s
0.2	11.12	1827	16.430
0.5	12.42	1857	14.960
0.7	13.86	1875	13.530
1	15.47	1880	12.150
1.2	17.26	1919	11.120
1.4	19.25	1948	10.120
1.7	21.47	1973	9.190
1.9	23.95	2017	8.423
2.1	26.78	2039	7.613
2.4	29.85	2092	7.007
2.6	33.28	2117	6.361
2.9	37.20	2160	5.805
3.1	41.46	2208	5.326
3.3	46.34	2267	4.891
3.6	51.63	2310	4.473
3.8	57.70	2365	4.099
4	64.29	2425	3.772
4.3	71.83	2481	3.455
4.5	80.02	2547	3.183
4.8	89.40	2596	2.904
5	99.58	2664	2.675

BG8_15			
time	shear rate	shear stress	viscosity
(min)	(1/s)	dyne/cm ²	Pa.s
0.2	11.12	1913	17.210
0.5	12.41	1904	15.340
0.7	13.84	1934	13.970
1	15.45	1974	12.770
1.2	17.24	2015	11.690
1.4	19.22	2046	10.640
1.7	21.50	2090	9.718
1.9	23.97	2133	8.899
2.1	26.72	2179	8.154
2.4	29.87	2217	7.422
2.6	33.29	2266	6.807
2.9	37.22	2325	6.246
3.1	41.47	2369	5.712
3.3	46.21	2432	5.264
3.6	51.64	2486	4.814
3.8	57.70	2553	4.424
4	64.27	2608	4.057
4.3	71.82	2688	3.742
4.5	79.99	2751	3.440
4.8	89.37	2825	3.161
5	99.56	2906	2.919

BG8_20			
time	shear rate	shear stress	viscosity
(min)	(1/s)	dyne/cm ²	Pa.s
0.2	11.11	3104	27.930
0.5	12.42	2818	22.700
0.7	13.86	2777	20.030
1	15.44	3073	19.900
1.2	17.23	2978	17.280
1.4	19.23	2951	15.350
1.7	21.45	2829	13.190
1.9	23.93	2724	11.380
2.1	26.77	2723	10.170
2.4	29.85	2778	9.305
2.6	33.28	2858	8.587
2.9	37.10	2903	7.824
3.1	41.48	2949	7.111
3.3	46.23	3007	6.504
3.6	51.68	3133	6.062
3.8	57.59	3151	5.472
4	64.38	3294	5.117
4.3	71.72	3371	4.700
4.5	80.14	3439	4.291
4.8	89.28	3462	3.878
5	99.75	3540	3.549

ตารางที่ ง.2 ผลการวิเคราะห์เครื่องรีโอมิเตอร์ของตำรับไบเจลที่เตรียมด้วยสารก่อเจล 10% โดยน้ำหนักในออร์กาเจล ที่สัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่างๆ

BG10_10			
time	shear rate	shear stress	viscosity
(min)	(1/s)	dyne/cm ²	Pa.s
0.2	11.12	1489	13.390
0.5	12.43	1460	11.750
0.7	13.85	1458	10.530
1	15.48	1478	9.550
1.2	17.25	1502	8.712
1.4	19.27	1534	7.960
1.7	21.47	1560	7.264
1.9	23.99	1592	6.638
2.1	26.72	1632	6.107
2.4	29.86	1661	5.563
2.6	33.26	1705	5.128
2.9	37.15	1735	4.670
3.1	41.5	1779	4.286
3.3	46.23	1819	3.935
3.6	51.35	1870	3.642
3.8	57.39	1918	3.342
4	64.04	1968	3.072
4.3	71.59	2017	2.817
4.5	80.04	2074	2.591
4.8	89.41	2136	2.389
5	99.21	2194	2.212

BG10_15			
time	shear rate	shear stress	viscosity
(min)	(1/s)	dyne/cm ²	Pa.s
0.2	11.13	1697	15.250
0.5	12.41	1676	13.510
0.7	13.87	1695	12.230
1	15.45	1731	11.200
1.2	17.27	1760	10.200
1.4	19.24	1786	9.286
1.7	21.50	1829	8.507
1.9	23.94	1863	7.779
2.1	26.75	1900	7.101
2.4	29.8	1940	6.511
2.6	33.3	1975	5.930
2.9	37.2	2023	5.438
3.1	41.43	2066	4.985
3.3	46.28	2111	4.560
3.6	51.41	2158	4.198
3.8	57.46	2212	3.849
4	64.1	2266	3.536
4.3	71.66	2321	3.238
4.5	80.11	2381	2.972
4.8	89.47	2450	2.739
5	99.28	2509	2.527

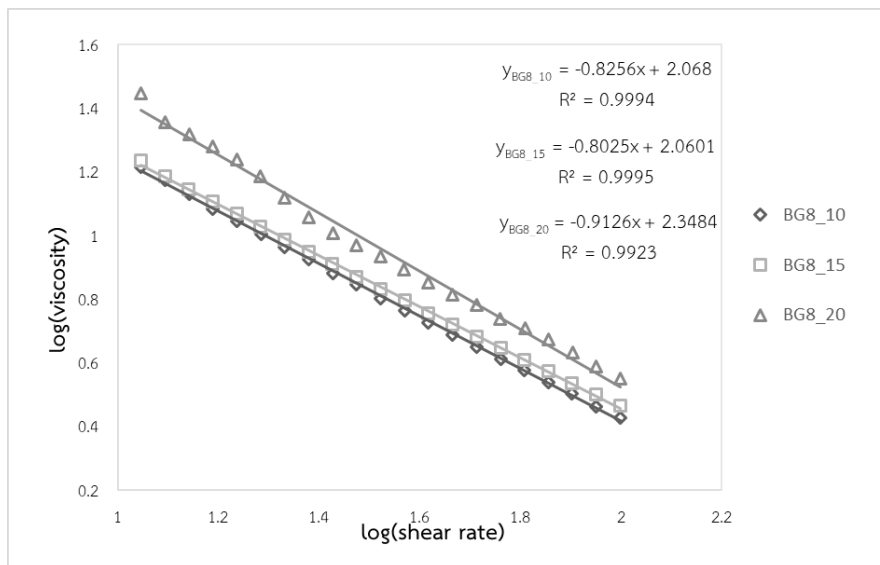
BG10_20			
time	shear rate	shear stress	viscosity
(min)	(1/s)	dyne/cm ²	Pa.s
0.2	11.12	2403	21.620
0.5	12.43	2340	18.830
0.7	13.84	2348	16.960
1	15.47	2375	15.350
1.2	17.24	2406	13.960
1.4	19.27	2431	12.620
1.7	21.47	2477	11.540
1.9	23.98	2509	10.460
2.1	26.71	2570	9.622
2.4	29.85	2615	8.761
2.6	33.35	2667	7.997
2.9	37.14	2707	7.287
3.1	41.49	2751	6.631
3.3	46.21	2811	6.083
3.6	51.49	2877	5.589
3.8	57.53	2939	5.108
4	64.17	3001	4.677
4.3	71.72	3059	4.265
4.5	79.88	3135	3.924
4.8	89.23	3202	3.588
5	99.35	3278	3.299

ตารางที่ ง.3 ผลการวิเคราะห์เครื่องมือรีโอมิเตอร์ของตำรับไบเจลที่เตรียมด้วยสารก่อเจล 12% โดยน้ำหนักในออร์กาเจล ที่สัดส่วนระหว่างออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่างๆ

BG12_10			
time	shear rate	shear stress	viscosity
(min)	(1/s)	dyne/cm ²	Pa.s
0.2	11.12	1526	13.720
0.5	12.43	1527	12.290
0.7	13.85	1552	11.210
1	15.48	1574	10.170
1.2	17.25	1604	9.298
1.4	19.27	1637	8.495
1.7	21.47	1666	7.761
1.9	23.99	1702	7.094
2.1	26.72	1739	6.507
2.4	29.86	1776	5.949
2.6	33.26	1820	5.472
2.9	37.15	1857	4.997
3.1	41.5	1899	4.576
3.3	46.23	1944	4.205
3.6	51.65	1998	3.868
3.8	57.4	2050	3.571
4	64.34	2106	3.273
4.3	71.59	2161	3.019
4.5	80.05	2222	2.776
4.8	89.41	2293	2.565
5	99.21	2354	2.373

BG12_15			
time	shear rate	shear stress	viscosity
(min)	(1/s)	dyne/cm ²	Pa.s
0.2	11.13	1604	14.410
0.5	12.40	1590	12.820
0.7	13.86	1591	11.480
1	15.44	1607	10.410
1.2	17.26	1634	9.465
1.4	19.23	1670	8.686
1.7	21.49	1701	7.917
1.9	23.94	1737	7.257
2.1	26.74	1779	6.651
2.4	29.88	1818	6.083
2.6	33.28	1868	5.612
2.9	37.18	1908	5.130
3.1	41.41	1956	4.723
3.3	46.26	2008	4.341
3.6	51.39	2064	4.016
3.8	57.44	2122	3.695
4	64.08	2181	3.404
4.3	71.63	2246	3.135
4.5	80.08	2314	2.890
4.8	89.45	2382	2.663
5	99.26	2454	2.473

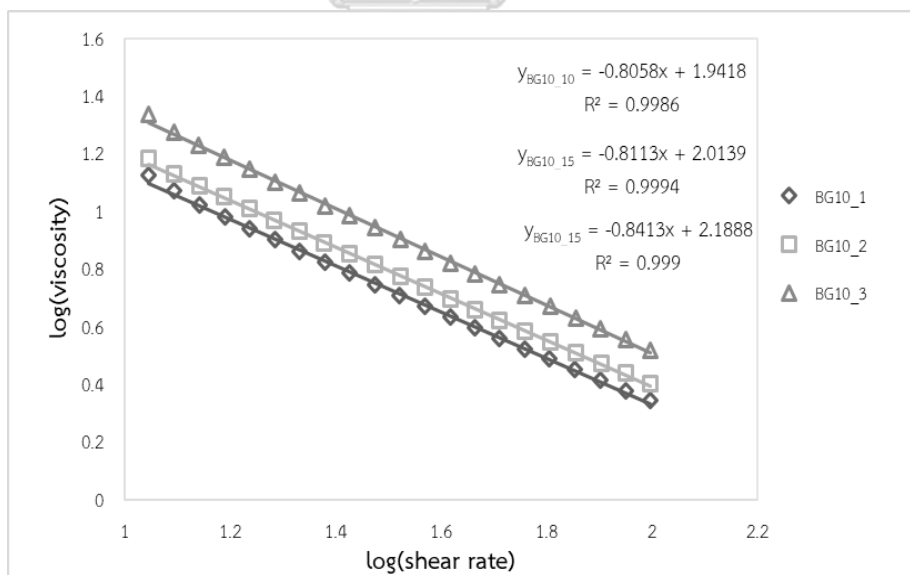
BG12_20			
time	shear rate	shear stress	viscosity
(min)	(1/s)	dyne/cm ²	Pa.s
0.2	11.12	3032	27.260
0.5	12.40	3047	24.580
0.7	13.85	3077	22.210
1	15.44	3143	20.360
1.2	17.25	3202	18.560
1.4	19.22	3254	16.930
1.7	21.48	3338	15.540
1.9	24.00	3405	14.190
2.1	26.73	3474	13.000
2.4	29.86	3571	11.960
2.6	33.26	3630	10.910
2.9	37.16	3752	10.100
3.1	41.51	3828	9.220
3.3	46.24	3939	8.520
3.6	51.36	4017	7.821
3.8	57.4	4124	7.185
4	64.05	4242	6.623
4.3	71.61	4368	6.099
4.5	80.06	4490	5.609
4.8	89.41	4618	5.165
5	99.23	4738	4.775



หมายเหตุ : ความชัน+1 = ค่าดัชนีพาวเวอร์ลอว์ (n)

จุดตัดแกน y = log(K)

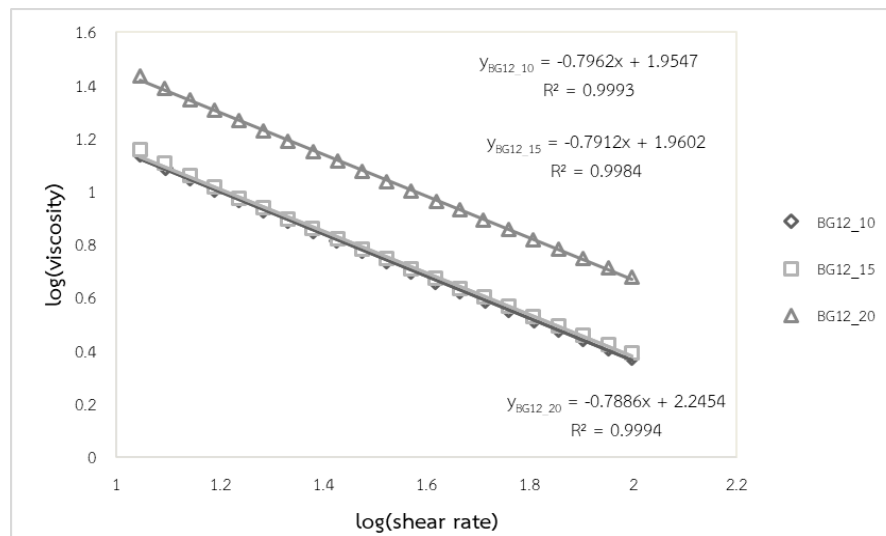
รูปที่ ง.1 การวิเคราะห์พฤติกรรมกรไหลด้วยสมการ Ostwald-de Waele Power law ของตำรับไบเจล BG8_10, BG8_15 และ BG8_20



หมายเหตุ : ความชัน+1 = ค่าดัชนีพาวเวอร์ลอว์ (n)

จุดตัดแกน y = log(K)

รูปที่ ง.2 การวิเคราะห์พฤติกรรมกรไหลด้วยสมการ Ostwald-de Waele Power law ของตำรับไบเจล BG10_10, BG10_15 และ BG10_20



หมายเหตุ : ความชัน+1 = ค่าดัชนีพาวเวอร์ลอว์ (n)

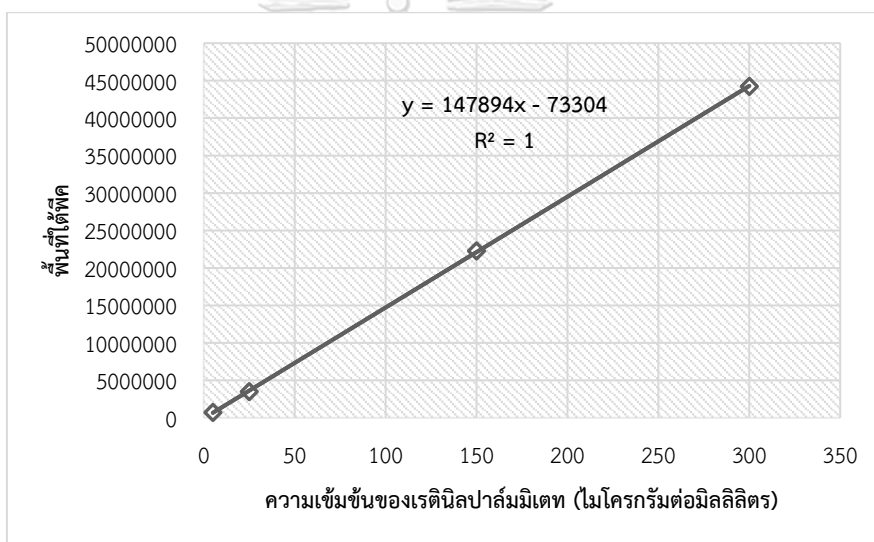
จุดตัดแกน y = log(K)

รูปที่ ง.3 การวิเคราะห์พฤติกรรมไหลด้วยสมการ Ostwald-de Waele Power law ของตำรับไบเจล BG12_10, BG12_15 และ BG12_20

ภาคผนวก จ. การทดสอบความคงตัวของเรตินิลปาล์มมิเตทในตำรับ

การวิเคราะห์ปริมาณเรตินิลปาล์มมิเตทในตำรับ

ตัวอย่างที่เจือจางด้วยตัวทำละลายเมทานอลแล้วในสัดส่วน 0.1 กรัม ต่อ 8 มิลลิลิตร นำพื้นที่ใต้พีคที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วย HPLC ที่ความยาวคลื่น 325 นาโนเมตร ที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส มาเปรียบเทียบกับกราฟมาตรฐานเรตินิลปาล์มมิเตทในเมทานอล ดังแสดงในรูปที่ จ.1 โดยได้สมการมาตรฐาน $y = 147894x - 73304$ แทนพื้นที่ใต้พีคที่ค่า y เพื่อคำนวณหาความเข้มข้นของเรตินิลปาล์มมิเตทในตัวทำละลายเมทานอล (x)



CHULALONGKORN UNIVERSITY

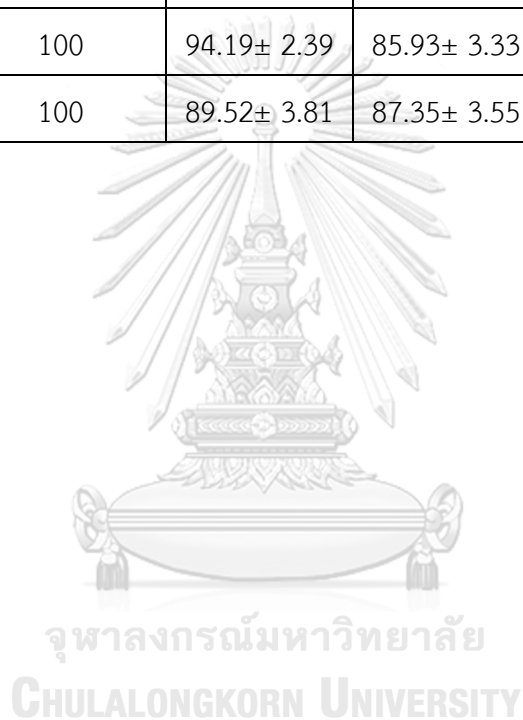
รูปที่ จ.1 กราฟมาตรฐานเรตินิลปาล์มมิเตทในตัวทำละลายเมทานอล

เมื่อคำนวณความเข้มข้นของเรตินิลปาล์มมิเตทในตัวทำละลายเมทานอลแล้ว ให้คำนวณปริมาณเรตินิลปาล์มมิเตท(mg) ที่คงเหลือในตำรับ 1 g ซึ่งคำนวณได้จาก $(x*80)/1000$ mg/g หลังจากนั้นคำนวณเป็นเปอร์เซ็นต์เรตินิลปาล์มมิเตทที่คงเหลืออยู่ในตำรับไบเจลและน้ำมันแร่ ซึ่งแสดงค่าดังในตารางต่อไปนี้

ตารางที่ จ เปรอร์เซ็นต์เรตินิลปาล์มมิเตทที่คงเหลืออยู่ในตำรับไบเจลและน้ำมันแร่

(ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน, n=3)

ตำรับ	วันที่ 0	สัปดาห์ที่ 1	สัปดาห์ที่ 2	สัปดาห์ที่ 3	สัปดาห์ที่ 4
RPBG8_10	100	91.36±3.28	82.50± 2.67	75.54±3.66	56.85±3.31
RPBG8_15	100	90.36± 1.14	72.87± 1.40	67.42±1.84	49.36±3.30
RPBG8_20	100	91.02± 5.47	71.71± 3.92	64.84±4.18	53.26±4.08
RPBG10_20	100	97.95± 2.75	84.87± 1.47	70.92±4.34	50.19±4.01
RPBG12_10	100	94.19± 2.39	85.93± 3.33	74.70±2.17	39.14±0.79
RP in MO	100	89.52± 3.81	87.35± 3.55	68.63±1.19	52.91±1.15



ภาคผนวก ฉ. ผลการทดสอบความระคายเคืองด้วยวิธี *In vitro* hemolysis assay

ตาราง ฉ. เปอร์เซ็นต์การแตกตัวของเม็ดเลือดแดง

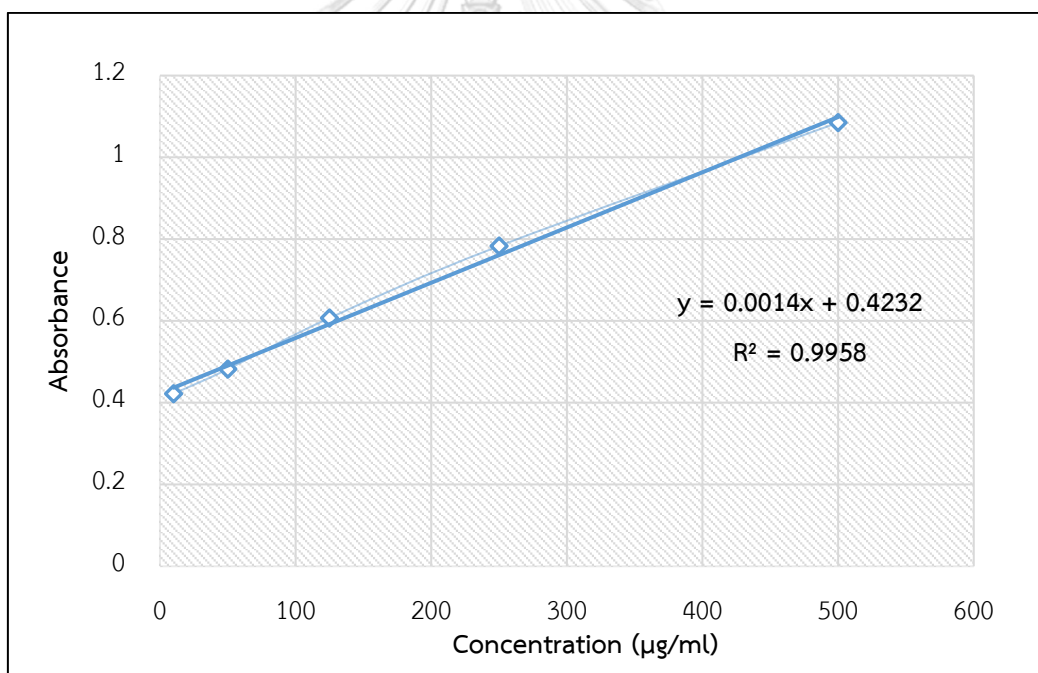
ตัวอย่าง	%การแตกตัวของเม็ดเลือดแดง	หมายเหตุ
กลุ่มควบคุมแบบบวก	100	
กลุ่มควบคุมแบบลบ	0	
RPBG8_10		
Lot1	4.111	highly hemocompatible
Lot2	4.111	
Lot3	3.990	
ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงมาตรฐาน	4.071±0.057	
RPBG8_15		
Lot1	3.990	highly hemocompatible
Lot2	3.930	
Lot3	3.748	
ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงมาตรฐาน	3.910±0.114	
RPBG8_20		
Lot1	3.748	highly hemocompatible
Lot2	3.869	
Lot3	3.748	
ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงมาตรฐาน	3.789±0.057	
RPBG10_20		
Lot1	4.111	highly hemocompatible
Lot2	3.990	
Lot3	3.869	
ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงมาตรฐาน	3.990±0.099	

ตัวอย่าง	%การแตกตัวของเม็ดเลือดแดง	หมายเหตุ
RPBG12_20		highly hemocompatible
Lot1	3.869	
Lot2	3.748	
Lot3	3.990	
ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงมาตรฐาน	3.869±0.099	
RP in MO		hemocompatible
Lot1	10.859	
Lot2	10.762	
Lot3	10.520	
ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงมาตรฐาน	10.713±0.142	

ภาคผนวก ข. การทดสอบการปลดปล่อยเรตินิลปาล์มมิเตทแบบภายนอกจาก
ตำรับไบเจล (In vitro drug release study)

1.การวิเคราะห์ปริมาณเรตินิลปาล์มมิเตทในสารละลายตัวกลาง

ในการวิเคราะห์ความเข้มข้นของเรตินิลปาล์มมิเตทในสารละลายตัวกลาง ทุกๆครั้งที่เก็บตัวอย่าง จะเก็บปริมาณ 3 ml แล้วนำมาวิเคราะห์ค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 325 นาโนเมตร และคำนวณความเข้มข้นจากสมการที่ได้จากกราฟมาตรฐานเรตินิลปาล์มมิเตทในตัวทำละลายสารละลายตัวกลางที่เป็นบัฟเฟอร์ฟอสเฟตและเอทานอลในสัดส่วน 60 : 40 ซึ่งกราฟมาตรฐานแสดงดังรูปที่ ข.1 โดยทำการแทนค่าการดูดกลืนแสงที่ y เพื่อคำนวณหาความเข้มข้นของเรตินิลปาล์มมิเตทในหน่วยของ ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (x)



รูปที่ ข.1 กราฟมาตรฐานเรตินิลปาล์มมิเตทในตัวทำละลายสารละลายตัวกลางบัฟเฟอร์ฟอสเฟตและเอทานอล

2.การคำนวณเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยยาแบบสะสม (CPDR)

การคำนวณ CPDR มีขั้นตอนกลางคำนวณดังต่อไปนี้

ตัวอย่าง เก็บสารละลายตัวกลางปริมาตร 3 ml ของการศึกษาตำรับ RP solution ในชั่วโมงที่ 1 และ ชั่วโมงที่ 2 ไปวัดค่าการดูดกลืนแสงได้ 0.531 และ 0.549 ตามลำดับ

ชั่วโมงที่ 1 :

- 1) นำค่าการดูดกลืนแสง 0.531 แทนค่า y ในสมการ $y = 0.0014x + 0.4232$ คำนวณความเข้มข้นของเรตินิลปาล์มมิเตท (x) ได้เท่ากับ $79.81 \mu\text{g/ml}$
- 2) ปริมาณของเรตินิลปาล์มมิเตทใน 3 ml = $(79.81 \times 3)/1000 = 0.2394 \text{ mg}$
- 3) ปริมาณของเรตินิลปาล์มมิเตทใน 50 ml = $(79.81 \times 50)/1000 = 3.99 \text{ mg}$
- 4) ปริมาณของเรตินิลปาล์มมิเตทที่ปลดปล่อยแบบสะสม = 3.99 mg
- 5) $\% \text{ CPDR} = \frac{\text{ปริมาณของเรตินิลปาล์มมิเตทที่ปลดปล่อยแบบสะสม}}{\text{ปริมาณเรตินิลปาล์มมิเตทที่อยู่ในตำรับ 2 กรัม}} \times 100 = \frac{3.99}{17.73} \times 100 = 22.51\%$

ชั่วโมงที่ 2 :

- 1) นำค่าการดูดกลืนแสง 0.549 แทนค่า y ในสมการ $y = 0.0014x + 0.4232$ คำนวณความเข้มข้นของเรตินิลปาล์มมิเตท (x) ได้เท่ากับ $93.13 \mu\text{g/ml}$
- 2) ปริมาณของเรตินิลปาล์มมิเตทใน 3 ml = $(93.13 \times 3)/1000 = 0.2794 \text{ mg}$
- 3) ปริมาณของเรตินิลปาล์มมิเตทใน 50 ml = $(93.13 \times 50)/1000 = 4.66 \text{ mg}$
- 4) ปริมาณของเรตินิลปาล์มมิเตทที่ปลดปล่อยแบบสะสม = $4.66 + 0.2794 = 4.90 \text{ mg}$
- 5) $\% \text{ CPDR} = \frac{\text{ปริมาณของเรตินิลปาล์มมิเตทที่ปลดปล่อยแบบสะสม}}{\text{ปริมาณเรตินิลปาล์มมิเตทที่อยู่ในตำรับ 2 กรัม}} \times 100 = \frac{4.90}{17.73} \times 100 = 27.61\%$

CHULALONGKORN UNIVERSITY

ซึ่งเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยเรตินิลปาล์มมิเตทจากตำรับต่างๆแบบสะสม ที่แสดงเป็นค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ($n=3$) แสดงดังตารางต่อไปนี้

ตารางที่ ข.1 เปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยสะสมของเรตินิลปาล์มมิเตทจากตำรับ RP solution

ชั่วโมง	% CPDR (ค่าเฉลี่ย)	S.D. (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)
0	0.00	0.00
1	22.58	1.36
2	27.62	1.54
3	34.34	1.03
4	44.44	0.78
5	56.35	1.12
6	63.82	0.68
8	75.74	0.82
10	81.57	0.75
12	83.63	0.98
16	83.84	0.68
20	85.30	0.93
24	86.29	0.60

ตารางที่ ข.2 เปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยสะสมของเรตินิลปาล์มมิเตทจากตำรับ BG8_10

ชั่วโมง	% CPDR (ค่าเฉลี่ย)	S.D. (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)
0	0.00	0.00
1	8.11	1.39
2	11.48	0.71
3	13.31	0.30
4	17.00	0.86
5	19.23	0.60
6	20.51	0.62
8	22.01	0.43
10	24.25	0.29
12	27.03	0.54
16	30.26	0.87
20	32.85	0.79
24	34.85	0.69

ตารางที่ ข.3 เปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยสะสมของเรตินิลปาล์มมิเตทจากตำรับ BG8_15

ชั่วโมง	% CPDR (ค่าเฉลี่ย)	S.D. (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)
0	0.00	0.00
1	7.53	1.40
2	11.81	0.83
3	13.74	0.61
4	14.65	0.53
5	17.27	0.82
6	19.08	0.39
8	20.42	0.48
10	21.86	0.34
12	23.18	0.54
16	24.49	0.33
20	26.58	0.47
24	28.38	0.51

ตารางที่ ข.4 เปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยสะสมของเรตินิลปาล์มมิเตทจากตำรับ BG8_20

ชั่วโมง	% CPDR (ค่าเฉลี่ย)	S.D. (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)
0	0.00	0.00
1	6.56	0.90
2	9.90	0.36
3	11.34	0.26
4	12.81	0.24
5	14.36	0.54
6	16.53	0.33
8	18.46	0.76
10	19.64	0.83
12	21.09	0.33
16	22.75	0.31
20	24.19	0.34
24	25.14	0.47

ตารางที่ ข.5 เปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยสะสมของเรตินิลปาล์มมิเตทจากตำรับ BG10_20

ชั่วโมง	% CPDR (ค่าเฉลี่ย)	S.D. (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)
0	0.00	0.00
1	8.03	0.83
2	10.12	0.65
3	12.34	0.60
4	14.52	0.38
5	15.92	0.52
6	18.05	0.62
8	19.83	0.57
10	21.49	0.39
12	23.13	0.81
16	24.73	0.33
20	25.90	0.41
24	27.22	0.31

ตารางที่ ข.6 เปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยสะสมของเรตินิลปาล์มมิเตทจากตำรับ BG12_20

ชั่วโมง	% CPDR (ค่าเฉลี่ย)	S.D. (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)
0	0.00	0.00
1	8.47	0.70
2	10.95	0.80
3	13.67	0.71
4	14.98	0.81
5	17.89	0.67
6	20.24	0.65
8	22.35	0.86
10	23.72	0.33
12	24.47	0.70
16	27.66	0.74
20	30.57	0.51
24	32.08	0.73

ตารางที่ ข.7 เปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยสะสมของเรตินิลปาล์มมิเตทจากตำรับ RP in MO

ชั่วโมง	% CPDR (ค่าเฉลี่ย)	S.D. (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)
0	0.00	0.00
1	2.11	1.67
2	4.09	2.53
3	5.33	2.92
4	6.09	3.03
5	10.04	1.08
6	10.73	1.74
8	14.06	0.25
10	17.02	1.15
12	17.79	0.89
24	19.88	1.43

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	เพชรรัตน์ สมพรมมา
วัน เดือน ปี เกิด	28 มีนาคม 2538
สถานที่เกิด	จังหวัดลำปาง
วุฒิการศึกษา	ปริญญาตรี ภาควิชาวิศวกรรมเคมี คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี และเข้าศึกษาปริญญาโท ภาควิชาวิศวกรรมเคมี คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยหลังจากสำเร็จการศึกษาในปริญญาตรี
ผลงานตีพิมพ์	การประชุมวิชาการระดับชาติ IAMBEST ครั้งที่ 4 ในหัวข้อ อิทธิพลของอัตราเขื่อนและสัดส่วนของออร์กาโนเจลต่อไฮโดรเจลต่อคุณสมบัติทางกายภาพของไบเจล ในปี 2562