

จลนศาสตร์การปลดปล่อยยาจากนาโนแคปซูลของพอลิไดอะเซทิลีนเคลือบด้วย  
อนุภาคนาโนของทอง

Release Kinetics of Drug from Polydiacetylene Nanocapsule  
Coated with Gold Nanoparticles

เสาวลักษณ์ สมจิตร (Saowalak Somjid)\* ดร.อภิวัฒน์ ชมภูสอ (Dr.Apiwat Chompoosor)\*\*

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้ศึกษาจลนศาสตร์การปลดปล่อยยาจากนาโนแคปซูลของพอลิไดอะเซทิลีนที่เคลือบด้วยอนุภาคนาโนของทอง โดยการปลดปล่อยยาด้วยการฉายแสงยูวีที่มีความยาวคลื่น 365 นาโนเมตร เป็นเวลาต่าง ๆ กัน ได้แก่ 0 5 10 และ 15 นาที แล้วทำการเปรียบเทียบกับแบบจำลองการปลดปล่อยยา แบบต่าง ๆ ได้แก่ แบบ Zero order, First order, Higuchi และ Hixon-Crowell พบว่าการปลดปล่อยยาจากระบบนำส่งนี้ ใกล้เคียงกับแบบจำลองของ Higuchi ซึ่งให้ค่า  $R^2$  เป็น 0.987 0.988 0.9755 และ 0.9251 ตามลำดับ กล่าวคือ การปลดปล่อยยาโดยใช้แสงนี้ จะเกิดผ่านกลไกการแพร่หรือซึมผ่านของยา ออกจากตัวนำส่งในช่วงแรก และเมื่อมีการฉายแสงนานขึ้น เมทริกซ์ชั้นเปลือกนอกถูกทำลายการหลุดออกมาแบบการแพร่จึงลดลง ตามค่า  $R^2$  นอกจากนี้เมื่อพิจารณาเฉพาะการหลุดออกมาของยาจากแกนกลางที่ไม่มีอนุภาคนาโนของทองหุ้มพบว่าการปลดปล่อยยามีแนวโน้มขึ้นกับความเข้มข้นของสีย้อมภายในตัวกักเก็บเท่านั้น ซึ่งเทียบได้กับแบบจำลองแบบ First order ซึ่งให้ค่า  $R^2$  เท่ากับ 0.9904

ABSTRACT

In this work, we studied the kinetics of drug release from nanocapsule which was composed of an anionic emulsion of polydiacetylenic core and a photocleavable cationic gold nanoparticle (AuNPs) shell. Drug release from nanocapsule was studied under varying irradiation times 0, 5, 10 and 15 minutes using a hand-held UV lamp of 365 nm. The release mechanism was investigated by fitting with various models e.g. Zero order, First order, Higuchi and Hixon-Crowell release model. The release of drug from nanocapsule was well fitted with the Higuchi's model with  $R^2$  of 0.987, 0.988, 0.9755 and 0.9251, respectively. This can be explained that the encapsulated drug was released from the nanocapsule by a diffusion mechanism at the initial state of UV irradiation and diffusion mechanism decreased when increasing an irradiation time. The reduction of diffusive mechanism may have caused by a degradation of nanoparticle shell matrix leading to decrease of the  $R^2$ . In the release of drug from the core alone as a comparison purpose, we found that the mechanism of drug release was fitted with the First order model with the  $R^2$  of 0.9904.

คำสำคัญ: นาโนแคปซูล พอลิไดอะเซทิลีน อนุภาคนาโนของทอง

**Keywords:** Nanocapsule, Polydiacethylene, Gold nanoparticles

\* นักศึกษา หลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวัสดุศาสตร์และนาโนเทคโนโลยี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

\*\* ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาฟิสิกส์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

## บทนำ

ปัจจุบัน “นาโนเทคโนโลยี” มีความสำคัญอย่างยิ่ง ในการพัฒนาการนำส่งยาหรือสารสำคัญ เพื่อให้มีประสิทธิภาพในการรักษาเพิ่มมากขึ้น โดยอาศัยตัวนำส่งระดับนาโน (Nanocarrier) (Park et al., 2009) เป็นตัวนำพายาหรือสารสำคัญเข้าสู่เซลล์ โดยผ่านกลไกต่างๆ เพื่อไปยังอวัยวะเป้าหมาย ปัญหาหลักอย่างหนึ่งที่ทำให้ประสิทธิภาพการนำส่งลดน้อยลงคือ การควบคุมการปลดปล่อยยา ในบางครั้งตัวยาที่ติดกับระบบนำส่งอาจจะถูกปลดปล่อยออกมาก่อนถึงเป้าหมาย (Premature release) หรือยาที่ติดกับระบบนำส่งอาจจะติดแน่นเกินไป ทำให้ไม่สามารถปลดปล่อยออกมาในปริมาณที่ขายนั้นสามารถออกฤทธิ์ได้ เพราะฉะนั้นการควบคุมการปลดปล่อยยาออกมาในปริมาณที่พอดีและตำแหน่งที่ถูกต้อง ดังนั้น การศึกษาจลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยาจึงเป็นสิ่งสำคัญคือช่วยให้นักวิจัยเข้าใจกลไกการหลุดออกมายของยาจากตัวนำส่ง และนำไปสู่การออกแบบระบบนำส่งที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยได้

## วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อศึกษาจลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยา (สีย้อม) จากตัวนำส่งแบบนาโนแคปซูลที่ประกอบด้วยส่วนแกนกลาง (Core) ซึ่งเป็นอิมัลชันของพอลิไดอะเซทิลีนและส่วนเคลือบ (Shell) ซึ่งเป็นอนุภาคนาโนของทองที่ติดลิแกนด์ที่สามารถสลายได้ภายใต้แสงยูวี

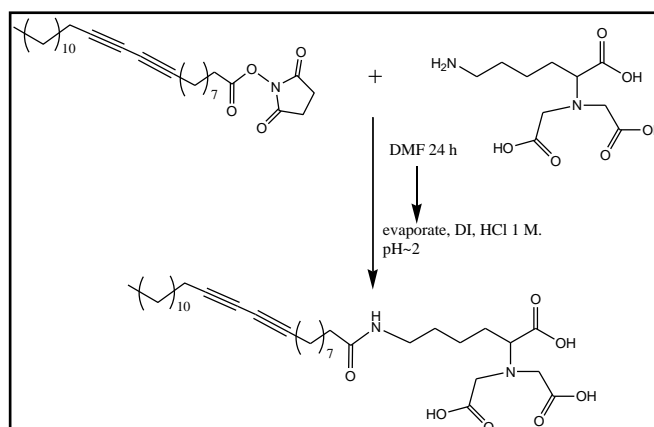
## วิธีการวิจัย

การทดลองแบ่งเป็น 4 ส่วน ดังนี้

### 1. การสังเคราะห์

#### การสังเคราะห์อิมัลชันของพอลิไดอะเซทิลีน

อิมัลชันของพอลิไดอะเซทิลีน ได้ถูกสังเคราะห์ขึ้นตามแบบงานวิจัยของ Gravel et al. (2012) ซึ่งมีลักษณะโครงสร้าง ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีก่อนและหลังการฟอร์มแอมพลิฟายด์ (ส่วนหัวชอบน้ำและหางไม่ชอบน้ำ)

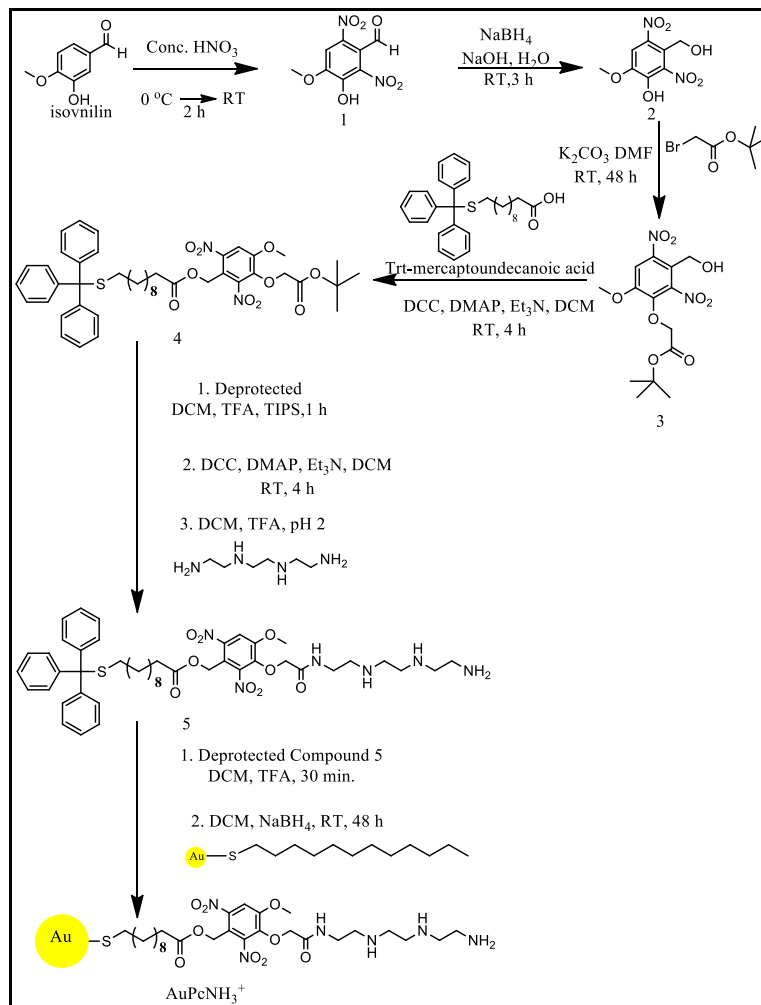
ซึ่งหลังจากที่เราได้โครงสร้างของอิมัลชันของพอลิไดอะเซทิลีนหรือส่วนของแกนกลางแล้ว ขั้นตอนต่อไปที่ใช้ในการวิเคราะห์แกนกลางคือ การศึกษาหาค่าความเข้มข้นที่เหมาะสมของการฟอร์มอนุภาคแกนกลาง (Critical Aggregation Concentration, CAC), การศึกษาการบรรจุหุ้ม (%Encapsulation) ของอิมัลชันของพอลิไดอะเซทิลีน และศึกษาการเชื่อมโยง (Cross-linked) อิมัลชันของพอลิไดอะเซทิลีนด้วยแสงยูวี

**การสังเคราะห์อนุภาคระดับนาโนของทองขนาดประมาณ 2-3 นาโนเมตร**

ในขั้นตอนนี้ จะเป็นการสังเคราะห์อนุภาคระดับนาโนของทอง ซึ่งมีขนาดของอนุภาค ประมาณ 2 นาโนเมตร โดยอนุภาคระดับนาโนของทองจะถูกเคลือบโดย 1-โดเดเคนไธออลเพื่อป้องกันการเพิ่มขนาดของอนุภาคระดับนาโนของทอง โดยวิธีการสังเคราะห์ เราใช้ระบบสารละลายน้ำสองวัฏภาค (Two phase liquid-liquid system) วิธีการสังเคราะห์อนุภาคนาโนของทองด้วยวิธีนี้ได้ถูกรายงานไว้โดย Brust ในปี 1994 (Brust et al., 1994)

**การสังเคราะห์ลิแกนด์ที่แตกได้ด้วยแสง**

การสังเคราะห์ลิแกนด์ที่แตกได้ด้วยแสง และทำปฏิกิริยาแลกเปลี่ยนลิแกนด์ระหว่างอนุภาคนาโนของทองกับลิแกนด์ที่สังเคราะห์ได้ ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 ขั้นตอนการสังเคราะห์ลิแกนด์ที่แตกได้ด้วยแสงและอนุภาคนาโนของทองคอลลีแกนส์ (ขวา)

## 2. การฟอรัมอนุภาคนาโนแคปซูล

เตรียมสารละลายอนุภาคนาโนของทองคอลลีแกนด์เข้มข้น 2.5 ไมโครโมลาร์โดยใช้สารละลายน้ำดีไอที่มี pH 4 เป็นตัวปรับความเข้มข้น จากนั้นนำมาเติมในอิมัลชันของพอลิไดอะเซทิลีนเข้มข้น 5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ที่ปริมาตรต่างๆ โดยใช้อัตราส่วนของอิมัลชันของพอลิไดอะเซทิลีนต่ออนุภาคนาโนของทองคอลลีแกนด์เป็น 1 : 3 1 : 5 1 : 7 และ 1 : 9 โดยปริมาตร ทำการสังเกตด้วยตาเปล่าแล้วบันทึกผล

## 3. การศึกษาความสามารถในการบรรจุและการปลดปล่อยภายใต้แสงยูวี

### การศึกษาความสามารถในการบรรจุ (สีย้อมไนล์เรด)

สำหรับในการหาความสามารถในการบรรจุ (ในที่นี้ใช้สีย้อมไนล์เรดแทนยาที่มีคุณสมบัติไม่ชอบน้ำ) ใน นาโนแคปซูลนั้น สามารถทำได้โดยการหาอัตราส่วนที่เหมาะสมระหว่างอิมัลชันของพอลิไดอะเซทิลีน (แกนกลาง) และความเข้มข้นของไนล์เรด โดยใช้เครื่องฟลูออเรสเซนส์สเปกโตรโฟโตมิเตอร์

### การปลดปล่อยภายใต้แสงยูวี

ขั้นตอนนี้จะใช้นาโนแคปซูลเข้มข้น 2.5 ไมโครโมลาร์ ปริมาตร 500 ไมโครลิตรแล้วฉายแสงยูวี 365 นาโนเมตร ที่ระยะเวลาต่างๆ กัน คือ 0 5 10 และ 15 นาที ติดตามการหลุดออกของสีย้อมโดยใช้เครื่องฟลูออเรสเซนส์สเปกโตรโฟโตมิเตอร์ เป็นเวลา 6 ชั่วโมง

## 4. การศึกษาจลนศาสตร์การปลดปล่อยของนาโนแคปซูล

การศึกษาจลนศาสตร์การปลดปล่อยสารหรือยาออกมจากนาโนแคปซูล ซึ่งผู้วิจัยได้นำข้อมูลอัตราการปลดปล่อยสีย้อมไนล์เรด ที่ฉายแสงยูวี ด้วยเวลาต่างๆ กัน ได้แก่ 0 5 10 และ 15 นาที มาสร้างกราฟเทียบเคียงกับแบบจำลองต่างๆ จำนวน 4 รูปแบบ ได้แก่ Zero order (ความสัมพันธ์ระหว่างเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยและเวลา) First order (ความสัมพันธ์ระหว่างลอการิทึมของเปอร์เซ็นต์ของยาที่เหลืออยู่กับเวลา) Higuchi (ความสัมพันธ์ระหว่างเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยยาเทียบกับรากที่สองของเวลา) และ Hixon-Crowell (ความสัมพันธ์ระหว่างรากที่สามของความเข้มข้นเริ่มต้นลบรากที่สามของความเข้มข้นที่เหลืออยู่กับเวลา) ซึ่งผู้วิจัยได้ศึกษา 2 กรณีที่แตกต่างคือ การปลดปล่อยสีย้อมจากนาโนแคปซูลที่ถูกฉายแสงที่เวลาต่างกัน และการปลดปล่อยสีย้อมจากแกนกลางที่ไม่ถูกห่อหุ้มด้วยอนุภาคนาโนของทอง (เปลือก) เพื่อเป็นตัวเปรียบเทียบกับอนุภาคที่เป็นนาโนแคปซูล

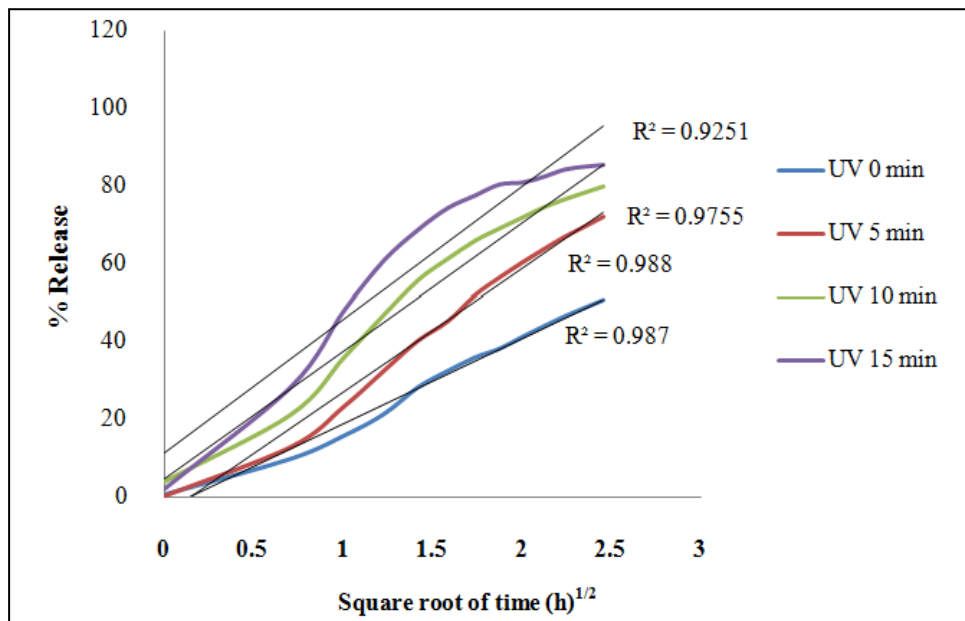
## ผลการวิจัย

ค่า  $R^2$  เป็นค่าที่บ่งบอกถึง ความสัมพันธ์เชิงเส้นระหว่างการปลดปล่อยสีย้อมไนล์เรดจากนาโนแคปซูลและแบบจำลองต่างๆ โดยเมื่อนำค่า  $R^2$  มาเปรียบเทียบระหว่างการปลดปล่อยสีย้อมไนล์เรด ที่เวลา 0 5 10 และ 15 นาที ค่า  $R^2$  ที่สูงหรือเข้าใกล้ 1 จะ เป็นค่าที่บอกได้ว่าการปลดปล่อยสีย้อมมีกลไกแบบใด และสามารถนำมาอธิบายการปลดปล่อยของสีย้อมในแต่ละช่วงเวลาที่มีการฉายแสงยูวีได้ (Phromviyo et al., 2015) พบว่าได้ผลดังแสดงในตารางที่ 1 ดังนี้

ตารางที่ 1 แสดงค่า  $R^2$  เมื่อฉายแสงยูวีที่เวลาต่างๆ ของแบบจำลองทั้ง 4 แบบ

แบบจำลอง	Coefficient of correlation ( $R^2$ )			
	0 นาที	5 นาที	10 นาที	15 นาที
Zero order	0.9461	0.9378	0.8549	0.7345
First order	0.9808	0.9938	0.9666	0.9056
Higuchi	0.987	0.988	0.9755	0.9251
Hixon-Crowell	0.8205	0.797	0.7402	0.6042

จากตารางที่ 1 จะเห็นว่าแบบจำลองของ Higuchi ซึ่งให้ค่า  $R^2$  ที่สูงที่สุด ได้แก่ 0.987 0.988 0.9755 และ 0.9251 โดยแบบจำลองของ Higuchi นี้ จะเป็นการปลดปล่อยยาที่ถูกควบคุมโดยกลไกการแพร่ หรือซึมผ่านของยาออกจากตัวนำส่ง ซึ่งเมื่อนำสร้างกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยสีข้อมไนล์เรดกับรากที่สองของเวลาของนาโนแคปซูลที่ถูกฉายแสงยูวีด้วยเวลาต่าง ๆ สามารถแสดงได้ดังรูปที่ 3



รูปที่ 3 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยสีข้อมไนล์เรดกับรากที่สองของเวลาของนาโนแคปซูลที่ถูกฉายแสงยูวีด้วยเวลาต่าง ๆ

จากรูปที่ 3 สามารถอธิบายได้ว่า นาโนแคปซูลที่บรรจุสีข้อมไนล์เรด ที่ยังไม่ถูกฉายแสงยูวีหรือนาโนแคปซูลที่ถูกฉายแสงยูวีด้วยเวลาสั้น ๆ จะมีการหลุดออกมาของสีข้อม โดยกลไกการแพร่มากที่สุด แต่จะพบว่าเมื่อมีการฉายแสงยูวีเป็นเวลานานขึ้นเพื่อทำการปลดปล่อยสีข้อม พบว่าค่า  $R^2$  มีค่าลดลง ซึ่งหมายความว่า การหลุดออกมาของสีข้อมไนล์เรดไม่เข้ากับแบบจำลองของ Higuchi หรือมีการหลุดออกมาของสีข้อมโดยอาศัยกลไกการแพร่นั่นเอง ซึ่งผล

ที่ได้นี้ สามารถนำมาอธิบายได้ว่า เมื่อมีการฉายแสงเป็นเวลานานยิ่งขึ้น จะเกิดการสลายตัวของหมู่ไนโตรเบนซิลของลิแกนด์ จะทำให้โครงสร้างของนาโนแคปซูลมีการสลายตัว โดยเฉพาะบริเวณผิวชั้นนอกของนาโนแคปซูล ลีซอมีไนล์เรดภายใน จึงหลุดออกมาได้มากกว่าและเร็วกว่าการแพร่แบบปกติ ดังนั้นเมื่อฉายแสงเป็นเวลานานขึ้น กราฟจึงให้ค่า  $R^2$  ที่น้อยกว่ากรณีที่ฉายแสงด้วยเวลาอันสั้น

นอกจากนี้ ผู้วิจัยได้ศึกษาการหลุดออกมาของลีซอมีไนล์เรดจากนาโนแคปซูลและจากอิมัลชันของพอลิ-ไดอะเซทิลีนซึ่งไม่ถูกเคลือบด้วยอนุภาคนาโนของทอง ซึ่งได้ผลดังแสดงในตารางที่ 2

แบบจำลอง	Coefficient of correlation ( $R^2$ )	
	อิมัลชันของพอลิไดอะเซทิลีน	นาโนแคปซูล
Zero order	0.4172	0.9461
First order	0.9904	0.9808
Higuchi	0.6541	0.987
Hixson-Crowell	0.5198	0.8205

ตารางที่ 2 แสดงค่า  $R^2$  ระหว่างอิมัลชันของพอลิไดอะเซทิลีนและนาโนแคปซูลของแบบจำลองทั้ง 4 แบบ

จากตารางที่ 2 พบว่า อิมัลชันของพอลิไดอะเซทิลีนที่ไม่ถูกห่อหุ้มด้วยอนุภาคนาโนของทอง จะมีการหลุดออกมาของลีซอมีไนล์เรด โดยขึ้นกับความเข้มข้นของลีซอมีไนล์เรด เนื่องจากให้ค่า  $R^2$  ของแบบจำลองแบบ First order สูงกว่าการปลดปล่อยด้วยกลไกอื่นๆ และนาโนแคปซูลจะเทียบเคียงได้กับแบบจำลองของ Higuchi ที่สุด คืออาศัยกลไกการแพร่ผ่านชั้นห่อหุ้มออกมาจากเมทริกซ์ทางรูพรุน

### อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

ผลการศึกษาจลนศาสตร์การปลดปล่อยลีซอมีไนล์เรดจากนาโนแคปซูล โดยการนำผลการปลดปล่อยลีซอมีไนล์เรดจากนาโนแคปซูลเมื่อฉายแสงที่เวลาต่าง ๆ มาเทียบกับแบบจำลองต่างๆ สามารถอธิบายการหลุดออกมาของลีซอมีไนล์เรดได้ดีที่สุดโดยแบบจำลองของ Higuchi ซึ่งให้ค่า  $R^2$  ที่สูง โดยการปลดปล่อยยาถูกควบคุมโดยกลไกการแพร่หรือซึมผ่านของยาออกจากตัวนำส่ง และเมื่อมีการฉายแสงนานขึ้นเมทริกซ์ชั้นเปลือกนอกถูกทำลายการหลุดออกมาแบบการแพร่จึงลดลงตามค่า  $R^2$  นอกจากนี้เมื่อพิจารณาเฉพาะการหลุดออกมาของลีซอมีไนล์เรดจากแกนกลางโดยที่ไม่มีอนุภาคนาโนของทองหุ้มพบว่าการปลดปล่อยลีซอมีไนล์เรดนั้นขึ้นกับความเข้มข้นของลีซอมีไนล์เรดภายในตัวกักเก็บเท่านั้น

### กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณอาจารย์ที่ปรึกษา ผศ. ดร. อภิวัฒน์ ชมภูสอ ที่ให้คำปรึกษาตลอดการวิจัย ขอขอบคุณทุนส่งเสริมการวิจัยและพัฒนามหาวิทยาลัยวิจัยแห่งชาติของสำนักงานคณะกรรมการอุดมศึกษาที่ให้การสนับสนุนงบประมาณในการวิจัยในครั้งนี้ รวมถึงขอขอบคุณภาควิชาฟิสิกส์และวัสดุศาสตร์และนาโนเทคโนโลยี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น



### เอกสารอ้างอิง

- Brust M, Wlaker M, Bethell D, Schiffrin DJ, Whyman R. Synthesis of ThiolDerivatized Gold Nanoparticles in a 2-Phase Liquid-Liquid System. *Journal of Chemical Society, Chemical Communications* 1994; 7: 801-802.
- Gravel E, Ogier J, Arnauld T, Mackiewicz N, Ducong F, Doris E. Drug Delivery and Imaging with Polydiacetylene Micelles. *Chemistry A European Journal* 2012; 18: 400-408.
- Park C, Lee K, Kim C. Photoresponsive cyclodextrin-covered nanocontainers and their sol-gel transition induced by molecular recognition. *Angewandte Chemie International Edition* 2009; 48: 1275-1278.
- Phromviyo N, Lertitthiporn A, Swatsitang E, Chompoosor A. Biodegradable poly(Vinyl alcohol)/Polyoxalate electrospun Nanofibers for hydrogen peroxide triggered drug release. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition* 2015; 26(14): 975-87.