

# เยื่อแผ่นไม่สมมาตรและการประยุกต์ใช้ทางเภสัชกรรม Anisotropic Membrane and Its Pharmaceutical Applications

## บทความนิพนธ์ปริทัศน์

วารากน ธรรมสทธิ<sup>1</sup>, ปัทนียา Sawangsri<sup>2</sup>, ประพันธ์ศักดิ์ ดวงสุวรรณ<sup>3</sup>, ฐกร จันทะดี<sup>4</sup> และ ธรวัชชัย แพชมัด<sup>1,5\*</sup>

<sup>1</sup>ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

<sup>2</sup>ภาควิชาเภสัชวิทยาโมเลกุล คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสุภาพบุรุษ เมืองโทโยอะเกะ 470-1192 ประเทศญี่ปุ่น

<sup>3</sup>ภาควิชาการศึกษาตลอดชีวิต คณะศึกษาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

<sup>4</sup>ภาควิชาวิทยาศาสตร์เภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อ.เมืองเชียงใหม่ จ.เชียงใหม่ 50200

<sup>5</sup>กลุ่มวิจัย สารออกฤทธิ์ทางชีวภาพและวัสดุจากธรรมชาติสำหรับการส่งเสริมสุขภาพและระบบนำส่งยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

\* Corresponding author: phaechamud\_t@su.ac.th

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2564;16(4):386-402.

## Review Article

Warakon Thammasut<sup>1</sup>, Patinya Sawangsri<sup>2</sup>, Prapansak Toungsuwan<sup>3</sup>, Takron Chantadee<sup>4</sup> and Thawatchai Phaechamud<sup>1,5\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Nakhon Pathom 73000, Thailand

<sup>2</sup> Department of Molecular Oncology, School of Medicine, Fujita Health University, Toyoake 470-1192, Japan

<sup>3</sup> Department of Lifelong Education, Faculty of Education, Silpakorn University, Nakhon Pathom 73000, Thailand

<sup>4</sup> Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University, Chiang Mai 50200 Thailand

<sup>5</sup> Natural Bioactive and Material for Health Promotion and Drug Delivery System Group (NBM), Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Nakhon Pathom 73000, Thailand

\* Corresponding author: phaechamud\_t@su.ac.th

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2021;16(4):386-402.

## บทคัดย่อ

อุตสาหกรรมยาที่มีจุดประสงค์ใช้ระบบนำส่งยาเพื่อควบคุมอัตราการซึมผ่านจากระบบกักเก็บเข้าสู่กระแสโลหิต เยื่อแผ่นสังเคราะห์ถูกค้นพบมานานแล้ว โดยพัฒนาคุณภาพให้มีความสมบูรณ์และสามารถคัดแยกสารได้รวดเร็ว โครงสร้างเยื่อแผ่นไม่สมมาตรชนิดที่ประกอบด้วย 2 ส่วน คือ ชั้นบนหรือชั้นคัดเลือกเฉพาะมีลักษณะบางและแน่น ทำหน้าที่คัดเลือกสาร ส่วนชั้นล่างหรือชั้นค้ำยัน มีลักษณะหนา มีรูพรุน และแข็งแรงกว่า ทำหน้าที่เป็นโครงสร้างค้ำยัน จึงทำให้เยื่อแผ่นไม่สมมาตรชนิดนี้ ยอมให้สารไหลผ่านได้ดี และต้านทานการอุดตันบริเวณผิวหน้าได้ดีกว่าเยื่อแผ่นสมมาตร วัสดุที่ใช้ในการผลิตเยื่อแผ่นมีหลายประเภท โดยที่ใช้ทางเภสัชกรรมเป็นพอลิเมอร์ที่ละลายตัวได้ทางชีวภาพและเข้ากับร่างกายได้ดี บทความนี้เน้นถึงการเตรียมเยื่อแผ่นชนิดนี้โดยใช้วิธีการกลับวฏภาค คือการทำให้สารละลายพอลิเมอร์เปลี่ยนจากสารละลายเนื้อเดียวเป็นโครงสร้างแข็งที่มีความพรุนเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิหรือส่วนประกอบ มีการประเมินคุณลักษณะของเยื่อแผ่นรูพรุนเพื่อเข้าใจถึงสมบัติด้านโครงสร้างและความพรุน ทั้งนี้ เยื่อแผ่นไม่สมมาตรถูกใช้เป็นระบบควบคุมการปลดปล่อยยา เช่น เมมเบรนควบคุมการปลดปล่อยยาผ่านผิวหนัง วัสดุตกแต่งแผล เม็ดยาและแคปซูลออสโมติก และวัสดุในวิศวกรรมเนื้อเยื่อ

คำสำคัญ: เยื่อแผ่นไม่สมมาตร, เภสัชกรรม, การประยุกต์ใช้

## Abstract

Purpose of controlled drug delivery system in pharmaceutical industry is to moderate the permeation rate of drug from a reservoir into the blood. Synthetic membranes had been discovered long time ago and developed for defect-free and high-flux properties. Usually, anisotropic membrane has two compositions which made up by a thin covered, dense skin as selective layer with thick, strong porous support layer underneath. Therefore, membrane flux is high, anti-fouling character and better permeable than the isotropic membrane. The membrane materials mostly used for pharmaceutical science are biodegradable and biocompatible polymers. This review concentrates on the membrane production with phase inversion even initially homogenous polymer solution is precipitated to a porous solidified structure via thermal quenching or composition change. The characterization of anisotropic membrane is conducted for understanding its structure and porosity properties. Anisotropic membrane has been employed for controlled drug release systems including transdermal membrane, wound dressing, osmotic tablet and capsule, and tissue engineering materials.

Keywords: anisotropic membrane, pharmaceutical, applications

## Editorial note

Manuscript received in original form: November 2, 2021;

Revised: November 12, 2021;

Accepted in final form: November 26, 2021;

Published online: December, 31, 2021.

Journal website: <http://ejournals.swu.ac.th/index.php/pharm/index>

## บทนำ

เยื่อแผ่นมีความสำคัญต่อเทคโนโลยีต่าง ๆ และถูกนำไปประยุกต์ใช้ในวงกว้าง เนื่องจากคุณสมบัติหลักคือสามารถควบคุมอัตราการซึมผ่านของอนุภาค เพิ่มความเข้มข้น หรือทำให้สารบริสุทธิ์ขึ้น กระบวนการเตรียมและพัฒนาเยื่อแผ่นสังเคราะห์มีมายาวนานกว่า 40 ปี จนปัจจุบันมีการใช้เยื่อแผ่นสังเคราะห์จำนวนมากในอุตสาหกรรมต่าง ๆ เช่น แยกน้ำทะเล สกัดแยกเกลือ และบำบัดน้ำเสีย โดยนำไปใช้แทนกระบวนการแยกธรรมชาติ หรือใช้เสริมในกระบวนการเดิม สำหรับอุตสาหกรรมยามีการนำเยื่อแผ่นไปใช้ในระบบนำส่งยาเพื่อควบคุมอัตราการซึมผ่านของยาจากระบบเข้าสู่ร่างกาย<sup>1,2</sup>

## ความเป็นมาของเยื่อแผ่น

นักวิทยาศาสตร์เริ่มศึกษาเยื่อแผ่นอย่างเป็นระบบขึ้นในช่วงคริสต์ศตวรรษที่ 18 โดยเริ่มใช้คำว่า "osmosis" เพื่ออธิบายการซึมผ่านของน้ำผ่านไตอะเฟรม (diaphragm) และช่วงต้นของคริสต์ศตวรรษที่ 20 มีการนำเยื่อแผ่นเป็นเครื่องมือในห้องปฏิบัติการเพื่อพัฒนาทฤษฎีทางกายภาพและเคมี ตัวอย่างเช่น การวัดความดันออสโมซิสในสารละลายด้วยเยื่อแผ่นเพื่ออธิบายพฤติกรรมของสารละลายเจือจางในอุดมคติจนเกิดเป็นสมการของ van't Hoff ขณะเดียวกัน Maxwell และคณะ<sup>3,4</sup> ได้นำหลักการของเยื่อเลือกผ่าน เพื่อพัฒนาเป็นทฤษฎีจลนศาสตร์ของ

ก๊าซ ในช่วงแรกนักวิจัยทางเยื่อแผ่นทำการทดลองกับอวียะสัตว์ ที่มีช่องลมทุกประเภท เช่น กระเพาะปัสสาวะหมู วัว หรือปลา และ ลำไส้ของสัตว์ ต่อมามีการนำเยื่อแผ่นชนิดคอลลอยด์ ได้แก่ ไนโตร เซลลูโลสมาใช้ เนื่องจากสามารถผลิตได้เอง โดยในปี ค.ศ. 1907 มีการเตรียมเยื่อแผ่นจากไนโตรเซลลูโลสให้มีรูพรุนซึ่งทดสอบได้ โดย bubble test นอกจากนี้ งานวิจัยอื่นได้ปรับปรุงเทคนิคให้ สามารถผลิตเยื่อแผ่นชนิดคอลลอยด์ที่มีรูพรุนขนาดเล็กในเชิง พาณิซย์ได้ในช่วงต้นของปี ค.ศ. 1930 ต่อมาเทคโนโลยีเยื่อแผ่น สำหรับกรองอนุภาคขนาดเล็กเริ่มมีการนำพอลิเมอร์ชนิดอื่น ได้แก่ cellulose acetate มาใช้ในกระบวนการผลิตน้ำดื่ม<sup>3-6</sup>

ในปี ค.ศ. 1960 วิทยาการเยื่อแผ่นสมัยใหม่เริ่มได้รับการ พัฒนาขึ้นแต่ยังนำไปใช้ในห้องปฏิบัติการบางแห่งเท่านั้นและมี ส่วนน้อยที่นำเยื่อแผ่นไปประยุกต์ในระดับอุตสาหกรรม เนื่องจาก การทำงานของเยื่อแผ่นยังไม่ได้รับความน่าเชื่อถือ อีกทั้งยอมให้ สารผ่านเยื่อแผ่นน้อยและราคาแพงเกินไป จากปัญหาดังกล่าวจึงมี การพัฒนาคุณภาพของเยื่อแผ่นให้มีความสมบูรณ์และสามารถตัด แยกสารได้ดีขึ้น โดยเยื่อแผ่นที่ได้รับการพัฒนาขึ้นใหม่มีลักษณะ ไม่สม่ำเสมอและใช้สำหรับงานออสโมซิสแบบย้อนกลับ (reverse osmosis) นอกจากนี้ ยังมีกระบวนการขึ้นรูปเยื่อแผ่นรูปแบบอื่น ได้แก่ interfacial polymerization, multilayer composite casting และ coating ที่พัฒนาเพื่อให้เยื่อแผ่นมีประสิทธิภาพสูงขึ้น<sup>7</sup> ต่อมา ในช่วง 30 ปีหลังมีการนำเยื่อแผ่นมาใช้ในกระบวนการแยกสารกัน มากขึ้น ในปี ค.ศ. 1980 มีการพัฒนาเยื่อแผ่นเพื่อแยกก๊าซ ไฮโดรเจน ได้แก่ Monsanto Prism® membrane และภายหลังมี การสร้างระบบแยกก๊าซไนโตรเจนออกจากอากาศ รวมถึงระบบ แยกก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ออกจากก๊าซธรรมชาติ นอกจากนี้ บริษัทวิศวกรรมแห่งเยอรมันได้ผลิตระบบเยื่อแผ่นเพื่อระเหยน้ำ ออกจากแอลกอฮอล์ในเชิงพาณิชย์เป็นแห่งแรกเพื่อจำหน่ายทาง การค้า<sup>8</sup>

การพัฒนาเยื่อแผ่นเพื่อนำไปประยุกต์ใช้ในระดับอุตสาหกรรม ได้ถูกพัฒนาให้มีความเหมาะสมมากขึ้นตามลำดับ ขณะเดียวกัน ในวงการแพทย์นำเยื่อแผ่นไปประยุกต์ใช้และพัฒนาขึ้น เช่นเดียวกัน เช่น ไตเทียม และปรับปรุงเทคโนโลยีจนสามารถผลิต ในปริมาณมากได้ รวมถึงสามารถผลิตแผ่นเยื่อสำหรับผลิต ออกซิเจนให้แก่เลือด สำหรับผู้ป่วยที่ต้องผ่าตัดเปิดหัวใจ นอกจากนี้เยื่อแผ่นยังถูกนำไปใช้ในระบบควบคุมการนำส่งยาโดย บริษัท Alza ในปี ค.ศ. 1966 ซึ่งบริษัทดังกล่าวและผู้ผลิตรายอื่น ได้พัฒนาเทคโนโลยีเยื่อแผ่นให้มีประสิทธิภาพและความปลอดภัย ในการนำส่งยามากขึ้นจนสามารถใช้ในอุตสาหกรรมยาได้อย่าง แพร่หลาย<sup>9,10</sup>

### คำจำกัดความและหลักการของเยื่อแผ่น

เยื่อแผ่นคือ “ตัวกลาง” ที่อาจมีลักษณะเป็นฟิล์มบาง (ของแข็ง) หรือหยดขนาดเล็กมาก (ของเหลว) ทำหน้าที่กั้นระหว่าง 2 ภูมิภาค

และด้านทานการผ่านของอนุภาคที่แตกต่างกันได้อย่าง จำเพาะเจาะจง<sup>2</sup> เยื่อแผ่นมีลักษณะทางโครงสร้างได้หลากหลาย แบบ เช่น เป็นเนื้อเดียวกันหรือไม่เป็นเนื้อเดียวกัน รวมถึงอาจมี หรือไม่มีประจุ หมู่เคมีอื่น ๆ บนพื้นผิววัสดุ โดยทั่วไปเยื่อแผ่นควรมีความหนาอยู่ในช่วง 100 นาโนเมตร – 1 มิลลิเมตร และมีความต้านทานไฟฟ้า 1 – 1,000,000 โอห์มต่อตารางเซนติเมตร และมีคุณสมบัติในการเลือกผ่าน ซึ่งสามารถพิจารณาได้จาก 1) ความชอบของเยื่อแผ่นต่อสาร 2) ขนาดของรูพรุน และ 3) การมี ประจุของเยื่อแผ่น

เยื่อแผ่นที่ดีควรมีคุณสมบัติดังนี้ สามารถแยกสารได้จำเพาะ มีความสามารถในการซึมผ่านสูง และคงตัวดีทั้งต่อแรงกล อุณหภูมิ และสารเคมี<sup>2,11,12</sup> หลักการสำคัญของกระบวนการแยกด้วยการใช้เยื่อ แผ่น คือ ต้องมีแรงขับเคลื่อนที่ทำให้สารละลายไหลผ่านเยื่อแผ่นและ เกิดการแยกขึ้น เช่น ผลต่างของความเข้มข้น ผลต่างของศักย์เคมี ผลต่างของอุณหภูมิ หรือผลต่างของความดัน<sup>2</sup>

### ข้อดีและข้อจำกัดของเทคโนโลยีเยื่อแผ่น

#### ข้อดีของเทคโนโลยีเยื่อแผ่น

อุตสาหกรรมที่นำเยื่อแผ่นไปประยุกต์ใช้ เช่น การสกัดแยก เกลือ การทำน้ำให้บริสุทธิ์ และการบำบัดน้ำ ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับกระบวนการแยกแบบเดิม พบว่ากระบวนการเยื่อแผ่นมีข้อเด่น<sup>3</sup> ได้แก่ (1) ใช้พลังงานในระบบค่อนข้างต่ำ เพราะสามารถแยกได้ โดยไม่ต้องเปลี่ยนแปลงสถานะของสารเมื่อเปรียบเทียบกับ การกลั่นหรือการต้มระเหย (2) ควบคุมกระบวนการได้ง่ายขึ้น เนื่องจากเยื่อแผ่นมีลักษณะเป็นชุด (modular) หรือหน่วยที่สามารถนำหน่วยย่อยมาต่อกันเพื่อเพิ่มพื้นที่ในการแยกได้ (3) สามารถทำได้ในอุณหภูมิห้อง เนื่องจากการแยกตามขนาด ของโมเลกุล (หรือรูปร่าง หรือชนิดของประจุ) (4) ลดปัญหาการ สลายตัวของสาร ซึ่งเป็นผลจากการใช้พลังงานต่ำในกระบวนการ (5) ไม่เกิดของเหลือทิ้ง เพราะกระบวนการเยื่อแผ่นสามารถแยก ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการได้ และ (6) ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพสูง

ซึ่งข้อดีดังกล่าวยังสอดคล้องกับผลลัพธ์ในอุตสาหกรรมอาหาร และยาที่นำเยื่อแผ่นไปใช้ประโยชน์ในการแยกสาร การเพิ่มความ เข้มข้น และทำให้สารบริสุทธิ์ ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่าเทคโนโลยีเยื่อ แผ่นเป็นกระบวนการที่ดี น่าเชื่อถือ และมีความคุ้มค่าในการ นำไปใช้<sup>2,11</sup>

#### ข้อจำกัดของเทคโนโลยีเยื่อแผ่น

การนำเยื่อแผ่นไปประยุกต์ใช้ในอุตสาหกรรมต่าง ๆ ระยะเวลา โดยเฉพาต้านเคมีและปิโตรเคมี ยังไม่พบข้อพิสูจนในด้านความ น่าเชื่อถือ นอกจากนี้ บางกระบวนการจำเป็นต้องมีการปรับสภาพ (pretreatment) อย่างมาก เนื่องจากเยื่อแผ่นมีความไวต่อการ สะสมของอนุภาคที่ไม่สามารถผ่านเยื่อแผ่นได้ ทำให้ความเข้มข้น


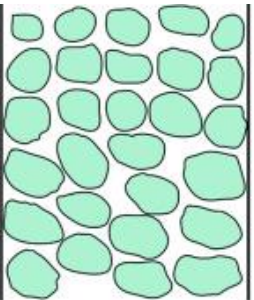
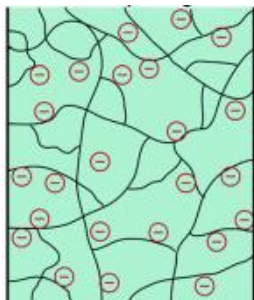
บริเวณผิวหน้าเยื่อแผ่นสูงกว่าในตัวสารละลาย และเกิดการอุดตัน (membrane fouling) จากอันตรกิริยาเคมี<sup>11</sup>

## ชนิดของเยื่อแผ่น

สามารถแบ่งชนิดเยื่อแผ่นได้ตามแหล่งที่มา เช่น มาจากธรรมชาติหรือการสังเคราะห์ (ในบทความนี้พิจารณาเสนอเยื่อแผ่นที่ได้จากการขึ้นรูปหรือสังเคราะห์เท่านั้น ไม่รวมถึงเยื่อแผ่นที่เกิดจากโครงสร้างทางชีวภาพ เช่น เยื่อหุ้มเซลล์ เป็นต้น) หรืออาจแบ่งตามโครงสร้าง เช่น เยื่อแผ่นที่มีหรือไม่มีรูพรุน นอกจากนี้ อาจแบ่งตามลักษณะการใช้งาน เช่น เยื่อแผ่นสำหรับการแยกของเหลว/ของเหลว ของเหลว/ก๊าซ หรือก๊าซ/ก๊าซ และสุดท้ายอาจแบ่งตามกลไกการทำงาน เช่น เยื่อแผ่นที่มีกลไกการแยกด้วยการแพร่ และเยื่อแผ่นที่มีกลไกการแยกด้วยการแลกเปลี่ยนไอออน เป็นต้น

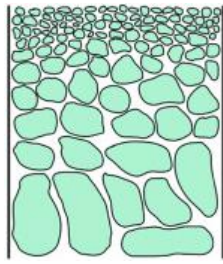
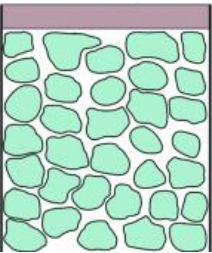
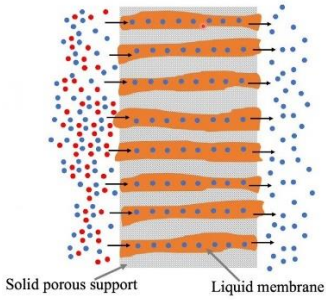
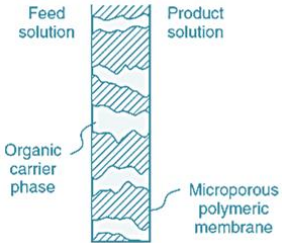
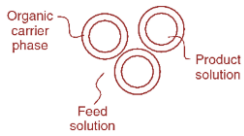
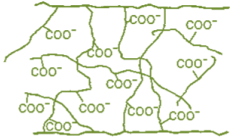
สามารถแบ่งเยื่อแผ่นตามขนาดรูพรุนเป็นสามประเภท (ตามระบบ International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAC) คือ เยื่อแผ่นที่มีรูพรุนขนาดใหญ่เส้นผ่านศูนย์กลางมากกว่า 50 นาโนเมตร ส่วนขนาดกลางมีรูพรุนเส้นผ่านศูนย์กลางน้อยกว่า 50 นาโนเมตร และขนาดเล็กมีรูพรุนเส้นผ่านศูนย์กลางน้อยกว่า 2 นาโนเมตร การแบ่งชนิดของเยื่อแผ่นจะทำให้เห็นความแตกต่างระหว่างการทำงานและวิธีการผลิตได้อย่างชัดเจน คือการแบ่งชนิดตามลักษณะโครงสร้าง โดยแบ่งได้เป็น 1) เยื่อแผ่นรูพรุนชนิดสมมาตร (isotropic หรือ symmetric membrane) และ 2) เยื่อแผ่นรูพรุนชนิดไม่สมมาตร (anisotropic หรือ asymmetric membrane) อย่างไรก็ตาม การแบ่งประเภทแบบนี้ยังไม่สามารถครอบคลุมเยื่อแผ่นที่มีการพัฒนาหรือใช้งานกันอยู่ ดังนั้นจึงเพิ่มชนิดของเยื่อแผ่นที่สำคัญอื่น ๆ เข้ากับการแบ่งชนิดตามโครงสร้างและกลไกการแยก<sup>1,2,11,12</sup> ดังตารางที่ 1

### ตารางที่ 1 ประเภทของเยื่อแผ่นสังเคราะห์

วิธีการแบ่ง	ชนิดของเยื่อแผ่น	รูปแบบ	ลักษณะ	วิธีการเตรียม	กลไกการทำงาน
1. โครงสร้าง	Isotropic / Symmetric membrane	Nonporous dense membrane		มีความหนาแน่นสูง ช่องว่างน้อยกว่า 40% โดยช่องว่างดังกล่าวมีขนาดเล็กกว่า 5 nm และเป็นเนื้อเดียวกัน	Extrusion, casting Diffusion membrane
	Isotropic microporous membrane		มีรูพรุนสม่ำเสมอหรือเหมือนกันตลอดชั้น ความหนา มีขนาดรูพรุน 0.01-10 µm	Sintering, track-etching, pore phase inversion	
	Electrostatically charged membrane (negative, positive ion)		ภายในเนื้อพอลิเมอร์มีหมู่ทางเคมีที่มีประจุกระจายอย่างสม่ำเสมอ	Casting	Ion-selective

(ต่อ)

# ตารางที่ 1 ประเภทของเยื่อแผ่นสังเคราะห์ (ต่อ)

วิธีการแบ่ง	ชนิดของเยื่อแผ่น	รูปแบบ	ลักษณะ	วิธีการเตรียม	กลไกการทำงาน	
	Anisotropic / Asymmetric membrane	Loeb-Sourirajan anisotropic membrane (Integrally skinned membrane)		มี 2 ชั้นโดยชั้นผิวมีโครงสร้างแน่นกว่าชั้นล่าง และผลิตจากวัสดุชนิดเดียวกัน	Phase inversion	Pore membrane
	Thin-film composite anisotropic membrane			มี 2 ชั้นโดยชั้นผิวมีโครงสร้างแน่นกว่าชั้นล่าง แต่ผลิตจากวัสดุต่างชนิดกัน	Interfacial polymerization	Diffusion membrane
	Supported liquid membrane			เยื่อแผ่นของเหลวอยู่ในรูปฟิล์มของเหลวค้ำบนและภายในรูพรุนของชั้นรองรับที่สามารถกักกันโมเลกุลขนาดเล็กที่ชั้นเดิมไม่สามารถกักกันได้	Support matrix	Diffusion membrane
2. กลไกการแยก	In-situ formation membrane	Liquid membrane	<u>Supported</u> 	เยื่อแผ่นของเหลวอยู่ในรูปฟิล์มของเหลวค้ำบนและภายในรูพรุนของชั้นรองรับที่สามารถกักกันโมเลกุลขนาดเล็กที่ชั้นเดิมไม่สามารถกักกันได้	Support matrix	Diffusion membrane
			<u>Emulsion</u> 	เยื่อแผ่นของเหลวอยู่ในรูป emulsion จำนวนมากที่มีความสามารถในการเลือกผ่านสาร	Double emulsion	Diffusion membrane
				เกิดจากอนุภาคคอลลอยด์หรือสารแขวนลอยในสารละลายจับตัวหรือถูกดูดซับบนชั้นรองรับ (เยื่อแผ่นรูพรุน) เมื่อกรองอนุภาคที่ถูกดูดซับไว้ทำหน้าที่ยึดเยื่อแผ่นอีกแผ่นหนึ่ง	Pre-coat technique	Diffusion & pore membrane
	Ion-exchange membrane	Positive หรือ negative ion		-	Casting	Ion-selective



## ข้อดีและข้อจำกัดของเยื่อแผ่นรูพรุนชนิดไม่สมมาตรเมื่อเทียบกับชนิดสมมาตร

ข้อดีของเยื่อแผ่นรูพรุนชนิดไม่สมมาตรมีข้อดี ได้แก่ (1) ทนต่อแรงกล (mechanical resistance) ได้ดีกว่า (2) ทนต่อการอุดตัน (fouling) บริเวณผิวหน้าของเยื่อแผ่นได้สูง (3) มีความสามารถในการคัดเลือกสาร (selectivity) ได้ดีกว่า (4) มีอัตราการไหล (flow rate) สูง และ (5) ยอมให้สารไหลผ่าน (flux) ได้มากกว่า 10-100 เท่า

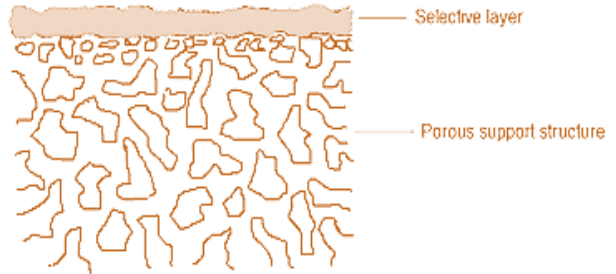
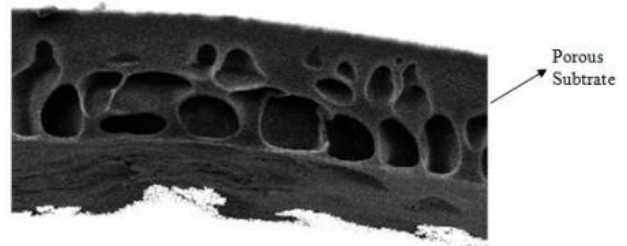
อย่างไรก็ตาม เยื่อแผ่นรูพรุนชนิดไม่สมมาตร มีข้อจำกัด คือ มีกระบวนการเตรียมยุ่งยากและซับซ้อนกว่าชนิดสมมาตร

## โครงสร้างของเยื่อแผ่นชนิดไม่สมมาตร

เยื่อแผ่นชนิดไม่สมมาตร มี 2 ประเภท ได้แก่ 1) Loeb-Sourirajan anisotropic membrane (Integrally skinned membrane) 2) Thin-film composite anisotropic membrane ในที่นี้จะเน้นชนิด integrally skinned membrane เป็นหลักเนื่องจากเป็นชนิดที่มีรายงานการนำไปใช้ในทางเภสัชกรรมเป็นจำนวนมาก เช่น เปลือกแคปซูลเยื่อแผ่นชนิดไม่สมมาตร สำหรับระบบนำส่งยาด้วยกลไกออสโมติก เยื่อแผ่นควบคุมการปลดปล่อยยาผ่านผิวหนัง, สิ่งตกแต่งแผล (wound dressing) ในบทความนี้กล่าวถึงเยื่อแผ่นชนิดนี้ด้วยชื่อ “เยื่อแผ่นไม่สมมาตร (asymmetric หรือ anisotropic membrane)” ทั้งนี้ เพื่อให้สอดคล้องกับการประยุกต์ใช้ทางเภสัชกรรมที่จะอ้างอิงถึงในส่วนถัดไป

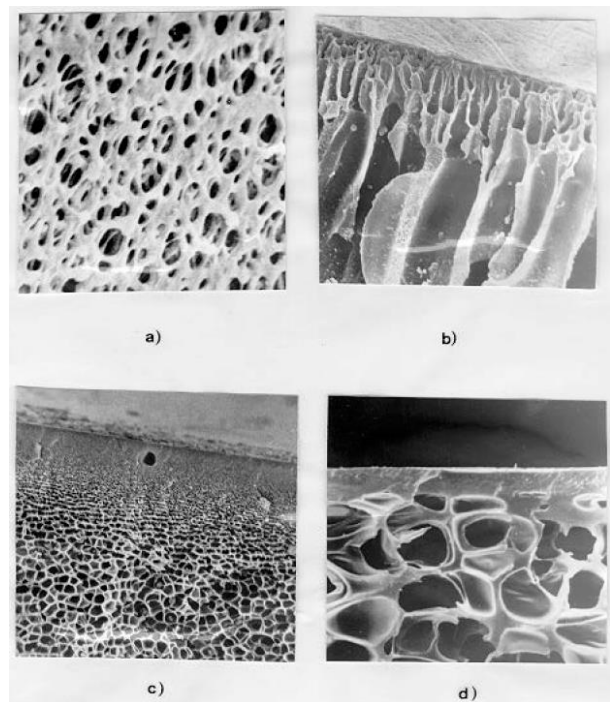
“เยื่อแผ่นไม่สมมาตร” ถูกพัฒนาขึ้นครั้งแรก ในช่วงปี ค.ศ. 1940 มีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มความสามารถในการไหลผ่านของสารในกระบวนการออสโมซิสแบบย้อนกลับ โครงสร้างของเยื่อแผ่นชนิดนี้มีลักษณะเป็นชั้นที่มีความพรุน ขนาดรูพรุน หรือส่วนประกอบแตกต่างกันตั้งแต่ส่วนบนสู่ส่วนล่างของผิวหน้าเยื่อแผ่น โดยชั้นภายในโครงสร้างของเยื่อแผ่นดังกล่าวประกอบด้วย 2 ส่วน ได้แก่ ชั้นบนมีลักษณะบาง (0.1 - 1 ไมโครเมตร) และแน่นทำหน้าที่คัดเลือกสาร หรือเรียกว่า selective layer ส่วนชั้นล่างมีลักษณะหนา (100-200 ไมโครเมตร) มีรูพรุน และแข็งแรงกว่า ทำหน้าที่เป็นโครงสร้างค้ำจุนเยื่อแผ่นหรือเรียกว่า supportive layer ดังรูปที่ 1 จากส่วนประกอบข้างต้นจึงทำให้เยื่อแผ่นชนิดไม่สมมาตรมีลักษณะบาง ยอมให้สารไหลผ่านได้ดี ลดการอุดตันบริเวณผิวหน้า และมีความแข็งแรงมากกว่าชนิดสมมาตร

โครงสร้างไม่สมมาตรดังกล่าวสามารถเตรียมโดยกระบวนการกลับวัฏภาค (phase inversion หรือ phase separation) จากพอลิเมอร์หรือวัสดุตั้งต้นอื่นชนิดเดียวกันทั้งโครงสร้างซึ่งแตกต่างจากเยื่อแผ่นชนิด Thin-film composite ที่เกิดจากการนำพอลิเมอร์ที่แตกต่างกันมาประกอบกันด้วยกระบวนการ interfacial polymerization นอกจากนี้ โครงสร้างของเยื่อแผ่นไม่สมมาตรที่เตรียมด้วยกระบวนการข้างต้นยังสามารถแบ่งได้ 3 ประเภทตาม-



**รูปที่ 1** โครงสร้างเยื่อแผ่นไม่สมมาตรประเภท Loeb-Sourirajan anisotropic membrane หรือ Integrally skinned membrane (ดัดแปลงจาก Baker, 2000)<sup>1</sup>

ลักษณะของ supportive layer หรือชั้นล่างของเยื่อแผ่น ดังรูปที่ 2b-d โดยเปรียบเทียบรูปแบบโครงสร้างต่าง ๆ กับเยื่อแผ่นรูพรุนชนิดสมมาตรที่เตรียมขึ้นด้วยวิธีเดียวกัน<sup>1,11</sup> ดังรูปที่ 2a



**รูปที่ 2** ภาพตัดขวางของเยื่อแผ่นรูพรุนชนิดสมมาตรและไม่สมมาตรภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (SEM) ประกอบด้วย a) โครงสร้างสมมาตร b) โครงสร้างไม่สมมาตรแบบ finger c) โครงสร้างไม่สมมาตรแบบ sponge ที่มีการกระจายขนาดรูพรุนแตกต่างกัน d) โครงสร้างไม่สมมาตรแบบ skin ที่มีการกระจายขนาดรูพรุนเท่ากัน<sup>1</sup>

## โครงสร้างของเยื่อแผ่นชนิดไม่สมมาตร มีชนิดของโครงสร้างดังต่อไปนี้

### 1) Finger

โครงสร้างเยื่อแผ่นมีรูพรุนเรียงตัวในแนวตั้งฉากจากด้านบนสู่ด้านล่าง ซึ่งมีลักษณะคล้ายนิ้วมือหรือหลอดดั่งรูป 2b ซึ่งในทางปฏิบัติบริเวณ supportive layer ไม่สามารถต้านทานต่อแรงดันน้ำเมื่อเปรียบเทียบกับชั้นผิวหรือ selective layer เนื่องจากมีความพรุนสูงและรูพรุนไม่ได้เรียงตัวในทิศทางเดียวกัน ลักษณะดังกล่าวทำให้โครงสร้างนี้ไม่ทนต่อแรงเชิงกลและเกิดการเสียหายได้ง่ายเมื่ออยู่ภายใต้ความดันสูง ดังนั้นควรใช้ภายใต้สภาวะที่มีความดันน้ำต่ำ

### 2) Sponge

โครงสร้างเยื่อแผ่นประกอบด้วยรูพรุนที่มีขนาดแตกต่างกันกระจายอยู่ทั่วไป ดังรูป 2c จึงมีความแข็งแรงต่อแรงเชิงกลสูงและทนต่อแรงอัดน้ำ โดยที่โครงสร้างไม่เสียหายได้มากกว่าแบบ finger รวมถึงสามารถทำให้แห้งได้โดยไม่สูญเสียคุณสมบัติในการคัดเลือกสาร แต่อาจทำให้ปริมาณสารที่ไหลผ่านมีปริมาณลดลง ดังนั้นจึงสามารถนำเยื่อแผ่นชนิดไม่สมมาตรรูปแบบนี้ไปประยุกต์ในสภาวะที่มีแรงดันอัดสูงได้

### 3) Skin

โครงสร้างเยื่อแผ่นประกอบด้วยรูพรุนที่มีการกระจายขนาดเท่ากันแต่มีโครงสร้างแตกต่างกันดังรูป 2d ทั้งนี้บริเวณด้านบนมีลักษณะเป็นผิวที่โครงสร้างเยื่อแผ่นเรียงตัวกันเป็นชั้นหนาแน่น และส่วนภายในเป็นโครงสร้างที่มีความพรุนสูงมากกว่าผิวบนดังกล่าว

## วัสดุสำหรับผลิตเยื่อแผ่น

วัสดุที่ใช้ในการผลิตเยื่อแผ่นมีหลายประเภท<sup>13-17</sup> โดยสามารถแบ่งได้ดังตารางที่ 2

### แนวทางการเลือกวัสดุในการผลิตเยื่อแผ่น

การเลือกวัสดุเพื่อผลิตเยื่อแผ่นควรพิจารณาสมบัติตามชนิดของเยื่อแผ่น<sup>2</sup> ดังนี้

#### 1. เยื่อแผ่นรูพรุน

กลไกการแยกสารคือ การคัดขนาด โดยสมบัติที่ต้องคำนึงถึงในการเลือกวัสดุที่ผลต่อการผลิตเยื่อแผ่นประเภทนี้คือความยากง่ายในการขึ้นรูป และความคงตัวต่อความร้อนและสารเคมีของวัสดุ ตัวอย่างเยื่อแผ่นรูพรุนประเภทนี้ ได้แก่ เยื่อแผ่นชอบน้ำ เช่น cellulose ester และ chitosan ส่วนเยื่อแผ่นไม่ชอบน้ำ เช่น polysulfone/ polyether sulfone และ polyvinylidene fluoride

## 2. เยื่อแผ่นแบบแน่น

กลไกการแยกสารคือ การละลาย-การแพร่ (solution-diffusion) ดังนั้น วัสดุที่ให้ประสิทธิภาพในการแยกสูงได้แก่ เยื่อแผ่นชอบน้ำ เช่น polyacrylic acid, polyacrylonitrile, polyvinyl alcohol และ chitosan สำหรับเยื่อแผ่นไม่ชอบน้ำ เช่น polydimethylsiloxane, polyoctylmethyl siloxane และ polyether block amide

## ตารางที่ 2 วัสดุสำหรับผลิตเยื่อแผ่น

ประเภท	ตัวอย่าง
1. วัสดุที่ดัดแปลงจากธรรมชาติ	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cellulose acetate</li><li>• Cellulose acetobutyrate</li><li>• Cellulose regenerate</li><li>• Cellulose nitrate</li><li>• Chitosan</li><li>* Cellulose acetate หรือ cellulose triacetate เป็นหนึ่งในวัสดุที่ใช้ในการผลิตเยื่อแผ่นมานานที่สุด</li><li>* กลุ่ม cellulose ester และ chitosan เป็นวัสดุหลักที่มีการนำมาประยุกต์ใช้ในทางเภสัชกรรม</li></ul>
2. วัสดุที่ได้จากการสังเคราะห์	<ul style="list-style-type: none"><li>• Polyamide (aromatic polyamide, copolyamide, polyamide hydrazide)</li><li>• Polyimide</li><li>• Polyamideimide</li><li>• Polybenzimidazole</li><li>• Polysulfone</li><li>• Vinyl polymers</li><li>• Polyfuran</li><li>• Polycarbonate</li><li>• Polyethylene</li><li>• Polypropylene</li><li>• Polyvinyl alcohol</li><li>• Polyacrylic acid</li><li>• Polyacrylonitrile</li><li>• Polyether sulfone</li><li>• Polyolefins</li><li>• Polyhydantoin</li><li>• Polydimethylsiloxane</li><li>• Polyoctylmethylsiloxane</li><li>• Polyether block amide</li><li>* พอลิเมอร์สังเคราะห์เหล่านี้นิยมใช้ในอุตสาหกรรมเคมี เช่น การแยกสารเคมีหรือเกลือ การทำน้ำให้บริสุทธิ์ และการบำบัดน้ำเสีย</li></ul>
3. วัสดุอนินทรีย์	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ceramic</li><li>• Zeolite</li><li>• Porous glass, silica</li><li>• Metal เช่น stainless steel, molybdenum, tin</li><li>* วัสดุอนินทรีย์มีคุณสมบัติทางเคมีและความร้อนดีกว่าพอลิเมอร์ แต่มี การนำมาผลิตอยู่จำกัด</li></ul>
4. วัสดุอื่น ๆ	<ul style="list-style-type: none"><li>• Polyelectrolyte complex</li><li>• Graphite oxide</li><li>• Oils</li></ul>

## การเตรียมเยื่อแผ่นชนิดไม่สมมาตร

วิธีการเตรียมเยื่อแผ่นขึ้นอยู่กับวัสดุที่เลือกใช้และสมบัติของแผ่นที่ต้องการตามที่กล่าวมาข้างต้น สำหรับการเตรียมเยื่อแผ่นชนิด integrally skinned membrane หรือ asymmetric membrane ถูกพัฒนาขึ้นครั้งแรกด้วยวิธีการกลับวฏภาค โดยใช้ cellulose acetate เป็นวัสดุตั้งต้น<sup>11</sup> ซึ่งการกลับวฏภาคหมายถึงการทำให้สารละลายพอลิเมอร์เปลี่ยนจากสารละลายเนื้อเดียวไปเป็นของเหลวที่มีสองวฏภาคภายใต้สภาวะหนึ่ง ๆ<sup>2</sup> ด้วยหลักการตกตะกอน วัสดุตั้งต้นดังกล่าวควรละลายได้ที่อุณหภูมิหรือในตัว

ทำละลายที่เหมาะสม เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิหรือส่วนประกอบในระบบจะเหนี่ยวนำให้ของเหลวกลายเป็นสองวัฏภาค ได้แก่ วัฏภาคของแข็ง (solid phase หรือ polymer-rich) ซึ่งเป็นส่วนโครงสร้างของเยื่อแผ่น และวัฏภาคของเหลว (liquid phase หรือ solvent-rich) เป็นส่วนของรูพรุน<sup>1</sup> ซึ่งการเตรียมดังกล่าวมีขั้นตอนที่สำคัญดังนี้<sup>18</sup> เริ่มด้วย (1) ละลายพอลิเมอร์ให้เป็นสารละลายเนื้อเดียวกันและมีความหนืดเหมาะสม (2) เทสารละลายพอลิเมอร์ลงในภาชนะที่ทนต่อตัวทำละลายเพื่อขึ้นรูปฟิล์ม (3) ระเหยตัวทำละลายออก (4) เกิดการตกตะกอนของของเหลวแยกเป็น 2 วัฏภาค และสุดท้าย (5) ระบบเกิดการคืนตัวในสภาวะที่มีอุณหภูมิสูง เช่น ในน้ำร้อนอุณหภูมิ 70 - 80 องศาเซลเซียส

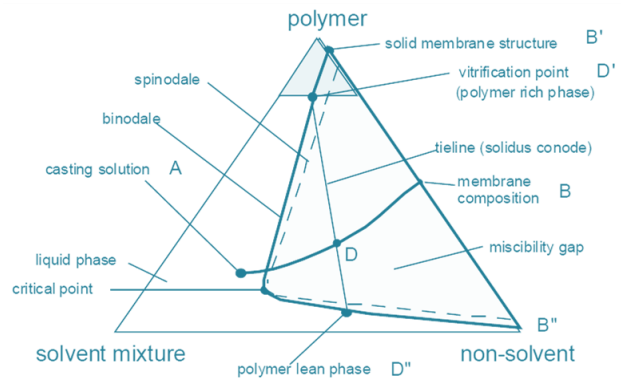
อย่างไรก็ตาม จะเห็นได้ว่ากระบวนการกลับวัฏภาคทำให้เกิดโครงสร้างทั้งแบบสมมาตรและไม่สมมาตร ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับอัตราส่วนของส่วนประกอบและอุณหภูมิ นอกจากนี้ ระบบการเตรียมเยื่อแผ่นอาจจะเกิดการตกตะกอนขึ้นเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิหรือส่วนประกอบ ดังนั้นสามารถแบ่งประเภทกระบวนการกลับวัฏภาคได้สองแบบดังนี้

### 1. การกลับวัฏภาคจากการเหนี่ยวนำด้วยการแพร่ (Diffusion induced phase inversion)

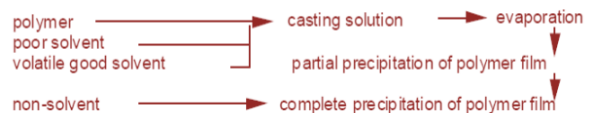
เป็นการกลับวัฏภาคที่เกิดจาก 1) การระเหยของตัวทำละลายที่ระเหยได้ออกจากสารละลายเนื้อเดียวกันที่มี 3 องค์ประกอบ ได้แก่ ตัวทำละลาย ตัวตกตะกอน (precipitant) และพอลิเมอร์ ซึ่งเรียกว่า dry process และอาจเกิดจาก 2) การเติมสารที่ไม่ใช่ตัวทำละลาย (non-solvent) หรือตัวตกตะกอน เช่น น้ำ หรือสารที่ละลายน้ำได้ลงในระบบดังกล่าวซึ่งเรียกว่า wet process การเตรียมด้วยวิธีการแพร่นี้ทำให้ได้โครงสร้างทั้งลักษณะสมมาตรและไม่สมมาตร สำหรับเยื่อแผ่นไม่สมมาตรมีรูพรุนจากการตกตะกอนที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วบริเวณผิวหน้าฟิล์มก่อน และมีขนาดเล็กกว่าภายในหรือส่วนล่างของฟิล์มซึ่งทำให้เกิดลักษณะไม่สมมาตรขึ้น นอกจากนี้ เทคนิคดังกล่าวยังเป็นวิธีพื้นฐานในการเตรียมเยื่อแผ่นเชิงพาณิชย์เช่นกัน จากที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นว่ากรกลับวัฏภาคมีหลายเทคนิคที่ใช้เตรียมเยื่อแผ่นไม่สมมาตรด้วยหลักการตกตะกอน แต่ทุกเทคนิคมีกลไกการขึ้นรูปเยื่อแผ่นผ่านพารามิเตอร์ทางอุณหพลศาสตร์และจลนศาสตร์ที่คล้ายคลึงกัน เช่น ศักย์ทางเคมี ความสามารถในการแพร่ของสาร และพลังงานกิบส์อิสระ (Gibb's free energy) ของระบบ อย่างไรก็ตาม การขึ้นรูปเยื่อแผ่นผ่านพารามิเตอร์ทางจลนศาสตร์มีความซับซ้อนอย่างมาก ดังนั้นบทความนี้จะนำเสนอการขึ้นรูปเยื่อแผ่นผ่านพารามิเตอร์ทางอุณหพลศาสตร์ เนื่องจากเป็นข้อมูลที่สามารถเห็นภาพได้ชัดเจน โดยแสดงในรูปแบบแผนภาพวัฏภาค (phase diagram) ขององค์ประกอบในระบบ ได้แก่ พอลิเมอร์ ตัวทำละลาย และ non-solvent หรืออุณหภูมิ

### 1.1 การระเหยของตัวทำละลายที่ระเหยง่าย

กระบวนการนี้ประกอบด้วยองค์ประกอบ 3 ชนิด ได้แก่ พอลิเมอร์ ตัวทำละลายที่ระเหยง่าย และ non-solvent เมื่อมีอัตราส่วนอยู่ในช่วงที่เหมาะสม และระบบเข้ากันได้อย่างสมบูรณ์ โดยที่อัตราส่วนอื่นที่ปรากฏช่องว่างแสดงถึงระบบที่ไม่เข้ากันดังรูปที่ 3



phase inversion process



**รูปที่ 3** แผนภาพวัฏภาคขององค์ประกอบ 3 ชนิดจากการระเหยตัวทำละลาย (ดัดแปลงจาก รัตนา จิระรัตนานนท์)<sup>2</sup>

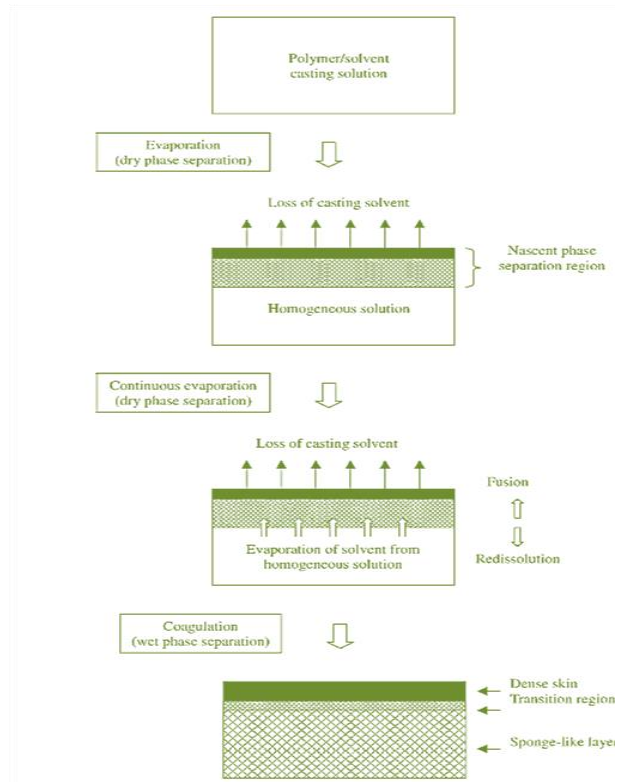
จากรูปที่ 3 อธิบายได้ดังนี้ บริเวณมุมของสามเหลี่ยมแสดงองค์ประกอบบริสุทธิ์ เส้นขอบที่ลากระหว่างมุม 2 มุมคือ ของผสมขององค์ประกอบสองชนิด และจุดใด ๆ ภายในสามเหลี่ยมแสดงถึงของผสมขององค์ประกอบทั้ง 3 ชนิด ภายในช่วงที่องค์ประกอบเป็นไปตามสภาวะทางอุณหพลศาสตร์ พบว่าระบบจะเข้ากันได้ดี แต่ในช่วงอื่นระบบจะไม่เข้ากัน โดยแยกเป็นสองวัฏภาคที่ต่างกัน ถ้าตัวทำละลายที่ระเหยง่ายแยกออกจากสารละลายเนื้อเดียว (จุด A) ที่ประกอบด้วยพอลิเมอร์ร้อยละ 10 ตัวทำละลายร้อยละ 60 และ non-solvent ร้อยละ 30 ได้สมบูรณ์ ระบบคงเหลือองค์ประกอบเพียงสองชนิด ประกอบด้วยพอลิเมอร์ และ non-solvent ดังจุด B ซึ่งอยู่บริเวณที่สารผสมเป็นเนื้อเดียวกันพอดีจะแยกเป็นสองวัฏภาคโดย จุด B' จะเกิดโครงสร้างแข็งแกร่ง และจุด B'' จะเกิดรูพรุนขึ้น

### 1.2 การเติม non-solvent

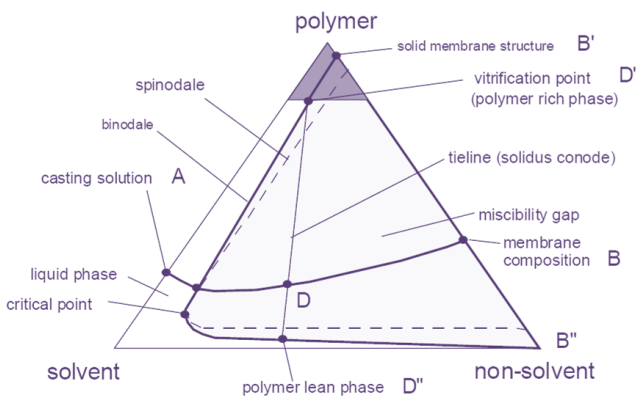
ในกระบวนการนี้ มีองค์ประกอบ 3 ชนิด ได้แก่ พอลิเมอร์ ตัวทำละลายที่ระเหยง่าย และ non-solvent ดังรูปที่ 4 ซึ่งพบว่า ระบบเกิดการเข้ากันเป็นบริเวณกว้าง ซึ่งหากเติม non-solvent ลงในสารละลายเนื้อเดียว (จุด A) ที่ประกอบด้วย พอลิเมอร์และตัวทำละลาย แล้วตัวทำละลายระเหยออกจากระบบด้วยอัตราเร็วเท่ากับ

non-solvent ที่เข้าสู่ระบบ องค์ประกอบของระบบจะเคลื่อนไปตามเส้น A-B ที่จุด D ระบบจะเข้าสู่ miscibility gap และเกิดการแยกวัฏภาคเป็น 2 วัฏภาคโดย polymer-rich จะอยู่บริเวณขอบบนของบริเวณที่เข้ากัน ส่วน solvent-rich จะอยู่บริเวณขอบล่างของบริเวณที่เข้ากันเมื่อมีปริมาณพอลิเมอร์ใน polymer-rich สูงพอที่จะทำให้เกิดเป็นของแข็ง (solidification) ที่จุด D ในขณะที่จุด B คือตำแหน่งที่มีทั้ง solid polymer-rich และ liquid solvent-rich ส่วน solvent-rich เกิดรูพรุนที่ B' และ B''

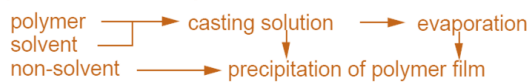
ตัวอย่างการเตรียมเยื่อแผ่นไม่สมมาตรจากโคโตนด้วยวิธีการกลับวัฏภาคจากการเหนี่ยวนำด้วยการแพร่ เป็นการเตรียมเยื่อแผ่นไม่สมมาตรจากพอลิเมอร์โคโตนด้วยวิธี dry/wet phase separation เพื่อใช้เป็นสิ่งตกแต่งแผลที่ควบคุมการปลดปล่อยยาต้านแบคทีเรียได้<sup>19</sup> ซึ่งมีกลไกดังรูปที่ 5 โดยกระบวนการเตรียมเยื่อแผ่นไม่สมมาตรในงานวิจัยนี้ ใช้เทคนิค dry process ในการระเหยตัวทำละลายออกไปเพื่อให้เกิด polymer-rich หรือโครงสร้างแบบเน้นบริเวณส่วนบนของเยื่อแผ่น และใช้เทคนิค wet process สำหรับการแลกเปลี่ยนระหว่างตัวทำละลายและ non-solvent ในที่นี้คือสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ เพื่อให้เกิด solvent-rich หรือโครงสร้างที่มีรูพรุนขึ้นและทำให้แห้งด้วยวิธีการทำแห้งแบบเยือกแข็ง



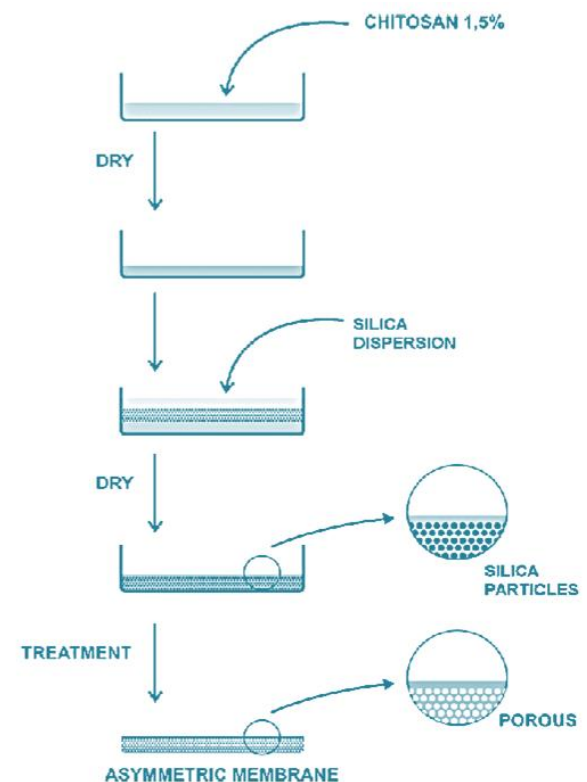
**รูปที่ 5** การเตรียมเยื่อแผ่นโคโตนชนิดไม่สมมาตรด้วยวิธี dry/wet phase separation (ดัดแปลงจาก Mi และคณะ, 2003)<sup>19</sup>



**phase inversion process**



**รูปที่ 4** แผนภาพวัฏภาคขององค์ประกอบ 3 ชนิดจากการเติม non-solvent (ดัดแปลงจาก รัตนา จิระรัตนานนท์)<sup>2</sup>



**รูปที่ 6** การเตรียมเยื่อแผ่นโคโตนชนิดไม่สมมาตรโดยใช้ซิลิกา (ดัดแปลงจาก Santos และคณะ, 2008)<sup>20</sup>



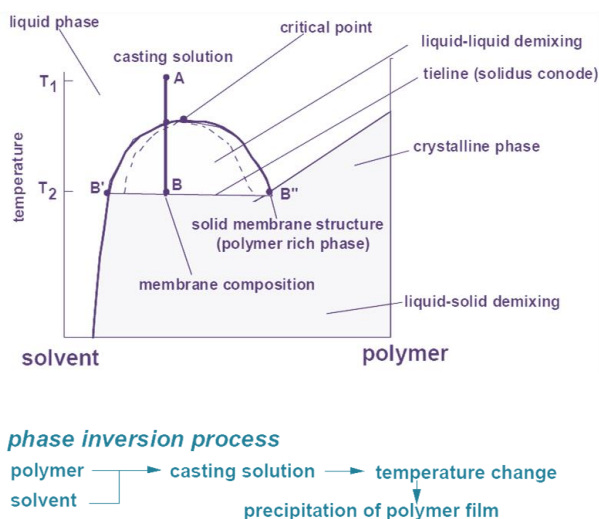
สำหรับการเตรียมเยื่อแผ่นชนิดไม่สมมาตรจากโคโตนด้วยวิธีการกลับวัฏภาคจากการเหนี่ยวนำด้วยการแพร่และใช้สารอนินทรีย์เป็นสารก่อรูพรุน<sup>20</sup> เป็นการเตรียมเยื่อแผ่นโดยใช้ซิลิกาเป็นสารก่อรูพรุนเพื่อนำส่งยา sodium sulfamerazine และ sulfametoxypyridazine ในงานวิจัยนี้ต้องการศึกษาผลของปริมาณซิลิกาต่อลักษณะเยื่อแผ่นชนิดไม่สมมาตรที่ได้โดยมีวิธีการเตรียมดังรูปที่ 6

### 1.3 ตัวอย่างการเตรียมเยื่อแผ่นชนิดไม่สมมาตรจาก Cellulose acetate ด้วยวิธีการกลับวัฏภาคจากการเหนี่ยวนำด้วยการแพร่เพื่อเคลือบยาเม็ด<sup>21</sup>

เป็นการเตรียมเยื่อแผ่นไม่สมมาตรจาก cellulose acetate เพื่อเคลือบยาเม็ดด้วยเทคนิคจุ่ม (dip coating) ในงานวิจัยนี้ต้องการศึกษาผลของการเกิดการกลับวัฏภาคต่ออัตราการปลดปล่อยยา theophylline โดยเคลือบยาเม็ดด้วยสารละลาย cellulose acetate ที่ละลายในอะซิโตนผสมน้ำ ก่อนระเหยตัวทำละลายเหล่านี้ออกจากเยื่อแผ่น

## 2. การกลับวัฏภาคที่เหนี่ยวนำด้วยการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ (Temperature induced phase inversion)

เยื่อแผ่นที่เกิดจากการลดอุณหภูมิของสารละลายพอลิเมอร์จะให้โครงสร้างเยื่อแผ่นลักษณะสมมาตร แต่ยังสามารถทำให้เกิดเยื่อแผ่นไม่สมมาตรได้ โดยนำวิธีการแพร่เข้าไปร่วมด้วย กระบวนการนี้ทำให้เกิดรูพรุนโดยการลดอุณหภูมิของสารละลายเนื้อเดียวที่มีองค์ประกอบเป็นพอลิเมอร์และตัวทำละลายที่อุณหภูมิสูง ซึ่งเมื่อลดอุณหภูมิจะเหนี่ยวนำให้เกิดบริเวณที่เข้ากันได้ขึ้นเป็นบริเวณกว้างดังรูปที่ 7



**รูปที่ 7** แผนภาพวัฏภาคการกลับวัฏภาคที่เหนี่ยวนำด้วยการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ (ดัดแปลงจาก รัตนา จิระรัตนานนท์)<sup>2</sup>

โดยรูป 7 นี้เป็นแผนภาพวัฏภาคของระบบที่มีองค์ประกอบสองชนิดและอุณหภูมิ ระบบเป็นสารละลายเนื้อเดียวกันที่  $T_1$  (จุด A) และเมื่อลดอุณหภูมิจนถึง  $T_2$  ที่จุด B ระบบเกิดการแยกตัวเป็นสองวัฏภาคโดยส่วนที่มีเนื้อพอลิเมอร์มาก (polymer-rich) อยู่ที่จุด B' และส่วนที่มีตัวทำละลายมาก (solvent-rich) อยู่ที่ B'' สำหรับเส้น B'-B และ B''-B แสดงอัตราส่วนของแต่ละวัฏภาคในระบบ ทั้งนี้เมื่อปริมาณพอลิเมอร์ในส่วนที่มีเนื้อพอลิเมอร์มากสูงถึงค่าวิกฤต ระบบจะเปลี่ยนสถานะเป็นของแข็งซึ่งคือเนื้อของเยื่อแผ่น และส่วนที่มีตัวทำละลายมากจะเป็นส่วนรูพรุน

## ปัจจัยที่มีผลต่อโครงสร้างและสมบัติของเยื่อแผ่น

### 1. องค์ประกอบของสารละลายพอลิเมอร์และตัวทำละลาย

การศึกษาผลของปริมาณพอลิเมอร์และตัวทำละลายต่อลักษณะเยื่อแผ่นไม่สมมาตรเคลือบยาเม็ดที่เตรียมจาก cellulose acetate พบว่าเยื่อแผ่นไม่สมมาตรที่ใช้อัตราส่วนพอลิเมอร์ต่อตัวทำละลาย 10/80 มีผลให้การกระจายของขนาดรูพรุนของเยื่อแผ่นสม่ำเสมอและมีรูปร่างทรงกระบอก โดยมีความคดเคี้ยวสูง ขณะที่อัตราส่วนพอลิเมอร์ต่อตัวทำละลาย 15/75 รูพรุนเป็นรูปทรงรีไม่สม่ำเสมอและรูพรุนแต่ละรูแยกจากกัน จึงมีความต้านทานการแพร่มากเนื่องจากความคดเคี้ยวของรูพรุน ดังนั้นการเพิ่มปริมาณพอลิเมอร์มีผลให้โครงสร้างของเยื่อแผ่นแน่นขึ้น<sup>21</sup>

### 2. องค์ประกอบของ non-solvent หรือสารก่อรู (pore forming agent)

#### ก) ปริมาณ non-solvent

ในการศึกษาผลของปริมาณ non-solvent ต่ออัตราการปลดปล่อยยา Theophylline จากยาเม็ดเคลือบเยื่อแผ่นไม่สมมาตรที่เตรียมจาก cellulose acetate พบว่าการเพิ่มอัตราส่วน cellulose acetate/acetone ทำให้อัตราการปลดปล่อยยาลดลง จนกระทั่งมีอัตราส่วน 0.12-0.14 จะทำให้อัตราการปลดปล่อยยาเริ่มคงที่ และเมื่อพิจารณาปริมาณ non-solvent หรือน้ำในสารเคลือบ พบว่าปริมาณน้ำร้อยละ 5 ในสารเคลือบที่มีอัตราส่วน cellulose acetate/acetone ที่ต่ำที่สุด สามารถทำให้ยาปลดปล่อยได้เร็วที่สุด โดยปริมาณพอลิเมอร์มีผลต่ออัตราการปลดปล่อยเป็นหลัก โดยชั้น skin layer ที่มีความหนาน้อยกว่ายอมให้ตัวกลางเข้าสู่ระบบได้ดีกว่า แต่เมื่ออัตราส่วนเพิ่มขึ้นส่งผลให้ปริมาณ non-solvent เพิ่มขึ้นและมีบทบาทมากขึ้นแทน โดยน้ำทำให้เกิดรูพรุนใน supportive layer เพิ่มขึ้นและทำให้ตัวกลางสามารถเข้าสู่ภายในระบบได้ดีกว่า<sup>21</sup>

## ข) ปริมาณ pore forming agent

การเตรียมเยื่อแผ่นโคโตนชนิดไม่สมมาตรด้วยวิธี DIPS โดยใช้ซิลิกาเป็นสารก่อรูพรุนเพื่อควบคุมการปลดปล่อยยา sodium sulfamerazine และ sulfamethoxyipyridazine ได้ศึกษาผลของปริมาณสารก่อรูพรุนที่ใช้ในการคั้นตัวของระบบต่อลักษณะโครงสร้างของเยื่อแผ่นไม่สมมาตร พบว่าการใช้ซิลิกาทำให้เกิดเยื่อแผ่นไม่สมมาตร โดยการกระจายและความหนาแน่นของรูพรุนเพิ่มขึ้นตามปริมาณซิลิกา นอกจากนี้การเพิ่มขึ้นของรูพรุนดังกล่าวส่งผลให้ความหนาแน่นและชั้นที่มีรูพรุนของเยื่อแผ่นชนิดไม่สมมาตรมากขึ้นเช่นกัน รูพรุนที่เกิดขึ้นมีขนาดเฉลี่ยเท่ากับขนาดของอนุภาคซิลิกา ดังนั้นขนาดของสารก่อรูพรุนอินทรีย์เป็นตัวกำหนดขนาดของรูพรุนโดยตรง อย่างไรก็ตาม ปริมาณซิลิกาส่งผลต่อรูพรุนจนถึงเพียงค่าหนึ่งเท่านั้น ซึ่งพิจารณาได้จากค่าร้อยละส่วนที่เป็นรูพรุนที่มีค่าสูงสุดร้อยละ 100 หากเติมมากกว่านี้ จะทำให้ได้เยื่อแผ่นชนิดสมมาตรแทน<sup>20</sup>

## ค) การระเหยตัวทำละลาย

การเตรียมเยื่อแผ่นไม่สมมาตรจากโคโตนด้วยวิธี dry/wet phase separation ใช้เป็นสิ่งที่ตกแต่งแผล (wound dressing) สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาต้านแบคทีเรียได้ ได้ถูกนำมาศึกษาลักษณะของเยื่อแผ่นและความสามารถในการยอมให้สารซึมผ่านภายหลังการทำ pre-heat ในระยะเวลาแตกต่างกัน ได้แก่ 10, 20, 40 และ 60 นาที ทั้งนี้ ใน dry process ความหนาของ skin layer มีค่าเพิ่มขึ้นตามเวลาที่ใช้ในการระเหย ส่วนชั้นด้านล่างมีความพรุนลดลงเมื่อเพิ่มเวลาในการระเหย พบว่าการดูดซับน้ำลดลงเมื่อเพิ่มเวลาที่ใช้ในการระเหย เนื่องจากความพรุนของชั้นล่างลดลงส่งผลให้ช่องทางให้น้ำผ่านลดลงไปด้วย รวมทั้งการซึมผ่านของความชื้นลดลงเช่นกัน ขณะที่การซึมผ่านของออกซิเจนเพิ่มขึ้นเมื่อลดระยะเวลาที่ใช้ในการระเหย เนื่องจากขนาดรูพรุนของชั้นล่างใหญ่กว่าโมเลกุลของออกซิเจน ดังนั้นการซึมผ่านของออกซิเจนถูกควบคุมโดย skin layer ซึ่งมีความหนาแน่นสูง<sup>19</sup>

## ง) อุณหภูมิในการคั้นตัว Annealing (Tempering)

จากการศึกษาผลของอุณหภูมิที่ใช้ในการคั้นตัวต่อความสามารถในการยอมให้สารซึมผ่านของเยื่อแผ่นโคโตนชนิดเยื่อแผ่นไม่สมมาตรที่เตรียมด้วยวิธีการกลับวฏภาคจากการเหนียวหน้าด้วยการแพร์ โดยใช้ซิลิกาเป็นสารก่อรูพรุนเพื่อควบคุมการปลดปล่อยยา sodium sulfamerazine และ sulfamethoxyipyridazine พบว่าเมื่อเพิ่มอุณหภูมิที่ใช้ในการคั้นตัวมีผลให้ความสามารถในการซึมผ่านของยา sodium sulfamerazine เพิ่มขึ้น เนื่องจากการเพิ่มอุณหภูมิทำให้พอลิเมอร์ในวฏภาคของเหลวเคลื่อนตัวมากขึ้นเนื่องจากร่างแหวกที่ลายส่งผลให้เกิดการถ่ายเทมวลสารผ่านเยื่อแผ่นได้มากขึ้น<sup>20</sup>

## การประเมินสมบัติของเยื่อแผ่น

การประเมินสมบัติของเยื่อแผ่น ส่วนใหญ่ใช้วิธีการหาโครงสร้างและรูพรุน เนื่องจากมีความสัมพันธ์กับการถ่ายเทมวลสาร ซึ่งส่งผลต่อความสามารถในการแยกสารละลายต่าง ๆ ที่มีส่วนประกอบแตกต่างกัน ทั้งนี้ขนาดของรูพรุนมีผลต่อการกักกันสารมากกว่าสมบัติของวัสดุที่ใช้เตรียมเยื่อแผ่น เพราะการกักกันสารขึ้นอยู่กับขนาดเป็นหลัก การหาขนาดรูพรุนอาจใช้วิธีวัดโดยตรงหรือทางอ้อม วิธีการวัดขนาดรูพรุนและความพรุนของเยื่อแผ่นมีดังนี้ 1) การใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (Electron microscope) 2) วิธี Bubble point เพื่อหาขนาดรูพรุน 3) วิธี Mercury intrusion porometer โดยใช้ปรอทแทนของเหลวอื่นในการแทรกซึมรูพรุนเนื่องจากปรอทมีแรงดึงผิวสูง (0.48 N/m) ข้อดีของ Mercury intrusion สามารถทราบปริมาตรของปรอทที่ความดันต่าง ๆ และทำให้ทราบการกระจายของรูพรุน ปรอทสามารถเข้าไปอยู่ในรูพรุนที่มีขนาดใหญ่ได้ทั้งหมดที่ความดันต่ำ และเมื่อเพิ่มความดันปรอทจึงเข้าไปในรูพรุนที่มีขนาดเล็ก ส่วนข้อเสียคือ อุปกรณ์มีราคาแพง และเมื่อรูพรุนมีขนาดเล็กจำเป็นต้องใช้ความดันสูงมาก และค่าที่ได้รวมถึงรูพรุนตันด้วย ซึ่งแตกต่างกับ bubble point 4) วิธีวัดสภาพการซึมผ่าน (Permeability) เป็นวิธีหาขนาดรูพรุนโดยวัดฟลักซ์ (Flux) ของของเหลวซึ่งปกติใช้น้ำมาผ่านเยื่อแผ่นด้วยความดันคงที่ 5) วิธีการดูดซับก๊าซและปล่อยออก (Gas adsorption – desorption) วิธีนี้เหมาะสมสำหรับเยื่อแผ่นที่มีรูพรุนขนาดเล็กกว่า 5 นาโนเมตร ปัจจุบันอุปกรณ์วัดความพรุนของวัสดุนิยมใช้หลักการนี้ โดยตรวจวัด isotherm ของก๊าซเฉื่อย ซึ่งส่วนมากนิยมใช้ก๊าซไนโตรเจน<sup>2,10,22</sup>

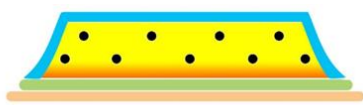
## การประยุกต์ใช้เยื่อแผ่นชนิดไม่สมมาตร สำหรับการควบคุมการปลดปล่อยยา

การควบคุมการปลดปล่อยยาโดยประยุกต์ใช้เยื่อแผ่นไม่สมมาตรสามารถทำได้ในหลายรูปแบบ เช่น เยื่อแผ่นควบคุมการปลดปล่อยยาผ่านผิวหนัง วัสดุตกแต่งแผล ยาเม็ดและแคปซูล ออสโมติก และอื่น ๆ โดยมีรายละเอียดดังนี้

### เยื่อแผ่นควบคุมการปลดปล่อยยาผ่านผิวหนัง

การใช้เยื่อแผ่นไม่สมมาตรควบคุมการปลดปล่อยยาผ่านผิวหนังต้องคำนึงถึงหลักการควบคุมการปลดปล่อยยาผ่านผิวหนัง ทั้งนี้อาจมีวัตถุประสงค์สำหรับออกฤทธิ์แบบเฉพาะที่หรือออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย โดยตัวยาคือต้องซึมผ่านผิวหนังชั้นสเตรตัมคอร์เนียม (Stratum Corneum) ซึ่งเป็นส่วนชั้นนอกสุดของผิวหนังของชั้นอีพิดERMิส (Epidermis) เพื่อกระจายไปยังผิวหนังที่ลึกลงไปและสามารถกระจายไปยังเนื้อเยื่อชั้นต่าง ๆ ในผิวหนัง และยาควรถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือดได้หากต้องการให้ออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย

เนื่องจากผิวหนังชั้นสเตรตัมคอร์เนียมเป็นผิวหนังชั้นนอกสุดของร่างกายและสารต่าง ๆ ซึมผ่านผิวหนังชั้นนี้ได้ยาก จึงเป็นชั้นผิวหนังที่ทำหน้าที่เป็นตัวกำหนดอัตราการซึมผ่านของสารต่าง ๆ เข้าสู่ร่างกายที่ผ่านทางผิวหนัง ซึ่งความชุ่มชื้นของผิวหนังมีผลต่อการซึมผ่านของยาผ่านผิวหนังชั้นนี้ โดยสภาวะที่ผิวหนังมีความชุ่มชื้นจากน้ำสามารถช่วยทำให้ยาซึมผ่านได้มากขึ้น ดังนั้นสารที่สามารถผ่านผิวหนังชั้นนี้เข้าไปได้ ส่วนใหญ่สามารถซึมเข้าไปยังผิวหนังชั้นอื่น ๆ และเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตได้ ปริมาณยาที่บรรจุลงในตำรับที่ไม่ได้ออกแบบให้มีการควบคุมการปลดปล่อยยาที่ดีอาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพและเกิดผลข้างเคียงที่เกิดจากการได้รับยาน้อยหรือมากเกินไปได้ ดังนั้นเยื่อแผ่นชนิดไม่สมมาตรดังรูปที่ 8 เป็นทางเลือกสำหรับการแก้ไขปัญหาการควบคุมการปลดปล่อยยาทางผิวหนังได้<sup>23,24</sup>



- Skin
- Adhesive
- Backing film
- Dense polymer
- Porous polymer
- Drug

**รูปที่ 8** โครงสร้างของแผ่นแปะผิวหนังรูปแบบ Integrally skinned membrane

การนำเยื่อแผ่นชนิดไม่สมมาตรเพื่อใช้ในการควบคุมการปลดปล่อยยาผ่านผิวหนัง เช่น การเตรียมเยื่อแผ่นเซลลูโลสนาโนไฟเบอร์เพื่อเป็นโครงสร้างสำหรับไฮโดรเจล จากนั้นใช้สารเปอร์ริโอดेटคลอไรด์ (periodate–chlorite) ทำปฏิกิริยาออกซิเดชันที่บริเวณผิวหนังของไฮโดรเจล เพื่อให้ผิวหนังไฮโดรเจลมีประจุและพื้นที่ผิวเฉพาะที่มาก เพื่อใช้ควบคุมการปลดปล่อยยาไพโรกซิแคม (piroxicam) ซึ่งเป็นตัวยาที่มีประจุให้ถูกปลดปล่อยผ่านเยื่อแผ่นแบบออกฤทธิ์นาน โดยบรรจุยาเข้าสู่ระบบนี้ที่มีโครงสร้างเยื่อแผ่นไม่สมมาตรในสภาวะพีเอชที่เป็นกลาง ซึ่งตัวยาไพโรกซิแคมสามารถเข้าไปอยู่ตามช่องว่างที่เป็นรูพรุนของชั้นเยื่อแผ่น โดยยาถูกดึงดูดให้ติดกับตัวเยื่อแผ่นด้วยแรงทางไฟฟ้าสถิตระหว่างตัวยามีประจุบวกกับพื้นที่ภายในของเยื่อแผ่นที่มีประจุลบ<sup>25</sup> การปลดปล่อยยาเกิดขึ้นผ่านการซึมผ่านของสารละลายอิเล็กโทรไลต์เข้าสู่เยื่อแผ่นและทำให้แรงอิเล็กโทรสถิตระหว่างตัวยามีประจุบวกกับพื้นที่ผิวภายในของเยื่อแผ่นที่มีประจุลบอ่อนแอลง ส่งผลให้ยาปลดปล่อยออกมาผ่านกระบวนการบดบังกันทางไฟฟ้าสถิตและการแลกเปลี่ยนประจุ ซึ่งจากการทดสอบการปลดปล่อยยาสู่ไซเตียมอะซิเตทบัฟเฟอร์พีเอช 5.5 พบว่าตัวยาสามารถปลดปล่อยออกจากเยื่อแผ่นได้ ดังนั้นเป็นการยืนยันความสามารถ

ของระบบนี้ซึ่งเป็นเยื่อแผ่นชนิดนาโนไฟเบอร์ในการใช้เป็นแผ่นแปะผิวหนังในการควบคุมการปลดปล่อยยา<sup>26</sup>

การควบคุมการปลดปล่อยยาในโตรกลีเซอรินผ่านผิวหนังจากแผ่นแปะผิวหนังแบบกักเก็บตัวยา (reservoir type) โดยเยื่อแผ่นไม่สมมาตรควบคุมการปลดปล่อยตัวยากันอยู่ระหว่างบริเวณที่กักเก็บตัวยากับผิวหนัง การนำเยื่อแผ่นไม่สมมาตรควบคุมการปลดปล่อยยาผ่านผิวหนังมีข้อดีคือ ชั้นที่มีรูพรุนสามารถกักเก็บตัวยาไว้ ในขณะที่ชั้นที่มีความหนาแน่นของพอลิเมอร์ทำหน้าที่เป็นส่วนควบคุมอัตราการปลดปล่อยยา ซึ่งอัตราการปลดปล่อยยาขึ้นกับสมบัติทางกายภาพเคมีของพอลิเมอร์ที่เป็นเยื่อแผ่นและโครงสร้างของเยื่อแผ่น ซึ่งพบว่ามีการใช้งานการใช้ Poly (4-methyl-1-pentene) (TPX) เป็นพอลิเมอร์ของเยื่อแผ่นไม่สมมาตรเพื่อควบคุมอัตราการปลดปล่อยยาในโตรกลีเซอริน ทั้งนี้ในกระบวนการเตรียมเยื่อแผ่น สามารถปรับเปลี่ยนโครงสร้างของเยื่อแผ่นผ่านการควบคุมชนิดและปริมาณสารที่ไม่ใช่ตัวทำละลายพอลิเมอร์ที่เติมลงไปในการละลายสำหรับขึ้นรูป เช่น การเติมวิตามินอล หรือสารลดแรงตึงผิว เช่น Span 80 ลงในสารละลายสำหรับขึ้นรูป ซึ่งเพิ่มรูพรุนภายในเยื่อแผ่นและทำให้เพิ่มอัตราการซึมผ่านของยาผ่านเยื่อแผ่นนี้ได้ นอกจากนี้การเพิ่มความเข้มข้นของยาในตัวกักเก็บช่วยเพิ่มอัตราการปลดปล่อยยาออกจากเยื่อแผ่น ขณะที่การเพิ่มความหนาแน่นของตำรับโดยการเติมโพลีไวนิลไพโรลิโดนมีผลลดอัตราการปลดปล่อยยา<sup>27</sup>

เยื่อแผ่นไม่สมมาตรซึ่งประกอบด้วยนาโนไฟเบอร์ที่เตรียมจากพอลิเมอร์สองชนิด คือ poly (NIPAM-co-stearyl acrylate) ซึ่งไวต่อการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ และ polyethylene glycol dimethacrylates ซึ่งไม่ไวต่อการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ โดยเตรียมด้วยวิธี electrohydrodynamic cojetting ให้แต่ละด้านมีรูปร่างเหมือนกัน พบว่าการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิภายนอกส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างเยื่อแผ่นไม่สมมาตรนี้ โดยการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิจาก 4 องศาเซลเซียส เป็น 37 องศาเซลเซียส หรือสลับกันทำให้โครงสร้างสายโซ่พอลิเมอร์เปลี่ยนรูปในลักษณะหดตัวหรือคลายตัวในขนาดระดับนาโนซึ่งส่งผลต่อการปลดปล่อยของสาร ได้แก่ bovine serum albumin และ dexamethasone phosphate ที่ถูกบรรจุไว้ในเยื่อแผ่นไม่สมมาตรนี้<sup>28</sup>

### วัสดุตกแต่งแผล

ผิวหนังเป็นอวัยวะที่มีบทบาทสำคัญต่อร่างกายโดยมีหน้าที่ปกป้องร่างกายจากอันตรายภายนอกและเป็นส่วนสำคัญในการควบคุมอุณหภูมิของร่างกายและการสูญเสียน้ำ เมื่อผิวหนังได้รับบาดเจ็บจะมีการซ่อมแซมตนเองได้ ซึ่งกระบวนการดังกล่าวมีความซับซ้อน ผลลัพธ์ของกระบวนการซ่อมแซมอาจสมบูรณ์โดยไม่เกิดบาดแผลหรืออาจเกิดแผลเป็นได้ขึ้นกับความรุนแรงและสภาพผิวหนังที่ได้รับบาดเจ็บ การมีบาดแผลที่รุนแรงซึ่งก่อให้เกิดการสูญเสียชั้นผิวหนัง เช่น แผลติดเชื้อเรื้อรัง แผลจากไฟไหม้หรืออุบัติเหตุ จำเป็นต้องได้รับการทำแผลเพื่อรักษาสมดุลอุณหภูมิ ลด

การสูญเสียน้ำ ป้องกันการติดเชื้อ ซึ่งเป็นภาวะที่อาจก่ออันตรายถึงชีวิตได้ และรวมไปถึงเพื่อป้องกันการเกิดแผลเป็นและบาดแผลเรื้อรัง เวชปฏิบัติมาตรฐานที่ใช้ตกแต่งแผลลักษณะดังกล่าวคือ การปลูกถ่ายผิวหนังตนเอง (Autologous skin graft) แต่เนื่องจากการปลูกถ่ายผิวหนังตนเองจำเป็นต้องมีการผ่าตัดเพิ่มเติมซึ่งก่อให้เกิดความเจ็บปวดและบาดแผลเพิ่มขึ้น ดังนั้นอาจไม่เหมาะกับผู้ป่วยบางราย ทำให้มีเวชปฏิบัติทางเลือกอื่น เช่น การปลูกถ่ายผิวหนังจากผู้บริจาค (allograft) ซึ่งมีข้อจำกัดด้านจำนวนผู้บริจาค การเก็บรักษาและฆ่าเชื้อ ในปัจจุบันมีความต้องการการทำให้แผลที่ส่งเสริมให้เกิดกระบวนการซ่อมแซมบาดแผลที่รวดเร็วและเกิดความเจ็บปวดต่อผู้ป่วยน้อยที่สุด จึงได้มีแนวคิดการสร้างเยื่อแผ่นสังเคราะห์เพื่อใช้เป็นวัสดุตกแต่งแผลซึ่งสามารถจัดทำได้ง่ายและสะดวกต่อการเก็บรักษา<sup>29,30</sup>

การเลือกวัสดุตกแต่งแผลควรเลือกให้เหมาะสมกับลักษณะของแผลที่เกิดขึ้น วัสดุตกแต่งแผลที่ดีควรมีคุณสมบัติสำคัญที่ใกล้เคียงกับผิวหนังปกติของมนุษย์ และช่วยส่งเสริมกระบวนการซ่อมแซมผิวหนัง ได้แก่ มีความยืดหยุ่นสูง รักษาความชุ่มชื้น ป้องกันเชื้อโรคหรือสิ่งปนเปื้อนภายนอก ในขณะที่เดียวกันยังสามารถระบายอากาศและของเสีย เช่น น้ำเหลือง และหนองออกจากแผลเพื่อป้องกันการสะสมของเชื้อโรค และควรสะดวกต่อการตกแต่งใช้งานและนำออกจากผิว ซึ่งสมบัติพื้นฐานของวัสดุทั่วไปหากป้องกันสิ่งปนเปื้อนภายนอกและรักษาความชุ่มชื้นได้ มักมีข้อจำกัดคือ ระบายหนองและอากาศได้ต่ำ และวัสดุที่สามารถระบายอากาศและหนองได้ดีมักสามารถป้องกันสิ่งปนเปื้อนได้ต่ำเช่นกัน การประยุกต์ใช้เยื่อแผ่นไม่สมมาตรเป็นวัสดุตกแต่งแผลซึ่งมีคุณสมบัติเฉพาะที่เหมาะสมจึงมีความน่าสนใจ โดยผิวชั้นบนที่มีลักษณะบางและแน่นสามารถช่วยป้องกันเชื้อโรคและสิ่งปนเปื้อนภายนอกได้ และผิวชั้นล่างที่มีลักษณะหนา พรุณ คล้ายฟองน้ำ มีความสามารถในการดูดซับหนองจากแผลได้และระบายอากาศจากแผลได้ดี<sup>30,31</sup> ในขั้นต้นมีการเลือกใช้วัสดุที่มีรูพรุนขนาดใหญ่ได้ชั้นหนาของวัสดุไม่ชอบน้ำ แต่พบปัญหาการระบายน้ำเหลืองหรือหนองออกได้ไม่ดีพอ ทำให้เกิดการคั่งของของเสียที่แผลและจำเป็นต้องเปลี่ยนวัสดุบ่อย จึงมีการพัฒนาเยื่อแผ่นไม่สมมาตรจากวัสดุชนิดเดียว และเตรียมในลักษณะ Loeb-Sourirajan anisotropic membrane ด้วยวัสดุโพลียูรีเทน (polyurethane) พบว่าสามารถใช้รักษาบาดแผลได้ดี และคุณสมบัติที่ไม่ชอบน้ำสามารถกระตุ้นกระบวนการแข็งตัวของเลือดได้<sup>29</sup> การพัฒนาเยื่อแผ่นไม่สมมาตรเพื่อใช้เป็นวัสดุตกแต่งแผลมุ่งเน้นเลือกวัสดุที่มีคุณสมบัติดังที่ได้อธิบายไว้ทั้งหมด ทั้งนี้ตัวอย่างวิธีการขึ้นรูปวัสดุตกแต่งแผล เช่น เทคนิค Dry-wet phase inversion และ การปั่นเส้นใยด้วยไฟฟ้าสถิต (electrospinning technique) มีรายละเอียดดังนี้

Dry-wet phase inversion เป็นเทคนิคที่พัฒนาขึ้นจากวิธี wet phase inversion เพื่อให้ได้ผิวชั้นบนที่มีความหนาและความสมบูรณ์ยิ่งขึ้น และโครงสร้างที่ได้มีรูพรุนขนาดเล็กซึ่งส่งเสริมให้

เกิดกระบวนการซ่อมแซมผิวได้เร็วและเจ็บปวดน้อยกว่า โดยมีกระบวนการผลิตที่ง่ายและไม่ซับซ้อนโดยใช้วิธีการระเหยตัวทำละลายจากสารละลายพอลิเมอร์ก่อนการแลกเปลี่ยนตัวทำละลายและทำให้เกิดเป็นโครงสร้างที่มีรูพรุนขึ้น โดยมีปัจจัยที่ส่งผลต่อลักษณะโครงสร้างของเยื่อแผ่นที่ได้ เช่น ระยะเวลาที่ใช้ในการระเหยตัวทำละลาย รวมถึงชนิดของพอลิเมอร์และตัวทำละลายที่ใช้ ดังนั้นการเลือกใช้พอลิเมอร์จึงต้องเลือกใช้ชนิดที่สามารถใช้เทคนิคดังกล่าวเตรียมให้เกิดโครงสร้างรูพรุนได้ เช่น โคลโตแซนหรือโพลียูรีเทน และสารที่ใช้ในกระบวนการแลกเปลี่ยนตัวทำละลาย เช่น เมทานอล หรืออีทานอล อย่างไรก็ตาม เนื่องจากเป็นตัวทำละลายที่มีพิษสูงจึงต้องมีกระบวนการกำจัดสารเพิ่มเติม ทำให้มีแนวคิดการใช้คาร์บอนไดออกไซด์วิกฤตยิ่งยวด (supercritical carbon dioxide, scCO<sub>2</sub>) ซึ่งเมื่อควบคุมอุณหภูมิและความดันให้เหมาะสมจะมีสมบัติเป็นตัวทำละลาย และสารแลกเปลี่ยนตัวทำละลายในกระบวนการดังกล่าวได้ เรียกเทคนิคนี้ว่า scCO<sub>2</sub> assisted phase inversion ซึ่งสามารถควบคุมปัจจัยที่ส่งผลต่อโครงสร้างและขนาดรูพรุนของเยื่อแผ่นได้ดีกว่า สามารถลดขั้นตอนในการกำจัดสารพิษลงได้ ไม่ปลดปล่อยสารพิษเรือนกระจกระหว่างกระบวนการผลิต และใช้เวลาในการผลิตต่ำกว่า นอกจากนี้ยังมีเทคนิคที่เหนียวนาให้สารละลายพอลิเมอร์เกิดโครงสร้างเยื่อแผ่นด้วยการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ เช่น ในการศึกษากระบวนการผลิตเยื่อแผ่นไม่สมมาตรเพื่อเป็นวัสดุตกแต่งแผลจากกลูโคแมนแนน จากคุณสมบัติสำคัญของกลูโคแมนแนนที่สามารถหล่อเป็นชั้นฟิล์มกันน้ำได้และสามารถเกิดเป็นโครงสร้างรูพรุนผ่านการทำให้แห้งแบบแช่เยือกแข็ง ทำให้ได้วัสดุตกแต่งแผลที่มีความยืดหยุ่นสูง ป้องกันการซึมผ่านของเชื้อจุลินทรีย์ดูดซับของเสียได้ดี และไม่ยับยั้งการเจริญของเซลล์เมื่อเปรียบเทียบกับวัสดุตกแต่งแผลที่เตรียมจากกลูโคแมนแนนที่ใช้เทคนิค dry-wet phase inversion<sup>32</sup>

เทคนิคการปั่นเส้นใยด้วยไฟฟ้าสถิตนี้ใช้ไฟฟ้าแรงดันสูงเพื่อสร้างเส้นใยในระดับนาโนพอลิเมอร์สามารถนำมาใช้ประโยชน์ได้หลากหลาย รวมถึงการใช้เตรียมวัสดุตกแต่งแผล วัสดุตกแต่งแผลมีลักษณะเป็นแผ่นเส้นใยพอลิเมอร์จากการปั่นด้วยไฟฟ้าสถิตที่ต่างกันจำนวนสองชนิด ทำให้เกิดโครงสร้างที่ต่างกันเป็นสองชั้น โดยชั้นบนเป็นเส้นใยพอลิเมอร์ขนาดเล็กและมีความไม่ชอบน้ำ จึงมีความหนาแน่นสูง สามารถป้องกันน้ำและเชื้อโรคได้ ทั้งนี้นิยมใช้พอลิคาโพรแลคโตน (polycaprolactone) หรือพอลิแลคติกแอซิด (polylactic acid) เป็นพอลิเมอร์ของส่วนประกอบ และชั้นล่างเป็นชั้นที่มีรูพรุนจากโครงข่ายเส้นใยนาโนสามมิติที่ชอบน้ำซึ่งมีลักษณะใกล้เคียงกับเมทริกซ์นอกเซลล์ (extracellular matrix) ซึ่งช่วยส่งเสริมการซ่อมแซมของผิว ทั้งนี้ยังสามารถเลือกใช้วัสดุได้หลากหลายชนิด เช่น กรดไฮยาลูรอนิก (hyaluronic acid) และ โซเดียมอัลจิเนต (sodium alginate) การปรับแต่งสมบัติของเยื่อแผ่นทำได้โดยเปลี่ยนแปลงปัจจัยที่ส่งผลต่อเทคนิคการปั่นเส้นใยด้วยไฟฟ้าสถิตได้โดยตรง การควบคุมปัจจัยที่เกี่ยวข้องระหว่าง



กระบวนการผลิตจึงเป็นสิ่งที่จะต้องพิจารณา และยังมีการศึกษาและ พัฒนาการบรรจุยาปฏิชีวนะหรือสารชีวโมเลกุลลงในวัสดุตกแต่ง เพื่อช่วยกำจัดเชื้อและส่งเสริมกระบวนการซ่อมแซมผิวหนัง ด้วย เช่น การศึกษาเยื่อแผ่นชนิดไม่สมมาตรจาก Poly(L-lactide)-sericin และ Poly(L-lactide) บรรจุยาไนโตรฟูราโซน (nitrofurazone) พบว่ายาสามารถซึมผ่านเข้าสู่แผลได้ดีและมี ระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยายาวนานจากการปลดปล่อยยาจาก ผิวชั้นล่างของเยื่อแผ่น<sup>32</sup>

### ยาเม็ดและแคปซูลออสโมติก

การควบคุมการปลดปล่อยยาสามารถทำได้หลายวิธี เช่น การเตรียมระบบนำส่งยาให้อยู่ในรูปแบบเมทริกซ์ หรือการใช้หลักการ ออสโมซิสในการเตรียมยาให้อยู่ในรูปยาเม็ดหรือแคปซูล อย่างไรก็ตามยาที่บรรจุในระบบเมทริกซ์อาจมีค่าชีวประสิทธิผลแปรปรวน ได้จากการเปลี่ยนแปลงการปลดปล่อยยาจากการเปลี่ยนแปลง ความเป็นกรดต่างภายในทางเดินอาหาร ค่าการละลายของตัวยา สำคัญ และสภาพการไหลเวียนของของเหลวในร่างกาย ส่วนระบบ ออสโมซิสนั้นมีการปลดปล่อยยาที่เป็นอิสระจากปัจจัยดังกล่าว<sup>33</sup> ดังนั้นการปลดปล่อยยาจึงอยู่ในรูปแบบสมการอันดับศูนย์ (zero order) ระบบนำส่งยาแบบแคปซูลออสโมติกเป็นระบบที่ถูกเคลือบ ด้วยเยื่อหุ้มลักษณะไม่สมมาตร ซึ่งเปลือกแคปซูลยอมให้น้ำผ่าน ได้มาก จึงสามารถนำส่งยาที่ละลายน้ำน้อยได้ดีกว่าระบบ elementary osmotic pump ทั้งนี้การผลิตแคปซูลออสโมติกที่ ประกอบด้วยเยื่อหุ้มลักษณะไม่สมมาตรซึ่งมีรูพรุนที่เกิดขึ้นเองได้ โดยไม่ต้องใช้เครื่องมือเจาะเหมือนกับรูปแบบอื่นๆ<sup>34</sup> ทำให้ ค่าใช้จ่ายเกี่ยวกับเครื่องมือในการผลิตลดลง

แคปซูลออสโมติกหรือแคปซูลที่เคลือบด้วยเยื่อหุ้มลักษณะไม่ สมมาตร (asymmetric membrane capsule; AMC) เป็นระบบ นำส่งยาแบบออสโมติกชนิดรับประทานที่ถูกจัดอยู่ในรูปแบบ controlled porosity osmotic pump (CPOP) และถูกสร้างขึ้นมา เพื่อแก้ปัญหาที่ยาเหนียวทำให้เกิดการระคายเคืองกระเพาะอาหาร บริเวณที่อยู่ใกล้ช่องหรือรูของยาเม็ดออสโมติกแบบเจาะรูเดียว สำหรับการปลดปล่อยยา เช่น ยาอินโดเมธาซิน ออกจากระบบ elementary osmotic pump ในกรณีของผลิตภัณฑ์ Osmosin<sup>®35</sup> ถูกออกแบบให้ AMC มีความคล้ายคลึงกับแคปซูลเจลลาตินแข็ง แต่ รูพรุนของ AMC เกิดขึ้นได้เอง (in situ poring) โดยไม่ต้องใช้การ เจาะรูด้วยแรงกลหรือแสงเลเซอร์เหมือนการผลิตในรูปแบบอื่น AMC มีส่วนประกอบหลักสองส่วน ได้แก่ ส่วนแกนสำหรับบรรจุยา และส่วนผนังที่มีความแข็งแรงและไม่ละลายน้ำอย่างรวดเร็วและมี ลักษณะเป็นเยื่อหุ้มไม่สมมาตร กล่าวคือบริเวณด้านในเป็นส่วนที่ หนาและพรุน แต่บริเวณด้านนอกเป็นพื้นที่บางและแน่น โดยรู พรุนดังกล่าวมีขนาดอยู่ในช่วง 10 อังสตรอมถึง 100 ไมโครเมตร และมีปริมาณ 5-95% ของโครงสร้าง<sup>36-38</sup> ส่งผลให้อัตราการ เคลื่อนที่ของน้ำผ่านเยื่อเลือกผ่านเข้าสู่ระบบ AMC มากกว่าระบบ

นำส่งยาแบบออสโมติกชนิดอื่น ดังนั้น AMC จึงสามารถนำส่ง ยาที่ละลายน้ำน้อยได้ดีกว่า<sup>39</sup>

## ข้อดีและข้อเสียของแคปซูลที่เคลือบด้วย เยื่อแผ่นลักษณะไม่สมมาตร

แคปซูลออสโมติกหรือแคปซูลที่เคลือบด้วยเยื่อแผ่นลักษณะไม่ สมมาตรมีข้อดีที่เหนือกว่าระบบนำส่งยาแบบออสโมติกชนิด รับประทานรูปแบบอื่นหลายประการ ดังนี้

1. ลดปัญหาการระคายเคืองกระเพาะอาหาร เนื่องจาก AMC มีรูพรุนจำนวนมากเพื่อช่วยกระจายปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อย ออกมาให้รอบๆ แทนการปลดปล่อยยาทั้งหมดที่บริเวณใด บริเวณหนึ่งจากการเจาะรู ดังนั้น AMC ก่อให้เกิดการระคายเคือง ต่อเยื่อเมือกทางเดินอาหารได้น้อย<sup>40</sup>
2. สามารถนำส่งยาที่มีค่าการละลายน้ำต่ำได้ดี เนื่องจากรูพรุน ของ AMC สามารถช่วยให้น้ำเคลื่อนผ่านเยื่อเลือกผ่านเข้าสู่ระบบ ได้เร็วกว่า และสามารถนำส่งยาที่มีความดันออสโมซิสได้<sup>41</sup>
3. อัตราการปลดปล่อยยาของ AMC ไม่ขึ้นกับขนาดรูนำส่ง สาร<sup>42</sup>
4. การเตรียม AMC ทำได้ง่าย ไม่จำเป็นต้องใช้อุปกรณ์ในการ ผลิตเฉพาะ เช่น อุปกรณ์ เครื่องมือหรือเลเซอร์สำหรับเจาะรู<sup>43</sup> อย่างไรก็ตาม AMC มีข้อเสียตรงที่อาหารอาจมีผลต่อการ ปลดปล่อยยา และไม่สามารถคาดการณ์ถึงผลข้างเคียงของ AMC ที่อาจเกิดขึ้นจากการปลดปล่อยยาในปริมาณมาก (dose dumping) อย่างรวดเร็วได้<sup>44</sup>

แคปซูลออสโมติกหรือแคปซูลที่มีเยื่อแผ่นไม่สมมาตรสามารถ เตรียมได้ด้วยเทคนิคการกลั่นตัวภาค โดยใช้พอลิเมอร์ที่ไม่ละลาย น้ำ เช่น cellulose acetate และ ethyl cellulose ร่วมกับสารก่อรู พรุน เช่น glycerin โดยทำให้พอลิเมอร์เปลี่ยนจากรูปสารละลาย เป็นโครงสร้างต่อเนื่องด้วยการตกตะกอนตามหลัก like dissolve like (ตัวถูกละลายที่มีขี้จะละลายในตัวทำละลายที่มีขี้ แต่ไม่ ละลายในตัวทำละลายที่ไม่มีขี้ ส่วนตัวถูกละลายที่ไม่มีขี้จะ ละลายในตัวทำละลายที่ไม่มีขี้ แต่ไม่ละลายในตัวทำละลายที่มี ขี้) และในขณะเดียวกันสารก่อรูพรุนจะเคลื่อนออกมาด้วยการ ละลายของตัวเองและทำให้เกิดรูพรุน<sup>44,45</sup> ซึ่งสามารถเตรียมได้ทั้ง วิธีเตรียมแคปซูลแบบเปียกและวิธีการเตรียมแคปซูลแบบแห้ง

โดยภาพรวม ระบบนำส่งยาที่ควบคุมการปลดปล่อยด้วย หลักการออสโมซิสมีศักยภาพด้านการรักษาที่น่าสนใจ และ AMC เป็นรูปแบบหนึ่งของการนำส่งยาด้วยหลักการนี้ที่สามารถนำส่งยา ได้หลากหลายประเภท จุดเด่นของ AMC คือสามารถผลิตในระดับ อุตสาหกรรมได้ และไม่ต้องใช้เครื่องมือเลเซอร์ในการเจาะรูบน แคปซูลเพื่อให้ยาถูกปลดปล่อยออกมา นอกจากนี้ยังสามารถนำส่ง ยาที่มีค่าการละลายน้ำต่ำได้โดยอาศัยสารก่อแรงดันออสโมซิส (osmogent) และสารช่วยละลายเป็นตัวช่วยละลายยาที่ละลายน้ำ

ไม่ดีขึ้น ระบบ AMC ปลดปล่อยยาด้วยอัตราคงที่หรืออันดับศูนย์ (zero order) ปัจจัยที่มีผลต่อการปลดปล่อยยา ได้แก่ ค่าการละลายของตัวยาสาคัญ ความดันออสโมซิสในระบบ ความหนาของเยื่อแผ่น และระดับความเข้มข้นของสารก่อรูพรุน นอกจากนี้ AMC ยังมีรูปแบบการปลดปล่อยยาในหลอดทดลอง (*in vitro*) และในร่างกาย (*in vivo*) ที่สอดคล้องกัน และสามารถทำนายได้<sup>45</sup> ดังนั้น AMC เป็นระบบควบคุมการปลดปล่อยยาชนิดรับประทานที่มีประสิทธิภาพ

## ตัวอย่างยาเม็ดและแคปซูลออสโมติกที่เตรียมด้วยระบบ AMC

ตัวอย่างของยาเม็ดและแคปซูลออสโมติกที่เตรียมด้วยระบบ AMC มีดังนี้

1. ยาเม็ดไกลคลาไซด์ (gliclazide) ซึ่งเป็นยารักษาโรคเบาหวานชนิดเคลือบเม็ดยาด้วยเทคโนโลยีเยื่อหุ้มไม่สมมาตร ซึ่งสารเคลือบประกอบด้วยเอทิลเซลลูโลสที่ละลายในตัวทำละลายเอทานอล อะซิโตนและน้ำ ในอัตราส่วน 70:20:10 โดยมีโพพิลีนไกลคอลเป็นพลาสติกไซเซอร์ พบว่ายาเม็ดเคลือบที่สารเคลือบมีปริมาณเอทิลเซลลูโลสน้อยแต่ปริมาณโพพิลีนไกลคอลมาก สามารถปลดปล่อยยาด้วยอัตราเร็วคงที่ได้นาน 20 ชั่วโมง และพบว่าสูตรยาเม็ดเคลือบที่ใช้เอทิลเซลลูโลสเป็นพอลิเมอร์กึ่งเยื่อหุ้มไม่สมมาตรปลดปล่อยยาด้วยอัตราเร็วคงที่ได้ดีกว่ายาเม็ดที่เคลือบด้วยโคโตแซน<sup>46</sup>

2. ยาเม็ดทีโอฟีลีน (theophylline) ซึ่งเป็นยาขยายหลอดลม โดยได้ใช้เทคโนโลยีเดียวกันกับการเตรียมยาเม็ดไกลคลาไซด์ โดยมีการปรับความเข้มข้นของสารก่อรูพรุน คือ เมทิลเซลลูโลส พบว่าเมื่อความเข้มข้นของเมทิลเซลลูโลสเพิ่มขึ้นมีผลทำให้อัตราการปลดปล่อยยานี้ลดลง เนื่องจากเมทิลเซลลูโลสที่เพิ่มขึ้นไปปรับเปลี่ยนรูปร่างของรูพรุนจากรูพรุนที่บางกลวงเป็นรูพรุนที่หนาขึ้น และทำให้ยาปลดปล่อยผ่านช่องว่างได้ยากขึ้นด้วย<sup>21</sup>

3. แคปซูลยาอินโดเมทาซิน (Indomethacin) ซึ่งเป็นยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ได้มีการใช้ AMC เป็นเปลือกแคปซูลเพื่อบรรจุยา โดยเตรียมจากสารละลายเซลลูโลสอะซิเตท ความเข้มข้นร้อยละ 15 ในอะซิโตนและเอทานอลในสัดส่วน 9 ต่อ 1 จากนั้นเติมสารก่อรูพรุน (Pore forming agent) โดยสารก่อรูพรุนที่ใช้มี 2 ชนิดคือ กลีเซอรอล และโพลีเอทรีลีนไกลคอล โดยขึ้นรูปแคปซูลโดยการจุ่มแม่พิมพ์แคปซูลลงในสารละลายที่เตรียมไว้เพื่อให้เกิดชั้นบาง ๆ ของแคปซูล พบว่าน้ำหนักแคปซูลแปรผันตรงกับปริมาณรูพรุนที่เกิดขึ้น โดยแคปซูลที่มีกลีเซอรอลเป็นสารก่อรูพรุนจะมีน้ำหนักมากกว่าและปลดปล่อยยาได้มากกว่า<sup>47</sup>

4. แคปซูลยาเฟลอไบโปรเฟน (flurbiprofen) เป็นยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์ (Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) โดยแคปซูลถูกขึ้นรูปจากแม่พิมพ์ที่จุ่มลงใน

สารละลายเซลลูโลสอะซิเตทที่ละลายในอะซิโตนต่อหน้า 90 ต่อ 10 ส่วนตามลำดับ โดยมีกลีเซอรอลเป็นสารก่อรูพรุนและเติมสารก่อแรงดันออสโมติกหรือสารเพิ่มการละลายเข้าไปในแคปซูล พบว่าสารก่อแรงดันออสโมติกที่มีขั้วต่ำและค่าออสโมลาลิตี้ต่ำช่วยการปลดปล่อยยาได้ดี สารเพิ่มการละลายสามารถเพิ่มแรงดันออสโมติกให้ทางอ้อมโดยทำให้ตัวยาละลายมากขึ้นและทำให้เกิดแรงดันออสโมติกจากตัวยากเอง พบว่าแคปซูลที่มีสารก่อแรงดันออสโมติกหรือสารเพิ่มการละลายทำให้ภายในแคปซูลมีความดันออสโมติกเพิ่มขึ้นและสารสำคัญในแคปซูลปลดปล่อยได้เร็วขึ้น<sup>48</sup>

5. แคปซูลยาอะไซโคลเวีย (acyclovir) ซึ่งเป็นยาต้านไวรัสใช้รักษาและป้องกันโรคเริม ยานี้ถูกดูดซึมได้ไม่ดีในทางเดินอาหาร และถูกดูดซึมโดยกระบวนการไม่อาศัยพลังงาน (Passive diffusion) ยาจึงดูดซึมช้าและยามีค่าครึ่งชีวิตในระบบทางเดินอาหารที่สั้นและมีโอกาสที่ยาละลายตัวก่อนการดูดซึม จึงมีความสนใจเพื่อใช้ AMC ในการควบคุมการปลดปล่อยยา เพื่อเพิ่มค่าครึ่งชีวิตของยาและลดปริมาณยาที่ใช้ให้น้อยลง รวมทั้งลดความถี่ในการบริหารยา โดยแคปซูลประกอบด้วยเซลลูโลสอะซิเตทเป็นพอลิเมอร์ โดยเติมกลีเซอรอลเป็นสารก่อรูพรุนและไซเตียมลอริลซัลเฟตเป็นสารก่อแรงดันออสโมติก พบว่าปริมาณของกลีเซอรอลที่น้อยจะทำให้เกิดรูพรุนน้อยและส่งผลให้น้ำเข้าสู่ระบบได้ยาก ปริมาณของสารก่อแรงดันออสโมติกที่น้อยมีผลลดปริมาณน้ำที่เข้าสู่ระบบด้วยเช่นกัน ในขณะที่ปริมาณของพอลิเมอร์ที่มากขึ้นมีผลทำให้ชั้นของแคปซูลหนาขึ้นและลดปริมาณน้ำที่เข้าสู่ระบบ ทำให้ยาละลายได้ไม่ดีและส่งผลต่อการดูดซึมยา ดังนั้นปริมาณของสารก่อรูพรุนและสารก่อแรงดันออสโมติกแปรผันตรงกับการดูดซึมยา แต่ปริมาณของพอลิเมอร์แปรผกผันกับการดูดซึมยา<sup>49</sup>

6. แคปซูลยาคาร์วีโดลอล (carvedilol) ซึ่งเป็นยารักษาโรคหัวใจ ยานี้มีการละลายขึ้นอยู่กับค่าความเป็นกรดต่างของสารละลาย โดยยาละลายได้ดีในสารละลายที่มีความเป็นกรด จึงมีการประยุกต์ใช้ AMC ในการควบคุมการปลดปล่อยยา โดยขึ้นรูปของแคปซูลด้วยเซลลูโลสอะซิเตทที่เตรียมในอะซิโตนต่อหน้าในสัดส่วน 45 ต่อ 5 ตามลำดับ โดยมีกลีเซอรอลเป็นสารก่อรูพรุน ปริมาณของสารก่อรูพรุนที่เพิ่มขึ้นส่งผลให้น้ำหนักของแคปซูลเพิ่มขึ้น โดยในแคปซูลมีการบรรจุฟรุกโทส (Fructose) และกรดฟูมาริก (Fumaric acid) เพื่อทำหน้าที่เป็นสารก่อแรงดันออสโมติก และสารควบคุมความเป็นกรดต่าง (pH regulating agent) โดยระบบปลดปล่อยยาพร้อมกับกรดฟูมาริกเพื่อทำให้สภาพแวดล้อมรอบตัวยามีความเป็นกรดเสมอในขณะที่ปลดปล่อยและทำให้ยาสามารถละลายได้โดยไม่ขึ้นกับสภาพแวดล้อมของระบบทางเดินอาหาร รวมทั้งควบคุมการปลดปล่อยยาได้นานขึ้น<sup>50</sup>

7. แคปซูลยาอะทีโนลอล (atenolol) ซึ่งเป็นยารักษาโรคความดันโลหิตสูงที่มีการประยุกต์ใช้ AMC ในการควบคุมการปลดปล่อยยา โดยขึ้นรูปแคปซูลจากแม่พิมพ์จุ่มลงในเซลลูโลสอะซิเตทที่เตรียมในสารละลายอะซิโตนต่อหน้าในสัดส่วนเท่ากับ 45 ต่อ 5 ตามลำดับด้วยการใช้กลีเซอรอลเป็นสารก่อรูพรุน โดยภายใน

แคปซูลมีการเติมกรดซิตริกเพื่อเพิ่มความเป็นกรดและช่วยเพิ่มการดูดน้ำเข้าสู่ระบบส่งผลให้ละลายเพิ่มขึ้นจากสภาวะความเป็นกรดและปริมาณของน้ำที่เพิ่มขึ้น และทำให้การปลดปล่อยยาออกจากกระบบเพิ่มมากขึ้น นอกจากนี้ภายในแคปซูลยังมีการใส่สารเพิ่มความหนืด คือ ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส ซึ่งปริมาณสารเพิ่มความหนืดที่เหมาะสมสามารถช่วยทำให้ยาปลดปล่อยได้มากขึ้น<sup>51</sup>

8. ยาเม็ดไนเฟดิปีน (nifedipine) มีการพัฒนาระบบนำส่งยาที่จะช่วยปลดปล่อยยาในเฟดปีนซึ่งเป็นยารักษาโรคความดันโลหิตสูงที่มีการละลายน้ำต่ำ ด้วยระบบบ่มแรงดันออสโมติกจากการพองตัว (swellable elementary osmotic pump) โดยเมื่อยาถูกตอกอัดเป็นเม็ดโดยประกอบด้วยตัวยาสำคัญ สารช่วยพองตัว คือ HPMC สารช่วยเปียก คือ sodium lauryl sulfate (SLS) และสารก่อดันออสโมติกคือโพแทสเซียมคลอไรด์ (potassium chloride, KCl) จากนั้นเคลือบด้วยเซลลูโลสอะซิเตทโดยใช้น้ำมันละหุ่ง (castor oil) เป็นพลาสติกไซเซอร์ โดยละลายในตัวทำละลายอะซิโตนต่อเอทานอลในสัดส่วน 40 ต่อ 60 ตามลำดับ พบว่าสารช่วยเปียกในปริมาณที่มากขึ้นสามารถเพิ่มการปลดปล่อยยาออกจากกระบบ โดยเมื่อเพิ่มปริมาณ HPMC มากขึ้นถึงระดับหนึ่งจะไม่ส่งผลต่อการปลดปล่อยยา นอกจากนี้การเติม sodium lauryl sulfate สามารถเพิ่มการปลดปล่อยยาได้อย่างมากเมื่อมีปริมาณ 15 มิลลิกรัมต่อเม็ด พบว่าโพแทสเซียมคลอไรด์ปริมาณ 100 มิลลิกรัมต่อเม็ดเพียงพอในการรักษาระดับแรงดันออสโมติกได้นาน 10 ชั่วโมงโดยเมื่อเพิ่มปริมาณ KCl มากกว่านี้ไม่ส่งผลต่อการคงระดับแรงดันออสโมติก<sup>52</sup>

### การประยุกต์ใช้เยื่อแผ่นชนิดไม่สมมาตรสำหรับประโยชน์อื่น

ความพิการที่กระดูก (bone defects) เป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญที่พบได้ในมนุษย์ ปัจจุบันมีการรักษาด้วยการปลูกถ่ายกระดูก แต่มีรายงานว่า การนำไฟโบรบลาสต์ปลูกถ่ายเข้าไปในบริเวณที่เสื่อมสภาพอย่างรวดเร็วทำให้เกิดเปลือกหุ้มชนิดเยื่อเหนียว (fibrous capsule) ซึ่งยับยั้งการเจริญของหลอดเลือดและเซลล์ osteoblast ทำให้กระดูกไม่เชื่อมติดกัน (bone nonunion) จึงได้มีการพัฒนาวิธีการรักษาใหม่เพื่อแก้ไขปัญหานี้ โดยใช้วิธีการชักนำให้กระดูกคืนสภาพ หลักการของการชักนำให้กระดูกคืนสภาพคือการแยกเนื้อเยื่ออ่อนจากกระดูกที่มีความพิการโดยใช้เยื่อเกี่ยวพัน (barrier membrane) ทั้งนี้ช่องว่างที่เกิดจากเยื่อเกี่ยวพันทำหน้าที่เป็นตัวยับยั้งการเกิดเปลือกหุ้มชนิดเยื่อเหนียวและมีการสร้างกระดูกในลิ้มเลือดใต้เยื่อเกี่ยวพันนั้น

เนื่องจากยาแอสไพรินและสารเคอร์คูมินเป็นสารที่มีคุณสมบัติเร่งการสร้างกระดูกใหม่ทั้งคู่ จึงได้มีการศึกษาเพื่อออกแบบเยื่อแผ่นไม่สมมาตรที่บรรจุทั้งแอสไพรินและเคอร์คูมินสำหรับการชักนำให้กระดูกคืนสภาพ<sup>53</sup> นอกจากนี้ในการชักนำให้กระดูกคืนสภาพบริเวณกระดูกเบ้าฟัน (alveolar bone) ได้มีการออกแบบ

ให้เยื่อหุ้มนั้นบรรจุตัวยาปฏิชีวนะด้วย เช่น ยา tetracycline, chlorhexidine และ amoxicillin เพื่อป้องกันการติดเชื้อบริเวณที่ทำการรักษา โดยบรรจุยาเหล่านี้ภายในเยื่อแผ่นไม่สมมาตรที่เตรียมจากวัสดุผสมระหว่างคอลลาเจนและไคโตซาน พบว่ายาที่มีการเสื่อมสลายน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาที่อยู่ในเยื่อหุ้มคอลลาเจนหรือเยื่อหุ้มไคโตซานเดี่ยว<sup>54</sup> เยื่อแผ่นไม่สมมาตรยังประยุกต์ใช้ในงานการผ่าตัดหัวใจและหลอดเลือดได้ด้วย โดยใช้เป็นเยื่อหุ้มที่ใช้แลกเปลี่ยนแก๊สในเครื่องเอ็กซ์โม<sup>55</sup>

สำหรับระบบการควบคุมการปลดปล่อยยาที่เตรียมและขึ้นรูปได้ไม่ยากคือการเตรียมในรูปแบบเมทริกซ์โดยยาจะกระจายอยู่ภายในพอลิเมอร์ ซึ่งอาจพบปัญหาที่ตัวยามีการปลดปล่อยนานเกินไป เนื่องจากเยื่อหุ้มยอมให้ยาซึมผ่านต่ำ หรือยาที่มีการละลายน้ำน้อย นอกจากนี้ในบางกรณียังพบการกักตัวยาไว้ในเนื้อพอลิเมอร์มากเกินไป จึงมีการพัฒนาเยื่อแผ่นไม่สมมาตรเพื่อเป็นตัวบรรจุและควบคุมการปลดปล่อยตัวยาให้กับระบบนำส่งยาสู่มิวหนิงเพื่อส่งเสริมการซึมผ่านของยา<sup>56</sup> เช่น การนำเยื่อแผ่นไม่สมมาตรที่เตรียมจากพอลิสไตรีน-บล็อก-พอลิไวนิลไพร์ดีนมาห่อหุ้มด้วยเบต้า-ไซโคลเดกซ์ทริน พบว่าเยื่อแผ่นนี้มีความเข้ากันได้ทางชีวภาพและสามารถยึดติดกับวัสดุหลายชนิด เช่น แก้ว ซิลิโคน นอกจากนี้เมื่อนำมาใช้ในการนำส่งสาร Triclosan พบว่าสามารถบรรจุสารนี้ได้ถึง 305.5 ไมโครกรัมต่อตารางเซนติเมตร และสามารถปลดปล่อยยาได้ยาวนานถึงสองสัปดาห์<sup>57</sup>

วิศวกรรมเนื้อเยื่อซึ่งเกี่ยวข้องกับการสร้าง ทดแทน หรือซ่อมแซมเนื้อเยื่อที่ปกติไม่มีการสร้างใหม่ นับเป็นอีกหนึ่งศาสตร์ที่มีการนำเยื่อแผ่นไม่สมมาตรมาใช้กันอย่างแพร่หลาย โดยมีการนำเทคโนโลยีเยื่อแผ่นไม่สมมาตรสำหรับเป็นโครงเลี้ยงเซลล์<sup>58</sup> ตัวอย่างอวัยวะที่มีการใช้ศาสตร์นี้ในการเตรียมหรือขึ้นรูปคือ หลอดเลือด ซึ่งมีข้อดีที่เหนือกว่าการปลูกถ่ายด้วย Allograft และ xenograft ตรงที่มีโอกาสเกิดปฏิกิริยาต่อต้านอวัยวะใหม่น้อยกว่า<sup>59</sup> นอกจากหลอดเลือดแล้ว ยังนิยมใช้เทคโนโลยีวิศวกรรมเนื้อเยื่อในการส่งเสริมการซ่อมแซมกระดูกและเนื้อเยื่ออ่อนอื่น ๆ โดยมีการประยุกต์ใช้เยื่อแผ่นไม่สมมาตรที่เตรียมจากพอลิเมอร์โพลีกลีเซอรอลซีบาเคตเป็นโครงเลี้ยงเซลล์เนื้อเยื่ออ่อน ซึ่งปกติพอลิเมอร์นี้ถูกเตรียมเป็นเยื่อหุ้มสมมาตร ดังนั้นทำให้มีข้อจำกัดในการใช้เนื่องจากเนื้อเยื่ออ่อนส่วนมากมีสมบัติเชิงกลแบบไม่สมมาตร จึงได้มีการออกแบบใช้โพลีกลีเซอรอลซีบาเคตเพื่อเตรียมเป็นเยื่อแผ่นไม่สมมาตรสำหรับเป็นโครงเลี้ยงเซลล์เพื่อให้มีสมบัติใกล้เคียงกับเนื้อเยื่อที่ต้องการซ่อมแซม<sup>60</sup>

## สรุป

ระบบการนำส่งยาที่ประยุกต์เทคโนโลยีเยื่อแผ่นเพื่อควบคุมการนำส่งยาโดยเฉพาะเยื่อแผ่นชนิดไม่สมมาตรมีจุดเด่นที่เหนือกว่าชนิดสมมาตรคือ ทนต่อแรงกลและการอุดตันบริเวณผิวหน้าของเยื่อแผ่นได้สูงกว่า มีอัตราการไหลที่สูง อย่างไรก็ตาม

ระบบที่พัฒนาขึ้นจะมีประสิทธิภาพมากน้อยเพียงใดขึ้นอยู่กับวิธีการเตรียมเป็นหลัก ดังนั้นจึงจำเป็นต้องเข้าใจกระบวนการเตรียม ซึ่งการเตรียมโดยการกลั่นตัวภาคอาศัยหลักทางเทอร์โมไดนามิกมาอธิบายปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้น รวมถึงปัจจัยที่มีผลต่อสมบัติและโครงสร้างของระบบ เช่น องค์ประกอบของสารละลายพอลิเมอร์และตัวทำละลาย องค์ประกอบของ non-solvent หรือ pore forming agent การระเหยตัวทำละลาย และอุณหภูมิในการคืนตัว ซึ่งการประเมินสมบัติของเยื่อแผ่นรูพรุนสามารถใช้วิธีการใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน การใช้วิธี bubble point การใช้วิธี mercury intrusion porometer การใช้วิธีวัดสภาพการซึมผ่าน การใช้วิธีการดูดซับก๊าซและปล่อยออก เป็นต้น การประยุกต์ใช้เยื่อแผ่นไม่สมมาตรในการควบคุมการปลดปล่อยยา เช่น ใช้เป็นเยื่อแผ่นควบคุมการปลดปล่อยยาผ่านผิวหนัง วัสดุตกแต่งแผล ยาเม็ดและแคปซูลออสโมติก และวัสดุวิศวกรรมเนื้อเยื่อ

### กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ และ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร และนายตะวัน นุชนท, นายวิชากร เว่ย, นางสาวพลอยทิมล แซ่เห่งยิม และนายชูติโรจน์ ทิพพิพากร ที่สนับสนุนการดำเนินการจนสำเร็จลุล่วง

## References

- Baker RW. *Membrane technology and applications*. McGraw-Hill, New York. 2000.
- รัตนา จิระรัตนานนท์. กระบวนการแยกเยื่อแผ่น. ภาควิชาวิศวกรรมเคมี, มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี. 2541.
- Bechhold H. Kolloidstudien mit der Filtrationsmethode. *Z Physik Chem* 1907;60:257.
- Kim AS, Kim HJ. Membrane thermodynamics for osmotic phenomena. 2017.
- Kusworo TD, Supriyadi BJ, Hakika DC. Enhanced separation performance of cellulose acetate membrane for brackish water separation using modification of additives and thermal annealing. *Int J Waste Resources* 2014;4:1.
- Bhongsuwan D., Bhongsuwan T. Preparation of cellulose acetate membranes for ultra- nano-filtrations. *Kasetsart J (Nat Sci)* 2008;42:311-317.
- Shoba B, Jeyanthi J, Vairam S. Synthesis, characterization of cellulose acetate membrane and application for the treatment of oily wastewater. *Env Tech* 2020;41:1590-1605.
- Loeb S, Sourirajan S. Sea water demineralization by means of an osmotic membrane. In saline water conversion II, advances in chemistry series number 28. American chemical society, Washington ;1963.
- Henis JMS, Tripodi MK. A novel approach to gas separation using composite hollow fiber membranes. *Sep Sci Tech* 1980;15:1059.
- Sakai K. Artificial kidney engineering dialysis membrane and dialyzer for blood purification. *J Chem Eng Japan* 1997;30:587-599.
- Strathmann H, Giorno L, Drioli E. An introduction to membrane science and technology. Institute on membrane technology, University of Calabria, Italy, 2006.
- Filho GR, Ribeiro SD, Merireles CDS, Silva LGD, Ruggiero R, et al. Release of doxycycline through cellulose acetate symmetric and asymmetric membranes produced from recycled agroindustrial residue: *Sugarcane bagasse*. *Ind Crops Prod* 2011;33:556-571.
- Lloyd DR. Material science of synthetic membranes, in S. Sopurirajan and Matsuura (Eds). ACS symposium series 269. Washington, DC, 1985.
- Lonsdale HK. The growth of membrane technology. *J Membr Sci* 1982;10:81-181.
- Push W, Walch A. Synthetische membran-Herstellung. *Angew Chem* 1982;94:670-695.
- Strathmann H. Membrane separation processes. *J Membr Sci* 1981; 9:121.
- Strathmann H. Trennung von molekularen Mischungen mit Hilfe synthetischer Membranen, Wissenschaftliche Forschungsberichte, series II: Anwendungstechnik und angewandte Wissenschaft, Vol. 2, Dr Dietrich Steinkopff Verl, Darmstadt, West Germany, 1979.
- Rautenbach R, Albrecht R. Membrane processes. Chichester. John Wiley & Sons, 1989.
- Mi FL, Wu YB, Shyu SS, Chao AC, Lai JY, et al. Asymmetric chitosan membranes prepared by dry/wet phase separation: a new type of wound dressing for controlled antibacterial release. *J Membr Sci* 2003; 212:237-254.
- Santos DES, Neto CGT, Fonseca JLC, Pereira MR. Chitosan macroporous asymmetric membranes-preparation, characterization and transport of drugs. *J Membr Sci* 2008;325:362-370.
- Altinkaya SA, Yenil H. In vitro drug release rates from asymmetric-membrane tablet coating: prediction of phase-inversion dynamics. *Biochem Eng J* 2006;28:131-139.
- Mulder M. Basic principles of membrane technology : Kluwer academic publishers.1996, pp.157-183.
- คัทลียา เมฆจรลกุล, การดูดซึมทางผิวหนัง (Percutaneous absorption, คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม, Center for Continuing Pharmaceutical Education 2560, code:1009-1-000-003-12-2560.
- ศุภกาน ศรีเพ็ชร์, การควบคุมคุณภาพแผ่นแปะผิวหนังนำส่งยา, กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์, Center for Continuing Pharmaceutical Education 2560, code:3002-1-000-001-08-2560.
- Charumanee S, Weiss-Greiler P, Wolschann P, Viernstein H, Titwan A, Sirithunyalug J, Okonogi S. Thermodynamic investigations on the inclusion complexation of piroxicam with cyclodextrin derivatives. *Scientia Pharmaceutica* 2005;73(3):147-161.
- Plappert SF, Liebner FW, Konnerth J, Nedelec J-M. Anisotropic nanocellulose gel-membranes for drug delivery: Tailoring structure and interface by sequential periodate-chlorite oxidation. *Carbohydr Polym* 2019;226:115306.
- Wang DM, Lin FC, Chen LY, Lai JY. Application of asymmetric TPX membranes to transdermal delivery of nitroglycerin. *J Control Release* 1998;50:187-195. Doi: 10.1016/S0168-3659(97)00133-8.
- Jalani G, Jung CW, Lee JS, Lim DW. Fabrication and characterization of anisotropic nanofiber scaffolds for advanced drug delivery systems. *Int. J. Nanomedicine* 2014;9(Supplement 1):33-49.



29. Morgado PI, Aguiar-Ricardo A, Correia IJ. Asymmetric membranes as ideal wound dressings: an overview on production methods, structure, properties and performance relationship. *J Membr Sci* 2015;490:139-151.
30. Mousavi SM, Zarei M, Hashemi SA, Ramakrishna S, Chiang W-H, Lai CW, Gholami A, Omidifar N, Shokipour M. Asymmetric membrane: a potential scaffold for wound healing applications. *Symmetry* 2020;12(7):1100.
31. Graça MFP, de Melo-Diogo D, Correia IJ, Moreira AF. Electrospun Asymmetric Membranes as promising wound dressings: a review. *Pharmaceutics* 2021;13:183.
32. Genevro GM, Gomes Neto RJ, Beppu MM, de Moraes MA, Paulo LA, Lopes PS. Glucomannan asymmetric membranes for wound dressing. *J Mater Res* 2019;34(4):481-9.
33. Philip AK, Pathak K. Osmotic flow through symmetric membrane: a means for controlled delivery of drugs with varying solubility. *AAPS PharmSciTech* 2006;7:E1-E11.
34. Verma RK, Krishna DM, Garg S. Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems. *J Control Release* 2002;79:7-27.
35. Ruilope LM. Long-term protection in at-risk hypertensive patients: a role for nifedipine GITS. *Blood Press* 2002;11:106-109.
36. Zentner GM, Rork GS, Himmelstein KJ, Inventors. Controlled porosity osmotic pump. *U.S. patent* US4968507A. 1990.
37. Corese R, Theeuwes E, Inventors. Osmotic device with hydrogel driving member. *U.S. patent* US4327725A. 1982.
38. Haslam JL, Rork GS, Inventors. Controlled porosity osmotic pump. *U.S. patent* US4880631A. 1989.
39. Lin YK, Ho H. Investigation on the drug releasing mechanism from an asymmetric membrane coated capsule with an in situ formed delivery orifice. *J Control Release* 2003;89:57-69.
40. Kumaravelrajan R, Narayanan N, Suba V. Development and evaluation of controlled porosity osmotic pump for nifedipine and metoprolol combination. *Lipids Health Dis* 2011;10:1-13.
41. Makhija SN, Vavia PR. Controlled porosity osmotic pump-based controlled release systems of pseudoephedrine including cellulose acetate as semipermeable membrane. *J Control Release* 2003;89:5-18.
42. Babu CA, Prasada MR, Vijaya R. Controlled porosity osmotic pump-an overview. *J Pharm Res Health Care* 2010;2:114-126.
43. Vyas SP, Khar RK. Controlled drug delivery concepts and advances. 2 ed. New Delhi: Vallabh Prakashan; 2012.
44. Gupta S, Singh RP, Sharma R, Kalyanwat R, Lokwani P. Osmotic pumps: a review. *Pharmacie Globale (IJCP)* 2011;6:1-8.
45. Thakor RS, Majmudar FD, Patel JK, Rajaput GC. Review: osmotic drug delivery systems current scenario. *J Pharm Res* 2010;3:771-775.
46. Dinesh P, Vivek B, Sunny S, Moon RS. Formulation and evaluation of asymmetric membrane mediated osmotic drug delivery system of gliclazide by applying Taguchi's L-8 design. *Jordan J Pharm Sci* 2012;5(3):171-193.
47. Kaur R, Gupta A, Kaur R, Kaur JB. Development and evaluation of asymmetric membrane capsules of Indomethacin: new prospect in osmotic drug delivery. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2013;21(2):32-37.
48. Choudhury P, Ranawat M, Pillai M, Chauhan C. Asymmetric membrane capsule for osmotic delivery of flurbiprofen. *Acta Pharm* 2007;57:343-350.
49. Sonkar A, Kumar A, Pathak K. Cellulose acetate 398-10 asymmetric membrane capsules for osmotically regulated delivery of acyclovir. *J Pharm* 2016;2016:12.
50. Guarve K, Gupta GD. Asymmetric membrane capsules for extended delivery of the weakly basic drug carvedilol. *Pharmaceutics* 2010;2(2):199-208.
51. Guarve K, Gupta GD. Formulation and evaluation of extended release asymmetric membrane capsules of atenolol. *Curr Drug Deliv* 2011;8:159-163.
52. Nokhodchi A, Momin MN, Shokri J, Shahsavari M, Rashidi PA. Factors affecting the release of nifedipine from a swellable elementary osmotic pump. *Drug Deliv* 2008;15(1):43-8.
53. Ghavimi AM, Shahabadi BA, Jarolmasjed S, Memar YM, Dizaj MS, Sharifi S. Nanofibrous asymmetric collagen/curcumin membrane containing aspirin-loaded PLGA nanoparticles for guided bone regeneration. *Sci Rep* 2020;10:18200.
54. Ma S, Adayi A, Liu Z, Li M, Wu M, Xiao L, Sun Y, Cai Q, Yang X, Zhang X, Gao P. Asymmetric collagen/chitosan membrane containing minocycline-loaded chitosan nanoparticles for guided bone regeneration. *Sci Rep* 2016;6:31822.
55. Fukuda M, Furuya T, Sadano K, Tokumine A, Mori T, Saomoto H. Electron microscopic confirmation of anisotropic pore characteristics for ECMO membranes theoretically validating the risk of SARS-CoV-2 permeation membranes. *Membr* 2021;11(7):529.
56. Silvestri D, Cristallini C, Puppi D, Ciardelli G, Barbani N, Giusti P. Poly(methyl methacrylate) membranes with controlled porosity for advanced multi-step drug elution. *J Appl Biomater Biomech* 2007;5(2):95-106.
57. Huanf T, Manchanda P, Zhang L, Shekhah O, Khashab MN, Eddaoudi M, Peinemann VK. Cyclodextrin-functionalized asymmetric block copolymer films as high-capacity reservoir for drug delivery. *J Membr Sci* 2019;584:1-8.
58. de Mulder ELW, Buma P, Hannink G. Anisotropic porous biodegradable scaffolds for musculoskeletal tissue engineering. *Materials (Basel)* 2009;2(4):1674-1696.
59. Wang Z, Zhang W, Xie C, Wen F, MA C, Lin N, Thian SE, Wang X. Geometric anisotropy on biomaterials surface for vascular scaffold design: engineering and biological advances. *J Phys Mater* 2003;2:032003.
60. Hsu CN, Lee PY, Tuan-Mu HY, Li CY, Hu JJ. Fabrication of a mechanically anisotropic poly(glycerol sebacate) membrane for tissue engineering. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2018;106(2):760-770.