



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ การศึกษาและพัฒนาอย่างธรรมชาติเพื่อใช้เป็นฟิล์ม backing สำหรับแผ่น
ปิดที่ใช้ในการนำส่งยาทางผิวหนัง

โดย ดร. สุภา วิรเศรษฐ์

มิถุนายน 2555

สัญญาเลขที่ MRG5380023

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ การศึกษาและพัฒนาอย่างธรรมชาติเพื่อใช้เป็นฟิล์ม backing สำหรับแผ่น
ปิดที่ใช้ในการนำส่งยาทางผิวหนัง

ผู้วิจัย ดร. สุภา วิเศษษฐ์

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ ม.มหิดล

สนับสนุนโดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกว.ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

บทคัดย่อ

ในงานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาสมบัติการเป็น backing materials เพื่อใช้ในการทำแผ่นปิดชนิดไวต่อแรงกดของยางธรรมชาติที่ผ่านการพรีวัลคาไนซ์ด้วยระบบเปอร์ออกไซด์ (PPNR) และยางธรรมชาติที่ผ่านการปรับแต่งโครงสร้างโดยวิธีอีพ็อกซิเดชัน (PPENR) และการปรับแต่งโครงสร้างที่พื้นผิวของยางโดยวิธีการกราฟด้วย acrylamide monomer (PPNR-g-AAm) โดยสมบัติของการเป็น backing फिल्मที่ศึกษาได้แก่ Young's modulus อัตราการซึมผ่านของแก๊สออกซิเจน (OTR) และไอน้ำ (WVTR) จากผลการทดลองพบว่าค่า Young's modulus ของ PPNR PPENR และ PPNR-g-AAm มีค่าใกล้เคียงกับค่า Young's modulus ของผิวหนัง โดยค่าสูงสุดมีค่าประมาณ 8 เท่าของค่า Young's modulus ของผิวหนัง ในส่วนของ OTR และ WVTR พบว่าเมื่อค่า glass transition temperature (T_g) ของ PPNR และ PPENR สูงขึ้น ค่า OTR และ WVTR ลดลง เนื่องจากการเคลื่อนไหวของสายโซ่โมเลกุล และ free volume ลดลง ในส่วนของ PPENR พบว่าเมื่อ mole % epoxide เพิ่มขึ้น ค่า OTR ลดลง เนื่องจากการที่หมู่ epoxide เพิ่มขึ้น ทำให้สายโซ่โมเลกุลมี rigidity เพิ่มมากขึ้น อย่างไรก็ตามพบว่าค่า WVTR เพิ่มขึ้นเนื่องจากความมีขั้วเพิ่มขึ้น การปรับแต่งโครงสร้างพื้นผิวของ PPNR (PPNR-g-AAm) ทำให้ OTR และ WVTR เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย ในส่วนของการยึดติดระหว่าง PPNR based films กับกาวชนิดไวต่อแรงกดประเภทอะคริเลทโดยกาวที่ใช้เป็นกาวทางการค้าได้แก่ DURO-TAK 87-4098 และ DURO-TAK 87-4287 ได้ทำการทดสอบแรงดึงลอกโดยวิธี peel test และทำการวัดค่าพลังงานพื้นผิวของฟิล์มโดยการวัดมุมสัมผัส และศึกษากลไกการยึดติดด้วยเทคนิค Reflection Absorption Infrared Spectroscopy ผลการทดสอบพบว่าการยึดติดดีขึ้นเมื่อฟิล์มมีขั้วมากขึ้น และเมื่อกาวมีหมู่ฟังก์ชันที่สามารถทำปฏิกิริยากับฟิล์มได้

คำหลัก : เปอร์ออกไซด์พรีวัลคาไนซ์ อีพ็อกซิเดชัน การปรับแต่งโครงสร้างพื้นผิว backing materials

Abstract

The backing required properties of peroxide prevulcanized natural rubber (PPNR) and modified natural rubbers by epoxidation (PPENR) and surface grafting with acrylamide monomer (PPNR-g-AAm) were investigated. The properties that were of interest included Young's modulus, oxygen transmission rate (OTR), and water vapor transmission rate (WVTR). The Young's moduli of all films were closed to that of the skin. The highest obtained Young's modulus was approximately 8 times higher than that of the skin. The OTR and WVTR of PPNR and PPENR films decreased with increasing their glass transition temperature due to the reduction of chain mobility and free volume. As mole % epoxide of PPENR increased the OTR decreased because of higher rigidity of the polymer chains, however, the WVTR increased because polarity increased. Both the OTR and WVTR of PPNR-g-AAm were slightly higher than those of PPNR. Adhesion between PPNR or PPENR or PPNR-g-AAm and commercial acrylate based adhesives (DURO-TAK 87-4098 and DURO-TAK 87-4287) was determined by peel test. Film surface energy was determined by contact angle whereas the adhesion mechanism was revealed by Reflection Absorption Infrared Spectroscopy. The results showed that higher polarity of the films resulted in better adhesion. In addition, reactive functionality of the adhesive had a strong influence on the adhesive strength.

Keywords : Peroxide prevulcanized, Epoxidation, Surface modification, backing materials

บทสรุปรายงานสำหรับผู้บริหาร (Executive Summary)

รหัสโครงการ : MRG5380023

ชื่อโครงการ (ภาษาไทย) : การศึกษาและพัฒนายางธรรมชาติเพื่อใช้เป็นฟิล์ม backing สำหรับแผ่นปิดที่ใช้ในการนำส่งยาทางผิวหนัง

(ภาษาอังกฤษ) : Development and characterization of backing film based on natural rubber for transdermal drug delivery patch

ชื่อนักวิจัย : ดร. สุภา วิเศษฐ์

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

E-mail Address : supa.wir@mahidol.ac.th

ระยะเวลาโครงการ : มิ. ย. 2553 – มิ. ย. 2555

ความสำคัญและที่มาของปัญหา

ในงานวิจัยนี้สนใจที่จะพัฒนา backing layer ที่ทำมาจากยางธรรมชาติ เนื่องจากประเทศไทยเป็นประเทศที่ส่งออกยางธรรมชาติเป็นอันดับหนึ่งของโลก โดยที่ยางธรรมชาติที่ส่งออกส่วนใหญ่อยู่ในรูปของยางดิบ ยางแผ่นรมควัน และยางแท่ง ซึ่งมีราคาค่อนข้างถูกเมื่อเทียบกับการนำยางมาแปรรูปเป็นผลิตภัณฑ์ ทั้งนี้ การบริโภคยางธรรมชาติในประเทศมีสัดส่วนที่น้อยกว่าการส่งออกมาก ซึ่งการใช้งานส่วนใหญ่อยู่ในอุตสาหกรรมยางรถยนต์และถุงมือยาง ในส่วนของทางการแพทย์และเภสัชมีการนำยางธรรมชาติมาใช้ไม่ถึง 10% ดังนั้น ในงานวิจัยนี้จึงมีเป้าหมายเพื่อเพิ่มมูลค่าของยางธรรมชาติ โดยมุ่งเน้นการศึกษาและพัฒนายางธรรมชาติเพื่อนำไปใช้ทางการแพทย์ โดยจะนำไปใช้เป็น backing layer สำหรับแผ่นปิดชนิดไวต่อแรงกดเพื่อใช้ในการนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง ซึ่งในปัจจุบันงานวิจัยในด้านการพัฒนาวัสดุที่นำมาใช้เป็น backing layer นั้นมีอยู่น้อยมาก ส่วนใหญ่เป็นสิทธิบัตร (patent) และวัสดุทางการค้าโดยไม่ได้มีการนำยางธรรมชาติมาวิจัยเพื่อใช้ประโยชน์เท่าที่ควร ทั้งที่ยางธรรมชาติมีสมบัติเชิงกลที่ดี สามารถขึ้นรูปเป็นฟิล์มบางมี flexibility ดี และมีสีใกล้เคียงกับผิวหนัง เหมาะที่จะนำมาพัฒนาใช้เป็น backing layer อันจะส่งผลให้ผิวหนังสามารถเคลื่อนไหวได้อย่างเป็นธรรมชาติเมื่อมีการใช้แผ่นปิด (patch) ที่ทำมาจากยางธรรมชาตินี้

ดังนั้นโครงการวิจัยนี้จึงมุ่งเน้นไปที่การศึกษาสมบัติของยางธรรมชาติ และยางธรรมชาติที่ผ่านการปรับแต่งโครงสร้างเพื่อนำมาพัฒนาใช้เป็น backing layer ของแผ่นปิดชนิดไวต่อแรงกดเพื่อใช้ในการนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง โดยที่การปรับแต่งโครงสร้างจะแบ่งเป็น 2 วิธี วิธีแรกจะเป็นการปรับแต่งใน bulk ของยางธรรมชาติโดยการทำ epoxidation เพื่อเพิ่มความมีขั้วของยางธรรมชาติและคาดว่าจะเป็นการเพิ่มอัตราการแพร่ผ่านของไอน้ำ (water vapor transmission rate, WVTR) ส่วนอีกวิธีหนึ่งจะเป็นการปรับแต่งที่พื้นผิวของยาง (surface modification) โดยการทำ plasma treatment ด้วยแก๊สออกซิเจน (O₂) ตามด้วย

การกราฟด้วย acrylamide monomer ทั้ง 2 วิธีนี้เป็นการเพิ่มความมีขั้วและ surface energy ของพื้นผิวยางธรรมชาติ ซึ่งจะมีส่วนช่วยในการยึดติดกับชั้นของกาว (adhesive) ได้ โดยที่กาวที่เลือกใช้ในงานวิจัยนี้อยู่ในกลุ่มของอะคริเลท (acrylate) เนื่องจากเป็นกาวที่ใช้ในด้านการนำส่งยาทางผิวหนังอยู่แล้ว และยังเป็นกาวที่ใช้ได้กับตัวยาหลายชนิด และมีราคาถูกเมื่อเทียบกับ silicone adhesive

วัตถุประสงค์ของโครงการ

1. เพื่อศึกษาสมบัติของการเป็น backing layer ของยางธรรมชาติและยางธรรมชาติที่ผ่านการปรับแต่งโครงสร้าง
2. เพื่อศึกษาสมบัติการยึดติดของยางธรรมชาติและยางธรรมชาติที่ผ่านการปรับแต่งโครงสร้าง กับ acrylate adhesive
3. เพื่อศึกษากลไกการยึดติดระหว่างยางธรรมชาติและยางธรรมชาติที่ผ่านการปรับแต่งโครงสร้าง กับ acrylate adhesive

ผลการดำเนินงาน

ในงานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาสมบัติการเป็น backing materials เพื่อใช้ในการทำแผ่นปิดชนิดไวต่อแรงกดของยางธรรมชาติที่ผ่านการพรีวัลคาไนซ์ด้วยระบบเปอร์ออกไซด์ (PPNR) และยางธรรมชาติที่ผ่านการปรับแต่งโครงสร้างโดยวิธีอีพอกซิเดชัน (PPENR) และการปรับแต่งโครงสร้างที่พื้นผิวของยางโดยวิธีการกราฟด้วย acrylamide monomer (PPNR-g-AAm) โดยสมบัติของการเป็น backing ฟิสิกส์ที่ศึกษาได้แก่ Young's modulus อัตราการซึมผ่านของแก๊สออกซิเจน (OTR) และไอน้ำ (WVTR) จากผลการทดลองพบว่าค่า Young's modulus ของ PPNR PPENR และ PPNR-g-AAm มีค่าใกล้เคียงกับค่า Young's modulus ของผิวหนัง โดยค่าสูงสุดมีค่าประมาณ 8 เท่าของค่า Young's modulus ของผิวหนัง ในส่วนของ OTR และ WVTR พบว่าเมื่อค่า glass transition temperature (T_g) ของ PPNR และ PPENR สูงขึ้น ค่า OTR และ WVTR ลดลง เนื่องจากการเคลื่อนไหวของสายโซ่โมเลกุล และ free volume ลดลง ในส่วนของ PPENR พบว่าเมื่อ mole % epoxide เพิ่มขึ้น ค่า OTR ลดลง เนื่องจากการที่หมู่ epoxide เพิ่มขึ้น ทำให้สายโซ่โมเลกุลมี rigidity เพิ่มมากขึ้น แต่ค่า WVTR เพิ่มขึ้นเนื่องจากความมีขั้วเพิ่มขึ้น การปรับแต่งโครงสร้างพื้นผิวของ PPNR (PPNR-g-AAm) ทำให้ OTR และ WVTR เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย

ในส่วนของการยึดติดระหว่าง PPNR based films กับกาวชนิดไวต่อแรงกดประเภทอะคริเลท ที่ใช้ทางการค้า พบว่าการยึดติดของ PPENR ดีที่สุดเนื่องจากความมีขั้วของ PPENR ที่สูง โดย PPENR สามารถเกิดปฏิกิริยาเคมีกับ กาวอะคริเลทที่มีหมู่ฟังก์ชันที่ reactive เช่นไฮดรอกไซด์ (DURO-TAK 87-4287) ในขณะที่การยึดติดระหว่าง PPNR กับกาว DURO-TAK ทั้งสองชนิดเป็นแบบ physical absorption ในส่วนของ PPNR-g-AAm ให้ผลการยึดติดกับ DURO-TAK 87-4098 ที่ดีกว่า PPNR แต่เนื่องจาก percent weight uptake ของ acrylamide monomer ที่น้อย ทำให้แรงดึงลอมมีค่าน้อยกว่าของ PPENR

สรุปผลการวิจัย

PPNR based films มีศักยภาพที่จะนำไปใช้เป็น backing materials สำหรับแผ่นปิดชนิดไวต่อแรงกดได้ โดยฟิล์มทั้งหมดที่ทำการศึกษามีค่า Young's modulus ที่ใกล้เคียงกับผิวหนัง ถึงแม้ว่าการปรับแต่งโครงสร้างของ PPNR ให้มีขั้วเพิ่มขึ้นโดยการทำอีพอกซิเดชัน จะทำให้ค่า OTR ลดลง แต่ค่าที่ได้ยังคงสูงกว่า $2500 \text{ cm}^3/\text{m}^2/\text{day}$ ในขณะที่การปรับแต่งดังกล่าวส่งผลให้ films มีสมบัติเป็น breathable backing มากขึ้น และยังทำให้สมบัติการยึดติดกับกาวประเภทอะคริเลทที่ใช้ทางการค้าดีขึ้นด้วย

Output จากโครงการวิจัย

1. การนำเสนอผลงานแบบ Poster ในงานประชุมวิชาการระดับนานาชาติ

Chompoonuch Chokbunpiam, Rattaporn Thonggoom, Pramuan Tangboriboonrat and Supa Wirasate, "Development and Characterization of Backing Film Based on Natural Rubber for Transdermal Drug Delivery Patch", Pure and Applied Chemistry International Conference 2011, Bangkok, Thailand, 21-23 January 2011. (Outstanding Poster Presentation Award)

2. Proceedings

C. Chokbunpiam, R. Thonggoom, P. Tangboriboonrat and S. Wirasate, "Development and Characterization of Backing Film Based on Natural Rubber for Transdermal Drug Delivery Patch", Proceedings of Pure and Applied Chemistry International Conference 2011, pp. 551-553.

3. ได้ทำการส่ง paper เพื่อตีพิมพ์ในวารสารวิชาการระดับนานาชาติดังนี้

S. Wirasate*, C. Chokbunpiam, R. Thonggoom and P. Tangboriboonrat, Effect of Epoxidation and Surface Modification on Backing-Required Properties of Peroxide Pre Vulcanized Natural Rubber Based Films, J. Elastom. Plast., (Submitted, IF = 0.51, 2010)

สารบัญเรื่อง

	หน้า
บทคัดย่อ	ก
Abstract	ข
บทสรุปย่อสำหรับผู้บริหาร	ค
สารบัญเรื่อง	ฉ
สารบัญตาราง	ช
สารบัญรูปภาพ	ฅ
บทที่ 1 บทนำ	
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย	1
1.2 วัตถุประสงค์ของโครงการ	3
1.3 ผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (literature review)	3
บทที่ 2 วิธีการทดลอง	
2.1 วัสดุ	5
2.2 การสังเคราะห์และการวิเคราะห์โครงสร้างของ Epoxidised NR (ENR)	6
2.3 การเตรียมและการวิเคราะห์โครงสร้างพรีวัลคาไนซ์ของ NR และ ENR	7
2.4 การเตรียมแผ่นฟิล์มของ PPNR และ PPENR	8
2.5 การตรวจวัดสมบัติต่างๆ ของแผ่นฟิล์ม	8
2.6 การปรับแต่งโครงสร้างพื้นผิวของฟิล์ม PPNR	8
2.7 การศึกษาการยึดติดระหว่าง backing ฟิล์มกับ acrylate adhesive	9
บทที่ 3 ผลการทดลองและการวิจารณ์ผลการทดลอง	
3.1 การเตรียมยางธรรมชาติด้วยระบบเปอร์ออกไซด์พรีวัลคาไนซ์เซชัน	11
3.2 การศึกษาโครงสร้างของยางอีพ็อกไซด์ (ENR)	12
3.3 การปรับแต่งพื้นผิวของ PPNR	13
3.4 สมบัติต่างๆ ของ backing ฟิล์ม	16
3.5 การศึกษาการยึดติดระหว่าง backing ฟิล์มและกาวประเภทอะคริเลท	22
บทที่ 4 สรุปผลการทดลอง	31
เอกสารอ้างอิง	32
ข้อเสนอแนะสำหรับงานวิจัยในอนาคต	34
Output จากโครงการวิจัย	35
ภาคผนวก	
Manuscript (submitted)	37

สารบัญรูปภาพ

รูปที่	หน้า
1-1 จำนวน transdermal drugs ที่ได้รับการรับรอง จาก Food and Drug Administration ของสหรัฐอเมริกา (1979 – 2007) [1]	1
1-2 การออกแบบ transdermal patch ในลักษณะต่างๆ (www.phamainfo.net/reviews/transdermal-drug-delivery-systems-review)	2
2-1 ตัวอย่างชิ้นทดสอบรูปดัมป์เบลล์ตามมาตรฐาน ASTM D412	8
3-1 ค่าการบวมตัวของยางธรรมชาติพรีวัลคาไนซ์ด้วยระบบเปอร์ออกไซด์ ที่เวลาต่างๆ กัน	11
3-2 Tg ของยางธรรมชาติที่ผ่านการพรีวัลคาไนซ์ด้วยระบบเปอร์ออกไซด์ ที่เวลาต่างๆ กัน	12
3-3 Mole % epoxide ของ ENR ที่ใช้เวลาในการทำปฏิกิริยาต่างๆ	13
3-4 Tg ของ ENR ที่มี mole % epoxide ต่างๆ กัน	13
3-5 ค่ามอดุลัสของน้ำบนชิ้นงานที่ผ่านการทำ O ₂ plasma treatment เป็นเวลาต่างๆ กัน	14
3-6 ค่ามอดุลัสของชิ้นงานที่จุ่มลงในสารละลาย AAm ที่ความเข้มข้นต่างๆ กัน	15
3-7 ค่า OTR ของฟิล์มที่เตรียมจาก PPNR ที่มีค่า Tg ต่างๆ กัน	16
3-8 ค่า WVTR ของฟิล์มที่เตรียมจาก PPNR ที่มีค่า Tg ต่างๆ กัน	17
3-9 OTR ของฟิล์มที่เตรียมจาก PPENR ที่มี mole % epoxide ต่างๆ กัน (เวลาที่ใช้ในการพรีวัลคาไนซ์ คือ 60 นาที)	18
3-10 WVTR ของฟิล์มที่เตรียมจาก PPENR ที่มี mole % epoxide ต่างๆ กัน (เวลาที่ใช้ในการพรีวัลคาไนซ์ คือ 60 นาที)	18
3-11 OTR ของฟิล์มที่เตรียมจาก PPNR-g- AAm ที่ผ่านการพรีวัลคาไนซ์ที่เวลาต่างๆ กัน เทียบกับผลของฟิล์มที่เตรียมจาก PPNR และ PPENR39	19
3-12 WVTR ของฟิล์มที่เตรียมจาก PPNR-g- AAm ที่ผ่านการพรีวัลคาไนซ์ที่เวลาต่างๆ กัน เทียบกับผลของฟิล์มที่เตรียมจาก PPNR และ PPENR39	20
3-13 Young's modulus ของฟิล์มที่เตรียมจาก PPNR ที่ใช้เวลาในการพรีวัลคาไนซ์ต่างๆ กัน	21
3-14 Young's modulus ของฟิล์มที่เตรียมจาก PPENR ที่มี mole % epoxide ต่างๆ กัน	21
3-15 ค่า Peel strength ระหว่าง PPNR, PPENR และ PPNR-g-AAm กับ DURO-TAK 87-4098	24
3-16 RAIR spectra ของ (a) PPNR, (b) กาว DURO-TAK 87-4098 และ (c) PPNR ติดกับ DURO-TAK 87-4098	25

สารบัญรูปภาพ (ต่อ)

รูปที่		หน้า
3-17	RAIR spectra ของ (a) PPENR, (b) กาว DURO-TAK 87-4098 และ (c) PPENR ติดกับ DURO-TAK 87-4098	26
3-18	RAIR spectra ของ (a) PPNR-g-AAm, (b) กาว DURO-TAK 87-4098 และ (c) PPNR-g-AAm ติดกับ DURO-TAK 87-4098	27
3-19	RAIR spectra ของ PPNR (a) และ PPNR+DURO-TAK 87-4287 (b)	28
3-20	RAIR spectra ของ PPENR (a) และ PPENR+DURO-TAK 87-4287 (b)	29
3-21	ปฏิกิริยาเคมีที่เป็นไปได้ระหว่าง PPENR กับ DURO-TAK 87-4287	30

สารบัญตาราง

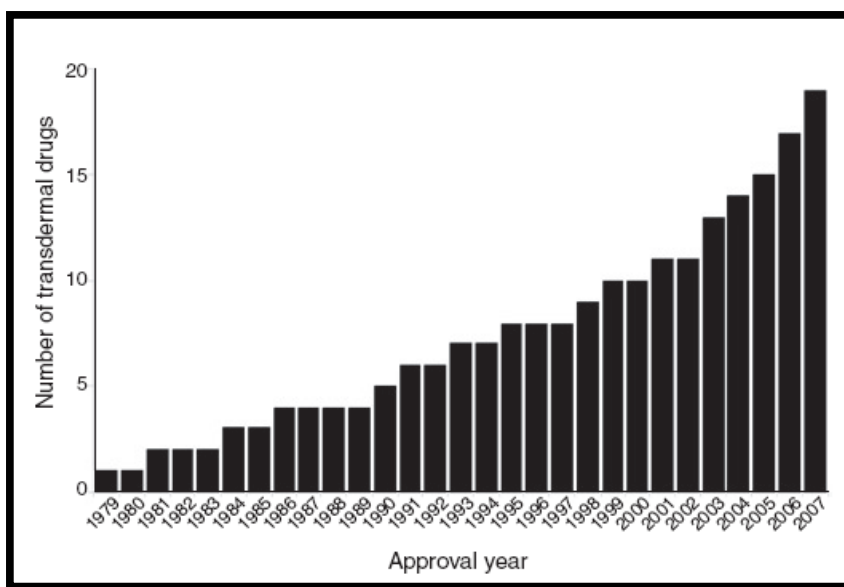
ตารางที่		หน้า
2-1	สารเคมี บริษัทผู้จำหน่าย และเกรดของสารเคมีที่ใช้ในงานวิจัย	5
2-2	สารและปริมาณที่ใช้ในการพรีวัลคาไนซ์ของ NR และ ENR [12]	7
2-3	ค่าพลังงานพื้นผิวของของเหลวที่ใช้ในสมการ Kaeble	9
3-1	ค่ามัมสัมผัสของของน้ำ และไดไอโอโดมีเทนที่ทำกับ backing ฟิล์ม และ ค่าพลังงานพื้นผิวของ backing ฟิล์มที่คำนวณจากสมการ Kaeble	22

บทที่ 1

บทนำ

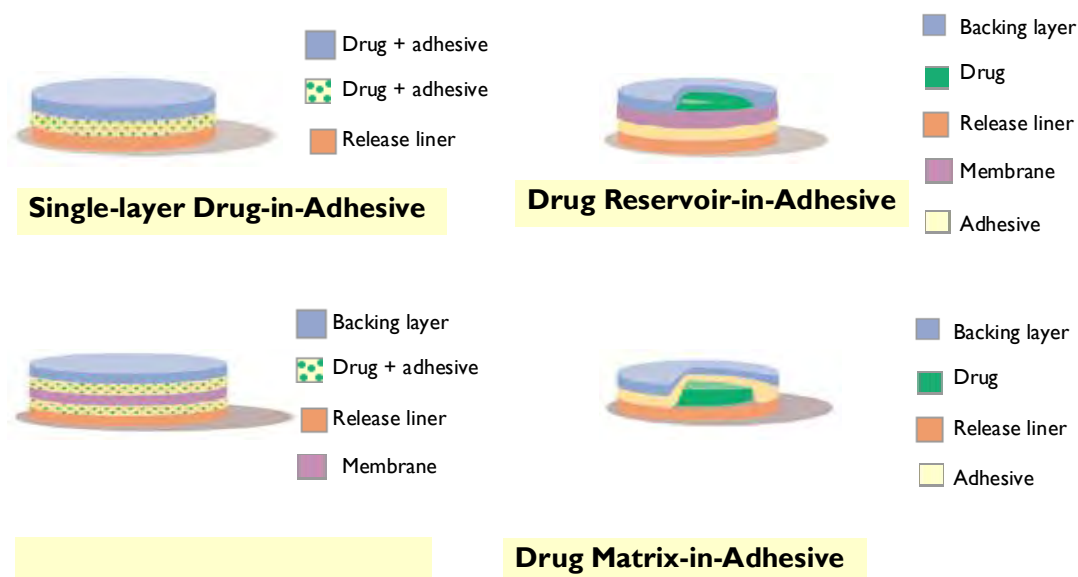
1.1. ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย

การนำส่งยาทางผิวหนัง (transdermal drug delivery) เป็นทางเลือกหนึ่งของการนำส่งยาเข้าสู่ร่างกาย เนื่องจากมีข้อดีหลายประการเหนือการนำส่งยาแบบดั้งเดิม ไม่ว่าจะเป็นการรับประทาน หรือการฉีดยา ข้อดีของการนำส่งยาทางผิวหนัง ได้แก่ ปริมาณยาในกระแสเลือดที่คงที่ ความถี่ของการให้ยาที่ลดลง การลดผลข้างเคียงและความเป็นพิษของยาบางชนิด และการหลีกเลี่ยง first pass metabolism ซึ่งจะไปทำลายตัวยาที่ส่งเข้าไปในร่างกาย การวิจัยและพัฒนาการส่งยาทางผิวหนังเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องและมีปริมาณของ transdermal drugs ที่ได้รับการรับรอง (approve) จาก Food and Drug Administration ของสหรัฐอเมริกาเพิ่มขึ้นทุกปีดังแสดงในรูปที่ 1-1



รูปที่ 1-1 จำนวน transdermal drugs ที่ได้รับการรับรอง จาก Food and Drug Administration ของสหรัฐอเมริกา (1979 – 2007) [1]

ส่วนประกอบหลักที่สำคัญของแผ่นปิดที่ใช้ในการนำส่งยาทางผิวหนัง ได้แก่ backing layer, adhesive และ release liner โดยที่หน้าที่หลักของ backing layer คือ การปกป้องแผ่น patch และตัวยาที่อยู่ภายใน ในขณะที่ adhesive ทำหน้าที่ยึดตัว patch ให้ติดกับผิวหนัง และ release liner ทำหน้าที่ป้องกัน matrix ก่อนการใช้งาน ซึ่งการกักเก็บยาหรือการออกแบบ transdermal patch ในลักษณะต่างๆ ซึ่งมีอยู่ 4 แบบ ดังแสดงในรูปที่ 1-2



รูปที่ 1-2 การออกแบบ transdermal patch ในลักษณะต่างๆ (www.phamainfo.net/reviews/transdermal-drug-delivery-systems-review)

การ release ของตัวยาจาก patch ไปสู่ผิวหนังนั้นนอกจากจะขึ้นอยู่กับ adhesive และ/หรือ membrane แล้วนั้น ยังขึ้นอยู่กับ backing layer อีกด้วย ในงานวิจัยนี้สนใจที่จะพัฒนา backing layer ที่ทำมาจากยางธรรมชาติ เนื่องจากประเทศไทยเป็นประเทศที่ส่งออกยางธรรมชาติเป็นอันดับหนึ่งของโลก โดยที่ยางธรรมชาติที่ส่งออกส่วนใหญ่อยู่ในรูปของยางดิบ ยางแผ่นรมควัน และยางแท่ง ซึ่งมีราคาค่อนข้างถูกเมื่อเทียบกับการนำยางมาแปรรูปเป็นผลิตภัณฑ์ ทั้งนี้ การบริโภคยางธรรมชาติในประเทศมีสัดส่วนที่น้อยกว่าการส่งออกมาก ซึ่งการใช้งานส่วนใหญ่อยู่ในอุตสาหกรรมยางรถยนต์และถุงมือยาง ในส่วนของทางการแพทย์และเภสัชมีการนำยางธรรมชาติมาใช้ไม่ถึง 10% ดังนั้น ในงานวิจัยนี้จึงมีเป้าหมายเพื่อเพิ่มมูลค่าของยางธรรมชาติ โดยมุ่งเน้นการศึกษาและพัฒนายางธรรมชาติเพื่อนำไปใช้ทางการแพทย์ โดยจะนำไปใช้เป็น backing layer สำหรับแผ่นปิดชนิดไวต่อแรงกดเพื่อใช้ในการนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง ซึ่งในปัจจุบันงานวิจัยในด้านการพัฒนาวัสดุที่นำมาใช้เป็น backing layer นั้นมีอยู่น้อยมาก ส่วนใหญ่เป็นสิทธิบัตร (patent) และวัสดุทางการค้าโดยไม่ได้มีการนำยางธรรมชาติมาวิจัยเพื่อใช้ประโยชน์เท่าที่ควร ทั้งที่ยางธรรมชาติมีสมบัติเชิงกลที่ดี สามารถขึ้นรูปเป็นฟิล์มบางมี flexibility ดี และมีสีใกล้เคียงกับผิวหนัง เหมาะที่จะนำมาพัฒนาใช้เป็น backing layer อันจะส่งผลให้ผิวหนังสามารถเคลื่อนไหวได้อย่างเป็นธรรมชาติเมื่อมีการใช้แผ่นปิด (patch) ที่ทำจากยางธรรมชาตินี้

ดังนั้น โครงการวิจัยนี้จึงมุ่งเน้นไปที่การศึกษาสมบัติของยางธรรมชาติ และยางธรรมชาติที่ผ่านการปรับแต่งโครงสร้างเพื่อนำมาพัฒนาใช้เป็น backing layer ของแผ่นปิดชนิดไวต่อแรงกดเพื่อใช้ในการนำส่ง

ยาผ่านทางผิวหนัง โดยที่การปรับแต่งโครงสร้างจะแบ่งเป็น 2 วิธี วิธีแรกจะเป็นการปรับแต่งใน bulk ของยางธรรมชาติโดยการทำ epoxidation เพื่อเพิ่มความมีขั้วของยางธรรมชาติและคาดว่าจะเป็นการเพิ่มอัตราการแพร่ผ่านของไอน้ำ (water vapor transmission rate, WVTR) ส่วนอีกวิธีหนึ่งจะเป็นการปรับแต่งที่พื้นผิวของยาง (surface modification) โดยการทำให้ plasma treatment ด้วยแก๊สออกซิเจน (O_2) ตามด้วยการกราฟด้วย acrylamide monomer ทั้ง 2 วิธีนี้เป็นการเพิ่ม surface energy ของพื้นผิวยางธรรมชาติ ซึ่งจะมีส่วนช่วยในการยึดติดกับชั้นของ adhesive ได้ โดยที่ adhesive ที่เลือกใช้ในงานวิจัยนี้อยู่ในกลุ่มของ acrylate เนื่องจากเป็น adhesive ที่ใช้ในด้านเภสัชภัณฑ์ผิวหนังอยู่แล้ว และยังเป็น adhesive ที่ใช้ได้กับตัวยาหลายชนิด และมีราคาถูกเมื่อเทียบกับ silicone adhesive

1.2. วัตถุประสงค์ของโครงการ

1. เพื่อศึกษาสมบัติของการเป็น backing layer ของยางธรรมชาติและยางธรรมชาติที่ผ่านการปรับแต่งโครงสร้าง
2. เพื่อศึกษาสมบัติการยึดติดของยางธรรมชาติ และยางธรรมชาติที่ผ่านการปรับแต่งโครงสร้าง กับ acrylate adhesive
3. เพื่อศึกษากลไกการยึดติดระหว่างยางธรรมชาติ และยางธรรมชาติที่ผ่านการปรับแต่งโครงสร้าง กับ acrylate adhesive

1.3. ผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (literature review)

หน้าที่หลักของ backing layer คือ การปกป้องแผ่น patch และตัวยาที่อยู่ภายใน โดยที่สมบัติของ backing layer มีอิทธิพลต่อ drug delivery profile การยึดติดกับผิวหนัง ความสบายของการติด และความสวยงามของ patch สมบัติที่สำคัญสำหรับวัสดุที่จะนำมาใช้เป็น backing layer ได้แก่ ความต้านทานต่อการเคมีและสิ่งแวดล้อม การยอมให้แก๊สออกซิเจนและไอน้ำผ่านได้ในระดับที่เหมาะสม ความยืดหยุ่นที่สูงและไม่ทำให้เกิดการระคายเคืองต่อผิวหนัง [2] จากงานวิจัยที่ผ่านมาได้มีการรายงานถึงการสูญเสียน้ำของผิวหนัง (transepidermal water loss, TEWL) ที่มีสุขภาพดีว่ามีค่าอยู่ในช่วงของ $5-10 \text{ g/m}^2/\text{hr}$ เพื่อที่จะทำให้ผิวหนังมีความชุ่มชื้นเพื่อรักษาความยืดหยุ่น ความนุ่มนวล และเพื่อให้เอนไซม์เกิด activities ต่างๆ ได้ [3,4] จากข้อมูลดังกล่าวบ่งชี้ว่า backing layer ควรมีค่า water vapor transmission rate (WVTR) ใกล้เคียงหรือมากกว่าค่า TEWL เพื่อให้ผิวหนังสามารถรักษาหน้าที่ในการเป็น barrier ได้ ในส่วนของความยืดหยุ่นของผิวหนังนั้นได้มีการวัดโดยรายงานค่าในรูปของ Young's modulus อยู่ที่ $0.1 - 0.3 \text{ MPa}$ [5] ดังนั้น เพื่อให้ผิวหนังสามารถเคลื่อนไหวได้อย่างเป็นธรรมชาติในกิจกรรมต่างๆ และเพื่อความสบายของผู้ใช้ วัสดุที่นำมาใช้เป็น backing ควรมีค่า Young's modulus อยู่ในระดับที่ใกล้เคียงกับผิวหนัง จากการทบทวนวรรณกรรม (Literature review) ไม่พบค่ามาตรฐานของวัสดุที่ใช้เป็น backing layer แต่อย่างใด ถึงแม้ว่าจะมี backing materials ขยายทางการค้าอยู่หลายยี่ห้อแล้วก็ตาม นอกจากนี้งานวิจัยในรูปของ

research papers ก็มีอยู่น้อยมากๆ ส่วนใหญ่ข้อมูลของสมบัติของ backing materials จะอยู่ในรูปของ patents หรือไม่ก็เป็นการทดสอบของบริษัทผู้ผลิตยา และบริษัทที่ขาย backing materials

วัสดุทางการค้าที่นำมาใช้เป็น backing layer สำหรับแผ่นปิดชนิดไวต่อแรงกดเพื่อใช้ในการนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง มีทั้งที่มีสมบัติเป็น occlusive คือไม่ยอมให้อากาศหรือไอน้ำผ่านได้ ตัวอย่างของวัสดุดังกล่าว ได้แก่ Aluminum foil, polyethylene และที่มีสมบัติเป็น non-occlusive คือ ยอมให้อากาศหรือไอน้ำผ่านได้ เช่น polyurethanes, poly(vinyl chloride) การที่ backing layer มีสมบัติเป็น occlusive ทำให้มีแนวโน้มที่จะทำให้เกิดการระคายเคืองต่อผิวหนัง และทำให้ตัว patch ยึดติดกับผิวหนังได้ไม่ดี [6] โดยทั่วไปพอลิเมอร์ที่มีขั้วจะมีสมบัติเป็น gas barrier ที่ดี แต่จะยอมให้ไอน้ำผ่านได้ ในขณะที่พอลิเมอร์ที่ไม่มีขั้วจะไม่ยอมให้ไอน้ำผ่านได้ แต่ยอมให้แก๊สผ่านได้

ในสิทธิบัตรของ Venkatraman et al. (7) ได้มีการกล่าวถึงการนำเอา elastomeric materials ซึ่งหนึ่งในนั้น คือ ยางธรรมชาติ และยางธรรมชาติที่ผสมกับ polyolefins มาใช้เป็น backing materials ในการนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง โดยมีการระบุค่า water vapor transmission rate (WVTR) อยู่ในช่วง 0.1-20 g/m²/hr และค่า Young's modulus อยู่ในช่วง 10⁴ – 10⁹ dynes/cm² แต่อย่างไรก็ตาม ค่าที่ให้มาเป็นช่วงที่กว้างไม่มีค่าเฉพาะสำหรับแต่ละ elastomer ต่อมาได้มีการทบทวนงานวิจัย (review paper) ของ Sugibayashi และ Morimoto [8] ได้ระบุถึงพอลิเมอร์ที่สามารถนำมาทำเป็น backing layer ได้ โดยหนึ่งในนั้น ได้แก่ ยางธรรมชาติ แต่ไม่ได้มีข้อมูลและการศึกษาถึงสมบัติของยางธรรมชาติที่เกี่ยวข้องกับการนำมาใช้เป็น backing layer จะเห็นได้ว่าข้อมูลที่มีอยู่ใน literature ไม่สามารถที่จะนำมาใช้เป็นตัวตัดสินได้ว่ายางธรรมชาติมีความเหมาะสมกับการนำมาใช้เป็น backing layer สำหรับแผ่นปิดชนิดไวต่อแรงกดได้หรือไม่

จากปัจจัยที่มีผลต่อ gas transport properties ของพอลิเมอร์ ได้แก่ chemical nature อันตรกิริยาระหว่างพอลิเมอร์และ penetrants, degree of solubility, ความเป็นผลึก และการจัดเรียงโมเลกุล และการเคลื่อนไหวของ backbone chain ในงานวิจัยนี้จึงมุ่งที่จะปรับแต่งโครงสร้างของยางธรรมชาติ โดยการทำให้ยางธรรมชาติให้มีขั้วเพิ่มมากขึ้นด้วยการทำ epoxidation ซึ่งจากงานวิจัยของ Johnson และ Thomas [9] พบว่าเมื่อ mol% epoxidation ของยางธรรมชาติสูงขึ้น O₂ gas permeability ลดลง แต่อย่างไรก็ตามงานวิจัยดังกล่าวไม่ได้ทำการวัดสมบัติเชิงกลและค่า WVTR ของชิ้นงานที่เตรียมขึ้น นอกจากการปรับแต่งโครงสร้างใน bulk ของยางธรรมชาติโดยการทำ epoxidation แล้ว อีกแนวทางหนึ่งคือการปรับแต่งโครงสร้างทางพื้นผิว ซึ่งในงานนี้ได้ทำ O₂ plasma treatment เพื่อเพิ่มความมีขั้วของพื้นผิวของยางธรรมชาติ จากนั้นทำการกราฟผิวด้วย acrylamide monomer ซึ่งการกราฟ monomer ดังกล่าวช่วยให้พื้นผิวของยางธรรมชาติเข้ากันได้ดีขึ้นกับ acrylate adhesive

บทที่ 2

วิธีการทดลอง

2.1. วัสดุ

สารเคมีที่ใช้ในงานวิจัย พร้อมทั้งรายละเอียดแสดงดังตารางที่ 2-1

ตารางที่ 2-1 สารเคมี บริษัทผู้จำหน่าย และเกรดของสารเคมีที่ใช้ในงานวิจัย

สารเคมี	บริษัทผู้จำหน่าย	เกรด
น้ำยางข้นชนิดแอมโมเนียความเข้มข้นสูง (HA-NR)	บางกอก รับเบอร์	60% dry rubber content
Acrylate-co vinyl acetate pressure sensitive adhesive	Henkel Corporation	DURO-TAK 87-4098 (acrylate-co-vinyl acetate PSA without functional group) DURO-TAK 874287 (hydroxyl functional acrylate-co-vinyl acetate PSA)
Acetone	Fluka	Commercial
Acryamide	Sigma-Aldrich	AR
<i>tert</i> -Butyl hydroperoxide (<i>t</i> -BuHP) (30%)	Fluka	Purum
Chloroform- <i>d</i>	Aldrich	AR
Formic acid (85%)	Carlo Erba	RPE
D-(–)-Fructose	Fluka	Bacteriology
Ethylene acetate	Fluka	Purum
Hydrogen peroxide (30%)	Carlo Erba	RPE

2.2 การสังเคราะห์และการวิเคราะห์โครงสร้างของ Epoxidised NR (ENR)

2.2.1 การสังเคราะห์ยาง ENR [10]

ยาง ENR ป็นยางที่ได้จากการนำน้ำยางชั้นชนิดแอมโมเนียความเข้มข้นสูง (High ammonia latex, HA) มาเจือจางด้วยน้ำกลั่นจนมีปริมาณเนื้อยางแห้ง (Dry Rubber Content) 30% ปริมาณ 100 กรัม จากนั้นจึงทำการเติมสารลดแรงตึงผิว Nonidet P40 2.1 กรัม และทำการกวนสารผสมเป็นเวลา 1 ชั่วโมง ภายใต้อุณหภูมิห้อง จากนั้นทำการปรับค่า pH ของสารตัวอย่างให้มีสภาพเป็นกลางโดยใช้กรดฟอร์มิก (85% Formic acid) จากนั้นเติมกรดฟอร์มิกเพิ่มอีก 9.5 มิลลิลิตร ให้ระบบมีปริมาณกรดมากเกินพอ และปรับอุณหภูมิให้คงที่ ที่ 40 องศาเซลเซียส จากนั้นเติมสารละลายไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (30% Aqueous solution of hydrogen peroxide) 72.8 มิลลิลิตร ภายใน 15-20 นาที และปรับอุณหภูมิให้คงที่ ที่ 50 องศาเซลเซียส เมื่อปฏิกิริยาเสร็จสิ้นทำการปรับค่า pH ของสารตัวอย่างโดยใช้ สารละลายแอมโมเนียมไฮดรอกไซด์ (10% NH_4OH) ให้มีค่า pH ประมาณ 10 โดยเก็บสารตัวอย่าง 1 กรัม ในจานเลี้ยงเชื้อขนาดเล็ก (Petridish) หยดสารละลายเมทานอลเพื่อตกตะกอนสารตัวอย่าง ล้างด้วยน้ำกลั่นให้สะอาดและนำไปทำให้แห้งด้วยตู้อบสูญญากาศ แล้วนำไปวิเคราะห์ด้วย Proton Nuclear Magnetic Resonance ($^1\text{H-NMR}$) เพื่อหา mole % epoxide ต่อไป

2.2.2. การวิเคราะห์โครงสร้างของ ENR

Proton Nuclear Magnetic Resonance ($^1\text{H-NMR}$)

นำสารตัวอย่างที่ได้จากการสังเคราะห์ ENR มาละลายในคลอโรฟอร์มดีหนึ่ง (CDCl_3) ซึ่งเปอร์เซ็นต์ epoxidation ที่เกิดของสารตัวอย่าง สามารถคำนวณได้จากพื้นที่ใต้กราฟของ $^1\text{H-NMR}$ สเปกตรัมดังสมการต่อไปนี้ [11]

$$\text{Epoxide content (\%)} = I_{2.7} / (I_{2.7} + I_{5.1}) \times 100$$

โดยที่ $I_{2.7}$ และ $I_{5.1}$ คือพื้นที่ใต้กราฟของพีคที่ 2.7 และ 5.1 ppm ตามลำดับ

Differential scanning calorimeter (DSC)

ค่าอุณหภูมิการเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้ว (Glass transition temperature, T_g) ของยาง ENR ที่เตรียมได้ที่มีเปอร์เซ็นต์ epoxidation ที่แตกต่างกันสามารถตรวจสอบได้จากโดยใช้ Dynamic mechanical thermal analyzer (DMTA, Explexor TM 25 N, Gabo) ด้วยอัตราการให้ความร้อน $5^\circ\text{C}/\text{min}$ จาก -100 to 10°C

Contact angle

แผ่นฟิล์มบางของยาง ENR ที่อยู่บนกระจก สามารถนำมาวัดความมีขรุขระของผิวฟิล์มที่เตรียมได้โดยวิธีการวัดมุมสัมผัสของหยดน้ำบนผิวของฟิล์ม

2.3. การเตรียมและการวิเคราะห์โครงสร้างพรีวัลคาไนซ์ของ NR และ ENR

2.3.1. การทำพรีวัลคาไนซ์

ในการศึกษาครั้งนี้จะใช้วิธีการพรีวัลคาไนซ์ด้วยระบบของเปอร์ออกไซด์ (Peroxide prevulcanize (PP) system) [12] โดยเริ่มจากเตรียมสารตัวอย่างพร้อมทั้งทำการกวนอยู่ตลอดเวลา จากนั้นเติมสารผสมของสารละลายเทอร์บิวทิลไฮโดรเปอร์ออกไซด์- (*t*-BuHP solution) น้ำกลั่นและสารละลายโซเดียมโดเดซิลซัลเฟต (SDS solution) และจึงเติมสารละลายดี ฟรุคโตส-(D-(-)-fructose solution) และน้ำกลั่นลงไปตามลำดับ ส่วนประกอบของสารในการพรีวัลคาไนซ์ของยางธรรมชาติและยาง ENR แสดงดังตารางที่ 2-2 ยางที่ผ่านการพรีวัลคาไนซ์ด้วยระบบเปอร์ออกไซด์นี้จะเรียกว่า PPNR และ PPENR ต่อไป

ตารางที่ 2-2 สารและปริมาณที่ใช้ในการพรีวัลคาไนซ์ของ NR และ ENR [12]

ส่วนประกอบของสาร	น้ำหนัก(กรัม)
น้ำยางชั้นชนิดแอมโมเนียความเข้มข้นสูง (60% DRC) หรือน้ำยาง ยาง ENR	166.7 690
สารละลายดีฟรุคโตส- (25% w/v)	8.5
สารละลายเทอร์บิวทิลไฮโดรเปอร์ออกไซด์- (68% w/v)	1.25
สารละลายโซเดียมโดเดซิลซัลเฟต (20% w/v)	1.25
น้ำกลั่น	22.4

2.3.2. การวิเคราะห์ปริมาณโครงสร้างร่างแห

ปริมาณโครงสร้างร่างแหที่เกิดขึ้นในยางพรีวัลคาไนซ์นี้ สามารถหาปริมาณได้ด้วยวิธีวัดการบวมตัว (Swelling) โดยการชั่งน้ำหนักของสารตัวอย่างก่อนและหลังแช่ในโทลูอีน โดยการทดสอบในส่วนนี้ใช้ตัวอย่างที่มีน้ำหนักประมาณ 0.2 กรัม แช่ในโทลูอีน 40 มิลลิลิตร แล้ววางทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องและในที่มืดเป็นเวลา 7 วัน และทำการคำนวณค่าการบวมตัวดังสมการต่อไปนี้

$$\% \text{ Swelling ratio} = \frac{W_{\text{wet}} - W_{\text{dry}}}{W_{\text{dry}}} \times 100$$

W_{dry} คือ น้ำหนักของสารตัวอย่างแห้ง

W_{wet} คือ น้ำหนักของสารตัวอย่างเปียก (บวมตัว)

2.4 . การเตรียมแผ่นฟิล์มของ PPNR และ PPENR

การเตรียมแผ่นฟิล์ม ทำโดยเทสารตัวอย่าง 20 มิลลิลิตร บนแผ่นถาดกระจก จากนั้นทำการปาดแผ่นฟิล์มให้เรียบเสมอกันทั่วทั้งแผ่น โดยที่ระหว่างการเตรียม แผ่นฟิล์มที่เตรียมต้องไม่มีฟองอากาศเกิดขึ้น ทิ้งให้แผ่นฟิล์มแห้งเป็นเวลา 1 วัน นำแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้ไปอบที่อุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส

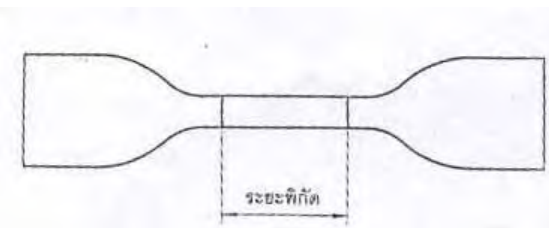
2.5. การตรวจวัดสมบัติต่าง ๆ ของแผ่นฟิล์ม

2.5.1. การวัดความหนาของแผ่นฟิล์ม (Thickness)

วัดความหนาของชิ้นตัวอย่าง ด้วยเครื่องมือไมโครมิเตอร์ (Micrometer) การวัดความหนาของชิ้นตัวอย่างจะทำการวัด 3 ตำแหน่งที่บริเวณด้านบน ตรงกลาง และด้านล่างของชิ้นงาน

2.5.2. การทดสอบค่า Young's modulus ของแผ่นฟิล์ม

การทดสอบค่า Young's modulus ทำโดยทำการทดสอบตามมาตรฐาน ASTM D412 โดยใช้ชิ้นทดสอบรูปดัมป์เบลล์ ดังรูปที่ 2-1



รูปที่ 2-1 ตัวอย่างชิ้นทดสอบรูปดัมป์เบลล์ตามมาตรฐาน ASTM D412

2.5.3. การหาอัตราการแพร่ผ่านของออกซิเจน (OTR) และไอน้ำ (WVTR)

การทดสอบค่า OTR และ WVTR นั้นทำการทดสอบตามมาตรฐาน ASTM D3895 และ ASTM F1424 ตามลำดับ ด้วยเครื่องทดสอบการซึมผ่านของแก๊สซึ่งทำการทดสอบอัตราการไหลของออกซิเจนและไอน้ำ ในการทดสอบจะทำการวางชิ้นงานที่เป็นฟิล์มสี่เหลี่ยมกว้าง 15 เซนติเมตร และยาว 15 เซนติเมตร บนช่องทางผ่านของแก๊สและทำการปล่อยให้แก๊สผ่านแผ่นฟิล์ม โดยควบคุมความดันของแผ่นฟิล์มทั้งสองให้เท่ากัน

2.6. การปรับแต่งโครงสร้างพื้นผิวของ PPNR

ในการปรับแต่งโครงสร้างพื้นผิวของ PPNR เริ่มจากการทำ O_2 plasma treatment ใน RF reactor ที่ 100 W โดยใช้เวลาในการทำ plasma ต่าง ๆ กัน เพื่อหาสภาวะที่เหมาะสม โดยทำการตรวจสอบด้วยวิธีการวัดมุมสัมผัสของน้ำบนฟิล์มที่ผ่านการทำ plasma treatment หลังจากการทำ plasma treatment นำชิ้นงานไปจุ่มในสารละลายของ acrylamide monomer ที่ความเข้มข้นต่างๆ เพื่อทำการติด monomer และ

ทำการหา percent weight uptake จากสมการด้านล่างนี้ จากนั้นนำไปวิเคราะห์โครงสร้างด้วย FT-IR และสมบัติอื่นๆ ดังที่ได้กล่าวไปแล้ว

$$\% \text{ weight uptake} = \frac{(\text{weight of PPNR after dipping} - \text{weight of PPNR before dipping})}{\text{weight of PPNR before dipping}} \times 100$$

2.7. การศึกษาการยึดติดระหว่าง backing ฟิล์มกับ acrylate adhesive

2.7.1. การหาค่าพลังงานพื้นผิว (surface energy) ของ backing films

โดยปกติของเหลวจะ wet บนพื้นผิว substrate ได้เมื่อค่าพลังงานพื้นผิว (surface energy) หรือค่า surface tension ของตัวของเหลวมีค่าต่ำกว่าค่าพลังงานพื้นผิวของ substrate ดังนั้น การทดลองในขั้นแรกนี้จึงเป็นการหาค่าพลังงานพื้นผิว ของ backing ฟิล์มโดยการวัดค่ามุมสัมผัส (θ) ของน้ำ และไดโอดมีเทนที่กำกับ backing ฟิล์ม จากนั้นจึงคำนวณหาค่าพลังงานพื้นผิวโดยใช้สมการ Kaelble ดังแสดงด้านล่าง

$$\cos \theta = -1 + \frac{2\sqrt{(\gamma_s^d \gamma_l^d)}}{\gamma_l} + \frac{2\sqrt{(\gamma_s^p \gamma_l^p)}}{\gamma_l}$$

โดยที่ γ_s^d และ γ_s^p หมายถึงค่าพลังงานพื้นผิวของ substrate เนื่องจาก dispersive และ polar components ตามลำดับ ส่วน γ_l^d, γ_l^p และ γ_l คือค่า surface tension ของของเหลว เนื่องจาก dispersive, polar components และผลรวมของทั้งสอง components ตามลำดับ (ดังแสดงในตารางที่ 2-3)

ตาราง 2-3 ค่าพลังงานพื้นผิวของของเหลวที่ใช้ในสมการ Kaelble

Liquid	γ_l^d (mN/m)	γ_l^p (mN/m)	γ_l (mN/m)
Water	21.8	51.0	72.8
Diiodomethane	50.8	0	50.8

จากที่ได้กล่าวมาแล้วว่าค่าพลังงานอิสระพื้นผิว จะประกอบไปด้วย 2 ส่วน คือ ส่วนที่มีขั้ว และไม่มีขั้ว เมื่อเรารู้ค่ามุมสัมผัสและแทนค่ามุมที่วัดได้กับค่าพลังงานอิสระของของเหลวทั้งสองชนิดจากตาราง 2 ลงในสมการ Kaelble แล้ว จะทำให้เราทราบค่า γ_s^d และ γ_s^p ซึ่งเมื่อนำทั้งสองค่านี้มารวมกันจะทำให้ทราบค่าพลังงานพื้นผิวทั้งหมด (γ_s)

ในส่วนของการอะคริเลท ซึ่งอยู่ในรูปของสารละลาย การหาค่า surface tension ทำได้โดยการใช้ Dunouy ring (Easdyne, Kruss)

2.7.2. Fourier Transform Infrared spectrometer (FT-IR)

ตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาด้วยเครื่อง FTIR เตรียมได้โดยการใช้เครื่อง spin coater โดยทำการหยดสารละลายของวัสดุที่ใช้เตรียม backing film ลงบน Ferro plate จากนั้นทำการ spin ที่ 1500 รอบ/นาที เป็นเวลา 20 วินาที หลังจากนั้นจึงทำการหยดสารละลายกาวลงบนชิ้นงาน แล้วทำการ spin เอากาวส่วนเกินออก จากนั้นทำการล้างชิ้นงานโดยการ rinse ด้วย Ethyl acetate ซึ่งเป็นตัวทำละลายสำหรับกาว เพื่อเป็นการเอากาวส่วนที่ไม่ได้ทำปฏิกิริยากับ backing film ออก จากนั้นทำชิ้นงานให้แห้งด้วยการ vacuum dry และเก็บไว้ใน desiccators เพื่อการทดสอบต่อไป

การวิเคราะห์ด้วย FT-IR เป็นการวิเคราะห์ในเชิงคุณภาพในการหาหมู่ฟังก์ชันของสารก่อนและหลังทำการยึดติด โดยในงานวิจัยนี้ใช้ mode Reflection Absorption Infrared Spectroscopy (RAIR) โดยใช้ resolution เท่ากับ 4 cm^{-1} ด้วยจำนวน scan 1024 scans

2.7.3. แรงดึงลอก (Peel adhesion)

ทดสอบหาแรงดึงลอกในแนว 180 องศา ตามมาตรฐาน ASTM D3330 โดยใช้เครื่อง Instron โมเดล 5569 โดยที่แรงยึดติด (adhesion force) สามารถคำนวณได้จากสมการดังนี้

$$G_a = 2F/W$$

โดยที่

G_a	=	แรงยึดติด
F	=	ค่าเฉลี่ยแรงที่ใช้ในการดึงลอก
W	=	ความกว้างของชิ้นงาน

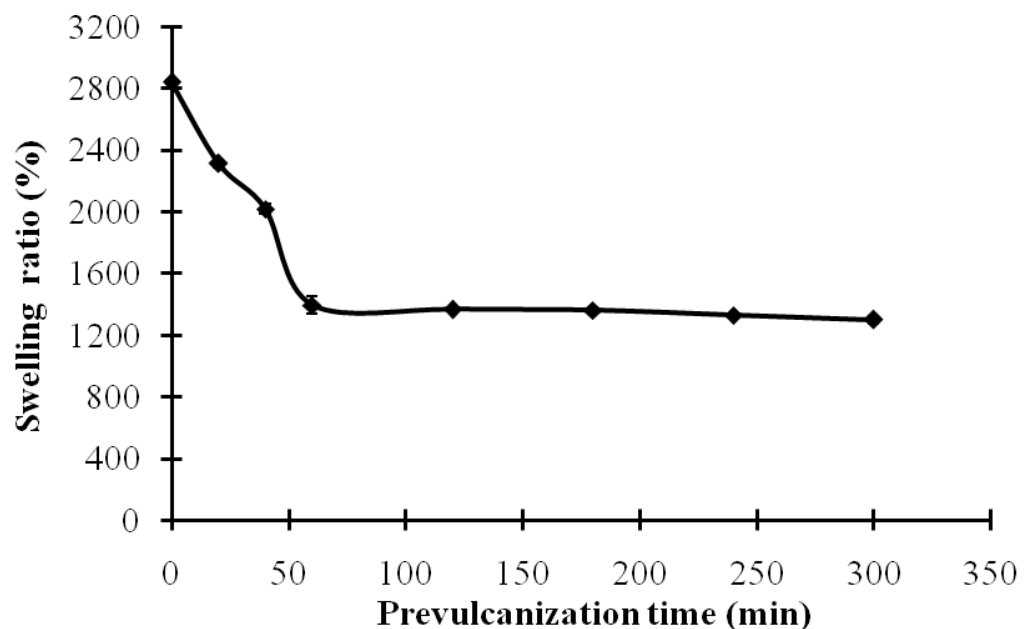
บทที่ 3

ผลการทดลองและการวิจารณ์ผลการทดลอง

3.1. การเตรียมยางธรรมชาติด้วยระบบเปอร์ออกไซด์พรีวัลคาไนซ์เซชัน

3.1.1. การวิเคราะห์ปริมาณโครงสร้างร่างแห

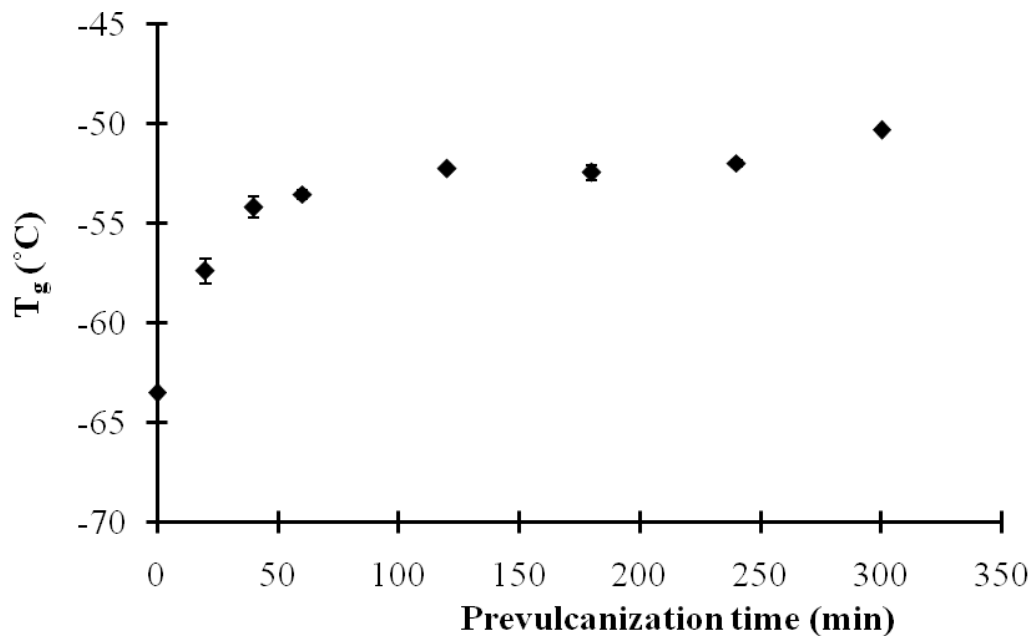
จากผลการทดลองวัดค่าการบวมตัวของยางธรรมชาติที่พรีวัลคาไนซ์ที่เวลาต่างๆ กันพบว่า ปฏิกริยาการเชื่อมโยงที่เกิดขึ้นภายในอนุภาคของยางธรรมชาติเพิ่มมากขึ้นเมื่อเวลาในการทำปฏิกิริยาเพิ่มมากขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับผลการทดลองที่ได้การบวมตัวของยางธรรมชาติที่ลดลงเมื่อเวลาในการทำพรีวัลคาไนซ์เพิ่มมากขึ้น อย่างไรก็ตามพบว่าค่าปริมาณการบวมตัวจะเริ่มคงที่เมื่อใช้เวลาในการพรีวัลคาไนซ์ที่ 60 นาที ไปจนถึง 300 นาที ดังแสดงในรูปที่ 3-1



รูปที่ 3-1 ค่าการบวมตัวของยางธรรมชาติพรีวัลคาไนซ์ด้วยระบบเปอร์ออกไซด์ ที่เวลาต่างๆ กัน

3.1.2. ผลของการ crosslink ต่อการเคลื่อนไหวของสายโซ่โมเลกุลของยางธรรมชาติ

จากผลการทดลองของการทำพรีวัลคาไนซ์เมื่อเวลาในการทำปฏิกิริยาเพิ่มขึ้น การเชื่อมโยงภายในอนุภาคของยางจะเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นจะส่งผลทำให้การเคลื่อนไหวของสายโซ่โมเลกุล (Chain mobility) เคลื่อนที่ได้ยากมากขึ้นด้วย โดยสามารถศึกษาได้ด้วยการใช้เครื่อง Dynamic Mechanical Analysis (DMA) จากผลการทดลองในรูปที่ 3-2 พบว่าเมื่อเวลาการทำพรีวัลคาไนซ์เพิ่มค่า Tg เพิ่มมากขึ้นด้วย แสดงว่าการเคลื่อนไหวของสายโซ่โมเลกุลและ free volume ในอนุภาคยางลดลง

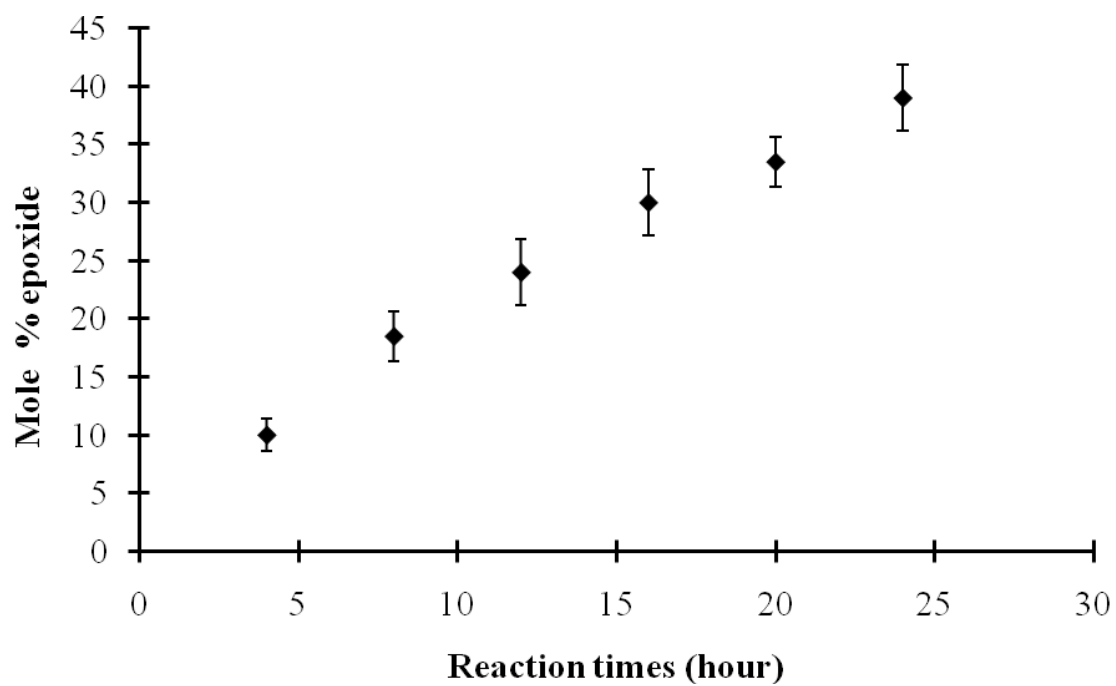


รูปที่ 3-2 Tg ของยางธรรมชาติที่ผ่านการพรีวัลคาไนซ์ด้วยระบบเปอร์ออกไซด์ ที่เวลาต่าง ๆ กัน

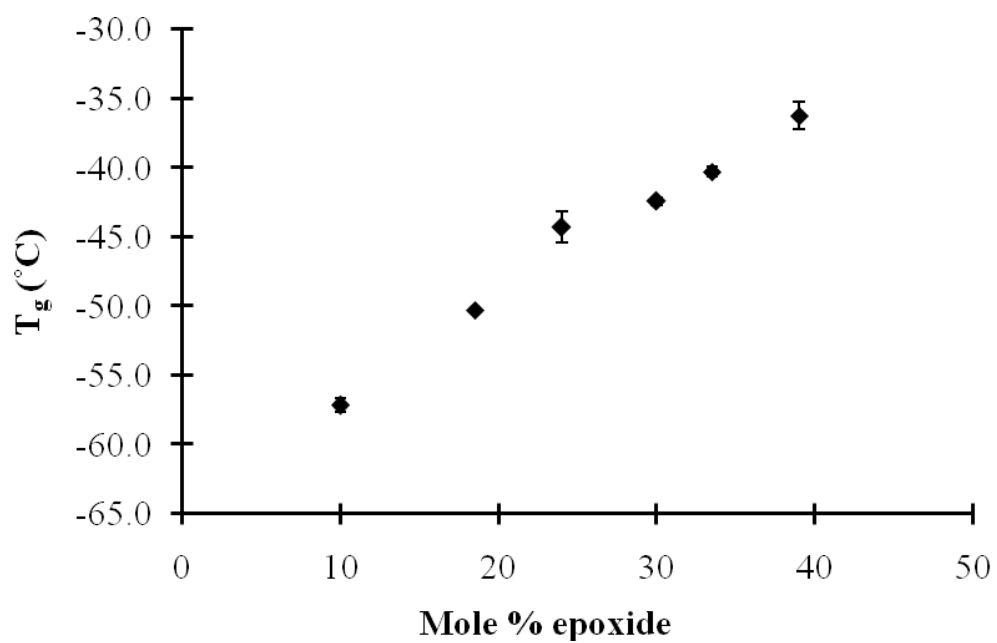
3.2. การศึกษาโครงสร้างของยางอีพ็อกไซด์ (ENR)

3.2.1. ผลของ mole % epoxide ต่อการเคลื่อนไหวนៃของสายโซ่โมเลกุล

การเกิดปฏิกิริยาอีพอกซิเดชันเป็นการเติมออกซิเจนเข้าไปในโมเลกุลของยางตรงพันธะคู่ทำให้เกิดเป็นวงแหวนอีพ็อกไซด์ ซึ่งจากการทดสอบด้วย Proton nuclear magnetic resonance (¹H-NMR) พบว่า เมื่อเวลาในการทำปฏิกิริยาเพิ่มมากขึ้น mole % epoxide จะเพิ่มมากขึ้น ดังแสดงในรูปที่ 3-3 สำหรับหมู่วงแหวนอีพ็อกไซด์ที่เพิ่มมากขึ้นจะส่งผลกระทบต่อ การเคลื่อนไหวนៃของสายโซ่โมเลกุลของยางธรรมชาติ ทำให้ความสามารถในการเคลื่อนไหวนៃสายโซ่โมเลกุลลดลงตาม mole % epoxide ที่เพิ่มมากขึ้น ซึ่งจะทำให้ค่า Tg สูงขึ้น เมื่อ mole % epoxide เพิ่มขึ้นดังแสดงในรูปที่ 3-4



รูปที่ 3-3 Mole % epoxide ของ ENR ที่ใช้เวลาในการทำปฏิกิริยาต่างๆ



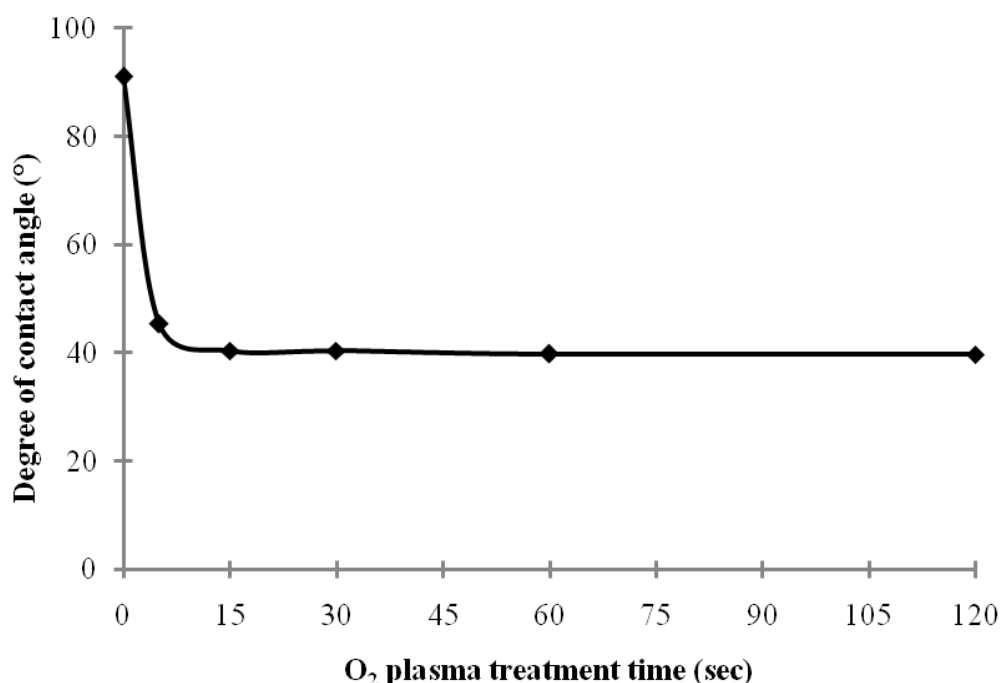
รูปที่ 3-4 T_g ของ ENR ที่มี mole % epoxide ต่างๆ กัน

3.3. การปรับแต่งพื้นผิวของ PPNR

Oxygen plasma เป็นวิธีการหนึ่งในการทำให้เกิด functional groups เช่น C-O C=O และ O-C=O บนพื้นผิวของวัสดุ ซึ่ง functional groups ที่เกิดขึ้น เป็นพวก high reactivity ดังนั้นวิธีการนี้จึงสามารถปรับแต่งสภาพผิว พลังงานพื้นผิว (Surface energy) และสมบัติ wettability ของวัสดุ สำหรับข้อดีของวิธีนี้เมื่อเปรียบเทียบกับ การปรับแต่งพื้นผิวด้วยวิธีอื่นๆ เช่น การใช้กระบวนการทางเคมี พบว่าวิธีนี้เป็นมิตรกับสิ่งแวดล้อม ไม่ก่อให้เกิดความเป็นพิษจากการใช้สารเคมี จึงทำให้วิธีการนี้เหมาะที่จะนำมาใช้ในงานด้านการแพทย์

การปรับพื้นผิวของยางธรรมชาติด้วยเทคนิค Oxygen plasma

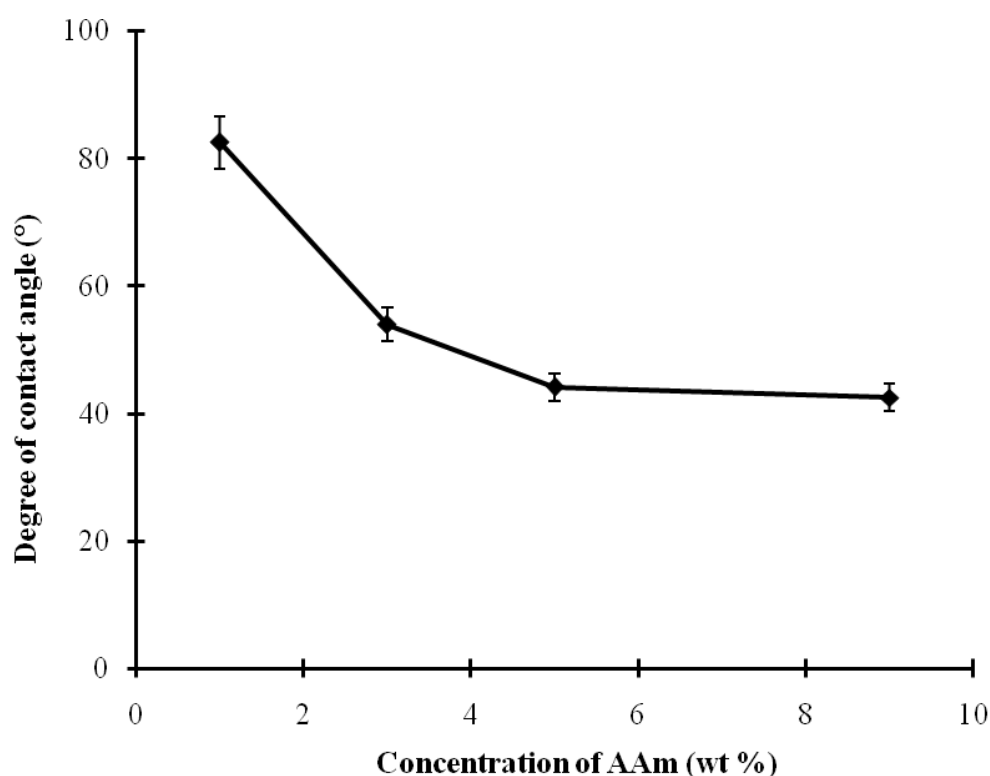
นำแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้มาทำการปรับแต่งพื้นผิว โดยในการทดลองจะทำการศึกษาผลของเวลาในการทำ Plasma treatment เป็นเวลา 5, 15, 30, 60, 120 วินาที เพื่อหาเวลาที่เหมาะสมในการทำ Plasma treatment จากผลการทดลองเมื่อนำชิ้นงานมาทดสอบหาค่ามุมสัมผัสของน้ำ (water contact angle) พบว่า เมื่อเวลาในการทำ O_2 Plasma เพิ่มขึ้นค่ามุมสัมผัสจะลดลงโดย PPNR ที่ผ่านกระบวนการ O_2 Plasma treatment จะมีค่ามุมสัมผัสที่ต่ำกว่า PPNR ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการปรับแต่ง โดยจะลดลงจาก 91° มาที่ 40° ดังรูปที่ 3-5 ซึ่งที่ 15 วินาที เป็นเวลาที่ทำให้ค่าของมุมสัมผัสเริ่มคงที่เป็นต้นไป



รูปที่ 3-5 ค่ามุมสัมผัสของน้ำบนชิ้นงานที่ผ่านการทำ O_2 plasma treatment เป็นเวลาต่างๆ กัน

การกราฟพื้นผิวของแผ่น PPNR ด้วย acrylamide monomer (PPNR-g-AAm)

จากผลการทดลองก่อนหน้านี้พบว่าเวลาในการทำ O_2 plasma treatment ที่ 15 วินาที ทำให้ค่ามุมสัมผัสของน้ำเริ่มคงที่ จึงเลือกเวลาดังกล่าวมาใช้ในการเตรียมชิ้นงานที่จะทำการกราฟด้วย AAm โดยหลังจากที่ได้ทำ O_2 plasma treatment แล้วก็นำชิ้นงานมาจุ่มในสารละลาย AAm ที่ความเข้มข้น 1, 3, 5 และ 9 wt% ตามลำดับ จากผลการทดลองพบว่ามุมสัมผัสของน้ำมีค่าลดลงจาก 82.5° มาที่ 42.5° ดังรูปที่ 3-6 ซึ่งจะพบว่าที่ความเข้มข้น 5 wt% ค่าของมุมสัมผัสจะเริ่มคงที่เป็นต้นไป เพราะฉะนั้นในงานนี้จะเลือกความเข้มข้นที่ 5 wt% สำหรับศึกษาสมบัติในการใช้เป็น backing layer ต่อไป ซึ่งที่ความเข้มข้น 5 wt% พบว่าค่า percent weight uptake พบว่ามีค่าอยู่ที่ประมาณ 0.75%



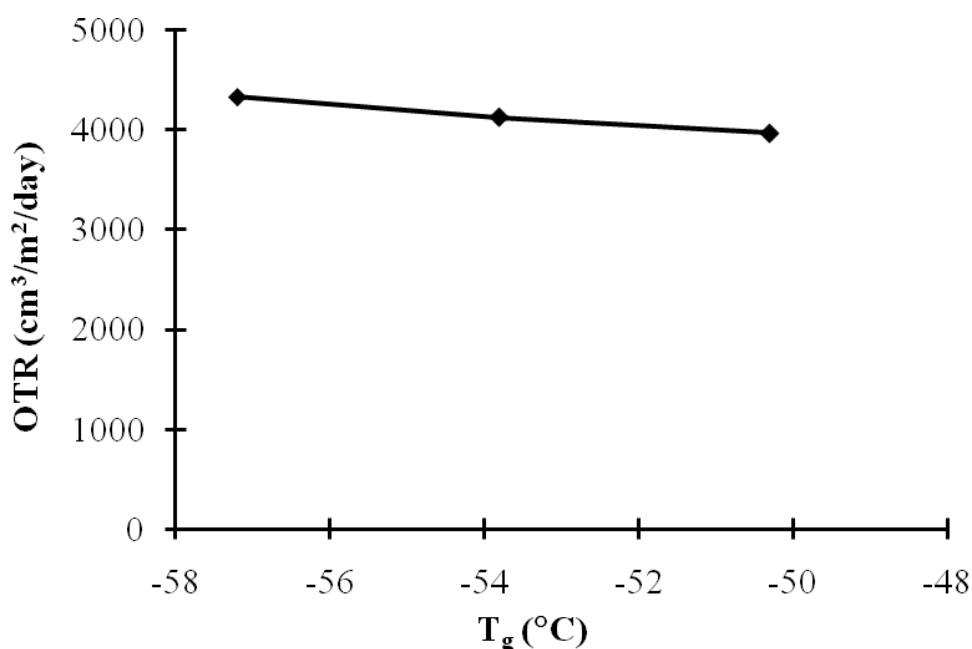
รูปที่ 3-6 ค่ามุมสัมผัสของชิ้นงานที่จุ่มลงในสารละลาย AAm ที่ความเข้มข้นต่างๆ กัน

3.4. สมบัติต่าง ๆ ของ backing ฟิล์ม

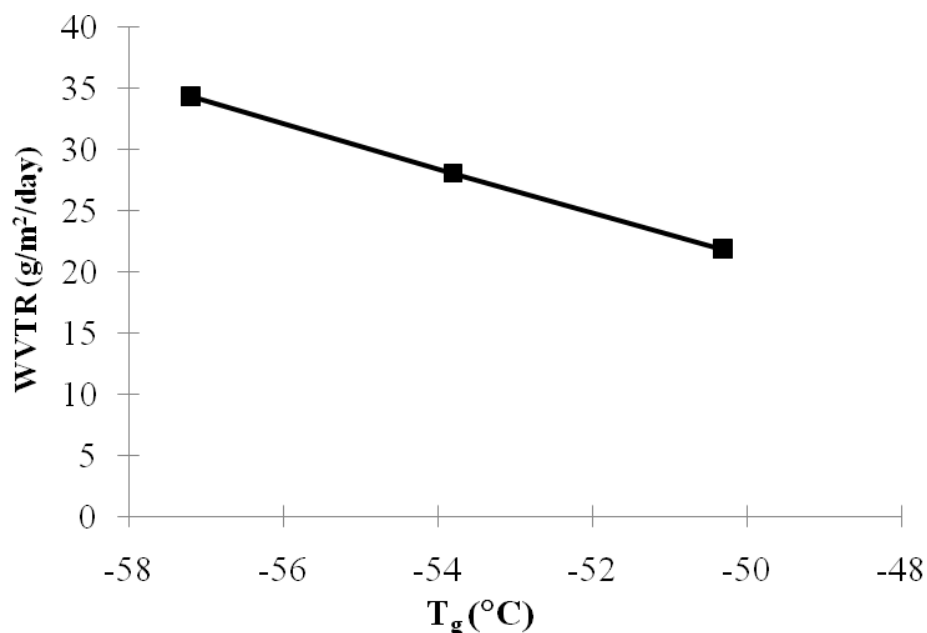
3.4.1. อัตราการซึมผ่านของออกซิเจน (OTR) และอัตราการซึมผ่านของไอน้ำ (WVTR)

ก. ฟิล์มที่เตรียมจาก PPNR

รูปที่ 3-7 และ 3-8 แสดงผล OTR และ WVTR ของฟิล์มที่เตรียมจาก PPNR ที่ผ่านการพรีวัลคาไนซ์ด้วยเวลาที่ต่างกัน ซึ่งส่งผลให้มี T_g ที่ต่างกัน ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว จากผลการทดลองพบว่าทั้งค่า OTR และ WVTR ลดลงเมื่อค่า T_g หรือเวลาในการทำพรีวัลคาไนซ์ของ NR สูงขึ้น ซึ่งสามารถอธิบายได้จากการเกิดการ crosslink ที่มากขึ้นของ PPNR เมื่อเพิ่มเวลาในการทำพรีวัลคาไนซ์ ซึ่งส่งผลให้การเคลื่อนไหวของสายโซ่โมเลกุล และช่องว่างระหว่างโมเลกุลลดลง ทำให้การซึมผ่านของแก๊สและไอน้ำมีค่าลดลง แนวโน้มของ OTR ดังกล่าวนี้อสอดคล้องกับผลการทดลองของ Johnson และ Thomas [9] ซึ่งได้รายงานไว้ว่าเมื่อ T_g ของยางเพิ่มมากขึ้น ค่า O_2 permeability ลดลง ในส่วนของ WVTR พบว่าค่าที่ได้ดังกล่าวมีค่าน้อยกว่าค่าการสูญเสียน้ำของผิวหนัง transepidermal water loss (TEWL) ซึ่งได้มีการรายงานไว้ที่ 120 – 240 g/m²/day [3,4]



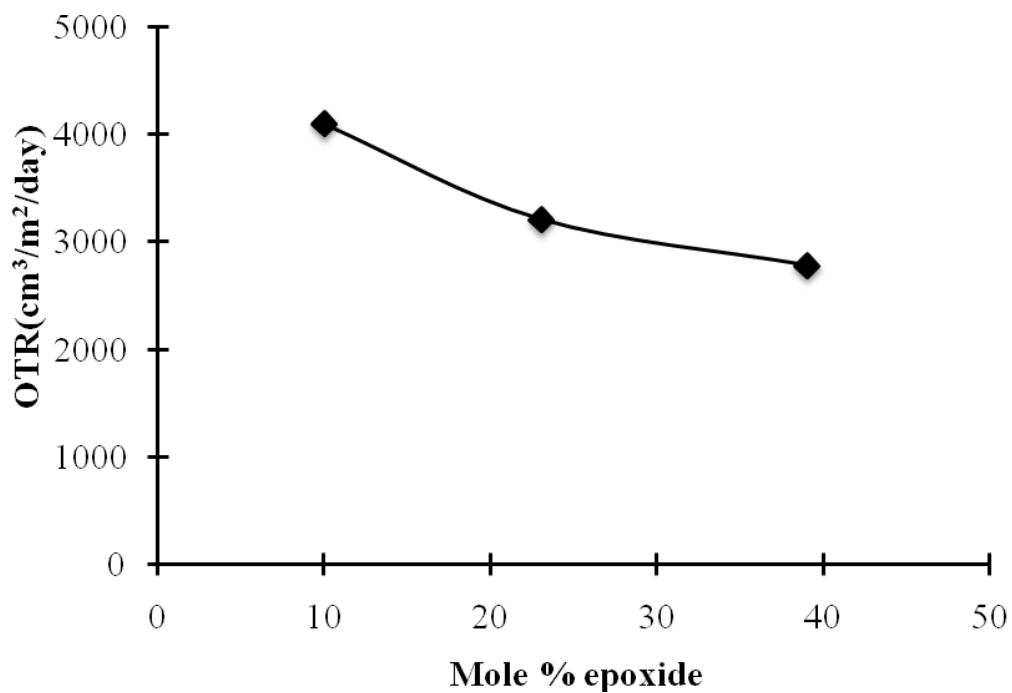
รูปที่ 3-7 ค่า OTR ของฟิล์มที่เตรียมจาก PPNR ที่มีค่า T_g ต่างๆ กัน



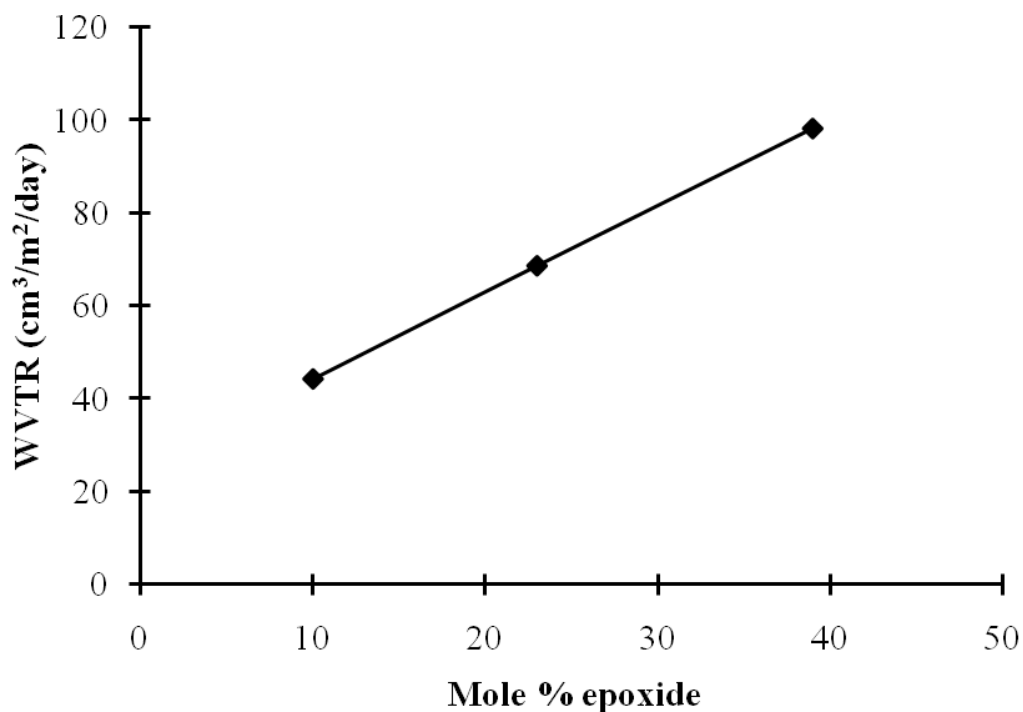
รูปที่ 3-8 ค่า WVTR ของฟิล์มที่เตรียมจาก PPNR ที่มีค่า T_g ต่างๆ กัน

ข. ฟิล์มที่เตรียมจาก PPENR

รูปที่ 3-9 และ 3-10 แสดงผลของ OTR และ WVTR ของฟิล์มที่เตรียมจาก PPENR ที่มี mole % epoxide ต่างๆ กัน (เวลาที่ใช้ในการพรีวัลคาไนซ์ คือ 60 นาที) จากผลการทดลองพบว่า OTR ลดลง ในขณะที่ WVTR เพิ่มขึ้น เมื่อ mole % epoxide เพิ่มขึ้นซึ่งสามารถอธิบายได้จากการแทรกสอดของอะตอมของออกซิเจน เข้าไปในโมเลกุลของยาง ทำให้ยางมีความมีขั้วมากขึ้น แต่ในขณะเดียวกัน หมู่ epoxide ก็ทำให้สายโซ่โมเลกุลมีความแข็ง (rigidity) เพิ่มขึ้นด้วยเช่นกันเมื่อพิจารณาในเชิงของค่า T_g พบว่า OTR มีค่าลดลงเมื่อ T_g ของ PPENR เพิ่มขึ้น ซึ่งผลดังกล่าวมีแนวโน้มเช่นกับผลการทดลองซึ่ง Johnson and Thomas [9] ได้รายงานไว้ ในส่วนของ WVTR พบว่า PPENR ที่มี mole % epoxide 39 % ที่ผ่านการพรีวัลคาไนซ์เป็นเวลา 20 นาที มีค่า WVTR (112 g/m²/day) ใกล้เคียงกับ TEWL ของผิวหนัง



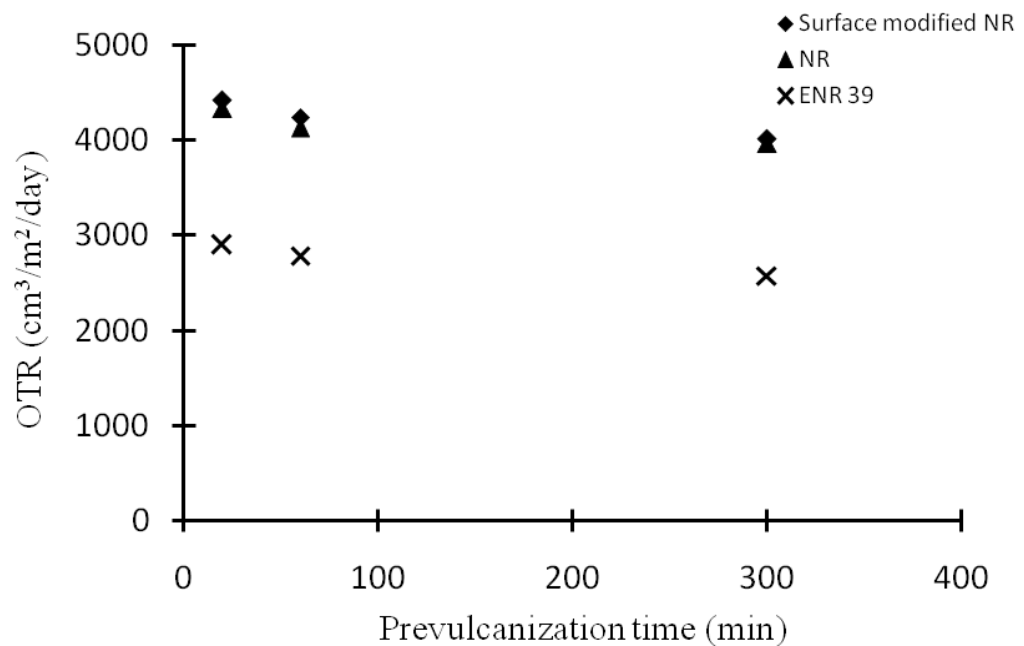
รูปที่ 3-9 OTR ของฟิล์มที่เตรียมจาก PPENR ที่มี mole % epoxide ต่างๆ กัน (เวลาที่ใช้ในการพรีวัลคาไนซ์ คือ 60 นาที)



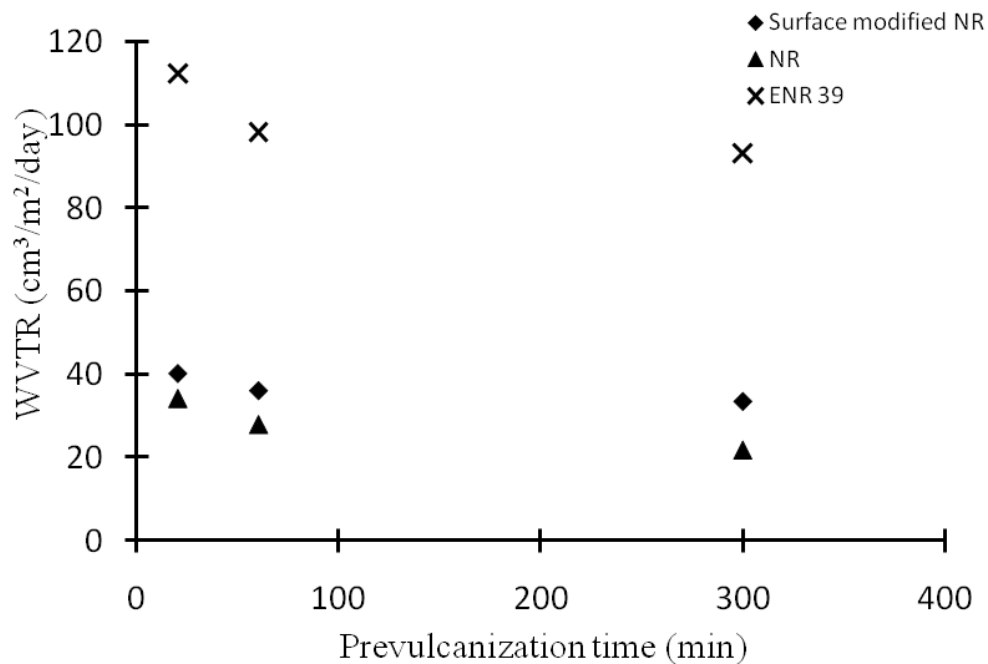
รูปที่ 3-10 WVTR ของฟิล์มที่เตรียมจาก PPENR ที่มี mole % epoxide ต่างๆ กัน (เวลาที่ใช้ในการพรีวัลคาไนซ์ คือ 60 นาที)

ค. फिल्मที่เตรียมจาก PPNR-g-AAm

รูปที่ 3-11 และ 3-12 แสดงผลของ OTR และ WVTR ของฟิล์มที่เตรียมจาก PPNR-g-AAm ที่ผ่านการพรีวัลคาไนซ์ที่เวลาต่างๆ กันเทียบกับผลของฟิล์มที่เตรียมจาก PPNR และ PPENR39 (PPENR with 39 mole % epoxide) OTR และ WVTR ของ PPNR-g-AAm มีค่าสูงกว่า OTR ของฟิล์มที่เตรียมจาก PPNR เพียงเล็กน้อยที่ทุกเวลาของการทำพรีวัลคาไนซ์ เป็นที่ทราบกันว่า การทำ O_2 plasma treatment จะทำให้สายโซ่โมเลกุลของพอลิเมอร์ที่ผิวสั้นลง ดังนั้นที่ผิวของ PPNR-g-AAm จึงประกอบไปด้วยโมเลกุลขนาดเล็ก แต่อย่างไรก็ตามโมเลกุลที่อยู่ภายในเนื้อเยื่อยังคงเดิม ดังนั้นการซึมผ่านของแก๊สออกซิเจนและไอน้ำจึงเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย OTR ของ PPENR39 มีค่าน้อยกว่า OTR ของฟิล์มที่เตรียมจาก PPNR และ PPNR-g-AAm มาก เนื่องจากโมเลกุลของ PPENR39 มี rigidity สูง อย่างไรก็ตามพบว่าค่า OTR ที่น้อยที่สุดของ PPENR39 ยังคงมากกว่า $2500 \text{ cm}^3/\text{m}^2/\text{day}$ ในส่วนของ WVTR ของ PPENR39 มีค่าสูงกว่าของฟิล์มที่เตรียมจาก PPNR และ PPNR-g-AAm ประมาณ 3-4 เท่า เนื่องจากความมีขั้วที่เพิ่มขึ้นของ PPENR ทำให้ค่าการละลายของน้ำในตัวฟิล์มสูงขึ้น



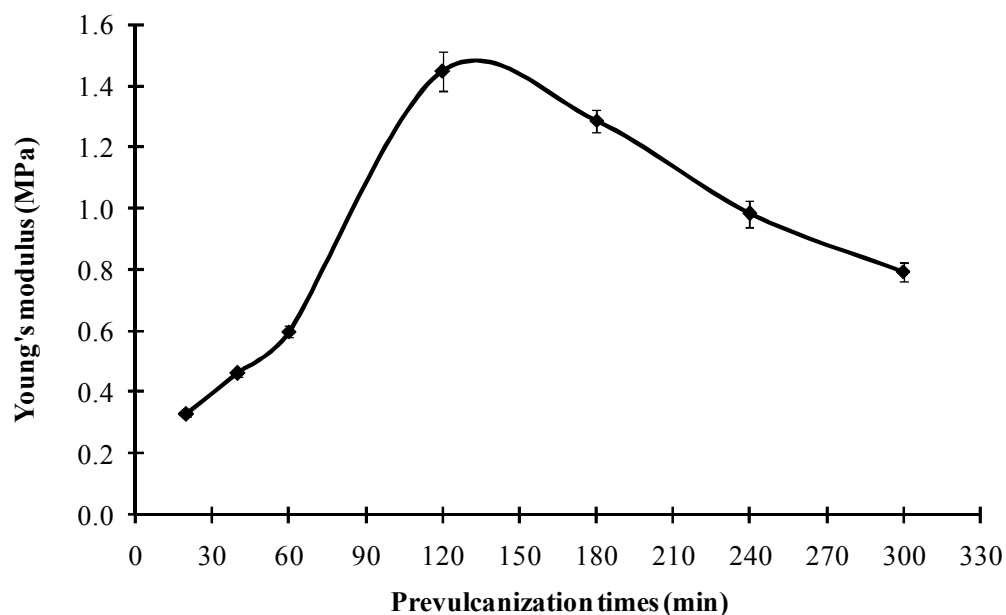
รูปที่ 3-11 OTR ของฟิล์มที่เตรียมจาก PPNR-g-AAm ที่ผ่านการพรีวัลคาไนซ์ที่เวลาต่างๆ กัน เทียบกับผลของฟิล์มที่เตรียมจาก PPNR และ PPENR39



รูปที่ 3-12 WVTR ของฟิล์มที่เตรียมจาก PPNR-g- AAm ที่ผ่านการพรีวัลคาไนซ์ที่เวลาต่างๆ กัน เทียบกับผลของฟิล์มที่เตรียมจาก PPNR และ PPENR39

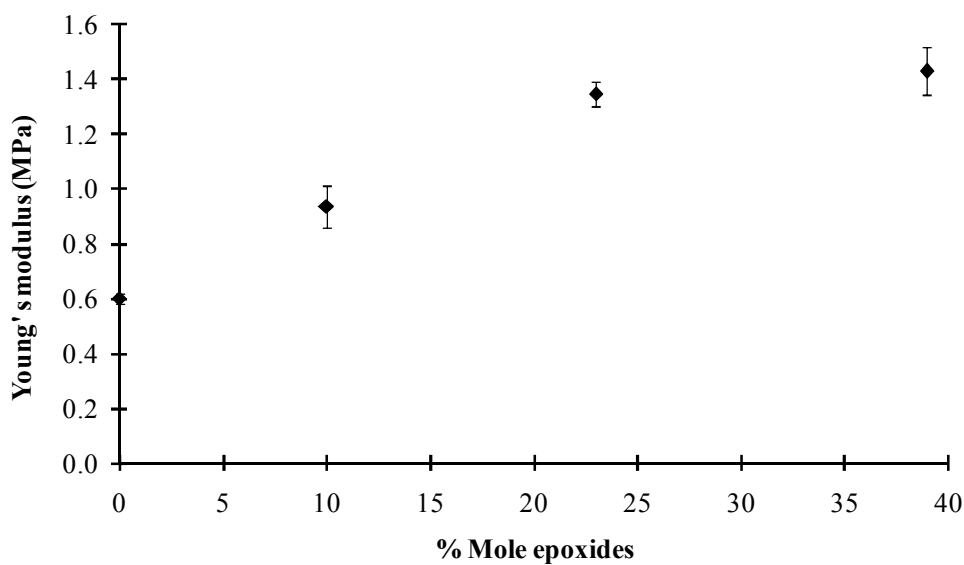
3.4.2. ค่า Young's modulus

รูปที่ 3-13 แสดงค่า Young's modulus ของฟิล์มที่เตรียมจาก PPNR โดยพบว่าค่า Young's modulus เพิ่มขึ้น เมื่อเวลาที่ใช้ในการพรีวัลคาไนซ์เพิ่มมากขึ้น ค่า Young's modulus สูงสุดได้จากการทำพรีวัลคาไนซ์ 120 นาที เนื่องจากเป็นจุดที่อนุภาคของยางเกิดการหลอมรวมกันได้ดีที่สุด [13] การทำพรีวัลคาไนซ์ที่เวลามากกว่าจุดดังกล่าวทำให้เกิดการ crosslink ที่พื้นผิวของอนุภาคยางอย่างหนาแน่น จึงทำให้การหลอมรวมกันของอนุภาคของยางเกิดได้ไม่ดี ค่า Young's modulus ของยางที่ผ่านการพรีวัลคาไนซ์น้อยกว่า 60 นาที มีค่าใกล้เคียงกับค่า Young's modulus ของผิวหนัง



รูปที่ 3-13 Young's modulus ของฟิล์มที่เตรียมจาก PPNR ที่ใช้เวลาในการพรีวัลคาไนซ์ต่างๆ กัน

รูปที่ 3-14 แสดงค่า Young's modulus ของฟิล์มที่เตรียมจาก PPENR ที่มี mole % epoxide ต่างๆ กัน เมื่อ mole % epoxide เพิ่มขึ้น ค่า Young's modulus มีค่าเพิ่มมากขึ้นเนื่องจาก หมู่ epoxide ทำให้โมเลกุลของยางมี rigidity เพิ่มมากขึ้น PPENR ฟิล์ม ที่มี mole % epoxide 39 % มีค่า Young's modulus สูงกว่าของ PPNR ประมาณ 2 เท่า



รูปที่ 3-14 Young's modulus ของฟิล์มที่เตรียมจาก PPENR ที่มี mole % epoxide ต่างๆ กัน

ในส่วนของการปรับแต่งพื้นผิวของ PPNR พบว่าการปรับแต่งไม่ส่งผลต่อค่า Young's modulus เนื่องจากผลของการปรับแต่งจำกัดอยู่ที่ผิวของชิ้นงานเท่านั้น

ถึงแม้ว่าค่า Young's modulus ของทั้ง PPNR และ PPENR จะมีค่าสูงกว่าค่า Young's modulus ของผิวหนัง แต่เมื่อเปรียบเทียบกับ backing หรือ patch ที่ใช้ในทางการค้า พบว่าค่าดังกล่าวมีค่าใกล้เคียงกับผิวหนังมาก จากรายงานการวิจัยของ Fauth และผู้ร่วมงาน [5] พบว่า ค่า Young's modulus ของ backing หรือ patch ที่ใช้ในทางการค้า ส่วนมากมีค่าสูงกว่าค่า Young's modulus ของผิวหนังอย่างน้อย 100 เท่า

3.5. การศึกษาการยึดติดระหว่าง backing ฟิล์มและการประเทอะคริเลท

งานวิจัยในส่วนนี้เป็นการศึกษาการยึดติดระหว่าง backing ฟิล์มที่เตรียมจากยางธรรมชาติที่ผ่านการพรีวัลคาไนซ์ด้วยเปอร์ออกไซด์ (PPNR) ยาง ENR ที่ผ่านการพรีวัลคาไนซ์ด้วยเปอร์ออกไซด์ (PPENR) และยางธรรมชาติที่ผ่านการพรีวัลคาไนซ์ด้วยเปอร์ออกไซด์และปรับแต่งพื้นผิวด้วย O_2 plasma treatment ตามด้วยการกราฟด้วย acrylamide monomer (PPNR-g-AAm) กับกาวประเทอะคริเลท (DURO-TAK 87-4098 และ DURO-TAK 87-4287) โดยที่ DURO-TAK 87-4098 เป็น copolymer ระหว่าง 2-ethylhexyl acrylate กับ Vinyl acetate ซึ่งไม่มีหมู่ฟังก์ชันที่ reactive ในส่วนของ DURO-TAK 87-4287 นั้นเป็น copolymer ระหว่าง 2-ethylhexyl acrylate, Vinyl acetate และ 2-hydroxyethyl acrylate ซึ่งมีหมู่ฟังก์ชันที่ reactive คือหมู่ไฮดรอกซี

อย่างที่ได้อธิบายมาแล้วข้างต้นว่า โดยปกติของเหลวจะ wet บนพื้นผิว substrate ได้เมื่อค่าพลังงานพื้นผิว (surface energy) หรือค่า surface tension ของตัวของเหลวมีค่าต่ำกว่าค่าพลังงานพื้นผิวของ substrate ดังนั้น การทดลองในขั้นแรกนี้จึงเป็นการหาค่าพลังงานพื้นผิว ของ backing ฟิล์มโดยการวัดค่ามุมสัมผัส (contact angle) ของน้ำ และไดไอโอดิเมเทนที่ทำกับ backing ฟิล์ม ซึ่งค่ามุมสัมผัสและพลังงานพื้นผิวของ backing ฟิล์มแสดงอยู่ในตารางที่ 3-1

ตารางที่ 3-1 ค่ามุมสัมผัสของของน้ำ และไดไอโอดิเมเทนที่ทำกับ backing ฟิล์ม และค่าพลังงานพื้นผิวของ backing ฟิล์มที่คำนวณจากสมการ Kaable

Backing film	θ (Water)	θ (Diiodomethane)	γ_s (mN/m) (Surface energy)
PPNR film	79°	41°	41.1
PPNR-g-AAm film	44°	71°	50.5
PPENR (39%) film	30°	48°	64.2

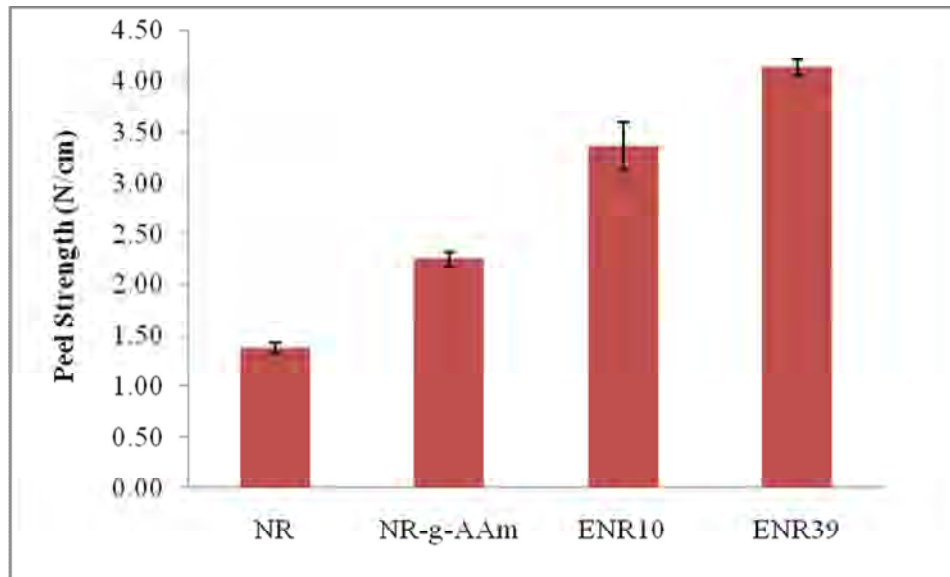
ผลของการวัดค่า surface tension ของ DURO-TAK 87-4098 และ DURO-TAK 87-4287 โดยใช้ Dunouy ring พบว่า มีค่าเท่ากับ 35.6 และ 24.5 mN/m ตามลำดับ ทำให้สรุปได้ว่า DURO-TAK ทั้งสองตัว มีแนวโน้มที่จะ wet ฟิล์มของ PPENR39 ได้ดีกว่า PPNR-g-AAm และ PPNR ตามลำดับ

ส่วนการศึกษาค่าความแข็งแรงของการยึดเกาะ (Adhesive strength) ระหว่าง backing ฟิล์มกับ กาวทำได้โดยการทดสอบหาค่าแรงดึงลอก (Peel strength) ในทิศทาง 180 องศา และวิเคราะห์ Adhesion mechanism ด้วยเทคนิค Reflection Absorption Infrared Spectroscopy (RAIR)

3.5.1. การทดสอบหาค่าแรงดึงลอก (Peel strength) ในทิศทาง 180 องศา

จากการทดสอบความแข็งแรงของการยึดเกาะด้วยวิธีการดึงลอกระหว่าง backing films กับ DUROTAK 87-4098 ซึ่งเป็น PSA ที่ไม่มีหมู่ฟังก์ชัน พบว่าฟิล์มยางธรรมชาติที่ผ่านการปรับแต่งทั้ง PPENR และ PPNR-g-AAm มีค่าการดึงลอกที่สูงมากกว่าฟิล์ม PPNR ที่ไม่ผ่านการปรับแต่งโครงสร้างดัง แสดงในรูปที่ 3-15 เนื่องจาก PPNR ไม่มีขั้ว แต่กาว DUROTAK 87-4098 มีขั้ว ทำให้ความเข้ากันได้ (compatibility) ไม่ดี ส่งผลให้ค่าแรงดึงลอกมีค่าต่ำกว่าของ PPENR และ PPNR-g-AAm ในส่วนของ PPENR พบว่าเมื่อ mole % epoxide ของ PPENR มีค่าสูงขึ้น ค่าการดึงลอกก็จะสูงขึ้นด้วย เนื่องจากความ มีขั้วสูงขึ้น

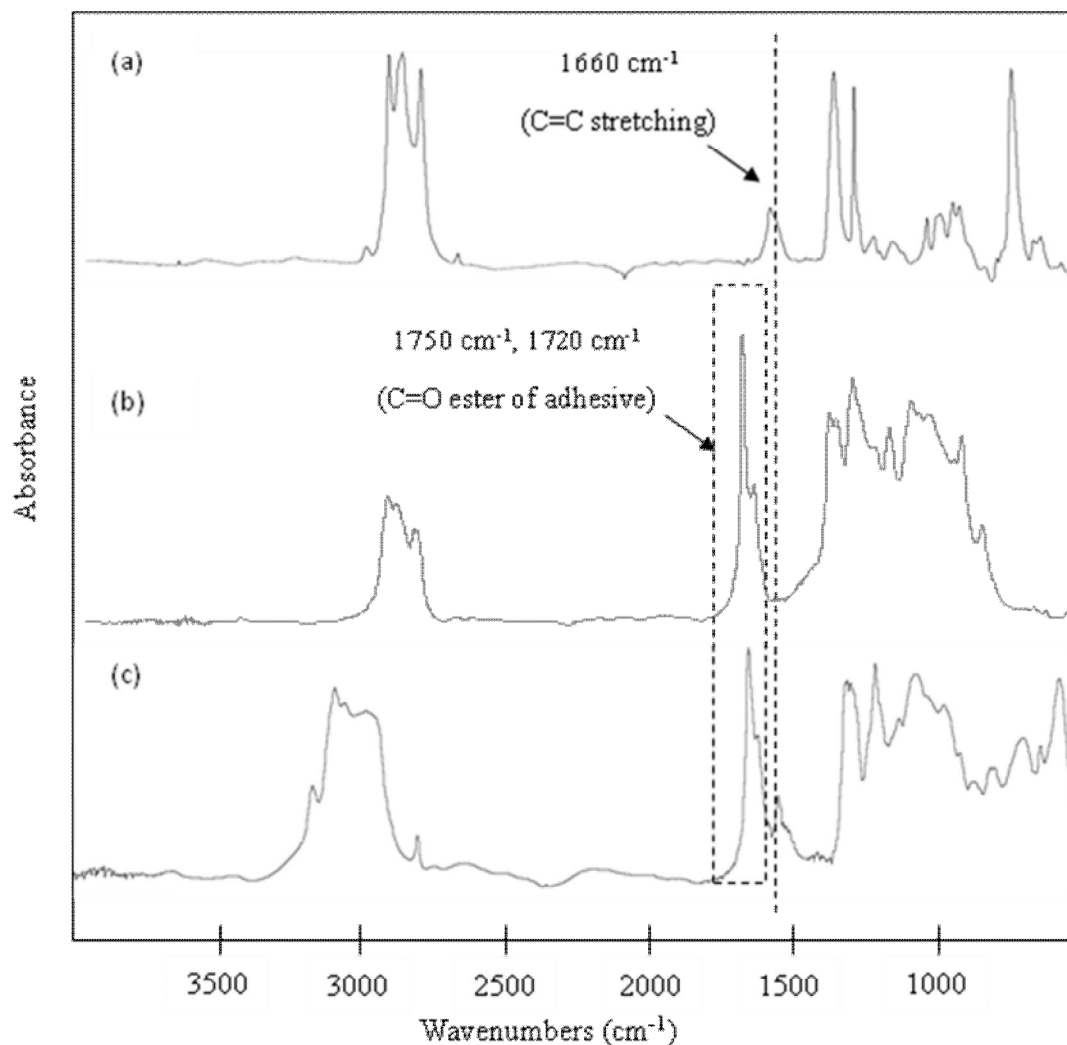
ในส่วนของค่าแรงดึงลอกระหว่าง backing films (PPNR และ PPENR) กับ DUROTAK 87-4287 ซึ่งเป็น PSA ที่มีหมู่ฟังก์ชันเป็นหมู่ไฮดรอกซีพบว่า mole % epoxide เพียง 13 % ก็ทำให้เกิดการ fail แบบ cohesive failure ในเนื้อของ DUROTAK 87-4287 ซึ่งมีค่าการดึงลอกสูงถึง 10 เท่าเมื่อเทียบกับค่าการดึง ลอกระหว่าง PPNR กับ DUROTAK 87-4287 ซึ่งค่าการดึงลอกที่สูงนี้เกิดขึ้นเนื่องจากการเกิดปฏิกิริยาเคมี ระหว่างหมู่ไฮดรอกซีของ DUROTAK 87-4287 กับหมู่ epoxide ของ PPENR films ดังแสดงในผลของ RAIR ซึ่งจะกล่าวต่อไป



รูปที่ 3-15 ค่า Peel strength ระหว่าง PPNR, PPENR และ PPNR-g-AAm กับ DURO-TAK 87-4098

3.5.2. การวิเคราะห์ Adhesion mechanism

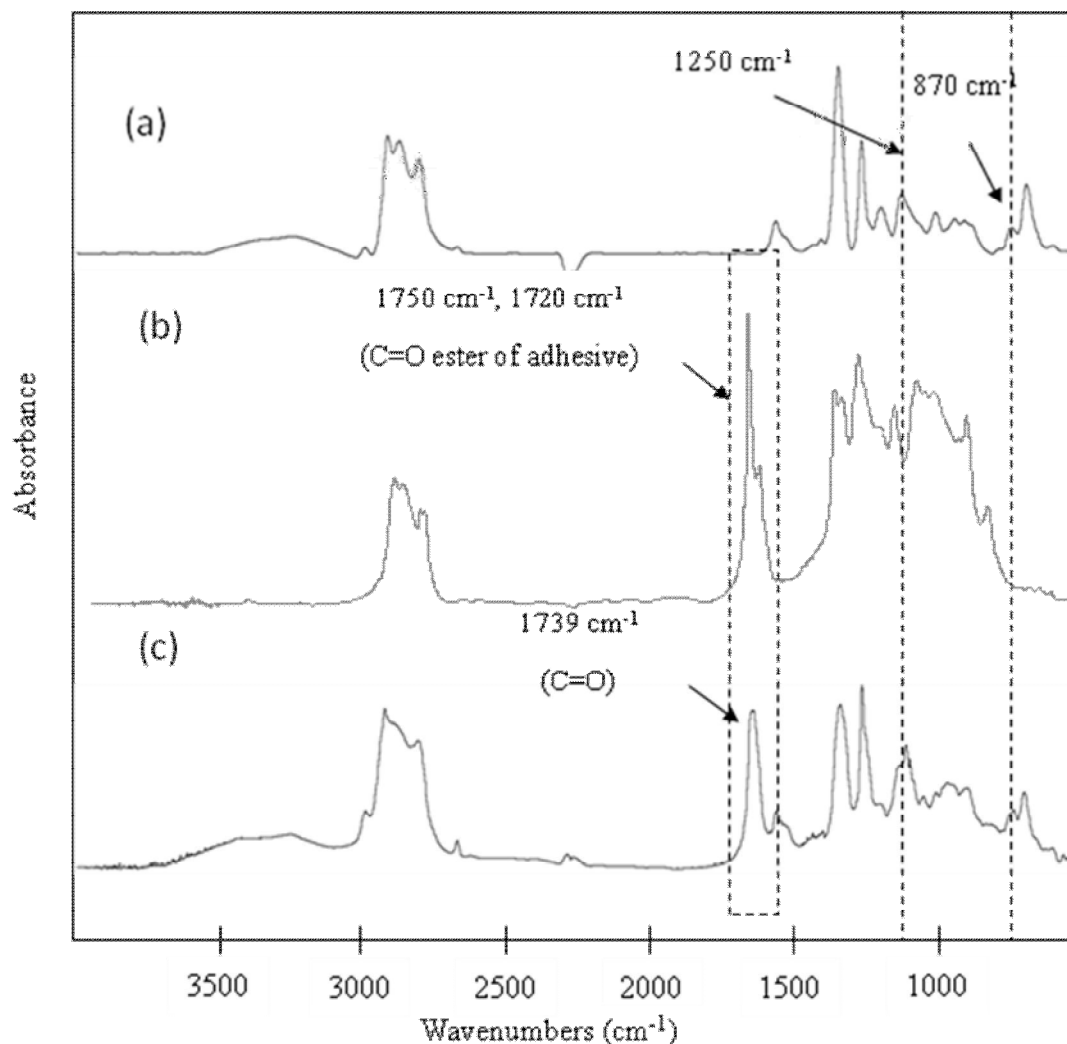
ในการศึกษากลไกการยึดติดระหว่างยาง PPNR กับกาวอะครีเลท โดยใช้เทคนิค Reflection Absorption Infrared Spectroscopy (RAIR) (ดังแสดงในรูปที่ 3-16) พบว่า การยึดติดระหว่างยาง PPNR กับกาวอะครีเลท เป็นการยึดติดแบบกายภาพ (physical absorption) เนื่องจากไม่มีพีกเกิดใหม่ใน RAIR สเปกตรัม โดยที่พีกแสดงลักษณะของ PPNR ได้แก่ พีกที่ 1660 cm^{-1} ของ C=C stretching ในสายโซ่โมเลกุลของ PPNR ในส่วนของ DURO-TAK พบพีกที่เป็นคุณลักษณะของหมู่คาร์บอนิล (C=O) ที่ประมาณ wavenumber ที่ 1750 และ 1720 cm^{-1}



รูปที่ 3-16 RAIR spectra ของ (a) PPNR, (b) กาว DURO-TAK 87-4098 และ (c) PPNR ติดกับ DURO-TAK 87-4098

ส่วนกลไกการยึดติดระหว่าง PPNR กับ DURO-TAK 87-4098 ได้ใช้ PPNR ที่มี mole % epoxide เท่ากับ 39% โดยรูปที่ 3-17 แสดง RAIR spectra ของ (a) PPNR, (b) กาว DURO-TAK 87-4098 และ (c) PPNR ติดกับ DURO-TAK 87-4098 พิกแสดงลักษณะของ PPNR ได้แก่ พิกที่ 870 และ 1250 cm^{-1} ซึ่งเป็นพิกของหมู่ epoxide หลังจากทำการติด PPNR กับ DURO-TAK 87-4098 พบว่าพิกของ C=O ของ DURO-TAK 87-4098 ที่ปรากฏที่ 1750 และ 1720 cm^{-1} เปลี่ยนเป็นพิกเดี่ยวที่ 1739 cm^{-1} เมื่อติด DURO-TAK 87-4098 ลงบน PPNR ซึ่งจากผลดังกล่าวเป็นไปได้ว่าเกิด dipole-dipole interaction ระหว่างหมู่ epoxide ของ PPNR กับ C=O ของ DURO-TAK 87-4098 ซึ่งลักษณะการเกิด dipole-dipole interaction ระหว่างหมู่ epoxide และหมู่ acetage ได้มีการรายงานไว้ในงานวิจัยของ Kannan และ

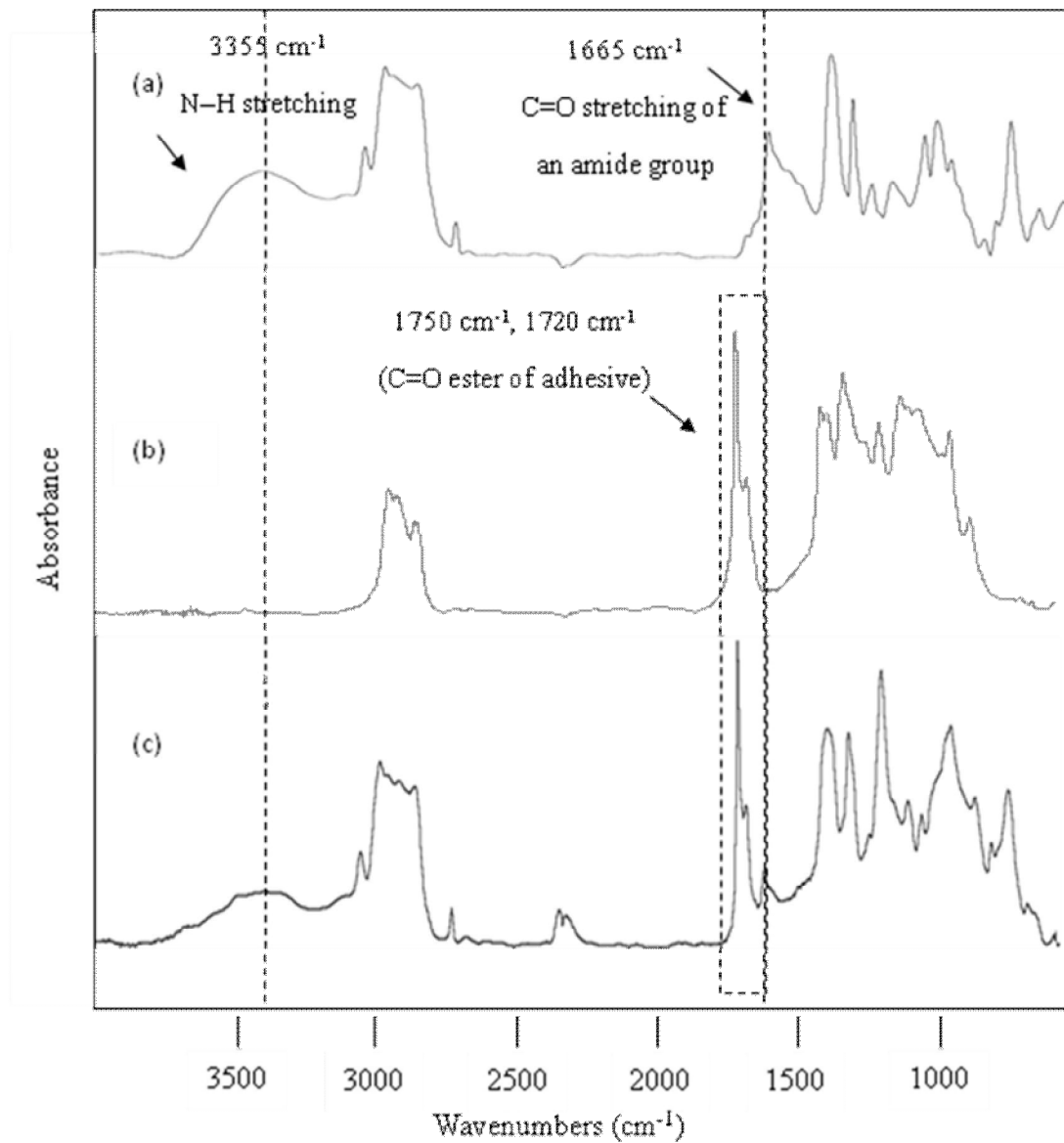
ผู้ร่วมงาน [14] ในการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและสมบัติของ blends ของ ethylene-co-vinyl acetate กับ ENR



รูปที่ 3-17 RAIR spectra ของ (a) PPENR, (b) กาว DURO-TAK 87-4098 และ (c) PPENR ติดกับ DURO-TAK 87-4098

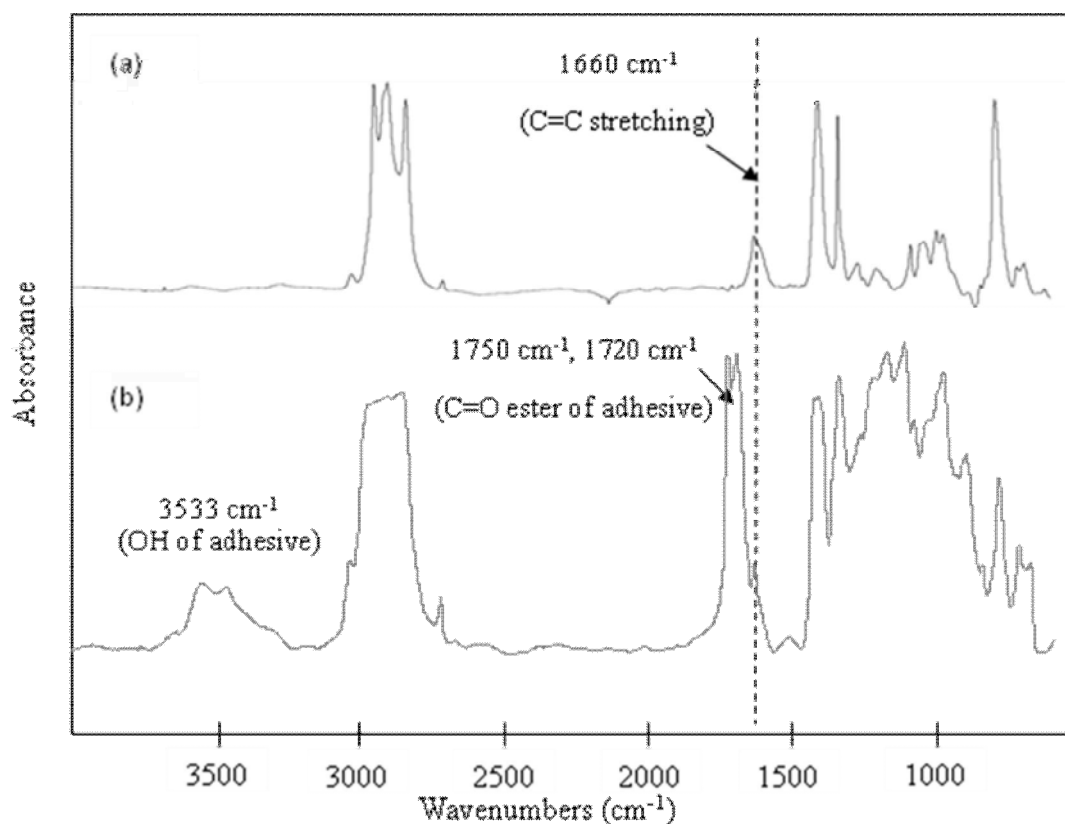
สำหรับการยึดติดระหว่าง PPNR-g-AAm กับกาว DURO-TAK 87-4098 พบว่า RAIR spectrum (รูปที่ 3-18) ของ PPNR-g-AAm ติดกับกาว DURO-TAK 87-4098 ไม่มีพีกเกิดใหม่ หรือหายไป แต่จากโครงสร้างของ PPNR-g-AAm ที่มีหมู่ -NH_2 (3335 cm^{-1}) พบว่าสามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนกับหมู่ C=O ของ DURO-TAK 87-4098 ซึ่งการเกิดพันธะไฮโดรเจนดังกล่าว สามารถดูได้จากค่าแรงดึงดูดที่สูงขึ้นของ PPNR-g-AAm กับกาว DURO-TAK 87-4098 เมื่อเทียบกับค่าการดึงดูดของ PPNR กับกาว DURO-TAK

87-4098 ถึงแม้ว่า PPNR-g-AAm จะสามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนกับ DURO-TAK 87-4098 ได้ก็ตาม การที่ค่าแรงดึงดูดของ PPNR-g-AAm น้อยกว่าของ PPENR เนื่องจากว่า percent weight uptake ของ AAmbนพื้นผิวของ PPNR มีค่าเพียง 0.75%



รูปที่ 3-18 RAIR spectra ของ (a) PPNR-g-AAm, (b) กาว DURO-TAK 87-4098 และ (c) PPNR-g-AAm ติดกับ DURO-TAK 87-4098

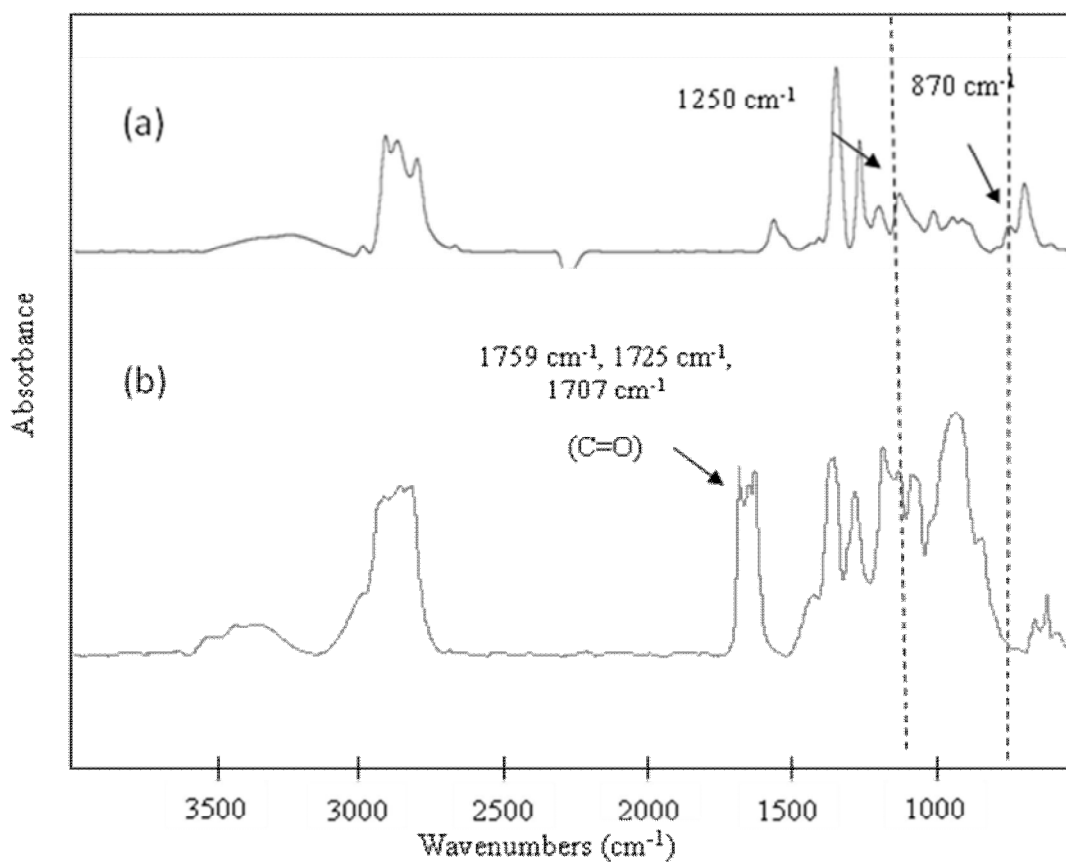
จากผลของค่าการดึงลอกระหว่าง backing films กับ DURO-TAK 87-4098 พบว่าค่าการดึงลอกของ PPENR กับ DURO-TAK 87-4098 มีค่าที่สูงกว่า backing films ที่ผ่านการปรับแต่งโครงสร้างพื้นผิว ดังนั้นในการศึกษาการยึดติดกับกาว DURO-TAK 87-4287 ที่มีหมู่ฟังก์ชันไฮดรอกซีจะทำการทดลองเฉพาะในส่วนของ PPENR เทียบกับ PPNR เท่านั้น ซึ่งจาก RAIR spectra ในรูปที่ 3-19 พบว่า การยึดติดระหว่าง PPNR กับ DURO-TAK 87-4287 เป็นแบบกายภาพเนื่องจากไม่มีฟีกที่เกิดขึ้นใหม่หรือหายไป ซึ่งสอดคล้องกับผลค่าแรงดึงลอก ซึ่งพบว่าการ fail ของ adhesive bond เป็นแบบ adhesion failure



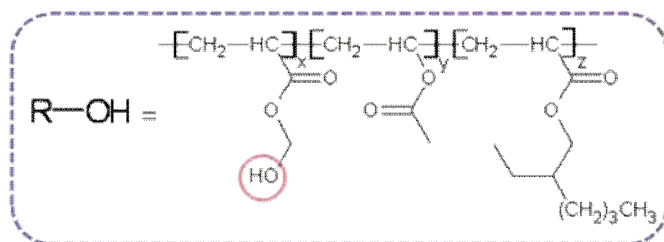
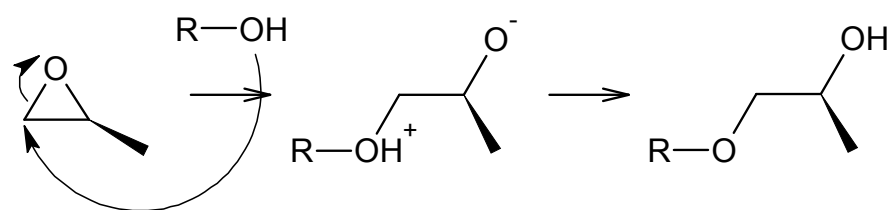
รูปที่ 3-19 RAIR spectra ของ PPNR (a) และ PPNR+DURO-TAK 87-4287 (b)

ในส่วนของการศึกษาการยึดติดระหว่าง PPENR กับ DURO-TAK 87-4287 จาก RAIR spectrum ของ PPENR (รูปที่ 3-20 (a)) จะเห็นได้ว่า มีฟีกที่ตำแหน่ง 1240 cm^{-1} และ 870 cm^{-1} ซึ่งเป็นตำแหน่งของ C-O Symmetric และ Asymmetric Stretching ของหมู่ epoxide โมเลกุลยาง ENR ตามลำดับปรากฏอยู่ แต่เมื่อมีการเคลือบกาวลงบนยาง PPENR ในรูปที่ 3-20 (b) พบว่าฟีกที่ตำแหน่ง 870 cm^{-1} นั้นหายไป เนื่องจากวงอีพอกไซด์ถูกเปิดออก กลายเป็นหมู่ไฮดรอกซีโดยสังเกตได้จากฟีกใหม่ที่ตำแหน่ง 3372 cm^{-1} ซึ่งซ้อนทับ

กับตำแหน่งของหมู่ไฮดรอกซีที่เกาะอยู่บน DURO-TAK 87-4287 ส่วนตำแหน่ง 1759 cm^{-1} และ 1725 cm^{-1} แสดงถึง C=O ของ copolymer ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ DURO-TAK 87-4287 เมื่อทำการติด DURO-TAK 87-4287 ไปบน PPENR พบว่า มีพีคใหม่เกิดขึ้นที่ตำแหน่ง 1707 cm^{-1} ซึ่งเกิดขึ้นเนื่องจากหมู่ไฮดรอกซีที่เกาะอยู่บน 2-hydroxyethyl acrylate ของ DURO-TAK 87-4287 ทำปฏิกิริยากับวงอีพอกไซด์ให้เปิดออก จึงทำให้สิ่งแวดล้อมข้างเคียงของ C=O ของ 2-hydroxyethyl acrylate เปลี่ยนไป จึงทำให้ C=O ของ acrylate ส่วนที่ติดกับหมู่ไฮดรอกซี เคลื่อนมาที่ตำแหน่งนี้ ซึ่งปฏิกิริยาเคมีที่เป็นไปได้ระหว่าง PPENR กับ DURO-TAK 87-4287 (มีหมู่ฟังก์ชันไฮดรอกซี) แสดงได้ดังสมการในรูปที่ 3-21



รูปที่ 3-20 RAIR spectra ของ PPENR (a) และ PPENR+DURO-TAK 87-4287 (b)



รูปที่ 3-21 ปฏิกิริยาเคมีที่เป็นไปได้ระหว่าง PPENR กับ DURO-TAK 87-4287 (มีหมู่ฟังก์ชันไฮดรอกซี)

บทที่ 4

สรุปผลการทดลอง

จากการศึกษาสมบัติการเป็น backing फिल्म ของ PPNR PPENR และ PPNR-g-AAm เพื่อใช้เป็น backing materials สำหรับแผ่นปิดชนิดไวต่อแรงกด พบว่าค่า Young's modulus ของ PPNR และ NR ที่ผ่านการปรับแต่งโครงสร้างทั้งสองชนิด มีค่าใกล้เคียงกับค่า Young's modulus ของผิวหนัง โดยค่าสูงสุดไม่เกิน 8 เท่าของค่า Young's modulus ของผิวหนัง ในขณะที่ backing materials หรือแผ่นปิดชนิดไวต่อแรงกดทางการค้ามีค่า Young's modulus มากกว่าค่า Young's modulus ของผิวหนังอย่างน้อย 100 เท่า ผลจากการวัดอัตราการซึมผ่านของแก๊สออกซิเจน พบว่า เมื่อค่า glass transition temperature (T_g) ของ PPNR และ PPENR สูงขึ้น อัตราการซึมผ่านของแก๊สออกซิเจนลดลง เนื่องจากการเคลื่อนไหวของสายโซ่โมเลกุล และ free volume ลดลง ในส่วนของ PPENR พบว่า เมื่อ mole % epoxide เพิ่มขึ้น อัตราการซึมผ่านของแก๊สออกซิเจนลดลง เนื่องจากการที่หมู่ epoxide เพิ่มขึ้น ทำให้สายโซ่โมเลกุลมี rigidity เพิ่มมากขึ้น การปรับแต่งโครงสร้างพื้นผิวของ PPNR (PPNR-g-AAm) ทำให้อัตราการซึมผ่านของแก๊สออกซิเจนเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย เนื่องจากแม้ว่าพื้นผิวของยาง PPNR จะปกคลุมไปด้วยโมเลกุลที่มีขนาดเล็ก แต่โมเลกุลภายในเนื้อยางยังคงเดิม จึงไม่ส่งผลมากต่อการซึมผ่านของแก๊สออกซิเจน ผลของการวัดอัตราการซึมผ่านของไอน้ำ พบว่า เมื่อค่า T_g ของ PPNR และ PPENR สูงขึ้น อัตราการซึมผ่านของไอน้ำลดลง เมื่อ mole % epoxide เพิ่มขึ้น อัตราการซึมผ่านของไอน้ำของ PPENR เพิ่มขึ้น เนื่องจากความมีขั้วเพิ่มขึ้น ค่าอัตราการซึมผ่านของไอน้ำของ PPENR ที่มี 39 mole % epoxide มีค่าใกล้เคียงกับค่าการสูญเสียไอน้ำของผิวหนัง ส่วนอัตราการซึมผ่านของไอน้ำของ PPNR-g-AAm เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย เช่นเดียวกับอัตราการซึมผ่านของแก๊สออกซิเจน

ในส่วนของการยึดติดระหว่าง PPNR based films กับกาวชนิดไวต่อแรงกดประเภทอะคริเลท ที่ใช้ทางการค้า พบว่าการยึดติดของ PPENR ดีที่สุดเนื่องจากความมีขั้วของ PPENR ที่สูง โดย PPENR สามารถเกิดปฏิกิริยาเคมีกับ กาวอะคริเลทที่มีหมู่ฟังก์ชันที่ reactive เช่นไฮดรอกซีได้ (DURO-TAK 87-4287) ในขณะที่การยึดติดระหว่าง PPNR กับกาว DURO-TAK ทั้งสองชนิดเป็นแบบ physical absorption ในส่วนของ PPNR-g-AAm ให้ผลการยึดติดกับ DURO-TAK 87-4098 ที่ดีกว่า PPNR แต่เนื่องจาก percent weight uptake ที่น้อย ทำให้แรงดึงลอมมีค่าน้อยกว่าของ PPENR

จะเห็นได้ว่า PPNR based films นี้มีศักยภาพที่จะนำไปใช้เป็น backing materials สำหรับแผ่นปิดชนิดไวต่อแรงกดได้

เอกสารอ้างอิง

- [1] M. R. Prausnitz and R. Langer, Transdermal drug Calculations to Accelerate Materials Discovery for Hydrogen delivery. Nat. Biotechnol 2008., 26,1261-1268
- [2] S. Kandavilli, V. Nair and R. Panchagnula, Polymers in Trnasdermal Drug Delivery Systems, Pharmaceutical technology May 2002 (www.pharmtech.com).
- [3] C. L. Siva, J. C. Pereira, A. Ramalho, A. A. C. C. Pais and J. J. S. Sousa, Films based on chitosan polyelectrolyte complexes for skin drug delivery, J. Membrane Science 2008, 320, 268-279.
- [4] Y. N. Kalia, I. Alberti, N. Sekkat, C. Curdy, A. Naik, and R. H. Guy, "Normalization of stratum corneum barrier function and transepidermal water loss *in vivo*", Pharm. Res.2000, 17 (9), 1148-1150.
- [5] C. Fauth, S. Wiedersberg, R. H. H. Neubert, and M. Dittgen, "Adhesive backing foil interactions affecting the elasticity, adhesion strength of laminates, and how to interpret these properties of braded transdermal patches", Drug Dev. Ind. Pharm. 2002, 28 (10), 1251-1259.
- [6] S. Sablotsky and C. M. Gentile, Breathable backing, US Patent 4,994,278, 1991.
- [7] S. S. Venkatraman, S. E. Smith."Occlusive, elastomeric backing materials in transdermal drug delivery systems, and associated methods of manufacture and use", US Patent 5,246,705 September 21, 1993.
- [8] K. Sukibayashi and Y. Morimoto, "Polymers for transdermal drug delivery systems" J. Control Release 1994, 29, 177-185.
- [9] T. Johnson and S. Thomas, "Nitrogen/oxygen permeability of natural rubber, epoxidised natural rubber and natural rubber/epoxidised natural rubber blends", Polymer 1999, 40, 3223-3228.
- [10] P. Saendee and P. Tangboriboonrat, Latex interpenetrating polymer networks of epoxidized natural rubber/poly (methyl methacrylate): an insight into mechanism of epoxidation. Colloid Polym Sci 2006, 284, 634-643.
- [11] P. Tangboriboonrat and C. Rakdee, Effect of epoxidised natural rubber latex on carbon black-natural rubber interaction in bead masterbatch. Plast. Rubber. Compos. 2000, 29, 258-62.
- [12] T. Suteewong and P. Tangboriboonrat, Particle morphology of epoxidised natural rubber latex prevulcanized by peroxide system. e-Polymers 2007, 121, 1-9.
- [13] P. Tangboriboonrat and C. Lerthittrakul, Morphology of sulphur and peroxide prevulcanised natural rubber latex, Colloid Polym. Sci. 2002, 280, 1097-1103.

[14] S. Kannan, G. B. Nando, A. K. Bhowmick and N. M. Mathew, Structure-property relationship of blends of ethylene-co-vinyl acetate and epoxidized natural rubber, *J. Elastom. Plast.* 1995, 27, 268-280.

ข้อเสนอแนะสำหรับงานวิจัยในอนาคต

1. ในการวัดค่า OTR และ WVTR ต้องทำการส่งวัด ซึ่งมีที่ให้ส่งวัดเพียงที่เดียวทำให้ต้องใช้เวลานานมาก ควรใช้การวัด permeability แทน แล้วจึงทำการหาสูตรที่เหมาะสมแปลงค่า permeability เป็น transmission rate
2. ควรศึกษา model drug เพื่อทำการทดสอบการ release ของยา เพื่อศึกษาผลของสมบัติของ backing materials ที่มีต่อการ release ของยา

Output จากโครงการวิจัย

1. การนำเสนอผลงานแบบ Poster ในงานประชุมวิชาการระดับนานาชาติ

Chompoonuch Chokbunpam, Rattaporn Thonggoom, Pramuan Tangboriboonrat and Supa Wirasate, "Development and Characterization of Backing Film Based on Natural Rubber for Transdermal Drug Delivery Patch", Pure and Applied Chemistry International Conference 2011, Bangkok, Thailand, 21-23 January 2011. (Outstanding Poster Presentation Award)

2. Proceedings

C. Chokbunpam, R. Thonggoom, P. Tangboriboonrat and S. Wirasate, "Development and Characterization of Backing Film Based on Natural Rubber for Transdermal Drug Delivery Patch", Proceedings of Pure and Applied Chemistry International Conference 2011, pp. 551-553.

3. ได้ทำการส่ง paper เพื่อตีพิมพ์ในวารสารวิชาการระดับนานาชาติดังนี้

S. Wirasate*, C. Chokbunpam, R. Thonggoom and P.Tangboriboonrat, Effect of Epoxidation and Surface Modification on Backing-Required Properties of Peroxide Pre vulcanized Natural Rubber Based Films, J. Elastom. Plast., (Submitted, IF = 0.51, 2010)

ภาคผนวก

**EFFECT OF EPOXIDATION AND SURFACE MODIFICATION ON BACKING-REQUIRED
PROPERTIES OF PEROXIDE PREVULCANIZED NATURAL RUBBER BASED FILMS**

S. Wirasate^{1,2,3*}, C. Chokbunpiam^{1,2}, R. Thonggoom^{1,2} and P. Tangboriboonrat¹

¹Department of Chemistry, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand

²Center for Surface Science and Engineering, Faculty of Science, Mahidol University, Salaya, Nakhon Pathom 73170, Thailand

³Center for Rubber Research and Technology, Faculty of Science, Mahidol University, Salaya, Nakhon Pathom 73170, Thailand

* Corresponding author. Address: Department of Chemistry, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand;

Tel.: +66-2441-9817-20 ext 1143; Fax: +66-2441-0511. Email address: supa.wir@mahidol.ac.th

Abstract

The effect of epoxidation and surface modification by acrylamide grafting on backing-required properties of peroxide prevulcanized natural rubber (PPNR) based films was investigated. Backing-required properties including oxygen transmission rate (OTR), water vapor transmission rate (WVTR) and Young's modulus were determined. *In situ* epoxidation of NR latex was carried out using hydrogen peroxide/formic acid system. Both NR and epoxidized natural rubber (ENR) latexes were prevulcanized by *tert*-butyl hydroperoxide/fructose system before film casting. In the case of surface modification, acrylamide was grafted on PPNR surface by dipping the PPNR strip treated with O₂ plasma into an aqueous solution of acrylamide monomer. Epoxidation showed more pronounce effect on the backing-required properties than surface grafting. As mole % epoxide increased, OTR decreased by 22 – 35 % whereas WVTR and Young's modulus increased around 116 – 170 % and 56 – 138 %, respectively, depending on mole % epoxide. In the case of surface grafting, it was found that all OTR, WVTR and Young's modulus were slightly higher than those of unmodified films.

Keywords: Backing film, Peroxide prevulcanized natural rubber, Epoxidation, Surface grafting, Transmission rate

1. Introduction

One of main components of transdermal drug delivery (TDD) patch is a backing layer. The backing layer functions as a structure for the patch as well as provides flexibility and a desired degree of occlusivity to hydrate the covered skin area. Properties of backing materials have influence on drug delivery profile, adhesion of the patch to skin, wear ability and skin irritation.^{1,2} The backing layer can be classified into occlusive and non-occlusive types. The backing layer that has a water vapor transmission rate less than $26 \text{ g/m}^2/\text{day}$ is considered to be occlusive.³ It is desirable that the backing should have a relatively high oxygen transmission rate (OTR) to allow the covered skin to breath in order to maintain the skin health. Additionally, backing materials should have the water vapor transmission rate (WVTR) close to that of transepidermal water loss (TEWL, $5\text{-}10 \text{ g/m}^2/\text{h}$)^{4,5} to maintain the skin's functions. Moreover, Cunningham and Lowery showed that transportation of water vapor affected adhesion of medical device to the human skin.² The acrylic plastic disks with air-filled channels remained on the skin three times longer than the disks without the channels because of better water vapor transport. Additional interested property of backing layer is Young's modulus. Young's modulus of the patch should be comparable to that of the skin ($0.1\text{-}0.3 \text{ MPa}$)^{1,6} in order to allow skin movement in a natural way, to provide comfort to user and to cause less skin irritation. Most commercial backing films and TDD patches have the Young's modulus at least 100 times higher than that of the skin.¹

Recent works related to the development of the backing layer were based on biomaterials such as chitosan and Damar Batu.⁷⁻⁹ Published papers attributed to the backing films based on natural rubber (NR) are very limited. Elastomeric materials, including NR and NR blended with polyolefins, were mentioned as backing materials in the patent of Venkatraman *et al.*¹⁰ They specified the WVTR and the Young's modulus in a range of $2.4\text{-}480 \text{ g/m}^2/\text{day}$ and $0.001\text{-}100 \text{ MPa}$, respectively. Among polymers that are possibly useful for transdermal patches reviewed by Sukibayashi and Morimoto,¹¹ NR was included as a base with adhesive without providing information related to backing-required properties.

Prevulcanized NR latex is well known as a raw material that can easily be processed into thin film with good mechanical properties and chemical resistance. An excellent in flexibility of prevulcanized NR can be benefit when applying the patch onto flexible parts of human body. However, NR is a non-polar rubber. In order to obtain good adhesion to polar pressure sensitive adhesives (PSA) such as acrylic or acrylate copolymers, chemical structure modification is required. Furthermore, non-polar nature of NR resulted in low WVTR as shown in the present

work. Increasing hydrophilicity or more polarity can enhance the WVTR due to higher solubility or absorption of water vapor in barrier materials.¹²⁻¹³ Therefore, in the present work bulk modification via epoxidation and surface modification via acrylamide grafting was employed to increase the polarity of NR.

Properties of NR and epoxidized NR (ENR) were investigated by several research groups.¹⁴⁻¹⁷ However, very few are related to backing-required properties, especially for peroxide prevulcanized (PP) latex system. Properties that were mainly examined for peroxide prevulcanized NR (PPNR) and ENR (PPENR) are rubber particle morphology and secant modulus.^{16,17} Therefore, the main purpose of this work was to investigate backing-required properties, including OTR, WVTR and Young's modulus, of PPNR based films. The effect of bulk modification via epoxidation and surface grafting on backing-required properties were investigated. OTR and WVTR were the main interested backing-required properties since these two properties have been rarely determined. Young's moduli of the films were also reported and compared with those of the skin and commercial backings.

2. Experimental

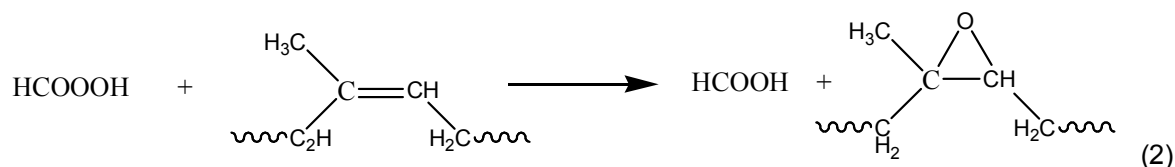
2.1 Materials

High ammonia (HA) – NR latex with 60 % dry rubber content (DRC) was obtained from Bangkok Rubber Co., Ltd., (Rayong, Thailand). *Tert*-Butyl hydroperoxide (t-BuHP; Purum), D-(-)-Fructose (Bacteriology), Nonidet P40 (Bacteriology), sodium dodecyl sulfate (SDS; GC) and toluene were purchased from Fluka (Bangkok, Thailand). Hydrogen peroxide (RPE) and formic acid (RPE) were obtained from Calro Erba (Bangkok, Thailand). Acrylamide monomer (AAm) was purchased from Sigma-Aldrich (Bangkok, Thailand).

2.2 Modification of NR latex via epoxidation

Table 1 shows chemicals used to epoxidize NR latex.¹⁸ A nonionic surfactant, Nonidet P40, and deionized (DI) water were mixed with NR latex in a glass reactor. After stirring at room temperature for 1 hr, the mixture was neutralized and then acidified by slowly adding 85 % formic acid. After raising temperature to 40 °C, 30 % aqueous solution of hydrogen peroxide was added. The epoxidation was then carried out at 50 °C for various times. At the end of the reaction, pH of the latex was adjusted to 10 by adding 10 % ammonium hydroxide solution.

Two consecutive chemical reactions are involved in the epoxidation process as shown below.¹⁹ The first reaction is related to the formation of peracid by reacting formic acid with hydrogen peroxide. Then, peracid reacts with C=C of rubber molecule forming an epoxide group.



In order to measure mole % epoxide as a function of epoxidation time, during the epoxidation reaction, aliquots were sampling out at various time intervals and immediately precipitated in distilled methanol, washed with distilled water and dried under vacuum at room temperature until a constant weight was obtained. Dried ENR sheet was cut into small pieces (about 10 mg) and then allowed to swell in deuterated chloroform before measuring by proton nuclear magnetic resonance (¹H-NMR, Bruker DPX400). The integrated area under the peaks at chemical shifts of 2.7 and 5.1 ppm, corresponding to methine proton of oxirane ring and olefinic proton, respectively, was determined. Mole % epoxide or epoxide content was calculated by using the following equation:²⁰

$$\text{Mole \% epoxide} = \frac{I_{2.7}}{I_{2.7} + I_{5.1}} \times 100$$

where, $I_{2.7}$ = Integrated area under peak at chemical shift 2.7 ppm
 $I_{5.1}$ = Integrated area under peak at chemical shift 5.1 ppm

2.3 Preparation of peroxide prevulcanized latexes

The formulation used to prepare peroxide prevulcanized (PP) NR and PPENR is shown in Table 2.¹⁷ In the first step, the peroxide emulsion was prepared by mixing *t*-BuHP solution with DI water and SDS solution. Then, the emulsion and D-(-) - fructose solution were added into HA-NR latex or ENR latex. Finally, the prevulcanization reaction was carried out at 60 °C for various reaction times in order to obtain different crosslink density. During the prevulcanization reaction, the latex (about 5 g) was taken out at various time intervals and rapidly cooled down to room

temperature to prevent further vulcanization and dried on a petri dish. The crosslink density of peroxide prevulcanized film was determined by measuring % swelling ratio of a dried rubber film, which was immersed into toluene for 7 days. The swelling ratio of crosslinked rubber was calculated as following:

$$\% \text{Swelling ratio} = \frac{W_{wet} - W_d}{W_d} \times 100$$

Where W_d is an initial weight of dried rubber (g), and W_{wet} is the weight of swollen rubber at equilibrium swelling (g).

Glass transition temperature (T_g) of PPNR and ENR was measured by dynamic mechanical thermal analyzer (DMTA, Explexor TM 25 N, Gabo) with a heating rate of 5°C/min from -100 to 10°C. T_g was obtained from the maximum damping ($\tan \delta$) peaks.

2.4 Preparation of surface modified PPNR films

PPNR latex was casted on a glass plate and then dried at room temperature. In order to graft AAm on to PPNR surface, PPNR film was subjected to O₂ plasma treatment using Radio-Frequency (RF) plasma reactor (Basic plasma kit BP-1, Samco) at 100 W under 0.5 Torr, before being dipped into an aqueous solution of AAm monomer. After dipping, the residual monomer was removed by rinsing the specimen with DI water. Finally, the specimen was dried under vacuum and then stored in a desiccator until further use. Percent weight uptake of AAm on the PPNR surface was calculated from the below equation:

$$\% \text{ weight uptake} = \frac{(\text{weight of PPNR after dipping} - \text{weight of PPNR before dipping})}{\text{weight of PPNR before dipping}} \times 100$$

PPNR films treated with O₂ plasma and AAm-grafted PPNR (PPNR-g-AAm) were analyzed by water contact angle using the sessile drop technique. The chemical structure of PPNR and PPNR-g-AAm films were characterized by Reflection Absorption Infrared Spectroscopy (RAIR, Thermo Nicolet).

2.5 Determination of backing-required properties

OTR of dried rubber films was measured at 23°C using O₂ permeation tester (Illinois 8000) according to the procedure described in ASTM D3985-02 whereas WVTR was determined by Mocon Permatran-w 3/33 based on ASTM F1249-90 (reapproved 1995) at 38°C and 90% RH.

An Instron (model 5569) was used to determine Young's modulus of the samples according to the procedure described in ASTM D 412-98a at a crosshead speed of 500 mm/min and a load cell of 1000 N.

3. Results and Discussion

3.1 Characterization of ENR latex

The bulk modification of NR was done by epoxidation process. Mole % epoxide was varied by varying the epoxidation reaction time from 4 to 24 hrs. A representative of the ¹H-NMR spectrum of ENR latex with the reaction time of 12 hrs is shown in Figure 1. The characteristic peaks at 2.7 and 5.1 ppm assigned to the methine proton attached to the epoxide group and olefinic proton, respectively.¹⁹⁻²⁰ Mole % epoxide was calculated from the ratio of the integrated area of peaks at 2.1 and 5.1 ppm²⁰ as previously described in the experimental part. Formation of ring opening products such as diol (~3.4 ppm) and/or furan (~3.9 ppm) were not detected.¹⁹ The mole % epoxide, determined by ¹H-NMR, plotted against the reaction time, is shown in Figure 2. It was clearly observed that the mole % epoxide was directly proportional to the reaction time.

3.2. Characterization of PPNR and PPENR

The swelling ratio is inversely proportional to crosslink density. The swelling ratios of PPNR and PPENR having 23 mole % epoxide films versus prevulcanization times are shown in Figure 3. It was observed that % swelling ratios of PPNR and PPENR films rapidly decreased with increasing prevulcanization times in the initial period up to 60 mins. After 60 mins., the swelling ratios of both films were slightly decreased with further increasing prevulcanization times. At each prevulcanization time, % swelling ratio of PPENR was slightly higher than that of PPNR probably due to a bulky t-BuHP group hindered the abstraction of hydrogen from -CH₂- to generate the rubber radical in ENR.¹⁷ As a result, crosslink density of PPENR was lower than that of PPNR at the same prevulcanization time. Further confirmation of higher crosslink density as prevulcanization time increased was revealed by T_g measured by DMA as shown in Figure 4. It

was found that T_g of PPNR increased as prevulcanization time increased due to higher crosslink formation, which resulted in the reduction in mobility and free volume of rubber molecules.

3.3. Characterization of Surface modified PPNR by acrylamide (AAM) grafting

In this part acrylamide (AAM) monomer was used to graft on the surface of PPNR because AAM possessed a polar functional group with good compatibility to those of acrylate based PSA, which will be used further to fabricate the patch. To study the effect of surface modification of PPNR films on backing-required properties, PPNR film prevulcanized for 60 min. was employed. In order to obtain good grafting, before dipping PPNR film into AAM solution, it was necessary to generate polar function groups on the PPNR surface. O_2 plasma treatment was used to produce hydrophilic PPNR surfaces.

O_2 Plasma treated PPNR film

In order to obtain the optimum time for O_2 plasma treatment, water contact angle of treated PPNR films as a function of treated times were determined. The results are shown in Figure 5. It was found that water contact angle decreased rapidly from 93° to 40° for untreated PPNR film and O_2 plasma treated film for 15 sec. Longer treated time affected slightly on the water contact angle. O_2 plasma treatment can induce the formation of the polar chemical groups such as C-O, C=O, O-C=O on the treated polymer surface.²¹ These polar chemical groups improve the surface energy and wetting qualities. Since the contact angle slightly changed after the treated time of 15 sec, this treated time was selected to prepare AAM-grafted PPNR films for further experiment.

Aqueous solution of 5 % AAM was used for grafting. Percent weight uptake of AAM was approximately 0.75 %. The presence of AAM on the grafted surface was revealed by RAIR spectra as shown in Figure 6. The characteristic peak of PPNR appeared around 1660 cm^{-1} corresponded to C=C. After AAM grafting, a broad peak around 3355 cm^{-1} corresponded to N-H stretching of an amide group was detected.

3.4 Backing-required properties of PPNR based films

3.4.1 OTR and WVTR

The transmission rate or permeability (P) of a gas or vapor through a homogeneous polymer film depends on the solubility (S) of the gas or vapor and the diffusion (D) rate through the polymer film as described by the below equation:

$$P = S \times D$$

The solubility is dependent on the chemical relationship between the permeant molecule and the polymer. The solubility of the penetrant is high when the difference in the solubility parameter between the polymer and the penetrant is small.²² In the case of the rate of diffusion, it is dependent on the size of the permeant molecule and the amorphous configuration of the barrier polymer.²³ When the polymer has a tight network, diffusion rate of a penetrant through the polymers tends to decrease.²⁴

Effect of prevulcanization time

The OTR and WVTR of PPNR films as a function of prevulcanization time are presented in Figure 7. The results showed that both OTR and WVTR decreased with increasing the prevulcanization time of PPNR films. This was due to higher crosslink density as prevulcanization time increased, which was confirmed by the result of the swelling ratio discussed previously. Furthermore, as prevulcanization time increased T_g of the PPNR films also increased (see Figure 4). This resulted in the reduction of rubber chain mobility, hence, the diffusion rate of O_2 or water vapor through PPNR film decreased. The reduction of OTR and WVTR as prevulcanization time increased was corresponded well with the swelling ratio results. High reduction of OTR and WVTR was observed up to the prevulcanization time of 60 mins. Longer prevulcanization time affected less on the reduction of both OTR and WVTR as well as the swelling ratio as discussed previously.

Effect of mole % epoxide

Figure 8 shows T_g of PPENR containing various mole % epoxide with the prevulcanization time of 60 mins. It was noticed that the T_g of PPENR films increased with increasing the mole % epoxide due to an increase number of epoxide groups, which enhanced the intermolecular polar interaction,^{15,18,25,27} leading to the reduction of the mobility and rotational freedom of natural rubber molecules.

The OTR and WVTR of PPENR films as a function of mole % epoxide and prevulcanization time are shown in Figure 9. The WVTR of PPENR films increased with increasing mole % epoxide because the epoxide group increased molecular polarity with a consequence of an increase in solubility of water vapor. Solubility of the penetrant is higher when the difference in the solubility parameter between the penetrant and the polymer is smaller.²⁶ As the level of epoxidation increases, the solubility parameter increases. Each 1 mole % epoxide raises the solubility parameter by $0.031 \text{ (Jm}^{-3})^{1/2}$.²⁶ Therefore, as mole % epoxide increased the solubility difference between water and ENR was less. Similar result was reported by Yang and Tsai.¹² They found

that the water absorption of epoxidized styrene-butadiene-styrene block copolymer membrane increased as the epoxidation time increased; hence, the WVTR increased with the increase of the epoxidation time. The WVTR of PPENR with 39 mole % epoxide (prevulcanization time of 20 min) was $112 \text{ g/m}^2/\text{day}$, which was closed to TEWL of human skin ($120 - 240 \text{ g/m}^2/\text{day}$).^{4,5} This result suggested that PPENR film had a good potential to be used as a backing film that would be able to maintain the skin functions and cause less skin irritation. In the case of OTR, it was found that OTR decreased with increasing mole % epoxide due to the reduction of chain mobility and free volume^{15,18,25,27} caused by the enhancement of the intermolecular polar interaction as previously observed that T_g increased with increasing mole % epoxide. However, the minimum OTR obtained in the present work was still higher than $2500 \text{ cm}^3/\text{m}^2/\text{day}$.

Similar to the results obtained for PPNR, as prevulcanization time increased both OTR and WVTR of PPENR decreased due to higher crosslink density as shown by the swelling ratio results.

Effect of surface modification

The OTR and WVTR of PPNR-g-AAm films compared with those of PPNR and PPENR (39 mole % epoxide) as a function of prevulcanization times are presented in Figures 10 and 11, respectively. Results showed that both OTR and WVTR of PPNR-g-AAm were slightly higher than those of PPNR films, although the small polar AAam molecules were presented on the surface of PPNR-g-AAm films. The modification of PPNR-g-AAm restricted to the outermost layer since oxygen containing functional groups could not be detected by attenuated total reflectance infrared spectroscopy (ATR-FTIR) (sampling depth of ATR-FTIR is in a micrometer range). Therefore, the diffusion of O_2 and water vapor through the bulk of the films remained unaffected. Similar result was reported for oxygen plasma treated silicone hydrogel soft contact lens.²⁸ Fornasiero *et al.* found that the transport of water was slightly affected by O_2 plasma treatment because diffusivity, which was considered as a bulk property, was not changed by the plasma treatment.²⁸ The slight increase in WVTR of PPNR-g-AAm compared to that of PPNR film was probably due to better solubility of water vapor at the surface of PPNR-g-AAm film whose surface had higher polarity.

When comparing OTR and WVTR of PPNR-g-AAm to PPENR39 (PPENR with 39 mole % epoxide), it was observed that OTR of PPNR-g-AAm was higher than those of PPENR39 whereas the WVTR of PPNR-g-AAm was 3-4 times lower than those of PPENR39. As previously mentioned, the increase in molecular polarity was responsible for an increase in solubility of water vapor through the PPENR films.

3.4.2 Young's modulus

Young's modulus has been reported to be one of important properties for the backing materials as well as the patch.^{1, 6} The Young's modulus of the patch should be comparable to that of the skin in order to allow the skin to move in a physiological way, to provide comfort to user and to cause less skin irritation.^{1,6} The Young's modulus of human skin reported in the literature obtained by either torsion or suction method were about 0.1 – 0.3 MPa.⁶ However, the Young's modulus obtained for backing materials and/or the patch reported in literature was obtained by tensile test.¹ In the present work, the Young's modulus of all films was also determined by tensile test.

Effect of prevulcanization time

Young's moduli of PPNR films as a function of prevulcanization time are shown in Figure 12. It was found that the Young's modulus of PPNR films increased as prevulcanization time increased up to the prevulcanization time of 120 mins. The highest modulus at prevulcanization time of 120 min was explained by the optimum prevulcanization, which had a suitable fuse of rubber particles.²⁸ As previously reported, peroxide prevulcanization of NR latex provided heterogeneous network structure inside each rubber particle, i.e., dense crosslink near the surface compared to the central region.²⁹ For prevulcanization time longer than 120 mins, the modulus tended to decrease possibly due to highly crosslink near the surface of rubber particles, which prevented further fuse of rubber particles. It should be mentioned that the highest Young's modulus of PPNR film was approximately 8 times higher than that of the skin (i.e., 0.1–0.3 MPa). These values were much lower than those reported for commercial unlaminated backing films (77, 102 and 2128 MPa) and transdermal patches (4-501 MPa).¹ PPNR showed promising Young's modulus results to be used as a backing film.

Effect of mole % epoxide

As previously mentioned that prevulcanization time longer than 120 min resulted in poor rubber particle fusion, therefore, prevulcanization time of 60 min was selected for investigating PPENR films. The Young's moduli of PPENR films having various mole % epoxide are shown in Figure 13. The Young's moduli of the PPENR films were about 1.5-2.0 times higher than that of the PPNR film. With increasing the epoxy content, the Young's moduli of PPENR increased because of more molecular interaction of chains as previously explained.

Effect of Surface Modification

O₂ plasma treatment had insignificant effect on the Young's modulus of the PPNR film. The Young's moduli of untreated and O₂ plasma treated PPNR films were similar (approximately 0.60 MPa). The depth of plasma treatment was confined on the outmost surface of rubber film. Therefore, O₂ plasma treatment in this work did not affect the bulk properties of PPNR films.

4. Conclusions

Epoxidation had strong influence on the backing-required properties. OTR decreased as mole % epoxide increased due to the reduction of chain mobility. However, the lowest OTR obtained from PPNR with 39 mole % epoxide was still greater than 2500 cm³/m²/day. For WVTR, as mole % epoxide increased WVTR increased due to more polarity, and hence higher water vapor solubility. PPNR films having 39 mole % epoxide had WVTR closed to TEWL. In the case of Young's modulus, it increased as mole % epoxide increased because of increasing rigidity and molecular polar interaction of chains. Surface grafting had slight effect on the backing-required properties. All OTR, WVTR and Young's modulus were slightly higher than those of PPNR films. This was because the modification was confined on the outermost layer of PPNR. Young's moduli of all samples were found to be at most 8 times higher than that of the skin.

Acknowledgement

Financial support from The Thailand Research Fund /the Commission on Higher Education (MRG5380023) and the Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok, Thailand to S.W. were gratefully acknowledged. P.T. is TRF Senior Researcher.

References

- [1] Fauth C, Wiedersberg S, Neubert RHH., Dittgen M. Adhesive backing foil interactions affecting the elasticity, adhesion strength of laminates, and how to interpret these properties of branded transdermal patches. *Drug Dev Ind Pharm* 2002;28:1251-9.
- [2] Cunningham DD, Lowery MG. Moisture vapor transport channels for the improved attachment of a medical device to the human body. *Biomed Microdev* 2004;6:149-54.
- [3] Roos E J, Chiang CM, Hsu TM. Low flux matrix system for delivering potent drugs transdermally. US Patent 5,554,381; 1996.
- [4] Kalia YN, Pirot F, Guy RH. Homogeneous transport in a heterogeneous membrane: water diffusion across human stratum corneum *in vivo*. *Biophys J* 1996;71:2692-2700.
- [5] Kalia YN, Alberti I, Sekkat N, Curdy C, Naik A, Guy RH. Normalization of stratum corneum barrier function and transepidermal water loss *in vivo*. *Pharm Res* 2000;17:1148-50.
- [6] Diridollou S, Black D, Lagarde JM, Gall Y, Berson M, Varbe V, Patat F, Vaillant L. Sex- and site-dependent variations in the thickness and mechanical properties of human skin *in vivo*. *Int J Cosmet Sci* 2000;22:421-35.
- [7] Santos DES, Neto CGT, Fonseca JLC, Pereira MR. Chitosan macroporous asymmetric membranes-Preparation, characterization and transport of drugs. *J Membr Sci* 2008;325:362-70.
- [8] Mundada AS, Avari JG. Permeability studies of Damar Batu free film for transdermal application. *Chem Ind Chem Eng Q* 2009;15:83-8.
- [9] Mundada AS, Avari JG. Novel biomaterial for transdermal application: *in vitro* and *in vivo* characterization. *Drug delivery* 2011;18:424-31.
- [10] Venkatraman SS, Smith SE. Occlusive, elastomeric backing materials in transdermal drug delivery systems, and associated methods of manufacture and use. US Patent 5,246,705; 1993.
- [11] Sukibayashi K, Morimoto Y. Polymers for transdermal drug delivery systems. *J Control Release* 1994;29:177-85.
- [12] Yang JM, Tsai SC. Biocompatibility of epoxidized styrene-butadiene-styrene block copolymer membrane. *Mat Sci Eng C* 2010;30:1151-6.
- [13] Sablotsky S, Gentile CM. Breathable backing. US Patent 4,994,278; 1991.
- [14] Johnson T, Thomas S. Nitrogen/oxygen permeability of natural rubber, epoxidised natural rubber and natural rubber/epoxidised natural rubber blends. *Polymer* 1999;40:3223-8.
- [15] Johnson T, Thomas S. Effect of epoxidation on the transport behaviour and mechanical properties of natural rubber. *Polymer* 2000;41:7511-22.

- [16] Tangboriboonrat P, Polpanich D, Suteewong T, Sanguansap K, Paiphansiri U, Lerthittrakul C. Morphology of peroxide prevulcanised natural rubber latex: effect of reaction time and deprotenisation. *Colloid Polym Sci* 2003;282:177-81.
- [17] Suteewong T, Tangboriboonrat P. Particle morphology of epoxidised natural rubber latex prevulcanized by peroxide system. *e-Polymers* 2007;121:1–9.
- [18] Saendee P, Tangboriboonrat P. Latex interpenetrating polymer networks of epoxidized natural rubber/poly (methyl methacrylate): an insight into mechanism of epoxidation. *Colloid Polym Sci* 2006;284:634-43.
- [19] Hashim AS, Kohjiya S. Preparation and properties of epoxidized natural rubber. *Kaulshuk Gummi-Kunststoffe* 1993;46: 208–13.
- [20] Tangboriboonrat P, Rakdee C. Effect of epoxidised natural rubber latex on carbon black-natural rubber interaction in bead masterbatch. *Plast Rubber Compos* 2000;29:258-62.
- [21] Chan CM, Ko TM, Hiraoka H. Polymer surface modification by plasmas and photons. *Surf Sci Rep* 1996;24:1–54.
- [22] Uragami T, Morikawa T, Okuno H. Characteristics of permeation and separation of aqueous alcohol solutions through hydrophobic polymer membranes. *Polymer* 1989;30:1117-22.
- [23] Massey LK. Permeability properties of plastics and elastomers: A guide to packaging and barrier materials 2nd edition, Plastic design library/William Andrew Publishing, NY; 2003.
- [24] Rhim JW, Yoon SW, Kim SW, Lee KH. Pervaporation separation and swelling measurement of acetic acid-water mixtures using crosslink PVA membranes. *J Appl Polym Sci* 1997;63:521-7.
- [25] Lee SY, Kim JH, Kim BK. Natural rubber blends with epoxidized natural rubber. *J Macromol Sci B: Physics* 1997;36:579-94.
- [26] Gelling IR. Modification of natural rubber latex with peracetic acid. *Rubber Chem Technol* 1985;58:86–96.
- [27] Sanguansap K, Suteewong T, Saendee P, Buranabunya U, Tangboriboonrat P. Composite natural rubber based latex particles: a novel approach. *Polymer* 2002;46:1373-8.
- [28] Fornasiero F, Krull F, Prausnitz JM, Rodke CJ. Steady-state diffusion of water through soft-contact-lens materials. *Biomaterials* 2005;26:5704-16.
- [29] Tangboriboonrat P, Lerthittrakul C. Morphology of sulphur and peroxide prevulcanised natural rubber latex. *Colloid Polym Sci* 2002;280:1097-1103.

Figure Captions

- Figure 1.** ^1H -NMR spectrum of ENR latex with epoxidation reaction time of 12 hrs.
- Figure 2.** Mole % epoxide as a function of reaction time.
- Figure 3.** % swelling ratios of PPNR and PPENR having 23 mole % epoxide films with various prevulcanization times.
- Figure 4.** T_g of PPNR films with various prevulcanization times.
- Figure 5.** Water contact angle of PPNR films at different O_2 plasma treated times.
- Figure 6.** RAIR spectra of PPNR and PPNR-g-AAm.
- Figure 7.** OTR and WVTR of PPNR films as a function of prevulcanization time.
- Figure 8.** T_g of PPENR films having various mole % epoxide with prevulcanization time of 60 mins.
- Figure 9.** OTR and WVTR of PPENR films having various mole % epoxide with prevulcanization time of 20, 60 and 300 mins.
- Figure 10.** OTR of PPNR, PPENR (39 mole % epoxide) and PPNR-g-AAm films as a function of prevulcanization times.
- Figure 11.** WVTR of PPNR, PPENR (39 mole % epoxide) and PPNR-g-AAm films as a function of prevulcanization times.
- Figure 12.** Young's modulus of PPNR films with various prevulcanization times.
- Figure 13.** Young's moduli of PPENR films with various % epoxidation. (prevulcanization time = 60 min).

Table 1. Formulation used to prepare epoxidized NR latex [18].

Ingredients	Amount (g)
HA-NR latex	300.00
Nonidet P40	3.00
Formic acid (85%)	9.70
Hydrogen peroxide (30%)	72.80
DI water	200.00

Table 2. Formulation used to prepare PPNR and PPENR [17].

Ingredients	Weight (g)
HA-NR latex or ENR latex	166.70 for NR or 690.00 for ENR
<i>tert</i> - Butyl hydroperoxide (<i>t</i> -BuHP) (30%)	1.25
D-(-)-Fructose	8.5
Sodium dodecyl sulfate (SDS)	1.25
deionized (DI) water	22.4

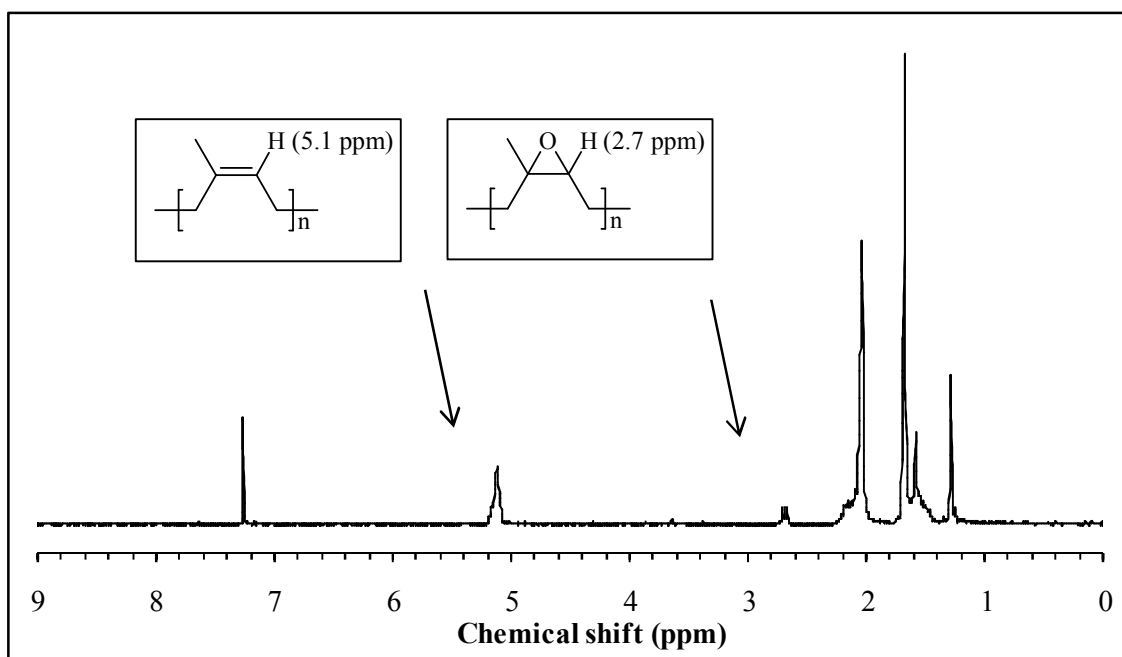


Figure 1. ^1H -NMR spectrum of ENR latex with epoxidation reaction time of 12 hrs.

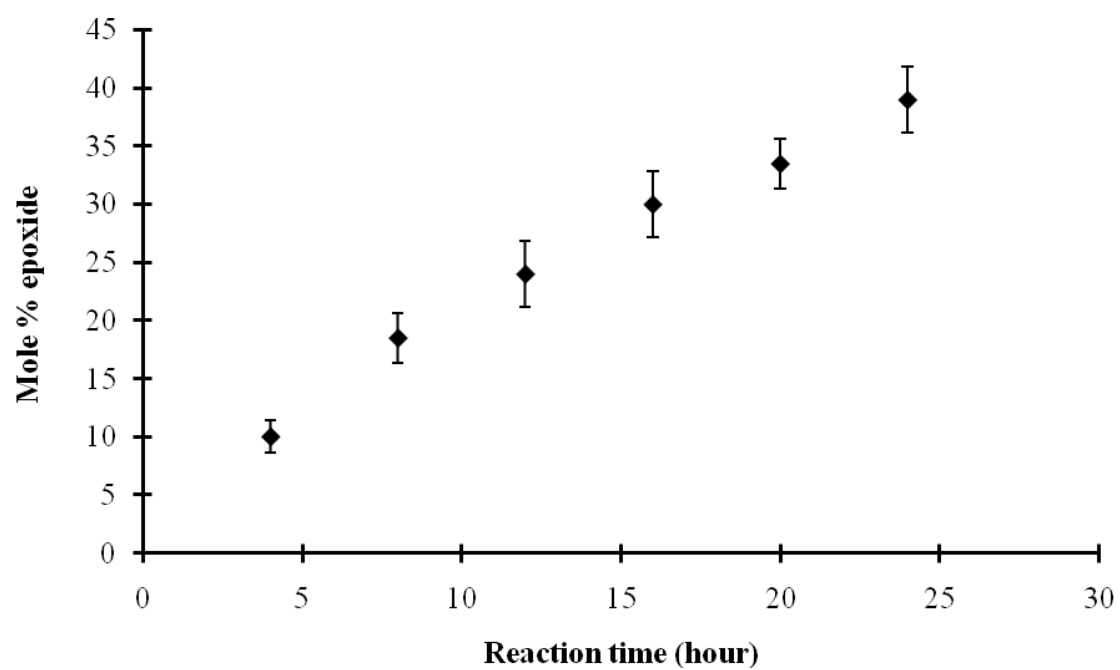


Figure 2. Mole % epoxide as a function of reaction time.

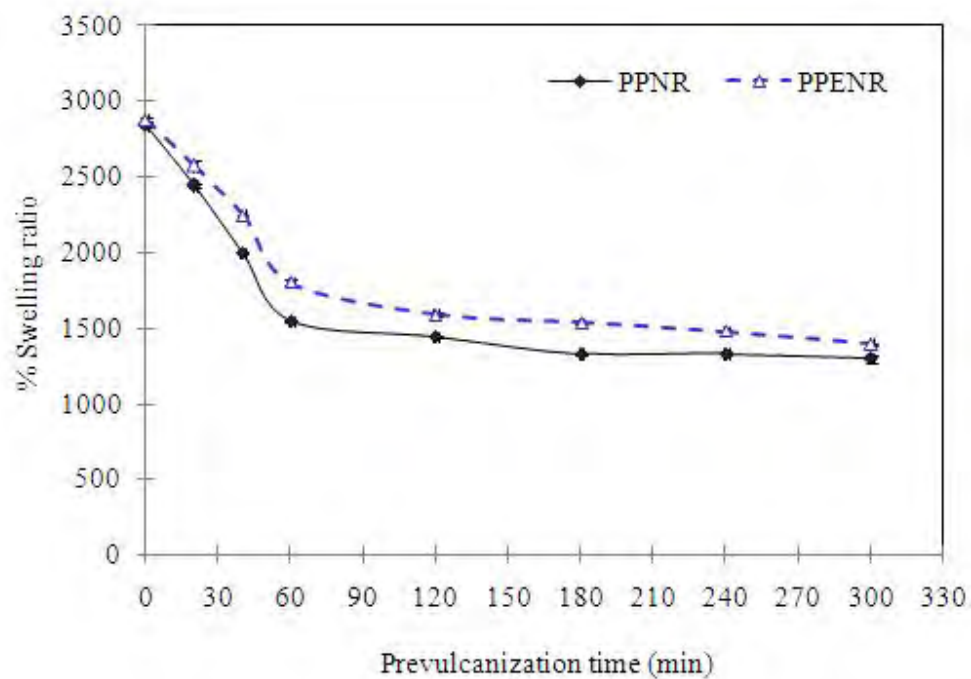


Figure 3. % swelling ratios of PPNR and PPENR having 23 mole % epoxide films with various prevulcanization times.

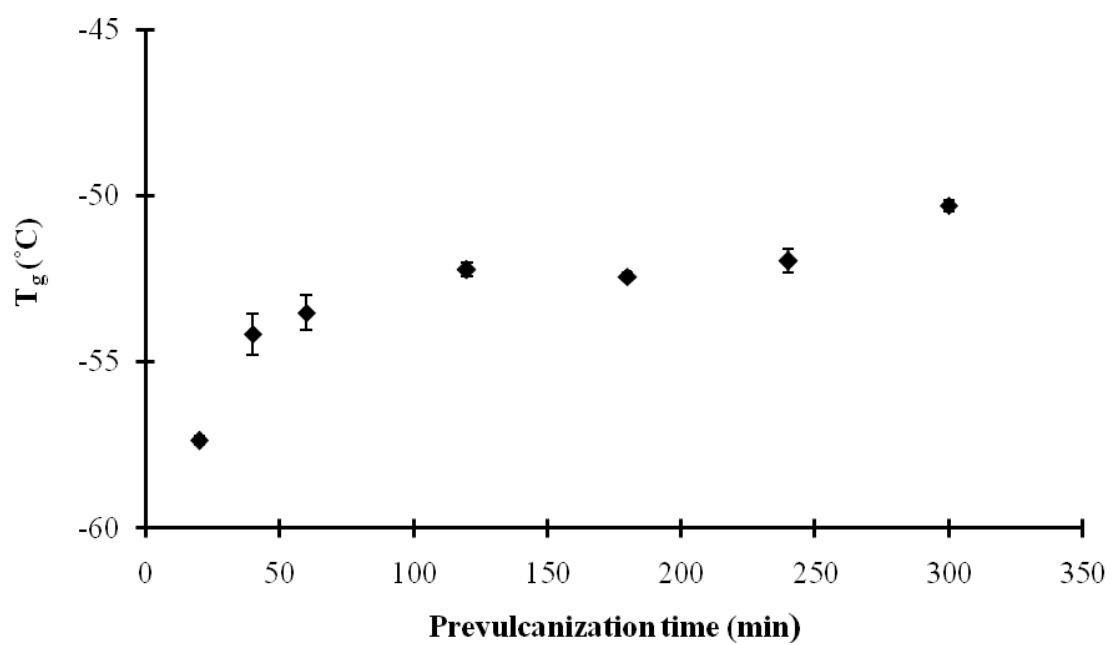


Figure 4. T_g of PPNR films with various prevulcanization times.

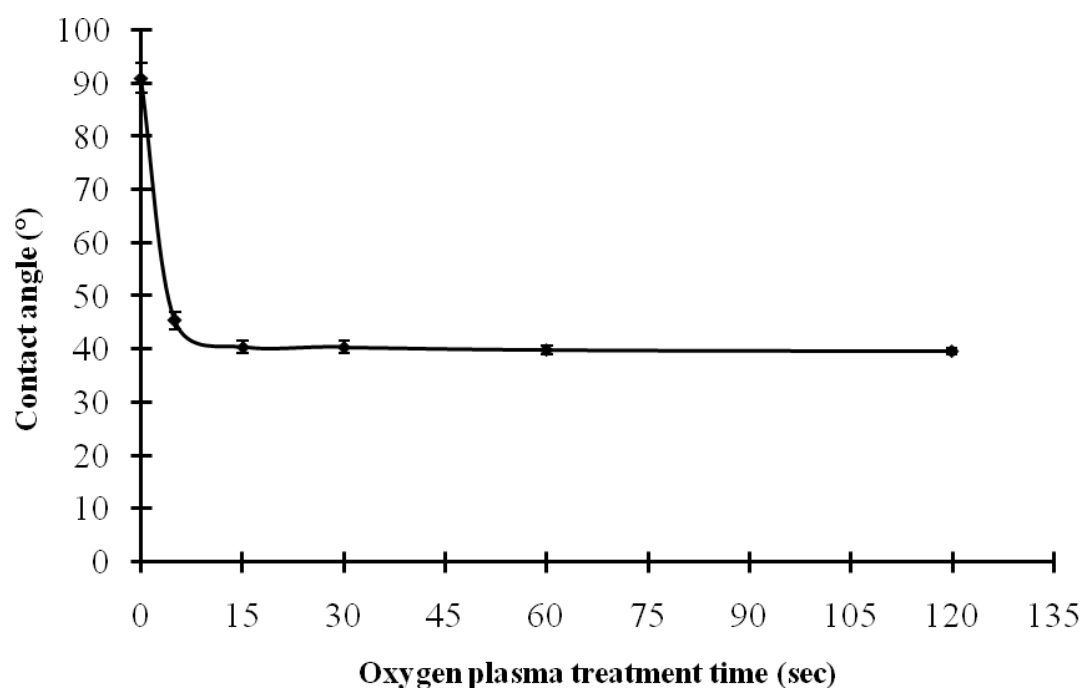


Figure 5. Water contact angle of PPNR films at different O₂ plasma treated times.

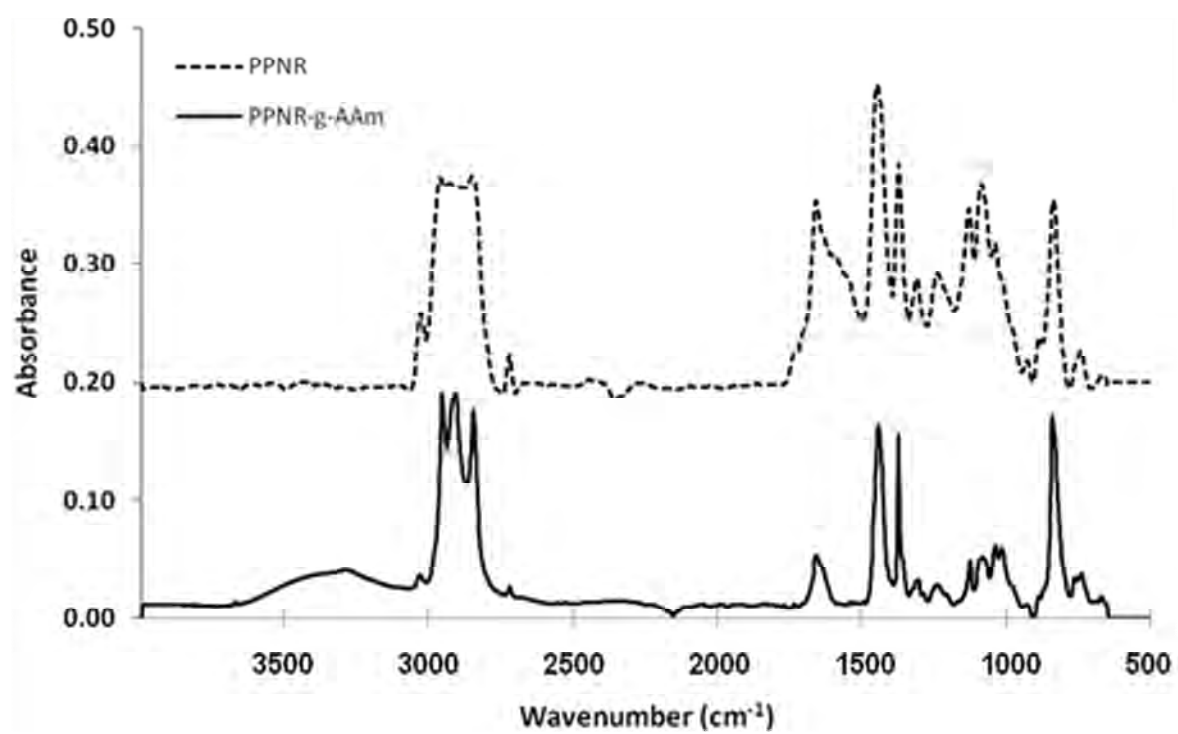


Figure 6. RAIR spectra of PPNR and PPNR-g-AAm.

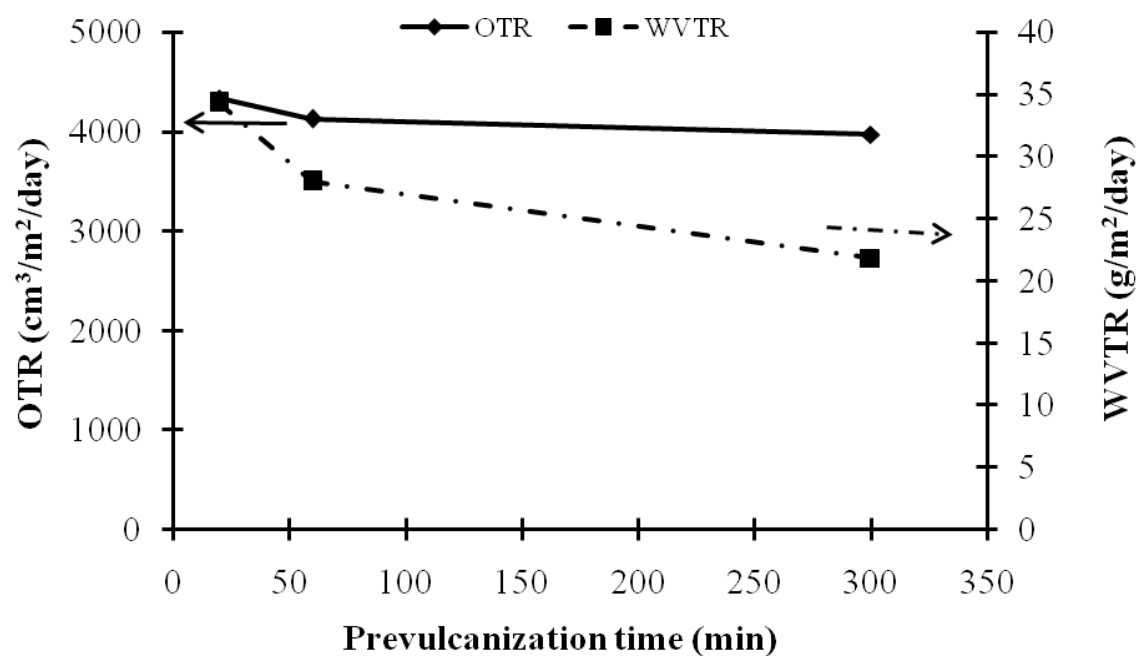


Figure 7. OTR and WVTR of PPNR films as a function of prevulcanization time.

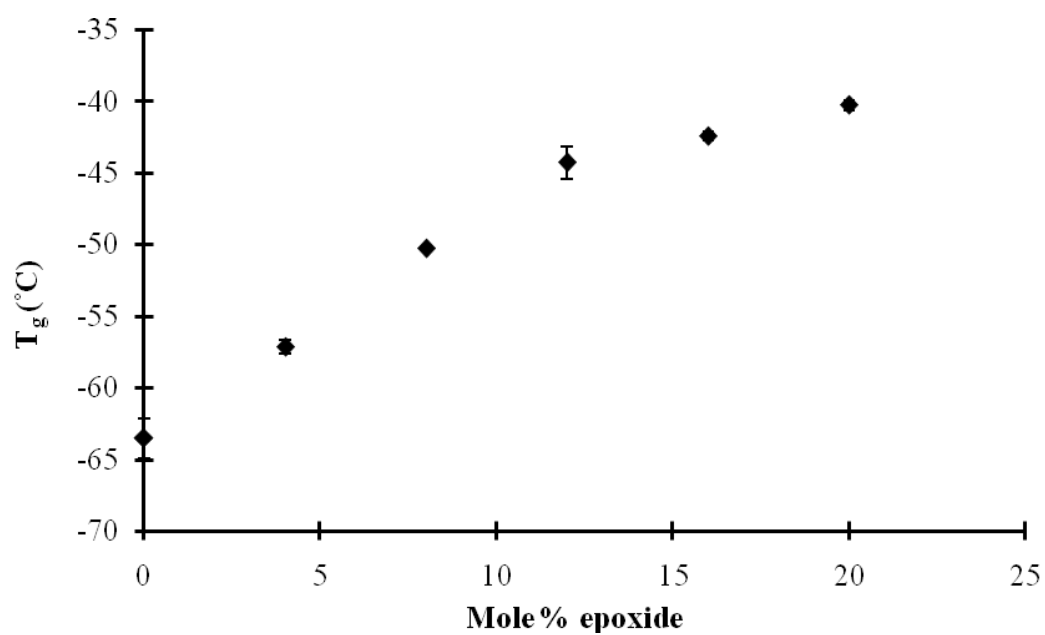


Figure 8. T_g of PPENR films having various mole % epoxide with prevulcanization time of 60 mins.

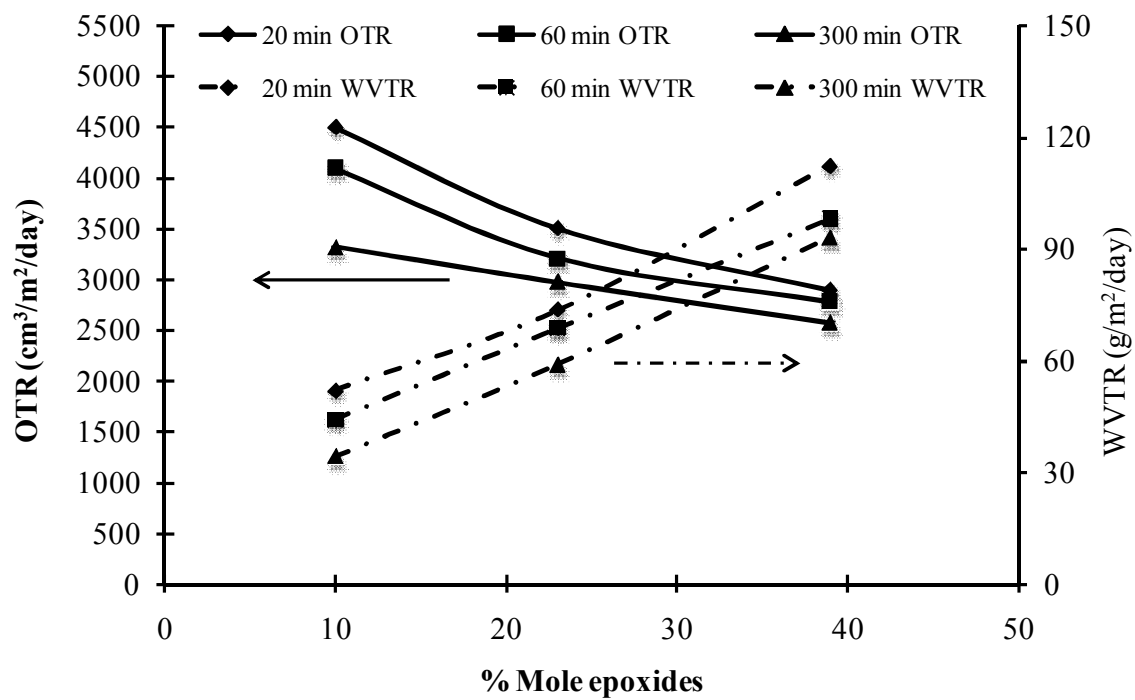


Figure 9. OTR and WVTR of PPENR films having various mole % epoxide with prevulcanization time of 20, 60 and 300 mins.

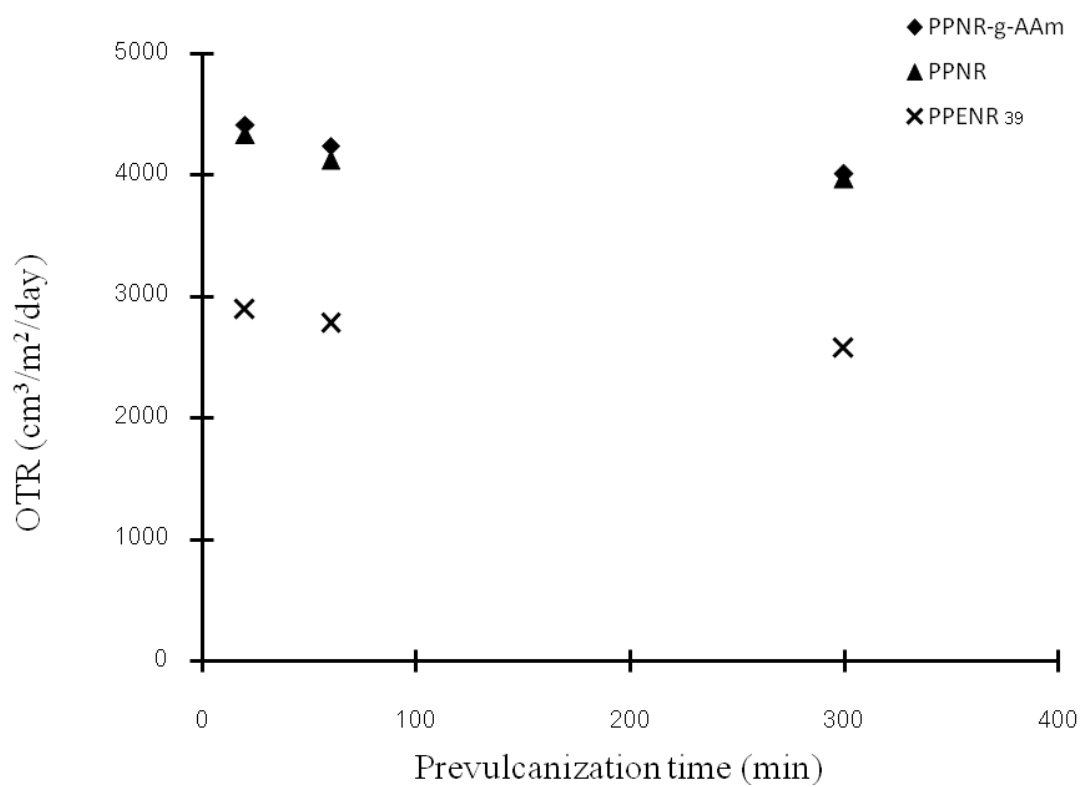


Figure 10. OTR of PPNR, PPENR (39 mole % epoxide) and PPNR-g-AAm films as a function of prevulcanization times.

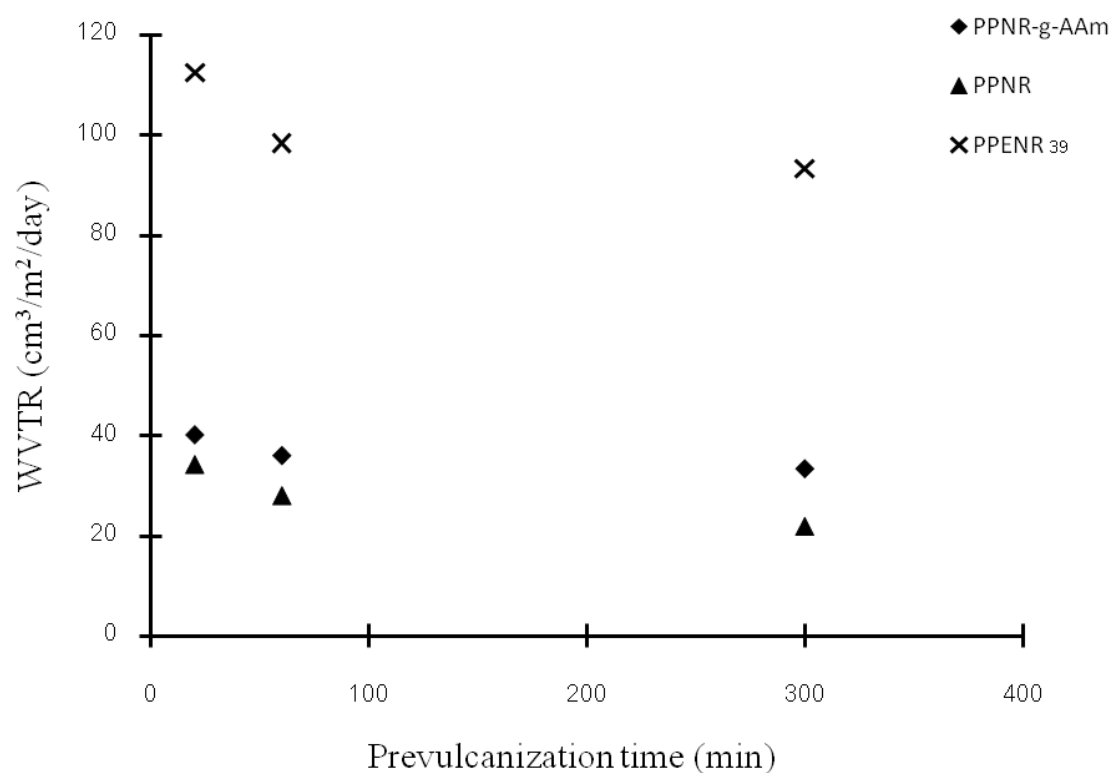


Figure 11. WVTR of PPNR, PPENR (39 mole % epoxide) and PPNR-g-AAm films as a function of prevulcanization times.

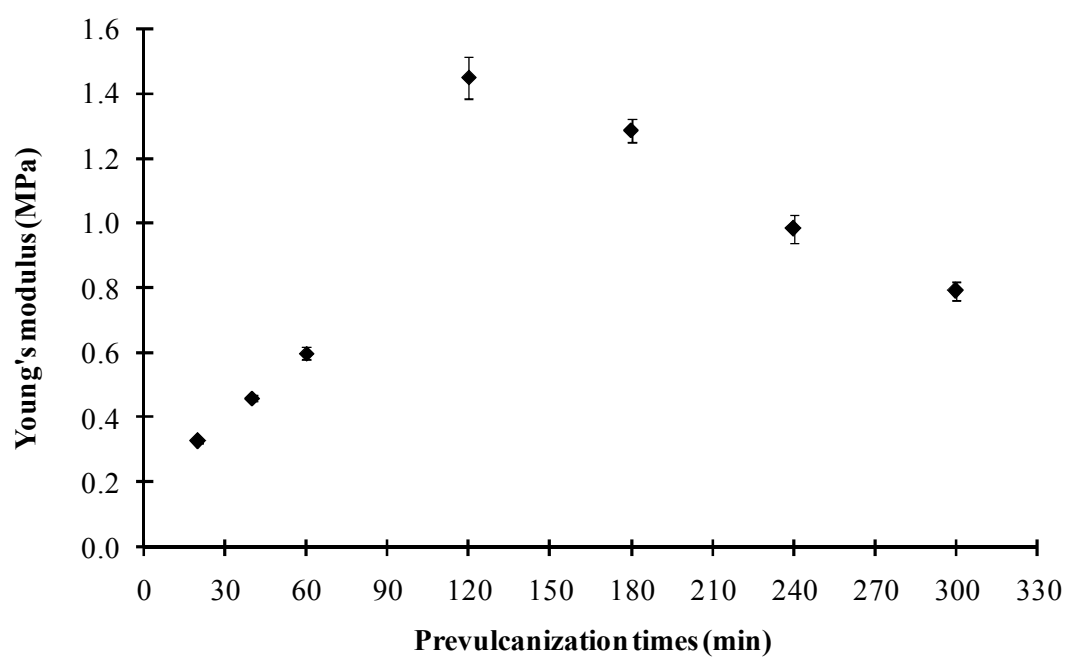


Figure 12. Young's modulus of PPNR films with various prevulcanization times.

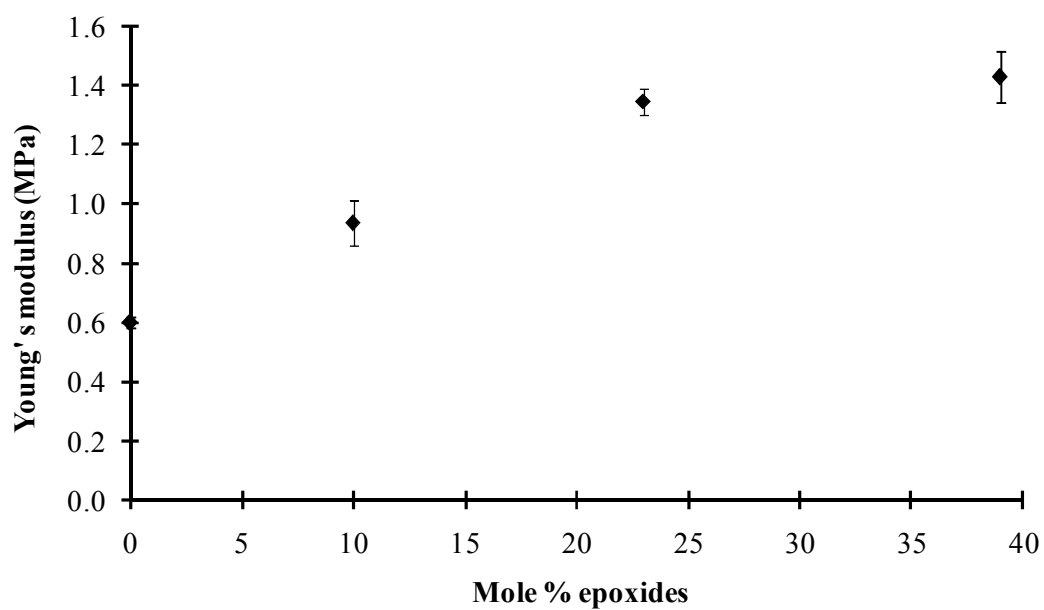


Figure 13. Young's moduli of PPENR films with various % epoxidation. (prevulcanization time = 60 min).