วจี ใจแก้ว : โรโบติกโวลแทมเมตรีสำหรับการทดสอบการละลายยา และการใช้ไบโอเซนเซอร์ชนิดลวดทองแดงซึ่งปราศจากสิ่งรบกวน (ROBOTIC VOLTAMMETRY FOR DRUG DISSOLUTION TESTING AND INTERFERENCE-FREE COPPER-BASED BIOSENSOR PLATFORM). อาจารย์ที่ปรึกษา : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.พนิดา ขันแก้วหล้า, 178 หน้า.

อัตโนมัติ การทดสอบการละลายยา เอนไซม์ไบโอเซนเซอร์ สายไฟฟ้าทองแดง การวัด H_2O_2 ที่กระแสแคโทดิก

ภารกิจในแต่ละวันของการพัฒนาและควบคุมคุณภาพของยาคือการวิเคราะห์ตัวอย่างจำนวนมากที่ได้จากการทดสอบการสลายตัวยา ระบบอัตโนมัติจึงเป็นสิ่งสำคัญเพื่อลดค่าใช้จ่ายและเพิ่มประสิทธิภาพของผู้ปฏิบัติงาน วิทยานิพนธ์นี้ใช้โรโบติกโวลแทมเมตรีขั้นสูงชนิดไมโครเพลทที่สะดวกสำหรับตรวจสอบการปลดปล่อยยา ยาต้นแบบที่นำมาใช้คือพาราเซตามอล (PCT) ในรูปแบบยาเม็ดซึ่งปลดปล่อยยาทันทีและปลดปล่อยยาอย่างช้า หรือยาที่อยู่ในรูปแบบของเจลหรือพอลิเมอร์ฟิล์ม การเพิ่มประสิทธิภาพของเซนเซอร์เพื่อโวลแทมเมตรีของพาราเซตามอลที่ดี ทำโดยการตั้งค่าและติดตั้งซอฟแวร์ระบบสำหรับการสร้างโปรไฟล์การปล่อยยาพาราเซตามอล ด้วยระบบอัตโนมัติ โรโบติกโวลแทมเมตรีสามารถวัดการละลายของเม็ดยาพาราเซตามอลตามคุณสมบัติการปลดปล่อยยาได้ดี นอกจากนี้ ได้มีการเพิ่มระบบปั๊มและเวลาที่ใช้ในการดูดสารละลายอิเล็กโทรไลต์สู่หลุมตัวอย่างยาในไมโครเพลท เมทริกซ์ทั้งหมด 11 ชนิด กราฟการปลดปล่อยยาของแต่ละชนิดถูกสร้างขึ้นโดยเทคนิคโรโบติกโวลแทมเมตรีเช่นกัน เมื่อเปรียบเทียบกับการวิเคราะห์แบบดั้งเดิมของการศึกษาการละลายของตัวอย่างยา เทคนิคนี้สามารถลดความสับสนจากการทำงานซ้ำ ๆ ในตัวอย่างจำนวนมากของผู้วิเคราะห์ และยังสะดวก ลดความผิดพลาดที่อาจเกิดจากผู้วิเคราะห์เอง และสามารถมีเวลาทำงานอื่น ๆ ควบคู่กันได้ ดังนั้นเทคนิคโรโบติกโวลแทมเมตรีจึงมีศักยภาพในการใช้ศึกษาการปลอดปล่อยยา มีความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจ สามารถนำมาใช้ศึกษาการปลดปล่อยสารตัวอย่างที่มีตัวเกิดปฏิกิริยารีดอกซ์ การวิเคราะห์นี้ได้ถูกนำเสนอให้เป็นเครื่องมือวิเคราะห์ที่มีความเป็นไปได้สูงในการนำมาใช้งานอีกวิธีหนึ่งสำหรับการศึกษาการปลดปล่อยตัวยา

แอมเพอโรเมตริกออกซิเดสไบโอเซนเซอร์ทำงานร่วมกับกระแสแอโนดิกของไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (H_2O_2) ซึ่งเป็นผลจากปฏิสัมพันธ์ของเอนไซม์/สารตั้งต้น แต่ในตัวอย่างที่มีสารอื่นที่สามารถถูกออกซิไดซ์ได้นั้น สัญญาณจากกระแสแคโทดิกของไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ เป็นทางเลือกที่ดีกว่า เนื่องจากมีเพียงไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์เท่านั้นที่จะสามารถตรวจวัดได้โดยปฏิกิริยารีดักชันด้วยไฟฟ้า

และไม่มีสิ่งรบกวนจากตัวอย่างในการวัด ส่วนที่สองของวิทยานิพนธ์ เป็นการนำเอาลวดทองแดงมาใช้เตรียมขั้วไฟฟ้าใช้งานสำหรับการทำออกซิเดสไบโอเซนเซอร์ที่กระแสแคโทดิก พบว่าที่ - 0.15 โวลต์เทียบกับขั้วอ้างอิง การตอบสนองต่อสัญญาณแบบเส้นตรงอยู่ระหว่าง 20 - 1500 μM ความไวในการวิเคราะห์มีค่าเป็น 7 nA $\mu M^{-1} cm^{-2}$ และในการวิเคราะห์หาปริมาณกลูโคสที่เติมลงในสารละลายพบว่าร้อยละการได้กลับคืนคือ 106 ± 4% (n=3) ประโยชน์หลักของกลูโคสไบโอเซนเซอร์ที่ใช้ขั้วไฟฟ้าทองแดงเปรียบเทียบกับตัวเลือกอื่น ๆ คือ เรียบง่ายและประหยัดในการวิเคราะห์ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์เนื่องจากการใช้งานไม่ต้องใช้วัสดุพิเศษเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาเชิงไฟฟ้าเคมีในการวัดไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

สาขาวิชาเคมี ลายมือชื่อนักศึกษา _____

ปีการศึกษา 2560 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา _____

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม _____

WAJEE JAIKAEW : ROBOTIC VOLTAMMETRY FOR DRUG DISSOLUTION TESTING AND INTERFERENCE-FREE COPPER-BASED BIOSENSOR PLATFORM. THESIS ADVISOR : ASST. PROF. PANIDA KHUNKAEWLA, Ph.D. 178 PP.

AUTOMATION, DRUG DISSOLUTION TESTING, ENZYME BIOSENSOR, CABLE-COPPER, CATHODIC H_2O_2 DETECTION

A daily task of drug development and drug formulation quality control is analysis of many samples from dissolution testing. Automation of that duty is crucial for cost reduction and labor efficiency perfection. This thesis advanced robotic microplate-based voltammetry into a convenient solution for automated analysis of samples from drug release studies. Model drug was Paracetamol® (PCT), as immediate (IR) and extended (ER) release tablets or stored in hydrogels or polymer thin films. Sensor optimization for good PCT voltammetry and setup and software adaptation was completed to gain the system for non-manual PCT release profile creation. Robotic electroanalysis of samples from PCT tablet dissolution tests reproduced well their known release features. Addition of a syringe pump to the used system and timed electrolyte filling enabled direct robotic drug release trials from drug formulations in microplate wells. For 11 polymer matrices the release profiles were created with data from robotic voltammetry. Compared to normal manual inspection of dissolution study samples, the tactic from this work frees laboratory staff from repetitions of many identical actions, leading to convenience, and human error exclusion. Robotic microplate well voltammetry has potential to make drug release profiling economic and

pleasant, if drugs are redox active. The assay is hence suggested as a promising complementary analytical tool for drug release trials.

Common amperometric oxidase biosensors work with anodic detection of hydrogen peroxide (H_2O_2), which is product of enzyme/substrate interaction. In samples with other oxidizable species cathodic H_2O_2 signaling is better as only H_2O_2 is detected via electro-reduction but not interferences. In a second thesis part copper disk electrodes made from electrical cable were explored as cathodic platform for oxidase biosensors. At − 0.15 V vs. reference, the linear glucose response of Cu glucose biosensors stretched from 20 to 1500 µM, with a sensitivity of about 7 nA μM^{-1} cm^{-2}. Analysis of glucose supplemented buffer solutions revealed recovery rates of 106 ± 4% (n=3). Main benefit of cable Cu-based glucose biosensors, compared to other options, is the simplicity and cheapness of the H_2O_2 readout, which works without involvement of electrocatalytic micro- or nanomaterials in competitive manner for reductive H_2O_2 detection.

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

School of Chemistry

Academic Year 2017

Student's signature _____

Advisor's signature _____

Co-advisor's signature _____