

การศึกษาการกักเก็บและปลดปล่อยยาเซฟาโซลินจากแผ่นไฮโดรเจลจาก ยางพารา และแป้งตัดแปร

มินรยา สำแดงไชย¹, วายุน กลางประพันธ์¹, ปวรรัตน์ พวงศิริ¹, จตุพร ประทุมเทศ¹, วริษฐา ศิลลาอ่อน¹, อุษณา พัวเพิ่มพูลศิริ^{1*}

บทคัดย่อ

การศึกษาการกักเก็บและปลดปล่อยตัวยาเซฟาโซลินจากแผ่นไฮโดรเจลจากยางพารา และแป้งตัดแปร

มินรยา สำแดงไชย¹, วายุน กลางประพันธ์¹, ปวรรัตน์ พวงศิริ¹, จตุพร ประทุมเทศ¹, วริษฐา ศิลลาอ่อน¹, อุษณา พัวเพิ่มพูลศิริ^{1*}

บทนำ: จากการศึกษาที่ผ่านมาของทีมนักวิจัยพบว่าไฮโดรเจลที่เตรียมจากยางพาราและแป้งตัดแปร มีคุณสมบัติการบวมพองและดูดซับน้ำได้ดี มีโครงสร้างเป็นโครงร่างตาข่ายและเกิดช่องว่างภายในขึ้น ดังนั้นทีมนักวิจัยจึงมีสมมติฐานว่าไฮโดรเจลที่เตรียมโดยวิธีที่พัฒนาขึ้นจะสามารถกักเก็บและปลดปล่อยยาเซฟาโซลินได้ การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการกักเก็บและปลดปล่อยยาเซฟาโซลินในแผ่นไฮโดรเจลที่เตรียมจากการเชื่อมขวางของยางพารา และแป้งตัดแปรของแป้งข้าวเจ้า (mRST) และแป้งกล้วย (mBST) **วิธีการดำเนินการวิจัย:** เตรียมไฮโดรเจลจากยางพาราและแป้งตัดแปรโดยวิธีพรีเรดิคัลคอลลออยเมอไรเซชัน จากนั้นกักเก็บยาเซฟาโซลินด้วยวิธี direct addition ที่ความเข้มข้น 100 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร วิเคราะห์ปริมาณตัวยาเซฟาโซลินโดยเทคนิค HPLC และประเมิน % weight loss ของไฮโดรเจล **ผลการศึกษาวิจัย:** จากการศึกษาพบว่ายาเซฟาโซลินที่ความเข้มข้น 100 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร สามารถกักเก็บลงแผ่นไฮโดรเจลด้วยวิธี direct addition ได้ โดยแผ่นไฮโดรเจลที่เตรียมจากแป้งตัดแปรของแป้งกล้วย (mBST) มีความสามารถกักเก็บได้มากกว่าแป้งข้าวเจ้า (mRST) อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) (59.37 ± 2.71 และ 30.43 ± 2.07 % ตามลำดับ) และการปลดปล่อยยาเซฟาโซลินพบว่ายาถูกปลดปล่อยอย่างรวดเร็วภายใน 4 ชั่วโมง และปริมาณยาที่ปลดปล่อยจากแผ่นยางพาราเปล้าจะเริ่มคงที่ เมื่อครบ 24 ชั่วโมง ขณะที่การปลดปล่อยยาจากแผ่นไฮโดรเจลมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น โดยแผ่นไฮโดรเจลที่เตรียมจากแป้งตัดแปรของแป้งข้าวเจ้า (mRST) มีปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยมากกว่าแผ่นไฮโดรเจลที่เตรียมจากแป้งตัดแปรของแป้งกล้วย (mBST) และยางพาราเปล้า (rubber) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) (184.31 ± 0.01, 133.13 ± 0.051 และ 129.11 ± 0.07 % ตามลำดับ) **สรุปผลการวิจัย:** แผ่นไฮโดรเจลสามารถกักเก็บและปลดปล่อยยาโดยใช้ความเข้มข้นของยาเริ่มต้นไม่น้อยกว่า 100 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และความสามารถในการกักเก็บยาเท่ากับ 2.77-14.84 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ และปลดปล่อยยาที่ชั่วโมง 24 เท่ากับ 133-184 อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาการปลดปล่อยยาเซฟาโซลินจากแผ่นไฮโดรเจลที่ระยะเวลายาวนานขึ้น และที่ความเข้มข้นเริ่มต้นที่สูงขึ้นต่อไป

คำสำคัญ: เซฟาโซลิน ไฮโดรเจลยางพารา แป้งตัดแปร การกักเก็บ การปลดปล่อย

¹ กลุ่มวิชาเภสัชเคมีและเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อำเภอวารินชำราบ จังหวัดอุบลราชธานี 34190

* **Corresponding author:** กลุ่มวิชาเภสัชเคมีและเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อำเภอวารินชำราบ จังหวัดอุบลราชธานี 34190 โทรศัพท์ 045-353632, e-mail: utsana@gmail.com

Abstract

Study of Cefazolin Entrapment and Release From Hydrogel Patch Comprising of Natural Rubber and Modified Starch

Meenraya Somdangchai¹, Wayoon Klangphapan¹, Pawornrat Pongsiri¹, Jatuporn Pratoomted¹, Warisada Silaon¹, Utsana Puapermpoonsiri^{1*}

Introduction: The previous studies have found that the hydrogels prepared from rubber and starch have good swelling and water absorption property. Therefore, this study have hypothesized that the hydrogels prepared by this method can be entrap and release cefazolin. This study aimed to determine the entrapment and release of cefazolin from hydrogel patch comprising of crosslinked natural rubber and modified rice/banana starch. **Materials and Method:** Hydrogels prepared from rubber and starch by Free radical polymerization. Direct addition method was employed for cefazolin entrapment with initial concentrations 100 µg/ml. High Performance Liquid Chromatography (HPLC) was utilized for cefazolin quantitative analysis and evaluate % weight loss. **Results:** The results showed that the initial concentration 100 µg/ml was able to use for loading cefazolin in direct addition method. The patch containing mBSt provided no significant ($p > 0.05$) greater cefazolin entrapment than the patch containing mRSt (393.84 µg and 290 µg, respectively). As the release profile, the drug is released rapidly within 4 hours then drug released from rubber will be stable within 24 hours whereas drug released from hydrogel still tend to increase and it showed that the patch containing mRSt provided significantly more rapid release than in patch containing mBSt ($p < 0.05$) (the initial drug release 113.24% and 79.10% within 3 hours, respectively). **Conclusion:** direct addition method was successfully used for cefazolin in hydrogel-transdermal patch comprising of natural rubber and modified rice/banana starch by the initial loading concentration 100 µg/ml. IPN hydrogel demonstrated cefazolin entrapment efficiency and release (at 24 hour) 2.77-14.84 µg/cm² and 133-184%, respectively. To obtain higher drug release, higher drug loading initial concentration are required in further study. There should study cefazolin releasing profile from the hydrogel at higher concentrations.

Keywords: Cefazolin, Hydrogel, Rubber, Modified starch, Drug entrapment and release

บทนำ

การใช้ยาปฏิชีวนะในภาวะแผลติดเชื้อมีความจำเป็นและสำคัญต่อชีวิตผู้ป่วย เชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ ได้แก่ *Staphylococcus aureus* และ *Streptococcus pyogenes* ตัวอย่างยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อดังกล่าว คือยาเซฟาโซลิน (cefazolin) แม้ว่ายาเซฟาโซลินจะไม่ใช่ว่าตัวแรก (drug of choice) ในการรักษาแผลติดเชื้อ แต่พบว่ายาเซฟาโซลินมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนได้ ทั้งยังพบว่ามีข้อดีในเรื่องของต้นทุนหรือประโยชน์ (Brown *et al.*, 1996; Grayson *et al.*, 2002) และสามารถออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ที่เป็นสาเหตุของแผลติดเชื้อ

เชื้อบางตัวได้ เช่น *Escherichia coli* และเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่แพ้ยาเพนนิซิลินอีกด้วย

การพัฒนาการนำส่งยาปฏิชีวนะรูปแบบแผ่นแปะผิวหนังในการรักษาแผลติดเชื้อจึงเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยอย่างยิ่ง โดยไฮโดรเจลที่เตรียมจากการพัฒนาการเชื่อมขวางของยางพารา และแป้งดัดแปร จะมีความสามารถในการดูดซับและอุ้มน้ำไว้ได้ดี และมีโครงสร้างที่มีลักษณะเป็นโครงข่ายและช่องว่างภายใน (Puapermpoonsiri *et al.*; Sila-On *et al.*, 2014) ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีแนวคิดในการประยุกต์ใช้ระบบไฮโดรเจลที่เตรียมขึ้นกับแผลติดเชื้อเรื้อรังเพื่อให้วัสดุช่วยดูดซับของเหลว เช่น น้ำเลือด หรือน้ำหนอง ซึ่งจะช่วยให้แผลแห้งเร็วขึ้น นอกจากนี้ เนื่องจากมีรายงานว่ายางธรรมชาติ ที่ได้มาจาก *Hevea Brazilliensis*.

มีคุณสมบัติเพิ่มกระบวนการ angiogenesis หรือกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ ซึ่งสามารถช่วยในกระบวนการหายของแผลได้ในอีกทางหนึ่งด้วย (Ferreira *et al.*, 2009)

อย่างไรก็ตามแป้งดัดแปรที่ต่างชนิดกันนั้นย่อมมีคุณสมบัติแตกต่างกัน ซึ่งจะส่งผลต่อความสามารถในการกักเก็บ และปลดปล่อยยาที่แตกต่างกันด้วย ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเปรียบเทียบการกักเก็บ และปลดปล่อยตัวยาเซฟาโซลิน ในแผ่นไฮโดรเจลที่เตรียมจากการเชื่อมขวางของยางพารา กับแป้งดัดแปรของแป้งข้าวเจ้า และแป้งกล้วย

วิธีการดำเนินการวิจัย

สารเคมี

Natural rubber latex (NRL, 60% natural rubber content) (Luck Four Co., Ltd., Bangkok, Thailand), Cefazolin sodium for injection (Biolab, Thailand), Sterile water for injection (General Hospital Products Public Co., Ltd., Thailand), methanol HPLC grade (MeOH) (Labscan, Thailand), Glacial acetic acid (Ace) (Carlo Erba Reagenti, Spain)

เครื่องมือ

ชุดเครื่องวิเคราะห์และแยกสารโดยใช้ความดันสูง (HPLC system: Water, USA) ประกอบด้วย Water 1525 Binary HPLC pump, Column C18 250 x 4.6 mm ขนาดอนุภาค 5 μm (Thermo scientific, USA), Degasor and Sonicator (BRANSONIC ultrasonic corporation, USA) ตู้อบแห้ง (Heraeus UT-6200, Germany) เครื่องชั่งไฟฟ้า ชนิดวิเคราะห์ห้าตำแหน่ง (Mettler-Toledo, Thailand)

วิธีการทดลอง

1. การศึกษาการกักเก็บยาเซฟาโซลิน

กักเก็บยาเซฟาโซลินด้วยวิธี direct addition โดยนำแผ่นยางพาราขนาด 2 x 2 เซนติเมตร วัดความหนา 3 ตำแหน่ง และบันทึกน้ำหนักเริ่มต้น จากนั้นนำมาแช่ในสารละลายยาเซฟาโซลินที่มีความเข้มข้น 100 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ($\mu\text{g}/\text{mL}$) นำไปเขย่าด้วยความเร็ว 120 รอบต่อนาที เป็นเวลา 24 ชั่วโมง และทำแห้งเป็นเวลา 24 ชั่วโมง เพื่อนำตัวอย่างที่ได้ไปทดสอบการกักเก็บยาโดยเทคนิคโครมาโทกราฟี และคำนวณหาปริมาณยา ก่อนและหลังการกักเก็บ

2. การศึกษารูปแบบการปลดปล่อยยาเซฟาโซลิน

นำแผ่นไฮโดรเจลที่กักเก็บยาเซฟาโซลินจากข้อ 1 ใส่ในภาชนะที่บรรจุน้ำปราศจากเชื้อนำไปเขย่าด้วยความเร็ว 120 รอบต่อนาที และเก็บตัวอย่างที่เวลา 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 9, 12, 15, 18, 21 และ 24 ชั่วโมง เพื่อวิเคราะห์หาปริมาณยาที่ปลดปล่อยด้วยเทคนิคโครมาโทกราฟี

3. การวิเคราะห์ปริมาณเซฟาโซลินด้วยเทคนิคโครมาโทกราฟี

นำตัวอย่างสารละลายยาเซฟาโซลินที่ได้กรองผ่านตัวกรองขนาด 0.45 ไมโครเมตร (μm) ก่อนทำการวิเคราะห์โดยใช้ Column Thermo[®] C 18 (5 μm , 250 x 4.6 มิลลิเมตร(mm)) mobile phase เป็น MeOH : 0.1% acetic acid (20:80) ใช้ flow rate 1 มิลลิลิตรต่อนาที(mL/min), UV detector ความยาวคลื่น 254 นาโนเมตร (nm)

ตัวอย่างที่ใช้ทุกการศึกษาทำซ้ำอย่างละ 3 ครั้ง (n=3) และวิเคราะห์ผลโดยสถิติ One way-ANOVA

ผลการศึกษาวิจัย

1. การศึกษาการกักเก็บยาเซฟาโซลิน

จากการศึกษาเปรียบเทียบการกักเก็บยาเซฟาโซลินในแผ่นยางพาราเปล่าและแผ่นไฮโดรเจล ด้วยวิธี direct addition ดังแสดงในรูปที่ 1 พบว่าแผ่นไฮโดรเจลสามารถกักเก็บยาได้มากกว่าแผ่นยางพารา เนื่องจากแผ่นไฮโดรเจลที่เตรียมจากการเชื่อมขวางของยางพาราและแป้งดัดแปรจะมีโครงสร้างตาข่ายและรูพรุนมากกว่าแผ่นยางพาราเปล่า (Puapermpoonsiri *et al.*, 2014) นอกจากนี้พบว่าแผ่นไฮโดรเจลที่เตรียมจากแป้งดัดแปรของแป้งกล้วยสามารถกักเก็บยาเซฟาโซลินได้มากกว่าแป้งข้าวเจ้า และแผ่นยางพาราเปล่า อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) (ร้อยละของการกักเก็บ เท่ากับ 59.37 ± 2.71 , 30.43 ± 2.07 , และ 11.99 ± 1.99 ตามลำดับ) เนื่องจากจากลักษณะทางโมเลกุลของแป้ง เช่น ขนาดของเม็ดแป้งและความแตกต่างของร้อยละของปริมาณอะไมโลส และอะไมโลเพคติน โดยปริมาณอะไมโลเพคตินที่สูงขึ้นจะทำให้แป้งมีความสามารถในการบวมพองและการดูดซับยาที่สูงขึ้น แต่ทั้งนี้ในกระบวนการเชื่อมขวางเพื่อเตรียมไฮโดรเจลด้วยวิธีนี้นั้น จำเป็นต้องใช้ความร้อนสูง จึงส่งผลให้อะไมโลส ที่อยู่ในรูป crystalline form ถูกเปลี่ยนเป็น amorphous form โดยดูจากค่า endothermic peak ที่ลดลง ซึ่งแสดงถึงโมเลกุลแป้ง

มีการจัดเรียงตัวใหม่อย่างไม่เป็นระเบียบมากขึ้น (Puapermpoonsiri *et al.*; Sila-On *et al.*, 2014). ทำให้แบงก์ที่มีปริมาณอะไมโลสสูง มีสามารถในการดูดซับยาได้สูงเมื่อทำการเชื่อมขวางโดยผ่านกระบวนการนี้

2. ร้อยละของน้ำหนักที่ลดลง (% weight loss)

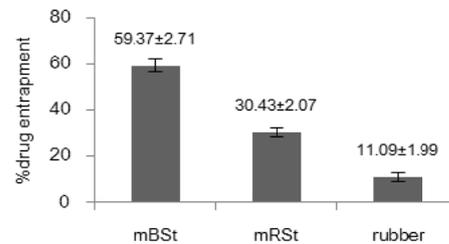
จากการศึกษาเปรียบเทียบร้อยละของน้ำหนักที่ลดลงของแผ่นยางพาราเปล้าและแผ่นไฮโดรเจล ที่บรรจุยาเซฟาโซลิน ดังแสดงในรูปที่ 2 พบว่าแผ่นไฮโดรเจลที่เตรียมจากแป้งตัดแปรของแป้งข้าวเจ้า มีร้อยละของน้ำหนักที่ลดลง สูงกว่าแป้งตัดแปรของแป้งกล้วย และ ยางพารา อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) (ร้อยละของน้ำหนักที่ลดลง เท่ากับ 21.8 ± 1.54 , 12.5 ± 0.23 และ 1.06 ± 0.19 ตามลำดับ) แสดงให้เห็นว่าการสูญเสียเม็ดแป้งในแผ่นไฮโดรเจลขณะอยู่ในสารละลายหรือของเหลวตัวกลาง

3. การศึกษาการปลดปล่อยยาเซฟาโซลิน

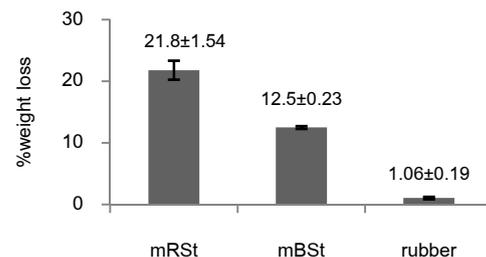
จากการศึกษารูปแบบการปลดปล่อยยาเซฟาโซลินจากแผ่นยางพาราและแผ่นไฮโดรเจลดังแสดงในรูปที่ 3 พบว่ายาคจะถูกปลดปล่อยอย่างรวดเร็วภายใน 4 ชั่วโมง ซึ่งน่าจะเป็นผลจาก burst effect จากยาส่วนเกินที่อยู่บนพื้นผิวของแผ่นไฮโดรเจลเนื่องจากไม่มีการกำจัดยาส่วนเกินที่ผิวออกก่อนนำมาศึกษา และเมื่อเวลาผ่านไปปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาจากแผ่นยางพาราจะเริ่มคงที่ ในขณะที่ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาจากแผ่นไฮโดรเจลยังคงมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นหลังจากเวลาผ่านไป 24 ชั่วโมง และพบว่าแผ่นไฮโดรเจลที่เตรียมจากแป้งตัดแปรของแป้งข้าวเจ้ามีปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยมากกว่าแผ่นไฮโดรเจลที่เตรียมจากแป้งตัดแปรของแป้งกล้วย และแผ่นยางพารา เปล้า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ร้อยละของปริมาณยาสะสมที่ถูกปลดปล่อยออกมาที่ 4 ชั่วโมง เท่ากับ 122.31 ± 0.10 , 85.90 ± 0.09 และ 96.93 ± 0.18 ตามลำดับ และที่ 24 ชั่วโมง มีค่าเท่ากับ 184.31 ± 0.10 , 133.13 ± 0.05 , 129.11 ± 0.07 ตามลำดับ กลไกการปลดปล่อยยาเซฟาโซลินเกิดจาก 2 กลไก ดังนี้ คือ การแพร่ของยาซึ่งเป็นกลไกการปลดปล่อยยาโดยเคลื่อนที่แพร่จากความเข้มข้นมากไปความเข้มข้นน้อย และการกร่อนของพอลิเมอร์ เป็นการปลดปล่อยยาที่อยู่ภายในเม็ดแป้งจากการกร่อน เนื่องจากผลของ % weight loss ของแผ่นไฮโดรเจลที่แสดงถึงการสูญเสียเม็ดแป้งจากโครงสร้างตาข่ายของยาง และยังพบว่าปัจจัยของขนาดเม็ดแป้งมีผลต่อการปลดปล่อยยาโดยแป้งข้าวเจ้าเนื่องจากขนาดเม็ดแป้งเล็กกว่าแป้งกล้วย

ทำให้พื้นที่ผิวเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ปลดปล่อยยาออกมาได้มากกว่า (Puapermpoonsiri *et al.*, 2014)

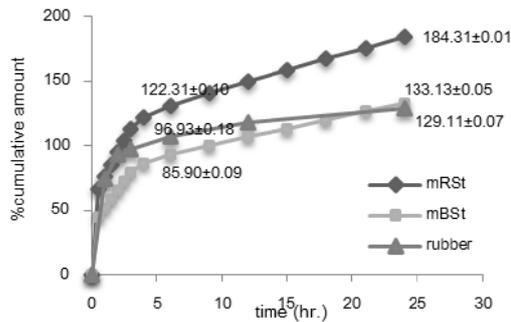
พบว่าความเข้มข้นดังกล่าวสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของเชื้อ *S. aureus* ได้เนื่องจากค่าความเข้มข้นยาที่ปลดปล่อยออกมามีค่ามากกว่าค่า MIC ของยา



รูปที่ 1 กราฟแสดงร้อยละของการกักเก็บยาของยางพาราเปล้า (rubber) และแผ่นไฮโดรเจลที่เตรียมจากแผ่นยางพาราเปล้าและแป้งข้าวเจ้า (mRSt), แป้งกล้วย (mBSt) ที่ความเข้มข้นเริ่มต้นเท่ากับ 100 µg/mL (n=3, mean ± SD)



รูปที่ 2 กราฟแสดงร้อยละของน้ำหนักที่ลดลงของแผ่นยางพาราเปล้า (rubber) และแผ่นไฮโดรเจลที่เตรียมจากยางพาราเปล้าและแป้งข้าวเจ้า (mRSt), แป้งกล้วย (mBSt)



รูปที่ 3 กราฟแสดงการเปรียบเทียบร้อยละของปริมาณยาสะสมของยางพาราเปล้า (rubber) และแผ่นไฮโดรเจลที่เตรียมจากแผ่นยางพาราเปล้าและแป้งข้าวเจ้า (mRSt), แป้งกล้วย (mBSt) ที่ความเข้มข้นเริ่มต้นเท่ากับ 100 µg/mL (n=3, mean ± SD)

สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาการกักเก็บและปลดปล่อยยาเซฟาโซลินจากแผ่นไฮโดรเจล พบว่าสามารถใช้ความเข้มข้นของเซฟาโซลินเริ่มต้นไม่น้อยกว่า 100 µg/mL โดยความสามารถในการกักเก็บยาเท่ากับ 2.77-14.84 µg/cm² และสามารถปลดปล่อยยาที่กักเก็บไว้ได้ 133-184% ที่เวลา 24 ชั่วโมง ดังนั้นระบบไฮโดรเจลดังกล่าวจึงสามารถนำมาพัฒนาเป็นวัสดุที่ใช้ทางการแพทย์ต่อไปได้

กิตติกรรมประกาศ

ได้รับทุนอุดหนุนจากสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ (วช.) และสำนักงานคณะกรรมการกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) และ “ความเห็นในรายงานผลการวิจัยเป็นของผู้วิจัย สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ (วช.) และสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป

References

Farstvedt E, Stashak TS, Diplomate MS, et al. Update on Topical Wound Medications. *Clin Tech Equine Pract* 2004; 3:164-172.

Grayson ML, McDonald M, Gibson K, et al. Once-Daily Intravenous Cefazolin Plus Oral Probenecid Is Equivalent to Once-Daily Intravenous Ceftriaxone Plus Oral Placebo for the

Treatment of Moderate-to-Severe Cellulitis in Adults. *CID* 2002; 34(11): 1440-1448.

Puapempoonsiri, U., Pratoomted, J., Sila-On, W., Watjung, C. Water Absorption and Swelling Property of Interpenetrating Network Hydrogel from Crosslinked Natural Rubber and Modified Rice Starch. *Advance Materials Research Journal* 2014;844:73-76.

Sila-On W, Pratoomted J, Puapempoonsiri U, Watjung C, Pitchayakorn W. Thermal and Mechanical Properties of Natural Rubber/Rice Starch Interpenetrating Network Hydrogel. *Advance Materials Research Journal* 2014; 844: 77-80.