บทที่ 2

วารสารปริทรรศน์

2.1 ระบบนำส่งยา [4]

ในอดีตการจ่ายยาเพื่อใช้รักษาโรคให้ผู้ป่วยมีมานานนับร้อยปี ยาที่นิยมใช้ส่วนมากอยู่ในรูปของยารับประทาน และยาในรูปแบบต่างๆ (dosage form) ที่ใช้กันมาตั้งแต่อดีตถึงปัจจุบัน ได้แก่ ยาเม็ด แคปซูล ยาลูกกลอน ครีม ขี้ผึ้ง ยาน้ำ ยาฉีดพ่น ยาฉีด และยาเหน็บ เป็นต้น ซึ่งยาในรูปแบบธรรมดาเหล่านี้ ในการรักษาหากต้องการควบคุมระดับความเข้มข้นของยาในเลือดให้อยู่ในช่วงการรักษา จำเป็นต้องให้ยาหลายๆครั้งต่อวัน เพราะตัวยาจะถูกปลดปล่อยออกมามากที่สุดในช่วงตอนต้นและลดปริมาณลงเรื่อยๆ จนหมด ซึ่งสิ่งเหล่านี้จะทำให้เกิดความเสี่ยงต่อระดับยาที่อาจต่ำมากจนไม่สามารถแสดงฤทธิ์ยา หรืออาจสูงมากเกินจนเกิดอาการข้างเคียง หรือเป็นพิษได้ ดังนั้นจึงมีการพัฒนาเทคนิคใหม่ๆ ที่สามารถนำไปใช้ออกแบบและผลิตยาในรูปแบบที่ทันสมัย เทคนิคเหล่านี้นอกจากจะสามารถควบคุมหรือกำหนดให้ยาถูกปลดปล่อยออกมาในอัตราเร็วที่ต้องการ ทำให้ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยายาวนานขึ้น ยังสามารถกำหนดเป้าหมายเพื่อทำให้ยาถูกนำส่งไปบริเวณที่ต้องการ ซึ่งอาจเป็นเนื้อเยื่อหรืออวัยวะส่วนต่างๆ ได้โดยตรง ทำให้การรักษามีประสิทธิภาพมากขึ้น รูปแบบของยาในลักษณะนี้ เรียกว่า ระบบนำส่งยา (drug delivery system) เพราะได้รับการออกแบบและสร้างขึ้น เพื่อนำตัวยาสำคัญส่งไปยังเนื้อเยื่อหรืออวัยวะเป้าหมายภายในร่างกาย การรักษาจึงมีความเฉพาะตัวมากขึ้น โดยระบบนำส่งยาที่มีประสิทธิภาพควรขนส่งยาไปสู่ตัวรับ (receptor) และสามารถควบคุมอัตราและระยะเวลาในการปลดปล่อยยา ทำให้ลดความแปรปรวนของระดับยาในร่างกายเมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาในรูปแบบธรรมดา ทำให้สามารถคาดการณ์และยืดเวลาการออกฤทธิ์ของยา จึงเพิ่มความสะดวกในการบริหารยาเพราะลดจำนวนครั้งของการให้ยา

ทั้งนี้รูปแบบของระบบการนำส่งยา จะมีกลไกและลักษณะการปลดปล่อยยาที่แตกต่างกันขึ้นกับปัจจัยต่างๆที่ต้องคำนึง อาทิเช่น คุณลักษณะของตัวนำส่งยา สมบัติของตัวยา ความสามารถในการละลายหรือกระจายตัวของยา แรงยึดเกาะระหว่างยากับโครงร่างพอลิเมอร์ รูปแบบของระบบนำส่งยา วิธีการให้ยา ได้แก่ การให้ยารับประทาน การฉีดยา การหยดยาเป็นจังหวะพร้อมกับน้ำเกลือ การทายาทางผิวหนัง เป็นต้น ซึ่งส่วนใหญ่เข้าใจกันว่าเป็นชนิดของตัวยาและ วิธีการให้ยา (route of drug delivery) เท่านั้นที่เป็นปัจจัยหลักในการเลือกชนิดของระบบนำส่งยา อย่างไรก็ตาม มีบ่อยครั้งที่วิธีการให้ยามีผลต่อการทำงานของระบบนำส่งยา ทำให้ผลที่

ได้ไม่เป็นตามที่คาดหวัง โดยเฉพาะเมื่อให้ยาเป็นเวลานานกรณีที่เรื้อรัง จึงทำให้ต้องเปลี่ยนวิธีการให้ยาและตัวนำส่งยาไปเป็นแบบอื่น

2.1.1 **ระบบควบคุมการปลดปล่อยยา** [5]

สามารถแบ่งได้เป็น 4 ประเภท ได้แก่

2.1.1.1 ระบบควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้หลักการแพร่ (Controlled Drug Release by Diffusion Process)

2.1.1.2 ระบบควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้หลักการละลาย (Controlled Drug Release by Dissolution Process)

2.1.1.3 ระบบควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้หลักการทางชีวเคมีและชีววิทยาโมเลกุล (Controlled Drug Release by Biochemical and Molecular Biology Approaches)

2.1.1.4 ระบบควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้หลักการกระตุ้นจากภายนอก (Controlled Drug Release by Activation Process)

2.1.1.1 **ระบบการควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้หลักการแพร่** (Controlled Drug Release by Diffusion Process)

ระบบควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้หลักการแพร่ แบ่งเป็น 2 ประเภทตามกลไกการปลดปล่อย

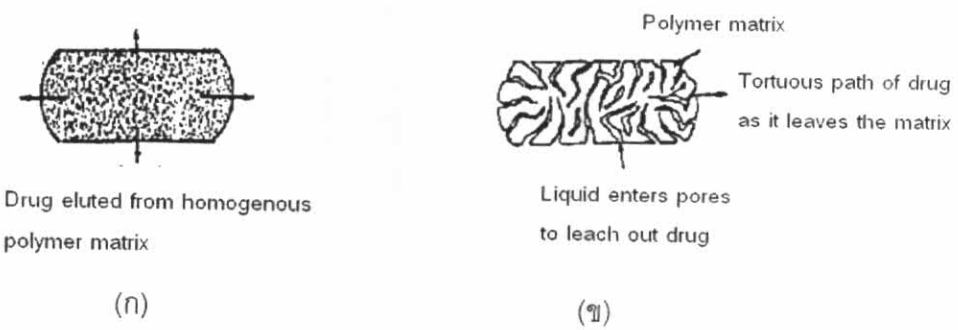
1. การแพร่ผ่านเมมเบรน (Membrane Permeation Controlled Drug Delivery Systems)

ระบบนี้ตัวยาทั้งหมดหรือบางส่วนจะถูกกักเก็บอยู่ภายในส่วนกักเก็บยา ซึ่งผิวหน้าจะถูกเคลือบหรือห่อหุ้มด้วยเมมเบรนชนิดพอลิเมอร์ สารพอลิเมอร์นี้จะทำหน้าที่ควบคุมอัตราเร็วในการปลดปล่อยยาออกสู่ภายนอก ส่วนกักเก็บยานี้อาจเป็นได้ทั้งอนุภาคของแข็งของตัวยาที่อัดกันแน่นเป็นเม็ดเล็กอยู่ภายใน หรืออาจกระจายตัวอยู่ในตัวกลาง ซึ่งอาจเป็นของแข็งหรือของเหลวก็ได้ เมมเบรนพอลิเมอร์นี้อาจทำมาจากพอลิเมอร์เดี่ยวๆหรือส่วนผสมของพอลิเมอร์ หลายชนิด ทั้งที่มีรูพรุนเล็กๆหรือไม่มีก็ได้ และอาจเป็นพอลิเมอร์ที่ละลายน้ำหรือไม่ละลายน้ำก็ได้ เพื่อให้เกิดช่องที่ยาจะซึมผ่านออกไปได้ [6] ดังแสดงในรูปที่ 2.1 ซึ่งการกักเก็บยาสามารถทำได้หลายวิธี เช่น หลอมในเบ้า (molding) หุ้มด้วยแคปซูล (capsule) การสร้างแคปซูลขนาดเล็ก (microcapsule) ซึ่งปัญหาของระบบการปลดปล่อยยาแบบนี้ คือ หากพอลิเมอร์เมมเบรนแตกออก จะทำให้ยาทะลักและเข้าสู่กระแสเลือดอย่างรวดเร็ว

(ก) (ข)

รูปที่ 2.1 การปลดปล่อยยาด้วยหลักการแพร่ผ่านเมมเบรน [6]
(ก) เมมเบรนเป็นพอลิเมอร์ที่ไม่ละลายน้ำ
(ข) เมมเบรนเป็นพอลิเมอร์ที่ละลายน้ำบางส่วน

2. การแพร่ผ่านเมทริกซ์ (Matrix Diffusion Controlled Drug Delivery Systems) ระบบนี้ส่วนที่กักเก็บยาจะประกอบด้วยตัวยาที่อยู่ในรูปอนุภาคของแข็งกระจายอยู่เป็นเนื้อเดียวกันอย่างสม่ำเสมอในพอลิเมอร์ การกระจายอนุภาคของแข็งของยาในเมทริกซ์พอลิเมอร์อาจทำได้โดยการผสมตัวยาในรูปของแข็งกับพอลิเมอร์เหลวหนืด หรือพอลิเมอร์กึ่งแข็งกึ่งเหลวที่อุณหภูมิห้อง ตามด้วยกระบวนการเชื่อมขวางของสายโซ่พอลิเมอร์ หรือโดยการผสมตัวยาที่เป็นของแข็งกับพอลิเมอร์ที่หลอมเหลวที่อุณหภูมิสูง จากนั้นพอลิเมอร์ที่มียาอยู่จะถูกนำไปหล่อแบบด้วยแม่พิมพ์หรือถูกรีดออกมาให้เป็นระบบนำส่งยาที่มีขนาดและรูปร่างต่างๆ นอกจากนี้อาจทำได้โดยละลายตัวยาที่เป็นของแข็งหรือพอลิเมอร์ในตัวทำละลายอินทรีย์ผสมให้เข้ากัน จากนั้นปล่อยให้ตัวทำละลายระเหยไปขณะที่อยู่ในแม่พิมพ์ที่อุณหภูมิสูงหรือภายใต้สุญญากาศ ซึ่งการปลดปล่อยยามีลักษณะแสดงดังรูปที่ 2.2



(ก) (ข)

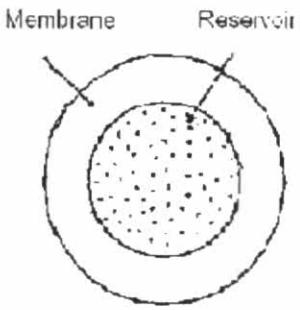
รูปที่ 2.2 การปลดปล่อยโดยการแพร่ผ่านเมทริกซ์
(ก) ตัวยาถูกละลายและแพร่ผ่านร่างแหของพอลิเมอร์
(ข) ตัวยาถูกละลายและแพร่ออกมาตามรูพรุนหรือช่วงว่างคะปิลลารีภายในเม็ดยา

2.1.1.2 **ระบบควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้หลักการละลาย** (Controlled Drug Release by Dissolution Process)

ระบบควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้หลักการละลาย แบ่งเป็น 3 ประเภทตามกลไกการปลดปล่อย

1. การละลายของเมมเบรน (Membrane Dissolution Controlled Drug Delivery Systems)

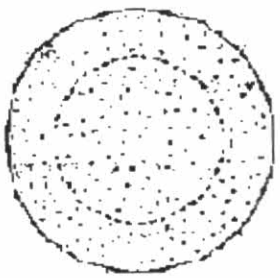
ในระบบนี้ตัวยาจะถูกปลดปล่อยออกมาโดยการละลายออกมาอย่างช้าๆ ทำให้ยาออกฤทธิ์ได้ยาวนานขึ้น ซึ่งการลดอัตราการละลาย อาจทำได้โดยการเคลือบอนุภาคยาด้วยสารละลายที่ละลายช้าให้มีความหนาต่างๆ เมื่อผิวที่เคลือบละลายหมดตัวยาก็จะถูกปล่อยออกมา การเคลือบให้มีความหนาต่างๆ ก็จะทำให้ตัวยาถูกปล่อยออกมาช้าๆอย่างต่อเนื่องและซ้ำๆกัน [6] ดังนั้น การควบคุมอัตราเร็วในการละลายของยา จึงขึ้นกับความหนาและความเร็วช้าในการละลายของสารเคลือบ เมื่อนำสารเคลือบที่มีความหนาต่างๆมาผสมกัน การละลายของยาจะออกมาเป็นช่วงๆ การออกฤทธิ์จะเนิ่นนาน ซึ่งการปลดปล่อยยามีลักษณะดังแสดงในรูปที่ 2.3



รูปที่ 2.3 การปลดปล่อยยาจากระบบนำส่งยาที่ถูกควบคุมโดยความหนาและการละลายของเมมเบรนที่เคลือบไว้ [6]

2. การละลายของเมทริกซ์ (Matrix Dissolution Controlled Drug Delivery Systems)

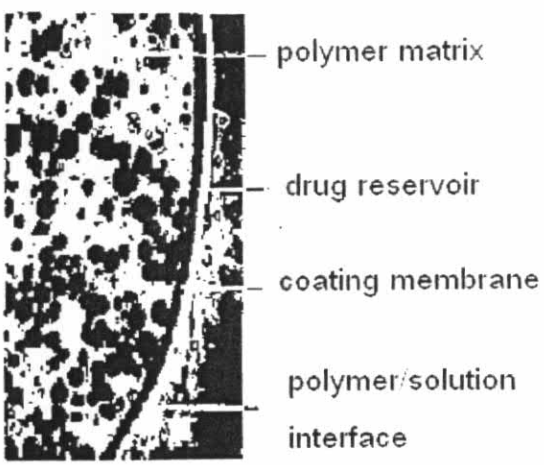
ในระบบนี้ทำได้โดยการผสมพอลิเมอร์ที่ละลายได้ช้าเข้าไปในเม็ดยา เพื่อลดการละลายให้ช้าลง ตัวยาจะละลายออกมาอย่างช้าๆพร้อมๆกับการกร่อนละลายของพอลิเมอร์ [6] ดังแสดงในรูปที่ 2.4



รูปที่ 2.4 การปลดปล่อยยาจากระบบนำส่งยาที่ถูกควบคุมโดยการกร่อนละลายของเมทริกซ์พอลิเมอร์ที่มีตัวยาผสมอยู่ [6]

3. การละลายจากส่วนกักเก็บยาระดับไมโคร (Microreservoir Dissolution Controlled Drug Delivery Systems)

อีกระบบหนึ่งที่ค่อนข้างใหม่ คือ ส่วนกักเก็บยา (drug reservoir) ประกอบด้วยสารละลายของพอลิเมอร์ที่ละลายน้ำได้ มีอนุภาคตัวยาที่แขวนลอย (suspension) อยู่ ส่วนกักเก็บยานี้จะอยู่ในรูปหยดของเหลวขนาดเล็กมากกระจายอยู่ทั่วไปในเมทริกซ์ของพอลิเมอร์อย่างสม่ำเสมอ โดยพอลิเมอร์เมทริกซ์ที่หยดของเหลวกระจายอยู่จะมีลักษณะเป็นของแข็งและไม่ละลายตัวยาในส่วนกักเก็บยา ระบบนำส่งยานี้เรียกว่า ระบบควบคุมการนำส่งยาด้วยการละลายจากส่วนกักเก็บยาระดับไมโคร [7] ดังแสดงในรูปที่ 2.5



รูปที่ 2.5 ภาพถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์ของระบบนำส่งยาด้วยการละลายจากส่วนกักเก็บยาระดับไมโคร แสดงโครงสร้างขนาดเล็กของส่วนประกอบต่างๆ [7]

2.1.1.3 **ระบบควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้หลักการทางชีวเคมีและชีววิทยาโมเลกุล** (Controlled Drug Release by Biochemical and Molecular Biology Approaches)

ระบบนี้ตัวยาจะถูกกักเก็บไว้ในตัวนำส่งยาอนุภาคขนาดเล็ก (microparticulate drug carriers) ซึ่งจะถูกนำเข้าสู่ร่างกายและปลดปล่อยตัวยาเฉพาะบริเวณที่เจาะจงต้องการให้ออกฤทธิ์ จึงสามารถกำหนดเป้าหมายเพื่อให้ยาถูกนำส่งไปยังเป้าหมายนั้นๆ ได้อย่างแม่นยำ ซึ่งอาจเป็นเนื้อเยื่อหรืออวัยวะส่วนต่างๆ ทำให้การรักษามีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น บางครั้งเรียกระบบนำส่งยานี้ว่า ระบบนำส่งยาตรงเป้าหมาย (drug targeting) ตัวอย่างของระบบนำส่งยาตรงเป้าได้แก่ ไลโปโซม (liposomes), ไมโครสเฟียรส์ (microspheres), และเม็ดเลือดแดงคืนรูป (resealed erythrocyte) เป็นต้น

2.1.1.4 **ระบบควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้หลักการกระตุ้นจากภายนอก** (Controlled Drug Release by Activation Process)

ระบบนี้เป็นระบบที่ต้องอาศัยแรง หรือพลังงานทางฟิสิกส์ หรือขบวนการบางอย่างที่ไปกระตุ้นให้เกิดการปลดปล่อยยาออกจากส่วนกักเก็บ (reservoir) ระบบนำส่งยาในกลุ่มนี้บางชนิดต้องอาศัยภาวะที่มีอยู่ในร่างกายเป็นตัวกระตุ้น ในขณะที่บางชนิดจะถูกกระตุ้นโดยปรากฏการณ์ที่สร้างขึ้นมา เช่น ความดันไอ หรือสนามแม่เหล็ก เป็นต้น

1. การกระตุ้นโดยใช้แรงดันออสโมซิส (Osmotic Pressure Activated Drug Delivery Systems)

ระบบนี้อาศัยแรงดันออสโมซิสไปขับเคลื่อนยาให้ปลดปล่อยออกมาในอัตราเร็วที่คงที่ ซึ่งส่วนกักเก็บยาอาจจะอยู่ในรูปของแข็งหรือของเหลว โดยจะถูกบรรจุและห้อมล้อมด้วยเยื่อเลือกผ่าน ซึ่งเมมเบรนนี้จะไม่ละลายน้ำและไม่ยืดหยุ่น แต่ยอมให้น้ำซึมเข้าออกได้อย่างเสรี ส่วนเกลือหรือตัวยาอื่นๆจะไม่สามารถซึมผ่านได้ เมื่อน้ำซึมผ่านเมมเบรนนี้เข้าไปภายในจะทำให้ไปละลายเกลือที่มียาในส่วนกักเก็บยา ทำให้เกิดแรงดันออสโมซิสดันตัวยาในรูปสารละลายออกมาทางรูเล็กๆที่เจาะไว้ ตัวยาจะถูกปลดปล่อยออกมาในอัตราเร็วที่คงที่ [8]

2. การกระตุ้นโดยใช้สนามแม่เหล็ก (Magnetic Force Activated Drug Delivery Systems)

ระบบนี้เป็นที่ทราบกันดีว่ายาในกลุ่มโมเลกุลขนาดใหญ่ เช่น เปปไทด์ จะปลดปล่อยออกมาจากระบบนำส่งยาที่ควบคุมโดยพอลิเมอร์ในอัตราที่ค่อนข้างช้า เพื่อปรับปรุงให้มีอัตราการปลดปล่อยเร็วขึ้น จึงได้มีการใช้อัตราบังคับการสั่นสะเทือนของแม่เหล็ก (electromagnetism

triggering vibration mechanism) ร่วมกับการออกแบบให้ระบบนำส่งยามีรูปแบบทรงเรขาคณิตเป็นครึ่งทรงกลม เพื่อให้มีการปลดปล่อยแบบปฏิกิริยาอันดับศูนย์ (zero order) เมื่อรวมทั้งสองวิธีเข้าด้วยกัน ทำให้สามารถพัฒนาระบบนำส่งยาในรูปครึ่งทรงกลมชนิดฝังใต้ผิวหนัง และควบคุมการทำงานด้วยแม่เหล็ก

3. การกระตุ้นโดยใช้ภาวะความเป็นกรด- ด่าง (pH-activated Drug Delivery Systems)

สำหรับยาบางชนิดที่ถูกทำลายได้โดยน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร ก็สามารถเตรียมให้อยู่ในรูประบบนำส่งยาที่ใช้ความเป็นกรด-ด่างเป็นตัวกระตุ้นการปลดปล่อยยา ซึ่งยาจะถูกปล่อยออกในลำไส้เท่านั้น แต่จะไม่ถูกปล่อยในกระเพาะอาหาร การผลิตทำได้โดยการเคลือบยาเม็ด ด้วยพอลิเมอร์ที่ไม่ละลายในน้ำย่อยในลำไส้ เช่น เอทิลเซลลูโลส กับพอลิเมอร์ที่ละลายได้ในน้ำย่อยของลำไส้แต่ไม่ละลายในกระเพาะอาหาร เช่น ไฮดรอกซีเมทิลเซลลูโลสพทาเลต

4. การกระตุ้นโดยใช้ไอออน (Ion Activated Drug Delivery Systems)

ในกรณีที่ตัวยาเป็นไอออน หรือสามารถแตกตัวเป็นไอออนได้ ก็สามารถเตรียมและผลิตในรูปแบบระบบนำส่งยาที่กระตุ้นการปลดปล่อยด้วยไอออน [9] เนื่องจากน้ำย่อยในทางเดินอาหารปกติจะรักษาระดับไอออนให้คงที่ตลอดเวลา การเตรียมทำได้โดยการนำยาที่แตกตัวเป็นไอออนมาเตรียมเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับเรซินเปลี่ยนไอออน (ion exchange resin) ตัวอย่างเช่น ตัวยาที่เป็นประจุบวกกับเรซินที่มีกลุ่มซัลเฟต ($-SO_3^-$) หรือตัวยาที่เป็นประจุลบกับเรซินที่มีกลุ่มเกลือแอมโมเนียม ($-N(CH_3)_3^+$) จากนั้นนำเอาแกรนูลของยา-เรซินมาผ่านสาร impregnation agent เช่น พอลิเอทิลีนไกลคอล 4000 เพื่อลดอัตราการพองตัวในน้ำแล้วเคลือบด้วยพอลิเมอร์เมมเบรนที่ไม่ละลายน้ำแต่ยอมให้น้ำซึมผ่านได้ เช่น เอทิลเซลลูโลส

$$H^+ + Resin - SO_3^- Drug^+ \longrightarrow Resin\text{-}SO_3^- H^+ + Drug^+$$

$$Cl^- + Resin\text{-}[N(CH_3)_3^+]\ Drug^- \longrightarrow Resin\text{-}[N(CH_3)_3^+]\ Cl^- + Drug^-$$

5. การกระตุ้นโดยการพองตัว (Swelling Activation Drug Delivery Systems)

ในระบบนำส่งยาที่ควบคุมการปลดปล่อยแบบนี้ ตัวยาสำคัญจะกระจายอยู่อย่างสม่ำเสมอทั่วเมทริกซ์พอลิเมอร์ที่พองตัวได้ดี ซึ่งทำจากพอลิเมอร์จำพวกที่ชอบน้ำ (hydrophilic) การปลดปล่อยยาจะถูกกระตุ้นโดยการพองตัวของเมทริกซ์ อันเนื่องมาจากการชอบน้ำ

2.1.2 พอลิเมอร์ในระบบนำส่งยา [10]

ในปัจจุบันการใช้งานของพอลิเมอร์ในระบบนำส่งยามีการเจริญเติบโตขึ้นอย่างมาก เพื่อให้เข้าใจความสัมพันธ์และปัจจัยของพอลิเมอร์ต่างๆ ที่มีผลต่อระบบนำส่งยา จึงแบ่งพอลิเมอร์ที่นำมาใช้ในระบบการนำส่งยาเป็นประเภทใหญ่ๆ ได้ดังนี้

2.1.2.1 พอลิเมอร์ที่ย่อยสลายได้ในร่างกาย (Biodegradable or Bioerodible Polymers)

2.1.2.2 พอลิเมอร์ที่ใช้ยึดติดกับเนื้อเยื่อในร่างกาย (Mucoadhesive Polymers)

2.1.2.3 พอลิเมอร์ที่ยึดเกาะด้วยโมเลกุลยา (Polymer Containing Pendant Bioactive Substituents)

2.1.2.4 พอลิเมอร์ที่มีประจุบนโครงสร้าง (Ionic Polymers)

2.1.2.5 โอลิโกเมอร์ (Oligomer)

2.1.2.1 พอลิเมอร์ที่ย่อยสลายได้ในร่างกาย (Biodegradable or Bioerodible Polymers)

ความสนใจในการนำพอลิเมอร์ที่ย่อยสลายได้ มาประยุกต์ในงานด้านการนำส่งยานั้น เนื่องจากเหตุผลหลัก คือ สามารถที่จะขยายผลงานจากงานวิจัยมาสู่การนำมาใช้งานจริง เนื่องจากการนำวัสดุที่ไม่สามารถย่อยสลาย เมื่อใส่เข้าไปในร่างกาย หลังจากที่ปลดปล่อยยาแล้ว วัสดุเหล่านั้นจะยังคงหลงเหลืออยู่ภายในร่างกายและในช่วงระยะเวลาหนึ่งๆ อาจทำให้เกิดพิษต่อร่างกายได้ จึงจำเป็นต้องผ่าตัดอีกครั้ง เพื่อนำส่วนของพอลิเมอร์ที่ไม่ย่อยสลายนั้นออก ส่วนพอลิเมอร์ที่สามารถย่อยสลายได้นั้น เมื่อผ่าตัดใส่เข้าไปในร่างกายแล้ว จะค่อยๆสลายไปพร้อมๆ กับกระบวนการปลดปล่อยยา ซึ่งอาจสลายตัวด้วยกระบวนการไฮโดรลิซิสหรือด้วยเอนไซม์ จนมีขนาดโมเลกุลเล็กพอที่จะถูกกำจัดออกจากร่างกายได้โดยไม่จำเป็นต้องผ่าตัดอีกครั้ง เพื่อนำพอลิเมอร์ออก

พอลิเมอร์ที่ย่อยสลายสามารถพิจารณาได้จากหน่วยของมอนอเมอร์หรือพันธะระหว่างหน่วยของมอนอเมอร์ที่ง่ายต่อการสลายพันธะไม่ว่าจะด้วยกระบวนการไฮโดรลิซิสหรือด้วยเอนไซม์ เช่น พอลิเอสเทอร์, พอลิคาร์บอเนต, พอลิแอซีทัล เป็นต้น ซึ่งประกอบด้วยพันธะเชื่อมขวางแต่ละหน่วยมอนอเมอร์ที่ง่ายต่อการไฮโดรลิซิส และพอลิเมอร์ธรรมชาติ เช่น พอลิเปปไทด์ และ พอลิแซกคาไรด์ เป็นต้น จะประกอบด้วยพันธะที่ง่ายต่อการสลายด้วยเอนไซม์

สมบัติทางกายภาพที่มีผลต่ออัตราการย่อยสลายของพอลิเมอร์

1. ความสามารถในการละลายและการแพร่ผ่านของน้ำ

ความชอบน้ำของพอลิเมอร์จะเป็นตัวกำหนดอัตราการไฮโดรลิซิลทั้งจากภายในเนื้อพอลิเมอร์และผิวหน้าวัสดุพอลิเมอร์ ถ้าในกระบวนการสลายตัวด้วยน้ำเกิดผลผลิตเป็นพวกกรดหรือด่างจะก่อให้เกิดการเร่งรัด (autocatalysis) เร่งให้พอลิเมอร์ถูกย่อยสลายได้เร็วขึ้น

2. ความเป็นผลึกของพอลิเมอร์

บริเวณอสัณฐานของพอลิเมอร์เท่านั้นที่น้ำและเอนไซม์ซึมผ่านเข้าไปได้ง่าย จึงเป็นบริเวณที่ง่ายต่อการถูกทำลายด้วยน้ำหรือเอนไซม์

3. อุณหภูมิสถานะคล้ายแก้ว

เนื่องจากสมบัติคล้ายแก้วหรือคล้ายยาง มีผลต่อการเคลื่อนไหวของสายโซ่พอลิเมอร์ ซึ่งมีผลกระทบต่อการซึมผ่านของน้ำหรือเอนไซม์ที่เข้าไปทำลายพันธะด้วย ดังนั้นอุณหภูมิสถานะคล้ายแก้ว จึงเป็นปัจจัยสำคัญอีกปัจจัยหนึ่งที่เป็นตัวกำหนดการย่อยสลาย

4. ลักษณะทางกายภาพ

อาทิเช่น ขนาด พื้นที่ผิวต่อปริมาตร

2.1.2.2 **พอลิเมอร์ที่ใช้ยึดติดกับเนื้อเยื่อในร่างกาย** (Mucoadhesive Polymers)

พอลิเมอร์ที่ใช้ยึดติดกับเนื้อเยื่อในร่างกาย คือ พอลิเมอร์ที่นำมาใช้ส่งยาไปสู่บริเวณที่เป็นน้ำเมือก ได้แก่ ในท่อทางเดินกระเพาะอาหารและลำไส้ และในกระเพาะอาหาร ซึ่งพอลิเมอร์เหล่านี้จะต้องประกอบด้วยคุณลักษณะที่เหมาะสมกับภาวะที่เป็นเมือกในท่อทางเดินกระเพาะอาหารและลำไส้ การทำให้วัสดุยึดเกาะติดกับผิวหนังที่เป็นเมือกนั้น ทำได้ 2 วิธี คือ (1) ทำให้เกิดพันธะยึดติดกับเยื่อบุเมือก (2) การเข้าไปแทรกตัวที่ผิวน้ำเมือก ซึ่งป้องกันผิวหน้าของเยื่อบุเมือก ทั้งนี้พอลิเมอร์ที่ใช้ยึดติดกับเนื้อเยื่อในร่างกาย ควรเป็นพอลิเมอร์ที่เป็นเส้นตรงหรือมีโครงสร้างร่างแหเล็กน้อย และประกอบด้วย (1) หมู่คาร์บอกซิเลต เพราะมันสามารถเกิดปฏิกิริยากับโอลิโกแซกคาไรด์ของเยื่อเมือก (2) มีประจุลบอย่างมาก (3) มีความยืดหยุ่น (4) ควรมีแรงดึงผิว (5) มีน้ำหนักโมเลกุลสูง ลักษณะเด่นของพอลิเมอร์ที่ใช้ยึดติดกับเนื้อเยื่อในร่างกาย คือ ความสามารถในการเกิดพันธะเชิงกายภาพด้วยการพันกันของสายโซ่โมเลกุลที่ทำให้พอลิเมอร์สามารถแทรกตัวเข้าไปยังบริเวณน้ำเมือกได้ดี

2.1.2.3 **พอลิเมอร์ที่ยึดเกาะด้วยโมเลกุลยา** (Polymer Containing Pendant Bioactive Substituents)

พัฒนาการที่จะเริ่มประสิทธิภาพในการเยียวยาของสารหรือยาที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพพร้อมทั้งลดความเป็นพิษของยาลง โดยการเชื่อมต่อกับสายโซ่พอลิเมอร์สังเคราะห์หรือพอลิเมอร์ธรรมชาติด้วยพันธะที่สามารถสลายได้ง่าย ทั้งนี้ยังสามารถควบคุมอัตราการปลดปล่อยยาได้จากอัตราเร็วในการสลายพันธะระหว่างพอลิเมอร์กับยา พอลิเมอร์ระบบนี้คาดว่าสามารถประยุกต์ในกระบวนการนำส่งยาเฉพาะที่ เช่น เซลล์มะเร็ง โดยการต่อเติมแอนติบอดี้ที่มีผลเฉพาะต่อเซลล์มะเร็งบนสายโซ่พอลิเมอร์ บริเวณเป้าหมายในการนำส่งสามารถแบ่งหลักๆได้ 3 บริเวณ คือ ภายนอกเซลล์ (extracellular) ผิวเซลล์ (pericellular) และภายในเซลล์ (intracellular) ขึ้นอยู่กับยาที่นำมาเชื่อมต่อกับพอลิเมอร์มีผลต่อการรักษาอย่างมีประสิทธิภาพที่บริเวณใดของเซลล์ เช่น การนำส่งยาปฏิชีวนะที่มีผลต่อภายนอกเซลล์ของแบคทีเรีย ยาจะยังคงอยู่ภายนอกเซลล์เป็นระยะหนึ่ง ดังนั้นพอลิเมอร์ที่นำมาใช้นำส่งยาบริเวณภายนอกเซลล์ ควรมีน้ำหนักโมเลกุลมากพอที่ไม่สามารถผ่านผนังเซลล์ของแบคทีเรีย หรือ ถูกดูดกลืน เข้าสู่เซลล์ด้วยกระบวนการนำสารเข้าสู่เซลล์ (endocytosis) ซึ่งเป็นกระบวนการนำสารขนาดเล็ก ๆ เข้าสู่เซลล์โดยการม้วนตัวของผนังเซลล์ห้อมล้อมสารขนาดเล็ก ๆ นั้น แล้วเคลื่อนที่เข้ามาภายในเซลล์ ส่วนการนำยาไปสู่บริเวณผิวเซลล์และภายในเซลล์นั้นคล้ายๆกัน คือ ตัวนำส่งยาจะต้องสัมผัสกับผนังเซลล์ และนำส่งยาที่ผนังเซลล์ โดยการสลายพันธะระหว่างยากับพอลิเมอร์ด้วยกระบวนการไฮโดรลิซิส หรือด้วยเอนไซม์ ที่หลั่งออกจากเซลล์เป้าหมาย หรือการนำส่งยาเข้าสู่เซลล์โดยการดูดกลืนของเซลล์ด้วยกระบวนการนำสารเข้าสู่เซลล์ (endocytosis)

2.1.2.4 **พอลิเมอร์ที่มีประจุบนโครงสร้าง** (Ionic Polymers)

พอลิเมอร์ที่มีประจุที่ใช้เป็นตัวนำส่งยามีทั้งระบบของพอลิเมอร์ที่ละลายน้ำได้และไม่ละลายน้ำ ซึ่งพอลิเมอร์ที่ไม่สามารถละลายน้ำนิยมใช้ในกระบวนการปลดปล่อยยามากกว่า โดยจะอยู่ในรูปแบบเรซินที่แลกเปลี่ยนไอออน แบ่งได้ 2 ชนิด ได้แก่ เรซินที่แลกเปลี่ยนไอออนบวก และเรซินที่แลกเปลี่ยนไอออนลบ การแบ่งแยกชนิดของตัวแลกเปลี่ยนไอออนนั้น จะพิจารณาจากประจุตรงข้ามที่เคลื่อนที่ว่ามีประจุบวกหรือลบ กล่าวอีกนัยคือ พิจารณาที่หมู่ห้อย โดยถ้าเรซินที่มีหมู่ห้อยประจุลบ จะเป็นการแลกเปลี่ยนไอออนบวก ส่วนเรซินที่ประจุบวกจะเป็นการแลกเปลี่ยนไอออนลบ โดยเรซินที่ใช้อาจเป็นพวกพอลิแซกคาไรด์ สารอนินทรีย์ และสารออร์แกนิคที่ได้จากการสังเคราะห์ สมบัติทางกายภาพและทางเคมีของเรซินที่แลกเปลี่ยนไอออน ขึ้นอยู่กับ ขนาดอนุภาคของเรซิน และองศาของการเชื่อมขวาง ส่วนอัตราการแลกเปลี่ยนจะถูกจำกัดที่ขนาดไอออนที่แพร่เข้าไปในรูพรุนของเรซิน

กระบวนการปลดปล่อยยาจากเรซินหลังจากการกินยา เกิดขึ้นดังนี้

1. เกิดการแทรกซึมของสารตัวกลางเข้าไปในยา-เรซิน พร้อมกับปลดปล่อยยาออกมาปริมาณเล็กน้อย ซึ่งสารละลายตัวกลางในที่นี้ ได้แก่ กรดในกระเพาะอาหาร หรือ ของเหลวในลำไส้

2. พอลิเมอร์เรซินจะค่อยๆบวมตัวขึ้น ทำให้เกิดสิ่งกีดขวางคล้ายเจลกีดขวางการแพร่ของยา

3. เกิดการปลดปล่อยของยา โดยการแลกเปลี่ยนไอออนของยากับไอออนของสารละลายตัวกลางที่แทรกซึมเข้าในเรซิน จากนั้นไอออนของยาจะค่อยๆแพร่ผ่านสิ่งกีดขวางคล้ายเจลที่เกิดจากการบวมตัวของเรซินออกมา

4. พอลิเมอร์เรซินที่บวมตัวแล้วจะค่อยๆละลายในสารละลายตัวกลางไปพร้อมกับการปลดปล่อยยา โดยเกิดการแลกเปลี่ยนไอออนของยากับไอออนของสารละลายตัวกลาง ถ้าการละลายของยา-เรซินช้าจะช่วยยืดระยะเวลาของการปลดปล่อยยาให้ช้าลง ดังนั้น เรซินที่แลกเปลี่ยนไอออนที่หมู่ห้อยมีความเป็นกรดอ่อนๆ จะละลายได้ในกรดในกระเพาะอาหารได้ช้า ซึ่งเป็นการควบคุมการปลดปล่อยยาให้ล่าช้าไม่ให้เกิดในกระเพาะอาหารแต่เกิดในลำไส้

2.1.2.5 **โอลิโกเมอร์** (Oligomer)

การนำโอลิโกเมอร์มาใช้ พบว่ามีประโยชน์ในด้านการปลดปล่อยยา โดยเฉพาะการให้ยาทางการรับประทานและทางผิวหนัง เพราะโอลิโกเมอร์สามารถที่จะแทรกผ่านสิ่งกีดขวางได้ง่ายและเกิดการดูดซึมยาได้ง่ายกว่าพอลิเมอร์

2.1.3 **ตัวนำส่งยาในอุดมคติ**

ถึงแม้การพัฒนาของระบบนำส่งเกิดขึ้นอย่างมากมาย แต่อย่างไรก็ตามรูปแบบของการใช้พอลิเมอร์มาเป็นตัวควบคุมการปลดปล่อยยาเป็นที่นิยมและใช้กันแพร่หลาย โดยพอลิเมอร์ถูกนำมาใช้ในงานทางด้านการแพทย์และเภสัชกรรมมากขึ้น ซึ่งมีร้อยละการเติบโตเท่ากับ 6 [11] พบว่าพอลิเมอร์แบบดั้งเดิมที่ใช้เป็นตัวนำส่งยาอย่างเดียว เช่น พอลิไวนิลคลอไรด์ พอลิสไตรีน พอลิเอทิลีน และพอลิพรอพิลีน เป็นต้น กำลังถูกแทนที่ด้วยวัสดุที่มีประสิทธิภาพมากกว่า และมีการตอบสนองกับยาได้ดีกว่า นั่นคือ พอลิเมอร์รูปแบบใหม่ ที่สามารถนำมาประยุกต์ใช้เป็นตัวยาและใช้เป็นตัวนำส่งยาไปพร้อมๆกัน ทั้งนี้เพื่อลดผลข้างเคียงและความเป็นพิษที่เกิดจากความเข้ากันไม่ได้ของยากับพอลิเมอร์ [12] ยกตัวอย่างพอลิเมอร์รูปแบบใหม่ เช่น พอลิซัลโฟเนต พอลิคาร์บอกซิเลต พอลิฟอสเฟต และพอลิแอนไอออนนิค เป็นต้น โดยระบบนำส่งยาที่ใช้พอลิเมอร์เป็นตัวนำส่งยาสามารถนำมาประยุกต์ใช้ เพื่อนำส่งยาให้เคลื่อนที่ไปสู่บริเวณเป้าหมายหรือบริเวณที่จำเพาะเจาะจง

อาทิเช่น บริเวณลำไส้ บริเวณผิวหนัง บริเวณช่องคลอด และบริเวณปอด เป็นต้น ดังนั้นตัวนำส่งยาในอุดมคติควรมีลักษณะพิเศษ ดังนี้

1. ต้องสามารถควบคุมการสลายพันธะที่เชื่อมขวางระหว่างยากับพอลิเมอร์ได้
2. มีน้ำหนักโมเลกุลในช่วงที่เหมาะสม
3. สามารถที่จะต่อเติมโครงสร้างด้วยหมู่ที่เฉพาะต่อการดูดกลืนของเซลล์เป้าหมาย
4. ไม่เป็นพิษ
5. ไม่หลงเหลืออยู่ในร่างกาย

แต่ทั้งนี้หากแบ่งพอลิเมอร์ที่ใช้งานทางการแพทย์และทางเภสัชกรรม ตามแหล่งที่มาหรือกระบวนการที่ได้มา สามารถแบ่งได้ 2 ประเภท ได้แก่

1. พอลิเมอร์ที่ได้จากธรรมชาติ (Natural Polymer) เช่น กระถิน, ไคติน-ไคโตซาน, เจลาติน, เพคติน, โซเดียมอัลจิเนต, กัม
2. พอลิเมอร์ที่ได้จากการสังเคราะห์ (Synthetic Polymer) เช่น อนุพันธ์ของเซลลูโลส เมทิลเซลลูโลส, ไฮดรอกซีพรอพิลเมทิลเซลลูโลส, ไฮดรอกซีเอทิลเซลลูโลส, คาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส, พอลิเอทิลีน, พอลิเอทิลีนไกลคอล, พอลิไวนิลแอลกอฮอล์, พอลิไวนิลไพโรลิโดน, ซิลิโคน, พอลิเมทิลเมทาคริเลต

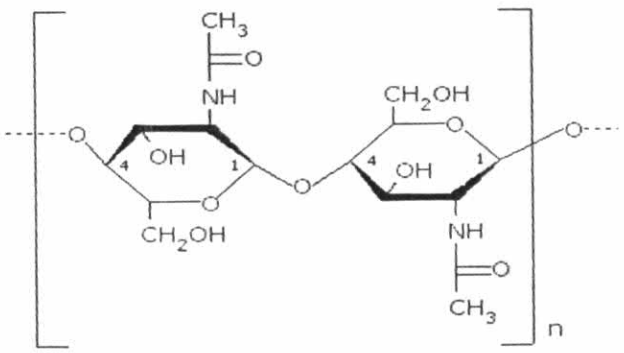
ซึ่งในงานวิจัยนี้สนใจพอลิเมอร์ธรรมชาติมากกว่าพอลิเมอร์สังเคราะห์ เพราะหาได้ง่าย ราคาถูก สามารถสลายตัวได้ง่ายโดยไม่เป็นอันตรายต่อสิ่งแวดล้อม ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงเลือกใช้พอลิเมอร์ธรรมชาติชนิดไคโตซาน ซึ่งมีลักษณะโดดเด่นคือ ไม่เป็นพิษ สามารถสลายตัวได้และมีความเข้ากันได้ทางชีวภาพ ทำให้ไคโตซานเหมาะสมที่จะนำมาใช้งานทางการแพทย์และทางเภสัชกรรม

2.2 ไคตินและไคโตซาน

ไคตินและไคโตซานเป็นพอลิเมอร์ธรรมชาติที่มีมาก เป็นอันดับสองรองจากเซลลูโลส [13] ไคตินและไคโตซานจัดเป็นสารจำพวกพอลิเมอร์ชีวภาพกลุ่มเดียวกับคาร์โบไฮเดรตพอลิเมอร์ แต่มีสมบัติทางกายภาพและทางเคมีทั้งคล้ายและแตกต่างกันกับเซลลูโลส เนื่องจากหมู่ฟังก์ชันในโครงสร้าง

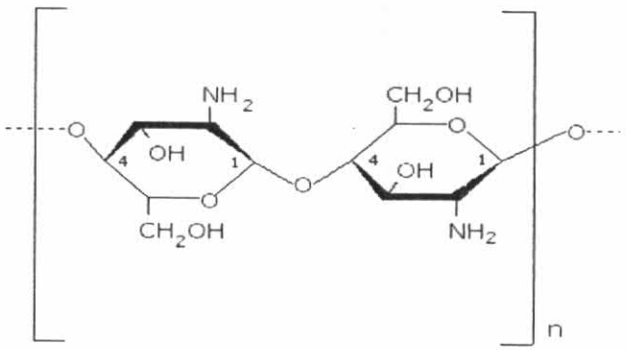
ไคติน (Chitin) เป็นสารพอลิแซกคาไรด์ ซึ่งเป็นไบโอพอลิเมอร์ที่พบมากในสัตว์ทะเลที่มีเปลือกแข็ง เช่น กุ้ง ปู กั้ง เปลือกหุ้มของแพลงตอน แกนของปลาหมึก แมงกะพรุน หรือ ดาวทะเล นอกจากนั้นยังพบในเปลือกหุ้มแข็งของแมลง และยังพบในผนังของเห็ด รา และยีสต์บางชนิด

ไคติน มีชื่อทางเคมีว่า Poly[β-(1-4)–2–acetamido-2–deoxy–D–glucopyranose] หรือ Poly N-acetyl-glucosamine เป็นสารจำพวกสารอินทรีย์ที่มีโครงสร้างทางเคมีคล้ายเซลลูโลสต่างกันที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2 เป็นหมู่แอซีทิลแทนที่หมู่ไฮดรอกซิลในเซลลูโลส [13] ไคตินมีสูตรทั่วไป คือ $(C_8H_{13}NO_5)_n$ ประกอบด้วยคาร์บอนร้อยละ 47.29 โดยน้ำหนัก ไฮโดรเจนร้อยละ 6.45 โดยน้ำหนัก ไนโตรเจนร้อยละ 6.89 โดยน้ำหนัก และออกซิเจนร้อยละ 39.47 โดยน้ำหนัก อย่างไรก็ตาม ไคตินในธรรมชาติจะมีบางที่ไม่มีหมู่แอซีทิล โดยเฉลี่ยประมาณร้อยละ 10 ในสายโซ่พอลิเมอร์ เมื่อพิจารณาจึงพบว่าสูตรโครงสร้างของไคติน พบว่าเป็นสารโมเลกุลยาวไร้ประจุ ดังแสดงในรูปที่ 2.6 ซึ่งทำให้ไคตินไม่ละลายในสารละลายทั่วๆไป การใช้ประโยชน์จากไคตินจึงไม่แพร่หลายนัก อย่างไรก็ตาม สามารถดัดแปรไคตินโดยวิธีทางเคมี เพื่อเพิ่มประโยชน์ในการใช้งานมากขึ้น โดยการเตรียมเป็นไคโตซาน



รูปที่ 2.6 โครงสร้างโมเลกุลของไคติน [13]

ไคโตซานเป็นอนุพันธ์ของไคติน ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ธรรมชาติมีชื่อทางเคมีว่า Poly[β-(1-4)–2–amino-2–deoxy–D–glucopyranose] หรือ Poly D-glucosamine ซึ่งสามารถเตรียมขึ้นจากการนำไคตินมาทำปฏิกิริยาดีอะเซทิเลชั่น เพื่อกำจัดหมู่แอซีทิลออกให้เป็นหมู่อะมิโนอิสระที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2 ดังแสดงในรูปที่ 2.7 ไคโตซานมีสูตรทั่วไป คือ $(C_8H_{11}NO_4)_n$ โดยทั่วไปถ้าหมู่แอซีทิลถูกตัดหรือหลุดออกไปประมาณร้อยละ 90-100 จะเรียกว่า Fully deacetylated chitosan ในทางทฤษฎี ไคตินประกอบด้วย ไนโตรเจนร้อยละ 6.89 โดยน้ำหนัก และในไคโตซานมีไนโตรเจนประมาณร้อยละ 8.70 แต่ในทางปฏิบัติไม่สามารถแยกหมู่แอซีทิลออกได้อย่างสมบูรณ์ ดังนั้นปริมาณไนโตรเจนจะไม่แน่นอน อยู่ในช่วงร้อยละ 6.89-8.70 ซึ่งเมื่อพิจารณาสูตรโครงสร้างแล้ว จะเห็นว่าไคโตซานสามารถแตกตัวเป็นประจุบวกบนหมู่อะมิโนได้ จึงถือว่าไคโตซานเป็นพอลิเมอร์ที่เป็นประจุบวก (Cationic polymer)



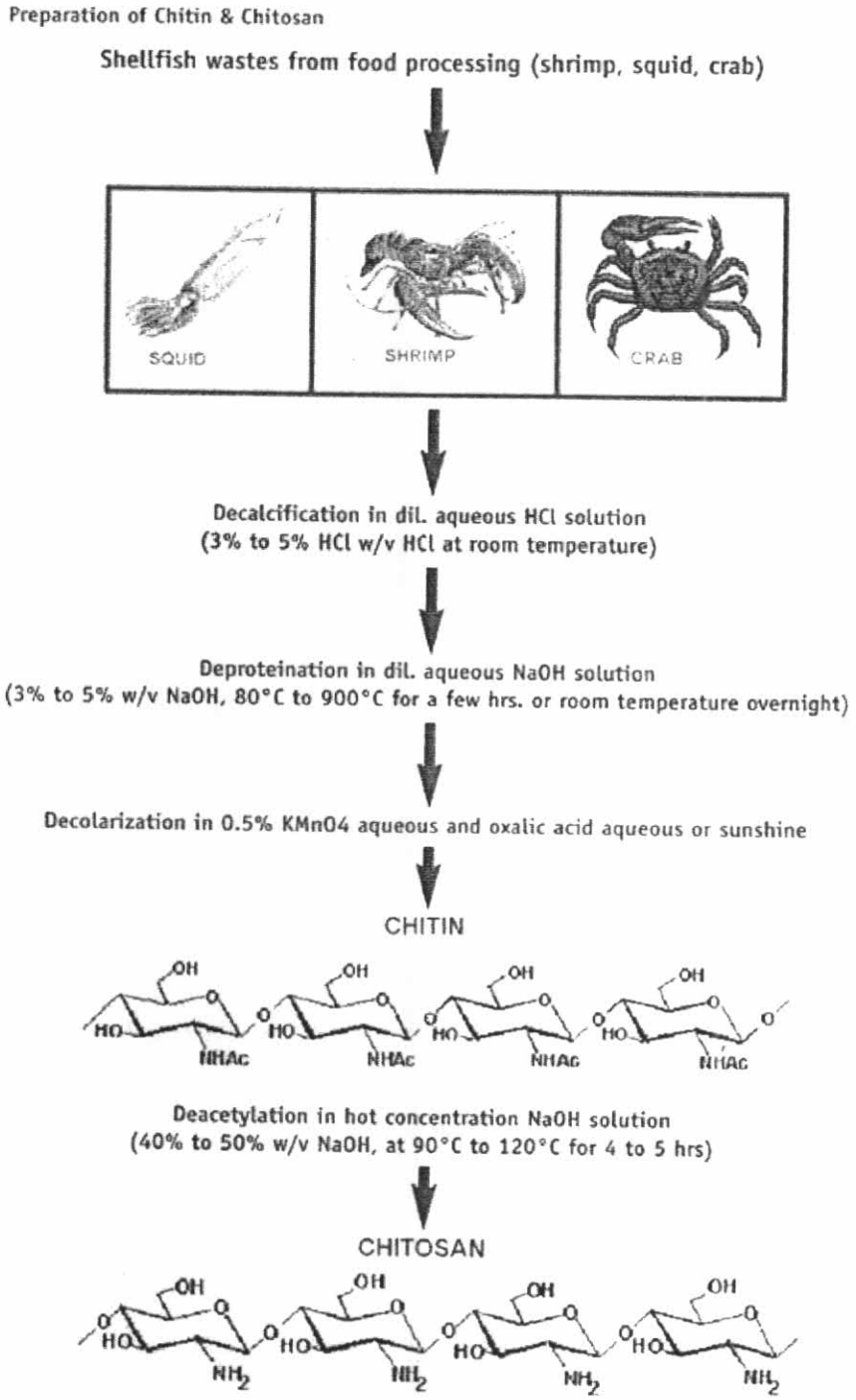
รูปที่ 2.7 โครงสร้างโมเลกุลของไคโตซาน [13]

2.2.1 กระบวนการเตรียมไคตินและไคโตซาน

การเตรียมไคตินและไคโตซานขึ้นกับวัตถุดิบและสารประกอบที่มีอยู่ในวัตถุดิบนั้น ซึ่งส่วนใหญ่ผลิตจากเปลือกกุ้งและเปลือกปูที่เหลือทิ้ง องค์ประกอบของวัตถุดิบส่วนใหญ่จะเป็นโปรตีนและแคลเซียมคาร์บอเนต นอกจากนี้จะมีพวกสีและไขมันต่างๆ โปรตีนสามารถแยกออกได้โดยการต้มกับสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ ส่วนแคลเซียมคาร์บอเนตสามารถแยกได้โดยการต้มกับสารละลายกรดไฮโดรคลอริกหรือกรดไนตริก ส่วนรงควัตถุสามารถแยกออกได้โดยการใช้สารฟอกสี

กระบวนการเตรียมไคติน [14] แบ่งออกเป็น 3 ขั้นตอนที่สำคัญ คือ ขั้นตอนการกำจัดแร่ธาตุ (Demineralization) ขั้นตอนการกำจัดโปรตีน (Deproteinization) และขั้นตอนการกำจัดไขมันและเม็ดสี (Elimination of liquid and pigments)

กระบวนการเตรียมไคโตซาน มีขั้นตอนหลักอยู่เพียงขั้นตอนเดียว คือ ขั้นตอนการกำจัดหมู่แอซีทิล (Deacetylation) ในไคตินด้วยสารละลายด่างร้อน ดังแสดงดังรูปที่ 2.8



รูปที่ 2.8 ขั้นตอนทั่วไปของกระบวนการเตรียมไคตินและไคโตซาน [15]

2.2.1.1 **การเตรียมวัตถุดิบ**

การเตรียมวัตถุดิบเพื่อแยกไคตินและไคโตซาน เริ่มจากการนำวัตถุดิบ ได้แก่ เปลือกกุ้ง เปลือกปู หรือแกนปลาหมึกมาล้างให้สะอาดหลายๆครั้ง ในกรณีที่ต้องเก็บสะสมวัตถุดิบไว้ระยะหนึ่ง ควรนำเปลือกที่ล้างสะอาดแล้วไปต้มและล้างด้วย Antioxidant solution เช่น กรดแอสคอบิก (ascorbic acid) และโซเดียมไบซัลเฟต (sodium bisulfate) เป็นต้น หลังจากนั้นอาจมีการลดขนาด เช่น บดละเอียด

2.2.1.2 **การกำจัดแร่ธาตุ**

ขั้นตอนการกำจัดแร่ธาตุ โดยการใช้สารละลายกรดไฮโดรคลอริกเจือจางเป็นตัวละลายแร่ธาตุ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นเกลือแคลเซียมคาร์บอเนต นอกจากนี้ยังมีการใช้กรดซัลฟิวรัส ในการกำจัดแร่ธาตุสำหรับกระบวนการเตรียมไคตินในระดับอุตสาหกรรม ซึ่งมีข้อได้เปรียบ คือ ลดปฏิกิริยาการสูญเสียสภาพธรรมชาติของไคติน เนื่องจากกรดซัลฟิวรัสเป็นกรดอ่อน และสามารถนำกลับมาใช้ได้อีก ตลอดจนได้ผลพลอยได้หลายอย่าง เช่น แคลเซียมซัลไฟต์ แคลเซียมซัลเฟต และแคลเซียมออกไซด์ ซึ่งสามารถนำไปขายได้

2.2.1.3 **การกำจัดโปรตีน**

ขั้นตอนการกำจัดโปรตีน โดยการใช้สารละลายด่าง ส่วนมากนิยมใช้สารละลายโซเดียม-ไฮดรอกไซด์ นอกจากนี้มีการใช้สารละลายโพแทสเซียมไฮดรอกไซด์ เพื่อลดขนาดของวัตถุดิบมีผลต่อเวลาที่ใช้ในการกำจัดโปรตีน นอกจากการใช้สารละลายด่างในการกำจัดโปรตีนแล้ว ยังมีการใช้เอนไซม์ในการกำจัดโปรตีนด้วย ซึ่งจะทำให้ความหนืดของสารละลายไคโตซานลดลง

2.2.1.4 **การกำจัดสีและไขมัน**

ขั้นตอนการกำจัดสีและไขมัน โดยมากนิยมใช้ตัวทำละลายต่างๆ เช่น แอลกอฮอล์ แอซีโตน และอีเทอร์ หรือสารละลายเพอร์แมงกาเนต ซึ่งขั้นตอนการกำจัดสีและไขมัน อาจทำในระหว่างขั้นตอนการกำจัดแร่ธาตุและโปรตีน หรือภายหลังจากการกำจัดแร่ธาตุและโปรตีนแล้ว อย่างไรก็ตามขั้นตอนการกำจัดสีและไขมันนี้ไม่จำเป็นต้องทำก็ได้

2.2.1.5 **การกำจัดหมู่แอซีทิล**

ขั้นตอนการกำจัดหมู่แอซีทิล นิยมใช้สารละลายด่างร้อน โดยสารละลายที่นิยมใช้ คือ สารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ เนื่องจากมีราคาถูกกว่าสารละลายชนิดอื่น เช่น สารละลายโพแทสเซียมไฮดรอกไซด์ หรือผลิตภัณฑ์ที่มีสมบัติใกล้เคียงหรือดีกว่า

2.2.2 สมบัติทางกายภาพและทางเคมีของไคตินและไคโตซาน [16]

1. การละลาย (Solubility)

ไคตินไม่ละลายน้ำ กรดเจือจาง ด่างทั้งเจือจางและเข้มข้น แอลกอฮอล์ และตัวทำละลายอินทรีย์ อื่นๆ แต่สามารถละลายได้ในกรดไฮโดรคลอริกเข้มข้น กรดฟอสฟอริก กรดฟอร์มิก ปราศจากน้ำ

ไคโตซานไม่ละลายน้ำ ด่าง และตัวทำละลายอินทรีย์ แต่ละลายได้ในสารละลายที่เป็นกรดอินทรีย์เกือบทุกชนิดที่มี pH น้อยกว่า 6 ซึ่งกรดแอซีติก และกรดฟอร์มิก เป็นกรดที่นิยมใช้ในการละลายไคโตซาน กรดอินทรีย์บางชนิด เช่น กรดไนตริก กรดไฮโดรคลอริก กรดเปอร์คลอริก และกรดฟอสฟอริก สามารถละลายได้เช่นกันแต่ภายใต้การคนที่อุณหภูมิสูงปานกลาง [17] อย่างไรก็ตามในบางครั้งอาจมีตะกอนขาวลักษณะคล้ายเจลเกิดขึ้น โดยสารละลายไคโตซานมีความเหนียวใส ในสารละลายหมู่อะมิโนของไคโตซานจะแตกตัว ซึ่งค่าสัมประสิทธิ์การแตกตัว (pKa) ขึ้นอยู่กับความหนาแน่นของประจุพอลิเมอร์ โดย pKa ของไคโตซาน มีค่าอยู่ในช่วง 6.2 ถึง 6.8 [17]

2. น้ำหนักโมเลกุล (Molecular Weight)

ไคตินในธรรมชาติจะมีน้ำหนักโมเลกุลสูงมากกว่า 1 x 10^6 ในขณะที่ไคโตซานจะมีน้ำหนักโมเลกุลอยู่ในช่วง 1 x 10^5 ถึง 1.2 x 10^6 ขึ้นอยู่กับขั้นตอนการผลิต

3. ระดับการกำจัดหมู่แอซีทิล (Degree of Deacetylation)

เป็นตัวบ่งชี้ความเป็นไคตินและไคโตซาน เนื่องจากไคตินและไคโตซานเป็นโคพอลิเมอร์ระหว่าง เอน-แอซีทิล-กลูโคซามีน และ ดี-กลูโคซามีน ถ้าสัดส่วนที่อยู่ร่วมกันของหน่วยย่อยแรกมากกว่า คือ ค่าระดับขั้นการกำจัดหมู่แอซีทิลต่ำจะแสดงสมบัติเด่นของไคติน แต่ถ้าสัดส่วนของหน่วยย่อยที่สองมากกว่า คือ ค่าระดับขั้นการกำจัดหมู่แอซีทิลสูงจะแสดงสมบัติเด่นของไคโตซาน โดยค่าระดับขั้นการกำจัดหมู่แอซีทิลประมาณ 50% ขึ้นไปจะถูกเรียกว่า ไคโตซาน ซึ่ง ไคโตซานโดยทั่วไปจะมีค่าระดับขั้นการกำจัดหมู่แอซีทิลประมาณ 70-95 % ถ้าค่าระดับขั้นการกำจัดหมู่แอซีทิลมีค่าปีน 90-100% จะเรียกว่า การกำจัดหมู่แอซีทิลสมบูรณ์ เทคนิคที่ใช้หาค่าระดับขั้นการกำจัดหมู่แอซีทิล ได้แก่ อินฟราเรดสเปกโตรสโกปี [18] ไทเทรชัน [19] และโครมาโทกราฟี [20] เป็นต้น

4. ความหนืด (Viscosity)

ความหนืดของสารละลายไคโตซานขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการ เช่น ค่าระดับขั้นการกำจัดหมู่แอซีทิล ความเป็นกรด-ด่าง (pH) และอุณหภูมิ โดยทั่วไปความหนืดของสารละลายพอลิเมอร์จะลดลงเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น แต่ชนิดของกรดที่ใช้และการเปลี่ยนแปลง pH ของ

สารละลายพอลิเมอร์จะให้ผลความหนืดที่แตกต่างกัน [21] เช่น ความหนืดของไคโตซานในกรดแอซีติกจะเพิ่มขึ้นเมื่อสารละลายมีค่า pH ลดลง ในขณะที่ความหนืดของไคโตซานในกรดไฮโดร-คลอริกจะเพิ่มขึ้นเมื่อ pH ของสารละลายเพิ่มขึ้น

5. ความสามารถในการสร้างและตกตะกอน (Flocculant and Coagulating Ability)

ไคโตซานเป็นตัวสร้างตะกอนและตัวตกตะกอนที่ดี เนื่องจากมีหมู่อะมิโนจำนวนมากที่สามารถแตกตัวเป็นประจุบวก และจับกับสารที่มีประจุลบได้ เช่น โปรตีน สีย้อมผ้า และพอลิเมอร์อื่นๆ นอกจากนี้ไคโตซานยังสามารถจับกับโลหะหนักได้ [22] โดยไนโตรเจนในหมู่อะมิโนของไคโตซานจะทำหน้าที่เป็นตัวให้อิเล็กตรอน ทำให้ไอออนของโลหะสามารถสร้างพันธะเชิงซ้อนกับหมู่อะมิโนได้ ซึ่งหมู่อะมิโนในไคโตซานมีประสิทธิภาพในการจับไอออนของโลหะได้ดีกว่าหมู่แอซีทิลในไคติน

6. การจัดเรียงตัวในระดับโมเลกุล (Molecular Conformation)

ไคตินมีโครงสร้างของผลึกที่แข็งแรง และมีระดับของผลึกสูง (high degree of crystallinity) รูปแบบผลึกของไคตินมี 3 ลักษณะ คือ อัลฟา-ไคติน, เบต้า-ไคติน และแกมมาไคติน แต่ละลักษณะแตกต่างกันที่ลักษณะการเกิดโครงร่างผลึก และปัจจัยการเกิดโครงร่างผลึกของหน่วยเซลล์ ความแตกต่างนั้นเป็นผลมาจากรูปแบบการเรียงตัวของโมเลกุลในโครงผลึก สายโซ่ที่ยาวของไคตินจะมีการเรียงตัวเป็นแผ่นซ้อนทับกันในหน่วยเซลล์ ซึ่งอาจเรียงตัวได้ 2 แบบ คือ แบบขนานที่มุ่งไปในทิศทางเดียวกัน และแบบสวนทางกัน ซึ่งอัลฟา-ไคติน มีโครงสร้างการเรียงตัวแบบสวนทางกัน [23] โดยธรรมชาติจะพบไคตินในรูปแบบอัลฟา-ไคตินมากกว่าเบต้า-ไคตินและแกมมา-ไคติน ทั้งนี้เพราะมีการเกิดพันธะไฮโดรเจนทั้งภายในและระหว่างสายโซ่ของโมเลกุลมากกว่าจึงทำให้โครงสร้างมีเสถียรภาพมากกว่าแบบอื่น

7. การเสื่อมสลาย (Degradation)

ไคตินและไคโตซานจะเหมือนกับพอลิเมอร์หรือพอลิแซกคาไรด์อื่นๆทั่วไป คือ เมื่อเกิดการเสื่อมสลายจะให้สายโซ่โมเลกุลที่สั้นลงเป็นโอลิโกแซกคาไรด์ (oligosaccharide) หรือ โอลิโกเมอร์ (oligomer) และเป็นหน่วยย่อยที่เล็กที่สุดที่เรียกว่า มอนอเมอร์ (monomer) หรือ โมโนแซกคาไรด์ (monosaccharide) [24]

การเสื่อมสลายของไคตินและไคโตซาน เกิดขึ้นได้ด้วยปัจจัยต่างๆ ดังนี้

1. การเสื่อมสลายโดยกรด
2. การเสื่อมสลายโดยด่าง
3. การเสื่อมสลายโดยการสั่นด้วยคลื่นเสียง

4. การเสื่อมสลายโดยเอนไซม์
5. การเสื่อมสลายโดยความร้อน

8. ความสามารถในการเกิดปฏิกิริยา

ไคโตซานประกอบด้วย 3 ฟังก์ชันที่มีความว่องไวต่อการเกิดปฏิกิริยา คือ หมู่อะมิโน ($-NH_2$) ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2 (C-2) หมู่แอลกอฮอล์ปฐมภูมิ (primary alcohol, $-CH_2OH$) ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 6 (C-6) และ หมู่แอลกอฮอล์ทุติยภูมิ (secondary alcohol, -CHOH) ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 3 (C-3) การปรับปรุงโครงสร้างทางเคมีของทั้งสามหมู่ฟังก์ชันนี้ จะทำให้เกิดวัสดุต่างๆในการใช้งานที่แตกต่างมากมาย

2.2.3 ประโยชน์ของสารไคตินและไคโตซาน

ไคตินและไคโตซานเป็นสารที่มีลักษณะเป็นเอกลักษณ์โดดเด่นเฉพาะตัว คือ เป็นวัสดุชีวภาพ (biomaterial) ที่มีความเข้ากันได้ทางชีวภาพ (biocompatibility) อีกทั้งย่อยสลายได้ตามธรรมชาติ (biodegradable) ดังนั้น จึงปลอดภัยในการนำมาใช้งานกับมนุษย์ และไม่เกิดผลเสียต่อสิ่งแวดล้อม แต่ทั้งนี้ในเชิงพาณิชย์ นิยมใช้ ไคตินที่ถูกกำจัดหมู่แอซีทิลหรือไคโตซาน เพราะสามารถผลิตให้มีน้ำหนักโมเลกุลที่แตกต่างกัน อีกทั้งสามารถแตกตัวให้ประจุบวกในภาวะที่เป็นกรดอ่อนและหาตัวทำละลายได้ง่ายกว่าไคตินที่หาตัวทำละลายได้น้อยชนิด นอกจากนี้ไคโตซานยังสามารถขึ้นรูปได้หลายแบบ เช่น เจล บีด เมมเบรน อนุภาค ฟิล์ม เป็นต้น ปัจจุบันได้มีการค้นคว้าวิจัย และนำไคโตซานไปใช้ประโยชน์กันอย่างแพร่หลาย ซึ่งสามารถแบ่งกลุ่มดังแสดงในตารางที่ 2.1

ตารางที่ 2.1 การใช้ประโยชน์จากไคโตซาน [25]

การใช้ประโยชน์	ตัวอย่าง
การบำบัดน้ำเสีย (Wastewater Treatment)	-การกำจัดไอออนโลหะหนัก - ตัวสร้างตะกอนและตัวตกตะกอน : - โปรตีน - สี - กรดอะมิโน -การกรอง
อุตสาหกรรมผลิตเยื่อและกระดาษ (Pulp and Paper)	-การบำบัดพื้นผิว -กระดาษถ่ายภาพ -กระดาษก๊อบปี้คาร์บอน
อุตสาหกรรมทางการแพทย์ (Medical)	-ผ้าพันแผล, ฟองน้ำ -หลอดเลือดเทียม -ควบคุมคลอเลสเตอรอลในเลือด -ยับยั้งการเกิดเนื้องอก -เยื่อแลกเปลี่ยน -ยับยั้งการเกิดหินปูนและโรคฟัน -ป้องกันผิวหนัง/ผิวหนังเทียม -คอนแทคเลนส์ -ควบคุมการออกฤทธิ์ของยา -การบำบัดกระดูก
อุตสารหกรรมเครื่องสำอาง (Cosmetics)	-แป้งแต่งหน้า -น้ำยาเคลือบเล็บ -โลชันอาบน้ำ -ครีมทาหน้า มือ ร่างกาย -ยาสีฟัน -สารช่วยเพิ่มการเกิดฟอง

ตารางที่ 2.1 (ต่อ) การใช้ประโยชน์จากไคโตซาน [25]

การใช้ประโยชน์	ตัวอย่าง
เทคโนโลยีชีวภาพ (Biotechnology)	-การตรึงเอนไซม์ -การคัดแยกโปรตีน -การฟื้นฟูเซลล์ -การตรึงเซลล์
อุตสาหกรรมเกษตร (Argriculture)	-การเคลือบเมล็ดพืช -การเคลือบใบ -ทำปุ๋ย -ควบคุมการหลั่งสารเคมีของพืชผล
อุตสาหกรรมอาหาร (Food industry)	-การกำจัดสี ของแข็ง และกรด -ช่วยในการถนอมอาหาร -ช่วยให้สีคงสภาพเดิม -ช่วยเพิ่มปริมาณในอาหารสัตว์
เยื่อแลกเปลี่ยน (Membrane)	-รีเวิร์สออสโมซิส -ควบคุมการซึมผ่าน -การแยกตัวทำละลาย

นอกจากนี้ได้มีการนำไคโตซานไปประยุกต์ใช้ในทางการแพทย์และเภสัชกรรม เพราะสามารถที่จะปกป้องยาไม่ให้เกิดการรั่วไหลหรือเกิดการสลายตัวเนื่องจากตัวกลางและเอนไซม์ต่างๆได้ อีกทั้งควบคุมการปลดปล่อยยาหรือให้ตัวยาออกฤทธิ์นาน และสามารถทำให้ตัวยาละลายหรือแตกตัวได้ดีขึ้น ดังแสดงดังหัวข้อถัดไป

2.2.4 การประยุกต์สารไคตินและไคโตซานในระบบนำส่งยารูปแบบต่างๆ [26]

ไคโตซานเป็นพอลิเมอร์ที่มีประจุบวก สามารถเข้ากันได้กับสารที่มีประจุบวกอื่นที่เป็นองค์ประกอบในสูตรตำรับ เช่น สีย้อมที่เป็นประจุบวก, สารเติมแต่งที่เป็นประจุบวก, แป้งที่เป็นประจุบวก, เกลือควอเทอร์นารีแอมโมเนียม รวมทั้งพอลิเมอร์ที่มีประจุบวกและไม่มีประจุบวก เนื่องจากมีสมบัติไม่ละลายน้ำแต่สามารถพองตัวในภาวะกรด และมีสมบัติเป็นสารยึดติดทำให้สามารถนำมาใช้ในระบบนำส่งยารูปแบบต่างๆ เพื่อควบคุมการปลดปล่อยยา เพื่อให้ออกฤทธิ์นาน ได้แก่

1. ยาเม็ดในรูปเมทริกซ์ (Matrix Tablets) [27]

การผสมสารไคโตซานกับยาธีโอฟิลลีนในปริมาณมากกว่า 50 % ของน้ำหนักยาเม็ด แล้วนำไปตอกเป็นเม็ด จะมีสมบัติเป็นยาเม็ดรูปเมทริกซ์ชนิดที่ไม่ละลายและไม่เกิดการกร่อนของเมทริกซ์ สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาให้ออกฤทธิ์นานมากกว่า 12 ชั่วโมงในน้ำกลั่น หากปริมาณของสารไคโตซานลดลงต่ำกว่า 33 % ตัวยาจะถูกปลดปล่อยอย่างรวดเร็ว และหากปริมาณของ ไคโตซานในปริมาณต่ำกว่า 10 % จะมีสมบัติเป็นสารช่วยแตกตัว หากใช้ไคโตซานในปริมาณ 10 % ผสมกับกรดซิตริกและคาร์โบเมอร์ 934 จะมีสมบัติเป็นยาเม็ดรูปเมทริกซ์ที่ชอบน้ำและเกิดการกร่อนของเมทริกซ์ ซึ่งจะทำให้เกิดเจลและสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาให้ออกฤทธิ์นานได้เช่นกัน นอกจากนี้การผสมไคโตซานกับยาไดโคลฟีแนคโซเดียม และโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ แล้วนำมาตอกเป็นเม็ดสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาให้ออกฤทธิ์นานได้เช่นกัน โดยกลไกการทำให้เกิดเจลที่ค่า pH ต่ำ ของสารไคโตซาน และยังพบว่าการใช้อนุพันธ์ของสารไคโตซาน เช่น ไคโตซานมาเลต สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาให้ออกฤทธิ์นานได้ เนื่องจากมีสมบัติในการก่อเจลได้เช่นกัน

2. ยาเม็ดเคลือบและแกรนูลเคลือบ (Coated Tablets Granules) [28]

สารไคโตซานเมื่อละลายในกรดอินทรีย์เจือจาง เช่น กรดแอซีติก มีสมบัติเป็นสารก่อฟิล์ม สามารถนำมาเคลือบเม็ดยาหรือแกรนูลได้ พบว่าการเคลือบยาเม็ดยาธีโอฟิลลีนด้วยไคโตซานชนิดความหนืดสูงที่มีระดับแอซีทิลเลชันประมาณ 80-85% ทำให้ได้ยาเม็ดเคลือบฟิลม์ที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาให้ออกฤทธิ์นานมากกว่า 12 ชั่วโมง ได้ทั้งในตัวกลางที่เป็นน้ำกลั่น กรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 นอร์มอล แอซีเทตบัฟเฟอร์ pH 4.5 และ ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 6.8 โดยการปลดปล่อยยาในตัวกลางที่มีค่า pH สูง จะช้าที่สุด เนื่องจาก ฟิล์มที่ได้อยู่ในรูปเกลือแอซิเตต ซึ่งสามารถละลายได้ในภาวะกรดและในน้ำกลั่น ขึ้นอยู่กับความหนืดและระดับแอซีทิลเลชัน ที่นำมาใช้เป็นสารก่อฟิล์ม ในขณะที่ในตัวกลาง ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ อาจเกิดการเชื่อมขวางระหว่างประจุบวกของไคโตซานและประจุลบของฟอสเฟตทำให้ฟิล์มแข็งขึ้นและไม่ละลายน้ำ ซึ่งมีผลทำให้การปลดปล่อยยาช้าลง

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการเคลือบแกรนูลของยาธีโอฟิลลีนสารไคโตซาน ซึ่งก่อเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับ โซเดียมไตรพอลิฟอสเฟต ซึ่งมีประจุลบ สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาให้ออกฤทธิ์นาน โดยรูปแบบการปลดปล่อยยาเป็นแบบปฏิกิริยาอันดับศูนย์ (zero order release pattern) ขึ้นอยู่กับสมบัติในการพองตัวของแกรนูลในระหว่างขั้นตอนการละลายของยา โดยสารไคโตซานจะพองตัวได้ดีในภาวะที่เป็นกรดมากกว่าในภาวะที่เป็นด่าง และหากทำให้ฟิล์ม

แข็งขึ้นโดยสารกลูตารัลดีไฮด์ จะไปทำการเชื่อมขวางไขว้กับโมเลกุลของไคโตซานทำให้การพองตัวของฟิล์มลดลงและมีผลทำให้การปลดปล่อยยาลดลง

3. รูปแบบเจล (Gels)

ไคโตซานในรูปเจลแห้ง สามารถเตรียมได้โดยละลายไคโตซานในกรดแอซีติก ความเข้มข้น 10 % พร้อมกับตัวยาที่สำคัญ ได้แก่ อินโดเมธาซิน และพราพราวาลีนไฮโดรคลอไรด์ จากนั้นอบแห้ง 60 องศาเซลเซียล เป็นเวลา 5 ชั่วโมง แล้วทิ้งให้แห้งในภาวะสุญญากาศทั้งคืน ไคโตซานในรูปเจลแห้งสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาทั้งสองชนิดให้ออกฤทธิ์นานภายใน 24 ชั่วโมง ในตัวกลาง ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 และ กรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 0.1 นอร์มอล ตามลำดับ นอกจากนี้ไคโตซานในรูปเจลใส ไม่มีสี และมีความยืดหยุ่น สามารถเตรียมได้จากการละลายสารไคโตซานในกรดแอซีติก แล้วเติมแอซีติกแอนไฮไดรด์ ในปริมาณที่เหมาะสมหรืออาจเตรียมโดยวิธีการเติมเอทานอล เข้าไปด้วย ทั้งนี้การเกิดเจลขึ้นอยู่กับน้ำหนักโมเลกุลระดับแอซีทิลเลชันของไคโตซาน และสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาลิโดเคนไฮโดรคลอไรด์ให้ออกฤทธิ์นานมากกว่า 8 ชั่วโมง

3. รูปแบบบีดและเพลเลต (Beads, Pellets)

การเตรียมไคโตซานในรูปแบบบีดและเพลเลตทำได้หลายวิธี ได้แก่ วิธีอัดรีดเป็นทรงกลม (extrusion-spheronization), วิธีพ่นแห้ง (spray drying), วิธีพอลิไอออนเชิงซ้อน (polyion complex) และ วิธีเจลเลชันทางประจุไฟฟ้า (iontropic gelation) ทั้งบีดและเพลเลตที่เตรียมได้จะมีอนุภาคขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง ประมาณ 0.5-2 มิลลิเมตร โดยบีดไคโตซานจะมีลักษณะพรุน สำหรับตัวยาที่บรรจุในบีดและเพลเลต ได้แก่ อะเซตามิโนเฟน, ยาธีโอฟิลลีน, ไนเฟดิปิน, ไพรอกซิแคม, ซัลฟาไดอะซีน, แซลมอนแคลซิโทนิน, อินโดเมธาซิน เป็นต้น การปลดปล่อยยารูปแบบนี้สามารถควบคุมให้ออกฤทธิ์นาน ขึ้นอยู่กับขนาดอนุภาคและปริมาณสารไคโตซาน โดยกลไกการปลดปล่อยยาเป็นการแพร่ผ่านบีดที่พองตัว ในตัวกลางที่มีภาวะเป็นกรด ส่วนในภาวะที่เป็นด่างบีดจะไม่มีการพองตัว

4. ไมโครสเฟียร์ (Microspheres)

ไมโครสเฟียร์หรือไมโครแคบซูล หมายถึง อนุภาคทรงกลมที่มีขนาดประมาณ 50 นาโนเมตร ถึง 2 มิลลิเมตร อาจรวมถึงบีดหรือไมโครบีด การเตรียมไคโตซานในรูปไมโครสเฟียร์ ทำได้หลายวิธี ได้แก่ วิธีเจลเลชันทางประจุไฟฟ้า (iontropic gelation), วิธีอิมัลชัน (emulsion-phase separation), พอลิไอออนเชิงซ้อน (polyion complex) และ วิธีพ่นแห้ง (spray drying) เป็นต้น ไมโครสเฟียร์ที่เตรียมได้จะมีอนุภาคขนาดเส้นผ่านศูนย์อยู่ในช่วง 3-690 ไมโครเมตร ขึ้นอยู่กับ

เทคนิคที่เตรียม ชนิดของไคโตซานที่ใช้ ระดับแอซีทิลเลชัน และสารเชื่อมขวาง ระบบนำส่งยาชนิดนี้สามารถนำส่งยาไปสู่อวัยวะเป้าหมายได้ เนื่องจากอนุภาคมีขนาดเล็ก ได้แก่ ไคโตซานไมโครสเฟียร์ที่บรรจุยาต้านมะเร็ง เช่น cisplatin และ 5-fluorouridine

5. นาโนปาร์ติเคิล (Nanoparticles)

นาโนปาร์ติเคิลหรือนาโนแคปซูล หมายถึง อนุภาคในระดับ 1-1000 นาโนเมตร การเคลือบยาอินโดเมธาซินด้วยไคโตซาน ในรูปนาโนแคปซูลในภาวะคอลลอยด์ (colloidal nanocapsules) ทำให้พื้นผิวอนุภาคมีประจุบวก ซึ่งจะทำปฏิกิริยากับ epithelial cell บริเวณกระจกตาในกระต่าย ทำให้บริเวณที่เซลล์เรียงชิดกันกลับหลวมขึ้น ทำให้ยาสามารถซึมผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์เข้าไปภายในได้มากขึ้น รวมทั้งสมบัติการยึดติดเยื่อบุทำให้สามารถนำส่งยาบริเวณนี้ได้มากขึ้น

การเตรียมไคโตซานในรูปนาโนปาร์ติเคิล โดยกรรมวิธีวิธีเจลเลชันทางประจุไฟฟ้า เพื่อใช้เป็นระบบนำส่งยาโปรตีน โดยใช้เอทิลีนออกไซด์เป็นโคพอลิเมอร์ และ โซเดียมไตรฟอสเฟตเป็นสารเชื่อมขวาง สามารถเตรียมอนุภาคในขนาด 200-1000 นาโนเมตร

6. รูปแบบอื่นๆ

การเตรียมแกรนูลไคโตซานผสมกับยาคิโตโปรเฟนแล้วนำไปเตรียมเป็นยารูปแบบยาเหน็บ โดยใช้พอลิเอทิลีนไกลคอลเป็นยาพื้น สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาให้เป็นแบบออกฤทธิ์นานและลดการระคายเคืองของยาต่อระบบทางเดินอาหาร

การพัฒนาไลโปโซม ซึ่งบรรจุอินซูลินแล้วเคลือบด้วยไคโตซาน ทำให้เพิ่มการดูดซึมของอินซูลินผ่านระบบทางเดินอาหาร เมื่อทำการทดสอบทั้งภายนอกและภายในร่างกายหนูขาว ทั้งนี้เนื่องมาจากไคโตซานสามารถเพิ่มสมบัติในการยึดติดกับเยื่อบุผิวทำให้เพิ่มการดูดซึมอินซูลิน

ระบบนำส่งยีนเป็นระบบนำส่งแบบใหม่ที่มุ่งเน้นการรักษาความผิดปกติของยีน โดยอาศัยเวคเตอร์ที่เหมาะสมเพื่อนำส่ง DNA เข้าสู่เซลล์เป้าหมาย โดยผ่านทางตัวรองรับที่บริเวณผิวของเซลล์และผ่านทางลิแกนด์เข้าสู่นิวเคลียสของเซลล์โดยตรง ซึ่งพบว่าไคโตซานที่มีรูปแบบสารประกอบเชิงซ้อนกับ DNA จะเพิ่มการนำส่ง DNA เข้าสู่เซลล์ และการเติมลิแกนด์ที่เหมาะสมในสารประกอบเชิงซ้อนจะเพิ่มประสิทธิภาพในการนำส่งยีนผ่านตัวรองรับการนำส่งยาเข้าสู่เซลล์ (receptor-mediated endocytosis)

ไคโตซานและอนุพันธ์ของไคโตซาน เช่น ไคโตซานกลูตาเมต, ไคโตซานไฮโดรคลอไรด์, เอน-ไตรเมทิลไคโตซานคลอไรด์ มีสมบัติในการยึดติดเยื่อบุ โดยเฉพาะเซลล์เยื่อบุผิวจมูกและลำไส้ ซึ่งจะช่วยลดเวลาการกำจัดยาออกไปจากเยื่อบุผิวและเพิ่มเวลาในการสัมผัสยา และยังมีสมบัติช่วยเพิ่มการดูดซึมของยาผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์เยื่อบุผิว โดยที่ไคโตซานซึ่งมีประจุบวกอาจทำ

ปฏิกิริยากับบริเวณที่มีประจุลบของเซลล์ ทำให้เกิดการขยายช่องว่างระหว่างเซลล์บริเวณ tight junction ทำให้เพิ่มการซึมผ่านของยา จากสมบัติดังกล่าวทำให้สามารถนำไคโตซานและอนุพันธ์ของไคโตซานไปพัฒนาระบบนำส่งยาทางต่างๆได้

Sawayanaki และ คณะ [29] พบว่าสามารถใช้ไคตินและไคโตซานเป็นสารเพิ่มปริมาณในการเตรียมยาเม็ดโดยวิธีการตอกโดยตรง โดยสารผสมของไคตินและไคโตซานมีสมบัติการไหลที่ดีกว่า มีสมบัติในการหล่อลื่นมากกว่าและสามารถตอกได้ยาเม็ดที่มีความแข็งแรงมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับสารผสมของเซลลูโลส โดยที่ค่าการแตกตัวของยาเม็ดนั้นผ่านเกณฑ์มาตรฐานของเภสัชตำรับ

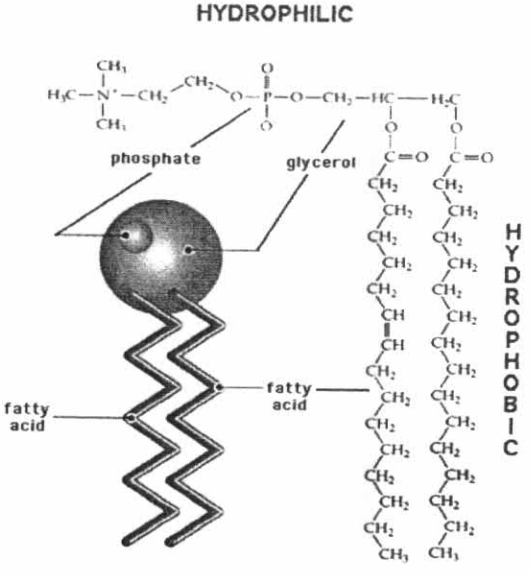
Ritthidej และ คณะ [30] พบว่าสารไคโตซานมีสมบัติเป็นสารช่วยแตกตัวได้ดีกว่า ไคติน เมื่อผสมในยาเม็ดพาราเซตามอลในปริมาณ 7 %โดยยาเม็ดจะแตกตัวอย่างรวดเร็วภายในเวลา 1 นาที ซึ่งเร็วกว่ายาเม็ดที่ใช้สารช่วยแตกตัวชนิดอื่น ได้แก่ แป้ง ข้าวโพด และ เซลลูโลส ซึ่งกลไกในการช่วยให้ไคโตซานแตกตัว ได้แก่ การดูดความชื้น ส่วนการละลายของยาเม็ดขึ้นอยู่กับสมบัติด้านความสามารถในการพองตัวของสารไคโตซาน ทั้งนี้ประสิทธิภาพของไคโตซานอาจขึ้นอยู่กับสมบัติความเป็นผลึก ขนาดของอนุภาค และความยาวของสายโซ่โมเลกุล

Upadrashta และ คณะ [31] ศึกษาการใช้สารไคโตซานเป็นสารช่วยยึดเกาะในยาเม็ดคลอเฟนินรามีนมาลีเอต เปรียบเทียบกับสารช่วยยึดเกาะจำพวกเซลลูโลสชนิดอื่น ได้แก่ เมทิลเซลลูโลส (MC), ไฮดรอกซีพรอพิลเมทิลเซลลูโลส (HPMC), และโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส (Na CMC) พบว่ายาเม็ดที่เตรียมโดยใช้ Na CMC มีความกร่อนน้อยที่สุด แต่ยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้ไคโตซานให้การละลายดีที่สุด เมื่อจัดเรียงลำดับสมบัติการเป็นสารยึดเกาะที่ดี โดยพิจารณาจากค่าอัตราส่วนระหว่างความแข็งและความกร่อนของยาเม็ด (hardness fibrasion ratio, HFR) และค่าอัตราส่วนระหว่างค่า HFR กับ ค่าการแตกตัวของเม็ดยา สามารถเรียงลำดับสมบัติการเป็นสารช่วยยึดเกาะที่ดีมากไปน้อย ได้ดังนี้ HPMC>CHITOSAN>MC>Na CMC

2.2.5 การดัดแปรโครงสร้างทางเคมีของไคตินและไคโตซาน

ปัจจุบันการใช้พอลิเมอร์เป็นตัวนำส่งยา ไม่ว่าจะเป็นพอลิเมอร์ธรรมชาติ หรือพอลิเมอร์สังเคราะห์ สิ่งสำคัญของการนำพอลิเมอร์เหล่านี้มาประยุกต์ใช้งาน คือ ควรเป็นพอลิเมอร์ที่สามารถสลายตัวได้ สามารถเข้ากันได้ทางชีวภาพ อีกทั้งไม่เป็นพิษต่อเซลล์ในร่างกาย แต่ทั้งนี้พบว่า ปัญหาหลักของการเลือกพอลิเมอร์มาใช้งานนั้น คือ พอลิเมอร์ส่วนใหญ่มักเป็นพิษต่อร่างกายจึงทำให้เกิดอาการข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ อีกทั้งไม่สามารถเข้ากับเซลล์ในร่างกายได้

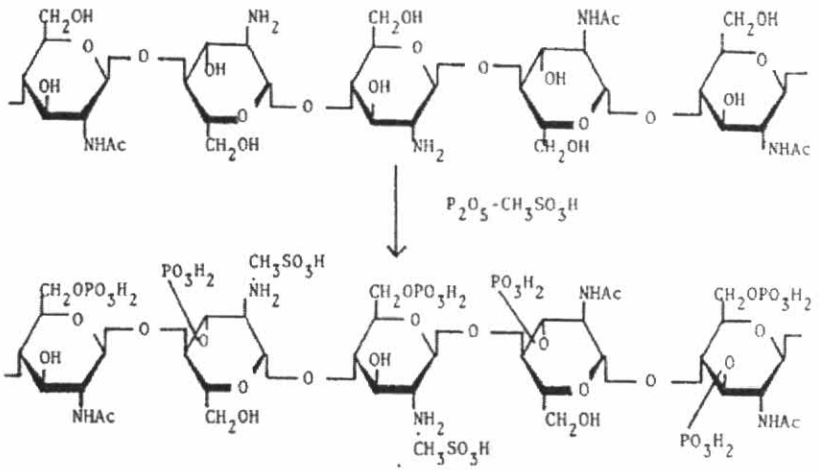
ดังนั้นเพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาที่ไม่อาจคาดการณ์ จึงทำให้นักวิจัยหลายท่านได้คิดค้นและพัฒนาอนุพันธ์ของสารจำพวกต่างๆ อาทิเช่น การนำพอลิเมอร์มาทำให้มีความเข้ากันได้กับโลหิต โดยการเติมหมู่ฟอสโฟลิพิดบนโครงสร้างเคมี [32] เพื่อเลียนแบบพื้นผิวของเมมเบรนชีวภาพ ซึ่งพบว่าสามารถลดการดูดซับโปรตีนและการเกาะกับเกร็ดเลือด ทำให้ประยุกต์เป็นตัวนำส่งยาได้ อีกทั้งมีนักวิจัยบางท่านได้นำหมู่ฟอสเฟต ซึ่งเป็นองค์ประกอบหนึ่งในสารพวกฟอสโฟลิพิดหรือไลโปโซมแสดงลักษณะของฟอสโฟลิพิด ดังรูปที่ 2.9 มาประยุกต์ใช้เป็นอนุพันธ์ของตัวนำส่งยา เช่น สารอนุพันธ์ของไคโตซาน (ไคโตซานฟอสเฟต) [33] เป็นต้น ซึ่งจากโครงสร้างของฟอสโฟลิพิด หมู่ฟอสเฟตจะแสดงอยู่ในส่วน phosphatidyl moiety ซึ่งเป็นส่วนหัว (head group) ที่มีประจุและชอบน้ำ หมู่ฟอสเฟตเป็นสารที่เป็นองค์ประกอบของเซลล์และเยื่อหุ้มเซลล์ในร่างกาย จึงสามารถนำหมู่ฟอสเฟตมาประยุกต์ใช้เป็นสารอนุพันธ์ของไคโตซานได้ ทำให้ลดปัญหาจากการถูกทำลายด้วยระบบอิมมูน และถูกขจัดออกทางร่างกายก่อนที่จะนำส่งยา อีกทั้งเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพของการนำส่งยาให้ไปสู่เป้าหมายได้อย่างสมบูรณ์



รูปที่ 2.9 ลักษณะของฟอสโฟลิพิด [34]

Nishi และคณะ [35] ได้ศึกษาและสังเคราะห์ไคตินฟอสเฟตจากการนำไคตินที่มีระดับแอซีทิลเลชัน 45% และ 97% และไคตินบริสุทธิ์มาทำปฏิกิริยากับฟอสฟอรัสเพนทอกไซด์ ดังแสดงในรูปที่ 2.10 โดยพบว่าจำนวนของการแทนที่ของกลุ่มฟอสเฟตมีผลต่อความสามารถในการละลายน้ำของไคตินฟอสเฟตที่มีการกำจัดหมู่แอซีทิลแต่ไม่มีผลกับไคติน บริสุทธิ์ นั่นคือ ไคตินฟอสเฟตบริสุทธิ์สามารถละลายน้ำโดยไม่ขึ้นกับระดับการแทนที่ แต่ไคตินฟอสเฟตที่มีการกำจัดหมู่แอซีทิลพบว่าถ้าระดับการแทนที่ต่ำถึงปานกลางไคตินฟอสเฟตสามารถที่ละลายน้ำได้แต่ถ้า

ระดับการแทนที่สูงพบว่าไคตินฟอสเฟตไม่สามารถละลายน้ำ เนื่องมาจากการเกิดการเชื่อมขวางกันทั้งภายในและระหว่างหมู่อะมิโนกับหมู่ฟอสเฟต



รูปที่ 2.10 ขั้นตอนการสังเคราะห์ไคตินฟอสเฟต

2.2.5.1 สมบัติการละลายของไคตินและไคโตซานฟอสเฟต

ความสามารถในการละลายน้ำของไคตินและไคโตซานฟอสเฟต จะขึ้นกับระดับการแทนที่ (degree of substitution) ทั้งนี้ไคโตซานฟอสเฟตไม่สามารถละลายน้ำได้เมื่อมีระดับการแทนที่ (degree of substitution) สูง แต่สามารถละลายน้ำได้เมื่อมีระดับการแทนที่ด้วยหมู่ฟอสเฟตปานกลางหรือเล็กน้อย [35]

2.2.5.2 การประยุกต์ใช้งาน

ด้านการนำไปใช้งาน เนื่องจากไคโตซานฟอสเฟตเป็นสารที่ไม่เป็นพิษ สามารถเข้ากันได้กับร่างกาย และสามารถเหนี่ยวนำกระดูก จึงนำไปใช้งานด้านการแพทย์ อาทิเช่น การใช้เป็นตัวนำส่งยา ใช้ในงานวิศวกรรมเนื้อเยื่อ วัสดุปิดบาดแผล เป็นต้น อีกทั้งสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในงานบำบัดน้ำเสีย โดยใช้เป็นตัวจับสารโละหนัก

Win และคณะ [32] ศึกษาการควบคุมการนำส่งยาไอบูโพรเฟนของไคโตซานฟอสเฟตเพื่อใช้ส่งยาในช่องปากและศึกษาการปลดปล่อยยาที่ pH ต่างๆ ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียล ซึ่งการเตรียมไคโตซานฟอสเฟตเม็ดเจลจะเกิดผ่านวิธีเจลเลชันทางประจุไฟฟ้าโดยใช้ประจุลบของไตรพอลิฟอสเฟตเป็นสารเชื่อมขวาง ทั้งนี้พบว่าการใส่ยาเข้าไปในเม็ดเจลสามารถทำได้ถึง 90% และการปลดปล่อยยาจากเม็ดเจลขึ้นอยู่กับการเปลี่ยนแปลง pH ของสารละลาย โดยอัตราการปลดปล่อยยาที่ pH 7.4 จะมีค่ามากกว่าที่ pH 1.4 เนื่องจากยาไอบูโพรเฟนเริ่มละลายได้ใน

สารละลายตัวกลางที่เป็นเบสอ่อนๆ อีกทั้งที่ pH 7.4 เกิดแรงผลักระหว่างประจุลบของหมู่ฟอสเฟตในโครงสร้างกับประจุลบของหมู่คาร์บอกซิลของยาจึงทำให้ยาถูกปลดปล่อยออกมาได้มาก ซึ่งเหตุผลนี้จึงทำให้ไคโตซานฟอสเฟตเม็ดเจลเหมาะสมที่จะใช้เพื่อการควบคุมการนำส่งยาผ่านทางช่องปาก โดยหลีกเลี่ยงการปลดปล่อยยาในบริเวณภาวะที่เป็นกรดในกระเพาะอาหาร

Li และ คณะ [36] ศึกษาวิธีการสังเคราะห์ที่เลียนแบบธรรมชาติของวัสดุเชิงประกอบไฮดรอกซีอะพาไทต์กับพอลิไอออนเชิงซ้อนของไคโตซานและไคโตซานฟอสเฟต พบว่า ไฮโดรเจลของพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและไคโตซานฟอสเฟต ได้จากการผสมสารละลายไคโตซานลงในสารละลายไคโตซานฟอสเฟต และทำให้เกิดการเหนี่ยวนำของสารไฮดรอกซีอะพาไทต์เกิดขึ้น นั่นเป็นเพราะว่าในสารละลายผสมมีแร่ธาตุที่เลียนแบบแร่ธาตุในร่างกาย นั่นคือ สารแคลเซียมและสารฟอสฟอรัส จึงทำให้เกิดการเหนี่ยวนำสารไฮดรอกซีอะพาไทต์ ทำให้วัสดุประกอบที่เกิดขึ้นมีความเป็นรูพรุน และเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างเนื้อเยื่อแทนที่เกิดขึ้น

Wang และคณะ [37] ศึกษาการใช้ไคโตซานฟอสเฟตเป็นตัวเสริมแรงให้กับแคลเซียมฟอสเฟตซีเมนต์ (CPCs) ในกระต่าย โดยใช้แคลเซียมฟอสเฟตซีเมนต์สองชนิด คือ โมโนแคลเซียมฟอสเฟตโมโนไฮเดรตที่มีแคลเซียมออกไซด์เป็นองค์ประกอบ (CPC-I) และไดแคลเซียมฟอสเฟตไดไฮเดรตที่มีแคลเซียมไฮดรอกไซด์เป็นองค์ประกอบ (CPC-II) จากนั้นจึงเติมไคโตซานฟอสเฟตลงในส่วนผสมแต่ละอันของแคลเซียมซีเมนต์ โดยโมโนแคลเซียมฟอสเฟตโมโนไฮเดรตที่เติมในไคโตซานฟอสเฟตจะเกิดเป็น (P-CPC-I) จะเติมลงในบริเวณที่ติดเชื้อของกระดูกท่อนล่างของกระต่าย และไดแคลเซียมฟอสเฟตไดไฮเดรตที่มีแคลเซียมไฮดรอกไซด์ที่มีการเติมไคโตซานฟอส-เฟตจะเกิดเป็น (P-CPC-II) จะเติมในบริเวณติดเชื้อของกระดูกส่วนท่อนบน จากนั้นสังเกตทั้ง 2 กลุ่ม โดยเปรียบเทียบกับแคลเซียมฟอสเฟตซีเมนต์ที่ไม่มีการเติมไคโตซานฟอสเฟต ที่เวลา 1, 4, 12, 22 สัปดาห์ ซึ่งผลจากการศึกษาโครงสร้างของเนื้อเยื่อบอกได้ว่าการมีไคโตซานฟอสเฟตบรรจุอยู่ในแคลเซียมฟอสเฟตซีเมนต์ ทำให้ช่วยเหนี่ยวนำการเกิดของกระดูก (osteoinductive) มีความเข้ากันเนื้อเยื่อบริเวณรอบข้างและสามารถทำให้เกิดการยึดติดกันได้ของเนื้อเยื่อโดยไม่เกิดผลข้างเคียงกับบริเวณเนื้อเยื่อรอบข้าง จึงทำให้เกิดกระดูกแทนที่เกิดขึ้น

2.3 ไมโครสเฟียรส์ (Microspheres) [38]

การพัฒนาด้านระบบนำส่งยาเพื่อให้ยามีการออกฤทธิ์ที่มีประสิทธิภาพดีขึ้น จะมีเทคนิคในการเตรียมยารูปแบบต่างๆกัน จุดสำคัญในการพัฒนามักต้องการให้ยาปลดปล่อยแบบปฏิกิริยาอันดับศูนย์ ซึ่งเป็นระบบการปลดปล่อยยาที่คงที่ แต่เทคนิคต่างๆจำเป็นต้องอาศัยตัวพา ซึ่งตัวพาที่มีการศึกษาวิจัยกันมาก คือ ไมโครสเฟียรส์ (microspheres) ซึ่งเป็นอนุภาคคอลลอยด์ทำจากพอลิเมอร์ มีขนาดอยู่ในช่วงระหว่าง 100 นาโนเมตร ถึง 1 ไมโครเมตร และส่วนกักเก็บตัวยาอาจจะถูกกักเก็บอยู่ภายในไมโครสเฟียรส์ หรือกระจายอยู่รอบๆสายโซ่พอลิเมอร์ อาจเตรียมไมโครสเฟียร์ได้หลายวิธี เช่น วิธีโคอาเซอร์เวชันเชิงซ้อน (complex coacervation), วิธีแยกวัฏภาคอิมัลชัน (phase separation emulsion technique), วิธีพอลิไอออนเชิงซ้อน (polyion complex) เป็นต้น

1. วิธีโคอาเซอร์เวชันเชิงซ้อน (Complex Coacervation) [39]

เป็นวิธีการแยกวัฏภาคในสารละลายที่เป็นน้ำหรือสารละลายที่ไม่ใช่น้ำของพอลิเมอร์ ซึ่งเกิดจากการนำส่วนที่เป็นคอลลอยด์มาทำเป็นหยดเล็กๆ จากนั้นกำจัดตัวทำละลาย จะทำให้ผนังของอนุภาคแข็งตัว ซึ่งการเกิดโคอาเซอร์เวชัน สามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ประเภท คือ ยูนิโคอาเซอร์เวชันเชิงซ้อน (Unicomplex coacervation), ไดโคอาเซอร์เวชันเชิงซ้อน (Dicomplex coacervation), ไตรโคอาเซอร์เวชันเชิงซ้อน (Tricomplex coacervation)

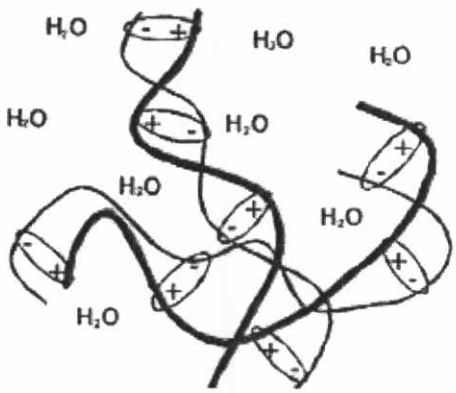
2. วิธีแยกวัฏภาคอิมัลชัน (Phase Separation Emulsion Technique) [38]

เป็นวิธีการที่ใช้การเขย่าด้วยเสียงที่มีความถี่สูง ซึ่งจะทำให้สารละลายของพอลิเมอร์แตกกระจายเป็นอิมัลชันอยู่ในชั้นของสารอินทรีย์ จากนั้นอนุภาคของพอลิเมอร์ที่ได้จะถูกเชื่อมขวางทางเคมีหรือทำให้แข็งขึ้นด้วยความร้อน จึงแยกออกจากสารอินทรีย์ที่เหลือ ทั้งนี้ตัวยาที่ละลายน้ำสามารถที่จะกักเก็บไว้ในไมโครสเฟียร์จากการละลายตัวยาในสารละลายพอลิเมอร์

3. วิธีพอลิไอออนเชิงซ้อน (Polyion complex)

เป็นวิธีการใช้หลักการเกิดอันตรกิริยาทางประจุไฟฟ้าระหว่างพอลิเมอร์ที่มีประจุบวกกับพอลิเมอร์ที่มีประจุลบ ทำให้เกิดการก่อตัวขึ้นจากหมู่ฟังก์ชั่นของสายโซ่โมเลกุล [40] ภายใต้ภาวะที่เหมาะสม คือ มีการปรับเปลี่ยน pH ของสารละลายตัวกลางเป็นตัวเหนี่ยวนำให้สารทั้งสองชนิดมีประจุกัน เกิดเป็นไมโครสเฟียรส์ของพอลิไอออนเชิงซ้อน ดังแสดงรูปที่ 2.11 ทั้งนี้พอลิไอออนเชิงซ้อนที่ได้อาจเป็นได้ทั้งพอลิเมอร์สายโซ่ตรง หรือ พอลิเมอร์สายโซ่กิ่งที่มีหนึ่งประจุหรือมากกว่าหนึ่งประจุต่อหนึ่งหน่วยซ้ำของสายโซ่พอลิเมอร์ อาจเป็นสารละลายคอลลอยด์ที่มี

ความหนาแน่นของบริเวณพื้นผิวประจุ หรืออาจเป็นพอลิเมอร์ขนาดใหญ่ (macromolecules) ที่มีประจุเล็กน้อย อาทิเช่น สารจำพวกโปรตีน



รูปที่ 2.11 โครงสร้างของพอลิไอออนเชิงซ้อน [41]

ทั้งนี้พอลิไอออนเชิงซ้อนที่เกิดจากพอลิเมอร์โมเลกุลขนาดใหญ่สามารถที่จะเกิดปฏิกิริยาระหว่างพอลิเมอร์โมเลกุลขนาดใหญ่ด้วยกันผ่านแรงระหว่างพันธะ เช่น พันธะไฮโดรเจน พันธะแวนเดอวาลล์ แรงทางไฟฟ้าสถิตย์ และแรงระหว่างประจุ อย่างไรก็ตามพอลิไอออนเชิงซ้อนอย่างน้อยจะต้องเกิดแรงทางประจุไฟฟ้าเกิดขึ้น ซึ่งเกิดจากแรงประจุไฟฟ้าของพอลิเมอร์ที่มีประจุตรงข้ามกัน [40] นั่นคือ พอลิเมอร์ที่มีประจุบวก [PB] เกิดแรงกระทำกับ พอลิเมอร์ที่มีประจุลบ [PA] ซึ่งแสดงดังสมการ

$$PA^{-} + PB^{+} \longrightarrow [PA - BP]$$

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพอลิไอออนเชิงซ้อน

1. pH ของสารละลาย
2. อุณหภูมิ
3. เวลาในการเกิดปฏิกิริยา
4. ความเร็วในการปั่นผสม
5. ชนิดของพอลิเมอร์
6. ความเข้มข้นของสารละลายพอลิเมอร์
7. ความสามารถในการละลายของพอลิเมอร์
8. ความหนาแน่นประจุของพอลิเมอร์

Decher และคณะ [42] ศึกษาการเตรียมฟิล์มหลายชั้นผ่านวิธีการเกิดพอลิไอออนเชิงซ้อนของสารละลายพอลิสไตรีนซัลโฟเนต กับ สารละลายอัลริลอะมีนไฮโดรคลอไรด์ ซึ่งขั้นตอนการเกิด คือ การใช้แผ่นกระจกแก้วที่มีประจุบวกจุ่มลงในสารละลายพอลิสไตรีนซัลโฟเนตที่มีประจุลบ จากนั้นจุ่มน้ำกลั่นเพื่อกำจัดสิ่งปนเปื้อนและจุ่มลงในสารละลายอัลริลอะมีนไฮโดรคลอไรด์ที่มีประจุบวกต่อจากนั้นจุ่มน้ำกลั่น โดยจุ่มสารละลายตามลำดับไปเรื่อยๆจนได้ความหนาของฟิลม์ที่ต้องการ พบว่าวิธีการเกิดพอลิไอออนเชิงซ้อนสามารถใช้เตรียมฟิล์มหลายชั้นได้ ซึ่งข้อดีของวิธีนี้ คือ สามารถเตรียมฟิล์มหลายชั้นของวัสดุต่างชนิด ทั้งนี้วัสดุที่ใช้ควรเป็นวัสดุที่สามารถแตกตัวให้ประจุจึงจะทำให้เกิดปฏิกิริยาทางประจุไฟฟ้าได้

Du และคณะ [43] ศึกษาพอลิอิเล็กโทรไลต์บีดของ คาร์บอกซีเมทิลคอนยัคกลูโคแมนแนน (CKGM) กับ ไคโตซาน (CS) ที่มีความว่องไวของอัตราการบวมตัวต่อค่า pH เพื่อใช้เป็นตัวนำส่งยาโบไวน์เซรุ่มอัลบูมิน (bovine serum albumin) ซึ่งพบว่าเม็ดบีดที่เตรียมขึ้นเกิดจากการทำปฏิกิริยาทางประจุไฟฟ้าระหว่างประจุลบของสารละลาย CKGM กับประจุบวกของสารละลาย CS โดยแรงดึงดูดที่เกิดขึ้นนี้จะทำให้สายโซ่พอลิเมอร์เกิดการม้วนพันกันเกิดเป็นพอลิไอออนเชิงซ้อนที่ไม่สามารถละลายน้ำได้และเหมาะสมในการนำส่งยา จากนั้นจึงนำเม็ดบีดไปศึกษาอัตราการบวมตัวและร้อยละของการปลดปล่อยยาในสารละลายที่มี pH ต่างๆ พบว่าที่ pH 5.5 จะมีอัตราการบวมตัวน้อยที่สุดเนื่องจากที่ภาวะนี้ประจุบวกของ CS และประจุลบของ CKGM มีค่าเท่ากันจึงส่งผลให้การปลดปล่อยยามีค่าน้อยสุด เมื่อเทียบกับที่ pH น้อยกว่า 5.5 พบว่าอัตราการบวมตัวจะเพิ่มขึ้นเนื่องจากการเกิดแรงผลักกันทางประจุไฟฟ้าของหมู่อะมิโนของ CS ส่วนที่ pH มากกว่า 5.5 พบว่าอัตราการบวมตัวจะมีค่าเพิ่มขึ้นเช่นกันเนื่องจากการเกิดแรงผลักกันทางประจุไฟฟ้าของหมู่คาร์บอกซิลิกของ CKGM ส่งผลทำให้การปลดปล่อยยามีค่ามากกว่าที่ pH 5.5

Feng และคณะ [44] ศึกษาการเตรียมฟิล์มที่ผ่านกระบวนการเกิดพอลิไอออนเชิงซ้อนระหว่างประจุลบของ ไฮยาลูโรนิก (HA) กับประจุบวกของ ไคโตซาน (CS) เพื่อนำไปใช้ประโยชน์ในด้านวิศวกรรมทางการแพทย์ ซึ่งขั้นตอนเกิดได้ 2 วิธี วิธีแรก เป็นการใช้แผ่นไมก้าที่มีประจุลบจุ่มลงในสารละลายไคโตซานที่มีประจุบวกจากนั้นจุ่มลงในสารละลาย HA ได้พอลิไอออนเชิงซ้อนเกิดขึ้นบนแผ่นไมก้า วิธีสองเป็นการนำแผ่นไมก้ามาทำการปรับปรุงพื้นผิวให้มีประจุบวกด้วย $NiCl_2$ จากนั้นจุ่มลงในสารละลาย HA และจุ่มลงในสารละลายไคโตซาน ทำให้เกิดพอลิไอออนเชิงซ้อนฟิล์มเกิดขึ้น โดยกลุ่มก้อนที่เกิดขึ้นของพอลิไอออนเชิงซ้อนฟิล์มนี้เกิดขึ้นจากแรงดึงดูดทางประจุไฟฟ้าระหว่างประจุลบของแผ่นไมก้าหรือสารละลาย HA กับประจุบวกของ CS ซึ่งผลจากการเตรียมฟิล์มที่มีการสลับลำดับการจุ่มในสารละลายของวิธีที่หนึ่ง พบว่าฟิล์มที่เตรียมได้มีลักษณะขรุขระมากกว่าและมีความเป็นเนื้อเดียวกันน้อยกว่าวิธีที่สอง นั่นเป็นเพราะประจุบวกของ

ไคโตซานมีการดูดซับลงบนแผ่นไมก้าโดยตรง อีกทั้งแผ่นไมก้ามีลักษณะเป็นประจุลบอ่อนๆ ดังนั้น เมื่อจุ่มแผ่นไมก้าลงในสารละลายไคโตซาน ทำให้เกิดการจับตัวเป็นกลุ่มก้อนของชั้นไคโตซาน ส่งผลให้ชั้นถัดไปของการจุ่มในสารละลาย HA จะเกิดการจับตัวลงบนชั้นกลุ่มก้อนของไคโตซาน ดังนั้นฟิล์มจึงมีความหนาและมีความขรุขระมากกว่า ส่วนวิธีที่สองพบว่าลักษณะฟิล์มที่เตรียมได้มีความเข้ากันได้ดีเป็นเนื้อเดียวกันในระดับนาโนเมตร นั่นเป็นเพราะในขั้นตอนการทำแผ่นไมก้ามีการปรับปรุงพื้นผิวโดยประจุบวกทำให้สามารถดูดซับประจุลบของ HA ได้ดี ทำให้ประจุลบไม่เกิดการเคลื่อนที่และไม่จับตัวเป็นกลุ่มก้อนบนแผ่นไมก้า ทำให้ประจุที่ยึดติดในชั้นถัดไปมีความเป็นเนื้อเดียวกันและมีความหนาแน่นในโครงสร้างมากกว่าในวิธีที่หนึ่ง ทั้งนี้ถึงแม้ว่าวิธีที่สองมีจำนวนชั้นของพอลิไอออนเชิงซ้อนมากกว่าแต่จากความเข้ากันได้ จึงทำให้พื้นผิวของฟิล์มมีความขรุขระและความหนาน้อยกว่าวิธีที่หนึ่ง

2.3.1 ข้อดีของไมโครสเฟียรส์

คือ สามารถนำส่งยาไปยังบริเวณเป้าหมายด้วยอัตราที่สามารถกำหนดได้และในช่วงระยะเวลาที่เหมาะสม อีกทั้งสามารถป้องกันยาที่อยู่ภายในไม่ให้ถูกทำลาย

2.3.2 การใช้งานของไมโครสเฟียรส์

สามารถนำไมโครสเฟียร์ และไมโครพาร์ทิเคิลที่ได้ไปบรรจุยา เพื่อใช้เป็นตัวนำส่งยา ไม่ว่าจะเป็นการนำส่งยาเข้าสู่ร่างกายด้วยวิธีรับประทาน การฉีดเข้าใต้ผิวหนัง การใช้ในระบบนำส่งเปปไทด์โดยเฉพาะวัคซีน เป็นต้น

Rafati และ คณะ [45] ศึกษาการใช้ไมโครสเฟียร์และไมโครพาร์ทิเคิลที่เตรียมจากพอลิแลคติกโคพอลิเมอร์กรดไกลโคลิก โดยวิธีเกิดอิมัลชันที่มีการระเหยตัวทำละลาย (double emulsion solvent evaporation) เพื่อนำส่งวัคซีน พบว่า ไมโครสเฟียร์และไมโครพาร์ทิเคิลที่เตรียมได้มีขนาดเล็กกว่า 1 ไมครอน เมื่อพิจารณาโครงสร้างของอนุภาค พบว่า โปรตีนมีการกระจายตัวอย่างอิสระภายในอนุภาคนั้นๆ จากนั้นจึงศึกษาการปลดปล่อยโปรตีน จะเห็นการปลดปล่อย 2 ช่วง คือ ช่วงแรกโปรตีนจะถูกปลดปล่อยออกมาอย่างรวดเร็วเนื่องจากการมีโปรตีนอยู่บริเวณผิวของอนุภาค หลังจากนั้นการปลดปล่อยจะเป็นไปอย่างช้าๆ ขึ้นกับปัจจัยต่างๆ ได้แก่ อัตราการกร่อนสลายของพอลิเมอร์ที่ใช้ การเกิดการเกาะกลุ่มหรือการเสียสภาพของโมเลกุลโปรตีนและการจับกันระหว่างพอลิเมอร์และโปรตีน

Singh และ คณะ [46] ศึกษาการเตรียมอัลบูมิน กับ กรดอัลจินิค (ด้วยวิธีโคอาเซอร์เวชันเชิงซ้อน พบว่า ความเข้มข้นของสารเคลือบมีผลต่อการเกิดปฏิกิริยาโคอาเซอร์เวชันเชิงซ้อน คือ ถ้าความเข้มข้นของกรดอัลจินิคมากกว่าร้อยละ 0.5 โดยน้ำหนัก จะเกิดการตกตะกอน

มากกว่าการเกิดปฏิกิริยาโคอาเซอร์เวชันเชิงซ้อน แต่ถ้าความเข้มข้นที่ใช้น้อยกว่าร้อยละ 0.5 โดยน้ำหนัก จะสามารถเกิดปฏิกิริยาโคอาเซอร์เวชันเชิงซ้อน ทั้งนี้ถ้าใช้ความเข้มข้นในช่วงร้อยละ 0.35-0.5 โดยน้ำหนัก จะทำให้เกิดทั้งการตกตะกอนและเกิดปฏิกิริยาโคอาเซอร์เวชันเชิงซ้อน