ความสามารถในการดูดซับยาของพอลิไอออนเชิงซ้อน ไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟต

นางสาวพรพรรณ ปรีดานนท์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาวิทยาศาสตร์พอลิเมอร์ประยุกต์และเทคโนโลยีสิ่งทอ ภาควิชาวัสดุศาสตร์
คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2551
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

DRUG ABSORPTION CAPABILITY OF CHITOSAN/ SODIUM CHITOSAN PHOSPHATE POLYION COMPLEX

Miss Pornpan Preedanon

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science Program in Applied Polymer Science and Textile Technology

Department of Materials Science

Faculty of Science

Chulalongkorn University

Academic Year 2008

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ความสามารถในการดูดซับยาของพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟต
โดย	นางสาวพรพรรณ ปรีดานนท์
สาขาวิชา	วิทยาศาสตร์พอลิเมอร์ประยุกต์และเทคโนโลยีสิ่งทอ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	อาจารย์ ดร. วันเพ็ญ เตชะบุญเกียรติ

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

.....คณบดีคณะวิทยาศาสตร์
(ศาสตราจารย์ ดร. สุพจน์ หารหนองบัว)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์เสาวรจน์ ช่วยจุลจิตร์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(อาจารย์ ดร. วันเพ็ญ เตชะบุญเกียรติ)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(อาจารย์ ดร. สาวิตรี เพชรช่วย)

..... กรรมการ
(อาจารย์ ดร. มัณฑนา โอภาประกาสิต)

พรพรรณ ปรีดานนท์ : ความสามารถในการดูดซับยาของพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟต. (DRUG DELIVERY ABSORPTION OF CHITOSAN/SODIUM CHITOSAN PHOSPHATE POLYION COMPLEX). อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : อ.ดร.วันเพ็ญ เตชะบุญเกียรติ, 84 หน้า.

อนุภาคพอลิไอออนเชิงซ้อนถูกเตรียมโดยใช้ไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตโดยอนุภาคที่เตรียมได้จะมีลักษณะที่มีแกนกลางเป็นพอลิเมอร์ประจุบวกและเปลือกนอกเป็นพอลิเมอร์ประจุลบ ยาที่มีประจุจะถูกทดสอบความสามารถในการดูดซับบนอนุภาคพอลิไอออนเชิงซ้อน ยาลาเบทาลอลไฮโดรคลอไรด์ ยาโซเดียมไดโคลฟีแนค และ ยาอะเซทามิโนเฟนถูกเลือกมาเป็นต้นแบบของยาที่มีประจุบวก ประจุลบ และยาที่ไม่มีประจุ ตามลำดับ จากการวัดค่าร้อยละความสามารถในการดูดซับยา พบว่า อนุภาคพอลิไอออนเชิงซ้อนสามารถที่จะดูดซับยาที่มีประจุบวก ยาประจุลบและยาที่ไม่มีประจุได้ประมาณร้อยละ 0.0-0.7 เทียบกับน้ำหนักของอนุภาค ประจุที่ผิวของอนุภาคพอลิไอออนเชิงซ้อนก่อนและหลังการดูดซับยาถูกวิเคราะห์ด้วยการวัดซีต้าโพเทนเชียล ยาที่มีประจุบวกจะดูดซับบริเวณเปลือกนอกของอนุภาคพอลิไอออนเชิงซ้อน ในขณะที่ยาที่มีประจุลบจะถูกดูดซับที่บริเวณรอบแกนกลางของอนุภาคพอลิไอออนเชิงซ้อน อันเนื่องมาจากปฏิสัมพันธ์ทางไฟฟ้า ส่วนการดูดซับยาที่ไม่มีประจุนั้น ยาที่ไม่มีประจุจะถูกดูดซับทั่วทุกบริเวณของอนุภาคพอลิไอออนเชิงซ้อนอันเนื่องมาจากการแพร่

ภาควิชา วัสดุศาสตร์ ลายมือชื่อนิสิต.....

สาขาวิชา วิทยาศาสตร์พอลิเมอร์ประยุกต์และเทคโนโลยีสิ่งทอ ลายมือชื่ออ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....

ปีการศึกษา 2551

#4972399223: MAJOR APPLIED POLYMER SCIENCE AND TEXTILE TECHNOLOGY
KEY WORD: POLYION COMPLEX / CHITOSAN / ABSORPTION / SODIUM CHITOSAN PHOSPHATE / IONIC DRUG

PORNPAN PREEDANON: DRUG ABSORPTION CAPABILITY OF CHITOSAN/SODIUM CHITOSAN PHOSPHATE POLYION COMPLEX. THESIS PRINCIPAL ADVISOR: WANPEN TACHABOONYAKIAT, Ph.D., 84 pp.

The polyion complex particles were prepared based on chitosan (CTS) and sodium chitosan phosphate (Na-P-CTS). The shape of polyion complex particles was core-shell consisting of cationic polymeric core and anionic polymeric shell. Absorption capability of ionic drugs onto polyion complex particles was tested. Labetalol hydrochloride (La), Sodium diclofenac (Di) and Acetaminophen (Pa) were selected as the cationic, anionic and neutral model drugs, respectively. The percentage of drug absorption capability was examined and found that cationic drug, anionic drug and neutral drug could be absorbed onto the polyion complex particles about 0.0-0.7 % by particles weight. The surface charges of the polyion complex particle before and after drug absorption were determined by Zeta potential. Owing to electrostatic interaction, cationic drug was absorbed at the shell region of the polyion complex particles, whereas the anionic drug was absorbed around the core region of the polyion complex particles. For neutral drug, it was absorbed through out the polyion complex particles, due to the diffusion.

Department: Materials Science Student's signature……
Field of study: Applied Polymer Science and Textile Technology Principal Advisor's signature……
Academic year: 2008

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงตามวัตถุประสงค์ที่ตั้งไว้เป็นเพราะได้รับคำแนะนำทางด้านวิชาการ ความเอื้อเฟื้อทางด้านสถานที่เครื่องมือ และวัตถุดิบสำหรับการทำวิทยานิพนธ์ ผู้วิจัยจึงใคร่ขอขอบพระคุณบุคคลหลายๆ ท่าน และหน่วยงานต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง ซึ่งมีรายนามดังต่อไปนี้

1. อาจารย์ ดร.วันเพ็ญ เตชะบุญเกียรติ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ให้คำปรึกษาและแนะนำแนวทางในการแก้ปัญหาต่างๆ ในการทำวิทยานิพนธ์ รวมถึงการจัดทำวิทยานิพนธ์ฉบับสมบูรณ์

2. รองศาสตราจารย์เสาวรจน์ ช่วยจุลจิตร์ ประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ที่ให้คำแนะนำด้านวิชาการและช่วยตรวจสอบวิทยานิพนธ์ฉบับสมบูรณ์

3. อาจารย์ ดร.มัณฑนา โอภาประกาสิต กรรมการสอบวิทยานิพนธ์ที่ให้คำแนะนำและช่วยตรวจสอบการจัดทำวิทยานิพนธ์ฉบับสมบูรณ์

4. อาจารย์ ดร. สาวิตรี เพชรช่วย กรรมการสอบวิทยานิพนธ์ที่ให้คำแนะนำและช่วยตรวจสอบการจัดทำวิทยานิพนธ์ฉบับสมบูรณ์

5. ภาควิชาวัสดุศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้เอื้อเฟื้อสถานที่อุปกรณ์และสารเคมีที่ใช้ในการวิจัย รวมทั้งเจ้าหน้าที่ทุกท่านที่ได้ให้ความช่วยเหลือ และอำนวยความสะดวกระหว่างการทำงานวิจัย

6. ทุนพัฒนาอาจารย์ใหม่/นักวิจัยใหม่ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย สำหรับการสนับสนุนทุนวิจัยที่ใช้ในงานวิจัยนี้

7. ทุนอุดหนุนวิทยานิพนธ์สำหรับนิสิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย สำหรับการสนับสนุนทุนวิจัยบางส่วนในงานวิจัยนี้

สุดท้ายนี้ขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่ให้การสนับสนุนและให้กำลังใจมาโดยตลอด รวมทั้งอาจารย์ทุกท่านที่ประสิทธิ์ประสาทวิชาการจนสามารถทำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ได้เป็นผลสำเร็จตามมุ่งหวังอย่างสมบูรณ์

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย ..... ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ..... จ

กิตติกรรมประกาศ ..... ฉ

สารบัญ ..... ช

สารบัญตาราง ..... ญ

สารบัญภาพ ..... ฎ

บทที่

1. บทนำ 1

2. วารสารปริทรรศน์ 4

1.1 ระบบนำส่งยา 4

2.2 ตัวนำส่งยา 6

2.2.1 ระบบไมเซลล์ 6

2.2.2 ระบบอิมัลชัน 7

2.2.3 ระบบไมโครอิมัลชัน 7

2.2.4 ระบบอนุภาคของแข็ง 7

2.2.5 ระบบเวซิคูลาร์ 7

2.2.6 ระบบสารประกอบเชิงซ้อน 8

2.2.7 ระบบทำปฏิกิริยาต่อเชื่อมโมเลกุลตัวนำส่งยากับยา 8

2.3 ระบบปลดปล่อยยา 8

2.3.1 การควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้หลักการแพร่ 8

2.3.2 การควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้ตัวทำละลายเป็นตัวกระตุ้น 10

2.3.3 การควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้กระบวนการทางเคมี 10

2.3.4 การควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้สนามแม่เหล็กเป็นตัวกระตุ้น 12

บทที่ หน้า

2.4 ตัวนำส่งยาในอุดมคติและสมบัติเบื้องต้น 13
2.5 พอลิเมอร์ในระบบตัวนำส่งยา 14
2.5.1 พอลิเมอร์ที่ย่อยสลายได้ในร่างกาย 14
2.5.2 พอลิเมอร์ที่ใช้ยึดติดกับเนื้อเยื่อบุเมือกในร่างกาย 16
2.5.3 พอลิเมอร์ที่ยึดเกาะด้วยโมเลกุลยา 16
2.5.4 พอลิเมอร์ที่มีประจุบนโครงสร้าง 17
2.5.5 โอลิโกเมอร์ 18
2.6 ไคตินและไคโตซาน 19
2.7 โซเดียมไคโตซานฟอสเฟส 21
3. การดำเนินงานวิจัย 26
3.1 วัตถุดิบและสารเคมี 26
3.2 อุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในการทดลอง 26
3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวิเคราะห์ 26
3.4 ขอบเขตการทดลอง 28
3.5 วิธีการทดลอง 29
3.5.1 การเตรียมตัวนำส่งยาสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟต 29
3.5.2 การกักเก็บยาบนสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตด้วยวิธีการดูดซับ 30
3.5.3 การศึกษาความสามารถในการดูดซับยาของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตด้วยเครื่องอัลตราไวโอเลตสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ รุ่น specord s 100 30
3.5.4 การตรวจสอบประจุบนผิวของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตทั้งก่อนและหลังการแช่ในสารละลายยาด้วยเทคนิคซีต้าโพเทนเชียล (Zeta potential) 32

บทที่ หน้า

3.5.5 การวิเคราะห์การดูดซับยาของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตด้วยเครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรมิเตอร์ รุ่น unity INOVA ยี่ห้อ VARIAN 33
4. ผลการทดลองและวิจารณ์ผลการทดลอง 35
4.1 การเตรียมตัวนำส่งยาสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟต 35
4.2 การกักเก็บยาบนสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตด้วยวิธีการดูดซับ 36
4.3 การศึกษาความสามารถในการกักเก็บยาของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตด้วยเครื่องอัลตราไวโอเลตสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ 37
4.4 การตรวจสอบประจุบนผิวของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตทั้งก่อนและหลังการแช่ในสารละลายยา 44
4.5 การวิเคราะห์การดูดซับยาของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตด้วยเครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรมิเตอร์ 48
5. สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ 51
5.1 สรุปผลการทดลอง 51
5.2 ข้อเสนอแนะ 52

รายการอ้างอิง 53
ภาคผนวก 55
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ 84

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 2.1 สิ่งกระตุ้นที่ส่งผลต่อการปลดปล่อยยาของพอลิเมอร์ 12

ตารางที่ 2.2 สมบัติทางกายภาพของพอลิเมอร์ที่นำมาเลือกใช้เป็นตัวนำส่งยา 18

ตารางที่ 3.1 อัตราส่วนโดยโมลที่ใช้ในการเตรียมสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อน 29

ตารางที่ 4.1 สมการความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของสารละลายยากับ
ค่าการดูดกลืนแสง 39

สารบัญภาพ

หน้า

รูปที่ 2.1 ระดับยาในกระแสเลือดที่อยู่ในช่วงการรักษา 5
รูปที่ 2.2 ระดับยาในกระแสเลือดขึ้นลงแบบฟันปลา 5
รูปที่ 2.3 การแพร่ผ่านส่วนกักเก็บยาในระบบของยารับประทานและ
การนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง ตามลำดับ 9
รูปที่ 2.4 การแพร่ของยาผ่านโครงสร้างร่างแหของพอลิเมอร์มาทริกซ์ 9
รูปที่ 2.5 การแพร่ผ่านของยาจากพอลิเมอร์ที่บวมตัวแล้ว 10
รูปที่ 2.6 การปลดปล่อยยาโดยการสลายตัวของพอลิเมอร์แบบการสลายที่ผิว
และการสลายของเนื้อพอลิเมอร์ ตามลำดับ 11
รูปที่ 2.7 การควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้สนามแม่เหล็กเป็นตัวกระตุ้น 12
รูปที่ 2.8 โครงสร้างเคมีของไคติน 20
รูปที่ 2.9 โครงสร้างเคมีของไคโตซาน 21
รูปที่ 2.10 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์โซเดียมไคโตซานฟอสเฟต 22
รูปที่ 2.11 โครงสร้างของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อน 23
รูปที่ 3.1 แผนผังขอบเขตการทดลอง 28
รูปที่ 3.2 เครื่องอัลตราโซนิค 29
รูปที่ 3.3 เครื่องอัลตราไวโอเลตสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ รุ่น specord s 100 32
รูปที่ 3.4 เครื่องซีต้าโพเทนเชียล รุ่น Zeta Meter 3.0+ 33
รูปที่ 3.5 เครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรมิเตอร์ รุ่น unity INOVA 34

หน้า

รูปที่ 4.1 ตัวอย่างของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนที่เป็นคอลลอยด์ที่อัตราส่วนโดยโมลเป็น 1:5 และ 1:20 ตามลำดับ 35

รูปที่ 4.2 ตัวอย่างของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนที่อัตราส่วนโดยโมลเป็น 1:5 และ 1:20 ตามลำดับ ภายหลังการทำแห้งเยือกแข็งและบดให้อนุภาคกระจายตัว 36

รูปที่ 4.3 กราฟเทียบมาตรฐาน (ก) ยาลาเบทาลอลไฮโดรคลอไรด์ (La^{+}) ในสารละลายกรดไฮโดรคลอริก (ข) ยาอะเซทามิโนเฟน (Pa^{0}) ในสารละลายกรดไฮโดรคลอริก (ค) ยาโซเดียมไดโคลฟีแนค (Di^{-}) ในสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ 38

รูปที่ 4.4 ความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละความสามารถในการดูดซับยากับความเข้มข้นของสารละลายยาของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อน (ก) อัตราส่วนโดยโมล 1:5 (ข) อัตราส่วนโดยโมล 1:20 41

รูปที่ 4.5 การเปรียบเทียบร้อยละการดูดซับยาของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนอัตราส่วนโดยโมล 1:5 และ 1:20 กับ (ก) ยาโซเดียมไดโคลฟีแนค (Di^{-}) (ข) ยาที่อะเซทามิโนเฟน (Pa^{0}) และ (ค) ยาลาเบทาลอลไฮโดรคลอไรด์ (La^{+}) 43

รูปที่ 4.6 ค่าประจุที่ผิวของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนที่เตรียมจากอัตราส่วนโดยโมลของไคโตซานต่อโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตเป็น 1:5 และ 1:20 ทั้งก่อนและหลังแช่สารละลายยาที่ก่อนและหลังแช่สารละลายยา 45

รูปที่ 4.7 ภาพของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนอัตราส่วนโดยโมล 1:5 (รูปบน (ก) ยาโซเดียมไดโคลฟีแนค (Di^{-}) (ข) ยาอะเซทามิโนเฟน (Pa^{0}) (ค) ยาลาเบทาลอลไฮโดรคลอไรด์ (La^{+})) และ 1:20 (รูปล่าง (ก) ยาโซเดียมไดโคลฟีแนค (Di^{-}) (ข) ยาอะเซทามิโนเฟน (Pa^{0}) (ค) ยาลาเบทาลอลไฮโดรคลอไรด์ (La^{+})) 47

รูปที่ 4.8 สเปกตรัม ^{1}H-NMR ของ (ก) สารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนอัตราส่วนโดยโมล 1:5 (ข) ยาอะเซทามิโนเฟน (Pa^{0}) ในอนุภาค (ค) ยาโซเดียมไดโคลฟีแนค (Di^{-}) ในอนุภาค และ (ง) ยาลาเบทาลอลไฮโดรคลอไรด์ (La^{+}) ในอนุภาค 48

หน้า

รูปที่ 4.9 สเปกตรัม ^{1}H-NMR ของ (ก) สารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนอัตราส่วนโดยโมล 1:20 (ข) ยาอะเซทามิโนเฟน (Pa^{0}) ในอนุภาค (ค) ยาโซเดียมไดโคลฟีแนค (Di^{-}) ในอนุภาค และ (ง) ยาลาเบทาลอลไฮโดรคลอไรด์ (La^{+}) ในอนุภาค 49

รูปที่ 4.10 โครงสร้างของ (ก) ยาอะเซทามิโนเฟน (Pa^{0}) (ข) ยาโซเดียมไดโคลฟีแนค (Di^{-}) และ (ค) ยาลาเบทาลอลไฮโดรคลอไรด์ (La^{+}) 50

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ปัญหาและที่มาของงานวิจัย

ท่ามกลางความเจริญก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีของในยุคปัจจุบัน จะเห็นได้ว่าสังคมเรานั้นได้หันกลับมาสนใจสิ่งที่เป็นธรรมชาติมากยิ่งขึ้น ทำให้ในปัจจุบันนี้มีการนำเอาพอลิเมอร์ธรรมชาติมาประยุกต์ใช้ในด้านต่างๆ แทนพอลิเมอร์สังเคราะห์ การประยุกต์ใช้งานพอลิเมอร์ธรรมชาตินั้นกำลังเป็นที่นิยมและได้รับความสนใจอย่างแพร่หลาย ไม่ว่าจะเป็นงานทางด้านการกำจัดของเสีย ด้านอุตสาหกรรมสิ่งทอ หรือทางด้านการแพทย์ ยกตัวอย่างเช่น งานด้านวิศวกรรมเนื้อเยื่อ อาหารเสริมต่างๆ หรือวัสดุนำส่งยา เป็นต้น วัสดุนำส่งยาหรือตัวนำส่งยากำลังเป็นที่ได้รับความสนใจเป็นอย่างมากในวงการแพทย์และเภสัชกรรม ทั้งนี้เนื่องจากในระบบการนำส่งยานั้นตัวนำส่งยาจะต้องถูกลำเลียงผ่านส่วนต่างๆ ในทางเดินอาหารที่แต่ละช่วงนั้นจะมีค่าความเป็นกรด-ด่างที่แตกต่างกัน ยาบางชนิดมีการดูดซับได้ดีที่บริเวณลำไส้เล็กแต่อาจถูกทำลายในภาวะที่เป็นกรดในกระเพาะอาหารก่อน ซึ่งอาจทำให้ยานั้นสูญเสียประสิทธิภาพในการรักษาได้ ดังนั้น จึงได้มีการคิดค้นและพัฒนาตัวนำส่งยาขึ้นมา เพื่อช่วยปกป้องยาไม่ให้ถูกทำลายในภาวะที่เป็นกรด-ด่างแตกต่างกัน นอกจากนี้ การรับประทานยาที่ไม่เป็นเวลาสม่ำเสมอทำให้ระดับยาในกระแสเลือดไม่เหมาะสมกับระดับยาในช่วงของการรักษา ดังนั้นเพื่อช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการควบคุมความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดให้เหมาะสมกับระดับยาในช่วงการรักษา ตัวนำส่งยาจะทำหน้าที่ค่อย ๆ ปลดปล่อยยาออกมาตามจังหวะที่เหมาะสมในระดับยาที่คงที่ ซึ่งอัตราเร็วในการปลดปล่อยยานั้น อาจขึ้นอยู่กับความสามารถในการย่อยสลายของตัวนำส่งยา ความสามารถในการบวมตัว ความสามารถในการถูกกระตุ้นด้วยตัวทำละลายหรือภาวะความเป็นกรด-ด่าง เป็นต้น ตัวนำส่งยาที่ดีนั้นควรจะมีความเข้ากันได้ทางชีวภาพ และควรมีรูปแบบการปลดปล่อยยาที่เหมาะสม

ไคโตซานซึ่งเป็นพอลิเมอร์ธรรมชาตินิยมนำมาประยุกต์ใช้งานทางด้านการแพทย์เป็นตัวนำส่งยา เนื่องจาก มีความเข้ากันได้ทางชีวภาพ ย่อยสลายได้ตามธรรมชาติ และไม่เป็นพิษ ไคตินสามารถสกัดได้จากเปลือกกุ้ง เปลือกปู หรือ แกนปลาหมึก ไคโตซานเกิดจากปฏิกิริยาการกำจัดหมู่อะซิทิลของไคติน หรือเรียกว่า ปฏิกิริยาดีแอซิทิเลชั่น (deacetylation) ในธรรมชาติไคติน-ไคโตซานมักอยู่ในรูปโคพอลิเมอร์ของแอนไฮโดรเอ็นแอซิทิลดีกลูโคซามีน (anhydro-N-acetyl-D-glucosamine) และ แอนไฮโดรดีกลูโคซามีน (anhydro-D-glucosamine) ถ้าสัดส่วน

ดังนั้นในงานวิจัยนี้ จึงมุ่งเน้นความสนใจในการเตรียมสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนระหว่างไคโตซานที่มีประจุบวกและอนุพันธ์ไคโตซานที่มีประจุลบเพื่อใช้เป็นตัวนำส่งยา รวมทั้งศึกษาความเป็นไปได้ในการดูดซับยาที่มีประจุต่าง ๆ ได้แก่ ยาที่มีประจุบวก ยาที่มีประจุลบ หรือยาที่ไม่มีประจุ ไว้บนสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อน อนุพันธ์ไคโตซานที่น่าสนใจ คือ โซเดียมไคโตซานฟอสเฟต [2] เนื่องจากมีโครงสร้างแข็งเกร็งคล้ายไคโตซานซึ่งสามารถทำให้ทั้งไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตเกิดการจัดเรียงตัวภายในสารประกอบเชิงซ้อนได้อย่างสม่ำเสมอ นอกจากนี้โซเดียมไคโตซานฟอสเฟต ประกอบด้วยหมู่ฟอสเฟตซึ่งเป็นหมู่ที่พบในผนังเซลล์ของสิ่งมีชีวิตทั่วไปจึงไม่เป็นพิษ และสามารถต่อต้านการยับยั้งการติดเชื้อได้ เป็นต้น

1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

1. เพื่อเตรียมตัวนำส่งยาที่สามารถนำส่งยาที่มีประจุต่าง ๆ หรือยาที่ไม่มีประจุได้ โดยมุ่งเน้นถึงตัวนำส่งยาจากสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟต

2. ศึกษาความเป็นไปได้ในการดูดซับยาที่มีประจุต่าง ๆ หรือยาที่ไม่มีประจุของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อน

1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

สารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนของไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตที่เตรียมได้สามารถนำไปใช้เป็นตัวนำส่งยาที่มีประจุต่าง ๆ หรือยาที่ไม่มีประจุได้อย่างมีประสิทธิภาพ

1.4 ขอบเขตของงานวิจัย

1. เตรียมสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟต โดยคงที่จำนวนโมลของไคโตซานเท่ากับ 1 แล้วเปลี่ยนแปลงจำนวนโมลของโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตที่ 5 เท่า และ 20 เท่าโมล

2. กักเก็บยาที่มีประจุบวก ประจุลบ หรือ ไม่มีประจุบนสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตด้วยวิธีดูดซับ

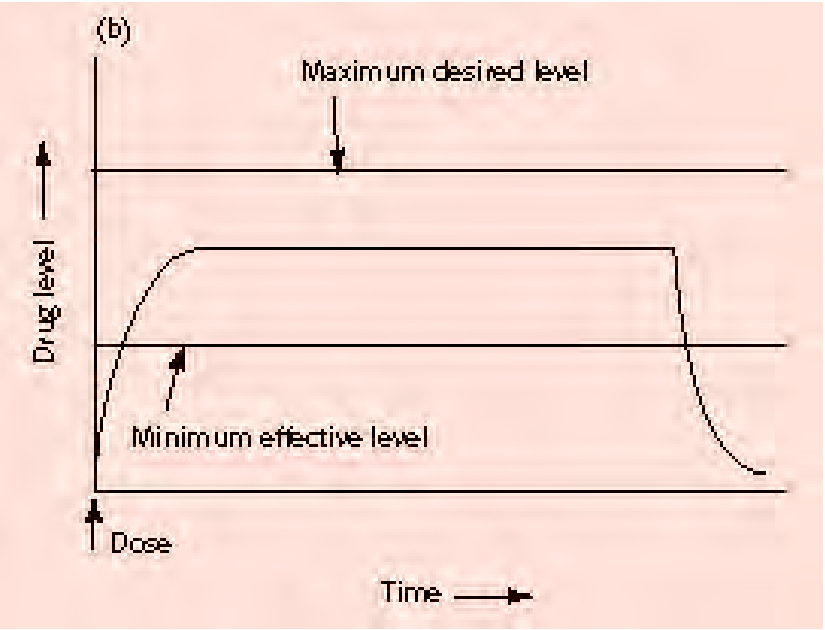
3. ศึกษาประสิทธิภาพการดูดซับยาของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟต

บทที่ 2

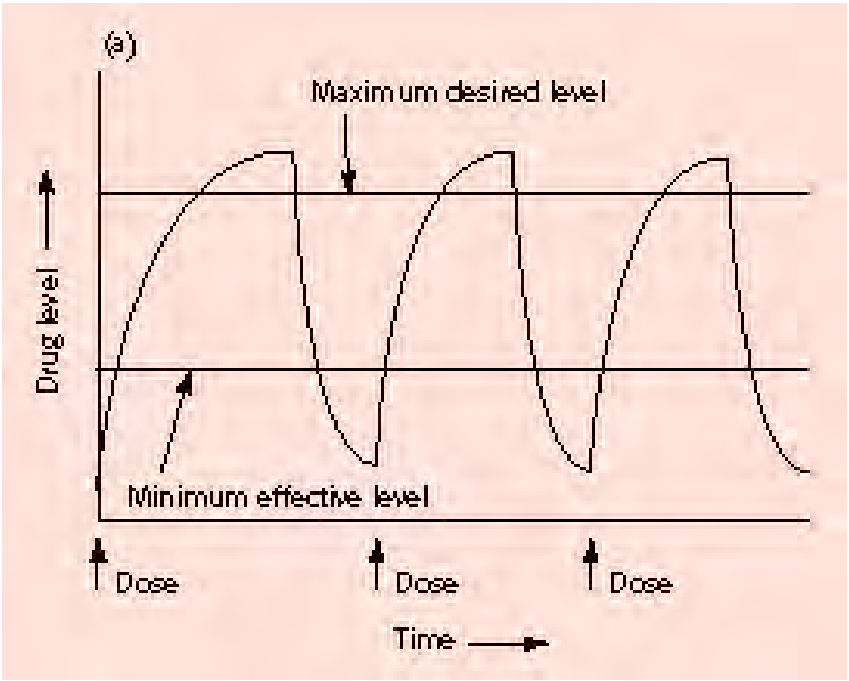
วารสารปริทรรศน์

2.1 ระบบนำส่งยา

วิธีการที่ยาถูกนำส่งไปโดยที่ยายังคงประสิทธิภาพไว้ ยาบางชนิดนั้นจะมีช่วงความเข้มข้นที่เหมาะสมอยู่ช่วงหนึ่งซึ่งเป็นช่วงที่ยานั้นจะมีประสิทธิภาพในการรักษาที่มากที่สุด และถ้าความเข้มข้นของยามีมากกว่าหรือน้อยกว่าในช่วงที่กล่าวมาแล้ว ยาตัวนั้นก็อาจจะมีความเป็นพิษหรือไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาได้ ดังนั้นจึงมีการพัฒนาเทคนิคใหม่ๆ ที่สามารถนำไปใช้ในการควบคุมหรือกำหนดให้ยาถูกปลดปล่อยออกมาในอัตราเร็วที่ต้องการ ทำให้ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยายาวนานขึ้น นอกจากนี้ยังสามารถกำหนดเป้าหมายเพื่อทำให้ยาถูกนำส่งไปบริเวณที่ต้องการได้ ทำให้การรักษามีประสิทธิภาพมากขึ้น วิธีการนี้ เรียกว่า ระบบนำส่งยา (drug delivery system) ซึ่งเป็นระบบที่อยู่บนพื้นฐานของความรู้ทางด้านวิทยาศาสตร์พอลิเมอร์ เภสัชกรรม วิทยาศาสตร์เคมี และชีวโมเลกุล [3] ดังนั้น ระบบนำส่งยา คือ การเตรียมตัวนำส่งยาในรูปแบบต่างๆ ที่สามารถควบคุมให้ปลดปล่อยยาในอัตราและปริมาณที่กำหนด และสามารถนำยาไปยังอวัยวะ หรือบริเวณเป้าหมายในร่างกายได้ตามต้องการ เพื่อทำให้เกิดผลสูงสุดในการรักษาและลดผลข้างเคียง เพราะฉะนั้น หน้าที่หลักของตัวนำส่งยา คือ เป็นสารช่วยควบคุมการปลดปล่อยให้เกิดช้าๆ และคงที่ในปริมาณที่ต้องการ เป็นตัวช่วยป้องกัน และนำส่งยาไปยังบริเวณเป้าหมายในร่างกาย โดยไม่ทำให้ยาเกิดการปลดปล่อย หรือตัวยาถูกทำลายไปก่อน ในรูปแบบการนำส่งยานั้นถึงแม้ว่าจะมีกลไกการปล่อยยาที่แตกต่างกัน แต่วัตถุประสงค์ในการปล่อยยาเหมือนกัน คือ ต้องการที่จะรักษาให้ระดับยาในกระแสเลือดนั้นอยู่ในช่วงการรักษาให้คงที่และอยู่ในระดับการรักษาให้เพียงพอ [4] ดังรูปที่ 2.1 เพื่อที่จะหลีกเลี่ยงการเพิ่มความถี่ในการรับประทานยา เพราะตัวยาที่ไม่ได้ถูกป้องกันด้วยตัวนำส่งยา ยาจะละลายออกมาจนถึงระดับที่ให้ผลในการรักษาโดยทันทีและค่อยๆ ลดระดับลงจนหมดฤทธิ์ จากนั้นผู้ป่วยต้องรับประทานยาใหม่ ทำให้ระดับยาในกระแสเลือดมีลักษณะแบบฟันปลา ดังรูปที่ 2.2 ซึ่งระดับยาในกระแสเลือดขึ้นอยู่กับปัจจัยต่าง ๆ มากมาย เช่น การทานยาไม่เป็นเวลาที่สม่ำเสมอ การลืมรับประทานยา เป็นต้น ซึ่งสิ่งเหล่านี้จะทำ



รูปที่ 2.1 ระดับยาในกระแสเลือดที่อยู่ในช่วงการรักษา



รูปที่ 2.2 ระดับยาในกระแสเลือดขึ้นลงแบบฟันปลา

2.2 **ตัวนำส่งยา** [5]

ปัจจุบันตัวนำส่งยาที่ได้รับความสนใจและพัฒนาอย่างมากคือ ตัวนำส่งยาที่มีลักษณะเป็นอนุภาค (particulate drug carrier) ซึ่งประกอบด้วยอนุภาคขนาดเล็กทำหน้าที่ห่อหุ้มตัวยาสำคัญไว้ภายใน (microencapsulation) แขวนลอยอยู่ในตัวกลางที่เป็นของเหลว เมื่อให้เข้าสู่ร่างกายในทางต่างๆ อนุภาคดังกล่าว จะช่วยปกป้องตัวยาที่ถูกทำลายได้ง่ายจากสารเคมี หรือระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย และปลดปล่อยตัวยาออกมาตามที่ได้กำหนดไว้ นอกจากนี้ยัง พบว่าอนุภาคที่มีขนาดเหมาะสมยังสามารถถูกดูดซึมผ่านผนังทางเดินอาหารได้ด้วย ตัวอย่างของตัวนำส่งยาที่มีลักษณะเป็นอนุภาค ที่มีการศึกษามาก ได้แก่

2.2.1 ระบบไมเซลล์ (micellar system)

2.2.2 ระบบอิมัลชัน (emulsion)

2.2.3 ระบบไมโครอิมัลชัน (microemulsion)

2.2.4 ระบบอนุภาคของแข็ง (solid particulate system)

2.2.5 ระบบเวซิคูลาร์ (vesicular system)

2.2.6 ระบบสารประกอบเชิงซ้อน (complexation)

2.2.7 ระบบทำปฏิกิริยาต่อเชื่อมโมเลกุลตัวนำส่งยากับยา (drug-carrier conjugation)

2.2.1 **ระบบไมเซลล์** (micellar system)

ประกอบด้วยไมเซลล์ (micelle) ของ ไขมัน และ/หรือ สารลดแรงตึงผิว ที่กระจายตัวอยู่ในสารละลายที่เป็นน้ำและโมเลกุลจัดเรียงตัวรวมเป็นกลุ่ม โดยหันเอาส่วนที่มีขั้วออกด้านนอกและส่วนที่ไม่มีขั้ว ซึ่งละลายตัวยาไว้อยู่ภายใน มักใช้ในการช่วยละลายตัวยาที่มีค่าการละลายในน้ำต่ำและช่วยเพิ่มการดูดซึมของตัวยาเมื่อให้ยาโดยการรับประทาน

2.2.2 **ระบบอิมัลชัน** (emulsion)

ประกอบด้วยของเหลว 2 ชนิดที่ไม่เข้าเป็นเนื้อเดียวกัน เช่น น้ำกับน้ำมัน โดยมีตัวทำอิมัลชัน เป็นตัวช่วยให้ของเหลวชนิดหนึ่งกระจายตัวเป็นหยดเล็กในของเหลวอีกชนิดหนึ่งมีการใช้อิมัลชันทั้งที่เป็นชนิดน้ำในน้ำมัน น้ำมันในน้ำ และ อิมัลชันหลายเฟส เช่น น้ำในน้ำมันในน้ำ ทั้งในด้านที่ช่วยเพิ่มการดูดซึมของตัวยาเมื่อให้ยาทางปาก และชะลอการปลดปล่อยตัวยาซึ่งละลายอยู่ในวัฏภาคภายในด้วย

2.2.3 **ระบบไมโครอิมัลชัน** (microemulsions)

มีส่วนประกอบคือ ไขมัน เช่น กรดไขมันเอสเตอร์ (fatty acid esters) สารลดแรงตึงผิว (surfactants) และแอลกอฮอลล์ (alcohol) มวลโมเลกุลต่ำ ซึ่งเป็น สารลดแรงตึงผิวร่วม (co-surfactant) ช่วยให้อนุภาคมีขนาดเล็กมาก จึงทำให้มีลักษณะใส ขนาดของวัฏภาคภายในเล็กกว่า และคงตัวกว่า emulsion มักใช้ในด้านช่วยเพิ่มการละลายและเพิ่มการดูดซึมตัวยา

2.2.4 **ระบบอนุภาคของแข็ง** (solid particulate systems)

ได้แก่ ไมโครสเฟียร์ (micro-spheres) และ นาโนสเฟียร์ (nanospheres) ซึ่งเป็นอนุภาคของแข็งสร้างขึ้นจากสารพวกพอลิเมอร์ที่ย่อยสลายทางชีวภาพได้ (biodegradable polymer) เช่น เจลลาติน (gelatin) โคพอลิเมอร์ของพอลิแลคไทด์กับไกลโคไลด์ (poly (lactide/glycolide) copolymer) เป็นต้น ผสมรวมอยู่กับตัวยาสำคัญ เมื่อนำเข้าสู่ร่างกายแล้ว พอลิเมอร์เมทริกซ์ (polymer matrix) จะค่อย ๆ ปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างช้า ๆ โดยมักมีการสลายตัวของพอลิเมอร์ร่วมด้วย

2.2.5 **ระบบเวซิคูลาร์** (vesicular systems)

ตัวยาสำคัญจะถูกบรรจุอยู่ในถุงเวซิเคิล (vesicles) ขนาดเล็กซึ่งสร้างขึ้นจากการเรียงตัว 2 ชั้นของเยื่อเลือกผ่าน (bilayermembranes) อันเกิดจากโมเลกุลแอมฟิฟิลิก (amphiphilic molecules) ซึ่งจัดเรียงตัวโดยนำส่วนที่ไม่ชอบน้ำชนกันเกิดเป็นผนังที่มีความหนาเท่ากับชั้นของโมเลกุล 2 ชั้น ผนังดังกล่าวห่อหุ้มสารละลายของตัวยาไว้ภายใน และจะค่อย ๆ ปลดปล่อยตัวยาผ่านเยื่อเลือกผ่าน(membrane) ออกมาภายนอกถุงเวซิเคิล

2.2.6 **ระบบสารประกอบเชิงซ้อน** (complexation)

เป็นการทำให้ตัวยาเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับตัวนำส่งยา เช่น กรณีของไซโคลเดกซ์ทริน (cyclodextrin) ซึ่งเป็นโมเลกุลของน้ำตาลที่เชื่อมต่อกันเป็นวงแหวน และเปิดช่องว่างให้ตัวยาเข้าไปสร้างพันธะไฮโดรเจนอยู่ภายในทำให้การละลายตัวของยาดีขึ้น และมีผลเปลี่ยนแปลงลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของตัวยา

2.2.7 **ระบบทำปฏิกิริยาต่อเชื่อมโมเลกุลตัวนำส่งยากับยา** (drug-carrier conjugation)

การทำปฏิกิริยาต่อเชื่อมโมเลกุล (conjugation) ของตัวยาเข้ากับโมเลกุลที่เป็นตัวนำส่งยาชนิดต่างๆ ทำให้โมเลกุลและคุณสมบัติของยาเปลี่ยนแปลงไป เช่น ค่าการละลายเพิ่มขึ้นหรือลดลง มีการนำส่งสู่อวัยวะเป้าหมายได้มากขึ้นหรือถูกทำลายได้ยากขึ้น เป็นต้น

2.3 **ระบบปลดปล่อยยา** (controlled release system) [6]

2.3.1 การควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้หลักการแพร่ (Diffusion controlled systems)

2.3.2 การควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้ตัวทำละลายเป็นตัวกระตุ้น (Solvent activated systems)

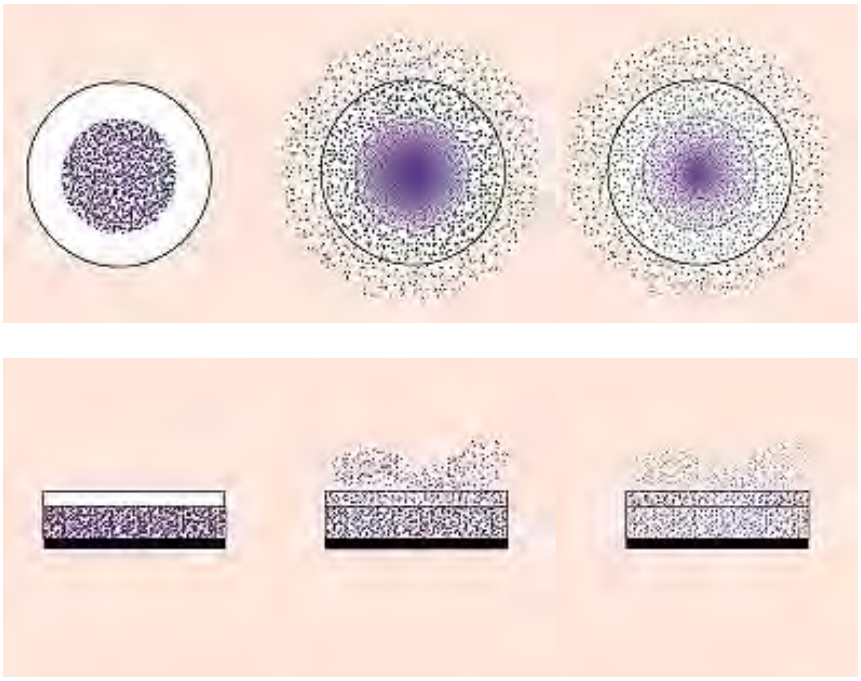
2.3.3 การควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้กระบวนการทางเคมี (Chemical systems)

2.3.4 การควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้สนามแม่เหล็กเป็นตัวกระตุ้น (Magnetically controlled system)

2.3.1 **การควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้หลักการแพร่** (Diffusion controlled systems)

2.3.1.1 การแพร่ผ่านส่วนกักเก็บยา (reservoir)

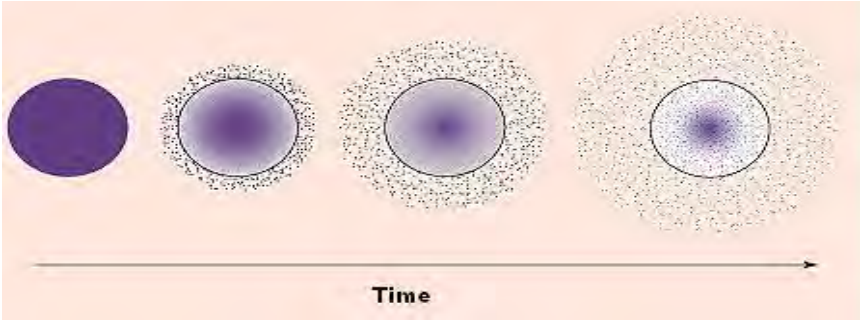
โดยทั่วไปส่วนกักเก็บยาจะมีรูปร่างทรงกลม ทรงกระบอก หรือ แผ่นดิสก์ ประกอบด้วยตัวยาอยู่ในแกนกลาง และส่วนของแกนกลางจะเคลือบด้วยชั้นบางๆ ของพอลิเมอร์ที่ย่อยสลายทางชีวภาพไม่ได้ เพื่อป้องกันไม่ให้ถูกย่อยไปก่อน โดยที่สมบัติของยาและพอลิเมอร์จะเป็นตัวกำหนดอัตราการแพร่ผ่านของยาออกจากส่วนกักเก็บยา และอัตราการปลดปล่อยยาออกสู่กระแสเลือด



รูปที่ 2.3 การแพร่ผ่านส่วนกักเก็บยาในระบบของยารับประทานและการนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง ตามลำดับ

2.3.1.2 การแพร่ผ่านมาทริกซ์ (matrix)

ตัวยาจะแทรกอยู่ในมาทริกซ์ของพอลิเมอร์อย่างสม่ำเสมอและถูกปลดปล่อยออกมาจากมาทริกซ์ในอัตราที่สม่ำเสมอ โดยที่อนุภาคของยาจะค่อยๆ แทรกผ่านโครงสร้างร่างแหของพอลิเมอร์มาทริกซ์ออกมา ดังรูปที่ 2.4



รูปที่ 2.4 การแพร่ของยาผ่านโครงสร้างร่างแหของพอลิเมอร์มาทริกซ์

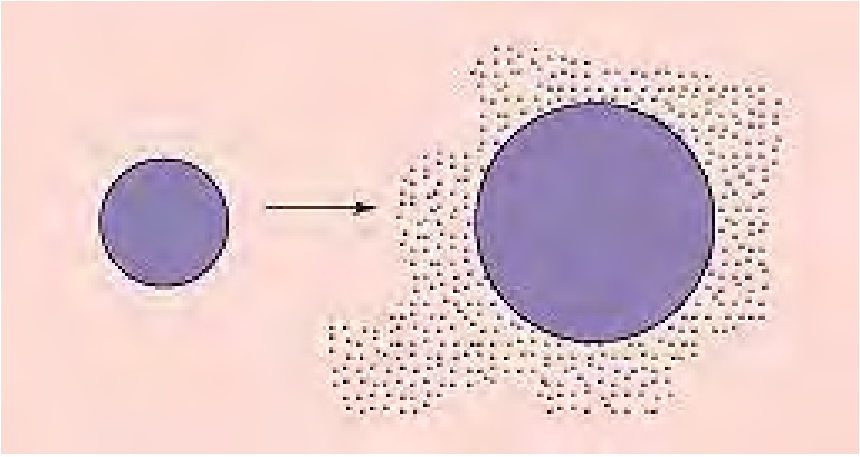
2.3.2 **การควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้ตัวทำละลายเป็นตัวกระตุ้น** (Solvent activated systems)

2.3.2.1 การกระตุ้นโดยแรงดันออสโมติค (osmotically activated system)

ในระบบนี้ของเหลวจากภายนอกที่ประกอบด้วยตัวยาความเข้มข้นต่ำจะแพร่ผ่านเยื่อเลือกผ่านไปยังบริเวณภายในอุปกรณ์ที่มีความเข้มข้นตัวยาสูงกว่าทำให้เกิดแรงดันออสโมติก

2.3.2.2 การกระตุ้นโดยการบวมตัว (swelling activated system)

เป็นระบบที่ประกอบด้วยพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำเมื่อพอลิเมอร์กักเก็บน้ำไว้แล้วร่างแหของพอลิเมอร์จะเกิดการบวมตัวแล้วอนุภาคของยาก็จะแพร่ออกมา ตามรูปที่ 2.5



รูปที่ 2.5 การแพร่ผ่านของยาจากพอลิเมอร์ที่บวมตัวแล้ว

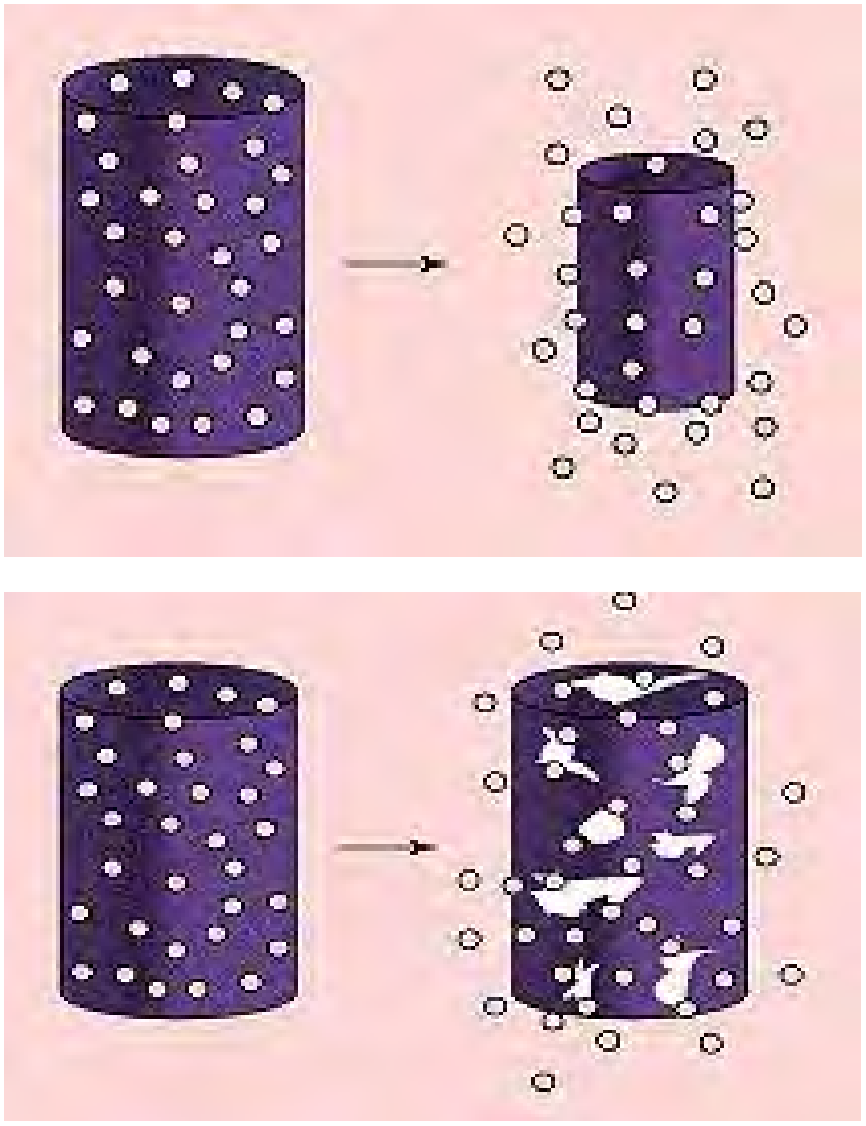
2.3.3 **การควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้กระบวนการทางเคมี** (Chemical systems)

2.3.3.1 การต่อเติมตัวยาลงบนพอลิเมอร์ (Pendant-chain system)

เป็นการต่อเติมตัวยาให้เป็นหมู่แทนที่บนสายพอลิเมอร์ ดังนั้น ในร่างกายที่ประกอบไปด้วยเอนไซม์ และของเหลวในร่างกายจะก่อให้เกิดปฏิกริยาไฮโดรลิซิสหรือการย่อยสลายพันธะระหว่างยาและสายโซ่พอลิเมอร์หลักจึงทำให้เกิดการปลดปล่อยยา

2.3.3.2 การปลดปล่อยยาโดยการสลายตัวของพอลิเมอร์ (bioerodible or biodegradable system)

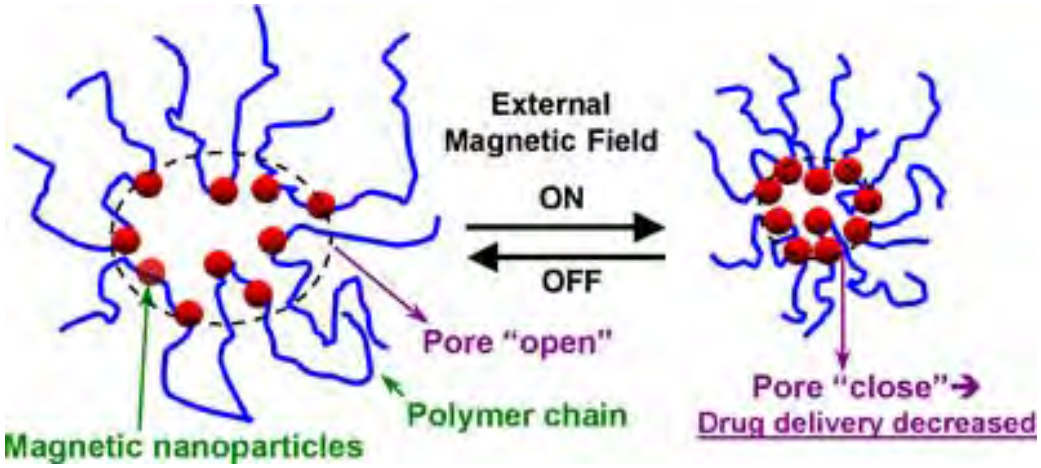
ระบบนี้จะควบคุมการปลดปล่อยยาโดยการค่อยๆ สลายตัวของพอลิเมอร์ ตัวยาที่กระจายตัวในเนื้อพอลิเมอร์จะค่อยๆ ถูกปลดปล่อยออกจากพอลิเมอร์ในขณะที่พอลิเมอร์เกิดการสลายตัว ดังรูปที่ 2.6



รูปที่ 2.6 การปลดปล่อยยาโดยการสลายตัวของพอลิเมอร์แบบการสลายที่ผิวและการสลายของเนื้อพอลิเมอร์ ตามลำดับ

2.3.4 **การควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้สนามแม่เหล็กเป็นตัวกระตุ้น** (Magnetically controlled system)

การควบคุมการปลดปล่อยยาในระบบนี้ได้นำมาใช้ในการรักษาโรคมะเร็งเฉพาะที่ ซึ่งจะประกอบด้วย albumin และ magnetic microsphere เนื่องจากสมบัติความเป็นแม่เหล็กทำให้อนุภาคเคลื่อนที่ไปในบริเวณที่เฉพาะเจาะจงได้ ดังรูปที่ 2.7



รูปที่ 2.7 การควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้สนามแม่เหล็กเป็นตัวกระตุ้น [7]

นอกจากที่กล่าวข้างต้นแล้วยังพบว่ามีสิ่งกระตุ้นอื่น ๆ ที่สามารถส่งผลต่อการปลดปล่อยยาของพอลิเมอร์ ดังตารางที่ 2.1

ตารางที่ 2.1 สิ่งกระตุ้นที่ส่งผลต่อการปลดปล่อยยาของพอลิเมอร์ [4]

Stimulus	Hydrogel	Mechanism
pH	Acidic or basic hydrogel	Change in pH - swelling - release of drug
Ionic strength	Ionic hydrogel	Change in ionic strength - change in concentration of ions inside gel - change in swelling - release of drug
Chemical species	Hydrogel containing electron-accepting groups	Electron-donating compounds - formation of charge/transfer complex - change in swelling - release of drug
Enzyme-substrate	Hydrogel containing immobilized enzymes	Substrate present - enzymatic conversion - product changes swelling of gel - release of drug

Magnetic	Magnetic particles dispersed in alginate microshperes	Applied magnetic field - change in pores in gel - change in swelling - release of drug

ตารางที่ 2.1 (ต่อ) สิ่งกระตุ้นที่ส่งผลต่อการปลดปล่อยยาของพอลิเมอร์

Stimulus	**Hydrogel**	**Mechanism**
Thermal	Thermoresponsive hydrogel poly(N-isopropylacrylamide)	Change in temperature - change in polymer-polymer and water-polymer interactions - change in swelling - release of drug
Electrical	Polyelectrolyte hydrogel	Applied electric field - membrane charging - electrophoresis of charged drug - change in swelling - release of drug
Ultrasound irradiation	Ethylene-vinyl alcohol hydrogel	Ultrasound irradiation - temperature increase - release of drug

2.4 **ตัวนำส่งยาในอุดมคติและสมบัติเบื้องต้น**

ถึงแม้การพัฒนาของระบบนำส่งเกิดขึ้นอย่างมากมาย แต่อย่างไรก็ตามรูปแบบของการใช้พอลิเมอร์มาเป็นตัวควบคุมการปลดปล่อยยาเป็นที่นิยมและใช้กันแพร่หลาย ดังนั้นตัวนำส่งยาในอุดมคติควรมีลักษณะพิเศษ [6] ดังนี้

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

คุณสมบัติเบื้องต้นของตัวนำส่งยา [5] มีดังนี้

1. ขนาดอนุภาค พบว่า อนุภาคที่มีขนาดต่างกันจะมีการกระจายในร่างกายต่างกัน ซึ่งอนุภาคที่เล็กเกินไป เมื่อฉีดเข้าเส้นเลือดจะถูกกำจัดออกจากร่างกายได้ง่าย
2. ลักษณะของพื้นผิว อันได้แก่ ประจุ ความชอบน้ำ (hydrophilicity)

3.ความสามารถในการเก็บรักษาและปลดปล่อยตัวยา เช่น เวซิเคิล (vesicle) ที่ผนังมีคอเลสเทอรอล (cholesterol) เป็นส่วนประกอบสามารถชะลอการปลดปล่อยตัวยาได้นานกว่าเวซิเคิลที่ไม่มีส่วนประกอบของคอเลสเทอรอล

4. ความคงตัวของระบบนำส่งยา ตัวอย่างเช่น ในการตั้งสูตรตำรับที่ไม่ดี อาจทำให้มีการรวมตัวของอนุภาคเล็ก ๆ เช่น อิมัลชัน (emulsion) เกิดเป็น หยด (droplet) ขนาดใหญ่ขึ้น ส่งผลให้คุณสมบัติเปลี่ยนไปและไม่คงตัว

5. ความเป็นพิษและความปลอดภัยในการใช้ เช่น พบว่าโดยทั่วไปอนุภาคที่มีประจุบวกจะมีความเป็นพิษมากกว่าอนุภาคที่ไม่มีประจุ

2.5 **พอลิเมอร์ในระบบตัวนำส่งยา** [6]

ในปัจจุบันการใช้งานของพอลิเมอร์ในระบบนำส่งยามีการเจริญเติบโตขึ้นอย่างมาก เพื่อให้เข้าใจความสัมพันธ์และปัจจัยของพอลิเมอร์ต่างๆ ที่มีผลต่อระบบนำส่งยา จึงแบ่งพอลิเมอร์ที่นำมาใช้ในระบบการนำส่งยาเป็นประเภทใหญ่ๆ ได้ดังนี้

2.5.1 พอลิเมอร์ที่ย่อยสลายได้ในร่างกาย (Biodegradable or Bioerodible Polymers)

2.5.2 พอลิเมอร์ที่ใช้ยึดติดกับเนื้อเยื่อบุเมือกในร่างกาย (Mucoadhesive Polymers)

2.5.3 พอลิเมอร์ที่ยึดเกาะด้วยโมเลกุลยา (Polymer Containing Pendant Bioactive Substituents)

2.5.4 พอลิเมอร์ที่มีประจุบนโครงสร้าง (Ionic Polymers)

2.5.5 โอลิโกเมอร์ (Oligomer)

2.5.1 **พอลิเมอร์ที่ย่อยสลายได้ในร่างกาย (Biodegradable or Bioerodible Polymers)**

ความสนใจในการนำพอลิเมอร์ที่ย่อยสลายได้ มาประยุกต์ในงานด้านการนำส่งยานั้น เนื่องจากเหตุผลหลัก คือ สามารถที่จะขยายผลงานจากงานวิจัยมาสู่การนำมาใช้งานจริง เนื่องจากการนำวัสดุที่ไม่สามารถย่อยสลาย เมื่อใส่เข้าไปในร่างกาย หลังจากที่ปลดปล่อยยาแล้ว วัสดุเหล่านั้นจะยังคงหลงเหลืออยู่ภายในร่างกายและในช่วงระยะเวลาหนึ่งๆ อาจทำให้เกิดพิษต่อ

พอลิเมอร์ที่ย่อยสลายสามารถพิจารณาได้จากหน่วยของมอนอเมอร์หรือพันธะระหว่างหน่วยของมอนอเมอร์ที่ง่ายต่อการสลายพันธะไม่ว่าจะด้วยกระบวนการไฮโดรลิซิสหรือด้วยเอนไซม์ เช่น พอลิเอสเทอร์ พอลิคาร์บอเนต พอลิแอซีทัล เป็นต้น ซึ่งประกอบด้วยพันธะเชื่อมขวางแต่ละหน่วยมอนอเมอร์ที่ง่ายต่อการไฮโดรลิซิส และพอลิเมอร์ธรรมชาติ เช่น พอลิเปปไทด์ และพอลิแซกคาไรด์ เป็นต้น จะประกอบด้วยพันธะที่ง่ายต่อการสลายด้วยเอนไซม์ สมบัติทางกายภาพที่มีผลต่ออัตราการย่อยสลายของพอลิเมอร์

1. ความสามารถในการละลายและการแพร่ผ่านของน้ำ

ความชอบน้ำของพอลิเมอร์จะเป็นตัวกำหนดอัตราการไฮโดรลิซิลทั้งจากภายในเนื้อพอลิเมอร์และผิวหน้าวัสดุพอลิเมอร์ ถ้าในกระบวนการสลายตัวด้วยน้ำเกิดผลผลิตเป็นพวกกรดหรือด่างจะก่อให้เกิดการเร่งกลไกการย่อยสลาย (autocatalysis) เร่งให้พอลิเมอร์ถูกย่อยสลายได้เร็วขึ้น

2. ความเป็นผลึกของพอลิเมอร์

บริเวณอสัณฐานของพอลิเมอร์เท่านั้นที่น้ำและเอนไซม์ซึมผ่านเข้าไปได้ง่าย จึงเป็นบริเวณที่ง่ายต่อการถูกทำลายด้วยน้ำหรือเอนไซม์

3. อุณหภูมิสถานะคล้ายแก้ว

เนื่องจากสมบัติคล้ายแก้วหรือคล้ายยาง มีผลต่อการเคลื่อนไหวของสายโซ่พอลิเมอร์ ซึ่งมีผลกระทบต่อการซึมผ่านของน้ำหรือเอนไซม์ที่เข้าไปทำลายพันธะด้วย ดังนั้นอุณหภูมิสถานะคล้ายแก้ว จึงเป็นปัจจัยสำคัญอีกปัจจัยหนึ่งที่เป็นตัวกำหนดการย่อยสลาย

4. ลักษณะทางกายภาพ อาทิเช่น ขนาด พื้นที่ผิวต่อปริมาตร

2.5.2 **พอลิเมอร์ที่ใช้ยึดติดกับเนื้อเยื่อบุเมือกในร่างกาย** (Mucoadhesive Polymers)

พอลิเมอร์ที่ใช้ยึดติดกับเนื้อเยื่อบุเมือกในร่างกาย คือ พอลิเมอร์ที่นำมาใช้ส่งยาไปสู่บริเวณที่เป็นน้ำเมือก ได้แก่ ในท่อทางเดินกระเพาะอาหารและลำไส้ และในกระเพาะอาหาร ซึ่งพอลิเมอร์เหล่านี้จะต้องประกอบด้วยคุณลักษณะที่เหมาะสมกับภาวะที่เป็นเมือกในท่อทางเดินกระเพาะอาหารและลำไส้ การทำให้วัสดุยึดเกาะติดกับผิวหนังที่เป็นเมือกนั้น ทำได้ 2 วิธี คือ (1) ทำให้เกิดพันธะยึดติดกับเยื่อบุเมือก (2) การเข้าไปแทรกตัวที่ผิวน้ำเมือก ซึ่งป้องกันผิวหน้าของเยื่อบุเมือก ทั้งนี้พอลิเมอร์ที่ใช้ยึดติดกับเนื้อเยื่อบุเมือก ควรเป็นพอลิเมอร์ที่เป็นเส้นตรงหรือมีโครงสร้างร่างแหเล็กน้อย และประกอบด้วย (1) หมู่คาร์บอกซิเลต เพราะมันสามารถเกิดปฏิกิริยากับ โอลิโกแซกคาไรด์ของเยื่อเมือก (2) มีประจุลบอย่างมาก (3) มีความยืดหยุ่น (4) ควรมีแรงตึงผิว (5) มีน้ำหนักโมเลกุลสูง ลักษณะเด่นของพอลิเมอร์ที่ใช้ยึดติดกับเนื้อเยื่อในร่างกาย คือ ความสามารถในการเกิดพันธะเชิงกายภาพด้วยการพันกันของสายโซ่โมเลกุลที่ทำให้พอลิเมอร์สามารถแทรกตัวเข้าไปยังบริเวณน้ำเมือกได้ดี

2.5.3 **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 ควรมีน้ำหนักโมเลกุลมากพอที่

2.5.4 **พอลิเมอร์ที่มีประจุบนโครงสร้าง** (Ionic Polymers)

พอลิเมอร์ที่มีประจุที่ใช้เป็นตัวนำส่งยามีทั้งระบบของพอลิเมอร์ที่ละลายน้ำได้และไม่ละลายน้ำ ซึ่งพอลิเมอร์ที่ไม่สามารถละลายน้ำนิยมใช้ในกระบวนการปลดปล่อยยามากกว่า โดยจะอยู่ในรูปแบบเรซินที่แลกเปลี่ยนไอออน แบ่งได้ 2 ชนิด ได้แก่ เรซินที่แลกเปลี่ยนไอออนบวก และเรซินที่แลกเปลี่ยนไอออนลบ การแบ่งแยกชนิดของตัวแลกเปลี่ยนไอออนนั้น จะพิจารณาจากประจุตรงข้ามที่เคลื่อนที่ว่ามีประจุบวกหรือลบ กล่าวอีกนัยคือ พิจารณาที่หมู่ห้อย โดยถ้าเรซินที่มีหมู่ห้อยประจุลบ จะเป็นการแลกเปลี่ยนไอออนบวก ส่วนเรซินที่ประจุบวกจะเป็นการแลกเปลี่ยนไอออนลบ โดยเรซินที่ใช้อาจเป็นพวกพอลิแซกคาไรด์ สารอนินทรีย์ และสารอินทรีย์ที่ได้จากการสังเคราะห์ 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

2.5.5 **โอลิโกเมอร์** (Oligomer)

การนำโอลิโกเมอร์มาใช้ พบว่ามีประโยชน์ในด้านการปลดปล่อยยา โดยเฉพาะการให้ยาทางการรับประทานและทางผิวหนัง เพราะโอลิโกเมอร์สามารถที่จะแทรกผ่านสิ่งกีดขวางได้ง่ายและเกิดการดูดซึมยาได้ง่ายกว่าพอลิเมอร์

ในระบบตัวนำส่งยานั้น ช่วงแรกจะใช้พอลิเมอร์สังเคราะห์นำมาทำเป็นตัวนำส่งยาโดยเลือกตามสมบัติทางกายภาพของพอลิเมอร์นั้น ๆ ดังในตารางที่ 2.2

ตารางที่ 2.2 สมบัติทางกายภาพของพอลิเมอร์ที่นำมาเลือกใช้เป็นตัวนำส่งยา

ชนิดพอลิเมอร์	**สมบัติทางกายภาพ**
พอลิยูรีเทน	ความยืดหยุ่น
พอลิไซล็อกเซน	ฉนวนไฟฟ้า
พอลิเมทิลเมทาไครเลท	ความโปร่งใส
พอลิไวนิลแอลกอฮอล์	ความเป็นขั้ว
พอลิเอทิลีน	ความเหนียวและบวมตัวช้า
พอลิไวนิลไพโรลิโดน	สารแขวนลอย

ต่อมาได้มีการพัฒนาตัวนำส่งยาโดยได้หันมาใช้พอลิเมอร์ที่สามารถที่จะย่อยสลายได้ภายในร่างกาย เช่น

พอลิแลคไทด์ (Polylactides)

พอลิไกลโคไลด์ (Polyglycolides)

โคพอลิเมอร์ของพอลิแลคไทด์กับพอลิไกโคไลด์ (Poly(lactide-co-glycolides) (PLGA))

พอลิแอนไฮไดรด์ (Polyanhydrides).

ไคติน-ไคโตซาน (chitin-chitosan)

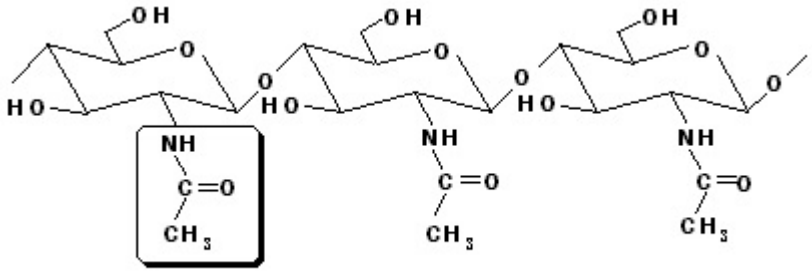
เจลาติน (gelatin)

ในงานวิจัยนี้เลือกใช้พอลิเมอร์ธรรมชาติชนิดไคโตซาน และโซเดียมไคโตซานฟอสเฟสซึ่งเป็นอนุพันธ์ของไคโตซาน เพราะในประเทศไทยนั้นมีข้อได้เปรียบทางด้านวัตถุดิบที่ใช้ในการผลิตไคติน-ไคโตซาน และยังมีลักษณะโดดเด่นคือ ไม่เป็นพิษ สามารถสลายตัวได้และมีความเข้ากันได้ทางชีวภาพ ซึ่งเป็นสมบัติที่ตรงตามตัวนำส่งยาในอุดมคติ ดังนั้น จึงเหมาะสมที่จะนำมาประยุกต์ใช้เป็นตัวนำส่งยา

2.6 **ไคตินและไคโตซาน** [8]

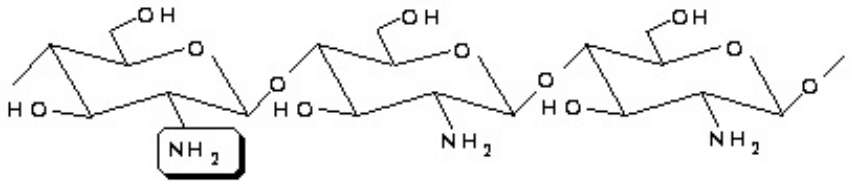
ไคติน-ไคโตซานมีชื่อทางเคมีว่า Poly[β-(1-4)–2–acetamido-2–deoxy–D–glucopyranose] หรือ Poly N-acetyl-glucosamine เป็นสารโคพอลิเมอร์ธรรมชาติของ anhydro-N-acetyl-D-glucosamine และ anhydro-D-glucosamine ถ้าสัดส่วนการอยู่ร่วมกันของมอนอเมอร์ชนิดแรกมากกว่าจะแสดงสมบัติเด่นของไคติน แต่ถ้าสัดส่วนการอยู่ร่วมกันของมอนอเมอร์ ชนิดที่สองมากกว่าจะแสดงสมบัติเด่นของไคโตซาน ซึ่งลักษณะของโคพอลิเมอร์นี้จะมี

ไคตินมีสูตรทางเคมีของโมโนเมอร์คือ $C_8H_{13}NO_5$ พบได้ในเปลือกของสัตว์ เช่น กุ้ง ปู กั้ง เปลือกหุ้มของแพลงตอน แกนของปลาหมึก แมงกะพรุน หรือ ดาวทะเล นอกจากนั้นยังพบในเปลือกหุ้มแข็งของแมลง และยังพบในผนังของเห็ด รา และยีสต์บางชนิด ไคตินในธรรมชาติเป็นของแข็งอันยรูป ในทางปฏิบัติไคตินละลายได้ในกรดอนินทรีย์ เช่น กรดเกลือ กรดกำมะถัน และกรดฟอสฟอริก กรอฟอร์มิกที่ปราศจากน้ำแต่ไม่ละลายในด่างเจือจาง แอลกอฮอล์ และตัวทำละลายอินทรีย์อื่นๆ ดังนั้นจึงนิยมใช้ไคตินในรูปของแข็งโดยตรง



รูปที่ 2.8 โครงสร้างเคมีของไคติน [9]

ไคโตซานมีชื่อทางเคมีว่า Poly[β-(1-4)–2–amino-2–deoxy–D–glucopyranose] หรือ Poly D-glucosamine ซึ่งมีสูตรทางเคมีของโมโนเมอร์คือ $C_8H_{11}NO_4$ เกิดจากปฏิกริยาการกำจัดหมู่อะซิทิลของไคติน หรือเรียกว่า ปฏิกิริยา deacetylation ของไคตินด้วยด่างเข้มข้น ทำให้โครงสร้างของไคตินบางส่วนเปลี่ยนแปลงไปโดยเฉพาะหมู่ฟังก์ชันที่มีธาตุไนโตรเจน (ในรูปหมู่อะซีตามิโด $-NHCOCH_3$ เปลี่ยนไปเป็นรูปของหมู่อะมิโน $-NH_2$) ที่ตำแหน่งคาร์บอนตัวที่ 2 ดังรูปที่ 2.9 สมบัติทางกายภาพและทางเคมีของไคโตซานเป็นพอลิเมอร์สายยาวที่มีประจุบวกเนื่องจากมีหมู่อะมิโน (ในรูป $-NH_3^+$) ปกติไคโตซานละลายได้ดีในกรดอินทรีย์ เช่น กรดแอซีติก กรดโพรพานิก กรดแลกติก เป็นต้น



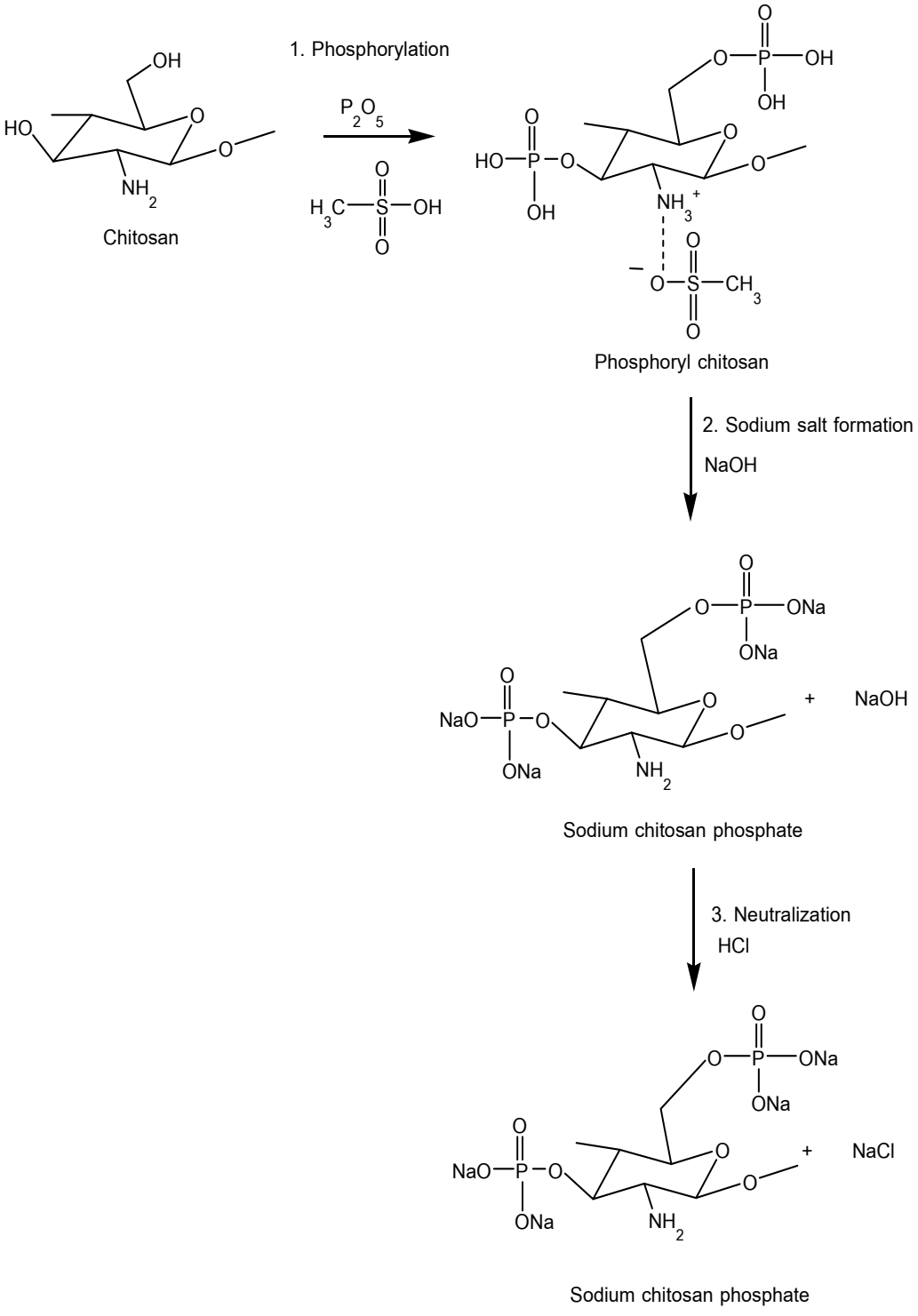
รูปที่ 2.9 โครงสร้างเคมีของไคโตซาน [10]

สารละลายของไคโตซานมีความเหนียวใส สามารถขึ้นรูปได้หลายแบบ เช่น แผ่นเยื่อบาง เจล เม็ด เส้นใย คอลลอยด์ เป็นต้น ไม่เป็นพิษต่อสิ่งมีชีวิต และย่อยสลายได้ตามธรรมชาติ จึงมีความปลอดภัยในการนำเอา ไคติน-ไคโตซาน มาประยุกต์ใช้งานด้านต่างๆ เช่น การเกษตร การอาหาร การจัดการคุณภาพน้ำ การแพทย์ ยาและเครื่องสำอางค์ เป็นต้น

สาทิตย์ ศึกษาผลของการนำเอาแผ่นไคโตซานมาใช้ปิดแผลผ่าตัดในโพรงจมูก เปรียบเทียบผลกับการใช้ผ้าก๊อซ พบว่าแผ่นไคโตซานช่วยให้ผู้ป่วยมีความเจ็บป่วยน้อยกว่าและช่วยลดความรุนแรงในการสูญเสียเลือดในขณะถอดผ้าปิดแผลออก แต่ไม่พบความแตกต่างในการสูญเสียเลือดขณะทำการปิดแผลและการหายเป็นปกติของบาดแผล [8]

2.7 โซเดียมไคโตซานฟอสเฟส

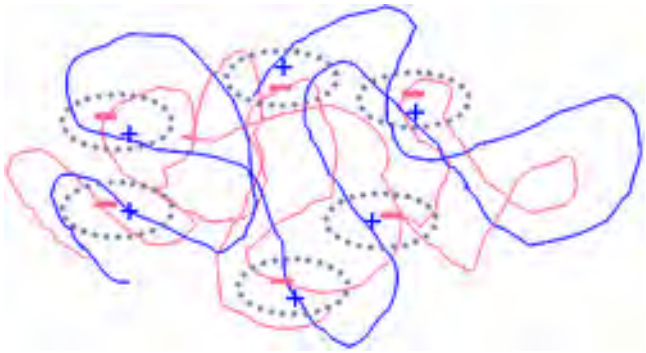
โซเดียมไคโตซานฟอสเฟสเป็นอนุพันธ์ตัวหนึ่งของไคโตซานที่มีสมบัติที่น่าสนใจหลายอย่าง เช่น เป็นตัวต่อต้านการยับยั้งการติดเชื้อได้ และสามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับสารที่มีประจุบวกได้ [11] โซเดียมไคโตซานฟอสเฟตที่ใช้ในงานวิจัยนี้สามารถสังเคราะห์จากปฏิกิริยาฟอสโฟริลเลชัน โดยโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตสามารถสังเคราะห์ได้ 3 ขั้นตอน คือ ปฏิกิริยาฟอสฟอริลเลชัน (phosphorylation reaction) การก่อเกิดเกลือโซเดียม (sodium salt formation) เพื่อปรับปรุงสมบัติการละลายให้ดีขึ้น โดยการทำเป็นเกลือของโลหะหมู่1และการทำให้เป็นกลาง (neutralization) รูปที่ 2.10



รูปที่ 2.10 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์โซเดียมไคโตซานฟอสเฟต [2]

Win และคณะ [11] ได้ทำการศึกษาระบบของเม็ดเจลไคโตซานฟอสเฟต โดยใช้ประจุลบไตรพอลิฟอสเฟต (tripolyphosphate) เป็นสารเชื่อมขวาง ซึ่งไคโตซานฟอสเฟตมีค่าการแทนที่ของหมู่ฟังก์ชัน (degree of substitution) เป็น 0.14 จึงทำให้ไคโตซานฟอสเฟตสามารถละลายในกรด

จากโครงสร้างของไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟต จะเห็นว่าสารทั้งสองตัวเป็นสารโมเลกุลขนาดใหญ่ที่ประกอบไปด้วยหมู่ฟังก์ชันที่มีความเป็นประจุอยู่คือ ประจุบวกและประจุลบ ตามลำดับ หรือที่เรียกว่า พอลิไอออน ดังนั้น สารทั้งสองตัวที่มีประจุแตกต่างกันจึงสามารถทำให้เกิดเป็นสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนได้ รูปที่ 2.11 ซึ่งในกระบวนการเกิดเป็นสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนนั้น สามารถเกิดได้ง่ายในภาวะที่ไม่รุนแรง เพราะว่าสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนนั้นเกิดผ่านการเชื่อมโยงทางกายภาพ กล่าวคือ เป็นเกิดการกระทำระหว่างประจุ ซึ่งในจุดนี้เองจึงถือได้ว่าเป็นข้อดีของกระบวนการนี้ จึงเหมาะที่จะนำมาประยุกต์เป็นวิธีการเตรียมตัวนำส่งยา [12]



รูปที่ 2.11 โครงสร้างของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อน

เนตสวาสดิ์ และ คณะ [2] ได้ศึกษาการเตรียมพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและ ไคโตซานฟอสเฟต พบว่า สารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนที่ได้จากการหยดสารละลายไคโตซานฟอสเฟตลงในสารละลายไคโตซานที่อัตราส่วนโดยน้ำหนักไคโตซานฟอสเฟตต่อไคโตซานเป็น 5:1 และ 20:1 ลักษณะของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนทั้งสองอัตราส่วนที่ผ่านการย้อมสีที่มีประจุและนำไปตรวจสอบสัณฐานวิทยาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องผ่านแล้วพบว่าสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและไคโตซานฟอสเฟตมีลักษณะเป็นอนุภาคทรงกลมโดยการเรียงตัวของพอลิเมอร์มีลักษณะเป็น แกนกลางและเปลือกนอก (core-shell) คือ มีพอลิเมอร์ที่มีประจุหนึ่งเป็นแกนกลางและมี พอลิเมอร์ที่มีประจุตรงกันข้ามเรียงตัวบริเวณเปลือกรอบนอก

Du และคณะ [12] ได้ศึกษาการบวมตัวของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนของคาร์บอกซีเมทิลคอนยัคกลูโคแมนแนน (Carboxymethyl Konjac Glucomannan, CKGM) กับไคโตซาน (chitosan, CS) ที่มีความว่องไวของอัตราการบวมตัวต่อค่า pH เพื่อใช้เป็นตัวนำส่งยาโบวินเซรัมอัลบูมิน (bovine serum albumin) โดยศึกษาในตัวกลางที่มีค่าความเป็นกรด-ด่างต่างๆ พบว่า ที่ pH 5.5 จะมีจำนวนของประจุบวกของ CS เท่ากับประจุลบของ CKGM ทำให้ค่าการบวมตัวน้อยที่สุด ที่ pH มากกว่า 6.0 จะส่งผลให้ความเป็นประจุลบของหมู่คาร์บอกซิลิกของ CKGM มีมากขึ้นทำให้เกิดการผลักกันเองของประจุลบ ในทำนองเดียวกันกับ ที่ pH น้อยกว่า 4.5 จะทำให้ความเป็นประจุบวกของหมู่อะมิโนของ CS มีค่ามากขึ้น ส่งผลให้เกิดการผลักกันเองของประจุบวก ทำให้ค่าการบวมตัวที่ pH ทั้งสองมีมากกว่าที่ pH 5.5 จากการบวมตัวที่ได้กล่าวมาแล้วส่งผลให้ค่าการปลดปล่อยยาที่ pH 5.5 มีค่าน้อยที่สุดเมื่อเทียบกับภาวะที่ pH มากกว่า 6.0 และน้อยกว่า 4.5

Zheng และคณะ [13] ศึกษาการจับยาที่ชอบน้ำ (hydrophilic drug) ของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนของไคโตซาน (chitosan, CS) กับพอลิแอสพาติกแอซิดโซเดียมซอลท์ (polyaspartic acid sodium salt, PAsp) ด้วยวิธีการดูดซับ โดยการนำเอาสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนมาแช่ในสารละลายยานาน 2 ชั่วโมง พบว่าอนุภาคมีความสามารถในการจับยาได้ ร้อยละ 30 โดยที่ยาจะถูกดูดซับอยู่ที่บริเวณผิว นอกจากนี้ ยายังมีการแทรกเข้าไปในตัวของอนุภาค ซึ่งสามารถยืนยันผลได้จากการนำเอาอนุภาคไปส่องดูลักษณะด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องผ่าน จะเห็นว่าขนาดของอนุภาคมีค่ามากขึ้นและสีของอนุภาคมีความเข้มมากขึ้นหลังจากนำอนุภาคไปแช่ในสารละลายยาแล้ว นอกจากนี้ เมื่อศึกษาการปลดปล่อยยาใน

Cafaggi และคณะ [14] ศึกษาการจับยาของอนุภาคนาโนที่มีผิวเป็นประจุบวกและลบ ที่เตรียมได้จากการกระทำทางไฟฟ้าระหว่างสารประกอบเชิงซ้อนซิสพลาติน-แอลจิเนท (cisplatin-alginate complex) ที่มีประจุลบกับไคโตซาน (chitosan) ที่มีประจุบวก พบว่าอนุภาคนาโนที่มีผิวเป็นประจุเป็นบวกและลบสามารถกักเก็บยาซิสพลาตินได้ร้อยละ 13-21 และ 18 โดยน้ำหนัก ตามลำดับ จากการศึกษาการปลดปล่อยยาจากอนุภาคนาโนในสารละลายบัฟเฟอร์ซาไลน์ (saline-buffer solution) พบว่า อนุภาคนาโนที่มีประจุเป็นบวกและลบสามารถปลดปล่อยยาออกมาได้ร้อยละ 50 และ 40 โดยน้ำหนัก ตามลำดับ และค่อยๆ ลดลงไปภายในเวลา 6 วัน

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 วัตถุดิบและสารเคมี

- ไคโตซาน เกรดความหนืดต่ำ บริษัท Fluka (Japan)
- โซเดียมไคโตซานฟอสเฟต [2]
- ลาเบทาลอลไฮโดรคลอไรด์ บริษัท Sigma-Aldrich (USA)
- โซเดียมไดโคลฟีแนค บริษัท Sigma-Aldrich (USA)
- อะเซทามิโนเฟน บริษัท Sigma-Aldrich (USA)
- กรดแอซีติก บริษัท LAB-SCAN (Ireland)
- สารละลายแอซีโตน เกรดทางการค้า บริษัท Zen point (Thailand)
- สารละลายเอทานอล เกรดทางการค้า บริษัท Zen point (Thailand)
- โซเดียมไฮโดรเจนคาร์บอเนต บริษัท Scharlau chemie S.A. (Spain)
- กรดไฮโดรคลอริก บริษัท J.T. Baker (USA)
- โซเดียมไฮดรอกไซด์ บริษัท Ajax Finechem (New Zealand)

3.2 อุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในการทดลอง

- อุปกรณ์เครื่องแก้ว
- เครื่องอัลตราโซนิก
- เครื่องปั่นเหวี่ยงแยกตะกอน
- เครื่องทำแห้งเยือกแข็งภายใต้สูญญากาศ

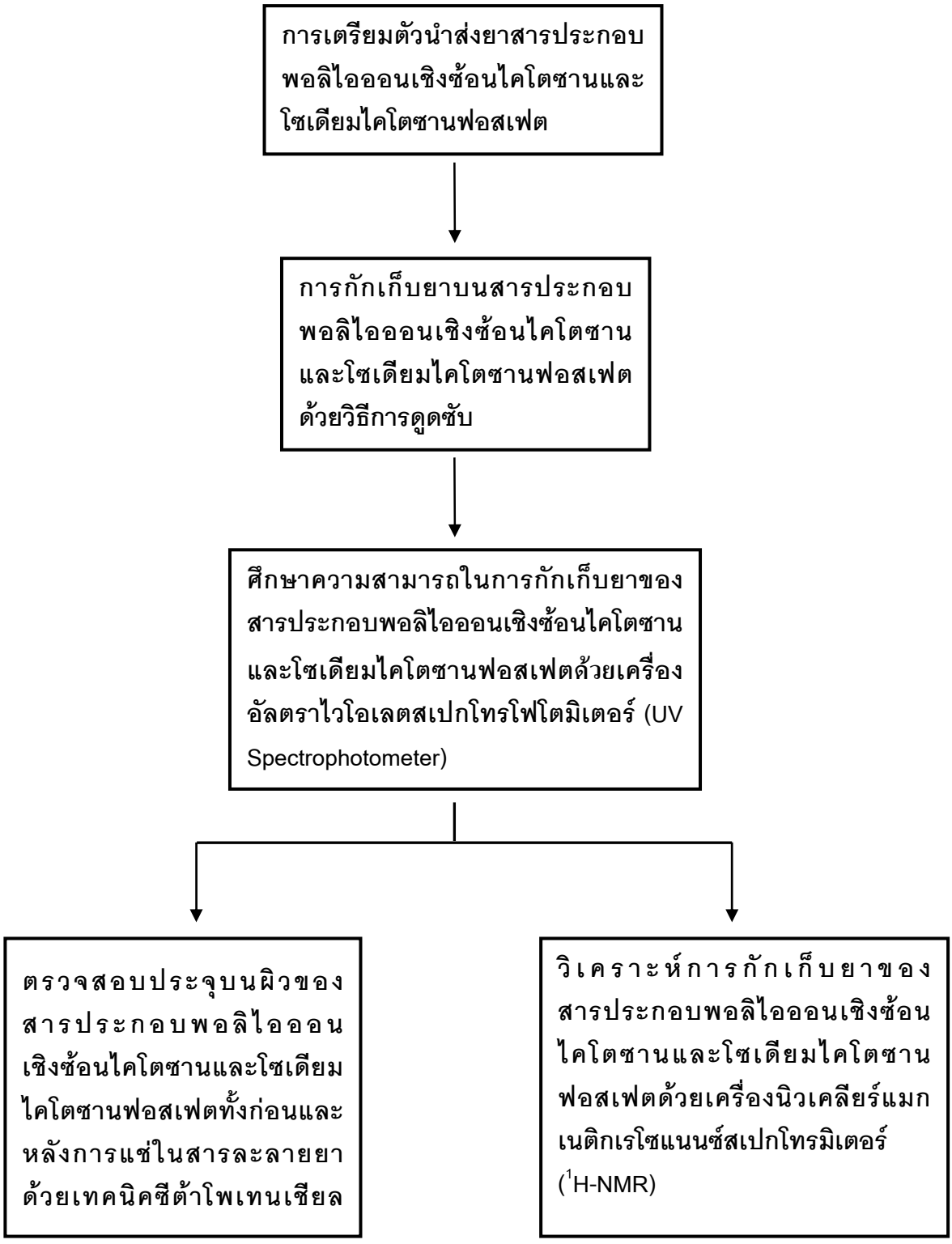
3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวิเคราะห์

- เครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรมิเตอร์ (NMR) ยี่ห้อ VARIAN รุ่น unity INOVA ประมวลผลด้วยคอมพิวเตอร์ SUN Microsystem (ศูนย์เครื่องมือวิจัยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย)
- เครื่องวิเคราะห์ประจุบนพื้นผิว (Zeta potential) รุ่น Zeta Meter 3.0+ (ฝ่ายวิจัยวิทยาลัยปิโตรเลียมและปิโตรเคมี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย)

- เครื่องอัลตราไวโอเลตสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ (UV Spectrophotometer) ยี่ห้อ analytic jena รุ่น specord s 100 (ภาควิชาวัสดุศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย)

3.4 ขอบเขตการทดลอง

ขอบเขตการทดลองแสดงดังรูปที่ 3.1



รูปที่ 3.1 แผนผังขอบเขตการทดลอง

3.5 วิธีการทดลอง

3.5.1 การเตรียมตัวนำส่งยาสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟต

1. ละลายไคโตซานด้วยสารละลายกรดแอซีติก ความเข้มข้น 0.1 โมลาร์ และละลายโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตด้วยสารละลายโซเดียมไฮโดรเจนคาร์บอเนตความเข้มข้น 0.1 โมลาร์ ตามอัตราส่วนดังตารางที่ 3.1

ตารางที่ 3.1 อัตราส่วนโดยโมลที่ใช้ในการเตรียมสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อน

อัตราส่วนของไคโซานต่อโซเดียมไคโตซานฟอสเฟต (มิลลิกรัม)	**สารละลายกรดแอซีติก (มิลลิลิตร)**	**สารละลายโซเดียมไฮโดรเจนคาร์บอเนต (มิลลิลิตร)**
1:5	3.2	3.2
1:20	3.2	3.2

2. หยดสารละลายโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตลงในสารละลายไคโตซานด้วยอัตราการหยดเป็น 6 หยดต่อนาที ที่อุณหภูมิห้องภายใต้การสั่นด้วยเครื่องอัลตราโซนิค ดังรูปที่ 3.2

รูปที่ 3.2 เครื่องอัลตราโซนิค

3. เก็บสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อน โดยทำการปั่นแยกตะกอนด้วยเครื่องปั่นเหวี่ยงด้วยอัตราเร็วในการเหวี่ยงเป็น 10,000 รอบต่อนาที ภายใต้อุณหภูมิ 15 องศาเซลเซียส จากนั้นนำสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนที่ได้ไปทำให้แห้งภายใต้ความดัน ณ จุดเยือกแข็ง ด้วยเครื่องทำแห้งเยือกแข็งภายใต้สุญญากาศ

3.5.2 การกักเก็บยาบนสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตด้วยวิธีการดูดซับ

1. เตรียมสารละลายยา โดยนำยาลาเบทาลอลไฮโดรคลอไรด์ โซเดียมไดโคลฟีแนค และอะเซทามิโนเฟน ที่มีประจุเป็นบวก [15] ลบ [16] และไม่มีประจุ [17] ตามลำดับ แต่ละชนิดมาละลายในน้ำกลั่นให้มีความเข้มข้นอยู่ในช่วง 0.05-1.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร

2. นำสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนที่บดแล้วในข้อ 3.5.1 ปริมาณ 4 มิลลิกรัม มาแช่ในสารละลายยาแต่ละชนิดที่เตรียมไว้ปริมาตร 4 มิลลิลิตร ภายใต้การเขย่าด้วยเครื่องเขย่า vortex 15 นาทีแล้วแช่ทิ้งไว้นาน 2 ชั่วโมง จากนั้นเก็บสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนที่แช่ยาแล้วโดยการปั่นเหวี่ยงตกตะกอน แล้วล้างด้วยน้ำกลั่น 2 ครั้ง เพื่อกำจัดสารที่ไม่ถูกดูดซับบนสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อน

3.5.3 การศึกษาความสามารถในการกักเก็บยาของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตด้วยเครื่องอัลตราไวโอเลตสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ รุ่น specord s 100 (รูปที่ 3.3)

1. <u>การสร้างกราฟเทียบมาตรฐาน (Calibration curve)</u>

   - นำยาลาเบทาลอลไฮโดรคลอไรด์ (Labetalol Hydrochloride, La^{+}) และ ยาอะเซทามิโนเฟน หรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า พาราเซตามอล (Acetaminophen, Pa^{0}) มาละลายใน 0.1 โมลาร์ สารละลายกรดไฮโดรคลอริก ให้ได้ความเข้มข้นอยู่ในช่วง 0.00053 - 0.1167 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร จากนั้นนำสารละลายยาทั้ง 2 ชนิดไปวัดการดูดกลืนแสงที่ความเข้มข้นต่างๆ เพื่อนำค่าการดูดกลืนแสงที่ได้ไปพลอตเส้นกราฟเทียบมาตรฐาน โดยใช้ความยาวคลื่นแสงที่ใช้ในการวัดการดูดกลืนแสงอัลตร้าไวโอเลตของยา La^{+} ที่ 301.23 นาโนเมตร ยา Pa^{0} ที่ 241.94

- ในขณะที่ยาโซเดียมไดโคลฟีแนค (Sodium diclofenac, Di^-) นั้นจะนำมาละลายในสารละลาย 0.1 โมลาร์ โซเดียมไฮดรอกไซด์ ให้ได้ความเข้มข้นอยู่ในช่วง 0.00053 - 0.1167 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร จากนั้นนำสารละลายยาไปวัดการดูดกลืนแสงที่ความเข้มข้นต่างๆ เพื่อนำค่าการดูดกลืนแสงที่ได้ไปพลอตเส้นกราฟเทียบมาตรฐาน โดยใช้ความยาวคลื่นแสงที่ใช้ในการวัดการดูดกลืนแสงอัลตร้าไวโอเลตของยา Di^- ที่ 274.72 นาโนเมตร พร้อมทั้งใช้สารละลาย 0.1 โมลาร์ โซเดียมไฮดรอกไซด์ เป็นสารอ้างอิง

2. <u>ความสามารถในการดูดซับยา</u>

ในการศึกษาความสามารถในการกักเก็บยาจะทำด้วยวิธีวัดโดยตรง คือ จะทำลายสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนที่ได้ในข้อ 3.5.2 แล้ววัดจากตัวยาที่ปล่อยออกมาโดยตรง ซึ่งความสามารถในการกักเก็บยานั้นจะคำนวนให้อยู่ในค่าร้อยละความสามารถในการดูดซับยา การทำลายสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนที่แช่ยาแล้วสามารถทำได้โดยละลายในสารละลาย 0.1 โมลาร์ กรดไฮโดรคลอริกปริมาตร 4 มิลลิลิตร ภายใต้การสั่นด้วยเครื่องอัลตราโซนิคนาน 15-20 นาที สำหรับพอลิไอออนเชิงซ้อนที่ดูดซับยาลาเบทาลอลไฮโดรคลอไรด์ หรือ ยาอะเซทามิโนเฟน ส่วนพอลิไอออนเชิงซ้อนที่ดูดซับยาโซเดียมไดโคลฟีแนคนั้นจะใช้สารละลายกรด 0.1 โมลาร์ ไฮโดรคลอริกปริมาตร 50 ไมโครลิตร หยดลงไปก่อนแล้วสั่นด้วยเครื่องอัลตราโซนิคนาน 15-20 นาที เพื่อทำลายสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อน จากนั้นจึงใส่สารละลายด่าง 0.1 โมลาร์ โซเดียมไฮดรอกไซด์ลงไปปริมาตร 4 มิลลิลิตรเพื่อละลายยาโซเดียมไดโคลฟีแนคที่ถูกปลดปล่อยออกมา แล้วนำสารละลายไปหาค่าความเข้มข้นของยาด้วยเครื่องอัลตราไวโอเลตสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ วัดค่าการดูดกลืนแสงอัลตราไวโอเลตของยาที่ถูกดูดซับบนสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อน โดยค่าการดูดกลืนแสงได้มาจากการหักล้างกับสารละลายพอลิไอออนเชิงซ้อนที่ใช้เป็นสารอ้างอิง จากนั้นนำค่าการดูดกลืนแสงอัลตราไวโอเลตของยาที่ถูกดูดซับบนสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อน ที่ได้เทียบกับเส้นกราฟเทียบมาตรฐานของยาแต่ละชนิด เพื่อคำนวณความเข้มข้นของยาที่ถูกดูดซับ (มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร) แล้วคำนวณหาปริมาณยา

$$\text{ร้อยละความสามารถในการดูดซับยา} = \frac{\text{ปริมาณยาที่อยู่ในสาร (มิลลิกรัม)} \times 100}{\text{น้ำหนักของสารที่ใช้ (มิลลิกรัม)}}$$

รูปที่ 3.3 เครื่องอัลตราไวโอเลตสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ รุ่น specord s 100

3.5.4 การตรวจสอบประจุบนผิวของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตทั้งก่อนและหลังการแช่ในสารละลายยาด้วยเทคนิคซีต้าโพเทนเชียล (Zeta potential)

การตรวจสอบประจุบนพื้นผิวของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตทั้งก่อนและหลังการแช่ในสารละลายยาแต่ละชนิดที่ความเข้มข้นยา 1.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ด้วยเทคนิคซีต้าโพเทนเชียล (Zeta potential) รุ่น Zeta Meter 3.0+ ดังแสดงในรูป 3.4 โดยนำสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตทั้งก่อนและหลังการแช่ในสารละลายยามากระจายตัวในน้ำกลั่นแล้วใส่ลงในเซลล์ที่ใช้ในการทดสอบ จากนั้นให้ศักย์ไฟฟ้า 150 มิลลิโวลต์ อนุภาคที่มีประจุบวกจะเคลื่อนที่เข้าหาขั้วอิเล็กโทรดที่เป็นลบ ในทำนองเดียวกัน อนุภาคที่มีประจุลบจะเคลื่อนที่เข้าหาขั้วอิเล็กโทรดที่เป็นบวก สังเกตุการเคลื่อนที่ของอนุภาคโดยใช้กล้องจุลทรรศน์ ทำการทดสอบ 10 ครั้ง แล้วนำค่าที่ได้ไปหาค่าเฉลี่ย

รูปที่ 3.4 เครื่องซีต้าโพเทนเชียล รุ่น Zeta Meter 3.0+

3.5.5 การวิเคราะห์การดูดซับยาของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตด้วยเครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรมิเตอร์ รุ่น unity INOVA ยี่ห้อ VARIAN (รูปที่ 3.5)

การวิเคราะห์ตัวยาในสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟต โดยใช้เทคนิค ^{1}H-Nuclear magnetic resonance spectroscopy (^{1}H-NMR) ความถี่ 500 MHz spin 20 Hz ที่อุณหภูมิห้อง โดยใช้สารละลาย 3-(Trimethylsilyl)-1-propanesulfonic acid sodium salt (DSS) ร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก เป็นสารอ้างอิง

การเตรียมสารตัวอย่างสามารถทำได้โดยนำสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนที่ดูดซับยาแต่ละชนิด จากสารละลายยาความเข้มข้น 1.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร มา 10 มิลลิกรัม สำหรับสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนที่ดูดซับยาลาเบทาลอลไฮโดรคลอไรด์หรือยาอะเซทามิโนเฟนจะถูกทำลายในสารละลายกรด DCl ร้อยละ 0.1 โดยน้ำหนัก ปริมาตร 700 ไมโครลิตร ภายใต้การสั่นด้วยเครื่องอัลตราโซนิคนาน 30 นาที ส่วนสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนที่ดูดซับยาโซเดียมไดโคลฟีแนคนั้นจะใช้สารละลายกรด DCl ร้อยละ 0.1 โดยน้ำหนัก ปริมาตร 50 ไมโครลิตรหยดลงไปก่อนแล้วสั่นด้วยเครื่องอัลตราโซนิคนาน 30 นาทีเพื่อทำลายสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อน จากนั้นจึงใส่สารละลายด่าง NaOD ร้อยละ 0.1 โดยน้ำหนัก ปริมาตร 700 ไมโครลิตรเพื่อละลายยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาจากสารประกอบ

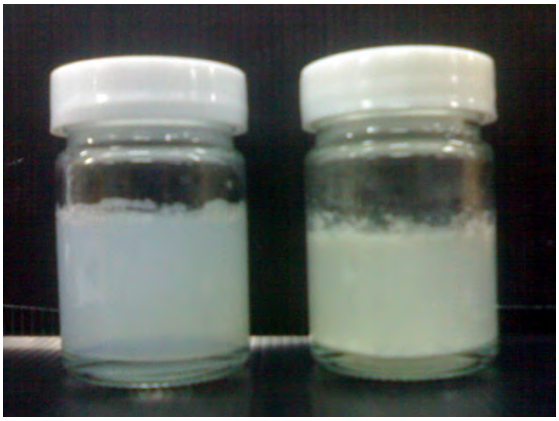
รูปที่ 3.5 เครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรมิเตอร์ รุ่น unity INOVA

บทที่ 4

ผลการทดลองและวิจารณ์ผลการทดลอง

4.1 การเตรียมตัวนำส่งยาสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟต

จากการนำสารละลายโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตที่ละลายในโซเดียมไฮโดรเจนคาร์บอเนตหยดลงไปในสารละลายไคโตซานที่ละลายในกรดแอซีติกภายใต้การสั่นด้วยเครื่องอัลตราโซนิค พบว่า สารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตเกิดขึ้นเป็นอนุภาคเล็ก ๆ กระจายตัวอย่างคงตัวอยู่ในสารละลายผสมมีลักษณะคอลลอยด์ สีขาวขุ่น ดังรูปที่ 4.1 จากนั้น เมื่อนำคอลลอยด์ของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนที่ได้ไปปั่นเหวี่ยงตกตะกอนแล้วทำแห้งเยือกแข็งภายใต้สุญญากาศ คอลลอยด์ที่แห้งภายหลังการปั่นเหวี่ยงตกตะกอนจะเกาะกลุ่มกันเป็นก้อน ต้องนำมาบดเพื่อให้อนุภาคกระจายตัวก่อนที่จะทดสอบการกักเก็บยาที่มีประจุต่อไป รูปที่ 4.2 แสดงสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนที่ผ่านการบดแล้ว



รูปที่ 4.1 ตัวอย่างของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนที่เป็นคอลลอยด์ที่อัตราส่วนโดยโมลเป็น 1:5 และ 1:20 ตามลำดับ

รูปที่ 4.2 ตัวอย่างของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนที่อัตราส่วนโดยโมลเป็น 1:5 และ 1:20 ตามลำดับ ภายหลังการทำแห้งเยือกแข็งและบดให้อนุภาคกระจายตัว

อนุภาคของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตที่เตรียมได้จะมีลักษณะที่เป็น core shell [2] ซึ่งภายในแกนกลางของอนุภาคนั้นจะประกอบไปด้วยสายโซ่พอลิเมอร์ที่เป็นประจุบวกและเปลือกนอกจะเป็นสายโซ่พอลิเมอร์ที่เป็นประจุลบ ในการทดลองนี้มีการเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนโดยโมลของโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตแต่คงที่จำนวนโมลของไคโตซานเพื่อเตรียมอนุภาคสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนที่มีความหนาแน่นของประจุลบที่เปลือกนอกแตกต่างกัน ดังนั้นอนุภาคของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตที่เตรียมได้จะมี 2 ชนิด คือ อนุภาคที่มีความหนาแน่นของประจุลบที่เปลือกนอกน้อยเป็นอนุภาคที่เตรียมได้จากอัตราส่วนโดยโมลของไคโตซานต่อโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตเป็น 1:5 ในขณะที่อัตราส่วนโดยโมล 1:20 จะได้อนุภาคที่มีความหนาแน่นของประจุลบที่เปลือกนอกมากกว่า โดยที่ความหนาแน่นของประจุที่เปลือกนอกนั้นสามารถพิสูจน์ได้จากการตรวจสอบประจุที่ผิวของอนุภาคด้วยเทคนิคซีต้าโพเทนเชียลที่จะกล่าวต่อไปในหัวข้อ 4.5

4.2 การกักเก็บยาบนสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตด้วยวิธีการดูดซับ

ภายหลังจากการเตรียมตัวนำส่งยาสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตแล้ว จึงนำพอลิไอออนเชิงซ้อนที่มีความหนาแน่นของประจุที่เปลือกนอกต่างกันทั้ง 2 ตัวอย่างมากักเก็บยาโดยวิธีการดูดซับ กล่าวคือ นำพอลิไอออนเชิงซ้อนมาแช่ในสารละลายยาที่มีประจุ 3 ชนิด ได้แก่ สารละลายยาลาเบทาลอลไฮโดรคลอไรด์ (La^{+}) สารละลายยาโซเดียมไดโคลฟีแนค (Di^{-}) และ สารละลายยาอะเซทามิโนเฟน (Pa^{0}) ที่ความเข้มข้นเปลี่ยนแปลงจาก 0.05-1.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร เป็นเวลา 2 ชั่วโมง แล้วนำไปคำนวณหาความสามารถในการ

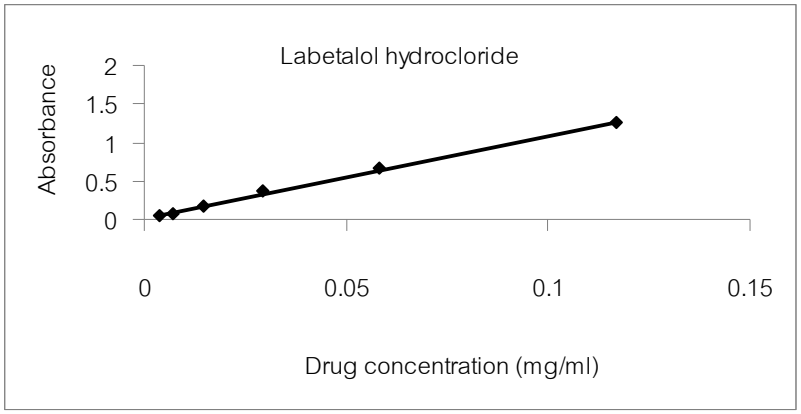
4.3 ศึกษาความสามารถในการกักเก็บยาของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตด้วยเครื่องอัลตราไวโอเลตสเปกโทรโฟโตมิเตอร์

การสร้างกราฟเทียบมาตรฐาน (Calibration curve)

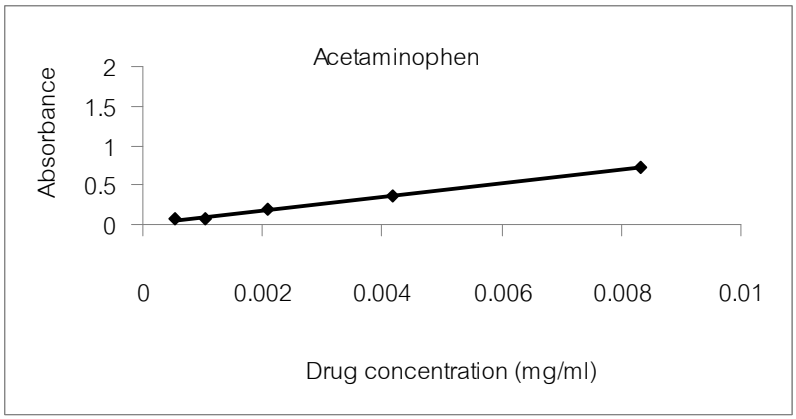
การสร้างกราฟเทียบมาตรฐานของยาลาเบทาลอลไฮโดรคลอไรด์ (La^{+}) จะวัดค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายยาที่ทราบความเข้มข้นแน่นอนที่ 301.23 นาโนเมตร ส่วนกราฟเทียบมาตรฐานของยาอะเซทามิโนเฟน (Pa^{0}) จะวัดค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายยาที่ทราบความเข้มข้นแน่นอนที่ 241.94 นาโนเมตร โดยใช้สารละลายกรดไฮโดรคลอริก 0.1 โมลาร์เป็นสารอ้างอิง ดังแสดงในรูปที่ 4.3 (ก) และรูปที่ 4.3 (ข) ตามลำดับ

ส่วนการสร้างกราฟเทียบมาตรฐานของยาโซเดียมไดโคลฟีแนค (Di^{-}) เนื่องจากยาโซเดียมไดโคลฟีแนค (Di^{-}) ละลายในสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ ดังนั้น การสร้างกราฟเทียบมาตรฐานของยาโซเดียมไดโคลฟีแนค (Di^{-}) จะใช้สารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ 0.1 โมลาร์ เป็นสารอ้างอิง และวัดค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายยาที่ทราบความเข้มข้นที่แน่นอนที่ 274.72 นาโนเมตร ดังแสดงในรูปที่ 4.3 (ค)

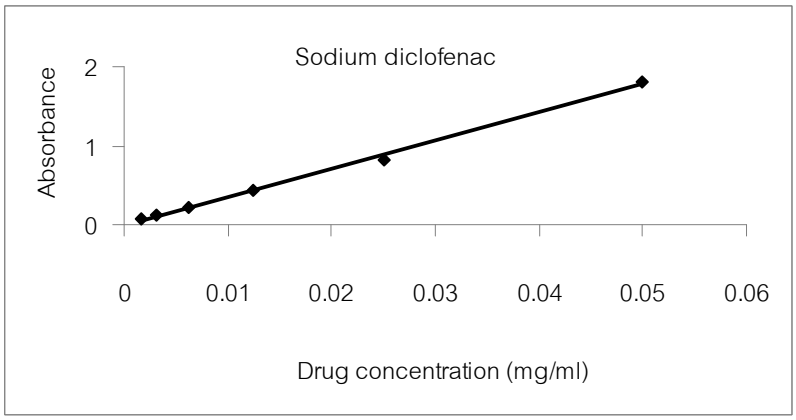
(ก)



(ข)



(ค)



รูปที่ 4.3 กราฟเทียบมาตรฐาน (ก) ยาลาเบทาลอลไฮโดรคลอไรด์ (La^{+}) ในสารละลายกรดไฮโดรคลอริก (ข) ยาอะเซทามิโนเฟน (Pa^{0}) ในสารละลายกรดไฮโดรคลอริก (ค) ยาโซเดียมไดโคลฟีแนค (Di^{-}) ในสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์

จากกราฟสามารถที่จะสร้างสมการความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของสารละลายยากับค่าการดูดกลืนแสงได้ ตามตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 สมการความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของสารละลายยากับค่าการดูดกลืนแสง

สารละลายยา	สมการ
ยาลาเบทาลอลไฮโดรคลอไรด์ ในสารละลายกรดไฮโดรคลอริก	y = 10.727x+0.00181
ยาอะเซทามิโนเฟนใน สารละลายกรดไฮโดรคลอริก	y = 85.036x+0.0071
ยาโซเดียมไดโคลฟีแนคใน สารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์	y = 35.926x-0.0084

โดยที่ y คือ ค่าการดูดกลืนแสงอัลตราไวโอเลต

และ x คือ ค่าความเข้มข้นของยาแต่ละชนิด (มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร)

จากสมการเมื่อทราบค่าการดูดกลืนแสงอัลตราไวโอเลตของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนที่ดูดซับยา ก็สามารถนำมาคำนวณหาค่าของความเข้มข้นของยาที่ถูกดูดซับอยู่ในสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนได้จากการเทียบกับกราฟเทียบมาตรฐาน จากนั้น เมื่อทราบค่าของความเข้มข้นของยาที่ถูกดูดซับอยู่ในสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนแล้วก็สามารถที่จะนำไปคำนวณหาค่าร้อยละความสามารถในการกักเก็บยาต่อไปได้

<u>ความสามารถในการดูดซับยา</u>

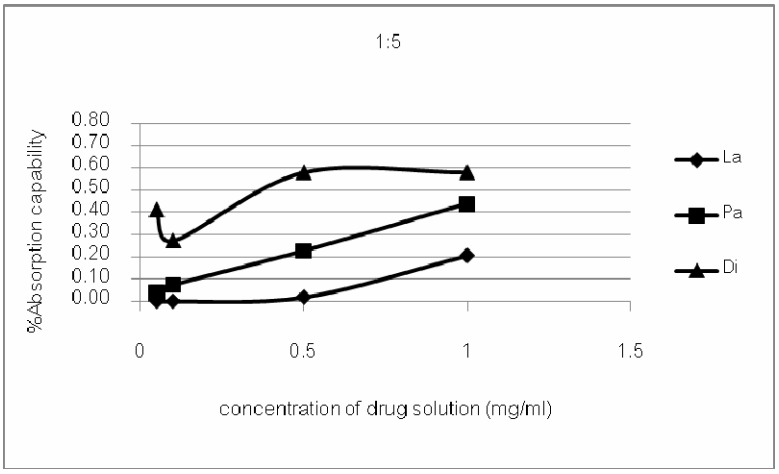
จากที่ได้กล่าวข้างต้นแล้วว่าตัวนำส่งยาที่นำมาใช้ในการทดลองนี้มีความหนาแน่นของประจุลบที่เปลือกนอกของอนุภาคไม่เท่ากัน แต่มีความหนาแน่นของประจุบวกที่แกนกลางเท่ากัน โดยอนุภาคของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตที่เตรียมจากอัตราส่วนโดยโมลของไคโตซานต่อโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตเป็น 1:5 จะมีความหนาแน่นของประจุลบที่เปลือกนอกน้อยกว่าสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตที่เตรียมจากอัตราส่วนโดยโมลของไคโตซานต่อโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตเป็น 1:20

จากการศึกษาความสามารถในการกักเก็บยาพบว่า สารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนทั้ง 2 ชนิดมีแนวโน้มของความสามารถในการดูดซับยาที่มีประจุลบได้มากกว่ายาที่ไม่มีประจุ และมี

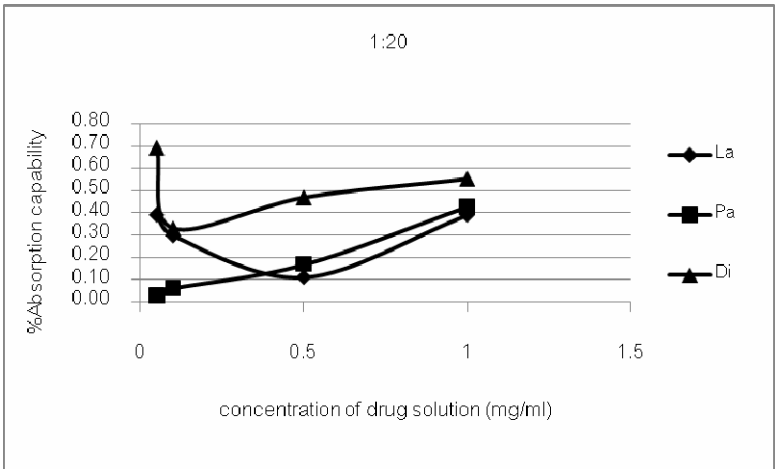
ในกรณีของการดูดซับยาที่ไม่มีประจุ ยาที่ไม่มีประจุไม่ก่อให้เกิดผลอันเนื่องจากแรงผลักกันหรือแรงดึงดูดทางไฟฟ้า แต่การดูดซับจะเป็นผลอันเนื่องมาจากความสามารถในการแพร่ของสารละลายยาเข้าไปในอนุภาคเพียงอย่างเดียว ดังนั้น เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายยาที่ไม่มีประจุมากขึ้น ความสามารถในการดูดซับยาของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนก็มีแนวโน้มมากขึ้นเรื่อย ๆ จนกระทั่งความเข้มข้นของยาภายในอนุภาคเท่ากับความเข้มข้นของสารละลายยา

ในกรณีการดูดซับยาที่มีประจุบวก เมื่อสารละลายยาประจุบวกแพร่เข้าไปภายในอนุภาคจะสามารถเกิดปฏิสัมพันธ์ทางไฟฟ้ากับพอลิเมอร์ประจุลบที่เปลือกนอกของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อน

(ก)



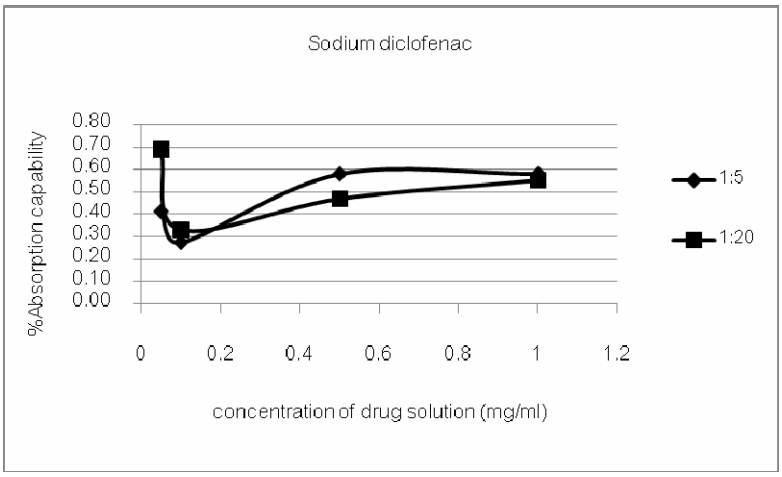
(ข)



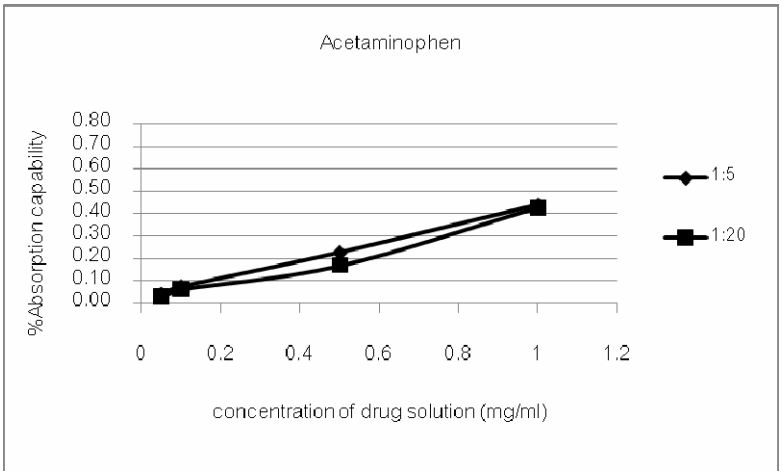
รูปที่ 4.4 ความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละความสามารถในการดูดซับยากับความเข้มข้นของสารละลายยาของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อน (ก) อัตราส่วนโดยโมล 1:5 (ข) อัตราส่วนโดยโมล 1:20

เมื่อเปรียบเทียบความสามารถในการดูดซับยาที่มีประจุลบ ยาที่ไม่มีประจุ และ ยาที่มีประจุบวกของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนที่มีความหนาแน่นของเปลือกนอกประจุลบที่แตกต่างกัน ดังแสดงในรูปที่ 4.5 พบว่า ความหนาแน่นของเปลือกนอกประจุลบไม่มีผลต่อความสามารถในการดูดซับยาที่มีประจุลบ ทั้งนี้เนื่องจากยาที่มีประจุลบถูกดูดซับบนสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนด้วยปฏิสัมพันธ์ทางไฟฟ้าระหว่างประจุลบของยาและประจุบวกของพอลิเมอร์แกนกลาง ดังนั้นสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนทั้ง 2 ชนิดที่มีความหนาแน่นของประจุลบที่เปลือกนอกแตกต่างกันแต่ประกอบด้วยจำนวนโมลของพอลิเมอร์ประจุบวกแกนกลางเท่ากัน

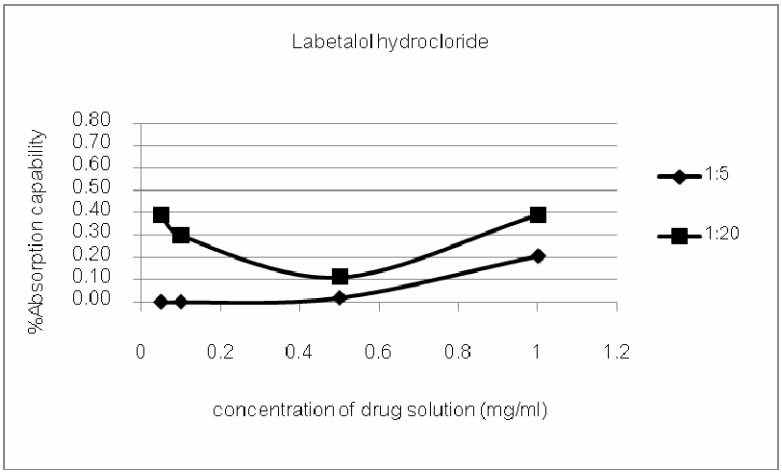
(ก)



(ข)



(ค)



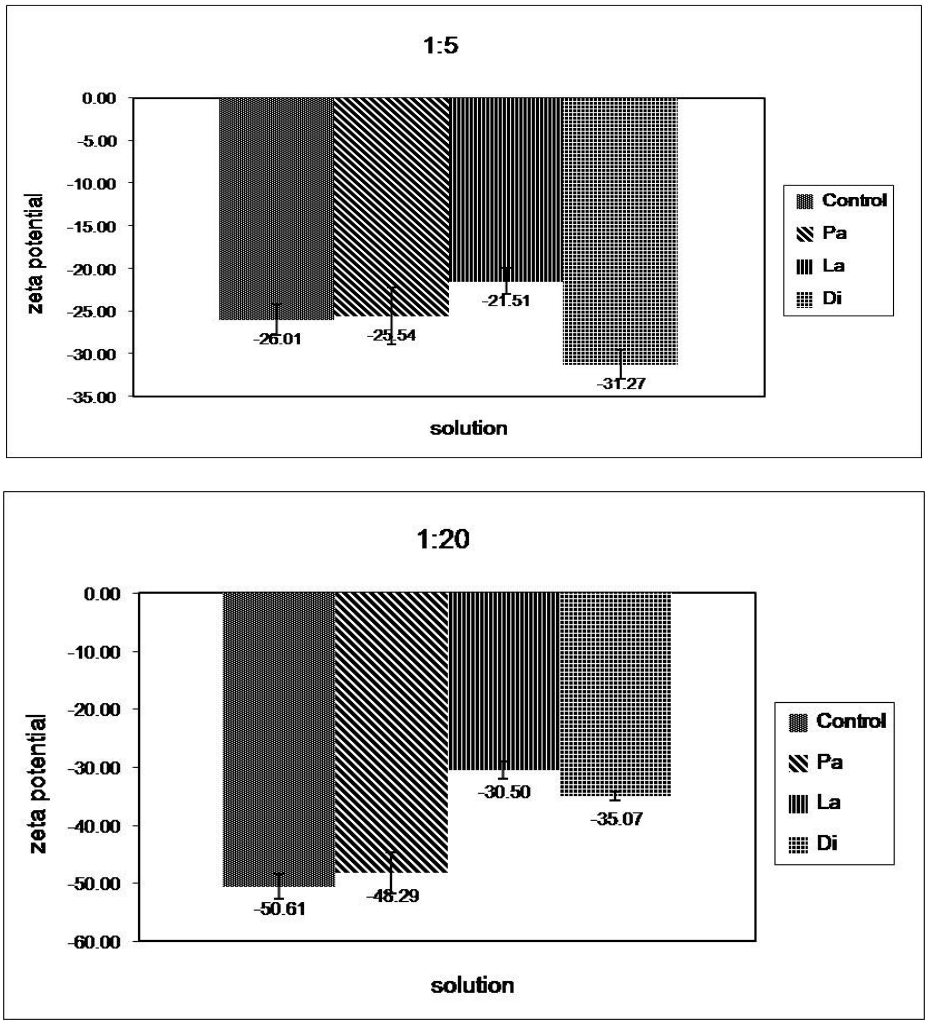
รูปที่ 4.5 การเปรียบเทียบร้อยละการดูดซับยาของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนอัตราส่วนโดยโมล 1:5 และ 1:20 กับ (ก) ยาโซเดียมไดโคลฟีแนค (Di^-) (ข) ยาที่อะเซทามิโนเฟน (Pa^0) และ (ค) ยาลาเบทาลอลไฮโดรคลอไรด์ (La^+)

4.4 การตรวจสอบประจุบนผิวของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตทั้งก่อนและหลังการแช่ในสารละลายยา

การตรวจสอบประจุบนพื้นผิวของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตทั้งก่อนและหลังการแช่ในสารละลายยา โดยนำสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตทั้งก่อนและหลังการแช่ในสารละลายยามากระจายตัวในน้ำ แล้ววัดค่าประจุที่ผิวด้วยเทคนิคซีต้าโพเทนเชียล (Zeta potential)

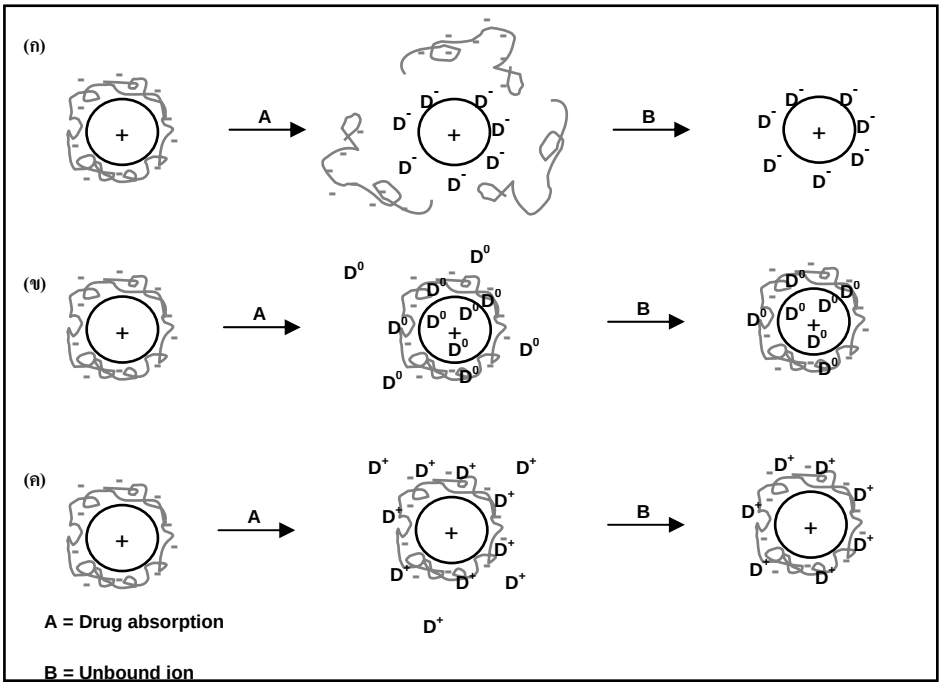
สารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนที่มีความหนาแน่นของประจุลบที่เปลือกนอกแตกต่างกัน 2 ชนิด เมื่อนำมาวัดค่าประจุที่ผิวแล้วพบว่าประจุที่ผิวมีค่าเป็น -26.01±1.84 และ -50.61±2.12 เมื่อใช้อัตราส่วนโดยโมลของไคโตซานต่อโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตเป็น 1:5 และ 1:20 ตามลำดับ ซึ่งชี้ให้เห็นว่าสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนชนิดหนึ่งมีความหนาแน่นของประจุลบที่เปลือกนอกมากกว่าอีกชนิดหนึ่งประมาณ 2 เท่า

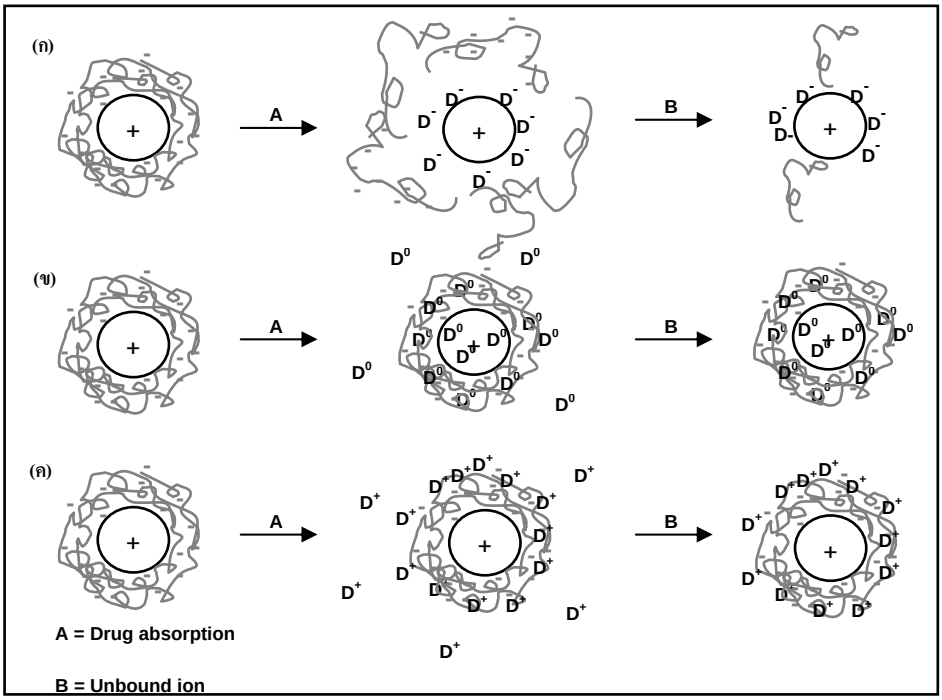
จากรูปที่ 4.6 แสดงค่าประจุที่ผิวอนุภาคเมื่อนำสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนที่มีความหนาแน่นของประจุลบที่เปลือกนอกแตกต่างกัน 2 ชนิด มาแช่ในสารละลายยาที่มีประจุลบ ยาที่ไม่มีประจุ และ ยาที่มีประจุบวก เปรียบเทียบกับค่าประจุที่ผิวอนุภาคก่อนการดูดซับยา พบว่าสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนที่มีความหนาแน่นของประจุลบที่เปลือกนอกแตกต่างกัน 2 ชนิดนั้น แสดงการเปลี่ยนแปลงประจุที่ผิวเปลือกนอกไปในทำนองเดียวกันคือ เมื่อสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนมีการดูดซับยาที่ไม่มีประจุ ค่าประจุที่ผิวของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนที่ดูดซับยาที่ไม่มีประจุมีค่าใกล้เคียงกับสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนก่อนดูดซับยา ชี้ให้เห็นว่าการดูดซับยาที่ไม่มีประจุเกิดเนื่องมาจากการแพร่ของยาเข้าไปในอนุภาค ไม่ได้เกิดเนื่องมาจากปฏิสัมพันธ์ทางไฟฟ้า จึงไม่ส่งผลต่อประจุที่ผิวของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อน ส่วนการดูดซับยาที่มีประจุบวก ประจุที่ผิวเปลือกนอกของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนภายหลังการดูดซับยาของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนที่เตรียมจากอัตราส่วนโดยโมลของไคโตซานต่อโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตเป็น 1:5 มีการเปลี่ยนแปลงประจุที่ผิวจาก -26.01±1.84 ไปเป็น -21.51±1.52 สำหรับประจุที่ผิวเปลือกนอกของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนภายหลังการดูดซับยาของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนที่เตรียมจากอัตราส่วนโดยโมลของไคโตซานต่อโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตเป็น 1:20 มีการเปลี่ยนแปลงประจุที่ผิวจาก -50.61±2.12 ไปเป็น -30.50±1.47 ซึ่งจากการเปลี่ยนแปลงประจุที่ผิวของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนภายหลังการดูดซับยาให้ผลสอดคล้องกับร้อยละความสามารถในการดูดซับยาที่กล่าวข้างต้น กล่าวคือ สารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนที่มีความหนาแน่นของเปลือกนอกประจุลบมากกว่าย่อมมีความสามารถใน



รูปที่ 4.6 ค่าประจุที่ผิวของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนที่เตรียมจากอัตราส่วนโดยโมลของไคโตซานต่อโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตเป็น 1:5 และ 1:20 ทั้งก่อนและหลังแช่สารละลายยา

รูปที่ 4.7 แสดงภาพโดยรวมของการดูดซับยาที่มีประจุลบ ยาที่ไม่มีประจุ และ ยาที่มีประจุบวกของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนที่เตรียมจากอัตราส่วนโดยโมลของไคโตซานต่อโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตเป็น 1:5 และ 1:20 ทำให้มีความหนาแน่นของประจุลบที่เปลือกนอกแตกต่างกัน กล่าวคือ การดูดซับยาที่มีประจุลบของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อน ยาที่มีประจุลบเป็นสารโมเลกุลเล็กสามารถที่จะแพร่เข้าไปภายในอนุภาคสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนได้โดยอาศัยหลักการแพร่จากสารละลายภายนอกที่มีความเข้มข้นของยามากกว่าภายในอนุภาค ซึ่งการแพร่ของยาจะทำให้เกิดแรงผลักกันทางไฟฟ้าของยาที่มีประจุลบกับเปลือกนอกของพอลิเมอร์ประจุลบ ทำให้ยาประจุลบผลักพอลิเมอร์ประจุลบออกไปบางส่วน แล้วเข้ามาเกิดปฏิสัมพันธ์ทางไฟฟ้าล้อมรอบแกนกลางไคโตซานที่มีประจุบวกแทน สำหรับการดูดซับยาที่ไม่มีประจุ ยาที่ไม่มีประจุไม่ก่อให้เกิดผลอันเนื่องจากแรงผลักกันหรือแรงดึงดูดทางไฟฟ้า แต่การดูดซับจะเป็นผลอันเนื่องมาจากความสามารถในการแพร่ของสารละลายยาเข้าไปในอนุภาคเพียงอย่างเดียว ยาจะแพร่และถูกดูดซับตลอดทั้งอนุภาค ส่วนการดูดซับยาที่มีประจุบวก เมื่อสารละลายยาประจุบวกแพร่เข้าไปภายในอนุภาคจะสามารถเกิดปฏิสัมพันธ์ทางไฟฟ้ากับพอลิเมอร์ประจุลบที่เปลือกนอกของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อน ดังนั้นสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนที่มีความหนาแน่นประจุลบของเปลือกนอกมากกว่าย่อมมีความสามารถในการดูดซับยาที่มีประจุบวกได้มากกว่า

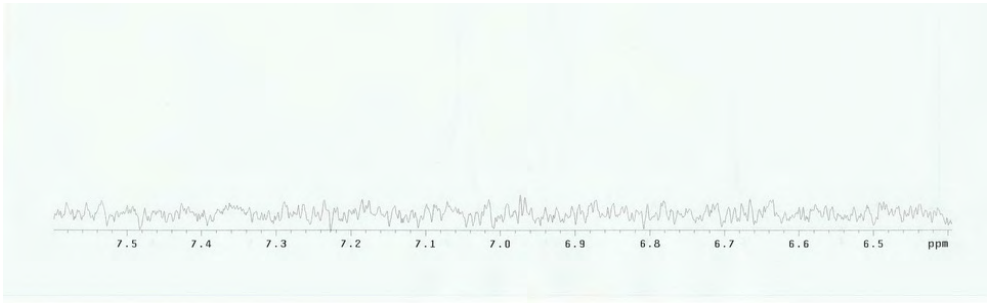




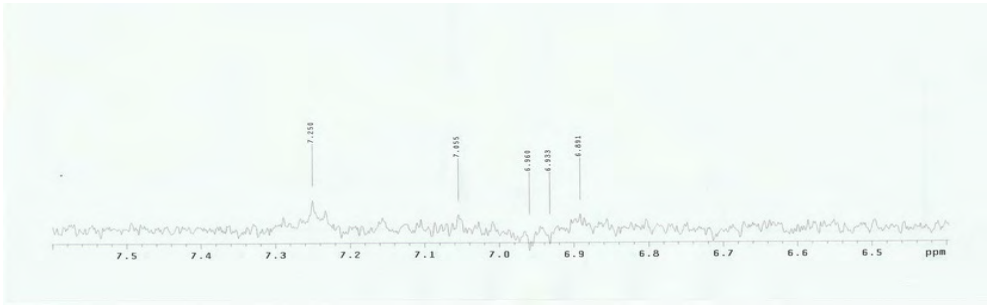
รูปที่ 4.7 ภาพของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนอัตราส่วนโดยโมล 1:5 (รูปบน (ก) ยาโซเดียมไดโคลฟีแนค (Di^-) (ข) ยาอะเซทามิโนเฟน (Pa^0) (ค) ยาลาเบทาลอลไฮโดรคลอไรด์ (La^+)) และ 1:20 (รูปล่าง (ก) ยาโซเดียมไดโคลฟีแนค (Di^-) (ข) ยาอะเซทามิโนเฟน (Pa^0) (ค) ยาลาเบทาลอลไฮโดรคลอไรด์ (La^+))

4.5 วิเคราะห์การดูดซับยาของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตด้วยเครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรมิเตอร์

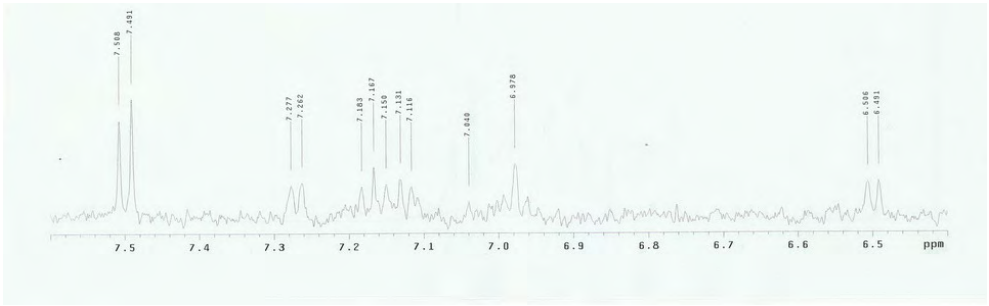
(ก)



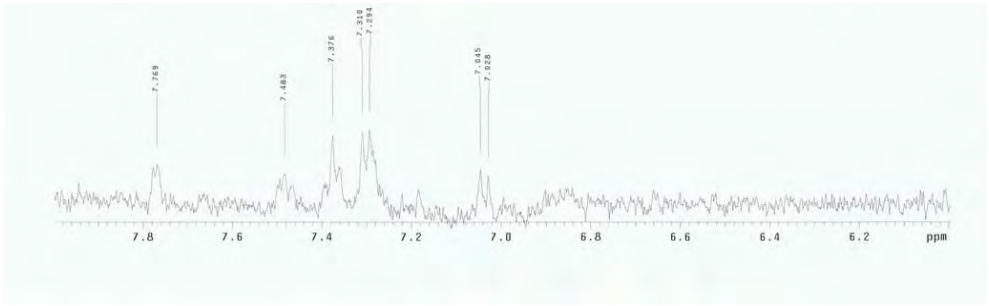
(ข)



(ค)

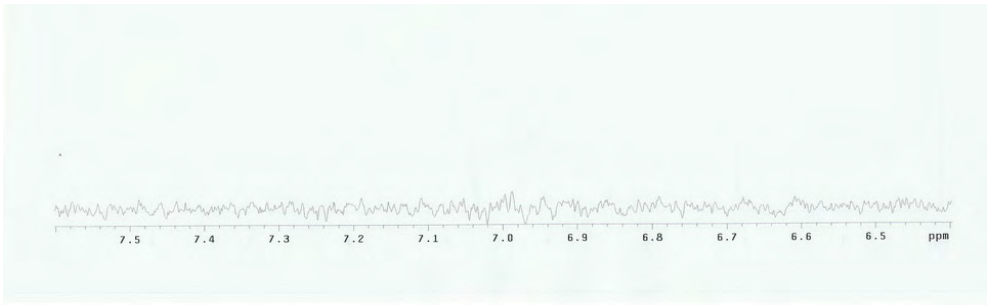


(ง)

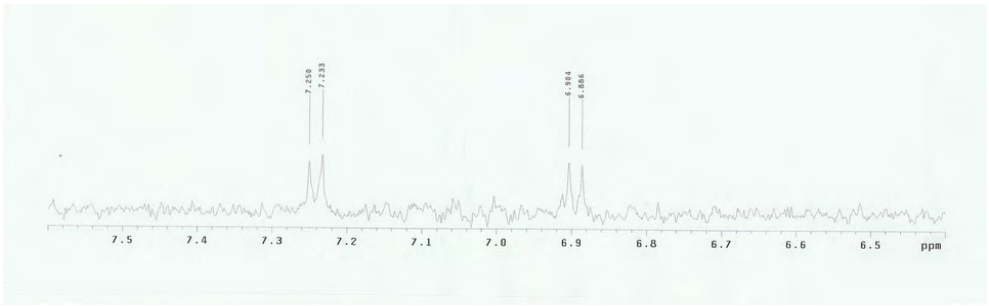


รูปที่ 4.8 สเปกตรัม ^{1}H-NMR ของ (ก) สารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนอัตราส่วนโดยโมล 1:5 (ข) ยาอะเซทามิโนเฟน (Pa^{0}) ในอนุภาค (ค) ยาโซเดียมไดโคลฟีแนค (Di^{-}) ในอนุภาค และ (ง) ยาลาเบทาลอลไฮโดรคลอไรด์ (La^{+}) ในอนุภาค

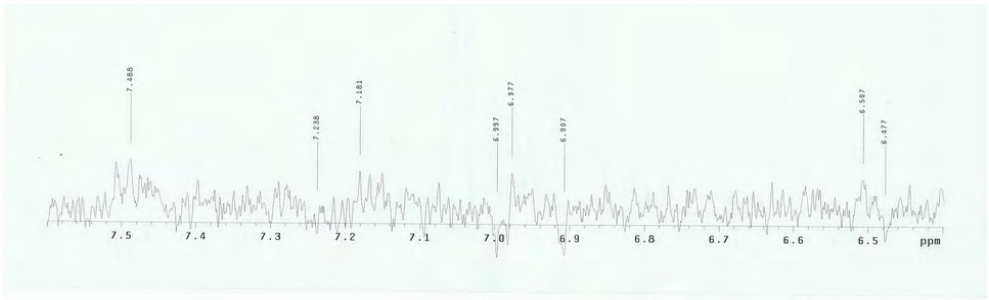
(ก)



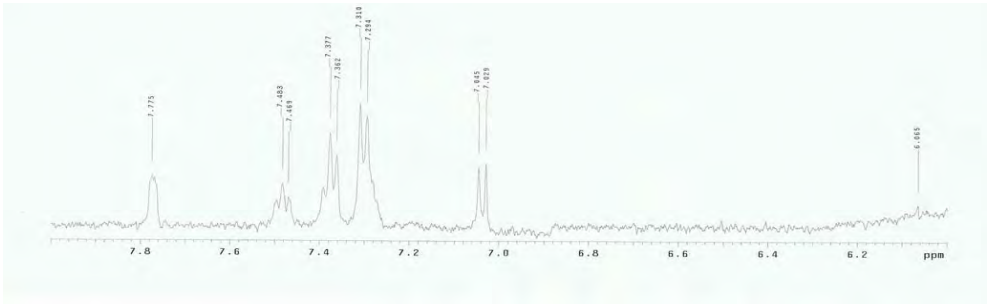
(ข)



(ค)



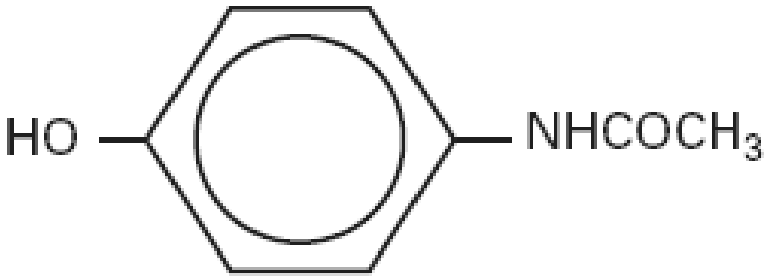
(ง)



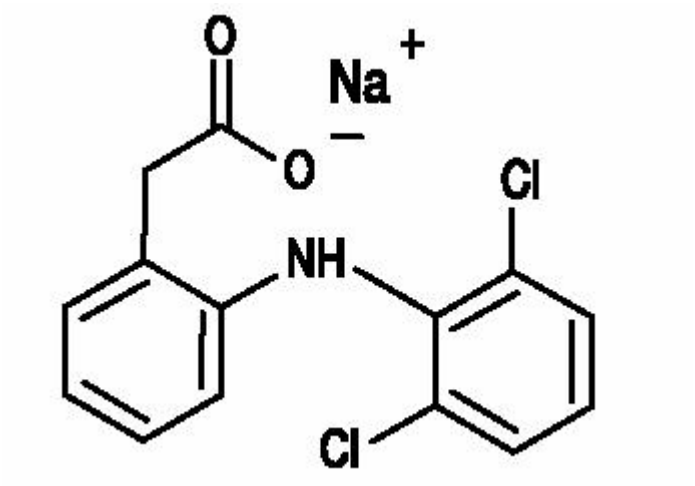
รูปที่ 4.9 สเปกตรัม ^{1}H-NMR ของ (ก) สารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนอัตราส่วนโดยโมล 1:20 (ข) ยาอะเซทามิโนเฟน (Pa^{0}) ในอนุภาค (ค) ยาโซเดียมไดโคลฟีแนค (Di^{-}) ในอนุภาค และ (ง) ยาลาเบทาลอลไฮโดรคลอไรด์ (La^{+}) ในอนุภาค

จากผลการวิเคราะห์สเปกตรัม ^{1}H-NMR ของอนุภาคสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนอัตราส่วนโดยโมล 1:5 และ 1:20 ทั้งก่อนและหลังจากการแช่ในสารละลายยาชนิดต่างๆ พบว่าจากสเปกตรัมของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนหลังจากแช่สารละลายยาแล้วมีการดูดซับยาเพราะเกิดสเปกตรัมที่ประมาณ 7 ppm ซึ่งเป็นสัญญาณของวงแหวนเบนซีนที่อยู่ในโครงสร้างของยาทั้ง 3 ชนิด ดังรูปที่ 4.10

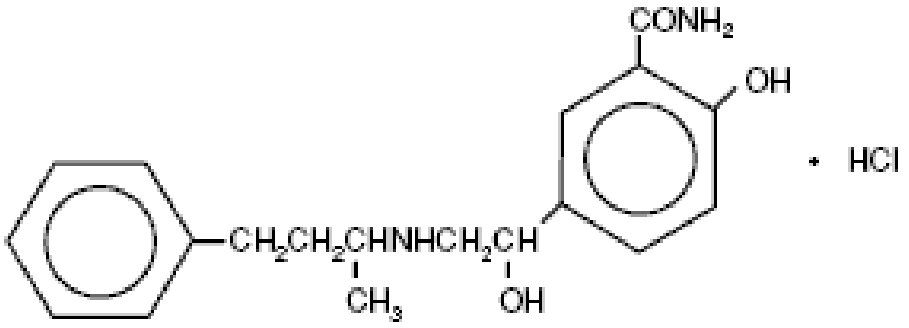
(ก)



(ข)



(ค)



รูปที่ 4.10 โครงสร้างของ (ก) ยาอะเซทามิโนเฟน (Pa^0) (ข) ยาโซเดียมไดโคลฟีแนค (Di^-) และ (ค) ยาลาเบทาลอลไฮโดรคลอไรด์ (La^+) [18]

บทที่ 5

สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการทดลอง

5.1.1 สารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตที่เตรียมได้เป็นคอลลอยด์สีขาวขุ่น โดยอนุภาคมีลักษณะ core-shell ที่มีเปลือกนอกเป็นพอลิเมอร์ที่มีประจุลบและส่วนของแกนกลางเป็นพอลิเมอร์ประจุบวก

5.1.2 สารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนที่เตรียมจากอัตราส่วนโดยโมลของไคโตซานต่อโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตเป็น 1:5 มีความหนาแน่นของประจุลบที่เปลือกนอกน้อยกว่าสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนที่เตรียมจากอัตราส่วนโดยโมลของไคโตซานต่อโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตเป็น1:20

5.1.3 ตัวนำส่งยาสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตสามารถกักเก็บยาที่มีประจุลบ ยาที่ไม่มีประจุ และ ยาที่ประจุบวก ด้วยวิธีการดูดซับได้

5.1.4 จากการศึกษาความสามารถในการกักเก็บยา พบว่าสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนที่มีความหนาแน่นของประจุลบที่เปลือกนอกแตกต่างกัน 2 ชนิด มีความสามารถในการกักเก็บยาที่มีประจุบวกแตกต่างกันขึ้นอยู่กับความหนาแน่นของประจุลบที่ผิวเปลือกนอก กล่าวคือ ถ้าที่ผิวเปลือกนอกของอนุภาคสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนมีความหนาแน่นของประจุลบมากย่อมที่จะดูดซับยาที่มีประจุบวกได้มาก แต่ไม่มีผลกระทบต่อการดูดซับยาที่ไม่มีประจุ หรือ ยาที่มีประจุลบ การดูดซับยาที่ไม่มีประจุเกิดเนื่องจากการแพร่เพียงอย่างเดียวทำให้ยาแพร่กระจายตลอดทั้งอนุภาค ส่วนการดูดซับยาที่มีประจุลบ ยาที่มีประจุลบจะเกิดแรงผลักทางประจุไฟฟ้ากับพอลิเมอร์ประจุลบที่เปลือกนอก แล้วแพร่เข้าไปบริเวณแกนกลางทำให้ยาที่มีประจุลบถูกดูดซับรอบ ๆ บริเวณแกนกลางของอนุภาคสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อน

5.2 ข้อเสนอแนะ

5.2.1 ควรหาความสามารถในการดูดซับยาด้วยวิธีทางอ้อม (indirect method) คือการหาความเข้มข้นของสารละลายยาที่เหลืออยู่ภายหลังการถูกดูดซับยาของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อน เพื่อเปรียบเทียบกับความสามารถในการดูดซับที่คำนวนด้วยวิธีโดยตรง (direct method) ที่ได้จากการทำลายอนุภาคสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนแล้วหาปริมาณยาที่ละลายออกมา

5.2.2 ควรเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายยาเพื่อให้สารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนมีการดูดซับยาในปริมาณที่มากขึ้น แล้วทดสอบความสามารถในการปลดปล่อยยาซึ่งพฤติกรรมในการปลดปล่อยยาของอนุภาคสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนจะเป็นตัวช่วยสนับสนุนข้อมูลการดูดซับยาที่มีประจุหรือไม่มีประจุ ณ บริเวณต่างๆ ของอนุภาคสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนได้

5.2.3 เนื่องจากร้อยละความสามารถในการกักเก็บยามีปริมาณน้อย จึงควรศึกษาถึงวิธีการปรับปรุงค่าร้อยละความสามารถในการกักเก็บยาดังกล่าวให้มีปริมาณมากขึ้น เช่น เปลี่ยนรูปแบบในการกักเก็บยาจากวิธีการดูดซับ (adsorption method) เป็นวิธีการแบบผสม (mixing Method) กล่าวคือ ผสมยาร่วมกับสารละลายพอลิเมอร์ก่อนการเตรียมสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อน

รายการอ้างอิง

[1] Orienti, I.; Cerchiara, T.; Luppi, B.; Bigucci, F.; Zuccari, G.; and Zecchi, V. Influence of different chitosan salts on the release of sodium diclofenac in colon-specific delivery. International Journal of Pharmaceutics 238 (2002): 51–59.

[2] นิษณา เนตรสวาสดิ์. 2550. การเตรียมพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและไคโตซานฟอสเฟต (ปีการศึกษา 2548-2550) และมหาบัณฑิต (ปีการศึกษา 2548-2550) สาขาวิชาวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. วิทยานิพนธ์ปริญญามหาบัณฑิต. สาขาวิทยาศาสตร์พอลิเมอร์ประยุกต์และเทคโนโลยีสิ่งทอ ภาควิชาวัสดุศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.

[3] Recent Advances in Novel Drug Delivery Systems. [ออนไลน์]. แหล่งที่มา : http://www.azonano.com/details.asp?ArticleID=1538, [2007]

[4] Polymers in Controlled Drug Delivery. [ออนไลน์]. แหล่งที่มา : http://www.devicelink.com/mpb/archive/97/11/003.html, [2007]

[5] ระบบนำส่งยาแบบประยุกต์. [ออนไลน์]. แหล่งที่มา : http://www.gpo.or.th/rdi/html/advanced.html, [2007]

[6] วันเพ็ญ เตชะบุญเกียรติ. เอกสารประกอบการสอนวิชา พอลิเมอร์ที่ใช้ทางการแพทย์. กรุงเทพฯ: ภาควิชาวัสดุศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2548.

[7] Smart magnetic hydrogels for drug release. [ออนไลน์]. แหล่งที่มา : http://www.nanowerk.com/spotlight/spotid=507.php, [2007]

[8] ศูนย์เทคโนโลยีโลหะและวัสดุแห่งชาติ. เรื่องน่ารู้ ไคติน-ไคโตซาน. พิมพ์ครั้งที่ 1 กรุงเทพฯ: ศูนย์เทคโนโลยีโลหะและวัสดุแห่งชาติ., 2544.

[9] ไคติน-ไคโตซาน, [ออนไลน์]. แหล่งที่มา : http://www.gpo.or.th/rdi/html/chitin.html, [2007]

[10] ไคโตซานใช้งานอย่างไร, [ออนไลน์]. แหล่งที่มา : http://www.chitosanpro.com/index.php?lay=show&ac=article&Id=455788, [2007]

[11] Win, P.P.; Shin-ya, Y.; Hong, K.J.; and Kajiuchi, T. Formulation and characterization of pH sensitive drug carrier based on phosphorylated chitosan. Carbohydrate Polymers 53 (2003): 305-310.

[12] Du, J.; Dai, J.; Liu, J.L.; and Dankovich, T. Novel pH-sensitive polyelectrolyte carboxymethyl Konjac glucomannan-chitosan bead as drug carriers. Reactive and Functional Polymers 66 (2006): 1055-1061.

[13] Zheng, Y.; Yang, W.; Wang; C., Hu, J.; Fu, S.; Dong, L.; Wu, L.; and Shen, X. Nanoparticles based on the complex of chitosan and Polyaspartic acid sodium salt: Preparation, characterization and the use for 5-fluorouracil delivery. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 67 (2007): 621-631.

[14] Cafaggi, S.; Russo, E.; Stefani, R.; Caviglioli, G.; Parodi, B.; and Bignardi, G. Preparation and evalution of nanoparticles made of chitosan or N-trimethyl chitosan and a cisplatin-alginate complex. Journal of Controlled Release 121 (2007): 110-123.

[15] Cherng-ju, K. Controlled release from triple-layers, donut-shaped tablets with enteric polymers. AAPS PharmSciTech 6 (2005): 429-436.

[16] Balchen, M.; Gjelstad, A.; Rasmussen, K.E.; and Pedersen-Bjergaard, S. Electrokinetic migration of acidic drugs across a supported liquid membrane. Journal of Chromatography A 1152 (2007): 220-225.

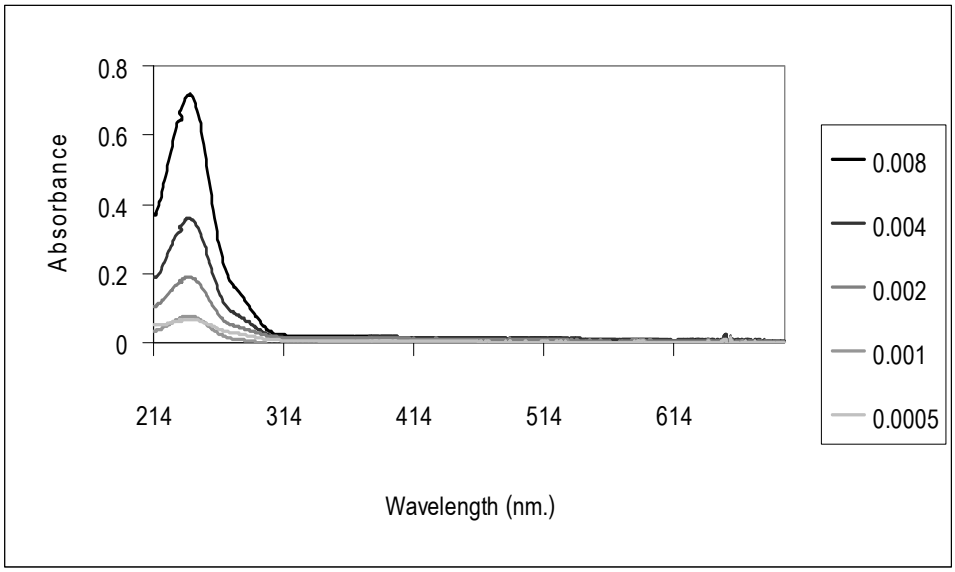
[17] Klazina, E.B.; and Norman, B.S. Efficient Extraction of Basic, Neutral, and Acidic Drugs from Plasma for Analysis by Gas Chromatography-Mass Spectrometry. Clinical Chemistry 37/11 (1991): 1975-1978.

[18] RxList the internet drug index [ออนไลน์]. แหล่งที่มา : http://www.rxlist.com/cgi/generic/acetcod.htm, [2007]

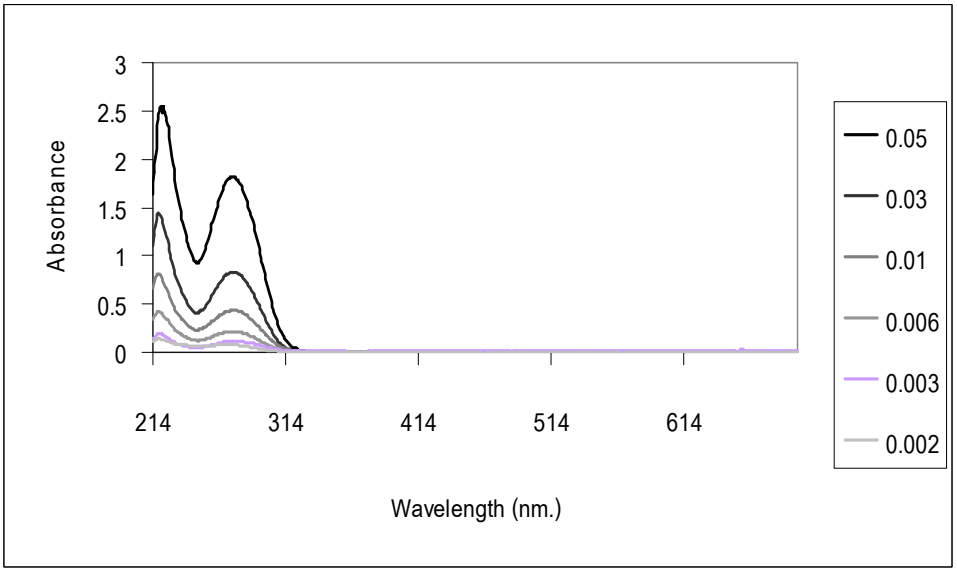
ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

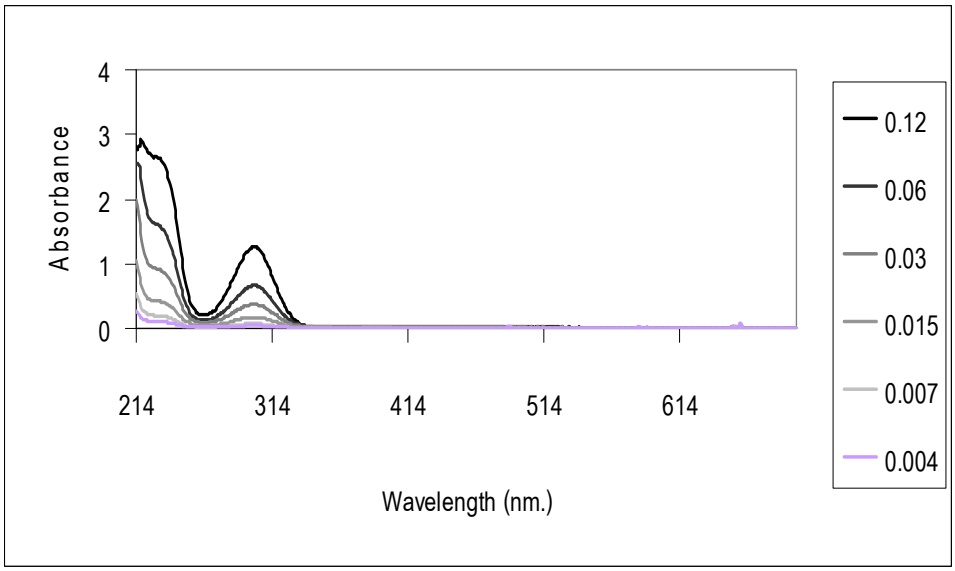
การดูดกลืนแสงอัลตราไวโอเลตของยาที่ใช้ทำกราฟเทียบมาตราฐาน



(ก)



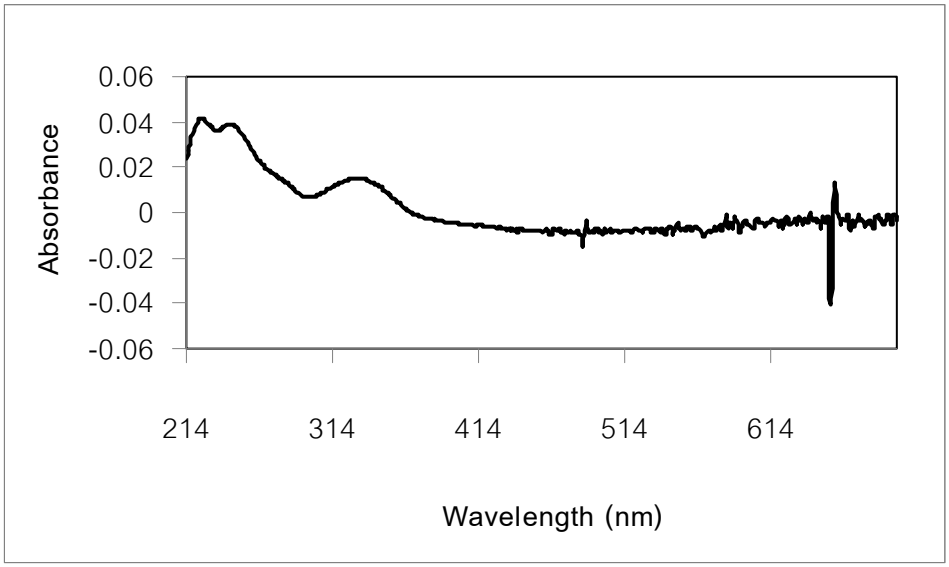
(ข)



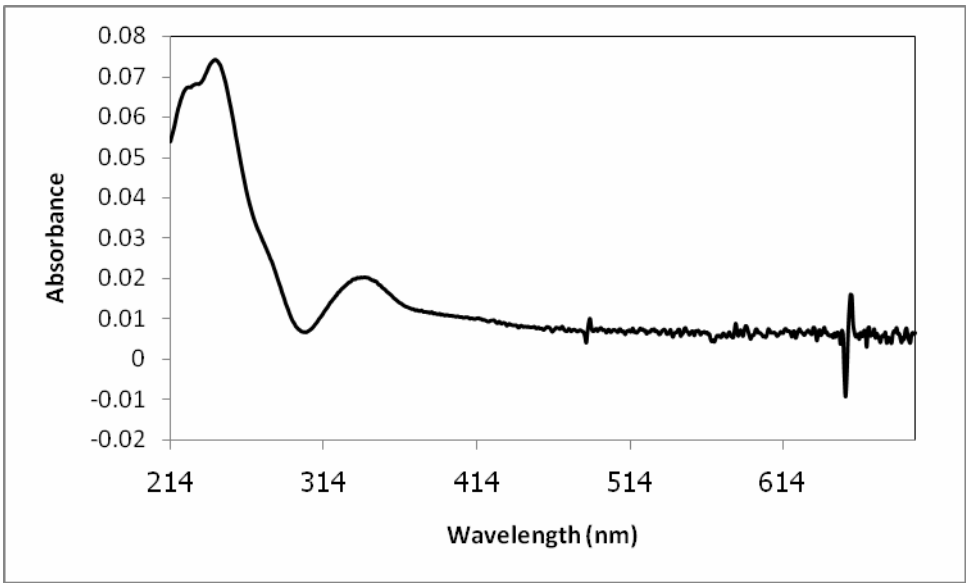
(ค)

รูปที่ ก.1 สเปกตรัมของ (ก) ยาอะเซทามิโนเฟน (Pa^0) (ข) ยาโซเดียมไดโคลฟีแนค (Di^-) และ (ค) ยาลาเบทาลอลไฮโดรคลอไรด์ (La^+)

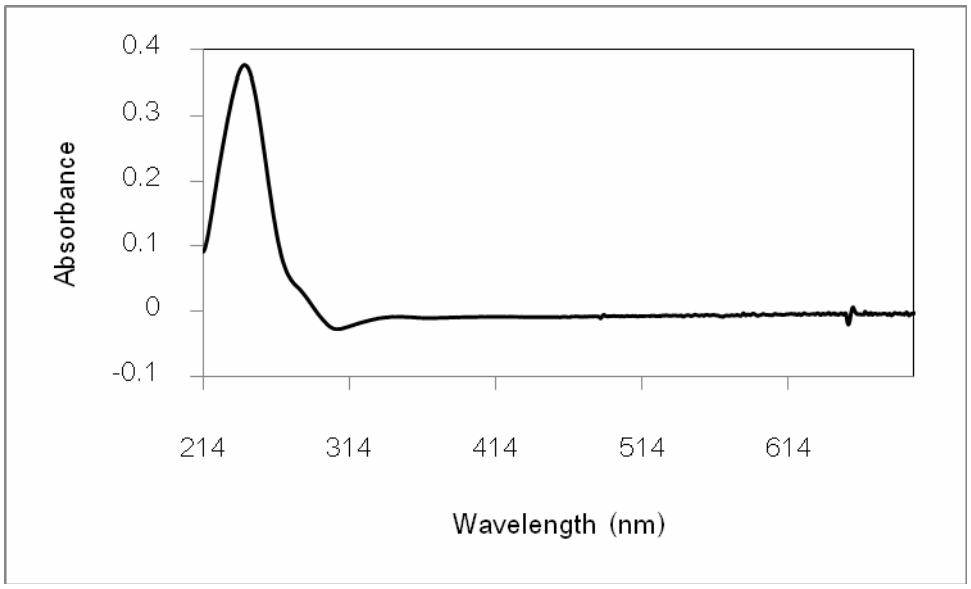
การดูดกลืนแสงอัลตราไวโอเลตของยาที่ถูกดูดซับบนสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อน



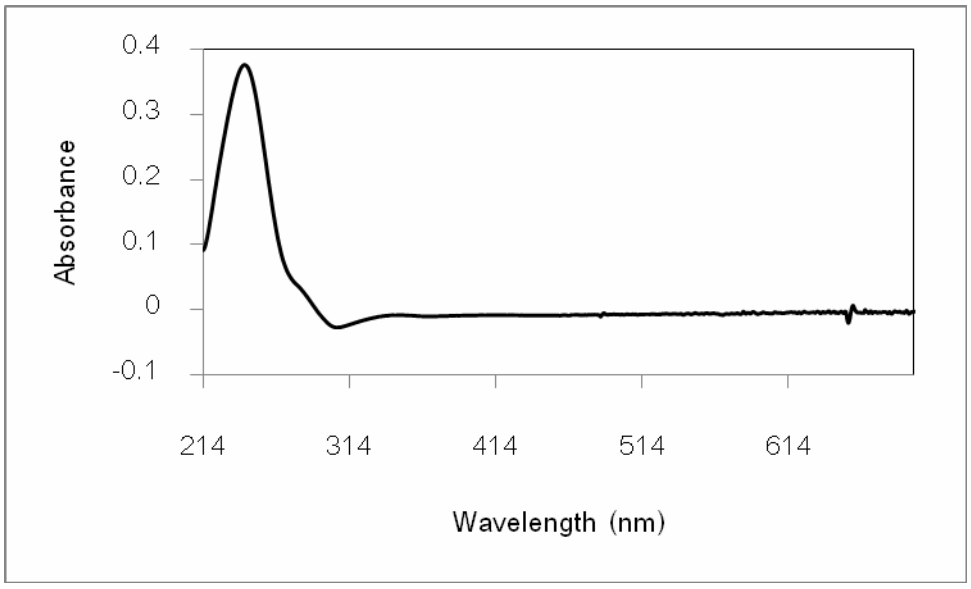
(ก)



(ข)

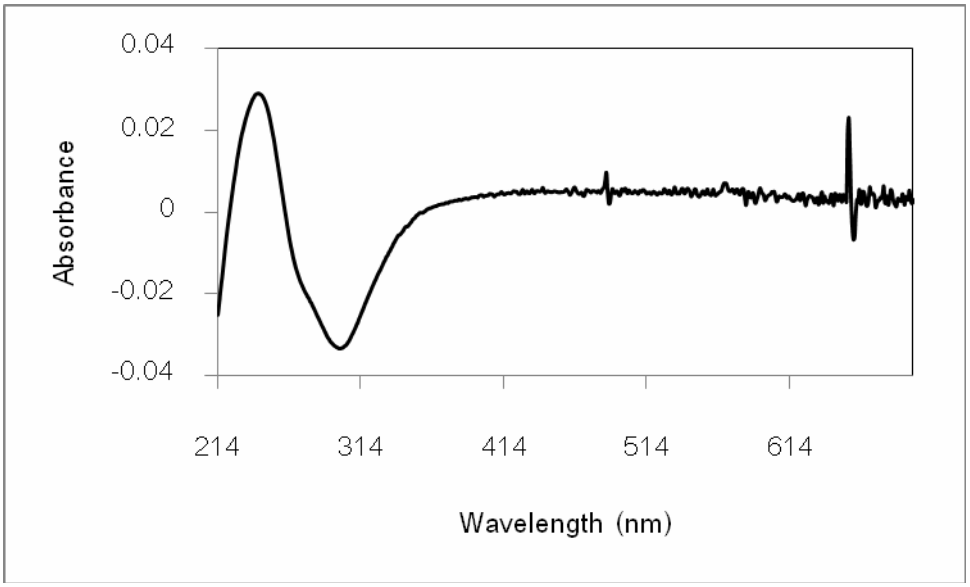


(ค)

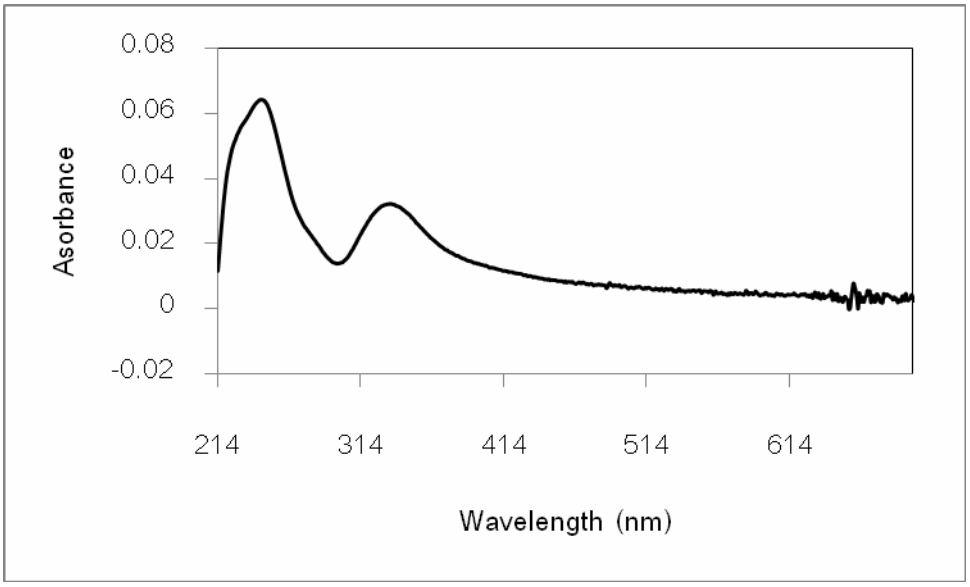


(ง)

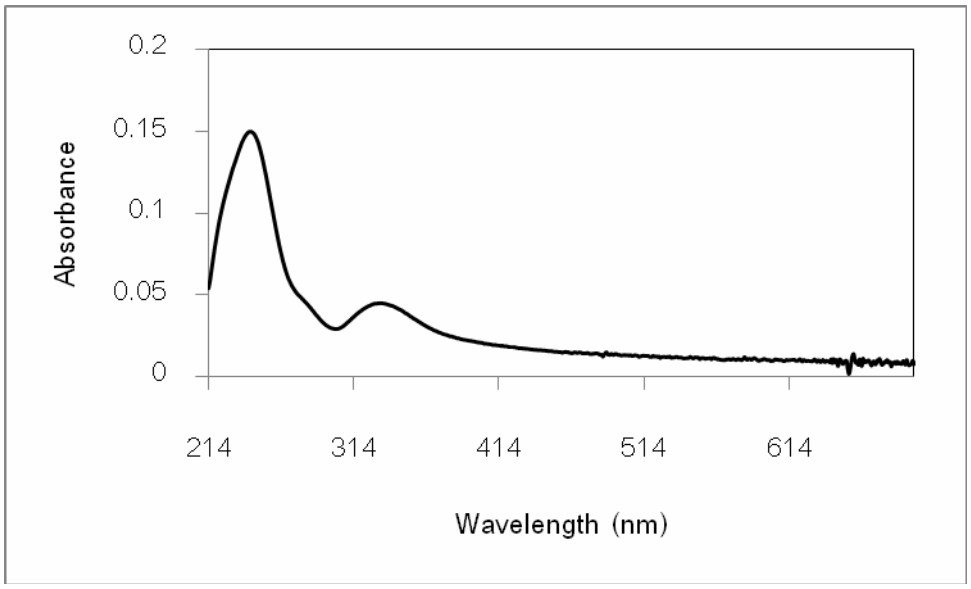
รูปที่ ก.2 สเปกตรัมของยาอะเซทามิโนเฟน (Pa^0) ในสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนอัตราส่วนโดยโมล 1:5 ที่ความเข้มข้นต่างๆ (ก) 0.05 (ข) 0.1 (ค) 0.5 (ง) 1.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร


0.04
0.02
0
-0.02
-0.04
Absorbance
214
314
414
514
614
Wavelength (nm)

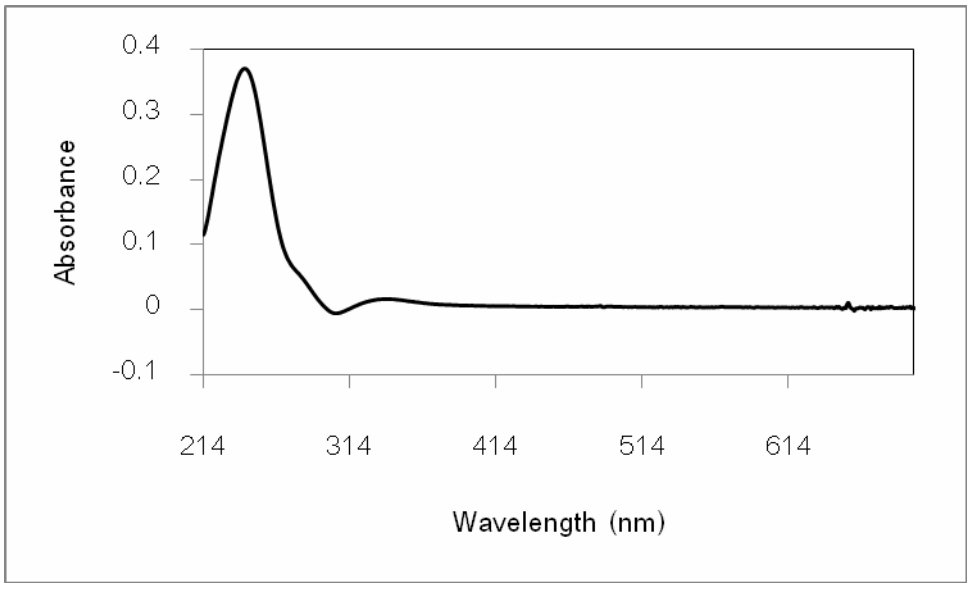
(ก)


0.08
0.06
0.04
0.02
0
-0.02
Asorbance
214
314
414
514
614
Wavelength (nm)

(ข)

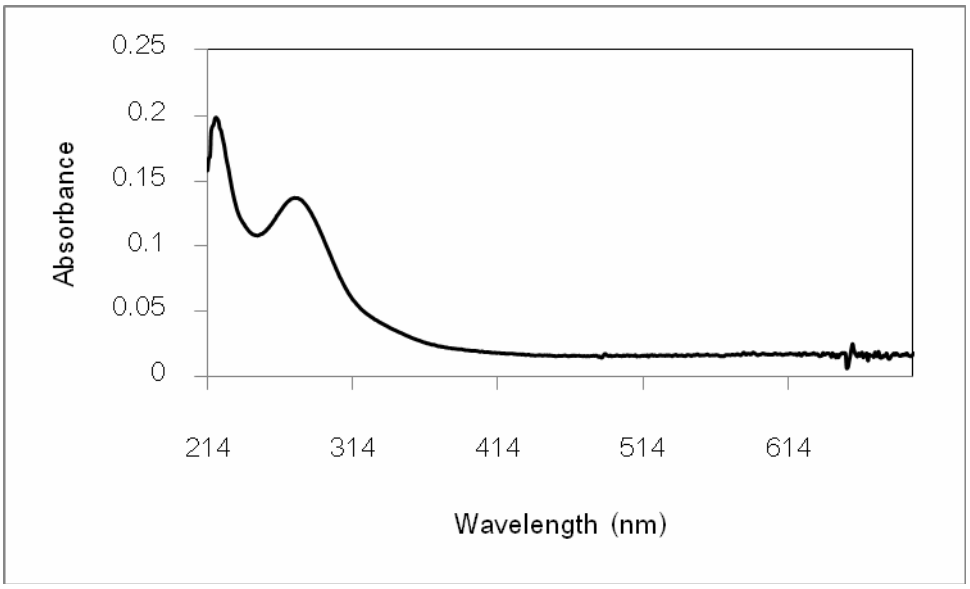


(ค)

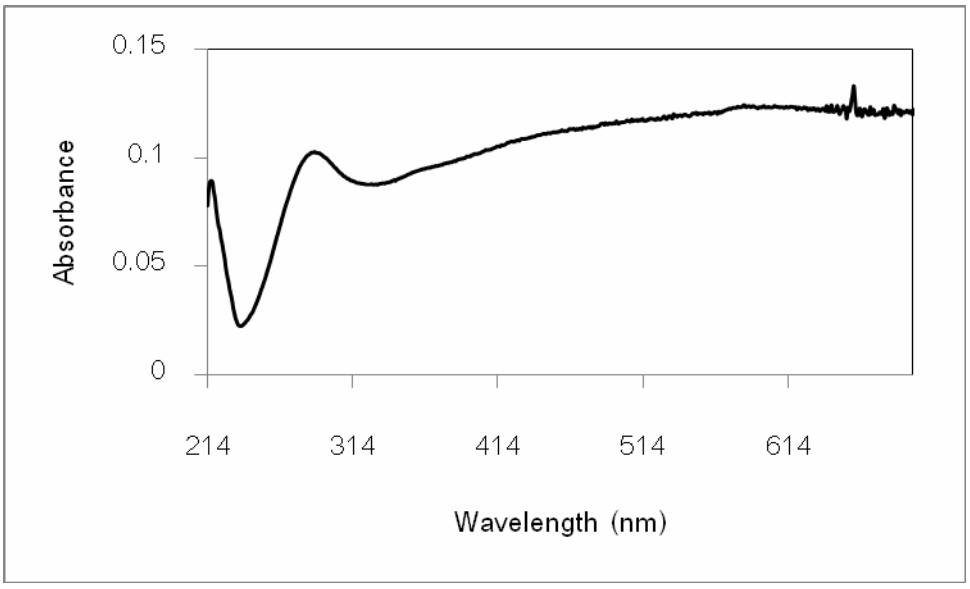


(ง)

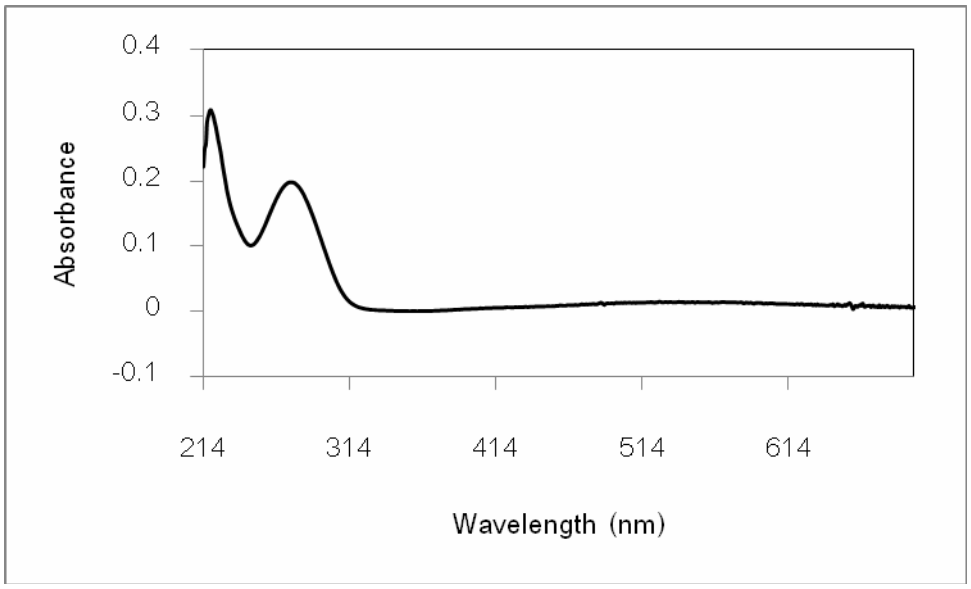
รูปที่ ก.3 สเปกตรัมของยาอะเซทามิโนเฟน (Pa^0) ในสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนอัตราส่วนโดยโมล 1:20 ที่ความเข้มข้นต่างๆ (ก) 0.05 (ข) 0.1 (ค) 0.5 (ง) 1.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร


0.25
0.2
0.15
0.1
0.05
0
Absorbance
214
314
414
514
614
Wavelength (nm)

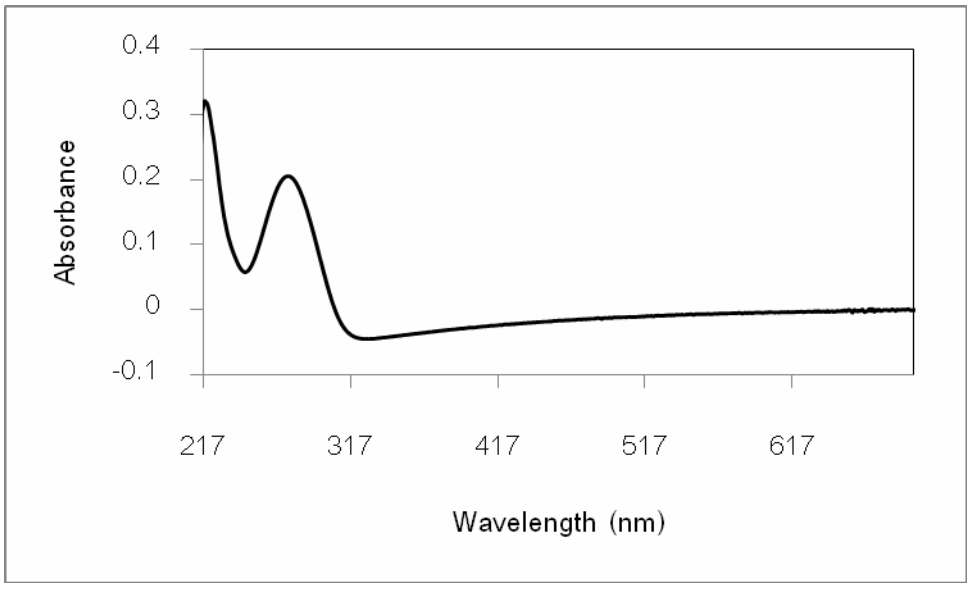
(ก)


0.15
0.1
0.05
0
Absorbance
214
314
414
514
614
Wavelength (nm)

(ข)

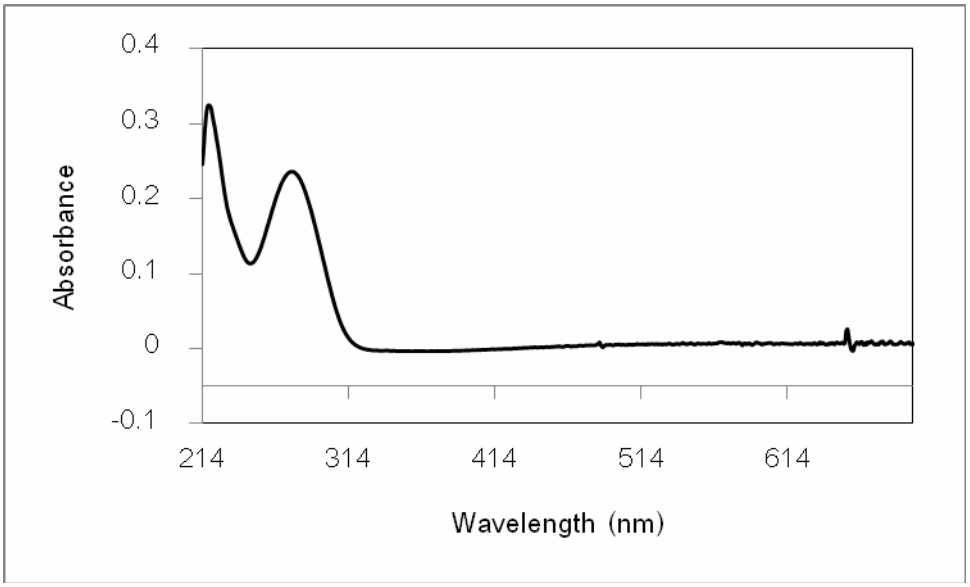


(ค)

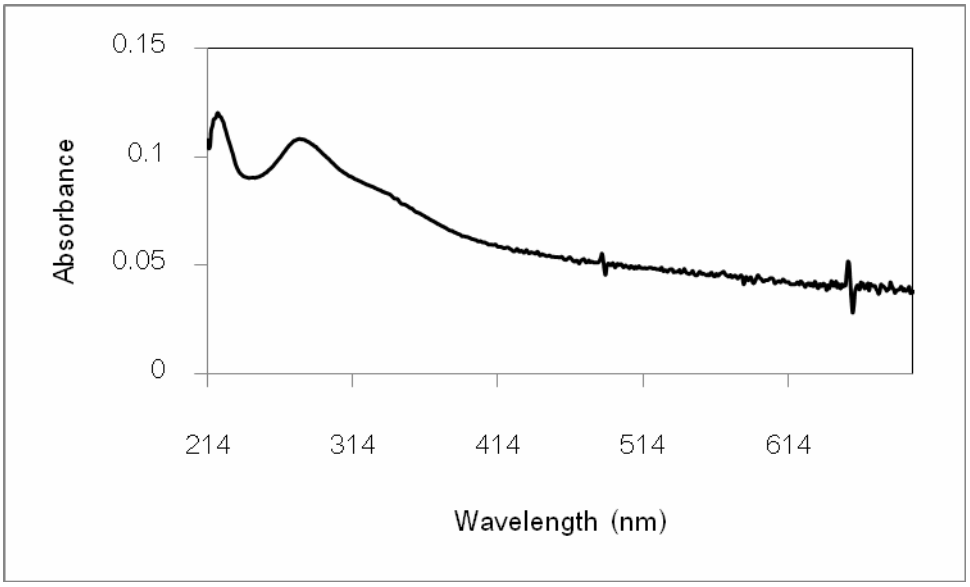


(ง)

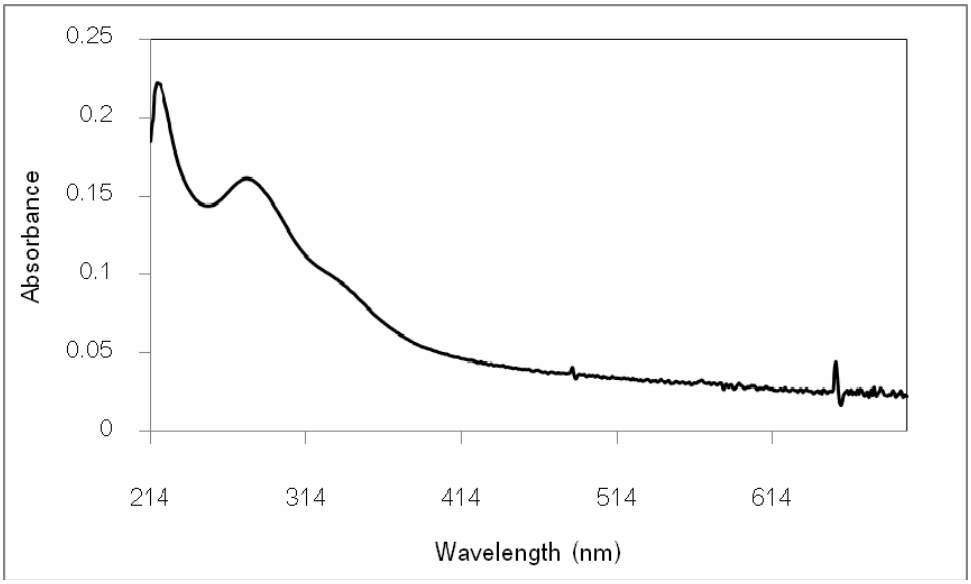
รูปที่ ก.4 สเปกตรัมของยาโซเดียมไดโคลฟีแนค (Di^-) ในสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนอัตราส่วนโดยโมล 1:5 ที่ความเข้มข้นต่างๆ (ก) 0.05 (ข) 0.1 (ค) 0.5 (ง) 1.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร


0.4
0.3
0.2
0.1
0
-0.1
Absorbance
214
314
414
514
614
Wavelength (nm)

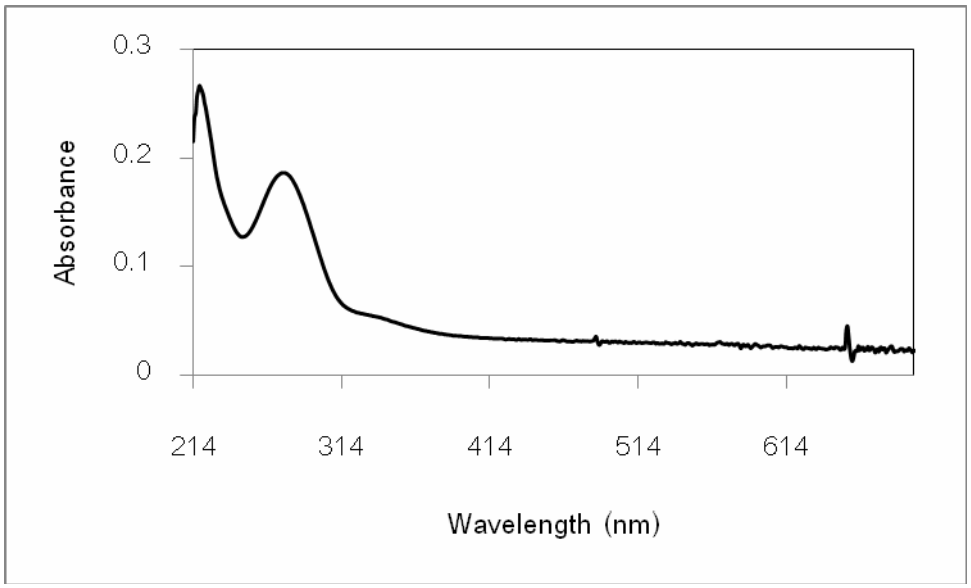
(ก)


0.15
0.1
0.05
0
Absorbance
214
314
414
514
614
Wavelength (nm)

(ข)

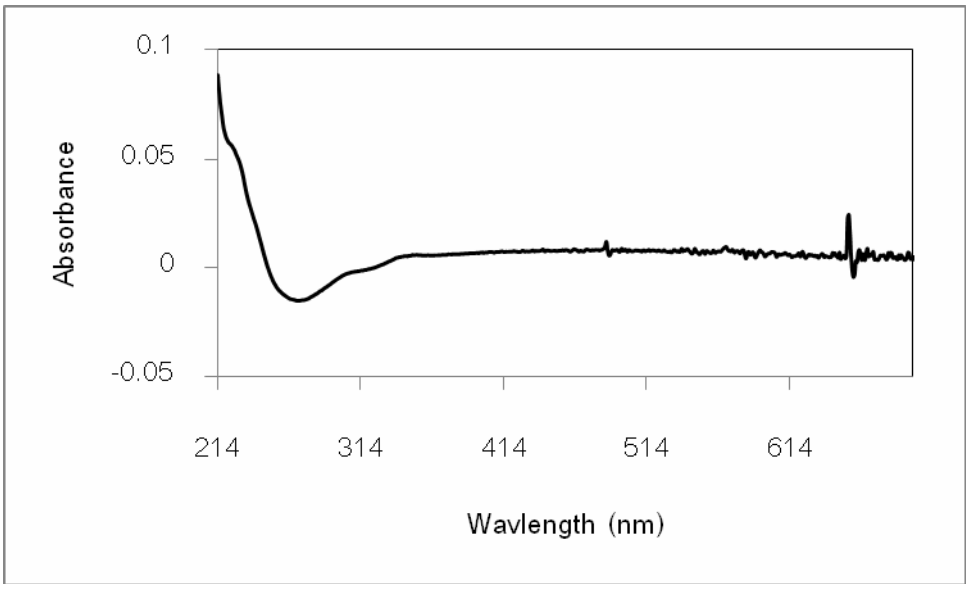


(ค)

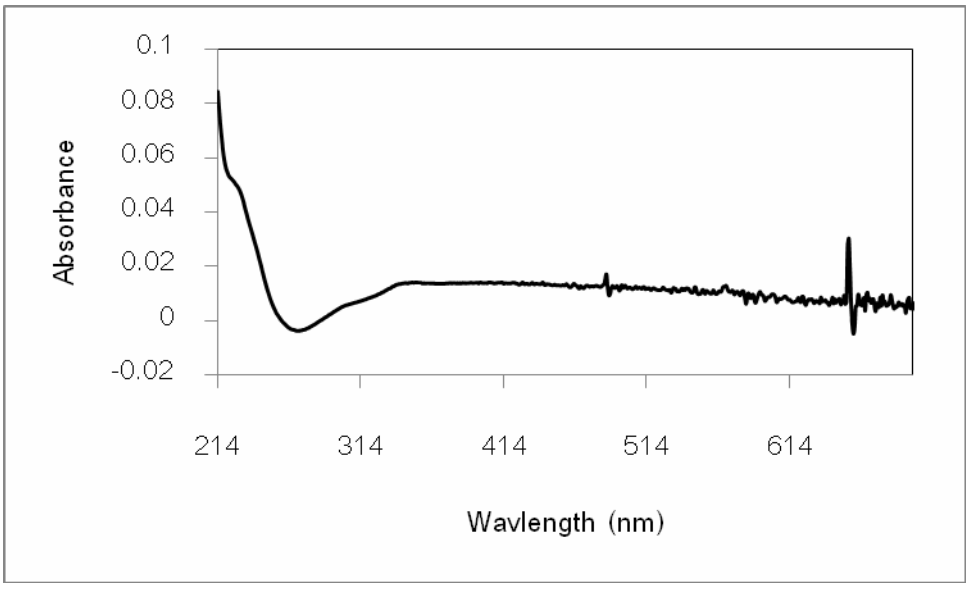


(ง)

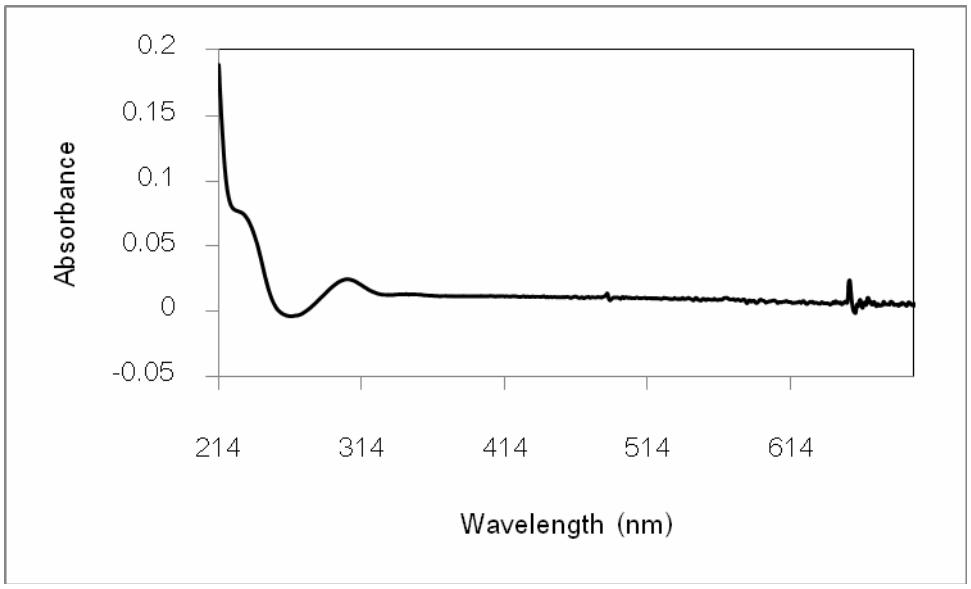
รูปที่ ก.5 สเปกตรัมของยาโซเดียมไดโคลฟีแนค (Di^-) ในสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนอัตราส่วนโดยโมล 1:20 ที่ความเข้มข้นต่างๆ (ก) 0.05 (ข) 0.1 (ค) 0.5 (ง) 1.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร


0.1
0.05
0
-0.05
Absorbance
214
314
414
514
614
Wavlength (nm)

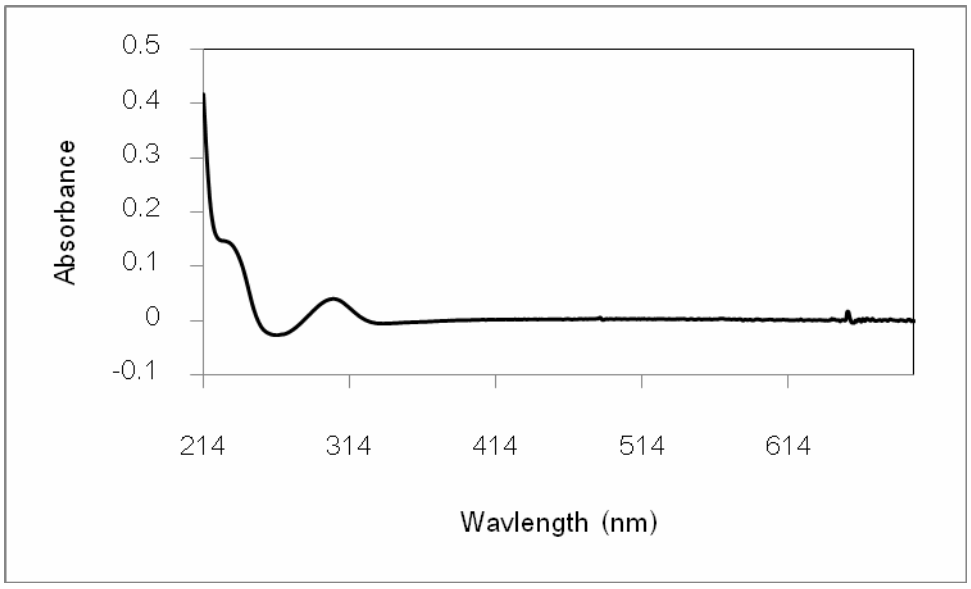
(ก)


0.1
0.08
0.06
0.04
0.02
0
-0.02
Absorbance
214
314
414
514
614
Wavlength (nm)

(ข)

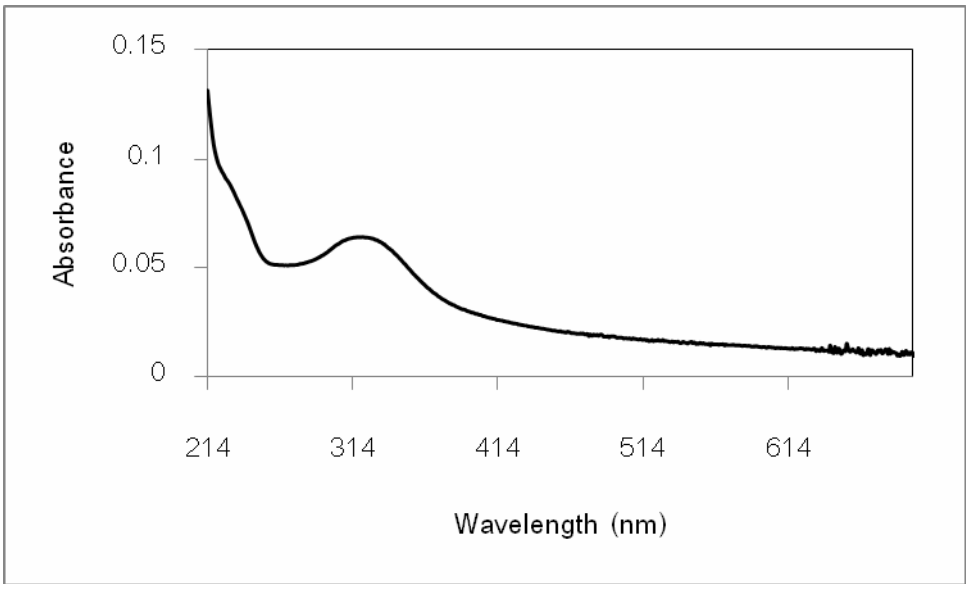


(ค)

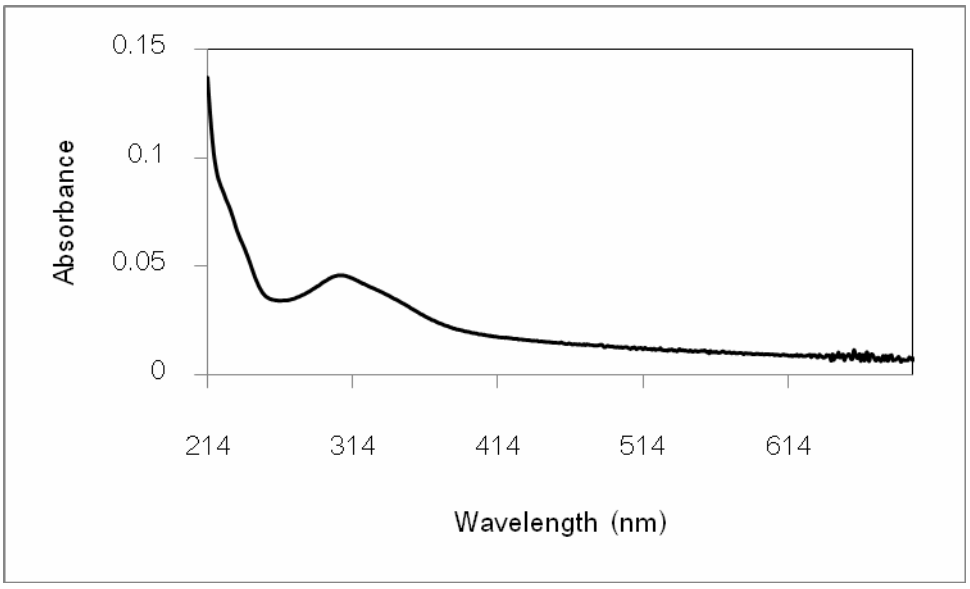


(ง)

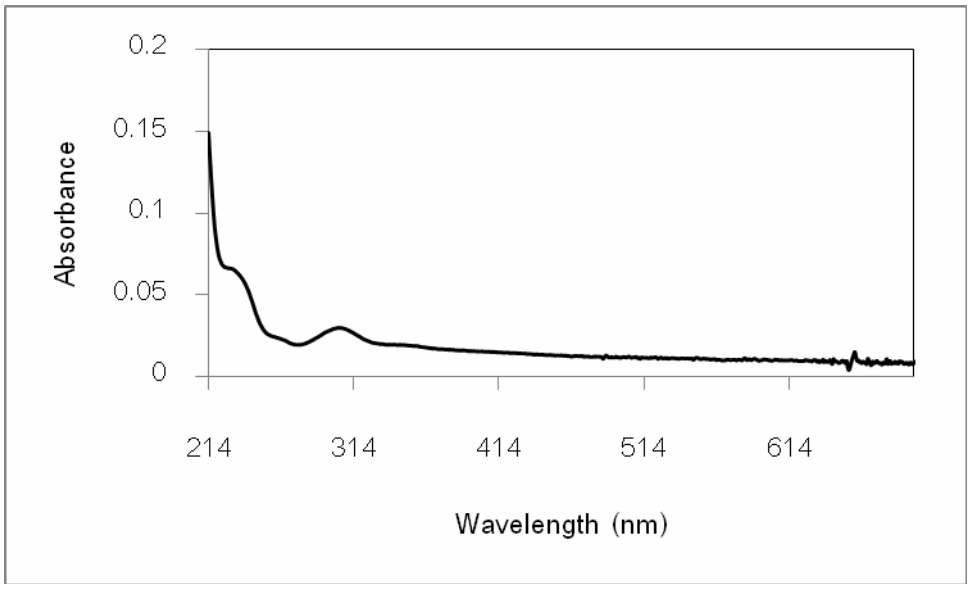
รูปที่ ก.6 สเปกตรัมของยาลาเบทาลอลไฮโดรคลอไรด์ (La^{+}) ในสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนอัตราส่วนโดยโมล 1:5 ที่ความเข้มข้นต่างๆ (ก) 0.05 (ข) 0.1 (ค) 0.5 (ง) 1.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร


0.15
0.1
0.05
0
Absorbance
214
314
414
514
614
Wavelength (nm)

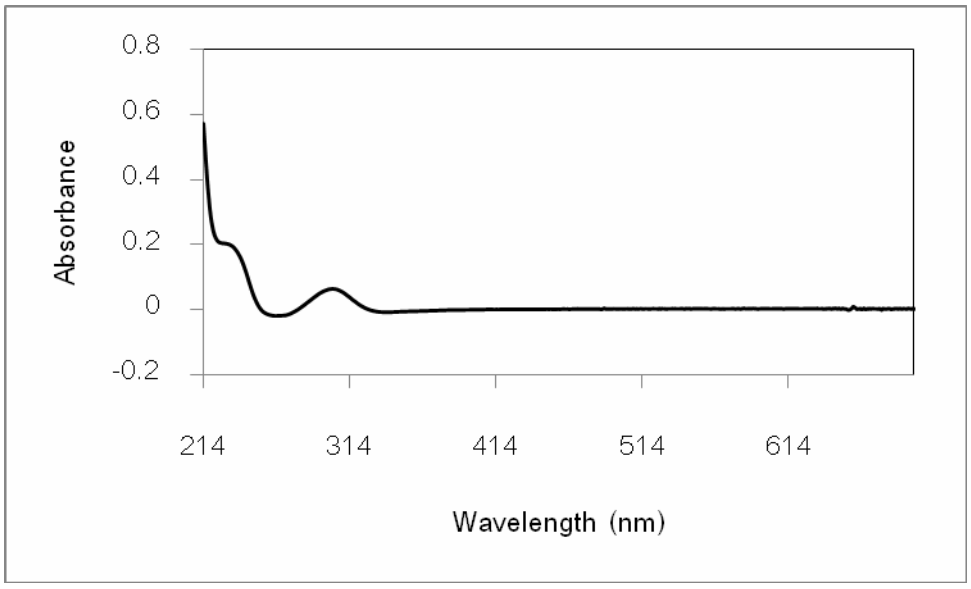
(ก)


0.15
0.1
0.05
0
Absorbance
214
314
414
514
614
Wavelength (nm)

(ข)



(ค)



(ง)

รูปที่ ก.7 สเปกตรัมของยาลาเบทาลอลไฮโดรคลอไรด์ (La^{+}) ในสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนอัตราส่วนโดยโมล 1:20 ที่ความเข้มข้นต่างๆ (ก) 0.05 (ข) 0.1 (ค) 0.5 (ง) 1.0 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร

การสร้างกราฟมาตราฐาน

ตารางที่ ก.1 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของสารละลายยาอะเซทามิโนเฟน (Pa^0) กับค่าการดูดกลืนแสงของยา

ความเข้มข้นของสารละลายยา (มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร)	ค่าการดูดกลืนแสง
0.008	0.72
0.004	0.36
0.002	0.19
0.001	0.08
0.0005	0.07

ตารางที่ ก.2 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของสารละลายยาโซเดียมไดโคลฟีแนค (Di^-) กับค่าการดูดกลืนแสงของยา

ความเข้มข้นของสารละลายยา (มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร)	ค่าการดูดกลืนแสง
0.05	1.82
0.02	0.83
0.01	0.43
0.006	0.21
0.003	0.11
0.002	0.08

ตารางที่ ก.3 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของสารละลายยาลาเบทาลอลไฮโดรคลอไรด์ (La^{+}) กับค่าการดูดกลืนแสงของยา

ความเข้มข้นของสารละลายยา (มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร)	ค่าการดูดกลืนแสง
0.12	1.25
0.06	0.66
0.03	0.37
0.015	0.17
0.007	0.07
0.004	0.04

การหาร้อยละความสามารถในการดูดซับยา

ตารางที่ ก.4 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของสารละลายยาที่ใช้แช่สารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนกับค่าการดูดกลืนแสงของยาในสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนอัตราส่วนโดยโมล 1:5

ความเข้มข้นของสารละลายยาที่ใช้แช่สารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อน (มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร)	ค่าการดูดกลืนแสง		
	La	Pa	Di
0.05	0.00	0.04	0.14
0.1	0.01	0.07	0.09
0.5	0.02	0.20	0.20
1	0.04	0.38	0.20

ตารางที่ ก.5 ร้อยละความสามารถในการดูดซับยาในสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนอัตราส่วนโดยโมล 1:5

ความเข้มข้นของสารละลายยาที่ใช้แช่สารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อน (มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร)	ร้อยละความสามารถในการดูดซับยาของ 1:5		
	La	Pa	Di
0.05	0.00	0.04	0.41
0.1	0.00	0.07	0.27
0.5	0.02	0.23	0.58
1	0.21	0.44	0.58

ตารางที่ ก.6 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของสารละลายยาที่ใช้แช่สารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนกับค่าการดูดกลืนแสงของยาในสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนอัตราส่วนโดยโมล1:20

ความเข้มข้นของสารละลายยาที่ใช้แช่สารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อน (มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร)	ค่าการดูดกลืนแสง		
	La	Pa	Di
0.05	0.06	0.03	0.24
0.1	0.05	0.06	0.11
0.5	0.03	0.15	0.16
1	0.06	0.37	0.19

ตารางที่ ก.7 ร้อยละความสามารถในการดูดซับยาในสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนอัตราส่วนโดยโมล 1:20

ความเข้มข้นของสารละลายยา (มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร)	ร้อยละความสามารถในการดูดซับยาของ 1:20		
	La	Pa	Di
0.05	0.39	0.03	0.69
0.1	0.30	0.06	0.33
0.5	0.11	0.17	0.47
1	0.34	0.43	0.55

การคำนวณร้อยละความสามารถในการดูดซับยา

$$\text{ร้อยละความสามารถในการดูดซับยา} = \frac{\text{ปริมาณยาที่อยู่ในสาร (มิลลิกรัม)} \times 100}{\text{น้ำหนักของสารที่ใช้ (มิลลิกรัม)}}$$

ตัวอย่างการคำนวณร้อยละความสามารถในการดูดซับยาโซเดียมไดโคลฟีแนค (Di^-) สารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อน 1:20

สมการจากกราฟเทียบมาตราฐานของยาโซเดียมไดโคลฟีแนค (Di^-) y = 35.926x-0.0084

ค่าการดูดกลืนแสง (y) = 0.19

ความเข้มข้นของยาที่ถูกดูดซับ (x) = (0.19+0.0084)/35.926 = $5.53x10^{-3}$ มิลลิกรัม/มิลลิลิตร

ในสารละลายยาทั้งหมด 4 มิลลิลิตร มียาอยู่ $4x5.53x10^{-3}$ มิลลิกรัม

เพราะฉะนั้น ร้อยละความสามารถในการดูดซับยา = $(4x5.53x10^{-3} \times 10^{2})/4$ = 0.553

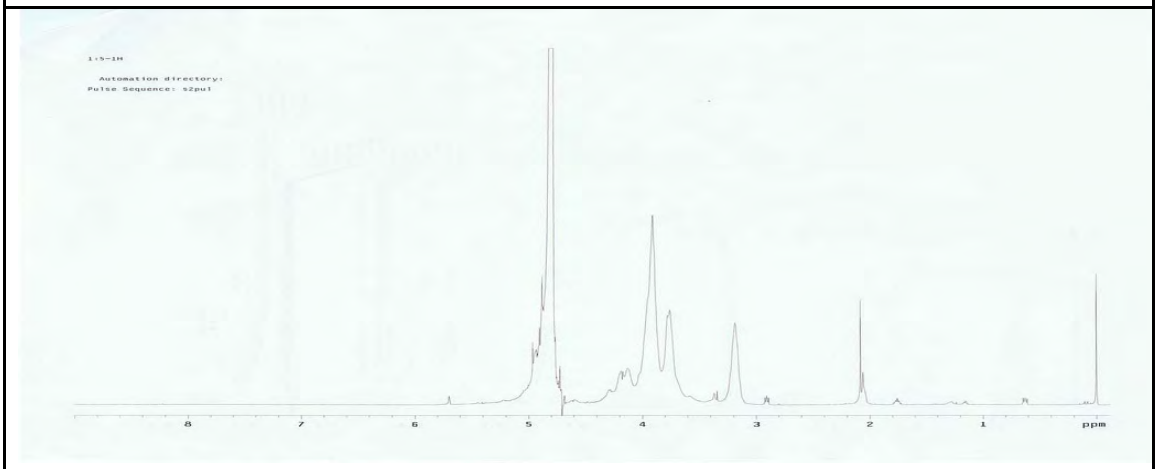
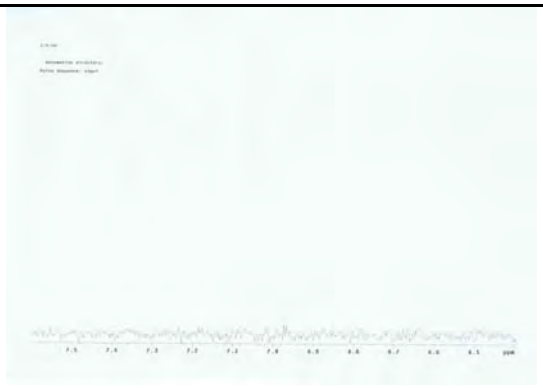
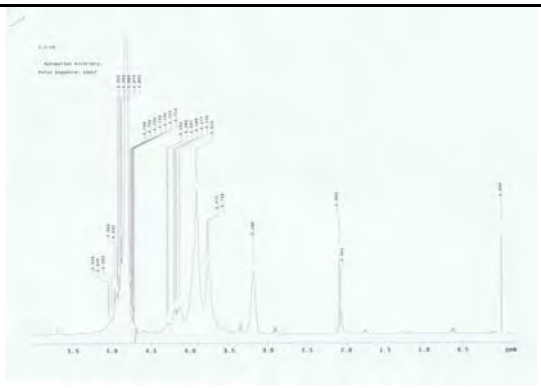
ภาคผนวก ข

ตารางที่ ข.1 ค่าประจุบนพื้นผิวของพอลิไอออนเชิงซ้อนไคโตซานและโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตที่อัตราส่วนโดยน้ำหนักของไคโตซานต่อโซเดียมไคโตซานฟอสเฟตเท่ากับ 1:5 และ 1:20 ทั้งก่อนและหลังจากการแช่สารละลายยา

surface charge	complex 1:5				complex 1:20			
	pure	Pa	La	Di	pure	Pa	La	Di
1	-26.1	-22.4	-23.9	-32.6	-53.3	-45.3	-28.6	-34.6
2	-27.1	-20.3	-21.1	-32.1	-50.5	-48.1	-31.3	-35.8
3	-27.2	-25.8	-22.3	-29.7	-49	-48.7	-27.8	-34.3
4	-29.4	-23.8	-19.2	-32.8	-51.7	-46.5	-31.5	-35.2
5	-24.1	-28.9	-21.5	-32.9	-52.9	-43.8	-31.5	-35.5
6	-25.1	-25.2	-22.3	-31.5	-48.8	-48.3	-29.3	-34.7
7	-27.5	-28.7	-20.3	-29	-51.2	-53.1	-32	-34.2
8	-23.5	-29.1		-28.2	-47.1	-45	-30	-34.2
9	-25.9	-29.2		-31.8	-48.8	-49	-31.5	-35.9
10	-24.2	-22		-32.1	-52.8	-55.1	-31.5	-36.3
เฉลี่ย	-26.01	-25.54	-21.51	-31.27	-50.61	-48.29	-30.50	-35.07
STDEV	1.84	3.34	1.52	1.68	2.12	3.55	1.47	0.77

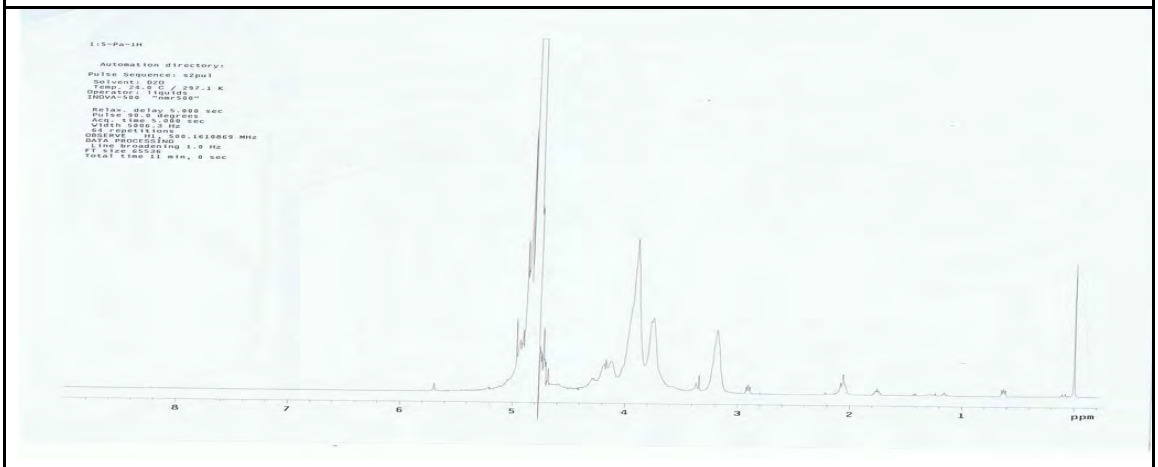
ภาคผนวก ค

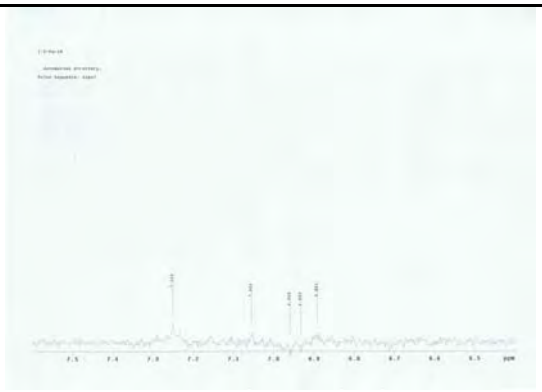
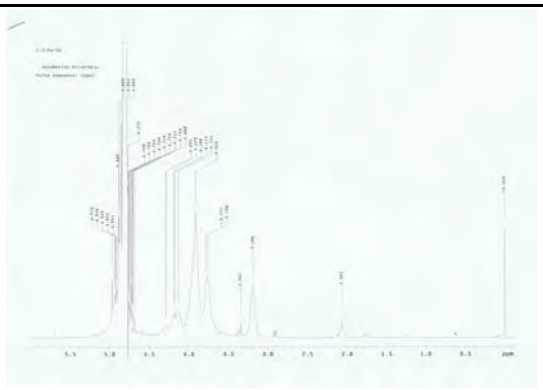
สเปกตรัม ^{1}H-NMR ของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนก่อนและหลังการแช่สารละลายยา

<table>
<tr><td colspan="2">สเปกตรัมสเปกตรัม ^{1}H-NMR ของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนอัตราส่วนโดยโมล 1:5</td></tr>
<tr><td colspan="2">  </td></tr>
<tr><td>ภาพขยายช่วง 6.0-8.0</td><td>ภาพขยายช่วง 0.0-6.0</td></tr>
<tr><td>  </td><td>  </td></tr>
</table>

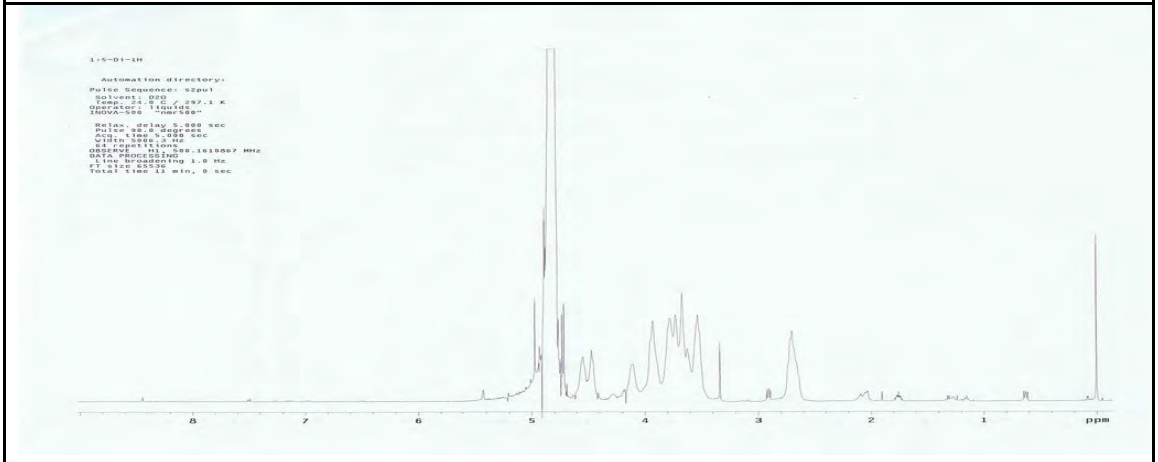
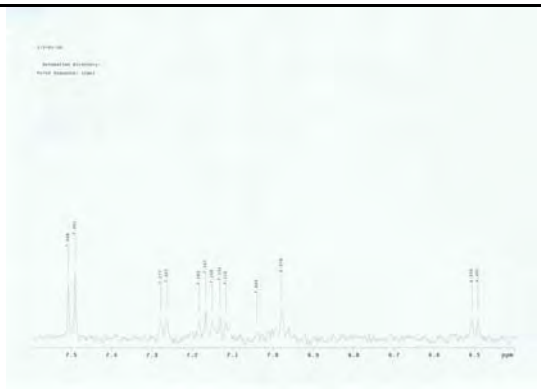
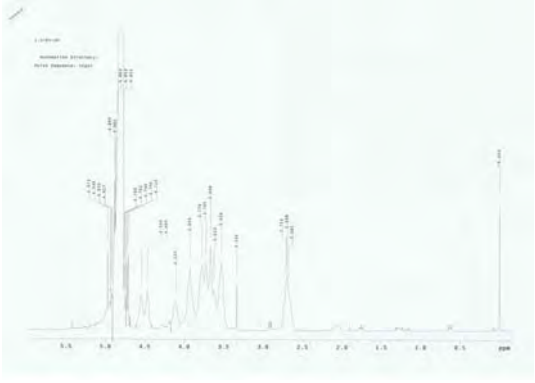
รูปที่ ค.1 สเปกตรัม ^{1}H-NMR ของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนอัตราส่วนโดยโมล 1:5

สเปกตรัม ^{1}H-NMR ของยาอะเซทามิโนเฟน (Pa^{0}) ในอนุภาค1:5

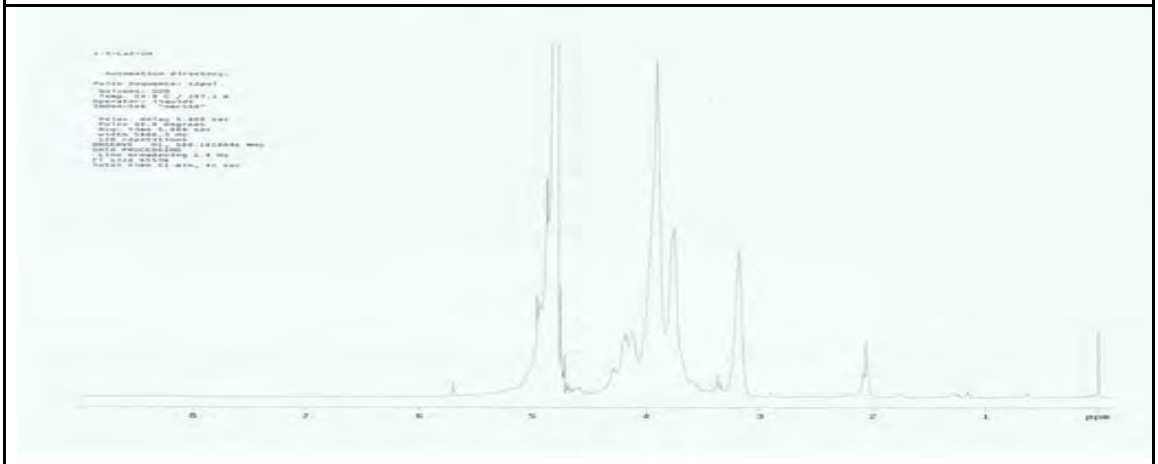
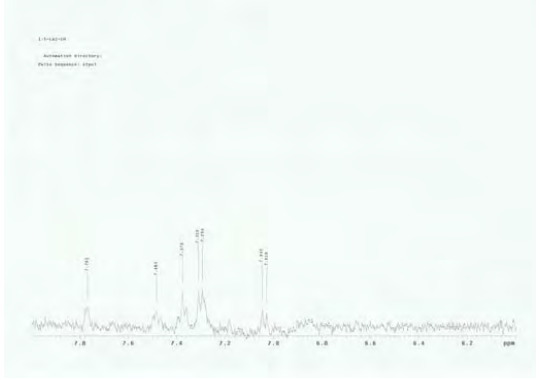
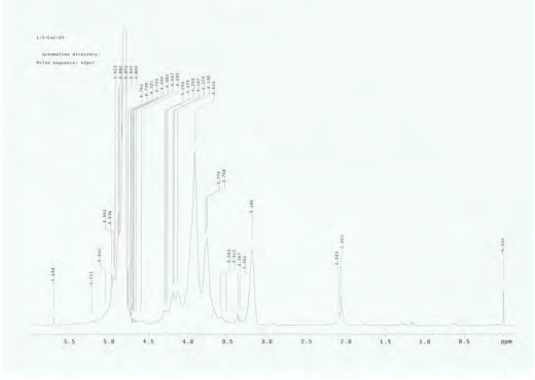


ภาพขยายช่วง 6.0-8.0	ภาพขยายช่วง 0.0-6.0
	

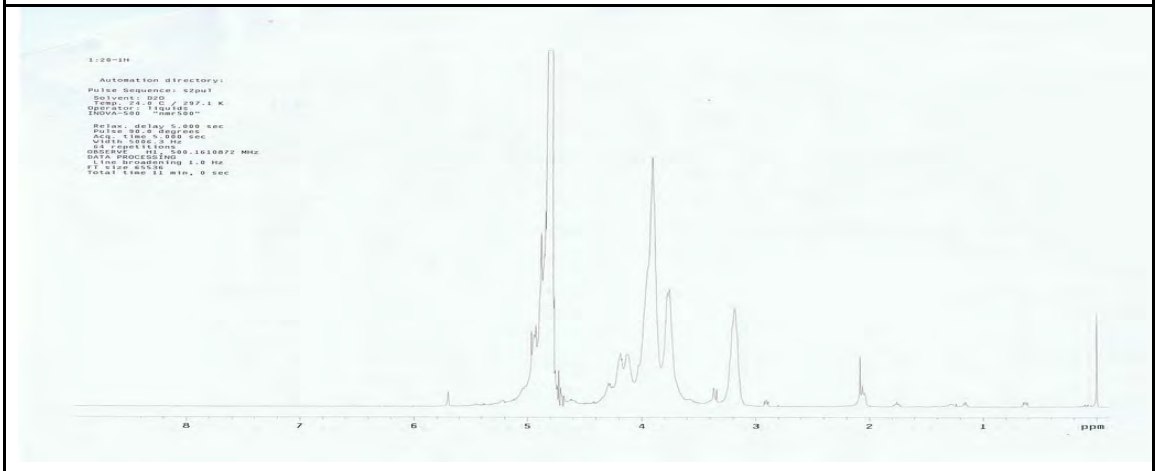
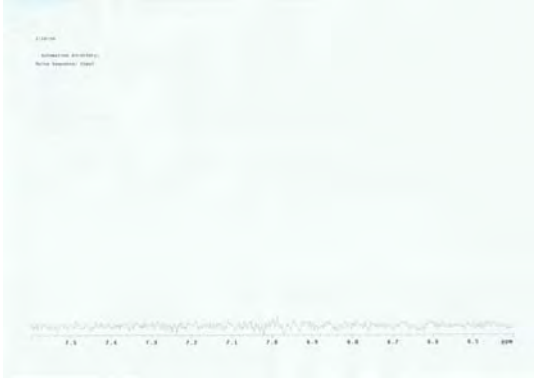
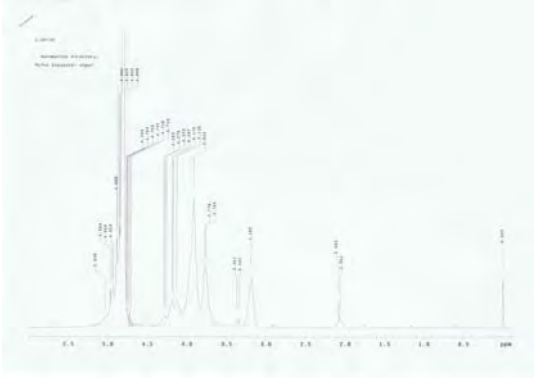
รูปที่ ค.2 สเปกตรัม ^{1}H-NMR ของยาอะเซทามิโนเฟน (Pa^{0}) ในอนุภาค1:5

<table>
<tr><td colspan="2">สเปกตรัม ^{1}H-NMR ของยาโซเดียมไดโคลฟีแนค (Di^{-}) ในอนุภาค 1:5</td></tr>
<tr><td colspan="2">  </td></tr>
<tr><td>ภาพขยายช่วง 6.0-8.0</td><td>ภาพขยายช่วง 0.0-6.0</td></tr>
<tr><td>  </td><td>  </td></tr>
</table>

รูปที่ ค.3 สเปกตรัม ^{1}H-NMR ของยาโซเดียมไดโคลฟีแนค (Di^{-}) ในอนุภาค 1:5

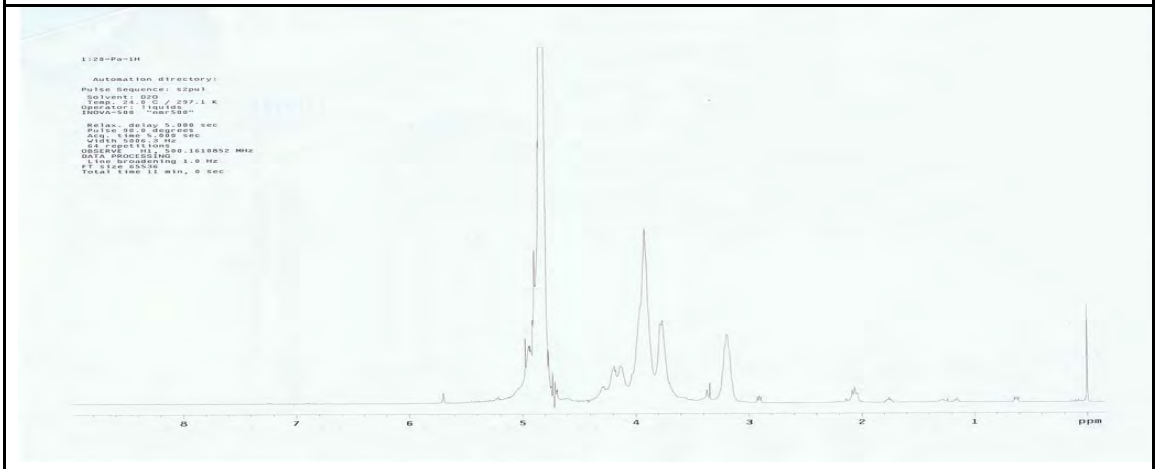
<table>
<tr><td colspan="2">สเปกตรัม^{1}H-NMR ของยาลาเบทาลอลไฮโดรคลอไรด์ (La^{+}) ในอนุภาค1:5</td></tr>
<tr><td colspan="2">  </td></tr>
<tr><td>ภาพขยายช่วง 6.0-8.0</td><td>ภาพขยายช่วง 0.0-6.0</td></tr>
<tr><td>  </td><td>  </td></tr>
</table>

รูปที่ ค.4 สเปกตรัม^{1}H-NMR ของยาลาเบทาลอลไฮโดรคลอไรด์ (La^{+}) ในอนุภาค1:5

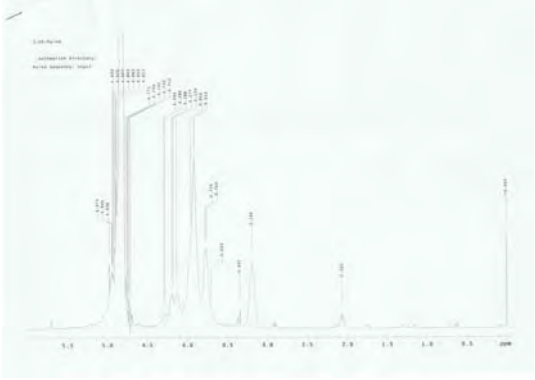
<table>
<tr><td colspan="2">สเปกตรัมสเปกตรัม ^{1}H-NMR ของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนอัตราส่วนโดยโมล 1:20</td></tr>
<tr><td colspan="2">  </td></tr>
<tr><td>ภาพขยายช่วง 6.0-8.0</td><td>ภาพขยายช่วง 0.0-6.0</td></tr>
<tr><td>  </td><td>  </td></tr>
</table>

รูปที่ ค.5 สเปกตรัม^{1}H-NMR ของสารประกอบพอลิไอออนเชิงซ้อนอัตราส่วนโดยโมล 1:20

สเปกตรัม ^{1}H-NMR ของยาอะเซทามิโนเฟน (Pa^{0}) ในอนุภาค1:20

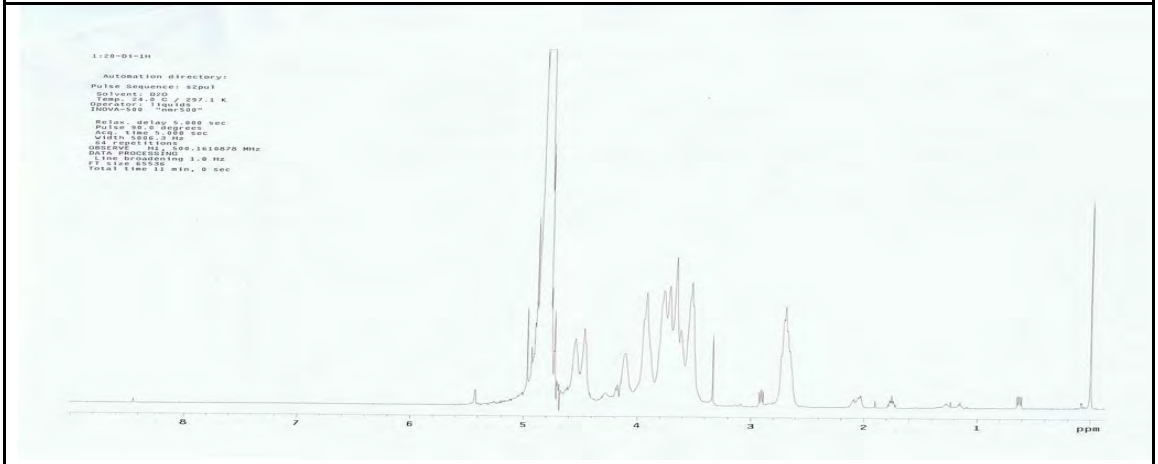


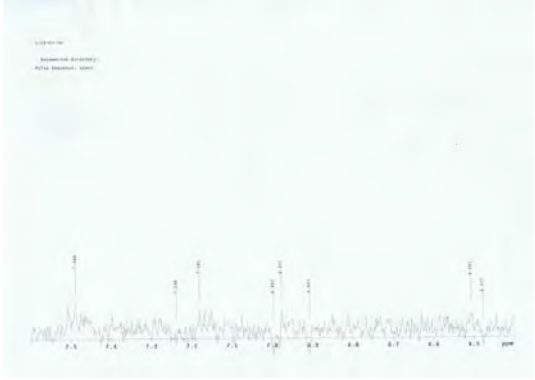
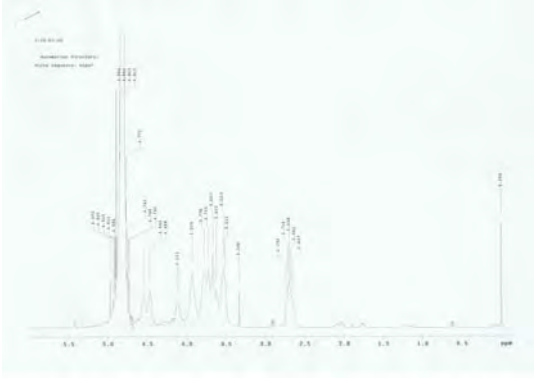
ภาพขยายช่วง 6.0-8.0	ภาพขยายช่วง 0.0-6.0



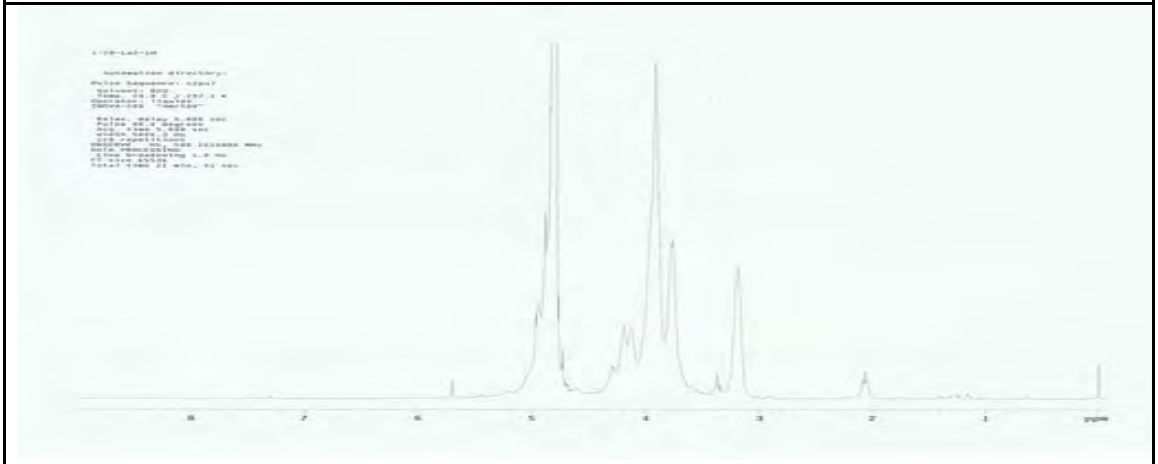
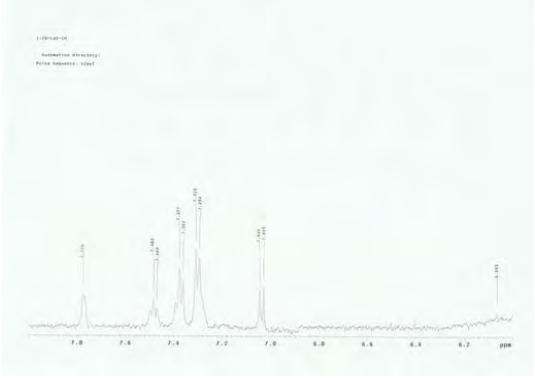
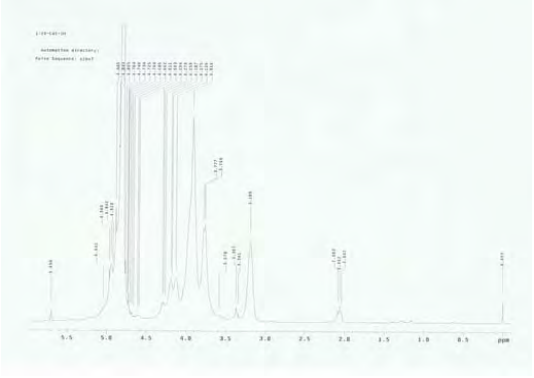
รูปที่ ค.6 สเปกตรัม ^{1}H-NMR ของยาอะเซทามิโนเฟน (Pa^{0}) ในอนุภาค1:20

สเปกตรัม ^{1}H-NMR ของยาโซเดียมไดโคลฟีแนค (Di^{-}) ในอนุภาค 1:20



ภาพขยายช่วง 6.0-8.0	ภาพขยายช่วง 0.0-6.0
	

รูปที่ ค.7 สเปกตรัม ^{1}H-NMR ของยาโซเดียมไดโคลฟีแนค (Di^{-}) ในอนุภาค 1:20

<table>
<tr><td colspan="2">สเปกตรัม^{1}H-NMR ของยาลาเบทาลอลไฮโดรคลอไรด์ (La^{+}) ในอนุภาค1:20</td></tr>
<tr><td colspan="2">  </td></tr>
<tr><td>ภาพขยายช่วง 6.0-8.0</td><td>ภาพขยายช่วง 0.0-6.0</td></tr>
<tr><td>  </td><td>  </td></tr>
</table>

รูปที่ ค.8 สเปกตรัม^{1}H-NMR ของยาลาเบทาลอลไฮโดรคลอไรด์ (La^{+}) ในอนุภาค1:20

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวพรพรรณ ปรีดานนท์ เกิดเมื่อวันที่ 5 กันยายน พ.ศ. 2526 สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรี วิศวกรรมศาสตรบัณฑิต สาขาปิโตรเคมีและวัสดุพอลิเมอร์ ภาควิชาวิทยาการและวิศวกรรมวัสดุ คณะวิศวกรรมศาสตร์และเทคโนโลยีอุตสาหกรรม มหาวิทยาลัยศิลปากร ในปีการศึกษา 2548 หลังจากนั้นจึงเข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิทยาศาสตร์พอลิเมอร์ประยุกต์และเทคโนโลยีสิ่งทอ ภาควิชาวัสดุศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อ พ.ศ 2549 และสำเร็จการศึกษาในภาคปลายปีการศึกษา 2551