

บทที่ 2

ทฤษฎีที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย

2.1 ความเป็นมาของระบบการปลดปล่อยยา

ตั้งแต่สมัยโบราณ มนุษย์พยายามที่จะรักษาและปรับปรุงร่างกายของตัวเองด้วยวิธีการต่าง ๆ ซึ่งพบเห็นได้ตามหน้าประวัติศาสตร์ทั่วไป ยกตัวอย่างเช่น การใช้ประโยชน์ของฝิ่นที่คิดค้นโดย Theophrastus ในช่วงศตวรรษที่ 3 ก่อนคริสตกาล และการใช้ประสิทธิภาพของ Methyl-xanthenes ให้เป็นประโยชน์โดยนักบวชอาหรับโบราณ การรักษามะเร็งด้วยวิธีเคมีบำบัด ซึ่งถือว่าเป็นการพัฒนาที่ทันสมัยโดยเริ่มเมื่อประมาณ 500 ปีที่ผ่านมา นอกจากนี้ยังมีการใช้วัคซีนในการป้องกันโรคฝีดาษหรือไข้ทรพิษและโรคติดต่ออื่น ๆ ของชาวจีนและชาวอินเดีย ที่มีการใช้กันอย่างแพร่หลาย

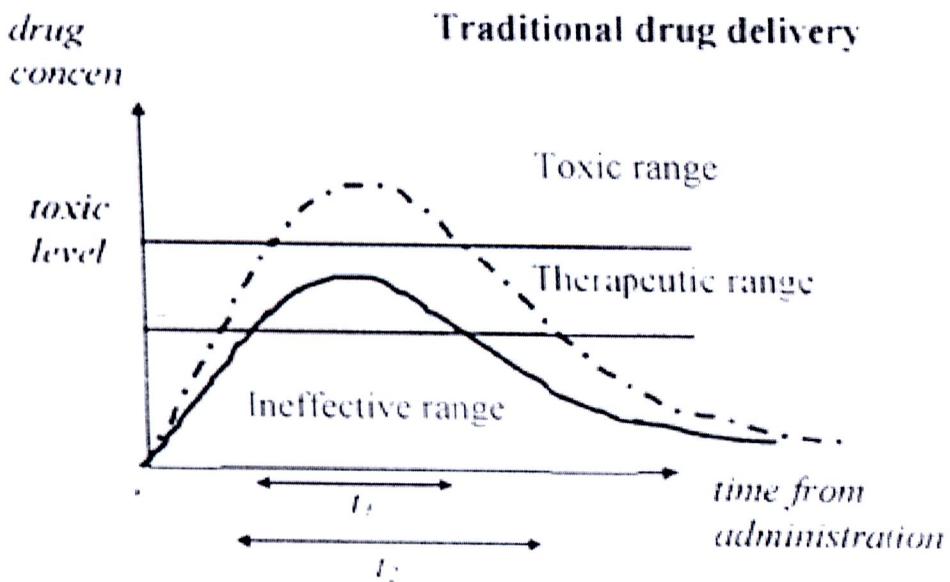
ในช่วงศตวรรษที่ 20 การค้นพบยาตัวใหม่มักจะมาจากการสังเกตและจากโอกาสที่เกิดขึ้นโดยบังเอิญ เช่น การค้นพบยาเพนนิซิลินด้วยการทำงานเพาะเชื้อหาผสมกันด้วยความพลั่งผล ความก้าวหน้าของเทคโนโลยีโดยเฉพาะหลังปี 1970 ทำให้กระบวนการที่ใช้ผลิตยาและวัคซีนมีการทดลองและมีความน่าเชื่อถือมากขึ้น สิ่งที่พัฒนาควบคู่ไปกับเทคโนโลยีการผลิตยาสมัยใหม่ก็คือเทคโนโลยีชีวภาพที่มีความเฟื่องฟู ได้แก่ หลักการเบื้องต้นเกี่ยวกับเซลล์และโมเลกุลในการทำงานของยาสชนิดต่างๆ ที่มีการเปิดเผยมากขึ้น ทำให้ทุกวันนี้ผู้ผลิตยาสามารถใช้ประโยชน์จากหลักการทางวิทยาศาสตร์ ยกตัวอย่างเช่น ปฏิกริยาระหว่างตัวส่งสัญญาณทางเส้นประสาทกับตัวรับสัญญาณ, กลไกการขับออกของฮอร์โมน และความไวของเซลล์เนื้ออกที่มีต่อสารเคมีที่เฉพาะเจาะจง

เทคโนโลยีที่ทันสมัยและความเข้าใจทางชีววิทยาอย่างลึกซึ้งดังกล่าว ทำให้เกิดยาที่ใช้ในการป้องกันและรักษาโรคมามากมาย

ผลจากเทคโนโลยีใหม่นี้ เป็นการส่งเสริมให้เกิดการพัฒนาในเรื่องเกี่ยวกับการให้ยาและวัคซีน วิธีการให้ยาส่วนใหญ่ที่ใช้ในปัจจุบันเป็นวิธีการที่สืบต่อมาจากสมัยโบราณ โดยอาจมีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยในช่วงท้ายของศตวรรษนี้ เริ่มจาก แพทย์ชาวอียิปต์ใช้การให้ยาในรูปแบบเม็ดยา (pill), ยาขี้ผึ้ง (ointment), น้ำยาทาร์กยาแผล (salve) และรูปแบบในการรักษาอื่น ๆ เมื่อกว่า 4000 ปีที่แล้ว หลังจากนั้นปรากฏว่าการรักษาในรูปแบบเดิมๆ อาจเกิดการติดเชื้อที่แผลเนื่องจากความสกปรกระหว่างการรักษา การให้ยาด้วยวิธีการฉีดเข้าเส้นเลือดจึงถูกคิดค้นขึ้นแทนการรักษาแบบเดิมในปี 1665 ตามด้วยการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังที่คิดค้นโดย Wood ในปี 1853 และเข็มฉีดยาที่ทันสมัยซึ่งพัฒนาโดย Lucr ในปี 1884

อย่างไรก็ดี ในปัจจุบันถือว่าการให้ยาดังกล่าว ไม่ว่าจะเป็นการรับประทาน หรือการฉีดเข้าใต้ผิวหนังและการฉีดเข้าเส้นเลือด ถือว่าเป็นวิธีการให้ยาแบบดั้งเดิม เนื่องจากวิธีการเหล่านี้ไม่สามารถรองรับการรักษาด้วยยาสมัยใหม่ที่มีการพัฒนาขึ้นมาได้ โดยยาสมัยใหม่มีผลต่อร่างกายอย่างรุนแรงมากขึ้น ส่วนใหญ่จะเป็นยาประเภทโปรตีนหรือ DNA ซึ่งวิธีการให้ยาแบบดั้งเดิมนี้ไม่สามารถควบคุมอัตราการปลดปล่อยยาในร่างกายได้ โดยส่วนใหญ่แล้ววิธีการแบบเก่าจะปล่อยยาทันทีที่เข้าสู่ร่างกาย ส่งผลให้เกิดการรักษาในช่วงสั้นๆ คือ ในช่วงเริ่มต้นที่มีความเข้มข้นของยายังมีค่าสูง ดังรูปที่ 2 แสดงความเข้มข้นเริ่มต้นของยาเมื่อเข้าสู่ร่างกายมนุษย์เป็นยอดสูง (peak) ซึ่งมีค่าน้อยกว่าระดับความเป็นพิษเล็กน้อย

Need for Control



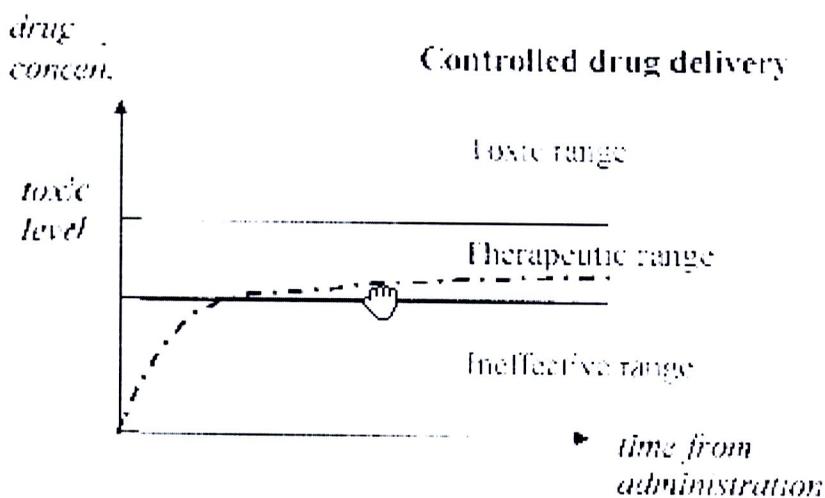
รูปที่ 2 แสดงความเข้มข้นของยาเมื่อเข้าสู่ร่างกายด้วยวิธีการให้ยาแบบดั้งเดิม

จากรูปที่ 2 พบว่า ระดับความเข้มข้นของยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา (Therapeutic range) อยู่ในช่วงสั้นๆ (t_1) หลังจากนั้นความเข้มข้นของยาจะเข้าสู่ช่วงที่ไม่มีผลต่อการรักษา (Ineffective level) ดังนั้น ในการรักษาโรคด้วยวิธีการให้ยาเช่นนี้ ช่วงเวลาที่ยามีประสิทธิภาพจึงขึ้นอยู่กับความถี่ในการให้ยาและครึ่งชีวิตของยา การขึ้น - ลงของความเข้มข้นของยาในการให้ยาด้วยวิธีดั้งเดิมจะก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อร่างกายได้ โดยเฉพาะกรณีการรักษามะเร็งด้วยวิธีเคมีบำบัด

ดังที่ได้กล่าวไว้ข้างต้นว่า ในปัจจุบันทั้งบริษัทผลิตยาและโรงงานทางชีวภาพ (Biotech industries) มีการพัฒนาาสาสมัยใหม่ซึ่งมีช่วงการรักษา¹ (Therapeutic window) ค่อนข้างแคบ นั้นหมายความว่า โอกาสที่ความเข้มข้นของยาจะมีความเข้มข้นสูงจนเข้าสู่ช่วงที่มีความเป็นพิษ (Toxic regime) มีความเป็นไปได้มาก จากรูปที่ 2 พื้นที่สีฟ้าแสดงช่วงการรักษาและเส้นประแสดงความเป็นไปได้ที่ความเข้มข้นของยาจะมีค่าอยู่ในช่วงที่มีพิษต่อร่างกาย

นอกจากนี้การให้ยาสมัยใหม่ที่เป็นจำพวกโปรตีนและ DNA แบบดั้งเดิมจะทำให้ความสามารถในการละลายของยาลดต่ำลง เนื่องจากการให้ยาลักษณะนี้จะทำให้ค่า pH ของสภาวะที่อยู่รอบๆ ตัวยาเปลี่ยนแปลงไป เมื่อยาละลายในร่างกายได้น้อยลง ประสิทธิภาพของยาก็จะลดต่ำลงด้วย อีกทั้งการให้ยาแก่คนไข้ด้วยการให้รับประทานยาเหล่านี้ผ่านทางปากมักจะไมเกิดประโยชน์หรือไม่เกิดผลในการรักษา เนื่องจากยาจะถูกทำลายในระหว่างการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดผ่านลำไส้เล็กหรือในบางครั้งลำไส้เล็กไม่สามารถดูดซึมยาได้ ดังนั้นในปัจจุบันทุกวงการที่เกี่ยวข้องกับการรักษาโรค ไม่ว่าจะเป็นแพทย์, บริษัทผลิตยา รวมทั้งวิศวกรได้ให้ความสนใจในเทคโนโลยีการให้ยาแบบใหม่ที่สามารถแก้ปัญหาดังกล่าวได้ นั่นคือ การให้ยาด้วยระบบการปลดปล่อยยา (Controlled Release System)

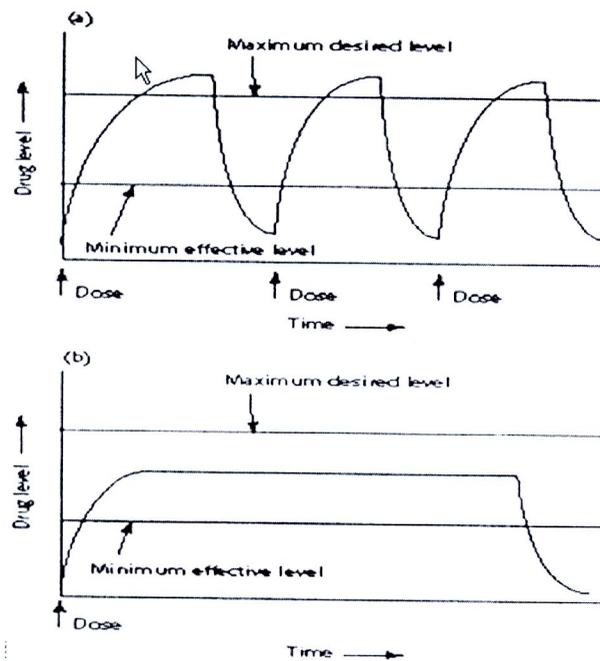
ระบบการปลดปล่อยยานี้สามารถรักษาระดับความเข้มข้นของยาให้อยู่ในช่วงการรักษาได้นานมากขึ้น ดังรูปที่ 3 ซึ่งเท่ากับเป็นการยืดเวลาในการรักษาให้นานยิ่งขึ้น นอกจากนี้ยังสามารถคาดการณ์ปริมาณที่เหมาะสมของยาที่ต้องให้แก่ผู้ป่วยได้โดยไม่ก่อให้เกิดความเป็นพิษ เนื่องจากความเข้มข้นของยาสูงเกินช่วงการรักษา และยังเป็น การช่วยลดความถี่ในการให้ยาแก่ผู้ป่วย ซึ่งจะเป็นการช่วยเพิ่มกำลังใจให้แก่คนไข้ทางอ้อม เนื่องจากคนไข้ไม่ต้องมารับการรักษาที่โรงพยาบาลบ่อยครั้งและลดเวลาที่คนไข้ต้องค้างคืนที่โรงพยาบาลลง



รูปที่ 3 แสดงความเข้มข้นของยาเมื่อเข้าสู่ร่างกายด้วยวิธีการให้ยาแบบใช้ระบบการ

ปลดปล่อยยา

ระบบการปลดปล่อยยานี้ยังทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาดีขึ้น ทั้งยังช่วยลดผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นเนื่องจากความเป็นพิษของยาได้ นอกจากนี้ระบบการปลดปล่อยยาจะควบคุมการปล่อยยาให้เป็นไปอย่างต่อเนื่อง (จลนศาสตร์อันดับศูนย์) ซึ่งทำให้ระดับเลือดมีค่าคงที่ตลอดช่วงที่มีการให้ยาตรงกันข้ามกับการฉีดยาซึ่งเป็นแบบจลนศาสตร์อันดับหนึ่ง นั่นคือ ระดับของยาจะค่อย ๆ ลดต่ำลงจากในตอนแรกที่มีการให้ยาแบบเอ็กโปเนนเชียล (Exponential) เมื่อเทียบกับเวลา



รูปที่ 4 แสดงการเปรียบเทียบความเข้มข้นของยาระหว่างการให้ยาแบบดั้งเดิมกับการใช้ระบบการปลดปล่อยยา

ดังนั้น หากสรุปข้อดีของการใช้ระบบการปลดปล่อยยา จะพบว่า ระบบการปลดปล่อยยานี้มีความสำคัญต่อการให้ยาในปัจจุบันเป็นอย่างมาก เนื่องจากการใช้ระบบการปลดปล่อยยานี้จะทำให้สามารถทำนายอัตราการปลดปล่อยยาภายในร่างกายได้, ช่วยลดระดับเลือดที่อาจเพิ่มสูงขึ้นหากให้ยาด้วยการฉีด, ช่วยลดความเสี่ยงของการฉีดยา, ช่วยยืดระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยาและช่วยลดความถี่ในการให้ยาแก่ผู้ป่วยซึ่งจะทำให้คนไข้มีกำลังใจและร่วมมือเป็นอย่างดีในการรักษา

ระบบการปลดปล่อยยานี้ มีการนำไปใช้ประโยชน์จริงในหลายรูปแบบ ยกตัวอย่าง เช่น แผ่นติดบนผิวหนัง (Transdermal patches), การฝังลงไปในร่างกาย (implants), การสูดเข้าไปทางจมูก (Inhalation system), Bioadhesive system และ Microencapsulation ซึ่งขณะนี้มีการเริ่มผลิตให้เป็นผลิตภัณฑ์ที่ขายทั่วไปในท้องตลาดแล้ว

2.2 การใช้โพลิเมอร์ในระบบการปลดปล่อยยาและกลไกการปล่อยยา

ระบบการปลดปล่อยยาจะเกิดขึ้นจากโพลิเมอร์ ซึ่งอาจมาจากธรรมชาติหรือการสังเคราะห์รวมตัวกับยาหรือสารออกฤทธิ์อื่นๆ โดยที่สารออกฤทธิ์เหล่านั้นจะค่อยๆ หลุดพื้นออกจากวัสดุในแบบที่ได้มีการวางแผนไว้แล้ว การปลดปล่อยสารออกฤทธิ์อาจคงที่ตลอดเป็นช่วงระยะเวลาที่ยาวนาน หรือสารออกฤทธิ์อาจจะถูกปล่อยออกมาโดยสิ่งแวดล้อมรอบตัววัสดุหรือสภาวะภายนอกอื่นๆ ไม่ว่าจะเป็นกรณีใดก็ตาม ระบบการปลดปล่อยยาล้วนมีวัตถุประสงค์เดียวกันคือ ความต้องการให้การรักษามีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้นพร้อมไปกับการลดปัญหาที่เกิดจากการให้ยาแบบดั้งเดิมดังที่ได้กล่าวไปแล้ว อย่างไรก็ตาม ระบบการปลดปล่อยนี้ก็ยังมีความเสี่ยงที่ควรคำนึงถึง เช่น ความเป็นไปได้ที่วัสดุที่ใช้ในการปลดปล่อยยาจะมีความเป็นพิษและเข้ากับร่างกายไม่ได้, การเสื่อมสภาพที่ไม่สามารถยอมรับได้ของร่างกายเนื่องจากผลข้างเคียงของระบบการปลดปล่อยยา, การผ่าตัดที่อาจต้องทำเมื่อต้องการปลูกถ่ายหรือเอาระบบการปลดปล่อยยาออก, โอกาสที่คนไข้จะไม่สบายเนื่องจากวัสดุการขนส่งยา และค่าใช้จ่ายของระบบการปลดปล่อยยาที่อาจมีราคาสูงกว่าการให้ยาลักษณะอื่นๆ

การที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้เป็นตัวแปรที่สำคัญที่สุดของเทคโนโลยีนี้ซึ่งเป็นสิ่งที่การให้ยาแบบเดิมไม่สามารถทำได้ ได้แก่ การที่สามารถปล่อยยาที่ละลายน้ำได้ในอัตราที่ช้าๆ, ปล่อยยาที่มีความสามารถในการละลายต่ำในอัตราที่เร็ว, การขนส่งยาไปที่เป้าหมายที่มีความเฉพาะเจาะจง, การส่งตัวยาคด้วยระบบอนุภาคที่มีขนาดเล็กระดับนาโน, การขนส่งสารออกฤทธิ์สองชนิดหรือมากกว่านั้นโดยใช้ตัวขนส่งเดี่ยว และความสามารถที่ตัวขนส่งสามารถละลายหายไปในร่างกายและถูกกำจัดออกจากร่างกายได้ ระบบการปลดปล่อยยาที่เป็นอุดมคติ ควรจะไม่ทำปฏิกิริยากับสารอื่น (inert), เข้ากับร่างกายได้ดี (biocompatible), มีความแข็งแรงทางกล (mechanically strong), เหมาะสมกับคนไข้และไม่ทำให้รู้สึกอึดอัดไม่สบาย, สามารถบรรจุยาได้ในปริมาณมาก, มีความปลอดภัยหากเกิดการปลดปล่อยยาที่ไม่ได้คาดการณ์เอาไว้, สามารถนำเข้าและเอาออกจากร่างกายได้ด้วยวิธีการที่ไม่ซับซ้อนยุ่งยาก และสามารถประดิษฐ์และทำให้ปลอดภัยโรคด้วยวิธีง่ายๆ

จุดประสงค์ของระบบการปลดปล่อยยาเป็นไปตามที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น เมื่อไม่นานมานี้ ระบบการปลดปล่อยยาที่มีการใช้โพลิเมอร์กลายเป็นเทคโนโลยีที่มีความซับซ้อนมากขึ้น

พร้อมกับความสามารถที่มากกว่าการขีดเวลาการปล่อยยาให้ออกฤทธิ์ในร่างกาย ยกตัวอย่างเช่น ระบบการปลดปล่อยยาในปัจจุบันสามารถตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงของสภาวะแวดล้อมทางชีวภาพของตัวมันได้ นั่นคือ สามารถปล่อยยาหรือไม่ปล่อยยาหรือไม่ปล่อยยาได้ขึ้นอยู่กับ การเปลี่ยนแปลงว่าเป็นไปในทิศทางไหน นอกจากนี้ ยังสามารถกำหนดวัสดุให้ไปยังเป้าหมายระดับ เซลล์, เนื้อเยื่อ หรืออวัยวะที่ต้องการได้โดยที่ยังคงอยู่ในวัสดุ ในขณะที่การพัฒนาระบบการปลดปล่อยยายังอยู่ในช่วงเริ่มต้น นักวิทยาศาสตร์และวิศวกรจึงพยายามศึกษาคุณสมบัติของวัสดุมากขึ้นเพื่อจุดมุ่งหมายในการนำมาใช้เป็นตัวปลดปล่อยยา



รูปที่ 5 แสดงภาพระดับไมโครของอนุภาคที่ใช้ในการขนส่งยาไปยังปอด

2.2.1 วัสดุทางชีวภาพ (Biomaterial) ที่ใช้ในระบบการขนส่งยา

วัสดุมากมายหลายชนิดที่นำมาใช้ในการควบคุมและปลดปล่อยยาและสารออกฤทธิ์ อื่นๆ การใช้ประโยชน์จากโพลิเมอร์ในการใช้เป็นระบบปลดปล่อยยา เริ่มจากโพลิเมอร์ที่ไม่สามารถใช้กับสิ่งมีชีวิตได้ แต่นำมาเป็นแบบเริ่มต้นให้กับโพลิเมอร์ที่นำมาใช้งานจริง เนื่องจากคุณสมบัติทางกายภาพที่ตรงตามความต้องการ ยกตัวอย่างเช่น

- Poly(urethanes) มีคุณสมบัติยึดหยุ่นได้
- Poly(siloxanes) หรือ silicone มีคุณสมบัติความเป็นฉนวน (Insulating ability)
- Poly(methyl methacrylate) มีความแข็งแรงทางกายภาพและ โปร่งแสง
- Poly(vinyl alcohol) มีคุณสมบัติเข้ากับน้ำได้ดี และมีความแข็งแรง
- Poly(ethylene) มีความเหนียว (Toughness) และไม่ก่อเกิดการบวมน้ำ (Swelling)
- Poly(vinyl pyrrolidone) สามารถแขวนลอยในน้ำได้ดี (Suspension)



ข้อดีที่สำคัญที่สุดของโพลิเมอร์ที่สามารถย่อยสลายได้เหล่านี้ ก็คือมันสามารถย่อยสลายกลายเป็นโมเลกุลเล็กๆ ที่ร่างกายสามารถรับได้และสามารถถูกกำจัดออกจากร่างกายด้วยกลไกตามปกติ อย่างไรก็ตาม วัสดุที่ย่อยสลายทางชีวภาพได้นี้ อาจผลิตโมเลกุลบางประเภทที่มีผลกระทบต่อสิ่งแวดล้อมเพียงเล็กน้อย หรือต่อต้านสภาวะทางชีวภาพของร่างกาย

ดังนั้น ในการที่จะนำโพลิเมอร์เหล่านี้มาใช้ประโยชน์ในระบบการปลดปล่อยยา จำเป็นต้องมีการศึกษาและทดลองหลายๆครั้ง เพื่อให้แน่ใจว่าไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อร่างกาย

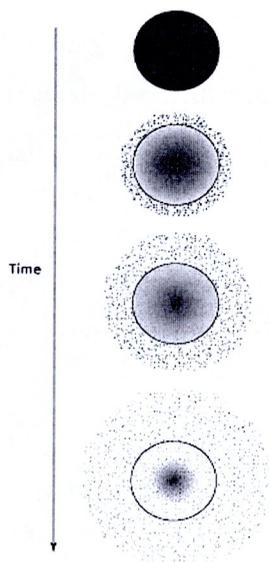
2.2.2 กลไกการปลดปล่อยยา (Controlled release Mechanism)

กลไกเบื้องต้นในการที่สารออกฤทธิ์จะถูกปลดปล่อยออกจากตัวขนส่งมี 3 ประเภท ได้แก่ การแพร่ผ่าน (Diffusion), การย่อยสลายของตัวส่งยา (Degradation) และการบวมน้ำ (Swelling) ตามด้วยการแพร่ออก ในการปลดปล่อยยาในแต่ละครั้งอาจเกิดจากกลไกบางประเภทหรืออาจเกิดพร้อมๆ กันทั้งหมด แต่จากการทดลอง พบว่า เจล Pluronic F-127 เป็นกลไกการปลดปล่อยยาแบบการย่อยสลายของตัวส่งยา

(Degradation)

2.2.2.1 กลไกการปลดปล่อยยาแบบแพร่ผ่าน

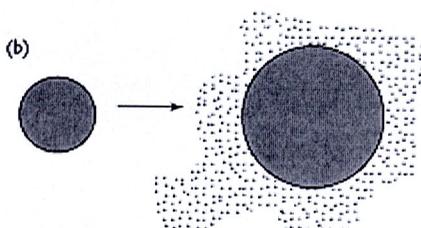
กลไกแบบนี้ โพลิเมอร์และยาจะถูกนำมาผสมกันจนเป็นเนื้อเดียวกัน (Homogeneous system) การแพร่จะเกิดขึ้นเมื่อยาแพร่ผ่านรูหรือโครงสร้างอนุภาคระดับใหญ่ (macromolecule) ของโพลิเมอร์สู่สิ่งแวดล้อมภายนอก ในขณะที่มีการปลดปล่อยอย่างต่อเนื่องนั้น อัตราการปลดปล่อยยาจะมีค่าลดลงเรื่อยๆ จึงควรควบคุมให้มีการแพร่ที่นานเพื่อให้ยาค่อยๆ ถูกปลดปล่อยออกมา และในระบบนี้มีข้อแตกต่างจากระบบอื่น คือ ขนาดของอนุภาคไม่มีการเปลี่ยนแปลงจะเกิดขึ้นแต่กลไกการแพร่เท่านั้น



รูปที่ 6 แสดงกลไกการปล่อยยาแบบแพร่ผ่านยาของโพลิเมอร์

2.2.2.2 กลไกการปล่อยยาแบบการบวมน้ำ (Swelling)

ในระบบนี้ยาจะถูกปลดปล่อยออกมาจากโพลิเมอร์ได้ ถ้าอยู่ในสภาวะสิ่งแวดล้อมทางชีววิทยาที่เหมาะสม ในตอนเริ่มแรกโพลิเมอร์และยาที่เกาะกันเป็นเมทริกซ์ จะมีลักษณะแห้งแต่เมื่อถูกวางในของเหลว จะมีการดูดน้ำหรือของเหลวและมีการบวมเกิดขึ้น การบวมนี้จะมีขนาดใหญ่ขึ้นเมื่อมีปริมาณตัวทำละลายที่เข้าไปอยู่ในโพลิเมอร์มากขึ้น จากนั้นยาก็จะแพร่ผ่านโครงสร้างที่บวมนี้ สู่สิ่งแวดล้อมภายนอก



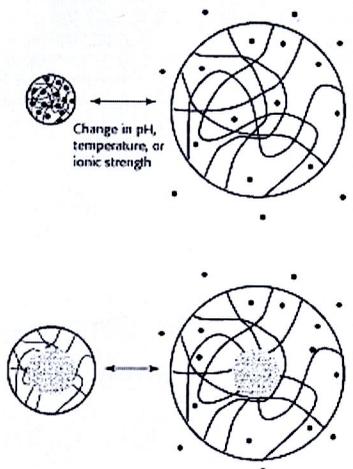
รูปที่ 7 แสดงการปล่อยยาแบบการบวมน้ำของโพลิเมอร์

รูปแบบที่เห็นเด่นชัดเกี่ยวกับการบวมของโพลิเมอร์ คือ การบวมของ hydrogel ที่ถูกกระตุ้นจากสิ่งแวดล้อม เช่น ค่า pH, อุณหภูมิ และแรงพันธะไฮออนิก ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยที่โพลิเมอร์ส่วนใหญ่จะมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างแบบผันกลับได้

ตารางที่ 1 แสดงถึงปัจจัยสิ่งแวดล้อมที่มีผลต่อลักษณะและกลไกการปลดปล่อยยาของ

| 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 microspheres | Applied magnetic field — change in pores in gel — change in swelling — release of drug |
| 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 |

จากรูปที่ 8 แสดงการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของโพลิเมอร์ เมื่อค่า pH สูงๆ โพลิเมอร์จะบวมแต่ที่ค่า pH ต่ำ โพลิเมอร์จะยุบขนาดลง แสดงว่า การปลดปล่อยยา จะเกิดขึ้นที่ค่า pH สูงๆ เท่านั้น เช่น ยาจะไม่ปลดปล่อยออกมาในกระเพาะอาหาร เนื่องจากมีค่า pH ต่ำ แต่จะปลดปล่อยออกมาที่ลำไส้เล็ก เนื่องจากมีค่า pH สูง

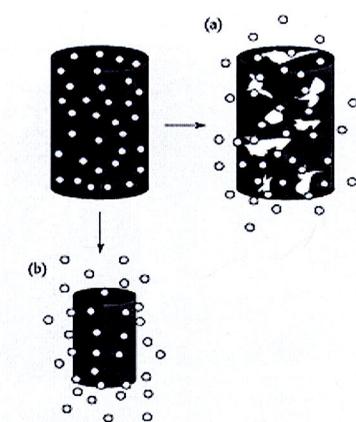


รูปที่ 8 แสดงการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของโพลิเมอร์ [14]

2.2.2.3 ระบบที่มีการย่อยสลายทางชีวภาพ (Biodegradable system)

ในขณะนี้ได้รับความสนใจที่จะใช้โพลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติย่อยสลายทางชีวภาพ วัสดุเหล่านี้จะย่อยได้ในร่างกายได้ด้วยกระบวนการทางธรรมชาติ ทำให้ไม่ต้องกำจัดระบบการส่งยา ออกจากร่างหลังจากที่ปลดปล่อยสารออกฤทธิ์ไปหมดแล้ว

โพลิเมอร์ที่มีการย่อยสลายนี้ส่วนใหญ่จะถูกออกแบบมาให้ย่อยสลายด้วยผลของการ Hydrolysis ของพันธะโพลิเมอร์ ทำให้โพลิเมอร์มีขนาดเล็กลงจนร่างกายสามารถดูดซึมสู่กระแสเลือดได้ ในบางกรณี การย่อยสลายของโพลิเมอร์อาจเกิดจาก Bulk hydrolysis ซึ่งโพลิเมอร์จะย่อยสลายในลักษณะที่คงที่ตลอดเมทริกซ์ของโพลิเมอร์ แต่สำหรับโพลิเมอร์บางชนิด เช่น Polyanhydrides และ polyorthoesters การย่อยสลายเฉพาะที่ผิวของโพลิเมอร์ ผลก็คืออัตราการปลดปล่อยยาจะแปรผัน โดยตรงกับพื้นที่ผิวของระบบการขนส่งยา



รูปที่ 9 แสดงโพลิเมอร์ที่มีการปล่อยยาแบบย่อยสลายตัวเอง [14]

สูตรทั่วไปของโพลิเมอร์ที่ย่อยสลายได้ประเภทนี้ ได้แก่ พวกอนุภาคระดับไมโคร (Microparticle) ที่มี การใช้อย่างแพร่หลายในการให้ยาผ่านทางปากและฉีดเข้าใต้ผิวหนัง อนุภาคระดับไมโครของ Poly(lactide-co-glycolide), PLGA ที่มีการเตรียมอย่างเหมาะสมจะ ลักษณะที่เหมือนกันตลอด คือ จะมี ลักษณะเป็นทรงกลมที่ไม่มีรู (nonporous) ขนาดเล็กระดับ ไมโครเกาะตัวกันอยู่



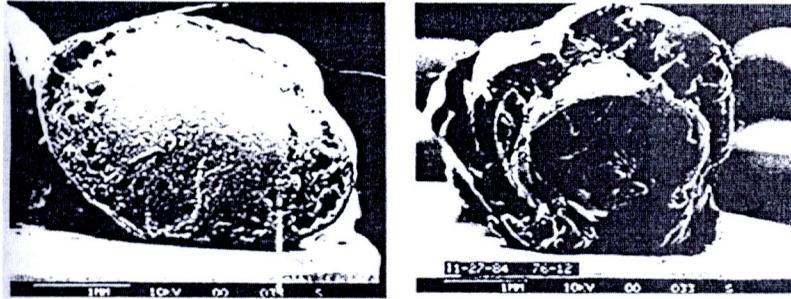
รูปที่ 10 ลักษณะของอนุภาค ระดับไมโคร PLGA

อนุภาคเหล่านี้จะย่อยสลายเมื่อเกิด Hydrolysis ในของเหลวของร่างกาย ซึ่งจะก่อให้เกิดการแตกหักเสียหายของโพลิเมอร์ตลอดเวลา การแตกหักของโพลิเมอร์ดังรูป



รูปที่ 11 PLGA ที่มีการย่อยสลายภายในร่างกาย

ลักษณะการย่อยสลายของ Polyorthoesters จะเกิดจากการกัดเซาะ คือ โพลิเมอร์จะถูกย่อยสลายเฉพาะที่ผิวรูปเป็นรูปของ Polyorthoesters ที่ปลูกถ่ายเข้าไปในตัวกระต่าย หลังจากผ่านไป 9 วัน และ 16 วัน ตามลำดับ พบว่าเกิดการย่อยสลายที่ผิวอย่างเห็นได้ชัด แต่แก่น (core) ของระบบการขนส่งยา ยังคงอยู่อย่างสมบูรณ์



รูปที่ 12 Polyorthoesters ในตัวกระต่ายหลังเวลาผ่านไป 9 วัน (ซ้าย) และ 16 วัน (ขวา)

ในงานวิจัยนี้ จะให้ความสำคัญกับระบบโพลิเมอร์ที่สามารถย่อยสลายทางชีวภาพได้ เนื่องจากมีความเหมาะสมมากที่สุดหากมีการนำมาประยุกต์ใช้ในการให้ยากับผู้ป่วยจริง

2.3 สมการทางคณิตศาสตร์ที่เกี่ยวข้องในการปลดปล่อยยา

การควบคุมการปลดปล่อยยา, โพรตีนและสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพอื่นๆ สามารถทำได้ โดยการรวมสารเหล่านี้เข้ากับส่วนที่ละลายหรือแพร่ได้ในโพลิเมอร์ อย่างไรก็ตาม การพัฒนาโมเดลทางคณิตศาสตร์ (Mathematically models) อย่างง่ายเพื่อใช้อธิบายลักษณะทางจลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยาในระหว่างขั้นตอนการออกแบบของสูตรโพลิเมอร์เหล่านี้หรือในช่วงที่ทำการทดลองเพื่อพิสูจน์พฤติกรรมของการปลดปล่อยยานั้นถือว่าเป็นสิ่งที่ควรกระทำอย่างที่สุด โดยโมเดลเหล่านี้จะมีพื้นฐานมาจากสมการการถ่ายเทมวล (Transport equation) หรือสมการการแพร่ (Diffusion equation) และอยู่ในรูปของโมเดลทางจลนศาสตร์หรือสมการทางจลนศาสตร์ โมเดลเหล่านี้เป็นที่รู้จักโดยทั่วไปในวงการผลิตยา (Pharmaceutical) และงานวิจัยเกี่ยวกับการขนส่งยา (Drug delivery) ทั้งนี้เนื่องจากโมเดลหรือสมการเหล่านี้สามารถอธิบายเกี่ยวกับพฤติกรรมของการปลดปล่อยยาที่เป็นฟังก์ชันขึ้นอยู่กับเวลาได้ [20]

จากหลักการของโมเดลทางคณิตศาสตร์ ระบบของการควบคุมการปลดปล่อยยาอาจแบ่งได้ตามลักษณะกลไกการควบคุมทางกายภาพของการปลดปล่อยยา ได้เป็น 2 ประเภท ได้แก่

1. Diffusion controlled Device
2. Chemical controlled Device

โมเดลทางคณิตศาสตร์ของกลไกการปลดปล่อยยา เมื่อแบ่งออกเป็นประเภทต่างๆ ดังข้างต้นจะสามารถนำมาใช้ให้เป็นประโยชน์ได้ในการ

1. ทำนายอัตราการปลดปล่อยยาและพฤติกรรมแพร่ของยาจากโพลิเมอร์ ทำให้หลีกเลี่ยงการทดลองที่มากเกินไปจนความจำเป็นได้

2. ซึ่งให้เห็นถึงกลไกทางกายภาพของการขนส่งยาโดยใช้การเปรียบเทียบอย่างง่ายระหว่างข้อมูลการทดลองกับโมเดลทางคณิตศาสตร์

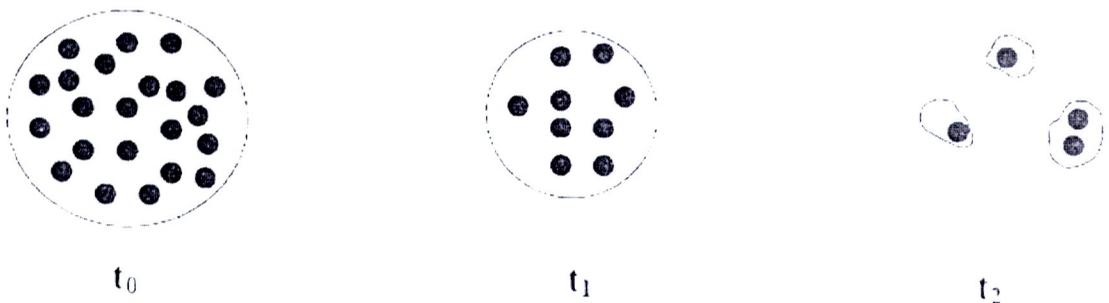
ในส่วนต่อไปจะเป็น โมเดลทางคณิตศาสตร์ที่ใช้อธิบายการปล่อยยาจากระบบการปลดปล่อยยา ซึ่งจะเป็น โมเดลเฉพาะในส่วนที่เกี่ยวข้องกับกลไกการปลดปล่อยยาแบบการย่อยสลายทางชีวภาพเท่านั้น

ระบบการปลดปล่อยยาแบบควบคุมทางเคมี (Chemically controlled device)

ระบบการปลดปล่อยยาแบบนี้จะมีปฏิกิริยาทางเคมีเข้ามาเกี่ยวข้องซึ่งขณะมีการปล่อยยาออกมา หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งว่า ยาถูกปลดปล่อยโดยมีปฏิกิริยาเคมีเป็นตัวควบคุม อาจแบ่งระบบนี้ออกเป็น 2 ชนิดตามปฏิกิริยาที่เกิดขึ้น ได้แก่

- แบบย่อยสลายทางชีวภาพ (Biodegradation)
- แบบสึกกร่อนทางชีวภาพ (Bioerosion)

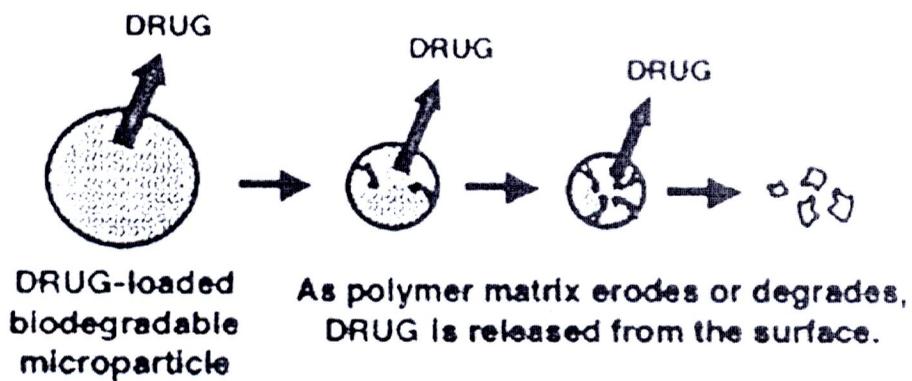
มักเกิดความสับสนระหว่างระบบการปลดปล่อยยาทั้งสองชนิดนี้ เนื่องจากมันจะสามารถเสื่อมสลายหายไปได้หลังจากปลดปล่อยยาแล้ว อย่างไรก็ตาม ระบบทั้งสองยังคงมีความแตกต่างกัน คือ สำหรับ Biodegradation นั้นจะมีการทำลายโพลิเมอร์โดยปฏิกิริยาเคมี โพลิเมอร์จะกลายเป็นสารประกอบที่มีมวลโมเลกุลน้อยลง การปลดปล่อยยาจะถูกควบคุมด้วยปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นที่ผิวของโพลิเมอร์ ขณะที่มีการแตกสลายของโพลิเมอร์รูปร่างหรือรูปทรงของมันจะไม่เปลี่ยนแปลงแต่จะมีขนาดเล็กลงโดยยาที่ตอนเริ่มต้นกระจายไปทั่วในโพลิเมอร์จะแพร่ออกจากพร้อมกับการแตกสลายของมัน ส่วน Bioerosion เป็นกระบวนการที่โพลิเมอร์ย่อยสลายไปด้วยการละลาย เมื่อโพลิเมอร์ถูกนำไปสัมผัสกับของเหลว ของเหลวจะค่อยๆละลายโพลิเมอร์มากกว่าที่จะไปทำลายโพลิเมอร์ เนื่องจากลักษณะการปลดปล่อยยาที่มีลักษณะคล้ายกันมาก ส่วนใหญ่เมื่อกล่าวถึงระบบที่เป็น Bioerosion คนส่วนใหญ่จะเข้าใจเป็น Biodegradation ไปด้วย



รูปที่ 13 แสดงลักษณะของการปลดปล่อยยาของระบบแบบที่ควบคุมทางเคมี [17]

แม้ว่าจะมีความแตกต่างแต่ระบบทั้งสองนี้สามารถจัดอยู่ในระบบการปลดปล่อยแบบควบคุมทางเคมีได้เนื่องจากการปลดปล่อยยาถูกควบคุมโดยรูปร่างหรือรูปทรงของโพลิเมอร์ โดยกลไกที่ควบคุมอาจเป็นได้ทั้งการละลายหรือปฏิกิริยาของโพลิเมอร์และการเสื่อมสลายที่ผิวของโพลิเมอร์ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นว่าจะเป็นการเสื่อมสลายทางเคมี (Chemically degradable) เช่น การไฮโดรไลซิส (Hydrolysis) หรือจะเป็นการย่อยสลายทางชีวภาพ (Biodegradable) เช่น ปฏิกิริยาที่มีเอนไซม์เข้ามาเกี่ยวข้อง

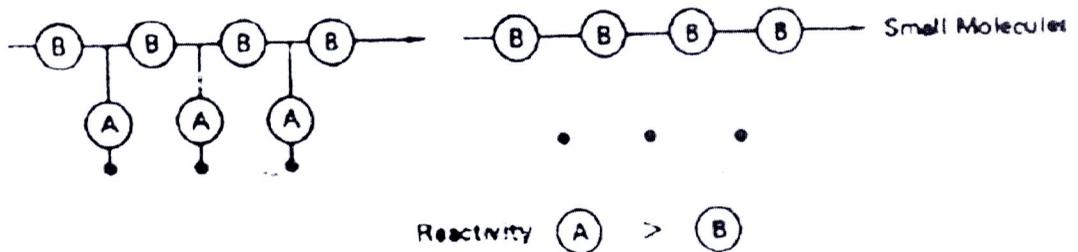
Biodegradable microparticles



รูปที่ 14 แสดงลักษณะของระบบการปลดปล่อยยาที่ย่อยสลายทางชีวภาพ (Biodegradation) [21]

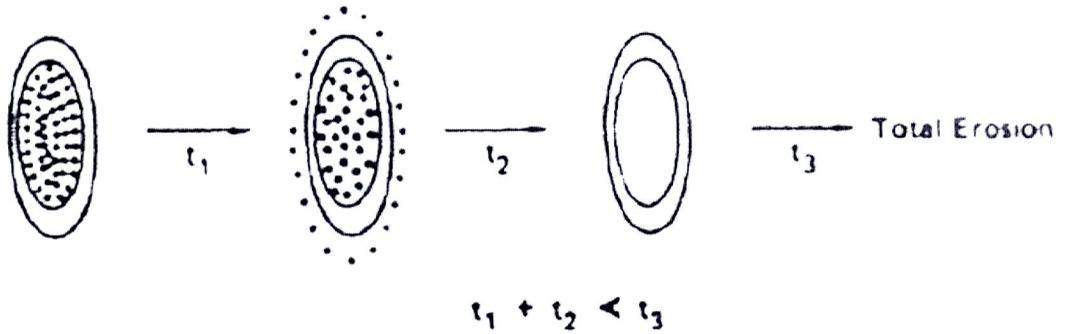
กลไกการปลดปล่อยยาของโพลิเมอร์ชนิดสีกกร่อน (Drug release mechanism of erodible polymer)

กลไกการกัดกร่อนของโพลิเมอร์ชนิดนี้สามารถแบ่งได้เป็น 4 กลไก ดังในรูปที่ 15a-15c [5]



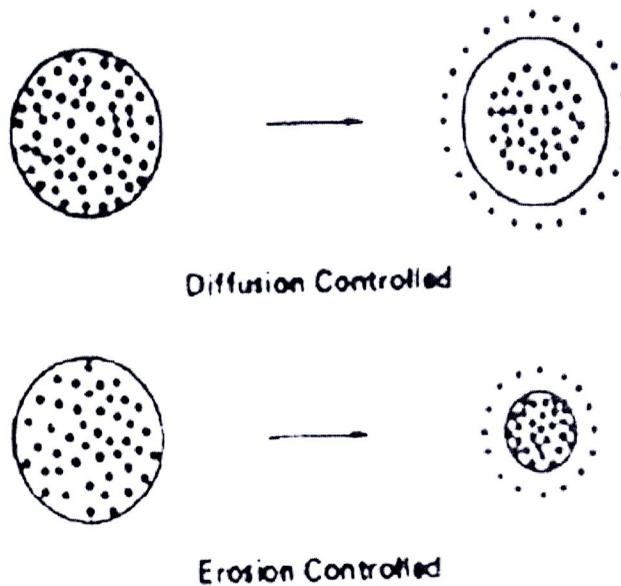
(a)

กลไกในรูปที่ 15a สารออกฤทธิ์จะสร้างพันธะโควาเลนต์กับแกนของโพลิเมอร์และจะ
 ถูกปลดปล่อยออกมาเมื่อพันธะถูกทำลาย เรียกระบบการปลดปล่อยยาที่มีลักษณะเช่นนี้ว่า
 Polymer-Drug Conjugates



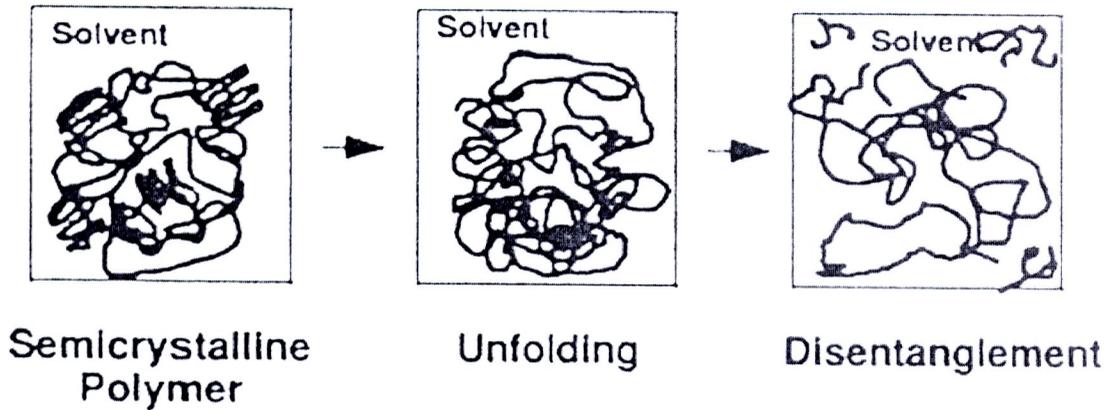
(b)

สำหรับกลไกในรูปที่ 15b สารออกฤทธิ์จะอยู่ในแกนกลางล้อมรอบด้วยเยื่อเลือกผ่านที่
 เป็นตัวควบคุมการปลดปล่อยยาซึ่งเกิดการสีกกร่อนได้ ระบบการปลดปล่อยยาแบบนี้จะคล้ายกับ
 ระบบที่เป็นแบบเยื่อเลือกผ่าน (Membrane controlled system) เพียงแต่จะมีการสีกกร่อนเข้ามา
 เกี่ยวข้อง



(c)

กลไกในรูปที่ 15c สารออกฤทธิ์จะกระจายเป็นเนื้อเดียวในโพลิเมอร์และยาจะถูกปลดปล่อยออกมาด้วยวิธีการแพร่พร้อมกับการสีกกร่อนของโพลิเมอร์



กลไกในรูปที่ 15d จะเป็นการปลดปล่อยยาไปพร้อมๆกับการคลายตัวของโพลิเมอร์ (Disentanglement) โดยการคลายตัวของโพลิเมอร์เกิดจากการที่สารละลายหรือของเหลวแทรกซึมไปในโครงสร้างของโพลิเมอร์ที่มีการเกี่ยวพันกันอยู่ (Entanglement) แล้วเกิดการคลายการเกี่ยวพันนี้ออก ทำให้โพลิเมอร์ค่อยๆละลายออกไปสู่สารละลายที่รองรับอยู่พร้อมกับยาที่ถูกกักเก็บในโพลิเมอร์นี้ด้วย [22]

โมเดลทางคณิตศาสตร์ที่มีการนำมาอธิบายระบบการปลดปล่อยยาที่มีการสีกกร่อนแบ่งได้เป็น 3 ชนิด ตามลักษณะการสีกกร่อนที่เกิดขึ้น ดังนี้

1) Surface Erosion devices

ระบบนี้จะเป็นการปลดปล่อยยาจากโพลิเมอร์ที่มีลักษณะเป็นแผ่น, ทรงกระบอกและทรงกลม

โดยการสีกกร่อนจะเกิดขึ้นเฉพาะที่ผิวของโพลิเมอร์เท่านั้น ซึ่งอัตราการปลดปล่อยยา แสดงดังสมการที่ (1) ซึ่งอัตราการปล่อยยาจะขึ้นอยู่กับรูปร่างหรือรูปทรงของตัวส่งยา

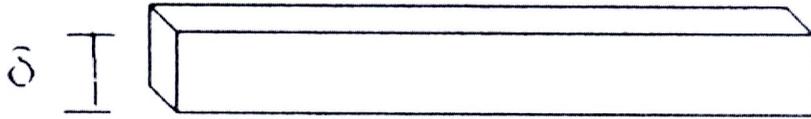
$$\frac{dM_t}{dt} = K_d A_c \quad (1)$$

เมื่อ M_t คือ ปริมาณของยาที่ถูกปลดปล่อยออกมา ณ จุดเวลาใดๆ

K_d คือ ค่าคงที่ของปฏิกิริยาหรือค่าคงที่การละลาย

A_c คือ พื้นที่ผิวของตัวส่งยา

สำหรับโพลิเมอร์ที่มีรูปร่างเป็นแผ่น (Slab):

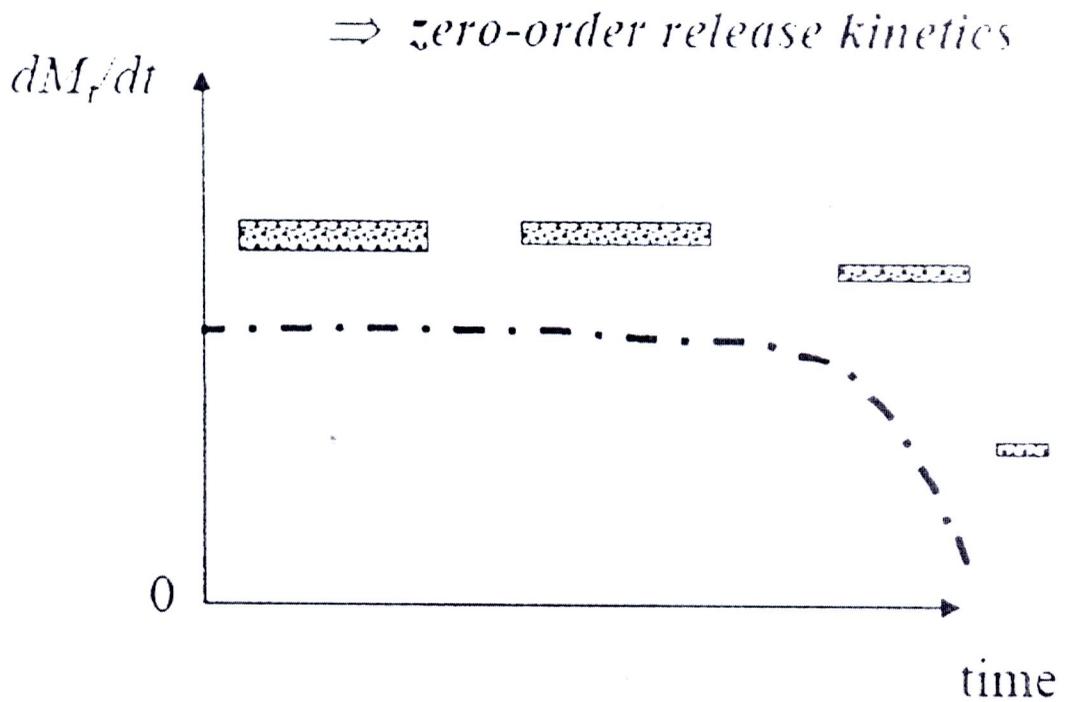


$$A_e = \frac{M_0}{c_0 \delta} = \text{constant}$$

จะได้

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{K_d M_0}{c_0 \delta} \quad (2)$$

จากสมการที่ (2) สามารถสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการปลดปล่อยยากับเวลาได้ดังรูปที่ 16



รูปที่ 16 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการปลดปล่อยยากับเวลา [17]

สำหรับรูปทรงพอลิเมอร์แบบอื่น พื้นที่ของตัวส่งยา, A_e จะเป็นฟังก์ชันกับเวลา ดังสมการที่ (3) แสดงอัตราการปลดปล่อยยา

$$\frac{dM_t}{dt} = K_d A_e(t) \quad (3)$$

นอกจากนี้ยังสามารถหาความเข้มข้นของสารละลายสำหรับรูปทรงต่างๆได้จากสมการที่ (4)

$$\frac{M_t}{M_0} = 1 - \left[1 - \frac{K_d t}{c_0 \frac{\delta}{2}} \right]^n \quad (4)$$

เมื่อ M_0 คือ ปริมาณของยาที่ถูกบรรจุเข้าไปในตัวส่งยา
 C_0 คือ ความเข้มข้นของยาที่อยู่ในตัวส่งยา
 n และ δ เป็นค่าขึ้นอยู่กับรูปทรงของตัวส่งยา มีค่าดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงค่า n และ δ เป็นค่าที่ขึ้นอยู่กับรูปทรงของตัวส่งยา

| Geometry | δ | n |
|----------|-----------|-----|
| slab | thickness | 1 |
| cylinder | diameter | 2 |
| sphere | diameter | 3 |

2) Bulk Erosion devices [23]

สมการทางคณิตศาสตร์นี้เป็นการพัฒนาขึ้นมาโดย ฮิกูชิ (Higuchi, 1961) โดยได้คำนึงถึง

การแพร่ของยาควบคู่ไปกับการละลายของโพลิเมอร์ในขณะเกิดการปลดปล่อยยา สมการอย่างง่ายที่ใช้ในการปลดปล่อยยา ดังสมการที่ (5)

$$f_t = K_r t^{1/2} \quad (5)$$

เมื่อ f_t คือ สัดส่วนของยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาจากตัวส่งยา
 K_r คือ ค่าคงที่ของการปลดปล่อยยา
 t คือ เวลา

3) Zeroth order degradable devices [23]

ระบบนี้เป็นการปลดปล่อยยาโดยอาศัยการละลายของตัวส่งยา อัตราการปลดปล่อยยาจะขึ้นอยู่กับอัตราการละลายหรือการละลายหรือการสลายของตัวส่งยาเป็นหลัก ซึ่งเป็นดังสมการที่ (6)

$$f_t = K_r t \quad (6)$$

เมื่อ f_t คือ สัดส่วนของยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาจากตัวส่งยา
 K_r คือ ค่าคงที่ของการปลดปล่อยยา
 T คือ เวลา

สำหรับงานวิจัยนี้จะให้ความสำคัญกับกลไกการย่อยสลายทางชีวภาพ (Biodegradation) ซึ่งในการหาสมการทางคณิตศาสตร์ (Mathematical models) เพื่อมาใช้อธิบายและทำนายลักษณะและอัตราการปลดปล่อยยาของระบบที่ทำการศึกษานั้น จะทำการหาค่าคงที่ของการปลดปล่อยยา จากการทดลองและลองนำค่าที่ได้มาใส่ในสมการทางคณิตศาสตร์ที่มีการพัฒนาไว้แล้ว แล้วเปรียบเทียบอัตราการปลดปล่อยยาที่ได้จากสมการกับผลการทดลองการปลดปล่อยยาที่ได้

2.4 สมบัติของโพลิเมอร์ กลุ่ม Pluronic

โพลิเมอร์เป็นวัสดุที่นิยมนำมาใช้ในการขนส่งยา นักวิทยาศาสตร์และวิศวกรทั้งในวงการวิจัยและวงการอุตสาหกรรมให้ความสนใจที่จะพัฒนาวัสดุเหล่านี้เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ในปัจจุบันเนื่องจากมีความต้องการใช้วัสดุเหล่านี้เป็นตัวส่งยาเพิ่มมากขึ้นเพื่อควบคุมการปลดปล่อยยาให้แก่คนไข้ ตัวส่งยาที่ทำจากโพลิเมอร์มีข้อดีหลายประการ เช่น ช่วยให้อัตราการปลดปล่อยยาคงที่, ความสามารถในการละลายของยาเพิ่มขึ้น, ชะลอเวลาการเสื่อมสลายของยาและช่วยลดความเป็นพิษของยา เป็นต้น ตัวส่งยาประเภทนี้ยังทำให้การให้ยาแก่ผู้ป่วยง่ายขึ้นอีกด้วย โพลิเมอร์ที่นำมาใช้เป็นตัวส่งยามีลักษณะโครงสร้างหลายรูปแบบขึ้นอยู่กับลักษณะของการนำไปใช้ โดยคุณสมบัติเรื่อง Surface activity นอกจากนี้โพลิเมอร์ยังสามารถรวมตัวกันตัวเอง (Self-assembly) เป็นโครงสร้างต่างๆได้อีกด้วย [7]

โพลิเมอร์ที่นิยมนำมาใช้เป็นตัวส่งยา คือ โพลิเมอร์ชนิด Block copolymer ซึ่งประกอบด้วยกลุ่มของโพลิเมอร์ที่ต่างชนิดกัน 2 ชนิดหรือมากกว่านั้นรวมกันอยู่ Block copolymer เหล่านี้มีประโยชน์หลายประการ เช่น สามารถรวมตัวกันเองได้เป็นไมเซลล์ที่มีส่วนแกนกลางสามารถละลายยาได้ซึ่งนั่นทำให้สามารถบรรจุยาเข้าไปได้เพิ่มมากขึ้น ตัวอย่างสำคัญของ Block copolymer ที่สามารถนำมาใช้เป็นตัวส่งยาได้ คือ Pluronic หรือเรียกว่า Poloxamer ซึ่งมีการผลิตขึ้น ใช้เป็นทั้งตัวส่งยาและสารเคลือบผิวอย่างกว้างขวางในปัจจุบัน โดยโพลิเมอร์ประเภทนี้อาจเรียกว่าโพลิเมอร์เคลือบผิว (Polymeric surfactants) ได้อีกด้วย

Pluronic ประกอบด้วยกลุ่มโพลิเมอร์ที่ชอบน้ำ (Hydrophilic) ได้แก่ Poly(ethylene oxide), PEO กับกลุ่มโพลิเมอร์ที่ไม่ชอบน้ำ (Hydrophobic) ได้แก่ Poly(propylene oxide), PPO เรียงต่อกันเป็นโครงสร้างอย่างง่ายในรูปแบบ A-B-A ได้เป็น $EO_{n/2} - PO_m - EO_{n/2}$ ดังแสดงในรูปที่

คุณสมบัติหลายประการของ Block copolymer ที่ทำให้โพลิเมอร์ประเภทนี้มีความเหมาะสมในการนำมาใช้เป็นตัวส่งยา มีรายละเอียดดังต่อไปนี้ [7]

1. ความเป็นไมเซลล์ (micelle)

Block copolymer สามารถรวมตัวกันเองได้ (Self-assembly) ไม่ว่าจะเป็นการจัดเรียงตัวแบบ Diblock หรือแบบ Triblock ดังรูปที่ 19 ซึ่งสามารถรวมตัวได้ทั้งในสารละลายเจือจาง, เฟสของเหลวที่มีผลึก (Liquid crystalline phase) และในของผสมระหว่างน้ำกับน้ำมัน หรือที่เรียกว่า อิมัลชัน (Emulsion)

Diblock copolymer: A-A-A-A-A-A-A-A-B-B-B-B-B-B-B-B

Triblock copolymer: A-A-A-A-B-B-B-B-B-B-B-B-A-A-A-A

รูปที่ 19 แสดงลักษณะของ Diblock และ Triblock copolymer [25]

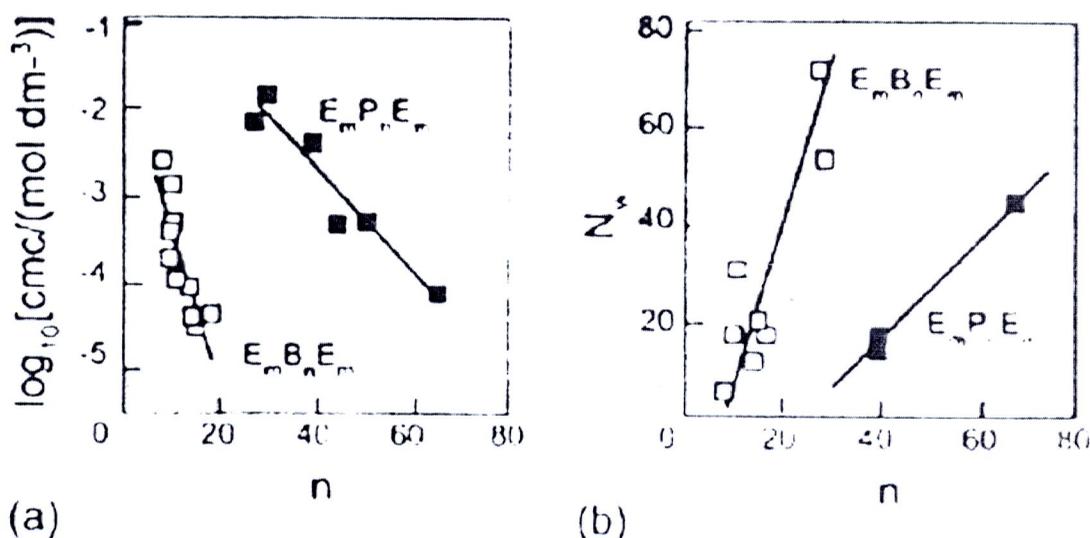
ในช่วงหลายปีที่ผ่านมา มีการศึกษาสมบัติการรวมตัวกันตัวเองของ Block copolymer ที่ละลายน้ำได้ โดยเฉพาะ Block copolymer ที่มีองค์ประกอบเป็น PEO, Poly(ethylene oxide) ซึ่งเป็นกลุ่มโพลิเมอร์ที่ชอบน้ำ (Hydrophilic) กับโพลิเมอร์ตัวอื่นที่ไม่ชอบน้ำ (Hydrophobic) ในที่นี้ จะขอกล่าวถึง PPO, Poly(propylene oxide) รวมตัวกันเป็น PEO/PPO Block copolymer เนื่องจากการผลิต PEO/PPO ที่มีมวลโมเลกุลและองค์ประกอบอย่างหลากหลาย ดังแสดงในรูปที่ 18 ถือว่าเป็นโพลิเมอร์ชนิดหนึ่งที่มีการนำมาใช้ประโยชน์ทั้งทางด้านอุตสาหกรรมและวงการยาอย่างกว้างขวาง

การละลายของ Pluronic (PEO-PPO-PEO) ในน้ำจะขึ้นอยู่กับลักษณะโครงสร้างของโพลิเมอร์ ซึ่งก็คือความยาวของกลุ่มที่ชอบน้ำและกลุ่มที่ไม่ชอบน้ำ เช่นเดียวกับอุณหภูมิ

การเพิ่มอุณหภูมิ จะทำให้กลุ่ม Alkylene oxide ลดความสามารถในการละลายลง เริ่มด้วยกลุ่มของ PO ตามด้วยกลุ่มของ EO โดยพบว่าที่อุณหภูมิของร่างกายมนุษย์ปกติ (37 °C) กลุ่มของ PO จะไม่ละลายน้ำ ในขณะที่กลุ่มของ EO ยังคงละลายน้ำอยู่ ถ้ากล่าวในเชิงปริมาณแล้ว จะแสดงผลของอุณหภูมิที่มีต่อการรวมตัวของ Block copolymer ด้วยค่าความเข้มข้นไมเซลล์วิกฤต (Critical micellization concentration, CMC) ซึ่งสำหรับ PEO/PPO จะเป็นค่าที่ขึ้นอยู่กับอุณหภูมิเป็นหลัก โดยถ้าความเข้มข้นของ Block copolymer ต่ำกว่าค่า CMC โพลิเมอร์จะละลายในน้ำแยกอิสระกัน แต่ถ้าความเข้มข้นของ Block copolymer สูงกว่าค่า CMC โพลิเมอร์จะเริ่มรวมตัวกันเองโดยอุณหภูมิที่ Block copolymer เริ่มรวมตัวเป็นไมเซลล์จะเรียกว่า อุณหภูมิไมเซลล์วิกฤต (Critical micellization temperature, CMT) กระบวนการรวมตัวกันของ Block copolymer นี้เรียกว่า กระบวนการไมเซลล์ไลเซชัน (Micellization) นอกจากนี้ เมื่อทำการเพิ่มอุณหภูมิจะทำให้ไมเซลล์

ก่อดัวมากขึ้น จำนวนของการก่อดัวเป็นไมเซลล์ที่เพิ่มขึ้นจะมีความสำคัญต่อการรวมตัวและเกาะยึดกันของ Block copolymer มากกว่ารัศมีของไมเซลล์ที่ยาวขึ้น

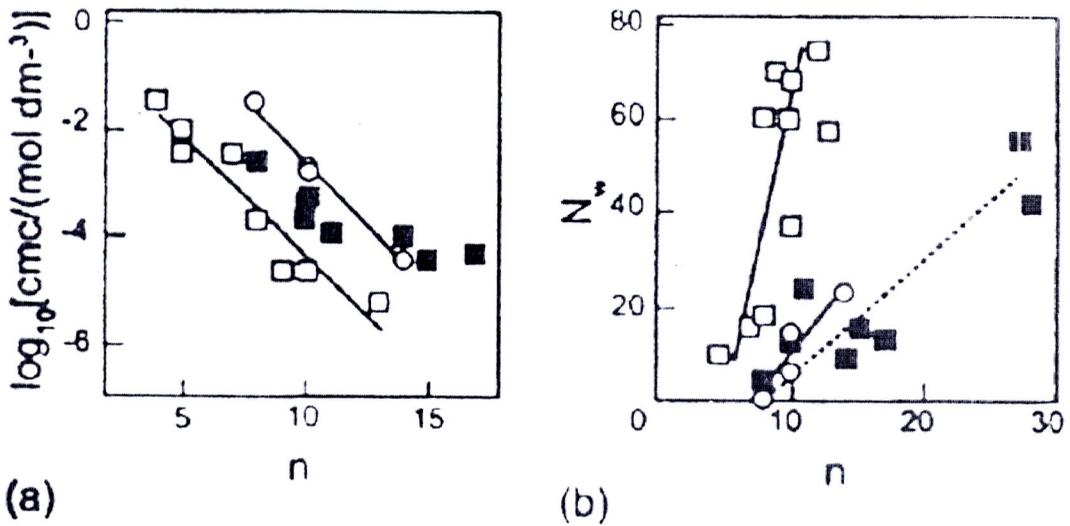
องค์ประกอบและมวลโมเลกุลของโพลิเมอร์จะเป็นอีกตัวแปรสำคัญที่กำหนดลักษณะของ Block copolymer โดยที่ความเป็นไมเซลล์ (micelle) หรือการเกิดการรวมตัวกันเองจะเพิ่มขึ้นถ้ามีการเพิ่มความยาวของกลุ่มโพลิเมอร์ที่ไม่ชอบน้ำ (Hydrophobic) หรือลดความยาวของกลุ่มโพลิเมอร์ที่ชอบน้ำ (Hydrophilic) ดังแสดงในรูปที่ 20



รูปที่ 20 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการเพิ่มความยาวของกลุ่มโพลิเมอร์ที่ไม่ชอบน้ำ (Hydrophobic) หรือลดความยาวของกลุ่มโพลิเมอร์ที่ชอบน้ำ (Hydrophilic) และการเกิดการรวมตัวกันเองของไมเซลล์ (micelle) [7]

จะเห็นว่าค่าความเข้มข้นไมเซลล์วิกฤต ซึ่งแปรผกผันกับปริมาณการรวมตัวเป็นไมเซลล์ (Micellar aggregation number) จะลดลงเมื่อเพิ่มจำนวนกลุ่มของโพลิเมอร์ส่วนที่ไม่ชอบน้ำ (Hydrophobic)

นอกจากนี้ การเรียงตัวของ Block copolymer มีผลต่อการรวมตัวเป็นไมเซลล์เช่นกัน ดังรูปที่ 21 โคโพลิเมอร์ (copolymer) ที่เป็น Diblock (EB) จะรวมตัวกันเองได้เร็วกว่า Triblock (EBE) เมื่อกำหนดให้โพลิเมอร์ทั้งสองรูปแบบมีองค์ประกอบและมวลโมเลกุลเหมือนกันทุกประการ

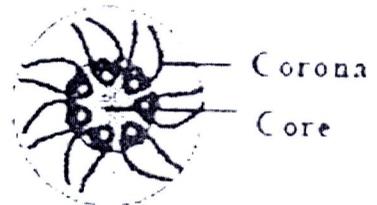
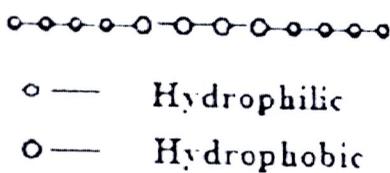


รูปที่ 21 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการเรียงตัวของ Block copolymer และการรวมตัวเป็นไมเซลล์ [7]

ตัวแปรอื่นที่มีผลต่อการรวมตัวของ Block copolymer ได้แก่ ผลกระทบจากเกลือ ซึ่งจะ
 มีผลเฉพาะที่ความเข้มข้นของเกลือสูง (= 0.1-1 M) แต่จะมีผลเพียงเล็กน้อยที่ความเข้มข้นของเกลือ
 ต่ำไปจนถึงระดับกลาง ซึ่งจะมีผลทำให้การละลายของส่วนที่ไม่ชอบน้ำลดลงทำให้เกิดไม
 เซลล์ลดลง ในทางตรงกันข้ามการเพิ่มขึ้นของค่า pH จะทำให้เกิดไมเซลล์เพิ่มขึ้นและจะลดค่า
 CMT ซึ่งจะทำให้การเกิดไมเซลล์ง่ายขึ้น

เมื่อ Block copolymer รวมตัวกันกลายเป็นไมเซลล์จะมีลักษณะที่แกนกลางเป็นกลุ่ม
 ของ PO ล้อมรอบด้วยกลุ่มของ EO ดังรูปที่ 22

At Temperature > CMT :



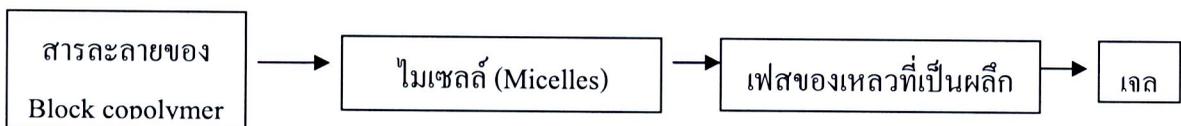
รูปที่ 22 แสดง Block copolymer รวมตัวกันกลายเป็นไมเซลล์ [26]

โดยส่วนมากจะกำหนดในลักษณะของไมเซลล์เป็นทรงกลม อย่างไรก็ตาม ไมเซลล์
 อาจมีรูปร่างอื่นได้ เช่น แท่งทรงกระบอก (Rod) หรือแผ่นบางๆ (Lamella) เส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ย
 ของไมเซลล์จะอยู่ระหว่าง 20 ถึงประมาณ 80 nm

ลักษณะแกนกลางของไมเซลล์นี้เองที่ทำให้ Pluronic สามารถนำไปใช้เป็นตัวส่งยาได้ โดยอาจจะบรรจุยาเข้าไปในส่วนแกนกลาง (PO) ที่ไม่ชอบน้ำ ด้วยกระบวนการที่เรียกว่า “Solubilization” แล้ว Pluronic จะค่อยๆปล่อยยาจากแกนกลางออกสู่ส่วนภายในร่างกายที่ต้องการทำการรักษา

2. เฟสของเหลวที่เป็นผลึก (Liquid Crystalline phase)

นอกจาก Block copolymer จะมีคุณสมบัติรวมตัวกันเป็นไมเซลล์แล้ว ยังเกิดเฟสของเหลวที่เป็นผลึกได้อีกด้วย โดยการเปลี่ยนเฟสของ Block copolymer แสดงดังรูปที่ 23 เริ่มจากการเป็นสารละลาย เมื่อทำการเพิ่มอุณหภูมิจะทำให้เกิดการรวมตัวกันเองกลายเป็นไมเซลล์ จากนั้นจะเปลี่ยนไปเป็นเฟสของเหลวที่มีผลึก (Liquid Crystalline phase) อย่างไรก็ตาม ผลึกที่เกิดขึ้นนี้จะเรียงตัวไม่เป็นระเบียบจนไม่สามารถเปลี่ยนไปเป็นของแข็งอย่างสมบูรณ์ Block copolymer จึงมีลักษณะคล้ายเจลซึ่งในการทำการศึกษาเกี่ยวกับระบบการปลดปล่อยยา มักจะเรียกลักษณะของโพลิเมอร์แบบนี้ว่า “เจล” จากผลการทดลองเบื้องต้นของงานวิจัยนี้พบว่า เมื่อทิ้งเจลของ Pluronic ซึ่งเป็น Block copolymer ไว้ในสภาวะที่อุณหภูมิห้อง ปรากฏว่าน้ำในเจลจะค่อยๆระเหยออกจนเจลจะกลายเป็นของแข็งในที่สุด [7]

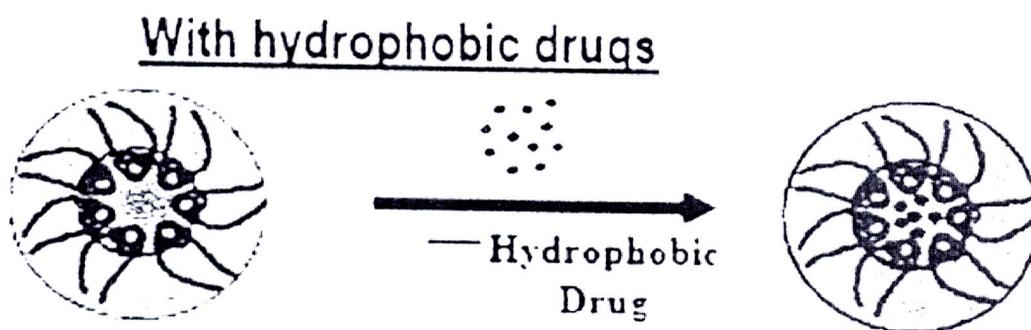


รูปที่ 23 แสดงขั้นตอนการเปลี่ยนแปลงเฟสของ Block copolymer

คุณสมบัติของ Block copolymer ในเรื่องเฟสของเหลวที่เป็นของเหลวนำไปสู่การนำโพลิเมอร์ชนิดนี้ไปใช้เป็นตัวส่งยา ด้วยเหตุผลที่สามารถสรุปได้ดังต่อไปนี้

- 1) สามารถละลายได้ทั้งยาที่ละลายในน้ำ (Water soluble drug) และยาที่ละลายในไขมัน (Oil soluble drug) ในความเข้มข้นที่สูง ซึ่งสมบัติในข้อนี้จะเป็นการเพิ่มความสามารถในการละลายของยา, ช่วยลดการเสื่อมสลายของยา และช่วยควบคุมอัตราการปลดปล่อยยาเข้าสู่ร่างกาย
- 2) เฟสของเหลวที่เป็นผลึกนี้ส่วนใหญ่จะมีความหนืดสูง ซึ่งจะเป็นการเพิ่มโอกาสในการกำหนดเป้าหมายของยา (Localized) ให้มีมากขึ้น

ก่อนที่จะกล่าวในรายละเอียดเกี่ยวกับประโยชน์ของเฟสของเหลวที่เป็นผลึกต่อไป ผลของยาที่มีต่อลักษณะโครงสร้างของเฟสของเหลวที่เป็นผลึกเป็นสิ่งที่มีความสำคัญเช่นเดียวกัน ในกรณีปกติ ยาอาจจะละลายในน้ำ, ละลายอยู่ในแกนกลางของ Block copolymer หรืออยู่ระหว่างส่วนที่ชอบน้ำกับส่วนที่ไม่ชอบน้ำก็ได้



รูปที่ 24 แสดงไมเซลล์เมื่อมียาที่ไม่ชอบน้ำเข้ามาอยู่ในแกนกลาง [26]

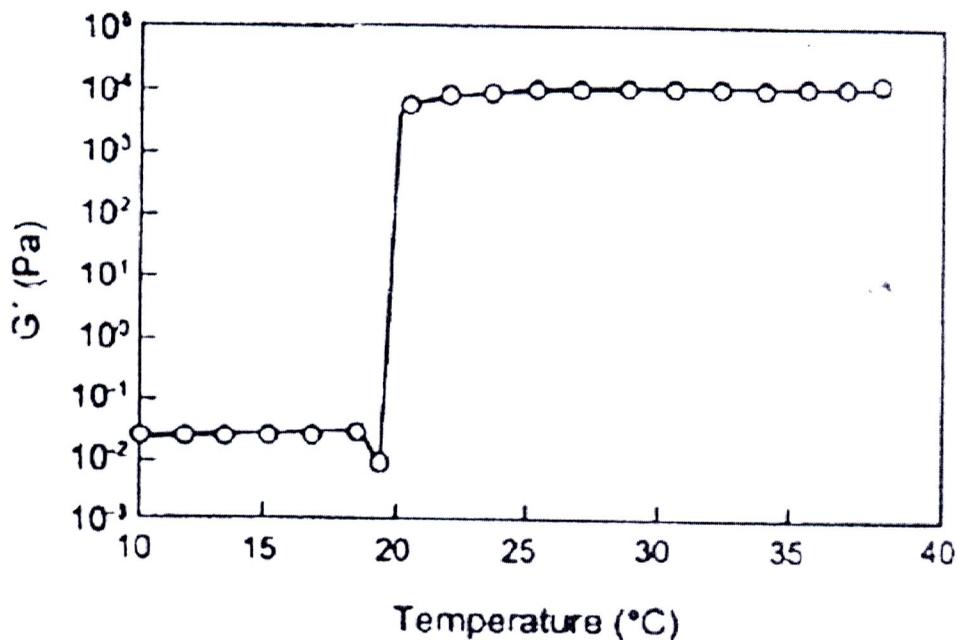
ดังนั้นผลของยาที่มีต่อลักษณะโครงสร้างของเฟสที่เป็นผลึกจึงขึ้นอยู่กับตำแหน่งของยาที่จับอยู่กับโพลิเมอร์ เช่น ถ้ายาละลายในน้ำได้ดีมาก มันก็จะประพฤติตนคล้ายกับเกลือ แต่ถ้าหากเป็นยาที่ไม่ชอบน้ำ (Hydrophobic drug) คือละลายน้ำได้น้อย ยาจะเข้าไปละลายในแกนกลางของ Block copolymer ดังรูปที่ 24 อย่างไรก็ตาม ด้วยลักษณะทางธรรมชาติของ Block copolymer โดยทั่วไปแล้วยาจะไม่มีผลกระทบต่อพฤติกรรมของเฟสและการก่อตัวเป็นโครงสร้างของโพลิเมอร์มากนัก ส่วนใหญ่โพลิเมอร์จะถูกปรับสภาพ เช่น เปลี่ยนชนิดของโพลิเมอร์, ความเข้มข้นหรือค่า pH ให้สามารถเข้ากับยาที่ผสมเข้าไปได้

เฟสของเหลวที่เป็นผลึกนี้จะมีความหนืดสูงและเหนียว ทำให้นำไปใช้ประโยชน์ในชีวิตจริงได้ลำบาก เนื่องจาก การผสมยาก, ความซับซ้อนในการให้ยา, คนไข้ไม่ยอมรับ ดังนั้น จึงจำเป็นต้องพิจารณาให้ดีเมื่อจะใช้ประโยชน์จาก Block copolymer ในการใช้เป็นตัวส่งยา ซึ่งมีตัวแปรที่ต้องคำนึงถึง ดังต่อไปนี้

- 1) อุณหภูมิ ต้องคำนึงอยู่เสมอว่า อุณหภูมิภายในร่างกายสูงกว่าอุณหภูมิห้อง
- 2) การเจือจาง ซึ่งอาจเกิดขึ้นในระหว่างการให้ยา เนื่องจากตัวส่งยาไปสัมผัสกับน้ำที่มีปริมาณมาก
- 3) เกลือ ซึ่งอาจทำปฏิกิริยากับโพลิเมอร์ที่เป็นตัวส่งยาได้
- 4) ความเข้มข้นของแคลเซียมไอออน โดยทำปฏิกิริยากับโพลิเมอร์หลังจากการให้ยา
- 5) ค่า pH ซึ่งค่า pH ที่ตำแหน่งให้ยาอาจมีผลให้ประสิทธิภาพของตัวส่งยาลดหรือเพิ่มได้

3. ความเป็นเจลของ Block copolymer

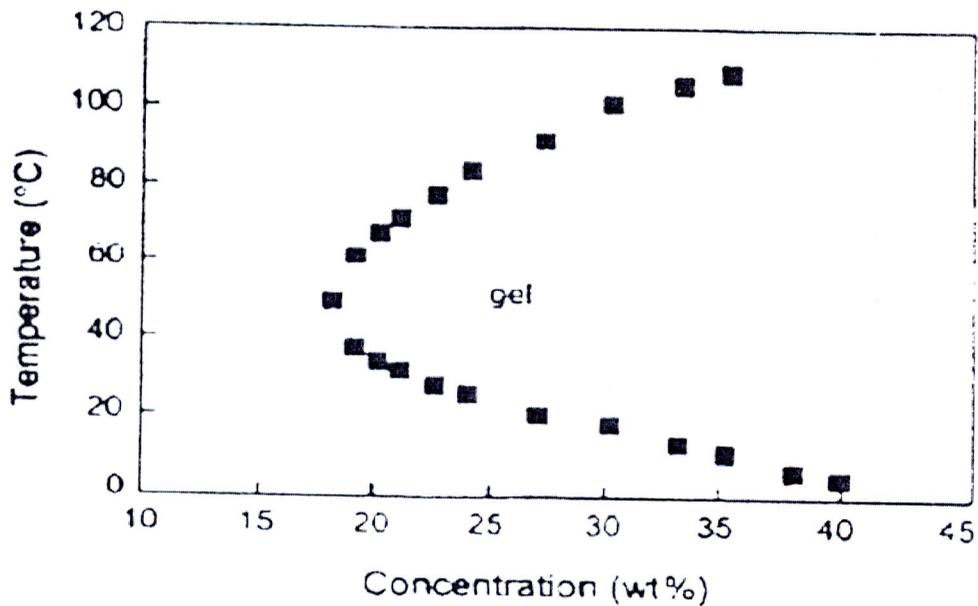
คำว่า “เจล” ที่ใช้ในงานวิจัยและการพัฒนาด้านยา จะหมายถึง ระบบที่มีความหนา (thick) และไม่ไหล (nonflowing) ซึ่งหมายถึงว่า ระบบเจลที่แตกต่างกันจะมีโครงสร้างและองค์ประกอบที่แตกต่างกัน เจลที่ใช้ในการขนส่งยาจะมีส่วนประกอบของโพลิเมอร์ที่ละลายน้ำได้ อย่างไรก็ตาม เจลชนิดหนึ่งที่เหมาะสมกับยาชนิดหนึ่งไม่ได้หมายความว่ามันจะเหมาะกับยาอีกตัวหนึ่ง ดังนั้น ในการจะนำเจลมาใช้เป็นตัวขนส่งยาจะต้องคำนึงถึงตัวแปรหลายอย่าง เช่น ความสามารถในการละลายยาและคุณสมบัติความหนืด ในส่วนของ Block copolymer เช่น PEO-PPO-PEO จะเป็นของเหลวที่มีความหนืดน้อยที่อุณหภูมิต่ำแต่จะกลายเป็นเจลอย่างรวดเร็วเมื่อเพิ่มอุณหภูมิ การเปลี่ยนแปลงเฟสของ Pluronic F127 ที่ขึ้นอยู่กับอุณหภูมิ จะเปลี่ยนจากสารละลายไปเป็นเจลอย่างรวดเร็วเห็นได้จากค่า Elastic modulus ดังรูปที่ 25 แต่เมื่อลดอุณหภูมิลง พบว่าเจล ซึ่งแต่เดิมมีค่า Elastic modulus สูงจะกลายเป็นสารละลายอีกครั้ง



รูปที่ 25 แสดงอิทธิพลของอุณหภูมิที่มีต่อการเปลี่ยนแปลง Elastic Modulus (G) ของ Pluronic F127 [7]

การที่มีความนิยมนำ Pluronic มาใช้ในการขนส่งยา เนื่องจากความสามารถในการเปลี่ยนเฟสของมันที่ขึ้นอยู่กับอุณหภูมินั้นเอง คือที่อุณหภูมิต่ำ จะประพฤติตนเป็นของเหลว ในขณะที่เมื่อไปอยู่ในสิ่งแวดล้อมที่มีอุณหภูมิสูงขึ้น ยกตัวอย่างเช่น ในร่างกายของมนุษย์ จะกลายเป็นเจลที่สามารถบรรจุยาเข้าไปได้

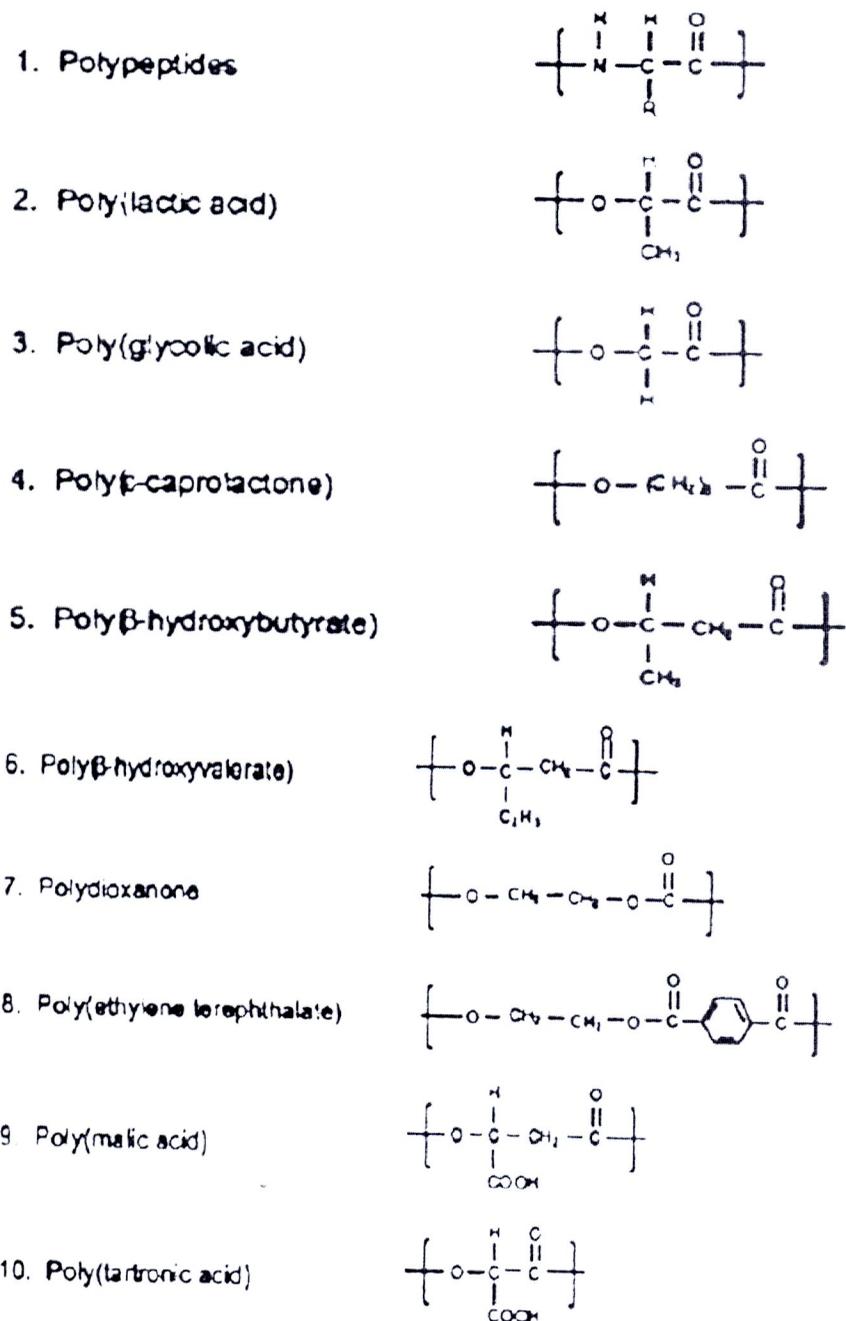
ระบบการส่งยาที่ใช้ Pluronic เป็นตัวส่งยา มักจะถูกเรียกว่าเป็น เจล เนื่องจาก Pluronic เปลี่ยนจากสารละลายไมเซลล์ (Micellar solution) ไปอยู่ในช่วงเฟสของเหลวที่มีผลึกเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น ในช่วงนี้เองที่จะเกิดการรวมตัวระหว่างกลุ่มของโพลิเมอร์ (PEO กับ PPO) และระหว่าง PPO กับน้ำ เกิดเป็นผลึกที่ไม่สมบูรณ์เนื่องจากเหตุผลทางจลนศาสตร์ การเกิดผลึกที่ไม่สมบูรณ์นี้เองจึงทำให้ Pluronic มีลักษณะคล้ายเจล ยกตัวอย่าง phase diagram ของระบบการปลดปล่อยยา ที่มี Pluronic F127 เป็นตัวส่งยา ดังรูปที่ 26



รูปที่ 26 แสดง phase diagram ของ Pluronic F127 [7]

คุณสมบัติการสลายตัวทางชีวภาพได้ (Biodegradable)

ระบบที่สามารถย่อยสลายทางชีวภาพได้รับความสนใจในการใช้เป็นตัวส่งยาอย่างมาก เนื่องจากเหตุผลหลายประการ เช่น การย่อยสลายทางชีวภาพที่เกิดขึ้นสามารถควบคุมอัตราการปลดปล่อยยาได้, ลดความเสี่ยงที่จะเกิดโรคเนื่องจากการสะสมของตัวส่งยาและช่วยควบคุมการตอบสนองทางชีวภาพของยา



รูปที่ 27 แสดงตัวอย่างของโพลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติการย่อยสลายทางชีวภาพได้ [7]

โพลิเมอร์ที่ใช้เป็นตัวส่งยามักจะมีคุณสมบัติการย่อยสลายทางชีวภาพได้ด้วยการกระทำของสารเคมีหรือเอนไซม์หรือทั้งสองอย่าง โพลิเมอร์ต่างชนิดจะมีลักษณะการย่อยสลายที่แตกต่างกันไป บางตัวอาจอยู่ได้แค่ 3 วัน ในขณะที่บางตัวสามารถอยู่ได้เป็นปี ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงเวลาการย่อยสลายของโพลิเมอร์ [7]

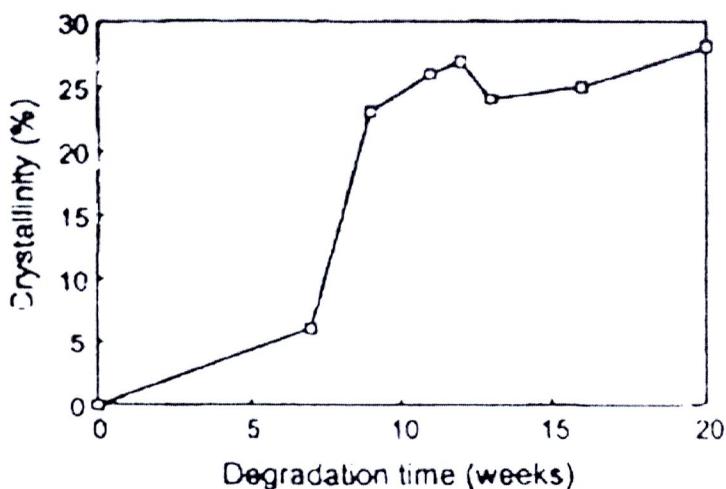
TABLE 10.1 Typical Hydrolysis Rates for Some Different Types of Polymers

| Class | Hydrolysis rate* |
|----------------|------------------|
| Polyanhydride | 0.1 hours |
| Polyketal | 3 hours |
| Polyorthoester | 4 hours |
| Polyacetal | 0.8 years |
| Polyester | 3.3 years |
| Polyurea | 33 years |
| Polycarbonate | 42,000 years |
| Polyurethane | 42,000 years |
| Polyamide | 83,000 years |

* Time required for 50% hydrolysis at pH 7 and 25°C.

Source: from Pierre et al., *J Biocact Compatible Polym.* 1986, 1, 467.

ถ้าองค์ประกอบของโคโพลิเมอร์มีความเป็นผลึกที่แตกต่างกัน การย่อยสลายจะเปลี่ยนแปลงไปตามความเป็นผลึก ดังเช่นในรูปที่ 28



รูปที่ 28 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างองค์ประกอบของโคโพลิเมอร์มีความเป็นผลึกที่แตกต่างกัน และการย่อยสลายของ Pluronic F127 [7]

อัตราการย่อยสลายของโพลิเมอร์นอกจากจะขึ้นอยู่กับองค์ประกอบของโพลิเมอร์ ยังขึ้นอยู่กับตัวแปรอื่นๆ ดังนี้

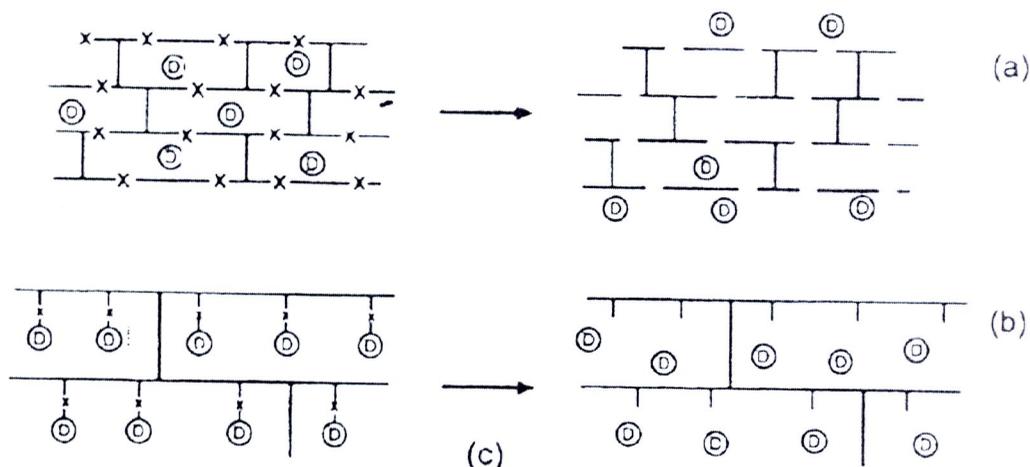
- ความเป็นผลึกของโพลิเมอร์ โดยการย่อยสลายจะเพิ่มขึ้นถ้าความเป็นผลึกลดลง
- ลักษณะโครงสร้างของโพลิเมอร์
- อุณหภูมิ ซึ่งการย่อยสลายจะมากขึ้นเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น
- ค่า pH เนื่องจากอัตราการย่อยสลายจะเพิ่มขึ้นที่สภาวะความเป็นกรดสูงหรือเป็นเบสสูง
- การรวมตัวกับยา ซึ่งอาจจะทำให้การย่อยสลายลดลงหรือเพิ่มขึ้นก็ได้



ตามปกติแล้ว ระบบของโพลิเมอร์ที่สามารถย่อยสลายทางชีวภาพได้สามารถนำมาใช้ในการขนส่งยาได้เนื่องจากโพลิเมอร์ดังกล่าวสามารถควบคุมอัตราการปลดปล่อยยาได้ ซึ่งในหลายกรณีจะมีความสัมพันธ์ระหว่างการย่อยสลายของโพลิเมอร์กับอัตราการปลดปล่อยยาเกิดขึ้น และเนื่องจากอัตราการย่อยสลายทางชีวภาพสามารถควบคุมได้โดยการเลือกส่วนประกอบและลักษณะโครงสร้างของโพลิเมอร์ รวมทั้งสิ่งเร้าภายนอกอื่นๆ ให้มีความเหมาะสมตามความต้องการในการควบคุมการปล่อยยาโดยมีเป้าหมายอยู่ที่การพยายามให้ระบบการปล่อยยานี้อยู่ได้นานที่สุด

อย่างไรก็ตาม ยังมีตัวแปรอื่นๆ ที่มีผลต่อการปลดปล่อยยาจากโพลิเมอร์ที่สามารถย่อยสลายทางชีวภาพได้ นอกจากอัตราการสลายตัวของโพลิเมอร์ ยกตัวอย่างเช่น ยาที่ไม่ชอบน้ำจะมีอัตราการปลดปล่อยช้ากว่ายาที่ชอบน้ำเมื่อใช้โพลิเมอร์ที่เหมือนกัน นอกจากนี้ ยายังทำหน้าที่เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาโดยจะเพิ่มอัตราการสลายตัวและเพิ่มอัตราการปลดปล่อยยาไปด้วย การย่อยสลายของโพลิเมอร์อาจส่งผลกระทบต่อสิ่งเร้า เช่น ความแข็งแรงของโพลิเมอร์, bioadhesion และการตอบสนองต่อสิ่งเร้า

เจลของโพลิเมอร์ที่สามารถย่อยสลายได้ จะนำไปใช้ประโยชน์เป็นตัวส่งยาผ่านทางปาก, buccal, topical, ตาและทางจมูก ระบบของเจลนี้เป็นที่นิยมในการนำมาใช้เป็นตัวส่งยาเนื่องจากคุณสมบัติ rheological และ bioadhesion รวมทั้งการที่ไม่ต้องทำการผ่าตัดหรือทำการใดๆ กับร่างกายคนไข้เพื่อนำตัวส่งยาออก ในส่วนของ Block copolymer PEO-PPO มีคุณสมบัติของโพลิเมอร์ที่สามารถย่อยสลายทางชีวภาพได้ครบถ้วน โดยการย่อยสลายของโพลิเมอร์แสดงดังรูปที่

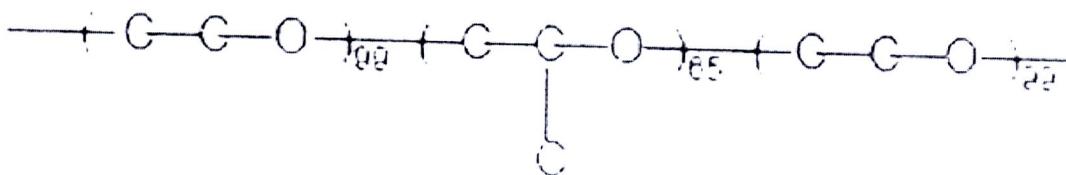


รูปที่ 29 แสดงการย่อยสลายของโพลิเมอร์ [7]

โพลิเมอร์ที่สามารถย่อยสลายได้สำหรับการส่งยา โดยทั่วไปแล้วจะถูกเลือกมาใช้ประโยชน์เนื่องจากวัสดุที่ย่อยสลายได้เหล่านี้ไม่มีอันตรายและสามารถเข้ากับร่างกายได้ รวมทั้งร่างกายสามารถดูดซึมและกำจัดออกจากร่างกายได้ด้วยกระบวนการของร่างกายตามปกติ อย่างไรก็ตาม มีบางกรณีที่ว่าส่งยาที่ย่อยสลายได้นี้จะก่อให้เกิดอันตรายต่อร่างกาย ยกตัวอย่างเช่น การเกิดปฏิกิริยา oxidation ซึ่งอาจเกิดขึ้นกับกลุ่ม PEO ซึ่งเกิดปฏิกิริยากับแสงและออกซิเจน โดยจะทำให้เกิดอัลดีไฮด์ซึ่งเป็นพิษต่อร่างกาย ดังนั้นในการที่จะใช้ตัวส่งยาชนิดนี้จำเป็นต้องคำนึงถึงข้อเสียดังกล่าวด้วย

2.5 Pluronic F127

เจล Pluronic F127 (Poloxamer 407) หรือ PF-127 เป็น Block copolymer ที่ประกอบไปด้วยส่วนของ poly(Ethylene oxide), PEO 70% กับ poly(Propylene oxide), PPO 30% เรียงตัวกันเป็น Triblock copolymer (A-B-A)



รูปที่ 30 แสดงลักษณะการเรียงตัวของ Pluronic F127 [25]

Pluronic F127 มีมวลโมเลกุลประมาณ 12600 สมบัติทางกายภาพอื่นๆของ PF-127 แสดงดังตารางที่ 4 [27]

ตารางที่ 4 แสดงสมบัติทางกายภาพของ PF-127

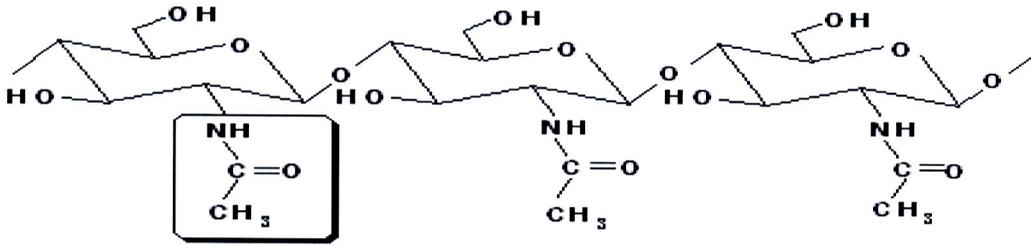
| Specifications | |
|--------------------------------|--|
| Cloud point (10% aqueous)..... | >100°C |
| Color, APHA | 120 max. |
| Water, weight %..... | Cast Solid-0.4 max. Prill/Micropastille-0.75 max. |
| pH (2.5% aqueous)..... | 6.0 – 7.0 |

| Typical physical properties | |
|---|--------------------------------------|
| Form..... | Cast solid /Prill / Micropastille |
| Average molecular weight..... | 12600 |
| Specific gravity, 77°/25°C..... | 1.05 |
| Viscosity, cps at 77°C | 3100 |
| Melt Point..... | 56°C |
| Cloud point (1% aqueous)..... | >100°C |
| Foam height (Ross Miles, 0.1% aqueous at 50°C)..... | 40 mm |
| Surface tension (0.1% aqueous)..... | 41 dynes/cm at 25°C |
| HLB..... | 18 – 23 |
| Solubility in water at 25°C..... | >10% |
| Wetting, Draves Sink Time (3-gm hook, 0.1% aqueous at 25°C)..... | >360 seconds |

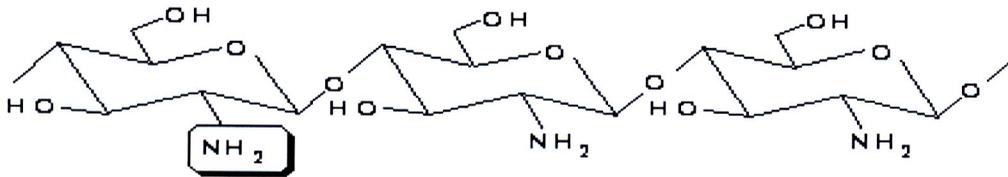
Pluronic F127 มีความสามารถในการเปลี่ยนกลับไป-มา ระหว่างความเป็นสารละลาย กับเจลเมื่อเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ ในช่วงความเข้มข้นระหว่าง 20%-35% ซึ่งเป็นความเข้มข้นที่มีการนำมาใช้ประโยชน์ในการปลดปล่อยยา โดย PF-127 นี้จะละลายในน้ำเย็นได้ดีกว่าในน้ำร้อน และ จะกลายเป็นเจลเมื่อเข้าไปอยู่ในร่างกายที่มีอุณหภูมิประมาณ 37 °C นอกจากนี้ ยังพบว่า PF-127 สามารถเข้ากับร่างกายของมนุษย์ได้ดีและไม่มีความเป็นพิษ ส่วนคุณสมบัติอีกประการที่ทำให้ PF-127 สามารถนำมาใช้เป็นตัวส่งยาได้ก็คือ ความสามารถในการย่อยสลายทางชีวภาพได้ (Biodegradable) ทำให้ในปัจจุบันมีการศึกษาและทำการวิจัย PF-127 โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อนำโพลิเมอร์ชนิดนี้ไปประยุกต์ใช้ในทางการแพทย์

2.6 Chitosan

ไคโตซาน มีชื่อทางเคมีว่า Poly [b-(1,4)-2-amino-2-deoxy-D-glucopyranose] ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของไคติน (Chitin) ที่ตัดเอาหมู่ acetyl ของน้ำตาล N-acetyl-D-glucosamine (เรียกว่า deacetylation) และมีสมบัติละลายได้ในกรดอ่อน



โครงสร้างทางเคมีของไคติน



โครงสร้างทางเคมีของไคโตซาน

รูปที่ 31 โครงสร้างทางเคมีของไคโตซาน

ไคติน เป็นโพลิเมอร์ธรรมชาติ โดยพบเป็นองค์ประกอบของเปลือกแข็งที่หุ้มเซลล์ของรา ยีสต์ และจุลินทรีย์หลายชนิด หรือพบเป็นโครงสร้างแข็งของสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลังจำพวกแมลง กุ้ง ปู ปลาหมึก เป็นต้น ไคตินมีปริมาณมากเป็นอันดับสอง รองจากเซลลูโลสที่เป็นส่วนประกอบของเนื้อไม้

ไคโตซาน เป็นไบโอโพลิเมอร์ธรรมชาติอย่างหนึ่ง ซึ่งมีองค์ประกอบสำคัญในรูปของ D-glucosamine พบได้ในธรรมชาติ โดยเป็นองค์ประกอบอยู่ในเปลือกนอกของสัตว์พวก กุ้ง ปู แมลง และเชื้อรา เป็นสารธรรมชาติที่มีลักษณะโดดเด่นเฉพาะตัว คือ ที่เป็นวัสดุชีวภาพ (Biomaterials) ย่อยสลายตามธรรมชาติ มีความปลอดภัยในการนำมาใช้กับมนุษย์ ไม่

เกิดผลเสียและปลอดภัยต่อสิ่งแวดล้อม ไม่เกิดการแพ้ ไม่ไวไฟและไม่เป็นพิษ (non-cytotoxic) ต่อพืช นอกจากนี้ยังส่งเสริมการเพิ่มปริมาณของสิ่งมีชีวิตที่มีประโยชน์

ปกติแล้ว ไคโตซานที่ได้จะมีส่วนผสมของน้ำตาล N-acetyl-D-glucosamine และ glucosamine อยู่ในสายโพลิเมอร์เดียวกัน ซึ่งระดับการกำจัดหมู่ acetyl (หรือเปอร์เซ็นต์การเกิด deacetylation) นี้มีผลต่อสมบัติและการทำงานของไคโตซาน นอกจากนี้ น้ำหนักโมเลกุลของไคโตซานบอกลถึงความยาวของสายไคโตซานซึ่งมีผลต่อความหนืด เช่น ไคโตซานที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงจะมีสายยาวและสารละลายจะมีความหนืดมากกว่าไคโตซานที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ เป็นต้น ดังนั้นการนำไคโตซานไปใช้ประโยชน์ จะต้องพิจารณาทั้งเปอร์เซ็นต์การเกิด deacetylation และน้ำหนักโมเลกุล

ผลิตภัณฑ์ไคโตซานที่ได้จะมีคุณภาพและสมบัติแตกต่างกับไปขึ้นอยู่กับเทคนิคและขั้นตอนการผลิต การหายไปของหมู่ acetyl ทำให้ไคโตซานมีส่วนของโมเลกุลที่แอคทีฟ และพร้อมที่จะทำปฏิกิริยาอย่างว่องไวอยู่หลายหมู่ หมู่ที่เด่นๆ เลยก็คือ หมู่อะมิโน (-NH₂) ตรงคาร์บอนตัวที่ 2 หมู่แอลกอฮอล์ (CH₂OH) ตรงคาร์บอนตัวที่ 6 และหมู่แอลกอฮอล์ที่คาร์บอนตัวที่ 3 เพราะหมู่ที่อยากทำปฏิกิริยานี้เองที่ทำให้ไคโตซานมีโอกาสฉายแววรุ่งโรจน์ในหลายๆวงการ

การนำเอาไคโตซานมาประยุกต์ใช้

- ด้านการบำบัดน้ำ ไคโตซานมีประสิทธิภาพในการใช้เป็นสารตกตะกอนชีวภาพ (biofloculant) ในการบำบัดน้ำเสียจากอุตสาหกรรม
- ด้านเส้นใยและสิ่งทอ ใช้ผลิตเป็นเส้นใยและด้าย ใช้ในการตกแต่งผ้าเพื่อปรับปรุง
- สมบัติการต้านทานจุลชีพ (antimicrobial) ใช้เป็นสารช่วยในกระบวนการสิ่งทอ และใช้เป็น dry strength agent สำหรับกระบวนการผลิตกระดาษจากเยื่อเยื่อคัลิปัสได้ โดยกระดาษที่ผ่านการเคลือบด้วยไคโตซานจะมีความแข็งแรง เป็นต้น
- ด้านเครื่องสำอาง ไคโตซานดูดซับความชื้นและไขมันเอาไว้ จึงช่วยรักษาความชุ่มชื้น

และความยืดหยุ่นให้แก่ผิวหนังและเส้นผม

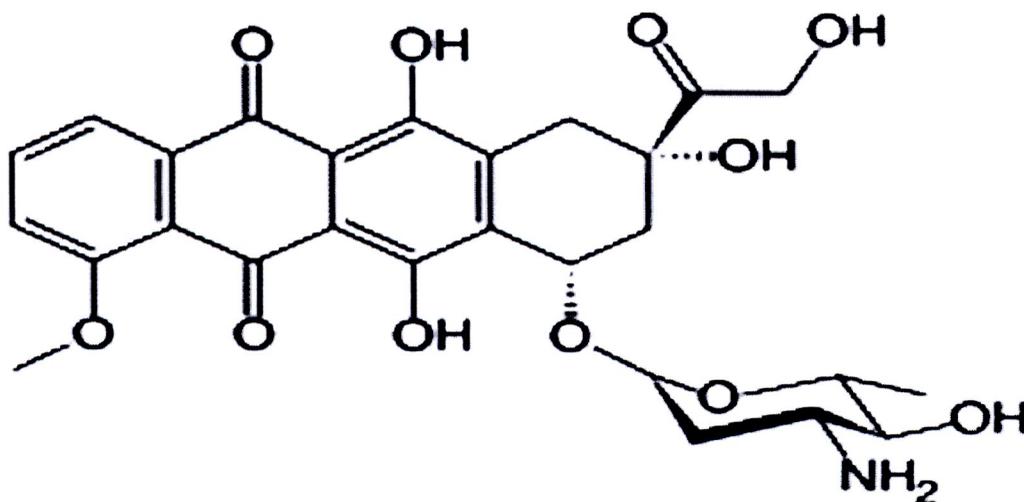
- ด้านการเกษตร นำสารไคโตซานมาใช้ในการเพิ่มผลผลิตทางการเกษตรทั้งพืชและสัตว์ ช่วยลดความเสี่ยงของเกษตรกรและผู้บริโภคต่อการได้รับสารพิษจากปุ๋ยและยาปราบศัตรูพืช

- ด้านอาหาร ไคโตซานมีการผลิตออกจำหน่ายอย่างแพร่หลายในรูปแบบของอาหารเสริม เพื่อลดคอเลสเตอรอลและควบคุมน้ำหนัก นอกจากนี้ไคโตซานยังถูกนำมาใช้เป็นสารเติมแต่งในกระบวนการผลิตอาหารและเครื่องสำอางหลายชนิด และสามารถใช้เป็นตัวควบคุมความเป็นกรดในน้ำผลไม้ได้อีกด้วย
- ด้านการแพทย์และเภสัชกรรม ไคโตซานเป็นสารธรรมชาติที่มีความเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อและเซลล์ของร่างกาย สามารถรับประทานได้ และย่อยสลายได้ตามธรรมชาติโดยไม่เป็นพิษต่อร่างกาย จึงมีงานวิจัยจำนวนมากที่ให้ความสนใจกับการนำสาร ไคโตซานมาประยุกต์ใช้ทางการแพทย์และเภสัชกรรมดังตัวอย่างต่อไปนี้
- ใช้เป็นวัสดุปิดบาดแผล ไคโตซานที่นำมาใช้เป็นวัสดุปิดบาดแผลนั้นอาจเป็นได้ทั้งใน
- รูปของแผ่นเยื่อบาง (membrane) แผ่นคล้ายฟองน้ำ (sponge) หรือผสมร่วมกับผ้าฝ้าย หรือใช้เป็นผงละเอียด โดยจะมีผลกระตุ้นการสร้างเซลล์ใหม่ และป้องกันการติดเชื้อ จึงช่วยให้แผลหายเร็วขึ้น ใช้เป็นสารป้องกันการจับตัวเป็นก้อนของเลือด (blood anticoagulant) และสารห้ามเลือด (haemostatic)
- ด้านความงาม ด้วยคุณสมบัติที่ไม่ละลายน้ำและอุ้มความชื้นได้ดีจึงได้มีการพัฒนามาทำผลิตภัณฑ์บำรุงผิว และบำรุงเส้นผม ยาสีฟัน เครื่องสำอาง โดยเฉพาะนำไปใส่ในเครื่องสำอางที่มีส่วนผสมของกรดผลไม้ธรรมชาติ หรือ AHA ช่วยกระตุ้นให้ผิวหนังเก่าหลุดลอก เพื่อสร้างผิวใหม่ดูอ่อนเยาว์ยิ่งขึ้น
- ใช้ทางด้านระบบขนส่งยา (drug delivery system) ในระบบนำส่งยา การเลือกใช้โพลิเมอร์ ต้องพิจารณาคุณสมบัติ ในการเกิด biodegradable และความสามารถในการสลายตัวของโครงสร้างที่เป็น matrix ของโพลิเมอร์นั้นๆ เพื่อใช้ในการควบคุมการปลดปล่อยยา ซึ่งกลไกที่ใช้ในการควบคุมการส่งยา คือ การสลายตัวของเจลที่จะทำให้เกิดการแพร่ของตัวยาดังนั้นจากการที่ไคโตซานเป็นโพลิเมอร์ที่ไม่เป็นพิษ สามารถสลายตัวทางชีวภาพได้ มีความสามารถในการก่อตัวเป็นเจลที่ค่า pH ต่ำๆ และการมีโครงสร้างที่เป็น matrix ทำให้มีการสลายตัวอย่างค่อยเป็นค่อยไป จากคุณสมบัติเหล่านี้เองจึงทำให้มีการพัฒนาไคโตซานเพื่อนำมาใช้เป็นวัสดุนำส่งยา โดยได้มีการสังเคราะห์ไคโตซานร่วมกับโพลิเมอร์ตัวอื่น เช่น การสังเคราะห์ Chitosan-polyether จาก Chitosan และ polyether polymer วิธีการที่ใช้

ในการสังเคราะห์เรียกว่าการ graft หลังจากการ graft แล้ว โคลิโชนจะสามารถละลายน้ำได้ดียิ่งขึ้น และเป็นการปรับปรุง คุณสมบัติต่างๆ เช่น biocompatibility, biodegradability ในส่วนต่อไปจะกล่าวถึงวิธีการ grafted copolymers ซึ่งปัจจุบันมีหลายวิธีซึ่งแต่ละวิธีจะใช้ตัวแปรของการ graft เช่น ความเข้มข้นของ initiator และ monomer อุณหภูมิของปฏิกิริยา เป็นต้น ที่แตกต่างกัน ดังนั้นจึงได้คุณสมบัติของ grafted Chitosan polymers ที่แตกต่างกันด้วย

2.7 Doxorubicin

Doxorubicin หรือเรียกสั้นๆว่า DOX เป็นยาประเภท Antracycline antibiotic มีลักษณะโครงสร้างของยาดังรูปที่



รูปที่ 32 แสดงลักษณะโครงสร้างของยา Doxorubicin

Doxorubicin เป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งด้วยวิธีการเคมีบำบัด โดย DOX จะเข้าไปยับยั้งการสังเคราะห์ DNA ของเซลล์มะเร็งหรือเนื้องอกหรือเซลล์ที่มีการเจริญเติบโต ดังนั้นจะพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีเคมีบำบัดจะเกิดความผิดปกติที่เล็บและมีอาการผมร่วงอย่างรุนแรง นอกจากนี้ Doxorubicin มีความเป็นพิษสูง ถ้าหากโดนผิวหนังจะเกิดอาการไหม้ทันทีและจะออกฤทธิ์ในลักษณะเดียวกับอวัยวะอื่นๆ ในร่างกาย ผู้ป่วยที่ต้องรักษาโดยใช้ Doxorubicin จะมีอาการข้างเคียงเกิดขึ้น เช่น

- คลื่นไส้อาเจียน
- อ่อนเพลีย
- ผิวหนังเปลี่ยนสีและไวต่อแสงแดด

- กล้ามเนื้อหัวใจอ่อนแอเสี่ยงต่อการหัวใจวาย
- ภาวะตกปราะ

นอกจากผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยข้างต้นแล้ว ยังพบว่าการใช้ยา Doxorubicin จำเป็นที่ต้องให้บ่อยครั้ง เนื่องจากยาออกฤทธิ์เร็วมาก ทำให้อยู่ในร่างกายได้ไม่นาน เป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยต้องเดินทางเข้า-ออกโรงพยาบาลบ่อยครั้งซึ่งนำมาสู่การบั่นทอนกำลังใจในการรักษาของผู้ป่วยและเมื่อยา Doxorubicin จนถึงขีดสุดของการรักษาแล้วจะไม่สามารถให้ยาในการรักษาได้อีกต่อไปเนื่องจากจะเกิดการดื้อยาขึ้น ดังนั้น การหาวิธีการที่ทำให้ยาอยู่ในร่างกายให้นานขึ้นหรือไม่ให้เกิดผลกระทบต่อร่างกายส่วนอื่นๆ จึงเป็นเรื่องที่ควรได้รับการสนใจและทำการศึกษาพัฒนาอย่างจริงจัง

2.8 วิธีการ Grafted Copolymers

โคโพลิเมอร์ไรเซชัน หมายถึง การนำโมโนเมอร์มากกว่าหนึ่งชนิดมาโพลิเมอร์ไรซ์เข้าด้วยกันเป็นสายโซ่โมเลกุลยาว ซึ่งเป็นการปรับปรุงคุณสมบัติโพลิเมอร์ให้ดีกว่าโดยใช้โมโนเมอร์เพียงชนิดเดียว โคลิเมอร์ที่ได้จะมีคุณสมบัติที่ดีกว่าโฮโมโพลิเมอร์เดิม โดยจะมีลักษณะอยู่ระหว่างโฮโมโพลิเมอร์ตัวเดิมสองตัวหรือมากกว่า และที่สำคัญคือโมโนเมอร์สองชนิดหรือมากกว่าจะเกิดโพลิเมอร์ไรเซชันแบบลูกโซ่หรือแบบรวมตัวไม่ใช่แบบขั้นหรือแบบควบแน่น นั่นคือ โพลิเมอร์ไรเซชันต้องเกิดผ่านพันธะคู่ โคลิเมอร์ไรเซชันสามารถให้ผลิตภัณฑ์ที่มีสมบัติแตกต่างกันมากมายโดยไม่จำกัด เพียงแต่เราเปลี่ยนชนิดของโมโนเมอร์ที่ใช้หรือเปลี่ยนอัตราส่วนของโมโนเมอร์ที่ใช้ ชนิดของโคโพลิเมอร์มี 4 ชนิด คือ โคลิเมอร์แบบสลัป, โคลิเมอร์แบบสุ่ม, โคลิเมอร์แบบบล็อก, และโคโพลิเมอร์แบบกราฟท์ (Grafted copolymers)

Grafted copolymers

โคโพลิเมอร์ซึ่งประกอบด้วยสายโซ่หลักเป็นโฮโมโพลิเมอร์ และมีกิ่งก้านสาขาแยกเป็นโพลิเมอร์อีกชนิดหนึ่ง ลักษณะเช่นนี้ เรียกว่าโคโพลิเมอร์แบบกราฟท์ ซึ่งเกิดจากการมีจุดว่องไวเกิดที่สายโซ่หลักไม่ใช่อยู่ที่ปลายโซ่ แล้วเติมโมโนเมอร์อีกชนิดหนึ่งลงไป วิธีที่ใช้กันมากคือใช้แสง UV ทำให้เกิดการดึงอะตอมไฮโดรเจนออกจากสายโซ่โพลิเมอร์ ทำให้เกิดแรดดิคัลในสายโซ่โพลิเมอร์ แล้วเติมโมโนเมอร์ชนิดที่สองลงไป ข้อที่ยากของวิธีนี้อยู่ที่โฮโมโพลิเมอร์หรือโมโนเมอร์ชนิดแรกอาจเข้าร่วมตัวที่จุดว่องไวแทนที่จะเป็นโมโนเมอร์ชนิดที่สอง ซึ่งอาจแก้ไขได้ด้วยการฉายแสงที่สายโซ่โพลิเมอร์ในบรรยากาศที่ปราศจากออกซิเจน แล้วเติมโมโนเม

อร์ชนิดที่สองเข้าไปด้วยเลขที่ที่ดีที่สุดต้องเลือกโมโนเมอร์ชนิดแรกที่ไม่ค่อยว่องไว แต่พอเป็นโพลิเมอร์แล้วว่องไวต่อรังสีหรือแสงมาก และเกิดเรดดิคอลได้มาก

อีกวิธีหนึ่งอาจเตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่างตัวเริ่มกับสายโพลิเมอร์ ในสารละลายของโมโนเมอร์ชนิดที่สอง ปฏิกิริยาจะเกิดจุกว่องไวโดยการหลุดออกของอะตอมไฮโดรเจนแล้ว โมโนเมอร์ชนิดที่สองจะเข้าร่วมตัวที่จุกว่องไวต่อไป วิธีนี้เรียกว่า transfer grafting

ปัญหาที่พบในการเตรียมโคโพลิเมอร์แบบกราฟท์คือ มักเกิดโฮโมโพลิเมอร์ที่กิ่งสาขาด้วยและบางทีสายโซ่ที่มีเรดดิคอลไม่เกิดปฏิกิริยา กรณีนี้ขึ้นกับประสิทธิภาพของตัวเริ่มที่ใช้ซึ่งพบว่าตัวเริ่มที่ดีที่สุดคือ benzyl peroxide ใช้ได้ดีมากกับ polystyrene ซึ่งทำให้เกิดกราฟท์ด้วยเมธิลเมธาไครเลต ในขณะที่ใช้ azobisisobutyronitrile ไม่ได้ผลดีเท่าที่ควร การที่เกิดกราฟท์ที่กิ่งสาขานี้ทำให้คุณสมบัติของโคโพลิเมอร์ที่ได้ดีขึ้น ตัวอย่าง เช่นพวกเส้นใยสังเคราะห์ซึ่งไม่ค่อยรวมตัวกับสีผสม แต่การกราฟท์ด้วยโพลิเมอร์อีกชนิดหนึ่งเข้าไปที่กิ่งสาขา ช่วยทำให้เส้นใยสังเคราะห์ผสมสีได้ง่ายขึ้น เป็นต้น

วิธีการ Grafted copolymers

วิธีการ Grafted copolymers ปัจจุบัน แบ่งออกเป็น 4 วิธี ได้แก่ grafting initiated by free radicals, using radiation, Cationic graft polymerization และ enzymatic grafting

✓ grafting initiated by free radicals การ grafted vinyl monomers ลงบนโคโคซาน โดยใช้ free

radicals initiation เป็นวิธีที่นักวิทยาศาสตร์สนใจมานานกว่า 2 ทศวรรษ เพราะวิธีนี้สามารถผลิต polymer ชนิดใหม่ได้ตรงกับคุณสมบัติที่ต้องการ Sun et.al. ได้เตรียม carboxymethyl Chitosan grafted MAA โดยใช้ initiator คือ APS ซึ่งได้ศึกษา ผลกระทบของ APS, MAA, อุณหภูมิของปฏิกิริยา และเวลาในการเกิด grafted copolymerization จากผลการทดลองพบว่า ความเข้มข้นของ initiator และ monomer, อุณหภูมิของปฏิกิริยา และเวลา มีอิทธิพลมากต่อการ grafted copolymerization และหลังจากการ graft แล้ว อนุพันธ์ของโคโคซานสามารถละลายน้ำได้ดียิ่งขึ้น ในทำนองเดียวกัน Don, King & Chiu ได้ทำการทดลองการ graft vinyl acetate บนโคโคซาน โดยใช้ CAN (ceric ammonium nitrate) เป็น initiator ซึ่งมีกลไกของปฏิกิริยา ดังนี้;

1. Initiation (ขั้นเริ่มต้น)

(1) Direct oxidation



(2) Formation of complex



เมื่อ Cs คือ ไคโตซาน, Ce^{4+} คือ ceric ions, Ce^{3+} คือ cerous ions,
 Cs^{\cdot} คือ Chitosan radical และ M คือ vinyl acetate monomer

2. Propagation (ขั้นขยายขนาด)



เมื่อ CsM_x^{\cdot} คือ PVAc chain graft บน ไคโตซาน

3. Termination (ขั้นสิ้นสุด)



เมื่อ $\text{P} = \text{CsM}_x^{\cdot} + \text{M}_x^{\cdot}$ และ M_x^{\cdot} คือ PVAc chain radicals

4. Chain transfer



ปฏิกิริยาทั้งหมดนี้เกิดขึ้นที่อุณหภูมิ 60°C เป็นเวลา 2 ชั่วโมงพบว่า % conversion ของ monomer มีค่าอยู่ระหว่าง 70 – 80 % และประสิทธิภาพในการ graft มีค่ามากขึ้น เมื่อเพิ่มปริมาณ ไคโตซานมากขึ้น

✓ Grafting by using radiation ในปัจจุบันเริ่มมีความสนใจวิธี radiation เพื่อ graft natural Polymers ตัวอย่างเช่น การ graft polystyrene บนไคตินและไคโตซาน โดยใช้ 60°C alpha-irradiation ที่อุณหภูมิห้อง โดยในการทดลองมีตัวแปรที่สนใจ คือ adsorbed dose, solvent พบว่า เมื่อเพิ่ม adsorbed dose ประสิทธิภาพในการ graft มีค่ามากขึ้น

✓ Cationic graft polymerization การใช้ Cationic graft polymerization ในปฏิกิริยาการ graft บนไคโตซาน Yoshikawa et.al. ได้ทำการทดลอง graft ไคโตซาน กับ poly(isobutyl vinyl ether) และ poly(2-methyl-2-oxazoline cation) โดยศึกษาการกระจายตัวของน้ำหนักโมเลกุลของ polymer cation พบว่า เมื่อน้ำหนักโมเลกุลของ polymer cation มากขึ้น จำนวนโมลของ graft polymerization มีค่าลดลง

✓ Enzymatic grafting การใช้ enzyme ในการสังเคราะห์และปรับปรุงคุณภาพของ polymer พบว่ามีข้อดีหลายประการ เช่น ในด้านสุขภาพและความปลอดภัย enzyme จะป้องกันอันตรายโดยเปลี่ยน Reactant เป็นตัวทำปฏิกิริยา reactive ตัวอย่างการใช้วิธีนี้ เช่น Chen et.al. ได้ทำการทดลองโดยใช้ tyrosinase เป็น catalyst ในการ graft hexyloxyphenol บนไคโตซาน โดย tyrosine จะเปลี่ยน phenol เป็น o-quinone แล้วจึงค่อยไปจับกับไคโตซาน

สำหรับงานวิจัยนี้ ปฏิกิริยาการ Graft ระหว่าง Pluronic[®] F127 และ Chitosan จะใช้วิธีการ Grafting initiated by free radicals ซึ่งเป็นวิธีที่ง่ายและสะดวกที่สุด