

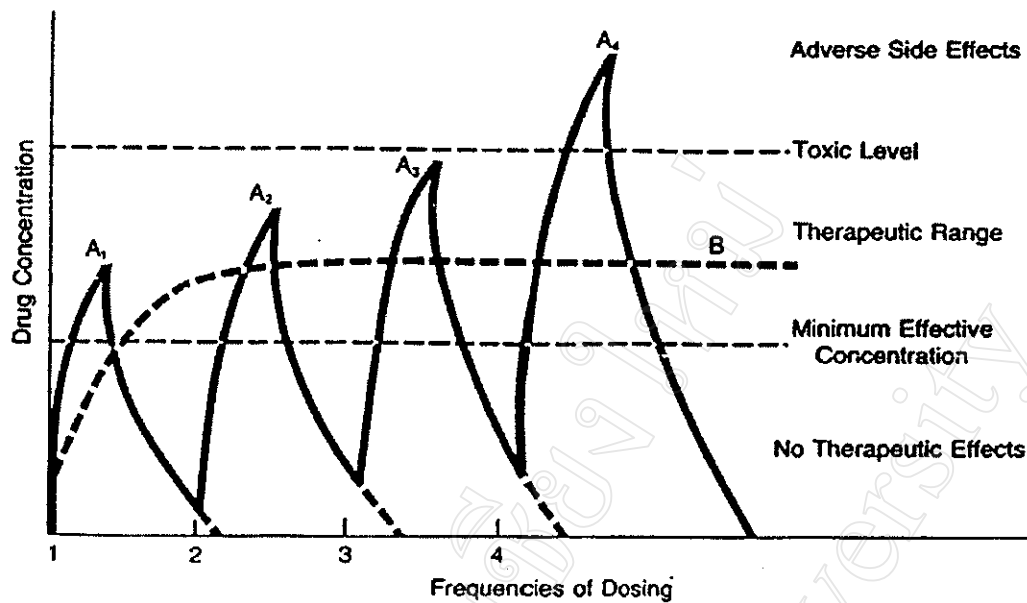
บทที่ 1

บทนำ

ตั้งแต่ในอดีตจนถึงปัจจุบัน ยาที่นิยมใช้รักษาโรคส่วนมากอยู่ในรูปของยารับประทาน และยาในรูปแบบ (dosage forms) ต่างๆ ได้แก่ ยาเม็ด (tablets) แคปซูล (capsules) ยาลูกกลอน (pills) ครีม (cream) ขี้ผึ้ง (ointments) ยาน้ำ (liquids) ยาฉีดพ่น (aerosols) ยาฉีด (injectables) และยาเหน็บ (suppositories)

การใช้ยาในรูปแบบธรรมดา (conventional dosage form) เหล่านี้ในการรักษา ถ้าต้องการควบคุมให้ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดอยู่ในช่วงการรักษา (therapeutic levels) จึงจำเป็นต้องให้ยาหลายๆ ครั้งต่อวัน เพราะตัวยาจะถูกปลดปล่อยออกมามากที่สุดในตอนต้นๆ และลดปริมาณลงเรื่อยๆ จนหมด การให้ยาซ้ำในขนาด (dose) ต่อมา จะได้ระดับยาในเลือดขึ้นๆ ลงๆ เป็นแบบฟันเลื่อย ดังแสดงในรูป 1.1 ลักษณะเช่นนี้ทำให้เสี่ยงต่อการที่ระดับยาอาจต่ำมากจนไม่สามารถแสดงฤทธิ์ในการรักษา หรืออาจสูงมาก จนเกิดอาการข้างเคียง หรือเป็นพิษได้ เพราะว่าบางครั้งผู้ป่วยอาจไม่ใช้ยาตามสั่ง เนื่องจากลืมรับประทานยา หรือใช้ยาไม่ครบขนาด รับประทานยาผิดเวลา เช่น ก่อนอาหาร หลังอาหาร เป็นต้น

ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาเทคนิค และกรรมวิธีใหม่ๆ ซึ่งสามารถนำไปใช้ออกแบบและผลิตยาในรูปแบบที่ทันสมัย เทคนิคเหล่านี้นอกจากจะสามารถควบคุม หรือกำหนดให้ยาถูกปลดปล่อยออกมาในอัตราเร็วที่ต้องการ ทำให้ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยา (duration of action) ยาวนานขึ้น และยังสามารถกำหนดเป้าหมายเพื่อให้ยานำส่งไปยังเป้าหมายนั้นๆ ได้โดยตรงอีกด้วย ทำให้การรักษามีประสิทธิภาพมากขึ้น รูปแบบของยาในลักษณะนี้บางครั้งเรียกว่า "ระบบนำส่งยา" (drug delivery system) ซึ่งจะสามารถทำให้ยาในกระแสเลือด หรือเนื้อเยื่อมีระดับที่คงที่ตลอดช่วงเวลาของการรักษา [1,2] ดังแสดงในรูป 1.1



รูป 1.1 ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดที่ได้จากการให้ยาในรูปแบบธรรมดา หลายๆ ครั้ง ($A_1, A_2, A_3, \dots$) เปรียบเทียบกับระดับความเข้มข้นของยาในเลือดที่ต้องการในอุดมคติ (B) [3]

1.1 เทคโนโลยีการผลิตระบบนำส่งยา [1,4,5]

1.1.1 วิธีการทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Approach)

วิธีนี้ขึ้นอยู่กับ การออกแบบยาเตรียม ซึ่งมีการปลดปล่อยยาอย่างช้าๆ โดยอาศัยแบบยาเตรียมเป็นตัวกำหนด ขบวนการในการปลดปล่อยยามักเกี่ยวข้องกับการละลาย (dissolution) และ/หรือ การแพร่ผ่าน (diffusion) ของยา ผ่านรูปแบบยาเตรียม หรือหน่วยควบคุม เช่น การใช้พอลิเมอร์ (polymeric device) หรือ ออสโมติกปั๊ม (osmotic pump) เป็นต้น

พอลิเมอร์ได้ถูกนำมาใช้ในระบบนำส่งยาอย่างมาก เช่น นำไปประยุกต์ใช้กับ ทางผิวหนัง การฝังใต้ผิวหนัง และการสอดในส่วนต่างๆ ของร่างกาย อัตราการปลดปล่อยยาจากพอลิเมอร์นี้จะขึ้นอยู่กับคุณสมบัติทางกายภาพของตัวพอลิเมอร์เมทริกซ์ และของตัวยา

ตัวอย่างของการนำพอลิเมอร์เข้ามาใช้ในการผลิตและการศึกษาวิจัย อาทิเช่น การผลิตแคปซูลซึ่งทำด้วยสารพอลิเมอร์ ภายในบรรจุยาในรูปของของแข็งหรือของเหลว การปลดปล่อยตัวยาก็จะถูกควบคุมโดยการแพร่ผ่านผนังของแคปซูล หรือการกระจายของตัวยาในเมทริกซ์ไฮโดรเจล

(hydrogel matrix) ซึ่งจะพองตัวเมื่อถูกกับน้ำ การปลดปล่อยของตัวยาจะเริ่มเกิดจากที่ผิวเข้าไปยังภายในของเมทริกซ์อย่างช้าๆ โดยยาที่ผิวของเมทริกซ์ จะถูกปลดปล่อยออกมาก่อน เนื่องจากผิวของเมทริกซ์จะเปียกน้ำและพองตัวก่อนส่วนใน

1.1.2 วิธีการทางเคมี (Chemical Method)

วิธีนี้อาศัยหลักที่ว่า ยาครั้งแรกถูกปลดปล่อยไปยังเป้าหมาย จากนั้นมีการปลดปล่อยซ้ำๆ อย่างต่อเนื่อง ซึ่งทำได้ 2 ทางคือ

ก. วิธีแอนาล็อก (Analog Approach) เป็นการสังเคราะห์แอนาล็อกของยา เพื่อลดการละลาย คุณสมบัติในการซึมผ่าน การกระจายในร่างกาย ขบวนการเผาผลาญยาและการขับถ่าย วิธีนี้ไม่ค่อยนิยมใช้

ข. วิธีโปรดรัก (Prodrug Approach) เป็นการดัดแปลงโครงสร้างทางเคมีของยาเพื่อให้อยู่ในสภาพเฉื่อย (non-active) แต่เมื่อสัมผัสกับของเหลวในร่างกาย (body fluid) จะเปลี่ยนแปลงเป็นโครงสร้างของยาที่มีฤทธิ์ (active)

1.1.3 วิธีการทางชีวภาพ (Biological Methods)

วิธีนี้มีข้อจำกัดการใช้ และใช้โดยแพทย์เท่านั้น เช่น ผสมยาที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเหมือนกัน แต่ออกฤทธิ์ที่เวลาต่างกัน ตัวอย่างเช่น การผสม long-acting barbiturate ร่วมกับ short-acting barbiturate ฤทธิ์ของยาทั้งสองจะต่อเนื่อง หรือการให้ยา 2 ชนิดพร้อมกัน เพื่อให้ยาชนิดหนึ่งปรับปรุงระยะเวลาในการหมดฤทธิ์ของยาอีกชนิดหนึ่ง ซึ่งมีฤทธิ์ในการยับยั้งการทำลาย หรือขับถ่ายยาชนิดแรก จะทำให้ยาชนิดแรกสามารถอยู่ในร่างกายได้นานขึ้น เช่นการให้ยาเพนิซิลลิน (penicillin) โดยรับประทาน ยาจะถูกขับถ่ายทางไตอย่างรวดเร็ว ซึ่งสามารถยืดเวลาการออกฤทธิ์ให้นานขึ้นได้ โดยรบกวนการขับออกทางไต โดยให้ยา probenecid ซึ่งจะทำให้มียาเพนิซิลลินเหลือในร่างกายเพื่อออกฤทธิ์ได้นานขึ้น

1.2 พอลิเมอร์สำหรับระบบนำส่งยา [1,6]

ประโยชน์จากการนำพอลิเมอร์ธรรมชาติ หรือพอลิเมอร์สังเคราะห์มาใช้สำหรับระบบนำส่งยา มีหลายประการ ดังนี้

1. ช่วยให้การรักษามีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น เพราะสามารถควบคุมให้ระดับปริมาณยาในพลาสมาคงที่ อยู่ในช่วงการรักษา (therapeutic levels)
2. ช่วยลดการสะสมของยาที่เหลืสะสมอยู่ในร่างกาย และกำจัดอันตรายอันเกิดจากผลข้างเคียง และฤทธิ์อันไม่พึงประสงค์ของยา
3. พอลิเมอร์จะช่วยป้องกัน การสลายตัวของยาที่มีค่าครึ่งชีวิตในร่างกายสั้น
4. ลดปัญหาที่เกิดจากการให้ยาผู้ป่วยบ่อยครั้ง ซึ่งไม่สะดวกและผิดพลาดได้ง่าย ช่วยให้ผู้ป่วยมีความร่วมมือ (patient compliance) ในการใช้ยาตามสั่งมากขึ้น
5. เป็นประโยชน์สำหรับผู้ป่วยบางราย ที่ต้องได้รับยาอย่างต่อเนื่องสม่ำเสมอเป็นเวลานานๆ เช่น การคุมกำเนิด
6. ระบบนำส่งยาแบบนี้ ทำให้ยาเก่าที่ล้าสมัยแล้ว ถูกนำมาปรับปรุง และพัฒนารูปแบบยาเตรียมใหม่ เพื่อให้ง่าย สะดวก และเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษามากขึ้น

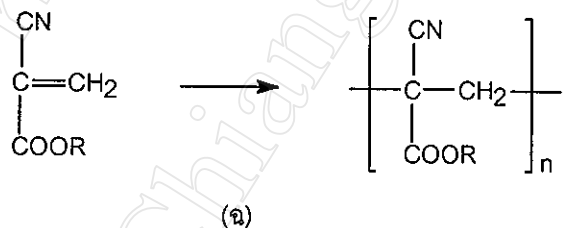
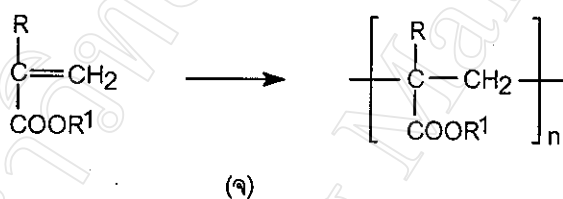
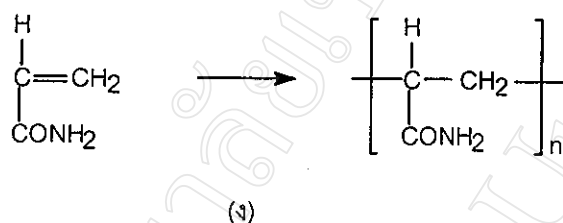
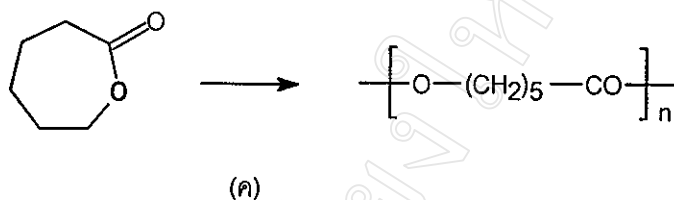
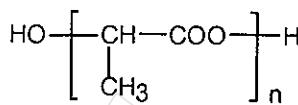
แต่อย่างไรก็ตาม การนำพอลิเมอร์มาใช้ร่วมกับตัวยาสำคัญ และสารกระตุ้น (active agent) นั้น ก็มีข้อเสียอยู่หลายประการ ที่จำเป็นต้องคำนึงถึงร่วมด้วย ดังเช่น

1. พอลิเมอร์ที่นำมาใช้ ไม่มีความเข้ากันได้ทางชีวภาพ (lack of biocompatibility) และมีความเป็นพิษ (toxicity)
2. สำหรับพอลิเมอร์ที่สลายได้ทางชีวภาพ (biodegradation) เมื่อเกิดการสลายตัวแล้ว ให้ผลิตภัณฑ์ที่เป็นอันตรายเกิดขึ้น
3. การผ่าตัดฝัง (implant) พอลิเมอร์ในร่างกาย อาจก่อให้เกิดความเจ็บปวดได้
4. ค่าใช้จ่ายในการเตรียมตัวยาสำคัญร่วมกับพอลิเมอร์นั้น มีราคาแพง เนื่องจากพอลิเมอร์ที่ใช้ และขบวนการผลิตมีราคาสูง
5. ความมั่นใจถึงความปลอดภัยของระบบนำส่งยาที่นำมาใช้ หากเกิดอุบัติเหตุ การรั่วซึมของยาออกมาว่าจะสามารถถูกกำจัดออกไปได้หรือไม่

1.3 เกณฑ์ในการพิจารณาเลือกใช้พอลิเมอร์ในระบบนำส่งยา [2,6,7]

1. พอลิเมอร์นั้นต้องไม่ทำปฏิกิริยากับเนื้อเยื่อหรือทำปฏิกิริยากับเนื้อเยื่อน้อย (minimal tissue reaction)
2. พอลิเมอร์ต้องมีความเข้ากันได้ทางชีวภาพ (biocompatibility)
3. ปลอดภัยจากปัญหาอุบัติเหตุที่ก่อให้เกิดการรั่วซึม (safe from accidental release)
4. สะดวกสบายต่อผู้ป่วยที่ใช้ (comfortable for the patient)
5. พอลิเมอร์ต้องสามารถสลายตัวได้โดยกระบวนการภายในร่างกาย และผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการสลายตัว ต้องไม่เป็นพิษ (non toxic) ไม่ตกค้าง และสามารถถูกกำจัดออกจากร่างกายได้
6. ต้องปราศจากสารเจือปนที่เป็นพิษ เช่น ตัวริเริ่ม (initiator) ตัวเร่งปฏิกิริยา (catalyst) ตัวเติม (filler) และพลาสติกไซเซอร์ (plasticisers)
7. มีคุณสมบัติเชิงกลที่แข็งแรง (mechanically strong) เหมาะสมกับประเภทของการนำไปใช้งาน
8. ต้องมีราคาไม่แพง และนำไปขึ้นรูปได้ง่าย

พอลิเมอร์สังเคราะห์ที่สามารถสลายตัวได้เองทางชีวภาพที่นำมาใช้ในระบบนำส่งยานั้นส่วนใหญ่เป็นพอลิเมอร์ พวกอลิฟาติกพอลิเอสเทอร์ พอลิเอไมด์ เนื่องจากพอลิเมอร์นี้มีพันธะในสายโซ่หลักเป็นพันธะที่สามารถเกิดการสลายตัวได้ โดยผ่านกระบวนการต่างๆภายในร่างกาย ซึ่งตัวอย่างของพอลิเมอร์ที่นำมาใช้ในระบบนำส่งยา แสดงในรูป 1.2 และตัวอย่างของพอลิเมอร์ที่สลายได้ทางชีวภาพที่นำมาใช้ร่วมกับยา ในรูปแบบเรขาคณิตแบบต่างๆ ดังแสดงในตาราง 1.1



รูป 1.2 ตัวอย่างของพอลิเมอร์สังเคราะห์ ที่นำมาใช้ในการควบคุมการปลดปล่อยยา

(n) poly(glycolic acid)

(1) poly(lactic acid)

(ค) poly(ϵ -caprolactone) และ โมโนเมอร์ตั้งต้น

(ง) poly(acrylamide) และ โมโนเมอร์ตั้งต้น

(จ) poly(alkyl alkacrylate) และ โมโนเมอร์ตั้งต้น

(ค) poly(alkyl 2-cyano-acrylate) และ โมโนเมอร์ตั้งต้น

ตาราง 1.1 ตัวอย่างพอลิเมอร์ที่สลายได้ทางชีวภาพที่นำมาใช้ร่วมกับยา ในรูปแบบเรขาคณิต
แบบต่างๆ เพื่อปรับปรุงระบบนำส่งยา จุดประสงค์ของการใช้ยาพร้อมกับพอลิเมอร์ใน
ระบบ เพื่อศึกษาการปลดปล่อยยา (Thies, 1981)

Polymer	Drug	Device geometry
Poly(L-lactide)	Norgestrel(CS)	Film
Poly(DL-lactide)	Progesterone(CS)	Microcapsules
Poly(DL-lactide)	Progesterone(CS)	Film
poly(ϵ -caprolactone)	Progesterone(CS)	Microcapsules
Glutamic acid (35)/ethylglutamate(65) copolymer	Progesterone(CS)	Rod
Poly(orthoester)	Norethindrone (CS)	Film
Poly(L-lactide)	Cyclazocine(NA)	Film
Poly(DL-lactide)	Cyclazocine(NA)	Microcapsules
Poly(DL-lactide)	Naltrexone (NA)	Microcapsules
90 wt%L-lactide/10 wt% glycolide copolymer	Naltrexone pamoate (NA)	Beads
DL-lactide (25)/glycolide (75) copolymer	2,4-diamino-6-)- (2-naphthyl-sulfonyl)- quinazoline(AM)	Fine particles (spray dried)
95 wt% poly(L-lactide)/ 5 wt% tributylcitrate	Cyclophosphamide (AT)	Film

หมายเหตุ CS contraceptive steroid

NA narcotic antagonist

AM antimalarial

AT antitumoural

wt% weight per cent

1.4 กลไกการสลายตัวทางชีวภาพ [8-9]

พอลิเมอร์ที่สามารถสลายตัวได้เองทางชีวภาพ มีกลไกในการสลาย 4 แบบคือ

1. โซลูบิไลเซชัน (Solubilization)

การเกิดโซลูบิไลเซชันจะเกิดกับพอลิเมอร์ พวกที่สามารถละลายน้ำได้ กระบวนการสลายตัวจะเกิดจากการแพร่ของน้ำเข้าไปในพอลิเมอร์เมทริกซ์ ที่ผิวพอลิเมอร์จะมีการดูดซึมน้ำ และเกิดการพองตัว จนกระทั่งสายโซ่พอลิเมอร์แตกออกเป็นสายสั้นๆ และเกิดการละลายในที่สุด

2. ไอออไนเซชัน (Ionization)

การเกิดไอออไนเซชัน จะมีกลไกคล้ายกับ โซลูบิไลเซชัน แต่จะแตกต่างกันที่ชนิดของพอลิเมอร์ สำหรับการเกิดไอออไนเซชัน จะเกิดกับพอลิเมอร์พวกที่มีสมบัติไม่ชอบน้ำ แต่เมื่อนำพอลิเมอร์ไปไว้ในสิ่งแวดล้อมใหม่ ที่สามารถทำให้เกิดไอออนได้ พอลิเมอร์นี้จะมีสมบัติเปลี่ยนไปกลายเป็นพวกที่ชอบน้ำ จึงทำให้ที่ผิวของพอลิเมอร์สามารถดูดซึมน้ำได้ และเกิดการพองตัว สุดท้ายก็จะเกิดการละลายซึ่ง เป็นสาเหตุของการสลายที่ผิวของพอลิเมอร์

3. การใช้เอนไซม์เร่งการสลายตัวทางชีวภาพ (Enzymatically Catalysed Hydrolysis)

เอนไซม์เป็นตัวเร่งให้เกิดการสลายตัวทางชีวภาพ Williams และคณะ [10] แสดงให้เห็นว่า อัตราการสลายตัวสามารถถูกเร่งโดยใช้เอนไซม์ที่มีค่า pH ที่เหมาะสม ที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาสูงสุด ตัวอย่างเอนไซม์ที่ใช้ คือ esterase และ carboxypeptidase ซึ่งสามารถเร่งอัตราการเกิดไฮโดรไลซิสของ poly(glycolide)

4. การไฮโดรไลซิสแบบธรรมดา (Simple Hydrolysis) [11]

ไฮโดรไลซิสแบบธรรมดาคือพอลิเมอร์ไรเซชัน ซึ่งเป็นการเกิดปฏิกิริยาผันกลับของปฏิกิริยาพอลิเมอร์ไรเซชันแบบควบแน่น ซึ่งเกิดขึ้นในระบบที่มีของเหลวที่เป็นน้ำอยู่ การเกิดไฮโดรไลซิส นั้นจะต้องประกอบด้วย พอลิเมอร์ที่มีพันธะที่ไม่เสถียร สามารถเกิดการไฮโดรไลซิสได้ พอลิเมอร์เป็นพวกที่มีสมบัติ ชอบน้ำและเกิดไฮโดรไลซิสได้ดี ที่สภาวะ อุณหภูมิ 37 °C และ pH 7.4

1.5 การจำแนกประเภทของระบบนำส่งยาที่ใช้พอลิเมอร์ [1,2,4,6] (Classification of Controlled Drug Release Polymeric Systems)

การจัดจำแนกประเภทระบบนำส่งยาที่ใช้พอลิเมอร์นี้ จะแบ่งตามชนิดของกลไกการปลดปล่อยยา

1.5.1 ระบบที่ควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้หลักการแพร่ (Diffusion Controlled Systems)

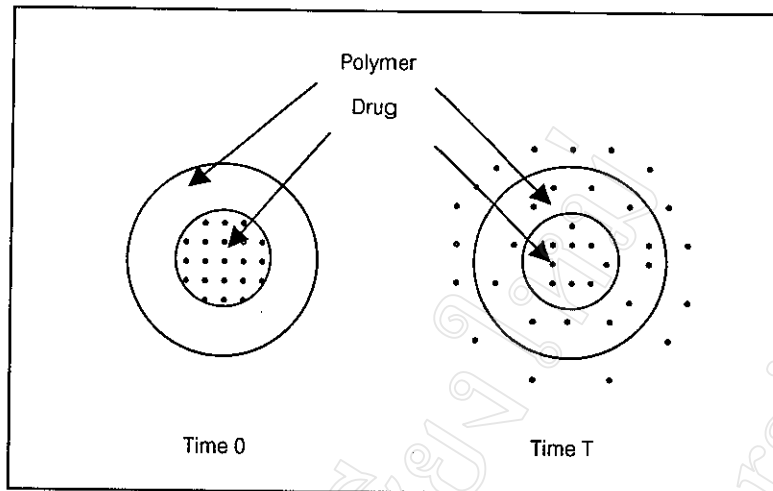
แบ่งได้เป็น 2 ลักษณะ คือ

ก. การแพร่ผ่านเมมเบรน หรือ ส่วนกักเก็บยา (Membrane or Reservoir System)

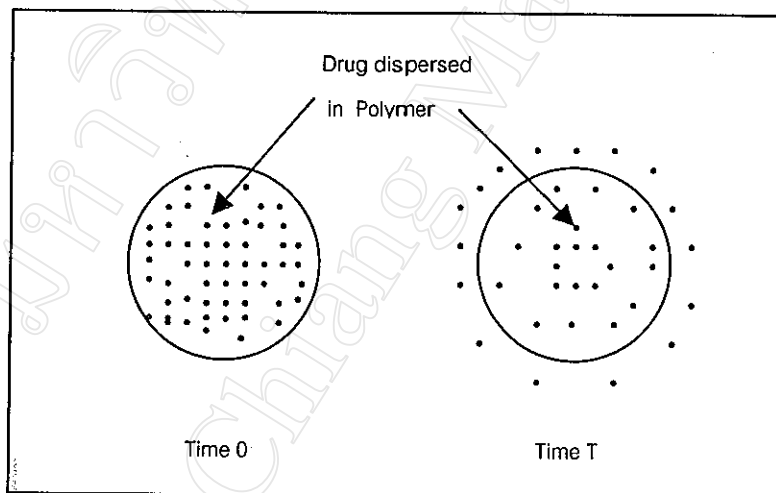
ระบบนำส่งยาแบบนี้ ตัวยาสำคัญทั้งหมดหรือบางส่วนจะถูกกักเก็บอยู่ภายในส่วนกักเก็บยา (drug reservoir) ที่ซึ่งผิวหน้าถูกเคลือบ หรือห่อหุ้มด้วย เมมเบรนพอลิเมอร์ สารพอลิเมอร์นี้เองจะทำหน้าที่ควบคุมอัตราเร็วในการปลดปล่อยยาออกสู่ภายนอก ดังแสดงในรูป 1.3 ส่วนกักเก็บยานี้ อาจเป็นได้ทั้งอนุภาคของแข็งของตัวยาอัดกันเป็นเม็ดเล็กๆ อยู่ภายในอย่างเดี่ยว หรืออาจกระจายอยู่ในตัวกลาง ซึ่งอาจจะเป็นของแข็งหรือของเหลวก็ได้ เมมเบรนพอลิเมอร์นี้ อาจเป็นสารที่ไม่ละลายน้ำเลยหรือละลายน้ำได้บ้าง เพื่อให้เกิดช่องที่ยาจะซึมออกไปได้

ข. การแพร่ผ่านเมทริกซ์ (Matrix System)

ระบบนำส่งยาแบบนี้ ส่วนที่กักเก็บยาจะประกอบด้วยตัวยาในรูปอนุภาคของแข็งกระจายอยู่เป็นเนื้อเดียวกันอย่างสม่ำเสมอในสารพอลิเมอร์ ดังแสดงในรูป 1.4 ตัวยาจะเกิดการแพร่ผ่านพอลิเมอร์เมทริกซ์ออกมา ซึ่งอัตราการแพร่จะลดลงเรื่อยๆ เนื่องจากมีระยะทางในการเดินทางของตัวยาผ่านพอลิเมอร์เมทริกซ์นาน ดังนั้นการปลดปล่อยของยาออกมาจึงต้องใช้เวลาในการแพร่ผ่านออกมานานด้วยเช่นกัน



รูป 1.3 การแพร่ผ่านเมมเบรน



รูป 1.4 การแพร่ผ่านเมทริกซ์

1.5.2 ระบบที่ควบคุมการปลดปล่อยยาโดยใช้หลักการทางเคมี (Chemically Controlled Systems)

ก. โดยการใช้หลักการสลายตัวทางชีวภาพ (Biodegradable System)

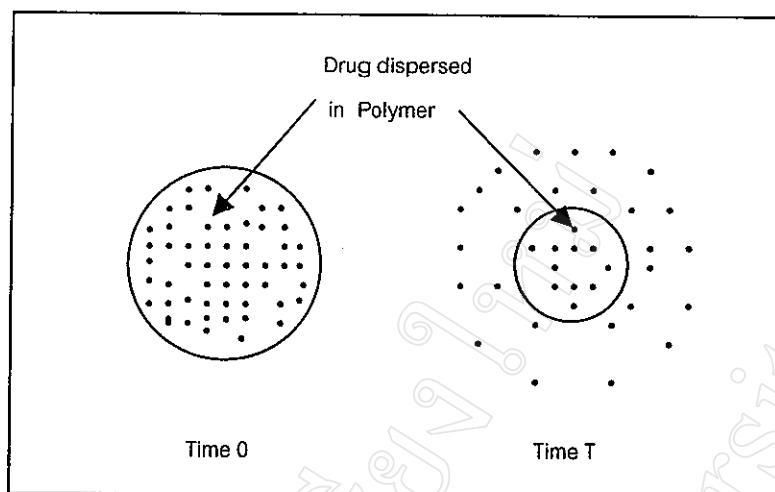
ในระบบนี้ตัวยากระจายอยู่เป็นเนื้อเดียวกันอย่างสม่ำเสมอในพอลิเมอร์ เหมือนกับในระบบการแพร่ผ่านเมทริกซ์ดังที่กล่าวมาข้างต้น แต่สำหรับในระบบเมทริกซ์ พอลิเมอร์จะไม่มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อเวลาผ่านไป และยาจะถูกปลดปล่อยโดยการแพร่ผ่านวัฏภาคพอลิเมอร์ (polymer phase) ส่วนในระบบนี้พอลิเมอร์จะค่อยๆ สลายออกไปเมื่อเวลาผ่านไป ซึ่งพอลิเมอร์ที่ล้อมรอบยาจะถูกชะออกไป และยาจะออกมา ดังแสดงในรูป 1.5

พอลิเมอร์ที่ถูกย่อยสลายได้ในร่างกายนี้ เป็นผลมาจากการเกิดไฮโดรไลซิส (hydrolysis) ของสายโซ่พอลิเมอร์ ตัวอย่างพอลิเมอร์กลุ่มนี้ คือ poly(lactic acid) poly(glycolic acid) และโคพอลิเมอร์ของพอลิเมอร์เหล่านี้

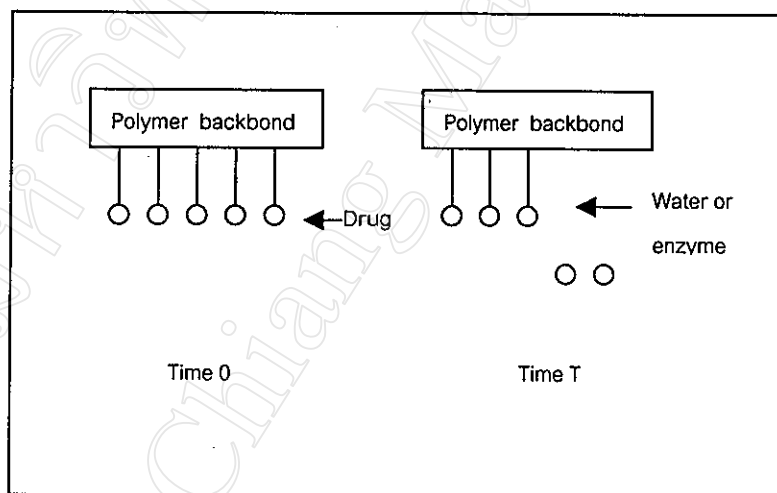
ข. โดยใช้หลักการตรึงยาบนสายโซ่พอลิเมอร์ (Pendant Chain System)

ในระบบนี้ยาจะถูกจับด้วยพันธะเคมี อยู่บนสายโซ่หลักของพอลิเมอร์ (polymer back bone chain) และตัวยาจะถูกปล่อยออกมาโดยเกิดไฮโดรไลติก (hydrolytic) หรือใช้เอนไซม์แยก (enzymatic cleavage) ดังแสดงในรูป 1.6

สำหรับพอลิเมอร์ที่ใช้ในระบบนี้มีทั้งแบบที่ละลายน้ำหรือไม่ละลายน้ำ สำหรับพอลิเมอร์ที่ละลายน้ำ ถูกนำมาใช้นำส่งตัวยาสำคัญไปยังเซลล์เป้าหมาย ส่วนพอลิเมอร์ที่ไม่ละลายน้ำ นำมาใช้สำหรับการปลดปล่อยที่ใช้เวลานานๆ เช่น ในการฝัง ตัวอย่างของระบบนี้ คือ การใช้ยาสเตียรอยด์ (Steroids) เป็น pendant side chain มาเกาะอยู่บน พอลิอะมิโน แอซิด (polyamino acid) และมีกลไกการปลดปล่อยเกิดขึ้น คือเกิดไฮโดรไลซิส (hydrolysis) ที่พันธะเอสเทอร์ (ester bond) ระหว่างตัวยากับพอลิเมอร์ และอัตราการเกิดไฮโดรไลซิส ในระบบนี้จะขึ้นอยู่กับความไม่ชอบน้ำ (hydrophobicity) ของสายโซ่หลักพอลิเมอร์ (polymer back bone)



รูป 1.5 ระบบควบคุมการปลดปล่อยยา โดยใช้หลักการสลายตัวทางชีวภาพของพอลิเมอร์

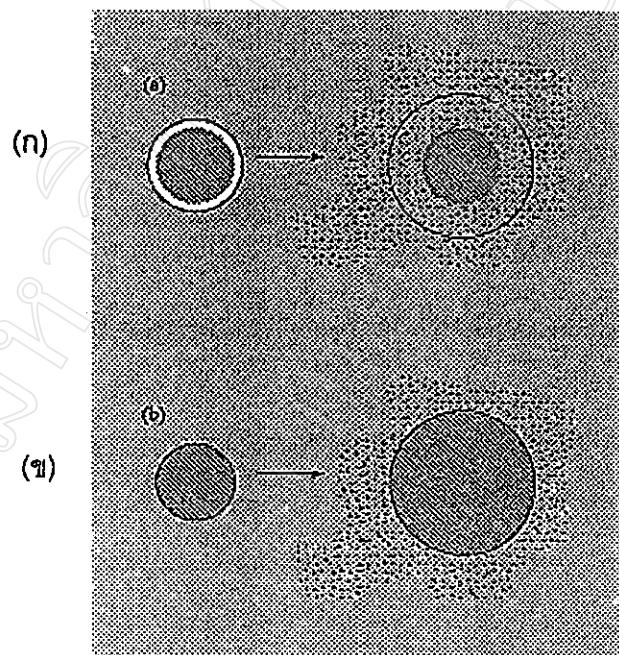


รูป 1.6 ระบบควบคุมการปลดปล่อยยา โดยใช้หลักการตรึงยา บนสายโซ่พอลิเมอร์

1.5.3 ระบบที่ควบคุมการปลดปล่อยโดยใช้หลักการกระตุ้นจากการพองตัว (Swelling-Controlled System)

ระบบนำส่งยาแบบนี้ ตัวยาสำคัญจะกระจายอยู่อย่างสม่ำเสมอทั่วพอลิเมอร์แมทริกซ์ ที่มีสถานะคล้ายแก้ว (glassy polymer matrix) ซึ่งจะไม่มีการแพร่ผ่านของตัวยานอกจากพอลิเมอร์นี้ และเมื่อนำไปไว้ในตัวกลางเช่น น้ำ หรือของเหลวในร่างกาย จะเกิดการแทรกผ่านแมทริกซ์พอลิเมอร์ทำให้เกิดการพองตัวขึ้น มีผลให้อุณหภูมิสถานะคล้ายแก้ว (glass transition temperature ,Tg) ของพอลิเมอร์ต่ำกว่าอุณหภูมิการทดลอง ดังนั้นพอลิเมอร์ที่พองตัวนี้จะอยู่ในสถานะคล้ายยาง(rubber state) และตัวยาก็จะแทรกผ่านออกมาดังแสดงในรูป 1.7(ก) และ1.7(ข)

ตัวอย่างของพอลิเมอร์ที่ใช้ในระบบนี้คือ ไฮโดรเจล (hydorgel) ซึ่งเกิดการพองตัวโดยไม่เกิดการละลาย เมื่ออยู่ในน้ำ หรือ ของเหลวในร่างกาย



รูป 1.7 ระบบที่ควบคุมการปลดปล่อยโดยใช้หลักการกระตุ้นจากการพองตัวจาก

- ก.) ระบบนำส่งแบบเมมเบรน
- ข.) ระบบนำส่งแบบแมทริกซ์

1.5.4 ระบบที่ควบคุมการปลดปล่อยโดยใช้หลักการกระตุ้นจากสนามแม่เหล็ก (Magnetically-Controlled System)

ยาบางกลุ่มจะถูกปลดปล่อยออกมาจากระบบนำส่งยา ควบคุมโดยพอลิเมอร์ได้ ในอัตราที่ค่อนข้างช้า เพื่อปรับปรุงให้มีอัตราการปลดปล่อยเร็วขึ้น ได้มีการใช้ระบบบังคับการสั่นสะเทือนของแม่เหล็ก ในระบบนี้ยาและเม็ดแม่เหล็กเล็กๆ จะกระจายสม่ำเสมออยู่ในพอลิเมอร์เมทริกซ์ เช่น ethylene vinyl acetate copolymer ยาจะถูกปล่อยโดยอาศัยกระบวนการแพร่ แต่เมื่อกระตุ้นให้แม่เหล็กเกิดการสั่นสะเทือนจากสนามแม่เหล็กภายนอกทำให้ตัวยากถูกปลดปล่อยออกมาในอัตราเร็วที่สูงขึ้นมาก

1.6 วัตถุประสงค์ของการทำงานวิจัย

ทำการสังเคราะห์ พอลิดีแอล-แลคติกแอซิด (Poly(DL-lactic acid) ; PDLLA) ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่ย่อยสลายได้ทางชีวภาพ นำมาขึ้นรูปพร้อมกับตัวยาให้เป็นเม็ดไมโครสเฟียร์ (microspheres) ซึ่งตัวยานำมาใช้ร่วมกันคือ คลอโปรมาซีน (Chlorpromazine) และนำเม็ดไมโครสเฟียร์ที่ได้ ไปทำการศึกษาการปลดปล่อยยา การศึกษาการปลดปล่อยยานี้ เพื่อหาแนวทางในการพัฒนา พอลิเมอร์ ให้มีศักยภาพที่เหมาะสมกับวัตถุประสงค์การนำไปใช้งานร่วมกับยาประเภทต่างๆ ในทางเภสัชกรรมต่อไป