

บทที่ 2

การเตรียมไมโครพาร์ติเคิล

2.1 ไมโครพาร์ติเคิล (Microparticle) [12]

ไมโครพาร์ติเคิล คือ ผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการเคลือบอนุภาคขนาดเล็ก เช่น ตัวยา ซึ่งอาจเป็น ก๊าซ ของเหลว หรือของแข็ง ด้วยสารเคลือบพวก พอลิเมอร์ ซึ่งอาจได้จากธรรมชาติ หรือได้จากการสังเคราะห์ขึ้นมา ไมโครพาร์ติเคิลที่ได้จากการเตรียมนั้นจะมีลักษณะรูปร่างเป็นทรงกลม ซึ่งอาจจะเรียกไมโครพาร์ติเคิลนี้ว่า ไมโครสเฟียร์ และขนาดของไมโครสเฟียร์ส่วนใหญ่มีตั้งแต่ 1-5000 μm

ประโยชน์ของไมโครพาร์ติเคิล

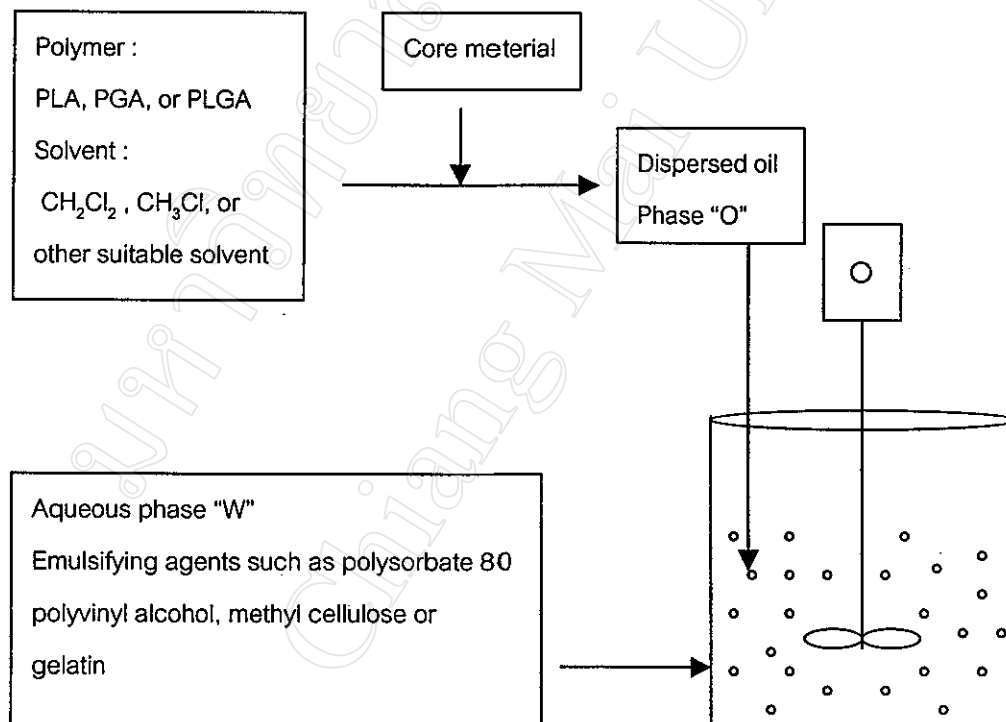
1. เปลี่ยนจากของเหลวเป็นของแข็ง มีประโยชน์สำหรับอุตสาหกรรมเครื่องสำอางเช่น การผลิตน้ำหอมในลักษณะผง แต่สารแกนยังคงเป็นของเหลว เมื่อลองขยี้จะได้กลิ่นหอมออกมา
2. ลดการระเหยของสาร ทำให้สามารถเก็บสารที่ระเหยง่ายไว้ภายในไมโครพาร์ติเคิล
3. ควบคุมการปลดปล่อยตัวยา มีประโยชน์มากสำหรับอุตสาหกรรมยา และอุตสาหกรรมเคมี ทางเภสัชกรรม ปุ๋ย และยาฆ่าแมลง การนำตัวยามาเคลือบด้วยพอลิเมอร์ให้เป็นไมโครพาร์ติเคิล สามารถใช้กำหนดอัตราการปลดปล่อยตัวยาภายในผ่านผนัง โดยควบคุมการแพร่ผ่าน
4. ป้องกันการเกิดปฏิกิริยาเคมี ไมโครพาร์ติเคิลป้องกันสารแกนจากสภาวะแวดล้อม เช่น ความชื้น ออกซิเจน และแสง ทำให้มีความคงตัวดีขึ้น นอกจากนี้สามารถป้องกันปฏิกิริยาเคมีระหว่างตัวยา 2 ชนิดในตำรับเดียวกันได้ โดยนำสารตัวหนึ่งมาเคลือบให้เป็นไมโครพาร์ติเคิล แล้วจึงนำไปผสมกับตัวอีกชนิดหนึ่งในตำรับ
5. กลบรสที่ไม่พึงปรารถนา ตัวยาบางชนิดมีกลิ่น และรสไม่ชวนรับประทานเมื่อนำมาเคลือบเป็นไมโครพาร์ติเคิลจะแก้ปัญหานี้ได้

6. ลดความเป็นพิษของยา ยาบางชนิดมีฤทธิ์เป็นกรด เมื่อรับประทานแล้วเกิดความระคายเคืองเฉพาะที่ ต่อกระเพาะอาหาร การเตรียมในรูปของไมโครพาร์ทิเคิล ทำให้ตัวยาสัมผัสผนังของกระเพาะอาหารน้อยลง จึงลดความเป็นพิษลงได้

2.2 การเตรียมไมโครพาร์ทิเคิล

2.2.1 เตรียมโดยวิธีการระเหยตัวทำละลาย (Solvent Evaporation Method) [13-18]

วิธีนี้ใช้เตรียมได้ทั้งตัวยาที่ละลายน้ำได้ดีและละลายน้ำได้น้อย ทั้งนี้เนื่องจะขึ้นอยู่กับกรเลือกใช้ตัวกลางที่ใช้เตรียม



รูป 2.1 แผนภาพวิธีการเตรียมที่เรียกว่า " O/W Emulsion Solvent Evaporation "

วิธีนี้ทำโดยการเตรียมเป็น อิมัลชันก่อน ในระบบนี้จะประกอบด้วยของเหลว 2 วัฏภาค ซึ่งไม่ละลายกันและกัน ของเหลววัฏภาคหนึ่งคือน้ำ (water or aqueous phase) ใช้สัญลักษณ์ " W " ซึ่งมีสารอิมัลซิฟายเออร์ ละลายอยู่ในน้ำ ส่วนอีกวัฏภาคหนึ่งคือน้ำมัน (Oil) ใช้สัญลักษณ์ " O " ประกอบไปด้วยตัวยาสำคัญ หรือสารแกนในสารละลายพอลิเมอร์ หรือกระจายตัวยาสำคัญในสารละลายพอลิเมอร์ซึ่งตัวทำละลายที่ใช้ละลายพอลิเมอร์จะเป็นพวกตัวทำละลายที่ระเหยได้ (volatile solvent) เทสสารผสมนี้ลงในวัฏภาคของน้ำ (aqueous phase) หรือ เรียกว่า continuous phase) โดยทำการปั่นของเหลวทั้ง 2 วัฏภาคนี้ให้รวมเป็นเนื้อเดียวกัน โดยที่ตัวอิมัลซิฟายเออร์จะเป็นตัวช่วยให้อิมัลชันนี้เกิดการเสถียร ในขณะที่ปั่นหยดน้ำมันจะกระจายซึ่งเรียกว่า " disperse phase " อยู่ภายใน " continuous phase " จนกระทั่งส่วนของตัวทำละลายถูกแยกเข้าไปอยู่ในวัฏภาคของน้ำ และตัวทำละลายจะค่อยๆ ถูกดึงออกจากระบบโดยการระเหย (evaporation) จนกระทั่งได้ อนุภาคไมโครสเฟียร์ที่เป็นของแข็งออกมาที่มีตัวยาสำคัญภายใน

2.2.2 ปัจจัยที่มีผลต่อการเตรียมไมโครพาร์ทิเคิลโดยวิธี " O/W Emulsion Solvent Evaporation " [13,14,19]

ก. ตัวทำละลายที่ระเหยได้

ตัวทำละลายที่ใช้ ควรมีคุณสมบัติที่เหมาะสมดังนี้คือ

- ละลายน้ำได้น้อย (poorly water soluble)
- มีจุดเดือดต่ำกว่า 100 °C
- มีความดันไอต่ำกว่าความดันไอของน้ำ
- มีค่า dielectric constant ต่ำกว่า 10

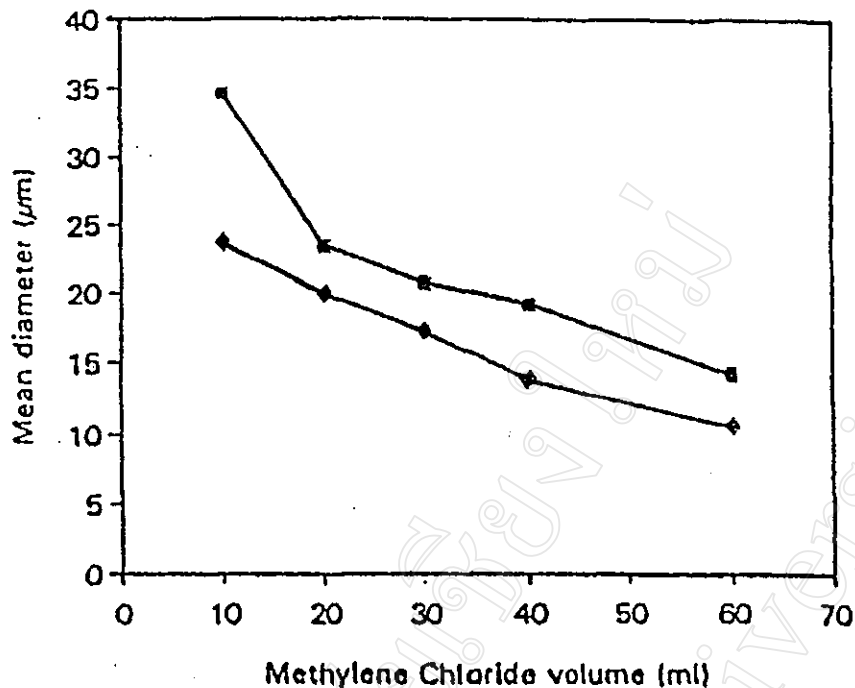
ตัวอย่างของตัวทำละลายที่นำมาใช้ เช่น methylene chloride chloroform ethylene chloride ethyl acetate และ diethyl ether แต่โดยส่วนใหญ่แล้ว นิยมใช้ methylene chloride เนื่องจากมีจุดเดือดต่ำ (38.5°C) ที่ความดันบรรยากาศ มีขีดจำกัดค่าการละลายน้ำ (2 g/100g ของน้ำ) และค่าการติดไฟต่ำ (low flammability) แต่อย่างไรก็ตาม methylene chloride เป็นสารก่อมะเร็ง จึงมีความพยายามที่จะใช้ตัวทำละลายนี้ลดลง

Bodmeier และ McGinity [20] ได้ทำการศึกษาผลของตัวทำละลายอินทรีย์ที่มีต่อการเตรียม quinidine และ quinedine sulfate ใน PDLLA โดยใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ซึ่งไม่ละลายน้ำ

3 ชนิด คือ methylene chloride benzene และ chloroform พบว่าตัวทำละลาย methylene chloride เท่านั้นที่ให้อนุภาคที่มีตัวยาอยู่ใน ส่วนใน benzene และ chloroform เกือบจะทำให้มีการแบ่งชั้นระหว่างยากับวัฏภาคของน้ำเกิดขึ้นอย่างสมบูรณ์ ทำให้เกิดข้อสมมุติฐานขึ้นว่า benzene และ chloroform มีค่าการละลายน้ำต่ำ ทำให้ PDLLA ที่อยู่บริเวณผิวระหว่างวัฏภาคของน้ำกับตัวทำละลาย (organic phase/aqueous phase interface) เกิดการตกตะกอนช้า เห็นได้ว่าในช่วงแรกของการตกตะกอนของพอลิเมอร์ที่เกิดขึ้น ระหว่างผิวของ 2 วัฏภาคนี้ มีความสำคัญมากต่อกระบวนการเตรียมร่วมกับยาโดยวิธี solvent evaporation

Bodmeier และ McGinity รายงานว่า การผสมตัวทำละลายของ methylene chloride กับ acetone อัตราส่วน 9 ต่อ 1 methylene chloride กับ methanol อัตราส่วน 8 ต่อ 2 และ methylene chloride กับ DMSO อัตราส่วน 7 ต่อ 3 จะช่วยเพิ่มปริมาณ quinidine ใน PDLLA ไมโครพาร์ทิเคิล เชื่อว่าการผสมตัวทำละลายนี้ทำให้ PDLLA เกิดการตกตะกอนที่ผิวระหว่างวัฏภาคของตัวทำละลายกับน้ำเกิดได้เร็ว เพราะ ตัวทำละลายผสมนี้ทำให้เกิดการแบ่งแยกกันอย่างรวดเร็วในวัฏภาคของน้ำ

Sansdrap และ Moes [21] ทำการศึกษาอิทธิพลของปริมาตรของวัฏภาคอินทรีย์ (organic phase volume) พบว่าขนาดของเส้นผ่าศูนย์กลางเฉลี่ยของอนุภาคลดลง เมื่อปริมาณตัวทำละลายเพิ่มขึ้น ดังแสดงในรูป 2.2 จากข้อมูลของการทดลองนี้สามารถอธิบายได้ว่า เมื่อลดปริมาตรของตัวทำละลายอินทรีย์ลงในขณะที่ปริมาณพอลิเมอร์ยังคงเดิมอยู่นั้นจะทำให้ค่าความหนืด (viscosity) ในวัฏภาคอินทรีย์ (organic phase) นี้เพิ่มขึ้นซึ่งทำให้เกิดเป็นหยดในวัฏภาคของน้ำขนาดใหญ่ขึ้น ซึ่งเป็นผลให้ได้ไมโครสเฟียร์ที่มีขนาดใหญ่ขึ้น



รูป 2.2 อิทธิพลของปริมาณของวัฏภาคอินทรีย์ต่อขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของอนุภาค จากการทดลองใช้ Hydroxypropyl methyl cellulose ที่ 2 ความเข้มข้น คือ (■) 0.8% และ (◆) 1.6% โดยน้ำหนัก ความเร็วรอบของการปั่น 800 รอบต่อนาที และ ใช้วัฏภาคของน้ำ 250 มิลลิลิตร [13]

ข. อิมัลซิฟายเออร์ในวัฏภาคของน้ำ (Aqueous-phase Emulsifiers) [14]

Aqueous continuous phase ทำหน้าที่ป้องกันการซึมผ่านออกมาของสารแกนหรือตัวยาสำคัญในขณะเตรียม ซึ่งความสามารถของ aqueous continuous phase นี้ช่วยรักษาความเสถียรของแรงกระทำที่ผิวระหว่าง disperse-phase/aqueous-phase ในขณะที่ตัวทำละลายถูกดึงออกจากระบบนี้

สำหรับตัวอย่างอิมัลซิฟายเออร์ชนิดต่างๆ และอิมัลซิฟายเออร์ที่ใช้ร่วมกัน สำหรับเตรียม "OW Emulsion Solvent evaporation" เพื่อผลิต PDLLA ร่วมกับยาให้เป็นไมโครสเฟียร์ โดยใช้ methylene chloride เป็นตัวทำละลาย แสดงดังตาราง 2.1

ปัจจัยที่มีผลต่อการเลือกใช้อิมัลซิฟายเออร์ที่เหมาะสมจะจง ให้เหมาะสมต่อการเตรียม คือ โครงสร้างของยา ความเข้มข้นของยาเริ่มต้นใน dispersed phase และอัตราส่วนเริ่มต้นของยากับพอลิเมอร์ เช่น Benita และคณะ พบว่า 0.27% poly(vinyl alcohol) (88% hydrolyzed) เหมาะสมในการทำให้ methylene chloride/aqueous-phase emulsions เสถียร เมื่อวัฏภาค

เริ่มต้นของ methylene chloride มีอัตราส่วนของ progesterone/PDLLA ต่ำกว่า 0.5/1 (w/w) แต่ถ้าอัตราส่วนนี้มากกว่า 0.5/1 จะไม่เกิดการเสถียร แต่เมื่อเปลี่ยน poly(vinyl alcohol)(PVA) เป็น 0.27% methylcellulose อิมัลชันเกิดการเสถียร เมื่ออัตราส่วนเริ่มต้นของ progesterone/PDLLA เพิ่มขึ้นเป็น 2/1 (w/w) แต่ถ้าอัตราส่วนมากกว่านี้ก็ไม่เกิด

Cavalier และคณะ [22] พบว่าใช้ 0.27% PVA (88%hydrolyzed) เตรียม PDLLA ร่วมกับ Hydrocortisone (HC) ที่อัตราส่วนของ HC/PDLLA น้อยกว่า 0.4/1 (w/w) ได้อนุภาคที่มีลักษณะกลมและเมื่อเพิ่มอัตราส่วนเป็น 0.56/1 (w/w) พบว่าอนุภาคมีรูปร่างผิดปกติไป เมื่อเพิ่มอัตราส่วนเป็น 0.6/1 พบว่าไม่เหมาะสมที่จะใช้ PVA เพราะทำให้อิมัลชันไม่เสถียร การเตรียมอนุภาคที่มีอัตราส่วนของ HC/PDLLA สูงถึง 1/1(w/w) นั้นจะใช้ 0.05% methylenecellulose เป็นอิมัลซิฟายเออร์

Chang และ คณะ [23] ได้ทำการศึกษาการเตรียมคอลลอยด์โปรมาซินร่วมกับ PDLLA/poly (ϵ -caprolactone) (PCL) ผสมกันพบว่า Sodium lauryl sulfate (SDS) ไม่สามารถรักษาหยดของ methylene chloride ให้เสถียรได้ เมื่ออัตราส่วนเริ่มต้นของ PDLLA/PCL ในวัฏภาคของ methylene chloride มากกว่า 1/1 (w/w) แต่ถ้าใช้ 0.05% SDS/PVA (88% hydrolyzed) ผสมกันสามารถเตรียมได้

จากตัวอย่างการทดลองที่กล่าวมาข้างต้นแสดงให้เห็นว่าอิมัลซิฟายเออร์นี้ เป็นกุญแจสำคัญในการเตรียมอนุภาคไมโครสเฟียร์โดยวิธี "O/W Emulsion Solvent Evaporation Method" สำหรับสารอิมัลซิฟายเออร์นั้นไม่ได้ทำให้อิมัลชันเสถียรได้ทั้งหมดทุกตัว ในขณะที่การดึงตัวทำละลายออกและทำให้เป็นอนุภาคที่มีลักษณะกลม ตัวอิมัลซิฟายเออร์มีผลกระทบต่อรูปร่างเรขาคณิตและสัญญาณวิทยาของอนุภาค (geometry และ morphology) ในการเลือกใช้อิมัลซิฟายเออร์ที่เหมาะสมนี้ ต้องกระทำโดยการลองผิดลองถูก (trial and error)

ตาราง 2.1 แสดงอิมัลซิฟายเออร์ที่ใช้ในวิธีการเตรียมไมโครพาร์ทิเคิลแบบ "O/W Emulsion Solvent Evaporation Method"

Emulsifier	Concentration (wt%)
PVA (88% Hydrolyzed)	0.27
	2.0
	5.0
Sodium alginate	1.0
Type B gelatin (200 bloom)	1.0-2.0
Methylcellulose	0.33
PVA (88% Hydrolyzed)	4.0
Methylcellulose	0.05
PVA (88% Hydrolyzed)	0.27
Methylcellulose	0.05
Sodium lauryl sulfate	0.047
PVA (88% Hydrolyzed)	5.0
Sodium lauryl sulfate	0.025-0.05
Sodium Oleate	0.4
Polysorbate 80	0-2.0
Pluronic F-68	1.5

ง. แอคทีฟเอเจนต์ (Active agent) [14]

ยาจำนวนมากที่ใช้เตรียมร่วมกับพอลิเมอร์ โดยวิธี O/W emulsion solvent evaporation นี้ มีค่าการละลายน้ำและโครงสร้างทางเคมีแตกต่างกัน

ปริมาณยาจริงที่วัดได้มีค่าต่ำกว่าที่คาดไว้จากที่ใส่ลงไป เนื่องจากการสูญเสียยาในวัฏภาคของน้ำ ซึ่งการสูญเสียนี้อาจเกิดขึ้น เพราะยาละลายในวัฏภาคของน้ำหรือเกิดการก่อก้อนขึ้น

ปัจจัยที่ทำให้ปริมาณยาสูญเสียไปได้อย่างชัดเจนคือ ปริมาตรของวัฏภาคของน้ำต่อหนึ่งหน่วยน้ำหนักของยาที่อยู่ในระบบ ค่าการละลายของยาในวัฏภาคของน้ำอาจเป็นตัวช่วยเพิ่มการสูญเสียยา

การทำให้เกิดการแยกของยาในวัฏภาคของน้ำ ทำได้โดยการลดค่าการละลายของยาในวัฏภาคน้ำลง หรือป้องกันการเคลื่อนย้ายของยาเข้าไปใน วัฏภาคน้ำโดยขบวนการ desolvation

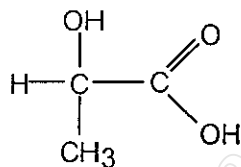
การลดการสูญเสียยาในวัฏภาคของน้ำ โดยทำให้วัฏภาคของน้ำ อิ่มตัวด้วยยานี้ก่อนที่จะเริ่มเตรียมอนุภาค ตัวอย่างเช่น Wakihama และคณะ [24] ได้เพิ่ม tetracaine ลงใน PDLLA โดยเติม tetracaine ในวัฏภาคของน้ำ ก่อนเกิดอิมัลชัน พบว่า ในวัฏภาคของน้ำเริ่มต้นมี 0.5 % tetracaine อยู่ก่อนนั้น ทำให้ในการเตรียมอนุภาคที่ใส่ยา tetracaine เพิ่มจาก 44.5% เป็น 81.5% และถ้า วัฏภาคของน้ำเริ่มต้นมี 0.75 % tetracaine จะให้อนุภาคที่ใส่ tetracaine ลงไปเพิ่มเป็น 99%

2.3 พอลิเมอร์ที่ใช้ในการทดลอง พอลิดีแอลแลคติกแอซิด [25-31]

Poly(lactic acid)(PLA) หรืออาจเรียกว่า polylactide ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ตัวเดียวกันนี้ ได้ถูกนำมาใช้เป็นตัวนำส่งยา เพราะ PLA ไม่เป็นพิษ ไม่ทำปฏิกิริยากับเนื้อเยื่อ สลายตัวได้ทางชีวภาพ และผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการสลายตัวจะไม่ตกค้างอยู่ในอวัยวะสำคัญของร่างกาย

Poly(lactic acid) เป็นพอลิเมอร์สังเคราะห์ และโมโนเมอร์ที่ใช้ในการสังเคราะห์ คือ ไดแลคไทด์ (Dilactide) หรือนิยมเรียกสั้นๆ ว่า แลคไทด์ (lactide) ซึ่งประกอบด้วยโมเลกุลที่เป็นวงของ lactic acid 2 โมเลกุล

Lactic acid เป็นชื่อทั่วไปที่ใช้ของ α - hydroxypropionic acid

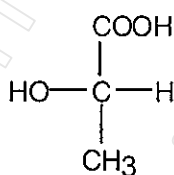


Lactic acid

Lactic acid มีสมบัติเป็น optical isomer ซึ่งก็คือ สารที่มีสูตรโมเลกุลเหมือนกัน สูตรโครงสร้างเหมือนกัน แต่มีการจัดตัวของโมเลกุลแบบ 3 มิติ (configuration) ที่ต่างกัน ภายในโมเลกุลของ Lactic acid มีอะตอมที่เกาะอยู่ที่แกนทั้ง 4 ของคาร์บอนต่างกันหมด (Asymmetric carbon atom) ทำให้โมเลกุลนี้ไม่สมมาตรจึงสามารถหมุนระนาบแสงโพลาไรซ์ได้ต่างกัน ดังนั้นโมเลกุล lactic acid จึงมี 2 optical isomer คือ

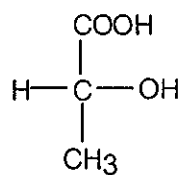
L(+)-lactic acid

Dextrorotatory



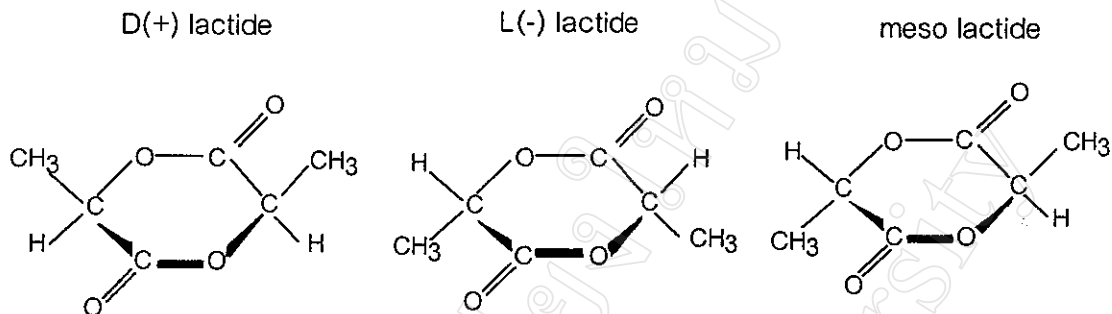
D(-)-lactic acid

Laevorotatory



Lactic acid ทำให้เกิด six-membered cyclic dimer ซึ่งเรียกว่า lactide

Lactide มีสมบัติเป็น optical isomer มีการจัดตัวของโมเลกุลแบบ 3 มิติ ที่ต่างกัน 3 รูปแบบคือ



D(+) lactide มาจาก 2 โมเลกุลของ D(-) lactic acid และ L(-) lactide มาจาก 2 โมเลกุลของ L(+) lactic acid ซึ่ง D-lactide กับ L-lactide เป็น mirror image ซึ่งกันและกัน ดังนั้นสารนี้จึงเป็นคู่อิแนนทิโอเมอร์ (enantiomer) กัน มีสมบัติทางเคมีและทางกายภาพเหมือนกัน เช่น จุดหลอมเหลว จุดเดือด ไดโพลโมเมนต์ ความสามารถในการละลาย ยกเว้นความสามารถในการหมุนระนาบแสงโพลาไรซ์ ซึ่งมีขนาดเท่ากันแต่ทิศทางตรงข้ามกัน

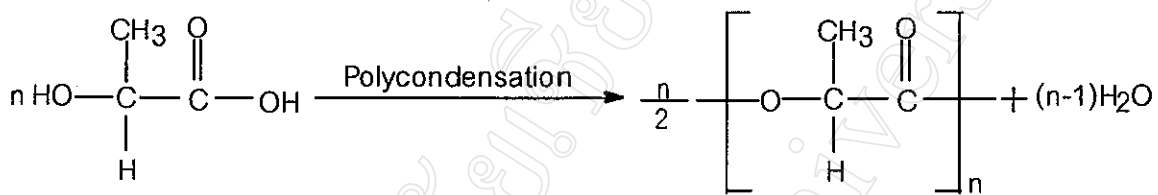
สำหรับรูป DL-lactide มาจาก 1 โมเลกุลของ D-lactic acid กับ 1 โมเลกุลของ L-lactic acid ซึ่ง DL-lactide นี้ มีจุดสมมาตร (center of symmetry) จึงไม่สามารถหมุนระนาบแสงโพลาไรซ์ได้ (optically inactive meso-lactide) การเตรียม DL-lactide เตรียมจากราเซมิกแลคติก แอซิด (racemic lactic acid) ซึ่งก็คือการนำคู่อิแนนทิโอเมอร์ ผสมกันด้วยปริมาณที่เท่ากัน DL-lactide มีจุดหลอมเหลวอยู่ในช่วง 120-128 °C และมีจุดเดือด 255-256 °C

Poly(lactic acid) ที่นิยมนำมาใช้ในระบบนำส่งยา จะอยู่ในรูป Poly(DL-lactic acid) (PDLLA) และ Poly(L-lactic acid) (PLLA) แต่ไม่พบว่าไม่ใช้พวก Poly(D-lactic acid) เพราะพวก D-form ไม่สามารถเกิดเมตาโบไลซ์ (Metabolize) ได้ภายในร่างกายมนุษย์ ในการทดลองนี้ ได้เลือกใช้ Poly(DL-lactic acid) เป็นตัวนำส่งยา

2.3.1 การสังเคราะห์พอลิดีแอลแลคติกแอซิด [26,33]

การสังเคราะห์ poly(DL-lactic acid) (PDLLA) ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง ทำได้ 3 ขั้นตอนคือ

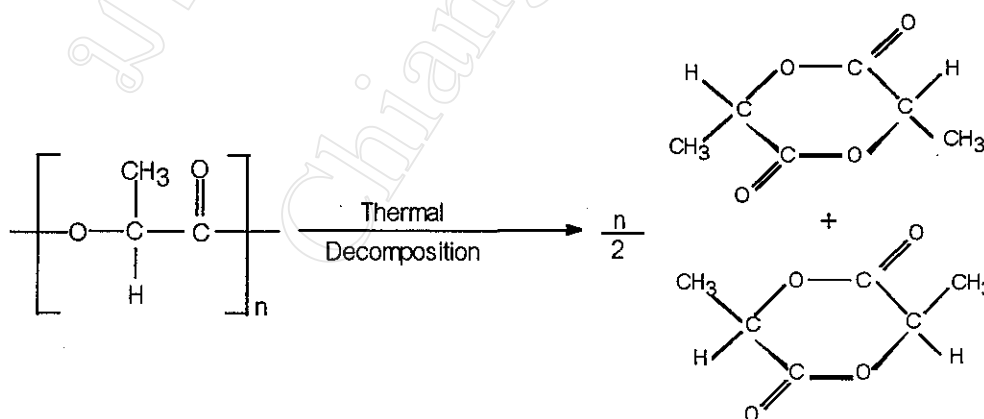
ขั้นที่ 1 สังเคราะห์ PDLLA ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ โดยการพอลิเมอไรเซชันแบบควบแน่นของ DL-lactic acid เพื่อกำจัดน้ำออกไป โดยใช้กรดพารา-โทลูอินซัลโฟนิก (p-toluene sulfonic acid ; PTSA) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา



DL- lactic acid

Poly(DL-lactic acid) ; PDLLA
น้ำหนักโมเลกุลต่ำ

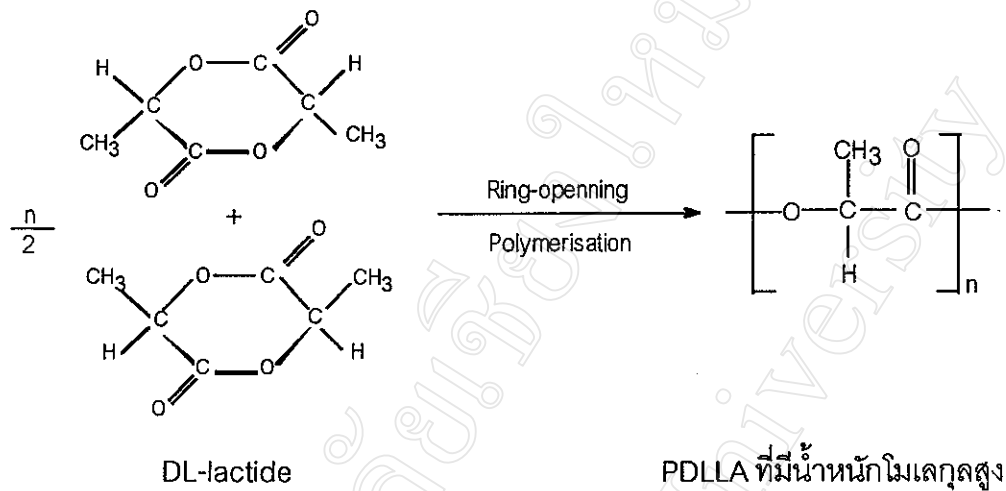
ขั้นที่ 2 ทำการสังเคราะห์ DL-lactide จาก PDLLA ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ โดยการปิดวงด้วยการสลายตัวด้วยความร้อน (thermal decomposition) โดยใช้แอนติโมนีไตรออกไซด์ (antimony trioxide, Sb_2O_3) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา จะได้ผลึกของ DL-lactide ดังสมการข้างล่าง



PDLLA น้ำหนักโมเลกุลต่ำ

DL-lactide

ขั้นที่ 3 ทำการเปิดวง DL-lactide โดยการพอลิเมอไรเซชันแบบเปิดวง และใช้ $\text{Sn(II) ethylhexanoate}$ หรือเรียกชื่อทั่วไปว่า สแตนนัส ออกโตเอต (stannous octoate) เป็นตัวเริ่มปฏิกิริยา จะได้ PDLLA ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง



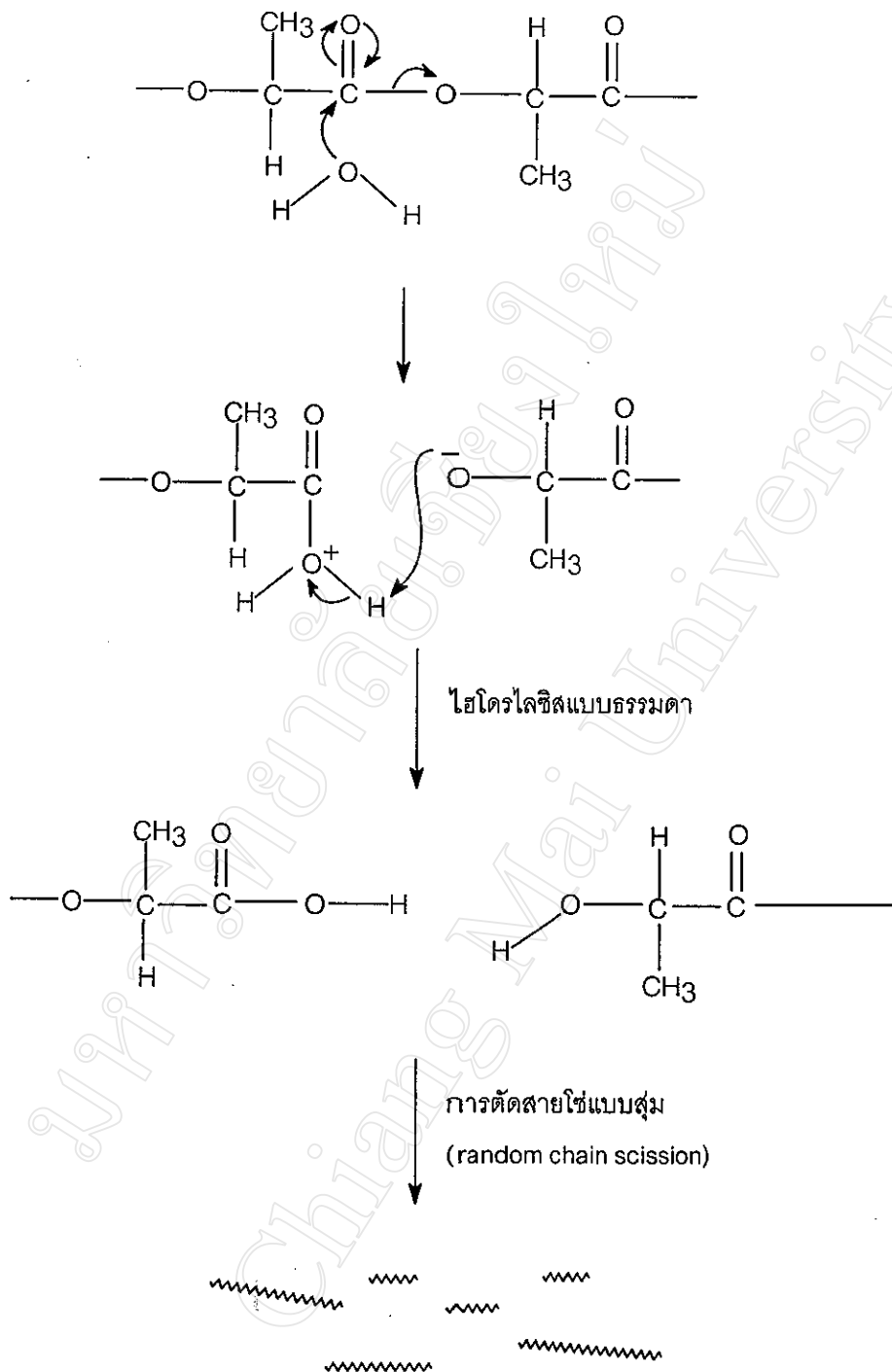
2.3.2 สมบัติของ พอลิดีแอลแลคติกแอซิด [26,30,32]

PDLLA มีลักษณะเป็นอสัณฐาน (amorphous) ซึ่งจะมีความสามารถในการเกิดการซึมผ่าน (permeable) ได้มาก และเกิดการสลายตัวได้เร็ว สำหรับในระบบนำส่งยานั้น ค่า permeability และ biodegradability ของพอลิเมอร์จะมีความสำคัญมาก โดยปกติพอลิเมอร์ที่มีความเป็นอสัณฐานสูง ก็จะมีการซึมผ่านมากด้วย

PDLLA จะไม่มีอุณหภูมิหลอมตัวของผลึก (T_m) มีเพียงอุณหภูมิเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้ว (T_g) อยู่ในช่วง $57 - 59^\circ\text{C}$ ส่วนการละลายของ PDLLA จะสามารถละลายได้ดีในตัวทำละลายที่เป็นสารประกอบ halogenated hydrocarbons ethyl acetate tetrahydrofuran (THF) dioxane เป็นต้น

PDLLA เป็นอลิฟาติกเอสเทอร์ (aliphatic polyester) ที่สามารถสลายตัวได้ทางชีวภาพ โดยการเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสแบบธรรมดา (simple hydrolysis) ดังแสดงในรูป 2.3 ซึ่งจะให้ผลิตภัณฑ์เป็นโมโนเมอร์ออกมา ในที่นี้ก็คือ lactic acid ซึ่งก็จะถูกกำจัดออกจากร่างกายโดยผ่านวัฏจักรเครป (Krebs cycle) ให้คาร์บอนไดออกไซด์ และน้ำออกมา (ดูในภาคผนวก ก)

น้ำหนักโมเลกุลของ PDLLA จะมีผลต่อการสลายตัวทางชีวภาพ ถ้ามีน้ำหนักโมเลกุลต่ำจะมีค่าครึ่งชีวิตในร่างกายสั้นกว่าตัวที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง



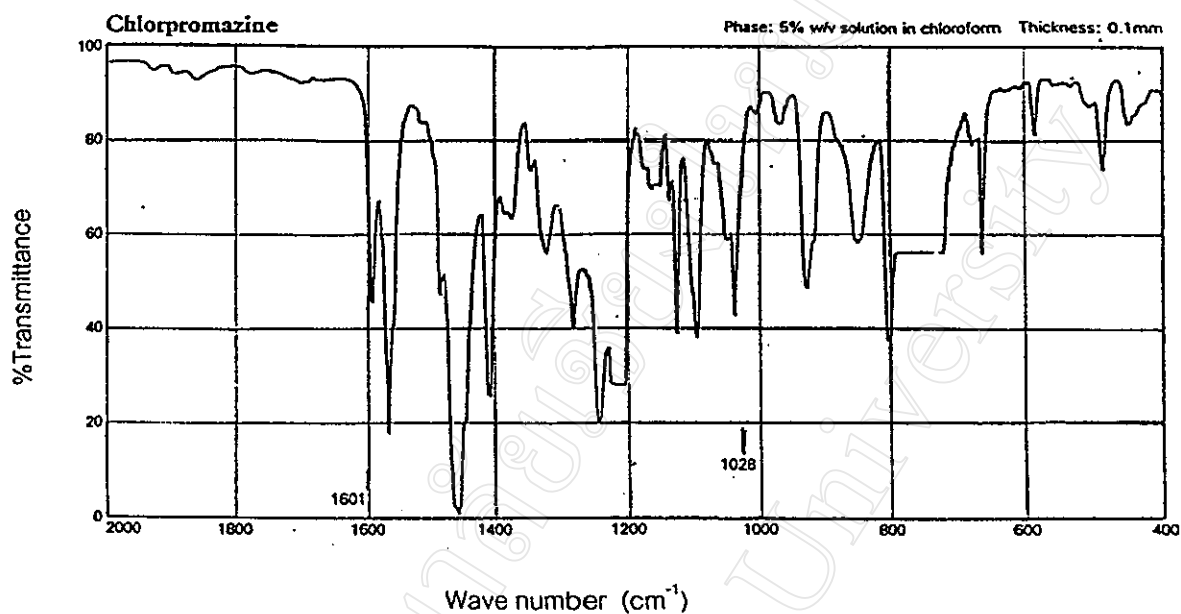
พอลิ(ดีแอล-แลคติก แอซิด) ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ

รูป 2.3 การเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสแบบธรรมดาของ PDLLA

2.4 ยาตัวอย่างที่ใช้ในการทดลอง : คลอโปรมาซีน (Chlorpromazine) [35-37]



Chlorpromazine (C ₁₇ H ₁₉ ClN ₂ S)	: 10H-phemothiazine-10-Propanamine, 2-chloro-N,N-dimethyl-2-Chloro-10-[3-(dimethylamino)Propyl]phenothiazine
ลักษณะ	: คล้ายครีมสีเหลือง หรือเป็นผงสีขาว มีกลิ่นเหม็น
ค่าการละลาย	: ไม่ละลายในน้ำ แต่ละลายได้ดีในอีเทอร์ และเอทานอล 95%
จุดหลอมเหลว	: อยู่ในช่วง 56 –58 °C
ค่าการดูดกลืนแสง	: ค่าการดูดกลืนแสงของ 0.005% w/v ของสารละลาย คลอโปรมาซีนในเอทานอล อยู่ในช่วง 230-350 nm ซึ่งจะ แสดงค่าการดูดกลืนแสงสูงสุด 2 ค่า ที่ 258 และ 312 nm ค่าการดูดกลืนแสงที่ 258 nm เท่ากับ 1.5
อินฟราเรดสเปกตรัม	: แสดงดังรูป 2.4 และตาราง 2.2
Loss on drying	: เมื่ออบคลอโปรมาซีน ให้แห้งภายใต้ตู้อบสุญญากาศ ที่ อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 3 ชั่วโมง คลอโปรมาซีนจะหายไป ไม่เกิน 1.0 % ของน้ำหนัก
ลักษณะของการนำไปใช้	: ใช้กับผู้ป่วยที่มีอาการทางจิต
ปริมาณที่ใช้	: 100-200 mg.
การเก็บรักษา	: เก็บให้พ้นจากแสงแดด



รูป 2.4 อินฟราเรดสเปกตรัมอ้างอิงของคลอโปรมาซีน

ตาราง 2.2 การแปลความหมายของอินฟราเรดสเปกตรัมของคลอโปรมาซีน

ชนิดของการสั่น (Vibration Assignment)	ความถี่ของการสั่น (cm^{-1})
-C = C ring stretching	1,600 และ 1,475
= C -H out of plane bending	850 – 730
-CH ₃	1,400
C – N stretching	1,075 – 1,025