

บทที่ 6

วิจารณ์และสรุปผลการทดลอง

วัตถุประสงค์ของงานวิจัยในหัวข้อ การศึกษาพอลิดีแอลแลคติกแอซิดที่มีศักยภาพในการประยุกต์ควบคุมการปลดปล่อยยา เพื่อจะศึกษาผลของพอลิดีแอลแลคติกแอซิด ที่นำมาขึ้นรูปเป็นไมโครสเฟียร์ซึ่งมีขนาดพอเหมาะขึ้นอยู่ภายในเม็ด ว่ามีผลต่อการปลดปล่อยยาเป็นอย่างไร ได้แสดงผลการทดลองในบทที่ 4 และ 5 ที่กล่าวมาแล้ว และในบทที่ 6 นี้ จะเป็นการสรุปและอภิปรายผลจากการทดลองตามหัวข้อดังนี้

1. การสังเคราะห์ PDLLA ที่สภาวะต่างๆ ในระดับสเกลเล็ก และเลือกบางสภาวะมาใช้ในการสังเคราะห์ในระดับสเกลใหญ่เพื่อนำไปใช้ในการขึ้นรูปเป็นไมโครสเฟียร์
2. การเตรียมไมโครสเฟียร์ PDLLA ซึ่งมีขนาดพอเหมาะขึ้นอยู่ภายในไมโครสเฟียร์ โดยวิธี “ O/W Emulsion Solvent Evaporation “
3. ศึกษาการกระจายขนาดเม็ด โดยแยกขนาดของไมโครสเฟียร์โดยใช้ แร่ง (sieve) ก่อน
4. การหาปริมาณคลอโรฟอร์มในเม็ดไมโครสเฟียร์
5. ศึกษาการปลดปล่อยคลอโรฟอร์มขึ้นจากไมโครสเฟียร์ ในอิน วิโทร

6.1 การสังเคราะห์พอลิดีแอลแลคติกแอซิด

ในการสังเคราะห์ PDLLA ซึ่งแบ่งได้เป็น 2 ขั้นตอนคือ การสังเคราะห์ DL-lactide โมโนเมอร์ และการสังเคราะห์พอลิดีแอลแลคติกแอซิด โดยปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันแบบเปิดวงของ DL-lactide นั้น สามารถอธิบายกลไกปฏิกิริยาดังนี้ คือ

6.1.1 กลไกการสังเคราะห์ดีแอลแลคไทด์โมโนเมอร์

ในการสังเคราะห์ PDLLA นั้นไม่อาจสังเคราะห์โดยตรงจากปฏิกิริยาพอลิคอนเดนเซชันของกรดแลคติกได้ เนื่องจากน้ำหนักโมเลกุลที่ได้จะต่ำมากเกินไป เพราะเป็นปฏิกิริยาที่มีสมดุล

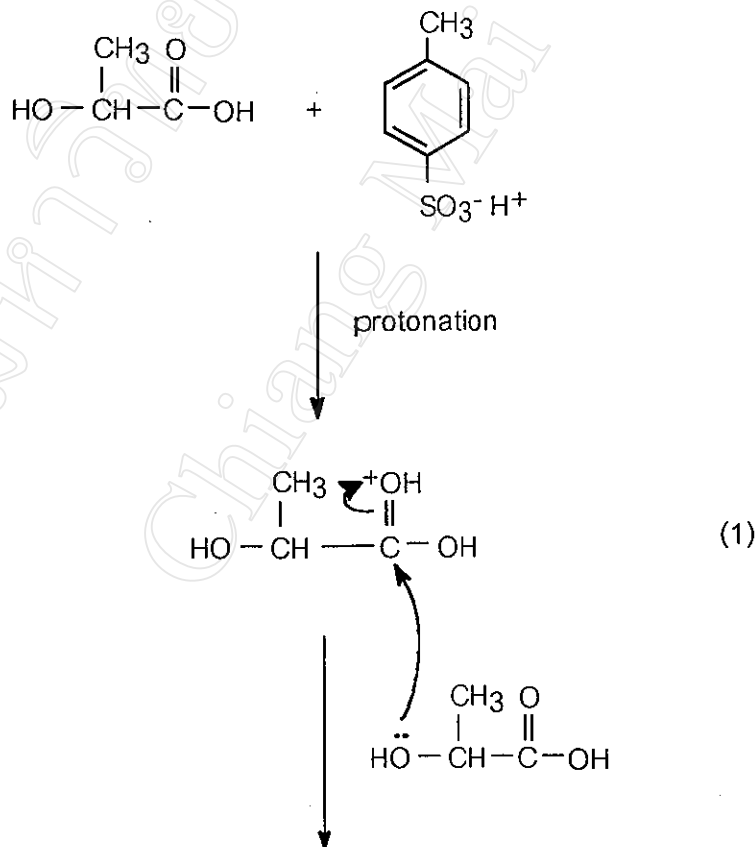


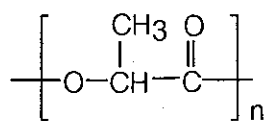
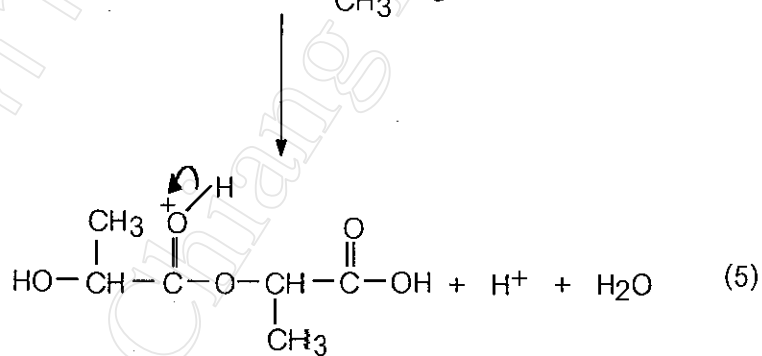
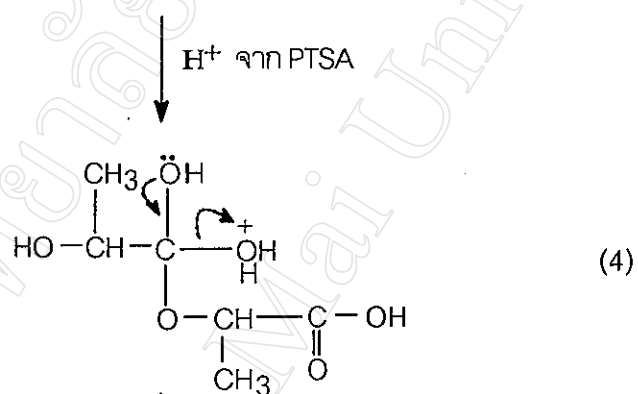
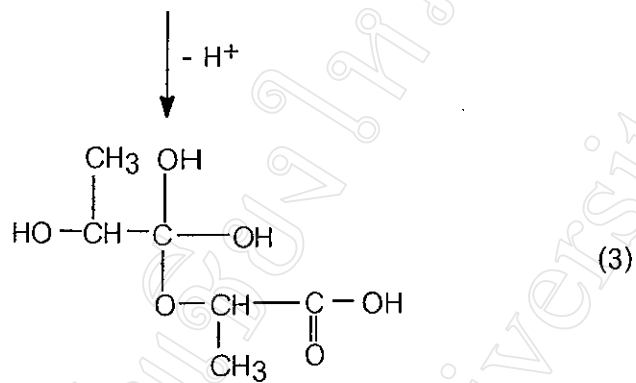
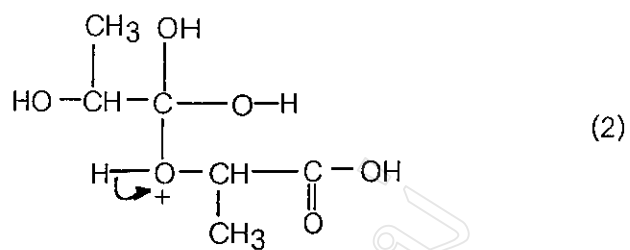
เมื่อเวลาผ่านไป (% conversion เพิ่มขึ้น) ความยาวของสายโซ่พอลิเมอร์เพิ่มขึ้น ทำให้ความหนืดในระบบเพิ่มขึ้น การดึงน้ำออกเพื่อที่จะให้ปฏิกิริยาดำเนินไปทางขวาจะทำได้ยากขึ้น ปฏิกิริยาคอนเดนเซชันซึ่งมีอัตราเร่งต่ำอยู่แล้วจะยิ่งต่ำลงไปอีก พอลิเมอร์ที่ได้ก็จะมีน้ำหนักโมเลกุลไม่สูงพอ ดังนั้นหากต้องการพอลิเมอร์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงขึ้นจึงต้องเอาพอลิเมอร์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำนี้มาทำการสลายตัวด้วยความร้อนให้เป็น lactide ซึ่งจะเป็นโมโนเมอร์

การสังเคราะห์ PDLLA ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ โดยการพอลิเมอร์ไรเซชันแบบควบแน่น โดยใช้ PTSA เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา มีกลไกแสดงใน แบบที่ 6.1

แบบที่ 6.1

กลไกการสังเคราะห์ PDLLA ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ





Poly (DL- lactic acid) ; PDLLA

โปรตอนจาก PTSA จะเข้าไปรวมตัวกับออกซิเจนอะตอมของคาร์บอนิลและแอลกอฮอล์ ซึ่งเป็นนิวคลีโอไฟล์ของ DL-lactic acid จะเข้าไปทำปฏิกิริยากับคาร์บอนที่คาร์บอนิล (1) และโปรตอนจะถูกกำจัดออกไป (2) โปรตอนจาก PTSA จะเข้าไปรวมตัวกับออกซิเจนอะตอมของแอลกอฮอล์ (3)-(4) กลายเป็นโมเลกุลของน้ำ และถูกกำจัดออกไปจะได้เอสเทอร์และโมเลกุลของ DL-lactic acid ตัวใหม่ก็จะเข้าไปทำปฏิกิริยาเหมือนใน (1) ต่อไปเรื่อย ๆ จะได้ PDLLA ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ

การสลายตัวด้วยความร้อนของ PDLLA ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำให้ได้ DL-lactide

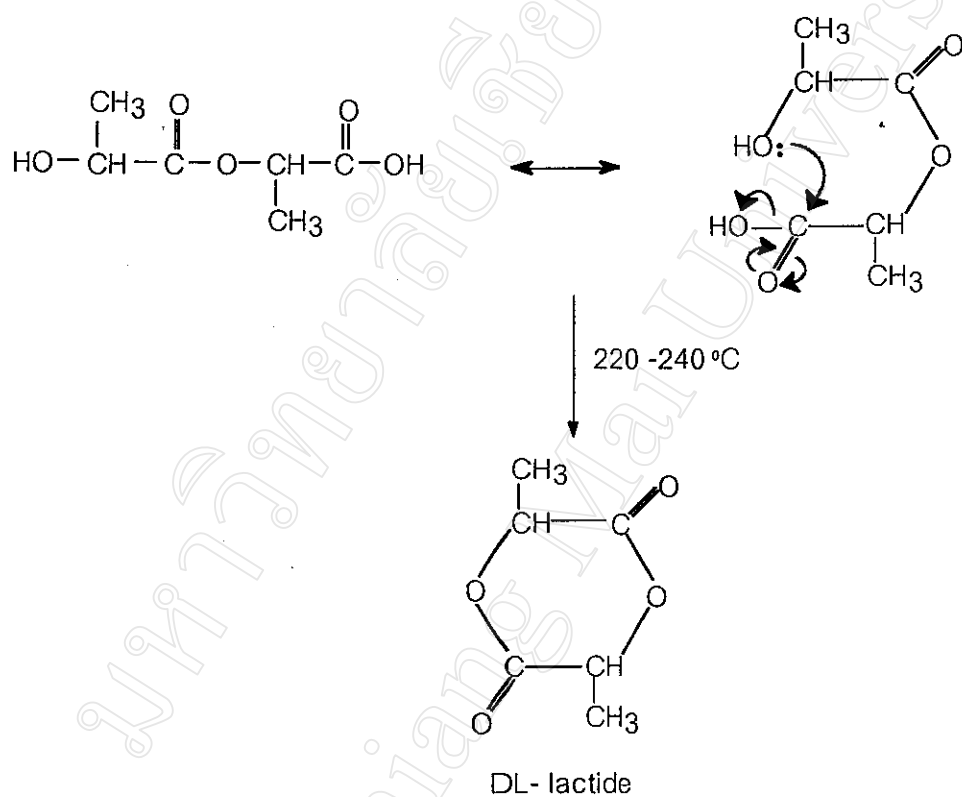
การสลายตัวด้วยความร้อนของ PDLLA ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำให้ได้ DL-lactide โดยใช้แอนติโมนี ไตรออกไซด์ (Antimony (III) oxide) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ซึ่งการสลายตัวด้วยความร้อนนี้ ระบบจะต้องควบคุมความดันและอุณหภูมิให้เหมาะสม เพราะถ้า ความดันสูงเกินไปจะทำให้ไอของ DL-lactide ที่เกิดขึ้นจะถูกดูดออกไปหมด และถ้าอุณหภูมิต่ำเกินไป ทำให้มี DL-lactide เกิดขึ้นน้อย แต่ถ้าอุณหภูมิสูงเกินไป ทำให้เกิดการสลาย ซึ่งจะให้เกิด DL-lactide น้อยเช่นกัน

การใช้แอนติโมนี ไตรออกไซด์ (Antimony (III) oxide) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา จะไปช่วยทำให้เกิดปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอริฟิเคชันได้ดี โดยที่แอนติโมนี ไตรออกไซด์ทำให้คาร์บอนอะตอมของคาร์บอนิลมีความเป็น Lewis acid มากขึ้น (จึงทำให้คาร์บอนอะตอมของคาร์บอนิลมีสภาพเป็นบวกมากขึ้น) ทำให้ออกซิเจนอะตอมของไฮดรอกซิลเข้ามาเกิดพันธะโคเวเลนต์กับคาร์บอนอะตอมของคาร์บอนิล สำหรับกลไกการสลายตัวด้วยความร้อนของ PDLLA ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ อาจเกิดขึ้นได้ 2 แบบซึ่งแสดงดัง แบบที่ 6.2 คือ

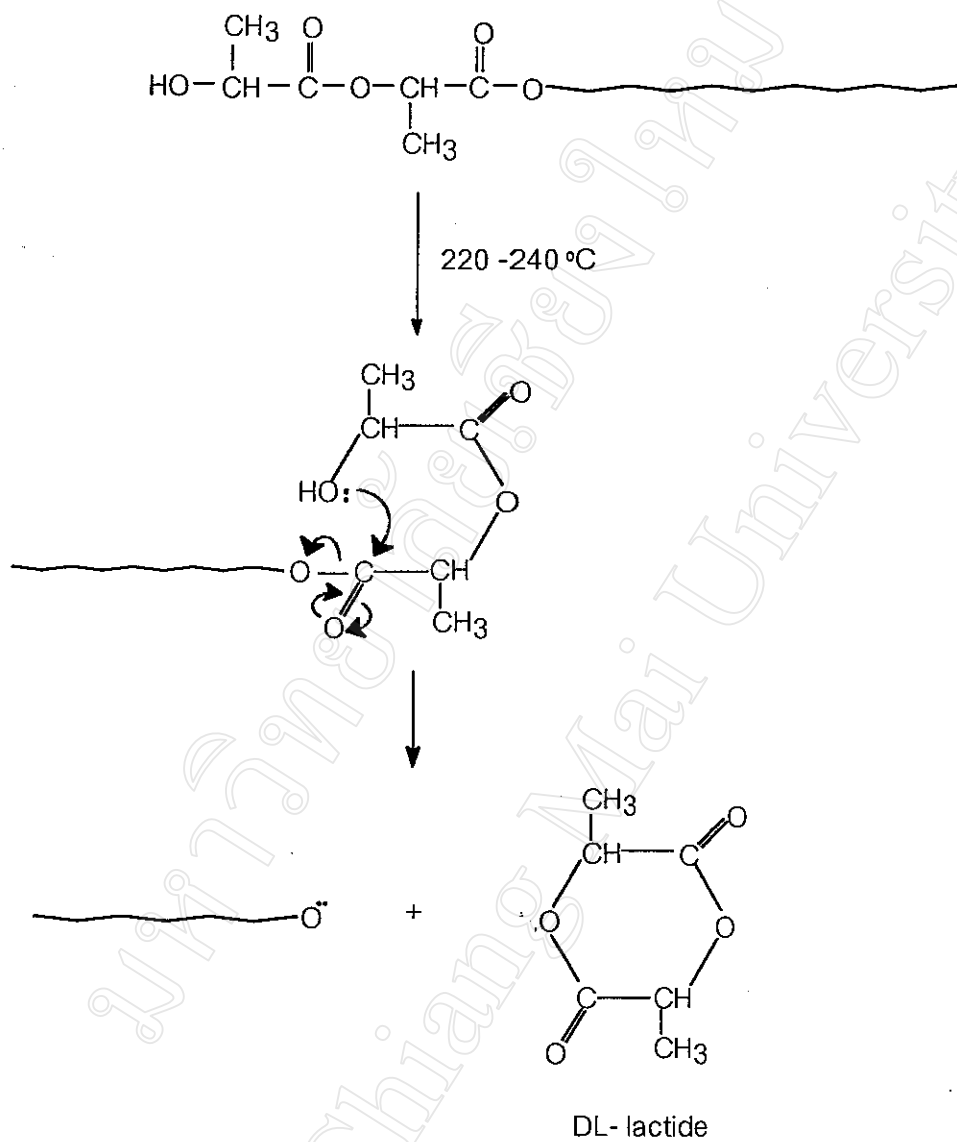
แบบที่ 6.2

การสลายตัวด้วยความร้อนของ PDLLA ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ เพื่อให้ได้ DL-lactide

1. กลไกการเกิด DL-lactide จาก Dimer

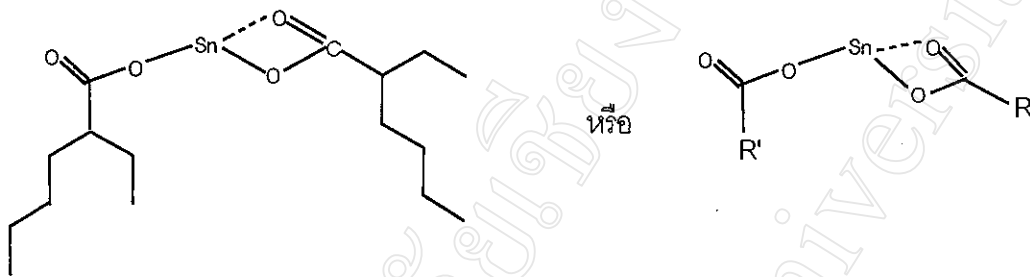


2. กลไกการเกิด DL-lactide จากการสลายตัวผ่านปลายสายโซ่



6.1.2 กลไกการสังเคราะห์พอลิดีแอลแลคติกแอซิด โดยวิธีการพอลิเมอไรเซชันแบบเปิดวง

ตัวเริ่มปฏิกิริยา (initiator) ที่ใช้ในการพอลิเมอไรเซชันแบบเปิดวง โดยมีชื่อ IUPAC คือ tin (II) bis(2-ethyl hexanoate) หรือเรียกว่าสแตนนัส ออกโตเอต ($\text{Sn}(\text{OCOC}_7\text{H}_{15})_2$) ซึ่งมีสูตรโครงสร้างคือ



โดยที่ $\text{R}' = \text{C}_7\text{H}_{15}$

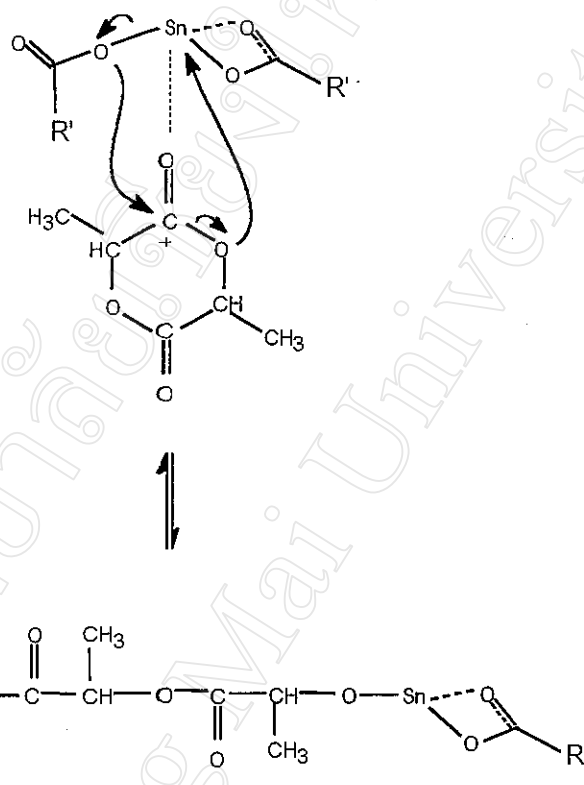
สแตนนัส ออกโตเอต เป็น สารประกอบที่มีรูปร่างเป็นพีระมิดฐานสามเหลี่ยม ซึ่ง Sn อะตอม จะเกิดพันธะโคออร์ดิเนตกับออกซิเจนอะตอม 3 พันธะ [64]

กลไกในการเกิดพอลิเมอไรเซชันแบบเปิดวง แบ่งได้เป็น 3 ขั้นตอน ซึ่งแสดงในแบบที่ 6.3 [40] คือ

แบบที่ 6.3

กลไกการเกิดปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันแบบเปิดวง

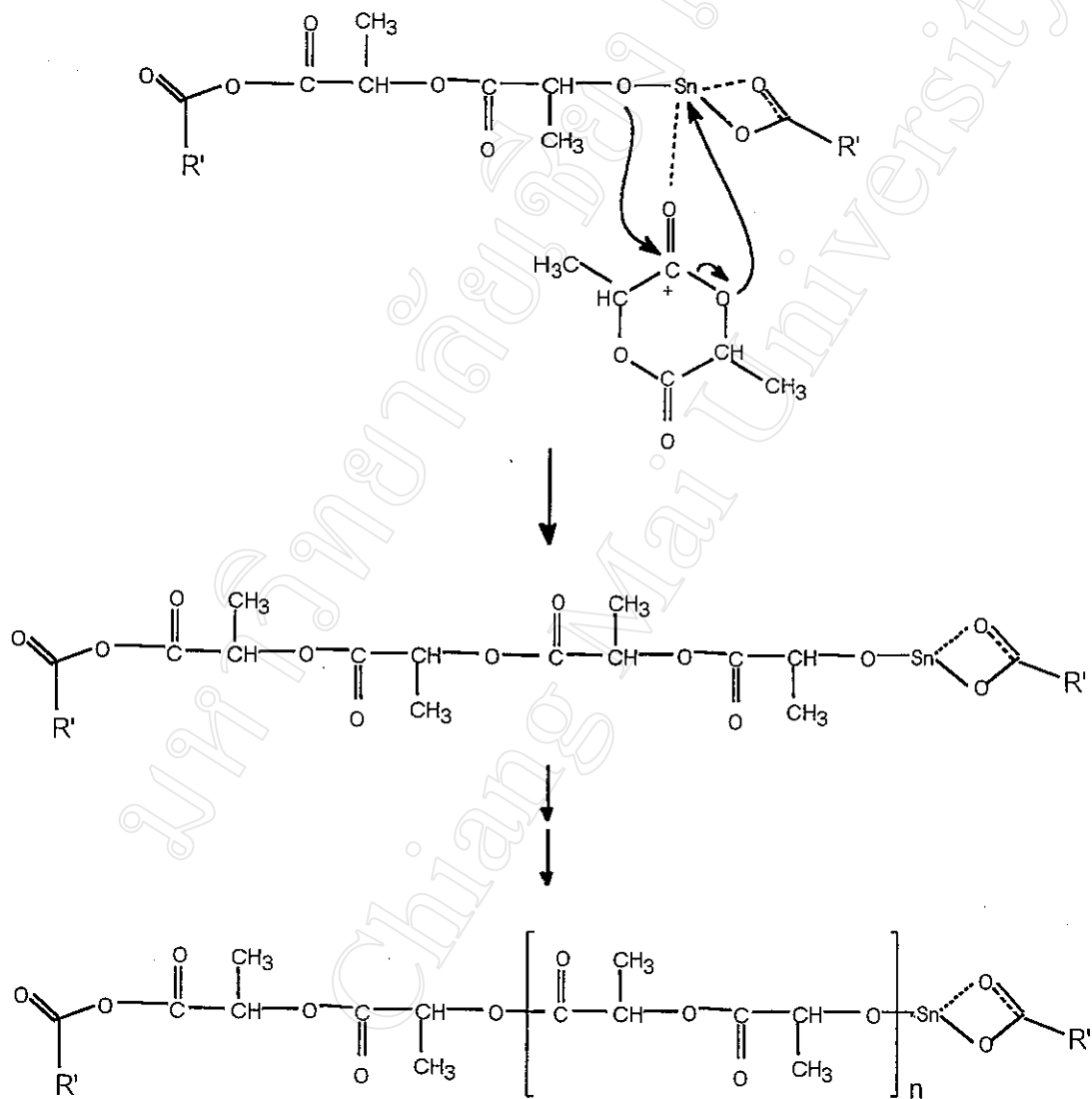
ขั้นเริ่มต้น (Initiation)



สแตนนัสออกไซด์จะเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาและตัวเริ่มปฏิกิริยา โดยทำให้หมู่เอสเทอร์ใน DL-lactide มีความว่องไวในการเกิดปฏิกิริยากับนิวคลีโอไฟล์ได้ คาร์บอนอะตอมของคาร์บอนิล จะมีความเป็นบวกมากขึ้น ออกซิเจนอะตอมในโมเลกุลสแตนนัสออกไซด์ (นิวคลีโอไฟล์) จะให้อิเล็กตรอนให้แก่คาร์บอนอะตอมของคาร์บอนิล ในวงของ DL-lactide เกิดการฟอร์มเป็นพันธะโคเวเลนต์ของ C-O ขึ้น ในขณะเดียวกันพันธะ Sn-O ในสแตนนัส ออกไซด์ ก็แตกออก และออกซิเจนอะตอมของ DL-lactide ให้อิเล็กตรอนแก่อะตอม Sn เกิดพันธะโคออร์ดิเนต Sn-O ขึ้น

ขั้นแผ่ขยาย (Propagation)

DL- lactide จะเข้าไปแทรกที่ตำแหน่งเดียวกับในขั้นเริ่มต้น จะมีการแตกพันธะเดิม และเกิดพันธะใหม่ระหว่างตัวสแตนนัส ออกโตเอต กับ DL- lactide เกิดเป็นสายโซ่พอลิเมอร์ที่ยาวขึ้นเรื่อยๆ



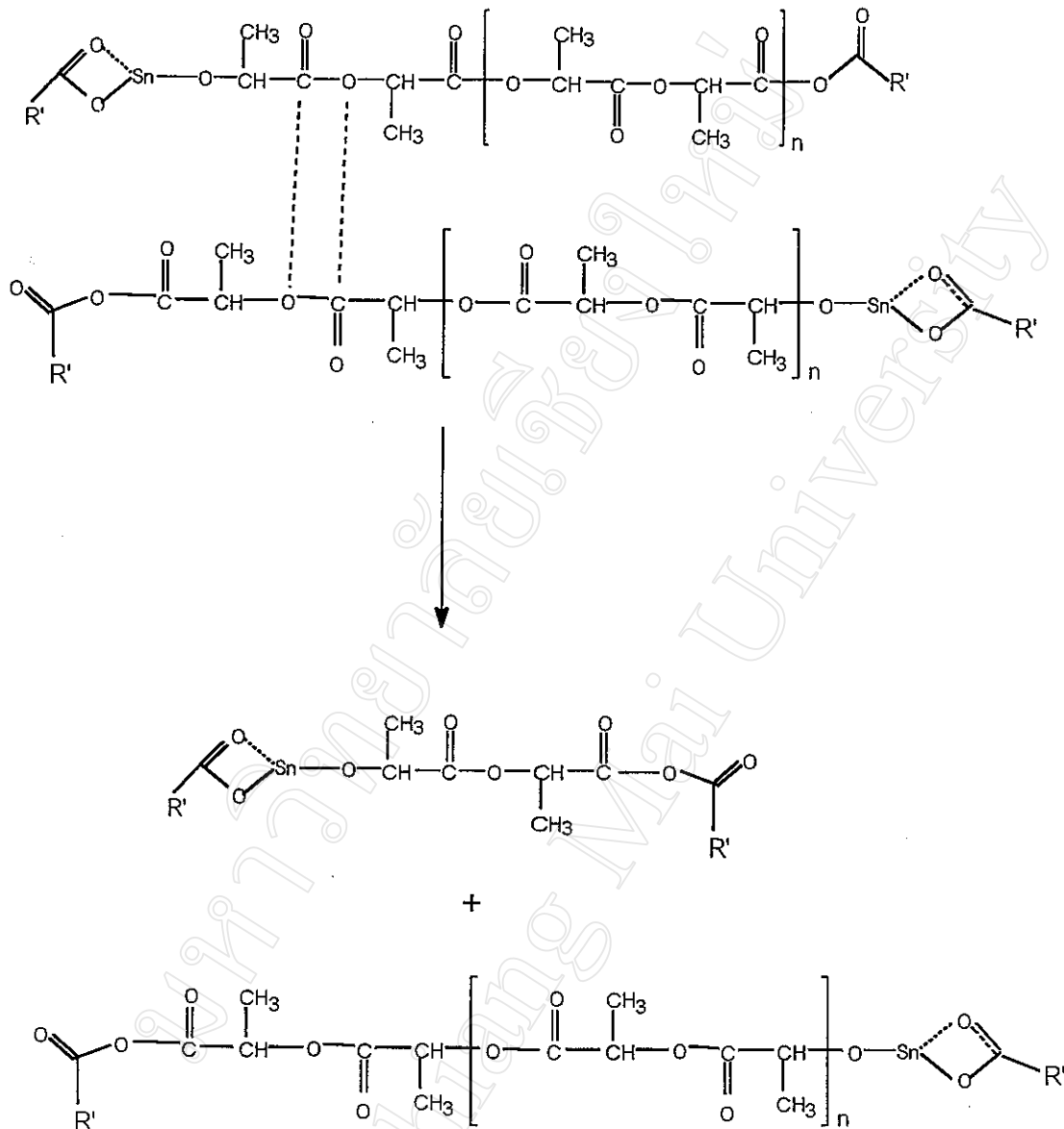
ขั้นสิ้นสุด (Termination)

ถ้าเป็นไปตามกลไกในขั้นตอนการแผ่ขยายทั้ง 2 แบบนั้นจะเห็นได้ว่า ปฏิกริยายังคงสามารถดำเนินต่อไปได้เรื่อยๆ จนกว่า DL-lactide โมโนเมอร์จะหมด แต่ในเชิงปฏิบัติแล้ว มีการกระจายน้ำหนักโมเลกุลกว้าง ซึ่งสายโซ่พอลิเมอร์บางเส้นยาว (น้ำหนักโมเลกุลสูง) บางสายโซ่เป็นเส้นสั้นๆ (น้ำหนักโมเลกุลต่ำ) อาจเนื่องมาจาก สแตนด์สออกโตเอตไม่ได้ไปช่วยเร่งให้เฉพาะพันธะเอสเทอร์ใน DL-lactide มีความไวในการเข้าทำปฏิกิริยากับนิวคลีโอไฟล์เท่านั้น แต่ยังไปช่วยให้พันธะเอสเทอร์ในสายโซ่พอลิเมอร์ มีความไวในการเข้าทำปฏิกิริยากับนิวคลีโอไฟล์ด้วย ดังนั้นจึงทำให้เกิดการแข่งขันการเกิดปฏิกิริยาในขั้นแผ่ขยายระหว่าง DL-lactide และ ในสายโซ่พอลิเมอร์ ซึ่งการเกิดปฏิกิริยาในสายโซ่พอลิเมอร์ในขั้นแผ่ขยายนี้จะเป็นการตัดสายโซ่พอลิเมอร์ (chain scission) ทำให้ได้สายโซ่สายสั้นๆ และกลไกในการเกิดปฏิกิริยาขั้นสิ้นสุดนี้ อาจเกิดเนื่องมาจากปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส (hydrolysis) และเกิดทรานส์เอสเทอริฟิเคชัน (transesterification) และ

ก. ทรานส์เอสเทอริฟิเคชัน (Transesterification)

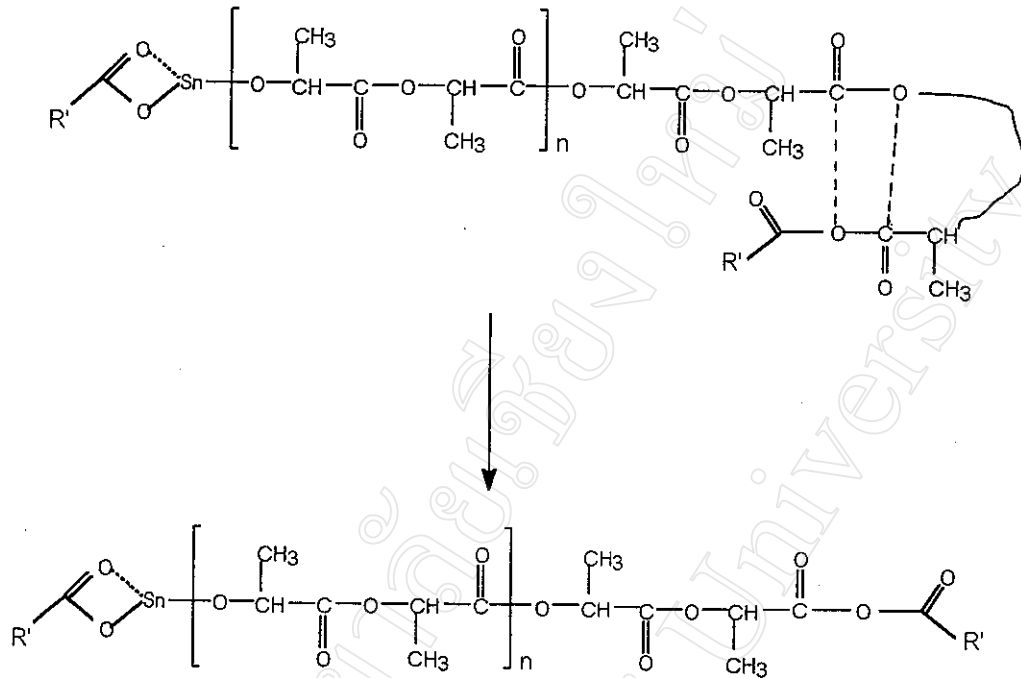
ปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอริฟิเคชัน เป็นปฏิกิริยาระหว่างเอสเทอร์กับแอลกอฮอล์ หรือ เป็นปฏิกิริยาระหว่างเอสเทอร์กับเอสเทอร์ กลไกการเกิดทรานส์เอสเทอริฟิเคชันนี้เกิดขึ้นภายในสายโซ่พอลิเมอร์ที่กำลังแผ่ขยายเป็นได้ทั้งแบบระหว่างสายโซ่ (Intermolecular esterification) และการเกิดทรานส์เอสเทอริฟิเคชัน ภายในสายโซ่ (Intramolecular esterification)

1. การเกิดทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชันระหว่างสายโซ่ (Intermolecular esterification)



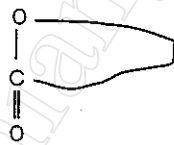
ในสายโซ่พอลิเมอร์ยังมี Sn-O ซึ่งสามารถเกิดการแผ่ขยายได้อีก

2. การเกิดทรานส์เอสเทอริฟิเคชัน ภายในสายโซ่ (Intramolecular esterification)



ในสายโซ่พอลิเมอร์ยังมี Sn - O ซึ่งสามารถเกิดการแผ่ขยายได้อีก

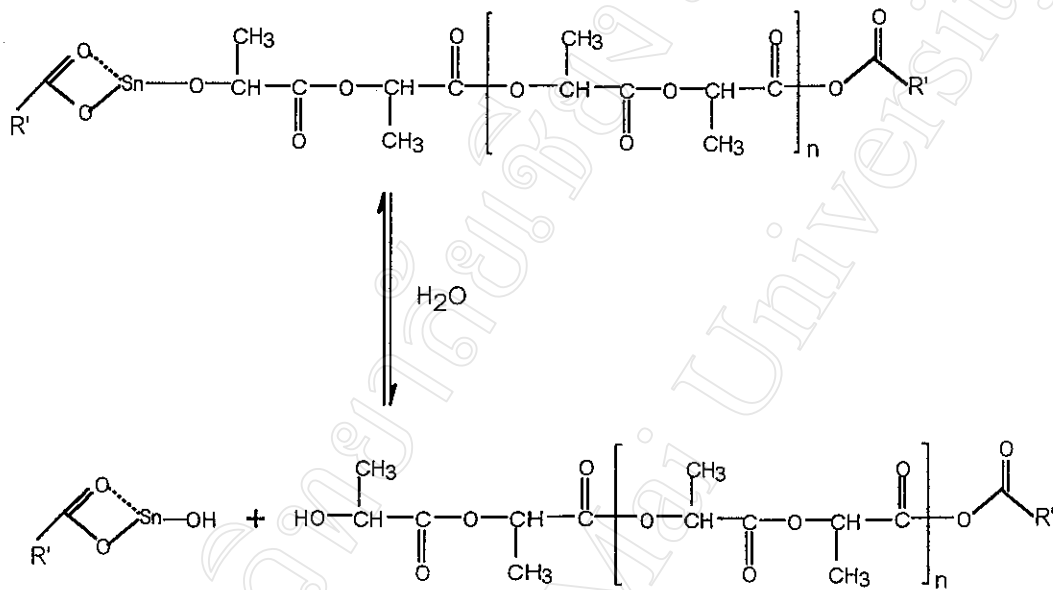
+



เกิดเป็นวงไซลิโกเมอร์

ข. ไฮโดรไลซิส (Hydrolysis)

การไฮโดรไลซิส เกิดขึ้นในกรณีที่มีน้ำหรือความชื้นในระหว่างการผลิตโพลิเมอร์ไรเซชัน ซึ่งน้ำสามารถเกิดการไฮโดรไลต์สายโซ่โพลิเมอร์ได้ โดยหมู่ไฮดรอกซีจากน้ำ จะไปทำให้เกิดการแตกพันธะของ Sn-O เกิดเป็นสายโซ่โพลิเมอร์ที่ไม่สามารถเกิดการแผ่ขยายได้ต่อไป



สแตนนัสออกไซด์ มีความแวกที่น้อยลง

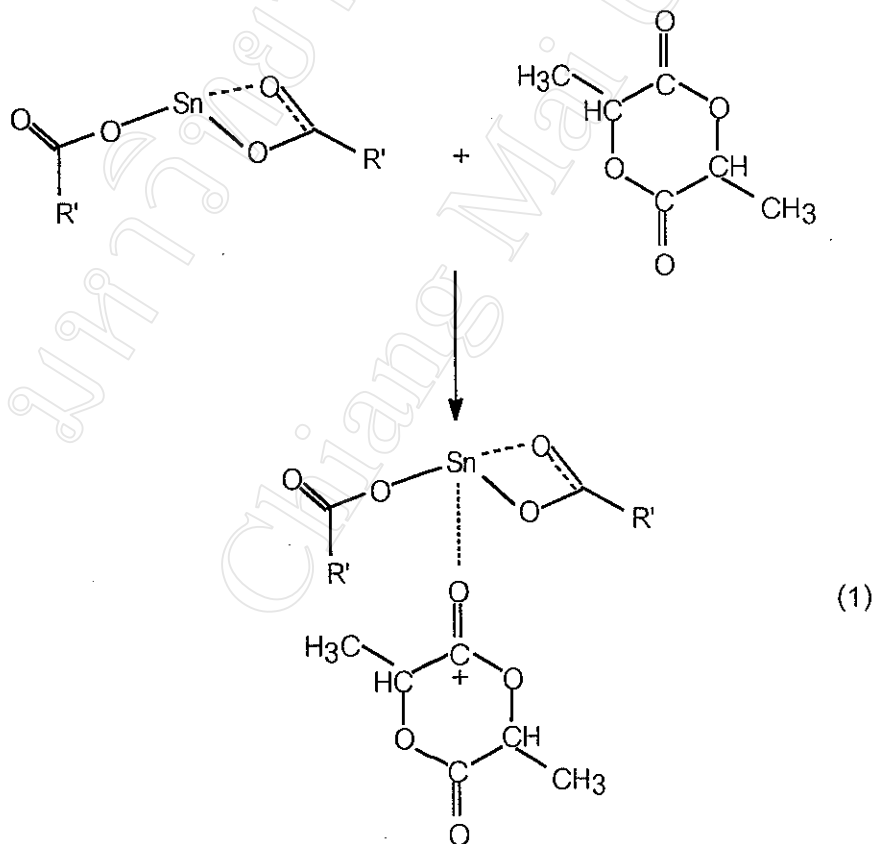
สายโซ่โพลิเมอร์สิ้นสุดการเกิดปฏิกิริยา
(เพราะไม่มีตำแหน่งแวกที่พอยุ่ในสายโซ่)

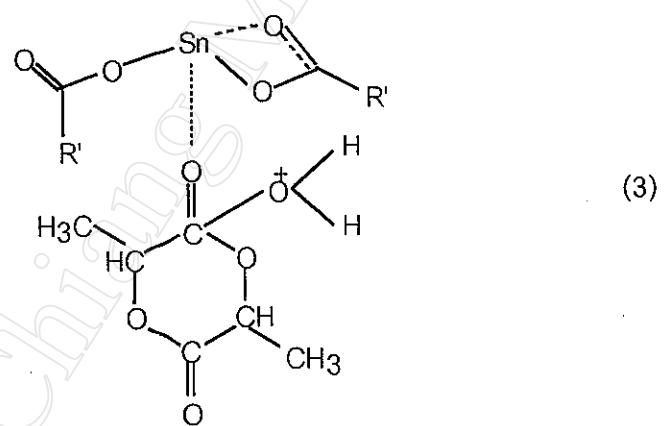
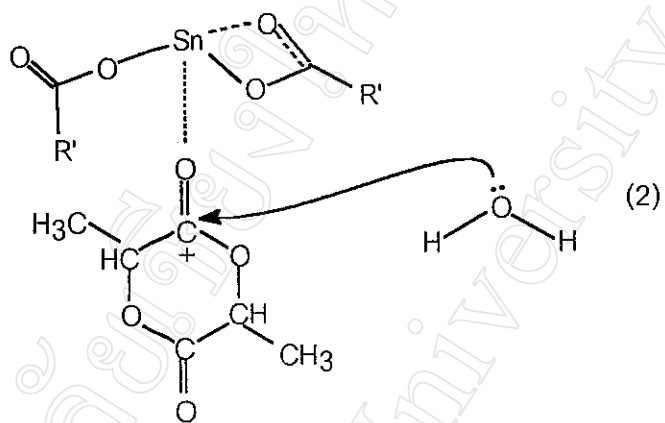
แต่สำหรับในการสังเคราะห์พอลิดีแอลแลคติกโดยการพอลิเมอไรเซชันแบบเปิดวง ถ้าในระบบมีสารประกอบที่มีหมู่ hydroxyl ซึ่งอาจจะมาจากความชื้น (H_2O) หรือ impurity จะไปมีผลต่อการเกิดปฏิกิริยา โดยที่ สแตนนัส ออกไซด์ จะทำหน้าที่เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาและสารที่มีหมู่ hydroxyl จะทำหน้าที่เป็นตัวเริ่มปฏิกิริยาแทน ซึ่งกลไกในการเกิดปฏิกิริยาแสดงดังแบบที่ 6.4 ดังนี้

แบบที่ 6.4

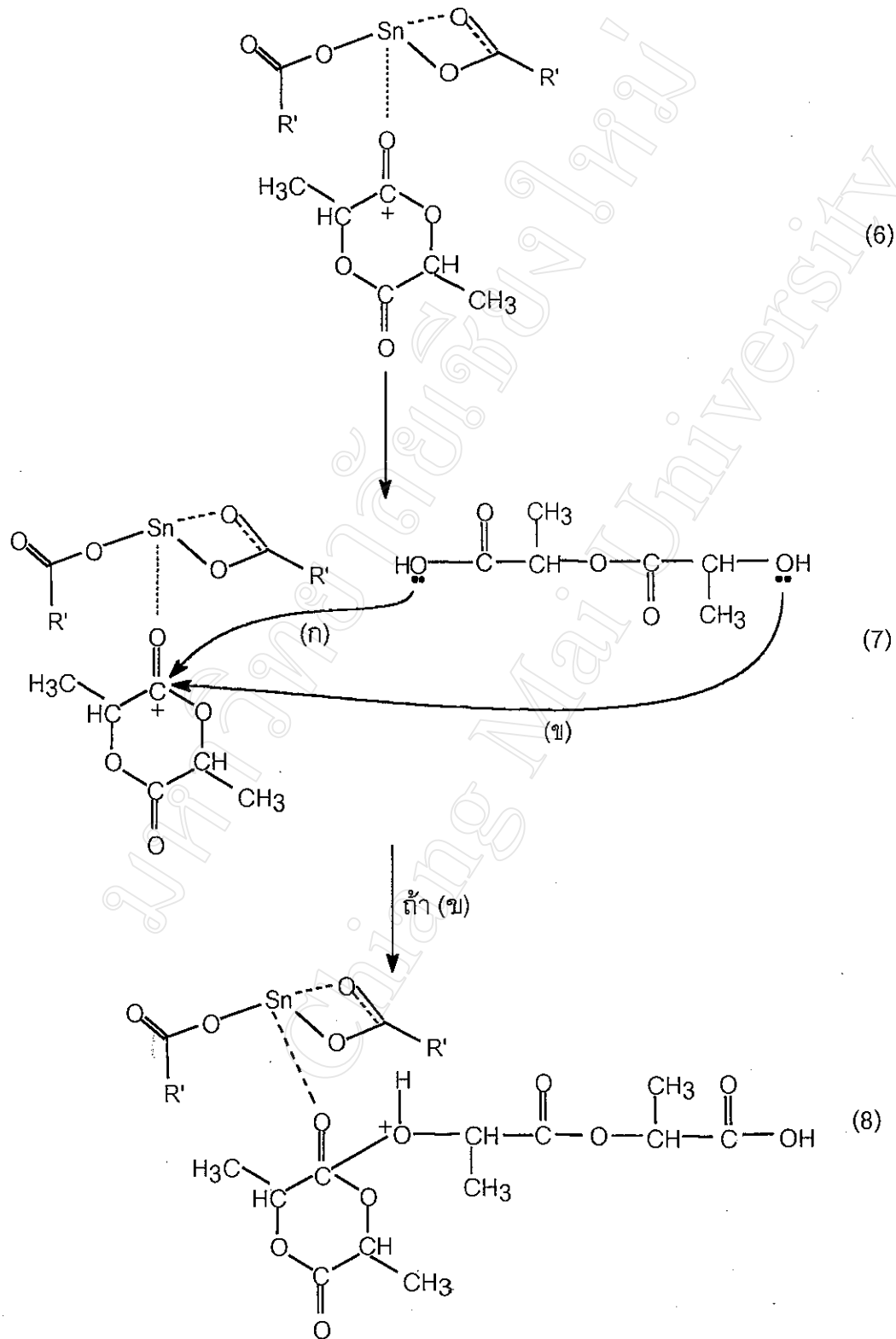
กลไกการเกิดปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันแบบเปิดวง
แบบมีสารประกอบไฮดรอกซิลในระบบ

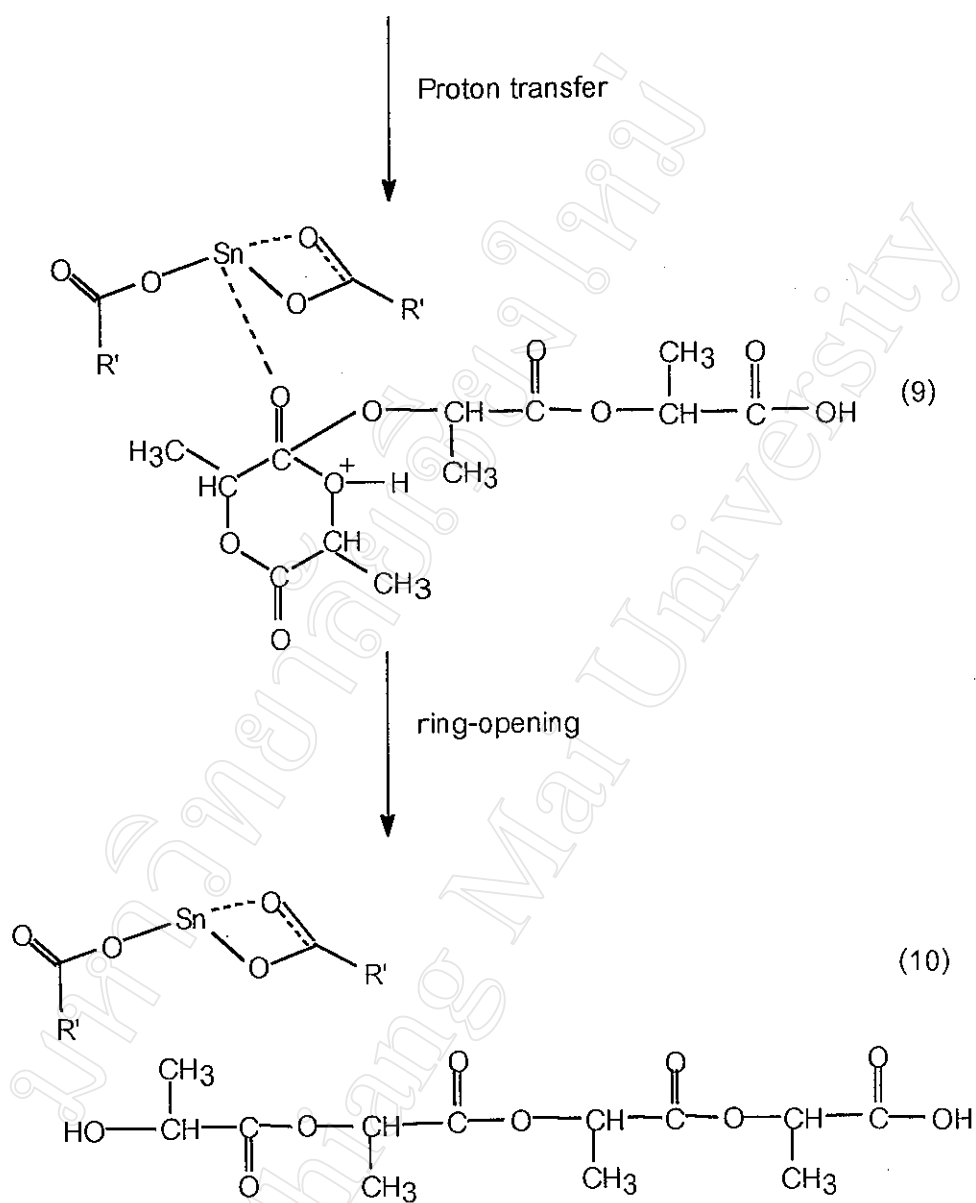
ขั้นเริ่มต้น

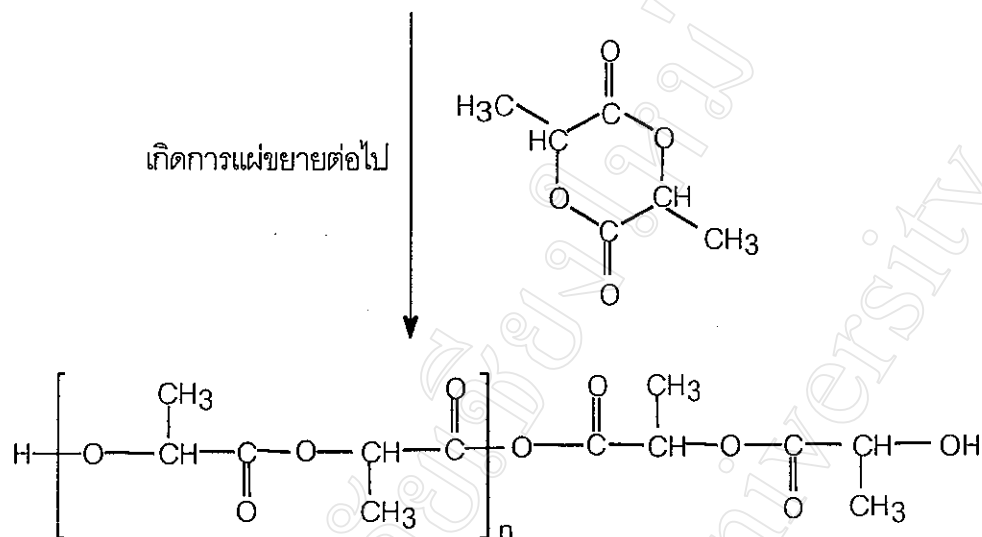


Initiation by H_2O 

ขั้นแผ่ขยาย







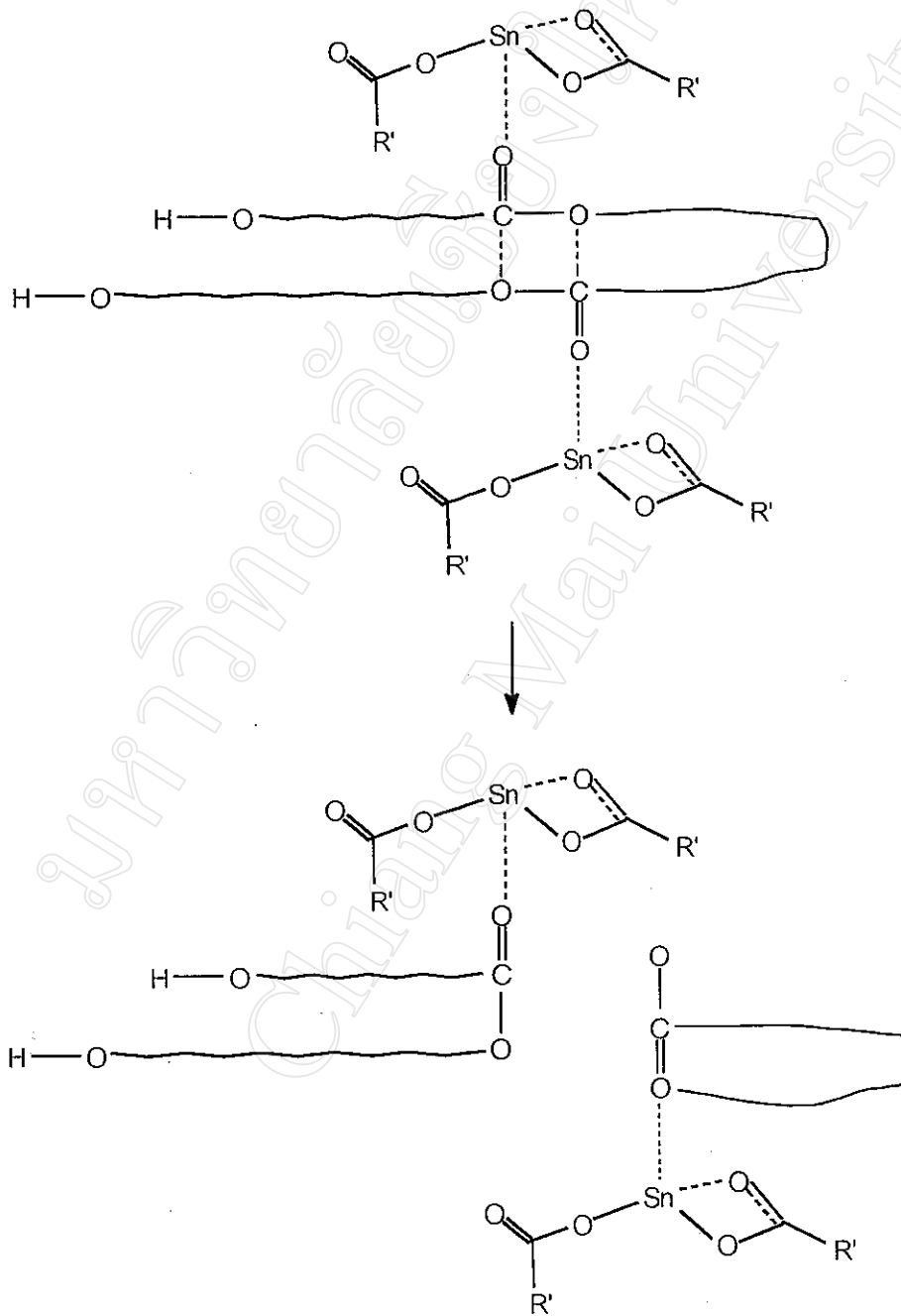
Poly (DL-lactic acid) ที่มีปลายสายโซ่เป็นแอลกอฮอล์

ในขั้นแผ่ขยาย DL-lactide โมโนเมอร์ ตัวอื่นก็จะเข้าทำปฏิกิริยาเกิดพันธะโควาเลนต์กับแอลกอฮอล์ที่อยู่ปลายสายโซ่ของพอลิเมอร์ โดยมีสแตนนัส ออกไซด์เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา กลไกการเกิดปฏิกิริยาเหมือนในขั้นเริ่มต้น

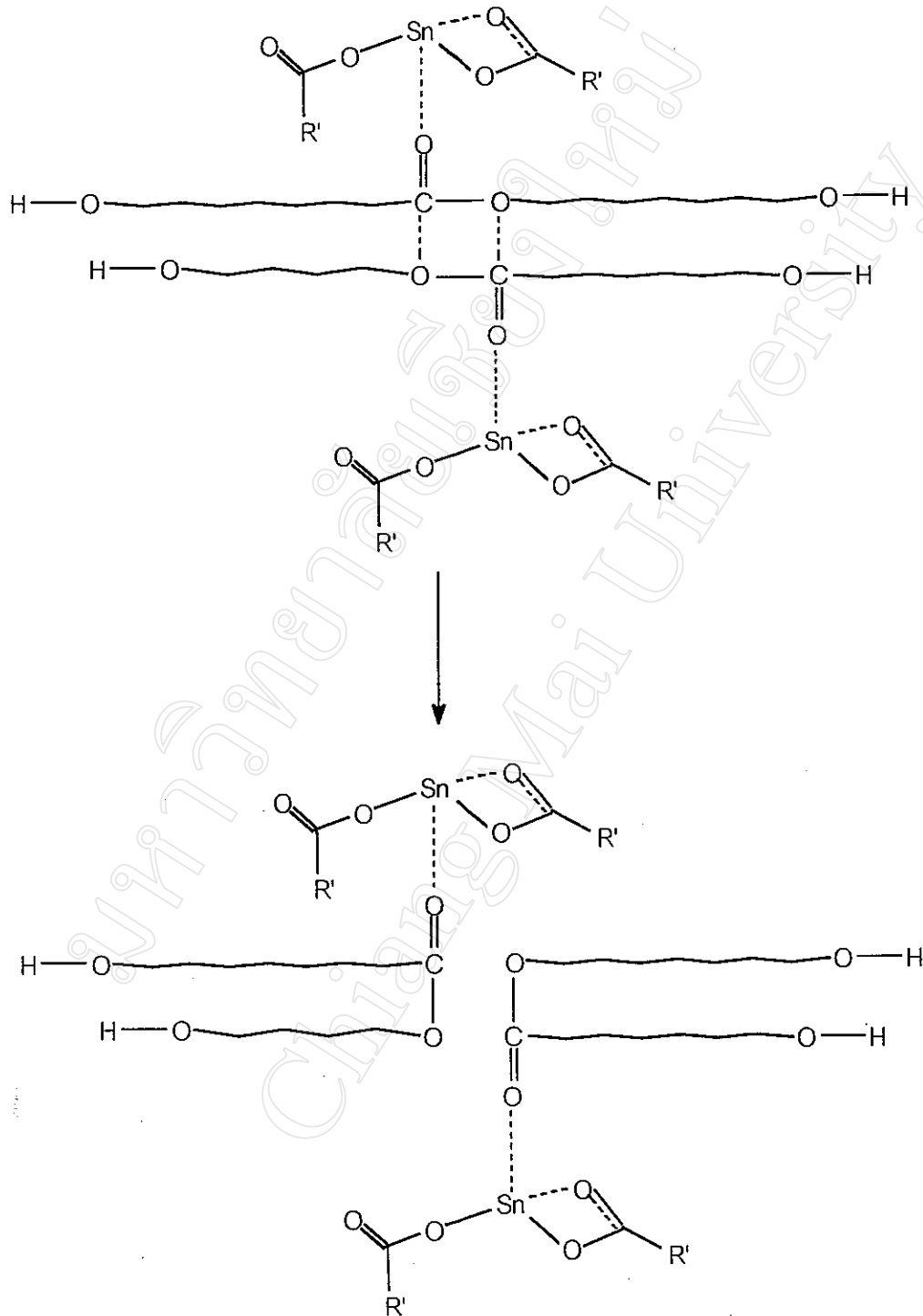
ขั้นสิ้นสุดปฏิกิริยา

ปฏิกิริยาขั้นสิ้นสุด ที่อาจเกิดขึ้นได้มี 2 กลไกคือ

ก. การเกิดทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชัน ภายในสายโซ่ (Intramolecular esterification)



ข. การเกิดทรานส์เอสเทอร์ฟิเคชัน ระหว่างสายโซ่ (Intermolecular esterification)



ในการสังเคราะห์ PDLLA โดยพอลิเมอร์ไรเซชันแบบเปิดวงนั้น ได้แบ่งทำการทดลองออกเป็น 2 ชุด คือ เริ่มแรกทำการสังเคราะห์ PDLLA ในระดับสเกลเล็กก่อน ที่สภาวะต่างๆ เพื่อจะได้เลือกสภาวะที่เหมาะสม สำหรับนำไปใช้ในการสังเคราะห์ PDLLA ในระดับสเกลใหญ่ โดยในการเลือกสภาวะที่เหมาะสมนั้น จะพิจารณาจาก น้ำหนักโมเลกุลของ PDLLA ที่สังเคราะห์ได้ประกอบกับ เวลาที่ใช้ในการสังเคราะห์ที่สภาวะต่างๆ ดังแสดงในตาราง 4.3 และ 4.4

เมื่อเลือกสภาวะที่เหมาะสมแล้วนั้น ก็ทำการสังเคราะห์ PDLLA ในระดับสเกลใหญ่ ดังแสดงในตาราง 4.5 และ 4.6 และเมื่อเปรียบเทียบผลการสังเคราะห์ PDLLA ในระดับสเกลทั้งสอง แสดงเปรียบเทียบในตาราง 6.1

ตาราง 6.1 เปรียบเทียบผลการสังเคราะห์ PDLLA ในระดับสเกลเล็กและใหญ่

อุณหภูมิ (°C)	เวลา	น้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ย ($\bar{M}_v$)	
		ระดับสเกลเล็ก	ระดับสเกลใหญ่
130	9	23,000	245,000
	18	31,000	260,000
	24	20,000	76,000
160	3	37,000	168,000
180	12	-	37,000

พบว่าที่สภาวะการทดลองเดียวกัน ผลที่ได้มีทั้งความแตกต่างกันและคล้ายคลึงกัน ในระดับสเกลใหญ่ PDLLA ที่สังเคราะห์ได้จะมีน้ำหนักโมเลกุลสูงกว่า PDLLA ที่ได้จากสเกลเล็กอย่างเห็นได้ชัด ทั้งนี้อาจเป็นผลเนื่องมาจาก การสังเคราะห์ในระดับสเกลใหญ่นั้น ชุดอุปกรณ์ที่ใช้ในการพอลิเมอร์ไรซ์และปริมาณสารต่างๆ ที่ใช้ก็มีปริมาณมากขึ้นด้วย ทำให้ในขณะที่ให้ความร้อนในการพอลิเมอร์ไรซ์ เข้าไปนั้น เกิดการกระจายความร้อนได้ไม่ดีพอ หรือ อาจมีการกระจายความร้อนได้ไม่ทั่วถึงกัน จึงทำให้โมเลกุลของสแตนนัส ออกโตเอต ซึ่งเป็นทั้งตัวเริ่มปฏิกิริยาและตัวเร่งปฏิกิริยามีความแอกทีฟน้อย แต่ในระบบมีจำนวน DL-lactide โมโนเมอร์มาก จึงทำให้อัตราเร็วในการเข้าทำปฏิกิริยาของสแตนนัสออกโตเอตช้าลง ดังนั้นในขั้นเริ่มต้นจะมีจำนวนของสายโซ่เริ่มต้นน้อย ทำให้มีโมโนเมอร์เข้ามาต่อจนกลายเป็นสายโซ่ที่ยาวขึ้นเรื่อยๆ และในขณะเดียวกันเมื่อเวลาผ่าน

ไป การกระจายความร้อนในระบบดีขึ้น แต่สแตนนัส ออกโตเอต ที่แอกทีฟก็น้อยลง โมโนเมอร์ที่เหลือจึงเกิดสายโซ่ใหม่ขึ้นเป็นสายโซ่ที่สั้นกว่าเดิม แต่น้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ยแล้วยังสูงอยู่เช่นเดิม

จากข้อมูลในตาราง 6.1 ที่สภาวะการทดลองเดียวกันทั้งในระดับสเกลเล็กและใหญ่จะมีแนวโน้มของการเพิ่มขึ้นและลดลงของน้ำหนักโมเลกุลเป็นไปในทิศทางเดียวกัน การสังเคราะห์ที่อุณหภูมิ 130°C เมื่อเพิ่มเวลา 9 เป็น 18 ชม. น้ำหนักโมเลกุล PDLLA จะเพิ่มขึ้น แต่เมื่อเพิ่มเวลาเป็น 24 ชม. น้ำหนักโมเลกุล PDLLA ลดลง ทั้งนี้อาจเนื่องมาจาก เมื่อใช้เวลาในการพอลิเมอไรส์มากขึ้น อาจทำให้เกิดทรานสเอสเทอร์ฟิเคชันขึ้น [60] ดังแสดงกลไกการเกิดในข้างต้นที่กล่าวมาแล้ว ดังนั้นแสดงให้เห็นได้ว่า เวลาที่มีผลต่อการสังเคราะห์ PDLLA

และที่สภาวะการทดลองเดียวกัน แต่เพิ่มอุณหภูมิจาก 130°C เป็น 180°C PDLLA ที่ได้จากการสังเคราะห์มีน้ำหนักโมเลกุลลดลง ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากเกิดการสลายตัว เกิดทรานสเอสเทอร์ฟิเคชัน และ อัตราเร็วในการเข้าทำปฏิกิริยาของตัวเริ่มปฏิกิริยาสูงมากขึ้น เมื่อใช้อุณหภูมิในการสังเคราะห์สูงมากขึ้น ตัวเริ่มปฏิกิริยาถูกกระตุ้นให้แอกทีฟมากขึ้นด้วย มีจำนวนสายโซ่เริ่มต้นมาก DL-lactide สามารถเข้าทำปฏิกิริยาได้มากจึงเกิดเป็นสายโซ่พอลิเมอร์สายสั้นๆ จะให้พอลิเมอร์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ

แต่จากการสังเคราะห์ PDLLA ในระดับสเกลเล็ก จะเห็นว่าที่สภาวะต่างกันแต่น้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ย มีความแตกต่างกันไม่ชัดเจน ค่อนข้างจะใกล้เคียงกันเมื่อเปรียบเทียบกับในระดับสเกลใหญ่ จะเห็นความแตกต่างของข้อมูลน้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ยได้อย่างชัดเจน เนื่องมาจากในระดับสเกลเล็ก การขังน้ำหนักของสแตนนัส ออกโตเอต ที่ใช้ ถ้าผิดพลาดไปเพียงเล็กน้อยก็อาจทำให้ความเข้มข้นของสแตนนัส ออกโตเอตเปลี่ยนไป ซึ่งจะไปมีผลต่อน้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ยของ PDLLA ที่ได้จากการพอลิเมอไรส์ แต่ในระดับสเกลใหญ่ การที่ขังน้ำหนักของสแตนนัส ออกโตเอต ผิดพลาดไปเล็กน้อยก็จะไม่ไปมีผลทำให้ความเข้มข้นของสแตนนัส ออกโตเอต ในระบบให้เกิดเปลี่ยนแปลงขึ้น ดังนั้นน้ำหนักโมเลกุลของ PDLLA ที่ได้จากการสังเคราะห์ น่าจะมีความถูกต้อง และเห็นความแตกต่าง ที่สภาวะต่างๆ กันได้ชัดเจนขึ้น

ในการสังเคราะห์ PDLLA ในระดับสเกลใหญ่ เลือก PDLLA น้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ย 37,000 และ 76,000 ไปใช้ในการขึ้นรูปเป็นไมโครสเฟียร์ร่วมกับคลอโรฟอร์มซิน เหตุผลที่เลือกน้ำหนักโมเลกุลนี้ โดยพิจารณาจาก

1. น้ำหนักโมเลกุล PDLLA ทั้ง 2 นี้ไม่สูงเกินไป ซึ่งจะใช้เวลาในการสลายตัวไม่นานเกินไป ดังนั้นเพื่อนำไปขึ้นรูปเป็นไมโครสเฟียร์ก็น่าจะมีแนวโน้มที่จะใช้ระยะเวลาในการศึกษาการปลดปล่อยไม่นานเกินไปด้วย

2. น้ำหนักโมเลกุล PDLLA ทั้ง 2 นี้แตกต่างกันพอสมควร ดังนั้นเมื่อนำไปศึกษาการปลดปล่อย น่าจะเห็นผลของน้ำหนักโมเลกุล ที่มีต่อการปลดปล่อยได้อย่างชัดเจน

6.2 การเตรียมไมโครสเฟียร์ (Preparation of Microspheres)

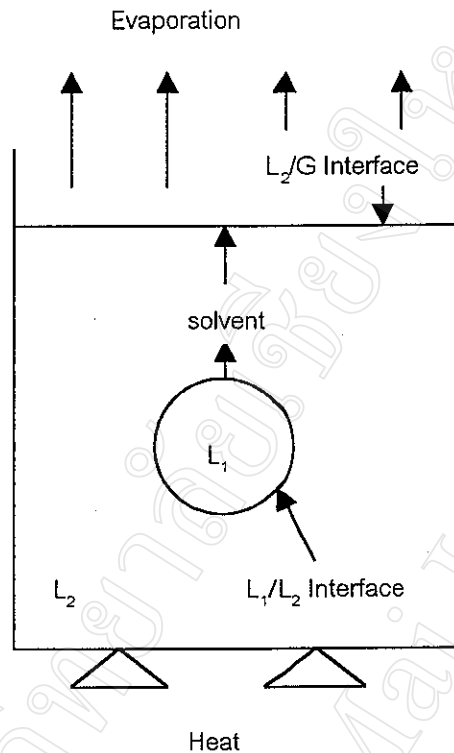
ในการเตรียม แสดงดังรูป 2.1 และ 5.1 โดยใช้พอลิเมอร์ PDLLA เป็นตัวนำส่ง (carrier) ยา ซึ่งยาที่นำมาเป็นตัวอย่างคือ คลอโปรมาซีน ซึ่งมีค่าการละลายน้ำต่ำมาก วิธีการเตรียมที่ใช้ คือ " O/W emulsion solvent evaporation " จะเป็นการเตรียม ให้เป็น อิมัลชัน ก่อน และ ทำการตั้งตัวทำละลายออกจากระบบ จะได้เม็ดไมโครสเฟียร์เกิดขึ้น

O/W อิมัลชัน อิมัลชัน จะประกอบไปด้วยของเหลว 2 วัฏภาค ซึ่งไม่ละลายกันและกัน วัฏภาคหนึ่งคือน้ำ (water or aqueous phase) ใช้สัญลักษณ์ " W " ส่วนอีกวัฏภาคหนึ่งคือน้ำมัน (Oil) ใช้สัญลักษณ์ " O " สำหรับในการทดลองนี้ ส่วนที่เป็น " O " เป็นสารละลายของ PDLLA กับ คลอโปรมาซีน ในตัวทำละลายเมทิลีน คลอไรด์ และในส่วนที่เป็น "W" คือ โซเดียมซัลไฟต์ พอลิไวนิล แอลกอฮอล์ และโซเดียม ลอริล ซัลเฟต ละลายในน้ำกลั่น ซึ่ง โซเดียมซัลไฟต์ ทำหน้าที่เป็นสารแอนติออกซิแดนท์ พอลิไวนิล แอลกอฮอล์ และ โซเดียม ลอริล ซัลเฟต ทำหน้าที่เป็น สารอิมัลซิฟายเออร์ ทำการผสมของเหลวทั้งสองนี้ ให้รวมเป็นเนื้อเดียวกัน โดยการปั่นของเหลวผสมนั้นอย่างรุนแรง ในการทดลองจะปั่นด้วยอัตราเร็ว 300 rpm ซึ่งจะทำให้หยดนํ้ามันเกิดการกระจาย เรียกว่า " disperse phase " อยู่ภายใน " aqueous phase " หรือ เรียกว่า "continuous phase " และเนื่องจากแรงปั่น ทำให้เกิดแรงเฉือน หยดนํ้ามันที่กระจายอยู่ จึงเกิดเป็นเม็ดพอลิเมอร์กลมๆ กระจายอยู่ภายใน aqueous phase หลังจากที่ไม่ทิลีน คลอไรด์ระเหย

ส่วนการเติมสารอิมัลซิฟายเออร์ลงไปนี้มีจุดประสงค์เพื่อที่จะทำให้อิมัลชันเกิดได้ง่ายขึ้น มีความเสถียร และป้องกันการเกาะรวมกันเป็นก้อนของเม็ดพอลิเมอร์หรือที่เรียกว่า การเกิด "Coalescence" ตัวอิมัลซิฟายเออร์จะเป็นแผ่นฟิล์มใสๆ ไปเคลือบอยู่ที่บนผิวล้อมรอบเม็ดไมโครสเฟียร์ ที่กระจายอยู่ ทำให้ไม่เสียรูปร่างไปจากเดิม

ในขณะที่ทำการปั่นอย่างต่อเนื่องนั้น และให้ความร้อนจนมีอุณหภูมิ 45 °C ซึ่งเป็นอุณหภูมิที่สูงกว่าจุดเดือดของตัวทำละลาย (38.5 °C) ทำให้ตัวทำละลายเมทิลีน คลอไรด์ เกิดการระเหยออก

ไปอย่างต่อเนื่องทำให้เม็ดไมโครสเฟียร์มีความแข็งแรงเพิ่มขึ้น ในที่สุดก็จะได้ไมโครสเฟียร์แยกออกมา ซึ่งการระเหยไล่ตัวทำละลายออกไปนี้ สามารถอธิบายได้



โดยที่

G = gas phase

L_1 = disperse phase

L_2 = continuous-phase

ในส่วนของ disperse phase กระจายอยู่ใน continuous phase เป็นหยดเล็กๆ ซึ่งภายในหยด ประกอบไปด้วย พอลิดีแอลแลคติกแอซิด คลอโรพราซีน และ ตัวทำละลายเมทิลีน คลอไรด์ เมื่อให้ความร้อนสูงกว่าจุดเดือดของตัวทำละลาย ตัวทำละลายจาก disperse phase จะเข้าไปอยู่ใน continuous phase จากนั้นตัวทำละลายใน continuous phase ก็จะเกิดการระเหยออกไป บริเวณผิวระหว่าง continuous phase กับ gas-phase (L_2/G) การที่ตัวทำละลายออกไปจากผิวระหว่าง disperse phase เข้าสู่ continuous phase (L_1/L_2) จะทำให้หยดเล็กๆ เหล่านี้แข็งตัว กลายเป็นไมโครสเฟียร์

6.3 การศึกษาการกระจายขนาดเม็ดของไมโครสเฟียร์

จากผลการศึกษาการกระจายขนาดเม็ดของไมโครสเฟียร์ที่เตรียมจากพอลิเมอร์ PDLLA37K และ PDLLA76K ดังแสดงในตารางที่ 5.2-5.4 และรูป 5.3-5.5 จะเห็นว่า PDLLA37K-10% และ PDLLA76K-10% มีการกระจายขนาดของไมโครสเฟียร์อยู่ในช่วง 590-710 μm ซึ่งแสดงให้เห็นว่า น้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ย 37,000 และ 76,000 ของ PDLLA นี้ มีค่าความหนืดไม่แตกต่างกัน ดังนั้น เมื่อนำไปขึ้นรูปเป็นไมโครสเฟียร์ จึงไม่มีผลต่อการกระจายขนาดเม็ด

6.4 การวิเคราะห์หาปริมาณคลอโปรมาซินจากไมโครสเฟียร์

ทำการศึกษาหาปริมาณคลอโปรมาซินในไมโครสเฟียร์ ที่มีขนาด mesh no. ต่างๆ จากตาราง 5.10-5.23 และรูป 5.12-5.18 สามารถสรุปผลได้ดังตาราง 6.2

ตาราง 6.2 แสดงปริมาณคลอโปรมาซินที่วิเคราะห์ได้

ชนิดของพอลิเมอร์	Mesh no.	ปริมาณยาที่ใช้ เตรียม (% เทียบกับน้ำ หนัก PDLLA)	ปริมาณยา ที่มีอยู่ในเม็ด (% เทียบกับน้ำหนัก ไมโครสเฟียร์)	ปริมาณยาใน เม็ดเทียบกับ ปริมาณยาที่ใช้ เตรียม (%)
PDLLA76K-6%	22/30	6	2.107	35
	30/40		1.584	29
	40/60		1.427	23
PDLLA76K-10%	30/40	10	4.731	47
	60/80		4.291	43
PDLLA37K-10%	30/40	10	3.675	38
	60/80		4.278	43

จากตาราง 6.2 จะพบว่ายาคงเหลือในไมโครสเฟียร์หายไปมากกว่า 50% แสดงว่าเทคนิคที่ใช้ในการเตรียมไม่เหมาะสม ซึ่งอาจเนื่องมาจากในขณะเตรียม ยาบางส่วนอาจจะละลายเข้าไปอยู่ใน aqueous phase หรืออาจถูกไฮโดรไลซ์ จึงทำให้ยาหายไปส่วนหนึ่ง สามารถแก้ไขได้โดย เตรียม

ให้ aqueous phase อิ่มตัวด้วยยาคลอโปรมาซีนก่อนที่จะเท organic phase ลงไปซึ่งจะไม่ทำให้ยาเกิดการแพร่เข้าไปสู่ aqueous phase ได้อีก

6.5 การศึกษาการปลดปล่อยคลอโปรมาซีน จากไมโครสเฟียร์ 'อิน วิโทร'

การศึกษากการปลดปล่อยคลอโปรมาซีนจากไมโครสเฟียร์ในอิน วิโทรเป็นเวลา 7 วัน นี้จะศึกษาถึงอิทธิพลของไมโครสเฟียร์ที่มีขนาดเม็ดต่างกัน ไมโครสเฟียร์ที่มีปริมาณยาอยู่ในเม็ดต่างกัน และไมโครสเฟียร์ที่เตรียมจากพอลิดีแอลแลคติกแอซิดที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่างกัน ไมโครสเฟียร์ที่นำมาใช้ในการทดลองนี้ คือ

- ไมโครสเฟียร์ PDLLA76K-6% ขนาด mesh no. 22/30 30/40 และ 40/60
- ไมโครสเฟียร์ PDLLA76K-10% ขนาด mesh no. 30/40 และ 60/80
- ไมโครสเฟียร์ PDLLA37K-10% ขนาด mesh no. 30/40 และ 60/80

ผลการปลดปล่อยคลอโปรมาซีนจากไมโครสเฟียร์เหล่านี้ แสดงผลดังตาราง 5.26-5.32 ตาราง 5.26-5.28 เป็นข้อมูลการปลดปล่อยคลอโปรมาซีนจากไมโครสเฟียร์ PDLLA76K-6% ขนาด mesh no. 22/30 30/40 และ 40/60 จะเห็นได้ว่าเวลาในช่วง 0.42 – 12 ชม. นั้นไม่สามารถตรวจวัดปริมาณคลอโปรมาซีนที่ละลายเข้าไปอยู่ใน dissolution medium ได้ แสดงว่ามีปริมาณคลอโปรมาซีนที่ถูกปลดปล่อยออกมาน้อยมากจนเครื่องไม่สามารถตรวจวัดปริมาณได้แน่นอนซึ่งอาจเนื่องมาจากไมโครสเฟียร์ PDLLA76K-6% มีปริมาณยาในเม็ดต่ำ (1-2%) และไมโครสเฟียร์ที่ใช้ศึกษามีขนาดใหญ่เกินไป (mesh no. 22/30) ดังนั้นในการศึกษากการปลดปล่อยยาจากไมโครสเฟียร์ต่อไป จึงเลือกไมโครสเฟียร์กลุ่มใหม่ คือ PDLLA76K-10% และ PDLLA37K-10% ที่มีขนาด mesh no. 30/40 และ 60/80 ซึ่งจะมีปริมาณคลอโปรมาซีนในเม็ดมากขึ้น ($\approx 4\%$) และไมโครสเฟียร์มีขนาดเล็กลง (mesh no. 60/80) แต่ในยังคงเลือกใช้ไมโครสเฟียร์ขนาด mesh no. 30/40 ด้วย เพื่อให้ไมโครสเฟียร์จะใช้ศึกษานั้นมีขนาดแตกต่างกันอย่างชัดเจนซึ่งคาดว่าจะแสดงให้เห็นผลการปลดปล่อยยาอันเนื่องมาจากอิทธิพลของขนาดเม็ดได้อย่างชัดเจนด้วยและผลการปลดปล่อยคลอโปรมาซีนจากไมโครสเฟียร์ PDLLA76K-10% และ PDLLA37K-10% ที่มีขนาด mesh no. 30/40 และ 60/80 นี้ แสดงผลดังตาราง 5.29 -5.32 ซึ่งจะเห็นได้ว่าเครื่องสามารถตรวจวัดปริมาณคลอโปรมาซีนที่ถูกปลดปล่อยออกมาได้ และอีกสาเหตุหนึ่งที่ไม่สามารถตรวจวัดปริมาณคลอโปรมาซีนได้ เพราะใช้ dissolution medium มากเกินไป (300 ml) ทำให้สารละลายเจือจาง ดังนั้นจึงควรลดปริมาณ dissolution medium ที่ใช้

6.5.1 การปลดปล่อยคลอโปรมาซีนจากไมโครสเฟียร์ชนิดเดียวกัน แต่มีขนาดเม็ดต่างกัน

จากกราฟรูป 5.20-5.22 เป็นการพล็อตที่ได้มาจากการนำค่ายานำออกสะสมที่ละลายออกมาทั้งหมดใน dissolution medium ไปคำนวณเป็นร้อยละของยาที่ละลายออกมาทั้งหมด ที่เวลาต่างๆ จากกราฟทุกเส้น จะแสดงให้เห็นถึงแนวโน้มของไมโครสเฟียร์ที่มีขนาดเล็กกว่า จะมีการปลดปล่อยคลอโปรมาซีนได้เร็วกว่าไมโครสเฟียร์ที่มีขนาดใหญ่ ซึ่งไมโครสเฟียร์ที่มีขนาดเล็กจะมีพื้นที่ผิวรวมต่อกรัมมากกว่า ทำให้สัมผัสกับ dissolution medium ได้มาก ทำให้เกิดการปลดปล่อยได้เร็วกว่า แสดงให้เห็นว่า ขนาดของไมโครสเฟียร์จะมีอิทธิพลต่ออัตราการปลดปล่อยของยา

6.5.2 การปลดปล่อยคลอโปรมาซีนจากไมโครสเฟียร์ชนิดเดียวกันและมีขนาดเม็ดเท่ากัน แต่มีปริมาณคลอโปรมาซีนต่างกัน

สำหรับกราฟ รูป 5.23 แสดงผลการปลดปล่อยคลอโปรมาซีนเปรียบเทียบระหว่างไมโครสเฟียร์ PDLLA76 K-6% กับ ไมโครสเฟียร์ PDLLA76 K-10% ที่มีขนาด mesh no. 30/40 จะเห็นได้ว่า ไมโครสเฟียร์ PDLLA76K ที่เตรียมจากคลอโปรมาซีน 10% นั้นมีการปลดปล่อยเร็วกว่า ไมโครสเฟียร์ PDLLA76K ที่เตรียมจากคลอโปรมาซีน 6% อธิบายได้ว่าในกระบวนการเตรียมไมโครสเฟียร์ ที่ใช้ปริมาณคลอโปรมาซีน 10% นั้น จะมีปริมาณคลอโปรมาซีนที่เข้าไปอยู่ในไมโครสเฟียร์ปริมาณมากกว่า ($\approx 4\%$) ซึ่งทำให้มีความหนาแน่นของคลอโปรมาซีนอยู่ภายในเม็ดสูงกว่า และใช้เนื้อที่ภายในเม็ดมากกว่า ดังนั้นเมื่อนำไปทำการศึกษา อิน วิโทร เมื่อน้ำแพร่เข้าไปในไมโครสเฟียร์ ทำให้เม็ดพองขึ้นและเกิดการสลายตัวของ PDLLA และคลอโปรมาซีนซึ่งอยู่ภายในก็จะเกิดการแพร่ออกมาตามช่องว่างภายในเมทริกซ์ของพอลิเมอร์ได้อย่างรวดเร็ว และในขณะเดียวกันนั้นพอลิดีแอลแลคติกแอซิดก็ถูกไฮโดรไลซ์เพิ่ม จะยิ่งส่งผลให้เกิดการปลดปล่อยยาออกมาเร็วขึ้นด้วย ดังนั้นสรุปได้ว่าไมโครสเฟียร์ที่มีปริมาณยาภายในเม็ดมากกว่าจะเกิดการปลดปล่อยยาได้เร็วกว่า และจาก รูป 5.24 ผล SEM แสดงให้เห็น การเปลี่ยนแปลงของไมโครสเฟียร์ PDLLA76K-6% กับ ไมโครสเฟียร์ PDLLA76K-10% ที่มีขนาด mesh no. 30/40 ก่อนทำการศึกษา อิน วิโทร เม็ดไมโครสเฟียร์ของทั้ง 2 ตัวนี้มีลักษณะกลม ผิวเรียบ แต่หลังจากที่ทำการศึกษาในอิน วิโทร เป็นเวลา 7 วันแล้วนั้น ไมโครสเฟียร์ PDLLA76K-6% จากการวิเคราะห์ ซึ่งมีปริมาณยาคลอโปรมาซีนที่ละลายออกมาทั้งหมด ประมาณ 20% นั้น ผิวของเม็ดยังคงมีลักษณะเรียบอยู่ แต่บางส่วนมีรอยปริแตก มาจากข้างในเม็ด แต่ในไมโครสเฟียร์ของ PDLLA76K-10% นั้น มีคลอโปรมาซีนถูกปลดปล่อยออกมาใน dissolution medium เกือบ 100 % ลักษณะของไมโครสเฟียร์เกิดการเสียรูปร่าง

ไปทั้งหมด ซึ่งสามารถอธิบายได้ด้วยเหตุผลเดียวกับที่กล่าวมาข้างต้นคือ ไมโครสเฟียร์ที่มีปริมาณยามากกว่าจะมีอัตราการแพร่เข้าของน้ำและอัตราการแพร่ออกของยาเกิดขึ้นได้เร็ว ไมโครสเฟียร์จะถูกไฮโดรไลซ์และเกิดการสลายตัวทางชีวภาพจึงทำให้ไมโครสเฟียร์เสียรูปร่างไป ในขณะที่ไมโครสเฟียร์ที่มีปริมาณยาน้อย น้ำจะเข้าไปไฮโดรทได้น้อย ไมโครสเฟียร์จึงยังไม่เสียรูปร่างไปทั้งหมด

6.5.3 การปลดปล่อยคลอโปรมาซีนจากไมโครสเฟียร์ที่มีขนาดเม็ดเท่ากันและมีปริมาณคลอโปรมาซีนเท่ากัน แต่เตรียมจากพอลิดีแอลแลคติกแอซิดที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่างกัน

แสดงผลในรูป 5.25 – 5.26 ซึ่ง รูป 5.25 แสดงผลการปลดปล่อยคลอโปรมาซีน เปรียบเทียบระหว่างไมโครสเฟียร์ PDLLA76K-10% กับไมโครสเฟียร์ PDLLA37K-10% ที่มีขนาด mesh no. 30/40 และ รูป 5.26 แสดงผลการปลดปล่อยคลอโปรมาซีน เปรียบเทียบระหว่างไมโครสเฟียร์ PDLLA76K-10% กับไมโครสเฟียร์ PDLLA37 K-10% ที่มีขนาด mesh no.60/80

สำหรับ PDLLA มีลักษณะเป็นอสัณฐานเพียงอย่างเดียว เมื่ออยู่ใน dissolution medium โมเลกุลของน้ำจะสามารถเข้าไปไฮโดรทในไมโครสเฟียร์ได้อย่างรวดเร็ว และโมเลกุลของน้ำจะทำหน้าที่เหมือนตัว plasticizer ทำให้สายโซ่พอลิเมอร์ที่ขมวดพันกันอยู่ เกิดหลวมขึ้น เมื่อน้ำเข้าไปแทรก ทำให้เกิดการผ่านเข้าออก ของน้ำได้ง่ายขึ้น ซึ่งจะทำให้เกิดการสลายตัวของพอลิเมอร์ได้เร็วขึ้นและในขณะเดียวกันก็ทำให้มีอัตราการปลดปล่อยยาได้เร็วขึ้น การยืนยันการเกิดการสลายตัวของพอลิเมอร์อื่นเนื่องมาจากการไฮโดรทของน้ำ สามารถพิจารณาได้จากค่า Tg ซึ่งเมื่อโมเลกุลของน้ำเข้าไปไฮโดรท พอลิเมอร์เกิดการสลายตัว เกิดเป็นสายโซ่พอลิเมอร์ สายสั้นๆ ทำให้บางส่วนของสายโซ่พอลิเมอร์เกิดการสั่นและหมุนได้ง่ายขึ้น ซึ่งจะทำให้ค่า Tg มีค่าลดลง

และในกรณีของ PDLLA ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ ซึ่งจะมีสายโซ่พอลิเมอร์เป็นสายสั้นๆ พันกันอยู่เป็นจำนวนมาก เมื่อโมเลกุลของน้ำเข้าไปไฮโดรท ก็จะไปช่วยให้สายโซ่พอลิเมอร์ที่พันกันอยู่นี้ เกิดหลวมขึ้น ทำให้มีปริมาตรอิสระมากขึ้น ทำให้มีอัตราการแพร่ออกของยาเกิดได้เร็ว และในขณะเดียวกันนั้นอัตราการเข้าไปไฮโดรทของน้ำก็จะเร็วขึ้นด้วย ส่งผลให้ให้เกิดการสลายตัวของพอลิเมอร์ได้ดีด้วย แต่ในกรณีของ PDLLA ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง สายโซ่พอลิเมอร์จะเป็นสายยาวๆ ซึ่งจะขมวดพันกันอยู่อย่างหนาแน่นกว่า PDLLA ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ ดังนั้นจึงทำให้อัตราการไฮโดรทของน้ำเข้า และอัตราการแพร่ออกของยาช้า ส่งผลให้เกิดการสลายตัวและมีอัตราการปลดปล่อยยาออกมาช้ากว่า

เมื่อเปรียบเทียบกราฟ รูป 5.25 กับรูป 5.26 จะเห็นได้ว่า รูป 5.25 แสดงผลการปลดปล่อยคลอโปรมาซินจาก ไมโครสเฟียร์ PDLLA76K-10% และ PDLLA37K-10% ที่มีขนาด mesh no. 30/40 เท่ากัน ได้ไม่ชัดเจนเหมือนในไมโครสเฟียร์ขนาด mesh no. 60/80 ซึ่งอาจเป็นเพราะว่า ไมโครสเฟียร์ที่นำมาทำการศึกษามีขนาดใหญ่ซึ่งมีพื้นที่ผิวสัมผัสน้อย ทำให้ปริมาณคลอโปรมาซินปลดปล่อยออกมาด้วยอัตราที่ต่ำ จึงเห็นผลความแตกต่างไม่ชัดเจน และสำหรับค่า Tg ของ ไมโครสเฟียร์ PDLLA76K-10% กับ ไมโครสเฟียร์ PDLLA37K-10% ขนาด mesh no. 30/40 (รูป 5.27 – 5.28) ก่อน และหลังจากศึกษาในอิน วิโทรเป็นเวลา 7 วัน พบว่าค่า Tg ยังไม่มีการเปลี่ยนแปลง อาจเป็นเพราะอิทธิพลของขนาดเม็ดด้วยเช่นกัน จึงทำให้ยังไม่เห็นผลของการสลายตัวได้อย่างชัดเจนมากนัก แต่ถ้าทำการศึกษาในอิน วิโทรต่อไปอีก มากกว่า 7 วัน คาดว่าค่า Tg น่าจะลดลงไป เพราะอาจเกิดการสลายของพอลิเมอร์มากขึ้น สำหรับค่า Tg ของไมโครสเฟียร์ PDLLA76K-10% กับ ไมโครสเฟียร์ PDLLA37K-10% ขนาด mesh no. 60/80 ดังรูป 5.29 และ 5.30 จะเห็นว่าค่า Tg ของ PDLLA37K และ PDLLA76K มีค่าลดลงทั้งคู่ จาก 52.8 °C เป็น 49.6 °C และจาก 55.7 °C เป็น 50.5 °C ตามลำดับ แสดงให้เห็นได้ว่า PDLLA ที่มีขนาด mesh no. 60/80 เกิดการสลายตัวได้อย่างชัดเจนใน 7 วัน [61] จากรูป 5.27-5.30 เทอร์โมแกรม DSC ของไมโครสเฟียร์ทุกตัวก่อนนำไปศึกษาการปลดปล่อยยา ตรงตำแหน่งของ Tg จะมีพีคของ stress relaxation เกิดขึ้น ซึ่งอาจเป็นผลเนื่องมาจากการขึ้นรูปพอลิเมอร์เป็นไมโครสเฟียร์ ก่อให้เกิด stress ต่อสายโซ่พอลิเมอร์ที่มีรูปร่างเป็นทรงกลม และในขณะที่วิเคราะห์โดย DSC จะให้ความร้อนเข้าไป สายโซ่ได้รับพลังงานจะเกิดการ “relaxation” ของบริเวณที่มี stress เกิดขึ้นเป็นกระบวนการดูดความร้อน จึงทำให้เกิด stress relaxation ขึ้นมา แต่หลังจากที่นำไมโครสเฟียร์ไปทำการศึกษาอิน วิโทร เป็นเวลา 7 วัน พบว่ายังมี stress relaxation เกิดขึ้นอีก ซึ่งตรงจุดนี้ยังไม่สามารถหาข้อสรุปได้ จากการศึกษาดังกล่าวถึงอิทธิพลของน้ำหนักโมเลกุลที่จะมีผลต่ออัตราการปลดปล่อยคลอโปรมาซินแล้วนั้น ขนาดของไมโครสเฟียร์ก็มีอิทธิพลผลร่วมด้วย อย่างมากกับการปลดปล่อยคลอโปรมาซิน

ข้อเสนอแนะในการทำงานวิจัยต่อไป

1. ในการสังเคราะห์ PDLLA โดยการพอลิเมอไรซ์แบบเปิดวงให้มีน้ำหนักโมเลกุลตามต้องการนั้น ควรมีการศึกษาจลศาสตร์การสังเคราะห์ PDLLA ที่เวลา อุณหภูมิ และ ปริมาณตัวริเริ่มที่ใช้ ต่างกันด้วย เพื่อที่จะสามารถกำหนดสภาวะที่จะใช้ในการสังเคราะห์ PDLLA ให้มีน้ำหนักโมเลกุลตามต้องการได้
2. ปริมาณ dissolution medium 300 ml ที่ใช้ในการทดลองนี้ มีปริมาณที่มากเกินไปทำให้คลอโปรมาซินที่ละลายใน dissolution medium เจือจางมาก จึงทำให้ไม่สามารถตรวจวัดปริมาณคลอโปรมาซินที่ถูกปลดปล่อยออกมาโดยเครื่องยูวี-วิสิเบิลได้ ควรลดปริมาณ dissolution medium ให้เหลือเพียง 30 ml เพื่อที่จะให้สารละลายมีความเข้มข้นมากขึ้น สามารถตรวจวัดได้
3. การนำไมโครสเฟียร์ไปศึกษาการปลดปล่อย ควรแยกขนาดเม็ดให้มีขนาดเม็ดใกล้เคียงกัน โดยใช้แรงที่มีช่วงระหว่าง mesh no. แคบลง เพื่อจะได้เห็นถึงอิทธิพลของพอลิเมอไรท์ที่มีผลต่อการปลดปล่อยได้อย่างชัดเจน และแน่นอน
4. การหาค่าการละลายของคลอโปรมาซินในตัวกลาง dissolution medium ควรกระทำให้ละเอียด โดยเติมคลอโปรมาซินลงในตัวกลาง dissolution medium ที่ทราบปริมาตรแน่นอน จนกว่าสารละลายคลอโปรมาซินจะอิ่มตัว และใช้ magnetic bar นั้นเพื่อให้คลอโปรมาซินละลายให้ได้มากที่สุดเท่าที่จะละลายได้ และนำสารละลายไปวัดค่าการดูดกลืนแสง ด้วยเครื่องยูวี-วิสิเบิล สเปกโตรมิเตอร์ เทียบกับ calibration curve ของสารละลายคลอโปรมาซินมาตรฐานที่มีความเข้มข้นต่างๆ และนำไปคำนวณหาค่าการละลายของคลอโปรมาซิน
5. ทำการศึกษาเปรียบเทียบอัตราการสลายตัวของ PDLLA กับอัตราการปลดปล่อยตัวยา ในช่วงแต่ละเวลา เพื่อที่จะได้ทราบกลไกการปลดปล่อยตัวยา