หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1
บทนำ

โรคบาดทะยัก (Tetanus)

โรคบาดทะยักเป็นโรคที่เกิดขึ้นเนื่องจากสารพิษ (toxin) ของเชื้อแบคทีเรียที่ชื่อ Clostridium tetani เป็นพวก แบคทีเรียที่มีรูปร่างเป็นท่อนยาวซึ่งไม่ต้องใช้ออกซิเจนในการเจริญเติบโต (Bacilli Anaerobic Bacteria) พิษที่ทำให้เกิดโรคบาดทะยักเป็นสารพิษปล่อยนอกตัว (exotoxin) ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด ไปออกฤทธิ์ที่ motor nerve and plates และ anterior horn cell ของ spinal cord และ brain stem ส่วนพิษที่เข้าไปยังระบบประสาทส่วนกลางนั้นยังไม่เป็นที่แน่ชัดว่าพิษไปทางกระแสเลือด หรือไปตามเส้นประสาท แต่คิดว่าคงจะไปทางเส้นประสาทมากกว่า โรคบาดทะยักมีอาการเจ็บและเสียวที่บาดแผล ต่อมามีอาการกระวนกระวาย ปวดศีรษะ กล้ามเนื้อที่คาง คอ หดเกร็งและเจ็บ ขากรรไกรเจ็บและอ้าปากไม่ขึ้น (Lock Jaw) ใบหน้ามองดูเหมือนสะแหยะยิ้ม (Risus Sardonicus) กลืนอาหารลำบาก ต่อไปมีการเกร็งและชักกระตุกของกล้ามเนื้อตามร่างกายและแขนขา โดยเฉพาะอย่างยิ่งเวลาได้รับการกระทบกระเทือน ได้ยินเสียงดัง หรือแม้แต่กระทบแสงสว่าง ขณะที่ชัก กล้ามเนื้อที่เกี่ยวกับการหายใจจะหดเกร็ง ทำให้หายใจขัด และขาดออกซิเจน อาจมีไข้เล็กน้อย โรคบาดทะยักในเด็กแรกเกิด (Tetanus neonatorum) มีสาเหตุจากเชื้อเข้าทางสายสะดือที่ตัดเป็นแผลด้วยมีด หรือไม้รวกที่สกปรก หรือรักษาบาดแผลไม่สะอาด ครั้งแรกทารกจะกวนมารดาและไม่ยอมดูดนม ขากรรไกรแข็ง ต่อมาจะชักตัวแข็ง โดยมากทารกจะเสียชีวิตในระยะนี้ (1,2)

โรคบาดทะยักพบได้ทั่วโลก แต่พบมากในประเทศเกษตรกรรม และประเทศกำลังพัฒนาที่ประชาชนต้องสัมผัสกับมูลสัตว์และไม่ค่อยได้รับภูมิคุ้มกันโรค นับเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญอันหนึ่งของประเทศแถบเอเชีย อาฟริกา และอเมริกาใต้ ดังตารางที่ 1 และ 2 สำหรับประเทศไทยบาดทะยัก ยังเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของทารกทั่วไปในชนบท และในเมือง (2,3,4)

ในปัจจุบันโรคบาดทะยักเป็นโรคที่สามารถป้องกันได้โดยการฉีดเตตานัสท็อกซอยด์ (Tetanus Toxoid) ซึ่งได้จากการเลี้ยงเชื้อ Clostridium tetani ในอาหารเลี้ยงเชื้อที่เหมาะสม เชื้อจะผลิตสารพิษ เมื่อนำสารพิษนี้มาทำให้หมดความเป็นพิษด้วยฟอร์มาลดีไฮด์ (Formaldehyde) แล้วทำให้บริสุทธิ์ก็จะได้เตตานัสท็อกซอยด์ ในปัจจุบันได้มีการ

เติมอลูมิเนียมไฮดร็อกไซด์ (Aluminium Hydroxide) เข้าไปดูดซับเตตานัสท็อกซอยด์ เพื่อให้ออกฤทธิ์ได้นานขึ้น เรียกว่าแอดสอร์บเตตานัสท็อกซอยด์ (Adsorbed Tetanus Toxoid) (1,4)

เมื่อได้รับบาดแผล ผู้ป่วยอาจได้รับการฉีดเตตานัสแอนตี้ท็อกซิน (Tetanus Antitoxin) ควบคู่ไปด้วย เตตานัสแอนตี้ท็อกซินได้จากการฉีดเตตานัสท็อกซอยด์เข้าไปในม้า โค หรือ กระบือ แล้วนำเซรุ่มของสัตว์เหล่านี้ มาผ่านกระบวนการเพื่อให้ได้สารบริสุทธิ์ เซรุ่มที่ได้นี้เรียกเตตานัสแอนตี้ท็อกซิน ปัจจุบันนี้ได้มีการผลิตเตตานัสแอนตี้ท็อกซิน จากเซรุ่มของคนเรียกว่า Human Anti-Tetanus Globulin ซึ่งมีข้อดีคือไม่ทำให้เกิดการแพ้ (Allergy) และป้องกันได้นานถึง 21 วัน ส่วนเตตานัสแอนตี้ท็อกซิน จากม้า โค หรือ กระบือ ป้องกันได้เพียง 10 วัน (1,2,4)

โรคบาดทะยักในเด็กแรกเกิด กำลังเป็นปัญหาใหญ่สำหรับประเทศไทยเนราะมีอัตราการตายสูงกว่าโรคติดต่ออื่นๆ (5) ปัจจุบันจึงมักฉีดเตตานัสท็อกซอยด์ให้กับหญิงมีครรภ์ทุกคนโดยฉีดตั้งแต่ตั้งครรภ์ใหม่ๆ หรือในระยะหกเดือนแรกของการตั้งครรภ์ โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular) หรือเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous) 2 ครั้ง ครั้งละ 0.5 มล. ห่างกันอย่างน้อย 6 สัปดาห์ หากจะให้ผลดียิ่งขึ้นควรฉีดซ้ำอีก 1 ครั้ง ในระยะ 3 เดือนหลังของการตั้งครรภ์ แต่ต้องให้เว้นระยะห่างจากครั้งที่ 2 อย่างน้อย 6 สัปดาห์ แต่ไม่ควรให้นานเกิน 6 เดือน (2,4,6)

<u>แผนการฉีดท็อกซอยด์เพื่อป้องกันบาดทะยัก (1,2,3,4,6)</u>

1. <u>การฉีดป้องกันปฐมภูมิ</u> (Primary Immunization) ให้ฉีดเตตานัสท็อกซอยด์ เข้าใต้ผิวหนัง หรือเข้ากล้ามเนื้อ ครั้งละ 0.5 มล. จำนวน 3 ครั้ง แต่ละครั้งห่างกัน 4-6 สัปดาห์ หรืออาจฉีดครั้งที่ 2 ห่างจากครั้งที่ 1 4-6 สัปดาห์ แล้วฉีดครั้งที่ 3 ห่างจากครั้งที่ 2 6-12 เดือน ก็ได้ผลในการป้องกันโรคบาดทะยักเช่นเดียวกัน

2. <u>การฉีดกระตุ้นภูมิคุ้มกัน</u> (Booster) ให้ฉีดเตตานัสท็อกซอยด์ อีก 0.5 มล. หลังจากฉีดป้องกันปฐมภูมิ 1 ปี และต่อไปฉีดอีก 0.5 มล. ทุก 5-10 ปี

3. <u>การฉีดเมื่อได้รับบาดแผลที่อาจเป็นบาดทะยัก</u>

3.1 เมื่อฉีดเตตานัสท็อกซอยด์ครบชุดตามข้อ 1 มาแล้วไม่เกิน 1 ปี ไม่จำเป็นต้องฉีดซ้ำ

3.2 เมื่อฉีดเตตานัสท็อกซอยด์ครบชุดตามข้อ 1 มาแล้วมากกว่า 1-10 ปี ให้ฉีดเตตานัสท็อกซอยด์ อีก 0.5 มล. เพียงครั้งเดียว

3.3 เมื่อฉีดเตตานัสท็อกซอยด์ครบชุดตามข้อ 1 มาแล้วมากกว่า 10 ปี ให้ฉีดเตตานัสท็อกซอยด์อีก 0.5 มล. พร้อมกับเตตานัสแอนตี้ท็อกซิน 1,500-3,000 หน่วย โดยแยกกระบอกฉีด และตำแหน่งที่ฉีด

3.4 เมื่อฉีดเตตานัสท็อกซอยด์มาไม่ครบชุดตามข้อ 1 หรือไม่ทราบประวัติการฉีดให้ฉีด เตตานัสท็อกซอยด์ให้ครบชุดตามข้อ 1 พร้อมกับฉีดเตตานัสแอนตี้ท็อกซิน 1,500-3,000 หน่วย โดยแยกกระบอกฉีดและตำแหน่งที่ฉีด

จากแผนการฉีดดังกล่าว จะเห็นได้ว่า การฉีดเตตานัสท็อกซอยด์เพื่อให้ผลในการป้องกันโรคบาดทะยักจะต้องฉีดป้องกันปฐมภูมิให้ครบ 3 ครั้ง จึงเป็นการไม่สะดวกสำหรับผู้ที่มารับการฉีด โดยเฉพาะในประเทศไทยและประเทศที่กำลังพัฒนาทั้งหลาย ประชาชนมักจะไม่ได้รับการฉีดให้ครบตามจำนวน วิธีแก้ไขปัญหานี้ นอกจากการให้การศึกษาแก่ประชาชนแล้ว การผลิตเตตานัสท็อกซอยด์เพื่อลดจำนวนการฉีดลงให้เหลือเพียงครั้งเดียวก็เป็นวิธีที่น่าสนใจอีกวิธีหนึ่ง

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 1. อัตราการตายด้วยโรคบาดทะยัก จากประเทศต่างๆ (1)

พื้นที่ที่มีอุบัติการสูง	อัตราการตายต่อประชากร 100,000 คน	พื้นที่ที่มีอุบัติการต่ำ	อัตราการตายต่อประชากร 100,000 คน
ไฮติ	46.2	อิตาลี	0.90
มาเลเซีย	31.4	ฝรั่งเศส	0.78
ปานามา	17.7	ญี่ปุ่น	0.63
ไนจีเรีย	17.7	นิวซีแลนด์	0.45
ฟิลิปปินส์	9.0	สวิสเซอร์แลนด์	0.35
เม็กซิโก	6.7	ออสเตรเลีย	0.33
เวเนซูเอล่า	6.7	เยอรมันตะวันตก	0.30
ฟิจิ	4.6	สหรัฐอเมริกา	0.13
เคนยา	4.6	ฟินแลนด์	0.09
ไทย	4.3	อังกฤษ	0.05
ศรีลังกา	4.0	แคนาดา	0.03

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2 อัตราการตายด้วยโรคบาดทะยัก จากรายงานของกองระบาดวิทยา กระทรวงสาธารณสุข (ต่อประชากร 100,000 คน) ประเทศไทยปี พ.ศ. 2512-2526

พ.ศ.	จำนวนผู้ป่วย	ผู้ตาย	อัตราการป่วยตาย (%)
2512	679	44	6.48
2513	1012	74	7.31
2514	1256	133	10.59
2515	1517	227	14.96
2516	1487	290	19.50
2517	1496	297	19.85
2518	1546	297	19.21
2519	1767	328	21.62
2520	1970	421	21.37
2521	2168	455	20.99
2522	2000	361	18.05
2523	1817	297	14.65
2524	1837	301	16.39
2525	1871	272	14.54
2526	1097	241	22.04

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ขั้นตอนการผลิตเตตานัสท็อกซอยด์ (7)

เชื้อแบคทีเรียที่ใช้ในการผลิตเตตานัสท็อกซอยด์ คือ Clostridium tetani harvard strain (No.49205) หรืออาจเป็นสายพันธุ์อื่นที่มีความรุนแรง (violent) พอ ๆ กัน การเก็บเชื้อไว้เพื่อการผลิตเตตานัสท็อกซอยด์จะเก็บในรูป Lyophilized form ซึ่งเรียกว่า Primary Seed เมื่อต้องการผลิตเตตานัสท็อกซอยด์ก็จะนำ Primary Seed นี้มาทำเป็น Secondary Seed โดยนำ primary seed มาเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 4-10 องศาเซลเซียสก่อน แล้วจึงนำไปเพาะในอาหารเลี้ยงเชื้อไทโอไกลโคเลท (Liquid Thioglycolate) เก็บที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส นาน 24-48 ชั่วโมง ถ่ายเชื้อที่ได้ลงไปในถังสเตนเลส (ซึ่งผ่านการฆ่าเชื้อโดยการเข้าตู้อบไอน้ำ แล้วทำให้เย็นอย่างรวดเร็ว และนำไปผ่านแสงอุลตราไวโอเลต อย่างน้อย 30 นาที) ก่อนจะถ่ายเชื้อลงไปในถังสเตนเลสซึ่งบรรจุอาหารเลี้ยงเชื้ออยู่ 25 ลิตร ต้องตรวจดูว่ามีเชื้อที่ใช้ออกซิเจน (aerobic bacteria) ในการเจริญเติบโตปะปนมาหรือไม่โดยการเพาะเชื้อใน nutrient broth และ nutrient agar นาน 24 ชั่วโมง ถ้าไม่มีการเจริญเติบโตของเชื้อเกิดขึ้น แสดงว่าไม่มีการปะปนของเชื้อที่ใช้ออกซิเจนในการเจริญเติบโต เลี้ยงเชื้อไว้ในถังสเตนเลสนี้ 7 วัน ที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส เมื่อครบกำหนดเวลาแล้ว นำไปเข้าเครื่องหมุนเหวี่ยง (centrifuge) อัตราเร็ว 3,000 รอบต่อนาที นาน 10 นาที นำของเหลวตอนบน (Supernatant) ไปวิเคราะห์หาความแรงของเตตานัสท็อกซิน และทดสอบความปราศจากเชื้อ (Sterility test) เตตานัสท็อกซินที่มีความแรงมากกว่า 20 Lf./ml เท่านั้นที่จะนำมาใช้ผลิตเตตานัสท็อกซอยด์ต่อไป เมื่อเตตานัสท็อกซินผ่านการทดสอบความแรงและความปราศจากเชื้อแล้วนำมาเติมฟอร์มาลดีไฮด์ความเข้มข้น 0.45% โดยปริมาตร เก็บที่อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียส นาน 4 สัปดาห์ เมื่อครบเวลา 4 สัปดาห์แล้ว นำไปทดสอบความไม่เป็นพิษ (Test for detoxification) โดยการนำไปฉีดเข้าใต้ผิวหนังของหนูตะเภา (Guinea pig) 3 ตัว ตัวละ 5.0 มล. เมื่อครบกำหนด 21 วัน แล้วถ้าหนูยังคงแข็งแรงเหมือนตอนก่อนฉีดแสดงว่าท็อกซอยด์ผ่านการทดสอบความไม่เป็นพิษนำไปทำให้บริสุทธิ์โดยการตกตะกอนด้วยแอมโมเนียมซัลเฟต (ammonium sulfate) จากนั้นกรองตะกอนที่ได้โดยใช้ Ultrafiltration นำตะกอนที่ได้ไปละลายในน้ำกลั่นที่ปราศจากเชื้อ (sterile distilled water) แล้วนำไปย่อยสลาย (dialise) ในห้องเย็น (cold room) จนกระทั่งปราศจาก แอมโมเนียมซัลเฟต เติมสารละลายเมอร์ไทโอเลต

---

* Lf = Limit of Flocculation คือจำนวนสารพิษหรือท็อกซอยด์ที่ทำให้เกิด flocculation ได้พอเหมาะที่สุดกับ 1 หน่วยแอนตี้ท็อกซิน ดังนั้น 20 Lf/ml ก็คือจำนวนสารพิษหรือท็อกซอยด์ในสารละลาย 1 มล. ที่ทำให้เกิด flocculation ได้พอเหมาะที่สุดกับ 20 หน่วยแอนตี้ท็อกซิน

(Merthiolate) ความเข้มข้น 1 เปอร์เซ็นต์ จนกระทั่งได้สารละลายสุดท้ายที่มีความเข้มข้นของเมอร์ไทโอเลต 1:10,000 นำไปหาความแรงของเตตานัสท็อกซอยด์เป็น Lf/ml และ Lf/mg protein nitrogen จากนั้นนำไปทดสอบความไม่เป็นพิษอีกครั้งหนึ่งโดยฉีดเตตานัสท็อกซอยด์ที่ได้เข้าใต้ผิวหนังหนูถีบจักร (mice) ที่มีน้ำหนัก 18-20 กรัม 10 ตัว ตัวละ 0.5 มล. สังเกตผล 14 วัน หนูทุกตัวจะต้องไม่มีอาการของโรคบาดทะยัก เตตานัสท็อกซอยด์ที่ได้จึงจะผ่านการทดสอบความไม่เป็นพิษ

ท็อกซอยด์ที่ได้เรียกว่า Plained Tetanus Toxoid ในบางกรณีอาจเติมอลูมิเนียม ไฮดรอกไซด์ลงไปจับกับเตตานัสท็อกซอยด์ เรียกท็อกซอยด์ชนิดนี้ว่า Adsorbed Tetanus Toxoid เตตานัสท็อกซอยด์ที่ได้ควรมีความแรงไม่ต่ำกว่า 10 Lf/single human dose และมีปริมาณอลูมิเนียมไม่เกิน 1.25 mg/single human dose

<u>วิธีหาความแรงของเตตานัสท็อกซอยด์ (Potency Test of Tetanus Toxoid)</u>

1. <u>การหาความแรงเป็น Lf value</u> (48) ใช้ Standard Tetanus Antitoxin เป็นสารมาตรฐาน โดยนำ Standard Tetanus Antitoxin มาเจือจางด้วย Normal Saline Solution ให้ได้ Lf value เท่ากับ 100 หน่วยต่อมิลลิลิตร เติมใส่ในหลอดทดลอง (test tube) 6 หลอด หลอดละ 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, และ 0.6 มล. ตามลำดับ เติมเตตานัสท็อกซอยด์ที่ต้องการหาความแรงใส่ในหลอดทดลองทั้ง 6 หลอด หลอดละ 1.0 มล. เติม Normal Saline Solution ลงไปในหลอดทดลองทั้ง 6 หลอด หลอดละ 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5 และ 0.4 มล. ตามลำดับ เพื่อให้ได้ปริมาตรสุดท้ายเป็น 2.0 มล. ทุกหลอด นำหลอดทดลองทั้ง 6 หลอดใส่ในอ่างน้ำพร้อมๆ กันควบคุมอุณหภูมิเป็น 45-50 องศาเซลเซียส สังเกตการเกิดการรวมตัวกันของท็อกซอยด์และแอนตี้ท็อกซิน (agglutinate or flocculate)

$$Lf = \frac{\text{จำนวนเตตานัสแอนตี้ท็อกซินในหลอดที่เกิดการรวมตัวกันหลอดแรก (มล.)} \times 100}{\text{จำนวนเตตานัส}}$$

จำนวนเตตานัสท็อกซอยด์ (มล.)

การหาความแรงวิธีนี้ใช้ได้เฉพาะกับ Plained Tetanus Toxoid เท่านั้น

2. <u>การหาความแรงโดยวิธีทางชีวภาพ</u> (7,49) เป็นการดูความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันต่อโรคบาดทะยักโดยเปรียบเทียบกับเตตานัสท็อกซอยด์มาตรฐาน (Reference Standard Tetanus Toxoid) การทดสอบอาจทำได้ทั้งในหนูตะเภา ที่มีน้ำหนักตัว 250-350 กรัม หรือในหนูถีบจักร ซึ่งมีน้ำหนักตัว 14-20 กรัม โดยการนำเตตานัสท็อกซอยด์มาตรฐาน และเตตานัสท็อกซอยด์ที่ต้องการหาความแรงมาทำให้เจือจางเป็น 1:30, 1:60, และ 1:120 ฉีดเข้าใต้ผิวหนังของหนูทดลองที่ใช้ หลังจากนั้น 28 วัน ฉีดเตตานัสท็อกซินในขนาด 200 $LD_{50/ml}$ ในหนูทดลองทุกตัว นับจำนวนหนูทดลองที่ตายใน 5 วันนับตั้งแต่วันที่ฉีดเตตานัสท็อกซิน เปรียบเทียบกันระหว่างเตตานัสท็อกซอยด์มาตรฐานกับเตตานัสท็อกซอยด์ที่ต้องการหาความแรง เตตานัสท็อกซอยด์ที่เจือจางเป็น 1:30 จะต้องคุ้มกันหนูทดลองได้มากกว่า 50 เปอร์เซ็นต์ของจำนวนหนูทดลองที่ใช้ ส่วนเตตานัสท็อกซอยด์ไมโครแคปซูลที่ทำให้เจือจางเป็น 1:120 จะคุ้มกันสัตว์ทดลองได้ไม่เกิน 50 เปอร์เซ็นต์ของจำนวนหนูทดลองที่ใช้ เมื่อสร้างกราฟระหว่างจำนวนหนูที่ตายกับอัตราส่วนความเจือจางของเตตานัสท็อกซอยด์กราฟทั้ง 2 เส้นจะต้องขนานกัน

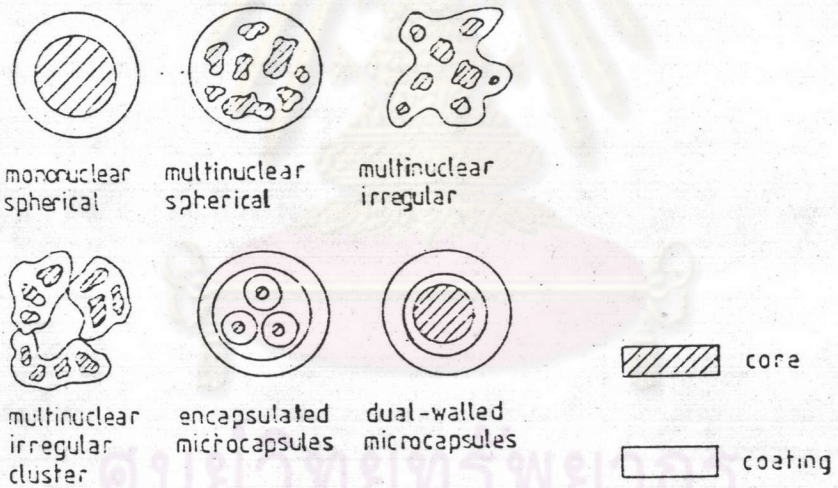
การหาความแรงวิธีนี้ใช้ได้กับ Plained Tetanus Toxoid และ Adsorbed Tetanus Toxoid ขั้นตอนและรายละเอียดบางขั้นตอน อาจดัดแปลงได้ตามความเหมาะสมและตามความเห็นชอบของหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพของหน่วยงาน (national control authority)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ไมโครแคปซูล (Microcapsules)

ไมโครแคปซูล (Microcapsules) หมายถึง ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการนำโพลีเมอร์ (polymer) ที่ได้จากธรรมชาติหรือจากการสังเคราะห์ มาห่อหุ้มตัวยาสำคัญ (active ingredients) ซึ่งตัวยาสำคัญนี้อาจเป็นของแข็ง ของเหลว ก๊าซ หรือสารผสมก็ได้ ผนังของไมโครแคปซูลต้องไม่มีปฏิกิริยาต่อตัวยาสำคัญ และมีความแข็งแรงพอที่จะไม่บุบสลายก่อนที่ตัวยาภายในจะถูกปลดปล่อยออกมา แต่ผนังของไมโครแคปซูลก็จะต้องบาง และมีคุณสมบัติที่จะยอมให้ตัวยาสำคัญผ่านออกมาได้ตามความต้องการ (8,9,10)

ไมโครแคปซูลอาจมีรูปร่างได้หลายแบบ (8) ตามรูปที่ 1 เช่นรูปทรงกลม (Spherical), รูปทรงไม่สม่ำเสมอ (irregular) อาจอยู่เดี่ยว ๆ หรือจับกันเป็นกลุ่ม (cluster) ไมโครแคปซูลอาจมีเปลือกหุ้มแคปซูลชั้นเดียว หรือหลาย ๆ ชั้น ภายในไมโครแคปซูลหนึ่ง ๆ อาจประกอบด้วย 1 อนุภาค (Mononuclear) หรือหลาย อนุภาค (multinuclear) ก็ได้



รูปที่ 1 รูปร่างของไมโครแคปซูลชนิดต่าง ๆ

ขนาดของไมโครแคปซูลส่วนใหญ่มีตั้งแต่ 5-500 ไมครอน (micron) (11) แต่อาจทำให้มีขนาดเล็กได้ถึง 0.5 ไมครอน (11), หรือใหญ่ถึง 5000 ไมครอน (11,12) ไมโครแคปซูลที่ได้สามารถนำไปตอกเป็นยาเม็ด (Tablet), บรรจุเป็นแคปซูล (capsule), แขวนตะกอนเป็นยาน้ำหรือยาฉีด (oral suspension or injectable suspension) หรือผสมในตำรับขี้ผึ้งหรือครีม (ointment or cream) ก็ได้ ด้วยคุณสมบัติพิเศษดังกล่าวมาแล้วนี้ จึงทำให้ไมโครแคปซูลมีหน้าที่พิเศษหลายอย่าง ดังต่อไป (10-21)

1. กลบรสที่ไม่พึงปรารถนา เช่น อะเซตามิโนเฟน (Acetaminophen) คาเฟอีน (caffeine)

2. กลบกลิ่น เช่น แอสไพริน (Aspirin) แอมพิซิลลิน (Ampicillin)

3. ลดอาการข้างเคียงของยา เช่น เพรดนิโซโลน (Prednisolone), แอสไพริน (Aspirin), อินโดเมทาซีน (indomethacin) ซึ่งมีฤทธิเป็นกรด ทำความระคายเคืองต่อเยื่อบุกระเพาะอาหารอย่างรุนแรง ทำให้ปวดท้องเวลารับประทาน เมื่อนำมาทำเป็นไมโครแคปซูลจะลดอาการข้างเคียงนี้ได้ เพราะจะทำให้ตัวยาสัมผัสกับเยื่อบุกระเพาะอาหารน้อยลง

4. ควบคุมการปลดปล่อยตัวยา ตัวยาบางชนิด ซึ่งผู้ป่วยต้องรับประทานติดต่อกันนานๆ เช่น ไนโตรฟูแรนโทอิน (nitrofurantoin) หรือทีโอฟิลลีน (theophylline) ซึ่งมีครึ่งอายุ (half life) สั้น ต้องรับประทานวันละ 3-4 ครั้ง ถ้านำมาทำเป็นไมโครแคปซูล จะลดความถี่ในการรับประทานยาลงได้

5. ป้องกันปฏิกิริยาทางเคมี เช่นตัวยา 2 ตัวในตำรับเดียวกัน แต่มีปฏิกิริยาทางเคมีต่อกัน ก็สามารถแก้ปัญหาได้โดยการนำตัวยาตัวหนึ่งหรือทั้ง 2 ตัวมาทำเป็นไมโครแคปซูลก่อนแล้วจึงผสมลงไปในตำรับในภายหลัง

6. เพิ่มความคงตัวของตัวยา การนำผงยามาทำเป็นไมโครแคปซูล จะช่วยป้องกัน การเสื่อมสลายของตัวยาจากความชื้น ออกซิเจน หรือแสงได้ เช่น แอสไพริน เป็นต้น

7. เปลี่ยนสภาพจากของเหลวเป็นของแข็ง เช่นการนำน้ำหอมมาเคลือบด้วยโพลีเมอร์ จะทำให้ได้น้ำหอมชนิดผงซึ่งสะดวกในการนำติดตัวไปในที่ต่างๆ

8. ลดการระเหยของสารบางชนิด การนำสารระเหย (volatile substance) มาทำเป็นไมโครแคปซูล จะลดปริมาณการระเหยของสารนั้นได้

9. แก้ปัญหาบางอย่างทางด้านวิทยาศาสตร์ชีวภาพ ในปัจจุบันได้มีนักวิจัยกลุ่มหนึ่งกำลังศึกษาการทำเลือดเทียม (Artificial Red Blood Cell) ขึ้น โดยการนำเม็ดเลือดที่ละลายแล้ว (hemolysate) มาห่อหุ้มด้วยไขมันบริสุทธิ์จากไข่แดง (Purified Egg Yolk Lecithin) และคาร์บอกซีเมทิลไคทิน (Carboxy Methyl Chitin) หากงานวิจัยชิ้นนี้สำเร็จก็จะมีประโยชน์ในการให้เลือดโดยไม่ต้องคำนึงถึงกลุ่มเลือด (blood group) นอกจากนี้ยังมีนักวิจัยอีกหลายคนกำลังศึกษาการทำไมโครแคปซูลของเซลหรือเนื้อเยื่อที่มีชีวิต เพื่อนำไปใช้ประโยชน์ในการศึกษาด้านเมตาบอลิสม (metabolism) ให้กว้างขวางยิ่งขึ้น

เทคนิคการเตรียมไมโครแคปซูล (Microencapsulations Techniques)

การเตรียมไมโครแคปซูลมีหลายวิธี การเลือกวิธีการผลิตจำเป็นต้องคำนึงถึงจุดประสงค์ของการนำไปใช้ คุณสมบัติของสารที่จะเคลือบไว้ภายใน (core materials) คุณสมบัติของสารที่ใช้เคลือบ (wall materials) เพื่อนำมาพิจารณาประกอบกันในการผลิตไมโครแคปซูลที่มีคุณสมบัติตามต้องการ วิธีการเตรียมไมโครแคปซูล สามารถแบ่งได้เป็น 3 พวกใหญ่ๆ คือ (11,12,14,15)

1. วิธีทางฟิสิกส์-เคมี (Physico-chemical) ได้แก่การเกิดโคอาเซอร์เวชัน หรือการทำให้เกิดการแยกตัวของวัฏภาคชนิดที่ใช้น้ำ (Aqueous phase seperation) และการแยกวัฏภาคชนิดที่ไม่ใช่น้ำ (Non aqueous phase seperation) ซึ่งอาจจะเกิดโดยลักษณะของโคอาเซอร์เวชันธรรมดา (Simple coacervation) หรือโคอาเซอร์เวชัน ชนิดเชิงซ้อน (Complex coacervation)

การเกิดการแยกวัฏภาคหรือโคอาเซอร์เวชันอาจทำได้โดยการเพิ่มหรือลดอุณหภูมิ การเติมสารซึ่งไม่ใช่ตัวทำละลาย (non solvent) ลงไป การเติมโพลีเมอร์อีกชนิดที่ไม่เข้ากับชนิดแรกลงไป การเติมสารดึงน้ำ หรือการปรับสภาพให้โพลีเมอร์ 2 ชนิดจับกันเป็นสารประกอบเชิงซ้อน

2. วิธีทางเคมี (Chemical) อาศัยการเกิดปฏิกิริยาเคมีของสารที่ใช้เคลือบ เช่น อินเตอร์เฟเชียลโพลีเมอร์ไรเซชัน (Interfacial polymerization) เกิดจากการทำปฏิกิริยาของสารพวกไดเอซิด คลอไรด์ (diacid chloride) ได้แก่ ซีบาโคอิล ไดคลอไรด์ (sebacoyl dichloride) กับ สารพวก ไดเอมีน (diamine) ได้แก่ เฮกซาเมทิลีน ไดเอมีน (hexamethylene diamine) จะเกิดปฏิกิริยาโพลีเมอร์ไรเซชั่น (polymerization) ที่รอยต่อระหว่างผิวของของเหลว 2 ชนิดที่ไม่ผสมกัน หรืออีกวิธีคือ อิน-ซิตูโพลีเมอร์ไรเซชัน (In situ polymerization) เป็นการเกิดโพลีเมอร์ไรเซชั่นที่ต่างจากวิธีแรกคือเกิดปฏิกิริยาข้างในหรือข้างนอกของ สารที่ใช้เป็นแกนอย่างใดอย่างหนึ่ง polymer film ที่เกิดขึ้นจะไม่ละลายหุ้มอยู่รอบๆ ตัวยา ทำให้เกิดไมโครแคปซูลขึ้น

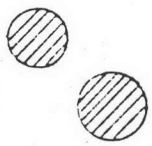
3. วิธีทางกลศาสตร์ (Mechanical) อาศัยความรู้ด้านเครื่องกลและเครื่องมือเป็นวิธีการเคลือบคล้ายกับการเคลือบยาเม็ด เช่น แอร์ซัสเพนชัน (Air Suspension) การเคลือบโดยใช้หม้อเคลือบ (Pan coating) สเปรย์ดรายอิ้งและสเปรย์คอนจีลลิง (Spray drying and spray congealing) ขบวนการเพาวเดอร์เบด (Powder

Bed) ขบวนการมัลติออริฟิซ-เซนตริฟิวเกชัน (Multiorifice Centrifugation) การเคลือบหรือห่อหุ้มโดยใช้ไฟฟ้าสถิตย์ (Electrostatic coating) และการเคลือบหรือห่อหุ้มภายในสูญญากาศ (Vaccuum coating) เป็นต้น

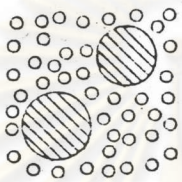
<u>โคอาเซอร์เวชัน หรือการแยกวัฏภาค (Coacervation or Phase Seperation Techniques)</u> (8,10,11,12,14,22)

โคอาเซอร์เวชัน เป็นการอธิบายถึงปรากฏการณ์การแยกวัฏภาคของคอลลอยด์ (colloidal system) โดยการนำความรู้พื้นฐานด้าน colloid science มาประยุกต์ใช้ นักวิทยาศาสตร์ชื่อ Bungenberg de jong และ Kruyt ได้อธิบายถึงโคอาเซอร์เวชันว่า เป็นการแยกวัฏภาคของคอลลอยด์ออกเป็น 2 วัฏภาค วัฏภาคหนึ่งประกอบด้วยของเหลวที่มีคอลลอยด์อยู่เป็นจำนวนมาก เรียกว่า colloid rich phase อีกวัฏภาคหนึ่งมีคอลลอยด์อยู่น้อยหรือไม่มีเลย เรียกว่า equilibrium liquid การเกิดไมโครแคปซูลโดยวิธีนี้จึงต้องอาศัยการทำให้ colloid rich phase กลายเป็นหยดเล็กๆ และห่อหุ้มตัวยาสำคัญไว้ภายในโดยอาศัยการคนตลอดเวลา จากนั้นจึงทำให้หยดเล็กๆ เหล่านั้นแข็งตัวเป็นของแข็งด้วยวิธีการที่เหมาะสม จึงจะสามารถแยกไมโครแคปซูลซึ่งแข็งตัวแล้วออกมาและทำให้แห้งได้ด้วยขบวนการที่เหมาะสมต่อไป ดังรูปที่ 2

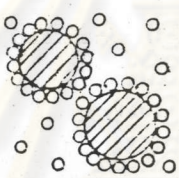
การเตรียมไมโครแคปซูลโดยวิธีโคอาเซอร์เวชัน เกิดจากการนำตัวยาที่ต้องการเคลือบมาทำให้กระจายตัวในสารละลายของสารที่ใช้เคลือบ ซึ่งมักเป็นสารพวกโพลีเมอร์ การควบคุมการเกิดโคอาเซอร์เวทอาจทำได้หลายวิธี เช่นการเติมเกลือ (Electrolyte) การปรับสภาพ pH การเติมสารที่ชอบน้ำมากกว่า (more hydrophilic substances) เป็นต้น และทำให้เกิดโคอาเซอร์เวชันที่สมบูรณ์ การคนจะทำให้วัฏภาคที่แยกตัวนั้นเกิดเป็นหยดเล็กๆ ห่อหุ้มรอบตัวยาสำคัญ ขนาดของไมโครแคปซูลขึ้นอยู่กับความหนืดของ colloid rich phase และอัตราเร็วของการคน (8,18,19) จากนั้นเติมสารที่ทำให้เกิดการแข็งตัวหรือปรับอุณหภูมิ จะทำให้ไมโครแคปซูลมีความแข็งพอที่จะสกัดออกจากสารผสมได้ (12,13)



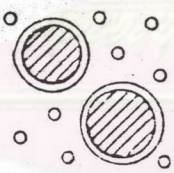
การกระจายของตัวยาที่จะเคลือบ



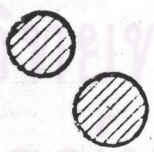
การเกิด colloid rich phase



เกิดโคอาเซอร์เวทรอบตัวยา



เกิดผนังเคลือบรอบตัวยา



เกิดเป็นเปลือกหุ้มรอบตัวยา

Key: core ; coacervate droplet ; coating ; hardened coating

รูปที่ 2 แผนภูมิแสดงการเกิดไมโครเนคปซูลโดยวิธีโคอาเซอร์เวชัน

จากนั้น แยกไมโครแคปซูลออกมาโดยการกรองหรือปั่นด้วยแรงเหวี่ยง (11) รินน้ำใสออก ทำให้แห้งด้วยวิธีการที่เหมาะสม (9,20) เช่น การเติมสารดึงน้ำ (dehydrating agent) หรือโดยการไล่น้ำออกด้วยการอบในอุณหภูมิที่พอเหมาะก็จะได้ไมโครแคปซูลแห้งตามต้องการ

<u>สภาวะที่จำเป็นในการเกิดโคอาเซอร์เวท (8,14)</u>

การที่สารละลายของคอลลอยด์ สามารถเกิดโคอาเซอร์เวชันได้ก็เนื่องจาก การลดการละลายของคอลลอยด์ ซึ่งสามารถควบคุมได้หลายทาง เช่น

1. การเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ
2. การเปลี่ยนหรือปรับสภาพ pH
3. การเติมสารดึงน้ำ
4. การเติมสารที่เป็นเกลือ
5. การเติมโพลีเมอร์ตัวที่ 2 ซึ่งไม่เข้ากันกับโพลีเมอร์ตัวแรก
6. การชักนำให้เกิดปฏิกิริยาของโพลีเมอร์ 2 ชนิดไปเป็นสารประกอบเชิงซ้อน
7. การเติมตัวทำละลายตัวที่ 2 ซึ่งไม่ละลายในสารละลายของโพลีเมอร์แรก

การเตรียมไมโครแคปซูลโดยวิธีโคอาเซอร์เวชันชนิดที่ใช้น้ำ มักใช้สำหรับสารหรือตัวยาที่ไม่ละลายน้ำหรือละลายน้ำได้น้อย (13,18) เช่น พาราเซทามอล อินโดเมธาซิน วิตามินที่ละลายในไขมัน (fat soluble vitamins) สารที่ใช้เคลือบมักเป็นพวกโพลีเมอร์ที่ละลายหรือพองตัวได้ในน้ำ (12) เช่นอาเคเชีย (acacia) เจละติน (gelatin) เพคติน (pectin) โซเดียมอัลจีเนท (sodium alginate) ไข่ขาว (albumin) เป็นต้น ส่วนโคอาเซอร์เวชันชนิดที่ไม่ใช้น้ำ มักใช้เตรียมไมโครแคปซูลของตัวยาที่ละลายน้ำได้ดี (21) เช่น วิตามินที่ละลายน้ำได้ (water soluble vitamins) โซเดียมฟีโนบาร์บิโทน (sodium phenobarbitone) โปตัสเซียมคลอไรด์ (Potassium Chloride) เป็นต้น สารที่ใช้เคลือบมักเป็นสารพวกโพลีเมอร์ที่ละลายได้ในตัวทำละลายอินทรีย์ เช่น เอธิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) เซลลูโลสไนเตรท (cellulose nitrate) ไนลอน (nylon) ซิลิโคน (silicones) เป็นต้น นอกจากนี้โคอาเซอร์เวชันชนิดที่ไม่ใช้น้ำ ยังสามารถใช้เตรียมไมโครแคปซูลของยาที่มีปัญหาความคงตัวหรือปัญหาการละลายที่ขึ้นกับสภาพ pH ได้ด้วย (21)

โคอาเซอร์เวชันชนิดธรรมดา (Simple Coacervation) (8,11,12,14)

เป็นการเกิดโคอาเซอร์เวทในระบบที่มีคอลลอยด์เพียงชนิดเดียว ถ้าเป็นโคอาเซอร์เวทแบบที่ใช้น้ำ จะเกิดจากการดึงน้ำออกจากชั้นรอบๆ โมเลกุลของคอลลอยด์ โดยการเติมสารที่มีการละลายสูงกว่าคอลลอยด์ เช่น แอลกอฮอล์ (alcohol) จะทำให้สารละลายคอลลอยด์ เช่น เจละติน เกิดสภาพการขาดน้ำและรวมตัวกันอย่างหนาแน่นเป็นโคอาเซอร์เวท กรณีของโคอาเซอร์เวทแบบที่ไม่ใช้น้ำจะเกิดจากการเพิ่มหรือลดอุณหภูมิทำให้โพลีเมอร์เกิดการละลายน้อยลงได้โคอาเซอร์เวทเกิดขึ้น เช่น การเกิดโคอาเซอร์เวทของเอธิลเซลลูโลสในสารละลายของไซโคลเฮกเซน (cyclohexane) เมื่อมีการลดอุณหภูมิ

โคอาเซอร์เวชันชนิดเชิงซ้อน (Complex Coacervation) (8,11,12,13,14)

เป็นการเกิดโคอาเซอร์เวทในระบบที่มีคอลลอยด์มากกว่า 1 ชนิด กรณีของโคอาเซอร์เวทแบบที่ใช้น้ำ การปรับสภาพ pH จะทำให้คอลลอยด์ทั้ง 2 ชนิดมีประจุตรงข้ามกันจับกันอย่างหลวมๆ เป็นโคอาเซอร์เวทเกิดขึ้น ตัวอย่างเช่น การเติมสารละลายของเจละตินลงในสารละลายของ อาเคเชีย ซึ่งมีประจุลบ จากนั้นปรับสภาพ pH เจละตินมีประจุบวกจะเกิดโคอาเซอร์เวทเชิงซ้อนทำให้เกิดการแยกชั้นขึ้น

กรณีของโคอาเซอร์เวทแบบที่ไม่ใช้น้ำ การเกิดโคอาเซอร์เวทจะเกิดจากการเติมโพลีเมอร์ตัวที่ 2 ซึ่งไม่เข้ากันกับโพลีเมอร์ตัวแรก หรือเกิดจากการทำให้เกิดปฏิกิริยาของโพลีเมอร์ 2 ชนิดไปเป็นสารประกอบเชิงซ้อน (8,11)

การเตรียมไมโครแคปซูลโดยวิธีโคอาเซอร์เวชันชนิดที่ใช้น้ำแบบเชิงซ้อน

การเตรียมไมโครแคปซูลโดยวิธีนี้ นิยมใช้เจละตินเป็นสารเคลือบหลัก (8,14) เพราะมีคุณสมบัติเด่นหลายประการ คือ ละลายน้ำได้ ไม่เป็นพิษ ราคาถูก ทำให้เกิดผนังเคลือบที่มี มีคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ที่เหมาะสมในการเกิดโคอาเซอร์เวชัน เช่น สารละลายของเจละติน ถ้าถูกปรับสภาพ pH ให้ต่ำกว่าไอโซอีเลคตริกพอยท์ (Isoelectric point) ของมันจะทำให้เจละตินมีประจุบวก (8,11,22) สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับคอลลอยด์ที่มีประจุลบ เช่น อาเคเชีย ได้เป็นต้น

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

014546

การเกิดโคอาเซอร์เวทเชิงซ้อน ระหว่างเจละตินกับคอลลอยด์ประจุลบอื่น (12,18) เช่น เพคติน โซเดียมอัลจีเนท สารลดแรงตึงผิวที่มีประจุลบ (negative charge surface active agent) หรือกรดอินทรีย์ที่มีเอซิดกรุ๊ป (acid group) ในโมเลกุล จะต้องอาศัยสภาวะที่เหมาะสมดังนี้

1. สารละลายของคอลลอยด์ทั้ง 2 ชนิด จะต้องเป็นชนิดเจือจาง
2. pH ของการเกิดโคอาเซอร์เวทต้องต่ำกว่าไอโซอีเลคตริกพอยท์ของเจละติน
3. อุณหภูมิในการเตรียมจะต้องสูงกว่าเจลพอยท์ (gel point) ของเจละติน เพื่อป้องกันการเกิดเจลเลชัน (gelation) และต้องไม่สูงเกินไปซึ่งจะทำให้เจละตินเกิดการสลายตัวได้
4. ต้องไม่มีสารที่มีประจุอื่นๆ ปะปนอยู่ เพราะจะรบกวนการเกิดโคอาเซอร์เวท

<u>อิทธิพลต่างๆ ที่มีผลต่อการแข็งตัวไปเป็นไมโครแคปซูล</u>

การทำให้โคอาเซอร์เวทแข็งตัวไปเป็นไมโครแคปซูลนั้น อาจทำได้หลายวิธีอาจใช้คุณสมบัติทางกายภาพ เช่น การลดอุณหภูมิ (8,13) ช่วยทำให้สารเคลือบที่ห่อหุ้มรอบตัวยา (wall materials) เกิดการแข็งตัว หรือการเติมสารที่สามารถเกิดปฏิกิริยาเคมี เช่น การทำให้เกิดสะพานเชื่อม (cross linkage) (8,23,24) ขึ้นระหว่างโมเลกุลของโพลีเมอร์ที่เป็นผนัง ทำให้เกิดการสานเป็นร่างแห ซึ่งจะทำให้ผนังนั้นมีความแข็งเกร็ง (rigid) และมีสภาพพรุน (porosity) รวมทั้งความคดโค้ง (Tortuosity) เกิดขึ้น คุณสมบัติเหล่านี้บนผนังจะมีลักษณะแตกต่างกันไปแล้วแต่สภาวะและชนิดของสารที่ใช้เคลือบ ซึ่งจะมีบทบาทในการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาออกจากไมโครแคปซูลได้ต่างกัน (8,22,25)

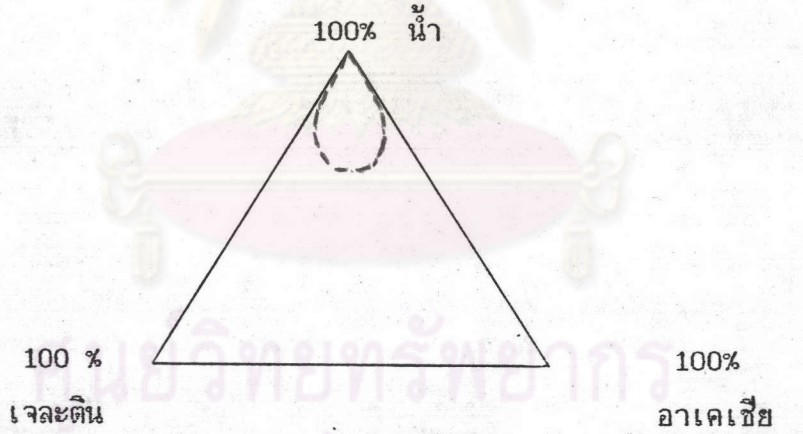
การทำให้ผนังของไมโครแคปซูลแข็งตัว เป็นสิ่งจำเป็น เพื่อทำให้สามารถเก็บแยกไมโครแคปซูลที่เตรียมได้ให้เป็นผงแห้ง ซึ่งอาจทำได้หลายวิธีดังนี้ (8,14)

1. การใช้ฟอร์มาลดีไฮด์ (formaldehyde)หรือกลูตารัลดีไฮด์ (glutaral dehyde) เพื่อทำให้เกิดสะพานเชื่อม ระหว่างโมเลกุลของเจละตินทำให้ได้ผนังที่แข็งเกร็งและมีความหนาแน่นมากขึ้น
2. การใช้อลัม (alum)
3. การใช้คอปเปอร์ซัลเฟต (Copper sulfate)
4. การใช้กรดแทนนิค (tannic acid) หรือกรดกัลลิค (gallic acid)
5. การลดอุณหภูมิ
6. การใช้รังสี

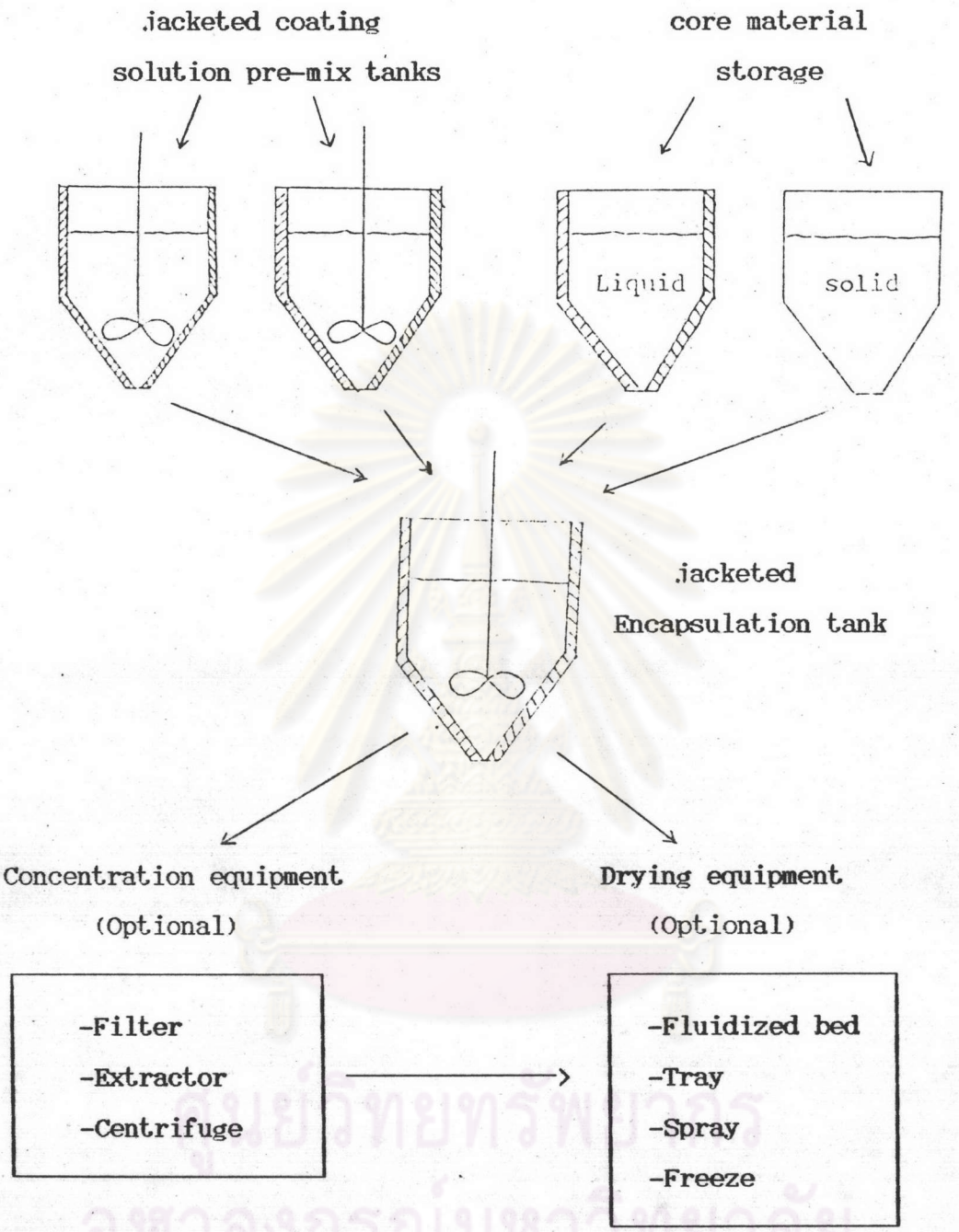
ความแข็งแรงของผนัง ลักษณะพื้นผิวของผนัง ตลอดจนคุณสมบัติในการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาภายในออกมา ขึ้นอยู่กับชนิด ความเข้มข้นของสารที่ใช้ทำให้ผนังแข็งตัว ระยะเวลาที่ทำให้เกิดการแข็งตัว รวมทั้งอุณหภูมิที่ใช้ทดลองด้วย (19,23,26,27)

ในการเตรียมไมโครแคปซูลโดยอาศัยกระบวนการโคอาเซอร์เวชันชนิดธรรมดาหรือชนิดเชิงซ้อนก็ตาม จำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องศึกษาถึง Ternary phase diagram เพื่อหาปริมาณหรือความเข้มข้นที่สามารถทำให้เกิดโคอาเซอร์เวทเสียก่อน ดังรูปที่ 3 เป็นตัวอย่างของ ternary phase diagram ของการเกิดโคอาเซอร์เวทเชิงซ้อนของอาเคเชียและเจละติน จะเห็นว่าบริเวณที่เกิดโคอาเซอร์เวทอยู่ในแถบของการใช้เจละตินและอาเคเชียในความเข้มข้นต่ำๆ (8,9)

การเกิดโคอาเซอร์เวชันหรือการแยกวัฏภาค ทำได้โดยใช้เครื่องมือที่ใช้ผลิตในอุตสาหกรรมยา แบบธรรมดาทั่วไป ดังแสดงในรูปที่ 4 (14)



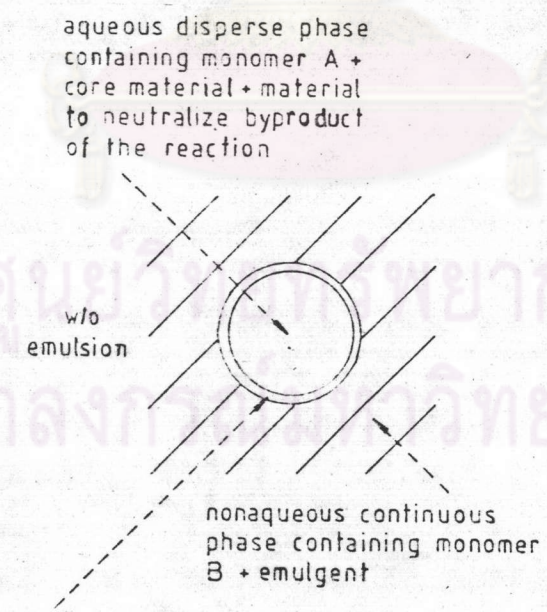
รูปที่ 3 แสดง Ternary phase diagram ของโคอาเซอร์เวทเชิงซ้อนระหว่างเจละตินกับอาเคเชีย



รูปที่ 4 เครื่องมือที่ใช้ในการผลิตไมโครแคปซูลโดยวิธีโคอาเซอร์เวชั่นแบบทั่วๆไป

<u>อินเตอร์เฟเชียลโพลีเมอร์ไรเซชั่นเทคนิค</u> (Interfacial Polymerization Technique)

อินเตอร์เฟเชียลโพลีเมอร์ไรเซชั่น (Interfacial Polymerization) เป็นปฏิกิริยาทางเคมีที่เกิดจากโมโนเมอร์ (monomer) ชนิดต่าง ๆ ที่รอยต่อระหว่างของเหลว 2 ชนิดที่ไม่ผสมกัน (immiscible) ทำให้เกิดเป็นฟิล์มของโพลีเมอร์ (polymer) ห่อหุ้มของเหลวนั้นไว้ โดยมากมักจะใช้โมโนเมอร์ 2 ชนิด ชนิดหนึ่งละลายในน้ำที่มีตัวยาสำคัญ (active ingredient) ละลายอยู่ โมโนเมอร์อีกชนิดหนึ่งจะละลายในอีกวัฏภาคหนึ่งซึ่งเป็นตัวทำละลายชนิดอินทรีย์ซึ่งไปผสมเป็นเนื้อเดียวกับน้ำ เมื่อเติมสารช่วยทำอิมัลชั่น (emulsifying agent) ลงไป จะเกิดเป็นอิมัลชั่นชนิด W/O ขึ้น โมโนเมอร์ในแต่ละวัฏภาคจะเกิดปฏิกิริยาโพลีเมอร์ไรเซชั่นอย่างรวดเร็วเกิดเป็นฟิล์มบาง ๆ หุ้มรอบตัวยา (8,10) ตามรูปที่ 5 ผลพลอยได้จากปฏิกิริยาจะเป็นกรดซึ่งสามารถกำจัดได้โดยการเติมบัฟเฟอร์ที่มีฤทธิ์เป็นด่าง การควบคุมปฏิกิริยาเคมีของการเกิดโพลีเมอร์ไรเซชั่นสามารถทำได้โดยการเลือกชนิดของโมโนเมอร์ เพราะโมโนเมอร์แต่ละตัวมีความไวในการทำปฏิกิริยาต่างกัน ปัจจัยอื่น ๆ ที่ใช้ควบคุมปฏิกิริยาโพลีเมอร์ไรเซชั่น ได้แก่ ความเข้มข้นของโมโนเมอร์ที่ใช้ ส่วนประกอบของแต่ละวัฏภาคทั้งสองวัฏภาค รวมทั้งอุณหภูมิของการทำปฏิกิริยาส่วนขนาดของไมโครแคปซูลที่ได้จะขึ้นกับขนาดของการเกิดหยดอิมัลชั่น



<u>รูปที่</u> 5 แผนภูมิแสดงการเกิดไมโครแคปซูลโดยวิธีอินเตอร์เฟเชียลโพลีเมอร์ไรเซชั่น

ผนังไมโครแคปซูลที่ได้จากวิธีนี้มีหลายชนิด เช่นโพลีเอไมด์ (polyamide), โพลีเอสเทอร์ (polyester), โพลียูรีเทน (polyurethane) เป็นต้น แล้วแต่ชนิดของโมโนเมอร์ที่ใช้ด้วย ยกตัวอย่างไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงถึงการนำโมโนเมอร์ชนิดต่างๆ มาทำปฏิกิริยากันแล้วเกิดโพลีเมอร์ชนิดต่างๆ

Aqueous phase monomer A	Non aqueous phase monomer B	Polymer AB wall material formed
1. Polyamine	Polybasic acid halide	Polyamide
e.g., 1,6-hexamethylene diamine	sebacoyl chloride	nylon 6-10
piperazine	terephthaloyl chloride	polyterephthal-amide
L-lysine	terephthaloyl chloride	poly(terephtha-loyl L-lysine)
2. Polyphenol	Polybasic acid halide	Polyester
e.g., 2,2-bis(4-hydroxy-phenyl) propane	sebacoyl chloride	polyphenyl ester
3. Polyamine	Bischloroformate	Polyurethane
e.g., 1,6-hexamethylene diamine	2,2-dichlorodiethyl ether	polyurethane

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

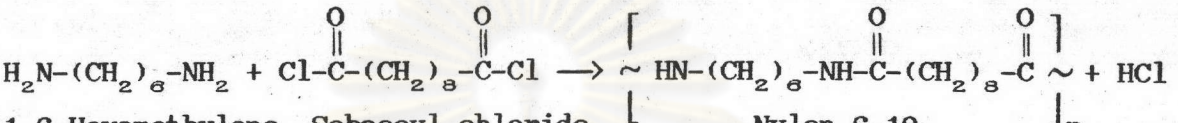
ผนังไมโครแคปซูลชนิดต่างๆ ที่ได้จากอินเตอร์เฟเชียลโพลีเมอร์ไรเซชั่นเทคนิค (8,9,10,28,29)

1. โพลีเอไมด์ (Polyamide)

1.1 ไนลอน เกิดขึ้นจากปฏิกิริยาของเอซิดเฮไลด์ (acid halide) และสารที่มีไฮโดรเจนอะตอมที่มีความไวต่อปฏิกิริยา เช่น $-NH_2$, -OH, -SH ตัวอย่าง เช่น 1,6 เฮกซาเมทีลีนไดเอมีน (1,6 hexamethylene diamine) มี

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

$-NH_2$ ซึ่งไวต่อปฏิกิริยาเคมี เมื่อนำมาละลายน้ำ แล้วเติมลงไปในของเหลวที่ไม่ผสมเข้ากันกับน้ำซึ่งมักเป็นสารพวกที่เป็นตัวทำละลายอินทรีย์ (organic solvent) ที่มี เอซิดไดคลอไรด์ (acid dichloride) ละลายอยู่ เช่นซีบาโคอิล คลอไรด์ (sebacoyl chloride) จะเกิดเป็นโพลีเฮกซาเมทิลีน ซีบาคาไมด์ (Polyhexamethylene Sebacamide) หรือ ไนลอน 6-10 (Nylon 6-10) ซึ่งเป็นโพลีเอไมด์ ชั้นที่รอยต่อระหว่างของเหลวทั้งสองนั้น ดังปฏิกิริยา :-



1,6-Hexamethylene diamine Sebacoyl chloride Nylon 6-10

HCl จากปฏิกิริยา กำจัดได้โดยการเติมโซเดียมไบคาร์บอเนต (Sodium Bicarbonate) หรือโซเดียม ไฮดรอกไซด์ลงไปในน้ำ โพลีเอไมด์ที่เกิดเรียกไนลอน 6-10 ตัวเลข 6-10 คือจำนวนคาร์บอนอะตอมในไดเอมีน (diamine) และ เอซิดไดคลอไรด์ (acid dichloride) ตามลำดับ

Chang et al (9) ได้เตรียมเลือดเทียม (Artificial Red Blood Cell) โดยละลาย hemolysate 1.5 มล. กับสารละลาย เฮกซาเมทีลีนไดเอมีน (0.4 M ใน 0.45 M $NaHCO_3$ -Na_2CO_3 buffer, pH 9.8 จำนวนเท่ากัน นำไปแช่น้ำแข็งแล้วนำมาทำอิมัลชั่นกับคลอโรฟอร์ม-ไซโคลเฮกเซน (chloroform-cyclohexane) 1:4 โดยปริมาตร จำนวน 15 มล. โดยใช้ซอร์บิแทน ไตรโอลีเอท (sorbitan trioleate) ความเข้มข้น 1 เปอร์เซ็นต์ เป็นเวลา 1 นาที เติมสารละลายซีบาโคอิลคลอไรด์ 15 มล. ลงไป จะได้ไมโครแคปซูลของ hemolysate

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้อพึงระวังในการใช้ไนลอน 6-10 ไมโครแคปซูล (Nylon 6-10 microcapsules) (8)

1. ไนลอน 6-10 เหมาะกับตัวยาที่น้ำหนักโมเลกุลสูงเช่นเอ็นไซม์ (enzyme) แต่ต้องเติมไฮโดรฟิลิคคอลลอยด์ (hydrophilic colloid) ลงไปลดปฏิกิริยาระหว่างไฮโดรเจนอะตอมของเอ็นไซม์กับเอซิดไดเฮไลด์ มิฉะนั้นจะสูญเสียฤทธิ์ของเอ็นไซม์มากกว่า 50 เปอร์เซ็นต์ สารที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ เช่น ยูเรีย (urea), กลูโคส (glucose), ครีเอตินิน (creatinine) หรือกรดซาลิไซลิค (Salicylic acid) จะซึมผ่านผนัง

ไนลอนอย่างรวดเร็ว จึงไม่เหมาะที่จะเตรียมไมโครแคปซูลของสารเหล่านี้ด้วยการใช้ผนังไมโครแคปซูลที่เป็นไนลอน

2. ส่วนผสมของตัวทำละลายอินทรีย์ เช่นคลอโรฟอร์ม, ไฮโดรเฮกเซน หรือคาร์บอนเตตราคลอไรด์ ต้องไม่ทำให้ตัวยาเปลี่ยนแปลง และต้องใส่ในอัตราส่วนที่พอเหมาะคือใส่ให้มีความหนาแน่นเท่ากับไมโครแคปซูลที่เกิดขึ้น ถ้ามีความหนาแน่นน้อยกว่าไมโครแคปซูล ไมโครแคปซูลที่เกิดขึ้นจะตกตะกอนจับกันเป็นก้อน แต่ถ้ามีความหนาแน่นมากกว่าไมโครแคปซูล เดียวกัน และจำทำให้ยากแก่การแยกไมโครแคปซูลโดยการใช้เครื่องหมุนเหวี่ยง

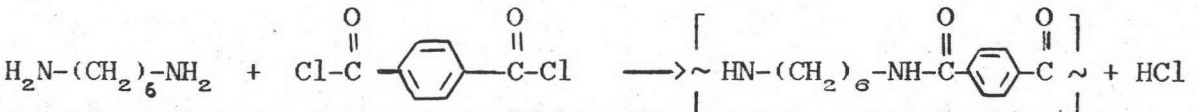
3. ค่าสัมประสิทธิ์การกระจายตัว (partition coefficient) ของไดเอมีน ระหว่างชั้นน้ำและชั้นของสารละลายอินทรีย์จะมีผลต่อการแพร่กระจายของไดเอมีนในชั้นน้ำ และชั้นของสารละลายอินทรีย์ เช่นซีบาโคอีล คลอไรด์ ซึ่งเป็นเอซิดไดคลอไรด์ จะไม่ละลายในชั้นน้ำ ต่างจากไดเอมีน ซึ่งละลายได้ทั้งในชั้นน้ำและชั้นของสารละลายอินทรีย์ ดังนั้น ไดเอมีนซึ่งปกติจะละลายในชั้นน้ำจะสามารถแพร่กระจายเข้าไปในชั้นของสารละลายอินทรีย์ได้ จึงทำให้เกิดปฏิกิริยาโพลีเมอร์ไรเซชั่น ที่รอยต่อระหว่างชั้นได้ โพลีเมอร์ที่เกิดควรอยู่ในชั้นของสารละลายอินทรีย์ แต่เนื่องจากอัตราการเกิดปฏิกิริยาของโมโนเมอร์มีมากกว่าอัตราการแพร่กระจายของไดเอมีนไปยังชั้นของสารละลายอินทรีย์ โพลีเมอร์ที่เกิดจึงอยู่ตรงรอยต่อระหว่าง 2 ชั้นนี้ แต่อยู่ในด้านสารละลายอินทรีย์

4. การเลือกชนิดของสารละลายอินทรีย์จะมีผลต่อความหนาของผนังไมโครแคปซูล เช่น ถ้าใช้คลอโรฟอร์มอย่างเดียว จะได้ฟิล์มของโพลีเมอร์ที่หนา ถ้าใช้ไซโคลเฮกเซนอย่างเดียวจะได้ฟิล์มของโพลีเมอร์บางและเรียบ ถ้าใช้ส่วนผสมของคลอโรฟอร์ม-ไซโคลเฮกเซน (1:4) จะได้ฟิล์มของโพลีเมอร์ที่บาง แข็งแรง และไม่มีรูพรุน

5. ขั้นตอนที่ทำอิมัลชั่น ถ้าใช้สารทำอิมัลชั่นชนิดที่ไม่มีประจุ (nonionic emulsifying agent) จะช่วยให้ไดเอมีน และ เอซิดไดเฮไลด์มาอยู่ที่รอยต่อระหว่างชั้นและไม่มีประจุไปทำลายโปรตีนที่ใช้

6. การนำอิมัลชั่นมาทำให้เย็นในอ่างน้ำแข็ง ก่อนเติมเอซิด ไดเฮไลด์ จะช่วยลดความร้อนที่เกิดจากปฏิกิริยา ซึ่งความร้อนที่เกิดนี้อาจไปทำลายตัวยาที่ใช้ได้

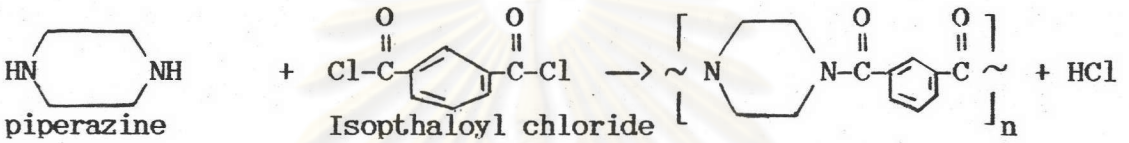
1.2 <u>โพลีทาลาไมด์ (Polyphthalamide)</u> เกิดจากปฏิกิริยาระหว่างไดเอมีน (diamine) กับทาโลอิล คลอไรด์ (phthaloyl chloride) เช่น



1,6 Hexamethylene diamine

Terephthaloyl chloride

Polyterephthalamide



piperazine

Isopthaloyl chloride

Poly (piperazineisophthalamide)

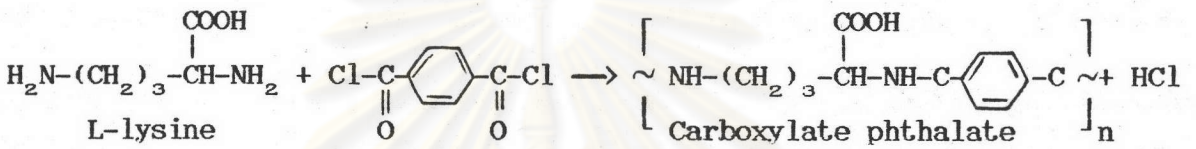
การทดลองของ Shiba et al (27.) ชี้ให้เห็นว่าผนังไมโครแคปซูลโพลีทาลาไมด์มีความคงทนต่อแรงหมุนเหวี่ยง (centrifuge) มากกว่าผนังไมโครแคปซูลที่เป็นโพลีเอไมด์

T. Kondo et. al. (30-34) ได้ทดลองทำเลือดเทียมโดยอาศัยปฏิกิริยาโพลีเมอร์ไรเซชั่น ระหว่างปิเปอราซีน (piperazine) กับ เทเรทาโลอิล ไดคลอไรด์ (Terephthaloyl dichloride) ได้ผนังไมโครแคปซูลเป็น poly (1,4-piperazinediylphthalamide) เมื่อนำเลือดเทียมที่ได้จากการเตรียมวิธีนี้ไปศึกษาพบว่าอิเลคโตรไลท์ (electrolyte) สามารถซึมผ่านผนังไมโครแคปซูลนี้ได้ การเกาะของแผ่นเลือดกับไมโครแคปซูลเกิดได้ดีไม่ขึ้นกับความต่างศักดิ์ที่ผิว (surface different potential) ของไมโครแคปซูล แต่ขึ้นกับชนิดของโปรตีนส่วนประกอบของพลาสมาเมมเบรน (plasma membrane composition)

1.3 <u>ซัลเฟตและคาร์บอกซีเลทโพลีทาลาไมด์ (Sulfated and Carboxylated Polyphthalamide)</u> ผนังไมโครแคปซูลที่เป็นโพลีทาลาไมด์มีข้อเสียคือ เมื่อทิ้งไว้นาน ๆ ในน้ำจะจับกันเป็นก้อน จึงได้มีการเติมอนุมูลซัลเฟต หรือ คาร์บอกซีเลท ลงไปเพื่อให้มีประจุลบ เมื่อทิ้งไว้นาน ๆ ไมโครแคปซูลก็จะไม่จับกันเป็นก้อน ตัวอย่างเช่น เตรียมไมโคแคปซูลโดยใช้เทเรทาโลอิลคลอไรด์ ละลายในตัวทำละลายอินทรีย์ ทำปฏิกิริยาโพลีเมอร์

ไรเซชั่นกับส่วนผสมของ ปิเปอราซีน และ 4,4'-diamine stilbene 2,2'-disulfonic acid จะได้ไมโครแคปซูลที่มีผนังเป็นซัลโฟเนตโพลีทาลาไมด์ (sulfonated polyphthalamide) (34)

เตรียมไมโครแคปซูลโดยใช้ เทเลทาโลอิล คลอไรด์ ละลายในตัวทำละลายอินทรีย์ ทำปฏิกิริยาโพลีเมอร์ไรเซชั่นกับกรดอะมิโน (amino acids) เช่น แอล-ไลซีน (L-lysine) จะได้ คาร์บอกซิเลท ทาเลท โพลีทาลาไมด์ (Carboxylate phthalate polyphthalamide) (35) ดังสมการ

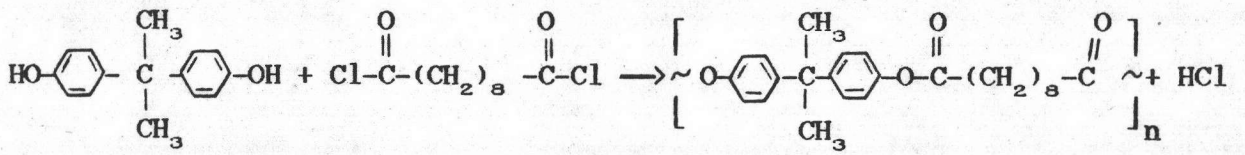


L-lysine Carboxylate phthalate

Terephthaloyl chloride polyphthalamide + HCl

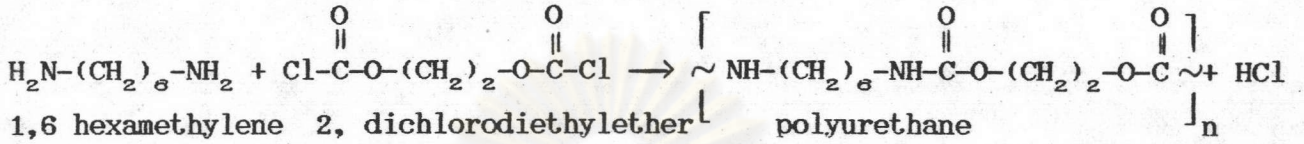
T. Kondo et al. (36, 37, 38) ได้ทดลองเตรียมเลือดเทียมโดยใช้แอล-ไลซีน ทำปฏิกิริยาโพลีเมอร์ไรเซชั่นกับเทเรทาโลอิล คลอไรด์ ได้ผนังไมโครแคปซูลเป็น poly (N, N^{E} -L- lysinediylterephthalamide) พบว่าเลือดเทียมนี้มีการไหลแบบ pseudoplastic flow แต่รูปร่างของไมโครแคปซูลไม่ยืดหยุ่นเหมือนเม็ดเลือดแดงที่แท้จริง ทำให้ผ่านเข้าสู่เส้นเลือดฝอยยาก ส่วนคุณสมบัติการให้ออกซิเจน , ค่า Zetapotential และฤทธิ์ของ carbonic anhydrase จะยังคงเหมือนเม็ดเลือดแดงจากแกะทุกประการ ส่วนฤทธิ์ของ catalase น้อยกว่า และมีความต้านทานการไหล (resistance) มากกว่า การลดขนาดของไมโครแคปซูลลงให้เล็กว่า 1 ไมครอน จะทำให้เลือดเทียมไหลผ่านเส้นเลือดฝอยได้ดีขึ้น

2. <u>โพลีเอสเทอร์ (Polyester)</u> เตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่างโพลีฟีนอล (polyphenol) ซึ่งละลายในชั้นน้ำ และเอซิด ไดคลอไรด์ (acid dichloride) ในชั้นของตัวทำละลายอินทรีย์ เช่น ใช้ไบเฟนิล เอ (biphenyl A) ละลายในน้ำ นำไปทำปฏิกิริยากับซีบาโคอิล คลอไรด์ซึ่งละลายในเบนซีน (benzene) ดังปฏิกิริยา



Biphenyl A Sebacoyl chloride polyphenol ester

3. <u>โพลียูรีเทน (Polyurethane)</u> เตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่างไดเอมีนซึ่งละลายในชั้นน้ำกับบิสคลอโรฟอร์เมต (Bischloroformate) ซึ่งละลายในตัวทำละลายอินทรีย์ เช่นปฏิกิริยาระหว่าง 1,6 เฮกซาเมทิลีนไดเอมีน กับ 2,2 ไดคลอโร ไดเอทิลอีเทอร์ (2,2 dichlorodiethylether) จะได้โพลียูรีเทน ดังสมการ



1,6 hexamethylene diamine

2, dichlorodiethylether

polyurethane

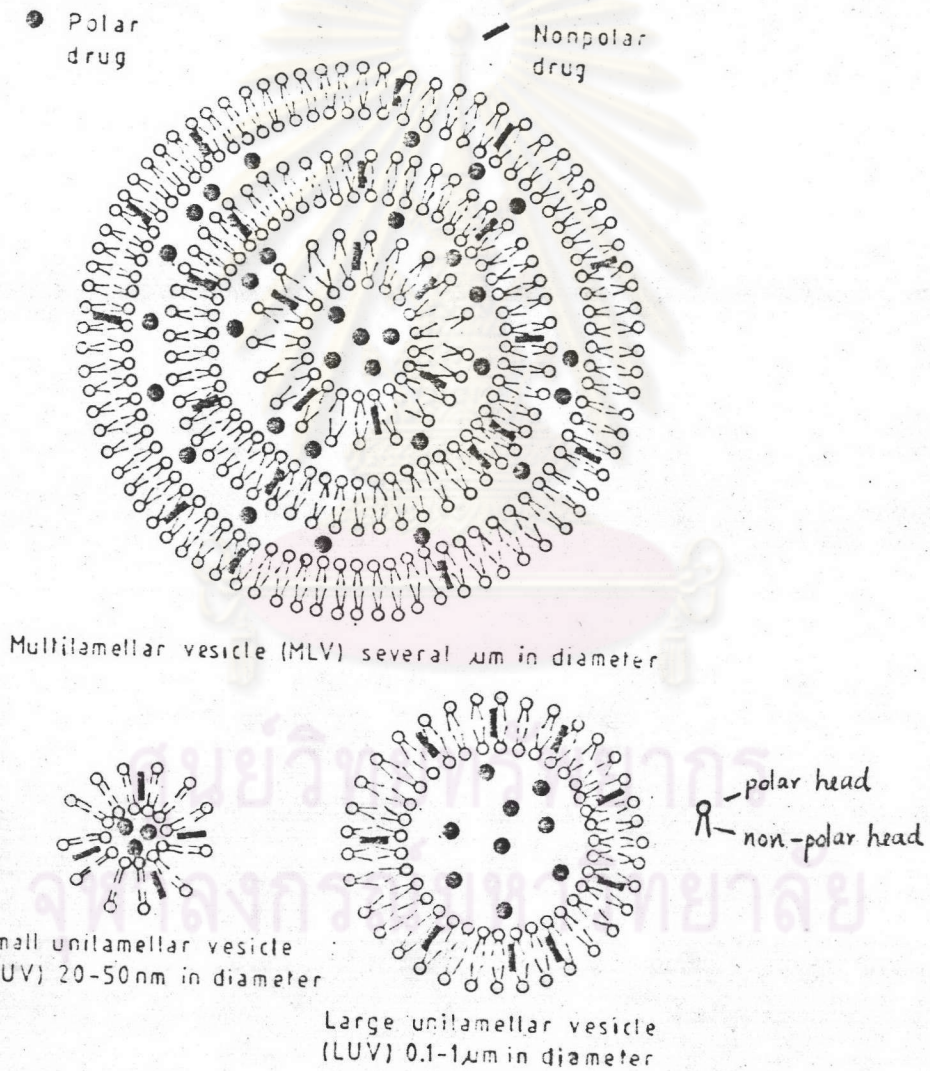
ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ไลโปโซม (Liposomes)

ไลโปโซมเป็นรูปแบบหนึ่งของไมโครแคปซูลที่เล็กมาก โดยทั่วไปแล้วไลโปโซมหมายถึงอนุภาค (particles) หรือถุง (vesicles) เล็ก ๆ ที่เกิดจากการเรียงตัวแบบเข้าหาศูนย์กลางของโมเลกุลฟอสโฟไลปิด (phospholipid) โดยมีส่วนที่ชอบน้ำ (polar head) ของโมเลกุลฟอสโฟไลปิดเรียงตัวเข้าหาโมเลกุลของน้ำในสารละลายที่เป็นน้ำ (aqueous solution) และส่วนที่ไม่ชอบน้ำ (non-polar head) ของโมเลกุลฟอสโฟไลปิดเรียงตัวเข้าหากันเอง ไลโปโซมที่มีชั้นไขมันเรียงสลับกับชั้นน้ำหลายชั้นเรียกว่า multilamellar ส่วนไลโปโซมที่มีชั้นไขมันเรียงสลับกันชั้นน้ำเพียงชั้นเดียวเรียกว่า unilamellar ดูรูปที่ 4 (8,38)

ไลโปโซมมีข้อดีหลายประการคือเตรียมได้จากสารที่ไม่เป็นพิษ และถูกทำลายในร่างกายได้ (biodegradable) ไม่ทำให้เกิดการแพ้ สำหรับตัวยาหรือสารที่ไม่คงตัวซึ่งอาจถูกทำลายโดยเอ็นไซม์ในเลือด หรือเนื้อเยื่อนั้น ไลโปโซมสามารถป้องกันการถูกทำลายนั้นได้ การให้ไลโปโซมเข้าสู่ร่างกายนั้นอาจทำได้หลายวิธี คือ ให้ทางเส้นเลือดดำ (intravenous) ทางปาก (oral) ทางช่องท้อง (intraperitoneal) ทางกล้ามเนื้อ (intramuscular) ฉีดเข้าข้อ (intraarticular) หรือแม้กระทั่งทางผิวหนัง (intradermal) (39)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 6. รูปแบบของไลโปโซมชนิดต่าง ๆ

องค์ประกอบของไลโปโซม โดยทั่วไป มี 3 ส่วนคือ

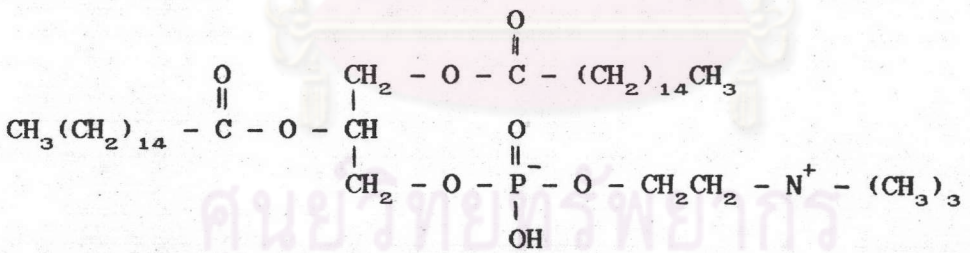
1. ฟอสโฟไลปิดหรือฟอสโฟกลีเซอไรด์ (Phospholipid or Phosphoglyceride) มีส่วนที่ชอบน้ำ คือ ฟอสเฟต และแอลกอฮอล์ ส่วนที่ไม่ชอบน้ำคือส่วนที่เป็นไฮโดรคาร์บอนที่มีคาร์บอนอะตอมหลายอะตอม (long chain hydrocarbon) ฟอสโฟไลปิดที่พบมากในเซลเมมเบรนและนิยมนำมาใช้เตรียมไลโปโซมคือไดพาร์มิโตอิลฟอสฟาติดิลโคลีนหรือเลซิทิน (Dipalmitoyl Phosphatidyl choline or lecithin) ฟอสฟาติดิลอีทาโนลามีน (Phosphatidyl ethanolamine) ฟอสฟาติดิล เซอรีน (Phosphatidyl serine) กรดฟอสฟาติดิค (Phosphatidic acid)

2. โซเลสเตอรอล (Cholesterol)

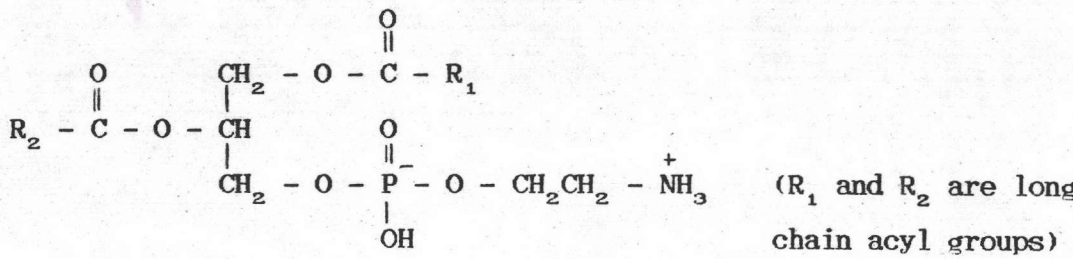
3. แอมฟิฟิล (Amphiphile) เช่น Stearylamine

สูตรโครงสร้างของสารประกอบต่างๆ ที่นิยมใช้ในการเตรียมไลโปโซม แสดงไว้ในตารางที่ 4 อย่างไรก็ตามไลโปโซมอาจเตรียมจากไขมันฟอสโฟไลปิดเพียงอย่างเดียวก็ได้ การเติมโซเลสเตอรอลลงไปก็เพื่อควบคุมความสามารถในการซึมผ่านไลโปโซมของตัวยา (permeability) ส่วนแอมฟิฟิลจะทำให้ผิวของไลโปโซมมีประจุ ซึ่งจะมีผลต่อการเพิ่มหรือลดปริมาณของตัวยาที่ถูกห่อ หุ้มไว้ในไลโปโซม (8,39)

ตารางที่ 4 สูตรโครงสร้างของสารประกอบที่นิยมนำมาใช้เตรียมไลโปโซม

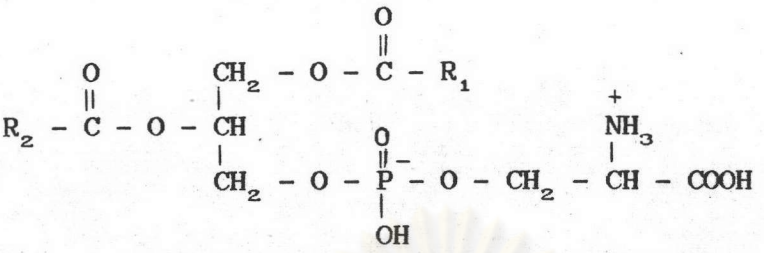


Dipalmitoyl phosphatidyl choline (lecithin)

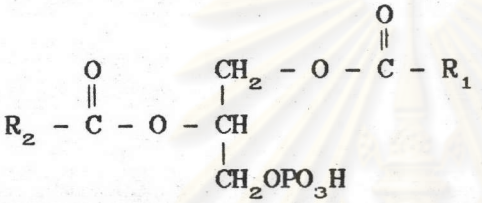


Phosphatidyl ethanolamine

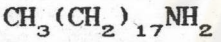
ตารางที่ 4 สูตรโครงสร้างของสารประกอบที่นิยมนำมาใช้เตรียมไลโปโซม(ต่อ)



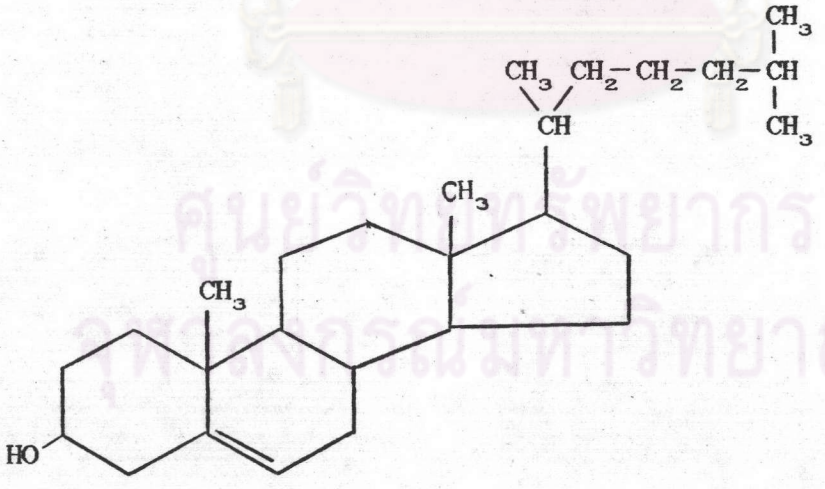
Phosphatidyl serine



Phosphatidic acid (to impart - charge)



Stearylamine (to impart + charge)



Cholesterol (to modify thermotropic phase transition)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เนื่องจากไลโปโซมสามารถทำหน้าที่เป็นตัวพายาไปยังเซลเป้าหมาย (target cell) ได้โดยที่ยาที่ถูกห่อหุ้มในไลโปโซมไม่ถูกทำลาย ดังนั้นจึงสามารถใช้เทคนิคการทำไลโปโซมเตรียมยารักษาโรคต่างๆ ได้หลายโรค (8,39-42) เช่น

1. รักษาโรคพยาธิในตับและม้าม ทั้งนี้เพราะการกระจายตัวของไลโปโซมในร่างกาย ส่วนใหญ่จะไปที่ตับและม้าม

2. รักษาโรคทางเดินหายใจ ไลโปโซมที่มีส่วนประกอบเป็นไดพาร์มิโตอิลฟอสฟาติดิลโคลีน และไดพาร์มิโตอิล ฟอสฟาติดิลกลีเซอรอล (Dipalmitoyl Phosphatidyl glycerol) จะช่วยพายาไปที่ปอดได้และทำให้อาการและระบบการทำงานของทางเดินหายใจดีขึ้น

3. รักษาโรคโลหะเป็นพิษ เช่นเมื่อนำ chelating agents มาเตรียมในรูปไลโปโซมแล้วฉีดเข้าเส้นเลือดดำของหนูทดลองพบว่าสามารถดึงพลูโตเนียม (plutonium) ออกจากตับและโครงกระดูก และดึงปรอท (Mercury) จากไตของหนูที่เป็นโรคโลหะเป็นพิษได้

4. ใช้เตรียมยาที่ถูกทำลายโดยระบบทางเดินอาหารเพื่อนำมาให้ทางปาก เช่น เมื่อเตรียมอินซูลิน (insulin) ในรูปไลโปโซมแล้วให้ทางปากแก่หนูทดลอง พบว่าสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้

5. ใช้ยืดเวลาการออกฤทธิ์ของยา (prolong action) เพราะการขจัดยา (eliminate) ออกจากร่างกายในรูปไลโปโซมจะช้ากว่าการขจัดยาที่ให้ในรูปอิสระ

6. ใช้รักษาโรคมะเร็ง เช่น เมื่อเตรียมแอคติโนมัยซินดี (Actinomycin D) ในรูปไลโปโซม นำไปฉีดในหนูทดลองที่เป็นมะเร็ง พบว่ายาจะอยู่ในกระแสเลือดได้นานขึ้นและอัตราการตายของหนูทดลองลดลง

7. ใช้ลดปัญหาการให้เลือด เช่นการนำเทคนิคการทำไลโปโซมไปใช้กับเลือด (hemolysate) เพื่อทำเลือดเทียม เมื่อนำเลือดเทียมที่เตรียมได้นี้ไปทดสอบคุณสมบัติการไหล (Flow property), การนำออกซิเจน (oxygen binding), ความเป็นพิษ (toxicity) และคุณสมบัติต่างๆ ของเมมเบรน พบว่าได้ผลเป็นที่น่าพอใจ

8. ใช้ในการให้ภูมิคุ้มกัน เช่น การนำท็อกซอยด์ป้องกันโรคคอตีบ (diphtheria toxoid) มาเตรียมในรูปแบบที่เป็นไลโปโซมโดยใช้สารพวกฟอสฟาติดิล อีทาโนลามีน หรือไลโซฟอสฟาติดิล อีทาโนลามีน (lysophosphatidyl ethanolamine) เป็นตัวห่อหุ้ม จะให้ภูมิคุ้มกันโรคคอตีบได้สูงสุด

<u>วัตถุประสงค์ของการวิจัย</u>

1. ศึกษาเทคนิคการเตรียมเตตานัสท็อกซอยด์ไมโครแคปซูลทั้งวิธีโคอาเซอร์เวชั่น และวิธีอินเตอร์เฟเชียลโพลีเมอร์ไรเซชั่น

2. พัฒนาเทคนิคในข้อ 1 ซึ่งเห็นว่าน่าจะนำมาใช้เตรียมเตตานัสท็อกซอยด์ไมโครแคปซูลได้ เช่น เปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของสารที่ใช้ห่อหุ้มไมโครแคปซูล เพื่อให้ได้ไมโครแคปซูลที่ให้เหมาะสมที่จะนำไปทำเป็นยาฉีด คือสามารถผ่านเข็มฉีดยาเบอร์ 25 ได้ (43)

3. ประเมินผลของเตตานัสท็อกซอยด์ไมโครแคปซูลที่เตรียมได้ โดยการวัดขนาดของไมโครแคปซูลที่เตรียมได้จากวิธีต่าง ๆ เปรียบเทียบกัน และประเมินผลทางชีวภาพ โดยเปรียบเทียบความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันต่อโรคบาดทะยักของเตตานัสท็อกซอยด์ไมโครแคปซูลเดี่ยว ๆ และเตตานัสท็อกซอยด์ไมโครแคปซูลที่ผสมกับแอดสอร์บเตตานัสท็อกซอยด์ โดยใช้แอดสอร์บเตตานัสท็อกซอยด์ที่ผลิตจำหน่ายโดยองค์การเภสัชกรรมเป็นมาตรฐาน

<u>ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย</u>

การวิจัยครั้งนี้เป็นการริเริ่มที่จะให้มีการผลิตยาฉีดเตตานัสท็อกซอยด์ไมโครแคปซูลมาใช้เพื่อลดปัญหาที่ประชาชนมีภูมิคุ้มกันต่อโรคบาดทะยักไม่เพียงพอด้วยสาเหตุที่ไม่ได้รับการฉีดเตตานัสท็อกซอยด์ให้ครบตามจำนวน ซึ่งถ้าหากสามารถผลิตยาฉีดเตตานัสท็อกซอยด์ไมโครแคปซูล ที่มีจำนวนครั้งการฉีดเพียงครั้งเดียวได้จะเป็นการประหยัดเวลาและสะดวกต่อผู้มารับการฉีดทั้งบุคคลทั่วไป และสตรีที่กำลังตั้งครรภ์ นอกจากนี้ยังจะเป็นแนวทางสำหรับการผลิตยาฉีดดีพีที (DPT-Diphtheria Pertussis Tetanus) สำหรับป้องกันโรคคอตีบ ไอกรน และบาดทะยักในเด็ก เพื่อลดจำนวนครั้งในการฉีดลงเช่นเดียวกัน