



บทที่ 1

บทนำ

การพัฒนาการผลิตยาในทางอุตสาหกรรมจำเป็นต้องมีการวิจัยเพื่อค้นคว้าปรับปรุงเทคนิคใหม่ ๆ เพื่อนำมาแก้ไขและปรับปรุงสูตรหรือตำรับยาให้มีประสิทธิภาพดีขึ้นเรื่อย ๆ ไมโครเอนแคปซูล (Microencapsulation) เป็นเทคนิคหนึ่งซึ่งได้มีการค้นคว้าวิจัยเพื่อนำมาใช้ประโยชน์ทางด้านอุตสาหกรรมยาเมื่อหลายปีมาแล้ว^(1,2) ทำให้สามารถผลิตยาตำรับใหม่ ๆ ที่มีความคงตัวดี มีการออกฤทธิ์เนิ่นช้า (sustained release) ได้^(3,4,5,6)

ไมโครแคปซูล (Microcapsules) คือผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการเคลือบอนุภาคขนาดเล็ก เช่น ตัวยา ซึ่งอาจเป็นของแข็ง ของเหลว หรือก๊าซ ด้วยสารเคลือบพอลิเมอร์ (polymer) ซึ่งอาจได้จากธรรมชาติหรือได้จากการสังเคราะห์ให้มีผนังที่บาง แต่แข็งแรงพอที่จะไม่เกิดการบวมสลายก่อนที่ตัวยาภายในจะถูกปลดปล่อยออกมา⁽⁷⁾ ขนาดของไมโครแคปซูลส่วนใหญ่มีตั้งแต่ 5-500 ไมโครมิเตอร์⁽⁶⁾ (micron) แต่อาจทำให้มีขนาดเล็กได้ถึง 0.5 ไมโครมิเตอร์^(2,8) หรือใหญ่ถึง 5000 ไมโครมิเตอร์^(2,6) ไมโครแคปซูลเป็นผงที่ลื่นไหลได้สะดวก (free flowing) สามารถนำไปตอกเป็นยาเม็ด (Tablet) บรรจุเป็นแคปซูล (Capsule) แขนงตะกอนในน้ำกระสาย (suspension) หรือผสมในตำรับขี้ผึ้งหรือครีม (ointment or cream) ได้⁽⁶⁾

ไมโครแคปซูลอาจมีรูปร่างได้หลายแบบ⁽⁵⁾ เช่น ทรงกลม (sphere) รูปไต (kidney shape) เป็นก้อน (aggregates) ซึ่งภายในอาจเป็นการถูกห่อหุ้มไว้เดี่ยว ๆ (mononucleus) หรือถูกห่อหุ้มไว้หลาย ๆ อนุภาค (multinucleus) ผนังที่เคลือบไมโครแคปซูลอาจเป็นชั้นเดียวหรือหลายชั้น ไมโครแคปซูลจึงทำหน้าที่ได้หลายประการ ดังนี้^(1,5,6,9,10)

1. เปลี่ยนจากของเหลวเป็นของแข็ง ในอุตสาหกรรมเครื่องสำอาง จะใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะเป็นผง แต่ภายในยังเป็นของเหลว เมื่ออบขยี้จะได้กลิ่นหอมออกมา
2. ลดการระเหยของสาร ทำให้สามารถเก็บสารที่ระเหยได้ง่ายไว้ภายในไมโครแคปซูล
3. ควบคุมการปล่อยตัวยา มีประโยชน์มากสำหรับอุตสาหกรรมยาและอุตสาหกรรมเคมีทางการเกษตรและปุ๋ย ยาฆ่าแมลง กำรนำตัวยามาเคลือบด้วยโพลีเมอร์ให้เป็นไมโครแคปซูลนั้น การเลือกเทคนิคการเตรียมที่เหมาะสม การเลือกสารห่อหุ้มที่เหมาะสม การปรับความหนา ความแข็งแรง และโครงสร้างของผนังของไมโครแคปซูล ตลอดจนการควบคุมการผลิตให้ไมโครแคปซูลมีขนาดที่ต้องการ จะสามารถใช้เป็นสิ่งประกอบในการกำหนดอัตราการปลดปล่อยตัวยาภายในผ่านผนังซึ่งทำหน้าที่เป็น semipermeable membrane ได้ โดยอาศัยขบวนการแพร่ผ่าน (diffusion)
4. ป้องกันปฏิกิริยาเคมี ไมโครแคปซูลจะป้องกันสารภายในจากสภาวะแวดล้อม เช่น ความชื้น ออกซิเจน และแสง ได้ ทำให้มีความคงตัวดีขึ้น และยังสามารถป้องกันปฏิกิริยาเคมีระหว่างตัวยา 2 ชนิดในตำรับเดียวกันได้ โดยนำสารตัวหนึ่งมาเคลือบให้เป็นไมโครแคปซูลแล้วจึงนำไปผสมกับตัวยาอีกชนิดหนึ่งในตำรับ
5. กลบรสที่ไม่พึงปรารถนา ตัวยาบางตัวมีกลิ่นและรสไม่ชวนรับประทาน เมื่อนำมาเคลือบเป็นไมโครแคปซูลจะแก้ปัญหานี้ได้
6. ลดความเป็นพิษของยา ยาบางชนิดที่มีฤทธิ์เป็นกรด เมื่อรับประทานแล้วเกิดการกัดกระเพาะอาหาร เช่น แอสไพริน (aspirin) เพรดนิโซโลน (prednisolone) อินโดเมธาซิน (Indomethacin) สามารถลดความเป็นพิษของยาเหล่านี้ได้โดยนำมาเตรียมเป็นไมโครแคปซูล จะช่วยให้ตัวยาสัมผัสกับกระเพาะอาหารได้น้อยลง

วิธีการเตรียมไมโครแคปซูล (Microencapsulation Process)

การเตรียมไมโครแคปซูลมีหลายวิธี การเลือกวิธีการผลิตจำเป็นต้องคำนึงถึงจุดประสงค์ของการนำไมโครแคปซูลไปใช้ คุณสมบัติของสารที่ถูกเคลือบไว้ภายใน (core materials) คุณสมบัติของสารที่ใช้เคลือบ (wall materials) เพื่อนำมาพิจารณาประกอบกันในการผลิต

ไมโครแคปซูลที่มีคุณสมบัติตามต้องการ

วิธีการเตรียมไมโครแคปซูล สามารถแบ่งได้เป็น 3 พวกใหญ่ ๆ คือ (2,5,6,9,10)

1. วิธีทางฟิสิกส์-เคมี (Physicochemical) ได้แก่การเกิดโคอาเซอร์เวชัน หรือการทำให้เกิดการแยกตัวของวัฏภาคเป็น 2 วัฏภาค (Coacervation or phase separation) ซึ่งมีทั้งการแยกวัฏภาคชนิดที่เป็นน้ำ (Aqueous phase separation) และการแยกวัฏภาคชนิดที่ไม่เป็นน้ำ (Non aqueous phase separation) ซึ่งอาจจะเกิดโดยลักษณะของโคอาเซอร์เวชันธรรมดา (Simple coacervation) หรือโคอาเซอร์เวชันชนิดเชิงซ้อน (Complex coacervation)

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

2. วิธีทางเคมี (Chemical) อาศัยการเกิดปฏิกิริยาเคมีของสารที่ใช้เคลือบ เช่น อินเตอร์เฟเชียลโพลีเมอร์ไรเซชัน (Interfacial polymerization) เกิดจากการทำปฏิกิริยาของสารพวก diacid chloride ได้แก่ sebacoyl dichloride กับสารพวก diamine ได้แก่ hexamethylene diamine จะเกิด polymerization ที่รอยต่อระหว่างผิวของของเหลว 2 ชนิดที่ไม่ผสมกัน หรืออีกวิธีคือ อินซิทู-โพลีเมอร์ไรเซชัน (In situ polymerization) เป็นการเกิด polymerization ที่ต่างจากวิธีแรกคือเกิดปฏิกิริยาข้างในหรือข้างนอก สารที่ใช้เป็นแกนอย่างใดอย่างหนึ่ง polymer film ที่เกิดขึ้นจะไม่ละลายหุ้มอยู่รอบ ๆ สารที่เป็นแกน

3. วิธีทางกลศาสตร์ (Mechanical) อาศัยความรู้ด้านเครื่องกลและเครื่องมือ เป็นวิธีการเคลือบคล้ายกับการเคลือบยาเม็ด เช่น แอร์ซัสเพนชัน (Air Suspension) การเคลือบโดยใช้หม้อเคลือบ (Pan coating) สเปรย์ตรายอิงและสเปรย์คอนจิลลิ่ง (Spray drying and Spray congeating) ขบวนการเพาเดอร์เบด (Powder Bed) ขบวนการมัลติออริฟิซ-เซนตริฟิวเกชัน (Multiorifice Centrifugation) การเคลือบ

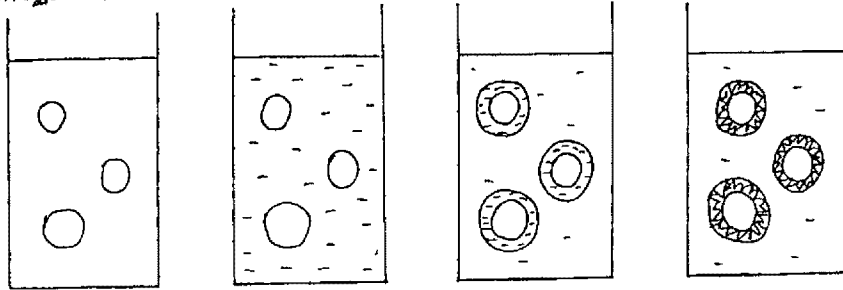
หรือห่อหุ้มโดยใช้ไฟฟ้าสถิตย์ (Electrostatic coating) และการเคลือบหรือห่อหุ้มภายในสุญญากาศ (Vacuum coating) เป็นต้น

โคอาเซอร์เวชัน หรือการแยกวัฏภาค(2,5,6,9,11)

โคอาเซอร์เวชัน เป็นการอธิบายถึงปรากฏการณ์การแยกวัฏภาคของคอลลอยด์ (colloidal system) โดยการนำความรู้พื้นฐานด้าน colloid sciences มาประยุกต์ใช้ นักวิทยาศาสตร์ชื่อ Bungenberg de Jong และ Kruyt ได้อธิบายถึงโคอาเซอร์เวชันว่า เป็นการแยกวัฏภาคของคอลลอยด์ออกเป็น 2 วัฏภาค วัฏภาคหนึ่งประกอบด้วยของเหลวที่มีคอลลอยด์อยู่เป็นจำนวนมาก เรียกว่า colloid rich phase อีกวัฏภาคหนึ่งมีคอลลอยด์อยู่น้อยมากหรือไม่มีเลย เรียกว่า equilibrium liquid การเกิดไมโครแคปซูลโดยวิธีนี้จึงต้องอาศัยการทำ colloid rich phase ให้กลายเป็นหยดเล็ก ๆ ห่อหุ้มด้วยวัสดุสำคัญไว้ภายในโดยอาศัยการคนตลอดเวลา จากนั้นจึงทำให้หยดเล็ก ๆ เหล่านี้แข็งตัวเป็นของแข็งด้วยวิธีการที่เหมาะสม จึงจะสามารถแยกไมโครแคปซูลซึ่งแข็งตัวแล้วออกมาและทำให้แห้งได้ด้วยขบวนการที่เหมาะสมต่อไป

การเตรียมไมโครแคปซูลโดยโคอาเซอร์เวชัน เกิดจากการนำตัวยาที่ต้องการเคลือบมาทำให้กระจายตัวในสารละลายของสารที่ใช้เคลือบ ซึ่งมักเป็นสารพวกโพลีเมอร์ การควบคุมการเกิดโคอาเซอร์เวชัน อาจทำได้หลายวิธี⁽⁵⁾ เช่นการเติมเกลือ (Electrolyte) การปรับสภาพ pH การเติมสารที่ชอบน้ำมากกว่า (more hydrophilic substances) เป็นต้น จะทำให้เกิดโคอาเซอร์เวชันที่สมบูรณ์ การคนจะทำให้วัฏภาคที่แยกตัวนั้นเกิดเป็นหยดเล็ก ๆ ห่อหุ้มรอบตัวยาสำคัญ ขนาดของไมโครแคปซูลขึ้นอยู่กับความหนืดของ colloid rich phase^(5,12,13) และอัตราเร็วของการคน^(5,14,15) จากนั้นเติมสารที่ทำให้เกิดการแข็งตัวหรือปรับอุณหภูมิ จะทำให้ไมโครแคปซูลมีความแข็งพอที่จะสกัดออกจากสารผสมได้^(1,2,5)

แผนภาพแสดงขั้นตอนและหลักการของการเกิดไมโครแคปซูลโดยวิธีโคอาเซอรัวชัน และการแยกวิญภาคชั้น (5,7)



การกระจาย
สารที่ถูก
เคลือบในน้ำ

การเติมสาร
เคลือบ

การเกิดโคอา
เซอรัว

การเกิดการแข็งตัว
ของผนัง กลายเป็น
ไมโครแคปซูล

จากนั้นแยกไมโครแคปซูลออกมาโดยการกรองหรือปั่นด้วยแรงเหวี่ยง (5,6,16) รินน้ำใสออก ทำให้แห้งด้วยวิธีการที่เหมาะสม (7,17) เช่น ไล่น้ำออกโดยการอบในอุณหภูมิที่พอเหมาะ หรือการเติมสารดึงน้ำ (dehydrating agent) จะได้ไมโครแคปซูลเป็นผงแห้งตามต้องการ

สภาวะที่จำเป็นในการเกิดโคอาเซอรัว (5,9)

การที่สารละลายของคอลลอยด์ สามารถเกิดโคอาเซอรัวชันได้ก็เนื่องจากการลดการละลายของคอลลอยด์ ซึ่งสามารถควบคุมได้หลายทาง เช่น

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

การเตรียมไมโครแคปซูลโดยวิธีโคอาเซอร์เวชันชนิดที่เป็นน้ำ มักใช้สำหรับสารหรือตัวยาที่ไม่ละลายน้ำหรือละลายน้ำได้น้อย^(1,13) เช่น พาราเซตามอล (Paracetamol) อินโดเมธาซิน (Indomethacin) วิตามินที่ละลายในไขมัน (fat soluble vitamins) สารที่ใช้เคลือบมักเป็นพอลิเมอร์ที่ละลายหรือพองตัวได้ในน้ำ⁽²⁾ เช่น อาเคเชีย (acacia) เจลละติน (gelatin) เพคติน (pectin) โซเดียมอัลจีเนต (sodium alginate) ไข่ขาว (albumin) เป็นต้น ส่วนโคอาเซอร์เวชันชนิดที่ไม่เป็นน้ำ มักใช้เตรียมไมโครแคปซูลของตัวยาที่ละลายน้ำได้ดี⁽²⁵⁾ เช่น วิตามินที่ละลายน้ำได้ (water soluble vitamins) โซเดียมฟีโนบาร์บิโทน (sodium phenobarbitone) แอสไพริน (aspirin) โปตัสเซียมคลอไรด์ (Potassium Chloride) เป็นต้น สารที่ใช้เคลือบมักเป็นสารพอลิเมอร์ที่ละลายได้ในตัวทำละลายอินทรีย์ เช่น เอธิลเซลลูโลส (ethyl cellulose) เซลลูโลสไนเตรท (cellulose nitrate) ไนลอน (nylon) ซิลิโคน (silicones) เป็นต้น นอกจากนี้โคอาเซอร์เวชันชนิดที่ไม่เป็นน้ำ ยังสามารถใช้เตรียมไมโครแคปซูลของยาที่มีปัญหาความคงตัวหรือปัญหาการละลายที่ขึ้นกับสภาพ pH ได้ด้วย⁽²⁵⁾

โคอาเซอร์เวชันชนิดธรรมดา^(2,5,6,9,11,16)

เป็นการเกิดโคอาเซอร์เวทในระบบที่มีคอลลอยด์เพียงชนิดเดียว ถ้าเป็นโคอาเซอร์เวทแบบที่เป็นน้ำ จะเกิดจากการดึงน้ำออกจากชั้นรอบ ๆ โมเลกุลของคอลลอยด์ โดยการเติมสารที่มีการละลายสูงกว่าคอลลอยด์ เช่น แอลกอฮอล์ (alcohol) โซเดียมซัลเฟต (sodium sulfate) และแอมโมเนียมซัลเฟต (ammonium sulfate) จะทำให้สารคอลลอยด์ เช่น เจลละติน (gelatin) เกิดสภาพการขาดน้ำจึงรวมตัวกันอย่างหนาแน่นแยกตัวเป็นโคอาเซอร์เวท กรณีของโคอาเซอร์เวทแบบที่ไม่เป็นน้ำจะเกิดจากการเพิ่มหรือลดอุณหภูมิ ทำให้โพลีเมอร์เกิดการละลายน้อยลง แยกตัวเป็นโคอาเซอร์เวทเกิดขึ้น เช่น การแยกตัวเป็นโคอาเซอร์เวทของเอธิลเซลลูโลสในสารละลายของไซโคลเฮกเซน (cyclohexane) เมื่อมีการลดอุณหภูมิ

โคอาเซอร์เวชันชนิดเชิงซ้อน^(1,2,5,6,9,16)

เป็นการเกิดโคอาเซอร์เวทในระบบที่มีคอลลอยด์มากกว่า 1 ชนิด กรณีของ

โคอาเซอร์เวตแบบที่เป็นน้ำ การปรับสภาพ pH จะทำให้คอลลอยด์ทั้ง 2 ชนิดมีประจุตรงข้ามกัน จับกันอย่างหลวม ๆ เป็นโคอาเซอร์เวตเกิดขึ้น ตัวอย่างเช่น การเติมสารละลายของอาเคเซีย (acacia) ลงในสารละลายของเจลาติน (gelatin) จากนั้นปรับสภาพ pH ให้ acacia มีประจุลบ gelatin มีประจุบวก จะเกิดการแยกชั้นเป็นโคอาเซอร์เวตเชิงซ้อน

กรณีของโคอาเซอร์เวตแบบที่ไม่เป็นน้ำ การเกิดโคอาเซอร์เวตจะเกิดจากการเติมโพลีเมอร์ตัวที่ 2 ซึ่งไม่เข้ากับโพลีเมอร์ตัวแรก หรือเกิดจากการทำให้เกิดปฏิกิริยาของโพลีเมอร์ 2 ชนิดไปเป็นสารประกอบเชิงซ้อน (5,6)

การเตรียมไมโครแคปซูลโดยวิธีโคอาเซอร์เวตชนิดที่เป็นน้ำแบบเชิงซ้อน

การเตรียมไมโครแคปซูลโดยวิธีนี้ นิยมใช้เจลาตินเป็นสารเคลือบหลัก (5,9)

เพราะมีคุณสมบัติเด่นหลายประการ คือ ละลายน้ำได้ ไม่เป็นพิษ ราคาถูก ทำให้เกิดผนังเคลือบที่ดี มีคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ที่เหมาะสมในการเกิดโคอาเซอร์เวชัน เช่น สารละลายของเจลาติน ถ้าถูกปรับสภาพ pH ให้ต่ำกว่าไอโซอิเล็กตริกพอยท์ (Isoelectric point) ของมัน จะทำให้เจลาตินมีประจุบวก (5,6,16,20,21) สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับคอลลอยด์ที่มีประจุลบ เช่น อาเคเซีย ได้ เป็นต้น

การเกิดโคอาเซอร์เวตเชิงซ้อนระหว่างเจลาตินกับคอลลอยด์ประจุลบอื่น (2,5)

เช่น เพคติน (pectin) โซเดียมอัลจีเนต (sodium alginate) สารลดแรงตึงผิวที่มีประจุลบ (negative charge surface active agent) หรือกรดอินทรีย์ที่มีแอซิดกรุป (acid group) ในโมเลกุล จะต้องอาศัยสภาวะที่เหมาะสมดังนี้ (5)

1. สารละลายของคอลลอยด์ทั้ง 2 ชนิด จะต้องเป็นชนิดเจือจาง
2. pH ของการเกิดโคอาเซอร์เวตต้องต่ำกว่าไอโซอิเล็กตริกพอยท์ของเจลาติน
3. อุณหภูมิในการเตรียมจะต้องสูงกว่าเจลพอยท์ (gel point) ของเจลาติน

เพื่อป้องกันการเกิดเจลเลชัน (gelation) และต้องไม่สูงเกินไปซึ่งจะทำให้เจลาตินเกิดการสลายตัวได้

4. ต้องไม่มีสารที่มีประจุอื่น ๆ ปะปนอยู่ เพราะจะรบกวนการเกิดโคอาเซอร์เวต

อิทธิพลต่าง ๆ ที่มีผลต่อการแข็งตัวของไมโครแคปซูล

การทำให้โคอาเชอร์เวทแข็งตัวไปเป็นไมโครแคปซูลนั้น อาจทำได้หลายวิธี อาจใช้คุณสมบัติทางกายภาพ เช่น การลดอุณหภูมิ^(1,5) ช่วยทำให้สารเคลือบที่ห่อหุ้มรอบด้วยยา (wall materials) เกิดการแข็งตัว หรือการเติมสารที่สามารถเกิดปฏิกิริยาเคมี เช่น การทำให้เกิดสะพานเชื่อม^(5,18,19) (cross linkage) ขึ้นระหว่างโมเลกุลของโพลีเมอร์ที่เป็นผนังหรือใช้เคลือบ ทำให้เกิดการสานเป็นร่างแห ซึ่งจะทำให้ผนังนั้นมีความแข็งเกร็ง (rigid) และมีสภาพพรุน (porosity) รวมทั้งความคดโค้ง (Tortuosity) เกิดขึ้น คุณสมบัติเหล่านี้บนผนังจะมีลักษณะแตกต่างกันไปแล้วแต่สภาวะและชนิดของสารที่ใช้เคลือบ ทำให้ผนังมีบทบาทในการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาออกจากไมโครแคปซูลได้ต่างกัน^(3,5,20)

การทำให้ผนังของไมโครแคปซูลแข็งตัว เป็นสิ่งจำเป็น เพื่อให้สามารถเก็บแยกไมโครแคปซูลที่เตรียมได้ให้เป็นผงแห้ง ซึ่งอาจทำได้หลายวิธีดังนี้^(5,9)

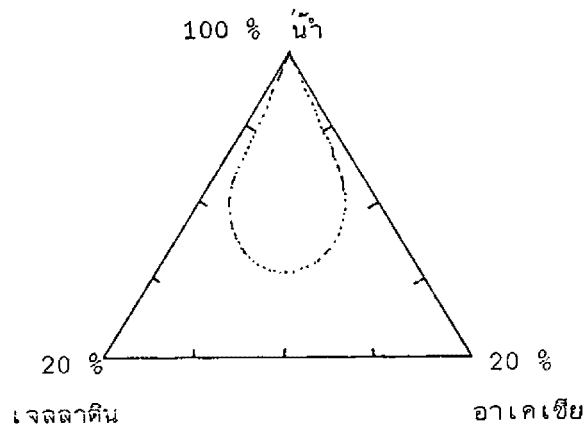
1. การใช้ฟอร์มัลดีไฮด์ (formaldehyde) หรือกลูตาราลดีไฮด์ (glutaraldehyde) เพื่อทำให้เกิดสะพานเชื่อม (cross linkage) ระหว่างโมเลกุลของเจลาติน ทำให้ได้ผนังที่แข็งเกร็ง (rigid) และมีความหนาแน่น

2. การใช้อลูมิเนียม (alum)
3. การใช้คอปเปอร์ซัลเฟต (Copper sulfate)
4. การใช้กรดแทนนิก (tannic acid) หรือกรดกาลลิก (gallic acid)
5. การลดอุณหภูมิ
6. การใช้รังสี

ความแข็งแรงของผนัง ลักษณะพื้นผิวของผนัง ตลอดจนคุณสมบัติในการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาภายในออกมา ขึ้นอยู่กับชนิด ความเข้มข้นของสารที่ใช้ทำให้ผนังแข็งตัว ระยะเวลาที่ทำให้เกิดการแข็งตัว รวมทั้งอุณหภูมิที่ใช้ทดลองด้วย^(14,15,18,22,23,24)

ในการเตรียมไมโครแคปซูลโดยอาศัยขบวนการโคอาเชอร์เวชันชนิดธรรมดาหรือชนิดแข็งชั้นก็ตาม จำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องศึกษาถึง Ternary phase diagram เพื่อหาปริมาณ

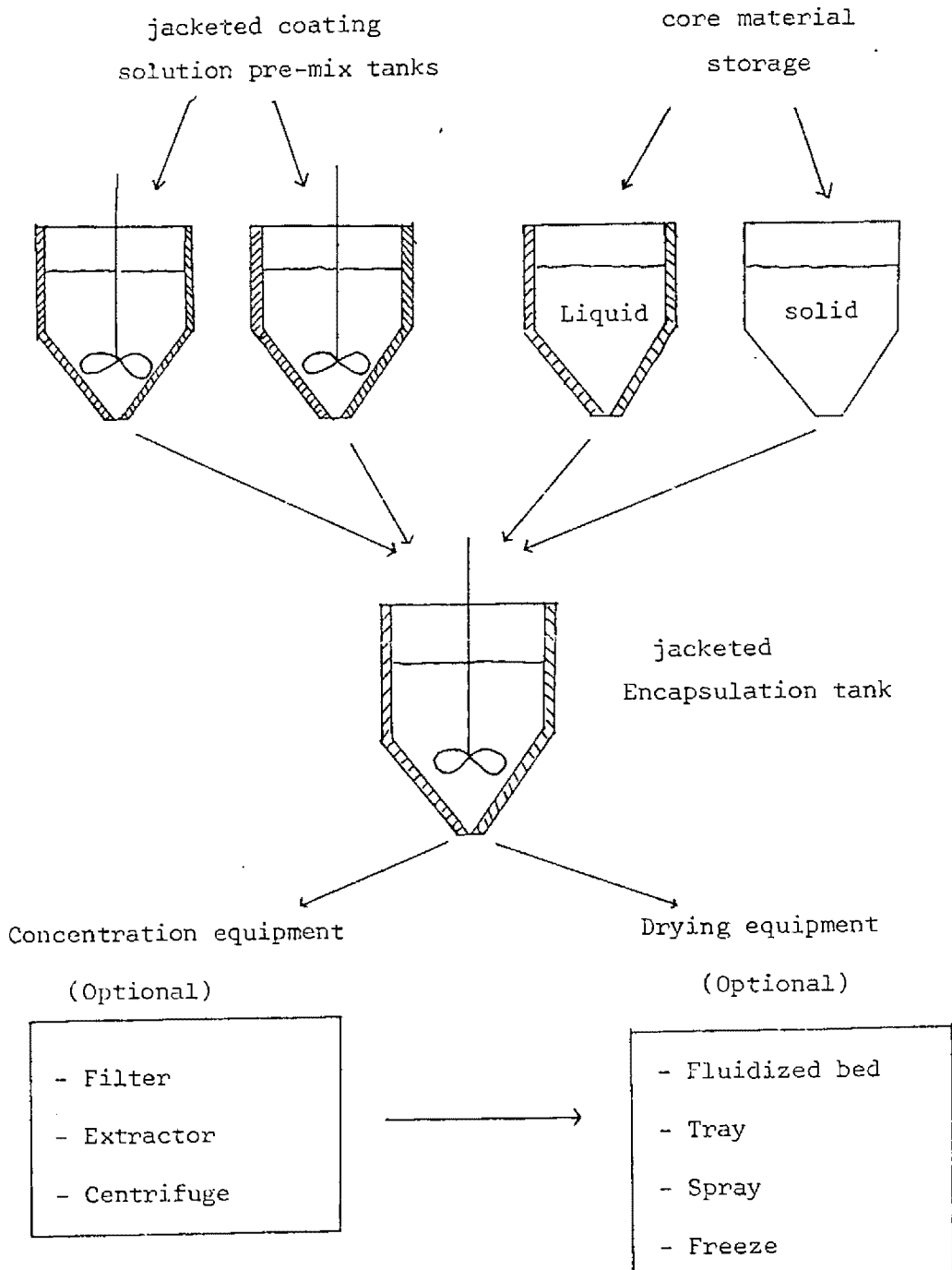
หรือความเข้มข้นที่สามารถทำให้เกิดโคอาเซอร์เวตเสียก่อน ดังรูป เป็นตัวอย่างของ ternary phase diagram ของการเกิดโคอาเซอร์เวตเชิงซ้อนของอะเคเซียและเจลาติน จะเห็นว่าบริเวณที่เกิดโคอาเซอร์เวตอยู่ในแถบของการใช้เจลาตินและอะเคเซียในความเข้มข้นต่ำ ๆ (5,7,16)



รูปแสดง Ternary phase diagram ของโคอาเซอร์เวตเชิงซ้อนระหว่าง เจลาตินกับอะเคเซีย



การเกิดโคอาเซอร์เวชันหรือการแยกชั้นทำได้โดยใช้เครื่องมือที่ใช้ผลิตในอุตสาหกรรมยา แบบธรรมดาทั่วไป ดังแสดงในรูป⁽⁹⁾



ลักษณะการปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกจากไมโครแคปซูล (3,26-40)

กลไกในการปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกจากไมโครแคปซูล มีผู้เสนอไว้ 2 แบบ คือ

1. การละลายจากผิวนอกเรื่อย ๆ ไปจนกระทั่งหมด (interfacial model)
2. การแพร่กระจายผ่านผนังหรือชั้นของสารละลายที่เข้มข้น (diffusion

model)

โดยทั่วไปการปลดปล่อยตัวยาสำคัญจากไมโครแคปซูลจะมีทั้ง 2 แบบขึ้นกับกรรมวิธีการเตรียม และผนังของไมโครแคปซูลที่ใช้ ซึ่งค่าอัตราการปลดปล่อยทั้งหมดจะขึ้นกับอัตราการปลดปล่อย 3 ขั้นตอน คือ

$$R_r = f (R_1 + R_2 + R_3)$$

R_r = อัตราการปลดปล่อยทั้งหมด

R_1 = อัตราการแพร่กระจายของตัวทำละลายผ่านผนัง เข้าไปละลายตัวยาสำคัญ

R_2 = อัตราการละลายของตัวยาสำคัญภายใน

R_3 = อัตราการแพร่กระจายของสารละลายตัวยาสำคัญผ่านออกสู่ภายนอกไมโครแคปซูล

ซึ่ง R_3 จะเป็นปัจจัยสำคัญในการควบคุมการปลดปล่อยของยาออกสู่ภายนอก

เมื่อพิจารณาจากกฎของการแพร่กระจาย (diffusion) ของ Fick's first law

$$\frac{dc}{dt} = -DA \frac{dx}{dl}$$

$\frac{dc}{dt}$ คืออัตราเร็วของการซึมผ่านหมายถึงจำนวนของตัวยาสำคัญที่ซึมผ่านต่อหน่วยเวลา

A คือพื้นที่ผิวที่ซึมผ่าน

D คือ diffusion coefficient

$\frac{dx}{dl}$ คือ concentration gradient

ภายใต้ sink condition จะได้

$$\frac{dc}{dt} \sim ADC$$

สำหรับไมโครแคปซูล

A = พื้นที่ผิวของไมโครแคปซูล

C = ความเข้มข้นของตัวยาภายใน

$$\ln (C_s - C) = -D.A.t + \ln C_s$$

C_s = ความเข้มข้นเริ่มต้นในแกน (core)

C = ความเข้มข้นในสารละลายภายนอก

เมื่อดัดแปลงมาเป็น Noyes-Whitney และ Nernst-Brunner จะได้สมการ

$$\frac{dc}{dt} = K (C_s - C) = \frac{A}{V} K_t (C_s - C) = \frac{A}{V} \frac{D}{h} (C_s - C)$$

เมื่อ V = ปริมาตรของ dissolution medium

h = ความหนาของชั้นที่ซึมผ่าน

เมื่อนำสมการนี้มาใช้กับไมโครแคปซูล

$$\frac{dc}{dt} = -DA \frac{(C_m - C_f)}{h}$$

C_m = ความเข้มข้นภายในไมโครแคปซูล

C_f = ความเข้มข้นใน dissolution medium

h = ความหนาของผนังไมโครแคปซูล

Luu Si-Nang et al. ได้นำเอาสมการของ Noyes-Whitney และ Brunner มารวมค่า tortuosity และ porosity coefficient เข้าไปจะได้

$$\frac{dc}{dt}_{\text{layer}} = \frac{DA_s}{V\delta} (C_\alpha - C)$$

$$\frac{dc}{dt}_{\text{coating}} = \frac{DA_{s'}}{Vh} \varepsilon (C_\alpha - C)$$

A_s และ $A_{s'}$ เป็นพื้นที่ผิวภายนอกไมโครแคปซูล

ε = porosity และ tortuosity coefficient

h = ความหนาของผนังไมโครแคปซูล

δ = ความหนาของชั้นที่มีการซึมผ่าน

V = ปริมาตรของสารละลาย

C_α = ค่าการละลายของตัวยา

C = ความเข้มข้นที่เวลา t

ความหนาของผนังไมโครแคปซูลจะขึ้นกับกรรมวิธีการผลิต กรณี Luu Si Nung ผนังของไมโครแคปซูลจะยาวบาง เมื่อเทียบกับรัศมีของไมโครแคปซูล ดังนั้นจึงตัดค่าความหนา ได้สมการ

$$\ln (C_\alpha - C) = - \frac{3Dm}{Vr_p} \left[\frac{(N)^b}{a} + \frac{\varepsilon}{h} \right] \cdot t + \text{constant}$$

เมื่อ r = รัศมีของไมโครแคปซูล

m = น้ำหนักของไมโครแคปซูล

p = ความหนาแน่นของไมโครแคปซูล

เมื่อคำนึงถึงอัตราการคน

$$C = C_o + KN^b$$

N = อัตราการคน

$a + b$ = ค่าคงที่

เมื่อ C_0 = ความเข้มข้นเมื่อมีการดูดซึม

$$C_0 = \frac{3Dm\epsilon C_\infty}{Vr\bar{p}h} \cdot t$$

$$\therefore k = \frac{3Dm C_\infty}{Vr\bar{p}a} \cdot t$$

เนื่องจาก tortuosity factor ชนิดและความหนาของผนังไมโครแคปซูลจะเป็นตัวควบคุมอัตราการปลดปล่อยของตัวยาจากไมโครแคปซูล และการเพิ่มระยะเวลาในการปลดปล่อยอาจทำได้โดยการเพิ่มรัศมีของตัวยา หรือการเพิ่มความหนาของผนังแคปซูล ถ้าหากการปลดปล่อยตัวยาจากผนังของไมโครแคปซูลไม่เปลี่ยนแปลงหรือเปลี่ยนแปลงน้อยมาก dissolution จะถูกควบคุมโดยอัตราการผ่านของตัวยาที่ละลายแล้วออกมาจากผนังแคปซูล

ถ้าพื้นที่ผิวเป็นค่าคงที่ การปลดปล่อยของตัวยาจาก tabletted wax matrix ภายใต้ sink condition จะได้

$$Q = \sqrt{D(2A - C_s) C_s t}$$

เมื่อ Q = น้ำหนักของตัวยาที่ถูกปลดปล่อยต่อพื้นที่ผิว 1 หน่วยที่เวลา t

D = diffusion coefficient ของยา

C_s = ค่าการละลายของยาใน ภูมิภาคตัวกลาง

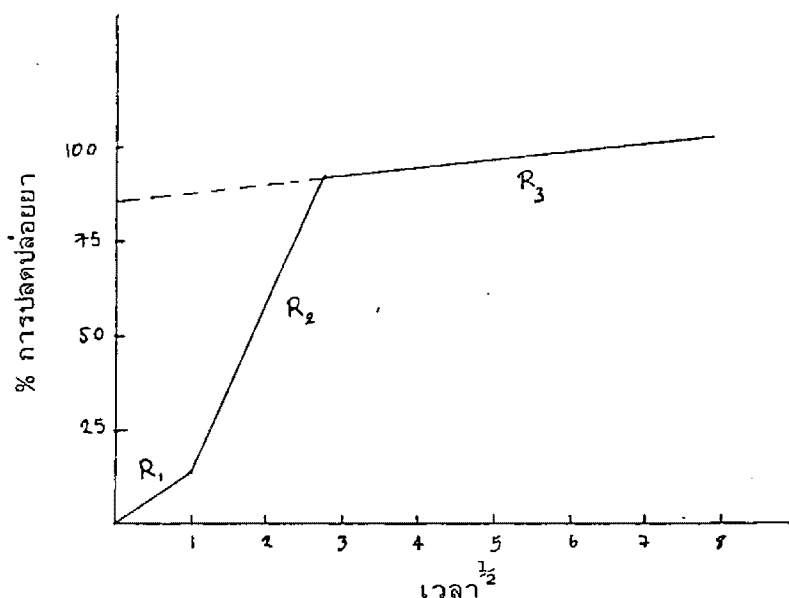
A = ความเข้มข้นของยาใน tablet

กรณีของไมโครแคปซูล ผนังจะเป็นรู ดังนั้นจึงนำค่า porosity (ϵ)

และ Tortuosity (T) มาร่วมด้วย

$$Q = \sqrt{\frac{D\epsilon}{T} (2A - \epsilon C_s) C_s t}$$

เมื่อเขียนกราฟระหว่าง Q และ $t^{\frac{1}{2}}$ จะได้กราฟเส้นตรงเช่นกัน ซึ่งแบ่งได้เป็นส่วน แต่แต่ละส่วนจะมีค่าความชัน (slope) เป็น k_1 , k_2 และ k_3 ตามลำดับ ดังรูป



รูปแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง % การปลดปล่อยยาและ เวลา^{1/2}

ดังนั้น อัตราการปลดปล่อยตัวยา จึงมี 3 ตอน คือ R_1 , R_2 และ R_3 เข้ามาเกี่ยวข้องด้วย R_1 จะเป็น lag time คือเมื่อตัวทำละลายแทรกหรือทะลุทะลวงผ่านผนังเข้าไปภายใน R_2 เป็นระยะที่มีการละลายตัวยาภายใน R_3 เป็นระยะที่มีการแพร่กระจายของตัวยาที่ละลายแล้วออกจากไมโครแคปซูลโดยผ่านผนัง ซึ่ง R_1 , R_2 และ R_3 จะขึ้นกับค่า k_1 , k_2 และ k_3 ตามลำดับ ซึ่งจะเห็นได้ว่า ความเข้มข้นของตัวยาภายในความหนาแน่นของผนังของไมโครแคปซูล ลักษณะสภาพพรุน (porosity) ความคดโค้ง (Tortuosity) พื้นที่ผิวในการละลายทั้งหมด (Total surface area) จะมีผลต่อค่า k_1 , k_2 และ k_3 หรือการปลดปล่อยตัวยาออกจากไมโครแคปซูล ดังนั้น การตัดแปลงสูตรทำให้อัตราส่วนของตัวยาต่อสารเคลือบเปลี่ยนแปลง รวมทั้งขนาดของไมโครแคปซูลจะมีผลต่อการปลดปล่อยตัวยาทั้งสิ้น จึงเห็นได้ว่าการศึกษเกี่ยวกับขนาดของผนังภายใน ลักษณะพื้นที่ผิวและความหนาของผนัง จะมีผลต่อการศึกษการปลดปล่อยตัวยาเป็นสิ่งที่ควรคำนึงถึง

การวัดอัตราการละลายของไมโครแคปซูล

ไมโครแคปซูลที่มีผนังที่ทำหน้าที่เป็น microdialysis wall ดังนั้นการศึกษอัตราการละลาย (dissolution test) จึงมีความสำคัญในการทราบว่าตัวยาภายในจะถูกปลดปล่อยออกมาตามเวลาที่ต้องการหรือไม่⁽³⁾ การทดลองโดยใช้ใบพัด (paddle) ตามวิธี

ใน USP XX, NF method II จึงเหมาะสมสำหรับไมโครแคปซูลมากกว่าการใช้ตะกร้า (41,42) (basket) การคนสารละลายซึ่งมีรูปแบบการไหลวนของสารละลาย (flow pattern of medium) ที่เหมาะสมจะทำให้ผงไมโครแคปซูลกระจายได้อย่างสม่ำเสมอและทั่วถึง (42)

อิทธิพลที่มีผลต่อการศึกษาอัตราการละลายของตัวยา มีดังนี้ (27,40,43-46)

1. การไหลวนของสารละลาย ลักษณะใบพัดที่ใช้คนสารละลาย อัตราเร็วในการคน ขนาดและรูปร่างของภาชนะที่บรรจุสารละลาย จะมีผลต่อรูปแบบการไหลวน (flow pattern) ของสารละลายทั้งสิ้นซึ่งจะมีผลต่อค่าที่นำไปวิเคราะห์ปริมาณเนื้อยาได้
2. ตัวทำละลายที่เลือก ความหนืดของสารละลาย สภาพ pH -แรงดึงผิวของสารละลาย จะมีผลต่ออัตราการละลายของตัวยาต่างกัน
3. คุณสมบัติของตัวยา ขนาดอนุภาคของผงยา คุณสมบัติทางกายภาพของผงยา จะมีผลทำให้อัตราการละลายต่างกัน
4. อุณหภูมิ อุณหภูมิจะมีผลทำให้ตัวยาละลายได้มากน้อยต่างกัน การทดลองจึงต้องควบคุมให้มีอุณหภูมิใกล้เคียงกับในร่างกายคือ $37 \pm 0.5^{\circ} \text{C}$ โดยใช้อ่างน้ำควบคุมอุณหภูมิ

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาอิทธิพลต่าง ๆ ที่มีผลต่อการเตรียมอินโดเมธาซินไมโครแคปซูลโดยใช้เจลละดิน ที่มี bloom number ต่าง ๆ การเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนตัวยาต่อสารเคลือบต่าง ๆ กัน การใช้สารที่ทำให้ผนังไมโครแคปซูลแข็งตัว ตลอดจนระยะเวลาในการแข็งตัวของไมโครแคปซูล ซึ่งอิทธิพลเหล่านี้จะมีผลต่อคุณภาพของไมโครแคปซูลที่เตรียมได้ต่าง ๆ กัน โดยเฉพาะคุณสมบัติในการปลดปล่อยตัวยาออกมา
2. ศึกษาแนวทางในการเตรียมผงยาในรูปของไมโครแคปซูล ซึ่งสามารถนำไปแก้ปัญหาวางอย่างของตัวยาได้ เช่น ลดความระคายเคืองเฉพาะที่ต่อระบบทางเดินอาหารซึ่งเป็นอาการข้างเคียงของยาอินโดเมธาซิน (47) นอกจากนี้ยังเป็นแนวทางในการศึกษาผลที่จะมีต่อการออกฤทธิ์เนิ่นช้า (sustained release) ของยาได้

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัยนี้

การวิจัยครั้งนี้เป็นความริเริ่มใหม่ในการผลิตยาในรูปของไมโครแคปซูลโดยวิธี โคอาเซอร์เวชัน สำหรับอุตสาหกรรมผลิตยาในประเทศไทย โดยเน้นการเลือกหาสารที่หาได้ง่าย ราคาถูก นำมาผลิตด้วยเทคนิคและเครื่องมือที่มีใช้ในประเทศ เพื่อเป็นแนวทางสำหรับอุตสาหกรรมผลิตยาในประเทศ นำไปแก้ปัญหาของยาบางตัวได้ เช่น อินโดเมธาซิน ซึ่งเป็นตัวยาที่มีผลต่อการรักษาโรคปวดข้อได้ผลดี ราคาถูก แต่มีปัญหาเรื่องฤทธิ์ข้างเคียงที่ค่อนข้างรุนแรงต่อระบบทางเดินอาหาร⁽⁴⁷⁾ ทำให้ต้องใช้ยาลดกรด (antacid) ร่วมด้วย ซึ่งยาลดกรดจะทำให้การดูดซึมของยาเข้าสู่ร่างกายลดลง^(48,49) ประสิทธิภาพการรักษาโรคจะลดลงด้วย ไมโครแคปซูลจะสามารถลดความระคายเคืองดังกล่าวได้ เพราะตัวยาถูกหุ้มไว้ด้วยสารเหนียว และจะปลดปล่อยตัวยาออกมาทีละน้อยพร้อมทั้งดูดซึมเข้าสู่ร่างกายในขณะเดียวกัน จึงไม่จำเป็นต้องใช้ยาลดกรดร่วมด้วย นอกจากนี้จากเทคนิคที่ศึกษาริชย์ได้ ยังนำไปใช้ประโยชน์ในการเป็นข้อคิดและแนวทางในการปรับปรุงยาให้มีฤทธิ์เน้นเข้าได้อีกด้วย เพื่อให้คนไข้ไม่ต้องใช้ยาบ่อยครั้งเกินไป และป้องกันการสัมผัสประทานยาของคนไข้ จึงช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรค