อนุภาคระดับไมโครของไคโตซานสำหรับใช้เป็นระบบนำส่งยาแบบควบคุมการปลดปล่อย
Chitosan Microparticles for Use as Controlled Release Drug Delivery Systems

น้อย เนียมสา*
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม
Noi Niamsa*
Department of Chemistry, Faculty of Science, Mahasarakham University

บทคัดย่อ

ในระยะเวลา 20 ปีที่ผ่านมา ไคโตซานซึ่งเป็นพอลิเมอร์แตกสลายทางชีวภาพได้นั้นมีการศึกษาอย่างกว้างขวางในการใช้เป็นระบบนำส่งยาแบบควบคุมการปลดปล่อย เพื่อให้ได้อัตราการปลดปล่อยยาที่จำเพาะต่างๆ โดยอนุภาคระดับไมโครของไคโตซานที่ได้รับความสนใจอย่างมากสำหรับใช้เป็นระบบนำส่งยาดังกล่าวนั้นสามารถเตรียมได้ด้วยเทคนิคหลายแบบจากสารละลายไคโตซาน ในบทความนี้จะได้สรุปและวิจารณ์ถึงเทคนิคการเตรียมอนุภาคระดับไมโครของไคโตซานสำหรับนำส่งยา นอกจากนี้ยังได้กล่าวครอบคลุมถึงการเชื่อมขวางไคโตซานและพฤติกรรมการปลดปล่อยยาด้วย

คำสำคัญ : พอลิเมอร์แตกสลายทางชีวภาพได้ ไคโตซาน อนุภาคระดับไมโคร ระบบนำส่งยา

Abstract

Within the past 20 years, chitosan is a biodegradable polymer that has been widely studied for use as controlled release drug delivery systems. The concept of controlled release drug delivery has been used to obtained specific drug release rates. Chitosan microparticles are the most interested for this purpose that prepared from aqueous chitosan solution by various techniques. Within this review, an overview on preparation techniques of chitosan microparticles for drug delivery is summarized and discussed. In addition the chitosan cross-linking and the drug release behaviors have been covered.

Keywords : biodegradable polymers, chitosan, microparticles, drug delivery systems

***E-mail:** nniamsa@gmail.com

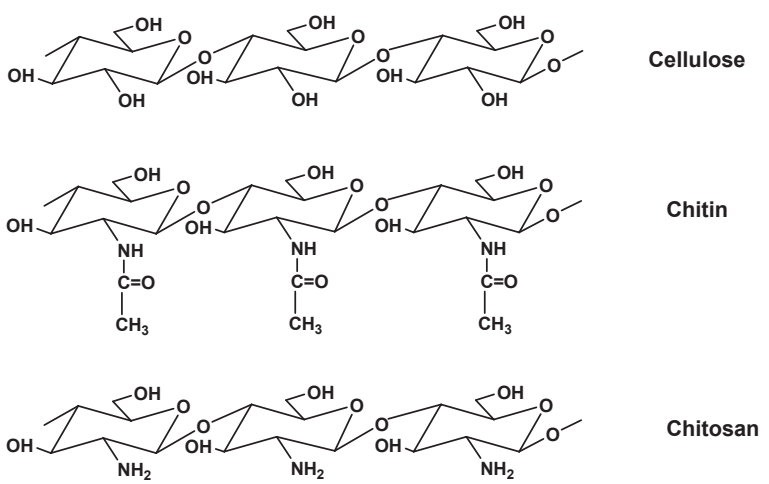
บทนำ

พอลิเมอร์แตกสลายทางชีวภาพได้ (biodegradable polymers) เป็นพอลิเมอร์ที่สามารถแตกสลายได้ด้วยการกระทำของสิ่งมีชีวิตขนาดเล็ก เช่น แบคทีเรีย และเอนไซม์ เป็นต้น หรือสามารถแตกสลายได้ด้วยปฏิกิริยาไฮโดรไลซีส หากมีการใช้งานในร่างกายสิ่งมีชีวิตผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นจากการแตกสลายอาจถูกกำจัดออกจากร่างกายได้โดยตรง เช่น กำจัดออกทางปัสสาวะ เป็นต้น หรือ อาจเข้าสู่กระบวนการเมตาบอลิซึมในร่างกายก่อนถูกกำจัดออกมาในรูปของคาร์บอนไดออกไซด์และน้ำ (Barrows, 1991) โดยพอลิเมอร์แตกสลายทางชีวภาพมีทั้งพอลิเมอร์ธรรมชาติ เช่น แป้ง (starch) ไหม (silk) ไคติน (chitin) และไคโตซาน (chitosan) เป็นต้น และพอลิเมอร์สังเคราะห์ เช่น พอลิ (ไกลโคลิกแอซิด) และพอลิ (แล็กติกแอซิด) เป็นต้น สำหรับการประยุกต์ใช้งานพอลิเมอร์แตกสลายทางชีวภาพได้เหล่านี้นั้น ปัจจุบันส่วนใหญ่มีการวิจัยและประยุกต์ใช้งานทางการแพทย์ ได้แก่ ไหมเย็บแผล และท่อนำเส้นประสาท เป็นต้น และทางเภสัชกรรม ได้แก่ ระบบนำส่งยาแบบควบคุมการปลดปล่อย เป็นต้น โดยการที่สามารถแตกสลายทางชีวภาพในร่างกายสิ่งมีชีวิตได้ทำให้ไม่ต้องมีขั้นตอนการนำวัสดุพอลิเมอร์เหล่านี้ออกจากร่างกายภายหลังการใช้งานเสร็จสิ้น ซึ่งนับเป็นข้อดีที่สำคัญของพอลิเมอร์แตกสลายทางชีวภาพได้ โดยพอลิเมอร์ธรรมชาติมีราคาถูกและหาได้ง่ายกว่า จึงได้รับความสนใจในการประยุกต์ใช้งานในด้านต่างๆ อย่างแพร่หลาย โดยในบทความนี้จะได้กล่าวถึงการประยุกต์ใช้ไคโตซานที่เป็นพอลิเมอร์ธรรมชาติชนิดหนึ่งเป็นระบบนำส่งยาแบบควบคุมการปลดปล่อยในรูปแบบของอนุภาคระดับไมโคร (microparticles) ด้วยเทคนิคการเตรียมอนุภาคแบบต่างๆและจะได้กล่าวถึงการเชื่อมขวาง (cross-linking) และกลไกการปลดปล่อยยาจากอนุภาคระดับไมโครนี้ด้วย

ไคโตซาน

ไคโตซานเตรียมได้จากไคตินด้วยการทำปฏิกิริยาขจัดหมู่อะเซทิล (de-acytlation) โดยการใช้ด่างเข้มข้น หรือ เอนไซม์ (Kean & Thanou, 2010) ไคตินที่เป็นองค์ประกอบของเปลือกของสัตว์จำพวกแมลง ปู กุ้ง และแกนหมึก เป็นต้น นั้นเป็นพอลิเมอร์ที่มีมากในธรรมชาติเป็นอันดับสองรองจากเซลลูโลส ดังนั้นไคโตซานจึงจัดเป็นพอลิเมอร์ชีวภาพสำคัญที่มีมากในธรรมชาติอีกชนิดหนึ่งด้วย โครงสร้างทางเคมีของ เซลลูโลส ไคติน และไคโตซาน ได้แสดงเปรียบเทียบในภาพที่ 1 โดยแกนหลักของโมเลกุลของไคตินและไคโตซานมีโครงสร้างของสายโซ่หลักที่เหมือนกัน แต่แตกต่างกันที่หมู่แทนที่ที่คาร์บอนตำแหน่งที่สองในวงแหวนไพราโนส คือ หน่วยของไคตินมีหมู่แทนที่ คือ หมู่อะเซทาไมด์ (acetamide group, $-NHC(O)CH_3$) ขณะที่หน่วยของไคโตซานมีหมู่แทนที่ คือ หมู่อะมิโน (amino group, $-NH_2$)

ไคโตซานละลายในสารละลายกรดอินทรีย์อ่อน เช่น กรดอะซิติก และกรดแล็กติก เป็นต้น จึงทำการขึ้นรูปในสภาวะสารละลายได้ และไคโตซานยังมีสมบัติในการต้านจุลชีพ (antimicrobial) ที่ดีกว่าไคติน (Zheng & Zhu, 2003) ตัวอย่างการประยุกต์ใช้งานในด้านต่างๆ ของไคโตซาน ได้แก่ ฟิล์มห่อหุ้มอาหาร วัสดุเคลือบ



ภาพที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของเซลลูโลส ไคติน และไคโตซาน

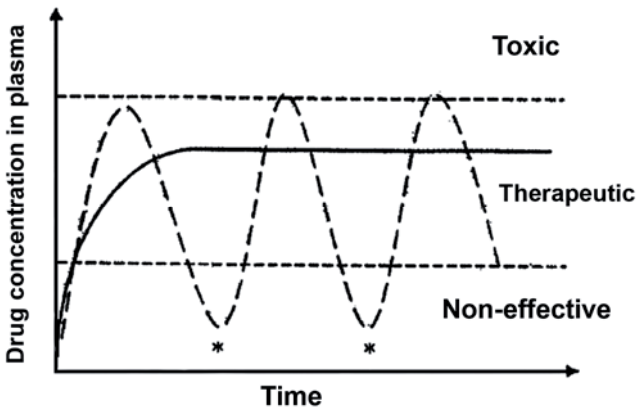
อาหารที่สามารถรับประทานได้ วัสดุบำบัดน้ำเสีย วิศวกรรมเนื้อเยื่อ อุปกรณ์ศัลยกรรมกระดูก วัสดุปิดบาดแผล และระบบนำส่งยาแบบควบคุมการปลดปล่อย เป็นต้น

การบวมตัวของไคโตซานควบคุมได้ด้วยการเชื่อมขวางที่ทำให้ไคโตซานมีโครงสร้างโมเลกุลแบบร่างแห (cross-linked structure) โดยไคโตซานมีการบวมตัวลดลงเมื่อระดับการเชื่อมขวาง (degree of cross-linking) เพิ่มขึ้น ระดับการเชื่อมขวางหมายถึง ปริมาณโมเลกุลของไคโตซานที่ถูกเชื่อมขวาง ซึ่งขึ้นอยู่กับอัตราส่วนสารเชื่อมขวางและระยะเวลาการเชื่อมขวาง สารเชื่อมขวางที่สำคัญของไคโตซาน ได้แก่ กลูตาราลอัลดีไฮด์ (glutaraldehyde) (Gonçalves *et. al*., 2005) ไตรพอลิฟอสเฟต (tripolyphosphate) (Mi *et. al*., 2003) และเจไนพิน (genipin) (Muzzarelli, 2009) เป็นต้น โดยกลูตาราลอัลดีไฮด์และเจไนพินจะเกิดการเชื่อมขวางที่หมู่อะมิโนของไคโตซาน เป็นการเชื่อมขวางด้วยพันธะโควาเลนท์ ขณะที่ไตรพอลิฟอสเฟตจะแตกตัวเป็นประจุลบทำให้เกิดการเชื่อมขวางแบบไอออนิกที่หมู่อะมิโนของไคโตซาน ซึ่งการเชื่อมขวางด้วยพันธะโควาเลนท์ทำให้ไคโตซานเกิดโครงสร้างโมเลกุลแบบร่างแหที่แข็งแรงกว่าการเชื่อมขวางด้วยพันธะไอออนิก สารเชื่อมขวางที่ไม่เกิดปฏิกิริยาที่ตกค้างอยู่อาจมีความเป็นพิษเมื่อนำไปใช้งาน โดยพบว่าเจไนพินมีความเป็นพิษน้อยกว่ากลูตาราลอัลดีไฮด์มาก ในปัจจุบันเจไนพินจึงได้รับความสนใจอย่างมากในการใช้เป็นสารเชื่อมขวางไคโตซาน

ระบบนำส่งยาแบบควบคุมการปลดปล่อย

ระบบนำส่งยาที่ใช้ในปัจจุบันเป็นระบบนำส่งยาแบบเดิมที่มีการปลดปล่อยยาออกมาอย่างรวดเร็วเมื่อมีการให้ยา ภาพที่ 2 แสดงการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของยาในร่างกายผู้ป่วยที่มีการให้ยาด้วยระบบนำส่งยาแบบเดิม (----) กับระบบนำส่งยาแบบควบคุมการปลดปล่อย (——) โดยทั่วไปแล้วผู้ทำการรักษาจะต้องควบคุมความเข้มข้นของยาในร่างกายหรือในพลาสมาของผู้ป่วย ให้อยู่ในช่วงของการรักษา (therapeutic) เพื่อให้ยาเกิดผลในการรักษาดีที่สุด เพราะหากความเข้มข้นของยามีค่าสูงกว่าช่วงของการรักษาอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการข้างเคียงที่เป็นพิษ (toxic) จากการได้รับยาเกินขนาด และหากความเข้มข้นของยามีค่าต่ำกว่าช่วงของการรักษาจะทำให้ยาไม่มีประสิทธิภาพในการรักษา (non-effective) สำหรับการควบคุมความเข้มข้นของยาในร่างกายจากระบบนำส่งยาแบบเดิมเพื่อให้อยู่ในช่วงของการรักษานั้นทำได้โดยให้ยาแก่ผู้ป่วยหลายครั้งหรือเป็นช่วงๆ ในการรักษา ทำให้ความเข้มข้นของยามีการเปลี่ยนแปลงขึ้น-ลงแบบฟันเลื่อยของเส้นประ ดังแสดงในภาพที่ 2 โดยความเข้มข้นของยาจะมีค่ามากขึ้นเมื่อมีการให้ยาในแต่ละครั้ง ซึ่งบางครั้งอาจทำให้ความเข้มข้นของยามีค่าสูงกว่าช่วงของการรักษาจนเกิดอาการข้างเคียงที่เป็นพิษ จากนั้นความเข้มข้นของยาจะมีค่าลดลง ซึ่งบางครั้งอาจมีค่าลดลงต่ำกว่าช่วงของการรักษา

สำหรับระบบนำส่งยาแบบควบคุมการปลดปล่อย ยาจะถูกปลดปล่อยออกมาจากระบบนำส่งยาอย่างชะลอทำให้ความเข้มข้นของยามีค่าอยู่ในช่วงของการรักษาตลอดระยะเวลาของการปลดปล่อย โดยแสดงการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของยาได้ดังเส้นทึบ (——) ในภาพที่ 2 ซึ่งนอกจากจะเป็นการช่วยลดการเกิดอาการข้างเคียงที่เป็นพิษจากการได้รับยาเกินขนาดแล้ว ยังเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพในการบริหารการใช้ยาและลดความถี่ในการให้ยาด้วย

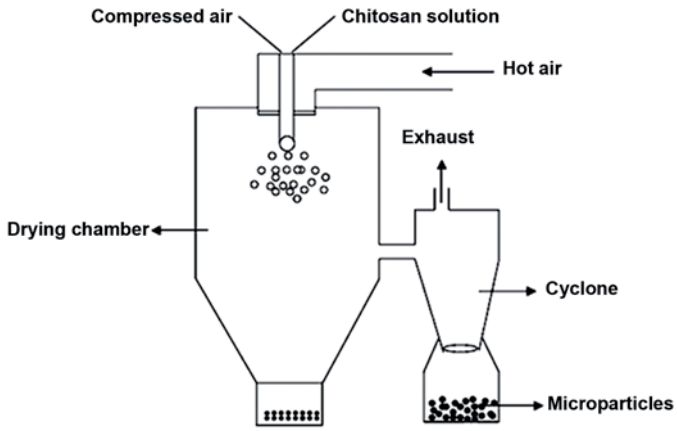


ภาพที่ 2 การเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของยาในร่างกายผู้ป่วยที่เวลาต่างๆ เมื่อมีการให้ยาด้วยระบบนำส่งยาแบบเดิม (----) กับแบบควบคุมการปลดปล่อย (——) (Edlund & Albertsson, 2002)

สำหรับรูปแบบของระบบนำส่งยาแบบควบคุมการปลดปล่อยนั้นยาถูกหุ้มหรือกระจายตัวในไคโตซานในรูปแบบต่างๆ ได้แก่ เจล อนุภาค เส้นใย และฟิล์ม เป็นต้น ซึ่งรูปแบบที่มีการศึกษาวิจัยมากที่สุด คือ อนุภาคระดับไมโครที่มีขนาดอยู่ในช่วง 1-1,000 ไมครอน

เทคนิคการเตรียมอนุภาคระดับไมโครของไคโตซานที่บรรจุยา

การเตรียมอนุภาคระดับไมโครของไคโตซานที่บรรจุยา (drug-loaded chitosan microparticles) มีหลายเทคนิค ส่วนใหญ่ใช้



ภาพที่ 3 การเตรียมอนุภาคระดับไมโครของไคโตซานด้วยเทคนิคการพ่นแห้ง (Agnihotri *et. al*., 2004)

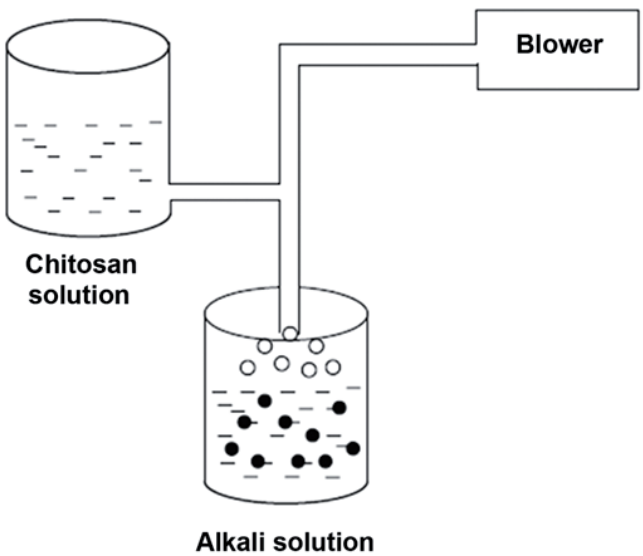
ในการบรรจุยาที่ละลายน้ำได้ เนื่องจากยาที่ละลายน้ำได้ดีจะไม่แยกวัฏภาคกับไคโตซานซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำ ตัวอย่างเทคนิคที่สำคัญ มีดังนี้

1. เทคนิคการพ่นแห้ง (Spray drying)

เป็นเทคนิคที่เร็วและสะดวกในการใช้เตรียมผง หรือ อนุภาคของแข็งของตัวถูกละลายจากสารละลาย ส่วนใหญ่มีการใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย โดยการพ่นสารละลายไคโตซานเป็นหยดเล็กๆ เข้าสู่ถังที่มีอุณหภูมิช่วง 40-80 องศาเซลเซียล ทำให้น้ำในหยดของสารละลายไคโตซานระเหย และไคโตซานแข็งตัวเป็นอนุภาค (He *et. al*., 1999) ดังแสดงในภาพที่ 3 ซึ่งขนาดของอนุภาคขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของสารละลาย เส้นผ่านศูนย์กลางของหัวพ่น และความดันที่ใช้พ่น สำหรับการบรรจุยาในอนุภาคสามารถทำได้ 2 วิธี คือ ทำการละลายยาในสารละลายไคโตซานก่อนการพ่นแห้ง หรือ ทำการดูดซับยาเข้าสู่อนุภาคที่แขวนลอยอยู่ในสารละลายยา อนุภาคที่เตรียมได้มีขนาดประมาณ 100 ไมครอน เทคนิคนี้มีข้อดี คือ สามารถเตรียมอนุภาคได้ในปริมาณมากอย่างต่อเนื่อง แต่มีข้อเสียที่สำคัญ คือ มีการใช้อุณหภูมิสูงที่อาจส่งผลให้เกิดการสลายตัวของยาบางชนิดที่ไม่เสถียรต่อความร้อน และเครื่องมือมีราคาแพง

2. เทคนิคการตกตะกอน (Precipitation)

ไคโตซานจะตกตะกอนเมื่อค่าพีเอชในสารละลายอยู่ในช่วงเบส ดังนั้นอนุภาคของไคโตซานสามารถเตรียมได้โดยการหยด หรือ พ่นสารละลายไคโตซานลงสู่สารละลายเบสที่มีการปั่นกวน อนุภาคไคโตซานจะแข็งตัว ดังแสดงในภาพที่ 4 ซึ่งทำให้ได้อนุภาคที่มีขนาดใหญ่ประมาณ 0.5-1.0 มิลลิเมตร แต่อุปกรณ์การเตรียมมีราคาถูก โดยการเชื่อมขวางและการบรรจุยาสามารถทำได้ 2 แบบเช่นเดียวกัน คือ ก่อนการเตรียมอนุภาค โดยทำการเชื่อมขวางสารละลายไคโตซานและละลายยาในสารละลายไคโตซานก่อนการเตรียมอนุภาค หรือ ภายหลังการเตรียมอนุภาค โดยทำการแช่อนุภาคไคโตซานที่เตรียมได้ในสารละลายสารเชื่อมขวางและสารละลายยาเพื่อให้เกิดการดูดซับสารเหล่านี้

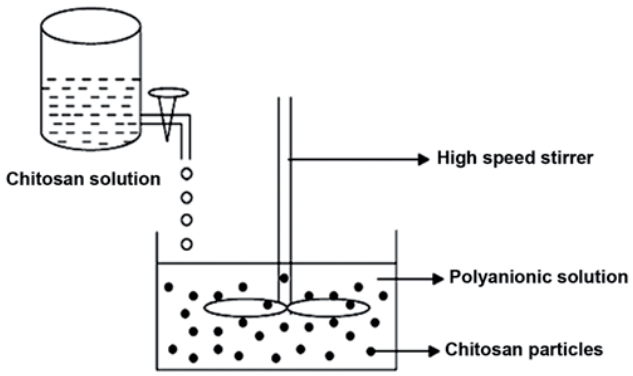


ภาพที่ 4 การเตรียมอนุภาคระดับไมโครของไคโตซานด้วยเทคนิคการตกตะกอน (Agnihotri *et. al*., 2004)

3. เทคนิคการเกิดเจลแบบไอออนิก (Ionic gelation)

เทคนิคนี้เป็นการเตรียมอนุภาคของไคโตซานโดยอาศัยการเชื่อมขวางด้วยพันธะไอออนิก สำหรับสารเชื่อมขวางไอออนิกที่นิยมใช้ได้แก่ไตรพอลิฟอสเฟต (Shu & Zhu, 2000) โดยมีขั้นตอน คือ ทำการหยดสารละลายไคโตซานลงในสารละลายไตรพอลิฟอสเฟตที่มีการปั่นกวน ดังแสดงในภาพที่ 5 ซึ่งเมื่อเวลาผ่านไปหยดของ

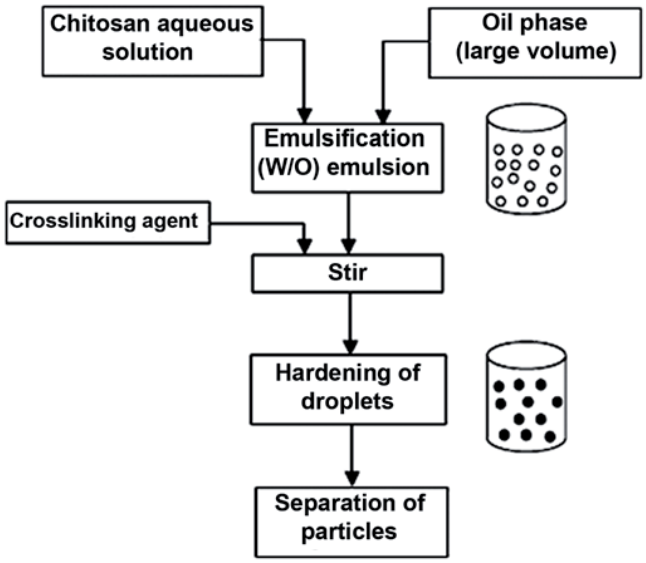
สารละลายไคโตซานจะแข็งตัวขึ้นเนื่องจากมีระดับการเชื่อมขวางที่มากขึ้น อนุภาคที่เตรียมได้จะมีขนาดเล็กกว่า 100 ไมครอน เนื่องจากเกิดจากการเกาะกันของโมเลกุลไคโตซานที่ถูกเชื่อมขวาง อย่างไรก็ตามเทคนิคนี้มักมีประสิทธิภาพในการบรรจุยาน้อยเมื่อละลายยาในสารละลายไคโตซานก่อนการเตรียมอนุภาค เนื่องจากอนุภาคที่เกิดขึ้นมีการบวมตัวมากเพราะเป็นการเชื่อมขวางแบบไอออนิก



ภาพที่ 5 การเตรียมอนุภาคระดับไมโครของไคโตซานด้วยเทคนิคการเกิดเจลแบบไอออนิก (Agnihotri *et. al*., 2004).

4. เทคนิคการเชื่อมขวางของอิมัลชั่น (Emulsion cross-linking)

เทคนิคนี้ทำให้เกิดอิมัลชั่นแบบน้ำในน้ำมันก่อน โดยสารละลายไคโตซานเป็นชั้นน้ำ ขณะที่ชั้นน้ำมันที่มีการรายงานได้แก่ พาราฟินเหลว หรือ สารผสมของวาสลีนเหลวกับปิโตรเลียมอีเทอร์ เป็นต้น (Denkbas *et. al*., 1999) จากนั้นทำการเติมสารละลายสารเชื่อมขวางลงในอิมัลชั่น สารละลายสารเชื่อมขวางจะรวมตัวเข้ากับหยดอิมัลชั่นของสารละลายไคโตซาน และเกิดปฏิกิริยาการเชื่อมขวางจนอนุภาคไคโตซานเกิดการแข็งตัวแขวนลอยในชั้นน้ำมัน สำหรับขั้นตอนของเทคนิคนี้แสดงดังภาพที่ 6 โดยสามารถบรรจุยาด้วยการละลายยาในสารละลายไคโตซานก่อนการเตรียมอนุภาค หรือ ทำการแช่อนุภาคไคโตซานในสารละลายยาเพื่อดูดซับยาภายหลังการเตรียมอนุภาค อย่างไรก็ตามเทคนิคนี้มีข้อเสียที่สำคัญ คือ ต้องมีขั้นตอนการล้างชั้นน้ำมันที่เคลือบผิวอนุภาคไคโตซาน แต่เทคนิคนี้มีประสิทธิภาพการบรรจุยาที่สูงเมื่อทำการละลายยาในสารละลายไคโตซานก่อนการเตรียมอนุภาค เนื่องจากยาจะอยู่ในหยดสารละลายไคโตซานเกือบทั้งหมดก่อนอนุภาคไคโตซานเกิดการแข็งตัว



ภาพที่ 6 การเตรียมอนุภาคระดับไมโครของไคโตซานด้วยเทคนิคการเชื่อมขวางของอิมัลชั่น (Agnihotri *et. al*., 2004).

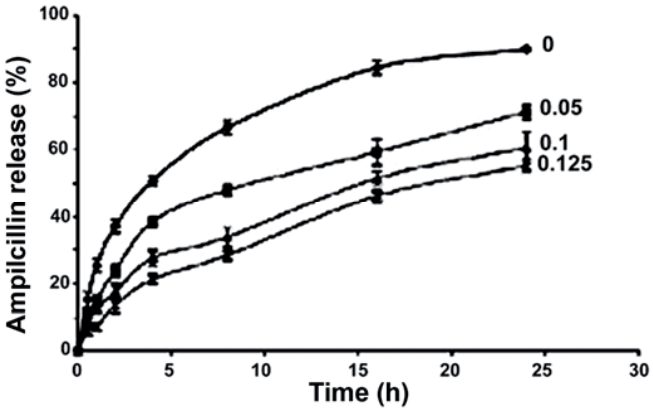
การปลดปล่อยยาจากอนุภาคระดับไมโครของไคโตซาน

การปลดปล่อยยาจากอนุภาคระดับไมโครของไคโตซานขึ้นอยู่กับปัจจัยหลักๆ ได้แก่ ขนาดและระดับการเชื่อมขวางของอนุภาคของไคโตซาน โดยทั่วไปแล้วอนุภาคขนาดเล็กจะมีการปลดปล่อยยาได้เร็วกว่าเนื่องจากมีพื้นที่ผิวมาก และอนุภาคที่มีระดับการเชื่อมขวางมากจะปลดปล่อยยาได้ช้าเนื่องจากอนุภาคมีการบวมตัวได้น้อย โดยการปลดปล่อยยาจากอนุภาคของไคโตซานประกอบไปด้วยกลไกหลัก 3 กลไก ได้แก่ การปลดปล่อยยาอย่างรวดเร็วช่วงเริ่มต้น (initial burst release) การแพร่ของยาผ่านเนื้ออนุภาคที่บวมตัว (bulk erosion) และการปลดปล่อยยาเนื่องจากการกัดกร่อนของอนุภาค (surface erosion)

กลไกการปลดปล่อยยาอย่างรวดเร็วช่วงแรกจะเป็นกลไกแรกที่เกิดขึ้น เนื่องจากยาที่อยู่บริเวณผิวหรือใกล้ผิวอนุภาคจะเกิดการละลายออกมาสู่สิ่งแวดล้อมทันที ส่งผลให้มีการปลดปล่อยยาอย่างรวดเร็วในช่วงแรก สำหรับกลไกการปลดปล่อยยาต่อมาเป็นการแพร่ของยาผ่านเนื้ออนุภาคที่บวมตัวซึ่งเกิดจากโมเลกุลของน้ำแพร่เข้าสู่อนุภาค จึงทำให้มีช่องว่างระหว่างโมเลกุลของไคโตซานจำนวนมาก ดังนั้นกลไกนี้จะมีการปลดปล่อยยาอย่างช้าๆ ในตอนเริ่มต้น ก่อนที่อัตราการแพร่ของยาจะเร็วขึ้นเมื่ออนุภาคบวมตัวมากขึ้น (Al-Helw *et. al*., 1998) โดยกลไกการปลดปล่อยยาเนื่องจากการกัดกร่อนของอนุภาคจะเป็นกลไกสุดท้ายที่เกิดขึ้นเนื่องจากไคโตซานเกิดการแตกสลายทางชีวภาพและ

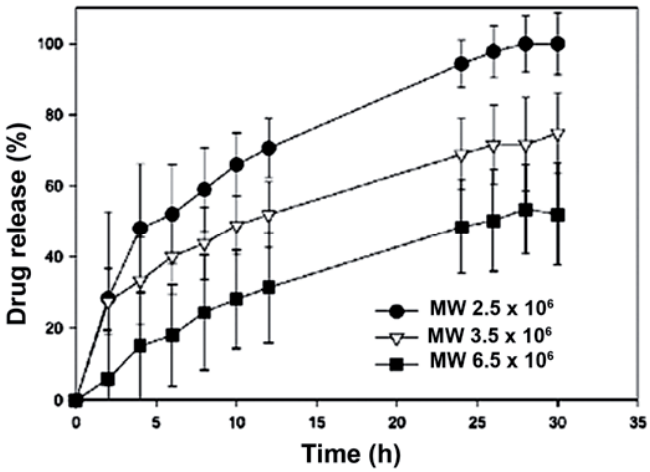
อนุภาคเกิดการเสียรูปร่าง โดยทั้ง 3 กลไกจะเกิดขึ้นคาบเกี่ยวกันอย่างต่อเนื่องในการปลดปล่อยยา

การศึกษาวิจัยการปลดปล่อยยาจากอนุภาคระดับไมโครของไคโตซานส่วนใหญ่กระทำแบบ อิน วิโทร (*in vitro*) ซึ่งเป็นการจำลองสภาวะต่างๆ ภายในร่างกายสิ่งมีชีวิต ได้แก่ ค่าพีเอช และอุณหภูมิ เป็นต้น ภาพที่ 7 แสดงการปลดปล่อยยาแอมปิซิลลิน (ampicillin) จากอนุภาคระดับไมโครของไคโตซานที่เชื่อมขวางด้วยไตรพอลิฟอสเฟตในอัตราส่วนต่างๆ จากกราฟพบว่าอัตราการปลดปล่อยยาช้าลงเมื่ออัตราส่วนไตรพอลิฟอสเฟตมากขึ้น ทั้งนี้เพราะระดับการเชื่อมขวางที่เพิ่มมากขึ้นทำให้อนุภาคบวมตัวได้น้อยลง การแพร่ของยาออกมาจากอนุภาคจึงลดลง (Anal *et. al*., 2006) และยังพบว่าอัตราการปลดปล่อยยาจากอนุภาคระดับไมโครของไคโตซานลดลงเมื่อน้ำหนักโมเลกุลของไคโตซานเพิ่มขึ้นด้วย ดังแสดงในภาพที่ 8 ทั้งนี้เนื่องจากไคโตซานที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงจะมีการบวมตัวได้น้อย



ภาพที่ 7 อิทธิพลของอัตราส่วนไตรพอลิฟอสเฟตต่อการปลดปล่อยยาจากอนุภาคระดับไมโครของไคโตซาน (Anal ***et. al***., 2006)

นอกจากนี้รูปแบบและอัตราการปลดปล่อยยาจากอนุภาคระดับไมโครของไคโตซานยังขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่นๆอีก โดยพบว่าอัตราการปลดปล่อยยาจะเพิ่มขึ้นเมื่ออัตราส่วนยาที่บรรจุอยู่ในอนุภาคเพิ่มมากขึ้น (Bayomi *et. al*., 1998) และระดับการขจัดหมู่อะเซทิลของไคโตซานลดลง (Gupta & Jabrail, 2007)



ภาพที่ 8 อิทธิพลของน้ำหนักโมเลกุล (MW) ของไคโตซานต่อการปลดปล่อยยาจากอนุภาคระดับไมโครของไคโตซาน (Ko *et. al*., 2002)

สรุป

อนุภาคระดับไมโครของไคโตซานสามารถเตรียมได้ด้วยเทคนิคหลายแบบที่มีข้อดีและข้อเสียแตกต่างกัน อัตราการปลดปล่อยยาจากอนุภาคขึ้นอยู่กับปัจจัยต่างๆ ได้แก่ น้ำหนักโมเลกุลและระดับดีอะซิทิเลชันของไคโตซาน ขนาดอนุภาค ระดับการเชื่อมขวาง และปริมาณยาที่บรรจุ เป็นต้น จากข้อมูลเหล่านี้แสดงว่าอนุภาคระดับไมโครของไคโตซานสามารถประยุกต์ใช้เป็นระบบนำส่งยาแบบควบคุมการปลดปล่อยที่มีอัตราการปลดปล่อยอย่างจำเพาะได้อย่างมีประสิทธิภาพ

เอกสารอ้างอิง

Agnihotri, S.A., Mallikarjuna, N.N., & Aminabhavi, T.M., (2004). Recent advances on chitosan-based micro- and nanoparticles in drug delivery *Journal of Controlled Release, 100*, 5-28.

Al-Helw, A.A., Al-Angary, A.A., Mahrous, G.M., & Al-Dardari, M.M., (1998). Preparation and evaluation of sustained release cross-linked chitosan microspheres containing phenobarbitone. *Journal of Microencapsulation, 15*, 373-382.

Anal, A.-K., Stevens, W.-F., & Remuñán-López, C., (2006). Ionotropic cross-linked chitosan microspheres for controlled release of ampicillin. *International Journal of Pharmaceutics, 312*, 166-173.

Barrows, T.H. (1991). Synthetic bioabsorbable polymers in high performance biomaterials. In M. Szycher (Ed.), *A Comprehensive guide to medical and pharmaceutical applications*. (pp. 1-30). The Cnimic Publishing Company: Pennsylvania.

Bayomi, M.A., Al-Suwayeh, S.A., El-Helw, A.M., & Mesnad, A.F., (1998). Preparation of casein-chitosan microspheres containing diltiazem hydrochloride by an aqueous coacervation technique. *Pharmaceutica Acta Helvetiae, 73*, 187-192.

Denkbas, E.B., Seyyal, M., & Piskin, E., (1999). 5-Fluorouracil loaded chitosan microspheres for chemoembolization. *Journal of Microencapsulation, 16*, 741-749.

Edlund, U., & Albertsson, R.-C., (2002). Degradable microspheres for controlled drug delivery. *Advance in Polymer Science, 157*, 72-73.

Gonçalves, V.-L., Laranjeira, M.-C.,-M., Fávere, V.-T., & Pedrosa, R.-C., (2005). Effect of crosslinking agents on chitosan microspheres in controlled release of diclofenac sodium. *Polmeros, 15*, 6-12.

Gupta, K.-C., & Jabrail, F.-H., (2007). Glutaraldehyde cross-linked chitosan microspheres for controlled release of centchroman. *Carbohydrate Research, 342*, 2244-2252.

He, P., Davis, S.S., & Illum, L., (1999). Chitosan microspheres prepared by spray drying. *International Journal of Pharmaceutics, 187*, 53-65.

Kean, T., & Thanou, M., (2010). Biodegradation, distribution and toxicity of chitosan. *Advanced Drug Delivery Reviews, 62*, 3-11.

Ko, J.-A., Park, H.J., Hwang, S.J., Park, J.B., & Lee, J.S., (2002). Preparation and characterization of chitosan microparticles intended for controlled drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics, 249*, 165-174.

Krajewska, B., (2005). Membrane-based processes performed with use of chitin/chitosan materials. *Separation and Purification Technology, 41*, 305-312.

Mi, F.-L., Sung, H.-W., Shyu, S.-S., Su, C.-C., & Peng, C.-K., (2003). Synthesis and characterization of biodegradable TPP/genipin cocrosslinked chitosan gel beads. *Polymer, 44*, 6521-6530.

Muzzarelli, R.A.A., (2009). Genipin-crosslinked chitosan hydrogels as biomedical and pharmaceutical aids. *Carbohydrate Polymers, 77*, 1-9.

Shu, X.Z., & Zhu, K.J., (2000). A novel approach to prepare tripolyphosphate/chitosan complex beads for controlled release drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics, 201*, 51-58.

Zheng, L.Y., & Zhu, J.-F., (2003). Study on antimicrobial activity of chitosan with different molecular weights. *Carbohydrate Polymers, 54*, 527-530.