

พอลิเมอร์ไมเซลล์เพื่อการนำส่งยา : การบรรจุยาด้วยวิธีทางกายภาพ
และปัจจัยที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพ

POLYMERIC MICELLES FOR DRUG DELIVERY: DRUG LOADING BY PHYSICAL
ENTRAPMENT AND FACTORS AFFECTING ITS EFFICIENCY

ฐิติรักษ์ วรพัฒน์ผดุง และ ปราณิต โอปณะโสภิต*

กลุ่มวิจัยและพัฒนานวัตกรรมสีเขียวทางเภสัชศาสตร์

ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร พระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

*ติดต่อผู้พิมพ์: opraneet@hotmail.com

THISIRAK WORAPHATPHADUNG AND PRANEET OPANASOPIT*

Pharmaceutical Development of Green Innovations Group (PDGIG),

Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra
Palace, Nakhon Pathom

*Corresponding Author: opraneet@hotmail.com

บทคัดย่อ

พอลิเมอร์ไมเซลล์ คือ ระบบนำส่งยาแบบหนึ่งซึ่งได้รับความสนใจ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการนำส่งยาที่ละลายน้ำน้อย โดยทั่วไปเมื่อพอลิเมอร์ไมเซลล์กระจายตัวอยู่ในสารละลายมีขั้วจะมีขนาดของอนุภาคน้อยกว่า 100 นาโนเมตร พอลิเมอร์ที่ใช้เตรียมพอลิเมอร์ไมเซลล์ต้องมีโครงสร้างเป็นแอมฟิฟิลิกพอลิเมอร์ สามารถก่อตัวเป็นไมเซลล์ได้ด้วยตนเอง เช่นเดียวกับไมเซลล์ที่เกิดจากสารลดแรงตึงผิว พอลิเมอร์ไมเซลล์คล้ายกับไมเซลล์ที่เกิดจากสารลดแรงตึงผิวจึงสามารถเพิ่มการละลายของตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อย ทำให้สามารถลดความเป็นพิษของยาและเพิ่มชีวประสิทธิผลในการรักษาโรคได้ โดยสามารถกักเก็บสารหรือตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อยไว้ในส่วนแกนกลางภายในอนุภาค เทคนิคการบรรจุยาภายในพอลิเมอร์ไมเซลล์มีหลากหลายวิธี ในที่นี้จะกล่าวถึงเทคนิคการบรรจุยาทางกายภาพ ซึ่งเป็นวิธีที่นิยมมากที่สุดและมีวิธีเตรียมที่ง่าย โดยสามารถแบ่งได้ 3 วิธีดังนี้ วิธีแยกสารผ่านเยื่อ วิธีอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ และวิธีการระเหยแห้ง ซึ่งแต่ละวิธีต้องเลือกสารละลายอินทรีย์ที่มีคุณสมบัติเหมาะสม สามารถละลายและเข้ากับทั้งยาและพอลิเมอร์ที่ใช้เพื่อเตรียมเป็นไมเซลล์ได้ แต่อย่างไรก็ตาม วิธีการบรรจุยาทางกายภาพที่แตกต่างกันนั้น เป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อประสิทธิภาพการบรรจุยาพบว่า วิธีการระเหยแห้งและวิธีอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำมีประสิทธิภาพในการบรรจุยาดีกว่าวิธีแยกสารผ่านเยื่อ แต่วิธีแยกสารผ่านเยื่อสามารถกำจัดสารละลายอินทรีย์ที่ใช้เตรียมได้ดีกว่า นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพการบรรจุยา ได้แก่ สารละลายอินทรีย์ที่ใช้ในกระบวนการบรรจุยา สัดส่วนของยาต่อบล็อกโคพอลิเมอร์ ผลของพอลิเมอร์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลแตกต่างกัน หรือความยาวของสายพอลิเมอร์ต่างกัน การใช้สัดส่วนของตัวทำละลายอินทรีย์ต่อน้ำที่แตกต่างกัน ดังนั้น การเตรียมพอลิเมอร์ไมเซลล์สำหรับนำส่งยาต่าง ๆ ให้มีประสิทธิภาพที่ดีนั้น จำเป็นต้องคำนึงถึงวิธีการบรรจุยาและปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อการเตรียมด้วย

คำสำคัญ : พอลิเมอร์ไมเซลล์ การกักเก็บยาด้วยวิธีทางกายภาพ

Abstract

Polymeric micelles have attracted a lot of attention as drug carriers, particularly for poorly soluble drugs. In general, polymeric micelles are dispersed in a charged solvent with particle sizes smaller than 100 nm. The polymers used must have an amphiphilic structure. Polymeric micelles are usually spontaneously formed by self-assembly in an aqueous solution in the same manner as surfactant micelles. Similar to surfactant micelles, polymeric micelles can solubilize poorly water-soluble drugs and lower the toxicity of a drug by being incorporated them into its hydrophobic core, which allows for an increase in bioavailability. Several techniques have been used for the preparation of drug-loaded micelles. In this article, we focus on the physical entrapment method which is a simple and widely used technique. This can be divided into three methods, i.e. dialysis, O/W emulsion and evaporation. Each method requires the choice of a suitable solvent that can be dissolved and is compatible with the drug and polymer in use. In addition, the preparation method is the most important factor affecting the efficiency of drug loading. The evaporation and O/W emulsion methods have higher efficiencies of drug loading than the dialysis method, whereas the latter can eliminate organic solvent better than the other two. Moreover, there are other factors which can affect drug loading efficiency, such as the types of organic solvent, ratio of feeding of drug/copolymer, molecular weight of block copolymer or chain of polymer, as well as the ratio of organic solvent to water. Therefore, consideration of drug loading method and the various factors affecting the preparation should be taken into account to obtain polymeric micelles with good efficiency for drug delivery.

Keywords: polymeric micelles, drug loading by physical entrapment

บทนำ

ระบบนำส่งยา (drug delivery system) ได้พัฒนาขึ้น โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อลดปัญหาต่าง ๆ เช่น ปัญหาการละลายน้ำได้น้อยของยาบางชนิด ส่งผลต่อชีวประสิทธิผลในการรักษา ยาบางชนิดมีผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการใช้ยา เช่น ยาต้านมะเร็ง ยาถูกทำลายจากเอนไซม์ หรือยาถูกทำลายจาก mononuclear phagocyte system (MPS)¹² เป็นต้น ปัจจุบัน มีระบบนำส่งยาที่พัฒนาเพื่อช่วยนำส่งยา ได้แก่ ลิโปโซม (liposomes) นิโอโซม (niosomes) นาโนพาร์ทิเคิล (nanoparticles) ไมโครพาร์ทิเคิล (microparticles) และ

พอลิเมอร์ไมเซลล์ (polymeric micelles) ในที่นี้จะกล่าวถึงพอลิเมอร์ไมเซลล์ ซึ่งจัดเป็นระบบนำส่งยาในรูปแบบอนุภาคชนิดหนึ่งที่มีความสนใจมากขึ้น มีรายงานว่าเกิดขึ้นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1984 โดย Bader H และคณะ³ และในช่วงต้นคริสต์ทศวรรษ 1990 Yokoyama และคณะได้ศึกษาการเตรียมพอลิเมอร์ไมเซลล์เพื่อกักเก็บยาต้านมะเร็ง^{4,7} ต่อมา ระบบนำส่งยาในรูปแบบนี้ เริ่มได้รับความสนใจในการนำมาพัฒนาประยุกต์ใช้ในการนำส่งสารสำคัญหรือตัวยาสำคัญที่ละลายน้ำได้น้อย และมีความเป็นพิษไปยังอวัยวะเป้าหมายได้จำเพาะเจาะจง

เพื่อให้ผลในการรักษาดีขึ้นและลดผลข้างเคียงของยา การเตรียมจะใช้พอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติเป็นแอมฟิฟิลิก (amphiphilic) ประกอบด้วยสองส่วนคือ ส่วนที่ไม่ชอบน้ำหรือไม่มีขั้ว (hydrophobic core) และส่วนที่ชอบน้ำหรือมีขั้ว (hydrophilic surface) คล้ายสารลดแรงตึงผิว (surfactant) ดังภาพที่ 1⁸ ซึ่งจะมีการจัดเรียงโมเลกุลเป็นทรงกลมเมื่ออยู่ในสารละลายที่มีขั้ว เช่น น้ำ โดยหันโมเลกุลด้านไม่มีขั้วไว้ภายใน ส่วนด้านที่มีขั้วไว้ภายนอก การจัดเรียงตัวของโมเลกุลนี้จะเกิดขึ้นเอง (self-assembly) เมื่อความเข้มข้นของสารถึงจุดความเข้มข้นวิกฤต (critical micelle concentration; CMC) เรียกอนุภาคทรงกลมนี้ว่า ไมเซลล์ และการก่อตัวเป็นไมเซลล์ของโมเลกุลนี้จะช่วยลดพลังงานอิสระ (free energy)⁹ พอลิเมอร์ที่ใช้อาจเป็นแอมฟิฟิลิกบล็อกโคพอลิเมอร์ (amphiphilic block copolymer) หรือกราฟท์โคพอลิเมอร์ (graft copolymer)¹⁰ เมื่อก่อตัวเป็นพอลิเมอร์ไมเซลล์ โครงสร้างภายใน (inner core segment) จะทำหน้าที่กักเก็บยาที่ละลายน้ำไม่ดี ส่วนโครงสร้างภายนอก (outer core segment หรือ corona) จะทำหน้าที่ปกป้องยาหรือสารสำคัญไม่ให้ถูกทำลาย และช่วยให้โครงสร้างมีความคงตัว ดังภาพที่ 2¹⁰ ซึ่งเมื่ออยู่ในกระแสเลือด พอลิเมอร์ไมเซลล์จะมีความคงตัวมากกว่าไมเซลล์ที่เกิดจากสารลดแรงตึงผิว (surfactant micelles) เนื่องจากพอลิเมอร์ไมเซลล์เป็นอนุภาคขนาดเล็กประมาณ 10-100 นาโนเมตร มีค่า CMC อยู่ที่ 10^{-6} - 10^{-7} M ซึ่งต่ำกว่าไมเซลล์ของสารลดแรงตึงผิวซึ่งมีค่า CMC อยู่ที่ 10^{-3} M ทำให้พอลิเมอร์ไมเซลล์ถูกทำลายได้ช้ากว่าไมเซลล์ที่เกิดจากสารลดแรงตึงผิว ส่งผลให้โมเลกุลของยาที่กักเก็บอยู่ในโครงสร้างภายในพอลิเมอร์ไมเซลล์ สามารถอยู่ในกระแสเลือดได้นานขึ้นด้วย^{6,11,12} จึงหลีกเลี่ยงการจับและการทำลาย

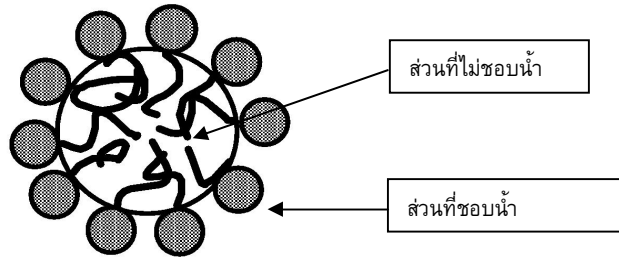
ของ mononuclear phagocyte system (MPS) ได้

พอลิเมอร์ที่เลือกมาใช้ในการเตรียมพอลิเมอร์ไมเซลล์ควรมีคุณสมบัติสามารถย่อยสลาย (biodegradable) เข้ากับเนื้อเยื่อของร่างกาย (biocompatibility) ไม่เป็นพิษ (non toxic) และสามารถจัดออกจากร่างกายได้ (eliminate from the organism)¹²⁻¹⁴ พอลิเมอร์ที่นิยมนำมาใช้ในการเตรียมพอลิเมอร์ไมเซลล์ ไม่ว่าจะเป็นแบบบล็อกโคพอลิเมอร์ (di, tri หรือ tetra) หรือกราฟท์โคพอลิเมอร์ ซึ่งมีทั้งส่วนชอบน้ำและไม่ชอบน้ำในสายพอลิเมอร์เดียวกัน จะประกอบด้วยสายพอลิเมอร์สายหลัก เช่น สาย A และมีสายพอลิเมอร์อื่นมาเชื่อมต่อ ดังแสดงในตารางที่ 1⁹ โดยสายพอลิเมอร์หลักส่วนใหญ่จะเป็นพอลิเมอร์ที่มีขั้วหรือชอบน้ำ (hydrophilic segment) ได้แก่ poly(ethylene glycol) (PEG), poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) (PVP), poly(ethylene oxide) (PEO), polyelectrolyte และโคโคซาน เป็นต้น ส่วนสายพอลิเมอร์อื่น ๆ ที่ไม่ชอบน้ำ ได้แก่ poly(L-amino acid) เช่น poly(L-aspartate), poly(L-glutamate), polyester เช่น poly(glycolic acid), poly(D-lactic acid), poly(D,L-lactic acid), copolymer of lactide/ glycolide และ poly- γ -caprolactone เป็นต้น^{6,9,12,13}

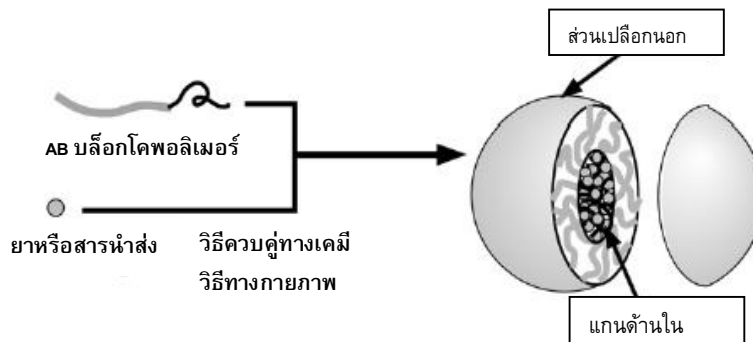
ระบบนำส่งพอลิเมอร์ไมเซลล์นี้มีโครงสร้างที่เหมาะสมกับการกักเก็บและนำส่งยาที่ละลายน้ำได้น้อย และมีส่วนเปลือกภายนอกซึ่งทำหน้าที่ห่อหุ้มให้โครงสร้างมีความคงตัว ดังนั้นจึงสามารถช่วยแก้ปัญหาการไม่ละลาย หรือละลายน้ำได้น้อยของตัวยา ลดความเป็นพิษหรือผลข้างเคียงจากตัวยา เพิ่มชีวประสิทธิผลในการรักษา ปกป้องไม่ให้ตัวยาสำคัญถูกทำลาย เป็นต้น¹⁰ ปัจจุบันจึงมีการศึกษาการนำพอลิเมอร์ไมเซลล์มาประยุกต์ใช้เป็นระบบนำส่งยา

รวมถึงนำมาใช้นำส่งสารสำคัญเข้าสู่ร่างกายได้หลายทางไม่ว่าจะเป็นโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดเพื่อให้นำส่งยาต้านมะเร็ง เช่น doxorubicin, paclitaxel นำส่งยาเพื่อรักษาโรคทางสมองและระบบประสาท เช่น haloperidol นำส่งยาต้านเชื้อรา เช่น griseofluvin ระบบนำส่งยาทางตา เช่น

ketorolac, pilocarpine ระบบนำส่งยาทางการรับประทาน นอกจากนี้ ยังมีการนำมาใช้เป็นสารปรุงแต่งเพื่อเพิ่มการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายอีกด้วย เช่น การใช้ Pluronics[®] มาเป็นสารปรุงแต่งสำหรับวัคซีนไขหวัดใหญ่^{15,16}



ภาพที่ 1 การจัดเรียงตัวของโครงสร้างเพื่อเป็นไมเซลล์⁸



ภาพที่ 2 ลักษณะโครงสร้างของพอลิเมอร์ไมเซลล์¹⁰

ตารางที่ 1 ตัวอย่างของบล็อกโคพอลิเมอร์ที่นิยมใช้ในการเตรียมพอลิเมอร์ไมเซลล์⁹

ชนิดของโคพอลิเมอร์	โครงสร้าง	ตัวอย่างพอลิเมอร์
บล็อกโคพอลิเมอร์	di - block AAAAAAAAAABBBBBBBB	Poly(styrene)-b-poly(ethylene oxide)
	tri - block AAAAAABBBBBBAAAAAAAA	Poly(ethylene oxide)-b-poly(propylene oxide)-b-poly(ethylene oxide)
กราฟท์โคพอลิเมอร์	AAAAAAAAAAAAAAAAAAAA B B B B B B B	N-phthaloylchitosan-g-polycaprolactone

* A-hydrophilic unit; B-hydrophobic unit

การกักเก็บยาในพอลิเมอร์ไมเซลล์ด้วยวิธีทางกายภาพ (Drug loading into polymeric micelles by physical entrapment)

การบรรจุยาในไมเซลล์ขึ้นกับความเข้ากันได้ของยากับพอลิเมอร์ สามารถแบ่งได้หลายวิธี ได้แก่ วิธีควบคู่ทางเคมี (chemical conjugation) วิธีทางกายภาพ (physical entrapment) วิธีปฏิกริยาระหว่างประจุ (electrostatic interaction) และวิธีอื่น ๆ เช่น solid dispersion และการทำให้แห้งแบบเยือกแข็ง (freeze drying) เป็นต้น^{2,6,12}

การบรรจุยาในพอลิเมอร์ไมเซลล์ด้วยวิธีทางกายภาพ เป็นวิธีที่เหมาะสมกับยาที่มีคุณสมบัติละลายน้ำไม่ดี มีวิธีการเตรียมที่ง่ายเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีควบคู่ทางเคมี สามารถแบ่งย่อยได้ 3 วิธี ได้แก่ วิธีแยกสารผ่านเยื่อ วิธีอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ วิธีการระเหยแห้ง ซึ่งวิธีการเตรียมและชนิดของการเตรียม การใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ (organic solvent) ในแต่ละวิธีนั้น มีบทบาทสำคัญต่อประสิทธิภาพในการบรรจุยาในไมเซลล์ ส่งผลต่อขนาดอนุภาครวมถึงความคงตัวของพอลิเมอร์ไมเซลล์ที่เตรียมได้^{13,17}

1. วิธีแยกสารผ่านเยื่อ (dialysis method) เป็นการเตรียมโดยผสมยากับพอลิเมอร์ในตัวทำละลาย ซึ่งตัวทำละลายที่เลือกใช้ต้องสามารถละลายได้ทั้งยาและพอลิเมอร์ เช่น dimethylsulfoxide (DMSO), ethanol, N-N-dimethylformamide (DMF) และ acetone เป็นต้น นำสารละลายผสมของยาและพอลิเมอร์ที่เตรียมได้ ใส่ในถุงแยกสารผ่านเยื่อและแช่ในตัวทำละลายที่สามารถละลายได้เฉพาะพอลิเมอร์ส่วนที่ขบหน้ำ ตัวอย่างตัวทำละลายคือ น้ำ น้ำเกลือ (normal saline solution) ตั้งทิ้งไว้ 1-2 วัน และเปลี่ยนตัวทำละลายน้ำหรือ

น้ำเกลือนี้ ทุก 4-5 ชั่วโมง เพื่อให้ตัวทำละลายอินทรีย์ที่อยู่ภายในถุง ออกมาจากถุง แยกสารผ่านเยื่อจนหมด และมีน้ำเข้าไปแทนที่ ในขณะที่เดียวกันไมเซลล์จะค่อย ๆ ก่อตัวขึ้น โดยหุ้มตัวยาไว้ภายใน (ภาพที่ 3)¹⁸ จากนั้น นำสารละลายไมเซลล์ไประเหยน้ำออกด้วยวิธีการทำให้แห้งแบบเยือกแข็ง

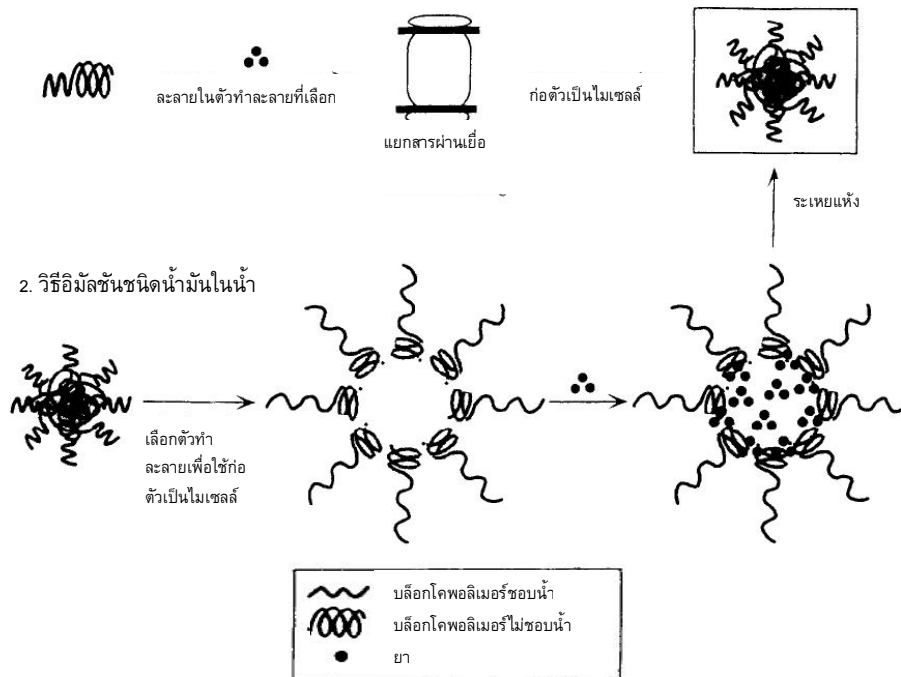
2. วิธีอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (O/W emulsion) ตัวทำละลายที่เลือกใช้ต้องสามารถละลายได้ทั้งยาและพอลิเมอร์ โดยมีคุณสมบัติระเหยง่ายและไม่เข้ากันกับน้ำ เช่น chloroform และ dichloromethane เป็นต้น การเตรียมทำได้โดยค่อย ๆ เทสารละลายยาและพอลิเมอร์ในตัวทำละลายอินทรีย์นี้ลงในน้ำ เพื่อให้เกิดอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ จากนั้นนำไประเหยตัวทำละลายอินทรีย์ออก จะได้ไมเซลล์ที่กักเก็บยาไว้ภายใน (ภาพที่ 3)¹⁸ หรืออาจใช้วิธีการเตรียมไมเซลล์เปล่าด้วยวิธีแยกสารผ่านเยื่อ แล้วบรรจุยาลงไป ในไมเซลล์ ซึ่งวิธีนี้ใช้ในกรณีที่ไม่สามารถหาตัวทำละลายอินทรีย์ที่สามารถละลายได้ทั้งยาและพอลิเมอร์ และมีคุณสมบัติระเหยง่าย ไม่เข้ากันกับน้ำ¹⁷ เช่น การบรรจุยา dexamethasone ลงในพอลิเมอร์ PEGylated poly-(4-vinylpyridine) (PEG-PVPy) จะเลือกใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ dichloromethane ซึ่งระเหยง่ายและไม่เข้ากันกับน้ำในการเตรียม แต่ dichloromethane ไม่สามารถละลายพอลิเมอร์ PEG-PVPy ได้ จึงเตรียมโดยละลายยาในตัวทำละลายอินทรีย์ dichloromethane ที่สามารถละลายยาได้ จากนั้นเทสารละลายที่มียาลงในสารละลายไมเซลล์เปล่าที่เตรียมด้วยวิธีแยกสารผ่านเยื่อ พร้อมใช้แรงปั่นสารละลายแรง ๆ เพื่อระเหยตัวทำละลายอินทรีย์เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง จากนั้นนำสารละลายไมเซลล์ไป

ระเหยน้ำออก ด้วยวิธีการทำให้แห้งแบบเยือกแข็ง

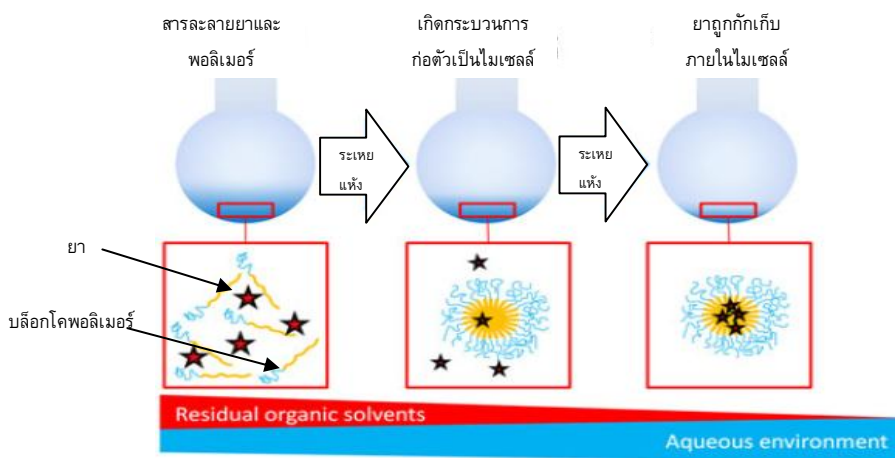
3. วิธีการระเหยแห้ง (evaporation) จะใช้ตัวทำละลายที่สามารถละลายได้ทั้งยาและพอลิเมอร์ และมีคุณสมบัติระเหยง่าย เช่น N-N-dimethylformamide (DMF), acetone และ ethyl acetate เป็นต้น หลังจากนั้น นำสารละลายไป

ระเหยแห้งโดยใช้ก๊าซไนโตรเจนในการช่วยระเหยแห้ง หรือระเหยแห้งด้วยเครื่องระเหยแห้งแบบหมุน เพื่อให้เกิดเป็นฟิล์มบาง ๆ หลังจากนั้นเติมน้ำ และใช้คลื่นเสียง (sonication) ช่วยลดขนาดอนุภาค จะได้ไมเซลล์ที่กักเก็บยาไว้ภายใน (ภาพที่ 4)¹⁷ จากนั้นนำสารละลายไมเซลล์ไประเหยน้ำออกด้วยวิธีการทำให้แห้งแบบเยือกแข็ง

1. วิธีการแยกสารผ่านเยื่อ



ภาพที่ 3 การบรรจุยาด้วยวิธีการแยกสารผ่านเยื่อและวิธีอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ¹⁸



ภาพที่ 4 การบรรจุยาด้วยวิธีระเหยแห้ง¹⁷

ปัจจัยที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพในการบรรจุยาในพอลิเมอร์ไมเซลล์ด้วยวิธีกักเก็บทางกายภาพ

1. วิธีการเตรียมยา เช่น กรณีศึกษา การบรรจุยา dexamethasone (DXM) ในพอลิเมอร์ไมเซลล์ที่เตรียมจาก PEGylated poly-(4-vinylpyridine) (PEG-PVPy) โดยเปรียบเทียบการใช้วิธีทางกายภาพ 3 วิธี¹⁷ ใช้ตัวทำละลายอินทรีย์คือ acetone ผลการศึกษาพบว่าการเตรียมด้วยวิธีทางกายภาพที่แตกต่างกัน (วิธีแยกสารผ่านเยื่อ วิธีอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ และวิธีระเหยแห้ง) มีผลต่อประสิทธิภาพในการบรรจุยา จากตารางที่ 2 เมื่อเตรียมความเข้มข้นพอลิเมอร์ 0.5 %w/v สัดส่วนยาต่อพอลิเมอร์ 1:10 พบว่า วิธีอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำมีประสิทธิภาพในการบรรจุยาในพอลิเมอร์ไมเซลล์ (8.74±0.03%) ดีกว่าวิธีแยกสารผ่านเยื่อ (1.71±0.15%) สำหรับวิธีระเหยแห้งซึ่งเตรียมโดยใช้สัดส่วนยาต่อพอลิเมอร์ 1:5 พบว่ามีประสิทธิภาพในการบรรจุยา DXM ได้มากที่สุด (12.07±1.21%) ซึ่งผลสอดคล้องกับผลการศึกษาการบรรจุยา amphotericin B ในพอลิเมอร์ไมเซลล์ ที่เตรียมจาก MePEO-block-poly(N-hexyl stearate L-aspartamide) (MePEO-b-PHSA) พบว่า การเตรียมด้วยวิธีระเหยแห้งสามารถบรรจุยาได้ (73%) มากกว่าวิธีแยกสารผ่านเยื่อ (60%)¹⁹ แม้ว่าวิธีการแยกสารผ่านเยื่อจะมีประสิทธิภาพในการบรรจุยาได้น้อยกว่าทั้ง 2 วิธี แต่วิธีนี้สามารถกำจัดตัวทำละลายอินทรีย์ได้ดีกว่า และเหมาะในกรณีที่ยาละลายได้ในตัวทำละลายอินทรีย์ที่ไม่ละลายน้ำ⁶ นอกจากนี้วิธีการเตรียมที่แตกต่างกัน ยังส่งผลต่อขนาดอนุภาคของพอลิเมอร์ไมเซลล์ด้วย จากตารางที่ 2 การเตรียมพอลิเมอร์ไมเซลล์ทั้ง 3 วิธี

โดยใช้ acetone เป็นตัวทำละลายอินทรีย์พบว่า อนุภาคพอลิเมอร์ไมเซลล์ที่เตรียมได้มีขนาดแตกต่างกัน (41-56 นาโนเมตร) และขนาดที่ได้มีน้อยกว่า 100 นาโนเมตร มีค่า polydispersity index (PI) น้อยกว่า 0.25 แสดงถึงขนาดอนุภาคมีการกระจายตัวของอนุภาคแคบ

2. ชนิดของตัวทำละลายอินทรีย์ที่ใช้ เช่น จากผลการศึกษากการใช้ tetrahydrofuran (THF) และ acetone เป็นตัวทำละลายอินทรีย์ เพื่อบรรจุยา DXM ด้วยวิธีระเหยแห้ง โดยใช้สัดส่วนยาต่อพอลิเมอร์ 1:5 พบว่า การใช้ THF สามารถบรรจุยาในพอลิเมอร์ไมเซลล์ได้ 18.67±0.21% ซึ่งมากกว่าการใช้ acetone (12.07±1.21%) (ตารางที่ 2) นอกจากนี้ผลของการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ต่างชนิดกัน ยังส่งผลต่อขนาดอนุภาคของพอลิเมอร์ไมเซลล์เมื่อเตรียมด้วยวิธีเดียวกันด้วย เช่น การใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ THF ให้ขนาดอนุภาคเล็กกว่าการใช้ acetone เมื่อเตรียมด้วยวิธีระเหยแห้ง ตารางที่ 3 แสดงผลการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ต่างชนิดกัน (acetone, acetonitrile และ THF) โดยใช้สัดส่วนตัวทำละลายอินทรีย์ต่อน้ำ 1:2 เพื่อเตรียมพอลิเมอร์ไมเซลล์ methoxy poly(ethylene oxide)-block-poly(ϵ -capolactone) (MePEO-b-PCL) สำหรับบรรจุยา Cyclosporin A (Cy A) พบว่าการใช้ THF ให้ขนาดอนุภาคใหญ่ที่สุด (109 ± 29.0 nm) และมีค่า PI 0.523 เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ acetone และ acetonitrile

3. สัดส่วนของยาต่อบล็อกโคพอลิเมอร์ พบว่า เมื่อใช้วิธีอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ โดยมีสัดส่วนยา DXM ต่อพอลิเมอร์เริ่มต้นที่ 1:10 และเพิ่มเป็น 4:10 สามารถเพิ่มการบรรจุยาจาก 8.74% เป็น 13.50% (ตารางที่ 2) ซึ่งผลสอดคล้องกับการบรรจุยา doxorubicin ใน Poly

(N-isopropylacrylamide-co-N,N-dimethyl acrylamide (NIPAm-co-DMAA) ด้วยวิธีแยกสารผ่านเยื่อและอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ²⁰

4. ผลของพอลิเมอร์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลแตกต่างกัน หรือความยาวของสายพอลิเมอร์ต่างกัน เช่น การศึกษาการบรรจุยา Cy A ในพอลิเมอร์ไมเซลล์ MePEO-b-PCL ซึ่งในภาพที่ 5 แสดงบล็อกโคพอลิเมอร์ที่ใช้มีน้ำหนักโมเลกุล (molecular weight: MW) ที่แตกต่างกัน ได้แก่ บล็อกโคพอลิเมอร์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลดังต่อไปนี้ 5000-5000, 5000-13000, 5000-24000 และ 12000-5000 (กำหนด : น้ำหนักโมเลกุล MePEO-น้ำหนักโมเลกุล PCL) จากภาพ เมื่อน้ำหนักโมเลกุลของ PCL เพิ่มขึ้น นั่นคือความยาวของสายพอลิเมอร์ด้านที่ไม่ชอบน้ำเพิ่มขึ้น พบว่าประสิทธิภาพในการบรรจุยา Cy A ดีขึ้น²¹ เนื่องจากสายพอลิเมอร์ด้านไม่ชอบน้ำที่เพิ่มขึ้นนี้ มีความยาวอยู่ในช่วงเหมาะสม สามารถเกิดพันธะกับโมเลกุลของยาซึ่งมีคุณสมบัติไม่ชอบน้ำได้เพิ่มขึ้น และก่อตัวเป็นไมเซลล์ได้²² แต่เมื่อน้ำหนักโมเลกุล MePEO เพิ่มขึ้น (น้ำหนักโมเลกุล MePEO -b-PCL:12000-5000) นั่นคือ สายพอลิเมอร์ส่วนที่ชอบน้ำมีความยาวมากเกินไป และเมื่อก่อตัวเป็นไมเซลล์ สายพอลิเมอร์ที่ยาวเกินไปนี้อาจไปขัดขวางกระบวนการบรรจุยา ส่งผลให้ประสิทธิภาพการบรรจุลดลงได้

5. การใช้สัดส่วนของตัวทำละลายอินทรีย์ต่อน้ำที่แตกต่างกัน ตัวอย่างเช่น การศึกษาเบื้องต้นถึงผลของตัวทำละลายต่อคุณสมบัติขนาดและ polydispersity index (PI) ของบล็อกโคพอลิเมอร์ MePEO-b-PCL น้ำหนักโมเลกุล 5000-

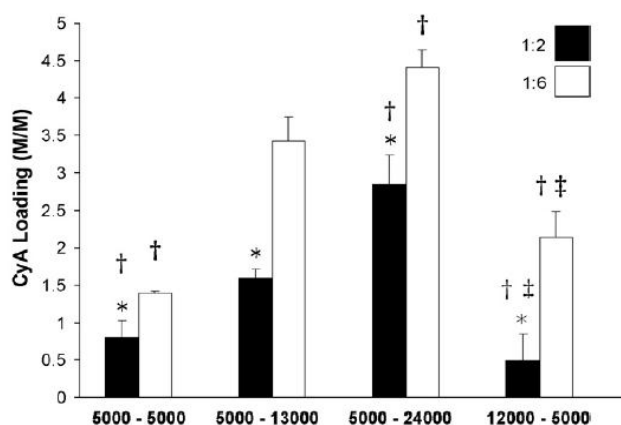
13000²¹ โดยสัดส่วนตัวทำละลายอินทรีย์ acetone ต่อน้ำ 1:6 สามารถบรรจุยา Cy A เข้าในพอลิเมอร์ไมเซลล์ MePEO-b-PCL ได้มากกว่าสัดส่วนตัวทำละลายอินทรีย์ต่อน้ำ 1:2 (ตารางที่ 4) นอกจากนี้ การใช้สัดส่วนระหว่างตัวทำละลายอินทรีย์ต่อน้ำที่แตกต่างกัน หรือการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ต่างชนิดกัน จะส่งผลต่อขนาดของอนุภาคได้ จากตารางที่ 4 ผลการศึกษาสัดส่วนตัวทำละลายอินทรีย์ต่อน้ำ 1:2 และ 1:6 ของบล็อกโคพอลิเมอร์ MePEO-b-PCL น้ำหนักโมเลกุล 5000-13000 พบว่า สัดส่วนตัวทำละลายอินทรีย์ต่อน้ำ 1:6 ให้ขนาดอนุภาค 89.3 ± 15.3 นาโนเมตร ซึ่งเล็กกว่าสัดส่วนตัวทำละลายอินทรีย์ต่อน้ำ 1:2 (118.0 ± 16.73 นาโนเมตร) ผลการศึกษานี้ แสดงว่า การใช้พอลิเมอร์ MePEO-b-PCL ก่อตัวเป็นพอลิเมอร์ไมเซลล์สำหรับบรรจุยา Cy A โดยใช้สัดส่วนตัวทำละลายอินทรีย์ต่อน้ำ 1:6 นั้น มีความเหมาะสม ซึ่งผลสอดคล้องกับผลที่ได้จากภาพถ่าย transmission electron microscopy (TEM) และยังคงสอดคล้องกับการศึกษาการใช้บล็อกโคพอลิเมอร์ poly(epsilon-caprolactone) และ poly(ethylene glycol) เพื่อนำส่งยา doxorubicin ด้วย โดยพบว่าการใช้สัดส่วนของ THF ต่อน้ำ 1:10 ส่งผลให้ขนาดพอลิเมอร์ไมเซลล์มีขนาดเล็กลง²³ ซึ่งสัดส่วนปริมาณน้ำ (water content) ในตำรับที่มากขึ้นนี้ อาจทำให้กระบวนการก่อตัวเป็นไมเซลล์มีการสร้างพันธะระหว่างยาและพอลิเมอร์ได้อย่างเหมาะสม ทำให้ได้อนุภาคขนาดเล็กและมีการกระจายตัวดี

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่ส่งผลต่อการบรรจุยา dexamethasone ในพอลิเมอร์ไมเซลส์ PEG-PVPy¹⁷

ยา : พอลิเมอร์	วิธีเตรียม	ตัวทำละลาย อินทรีย์ที่ใช้	การบรรจุยา น้ำหนักน้ำหนัก[%]	ขนาดอนุภาค [nm]	PI
1:10	อีมีลชันชนิดน้ำมันในน้ำ	DCM และ acetone	8.74 ± 0.03	52 ± 2	0.15 ± 0.01
4:10	อีมีลชันชนิดน้ำมันในน้ำ	DCM และ acetone	13.50 ± 5.05	52 ± 1	0.19 ± 0.02
1:10	แยกสารผ่านเยื่อ	Acetone	1.71 ± 0.15	56 ± 7	0.18 ± 0.06
1:5	ระเหยแห้ง	Acetone	12.07 ± 1.21	41 ± 3	0.14 ± 0.01
1:5	ระเหยแห้ง	THF	18.67 ± 0.21	37 ± 1	0.21 ± 0.01

ตารางที่ 3 ขนาดอนุภาคและ polydispersity index (PI) ของบล็อกโคพอลิเมอร์ MePEO-b-PCL น้ำหนักโมเลกุล (5000-13000) เมื่อเตรียมโดยใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ต่างชนิดกัน และใช้สัดส่วนตัวทำละลายอินทรีย์ต่อน้ำ 1:2²¹

ตัวทำละลายอินทรีย์	ค่าเฉลี่ยของขนาดอนุภาค (nm)	PI
Acetone	87.8 ± 9.4	0.111
acetonitrile	82.9 ± 12.3	0.104
THF	109 ± 29.0	0.523



ภาพที่ 5 ผลของสัดส่วนตัวทำละลายอินทรีย์ต่อน้ำ 1:2 และ 1:6 ต่อการบรรจุยา Cy A ในพอลิเมอร์ไมเซลส์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่างกัน²¹

ตารางที่ 4 สัดส่วนตัวทำละลายอินทรีย์ต่อน้ำ มีผลต่อการบรรจุยา Cy A ในพอลิเมอร์ไมเซลล์ MePEO-b-PCL²¹

ตัวทำละลายอินทรีย์:น้ำ	การบรรจุยา Cy A (w/w)	ประสิทธิภาพการบรรจุยา Cy A (%)	ขนาด (nm)	PI
1:2	0.1071 ± 0.007	35.7 ± 2.4	118.0 ± 16.73	0.121
1:6	0.2286 ± 0.215	75.9 ± 7.5	89.3 ± 15.3	0.207

บทสรุป

พอลิเมอร์ไมเซลล์เป็นระบบนำส่งยาที่ได้รับ ความสนใจมากขึ้น เพื่อให้นำส่งยาที่ละลายน้ำได้น้อย โดยโครงสร้างของพอลิเมอร์ไมเซลล์ประกอบด้วย 2 ส่วน คือ โครงสร้างภายใน เป็นส่วนไม่มีขั้ว (hydrophobic) ทำหน้าที่กักเก็บยาที่ละลายน้ำได้น้อย และโครงสร้างภายนอก ซึ่งเป็นส่วนมีขั้วที่ชอบน้ำ (hydrophilic) ทำหน้าที่ปกป้องยาหรือสารสำคัญไม่ให้ถูกทำลาย ช่วยให้โครงสร้างมีความคงตัว และเพิ่มการละลายของยาได้ นอกจากนี้พอลิเมอร์ไมเซลล์ยังมีขนาดเล็กระดับนาโนเมตร จึงสามารถหลีกเลี่ยงการจับและการทำลายของ MPS และเพิ่มชีวประสิทธิผลในการรักษา เทคนิคการบรรจุยาในพอลิเมอร์ไมเซลล์ด้วยวิธีทางกายภาพเป็นวิธีหนึ่งที่น่าจะใช้ เนื่องจากวิธีการเตรียมค่อนข้างง่าย และเหมาะกับยาที่มีคุณสมบัติละลายน้ำได้น้อย โดยเทคนิคการบรรจุยาทางกายภาพแบ่งออกเป็น 3 วิธี ได้แก่ วิธีแยกสารผ่านเยื่อ วิธีอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ และวิธีการระเหยแห้ง อย่างไรก็ตาม วิธีการเตรียมที่แตกต่างกันนี้ส่งผลต่อประสิทธิภาพในการบรรจุยา โดยสารละลายอินทรีย์ที่เลือกใช้ในวิธีการเตรียมแต่ละขั้นตอน รวมไปถึง สัดส่วนตัวทำละลายอินทรีย์ต่อน้ำ ปริมาณของยาต่อบล็อกโคพอลิเมอร์ที่ใช้ ผลของความยาวของ

สายบล็อกโคพอลิเมอร์ ล้วนมีผลต่อประสิทธิภาพในการบรรจุยาดังเช่นกัน

เอกสารอ้างอิง

1. Jones M, Leroux J. Polymeric micelles- a new generation of colloidal drug carriers. *Eur J Pharm Biopharm.* 1999;48(2):101-11.
2. Ding H, Wang X, Zhang S, Liu X. Application of polymeric micelles with tumor targeted in chemotherapy. *J Nanopart Res.* 2012;14:1-13.
3. Bader H, Ringsdorf H, Schmidt B. Water soluble polymers in medicine. *Angew Makromol Chem.* 1984;123:457-485.
4. Yokoyama M, Kwon GS, Okano T, Sakurai Y, Seto T and Kataoka K. Preparation of micelle-forming polymer-drug conjugates. *Bioconjug Chem.* 1992;3:295-301.
5. Owen SC, Chan DPY, Shoichet MS. Polymeric micelle stability. *Nano Today.* 2012;7(1):53-65.
6. Pu X, Liu J, Guo Y, Yan X, Yang H, Yuan Q. Study progression in polymeric micelles for the targeting

- delivery of poorly soluble anticancer agent to tumor. *Asian J Pharm Sci.* 2012;7(1):1-17.
7. Bastakoti BP, Liao S-H, Inoue M, Yusa S-I, Imura M, Nakashima K et al. pH-responsive polymeric micelles with core-shell-corona architectures as intracellular anti-cancer drug carriers. *Sci Technol Adv Mater.* 2013;14:4. doi:10.1088/1468-6996/14/4/044402.
 8. Lavasnifar A, Samuel J, Kwon GS. Poly(ethylene oxide)-block-poly(L-amino acid) micelles for drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002;54(2):169-90
 9. Mourya VK, Inamdar N, Nawale RB, Kulthe SS. Polymeric micelles: General considerations and their applications. *Ind J Pharm Edu Res.* 2011;45(2):128-38.
 10. Yokoyama M. Clinical application of polymeric micelle carrier systems in chemotherapy and image diagnosis of solid tumors. *J Exp Clin Med.* 2011;3(4):151-8.
 11. Kedar U, Phutane P, Shidhaye S, Kadam V. Advances in polymeric micelles for drug delivery and tumor targeting. *Nanomedicine.* 2010;6(6):714-29.
 12. Xu W, Ling P, Zhang T. Polymeric micelles, a promising drug delivery system to enhance bioavailability of poorly water-soluble drugs. *J Drug Deliv [internet].* 2013 [cited 2014 Apr 24];1-15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/340315>
 13. Chen H, Khentong C, Yang X, Chang X, Gao J. Nanonization strategies for poorly water-soluble drug. *Drug Discov Today.* 2011;16(7-8):354-60.
 14. Lu Y, Park K. Polymeric micelles and alternative nanonized delivery vehicles for poorly soluble drugs. *Int J Pharm.* 2013;453(1):198-214.
 15. Dhembre GN, Moon RS, Kshirsagar RV. A review on polymeric micellar nanocarriers. *Inter Pharm Bio Sci.* 2011;2(2):109-16.
 16. Pepic I, Lovric J, Filipovic-Grcic J. Polymeric Micelles in Ocular Drug Delivery: Rationale, Strategies and Challenges. *Chem Biochem Eng* 2012;26(4):365-77.
 17. Miller T, Colen G van, Sander B, Golas MM, Uezguen S, Weigandt M et al. Drug loading of polymeric micelles. *Pharm Res.* 2013;30(2):584-95.
 18. Kwon GS, Okano T. Polymeric micelles as new drug carriers. *Adv Drug Deliv Rev.* 1996;21(2):107-16.
 19. Lavasanifar A, Samuel J, Kwon GS. Micelles self-assembled from poly(ethylene oxide)-*block*-poly(*N*-hexyl stearate L-aspartamide) by a solvent evaporation method: effect on the solubilization and haemolytic activity of amphotericin B. *J Control Release.* 2001;77(1-2):155-60.

20. Qui LY, Wu XL, Jin Y. Doxorubicin-loaded polymeric micelles based on amphiphilic polyphosphazenes with poly(N-isopropylacrylamide-co-N,N-dimethylacrylamide) and ethyl glycinate as side groups: synthesis, preparation and In vitro evaluation. *Pharm Res.* 2008;26(4):946-57.
21. Aliabadi HM, Elhasi S, Mahmud A, Gulamhusein R, Mahdipoor P, Lavasanifar A. Encapsulation of hydrophobic drugs in polymeric micelles through co-solvent evaporation: The effect of solvent composition on micellar properties and drug loading. *Int J Pharm.* 2007;329(1-2):158-65.
22. Kataoka K, Harada A, Nagasaki Y. Block copolymer micelles for drug delivery: design, characterization and biological significance. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001;47(1):113-31.
23. Shuai X, Ai H, Nasongkla N, Kim S, Gao J. Micellar carriers based on block copolymers of poly(epsilon-caprolactone) and poly(ethylene glycol) for doxorubicin delivery. *J. Control. Release.* 2004;98(3):415-26.