

การใช้สารประกอบเชิงซ้อนพอลิอิเล็กโทรไลต์ในทางเภสัชกรรม

ดวงกมล ศักดิ์เลิศสกุล¹

บทคัดย่อ

การใช้สารประกอบเชิงซ้อนพอลิอิเล็กโทรไลต์ในทางเภสัชกรรม

ดวงกมล ศักดิ์เลิศสกุล¹

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2555; 8(2) : 1-11

Received : 20 April 2012

Accepted : 30 June 2012

ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1990 การพัฒนาเทคโนโลยีใหม่ๆ ที่เกี่ยวข้องกับระบบการนำส่งยาามีเพิ่มมากขึ้น ซึ่งรวมถึงระบบการนำส่งยาที่พัฒนามาจากสารประกอบเชิงซ้อนพอลิอิเล็กโทรไลต์ เทคโนโลยีนี้เป็นการนำสารที่มีประจุต่างกันมารวมกันเกิดเป็นตะกอนอนุภาคที่มีขนาดเล็ก สารประกอบเชิงซ้อนพอลิอิเล็กโทรไลต์ สามารถแบ่งได้เป็น 2 ประเภท ได้แก่ พอลิอิเล็กโทรไลต์-พอลิอิเล็กโทรไลต์ (PE-PE) และ พอลิอิเล็กโทรไลต์-สารลดแรงตึงผิว (PE-Surf) ในบทความปริทัศน์นี้จะกล่าวถึงเฉพาะ PE-PE เป็นหลัก โดยเนื้อหาจะกล่าวถึงทฤษฎีในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนพอลิอิเล็กโทรไลต์ ปัจจัยต่างๆ ที่ส่งผลต่อการเกิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งผลของความเป็นเกลือ โครงสร้างของพอลิอิเล็กโทรไลต์ อุณหภูมิ และสัดส่วนของผสม นอกจากนี้วิธีการตรวจสอบคุณลักษณะของสารประกอบเชิงซ้อนพอลิอิเล็กโทรไลต์ที่เกิดขึ้น ประโยชน์ของการใช้สารประกอบเชิงซ้อนพอลิอิเล็กโทรไลต์ในทางเภสัชกรรม เช่น การนำส่งยา vancomycin ไปยังลำไส้ใหญ่ (colon delivery system) การใช้เป็นเมมเบรน หรือแผ่นฟิล์มในการเคลือบเม็ดยา รวมถึงความเป็นพิษของสารประกอบเชิงซ้อนพอลิอิเล็กโทรไลต์ต่อเซลล์

คำสำคัญ: สารประกอบเชิงซ้อนพอลิอิเล็กโทรไลต์, พอลิอิเล็กโทรไลต์-พอลิอิเล็กโทรไลต์, การศึกษาคุณลักษณะ, การนำส่งยา, ความเป็นพิษ

Abstract

Pharmaceutical Uses of Polyelectrolyte Complexes

Duangkamon Sakloetsakun¹

IJPS, 2012; 8(2) : 1-11

Since the 1990s, drug delivery technologies have developed extensively, including systems utilizing polyelectrolyte complexes. In this technology, the system is formed by oppositely charged molecules, resulting in the precipitation of small particles. Polyelectrolyte complexes are divided into two groups: polyelectrolyte-polyelectrolyte (PE-PE) and polyelectrolyte-surfactant (PE-Surf). Herein, PE-PE is focused upon. In this review article, theories of formation, factors influencing complexation, particularly, the effects of salt, polymer structure, temperature,

¹ Ph.D, อาจารย์ประจำสาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002

* ติดต่อผู้พิมพ์: ดวงกมล ศักดิ์เลิศสกุล สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002 โทรศัพท์/โทรสาร 043 362092 E-mail: sduangk@kku.ac.th

and mixing ratios are mentioned. Moreover, evaluation of the interaction between polyelectrolytes, the uses in the pharmaceutical arena, for example, the delivery of vancomycin for colon targeting, the uses of PE-PE as membranes or thin films for coating and the cytotoxicity of PE-PE are discussed.

Keywords: Polyelectrolyte complexes, PE-PE, Characterization, Drug delivery, Cytotoxicity

¹ Ph.D, Lecturer, Division of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khan Kaen University, Khon Kaen, Thailand 40002

* Corresponding author: Duangkamon Sakloetsakun, Khan Kaen University, Khon Kaen, Thailand 40002 Tel & Fax: 043 362092
E-mail: sduangk@kku.ac.th

1. บทนำ

ปัจจุบันมีเทคโนโลยีและการพัฒนาของระบบนำส่งยาชนิดใหม่เพิ่มมากขึ้น โดยระบบนำส่งยาเป็นการเตรียมยาในรูปแบบต่างๆ ที่สามารถควบคุมและ/หรือกำหนดปริมาณการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ หรือการพาสารสำคัญไปสู่อวัยวะเป้าหมายที่ต้องการได้หนึ่งในเทคโนโลยีที่ถูกนำมาใช้พัฒนาระบบการนำส่งยา คือ การใช้สารที่มีลักษณะเป็นพอลิอิเล็กโทรไลต์มาผสมกันให้เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่เรียกว่า สารประกอบเชิงซ้อนพอลิอิเล็กโทรไลต์ (polyelectrolyte complexes)

สารประกอบเชิงซ้อนพอลิอิเล็กโทรไลต์เป็นการนำพอลิเมอร์ที่มีประจุตรงข้ามกันมาทำปฏิกิริยาเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อน ทำให้ได้สารชนิดใหม่ที่มีสมบัติเหมือนหรือต่างไปจากพอลิเมอร์ชนิดเดิม โดยสารประกอบเชิงซ้อนพอลิอิเล็กโทรไลต์นั้นสามารถแบ่งออกเป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ พอลิอิเล็กโทรไลต์กับพอลิอิเล็กโทรไลต์ (โดยเฉพาะพอลิเมอร์ทำปฏิกิริยากับพอลิเมอร์) และพอลิเมอร์ทำปฏิกิริยากับสารลดแรงตึงผิวในที่จะกล่าวถึงชนิดที่เป็นพอลิเมอร์ทำปฏิกิริยากับพอลิเมอร์เป็นหลัก ประกอบด้วยความหมายของพอลิอิเล็กโทรไลต์ และสารประกอบเชิงซ้อนพอลิอิเล็กโทรไลต์ ชนิดของพอลิเมอร์ ทฤษฎีและขั้นตอนการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนพอลิอิเล็กโทรไลต์ ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนพอลิอิเล็กโทรไลต์ การทดสอบคุณลักษณะของสารประกอบเชิงซ้อนพอลิอิเล็กโทรไลต์ การนำสารประกอบเชิงซ้อนพอลิอิเล็กโทรไลต์ไปประยุกต์

ใช้ในระบบนำส่งยา รวมถึงความเป็นพิษของเซลล์จากสารประกอบเชิงซ้อนพอลิอิเล็กโทรไลต์

2. สารประกอบเชิงซ้อนพอลิอิเล็กโทรไลต์

หลายทศวรรษที่ผ่านมาได้มีการพัฒนาพอลิเมอร์เพื่อให้ตอบสนองต่อวัตถุประสงค์ของการนำไปใช้ เช่น พอลิเมอร์ที่ตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิ ความเป็นกรดต่าง เป็นต้น โดยพอลิเมอร์เหล่านี้ไม่เพียงแต่เปลี่ยนสารสำคัญให้อยู่ในรูปที่ไม่อันตรายและสามารถนำเข้าสู่ร่างกายได้ ยังมีผลต่อการกระจายทางชีวภาพชีวประสิทธิภาพ (bioavailability) และการดูดซึมสารสำคัญ

พอลิเมอร์ชนิดที่ได้จากธรรมชาติ และจากการสังเคราะห์ได้รับความนิยมน้อยกว่าแพร่หลาย โดยเฉพาะในการนำมาใช้ในทางเภสัชกรรม และทางการแพทย์ เช่น การนำมาใช้เป็นสารช่วยในการดองยาเม็ด สารที่ช่วยเคลือบยา สารช่วยแขวนตะกอน หรือในการนำส่งยาหรือยีนไปตามอวัยวะที่ต้องการ (Cerea *et al.*, 2004; Chatelet *et al.*, 2001; Giordano *et al.*, 2006)

ดังแสดงในตารางที่ 1 หากพอลิเมอร์ชนิดเดียวไม่สามารถตอบสนองความต้องการ หรือประโยชน์ของการนำไปใช้จึงจำเป็นต้องมีการดัดแปรพอลิเมอร์ให้ตอบสนองความต้องการ กระบวนการที่สามารถทำได้ง่ายและสะดวกคือการผสมผสานของพอลิเมอร์เข้าด้วยกันหรือการทำให้เกิดปฏิกิริยาของพอลิเมอร์รวมทั้งการทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อนพอลิอิเล็กโทรไลต์

ตารางที่ 1 ตัวอย่างการประยุกต์ใช้สารประกอบเชิงซ้อนพอลิเล็กโทรไลต์ (Lankalapalli and Kolapali, 2009)

ลักษณะการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน	การนำไปใช้
อันตรกิริยากับ counter ions	นำไปทำเป็นเรซินแลกเปลี่ยนไอออน
อันตรกิริยากับสารลดแรงตึงผิว	ใช้ในการตัดแปรพื้นผิวนูนภาค
อันตรกิริยากับประจุของสารที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ	จับกับยาเป็นสารประกอบเชิงซ้อนเพื่อใช้ในการนำส่งยาไปยังอวัยวะเป้าหมาย
อันตรกิริยากับประจุของอนุภาค	ใช้ในกระบวนการผลิตกระดาษ
	ใช้เป็นสารช่วยแขวนตะกอน
อันตรกิริยากับประจุของพื้นผิว	สารปรุงแต่งในทางเครื่องสำอาง หรือสารทำความสะอาด
	ใช้ในการเคลือบเม็ดยา

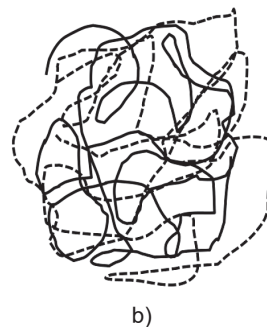
พอลิเล็กโทรไลต์ คือกลุ่มของสารโมเลกุลใหญ่ (macromolecules) ที่สามารถแตกตัวได้เมื่ออยู่ในของเหลว เกิดเป็นสารละลายอิเล็กโทรไลต์ การศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนพอลิเล็กโทรไลต์เริ่มต้นโดย Fuoss ที่นำสารที่มีประจุบวกและประจุลบมารวมกัน ทำให้เกิดการตกตะกอน (Fuoss and Sadek, 1949) ได้ตะกอนที่ไม่ละลายน้ำ ดังแสดงในรูปที่ 1 (Gucht *et al.*, 2011) พบว่าพันธะที่เกิดขึ้นระหว่างพอลิเมอร์ทั้งสองชนิดเกิดจาก coulomb interaction ที่แข็งแรง แต่ในบางกรณีการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนพอลิเล็กโทรไลต์สามารถเกิดได้จากพันธะไอออนิกที่ไม่แข็งแรง (weak ionic interaction) ได้เช่นกัน สารประกอบเชิงซ้อนพอลิเล็กโทรไลต์สามารถแบ่งออกเป็นกลุ่มใหญ่ๆ ได้สองกลุ่ม (Thünemann *et al.*, 2004) ดังนี้

1. สารประกอบเชิงซ้อนที่ได้จากการทำปฏิกิริยาระหว่างสารพอลิเล็กโทรไลต์ที่มีประจุบวกกับประจุลบ (PE-PE)
2. สารประกอบเชิงซ้อนที่ได้จากการทำปฏิกิริยาระหว่างสารพอลิเล็กโทรไลต์ที่มีประจุบวกกับสารลดแรงตึงผิวที่มีประจุลบ หรือในทิศทางตรงกันข้าม (PE-Surfs)



รูปที่ 1 การผสมสารละลายที่มีประจุบวกและลบเข้าด้วยกันทำให้เกิดการตกตะกอน (Gucht *et al.*, 2011)

การเกิด PE-Surfs มักเกิดกับสารลดแรงตึงผิวที่มีน้ำหนักโมเลกุลน้อยไปจนถึงปานกลาง โดยความแตกต่างที่สำคัญระหว่างสารประกอบเชิงซ้อนทั้ง 2 ชนิดคือโครงสร้างในสถานะของแข็ง โดยที่ PE-Surfs มีลักษณะที่ค่อนข้างเป็นแบบเมโสเฟส (mesophase) คือมีลักษณะเป็น liquid crystalline-like เช่นโครงสร้างเป็น flat lamellar หรือเป็นโครงสร้างแบบ discotic columnar ส่วน PE-PE มีลักษณะเป็นขั้นบันได (ladderstructure) หรือ scrambled-egg (รูปที่ 2) (Michaels and Miek, 1961) ซึ่งในบทความปริทัศน์นี้จะกล่าวถึงเพียง PE-PE เท่านั้น



รูปที่ 2 ลักษณะโครงสร้างของ PE-PE แบบขั้นบันไดและแบบ Scrambled-egg (Michaels and Miek, 1961)

3. PE-PE

การเกิด PE-PE เป็นการเกิดปฏิกิริยาทำได้โดยการผสมพอลิเมอร์ที่มีประจุตรงกันข้าม และละลายในตัวทำละลายที่เป็นน้ำเข้าด้วยกัน การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนจะเกิดขึ้นด้วยตนเอง (spontaneous formation) ขนาด

อนุภาคที่เกิดขึ้นจะอยู่ในช่วงไมโครจนถึงนาโนเมตรซึ่งอาจมีการใช้พอลิเมอร์ที่ละลายตัวได้ทางชีวภาพเพื่อให้เกิดอันตรายต่อร่างกายน้อย ไม่เป็นพิษต่อเซลล์ อีกทั้งยังสามารถนำส่งยาไปยังอวัยวะเป้าหมายที่ต้องการได้อย่างมีประสิทธิภาพดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 พอลิเมอร์ที่นิยมใช้ในการเตรียม PE-PE(Lankalapalli and Kolapali, 2009)

ชนิดของพอลิเมอร์ที่ใช้ในการเตรียม PE-PE	ชนิดของประจุ
<i>พอลิอิเล็กโทรไลต์ที่ได้จากธรรมชาติ</i>	
poly(L-lysine)	polyanion
carageenan	polyanion
alginates	polyanion
hyaluronic acid	polyanion
<i>ชีวพอลิเมอร์ที่ได้จากการดัดแปรทางเคมี</i>	
pectin	polyanion
chitosan	polycation
cellulose-based	polyanion หรือ polycation
starch-based	polyanion หรือ polycation
dextran-base	polyanion หรือ polycation
<i>พอลิเมอร์ที่ได้จากการสังเคราะห์</i>	
poly(vinylbenzyl trialkyl ammonium)	polycation
poly(4-vinyl-N-alkyl-pyridinium)	polycation
poly(acryloyl-oxyalkyl-trialkyl ammonium)	polycation
poly(diallyldimethyl-ammonium)	polycation
poly(styrenesulfonic acid)	polyanion
poly(vinylsulfonic acid)	polyanion
poly(acrylic or methacrylic acid)	polyanion
poly(itaconic acid)	polyanion
maleic acid/ diallylamine copolymer	polyampholyte

3.1 ทฤษฎีการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนพอลิอิเล็กโทรไลต์
ทฤษฎีที่ใช้อธิบายถึงการเกิด PE-PE ที่ได้รับความนิยมมี 2 ทฤษฎี คือ

3.1.1 Debye-Hückel theory ซึ่งเป็นทฤษฎีที่อธิบายเกี่ยวกับการแตกตัวสมบูรณ์ของอิเล็กโทรไลต์แก่ในสารละลายเจือจาง และสารละลายอิเล็กโทรไลต์ที่เกิดขึ้นเป็นผลจากไฟฟ้าสถิต (electrostatic effects) ของไอออน

ตรงกันข้าม โดยมีความสัมพันธ์กับความแรงของไอออน (ionic strength) และ activity coefficient ซึ่งการเกิด PE-PE สามารถอธิบายได้ด้วยหลักการนี้เช่นเดียวกัน กล่าวคือเมื่อนำพอลิเมอร์ที่สามารถแตกตัวได้และมีประจุต่างกันมาทำปฏิกิริยากันแล้วเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนขึ้น ทำให้ความเป็นประจุของพอลิเมอร์แต่ละชนิดลดลงไป (Thünemann *et al.*, 2004)

3.1.2 Flory-Huggins theory เป็นทฤษฎีที่ว่าด้วยอุณหพลศาสตร์ของสารละลายพอลิเมอร์ในตัวทำละลาย ซึ่งค่าที่ได้ออกมาคือค่าพลังงานอิสระ (Gibbs free energy) โดยการจัดเรียงตัวของพอลิเมอร์จะมีการจัดรูปแบบอยู่ 2 ชนิด คือ แบบไม่เป็นระเบียบ (random coil) และแบบที่เป็นผลึก แต่ทั่วไปแล้วพอลิเมอร์ส่วนใหญ่จะมีลักษณะผสม คือมีทั้งส่วนที่มีการจัดตัวเป็นแบบผลึก และแบบที่ไม่เป็นระเบียบ หากผสมพอลิเมอร์ที่มีประจุตรงกันข้ามทั้งสองชนิดเข้าด้วยกัน ในกรณีที่บนสายหลักของพอลิเมอร์มีชิ้นส่วนของชิ้นส่วนประจุ (fragment of charge) น้อย การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนจะน้อยไปด้วย แต่ถ้าชิ้นส่วนของประจุเพิ่มมากขึ้น ไฟฟ้าสถิตระหว่างพอลิเมอร์จะเพิ่มขึ้นแล้วทำให้เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อน รวมไปถึงจนถึงสามารถตกตะกอนออกมาได้ (Lankalapalli and Kolapali, 2009)

3.2 รูปแบบของการเกิด PE-PE สามารถแบ่งได้เป็น 3 ประเภทคือ

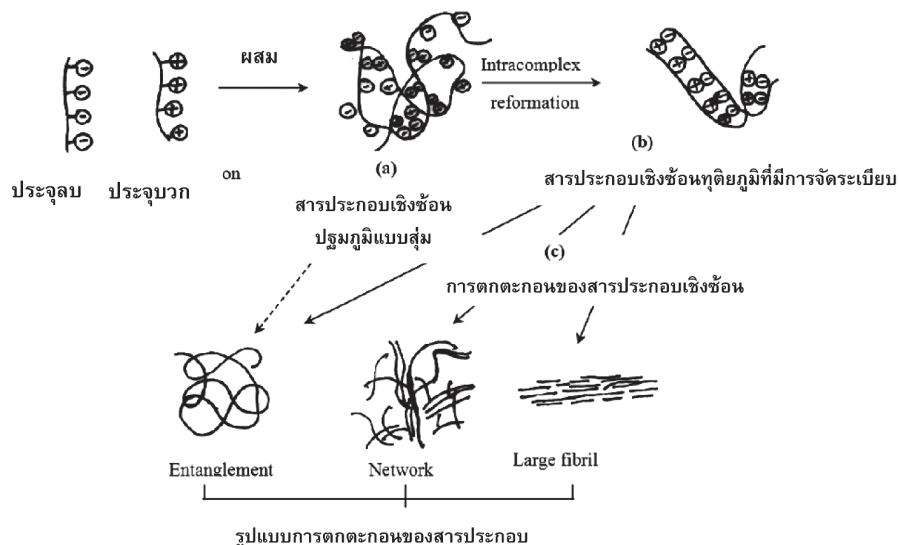
3.2.1 PE-PE แบบธรรมดา (simple PE-PE)

3.2.2 พอลิอิเล็กโทรไลต์หลายชั้น (polyelectrolyte multilayers)

3.2.3 บล็อกพอลิแอมโฟไลต์ (blocked polyampholyte)

3.2.1 ขั้นตอนการเกิด PE-PE แบบธรรมดา

การเกิด PE-PE มีกระบวนการเกิด 3 ขั้นตอน ดังแสดงในรูปที่ 3 โดยขั้นตอนที่หนึ่ง (a) เป็นการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนปฐมภูมิซึ่งเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่มีการเกาะกันอย่างหลวมๆ และมีการจัดเรียงตัวไม่เป็นระเบียบ ขั้นตอนที่สอง (b) เป็นกระบวนการก่อรูปแบบภายในสารประกอบเชิงซ้อนเองซึ่งทำให้เกิดการสร้างพันธะใหม่และ/หรือเกิดการบิดตัวของสายพอลิเมอร์ได้เป็นสารประกอบเชิงซ้อนทุติยภูมิที่มีความแข็งแรงมากขึ้น ขั้นตอนที่สาม (c) เป็นการจับกันระหว่างสารประกอบเชิงซ้อนด้วยกันเอง เพื่อให้ได้สารประกอบเชิงซ้อนที่มีความแข็งแรงเพิ่มขึ้น ซึ่งมีอยู่ด้วยกัน 3 รูปแบบ คือ สายพอลิเมอร์พันกันอย่างหลวมๆ (entanglement) พอลิเมอร์โครงสร้างตาข่าย (network) และพอลิเมอร์เส้นใยขนาดใหญ่ (large fibril) (Lankalapalli and Kolapali, 2009)

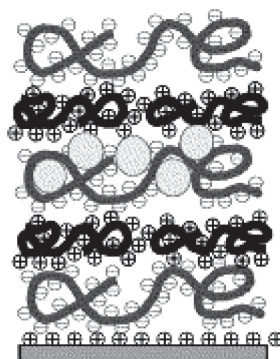


รูปที่ 3 การเกิด PE-PE แบบปกติ (a) การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนปฐมภูมิ (b) กระบวนการก่อรูปแบบภายในสายประกอบเชิงซ้อน (c) การจับกันระหว่างสารประกอบเชิงซ้อนด้วยกันเอง (Lankalapalli and Kolapali, 2009)

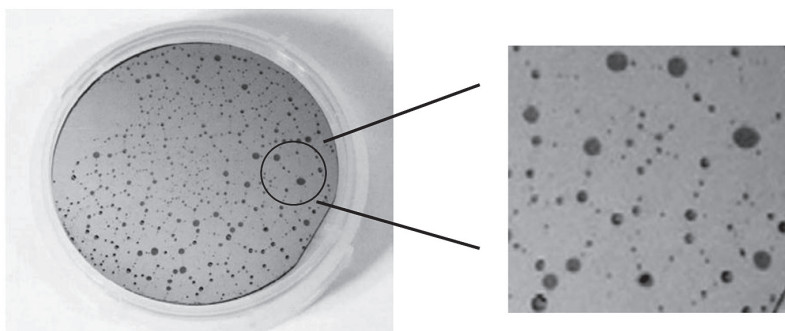
3.2.2 พอลิอิเล็กโทรไลต์หลายชั้น (Polyelectrolyte multilayers)

พอลิอิเล็กโทรไลต์หลายชั้นเป็นการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนที่เกิดจากการนำประจุมาห่อหุ้มอนุภาคหรือสายพอลิเมอร์เป็นชั้นๆ เพื่อปรับปรุงสมบัติของอนุภาคหรือพอลิเมอร์ให้เป็นไปตามที่ต้องการ โดยมีประโยชน์ในการนำมาใช้ในการนำส่งยา และกระบวนการเคลือบผิวหน้าของสารต่างๆ

พอลิอิเล็กโทรไลต์หลายชั้นเกิดจากการที่พอลิอิเล็กโทรไลต์ถูกดูดซับไว้บนซับสเตรตที่มีประจุตรงกันข้าม เพื่อเป็นการกลับประจุของซับสเตรต โดยจำนวนชั้นของพอลิอิเล็กโทรไลต์ขึ้นอยู่กับสมบัติที่ต้องการและการนำไปใช้ประโยชน์ เช่นการนำไปเตรียมเป็นฟิล์มผสมชนิดบาง (thin film) ต้องเตรียมฟิล์มผสมที่มีจำนวนชั้นน้อย โดยความหนาของแต่ละชั้นฟิล์มอยู่ในระดับนาโนเมตร (Hahn and Hoffman, 2005) ดังแสดงใน รูปที่ 4



รูปที่ 4 การดูดซับพอลิเมอร์และชีววัตถุที่มีประจุต่างกันไว้บน ซับสเตรต (ไคโตแซน) (Hahn and Hoffman, 2005)



รูปที่ 5 ลักษณะของหยด Diblock copolyampholytes จาก Polyethylene oxide-polybutyleneoxide (PEO-PBO) (Hamley *et al.*, 1999)

3.3 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด PE-PE

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องต่อการเกิด PE-PE สามารถจำแนกออกเป็น 2 ปัจจัยหลัก ดังนี้

3.3.1 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับพอลิเมอร์

3.3.2 ปัจจัยแวดล้อม

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับพอลิเมอร์ เช่น การแตกตัวของประจุ ตำแหน่งของอออน ความหนาแน่นของประจุ ความเข้มข้นของพอลิอิเล็กโทรไลต์พีเอชความแรงอออนิก น้ำหนักโมเลกุล ความยืดหยุ่นของโครงสร้างการศึกษาของ Müller *et al.* (2011) แสดงให้เห็นถึงน้ำหนักโมเลกุลระหว่าง poly(ethyleneimine) (PEI) และ poly(acrylic) acid มีผลต่อขนาดอนุภาคของ PE-PE ที่เกิดขึ้น โดยเมื่อขนาดอนุภาคของ PEI เท่ากับ 1.3 kDa อนุภาคที่เกิดขึ้นจะมีขนาด 120 นาโนเมตร และเมื่อน้ำหนักโมเลกุลเพิ่มขึ้นเป็น 750 kDa อนุภาคจะมีขนาดเท่ากับ 380 นาโนเมตร (Müller *et al.*, 2011) นอกจากนี้ปัจจัยอีกประการที่มีผลต่อ PE-PE คือความสมมาตรกันของคู่พอลิอออน (polyion stoichiometry) และระดับของการแตกตัวของพอลิอิเล็กโทรไลต์แบบอ่อน (degree of ionization of weak polyelectrolytes) พบว่าการเปลี่ยนแปลงพีเอช ส่งผลต่อสมบัติของชั้นต่างๆ ของ PE-PE ได้ เช่น ความหนา ระดับการซึมผ่านเข้าไประหว่างชั้นความเปื่อยของพื้นผิว และจำนวนของหมู่ฟังก์ชันที่ไม่เกิดพันธะ เป็นต้น

นอกจากนี้ปัจจัยแวดล้อม ได้แก่ สัดส่วนในการผสมระยะเวลาในการทำปฏิกิริยา พีเอชความแรงอออนิกตัวทำละลาย และอุณหภูมิ พบว่ามีผลต่อการเกิด PE-PE ด้วยจากการศึกษาของ de Vasconcelos *et al.* (2006) พบว่าการเพิ่มความแรงอออนิกของ poly(methacrylic acid) ส่งผลต่อการเกิด PE-PE กล่าวคือเมื่อความแรงเพิ่มขึ้น การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนชนิดไม่ละลายน้ำจะมากขึ้น (de Vasconcelos *et al.*, 2006) จากการศึกษาของ Fredheim and Christensen (2003) พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด PE-PE ระหว่างลิกโนซัลโฟเนต-ไคโตแซน ได้แก่ ความเป็นกรดต่าง สัดส่วนของการผสม น้ำหนักโมเลกุลของลิกโนซัลโฟเนต และอุณหภูมิของการเกิดปฏิกิริยา (Fredheim and Christensen, 2003) สำหรับการเปลี่ยนความแรงอออนิกโดยการเติมเกลือเข้าไปนั้นสามารถปรับอันตรกิริยาไฟฟ้าสถิตในสารละลายพอลิอิเล็กโทรไลต์ได้ โดยที่อันตรกิริยาไฟฟ้าสถิตจะอ่อนลงเมื่อมีการเติมเกลืออินทรีย์

ลงไปในการละลาย เช่น การเติม acrylamide ซึ่งมีประจุบวกลงไปใน sodium poly(styrenesulfonate) หรือ sodium poly(methacrylate) ซึ่งมีประจุลบ และเติมเกลือลงไป ในปริมาณเล็กน้อย จะทำให้เกิดการเกิด PE-PE เนื่องจากการเกิด PE-PE เป็นการสร้างพันธะระหว่างพอลิเมอร์และเกลือมากกว่าการสร้างพันธะระหว่างพอลิเมอร์กับพอลิเมอร์ สัดส่วนในการผสมพอลิเมอร์ทั้งสองชนิดเข้าด้วยกันเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อการเกิด PE-PE หากผสมพอลิเมอร์ที่มีประจุชนิดหนึ่งมากเกินไป ลักษณะสารประกอบเชิงซ้อนที่ได้จะเป็นอยู่ในรูปที่เป็น non-stoichiometric และถ้าหากผลต่างของประจุทั้งสองชนิดของพอลิเมอร์มีค่าเท่ากับศูนย์ ลักษณะสารประกอบเชิงซ้อนที่ได้จะอยู่ในรูป stoichiometric ที่อยู่ในรูปไม่ละลายน้ำ และตกตะกอนออกมา (Hamman, 2010)

3.4 การทดสอบคุณลักษณะของสารประกอบเชิงซ้อนพอลิอิเล็กโทรไลต์

ในการทำปฏิกิริยาระหว่างพอลิเมอร์ประจุตรงข้ามแล้วเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนพอลิอิเล็กโทรไลต์นั้น เพื่อให้ทราบว่ามีสารประกอบเชิงซ้อน PE-PE ขึ้น วิธีการทดสอบคุณลักษณะของ PE-PE มีหลายวิธี เช่น การวัดความขุ่นการวัดพีเอชและความแรงอออนิก การวัดความหนืด การทดสอบการกระเจิงแสงการทดสอบด้วยรังสีอินฟราเรดการศึกษาลักษณะรูปร่างของ PE-PE ด้วยกล้องจุลทรรศน์แบบส่องกราด (scanning electron microscopy) การทดสอบด้วย NMR การวิเคราะห์อุณหภูมิการวัด pK_a และการทดสอบด้วยเทคนิคการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ (Martí nez-Ruvalcaba *et al.*, 2007; Thünemann *et al.*, 2004; Yabuki, 2011) ตัวอย่างเช่น การยืนยันการเกิดอันตรกิริยาของสารประกอบเชิงซ้อนพอลิอิเล็กโทรไลต์ของอนุพันธ์ดัดแปร hydroxyethylcellulose (HM-HEC (-) และ HM-HEC (+)) ทำโดยวิธีการตรวจสอบความขุ่น การวัดความหนืด และศักย์ไฟฟ้าซีตา (zeta potential) ของสารกระจายผสมทั้งสองชนิดที่สัดส่วนต่างๆ หลังจากการผสมพอลิเมอร์ทั้งสองชนิดเข้าด้วยกันที่สัดส่วนต่างๆ มีการตกตะกอนเกิดขึ้น โดยเมื่อสัดส่วนของพอลิเมอร์ทั้งสองเพิ่มขึ้น ความขุ่นจะเพิ่มขึ้น และเกิดการตกตะกอนออกมาในที่สุด นอกจากนี้ความขุ่นยังมีความสัมพันธ์แบบผกผันกับความหนืด กล่าวคือ เมื่อความขุ่นเพิ่มขึ้น ความหนืดของสารกระจายผสมจะลดลง เนื่องจากเริ่มมี

การแยกเป็นสองภูมิภาคชัดเจนขึ้น (Beheshti *et al.*, 2010) การเกิดอันตรกิริยาของสารกระจายผสมที่เตรียมเป็นฟิล์มแล้วสามารถนำไปทดสอบเพื่อยืนยันอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นได้ ด้วยการศึกษาด้าน Attenuated Total Reflection Fourier Transform Infrared (ATR-FTIR) (Pongjanyakul *et al.*, 2005)

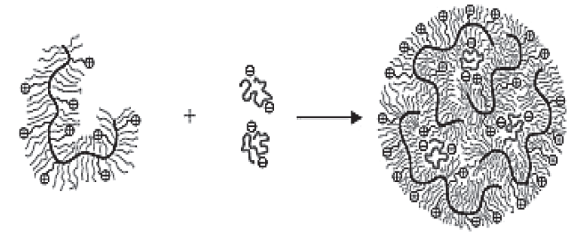
3.5 การนำไปใช้ประโยชน์ของ PE-PE

PE-PE ได้รับความสนใจเพิ่มขึ้นในช่วงหลายปีที่ผ่านมาเนื่องจากความสามารถในการนำไปประยุกต์ใช้ได้หลากหลาย ตัวอย่างการประยุกต์ใช้ PE-PE ในทางเภสัชกรรม

โดยแนวคิดของการใช้พอลิอิเล็กโทรไลต์ในการพัฒนาระบบนำส่งยา คือ สารสำคัญจะถูกห่อหุ้มอยู่ในเมทริกซ์ของพอลิเมอร์ เพื่อปรับเปลี่ยนลักษณะทางเคมีฟิสิกส์ เช่น เสถียรภาพ และการละลาย ซึ่งการนำสารสำคัญเข้ารวมกับ PE-PE นั้นสามารถเกิดได้ 4 วิธี ดังนี้

1. สารสำคัญถูกดักจับจากสารละลายระหว่างที่เกิดการตกตะกอนของสารประกอบเชิงซ้อน
2. สารสำคัญถูกดูดซึมจากสารละลายและเกิดการรวมกับสารประกอบเชิงซ้อนที่เกิดขึ้นอยู่ก่อนแล้ว
3. สารสำคัญอาจเกิดการจับทางเคมีกับคู่ของสารประกอบเชิงซ้อนอย่างน้อยหนึ่งตัว และเกิดตกตะกอนระหว่างการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน
4. สารสำคัญที่มีสมบัติเป็นพอลิไอออนแล้วเกิดการรวมเป็น PE-PE ซึ่งสารสำคัญที่อยู่ใน PE-PE จะถูกปลดปล่อยออกมาโดยสมดุลการละลาย หรือ โดยขบวนการแลกเปลี่ยนไอออน หรือ โดยอันตรกิริยาระหว่างประจุ และ

เกิดการทำลายสารประกอบเชิงซ้อนอย่างช้าๆ ตลอดจนการสลายและการละลายของสารประกอบเชิงซ้อน เช่น การเตรียม PE-PE ด้วยการผสมพอลิเมอร์ที่มีประจุบวก (amino PGOHMA) เข้ากับยา (อินซูลิน) ซึ่งมีประจุลบ (Lu *et al.*, 2012) (รูปที่ 6)



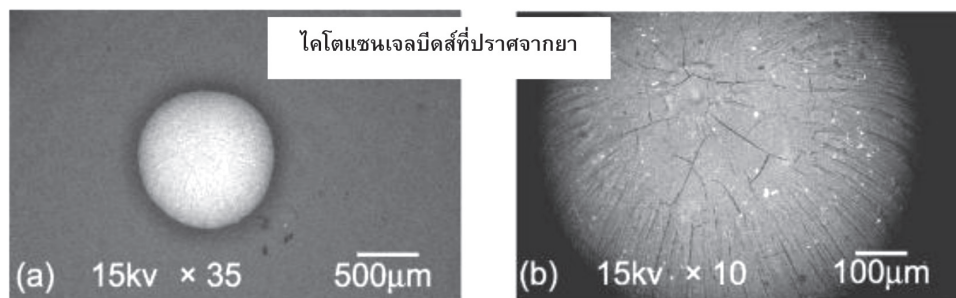
Amino PGOHMA

อินซูลิน

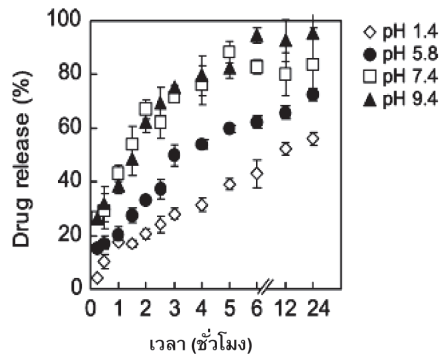
PE-PE

รูปที่ 6 ตัวอย่างการห่อหุ้มด้วยสำคัญ (อินซูลิน) ใน PE-PE (Lu *et al.*, 2012)

การใช้ PE-PE เพื่อควบคุมการปลดปล่อยของตัวยา เช่น การควบคุมการปลดปล่อยยาโอบูโพรเฟนในรูปแบบการรับประทาน ซึ่งมีส่วนประกอบเป็นฟอสโฟริลเลตโคโคแซน โดยที่เจลบีตส์นี้ถูกเตรียมจากฟอสโฟริลเลตโคโคแซนที่ละลายได้ด้วยการเกิดเจลระหว่างประจุร่วมของพอลิไตรฟอสเฟต (polytriphosphate) ที่พีเอช 4 และได้ศึกษาลักษณะของพื้นผิวของเม็ดบีตส์ที่ถูกเตรียมขึ้นด้วยการใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (รูปที่ 7) พบว่าอัตราการปลดปล่อยยาโอบูโพรเฟนออกจากเจลบีตส์เพิ่มขึ้นเมื่อพีเอชของตัวกลางเพิ่มขึ้น โดยอัตราการปลดปล่อยยาโอบูโพรเฟนจากพีเอช 7.4 มีค่าสูงกว่าอัตราการปลดปล่อยตัวยาที่พีเอช 1.4 (รูปที่ 8) (Win *et al.*, 2003)

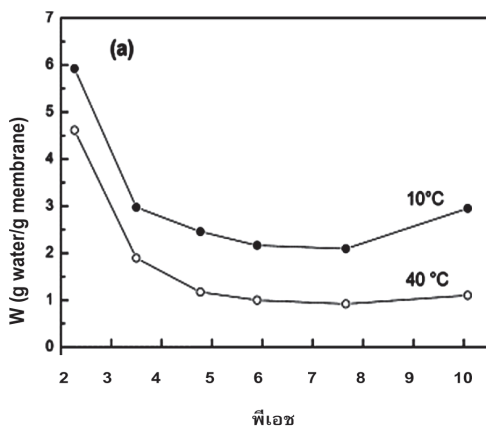


รูปที่ 7 ภาพจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดของฟอสโฟริลเลตโคโคแซนเจลบีตส์ที่ปราศจากยา (a) กำลังขยาย 35 เท่า (b) กำลังขยาย 100 เท่า (Win *et al.*, 2003)



รูปที่ 8 อัตราการปลดปล่อยยาไอบูโพรเฟนออกจากเจลบีตส์ ในสภาวะตัวกลางที่มีค่าพีเอชต่างๆ ที่อุณหภูมิ 37 °C (Win *et al.*, 2003)

นอกจากนี้ยังมีการนำ PE-PE มาใช้ทำเป็นเมมเบรน (membrane) (Chen *et al.*, 2005; Jiang *et al.*, 2011; Recillas *et al.*, 2011) เช่น การทำเมมเบรนจาก chitosan-g-N-isopropylamine (PNIPAM) และเพคติน ซึ่งสมบัติเด่นของเมมเบรนชนิดนี้ คือ มีสภาพไว (sensitivity) ตามอุณหภูมิ (thermoreversible) และพีเอชที่เปลี่ยนแปลง การทดสอบทำโดยนำเมมเบรนที่แห้งไปจุ่มลงในสารละลายที่มีพีเอชแตกต่างกัน ที่อุณหภูมิ 10 หรือ 40 °C เป็นเวลา 12 ชั่วโมง พบว่าที่อุณหภูมิ 10 °C ค่าการพองตัวของเมมเบรนมีค่าสูงที่สุด คิดเป็น 6 กรัมของน้ำ/กรัมของ PE-PE และเมื่อพีเอชใกล้ 2.3 ค่านี้จะลดลงเป็น 2.1 กรัมของน้ำ/กรัมของ PE-PE (Recillas *et al.*, 2011) (รูปที่ 9)

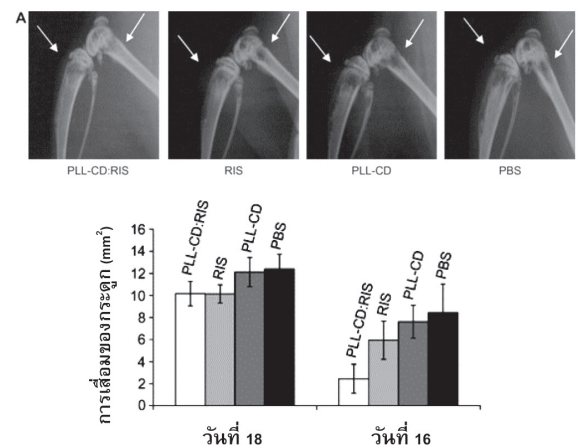


รูปที่ 9 ผลของพีเอชต่อการพองตัวสมบูร์น (equilibrium swelling values) ของเมมเบรน พีเอชของสารละลายถูกปรับด้วยสารละลายเจือจางของ HCl หรือ NaOH ที่อุณหภูมิ 10 หรือ 40 °C (Recillas *et al.*, 2011)

Daubiné *et al.* (2009) ได้ศึกษาระบบการนำส่งยาแบบหลายชั้นเพื่อป้องกันการเกิดการกระจายของโรคมะเร็งกระดุก ซึ่งประจุบวกที่ใช้คือ poly-L-lysine-g-β-cyclodextrin (PLL-CD) และประจุลบคือยา bisphosphonate risedronate (RIS) ผลการศึกษาพบว่า การนำส่งยาในรูปแบบนี้สามารถยับยั้งการทำลายของเซลล์มะเร็งที่กระดุกได้เพิ่มขึ้นในหลอดทดลอง นอกจากนี้ ระบบนำส่งยา PLL-CD/RIS ได้ทดสอบในสัตว์ทดลอง โดยทำการให้ยาทุกวันพบว่าในวันที่ 18 ของการทดลองหนูที่ได้รับยา RIS เดี่ยว และยาในรูปแบบ PE-PE การเสื่อมของกระดูกลดลงร้อยละ 16-18 เมื่อเทียบกับหนูกลุ่มควบคุมที่ได้รับเพียง PLL-CD หรือ phosphate buffer saline (PBS) ดังแสดงในรูปที่ 10 (Daubiné *et al.*, 2009)

ประโยชน์ของ PE-PE ยังสามารถใช้นำส่งยา vancomycin ไปยังลำไส้ใหญ่ (colon drug delivery systems) โดย PE-PE เตรียมจากโคโคแซนและเพคตินที่พีเอช และสัดส่วนของโมลาร์ที่แตกต่างกัน ตะกอนที่เกิดขึ้นถูกนำไปพ่นละอองแห้ง (spray-drying) และตกเป็นเม็ด การศึกษาพบว่าความสามารถในการยึดติดเยื่อเมือก (mucoadhesive properties) ของ PE-PE ที่เตรียมจากโคโคแซนและเพคตินที่สัดส่วนของโมลาร์ 1:9 มีค่ามากที่สุด และการปลดปล่อยยา vancomycin ออกจากระบบมีค่าน้อยที่สุด เมื่อเวลาผ่านไป 6 ชั่วโมง ดังแสดงในตารางที่ 3 (Bigucci *et al.*, 2008)

ตำแหน่งที่เกิดการเสื่อมของกระดูกหนู



รูปที่ 10 เปรียบเทียบผลการศึกษาของ PLL-CD และ RIS ทั้งในรูปแบบการให้เดี่ยว หรือการให้ร่วมกันในสัตว์ทดลอง (A) ภาพถ่ายรังสีกระดูกขาหลังของหนู (B) ผลการการรักษาในวันที่ 18 ของการทดลอง (Daubiné *et al.*, 2009)

ตารางที่ 3 ปริมาณ vancomycin (%) ที่ถูกปลดปล่อยจาก PE-PE ที่พีเอช 2.0, 5.5 และ 7.4 เมื่อเวลาผ่านไป 6 ชั่วโมง ค่าที่แสดงเป็นค่าเฉลี่ยของการทดลองอย่างน้อยสามครั้ง (Bigucci *et al.*, 2008)

สารประกอบเชิงซ้อนพอลิอิเล็กโทรไลต์	พีเอชของสารละลาย		
	2.0	5.5	7.4
CH/PEC* (1:1) pH 5.0	60.2 ± 3.2	54.7 ± 2.9	62.3 ± 3.5
CH/PEC* (3:7) pH 5.0	41.1 ± 2.6	40.0 ± 2.2	44.8 ± 1.9
CH/PEC* (1:9) pH 5.0	30.4 ± 1.6	37.0 ± 1.1	43.5 ± 1.6

*CH/PEC คือสัดส่วนของไคโตแซน/เพคติน

จากตัวอย่างข้างต้นจะเห็นได้ว่าการนำ PE-PE ไปใช้อย่างแพร่หลายในทางเภสัชกรรม แต่อีกสิ่งหนึ่งที่ต้องคำนึงถึงคือความเป็นพิษของ PE-PE โดยมีการศึกษาความเป็นพิษทางอ้อมของอนุภาคระดับนาโนเมตรที่เตรียมด้วยการผสมพอลิเมอร์ที่มีประจุลบ ได้แก่ sodium alginate ($M_r = 12$ kDa) และ chondroitin sulfate ($M_r = 15$ kDa) และพอลิเมอร์ที่มีประจุบวก คือ spermine tetrahydrochloride ($M_r = 0.348$ kDa), poly(methylene-co-guanidine) hydrochloride (PMCG: $M_r = 5$ kDa), calcium chloride และ pluronic acid F-68 ผลการศึกษาพบว่าที่พีเอชของร่างกาย PE-PE จะจับกับเซลล์ microvascular endothelial และกระตุ้นให้มีการเพิ่มจำนวนของเซลล์ได้ โดยที่ไม่ทำให้เซลล์ตายหรือลดจำนวนลง (Hartig *et al.*, 2007) อย่างไรก็ตามความเป็นพิษของ PE-PE ยังขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่นด้วย เช่น ชนิดของพอลิเมอร์ สัดส่วนที่ใช้ พีเอช เป็นต้น ดังนั้นก่อนที่จะศึกษาการนำส่งยาด้วยระบบ PE-PE จำเป็นที่จะต้องศึกษาความเป็นพิษต่อเซลล์ด้วย

บทสรุป

สารประกอบเชิงซ้อนพอลิอิเล็กโทรไลต์เป็นวิธีการหนึ่งที่น่าสนใจในการพัฒนาระบบการนำส่งยา โดยสารประกอบเชิงซ้อนพอลิอิเล็กโทรไลต์เป็นสารประกอบเชิงซ้อนของพอลิเมอร์ที่มีประจุ ในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนสามารถเกิดได้หลายรูปแบบเช่น พอลิอิเล็กโทรไลต์แบบธรรมดา พอลิอิเล็กโทรไลต์หลายชั้น หรือบล็อกพอลิแอมโฟไลต์ส ปัจจัยเกี่ยวข้องต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนอิเล็กโทรไลต์ได้แก่ พีเอช ความเข้มข้นของพอลิอิเล็กโทรไลต์ ตัวทำละลาย หรืออุณหภูมิ เป็นต้น วิธีการทดสอบสารประกอบเชิงซ้อนพอลิอิเล็กโทรไลต์ที่เกิดขึ้น สามารถทำได้ด้วยการใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด การวัดความขุ่น การวัดขนาดอนุภาค ค่าศักย์ไฟฟ้าซีตา สำหรับการนำสารประกอบ

เชิงซ้อนพอลิอิเล็กโทรไลต์สามารถนำไปประยุกต์ใช้กับงานต่างๆ ได้หลากหลายทั้งในและนอกวงการเภสัชกรรม โดยในทางเภสัชกรรมนั้นจะนำสารประกอบเชิงซ้อนพอลิอิเล็กโทรไลต์มาใช้ในระบบนำส่งยาเพื่อควบคุมอัตราการปลดปล่อยยา การนำไปทำเป็นเมมเบรน การเคลือบเม็ดยา รวมไปถึงการนำส่งยาหรือชีววัตถุไปยังอวัยวะเป้าหมาย

References

- Beheshti N, Zhu K, Kjøniksen AL, Nyström B. Characterization of complexation and phase behavior of mixed systems of unmodified and hydrophobically modified oppositely charged polyelectrolytes. *Colloid Polym Sci* 2010; 288(10-11): 1121-1130.
- Bigucci F, Luppi B, Cerchiara T, *et al.* Chitosan/pectin polyelectrolyte complexes: Selection of suitable preparative conditions for colon-specific delivery of vancomycin. *Eur J Pharm Sci* 2008; 35(5): 435-441.
- Cerea M, Zheng W, Young CR, McGinity JW. A novel powder coating process for attaining taste masking and moisture protective films applied to tablets. *Int J Pharm* 2004; 279(1-2): 127-139.
- Chatelet C, Damour O, Domard A. Influence of the degree of acetylation on some biological properties of chitosan films. *Biomaterials* 2001; 22(3): 261-268.
- Chen X, Liu J, Feng Z, Shao Z. Macroporous chitosan/carboxymethylcellulose blend membranes and their application for lysozyme adsorption. *J Appl Polym Sci* 2005; 96(4): 1267-1274.

- Daubiné F, Cortial D, Ladam G, *et al.* Nanostructured polyelectrolyte multilayer drug delivery systems for bone metastasis prevention. *Biomaterials* 2009; 30 (31): 6367-6373.
- de Vasconcelos CL, Bezerril PM, dos Santos DE, Dantas TN, Pereira MR, Fonseca JL. Effect of molecular weight and ionic strength on the formation of polyelectrolyte complexes based on poly(methacrylic acid) and chitosan. *Biomacromolecules* 2006; 7(4): 1245-1252.
- Fredheim GE, Christensen BE. Polyelectrolyte complexes: Interactions between lignosulfonate and chitosan. *Biomacromolecules* 2003; 4(2): 232-239.
- Fuoss RM, Sadek H. Mutual interaction of polyelectrolytes. *Science* 1949; 110: 552-554.
- Giordano C, Causa F, Candiani G. Gene therapy: The state of the art and future directions. *J Appl Biomater Biomech* 2006; 4(2): 73-79.
- Gucht Jvd, Spruijt E, Lemmers M, Cohen Stuart MA, Polyelectrolyte complexes: Bulk phases and colloidal systems. *J Colloid Interf Sci* 2011; 361(2): 407-422.
- Hahn SK, Hoffman AS. Preparation and characterization of biocompatible polyelectrolyte complex multilayer of hyaluronic acid and poly-L-lysine. *Int J Biol Macromol* 2005; 37(5): 227-231.
- Hamley LW, Hiscutt EL, Yang Y, Booth C. Dewetting of thin block copolymer films. *J Colloid Interf Sci* 1999; 209(1): 255-260.
- Hamman JH. Chitosan based polyelectrolyte complexes as potential carrier materials in drug delivery systems. *Mar Drugs* 2010; 8(4): 1305-1322.
- Hartig SM, Greene RR, Carlesso G, *et al.* Kinetic analysis of nanoparticulate polyelectrolyte complex interactions with endothelial cells. *Biomaterials* 2007; 28(26): 3843-3855.
- Jiang H, Zuo Y, Cheng L, Wang H, Gu A, Li Y. A homogenous CS/NaCMC/n-HA polyelectrolyte complex membrane prepared by gradual electrostatic assembling. *J Mater Sci Mater Med* 2011; 22(2): 289-297.
- Lankalapalli S, Kolapali VRM. Polyelectrolyte complexes: A review of their applicability in drug delivery technology. *Indian J Pharm Sci* 2009; 71(5): 481-487.
- Lu X, Gao H, Li C, *et al.* Polyelectrolyte complex nanoparticles of amino poly(glycerol methacrylates) and insulin. *Int J Pharm* 2012; 423(2): 195-201.
- Martí nez-Ruvalcaba A, Chomet E, Rodrigue D. Viscoelastic properties of dispersed chitosan/xanthan hydrogels. *Carbo Polym* 2007; 67(4): 586-595.
- Michaels AS, Miekke RG. Polycation-polyanion complexes: Preparation and properties of poly-(vinylbenzyltrimethylammonium) poly-(styrenesulfonate). *J Phys Chem* 1961; 65(10): 1765-1773.
- Müller M, Keßler B, Fröhlich J, Poeschla S, Torger B. Polyelectrolyte complex nanoparticles of poly(ethyleneimine) and poly(acrylic acid): Preparation and applications. *Polymers* (2011); 3(2): 762-778.
- Pongjanyakul T, Pripem A, Puttipipatkachorn S. Investigation of novel alginate-magnesium aluminum silicate microcomposite films for modified-release tablets. *J Control Release* 2005; 107(2): 343-356.
- Recillas M, Silva LL, Peniche C, *et al.* Thermo- and pH-responsive polyelectrolyte complex membranes from chitosan-g-N-isopropylacrylamide and pectin. *Carbo Polym* 2011; 86(3) 1336-1343.
- Thünemann AF, Müller M, Dautzenberg H, Joanny JF, Löwen H. Polyelectrolyte complexes. *Adv Polym Sci* 2004; 166: 16-33.
- Win PP, Shin-ya Y, Hong KJ, Kajiuchi T. Formulation and characterization of pH sensitive drug carrier based on phosphorylated chitosan (PCS). *Carbo Polym* 2003; 53(3) 305-310.
- Yabuki S. Polyelectrolyte complex membranes for immobilizing biomolecules, and their applications to bio-analysis. *Anal Sci* 2011; 27(7), 695.