

1-1-1996

## Production Techniques and Pharmaceutical Application of Microspheres. Part 1. Emulsification/Solvent Evaporation Technique(เทคนิคการผลิตไมโครสเฟียร์และการประยุกต์ทาง...

Thawatchai Phaechamud

Garmpimol C

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps>

 Part of the [Pharmacology Commons](#)

---

### Recommended Citation

Phaechamud, Thawatchai and C, Garmpimol (1996) "Production Techniques and Pharmaceutical Application of Microspheres. Part 1. Emulsification/Solvent Evaporation Technique(เทคนิคการผลิตไมโครสเฟียร์และการประยุกต์ทาง...," *The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*: Vol. 20: Iss. 1, Article 2. Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps/vol20/iss1/2>

This Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact [ChulaDC@car.chula.ac.th](mailto:ChulaDC@car.chula.ac.th).

1/๑๗๓๓ ๗๗๓

650๑๐ Microspheres / ๖๒๙๘ ๕๕๓ ๗

ไทยเภสัชสาร ปีที่ 20 ฉบับที่ 1, 2539, หน้า 1-11

69๐ ✓ / ๑๗๓๓ ๗๗๓ ๕๕๓ ๗

## เทคนิคการผลิตไมโครสเฟียร์และการประยุกต์ทางเภสัชกรรม

### ตอนที่ 1 : การเตรียมโดยเทคนิค Emulsification/Solvent Evaporation

ธวัชชัย แพชมัด<sup>1</sup>

กาญจน์พิมล ฤทธิเดช<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร นครปฐม 73000

<sup>2</sup>ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร 10330

**บทคัดย่อ :** การเตรียมไมโครสเฟียร์ (microsphere) ที่บรรจุตัวยา มีวัตถุประสงค์เพื่อใช้เป็นระบบนำส่งยาช่วยให้ออกฤทธิ์นาน และกลบกลิ่นรสที่ไม่ดีหรือช่วยเพิ่มความคงตัว เป็นต้น เทคนิคการเตรียมไมโครสเฟียร์มีหลากหลายวิธี ได้แก่ emulsification/solvent evaporation, chemical และ thermal crosslinking, spray drying, meltable dispersion, polymerization และ coacervation ทั้งนี้ การเลือกวิธีผลิตขึ้นอยู่กับคุณสมบัติด้านฟิสิกส์เคมีของตัวยาและโพลีเมอร์ที่ใช้เป็นสำคัญ แต่ละเทคนิคการเตรียมจะมีข้อดีและข้อบกพร่องแตกต่างกัน สำหรับการเตรียมด้วยเทคนิค emulsification/solvent evaporation มีข้อควรพิจารณาเพิ่มเติมคือชนิดของตัวทำละลาย สารก่ออิมัลชัน การผสม และชนิดโพลีเมอร์ที่เลือกใช้ในระบบ

การประยุกต์ไมโครสเฟียร์ในทางเภสัชกรรม เช่น การใช้บรรจุยาและวัคซีนเพื่อให้ทางรับประทานหรือการฉีด, การส่งยาผ่านทางจมูก, ช่องปาก, ผิวหนัง, และการฝังใต้ผิวหนัง เป็นต้น

**กุญแจคำ :** ไมโครสเฟียร์, เทคนิคการผลิต, การประยุกต์, emulsification /solvent evaporation

### บทนำ

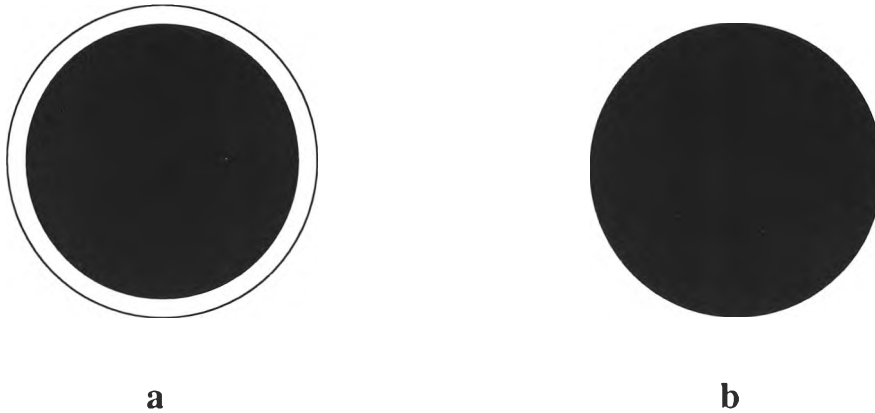
ไมโครสเฟียร์เป็นอนุภาคทรงกลมหรือค่อนข้างกลมขนาด 1-1000  $\mu\text{m}$  เตรียมจากโพลีเมอร์, ไขมัน และสารอื่น ๆ ซึ่งอาจเป็นชนิด biodegradable synthetic polymer และ modified natural product เช่น starch, gum, protein, fat และ wax โพลีเมอร์ที่มาจากธรรมชาติ ได้แก่ albumin และ gelatin และโพลีเมอร์สังเคราะห์ ได้แก่ poly (lactic acid) (PLA) และ poly (glycolic acid)

ตัวทำละลายสำหรับละลายโพลีเมอร์เหล่านี้ นอกจากจะเลือกตามคุณสมบัติการละลายของโพลีเมอร์ยังต้องคำนึงถึงความปลอดภัยรวมทั้งราคาด้วย สารที่บรรจุอาจเป็นของแข็งหรือของเหลว และอาจบรรจุในระหว่างการเตรียม หรือให้ถูกดูดซับในภายหลัง รูปที่ 1 แสดงชนิดของไมโครสเฟียร์ โดยรูปที่

1(a) เป็นไมโครสเฟียร์ซึ่งมีลักษณะการห่อหุ้มสารภายในอย่างสมบูรณ์และรูปที่ 1(b) แสดงไมโครสเฟียร์ซึ่งตัวยาระบายตัวทั่วเมทริกซ์ (matrix) ในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะในรูปแบบหลัง

สำหรับ nanoparticle มีลักษณะคล้ายไมโครสเฟียร์ คือมีผนังไม่สมบูรณ์ แต่มีขนาดเล็กกว่าไมโครสเฟียร์ คือมีขนาด 10-1000 นาโนเมตร ส่วน liposome และ liquid emulsion อาจเรียกเป็น liquid microsphere ไมโครสเฟียร์มีลักษณะเป็นของแข็ง ขณะที่ liposome เป็นของกึ่งแข็งกึ่งเหลว และ liquid emulsion เป็นของเหลว

เนื่องจากไมโครสเฟียร์มีขนาดเล็ก สัดส่วนระหว่างพื้นที่ผิว/ปริมาตรมีค่าสูง มีลักษณะเป็นคอลลอยด์ ซึ่งคุณสมบัติทางพื้นผิวมีความสำคัญมากต่อลักษณะไมโครสเฟียร์ที่ผลิตได้



รูปที่ 1 ชนิดของไมโครสเฟียร์แบ่งตามลักษณะการบรรจุสารภายใน

ดังนั้นกระบวนการผลิตจึงขึ้นกับการเกิด interfacial area ที่เหมาะสม

### ประวัติความเป็นมา

การบรรจุสารภายในไมโครสเฟียร์ เกิดเมื่อช่วง ค.ศ. 1935 ด้วยวิธี coacervation ต่อมามีการพัฒนาวิธีการผลิตต่าง ๆ กันออกไป ไมโครสเฟียร์ถูกนำมาใช้ในหลายวงการ เช่น เกษตรกรรม, อาหาร, เครื่องอุปโภค, ยา และเครื่องสำอาง เป็นต้น โดยการใช้ทางอุตสาหกรรมยา เริ่มเมื่อปี ค.ศ. 1960 โดยใช้ประโยชน์ต่าง ๆ กันได้ดังนี้

- กลบกลิ่นและรส
- บรรจุสารพวกน้ำมัน และของเหลวอื่น ๆ เพื่อให้อยู่ในรูปของแข็ง

- ปกป้องตัวยาหลักของสิ่งแวดล้อม
- ลดการระเหย
- แยกสารที่มีความไม่เข้ากัน
- เพิ่มคุณสมบัติการไหลของผงยาป้องกันพิษจากสารพิษ
- ช่วยกระจายสารที่ไม่ละลายน้ำในตัวกลางที่เป็นน้ำ
- สร้างผลิตภัณฑ์ออกฤทธิ์เนิ่น, ควบคุมการปลดปล่อย

ตัวยา และระบบนำส่งยาสู่เป้าหมาย

นอกจากนี้ สามารถบรรจุเซลล์สิ่งมีชีวิต, วัคซีน, เซลล์สังเคราะห์, ซิวโมเลกุล เช่น เพปไทด์ และโปรตีน ในไมโครสเฟียร์ เพื่อป้องกันหรือลดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันที่ไม่ต้องการได้ ส่วนด้านเทคโนโลยีชีวภาพมีการใช้เพื่อบรรจุผลิตภัณฑ์จากการตัดต่อยีน เพื่อช่วยคัดแยกสารเหล่านี้ (1)

### การเตรียมไมโครสเฟียร์

เทคนิคการเตรียมไมโครสเฟียร์ มีหลายวิธี ทั้งนี้การเลือกใช้วิธีใด ขึ้นอยู่กับคุณสมบัติและชนิดของโพลีเมอร์ที่เลือกใช้ เป็นสำคัญ ซึ่งคุณสมบัติที่ต้องควบคุมระหว่างการผลิต คือ

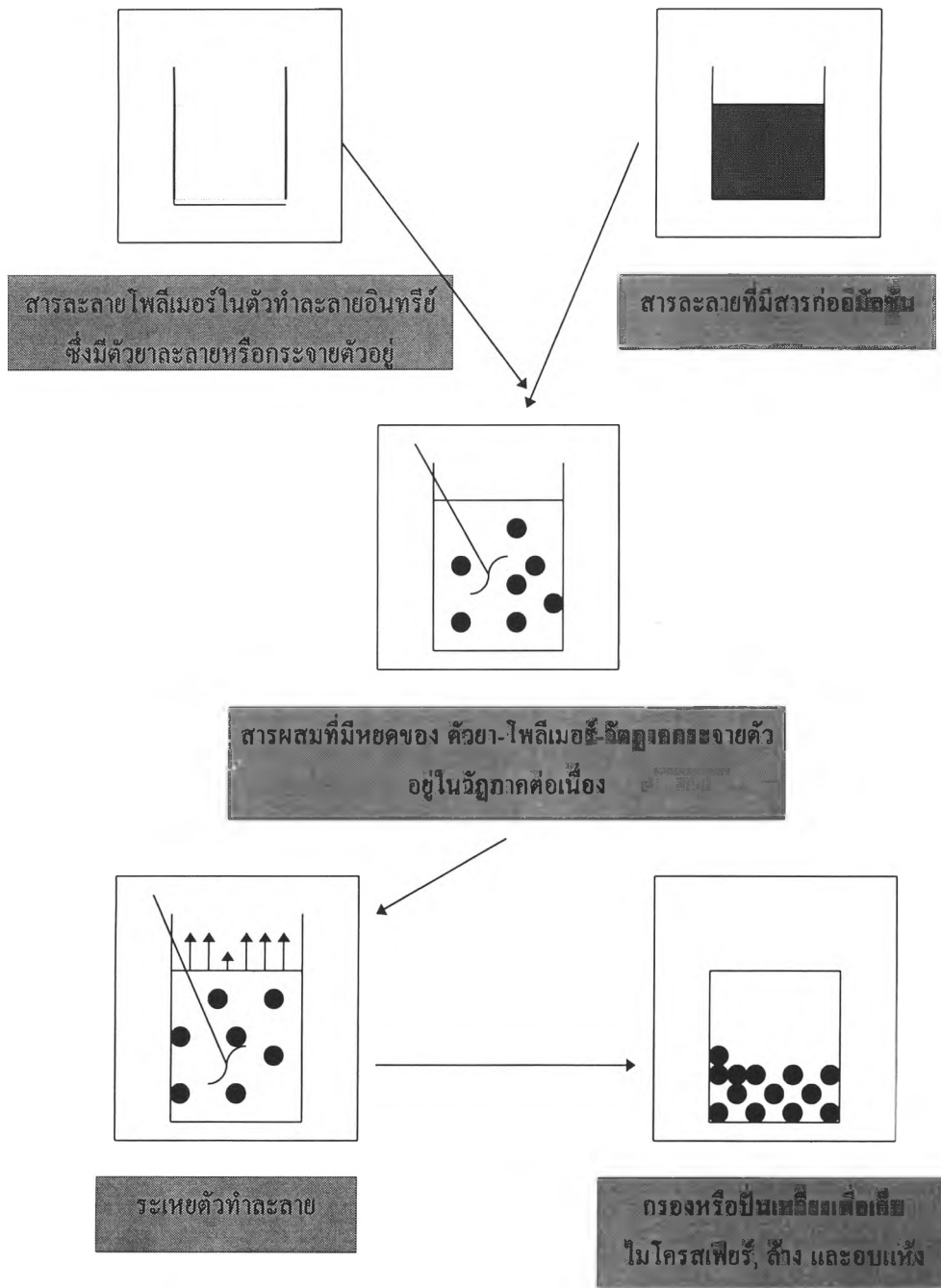
1. ขนาดและการกระจายขนาดของไมโครสเฟียร์
2. น้ำหนักโมเลกุลของโพลีเมอร์
3. อัตราส่วนของตัวยาและโพลีเมอร์
4. น้ำหนักรวมของตัวยาและโพลีเมอร์

วิธีการที่ใช้เตรียมไมโครสเฟียร์ แบ่งออกเป็นวิธีหลัก ๆ ตามที่มีผู้ศึกษาทดลองไว้ดังนี้

1. Emulsification/solvent evaporation
2. Chemical and thermal cross-linking
3. Spray drying
4. Meltable dispersion
5. Polymerization
6. Coacervation

### Emulsification/Solvent Evaporation

ประกอบด้วย การ emulsification สารละลายโพลีเมอร์ที่มีตัวยาละลายหรือกระจายอยู่กับตัวทำละลายน้ำมัน ซึ่งมีสารก่ออิมัลชัน เพื่อทำให้เกิดหยดของตัวยาโพลีเมอร์-ตัวทำละลาย และระเหยเอาตัวทำละลายออกโดยอาจใช้ความร้อน, สูญญากาศ หรือการระเหยที่อุณหภูมิของห้อง เพื่อให้เหลือตัวยาแขวนลอยอยู่ในรูปไมโครสเฟียร์ หลังจากนั้นจึงกรองและทำ



รูปที่ 2 การเตรียมไมโครสเฟียร์โดยวิธี emulsification/solvent evaporation

การแยก รวมทั้งล้างด้วยตัวทำละลายที่เหมาะสม ดังแสดงในรูปที่ 2 การเตรียมด้วยเทคนิคนี้จะได้ไมโครสเฟียร์ที่มีการกระจายขนาดค่อนข้างกว้างคือน้อยกว่า 200 นาโนเมตรจนถึงหลายร้อยไมโครเมตร โครงสร้างของไมโครสเฟียร์ที่ผลิตด้วยวิธีนี้จะมีตัวยากระจายตัวในเมทริกซ์ โดยเป็นการกระจายตัวระดับไมเลกุลหรือเป็นผงผลึก วิธี emulsification/solvent evaporation เป็นเทคนิคที่นิยมใช้เตรียมไมโครสเฟียร์ ทั้งนี้เนื่องจากวิธีการไม่ยุ่งยากเกินไปและใช้ได้กับยาหลายชนิด ทำให้มีผู้สนใจศึกษาเป็นจำนวนมาก

ข้อควรพิจารณาเมื่อใช้เทคนิคนี้ในการเตรียมไมโครสเฟียร์

A. การเลือกชนิดของตัวทำละลาย

1. ข้อควรพิจารณาในการเลือกตัวทำละลายที่ใช้เป็นวัฏภาคกระจายตัว (dispersed phase solvent)
  - สามารถละลายโพลีเมอร์ได้
  - ควรที่จะสามารถละลายตัวยาได้
  - ไม่เข้ากับตัวทำละลายที่เป็นวัฏภาคต่อเนื่อง (continuous phase solvent)

- มีจุดเดือดต่ำกว่าวัฏภาคต่อเนื่อง
- มีพิษต่ำ

## 2. ข้อควรพิจารณาในการเลือกวัฏภาคต่อเนื่อง

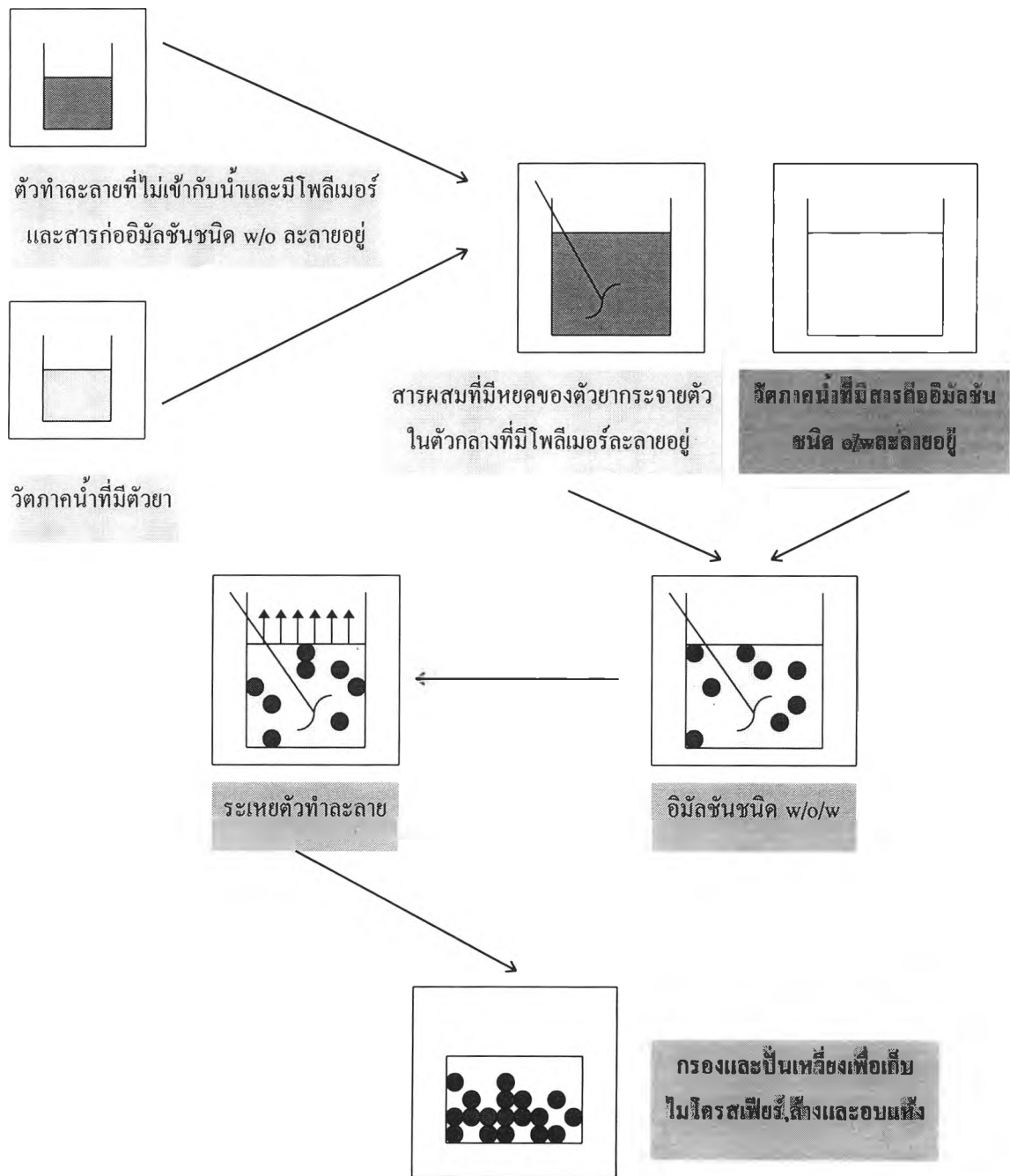
- ไม่เข้ากับตัวทำละลายที่ใช้เป็นวัฏภาคกระจายตัว
- ไม่สามารถละลายโพลีเมอร์
- ละลายยาได้ไม่ดี
- มีจุดเดือดสูงกว่าตัวทำละลายที่ใช้เป็นวัฏภาคกระจายตัว
- มีพิษต่ำ
- ไม่รบกวนขบวนการเก็บ และล้างไมโครสเฟียร์

โครงสร้างและส่วนประกอบของไมโครสเฟียร์ เป็นผลมาจากความสัมพันธ์ของโพลีเมอร์, ยา, ตัวทำละลาย, และสารก่ออิมัลชัน หากยาและโพลีเมอร์มีปริมาณที่คงที่ ตัวทำละลายที่ใช้เป็นวัฏภาคกระจายตัว จะมีความสำคัญในตำรับ ตัวอย่างการเตรียมไมโครสเฟียร์ที่บรรจุ quinidine sulfate โดยใช้ PLA เป็นโพลีเมอร์ พบว่าจะสามารถบรรจุตัวยามากหากละลายตัวยากับโพลีเมอร์ในตัวทำละลายที่ไม่เข้ากับน้ำและมีค่าการละลายน้ำสูง เพราะตัวทำละลายนี้จะทำให้เกิดการตกตะกอนของโพลีเมอร์ที่รอยต่อของหยดของเหลวได้รวดเร็วทำให้โอกาสที่ยาแพร่ออกมาเกิดได้ยากและน้อย เช่น การใช้ methylene chloride ซึ่งมีค่าการละลายน้ำสูงสุด คือ 2% w/w สามารถจับยาได้ 23% w/w ส่วนการเลือกใช้ chloroform ซึ่งมีค่าการละลายน้ำได้ เพียง 0.8% w/w จะจับตัวยาคือ 0.4% w/w และถ้าใช้ตัวทำละลายที่เข้าได้กับน้ำ ในระหว่างการเตรียมจะเกิดการเกาะกลุ่มของโพลีเมอร์ นอกจากนี้ methylene chloride เป็นสารที่นิยมใช้ด้วยเหตุผลอื่นอีกเช่น มีการระเหยสูงทำให้ขจัดออกได้ง่ายและสามารถละลายโพลีเมอร์ได้หลายชนิด แต่ข้อเสียคือมีความเป็นพิษ โดยพบว่าอาจตกค้างอยู่หลังการทำให้แห้ง (2)

ในบางครั้งอาจใช้สารละลายกลีเซอรอลเป็นวัฏภาคต่อเนื่อง และใช้ methylene chloride เป็นวัฏภาคกระจายตัว เช่น การเตรียมไมโครสเฟียร์ phenolphthalein โดยใช้ poly (lactic acid) เป็นโพลีเมอร์ในระบบยังมีวัฏภาคเจือจาง (diluent phase) คือ isopropranol ซึ่งเข้าได้กับสารละลายกลีเซอรอล และสามารถละลายใน methylene chloride isopropranol จะช่วยสกัด methylene chloride ในระหว่างการทำให้ไมโครสเฟียร์แข็งตัว (solidification) และการเตรียมไมโครสเฟียร์ ที่บรรจุ bromsulphthalein โดยใช้ poly (glycolic acid) เป็น

โพลีเมอร์ และใช้ hexafluoroacetone sesquihydrate เป็นวัฏภาคเจือจาง และใช้ carbon tetrachloride เป็นวัฏภาคต่อเนื่อง ส่วน 1, 4-dioxane ใช้เป็นวัฏภาคเจือจาง พบว่าขนาดไมโครสเฟียร์ ที่ได้มีขนาด ประมาณ 10  $\mu\text{m}$  และบรรจุ phenolphthalein ได้ประมาณ 25% และบรรจุ bromsulphthalein ได้ประมาณ 40%(3)

สำหรับยาที่มีการละลายน้ำดี มักมีการ partition จากวัฏภาคที่มีโพลีเมอร์ละลายอยู่ซึ่งค่อนข้างมีความชอบน้ำน้อย มาสู่น้ำซึ่งเป็นวัฏภาคภายนอก ทำให้บรรจุในไมโครสเฟียร์ที่เตรียมจาก PLA ได้น้อย การแก้ปัญหาหนึ่งคือการเตรียมเป็นอิมัลชันชนิด o/o โดยยาและโพลีเมอร์อยู่ในตัวกลางที่มีขั้วและเกิดอิมัลชันกับตัวกลางที่ชอบไขมัน เช่น mineral oil ตัวอย่างสารที่บรรจุโดยวิธีนี้ เช่น diphenhydramine HCl (4) cephadrine (5), cefadroxil (5), mitomycin C (6) และ adriamycin (7) แต่ข้อเสียของวิธีนี้คือต้องใช้สารละลายอินทรีย์ เช่น hexane เพื่อล้างไมโครสเฟียร์ ซึ่งมักมีการตกค้างของ hexane อย่างไรก็ตามปัญหานี้แก้ไขโดยการเตรียมเป็นอิมัลชันชนิด w/o/w ดังวิธีการในรูปที่ 3 เช่น luteinizing hormone ซึ่งมีการละลายดี เช่น leuprolide acetate นำมาละลายในน้ำและนำมาผสมกับสารละลาย PLA ใน methylene chloride จนได้อิมัลชันชนิด w/o แล้วผสมกับสารละลาย polyvinyl alcohol (PVA) ในน้ำ เพื่อให้ได้อิมัลชันชนิด w/o/w แล้วระเหย methylene chloride ออกไป กรองและล้างไมโครสเฟียร์ที่ได้ (8) Guo (1994)(9) เปรียบเทียบการเตรียมไมโครสเฟียร์ ที่บรรจุ bovine serum albumin (BSA) โดยใช้ PLA เป็นโพลีเมอร์ แบบอิมัลชันชนิด o/w และ w/o/w โดยในวัฏภาคน้ำมี PVA ในความเข้มข้นต่างกันและใช้อุณหภูมิในการเตรียมต่าง ๆ กัน พบว่าวิธี w/o/w บรรจุยาได้มากกว่าและเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของ PVA จะเพิ่มความสามารถในการบรรจุยา แต่ความสามารถในการบรรจุจะลดลงเมื่อเพิ่มอุณหภูมิในการเตรียม ทั้งนี้เพราะการเพิ่มความเข้มข้นของสารลดแรงตึงผิว จะลดแรงตึงระหว่างผิวของอิมัลชัน w/o และวัฏภาคภายนอก (วัฏภาคน้ำ) ทำให้อิมัลชัน w/o ถูกบรรจุได้มาก ส่วนการเพิ่มอุณหภูมิทำให้เพิ่มการระเหยของวัฏภาคภายนอก ทำให้จับอิมัลชัน w/o ได้น้อย ส่วนการปลดปล่อย bovine serum albumin (BSA) พบว่าในตำรับที่มี PVA สูงกว่าจะปลดปล่อยได้มากกว่า และการเตรียมโดยใช้อุณหภูมิสูงจะปลดปล่อยได้มากกว่าที่เตรียมโดยใช้อุณหภูมิต่ำ (10)



รูปที่ 3 การเตรียมไมโครสเฟียร์ด้วยวิธี emulsification solvent evaporation โดยเตรียมเป็นอิมัลชันชนิด w/o/w

ประสิทธิภาพในการบรรจุขึ้นอยู่กับความสามารถในการ partition ของยาจากวัฏภาคที่มีโพลีเมอร์ จึงมีความพยายามเพิ่มการบรรจุ โดยการเพิ่มยาในส่วนวัฏภาคภายนอก เช่น การทำให้วัฏภาคภายนอกอิมิตัวด้วย quindine sulfate ก่อนผสมกับสารละลายของ PLA เพื่อเตรียมเป็นไมโครสเฟียร์ (10) หรือในกรณีของ cisplatin ที่บรรจุในไมโครสเฟียร์ที่ใช้ polyester เป็นโพลีเมอร์จะเติมตัวยานในวัฏภาคภายนอกด้วย ซึ่งพบว่าจะมีผลของตัวยาบริเวณผิวไมโครสเฟียร์ ขณะที่ดำรับที่ไม่ได้เติมตัวยานในวัฏภาคภายนอกผิวไมโครสเฟียร์จะเรียบ (11)

สำหรับยาที่ไวต่อการเปลี่ยนแปลง pH การลด partition สามารถกระทำได้โดยการปรับ pH ของวัฏภาคน้ำ เช่น ibuprofen ซึ่งใช้ Eudragit RS-PM เป็นโพลีเมอร์ พบว่าขนาดเฉลี่ยของไมโครสเฟียร์มีขนาดเล็กลงเมื่อ pH ต่ำลง ปริมาณตัวยานที่ pH < 4 ประมาณ 75% และ % recovery ประมาณ 90% แต่ที่ pH 5 มีปริมาณตัวยาน ประมาณ 53.3% และ % recovery 55.2% ทั้งนี้เพราะ ibuprofen มี pKa 5.2 สามารถแพร่ออกมาสู่วัฏภาคน้ำก่อนไมโครสเฟียร์จะแข็งตัว (12) Diazepam ถูกบรรจุในไมโครสเฟียร์ที่ใช้ PLA เป็นโพลีเมอร์ที่ pH 2 ได้ 14.5% และที่ pH 7 ได้ 21.1% (13)

## B. สารก่ออิมัลชัน

หน้าที่ของสารก่ออิมัลชัน คือ การเพิ่มความคงตัวให้แก่ droplet ที่แขวนลอยอยู่ในระบบ โดยป้องกันการเกาะกลุ่มและเมื่อระเหยตัวทำละลายแล้ว droplet จะแข็งตัวซึ่งการเกาะกลุ่มจะไม่เกิดขึ้น

PVA เป็นสารที่นิยมใช้เป็นสารก่ออิมัลชัน ทั้งนี้เนื่องมาจากมีคุณสมบัติทำให้อิมัลชันคงตัวได้ดี และสามารถละลายได้ทั้งในตัวทำละลายอินทรีย์และน้ำ สารช่วยเพิ่มความคงตัว (stabilizer) เช่น gelatin, PVA, methylcellulose (MC) มักทำให้วัฏภาคภายนอกมีความหนืดมากขึ้น ซึ่งมีผลต่อคุณสมบัติของไมโครสเฟียร์ เช่น การใช้ MC ทำให้ได้อนุภาครูปไข่ (14) ความเข้มข้นของสารช่วยเพิ่มความคงตัวมีผลต่อคุณสมบัติของไมโครสเฟียร์ เช่น การเพิ่มความเข้มข้นของ PVA ในการเตรียมไมโครสเฟียร์ที่ใช้ PLA เป็นโพลีเมอร์ ทำให้ขนาดไมโครสเฟียร์ใหญ่มากขึ้น (15) และการใช้ sodium alginate 1% จะให้ขนาดเล็กกว่าการใช้ gelatin 1 หรือ 2% (16, 17)

สารช่วยเพิ่มความคงตัวสำหรับอิมัลชันชนิด o/w ชนิดอื่นได้แก่ tween 80 (10, 18) sodium oleate (19), sodium dodecyl sulfate (11, 20), sugar ester (sucrose fatty acid ester) (12, 21-22) สำหรับตัวอย่างสารช่วยเพิ่มความคงตัวสำหรับอิมัลชันชนิด o/o ได้แก่ tween 85 (23), span 40 (24)

การเพิ่มความเข้มข้นของ tween 80 จะลดปริมาณ quindine ในไมโครสเฟียร์ เนื่องจาก tween 80 สามารถเพิ่มการละลายของตัวยาน และยังมีผลลดการระเหยตัวทำละลาย ทำให้ลดการตกตะกอนของโพลีเมอร์ จึงป้องกันการสูญเสียยาได้น้อยลง (10)

## C. การผสม

การเตรียมไมโครสเฟียร์ จากวิธี emulsification/solvent evaporation มีตัวแปรสำคัญที่มีผลต่อขนาดไมโครสเฟียร์ คือ แรงในการปั่นผสม โดยเมื่อเพิ่มความเร็วในการผสมมีแนวโน้มจะลดขนาดไมโครสเฟียร์ การออกแบบอุปกรณ์ในการผสมมีผลต่อขนาดและปริมาณที่ได้ โดยอุปกรณ์ที่ทำให้เกิดตาน้ำระหว่างการผสม จะทำให้เกิดการเกาะกลุ่มซึ่งแก้ไขได้โดยการออกแบบให้มี baffle ซึ่งบางครั้งทำให้มีปริมาณไมโครสเฟียร์เพิ่มขึ้นเช่นจาก 50% เป็น 90% นอกจากนี้การชนของหยดของเหลวกับ baffle จะทำให้ขนาดหยดของเหลวเล็กลง เช่น จากมากกว่า 75  $\mu\text{m}$  เป็นน้อยกว่า 30  $\mu\text{m}$  (10)

โดยทั่วไปการเพิ่มความเข้มข้นของโพลีเมอร์มีผลเพิ่มขนาดไมโครสเฟียร์ เช่น การเตรียมเพื่อบรรจุ indomethacin โดยใช้ Eudragit เป็นโพลีเมอร์ พบว่าการเพิ่มอัตราส่วนโพลีเมอร์/ยา จะมีผลเพิ่มขนาดของไมโครสเฟียร์ นอกจากนี้มีผลเพิ่มความหนาแน่นและลดความพรุนทั้งชนิดที่เป็นอิมัลชันชนิด o/w และ w/o โดยที่เตรียมเป็นอิมัลชันชนิด w/o มีขนาดใหญ่กว่าและมีความหนาแน่นมากกว่าและพรุนน้อยกว่า (23) การเพิ่มความเข้มข้นของโพลีเมอร์ทำให้ความหนืดเพิ่มขึ้นมีผลทำให้ประสิทธิภาพการผสมลดลง และความเข้มข้นของโพลีเมอร์ในหยดของเหลวเพิ่มขึ้น ทำให้เพิ่มขนาดของไมโครสเฟียร์หลังการระเหยตัวทำละลาย

**D. โพลีเมอร์**

โพลีเมอร์ที่นำมาใช้เตรียมโดยวิธีนี้ ได้แก่ poly (lactic acid), poly (glycolic acid), acrylic, cellulose, poly ( $\beta$ -hydroxybutyrate), polycarbonate, polyanhydride

**1. Poly (lactic acid) และ poly (glycolic acid)**

Poly (lactic acid) และ poly (glycolic acid) เป็นโพลีเมอร์ที่ใช้เตรียมไมโครสเฟียร์ชนิดที่ให้ทางหลอดเลือดได้(2) สารกลุ่มนี้นิยมใช้เตรียมไมโครสเฟียร์ เพราะสามารถย่อยสลายได้และเข้าได้กับสารในร่างกายมนุษย์ ให้การปลดปล่อยยาเนิ่นนาน การปลดปล่อยตัวยาก่อเกิดจากการแพร่ของตัวยา และการกร่อนของโพลีเมอร์ การปลดปล่อยhexapeptide (Arg-Lys-Trp-Tert-Leu-Leu-OEt) จากไมโครสเฟียร์ ที่เตรียมจาก PLA มีค่าลดลง หลังเก็บที่ 45°C เป็นเวลา 1 เดือน เนื่องจากการลดพื้นที่ผิวเพราะมีการเกาะกลุ่มของไมโครสเฟียร์ (26) เมื่อเตรียมไมโคร-สเฟียร์ carbonic anhydrase ด้วย lactic/glycolic acid copolymer พบว่าหลังเก็บไว้ 2 เดือน การปลดปล่อยอินซูลินชนิดนี้ ช่วงแรกจะเร็วและค่อย ๆ ช้าลงและปลดปล่อยได้ไม่หมด เนื่องจากการเกาะกลุ่มและเสียดสภาพของโปรตีนนี้ (27)

การสลายตัวของไมโครสเฟียร์เกิดได้ง่ายขึ้นในสารละลายที่มีความเป็นด่าง และ ionic strength มาก (28) น้ำหนักโมเลกุลของ polylactide มีค่าลดลงอย่างมากระหว่างการปลดปล่อยตัวยาที่อุณหภูมิสูงกว่า glass transition temperature (Tg) ของโพลีเมอร์ การปลดปล่อยตัวยาที่อุณหภูมิสูงกว่า Tg เกิดจากการแพร่ของตัวยาผ่านโพลีเมอร์ และที่อุณหภูมิต่ำกว่า Tg เกิดจากการกร่อนของพื้นผิวเมทริกซ์ (29) การฆ่าเชื้อด้วยรังสีแกมมาทำให้น้ำหนักโมเลกุลลดลง แต่ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงการปลดปล่อยตัวยา ส่วนการฆ่าเชื้อด้วยไอน้ำ ทำให้โพลีเมอร์เกิด hydration และสูญเสียยา ส่วนการใช้ ethylene oxide พบว่าจะทำปฏิกิริยากับยา (6,11)

**2. Acrylic**

Acrylic นิยมใช้เพื่อเตรียมไมโครสเฟียร์ชนิดรับประทาน โดยนิยมใช้ methylene chloride เป็นตัวทำละลาย โพลีเมอร์ชนิดนี้มีหลายชนิดซึ่งมีโครงสร้างทางเคมีและคุณสมบัติด้านการละลายและการพองตัวที่แตกต่างกัน การเตรียมไมโคร-สเฟียร์ที่บรรจุ indomethacin จากโพลีเมอร์ผสมระหว่าง

Eudragit RL และ Eudragit RS ด้วยเทคนิคการเตรียมเป็นอิมัลชันชนิด o/w และ w/o พบว่าการเพิ่มอัตราส่วนระหว่างโพลีเมอร์/ยา จะทำให้ขนาดไมโครสเฟียร์และความหนาแน่นมากขึ้น และการเพิ่มอัตราส่วนระหว่าง Eudragit RS/RL ทำให้การปลดปล่อยตัวยาช้าลง อันเนื่องมาจากคุณสมบัติการยอมให้สารผ่านที่แตกต่างกันของโพลีเมอร์ (23) ไมโครสเฟียร์ที่บรรจุ ketoprofen 40% โดยใช้ Eudragit RL สามารถปลดปล่อยตัวยาหมดภายใน 1 ชั่วโมง ขณะที่ถ้าเตรียมจาก Eudragit RS จะปลดปล่อยตัวยาได้น้อยกว่า 50% ภายใน 8 ชั่วโมง (30) การปลดปล่อยยา propranolol hydrochloride จากไมโครสเฟียร์ที่เตรียมเป็นอิมัลชันชนิด o/o พบว่าการเพิ่มอัตราส่วน Eudragit RS/RL ให้ผลเช่นเดียวกันกับตัวยา ketoprofen (24) การใช้ Eudragit ที่มีความไวต่อกรดต่างต่างกันเช่น ในสภาวะเป็นกรด ไมโครสเฟียร์ที่เตรียมจาก Eudragit E จะละลายและปลดปล่อยยาอย่างรวดเร็ว และที่เตรียมจากชนิด L ปลดปล่อยตัวยาที่ pH > 6.06 และที่เตรียมจาก Eudragit S จะปลดปล่อยตัวยาที่ pH > 6.74 และการใช้ Eudragit ชนิดที่ไม่ละลายน้ำพบว่าจะให้ภาวะการปลดปล่อย theophylline แบบเนิ่นนาน (31) และนิยมเติม polyethylene glycol (PEG4000) เพื่อเป็นสารช่วยเพิ่มการปลดปล่อยตัวยาเมื่อใช้ Eudragit ชนิดไม่ละลายน้ำ (31,32)

ไมโครสเฟียร์ของ Nifedipine เมื่อเตรียมโดยใช้ Eudragit RS:RL (1:1) จำเป็นต้องหลีกเลี่ยงแสงระหว่างการเตรียม เพราะตัวยาไม่คงตัว และ PVA ถูกใช้เป็น protective polymer ป้องกันการเกาะกลุ่มของไมโครสเฟียร์ (33) ibuprofen เป็นยาที่ไม่ละลายน้ำมีรสขมและมีกลิ่นไม่ดีเมื่อเตรียมเป็นไมโครสเฟียร์ด้วยโพลีเมอร์กลุ่มนี้ ทำได้โดยละลายตัวยาและโพลีเมอร์ในตัวทำละลายได้หลายชนิด เช่น acetone, methylene chloride, N-N-dimethylformamide, ethanol, methanol และ propanol และสารก่ออิมัลชันที่ใช้ได้ คือ ชนิดที่มีประจุลบเช่น sodium lauryl sulfate, sodium lauryl benzenesulfonate และ sodium oleate ชนิดประจุบวก เช่น cetyltrimethylammonium bromide หรือชนิดไม่มีประจุเช่น PEG (MW 300-8000), polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, monoester หรือ triester ของ oleic acid, sorbitan fatty acid ester และ sucrose-fatty acid ester เพื่อให้ไมโครสเฟียร์มีขนาดที่ใกล้เคียงกันเมื่อเลือกใช้สารก่ออิมัลชันชนิดไม่มีประจุควรให้ระบบมี HLB ในช่วง 6-15 (34)



### 3. Cellulose

Cellulose ที่นิยมใช้คือ ethylcellulose โดยใช้เตรียมยา รูปแบบออกฤทธิ์นาน ตัวอย่างเช่น เตรียมเป็นอิมัลชันชนิด o/o เช่น ตัวยา diphenhydramine HCl (4) และ cephadrine และ cefadroxil (5) โดยการเติมพลาสติกไซเซอร์ชนิดไม่ชอบน้ำ จะลดการปลดปล่อยตัวยาเพราะมีผลลดความพรุนของเมทริกซ์ และเมื่อเตรียมเป็นอิมัลชันชนิด o/w ของตัวยา propranolol (35) และ indomethacin (36) พบว่าเมื่อเติม PEG 4000 สามารถเพิ่มการปลดปล่อยตัวยาไมโครสเฟียร์ที่บรรจุ piritanide โดยใช้ ethylcellulose/hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) เป็นโพลีเมอร์ พบว่าอัตราการปลดปล่อยยามีค่ามากขึ้นเมื่อปริมาณ HPMC มากขึ้น (37)

ตัวยาอาจปรากฏในลักษณะการกระจายตัวระดับไมเลกุล หรือเป็นผลึกใน ethylcellulose ทั้งนี้ขึ้นกับสัดส่วนระหว่างตัวยาและโพลีเมอร์ การปลดปล่อยยานอกร่าง (in vitro) เป็นแบบ Higuchi และตัวยาในรูปแบบผลึกที่พื้นผิวทำให้เกิดการปลดปล่อยยาอย่างรวดเร็วในระยะแรก และจากค่า tortuosity factor แสดงว่าการปลดปล่อยตัวยาถูกควบคุมจากความไม่ชอบน้ำของ ethylcellulose และขนาดของรูพรุนเนื่องจากการละลายของผลึกยา (38) เมื่อบรรจุผง theophylline ขนาดใหญ่และปานกลางด้วยโพลีเมอร์ cellulose acetate propionate จะให้การปลดปล่อยเร็วกว่าชนิดที่เตรียมจากผงยาชนิด micronized ทั้งนี้เพราะผงยาขนาดใหญ่เคลือบได้ยากกว่า และการใช้โพลีเมอร์นี้ชนิดน้ำหนักโมเลกุลสูง ให้การปลดปล่อยที่ช้ากว่าใช้ชนิดน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (39)

### 4. Poly ( $\beta$ -hydroxybutyrate) (PHB)

Poly ( $\beta$ -hydroxybutyrate) (PHB) เป็นโพลีเมอร์ที่ใช้เตรียมไมโครสเฟียร์เพื่อใช้บรรจุ aclarubicin ซึ่งเป็นยาฆ่ามะเร็ง ให้การปลดปล่อยตัวยาช้ากว่าที่เตรียมจาก PLA และการเติม fatty acid ester ช่วยเพิ่มอัตราการปลดปล่อยตัวยา (40)

### 5. Polycarbonate

Propylene carbonate และ ethylene carbonate ใช้เตรียมไมโครสเฟียร์ เพื่อบรรจุ dibucain ซึ่งเป็นยาชาเฉพาะที่ พบว่าให้การปลดปล่อยยาได้ช้าและมีการเกาะกลุ่มของไมโครสเฟียร์ระหว่างการปลดปล่อยยา และการปลดปล่อยยานี้ช้ากว่าชนิดที่เตรียมจาก PLA (16, 17)

### 6. Polyanhydride

เป็นโพลีเมอร์ชนิดไม่ชอบน้ำ และสลายตัวและละลายได้ โดยการไฮโดรไลซิส นิยมใช้ควบคุมการปลดปล่อยยาชนิดฝังใต้ผิวหนัง ในการเตรียมต้องเตรียมเป็นอิมัลชันชนิด o/o เพราะโพลีเมอร์ถูกไฮโดรไลซิสในตัวกลางที่เป็นน้ำ เตรียมโดยละลายโพลีเมอร์ใน methylene chloride และนำมา emulsify ด้วยสารละลาย span 85 ที่ละลายใน silicone oil หลังจากปั่นผสมเป็นเวลา 1 ชั่วโมง จึงเติม petroleum ether เพื่อเร่งการระเหยของตัวทำละลาย เมื่อฝังไมโครสเฟียร์ชนิดนี้ที่มี insulin บรรจุอยู่ 10% ในหนูที่เป็นเบาหวาน สามารถควบคุมระดับกลูโคสให้เป็นปกติได้เป็นเวลา 4 วัน (41) ยาในกลุ่ม cholinergic เช่น bathanechol เตรียมด้วยโพลีเมอร์ชนิดนี้เมื่อฝังในหนูทดลองสามารถเพิ่มความสามารถในการจำ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (42)

### เอกสารอ้างอิง

1. D.J.Burgess, and A.J. Hickey. Microsphere Technology and Application. In J. Swarbrick, and J.C. Boylan (eds.), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* vol. 10, Marcel Dekker, New York and Basel, 1988, pp. 1-19.
2. P.L. Watts, M.C. Davies, and C.D. Melia. Microencapsulation using emulsification/solvent evaporation : an overview of techniques and applications. *Crit-Rev-Ther-Drug-Carrier-Syst.* 7(3): 235-259 (1990).
3. Y. Tian, et al. Manufacture and in vitro assessment of bromsulphthalein and phenolphthalein loaded polyester microsphere. *Drug Devl. Ind. Pharm.* 20(7): 1159-1178 (1994).
4. H.P. Huang, and I. Ghebre-Sellassie. Preparation of microsphere of water-soluble pharmaceuticals. *J. Microencapsulation* 6:219 (1989).
5. T. Uchida, and S. Goto. Biopharmaceutical evaluation of sustained-release ethylcellulose microcapsules containing cefadroxil and cephadrine using beagle dogs. *Chem. Pharm. Bull.* 36:2135 (1988).
6. D.C. Tsai, et al. Preparation and in vitro evaluation of polylactic acid-mitomycin C microcapsules. *J. Microencapsulation.* 3: 181 (1986).
7. R. Wada, et al. Preparation of lactic acid oligomer microsphere containing anticancer drugs by o/o type solvent evaporation process. *Polymer Materials Sci. Eng.* 59: 803(1988).

8. Y. Ogawa, *et al.* A new technique to efficiently entrap leuprolide acetate into microcapsules of polylactic acid or copoly (lactic/glycolic) acid. *Chem. Pharm. Bull.* 36: 1095(1988).
9. J-H Guo. Preparation methods of biodegradable microsphere on bovine serum albumin leading efficiency and release profiles. *Drug Devl. Ind. Pharm.* 20(16): 2535-2545 (1994).
10. R. Bodmeier, and J.W. McGinity. Polylactic acid microsphere containing quinidine base and quinidine sulfate prepared by the solvent evaporation technique. I. method and morphology. *J. Microencapsulation.* 4: 274 (1987).
11. G. Spenlehaber, *et al.* Biodegradable cisplatin microspheres prepared by the solvent evaporation method; morphology and release characteristics *J. Control. Rel.* 7: 217 (1988).
12. N. Kawashima, *et al.* Size control of ibuprofen microsphere with an acrylic polymer by changing in an aqueous dispersion medium and its mechanism. *Chem. Pharm. Bull.* 41(1): 191-195 (1993).
13. R. Bodmeier, and J.W. McGinity. The preparation and evaluation of drug-containing poly (DL-lactide) microspheres formed by the solvent evaporation method. *Pharm. Res.* 4: 465 (1987).
14. M. Cavalier, J.P. Benoit, and C. Thies. The formation and characterisation of hydrocortisone-loaded poly ( $\pm$ lactide) micro-spheres. *J. Pharm. Pharmacol.* 38:249 (1986).
15. S. Benita, *et al.* Characterisation of drug-loaded poly (d,l-lactide) microspheres, *J. Pharm. Pharmacol.* 38: 249 (1984).
16. N. Wakiyama, K. Juni, and M. Nakano. Preparation and evaluation in vitro of polylactic acid microspheres containing local anesthetics. *Chem. Pharm. Bull.* 29: 3363 (1981).
17. T. Kojima, *et al.* Preparation and evaluation in vitro of polycarbonate microspheres containing local anesthetics. *Chem. Pharm. Bull.* 32: 2795 (1984).
18. A. Smith, and I.M. Hunneyball. Evaluation of poly (lactic acid) as biodegradable drug delivery system for parenteral administration. *Int. J. Pharm.* 30: 215 (1986).
19. J.W. Fong, J.P. Nazareno, J.E. Pearson, and H.V. Maulding. Evaluation of biodegradable microsphere prepared by a solvent evaporation process using sodium oleate as emulsifer. *J. Control. Rel.* 3:119 (1986).
20. F. Koosha, *et al.* The surface chemical structure of poly ( $\beta$ -hydroxybutyrate) microparticles produced by solvent evaporation process. *J. Control. Rel.* 9: 149 (1989).
21. Y. Kawashima, *et al.* Preparation of controlled-release microsphere of ibuprofen with acrylic polymer by a novel quasi-emulsion solvent diffusion method. *J. Pharm. Sci.* 78: 68 (1989).
22. Y. Kawashima, *et al.* Preparation of prolong release spherical micro-matrix of ibuprofen with acrylic polymer by the emulsion-solvent diffusion method for improving bioavailability. *Chem. Pharm. Bull.* 37: 425 (1989).
23. S. Malamataris, and A. Avgerinos. Controlled release indomethacin microspheres prepared by using an emulsion solvent-diffusion technique. *Int. J. Pharm.* 62: 105-111 (1990).
24. S.K. Jain, S. Pande, and S.P. Vyas. Preparation and evaluation of slow release propranolol hydrochloride microsphere. *Indian J. Pharm. Sci.* 52(4): 169-193 (1990).
25. B. Conti, *et al.* Investigation on process parameters involved in polylactide-co-glycolide microsphere preparation. *Drug. Devl. Ind. Pharm.* 21(5):615-622 (1995).
26. I. Yamakawa, *et al.* Thermal characteristics of poly (DL-lactic acid) microsphere containing neurotensin analogue. *Chem Pharm. Bull.* 41(10): 2870-2872 (1992).
27. W. Lu, and G. Park. Protein release from poly (lactic-co-glycolic acid) microspheres : protein stability problems. *J. Pharm. Sci. & Tech.* 49(1):13-17 (1989).
28. K. Makino, H. Ohshima, and T. Kondo. Mechanism of hydrolytic degradation of poly (L-lactide) microcapsules; effects of pH, ionic strength and buffer concentration. *J. Microencapsulation.* 3: 203(1986).
29. Y. Aso, S. Yoshioka, and T. Teras. Effect of temperature on mechanisms of drug release and matrix degradation of poly (D, L-lactide) microspheres. *J. Controlled Release.* 31: 33-39 (1994).
30. S. Goto, *et al.* Edudragit E, L and S microcapsules as pH sensitive release preparation of ketoprofen. *J. Micro-encapsulation.* 3:305(1986).
31. Y. Pongpaibul, K. Marvyame, and M. Iwatsuru. Formulation and in vitro evaluation of theophylline loaded poly (methylmethacrylate) microspheres. *J. Pharm. Pharmacol.* 40: 530 (1988).
32. M. Mestiri, F. Puisieux, and I.P. Benoit. Preparation and characterisation of cisplatin-loaded polymethylmethacrylate microsphere. *Int. J. Pharm.* 89:229-234 (1993).
33. A. Barkai, Y.V. Pathak, and S. Benita. Polyacrylate

- (Eudragit Retard) microsphere for oral controlled released of nifedipine. *Drug. Devl. Ind. Pharm.* 18(13): 2057-2075 (1990).
34. Y. Kawashima, H. Takeuchi, T. Niwa, and T. Handa. Preparation of coated granular ibuprofen microsphere. US. Patent. 4,726,966 (1988).
35. R. Bodmeier, H. Chen, and O. Paeratakul. A novel approach to the oral delivery of micro- or nanoparticles. *Pharm. Res.* 6: 413 (1989).
36. D. Babay, A. Hoffman, and s. Benita. Design and release kinetic pattern evaluation of indomethacin microspheres intended for oral administration. *Bio-materials* 9:289 (1988).
37. T. Tsuyoshi, et al. Preparation and pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of hydroxypropyl cellulose-ethylcellulose microcapsules containing piritamide. *J. Pharmacobio-Dyn.* 12:311 (1989).
38. C. Dubernet, J.P. Benoit, N.A. Peppas, and F. Puisieux. Ibuprofen loaded ethyl cellulose microspheres : release studies and analysis of the matrix structure through the Higuchi model. *J. microencapsul.* 7(4): 555-585 (1990).
39. A.J. Shukla, and J.C. Price. Effect of drug loading and molecular weight of cellulose acetate propionate on the release characteristics of theophylline microspheres. *Pharm. Res.* 8(11):396-400 (1991).
40. K. Juni, M. Nakano, and M. Kubota. Controlled release of aclarubicin, and anticancer antibiotic from poly- $\beta$ -hydroxybutyric acid microspheres. *J. Control. Rel.* 4: 25 (1986).
41. E. Mathiowitz, et al. Polyanhydride microspheres as drug carriers. II Microencapsulation by solvent removal. *J. Appl. Polymer. Sci.* 35:755 (1988).
42. M.A. Howard, et al. Intracerebral drug delivery in rat with lesion-induced memory deficits. *J. Neurosurg.* 71:105 (1989).

# **Production Techniques and Pharmaceutical Application of Microspheres.**

## **Part 1. Emulsification/Solvent Evaporation Technique**

Thawatchai Phaechamud<sup>1</sup>  
Garnpimol C Ritthidej<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmaceutical Technology, Silpakorn University, Nakornpathom 73000, Thailand

<sup>2</sup> Department of Industrial Pharmacy, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand

**Abstract** : The purposes of the preparation of pharmaceutical microspheres are to control drug release, to stabilize and to mask color and taste of drug. Various production techniques can be used such as emulsification/solvent evaporation, chemical and thermal crosslinking, spray drying, melttable dispersion, polymerization and coacervation. The physicochemical properties of both drug and polymer are the main factor for the selection of method of preparation. The advantages and disadvantages of each production technique can be scrutinized. Some factors such as type of solvent, emulsifier and polymer, and mixing condition used in the system should also be considered in the production by emulsification/solvent evaporation technique.

Microsphere containing active ingredient can be administered by oral, intravenous, intranasal, transdermal routes or implantation.

**Key words:** Microsphere, production technique, application, emulsification/solvent evaporation