



## เทคโนโลยีกระบวนการทางกายภาพสำหรับเพิ่มการละลายยา

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ภก. นพดล จงเจิดศักดิ์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม

รหัสกิจกรรม: 1014-1-000-003-06-2564

วันที่รับรอง: 1 มิถุนายน 2564

วันที่หมดอายุ: 31 พฤษภาคม 2565

จำนวนหน่วยกิต: 2

### วัตถุประสงค์การเรียนรู้ เพื่อให้เภสัชกรทราบเกี่ยวกับ

1. การแบ่งประเภทของยาตามชีวเภสัชกรรม
2. ความสำคัญของการละลายยาต่อประสิทธิภาพของเภสัชภัณฑ์
3. เทคโนโลยีทางกายภาพที่นำมาใช้เพื่อส่งเสริมการละลายยา

### บทนำ

ในการพัฒนาสูตรตำรับยา เภสัชกรที่ทำการพัฒนาควรจะต้องทราบข้อมูลพื้นฐานต่างๆที่ครบถ้วนของตัวยาสำคัญ เข้าใจถึงข้อดีข้อเสียที่มีผลกระทบต่อการพัฒนา ยา จากตัวยาสำคัญที่จะกลายมาเป็นตัวยาสำเร็จรูปในรูปแบบต่างๆ เช่น ยาเม็ด ยาน้ำ หรือยาฉีด เป็นต้น จำเป็นต้องผ่านขั้นตอนต่างๆ เพื่อให้ได้เภสัชภัณฑ์ที่ดีมีคุณภาพในการนำไปใช้ ดังนั้นการศึกษาก่อนการตั้งตำรับ (preformulation study) จึงเป็นขั้นตอนแรกที่จะต้องทำในการพัฒนาตำรับยาอย่างมีเหตุผล เมื่อศึกษาได้ข้อมูลต่างๆตามที่ต้องการแล้ว ข้อมูลเหล่านี้จะถูกนำมาวิเคราะห์เพื่อสร้างรูปแบบความเป็นไปได้ในการออกแบบเภสัชภัณฑ์ว่าควรเป็นชนิดใด และควรประกอบด้วยอะไรบ้างที่จะส่งผลให้เภสัชภัณฑ์มีประสิทธิภาพสูงสุด โดยข้อมูลพื้นฐานของตัวยาคือควรทราบ ได้แก่ โครงสร้างทางเคมี ความบริสุทธิ์ของตัวยาสี กลิ่น รส ความสามารถในการละลาย ขนาดอนุภาคยา เป็นต้น

### ระบบการจำแนกประเภทตัวยาตามชีวเภสัชกรรม (Biological Classification System, BCS) <sup>(2-5)</sup>

การจำแนกยาตามชีวเภสัชกรรมของตัวยานั้น อาศัยการพิจารณาคุณสมบัติของตัวยาสองประการ คือ ค่าการละลายยา และค่าการซึมผ่านผนังลำไส้ ซึ่งสามารถจำแนกประเภทตัวยาได้เป็น 4 กลุ่ม ดังนี้

		Solubility	
Permeability	Highly Soluble	<b>Class I</b>	<b>Class II</b>
		Highly Permeable Eligible for Biowaiver	Poorly Soluble Highly Permeable Eligible for Biowaiver only if weak acids, highly soluble at pH 6.8, +Dissolution
	Highly Soluble	<b>Class III</b>	<b>Class IV</b>
		Poorly Permeable Eligible for Biowaiver if very rapidly dissolving	Poorly Soluble Poorly Permeable Not Eligible for Biowaiver

รูปที่ 1 การจำแนกประเภทของยาตามชีวเภสัชกรรม (4)

**กลุ่ม 1 การละลายสูง – การซึมผ่านสูง** ตัวอย่างยาที่ถูกจัดอยู่ในกลุ่มนี้ ได้แก่ chloroquine diltiazem metoprolol theophylline เป็นต้น

**กลุ่ม 2 การละลายต่ำ – การซึมผ่านสูง** ตัวอย่างยาที่ถูกจัดอยู่ในกลุ่มนี้ ได้แก่ carbamazepine ketoconazole phenytoin glibenclamide เป็นต้น

**กลุ่ม 3 การละลายสูง – การซึมผ่านต่ำ** ตัวอย่างยาที่ถูกจัดอยู่ในกลุ่มนี้ ได้แก่ acyclovir captopril cimetidine metformin เป็นต้น

**กลุ่ม 4 การละลายต่ำ – การซึมผ่านต่ำ** ตัวอย่างยาที่ถูกจัดอยู่ในกลุ่มนี้ ได้แก่ cyclosporine A furosemide ritonavir saquinavir เป็นต้น

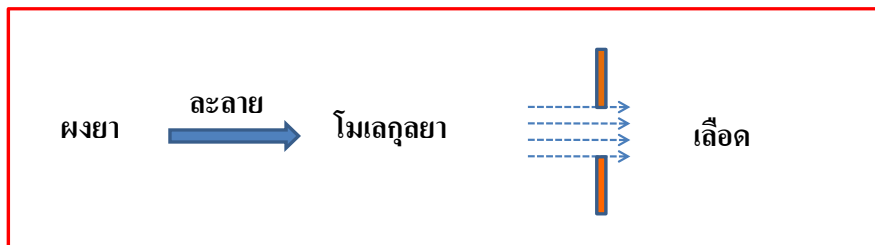
จากข้อมูลการจำแนกยาตามประเภทชีวเภสัชกรรม ได้นำมาใช้ในการเป็นเกณฑ์ในการขอยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ (biowaiver) ตามระเบียบสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาที่ได้ประกาศไว้ การศึกษาชีวสมมูลเป็นการศึกษาความเท่าเทียมกันของอัตราและปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย ซึ่งโดยทั่วไปเป็นการเปรียบเทียบผลิตภัณฑ์ยาสามัญกับยาต้นแบบเพื่อแสดงว่าผลิตภัณฑ์ยาสามัญมีประสิทธิภาพในการรักษาเท่ากับยาต้นแบบ และสามารถนำมาใช้ทดแทนกันได้ โดยการยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ของผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบของแข็งชนิดรับประทานที่ปลดปล่อยยาทันทีต้องเข้าตามหลักเกณฑ์ 6 ข้อ ดังนี้

1. ตัวยาสำคัญมีค่าการละลาย และการซึมผ่านเซลล์ เข้าตามเกณฑ์ BCS กลุ่มที่ 1 และ 3
2. ผลิตภัณฑ์ยาที่มีการละลายเร็ว หรือมีการละลายเร็วมาก
3. ไม่มีส่วนประกอบตัวยาไม่สำคัญ (excipients) ที่อาจมีผลต่อการดูดซึมของยาและสารช่วยทางเภสัชกรรมในสูตรตำรับเป็นสารที่มีการใช้อย่างกว้างขวาง และไม่มีอันตรกิริยาต่อเภสัชจลนศาสตร์ของตัวยา

สำคัญ กรณีที่ใช้สารช่วยทางเภสัชกรรมในปริมาณสูงกว่าปกติ หรือเป็นสารชนิดใหม่เป็นส่วนประกอบในตำรับ ต้องส่งข้อมูลเพิ่มเติม

4. ไม่เป็นยาที่จัดอยู่ในกลุ่มดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index)
5. ไม่เป็นผลิตภัณฑ์ที่ออกแบบให้มีการดูดซึมในช่องปาก
6. คุระหว่างความเสี่ยงและประโยชน์ที่ได้รับจากการยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์นั้นยอมรับได้ในทางสาธารณสุข โดยพิจารณาจากข้อบ่งใช้ และดัชนีการรักษาของยา

จากเกณฑ์ข้างต้นผลิตภัณฑ์ยาจะได้รับการยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลได้นั้น จะพิจารณาจากคุณสมบัติ 3 ประการคือ ค่าการละลายยา (solubility) การละลายของยาออกจากผลิตภัณฑ์ (dissolution) และการซึมผ่านเซลล์ของตัวยาสำคัญ (permeation) การที่จะปรากฏระดับยาในกระแสเลือดได้นั้น ตัวยาสำคัญจะต้องถูกดูดซึมผ่านเซลล์เมมเบรนเข้าสู่กระแสเลือดดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 กระบวนการดูดซึมยาเข้าสู่กระแสเลือด

แต่กระบวนการดูดซึมนั้นจะเกิดขึ้นไม่ได้ ถ้าตัวยาสำคัญไม่สามารถละลาย และถูกปลดปล่อยออกจากผลิตภัณฑ์ยาได้ (liberation process) ดังนั้นจะเห็นว่าคุณสมบัติที่เกี่ยวข้องกับการละลายยาเป็นปัจจัยหนึ่งที่จะส่งต่อประสิทธิภาพการรักษาของผลิตภัณฑ์ยา จึงได้มีงานวิจัยมากมายที่พยายามจะปรับปรุงคุณสมบัติของตัวยาสำคัญที่ค่าการละลายยาในน้ำที่ไม่ดี ให้สามารถเกิดการละลายที่ดีขึ้น เกสซ์ตำรับอเมริกาใต้ให้คำนิยามสามารถในการละลายดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 คำนิยามของค่าการละลาย (solubility) ตามเกสซ์ตำรับ<sup>(12)</sup>

Term*	Part of solvent
Very soluble	Less than 1
Freely soluble	From 1 to 10
Soluble	From 10 to 30
Sparingly soluble	From 30 to 100
Slightly soluble	From 100 to 1,000
Very slightly soluble	From 1,000 to 10,000
Insoluble	More than 10,000

\* one part of solute

สามารถจัดกลุ่มการปรับปรุงคุณสมบัติยาเพื่อเพิ่มการละลายได้ 3 กลุ่มใหญ่ คือ การปรับปรุงทางกายภาพ การปรับปรุงทางเคมี และการใช้วิธีผสมผสาน โดยในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะวิธีการปรับปรุงทางกายภาพ

## การปรับปรุงทางกายภาพ (physical modifications) <sup>(1,6-11)</sup>

เป็นเทคนิคที่ใช้เปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางกายภาพของผงยา เพื่อเพิ่มคุณสมบัติในการละลายน้ำที่ดีขึ้น โดยมีรายงานการศึกษาถึงวิธีการทำหลายวิธี ดังนี้

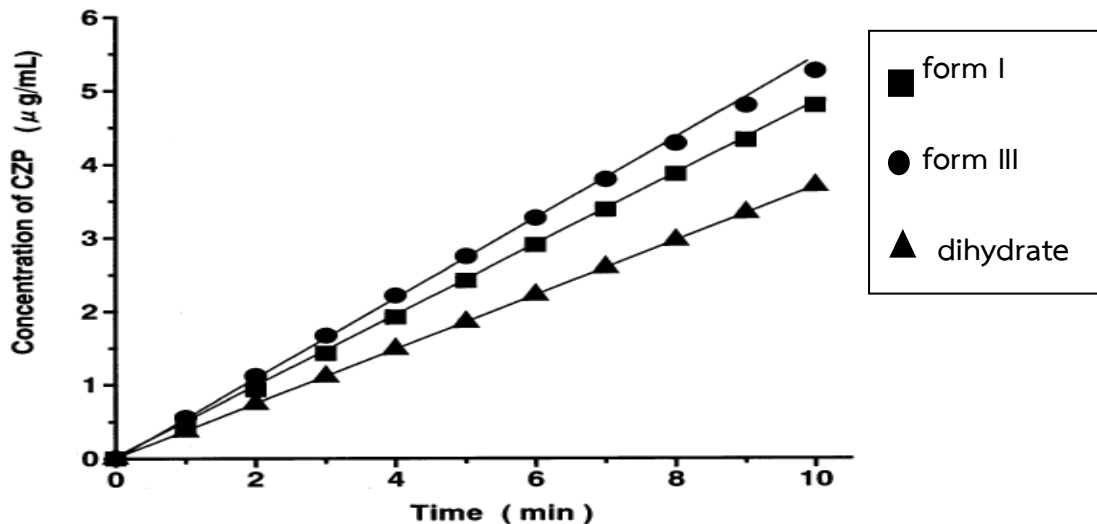
### 1. การลดขนาดอนุภาค (particle size reduction)

การลดขนาดของขนาดจะทำให้พื้นที่ผิวของผงยาเพิ่มขึ้น เป็นผลให้การละลายเพิ่มขึ้น เป็นที่ทราบแล้วว่า ตัวยาที่ละลายน้ำได้ยาก อัตราเร็วในการละลายจะเป็นตัวควบคุมการดูดซึม หากทำให้อนุภาคเล็กลง การดูดซึมจะดีขึ้น มีตัวยาหลายตัวที่ขนาดของอนุภาคมีผลต่อการดูดซึม เช่น griseofulvin, indomethacin, chloramphenicol และ spironolactone เป็นต้น การใช้ตัวยาในรูปของ micronized จะมีพื้นที่ผิวมาก การละลายจะเกิดขึ้นรวดเร็ว ในเมื่อขนาดอนุภาคของผงยามีความสำคัญ จึงจำเป็นที่จะต้องควบคุมขนาดให้ได้ตามที่ต้องการ หากอนุภาคผงยามีขนาดใหญ่กว่า 100 ไมโครเมตร ควรจะนำมาบดให้เล็กลง หากอนุภาคผงยาส่วนใหญ่มีขนาดไม่เกิน 30 ไมโครเมตร ไม่จำเป็นจะต้องนำมาบดขนาด นอกเสียจากรูปร่างของอนุภาคอยู่ในลักษณะที่ไม่เหมาะสมต่อการไหล เช่น รูปเข็ม การย่อขนาดอนุภาคผงยารูปเข็มจะทำให้การไหลของผงยาดีขึ้น การบดย่อขนาดโดยทั่วไปจะได้อนุภาคในช่วง 10-40 ไมโครเมตร

### 2. การปรับเปลี่ยนรูปผลึก (modification of the crystal)

โดยทั่วไปยาเกือบทุกชนิด ในสภาวะหนึ่งจะอยู่ในลักษณะเป็นผงแห้ง ผงยานี้อาจมีลักษณะเป็นอสัณฐาน (amorphous) หรืออยู่ในรูปผลึก (crystalline) ก็ได้ โดยยาที่อยู่ในรูปผลึกนั้นอาจมีได้หลายสัณฐาน (polymorph) สำหรับตัวยาที่มีหลายสัณฐาน จะมีเพียงสัณฐานเดียวเท่านั้นที่มีความคงตัวดีที่สุด ส่วนสัณฐานที่ไม่คงตัวซึ่งเรียกว่า metastable จะค่อยๆ เปลี่ยนเป็นสัณฐานที่คงตัว สัณฐานที่คงตัวมากที่สุดจะเป็นผลึกที่มีจุดหลอมเหลวสูงสุด การละลายต่ำสุด ดังนั้นตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อยสามารถเพิ่มค่าขีดการละลาย (solubility) ได้ด้วยการปรับเปลี่ยนรูปผลึกของยา ผลจากการที่ยาละลายได้ดีขึ้น จะทำให้อัตราการละลายยา (dissolution rate) สูงขึ้น ท้ายสุดส่งผลให้ค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ของตัวยาละลายน้ำได้น้อยนั้นมีค่าที่มากขึ้น

จากการที่ตัวยาที่มีหลายสัณฐาน ผู้ผลิตควรเลือกใช้สัณฐานของตัวยาที่มีการละลายดี และมีการดูดซึมที่ดี เพราะมีผลต่อค่า bioavailability ในกรณีที่มีการดูดซึมถูกจำกัดด้วยอัตราการละลาย การเลือกใช้รูปผลึกที่มีขีดการละลายและอัตราเร็วในการละลายที่สูงขึ้น จะเพิ่มความเร็วและปริมาณในการดูดซึม ดังรูปที่ 3 เป็นการศึกษ้อัตราการละลายของตัวยา carbamazepine ที่มีหลายสัณฐาน พบว่า carbamazepine สัณฐาน III ให้อัตราการละลายยาที่ดีที่สุด ดังนั้นจึงควรเลือกสัณฐานนี้มาใช้ในการผลิต



รูปที่ 3 อัตราการละลายของยา carbamazepine <sup>(10)</sup>

### 3. การกระจายยาในตัวพา (drug dispersion in carriers)

โดยเทคนิคเริ่มแรกที่มีการใช้คือ eutectic mixtures เป็นการนำยาและพอลิเมอร์มาผสมจนเป็นเนื้อเดียวกันโดยอยู่ในลักษณะหลอมเหลว โดยที่ไม่ใช้ความร้อน เทคนิคต่อมาที่มีการนำมาใช้คือ solid dispersion ซึ่งจะประกอบด้วยส่วนประกอบอย่างน้อย 2 ส่วน คือ สารก่อเมทริกซ์ชนิดที่ชอบน้ำ (hydrophilic matrix) และ ตัวยาที่ละลายน้ำยาก (hydrophobic drug) โดยสารก่อเมทริกซ์อาจอยู่ในรูปผลึกหรืออสัณฐานก็ได้ อย่างไรก็ตามวิธีหนึ่ง ตัวยาสามารถกระจายได้ในสารก่อเมทริกซ์ ตัวอย่างยาที่มีใช้วิธีนี้ดังแสดงในตารางที่ 2 การทำ solid dispersion สามารถทำได้ด้วยวิธี ดังต่อไปนี้

- hot-melt method (fusion method) วิธีการนี้ง่ายและสะดวก ทำได้โดยนำตัวยามาผสมกับตัวพา(ส่วนมากจะละลายน้ำได้ดี) ในลักษณะที่เรียกว่า physical mixture แล้วให้ความร้อนจนเกิดการหลอม ทิ้งไว้ให้เย็นจะได้ของแข็งออกมา นำไปทำการลดขนาดยาเพื่อนำไปใช้ต่อไป

- hot-melt extrusion method วิธีการนี้จะคล้ายกับวิธี hot-melt method แต่ในขั้นตอนการผสมจะมีการนำ extruder มาใช้ ซึ่งจะให้ทั้งความร้อนพร้อมกับการผสม ซึ่งสารผสมที่ได้จะมีความเป็นเนื้อเดียวกันและมีความสม่ำเสมอของตัวยาสสำคัญที่มากกว่าวิธี hot-melt method

- solvent evaporation method วิธีนี้ทั้งตัวยาและตัวนำส่งยาจะละลายในตัวทำละลาย หลังจากนั้นทำการระเหยตัวทำละลายออกภายใต้สภาวะสุญญากาศ จนได้ของของแข็งที่มีตัวยากระจายตัวอยู่ในตัวพา

ตารางที่ 2 ผลิตภัณฑ์ที่เตรียมด้วยวิธี solid dispersion <sup>(1)</sup>

ผลิตภัณฑ์	ตัวยาสำคัญ	ชนิดตัวพา
Crestor <sup>®</sup>	Rosuvastatin	HPMC
Fenoglide <sup>®</sup>	Fenofibrate	PEG
Gris-PEG <sup>®</sup>	Griseofulvin	PEG
Isoptin <sup>®</sup> SR-E	Verapamil	HPC/HPMC
Kaletra <sup>®</sup>	lopinavir, ritonavir	PVPVA
Onmel <sup>®</sup>	Itraconazole	HPMC
Prograf <sup>®</sup>	Tacrolimus	HPMC
Rezulin <sup>®</sup>	Troglitazone	HPMC
Sporanox <sup>®</sup>	Itraconazole	HPMC

HPMC; Hydroxypropyl methyl cellulose, HPC; Hydroxypropyl cellulose

PEG; Polyethylene glycol, PVPVA; Polyvinylpyrrolidone-co-vinyl acetate

#### 4. การทำสารประกอบเชิงซ้อน (complexation)

เป็นการนำตัวยาหรือ substrate มารวมกับ ligand จนกลายเป็นสารประกอบเชิงซ้อนด้วยแรงพันธะอ่อน เช่น hydrogen bonds, Van der Waals forces, electrostatic interactions, dipole forces หรือ hydrophobic interactions เป็นต้น การทำสารประกอบเชิงซ้อนเพื่อเพิ่มการละลายยาสามารถแบ่งออกได้เป็น 4 กลุ่มคือ

##### - metal-ion coordination complexes

เป็นการทำสารประกอบเชิงซ้อนโดยใช้สารที่มีประจุ เช่น โลหะทรานซิชัน ( $Fe^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Ag^+$ ) มาต่อกับตัวยาดด้วยพันธะ coordinate covalent ตัวอย่างยา cisplatin ที่มีการนำมาทำเป็นสารประกอบเชิงซ้อน โดยมี platinum (Pt) เป็นอะตอมที่อยู่ตรงกลางถูกล้อมรอบด้วย Cl 2 อะตอม และแอมโมเนียจำนวน 2 หมู่ จึงทำให้ค่าการละลายของยา cisplatin เพิ่มขึ้น หรือตัวอย่างของสารในกลุ่มคีเลต (เช่น EDTA และกรดซิตริก) ที่เปรียบเสมือนเป็น ligand สามารถจับกับโลหะที่มีประจุ (ซึ่งเปรียบเสมือน substrate) เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่ละลายได้

##### - organic molecular complexes

สารประกอบเชิงซ้อนประเภทนี้ประกอบด้วย ligand และ substrate ด้วยพันธะ non-covalent เช่น hydrogen bonds, hydrophobic bonds, electrostatic interactions, charge-transfer interactions และ dispersion forces เป็นต้น ลักษณะการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกลุ่มนี้จะเกิดขึ้นได้ 3 แบบ คือ

1. small substrate- small ligand (drug-drug complexes) เช่น การเติม caffeine ลงใน sulfathiazole เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนทำให้การละลายยา sulfathiazole เพิ่มขึ้น 3 เท่า เป็นต้น
2. small substrate – large ligand (drug-polymer complexes, drug-protein binding complexes) เช่น ตัวยาในกลุ่มที่ละลายน้ำยาก (paracetamol, amphotericin B, hydrocortisone เป็นต้น) เมื่อนำมาทำเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับพอลิเมอร์ที่ละลายน้ำง่าย เช่น polyvinylpyrrolidone (PVP) ซึ่งสามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนกับตัวยาดังกล่าวได้ ทำให้การละลายยาเพิ่มขึ้น
3. large substrate – small or large ligand (เช่น protein-polyalcohol complexes) ตัวยาที่เป็นโปรตีนส่วนมากจะมีการละลายน้ำที่ดี แต่พบว่ายาโปรตีนมีแนวโน้มที่ตกตะกอนออกมาจากสารละลายได้ง่ายเนื่องจากเกิดการรวมตัวของโปรตีน การเติมสารในกลุ่ม polyols ลงไปจะทำให้เกิดการละลายของยาโปรตีนที่ดีขึ้น ลดการตกตะกอนของยาโปรตีนได้

- **inclusion complexes**

เป็นการใช้ตัว ligand (ซึ่งเปรียบเสมือน host) ที่มีลักษณะเป็นช่องกลวงภายใน นำมาบรรจุยาหรือ substrate (ซึ่งอาจจะเรียกว่า guest) โดยพันธะระหว่าง host กับ guest จะไม่ใช่พันธะโควาเลนต์ ตัวที่นิยมใช้เป็น host ได้แก่ cyclodextrin โดย host จะทำการห่อหุ้มตัวยาหรือ guest ไว้ภายในทั้งหมด ซึ่งนอกจากจะช่วยเพิ่มการละลายยาแล้ว ยังเป็นการเพิ่มความคงตัวของตัวยาด้วย

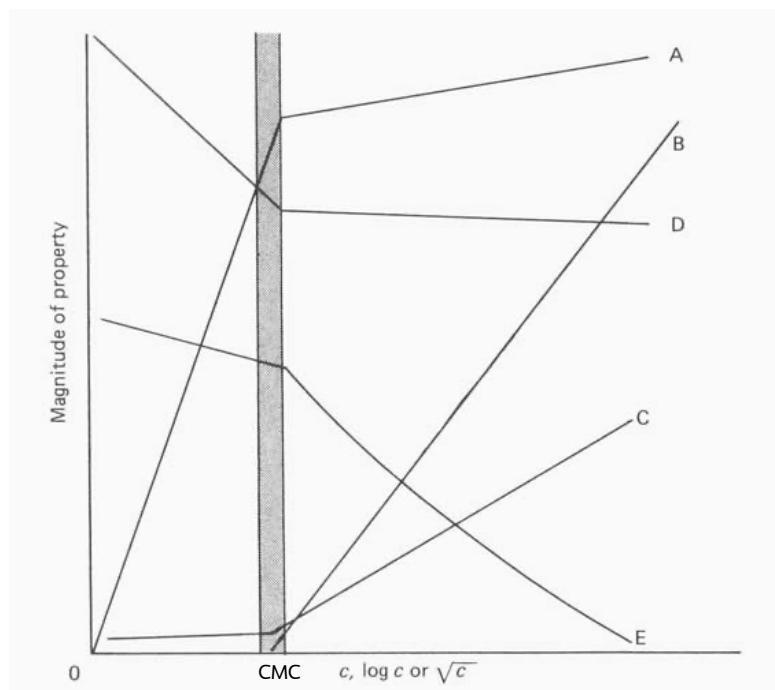
- **pharmacosome**

การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนในลักษณะนี้ ส่วนมากจะเกิดกับตัวยาที่มีคุณสมบัติทั้งชอบและไม่ชอบน้ำอยู่ภายในตัวเอง โดยเกิดกับสารในกลุ่ม phospholipid โดยที่ตัวยาจะเกิดพันธะ electrostatic หรือ hydrogen กับไขมัน ซึ่งบางครั้งอาจจะเป็น prodrugs ก็ได้ การทำให้ตัวยายู่ในรูปสารประกอบเชิงซ้อนประเภท pharmacosome สามารถเพิ่มการละลายได้ทั้งในน้ำ และสารละลายที่ไม่ใช่น้ำ ยกตัวอย่างเช่น morin ซึ่งเป็นสารในกลุ่มฟลาโวนอยด์ เมื่อนำมาทำสารประกอบเชิงซ้อนกับ phospholipid สามารถเพิ่มค่าการละลายในน้ำจาก 18 µg/mL เป็น 74 µg/mL และเพิ่มค่าการละลายใน octanol จากเดิม 12 µg/mL เป็น 1000 µg/mL เป็นต้น

## 5. การเพิ่มการละลายด้วยสารลดแรงตึงผิว (solubilization by surfactants)

เป็นกระบวนการละลายสารที่ละลายได้น้อยโดยอาศัยสารลดแรงตึงผิวโดยสารที่ไม่ค่อยละลายน้ำเหล่านี้จะถูกละลายอยู่ในส่วนของโมเลกุลที่ไม่ชอบน้ำของสารลดแรงตึงผิว (สาย hydrocarbon) เกิดการรวมตัวกันเกิดเป็นไมเซลล์ โดยยาหรือสารที่ถูกละลายเรียกว่า solubilize เนื่องจากตัวถูกละลายไม่ได้ละลายในน้ำซึ่งเป็นตัวทำละลายโดยตรงแต่แทรกอยู่ระหว่างกลางไมเซลล์แต่ละไมเซลล์ จึงไม่นิยามเรียกว่า ตัวถูกละลาย (solute) การทำให้เกิดไมเซลล์นอกจากจะช่วยในการเพิ่มการละลายของยาแล้วยังสามารถช่วยลดอัตราการเสื่อมสลายของยาจากปฏิกิริยา hydrolysis และ oxidation เนื่องจากโอกาสของยาในการสัมผัสกับน้ำและอากาศมีลดลง

สารลดแรงตึงผิว (surfactants, surface active agent, amphiphile) คือโมเลกุลหรือไอออนซึ่งประกอบด้วย 2 ส่วน คือ ส่วนที่มีขั้วหรือส่วนที่ชอบน้ำ (hydrophilic) และส่วนที่ไม่มีขั้วหรือส่วนที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) ซึ่งทั้ง 2 ส่วนนี้ต้องสมดุลกันทำให้ถูกดูดซับที่พื้นผิวหรือระหว่างพื้นผิวของของเหลว เมื่อเพิ่มความเข้มข้นหรือปริมาณสารลดแรงตึงจนถึงค่าหนึ่งซึ่งเรียกว่า ค่าความเข้มข้นไมเซลล์วิกฤต (critical micelle concentration, CMC) จะทำให้คุณสมบัติด้านต่างๆของสารละลายเปลี่ยนแปลงดังรูปที่ 4



รูปที่ 4 คุณสมบัติด้านต่างๆ ของสารละลายเมื่อเพิ่มปริมาณสารลดแรงตึงผิว (11)

A = คุณสมบัติด้าน osmotic pressure

B = คุณสมบัติด้านความสามารถในการละลายของยากลุ่มที่ละลายน้ำได้น้อย



C = คุณสมบัติด้านการกระเจิงของแสง (light scattering)

D = คุณสมบัติด้านแรงตึงผิวของสารละลาย

E = คุณสมบัติด้านการนำไฟฟ้าสมมูล (molar conductivity)

โดยที่แกน x เป็นความเข้มข้นของสารลดแรงตึงผิว ส่วนแกน y เป็นระดับความแรงของคุณสมบัติด้านต่างๆ พบว่า สารละลายในขณะที่ไม่มีการลดแรงตึงผิวคุณสมบัติด้านต่างๆ จะมีระดับดังรูปที่ 4 แต่เมื่อเพิ่มความเข้มข้นหรือปริมาณของสารลดแรงตึงผิวจนถึงค่า CMC จะพบว่าคุณสมบัติของสารละลายเกิดการเปลี่ยนแปลงดังนี้คือ คุณสมบัติด้านแรงตึงผิวและการนำไฟฟ้าของสารละลายมีแนวโน้มลดลง ในขณะที่คุณสมบัติด้านแรงดัน osmosis การกระเจิงของแสง และการละลายของยามีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น

ชนิดของสารลดแรงตึงผิวมี 4 ชนิด ได้แก่

1. nonionic surfactant เป็นสารลดแรงตึงผิวที่ไม่มีประจุ ส่วนมากเป็นสารในกลุ่ม fatty alcohol เช่น cholesterol, sorbitan ซึ่งมักเป็นที่นิยมเนื่องจากมีพิษน้อย
2. anionic surfactant เป็นสารลดแรงตึงผิวที่มีประจุลบที่มีกลุ่มของหมู่ carboxylate อยู่ในโครงสร้าง เช่น สารในกลุ่มของ soap sulfonate , sodium lauryl sulfate เป็นต้น
3. cationic surfactant เป็นสารลดแรงตึงผิวที่มีประจุบวก เช่นสารที่มีกลุ่ม amine และ quaternary ammonium salt อยู่ในโครงสร้าง โดยจะไม่ใช่สารกลุ่มนี้ร่วมกับสารในกลุ่ม anionic surfactant เพราะจะเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนได้ สารกลุ่มนี้มักใช้ประโยชน์เป็นสารทนอม ทั้งนี้เนื่องจากประจุบวกจะมีความสามารถในการจับกับผนัง membrane ของเชื้อจุลินทรีย์ ส่งผลทำให้เกิดการแตกของเซลล์ได้
4. zwitterionic surfactant เป็นสารลดแรงตึงผิวที่มีทั้งประจุบวกและประจุลบในโมเลกุลเดียวกัน ซึ่ง pH ของสารละลายจะมีผลต่อประจุบนโมเลกุลของสาร เช่น phospholipid เป็นต้น

## บทสรุป

การละลายของยามีความสำคัญต่อประสิทธิภาพของยาในร่างกาย การใช้เทคโนโลยีกระบวนการทางกายภาพเป็นกระบวนการที่ทำได้สะดวก โดยเทคนิคที่นำเสนอข้างต้น ได้แก่ การลดขนาดอนุภาคยา การปรับเปลี่ยนรูปผลึกยา การกระจายยาในตัวพา การทำเป็นสารประกอบเชิงซ้อน และการให้สารลดแรงตึงผิว มี

หลักฐานเชิงประจักษ์ที่แสดงให้เห็นถึงการเพิ่มการละลายยาในกลุ่มที่ละลายน้ำยากให้เพิ่มมากขึ้นได้ ซึ่งการจะเลือกใช้วิธีใดนั้น ควรพิจารณาถึงคุณสมบัติของตัวยาคือสำคัญ

### เอกสารอ้างอิง

1. จูศิริรักษ์ วรพัฒน์ผดุง ปราณีต โอปณะโสภิต.โซลิตดิสเพอร์ชัน : เทคนิคเพิ่มการละลายของตัวยาละลายน้ำน้อย. วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน 2558;11(2):1-15.
2. ไตรพร วัฒนนาถ. การยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์. บทความวิชาการเพื่อการศึกษาต่อเนื่อง กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ 2561;1-4.
3. สำนักงาน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. การยกเว้นการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์สำหรับผลิตภัณฑ์ยาตามหลักการของ Biopharmaceutics Classification System (BCS). 2563.
4. Chavda HV, Patel CN, Anand IS. Biopharmaceutics Classification System. Sys Rev Pharm 2010; 1(1):62-69.
5. Benet LZ.The Role of BCS (Biopharmaceutics Classification System) and BDDCS (Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System) in Drug Development. J Pharm Sci 2013; 102(1):34-42.
6. Vimalson DC, Parimalakrishnan S, Jeganathan NS, Anbazhagan S. Techniques to Enhance Solubility of Hydrophobic Drugs: An Overview. AJP 2016;10(2):68-75.
7. Savjani KT, Gajjar AK, Savjan JK. Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. ISRN Pharmaceutics 2012;1(1):1-10.
8. Khadka P, Ro J, Kim H, Kim I, Kim JT, Kim H, Cho JM, Yun G, Lee J. Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability AJP 2014;9(1): 304-316.
9. Loftsson T.Drug solubilization by complexation. Int J Pharm 2017; 531: 276-280.
10. Kobayashi Y, Shigerultai S, Yamamoto K. Physicochemical properties and bioavailability of carbamazepine polymorphs and dihydrate. Int j pharm 2000; 193: 137-146.
11. Sinko PJ.Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical science 5<sup>th</sup> ed. Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins ; 2006
12. The United States Pharmacopoeia and The National Formular (USP 42-NF 37). MA: Rand McNally, 2019.