



บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

การปรับปรุงการละลายของตัวยาดัวยระบบกระจายตัวของแข็ง ผลึกร่วมและออสัณฐานร่วม

ผู้เขียนบทความ ผศ.ดร.ภก. ธนู ทองนพคุณ

สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ อ. องค์กรักษ์ จ. นครนายก

ติดต่อผู้เขียน: thanu@g.swu.ac.th

รหัสการศึกษาต่อเนื่อง	1008-1-000-001-08-2566
จำนวนหน่วยกิต	3 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง	วันที่ 23 สิงหาคม พ.ศ. 2566
วันที่หมดอายุ	วันที่ 22 สิงหาคม พ.ศ. 2567

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. อธิบายความแตกต่างของตัวยารูปผลึกและรูปออสัณฐานได้
2. อธิบายหลักการปรับปรุงการละลายของตัวยาโดยการปรับสมบัติผลึกด้วยการเตรียมเป็นระบบกระจายตัวของแข็งผลึกร่วมและออสัณฐานร่วมได้
3. อธิบายข้อดีข้อเสียและความแตกต่างของการปรับสมบัติผลึกด้วยการเตรียมเป็นระบบกระจายตัวของแข็งผลึกร่วมและออสัณฐานร่วมได้
4. อธิบายเครื่องมือวิเคราะห์สมบัติของตัวยาที่ผ่านการปรับสมบัติผลึกได้

บทคัดย่อ

การละลายของตัวยาเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ตำรับยาสามารถแสดงฤทธิ์การรักษาได้อย่างมีประสิทธิภาพ แต่ตัวยาส่วนใหญ่รวมทั้งสารสำคัญที่อยู่ระหว่างการพัฒนาเป็นตัวยากลับมีปัญหาการละลายทำให้มีการศึกษาวิธีการเพิ่มอัตราการละลายของตัวยาเป็นจำนวนมากตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน ตัวยารูปแบบของแข็งในตำรับที่ออกจำหน่ายมักอยู่ในรูปผลึกเนื่องจากมีความคงสภาพ แต่รูปผลึกมีความสามารถในการละลายต่ำ จึงส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษา การปรับสมบัติผลึกเพื่อเพิ่มอัตราการละลายของตัวยาเป็นวิธีหนึ่งที่มีการศึกษาอย่างต่อเนื่องและมีตำรับยาที่ใช้วิธีนี้ออกจำหน่ายแล้ว โดยเฉพาะการเปลี่ยนตัวยาจากรูปผลึกให้อยู่ในรูปออสัณฐานในระบบกระจายตัวของแข็ง (solid dispersion) ที่ใช้พอลิเมอร์ที่ละลายน้ำได้ดี (water-soluble polymer) เป็นตัวพาและการเตรียมตัวยาในรูปผลึกร่วม (cocrystal) ทั้งสองวิธีดังกล่าวสามารถเพิ่มอัตราการละลายและปรับปรุงชีวประสิทธิผลของตัวยาได้อย่างชัดเจน สามารถผลิตในระดับ

อุตสาหกรรมได้ด้วยเครื่องมือและเทคโนโลยีที่มีการพัฒนามาควบคู่กัน อย่างไรก็ตามทั้งสองวิธียังมีข้อจำกัดที่ทำให้ไม่สามารถประยุกต์ใช้ได้กับตัวยาทุกชนิด ดังนั้นจึงมีการวิจัยที่เกี่ยวกับการปรับสมบัติผลึกด้วยเทคนิคใหม่เพื่อเพิ่มอัตราการละลายของตัวยาคือการเตรียมตัวยารูปอสัณฐานร่วม (co-amorphous) ซึ่งเป็นเทคนิคที่น่าสนใจที่สามารถหลีกเลี่ยงข้อจำกัดของระบบกระจายตัวของแข็งและผลึกร่วมได้

คำสำคัญ : การละลาย, สมบัติผลึก, ระบบกระจายตัวของแข็ง, ผลึกร่วม, ออสัณฐานร่วม

บทนำ

ปัญหาการละลายของตัวยาสำคัญ (active pharmaceutical ingredient, API) เป็นปัญหาหลักข้อหนึ่งในการพัฒนาตำรับยา เนื่องจากสัมพันธ์กับประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ของตำรับ โดยเฉพาะตำรับยารูปแบบของแข็งอย่างยาเม็ดที่ตำรับต้องผ่านการแตกตัว ตัวยาต้องละลายก่อนถูกดูดซึมและแสดงฤทธิ์การรักษา นอกจากนี้ยาเม็ดยังเป็นตำรับที่ได้รับความนิยมสูงจากความสะดวกในการใช้ มีความคงสภาพและมีเทคโนโลยีการผลิตรองรับที่มีการพัฒนาตลอดเวลา ตัวยาที่ออกจำหน่ายมากกว่าร้อยละ 40 และสารสำคัญที่อยู่ระหว่างการพัฒนาเป็นตัวยา มากกว่าร้อยละ 70 มีปัญหาการละลาย ซึ่งจัดอยู่ใน Biopharmaceutics Classification System (BCS) กลุ่ม 2 (class 2) และกลุ่ม 4 (class 4) ทำให้มีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับวิธีการเพิ่มอัตราการละลายและชีว-ประสิทธิผลของตัวยากลุ่มนี้ออกมาอย่างต่อเนื่อง ตัวอย่างเช่น การลดขนาดอนุภาคตัวยา การเตรียมอนุภาคขนาดนาโนเมตร การเตรียมไมโครอิมัลชันและนาโนอิมัลชัน การใช้สารช่วยละลายตัวยา ซึ่งการปรับสมบัติผลึกของตัวยาเป็นเทคนิคหนึ่งที่มีความสนใจอย่างมากและเหมาะสมสำหรับการพัฒนาเป็นตำรับรูปแบบของแข็งอย่างยาเม็ดและแคปซูล ตัวอย่างเทคนิคการปรับสมบัติเชิงผลึก เช่น การเตรียมผลึกร่วม การเตรียมระบบกระจายตัวของแข็งที่ตัวยาอยู่ในรูปอสัณฐาน ซึ่งมีตำรับที่ใช้เทคนิคดังกล่าวออกจำหน่ายแล้วจำนวนหนึ่ง โดยส่วนใหญ่เป็นตำรับยาต้านไวรัส

และยาต้านมะเร็งซึ่งตัวยามักมีปัญหาการละลาย⁽¹⁻³⁾

ตัวยารูปผลึก (crystalline form) เป็นตัวยาที่มีรูปแบบการจัดเรียงตัวของโครงสร้างภายในที่เป็นระเบียบและมีทิศทางชัดเจน รูปผลึกเป็นรูปที่มีความคงสภาพสูง มีรูปร่างภายนอกชัดเจน แสดงจุดหลอมเหลวที่ชัดเจนและละลายได้น้อยหรือช้ากว่าเมื่อเทียบกับรูปอสัณฐาน (amorphous form)⁽⁴⁾ โครงสร้างภายในของตัวยารูปผลึกประกอบด้วยหน่วยเล็กที่สุดที่เกิดจากการจัดเรียงอนุภาคแบบสามมิติ เรียกว่าหน่วยเซลล์ (unit cell) หน่วยเซลล์หลายๆหน่วยเกิดการเรียงต่อเนื่องกันซ้ำๆเกิดเป็นโครงผลึก (lattice) ที่มีความจำเพาะ และโครงผลึกจำนวนมากจัดเรียงต่อกันจนเป็นผลึกของตัวยาที่สามารถมองเห็นได้ ตัวยารูปผลึกหนึ่งชนิดอาจมีรูปแบบการจัดเรียงกันของโครงสร้างภายในที่เป็นระเบียบที่แตกต่างกันได้มากกว่าหนึ่งรูปแบบ ทำให้ตัวยานั้นมีสมบัติพหุสัณฐาน (polymorphism) ตัวยารูปผลึกมากกว่าร้อยละ 50 แสดงสมบัติพหุสัณฐาน พหุสัณฐานของตัวยาที่แตกต่างกันทำให้มีสมบัติทางเคมีกายภาพที่แตกต่างกันได้ เช่น จุดหลอมเหลว การละลาย สมบัติการตอกอัด ความคงสภาพ ซึ่งส่งผลถึงประสิทธิภาพในการรักษาได้^(4, 5) ตัวอย่างยาที่มีสมบัติพหุสัณฐานแสดงในตารางที่ 1

ในทางตรงกันข้ามตัวยาของแข็งอาจอยู่ในรูปอสัณฐาน (amorphous form) ซึ่งเป็นรูปแบบที่ไม่มีทิศทางไม่มีการจัดเรียงตัวที่เป็นระเบียบ ไม่มีทิศทางแน่นอน เป็นรูปแบบที่มีพลังงานอิสระสูง มีความคงสภาพต่ำ แต่มีข้อดีคือละลายได้ดีกว่าตัวยารูปผลึก

ดังนั้นจึงมีงานวิจัยจำนวนมากที่ศึกษาการเตรียมตำรับที่ตัวยายอยู่ในรูปอสัณฐานและพยายามศึกษากลไกในการทำให้ตัวยามีความคงสภาพมากขึ้น⁽⁶⁻⁸⁾ ปัจจุบันมีตำรับที่ตัวยาถูกเตรียมให้อยู่ในรูปอสัณฐาน

ออกจำหน่ายอยู่จำนวนหนึ่งดังตัวอย่างในตารางที่ 2 อย่างไรก็ตามตัวยาของแข็งในตำรับที่ออกจำหน่ายส่วนใหญ่อยู่ในรูปผลึกเนื่องจากเป็นรูปแบบที่มีความคงสภาพสูงกว่า

ตารางที่ 1 ตัวอย่างสมบัติพหุสัณฐาน (polymorphism) ของตัวยา⁽⁵⁾

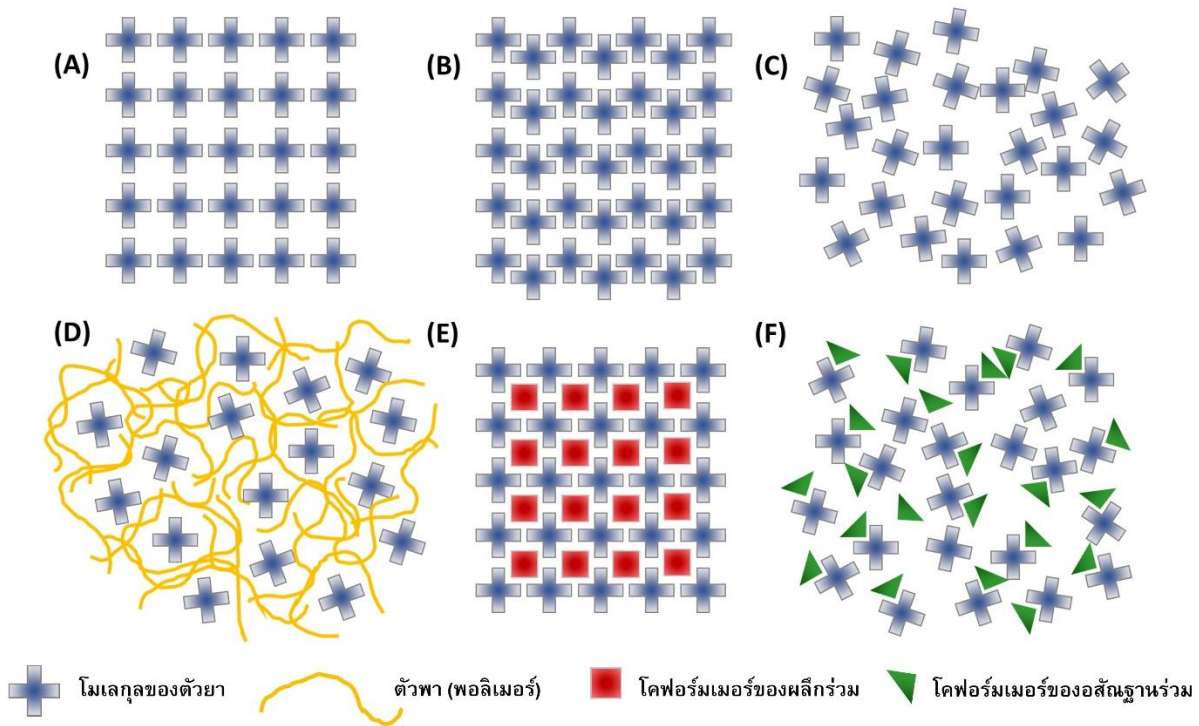
ตัวยา	จำนวนพหุสัณฐาน	พหุสัณฐานที่ใช้	เหตุผลและความสำคัญ
Carbamazepine	3	I และ III	เกิดการเสื่อมสลายน้อย
Chlortetracycline	2	beta form	ดูดซึมในทางเดินอาหารได้เร็ว
Efavirenz	6	I	มีความคงสภาพดี
Furosemide	2	I	มีความคงสภาพต่อแสง
Indomethacin	3	I และ II	มีประสิทธิภาพในการรักษาดี
Paracetamol	2	II	มีสมบัติการตอกอัดเหมาะสม
Phenobarbital	6	A, B และ F	มีความคงสภาพดี
Phenylbutazone	5	IV	มีความคงสภาพสูงสุด
Tolbutamide	4	II และ IV	มีการละลายดีและดูดซึมได้ดี

ตารางที่ 2 ตัวอย่างตำรับที่ออกจำหน่ายที่ตัวยายอยู่ในรูปอสัณฐาน⁽⁸⁾

ตัวยา	ชื่อการค้า	รูปแบบ	ตำรับ
Etravirine	Intelence [®]	Solid dispersion	ยาเม็ด
Everolimus	Certican [®]	Solid dispersion	ยาเม็ด
Itraconazole	Sporanox [®]	Solid dispersion	เม็ดบีด
Nabilone	Cesamet [®]	Solid dispersion	แคปซูล
Tacrolimus	Prograf [®]	Solid dispersion	แคปซูล
Cefuroxime axetil	Ceftin [®]	Pure amorphous drug	ยาเม็ด
Nelfinavir mesylate	Viracept [®]	Pure amorphous drug	ยาเม็ด
Quinapril hydrochloride	Accupril [®]	Pure amorphous drug	ยาเม็ด
Rosuvastatin calcium	Crestor [®]	Pure amorphous drug	ยาเม็ด
Zafirlukast	Accolate [®]	Pure amorphous drug	ยาเม็ด

โดยปกติตัวของแข็งจะอยู่ในรูปผลึก เนื่องจากเป็นรูปแบบที่ตัวยาที่มีความคงสภาพ การเปลี่ยนตัวยาจากรูปผลึกเป็นรูปอสัณฐานสามารถทำได้หลายวิธี เช่น การบด (milling) ด้วยเทคนิคที่มีประสิทธิภาพ การพ่นแห้ง (spray drying) การทำแห้งเยือกแข็ง (freeze drying) การหลอมและรีดร้อน (hot-melt extrusion) ซึ่งแต่ละวิธีต้องใช้เครื่องมือที่มีความจำเพาะเพื่อเปลี่ยนโครงสร้างที่เป็นระเบียบของรูปผลึกให้เป็นรูปอสัณฐาน อย่างไรก็ตามตัวยารูปอสัณฐานที่มีความไม่คงสภาพอาจเปลี่ยนกลับไปเป็นรูปผลึกได้เมื่ออยู่ในสภาวะเหมาะสม เช่น สภาวะที่มีอุณหภูมิสูงและมีความชื้น ที่อาจกระตุ้นให้โมเลกุลของตัวยาค่อยๆจัดเรียงโครงสร้างใหม่จนเป็นระเบียบและ

กลับเป็นรูปผลึกได้ เทคนิคที่เป็นที่นิยมในการเตรียมตำรับที่มีตัวยารูปอสัณฐานที่ออกจำหน่ายในปัจจุบันคือการเตรียมเป็นระบบกระจายตัวของแข็งที่ใช้พอลิเมอร์ที่ละลายน้ำได้ดีเป็นตัวพา ซึ่งมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อเพิ่มอัตราการละลายและชีวประสิทธิผลของตัวยา ระบบกระจายตัวของแข็งสามารถเพิ่มอัตราการละลายของตัวยาได้ชัดเจนแต่ก็มีข้อจำกัดหลายข้อ จึงมีการศึกษาเทคนิคใหม่ที่ใช้หลักการปรับสมบัติผลึกเพื่อปรับปรุงการละลายของตัวยา รวมถึงการเตรียมในรูปผลึกร่วมและอสัณฐานร่วม^(2, 3) รูปที่ 1 แสดงการจัดเรียงโครงสร้างภายในของตัวยารูปผลึก รูปอสัณฐาน และตัวยาที่มีการปรับสมบัติผลึกเพื่อปรับปรุงการละลาย



รูปที่ 1 แบบจำลองการจัดเรียงโครงสร้างภายในของตัวยาและการปรับสมบัติผลึกเพื่อปรับปรุงการละลาย โดย (A) และ (B) เป็นตัวยาผลึกที่มีพหุสัณฐานต่างกัน, (C) ตัวยารูปอสัณฐาน, (D) ตัวยารูปอสัณฐานในระบบกระจายตัวของแข็ง, (E) ตัวยาผลึกร่วม และ (F) ตัวยารูปอสัณฐานร่วม^(3, 9)

ตัวารูปอสัณฐานในระบบกระจายตัวของแข็ง (solid dispersion)

ระบบกระจายตัวของแข็งโดยทั่วไปเป็นระบบที่ประกอบด้วยตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อยกระจายอยู่ในตัวพา (carrier) ที่ละลายน้ำได้ดีซึ่งส่วนใหญ่นิยมใช้พอลิเมอร์ โดยมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อต้องการเพิ่มอัตราการละลายของตัวยา ทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาเพิ่มขึ้น มีการศึกษาและพัฒนาระบบกระจายตัวของแข็งอย่างต่อเนื่องมากกว่า 50 ปี โดยระยะแรก (first generation) เริ่มจากการใช้ตัวพาที่ละลายน้ำได้ดีและมีสมบัติเป็นผลึก เช่น ยูเรีย น้ำตาล แต่พบว่าช่วยเพิ่มอัตราการละลายของตัวยาได้จำกัด ต่อมาในระยะสอง (second generation) จึงเปลี่ยนตัวพาเป็นสารกลุ่มพอลิเมอร์ที่ละลายน้ำได้ดี ซึ่งพบว่าช่วยให้อัตราการละลายของตัวยาเพิ่มขึ้นได้ชัดเจนและทำให้ตัวยาอยู่ในรูปอสัณฐานได้ อย่างไรก็ตามยังพบปัญหาว่าตัวยาไม่คงสภาพ กล่าวคือตัวยามีโอกาสเปลี่ยนจากรูปอสัณฐานกลับเป็นรูปผลึกแล้วทำให้อัตราการละลายลดลงเมื่อเก็บรักษาตำรับไว้ระยะหนึ่ง ต่อมาในระยะสาม (third generation) มีการใส่สารลดแรงตึงผิว (surface active agent) เพิ่มเข้าไปในระบบเพื่อต้องการให้อัตราการละลายของตัวยาเพิ่มขึ้นและทำให้ระบบผสมเข้ากันได้ดีขึ้น และในระยะสี่ (fourth generation) เป็นการปรับหลักการโดยการเปลี่ยนไปใช้ตัวพาที่ละลายน้ำได้น้อยร่วมกับตัวยาที่ละลายน้ำได้ดีเพื่อเป็นการชะลอการปลดปล่อยตัวยาออกจากกระบบ ทำให้ตำรับปลดปล่อยตัวยาได้นานขึ้น (10-12)

กลไกการเพิ่มอัตราการละลายของระบบกระจายตัวของแข็งเกิดจากการที่ตัวยาอยู่ในรูปอสัณฐานและมีอนุภาคขนาดเล็กลงเมื่อเทียบกับผงยาเริ่มต้น โดยเฉพาะเมื่อสามารถกระจายตัวยาให้อยู่ในระดับโมเลกุลได้ ความสามารถในการเปียก (wettability) ของตัวยาเพิ่มขึ้นจากการส่งเสริมของตัวพากลุ่มพอลิเมอร์ที่ละลายน้ำได้ดีที่ล้อมรอบอนุภาคตัว

ยา นอกจากนี้ตัวพาที่มีประสิทธิภาพและอันตรกิริยาระหว่างตัวยากับตัวพากลุ่มพอลิเมอร์ยังสามารถป้องกันไม่ให้อนุภาคตัวยาเคลื่อนเข้ามารวมตัวกันจนกลับเป็นผลึกอีกครั้ง (recrystallization) ได้ อย่างไรก็ตามพบว่าปัญหาสำคัญของระบบกระจายตัวของแข็งอยู่ที่ตัวารูปอสัณฐานอาจเปลี่ยนแปลงไปเป็นรูปผลึกได้จนทำให้มีอัตราการละลายลดลง ซึ่งส่งผลเสียต่อประสิทธิภาพในการรักษา ซึ่งเกิดจากตัวพากลุ่มพอลิเมอร์ส่วนใหญ่ที่มีความไวต่อความร้อนและความชื้น เมื่อเกิดการดูดความชื้นจะทำให้ระบบเกิดการแยกตัว (phase separation) อุณหภูมิเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้ว (glass transition temperature) ลดลง จนทำให้ตัวารูปอสัณฐานเกิดการกลับเป็นผลึกได้ในที่สุด นอกจากนี้การใช้พอลิเมอร์ในสัดส่วนสูงอาจทำให้ตำรับมีความหนืดเหนียวและมีปริมาตรมากจนเกิดปัญหาในการตอกเป็นยาเม็ดและบรรจุลงในแคปซูลได้ยาก (10-12)

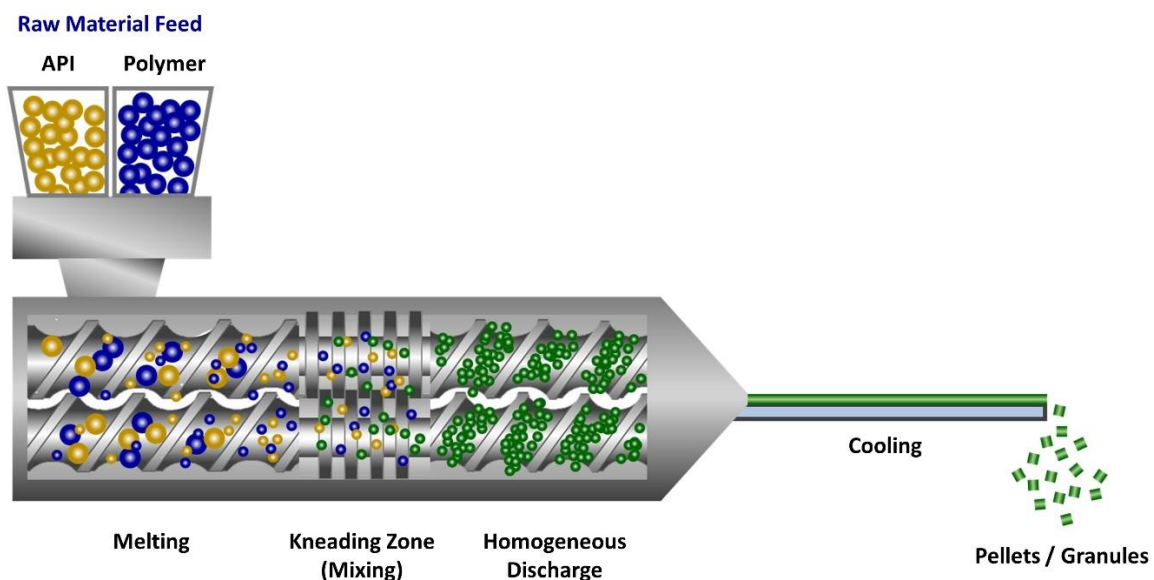
หลักการเตรียมระบบกระจายตัวของแข็ง

หลักการเตรียมระบบกระจายตัวของแข็งทำได้โดยการทำให้ตัวยาและตัวพาสวมรวมกันอยู่ในระดับโมเลกุลก่อน เช่น การใช้ความร้อนหลอมสารทั้งสองร่วมกัน การใช้ตัวทำละลายเพื่อละลายสารทั้งสองร่วมกัน จากนั้นจึงทำให้ระบบกลับมาเป็นของแข็งอีกครั้งด้วยวิธีการที่เหมาะสม โดยทั่วไปแบ่งการเตรียมระบบกระจายตัวของแข็งเป็น 3 วิธี ได้แก่ การหลอมการใช้ตัวทำละลาย และการหลอมร่วมกับการใช้ตัวทำละลาย (10-13)

เทคนิคการหลอม (melting technique) เตรียมโดยใช้ความร้อนหลอมตัวยาและตัวพาให้ผสมเข้ากัน แล้วปล่อยให้ระบบเย็นลงเพื่อให้กลับมาเป็นของแข็งอีกครั้ง อุณหภูมิที่ใช้ในการหลอมไม่ควรสูงจนทำให้ตัวยาและตัวพาเกิดการเสื่อมสลาย ดังนั้นตัวพาที่ใช้เทคนิคนี้จึงควรมีจุดหลอมเหลวไม่สูงมากนัก เช่น

พอลิเอทิลีนไกลคอล (polyethylene glycol, PEG) ที่มีจุดหลอมเหลวประมาณ 60-70 องศาเซลเซียส ซึ่งตัวพาที่หลอมเหลวแล้วบางชนิดอาจทำหน้าที่เป็นเหมือนตัวทำละลายของตัวยาได้ด้วย ทำให้ไม่ต้องใช้อุณหภูมิในการเตรียมที่สูงกว่าจุดหลอมเหลวของตัวยา การเตรียมด้วยเทคนิคการหลอมมีจุดเด่นที่ไม่ต้องใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ ทำให้ไม่สิ้นเปลืองและไม่มีตัวทำละลายอินทรีย์หลงเหลือในตำรับซึ่งอาจก่อพิษกับผู้บริโภค แต่ต้องคำนึงถึงสมบัติของตัวพาและตัวยาเมื่อสัมผัสกับความร้อนดังที่กล่าวมาแล้ว และตัวยากับตัวพาควรผสมเข้ากันได้เป็นเนื้อเดียวเมื่อเกิดการหลอม เครื่องมือที่อาศัยหลักการหลอมในการผลิตระบบกระจายตัวของแข็งที่นิยมใช้ และสามารถผลิตในระดับ

อุตสาหกรรมได้ ได้แก่ เครื่องหลอมร้อนและอัดรีด (hot-melt extruder) (รูปที่ 2) ซึ่งประยุกต์จากเครื่องผลิตพลาสติก โดยตัวยาและตัวพาจะถูกนำเข้าไปในเครื่องที่สามารถตั้งอุณหภูมิได้ ภายในเครื่องจะมีสกรู (screw) เพื่อบดอัดตัวยาและตัวพาที่หลอมแล้วให้ผสมเข้ากัน ก่อนถูกรีดผ่านออกมาเป็นเส้นพร้อมกับทำให้ระบบเย็นตัวลงเป็นของแข็ง⁽¹²⁻¹⁴⁾ ซึ่งสามารถปรับเปลี่ยนลักษณะของผลิตภัณฑ์สุดท้ายจากเส้นเป็นแท่งสั้นหรือแกรนูลที่มีขนาดตามต้องการได้ขึ้นกับการตัดแปลงอุปกรณ์ ก่อนนำผลิตภัณฑ์ที่ได้ไปบรรจุแคปซูลหรือตอกเป็นยาเม็ดต่อไปได้ ตัวอย่างตำรับระบบกระจายตัวของแข็งที่ผลิตด้วยเทคนิคการหลอมแสดงในตารางที่ 3



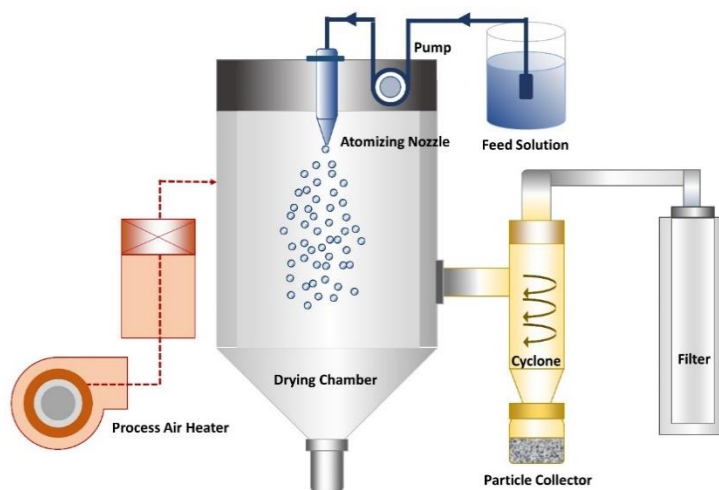
รูปที่ 2 เครื่องหลอมและรีดร้อนแบบสกรูคู่ (twin screw hot-melt extruder)⁽¹⁴⁾

เทคนิคการใช้ตัวทำละลาย (solvent technique) ทำโดยการละลายตัวยาและตัวพาในตัวทำละลายที่สามารถละลายสารทั้งสองได้ แล้วจึงกำจัดตัวทำละลายด้วยวิธีที่เหมาะสม ดังนั้นควรเลือกตัวทำละลายที่สามารถละลายตัวยาและตัวพาได้ดี ไม่เป็นพิษ และสามารถกำจัดออกได้ง่าย ข้อดีของเทคนิคนี้อยู่ที่ตัวยาและตัวพาไม่จำเป็นต้องสัมผัสกับอุณหภูมิสูงเป็น

ระยะเวลานาน ทำให้ตัวยาและตัวพามีโอกาสเกิดการเสื่อมสลายได้น้อยกว่า แต่เนื่องจากต้องใช้ตัวทำละลาย จึงทำให้มีต้นทุนสูงและอาจหลงเหลืออยู่ในผลิตภัณฑ์สุดท้ายซึ่งอาจเป็นพิษและส่งผลกระทบต่อความปลอดภัยของตำรับได้ วิธีการที่ใช้ในการกำจัดตัวทำละลาย เช่น การพ่นแห้ง (spray drying) การทำแห้งด้วยสุญญากาศ (vacuum drying) การทำแห้งเยือกแข็ง (freeze

drying) การใช้ของเหลววิกฤตยิ่งยวดเป็นตัวดำเนินการละลาย (supercritical anti-solvent technique) โดยการพ่นแห้งเป็นเทคนิคที่นิยมใช้เนื่องจากสามารถขยายกำลังการผลิตได้ง่าย ผลิตได้ต่อเนื่อง ได้ผลผลิตสูง เตรียมผลิตภัณฑ์ได้รวดเร็ว และกำหนดลักษณะของผลิตภัณฑ์ที่ต้องการได้จากการกำหนดพารามิเตอร์ของกระบวนการพ่นแห้ง ซึ่งการพ่นแห้งด้วยเครื่องพ่นแห้ง (spray dryer) (รูปที่ 3) เป็นการพ่นสารละลายของตัวยาและตัวพาผ่านหัวพ่น (spray nozzle) เกิดเป็นละอองฝอยขนาดเล็กที่มีพื้นที่ผิวสูงเข้าสู่ chamber ที่สามารถกำหนดอุณหภูมิให้สูงเพื่อเร่งการระเหยของตัวทำละลายได้ เมื่อตัวทำละลายระเหยออกอย่างรวดเร็วจากละอองฝอยจึงเหลือเป็นอนุภาคขนาดเล็กของตัวยาผสมกับตัวพา ซึ่งอนุภาคจะถูกระบบลมดูดเข้าสู่ส่วนกักเก็บอนุภาคต่อไป สามารถเตรียมได้อนุภาคขนาดเล็กและมีขนาดสม่ำเสมอ ตัวยามักอยู่ในรูปอสัณฐาน เนื่องจากการกลับเป็นของแข็งเกิดอย่างรวดเร็วและมีตัวพาพอลิเมอร์ช่วยป้องกันการสร้างผลึก สมบัติทางกายภาพรวมทั้งขนาดของอนุภาคที่เตรียมได้ขึ้นกับพารามิเตอร์ของกระบวนการพ่นแห้ง เช่น ความเข้มข้นของตัวยาและตัวพาในสารละลาย อุณหภูมิในการทำแห้ง อัตราการพ่นสารละลาย (12, 15) นอกจากนี้วิธีการพ่นแห้งแล้ว อาจใช้ตัวทำละลายในการเตรียมระบบ

กระจายตัวของแข็งด้วยเทคนิคการตกตะกอนร่วม (co-precipitation) ได้ด้วย โดยเตรียมสารละลายของตัวยาและตัวพาก่อนแล้วเติมตัวดำเนินการละลาย (anti-solvent) ซึ่งเป็นของเหลวที่ไม่สามารถละลายตัวยาและตัวพาได้ แต่สามารถผสมเป็นเนื้อเดียวกับตัวทำละลายของตัวยาและตัวพาได้ ตัวอย่างเช่น การเติมน้ำลงในสารละลายของตัวยาและตัวพาที่ละลายอยู่ในเอทานอล การเติมตัวดำเนินการละลายจะทำให้ตัวยาและตัวพาทกตะกอนออกมาพร้อมกัน จากนั้นจึงใช้วิธีที่เหมาะสมในการกำจัดตัวทำละลายและตัวดำเนินการละลายต่อไป (11, 12) ตัวอย่างตำรับระบบกระจายตัวของแข็งที่ผลิตด้วยเทคนิคการใช้ตัวทำละลายที่ออกจำหน่ายแสดงในตารางที่ 3 นอกจากนี้อาจใช้ทั้งเทคนิคการหลอมและการใช้ตัวทำละลายร่วมกันในการเตรียมระบบกระจายตัวของแข็งได้ โดยเตรียมสารละลายของตัวยาในตัวทำละลายที่เหมาะสมและนำไปผสมกับพอลิเมอร์ที่หลอมเหลว จากนั้นจึงกำจัดตัวทำละลายและทำให้ระบบเย็นตัวลงเป็นของแข็ง เทคนิคนี้ทำให้ตัวยาผสมเข้ากับตัวพาง่ายขึ้นและสามารถปรับลดอุณหภูมิที่ใช้ในการเตรียมได้ วิธีการเตรียมระบบกระจายตัวของแข็งด้วยเทคนิคต่างๆ รวบรวมไว้ในรูปที่ 4

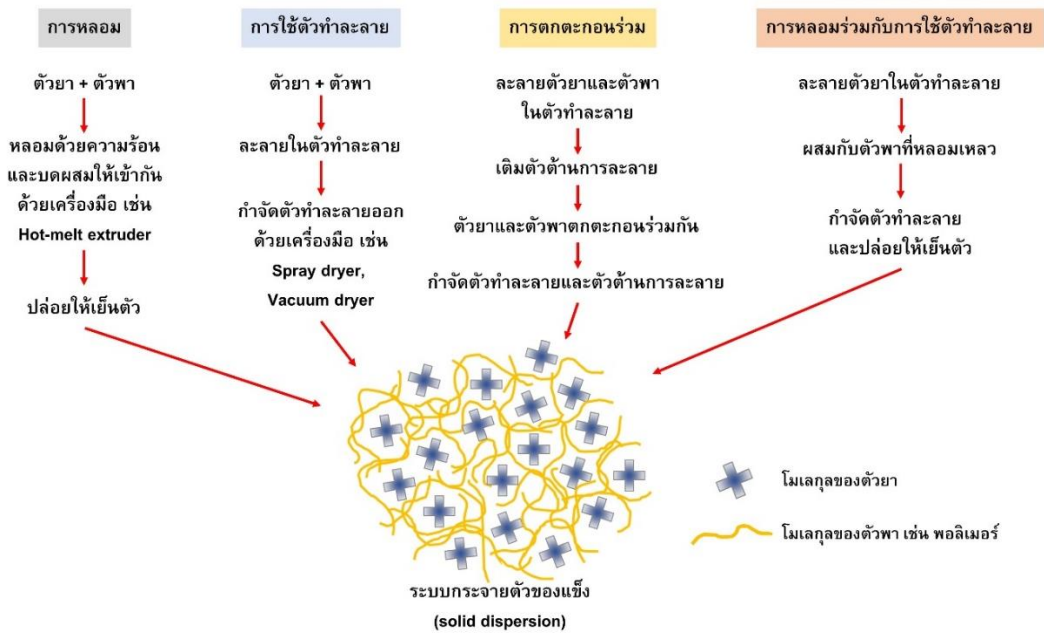


รูปที่ 3 เครื่องพ่นแห้ง (spray dryer) (15)

ตารางที่ 3 ตัวอย่างตำรับยาที่เตรียมในรูประบบกระจายตัวของแข็งที่ออกจำหน่ายในช่วง 10 ปี⁽¹³⁾

ชื่อการค้า	ตัวยาสําคัญ	เทคนิค	ตัวพา	ผู้ผลิต	ปีที่รับรอง
Kalydeco®	Ivacaftor	Spray drying	HPMCAS	Vertex	2012
Noxafil®	Posaconazole	Melt extrusion	HPMCAS	Merck	2013
Harvoni®	Ledipasvir / Sofosbuvir	Spray drying	Co-povidone	Gilead Sciences	2014
ViekiraXR™	Dasabuvir / Ombitasvir / Paritaprevir / Ritonavir	Melt extrusion	Co-povidone	AbbVie	2014
Epclusa®	Sofosbuvir / Velpatasvir	Spray drying	Co-povidone	Gilead Sciences	2016
Orkambi®	Lumacaftor / Ivacaftor	Spray drying	HPMCAS / Povidone	Vertex	2016
Veneloxa®	Venetoclax	Melt extrusion	Co-povidone	AbbVie	2016
Zepatier®	Elbasvir / Grazoprevir	Spray drying	Vitamin E polyethylene glycol succinate, Co-povidone, HPMC	Merck	2016
Stivarga®	Regorafenib	Solvent evaporation	Povidone	Bayer	2017
Mavyret™	Glecaprevir / Pibrentasvir	Melt extrusion	HPMC, Co-povidone	AbbVie	2017
Lynparza®	Olaparib	Melt extrusion	Co-povidone	AstraZeneca	2018
Erleada®	Apalutamide	Spray drying	HPMCAS	Janssen	2018
Trikafta®	Elexacaftor (crystalline) / Ivacaftor / Tezacaftor	Spray drying	HPMC, HPMCAS	Vertex	2019
Symdeko®	Tezacaftor / Ivacaftor	Spray drying	HPMC, HPMCAS	Vertex	2019
Braftovi®	Encorafenib	Melt extrusion	Co-povidone, Poloxamer 188	Pfizer	2020
Oriahnn™	Elagolix / Estradiol / Norethindrone acetate	Melt extrusion	Co-povidone, HPMC	AbbVie	2020

หมายเหตุ HPMC: Hypromellose, HPMCAS: Hypromellose acetate succinate



รูปที่ 4 วิธีการเตรียมระบบกระจายตัวของแข็งด้วยเทคนิคต่างๆ (10-12)

ผลึกร่วม (cocrystal)

ผลึกร่วมเป็นผลึกที่ประกอบด้วยโมเลกุลที่แตกต่างกันสองชนิดขึ้นไป โดยทั่วไปแล้วโมเลกุลหนึ่งเป็นตัวยาสสำคัญและอีกโมเลกุลหนึ่งเรียกว่าโคฟอร์มเมอร์ (coformer หรือ cocrystal former) ซึ่งทั้งสองโมเลกุลอยู่ในโครงสร้างผลึก (crystal lattice) เดียวกัน องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (USFDA) พิจารณาว่าผลึกร่วมมีสมบัติคล้ายกับพหุสัณฐานใหม่ของตัวยานั้น ซึ่งผู้ผลิตต้องแสดงข้อมูลเกี่ยวกับกระบวนการผลิตและความปลอดภัยของผลึกร่วมก่อนเพื่อขออนุญาตทำการทดสอบทางคลินิกและดำเนินการพัฒนาตำรับยาในขั้นถัดไป (16) ผลึกร่วมประกอบด้วยตัวยาสและโคฟอร์มเมอร์ที่ทำปฏิกิริยากันเกิดเป็นโครงสร้างผลึกใหม่ที่ต่างไปจากตัวยาสและโคฟอร์มเมอร์ตั้งต้น โดยหลักการเตรียมจะพิจารณาจากหมู่ฟังก์ชันของตัวยาสและโคฟอร์มเมอร์ที่มีแนวโน้มสร้างพันธะไฮโดรเจนระหว่างกัน

ได้ เช่น ตัวยาสและโคฟอร์มเมอร์ที่มีหมู่คาร์บอกซิล (carboxylic group, $-COOH$) หมู่ไฮดรอกซิล (hydroxyl group, $-OH$) หมู่เอไมด์ (amide, $-CONH_2$) หมู่เอมีน (amine, $-NH_2$) ทั้งนี้ อาจพิจารณาร่วมกับค่าคงที่การแตกตัว (dissociation constant, pK_a) ของตัวยาสและโคฟอร์มเมอร์ ซึ่งถ้าค่า pK_a ของสารทั้งสองต่างกันน้อยกว่า 1 จะมีแนวโน้มเกิดเป็นผลึกร่วม แต่ถ้ามากกว่าหรือเท่ากับ 1 จะมีแนวโน้มเกิดเป็นรูปเกลือ (salt formation) นอกจากนี้ อาจพิจารณาจากพารามิเตอร์ที่สัมพันธ์กับการละลาย เช่น Hansen solubility parameter ของตัวยาสและโคฟอร์มเมอร์ที่ควรมีค่าใกล้เคียงกันจึงจะมีแนวโน้มเกิดการสร้างผลึกร่วมได้ รวมทั้งมีการใช้โปรแกรมคำนวณเพื่อศึกษาแนวโน้มการเกิดผลึกร่วมโดยพิจารณาจากค่าเอนทัลปี (enthalpy) ของตัวยาสและโคฟอร์มเมอร์เทียบกับระบบของสารผสมอีกด้วย (16-21)

วิธีการเตรียมผลึกร่วม

ตัวยาหนึ่งชนิดอาจเกิดผลึกร่วมได้กับโคพอลิเมอร์หลายชนิด และผลึกร่วมชนิดหนึ่งสามารถเตรียมได้จากหลายวิธี การเตรียมผลึกร่วมแบ่งออกเป็น 2 เทคนิคหลัก ได้แก่ การเตรียมในรูปแบบของแข็ง (solid-state based technique) และการเตรียมผ่านรูปแบบสารละลาย (solution based technique) (16, 19-21)

การเตรียมในรูปแบบของแข็งส่วนใหญ่อาศัยแรงกลจากการบดผสมตัวยาและโคพอลิเมอร์ให้เข้ากัน ผลึกร่วมบางชนิดเกิดขึ้นได้เพียงแค่สารทั้งสองสัมผัสกัน บางชนิดต้องอาศัยการบดแห้ง (dry grinding) บางชนิดอาจต้องเติมตัวทำละลายที่เหมาะสมจำนวนเล็กน้อยระหว่างการบด (solvent drop grinding) ขณะที่บางชนิดต้องบดผสมด้วยเครื่องมือที่มีประสิทธิภาพเพียงพอ การใช้เทคนิคการหลอมและรีดร้อนด้วยเครื่องหลอมและรีดร้อน (hot-melt extruder) (รูปที่ 2) เป็นเทคนิคหนึ่งที่ใช้ผลิตผลึกร่วมได้ โดยใช้หลักการหลอมร่วมกันระหว่างตัวยากับโคพอลิเมอร์คลุกเคล้าให้เข้ากันเป็นเนื้อเดียว ก่อนถูกรีดออกจากเครื่องให้มีรูปร่างตามต้องการ ทั้งนี้อาจมีการผสมพอลิเมอร์เพื่อลดความเหนียวของสารผสมที่หลอมเหลว ทำให้สามารถหลอมรีดผ่านเครื่องมือได้ง่าย และช่วยลดการสึกกร่อนของเครื่องมือ การเตรียมผลึกร่วมด้วยเทคนิคนี้มีปัจจัยที่ส่งผลกับสมบัติทางกายภาพ ความคงสภาพและปริมาณผลผลิตของผลึกร่วมที่เตรียมได้หลายปัจจัย ตัวอย่างเช่น อุณหภูมิ ความเร็วรอบของสกรู ชนิดของพอลิเมอร์ โดยพบว่าอุณหภูมิระหว่างการผลิตต้องสูงกว่าจุดหลอมเหลวของส่วนผสมยูเทคติกระหว่างตัวยาและโคพอลิเมอร์จึงจะเตรียมได้ผลึกร่วมที่สมบูรณ์ มีตัวยาตั้งต้นเหลือปนอยู่ปริมาณน้อย และพอลิเมอร์ที่มีสมบัติกึ่งผลึก (semicrystalline

polymer) เช่น poloxamer 407 ช่วยให้ผลึกร่วมมีความคงสภาพได้ดีกว่าการใช้พอลิเมอร์ที่มีสมบัติอสัณฐาน (16, 19-21)

การเตรียมผลึกร่วมผ่านการเตรียมเป็นสารละลายสามารถทำได้หลายเทคนิค เช่น การละลายตัวยาและโคพอลิเมอร์ในตัวทำละลายที่ทั้งคู่สามารถละลายได้ก่อนระเหยตัวทำละลายออกข้างบนเกิดการสร้างผลึกร่วม (evaporative crystallization) การละลายตัวยาและโคพอลิเมอร์ในตัวทำละลายที่อุณหภูมิสูงแล้วทำให้ระบบเย็นลงจนผลึกร่วมตกตะกอนลงมา (cooling crystallization) การเติมโคพอลิเมอร์ลงในสารละลายอิ่มตัวของตัวยาเพื่อกระตุ้นการสร้างผลึกร่วม (reaction crystallization) นอกจากนี้มีการศึกษาการเตรียมผลึกร่วมด้วยเทคนิคอื่นอีก เช่น การใช้ของเหลววิกฤตยิ่งยวดของคาร์บอนไดออกไซด์ (supercritical fluid CO₂) เพื่อทำหน้าที่เป็นตัวทำละลายของตัวยาและโคพอลิเมอร์ ก่อนทำการลดความดันของระบบเพื่อเปลี่ยนคาร์บอนไดออกไซด์กลับเป็นก๊าซและสารตั้งต้นทั้งสองเกิดจับกันสร้างเป็นผลึกร่วมซึ่งเรียกว่าเทคนิค rapid expansion supercritical solvents หรือใช้ของเหลววิกฤตยิ่งยวดเป็นตัวดำเนินการละลายเพื่อช่วยดึงเอาตัวทำละลายอินทรีย์ที่ละลายตัวยาและโคพอลิเมอร์อยู่ ออกจากระบบจนเกิดเป็นผลึกร่วมซึ่งเรียกว่าเทคนิค supercritical antisolvent cocrystallization อย่างไรก็ตามยังมีการศึกษาการเตรียมผลึกร่วมด้วยเทคนิคอื่นอีก เช่น laser irradiation, resonance acoustic mixing, electrospray technology ซึ่งมีความน่าสนใจและอาจใช้ในการผลิตระดับอุตสาหกรรมได้ในอนาคต (16, 19-21) ตัวอย่างผลึกร่วมที่เตรียมด้วยเทคนิคต่างๆแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ตัวอย่างผลึกร่วมที่เตรียมด้วยเทคนิคต่างๆ (21)

ตัวยา	โคฟอร์มเมอร์	วิธีการเตรียมผลึกร่วม
Fenofibrate	Nicotinamide	Solvent cocrystallization
Simvastatin	Nicotinamide	Solvent evaporation
Simvastatin	Malic acid	Liquid assisted grinding
Simvastatin	Aspartame	Slurry
Carbamazepine	Nicotinamide	Hot-melt extrusion
Carbamazepine	Succinic acid	Solvent-drop grinding method
Theophylline	Acesulfame, Saccharin	Solvent-drop grinding method
Efavirenz	Fumaric acid	Neat grinding method
Felodipine	Xylitol	Wet co-grinding
Paracetamol	Caffeine	Dry grinding, Liquid assisted grinding, Solvent evaporation, anti-solvent addition

ประโยชน์และข้อจำกัดของผลึกร่วม

การเตรียมผลึกร่วมสามารถปรับปรุงสมบัติการละลายของตัวยาได้ ตัวอย่างเช่น ผลึกร่วมของตัวยา simvastatin กับ nicotinamide, ตัวยา efavirenz กับ oxalic acid dihydrate และ citric acid monohydrate, ตัวยา paclitaxel กับ naringin, ตัวยา etravirine กับ tartaric acid (16, 21) นอกจากการปรับปรุงสมบัติการละลายแล้วการเตรียมผลึกร่วมอาจช่วยปรับปรุงสมบัติอื่นของตัวยาได้ เช่น การเตรียมผลึกร่วมของ paracetamol กับ caffeine, oxalic acid และ trimethylglycine ทำให้ตัวยามีสมบัติการตกอัด (compaction behavior) ดีขึ้น (21) ผลึกร่วมของ ketoconazole กับ p-amino benzoic acid แสดงชีวประสิทธิผลดีขึ้นเมื่อให้ทางการรับประทานในการศึกษาที่หนูทดลอง ผลึกร่วมของ 5-fluorouracil กับ nicotinamide สามารถถูกดูดซึมดีขึ้นและมีชีวประสิทธิผลดีกว่าตัวยาตั้งต้น (16) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการเตรียมผลึกร่วมเพื่อปรับปรุงสมบัติอื่น เช่น ความคงสภาพ, การกลบรสชาติ (16, 20, 21)

เนื่องจากผลึกร่วมเกิดจากการนำตัวยาสำคัญมาเกิดปฏิกิริยากับโคฟอร์มเมอร์ผ่านการสร้างพันธะระหว่างโมเลกุล พันธะที่เกิดขึ้นต้องแข็งแรงพอเพื่อให้ผลึกร่วมมีความคงสภาพเมื่ออยู่ในรูปของแข็งและพันธะดังกล่าวควรแตกออกเมื่อผลึกร่วมเกิดการละลายเพื่อปลดปล่อยตัวยาสำคัญให้แสดงฤทธิ์ได้ การเติมสารบางชนิดลงไปในระหว่างการเตรียมผลึกร่วมหรือเมื่อนำผลึกร่วมไปตั้งตำรับอาจส่งผลกระทบต่อความคงสภาพของผลึกร่วมได้ ตัวอย่างเช่น มีการศึกษาพบว่าการใช้ magnesium stearate ในการเตรียมยาเม็ดของผลึกร่วมระหว่าง caffeine กับ oxalic acid ทำให้ความคงสภาพของผลึกร่วมลดลง (16)

ผลึกร่วมส่วนใหญ่มีค่าการละลายและอัตราการละลายขึ้นกับความเข้มข้นและองค์ประกอบของสารละลายตัวกลาง โดยเฉพาะผลึกร่วมที่ใช้โคฟอร์มเมอร์ที่มีสมบัติเป็นกรดหรือเบสหรือสามารถแตกตัวได้เมื่อสารละลายมีความเป็นกรดต่าง (pH) เหมาะสม ดังนั้นการละลายของผลึกร่วมจึงอาจไม่เป็นไปตามที่ต้องการเมื่ออยู่ในระบบทางเดินอาหารที่ค่าความเป็นกรดต่างมีการเปลี่ยนแปลงได้ตลอดเวลา

จากผลทางสรีรวิทยาและอาหารที่รับประทาน ทำให้ไม่สามารถสร้าง in vitro-in vivo correlation ได้นอกจากนี้พบว่าองค์ประกอบในสารละลายตัวกลางที่มีผลสำคัญกับการละลายของผลึกร่วมคือสารช่วยละลาย (solubilizing agent) มีการศึกษาพบว่าสารช่วยละลายบางชนิดมีความสามารถในการช่วยละลายตัวยาตั้งต้นได้ดีกว่าตัวยาในผลึกร่วม นอกจากนี้การขยายกำลังการผลิต (scale-up) ก็เป็นประเด็นสำคัญข้อหนึ่งเมื่อต้องการผลิตเชิงพาณิชย์⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

ปัจจุบันมีตำรับยาที่ใช้เทคนิคผลึกร่วมออกจำหน่ายแล้ว ได้แก่ Suglat[®], Entresto[®] และ Steglatro[®] โดย Suglat[®] เป็นผลึกร่วมระหว่างตัวยา ipragliflozin (sodium-glucose co-transporter 2) กับ L-proline ซึ่งเป็นกรดอะมิโนชนิดหนึ่ง ตำรับนี้ออกจำหน่ายในญี่ปุ่นสำหรับใช้ในผู้ป่วยเบาหวาน ตำรับ Entresto[®] เป็นผลึกร่วมระหว่างตัวยา 2 ชนิด ได้แก่ valsartan (angiotensin receptor inhibitor) และ sacubitril (neprilysin inhibitor) จากบริษัทนอร์วาติส สำหรับใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวแบบเรื้อรัง (chronic congestive cardiac failure) ตำรับ Steglatro[®] เป็นผลึกร่วมระหว่างตัวยา ertugliflozin (sodium-glucose co-transporter 2) กับ L-pyroglyutamic acid ใช้ในผู้ป่วยเบาหวาน ซึ่งเป็นตำรับที่พัฒนาร่วมกันระหว่างบริษัทไฟเซอร์และเมอร์ค นอกจากนี้ยังมีผลึกร่วมที่อยู่ระหว่างการทำการศึกษาก่อนการผลิตและจำหน่ายอีกหลายตำรับ^(16, 20)

อสัณฐานร่วม (co-amorphous)

รูปแบบอสัณฐานร่วมเป็นเทคนิคใหม่ในการเตรียมตำรับเพื่อเพิ่มอัตราการละลายของตัวยา โดยเป็นเทคนิคที่กำลังได้รับความสนใจและมีการศึกษาเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง^(2, 6, 9) รูปแบบนี้ทั้งตัวยาและโคพอร์มเมอร์ผสมรวมกันในรูปอสัณฐานและเกิดอันตรกิริยาระหว่างโมเลกุล (molecular interaction)

แบบใดแบบหนึ่งระหว่างกัน เช่น พันธะไฮโดรเจน แรงวันเตอร์วาลส์ โดยโคพอร์มเมอร์อาจเป็นตัวยาอีกชนิดหนึ่งหรือเป็นสารที่ละลายน้ำได้ดี เช่น กลุ่มกรดคาร์บอกซิลิก กรดอะมิโน รูปแบบอสัณฐานร่วมอาจจัดอยู่ในระบบกระจายตัวของแข็งที่ตัวพาไม่ใช่พอลิเมอร์ (non-polymeric solid dispersion) การใช้โคพอร์มเมอร์ซึ่งเป็นตัวพาที่มีมวลโมเลกุลต่ำเมื่อเทียบกับกลุ่มพอลิเมอร์มีจุดเด่นที่สามารถใช้ในปริมาณน้อยกว่า ทำให้ไม่กินพื้นที่หรือมีปริมาตรโดยรวมต่ำกว่าและมีความไวต่อความชื้นน้อยกว่าการใช้ตัวพากลุ่มพอลิเมอร์ โดยพบว่าอันตรกิริยาระหว่างตัวยาและโคพอร์มเมอร์มีบทบาทสำคัญทั้งในด้านการเพิ่มอัตราการละลายและการทำให้ตำรับมีความคงสภาพหรือการป้องกันการกลับเป็นผลึกของตัวยา อย่างไรก็ตามเมื่อระบบอสัณฐานร่วมเกิดการละลายอาจทำให้พันธะระหว่างตัวยากับโคพอร์มเมอร์แตกออกจนเกิดสภาวะอิมตัวยิววดของตัวยาในสารละลาย แล้วตัวยาอาจกลับตกผลึกใหม่ได้เช่นกัน^(2, 9)

อสัณฐานร่วมอาจประกอบด้วยตัวยาและใช้โคพอร์มเมอร์เป็นตัวยาอีกชนิดหนึ่ง ซึ่งในทางปฏิบัติควรคำนึงถึงข้อบ่งใช้ของยาที่สามารถใช้ร่วมกันได้อย่างเหมาะสมด้วย ตัวอย่างตำรับที่มีการทำการศึกษาคือ การเตรียม cimetidine คู่กับ naproxen โดย cimetidine มีผลป้องกันอาการข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารที่เกิดจาก naproxen (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) ได้ การเตรียม simvastatin คู่กับ glipizide ซึ่งเป็นตัวยาที่มักให้คู่กันในผู้ป่วยโรคเรื้อรังบางราย อย่างไรก็ตามการเลือกตัวยาสองชนิดที่มีสมบัติที่เหมาะสมทั้งด้านข้อบ่งใช้ สมบัติการละลายและแนวโน้มการเกิดอันตรกิริยาระหว่างกันเพื่อเตรียมเป็นระบบอสัณฐานร่วมนั้นทำได้ยาก จึงมีการศึกษาการใช้โคพอร์มเมอร์กลุ่มอื่นเพิ่มขึ้น ได้แก่ กลุ่มกรดคาร์บอกซิลิก เช่น citric acid, tartaric acid และกลุ่มกรดอะมิโน เช่น tryptophan, leucine,

proline ซึ่งเป็นกลุ่มสารที่ค่อนข้างปลอดภัย ละลายน้ำได้ดี มีแนวโน้มเกิดอันตรกิริยาระหว่างโมเลกุลกับตัวยาได้ และยังพิจารณาความเป็นไปได้ของการใช้กรดอะมิโนเพื่อส่งเสริม drug-receptor interaction บริเวณ binding site ที่ตำแหน่งเป้าหมายด้วย (2, 9, 22)

วิธีการเตรียมอสัณฐานร่วม

วิธีการเตรียมอสัณฐานร่วมแบ่งได้ 3 วิธี ได้แก่ การใช้ความร้อน การใช้ตัวทำละลาย และการบด ซึ่งการใช้ความร้อนและการใช้ตัวทำละลายเป็นวิธีที่ใช้หลักการเกี่ยวกับการเตรียมระบบกระจายตัวของแข็ง กล่าวคือเป็นการผสมตัวยาและโคพอร์มเมอร์ให้เข้ากันและเปลี่ยนให้อยู่ในระดับโมเลกุลโดยใช้ความร้อนในการหลอมหรือการทำละลายด้วยตัวทำละลายที่เหมาะสมก่อนจะเปลี่ยนให้กลับมาอยู่ในรูปแบบของแข็งอย่างรวดเร็วเพื่อป้องกันการจัดเรียงตัวกันจนเกิดเป็นผลึก ตัวอย่างเช่น การทำให้ตัวอย่างที่หลอมเหลวเกิดการเย็นตัวอย่างรวดเร็ว (quench cooling) การกำจัดตัวทำละลายในสารละลายออกอย่างรวดเร็วด้วยการพ่นแห้ง (spray drying) อย่างไรก็ตามพบว่าเทคนิคการหลอมและรีดร้อนนั้นไม่เหมาะสมกับการผลิตอสัณฐานร่วมที่ใช้กรดอะมิโนเป็นโคพอร์มเมอร์เนื่องจากกรดอะมิโนอาจเสื่อมสภาพได้ที่อุณหภูมิสูงและตัวยาอาจไม่สามารถเปลี่ยนเป็นรูปอสัณฐานได้อย่างสมบูรณ์ (9, 22, 23)

การบด (milling) จัดเป็นวิธีหลักและน่าสนใจในการเตรียมอสัณฐานร่วม การบดเป็นการใช้แรงกลในการทำลายโครงสร้างผลึกของตัวยาและโคพอร์มเมอร์ วิธีการบดที่เหมาะสมและแรงบดที่มากพอจะสามารถทำลายโครงสร้างผลึกของตัวยาให้กลายเป็นรูปอสัณฐานได้ พารามิเตอร์ที่สำคัญของการบด ได้แก่ ชนิดของเครื่องบด เวลาและอุณหภูมิที่ใช้ในการบด การบดเพื่อเตรียมตัวยารูปอสัณฐานควรบดที่อุณหภูมิต่ำกว่าอุณหภูมิเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้ว (glass

transition temperature, Tg) ของตัวยา เนื่องจากการบดที่อุณหภูมิต่ำกว่าอุณหภูมิเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้วอาจทำให้ตัวยาเปลี่ยนพหุสัณฐาน (polymorphic transition) ได้ ดังนั้นจึงมีการผลิตเครื่องบดที่สามารถตั้งอุณหภูมิให้บดที่อุณหภูมิต่ำ (cryomilling) ข้อดีของวิธีการบดอยู่ที่ตัวยาเกิดการเสื่อมสลายน้อยโดยเฉพาะเมื่อทำการบดที่อุณหภูมิต่ำและการได้ผลผลิตสูง อย่างไรก็ตามวิธีการบดมีข้อจำกัดที่ต้องใช้เครื่องมือที่มีประสิทธิภาพ เช่น เครื่องบดแบบใช้ลูกบอลสั้นสะเทือน (vibrational ball mill) การบดที่ไม่เหมาะสมอาจทำให้ตำรับเปลี่ยนเป็นรูปอสัณฐานไม่สมบูรณ์ทำให้เมื่อเก็บไว้จะมีโอกาสเปลี่ยนกลับเป็นผลึกได้ง่าย นอกจากนี้การบดยังใช้เวลาค่อนข้างมากและไม่สามารถคาดการณ์การเกิดอันตรกิริยาระหว่างตัวยากับโคพอร์มเมอร์ได้ (9, 22, 23) จากจุดเด่นของอสัณฐานร่วมทำให้มีการศึกษาวิธีการเตรียมที่เหมาะสม การนำไปตั้งตำรับและการเพิ่มความคงสภาพของระบบอย่างต่อเนื่อง เพื่อการผลิตในระดับอุตสาหกรรมต่อไป

เทคนิคการวิเคราะห์ตัวอย่างที่มีการปรับสมบัติผลึก

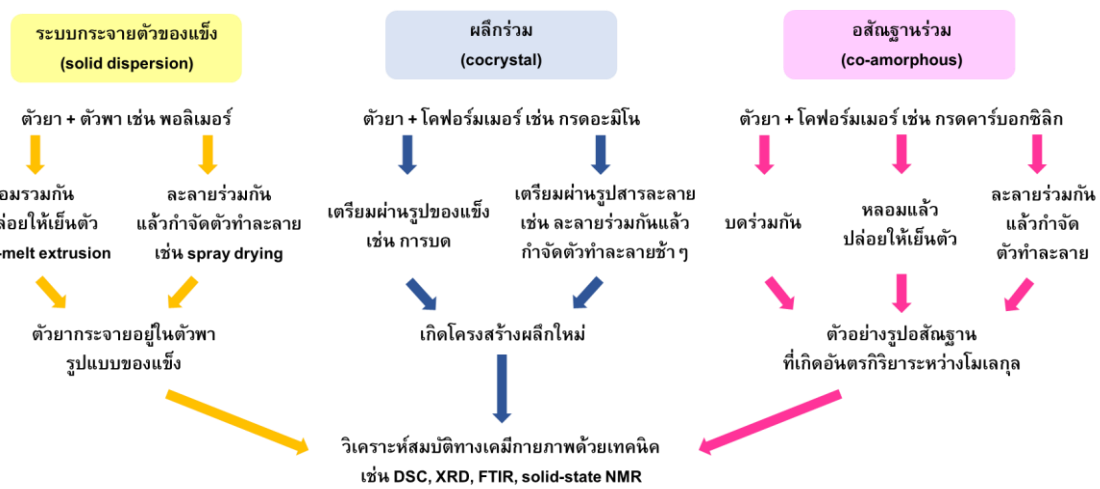
เมื่อตัวยาได้รับการปรับสมบัติผลึกแล้วต้องผ่านการศึกษาศสมบัติทางเคมีกายภาพและความคงสภาพด้วยเทคนิคและแนวทางที่เหมาะสม เพื่อให้มั่นใจว่าสามารถผลิตตัวอย่างที่มีสมบัติตามที่ต้องการได้ เทคนิคการเลี้ยวเบนรังสีเอ็กซ์ (x-ray diffractometry, XRD) เป็นเทคนิคที่สำคัญและนิยมใช้ในการวิเคราะห์สมบัติผลึกของตัวยา (5, 12) สามารถวิเคราะห์ตัวอย่างรูปแบบผง (powder x-ray diffractometry, PXRD) หรือรูปแบบผลึกเดี่ยว (single crystal x-ray diffractometry) ซึ่งสามารถให้ข้อมูลเชิงลึกเกี่ยวกับโครงสร้างผลึกได้ดีกว่ารูปแบบผง การยิงรังสีเอ็กซ์ที่มุมต่างๆเข้าไปตกกระทบกับโครงสร้างภายในของตัวยารูปผลึกจะทำให้เกิดการเลี้ยวเบน โมเลกุลและหน่วยเซลล์ที่แตกต่างกันทำให้เกิดการเลี้ยวเบนที่ไม่เหมือนกัน ซึ่ง

แสดงออกมาเป็นแผนภาพที่แสดงกลุ่มของพีคที่มีลักษณะจำเพาะเรียกว่า diffractogram เทคนิคนี้เป็นเทคนิคสำคัญที่ใช้วิเคราะห์ตัวอย่างที่มีสมบัติพหุสัณฐานและใช้วิเคราะห์ความเป็นผลึก (crystallinity degree) ของตัวอย่างได้ ตัวอย่างรูปอสัณฐานที่สมบูรณ์จะไม่แสดงพีคใดๆใน diffractogram (halo pattern) ดังนั้นเทคนิคนี้จึงใช้วิเคราะห์ความเป็นอสัณฐานของตัวอย่างในระบบกระจายตัวของแข็งและระบบอสัณฐานรวมได้ และใช้ตรวจสอบการเกิดโครงสร้างผลึกใหม่ของระบบผลึกรวมได้ ซึ่งผลึกรวมต้องมี diffractogram ที่แตกต่างจากตัวอย่างตั้งต้นและโคพอร์มเมอร์อย่างชัดเจน ข้อดีของเทคนิค XRD อยู่ที่ใช้ตัวอย่างน้อย ขั้นตอนการวิเคราะห์ไม่ซับซ้อน ไม่ทำลายตัวอย่าง แต่ไม่เหมาะกับการวิเคราะห์ตัวอย่างที่มีความเป็นผลึกต่ำมากกว่าร้อยละ 5 และไม่สามารถให้ข้อมูลเชิงลึกเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีได้^(12, 13) อีกเทคนิคหนึ่งที่สามารถวิเคราะห์สมบัติผลึกของตัวอย่างได้คือ differential scanning calorimetry (DSC) ซึ่งเป็นการวิเคราะห์สมบัติเชิงความร้อน (thermal behavior) โดยการเพิ่มอุณหภูมิให้ตัวอย่างด้วยอัตราเร็วที่สามารถกำหนดได้ อุณหภูมิที่เพิ่มขึ้นหรือพลังงานความร้อนจะทำให้เกิดปรากฏการณ์ต่างๆ เช่น การหลอมเหลว การเกิดผลึกใหม่ และสามารถแปลผลสัมพันธ์กับสมบัติผลึกได้จากการวิเคราะห์ thermogram ซึ่งเป็นกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างอุณหภูมิกับการเปลี่ยนแปลงพลังงานที่เกิดขึ้นที่อุณหภูมิหนึ่ง ตัวอย่างรูปผลึกจะแสดงพีคจุดหลอมเหลวที่ชัดเจนเนื่องจากใช้พลังงานสูง ขณะที่รูปอสัณฐานจะแสดงอุณหภูมิเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้ว เทคนิค DSC สามารถวิเคราะห์พหุสัณฐานของตัวอย่างที่มีจุดหลอมเหลวที่แตกต่างกันชัดเจนได้ จึงใช้วิเคราะห์การเกิดผลึกใหม่ในการเตรียมผลึกรวมได้และใช้ศึกษาการเกิดรูปอสัณฐานของระบบกระจายตัวของแข็งและอสัณฐานรวมได้ นอกจากนี้ DSC ยังใช้ประโยชน์

ในการพิสูจน์เอกลักษณ์จากการวิเคราะห์จุดหลอมเหลว การศึกษาความเข้ากันได้ระหว่างตัวยาและสารช่วยทางเภสัชกรรม (compatibility) และการตรวจสอบความบริสุทธิ์ของตัวอย่างได้ ข้อดีของเทคนิค DSC คือการใช้ตัวอย่างน้อย วิเคราะห์ได้ง่าย รวดเร็ว แต่เป็นเทคนิคที่ทำลายตัวอย่างและมีความไวจำกัด โดยเฉพาะเมื่อปรากฏการณ์ทางความร้อนที่เกิดขึ้นเกิดขึ้นซ้อนทับในบริเวณใกล้เคียงกัน อย่างไรก็ตามปัจจุบันได้มีการพัฒนาเทคนิคเป็น modulated DSC เพื่อหลีกเลี่ยงข้อจำกัดของเทคนิค DSC แบบเดิมแล้ว^(13, 21) นอกจากการวิเคราะห์สมบัติเชิงผลึกของตัวอย่างแล้วยังมีการวิเคราะห์สมบัติอื่นเพิ่มเติม เช่น การตรวจสอบอันตรกิริยาระหว่างตัวยากับโคพอร์มเมอร์ในผลึกรวมและอสัณฐานรวมหรือระหว่างตัวยากับพอลิเมอร์ในระบบกระจายตัวของแข็งโดยใช้เทคนิค Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) ซึ่งสามารถวิเคราะห์หมู่ฟังก์ชันภายในโมเลกุลของตัวอย่างแสดงออกมาเป็น spectrum ที่ประกอบด้วยช่วงพีคตำแหน่งต่างๆที่มีความจำเพาะกับหมู่ฟังก์ชันภายในโมเลกุลนั้น เทคนิค FTIR จึงเหมาะกับการใช้ตรวจสอบอันตรกิริยาระหว่างโมเลกุลและพิสูจน์เอกลักษณ์ของตัวยา อีกทั้งใช้ตรวจสอบความเป็นผลึกและสมบัติพหุสัณฐานได้ เทคนิค FTIR มีข้อดีที่ใช้ตัวอย่างน้อย ไม่ทำลายตัวอย่างและวิเคราะห์ได้ง่าย แต่ต้องระวังความชื้นที่อาจรบกวนผลการวิเคราะห์ได้ นอกจาก FTIRแล้วยังมีการใช้เทคนิค solid-state nuclear magnetic resonance spectroscopy (solid-state NMR) ในการวิเคราะห์อันตรกิริยาระหว่างส่วนประกอบและสมบัติที่สัมพันธ์กับโครงสร้างโมเลกุลของตัวอย่าง เทคนิคนี้มีความไวในการวิเคราะห์สูงกว่าเทคนิค FTIR ใช้ตัวอย่างน้อย แต่เป็นเทคนิคที่มีค่าใช้จ่ายสูง รวมทั้งเทคนิค Raman spectrometry ที่ใช้วิเคราะห์สมบัติเชิงโครงสร้างโมเลกุลได้เช่นกัน ทั้งยังมีจุดเด่นที่ไม่ต้องเตรียมตัวอย่าง ไม่ถูกรบกวนด้วย

ความชื้นและใช้วิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในระหว่างการเตรียมตัวอย่างได้ นอกจากการวิเคราะห์สมบัติผลึกและโครงสร้างโมเลกุลแล้ว ตัวอย่างที่มีการปรับสมบัติผลึกเพื่อปรับปรุงการละลายอาจต้องวิเคราะห์สมบัติทางเคมีกายภาพด้วยเทคนิคอื่นอีก เช่น การวิเคราะห์รูปร่างและลักษณะภายนอกด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (scanning

electron microscopy) การวิเคราะห์สมบัติเชิงอนุภาคศาสตร์ (micromeritics) เช่น ขนาดและการกระจายขนาดอนุภาค สมบัติการไหล รวมทั้งสมบัติการตอกอัด ค่าการละลาย อัตราการละลายและความคงสภาพ เพื่อให้ได้ข้อมูลที่จะเป็นประโยชน์ในการตั้งตำรับเป็นรูปแบบเภสัชภัณฑ์ตามที่ต้องการต่อไป (12, 13, 16)



รูปที่ 5 สรุปหลักการเตรียมระบบกระจายตัวของแข็ง ผลึกร่วมและอสัณฐานร่วม

บทสรุป

สมบัติทางเคมีกายภาพของตัวยาส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพในการรักษาของตำรับยาอย่างชัดเจน โดยเฉพาะการละลายของตัวยาที่มีความเกี่ยวข้องกับเวลาในการออกฤทธิ์และปริมาณที่ถูกดูดซึม ทั้งตัวยาที่มีจำหน่ายแล้วและสารสำคัญที่อยู่ระหว่างการพัฒนาเป็นตัวยาส่งส่วนใหญ่มีปัญหาการละลาย ดังนั้นจึงมีการศึกษาวิธีการปรับปรุงการละลายของตัวยาอย่างต่อเนื่องเพื่อให้ตำรับยานั้นมีประสิทธิภาพสูงสุด การปรับสมบัติผลึกของตัวยาเป็นเทคนิคหนึ่งที่มีการศึกษาอย่างกว้างขวางและสามารถผลิตเป็นตำรับเพื่อออกจำหน่ายได้แล้วจำนวนหนึ่ง โดยเฉพาะการเตรียมตัวยารูปอสัณฐานในระบบกระจายตัวของแข็ง (solid dispersion) และการเตรียมผลึกร่วม (cocrystal)

รวมทั้งการเตรียมอสัณฐานร่วม (co-amorphous) (รูปที่ 5) ซึ่งการปรับสมบัติผลึกของตัวยาต้องคำนึงถึงปัจจัยหลายด้าน ทั้งวิธีการที่เหมาะสม ค่าใช้จ่าย สารเคมีที่ใช้ การนำไปพัฒนาเป็นตำรับ สมบัติอื่นที่อาจได้รับผลกระทบ โดยเฉพาะความคงสภาพของตัวยาดังนั้นจึงต้องค้นคว้าข้อมูลและทำการศึกษาอย่างลึกซึ้ง ร่วมกับการใช้เทคโนโลยีอย่างการใช้ process analytical technology เพื่อการผลิต วิเคราะห์และควบคุมคุณภาพที่เหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

1. Kawabata Y, Wada K, Nakatani M, Yamada S, Onoue S. Formulation design for poorly water-soluble drugs based

- on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications. *Int J Pharm* 2011;420:1-10.
2. Kim DH, Kim YW, Tin YY, Soe MT, Ko BH, Park SJ, et al. Recent technologies for amorphization of poorly water-soluble drugs. *Pharmaceutics* 2021;13:1318.
 3. Rodriguez-Aller M, Guillarme D, Veuthey JL, Gurny R. Strategies for formulating and delivering poorly water-soluble drugs. *J Drug Deliv Sci Technol* 2015;30:342-351.
 4. Bauer JF. Polymorphism – A critical consideration in pharmaceutical development, manufacturing and stability. *J Valid Technol* 2008;2:15-23.
 5. Raza K, Kumar P, Ratan S, Malik R, Arora S. Polymorphism: The phenomenon affecting the performance of drugs. *SOJ Pharm Pharm Sci* 2014;1:1-10.
 6. Grohganz H, Löbmann K, Priemel P, Tarp Jensen K, Graeser K, Strachan C, et al. Amorphous drugs and dosage forms. *J Drug Deliv Sci Technol* 2013;23:403-408.
 7. Kanaujia P, Poovizhi P, Ng WK, Tan RBH. Amorphous formulations for dissolution and bioavailability enhancement of poorly soluble APIs. *Powder Technol* 2015;285:2-15.
 8. Wyttenbach N, Kuentz M. Glass-forming ability of compounds in marketed amorphous drug products. *Eur J Pharm Biopharm* 2017;112:204-208.
 9. Karagianni A, Kachrimanis K, Nikolakakis I. Co-amorphous solid dispersions for solubility and absorption improvement of drugs: Composition, preparation, characterization and formulations for oral delivery. *Pharmaceutics* 2018;10:98.
 10. Vasconcelos T, Sarmento B, Costa P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water-soluble drugs. *Drug Discov Today* 2007;12:1068-1075.
 11. Cid AG, Simonazzi A, Palma SD, Bermudez JM. Solid dispersion technology as a strategy to improve the bioavailability of poorly soluble drugs. *Ther Deliv* 2019;10:363-382.
 12. Vo CL, Park C, Lee BJ. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. *Eur J Pharm Biopharm* 2013;85:799-813.
 13. Tambe S, Jain D, Meruva SK, Rongala G, Juluri A, Nihalani G, et al. Recent advances in amorphous solid Dispersions: Preformulation, formulation strategies, technological advancements and characterization. *Pharmaceutics* 2022;14:2203.
 14. Thiry J, Krier F, Evrard B. A review of pharmaceutical extrusion: Critical process parameters and scaling-up. *Int J Pharm* 2015;479:227-240.

15. Paudel A, Worku ZA, Meeus J, Guns S, Van den Mooter G. Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: Formulation and process considerations. *Int J Pharm* 2013;453:253-284.
16. Panzade PS, Shendarkar GR. Pharmaceutical cocrystal: a game changing approach for the administration of old drugs in new crystalline form. *Drug Dev Ind Pharm* 2020;46:1559-1568.
17. Kuminek G, Cao F, de Oliveira da Rocha AB, Cardoso SG, Rodríguez-Hornedo N. Cocrystals to facilitate delivery of poorly soluble compounds beyond-rule-of-5. *Adv Drug Deliv Rev* 2016;101:143-166.
18. Cavanagh KL, Maheshwari C, Rodríguez-Hornedo N. Understanding the differences between cocrystal and salt aqueous solubilities. *J Pharm Sci* 2018;107:113-120.
19. Blagden N, de Matas M, Gavan PT, York P. Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates. *Adv Drug Deliv Rev* 2007;59:617-630.
20. Karimi-Jafari M, Padrela L, Walker GM, Croker DM. Creating cocrystals: A review of pharmaceutical cocrystal preparation routes and applications. *Cryst Growth Des* 2018;18:6370-6387.
21. Shilpa C, Sarika N, Neetu K, Shubham W. Co-crystals: A review. *J Drug Deliv Ther* 2018;8:350-358.
22. Liu J, Grohganz H, Löbmann K, Rades T, Hempel NJ. Co-amorphous drug formulations in numbers: Recent advances in co-amorphous drug formulations with focus on co-formability, molar ratio, preparation methods, physical stability, in vitro and in vivo performance, and new formulation strategies. *Pharmaceutics* 2021;13:389.
23. Shi Q, Moinuddin SM, Cai T. Advances in coamorphous drug delivery systems. *Acta Pharm Sin B* 2019;9:19-35.