

การดูดซึมและการเพิ่มชีวประสิทธิผลของยาเตรียมที่ให้ทางปาก (Absorption and Bioavailability Enhancement of Pharmaceutical Oral Dosage Forms)

รศ.ดร.เพ็ชรกิจ แดงประเสริฐ

กลุ่มวิชาเภสัชอุตสาหกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

เพื่อให้ผู้อ่านสามารถ

- อธิบายความเหมาะสมของการดูดซึมยาในตำแหน่งต่าง ๆ ของร่างกาย
- ระบุถึงความแตกต่างในการดูดซึมยาจากยาเตรียมที่ให้ทางปากในรูปแบบต่าง ๆ
- เข้าใจหลักการเพิ่มชีวประสิทธิผลของยาเตรียมที่ให้ทางปาก

บทคัดย่อ

ยาเตรียมที่ให้ทางปากมีหลายรูปแบบ แต่ละรูปแบบสามารถดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้มากหรือน้อยแตกต่างกันไป ทำให้มีชีวประสิทธิผลที่แตกต่างกันขึ้นกับชนิดของรูปแบบยาเตรียม ตลอดจนปัจจัยต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับผลผลิตยาเตรียมในรูปแบบเดียวกันไม่ว่าจะเป็นปัจจัยด้านตำรับยา หรือปัจจัยของกระบวนการผลิต บทความนี้กล่าวถึงการดูดซึมของยาจากยาเตรียมในรูปแบบต่าง ๆ ที่ให้ทางปาก เริ่มตั้งแต่ความแตกต่างของตำแหน่งของการดูดซึมยาภายในร่างกาย ตลอดจนผลของชนิดและตำรับของยาเตรียมที่มีต่อการดูดซึมของตัวยา และแนวทางในการเพิ่มชีวประสิทธิผลของยาซึ่งแบ่งได้ 2 แนวทาง ได้แก่แนวทางด้านเภสัชกรรมที่เกี่ยวข้องกับการดัดแปลงคุณสมบัติของยาหรือตำรับยาโดยไม่มีเปลี่ยนแปลงในโมเลกุลของตัวยา และแนวทางในการดัดแปลงโมเลกุลของยาเพื่อเพิ่มชีวประสิทธิผล

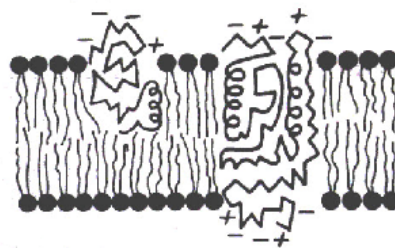
คำสำคัญ : การดูดซึม ชีวประสิทธิผล ยาเตรียมที่ให้ทางปาก

บทนำ

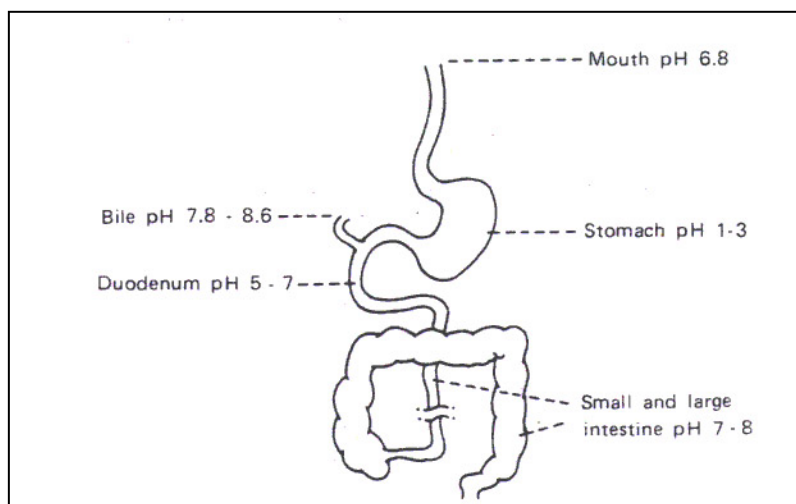
ยาจะถูกดูดซึมและกระจายไปสู่อวัยวะและเนื้อเยื่อต่าง ๆ ในร่างกายได้นั้น ตัวยาต้องผ่านเยื่อหุ้มชีวภาพ (biological membrane) หนึ่งชนิดหรือมากกว่า ซึ่งเยื่อหุ้มดังกล่าวอาจได้แก่ เยื่อหุ้มของผนังทางเดินอาหารที่เกี่ยวข้องกับการดูดซึม (absorption) และการหลั่ง (secretion) หรือเยื่อหุ้มที่

ร่วมอยู่กับตัวกั้นสมองกับเลือด (blood-brain barrier) ที่ป้องกันสมองจากสารแปลกปลอมและเชื้อ
 หุ้มของ proximal kidney tubule ที่เกี่ยวข้องกับ การขับยาออก

โครงสร้างพื้นฐานของเยื่อหุ้มชีวภาพแสดงในรูปที่ 1¹ โดยที่เยื่อหุ้มประกอบด้วยแผ่นของคู่
 โมเลกุลของไขมัน (bimolecular lipid) ที่ประกอบด้วย phospholipids, cholesterol และ fatty acid
 esters จัดตัวในลักษณะที่มีส่วนที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) อยู่ด้านใน และมีส่วนที่ชอบน้ำ
 (hydrophilic) เชนิยหน้ากับสภาพแวดล้อมที่เป็นน้ำ เนื่องจากเยื่อหุ้มเหล่านี้ในตัวเป็นไขมัน ดังนั้น
 พวกรสารที่ละลายได้ในไขมันมักจะผ่านเข้าได้ทันที สารพวกที่เป็นกรดอ่อนและด่างอ่อนจะผ่านเยื่อ
 หุ้มได้เมื่ออยู่ในรูปแบบที่ไม่แตกตัวเป็นไอออน (un-ionized form)



รูปที่ 1 โครงสร้างของเยื่อหุ้มชีวภาพในลักษณะหน้าตัด พวกร phospholipid จัดตัวกันเป็น 2 ชั้น
 อย่างไม่ต่อเนื่อง โดยหันด้านที่มีประจุเข้าหาน้ำ โมเลกุลของ โปรตีนที่เป็นทรงกลมจะฝังตัว
 บางส่วนภายในหรือบางส่วนยื่นออกมาจากเยื่อหุ้ม โดยส่วนที่ยื่นออกมามีประจุลบหรือ
 บวกบนผิวหน้าของโปรตีน ในขณะที่ส่วนที่ฝังตัวส่วนใหญ่จะไม่มีประจุ¹



รูปที่ 2 ลักษณะของทางเดินอาหาร¹

ยาสามารถดูดซึมผ่านทางเดินอาหารรวมถึงการดูดซึมผ่านทางกระพุ้งแก้ม (buccal) ได้ (sublingual) กระเพาะอาหาร (stomach) ลำไส้ (intestine) และทวารหนัก (rectum) โดยรูปแบบยาเตรียมที่ให้ทางปากทั่วไปจะดูดซึมผ่านทางเดินอาหาร (gastrointestinal tract) ซึ่งต้องเผชิญกับช่วง pH ที่กว้างและของเหลวต่าง ๆ ที่หลั่งออกมา รวมทั้งน้ำดี กรด (hydrochloric acid) และเอนไซม์ต่าง ๆ ที่ช่วยย่อยสลาย (digestive enzymes) ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของ pH จะมีผลต่อระดับการแตกตัวเป็นไอออน (ionization) ของยาที่เป็นกรดและด่าง ดังนั้นจึงมีผลต่อการดูดซึมของยาดังแสดงในรูปที่ 2¹

รูปที่ 2¹ แสดงลักษณะของช่องว่างกระพุ้งแก้มมีค่า pH ประมาณ 6.8 และเนื่องจากมีเส้นเลือดมาหล่อเลี้ยงมากจึงเป็นตำแหน่งที่มีการดูดซึมได้ดี จะใช้สำหรับการดูดซึมอย่างรวดเร็วของยาบางชนิด เช่น nitroglycerin

กระเพาะอาหารมี pH ประมาณ 1 ถึง 3 จากการหลั่งของ hydrochloric acid สภาพที่เป็นกรดของกระเพาะอาหารทำให้เป็นตำแหน่งที่ยาที่เป็นกรดดูดซึมได้ดีถ้ายาละลายและคงสภาพอยู่ในสารละลายที่เป็นกรดของกระเพาะอาหาร ขณะที่ยาที่เป็นด่างจะละลายทันทีในกระเพาะแต่การดูดซึมไม่ดีเนื่องจากยาจะแตกตัวเป็นไอออน ทำให้ไม่มีความสามารถในการละลายในไขมันได้เพียงพอที่จะนำส่งผ่านผนังเยื่อหุ้มได้ แต่เมื่อเข้าสู่ลำไส้เล็กจะแตกตัวเป็นไอออนน้อยลงจึงดูดซึมได้ที่ลำไส้เล็ก

ความเป็นกรดในกระเพาะอาหารอาจลดการดูดซึมของยาได้ถ้าทำให้ยาสลายตัว ยาที่เป็นด่างหลายชนิดที่ไม่คงตัวในกรด และสลายตัวอย่างรวดเร็ว นอกจากจะทำการป้องกันเอาไว้ก่อน ตัวอย่างเช่น erythromycin เป็นด่างและสลายตัวในกระเพาะอาหาร ทำให้การดูดซึมยาลดลงน้อย จึงมีการนำยาเม็ด erythromycin มาเคลือบด้วยฟิล์มที่ไม่ละลายในกรดแต่จะละลายในสารละลายที่เป็นด่างในลำไส้เล็ก อีกวิธีได้แก่การเปลี่ยน erythromycin ไปเป็นรูปแบบที่คงตัวในกรด คือ esterified derivative ของยา ซึ่งรูปแบบนี้ยังมีการละลายในไขมันที่ดีขึ้นด้วยทำให้ผ่านเยื่อหุ้มได้ดีกว่าเดิม รูปแบบดังกล่าวที่ใช้กันทางคลินิกได้แก่ erythromycin ethylsuccinate และ erythromycin estolate

ในการที่ยาจะผ่านจากกระเพาะอาหารสู่ลำไส้เล็ก (small intestine) จะต้องผ่าน pyloric sphincter อัตราเร็วในการผ่านของยานี้เรียกว่าอัตราการว่างของกระเพาะอาหาร (stomach emptying time) เมื่อยาเข้าสู่ลำไส้เล็กจะเผชิญกับของเหลวที่หลั่งออกมา เช่น น้ำดีที่เป็นด่างและเอนไซม์ต่าง ๆ ที่ย่อยโปรตีน

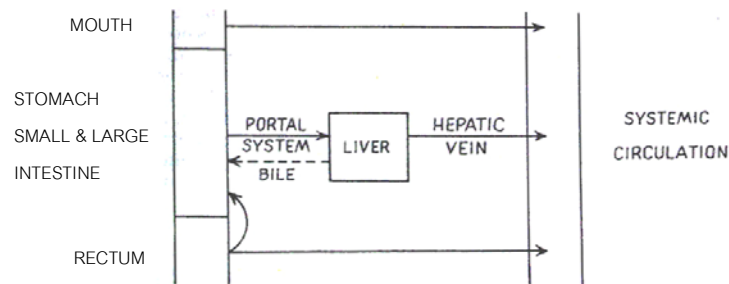
การเปลี่ยนแปลงของ pH อย่างฉับพลันจาก pH ที่เป็นกรดไปเป็น pH ที่เป็นกลางมีผลหลายประการ พวกชั้นเคลือบที่แตกตัวในลำไส้ (enteric coating) ที่ไม่ยอมให้ของเหลวในกระเพาะอาหารผ่านได้จะละลายในของเหลวในลำไส้เล็ก ยาที่เป็นกรดก็ละลายด้วย นอกจากนี้พื้นที่ผิวของผนังลำไส้เล็กจะเพิ่มมากขึ้นจากการที่มีลักษณะเป็น villi และ microvilli โดยที่ในลำไส้จะมีพื้นที่ผิว

โดยประมาณ 2 เท่าของพื้นที่ผิวของกระเพาะอาหาร และมีอัตราเร็วของการไหลของเลือดมาหล่อเลี้ยงที่มากกว่าประมาณ 6 ถึง 10 เท่า

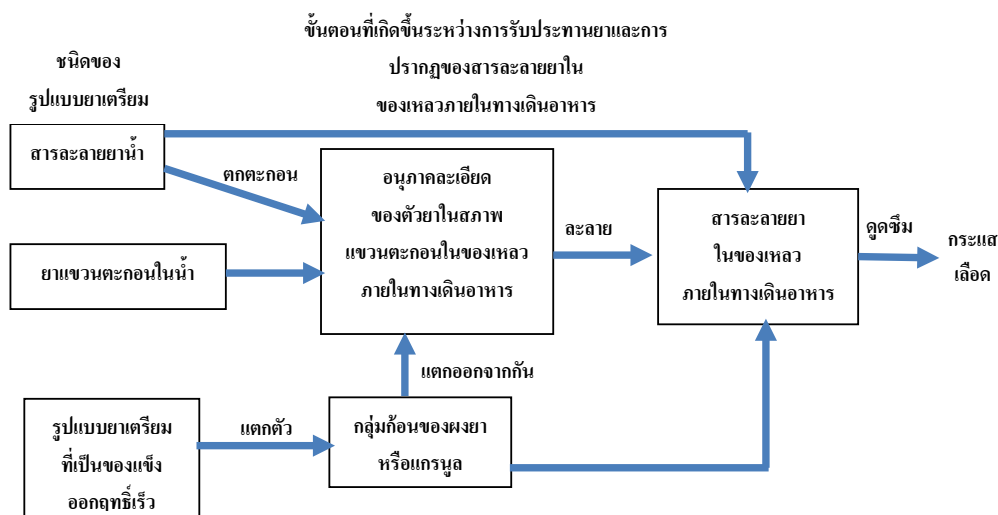
ลำไส้ใหญ่ไม่มี villi หรือ microvilli ที่ผนังลำไส้ และมี pH ไปทางเป็นกลางหรือเป็นด่าง การดูดซึมของยาบริเวณนี้เกิดขึ้นได้น้อยกว่าที่ลำไส้เล็ก นอกจากนี้ในบริเวณนี้ยังมีพวกจุลินทรีย์ microflora ที่สามารถสลายโมเลกุลแปลกปลอม ทำให้ลดการดูดซึมของยาที่อยู่ในบริเวณดังกล่าว

เส้นทางการดูดซึมผ่านทางเดินอาหาร¹

เส้นทางการดูดซึมจากทางเดินอาหารแสดงเป็นแผนผังได้ในรูปที่ 3 ยาที่ดูดซึมผ่านช่องว่างของกระพุ้งแก้มจะผ่าน vascular network ที่หนาแน่นนำไปสู่ superior vena cava ในขณะที่ยาที่ดูดซึมผ่าน rectum ช่วงล่างจะผ่านที่ inferior และ middle hemorrhoidal vein ตรงเข้าไปยัง inferior vena cava ส่วนยาที่ดูดซึมผ่านบริเวณอื่นของทางเดินอาหารจะเข้าสู่ splanchnic circulation ซึ่งนำไปสู่ portal vein ต่อไปยังตับ และจึงเข้าสู่กระแสเลือดทั่วไป ซึ่งถ้ายาเกิดเมแทบอลิซึมในตับจะทำให้เกิด first-pass effect ได้ทำให้ยาสลายตัวก่อนเข้าสู่กระแสเลือด



รูปที่ 3. เส้นทางการดูดซึมของสารจากทางเดินอาหาร¹



รูปที่ 4. แผนผังแสดงอิทธิพลของรูปแบบยาเตรียมที่มีต่อการปรากฏของสารละลายยาในของเหลวภายในทางเดินอาหาร²

ผลของรูปแบบยาเตรียมที่มีต่อการดูดซึมของยาจากทางเดินอาหาร²

ชนิดของรูปแบบยาเตรียม (dosage form) ของยารวมทั้งกรรมวิธีในการผลิตมีผลทำให้เกิดขั้นตอนต่าง ๆ ขึ้นก่อนที่ยาจะละลายในทางเดินอาหารได้ รูปที่ 4 แสดงถึงอิทธิพลของรูปแบบยาเตรียมที่มีต่อการปลดปล่อยตัวยาเข้าสู่สภาพการเป็นสารละลายในทางเดินอาหาร เพื่อพร้อมที่จะดูดซึมผ่านผนังทางเดินอาหารเข้าสู่กระแสเลือด จะเห็นว่ายังมีขั้นตอนระหว่างกลางก่อนที่ยาจะละลายได้มากเท่าไร จะทำให้มีแนวโน้มที่จะเกิดการลดลงในชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของยามากขึ้นเท่านั้น ดังนั้นชีวประสิทธิผลของรูปแบบยาเตรียมจะมีลำดับขั้นดังนี้

สารละลายยาน้ำ (aqueous solutions) > ยาแขวนตะกอนในน้ำ (aqueous suspensions) > รูปแบบยาเตรียมที่เป็นของแข็ง (solid dosage forms)

อย่างไรก็ตามที่กล่าวมานี้ คิดเฉพาะปัจจัยในแง่ของรูปแบบยาเตรียมเพียงประการเดียวเท่านั้น แต่ชีวประสิทธิผลยังขึ้นกับปัจจัยประการอื่นในตำรับยาด้วย เช่น ความคงสภาพของยา คุณสมบัติของสารช่วยที่มีผลต่อการละลายและการดูดซึมของยาจากรูปแบบยาเตรียม

สารละลายยาน้ำ (Aqueous solutions)

สำหรับยาเตรียมในรูปแบบของสารละลายสำหรับตัวยาที่ละลายน้ำได้ และคงสภาพทางเคมีในสารละลายในทางเดินอาหารตัวยาจะพร้อมดูดซึมทันที แต่ถ้าเป็นตัวยาที่ละลายน้ำยากที่มีการดัดแปลงให้มีการละลายน้ำได้ดีขึ้นโดยการใส่ตัวทำละลายร่วม (cosolvent) การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนหรือสารช่วยละลาย (solubilizing agent) นั้น การเจือจางของยาที่เกิดขึ้นเมื่อทานยาเข้าไปในทางเดินอาหารอาจทำให้ยาคตกตะกอนได้ อย่างไรก็ตามมักไม่เป็นปัญหามากนักเนื่องจากปริมาณที่เพิ่มขึ้นของของเหลวในทางเดินอาหารทำให้ยาละลายได้ ในขณะที่ถ้ายาเป็นพวกเกลือของกรดอ่อน เมื่ออยู่ในสภาวะที่เป็นกรดของทางเดินอาหาร อาจตกตะกอนเป็นรูปแบบ free acid ทำให้ชีวประสิทธิผลไม่ดีตามที่คาดหวัง

ปัจจัยจากการตั้งตำรับสารละลายยาน้ำ อาจมีอิทธิพลต่อชีวประสิทธิผลของยาได้แก่

1. ความคงสภาพของตัวยาในสารละลายยาน้ำและในของเหลวในทางเดินอาหาร
2. การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน (complexation) เช่น ระหว่างยากับสารช่วย เพื่อเพิ่มการละลายน้ำของยา เพื่อเพิ่มความคงสภาพทางเคมีของยา หรือเพื่อเพิ่มความหนืดของรูปแบบยาเตรียม
3. การเพิ่มการละลาย เช่น การนำยาไปแทรกอยู่ใน micelles เพื่อเพิ่มการละลายน้ำของยา
4. ความหนืดของรูปแบบยาเตรียมที่เป็นสารละลายเอง โดยเฉพาะเมื่อมีการใช้สารเพิ่มความหนืด (viscosity inducing agent) ในตำรับ

ยาแขวนตะกอนในน้ำ (Aqueous suspensions)

ยาเตรียมในรูปแบบนี้จะเป็นยาที่ไม่ละลายหรือละลายน้ำยาก ดังนั้นการดูดซึมของยาควบคุมโดยอัตราเร็วในการละลาย รูปแบบยาเตรียมชนิดนี้เมื่อให้ทางปากจะให้อนุภาคของยาที่มีพื้นที่ผิวมากโดยทันทีในของเหลวในทางเดินอาหาร ดังนั้นชีวประสิทธิผลของยาเตรียมพวกนี้เป็นรองเฉพาะยาเตรียมในรูปแบบของสารละลายเท่านั้น

ปัจจัยจากการตั้งตำรับรูปแบบยาเตรียมเป็นยาแขวนตะกอนในน้ำที่มีผลต่อชีวประสิทธิผลของยา ได้แก่

1. ขนาดของอนุภาค และพื้นที่ผิวของตัวยาที่กระจายตัวอยู่
2. รูปร่างของตัวยา
3. การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน เช่น การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนที่ไม่สามารถดูดซึมได้ระหว่างตัวยากับสารช่วยในตำรับ เช่น สารช่วยแขวนตะกอน (suspending agent)
4. การใช้สารลดแรงตึงผิว (surfactant) ในการเป็นสารช่วยเปียก (wetting agent) สารช่วยเกาะกลุ่มอย่างหลวม (flocculating agent) หรือสารต้านการเกาะกลุ่มอย่างหลวม (deflocculating agent)
5. ความหนืดของยาแขวนตะกอน

แคปซูลที่บรรจุของเหลว (Liquid-filled capsules)

สามารถบรรจุของเหลวลงในแคปซูลที่ผลิตจากเจลาตินชนิดแข็งหรือชนิดนุ่ม หรือผลิตจาก hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) ตัวยาที่บรรจุในแคปซูลจะละลายหรือกระจายตัวอยู่ในกระสายยาที่ไม่ใช้น้ำ (nonaqueous solution) ที่ไม่เป็นพิษ หรือในกระสายยาที่เป็นเนื้อเดียวกับน้ำได้ (water-miscible vehicle) ในบางกรณีกระสายยาดังกล่าวมีสมบัติทางความร้อน (thermal properties) กล่าวคือสามารถบรรจุลงในแคปซูลในสภาพของเหลวเมื่อร้อน แต่จะเป็นของแข็งที่อุณหภูมิห้อง

การปลดปล่อยยาจะขึ้นกับการละลายและการแตกออกจากกันของเปลือกแคปซูล ในกรณีของกระสายยาที่เป็นเนื้อเดียวกับน้ำได้ เมื่อปลดปล่อยจากเปลือกหุ้มแคปซูลก็จะกระจายตัว และ/หรือละลายทันทีในของเหลวในทางเดินอาหาร จากนั้นปลดปล่อยตัวยาออกมาในรูปแบบของสารละลายหรือสารแขวนตะกอนขนาดละเอียด (ขึ้นกับความสามารถในการละลายของตัวยาเอง) ดังนั้นจึงอยู่ในรูปแบบที่พร้อมจะเกิดการดูดซึมอย่างรวดเร็ว สำหรับกรณีของยาที่บรรจุในแคปซูลในลักษณะของสารละลาย หรือสารแขวนตะกอนในกระสายยาที่ไม่ใช้น้ำซึ่งไม่สามารถเป็นเนื้อเดียวกับน้ำได้นั้น เมื่อปลดปล่อยจากเปลือกหุ้มแคปซูล จะกระจายตัวทันทีในของเหลวในทางเดินอาหารได้เป็นอิมัลชัน (emulsion) หรือสารละลาย หรือตะกอนขนาดละเอียด หรือนาโนอิมัลชัน (nanoemulsion) หรือไมโครอิมัลชัน (microemulsion)

ยาหลายชนิดที่ละลายน้ำยากพบว่าเมื่อให้ในรูปแบบของตำรับแคปซูลที่บรรจุของเหลว ที่ประกอบด้วยกระสายยาที่เป็นเนื้อเดียวกับน้ำได้ จะให้ชีวประสิทธิผลมากกว่ายาตัวเดียวกันในรูปแบบของยาเม็ด เช่น ยา digoxin เมื่อตั้งตำรับโดยละลายใน polyethylene glycol, ethanol และ propylene glycol และบรรจุลงในแคปซูลชนิดนุ่ม (soft capsule) สามารถถูกดูดซึมได้เร็วกว่าในรูปแบบยาเม็ด

นอกจากนี้ยังสามารถออกแบบตำรับของแคปซูลที่บรรจุของเหลว เพื่อเพิ่มการดูดซึมของยาที่ละลายน้ำยาก และเพื่อประกันว่าจะไม่เกิดการตกตะกอนของยาจากนาโนอิมัลชันหรือไมโครอิมัลชันที่เกิดขึ้นในทางเดินอาหาร ถ้ากระสายยาที่ไม่สามารถเป็นเนื้อเดียวกับน้ำที่ใช้ในตำรับเป็นพวกน้ำมันที่ย่อยได้ (digestible oil) และตัวยาละลายได้สูงในน้ำมัน เป็นไปได้ที่ตัวยาจะคงสภาพเป็นสารละลายอยู่ในน้ำมันที่กระจายตัวอยู่ในทางเดินอาหาร และดูดซึมไปพร้อมกับน้ำมันโดยกระบวนการดูดซึมไขมัน สำหรับตัวยาที่มีความชอบไขมันที่น้อยกว่าหรือที่ละลายอยู่ในน้ำมันที่ไม่ย่อย (non-digestible oil) การดูดซึมจะเกิดขึ้นหลังจากการกระจายตัว (partition) ของยาจากน้ำมันสู่ของเหลวที่เป็นน้ำในทางเดินอาหาร ในกรณีนี้อัตราเร็วของการดูดซึมจะขึ้นกับอัตราเร็วที่ตัวยาจะกระจายตัวออกจากน้ำมัน ดังนั้นการเพิ่มพื้นที่ผิวประจัน (interfacial area) ของการสัมผัสระหว่างน้ำมันกับของเหลวในทางเดินอาหาร จะช่วยให้การกระจายตัวผ่านผิวประจันระหว่างชั้นน้ำมันกับน้ำสะดวกขึ้น ส่วนยาที่แขวนตะกอนอยู่ในกระสายยาที่เป็นน้ำมันนั้น การปลดปล่อยของยาจะเกี่ยวข้องกับการละลายในกระสายยานั้น การกระจายตัวไปยังผิวประจันระหว่างชั้นน้ำมันกับน้ำและการกระจายตัวข้ามผิวประจัน แต่ก็เป็นไปได้ที่การปลดปล่อยของยาจะเกี่ยวข้องกับการผ่านของอนุภาคยาที่เป็นของแข็งข้ามผิวประจันระหว่างชั้นน้ำมันกับน้ำ ตามด้วยการละลายของยาในของเหลวในทางเดินอาหาร

ปัจจัยจากการตั้งตำรับแคปซูลที่บรรจุของเหลวที่มีต่อชีวประสิทธิผลของยา ได้แก่

1. ความสามารถในการละลาย (solubility) ของยาในกระสายยา และในของเหลวภายในทางเดินอาหาร
2. ขนาดอนุภาคของยา ในกรณีที่แขวนตะกอนอยู่ในกระสายยา
3. คุณสมบัติของกระสายยาเอง เช่น ความชอบน้ำ (hydrophilic) หรือความชอบไขมัน (lipophilic)
4. การใช้สารลดแรงตึงผิวเป็นสารช่วยเปียก สารก่ออิมัลชัน (emulsifying agent) ในกระสายยาที่ชอบน้ำมัน หรือใช้เป็นกระสายยาโดยตัวเอง
5. การใช้สารช่วยแขวนตะกอน (สารเพิ่มความหนืด) ในกระสายยา
6. การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน เช่น เกิดสารประกอบเชิงซ้อนที่ไม่สามารถดูดซึมได้ระหว่างยากับสารช่วย

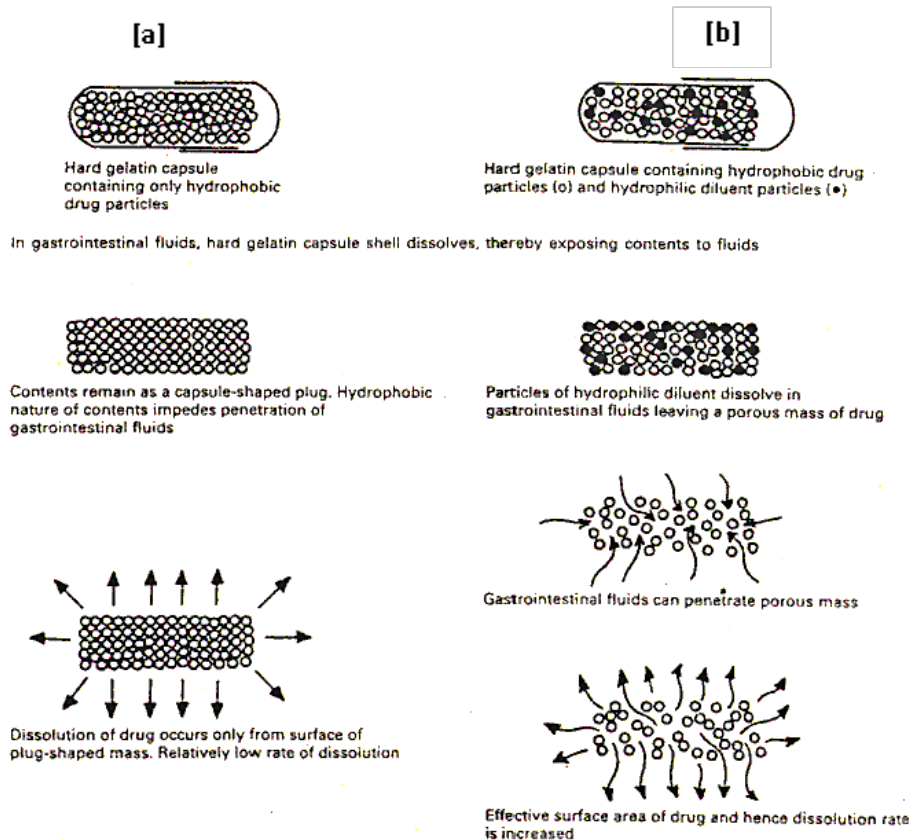
แคปซูลที่บรรจุผงยา (Powder-filled capsules)

อัตราเร็วของการละลายของยาจากแคปซูลที่บรรจุผงยาที่ทำจากเจลาตินหรือ HPMC ขึ้นอยู่กับอัตราเร็วของกระบวนการต่าง ๆ ได้แก่ อัตราการละลายของเปลือกแคปซูล อัตราเร็วในการแทรกของของเหลวในทางเดินอาหารเข้าไปในมวลที่อัดตัวอยู่ในแคปซูล อัตราเร็วที่มวลที่อัดตัวอยู่ในแคปซูลจะกระจายตัวในของเหลวในทางเดินอาหาร และอัตราเร็วในการละลายของอนุภาคผงยาที่แตกตัว

การผสมสารช่วย เช่น สารเพิ่มปริมาณ (diluent) สารหล่อลื่น (lubricant) และสารลดแรงตึงผิวลงในตำรับของแคปซูล สามารถมีผลอย่างมีนัยสำคัญต่ออัตราเร็วในการละลายของยา โดยเฉพาะยาที่ละลายน้ำยาก รูปที่ 5 แสดงให้เห็นว่าสารเพิ่มปริมาณที่ชอบน้ำ เช่น sorbitol และ lactose มีผลในการเพิ่มอัตราเร็วในการแทรกตัวของของเหลวในทางเดินอาหารเข้าไปสู่มวลสารที่บรรจุอยู่ในแคปซูล และช่วยให้เกิดการกระจายตัวและการละลายของผงยาในของเหลวในทางเดินอาหาร อย่างไรก็ตามสารเพิ่มปริมาณดังกล่าวไม่ควรมีแนวโน้มที่จะดูดซับหรือเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับตัวยา เพราะถ้าเกิดกรณีใดขึ้นอาจสามารถลดการดูดซึมของยาได้ เช่น ถ้าใช้ dicalcium phosphate เป็นสารเพิ่มปริมาณในแคปซูลของยา tetracycline จะทำให้เกิด calcium-tetracycline complex ที่ไม่ละลายน้ำ จึงไม่เกิดการดูดซึมยา

ปัจจัยจากการตั้งตำรับแคปซูลแบบแข็ง ที่มีอิทธิพลต่อชีวประสิทธิผลของยาได้แก่

1. พื้นที่ผิวและขนาดอนุภาคของผงยา
2. การใช้ยาในรูปแบบของเกลือ (salt form) แทนที่ยาในรูปแบบของกรดอ่อนหรือด่างอ่อน
3. รูปแบบของผลึกของยา
4. ความคงสภาพทางเคมีของยาในรูปแบบยาเตรียมเองและในของเหลวในทางเดินอาหาร
5. คุณสมบัติ และปริมาณของสารเพิ่มปริมาณ สารหล่อลื่น และสารทำให้เปียกที่ใช้
6. ปฏิกิริยาระหว่างยากับสารช่วย เช่น การดูดซับ (adsorption) การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน
7. ชนิดและสภาวะการณของกระบวนการที่ใช้ในการบรรจุแคปซูล
8. ความหนาแน่นของมวลสารที่บรรจุในแคปซูล
9. ส่วนประกอบและคุณสมบัติของเปลือกแคปซูลรวมถึงแคปซูลที่เคลือบให้แตกตัวในลำไส้
10. ปฏิกิริยาระหว่างเปลือกแคปซูลและมวลสารที่บรรจุในแคปซูล



รูปที่ 5 ผลของสารเพิ่มปริมาณที่ชอบน้ำที่สามารถเพิ่มอัตราการละลายของยาที่ละลายน้ำยากจากแคปซูลแบบแข็ง [a] แคปซูลบรรจุยาละลายน้ำยาก [b] แคปซูลบรรจุยาละลายน้ำยากและสารเพิ่มปริมาณที่ละลายน้ำได้²

ยาเม็ดไม่เคลือบ (Uncoated-tablets)

ยาเม็ดควรแตกตัวได้เร็วและสมบูรณ์ เพื่อให้ได้พื้นที่ผิวที่ตัวยาสัมผัสกับของเหลวในทางเดินอาหารได้มาก เพื่อที่จะละลายและดูดซึมยาได้เร็ว อย่างไรก็ตามการแตกตัวที่เร็วของยาเม็ดไม่ได้ประกันว่าอัตราเร็วและปริมาณของการดูดซึมยาจะเพียงพอ ในกรณีของยาที่ละลายน้ำไม่ดีขึ้น ขั้นตอนที่ควบคุมการดูดซึมยา คืออัตราเร็วในการละลายของอนุภาคยาที่ปลดปล่อยจากยาเม็ดสู่ของเหลวในทางเดินอาหาร ปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อการละลายและชีวประสิทธิผลของยาที่ละลายน้ำยากจากยาเม็ด ได้แก่

1. คุณสมบัติทางเคมีกายภาพ (physicochemical properties) ของอนุภาคยาที่ปลดปล่อยออกมาสู่ของเหลวในทางเดินอาหาร เช่น ความสามารถในการเปียก (wettability) พื้นที่ผิว (surface area) รูปแบบผลึก (crystal form) และความคงสภาพทางเคมี
2. คุณสมบัติและปริมาณที่ใช้ของสารเพิ่มปริมาณ สารยึดเกาะ (binder) สารช่วยแตกตัว (disintegrant) สารหล่อลื่นและสารช่วยเปียก
3. ปฏิกริยาระหว่างยากับสารช่วย เช่น การเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อน

4. แรงที่ใช้ในการอัดเม็ด (compaction pressure) และอัตราเร็วของการตอกอัดยาเม็ด
5. สภาพการณ์ของการเก็บรักษา และอายุของยาเม็ด
6. ขนาดของแกรนูล และวิธีการเตรียมยาเม็ด

ยาเม็ดเคลือบ (Coated tablets)

การที่มีชั้นเคลือบล้อมรอบยาเม็ด จะทำหน้าที่เป็นตัวกั้นทางกายภาพระหว่างยาเม็ดและของเหลวในทางเดินอาหาร ดังนั้นยาเม็ดเคลือบไม่เพียงแต่มีปัญหาเรื่องชีวประสิทธิผลเหมือนยาเม็ดที่ไม่เคลือบแล้ว ยังมีปัญหาของชั้นเคลือบเพิ่มมาอีก โดยที่คุณสมบัติทางเคมีกายภาพ และความหนาของชั้นเคลือบสามารถมีอิทธิพลต่ออัตราเร็วในการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเคลือบได้

ยาเม็ดเคลือบให้แตกตัวในลำไส้ (Enteric coated tablets)

การเคลือบให้แตกตัวในลำไส้ (enteric coating) ทำให้ชะลอการปลดปล่อยของยาออกไปจนกระทั่งรูปแบบยาเตรียมนั้นไปถึงลำไส้เล็ก จึงเกิดการละลายของชั้นเคลือบแล้วเริ่มปลดปล่อยยาออกมา การชะลอของการปลดปล่อยยานี้ทำให้เวลาเริ่มออกฤทธิ์ (onset) ของยาชะลอออกไปด้วย ขึ้นกับเวลาที่ยาเม็ดเคลือบให้แตกตัวในลำไส้ผู้นั้นอยู่ในกระเพาะอาหาร ซึ่งจะแปรผันต่างกันไปในคนแต่ละคน ตั้งแต่ประมาณ 30 นาทีจนถึงหลายชั่วโมง

วิธีการเพิ่มชีวประสิทธิผล (Methods for enhancing of bioavailability)³

วิธีการในการเพิ่มชีวประสิทธิผลของยา กล่าวถึง 2 แนวทาง

แนวทางแรกจะขึ้นกับแนวทางด้านเภสัชกรรม (pharmaceutically-dependent approach) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการปรับปรุงลักษณะการดูดซึม โดยการเพิ่มอัตราการละลายของยาเตรียม แนวทางนี้ทำได้โดยการเปลี่ยนส่วนผสมบางตัวในตำรับ การทำให้กระบวนการผลิตเป็นไปอย่างเหมาะสมที่สุด หรือโดยการเปลี่ยนแปลงในคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของสารที่เป็นตัวยา โดยไม่ทำการเปลี่ยนโครงสร้างทางเคมีของตัวยานั้น

แนวทางประการที่สองขึ้นกับเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetically dependent approach) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการแก้ไขปัญหาชีวประสิทธิผลต่าง ๆ ที่จำเพาะเจาะจง อันสืบเนื่องมาจากโครงสร้างของตัวยาเอง วิธีการในแนวนี้ต้องการการดัดแปลงคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของตัวยา ซึ่งทำได้โดยการเปลี่ยนโครงสร้างโมเลกุลของตัวยา การปรับปรุงเภสัชจลนศาสตร์ของยาให้ดีขึ้นมักทำได้โดยการทำให้เกิดความเหมาะสมของสภาพให้ซึมผ่านได้ (permeability) และ/หรือความสามารถในการละลายของยา เพื่อให้การดูดซึมของยาเกิดขึ้นได้โดยสะดวกขึ้น

อย่างไรก็ตามในบางกรณีสามารถที่จะเพิ่มชีวประสิทธิผลของยาอย่างมีนัยสำคัญได้ โดยการปรับกิจกรรมการเมแทบอลิซึมของยา (drug metabolic fate) ในลักษณะการกระจายของยา (drug distribution) หรือในรูปแบบของการขจัดยา (excretion profile)

การเพิ่มชีวประสิทธิผลโดยแนวทางด้านเภสัชกรรม (pharmaceutical approach)

เมื่อชีวประสิทธิผลที่ไม่ดีของยา เป็นผลจากการดูดซึมซึ่งควบคุมด้วยการละลาย (dissolution rate-limited absorption) การปรับปรุงการละลายของยาจากรูปแบบยาเตรียมให้ดีขึ้น มักเป็นผลให้เกิดการเพิ่มขึ้นทั้งในอัตราเร็วและปริมาณของยาที่ดูดซึม

ข้อได้เปรียบของแนวทางนี้คือสามารถทำได้ทันที และเนื่องจากไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ โครงสร้างโมเลกุลของยา ทำให้ไม่มีความจำเป็นต้องดำเนินการศึกษาทางคลินิกใหม่ซึ่งจะทำให้เสีย ค่าใช้จ่ายที่แพง และยังเป็นกรหลีกเลี่ยงความเสี่ยงที่เกิดขึ้นจากเมื่อแก้ไขปัญหาของการดูดซึมยาได้ แต่ก่อให้เกิดความผิดปกติทางเภสัชจลนศาสตร์อื่นขึ้นมาใหม่ หรือก่อให้เกิดผลข้างเคียงทางคลินิก อื่น ๆ ตามมาอีก

การทำให้อัตราเร็วในการละลายของยาจากรูปแบบยาเตรียมเพิ่มขึ้น สามารถทำได้โดยการ เพิ่มพื้นที่ผิวของตัวยา ซึ่งอาจทำได้โดยการทำให้ผงยามีขนาดละเอียดมาก (micronization) หรือโดย การเติมสารลดแรงตึงผิวในตำรับเพื่อลดแรงตึงผิว วิธีการอื่น ๆ ได้แก่การเพิ่มความสามารถในการ ละลายน้ำของตัวยาด้วยการใช้ตัวยาที่อยู่ในรูปแบบของพหุสัณฐานที่ไม่เสถียร (metastable polymorph form) หรือโดยการเปลี่ยนแปลง pH ของสิ่งแวดล้อมรอบตัวยา ตัวอย่างของกรณีหลังนี้ ได้แก่การเติมสารที่ทำหน้าที่เป็นบัฟเฟอร์ลงในตำรับ

ผลของตำรับที่มีต่อชีวประสิทธิผล

ปัจจัยในส่วนของตำรับยา เช่น ชนิดของรูปแบบยาเตรียมและการออกแบบตำรับดังกล่าว รวมทั้งชนิด และปริมาณของส่วนผสมอื่นที่ไม่ใช่ตัวยาสามารถมีผลอย่างมากต่อชีวประสิทธิผลของ ตัวยาที่ละลายน้ำได้ยาก ปัจจัยเหล่านี้มีผลต่ออัตราการละลายของยาและความเร็วในการปลดปล่อย ตัวยา นอกจากนี้ตำแหน่งที่ยาจะปลดปล่อยจากรูปแบบยาเตรียมยังมีผลต่อชีวประสิทธิผลของยา เช่น ยาพวกที่เป็นกรดอ่อนดูดซึมได้มากในกระเพาะอาหาร จึงต้องการการละลายอย่างทันทีเท่าที่จะ เป็นไปได้ในกระเพาะอาหาร ดังนั้นต้องมีการตั้งตำรับยาเตรียมให้มีการใช้ชนิดและปริมาณของสาร เพิ่มปริมาณ สารยึดเกาะ สารช่วยแตกตัวและสารหล่อลื่นที่เหมาะสมเพื่อให้มีการละลายของตัวยา อย่างรวดเร็วในกระเพาะอาหาร

อย่างไรก็ตามสำหรับยาบางชนิด เช่น levodopa จะเป็นการดีกว่าที่จะให้เกิดการปลดปล่อย ตัวยาในส่วนบนของลำไส้ ซึ่งเป็นตำแหน่งที่เหมาะสมที่สุดต่อการดูดซึมของยาชนิดนี้ เพื่อที่จะ บรรลุถึงจุดประสงค์นี้ Nishimura, et al⁴ ได้เตรียมยาเม็ดเคลือบให้แตกตัวในลำไส้ชนิดก่อฟองฟู (effervescent enteric coated tablet) ซึ่งมีการพัฒนาการเคลือบให้ปลดปล่อย levodopa ในความ เข้มข้นที่สูงที่สุดที่ส่วนบนของลำไส้ สามารถเพิ่มชีวประสิทธิผลของตัวยาได้โดยการเลือกฟิล์มที่ใช้ใน การเคลือบให้แตกตัวในลำไส้ ได้แก่ hydroxypropyl methylcellulose phthalate เพื่อไปยับยั้งไม่ให้เกิดการสลายตัวของ levodopa ในกระเพาะอาหาร และประกันถึงการปลดปล่อยยาในความเข้มข้น

ที่สูงแก่ตำแหน่งที่ต้องการของทางเดินอาหาร นอกจากนั้นยังเชื่อว่าชีวประสิทธิผลที่เพิ่มขึ้นนั้นมีสาเหตุส่วนหนึ่งมาจากความจริงที่ว่าเมื่อเกิดการปลดปล่อยยาอย่างฉับพลันจากยาเม็ดเนื่องจากการเติมส่วนผสมที่ทำให้เกิดฟองฟุ้งไป ทำให้เกิดการอิมตัวของ levodopa decarboxylase ขึ้นชั่วคราว ทำให้ยับยั้งการเปลี่ยนแปลงตัวยาไปสู่ dopamine ระหว่างกระบวนการดูดซึม⁵

สารช่วยบางชนิดสามารถเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับตัวยา ซึ่งมีการละลายที่ไม่ดี และไม่สามารถดูดซึมได้ เช่น สารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง tetracycline กับ dicalcium phosphate ระหว่าง amphetamine กับ sodium carboxymethylcellulose และระหว่าง phenobarbitone กับ polyethylene glycol 4000²

ในประเทศออสเตรเลียพบว่าผู้ป่วยโรคลมชักซึ่งปกติได้รับแคปซูลของ phenytoin sodium ที่ประกอบด้วย calcium sulfate dihydrate เป็นสารเพิ่มปริมาณนั้น จะเกิดอาการได้ยาในปริมาณที่สูงเกินไป (phenytoin overdose) เมื่อได้รับยาในขนาดการใช้เดิมแต่ใช้ lactose เป็นสารเพิ่มปริมาณเนื่องจาก calcium sulfate dihydrate ลดการดูดซึมของ phenytoin ในทางเดินอาหารเพราะบางส่วนของยาเกิดเป็น calcium-phenytoin complex ที่มีการดูดซึมที่ไม่ดี⁶ เมื่อใช้สารเพิ่มปริมาณที่ละลายน้ำได้คือ lactose แทน ทำให้การดูดซึมของยาดิขึ้นจึงเกิดอาการของการได้รับฤทธิ์ยาเกินขนาด

ตำรับยาเม็ดที่มีการควบคุมความเป็นกรดต่าง (Buffered tablets)

Levy^{7,8} แนะนำถึงการใช้ตำรับยาเม็ดที่มีการควบคุมความเป็นกรดต่าง (buffered tablet formulations) ในการเพิ่มการละลายของยาที่ละลายน้ำยาก เช่น aspirin ในทำนองเดียวกันได้มีการเตรียมตำรับยาเม็ดที่มีการควบคุมความเป็นกรดต่าง ในการเพิ่มความคงสภาพของยาในทางเดินอาหารและเพิ่มชีวประสิทธิผลของ penicillin ที่ให้ทางปากบางชนิด

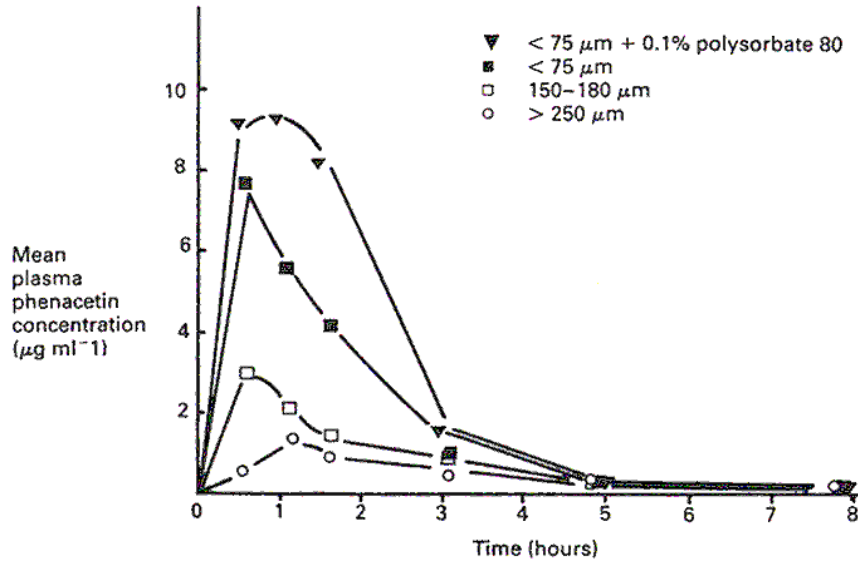
Stavchansky, et al⁹ ได้ทำการเปรียบเทียบ relative bioavailability ของ sarcipillin ซึ่งคือ methoxymethyl ester ของ hetacillin ในแง่การออกฤทธิ์ของ anhydrous ampicillin จากรูปแบบยาที่ให้ทางปาก 3 รูปแบบที่แตกต่างกัน ได้แก่ ยาเม็ดที่เติมบัฟเฟอร์ (buffer) ในตำรับ ยาแคปซูลที่บรรจุด้วยสารละลายยา และยาแคปซูลตามมาตรฐานที่บรรจุผงยา พบว่ายาเม็ดที่มีการควบคุมความเป็นกรดต่างจะมีอัตราเร็วในการดูดซึมของยา sarcipillin เร็วที่สุด

ขนาดของอนุภาค (Particle size)

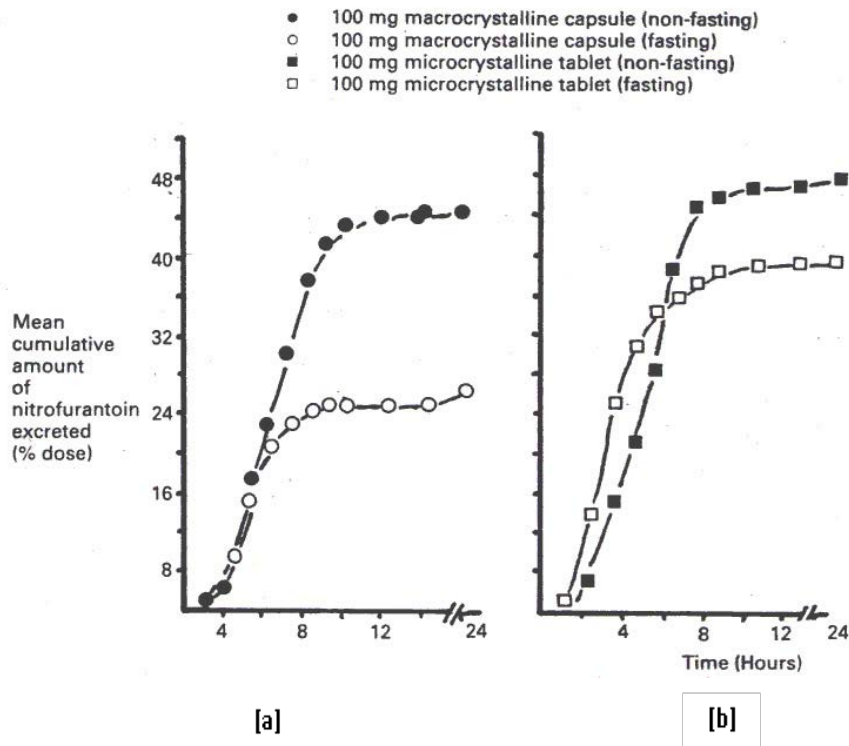
การใช้อนุภาคผงยาที่มีการลดขนาดให้ละเอียด (micronized particle) เพื่อเพิ่มชีวประสิทธิผลอันเป็นมาจากการเพิ่มขึ้นของอัตราเร็วในการละลายนั้น เหมาะสมสำหรับตัวยาที่ละลายน้ำยากซึ่งการดูดซึมยาดิขึ้นอยู่กับอัตราการละลาย

รูปที่ 6 แสดงผลของการให้ยา phenacetin ที่มีขนาดอนุภาคต่างกัน 3 ขนาดทางปาก ที่มีต่อระดับยาในเลือดของอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี พบว่าทั้งอัตราเร็วและปริมาณของยาที่ปรากฏในเลือด

เพิ่มขึ้นเมื่อขนาดอนุภาคของตัวยาลดลง เช่นเดียวกันผลของขนาดอนุภาคที่ลดลงที่มีต่อชีวประสิทธิผลของ nitrofurantoin แสดงในรูปที่ 7 ซึ่งระบุถึงการดูดซึมที่เร็วกว่าและสมบูรณ์กว่าของยาจากยาเม็ดที่เตรียมจากผงยาในรูปของ microcrystalline form ที่มีขนาดอนุภาคน้อยกว่า 100 μm เมื่อเทียบกับการดูดซึมยาที่ได้จากการให้ยาในรูปแบบ macrocrystalline form (74-177 μm) จากแคปซูล



รูปที่ 6 ความเข้มข้นของ phenacetin ในเลือดเฉลี่ยจากอาสาสมัครสุขภาพดี 6 คน ภายหลังจากได้รับยาในขนาดการใช้ 1.5 g¹⁰



รูปที่ 7 ปริมาณสะสมของ nitrofurantoin ในปัสสาวะโดยเฉลี่ยภายหลังจากการให้ยาเม็ดและแคปซูลขนาด 100 mg ทางปาก [a] แคปซูล [b] ยาเม็ด¹¹

Solid Dispersion

นอกเหนือไปจากการลดขนาดตามปกติแล้ว วิธีการหนึ่งที่ใช้ในการลดขนาดของยาได้อย่างมาก คือ solid dispersion ในระบบ solid dispersion นั้นตัวยาที่ละลายน้ำยากจะกระจายตัวอยู่ใน matrix ของสารที่เป็นของแข็งที่ละลายน้ำได้ การกระจายของตัวยาในตัวพาที่ละลายน้ำได้ (water-soluble carrier) เป็นผลให้เกิดการลดขนาดอนุภาคของตัวยา จนถึงระดับที่เป็นคอลลอยด์ (colloid) หรือโมเลกุล และเมื่อระบบนี้สัมผัสกับตัวกลางของการละลาย ตัวพาจะละลายอย่างรวดเร็วและปลดปล่อยตัวยาที่มีขนาดละเอียดออกมา ทำให้ตัวยามีการละลายที่ดี

โดยทั่วไปสามารถเตรียม solid dispersion ได้ 3 วิธี

1. Melting หรือ Fusion method

วิธีนี้นำตัวยากับตัวพาที่ละลายน้ำได้มาผสมกัน นำไปทำให้ร้อนจนกระทั่งหลอมเหลว จากนั้นทำให้เย็นลงอย่างรวดเร็ว พร้อมทั้งทำการคนอย่างรุนแรงจะได้ของแข็งซึ่งประกอบด้วยตัวยาขนาดเล็กละเอียดที่กระจายอยู่ในตัวพา การทำให้แข็งตัวอย่างรวดเร็วมักจะทำให้โมเลกุลของตัวยาคืออยู่ภายใน matrix ของตัวพา กระบวนการแข็งตัวมักเกิดบนแผ่นที่ทำจากเหล็กที่ไม่เป็นสนิม (stainless steel) เพื่อให้เกิดการสูญเสียความร้อนอย่างรวดเร็ว

2. Melting-solvent method

วิธีนี้เป็นวิธีที่ดัดแปลงมาจาก melting method ซึ่ง Chiou และ Smith¹² ใช้วิธีการนี้ในการเตรียม solid dispersions โดยการนำสารละลายของตัวยาในตัวทำละลายที่เหมาะสม ไปเติมลงในตัวพาที่หลอมเหลว จากนั้นจึงทำให้แข็งตัวอย่างเร็วโดยทำให้เย็น ในกรณีที่ตัวยาเป็นของเหลวอยู่แล้วก็นำไปผสมกับตัวพาที่หลอมเหลวได้เลย สามารถใช้เทคนิค spray congealing ในการทำให้เกิดการแข็งตัวอย่างรวดเร็วของสารละลายของตัวยาในตัวพาที่หลอมเหลว

3. Solvent method หรือ Coprecipitation method

เป็นวิธีการที่ใช้ตัวทำละลายอินทรีย์เป็นตัวช่วย สำหรับผสมโมเลกุลของตัวยาและของตัวพาให้ใกล้ชิดกัน วิธีนี้เริ่มมาจาก Tachibana และ Nakamura¹³ ซึ่งใช้ chloroform ละลายตัวยาและ polyvinylpyrrolidone ร่วมกัน จากนั้นนำไปประเหยไล่ chloroform ออกไป ได้เป็นของแข็งที่เรียกว่า coprecipitate ซึ่งประกอบด้วยตัวยาในขนาดคอลลอยด์หรือโมเลกุลที่กระจายตัวอยู่ในตัวพาที่เป็นของแข็ง

เทคนิค solid dispersion นี้มีการนำไปใช้ในการผลิตยาออกมาจำหน่ายในลักษณะที่เป็นรูปแบบยาเตรียมตามที่ระบุไว้ในตารางที่ 1¹⁴

ตารางที่ 1. ยาเตรียมในท้องตลาดที่ผลิตด้วยวิธี solid dispersion¹⁴

เภสัชภัณฑ์	ตัวยา	บริษัท	BCS class	ตัวพา	กระบวนการผลิต
Afeditab [®]	Nifedipine	Elan/Watson	2	Poloxamer หรือ PVP	Melt/absorb บนตัวพา
Certican [®]	Everolimus	Novartis	3	HPMC	Melt หรือ spray drying
Cesamet [®]	Nabilone	Valeant Pharmaceuticals	2 หรือ 4	PVP	Melt extrusion
Fenoglide [®]	Fenofibrate	LifeCycle Pharma	2	PEG	Spray melt
Gris-PEG [®]	Griseofulvin	Novartis/Pedinol	2	PEG	Melt extrusion
Incivek [®] (US)	Telaprevir	Vertex Pharmaceuticals	2 หรือ 4	HPMCAS	Spray drying
Incivo [®] (Europe)	Telaprevir	Janssen Pharmaceuticals	2 หรือ 4	HPMCAS	Spray drying

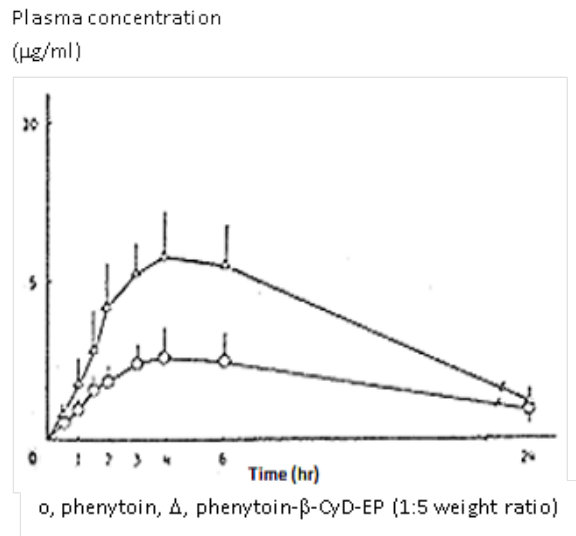
การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน

α -, β - และ γ -cyclodextrin เป็น cyclic oligosaccharide ที่ประกอบด้วย glucose จำนวน 6, 7 และ 8 หน่วยตามลำดับ ซึ่งมีคุณสมบัติประการหนึ่งที่สำคัญ คือ ความสามารถในการเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่เรียกว่า inclusion complex กับโมเลกุลยาที่มีขนาดเล็กกว่า ซึ่งจะเข้าไปอยู่ในช่องว่างที่ไม่ชอบน้ำของ cyclodextrin ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในคุณสมบัติทางเคมีกายภาพหลายประการของยา เช่น ความสามารถในการละลาย อัตราเร็วในการละลาย ความสามารถในการผ่านเยื่อหุ้ม (membrane permeability) ปฏิกิริยาทางเคมี และ dissociation constant โดยทั่วไปแล้วความสามารถในการละลายจะเพิ่มขึ้นตามปริมาณของ cyclodextrin ที่เติมลงไป ในบางกรณีเมื่อมีการเติม cyclodextrin ลงไป ความสามารถในการละลายจะเพิ่มขึ้นในตอนแรกแล้วเริ่มคงที่ จากนั้นลดลง β -cyclodextrin เป็น cyclodextrin ที่ได้จากธรรมชาติซึ่งนิยมใช้มากที่สุด เนื่องจากมีขนาดของช่องว่างที่โคโคเด่น (เส้นผ่าศูนย์กลางภายในประมาณ 6.5 \AA) และหาได้ง่ายในท้องตลาด³

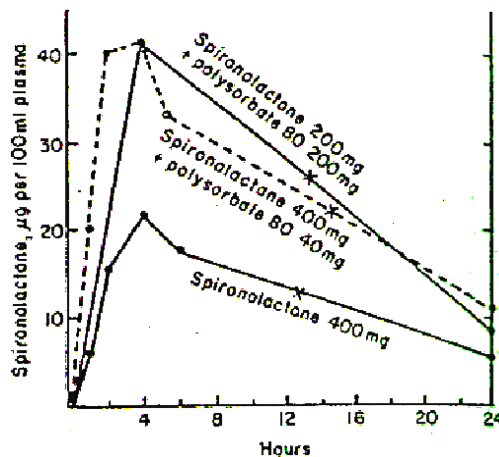
Uekama¹⁵⁻¹⁷ ศึกษาการใช้ inclusion complex ของยาที่ละลายน้ำยากหลายชนิดกับ cyclodextrin เช่น γ -cyclodextrin หรือ β -cyclodextrin เพื่อเพิ่มชีวประสิทธิผลของตัวยา (รูปที่ 8)

สารลดแรงตึงผิว (Surface active agents)

การใช้สารลดแรงตึงผิวในตำรับยาเม็ดและแคปซูลชนิดแข็งของยาที่ละลายน้ำไม่ดี อาจเพิ่มการปลดปล่อยของยาจากรูปแบบยาเตรียมดังกล่าว โดยสารลดแรงตึงผิวจะไปลดความตึงผิวระหว่างผิวประจันของแข็งกับของเหลว ทำให้ของเหลวในทางเดินอาหารสามารถเข้าไปทำให้ยาเปียกได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น และเข้าไปสัมผัสกับรูปแบบยาเตรียมที่เป็นของแข็งได้ใกล้ชิดขึ้น¹⁸ นอกจากนี้ผลการช่วยทำให้เปียกนี้ยังอาจมีผลช่วยการแทรกซึมของของเหลวในทางเดินอาหารให้เข้าไปในมวลสารที่อยู่ในแคปซูล และ/หรือลดแนวโน้มที่จะเกิดการเกาะกลุ่มกันของยาที่ละลายน้ำยากในทางเดินอาหาร ทำให้อายาละลายได้เร็วขึ้น และดูดซึมดีขึ้นตามมา



รูปที่ 8. ระดับยาในเลือดของ phenytoin ภายหลังจากให้ยา phenytoin และ phenytoin-β-cyclodextrin-epichlorhydrin complex (เทียบเท่ากับ 300 mg ของตัวยา) ทางปาก¹⁷



รูปที่ 9. ผลของ surfactant ที่มีต่อการดูดซึม spironolactone จากทางเดินอาหาร โดยแสดงระดับยาในเลือดภายหลังจากให้ยา spironolactone ที่มีและไม่มี polysorbate 80¹⁹

รูปที่ 9 แสดงระดับยาในเลือดของ steroid ในตัวอย่างจำนวน 4 คน ภายหลังจากการได้รับยา spironolactone ที่มีและไม่มี polysorbate 80 ร่วมอยู่ด้วยทางปาก¹⁹

การเพิ่มชีวประสิทธิผลโดยการดัดแปลงโครงสร้างโมเลกุลของยา³

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic properties) เป็นผลจากโครงสร้างทางเคมีของยา ดังนั้นถ้าต้องการเปลี่ยนพฤติกรรมด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาจำเป็นต้องทำการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีของยา อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางเภสัช

จลนศาสตร์ประการหนึ่งให้เป็นไปตามที่ต้องการ อาจนำไปสู่คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ไม่เป็นที่ต้องการอื่น ๆ ตามมาได้ ตัวอย่างเช่น การดัดแปลงโครงสร้างโมเลกุลของยาเพื่อให้มีค่าสัมประสิทธิ์การแยกส่วน (partition coefficient) ที่เหมาะสม ทำให้เพิ่มอัตราเร็วและปริมาณการดูดซึมของยา อาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในการกระจายและการขจัดยาออกทางปัสสาวะก็ได้ ซึ่งอาจเป็นผลให้มีระยะเวลาของการออกฤทธิ์ที่สั้นลงและเกิดผลเป็นพิษได้ ดังนั้นเมื่อมีการดัดแปลงโครงสร้างของยาเพื่อเพิ่มการดูดซึม จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปถึงคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์อื่น ๆ ด้วย ทำให้ต้องยื่นเรื่องสำหรับ new drug application (NDA) ใหม่และสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายสูง ใช้เวลานานกว่าเมื่อเทียบกับการเปลี่ยนเฉพาะสูตรตำรับในการเพิ่มการดูดซึมของยา อย่างไรก็ตามที่ผ่านมามีการเพิ่มการดูดซึมของยาด้วยวิธีการดัดแปลงโครงสร้างโมเลกุลของยา ก็ประสบผลสำเร็จสำหรับยาคั้งเดิมหลายชนิดด้วยกัน

ในการที่จะไปที่ตำแหน่งของการออกฤทธิ์เพื่อให้ผลการรักษาตามต้องการนั้น โดยอุดมคติแล้ว ยาต้องมีการละลายน้ำที่เพียงพอที่จะละลายได้ในของเหลวในทางเดินอาหารภายในเวลาที่สมเหตุสมผล มีความคงสภาพที่ pH ของร่างกายอย่างเพียงพอ มีค่าสัมประสิทธิ์การแยกส่วนที่อยู่ในช่วงที่จำเป็นสำหรับผ่านเยื่อหุ้มชีวภาพต่าง ๆ การกระจายตัวและการสะสมในร่างกายต้องไม่มากเกินไป และยังคงมีลักษณะของการขจัดออกที่ยอมให้ยามีครึ่งชีวิต (half-life) ที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโดยไม่ก่อให้เกิดผลข้างเคียง ดังนั้นสามารถดัดแปลงโครงสร้างโมเลกุลของยาเพื่อให้ได้ลักษณะของขั้นตอนที่กล่าวมาที่มีความเหมาะสมขึ้นเพื่อเพิ่มชีวประสิทธิผลของยา

การดัดแปลงค่าสัมประสิทธิ์การแยกส่วน

การเพิ่มส่วนที่ไม่มีประจุของโมเลกุลด้วยการเพิ่มความยาวของสายโมเลกุล ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในคุณลักษณะบางประการ เช่น การเพิ่มขึ้นของจุดเดือด การลดลงของความสามารถในการละลายน้ำ และการเพิ่มขึ้นของค่าสัมประสิทธิ์การแยกส่วน ความหนืด รวมทั้ง surface activity การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้มีผลต่อชีวประสิทธิผลของยาโดยตรง

ดังนั้นสามารถที่จะดัดแปลงโครงสร้างโมเลกุลของยาเพื่อเพิ่มค่าสัมประสิทธิ์การแยกส่วนได้ เป็นผลให้เกิดการปรับปรุงความสามารถของยาในการผ่านผนังของเยื่อหุ้มชีวภาพ (ที่เป็นพวกขอบไขมัน) ทำให้ได้ชีวประสิทธิผลที่เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามสำหรับยาที่การดูดซึมขึ้นอยู่กับกระบวนการละลาย (dissolution-limited drug absorption) การเพิ่มขึ้นของความขอบไขมันอาจนำไปสู่การลดลงของความสามารถในการละลายน้ำ และการที่อัตราการละลายช้าลงนี้จะทำให้ชีวประสิทธิผลของยาลดลงได้ ในกรณีดังกล่าวนี้จำเป็นต้องใช้วิธีการเพิ่มความสามารถในการละลายน้ำมาช่วยเพื่อแก้ไข

ความสามารถในการละลาย (Aqueous solubility)

วิธีการเพิ่มความสามารถในการละลายน้ำของยา โดยการดัดแปลงโครงสร้างโมเลกุลของยาที่นิยมกันมาก ได้แก่การดัดแปลงให้อยู่ในรูปแบบของเกลือของตัวยา เนื่องจากจะมีความสามารถในการละลายและอัตราการละลายที่ต่างไปจากยาในรูปแบบดั้งเดิม สำหรับยาที่เป็นกรดอ่อนที่ไม่ละลายน้ำ การดัดแปลงยาให้อยู่ในรูปแบบเกลือของ sodium และ potassium จะทำให้ละลายได้ดีขึ้นมาก ในขณะที่ยาในรูปแบบของเกลือ calcium จะละลายได้ปานกลาง สำหรับเกลือ aluminum โดยทั่วไปจะละลายได้น้อยกว่า ซึ่งจะช้ากว่ายาในรูปแบบดั้งเดิม

ตัวอย่าง เช่น penicillin ซึ่งยาในรูปแบบของเกลือ sodium และ potassium ของ penicillin G ให้ระดับยาในเลือดที่สูง สำหรับเกลือ calcium จะละลายได้น้อยกว่า ดังนั้นจึงให้ระดับยาในเลือดที่น้อยกว่าเกลือ sodium และ potassium ส่วนเกลือ amine ของ penicillin G ได้แก่ procaine penicillin ก็ละลายน้ำได้น้อยกว่า แต่เนื่องจากค่อย ๆ ปลดปล่อยตัว penicillin ทำให้มีระยะเวลาออกฤทธิ์ที่นานกว่าพวกเกลือของโลหะดังกล่าว ดังนั้นผลิตภัณฑ์ penicillin ในท้องตลาดหลายชนิดที่ประกอบด้วยส่วนผสมของเกลือ potassium หรือ sodium จึงใช้สำหรับเพื่อให้ได้ระดับยาแรกเริ่มที่สูงตามต้องการ ส่วน procaine penicillin ใช้สำหรับทำให้ได้ระยะเวลาออกฤทธิ์ที่ยาวนานของยา

ตัวยา barbiturate ก็ใช้ในรูปแบบของเกลือ sodium เพื่อเพิ่มชีวประสิทธิผลและให้ได้เวลาในการออกฤทธิ์ที่เร็วขึ้น ยา phenytoin ไม่ละลายน้ำและให้อัตราการละลายที่ช้า อย่างไรก็ตามเกลือ sodium ของยาจะมีการละลายที่ดีกว่าและให้ชีวประสิทธิผลที่ดีกว่า

ยาที่ไม่ละลายน้ำพวกที่เป็นด่างอ่อนส่วนใหญ่ใช้ในรูปแบบของเกลือ ได้แก่เกลือกรด (acid salt) ของยาซึ่งละลายน้ำได้และแตกตัวเป็นไอออนได้ดี การเลือกใช้กรดชนิดใดในการเตรียมเกลือ จะกำหนดถึงรสชาติ ความสามารถในการละลาย อัตราเร็วของการดูดซึม และความคงสภาพของตัวยารูปแบบดั้งเดิม นิยมใช้เกลือของกรดแก่ เช่น hydrochloride และ sulfate สำหรับยาที่เป็นด่างอ่อน เช่น ตัวยา epinephrine ใช้ในรูปแบบของเกลือ hydrochloride, borate และ bitartrate ซึ่งเกลือ bitartrate มีข้อดีของความเป็นกรดที่น้อยกว่าจึงสามารถใช้เป็นยาตาได้ นอกจากนั้นยังคงตัวสูงกว่าเกลือ hydrochloride ตัวยาพวก tetracycline เป็นสารพวก amphoteric ที่สามารถเกิดเป็นเกลือที่ละลายน้ำได้กับทั้งกรดแก่และด่างแต่นิยมใช้เกลือ hydrochloride เนื่องจากคงตัวดี อย่างไรก็ตามก็มีการใช้เกลือ calcium ด้วยในยาแขวนตะกอนเนื่องจากไม่มีรส

การปรับปรุงความคงสภาพในทางเดินอาหาร

สามารถทำการดัดแปลงโครงสร้างทางเคมีของยาบางชนิด เพื่อปรับปรุงความคงสภาพของยาในทางเดินอาหารเพื่อให้เพิ่มชีวประสิทธิผล ตัวอย่างเช่น penicillin G และ methicillin ไม่คงตัวอย่างมากในกระเพาะอาหาร อย่างไรก็ตามมีการดัดแปลงโครงสร้างทางเคมีทำให้ได้

ampicillin ที่มีค่าครึ่งชีวิตนานขึ้นประมาณ 180 เท่า ทำโดยการเติม electron withdrawing group ลงไปที่ α -carbon atom ซึ่งไปยับยั้ง hydrolytic cleavage ของ β -lactam ring

อีกตัวอย่างหนึ่งได้แก่ α -methyl group ที่อยู่ในโมเลกุลของ ephedrine ให้ความคงสภาพแก่ตัวยา ทำให้มีประสิทธิภาพเมื่อให้ยาทางปากได้ เมื่อเทียบกับ epinephrine ที่ไม่มี methyl group ซึ่งทำให้ยาไม่คงตัวเมื่อให้ทางปาก

สรุป

การดูดซึมยาจากยาเตรียมในรูปแบบต่าง ๆ ที่ให้ทางปาก ขึ้นอยู่กับจำนวนขั้นตอนที่ตัวยาจะปลดปล่อยออกมาจากยาเตรียมแต่ละประเภท เพื่อให้ได้เป็นยาที่อยู่ในสภาพของสารละลายในทางเดินอาหารพร้อมที่จะดูดซึม การดูดซึมจะเกิดได้เร็วถ้าขั้นตอนดังกล่าวมีน้อย อย่างไรก็ตามรูปแบบยาเตรียมชนิดเดียวกัน อาจปลดปล่อยยาออกมาเพื่อการดูดซึมในทางเดินอาหารได้เร็วหรือช้าต่างกันขึ้นกับปัจจัยด้านตำรับยาและปัจจัยด้านกระบวนการผลิตที่ต่างกัน ดังนั้นการทราบถึงผลของปัจจัยดังกล่าวที่มีต่อการปลดปล่อยยาออกมาเพื่อละลายในทางเดินอาหาร ตลอดจนทราบถึงตำแหน่งที่เหมาะสมในทางเดินอาหารต่อการดูดซึมของยาแต่ละชนิด จะเป็นประโยชน์อย่างมากต่อการพัฒนายาให้มีชีวประสิทธิผลสูง นอกจากนี้ยังสามารถเพิ่มชีวประสิทธิผลของยาเตรียมที่ให้ทางปากได้โดยใช้แนวทางด้านเภสัชกรรมที่ไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนแปลงโมเลกุลของยา หรือโดยใช้การดัดแปลงโมเลกุลของยาเพื่อเพิ่มคุณสมบัติในการดูดซึมของตัวยาเอง ทำให้มีชีวประสิทธิผลเพิ่มขึ้นได้

เอกสารอ้างอิง

1. Swarbrick J, Boylan JC. Encyclopedia of pharmaceutical technical technology, Volume 1. New York: Marcel Dekker, 1988: 1-14.
2. Ashford M. Bioavailability–Physicochemical and dosage form factors. In: Aulton MC and Taylor KMG eds. Aulton's pharmaceuticals: the design and manufacturing of medicines. London: Churchill Livingstone, 2013: 324-333.
3. Abdou HM. Dissolution, bioavailability & bioequivalence. Easton: Mack Publishing Company, 1989: 277, 455-466.
4. Nishimura K, Sasahara K, Arai M, Nitani T, Ikegami Y, Morioka T, Nakajima E. Dosage form design for improvement of bioavailability of levodopa. VI. Formulation of effervescent enteric coated tablets. J Pharm Sci 1984; (73): 942-946.
5. Cotzicas G, Papavasiliou P, Gellene R. Modification of parkinsonism-chronic treatment with L-dopa. New Eng J Med 1969; (280): 337-345.

6. Tyler JH, Eadie MJ, Sutherland JM, Hooper WD. Outbreak of anticonvulsant intoxication in an Australian city. *Br Med J* 1970; 4(5730): 271-273.
7. Levy G. The influence of solubility on the rate of gastrointestinal absorption of aspirin. *Clin Pharmacol Ther* 1963; (4): 476-479.
8. Levy G. Effect of dosage form on drug absorption: a frequent variable in clinical pharmacology. *Arch Interpharmacodyn* 1964; 152(1-2): 59-68.
9. Stavchansky S, et al. Evaluation of the bioavailability of sarpicillin, the methoxymethyl ester of hetacillin, in humans. *J Pharm Sci* 1984; 73(2): 169-173.
10. Prescott LF, Steel RF, Ferroer WR. The effect of particle size on the absorption of phenacetin in man. *Clin Pharmacol Ther* 1970; (11): 496-504.
11. Bates TR, Sequeria JA, Tembo AV. Effect of food on nitrofurantoin absorption. *Clin Pharmacol Ther* 1974; (16): 63-68.
12. Chiou WL, Smith LD. Solid dispersion approach to the formulation of organic liquid drugs using polyethylene glycol 6000 as a carrier. *J Pharm Sci* 1971; (60): 125-127.
13. Tachibana T, Nakamura A. Beta-carotene-PVP coprecipitates. *Kolloid Z Polym* 1965; (203): 130-133.
14. Newman A. *Pharmaceutical amorphous solid dispersions*. New Jersey: John Wiley & Sons, 2015: 470.
15. Uekema K. Pharmaceutical applications of methylated cyclodextrins. *Pharm Int* 1985; (3): 61-65.
16. Uekema K, Uemura Y, Irie T, Otagiri M. Analysis of interfacial transfer and absorption behavior of drug following dissolution from β -cyclodextrin complexes. *Chem Pharm Bull* 1983; (31): 3637-3643.
17. Uekema K, Otagiri M, Irie T, Seo H, Tsuruoka, M. Improvement of dissolution and absorption characteristics of phenytoin by a water-soluble β -cyclodextrin-epichlorhydrin polymer. *Int J Pharm* 1985; (23): 35-42.
18. Pongwai S, Dangprasirt P. Approaches to improve dissolution of capsule containing a poorly water-soluble drug: Mefenamic acid. *Rangsit Journal of Arts and Sciences* 2014; 4 (1): 47-58.
19. Gantt C, Gochman N, Dyniewicz J. *Lancet*. Effect of a detergent on gastrointestinal absorption of a steroid. 1961; 1(7175):486-487.