



ข้อบทรความ ยาน้ำแขวนตะกอน (Suspensions)

จำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

3 หน่วยกิต

ผู้เขียนบทความ

ชื่อ ผศ.ดร.ชญ.น้ำฟ้า เสริมแก้ว

สังกัด สำนักวิชาเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์

บทคัดย่อ

ยาน้ำแขวนตะกอนเป็นรูปแบบยาในรูปแบบหนึ่งในระบบกระจายตัว (dispersed system) ของอนุภาคของแข็ง ซึ่งเป็นอนุภาคของยาที่ไม่ละลายน้ำกระจายอยู่ในตัวกลางที่เป็นของเหลว รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนมีความเหมาะสมสำหรับตัวยาที่ไม่ละลายน้ำหรือละลายน้ำต่ำ เหตุผลในการเตรียมยาในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน ได้แก่ ยาไม่ละลายในตัวกลาง เพื่อกลบรสขมของตัวยา และเพื่อเพิ่มความคงตัวของยาที่ไม่คงตัวเมื่ออยู่ในรูปสารละลาย ทฤษฎีที่เกี่ยวข้องในการเตรียมยาน้ำแขวนตะกอน ได้แก่ การเปียกของผงยา อัตราเร็วในการนอนก้นของผงยา การโตขึ้นของขนาดอนุภาคผงยาจากผลของอณูหภูมิ และการไหลของยาน้ำแขวนตะกอน ส่วนประกอบในตำรับยาน้ำแขวนตะกอนที่สำคัญ ได้แก่ ตัวยาสำคัญ สารช่วยเปียก สารก่อการจับกลุ่มของผงยา สารแขวนตะกอน สารกันเสีย และสารช่วยอื่นๆ

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ทราบถึงคุณสมบัติที่พึงประสงค์ของยาน้ำแขวนตะกอน
2. เพื่อให้ทราบเหตุผลในการเตรียมยาในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน
3. เพื่อให้ทราบถึงทฤษฎีที่เกี่ยวข้องกับยาน้ำแขวนตะกอน
4. เพื่อให้ทราบถึงการใช้สารช่วยเปียก สารแขวนตะกอน และสารก่อการจับกลุ่มในยาน้ำแขวนตะกอน
5. เพื่อให้ทราบถึงการเตรียมยาน้ำแขวนตะกอน

ข้อบทรความ ยาน้ำแขวนตะกอน (Suspensions)

คำสำคัญ ยาน้ำแขวนตะกอน คุณสมบัติ ทฤษฎี การเตรียม

บทนำ

ยาน้ำแขวนตะกอนเป็นรูปแบบยา รูปแบบหนึ่งในระบบกระจายตัว (dispersed system) ของอนุภาคของแข็ง ซึ่งเป็นอนุภาคของยาที่ไม่ละลายน้ำกระจายอยู่ในตัวกลางที่เป็นของเหลว รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนจึงมีความเหมาะสมสำหรับตัวยาที่ไม่ละลายน้ำหรือละลายน้ำต่ำ อนุภาคของยาเรียกว่าวัฏภาคกระจายตัว (dispersed phase) หรือวัฏภาคภายใน (internal phase) และตัวกลางที่เป็นของเหลวเรียกว่าตัวกลางการกระจาย (dispersion medium) หรือวัฏภาคภายนอก (external phase) ขนาดของอนุภาคของวัฏภาคภายในอยู่ในช่วงระหว่าง 1-50 ไมโครเมตร ขนาดอนุภาคที่เล็กทำให้มีพื้นที่ผิวมากขึ้น ส่งผลต่อการดูดซึมยาที่ดีขึ้น ดังนั้นยาน้ำแขวนตะกอนจึงมีข้อแตกต่างกับยาน้ำใสคือความสามารถในการละลายของอนุภาคยาในตัวกลาง ยาน้ำแขวนตะกอนมีลักษณะ ที่ไม่ใส มองเห็นอนุภาคของผงยากระจายตัวอยู่ในของเหลวตัวกลาง

เหตุผลในการเตรียมยาในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน

1. ยาไม่ละลายในตัวกลาง

ในการพัฒนาตำรับยาให้เป็นยาน้ำใสหรือยาน้ำแขวนตะกอนนั้น สิ่งที่ต้องพิจารณาคือค่าการละลายของตัวยาสำคัญในตัวกลาง ซึ่งโดยส่วนใหญ่เป็นน้ำ เนื่องจากการพัฒนายาที่เป็นรูปแบบของเหลว จะถูกจำกัดด้วยขนาดยา และปริมาตรรับประทาน ดังนั้นเมื่อทราบค่าการละลายของตัวยาในน้ำแล้ว ก็จะสามารถคำนวณได้ว่าขนาดของยาที่ต้องการเตรียมตำรับนั้นสามารถเตรียมเป็นรูปแบบยาน้ำใสได้หรือไม่ หากคำนวณจากค่าการละลายแล้วพบว่าจำเป็นต้องเตรียมตำรับในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนแล้ว ค่าการละลายของยาต่ออุณหภูมิจึงเป็นสิ่งสำคัญที่ต้องคำนึงถึง นั่นคือ ในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนนั้น อนุภาคของยาต้องสามารถแขวนลอยในตัวกลางได้ตลอดอายุการเก็บของยา นั่นคือค่าการละลายของตัวยาไม่เปลี่ยนแปลง หรือเปลี่ยนแปลงน้อยมากเมื่ออุณหภูมิเปลี่ยนไป ปัจจัยข้อนี้มีความสำคัญต่อความคงตัวของยาน้ำ

แขวนตะกอน ซึ่งจะได้อธิบายต่อไปในหัวข้อทฤษฎีที่เกี่ยวข้องกับยาน้ำแขวนตะกอน หัวข้อย่อย
Oswald ripening

2. เพื่อกลบรสขมของตัวยา รสชาติที่ไม่พึงประสงค์ของตัวยาสามารถแก้ไขได้โดยการพัฒนาเป็น
สูตรยาน้ำแขวนตะกอน เนื่องจากยาอยู่ในรูปที่ไม่ละลาย

3. เพื่อเพิ่มความคงตัวของยา ยาบางชนิดไม่คงตัวเมื่ออยู่ในรูปสารละลาย แต่จะคงตัวมากขึ้นเมื่อ
อยู่ในรูปอนุภาคแขวนตะกอน

ลักษณะที่พึงประสงค์ ของยาน้ำแขวนตะกอน

ยาน้ำแขวนตะกอนที่ดีต้องมีความคงตัวทางเคมี กายภาพ และจุลชีววิทยา มีลักษณะที่
สวยงามน่าใช้ รสชาติดี อนุภาคยาที่แขวนตะกอนควรตกตะกอนอย่างช้าๆ และสามารถกระจาย
ตัวแขวนตะกอนได้ง่ายเมื่อเขย่า กระจายตัวเป็นระยะเวลาที่นานพอที่จะรินยาออกมาจากภาชนะ
บรรจุและได้ขนาดยาเท่ากันทุกครั้ง ขนาดอนุภาคของผงยามีขนาดเล็กสม่ำเสมอ และคงที่ตลอด
ระยะเวลาการเก็บรักษา มีความหนืดพอสมควร สามารถเทออกจากภาชนะบรรจุได้ง่าย มีขนาด
ตัวยาถูกต้อง

ทฤษฎีที่เกี่ยวข้องกับยาน้ำแขวนตะกอน

1. การเปียกของผงยา (wetting)

ในการเตรียมยาน้ำแขวนตะกอนของผงยานั้น ผงยาจะต้องถูกแยกเป็นอนุภาคขนาดเล็ก
เดี่ยวๆก่อน และแต่ละอนุภาคก็จะต้องทำให้เปียก กระบวนการทำให้เปียกนั้นสามารถแบ่ง
ออกเป็นหลายขั้นตอน ได้แก่ การทำให้อนุภาคของแข็งเปียก โดยการแทนที่อากาศบนผิวของ
อนุภาคด้วยของเหลวตัวกลาง แนวนอนในการเปียกของอนุภาคผงยาสามารถทราบได้จาก
อันตรกิริยาระหว่างสาร เช่น หากอนุภาคผงยามีสมบัติชอบน้ำ ก็จะสามารถเปียกน้ำหรือ
ของเหลวตัวกลางได้ง่าย ในทางกลับกันอนุภาคผงยาที่ไม่ชอบน้ำจะสามารถเปียกได้ง่ายโดย
ของเหลวที่ไม่มีขั้ว ในทางเภสัชกรรมนั้นการทำให้ผงยาที่ไม่ชอบน้ำเปียกจึงถือเป็นกระบวนการ
สำคัญในการพัฒนาสูตรตำรับยาน้ำแขวนตะกอน ความสามารถในการเปียกของผงยาสามารถ

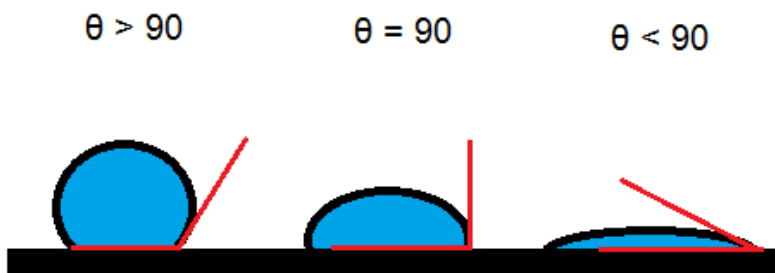
พิจารณาได้จากมุมสัมผัส (contact angle) ดังรูปที่ 1 ซึ่งเป็นมุมระหว่างของเหลวตัวกลางและพื้นผิวอนุภาคของแข็ง มุมสัมผัส คือ มุมที่เกิดขึ้นระหว่างรอยสัมผัสของพื้นผิวของของแข็งกับความโค้งของหยดของเหลว สามารถแบ่งระดับการเปียกของผงยาตามค่ามุมสัมผัสที่เกิดขึ้นได้ดังนี้

Complete wetting $\theta = 0^\circ$

Partial wetting $\theta = 0^\circ-90^\circ$

Non-wetting $\theta = 90^\circ-180^\circ$

Complete non-wetting $\theta = 180^\circ$



รูปที่ 1 มุมสัมผัสของของเหลวตัวกลางและพื้นผิวอนุภาคของแข็ง

การเปียกยังสามารถพิจารณาได้จากค่าของแรงตึงผิววิกฤต (critical surface tension) ของของแข็ง ของเหลวจะสามารถเปียกผงยาได้ต้องมีแรงตึงผิวต่ำกว่าแรงตึงผิววิกฤตของของแข็ง แรงตึงผิววิกฤตของของแข็ง กรณีที่ผงยาที่ต้องการเตรียมให้อยู่ในรูปยาน้ำแขวนตะกอน มีสมบัติในการเปียกน้ำต่ำ เนื่องจากน้ำเป็นของเหลวที่มีแรงตึงผิวค่อนข้างสูงคือ 72.8 dyne/cm ที่ 20 องศาเซลเซียส สามารถปรับปรุงให้ผงยาเปียกน้ำได้โดยเติมสารช่วยเปียกลงในตำรับ เพื่อลดแรงตึงผิวและขนาดมุมสัมผัส

2. อัตราเร็วในการนอนกันของผงยา

การควบคุมอัตราเร็วในการนอนก้นของผงยาในยาน้ำแขวนตะกอนมีความจำเป็นเพื่อที่จะให้ได้ความสม่ำเสมอในขนาดยาในแต่ละครั้ง การนอนก้นของระบบกระจายตัวขึ้นอยู่กับ การเคลื่อนที่ของอนุภาค ซึ่งถูกเหนี่ยวนำได้โดยแรงโน้มถ่วงของโลก อนุภาคของยาในระบบยาน้ำแขวนตะกอนจะเกิดการนอนก้นโดยผลจากแรงโน้มถ่วงของโลก ทฤษฎีที่อธิบายการนอนก้นของผงยา คือ Stoke's law แสดงดังสามการต่อไปนี้

$$V = \frac{2gr^2(p_1-p_2)}{9\eta} = \frac{gd^2(p_1-p_2)}{18\eta}$$

เมื่อ

V = อัตราเร็วในการนอนก้นของผงยา (rate of sedimentation, cm/sec)

r = รัศมีของอนุภาค (cm)

d = เส้นผ่าศูนย์กลางของอนุภาค (cm)

p_1 และ p_2 = ความหนาแน่นของผงยา และความหนาแน่นของตัวกลาง ตามลำดับ (g/mL)

g = ค่าคงที่แรงโน้มถ่วงของโลก (980 cm/sec²)

η = ความหนืดของของเหลวตัวกลาง (poises หรือ gcm⁻¹sec⁻¹)

จากสมการจะเห็นได้ว่าเมื่อขนาดอนุภาคลดลงครึ่งหนึ่ง อัตราเร็วในการตกตะกอนจะลดลง 4 เท่า ความหนืดของยาน้ำแขวนตะกอนที่เพิ่มขึ้นจะลดอัตราการนอนก้นของอนุภาคผงยา ความหนืดของตำรับเป็นปัจจัยที่สามารถควบคุมได้เพื่อควบคุมอัตราเร็วในการนอนก้นของผงยา อย่างไรก็ตามความหนืดของตำรับก็ไม่ควรมากเกินไปเนื่องจากส่งผลต่อลักษณะทางกายภาพที่ไม่

นำไปใช้ ยากต่อการเทออกจากภาชนะ ทำให้ขนาดยาที่ได้ในแต่ละครั้งไม่สม่ำเสมอและยากต่อการ
เขย่าเพื่อกระจายตัว โดยทั่วไปแล้วของเหลวตัวกลางที่นำมาใช้ในทางเภสัชกรรมจะมีความ
หนาแน่นน้อยกว่าอนุภาคผงยา ซึ่งเป็นลักษณะที่พึงประสงค์ในการเตรียมน้ำแขวนตะกอน แต่
ถ้าอนุภาคมีความหนาแน่นต่ำกว่าของเหลวตัวกลาง อนุภาคผงยาก็จะลอยอยู่บนของเหลว
ซึ่งทำให้ยากแก่การทำให้อนุภาคมีการกระจายตัวอย่างสม่ำเสมอในยาน้ำแขวนตะกอน อย่างไรก็ตาม
ตามในการพัฒนารูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนเพื่อให้มีความคงตัวทางกายภาพที่ดีนั้นจะทำการ
ปรับที่อนุภาคผงยามากกว่าที่จะปรับของเหลวตัวกลาง ได้แก่ ขนาดอนุภาค และความสม่ำเสมอ
ของอนุภาคผงยา ผงยาควรมีขนาด 1-50 ไมโครเมตร แต่ไม่ควรทำให้อนุภาคเดี่ยวๆมีขนาดเล็ก
เกินไปเพราะทำให้มีพื้นที่ผิวมาก ตำรับจะไม่คงตัวเนื่องจากเกิดพลังงานอิสระที่ผิวสูงทำให้เกิด
การจับกลุ่มของอนุภาคผงยาเพื่อลดพื้นที่ผิวลง ผงยาควรมีขนาดสม่ำเสมอโดยการนำไปผ่านร่ง
หากผงยามีขนาดไม่สม่ำเสมอ ผงยาอนุภาคใหญ่จะนอนกันเร็ว และอนุภาคที่เล็กจะนอนกัน
ทีหลังจะแทรกเข้าไประหว่างช่องว่างของอนุภาคขนาดใหญ่ที่นอนกันลงมาก่อน ทำให้เกิดตะกอน
แน่นแข็ง (caking) เมื่อเขย่าจะกลับกระจายตัวยาก

การวัดการนอนกันของอนุภาค สามารถวัดการนอนกันของอนุภาคผงยาในยาน้ำแขวน
ตะกอนได้โดยการใส่น้ำแขวนตะกอนลงในกระบอกตวง และวางทิ้งไว้เพื่อให้ผงยานอนกัน แล้ว
บันทึก volume of sediment และคำนวณ sedimentation volume ratio (F) ดังสมการ
ข้างล่าง F มีค่าตั้งแต่ 0 ถึง 1

$$F = V_f/V_o$$

เมื่อ

F = อัตราส่วนระหว่างความสูงหรือปริมาตรของตะกอน

V_o = ความสูงหรือปริมาตรเริ่มต้นของยาน้ำแขวนตะกอนก่อนที่จะเกิดการนอนกัน

V_f = ความสูงหรือปริมาตรของยาน้ำแขวนตะกอนหลังเกิดการนอนกัน

สำหรับระบบ flocculated อนุภาคเดี่ยวๆที่เกาะกลุ่มกันอย่างหลวมๆ เรียกว่าเป็น
loose aggregates หรือ flocs/floccules โดย floccules จะนอนกันอย่างรวดเร็ว โดยทั่วไป
เป็นนาที่หรือชั่วโมง และได้เป็น supernatant ลักษณะใสอยู่ด้านบน ตะกอนจะมีปริมาณมาก

ที่สุดภายในเวลาไม่กี่ชั่วโมง ตะกอนที่เกิดขึ้นจะเขย่ากลับ (redisperse) ได้ง่าย เนื่องจากตะกอนที่เกิดขึ้นมีของเหลวตัวกลางอยู่ภายใน พบตะกอนปริมาตรมาก

ระบบ deflocculated แสดงรูปแบบการนอนก้นที่แตกต่างกัน โดยแต่ละอนุภาคจะตกตะกอนอย่างช้าๆและเป็นอนุภาคเดี่ยวๆ การนอนก้นใช้เวลานานกว่าในระบบ flocculated อาจเป็นวันหรือสัปดาห์ ในช่วงแรกของการนอนก้น พบตะกอนที่อัดแน่นปริมาณเล็กน้อยที่ก้นของกระบอกตวง ไม่มี supernatant หรือ supernatant ที่เกิดขึ้นไม่ว่า หลังจากนั้นปริมาตรของตะกอนและ supernatant จะเพิ่มขึ้น ตะกอนที่เกิดขึ้นมีความหนาแน่นและอัดกันแข็ง การเขย่าเพื่อให้ตะกอนกระจายตัวเป็นไปได้อย่าง หรือได้บ้างหากของเหลวตัวกลางสามารถแทรกซึมเข้าระหว่างตะกอนได้บ้าง ตะกอนที่เกิดขึ้นมีปริมาตรน้อย

3. การโตขึ้นของขนาดอนุภาคผงยาจากผลของอุณหภูมิ

รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนจะประกอบด้วยอนุภาคผงยาเป็นส่วนใหญ่ ค่า equilibrium solubility ของผงยาสามารถเปลี่ยนแปลงได้ตามอุณหภูมิ โดยทั่วไปเมื่ออุณหภูมิเพิ่มขึ้น ค่า solubility จะสูงขึ้น เมื่ออุณหภูมิลดลง ค่า solubility ก็จะลดลงด้วย ผลจากอุณหภูมิดังกล่าวนี้ เรียกว่า Ostwald ripening ซึ่งในระบบของยาน้ำแขวนตะกอนนั้น อนุภาคผงยาขนาดเล็กมีโอกาสที่จะละลายในของเหลวตัวกลางได้ ซึ่งในยาน้ำแขวนตะกอนที่ประกอบด้วยอนุภาคที่มีขนาดแตกต่างกัน ถึงแม้ว่าจะมีการกระจายขนาดอนุภาคแคบก็ตาม หากเก็บตำรับยาน้ำแขวนตะกอนในบริเวณที่มีอุณหภูมิสูงเช่นระหว่างการขนส่ง หรือการสัมผัสโดยตรงกับแสงแดด ค่า solubility ของยาก็จะเพิ่มขึ้น ทำให้อนุภาคผงยาละลายในตัวกลางมากขึ้น อนุภาคขนาดเล็กก็จะละลายได้เร็วกว่าอนุภาคขนาดใหญ่ เมื่ออุณหภูมิลดลง เช่นการเก็บยาน้ำแขวนตะกอนในตู้เย็น ค่า equilibrium solubility จะลดลง และต่ำกว่าความเข้มข้นของยาในสารละลายที่ละลายในขณะที่อุณหภูมิสูง ในขณะนี้จึงอยู่ในรูปแบบของระบบอิมัลชันยวดยาว ปริมาณยาส่วนเกินจากค่าการละลายจึงตกตะกอนกลับมากลายเป็นอนุภาคเล็กๆเกาะบนอนุภาคขนาดใหญ่ ทำให้อนุภาคโดยรวมมีขนาดใหญ่ขึ้น การเกิดวงจรมีขึ้นๆ จะทำให้อนุภาคขนาดเล็กละลายในตัวกลางโดยสมบูรณ์ และเกิดอนุภาคขนาดใหญ่ขึ้น เรียกปรากฏการณ์นี้ว่า Ostwald ripening กระบวนการ Ostwald ripening เป็นปัญหาสำหรับยาน้ำแขวนตะกอนมาก หากการกระจาย

ขนาดอนุภาคผงยามีช่วงกว้าง ส่งผลต่อการตกตะกอนของอนุภาค dissolution ของผงยา หลังจากรับประทาน นำไปสู่การดูดซึมและชีวประโยชน์ที่ไม่สม่ำเสมอ การป้องกันปัญหาการเกิด Ostwald ripening หรือการโตขึ้นของผลึกผงยาโดยการควบคุมการกระจายขนาดอนุภาคให้มีความสม่ำเสมอ ควบคุม pH และอุณหภูมิให้คงที่ หรือมีการเปลี่ยนแปลงน้อยที่สุด

4. การไหล

ยาน้ำแขวนตะกอนที่ดีควรมีการไหลที่เหมาะสม สามารถพิจารณาได้เป็น 2 กรณีคือ เมื่อวางยาน้ำแขวนตะกอนไว้โดยไม่มีแรงกระทำจากภายนอกมารบกวน ในสภาวะนี้ แรงที่ทำให้เกิดการเคลื่อนไหวในระบบเป็นแรงเนื่องจากการนอนก้นของผงยาเท่านั้น และเมื่อมีแรงกระทำจากภายนอก โดยการเขย่า ยาน้ำแขวนตะกอนควรมีความหนืดลดลงเพื่อให้สามารถเทออกจากภาชนะบรรจุได้ โดยทั่วไปยาเตรียมของเหลวมีการไหล 2 แบบ ใหญ่ๆ คือ Newtonian และ non-Newtonian การไหลแบบ Newtonian พบในยาน้ำแขวนตะกอนชนิด deflocculated ที่มีความเข้มข้นของผงยาดำ จึงมีความหนืดคงที่ คือ มีความหนืดเท่ากันทั้งที่ shearing stress สูงและต่ำ การไหลแบบ non-Newtonian แบ่งย่อยออกเป็น pseudoplasticity, plasticity, thixotropy และ dilatancy

4.1 Pseudoplasticity

ความหนืดของระบบที่มีการไหลแบบ pseudoplastic จะเป็นส่วนกลับกับแรงกระทำ นั่นคือ ความหนืดจะลดลงเมื่อให้แรงกระทำและไหลได้ หรือเรียกว่ามีลักษณะแบบ shear-thinning ระบบคอลลอยด์ เช่น สารละลายของพอลิเมอร์ หรือ ยาน้ำแขวนตะกอนที่มีพอลิเมอร์ น้ำหนักโมเลกุลสูง เช่น methylcellulose, carboxymethylcellulose และ gums

4.2 Plasticity

พบในยาน้ำแขวนตะกอนชนิด flocculated เป็นระบบที่มีค่า yield value นั่นคือ ระบบจะไม่มีการไหลที่ shear stress ต่ำๆ แต่จะมีการไหลเมื่อ shear stress เท่ากับหรือสูงกว่า yield value ดังนั้นถ้าวางตำรับรูปแบบนี้โดยไม่มีแรงภายนอกมากระทำ ระบบจะมีความหนืดสูง และผงยาไม่นอนก้น แต่ความหนืดจะลดลงและไหลได้เมื่อมีการเขย่า

4.3 Thixotropy

การไหลแบบ thixotropy พบได้ทั้งในระบบที่เป็น plastic และ pseudoplastic เป็นระบบกระสายยาที่เป็น structured vehicle มีลักษณะเป็นเจลเมื่อวางทิ้งไว้ เมื่อให้แรงกระทำต่อระบบโดยการเขย่า จะทำให้เกิดการเปลี่ยนรูปจากเจลเป็นของเหลว จากนั้นจะคืนรูปเดิมซ้ำๆ ทำให้สะดวกในการรินยาออกจากภาชนะ เพราะตำรับสามารถไหลได้ดีในช่วงระยะเวลาหนึ่ง

4.4 Dilatancy

ระบบ dilatancy จะมีความสามารถในการไหลลดลงเมื่อให้แรงกระทำต่อระบบ พบในยาน้ำแขวนตะกอนชนิด deflocculated ที่มีความเข้มข้นของผงยาสูง (40-50%) ระบบ dilatancy จึงมีลักษณะการไหลที่ตรงกันข้ามกับระบบ pseudoplastic หรือเรียกอีกอย่างหนึ่งว่าระบบ shear-thickening การไหลแบบ dilatant จะทำให้เกิดปัญหาในกระบวนการผลิตได้ เช่นทำให้มอเตอร์ของเครื่องผสมทำงานมากเกินไปกำลังและชำรุดได้

ยาน้ำแขวนตะกอนที่มีการไหลแบบ plastic และ pseudoplastic หรือ thixotropic เป็นลักษณะที่พึงประสงค์ ทำให้ตำรับยาน้ำแขวนตะกอนมีความคงตัวทางกายภาพดี ยาน้ำแขวนตะกอนในรูปแบบดังกล่าวจึงช่วยป้องกันการเกาะกลุ่มแน่นของผงยา เนื่องจากมีค่า yield value ค่าหนึ่งเมื่อไม่มีแรงภายนอกมากระทำ แต่เมื่อมีแรงกระทำที่มากกว่า yield value ก็สามารถเทจากภาชนะบรรจุได้ง่าย ในทางกลับกัน การไหลแบบ dilatant เป็นลักษณะที่ไม่พึงประสงค์สำหรับยาน้ำแขวนตะกอนเนื่องจากไม่มีความคงตัวทางกายภาพของผลิตภัณฑ์

ส่วนประกอบในตำรับยาน้ำแขวนตะกอน

1. ตัวยาสำคัญ

มักเป็นตัวยาที่ไม่ละลายน้ำ ผงยาควรมีขนาดในช่วง 1-50 ไมโครเมตร มีขนาดสม่ำเสมอ สามารถลดขนาดอนุภาคของผงยาได้โดยการบด (dry milling), spray drying, micropulverization (2)

2. สารช่วยเปียก (wetting agents)

การเปียกน้ำของผงยา ขึ้นอยู่กับแรงกระทำระหว่างอนุภาคผงยากับของเหลว หรือเรียกว่าขึ้นกับความชอบหรือไม่ชอบน้ำของอนุภาคผงยา (hydrophilic/hydrophobic

properties) ผงยาที่ชอบน้ำ สามารถเปียกน้ำได้ง่าย และทำให้ความหนืดของระบบเพิ่มขึ้น ในขณะที่ผงยาที่ไม่ชอบน้ำจะผลิตโมเลกุลของน้ำออก แต่จะสามารถเปียกได้โดยสารที่ไม่มีชั้นอนุภาคผงยาที่ชอบน้ำจึงสามารถเตรียมเป็นยาน้ำแขวนตะกอนได้โดยไม่จำเป็นต้องใช้สารช่วยเปียก แต่สำหรับสารที่ไม่ชอบน้ำ หากไม่ใช้สารช่วยเปียก ผงยาจะลอยอยู่บนของเหลว สารช่วยเปียกที่นำมาใช้ในการเตรียมยาน้ำแขวนตะกอน มีดังนี้

- ของเหลวที่สามารถเปียกผงยาได้ เป็นของเหลวที่มีแรงตึงผิวต่ำ และผสมเข้ากับน้ำได้ โดยจะเข้าไปแทนที่อากาศบริเวณผิวและระหว่างอนุภาคของผงยา ทำให้น้ำแทรกเข้าไปเปียกผงยาได้ ได้แก่ glycerin

- พอลิเมอร์ที่ชอบน้ำ หรือสารที่ชอบน้ำแต่ไม่ละลายน้ำ เช่น bentonite, Veegum, tragacanth, acacia, colloidal silica ผ่านกลไกการเคลือบบนผิวผงยา

- สารลดแรงตึงผิวประจุลบและไม่มีประจุ จะช่วยเปียกได้โดยการลดแรงตึงระหว่างผิวและมุมสัมผัสระหว่างอนุภาคของแข็งและของเหลว โดยทั่วไปความเข้มข้นของสารลดแรงตึงผิวที่นำมาใช้เป็นสารช่วยเปียก ควรใช้ในความเข้มข้นในช่วง 0.05-0.5 % หากใช้ในความเข้มข้นที่น้อยเกินไป ก็จะทำให้การเปียกไม่สมบูรณ์ แต่หากใช้ในปริมาณที่มากเกินไป จะมีผลไปช่วยละลายอนุภาคผงยาขนาดเล็ก ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงขนาดอนุภาคผงยา และการโตขึ้นของผลึกได้

3 .สารก่อการจับกลุ่มของผงยา (flocculating agents)

เป็นสารที่เติมลงในตำรับเพื่อก่อให้เกิดการจับกลุ่มกันอย่างหลวมๆของผงยา ที่ระดับพลังงาน secondary minimum คือเกิดเป็น loose aggregates หรือ floccules หรือ flocs ทำให้มีการนอนกันเร็วแต่สามารถ redisperse ได้ง่าย ตะกอนไม่จับตัวเป็นก้อนแข็ง การใช้สารก่อการจับกลุ่ม ต้องเลือกใช้ชนิดและปริมาณที่เหมาะสมกับผงยาแต่ละชนิด ถ้าใช้ในปริมาณที่มากเกินไป ผงยาจะกลับไปอยู่ในรูป deflocculated ได้อีก สารที่นำมาใช้เป็นสารก่อการจับกลุ่ม ได้แก่

- Electrolytes

สาร electrolyte ใช้เป็นสารก่อการจับกลุ่มผ่านกลไกการลด electric barrier ระหว่างอนุภาคผงยา ทำให้เกิด flocculation สาร electrolytes ที่นิยมใช้ ได้แก่ sodium salts of acetates, phosphates และ citrates เช่นการใช้ electrolyte ที่มีประจุตรงกันข้ามกับผงยา เช่น การใช้ monobasic potassium phosphates หรือ potassium chloride ซึ่งเป็น electrolyte ที่มีประจุลบ ในยาน้ำแขวนตะกอนของ bismuth subnitrate ซึ่งเป็นผงยาที่มีประจุบวก

- Hydrophilic polymers

อนุภาคผงยาที่เคลือบไว้ด้วยสายพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำจะมีโอกาสเกิด caking น้อยลง ตัวอย่างพอลิเมอร์ที่นำมาใช้ เช่น starch, alginates, sodium carboxymethylcellulose, gum (tragacanth), carbomers และ silicates มีกลไกโดยการก่อให้เกิดลักษณะสะพานเชื่อมโยงระหว่างอนุภาคให้มาเกาะกลุ่มกันอย่างหลวมๆ

4. สารแขวนตะกอน (Suspending agents)

สารแขวนตะกอนมักเป็นพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำ มีหน้าที่เพิ่มความหนืด และชะลอการนอนกันของผงยา และทำให้ผงยาที่นอนกันกระจายตัวได้ง่ายเมื่อเขย่า โดยเคลือบผงยาไม่ให้จับตัวเป็นก้อนแข็งและทำให้ผงยาจับกลุ่มกันอย่างหลวมๆ ปัจจัยที่ควรคำนึงถึง ในการเลือกใช้สารแขวนตะกอน ได้แก่ ความเข้ากันได้กับส่วนประกอบอื่นในตำรับ โดยเฉพาะตัวยาสำคัญ ผลของ pH ต่อตัวยาสำคัญ ลักษณะทางกายภาพเมื่อนำมาเตรียมเป็นยาน้ำแขวนตะกอน และ ราคา เป็นต้น สามารถจำแนกประเภทของสารแขวนตะกอนตามแหล่งที่มา ได้แก่ cellulose derivatives, clays, natural gums และ miscellaneous agents

5 สารกันเสีย

การป้องกันการเจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์มีความสำคัญมากที่ต้องพิจารณา ซึ่งนอกจากจะมีผลต่อความคงตัวของตัวยาและสารปรุงแต่งในตำรับแล้ว ยังมีผลต่อความปลอดภัยและลักษณะทางกายภาพของตำรับอีกด้วย ดังนั้นในสูตรตำรับยาน้ำแขวนตะกอนจึงต้องเลือกใช้สารกันเสียที่เหมาะสม โดยควรมีคุณสมบัติดังนี้คือ สามารถเข้ากันได้กับส่วนประกอบ

อื่นในตำรับ สามารถละลายอยู่ในวัฏภาคน้ำในความเข้มข้นที่พอเหมาะ มีประสิทธิภาพที่ pH ของตำรับ คือมีสารกันเสียในรูปที่ไม่แตกตัว เพียงพอที่จะแทรกซึมเข้าไปในเชื้อจุลินทรีย์ และมีความคงตัว

การเตรียมน้ำแขวนตะกอนในระดับห้องปฏิบัติการ

การเตรียมน้ำแขวนตะกอนในห้องปฏิบัติการส่วนใหญ่จะใช้โกร่ง มีขั้นตอนการเตรียมดังนี้

1. บดผงยาให้มีขนาดอนุภาคเล็กและสม่ำเสมอถ้าในตำรับมีผงยาหลายชนิด ให้บดผสมผงยาเหล่านั้นเข้าด้วยกันด้วยเทคนิค geometric dilution โดยใช้โกร่ง porcelain
2. ถ้าในตำรับใช้สารแขวนตะกอนในรูปผงแห้งให้บดผสมสารแขวนตะกอนกับผงยาให้เข้ากัน แล้วเติมสารช่วยเปียก เช่น glycerin หรือเติมกระสายยาในปริมาณเล็กน้อยลงไปบดผสมจนได้ smooth paste แต่ถ้าในตำรับใช้สารแขวนตะกอนในรูป mucilage ให้บดผสมผงยากับ mucilage จนเข้ากัน กรณีที่ในตำรับไม่มีสารแขวนตะกอน ให้บดผสมผงยากับสารช่วยเปียกหรือกับกระสายยาปริมาณเล็กน้อยจนได้ smooth paste
3. ถ้าในตำรับมีสารของแข็งที่ละลายในกระสายยา ให้ละลายในกระสายยาก่อน แต่ไม่ควรใช้กระสายยาเกิน $\frac{3}{4}$ ของปริมาตรกระสายยาในตำรับ
4. เติมสารละลายจากข้อ 4 (ถ้ามี) และกระสายยาที่เหลือ (ปริมาตรรวมเท่ากับ $\frac{3}{4}$ ของปริมาตรกระสายยาในตำรับ) ลงในโกร่ง โดยเติมลงทีละส่วน บดผสมให้เข้ากันดีทุกครั้ง
5. เทผลิตภัณฑ์ที่ได้จากโกร่งลงในกระบอกตวง
6. ปรับปริมาตรให้ครบด้วยน้ำล้างโกร่ง ซึ่งได้จากการล้างหรือชะเอาผงยาที่ค้างอยู่ในโกร่งออกมาด้วยกระสายยาปริมาตร $\frac{1}{4}$ ของปริมาตรกระสายยาในตำรับที่กั้นไว้

สรุป

ยาน้ำแขวนตะกอนเหมาะสำหรับการเตรียมนยาที่ไม่ละลายในตัวกลางในรูปแบบของเหลว เพื่อกลบรสขมของตัวยา และเพื่อเพิ่มความคงตัวของยาที่ไม่คงตัวเมื่ออยู่ในรูป

สารละลาย ผู้พัฒนาหรือเตรียมสูตรยาน้ำแขวนตะกอนจึงต้องเข้าใจหลักการในการเตรียม และ
ทฤษฎีที่เกี่ยวข้องต่างๆ เพื่อให้สามารถพัฒนาสูตรตำรับยาน้ำแขวนตะกอนที่มีคุณสมบัติที่ดี

เอกสารอ้างอิง

ประภาพร บุญมี. 2555. *ยาน้ำแขวนตะกอน (suspensions)*. พิมพ์ครั้งที่ 2. กัญยาการพิมพ์.
สงขลา.

Allen, L.V., Popovich, N.G. and Ansel, H.C. 2011. *Ansel's Pharmaceutical Dosage
Forms and Drug Delivery Systems*. 9th ed: Lippincott Williams & Wilkins.
Baltimore.

Aulton, M.E. and Taylor, K.M.G. 2013. *Aulton's Pharmaceutics, The Design and
Manufacture of Medicines*. 4th ed: Churchill Livingstone/Elsevier.
Edinburgh.

Lieberman, H., Rieger, M.M. and Banker, G.S. 1996. *Pharmaceutical Dosage Forms:
Disperse Systems*. 2nd ed: Marcel Dekker. New York.

Lieberman, H.A., Rieger, M.M. and Banker, G.S. 2008. *Pharmaceutical Dosage
Forms: Disperse Systems*. Marcel Dekker. New York.

Mahato, R.I. and Narang, A.S. 2012. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug
Delivery*. 2nd ed: Boca Raton, FL : CRC Press.

การเปิดเผยสถานภาพของผู้เขียนที่เกี่ยวข้องกับบทความ

ผศ.ดร.ภญ. น้ำฟ้า เสริมแก้ว อาจารย์ประจำสำนักวิชาเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์

การอนุญาตให้เผยแพร่บทความทางวิชาการที่ได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องๆ บน
website ของสถาบันหลัก

อนุญาต ไม่อนุญาต

