



ปัจจุบันมีการผลิตยาในรูปแบบยาแขวนตะกอนมากขึ้น จึงมีความจำเป็นในการค้นคว้าวิจัย ควบคุมการผลิตยาให้มีความคงตัวทั้งทางด้านกายภาพ (Physical) เคมี (Chemical) และเภสัชวิทยา (Pharmacological) จึงจะทำให้ยามีประสิทธิภาพในการรักษาได้เต็มที่

ยาแขวนตะกอนเป็นยาเตรียมที่ประกอบด้วยตัวยาที่ไม่ละลายน้ำ กระจายตัวอยู่ในตัวกลางที่เป็นของเหลว ขนาดของตัวยาเดี่ยว ๆ อยู่ในระหว่าง $0.5-10\mu$ ถ้าทำเป็น floccule จะมีขนาด $10-50\mu$ (5)

ตำรับยาแขวนตะกอนที่ดี ควรมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

1. ขนาดของผงยาสม่่าเสมอใกล้เคียงกัน ไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อตั้งทิ้งไว้
2. ไม่ตกตะกอนเร็วเกินไป
3. เมื่อตั้งทิ้งไว้ ตัวยาที่ตกตะกอนไม่จับตัวกันเป็นก้อนแข็ง สามารถกลับกระจายตัวได้รวดเร็วเมื่อเขย่าเบา ๆ
4. ไม่ขึ้นเกินไป สามารถรินออกจากขวดได้ง่าย
5. มี สี กลิ่น รส น่ารับประทาน
6. ไม่สลายตัว หรือแปรสภาพ

ความคงตัวทางกายภาพ (Physical stability) ของยาแขวนตะกอน หมายถึงสภาวะที่ตัวยาไม่จับกันเป็นก้อนแข็ง สามารถกระจายตัวได้อย่างสม่ำเสมอและถ้าตกตะกอนก็สามารถกลับกระจายตัวได้ง่ายเมื่อเขย่าเบา ๆ (5)

การทำให้อยาแขวนตะกอนคงตัว

1. ลกอัตราการตกตะกอนของผงยา
2. ลกการจับรวมตัวของผงยา
3. ทำให้ผงยาผลึกกันด้วยประจุไฟฟ้า

1. ลกอัตราการตกตะกอนของผงยา

จาก Stoke's Law

$$v = \frac{d^2 (\rho - \rho_0) g}{18 \eta_0}$$

v = อัตราเร็วของการตกตะกอน

d = เส้นผ่าศูนย์กลางของผงยา

ρ = ความหนาแน่นของผงยารูปทรงกลม

ρ_0 = ความหนาแน่นของตัวกลางที่เป็นของเหลว

g = แรงถ่วงของโลก

η_0 = ความหนืดสัมประสิทธิ์ของตัวกลางที่เป็นของเหลว

สูตรนี้ใช้สำหรับยาแขวนตะกอนเจือจาง (ความเข้มข้นของผงยา 0.5-2%)
และผงยาต้องมีรูปทรงกลมและมีขนาดสม่ำเสมอ

ถ้าผงยามีรูปร่างและขนาดไม่แน่นอน ใช้สูตร

$$v = \frac{kd^2 (\rho - \rho_0)}{\eta_0}$$

k = ค่าคงที่ทำได้จากการทดลอง

ถ้าต้องการให้อยาแขวนตะกอนตกตะกอนช้า ต้องพยายามทำให้ค่า v

น้อยที่สุด โดย



- 1.1 ลักษณะของผงยา (ลคค่า d)
- 1.2 ความคุมความหนาแน่นของตัวกลางที่เป็นของเหลวให้มีค่าใกล้เคียงกับผงยา (เพิ่ม ρ_0) เช่น เปลี่ยนน้ำ เป็นน้ำเชื่อม เป็นต้น
- 1.3 เพิ่มความหนืดของตัวกลางที่เป็นของเหลว (เพิ่ม η_0) เช่น เติมสารแขวนตะกอนในความเข้มข้นที่เหมาะสม

2. ลกการรวมตัวของผงยา

เมื่อลักษณะของผงยาเพื่อให้ยาแขวนตะกอนคงตัวก็ตาม Stoke's Law จะมีผลทำให้เนื้อที่พื้นผิวของผงยาเพิ่ม ซึ่งเมื่อพิจารณาตามอุณหพลศาสตร์ Thermodynamic

$$F = \gamma_{SL} \Delta A$$

$$F = \text{พลังงานอิสระที่พื้นผิวที่เพิ่มขึ้น}$$

$$\gamma_{SL} = \text{แรงดึงผิวระหว่างผงยาและตัวกลางที่เป็นของเหลว}$$

$$\Delta A = \text{พื้นผิวที่เพิ่มขึ้น}$$

เมื่อค่า ΔA เพิ่มขึ้นจะทำให้ค่า F เพิ่มขึ้น ดังนั้นผงยาจะไม่อยู่ในสภาวะที่คงตัวได้ ระบบจะคงตัวได้เมื่อค่า F ไม่เปลี่ยนแปลง ผงยาจึงมารวมตัวกันเพื่อลดค่า F ให้เหมือนเดิม เมื่อผงยารวมตัวกันแล้วขนาดของผงยาจึงใหญ่ ทำให้ผงยาอยู่ในสภาพเป็นก้อนแข็ง เขย่าไม่กระจายตัว ดังนั้นจึงลคการจับรวมตัวของผงยาซึ่งอาจทำได้โดย

2.1 ลคแรงดึงผิวระหว่างผงยาและตัวกลางที่เป็นของเหลว โดยเติมสารลคแรงดึงผิวลงไป ซึ่งทำให้ค่า F ลดลง

2.2 ลคเนื้อที่ผิว ทำให้ผงยาจับกันหลวม ๆ เป็น floccule หรือ flocs

3. ทำให้ผงยาลักกันด้วยประจุไฟฟ้า

โดยใช้ Flocculating agent ที่มีประจุตรงข้ามกับผงยาแล้วเลือกใช้สารแขวน

ตะกอนที่มีประจุติดเกี่ยวกับ Flocculating agent เพื่อให้เกิดการผลัดกันและสามารถแขวนตะกอนอยู่ได้

การเกิด Flocculation and Deflocculation

Zeta Potential เป็นค่าความต่างศักย์ (Potential) ระหว่าง shear plane และ electroneutral region ของผงยาที่มีประจุ ค่า Zeta Potential จะสูงเมื่อแรงผลัดกันระหว่างผงยามีค่ามากกว่าแรงดึงดูด ผงยาจะกระจายตัวอยู่เรียกว่า Deflocculated เมื่อเติมอ็อกอนที่มีประจุตรงข้ามกับผงยา เป็นการทำให้ผงยามีประจุเป็นกลาง จะทำให้ค่า Zeta Potential ลดลง และที่ความเข้มข้นหนึ่งของอ็อกอนแรงผลัดจะลดลง จนกระทั่งแรงดึงดูดเพิ่มขึ้นผงยาจะเข้ามาใกล้กันและจับกันอย่างหลวม ๆ เรียกว่า Floccs เราเรียกสภาวะนี้ว่า Flocculated ถ้าเติม Flocculating agent ต่อไปจะเกิดปฏิกิริยากลับกัน โดยผงยาจะถูกจับ (adsorb) ประจุของ flocculating agent เข้าไป ทำให้ประจุของผงยาลบกลับกับประจุเดิม ค่า Zeta Potential เพิ่มขึ้น ผงยาจะอยู่ในรูป deflocs (คังรูปที่ 1)

การควบคุมการเกิด Flocculation

Flocculating agents ที่ใช้ส่วนใหญ่ได้แก่ Electrolytes, Polymers และ Surfactants สาร Electrolytes นิยมใช้มากที่สุด เพราะมีประจุไฟฟ้าที่แรงสามารถลด Zeta Potential ได้ดี

จาก Schulze-Hardy rule (6) กล่าวว่า เวเลนซ์ของอ็อกอนที่มีประจุตรงข้ามกับผงยาจะเป็นตัวบ่งประสิทธิภาพของอ็อกอนในการรวมตัวกับผงยา การเกิด flocculation จะเพิ่มตามเวเลนซ์ของอ็อกอน Divalent มีประสิทธิภาพเป็น 10 เท่าของ Monovalent และ Trivalent มีประสิทธิภาพเป็น 1,000 เท่าของ Monovalent

จากการวิจัยของ ผศ.ประนอม โพธิยานนท์ (1) พบว่า Trivalent : Aluminum Chloride
ให้ผลดีกว่า Divalent: Calcium Chloride และ Monovalent: Sodium acetate

Wilson และ Ecanow (7) พบว่าการเกิด Flocculation ในยาแขวน
ตะกอนควย Polyvalent ions เกิดขึ้นรวดเร็วมาก

Haines และ Martin (8) พบว่าผงยา Sulfamerazine ในน้ำมีประจุลบ
การเติม Aluminum chloride จะลดค่า Zeta Potential ของตัวยาเนื่องจาก
การ adsorb ของ Trivalent aluminum ion

ผลของ pH ต่อการเกิด flocculation

Matijevic และเพื่อน (9) ได้รายงานไว้ที่ pH น้อยกว่า 4 Aluminum
Chloride จะอยู่ในรูป Aluminum ion (Al^{3+}) ที่ pH มากกว่า 4 จะพบ
hydrolysis products ของ Aluminum ion ซึ่งสามารถเปลี่ยนประจุลบของ
Silver halide sols ขณะที่ Aluminum ion (Al^{3+}) ไม่สามารถเปลี่ยนได้

Matthews และ Rhodes (10) ได้ศึกษาผลของ pH ต่อการเกิด
Flocculation ของ Griseofulvin กับ Aluminum ion ที่ pH 2, 3
และ 5 พบว่าที่ pH 2 ค่า Zeta Potential สูงกว่าที่ pH 3 และเกิด flocculation
สูงสุด ต้องใช้ความเข้มข้นของ Aluminum chloride สูงกว่าที่ pH 3 ที่ pH 5
เมื่อความเข้มข้นของ Aluminum chloride สูงกว่า 10^{-3} mol/l ค่า sedimentation
volume จะลดลงเล็กน้อย โดยเกิด Deflocculation

ได้มีการศึกษาความคงตัวของยาแขวนตะกอน Sulfaquanidine
โดยใช้ Polysorbate 80 และ Cetyltrimethylammonium bromide (CETAB)
เป็น wetting agents, Aluminum chloride เป็น flocculating agent พบว่าการเกิด
Flocculation จะเพิ่ม sedimentation volume และการกลับกระจายตัว
(redispersibility) ก็ขึ้น สำหรับ Glycerin มีผลต่อการเกิด Flocculation
ของ Aluminum ion และการกลับกระจายตัวของตำรับยาแขวนตะกอนควย (11)



Structured vehicle คือ vehicle ที่โมเลกุลจับรวมกันมีรูปร่างคล้ายเซลล์ ทำให้ผงยาถูกห่อหุ้ม ส่วนใหญ่เป็นพวก hydrophilic colloids ใช้เป็นสารแขวนตะกอนในตำรับยาแขวนตะกอน เพิ่มความหนืดให้ตำรับ ได้แก่ Carbopol 934, Methyl cellulose, Veegum, Tragacanth เป็นต้น

Methyl cellulose เป็นพวก cellulose ether ซึ่งละลายน้ำได้สารละลายที่ใส เป็นกลางไม่มีประจุมีความหนืด คงตัวอยู่ได้นานโดยปราศจากสารกันบูด เติมน้ำโดยผสม Methyl cellulose กับน้ำร้อน 80 - 90 °C ปริมาตรประมาณครึ่งหนึ่งของทั้งหมด ทิ้งไว้ 2-3 นาทีแล้วเติมครบปริมาตรด้วยน้ำเย็น Methyl cellulose มี 6 ชนิดขึ้นกับความหนืด ได้แก่ 15, 25, 100, 400, 1,500 และ 4,000 cps. ที่ความเข้มข้น 2% ในน้ำ ใช้เป็น suspending, thickening และ emulsifying agent

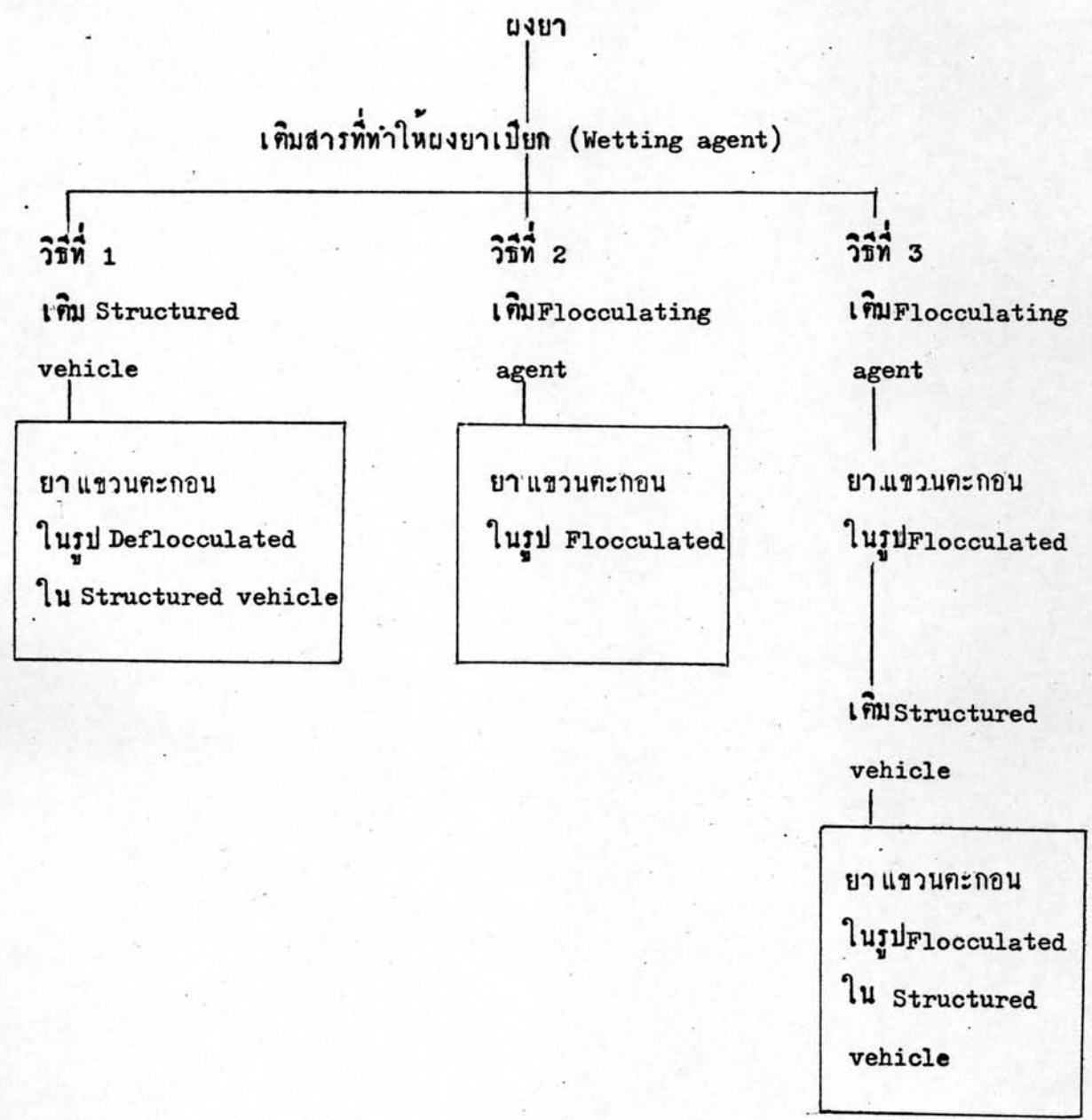
Pharmagel A เป็นพวก Gelatin Type A เป็นสารที่ได้จากปฏิกิริยา hydrolysis บางส่วนของ Collagen มี isoelectric point ระหว่าง pH 7-9 ใช้ในสารละลายที่มี pH ประมาณ 3.2 มีการพองตัวในน้ำได้มากที่สุด มีประจุบวก ใช้เป็น suspending agent, emulsifier โดยมากจะใช้ Tartaric acid ปรับ pH ให้ได้ประมาณ 3.2 ในการเตรียมจะต้อง hydrolyzed Pharmagel A ในน้ำร้อนก่อน ประมาณ 15-20 นาที

ตัวยาซัลฟาโคอะซีนมีประจุลบ จึงใช้ Aluminum chloride ซึ่งมีประจุบวกเป็น flocculating agent คั่งนั้นจึงต้องใช้สารแขวนตะกอนที่มีประจุบวกเหมือน flocculating agent เช่น Pharmagel A หรือสารแขวนตะกอนที่ไม่มีประจุ เช่น Methyl cellulose

เปรียบเทียบคุณสมบัติของผงยาที่อยู่ในรูป Floccs และ Defloccs ในตัวกลางที่เป็นของเหลว

	<u>Flocculated form</u>	<u>Deflocculated form</u>
1. ลักษณะผงยา	จับกันหลวม ๆ	เรียงตัว
2. อัตราการตกตะกอน	เร็ว	ช้า
3. ปริมาตรของตะกอน	มาก	น้อย
4. น้ำข้างบนตะกอน	ใส	ขุ่น
5. ลักษณะตะกอน	เกาะกันอย่างหลวม ๆ	อัดแน่น
6. การเขย่า	กระจายได้ง่าย ไม่เกิดตะกอนจับเป็นก้อนแข็ง	ไม่สามารถกระจายตัวได้ เกิดตะกอนจับเป็นก้อนแข็ง

การเตรียมยาแขวนตะกอน มี 3 วิธี



การเตรียมวิธีที่ 3 เป็นวิธีที่ได้ยาแขวนตะกอนดีที่สุด

การเปรียบเทียบยาแขวนตะกอนว่าดำรับไหนดีกว่ากัน โดยการทำ

1. Sedimentation volume ปริมาตรของการตกตะกอน
2. Degree of Flocculation ปริมาณการเกิด flocculation

การทำปริมาตรของการตกตะกอน (F)

$$F = \frac{V_u}{V_0}$$

V_u = ปริมาตรสุดท้ายของตะกอนเมื่อคั่งทิ้งไว้ระยะหนึ่ง

V_0 = ปริมาตรเริ่มต้นของตะกอน

หรือ

$$F = \frac{H_u}{H_0}$$

H_u = ส่วนสูงสุดท้ายของตะกอนเมื่อคั่งทิ้งไว้ระยะหนึ่ง

H_0 = ส่วนสูงเริ่มต้นของตะกอน

ค่า F โดยทั่วไปน้อยกว่า 1 แสดงว่าตะกอนที่เกิดขึ้นมีปริมาณน้อยกว่าปริมาตรเริ่มต้น

ค่า F อาจมากกว่า 1 ในกรณีที่ผงยาฟองตัวในแก้วกลางที่เป็นของเหลว ทำให้ตะกอนที่เกิดขึ้นมีปริมาณมากกว่าปริมาตรเริ่มต้น

ค่า $F = 1$ แสดงว่า ยาแขวนตะกอนโคคี้ ไม่มีการตกตะกอนเลย

การทำ Degree of Flocculation (β)

$$\beta = \frac{F}{F_c}$$

F = ปริมาตรของตะกอนในรูป Flocs

F_d = ปริมาตรของตะกอนในรูป Deflocs

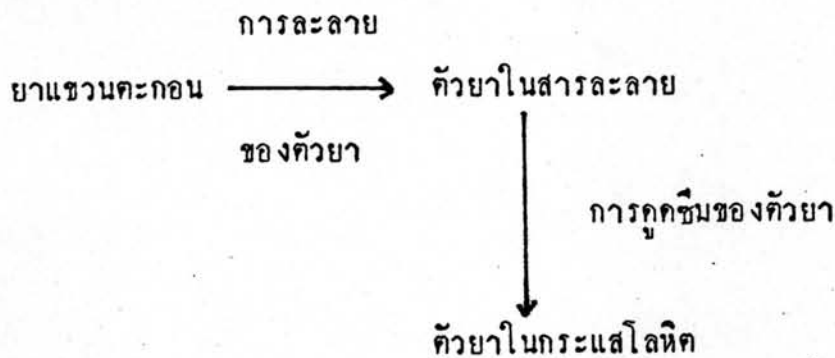
ถ้าค่า β มาก แสดงว่ายาแขวนตะกอนประกอบด้วย flocs จับกันหลวม ๆ
 ถ้าค่า β น้อยแสดงว่าตะกอนจับกันแน่น ดังนั้นค่า β ที่มีค่า β มาก จะแขวนตะกอนได้ดี
 กว่าค่า β ที่มีค่า β น้อย

Hiestand, E.N. (1964) ได้ทำการทดลองเกี่ยวกับปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อ Degree of Flocculation สรุปได้ว่า รูปร่าง และขนาดของผงยามีอิทธิพลต่อ Degree of Flocculation มากกว่าอุณหภูมิ ความหนาแน่นและความหนืดของตัวกลางที่เป็นของเหลว

การดูดซึมของตัวยา (Absorption)

เป็นขบวนการเคลื่อนของตัวยาจากจุดที่ให้ไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย วิธีทาง
 ที่ให้ยาจะทำให้อัตราการดูดซึมของตัวยาแตกต่างกัน

การดูดซึมของตัวยาจากยาแขวนตะกอน เมื่อรับประทานยาเข้าสู่ร่างกายจะละลายอยู่ในสารละลาย
 แล้วมีการดูดซึมของตัวยาผ่านเนื้อเยื่อเข้าสู่กระแสโลหิต จึงแผนภูมิต่อไปนี้



กลไกในการเคลื่อนของสารผ่านเนื้อเยื่อ (Mechanisms of Membrane Transfer)

มี 5 ชนิด

1. Passive diffusion เมื่อยาอยู่ในรูปสารละลายแล้วจะถูกซึมผ่านเนื้อเยื่อ
 ตัวยาจะต้องละลายได้ในไขมัน และซึมผ่านเนื้อเยื่อจากที่มีความเข้มข้นสูงไปสู่ที่มีความ
 เข้มข้นต่ำ อัตราการเคลื่อนที่เป็นสัดส่วนโดยตรงกับ Permeability และผกผันกับ
 ความหนาของเนื้อเยื่อ

จาก Fick's Law of Diffusion

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{\bar{D}A(c_1 - c_2)}{x}$$

Q = จำนวนตัวยาทั้งหมดที่เคลื่อน (transfer) ผ่านเนื้อเยื่อ

c_1, c_2 = ความเข้มข้นของตัวยาแต่ละด้าน

x = ความหนาของเนื้อเยื่อ

A = พื้นที่ที่ตัวยาผ่าน

\bar{D} = diffusion Coefficient , t = เวลา

สมการนี้จะถูกต้องมากขึ้น ถ้าใช้ค่า Chemical activities แทน
 ค่าความเข้มข้น เนื่องจากเนื้อเยื่อของสิ่งมีชีวิตมีขนาดของรูปร่าง ๆ กัน ความหนาและส่วน
 ประกอบของเนื้อเยื่อก็แตกต่างกัน ทั้งค่า \bar{D} และ x ในแต่ละจุดอาจมีค่าแตกต่างกัน

จาก Sutherland and Einstein equation เมื่อตัวยามีลักษณะค่อนข้างกลม
 ค่า diffusion coefficient แปรโดยตรงกับอุณหภูมิและแปรผกผันกับความหนืดของสารละลาย

จากสูตร

$$D = \frac{RT}{6 \pi \eta r N}$$

D = diffusion coefficient

R = molar gas constant

T = absolute temperature

η = ความหนืดของสารละลาย



r = รัศมีของผงยา

N = Avogadro's number

2. Filtration คัวยาที่ละลายน้ำและมี น.น.โมเลกุลน้อย เช่น Thiourea, Urea และสารที่มีประจุ(ion) ขนาดเล็ก ๆ เช่น โซเดียม (Na^+) โพแทสเซียม (K^+) สามารถซึมผ่านทางรูของเนื้อเยื่อ โดยจากความเข้มข้นสูงไปสู่ความเข้มข้นต่ำ

3. Facilitated transport เป็นการเคลื่อนย้ายสารผ่านเนื้อเยื่อ โดยมีตัวพาหะ (Carrier) จับกับสารแล้วซึมผ่านเนื้อเยื่อ เช่น กรดแอมมิโน, น้ำตาล, จากความเข้มข้นสูงไปสู่ความเข้มข้นต่ำ

4. Active transport มีตัวพาหะ (Carrier) จับกับสารจากความเข้มข้นต่ำไปสู่ความเข้มข้นสูง และต้องการพลังงานด้วย

5. Pinocytosis สารถูกห้อมล้อมด้วยเซลล์ก่อนแล้วถูกซึมผ่านเนื้อเยื่อ เช่น โปรตีน

องค์ประกอบที่มีผลต่อการดูดซึมของคัวยา (12)

1. ความเข้มข้นของคัวยา (concentration) เนื่องจากอัตราการละลาย (dissolution rate) ของคัวยาเป็นสัดส่วนโดยตรงกับความเข้มข้นของคัวยา

2. รูปแบบของตำรับยาที่เตรียมทางกายภาพ และอัตราการละลายของตัวยา (Physical state of Formulation and Dissolution rate) เมื่อให้ยาเตรียมในรูปต่างกัน อัตราการละลายของตัวยาจะต่างกัน ยาแขวนตะกอนถูกดูดซึมได้เร็วกว่า ยาเม็ด และถูกดูดซึมไ้ช้ากว่าตัวยาที่ละลายน้ำ

ดังนั้น อัตราการละลาย (Dissolution rate) ของตัวยาเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่ออัตราการดูดซึมของตัวยา

อัตราการละลายขึ้นกับพื้นที่ผิวของตัวยา จาก

Noyes-Whitney equation

$$\frac{dc}{dt} = KS (c_s - c_t)$$

$$\frac{dc}{dt} = \text{อัตราการละลาย}$$

$$S = \text{พื้นที่ผิวของตัวยา}$$

$$K = \text{ค่าคงที่}$$

$$c_s = \text{ความเข้มข้นของตัวยาที่อิ่มตัว}$$

$$c_t = \text{ความเข้มข้นของตัวยาที่เวลา } t$$

ค่า K จะแตกต่างกันสำหรับยาแต่ละชนิด ตัวยาบางตัวจะมีอัตราการละลายช้าถึงแม้ว่าจะทำให้มีขนาดเล็กแล้วก็ตาม ยาบางตัวมีรูปร่างหลายแบบก็มีค่า K มากกว่า 1

3. พื้นที่ผิวที่มีการดูดซึม (Area of Absorbing Surface)

พื้นที่ผิวสำหรับการดูดซึมที่แตกต่างกัน อัตราการดูดซึมก็ต่างกัน ทางเดินอาหารลำไส้เล็กเป็นบริเวณที่มีการดูดซึมเร็วที่สุด และมากที่สุดเนื่องจากมี lumen เล็ก ๆ และ villi กระเพาะอาหารมีพื้นที่ผิวน้อย การดูดซึมก็มัน้อย



4. การไหลของโลหิต และ Vascularity

การกุกซึมของตัวยาขึ้นกับอัตราการไหลของโลหิต และถ้ามี high vascularity ก็ทำให้มีอัตราการกุกซึมสูง ดังนั้นการกุกซึมจะเกิดได้รวดเร็วใน vascular tissues

5. การเคลื่อนไหว

การเคลื่อนไหวบริเวณที่ฉีดยาที่เพิ่มอัตราการกุกซึมโดยทำให้ตัวยาที่ฉีดเข้าสู่เนื้อเยื่อมากขึ้น เพิ่มพื้นที่ผิวของตัวยามากขึ้น และลดระยะทางที่ตัวยาจะเข้าสู่เส้นเลือดฝอย

6. การเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหารและ Gastric emptying time (Gastric Motility and Emptying)

การเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหารมีส่วนสำคัญต่ออัตราการเคลื่อนที่ของยา ยาที่ถูกกุกซึมได้ก็ในกระเพาะอาหาร ถ้า gastric emptying time ยาวนานขึ้น ยานั้นจะถูกกุกซึมได้ก็ขึ้น แต่ถ้ายานั้นถูกกุกซึมได้ก็ในลำไส้ เมื่อ Gastric emptying time ลดลง ยาจะผ่านจากกระเพาะลงสู่ลำไส้ได้เร็วขึ้น ยานั้นก็จะถูกกุกซึมในลำไส้ได้ก็ขึ้น

โดยทั่วไป emptying time สำหรับกระเพาะอาหารที่ว่างมีค่าประมาณ 40 นาที ค่านี้เปลี่ยนแปลงไปขึ้นกับ contents, reflex, psychological factors, ปฏิริยาการออกฤทธิ์ของยาบางชนิด เช่น autonomic drugs, พยาธิสภาพของโรค และอาหาร เป็นต้น

005734

7. การละลายและการจับรวมตัว (Solubility and Binding)

ตัวยาที่มีการละลายก็จะถูกกุกซึมได้ ก็เมื่อต้องการตัวยาที่มีการออกฤทธิ์อยู่นาน แต่มีความเข้มข้นในเลือดไม่สูง ก็มักจะทำในรูปอนุพันธ์ของตัวยาที่มีการละลายต่ำ

ตัวยาบางชนิดอาจจับกับสารธรรมชาติบางตัว ณ บริเวณที่ให้ยาหรือบริเวณใกล้เคียง

เช่น Ionized mucopolysaccharides ใน connective tissue, ground substance และ mucous secretions ของทางเดินอาหารจะทำให้การดูดซึมของตัวยาช้าลง นอกจากนี้ อาหารในทางเดินอาหารจะจับกับยาบางชนิด และทำให้การดูดซึมของยาลดลง

8. Donnan Effect

ถ้ามีโมเลกุลขนาดใหญ่ที่มีประจุอยู่ด้านหนึ่งของ semipermeable membrane จะเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของตัวยาที่มีประจุเป็นไปตาม Donnan equilibrium โมเลกุลของตัวยาที่มีประจุชนิดเดียวกับโมเลกุลขนาดใหญ่จะเคลื่อนผ่านเนื้อเยื่อเพิ่มขึ้น เนื่องจากปฏิกิริยาแรงผลักดันของประจุ

9. Vehicles and Absorption Adjuvants

มี solvent บางตัว เช่น dimethylsulfoxide (DMSO) เพิ่มการซึมผ่าน (permeation) ของตัวยาผ่านผิวหนังและ biological membranes อื่น ๆ โดยเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของผิวหนังชั้น stratum corneum นอกจากนี้สารที่ใส่เป็น adjuvants ในยาบางตัวมีอิทธิพลต่อการแพร่ผ่าน (diffusion) ของตัวยา เช่น สารเพิ่มความหนืดพวก gelatin, Methyl cellulose และ Sodium Carboxymethylcellulose (2)

10. องค์ประกอบอื่น ๆ

พยาธิสภาพของโรคและบริเวณที่บาดเจ็บมีผลต่อการดูดซึมของตัวยา เช่น โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจะเพิ่ม permeability ของ blood brain barrier, Biliary insufficiency จะลดการดูดซึมของสารที่ละลายในไขมันจากลำไส้

องค์ประกอบที่มีผลต่อการดูดซึมของตัวยาจากตำรับยาที่เตรียม (14, 15)

(Factor Affecting Absorption from Drug Preparations)

1. คุณสมบัติของตัวยา (Drug Characteristics)

1.1 การละลาย (Solubility) การละลายของตัวยาในส่วนที่เป็นของเหลวในร่างกายขึ้นกับธรรมชาติของสารนั้นว่าเป็น กรด, ค่าง หรือเป็นกลาง และขึ้นกับ pH บริเวณที่มีการดูดซึม ในกระเพาะอาหารมี pH 1-4 ส่วนลำไส้เล็กมี pH 5-8

1.2 ขนาดของผงยา (Particle Size) การลดขนาดของผงยาจะเพิ่มพื้นที่ผิวทำให้เพิ่มอัตราการละลายและเพิ่มอัตราการรวมทั้งจำนวนของยาที่ถูกดูดซึม สำหรับตัวยาที่ละลายยาก ถ้าอัตราการละลายของตัวยา (dissolution rate) น้อยกว่าอัตราการกระจายของตัวยา (diffusion rate) ไปสู่บริเวณที่มีการดูดซึม ขนาดของผงยาจะมีผลต่ออัตราการดูดซึม

เมื่อให้ซัลฟาไดอะซีนในรูปยาแขวนตะกอนมีขนาดผงยา 1-3 μm . พบว่าระดับยาในเลือดถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้รวดเร็วกว่าและมากกว่ายาน้ำแขวนตะกอนที่มีขนาดผงยาใหญ่กว่า 7 เท่า ระดับยาในเลือดสูงสุดพบว่าสูงกว่าประมาณ 40% และถึงระดับสูงสุดเร็วกว่าประมาณ 2 ชม.

เมื่อลดขนาดของผงยาจะเพิ่ม bioavailability เช่น Griseofulvin จำนวนที่ถูกดูดซึมเมื่อให้ทางปากเพิ่มขึ้น 2.5 เท่า เมื่อพื้นที่ผิวของยาเพิ่มขึ้นประมาณ 6 เท่า Micronized griseofulvin ใช้ในความเข้มข้นลดลง 50% ของผงยาขนาดปกติ เพื่อให้ได้ผลการรักษาเท่าเทียมกัน

1.3 Polymorphism ตัวยาแต่ละชนิดอาจมีรูปผลึกมากกว่าหนึ่งรูปแบบใน แต่ละรูปผลึกจะมีอัตราการละลายของตัวยาแตกต่างกัน เช่น Amorphous และ Crystalline form. Amorphous form มักจะมีอัตราการละลายเร็วกว่า

1.4 Solvation ตัวยาอยู่ในรูปแบบ Solvated และ Nonsolvated form จะมีการละลายแตกต่างกัน เช่น hydrated และ anhydrous form ดังนั้นอัตราการดูดซึมของทั้งสองแบบจะแตกต่างกัน

2. การตั้งตำรับยา (Formulation)

ยาเตรียมรูปแบบต่าง ๆ จะมีองค์ประกอบที่เกี่ยวกับการตั้งตำรับยาและวิธีทำไม่เหมือนกัน ซึ่งมีผลต่อการกระจายของตัวยา (Dispersion) และอัตราการละลายของตัวยา

ยาแขวนตะกอนที่กระจายตัวและละลายได้ดีกว่ายาเม็ดหรือแคปซูล เมื่อเขย่าสามารถกลับกระจายตัวได้ง่ายและไม่จับกันเป็นก้อนแข็งเมื่อตั้งทิ้งไว้ uly ยาอาจมีขนาดใหญ่ขึ้น เนื่องจากสารลดแรงตึงผิว, suspending agent หรือตัวประกอบอื่น ๆ ในตำรับ ทำให้มีผลต่อการละลายของตัวยา

สมัยก่อนนิยมเตรียมในรูป deflocs กล่าวคือเป็นผงละเอียดมากเพื่อให้เกิดการคูกั้นได้รวดเร็ว แต่ในปัจจุบัน Martin (16) พบว่า การเตรียมยาน้ำแขวนตะกอนในรูป deflocs นั้น เมื่อตั้งทิ้งไว้นาน ๆ จะเกิดการจับกันเป็นก้อนแข็งมาก เขย่าไม่กลับกระจายตัว จึงมักเตรียมยาแขวนตะกอนอยู่ในรูป flocs ซึ่งการเกิด flocs คือการที่ผงยามาจับตัวกันอย่างหลวม ๆ มีขนาดใหญ่ขึ้น เมื่อตั้งทิ้งไว้ยาแขวนตะกอนที่ได้อาจตกตะกอนเร็วกว่ายาในรูป deflocs แต่จะไม่จับกันเป็นก้อนแข็ง เขย่าจะกลับกระจายตัวได้

วัตถุประสงค์ในการวิจัย

1. เพื่อศึกษาองค์ประกอบต่าง ๆ ที่มีผลต่อความคงตัวของตัวยาแขวนตะกอนซัลฟาโคอะซีน เพื่อให้ได้ตำรับยาแขวนตะกอนที่ดี เมื่อตั้งทิ้งไว้นาน ๆ ไม่เกิดการรวมตัวเป็นก้อนแข็ง (caking) เมื่อเขย่าสามารถรินออกจากขวดได้ง่าย และได้ปริมาณของยาสม่ำเสมอ

2. ศึกษาผลขององค์ประกอบต่าง ๆ ที่มีผลต่อการซึมผ่าน (dialysis) cellulose membrane ของยาแขวนตะกอนซัลฟาโคอะซีน

วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

1. ศึกษาปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อความคงตัวของยาแขวนตะกอนซัลฟาโคอะซีน ได้แก่ Wetting agents, Flocculating agent, pH ของตัวกลางที่เป็นของเหลว และ Vehicles โดยหาค่า Degree of flocculation (β) หรือ Sedimentation Volume (F)
2. ศึกษาการ dialysis ของยาแขวนตะกอนซัลฟาโคอะซีนผ่าน cellulose membrane ในรูป Deflocculated และ Flocculated sulfadiazine ซึ่งอยู่ใน vehicles ต่าง ๆ ได้แก่ ในน้ำ, ใน glycerin 20% V/V, ใน sorbitol 20% V/V และใน structured vehicle (Pharmagel A 18% + Methyl cellulose 1500 cps 0.3%) โดยตัวชาอยู่ใน donor cell และ Simulated intestinal fluid TS อยู่ใน receptor cell ทำการทดลองที่ 37 °C และหาความเข้มข้นของตัวยาโดยวิธีคลอรีนด้วย N-1-naphthylethylenediamine dihydrochloride แล้ววัดด้วย Spectrophotometer ที่ 545 nm (17)

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

การศึกษารูปแบบต่าง ๆ ที่มีผลต่อความคงตัวของยาแขวนตะกอนซัลฟาโคอะซีน เพื่อเป็นแนวทางในการตั้งตำรับยาที่มีความคงตัว เมื่อตั้งทิ้งไว้นานๆ ไม่จับเป็นก้อนแข็ง เขย่าแล้วรินออกจากขวดได้ง่ายและได้ขนาดของยาที่สม่ำเสมอ

การทดลองการซึมผ่าน cellulose membrane เป็นการทดลองว่าผงยาที่อยู่ในรูป deflocculated และ flocculated ใน vehicles ต่าง ๆ มีการซึมผ่านที่เท่าเทียมกันหรือไม่ เป็นการทดลองภายนอกร่างกาย ซึ่งอาจนำไปอธิบายการดูดซึมของผงยาในรูป deflocculated และ flocculated ในร่างกายได้