

## โซลิดดิสเพอร์ชัน : เทคนิคเพิ่มการละลายของตัวยาละลายน้ำน้อย

ฐิติรักษ์ วรพัฒน์ผดุง<sup>1</sup>, ปราณีต โอปะณะโสภิต<sup>2</sup>

Received: 3 March 2015

Accepted: 24 June 2015

### บทคัดย่อ

โซลิดดิสเพอร์ชันเป็นหนึ่งในกลยุทธ์ที่ได้รับความนิยมมากที่สุดเพื่อช่วยเพิ่มการละลายของยาที่ละลายน้ำได้น้อยเพราะเทคนิคนี้ง่ายต่อการผลิตและการประยุกต์เพื่อใช้งาน โดยมีข้อดีหลายประการ เช่น การลดขนาดอนุภาคของยา การปรับปรุงความสามารถในการเปียกและการละลาย และการแปลงโครงสร้างผลึกของยาให้อยู่ในรูปแบบอสัณฐาน โซลิดดิสเพอร์ชันสามารถแบ่งได้เป็นสามยุคขึ้นอยู่กับองค์ประกอบของสูตรตำรับ ยุคแรก (ใช้ตัวพาผลึก: ยูเรีย แมนนิทอล) ยุคที่สอง (ใช้ตัวพาอสัณฐาน: พอลิไวนิลไพโรลิโดน พอลิเอทิลีนไกลคอล ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส) และยุคที่สาม (ใช้สารลดแรงตึงผิวหรือตัวพาแอมฟิฟิลิกพอลิเมอร์: Gelucire®, Poloxamer®, Soluplus®) ซึ่งเทคนิคโซลิดดิสเพอร์ชันสามารถเตรียมได้สามวิธีที่แตกต่างกัน ได้แก่ วิธีการหลอม วิธีการใช้ตัวทำละลายและวิธีการหลอมร่วมกับวิธีการใช้ตัวทำละลาย ปัจจุบันโซลิดดิสเพอร์ชันได้รับการพัฒนาในอุตสาหกรรมการผลิตเพื่อแก้ปัญหาจุดบกพร่องในกระบวนการเตรียมเบื้องต้น เช่น วิธี hot melt extrusion วิธี Meltrex™ วิธีการทำให้แห้งด้วยเครื่องทำแห้งแบบพ่นฝอย วิธีการทำให้แห้งแบบแช่เยือกแข็ง ดังนั้นบทความนี้จึงมีเนื้อหาเกี่ยวกับภาพรวมของนิยามของโซลิดดิสเพอร์ชัน ข้อดีและข้อเสีย การจำแนกตามยุคและชนิดตัวพา รวมทั้งกระบวนการเตรียมการประเมินผลคุณลักษณะของโซลิดดิสเพอร์ชัน

**คำสำคัญ:** โซลิดดิสเพอร์ชัน ตัวยาละลายน้ำน้อย

**วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน 2558; 11(2): 1-15**

<sup>1</sup> นักศึกษาเภสัชศาสตรดุษฎีบัณฑิต สาขาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

<sup>2</sup> Ph.D. (Pharmaceutics Sciences) รองศาสตราจารย์ ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

\* **ติดต่อผู้พิมพ์:** ปราณีต โอปะณะโสภิต ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร จังหวัดนครปฐม 73000  
E-mail: opanasopit\_p@su.ac.th, opraneet@hotmail.com

## Solid Dispersions: Technique to Enhance Solubility of Poorly Water Soluble Drug

Thisirak Woraphatphadung<sup>1</sup>, Praneet Opanasopit<sup>2\*</sup>

### Abstract

Solid dispersions are one of the most promising strategies to enhance solubility of poorly water soluble drugs because they are easier to produce and more applicable. They show many advantages such as reducing particle size of drug, improving wettability and dissolvability, and converting crystalline structure of drug to amorphous form. The solid dispersions can also be classified into three generations based on composition of formulation i.e. first generation (using crystalline carriers: urea, mannitol), second generation (using amorphous carriers: polyvinylpyrrolidone, polyethylene glycol, hydroxypropyl methylcellulose) and third generation (using surfactant or amphiphilic polymer carriers: Gelucire<sup>®</sup>, Poloxamer<sup>®</sup>, Soluplus<sup>®</sup>). There are three different methods to prepare solid dispersions such as melting or fusion method, solvent evaporation method and melting-solvent method. Nowadays, solid dispersions have been developed in manufacturing process to solve the drawback of the initial process such as hot melt extrusion, Meltrex<sup>TM</sup>, spray dry, freeze dry. Thus, the review article presents an overview of definition of solid dispersion, advantages and disadvantages, classification according to generation and type of carrier including preparation and evaluation of solid dispersions.

**Keywords:** solid dispersions, poorly water soluble drugs

**IJPS 2015; 11(2): 1-15**

<sup>1</sup> Graduate student (Ph.D program in Pharmaceutical Technology), Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Nakhon Pathom Province 73000

<sup>2</sup> Ph.D. (Pharmaceutics Sciences) Associate Professor, Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Nakhon Pathom Province 73000

\* **Corresponding author:** Praneet Opanasopit, Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Nakhon Pathom Province 73000, E-mail: opanasopit\_p@su.ac.th, opraneet@hotmail.com

### บทนำ

รูปแบบการให้ยาด้วยวิธีรับประทานเพื่อบรรเทาอาการและความเจ็บป่วยจากโรคเป็นรูปแบบที่นิยมมากที่สุด เนื่องจากบริหารยาเข้าสู่ร่างกายง่าย พกพาได้สะดวก ผู้ป่วยให้ความร่วมมือดี และเหมาะสมสำหรับรักษาโรคเรื้อรัง แต่ปัญหาการละลายยาเป็น

ปัญหาที่สำคัญอย่างหนึ่งที่พบได้บ่อยสำหรับการเตรียมและพัฒนายาในรูปแบบต่างๆ ได้แก่ ยาเม็ด ยาแคปซูล โดยปัญหาเรื่องการละลายน้ำได้น้อยของตัวยา นั้นอาจมีผลต่อชีวประสิทธิผลในการรักษาได้ ซึ่งตาม Biopharmaceutical Classification System (BCS) ยาเหล่านี้จะจัดอยู่ในกลุ่ม 2 และกลุ่ม 4 โดย

หลังจากการให้ยาด้วยวิธีรับประทาน การละลายน้ำได้น้อยของยาบางชนิด มีผลจำกัดอัตราการปลดปล่อยยา (dissolution rate) ส่งผลต่อการดูดซึมยาในระบบทางเดินอาหาร และผลจากการดูดซึมต่ำนี้ทำให้ชีวประสิทธิผลในการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร (Xu et al., 2013) ในปัจจุบันพบว่ายาหรือสารสำคัญทางเภสัชกรรมมากกว่า ร้อยละ 40 ยังมีปัญหาเรื่องการละลาย (Lipinski, 2001) จึงมีการพัฒนาเทคนิคเพื่อเพิ่มการละลายยาหรือสารสำคัญเกิดขึ้นมากมาย เทคนิคโซลิดดิสเพอร์ชัน (solid dispersions) เป็นเทคนิคหนึ่งที่ได้รับคามนิยมมาอย่างยาวนานในการเพิ่มการละลายของยาหรือสารสำคัญที่ละลายน้ำน้อย และมีการพัฒนาในระบบโรงงานอุตสาหกรรมเพื่อผลิตยาด้วยเทคนิคนี้ออกสู่ตลาดดังแสดงในตารางที่ 1 (Huang

and Dai, 2014; Kawabata et al., 2011; Le-Ngoc Vo et al., 2013) เนื่องด้วยเทคนิคนี้เตรียมค่อนข้างง่ายและมีข้อดีสำหรับเพิ่มการละลายของตัวยาได้หลากหลายกลไกไม่ว่าจะเป็นการลดขนาดอนุภาคให้เล็กในระดับไมโครและตัวยาไม่เกิดการเกาะเป็นกลุ่ม การเพิ่มความสามารถในการเปียกของอนุภาค การเพิ่มพื้นที่ผิวให้สัมผัสตัวทำละลาย รวมถึงการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างผลึกยาให้อยู่ในรูปอสัณฐาน ในบทความนี้จะกล่าวถึงภาพรวมของเทคนิคโซลิดดิสเพอร์ชัน ข้อดีข้อเสีย การจำแนกหมวดหมู่ตามยุค และตัวพาทันนิยมใช้ในการเตรียม วิธีการเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชัน และข้อดีข้อเสียของแต่ละเทคนิค รวมถึงการประเมินคุณลักษณะของโซลิดดิสเพอร์ชัน

**ตารางที่ 1** แสดงผลิตภัณฑ์ในท้องตลาดที่เตรียมด้วยเทคนิคโซลิดดิสเพอร์ชัน

| ผลิตภัณฑ์     | ตัวยาสำคัญ           | ชนิดตัวพา | รูปแบบเภสัชภัณฑ์ |
|---------------|----------------------|-----------|------------------|
| Certican®     | Everolimus           | HPMC      | ยาเม็ด           |
| Cesamet®      | Nabilone             | PVP       | ยาเม็ด           |
| Crestor®      | Rosuvastatin         | HPMC      | ยาเม็ด           |
| Fenoglide®    | Fenofibrate          | PEG       | ยาเม็ด           |
| Gris-PEG®     | Griseofulvin         | PEG       | ยาเม็ด           |
| Isoptin® SR-E | Verapamil            | HPC/HPMC  | ยาเม็ด           |
| Incivek®      | Telaprevir           | HPMCAS-M  | ยาเม็ด           |
| Intelence®    | Etravirine           | HPMC      | ยาเม็ด           |
| Kaletra®      | Lopinavir, Ritonavir | PVPVA     | ยาเม็ด           |
| Kalydeco®     | Ivacaftor            | HPMCAS    | ยาเม็ด           |
| Nivadil®      | Nivaldipine          | HPMC      | ยาเม็ด           |
| Onmel®        | Itraconazole         | HPMC      | ยาเม็ด           |
| Prograf®      | Tacrolimus           | HPMC      | แคปซูล           |
| Rezulin®      | Troglitazone         | HPMC      | ยาเม็ด           |
| Sporanox®     | Itraconazole         | HPMC      | แคปซูล           |

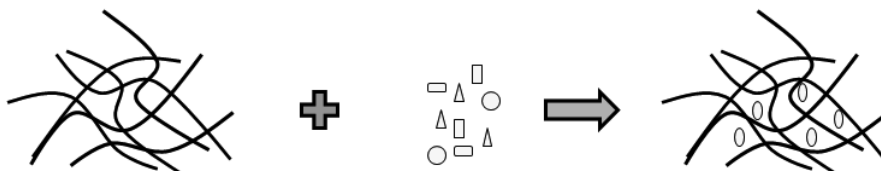
HPMC; Hydroxypropyl methyl cellulose, PVP; Polyvinylpyrrolidone, PEG; Polyethylene glycol, HPC; Polyhydroxypropyl cellulose, HPMCAS; Hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, PVPVA; Polyvinylpyrrolidone-co-vinyl acetate

## โซลิดดิสเพอร์ชัน (solid dispersion)

### นิยามของโซลิดดิสเพอร์ชัน

โซลิดดิสเพอร์ชัน คือ การกระจายของตัวยาหรือสารสำคัญไปอยู่ในตัวพา (carrier) หรือเมทริกซ์ชนิดชอบน้ำ (hydrophilic matrix) ดังแสดงในรูปที่ 1

โดยยาหรือสารสำคัญที่กระจายในตัวพาสามารถอยู่ในรูปผลึกหรืออสัณฐานและตัวพาสามารถอยู่ในสภาพของผลึกหรืออสัณฐาน (Chiou and Riegelman, 1971)



รูปที่ 1 แสดงลักษณะการกระจายของตัวยาหรือสารสำคัญในตัวพา (โซลิดดิสเพอร์ชัน); (X) แทนตัวพา; (□, △, ○) แทนตัวยาหรือสารสำคัญอาจอยู่ในรูปผลึกหรืออสัณฐาน และ (○) แทนตัวยาหรือสารสำคัญที่กระจายในตัวพา

### ข้อดีของโซลิดดิสเพอร์ชัน

1. ขนาดอนุภาคของโซลิดดิสเพอร์ชันที่เตรียมได้มีขนาดเล็ก ทำให้มีพื้นที่ผิวในการสัมผัสตัวทำละลายได้มากขึ้น จึงสามารถเพิ่มอัตราการละลายและเพิ่มชีวประสิทธิผลในการรักษา
2. การเพิ่มความสามารถในการเปียกของอนุภาคโซลิดดิสเพอร์ชันด้วยสมบัติที่ชอบน้ำของตัวพา จึงมีผลเพิ่มการละลายของยาได้
3. อนุภาคโซลิดดิสเพอร์ชันมีความพรุนมากขึ้นจากสมบัติของตัวพา เช่น การใช้ตัวพาพอลิเมอร์ที่มีโครงสร้างเส้นตรง (linear polymer) จะมีความพรุนเพิ่มมากกว่าการใช้พอลิเมอร์ร่างตาข่าย (reticular polymer) ความพรุนจะช่วยให้โมเลกุลน้ำแทรกผ่านได้ดีขึ้น จึงเพิ่มอัตราการละลายและการปลดปล่อยยาได้ (Dhirendra et al., 2009)
4. ยาที่เตรียมด้วยเทคนิคโซลิดดิสเพอร์ชันเปลี่ยนจากสภาพของรูปผลึกอยู่ในสภาพอสัณฐาน จึงเพิ่มการละลายและความสามารถในการปลดปล่อยยาได้ เนื่องจากในกระบวนการละลายยาที่อยู่ในสภาพอสัณฐานไม่ต้องใช้พลังงานเพื่อทำลายผลึกของตัวยา (Taylor and Zografi, 1997)

### ข้อเสียของโซลิดดิสเพอร์ชัน

1. ความคงตัวของโซลิดดิสเพอร์ชันลดลงเมื่อเก็บไว้ในระยะเวลานาน เนื่องจากผลของความชื้นจากตัวพาที่ใช้เตรียมอาจดูดซับน้ำไว้เกิดการแยกชั้น (phase separation) และตัวยาอาจเกิดการเปลี่ยนจากสภาพจากอสัณฐานเป็นผลึก
2. ในกระบวนการเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันอาจใช้ค่าใช้จ่ายสูง

### การจำแนกโซลิดดิสเพอร์ชัน

โซลิดดิสเพอร์ชันสามารถแบ่งตามยุคและการใช้ชนิดตัวพาได้ 3 ยุค ดังแสดงในรูปที่ 2 (Patel et al., 2012) ดังนี้

#### 1. ยุคแรก (first generation)

เทคนิคโซลิดดิสเพอร์ชันเกิดขึ้นครั้งแรกจากแนวคิดของ Sekiguchi และ Obi ในปี 1961 เพื่อเพิ่มการละลาย อัตราการปลดปล่อยยาและชีวประสิทธิผลของยาละลายน้ำน้อยด้วยระบบยูเทกติกมิกซ์เจอร์ (eutectic mixture) ซึ่งเป็นการผสมสารที่เป็นของแข็งระหว่างตัวยาและตัวพาด้วยการหลอมให้เป็นของเหลวเย็น ในยุคแรกนี้ตัวพาที่ใช้จะอยู่ใน

รูปผลึก ได้แก่ ยูเรีย และกลุ่มน้ำตาลแอลกอฮอล์ (polyols) เช่น แมนนิทอล ซอร์บิทอล เช่น การเตรียมยาซัลฟาไทอะโซล (sulfathiazole) ด้วยการใช้อยูเรียเป็นตัวพาสามารถเพิ่มการละลายยาซัลฟาไทอะโซลได้มากขึ้น มีการปลดปล่อยเร็วและชีวประสิทธิผลสูงกว่าสูตรตำรับแบบดั้งเดิม ด้วยผลของขนาดอนุภาคที่เล็กลงและความสามารถในการเปียกของตัวยาคึกว่า (Levy, 1963; Sekiguchi and Obi, 1961) ต่อมา Okonogi และคณะ (1997) ได้ศึกษาการละลายและอัตราการละลายของยาโอฟลอกซาซิน (ofloxacin) ด้วยเทคนิคโซลิดิตสเปอร์ชันโดยวิธีใช้ตัวทำละลายและใช้อยูเรียและแมนนิทอลเป็นตัวพา พบว่ายาโอฟลอกซาซินที่ใช้อยูเรียและแมนนิทอลมีอัตราการละลายของยาเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และการใช้อยูเรียเป็นตัวพาสามารถเพิ่มการละลายและอัตราการละลายของยาได้มากกว่าการใช้แมนนิทอลเพราะยูเรียสามารถลดผลึกยาโอฟลอกซาซินได้มากกว่าแมนนิทอล ในยุคนี้ตัวยายูเรียได้รับความนิยมในการเตรียมโซลิดิตสเปอร์ชันมากกว่าการใช้กลุ่มน้ำตาลแอลกอฮอล์เพราะยูเรียมีคุณสมบัติละลายน้ำและสารละลายอินทรีย์ ในขณะที่กลุ่มน้ำตาลแอลกอฮอล์ละลายน้ำได้ดีเท่านั้น

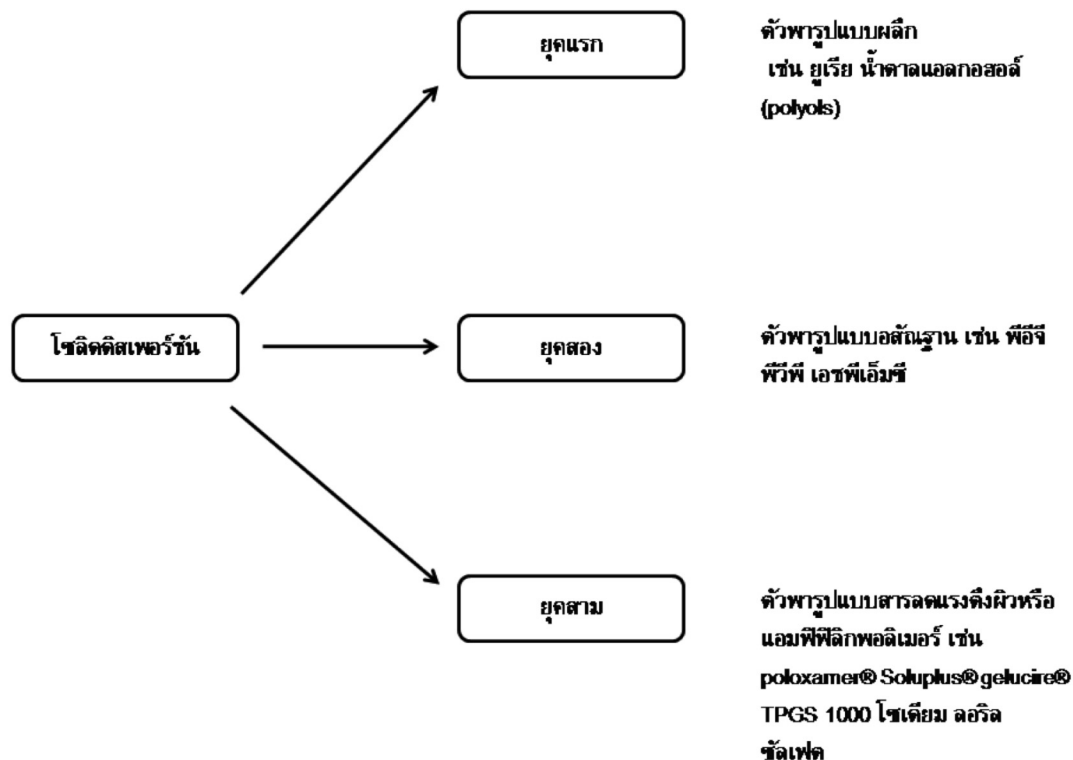
## 2. ยุคที่สอง (second generation)

ยุคที่สองของโซลิดิตสเปอร์ชันนี้เกิดขึ้นประมาณ 60-70 ปีที่ผ่านมา ใช้วิธีการเตรียมโดยการช้ยาในระดับโมเลกุลกระจายในตัวพาที่เป็นรูปแบบออสถุณแทนตัวพารูปแบบผลึก เนื่องจากตัวพาในรูปแบบออสถุณมีความเสถียรด้านเทอร์โมไดนามิกส์ (thermodynamics stability) มากกว่าตัวพารูปแบบ

ผลึก ในยุคนี้ตัวพาที่นิยมคือพอลิเมอร์ที่มีสมบัติละลายน้ำดี ช่วยเพิ่มความสามารถในการเปียกและความสามารถในการกระจายของตัวยาได้ดี นอกจากนี้ยังช่วยเพิ่มการละลาย อัตราการละลายและอัตราการปลดปล่อยยาด้วย ตัวพาสัณฐานสามารถแบ่งออกได้ 2 ประเภทใหญ่ คือ ตัวพาจากพอลิเมอร์สังเคราะห์ เช่น พอลิไวนิลไพโรลิโดน พอลิเอทิลีนไกลคอล พอลิเมทาคริเลต และตัวพาที่ได้จากพอลิเมอร์ธรรมชาติ เช่น ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส ไฮดรอกซีโพรพิลเซลลูโลส ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสพาลาเลต เป็นต้น

## 3. ยุคที่สาม (third generation)

ยุคที่สามของโซลิดิตสเปอร์ชันนี้ ตัวพาในรูปแบบของสารลดแรงตึงผิวหรือพอลิเมอร์ที่มีลักษณะโครงสร้างเป็นแอมฟิฟิลิก (amphiphilic structure) เริ่มได้รับความสนใจมาใช้ ซึ่งสารลดแรงตึงผิวหรือแอมฟิฟิลิกพอลิเมอร์นี้ช่วยเพิ่มความเข้ากัน (miscibility) ได้ดีระหว่างตัวยาและตัวพา เพิ่มความสามารถในการเปียก เพิ่มการละลายได้ดี รวมถึงสามารถเพิ่มชีวประสิทธิผลได้ดีกว่าการใช้พอลิเมอร์ละลายน้ำ โดยลดการตกตะกอนของยาหรือการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของยาจากออสถุณเป็นผลึกเมื่อเก็บไว้ในระยะเวลาานาน ตัวพาในยุคนี้ที่ได้รับความนิยม เช่น Poloxamer® Gelucire® Soluplus® โซเดียมลอริลซัลเฟต (Sodium lauryl sulfate) ทวิน 80 (Tween80) ดี-แอลฟาโทโคฟีรอลพอลิเอทิลีนไกลคอล 1000 ซัคซิเนทหรือทีพีจีเอส 1000 (d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate or TPGS 1000) เป็นต้น



รูปที่ 2 แสดงแผนผังการเลือกใช้ตัวพามาตามยุคสมัย

### ตัวพานิยมใช้เตรียมโซลิดดิสเพอร์ชัน

1. พอลิไวนิลไพโรลิโดน โดยทั่วไปมีน้ำหนักโมเลกุลอยู่ช่วง 2500-3000000 ซึ่งสามารถจำแนกได้ตามค่า K ตามการคำนวณสมการของ Fikentscher (Leuner and Dressman, 2000) เช่น พอลิไวนิลไพโรลิโดน K12 มีน้ำหนักโมเลกุล 2500 พอลิไวนิลไพโรลิโดน K25 มีน้ำหนักโมเลกุล 30000 ตัวพาวอลิไวนิลไพโรลิโดนนั้นมีอุณหภูมิสภาพแก้ว (glass transition temperature) สูงจึงเป็นข้อจำกัดการเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันด้วยวิธีการหลอม (melting method) แต่สามารถละลายในสารละลายอินทรีย์หลายชนิดจึงใช้เตรียมด้วยวิธีใช้ตัวทำละลาย (solvent method) ทั้งนี้ในกระบวนการเตรียมยังขึ้นกับน้ำหนัก

โมเลกุลของพอลิเมอร์ที่ใช้ด้วย เพราะน้ำหนักโมเลกุลมีความสัมพันธ์กับความหนืด โดยพอลิเมอร์ที่มีความหนืดสูงจะป้องกันการเกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของยาจากอสัณฐานเป็นผลึก แต่ความหนืดที่สูงมีผลต่ออัตราการละลายของตัวยาดด้วย พอลิไวนิลไพโรลิโดนที่นิยมใช้เตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันมีน้ำหนักโมเลกุลในช่วง 2500-50000 (K12-K30)

2. พอลิเอทิลีนไกลคอล โดยทั่วไปมีน้ำหนักโมเลกุลอยู่ในช่วง 200-300000 จัดเป็นตัวพานิยมอีกชนิดที่ใช้ในโซลิดดิสเพอร์ชันโดยเฉพาะพอลิเอทิลีนไกลคอลที่มีน้ำหนักโมเลกุลช่วง 4000-6000 เนื่องจากมีจุดหลอมเหลวค่อนข้างต่ำ (น้อยกว่า 65 °C) ในวิธีการเตรียมมีอัตราเกิดการเปลี่ยนสถานะจาก

ของเหลวเป็นของแข็ง (solidification) รวดเร็ว มีความเป็นพิษต่ำและราคาถูก (Bley et al., 2010) สามารถเตรียมได้ทั้งในวิธีการหลอมหรือวิธีการใช้ตัวทำละลาย เพราะมีสมบัติละลายน้ำได้ดีและไม่พบปัญหาความชื้นของสารซึ่งส่งผลต่อการตั้งตำรับยา และจากการมีจุดหลอมเหลวที่ต่ำทำให้พอลิเอทิลีนไกลคอลเหมาะสมกับการเตรียมด้วยวิธีการหลอมมากกว่าพอลิไวนิลไพโรลิโดน

3. ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส เป็นพอลิเมอร์ที่จัดอยู่ในกลุ่มอนุพันธ์เซลลูโลส มีน้ำหนักโมเลกุลอยู่ในช่วง 10000-1500000 สามารถจำแนกได้หลายเกรดขึ้นอยู่กับน้ำหนักโมเลกุล องค์ประกอบของหมู่แทนที่เมทอกซี (methoxy) และไฮดรอกซีโพรพิล (hydroxy propyl) และมีคุณสมบัติละลายน้ำและสารละลายอินทรีย์ได้ดี เช่น ส่วนผสมของเมทานอลและไดคลอโรมีเทนหรือเอทานอล เป็นต้น จึงนิยมใช้เป็นสารช่วยทางเภสัชกรรมอย่างกว้างขวาง สำหรับการเตรียมโซลิดิตสเปอร์ชันนิยมใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเกรดที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำเป็นตัวยา เพราะสามารถเพิ่มการละลายของยาและความสามารถในการปลดปล่อยยาได้ดีกว่า ตัวอย่างงานวิจัยการเตรียมโซลิดิตสเปอร์ชันด้วยวิธี hot melt extrusion และการทำให้แห้งด้วยเครื่องทำแห้งแบบพ่นฝอย (spray drying) เพื่อเพิ่มการละลายและการปลดปล่อยยาของยา simvastatin โดยใช้ตัวยาไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสชนิดที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (Methocel® E3 LV และ Methocel® E5 LV) (Javeer et al., 2013) พบว่ายา simvastatin ที่เตรียมได้มีการละลายและการปลดปล่อยยาเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับยาเดิม (neat drug) การใช้ Methocel® E3 LV สามารถเพิ่มการละลายได้มากกว่า Methocel® E5 LV เนื่องจากน้ำหนักโมเลกุลต่ำกว่า ซึ่งน้ำหนักโมเลกุลของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสนี้มีสัมพันธ์กับความหนืดหากน้ำหนักโมเลกุลต่ำเมื่อหลอมรวมกับยาเมื่อทำให้เย็นและอนุภาคเป็นผงแห้งจะมีความต้านทานต่อการกร่อน (erosion) น้อยกว่าและมีการ

แพร่ของน้ำเพื่อละลายตัวยาได้เร็วกว่า (Reynolds et al., 1998) ปัจจุบันมีผลิตภัณฑ์ยาที่เตรียมด้วยตัวยาไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสมากมาย เพื่อเพิ่มการละลายของยา รายละเอียดแสดงในตารางที่ 1

4. Poloxamer® เป็นพอลิเมอร์สังเคราะห์ชนิดไตรบล็อกโคพอลิเมอร์มีโครงสร้างแบบแอมฟิฟิลิกพอลิเมอร์ โดยประกอบด้วยพอลิออกซีเอทิลีนออกไซด์ (polyoxyethylene oxide) - พอลิออกซีโพรพิลีนออกไซด์ (polyoxypropylene oxide) - พอลิออกซีเอทิลีนออกไซด์ (polyoxyethylene oxide) (PEO-PPO-PEO) พอลิเมอร์ Poloxamer® นี้มีสูตรโครงสร้างคล้ายกันแต่สามารถแบ่งได้หลายเกรดขึ้นอยู่กับน้ำหนักโมเลกุลและองค์ประกอบของ PEO และ PPO เช่น Poloxamer® 124 Poloxamer® 188 Poloxamer® 237 Poloxamer® 338 Poloxamer® 407 (Devi et al., 2013) ปัจจุบันมีงานวิจัยมากมายนิยมใช้ตัวยา Poloxamer® 407 และ Poloxamer® 188 เพื่อแก้ปัญหาและพัฒนาการละลายของยา ตัวอย่างเช่น การใช้ Poloxamer® 407 เป็นตัวยาเพื่อเตรียมโซลิดิตสเปอร์ชันเพิ่มการละลายของยานิมะซูลด์ (nimesulide) ไอบูโพรเฟน และ ursolic acid (Ei-badry et al., 2013; Eloy and Marchetti, 2014; Newa et al., 2008) การใช้ Poloxamer® 188 เพื่อเตรียมโซลิดิตสเปอร์ชันสำหรับยาเมลลอกซิแคม และ วาลซาร์แทน (Ghareeb et al., 2009; Sharma and Jain, 2010)

5. Soluplus® เป็นกราฟท์โคพอลิเมอร์ (graft copolymer) ที่ประกอบด้วยพอลิไวนิลคาโพรแลกแทม (polyvinyl caprolactam) - พอลิไวนิลแอซิเตต (polyvinyl acetate) - พอลิเอทิลีนไกลคอล (polyethylene glycol) จัดเป็นแอมฟิฟิลิกพอลิเมอร์อีกชนิดที่สังเคราะห์ขึ้นเพื่อใช้พัฒนายาที่ละลายน้ำได้น้อยด้วยวิธี hot melt extrusion เพราะมีอุณหภูมิสภาพแก้วต่ำ และมีความเป็นพิษต่ำ เช่น การใช้เตรียมโซลิดิตสเปอร์ชัน เพื่อเพิ่มการละลายของยาคาร์บามาซีพีน (carbamazepine) กริซิโอฟูลวิน (griseofulvin)

ไอทราโคนาโซล (itraconazole) และ คาร์วีโดลอล (carvedilol) (Djuris et al., 2013; Hardung et al., 2010; Hughey et al., 2013)

6. Gelucire® เป็นอนุพันธ์ได้จากองค์ประกอบของไตรกลีเซอไรด์ (triglycerides) และเอสเทอร์ของกรดไขมันพอลิเอทิลีนไกลคอล (polyethylene glycol fatty acid ester) มีจุดหลอมเหลวอยู่ในช่วง 33-70 °C มีรายงานวิจัยยาที่ละลายน้ำน้อยหลายชนิดพัฒนาการละลายโดยใช้ตัวพา Gelucire® เตรียมในรูปแบบโซลิดดิสเพอร์ชัน เช่น นีเฟดิพีน (nifedipine) อินโดเมทาซิน (indomethacin) ไดโคลฟีแนค (diclofenac) และ ไกลเบนคลาไมด์ (glibenclamide) เป็นต้น (Chauhan et al., 2005; El-badry et al., 2009; Fini A et al., 2005; Vippagunta et al., 2002) และพบว่าสาร Gelucire® สามารถเพิ่มการซึมผ่านและเพิ่มชีวประสิทธิผลของตัวยาที่มีการดูดซึมต่ำได้ (Fukushima et al., 2007)

### วิธีการเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชัน

เทคนิคการเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันสามารถแบ่งออกได้ 3 วิธีหลัก คือ วิธีการหลอม (melting or fusion method) วิธีการใช้ตัวทำละลาย (solvent evaporation or solvent method) และวิธีการหลอมร่วมกับการใช้ตัวทำละลาย (melting-solvent method) ซึ่งวิธีการหลอมและวิธีการใช้ตัวทำละลายได้รับความนิยมมากกว่าวิธีการหลอมร่วมกับการใช้ตัวทำละลาย จึงมีการพัฒนาวิธีเพื่อใช้ทางอุตสาหกรรมมากขึ้น

1. วิธีการหลอม เป็นวิธีที่มีหลักการเตรียมง่าย โดยการผสมตัวยาหรือสารสำคัญกับตัวพา แล้วนำไปหลอม จากนั้นทำให้เย็นลงอย่างรวดเร็วพร้อมทั้งคนผสมด้วย เช่น การแช่ในถังน้ำแข็งพร้อมคนผสมแรงๆ (ice bath agitation) หรือการทำให้เย็นที่อุณหภูมิห้องหรือใช้โถดูดความชื้น หลังจากนั้นนำสารผสมที่แห้งมาบดผ่านแรงเพื่อลดขนาดอนุภาคให้เล็กลง หรือนำเข้าแบบพิมพ์เพื่อผลิตตามรูปแบบเภสัชภัณฑ์ ข้อดีของวิธีนี้คือไม่

ต้องใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ แต่วิธีนี้มีข้อจำกัดกรณีที่ตัวยาเสื่อมสลายเมื่อหลอมในอุณหภูมิสูง และตัวพาที่เลือกใช้ได้วิธีนี้จะต้องมีจุดหลอมเหลวลดกว่าตัวตัวอย่างเช่น การใช้ Poloxamer® 407 และพอลิเอทิลีนไกลคอล 6000 เป็นตัวพาเพื่อเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันด้วยวิธีการหลอมละลายสามารถเพิ่มการละลายของ ursolic acid ได้เช่นกัน แต่ Poloxamer® 407 สามารถเพิ่มการละลายของ ursolic acid ได้ดีกว่า เนื่องจาก Poloxamer® 407 มีโครงสร้างแอมฟิฟิลิกพอลิเมอร์สามารถเข้ากันได้ดีกับตัวยา จึงเพิ่มการละลายได้ดีกว่าการใช้พอลิเอทิลีนไกลคอล 6000 (Eloy and Marchetti, 2014) การเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันยาต้านไวรัส UC-781 (ยาในกลุ่มอนุพันธ์ thiocarboxanilide) โดยใช้ตัวพา Gelucire® 44/14 และพอลิเอทิลีนไกลคอล 6000 ด้วยวิธีการหลอม ตัวพา Gelucire® 44/14 และพอลิเอทิลีนไกลคอล 6000 สามารถเพิ่มการละลายและอัตราการปลดปล่อยของยาต้านไวรัส UC-781 ได้อย่างไรก็ตามการใช้ตัวพาพอลิเอทิลีนไกลคอล 6000 พบว่าการละลายของตัวยาลดลงเมื่อผ่านไป 7 วัน เนื่องจากเกิดการเกาะกลุ่มกันของอนุภาคตัวยา (reaggregation) ในขณะที่ Gelucire® 44/14 เป็นตัวพาที่มีคุณสมบัติเป็นสารลดแรงตึงผิว เพิ่มความสามารถในการเปียกได้ดี จึงเพิ่มการละลายได้ดีกว่าตัวยาเดิม 280 เท่า (Damian et al., 2000) นอกจากนี้ยังมีการใช้ตัวพาที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่างกันสามารถส่งผลต่อการละลายของยาได้ Kolašinac และคณะ (2012) เตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันด้วยวิธีการหลอมโดยใช้ Poloxamer® 188 และ Poloxamer® 407 ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุลต่างกัน เป็นตัวพาเพื่อเพิ่มการละลายและการปลดปล่อยยาของเดสลอราทาดีน (desloratadine) สำหรับเตรียมเป็นยาเม็ด พบว่ายาคาเดสลอราทาดีนที่เตรียมโดยใช้ตัวพาทั้งสองสามารถเพิ่มการละลายและการปลดปล่อยยาได้ และการใช้ตัวพา Poloxamer® 188 สามารถเพิ่มการละลายของยาได้มากกว่าการใช้ตัวพา Poloxamer®

407 เนื่องจากน้ำหนักโมเลกุลและภายในโครงสร้างของสายพอลิเมอร์มีสายพอลิออกซิโพรพิลีน ซึ่งเป็นส่วนไม่ชอบน้ำน้อยกว่าและโครงสร้างผลึกของยาที่เตรียมด้วยโซลิดิตสเปอร์ชันอยู่ในรูปอสัณฐานแม้ว่าวิธีการหลอมมีข้อจำกัดในการเตรียมที่สำคัญคือความเสถียรต่อความร้อนของตัวยาและตัวพา แต่ปัจจุบันได้พัฒนาเทคนิคต่างๆ ขึ้นเพื่อลดระยะเวลาที่ตัวยาเสื่อมจากความร้อน เช่น hot melt extrusion, Meltrex™ และ melt agglomeration

Hot melt extrusion เป็นเทคนิคที่พัฒนาขึ้นเพื่อเพิ่มการละลายของยาที่ละลายน้ำได้น้อยและปรับปรุงการปลดปล่อยยา ใช้หลักการเตรียมโซลิดิตสเปอร์ชันแบบวิธีหลอม วิธีนี้ตัวยาและตัวพาจะผสมและหลอมด้วยความร้อนให้เป็นเนื้อเดียวกันแล้วทำให้เย็นอย่างรวดเร็ว ซึ่งกระบวนการเหล่านี้เกิดขึ้นภายในเครื่องมือที่เรียกว่า hot melt extruder แบบสกรูเดี่ยว (single screw extruder) และใช้ระยะเวลาในการเตรียมสั้นกว่าวิธีดั้งเดิมจึงลดการเสื่อมสลายของยาได้ซึ่งเป็นข้อดีของวิธีนี้ เช่น การศึกษาการเตรียมโซลิดิตสเปอร์ชันของตัวยาหรือสารสำคัญที่ละลายน้ำได้น้อยด้วยวิธี hot melt extrusion ได้แก่ ลาฟูทีดิน (lafutidine) คาร์บามาซีพิน และ osthole (curcumin derivative) นอกจากนี้การใช้เครื่องมือนี้สามารถเตรียมได้ง่าย ได้ปริมาณมาก สามารถพัฒนาเตรียมในระดับอุตสาหกรรมได้ (Djuris et al., 2013; Fule and Amin, 2014; Yun et al., 2014)

Meltrex™ และ melt agglomeration เป็นเทคนิคที่ใช้เตรียมโซลิดิตสเปอร์ชันมีหลักการและกระบวนการเดียวกันกับ hot melt extrusion แต่มีการพัฒนาสกรูเป็นแบบสกรูคู่ (twin-screw extruder) สามารถบดผสมและหลอมได้อย่างต่อเนื่องจึงใช้เวลาน้อยกว่าการใช้สกรูแบบเดี่ยว (ประมาณ 2 นาที) ซึ่งระยะเวลาที่สั้นนี้จะช่วยลดระยะเวลาที่ตัวยาหรือสารช่วยสัมผัสกับความร้อน และอุณหภูมิในส่วนของบารเรล (barrel) สามารถปรับได้ตั้งแต่ 30 °C ถึง 250 °C

(Le-Ngoc Vo et al., 2013) ดังนั้นเทคนิคนี้จึงเหมาะสำหรับยาที่ไวต่อออกซิเดชันและไฮโดรไลซิส เพราะออกซิเจนและความชื้นอาจจะทำลายยาในระหว่างกระบวนการเตรียม สำหรับ melt agglomeration เป็นเทคนิคที่ใช้หลักการเดียวกันกับ hot melt extrusion ได้รับการพัฒนาขึ้นเพื่อเตรียมแกรนูลสำหรับยาเม็ด โดยในกระบวนการเตรียมจะใช้แรงเหวี่ยงเพื่อผสมสาร เช่น การผสมตัวพาที่หลอมแล้วกับตัวยาและสารช่วยอื่นๆ ในตัวรับ หรือการผสมตัวพาและยาที่หลอมแล้วกับสาร เทคนิคนี้จะช่วยลดปัญหาสารเหนียว (sticky) และปัญหาการอัดตัวเพื่อตอกยาเม็ด

2. วิธีการใช้ตัวทำละลาย เป็นวิธีเตรียมโซลิดิตสเปอร์ชันที่เหมาะสมกับตัวยาหรือสารสำคัญที่ละลายน้ำได้น้อยและเสื่อมง่ายเมื่อถูกความร้อน เตรียมโดยละลายสารผสมของตัวยาและตัวพาดด้วยตัวทำละลายร่วม ซึ่งตัวทำละลายที่ใช้มีสมบัติละลายตัวยาและตัวพาละลายได้และต้องไม่เป็นพิษ เช่น เมทานอล เอทานอล อะซิโตน เอทิลอะซิเตต จากนั้นนำไประเหยแห้งด้วยวิธีการต่างๆ ซึ่งข้อจำกัดของวิธีนี้คือหลังจากผ่านการระเหย หากมีตัวทำละลายหลงเหลืออาจเป็นพิษต่อร่างกายได้ ดังนั้น ขั้นตอนการระเหยตัวทำละลายและทำให้แห้งจึงเป็นขั้นตอนที่สำคัญยิ่งสามารถระเหยตัวทำละลายได้เร็ว ตัวยาที่เตรียมได้จะมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างจากรูปแบบผลึกกลายเป็นรูปแบบ ออสัณฐาน โมเลกุลของน้ำสามารถแทรกเข้าไปในอนุภาคได้ จึงเพิ่มความสามารถในการเปียกทำให้ตัวยาละลายน้ำได้ดีมากขึ้น ปัจจุบันมีการพัฒนาวิธีเพื่อใช้ระเหยแห้งในการเตรียมโซลิดิตสเปอร์ชันด้วยวิธีการใช้ตัวทำละลายมากมายรวมถึงมีการใช้ในทางอุตสาหกรรมมากขึ้น เช่น การทำให้แห้งโดยใช้ตู้อบแห้ง (drying oven) ใช้เครื่องกลั่นระเหยสารแบบหมุน (rotary evaporation) ใช้ตู้อบแห้งแบบสุญญากาศ (vacuum drying oven) ใช้เครื่องทำแห้งแบบพ่นฝอย (spray drying) และการทำให้แห้งแบบแช่เยือกแข็ง (freeze drying)

2.1 การทำให้แห้งโดยใช้ตู้อบแห้ง ใช้เครื่องกลั่นระเหยสารแบบหมุน และใช้ตู้อบแห้งแบบสูญญากาศ เป็นวิธีระเหยสารให้แห้งด้วยการใช้ความร้อนไม่สูงมากเพื่อหลีกเลี่ยงการเสื่อมสลายของตัวยาหรือสารสำคัญ หลังจากระเหยแห้งแล้วผลิตภัณฑ์ที่ได้จะต้องเก็บไว้ในโถดูดความชื้นเพื่อระเหยตัวสารละลายที่อาจเหลือให้หมด ยกตัวอย่างเช่น รายงานการวิจัยการเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันเพื่อเพิ่มการละลายของยานอร์ฟลอกซาซินโดยระเหยแห้งโดยใช้ตู้อบแห้ง และใช้ตัวพาต่างชนิดกัน (พอลิไวนิลไพโรลิโดน ไฮดรอกซีโพรพิลเซลลูโลสที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ และคาร์โบพอล) (Loh et al., 2014) พบว่าการใช้ตัวพาไฮดรอกซีโพรพิลเซลลูโลสที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำสามารถเพิ่มการละลายของยาได้ดีกว่ายาเดิมและการใช้ตัวพาอื่นๆ จากผลของการเพิ่มพื้นที่ผิวสัมผัสและความสามารถในการเปียก และยังพบว่าการใช้ตัวพาสองชนิดร่วมกันสามารถเพิ่มการละลายได้มากกว่าการใช้ตัวพาหนึ่งชนิด นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการเพิ่มการละลายยาคาร์วีโดลอลโดยระเหยแห้งโดยใช้ตู้อบแห้ง การศึกษาการเพิ่มการละลายในฟอสเฟตบัฟเฟอร์พีเอช 6.8 และทริสไฮดรอกซีเมทิลามีนมีเทน พีเอช 12.5 ของยาลอราทาตินโดยใช้พอลิไวนิลไพโรลิโดน K30 เป็นต้น (Frizon et al., 2013; Yuvaraja and Khanam, 2014) แม้ว่าวิธีนี้จะง่ายแต่มีข้อจำกัดในเรื่องกระบวนการเตรียมที่ใช้ระยะเวลานาน

2.2 การทำให้แห้งด้วยเครื่องทำแห้งแบบพ่นฝอย วิธีนี้เป็นเทคโนโลยีที่มีประสิทธิภาพสำหรับอุตสาหกรรมการผลิต เนื่องจากสามารถระเหยตัวทำละลายออกจากตัวยาและตัวพาให้แห้งเพื่อให้ผลิตภัณฑ์อนุภาคของแข็งภายในระยะเวลารวดเร็ว เทคนิคนี้จะใช้ปั๊มดูดและพ่นสารผสมตัวยาและตัวพาให้เป็นละอองสัมผัสกับกระแสลมร้อนภายในห้องอบแห้งทำให้ตัวทำละลายระเหยออกไปอย่างรวดเร็ว ได้ผลิตภัณฑ์เป็นผงที่มีขนาดอนุภาคเล็กๆ ยาที่เตรียม

เป็นโซลิดดิสเพอร์ชันโดยใช้เครื่องทำแห้งแบบพ่นฝอยส่วนมากจะเปลี่ยนแปลงโครงสร้างรูปแบบผลึกกลายเป็นรูปแบบอสัณฐาน ดังนั้นจึงเพิ่มการละลายและอัตราการปลดปล่อยยาของตัวยาได้ดี ปัจจุบันการทำให้แห้งด้วยวิธีนี้จึงเป็นที่นิยมใช้เตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันในอุตสาหกรรม เพราะสามารถเพิ่มการผลิตได้ง่าย ผลิตภัณฑ์ที่ได้คุ้มค่ากับการลงทุน เช่น ผลิตภัณฑ์ Incivek® (telaprevir) และ Intelence® (etravirine) เป็นต้น

2.3 การทำให้แห้งแบบแช่เยือกแข็ง วิธีนี้เป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับการระเหยแห้งในกระบวนการเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชัน เพราะวิธีนี้ระเหยแห้งตัวทำละลายโดยไม่ใช้ความร้อนจึงหลีกเลี่ยงการเสื่อมของตัวยาที่ไม่ทนความร้อน นั่นคือใช้วิธีเปลี่ยนสถานะของเหลวให้เป็นผลึกแข็งแล้วจึงลดความดันเพื่อให้ผลึกน้ำแข็งระเหิดเป็นไอ ข้อดีของวิธีนี้คือลดความเสี่ยงจากการเกิดการแยกชั้นของสารผสม แต่มีข้อจำกัดเรื่องตัวทำละลายอินทรีย์ที่ใช้มีจุดเยือกแข็งต่ำมากไม่สามารถแช่แข็งเพื่อระเหิดสารได้ ตัวอย่างเช่น การใช้ตัวพา Soluplus® เพื่อเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันยาคาร์วีโดลอลด้วยวิธีทำให้แห้งแบบแช่เยือกแข็งเปรียบเทียบกับทำให้แห้งด้วยวิธีอบแห้งสูญญากาศและด้วยเครื่องทำแห้งแบบพ่นฝอย พบว่าการใช้วิธีทำให้แห้งแบบแช่เยือกแข็งสามารถเพิ่มการละลายของตัวยาได้ดีที่สุด จากผลของการเปลี่ยนสถานะด้วยการระเหิด ดังนั้นผงสารที่แห้งจะมีความพรุนมากกว่าอีกสองวิธี ทำให้โมเลกุลของน้ำสามารถแทรกเข้าไปในโมเลกุลยาได้ง่ายขึ้น (Shamma and Basha, 2013)

2.4 Supercritical anti-solvent (SAS) เป็นเทคนิค supercritical fluid หรือของเหลวเหนือจุดวิกฤตชนิดหนึ่งที่น่าสนใจใช้เตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันของเหลวเหนือจุดวิกฤตคือ สารที่อยู่ในสภาวะเหนืออุณหภูมิ วิกฤต (critical temperature) และความดัน วิกฤต (critical pressure) สำหรับ

เทคนิค SAS ใช้ก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ ทำหน้าที่เหมือนตัวทำละลาย (anti-solvent) ในการละลายตัวยาและตัวพา จากนั้นพ่นสารและตกตะกอนสารออกมาภายใต้ความดันและอุณหภูมิเหนือจุดวิกฤต ข้อดีของเทคนิคนี้คือการใช้ก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์เป็นตัวทำละลายซึ่งไม่เป็นพิษ จึงปลอดภัยต่อมนุษย์และสิ่งแวดล้อม มีตัวอย่างรายงานวิจัยศึกษาการใช้วิธี SAS สามารถเพิ่มอัตราการละลายของยาอะซิไทรมัยซินและยาคาร์บามาซีฟีนได้ดีกว่าวิธีใช้ตัวทำละลาย (Adeli, 2014, Sethia and Squillante, 2004)

3. วิธีการหลอมร่วมกับการใช้ตัวทำละลายเตรียมโดยละลายตัวยาด้วยตัวทำละลาย จากนั้นนำไปผสมกับตัวพาที่หลอมแล้ว ผสมแล้วนำไปประเหยแห้ง คล้ายกับวิธีการใช้ตัวทำละลาย กรณีนี้ใช้กับตัวยาที่เสื่อมง่ายเมื่อได้รับความร้อน และตัวพาที่หลอมนี้กระจายและละลายในตัวทำละลายได้ง่ายกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการใช้ตัวทำละลาย แต่วิธีนี้ไม่ค่อยเป็นที่นิยม เนื่องจากขั้นตอนการเตรียมมากขึ้น ไม่เหมาะที่ใช้เตรียมในระบบอุตสาหกรรม

### การประเมินคุณลักษณะโซลิดิตสเปอร์ชัน

ในการศึกษาวิจัยตัวยาหรือสารสำคัญที่เตรียมด้วยเทคนิคโซลิดิตสเปอร์ชันเพื่อเพิ่มการละลาย การปลดปล่อยยาและพัฒนาให้ชีวประสิทธิผลในการรักษาดีขึ้น จำเป็นต้องศึกษาและประเมินสมบัติและคุณลักษณะของโซลิดิตสเปอร์ชัน ได้แก่

1. การศึกษาการละลายและการศึกษาการปลดปล่อยยาเป็นคุณสมบัติที่ศึกษาเพื่อเปรียบเทียบกับสารหรือตัวยาที่เตรียมด้วยโซลิดิตสเปอร์ชันกับตัวยาเดิม ซึ่งสามารถทดสอบในตัวทำละลายหรือสารละลายต่างๆ ที่ต้องการศึกษา เช่น น้ำ กรดไฮโดรคลอริกพีเอช 2 หรือ ฟอสเฟตบัฟเฟอร์พีเอช 6.8

2. คุณลักษณะด้านรูปร่างด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนชนิดส่องกราด (scanning electron microscope: SEM) ร่วมกับขนาดอนุภาค เมื่อส่องด้วย

กล้องจะพบผลึกของสารหรือตัวยาที่มีขนาดและรูปร่างไม่สม่ำเสมอ มีผิวผลึกค่อนข้างเรียบในขณะที่การวิเคราะห์ความเป็นผลึกของสารหรือ ตัวยาที่เตรียมด้วยโซลิดิตสเปอร์ชัน พบว่าตัวยาห่อหุ้มด้วยตัวพาอาจมีลักษณะเป็นทรงกลมหรือไม่ก็ได้

3. การวิเคราะห์ความเป็นผลึกด้วยการเลี้ยวเบนรังสีเอ็กซ์ (x-ray diffraction) ซึ่งผลการวิเคราะห์จะแสดงในรูป x-ray diffractogram ตัวยาหรือสารสำคัญที่นำมาวิเคราะห์มีการจัดเรียงตัวของโครงสร้างที่แตกต่างกัน ทำให้รังสีเกิดการเลี้ยวเบนภายในช่องว่างระหว่างอะตอมของโครงสร้างต่างกัน ดังนั้นฟีกหรือรูปแบบที่ปรากฏของยาหรือสารสำคัญแต่ละตัวจึงมีลักษณะเฉพาะเจาะจงแสดงถึงความเป็นผลึกของสาร เมื่อวิเคราะห์ตัวยาที่เตรียมด้วยเทคนิคโซลิดิตสเปอร์ชัน พบว่าฟีกหรือรูปแบบของตัวยาเปลี่ยนแปลงไป ซึ่งแสดงผลว่าตัวยาเปลี่ยนจากผลึกมาอยู่ในรูปอสัณฐาน

4. การตรวจสอบวิเคราะห์โครงสร้างที่เปลี่ยนแปลงไปและบอกหมู่ฟังก์ชันด้วยอินฟราเรดสเปกโตรสโคปี (IR spectroscopy) โดยทั่วไปผลการวิเคราะห์ของสารหรือตัวยาแต่ละชนิดจะแสดงสเปกตรัมของการดูดซับคลื่นอินฟราเรดที่เฉพาะเจาะจง (finger print) ดังนั้น จากผลของสารหรือตัวยาที่เตรียมด้วยเทคนิคโซลิดิตสเปอร์ชันมีโครงสร้างและความเป็นผลึกที่เปลี่ยนแปลงไปจึงสามารถวิเคราะห์การสร้างพันธะระหว่างสารหรือตัวยากับตัวพาที่ใช้ในการเตรียมได้

5. การเปลี่ยนแปลงทางความร้อนของสารหรือตัวยาวิเคราะห์ด้วยดิฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งแคลอริมิเตอร์ (differential scanning calorimeter: DSC) ซึ่งการวิเคราะห์ด้วย DSC นี้ใช้วัดการเปลี่ยนแปลงพลังงาน (การดูดหรือการคายพลังงาน) โดยความร้อนที่ให้กับสารหรือตัวยาสอดคล้องกับพลังงานที่ให้กับสารหรือตัวยา และพลังงานที่ให้กับสารหรือตัวยามีค่าสอดคล้องกับการเปลี่ยนแปลงเอนทัลปี (enthalpy)

เมื่อสารหรือตัวยามีการดูดพลังงานเรียกว่าเอนทัลปีมีการเปลี่ยนแปลงแบบ endothermic และเมื่อมีการคายพลังงานจะเรียกว่าเอนทัลปีมีการเปลี่ยนแปลงแบบ exothermic ในการศึกษาวิเคราะห์สารหรือตัวยาที่เตรียมด้วยเทคนิคโซลิดดิสเพอร์ชันจะใช้วัดจุดหลอมเหลวของตัวยา โดยทั่วไปสารหรือตัวยาต่างๆ มีการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพดูดหรือคายพลังงานแต่ละชนิดแตกต่างกันจึงแสดงค่า endothermic หรือ exothermic ต่างกัน เมื่อวิเคราะห์สารหรือตัวยาเปรียบเทียบกับเตรียมด้วยเทคนิคโซลิดดิสเพอร์ชัน จะพบการเปลี่ยนแปลงของพลังงานเอนทัลปีซึ่งผลจะสอดคล้องกับโครงสร้างที่เปลี่ยนแปลงไปของสารหรือตัวยาเมื่อวิเคราะห์ด้วยการเลี้ยวเบนรังสีเอ็กซ์นั่นเอง

## สรุปผลการวิจัย

โซลิดดิสเพอร์ชันเป็นเทคนิคการกระจายตัวยาให้อยู่ในตัวยา เพื่อเพิ่มการละลายและอัตราการละลายของตัวยา ด้วยการลดขนาด การเพิ่มพื้นที่ผิวเพื่อสัมผัสตัวทำละลาย การเพิ่มความสามารถในการเปียก และการเปลี่ยนแปลงความเป็นผลึกตัวยาอยู่ในรูปแบบอสัณฐานนำไปสู่การเพิ่มชีวประสิทธิผลในการรักษา โดยทั่วไปมีวิธีการเตรียม 3 วิธีหลัก ได้แก่ วิธีการหลอม วิธีการใช้ตัวทำละลาย และวิธีการหลอมร่วมกับวิธีการใช้ตัวทำละลาย และการเลือกใช้ตัวพาในการเตรียมนั้นขึ้นอยู่กับวิธีการเตรียม เช่น พอลิเอทิลีนไกลคอลเหมาะสำหรับเตรียมด้วยวิธีการหลอมมากกว่าพอลิไวนิลไพโรลิโดน ปัจจุบันมีการพัฒนาวิธีการเตรียมหรือการสังเคราะห์ตัวพามากขึ้นเพื่อใช้ในระบบอุตสาหกรรม เช่น การสังเคราะห์ตัวพา Soluplus® Gelucire® Poloxamer® การพัฒนาวิธีการเตรียมด้วยวิธี Meltrex™ และ supercritical anti-solvent (SAS) เป็นต้น ดังนั้นเทคนิคโซลิดดิสเพอร์ชันจึงเป็นเทคนิคหนึ่งที่ได้รับนิยมนิยมมากขึ้นเพื่อแก้ปัญหาการละลายของยาที่ละลายน้ำได้น้อยในทางเภสัชกรรม

## References

- Adeli E. A comparative evaluation between utilizing SAS supercritical fluid technique and solvent evaporation method in preparation of azithromycin solid dispersions for dissolution rate enhancement. *J Supercrit Fluids* 2014;87:9-21.
- Bley H, Fussnegger B, Bodmeir R. Characterization and stability of solid dispersions base on PEG/polymer blends. *Int J Pharm* 2010; 390:165-173.
- Chauhan B, Shimpi S, Paradkar A. Preparation and evaluation of glibenclamide-polyglycolized glycerides solid dispersions with silicon dioxide by spray-drying technique. *Eur J Pharm Sci* 2005;26:219-30.
- Chiou WL, Riegelman S. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. *J Pharm Sci* 1971;60(9):1281-1302.
- Damian F, Blaton N, Naesens L, et al. Physico-chemical characterization of solid dispersions of the antiviral agent UC-781 with polyethylene glycol 6000 and gelucire 44 /14. *Eur J Pharm Sci* 2000;10:311-322.
- Devi DR, Sandhya P, Vedha Hari BN. Poloxamer: A novel functional molecule for drug delivery and gene therapy. *J Pharm sci & Res* 2013;5(8):159-165.
- Dhirendra K, Lewis S, Udupa N, et al. Solid Dispersions: A Review. *Pak J Pharm Sci* 2009; 22 (2): 234-246.
- Djuris J, Nikolakakis I, Ibrić S, et al. Preparation of carbamazepine-Soluplus solid dispersions by hot-melt extrusion, and prediction of drug-polymer miscibility by thermodynamic

- model fitting. *Eur J Pharm Biopharm* 2013; 84:228-237.
- El-badry M, Hassan MA, Ibrahim MA, et al. Performance of poloxamer 407 as hydrophilic carrier on the binary mixtures with nimesulide. *Farmacia* 2013;61(6): 1137-1150.
- El-badry M, Fetih G, Fath M. Improvement of solubility and dissolution rate of indomethacin by solid dispersions in Gelucire 50/13 and PEG 4000. *Saudi Pharm J* 2009;17:217-25.
- Eloy JO, Marchetti JM. Solid dispersions containing ursolic acid in poloxamer 407 and PEG 6000: A comparative study of fusion and solvent methods. *Powder Technol* 2014; 253:98-106.
- Fini A, Moyano J, Ginés J, et al. Diclofenac salts II. Solid dispersions in PEG6000 and Gelucire 50/13. *Eur J Pharm Biopharm* 2005;60:99-111.
- Frizon F, Eloy JO, Donaduzzi CM, et al. Dissolution rate enhancement of loratadine in polyvinylpyrrolidone K-30 solid dispersions by solvent methods. *Powder Technol* 2013;235:532-539.
- Fukushima K, Terasaka S, Haraya K, et al. Pharmaceutical approach to HIV inhibitor atazanavir for bioavailability enhancement based on solid dispersion system. *Biol Pharm Bull* 2007;30:733-8.
- Fule R, Amin P. Development and evaluation of lafutidine solid dispersion via hot melt extrusion: Investigating drug-polymer miscibility with advanced characterization. *AJPS* 2014;9:92-106.
- Ghareeb MM, Abdulrasool AA, Hussein AA, et al. Kneading technique for preparation of binary solid dispersion of meloxicam with poloxamer 188. *AAPS PharmSciTech* 2009;10(4):1206-1215.
- Hardung H, Djuric, D, Ali S. Combining HME and solubilization: soluplus – the solid solution. *Drug Deliv Technol* 2010;10:20-27.
- Huang Y, Dai W-G. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. *Acta Pharm Sin B* 2014; 4(1) 18-25.
- Hughey JR, Keen JM, Miller DA, et al. The use of inorganic salts to improve the dissolution characteristics of tablets containing Soluplus-based solid dispersions. *Eur J Pharm Sci* 2013; 48:758-766.
- Javeer SD, Patole R, Amin P. Enhanced solubility and dissolution of simvastatin by HPMC-base solid dispersions prepared by hot melt extrusion and spray-drying method. *J Pharm Investig* 2013;43:471-480.
- Kawabata Y, Wada K, Nakatani M, et al. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications. *Int J Pharm* 2011; 420:1-10.
- Kolašinac N, Kachrimanis K, Homšek I, et al. Solubility enhancement of desloratadine by solid dispersion in poloxamers. *Int J Pharm* 2012;436:161-170.
- Le-Ngoc Vo C, Park C, Lee B-J. Current trends and future perspectives of solid disper-

- sions containing poorly water-soluble drugs. *Eur J Pharm Biopharm* 2013; 85:799-813.
- Leuner C and Dressman J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersion. *Eur J Pharm Biopharm* 2000;50:47-60.
- Levy G. Effect of particle size on dissolution and gastrointestinal absorption rates of pharmaceuticals. *Am J Pharm Sci* 1963; 135:78-92.
- Lipinski CA. Avoiding investment in doomed drugs, is poor solubility an industry wide problem?. *Curr Drug Discov* 2001; 4:17-19.
- Loh GOK, Tan YTF, Peh KK. Hydrophilic polymer solubilization on norfloxacin solubility in preparation of solid dispersion. *Powder Technol* 2014;256:462-469.
- Newa M, Bhandari KH, Oh DH, et al. Enhanced dissolution of ibuprofen using solid dispersion with poloxamer 407. *Arch Pharm Res* 2008;31(11):1497-1507.
- Okonogi S, Oguchi T, Yonemochi E, et al. Improved dissolution of ofloxacin via solid dispersion. *Int J Pharm* 1997;156: 175-180.
- Patel BP, Patel DM, Patel JK, et al. A review on techniques which are useful for solubility enhancement of poorly water soluble drugs. *IJRM* 2012;1(1):56-70.
- Reynolds TD, Gehrke SH, Hussain AS, et al. Polymer erosion and drug release characterization of hydroxypropylmethyl-cellulose matrices. *J Pharm Sci* 1998; 87: 1115-1123.
- Sekiguchi K, Obi N. Studies on absorption of eutectic mixture. I. A comparison of the behavior of eutectic mixture of sulfathiazole and that of ordinary sulfathiazole in man. *Chem Pharm Bull* 1961; 9:866-872.
- Sethia S, Squillante E. Solid dispersion of carbamazepine in PVP K30 by conventional solvent evaporation and supercritical methods. *Int J Pharm* 2004;272 :1-10.
- Sharma A, Jain CP. Preparation and characterization of solid dispersions of valsartan with poloxamer 188. *Der Pharmacia Lettre* 2010;2(2): 54-63
- Shamma RN, Basha M. Soluplus®: A novel polymeric solubilizer for optimization of Carvedilol solid dispersions: Formulation design and effect of method of preparation. *Powder Technol* 2013;237:406-414.
- Taylor LS, Zografi G. Spectroscopic characterization of interactions between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersions. *Pharm Res* 1997;14(12): 1691-1698.
- Vippagunta S, Maul K, Tallavayhala S, et al. Solid-state characterization of nifedipine solid dispersions. *Int J Pharm* 2002;236 :111-23.
- Xu W, Ling P, Zhang T. Polymeric micelles, a promising drug delivery system to enhance bioavailability of poorly water-soluble drugs. *J Drug Deliv* 2013; <http://dx.doi.org/10.1155/2013/34015>.

Yun F, Kang A, Shan J, et al. Preparation of osthole-polymer solid dispersions by hot-melt extrusion for dissolution and bioavailability enhancement. *Int J Pharm* 2014;465:436-443.

Yuvaraja K, Khanam J. Enhancement of carvedilol solubility by solid dispersion technique using cyclodextrins, water soluble polymers and hydroxyl acid. *J Pharm Biomed Anal* 2014;96:10-20.