

สารผสมยูเทคติกกับการประยุกต์ทางเภสัชกรรม

Eutectic System in Pharmaceutical Applications

นิพนธ์ปริทัศน์

Review Article

ศรัณย์ ดันตะราวงศา* และ ธวัชชัย แพชหมัด

ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร นครปฐม 73000

* ติดต่อผู้นิพนธ์: yakugaku_su@hotmail.com

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2554;6(1):66-72

Sarun Tantarawongsa* and Thawatchai Phaechamud

Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Nakhonpathom, Thailand 73000

* Corresponding author: yakugaku_su@hotmail.com

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2011;6(1):66-72

บทคัดย่อ

Abstract

ยูเทคติก (eutectic) เป็นสารผสมหรือระบบที่ประกอบด้วยสารสองชนิดหรือมากกว่าที่มีเอกลักษณ์เฉพาะตัวคือมีจุดหลอมเหลวต่ำกว่าจุดหลอมเหลวของสารบริสุทธิ์ที่เป็นองค์ประกอบเนื่องจากเกิดการเปลี่ยนแปลงทางอุณหพลศาสตร์หลังผสม ปรากฏการณ์ดังกล่าวสามารถอธิบายด้วยสมการทางอุณหพลศาสตร์ โดย entropy รวมของระบบยูเทคติกมีค่าสูงขึ้น ทำให้จุดหลอมเหลวของระบบลดลง นอกจากนี้ใช้สมการทางอุณหพลศาสตร์เพื่ออธิบายปรากฏการณ์ต่างๆ ยังสามารถใช้คำนวณหาพารามิเตอร์ที่สำคัญของระบบ คือ จุดยูเทคติก โดยอาศัยข้อมูลจากการวิเคราะห์ differential scanning calorimetry และ hot stage microscopy ระบบยูเทคติกมีประโยชน์ในทางเภสัชกรรมด้านต่างๆ คือ เพิ่มการละลายและเพิ่มการซึมผ่านของสารสำคัญ การใช้ระบบยูเทคติกเป็นตัวทำละลายและเป็นตัวกลางในกระบวนการชีวภาพ อย่างไรก็ตามระบบยูเทคติกอาจส่งผลกระทบต่อเตรียมตำรับยาบางอย่างได้ เช่น ความไม่เข้ากันในสูตรตำรับ ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อเสถียรภาพหรือคุณลักษณะของสูตรตำรับ

Eutectics are mixtures of at least two compounds with a unique property that such system has a lower melting temperature than that of either constituent alone. This decrease in melting point can be scrutinized profoundly from thermodynamics theory which suggests that there is an increase in total entropy of the system. Furthermore, such thermodynamic equation could be utilized to determine the eutectic critical parameters such as eutectic point or eutectic composition employing the data form differential scanning calorimetric and hot stage microscope. With the increasing total entropy, the solubility and permeability ability of eutectics are enhanced apparently. Some liquid eutectics can be utilized as solvent/co-solvent system, and biotransformation medium. Some drawbacks of eutectics include formulary incompatibilities which may affect stability or properties of the formula.

คำสำคัญ : ยูเทคติก, อุณหพลศาสตร์, ทฤษฎี, เภสัชกรรม

Keywords: eutectic, thermodynamic, theory, pharmaceutical

ทฤษฎีการลดจุดหลอมเหลวของระบบยูเทคติก

ยูเทคติก (eutectic) เป็นระบบที่ประกอบด้วยสารสองชนิดหรือมากกว่าที่จุดหลอมเหลวของระบบต่ำกว่าจุดหลอมเหลวของสารบริสุทธิ์ที่เป็นองค์ประกอบ¹ และแสดงการหลอมเหลวเพียงครั้งเดียว² โดยสภาพดังกล่าวเกิดจากการเปลี่ยนแปลงสมบัติทางอุณหพลศาสตร์ (thermodynamics) เมื่อผสมสารต่าง ๆ เข้าด้วยกันด้วยแรงต่างๆ หากสารสองชนิดที่ผสมกันเป็นไปตามอุดมคติ นั่นคือ สารทั้งสองชนิดไม่เกิดปฏิกิริยาใดต่อกัน เมื่อพิจารณาตามหลักทางอุณหพลศาสตร์ entropy รวมของการผสมดังกล่าวเป็นไปตามสมการนี้

A และ B คือสารสองชนิดที่เกิดเป็นระบบยูเทคติก
 X_A และ X_B คือสัดส่วนโดยโมลของสาร A และ B ตามลำดับ ($X_A = 1 - X_B$)
 ΔS_A และ ΔS_B คือ entropy ของสาร A และ B ตามลำดับ
 ΔS_{ex} คือ entropy change ของลักษณะการผสมที่ไม่ใช่อุดมคติ
 ΔS_T คือ entropy รวมของระบบ
 ΔH คือ enthalpy ซึ่งการศึกษาด้านนี้อาจเรียกอีกอย่างว่า heat of fusion
R คือค่าคงที่ของแก๊ส

$$\Delta S_T = X_A \Delta S_A + X_B \Delta S_B \dots\dots\dots [1]$$

ซึ่งเมื่อพิจารณาสมการที่ 2 จะพบว่า การจะเกิดปฏิกิริยา ยูเทคติกจะมีการเปลี่ยนแปลงของ entropy ซึ่งสารที่อยู่ยูเทคติกจะต้องสัมผัสกันและเกิดการเปลี่ยนแปลงโดยมีแรงมากกระทำส่งผลให้การเกิดการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว¹

อย่างไรก็ตาม ในระบบยูเทคติกนั้น entropy รวมของระบบจะไม่เป็นไปตามสมการที่ 1 แต่จะเป็นดังสมการที่ 2

จากสมการ Gibbs free energy ($\Delta G = \Delta H - T\Delta S$) ซึ่งแสดงการเปลี่ยนแปลงของสาร³ ซึ่ง Gibbs free energy ที่มีค่าเป็นลบ แสดงว่าการเปลี่ยนแปลงสามารถเกิดขึ้นได้เอง หากเป็นศูนย์แสดงว่าการเปลี่ยนแปลงอยู่ในภาวะสมดุล และค่าบวกแสดงว่าการเปลี่ยนแปลงไม่สามารถเกิดขึ้นได้เอง

$$\Delta S_T = X_A \Delta S_A + X_B \Delta S_B + R X_A \ln \left(\frac{1}{X_A} \right) + R X_B \ln \left(\frac{1}{X_B} \right) + \Delta S_{ex} \dots\dots\dots [2]$$

ในขณะที่สารเกิดการหลอมเหลวจะมี Gibbs free energy เป็นศูนย์⁴ อุณหภูมิในการหลอมเหลวของสารสามารถแสดงเป็นสมการได้ดังนี้

ทั้งนี้ กำหนดให้

$$T = \frac{\Delta H}{\Delta S} \dots\dots\dots [3]$$

เมื่อพิจารณาจากสมการที่ 2 และ 3 จะเห็นได้ว่า entropy รวมของระบบยูเทกติก (ΔS_T) จะมีค่ามากกว่าของสารผสมตามอุดมคติเมื่อ enthalpy มีค่าคงที่ ทำให้จุดหลอมเหลวของระบบยูเทกติกมีค่าต่ำกว่าสารบริสุทธิ์ที่เป็นองค์ประกอบของระบบ

การประเมินระบบยูเทกติก

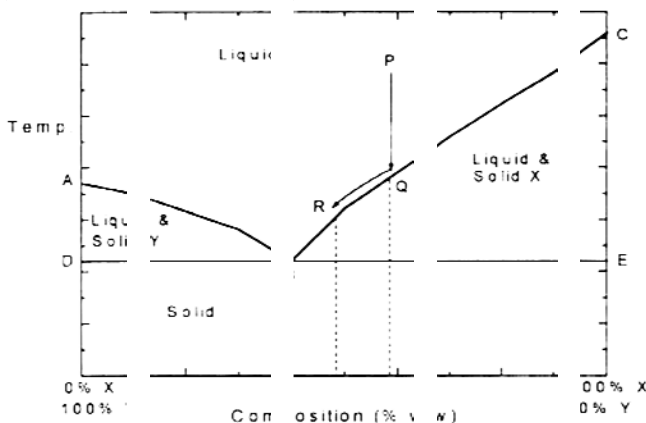
การประเมินระบบยูเทกติกที่สำคัญ ได้แก่ การสร้างแผนภาพเฟส การศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางเคมีของสาร และการประเมินสมบัติเชิงกล ดังรายละเอียดต่อไปนี้

1. การสร้างแผนภาพเฟส (Phase diagram)

ปรากฏการณ์ยูเทกติกเกิดจากการเปลี่ยนแปลงค่าทางอุณหพลศาสตร์ของสาร ทำให้สมบัติเชิงความร้อนของสารเปลี่ยนแปลงไป สามารถศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวโดยแสดงในรูปของ phase diagram ซึ่งแบ่งออกได้เป็น 2 ลักษณะ คือ temperature-composition phase diagram (TX-phase diagram) และ heat of fusion-composition phase diagram (HX-phase diagram)

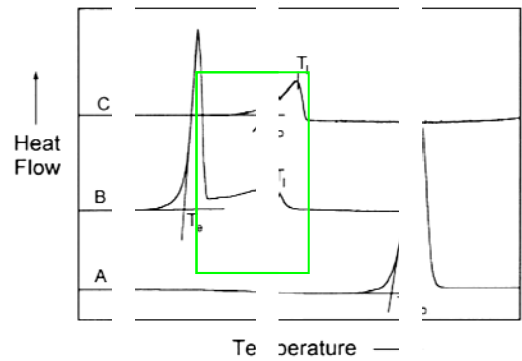
1.1 Temperature-composition phase diagram (TX-phase diagram)

วิธีนี้ใช้สมบัติการลดจุดหลอมเหลวของระบบยูเทกติกในการตรวจสอบ โดยการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงจุดหลอมเหลวของสารผสมด้วยเครื่อง differential scanning calorimeter (DSC)⁵ และสร้าง phase diagram ซึ่งแสดงความสัมพันธ์ระหว่างอุณหภูมิกับสัดส่วนของสารหรือที่เรียกว่า temperature-composition phase diagram ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 Phase diagram แบบ simple eutectic system ของสาร X และ Y⁶

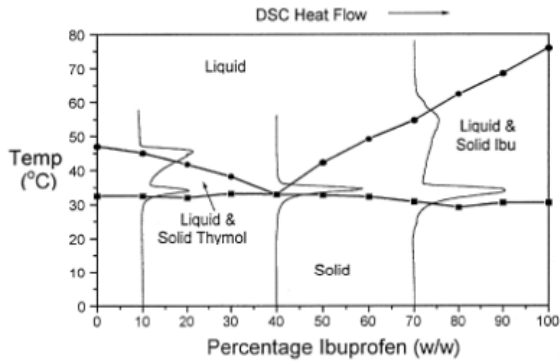
การเปลี่ยนแปลงสถานะของระบบยูเทกติกที่สัดส่วนต่าง ๆ นั้นแบ่งได้เป็น 2 ลักษณะ คือ ที่จุด B (รูปที่ 1) จะมีการเปลี่ยนแปลงจากของแข็งเป็นของเหลว เรียกสัดส่วนของสารที่จุดนี้ว่าจุดยูเทกติก (eutectic point) และที่จุดอื่น ๆ จะมีการเปลี่ยนแปลง 2 ครั้ง คือ จากของแข็งเป็นของแข็งผสมของเหลว และเปลี่ยนเป็นของเหลวโดยสมบูรณ์ในที่สุด ดังนั้นเมื่อวิเคราะห์ด้วย DSC จะพบลักษณะของพีค ที่มีลักษณะพิเศษดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 DSC thermogram ของสารบริสุทธิ์ (A), ระบบยูเทกติก (B) และ solid solution (C)⁵

จากรูปที่ 2 thermogram A แสดงพีคการเปลี่ยนแปลงเมื่อรับความร้อนของผลึกสารบริสุทธิ์ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงแบบดูดความร้อนนี้เป็นจุดหลอมเหลวของสาร ($T_{m.p}$) ส่วน thermogram B แสดงลักษณะระบบยูเทกติกซึ่งมี 2 พีค คือ พีคแรกแสดงการเปลี่ยนแปลงพลังงานที่เกิดจากการเปลี่ยนจากของแข็งเป็นของผสมซึ่งให้พีคที่ชัดเจน เรียกอุณหภูมิที่จุดนี้ว่า solidus temperature (T_0) พีคที่สองมีลักษณะกว้างแสดงการเปลี่ยนแปลงจากของผสมเป็นของเหลว เรียกอุณหภูมิที่จุดนี้ว่า liquidus temperature (T_1) ท้ายสุด thermogram C แสดงลักษณะของ solid solution ซึ่งพีคที่กว้างแสดงการเปลี่ยนแปลงจากของแข็งเป็นของเหลว โดยแสดงอุณหภูมิสองค่า คือ onset solidus temperature (T_0) และ liquidus temperature (T_1) ซึ่งความสัมพันธ์ระหว่าง thermogram ของระบบยูเทกติกที่ได้จากการวิเคราะห์ DSC กับ phase diagram แสดงดังรูปที่ 3

จากรูปที่ 3 ลักษณะของ thermogram ของ ibuprofen-thymol จะปรากฏพีคสองพีคดังที่กล่าวข้างต้นเมื่อสัดส่วนของสารไม่อยู่ที่จุดยูเทกติก แต่เมื่อสัดส่วนของสารเข้าใกล้จุดยูเทกติกมากขึ้น ระยะระหว่างพีคทั้งสองจะลดลงจนปรากฏเป็นพีคเดี่ยวที่จุดยูเทกติก (ประมาณ 40% โดยน้ำหนักของ ibuprofen) เรียกอุณหภูมิในการหลอมเหลวที่จุดยูเทกติกนี้ว่าจุดยูเทกติก



รูปที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง phase diagram ของ ibuprofen-thymol กับ DSC thermogram⁵

นอกจากอาศัยข้อมูลจากการวิเคราะห์ด้วย DSC ในการสร้าง TX-phase diagram แล้ว ยังสามารถใช้ hot stage microscope ในการยืนยันผล โดยหาจุดหลอมเหลวของสาร i ดังแสดงไว้ในสมการที่ 4 ของระบบสารผสมหรือ liquidus temperature (T_l) ด้วย hot stage microscope และสร้าง TX-phase diagram โดยอาศัยสมการนี้

$$\ln X_i = \frac{\Delta H_{ij}}{R} \left(\frac{1}{T_i^0} - \frac{1}{T_l} \right) \quad [4]$$

เมื่อ

T_i^0 คือจุดหลอมเหลวของสาร i บริสุทธิ์
 ΔH_{ij} คือ heat of fusion ของสาร i ในสาร j
 R คือค่าคงที่ของแก๊ส

1.2 Heat of fusion-composition phase diagram (HX-phase diagram)

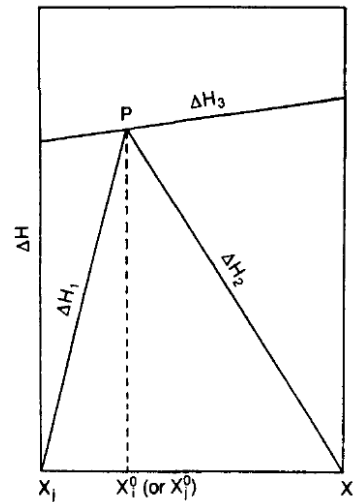
วิธีนี้อาศัยการเปลี่ยนแปลงค่าทางอุณหพลศาสตร์ในการสร้าง phase diagram โดยความสัมพันธ์ระหว่าง heat of fusion กับ สัดส่วนสารของระบบยูเทกติก⁶ (รูปที่ 4) ซึ่งสามารถแสดงความสัมพันธ์ด้วยสมการดังนี้

$$\Delta H = \sum x_i^0 \Delta H_i \quad [5]$$

เมื่อ

ΔH คือ heat of fusion
 x_i^0 คือสัดส่วนของสาร i ในระบบยูเทกติก
 ΔH_i คือ heat of fusion ของสาร i ($J \cdot mol^{-1}$)

สำหรับรูปที่ 4 แกนตั้งแสดง enthalpy ของระบบ ส่วนแกนนอนแสดงสัดส่วนของสารก่อยูเทกติก จาก HX-phase diagram สัดส่วนของสารที่ตำแหน่ง P แสดงพารามิเตอร์ที่สำคัญ คือ จุดยูเทกติก ซึ่งเป็นจุดที่สารทั้งสองชนิดผสมอยู่ในสัดส่วนที่สมดุลกัน และเกิดเป็นระบบยูเทกติกที่สมบูรณ์ โดยมีจุดหลอมเหลวต่ำที่สุดซึ่งสัดส่วนของสารทั้งสองแสดงด้วย x_i^0 หรือ x_j^0



รูปที่ 4 แสดง phase diagram ของระบบยูเทกติก $X_i - X_j$ ⁶

เส้นกราฟ ΔH_1 (รูปที่ 4) แสดงค่า heat of fusion ของระบบยูเทกติกเมื่อสาร i มีสัดส่วนน้อยกว่าจุดยูเทกติก ซึ่งสามารถแสดงความสัมพันธ์ได้ด้วยสมการดังนี้

$$\Delta H_1 = K_1 \Delta H_i \quad [6]$$

$$K_1 = \Delta H_i + \Delta H_j \frac{x_j^0}{x_i^0} \quad [7]$$

เมื่อ

x_i^0 และ x_j^0 คือ สัดส่วนของสาร i และ j ในระบบยูเทกติก
 ΔH_i และ ΔH_j คือ heat of fusion ของสาร i และ j ($J \cdot mol^{-1}$)

สำหรับ heat of fusion ของระบบยูเทกติกในระบบที่สาร i มี สัดส่วนมากกว่าจุดยูเทกติก แสดงด้วยเส้นกราฟ ΔH_2 ซึ่งสามารถแสดงความสัมพันธ์ได้ด้วยสมการดังนี้

$$\Delta H_2 = K_2 \Delta H_j \quad [8]$$

$$K_2 = \Delta H_j + \Delta H_i \frac{x_i^0}{x_j^0} \quad [9]$$

และเส้นกราฟ ΔH_3 แสดง total apparent heat of fusion ของระบบ โดยมีความสัมพันธ์ดังสมการที่ 10 หรือ 11

$$\Delta H_3 = \Delta H_j + (\Delta H_i - \Delta H_j) X_i \quad [10]$$

หรือ
$$\Delta H_3 = \Delta H_i + (\Delta H_j - \Delta H_i) X_j \quad [11]$$

ซึ่งจุดตัดของกราฟทั้งสามเส้น (ΔH_1 , ΔH_2 และ ΔH_3) ดังแสดงด้วยจุด P คือจุดยูเทกติกนั่นเอง การสร้าง phase diagram แบบนี้เหมาะสำหรับกรณีที่ข้อมูลจาก DSC ไม่ชัดเจน สามารถใช้สมการดังกล่าวในการคำนวณจุดยูเทกติกได้โดยสมมุติ อย่างไรก็ตาม จากวิธีการคำนวณนี้ไม่สามารถทราบจุดหลอมเหลวยูเทกติก ทั้งนี้ยังคงต้องใช้ DSC ในการหาจุดหลอมเหลวยูเทกติก

2. การศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางเคมีของสาร

ระบบยูเทกติกที่เกิดขึ้นอาจเกิดปฏิกิริยาทางเคมีหรือไม่ก็ได้ ขึ้นกับชนิดของสารที่นำมาผสมกัน การศึกษาเปรียบเทียบลักษณะสเปกตรัมจากการวิเคราะห์ด้วยอินฟราเรดสเปกโตรสโกปี (IR spectroscopy) ของสารเดี่ยวและสารผสมจะสามารถบ่งชี้ได้ว่าสารทั้งสองชนิดเกิดปฏิกิริยากันหรือไม่และเกิดอย่างไร⁷⁻¹⁰

3. การประเมินสมบัติเชิงผลึก

การศึกษาสมบัติเชิงผลึกของระบบโดยใช้วิธี X-ray powder diffraction (XRPD) จะช่วยบ่งชี้ได้ว่าสารผสมเกิดการเปลี่ยนแปลงสมบัติเชิงผลึกหรือไม่¹¹⁻¹⁴

การประยุกต์ใช้ระบบยูเทกติกในทางเภสัชกรรม

จากสมมติการลดจุดหลอมเหลวของสารที่เป็นองค์ประกอบในระบบยูเทกติก จึงมีการนำระบบยูเทกติกมาประยุกต์ในระบบนำส่งยาในรูปแบบต่าง ๆ โดยสามารถแบ่งออกเป็น 3 ลักษณะ ได้แก่ ใช้เพิ่มการละลายและเพิ่มการซึมผ่านของตัวยาสำคัญ ใช้ระบบยูเทกติกเป็นตัวทำละลาย และใช้เป็นตัวกลางในกระบวนการทางชีวภาพ ดังรายละเอียดต่อไปนี้

1. การเพิ่มการละลายและการซึมผ่านผิวหนังของตัวยาสำคัญ

จากที่กล่าวข้างต้นว่า การเปลี่ยนแปลงค่าทางอุณหพลศาสตร์ของระบบยูเทกติกจะส่งผลให้ค่า entropy รวมของระบบเพิ่มขึ้นดังสมการที่ 2 หากมีค่า entropy มากขึ้นจะส่งผลให้ค่า Gibbs free energy มีค่าลดลงทำให้การละลายเพิ่มขึ้นได้ ความสัมพันธ์ระหว่างการละลายกับจุดหลอมเหลวของสารแสดงได้ด้วยสมการการละลายในอุดมคติดังต่อไปนี้¹⁵

จากสมการที่ 12 เมื่อจุดหลอมเหลวของสารต่ำลงจะส่งผลให้สัดส่วนตัวถูกละลายเพิ่มมากขึ้น ซึ่งแสดงว่ามีค่าการละลายเพิ่มขึ้น ในกรณีของยาที่มีค่าการละลายน้ำต่ำ เมื่อนำมาเตรียมยาเม็ดจะพบว่า การละลายของยาจะไม่ดีนัก จึงมีการพัฒนายา ดังกล่าวผ่านรูปแบบของ solid dispersion ซึ่งระบบยูเทกติกได้เข้ามามีบทบาทในการพัฒนารูปแบบดังกล่าวนี้ โดยการหลอมสารตัวกลางและตัวยาสำคัญในสัดส่วนที่เหมาะสม ซึ่งเมื่อลดอุณหภูมิของตัวยาสำคัญจะเกิดการตกตะกอนเป็นอนุภาคละเอียดหรือเกิดการละลายของยาในสารตัวกลางซึ่งจะทำให้ยาละลายมากขึ้น¹⁵

$$\ln X = -\frac{\Delta H}{R} \left(\frac{T_m - T}{TT_m} \right) \dots\dots\dots [12]$$

เมื่อ
 X คือสัดส่วนตัวถูกละลาย ΔH คือ heat of fusion
 R คือค่าคงที่ของแก๊ส T_m คือจุดหลอมเหลวของสาร
 T คืออุณหภูมิ

นอกจากระบบยูเทกติกจะเพิ่มค่าการละลายของสารสำคัญในระบบนำส่งแล้วยังมีผลเพิ่มค่าการละลายของสารสำคัญในชั้นไขมันที่ผิวหนังได้ด้วย ซึ่งส่งผลให้การดูดซึมสารสำคัญผ่านทางผิวหนังมากขึ้น⁵ การประยุกต์ระบบยูเทกติกในระบบนำส่งเพื่อเพิ่มการละลายหรือเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของสารสำคัญต่าง ๆ สามารถนำส่งทั้งในรูปแบบของแข็ง กึ่งแข็ง หรือของเหลว ทั้งนี้ขึ้นกับวัตถุประสงค์ของการนำส่งแบบต่าง ๆ โดยตัวอย่างการประยุกต์ดังกล่าวแสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การประยุกต์ระบบยูเทกติกเพื่อเพิ่มการละลายและการซึมผ่านของสารสำคัญในรูปแบบต่าง ๆ

รูปแบบการนำส่ง	สารก่อยูเทกติก	เอกสารอ้างอิง
Suspension หรือ capsule	Sulphathiazole – Urea	Sekiguchi et al, 1961 ¹⁶
Suspension หรือ capsule	Chloramphenicol – Urea	Sekiguchi et al, 1964 ⁹
Spherical pellet	Ibuprofen – Cetostearyl alcohol	Wong et al, 1982 ¹¹
Liquid eutectic	Ibuprofen – Terpene (menthol, menthone, 1,8-cineole, limonene, cymene, thymol)	Stott PW et al, 1998 ⁵
Cream	Lidocaine – Prilocaine	Wahlgren et al, 1999 ¹⁴
Eutectic solution	Propranolol – Fatty acid (capric acid, lauric acid)	Stott et al, 2001 ¹⁷
Solid dispersion	Carbamazepine – PEG 6000	Naima et al, 2001 ¹⁸ Naima et al, 2001 ¹⁹
Granule	Ibuprofen – Poloxamer 118	Passerini et al, 2002 ¹⁰
Semisolid self-nanoemulsified drug delivery system (SNEDDS)	CoQ ₁₀ – Menthol – Essential oils (spearmint oil, peppermint oil, lemon oil, anise oil)	Nazzal et al, 2002 ²⁰
Liquid suppository	Ibuprofen – Menthol	Yong et al, 2004 ⁸
Capsule	ABT 963 – Poloxamer 118	Chen et al, 2004 ²¹
Solid dispersion	Ibuprofen – Poloxamer (poloxamer 407, 118) Ketoprofen – Poloxamer (poloxamer 407, 118)	Ali et al, 2010 ¹³
Liquid eutectic	Lidocaine – Prilocaine	Fiala et al, 2010 ⁷

2. การใช้ระบบยูเทกติกเป็นตัวทำละลาย/ตัวทำละลายร่วม

เนื่องจากระบบยูเทกติกมีจุดหลอมเหลวต่ำ ดังนั้นระบบยูเทกติกส่วนมากจึงมีสถานะเป็นของเหลวที่อุณหภูมิห้อง ซึ่งระบบยูเทกติกที่เป็นของเหลวที่อุณหภูมิห้องและมีคุณสมบัติของตัวทำละลายมีชื่อเรียกว่า deep eutectic solvent (DES) ซึ่งจัดเป็น ionic solvent ที่ประกอบด้วยสารในกลุ่ม quaternary ammonium salts เช่น choline chloride (ChCl) กับสารอินทรีย์ที่มีหมู่ให้ไฮโดรเจน (hydrogen donor) เช่น amine, amide, alcohol และ carboxylic acid^{22,23} โดยสามารถใช้ระบบดังกล่าวเพื่อเพิ่มการละลายของสารจำพวกเกลืออนินทรีย์ aromatic acid และ amino acid ได้ โดยข้อดีของระบบ DES คือสามารถเตรียมได้ง่ายในราคาต่ำ ไม่ติดไฟ และบางชนิดมีสมบัติย่อยสลายได้ด้วยกระบวนการทางชีวภาพ และมีความเป็นพิษต่ำ^{12,23} ตัวอย่างของระบบ DES แสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ตัวอย่างระบบ deep eutectic solvent (DES)

คู่สารก่อยูเทกติก	ตัวถูกละลาย	เอกสารอ้างอิง
Urea-choline chloride	benzoic acid, danazol, griseofulvin, AMG517, itraconazole	Morrison et al, 2010 ¹²
Malonic acid-choline chloride	benzoic acid, danazol, griseofulvin, AMG517, itraconazole	Morrison et al, 2010 ¹²
Choline chloride-ethane diol choline chloride-glycerol choline chloride-urea	(1,2)-trans-2-methylstyrene oxide	Lindberg D et al, 2010 ²²
Choline chloride-urea	xanthan gum, cellulose fibers, modified guar gum, carboxymethyl tamarind, sodium carboxymethyl cellulose	Miller, 2009 ²⁴

นอกจากระบบ DES ที่มีการศึกษาวิจัยเพื่อใช้เป็นตัวทำละลายแล้ว ยังมีการใช้ระบบตัวทำละลายที่ประกอบด้วยระบบยูเทกติกที่ผ่านการจดสิทธิบัตรสำหรับเพิ่มการละลายสำหรับยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์²⁵ ได้แก่ diclofenac, piroxicam และ indomethacin ซึ่งใช้ระบบยูเทกติกเหลวต่อ tocopherol ในอัตราส่วน 4:1 ถึง 1:4 โดยระบบยูเทกติกเหลวประกอบด้วย menthol ต่อ camphor ในอัตราส่วน 2:1 ถึง 1:2 และ piroxicam ซึ่งใช้ medium chain triglycerides ต่อ camphor ต่อ thymol ในอัตราส่วน 2:5:5

3. การใช้ระบบยูเทกติกเป็นตัวกลางในกระบวนการทางชีวภาพ

นอกจากการนำ DES มาใช้เป็นตัวทำละลายหรือตัวทำละลายร่วมแล้วยังสามารถใช้ DES เป็นสารตัวกลางในกระบวนการทางชีวภาพต่าง ๆ ได้ โดย DES สามารถละลายเอนไซม์และสารตั้งต้นต่าง ๆ ในกระบวนการชีวภาพได้ดีกว่าการใช้ระบบบัฟเฟอร์²² เนื่องจากมีสมบัติ enantioselective และมีอัตราการเกิดปฏิกิริยารวดเร็ว โดยในปัจจุบันนี้มีการนำ DES ไปใช้ในปฏิกิริยาทางชีวภาพต่าง ๆ มากมาย เช่น lipase-catalyzed process, (trans) esterification, aminolysis, lipase-mediated epoxidation, ring-opening and lactone polymerization เป็นต้น²⁶

ข้อควรระวังของระบบยูเทกติกในทางเภสัชกรรม

แม้ว่าระบบยูเทกติกจะมีประโยชน์ในทางเภสัชกรรมดังที่ได้กล่าวมาแล้ว แต่มีรายงานถึงผลเสียของระบบยูเทกติกซึ่งส่งผลให้เกิดปัญหาต่อกระบวนการเตรียมเภสัชภัณฑ์อีกด้วย ดังรายละเอียดต่อไปนี้

ปัญหาของระบบยูเทกติกในกระบวนการเคลือบเม็ดยา²⁷

Ibuprofen เป็นยาที่มีสมบัติเกิดเป็นสารผสมยูเทกติกได้เมื่อสัมผัสกับสารบางชนิด มีรายงานปัญหาการเยิ้มเหนียวและติดกันของเม็ดยาขณะทำการเคลือบเม็ดยา ibuprofen ด้วย aquacoat ECD ซึ่งเป็น aqueous pseudolatex ที่มีปริมาณของแข็ง 30% ซึ่ง

ประกอบด้วย ethylcellulose 27%, sodium lauryl sulfate 1.6% และ cetyl alcohol 2.5% โดยน้ำหนัก

ส่วนประกอบของ aquacoat ECD แต่ละชนิดจะถูกนำมาศึกษาร่วมกับ ibuprofen เพื่อพิสูจน์ว่าองค์ประกอบใดที่เป็นสารที่เกิดระบบยูเทกติกกับ ibuprofen พบว่าส่วนที่เกิดระบบยูเทกติกกับ ibuprofen คือ cetyl alcohol โดยจุดหลอมเหลวลดลงมาที่ประมาณ 44 °ซ ดังนั้นในขั้นตอนของการเคลือบยาเม็ด ibuprofen ที่อุณหภูมิการเคลือบสูงกว่า 44 °ซ จะเกิดการหลอมเหลวจากผลของระบบยูเทกติกที่เกิดขึ้นและก่อให้เกิดปัญหาการเหนียวติดกันของเม็ดยาตามมาได้ ดังนั้นการเลือกใช้สารเคลือบนั้นจำเป็นต้องคำนึงถึงองค์ประกอบทั้งหมดในน้ำยาเคลือบว่ามีผลต่อองค์ประกอบต่าง ๆ ในยาเม็ดแทนหรือไม่

ระบบยูเทกติกทำให้คุณสมบัติเม็ดยาเปลี่ยนแปลงได้²⁸

Paracetamol (PM) เป็นยาที่มีพหุสัณฐาน 3 รูป คือ รูปที่ 1 (PM I) มีเสถียรภาพสูงสุด มีจุดหลอมเหลวอยู่ที่ 168 - 169 °ซ รูปที่ 2 (PM II) เป็น metastable form จุดหลอมเหลวอยู่ที่ 157 - 158 °ซ และรูปที่ 3 (PM III) เป็นรูปที่ไม่เสถียร สามารถเปลี่ยนเป็นรูปที่ 2 ได้ง่ายโดยจะมีจุดหลอมเหลว 125 °ซ มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาระหว่างโมเลกุลของยา paracetamol โดยเกิดการเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุลทำให้ความแข็งแรงของเม็ดยาเพิ่มขึ้น และเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของเม็ดยาจะเพิ่มขึ้นตามความแข็งที่เพิ่มขึ้น ซึ่งการเกิดปฏิกิริยาระหว่างโมเลกุลดังกล่าวนั้นสัมพันธ์กับจุดหลอมเหลวของ paracetamol ดังนั้นปัจจัยที่มีผลลดจุดหลอมเหลวของ paracetamol จะส่งผลให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างโมเลกุลได้มากขึ้น

มีการรายงานว่าตำรับยาเม็ดที่มี paracetamol และ cloperastine hydrochloride (CLH) จะมีความแข็งแรงและมีเวลาในการแตกตัวเพิ่มขึ้น เมื่อนำยาทั้งสองชนิดมาผสมกันจะเกิดเป็นระบบยูเทกติกขึ้นซึ่งมีผลให้จุดหลอมเหลวของ paracetamol ลดลง ไม่ว่า paracetamol จะอยู่ในรูปที่ PM I หรือ PM II ก็ตาม เมื่อเพิ่มสัดส่วนของ CLH จะมีผลยับยั้งการตกผลึกของ paracetamol ได้ และยังมีผลลดจุดหลอมเหลวของ PM II ด้วย

จากผลข้างต้นจะพบว่าการเตรียมตำรับของ paracetamol ร่วมกับ CLH จะเกิดระบบยูเทกติกขึ้น มีผลลดจุดหลอมเหลวของ paracetamol ลง ซึ่งจะส่งผลให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างโมเลกุลของ paracetamol ได้ง่ายขึ้นทำให้ความแข็งแรงและเวลาในการแตกตัวของเม็ดยาเพิ่มขึ้นตามมา นอกจากระบบยูเทกติกที่เกิดขึ้นนี้จะส่งผลต่อคุณลักษณะของเม็ดยาแล้ว ยังส่งผลให้เกิดปัญหาในการผลิตอีกด้วย โดยมีการรายงานว่า การผสม paracetamol กับ CLH ด้วย vertical granulator จะทำให้การหมุนของสกรูเกิดการติดขัดเนื่องจากการเยิ้มเหลวของระบบยูเทกติกและส่งผลต่อการทำงานของเครื่องมือได้ อย่างไรก็ตาม หากเตรียมแกรนูลโดยใช้ fluid bed granulator จะไม่พบการเยิ้มเหลวดังกล่าว

ดังนั้นในการออกแบบสูตรตำรับยาควรคำนึงถึงระบบยูเทกติกที่อาจเกิดขึ้น และการเลือกวิธีการผลิตจะมีผลต่อคุณลักษณะของเภสัชภัณฑ์ที่ได้เช่นเดียวกัน

บทสรุป

ยูเทกติก (eutectic) เป็นระบบที่ประกอบด้วยสารสองชนิดหรือมากกว่าที่มีเอกลักษณ์เฉพาะตัวคือมีจุดหลอมเหลวต่ำกว่าจุดหลอมเหลวของสารบริสุทธิ์ที่เป็นองค์ประกอบ ปฏิกิริยาดังกล่าวเกิดจากการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางอุณหพลศาสตร์ โดยเมื่อสารผสมกันด้วยแรงต่าง ๆ ส่งผลให้ entropy รวมของระบบยูเทกติกมีค่าสูงขึ้น ทำให้จุดหลอมเหลวของระบบลดลง ซึ่งสามารถทำให้ค่าการละลายของสารบางชนิดเพิ่มขึ้นและมีค่าการซึมผ่านที่สูงขึ้นตามลำดับ สำหรับระบบยูเทกติกที่มีสถานะเป็นของเหลวที่อุณหภูมิห้อง สามารถใช้เป็นตัวทำละลายหรือตัวทำละลายร่วมสำหรับสารต่าง ๆ ได้หลายชนิด โดยขึ้นกับองค์ประกอบของสารที่อยู่ในยูเทกติกที่เลือกใช้ และระบบยูเทกติกเหลวที่มีสมบัติเป็น ionic solvent ยังสามารถใช้เป็นสารตัวกลางในกระบวนการทางชีวภาพต่าง ๆ ได้ด้วย อย่างไรก็ตาม ระบบยูเทกติกอาจส่งผลเสียต่อการเตรียมตำรับยาบางอย่างได้ เช่น การเกิดความไม่เข้ากันในสูตรตำรับ ซึ่งอาจส่งผลให้เสถียรภาพหรือคุณลักษณะของสูตรตำรับเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ไม่พึงประสงค์ ดังนั้นจึงควรคำนึงถึงปัจจัยนี้ร่วมด้วยในการผลิตรูปแบบยาบางชนิด

เอกสารอ้างอิง

1. Bi M, Hwang SJ, Morris KR. Mechanism of eutectic formation upon compaction and its effects on tablet properties. *Thermochim Acta* 2003; 404:213-226.
2. Meltzer V, Pincu E. Thermodynamic characterization of binary liquid crystal mixtures. *Analele Universitatii din Bucuresti – Chimie* 2008; 1(17):15-18.
3. Kondepudi D, Prigogine I. Modern thermodynamics. New York. John Wiley & Sons, 1998.
4. Wikipedia foundation. Melting. 2010. (Accessed on Dec. 17, 2010, at http://en.wikipedia.org/wiki/Gibbs_free_energy)
5. Stott PW, Williams AC, Barry BW. Transdermal delivery from eutectic systems: enhanced permeation of a model drug, ibuprofen. *J Control Release* 1998;50:297-308.
6. Liu ZL, Shao YH, Yin CM, Kong YH. Measurement of the eutectic composition and temperature of energetic materials. Part 1. The phase diagram of binary systems. *Thermochim Acta* 1995;250:65-76.
7. Fiala S, Jones SA, Brown MB. A fundamental investigation into the effects of eutectic formation on transmembrane transport. *Int J Pharm* 2010;393:68-73.
8. Yong CS, Oh YK, Jung SH, et al. Preparation of ibuprofen-loaded liquid suppository using eutectic mixture system with menthol. *Eur J Pharm Sci* 2004;23(4-5):347-353.
9. Sekiguchi K, Obi N, Ueda Y. Studies on absorption of eutectic mixtures. II. Absorption of fused conglomerates of chloramphenicol and urea in rabbits. *Chem Pharm Bull* 1964;12:134-144.
10. Passerini N, Albertini B, Gonzalez-Rodriguez ML, Cavallari C, Rodriguez L. Preparation and characterisation of ibuprofen-polyoxamer 188 granules obtained by melt granulation. *Eur J Pharm Sci* 2002;15: 71-78.
11. Wong LP, Gilligan CA, Li Wan Po A. Preparation and characterisation of sustained-release ibuprofen-cetostearyl alcohol spheres. *Int J Pharm* 1982;83(1-3):95-114.
12. Morrison HG, Sun CC, Neervannan S. Characterization of thermal behavior of deep eutectic solvents and their potential as drug solubilization vehicles. *Int J Pharm* 2010;378:136-139.
13. Ali W, Williams AC, Rawlinson CF. Stoichiometrically governed molecular interactions in drug: Poloxamer solid dispersions. *Int J Pharm* 2010;391:162-168.
14. Wahlgren CF, Quiding H. Depth of cutaneous analgesia after application of a eutectic mixture of the local anesthetics lidocaine and prilocaine (EMLA cream). *J Am Acad Dermatol* 1999;42:584-589.
15. Leuner C, Dressman J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *Eur J Pharm Biopharm* 2000;50:47-60.
16. Sekiguchi K, Obi N. Studies on absorption of eutectic mixtures. I. A comparison of the behavior of eutectic mixtures of sulphathiazole and that of ordinary sulphathiazole in man. *Chem Pharm Bull* 1961;9:866-872.
17. Stott PW, Williams AC, Barry BW. Mechanistic study into the enhanced transdermal permeation of a model-blocker, propranolol, by fatty acids: a melting point depression effect. *Int J Pharm* 2001;219: 161-176.
18. Naima Z, Siro T, Juan-Manuel G, Chantal C, Rene´ C, Jerome D. Interactions between carbamazepine and polyethylene glycol (PEG) 6000: characterisations of the physical, solid dispersed and eutectic mixtures. *Eur J Pharm Sci* 2001;12:395-404.
19. Naima Z, Chantal C, Arnaud P, Toscani S, Jerome D. *In vitro* and *in vivo* evaluation of carbamazepine-PEG 6000 solid dispersions. *Int J Pharm* 2001;225:49-62.
20. Nazzal S, Smalyukh II, Lavrentovich OD, Khan MA. Preparation and *in vitro* characterization of a eutectic based semisolid self-nano-emulsified drug delivery system (SNEDDS) of ubiquinone: mechanism and progress of emulsion formation. *Int J Pharm* 2002;235:247-265.
21. Chen Y, Zhang GGZ, Neilly J, Marsh K, Mawhinney D, Sanzgiri YD. Enhancing the bioavailability of ABT-963 using solid dispersion containing Pluronic F-68. *Int J Pharm* 2004;286(1-2):69-80.

22. Lindberg D, Revenga M, Widersten M. Deep eutectic solvents (DESs) are viable cosolvents for enzyme-catalyzed epoxide hydrolysis. *J Biotechnol* 2010;147:169-171.
23. Hou Y, Gu Y, Zhang S, Yang F, Ding H, Shan Y. Novel binary eutectic mixtures based on imidazole. *J Mol Liq* 2008;143:154-159.
24. Miller RF (Inventor). Shrieve Chemical Products, Inc. (assignee). Deep eutectic solvents and applications. US patent 20090247432 (March 25, 2009).
25. Joseph S, Michael W (Inventor). Alpharx, Inc. (assignee). Vehicle for topical delivery of anti-inflammatory compounds. US patent 10255951 (Sep 27, 2002).
26. Dominguez de Maria P, Maugeri Z. Ionic liquids in biotransformations: from proof-of-concept to emerging deep-eutectic-solvents. *Curr Opin Chem Biol* 2011;15(2):220-225.
27. Schmid S, Muller-Goymann CC, Schmidt PC. Interactions during aqueous film coating of ibuprofen with aquacoat ECD. *Int J Pharm* 2000;197:35-39.
28. Sakata Y, Tanabe E, Sumikawa T, Shiraishi S, Tokudome Y, Otsuka M. Effects of solid-state reaction between paracetamol and cloperastine hydrochloride on the pharmaceutical properties of their preparations. *Int J Pharm* 2007;335:12-19.

Editorial note

*Manuscript received in original form on February 16, 2011;
accepted in final form on September 30, 2011*