

เทคโนโลยีการผลิตและการประยุกต์ใช้ลิปิดอิมัลชันทางเภสัชกรรม

วริษฐา ศิลาอ่อน*

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

* Corresponding author: warisada@yahoo.com

บทคัดย่อ

ลิปิดอิมัลชันเป็นระบบที่ประกอบด้วยน้ำ น้ำมันและสารทำอิมัลชันที่เป็นลิปิด เช่น ฟอสโฟลิปิด ขนาดของลิปิดอิมัลชันอยู่ในช่วง 200 - 500 นาโนเมตร โดยทั่วไปเป็นอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ นิยมใช้อย่างแพร่หลายในผู้ป่วยหนัก ผู้ป่วยที่หมดสติหรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับประทานอาหารได้เองเนื่องจากเป็นแหล่งที่ให้สารอาหาร กรดไขมันที่จำเป็นและพลังงาน ปัจจุบันมีการประยุกต์นำลิปิดอิมัลชันมาใช้ช่วยเพิ่มการละลายของยาที่ละลายน้ำยาก ช่วยเพิ่มความคงตัวของยา ใช้เป็นระบบนำส่งยาทางตาและการนำส่งชีววัตถุ ลิปิดอิมัลชันเป็นระบบที่มีความปลอดภัย ไม่เป็นอันตรายต่อร่างกายเพราะประกอบด้วยสารที่ได้จากธรรมชาติ เช่น น้ำมันและฟอสโฟลิปิด สามารถผลิตได้ง่ายในทางอุตสาหกรรม อย่างไรก็ตาม มักเกิดปัญหาความไม่คงตัวของยา เช่น การจับกลุ่มอย่างหลวมของหยดตัวภาคภายใน การรวมตัวของหยดน้ำมัน และการเกิด Ostwald ripening ซึ่งเป็นข้อจำกัดที่สำคัญของระบบลิปิดอิมัลชัน ดังนั้นจำเป็นต้องพัฒนาและปรับปรุงทั้งในแง่องค์ประกอบของตำรับและกระบวนการผลิต เพื่อให้ลิปิดอิมัลชันมีความคงตัวมากขึ้นเช่นการนำพอลิเมอร์เป็นสารทำอิมัลชันร่วม เป็นต้น

คำสำคัญ: ลิปิดอิมัลชัน, ความคงตัว, ฟอสโฟลิปิด, ระบบนำส่งยา

Thai Pharm Health Sci J 2009;4(3):397-408[§]

บทนำ

ลิปิดอิมัลชัน (lipid emulsion) เป็นการกระจายตัวของระบบหนึ่งซึ่งประกอบด้วยของเหลวสองชนิดที่ไม่เข้ากัน เช่น น้ำและน้ำมัน และมีสารทำอิมัลชัน (emulsifier) ซึ่งช่วยให้ของเหลวทั้งสองชนิดนี้เข้ากันได้และทำให้ระบบมีเสถียรภาพ บางครั้งอาจเรียกลิปิดอิมัลชันว่านาโนอิมัลชัน (nanoemulsion) หรือลิปิดนาโนสเฟียร์ (lipid nanosphere) เนื่องจากขนาดของอิมัลชันชนิดนี้เล็กกว่า 1 μm ลิปิดอิมัลชันเป็นรูปแบบยาที่รู้จักกันมานานในแง่ที่ใช้เป็นแหล่งให้สารอาหารและพลังงานแก่ผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับประทานอาหารเองได้เนื่องจากเป็นผู้ป่วยหนัก หมดสติ โคมา หรือมีปัญหาในเรื่องระบบทางเดินอาหารอุดตัน ผู้ป่วยที่เป็นโรคขาดสารอาหาร¹ เป็นต้น ปัจจุบันมีการประยุกต์ใช้ลิปิดอิมัลชันในทางเภสัชกรรมมากมาย อาทิ ใช้เป็นระบบนำส่งยาไปสู่อวัยวะเป้าหมาย เพิ่มการละลายของยาที่ละลายน้ำยาก เพิ่มเสถียรภาพของตัวยา² ลดความเป็นพิษของ cytotoxic compound³ ลดการระคายเคืองและลดความเจ็บปวดขณะฉีดยา เป็นต้น นอกจากนี้ ระบบลิปิด

อิมัลชันเป็นระบบที่ประกอบด้วยสารที่ไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อร่างกาย สามารถผลิตได้ง่ายในระดับอุตสาหกรรม

คุณลักษณะที่พึงประสงค์ของลิปิดอิมัลชัน¹

ลิปิดอิมัลชันเป็นการกระจายตัวของตัวภาคภายในมีขนาดโดยทั่วไปในช่วง 0.5 - 1 μm ถ้าขนาดใหญ่กว่า 4 - 6 μm จะเกิดการอุดตันเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงปอด ตับ ไต และสมอง เป็นระบบที่มีเสถียรภาพทางเคมีและกายภาพ ปราศจาก endotoxin สามารถทำให้ปราศจากเชื้อได้ และมีความหนืดเหมาะสม และควรเป็นระบบที่มีผลข้างเคียงน้อย ส่วนประกอบในตำรับต้องไม่ก่อให้เกิดพิษหรืออันตรายต่อร่างกาย

ส่วนประกอบของลิปิดอิมัลชัน

ส่วนประกอบพื้นฐานของลิปิดอิมัลชันได้แก่ น้ำมัน สารทำอิมัลชัน และตัวภาคน้ำ ซึ่งลักษณะและหน้าที่ที่สำคัญดังกล่าวต่อไปนี้

[§] 14th year of Srinakharinwirot Journal of Pharmaceutical Science

น้ำมัน

น้ำมันที่ใช้ในปัจจุบันอยู่ในกลุ่ม long-chain triglyceride (LCTs) เช่น soybean oil และ safflower oil ซึ่งมีส่วนประกอบที่เป็นกรดไขมันที่จำเป็น คือ linoleic acid ต่อมา มีการใช้ medium-chain triglyceride (MCTs) ร่วมกับ LCTs เนื่องจาก MCTs เป็นแหล่งพลังงานที่พร้อมสำหรับเมแทบอลิซึมมากกว่า LCTs⁴ ซึ่ง MCTs นี้ได้จากการ re-esterification ของกรดไขมันกลุ่ม caprylic ซึ่งได้จากการแยกน้ำมันมะพร้าว และ glycerin กรดไขมันเหล่านี้มีจำนวนคาร์บอน 6 - 12 อะตอม และละลายในน้ำได้มากกว่า LCTs ประมาณ 100 เท่า ระหว่างการเตรียมลิปดิอิมัลชัน ควรป้องกันการเกิดออกซิเดชัน (oxidation) ของน้ำมันด้วยโดยการเติมสารต้านออกซิเดชัน (antioxidant) เช่น α -tocopherol

น้ำมันที่ได้จากพืชต่างชนิดจะมีปริมาณกรดไขมันที่ต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 1 ทั้งนี้ ในน้ำมันเมล็ดฝ้าย (cottonseed oil) น้ำมันถั่วเหลือง (soybean oil) และน้ำมันดอกคำฝอย (safflower oil) พบว่ามี linoleic acid ปริมาณสูง และมีปริมาณ γ -linoleic acid ต่ำ ทำให้น้ำมันเหล่านี้ทนความร้อนและสลายตัวยาก¹ โดย linoleic acid เป็นกรดไขมันจำเป็นในการพัฒนาระบบประสาทส่วนกลางของทารก

สารทำอิมัลชัน (emulsifying agents หรือ emulsifiers)

นิยมใช้เลซิทินจากธรรมชาติเป็นสารทำอิมัลชัน เช่น เลซิทินจากไข่แดง (egg yolk lecithin) หรือถั่วเหลือง (soybean lecithin) ข้อดีของเลซิทินจากธรรมชาติ คือ ปลอดภัย เนื่องจากเป็นสารที่เข้ากันได้กับร่างกาย มีกระบวนการเมแทบอลิซึมใน pathway เดียวกับไขมัน ไม่ขับออกทางไต เหมือนสารสังเคราะห์ และมีเสถียรภาพ ส่วนประกอบที่สำคัญของเลซิทิน ได้แก่ phosphatidylcholine และ phosphatidylethanolamine (~90%) ซึ่งไม่แสดงประจุที่ pH ของร่างกาย และประกอบด้วย phosphatidylserine และ phosphatidylglycerol เพียงเล็กน้อย (2 - 5%) ซึ่งแสดงประจุลบที่ pH ของร่างกาย⁵ จากส่วนประกอบนี้ทำให้หยดน้ำมันมีค่าประจุที่ผิว ประมาณ -40 ถึง -50 mV เกิดเป็นแรงผลักระหว่างประจุ (electrical barrier) ช่วยป้องกันไม่ให้หยดน้ำมันมารวมตัวกัน ดังนั้นการเติมสารอื่น ๆ ที่สามารถเปลี่ยนแปลงค่าประจุที่ผิว จะมีผลต่อเสถียรภาพของลิปดิอิมัลชัน ในบางกรณีอาจมีการเติมสารทำอิมัลชันร่วม (co-emulsifier) เพื่อช่วยเพิ่มเสถียรภาพให้กับลิปดิอิมัลชัน สารทำอิมัลชันร่วมที่นิยมใช้ได้แก่ polyethylene glycol stearate, TEM, Myrj, carbowax, tergitol, span, tween และ pluronic F-68 เป็นต้น⁶

ตารางที่ 1 ปริมาณร้อยละของกรดไขมันชนิดต่าง ๆ ในน้ำมันเมล็ดฝ้าย น้ำมันถั่วเหลือง และน้ำมันดอกคำฝอย

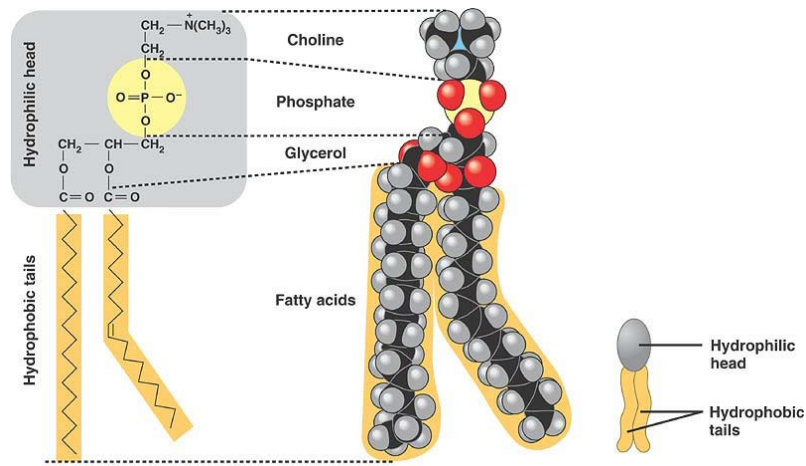
Fatty acid	ร้อยละของกรดไขมันชนิดต่าง ๆ		
	น้ำมันเมล็ดฝ้าย (cotton seed oil)	น้ำมันถั่วเหลือง (soybean oil)	น้ำมันดอกคำฝอย (safflower oil)
Linoleic acid	45	51	77
Oleic acid	29	24	13
Palmitic acid	21	12	7
γ -linoleic acid	2	9	-
Stearic acid	2	4	3

ที่มา: Floyd and Jain S (1996)¹

ตารางที่ 2 ส่วนประกอบหลักและส่วนประกอบย่อยของ lecithin

Major components	Minor components
Phosphatidylcholine (PC)	Lyso-phosphatidylcholine (LPC)
Phosphatidylethanolamine (PE)	Sphingomyelin (SP)
	Phosphatidic acid (PA)
	Phosphatidylinositol (PI)
	Phosphatidylserine (PS)
	Cholesterol

ที่มา: Hansrani (1983)⁵



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างของ phosphatidylcholine

(ที่มา: Gallant T. Gallant's biology stuff. http://kvhs.nbed.nb.ca/gallant/biology/phospholipid_structure.jpg, 2009, สืบค้นเมื่อ 3 กุมภาพันธ์ 2553)

จากสูตรโครงสร้างของ phosphatidylcholine แกนกลางของโมเลกุลเป็น glycerol โดยที่ hydroxyl group ตำแหน่งที่ 3 ของ glycerol backbone เกิด ester bond กับ phosphoric acid ขณะที่ hydroxyl group ตำแหน่งที่ 1 และ 2 จับกับ long chain fatty acid ทำให้บริเวณนี้เป็นส่วนที่ชอบไขมัน (lipophilic หรือ hydrophobic tails) ออกซิเจนอะตอมของ phosphoric acid group ซึ่งเป็นส่วนที่มีขั้วหรือชอบน้ำ (polar หรือ hydrophilic head) สามารถเกิด ester bond กับสาร organic alcohols หลายชนิด เช่น choline, ethanolamine, glycerol, serine และ inositol ได้เป็น phosphatidylcholine (PC), phosphatidylethanolamine (PE), phosphatidylglycerol (PG), phosphatidylserine (PS) และ phosphatidylinositol ตามลำดับ

วัตภาคน้ำ (aqueous phase)

ในวัตภาคน้ำประกอบด้วยสารที่ใช้ปรับค่าออสโมลาริตี (osmolarity) สารที่ใช้ปรับค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) และสารกันเสีย (preservative) ตัวอย่างสารที่ใช้ปรับค่าออสโมลาริตี ได้แก่ glycerin, sorbitol และ xylitol เป็นต้น เสถียรภาพของลิปติดอิมัลชันขึ้นกับ pH โดย pH ที่เหมาะสมคือ 6.6 - 6.8 หรือโดยทั่วไปมีค่า 6 - 7 ทั้งนี้ การเติมตัวยาสำคัญ กรดอะมิโน เด็กซ์โทรส หรืออีเล็กโทรไลต์ ทำให้ pH ของลิปติดอิมัลชันเปลี่ยนแปลงได้ นอกจากนี้ การเกิดปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำ (hydrolysis) ของวัตภาคน้ำมันหรือ phospholipid ทำให้ได้ lyso-compound และกรดไขมันอิสระ ซึ่งส่งผลให้ pH

ของลิปติดอิมัลชันลดลง และขั้นตอนการทำให้ปราศจากเชื้อโดยใช้หม้อนึ่งอัตไอน้ำ (autoclave) ช่วยเร่งการเกิดปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำ ทำให้ pH ของตำรับลดลงได้เช่นกัน จึงควรปรับ pH ของวัตภาคน้ำให้อยู่ในช่วง 8 - 8.3 ด้วยสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ เพื่อให้ pH หลังการทำให้ปราศจากเชื้ออยู่ในช่วงที่กำหนดและควรเติมสารกันเสียเช่น methyl paraben และ propyl paraben เพื่อลดการเจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์ที่อาจปนเปื้อนได้ระหว่างการผลิตและการใช้¹

การผลิตลิปติดอิมัลชัน⁷

ขั้นตอนการผลิตลิปติดอิมัลชันแสดงดังรูปที่ 2 รายละเอียดของขั้นตอนต่าง ๆ มีดังนี้

1. การผสม

นำสารทำอิมัลชันรวม สารที่ใช้ปรับค่าออสโมลาริตีและสารกันเสียละลายหรือกระจายในวัตภาคน้ำ ส่วนเลซิติน สารต้านออกซิเดชันและยาที่ละลายน้ำยากให้ละลายหรือกระจายในวัตภาคน้ำมัน ควรกรองสารเหล่านี้ก่อนเพื่อไม่ให้มีอนุภาคอื่นปะปนอยู่ ถ้าเป็นวัตภาคน้ำควรใช้ hydrophilic membrane กรอง ส่วนวัตภาคน้ำมันควรกรองโดยใช้ hydrophobic membrane การกระจายเลซิตินในวัตภาคน้ำมันควรใช้เครื่องผสมความเร็วสูง หรือละลายเลซิตินใน ethanol ก่อน แล้วจึงผสมกับวัตภาคน้ำมันและคนอย่างสม่ำเสมอ จะเกิดเป็นอิมัลชันที่มีขนาดใหญ่ จากนั้นนำไปลดขนาดโดยใช้เครื่อง high pressure homogenizer หรือเครื่อง microfluidizer

2. การลดขนาดของลิปิดอิมัลชัน

วัตถุประสงค์ของการลดขนาดเพื่อให้ได้ลิปิดอิมัลชันขนาดเล็กตามต้องการ ไม่อุดตันเส้นเลือด มีเนื้อเนียน ขนาดสม่ำเสมอและมีเสถียรภาพ เครื่องมือที่ใช้ในการลดขนาด ได้แก่ colloid mill, high pressure homogenizer และ microfluidizer ดังรายละเอียดต่อไปนี้

Colloid mill สามารถลดขนาดอิมัลชันให้เล็กลงได้เพียง 5 μm เท่านั้น ซึ่งเป็นขนาดที่ใหญ่กว่าข้อกำหนดของยาฉีดทางหลอดเลือดดำ

High pressure homogenizer¹ เป็นเครื่องมือที่มีประสิทธิภาพในการลดขนาด การทำงานของเครื่องมือแสดงดังรูปที่ 3A ขั้นตอนแรก crude emulsion ถูกส่งผ่านไปยัง annular space ภายใต้แรงดันสูง แล้วผ่านต่อเนื่องไปยังส่วนที่สองของเครื่องมือซึ่งประกอบด้วยชิ้นส่วนที่ใช้ลดขนาดเหมือนกับขั้นตอนแรก อิมัลชันถูกรีดผ่านรูเล็ก ๆ ภายใต้แรงดันสูง ทำให้อิมัลชันมีขนาดเล็กลง ความดันที่ใช้อยู่ในช่วง 3000 - 5000 PSI หรือ 150 - 280 kg/cm^2 และควบคุมอุณหภูมิให้อยู่ระหว่าง 40 - 80 $^{\circ}\text{C}$ สามารถลดขนาดลิปิดอิมัลชันซ้ำหลาย ๆ รอบเพื่อให้ได้ขนาดเล็กตามต้องการ เครื่องมือนี้มีประสิทธิภาพที่ดี คือ สามารถลดขนาดของลิปิด

อิมัลชันให้อยู่ในช่วง 0.5 - 1.0 μm แต่มีข้อเสีย คือใช้เวลาในการลดขนาดนาน และอาจเกิดการปนเปื้อนจากโลหะที่เป็นส่วนประกอบของเครื่องมือถ้าลดขนาดด้วยความดันสูง ๆ

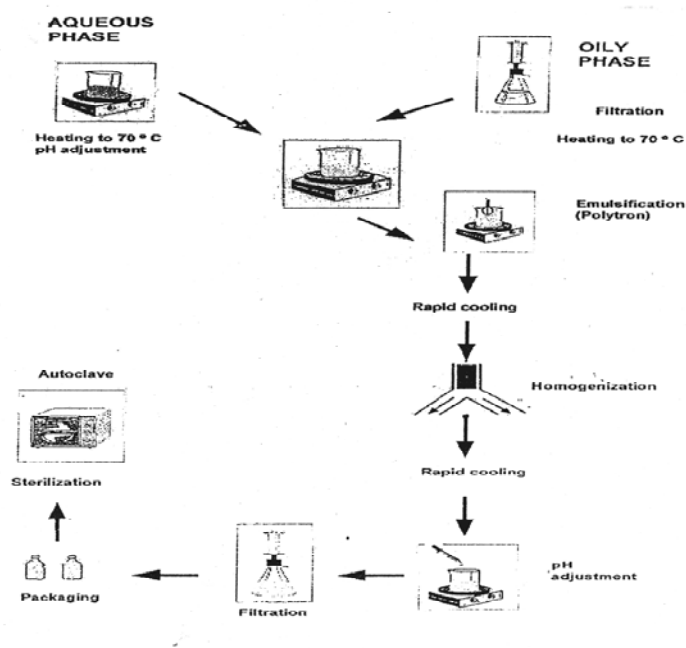
Microfluidizer เครื่องมือนี้ใช้หลักการการชนกันของของเหลวที่ไหลใน chamber ที่มีแรงดันสูง (500 - 20,000 PSI) การชนกันทำให้อิมัลชันแตกเป็นหยดเล็ก ๆ ที่มีการกระจายขนาดแคบ และอิมัลชันมีเสถียรภาพทางกายภาพดี (รูปที่ 3B)¹

3. การกรอง

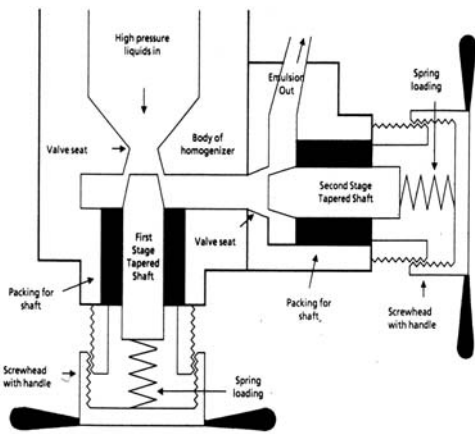
หลังจากผ่านขั้นตอนการลดขนาดแล้วต้องมีการกรองขั้นสุดท้าย เพื่อขจัดอนุภาคที่มีขนาดใหญ่ออก

4. การทำให้ปราศจากเชื้อ

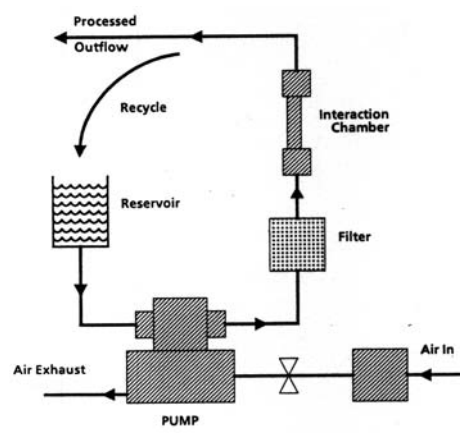
วิธีการทำให้ปราศจากเชื้อของลิปิดอิมัลชันที่ใช้เป็นยานิยมนิยมใช้หม้อนึ่งอัดไอน้ำ แต่วิธีนี้มักเร่งการเกิดปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำของน้ำมันและเลซิติน เกิดกรดไขมันอิสระทำให้ pH ลดลง และอาจส่งผลถึงเสถียรภาพของลิปิดอิมัลชันได้



รูปที่ 2 ขั้นตอนการผลิตลิปิดอิมัลชัน⁸



(3A) High Pressure Homogenizer



(3B) Microfluidizer

รูปที่ 3 ขั้นตอนการลดขนาดโดยใช้เครื่อง High Pressure Homogenizer (3A) และ Microfluidizer (3B)¹

การประเมินคุณลักษณะของลิปิดอิมัลชัน^{1, 5}

1. การสังเกตด้วยตาเปล่า (visual observation)

เป็นการประเมินเสถียรภาพทางกายภาพของลิปิดอิมัลชัน ซึ่งอนุภาคของลิปิดอิมัลชันต้องไม่เกิดการจับกลุ่มอย่างหลวม (flocculation) การแยกชั้นเป็นครีม (creaming) และการรวมตัวของหยดน้ำมัน (coalescence) ปรากฏการณ์การแยกชั้นเป็นครีมและการรวมตัวของหยดน้ำมัน สามารถสังเกตเห็นได้ด้วยตาเปล่า ส่วนการจับกลุ่มอย่างหลวมของอนุภาคตรวจสอบได้โดยใช้กล้องจุลทรรศน์

2. pH

ก่อนการทำให้ปราศจากเชื้อโดยใช้หม้อนึ่งอัดไอ น้ำ ควรปรับ pH ของลิปิดอิมัลชันให้เป็น 8.0 ด้วย sodium hydroxide เพราะ pH ของอิมัลชันจะลดลงหลังจากการทำให้ปราศจากเชื้อโดยวิธีนี้หรือเมื่อเก็บไว้นาน ๆ กรดไขมันอิสระจะถูกปลดปล่อยออกมา อัตราเร็วในการเกิดกรดไขมันอิสระจะต่ำเมื่อ pH ของลิปิดอิมัลชันมีค่าประมาณ 7 หลังการทำให้ปราศจากเชื้อ pH จึงเป็นปัจจัยสำคัญในการรักษาขนาดอนุภาคให้ได้ตามที่ต้องการ เนื่องจาก pH มีผลต่อประจุที่ผิวของอนุภาค เมื่อ pH อยู่ในช่วง 6.5-9 จะมีแรงผลักรังสีไฟฟ้าเพิ่มขึ้น เนื่องจากหมู่ phosphate ของเลซิทินแตกตัว จุดเปลี่ยนของปรากฏการณ์นี้คือ isoelectric point ของเลซิทิน ซึ่งมีค่าเท่ากับ 6.7 ± 0.2 ถ้าที่ pH ต่ำ (< 5) จะทำให้แรงผลักรังสีไฟฟ้าระหว่างอนุภาคลดลง อนุภาคของลิปิดอิมัลชันจะรวมตัวกันทำให้มีขนาดใหญ่ขึ้นและเกิดการแยกชั้นในที่สุด

3. ขนาดอนุภาค (particle size)

ขนาดของวัตภาคภายในมีผลโดยตรงต่อเสถียรภาพของลิปิดอิมัลชัน ขนาดที่ใหญ่กว่า 4-6 μm ทำให้เกิดการอุดตันเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงปอด ไตและสมอง นอกจากนี้ ขนาดของลิปิดอิมัลชันมีผลต่ออัตราเร็วในการดูดซึม ถ้าอิมัลชันมีขนาด 0.5 - 1.0 μm จะดูดซึมได้เร็วกว่าอิมัลชันที่มีขนาด 3.0 - 5.0 μm และขนาดอนุภาคที่เล็กประมาณ 200 - 500 nm จะมีเสถียรภาพทางกายภาพมากที่สุด ขนาดอนุภาคขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของเลซิทินและวัตภาคน้ำมัน ถ้าเพิ่มความเข้มข้นของเลซิทินเป็น 1.2% w/w จะได้อนุภาคขนาดประมาณ 250 nm ส่วนการเพิ่มปริมาณวัตภาคน้ำมันมากกว่า 10% จะทำให้อนุภาคใหญ่ขึ้น

4. ประจุที่ผิวอนุภาค (Surface charge)

เนื่องจากเลซิทินเป็นสารทำอิมัลชันในลิปิดอิมัลชัน ทำให้เกิดประจุที่พื้นผิว (zeta potential) บนหยดวัตภาคภายในมีค่าประมาณ -40 ถึง -50 mV ตักย์ไฟฟ้าที่พื้นผิวมีบทบาทสำคัญต่อความคงตัวของลิปิดอิมัลชัน การลดประจุไฟฟ้าที่ผิวจะเพิ่มอัตราเร็วในการเกิดการจับกลุ่มอย่างหลวมและการรวมตัวของหยดน้ำมัน อย่างไรก็ตาม ลิปิดอิมัลชันที่มีค่า zeta potential เท่ากัน เมื่อเติมอิเล็กโทรไลต์อาจเกิดการจับกันอย่างหลวมแตกต่างกันได้ เนื่องจากเลซิทินที่ใช้มีปริมาณ phosphatidic acid ที่แตกต่างกัน ดังนั้นในการผลิตควรเลือกใช้เลซิทินที่มีปริมาณของ phosphatide ที่มีประจุลบ เช่น

phosphatidic acid phosphatidylserine และ phosphatidyl- inositol เพื่อทำให้มีลิวซีนมีเสถียรภาพมากขึ้น

ข้อจำกัดของลิปิดอิมัลชัน

ลิปิดอิมัลชันเหมือนอิมัลชันทั่วไปที่มีปัญหาเรื่องความไม่เสถียรทางกายภาพ ได้แก่ การจับกลุ่มอย่างหลวม (flocculation) ของหยดวัตถุภาคภายใน การรวมตัวของหยดน้ำมัน (coalescence) และการเกิด Ostwald ripening เป็นต้น flocculation เป็นการรวมกลุ่มของหยดวัตถุภาคภายในเกาะกันด้วยแรงอ่อน เมื่อเขย่าเบา ๆ อิมัลชันสามารถกระจายตัวได้เหมือนเดิม เมื่อไรก็ตาม ที่หยดวัตถุภาคภายในเช่นหยดน้ำมันรวมตัวกันเกิดเป็นหยดอิมัลชันที่มีขนาดใหญ่ขึ้นจนไม่สามารถกระจายตัวกลับเป็นหยดวัตถุภาคเล็ก ๆ ได้ เรียกปรากฏการณ์นี้ว่า coalescence ส่วน Ostwald ripening เกิดจากการที่หยดอิมัลชันมีขนาดที่แตกต่างกัน ทำให้หยดอิมัลชันที่มีขนาดเล็กละลายในวัตถุภาคภายนอกได้ดีกว่าหยดอิมัลชันที่มีขนาดใหญ่ เช่นในกรณีของอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (oil in water emulsion, o/w) น้ำมันซึ่งเป็นวัตถุภาคภายในของอิมัลชันที่มีขนาดเล็กสามารถละลายได้ในน้ำซึ่งเป็นวัตถุภาคภายนอกขณะเดียวกันจะแพร่ไปสู่อิมัลชันที่มีขนาดใหญ่ ทำให้หยดอิมัลชันที่มีขนาดใหญ่มากขึ้น ส่วนหยดอิมัลชันที่มีขนาดเล็กก็จะมีขนาดที่เล็กลงกว่าเดิม ส่งผลให้เพิ่มการเกิด Ostwald ripening ในที่สุดจะเกิดการแยกชั้นอย่างสมบูรณ์ (phase separation) ถ้าในตำรับอิมัลชันมีสารลดแรงตึงผิวมากเกินไป ทำให้มีโอกาสเกิด Ostwald ripening สูง เนื่องจากสารลดแรงตึงผิวที่เกินมานี้สามารถเกิดเป็นไมเซลล์ ทำให้การละลายของน้ำมันในวัตถุภาคน้ำเพิ่มขึ้น วิธีลดการเกิด Ostwald ripening ทำได้โดยเติมสารเพิ่มความหนืดในวัตถุภาคภายนอก การผลิตอิมัลชันให้มีขนาดสม่ำเสมอใกล้เคียงกันหรือเติมสารที่เป็น ripening inhibitor ที่มีการละลายในน้ำได้น้อยกว่า 10^{-12} g/ml เช่น medium chain triglyceride ในความเข้มข้น 2.5 - 5% w/w² เป็นต้น

ปัจจัยที่มีผลต่อการกระจายลิปิดอิมัลชันในร่างกายได้แก่ขนาดหยดของลิปิดอิมัลชันและการจับกับ apolipoprotein ของอิมัลชัน พบว่าอนุภาคที่มีขนาดใหญ่จะถูกขจัดออกจากระบบไหลเวียนโลหิตได้เร็วกว่าขนาดเล็ก และพบว่าถูกขจัดที่ตับประมาณ 60% ขณะที่อนุภาคที่มีขนาดเล็กประมาณ 100 nm อยู่ในกระแสเลือดได้นานกว่า จากการทดลองของ Kurahara และคณะ³ ซึ่งเตรียมลิปิดอิมัลชัน 3 ขนาด คือ 104 - 110 nm, 232 - 252 nm และ 550 - 630 nm โดยผสมยา rhizoxin ซึ่งเป็นยาต้านมะเร็งที่ละลายน้ำยากลงในอิมัลชัน

พบว่าอิมัลชันขนาด 550 - 630 nm กระจายไปยังเนื้อเยื่อของ reticuloendothelial system (RES) เช่น ตับ ม้าม มากกว่าอิมัลชันที่มีหยดขนาดเล็ก นอกจากนี้ องค์ประกอบในลิปิดอิมัลชัน เช่น ปริมาณของ cholesterol หรือชนิดของ phospholipids ที่ใช้เป็นสารทำอิมัลชัน มีผลต่อการถูกขจัดโดยระบบ RES ด้วยการทำให้ลิปิดอิมัลชันอยู่ในร่างกายนานขึ้น ทำโดยเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบของลิปิดอิมัลชัน การเตรียมอิมัลชันให้มีขนาดเล็กลง และการเปลี่ยนแปลงพื้นผิวของอิมัลชัน เป็นต้น

การประยุกต์ลิปิดอิมัลชันทางเภสัชกรรม

ลิปิดอิมัลชันเป็นรูปแบบยาที่รู้จักกันดีในแง่ที่ใช้เป็นสารอาหารที่ให้ทางหลอดเลือดดำและในปัจจุบันมีการนำลิปิดอิมัลชันมาใช้ทางเภสัชกรรมหลายด้าน ได้แก่ การใช้ลิปิดอิมัลชันเป็นแหล่งของพลังงานและกรดไขมันที่จำเป็น ใช้เพิ่มการละลายยาที่ละลายน้ำยาก ใช้เป็นระบบนำส่งยาซึ่งรวมถึงยาตา และท้ายสุด การนำลิปิดอิมัลชันเป็นระบบนำส่งชีววัตถุ ดังมีรายละเอียดดังนี้

1) การใช้ลิปิดอิมัลชันเป็นแหล่งของพลังงานและกรดไขมันที่จำเป็น⁹

กรดไขมัน linoleic acid, linolenic acid และ arachidonic acid ซึ่งใช้ในลิปิดอิมัลชัน เป็นกรดไขมันที่ช่วยป้องกันและรักษาโรคขาดกรดไขมันจำเป็น นอกจากนี้ ลิปิดอิมัลชันยังให้พลังงานมากกว่าคาร์โบไฮเดรตและโปรตีน จึงใช้ทดแทนสารอาหารและพลังงานโดยให้ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับประทานอาหารเองได้ หรือไม่สามารถให้อาหารทาง nasogastric tube หรือใช้ในทารกที่คลอดก่อนกำหนดหรือมีน้ำหนักน้อยกว่าปกติ โดยทั่วไปการดูดซึมไขมันในระบบทางเดินอาหารจะอยู่ในรูป chylomicron ซึ่งมีลักษณะเป็นอิมัลชันที่มีเสถียรภาพสูง มีขนาด 0.5 - 1.0 μ m chylomicron ประกอบด้วย triglyceride 96%, phospholipid 0.8%, cholesterol 1.7% และ protein 1.7% ซึ่ง phospholipid ทำหน้าที่เป็นสารทำอิมัลชัน ลิปิดอิมัลชันที่ใช้ทดแทนสารอาหารที่ให้ทางหลอดเลือดดำจึงมีลักษณะและส่วนประกอบที่เลียนแบบ chylomicron ที่พบในร่างกาย โดยมีแกนกลาง (core) เป็น triglycerides (soybean oil) และมี phospholipid (egg หรือ soybean lecithin) เป็นสารทำอิมัลชันและทำให้อิมัลชันเสถียร

ตารางที่ 3 ผลิตภัณฑ์ลิปิโดอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (o/w) ที่ใช้ทดแทนสารอาหารและพลังงาน⁸

ผลิตภัณฑ์	น้ำมัน	ปริมาณน้ำมัน (%)	สารทำอิมัลชัน	บริษัทที่ผลิต
Abbolipid/Liposyn [®]	Soybean oil & safflower oil	10, 20	Egg phospholipids	Abbott
Intralipid [®]	Fractionated soybean oil	10, 20, 30	Egg phospholipids	Pharmacia-Upjohn
Intralipos [®]	Soybean oil	10	Egg phospholipids	Green Cross
Lipofundin S [®]	Soybean oil	10	Soy phospholipids	B. Braun
Lipofundin N [®] / Endolipide [®]	Soybean oil	10, 20	Egg phospholipids	B. Braun
Lipofundin MCT/LCT [®] / Medialipide [®] / Vasolipid [®]	Soybean oil & MCT	10, 20	Egg phospholipids	B. Braun
Lipovenos [®]	Soybean oil	10, 20	Egg phospholipids	Fresenius
Ivelip/Salvilipid [®]	Soybean oil	10, 20	Egg phospholipids	Clintec/Baxter
Clinoleic [®]	Soybean oil & Olive oil	20	Egg phospholipids	Clintec/Baxter
Omegaven [®]	Fish oil	10	Egg phospholipids	Fresenius AG

2) การใช้ลิปิโดอิมัลชันเพิ่มการละลายยาที่ละลายน้ำยาก

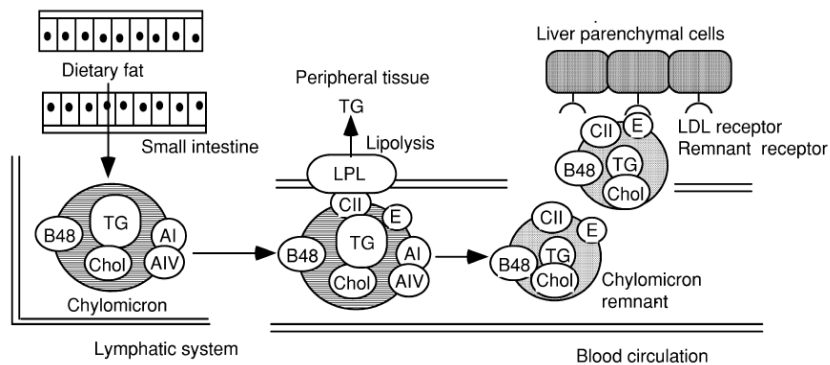
ยาหลายชนิดละลายน้ำยาก เช่น cytotoxic drugs¹⁰, amphotericin B¹¹, diazepam⁶, prostaglandin E1 (PGE1), dexamethasone palmitate, propofol⁷ เป็นต้น การเตรียม amphotericin B ในรูปแบบลิปิโดอิมัลชันช่วยลดการเกิดพิษของยาที่ไต (nephrotoxicity) ได้ เนื่องจากเนื้อเยื่อของร่างกายไม่ได้สัมผัสกับยาโดยตรง¹² โดยทั่วไปแล้ว การเตรียมทำโดยนำยาที่ละลายน้ำยากมาละลายในตัวทำละลายที่เหมาะสมแล้วผสมกับลิปิโดอิมัลชันที่มีจำหน่ายตามท้องตลาดเช่น Intralipid[®] หรือนำมาละลายในวัตถุดิบของน้ำมันแล้วเตรียมเป็นลิปิโดอิมัลชันโดยผ่านกระบวนการ emulsification และลดขนาดต่อไป

เหตุที่มีการนำลิปิโดอิมัลชันมาใช้เพื่อช่วยเพิ่มการละลายและเสถียรภาพของยาที่ละลายน้ำยากนั้น ส่วนหนึ่งเป็นเพราะว่ายาเหล่านี้ไม่สามารถใช้เทคนิคการปรับ pH หรือใช้ตัวทำละลายร่วม (co-solvent) เช่น ethanol, propylene glycol เพื่อเพิ่มการละลายของยาได้ เนื่องจากข้อจำกัดของตัวทำละลายเหล่านี้คือความเป็นพิษของตัวทำละลายเอง หรือตัวยาอาจตกตะกอนขณะฉีด ทำให้เกิดอาการปวดและระคายเคืองเนื้อเยื่อบริเวณที่ฉีด จึงนำลิปิโดอิมัลชันมาเป็นกระสายยาสำหรับยาที่ละลายน้ำได้น้อย เช่น penclomidine¹³ ซึ่งเป็นยารักษาโรคมะเร็งที่มีค่าการละลายในน้ำประมาณ 1 µg/mL เมื่อเตรียมในรูปแบบลิปิโดอิมัลชัน โดยมีวัตถุดิบน้ำมัน คือ น้ำมันถั่วเหลือง และใช้เลซิธินเป็นสารทำอิมัลชัน ตัวยาสามารถละลายในน้ำมันถั่วเหลืองได้สูงถึง 183 mg/mL ที่อุณหภูมิห้อง ดังนั้นจึงสามารถเตรียมยานี้ในความเข้มข้น 50 - 100 mg/mL และได้ลิปิโดอิมัลชันที่มีขนาดอนุภาคเล็กกว่า 500 nm

diazepam^{6,14} เป็นยาที่ละลายน้ำได้น้อย ผลิตภัณฑ์ที่จำหน่ายทั่วไปเตรียมในรูปแบบสารละลายโดยใช้ตัวทำละลายร่วมช่วยเพิ่มการละลายตัวยา แต่ถ้าเตรียมให้อยู่ในรูปแบบลิปิโดอิมัลชันจะช่วยลดการระคายเคืองและความเจ็บปวดขณะฉีดได้ โดยสูตรตำรับประกอบด้วย diazepam 0.5 กรัม egg yolk lecithin 1.2 กรัม และ glycerol 2.5 กรัม พบว่าฤทธิ์ในการต้านชักไม่แตกต่างจากรูปแบบสารละลายในตัวทำละลายร่วม แต่ IV toxicity (LD50) และการทำลายเนื้อเยื่อหลังจากฉีดเข้าหลอดเลือดแดง (intraarterial) ในหนูทดลอง บัญญัติที่ทำให้ diazepam ในรูปแบบลิปิโดอิมัลชันมีเสถียรภาพได้แก่ pH ซึ่งมีค่าประมาณ 7.4 - 8.0 วัตถุดิบน้ำมันควรน้อยกว่า 25% ความเข้มข้นของ phospholipid และ poloxamer ที่ใช้เป็น co-emulsifier ควรมีค่าประมาณ 1 - 1.25% และ 1 - 2% ตามลำดับ

3) การใช้ลิปิโดอิมัลชันเป็นระบบนำส่งยา¹⁵

จากการที่ลิปิโดอิมัลชันมีส่วนประกอบและคุณสมบัติของผิวคล้ายคลึงกับ chylomicron ซึ่งเป็นอิมัลชันที่ร่างกายสร้างขึ้นภายหลังจากการรับประทานอาหารประเภทไขมัน โดยสร้างโดย enterocyte ที่ลำไส้เล็ก ทำให้ลิปิโดอิมัลชันมี metabolism pathway เหมือนกับ chylomicron ดังรูปที่ 4 chylomicron ประกอบด้วย triglycerides และ apolipoproteins A-I, A-IV และ B-48 จากนั้น chylomicron ที่สร้างจากลำไส้เล็กจะเข้าสู่ระบบน้ำเหลืองและเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตทาง thoracic duct เมื่อเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิต chylomicron จะได้รับ Apo-C-II และ Apo-E จาก high density lipoproteins (HDLs) และปล่อย apolipoproteins A-IV จากนั้น triglycerides ใน chylomicron จะถูกแยกสลายด้วยน้ำโดย lipoprotein lipase (LPL) ใต้ครีโอลไขมัน (fatty acid) ซึ่งจะถูกลดซึมเข้าสู่ adipose



รูปที่ 4 การดูดซึมและเมแทบอลิซึมของไขมันในร่างกาย¹⁵

tissue และกล้ามเนื้อต่อไป ขณะเกิดการแยกสลายด้วยน้ำ HDLs จะเก็บ phospholipids และ apolipoprotein A ทำให้ขนาดของ chylomicron เล็กลง ซึ่งจะประกอบด้วย apolipoprotein B48, E, CII และ cholesterol และถูกขจัดอย่างรวดเร็วจากระบบไหลเวียนโลหิตไปสู่ตับโดยมีตัวรับ (receptor) ที่ตับ คือ low density lipoprotein receptor (LDL receptor) และ remnant receptor ที่ parenchymal cell ซึ่งเป็นตัวรับที่เฉพาะเจาะจงกับ Apo-E บน chylomicrons อย่างไรก็ตาม ลิพิดอิมัลชันแตกต่างจาก chylomicron ตรงที่ก่อนเข้าสู่กระแสเลือด ลิพิดอิมัลชันไม่มี apolipoprotein บนผิว ซึ่งลิพิดอิมัลชันจะได้รับ apolipoprotein จาก HDLs ภายหลังจากฉีดเข้าสู่กระแสเลือด จากนั้นจะมี metabolism pathway เหมือนกับ chylomicron ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว

4) การใช้ลิพิดอิมัลชันเป็นระบบนำส่งยาทางตา^{16,17}

ในการรักษาโรคทางตา เช่น ต้อหิน (glaucoma) ม่านตาอักเสบ (uveitis) แก้วตาอักเสบ (keratitis) ตาแห้ง (dry eye syndrome) โรคจอตาอักเสบจากการติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส (cytomegalovirus retinitis) โรคเซลล์จอตาตายเฉียบพลัน (acute retinal necrosis) โรคจอตาอักเสบจากการที่มีแรงดันจากส่วนวุ้นตา (proliferative vitreoretinopathy) และการผ่าตัดตาที่มักเกิดการอักเสบ ทำให้แรงดันในตาสูงขึ้น ผู้ป่วยมีอาการปวดตาและเกิดปัญหาการมองเห็นไม่ชัด ยาที่ใช้รักษาโรคและอาการเหล่านี้มักเป็นยาที่ละลายน้ำยาก ทำให้การเตรียมยาในรูปแบบสารละลายในน้ำมีข้อจำกัด จึงเตรียมในรูปแบบสารละลายในน้ำมัน โลชัน ยาขี้ผึ้ง เจล ซึ่งเป็นรูปแบบยาที่เหนียวเหนอะหนะ เมื่อใช้แล้วทำให้มองเห็นภาพไม่ชัด ผู้ป่วยจึงไม่ค่อยให้ความร่วมมือในการใช้ยา ที่สำคัญคือมีประสิทธิภาพในการรักษาต่ำ เนื่องจากดูดซึมผ่านกระจกตา

น้อย และยาถูกขจัดออกโดยระบบน้ำตาและการกระพริบตา จึงพัฒนาให้ยาดูดซึมมากขึ้นโดยใช้สารเพิ่มความหนืดในตำรับ เพื่อเพิ่มระยะเวลาที่ทำให้ยาสัมผัสตาดานานขึ้น หรือการใช้สารเพิ่มการดูดซึมยา (permeation enhancer) เช่น benzalkonium chloride, cetylpyridinium chloride, bile salts, polyoxyethylene alkyl ethers แต่สารเหล่านี้อาจก่อให้เกิดการระคายเคืองตาได้¹⁸ ต่อมาได้นำลิพิดอิมัลชันมาใช้เป็นระบบนำส่งยาทางตา เพื่อเพิ่มชีวประสิทธิผลของยา (bioavailability) และทำให้ยาออกฤทธิ์นานขึ้น โดยด้วยาจะดูดซึมผ่านเยื่อบุตา ซึ่งแตกต่างจากรูปแบบยาเดิมที่ยาดูดซึมผ่านกระจกตา การดูดซึมผ่านเยื่อบุตามีข้อดี คือ เยื่อบุตามีพื้นที่ผิวมากทำให้ยาดูดซึมมากขึ้น

การเตรียมลิพิดอิมัลชันเพื่อเป็นระบบนำส่งยาทางตาสามารถเตรียมได้หลายวิธี ได้แก่ extemporaneous drug addition เป็นวิธีที่น่าด้วยสำคัญในรูปผงแห้งหรือสารละลายมาผสมกับลิพิดอิมัลชันที่มีจำหน่ายในท้องตลาด ข้อจำกัดของวิธีนี้คือ ความไม่เสถียรทางกายภาพของลิพิดอิมัลชัน เช่น การแยกชั้นเป็นครีม การแยกวัฏภาค (phase separation) ที่สำคัญคือ เกิดการตกตะกอนของตัวยา เช่น การผสมยา amphotericin B ลงใน Intralipid^{®19} จากปัญหาดังกล่าวจึงพัฒนาวิธีการผลิตแบบ de novo emulsification เตรียมโดยนำยามาละลายหรือกระจายในวัฏภาคน้ำมันซึ่งอาจเป็นน้ำมันชนิดเดียวหรือหลายชนิดก็ได้ ให้ความร้อนเล็กน้อย แล้วนำมาผสมกับวัฏภาคน้ำ (ซึ่งให้ความร้อนเช่นกัน) จากนั้นนำมาลดขนาดให้ได้ตามต้องการ แล้วทำให้ปราศจากเชื้อโดยวิธีการกรองหรือใช้หม้อนิ่งอัตโนมัติ วิธีนี้นิยมใช้กันมากเพราะได้ลิพิดอิมัลชันที่มีเสถียรภาพแม้เตรียมยาในความเข้มข้นสูง อย่างไรก็ตาม มียาหลายตัวที่ละลายในน้ำมันได้น้อย จึงได้พัฒนาวิธีการผลิตโดยการนำยามาละลายในสารละลายอินทรีย์หรือ

สารละลายของ phospholipid จากนั้นนำไปประเหยเพื่อขจัดตัวทำละลายอินทรีย์ออกแล้วนำมาผลิตตามขั้นตอนของ de novo emulsification^{20, 21} ข้อเสียของวิธีนี้ คือ การเกิดผลึกเล็ก ๆ ในลิปติอิมัลชัน และถ้าขจัดตัวทำละลายอินทรีย์ไม่หมดอาจเกิดพิษต่อร่างกายได้ อีกทั้งตัวทำละลายอินทรีย์ยังก่อให้เกิดปัญหาสิ่งแวดล้อม

ปัจจุบันได้มีการพัฒนาวิธีการผลิตที่เรียกว่า SolEmul Technology²² เตรียมโดยการผสมผงยาที่มีขนาดเล็กมาก (nanosized powder) ในลิปติอิมัลชัน แล้วนำมาลดขนาดด้วยเครื่อง high pressure homogenizer เพื่อให้ยาสามารถละลายอยู่ในวัตถุดิบไขมันและบริเวณฟิล์มที่ล้อมรอบระหว่างวัตถุดิบไขมันและน้ำของลิปติอิมัลชันได้มากขึ้น เนื่องจากผงยาที่มีขนาดเล็กลง อย่างไรก็ตาม การเตรียมระบบนำส่งยาทางตาโดยเทคนิคนี้ยังไม่ได้นำมาใช้ แต่ใช้ในการเตรียมลิปติอิมัลชันสำหรับฉีดของยาหลายชนิด เช่น amphotericin B²², carbamazepine²³, itraconazole²⁴ และ ketoconazole²⁵ ลิปติอิมัลชันที่ใช้เป็นระบบนำส่งยาทางตาเป็นอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (o/w) และชนิดของประจุที่ผิวของลิปติอิมัลชันมีผลต่อชีวประสิทธิผลของยา พบว่าลิปติอิมัลชันที่มีประจุลบ จะถูกดูดซึมได้น้อยกว่าลิปติอิมัลชันที่มีประจุบวก เนื่องจากลิปติอิมัลชันที่มีประจุลบถูกขจัดออกจากตาได้ง่ายกว่า²⁶ ส่วนประกอบในตำรับอิมัลชันที่ใช้ทางตาสรุปได้ดังตารางที่ 4

ตัวอย่างลิปติอิมัลชันที่ใช้เป็นระบบนำส่งยาทางตาได้แก่ การนำส่งยาต้านอักเสบกลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ซึ่งนิยมใช้ลดการอักเสบในผู้ป่วยที่ผ่าตัดต่อกระจก ซึ่งมักเกิดการอักเสบที่ตา ผู้ป่วยจะมีอาการปวดและอาจเกิดอาการแทรกซ้อนที่ไม่พึงประสงค์ได้ อาทิ มีแรงดันลูก

ตาสูง และทำให้การเห็นภาพลดลง ตัวยาที่ใช้ได้แก่ ketorolac, bromfenac, diclofenac และ nepafenac เป็นต้น

5) การนำลิปติอิมัลชันเป็นระบบนำส่งชีววัตถุ

ปัจจุบันการนำส่งชีววัตถุในรูปแบบอิมัลชันมีการพัฒนาอย่างแพร่หลาย โดยเฉพาะ squalene และ squalane emulsion ใช้เป็น adjuvant ของ influenza vaccines และ vaccine ที่ใช้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคติดเชื้อ เช่น HIV เนื่องจากมีความเป็นพิษต่ำ เพราะสารที่ใช้ส่วนมากได้มาจากธรรมชาติจึงไม่ก่อให้เกิดอันตรายแก่ร่างกาย และมีแนวโน้มที่จะสามารถผลิตได้ง่ายในระดับอุตสาหกรรมเมื่อเทียบกับการผลิตลิโปโซม อย่างไรก็ตาม ลิปติอิมัลชันมักไม่เสถียร โดยเฉพาะความไม่เสถียรทางกายภาพ เช่น การจับกลุ่มอย่างหลวม การแยกชั้นเป็นครีม และการเปลี่ยนแปลง pH ซึ่งความไม่เสถียรเหล่านี้สามารถเกิดได้ทั้งในระหว่างกระบวนการผลิตและการเก็บรักษา ดังนั้น จึงควรมีการพัฒนากระบวนการผลิตและการเก็บรักษา ที่มีเสถียรภาพและช่วยเพิ่ม immune response ให้กับร่างกาย

สรุป

โดยทั่วไปลิปติอิมัลชันที่ใช้เป็นระบบนำส่งยาเป็นอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (oil in water emulsion) เป็นระบบที่เหมาะสมกับยาที่ละลายน้ำยาก สามารถใส่ยาที่ละลายน้ำยากในวัตถุดิบไขมันซึ่งเป็นวัตถุดิบในได้มาก องค์ประกอบของอิมัลชันประกอบด้วยสารที่ไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อร่างกายและสามารถผลิตได้ในระดับอุตสาหกรรม อย่างไรก็ตาม ลิปติอิมัลชันมักถูกทำลายด้วยระบบ reticuloendothelial system

ตารางที่ 4 สารที่ใช้ในลิปติอิมัลชันที่นำส่งยาทางตา¹⁶

น้ำมัน	สารทำอิมัลชัน	ลิปติที่มีประจุบวกและพอลิแซ็กคาไรด์	สารปรุงแต่งอื่น ๆ
Sesame oil	Cholesterol	Stearylamine	α-Tocopherol
Castor oil	Phospholipids	Oleylamine	Glycerol
Soya oil	Polysorbate 80	Chitosan	Xylitol
Paraffin oil	Transcutol P		Sorbitol
Paraffin light	Cremophor RH		Thiomersal
Lanolin	Plooxamer 407		EDTA
Vaseline	Plooxamer 188		Methyl paraben
Corn oil	Miranol C ₂ M and MHT		Propyl paraben
Glycerin monostearate	Tyloxapol		
Medium chain monoglycerides			
Medium chain triglycerides			

(RES) เช่น ตับและม้าม ทำให้ปริมาณลิปติอิมัลชันในระบบไหลเวียนโลหิตลดลง จึงพัฒนาให้ลิปติอิมัลชันอยู่ในกระแสเลือดนานขึ้นและนำส่งยาหรือโปรตีนไปสู่เซลล์ที่จำเพาะเจาะจงมากขึ้น ทำได้โดยลดขนาดลิปติอิมัลชันให้เล็กลงประมาณ 100 nm และใช้ polyethyleneglycol lipid เพื่อเปลี่ยนแปลงพื้นผิวของอิมัลชันทำให้ลดการถูกจับกินโดยระบบ RES ข้อจำกัดที่สำคัญของลิปติอิมัลชัน คือ ความไม่เสถียรทางกายภาพ เช่น การเกิดการจับกลุ่มกันอย่างหลวมของหยดตัวภาคภายใน การรวมตัวของหยดน้ำมันและการเกิด

Ostwald ripening ซึ่งมีสาเหตุจากการเลือกใช้อิทธิพลประกอบของลิปติอิมัลชันทั้งน้ำมันและสารทำอิมัลชันที่ไม่เหมาะสม ทั้งชนิดและปริมาณ ปัจจุบันมีการนำลิปติอิมัลชันมาใช้ทางเภสัชกรรมอย่างแพร่หลาย อาทิ การเพิ่มการละลายและเสถียรภาพของยาที่ละลายน้ำยาก การใช้เป็นตัวพา (carrier) ในระบบนำส่งยา โปรตีน และชีววัตถุต่าง ๆ และมีผลิตภัณฑ์รูปแบบลิปติอิมัลชันที่จำหน่ายหลายประเภทแสดงดังตารางที่ 5 เช่น ยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ยารับประทาน ยาตา ยาทา เป็นต้น

ตารางที่ 5 ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ลิปติอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (o/w) ที่เป็นระบบนำส่งยาแบบต่าง ๆ

ผลิตภัณฑ์	ยา	บริษัทที่ผลิต	วิถีทางที่ให้ยา
Diazemuls [®]	Diazepam	Kabi-Pharmacia	Intravenous
Diprivan [®]	Propofol	AstraZeneca	Intravenous
Etomidat-Lipuro [®]	Etomidate	Braun Melsungen	Intravenous
Lipotalon [®] (Limethason)	Dexamethasone Palmitate	Merckle	Intra-arterial
Stesolid [®]	Diazepam	Dumex	Intravenous
Sandimmune [®]	Cyclosporin A	Novartis	Oral
Neoral [®]	Cyclosporin A	Novartis	Oral
Gengraf [®]	Cyclosporin A	Abbott	Oral
Restasis [®]	Cyclosporin A	Allergan	Ocular topical use
Refresh Endura [®]	Drug free	Allergan	Ocular topical use
Fluad (MF 59) [®]	Adjuvant	Chiron	Parenteral use
Daivonex [®] cream and ointment	Calcipotriol	Laboratoire Leo	Transdermal
Voltaren emulgel [®]	Diclofenac sodium	Ciba-Geigy	Transdermal
EMLA [®] cream	Lidocaine and Prilocaine	Astra, Sweden	Transdermal

เอกสารอ้างอิง

- Floyd AG, Jain S. Injectable emulsions and suspensions. In: GS Banker (ed.). Pharmaceutical dosage forms disperse system. New York. Marcel Dekker, 1996: pp. 261-318.
- Welin-Berger K, Bergenstahl B. Inhibition of Ostwald ripening in local anesthetic emulsions by using hydrophobic excipients in the disperse phase. *Int J Pharm* 2000;200(2):249-260.
- Kurihara A, Shibayama Y, Mizota A, Yasuno A, Ikeda M, Hisaoka M. Pharmacokinetics of highly lipophilic antitumor agent palmitoyl rhizoxin incorporated in lipid emulsions in rats. *Biol Pharm Bull* 1996;19(2):252-258.
- Davis SS, Hadgraft J, Palin KJ. Medical and pharmaceutical application of emulsions. In: Becher P (ed.). Encyclopedia of emulsion technology. New York. Marcel Dekker, 1983: pp. 159-238.
- Hansrani PK, Davis SS, Groves MJ. The preparation and properties of sterile intravenous emulsions. *J Parenteral Sci Tech* 1983;37(4):145-150.
- Levy MY, Benita S. Design and characterization of a submicronized o/w emulsion of diazepam for parenteral use. *Int J Pharm* 1989;54(2):103-112.
- Muller RH, Bohm BHL. Nanosuspensions, In: Muller RH, Bohm BHL (ed.). Emulsions and Nanosuspensions for the formulation of poorly soluble drugs. Stuttgart. Medpharm Scientific, 1998: pp. 153.
- Klang SH, Parnas M, Benita S. Emulsions as drug carriers-possibilities, Limitations and future perspectives, In: Muller RH, Bohm BHL (ed.). Emulsions and Nanosuspensions for the formulation of poorly soluble drugs. Stuttgart. Medpharm Scientific, 1998: pp. 31-60.

9. Teasley-Strausburg KM. Lipid emulsions, In: Teasley-Strausburg KM (ed.). Nutrition support handbook. Cincinnati. Harvey Whitney Books Company, 1992: pp. 81-89.
10. Kurihara A, Shibayama Y, Mizota A, et al. Enhanced tumor delivery and antitumor activity of palmitoyl rhizoxin using stable lipid emulsion in mice. *Pharm Res* 1996;13: 11305-11320.
11. Cleary JD. Amphotericin B formulated in lipid emulsion. *Ann Pharmacother* 1996;30:409-412.
12. Lance MR, Washington C, Davis SS. Structure and toxicity of amphotericin B/triglyceride emulsion formulations. *J Antimicrob Chemother* 1995;36:119-128.
13. Prankerd RJ, Frank SG, Stell VJ. Preliminary development and evaluation of a parenteral formulation of penclomedine (NSC-338720, 3, 5-dichloro-2, 4-dimethoxy-6-trichloromethylpyridine): A novel, practically water insoluble cytotoxic agent. *J Parenteral Sci Tech* 1988;42(3):76-81.
14. Levy MY, Benita S. Short- and long-term stability assessment of a new injectable diazepam submicron emulsion. *J Parenteral Sci Tech* 1991;45(2):101-107.
15. Shigeru K, Fumiyoshi Y, Mitsura H. Disposition characteristics of emulsions and incorporated drugs after systemic or local injection. *Adv Drug Deliv Rev* 2000; 45:77-88.
16. Tamilvanan S, Benita S. The potential of lipid emulsion for ocular delivery of lipophilic drugs. *Eur J of Pharm Biopharm* 2004;58:357-368.
17. Tamilvanan S. Oil-in-water lipid emulsions: implications for parenteral and ocular delivering systems. *Progress in Lipid Research* 2004;43:489-533.
18. Monti D, Chetoni P, Burgalassi S, Najarro M, Saettone MF. Increased corneal hydration induced by potential ocular penetration enhancers: assessment by differential scanning calorimetry (DSC) and by desiccation. *Int J Pharm* 2002;232(1-2):139-147.
19. Cohen T, Sauvageon MH, Brossard D, Hermies FD. Amphotericin B eye drops as a lipidic emulsion, *Int J Pharm* 1996;137(2):249-254.
20. Lance MR, Washington C, Davis SS. Structure and toxicity of amphotericin B/triglyceride emulsion formulations. *J Antimicrob Chemother* 1995;36:119-128.
21. Davis SS, Washington C. European Patent, Drug emulsion (1988).
22. Muller RH, Schmidt S, Buttle I, Akkar A, Schmitt J, Bromer S. SolEmuls-novel technology for the formulation of i.v. emulsions with poorly soluble drugs. *Int J Pharm* 2004;269(2):293-302.
23. Akkar A, Muller RH. Formulation of intravenous carbamazepine emulsions by SolEmuls technology. *Eur J of Pharm Biopharm* 2003;55:305-312.
24. Akkar A, Muller RH. Intravenous itraconazole emulsions produced by SolEmuls technology. *Eur J of Pharm Biopharm* 2003;56:29-36.
25. Akkar A, Namsollede P, Blaut M, Muller RH. Solubilizing poorly soluble antimycotic agents by emulsification via a solvent-free process. *AAPS PharmSciTech* 2004; 5(1): Article 24.
26. Klang SH, Frucht PJ, Hoffman A, Benita S. Physicochemical characterization and acute toxicity evaluation of a positively charged submicron emulsions vehicle. *J Pharm Pharmacol* 1994;46:986-993.

Lipid Emulsion Technology and Its Pharmaceutical Applications

Warisada Sila-on*

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Rajathanee University

* Corresponding author: warisada@yahoo.com

ABSTRACT

Lipid emulsions are the heterogeneous systems containing water, oil and lipid amphiphilic emulsifier such as phospholipids. They are oil in water emulsions with the size range of 200 - 500 nm. They are widely used as the supplementary of nutrient, essential fatty acid and energy in the coma, unconscious and gastro-intestinal obstructed patients. In the present, they are used in many pharmaceutical applications such as the enhancement of dissolution and stability of poorly water soluble drugs, ocular drug delivery systems and delivery of bioproducts. With natural oils and phospholipids as the key components, lipid emulsions are non toxic and biocompatible systems. However, the drawback of lipid emulsions is physical instability such as flocculation, coalescence and Ostwald ripening, as resulting in phase inversion of emulsion system. Thus, the formulation and process developments are required to improve the stability of lipid emulsions. The addition of co-emulsifiers such as biocompatible polymer giving steric hindrance is an extensive approach to improve physical stability of lipid emulsions.

Keywords: lipid emulsions, stability, phospholipids, drug delivery system

Thai Pharm Health Sci J 2009;4(3):397-408
