

การใช้ระบบลิควิดโซลิดในทางเภสัชกรรม

Liquisolid Systems in Pharmaceutical Applications

นิพนธ์ปริทัศน์

Review Article

อรนุช ธนเขตไพศาล*

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

* ติดต่อผู้พิมพ์: toranuch@yahoo.com, oranucht9@gmail.com

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2555;7(2):96-105

Oranuch Thanaketpaisarn*

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubonratchathani University

* Corresponding author: toranuch@yahoo.com, oranucht9@gmail.com

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2012;7(2):96-105

บทคัดย่อ

ระบบลิควิดโซลิดถูกพัฒนาขึ้นเพื่อแก้ไขปัญหาการปลดปล่อยตัวยาที่ละลายน้ำยาก ให้มีการปลดปล่อยตัวยาที่เร็วและเพิ่มมากขึ้น องค์ประกอบหลักของระบบลิควิดโซลิด คือตัวทำละลายตัวยาที่มีคุณสมบัติไม่ระเหยและสามารถละลายตัวยาดี, สารเพิ่มปริมาณที่มีความสามารถในการดูดซับของเหลว, และสารเคลือบที่ช่วยดูดซับของเหลวและเพิ่มความสามารถในการไหลของผงยาได้ ผงยาระบบลิควิดโซลิดควรมีความสามารถในการไหลและการตอกอัดดีเพื่อนำไปตอกอัดเป็นเม็ดยาเม็ดที่เตรียมได้จากระบบลิควิดโซลิดส่วนใหญ่สามารถเพิ่มการละลายของตัวยาออกจากเม็ดยาได้ดีและเพิ่มชีวประสิทธิผลของยาได้ นอกจากนี้ยังมีการนำระบบลิควิดโซลิดมาใช้ในการปลดปล่อยตัวยาแบบเน้นโดยการใส่สารพอลิเมอร์ได้ด้วย

คำสำคัญ: ลิควิดโซลิด, ตัวพา, การเพิ่มชีวประสิทธิผล, ตัวยาที่ละลายน้ำยาก

Abstract

Liquisolid technique is a new and promising method that can improve the dissolution rate of water insoluble drugs. The major ingredients of liquisolid systems are the suitable non-volatile liquid vehicles which improve solubility of drug, carrier materials or fillers which present adsorption ability and coating materials which have adsorption ability and act as glidant. The liquisolid powder should exhibit acceptably flowing and compressible powders for tablet manufacturing. It has been speculated that liquisolid systems exhibit enhanced release profiles of poorly water soluble drugs, resulting in improving their bioavailability. In addition, the liquisolid systems can be designed for controlled release formulations using some polymers.

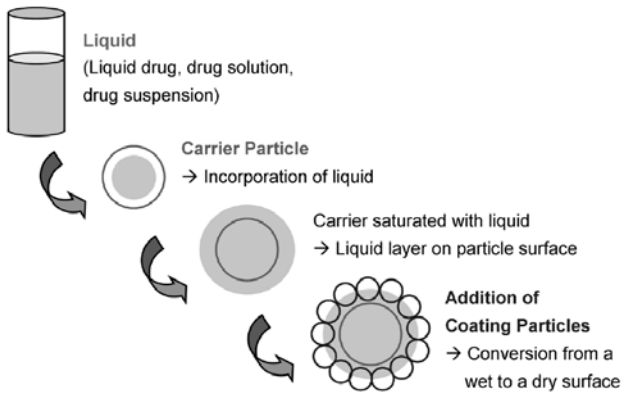
Keywords: liquisolids, carriers, bioavailability enhancement, poorly water soluble drugs

บทนำและแนวคิดของระบบลิควิดโซลิด (liquisolid)

รูปแบบยาเตรียมชนิดของแข็งส่วนใหญ่ถูกออกแบบให้มีการดูดซึมตัวยาเข้าสู่ร่างกายโดยผ่านระบบทางเดินอาหาร โดยตัวยาจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตได้จำเป็นต้องอยู่รูปสารละลายก่อนยาที่สามารถละลายได้ในน้ำน้อยกว่า 250 มิลลิกรัม ในช่วงสภาวะความเป็นกรดตั้งแต่ pH 1 - 7.5 จะถือว่ายาชนิดนี้มีการละลายสูง ตรงกันข้ามหากยามีค่าการละลายน้อยกว่า 10 mg/ml จะมีปัญหาในเรื่องการละลายอย่างมีนัยสำคัญ ยาเหล่านี้จะถูกจัดอยู่ในกลุ่ม Biopharmaceutical Classification System (BCS) Class II และ Class IV ซึ่งมีปัญหาเรื่องการละลายและการปลดปล่อยยาทำให้มีชีวประสิทธิผลต่ำ ส่งผลให้มีความแปรปรวนในการรักษาแต่ละคนสูง ในกรณีนี้ อัตราและปริมาณการละลายของตัวยาสำคัญจากรูปแบบยาเตรียมชนิดของแข็ง จึงเป็นปัจจัยที่กำหนด (rate limiting step) อัตราและปริมาณการดูดซึมยา ดังนั้นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของตัวยาสำคัญจึงมีความพยายามหาวิธีที่จะเพิ่มอัตราการละลายของยาเพื่อเพิ่มการดูดซึมและชีวประสิทธิผล¹ ซึ่งมีหลากหลายเทคนิคได้แก่ การเตรียมยาในรูปแบบ solid dispersion หรือ solid solutions, การลดขนาดอนุภาคยาให้อยู่ในระดับไมครอน (micronisation), การทำให้สารละลายตัวยาแห้งโดยใช้วิธี lyophilisation, การใช้สารประกอบเชิงซ้อน, การใช้สารลดแรงตึงผิว, เทคนิคไฮโดรโทรफी (hydrotrophy) และการเตรียมยาจนได้สารละลายหรือของเหลวเพื่อบรรจุใน soft gelatin

capsules เป็นต้น Liquisolid เป็นอีกวิธีหนึ่งซึ่งเป็นเทคนิคใหม่ในการเพิ่มอัตราการละลายตัวยาที่ละลายน้ำยาก² สามารถนำมาใช้ในการพัฒนายาให้อยู่ในรูปยาเม็ดที่ปลดปล่อยทันที นอกจากนี้ยังสามารถใช้เทคนิคนี้เพื่อเตรียมรูปแบบยาที่ปลดปล่อยยาแบบเน้น

เทคนิคลิควิดโซลิด (liquisolid) เป็นวิธีการหาสารตัวพาและสารเคลือบที่เมื่อผสมกับของเหลวแล้ว คุณสมบัติการไหล การตอกอัด ของตัวพานั้นต้องไม่เปลี่ยนแปลง³ ของเหลวนี้อาจเป็นตัวยามีสถานะเป็นของเหลว สารละลายของตัวยาในน้ำหรือในตัวทำละลายอินทรีย์ ยาน้ำกระจายตัว หรืออิมัลชันของตัวยา ตัวทำละลายที่นิยมนำมาใช้ในระบบนี้ควรเป็นของเหลวที่เข้ากับน้ำและตัวทำละลายอินทรีย์ได้และมีจุดเดือดสูงไม่ระเหยง่าย ทั้งนี้ที่ตัวพาอุ่มของเหลวเต็มที่แล้ว ของเหลวจะเกิดการจัดเรียงตัวล้อมรอบผิวของอนุภาคของตัวพาและทำให้มีการดูดซับอนุภาคขนาดเล็กละเอียดไว้ อนุภาคละเอียดนี้จะทำหน้าที่ดูดซับตัวยาสำคัญและเคลือบตัวพา ดังนั้นระบบลิควิดโซลิดจึงอยู่ในสถานะของแข็งเป็นผงแห้ง ไม่จับตัวกันเป็นก้อน มีการไหลและตอกอัดดีตามที่ต้องการ⁴ โดยขั้นตอนของการเตรียมยาในระบบ ลิควิดโซลิด (liquisolid) แสดงดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 ขั้นตอนการเตรียมด้วยเทคนิคลิควิดโซลิด (liquisolid)⁴

ทฤษฎีของระบบลิควิดโซลิด (liquisolid)

ตามทฤษฎีของระบบลิควิดโซลิด⁵ ตัวพาและสารเคลือบมีความสามารถในการดูดซับของเหลวในปริมาณที่จำกัดเพื่อให้มีคุณสมบัติการไหลและการตอกอัดที่ยอมรับได้ ดังนั้นเพื่อต้องการคำนวณหาปริมาณตัวพาและสารเคลือบที่เหมาะสม จึงมีการนำสมการทางคณิตศาสตร์มาใช้เพื่อคำนวณหาปริมาณของเหลวให้เหมาะสมกับปริมาณตัวพาและสารเคลือบ กำหนดให้ ค่า ϕ -value เป็นปริมาณของเหลวที่มากที่สุดที่ผงยายังคงคุณสมบัติการไหลซึ่งวัดได้จาก the angle of repose และค่า ψ -number เป็นปริมาณของเหลวที่มากที่สุดที่ผงยายังคงคุณสมบัติการตอกอัดให้มีความแข็งแรงของเม็ดยาที่เหมาะสมและไม่มีของเหลวแยกตัวออกมาระหว่างการตอกอัด^{5,6} L_f (Liquid load factor) เป็นสัดส่วนโดยน้ำหนักของของเหลว (W) ต่อตัวพา (Q) และ R เป็นสัดส่วนโดยน้ำหนักของตัวพา (Q) ต่อสารเคลือบ (q)

สามารถคำนวณค่าอัตราส่วนโดยน้ำหนักของของเหลว (W) ต่อตัวพา (Q) (ϕL_f) ที่ยังคงความสามารถในการไหลที่ดีและอัตราส่วนโดยน้ำหนักของของเหลว (W) ต่อตัวพา (Q) (ψL_f) เพื่อให้มีความสามารถในการตอกอัดที่ดีได้จากสมการที่ 1 และ 2

$$\phi L_f = \phi + \phi \left(\frac{1}{R} \right) \quad \text{----- (1)}$$

$$\psi L_f = \psi + \psi \left(\frac{1}{R} \right) \quad \text{----- (2)}$$

โดยที่ ψ และ ψ เป็น ค่า ψ -number ของตัวพาและสารเคลือบตามลำดับ

ϕ และ ϕ เป็น ค่า ϕ -value ของตัวพาและสารเคลือบตามลำดับ ปริมาณของเหลวที่ใช้ในตำรับเพื่อให้มีการไหลที่ดีแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ค่า ϕ -value และ ค่า ψ -number ของตัวพาและสารเคลือบที่นิยมใช้ทางเภสัชกรรม⁴

Powder excipient or system	ϕ -values		ψ -numbers	
	Propylene glycol	PEG 400	Propylene glycol	PEG 400
Avicel PH 102	0.16	0.005	0.224	0.242
Avicel PH 200	0.26	0.02	0.209	0.232
Cab-O-Sil M5 (silica)* with Avicel PH 102	3.31	3.26	0.560	0.653
Cab-O-Sil M5 (silica)*with Avicel PH 200	2.57	2.44	0.712	0.717

* included as coating material in carrier/coating powder systems

ปริมาณของของเหลว (W), ปริมาณของตัวพา (Q) และสารเคลือบ (q) ที่เหมาะสม สามารถคำนวณได้จากสมการที่ 3 และ 4

$$L_f = \frac{W}{Q} \quad \text{----- (3)}$$

$$R = \frac{Q}{q} \quad \text{----- (4)}$$

เช่นเมื่อทราบค่า L_f , ค่า R และ ปริมาณของเหลว (W) จะทำให้สามารถคำนวณปริมาณของตัวพาและสารเคลือบที่เหมาะสมได้เป็นต้น

การทดสอบเพื่อหา ค่า ϕ -value (flowable liquid retention potential)

การทดสอบเพื่อหา ค่า ϕ -value ทำได้โดยการใช้ผงตัวพาในปริมาณ 25-30 กรัม มาผสมกับของเหลวที่มีตัวยาสำคัญเติมลงไป ผสมจนมีการกระจายของตัวยาสำคัญอย่างสม่ำเสมอ แล้วนำมาทดสอบการไหลของผงผสม ซึ่งอาจทำได้โดยการวัด angle of repose โดยมุมควรน้อยกว่า 35 องศา จึงถือว่าผงนั้นมีการไหลได้ ทั้งนี้เมื่อมุม angle of repose มีค่าน้อยลงแสดงว่าสารมีการไหลของผงยาคีขึ้น ดังแสดงในตารางที่ 2 ทำให้สามารถหาปริมาณของเหลวมากที่สุดที่จะยังคงคุณสมบัติการไหลที่ดีของผงยาได้ นอกจากนี้ยังมีวิธีอื่นที่หาความสามารถในการไหลของผงยาเช่นการคำนวณค่า Hausner ratio จากความหนาแน่นหรือปริมาตรของผงผสม ดังสมการที่ 5

$$\text{Hausner ratio} = \frac{V_0}{V_f} = \frac{\rho_0}{\rho_f} \quad \text{----- (5)}$$

โดย V_0 = ปริมาตรผงยา (apparent volume หรือ bulk volume)

V_f = ปริมาตรของผงยาที่มีการเคาะอุปกรณ์จนมีปริมาตรคงที่ (tapped volume)

ρ_0 = ความหนาแน่นของผงยา (bulk volume)

ρ_f = ความหนาแน่นของผงยาที่มีการเคาะอุปกรณ์จนมีปริมาตรคงที่ (tapped density)

ตารางที่ 2 ค่ามุม angle of repose กับ ความสามารถในการไหล⁷

Angle of Repose (theta) (degrees)	Flow	Hausner ratio
< 25 - 30	ไหลดีมาก	1.00 - 1.11
31 - 35	ไหลดี	1.12 - 1.18
36 - 40	ไหลได้ ไม่ต้องใช้สารช่วยไหล	1.19 - 1.25
41 - 45	ไหลได้ อาจมีการคั่งของผงบ้าง	1.26 - 1.34
46 - 55	ไหลน้อย ต้องมีการสั่นหรือเขย่าช่วย	1.35 - 1.45
55 - 65	ไหลน้อยมาก	1.46 - 1.59
> 65	ไม่ไหล	>1.60

องค์ประกอบของระบบลิกวิดโซลิด (liquisolid)

องค์ประกอบหลักของระบบ ลิกวิดโซลิด (liquisolid) มีดังนี้

1. ตัวพา (Carrier material)
2. สารเคลือบ (Coating material)
3. ตัวทำละลายที่ไม่ระเหย (Non-volatile solvent)
4. สารช่วยแตกตัว (Disintegrant)
5. ตัวยาสำคัญ (Active ingredient)

1. ตัวพา (Carrier material)

ตัวพาควรมีความสามารถในการดกอดที่ดีมาก นอกจากนี้ควรเป็นตัวพาที่ชอบน้ำและอนุภาคมีความพรุนสูงเพื่อให้สามารถดูดซับของเหลวได้ดี เช่น สารประเภทเซลลูโลส, แป้ง³, แลคโตส⁸, ซอร์บิทอล⁸ เป็นต้น อย่างไรก็ตามหากต้องการเตรียมยาให้มีการปลดปล่อยยาแบบเนิ่น สามารถทำได้โดยใช้สาร hydroxyl-propyl methylcellulose ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่มีการพองตัวและเพิ่มความหนืด ร่วมกับตัวพาที่ชอบน้ำ เพื่อก่อตัวเป็นเมทริกซ์ หรือใช้ตัวพาชนิดที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic carriers) แทนการใช้ตัวพาที่ชอบน้ำ เช่น Eudragit[®] RL และ Eudragit[®] RS เป็นต้น

2. สารเคลือบ (Coating material)

สารเคลือบควรมีคุณสมบัติการไหลที่ดีมาก โดยเป็นอนุภาคที่ละเอียดมาก มีขนาดในช่วง 10 - 5000 นาโนเมตร และมีความสามารถในการดูดซับสูง โดยผงอนุภาคยังคงมีลักษณะแห้งอยู่แม้ว่าจะมีการดูดซับของเหลวไว้ สารเคลือบที่นิยมใช้ได้แก่ ซิลิกอนไดออกไซด์เกรดต่างๆ เช่น Cab-O-Sil M5[®], Aerosil 200[®], Syloid 244FP[®] เป็นต้น^{3,5,9}

3. ตัวทำละลายที่ไม่ระเหย (Non-volatile solvent)

เป็นของเหลวที่ไม่ทำปฏิกิริยากับสารชนิดอื่น สามารถเข้าได้กับน้ำและตัวทำละลายอินทรีย์ เป็นของเหลวที่ไม่หนืด มีจุดเดือดสูงและไม่ระเหยเพื่อให้อยู่ในระบบตลอด ของเหลวที่นิยมใช้ได้แก่ propylene glycol, polyethylene glycols ที่เป็นของเหลว, polysorbates, glycerin, fixed oils และ N, N-dimethylacetamide เป็นต้น^{4,10}

4. สารช่วยแตกตัว (Disintegrant)

ในกรณีที่เตรียมระบบลิกวิดโซลิด (liquisolid) เพื่อให้มีการปลดปล่อยยาได้ทันที นิยมใช้สารช่วยแตกตัวชนิด "superdisintegrant" ซึ่งได้แก่ sodium starch glycolate (Explotab13[®], Primogel[®]) เป็นต้น ร่วมในการเตรียมด้วย

5. ตัวยาสำคัญ (Active ingredient)

ตัวยาสำคัญอาจมีสถานะเป็นของเหลว เช่น clofibrate และวิตามินที่เป็นของเหลว (liquid vitamins) เป็นต้น หรืออยู่ในรูปสารละลาย เช่น สารละลาย prednisolone ใน propylene glycol เป็นต้น หรืออยู่ในรูปยากระจายตัว เช่น ยา gemfibrozil แขนวนตะกอนใน polysorbate 80 เป็นต้น^{3,10}

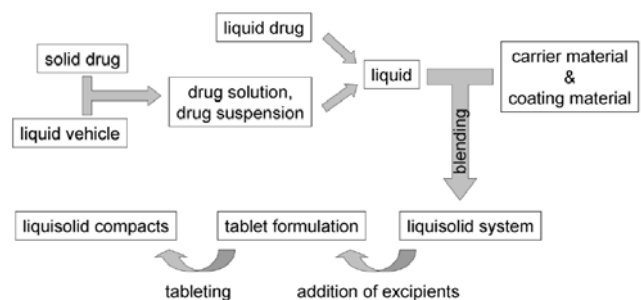
การเตรียมระบบลิกวิดโซลิด (liquisolid)

การเตรียมระบบลิกวิดโซลิด (liquisolid) สามารถแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่คือ

1. Liquisolid compacts
2. Liquisolid microsystems

1. ระบบ Liquisolid compacts

เป็นการนำตำรับผงยาที่เตรียมจากเทคนิคลิกวิดโซลิด (liquisolid) มาทำการดกอดเป็นยาเม็ด ขั้นตอนการผลิตยาเม็ดด้วยเทคนิคนี้มีขั้นตอนแสดงดังรูปที่ 2 ซึ่งจะเห็นได้ว่าการเตรียมของเหลวที่มีตัวยาสำคัญโดยอาจอยู่ในรูปสารละลายหรือสารแขวนตะกอน แล้วนำมาผสมกับตัวพาและสารเคลือบซึ่งมีความสามารถในการดูดซับของเหลวที่ดี โดยต้องมีการผสมให้สามารถกระจายตัวยาได้อย่างสม่ำเสมอ ปล่อยให้ทิ้งไว้ประมาณ 5 นาที เพื่อให้ตัวพามีการดูดซับของเหลว แล้วนำมาผสมกับองค์ประกอบอื่น ๆ เช่น สารช่วยแตกตัว (disintegrant) ในกรณีต้องการให้ปลดปล่อยยาทันที สารยึดเกาะ (binder) และสารช่วยลื่น (lubricant) เป็นต้น หรืออาจนำมาทำเป็นแกรนูลก่อนผสมองค์ประกอบอื่น ๆ การปรับชนิดและปริมาณของสารยึดเกาะและสารหล่อลื่นอาจส่งผลทำให้เกิดการปลดปล่อยยาแบบเนิ่น หลังจากนั้นนำผสมมาทำการดกอดเป็นเม็ดยา^{3,5,9}



รูปที่ 2 ขั้นตอนการผลิตยาเม็ดด้วยเทคนิคลิกวิดโซลิด (liquisolid)⁴

2. Liquisolid microsystems

เป็นการนำตำรับผงยาที่เตรียมจากเทคนิคลิควิดโซลิด (liquisolid) มาบรรจุลงในแคปซูล โดยในขั้นตอนของการเตรียมผงยาจากเทคนิคลิควิดโซลิด อาจใช้สาร polyvinylpyrrolidone (PVP) มาผสมลงในระบบตัวยา ก่อนเติมตัวพาและสารเคลือบ เพื่อให้ได้ผงผสมที่มีการไหลดี ทั้งนี้การเติม PVP ช่วยเพิ่มความสามารถในการดูดซับของเหลวมากขึ้น มีผลลดปริมาณการใช้ตัวพาและสารเคลือบ จึงทำให้ปริมาณผงยาเตรียมต่อขนาดใช้ยา (dose) น้อยลงได้^{3,5,9}

นอกจากนี้ยังอาจจำแนกระบบลิควิดโซลิด (liquisolid) ตามการปลดปล่อยตัวยาได้เป็น 2 ประเภทคือ

1. ระบบลิควิดโซลิด (liquisolid) ที่มีการปลดปล่อยตัวยาทันที (immediated release liquisolid system)
2. ระบบลิควิดโซลิด (liquisolid) ที่มีการปลดปล่อยยาแบบเนิ่น (sustained release liquisolid system)

ทั้งนี้มียารละเอียดยและการนำมาใช้ทางเภสัชกรรมต่าง ๆ ดังนี้

1. ระบบลิควิดโซลิด (liquisolid) ที่มีการปลดปล่อยตัวยาทันที (immediated release liquisolid system)

จากที่ได้กล่าวมาข้างต้นว่าระบบลิควิดโซลิด (liquisolid) ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อแก้ไขปัญหาการปลดปล่อยตัวยาที่ละลายน้ำยาก ให้มีการปลดปล่อยตัวยาที่เร็วและเพิ่มมากขึ้น ระบบลิควิดโซลิด (liquisolid) ของยาที่ละลายน้ำยาก ประกอบด้วยสารละลายของยาหรือยาแขวนตะกอนในของเหลวที่สามารถเพิ่มการปลดปล่อยตัวยา ซึ่งอาจเกิดจากการเพิ่มพื้นที่ผิวของยา การเพิ่มการละลายของยา และการเพิ่มความสามารถในการเปียกของตัวยา^{11,12} ส่งผลทำให้มีการดูดซึมตัวยาในระบบทางเดินอาหารเพิ่มขึ้นและมีชีวประสิทธิผลมากขึ้น^{13,14} ตัวอย่างเทคนิคลิควิดโซลิด (liquisolid) เป็นระบบของยา hydrocortisone ที่มีความเข้มข้น 5% w/w ใน polyethylene glycol 400 และ piroxicam ที่มีความเข้มข้น 10% w/w ใน polysorbate 80 โดยใช้ตัวพาเป็น microcrystalline cellulose และสารเคลือบเป็น colloidal silicon dioxide พบว่าเทคนิคนี้สามารถเพิ่มอัตราการปลดปล่อยยาให้เร็วขึ้นและมากขึ้น^{15,16} นอกจากนี้ ยังมีตัวอย่างตำรับยาลิควิดโซลิด (liquisolid) ที่มีการศึกษาเพื่อเพิ่มความสามารถในการปลดปล่อยยาแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ระบบลิควิดโซลิด (liquisolid) ที่มีการศึกษาเพื่อเพิ่มความสามารถในการปลดปล่อยยา

ชนิดยา	ชนิดของเหลว	ระบบตัวยา	ตัวพา	สารเคลือบ
Aceclofenac	Tween 80	DS	MCC	CSD
Atorvastatin calcium	PG	DS	MCC	CSD
Bromhexine HCl	PG	DS	MCC	CSD
Carbamazepine	PEG 200	S	MCC	CSD
Carvedilol	PEG 400	ND	MCC	CSD
Clofibrate (liquid)		LD	MCC	CSD
Famotidine	PG	S	MCC	CSD
Fenofibrate	PG	S	MCC	CSD
Furosemide	Synperonic [®] P/E/L 81	DS	MCC	CSD
Gemfibrozil	Polysorbate 80	DS	MCC	CSD
Glibenclamide	PEG 400	DS	MCC	CSD
Glipizide	PEG 400	S	MCC	CSD
Griseofulvin	PEG 300	S or DS	MCC	CSD
Hydrochlorothiazide	PEG 200	S	MCC & Magnesium carbonate	CSD
Hydrocortisone	PG	S	MCC	CSD
Ibuprofen	PEG 300	DS	MCC	CSD
Indomethacin	PG	S	MCC	CSD
Indomethacin	PG-PEG 400	DS	MCC or Dibasic calcium phosphate	HPMC
Irbesartan	PG	DS	MCC	CSD
Lamotrigin	PG-PEG 400	ND	MCC	CSD
Methyclothiazide	PEG 400	S	MCC	CSD
Naproxen	Cremophor [®] EL	DS	MCC	CSD
Nifedipine	PEG 400	DS	MCC	CSD
Piroxicam	Polysorbate 80	S	MCC	CSD
Polythiazide	PEG 400	S	MCC	CSD
Prednisolone	PG	S	MCC	CSD
Repaglinide	Polysorbate 80	ND	MCC	Calcium silicate
Rofecoxib	PEG 600	DS	MCC	CSD
Simvastatin	PG	S	MCC	CSD
Valsartan	PG	S	MCC	CSD

Note: PEG: polyethylene glycol, PG: propylene glycol, Synperonic[®] P/E/L 81: polyoxyethylene-polyoxypropylene block copolymer, Cremophor[®] EL: polyoxy 35 castor oil, MCC: microcrystalline cellulose, HPMC: hydroxypropyl methylcellulose, CSD: Colloidal silicon dioxide, S: solution, DS: drug suspension or drug dispersion, LD: liquid drug, ND: no data

กลไกการเพิ่มการปลดปล่อยยาจากระบบลิควิดโซลิด (liquisolid):

กลไกการเพิ่มการปลดปล่อยยาจากระบบลิควิดโซลิด (liquisolid) มีกลไกหลัก 3 กลไก ดังนี้

1. การเพิ่มพื้นที่ผิวของอนุภาคผงยา

ในขั้นตอนการเตรียมระบบลิควิดโซลิด (liquisolid) จะต้องมีการเตรียมตัวยาให้อยู่ในรูปสารละลาย สารแขวนตะกอนหรือแขวนละอองขนาดเล็ก ดังนั้นจึงเป็นการเพิ่มพื้นที่ผิวของตัวยาสำคัญ ส่งผลทำให้เพิ่มการปลดปล่อยตัวยาได้⁴

2. การเพิ่มค่าการละลายของตัวยา

ของเหลวที่นำมาใช้ในการกระจายตัวยาในระบบลิควิดโซลิด (liquisolid) มีคุณสมบัติเพิ่มการละลายตัวยาสำคัญ ส่งผลทำให้เพิ่มการปลดปล่อยตัวยามากขึ้น โดยพบว่าหากสัดส่วนของยาที่ละลายในระดับโมเลกุล (molecular dispersion) ซึ่งอยู่ในรูป

สารละลาย เพิ่มมากขึ้น จะทำให้มีการปลดปล่อยตัวยาเร็วขึ้น^{5,15-17}
 ดังสมการที่ 6 และรูปที่ 3

$$F_M = \frac{S_d}{C_d} \text{ ----- (6)}$$

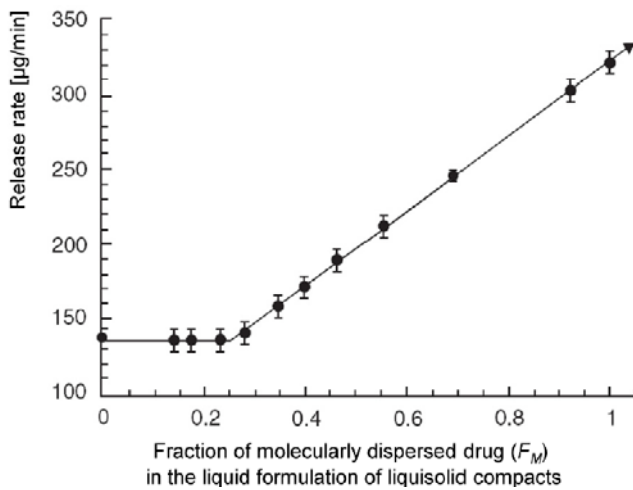
กำหนดให้

F_M = สัดส่วนของยาที่ละลายในระดับโมเลกุล (the molecularly dispersed drug)

S_d = ค่าการละลายของตัวยาสำคัญ

C_d = ความเข้มข้นของตัวยาทั้งหมด (the total drug concentration) ในของเหลวของระบบตัวยาสำคัญ

ซึ่งหาก $S_d \geq C_d$ จะทำให้ค่า $F_M \geq 1$ จะทำให้เกิดการปลดปล่อยตัวยาสำคัญเร็ว

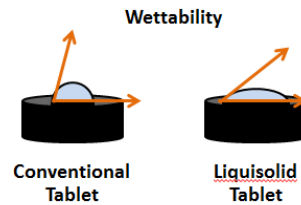


รูปที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างสัดส่วนของตัวยาที่อยู่ในรูปสารละลายกับอัตราการปลดปล่อยตัวยาสำคัญของระบบลิควิดโซลิด (liquisolid) ของตัวยา hydrocortisone (กราฟแสดงค่าอัตราการปลดปล่อยที่ เวลา 30 นาที โดยแสดงเป็นค่าเฉลี่ย; means \pm SD (n = 3))¹⁸

ดังนั้นการเลือกชนิดของเหลวที่มีความสามารถในการละลาย (solubilizing capacity) สูงจะช่วยเพิ่มค่า F_M นำไปสู่การปลดปล่อยที่เพิ่มมากขึ้น^{11,17,19-21}

3. การเพิ่มความสามารถในการเปียกของผงยา

ส่วนใหญ่ของเหลวที่ใช้ในระบบลิควิดโซลิด (liquisolid) จะสามารถลดแรงตึงระหว่างผิวของเม็ดยากับน้ำ ทำให้เม็ดยาเปียกง่ายขึ้น ซึ่งจะเห็นได้จากรูปที่ 4 ว่าเม็ดยาที่เตรียมได้จากระบบลิควิดโซลิด (liquisolid) มีมุมสัมผัส (contact angles) น้อยกว่า จึงเปียกง่ายกว่าเม็ดยาทั่วไป^{4,10}



รูปที่ 4 การเปรียบเทียบความสามารถในการทำให้เปียกน้ำของเม็ดยาที่ใช้ระบบลิควิดโซลิด (liquisolid) กับเม็ดยาทั่วไปจากการวัดมุมสัมผัส (contact angles) ของหยดน้ำบนเม็ดยา¹⁰

ดังนั้นปัจจัยที่ส่งผลต่อการปลดปล่อยตัวยาจากระบบลิควิดโซลิด (liquisolid) คือการละลายของตัวยาสำคัญในของเหลวและชนิดของของเหลวที่เลือกใช้ ข้อจำกัดของระบบนี้คือ หากปริมาณตัวยาสำคัญต่อขนาดใช้ยา (dose) สูงจะต้องใช้ตัวยาและสารเคลือบมากขึ้นตามไปด้วยซึ่งจะส่งผลทำให้น้ำหนักเม็ดยาสูงขึ้น การลดปัญหาดังกล่าวทำได้โดยการลดพื้นที่ผิวนอกของตัวยาและสารเคลือบและการใช้ polyvinylpyrrolidone (PVP) เพื่อเพิ่มความสามารถในการดูดซับของเหลว ทั้งนี้ยังพบว่า PVP สามารถเพิ่มความคงตัวในการแขวนตะกอนของตัวยาสำคัญก่อนดูดซับบนตัวยาได้อีกด้วย²² นอกจากนี้การเลือกใช้ตัวยาที่มีประสิทธิภาพในการดูดซับของเหลวสูงเป็นอีกวิธีหนึ่งที่จะช่วยลดน้ำหนักเม็ดยา มีรายงานพบว่าความสามารถในการดูดซับของเหลวของ microcrystalline cellulose (1.18 m²/g) จะสูงมากกว่า lactose (0.35 m²/g), starch (0.6 m²/g), และ sorbitol (0.37 m²/g) ตามลำดับ (23) และยังมีข้อมูลว่า Fujicalin[®] (30 m²/g) ซึ่งเป็น spherically granulated dicalcium phosphate anhydrous และ Neusilin[®] US2 (300 m²/g) ซึ่งเป็น magnesium aluminometasilicate เป็นสารที่มีความสามารถในการดูดซับของเหลวในปริมาณมากโดยไม่ส่งผลต่อคุณสมบัติในการไหลและการตอกอัด และทำหน้าที่เป็นสารช่วยไหลที่มีประสิทธิภาพด้วย^{24,25}

แนวทางการปรับปรุงตำรับลิควิดโซลิด (liquisolid) ให้มีการปลดปล่อยยาทันที

วิธีการปรับตำรับสำหรับเตรียมยาเม็ดที่ปลดปล่อยทันที แสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แนวทางการปรับปรุงตำรับลิควิดโซลิด (liquisolid) ให้มีการปลดปล่อยยาทันที⁴

ตัวแปรขององค์ประกอบในตำรับ	Optimization	ผลที่เกิดขึ้น
ชนิดของของเหลว	เลือกตัวทำละลายที่เพิ่มการละลายของตัวยาสำคัญ	ทำให้เพิ่มค่า fraction of the molecularly dispersed drug (F_M)
ตัวยาและสารเคลือบ	ขนาดอนุภาคของตัวยาและสารเคลือบควรเล็กเพื่อเพิ่มพื้นที่ผิวในการดูดซับให้สูงขึ้น	ทำให้เพิ่ม liquid load factor (L _i)
องค์ประกอบอื่นๆ	Polyvinylpyrrolidone (PVP) superdisintegrant	ทำให้เพิ่ม liquid load factor (L _i) และเพิ่มความหนืดของของเหลว และยับยั้งไม่ให้เกิดการตกตะกอน ช่วยให้แตกตัวเร็วขึ้น
สัดส่วนของตัวยาและสารเคลือบ (R)	ค่า R-value ควรสูง คือมีปริมาณตัวยาสูงกว่าสารเคลือบ	ทำให้แตกตัวเร็ว และ ยับยั้งไม่ให้เกิดการตกตะกอน

ความคงตัวของระบบ ลิควิดโซลิด (liquisolid) ที่เพิ่มการปลดปล่อยยา

รายงานการศึกษาความคงตัวของระบบลิควิดโซลิด (liquisolid) ที่เพิ่มการปลดปล่อยยา เช่น polythiazide (40 °C/ 42% R.H. และ 75% R.H., 12 สัปดาห์)⁽²⁶⁾, hydrocortisone (อุณหภูมิห้อง, 10 เดือน)³, carbamazepine (25 °C/ 75% R.H., 6 เดือน)³, indomethacin (25 °C/ 75% R.H., 12 เดือน)²¹, piroxicam (25 °C/ 75% R.H., 6 และ 9 เดือน)^{23,27}, หรือ naproxen (20 °C/ 76% R.H., 4 สัปดาห์)²⁸ พบว่าวิธีการเก็บไว้ในสภาวะดังกล่าว ดำรับส่วนใหญ่มีความคงตัวดีและไม่ส่งผลกระทบต่อปลดปล่อยตัวยาสำคัญ

2. ระบบลิควิดโซลิด (liquisolid) สำหรับการปลดปล่อยยาแบบเนิ่น (sustained release liquisolid system)

ระบบลิควิดโซลิด (liquisolid) ถูกนำมาปรับใช้ให้เป็นระบบที่มีการปลดปล่อยยาแบบเนิ่นในลักษณะ “zero order kinetics”^{29,30} ได้เช่นกัน วิธีการเตรียมทำได้โดยการใช้ตัวพาเป็นชนิดที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic carriers) แทนตัวพาที่ชอบน้ำ ซึ่งจะทำให้เกิดยาออกฤทธิ์เนิ่นได้ (sustained release oral dosage forms) ตัวพาหรือสารเคลือบอาจถูกออกแบบเป็นระบบเมทริกซ์โดยการผสมกับพอลิเมอร์ เช่น hydroxypropyl methylcellulose³ เป็นต้น เป็นอีกวิธีที่ส่งผลให้มีการปลดปล่อยยาที่ช้าลง เทคนิคลิควิดโซลิด (liquisolid) สามารถเตรียมยาออกฤทธิ์เนิ่นให้ปลดปล่อยตัวยาในลักษณะ “zero order drug release pattern” ซึ่งเป็นการปลดปล่อยตัวยาสำคัญในอัตราที่คงที่ไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของตัวยา ตัวอย่างเช่นการปลดปล่อยของยา nifedipine ในความเข้มข้น 30% w/w ที่กระจายตัวยู่ใน polyethylene glycol 400 โดยการใช้ตัวพาเป็น microcrystalline cellulose และสารเคลือบเป็น colloidal silicon dioxide ที่มีการเติม 22% w/w ของ hydroxypropyl methylcellulose เป็นสารก่อกเมทริกซ์ นอกจากนี้มียานชนิดอื่นที่ถูกเตรียมด้วยระบบนี้ให้ปลดปล่อยแบบเนิ่น ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ระบบลิควิดโซลิด (liquisolid) สำหรับการปลดปล่อยยาแบบเนิ่น¹⁸

ชนิดยา	ชนิดของเหลว	ตัวพา	สารเคลือบ	สารช่วยให้ปลดปล่อยยาแบบเนิ่น
Nifedipine	PEG 400	MCC	CSD	HPMC (15 mPa·s)
PropranololHCl	Polysorbate 80	Eudragit® RS or RL	CSD	HPMC* (4000 mPa·s)
Theophylline	Polysorbate 80	Eudragit® RS or RL	CSD	HPMC* (4000 mPa·s)
Tramadol HCl	PG	MCC	CSD	HPMC (4000 mPa·s)

Note: CSD: Colloidal silicon dioxide, PEG: polyethylene glycol, PG: propylene glycol, MCC: microcrystalline cellulose, HCl: hydrochloride, HPMC: hydroxypropyl methylcellulose, *: only some batches

กลไกการปลดปล่อยแบบเนิ่นของระบบลิควิดโซลิด (liquisolid)

จากการศึกษาด้วยเครื่องมือ X-ray crystallography และ Differential scanning calorimetry (DSC) เป็นการยืนยันว่าการปลดปล่อยยาแบบเนิ่นของระบบลิควิดโซลิด (liquisolid) ไม่ได้มีสาเหตุมาจากการเปลี่ยนแปลงการจัดเรียงโมเลกุลของตัวยาสำคัญหรือการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนในระหว่างกระบวนการผลิต^{31,32} การใช้ตัวพาที่ไม่ชอบน้ำเช่น Eudragit® RL หรือ Eudragit® RS เป็นต้น ในระบบนี้สามารถทำให้เม็ดยาหรือผงยามีคุณสมบัติในการเปียกต่ำและส่งผลทำให้เกิดการแตกตัวของเม็ดยาช้าลงและปลดปล่อยยาวานานมากขึ้น ระบบลิควิดโซลิด (liquisolid) ที่มี polysorbate 80 เป็นองค์ประกอบในของเหลวและมี Eudragit® RS และ colloidal silicon dioxide เป็นตัวพาและสารเคลือบตามลำดับ มีลักษณะการปลดปล่อยยาแบบเนิ่นได้ดีกว่ายาเม็ดเมทริกซ์ทั่วไป อาจเป็นไปได้ว่า polysorbate 80 ทำหน้าที่เป็นสารเพิ่มความยืดหยุ่น (plasticizer)³³ จึงไปลดค่าอุณหภูมิทรานส์ชัน (glass transition temperature; Tg) ของพอลิเมอร์ Eudragit® RS ดังนั้นชนิดขององค์ประกอบในของเหลวที่เลือกใช้สามารถมีอิทธิพลต่อการปลดปล่อยยาออกจากระบบเช่นกัน และการจับกลุ่มกันของพอลิเมอร์ในระบบลิควิดโซลิด (liquisolid) จะเกิดที่อุณหภูมิต่ำกว่ายาเม็ดเมทริกซ์ทั่วไปทำให้โครงร่างของเมทริกซ์พอลิเมอร์ในระบบลิควิดโซลิด (liquisolid) มีความพรุนต่ำและมีเส้นทางคดเคี้ยวภายในสูง (higher tortuosity) เมื่อยาถูกล้อมรอบภายในร่างแหที่ละเอียดจึงเกิดการปลดปล่อยตัวยาช้าลง^{34,35} สาร hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) เป็นพอลิเมอร์ที่นิยมนำมาใช้ในการเตรียมระบบเมทริกซ์ที่ชอบน้ำ (hydrophilic matrix systems) เมื่อนำสารชนิดนี้มาใช้เตรียมลิควิดโซลิด (liquisolid) จะสามารถช่วยทำให้เกิดการปลดปล่อยตัวยาช้าลง^{3,36} ทั้งนี้ขึ้นกับน้ำหนักโมเลกุลของ HPMC ซึ่งส่งผลกระทบต่อพองตัวของพอลิเมอร์เกิดเป็นชั้นเจลล้อมรอบตัวยา หรือส่งผลกระทบต่อกร่อนตัวของพอลิเมอร์ นำไปสู่การปลดปล่อยยาด้วยอัตราเร็วคงที่³⁷ ดังนั้นอาจสรุปได้ว่าวิธีการทำให้ระบบลิควิดโซลิด (liquisolid) มีการปลดปล่อยยาแบบเนิ่นได้โดยการใช้ตัวพาชนิดไม่ชอบน้ำ การใช้สารยืดหยุ่นที่สามารถลดค่า Tg ของพอลิเมอร์ และการใช้สารพอลิเมอร์ที่มีการพองตัวและเพิ่มความหนืด

แนวทางการปรับปรุงตำรับลิควิดโซลิด (liquisolid) ให้มีการปลดปล่อยยาแบบเนิ่น:

วิธีการปรับปรุงตำรับลิควิดโซลิด (liquisolid) ให้มีการปลดปล่อยยาแบบเนิ่น ตรงกันข้ามกับการเพิ่มการปลดปล่อยตัวยาหรือให้ยาปลดปล่อยทันที โดยทั่วไปจะปรับปรุงตำรับโดยการเลือกใช้ค่า R-value ต่ำ, การเตรียมตัวยาสำคัญในรูปยาแขวนตะกอนที่มีตัวยาสำคัญไม่ละลายในปริมาณสูง และ การหลีกเลี่ยงการใช้สารช่วยแตกตัว เป็นต้น ถ้าค่า R-value ต่ำ หมายถึงการใช้ colloidal silicon dioxide ในปริมาณสูง และยังสามารถกัก

เก็บตัวยาสำคัญในรูปแบบของเหลวได้ในปริมาณมาก ซึ่งเป็นไปได้ว่าอาจเกิดการอิมตัวของตัวยาสำคัญและตกตะกอนออกมา ส่งผลให้ลดอัตราการปลดปล่อยตัวยา^{8,38} สำหรับการเตรียมตัวยาให้อยู่ในรูปยาแขวนตะกอนและการไม่ใช้สารช่วยแตกตัว จะช่วยลดการละลายของตัวยาสำคัญและเกิดการปลดปล่อยยาที่ช้าลง นอกจากนี้หากมีการเพิ่มปริมาณของ HPMC หรือ Eudragit® RS / RL จะยิ่งส่งผลทำให้ลดการปลดปล่อยตัวยาได้^{37,39}

การประเมินยาเตรียมในรูปแบบลิวิดโซลิด (liquisolid)

โดยทั่วไปยาเตรียมในรูปแบบลิวิดโซลิดจะมีการประเมินทั้งส่วนของคุณสมบัติเคมีกายภาพของผงยาที่ได้ก่อนและหลังการตอกอัดและการประเมินผลในร่างกาย

1. การประเมินคุณสมบัติของผงยาก่อนนำมาตอกอัดและคุณสมบัติทางกายภาพของเม็ดยา

1.1 คุณสมบัติทางเทอร์โมทรอปิกและพฤติกรรมของผงยา

จากการศึกษาคุณสมบัติทางเทอร์โมทรอปิกและพฤติกรรมของผงยา องค์ประกอบของผสม และระบบลิวิดโซลิด (liquisolid) ด้วย differential scanning calorimetry (DSC) พบว่ากราฟของตัวยาสำคัญหายไปแสดงให้เห็นว่าการละลายของตัวยาสำคัญในระบบลิวิดโซลิด (liquisolid) หรือมีการกระจายตัวของตัวยาสำคัญภายในเมทริกซ์²

1.2 คุณสมบัติเชิงผลึก

คุณสมบัติเชิงผลึกของยาสามารถตรวจสอบด้วย X-ray diffraction (XRD) พบว่าระบบลิวิดโซลิด (liquisolid) ไม่มีการปรากฏพีคที่แสดงลักษณะเฉพาะของตัวยาสำคัญใน X-ray diffractogram นั่นคือตัวยาสำคัญได้ถูกเปลี่ยนรูปจากโครงสร้างที่มีการจัดเรียงตัวเป็นผลึก (crystalline) ไปเป็นรูปอสัณฐาน (amorphous) ซึ่งมีส่วนสำคัญต่อการละลายหรืออัตราการละลายของตัวยาสำคัญโดยทำให้เกิดการปลดปล่อยตัวยาที่ดีขึ้น²

1.3 รูปร่างและพื้นผิวของผงยา

ลักษณะของผงยาลิวิดโซลิด (liquisolid) ได้แก่ รูปร่างของผงยา และลักษณะพื้นผิวของผงยา สามารถถูกตรวจสอบโดยใช้ scanning electron microscopy (SEM)²

1.4 การวัดความสามารถในการเปียกของผงยา

การวัดความสามารถในการเปียกของผงยาจากการหามุมสัมผัส (contact angle) ทำโดยการหยดของเหลวบนเม็ดยาแล้วหาค่ามุมของหยดของเหลว

1.5 การทดสอบการไหลและความสามารถในการตอกอัดของผงยาลิวิดโซลิด (liquisolid)

คุณสมบัติการไหลและความสามารถในการตอกอัดมีความสำคัญในกระบวนการผลิตยาเม็ดและแคปซูล โดยจะช่วยลด

ความแปรปรวนในคุณสมบัติของเม็ดยาที่ผลิตได้ในแต่ละครั้ง ดังนั้นผงยาลิวิดโซลิดจึงต้องนำมาทดสอบคุณสมบัติการไหลของผงยาโดยประเมินได้จากการวัด Angle of repose และ การหา Bulk density และ Tapped density เพื่อคำนวณเป็นค่า Carr's index หรือ Hausner ratio ทั้งนี้วิธีการทดสอบและการคำนวณสามารถทำตามคำแนะนำที่ระบุในเอกสารฉบับนี้ได้

1.6 คุณสมบัติทางกายภาพของเม็ดยา

เมื่อนำผงยาลิวิดโซลิดมาตอกอัดเป็นเม็ดยาจะต้องมีการทดสอบคุณสมบัติทางกายภาพของเม็ดยาเหมือนกับเม็ดยาทั่วไป ได้แก่ รูปร่าง ลักษณะ สี กลิ่น รส น้ำหนักเม็ดยา ความแข็ง ความหนา ความกรอบ การแตกตัว และ loss on drying เป็นต้น

1.7 การหาปริมาณตัวยาสำคัญในแกรนูลลิวิดโซลิด

การหาปริมาณตัวยาสำคัญในแกรนูลลิวิดโซลิด ซึ่งอาจทำได้โดยนำแกรนูล 10 มิลลิกรัม ละลายในฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (pH 6.8) ปริมาตร 100 มิลลิลิตร เขย่าเป็นเวลา 10 นาทีที่อุณหภูมิห้อง นำของเหลวมากรองด้วยเมมเบรน 0.2 ไมครอน วัดค่าการดูดกลืนแสงของตัวยาด้วยเครื่อง UV-Visible spectrophotometer แล้วคำนวณหาปริมาณตัวยาสำคัญโดยเปรียบเทียบกับกราฟมาตรฐาน

1.8 การทดสอบการละลาย (In vitro dissolution studies)

การศึกษาการละลายของตัวยาจากระบบลิวิดโซลิด (liquisolid) เป็นวิธีที่สามารถบ่งบอกถึงประสิทธิภาพในการปลดปล่อยตัวยาจากเม็ดยา มีรายงานพบว่าการเตรียมยาที่ละลายง่าย เช่น hydrocortisone⁴⁰, prednisolone⁴¹, carbamazepine^{8,42}, piroxicam^{16,23,43} เป็นต้น ในรูปของลิวิดโซลิด (liquisolid) มีการเพิ่มการปลดปล่อยยามากขึ้น ที่จะส่งผลต่อชีวประสิทธิผล (bioavailability) ให้ดีขึ้นได้

องค์ประกอบในระบบเป็นปัจจัยหนึ่งที่สามารถส่งผลต่ออัตราการละลายได้ เช่น หากระบบลิวิดโซลิด (liquisolid) มีค่า R-value สูง และมีสัดส่วนของของเหลวยาต่อปริมาณผงต่ำ ซึ่งเป็นระบบที่มีปริมาณของตัวยามากแต่มีปริมาณของสารเคลือบน้อยจะทำให้เกิดการเพิ่มอัตราการละลายของตัวยาสำคัญเนื่องจากเพิ่มคุณสมบัติการแตกตัวและการแยกตัวของอนุภาคให้มีขนาดเล็ก รวมถึงเพิ่มความสามารถในการนำพาน้ำเข้าสู่เม็ดยาด้วย¹⁷

2. การประเมินผลในร่างกาย

การประเมินผลในร่างกายของระบบลิวิดโซลิด (liquisolid) เป็นการประเมินการดูดซึมของตัวยาสำคัญโดยการวัดปริมาณของตัวยาในกระแสเลือด มีรายงานพบว่ายา hydrochlorothiazide ที่เตรียมโดยระบบลิวิดโซลิด (liquisolid) มีปริมาณตัวยาที่ดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดเพิ่มขึ้นในสุนัข (beagle dogs) ทำให้ชีวประสิทธิผลดีขึ้น 15% เมื่อเทียบกับตำรับที่มีขายในท้องตลาด แม้ว่าอัตราการดูดซึมไม่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ¹⁴ ยาเบาหวาน repaglinide

ในระบบลิควิดโซลิด (liquisolid) มีชีวประสิทธิผลที่ดีขึ้น ซึ่งประเมินจากระดับของอินซูลินในกระแสเลือดที่สูงขึ้น และทำให้มีระดับน้ำตาลในกระแสเลือดต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับยาในท้องตลาด¹³ อย่างไรก็ตามมีบางการศึกษาที่ระบบลิควิดโซลิด (liquisolid) ให้ผลการรักษาไม่ดีเท่ายาในท้องตลาด เช่น ยา carbamazepine ที่ให้ผลลดอาการชักต่ำกว่ายาในท้องตลาด ซึ่งอาจเนื่องจากยาตกตะกอนภายในรูพรุนของตัวพาหรือสารเคลือบ⁴² จากผลการศึกษาที่ขัดแย้งอยู่บ้าง จึงมีความจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันประสิทธิภาพของระบบลิควิดโซลิด (liquisolid) อย่างไรก็ตามผลการศึกษาส่วนใหญ่แสดงว่าระบบลิควิดโซลิด (liquisolid) สามารถเพิ่มชีวประสิทธิผลเมื่อเปรียบเทียบกับยาในท้องตลาด

ข้อดีของยาเตรียมในรูปแบบลิควิดโซลิด (liquisolid)

การผลิตระบบลิควิดโซลิด (liquisolid) คล้ายกับการผลิตยาเม็ดทั่วไป จึงสามารถปรับมาใช้ในระบบอุตสาหกรรมได้ง่าย ยาหลายชนิดสามารถเตรียมระบบนี้ได้ รวมทั้งยาที่เป็นของเหลวที่ขบหนืด (oily liquid drugs) มีต้นทุนการผลิตต่ำกว่าการเตรียมยาในรูปแบบแคปซูลนิ่ม (soft gelatin capsules) เป็นรูปแบบยาเตรียมที่สามารถเพิ่มชีวประสิทธิผลให้กับยารับประทานโดยเฉพาะสำหรับตัวยาสำคัญที่ไม่ละลายน้ำหรือละลายน้ำยาก เนื่องจากสามารถเพิ่มการปลดปล่อยตัวยาในร่างกายได้ นอกจากนี้ยังสามารถนำมาปรับใช้ในระบบนำส่งยาแบบควบคุมได้อีกด้วย (controlled drug delivery)

ข้อจำกัดของยาเตรียมในรูปแบบลิควิดโซลิด (liquisolid)

โดยส่วนใหญ่ตัวพาและสารเคลือบจะมีความสามารถในการกักเก็บยาต่ำ มีผลทำให้เม็ดยามีขนาดใหญ่ ดังนั้นมีความจำเป็นต้องเลือกใช้ตัวพาและสารเคลือบที่มีขนาดเล็กเพื่อเพิ่มพื้นที่ผิวในการดูดซับให้สูงขึ้น หรือเลือกใช้ชนิดของตัวพาและสารเคลือบที่มีประสิทธิภาพในดูดซับของเหลวสูงจึงสามารถผลิตยาเตรียมในรูปแบบลิควิดโซลิดให้มีขนาดเม็ดยาที่เหมาะสมได้ นอกจากนี้ของเหลวที่เลือกใช้จะต้องสามารถละลายตัวยาสำคัญได้ดี เพื่อช่วยทำให้เพิ่มการปลดปล่อยตัวยาออกจากเม็ดยาได้ดีขึ้น ดังนั้นข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการละลายของยาในของเหลวจึงมีความสำคัญสำหรับการเตรียมยาในรูปแบบลิควิดโซลิด

การนำระบบลิควิดโซลิด (liquisolid) ในทางเภสัชกรรม

ในปัจจุบันตัวยาสำคัญชนิดใหม่ที่อยู่ท้องตลาด ส่วนใหญ่เป็นสารที่มีขนาดใหญ่ น้ำหนักโมเลกุลสูงและมีความชอบไขมันหรือละลายน้ำยากมาก ซึ่งส่งผลให้ตัวยาสำคัญเหล่านี้มีชีวประสิทธิผลในการรักษาต่ำ เพื่อพัฒนาให้ยาที่มีประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ที่ดีขึ้น จึงมีการพัฒนาระบบลิควิดโซลิด (liquisolid) มาใช้เพื่อเพิ่มความสามารถในการละลายของตัวยาสำคัญมากขึ้น อีกทั้ง

ระบบนี้สามารถเตรียมในรูปยาเม็ดได้และพัฒนาในระบบอุตสาหกรรมการผลิตได้ง่าย โดยไม่ส่งผลกระทบต่อต้นทุนการผลิตยา นอกจากนี้ปัจจุบันได้มีการผลิตองค์ประกอบให้มีคุณสมบัติพิเศษในการดูดซับสารสำคัญในปริมาณมากโดยไม่ทำให้เกิดการสูญเสียคุณสมบัติที่ดีของผงยาในการผลิตยาเม็ดหรือแคปซูล เช่น Fujicalin[®] สารชนิดนี้เป็น dibasic calcium phosphate anhydrous (DCPA) ที่ถูกออกแบบให้เป็นสารเพิ่มปริมาณสำหรับการตอกอัดเม็ดยาโดยตรง มีคุณสมบัติพิเศษคือมีการไหลและการตอกอัดที่ดี, ให้เม็ดยาที่แตกตัวได้เร็ว และเป็นผงกลมที่มีรูพรุนและพื้นที่ผิวสูงจึงสามารถดูดซับสารได้ในปริมาณมาก มหาวิทยาลัยแฮมบวร์ก (University of Hamburg) จึงนำ Fujicalin[®] มาใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณสำหรับระบบลิควิดโซลิด โดยสามารถดูดซับวิตามินอี (tocopherol acetate) ได้มากถึง 12% เพื่อผลิตเป็นยาเม็ดโพรไบโอติก (probiotic tablets)⁴⁴

บทสรุป

รูปแบบยาเตรียมชนิดของแข็งของตัวยาสำคัญที่ถูกจัดอยู่ในกลุ่ม Biopharmaceutical Classification System (BCS) Class II และ Class IV จะมีปัญหาเรื่องการละลายและการปลดปล่อยยาทำให้มีชีวประสิทธิผลต่ำ ส่งผลให้เกิดความแปรปรวนในการรักษาแต่ละคนสูง ระบบลิควิดโซลิด (liquisolid) จึงถูกพัฒนาขึ้นเพื่อแก้ไขปัญหาการปลดปล่อยตัวยาที่ละลายน้ำยากนี้ ให้มีการปลดปล่อยตัวยาที่เร็วและเพิ่มมากขึ้น โดยการใช่วัตถุละลายที่มีคุณสมบัติไม่ระเหยและสามารถละลายตัวยาได้ดี ร่วมกับการใช้ตัวพาและสารเคลือบที่มีความสามารถในการดูดซับของเหลวสูง เพื่อให้ตัวยาคงอยู่ในสถานะของแข็งเป็นผงแห้ง ไม่จับตัวกันเป็นก้อน มีคุณสมบัติการไหลและการตอกอัดที่ดี ส่งผลทำให้สามารถผลิตยาเตรียมในรูปแบบยาเม็ดและแคปซูลได้ง่ายและมีน้ำหนักต่อเม็ดเหมาะสมตามที่ต้องการ ดังนั้นระบบลิควิดโซลิดจึงเป็นอีกวิธีหนึ่งที่สามารถเพิ่มการดูดซึมและชีวประสิทธิผลของยาเตรียมชนิดของแข็งได้อย่างมีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ยังเป็นระบบที่สามารถออกแบบการปลดปล่อยยาแบบเน้นได้อีกด้วย

References

1. Darwish AM, El-Kamel AH. Dissolution enhancement of glibenclamide using liquisolid tablet technology. *Acta Pharm* 2001; 51:173-181.
2. Fahmy RH, Kassem MA. Enhancement of famotidine dissolution rate through liquisolid tablet formulation: *In vitro* and *in vivo* evaluation. *Eur J Pharm Biopharm* 2008;69:993-1003.
3. Spireas S. Liquisolid systems and methods of preparing same. U.S. Patent 6423339B1. 2002.
4. Nagabandi VK, Ramarao T, Jayaveera KN. Liquisolid compacts: a novel approach to enhance bioavailability of poorly soluble drugs. *Int J Pharm Biol Sci* 2011;1(3):89-102.
5. Spiras S, Bolton SM. Liquisolid systems and methods for preparing same. United States patent 5,968,550. 1999.

6. Grover R, Spireas S, Lau-Cam C. Development of a simple spectrophotometric method for propylene glycol detection in tablets. *J Pharm Biomed Anal* 1998;16:931-938.
7. US Pharmacopoeia (USP34-NF29). 2011.
8. Javadzadeh Y, Navimipour B, Nokhodchi A. Lquisolid technique for dissolution rate enhancement of a high dose water insoluble drug (carbamazepine). *Int J Pharm* 2007;341:26-34.
9. Spiras S, Bolton SM. Lquisolid systems and methods for preparing same. United States patent 6,096,337. 2000.
10. Kulkarni AS, Aloorkar NH, Mane MS, Gaja JB. Lquisolid systems: a review. *Int J Pharm Sci Nanotechnol* 2010;3(1):795-802.
11. Nokhodchi A., Javadzadeh Y., Siahi-Shadbad MR, Barzegar-Jalali M. The effect of type and concentration of vehicles on the dissolution rate of a poorly soluble drug (indomethacin) from lquisolid compacts. *J Pharm Pharm Sci* 2005;8:18-25.
12. Yadav VB, Yadav AV. Improvement of solubility and dissolution of indomethacin by lquisolid and compaction granulation technique. *J Pharm Sci Res* 2009;1:44-51.
13. El-Houssieny BM, Wahman LF, Arafa NMS. Bioavailability and biological activity of lquisolid compact formulation of repaglinide and its effect on glucose tolerance in rabbits. *Biosci Trends* 2010;4:17-24.
14. Khaled KA, Asiri YA, El-Sayed YM. *In vivo* evaluation of hydrochlorothiazide lquisolid tablets in beagle dogs. *Int J Pharm* 2001;222:1-6.
15. Spireas S, Sadu S, Grover R. *In vitro* release evaluation of hydrocortisone lquisolid tablets. *J Pharm Sci* 1998;87:867-872.
16. Javadzadeh Y, Siahi-Shadbad MR, Barzegar-Jalali M, Nokhodchi A. Enhancement of dissolution rate of piroxicam using lquisolid compacts. *Farmacologia* 2005;60:361-365.
17. Spireas S, Sadu S. Enhancement of prednisolone dissolution properties using lquisolid compacts. *Int J Pharm* 1998;166:177-188.
18. Hentzschel CM. Optimization of the lquisolid technology. Dissertation of Universitat Hamburg. Hamburg. 2011.
19. Gubbi S, Jarag R. Lquisolid technique for enhancement of dissolution properties of bromhexine hydrochloride. *Res Pharm Tech* 2009;2:382-386.
20. Akinlade B, Elkordy AA, Essa EA, Elhagar S. Lquisolid systems to improve the dissolution of furosemide. *Sci Pharm* 2010;78:325-344.
21. Javadzadeh Y, Siahi MR, Asnaashari S, Nokhodchi A. Lquisolid technique as a tool for enhancement of poorly water-soluble drugs and evaluation of their physicochemical properties. *Acta Pharm.* 2007;57:99-109.
22. Spireas S, Jarowski CI, Rohera BD. Powdered solution technology: principles and mechanism. *Pharm Res* 1992;9:1351-1358.
23. Javadzadeh Y, Siahi MR, Asnaashari S, Nokhodchi A. An investigation of physicochemical properties of piroxicam lquisolid compacts. *Pharm Dev Technol* 2007;12:337-343.
24. Hentzschel CM, Sakmann A, Leopold CS. Flowability of lquisolid powder blends. Proc 6239. AAPS Annual Meeting & Exposition, Atlanta. 2008.
25. Hentzschel CM, Sakmann A, Leopold CS. Suitability of various tableting excipients as carriers for lquisolid systems, Proc. 7th World Meeting Pharm, Malta, Biopharm. *Pharm Technol* 2010;61.
26. Sheth A., Jarowski CI. Use of powdered solutions to improve the dissolution rate of polythiazide tablets. *Drug Dev Ind Pharm* 1990;16:769-777.
27. Javadzadeh Y, Shariati H, Movahhed-Danesh E, Nokhodchi A. Effect of some commercial grades of microcrystalline cellulose on flowability, compressibility, and dissolution profile of piroxicam lquisolid compacts. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 35 (2009) 243-251.
28. 28. Tiong N, Elkordy AA. Effects of lquisolid formulations on dissolution of naproxen. *Eur J Pharm Biopharm* 2009;73:373-384.
29. Nokhodchi A, Hentzschel CM, Leopold CS. Drug release from lquisolid systems: speed it up, slow it down. *Expert Opin Drug Del* 2011;8:191-205.
30. Karmarkar AB, Gonjari ID, Hosmani AH. Lquisolid technology for dissolution rate enhancement or sustained release. *Expert Opin. Drug Del* 2010;7:1227-1234.
31. Nokhodchi A, Javadzadeh Y, Mosaalrezaei L. Lquisolid technique for sustaining the drug release from compacts. *J Pharm Pharmacol* 2007;59:A19-A20.
32. Javadzadeh Y, Mosaalrezaei L, Nokhodchi A. Lquisolid technique as a new approach to sustain propranolol hydrochloride release from tablet matrices. *Int J Phar* 2008;362:102-108.
33. Gruetzmann R, Wagner KG. Quantification of the leaching of triethyl citrate/polysorbate 80 mixtures from Eudragit RS films by differential scanning calorimetry. *Eur J Pharm Biopharm* 2005;60:159-162.
34. Azarmi S, Farid J, Nokhodchi A, Bahari-Saravi SM, Valizadeh H. Thermal treating as a tool for sustained release of indomethacin from Eudragit RS and RL matrices. *Int J Pharm* 2002;246:171-177.
35. Azarmi S, Farid D, Azodi-Deylami S, Ghaffari F, Nokhodchi A. The influence of thermal treatment on the release behavior of diclofenac sodium from acrylic matrices. *Pharm Dev Technol* 2005;10:233-239.
36. Spireas S, Bolton S. Sustained-release "lquisolid compacts". *Proc Int Symp Control Rel Bioact Mater* 1998;25:138-139.
37. Shoaib MH, Siddiqi SAS, Yousuf RI, Zaheer K, Hanif M, Rehana S, Jabeen S. Development and evaluation of hydrophilic colloid matrix of famotidine tablets. *AAPS Pharm Sci Tech* 2010;11:708-718.
38. Spireas S, Wang T, Grover R. Effect of powder substrate on the dissolution properties of methyclothiazide lquisolid compacts. *Drug Dev Ind Pharm* 1999;25:163-168.
39. Nokhodchi A, Aliakbar R, Desai S, Javadzadeh Y. Lquisolid compacts: the effect of cosolvent and HPMC on theophylline release. *Colloid Surface B* 2010;79:262-269.
40. Spireas S, Sadu S, Grover R. *In vitro* release evaluation of hydrocortisone lquisolid tablets. *J Pharm Sci* 1998;87:867-872.
41. Spireas S, Sadu S. Enhancement of prednisolone dissolution properties using lquisolid compacts. *Int J Pharm* 1998;166:177-188.
42. Tayel SA, Soliman I, Louis D. Improvement of dissolution properties of carbamazepine through application of the lquisolid tablet technique. *Eur J Pharm Biopharm* 2008;69:342-347.
43. Rakshit P, Ridhish P, Moinuddin S, et al., Formulation and evaluation of lquisolid compacts of piroxicam. *Ind Drugs* 2007;44:967-972.
44. Fujicalin[®] - Unique spray dried carrier for lquisolid systems and probiotic tablets that last 3 years. (Accessed on Jan. 19, 2012, at <http://www.in-pharmatechnologist.com/smartlead/view/323619/4/>)

