

# กลไกและทฤษฎีความคงตัวของยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเมตร

## Mechanistic and Theory of Nanosuspension Physical Stability

นิพนธ์ปริทัศน์

Review Article

ศรัณย์ ดันตะราวงสา และธวัชชัย แพชชามุด\*

คณะเภสัชศาสตร์มหาวิทยาลัยศิลปากร อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

\* ติดต่อผู้นิพนธ์: thawatchaienator@gmail.com

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2556;8(1):36-41

Sarun Tuntarawongsa and Thawatchai Phaechamud\*

Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Nakhon Pathom, Thailand 73000

\* Corresponding author: thawatchaienator@gmail.com

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2013;8(1):36-41

### บทคัดย่อ

ยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเมตรเป็นระบบนำส่งยาที่มักได้รับการศึกษาและพัฒนาเพื่อประยุกต์ใช้สำหรับยาที่ละลายน้ำได้น้อย เนื่องจากขนาดอนุภาคที่เล็กและมีพลังงานอิสระที่พื้นผิวสูงทำให้ยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเมตรมีความไม่คงตัวทางกายภาพ ได้แก่ การตกตะกอน การเกาะกลุ่มกันของอนุภาค การเติบโตของอนุภาค และการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างผลึก ซึ่งสามารถอธิบายได้ด้วยกฎของสโตกส์ ทฤษฎี DLVO และ Ostwald ripening ซึ่งจากความรู้ต่าง ๆ ดังกล่าวนั้น ทำให้สามารถกำหนดแนวทางในการตั้งตำรับและเตรียมยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเมตรให้มีความคงตัวทางกายภาพที่ดี โดยการลดขนาดอนุภาคให้มีขนาดเล็กและมีการกระจายขนาดที่ต่ำ การปรับความหนาแน่นของอนุภาคให้ใกล้เคียงกับของตัวกลาง การเติมสารลดแรงตึงผิวหรือสารเพิ่มความหนืด

**คำสำคัญ:** ยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเมตร, ความคงตัวทางกายภาพ, การตกตะกอน, การเกาะกลุ่มกันของอนุภาค, การเติบโตของอนุภาค, การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างผลึก

### Abstract

Nanosuspension was usually investigated and developed to apply as the delivery system of sparingly water soluble drug. With its very small particle size and high surface free energy, nanosuspension has physical instability such as sedimentation, agglomeration, crystal growth and change of crystalline stage that could be expanded with Stoke's law, DLVO theory and Ostwald ripening. All techniques were used as developing approach to formulate and prepare the high stable nanosuspensions by minimizing the particle size and size distribution, adjusting the density of particle similar to that of medium, and addition of the stabilizer and viscosity inducing agent.

**Keywords:** nanosuspension, physical stability, sedimentation, agglomeration, crystal growth, change of crystalline state

### บทนำ

สารออกฤทธิ์ในทางเภสัชกรรมแบ่งเป็น 4 กลุ่ม ตามระบบทางชีวเภสัชศาสตร์ (Biopharmaceutics classification system; BCS) คือ 1) สารที่มีการละลายน้ำและการซึมผ่านสูง 2) สารที่มีการละลายน้ำต่ำ แต่การซึมผ่านสูง 3) สารที่มีการละลายน้ำสูง แต่การซึมผ่านต่ำ และ 4) สารที่มีการละลายน้ำและการซึมผ่านต่ำ

สารในกลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มสารที่สามารถนำมาใช้ประโยชน์ได้ดี มีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) สูง อย่างไรก็ตามสารที่มีสมบัติดังกล่าวมีเพียงไม่กี่ชนิดเท่านั้น สารในกลุ่มที่ 4 นำมาใช้ได้ยากในการผลิตเพื่อให้ประสิทธิภาพสูงสุดเนื่องจากมีค่าชีวประสิทธิผลที่ต่ำมาก และพัฒนาสูตรตำรับเพื่อให้มีค่าชีวประสิทธิผลเพิ่มขึ้นทำได้ยาก สำหรับสารในกลุ่มที่ 3 มีค่าชีวประสิทธิผลต่ำเนื่องจากค่าการซึมผ่านต่ำแต่ยาบางชนิดต้องการออกฤทธิ์เฉพาะที่ ดังนั้นการซึมผ่านที่ต่ำอาจไม่เป็นอุปสรรคในการนำมาใช้มากนัก อีกทั้งการนำส่งยาบางประเภทสามารถเพิ่มค่าการซึมผ่านของยาได้ เช่น การเติมสารช่วยเพิ่มการซึมผ่าน (penetration enhancer) ในสูตรตำรับหรือการใช้อุปกรณ์พิเศษ เช่น การใช้เข็มขนาดเล็กไมโครเมตร (micro needle) และการใช้กระแสไฟฟ้าในการนำส่งยา (iontophoresis) เป็นต้น และสารในกลุ่มที่ 2 มีค่าการซึมผ่านที่สูงแต่ด้วยการละลายที่ต่ำ ค่าชีวประสิทธิผลของยาในกลุ่มนี้จึงไม่สูงนัก ดังนั้นแนวทางในการ

พัฒนายาในกลุ่มนี้ ให้มีค่าชีวประสิทธิผลสูงขึ้นคือการเพิ่มการละลายของยา<sup>1</sup>

การเพิ่มค่าการละลายของยาสามารถทำได้หลายวิธี เช่น การใช้สารเพิ่มการละลาย (solubilizer) การใช้ตัวทำละลายร่วม (cosolvent) การเตรียมในรูปแบบเกลือ (salt form) หรือ โพรดรัก (prodrug) การเตรียมเป็นสารประกอบเชิงซ้อน (complexation) และการลดขนาดอนุภาค ซึ่งวิธีการลดขนาดอนุภาคเป็นหนึ่งในวิธีที่สามารถทำได้ง่ายและไม่มีผลเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีของตัวยาสำคัญ การลดขนาดอนุภาคสามารถเพิ่มค่าการละลายของอนุภาคเนื่องจากมีพื้นที่ผิวจำเพาะที่สูงขึ้น<sup>2</sup> ในปัจจุบันนี้การเตรียมสูตรตำรับเพื่อเพิ่มค่าการละลายด้วยวิธีการลดขนาดอนุภาคสามารถเตรียมให้มีขนาดเล็กได้ระดับนาโนเมตร โดยสูตรตำรับที่ได้รับความนิยมและไม่ซับซ้อนในการเตรียมคือ ยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเมตร (nanosuspension) ซึ่งเป็นยาแขวนตะกอนที่มีขนาดอนุภาคเล็กกว่า 1,000 นาโนเมตร สามารถเตรียมยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเมตรได้หลายวิธี แบ่งออกเป็น 2 เทคนิค ได้แก่ เทคนิคการลดขนาดอนุภาค (top down technique) เป็นเทคนิคที่ใช้ในการลดขนาดอนุภาคยาแขวนตะกอนโดยการให้แรงต่าง ๆ ในระบบ เพื่อลดขนาดอนุภาคลงในระดับนาโนเมตร<sup>3</sup> เช่น การปั่นผสมด้วยเครื่องปั่นความดันสูง (high-pressure homogenization; HPH) การใช้นาโนเจต (nanospray) การบดด้วยเม็ดบดหรือการบด

แบบเปียก (media millings or wet milling) การบดแบบแห้งร่วมกับสารเพิ่มความคงตัว (dry co-grinding) การลดขนาดด้วยแสงเลเซอร์ (laser fragmentation) ทั้งนี้ การเตรียมยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเมตรด้วยเทคนิคเหล่านี้ ไม่มีการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ในการเตรียม จึงไม่ทำลายสิ่งแวดล้อม<sup>3-5</sup> สำหรับอีกเทคนิคมีหลักการตรงข้ามกับเทคนิคการลดขนาดอนุภาค คือ เทคนิคการเกิดอนุภาค (bottom up technique) เป็นการเตรียมยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเมตรจากสารละลายของตัวยาสำคัญหรือตัวยาสำคัญอยู่ในระดับโมเลกุลแล้วนำมาผ่านกระบวนการทำให้เกิดอนุภาคพร้อมทั้งควบคุมขนาดอนุภาคให้อยู่ในช่วงนาโนเมตร เช่น การตกตะกอนด้วยตัวทำละลาย (antisolvent precipitation), microfluidic reactors, high-gravity controlled precipitation (HGCP), confined liquid impinging jets (CLIJ), multi-inlet vortex mixer (MIVM) เทคโนโลยีตัวทำละลายยิ่งยวด (supercritical fluid; SCF) การตกตะกอนด้วยคลื่นเสียง (sonoprecipitation) นอกจากนี้ ยังมีวิธีการเตรียมยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเมตรโดยเตรียมผ่านระบบอิมัลชันและเปลี่ยนวัฏภาคภายในให้อยู่ในรูปอนุภาคของแข็ง คือ emulsion template technique ซึ่งอาศัยหลักการของเทคนิคการเกิดอนุภาคเช่นเดียวกัน<sup>5,6</sup>

การเตรียมยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเมตรนี้มีผลทำให้สูตรตำรับมีสมบัติพิเศษ 3 ประการ คือ 1) ค่าการละลายอิ่มตัว (saturation solubility) เพิ่มขึ้น เนื่องจากอนุภาคขนาดเล็กมีค่าความดันการละลาย (dissolution pressure) สูงขึ้น 2) ความเร็วการละลาย (dissolution velocity) เพิ่มขึ้น เนื่องจากมีพื้นที่ผิวจำเพาะเพิ่มสูงขึ้นและ 3) เกาะติดเยื่อต่างๆ ได้ดีขึ้น เนื่องจากมีพื้นที่ผิวสัมผัสมากขึ้น

จากสมบัติพิเศษทั้ง 3 ประการดังกล่าว มีผลเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของยาได้<sup>7</sup> ซึ่งยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเมตรนี้ได้รับการศึกษาวิจัยและพัฒนาเพื่อนำส่งยาได้หลายรูปแบบ เช่น ยารับประทาน ยาฉีด ยาตา รวมทั้งการบริหารยาทางปอด อย่างไรก็ตาม ปัจจัยสำคัญในการพัฒนายาแขวนตะกอนขนาดนาโนเมตรนี้ คือความคงตัวของยาแขวนตะกอน เนื่องจากขนาดอนุภาคที่เล็กทำให้พลังงานอิสระที่พื้นผิว (surface free energy) มีค่าสูงมาก จึงเกิดความไม่คงตัวของยาแขวนตะกอนได้ง่าย การศึกษาถึงทฤษฎีและกลไกในการเกิดความไม่คงตัวของยาแขวนตะกอนสามารถใช้เป็นแนวทางในการแก้ปัญหาและเตรียมสูตรตำรับที่มีความคงตัวของยาแขวนตะกอนได้<sup>7</sup>

## ความไม่คงตัวของยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเมตร

ยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเมตรมีความไม่คงตัวของยาแขวนตะกอน เช่นเดียวกับยาแขวนตะกอนทั่วไป แต่แนวทางในการพัฒนาสูตรตำรับเพื่อให้มีความคงตัวของยาแขวนตะกอนอาจแตกต่างกันเล็กน้อย เนื่องจากยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเมตรมีพื้นที่ผิวจำเพาะสูง ทำ

ให้มีค่าพลังงานอิสระที่พื้นผิวสูงกว่ายาแขวนตะกอนทั่วไปมาก ทำให้การเกิดความไม่คงตัวของยาแขวนตะกอนเนื่องมาจากพลังงานอิสระที่พื้นผิวเกิดขึ้นได้มาก และกระบวนการเพิ่มความคงตัวของยาแขวนตะกอนที่ใช้กับยาแขวนตะกอนทั่วไป ไม่เหมาะสมกับการนำมาประยุกต์กับยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเมตรทั้งหมดอีกด้วย ความไม่คงตัวของยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเมตรสามารถแบ่งได้เป็น 4 ชนิด คือ การตกตะกอน (sedimentation) การเกาะกลุ่มกันของอนุภาค (agglomeration) การเติบโตของผลึก (crystal growth) และการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างผลึก (change of crystalline state) ดังรายละเอียดต่อไปนี้

### 1. การตกตะกอน (sedimentation)

การตกตะกอนของอนุภาคเป็นความไม่คงตัวของยาแขวนตะกอนที่สำคัญในยาแขวนตะกอนทุกชนิด เนื่องจากอนุภาคที่แขวนตะกอนอยู่ในตัวกลางจะได้รับอิทธิพลจากแรงดึงดูดของโลกเหนี่ยวนำให้ตกตะกอนลงมา ทฤษฎีที่ได้รับการยอมรับในการอธิบายปัจจัยและกระบวนการตกตะกอนในยาแขวนตะกอน คือ กฎของสโตกส์ (Stoke's law) ดังแสดงในสมการที่ 1<sup>8</sup>

$$v = \frac{2r^2(\rho_1 - \rho_2)g}{9\eta} \quad (1)$$

$v$  : อัตราการตกตะกอน (Sedimentation rate) (ชม./วินาที)

$r$  : รัศมีของอนุภาค (ชม.)

$\rho_1$  : ความหนาแน่นของอนุภาค (ก./ชม.<sup>3</sup>)

$\rho_2$  : ความหนาแน่นของตัวกลาง (ก./ชม.<sup>3</sup>)

$g$  : แรงโน้มถ่วงของโลก (980.7 ชม./วินาที<sup>2</sup>)

$\eta$  : ความหนืดของตัวกลาง (ก./ชม."วินาที)

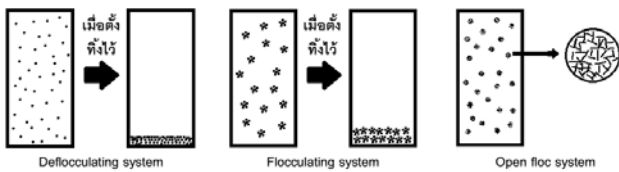
จากกฎของสโตกส์พบว่า อัตราเร็วในการตกตะกอนจะขึ้นกับขนาดอนุภาค ความหนาแน่นของอนุภาค ความหนาแน่นของตัวกลาง และความหนืดของตัวกลาง โดยปัญหาที่พบตามมาหลังจากการตกตะกอนคือเกิดการอัดตัวกันแน่นของอนุภาค (caking) และไม่สามารถเขย่าให้กระจายตัวได้อีกครั้ง ยาแขวนตะกอนในปัจจุบันสามารถแบ่งตามระบบการแขวนตะกอนได้เป็น 3 ประเภท<sup>9</sup> (รูปที่ 1) ดังต่อไปนี้

การแขวนตะกอนแบบแรกคือ flocculating system เป็นระบบที่นิยมเตรียมเพื่อป้องกันการเกิด caking ในยาแขวนตะกอน โดยการเติมสารกระตุ้นการเกาะกลุ่มของอนุภาค (flocculating agent) ทำให้อนุภาคเกาะกลุ่มกันอย่างหลวม ๆ ได้ขนาดอนุภาคที่ใหญ่ขึ้น ระบบนี้เมื่อพิจารณาตามกฎของสโตกส์ พบว่าการเพิ่มขนาดอนุภาคจะมีผลอย่างมากต่อการเพิ่มอัตราการตกตะกอน อย่างไรก็ตามการเกาะกลุ่มกันอย่างหลวม ๆ จะทำให้ตะกอนไม่อัดตัวกันแน่นสามารถเขย่าให้อนุภาคกระจายตัวกลับคืนมาในระบบได้ง่าย แต่การเตรียมระบบเช่นนี้ไม่สามารถประยุกต์ในยาแขวนตะกอน

ขนาดนาโนเมตรได้ เนื่องจากการเพิ่มขึ้นของขนาดอนุภาคจะทำให้ขนาดอนุภาคมีขนาดมากกว่าระดับนาโนเมตร

การแขวนตะกอนแบบที่สองคือ deflocculating system เป็นระบบที่ไม่มีการเติมสารกระตุ้นการเกาะกลุ่มของอนุภาคในสูตรตำรับ ทำให้อนุภาคกระจายตัว ไม่เกาะกลุ่มกัน ระบบนี้เมื่อพิจารณาตามกฎของสโตกส์จะมีอัตราการตกตะกอนที่ต่ำ แต่เมื่อตกตะกอนแล้วมีโอกาสเกิด caking ได้สูง

สำหรับแบบสุดท้ายคือ การแขวนตะกอนแบบ open floc system เป็นระบบยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเมตรแบบใหม่ได้รับการพัฒนาโดย Johnston KP และคณะ โดยการเตรียม bovine serum albumin (BSA) เป็นอนุภาครูปเข็มขนาดนาโนเมตรด้วยเทคนิค thin film freezing (TFF) ด้วยค่า aspect ratio และแรง Van der Waals (VDW) ที่สูงของอนุภาครูปเข็มขนาดนาโนเมตรของ BSA ทำให้อนุภาคเกาะกลุ่มกันเป็นโครงสร้างความพรุนสูงขนาดเล็กแขวนตะกอนในตัวกลาง ซึ่งภายในโครงสร้างความพรุนสูงดังกล่าวสารที่ใช้เป็นตัวกลางสามารถเข้าไปอยู่ภายในโครงสร้างได้ ลดความแตกต่างระหว่างความหนาแน่นของตัวกลางและอนุภาค ทำให้มีความคงตัว



รูปที่ 1 ระบบการแขวนตะกอนของยาแขวนตะกอน

แนวทางการพัฒนาสูตรตำรับยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเมตรให้มีอัตราการตกตะกอนที่ต่ำ โดยพิจารณาจากกฎของสโตกส์สามารถทำได้โดยการลดขนาดอนุภาค การลดความแตกต่างของความหนาแน่นระหว่างอนุภาคกับตัวกลาง เช่น การเตรียมระบบยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเมตรแบบระบบ open floc และเพิ่มความหนืดของตัวกลางโดยการเติมสารเพิ่มความหนืดในสูตรตำรับ

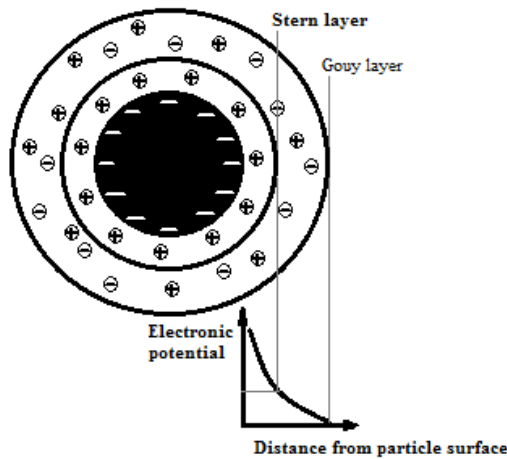
## 2. การเกาะกลุ่มกันของอนุภาค (agglomeration)

เนื่องจากขนาดอนุภาคของยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเมตรมีขนาดเล็ก ทำให้มีพลังงานอิสระที่พื้นผิวสูง ส่งผลให้อนุภาคเกิดความไม่เสถียรและพยายามลดพลังงานดังกล่าวลง โดยการเกาะกลุ่มกันเพื่อลดพื้นที่ผิวจำเพาะ การลดพลังงานอิสระที่พื้นผิวทำได้โดยการเติมสารลดแรงตึงผิวหรือพอลิเมอร์ชนิดต่าง ๆ การป้องกันการเกาะกลุ่มกันของอนุภาคสามารถทำได้ 2 วิธี คือ การใช้แรงผลักรังไฟฟ้า (electrostatic repulsion) และการใช้สารที่มีโครงสร้างขนาดใหญ่ในการขัดขวางการเกาะกลุ่มกันของอนุภาค (steric stabilization)

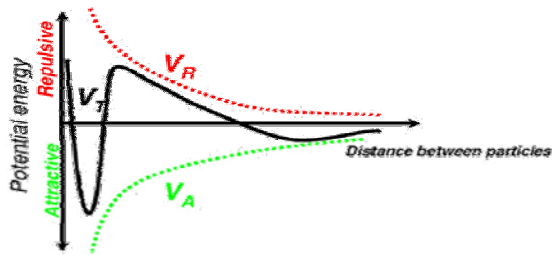
## การใช้แรงผลักรังไฟฟ้า (electrostatic repulsion)<sup>9,10</sup>

กลไกการป้องกันการเกาะกลุ่มกันของอนุภาคโดยอาศัยแรงผลักรังไฟฟ้าสามารถอธิบายได้ด้วยทฤษฎี DLVO (Derjaguin and Landau, Verwey and Overbeek theory; DLVO theory) ซึ่งเป็นการอธิบายถึงแรง 2 ชนิดในทิศทางตรงข้ามกัน คือ 1) แรงดูด (attraction force;  $V_A$ ) เกิดจากแรงแวนเดอร์วาลส์ซึ่งแปรผันตรงกับขนาดอนุภาคและ 2) แรงผลักรัง (repulsion force;  $V_R$ ) เกิดจากแรงทางประจุไฟฟ้าบริเวณพื้นผิว (electronic double layer; EDL) ซึ่งประกอบด้วยชั้นของประจุต่าง ๆ (รูปที่ 2) ดังนี้ 1) ชั้น Stern layer เป็นชั้นของประจุที่มีประจุตรงข้ามกับอนุภาค โดยจะจับกับอนุภาคด้วยแรงผลักรังไฟฟ้าที่แข็งแรง ประจุในชั้นนี้จะเคลื่อนที่ไปกับอนุภาคโดยไม่มีการเคลื่อนไหวของประจุกับตัวกลาง และ 2) ชั้น Gouy layer เป็นชั้นที่เกิดจากการเหนี่ยวนำของประจุอนุภาค เพื่อให้รอบ ๆ อนุภาคมีประจุรวมเป็นศูนย์ หลังจากประจุของอนุภาคถูกสะเทินด้วย Stern layer แล้ว ประจุที่เหลืออยู่จะเหนี่ยวนำให้ประจุต่าง ๆ ในตัวกลางมาล้อมรอบอนุภาคเพื่อลดแรงผลักรังไฟฟ้าให้เป็นศูนย์ จะได้มีความเสถียรมากขึ้น

ทฤษฎี DLVO เป็นการอธิบายความสัมพันธ์ระหว่างระยะห่างของอนุภาคกับแรงรวม ( $V_T$ ) ของแรงดูดและแรงผลักรัง ดังแสดงในรูปที่ 3 จากความสัมพันธ์ดังกล่าว การเตรียมยาแขวนตะกอนทั่วไปนิยมเตรียมให้เกิดแรงรวมต่ำสุดทางไฟฟ้าครั้งที่สอง (secondary minimum) ที่แรงรวมนี้จะทำให้เกิดการเกาะกลุ่มกันอย่างหลวม ๆ เป็นระบบ flocculate ดังที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น ทำให้มีความคงตัวที่ดี แม้การเตรียมให้เกิดแรงรวมสูงสุดทางไฟฟ้า (primary maximum) เพื่อป้องกันการเกาะกลุ่มกันของอนุภาคจะสามารถเตรียมได้ในยาแขวนตะกอนทั่วไป แต่ไม่เป็นที่นิยมเนื่องจากยาแขวนตะกอนทั่วไปมักจะมีแนวทางในการป้องกันการเกิด caking โดยการเตรียมเป็นระบบ flocculate มากกว่า สำหรับยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเมตร การเตรียมเป็นระบบ flocculate ไม่ใช่ทางเลือกที่ดี ดังนั้นสำหรับยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเมตรควรเตรียมให้เกิดแรงรวมสูงสุดทางไฟฟ้าเพื่อป้องกันการเกาะกลุ่มกันของอนุภาค โดยแรงผลักรังไฟฟ้าสามารถประเมินได้จากค่า zeta potential ซึ่งเป็นพารามิเตอร์ที่อนุมาณถึงประจุที่พื้นผิวของอนุภาค โดยค่า zeta potential ที่เหมาะสมสำหรับยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเมตร คือมากกว่าหรือเท่ากับ  $\pm 30$  mV ซึ่งสามารถปรับค่า zeta potential ได้โดยการเปลี่ยนชนิดและปริมาณของสารลดแรงตึงผิวหรือพอลิเมอร์ที่ใช้ เช่น การทดลองของ Singh และคณะเตรียมยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเมตรของยา glyburide โดยใช้สารลดแรงตึงผิวคือ sodium lauryl sulfate (SLS) ซึ่งเป็นสารลดแรงตึงผิวที่มีประจุลบ (anionic surfactant) และใช้พอลิเมอร์คือ hydroxylpropyl methylcellulose (HPMC) ซึ่งไม่มีประจุ การเพิ่มปริมาณของ SLS มีผลทำให้ค่าประจุที่พื้นผิวของอนุภาคเป็นลบมากขึ้น แต่การเพิ่มปริมาณของ HPMC มีผลทำให้ค่าประจุที่พื้นผิวของอนุภาคเป็นลบน้อยลง<sup>11</sup>



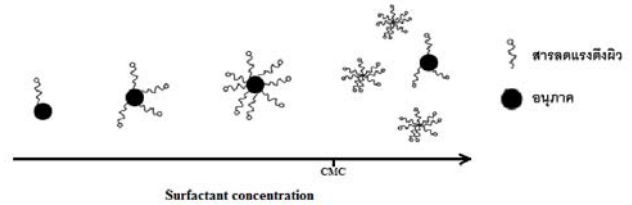
รูปที่ 2 Electronic Double Layer (EDL)



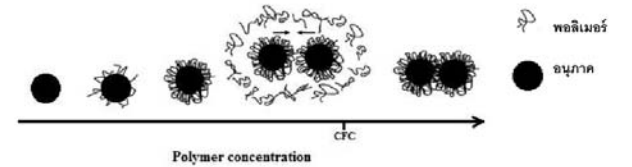
รูปที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างระยะทางระหว่างอนุภาคกับแรงผลัทางไฟฟ้าตามทฤษฎี DLVO

**การใช้สารที่มีโครงสร้างขนาดใหญ่ในการขัดขวางการเกาะกลุ่มกันของอนุภาค (Steric stabilization)**

นอกจากการใช้แรงผลัทางไฟฟ้าในการป้องกันการเกาะกลุ่มกันของอนุภาคแล้ว ยังสามารถใช้พอลิเมอร์หรือสารลดแรงตึงผิวที่มีโครงสร้างขนาดใหญ่ขัดขวางการเกาะกลุ่มกันของอนุภาคได้ ซึ่งประสิทธิภาพของกลไกนี้จะขึ้นกับปริมาณสารที่เกาะกับผิวอนุภาคว่ามีมากน้อยเพียงใดโดยขึ้นกับปริมาณสารที่ใช้ในสูตรตำรับ หากสารที่เลือกใช้เป็นสารลดแรงตึงผิว ปริมาณสารที่เกาะกับผิวอนุภาคจะเพิ่มขึ้นตามความเข้มข้นของสารลดแรงตึงผิวที่ใช้ จนกระทั่งที่ความเข้มข้นสูงกว่าค่าความเข้มข้นวิกฤตในการเกิดไมเซลล์ (critical micelles concentration; CMC) ปริมาณสารที่เกาะกับผิวอนุภาคจะลดลง เนื่องจากสารลดแรงตึงผิวจะเกาะกลุ่มกันเป็นไมเซลล์และสำหรับกรณีของการเลือกใช้พอลิเมอร์เป็นสารเพิ่มความคงตัว ประสิทธิภาพในการป้องกันการเกาะกลุ่มกันของอนุภาคจะเพิ่มขึ้นตามปริมาณพอลิเมอร์ที่ใช้ จนกระทั่งความเข้มข้นของพอลิเมอร์สูงกว่าค่าความเข้มข้นวิกฤตในการเกาะกลุ่มกันอย่างหลวม ๆ (critical flocculating concentration; CFC) จะเกิดแรงออสโมติกเหนี่ยวนำให้เกิดการเกาะกลุ่มกันของอนุภาคดังแสดงในรูปที่ 4 และ 5 ตามลำดับ<sup>10</sup>



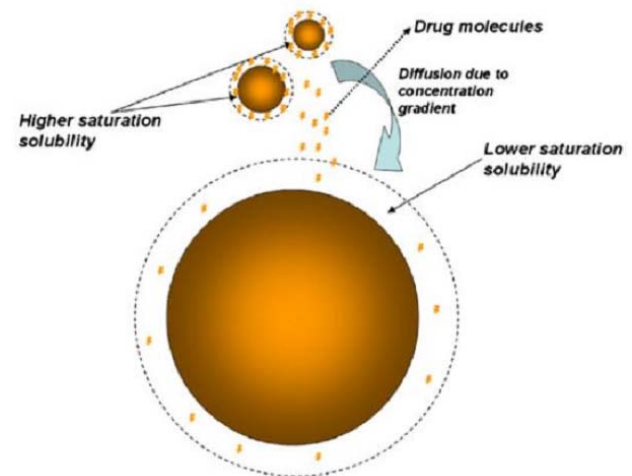
รูปที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของสารลดแรงตึงผิวกับปริมาณสารลดแรงตึงผิวที่เกาะกับผิวอนุภาค



รูปที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของพอลิเมอร์กับปริมาณพอลิเมอร์ที่เกาะกับผิวอนุภาค

**3. การเติบโตของผลึก (crystal growth)**

การเติบโตของอนุภาคหรือเรียกว่า Ostwald ripening เป็นการเติบโตของอนุภาค โดยเกิดจากการเคลื่อนย้ายมวลสารจากอนุภาคขนาดเล็กไปยังอนุภาคขนาดใหญ่ โดยอนุภาคที่มีขนาดเล็กมีความเข้มข้นของสารที่พื้นผิวอนุภาคสูงกว่าอนุภาคขนาดใหญ่ จึงเกิดการแพร่ของโมเลกุลสารจากพื้นผิวที่มีความเข้มข้นมากไปยังพื้นผิวที่มีความเข้มข้นน้อย (รูปที่ 6) ส่งผลให้อนุภาคมีขนาดใหญ่ขึ้นและมีการกระจายขนาดมากขึ้น (particle size distribution)<sup>9</sup>



รูปที่ 6 การเกิด Ostwald ripening

อัตราการเกิด Ostwald ripening สามารถคำนวณได้จากสมการที่ 2<sup>12</sup> โดยค่านี้ขึ้นกับสัมประสิทธิ์การแพร่ของโมเลกุลสาร ค่าการละลายของอนุภาคในตัวกลาง ค่า molar volume ของอนุภาค แรงตึงระหว่างผิวของอนุภาค และอุณหภูมิ การลดขนาด

อนุภาคลงในขนาดนาโนเมตร จะส่งผลให้ค่าการละลายของอนุภาคในตัวกลางเพิ่มสูงขึ้น ทำให้ยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเกิด Ostwald ripening ได้เร็วกว่ายาแขวนตะกอนทั่วไป

$$k = \frac{64DC_{\infty}V_m\gamma}{9RT} \quad (2)$$

$k$  : อัตราการเกิด Ostwald ripening (ripening rate)

$D$  : สัมประสิทธิ์การแพร่ของโมเลกุลสาร (translational diffusion coefficient of the dissolved solute molecules)

$C_{\infty}$  : ค่าการละลายของอนุภาคในตัวกลาง (bulk solubility)

$V_m$  : Molar volume ของอนุภาค

$\gamma$  : แรงตึงระหว่างผิวของอนุภาค (Interfacial tension)

$R$  : ค่าคงที่ของแก๊ส (gas constant)

$T$  : อุณหภูมิ ( $^{\circ}\text{K}$ )

ในพจน์ของอุณหภูมิ จากสมการที่ 2 พบว่าการเพิ่มอุณหภูมิ น่าจะมีผลลดอัตราการเกิด Ostwald ripening แต่การเพิ่มอุณหภูมียังมีผลเพิ่มค่าการละลายของสาร ( $C_{\infty}$ ) และสัมประสิทธิ์การแพร่ของโมเลกุลสาร ( $D$ ) ด้วย การเพิ่มอุณหภูมิจึงมีผลเพิ่มอัตราการเกิด Ostwald ripening ได้ในที่สุด ดังนั้นแนวทางในการพัฒนาสูตรตำรับยาแขวนตะกอนนาโนให้เกิด Ostwald ripening น้อยที่สุดสามารถทำได้โดยการลดการกระจายขนาดอนุภาค และเพิ่มความหนืดในสูตรตำรับเพื่อกีดขวางการแพร่ของโมเลกุลสาร

#### 4. การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างผลึก (change of crystalline state)

ยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเมตรมีกระบวนการเตรียมที่แตกต่างจากยาแขวนตะกอนทั่วไป โดยสามารถแบ่งได้เป็น 2 เทคนิค คือ เทคนิคการลดขนาดอนุภาค ซึ่งเป็นการใช้แรงเชิงกลมีพลังงานค่อนข้างสูง อาจส่งผลต่อโครงสร้างผลึกของตัวยาได้ และเทคนิคการเกิดอนุภาคซึ่งเกิดการตกตะกอนของตัวยาในตัวกลางต่าง ๆ ซึ่งสามารถพบการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างผลึกได้เช่นกัน การเตรียมยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเมตรจึงต้องพิจารณาถึงการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างผลึกของตัวยาด้วย ซึ่งการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างผลึกจะส่งผลต่อสมบัติของตัวยาสำคัญโดยตรง อาจก่อให้เกิดปัญหาตามมาได้ นอกจากนี้ ยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเมตรมีค่าการละลายที่สูงตั้งที่กล่าวมาข้างต้น การเกิดการตกตะกอนกลับ (recrystallization) บริเวณพื้นผิวของอนุภาคเองก็อาจมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างผลึกได้เช่นกัน การศึกษาการเตรียมยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเมตรของยา hydrocortisone โดย Ali และคณะ ด้วยวิธีการตกตะกอนด้วยตัวต้านการละลาย (antisolvent precipitation) พบว่าอนุภาคที่ได้จากการเตรียมแสดงสมบัติเป็นแบบอสัณฐาน (amorphous form) ส่งผลให้เกิด Ostwald ripening ได้มากกว่าการเตรียมด้วยการบดแบบเปียก (wet milling) ซึ่งจะได้อนุภาคที่มีสมบัติเป็นผลึก (crystal

form)<sup>13</sup> และการเตรียมยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเมตรของยา diclofenac โดย Lai และคณะ ด้วยวิธีการปั่นผสมด้วยเครื่องปั่นความดันสูง ตัวยา diclofenac เป็นยาที่มีโครงสร้างผลึกหลายแบบ (polymorphism) จากการทดลองพบว่าอนุภาคที่ได้มีการเปลี่ยนโครงสร้างผลึกจากแบบที่ 2 ไปเป็นแบบที่ 1 ซึ่งตรวจสอบได้จาก x-ray diffractogram ที่เปลี่ยนแปลงไปของอนุภาคยาที่เตรียมด้วยการปั่นผสมด้วยเครื่องปั่นความดันสูง<sup>14</sup>

## สรุป

ยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเมตรเป็นระบบนำส่งยาที่มีอนุภาคขนาดเล็กแขวนตะกอนในของเหลวตัวกลางด้วยขนาดอนุภาคที่มีขนาดเล็กมากทำให้มีพลังงานอิสระที่พื้นผิวสูงทำให้เกิดความไม่คงตัวของกายภาพได้มากกว่ายาแขวนตะกอนทั่วไป ความไม่คงตัวของกายภาพของยาแขวนตะกอนขนาดนาโนสามารถป้องกันหรือลดการเกิดความไม่คงตัวให้น้อยที่สุดได้โดยการลดขนาดอนุภาคให้มีขนาดเล็กปรับความหนาแน่นของอนุภาคให้ใกล้เคียงของตัวกลางเพื่อลดอัตราการตกตะกอนของอนุภาค การใช้สารลดแรงตึงผิวหรือพอลิเมอร์เพื่อลดการเกาะกลุ่มกันของอนุภาค การลดการกระจายขนาดอนุภาคเพื่อลดการเกิด Ostwald ripening และการเพิ่มความหนืดของสูตรตำรับเพื่อลดอัตราการตกตะกอนของอนุภาคและลดการเกิด Ostwald ripening นอกจากนี้กระบวนการเตรียมยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเมตรเองยังมีผลต่อโครงสร้างผลึกของอนุภาคด้วย จึงควรพิจารณาเลือกใช้วิธีการเตรียมที่เหมาะสมและมีการตรวจสอบสมบัติผลึกของสารหลังจากการทดสอบความคงตัวร่วมด้วย

## References

1. Kakran M, Sahoo NG, Li L, Judeh Z, Wang Y, Chong K, Loh L. Fabrication of drug nanoparticles by evaporative precipitation of nanosuspension. *Int J Pharm* 2010;383:285–292.
2. Shegokar R, Müller RH. Nanocrystals: Industrially feasible multifunctional formulation technology for poorly soluble actives. *Int J Pharm* 2010;399:129–139.
3. Verma S, Gokhale R, Burgess DJ. A comparative study of top-down and bottom-up approaches for the preparation of micro/nano-suspensions. *Int J Pharm* 2009;380:216–222.
4. Chingunpituk J. Nanosuspension technology for drug delivery. *Walailak J Sci & Tech* 2007;4:139-153.
5. Chan H, Kwok PCL. Production methods for nanodrug particles using the bottom-up approach. *Adv Drug Deliv Rev* 2011;doi:10.1016/j.addr.2011.03.011.
6. Lakshmi P, Kumar GA. Nano-suspension technology: a review. *Int J Pharm Pharm Sci* 2010;2:35-40.
7. Müller RH, Gohla S, Keck CM. State of the art of nanocrystals – Special features, production, nanotoxicology aspects and intracellular delivery. *Eur J Pharm Biopharm* 2011;78:1–9.
8. Gerbino PP. Remington the science and practice of pharmacy 21th ed. Maryland, USA. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

9. Wu L, Zhang J, Watanabe W. Physical and chemical stability of drug nanoparticles. *Adv Drug Deliver Rev* 2011;63:456–469.
10. Thorat AA, Dalvi SV. Liquid antisolvent precipitation and stabilization of nanoparticles of poorly water soluble drugs in aqueous suspensions: Recent developments and future perspective. *Chem Eng J* 2012;doi: 10.1016/j.cej.2011.12.044.
11. Singh SK, Srinivasan KK, Gowthamarajan K, Singare DS, Prakash D, Gaikwad NB. Investigation of preparation parameters of nanosuspension by top-down media milling to improve the dissolution of poorly water-soluble glyburide. *Eur J Pharm Biopharm* 2011;78: 441-446.
12. Verma S, Kumar S, Gokhale R, Burgess DJ. Physical stability of nanosuspensions: Investigation of the role of stabilizers on Ostwald ripening. *Int J Pharm* 2011;406:145–152.
13. Ali HS, York P, Ali AM, Blagden N. Hydrocortisone nanosuspensions for ophthalmic delivery: A comparative study between microfluidic nanoprecipitation and wet milling. *J Control Rel* 2011;149:175–181.
14. Lai F, Sinico C, Ennas G, Marongiu F, Marongiu G, Fadda AM. Diclofenac nanosuspensions: influence of preparation procedure and crystal form on drug dissolution behaviour. *Int J Pharm* 2009;373: 124–132.

Editorial note

*Manuscript received in original form on November 10, 2012;  
accepted in final form on April 30, 2013*