ปัจจัยสำคัญที่ควรพิจารณาในตำรับยาน้ำแขวนตะกอน
Key Factors to be Considered in Pharmaceutical Suspensions

นิพนธ์ปริทัศน์

Review Article

ฐกร จันทะดี*, จิรายุ เศวตไกรพ, ณัฐดนัย เลิศสุโภชวณิชย์ และ ธวัชชัย แพชะมัด

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร มหาวิทยาลัยศิลปากร อ. เมือง จ. นครปฐม 73000

*** ติดต่อผู้นิพนธ์:** monzllquality@gmail.com

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2560;12(2):91-99.

Takron Jantadee*, Chirayu Savetkairop, Nutdanai Lertsuphovanit, and Thawatchai Phaechamud

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

*** Corresponding author:** monzllquality@gmail.com

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2017;12(2):91-99.

บทคัดย่อ

เภสัชภัณฑ์รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนเป็นยาเตรียมรูปแบบยาน้ำที่อนุภาคยาของแข็งกระจายตัวอย่างสม่ำเสมอในกระสายยาโดยตัวยามีการละลายน้ำที่ต่ำ ในการเตรียมยาน้ำแขวนตะกอนมีสิ่งที่ควรพิจารณาหลายอย่าง โดยจำเป็นต้องทราบสมบัติของตัวยาสำคัญทั้งด้านกายภาพและเคมี เช่น ค่าการละลายและความคงตัวในกระสายยา สารแขวนตะกอนทำหน้าที่เพิ่มความหนืดให้ระบบทำให้ลดอัตราการตกตะกอนของผงยา สำหรับการเลือกความเข้มข้นของสารแขวนตะกอนขึ้นกับความหนืดของยาน้ำแขวนตะกอนที่ต้องการและขนาดหรือความหนาแน่นของอนุภาคผงยาที่ใช้ สำหรับสารก่อฟลอคคูล มีหน้าที่ช่วยทำให้อนุภาคผงยาเกาะกันอย่างหลวม ๆ ซึ่งทำให้ตะกอนที่ตกลงมาไม่จับกันเป็นก้อนแข็งและสามารถกระจายตัวใหม่ได้ สารก่อฟลอคคูลที่นิยมใช้ ได้แก่ อิเล็กโทรไลต์ พอลิเมอร์ และสารลดแรงตึงผิว โดยการเลือกใช้ขึ้นกับสมบัติทางพื้นผิวของตัวยาในตำรับเป็นสำคัญ การเติมพอลิเมอร์เพื่อคลุมพื้นผิวอนุภาคสามารถลดปัญหาการเติบโตของผลึกยาเมื่ออยู่ในรูปยาน้ำแขวนตะกอน ทั้งนี้ยังมีรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนชนิดพิเศษที่มีการเตรียมด้วย ได้แก่ ยาน้ำแขวนตะกอนของอนุภาคหลายหน่วย ยาน้ำแขวนตะกอนเฉพาะคราว และยาน้ำแขวนตะกอนสำหรับฉีด

คำสำคัญ: ยาน้ำแขวนตะกอน, ตำรับ, ปัจจัยสำคัญคำสำคัญ

Abstract

Pharmaceutical suspensions are uniform dispersions of solid drug particles in a vehicle in which the drug has limited aqueous solubility. Many aspects should be considered in suspensions preparation. These include physical and chemical properties of active ingredients such as their solubility and stability in vehicle. Suspending agents increase the viscosity of vehicle and retard the drug particle sedimentation. The used concentration of suspending agent depends on the desired viscosity of suspensions and size or density of drug particles. The flocculating agent initiates the bulk agglomeration of drug particles and minimizes the drug particle sedimentation and subsequent formation of cake; therefore, re-dispersibility is attained. The flocculating agents are electrolytes, polymers or surface active agents depending on the surface property of drug in formulations. The addition of polymer with a goal to cover on surface of drug particle could protect growth of drug crystals in suspensions. Other special suspensions have been prepared such as suspensions of multiparticulate, extemporaneous suspensions and injectable suspensions.

Keywords: pharmaceutical suspension, preparation, key factor

บทนำ

เภสัชภัณฑ์รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนเป็นรูปแบบยาเตรียมชนิดหนึ่งที่มีการผลิตและการนำมาใช้อย่างกว้างขวาง ซึ่งในกระบวนการผลิตมีรายละเอียดที่ต้องพิจารณาอยู่หลายประการ เนื่องจากเป็นระบบที่มีของแข็งกระจายตัวในของเหลวที่เป็นกระสายยา[1] ซึ่งการผลิตเพื่อให้ระบบดังกล่าวมีความคงตัวและมีความน่าใช้ต้องอาศัยความรู้มาประกอบมากพอสมควร ซึ่งในการเลือกตัวยาและสารปรุงแต่งเพื่อให้ได้ยาน้ำแขวนตะกอนที่ดีนั้นจำเป็นต้องพิจารณาถึงปัจจัยต่าง ๆ โดยพิจารณาตามกฎของสโตก (Stokes' law) ดังนี้[2,3]

1. ตัวยาสำคัญ มีความจำเป็นที่ต้องทราบสมบัติของตัวยาสำคัญในด้านกายภาพและเคมี เช่น ความคงตัวในกระสายยา เพื่อสามารถเลือกชนิดของกระสายยาที่เหมาะสม ควรทราบลักษณะพื้นผิวของผงยา เช่นประจุ เนื่องจากมีผลต่อความคงตัวของยาน้ำแขวนตะกอนได้ และใช้เป็นข้อพิจารณาในการเตรียมยาน้ำแขวนตะกอนในรูปดีฟลอคคูล (deflocculated form) หรือรูปฟลอคคูล (flocculated form) นอกจากนี้อนุภาคของตัวยาสำคัญควรมีขนาดที่เหมาะสมโดยเอื้อต่อการให้ประสิทธิภาพในการรักษา และให้ยาน้ำแขวนตะกอนที่ได้มีลักษณะสวยงาม โดยมีเนื้อเนียนละเอียด รวมทั้งมีความคงตัวทางเคมีและกายภาพด้วย ตัวยาสำคัญที่นิยมใช้ในยาน้ำแขวนตะกอนควรมีขนาด 0.5 - 5 ไมครอน ในกรณีที่ตัวยาสำคัญมีขนาดใหญ่เกินไปจะทำให้ผงยาตกตะกอนได้ง่าย ทำให้ยาเตรียมไม่คงตัวและต้องใช้สารแขวนตะกอนจำนวนมาก และถ้าผงยามีขนาดเล็กเกินไป จะทำให้ผงยามีพื้นที่ผิวสูงและส่งผลให้พลังงานอิสระที่พื้นผิวมีค่าสูงด้วย ทำให้ผงยามีแนวโน้มมาจับกันเองเพื่อลดพลังงานอิสระ ซึ่งมักทำให้ผงยาจับตัวเป็นก้อนแข็งและกระจายตัวใหม่ยาก นอกจากนี้ ควรคำนึงถึงความบริสุทธิ์ ค่าคงที่ของการแตกตัว ความหนาแน่น ค่าการละลาย และความคงตัวด้วย

2. สารแขวนตะกอน นิยมใช้สารคอลลอยด์ชนิดชอบน้ำ (hydrophilic colloid) เป็นสารแขวนตะกอนในกระสายยาซึ่งเป็นน้ำ ตัวอย่างสารเหล่านี้เช่น xanthan gum, methylcellulose, carboxymethyl cellulose sodium, acacia, tragacanth, bentonite,

carbopol และ hydroxy propyl methylcellulose (HPMC) สารแขวนตะกอนทำหน้าที่เพิ่มความหนืดให้ระบบ จึงทำให้ลดอัตราการตกตะกอนของผงยาตามกฎของสโตก และทำให้ลักษณะยาน้ำแขวนตะกอนมีลักษณะสวยงาม เนื่องจากปริมาตรการตกตะกอน (sedimentation volume) ใกล้เคียงหรือเท่ากับหนึ่ง สำหรับความเข้มข้นของสารแขวนตะกอนที่ต้องใช้ขึ้นกับความหนืดของยาน้ำแขวนตะกอนที่ต้องการ และขนาดหรือความหนาแน่นของอนุภาคผงยาที่ใช้

3. สารก่อฟลอคคูล (flocculating agent) ช่วยทำให้อนุภาคผงยาอยู่ในรูปเกาะกันอย่างหลวม ๆ ซึ่งมีข้อดี คือทำให้ตะกอนที่ตกลงมาไม่จับกันเป็นก้อนแข็งและสามารถกระจายตัวใหม่ได้ สารก่อฟลอคคูลที่นิยมใช้ ได้แก่

3.1 อิเล็กโทรไลต์ สารนี้มีกลไกคือการลดค่าศักย์ซีตา (zeta potential) ทำให้เกิดแรงระหว่างอนุภาคผงยาได้ และเกิดการจับกันอย่างหลวม ๆ ในการใช้สารนี้ต้องเลือกความเข้มข้นที่เหมาะสม เนื่องจากถ้าใช้มากเกินไปจะเกิดลักษณะการกลับประจุ และตำรับที่ได้จะเป็นชนิดดีฟลอคคูล ซึ่งผงยามักจับเป็นก้อนแข็งได้ง่าย สารอิเล็กโทรไลต์ที่นิยมใช้ ได้แก่ sodium citrate และ aluminium chloride

3.2 พอลิเมอร์ชนิดชอบน้ำ สารเหล่านี้มักมีน้ำหนักโมเลกุลสูง มีสายโซ่โมเลกุลยาว ส่วนของสายโซ่โมเลกุลสามารถดูดซับบนพื้นผิวอนุภาคผงยาและส่วนที่เหลือจะหันออกสู่กระสายยา ดังนั้นจะเกิดสะพานเชื่อมระหว่างกัน ทำให้ผงยาอยู่ในลักษณะเกาะกันอยู่หลวม ๆ

3.3 สารลดแรงตึงผิว (surfactant) สารลดแรงตึงผิวมีทั้งชนิดที่มีประจุและไม่มีประจุบนโครงสร้าง ปกติไม่นิยมใช้สารกลุ่มนี้ในการทำให้เกิดฟลอคคูล

ในการเลือกใช้สารก่อฟลอคคูลในตำรับยาน้ำแขวนตะกอนสำหรับฉีด ควรคำนึงถึงเรื่องความปลอดภัยเป็นสำคัญ โดยเฉพาะกลุ่มสารลดแรงตึงผิว ซึ่งควรคำนึงถึงชนิดและความเข้มข้นที่ใช้

การเกิดฟลอคคูเลชัน (flocculation)

การเตรียมฟลอคคูลของผงยาทำโดยการเติมอิเล็กโทรไลต์ พอลิเมอร์ หรือสารลดแรงตึงผิว นอกจากนี้อาจอาศัยการเติมสารที่เป็นของเหลวที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic liquid) ลงไปจับกับอนุภาคที่ไม่ชอบน้ำของผงยา ทำให้ฟิล์มของเหลวที่เคยถูกจับไว้กับผงยาก่อตัวเป็น liquid bridge ระหว่างอนุภาค ในที่นี้จะกล่าวถึงรายละเอียดผลของอิเล็กโทรไลต์ พอลิเมอร์ และสารลดแรงตึงผิวต่อการเกิดฟลอคคูล ดังนี้

1. อิเล็กโทรไลต์

การเกิดฟลอคคูลด้วยการเติมอิเล็กโทรไลต์ขึ้นกับชนิดของประจุของตัวยาและสารก่อฟลอคคูล ขนาดอนุภาคของผงยา การเติมสารอื่นเป็นสารร่วมในกระสายยา รวมทั้งความเป็นความเป็นกรดด่าง (pH) ของกระสายยา ดังเช่นมีรายงานการเกิดฟลอคคูลจากการลดประจุบนพื้นผิวด้วยไอออนที่มีประจุตรงข้าม[4] จากการศึกษาผลของอิเล็กโทรไลต์ต่อการเกิดฟลอคคูลของ griseofulvin โดยอาศัยค่าศักย์ซีตา ปริมาตรของการตกตะกอน ความสามารถในการกระจายตัวใหม่ และความคงตัว พบว่าขนาดอนุภาคมีผลต่อปริมาณอิเล็กโทรไลต์ที่ใช้ด้วย และพบว่าอิเล็กโทรไลต์ชนิด trivalent มีประสิทธิภาพดีกว่าชนิด divalent และ monovalent ตามลำดับ ซึ่งเป็นไปตามกฎของ Schulze-Hardy[5] การเกาะกลุ่มของยาน้ำแขวนตะกอน magnesium hydroxide ขึ้นกับความเป็นกรดด่างของกระสายยา โดยยาน้ำแขวนตะกอนจะก่อตัวเป็นฟลอคคูลมากที่สุดที่ pH ที่ระบบมีประจุเป็นศูนย์ที่เรียกว่า isoelectric point[6,7] ส่วนการเติมสารกลีเซอรินลงในยาน้ำแขวนตะกอน sulphaguanidine พบว่ากลีเซอรินลดผลของอิเล็กโทรไลต์ในการเป็นสารก่อฟลอคคูล[8] ดังนั้นการเติมสารอื่นเป็นสารร่วมในกระสายยามีผลต่อการเกิดฟลอคคูลด้วย

2. พอลิเมอร์

ปกตินิยมใช้พอลิเมอร์เป็นสารแขวนตะกอน โดยให้ความหนืดเพื่อลดการตกตะกอนของผงยา แต่ยังสามารถใช้พอลิเมอร์ในความเข้มข้นต่ำเพื่อทำหน้าที่เป็นสารก่อฟลอคคูล โดยการดูดซับบนผิวอนุภาค[9] กลไกที่คาดว่าเกิดขึ้นคือกลไกการเกิดสะพานเชื่อม (bridging mechanism) คือพอลิเมอร์ 1 โมเลกุลแทรกและเชื่อมอยู่ระหว่างรอยต่อของอนุภาคมากกว่า 1 อนุภาค การเพิ่มประสิทธิภาพของกลไกนี้คือ โมเลกุลของพอลิเมอร์ควรดูดซับบนอนุภาคผงยาได้มากกว่า 2 ส่วน ลักษณะโมเลกุลพอลิเมอร์ควรมีความแกร่ง (rigid) พอลิเมอร์ควรยืดออกได้ และยาวเพียงพอที่จะดูดซับบนอนุภาคมากกว่า 1 อนุภาค และปริมาณพอลิเมอร์ต้องน้อยกว่าปริมาณที่จะไปห่อหุ้มอนุภาคไว้ ฉะนั้นการเกิดฟลอคคูลด้วยกลไกนี้จะขึ้นกับน้ำหนักโมเลกุลของพอลิเมอร์ที่ใช้ สาร xanthan gum ก็มีสมบัติก่อฟลอคคูลให้กับสารประเภทอนินทรีย์ได้ด้วยกลไกการเกิดสะพานเชื่อม[10]

กลไกอื่นที่เกี่ยวข้องด้วยคือการสะเทินประจุของอนุภาค พอลิเมอร์ชนิดที่มีประจุตรงข้ามกับอนุภาคผงยาจะถูกดูดซับบนผิวอนุภาคผงยาด้วยแรงไฟฟ้าสถิตย์ และยังสะเทินประจุผงยา มีผลลด electrical double layer จึงลดแรงผลักระหว่างประจุและก่อฟลอคคูลขึ้น พบว่าการเกิดฟลอคคูลของ colloidal silica (minusil) โดยใช้ polyamine sulphate ซึ่งมีประจุบวก[11] พบว่าเมื่อเพิ่มปริมาณพอลิเมอร์มากขึ้นจะทำให้อนุภาคมีประจุบวกมากขึ้น ส่วนการใช้พอลิเมอร์ชนิดไม่มีประจุ เช่น polyvinyl pyrrolidone (PVP) มีผลลดการเคลื่อนที่ของอนุภาค ซึ่งผลจะเด่นชัดมากขึ้นเมื่อเพิ่มน้ำหนักโมเลกุลของ polyvinyl pyrrolidone (PVP) การใช้ carboxymethyl cellulose (CMC) และเจลาติน เพื่อควบคุมการเคลื่อนที่ของอนุภาคจะขึ้นกับการไอออไนซ์ของกลุ่มคาร์บอกซิลิก

และอะมิโนบนโมเลกุลพอลิเมอร์[12] การเติมพอลิเมอร์ประจุลบชนิดน้ำหนักโมเลกุลต่ำ คือ sodium polyacrylate/ methacrylate, polyacrylic acid (PAA) และ sodium polyacrylate จะมีผลต่ออนุภาค hematite ที่แขวนตะกอนอยู่ โดยพอลิเมอร์ acrylate จะถูกดูดซับบน hematite ด้วยแรงไฟฟ้าสถิตย์และพันธะไฮโดรเจน พอลิเมอร์ที่มีกลุ่มคาร์บอกซิลิกจะเกิดไอออไนซ์อย่างสมบูรณ์ที่ค่าความเป็นกรดด่างมากกว่า 9 และแสดงค่าศักย์ซีตา -60 mV[13] นอกจากนี้ยังมีพอลิเมอร์ชนิดใหม่ ๆได้ถูกพัฒนาเพื่อใช้เป็นสารก่อฟลอคคูล เช่น poly-glutamic acid ซึ่งผลิตจาก *Bacillus licheniformis* CCRC 12826[14] โคพอลิเมอร์ระหว่าง sodium alginate และ polyacrylamide[15] และเพคติน[16] นอกจากนี้มีการใช้ HPMC ในการเป็นสารก่อฟลอคคูลสำหรับอนุภาคยา ciprofloxacin เพื่อให้ตำรับมีความคงตัวทางกายภาพสูง โดยพบว่าทำให้อนุภาคยามีค่าศักย์ซีตาที่ต่ำและมีปริมาตรการตกตะกอนสูงและผงยากระจายตัวใหม่ได้ง่าย เช่นเดียวกันกับตำรับ ofloxacin ที่ใช้ carbopol 940 เป็นสารก่อฟลอคคูล[17]

3. สารลดแรงตึงผิว

ฟิล์มจากสารลดแรงตึงผิวมีผลควบคุมความคงตัวของยาน้ำแขวนตะกอน สารลดแรงตึงผิวชนิดที่มีประจุจะมีผลต่อประจุผงยา ขณะที่ชนิดที่ไม่มีประจุจะมีผลต่ออนุภาคผงยาเนื่องมาจากแรงทางไฟฟ้าสถิตและความยาวของสายโซ่โมเลกุล ส่วนของโมเลกุลที่มีความชอบน้ำของสารลดแรงตึงผิวมีผลต่อการเกิดฟลอคคูล การใช้ polyoxylated octyl กับตัวยา sulphathiazole และ naphthalene พบว่าการเพิ่มความยาวของสายโซ่ส่วนที่ชอบน้ำจะเพิ่มการเกิดฟลอคคูลสำหรับตัวยา sulphathiazole อย่างไรก็ตามมีผลน้อยต่อ nephthalene[18] ความเข้มข้นของสารลดแรงตึงผิวที่ใช้จะมีผลต่อการเกิดฟลอคคูล เมื่อระบบมีการใช้อิเล็กโทรไลต์ร่วมด้วย กลไกของสารลดแรงตึงผิวต่อการเกิดฟลอคคูลมีดังนี้[19] ก) การดูดซับบนผิวอนุภาคและก่อเป็นสะพานเชื่อมระหว่างผงยา ข) การเกิดปฏิกิริยาเคมีทำให้ผงยาเชื่อมกันด้วยปฏิกิริยาระหว่างไอออนโลหะและสารลดแรงตึงผิว และ ค) ผลต่อประจุของผงยา ซึ่งทำให้อนุภาครวมกันอย่างหลวม ๆ ทำให้กระจายตัวใหม่ได้ง่าย

นอกจากนี้ ยังมีรายงานการเกิดฟลอคคูลจากสารลดอรงตึงผิวในรูปแบบอื่น ๆ อีก ดังนี้ ยาน้ำแขวนตะกอน sulphamerazine, salicylamide และ butamben ซึ่งใช้ polysorbate 20 หรือ 80 เป็นสารช่วยให้ผงยาเปียก พบว่าเมื่อปริมาณ sorbitol ในตำรับสูงจะทำให้เกิดฟลอคคูลขึ้น เนื่องจากเกิดการสูญเสียน้ำจากกลุ่ม polyoxyethylene[20] การเติมสารลดแรงตึงผิว เช่น lauryl amine และ sodium dodecyl sulfonate ในความเข้มข้น 10 - 500 ppm มีสมบัติลดการเกิดการจับเป็นก้อนแข็ง (caking) ของผลึก ammonium perchlorate โดยมีกลไก คือลดการเชื่อมต่อของผลึกสาร[21] การใช้ polysorbate 80 ที่ความเข้มข้นต่ำสามารถช่วยเพิ่มความคงตัวของยาน้ำแขวนตะกอน pyrantel pamoate โดย steric mechanism[22] และมีรายงานการใช้พอลิเมอร์ เช่น HPMC ในการลดแรงตึงผิวและช่วยให้ตำรับยาน้ำแขวนตะกอนของ fluorometholone ซึ่งใช้เป็นยาหยอดตามีความคงตัวโดยผงยากระจายตัวใหม่ได้ง่ายขึ้น[23] สารลดแรงตึงผิวยังมีผลช่วยลดการเกาะติดของผงยาที่แขวนตะกอนกับผนังภาชนะบรรจุของตำรับแอโรซอล[24] และพบว่า microcrystalline cellulose (Avicel PH102) สามารถลดแรงตึงผิวได้[25] เนื่องจากสารบางส่วนที่มีโครงสร้างคล้ายโปรตีนซึ่งมีส่วนที่ชอบน้ำและไม่ชอบน้ำที่ละลายออกมาจากสารดังกล่าว ในบางครั้งการเติมสารลดแรงตึงผิวมีผลรบกวนการเกิดฟลอคคูล เช่น ตำรับยาน้ำแขวนตะกอนสำหรับฉีดชนิดไม่ใช้น้ำเป็นกระสายยา พบว่า tween 80 และ lecithin เกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ cefazolin และทำให้เกิดการสูญเสียสภาพฟลอคคูล (deflocculation) ขึ้น[26]

ปัญหาการเกิดการเติบโตของผลึกยาเมื่ออยู่ในรูปยาน้ำแขวนตะกอน

การเติบโตของผลึก (crystal growth) เกิดเนื่องจากยาส่วนที่ละลายในกระสายยาสามารถเข้ามาสะสมบนผลึกยาเดิม ทำให้ผลึกยามีขนาดใหญ่ขึ้น ปัญหานี้จะเกิดมากขึ้นเมื่อเก็บยาน้ำแขวนตะกอนในสถานที่ที่มีการเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิมาก หรือมีการระเหยของตัวทำละลายออกไป การเติบโตของผลึกจะนำมาซึ่งปัญหาความคงตัวของยาเตรียมเพราะเมื่อผงยาใหญ่มากขึ้น จะมีผลทำให้อัตราการตกตะกอนสูงด้วย และบางครั้งรูปผลึกของสารที่มีเหลี่ยมมุมจะทำให้ผงยามีการขัดกันและส่งผลให้การกระจายตัวของผงยาเกิดได้ยาก มีรายงานการศึกษาเกี่ยวกับการเกิดการเติบโตของผลึกและวิธีลดปัญหาดังกล่าว พบว่าการลดอุณหภูมิมีผลเพิ่มการเติบโตของผลึก paracetamol ซึ่งการเติมสาร povidone เช่น PVP K 30 และ PVP K90 สามารถลดปัญหาดังกล่าว[27] โดยสารพอลิเมอร์นี้จะดูดซับบนผิวผงยาและลดโอกาสที่โมเลกุลยาที่ละลายอยู่จะก่อตัวบนผิวผงยา โดยพอลิเมอร์บนผงยาจะเกิดไฮเดรชั่นและการดูดซับของสารพอลิเมอร์ชนิดที่มีการดูดซับด้วยแรงอ่อน ๆ หรือปานกลางจะมีลักษณะแบบไม่ย้อนกลับเกิดมากขึ้นเมื่อความยาวของสายโซ่โมเลกุลสูงขึ้น ซึ่งจะช่วยป้องกันการก่อตัวบนผิวผงยาได้ดีขึ้นด้วย ตัวอย่างพอลิเมอร์ เช่น sucrose ester มีสมบัติเป็นสารป้องกันการเติบโตของผลึก (crystal growth inhibitor) ของ paracetamol ได้ดีมากกว่าอนุพันธ์ของ sorbitan เล็กน้อยและ *n*-octenylsuccinate starch ที่ความเข้มข้นต่ำสุด (0.1%) มีผลดังกล่าวเท่ากับการใช้ sucrose ester[28] ขณะที่การเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิมีผลเร่งการเติบโตของผลึก[29] เมื่อใช้พอลิเมอร์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงขึ้นจะสามารถยับยั้งได้มากขึ้น เนื่องจากมีชั้นพอลิเมอร์ที่ดูดซับบนพื้นผิวผงยาที่หนากว่า[30] การจัดเรียงตัวของพอลิเมอร์มีผลต่อการยับยั้งการเกิดผลึกได้ โดยการจัดเรียงตัวที่ทำให้มีพื้นที่เปิดว่างจะมีผลให้เกิดผลึกขึ้นได้มากกว่า [31] การเปลี่ยนแปลงรูปผลึกยาสามารถมีผลเปลี่ยนแปลงการละลาย

ของตัวยาและส่งผลต่อการเติบโตของผลึกยาได้ เช่น การเปลี่ยนรูปผลึกของยา carbamazepine จากรูป anhydrous เป็น dihydrate จะมีผลลดการละลายและเพิ่มการเติบโตของผลึก ทั้งนี้เพราะรูปผลึกแรกมีค่าการละลายมากกว่ารูปผลึกหลังถึง 2.4 เท่า[32] จากผลการศึกษาการเปลี่ยนรูปผลึกและลักษณะพหุสัณฐานของยา niclosamide ต่อความคงตัวของยาน้ำแขวนตะกอนที่เตรียมขึ้นจากยานี้ พบว่าความคงตัวขึ้นอยู่กับการเปลี่ยนรูปของผงยาไปอยู่ในรูปที่มีการละลายน้อย[33]

ภายหลังการลดขนาดอนุภาคยา naproxen ในยาน้ำแขวนตะกอนจากขนาด 20-30 ไมครอน เป็น 270 นาโนเมตร สามารถลดการระคายเคืองกระเพาะอาหารเมื่อทดสอบกับหนู (ตำรับนี้เลือกใช้ poloxamer 188 เป็นสารแขวนตะกอน) เนื่องจากการลดขนาดผงยามีผลลดความเข้มข้นเฉพาะที่ของยาและลดระยะเวลาสัมผัสยา[34] จากที่กล่าวมาพบว่าการเติบโตของผลึกและคุณลักษณะรูปผลึกของผงยามีความสำคัญในการตั้งตำรับยาน้ำแขวนตะกอน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการผลิตยาน้ำแขวนตะกอนสำหรับฉีด[35,36] บางครั้งพบว่าชนิดของภาชนะบรรจุมีผลต่อการเกาะกลุ่มของผลึกยา เช่น มักมีการเกาะกลุ่มของยา hydrocortisone และ oxytetracycline hydrochloride มากเมื่อบรรจุในภาชนะแก้วและพบการเกาะกลุ่มน้อยในภาชนะบรรจุที่เป็นอะลูมิเนียม[37]

โดยสรุป สามารถลดหรือป้องกันปัญหาการเติบโตของผลึกได้ดังนี้ 1) เลือกใช้ยาที่มีการกระจายขนาดน้อย 2) เลือกใช้ยาที่เป็นรูปผลึกที่คงตัวซึ่งมักมีการละลายน้อย 3) ไม่ควรบดย่อยด้วยแรงที่มากเกินไป เนื่องจากแรงจากการเสียดสีทำให้เกิดไฟฟ้าสถิตสะสมบนพื้นผิวและมีผลต่อการก่อตัวของผลึก 4) การใช้สารลดแรงตึงผิวเป็นสารทำให้ผงยาเปียกเพื่อแยกพลังงานอิสระที่พื้นผิวผงอนุภาคโดยลดแรงตึงผิวประจันระหว่างของแข็งและกระสายยา 5) ใช้พอลิเมอร์ชนิดไฮโดรคอลลอยด์เป็นสารเคลือบพื้นผิวอนุภาค 6) เพิ่มความหนืดของกระสายยา 7) หลีกเลี่ยงการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ เนื่องจากการเพิ่มอุณหภูมิทำให้ยาละลายมากขึ้นในกระสายยาและเมื่ออุณหภูมิต่ำลงจะทำให้ยาละลายได้น้อยลงและมาก่อบนผลึกเดิมได้มากขึ้น และ 8) หลีกเลี่ยงการเตรียมกระสายยาที่มีสารอื่น เช่น น้ำตาลละลายในความเข้มข้นสูง ซึ่งส่งเสริมให้ยาที่ละลายอยู่โดนแย่งน้ำไปละลายสารนั้นและทำให้โมเลกุลยามาตกผลึกบนผงยาเพิ่มเติม

รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนชนิดพิเศษ

ยาน้ำแขวนตะกอนของอนุภาคหลายหน่วย (suspensions of multiparticulate)

สิ่งที่ท้าทายการพัฒนายาน้ำแขวนตะกอนของอนุภาคหลายหน่วยชนิดออกฤทธิ์นาน คือ การแพร่หรือการปลดปล่อยยาสู่กระสายยาระหว่างการเก็บและการเกิดปฏิกิริยาระหว่างกระสายยาและอนุภาคหลายหน่วย ซึ่งส่งผลต่อสมบัติยาเตรียมที่ได้ โดยมีการศึกษาวิธีการลดปัญหาดังกล่าวดังนี้[38]

1. การเลือกกระสายยาที่ตัวยาละลายได้น้อยที่สุด โดยการทดสอบการละลายของตัวยาสำคัญในกระสายยาต่าง ๆ สำหรับยาที่ละลายน้ำไม่ดีควรเลือกใช้น้ำเป็นกระสายยา และควรเลือกใช้น้ำมันหรือกระสายยาที่ไม่ใช่น้ำสำหรับยาที่ละลายน้ำได้ดี

2. การเตรียมยาให้จับกับเรซินแลกเปลี่ยนอิออน (ion-exchange resin) ใช้ในกรณีตัวยาที่สามารถละลายน้ำได้และมีหมู่ฟังก์ชันที่แตกตัวได้ โดยนำยามาจับบนเรซินแลกเปลี่ยนอิออนซึ่งจะทำให้ยาไม่แพร่ออกสู่กระสายยาที่เป็นน้ำ

3. การเพิ่มแรงดันออสโมติกของกระสายยาจะลดการแพร่ของน้ำเข้าสู่อนุภาคเมื่อเก็บทิ้งไว้ และภายหลังการรับประทานจะเกิดการเจือจางด้วยของเหลวในทางเดินอาหาร ทำให้น้ำซึมผ่านไปละลายยาภายในและทำให้ยาแพร่ออกมาได้

4. การปรับเปลี่ยนความเป็นกรดด่างของกระสายยาโดยเลือกความเป็นกรดด่างที่ยาละลายได้น้อยที่สุด แต่ต้องคำนึงถึงเรื่องความเหมาะสมในเรื่องความคงตัวของยา พอลิเมอร์ สารแขวนตะกอนและสารอื่นในตำรับ

5. การใช้สารเคลือบในการเตรียมอนุภาคหลายหน่วย ที่มีประสิทธิภาพในการควบคุมการแพร่ของยา ยาน้ำแขวนตะกอนของอินโดเมทาซินที่บรรจุในไมโครสเฟียร์ที่เตรียมจาก ethylcellulose และ poly (Ɛ-caprolactone) ในอัตราส่วน 7:3 โดยน้ำหนัก พบว่ามียาน้อยกว่า 0.3% ที่แพร่ออกมาสู่กระสายยาที่เป็นน้ำภายหลังเก็บไว้ 2 สัปดาห์

ในการเตรียมยาน้ำแขวนตะกอนของอนุภาคหลายหน่วย ยังคงอาศัยหลักการของการเตรียมยาน้ำแขวนตะกอนและอาจเติมสารคอลลอยด์เพื่อให้เกิดฟลอคคูล ซึ่งมีข้อดีคือทำให้ยาน้ำแขวนตะกอนมีการกระจายตัวใหม่ได้ง่าย หรืออาจใช้สารอิเล็กโทรไลต์หรือสารลดแรงตึงผิวเพื่อก่อฟลอคคูล ได้ เนื่องจากอาจมีปฏิกิริยาระหว่างสารเคลือบบนผิวเพลเลต (pellet) กับส่วนผสมในกระสายยาของยาน้ำแขวนตะกอน ดังนั้นมีผู้สนใจศึกษาชนิดของพอลิเมอร์ที่ใช้เป็นสารเคลือบที่มีความเหมาะสมกับกระสายยาชนิดต่าง ๆ โดยการเคลือบเพลเลตที่มีตัวยา theophylline ด้วย Aquacoat® หรือ Eudragil^{R} RS 30D® ซึ่งเติมพลาสติไซเซอร์ คือ acetyltributyl citrate (ATBC) หรือ triethyl citrate (TEC) ในความเข้มข้น 20% และกระสายยาที่ใช้แขวนตะกอนเพลเลตที่เคลือบแล้วประกอบด้วย น้ำ สารละลายเกลือแกง สารละลายน้ำตาลทราย sorbitol 70%, polyethylene glycol (PEG) 600, propylene glycol หรือ glycerol จากการศึกษาพบว่าค่าการละลายของตัวยาในสารละลายน้ำตาลทรายจะลดลงเมื่อความเข้มข้นของสารละลายเพิ่มขึ้น จากการศึกษาการปลดปล่อยตัวยาภายหลังการเตรียมและเก็บทิ้งไว้เป็นเวลา 5 วัน พบว่ายามีการปลดปล่อยออกมาเร็วในกระสายยาที่เป็นน้ำ และเร็วมากขึ้นในกระสายยาที่เป็น propylene glycol และ PEG 600 ทั้งนี้เพราะกระสายยาเหล่านี้สามารถละลาย

สารเคลือบได้บางส่วน ขณะที่การใช้ sorbitol 70% และ glycerin มีการปลดปล่อยช้ากว่า เมื่อใช้สารเคลือบเป็น Aquacoat® และใช้ ATBC เป็นพลาสติไซเซอร์ ส่วนการใช้ Eudragil RS 30D® ซึ่งมี TEC เป็นพลาสติไซเซอร์ เป็นสารเคลือบก็ให้ผลคล้ายคลึงกัน และคาดว่ากลไกที่ทำให้เกิดการเคลื่อนที่ของยาจากเพลเลตสู่กระสายยา คือ แรงขับด้วยแรงดันออสโมติก[39] รูปแบบของยาน้ำแขวนตะกอนแบบอนุภาคหลายหน่วย เช่น

ก) ยาน้ำแขวนตะกอนในรูปแบบอนุภาคหลายหน่วยแบบกระจายตัวได้ (suspensions of dispersible multi-particulate)

รูปแบบยาที่ใช้การกระจายตำรับยาก่อนการใช้มีข้อดีคือสามารถให้ยาในขนาดสูงและสามารถใช้ในผู้ป่วยสูงอายุได้ ตัวอย่างรูปแบบนี้ เช่น การนำเพลเลตซึ่งมียาบรรจุอยู่และถูกเคลือบด้วย Eudragit NE30D® ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ไม่ละลายน้ำและสามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยา มาเคลือบทับต่อด้วย acrylic polymer ที่ผสมกับ calcium sulfate dihydrate และเคลือบทับด้วย HPMC และนำเพลเลตที่ได้มาผสมกับผง sodium alginate ซึ่งเมื่อต้องการใช้ยาให้นำส่วนประกอบดังกล่าวมาผสมน้ำและเขย่าหรือผสมเป็นเวลาครึ่งนาที และตั้งทิ้งไว้ 1 นาที และทำการผสมอีกครั้งก่อนรับประทาน สิ่งที่เกิดขึ้นเมื่อมีการผสมกับน้ำคือ เกิดการไฮเดรชั่นของ HPMC และเกิดเป็นเจลรอบเพลเลต ซึ่งช่วยยืดเวลาการปลดปล่อยอิออนของแคลเซียมออกจากชั้นเคลือบ โดยอิออนเหล่านี้จะทำปฏิกิริยากับ sodium alginate ซึ่งอยู่ภายนอกทำให้เกิดเป็นเจลรอบๆ เพลเลตและในกระสายยา เจลที่เกิดขึ้นจะลดโอกาสที่อนุภาคจะตกตะกอน นอกจากนี้เจลเหล่านี้ยังทำให้การกลืนยาง่ายขึ้นเพราะมีความลื่น รูปแบบยาดังกล่าวได้รับการประเมินผลและพบว่าได้รับการยอมรับจากผู้ป่วย[38]

ข) ยาน้ำแขวนตะกอนของไมโครแคปซูล (suspensions of microcapsules) และอื่น ๆ

ไมโครแคปซูลที่บรรจุตัวยาสำคัญสามารถเตรียมด้วยเทคนิคต่าง ๆ นอกจากการนำไมโครแคปซูลเหล่านี้มาบรรจุในแคปซูลหรือตอกอัดเป็นเม็ดแล้ว ยังสามารถนำมาเตรียมให้อยู่ในรูปยาน้ำแขวนตะกอนได้ด้วย ซึ่งมีข้อควรพิจารณาคล้ายคลึงกับยาน้ำแขวนตะกอนของอนุภาคหลายหน่วย ดังที่กล่าวไว้แล้ว (สำหรับอนุภาคหลายหน่วยที่กล่าวในข้างต้นมักอาศัยการเตรียมโดยการเคลือบเพลเลตด้วยพอลิเมอร์) สารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง chlorpheniramine maleate และเรซิน ถูกบรรจุในไมโครแคปซูลซึ่งมีผนังเป็น cellulose acetate butyrate และนำไมโครแคปซูลที่ได้มาเตรียมในรูปยาน้ำแขวนตะกอน ภายหลังการทดสอบการปลดปล่อยตัวยาในสุนัขโดยให้ทางการรับประทาน พบว่าระบบช่วยทำให้ระดับยาคงที่ โดยมีค่าชีวอนุเคราะห์ประมาณ 83%[40, 41] ยาน้ำแขวนตะกอนไมโครแคปซูลที่บรรจุยา theophylline ที่ไมโครแคปซูลเตรียมขึ้นโดยวิธี emulsification solvent evaporation โดยใช้ ethyl cellulose (EC) เป็นผนังไมโครแคปซูล ซึ่งใช้สารในอัตราส่วนของยา:EC เป็น 1:1.4 มีสมบัติทางกายภาพ และความคงตัวที่ยอมรับได้ รวมทั้งยามีการปลดปล่อยยาแบบเนิ่น ทั้งนี้คาดว่าทำให้ไม่เกิดการเพิ่มขึ้นอย่างกะทันหันของระดับยาในเลือด และเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา[42]

สารที่ก่อตัวเป็นสารประกอบเชิงซ้อนชนิดแลกเปลี่ยนอิออนกับยา เช่น chlorpheniramine, diphenhydramine และ pseudo-ephedrine ได้ มักเป็นพวกเรซิน เช่น amberlite ซึ่งมีทั้งชนิด carboxylic acid cation-exchange resin เช่น amberlite CG50 และชนิด sulfonic acid cation-exchange resin (amberlite CG-120) สารประกอบเชิงซ้อนที่ได้ดังกล่าวสามารถนำมาบรรจุในไมโครแคปซูล โดยวิธีการต่าง ๆ เช่น emulsion-solvent evaporation โดยใช้พอลิเมอร์ที่เหมาะสม ตัวอย่างเช่น cellulose acetate butyrate สำหรับวิธีการโดยย่อ คือ กระจายสารประกอบเชิงซ้อนในสารละลายพอลิเมอร์ ซึ่งละลายอยู่ในอะซิโตนและเตรียมเป็นอิมัลชันในพาราฟินเหลวซึ่งมีสารก่ออิมัลชันอยู่ หลังจากนั้นทำการระเหยอะซิโตนออกและล้างไมโครแคปซูลด้วยเฮกเซน นำไมโครแคปซูลที่ได้มาแขวนลอยในกระสายยาที่เป็นน้ำและมี methyl cellulose 1500, guar gum หรือ xanthan gum เป็นสารแขวนตะกอน[40, 41] ปัจจัยที่มีผลต่อการปลดปล่อยยา คือ ชนิดของเรซิน ขนาดของไมโครแคปซูล ชนิดของตัวยา เช่น พบว่าการปลดปล่อยยา chlorpheniramine จากตำรับที่เคลือบและไม่ได้เคลือบ เมื่อใช้ carboxylic acid resin เร็วกว่าการใช้ sulfonic acid resin และการปลดปล่อยยา pseudoephedrine และ diphenhydramine จากไมโครแคปซูลที่เตรียมขึ้นนี้เร็วกว่ายา chlorpheniramine และไมโครแคปซูลที่มีขนาดเล็กมีการปลดปล่อยยาที่เร็วกว่าชนิดที่มีขนาดใหญ่กว่า นอกจากนี้ยา terbutaline ในรูปสารประกอบเชิงซ้อนกับเรซินและเคลือบด้วย Eudragit RS/RL ทำให้ยานี้ออกฤทธิ์นานได้เมื่อนำมาเตรียมเป็นยาน้ำแขวนตะกอน[43]

สารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง bromhexine HCl และ indion 244 ซึ่งเป็น cationic exchange resin ถูกนำมาเคลือบด้วย ethylcellulose ก่อนนำมาแขวนลอยในสารละลาย guar gum ความเข้มข้น 1% พบว่าตำรับยาน้ำแขวนตะกอนที่ได้มีความคงตัวดีโดยมีค่าครึ่งชีวิต 3.94 ปี[44, 45] การเตรียมยาน้ำแขวนตะกอนจากสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างยากับเรซินและเคลือบด้วยชั้นเคลือบยังมีรายงานการจดสิทธิบัตรไว้ด้วย[46] และบางครั้งอาศัยการบรรจุในเมตริกซ์ของพอลิเมอร์ที่กร่อนตัวได้แทนการเคลือบ[47]

นอกจากนี้ อาจใช้การเปลี่ยนแปลงโมเลกุลยาให้มีการละลายน้ำน้อยลงเพื่อลดปัญหาลดขมและผ่านการเตรียมเป็นไมโครแคปซูล เช่น การเปลี่ยนยา diltiazem ให้อยู่ในรูป diltiazem pectate เมื่อนำสารนี้มาบรรจุในไมโครแคปซูลที่มีผนังเป็น cellulose acetate butyrate หรือ poly (epsilon-caprolactone) และนำมาเตรียมเป็นยาน้ำแขวนตะกอน พบว่าการปลดปล่อยยาไม่ขึ้นกับความเป็นกรดด่างและ ionic strength และภายหลังการเก็บ

ไว้หนึ่งสัปดาห์ที่อุณหภูมิห้องมีการเพิ่มการปลดปล่อยยา 8-12%[48] ยา diclofenac sodium ในรูปยาน้ำแขวนตะกอนออกฤทธิ์นานถูกพัฒนาโดยผ่านการเตรียมในรูปไมโครแคปซูลก่อนโดยมีผนังเป็น Eudragit L30D และเคลือบทับด้วย Eudragit RS30D[49] ยาน้ำแขวนตะกอนของไมโครแคปซูลที่บรรจุ bacampicillin HCl มีสมบัติลดรสขมของยาและยังคงมีค่าชีวอนุเคราะห์ที่ดี[50] Shively และ Simonelli (1989)[51] ได้รายงานการเตรียมยาน้ำแขวนตะกอนจากไมโครแคปซูลที่บรรจุ hydrocortisone acetate ไว้เช่นกัน นอกจากนี้ยังมีการเตรียมยาในรูปไมโครสเฟียร์ก่อนนำมาเตรียมเป็นยาน้ำแขวนตะกอนชนิดออกฤทธิ์นาน เช่นยา linopirdine[52], ferrous sulfate[53] และ pseudoephedrine HCl[54] Ramadan และ Tawashi (1990)[55] พบว่าความขรุขระของผิวไมโครสเฟียร์มีผลเพิ่มความหนืดของยาน้ำแขวนตะกอน เนื่องจากการเกิดแรงฝืดภายใน (internal friction) เพราะพื้นที่สัมผัสระหว่างไมโครสเฟียร์และระหว่างไมโครเฟียร์และกระสายยามากขึ้น

มีการเตรียมยาน้ำแขวนตะกอนของนาโนปาร์ติเคิล (nanoparticle) ที่บรรจุวัคซีน เช่น tetanus toxoid เพื่อนำส่งวัคซีนทางจมูกหรือทางการรับประทาน[56] ไมโครแคปซูลที่บรรจุ teverelix ซึ่งคือ gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist ถูกทดลองนำมาเตรียมในรูปยาน้ำแขวนตะกอนและใช้ฉีดเข้าผิวหนัง พบว่ามีการปลดปล่อยยานอกร่าง (*in vitro*) และในร่าง (*in vivo*) ในลักษณะการปลดปล่อยเร็วในช่วงแรกและคงที่ในเวลาต่อมา[57] ยาน้ำแขวนตะกอนซึ่งเตรียมจากนาโนปาร์ติเคิลที่บรรจุยาไว้ (nanosuspension) จะมีลักษณะข่นคล้ายน้ำนม ระบบยาเตรียมนี้มีประโยชน์ในการกลบรสของยาและสามารถควบคุมการปลดปล่อยยา โดยนาโนปาร์ติเคิลที่กระจายตัวในทางเดินอาหารภายหลังการรับประทานจะค่อย ๆ ปลดปล่อยตัวยาหรืออาจถูกดูดซึม[38] นาโนปาร์ติเคิลที่บรรจุยา flurbiprofen ด้วย Eudragit RS100 และ RL100 ถูกนำมาเตรียมในรูป nanosuspension ถูกนำมาศึกษาเพื่อใช้นำส่งยาทางดวงตา พบว่าทำให้ยาออกฤทธิ์นานและให้ระดับยาในน้ำช่องลูกตาหน้า (aqueous humor) ที่สูง[58] ไลโปโซมที่บรรจุ ropiracain ซึ่งเป็นยาชาเฉพาะที่ เมื่อนำมาเตรียมในรูปยาน้ำแขวนตะกอน จะทำให้การขจัดยาออกช้าลง[59] นอกจากนี้ยาน้ำแขวนตะกอนของไลโปโซมที่บรรจุยาบางชนิด เช่น calcitonin เมื่อนำมาเคลือบผิวไลโปโซมด้วย mucoadhesive polymer เช่น carbopol หรือ chitosan มีผลทำให้เกิดการเกาะติดเยื่อเมือกของทางเดินอาหารและเพิ่มการดูดซึมยา[60]

การเตรียมยาน้ำแขวนตะกอนเฉพาะคราว (extemporaneous suspension)

ในบางกรณีอาจจำเป็นต้องเลือกใช้ตัวยาจากยาเม็ดหรือแคปซูลเพื่อใช้เตรียมยาน้ำแขวนตะกอนเฉพาะคราว เพราะตัวยานั้นอาจมีราคาแพงมากและมีปริมาณการใช้น้อย หรือตัวยามีความคงตัวที่ไม่ดีจึงต้องรีบใช้ภายหลังการเตรียมทันที ในการเตรียมยาน้ำแขวนตะกอนเฉพาะคราวยังคงต้องอาศัยหลักการของการเตรียมยาน้ำแขวนตะกอนมาประยุกต์ใช้ ทั้งนี้สิ่งที่ควรพิจารณาในการเตรียมยากลุ่มนี้ ได้แก่ ความคงตัวทางกายภาพและเคมี เป็นสำคัญซึ่งจะเกี่ยวข้องกับระยะเวลาในการเก็บรักษาตำรับ ตัวอย่างรายงานการศึกษาการเตรียมดังกล่าวแสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ตัวอย่างรายการยาที่มีการเตรียมในรูปยาน้ำแขวนตะกอนจากยาเม็ดหรือยาแคปซูลสำหรับใช้ทันที

ตัวยาสำคัญ	*แหล่งตัวยาสำคัญ*	*เอกสารอ้างอิง*
Allopurinol	ยาเม็ด	Alexander และคณะ, 1997[61]
Cefadroxil	ยาผง	Vidal และคณะ, 2008[62]
Folic acid	ยาเม็ด	Gunasekaran และคณะ, 2015[63]
Furosemide	ยาเม็ด	Ali และคณะ, 2016[64]
Levofloxacin	ยาเม็ด	Hoppe และคณะ, 1998[65]
Lorazepam	ยาเม็ด	Lee และคณะ, 2004[66]
Metronidazole	ยาเม็ด	Alexander และคณะ, 1997[67]
Mycophenolate mofetil	ยาแคปซูล	Venkataramanan และคณะ, 1998[68]
Naratriptan HCl	ยาเม็ด	Xu และคณะ, 1998[69]
Omeprazole	ยาแคปซูล	Baniasadi และคณะ, 2012[70]
Phenytoin sodium	ยาแคปซูล	Viriyaroj และคณะ, 2009[71]
Propranolol	ยาเม็ด	Musko และคณะ, 2013[72]
Rifampin	ยาแคปซูล	Baniasadi และคณะ, 2015[73]
Spironolactone	ยาเม็ด	Alexander และคณะ, 1997[74]
Theophylline	ยาเม็ด	Musko และคณะ, 2013[72]
Valacyclovir HCl	ยาเม็ด	Fish และคณะ, 1998[75]

ยาน้ำแขวนตะกอนสำหรับฉีด

ยาน้ำแขวนตะกอนสำหรับฉีด ซึ่งมีน้ำมันเป็นกระสายยา มักมีสมบัติช่วยทำให้ยาออกฤทธิ์นานขึ้น ซึ่งเป็นผลมาจากสมบัติการไม่ชอบน้ำของกระสายยา ซึ่งลดการละลายของยาและยังมีข้อดี คือ ช่วยปกป้องยาจากน้ำ เอ็นไซม์ และอิออน ซึ่งมักมีผลเร่งการสลายตัวของยา น้ำมันถั่วลิสงและน้ำมันงาได้ถูกนำมาใช้ในยาน้ำแขวนตะกอนชนิดฉีดในปี ค.ศ. 1950 เพื่อใช้ในการเตรียมยาน้ำแขวนตะกอน penicillin G procain ซึ่งตำรับจะถูกเหนี่ยวนำให้มีลักษณะเป็นเจลด้วยการเติม aluminium monostearate นอกจากนี้ยังมีตัวยาอื่นที่เตรียมในรูปแบบนี้ เช่น somatotropin, corticotropin, luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) และ cyclosporin ในการนำสารออกฤทธิ์ที่เป็นโปรตีนหรือเปปไทด์เหล่านี้มาเตรียมในรูปแบบยาเตรียมนี้มีข้อควรระวัง คือ ยากลุ่มนี้สลายตัวได้ง่ายจากการเปลี่ยนแปลงความเป็นกรดด่าง แรงเฉือนจากการผสม ความร้อน ชนิดของสารทำละลายและเอนไซม์ เป็นต้น ซึ่งถ้าควบคุมเรื่องแรงเฉือนจากการผสม การเปลี่ยนแปลงความเป็นกรดด่างจะช่วยป้องกันยาจากการสลายตัวได้มาก และสามารถหลีกเลี่ยงการสลายตัวโดยการตั้งตำรับเป็นยาน้ำแขวนตะกอนชนิดฉีดที่มีน้ำมันเป็นกระสายยา[76] ยาน้ำแขวนตะกอนของ recombinant human insulin สามารถก่อตัวเป็นก้อนได้ภายหลังการสัมผัสสภาวะเร่ง ซึ่งมีแรงคนผสมและอุณหภูมิสูง[77] ขณะที่ยาฉีดบางชนิดมีลักษณะแขวนตะกอนได้ เนื่องจากการตกตะกอนของตัวยา เช่น Lys^{B28} สำหรับ Pro^{B28}-human insulin (LysPro) มีสมบัติตกตะกอนในสภาวะที่ใช้ในการเตรียม ส่วน insulin

ultralente ซึ่งออกฤทธิ์นาน มีส่วนผสมของ zinc ion, sodium acetate และเกลือแกง ผลึกมีขนาด 20 ± 1 ไมครอน ยาน้ำแขวนตะกอนนี้ให้ค่าชีวอนุเคราะห์ต่าง ๆ ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากการใช้ ultralente human insulin[78]

สรุป

เนื่องจากยาน้ำแขวนตะกอนเป็นเภสัชตำรับที่มีสองเฟสคือของแข็งและของเหลวรวมกันในตำรับ ทำให้มีข้อควรพิจารณาในการตั้งตำรับหรือการเตรียมหลายประการ โดยสารหลักที่ควรได้รับการพิจารณาในตำรับ คือตัวยาสำคัญ สารแขวนตะกอน สารก่อฟลอคคูล สำหรับสารแขวนตะกอนในตำรับมักเป็นพอลิเมอร์ชนิดชอบน้ำกลุ่มไฮโดรคอลลอยด์ ซึ่งประสิทธิภาพในการแขวนตะกอนและทำให้ตำรับมีความคงตัวทางกายภาพขึ้นกับชนิด ประจุ ความเข้มข้น เป็นต้น และในระดับความเข้มข้นต่ำ ๆ พอลิเมอร์เหล่านี้ยังอาจใช้เป็นสารก่อฟลอคคูลได้ด้วย โดยสารก่อฟลอคคูลมีหน้าที่ช่วยให้อนุภาคผงยาเกาะกันอย่างหลวม ๆ และทำให้ตะกอนที่ตกลงมาไม่จับกันเป็นก้อนแข็งและสามารถกระจายตัวใหม่ได้ สารที่สามารถแสดงสมบัติเป็นสารก่อฟลอคคูล ได้ ได้แก่ อิเล็กโทรไลต์ พอลิเมอร์ และสารลดแรงตึงผิว ซึ่งมีกลไกเฉพาะในการทำให้ผงยามาเกาะกลุ่มกันได้ สำหรับปัญหาการเติบโตของผลึกยาเมื่อเก็บไว้เนื่องจากการสะสมของโมเลกุลยาบนพื้นผิวของผงยาเดิมสามารถลดปัญหานี้ได้โดยการคลุมพื้นผิวอนุภาคด้วยพอลิเมอร์ เช่น povidone จากการพัฒนาของเทคโนโลยียังมีการเตรียมรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนชนิดพิเศษ เช่น ยาน้ำแขวนตะกอนของอนุภาคหลายหน่วย ยาน้ำแขวนตะกอนเฉพาะคราว และยาน้ำแขวนตะกอนสำหรับฉีด ดังนั้นความรู้พื้นฐานในการพัฒนาตำรับ และปัจจัยต่าง ๆ ที่ควรคำนึงถึงในการเตรียมยาน้ำแขวนตะกอน จึงเป็นสิ่งที่ควรพิจารณาเสมอในการต่อยอดสู่การพัฒนารูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนแบบใหม่ ๆ

References

1. Kulshreshtha AK, Singh ON, Wall GM. Pharmaceutical suspensions from formulation development to manufacturing. Springer, New York. Dordrecht Heidelberg London, 2010. (DOI10.1007/078-1-4419-1087-5_1)
2. Nielloud F, Marti-Mestres G. Pharmaceutical emulsions and suspensions. New York. Marcel Dekker, Inc., 2000.
3. Niazi SK. Handbook of pharmaceutical manufacturing formulations: liquid product. New York. CRS Press, 2004.
4. Haines BA, Martin AN. Interfacial properties of powdered material; caking in liquid dispersions II. *J Pharm Sci* 1961;50(9):753-756.
5. Matthews BA, Rhodes CT. Use of the Derjaguin, Landau, Verwey, and Overbeek theory to interpret pharmaceutical suspension stability. *J Pharm Sci* 1970;59(4):521-525.
6. Schott H. Electrokinetic studies of magnesium hydroxide. *J Pharm Sci* 1981;80:486-489.
7. Takenaka H, Kawashima Y, Lin SY. Electrophoretic properties of sulphamethoxazole microcapsules and gelatin-acacia coacervates. *J Pharm Sci* 1981;70(3):302-305.
8. Johne RD, Matthews BA, Rhodes CT. Physical stability of sulphaguinidine suspensions. *J Pharm Sci* 1970;59(4):518-520.
9. Hiestand EN. Theory of coarse suspension formulation. *J Pharm Sci* 1964;53:1-18
10. Tempio JS, Zatz JL. Flocculation effect of xanthan gum in pharmaceutical suspensions. *J Pharm Sci* 1980;69:1209-1214.
11. Ries HE, Meyers BL. Flocculation mechanism : charge neutralization and bridging. *Sciences* 1968;160:1449-1450.
12. Kellaway IW, Najib NM. The effect of hydrophilic polymers on the electrophoretic mobility of suspended particles. *Int J Pharm* 1981; 7:285-292.
13. Velamakanni BV, Fuerstenau DW. The effect of the adsorption of polymeric additives on the wet grinding of minerals 1. Mechanisms of suspension stabilization. *Powder Technol* 1993;75:1-9.
14. Shih IL, Van YT, Yeh LC. Production of a biopolymer flocculant from Bacillus licheniformis and its flocculation properties. *Bioresour Technol* 2001;78:267-272.
15. Tripathy T, Pandey SR, Karmakar NC, Bhagat RP, Singh RP. Novel flocculating agent based on sodium alginate and acrylamide. *Eur Polymer J* 1999;35:2057-2072.
16. Yokoi H, Obita T, Hirose J, Hayashi S, Takasaki Y. Flocculation properties of pectin in various suspensions. *Bioresour Technol* 2002; 84:287-290.
17. Sahoo S, Chakraborti CK, Behera PK. Stability predication of polymeric suspensions of some fluoroquinolones. *J Pharm Sci Tech* 2014;3(2): 92-94.
18. Otsuka A, Surrada H, Yonezawa Y. Adsorption of non-ionic surfactant on sulphathiazole and naphthalene and flocculation-deflocculation behavior of these suspension. *J Pharm Sci* 1973;62:751-754.
19. Bondi JV, Schnaare RL, Niebergall PJ, Sugita ET. Effect of adsorbed surfactant on particle-particle interaction in hydrophobic suspensions. *J Pharm Sci* 1973;62(10):1731-1733.
20. Zatz J, Lue RY. Flocculation of suspensions containing nonionic surfactants by sorbitol. *J Pharm Sci* 1987;76(2):157.
21. Chen YL, Chou JY. Selection of anti-caking agent through crystallization. *Powder Technol* 1993;77:1-6.
22. Duro R, Gómez-Amoza JL, Martınez-Pacheco R, Souto C, Concheiro A. Adsorption of polysorbate 80 on pyrantel pamoate: effects on suspension stability. *Int J Pharm* 1998;165:211-216.
23. Yasuwda S, Inada K, Matsuhisa K. Evaluation of opthalmic suspensions using surface tension. *Eur J Pharm Biopharm* 2004;57: 377-382.

24. Vervaet C, Byron PR. Drug-surfactant-propellant interactions in HFA-formulations. *Int J Pharm* 1999;186:13-30.
25. Ardizzone S, Dioguardi FS, Quagliotto P. Microcrystalline cellulose suspensions: effects on the surface tension at the air-water boundary. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp* 2001;176:239-244.
26. Su KS, Quay JF, Campanale KM, Stucky JF. Nonaqueous cephalosporin suspension for parenterol administration. *J Pharm Sci* 1984;73:1602.
27. Ziller KH, Rupprecht H. Control of crystal growth in drug suspensions. *Drug Dev Ind Pharm* 1988;14:2341-2370.
28. Ntawukulilyayo JD, De-Smedt SC, Demeester J, Remon JP. Stabilization of suspensions using sucrose esters and low substituted n-octenylsaccinate starch-xanthan gum associations. *Int J Pharm* 1996;128:73-79.
29. Motawi AM, Mortada SA, El-Khawas F, El-Khodery KA. Crytal growth studies of sulfathiazole aqueous suspensions. *Acta Pharm Technol* 1982;28(3):211-215.
30. Patel DD. Kinetics and mechanisms of crystal growth inhibition of indomethacin by model precipitation inhibitors. Dissertation (Pharmacy). Kentucky, USA. University of Kentucky, 2015: p.47.
31. Schram CJ, Beaudoin SP, Taylor LS. Impact of polymer conformation on the crystal growth inhibition of a poorly water-soluble drug in aqueous solution. *Langmuir* 2014;31:171-179. (DOI: 10.1021/ la503644m)
32. Luhtala S, Kahela P, Kristoffersson E. Effect of benzalkonium chloride on crystal growth and aqueous solubility of carbamazepine. *Acta Pharm Fenn* 1990;99(2):59-67.
33. Van-Tonder EC, De-Villiers MM, Lötter AP, Liebenberg W. Correlation between hydrate formation and the physical instability of suspensions prepared with different niclosamide crystal forms. *Pharm Ind* 1998; 60(8):722-725.
34. Liversidge GG, Conzentino P. Drug particle size reduction for decreasing gastric irritancy and enhancing absorption of naproxen in rats. *Int J Pharm* 1995;125:309-313.
35. Akers MJ, Fites AL, Robison, R.L. Formulation design and development of parenteral suspensions. *Bull-Parenter Drug Assoc* 1987;41:88-96.
36. Fernandez R. Development of a triamcinolone acetonide formation: sterile suspension. *Rev Cubana Farm* 1985;19:27-36.
37. Pietura A, Zakrzewski Z, Katarzynska U. Study on suspension aerosol preparation. 2 Influence of packaging materials on aggregation of particles. *Acta Pol Pharm* 1978;35(1):81-85.
38. Bodmeier R, Paeratakul O. Suspensions and dispersible dosage forms of multiparticulates. In: Ghebre-Sellassie I (ed.). Multiparticulate oral drug delivery. New York. Marcel Dekker, 1994: pp.143-157.
39. Schmidt C, Wesseling M, Bodmeier R. Suspension vehicle effects on the drug release from multiparticulate systems. *Proceed Int'l Symp Control Bioact Mater* 1999;26:996-997.
40. Sprockel OL, Price JC. Evaluation of sustained release aqueous suspensions containing microcapsulated drug-resin complexes. *Drug Dev Ind Pharm* 1989;19(8):1275-1287.
41. Sprockel OL, Price JC, Jennings R, Tackett RL, Hemingway S, Clark B, et al. In vitro/in vivo evaluation of a liquid sustained release dosage form of hlorpheniramine. *Drug Dev Ind Pharm* 1989;15(9):1393-1404.
42. Emma J, Varshosaz J, Amirsadri M, Ahmadi F. Preparation and evaluation of a sustained-release suspension containing theophylline microcapsules. *Afr J Pharm Pharmacol* 2012;6(28):2091-2099.
43. Cuna M, Jato JL, Torres D. Controlled-release liquid suspension based on ion-exchange particles entrapped with acrylic microcapsules. *Int J Pharm* 2000;199:151-158.
44. Ulviya MS. Amrita B. Oral controlled release bromhexine-ion ecxhange resinate suspension formulation. *Indian Drugs* 2000;37(4):185-189.
45. Kelleher WJ, Carpanzano AE. Sustained release drug-resin complexes. 1991, US. Patent 4,996,047.
46. Umemoto M, Kiyotsugu H, Youko M. Prolonged-release liquid type of pharmaceutical preparation comprising drug-resin complex and benzoate preservative. 1994, US Patent 5,368,852.
47. Chang N. Stable suspension formulations of bioerodible polymer matrix microparticles incorporating drug loaded ion exchange resin particles. 1994, US. Patent 5,275,820.
48. Shah KP, Chafetz L. Use of sparingly soluble salts to prepare oral sustained release suspensions. *Int J Pharm* 1994;109:271-281.
49. Ichikawa H, Fukumori Y, Adeyeye CM. Design of prolonged-release microcapsule microcapsules containing diclofenac sodium for oral suspensions and their preparation by the Wurster process. *Int J Pharm* 1997;156:39-48.
50. Sjovall J, Sjogrist R, Huitfeldt B, Nygvist H. Corelation between the bioavailability of microencapsulated bacampicillin hydrochloride in suspension and in vitro microcapsule dissolution. *J Pharm Sci* 1984; 73:141:145.
51. Shively ML, Simonelli AP. Investigation of dual-wavelength spectroscopy for the analysis of dissolved drug in microencapsule suspensions. *Int J Pharm* 1989;50:39-43.
52. Chang RK, Hussain MA. Biodegradable polyester implants and suspension injection for sustained release of a cognitive enhancer. *Pharm Technol* 1996;20:80,82,84.
53. Samanta MK, Udaykumar T, Suresh B. Preparation and evaluation of sustained release preparations of ferrous sulfate. *Indian J Pharm Sci* 1995;57:189-193.
54. Bodmeier R, Chen H, Tyle P, Jarosz P. Pseudoephedrine HCl microsphere formulated into an oral suspension dosage form. *J Cont Rel* 1991;15:65-77.
55. Ramadan MA, Tawashi R. Effect of surface geometry and morphic features on the flow characteristics of microsphere suspensions. *J Pharm Sci* 1990;79:929-933.

56. Jung T. Oral and nasal administration of tetanus toxoid loaded nanoparticles consisting of novel charged biodegradable polyesters for mucosal vaccination. *Proceed Int'l Symp Control Bioact Mater* 1999; 26:347-348.
57. Boutignon F, Touchet H, Moine F, Mallardé D, David S. Sustained release formulation of the GnRH antagonist teverelix: in vivo and in vitro results. *Proceed Int'l Symp Control Bioact Mater* 1999;26:663-664.
58. Pignatello R, Bucolo C, Spedalieri G, Maltese A, Puglisi G. Flurbiprofen-loaded acrylate polymer nanosuspensions for ophthalmic application. *Biomater* 2002;23:3247-3255.
59. Alafandy M, Camu, F. The liposomal encapsulation of ripivacain and its in nitro release. *Proceed. Int'l Symp Control Bioact Mater* 1999; 26:705-706.
60. Takeuchi H, Matsui Y, Yamamoto H, Kawashima Y. Mucoadhesive liposomes coated with chitosan or carbopol for oral administration of peptide drugs. *Proceed Int'l Symp Control Bioact Mater* 1999;26:988-989.
61. Alexander KS, Davar N, Parker GA. Stability of allopurinol suspension compounded from tablets. *Int J Pharm Compound* 1997;1(2):128-131,135-136.
62. Vidal NL, Zubata PD, Simionato LD, Pizzorno MT. Dissolution stability study of cefadroxil extemporaneous suspensions. *Dissol Tech* 2008; 29-36.
63. Gunasekaran H, Jusoh N, Saridin NH. The stability of folic acid suspension. *Int J Sci Res Pub* 2015;5(8):1-9.
64. Ali H, Saad R, Ahmed A, El-Haj B. Extemporaneous furosemide suspensions for pediatrics use prepared from commercially available tablets. *Int J Pharm Pharm Res* 2016; 5(2):116-138.
65. Hoppe HL, Johnson CE, Fontana EM, Meram JM. Stability of levofloxacin in an extemporaneously compound oral liquid. *ASHP Midyear Clinical Meeting* 1998;33:P-248R.
66. Lee W-M, Lugo RA, Rusho WJ, MacKay M, Sweeley J. Chemical stability of extemporaneously prepared lorazepam suspension at two temperatures. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2004;9(4):254-258.
67. Alexander KS, Vangala SS, Dollimore D. The formulation development and stability of metronidazole suspension. *Int J Pharm Compound* 1997;1(3):200–205.
68. Venkataramanan R, McCombs JR, Zuckerman S, McGhee B, Pisupati J, Dice JE. Stability of mycophenolate mofetil as an extemporaneous suspension. *Ann Pharmacother* 1998;32:755-757.
69. Xu QA, Zhang YP, Trissel LA, Fox JL. Stability of naratriptan hydrochloride in extemporaneously prepared oral suspensions. *ASHP Midyear Clinical Meeting* 1998;33:P-328R.
70. Baniasadi S, Kobarfard F, Fahimi F. Extemporaneous preparation and stability assessment of omeprazole suspension in a teaching hospital. *Int J Pharm Tech Pract* 2012;3(4):418-421.
71. Viriyaroj A, Klapachan S, Phanpleewan C, Viriyaroj V, Sornchaithawatwong C, Wiranidchapong C. Physicochemical and microbiological stability of phenytoin sodium extemporaneous suspension. *Thai Pharm Health Sci J* 2009;4(4):463-470.
72. Musko M, Sznitowska M. Stability of extemporaneous pediatric oral liquids compound from tablets and drug substance: case of propranolol and theophylline. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Res* 2013;70(1): 137-145.
73. Baniasadi S, Shahsavari N, Namdar R, Kobarfard F. Stability assessment of isoniazid and rifampin liquid dosage forms in a national referral center for tuberculosis. *Int J Pharm Sci Res* 2015;6(4):706-709.
74. Alexander KS, Vangala SS, White DB, Dollimore D. Formulation development and stability of spironolactone suspension. *Int J Pharm Compound* 1997;1(3):195-199.
75. Fish DN, Vidaurri VA, Deeter R. Stability of valacyclovir oral suspension. *ASHP Midyear Clinical Meeting* 1998;33:P-31E.
76. Lawrence XY, Todd PF, Ron WS, William MM. Preparation, characterization, and in vivo evaluation of an oil suspension of a Borine growth hormone releasing factor analog. *J Pharm Sci* 1996;85:396-401.
77. Shnek DR, Hostettler DL, Bell MA, Olinger JM, Frank BH. Physical stress testing of insulin suspensions and solutions. *J Pharm Sci* 1998; 87:1459-1465.
78. Richards JP, Stickelmeyer MP, Frank BH, et al. Preparation of a microcrystalline suspension formulation of LysB28 ProB259-human insulin with ultralent properties. *J Pharm Sci* 1999;88:861-867.

Editorial note
Manuscript received in original form on January 19, 2017; accepted in final form on May 15, 2017