

**ระบบนำส่งยาที่เกิดอิมัลชัน/ไมโครอิมัลชันเอง
ของยาค่าการละลายน้ำต่ำสำหรับการให้ทางปาก**

**Self Emulsifying/Microemulsifying Drug Delivery Systems of Low Aqueous
Solubility Drug For Oral Administration**

วิชา วิชา คีลาอ่อน

กลุ่มวิชาเภสัชเคมีและเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

อำเภอวารินชำราบ จังหวัดอุบลราชธานี 34190

Email: phwarisi@ubu.ac.th

บทคัดย่อ

ปัญหาของยาที่มีค่าการละลายน้ำต่ำที่เกิดจากการรับประทานคือการดูดซึมในระบบทางเดินอาหาร มีขีดจำกัด ส่งผลให้ยามีชีวประสิทธิผลต่ำ การแก้ไขปัญหาดังกล่าวจึงมีเทคนิคจำนวนมากในการเพิ่มการละลายของยา เช่น การลดขนาด การใช้สารลดแรงตึงผิว โซโคลดิเก็กซ์ทรินและอนุพันธ์ สารช่วยเพิ่มการดูดซึม และการใช้เทคนิคโซลิดิติสเพอซัน ต่อมา มีการนำไขมันมาใช้อย่างแพร่หลายเพื่อเป็นระบบนำส่งยาระบบนำส่งยาละลายน้ำยากที่เกิดจากการรับประทาน ระบบนำส่งยาคืออิมัลชันหรือไมโครอิมัลชันเกิดขึ้นเอง เป็นของเหลวผสมที่ประกอบด้วยน้ำมัน สารลดแรงตึงผิวและตัวทำละลาย สามารถเกิดเป็นอิมัลชันขนาดเล็กหรือไมโครอิมัลชันได้เองเมื่อมีการเคลื่อนที่ของระบบทางเดินอาหารและผสมกับของเหลวในระบบทางเดินอาหาร ระบบนำส่งยาคืออิมัลชันหรือไมโครอิมัลชันเกิดขึ้นเองจึงเหมาะกับยาที่ละลายน้ำยากโดยยาสามารถละลายได้เพิ่มขึ้นในน้ำมันหรือของผสมระหว่างน้ำมันและสารลดแรงตึงผิว ทำให้ยาดูดซึมได้มากขึ้นและเพิ่มชีวประสิทธิผลของยาได้เมื่อให้โดยการรับประทานโดยผ่านหลายกลไก ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบและคุณสมบัติของสภาพแวดล้อมในลำไส้เล็ก กระตุ้นการหลั่งเอนไซม์ไลเปสหรือเอนไซม์จากตับอ่อน มีการขนส่งยาผ่านทางระบบทางเดินอาหารและระบบน้ำเหลือง และยับยั้งการทำงานของพี-ไกลโคโปรตีนทำให้ลดกระบวนการเมตาบอลิซึมของยาได้ อย่างไรก็ตาม ระบบนำส่งยาคืออิมัลชันหรือไมโครอิมัลชันเกิดขึ้นเองเป็นของเหลวซึ่งมีข้อด้อยเมื่อเทียบกับของแข็งคือเรื่องความคงตัวของยาที่ไวต่อออกซิเจนหรือความชื้น ยิ่งไปกว่านั้นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปของระบบนำส่งยาคืออิมัลชันหรือไมโครอิมัลชันเกิดขึ้นเองที่เป็นของเหลวบรรจุในแคปซูลเจลาตินชนิดนิ่ม มีข้อจำกัดในเรื่องการรั่วของผลิตภัณฑ์ยา ต้นทุนในการผลิตสูงเนื่องจากต้องใช้เครื่องมือในการผลิตที่เฉพาะ เพื่อสะดวกในการผลิตในระดับอุตสาหกรรมจึงเตรียมระบบนำส่งยาคืออิมัลชันหรือไมโครอิมัลชันเกิดขึ้นเองให้เป็นของแข็ง ซึ่งเตรียมได้หลายวิธีได้แก่ การดูดซับบนตัวดูดซับที่เป็นของแข็ง ทำให้แห้งโดยวิธีการพ่นให้แห้ง การทำให้แห้งแบบเยือกแข็ง การทำเป็นเพลเลต ดังนั้นการทำให้ระบบนำส่งยาคืออิมัลชันหรือไมโครอิมัลชันเกิดขึ้นเองอยู่ในรูปแบบของแข็งจึงเป็นแนวทางที่มีความเป็นไปได้สูงในการผลิตในระดับอุตสาหกรรม เนื่องจากเป็นวิธีที่มีต้นทุนการผลิตต่ำและยามีความคงตัวมากขึ้น

คำสำคัญ: ระบบนำส่งยาคืออิมัลชันหรือไมโครอิมัลชันเกิดขึ้นเอง การละลาย ชีวประสิทธิผล รูปแบบของแข็งของระบบนำส่งยาคืออิมัลชันหรือไมโครอิมัลชันเกิดขึ้นเอง

Abstract

The drawback of drug display low solubility in water with oral delivery is the limitation in GI absorption, which leads to poor bioavailability. To overcome such problems, various formulation strategies are addressed including size reduction, the use of surfactants, cyclodextrins and derivatives, permeation enhancers and solid dispersion technique. Recently, the increasing in an application of lipid as a carrier for the poorly water soluble drug has been explored for the oral drug delivery. Self emulsifying/microemulsifying drug delivery system is a liquid mixture of oils, surfactants and solvents that has been ability to form fine emulsion or microemulsion upon gentle agitation of gastrointestinal movement following dilution with the GI fluid. This renders SEDDS/SMEDDS a good candidate for hydrophobic drugs with increasing solubility in oils or oil/surfactant mixture. As such, SEDDS/SMEDDS enhance drug absorption and bioavailability after oral administration via many mechanisms. The investigated mechanisms are the alteration of the composition and character of the intestinal milieu, the stimulation of lipase/pancreases secretion, the mobilization of intestinal lymphatic drug transport and the inhibition of P-glycoprotein function resulting in the reduction of drug metabolism. However, SEDDS/SMEDDS is a liquid mixture which has the disadvantage in comparison with the solid e.g. stability concerns with compounds susceptible to oxygen or moisture. Additionally, the finished product of liquid SEDDS/SMEDDS contained in the soft gelatin capsules that the limitations include the leakage of drug product, the higher manufacturing cost regarding the requirements of specialized manufacturing equipments. To facilitate the manufacturing production, solid self emulsifying/microemulsifying drug delivery (solid SEDDS/SMEDDS) systems are explored. Many approaches for preparing solid SEDDS/SMEDDS are demonstrated such as the adsorption on solid carrier, spray drying, freeze drying and pelletization. Therefore, the solid SEDDS/SMEDDS is a potential approach for the manufacture regarding the low production costs and increasing drug stability.

Keywords: self emulsifying/microemulsifying drug delivery system; dissolution, bioavailability; solid self emulsifying/microemulsifying drug delivery system

บทนำ

ยาที่ให้โดยการรับประทานมักมีปัญหาเรื่อง การดูดซึม โดยเฉพาะยาที่ละลายน้ำยากทำให้ ประสิทธิภาพในการรักษาไม่ดีเท่าที่ควรและการดูดซึม ในระบบทางเดินอาหารมีความแปรปรวนสูง ขึ้นอยู่กับ อาหาร อารมณ์ จิตใจ และภาวะโรคของผู้ป่วย ในกรณี ที่ตัวยาละละลายได้น้อย โดยมากมักมีปัญหาเรื่อง ชีวิตประสิทธิผล การเพิ่มการละลายของยาประเภทนี้จึง เป็นสิ่งสำคัญมาก เทคนิคที่ช่วยเพิ่มการละลายของยา ในรูปแบบยาเตรียมชนิดของแข็งได้แก่ การลดขนาด การใช้ตัวทาละละลายร่วม การเตรียมให้อยู่ในรูปเกล็ด

การใช้สารลดแรงตึงผิว [1, 2] การเกิดสารประกอบ เชนจ์ซ็อนกับไซโคลเด็กซ์ทริน [3] การใช้เทคนิค โซลิดดิสเพอซัน [4] การใช้เทคนิค co-grinding [5] แต่ ละวิธีมีข้อดี ข้อเสียที่แตกต่างกัน เช่น การลดขนาดมัก ก่อให้เกิดปัญหาความไม่คงตัวของตัวยาหรือการ เตรียมให้อยู่ในรูปเกล็ดอาจทำได้ยากในทางปฏิบัติ นอกจากนี้ยาที่อยู่ในรูปเกล็ดมักเกิดปฏิกิริยาย้อนกลับ ทำให้ตัวยาน้อยในรูป free acid หรือ free base ซึ่งทำ ให้ยาดกตะกอนในระบบทางเดินอาหาร การใช้สาร ลดแรงตึงผิว หรือสารประกอบเชนจ์ซ็อน อาจเกิดพิษต่อ ร่างกายได้ [6] ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมาเทคนิคการเพิ่ม

การละลายและชีวประสิทธิผลของยาโดยใช้ไขมัน เป็นที่นิยมอย่างแพร่หลาย [7] ยาตัวแรกที่ใช้เทคนิคนี้ในการผลิต และมีจำหน่ายในท้องตลาดคือ ยา cyclosporine A มีชื่อการค้าว่า Sandimmune® และ Neoral® เป็นยาที่อยู่ในรูปของเหลวบรรจุในแคปซูลเจลาตินชนิดนิ่ม (soft gelatin capsule) [8] เรียกระบบนี้ว่าระบบนำส่งยาชนิดอิมัลชันเกิดขึ้นเอง (Self-emulsifying drug delivery systems, SEDDS) กลไกการเพิ่มชีวประสิทธิผลของยาของระบบนี้มีหลายกลไก เช่นไขมันช่วยกระตุ้นการหลั่งน้ำดีฟอสโฟลิพิดและคอเลสเตอรอลเกิดเป็นไมเซลล์ซึ่งช่วยเพิ่มการละลายของยาในระบบทางเดินอาหาร ไขมันช่วยให้ยาอยู่ในระบบทางเดินอาหารนานขึ้นส่งผลให้เพิ่มเวลาที่ยาถูกดูดซึม นอกจากนี้พบว่า ไขมันและผลผลิตที่ได้จากการย่อย รวมทั้งสารลดแรงตึงผิว มีคุณสมบัติช่วยเพิ่มการซึมผ่านของยาและยับยั้งการทำงานของ P-glycoprotein ทำให้การขจัดยาออกจากลำไส้เล็กลดลง จึงทำให้ยาถูกดูดซึมได้มากขึ้น [9, 10]

ระบบนำส่งยาอิมัลชันชนิดเกิดขึ้นเอง เป็นระบบนำส่งยาที่เป็นของเหลวบรรจุในแคปซูลเจลาตินชนิดนิ่ม หรือกึ่งแข็ง/ของแข็งบรรจุในแคปซูลเจลาตินชนิดแข็ง (hard gelatin capsule) หรือตอกอัดเป็นเม็ด ประกอบด้วยตัวยาสำคัญ ไขมัน สารลดแรงตึงผิว ตัวทำละลายและหรือตัวทำละลายร่วม เมื่อรับประทานยาเตรียมรูปแบบนี้ ระบบทางเดินอาหารมีการ

เคลื่อนไ้วขณะเดียวกันเมื่อรับประทานเตรียมสัมผัสกับของเหลวในทางเดินอาหารจะเกิดเป็นอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (oil in water (o/w) emulsion) เรียกระบบนี้ว่า Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) หรือถ้าเกิดเป็นไมโครอิมัลชัน (microemulsions) เรียก ระบบ นี้ ว่า Self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) [11] ตัวยาที่ละลายน้ำยากจะละลายได้ในหยดน้ำมันขนาดเล็ก และแพร่กระจายอย่างรวดเร็วในระบบทางเดินอาหาร เนื่องจากมีอนุภาคนาโนขนาดเล็กตั้งแต่ 50 nm (SMEDDS) ถึง 200 nm (SEDDS) ทำให้ไม่มีขั้นตอนการละลายซึ่งเป็น rate limiting step ของการดูดซึมยาที่ละลายน้ำยาก ส่งผลให้การดูดซึมยาและชีวประสิทธิผลของยาดีขึ้น [12, 13] นอกจากนี้ทั้ง SEDDS และ SMEDDS สามารถเตรียมได้ง่ายและมีความคงตัวมากกว่าอิมัลชันทั่วไป

ประเภทของระบบนำส่งยาที่มีไขมันเป็นองค์ประกอบ

จำแนกตามจำนวนและชนิดของสารที่มีในสูตรตำรับ [11, 14] แบ่งได้เป็น 4 ประเภท คือ Type I, Type II, Type IIIA, Type IIIB และ Type IV โดยเรียงลำดับความชอบน้ำ (hydrophilicity) จากน้อยไปมาก ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ประเภทของระบบนำส่งยาที่มีไขมันเป็นองค์ประกอบ [7]

ส่วนประกอบ	ความชอบน้ำจากน้อยไปมาก (%)				
	Type I	Type II	Type IIIA	Type IIIB	Type IV
Triglycerides and mixed glycerides	100	40-80	40-80	<20	-
Water insoluble surfactants (HLB < 12)	-	20-60	-	-	0-20
Water soluble surfactants (HLB > 12)	-	-	20-40	20-50	30-80
Hydrophilic cosolvents	-	-	0-40	20-50	0-50

1. ประเภทที่มีไขมันเป็นองค์ประกอบเดียว (Type I) โดยนำยามาละลายหรือกระจายตัวในน้ำมันเพียงชนิดเดียวหรือส่วนผสมของน้ำมันหลายชนิด แล้วบรรจุในแคปซูลเจลาตินชนิดนี้ ระบบนี้เหมาะกับยาที่มีค่าสัมประสิทธิ์การแบ่งภาคระหว่างน้ำมันและน้ำ (oil-water partition coefficient หรือ $\text{LogP}_{o \rightarrow w}$) มากกว่า 4 ยาดูดซึมได้โดยผ่านกระบวนการย่อยไขมันโดยเกลือ น้ำดี phospholipids หรือเอนไซม์ที่ช่วยย่อยไขมันในร่างกายเพื่อช่วยลดแรงตึงผิว ทำให้น้ำมันกระจายตัวในร่างกายได้ง่ายขึ้น ตัวอย่างยาที่มีจำหน่ายในท้องตลาดและน้ำมันที่ใช้ได้แก่ Clomethiazole ใน medium chain triglycerides, Dronabinol ใน sesame oil, Ethyl icosapentate ใน α -tocopherol, Progesterone ใน peanut oil, Testosterone undecanoate ใน oleic acid, Valproic acid ใน corn oil, Valproic acid ใน medium chain triglycerides, Calcitriol ใน fractionated medium chain triglyceride of coconut oil, Calcitriol ใน fractionated medium chain triglyceride ของ palm seed oil, Dutasteride ใน capric/caprylic mono และ diglycerides ขนาดของหยดอิมัลชันที่เกิดขึ้นจากระบบนี้มีขนาดใหญ่ที่สุด

2. ประเภทที่มี 2 องค์ประกอบ (Type II) คือน้ำมันและสารลดแรงตึงผิวชนิดที่ไม่ชอบน้ำ (lipophilic surfactants) ซึ่งทั้ง 2 องค์ประกอบมีสารเพียงชนิดเดียวหรือมากกว่าก็ได้ บรรจุในแคปซูลเจลาตินชนิดนี้ สารลดแรงตึงผิวใช้ในปริมาณ 20-60% ของตำรับสามารถเกิดเป็นอิมัลชันได้เมื่อสัมผัสกับน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร อย่างไรก็ตามระบบนี้ทำให้ได้อิมัลชันที่มีขนาดใหญ่ และการใช้สารลดแรงตึงผิวในปริมาณมากกว่า 50% อาจทำให้เกิด liquid crystalline gel บริเวณที่น้ำและน้ำมันสัมผัสกัน ซึ่งขัดขวางการเกิดอิมัลชันได้ [15] ตัวอย่างยาที่มีจำหน่ายในท้องตลาดรวมทั้งน้ำมันและสารลดแรงตึงผิวที่ใช้ได้แก่ Alfalcidol ใน sesameoil และ α -tocopherol, Menatetrenone ใน propylene glycol esters of fatty acid และ glyceryl monooleate โดยทั่วไปหยดอิมัลชันที่เกิดขึ้นมีขนาดประมาณ 100-250 nm

3. ประเภทที่มี 3 องค์ประกอบ (Type IIIA, IIIB) ได้แก่ น้ำมัน สารลดแรงตึงผิวที่ชอบน้ำและตัวทำละลายร่วม สำหรับชนิด IIIB จะมีปริมาณน้ำมันน้อยลงและมีปริมาณตัวทำละลายร่วมมากขึ้น เกิดเป็นระบบนำส่งยาชนิดอิมัลชันเกิดขึ้นเองได้อย่างรวดเร็วและมีขนาดเล็ก โดยทั่วไปมีขนาดหยดอิมัลชันประมาณ 50-100 nm ตัวอย่างยาที่มีจำหน่ายในท้องตลาด น้ำมัน สารลดแรงตึงผิวและตัวทำละลายร่วมที่ใช้ได้แก่ Amprenavir ใน TPGS, PEG 400 และ propylene glycol, Bexarotene ใน polysorbate 20 และ PEG 400 ระบบนี้เตรียมอยู่ในรูปของเหลวบรรจุในแคปซูลเจลาตินชนิดนี้ มีการพัฒนาเพื่อป้องกันไม่ให้ยาตกตะกอนและเตรียมในรูปกึ่งแข็งหรือของแข็งเพื่อเพิ่มความคงตัวและสามารถบรรจุในแคปซูลเจลาตินชนิดแข็งได้ ตัวอย่างเช่น SEDDS ของยา Ritonavir [16] ซึ่งเป็นตัวยาที่ใช้รักษาโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง โดยมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ protease มีค่าการละลายในน้ำต่ำมากประมาณ 1.0 $\mu\text{g/mL}$ แต่เดิมระบบประกอบด้วย caprylic/capric medium chain triglycerides และ polyoxyl 35 castor oil เป็นวัตถุดิบ น้ำมัน ส่วนสารลดแรงตึงผิวที่ใช้คือ polysorbate 80 เกิดการตกตะกอนของตัวยา Ritonavir เมื่อตั้งทิ้งไว้ ดังนั้นจึงปรับปรุงสูตรตำรับโดยใช้ oleic acid แทนน้ำมัน มี cremophor EL เป็นสารลดแรงตึงผิวและ ethanol เป็นตัวทำละลาย สามารถช่วยแก้ปัญหาการตกตะกอนของตัวยาได้ ต่อมาได้พัฒนาตำรับ Lopinavir และ Ritonavir โดยใช้ oleic acid, cremophor EL และ propylene glycol บรรจุในแคปซูลชนิดอ่อนและต้องเก็บยาไว้ในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2-8 °C ดังนั้นเพื่อความสะดวกในการเก็บรักษา ยาจึงผลิตเป็นยาเม็ดสูตรผสมที่ประกอบด้วย Lopinavir ขนาด 200 mg และ Ritonavir ขนาด 50 mg ใช้สารช่วยทางเภสัชกรรมต่าง ๆ อาทิ sorbitan monolaurate (Span 20) povidone, sodium stearyl fumarate และ silicon dioxide ผลิตโดยกระบวนการ melt extrusion สามารถเก็บยาเม็ดได้ที่อุณหภูมิห้องและผู้ป่วยสะดวกในการบริหารยา

4. ประเภทที่มี 4 องค์ประกอบ (Type IV) ได้แก่ สารลดแรงตึงผิวที่ไม่ชอบน้ำ สารลดแรงตึงผิวที่ชอบน้ำ และตัวทำละลายร่วม โดยไม่มีน้ำมันเป็นองค์ประกอบ เกิดเป็นระบบนำส่งยาอิมัลชันชนิดเกิดขึ้นเองได้อย่างรวดเร็วและอิมัลชันมีขนาดน้อยกว่า 50 nm ตัวอย่างเภสัชภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด ได้แก่ Tipranavir, Clofazimine, Indomethacin farnesil, Isotretinoin, Tretinoin

ข้อควรพิจารณาในการเลือกใช้สารเพื่อเตรียมเป็น SEDDS

ระบบ SEDDS เป็นระบบที่ต้องใช้ชนิดและสัดส่วนขององค์ประกอบของระบบที่เหมาะสมสามารถละลายตัวยาสำคัญได้ดี เกิดอิมัลชันอย่างรวดเร็วเมื่อสัมผัสกับน้ำย่อยในทางเดินอาหาร อิมัลชันมีขนาดเล็ก มีความคงตัวและต้องไม่ทำให้ยาตกตะกอน ดังนั้นในการเลือกสารที่ใช้ในระบบ SEDDS ควรพิจารณาดังนี้

1. คุณสมบัติของตัวยาสำคัญและสารช่วยในตำรับเช่น น้ำมัน สารลดแรงตึงผิว และตัวทำละลายร่วม คุณสมบัติของตัวยาสำคัญเช่น ขีดการละลาย (solubility) ของยาในน้ำมัน ยาที่ละลายน้ำยากสามารถละลายได้ดีในน้ำมันหลายชนิด น้ำมันที่ใช้ในระบบนำส่งยาอิมัลชันชนิดเกิดขึ้นเอง ส่วนใหญ่ประกอบด้วยกรดไขมันที่มีคาร์บอน 6-18 คาร์บอนซึ่งมีสถานะเป็นของเหลว มีความหนืดต่ำ ทำให้ละลายยาได้ดีช่วยเพิ่มการดูดซึมยาผ่านทางระบบนำเหลือง ตัวอย่างกรดไขมันเช่น caproic acid, caprylic acid, capric acid, stearic acid, oleic acid, linoleic acid และ linolenic acid เป็นต้น นิยมใช้น้ำมันที่ได้จากธรรมชาติ เช่น corn oil, olive oil, peanut oil, rapeseed oil, sesame oil, soybean oil, hydrogenated soybean oil, hydrogenated vegetable oils และ medium chain triglycerides ปัจจุบันนิยมน้ำมันชนิดที่มีการปรับเปลี่ยน degree of saturation ทำให้ลดการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน ส่วนสารลดแรงตึงผิว (surfactants) ช่วยให้ยาซึมผ่านเยื่อเซลล์เพิ่มขึ้น นิยมใช้สารลดแรงตึงผิวชนิดที่ไม่มีประจุ (non-ionic surfactant) มีค่า HLB สูงและมีความ

ปลอดภัย เช่น polysorbate 80 (tween 80), polyoxyl 35 castor oil (cremophor EL), polyoxyl hydrogenated 40 castor oil (cremophor RH 40) เป็นต้น การใช้สารลดแรงตึงผิวที่มีค่า HLB สูงเนื่องจากจะทำให้ SEDDS เกิดเป็นอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (o/w) อย่างรวดเร็วเมื่อสัมผัสกับน้ำ และยาละลายได้ในวัตถุประสงค์ของน้ำมันจนกว่าจะถูกดูดซึมและช่วยป้องกันการตกตะกอนของยา ตัวทำละลายร่วม (cosolvents) มีหน้าที่เพิ่มการละลายของตัวยาหรือสารลดแรงตึงผิวในตำรับ ตัวทำละลายร่วมบางชนิดอาจทำหน้าที่เป็นสารลดแรงตึงผิวร่วม (co-surfactants) ด้วย ตัวทำละลายร่วมที่นิยมใช้เช่น propylene glycol (PG), polyethylene glycol 400 (PEG 400) ข้อแตกต่างระหว่างสารลดแรงตึงผิวและสารช่วยลดแรงตึงผิวคือ สารลดแรงตึงผิวประกอบด้วยส่วนที่มีขั้วและไม่มีขั้ว เมื่ออยู่ในของผสมของน้ำและน้ำมัน โมเลกุลของสารลดแรงตึงผิวจะเรียงตัวที่ผิวประจันระหว่างน้ำและน้ำมัน ทำให้น้ำและน้ำมันประสานเข้ากันได้ สามารถเกิดเป็นไมเซลล์ได้ ส่วนสารช่วยลดแรงตึงผิวใช้มากในระบบ SMEDDS [17] โมเลกุลของสารช่วยลดแรงตึงผิวประกอบด้วยส่วนที่ชอบน้ำและชอบน้ำมัน สามารถเรียงตัวที่ผิวประจันระหว่างน้ำและน้ำมันร่วมกับสารลดแรงตึงผิวได้ แต่ไม่สามารถเกิดเป็นไมเซลล์ได้ ตัวอย่างได้แก่ medium chain length alcohol ช่วยลดแรงตึงระหว่างผิวของน้ำและน้ำมัน ขณะเดียวกันจะช่วยเพิ่มการละลายของวัตถุภาคน้ำและน้ำมันเนื่องจากโมเลกุลสามารถแพร่ได้ทั้งสองวัตถุภาค นอกจากนี้ น้ำมันบางชนิดเช่น ethyl esters of fatty acids ทำหน้าที่เป็นสารช่วยลดแรงตึงผิวได้ [18] อย่างไรก็ตามยาที่อยู่ในระบบ SEDDS อาจเกิดความไม่คงตัวทางเคมีได้เนื่องจากระบบมีองค์ประกอบที่เป็นสารลดแรงตึงผิวในปริมาณมาก และสารลดแรงตึงผิวนี้อาจก่อให้เกิดการระคายเคืองกระเพาะอาหารได้ ยิ่งไปกว่านั้นตัวยาก็อาจเกิดการตกตะกอนได้ถ้าระบบมีตัวทำละลายร่วมที่ระเหยได้

2. องค์ประกอบที่เลือกใช้สามารถละลายยาได้ในระบบทางเดินอาหารและเข้ากันได้กับเกลือน้ำดีและ phospholipids ซึ่งช่วยเพิ่มการละลายให้กับยา และ

ควบคุมให้ละลายได้ขณะเกิดการย่อยโดยเอนไซม์จากกระเพาะอาหารและตับอ่อน

3. องค์ประกอบที่เลือกใช้สามารถกระตุ้นการดูดซึมผ่านทางระบบน้ำเหลืองและลดการเกิด efflux metabolism ที่ enterocyte

การประเมินคุณสมบัติ (*in vitro*) ของ SEDDS และ SMEDDS

วิธีที่ใช้ประเมินคุณสมบัติของ SEDDS และ SMEDDS ได้แก่

1. การเกิดเป็นอิมัลชันหรือไม่โครอิมัลชันได้เอง (spontaneity of self emulsification) [19] โดยวัดการเกิดพลังงานอิสระ (free energy) ซึ่งขึ้นกับพลังงานที่ใช้ในการเกิดพื้นผิวใหม่ ดังสมการ

$$\Delta G = \sum_{i=1}^n N_i 4\pi r_i^2 \sigma$$

โดย ΔG คือพลังงานอิสระ N คือจำนวนอนุภาคที่มีรัศมี σ คือ Interfacial energy

เมื่อเวลาผ่านไปพบว่าขนาดของหยดวัตถุภาคภายในจะใหญ่ขึ้นจนเกิดการแยกชั้นของน้ำและน้ำมันเนื่องจากระบบต้องการลดพลังงานอิสระ ซึ่งการเติมสารทำอิมัลชันเพื่อต้องการทำให้เกิดเป็นฟิล์มล้อมรอบหยดวัตถุภาคภายในป้องกันการเกิด coalescence ของอิมัลชันได้ ในกรณีของ SEDDS พลังงานอิสระที่ต้องการเพื่อก่อให้เกิดเป็นอิมัลชันนั้นมีค่าเป็นลบเนื่องจากการเกิดแบบ spontaneous ซึ่งการเกิดลักษณะนี้รวมถึงอัตราการเกิดสามารถประเมินได้ด้วยตาเปล่าหรือใช้เครื่องมือวัดการเปลี่ยนแปลงความขุ่นการสังเกตด้วยตาเปล่าทดลองโดยหยด SEDDS ลงในน้ำที่ทราบปริมาตรแน่นอน คนเบา ๆ ที่อุณหภูมิห้อง SEDDS ควรเกิดเป็นอิมัลชันได้ง่าย เร็ว และได้ขนาดอนุภาคเล็ก สม่าเสมอไม่เกิดการแยกชั้น จึงบันทึกผลว่าเป็นตำรับ SEDDS ที่สามารถเกิดอิมัลชันได้เอง [20] หรือใช้วิธี dispersibility test โดยหยด SEDDS/SMEDDS ประมาณ 1 มิลลิลิตร ใน dissolution apparatus II (paddle) ที่บรรจุน้ำหรือ 0.1

N HCl ปริมาตร 200-500 มิลลิลิตร ควบคุมอุณหภูมิที่ 37 °C มีอัตราการหมุนของใบพัดที่ 50 รอบต่อนาที สังเกตลักษณะอิมัลชันที่เกิดขึ้น โดยมีเกณฑ์การสังเกตว่าเกิดเป็นอิมัลชันหรือไม่และให้คะแนนการเกิดเป็นระดับ A ถึง F ดังนี้ [13], [21]

Grade A - เกิดอิมัลชันขนาดเล็ก (nanoemulsion) อย่างรวดเร็วภายใน 1 นาที มีลักษณะใสหรือสีฟ้าอ่อนๆ

Grade B - เกิดอิมัลชันสีฟ้าขาว

Grade C - เกิดอิมัลชันสีขาวคล้ายน้ำมันภายใน 2 นาที

Grade D - เกิดอิมัลชันสีเทา เวลาในการเกิดมากกว่า 2 นาที

Grade F - เกิดหยดน้ำมันลอยบนผิวหน้าตำรับที่เกิดลักษณะอิมัลชันตาม Grade A และ B สามารถเกิดเป็นอิมัลชันขนาดเล็ก (nanoemulsion) ได้ในระบบทางเดินอาหาร ขณะที่ตำรับที่มีลักษณะตาม Grade C จัดเป็น SEDDS [22] นอกจากนี้สามารถติดตามการเกิดอิมัลชันอย่างต่อเนื่องโดยใช้เครื่อง Nephelometer [21] เพื่อหาเวลาในการเกิดอิมัลชันและหาขนาดของอิมัลชันโดยใช้เทคนิค Photon Correlation Spectroscopy (PCS) โดยการประเมินตำรับ SEDDS ที่ประกอบด้วย Miglyol 840 (MCT) และ Tween 85 สัดส่วนต่าง ๆ พบว่าการใช้ Tween 85 ในสัดส่วน 25-40% ทำให้เกิดอิมัลชันขนาดเล็กอย่างรวดเร็ว

2. ขนาดและการกระจายขนาดของอิมัลชันที่เกิดขึ้น เทคนิคที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายได้แก่ Photon Correlation Spectroscopy (PCS) ซึ่งใช้หลักการกระเจิงของแสง (light scattering) ที่ความเข้ม (intensity) ของแสงที่กระเจิงมีความผันผวนเมื่อแสงชนกับอนุภาคที่มีการเคลื่อนที่แบบ Brownian ขนาดอนุภาควัดได้จากสมการ Stokes-Einstein

$$d(H) = \frac{kT}{3\pi\eta D}$$

โดยที่ $d(H)$ คือ Hydrodynamic diameter
 k คือ Boltzmann's constant

T คือ Absolute temperature

η คือ viscosity

D คือ diffusion coefficient

ขนาดของอนุภาคที่สามารถวัดได้อยู่ในช่วง 3 nm ถึง 3 μ m อย่างไรก็ตามวิธีนี้ไม่เหมาะที่จะใช้วัดอนุภาคขนาดใหญ่ที่เกิดจาก coalescence ของอิมัลชัน [23] อนุภาคขนาดใหญ่ควรวัดด้วยเทคนิค Laser diffraction ซึ่งวัดขนาดอนุภาคได้ในช่วง 0.5 nm ถึง 200 μ m และเป็นเทคนิคที่มีประโยชน์ในการศึกษาการกระจายขนาด (size distribution) ของอิมัลชัน [24]

3. การวัดประจุผิวของอิมัลชัน โดยการวัดค่า Zeta potential ซึ่งเกี่ยวข้องกับแรงผลักระหว่างอนุภาค เพื่อศึกษาความไม่คงตัวของอนุภาคของอิมัลชัน ถ้ามีค่าน้อยแสดงว่าอิมัลชันมีแรงผลักระหว่างอนุภาคน้อย มีแนวโน้มที่หยดอิมัลชันเกิดการเกาะกลุ่มกันแล้วรวมตัวกันจนมีขนาดใหญ่ขึ้นจนเกิดการแยกชั้นในที่สุด

4. ความหนืด เนื่องจากความหนืดของ SEDDS มีผลต่อการบรรจุลงในแคปซูลเจลาตินชนิดนี้ ดังนั้น SEDDS ควรมีความหนืดไม่มากเกินไป [25]

5. การตรวจสอบ Microstructure ใน SEDDS เนื่องจากองค์ประกอบของ SEDDS สามารถเกิด liquid crystal ทำให้ระบบมีความหนืดมากขึ้นและมีผลต่อความยากง่ายของการเกิดอิมัลชันเมื่อสัมผัสกับน้ำหรือของเหลวในร่างกาย ทดสอบโดยใช้ polarized microscope เพื่อพิสูจน์การเกิดขึ้นของ liquid crystal ในระบบ SEDDS [21]

6. รูปร่างของอิมัลชันที่เกิดขึ้นโดยใช้ electron microscopy, Cryo-TEM [26], [27]

7. การทดสอบความคงตัว (Thermodynamic stability testing) มีวัตถุประสงค์เพื่อทดสอบการตกตะกอนของยาในระบบ SEDDS หรือประเมินความเข้ากันได้ของตัวยากับองค์ประกอบต่าง ๆ ในระบบหรือเปลือกแคปซูลที่ใช้บรรจุยา การทดสอบอาจทำได้โดยเก็บที่อุณหภูมิร้อน-เย็นสลับกัน (heating cooling cycle) เช่นเก็บที่อุณหภูมิ 4 °C นาน 48 ชั่วโมงและ

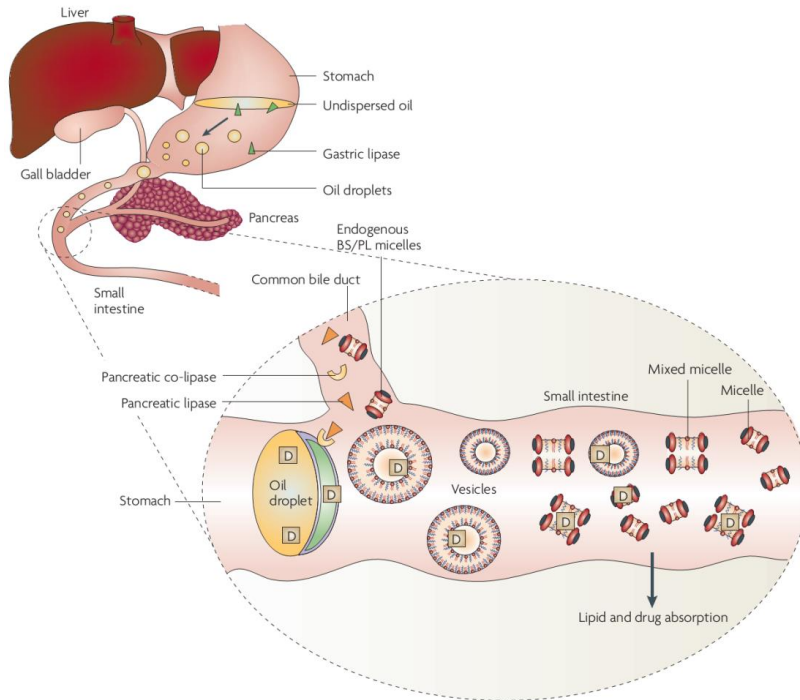
45 °C นาน 48 ชั่วโมง นับเป็น 1 รอบ ทดลอง 6 รอบ ถ้าระบบยังคงตัวอยู่ให้นำมาปั่นเหวี่ยง (centrifuge) ต่อที่ความเร็ว 3500 rpm ที่อุณหภูมิ 21-25 °C ถ้าระบบยังคงตัวอยู่ให้นำมาทดสอบต่อด้วย Freeze thaw cycle โดยเก็บที่อุณหภูมิ -21 °C นาน 48 ชั่วโมง และ 25 °C นาน 48 ชั่วโมง นับเป็น 1 รอบ ทดลอง 3 รอบ ระบบที่คงตัวจะไม่เกิดการแยกชั้นของน้ำมัน [22]

กลไกการเกิดอิมัลชันในระบบทางเดินอาหาร

เมื่อรับประทานอาหารที่มีไขมันหรือยาที่มีไขมันเป็นองค์ประกอบ เอนไซม์ไลเปสจะหลั่งมาจากต่อมน้ำลายและเยื่อบุกระเพาะอาหาร เพื่อย่อย triglyceride (TG) เป็น diglyceride [28] และกรดไขมัน (fatty acid, FA) จากนั้นเกิดเป็นอิมัลชันหยดในกระเพาะอาหาร เมื่อเคลื่อนที่ไปยังลำไส้เล็กส่วนต้นจะเกิดกระบวนการ lipolysis โดยเอนไซม์ไลเปสที่หลั่งจากตับอ่อนและเกลือน้ำดีที่หลังจากถุงน้ำดี เกิดเป็น FA และ monoglycerides (MG) และทำให้ขนาดหยดอิมัลชันจะลดลง [29] นอกจากเกิดกระบวนการ lipolysis แล้ว ยังเกิดโครงสร้างที่เป็น multi-lamellar, liquid crystalline ที่บริเวณผิวหน้าของหยดน้ำมันด้วย [30] ซึ่งยาที่ละลายน้ำยากสามารถละลายได้ใน intermediate phase ดังกล่าว นอกจากนี้ liquid crystalline สามารถเกิดเป็น swollen mixed micelles เมื่อสัมผัสกับเกลือน้ำดี เสมือนเป็นที่กักเก็บยาก่อนที่ ยาจะถูกดูดซึม ซึ่งอัตราเร็วในการแพร่ของตัวยากจากวัดภาคน้ำมันไปสู่วัดภาคน้ำหรือของเหลวในลำไส้เล็กขึ้นอยู่กับขีดการละลาย (solubility) ของยานั้นใน mixed micelles และอัตราเร็วในการเกิดเป็น intermediate phase ในกระบวนการ lipolysis และเป็นที่ทราบกันว่าอัตราการเกิด lipolysis ขึ้นกับขนาดของอิมัลชัน ดังนั้นเพื่อเป็นการเพิ่มอัตราการแพร่ของยาจากวัดภาคน้ำมันสู่ของเหลวในลำไส้เล็กและเพิ่มการดูดซึมยาที่ละลายน้ำยาก ควรตั้งตำรับยาที่สามารถแพร่กระจายตัวได้อย่างรวดเร็ว ซึ่งระบบ SEDDS และ SMEDDS มีกลไกที่เกิดการแพร่กระจายตัวอย่างรวดเร็วจึงเป็นทางเลือกหนึ่งที่จะช่วยเพิ่มอัตราการดูดซึมยา

SEDDS มีลักษณะเป็นของเหลวใส มีความหนืดน้อยสามารถเกิดเป็นอิมัลชันหรือไมโครอิมัลชันอย่างรวดเร็วเมื่อสัมผัสกับของเหลวในระบบทางเดินอาหารขึ้นกับองค์ประกอบในสูตรตำรับ ปัจจัยที่มีผลต่อการปลดปล่อยยาออกจากระบบ SEDDS ได้แก่ ขนาดอนุภาคที่เล็กและความเป็นขั้วของวัสดุภาคน้ำมันยาที่ละลายน้ำยากจะละลายอยู่ในวัสดุภาคน้ำมันจนกว่าจะถูกดูดซึม กลไกการเกิดอิมัลชันของ SEDDS คล้ายคลึงกับกลไกของการย่อยและดูดซึมของไขมันใน

ร่างกาย เมื่อยารูปแบบ SEDDS อยู่ในกระเพาะอาหารและสัมผัสกับน้ำย่อยในระบบทางเดินอาหารจะเกิดการกระจายตัวเป็นหยดน้ำมันขนาดเล็กเกิดเป็นอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำขึ้น เนื่องจากการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารและพลังงานที่ใช้ในการเกิดเป็นอิมัลชันมีค่าต่ำมาก เมื่อตำรับเคลื่อนที่ไปที่ลำไส้เล็ก น้ำมันในตำรับจะกระตุ้นให้หลังเกลือน้ำดีเกิดเป็นไมเซลล์ เมื่อเกิดกระบวนการย่อยไขมันขึ้น จะปลดปล่อยตัวยาออกมา และเกิดการดูดซึมตัวยาก็ได้ ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 กลไกการเกิดอิมัลชันจากระบบ SEDDS [31]

กลไกการดูดซึมยาของระบบ Self emulsifying drug delivery system (SEDDS)

จากรูปที่ 2 เมื่อรับประทาน SEDDS ที่มี Triglyceride (TG) เข้าไปในกระเพาะอาหาร เอนไซม์ไลเปสจะหลั่งออกมาเพื่อย่อย TG ให้เป็น diglyceride [28] และ fatty acid (FA) เมื่อ DG และ FA เคลื่อนที่สู่ duodenum เกลื่อน้ำดีและของเหลวจากตับอ่อนจะหลั่ง

ออกมาเพื่อทำให้ไขมันเกิดเป็นอิมัลชันหยาบโดยตัวยาที่ละลายน้ำยากจะอยู่ในหยดน้ำมันซึ่งเป็นวัสดุภาคน้ำมัน เมื่อมี phospholipids (PL) และ cholesterol ester จับอยู่ที่ผิวหน้าของอิมัลชันหยาบ ทำให้อิมัลชันมีขนาดเล็กกลวงและมีความคงตัวมากขึ้น อย่างไรก็ตามตัวยงค์ประกอบของ SEDDS สามารถเกิดโครงสร้างต่าง ๆ ในระบบทางเดินอาหารได้อีก เช่น vesicles,

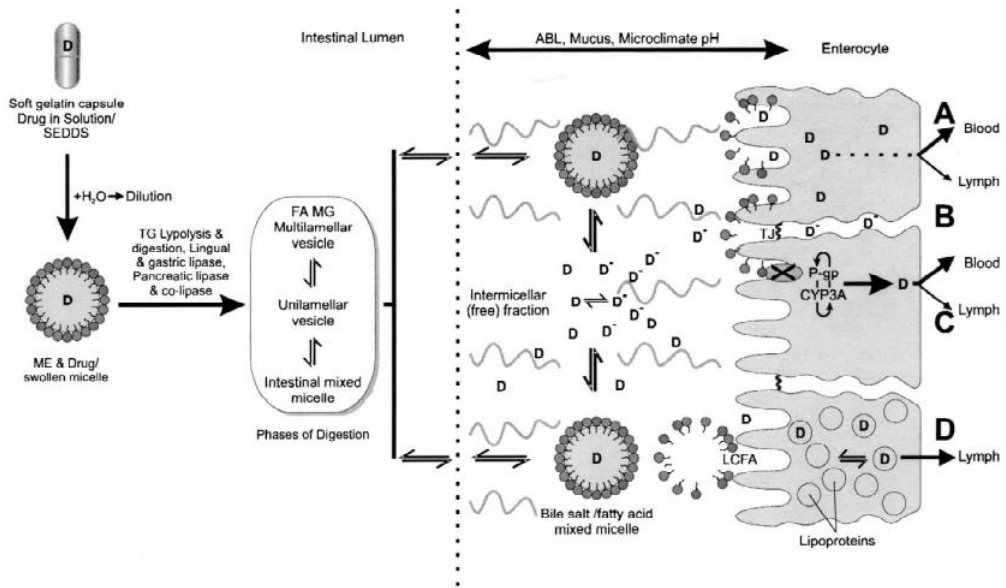
mixed micelles และ micelles จากนั้นการย่อยไขมัน จะเกิดขึ้นเมื่อเอนไซม์ไลเปสจากตับอ่อนหลั่งออกมา โดยย่อย DG เป็น monoglyceride (MG) และ FA ซึ่ง ยาจะถูกปลดปล่อยออกมาอยู่ในรูปอิสระ กลไกการดูดซึมยาเข้าสู่กระแสเลือดและระบบน้ำเหลือง มีดังนี้

- Transcellular absorption เนื่องจาก SEDDS เป็นระบบที่มีสารลดแรงตึงผิวในปริมาณมาก ทำให้เมมเบรนมี fluidity มากขึ้น ยาที่ชอบไขมัน สามารถผ่านได้ง่าย

- Paracellular transport โดยผ่านทาง tight junction (TJ) ซึ่งยาที่ผ่านทางนี้เป็นยาที่มีประจุหรือเป็น hydrophilic macromolecules

- ยับยั้งการทำงานของ P-glycoprotein และ CYP450 จึงลดการขจัดยาออกจากเซลล์ ความเข้มข้นของยาในเซลล์จึงมากขึ้น

- กระตุ้นการสร้าง lipoprotein และ chylomicron ซึ่งส่วนใหญ่ดูดซึมผ่านทางระบบน้ำเหลือง ซึ่งการดูดซึมผ่านระบบน้ำเหลืองมีข้อดีคือ ยาไม่ผ่าน first pass metabolism ที่ตับ เนื่องจากท่อน้ำเหลืองเชื่อมต่อกับโดยตรงที่ jugular vein การที่ยาดูดซึมผ่านทางระบบน้ำเหลืองจึงทำให้เพิ่มชีวประสิทธิผลของยามากขึ้น ยาที่ดูดซึมผ่านทางนี้ได้ดีควรมีค่า $\text{LogP}_{o \rightarrow w}$ มากกว่า 4.7 และมีขีดการละลายในไขมันมากกว่า 50 mg/mL [32]



รูปที่ 2 กลไกการดูดซึมยาจากระบบ SEDDS[33]

หมายเหตุ: ABL = Aqueous boundary layer, D = Drug, D- = ionized drug, ME = microemulsion, FA = Fatty acid, MG = monoglyceride, LCFA = Long chain fatty acid, TG = Triglyceride, TJ = Tight junction

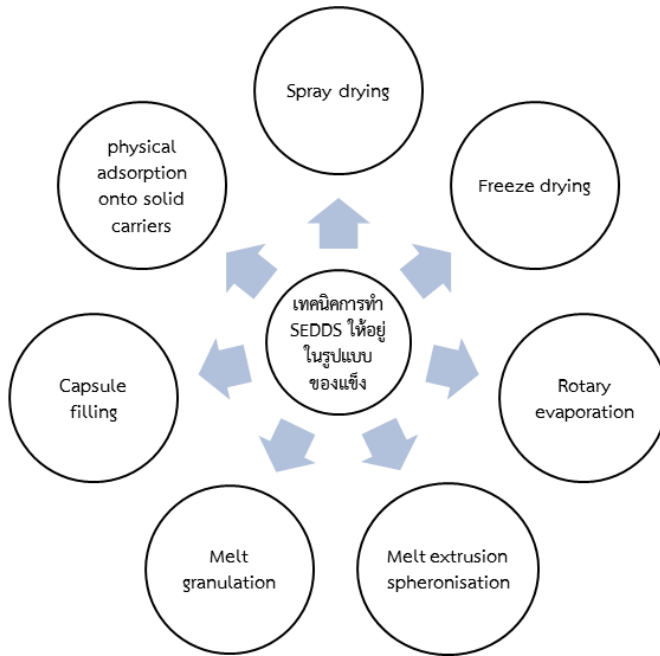
ดังนั้น การเพิ่มชีวประสิทธิผลของตำรับ SEDDS เกิดจากกลไกดังต่อไปนี้ร่วมกัน

1. ยาไปสู่อบริเวณที่ดูดซึมได้เร็วขึ้นเนื่องจากไม่มีขั้นตอนการละลายยาซึ่งเป็น rate limiting step ของยาที่ละลายน้ำยาก
2. ลดการทำลายตัวยาด้วยเอนไซม์ในทางเดินอาหารเนื่องจากยาละลายอยู่ในวตภาคน้ำมัน
3. เพิ่มการละลายของตัวยาในลำไส้ โดยการกระตุ้นการหลั่งเกลือน้ำดีที่ช่วยทำให้เกิด micelles
4. ยาดูดซึมผ่านทางระบบน้ำเหลือง หลีกเลี่ยงการเกิด first-pass metabolism
5. เปลี่ยนแปลง biochemical barrier ในทางเดินอาหาร โดยลดการ uptake ยาของ P-glycoprotein เข้าสู่ phase I metabolism เนื่องจากมีการศึกษาพบว่าสารลดแรงตึงผิวบางชนิดเช่น cremophore EL ยับ ยั้ง การทำงาน ของ P-glycoprotein ได้
6. เปลี่ยนแปลง physical barrier ในทางเดินอาหาร ส่งผลให้ยาซึมผ่านเซลล์ได้เพิ่มขึ้น เนื่องจากคุณสมบัติของสารลดแรงตึงผิวที่มีผลต่อการจัดเรียงตัวของโครงสร้าง glycocalyx หรือการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ lipid bilayer ของผนังเซลล์

การพัฒนา Solid self-emulsifying /microemulsifying drug delivery system (Solid-SEDDS/SMEDDS) เพื่อใช้เป็นยารับประทาน

เดิมรูปแบบ SEDDS อยู่ในรูปของเหลวบรรจุในแคปซูลเจลาตินชนิดนิ่ม ซึ่งมีข้อจำกัดคือมีต้นทุนการผลิตสูง มักเกิดปัญหาเรื่องความไม่คงตัวของตัวยา การเตรียมในรูปแบบของเหลวจำเป็นต้องใช้สารลดแรงตึงผิวในปริมาณมาก อาจก่อให้เกิดการระคายเคืองต่อเยื่อทางเดินอาหารได้และสารลดแรงตึงผิวอาจทำปฏิกิริยากับส่วนประกอบของเปลือกแคปซูลทำให้เกิดการรั่วซึมของของเหลวที่บรรจุในแคปซูล [34] จึงมีการพัฒนาให้อยู่ในรูปแบบของแข็งด้วยเทคนิคต่าง ๆ เพื่อแก้ปัญหาที่กล่าวมาข้างต้น ตำรับที่ได้จะอยู่ในรูปแบบของแข็งซึ่งมีข้อดีหลายประการ ซึ่งนอกจากข้อดีที่เป็นคุณสมบัติของ SEDDS/SMEDDS แล้ว ยังมีข้อดีของยาในรูปแบบของแข็ง ได้แก่ ผลิตได้ง่าย ต้นทุนการผลิตลดลง ช่วยเพิ่มความคงตัวของตำรับ ผู้ป่วยนิยมใช้ ขนาดการใช้มีความแน่นอน สามารถพัฒนาเป็นยารับประทานรูปแบบของแข็งต่าง ๆ หรือควบคุมการปลดปล่อยตัวยาได้ และช่วยลดอาการข้างเคียงที่เกิดจากสารลดแรงตึงผิวได้ อย่างไรก็ตาม จำเป็นต้องควบคุมปัจจัยที่มีผลต่อกระบวนการผลิตยา รูปแบบของแข็ง เช่น อัตราส่วนของ SEDDS ที่ผสมกับ solid carrier ความเข้ากันได้ ของ SEDDS/SMEDDS กับ solid carrier, คุณสมบัติการไหลของผงแห้ง เป็นต้น

เทคนิคการเตรียม SEDDS ที่อยู่ในรูปแบบของเหลวให้อยู่ในรูปแบบกึ่งแข็งหรือของแข็งแสดงดังรูปที่ 3



รูปที่ 3 เทคนิคการเตรียม SEDDS ที่อยู่ในรูปแบบของเหลวให้อยู่ในรูปแบบกึ่งแข็งหรือของแข็ง

เทคนิคการเตรียมตำรับ SEDDS/SMEDDS ให้อยู่ในรูปแบบของแข็งได้แก่

1. การพ่นให้แห้ง (spray drying) ทำโดยผสมตำรับ SEDDS/SMEDDS กับ solid carrier แล้วนำไปสเปรย์ผ่าน atomizer ให้เป็น droplet ในเครื่อง spray dryer เพื่อระเหยน้ำที่เป็นองค์ประกอบในอิมัลชันคุณสมบัติของผงแห้งที่ได้จากการทำให้แห้งด้วยวิธีนี้ขึ้นกับ atomizer อุณหภูมิ ทิศทางของกระแสอากาศ และการออกแบบ chamber เป็นต้น จากนั้นนำผงแห้งที่ได้ไปผลิตเป็นยาเม็ดหรือนำไปบรรจุในแคปซูลเจลาตินชนิดแข็งต่อไป [35]

2. การดูดซับบนตัวดูดซับ (solid carriers) เป็นวิธีที่ทำได้ง่ายโดยการผสมตำรับ SEDDS กับตัวดูดซับในเครื่องผสมหรือใช้ตัวดูดซับเป็นสารเติมปริมาณในกระบวนการทำให้แห้งโดยวิธีการพ่นให้แห้งหรือการทำให้แห้งแบบเยือกแข็ง (freeze drying) วิธีนี้

มีข้อดีคือมีความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญสามารถผสม SEDDS/SMEDDS ได้ปริมาณมากถึง 70% อย่างไรก็ตามการเลือกใช้ solid carrier ควรพิจารณาถึงประสิทธิภาพในการดูดซับ SEDDS/SMEDDS ที่เป็นของเหลว ควรมีประสิทธิภาพในการดูดซับสูง โดยที่ผงแห้งที่ได้ต้องมีการไหลที่ดี มีความสามารถในการตอกอัดเป็นเม็ด และปลดปล่อยยาออกจากระบบได้ง่ายเมื่อนำผงแห้งกระจายในน้ำหรือตัวกลางอีกครั้ง ประเภทของตัวดูดซับที่ใช้ทางเภสัชกรรมมีดังนี้

2.1 Porous silica เป็นตัวดูดซับที่นิยมใช้กันมาก เพราะมีความพรุนสูง นอกจากจะใช้ในการดูดซับ SEDDS/SMEDDS แล้ว สามารถใช้ดูดซับตำรับประเภทอิมัลชัน โปรลิโพโซม (proliposomes) หรือโปรนิโอโซม (proniosomes) ได้เช่นกัน ตัวดูดซับประเภทนี้มีหลายชนิดขึ้นกับขนาด ความพรุนและพื้นที่ผิว ทำให้มีประสิทธิภาพในการดูดซับแตกต่างกัน ตัวอย่างแสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ตัวอย่างสารดูดซับประเภท porous silica ที่ใช้ทางเภสัชกรรม [36]

ชนิด	ขนาดเฉลี่ย (μm)	ขนาดเฉลี่ย ของรูพรุน [27]	พื้นที่ผิว เฉพาะ (m^2/g)	ความสามารถใน การดูดซับน้ำมัน ($\text{g}/100\text{g}$)
Aerosil 200 fumed silica (Evonik Degussa)	0.012	-	200 \pm 25	-
Aerosil 380 fumed silica (Evonik Degussa)	0.007	-	380 \pm 30	-
Syloid 244 FP silica (Grace)	2.5-5.5	16-20	320 \pm 10	380 \pm 50
Silysia 350 (Fuji Silysia)	4	21	300	320
Neusilin US2 magnesium aluminium silicate granules (Fuji)	44-177	5-6	300	305 \pm 35
Neusilin UFL2 magnesium aluminium silicate powder (Fuji)	3-5	-	300	305 \pm 35
Neosyl GP (Banner Chemical)	19.5	>30	200	285
Florite calcium silicate (Eisai)	26	150	100	-

จากตารางที่ 2 อนุภาคที่มีขนาดใหญ่ มีความพรุนสูงและมีพื้นที่ผิวเฉพาะ (specific surface area) สูง พบว่ามีประสิทธิภาพในการดูดซับดีกว่าอนุภาคที่มีขนาดเล็ก และจากงานวิจัยของ Sarwar Beg และคณะพบว่า SEDDS ที่ถูกดูดซับโดย porous silica มีการไหลที่ดี [36]

2.2 Polysaccharide หรือ carbohydrate ตัวอย่าง polysaccharide ที่มีน้ำหนักโมเลกุลน้อย ได้แก่ mannitol, sorbitol, sucrose, lactose, trehalose ส่วน polysaccharide ที่มีน้ำหนักโมเลกุลมาก ได้แก่ maltodextrin, cyclodextrins, dextrans เป็นต้น สารกลุ่มนี้ใช้เป็น cryo-protectant ในการทำให้ SEDDS หรือ SMEDDS อยู่ในรูปผงแห้งโดยวิธีการพ่นให้แห้งหรือการทำให้แห้งแบบเยือกแข็ง ผงแห้งที่เกิดขึ้นเป็นอสัณฐาน (amorphous) สูงและดูดความชื้นได้ง่าย นอกจากนี้ถ้าใช้สารที่ดูดความชื้นง่าย เช่น lactose หรือ sucrose ควรควบคุมความชื้นขณะเก็บรักษา เพราะอาจก่อให้เกิด re-crystallisation ของสารดังกล่าว ทำให้ผงแห้งเกาะกลุ่มกัน เมื่อกระจายใน

น้ำอีกครั้ง ขนาดของ SEDDS หรือ SMEDDS ที่เกิดขึ้นจะมีขนาดใหญ่ขึ้น [37]

2.3 Polymeric carriers ตัวอย่างสารที่นิยมใช้ได้แก่ poloxamers (หรือ pluronics), hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), carboxymethylcellulose sodium (sodium CMC), polyvinylpyrrolidone (PVP) เป็นต้น เนื่องจากสารกลุ่มนี้เป็น polymer ที่ละลายน้ำได้ดี นิยมใช้ในการเพิ่มการละลายของยาที่ละลายน้ำยาก ดังนั้นสารกลุ่มนี้จึงทำหน้าที่เป็นสารที่ป้องกันการตกตะกอนของยาหรือช่วยเพิ่มการละลายยาจนเกิดสภาวะอิ่มตัวยิ่งยวด (supersaturation) เช่นการใช้ HPMC เป็น supersaturation promoter ร่วมกับ lactose เป็น solid carrier ในการทำให้ยา docetaxel SEDDS อยู่ในรูปผงแห้งโดยกระบวนการพ่นให้แห้ง พบว่าการเตรียมโดยกระบวนการดังกล่าวทำให้อัตราการละลายและชีวประสิทธิผลของยาดีกว่ายาที่อยู่ในรูปของเหลว SEDDS และ solid SEDDS ที่ไม่มี HPMC [38]

2.3 Protein carrier เนื่องจากโครงสร้างของโปรตีนมีส่วนที่ชอบน้ำและชอบไขมันจึงทำหน้าที่เป็นสารทำอิมัลชัน (emulsifier) ได้ ตัวอย่างโปรตีนที่ใช้เป็น solid carrier ได้แก่ gelatin สามารถพองตัวและละลายได้ในน้ำ เมื่อผสมกับ SEDDS จะอยู่ในรูปแบบของเหลวหรือกึ่งแข็ง ขึ้นกับอัตราส่วนระหว่าง SEDDS กับ gelatin ทำให้บรรจุยาได้ทั้งในแคปซูลเจลาตินชนิดนุ่มหรือแคปซูลเจลาตินชนิดแข็ง เช่นการเตรียมไมโครแคปซูลของยา flurbiprofen ที่ละลายในไขมัน Labrafil M 1944 CS, Labrasol, Transcutol HP ความเข้มข้น 12.5, 80 และ 7.5% ตามลำดับ ได้ SMEDDS รูปแบบของเหลว เมื่อใช้ gelatin เป็น solid carrier ในกระบวนการ coacervation เพื่อหุ้ม SMEDDS ให้อยู่ในรูปไมโครแคปซูล พบว่าการละลายและชีวประสิทธิผลของยาดังกล่าวเพิ่มขึ้น [39] ส่วน glycine ใช้เป็นสารช่วยเพิ่มปริมาณในกระบวนการทำให้แห้งของอิมัลชันด้วยวิธีการทำให้แห้งแบบเยือกแข็ง

3. Melt granulation เป็นการใช้อนุภาค (binder) ที่หลอมเหลวที่อุณหภูมิต่ำแล้วผสมในตำรับ SEDDS วิธีนี้ไม่มีขั้นตอนการทำให้แห้งเหมือนการทำแกรนูลแห้ง (wet granulation) เนื่องจากสารยึดเกาะนี้สามารถแข็งตัวที่อุณหภูมิห้อง ปัจจัยที่ต้องควบคุมได้แก่อัตราเร็วของเครื่องผสม เวลาที่ใช้ในการผสม ขนาดอนุภาคของสารยึดเกาะ ความหนืดของสารยึดเกาะ สามารถเลือกใช้สารยึดเกาะที่มีคุณสมบัติเป็น self emulsifier ได้ เช่น Gelucire® (mixtures of mono-/di-/tri-glycerides and polyethylene glycols (PEG) esters of fatty acids), lecithin, polysorbates

4. Melt extrusion/extrusion spheronization [40] เป็นการผสมแห้งของสารช่วยกับยาให้เข้ากันแล้วทำให้เปียกด้วยสารยึดเกาะหรือ SEDDS/SMEDDS จากนั้นอัดเป็นเส้นโดยใช้เครื่องอัดเส้น (extruder) แล้วนำไปปั่นเป็นเม็ดกลมเล็ก ๆ ในเครื่อง spheronizer ให้เป็นเพลลิต (pellet) อบเพลลิตให้แห้ง คัดแยกขนาด จะได้ SEDDS pellet ที่

มีความสม่ำเสมอของตัวยาสสำคัญ สามารถบรรจุยาได้ปริมาณมาก (60%) ปัจจัยที่ต้องควบคุมได้แก่ อุณหภูมิ ความเร็วและแรงดันที่ใช้ในการอัดเป็นเส้น ขนาดรูเปิดของเครื่องอัดเส้น ปริมาณและส่วนประกอบของสารยึดเกาะหรือ SEDDS เป็นต้น

การประเมินคุณลักษณะของ SEDDS/SMEDDS ที่อยู่ในรูปแบบของแข็ง

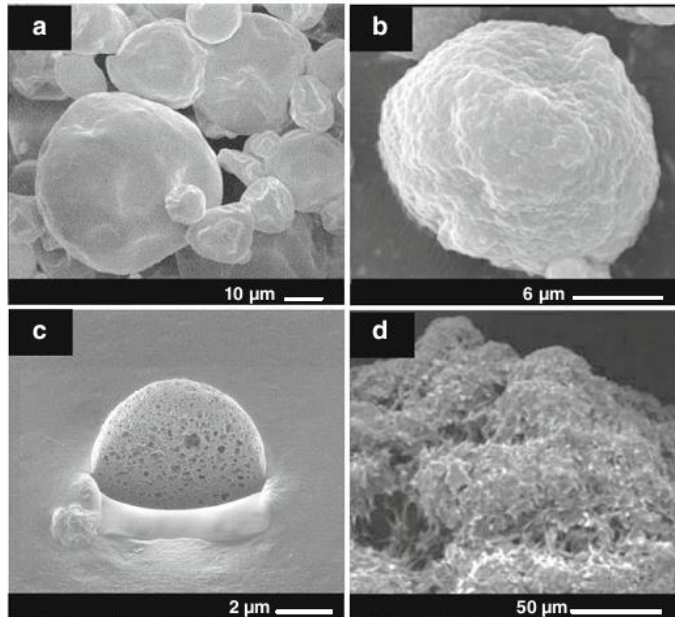
เมื่อนำ SEDDS/SMEDDS รูปแบบของเหลวมาเตรียมให้อยู่ในรูปแบบของแข็งหรือผงแห้ง มักมีคำถามว่าผงแห้งที่เตรียมได้ จะมีคุณลักษณะทางกายภาพ เคมีและชีวเภสัชกรรมเช่นเดียวกับ SEDDS หรือ SMEDDS ที่อยู่ในรูปแบบของเหลวหรือไม่ ดังนั้นจำเป็นต้องประเมินทั้งคุณลักษณะของ SEDDS/SMEDDS รูปแบบของแข็งและเมื่อ SEDDS/SMEDDS รูปแบบของแข็งกระจายตัวในน้ำหรือตัวกลางที่เป็นของเหลว การประเมินแบ่งออกเป็น 3 ด้านดังนี้

- การประเมินคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของแข็งและคุณสมบัติการกระจายตัว มีทั้งการประเมินคุณสมบัติทางกายภาพและทางเคมี

- การประเมินทาง *in vitro* performance
- การประเมินทาง *in vivo* performance

1. การประเมินคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของแข็งและคุณสมบัติการกระจายตัว

1.1 การประเมินคุณสมบัติทางกายภาพ เช่น รูปร่างและลักษณะภายนอกของผงแห้ง โดยใช้เครื่อง scanning electron microscope (SEM) พบว่าผงแห้งที่เตรียมโดยวิธีการพ่นให้แห้งมี polysaccharide และ polymer เป็น solid carrier ให้ผงแห้งที่มีลักษณะกลม พื้นผิวเรียบ ขณะที่ผิวหน้าของผงแห้งที่เตรียมโดยใช้ silica จะมีความหยาบกว่าและมีรูปร่างที่ไม่แน่นอนเมื่อเตรียมโดยวิธีการทำให้แห้งแบบเยือกแข็งหรือ rotary evaporation หรือ coacervation ดังรูปที่ 4 [28]



รูปที่ 4 SEM ของ Solid SEDDS/SMEDDS ที่เตรียมโดยวิธีต่าง ๆ [28]

a: spray dried sucrose-HPMC dry emulsion

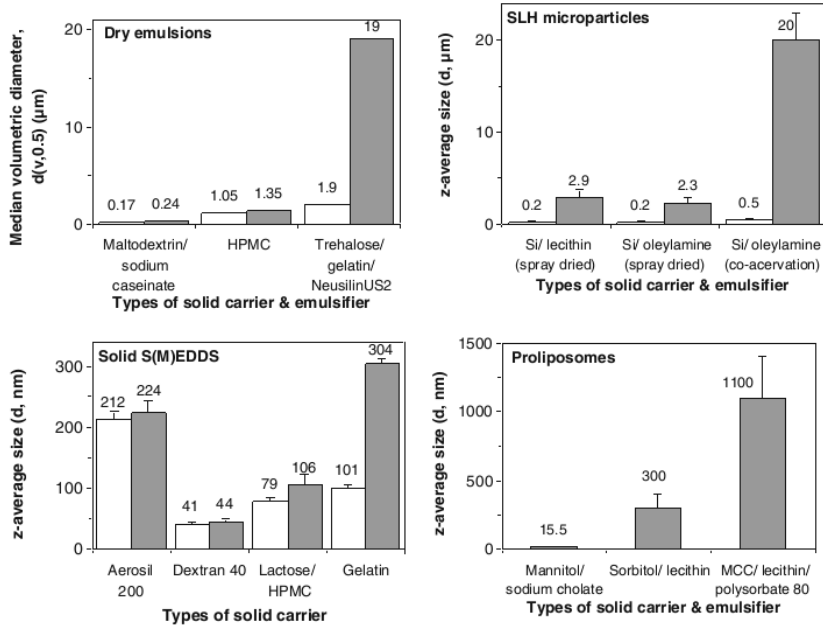
b: spray dried Aerosil200 solid SEDDS

c: cross section of spray dried microparticle

d: dried proliposomes prepared by rotary evaporation

- ขนาดและการกระจายขนาดของอิมัลชันที่เกิดขึ้นเมื่อนำผงแห้งมากระจายตัวในตัวกลางที่เป็นของเหลว โดยใช้เทคนิค Photon correlation spectroscopy (PCS) ซึ่งขนาดที่แตกต่างกันขึ้นกับส่วนประกอบของระบบ SEDDS/SMEDDS เช่นชนิดของไขมัน สารลดแรงตึงผิว solid carrier ที่ใช้หรือวิธีการทำให้แห้ง จากรูปที่ 5 [28] แสดงขนาดของระบบนำส่งยาที่ใช้ไขมันชนิดต่าง ๆ ทั้งรูปแบบ

ของเหลวและของแข็ง เมื่อกระจายในตัวกลางที่เป็นของเหลว ระบบนำส่งที่มีองค์ประกอบที่เหมาะสมทั้งชนิดและปริมาณของไขมัน/น้ำมัน สารลดแรงตึงผิวตัวทำละลายร่วม ตลอดจนการเลือกใช้ solid carrier และเทคนิคการทำให้แห้งที่เหมาะสม จะทำให้ได้ขนาดของอิมัลชันที่เกิดขึ้นเมื่อกระจายระบบนำส่งยาแบบผงแห้งในตัวกลางไม่แตกต่างจากระบบนำส่งรูปแบบของเหลว



รูปที่ 5 ขนาดอนุภาคเฉลี่ยของระบบนำส่งยาที่ใช้ไขมันชนิดต่าง ๆ รูปแบบของเหลว (แท่งสีขาว) และของแข็ง (แท่งสีเทา) เมื่อกระจายระบบนำส่งยาในตัวกลางที่เป็นของเหลว [28]

- การประเมินรูปผลึกตัวยาสำคัญ โดยใช้เทคนิค Powder X-ray diffraction เนื่องจากเมื่อเตรียมเป็นผงแห้งรูปผลึกของตัวยามักเกิดการเปลี่ยนแปลงจากสัณฐาน (crystalline) เป็นอสัณฐาน (amorphous) เมื่อเพิ่มปริมาณไขมันหรือสารลดแรงตึงผิวในระบบ

- การวัดความสามารถในการไหลของผงแห้ง โดยการวัด angle of repose

1.2 การวิเคราะห์ปริมาณตัวยาคัญที่บรรจุในระบบนำส่งเนื่องจากการเตรียมในรูปแบบของแข็งมีการใช้ solid carrier ทำให้ปริมาณยาที่บรรจุน้อยกว่าการบรรจุในรูปแบบของเหลว

2. การประเมินทาง in vitro performance

การประเมินการปลดปล่อยยาหรือวิเคราะห์ปริมาณยาที่ละลาย โดยเปรียบเทียบปริมาณยาที่ละลายออกมาและอัตราเร็วในการละลาย เมื่อยาอยู่ใน SEDDS รูปแบบของเหลวและของแข็ง เครื่องมือที่ใช้คือ dissolution apparatus ซึ่งปัจจัยที่มีผลต่อการละลายของยาเมื่ออยู่ใน SEDDS รูปแบบของแข็ง

ได้แก่ ชนิดและปริมาณของ solid carrier และการเกิดปฏิกิริยาระหว่างโมเลกุลของยากับไขมันหรือสารลดแรงตึงผิวหรือ solid carrier

3. การประเมินทาง in vivo performance

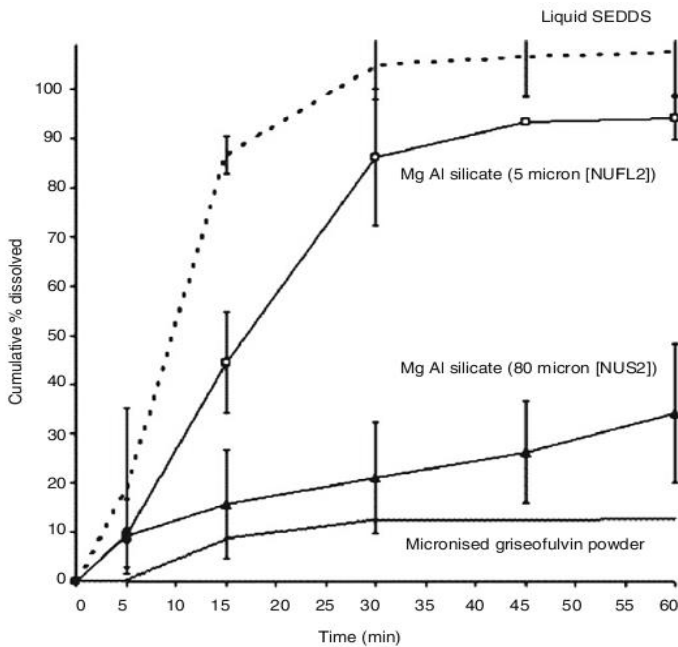
เป็นการศึกษาเพื่อหาชีวประสิทธิผลของ SEDDS รูปแบบของแข็งเมื่อให้โดยการรับประทานโดยหา pharmacokinetic parameter เช่น relative bioavailability (F), maximum plasma concentration (C_{max}) และ (t_{max}) โดยเปรียบเทียบกับยาที่มีจำหน่ายในท้องตลาด

ปัจจัยที่มีผลต่อการปลดปล่อยยาจาก SEDDS/ SMEDDS ที่อยู่ในรูปแบบของแข็ง

ชนิดของ solid carriers ที่ใช้ ตัวอย่างเช่น การศึกษาการละลายของยา griseofulvin SEDDS รูปแบบของเหลวและของแข็ง [41] ซึ่งระบบ SEDDS ประกอบด้วย Captex 355, Labrasol และ Tween 80 ในอัตราส่วน 1:6:9 ตามลำดับ และมี griseofulvin

1.2% w/w เมื่อนำ SEDDS ที่อยู่ในรูปของเหลวมากระจายในตัวกลางพบว่าเกิดเป็นอิมัลชันขนาด 7.25 nm ระบบนี้ช่วยเพิ่มทั้งอัตราและปริมาณการละลายของยานี้ได้ โดยยาสามารถละลายได้ 86.5% ภายใน 15 นาที ขณะที่ผงยาเดี่ยวสามารถละลายได้เพียง 8.6% ที่เวลาเดียวกัน และเมื่อนำ SEDDS รูปแบบของเหลวมาผสมกับ Neusilin®UFL2 silicate (ขนาด 5 µm) ในอัตราส่วน SEDDS:Neusilin®UFL2 silicate = 1:1 ตัวยาจะค่อย ๆ ถูกปลดปล่อยออกมาพบว่ายา

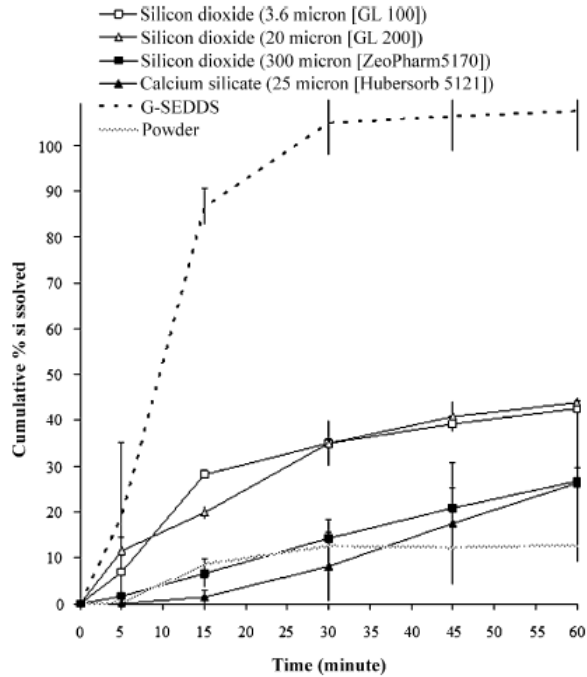
ละลายได้ 86% ภายใน 30 นาที (ตั้งรูปที่ 6) แต่ถ้าใช้ Neusilin®US2 silicate (ขนาด 80 µm) ในสัดส่วนเดิมพบว่ายาละลายได้น้อยกว่า 40% ภายใน 60 นาที แม้ว่า solid carrier ทั้งสองชนิดมี specific surface area ใกล้เคียงกัน แต่ Neusilin®US2 silicate มีความคงตัวและความยาวของรูพรุนมากกว่าทำให้ยากถูกปลดปล่อยออกมาได้น้อยกว่า



รูปที่ 6 กราฟแสดงการละลายของยา griseofulvin SEDDS รูปแบบของเหลว, Solid SEDDS ที่ดูดซับบน Mg Al silicate ขนาด 5 และ 50 µm และผงแห้งของยาเดี่ยว ในน้ำที่อุณหภูมิ 37°C [41]

เมื่อใช้ solid carriers เช่น calcium silicate ขนาด 25 µm และ silicon dioxide ขนาด 3, 6, 20 และ 300 µm ดูดซับ SEDDS รูปแบบของเหลว พบว่า calcium

carbonate ปลดปล่อยยาออกมาช้าที่สุด เมื่อเทียบกับ silicon dioxide ที่มีขนาดใหญ่กว่า



รูปที่ 7 กราฟแสดงการละลายของยา griseofluvin SEDDS รูปแบบของเหลว, SEDDS ที่ดูดซับบน solid carriers ชนิดต่าง ๆ และผงแห้งของยาเดี่ยว ในน้ำที่อุณหภูมิ 37°C [41]

อาจกล่าวได้ว่าสมบัติของ solid carriers มีผลต่อความสามารถในการดูดซับและการปลดปล่อยยา ดังนี้

- ขนาดของอนุภาค ความคมชัดและความยาวของรูพรุนในอนุภาค ถ้า solid carrier มีขนาดใหญ่และมีความคมชัดหรือมีความยาวของรูพรุนมาก จะทำให้ปลดปล่อยยาช้า เพราะสัมผัสกับตัวกลางที่เป็นของเหลวได้ช้าลง

- พื้นที่ผิวเฉพาะ (specific surface area, m²/g) ถ้า solid carrier มีพื้นที่ผิวเฉพาะน้อยของเหลวจะถูกดูดซับบนอนุภาคได้น้อยกว่า solid carrier ที่มีพื้นที่ผิวเฉพาะมากกว่า

1. ผงแห้งที่มีปริมาณไขมันมากเกินไปหรือสารลดแรงตึงผิวน้อยเกินไป เมื่อสัมผัสกับตัวกลางที่เป็นของเหลวทำให้การกระจายตัวไม่สมบูรณ์ซึ่งสังเกตได้จากขนาดของอิมัลชันที่เกิดขึ้นมีขนาดไม่สม่ำเสมอและละลายออกมาได้ลดลง

2. การระเหยของตัวทำละลายที่สามารถระเหยได้ เช่น ethanol ซึ่งตัวทำละลายมีผลต่อการละลายของยา ถ้ามีการสูญเสียตัวทำละลายจากตัวรับอาจทำให้ยาตกตะกอน ทำให้การละลายและการปลดปล่อยยาลดลงได้

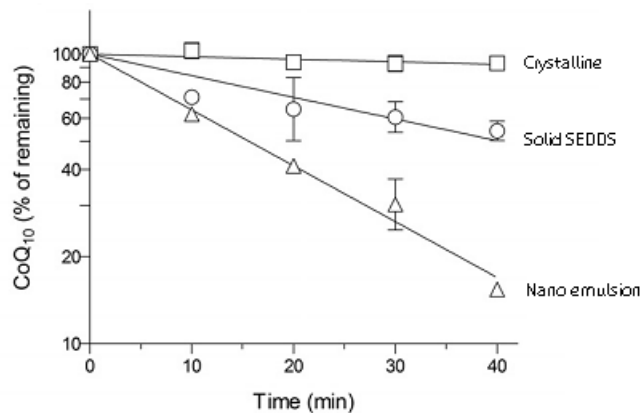
การประยุกต์ SEDDS/SMEDDS ทางเภสัชกรรม

1. เพิ่มการละลายและชีวประสิทธิผลของยาที่ละลายน้ำยาก

2. ยาที่ละลายน้ำยากจัดอยู่ใน BCS class II และ IV ยาที่ละลายน้ำยากแบ่งเป็น 2 ลักษณะคือยาที่มีการจัดเรียงตัวของผลึกอย่างแข็งแรง ตัวยาที่มีลักษณะนี้จะละลายในไขมันได้น้อย แต่สามารถละลายได้ในระบบที่มีสารลดแรงตึงผิวหรือระบบตัวทำละลายร่วม อีกลักษณะหนึ่งคือตัวยาสำคัญมีค่า partition coefficient (LogP) สูงและมีจุดหลอมเหลวต่ำ จึงละลายในระบบที่เป็นไขมันได้ดี เทคนิคการเพิ่มการละลายโดยใช้ไขมันจึงเหมาะกับยาในกลุ่มนี้ เช่น ตัวยา

cyclosporine A ในท้องตลาดมี 2 รูปแบบคือ Sandimmune® และ Neoral® Sandimmune® เป็นรูปแบบสารละลายซึ่งตัวยา cyclosporine A ละลายใน corn oil, Labrafil M-2125-CS และ ethanol ส่วน Neoral® ตัวยา cyclosporine A ละลายในระบบ SMEDDS ซึ่งประกอบด้วยน้ำมัน MCT, cremophor RH 40, propylene glycol, ethanol และ DL- α -tocopherol เกิดเป็นไมโครอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำมีขนาดอนุภาคเล็กกว่า 100 nm [42] และพบว่าตัวยา cyclosporine ในผลิตภัณฑ์ Neoral® มีการดูดซึมในปริมาณที่มากกว่าในผลิตภัณฑ์ Sandimmune® โดย Neoral® มีค่า C_{max} มากกว่า 2 เท่า และมีชีวประสิทธิผล 74-139% [43, 44] และพบว่าอาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมของ Neoral® ส่วน vinpocetine เป็นยารักษา cerebro-vascular เกิด first pass metabolism 75% และมีค่าชีวประสิทธิผลต่ำมากเมื่อให้โดยการรับประทาน (ประมาณ 7% ที่สภาวะอดอาหาร) เมื่อเตรียมในรูปแบบ pellet SEDDS สามารถเพิ่ม bioavailability ได้ เมื่อทดสอบในหนู [45] ช่วยป้องกัน

การเสื่อมสลายของตัวยาในระบบทางเดินอาหาร ปัญหาความไม่คงตัวของยาในระบบทางเดินอาหารเกิดขึ้นเนื่องจาก pH ที่เป็นกรดในกระเพาะอาหารหรือจากเอนไซม์ในระบบทางเดินอาหาร ระบบ SEDDS ประกอบด้วยโครงสร้างที่เป็น liquid crystalline ซึ่งช่วยป้องกันไม่ให้อาสมัผัสกับสิ่งแวดล้อมที่ทำให้ยาสลายตัวได้ ตัวอย่างเช่น carmustine (BCNU) ซึ่งเป็น chemotherapeutic agent ใช้รักษา malignant brain tumors มีค่าครึ่งชีวิตสั้น (น้อยกว่า 20 นาทีในพลาสมา) เมื่อศึกษาความคงตัวใน phosphate buffer pH 7.4 พบว่า BCNU ในระบบ SEDDS มีค่าครึ่งชีวิตสูงขึ้น (130 นาที) เมื่อเทียบกับสารละลาย BCNU (45 นาที) [46] นอกจากนี้ช่วยเพิ่มความคงตัวให้กับยาที่สลายตัวได้ง่ายเมื่อถูกแสง เช่น การเตรียม SEDDS ของ Coenzyme Q10 (CoQ10) ให้อยู่ในรูปแบบของแข็ง โดยวิธี spray drying มี MCT, sucrose ester และ HPMC เป็นส่วนประกอบ พบว่าการเกิด photodegradation ลดลงเมื่อเทียบกับ CoQ10 ที่อยู่ในรูปแบบ nano emulsion [47]



รูปที่ 8 การสลายตัวโดยแสงของ CoQ10 ที่อยู่ในรูปแบบต่าง ๆ เมื่อทดสอบที่ความเข้มแสง 250 W/m² [47]

3. ความคุมการปลดปล่อยยา ตัวอย่างเช่นการเตรียม cyclosporine SEDDS ให้อยู่ในรูปแบบ nanocapsule โดยใช้ poly-DL-lactide เป็น polymer ห่อหุ้ม พบว่าค่าชีวประสิทธิผลมากกว่าเมื่ออยู่ในรูปแบบ SEDDS ที่เป็นของเหลว และสามารถควบคุม

ให้ระดับยาในเลือดมากกว่า 500 ng/mL ได้นานถึง 14-20 ชั่วโมง ขณะที่รูปแบบ SEDDS ที่เป็นของเหลวควบคุมได้ 7.33 ชั่วโมง [48]

บทสรุป

ปัญหาสำคัญของยาที่ละลายน้ำยากทำให้โดย การรับประทานคือมีการดูดซึมในระบบทางเดินอาหาร ต่ำส่งผลให้มีชีวิตประสิทธิผลของยาไม่ดีเท่าที่ควร จึงมี เทคนิคมากมายในการเพิ่มการละลายของยาเช่นการ ลดขนาด การใช้สารลดแรงตึงผิว ไซโคลเด็กซ์- ทรีนและอนุพันธ์สารช่วยเพิ่มการดูดซึม และการใช้ เทคนิคโซลิดดิสเพชัน (solid dispersion) เป็นต้น ต่อมามีการนำไขมันมาใช้เพิ่มการละลายยาที่ละลาย น้ำยากอย่างแพร่หลายเพื่อเป็นระบบนำส่งยาที่ให้โดย การรับประทาน ระบบนำส่งยาคอนดิอิมัลชันหรือไมโคร อิมัลชันเกิดขึ้นเองจึงเป็นระบบที่ช่วยเพิ่มการละลาย และชีวประสิทธิผลของยาที่ละลายน้ำยาก ระบบ ประกอบด้วยน้ำมัน สารลดแรงตึงผิวและตัวทำละลาย เมื่อรับประทานเข้าไปน้ำย่อยในกระเพาะอาหารและ การเคลื่อนที่ของระบบทางเดินอาหารทำให้เกิดเป็น อิมัลชันที่มีขนาดเล็ก ทำให้อิมัลชันสามารถ ละลายได้เพิ่มขึ้นในวตภาคน้ำมัน นอกจากนี้ ยังช่วย เพิ่มความคงตัวให้กับตัวยาสารดูดซึมผ่านทาง เยื่อลำไส้เล็กโดยมีกลไกการดูดซึมคล้ายคลึงกับการ ดูดซึมไขมัน กลไกการเพิ่มการดูดซึมยาของระบบนี้ ได้แก่ การกระตุ้นการหลั่งเอนไซม์ไลเปส กระตุ้นการ หลั่งเกลือน้ำดี หรือสารลดแรงตึงผิวบางชนิดสามารถ ยับยั้งการทำงานของพีไกลโคโปรตีนได้ ทำให้ลด กระบวนการเมตาบอลิซึมของยาได้ กล่าวโดยสรุป กลไกการดูดซึมตัวยาสารของระบบ SEDDS เกิดขึ้นผ่าน 3 ช่องทางหลัก ได้แก่

1. Microemulsion pathway เมื่อตำรับเกิด เป็นหยดของอิมัลชันขนาดเล็ก การดูดซึมผ่านเซลล์ เกิดขึ้นได้ด้วยวิธี transcellular หรือเกิดกระบวนการ lipolysis ตัวยาสารปลดปล่อยออกมาในวตภาคน้ำ แล้ว ดูดซึมผ่าน aqueous pathway

2. Aqueous pathway ตัวยาสารที่อยู่ในรูป อิมัลชันที่ละลายในน้ำถูกดูดซึมเข้าสู่เซลล์โดยตรง เข้าสู่ เส้นเลือด Portal vein หรือเข้าสู่ระบบน้ำเหลือง

3. Bile acid mixed micelle pathway (BAMM) เกลือน้ำดีจะจัดเรียงตัวเป็นไมเซลล์และยาจะ อยู่ในโครงสร้างของไมเซลล์นั้น ไมเซลล์สามารถดูดซึมได้ โดยตรง หรือเมื่อเกิดกระบวนการย่อย triglyceride ด้วยน้ำย่อยจากตับอ่อน จะได้ fatty acid และ monoglyceride และปลดปล่อยตัวยาสารเข้ามาใน วตภาคน้ำ และยาสามารถถูกดูดซึมผ่านทาง aqueous pathway ได้ด้วย

เพื่อสะดวกในการผลิตในระดับอุตสาหกรรม การเตรียมระบบนี้สามารถเตรียมให้อยู่ในรูปแบบ ของแข็งโดยการดูดซับบนตัวดูดซับที่เป็นของแข็ง นำไปทำให้แห้งโดยวิธีการพ่นให้แห้ง การทำแห้งแบบ เยือกแข็ง การดูดซับบน solid carriers หรือการทำ เป็นเพลเลต ซึ่งมีปัจจัยหลายประการที่ควรพิจารณาใน การเตรียม SEDDS/SMEDDS ให้อยู่ในรูปแบบของแข็ง เช่น ชนิดและปริมาณของ solid carriers ปัจจัยด้าน สูตรตำรับหรือองค์ประกอบของ SEDDS/SMEDDS ปัจจัยที่มีผลต่อกระบวนการผลิตรูปแบบของแข็งด้วย วิธีต่าง ๆ เช่น อัตราเร็วในการสเปรย์ อุณหภูมิที่ใช้ เมื่อใช้วิธีการพ่นแห้ง หรือแรงดันในการอัดเป็นเส้น ขนาดรูเปิดของเครื่องอัดเป็นเส้น ความเร็วในการหมุน ของเครื่อง spheronizer อุณหภูมิที่ใช้ในการอบแห้ง เมื่อใช้วิธี Melt extrusion/extrusion spheronization เป็นต้น ดังนั้นการทำให้ระบบนำส่งยาอิมัลชันหรือ ไมโครอิมัลชันชนิดเกิดขึ้นเองอยู่ในรูปแบบของแข็งจึง เป็นแนวทางที่มีความเป็นไปได้สูงในการผลิตในระดับ อุตสาหกรรม เนื่องจากเป็นวิธีที่มีต้นทุนการผลิตต่ำ และช่วยเพิ่มความคงตัวแก่เภสัชภัณฑ์ได้

ตารางที่ 3 เกสซ์กัณฑ์รูปแบบ SEDDS ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด

ตัวยาสำคัญ	ชื่อการค้า	ข้อบ่งใช้	รูปแบบยา
Cyclosporin A	Neoral [®]	Immunosuppressant, prophylaxis for organ transplant rejection	Soft gelatin capsule, 25 and 100 mg Oral solution, 100 mg/mL
Cyclosporin A	Gengraf [®]	Immunosuppressant, prophylaxis for organ transplant rejection	Hard gelatin capsule, 25 and 100 mg
Tretinoin	Vesanoid [®]	Anti-neoplastic	Soft gelatin capsule, 10 mg
Bexarotene	Targretin [®]	Anti-neoplastic	Soft gelatin capsule, 75 mg
Isotretinoin	Accutane [®]	Anti-comedogenic	Soft gelatin capsule, 10, 20 mg
Eldecalcitol	Edirol [®]	Treatment of Osteoporosis	Soft gelatin capsule 0.5, 0.75 µg
Menatetrenone	Glakay [®]	Treatment of Osteoporosis	Soft gelatin capsule, 15 mg
Calcitriol	Rocaltrol [®]	Calcium regulator	Soft gelatin capsule, 0.25 and 0.5 µg
Amprenavir	Agenerase [®]	HIV antiviral	Soft gelatin capsule, 50,150 mg Oral solution 15 mg/mL
Ritonavir	Norvir [®]	HIV antiviral	Soft gelatin capsule, 100 mg
Tipranavir	Aptivus [®]	HIV antiviral	Soft gelatin capsule, 250 mg
Efavirenz	Sustiva [®]	HIV antiviral	Oral solution, 30 mg/mL Oral solution, 1 µg/mL
Lopinavir and Ritonavir	Kaletra [®]	HIV antiviral	Soft gelatin capsule, Lopinavir 133.33 mg and Ritonavir 33.3 mg Oral solution, 80 mg/mL Lopinavir and 20 mg/mL Ritonavir
Sanquinavir	Fortovase [®]	HIV antiviral	Soft gelatin capsule, 200 mg
Clomethiazole	Heminevrin [®]	treatment of insomnia	Soft gelatin capsule, 192 mg
Dronabinol	Marinol [®]	Appetite Stimulation, Antiemetic:	Soft gelatin capsule, 2.5, 5, 10 mg
Doxercalciferol	Hectorol [®]	Management of secondary hyperparathyroidism associated with chronic renal dialysis	Soft gelatin capsule, 0.5, 2.5 µg
Clofazimine	Lamprene [®]	Treatment of leprosy in combination with dapsone and rifampicin	Soft gelatin capsule,50, 100 mg
Indomethacin farnesil	Infree [®]	Anti-inflammatory and analgesic	Soft gelatin capsule, 200 mg Hard gelatin capsule 100 mg
Morphine sulfate	MXL [®]	Analgesic	Prolonged release hard gelatin capsule, 30, 60, 90, 120, 150, and 200 mg
Ibudilast	Ketas [®]	Asthma, cerebrovascular disorders	Sustained release hard gelatin capsule, 10 mg

ตารางที่ 3 (ต่อ) เกสซ์กัณฑ์รูปแบบ SEDDS ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด

ตัวยาสาคัญ	ชื่อการค้า	ข้อบ่งใช้	รูปแบบยา
Tolterodine Tartrate	Detrol [®] LA	treatment of overactive bladder with symptoms of urge urinary incontinence, urgency, and frequency	Extended release hard gelatin capsule, 2 and 4 mg
Fenofibrate	Fenogal [®]	Antihyper-lipoproteinemia	hard gelatin capsule, 200 mg Oral solution, 100 mg/mL
Ciprofloxacin	Cipro [®]	Antibiotic	Microcapsules for oral suspension, 50 and 100 mg/mL in suspension

เอกสารอ้างอิง

- [1] Billany, 2002."Solutions" In **Pharmaceutics: The science of dosage form design**, edited by Aulton. Churchill Livingstone.
- [2] Aliabadi, *et al.* 2005. "Polymeric micelles for the solubilization and delivery of cyclosporin A: pharmacokinetics and biodistribution". **Biomaterials**. 26:7251-7259.
- [3] Brewster and Loftsson. 2007. "Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers". **Adv. Drug. Del. Rev.** 59:645-666.
- [4] S.Nazzal, *et al.* 2002. "Preparation and characterization of CoQ10-Eudragit solid dispersion". **Drug Dev. Ind. Pharm.** 28:49-57.
- [5] Sugimoto, *et al.* 1998. "Improvement of dissolution characteristics and bioavailability of poorly water-soluble drugs by novel cogrinding method using water-soluble polymer". **Int.J.Pharm.** 160:11-19.
- [6] A.T.M.Serajuddin. 1999. "Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems and recent breakthroughs". **J.Pharm.Sci.** 88:1058-1066.
- [7] Pouton and Porter. 2008. "Formulation of lipid-based delivery system for oral administration: Materials, methods and strategies". **Adv. Drug Deliv. Rev.** 60:625-637.
- [8] J.Grevel, *et al.* 1986. "Pharmacokinetics of oral cyclosporin A (Sandimmune) in healthy subjects". **Eur. J. Clin. Pharmacol.** 31:211-216.
- [9] J.M.Dintaman and J.A.Silverman. 1999. "Inhibition of P-glycoprotein by D- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS)". **Pharm,Res.** 16:1550-1556.
- [10] B.J.Aungst. 2000. "Intestinal permeation enhancers". **J.Pharm.Sci.** 89:429-442.
- [11] Pouton. 2000. "Lipid formulations for oral administration of drugs: non-emulsifying, self-emulsifying and 'self-microemulsifying' drug delivery systems". **Eur. J. Pharm. Sci.** 11:S93-S98.

- [12] C.Tuleu, *et al.* 2004. "Comparative bioavailability study in dogs of a self-emulsifying formulation of progesterone presented in a pellet and liquid form compared with an aqueous suspension of progesterone". **J.Pharm.Sci.** 93:1495-1502.
- [13] Khoo, *et al.* 1998. "Formulation design and bioavailability assessment of lipidic self-emulsifying formulations of halofantrine". **Int.J.Pharm.** 167:155-164.
- [14] Pouton. 1985. "Self-emulsifying drug delivery systems: assessment of the efficiency of emulsification". **Int. J. Pharm.** 27:335-348.
- [15] Cuine, *et al.* 2008. "Evaluation of the impact of surfactant digestion on the bioavailability of danazol after oral administration of lipidic self-emulsifying formulations to dogs". **Journal of Pharmaceutical Sciences.** 97:995-1012.
- [16] Rossi, *et al.* 2007. "Development and validation of dissolution test for ritonavir soft gelatin capsules based on in vivo data". **Int. J. Pharm.** 338:119-124.
- [17] Tenjarla. 1999. "Microemulsions: an overview and pharmaceutical applications". **Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.** 16:461-521.
- [18] Warisnoicharoen, *et al.* 2000. "Light scattering investigations on dilute non-ionic oil in water microemulsions". **AAPS Pharm. Sci.** 2:429-448.
- [19] Reiss. 1975. "Entropy-induced dispersion of bulk liquids". **J. Colloid Interface Sci.** 53:61-70.
- [20] Craig, *et al.* 1995. "An investigation into the mechanism of self-emulsification using particle size analysis and low frequency dielectric spectroscopy". **Int. J. Pharm.** 114:103-110.
- [21] Pouton. 1997. "Formulation of self-emulsifying drug delivery systems". **Adv. Drug Del. Rev.** 25:47-58.
- [22] Shafiq, *et al.* 2007. "Development and bioavailability assessment of ramipril nanoemulsion formulation". **Eur. J. Pharm. Biopharm.** 66:227-243.
- [23] Komatsu, *et al.* 1995. "Pharmaceutical characterization of commercially available intravenous fat emulsions: Estimation of average particle size, size distribution and surface potential using photon correlation spectroscopy". **Chem. Pharm. Bull.** 43:1412-1415.
- [24] Washington. 1990. "The stability of intravenous fat emulsions in total parenteral nutrition mixtures". **Int. J. Pharm.** 66:1-21.
- [25] Patil, *et al.* 2004. "Effect of formulation variables on preparation and evaluation of gelled self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) of ketoprofen". **AAPS PharmSciTech.** 5:e42.
- [26] Fatourosa, *et al.* 2007. "Morphological observations on a lipid-based drug delivery system during in vitro digestion". **Eur J Pharm Sci.** 31:85-94.
- [27] Wei, *et al.* 2012. "Enhanced oral bioavailability of silybin by a supersaturatable self-emulsifying drug delivery system (S-SEDDS)". **Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects.** 396:22-28.

- [28] Tan, *et al.* 2013. "Transforming Lipid-Based Oral Drug Delivery Systems into Solid Dosage Forms: An Overview of Solid Carriers, Physicochemical Properties, and Biopharmaceutical Performance". **Pharm Res.** DOI 10.1007/s11095-013-1107-3.
- [29] Carey, *et al.* 1983. "Lipid digestion and absorption". **Annu. Rev. Physiol.** 45:651-677.
- [30] Patton, *et al.* 1985. "The light microscopy of triglyceride digestion". **Food Microstructure.** 4:29-41.
- [31] Porter, *et al.* 2007. "Lipids and lipid-based formulations: optimizing the oral delivery of lipophilic drugs". **Nature Reviews/Drug Discovery.** 6:231-248.
- [32] Charman and Stella. 1986. "Estimating the maximal potential for intestinal transport of lipophilic drug molecules". **Int J Pharm.** 34:175-178.
- [33] O'Driscoll. 2002. "Lipid-based formulations for intestinal lymphatic delivery". **European Journal of Pharmaceutical Sciences** 15:405-415.
- [34] Jannin, *et al.* 2008. "Approaches for the development of solid and semi-solid lipid-based formulations". **Advanced Drug Delivery Reviews** 60,
- [35] Yi, *et al.* 2008. "A new solid self-microemulsifying formulation prepared by spray-drying to improve the oral bioavailability of poorly water soluble drugs". **Eur. J. Pharm. Biopharm.** 70:439-444.
- [36] Beg, *et al.* 2012. "Development, Optimization, and Characterization of Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems of Valsartan Using Porous Carriers". **AAPS PharmSciTech.** 13:1416-1427.
- [37] Christensen, *et al.* 2002. "Physical stability of redispersible dry emulsions containing amorphous sucrose". **Eur J Pharm Biopharm.** 53:147-53.
- [38] Chen, *et al.* 2011. "Development of a solid supersaturable self-emulsifying drug delivery system of docetaxel with improved dissolution and bioavailability". **Biol Pharm Bull.** 34:278-86.
- [39] Kim, *et al.* 2012. "Development of novel flurbiprofen-loaded solid self-microemulsifying drug delivery system using gelatin as solid carrier". **Journal of Microencapsulation.** 29:323-330.
- [40] Abdalla and Mader. 2009. "ESR studies on the influence of physiological dissolution and digestion media on the lipid phase characteristics of SEDDS and SEDDS pellets". **Int J Pharm.** 367:29-36.
- [41] Agarwal, *et al.* 2009. "Dissolution and powder flow characterization of solid self-emulsified drug delivery system (SEDDS)". **Int J Pharm.** 366:44-52.
- [42] Friman and Backmann. 1996. "A new microemulsion formulation of cyclosporin". **Clin. Pharmacokinetic.** 30:181-193.
- [43] Levy and Grant. 1994. "Potential for Cs A-Neoral in organ transplantation". **Transplantation Proceedings.** 26:2932-2934.
- [44] Noble and Markham. 1995. "Cyclosporin: a review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (Neoral)". **Drugs.** 50:924-941.

- [45] losio, *et al.* 2 0 0 8 . " Bi-layered self-emulsifying pellets prepared by co-extrusion and spheronization: influence of formulation variables and preliminary study on the in vivo absorption". **Eur J Pharm Biopharm.** 69:686-97.
- [46] Chae, *et al.* 2 0 0 5 . "Enhancement of the stability of BCNU using self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) and in vitro antitumor activity of self-emulsified BCNU-loaded PLGA wafer". **Int J Pharm.** 301:6-14.
- [47] Onoue, *et al.* 2 0 1 2 . " Novel solid self-emulsifying drug delivery system of coenzyme Q(1) (0) with improved photochemical and pharmacokinetic behaviors". **Eur J Pharm Sci.** 46:492-9.
- [48] Park, *et al.* 2013. "Polymeric nanocapsules with SEDDS oil-core for the controlled and enhanced oral absorption of cyclosporine". **Int J Pharm.** 441:757-64.