

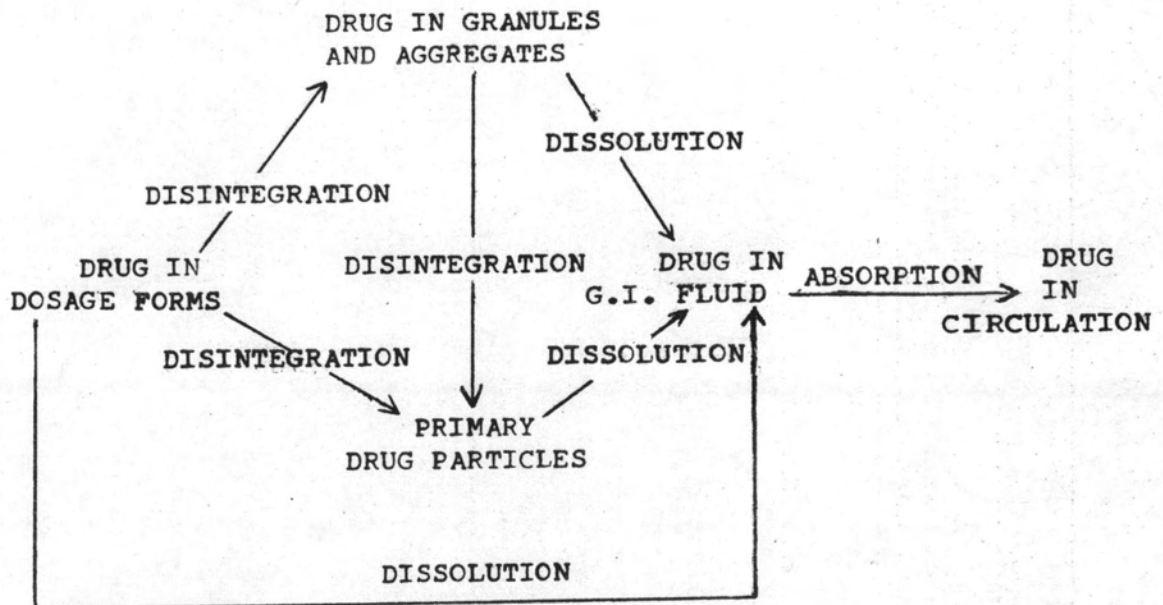
บทที่ 1

บทนำ



ปัจจุบันยานิยมใช้ส่วนใหญ่ยังคงอยู่ในรูปของยาเม็ด แคปซูล ยาน้ำ หรือยาแขวนตะกอน โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาเม็ดนั้นนับว่าเป็นที่แพร่หลายมากที่สุด

จากการศึกษาวิจัยได้มีการยอมรับกันแล้วว่า การละลายของตัวยาสำคัญจาก Solid dosage form สามารถบ่งชี้ถึงคุณลักษณะทางชีวเภสัชศาสตร์ (Biological availability) ได้ เพราะก่อนที่จะจะถูกดูดซึมเข้ากระแสโลหิตไปสู่บริเวณที่ออกฤทธิ์ของยาต้องผ่านขบวนการต่าง ๆ ได้แก่ การกระจายตัว การละลายของยาสู่สภาพสารละลาย⁽¹⁾ ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 แผนภาพแสดงขบวนการต่าง ๆ ของยาเข้าสู่กระแสโลหิต

จากแผนภาพชี้ให้เห็นถึงยาในรูปแบบต่าง ๆ เมื่อสัมผัสกับตัวกลางของการละลาย (Dissolution medium) จะมีการละลายตัวยาสำคัญออกมาจากทั้งในสภาพที่เป็นเม็ด

ก่อนมีการกระจายตัว และการละลายจาก Fragments หลังมีการกระจายตัวแล้ว ตลอดจนจากอนุภาคที่ละเอียด (Fine particles) ก่อนซึมผ่านเข้าไปในกระแสโลหิต กล่าวคือ การละลายของยาเป็น Rate - determining step ของขบวนการดูดซึม (Absorption process) ทั้งนี้สำหรับตัวยาสำคัญที่ละลายน้ำได้ยาก การละลายของตัวยามีอิทธิพลอย่างมากต่อการดูดซึมเข้าไปในกระแสโลหิต อันทำให้เกิดผลต่อระยะเวลาที่เริ่มออกฤทธิ์ (Onset) ความแรง (Intensity) และระยะเวลาการออกฤทธิ์ (Duration) ของยา

การละลายของตัวยาออกจากเม็ดยาขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย⁽²⁾ ได้แก่ กรรมวิธีในการผลิต ขนาดของอนุภาคยา ขนาดและการกระจายของแกรนูล คุณสมบัติของสารประกอบในการผลิตยาเม็ด เช่น สารเพิ่มปริมาตร (Diluent) สารยึดเกาะ (Granulating fluid) สารช่วยกระจายตัว (Disintegrator) สารลดความตึงผิว (Surfactant) สารหล่อลื่น (Lubricant) ที่ใส่ลงไปในส่วนตำรับเพื่อช่วยปรับปรุงลักษณะทางกายภาพ เพิ่มความคงตัวของเม็ดยา และทำให้การตอกเม็ดยาทำได้ง่าย ทั้งยังช่วยให้ผลิตภัณฑ์ที่ได้สวยงามน่าใช้อีกด้วย นอกจากนี้แรงตอกอัด (Compressional force) ตัวกลางของการละลาย ตลอดจนสภาวะการเก็บ (Storage condition) ของผลิตภัณฑ์ก็ยังมีอิทธิพลต่อการละลายของตัวยาสำคัญ⁽³⁾ ด้วยเช่นกัน โดยเหตุผลดังกล่าวจึงมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งในการเลือกกรรมวิธีที่ใช้ในการผลิต และสารปรุงแต่งที่จะนำมาใช้ในส่วนตำรับให้เหมาะสมเพื่อจะได้ยาเม็ดที่มีประสิทธิภาพในการรักษาสูงสุด

การหาการละลายของตัวยาสำคัญเป็นประโยชน์ในการประเมินประสิทธิภาพของยาเม็ด และใช้เป็นเครื่องบ่งชี้ในการพิจารณาเลือกสูตรตำรับยาเม็ดที่ดียิ่งขึ้นใหม่ นอกจากนี้ยังช่วยในการตรวจสอบความแตกต่างของการผลิตแต่ละครั้ง ทั้งยังสามารถใช้ในการเปรียบเทียบคุณภาพของยาเม็ดในระหว่างผู้ผลิตที่แตกต่างกันอีกด้วย ทั้งนี้ตั้งแต่ปี 1970 เกสส์-ตำรับสหรัฐอเมริกา⁽⁴⁾ จึงได้มีการกำหนดให้หาการละลายของยาเม็ดบางตำรับด้วย

ยาเม็ดที่มีการกระจายตัวเร็วไม่ได้แสดงว่าจะต้องมีการละลายของตัวยาสำคัญเร็วด้วยเสมอไป ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับว่าคุณสมบัติของตัวยานั้นเป็นสารที่มีความตึงผิวสูงหรือไม่ และอนุภาค

ของตัวยาถูกสารปรุงแต่งที่เป็นส่วนประกอบในการทำยาเม็ดห่อหุ้มอยู่หรือเปล่า โดยเฉพาะอย่างยิ่งพวกที่ตัวยาสำคัญละลายน้ำได้ยาก เช่น ฟีนาเซทิน⁽⁵⁾ (phenacetin) เพราะความสามารถในการออกฤทธิ์ของตัวยาสำคัญมีน้อย โดยเหตุนี้เองจึงมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งในการที่จะปรับปรุงคุณภาพของยาเม็ดให้ดีขึ้น โดยลดเวลาในการละลายของตัวยาให้น้อยลง ด้วยการผสมสารลดความตึงผิว (Surfactant) ที่เหมาะสมทั้งชนิด และปริมาณลงไป ในสูตรตำรับของยาเม็ดดังกล่าว เพื่อช่วยให้ตัวยาที่มีคุณสมบัติเป็น Hydrophobic ซึ่งเปียกน้ำ และแพร่กระจาย (Disperse) ได้ยาก ลด Solid - liquid interfacial Tension ลง ทำให้การสัมผัสกันระหว่างตัวยากับตัวกลางของการละลายมีมากขึ้น ดังนั้น Effective surface area ของตัวยาจึงมากขึ้นด้วย อันเป็นเหตุให้อัตราการละลาย และการดูดซึมของตัวยาสำคัญในตำรับสูงขึ้น

มีหลักเกณฑ์หลายประการที่ใช้ในการแบ่งสารลดความตึงผิวออกเป็นประเภทต่าง ๆ เช่น แบ่งตามลักษณะโครงสร้างทางเคมีส่วนที่เป็น Polar portion หรือแบ่งตาม Interfacial Tension รวมทั้งตามความสามารถในการทำหน้าที่เป็นสารทำให้ผงยาเปียก (Wetting agent) สารทำอิมัลชัน (Emulsifier) สารช่วยละลาย (Solubilizer) และอื่น ๆ แต่ที่นิยมและยอมรับกันแพร่หลายคือการแบ่งตามโครงสร้างทางเคมี

สารลดความตึงผิวพวกที่ประกอบไปด้วย Carboxylate, Sulfonate หรือ Sulfate ion จัดเป็น Anionic surfactant เช่น Sodium lauryl sulfate มักจะใช้เป็นสารทำอิมัลชัน และสารช่วยละลาย แต่เนื่องจากการไม่ทนต่อ Hydrolysis จึงต้องมีการควบคุมความเป็นกรดเป็นด่างของ Sulfate solution ให้คือ ส่วน Aerosol OT เป็น Dialkyl sodium sulfonate ซึ่งละลายได้ทั้งในน้ำ และน้ำมันจึงเกิดเป็น micelle ได้ทั้งสอง phase และลดความตึงผิวได้มาก ทำให้มีประโยชน์อย่างยิ่งในการใช้เป็นสารทำให้ผงยาเปียก ใน solid dosage form หลายชนิด

พวก Cationic surfactant มีโครงสร้างทางเคมีเป็น Long Chain Cation ตัวอย่างเช่น Amine salt หรือ Quaternary ammonium salt แต่โดยที่ Cation สามารถไปจับกับ Cell membrane ได้เป็นอย่างดีจึงเกิดการแตกสลายของ Cell ได้

ทำให้นิยมใช้เป็น Antimicrobial agent มากกว่า

ส่วนสารลดความตึงผิวที่ประกอบด้วย Cation และ Anion ในโมเลกุลเดียวกัน จัดเป็น Amphoteric Surfactant พวกนี้ Anion group มักเป็น Polypeptide หรือ Protein โดยที่มี Cation group เป็น Natural phospholipid ตัวอย่างเช่น Lecithin

สารลดความตึงผิวที่นิยมมากที่สุดในทางเภสัชกรรม คือ พวก Nonionic Surfactant เพราะมีความคงตัวดี มีพิษจากการใช้น้อย และมักละลายน้ำได้ดี เช่นพวก Polyoxyethylene Sorbitan Fatty Acid Ester

สารลดความตึงผิวจัดเป็นสารปรุงแต่งที่สำคัญมากที่สุดชนิดหนึ่งในเภสัชผลิตภัณฑ์ สามารถนำมาใช้เป็นส่วนประกอบในยาเตรียมทุกรูปแบบเพื่อจุดประสงค์ต่าง ๆ กัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งคุณสมบัติทางเคมีและกายภาพที่มีลักษณะพิเศษของสารลดความตึงผิวเหล่านี้มีอิทธิพลต่อการดูดซึมของตัวยา จึงนับว่าเป็นที่น่าสนใจในการจะศึกษาถึงการดูดซึมของตัวยาสำคัญอันเป็นผลเนื่องมาจากความสามารถของสารลดความตึงผิวในสูตรตำรับต่าง ๆ ตลอดจนศึกษาถึงการนำเอาสารลดความตึงผิวมาใช้ เพื่อช่วยปรับปรุงสูตรตำรับให้มีการดูดซึมของตัวยาที่ละลายน้ำยากได้ดียิ่งขึ้น

ปริมาณความเข้มข้นของสารลดความตึงผิวมีความสำคัญมากเพราะอาจจะเป็นสาเหตุให้มีการเพิ่มหรือลดการดูดซึมของตัวยาได้ โดยที่ถ้าใช้ในปริมาณต่ำกว่าระดับ Critical micelle concentration จะช่วยให้ตัวยาผ่านผนังลำไส้ไปได้เร็วขึ้น แต่ถ้าความเข้มข้นของสารลดความตึงผิวสูงกว่าระดับนี้ก็จะมารวมกันเป็นกลุ่ม (Aggregate) เกิดเป็น micelle ทำให้ตัวยาละลายอยู่ในกลุ่มอนุของสารลดความตึงผิวและมีเหลือน้อยลงที่จะถูกซึม แต่อย่างไรก็ตามการละลายของตัวยาแต่ละชนิดก็ต่างกัน ในบางกรณีเมื่อตัวยาละลายใน micelle อาจช่วยให้มีการดูดซึมเพิ่มขึ้นก็ได้

มีรายงานการทดลอง (6 - 8) เป็นจำนวนมากที่ยืนยันว่าสารลดความตึงผิวมีอิทธิพลได้ทั้งไปเพิ่มและลดการดูดซึม ตลอดจนมีอิทธิพลต่อความสามารถในการออกฤทธิ์ของตัวยาสำคัญ โดยขึ้นกับผลต่าง ๆ ที่สารลดความตึงผิวแสดงออกมา เช่นการเกิดมีปฏิกิริยา (Interaction)

กับผนังของเซลล์ (Biologic membranes), การเปลี่ยนแปลงความสามารถในการซึมผ่านของผนังเซลล์ (Membrane permeability) และแม้แต่การที่สารลดความตึงผิวเองไปเกิดปฏิกิริยากับตัวยาสำคัญ หรือกับ Dosage form ซึ่งผลต่าง ๆ เหล่านี้อาจไปช่วยเพิ่มหรือลดการดูดซึมของตัวยาได้ โดยผลสุดท้ายที่ปรากฏออกมาขึ้นอยู่กับว่าผลต่าง ๆ ดังกล่าวนี้อาจมีอิทธิพลมากกว่า

เพราะฉะนั้นบทบาทของสารลดความตึงผิวต่อการดูดซึมของตัวยาก็คือการที่สารลดความตึงผิวมีอิทธิพลต่อการละลายของตัวยาสำคัญ และต่อความสามารถในการซึมผ่านของผนังเซลล์นั่นเอง

มีรายงานการศึกษาวิจัยหลายฉบับที่เสนอผลของการตั้งสูตรตำรับ และวิธีการในการผลิตว่ามีอิทธิพลต่อการละลายของตัวยาออกมาจากยาเม็ด เช่น Jacob และ Plein⁽⁹⁾ ได้ศึกษาพบว่าอัตราการละลายของยาเม็ด Phenobarb ที่เก็บตัวอย่างจากผู้ผลิต 24 ราย มีความแตกต่างกันอย่างมาก ในทำนองเดียวกัน Omay et al⁽¹⁰⁾ ได้ทดสอบเช่นกันว่ายาเม็ด Diazepam ในจำนวนผู้ผลิต 10 ราย มีอัตราการละลายที่แตกต่างกันอย่างชัดเจน จากทั้งสองกรณีนี้ทำให้เห็นว่า การตั้งสูตรตำรับที่แตกต่างกันมีผลทำให้อัตราการละลายของตัวยาสำคัญจากเม็ดยานั้น ๆ แตกต่างกันไปด้วย

Hirschon และ Kornblum⁽¹¹⁾ ได้ทำการศึกษาถึงอิทธิพลของสารปรุงแต่งในขนาดปริมาณต่าง ๆ รวมทั้งขนาดของแรงคอกอัดจากยาเม็ด Quinazolinone compound ที่คอกโดยวิธี Direct compression ว่ามีผลอย่างไรต่ออัตราการละลาย ปรากฏว่าเมื่อใช้ปริมาณสารปรุงแต่งในระดับสูง ๆ ทำให้อัตราการละลายสูงขึ้นตามไปด้วย และกราฟที่สร้างขึ้นระหว่างน้ำหนักของเม็ดยากับเวลาที่ใช้ไปในการละลายตัวยาออกมา 50 เปอร์เซ็นต์ มีลักษณะเป็นเส้นตรง ส่วนการเพิ่มแรงคอกอัดให้มีขนาดสูงขึ้น ทำให้อัตราของการละลายลดลง โดยเฉพาะในยาเม็ดที่มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางเล็ก แต่เมื่อยาเม็ดมีขนาดใหญ่ขึ้นอิทธิพลจากแรงคอกอัดจะลดลงไป ดังนั้นในการสร้างสูตรตำรับของยาเม็ดที่ตัวยาสำคัญละลายน้ำได้ยากจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องคำนึงถึงคุณสมบัติของสารปรุงแต่ง ขนาดของเม็ดยาที่เหมาะสม และให้มีขนาดของแรงคอกอัดที่พอเหมาะอีกด้วย

มีการศึกษาสารปรุงแต่ง 6 ชนิด ต่อการละลายตัวของยาสำคัญในยาเม็ด Diazepam โดย Omay et al (6) ซึ่งสารปรุงแต่งเหล่านั้นได้แก่ Lactose, Starch, Mannitol Calcium carbonate, Microcrystalline Cellulose และส่วนผสมของ Lactose กับ Microcrystalline cellulose ผลการทดลองสรุปได้ว่า Lactose และ Starch เป็นสารปรุงแต่งที่เมื่อเคี้ยวลงไปในสุรครตัวรับแล้วจะทำให้ตัวยา Diazepam ละลายออกมาอย่างรวดเร็ว

Solvang และ Finholt (12) ได้ศึกษาทดลองถึงอิทธิพลของการใช้ Granulating fluid ชนิดต่าง ๆ ต่ออัตราการละลายของยาเม็ด Phenobarb พบว่าเมื่อเตรียมยาเม็ดโดยใช้ Gelatin solution เป็น Granulating fluid จะช่วยให้ตัวยา Phenobarb ละลายออกมาใน Human gastric juice เร็วกว่าเมื่อใช้ Sodium Carboxymethylcellulose solution หรือ Polyethyleneglycol 6000 เป็นอย่างมากที่เป็นเช่นนี้สันนิษฐานได้ว่า Gelatin solution อาจไปเปลี่ยน Surface ของอนุภาค Phenobarb ซึ่งเดิมมีลักษณะเป็น Hydrophobic มีสภาพเป็น Hydrophilic มากยิ่งขึ้น

ส่วน Jacob และ Plein (13) ได้ทำการวิจัยถึงผลของ Granulating fluid ชนิดต่าง ๆ หลายชนิด เช่น Gelatin, Acacia, Ethylcellulose และ Hydroxyethylcellulose ในยาเม็ด Phenobarb เช่นกัน ผลการศึกษาสรุปได้ว่าเมื่อมีการเพิ่มความเข้มข้นของ Granulating fluid ที่ใช้ดังกล่าว และเพิ่มขนาดของแรงคอกอค์ให้มีความแข็งของเม็ดยา Phenobarb มากขึ้น จะทำให้อัตราการละลายของตัวยาล่าช้าลง เพราะฉะนั้นถ้าต้องการได้ยาเม็ดที่ตัวยาสำคัญมีการละลายที่ เกสซกรผู้สร้างสุรครตัวรับต้องคำนึงถึงชนิด และปริมาณความเข้มข้นของ Granulating fluid รวมทั้งความแข็งของเม็ดยากว

Starch, Veegum และ Alpha - cellulose ได้ถูกนำมาศึกษาเพื่อใช้เป็นสารช่วยกระจายตัวโดย Yen (14) พบว่า veegum ไม่ได้ให้ผลที่ขึ้นกับตัวยา Triamterene

เพราะสามารถดูดซับเอาตัวยาไว้ได้ ส่วน starch ให้ผลในการช่วยกระจายตัวของยาเม็ด Triamterene อย่างเป็นที่น่าพอใจ

Mendell (15) ได้ทำการทดลองใช้สารช่วยกระจายตัว 3 ชนิดที่นิยมใช้กันแพร่หลายในยาเม็ดคือ Corn Starch, Avicel และ Alginic acid โดยเปรียบเทียบการกระจายตัวของเม็ดยากับเมื่อใช้ Carboxymethyl starch เป็นสารช่วยกระจายตัว ผลจากการศึกษาแสดงให้เห็นว่า ในการคอกโดยใช้วิธี Direct compression นั้นไม่ว่าตัวยาสำคัญจะเป็นพวกที่ละลายน้ำได้ง่าย หรือละลายน้ำได้ยากก็ตาม Carboxymethyl starch เป็นตัวช่วยกระจายที่ดีกว่า และถึงแม้ว่าจะใช้วิธี wet granulation ในการทำยาเม็ดก็ยังคงปรากฏว่า Carboxymethyl starch ดีกว่าสารช่วยกระจายทั้ง 3 ชนิดที่กล่าวมาไม่ว่าจะใช้วิธีการใดในการเติมลงไปในสูตรตำรับก็ตาม

Rubinstein และ Price (16) ได้ศึกษาดังสารช่วยกระจายตัว 5 ชนิดคือคุณสมบัติทางชีวอะคราเซห์ของยาเม็ด Frusemide โดยที่กำหนดให้มีตัวยา 40 มิลลิกรัม แล้วใช้สารช่วยกระจายตัว คือ Explotab, Polyplasdone XL, Amberite IRP 88, Maize starch B.P. และ Elcema P 100 เป็นจำนวน 10 เปอร์เซ็นต์ อัตราส่วนโดยน้ำหนัก ปรากฏว่าไม่พบความสัมพันธ์กันระหว่างการกระจายตัวของเม็ดยากับอัตราละลายของตัวยาสำคัญหรือคุณสมบัติทางชีวอะคราเซห์ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Maize starch และ Elcema P 100 ทำให้คุณสมบัติทางชีวอะคราเซห์ของยาเม็ด Frusemide น้อยกว่าสารช่วยกระจายตัวอื่นอีกสามชนิดอย่างเห็นได้ชัด ผลจากการทดลองนี้ ชี้ให้เห็นว่าการเลือกสารช่วยกระจายตัวที่ใช้ในสูตรตำรับมีผลต่อความสามารถในการออกฤทธิ์ของตัวยาสำคัญจากเม็ดยาได้

Levy และ Gumtow (17) ได้พบว่า Magnesium stearate จำนวน 3 เปอร์เซ็นต์ ทำให้อัตราการละลายของยาเม็ดช้าลงไปในขณะที่ Sodium lauryl sulfate ซึ่งจัดเป็น Surface active lubricant สามารถไปเพิ่มอัตราการละลายได้อย่างชัดเจน

มีรายงานการศึกษาดังอิทธิพลของสารหล่อลื่นประเภท Hydrophobic เช่น Magnesium stearate ต่อการละลายของตัวยาสำคัญที่ละลายน้ำได้ยาก เช่น ยาเม็ด

Sulfadiazine พบว่าเมื่อความเข้มข้นของสารหล่อลื่นมีปริมาณสูงจนถึง 0.5 เปอร์เซ็นต์ จะทำให้อัตราการละลายลดลง อันเนื่องมาจากสารหล่อลื่นประเภทกึ่งถาวรเคลือบอนุภาคของควายาเอาไว้

เมื่อผู้ป่วยรับประทานยาเม็ด หรือ แคปซูล พบว่าโดยส่วนมากแล้วอัตราในการดูดซึมของควายาโดยเฉพาะควายาที่ละลายน้ำยากขึ้นอยู่กับอัตราในการละลายออกมาที่บริเวณดูดซึมในระบบทางเดินอาหาร ดังนั้นไม่ว่าปัจจัยใดก็ตามที่มีอิทธิพลต่ออัตราการละลายก็จะมีอิทธิพลต่ออัตราในการดูดซึมของควายาค่าย ซึ่งความทฤษฎีของการละลาย⁽¹⁸⁻²⁰⁾ มีองค์ประกอบ 2 ประการที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับอัตราการละลายของยาที่เป็นของแข็งคือ ความสามารถในการละลาย (Solubility) ของควายานั้น และพื้นที่ผิวของการละลาย (Surface area) ของยาที่สัมผัสกับของเหลว

โมเลกุลของสารลดความตึงผิวเองมีแนวโน้มที่จะมารวมกันเป็นกลุ่ม ใน Aqueous solution เมื่อระดับปริมาณความเข้มข้นสูงเกินกว่าระดับของ Critical micelle concentration (CMC) กลุ่มของสารลดความตึงผิวที่เรียกว่า Micelles นี้มีความสามารถละลายได้ทั้งในตัวละลายที่มีสภาพเป็นสารอินทรีย์ และสารอนินทรีย์ (Organic and inorganic solutes) ปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นนี้เรียกว่า Micelle solubilization

Swarbic⁽²¹⁾ ได้ศึกษา และแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความสามารถในการละลาย กับอัตราการละลายด้วย Noyes - Whitney equation⁽¹⁸⁾ และสรุปผลไว้ว่า การเพิ่มความสามารถในการละลายของควายาใน micelle solution ของสารลดความตึงผิว เป็นผลให้อัตราการละลายเร็วขึ้น

Levy⁽²²⁾ และ Fincher⁽²³⁾ ได้ทำการศึกษาดังความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ผิวของการละลาย อัตราการละลายและการดูดซึมในระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal absorption) ซึ่งสรุปได้ว่าอัตราการละลายเป็นสัดส่วนโดยตรงกับพื้นที่ผิวของการละลายของยา

มียาเป็นจำนวนไม่น้อยที่มีคุณสมบัติเป็น Hydrophobic อย่างมาก ดังนั้นสภาพการเกิด Wetting คือ Gastrointestinal fluid จึงเกิดขึ้นได้ยาก ซึ่งควายาเหล่านี้

สามารถที่จะปรับปรุงคุณสมบัติในการละลายให้ดีขึ้นด้วยการลดขนาดของอนุภาคลง และเช่นเดียวกันการผสมสารลดความตึงผิวลงไปในสูตรตำรับก็ยังสามารถเพิ่มพื้นที่ผิวของการละลายของอนุภาคยาทั้งกล่าวได้เช่นกัน ด้วยการใช้ Contact angle ระหว่างตัวยากับ Gastrointestinal fluid ทำให้การสัมผัสกันมีมากขึ้น อัตราการละลายก็สูงขึ้นด้วย

ในปี 1978 Kellner et al (24) ได้ศึกษาผลของ Polysorbate 80 ต่อการดูดซึมของ Cholesterol ในสัตว์ทดลอง พบว่าเมื่อให้เข้าไปพร้อม ๆ กันในกระต่าย แล้วระดับของ Cholesterol ในเลือดจะสูงกว่าเมื่อให้ Cholesterol เพียงอย่างเดียว 2-3 เท่า ทั้งนี้เป็นเพราะ Polysorbate 80 สามารถไปช่วยเพิ่มการละลายของ Cholesterol ทำให้อัตราการดูดซึมสูงขึ้น

จากการศึกษาวิจัยของ Fuchs และ Ingelfinger (25) พบว่า Sodium lauryl sulfate สามารถช่วยเพิ่มระดับของวิตามินเอในกระแสโลหิตของคนให้สูงขึ้นได้

Krause (26) ได้ทำการทดลองโดยผสม Sodium lauryl sulfate ลงไปในสูตรตำรับของ G-Strophanthin pills แล้วปรากฏผลว่าการดูดซึมของตัวยาในสุนัข กระต่าย และแมวกี่ชิ้น ทั้งนี้เป็นเพราะสารลดความตึงผิวดังกล่าวสามารถไปช่วยเพิ่มความสามารถในการละลายของ G-Strophanthin ทำให้อัตราของการละลายสูงขึ้นกว่าเดิม

Gantt et al (27) ได้ศึกษาเกี่ยวกับการดูดซึมของตัวยา Spironolactone พบว่าเมื่อให้ Polysorbate ร่วมกับ Steroid นี้แล้วทำให้การดูดซึมตัวยาเข้าไปในทางเดินอาหารดีขึ้นอย่างชัดเจน ซึ่งสามารถอธิบายได้ว่าเวลาที่ตัวยาละลายเพิ่มขึ้นนั้นเกิดจากสารลดความตึงผิวนี้ไปช่วยละลาย ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงในสูตรตำรับของยาเตรียมรูปแบบต่าง ๆ ด้วยการใช้สารลดความตึงผิวที่เหมาะสมลงไปด้วย จะมีส่วนช่วยในการปรับปรุงการดูดซึมของตัวยาสำคัญให้เพิ่มขึ้น (28)

จุดประสงค์ของการศึกษาวิจัย

ขอบเขตของการวิจัยนี้เพื่อศึกษาว่า สารลดความตึงผิวชนิดต่าง ๆ ที่นิยมใช้กันมากตามโรงงานอุตสาหกรรมผลิตยาในประเทศไทยคือ Sodium lauryl sulfate, Polyoxyethylene sorbitan monooleate (Polysorbate 80), Dioctyl sodium sulfosuccinate (Aerosol OT), Polyoxyethylene Lauryl ether, (Brij 35) และ Polyoxyethylene sorbitan monolaurate (Polysorbate 20) มีผลต่อการละลายของยาเม็คพินาเซตินหรือไม่ นอกจากนี้ยังศึกษาเปรียบเทียบความสามารถในการช่วยละลายของสารลดความตึงผิวดังกล่าวว่าเมื่อใช้ผสมลงไปในสูตรตำรับ ด้วยการเติมลงไปใน Granulating fluid และโดยการพ่นฝอยลงบนแกรนูลแห้งก่อนนำมาคอกเม็คจะให้ผลในการละลายของตัวยาเม็คพินาเซตินแตกต่างกันหรือไม่

ความสำคัญหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัยนี้

1. ศึกษาเปรียบเทียบถึงความสามารถในการช่วยละลายของสารลดความตึงผิวชนิดต่าง ๆ ในยาเม็คพินาเซตินว่าควรใช้สารลดความตึงผิวชนิดใด และปริมาณเท่าใด
2. ศึกษาเปรียบเทียบถึงวิธีการผสมสารลดความตึงผิวลงไปในสูตรตำรับระหว่างการเติมโดยวิธีใส่สารลดความตึงผิวลงไป Granulating fluid กับวิธีพ่นฝอยลงบนแกรนูลแห้งก่อนนำมาคอกเม็คว่าจะให้ผลแตกต่างกันหรือไม่ และวิธีใดจะมีประสิทธิภาพดีกว่ากัน
3. ศึกษาเปรียบเทียบเวลาการกระจายตัว และเวลาการละลายของยาเม็คพินาเซติน ว่ามีความสัมพันธ์ต่อกันหรือไม่อย่างไร เมื่อมีสารลดความตึงผิวอยู่ในสูตรตำรับด้วย
4. ทราบถึงกลไกสำหรับการหาการละลายของยาเม็ค และลักษณะการละลาย (Dissolution profile) ของยาเม็คพินาเซตินสูตรตำรับต่าง ๆ
5. ผลจากการวิจัยนี้จะเป็นแนวทางสำหรับการปรับปรุงสูตรตำรับยาเม็คชนิดอื่น ๆ ที่ตัวยาสำคัญมีคุณสมบัติทางกายภาพ ละลายนํ้ายาก เช่นเดียวกับเม็คพินาเซติน ซึ่งจะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งสำหรับโรงงานอุตสาหกรรมผลิตยาในการปรับปรุงสูตรตำรับยาใหม่ ๆ ให้กว้างขวางยิ่งขึ้น