



คณะเภสัชศาสตร์

ปีที่ 2 ฉบับเดือนพฤษภาคม 2547 (หน้า 53-64)

นิตยสารวิชาการ สำหรับการศึกษาและเรียนการสอนทางชีวเคมี (on-line)



ยาเขวนตะกอนขนาดนาโน: แนวทางการเตรียมและการประยุกต์ใช้ (Nanosuspensions: Preparation and Application)

ผศ.ดร.สนธยา ลิ้มมัทวาริร์ด
ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0409-02

จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง 1 กันยายน พ.ศ. 2547

วันที่หมดอายุ 1 กันยายน พ.ศ. 2549

เหตุประสงค์เชิงพฤติกรรม

- เพื่อให้ทราบถึงความหมายและคุณสมบัติของยาเขวนตะกอนขนาดนาโน
- สามารถอธิบายเปรียบเทียบแนวทางการเตรียมยาเขวนตะกอนขนาดนาโนด้วยวิธีต่างกัน
- สามารถอธิบายประโยชน์ของการใช้ยาเขวนตะกอนขนาดนาโน

บทคัดย่อ

ยาเขวนตะกอนขนาดนาโนประกอบด้วยอนุภาคของยาที่มีขนาดอยู่ในช่วงนาโนเมตร กระจายตัวอยู่ในตัวทำละลาย หรืออยู่ในรูปผงแห้งที่สามารถกระจายตัวได้เมื่อเจิมตัวทำละลายที่เหมาะสมลงไป สามารถเตรียมได้ด้วย方法วิธีการ เช่น การตกตะกอนในรูป hydrogels หรือการลดขนาดด้วยเครื่อง pearl milling หรือ pressure homogenizer ยาเขวนตะกอนขนาดนาโนมีคุณสมบัติที่น่าสนใจเนื่องจากขนาดอนุภาคที่เล็กมาก ส่งผลทำให้มีค่าการทำละลายที่ดี เพิ่มประสิทธิภาพในการดูดซึม และยังสามารถใช้เพื่อนำส่งยาไปยังเป้าหมายที่ต้องการ ทำให้สามารถประยุกต์ใช้สำหรับยาเตรียมหลายรูปแบบ

ค่าตอบแทน

ค่าธรรมเนียมรายหน่วยนาโน นาโนเมตรในโลหะ กระบวนการ กระบวนการ กระบวนการ

บทนำ

ปัจจุบันความก้าวหน้าของนาโนเทคโนโลยีได้เข้าไปในทุกวงการไม่ว่าจะเป็นทางด้านอิเล็กทรอนิกส์ คอมพิวเตอร์ เทคโนโลยีชีวภาพ รวมไปถึงด้านยาและสุขภาพ ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับวงการยาหนึ่ง นาโนเทคโนโลยีได้มีบทบาทที่สำคัญ ในหลายเรื่อง ตั้งแต่เรื่องการเพิ่มการละลายของยาไปจนถึงการออกแบบระบบนำส่งยาใหม่ที่ซับซ้อน ในบทความนี้ จะกล่าวถึงแนวทางหนึ่งในการประยุกต์ใช้นาโนเทคโนโลยีเพื่อลดขนาดอนุภาคยา โดยยาจะถูกย่อยขนาดอนุภาคลงในระดับนาโนเมตรและแขนงตะกอนในตัวกลางที่ใช้ หรืออาจเรียกว่า ya-suspensions (nanosusensions) ซึ่งสามารถประยุกต์ใช้สำหรับยาที่มีปัญหาการละลายรวมถึงการนำส่งยาสู่เป้าหมาย โดยมีความเป็นไปได้สูงมากขึ้นในเรื่อง การผลิตในระดับอุดสาหกรรม เมื่อเทียบกับระบบการนำส่งยาอื่นที่มีการวิจัยมานานแต่ยังไม่พบรูปแบบที่ในท้องตลาดมากนัก เนื่องจากซื้อดำภัคในการขยายขนาดการผลิต ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ที่เตรียมโดยเทคนิคการเตรียมในรูปยาแขวนตะกอนขนาดนาโนที่มีการจดทะเบียนการค้า เช่น NanoCrystals®, DissoCubes® และ SolEmuls® เป็นต้น¹⁻³ สำหรับเรื่องระบบการนำส่งยาที่เกี่ยวข้องกับการประยุกต์ใช้ nano-particle (nanoparticles) ซึ่งขนาดอนุภาคอยู่ในระดับนาโน เช่นเดียวกันแต่มีวิธีการเตรียมที่แตกต่างกันและได้อธิบายในบทความอื่นแล้วนั้นจะไม่กล่าวรายละเอียดในที่นี้

ในขั้นตอนพัฒนาอย่างมีการประมาณว่าตัวยาสำคัญที่ถูกเตรียมขึ้นมากกว่า 40 % มักมีปัญหาการละลายในน้ำ⁴ ซึ่งถ้านำยากลุ่มนี้ไปทดลองทางคลินิกจะทำให้เกิดปัญหาตามมาในเรื่องการดูดซึมที่หอยไม่แน่นอน ถูกกรนกดด้วยปัจจัยต่างๆ เช่น อาหาร สิริวิทยาของร่างกาย ทำให้มีความผันแปรในปริมาณการดูดซึมมาก แนวทางในการแก้ไขปัญหาที่ผ่านมาคือการเพิ่มค่าการละลาย (solubility) ด้วยวิธีหลายอย่าง เช่น การทำในรูปเกลือ การเติมสารลดแรงตึงผิว (surfactant) การทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อน (complex) การใช้ตัวทำละลายร่วม (co-solvent) เป็นต้น⁵ ซึ่งประสบความสำเร็จบ้างแต่ก็อยู่ในวงที่จำกัด ยังไม่สามารถประยุกต์ใช้ได้ทุกกรณี เนื่องมาจากปัญหาหลายประการ เช่น ความคงตัว ความเป็นพิษของสารช่วยที่ใช้ ความจำเพาะเจาะจงระหว่างยา กับสารประกอบเชิงซ้อน ปัญหาที่ไม่ละลายทั้งในน้ำและตัวทำละลายร่วม เป็นต้น จึงมีแนวทางคิดที่จะพยายามหาแนวทางอื่นในการเพิ่มการละลายและการดูดซึมของยา การลดขนาดอนุภาคเป็นแนวทางหนึ่งที่ง่ายและสามารถนำมาใช้ได้กับยาเกือบทุกชนิด โดยเฉพาะการลดขนาดอนุภาคให้อยู่ในระดับไมโครน (micronization) การลดขนาดอนุภาคลงจะเป็นการเพิ่มพื้นที่ผิวจำเพาะ (specific surface area) ทำให้เพิ่มอัตราการละลาย (dissolution rate) และเพิ่มความเร็วในการดูดซึมให้มากขึ้น แต่อย่างไรก็ตามการลดขนาดในระดับนี้ยังไม่มีผลชัดเจนนักต่อการเพิ่มค่าการละลายของตัวยา จ нарรทั่งในช่วงไม่นานนี้ มีการพัฒนาแนวทางเพื่อลดขนาดอนุภาคในระดับเล็กลงมากขึ้นในระดับนาโนด้วยการเตรียมยาในรูปยาแขวนตะกอนขนาดนาโน ส่งผลทำให้เพิ่มค่าการละลายของยาให้มากขึ้นอย่างชัดเจน นอกจากนี้เนื่องจากขนาดที่เล็กมากยังทำให้สามารถประยุกต์ใช้สำหรับระบบนำส่งยาบางอย่างได้ด้วย โดยมีปรากฏในบทความที่มีการทบทวนวรรณกรรมหลายเรื่อง^{1-2, 6} ในที่นี้จะขอยกตัวอย่างที่น่าสนใจมาอธิบายในรายละเอียดต่อไป

แนวทางการเตรียมยาแขวนตะกอนขนาดนาโน

ในราชบูรณะที่ 18 เริ่มนิยมการพัฒนาวิธีการเตรียมอนุภาคในระดับนาโนและได้มีการพัฒนาเทคนิคมาอย่างต่อเนื่องมาจนถึงปัจจุบัน โดยมีหลายวิธีการที่ได้ถูกจดสิทธิบัตรและนำมาใช้ในการเตรียมทางการค้า ตัวอย่างของวิธีการเตรียมยาแขวนตะกอนขนาดนาโน มีหลายวิธี เช่น

1. การตกตะกอนในรูป hydrogels⁷⁻⁸ เป็นเทคนิคแรกที่นำมาใช้และมีการจดสิทธิบัตรในประเทศอเมริกาในปี 1991 ทำโดยนำยาละลายในตัวทำละลาย (solvent) หนึ่งจนละลายหมดแล้วนำสารละลายที่ได้ผสมกับตัวทำละลายอีกชนิดหนึ่งซึ่งยามีการละลายที่หอย (non solvent) ทำให้ยาเกิดการตกตะกอนลงมา ตัวอย่างเช่น การเตรียมยาnidine ในกลุ่ม dihydropyridines หรือ cyclosporines โดยมีการใช้ตัวทำละลายได้แก่ ethanol และน้ำ โดยมีสารช่วยได้แก่ ethyl cellulose และ gelatin ในการควบคุมขนาดอนุภาคให้อยู่ในช่วงนาโนเมตรในทางปฏิบัติจะเตรียมอนุภาคในระดับ

งานในค่อนข้างได้ยาก เนื่องจากขนาดอนุภาคในระดับนาโนจะมีพลังงานพื้นผิวมาก ทำให้อนุภาคมีโอกาสเข้ามาเกาะกัน ถูก ดังนั้นการเตรียมอนุภาคให้อยู่ในระดับนาโนได้นั้น จึงต้องมีการควบคุมการเติบโตของอนุภาคให้ไม่มากเกินไปโดย การเติมสารช่วยบางชนิดที่เหมาะสม นอกเหนือนี้แล้วยังมีข้อจำกัดในเรื่องการเลือกตัวทำละลาย กล่าวคือ ยาที่ใช้ต้องมี คุณสมบัติในการละลายในตัวทำละลายชนิดหนึ่งและต้องไม่ละลายในตัวทำละลายชนิดที่สอง โดยตัวทำละลายชนิดที่หนึ่ง และสองต้องผสมเป็นเนื้อเดียวกันได้ด้วย

2. การลดขนาดด้วย pearl milling หรือ media milling process^{1,9} มีการพัฒนาขึ้นและจดสิทธิบัตรในปี 1992 เป็นจุดเริ่มต้นของการค้าในชื่อ NanoCrystals® การเตรียมเริ่มจากการนำยาผสมรวมกับสารช่วยที่ทำหน้าที่ ป้องกันการเกาะกันของอนุภาค (stabilizer) ยกตัวอย่าง เช่น pluronic, polysorbates, povidone หรือกลุ่มอนุพันธ์ ของเซลลูโลส โดยมีสัดส่วนยาต่อสารช่วยในช่วงประมาณ 20:1 ถึง 2:1 การมีปริมาณสารช่วยน้อยไปอาจไม่พอป้องกัน การเกาะกันของอนุภาคยา แต่ถ้ามากเกินไปอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อความเป็นพิษที่เกิดจากสารช่วยนี้ นอกจากนี้อาจมี การเติมสารช่วยอื่นลงไปด้วยเช่น บัฟเฟอร์ เกลือ หรือน้ำตาล สารทั้งหมดจะเตรียมโดยกระจายตัวในน้ำให้มีความเข้มข้น ของยาประมาณ 1 ถึง 400 mg./ml. การลดขนาดจะเริ่มจากการลดขนาดบางส่วนในระดับไมโครนหรือโตกว่าเล็กน้อย ก่อน แล้วจึงผ่านเข้าไปในเครื่องที่เรียกว่า pearl milling โดยภายในเครื่องนั้นมีตัวกลาง (media, pearls) ที่มี ความแข็งแรงสูงเพื่อให้มีความทนทานต่อการสึกหรอซึ่งปัจจุบันนิยมทำจาก highly cross-linked polystyrene resin ขณะที่ เครื่องทำงานอนุภาคของยาจะถูกแรงเฉือน (shear force) รวมทั้งแรงกระแทก (impaction force) ที่เกิดจากตัวกลาง ซึ่งมีพลังงานมากพอที่จะทำให้อนุภาคยาแตกออกในระดับนาโนได้ อนุภาคจะถูกบดภายใต้แรงดันที่ต้องการโดย การควบคุมเวลาการบดภายใต้เครื่องให้เหมาะสม นอกเหนือแล้วการบดยังสามารถทำได้อย่างต่อเนื่องโดยการหมุนเวียน อนุภาคที่บดแล้วป้อนกลับเข้าไปในเครื่องใหม่จนได้ขนาดที่ต้องการ

3. การลดขนาดด้วย high pressure homogenizer^{2,9-10} เป็นเทคนิคที่พัฒนาขึ้นในปี 1994 ได้รับการจดสิทธิบัตร และปัจจุบันจดทะเบียนการค้าในชื่อ DissoCubes® มีความแตกต่างกับ pearl milling ในเรื่องหลักการของเครื่องมือ โดยจะไม่มีการใส่ตัวกลางภายในเครื่องเพื่อช่วยในการลดขนาด แต่จะใช้การให้ความดันที่สูงมากอัดอนุภาคผ่านช่องแคบ (gap) จนทำให้อนุภาคแตกออกในระดับนาโน ตัวอย่างเครื่องที่ใช้ เช่น piston-gap homogenizer ซึ่งมีหลักขนาดขึ้น อยู่กับกำลังการผลิต การทำงานจะเริ่มจากการเตรียมสารเขวนตะกอนขนาดไมโครนโดยนำอนุภาคผสมกับสารช่วยและ ผ่าน homogenizer ธรรมชาตा เพื่อลดขนาด หลังจากนั้นจึงผ่าน pressure homogenizer จนกระทั่งได้ขนาดอนุภาคที่ ต้องการ โดยขนาดอนุภาคจะเล็กลงถ้าเพิ่มความดันที่ใช้ รวมถึงจำนวนรอบที่นำอนุภาคผ่านกลับเข้าไปในเครื่อง ทางผู้พัฒนายังได้อ้างถึงข้อดีหลายประการที่เหนือกว่า pearl milling เช่น ความรวดเร็วในการทำงานโดยใช้เวลาในระดับ ชั่วโมงกับความสามารถลดขนาดที่ต้องการได้ ซึ่งมีประโยชน์ในแง่การลดการบดเปื้อนของเชื้อในระหว่างการผลิต นอกจากนี้ ยังลดโอกาสการบดเปื้อนที่เกิดจากตัวกลางภายในเครื่องกร่อนอุกมา ซึ่งตัวกลางที่ใช้ใน pearl milling มักทำจาก พอลิเมอร์ที่ไม่ถูกย่อยลายซึ่งมีโอกาสถูกจับโดย M cell ในบริเวณ Peyer's patch ที่ผนังลำไส้และระบบภูมิคุ้มกันได้ สำหรับวิธีการใช้ pressure homogenizer ก็พบการบดเปื้อนเช่นเดียวกันโดยมักเกิดจากโลหะที่หลุด อุกมาแต่ก็มีปริมาณน้อยกว่า 1 ส่วนในล้านส่วน¹¹

4. การบดในสภาวะผงแห้งร่วมกับสารช่วย เทคนิคนี้จะแตกต่างจาก 3 วิธีที่กล่าวมาคือ การลดขนาดนี้จะเกิด ขึ้นในสภาวะที่เป็นของแข็ง และเมื่อนำสารที่ได้หลังจากการบดไปกระจายตัวในน้ำจะได้สารเขวนตะกอนขนาดนาโน การ เตรียมในลักษณะนี้มีข้อดีคือใช้เครื่องมือที่ไม่ซับซ้อน สามารถใช้เครื่องบดธรรมดายกต่ำ ball mill หรือ rod mill ได้ สารที่เตรียมขึ้นอยู่ในภาวะของแข็งจะคงตัวมากกว่า แต่อย่างไรก็ตามวิธีการนี้ต้องมีการควบคุม ปัจจัยให้เหมาะสม เช่น ชนิดของยาที่ใช้ ชนิดของสารช่วย สัดส่วนของสารช่วยที่ใช้ ความชื้น เป็นต้น จึงสามารถลด ขนาดในระดับนาโนได้ ตัวอย่างเช่น การบดร่วมระหว่างยา polyvinylpyrrolidone และ sodium dodecyl sulfate ใน สัดส่วน 1:3:1 สามารถลดขนาดอนุภาคยาในระดับนาโนได้หลายชนิด¹² นอกจากนี้ยังมีการใช้ cyclodextrins เพื่อช่วย

ในการลดขนาดชิ้งพนว่าต้องใช้ cyclodextrins ในรูปมีน้ำผลึก (hydrate form) หรือการควบคุมความชื้นให้เหมาะสมจึงสามารถลดขนาดยาในระดับนาโนได้¹³⁻¹⁴

นอกจากขบวนการดังกล่าวยังมีขบวนการอื่นที่สามารถลดขนาดได้ เช่น การพ่นสารละลายของยาผ่านอุปกรณ์ที่เรียกว่า aerosol flow reactor ซึ่งประกอบด้วยห้องท่อที่ออกแบบมาเป็นพิเศษ สามารถควบคุมความร้อนได้ เมื่อพ่นสารละลายเข้าไปในห้อง ตัวทำละลายจะระเหยออกไปจนไดอนุภาคในระดับนาโนซึ่งสามารถถอดแบบให้มีขนาดน้อยกว่า 100 นาโนเมตรโดยการปรับอุณหภูมิให้เหมาะสม¹⁵

คุณสมบัติและแนวทางการตรวจสอบคุณสมบัติของยาแขวนตะกอนขนาดนาโน

1. ขนาดและการกระจายขนาดอนุภาค (size and size distribution) อนุภาคของยาแขวนตะกอนขนาดนาโนนั้นจะมีขนาดต่ำกว่าไมครอนหรืออยู่ในช่วงนาโนเมตร โดยทั่วไปจะอยู่ในช่วงประมาณ 300-800 นาโนเมตร¹⁰ ขนาดที่เหมาะสมนั้นจะพิจารณาจากวัตถุประสงค์ในการนำไปใช้ไม่สามารถบอกได้ว่าขนาดยังเล็กยิ่งตี ขนาดที่เล็กมีประโยชน์ในแง่การเพิ่มค่าการละลาย และการดูดซึม แต่อย่างไรก็ตามขนาดที่เล็กมากเกินไปอาจไม่เหมาะสมในแง่ของนำส่งยานานาชนิดได้ เช่น กรณีที่ต้องการให้ยาถูกจับด้วย macrophage ในเรื่องการกระจายขนาดนั้นควร่มีการกระจายขนาดที่แคบ ซึ่งตรวจสอบจากค่า polydispersibility index ที่มีขนาดน้อย เพื่อลดโอกาสที่อนุภาคจะโตมากขึ้นจาก oswald ripening การตรวจสอบขนาดและการกระจายขนาดนิยมใช้เครื่อง photon correlation spectroscopy (PCS) ซึ่งจะวัดขนาดได้ในช่วงประมาณ 3 นาโนเมตร ถึงประมาณ 3 ไมครอน ร่วมกับ laser diffractometry (LD) ซึ่งวัดในช่วงขนาดอนุภาคที่กว้างมากกว่า เพื่อให้ครอบคลุมช่วงการวัดทั้งหมด นอกจากนี้ในกรณีใช้กับยาฉีดต้องมีการตรวจสอบจำนวนอนุภาคที่แท้จริงด้วยเครื่องที่สามารถนับจำนวนอนุภาคได้ ยกตัวอย่างเช่น เครื่องที่ใช้หลักการ electrical sensing zone ของบริษัท Coulter เนื่องจากเครื่อง PCS และ LD จะรายงานเป็นค่าสัมพัทธ์ไม่ใช่ค่าสัมบูรณ์ซึ่งเป็นค่าแสดงถึงจำนวนที่แท้จริงที่กำหนดไว้ว่าต้องตรวจสอบในเรื่องยาฉีด เช่น ต้องไม่มีอนุภาคที่ใหญ่กว่า 5 ไมครอน เพื่อป้องกันการอุดตันหลอดเลือดผอย²

2. ค่าการละลายและอัตราการละลาย (solubility and dissolution rate) สิ่งที่น่าสนใจมากสำหรับยาแขวนตะกอนขนาดนาโน คือการเพิ่มค่าการละลายหรือความสามารถในการละลายของสารจนอิ่มตัว ซึ่งอธิบายด้วยสมการของ Kelvin¹⁶

$$\ln \frac{P_r}{P_\infty} = \frac{2\gamma M_r}{rRT\rho}$$

โดย P_r คือค่า dissolution pressure ของอนุภาครัศมี r ค่านี้จะมีความสัมพันธ์กับสมดุลระหว่างการละลายและการตกผลึกของยา ซึ่งมีผลต่อค่าการละลายของยาที่จุดอิ่มตัว เมื่อขนาดอนุภาคลดลงมากโดยเฉพาะในช่วงนาโนเมตร จะมีผลทำให้ค่า dissolution pressure เพิ่มมากขึ้นหรือทำให้สมดุลเคลื่อนไปในทิศที่ทำให้การละลายมากขึ้น สำหรับตัวแปรอื่นได้แก่ γ , M_r , R , T , ρ มีความหมายคือ แรงตึงผิว น้ำหนักโมเลกุล ค่าคงที่ของกําช อุณหภูมิ และความหนาแน่น ตามลำดับ

นอกจากนี้แล้วการลดขนาดลงในระดับนาโนยังมีผลเพิ่มอัตราการละลายโดยสามารถอธิบายได้ด้วยสมการของ Noyes-Whitney equation¹⁰

$$\frac{dm}{dt} = \frac{DA}{h_d} (C_s - C_t)$$

าสม
การณ
นสาร
ยกว่า

นาโน
าดที่
โยชน
ส่งยา
มาดที่
twald
จะวัด

ขนาด
นานวน
zone
นานวน
อุดตัน
ะกอน

elvin¹⁶
เมย์และ
แมคร
าหรับ
มหนา
เรื่อง

เมื่อขนาดอนุภาคเล็กลงในระดับนาโนจะมีผลทำให้อัตราการละลาย (dm/dt) มีค่ามากขึ้นเนื่องมาจากการเพิ่มรากของค่าการละลาย (C) การเพิ่มของพื้นที่ผิว (A) และการลดลงของ diffusional resistance (h)

จากค่าการละลายและอัตราการละลายที่มากขึ้นจึงมีผลโดยตรงต่อการเพิ่มการดูดซึมของยา สำหรับวิธีการหาค่าการละลายและอัตราการละลายนั้นสามารถทำได้ด้วยวิธีการตามเกสซ์ตัวรับ

3. คุณสมบัติพื้นผิว (surface properties) มีเรื่องที่ต้องพิจารณาเนื่องจากมีความสำคัญต่อการเตรียมความคงตัว รวมถึงการประยุกต์ใช้ในการทำสังยาน เช่น

3.1 ประจุที่พื้นผิว (zeta potential) พลังงานพื้นผิวที่มากส่งผลให้อันุภาคขนาดนาโนมีแนวโน้มเกาะกันง่าย เนื่องจากความคงตัวทางกายภาพ แนวทางหนึ่งในการป้องกันเหตุการณ์ดังกล่าวคือ ควบคุมให้มีประจุที่พื้นผิวมากพอที่จะทำหน้าที่ในการผลักอันุภาคออกจากกัน โดยทั่วไปควรมีประจุที่พื้นผิวย่างน้อย ± 30 มิลลิโวลท์ ยกเว้นในบางกรณีที่มีการเพิ่มความคงตัวด้วย steric stabilization ร่วมด้วย ประจุที่พื้นผิวประมาณ ± 20 มิลลิโวลท์ จะเพียงพอ ประจุที่พื้นผิวสามารถปรับด้วยการเลือกชนิด และปริมาณของสารช่วยให้เหมาะสม โดยดูจากค่าที่วัดด้วยเครื่องหาประจุที่พื้นผิว²

3.2 ความชอบหรือไม่ชอบน้ำ (hydrophilicity/hydrophobicity) มีผลสำคัญต่อการประยุกต์ใช้เพื่อนำสังยานเนื่องจากจะมีผลต่อการดูดซึมเมื่อให้หางปาก การจับโดยกระบวนการ phagocytosis รวมทั้งการกระจายไปยังอวัยวะต่างๆ เมื่อให้ในรูปยาเม็ด คุณสมบัตินี้ขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของยาและการปรับปรุงคุณสมบัติที่ผิวด้วยการเดิมสารช่วย การวัดความชอบหรือไม่ชอบน้ำสามารถทำได้ด้วยการวัดโดย hydrophobic interaction chromatography (HIC)¹⁷

4. คุณสมบัติความเป็นผลึก (crystal properties) ใน การเตรียมสารเข้าห้องทดลองขนาดนาโนนั้นมักมีการให้แรงต่ออันุภาคของยา ซึ่งมีโอกาสทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงพหุสัณฐาน (polymorphic transition) รวมถึงการเพิ่มสัดส่วนของรูปอสัณฐาน (amorphous form) ทำให้คุณสมบัติของยาทั้งทางด้านเคมีและกายภาพเปลี่ยนแปลงได้ เช่น การละลาย ความคงตัว โดยเฉพาะกรณีใช้เครื่อง pressure homogenizer ที่มีพลังงานมากกว่า pearl milling มักพบการเพิ่มสัดส่วนของรูปอสัณฐานมากขึ้นซึ่งมีข้อดีในแง่การเพิ่มค่าการละลายให้มากขึ้นกว่ารูปผลึก (crystalline form) แต่อย่างไรก็ตามต้องระวังในเรื่องความคงตัวที่อาจเปลี่ยนแปลงไปด้วย ในการตรวจสอบคุณสมบัติของผลึกสามารถใช้เครื่อง powder X-ray diffractometry หรือ เครื่อง differential scanning calorimetry ในการตรวจสอบได้²

5. คุณสมบัติทางด้านชีววิทยา (biological properties) คุณสมบัตินี้จะเกี่ยวข้องกับคุณสมบัติหล่ายเรื่องที่เกิดขึ้นหลังจากบริหารยาเข้าห้องทดลองขนาดนาโนเข้าไปในร่างกาย ยกตัวอย่าง เช่น การยึดเกาะกับผนังลำไส้ การจับกับโปรตีนภายในเลือด การถูกจับโดย mononuclear phagocyte system (MPS) ซึ่งมีความสัมพันธ์กับคุณสมบัติทางกายภาพและเคมีที่กล่าวมาในหัวข้อข้างต้น เช่น ขนาดอนุภาคที่เล็กรวมถึงการพัฒนาโดยการใส่พอลิเมอร์ บางชนิด เช่น chitosan หรือ carbopol เข้าไปที่ผิวอนุภาคทำให้เพิ่มความสามารถในการจับกับผนังลำไส้ เพิ่มความสามารถในการดูดซึมของยา การปรับความชอบหรือไม่ชอบน้ำมีผลต่อการจับกับโปรตีนและมีผลโดยตรงต่อการกระจายตัวไปยังอวัยวะต่างๆ¹⁸ รวมถึงการจับด้วยระบบ MPS เนื่องจากอนุภาคของยาเข้าห้องทดลองขนาดนาโนจะเหมือนสิ่งแผลกล瘤ซึ่งจะถูกจับกินโดย macrophage การลดขนาดรวมถึงการปรับคุณสมบัติที่พื้นผิวจะมีผลเร่งการจับหรือลดการถูกจับโดยระบบ MPS ได้ ยกตัวอย่างเช่น ในกรณีที่ต้องการเป้าหมายยาเพื่อทำลายปราสิตที่อยู่ในระบบ MPS เช่น วัณโรค leishmaniasis, toxoplasmosis การออกแบบเพื่อให้ยาถูกจับโดย macrophage ง่ายขึ้นจะมีประโยชน์ แต่ในกรณีที่หวังผลให้ยาอยู่ในเลือดให้นานขึ้นเพื่อการออกฤทธิ์ที่นานขึ้น การออกแบบให้หลีกเลี่ยงการถูกจับ (stealth effect) จะมีประโยชน์มากกว่า

6. ความคงตัว เนื่องจากอนุภาคขนาดนาโนจะมีพื้นที่ผิวที่สูงมาก ตั้งนี้ความคงตัวทางกายภาพในแง่ของการเกาะกันหรือรวมตัวเป็นก้อนของอนุภาคขนาดเล็กจึงเป็นสิ่งที่ต้องพิจารณาเสมอในการออกแบบอนุภาค ในทางปฏิบัติ นั้น ในช่วงการตั้งตัวรับ ต้องมีการศึกษาคุณสมบัติที่เกี่ยวข้องโดยเฉพาะในเรื่องคุณสมบัติพื้นผิวที่กล่าวมาแล้ว ต้องมีการศึกษาผลของสารช่วย เพื่อเพิ่มความคงตัวทั้งในแง่ประจุหรือ steric stabilization และทำการศึกษาผลของการเก็บ

ต่อขนาดและการกระจายขนาดอนุภาค ซึ่งเมื่อผ่านการตั้งตัวรับที่เหมาะสม ยาแขวนตะกอนที่ได้มักมีความคงตัวที่ดีซึ่งสันนิษฐานด้วยรายงานหลายฉบับ เช่น การเตรียมยาแขวนตะกอนขนาดนาโนของ amphotericin B พบว่าขนาดอนุภาค เมื่อเตรียมขึ้นและวัดขนาดทันที กับหลังจากการเก็บเป็นเวลา 21 วัน ไม่พบความแตกต่างชัดเจน¹⁹ หรือการเตรียมยาแขวนตะกอนขนาดนาโนของ tarazepide ก็พบผลในทำนองเดียวกัน คือขนาดอนุภาคไม่โตขึ้นอย่างชัดเจนหลังจากการเก็บเป็นเวลา 90 วัน โดยเฉพาะตัวรับที่มีสารลดแรงตึงผิวในปริมาณสูง²⁰ ความคงตัวทางกายภาพที่ดีที่นั้นนอกจากเกิดจากการปรับคุณสมบัติพื้นผิวดังกล่าวแล้ว อีกส่วนหนึ่งอาจเกิดเนื่องจาก การกระจายขนาดอนุภาคที่ควบหรืออนุภาคค่อนข้างมีขนาดที่สม่ำเสมอทำให้ไม่เกิด oswald ripening หรือปรากฏการณ์ที่อนุภาคมีขนาดโตขึ้นเนื่องมาจากการละลายของอนุภาคที่เล็กแล้วไปสะสมที่อนุภาคขนาดใหญ่²

การประยุกต์ใช้ยาเขวนตะกอนขนาดนาโน

崖 เช่น ตะกอนขนาดนาโนสามารถนำไปใช้ได้ในหลายรูปแบบ เช่น

1. การประยุกต์ใช้สำหรับยาในรูปแบบรับประทาน ขนาดของอนุภาคที่เล็กในระดับนาโนส่งผลให้ยามีค่าการละลายที่มากขึ้นและอัตราการละลายที่รวดเร็วขึ้น ประกอบกับความสามารถในการยึดเกาะกับผนังทางเดินอาหารที่ดีทำให้เกิดการดูดซึมยาที่รวดเร็วและสมบูรณ์มากขึ้น ลดความแปรผันที่เกิดจากอาหาร (fed/fasted variability) ลดความแตกต่างของการดูดซึมยาเนื่องจากความแตกต่างของแต่ละบุคคล ลดปริมาณยาที่ให้ ลดผลข้างเคียงที่เกิดจากยา รวมถึงการออกฤทธิ์ที่ดีขึ้น² ตัวอย่าง เช่น amphotericin B โดยปกติไม่สามารถให้ในรูปแบบรับประทานได้เนื่องจากเป็นยาที่การละลายต่ำทำให้ยาไม่ถูกดูดซึม แต่เมื่อให้ในรูปยาเขวนตะกอนขนาดนาโน จะส่งผลให้การรักษา leishmaniasis ดีขึ้นอย่างชัดเจน เมื่อเทียบกับเตريยมในรูป liposome หรือผงยาในขนาดไมโครน ซึ่งไม่ให้ผลการรักษาแตกต่างชัดเจนเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม¹⁹ การทดสอบ naproxen โดยเทียบระหว่างอนุภาคขนาด 270 นาโนเมตร กับอนุภาคขนาด 20-30 ไมโครน พบว่ายาที่มีขนาดอนุภาคระดับนาโน สามารถลดการระคายเคืองกระเพาะอาหารได้ดีกว่า โดยอธิบายว่าเกิดจากการลดความเข้มข้นที่สูงเฉพาะที่และเวลาในการสัมผัสระหว่างยา กับผนังกระเพาะอาหาร นอกจากนี้ยังพบว่าทำให้เพิ่มอัตราการดูดซึมมากขึ้นถึง 4 เท่า²¹ นอกจากนี้แล้วอนุภาคในขนาดนาโนยังลดความผันแปรของระดับ naproxen ในเลือดที่เกิดจากอาหารด้วย¹ การทดสอบกับยาชนิดอื่นๆได้ผลในทำนองเดียวกัน ตัวอย่างเช่น พนวยเมื่อให้ danazol ในรูปยาเขวนตะกอนขนาดนาโน (ขนาดอนุภาคเฉลี่ย 169 นาโนเมตร) จะให้ค่าการดูดซึมได้ดีมากกว่าเมื่อเทียบกับยาเขวนตะกอนปกติ (ขนาดอนุภาคเฉลี่ย 10 ไมโครน) โดยค่าการดูดซึมไม่แตกต่างเมื่อเทียบกับการเตريยมในรูปสารประกอบเชิงซ้อนกับ cyclodextrin²² นอกจากเรื่องของการเพิ่มการดูดซึมแล้วยังสามารถประยุกต์ใช้สำหรับเพิ่มความเจาะจงต่อเป้าหมายที่เป็นปราศตัวในผนังของทางเดินอาหาร เช่น การใช้ bnprravaquone ในรูปยาเขวนตะกอนขนาดนาโนเพื่อทำลายเชื้อ Cryptosporidium parvum ที่เป็นสาเหตุสำคัญของการท้องเสียในผู้ป่วยโรคเออดส์ซึ่งได้ผลเป็นที่น่าพอใจ²³

2. การประยุกต์ใช้สำหรับยาฉีด ขึ้นกับวัตถุประสงค์ในการนำไปใช้โดยมี 2 เรื่องที่สำคัญคือ การห่วงผลในเม็ดและการละลายและการนำส่งยาสู่เป้าหมาย ในกรณีแรกนั้นสามารถใช้ยาแขวนตะกอนขนาดนาโนได้ เนื่องจากขนาดอนุภาคน้ำที่เล็กทำให้เพิ่มค่าการละลายของยาได้และไม่ทำให้เกิดการอุดตันหลอดเลือดฟอย ยาที่มีค่าการละลายในระดับมิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร และสามารถแตกตัวได้มีนีดเข้าในกระแสเลือด จะละลายได้และมีการกระจายตัวในร่างกายไม่แตกต่างจากเตรียมในรูปสารละลายมาก แต่มีข้อตึงกับการเตรียมยาในรูปสารละลายซึ่งต้องการใช้ตัวทำละลายร่วมหรือสารช่วยในปริมาณที่สูง ทำให้เกิดพิษได้ง่ายกว่า ยกตัวอย่างเช่น ยาต้านมะเร็ง paclitaxel ในห้องคลาดทั่วไปจะเตรียมในรูปสารละลายโดยใช้ Cremophor EL และ ethanol เพื่อช่วยละลาย พบว่าปริมาณยาสูงสุดที่สามารถทนได้ (maximum tolerated dose) คือ 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แต่ถ้าเตรียมในรูปยาแขวนตะกอนขนาดนาโน สามารถเพิ่มปริมาณสูงสุดได้ถึง 90 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทำให้เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษามะเร็ง แต่อย่างไรก็ตามมีข้อที่ต้องควรพิจารณา

เพิ่มเติมด้วยคือ ในกรณีที่ยาไม่ค่าการละลายน้อยมากเกินไป เมื่อให้เข้าไปในร่างกาย ยาจะไม่ละลายทันทีซึ่งมีโอกาสที่จะถูกจับโดยระบบ MPS ทำให้ค่าเกล็ดจำลคลาสต์เปลี่ยนแปลงไป ซึ่งต้องอาศัยการทดลองเพิ่มเติมโดยดูปัจจัยประกอบด้วย เช่น คุณสมบัติของยา ปริมาณยาที่ให้ เวลาที่ใช้ในการฉีดยา¹ นอกจากการใช้ในรูปยาแขวนตะกอนขนาดนาโนโดยตรงแล้ว บางครั้งเพื่อความสะดวกในการหั่นและเบี้ยนได้มีการเตรียมรวมกับอิมลัชันที่ใช้ในยาเจด (parenteral emulsion) และผ่าน pressure homogenizer โดยเรียกเทคนิคนี้ว่า SolEmuls® อนุภาคของยาในกรณีจะฝังตัวบริเวณชั้น lecithin ที่บริเวณผิวประจันของอิมลัชัน ทำให้มีการกระจายตัวที่ดี ยังช่วยลดขนาดของหยดน้ำมันส่งผลให้เพิ่มความคงตัวของอิมลัชันมากขึ้น และยังทำให้สามารถให้ยาในระดับความเข้มข้นมากขึ้น เทคนิคนี้ใช้ได้ดีและมีรายงานใช้กับยาหลายตัว เช่น carbamazepine, itraconazole และ amphotericin B^{3,24}

การประยุกต์ใช้อีกเรื่องคือการใช้เป็นระบบนำส่งยา โดยงานวิจัยที่นำเสนอด้วยการนำส่งยาไปที่ระบบ MPS จากคุณสมบัติความเป็นอนุภาคของยาที่เปรียบเสมือนสิ่งแผลปลอม ทำให้ถูกจับกินโดย macrophage ของระบบ MPS ได้ลงตามธรรมชาติ สามารถนำไปใช้รักษา macrophage ที่ติดเชื้อหอยลายชนิด เช่น *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Leishmania* sp.² ตัวอย่างเช่น การใช้ยาแขวนตะกอนขนาดนาโน ในการนำส่งยา aphidicolin ไปที่ macrophage ที่ติดเชื้อในกลุ่ม *Leishmania* sp. การทดลองในหลอดทดลองพบว่าการเตรียมอนุภาคในขนาดนาโนมีผลทำให้ลดค่า EC₅₀ ลงอย่างมากแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อที่มากขึ้น²⁵ นอกจากเป้าหมายไปที่ระบบ MPS แล้ว ยังมีการทดลองเพื่อเป้าหมายยาไปที่อวัยวะอื่น เช่น สมอง เพื่อประโยชน์ในแง่การรักษาโรคบางชนิด เช่น เชื้อราเรียขึ้นสมอง หรือการที่สมองติดเชื้อจากปาราสิตตัวอื่นด้วย²

3. การประยุกต์ใช้สำหรับยาในรูปแบบอื่น นอกจากรูปแบบรับประทานและยาเจดที่มีการศึกษากันมากแล้ว ยังมีการประยุกต์ใช้ในรูปแบบอื่นด้วย เช่น การประยุกต์ใช้สำหรับยาสูด (inhaler) ยกตัวอย่าง เช่น การเตรียม budenoside ด้วยวิธีการ media milling process และนำยาแขวนตะกอนขนาดนาโนที่ได้ไปทำให้แห้งด้วยวิธีการ spray dried เพื่อนำไปใช้รักษาโรคหอบหืด²⁶ การประยุกต์ใช้สำหรับยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช้สเตียรอยด์หอยลายชนิด เช่น flurbiprofen ทำโดยการใช้สารช่วยในกลุ่ม polyacrylate ซึ่งจากการทดลองพบว่าสามารถลดการอักเสบได้โดยไม่พบรอยเป็นพิษ²⁷ ซึ่งได้ผลสอดคล้องกับการใช้ยา ibuprofen²⁸ ในการทดสอบ

สรุป

ยาแขวนตะกอนขนาดนาโนเป็นตัวอย่างหนึ่งของการประยุกต์ใช้นาโนเทคโนโลยีทางยา โดยมีความเป็นไปได้สูงที่จะนำมาใช้เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการบริหารยา ทั้งในรูปแบบยารับประทาน ยาฉีด รวมถึงรูปแบบยาอื่น และยังมีศักยภาพที่ดีในการที่จะขยายระดับการผลิตในอุตสาหกรรมโดยอาศัยเทคโนโลยีที่ไม่ซับซ้อนมาก

เอกสารอ้างอิง

1. Merisko-Liversidge, E, Liversidge GG, et al. Nanosizing: a formulation approach for poorly water-soluble compounds. European Journal of Pharmaceutical Sciences 2003; 18: 113-20.
2. Müller RH, Jacobs C, Kayser O. Nanosuspensions as particulate drug formulations in therapy. Rationale for development and what we can expect for the future. Advance Drug Delivery Review 2001; 47: 3-19.
3. Müller RH, Schmidt S, Buttle I, et al. SolEmuls®—novel technology for the formulation of i.v. emulsions with poorly soluble drugs, International Journal of Pharmaceutics 2004; 269(2): 293-302.
4. Lipinski CA. Avoiding investment in doomed drugs, is poor solubility an industry wide problem? Current Drug Discovery 2001; April: 17-9.
5. Liu R. Water insoluble drug formulation. Colorado: Interpharm Press, 2000.

6. Rao GC, Kumar MS, Mathivanan N, et al. Nanosuspensions as the most promising approach in nanoparticulate drug delivery systems. *Pharmazie* 2004; 59 (1): 5-9.
7. List M, Sucker H. Hydrosols of pharmacologically active agents and their pharmaceutical compositions comprising them. US patent 5,389,382.
8. Gabmann P, List M, Schweitzer A, et al. Hydrosols-Alternatives for the parenteral application of poorly water soluble drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 1994; 40: 64-72.
9. Liversidge GG, Cundy KC, Bishop JF, et al. Surface modified drug nanoparticles. U.S. Patent 1992; 5145684
10. Böhm BHL, Müller RH. Lab-scale production unit design for nanosuspensions of sparingly soluble cytotoxic drugs. *Pharmaceutical Sciences and Technology Today* 1999; 8: 336-9.
11. Krause KP, Kayser O, Mader K, et al. Heavy metal contamination of nanosuspensions produced by high-pressure homogenisation. *International Journal of Pharmaceutics* 2000; 196: 169-72.
12. Itoh K, Pongpeerapat A, Tozuka Y, et al. Nanoparticle formation of poorly water soluble drugs from ternary ground mixture with PVP and SDS. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 2003; 51: 171-4.
13. Wongmekiat A, Tozuka Y, Oguchi T, et al. Formation of fine drug particles by co-grinding with cyclodextrin I. The use of β -cyclodextrin anhydrate and hydrate. *Pharmaceutical Research* 2002; 19: 1869-74.
14. Wongmekiat A, Tozuka Y, Oguchi T, et al. Formation of fine drug particles by co-grinding with cyclodextrin part II. The influences of moisture condition during cogrinding process on fine particle formation. *International Journal of Pharmaceutics* 2003; 265: 85-93.
15. Eerikäinen H, Watanabe W, Kauppinen EI, et al. Aerosol flow reactor method for synthesis of drug nanoparticles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2003; 55: 357-60.
16. Grant DJW, Britain HG. Solubility of pharmaceutical solid, In: Grant HG (ed) *Physical characterization of pharmaceutical solids*. New York: Marcel Dekker, 1995, 322-86.
17. Blunk T, Mak E, Müller RH. Characterization of colloidal drug carriers: determination of surface hydrophobicity by hydrophobic interactions chromatography. *Pharmaceutical Industry* 1993; 55: 612-5.
18. Luck M, Schroder W, Harnisch S, et al. Identification of plasma proteins facilitated by enrichment on particulate surfaces: analysis by two-dimensional electrophoresis and N-terminal microsequencing. *Electrophoresis* 1997; 18(15): 2961-7.
19. Kayser O, Olbrich C, Yardley V, et al. Formulation of amphotericin B as nanosuspension for oral administration, *International Journal of Pharmaceutics* 2003; 254(1): 73-5.
20. Jacobs C, Kayser O, Müller RH. Nanosuspensions as a new approach for the formulation for the poorly soluble drug tarazepide. *International Journal of Pharmaceutics* 2000; 196: 161-4.
21. Liversidge GG, Conzentino P. Drug particle size reduction for decreasing gastric irritancy and enhancing absorption of naproxen in rats, *International Journal of Pharmaceutics* 1995; 125(2): 309-13.

22. Liversidge GG, Cundy KC. Particle size reduction for improvement of oral bioavailability of hydrophobic drugs I. Absolute oral bioavailability of nanocrystalline danazol in beagle dogs, International Journal of Pharmaceutics 1995; 125(1): 91-7.
23. Jacobs C, Kayser O, Müller RH. Production and characterisation of mucoadhesive nanosuspensions for the formulation of bupravaquone, International Journal of Pharmaceutics 2001; 214(1-2): 3-7.
24. Akkar A, Müller RH. Intravenous itraconazole emulsions produced by SolEmuls® technology, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2003; 56 (1): 29-36.
25. Kayser O. Nanosuspensions for the formulation of aphidicolin to improve drug targeting effects against Leishmania infected macrophages, International Journal of Pharmaceutics 2000; 196(2): 253-6.
26. Chan HK, Chew NYK. Novel alternative methods for the delivery of drugs for the treatment of asthma. Advanced Drug Delivery Reviews 2003; 55: 793-805.
27. Pignatello R, Bucolo C, Spedalieri G et al. Flurbiprofen-loaded acrylate polymer nanosuspensions for ophthalmic application. Biomaterials 2002; 23 (15): 3247-55.
28. Pignatello R, Bucolo C, Feeara P et al. Eudragit RS100 nanosusensions for the ophthalmic controlled delivery of ibuprofen. European Journal of Pharmaceutical Sciences 2002; 16: 53-61.

คำถาม

1. ข้อใดมีความหมายไม่เกี่ยวข้องกับอนุภาคขนาดนาโน

1. nanosuspensions
2. nanoparticles
3. emulsions
4. hydrosols
5. ทุกข้อเกี่ยวข้อง

2. ข้อดีของยาแขวนตะกอนขนาดนาโน

1. เพิ่มอัตราการละลาย
2. เพิ่มค่าการละลาย
3. สามารถประยุกต์ใช้สำหรับระบบนำส่งยา
4. ใช้ได้กับยาเตรียมในหลายรูปแบบ
5. ถูกทุกข้อ

3. ข้อใดผิดเกี่ยวกับ pearl milling

1. อาศัยแรงกระแทกจากตัวกลาง (media) ทำให้ออนุภาคแตกออก
2. สามารถบดได้ทั้งในรูปผงแห้งหรือสารแขวนตะกอน
3. มีการปนเปื้อนได้จาก media ในระหว่างการผลิต
4. สามารถลดขนาดอนุภาคได้ต่ำกว่าไมโครอน
5. ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ที่ขึ้นทะเบียนได้แก่ NanoCrystals®

4. ข้อดีของ pressure homogenizer เมื่อเทียบกับ pearl milling

1. ไม่มีการปนเปื้อน
2. ใช้เวลาในการเตรียมน้อยกว่า
3. ใช้แรงเนื่องที่เกิดจากใบมีดภายในทำให้ออนุภาคแตกออกได้ง่าย
4. บรรจุตัวกลางได้มากกว่าทำให้ออนุภาคแตกออกได้ง่ายกว่า
5. ทุกข้อเป็นข้อดี

5. ข้อดีของวิธีการเตรียมอนุภาคขนาดนาโนด้วยวิธีการบดในสภาวะผงแห้ง

1. สามารถใช้ได้กับยาทุกชนิด
2. สารที่เตรียมอยู่ในภาวะผงแห้งจึงมีความคงตัวในการเก็บมากกว่า
3. สภาวะแวดล้อมของการบดไม่มีผลต่อการเตรียม
4. ใช้เครื่องย่อยขนาดที่หาได้ง่าย เช่น pressure homogenizer
5. ทุกข้อเป็นข้อดี

6. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับคุณสมบัติของยาแขวนตะกอนขนาดนาโน

1. ขนาดอนุภาคเล็กมากกว่าแสดงถึงคุณสมบัติที่ดีกว่า
2. ควรมีการกระจายขนาดที่กว้างเพื่อให้ยาออกฤทธิ์ได้ดี
3. ควรมีประจุที่พื้นผิวเพื่อป้องกันการเกาะกันของอนุภาค
4. มีความคงตัวสูงมาก
5. อยู่ในรูปอสัมฐาน

7. ข้อใดจับคู่ไม่ถูกต้อง
 1. ขนาดอนุภาค กับ photon correlation spectroscopy
 2. ประจุที่พื้นผิว กับ gamma potential measurement
 3. คุณสมบัติของผลึก กับ powder X-ray diffractometry
 4. ความชอบหรือไม่ชอบน้ำ กับ hydrophobic interaction chromatography
 5. ทุกข้อจับคู่ถูกต้อง
8. 药物的分析方法中哪一项没有使用到光散射技术?
 1. มีค่าการละลายที่มากขึ้น
 2. มีอัตราการละลายที่เร็วขึ้น
 3. มีการยึดเกาะกับผนังทางเดินอาหารได้ดี
 4. ถูกเฉพาะข้อ 2. และ 3.
 5. ถูกทุกข้อ
9. 药物的分析方法中哪一项能显著提高药物的生物利用度?
 1. เพิ่มการดูดซึมยา
 2. ลดผลข้างเคียงของยา
 3. เป้าหมายยาไปยังปราสาตที่อยู่ในทางเดินอาหาร
 4. ลดความผันแปรของการดูดซึมเนื่องจากอาหาร
 5. ถูกทุกข้อ
10. ข้อใดผิดเกี่ยวกับ药物的分析方法 中的 MPS?
 1. ถูกจับด้วยระบบ MPS ในทุกกรณี
 2. ใช้ในการเป้าหมายยาไปที่ปราสาตที่อยู่ใน macrophage ที่ติดเชื้อได้
 3. เพิ่ม maximum tolerated dose ของยาได้
 4. สามารถเตรียมในรูป SolEmuls® เพื่อเพิ่มความเข้มข้นของยาได้
 5. สามารถเป้าหมายยาไปที่สมองได้

