



การประยุกต์ใช้กรดไขมันทางเภสัชกรรม

ฐกร จันทะดี*, ณัฐดนัย เลิศสุโฆณิย์, ธวัชชัย แพชมัด

ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

* ติดต่อผู้พิมพ์: takron.chantadee@gmail.com

บทคัดย่อ

กรดไขมันใช้เป็นส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ได้หลายชนิด เช่น อาหาร เครื่องสำอาง และยา ปัจจุบันมีการนำกรดไขมันมาใช้ทางเภสัชกรรมด้วย เนื่องจากสมบัติที่หลากหลายของสารกลุ่มนี้ ได้แก่ สมบัติทางเภสัชวิทยา เช่นฤทธิ์ในการต้านเชื้อจุลินทรีย์ การป้องกันการขยายตัวและปกป้องโครงสร้างเนื้อเยื่อต่อมลพิษมาก สมบัติทางเคมีฟิสิกส์บางประการของกรดไขมันสามารถช่วยปรับสมบัติต่าง ๆ ของตำรับ หรือตัวยาได้ เช่น การเพิ่มการละลาย การเพิ่มการดูดซึมและการซึมผ่าน การเพิ่มความคงตัวของตัวยาหรือระบบนำส่งยา การเพิ่มประสิทธิภาพเชิงคลินิกและการควบคุมการปลดปล่อยสารปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อสมบัติของผลิตภัณฑ์ที่เตรียมจากกรดไขมัน ได้แก่ วิธีการขึ้นรูป ส่วนประกอบในตำรับ เอนไซม์ไลเปส และจุดหลอมเหลว ด้วยสมบัติของกรดไขมันที่มีความเข้ากันได้กับร่างกายและมีความเป็นพิษที่ต่ำ จึงทำให้สารนี้มีความน่าสนใจนำมาประยุกต์ใช้ทางเภสัชกรรม

คำสำคัญ: กรดไขมัน, การประยุกต์ใช้, เภสัชกรรม

APPLICATION OF FATTY ACID FOR PHARMACEUTICALS

Takron Chantadee*, Nutdanai Lertsuphovanit, Thawatchai Phaechamud

Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra Palace Campus, Nakhon Pathom

* Corresponding author: takron.chantadee@gmail.com

ABSTRACT

Fatty acids have been used as components in many products including food, cosmetics and medicines. Nowadays, fatty acids have also been employed in the pharmaceutical field due to their various properties. These properties include antimicrobial activities, anti-prostate growth and protection of the prostate cell structure. Some physicochemical properties of fatty acids can modify the properties of pharmaceutical products or drug molecules by, for instance, increasing the dissolution, permeability and absorption, and stability of the drug molecules or drug delivery system, improving the clinical effectiveness or controlling drug release. Factors affecting the properties of products prepared from fatty acids are fabrication techniques, product components, lipase enzymes and the melting point. Fatty acids are interesting for use in pharmaceuticals owing to their biocompatibility and low toxicity properties.

Keywords: fatty acid, application, pharmaceuticals

Received: 1 August 2017; Revised: 6 November 2017; Accepted: 22 November 2017

บทนำ

กรดไขมัน (fatty acid) มีโครงสร้างโมเลกุลที่สำคัญสองส่วน คือ ส่วนสายโซ่ของอะตอมคาร์บอน (carbon chain) ซึ่งเป็นส่วนไม่มีขั้ว และส่วนกรดคาร์บอกซิล (carboxyl group) ซึ่งเป็นส่วนมีขั้ว กรดไขมันเป็นสารที่พบได้ในธรรมชาติ โดยมักพบในรูปที่อะตอมคาร์บอนเรียงเป็นสายยาวไม่เป็นแขนง ซึ่งหากโครงสร้างมีพันธะคู่ในสายคาร์บอนหรือมีหมู่ฟังก์ชันอื่น ๆ เรียกว่ากรดไขมันไม่อิ่มตัว (unsaturated fatty acid) และหากไม่มีพันธะคู่หรือหมู่ฟังก์ชันใด ๆ ในสายคาร์บอนเลยจัดเป็นกรดไขมันอิ่มตัว (saturated fatty acid) ความแตกต่างของจำนวนคาร์บอนอะตอม การมีหรือไม่มีพันธะคู่ และตำแหน่งพันธะคู่ที่ต่างกันภายในสายโซ่คาร์บอน มีผลให้กรดไขมันมีสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ที่แตกต่างกันออกไป กรดไขมันมักมีจำนวนคาร์บอนอะตอมต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 1 ซึ่งมีจำนวนคาร์บอน 5 - 26 อะตอมในโมเลกุล กรดไขมันมีการประยุกต์ใช้ในทางเครื่องสำอาง ยา และอาหาร อย่าง

แพร่หลาย เช่น การใช้เป็นส่วนประกอบใน สบู่ โลชั่น ครีมรองพื้น หรือใช้เป็นสารช่วยในตำรับยา เช่น ยาเม็ด และยาครีม¹

นอกจากการใช้กรดไขมันเป็นส่วนผสมในผลิตภัณฑ์ต่าง ๆ แล้ว ในแง่ของฤทธิ์ทางชีวภาพของกรดไขมันเองนั้นพบว่ากรดไขมันต่างชนิดมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจด้วย เช่น ฤทธิ์ต้านเชื้อจุลินทรีย์ทั้งเชื้อรา มาลาเรีย และแบคทีเรีย โดยฤทธิ์ต้านเชื้อราพบได้ทั้งในกรดไขมันอิ่มตัวและไม่อิ่มตัว และหากกรดไขมันยังมีสายคาร์บอนที่ยาวจะเพิ่มฤทธิ์ต้านเชื้อรา เช่น กรดเพนทาโนอิก (pentanoic acid) มีฤทธิ์ต้านเชื้อ *Myrothecium verrucaria* และ *Trichoderma viride* ส่วนกรดคาไพริกมีฤทธิ์ต้านเชื้อได้หลายชนิด ได้แก่ *Alternaria solani*, *Cucumerinum lagenarium*, *Fusarium oxysporum*, *Kluyveromyces marxianus*, *Myrothecium verrucaria*, *Saccharomyces cerevisiae* และ *Trichoderma viride* โดยกลไกต้านเชื้อราดังกล่าว เกิดจากการรบกวนเยื่อหุ้มเซลล์

ตารางที่ 1 กรดไขมันอิ่มตัวที่มีความยาวของจำนวนคาร์บอนแตกต่างกัน

ชื่อไทย	ชื่ออังกฤษ	องค์ประกอบทางเคมี
กรดเพนทาโนอิก	pentanoic acid	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$
กรดเฮกซาโนอิก	hexanoic acid	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$
กรดเซปทาโนอิก	heptanoic acid	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$
กรดคาไพริก	caprylic acid	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$
กรดคาพริก	capric acid	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$
กรดลอริก	lauric acid	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$
กรดไมริสติก	myristic acid	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$
กรดปาล์มิติก	palmitic acid	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$
กรดสเตียริก	stearic acid	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$
กรดอะราคิติก	arachidic acid	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$
กรดเบฮินิก	behenic acid	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{COOH}$
กรดลิกโนซีริก	lignoceric acid	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{COOH}$
กรดซีโรติก	cerotic acid	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{24}\text{COOH}$

การรบกวนเอนไซม์ที่สำคัญในการเจริญเติบโตของเชื้อรา และการยับยั้งเมตาบอลิซึม เช่น 2-bromo 14:0, 3-oxa 14:0, 2-methoxy มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ N-myristoyltransferase² กรดไขมันลอริกและอนุพันธ์ของกรดลอริกมีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดสิวคือ เชื้อ *Propionibacterium acnes*³ กรดไขมันไมเอมตัว เช่น กรดอีโคซะเพนตะอีโนอิก (eicosapentaenoic acid) และกรดโดโคซะเฮกซะอีนิค (docosahexaenoic acid) ช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังหรือเยื่อช่องปาก รวมถึงสามารถใช้เป็นยาระบายอ่อน ๆ ได้⁴ ในการทดสอบในหนูทดลองพบว่ากรดลอริกและกรดไมริสติกเป็นกรดไขมันที่ป้องกันไม่ให้ต่อมลูกหมากขยายตัวได้อย่างมีนัยสำคัญและช่วยปกป้องเนื้อเยื่อของต่อมลูกหมาก⁵

การประยุกต์ใช้กรดไขมันทางเภสัชกรรม

มีการนำกรดไขมันมาใช้เป็นองค์ประกอบของตำรับขี้ผึ้ง ครีม และยาเหน็บ โดยมีส่วนทำให้ตำรับมีความแข็งและคงรูป โดยกรดไขมันที่นิยมใช้ในเภสัชภัณฑ์เหล่านี้ คือ กรดกรดสเตียริกและกรดไมริสติก โดยผสมร่วมกับน้ำมันเพื่อปรับลดให้ได้ระดับความแข็งคงรูป หรืออุณหภูมิการหลอมที่ต้องการ นอกจากนี้กรดไขมันยังมีรายงานการศึกษาวิจัย หรือใช้ประโยชน์ทางเภสัชกรรมในด้านอื่น ๆ ดังต่อไปนี้ (โดยได้สรุปการประยุกต์ใช้กรดไขมันทางเภสัชกรรมไว้ในตารางที่ 2)

1. การเพิ่มการละลาย

มีการใช้กรดไขมันในการเพิ่มการละลายของสาร เช่น วิตามินอี โดยใช้กรดไขมันอิ่มตัว คือ กรดไมริสติกมากระจายตัวในระดับโมเลกุลกับวิตามินอีร่วมกับอัลบูมินจากไข่ (egg albumin) ด้วยกระบวนการโซลิคิติดิสเพอร์ชัน (solid dispersion) ในสัดส่วน วิตามินอี : อัลบูมินจากไข่ : กรดไมริสติก (1:5:0.5 โดยน้ำหนัก) โดยการบดผสมร่วมกันในโกร่ง พบว่าวิธีนี้ช่วยทำให้วิตามินอีมีอัตราการละลายที่ดีขึ้นประมาณสองเท่า จากการที่กรดไขมันชนิดดังกล่าวสามารถก่อไมเซลล์ขึ้น ทั้งนี้ยืนยันจากการที่ค่าแรง

ดึงผิวของตัวกลางที่ลดลงด้วย ดังนั้นนอกจากการที่สารอยู่ในสภาพการกระจายตัวระดับโมเลกุลจากการที่เตรียมผ่านวิธีโซลิคิติดิสเพอร์ชัน ยังมีผลมาจากการที่กรดไขมันที่ใช้นั้นก่อไมเซลล์และลดแรงดึงผิวทำให้วิตามินเปียกตัวกลางได้มากขึ้น การละลายที่ดีขึ้นดังกล่าวส่งผลให้ระดับสารนี้ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับการใช้วิตามินอย่างเดียว⁶

ระบบ cubic liquid crystalline ที่ประกอบไปด้วยกรดลอริก และโมโนลอรีน (monolaurin) ในตัวทำละลายจำลองของเหลวในลำไส้เล็ก (สารละลายบัฟเฟอร์พีเอช 6.5) ที่มีสัดส่วนกรดลอริก : โมโนลอรีน เป็น 4:1 ในระดับความเข้มข้นร้อยละ 38 โดยน้ำหนัก ในสารละลายบัฟเฟอร์พีเอช 6.5 เตรียมโดยการผสมสารเข้าด้วยกันพบว่าส่วนประกอบดังกล่าวสามารถละลายยาซินนาริซีน (cinnarizine) ได้มากกว่าการละลายของยานี้ในสารละลายบัฟเฟอร์พีเอช 6.5 ได้ถึงสองแสนเท่า สามารถเพิ่มระดับการปลดปล่อยยานี้ในช่วงแรกไปถึงความเข้มข้นที่ต้องการที่เวลา 4 ชั่วโมง เนื่องจากการเพิ่มการละลายของยานี้ และยังควบคุมการปลดปล่อยยาแบบเน้นต่อไป⁷

2. การเพิ่มการดูดซึมยาทางเดินอาหาร

การรับประทานยาเป็นการบริหารยาที่ได้รับความนิยมมากที่สุด เนื่องจากเป็นวิธีที่สะดวกและยาสามารถกระจายสู่ส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย จากการดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตและกระจายตัวไปยังบริเวณที่ต้องการ ลำไส้เล็กเป็นบริเวณหลักของการดูดซึมอาหารและยาของร่างกายมนุษย์ การศึกษาการใช้กรดไขมันเพื่อเพิ่มการดูดซึมสารมีรายงานไว้ดังนี้ มีการศึกษาด้วยเทคนิคการถ่ายภาพและติดตามการดูดซึมสารแมนนิทอลที่ติดฉลากสารฟลูออเรสเซนต์ พบว่ากรดไขมันคาพริกในรูปเกลียวโซเดียมช่วยเพิ่มการดูดซึมยาหรือโมเลกุลที่ชอบน้ำในทางเดินอาหาร ด้วยกลไกการเปิดช่องว่างระหว่างเซลล์ และเพิ่มการซึมผ่านทางเซลล์ (transcellular permeation)⁸ นอกจากนี้มีการใช้โซเดียมคาเฟลทในการเพิ่มการดูดซึม antisense oligonucleotide ทดสอบใน

สุนัขชนิด beagle dog จำนวน 14 ตัว เป็นเพศผู้และเพศเมียจำนวนที่เท่ากัน โดยแบ่งสุนัขเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกได้รับยาโดยการรับประทาน ทั้งนี้ได้รับยาเม็ดที่ประกอบด้วยสารออกฤทธิ์นี้ 80.31 มิลลิกรัมและไซเตียมคาเพลท 330 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง ติดต่อกันเป็นเวลา 7 วัน และกลุ่มที่สองโดยการฉีดซึ่งมีสารออกฤทธิ์นี้ 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ติดต่อกันเป็นเวลา 7 วัน พบว่าการให้ยาโดยการรับประทานสามารถเพิ่มการดูดซึม antisense oligonucleotide ได้ร้อยละ 1.4 ของการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ⁹

3. การเพิ่มการซึมผ่านผิวหนัง (skin permeability)

เนื่องจากผิวหนังประกอบด้วยชั้นสตราตัมคอร์เนียม (stratum corneum) เป็นปราการปกป้องผิวหนังจากการแทรกซึมของสารจากภายนอกที่ดี ดังนั้นการนำส่งยาผ่านทางผิวหนังจึงเป็นสิ่งที่ท้าทายและมักจำเป็นต้องหาวิธีเพิ่มการซึมผ่าน ซึ่งการใช้สารเคมีเพื่อเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังเป็นวิธีการหนึ่งที่ยอมรับสำหรับกลไกการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของกรดไขมัน เกิดจากกรดไขมันไปรบกวนชั้นไขมันที่เยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์ผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมและเพิ่มความเป็นของเหลวของไขมัน (lipid fluidity) กรดไขมันที่มีรายงานว่ามีส่วนช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนัง ได้แก่ กรดลอริก กรดลิโนเลอิก กรดลิโนเลนิก กรดไมริสติก กรดโอเลอิก กรดปาล์มิติก กรดสเตียริก และกรดไอโซสเตียริก¹⁰ การเพิ่มการซึมผ่านของไฟโกสติกมิน (physostigmine) โดยใช้กรดไขมัน อาศัยกลไกการเพิ่มการละลายของไฟโกสติกมินและการรบกวนชั้นไขมันที่เยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์ผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียม¹¹ โดยพบว่าการเพิ่มความยาวสายคาร์บอนของกรดไขมันจากจำนวนคาร์บอน 8 อะตอม จนถึง 18 อะตอม ช่วยให้การซึมผ่านสารไฟโกสติกมินได้มากขึ้นหากใช้ตัวกลางเป็นโพธิ์ลิโนไกลคอล เนื่องจากลดการเกิดคู่อิออน (ion pair) จากการที่ความมีขั้วของตัวรับน้ำลดลง ขณะที่การเพิ่มความยาวสายคาร์บอนของกรดไขมันดังกล่าวนี้โดยใช้ตัวกลาง

เป็นน้ำมันแร่ (mineral oil) มีผลให้การซึมผ่านของสารไฟโกสติกมินลดลง เนื่องจากมีผลเพิ่มทั้งขนาดและความชอบไขมัน ซึ่งลดทั้งการละลายและการเคลื่อนที่ของสารผ่านชั้นผิวหนังที่มีน้ำเป็นองค์ประกอบ โดยพบว่ากรดโอเลอิกในน้ำมันแร่เพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของไฟโกสติกมินได้มากที่สุด

4. การควบคุมการปลดปล่อยสาร

อนุภาคนาโนไขมันแข็ง (solid lipid nanoparticles, SLN) มีขนาดอนุภาคในช่วง 1- 1,000 นาโนเมตร ระบบนี้เตรียมโดยการเปลี่ยนระบบอิมัลชันมาเป็นไขมันแข็งขนาดนาโน โดยไขมันนี้สามารถแข็งตัวได้ที่อุณหภูมิห้อง และอนุภาคของไขมันจะกระจายในสารละลายสารลดแรงตึงผิวที่ทำหน้าที่เป็นสารเพิ่มความคงตัว ส่วนประกอบโดยทั่วไปของระบบอนุภาคไขมันแข็งประกอบไปด้วย ไขมัน สารก่ออิมัลชัน และ น้ำ ในส่วนของไขมัน มีหลายชนิด ได้แก่ ไตรกลีเซอไรด์ (เช่น tristearin) partial glycerides กรดไขมัน (เช่น กรดสเตียริก) คลอเลสเทอรอล รวมทั้งแว็กซ์ (เช่น cetyl palmitate) ส่วนสารก่ออิมัลชันใช้ได้หลายชนิดทั้งนี้จะพิจารณาจากประจุและน้ำหนักโมเลกุล สารก่ออิมัลชันที่ใช้นั้นจะเป็นสารเพิ่มความคงตัวของอนุภาคไขมัน ยาหรือสารออกฤทธิ์ที่บรรจุในอนุภาคไขมันแข็งจะได้รับการปกป้องจากภายนอก และควบคุมการปลดปล่อยยาจากไขมันที่หุ้มอยู่ อีกทั้งประจุลบบนโครงสร้างกรดไขมันสามารถผลักประจุบนอนุภาคอื่นทำให้ลดการเกาะกลุ่มกันของอนุภาคได้¹² การบรรจุยาในอนุภาคนาโนไขมันแข็ง อาทิ การบรรจุยาเอนโรฟล็อกซาซิน (enrofloxacin) โดยใช้กรดเตตระเดคาโนอิก กรดปาล์มิติก และกรดสเตียริก เป็นสารก่อเมทริกซ์ ด้วยวิธีโฮโมจีไนเซชัน (homogenization) ร่วมกับการใช้คลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasonication) โดยใช้สารละลายพอลิไวนิลแอลกอฮอล์เป็นสารลดแรงตึงผิว ปริมาณกรดไขมันต่อยาในสัดส่วน 9:1 พบว่าการปลดปล่อยยานี้จากอนุภาคนาโนไขมันแข็งที่เตรียมจากกรดไขมันที่มีสายคาร์บอนยาวจะช้ากว่าระบบที่ใช้กรดไขมันที่มีสาย

คาร์บอนสั้น เนื่องจากความแข็งแรงของกรดไขมันที่มีสายคาร์บอนยาวที่มากกว่า¹³ การบรรจุยาไซโคลสปอริน เอ (cyclosporin A) ในเมทริกซ์ของอนุภาคนาโนที่เตรียมจากกรดสเตียริก โดยเตรียมด้วยวิธี melt-homogenization ทำให้ยาปลดปล่อยได้ช้ากว่าจึงมีระดับยาในกระแสโลหิตที่คงอยู่ได้ยาวนานกว่าตำรับทางการค้าที่เตรียมในรูปไมโครอิมัลชัน เพราะพื้นที่ผิวในการปลดปล่อยยาจากอนุภาคนาโนของกรดไขมันนี้น้อยกว่าจากไมโครอิมัลชัน¹⁴

การบรรจุยา betamethasone-21-acetate ในอนุภาคนาโนที่เตรียมจาก poly-ε-caprolactone ร่วมกับกรดสเตียริก และเคลือบอนุภาคด้วยกรดโอเลอิก เตรียมโดยวิธีการแทนที่ตัวทำละลาย (solvent displacement) อนุภาคนาโนดังกล่าวสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้ยาวนานมากกว่า 1 เดือน รวมทั้งมีผลให้มีความเข้มข้นของยาที่สูงในบริเวณที่ทาและเพิ่มการออกฤทธิ์ให้นานขึ้น กรดไขมันที่ใช้ในการเคลือบอนุภาคนาโนไขมันซัฟท์อีกรอบหนึ่งสามารถเพิ่มประสิทธิภาพของยาและลดการเสื่อมสลายของยาได้ รวมถึงช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของยาได้ด้วย¹⁵

นอกจากการบรรจุยาในรูปแบบอนุภาคนาโนไขมันแข็งแล้ว ยังมีการบรรจุยาในกรดไขมันและเตรียมหรือขึ้นรูปแบบอื่น ๆ ด้วย เช่น การบรรจุยาธีโอฟีลลีน (theophylline) ในกรดสเตียริกที่มีการรีดเป็นรูปกระบอกซึ่งทำให้ยาปลดปล่อยช้าและออกฤทธิ์ได้นาน¹⁶ และยังมีกรบรรจุยาเมโทโพรลอลทาร์เตต (metoprolol tartate) ซึ่งเป็นยาลดความดันโลหิตในเมทริกซ์ผสมระหว่างกรดสเตียริกกับพอลิเอทิลีนออกไซด์ (polyethylene oxide) หรือ บรรจุยาอะเซตามิโนเฟน (acetaminophen) หรือ ธีโอฟีลลีนในเมทริกซ์ผสมระหว่างกรดไขมัน เช่น กรดสเตียริกกับพอลิเอทิลีนไกลคอล (polyethylene glycol) ด้วยกระบวนการ hot melt extrusion ทำให้ควบคุมการปลดปล่อยยาได้^{17,18} อินซูลินเป็นสารออกฤทธิ์ที่มีรายงานการนำมาควบคุมการปลดปล่อยโดยอาศัยการเตรียมเป็นรูปแบบยาฝังที่ใช้กรดพาล์มิติกในการขึ้นรูป พบว่าสามารถ

ควบคุมการปลดปล่อยอินซูลินให้เป็นแบบเน้นเพื่อลดระดับน้ำตาลในเลือดของหนูทดลอง¹⁹

5. การเพิ่มความคงตัวของตัวยาหรือระบบนำส่งยา

จากสมบัติของกรดไขมันซึ่งมีประจุลบบนโครงสร้างทำให้สามารถจับกับสารอื่นที่มีประจุตรงข้ามได้และอาจก่อตัวเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่มีความชอบน้ำลดลง ทำให้ปกป้องสารที่สลายตัวด้วยกระบวนการไฮโดรลิซิสได้ เช่น เอนไซม์ไลโซไซม์ (lysozyme) เมื่อเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับไซเตียมโอเลอेटด้วยแรงทางประจุ มีความคงตัวดีกว่าเอนไซม์เดี่ยวเมื่อเก็บไว้ในตัวทำละลาย dimethyl sulfoxide (DMSO) ที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 60 ชั่วโมง²⁰ การเตรียมอนุภาคนาโนไขมันแข็งที่บรรจุ astaxanthin ซึ่งเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ โดยใช้กรดสเตียริกเป็นเนื้ออนุภาคและเตรียมด้วยวิธี high pressure homogenization สามารถทำให้สาร astaxanthin มีความคงตัวทางเคมีและขนาดอนุภาคไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อเก็บรักษาไว้ที่ 4 และ 25 องศาเซลเซียส²¹ นอกจากนี้กรดไขมันสามารถเพิ่มความคงตัวให้ระบบนำส่งยาได้ กรดไขมันอิ่มตัวที่มีสายคาร์บอนยาว 12 - 20 อะตอม มีสมบัติในการทำให้โครงสร้างผนังสองชั้น (bilayer) ของลิพโซมที่เตรียมจาก 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine มีความคงตัวจากการเพิ่มสถานะความเป็นเจลและความแกร่งของผนัง ในขณะที่กรดไขมันที่มีสายคาร์บอนยาว 8 - 10 กลับลดความคงสภาพดังกล่าวเนื่องจากרבวนความเป็นระเบียบของชั้นไขมัน²²

6. การเพิ่มประสิทธิผลเชิงคลินิก

โพรดรัก (Prodrug) เป็นสารที่เกิดจากการเชื่อมระหว่างโมเลกุลของตัวยาสำคัญหรือสารที่ออกฤทธิ์กับส่วนที่ทำหน้าที่ขนส่ง (transport moiety) ด้วยพันธะโคเวเลนต์ (ส่วนใหญ่เป็นพันธะโคเวเลนต์) สารโพรดรักที่ได้ควรมีฤทธิ์หรือมีฤทธิ์น้อยมากเมื่อเทียบกับโมเลกุลของตัวยา มีความปลอดภัยไม่มีพิษ และสามารถปลดปล่อยโมเลกุลยาที่ออกฤทธิ์ ณ ตำแหน่งที่ต้องการ ทั้งนี้เพื่อลดการเกิด

เมตาบอลิซึมของสารโพรดรักและหรือการทำลายสารสำคัญในบริเวณอื่นที่ไม่ต้องการ แต่หลังจากเข้าสู่ร่างกายในบริเวณซึ่งมีเอนไซม์ที่จำเพาะต่อการสลายพันธะระหว่างโมเลกุลของสารออกฤทธิ์และหมู่ที่นำมาเชื่อมต่อจะทำให้สารออกฤทธิ์ ณ บริเวณที่เป็นเป้าหมายนั้นได้ การเตรียมโพรดรักมักอาศัยหลักการคล้ายคลึงกันคือการเพิ่มความชอบไขมัน การเติมหมู่ซึ่งป้องกันการสลายตัวของสารออกฤทธิ์ และยังคงละลายในน้ำได้ ซึ่งจะช่วยให้สารในรูปโพรดรักซึมผ่านชั้นเซลล์เมมเบรนเข้าไปได้ในปริมาณที่มากพอ และเกิดการเปลี่ยนรูปเป็นโมเลกุลยาซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์²³ สำหรับการเชื่อมโมเลกุลยากับกรดไขมันจะอาศัยการสังเคราะห์โดยอาศัยปฏิกิริยาเคมีระหว่างหมู่คาบอกลิขของกรดไขมันกับหมู่ฟังก์ชันของโมเลกุลยา²⁴ การสังเคราะห์โดยเชื่อมโมเลกุลยาเมสาลาซีน (mesalazine) ซึ่งเป็นยารักษาอาการอักเสบในลำไส้ใหญ่

กับกรดอีโคซะเพนตะโนอิก (eicosapentaenoic acid) และกรดคาไพริก ให้อยู่ในรูปโพรดรัก สามารถเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาแผลในลำไส้ และลดผลข้างเคียงต่าง ๆ จากการที่ยาดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด เนื่องจากโมเลกุลดังกล่าวมีความคงตัวในกระเพาะอาหารแต่ปลดปล่อยโมเลกุลยาเมสาลาซีนได้ดีในบริเวณลำไส้ใหญ่²⁵ การเชื่อมโมเลกุลยาดีออกโซรูบิซิน (doxorubicin) กับโมเลกุลกรดอัลฟาไลโนเลอิก สามารถลดความเป็นพิษและเพิ่มประสิทธิภาพการยับยั้งมะเร็งทั้งการทดสอบในเซลล์มะเร็งในหลอดทดลองและในหนูทดลองที่เหนี่ยวนำให้เป็นมะเร็ง²⁶ มีการนำกรดปาล์มิติกมาใช้ในรูป N-palmitoyl cysteine เชื่อมกับยาออกทรีโอไทด์ (octreotide) ให้อยู่ในรูปโพรดรัก สามารถช่วยเพิ่มค่าครึ่งชีวิตของยา จึงเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษามะเร็งที่ตับ²⁷

ตารางที่ 2 การประยุกต์ใช้กรดไขมันทางเภสัชกรรม

การประยุกต์ใช้กรดไขมันทางเภสัชกรรม	ชนิดของกรดไขมัน
1. การเพิ่มการละลาย	กรดไมริสติก กรดลอริก
2. การเพิ่มการดูดซึมที่ลำไส้	โซเดียมคาเฟลท
3. การเพิ่มการดูดซึมผ่านผิวหนัง	กรดลอริก กรดลิโนเลอิก กรดลิโนเลนิก กรดไมริสติก กรดโอเลอิก กรดปาล์มิติก กรดสเตียริก และกรดไอโซสเตียริก
4. การควบคุมการปลดปล่อยสาร	กรดปาล์มิติก กรดเตตระเดคาโนอิก กรดปาล์มิติก กรดสเตียริก
5. การเพิ่มความคงตัวของตัวยาหรือระบบนำส่งยา	ส่วนผสมระหว่างกรดสเตียริกกับพอลิเอทิลีนออกไซด์ ส่วนผสมระหว่างกรดสเตียริกกับพอลิเอทิลีนไกลคอล กรดไขมันอิ่มตัวที่มีสายคาร์บอนยาว 12 - 20 คาร์บอน อะตอม โซเดียมโอเลเอต
6. การเพิ่มประสิทธิผลเชิงคลินิก	กรดอีโคซะเพนตะโนอิก กรดคาไพริก กรดโดโคซะเฮกซะอีโนอิก กรดสควาเลโนอิก กรดสเตียริก กรดปาล์มิติก กรดอัลฟาไลโนเลอิก

ปัจจัยที่ส่งผลต่อผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยกรดไขมัน

ผลิตภัณฑ์ต่าง ๆ ที่เตรียมขึ้นจากกรดไขมันย่อมมีปัจจัยบางอย่างที่อาจส่งผลกระทบต่อสมบัติของผลิตภัณฑ์ได้ ทั้งที่พึงประสงค์หรือไม่พึงประสงค์ จึงมีการศึกษาปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อต่าง ๆ เพื่อใช้เป็นประโยชน์ทั้งในแง่การพัฒนาและการป้องกันการเสียสภาพของผลิตภัณฑ์ ดังนี้

1. วิธีการขึ้นรูปและส่วนประกอบในตำรับ

วิธีการขึ้นรูปและส่วนประกอบในตำรับที่ต่างกัน ส่งผลให้ตำรับมีคุณสมบัติหลายประการแตกต่างกันออกไป สำหรับตำรับที่ขึ้นรูปเป็นแผ่น (disc) ด้วยกรดสเตียริก โดยใช้กรดเบนโซอิก (benzoic acid) เป็นยาต้นแบบนั้น พบว่าปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อการปลดปล่อยตัวยาอย่างมีนัยสำคัญคือ ขนาดอนุภาคของกรดสเตียริกและกรดเบนโซอิก อนุภาคที่มีขนาดที่ใหญ่ขึ้นจะส่งเสริมให้มีการปลดปล่อยยาที่มากขึ้น โดยที่แรงดันในช่วง 50 - 150 รอบต่อนาที ไม่มีผลต่อการปลดปล่อยกรดเบนโซอิกในขณะที่ที่ความเร็วรอบที่ 200 รอบต่อนาที ส่งผลให้อัตราการปลดปล่อยยาเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ²⁸ นอกจากนี้การใช้สารเพิ่มปริมาณที่ละลายน้ำได้ เช่น แลคโตส ช่วยเพิ่มการปลดปล่อยกรดเบนโซอิกและอินซูลินที่เป็นตัวแทนของสารโมเลกุลเล็กและใหญ่ตามลำดับได้²⁹

กระบวนการผลิตหรือขึ้นรูปเป็นระบบนำส่งยาที่ต่างกันทำให้สมบัติของตำรับมีความแตกต่างกันได้ ซึ่งในการศึกษาปัจจัยดังกล่าวต่อเม็ดยาที่เตรียมเป็นเม็ดกลมด้วยวิธีปั้นกลิ้ง (prilling) โดยเตรียมจากกรดไมริสติก กรดสเตียริก และ กรดเบฮินิก (behenic acid) มีผลให้ยาที่บรรจุไว้มีอัตราการละลายที่สมบูรณ์กว่า และยากระจายตัวในรูปอนุภาคพื้นฐาน ในขณะที่การผลิตแบบอัดรีดไขมันในสถานะของแข็ง (solid lipid extrusion) มีการละลายของยาแค่เพียงบางส่วนโดยยากระจายตัวในรูปผลึกในเม็ดยากลมที่เตรียมขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าการเลือกใช้ชนิดของกรดไขมันมีผลต่อการปลดปล่อยยา เช่น การใช้กรดเบฮินิกจะส่งผลให้การปลดปล่อยยาช้ากว่าการใช้กรดไมริสติกและกรดสเตียริก ในการเป็นไขมันก่อรูป³⁰ อนุภาคนาโน

ไขมันแข็งที่เตรียมจากกรดไขมันชนิดต่าง ๆ สามารถบรรจุยาเอ็นโรฟล็อกซาซิน ได้จากน้อยไปมาก ตามลำดับ ดังนี้ กรดเตตระเดคะโนอิก (tetradecanoic acid) < กรดปาล์มิติก < กรดสเตียริก โดยทุกตำรับสามารถปลดปล่อยตัวยาแบบเน้นได้นานต่างกันออกไป โดยอนุภาคนาโนไขมันแข็งมีอัตราการปลดปล่อยที่มากไปน้อยตามลำดับ ดังนี้ ของกรดเตตระเดคะโนอิก > กรดปาล์มิติก > กรดสเตียริก ตามลำดับ³¹

2. เอนไซม์ไลเปส

ทั้งนี้ปัจจัยที่สำคัญอีกประการที่ควรคำนึงถึงในการพัฒนาระบบนำส่งยาด้วยกรดไขมันคือปริมาณเอนไซม์ไลเปส (lipase) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีผลอย่างมากต่อการสลายตัวของระบบนำส่งยาแบบเน้นที่มีไขมันเป็นส่วนประกอบ เช่น ไมโครพาร์ติเคิล (microparticle) และยาฝังทั้งแบบที่เตรียมผ่านการตอกอัดและการรีดขึ้นรูป³²⁻³⁴

3. จุดหลอมเหลว

การออกแบบให้อนุพันธ์กรดไขมันบางชนิดมีจุดหลอมเหลวที่ต่ำกว่าอุณหภูมิร่างกายของมนุษย์ สามารถเหนี่ยวนำร่วมกับเอนไซม์ไลเปสให้ระบบนำส่งยาที่มีไขมันเป็นส่วนประกอบ เกิดการเปลี่ยนแปลงและปลดปล่อยยาจากทั้งการหลอมละลายของเมทริกซ์ และการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพจากการย่อยด้วยเอนไซม์³⁵

ความปลอดภัย

กรดไขมันหลายชนิดเป็นสารที่พบได้ในร่างกายของมนุษย์อยู่แล้ว อีกทั้งร่างกายยังมีการผลิตกรดไขมันอยู่เป็นปกติ เช่น กรดโอเลอิก กรดปาล์มิติก กรดปาล์มิโตเลอิก กรดสเตียริก กรดไมริสติก³⁶ และอีกหลายชนิดที่มนุษย์รับประทานเป็นอาหาร เป็นส่วนประกอบของอาหาร หรือใช้เพื่อเสริมอาหาร มาอย่างยาวนาน ได้แก่ กรดลิโนเลอิก กรดลิโนเลอิก กรดโอโคเซเพนตะอีโนอิก กรดโดโคเซเฮกซะอีนิค เป็นต้น³⁷ นอกจากนี้คุณสมบัติการเป็นสารเหนียว ราคาไม่แพง และสมบัติต่าง ๆ ที่กล่าวไปข้างต้นแล้ว พบว่ากรดไขมันเป็นสารที่มีความเข้ากันกับร่างกาย และมีความเป็นพิษต่ำ³⁸ กรดไมริสติกก็มีความเป็น

พิษแบบเฉียบพลันที่ต่ำเมื่อทดสอบโดยการรับประทานในหนูทดลองเมื่อให้ทางการรับประทาน ไม่เหนี่ยวนำการกลายพันธุ์ในเซลล์ของแบคทีเรีย หรือเซลล์สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมในการทดสอบในร่างกาย (*in vivo*) ในทำนองเดียวกัน กรดลอริกและกรดปาล์มิติก มีค่าความเข้มข้นของสารสูงสุดจากการศึกษา โดยไม่ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอันไม่พึงประสงค์ต่อโครงสร้าง (morphology) ความสามารถในการทำงาน การเจริญเติบโต การพัฒนา หรือช่วงอายุของสิ่งมีชีวิตที่ใช้ศึกษา (No-Observed-Effect Level; NOEL) ในระดับที่มากกว่า 6000 และ 5000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ตามลำดับ เมื่อทดสอบโดยการรับประทานในหนูทดลอง³⁹ หลังจากทดลองฝังยารูปแบบฝังที่ก่อตัวด้วยกลีเซอรอลไตรปาล์มิตเตต (glyceroltripalmitate) ที่มีส่วนผสมของ ไตรกลีเซอไรด์ คอเลสเตอรอล และฟอสโฟลิพิด ลงในเนื้อเยื่อ พบว่าไม่มีการอักเสบเกิดขึ้น จึงเป็นสิ่งที่บ่งบอกถึงความเข้ากันได้กับร่างกาย⁴⁰

บทสรุป

กรดไขมันเป็นกลุ่มโมเลกุลสารที่มีส่วนสายโซ่คาร์บอนเป็นส่วนไม่มีขั้วและส่วนกรดคาร์บอกซิลซึ่งเป็นส่วนมีขั้ว สารกลุ่มนี้บางชนิดมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา เช่น การต้านเชื้อจุลินทรีย์ และเป็นส่วนประกอบของระบบนำส่งยาต่าง ๆ นอกจากนี้กรดไขมันยังมีบทบาทในการพัฒนาตำรับยาต่าง ๆ เช่น การเพิ่มการละลาย การเพิ่มการดูดซึมที่ลำไส้ การเพิ่มการดูดซึมผ่านผิวหนัง การควบคุมการปลดปล่อยสาร การเพิ่มความคงตัวของตัวยาหรือระบบนำส่งยา และการเพิ่มประสิทธิภาพเชิงคลินิก ปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อสมบัติของผลิตภัณฑ์ที่เตรียมจากกรดไขมัน ได้แก่ วิธีการขึ้นรูปและส่วนประกอบในตำรับ เอนไซม์ไลเปส และจุลินทรีย์ สำหรับข้อดีของการนำกรดไขมันมาใช้ประโยชน์ทางเภสัชกรรม คือ เป็นสารที่มีความปลอดภัย สามารถเข้ากันได้กับร่างกาย และความเป็นพิษที่ต่ำ ดังนั้นกรดไขมันจึงเป็นสารที่มีความน่าสนใจในการศึกษาวิจัยเพื่อประโยชน์ในด้านต่าง ๆ สำหรับอุตสาหกรรมการผลิตเภสัชภัณฑ์

เอกสารอ้างอิง

- White B. Dietary fatty acids. Am Fam Physician. 2009;8:345-50.
- Pohl CH, Kock JLF, Thibane VS. Antifungal free fatty acids: a review. In: Mendez-Vilaz A, editor. Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances. Badajoz: Formatex Research Center; 2011. p.61-71.
- Yang D, Pornpattananangkul D, Nakatsuji T, Chan M, Carson D, Huang CM, et al. The antimicrobial activity of liposomal lauric acid against *Propionibacterium acnes*. Biomaterials. 2009;30:6035-40.
- Loftsson T, Iliveska B, Asgrimsdottir GM, Ormarsson OT, Stefansson E. Fatty acids from marine lipids: biological activity, formulation and stability. J Drug Deliv Sci Technol. 2016;34:71-5.
- Babu SVV, Veeresh B, Patil AA, Warke YB. Lauric acid and myristic acid prevent testosterone induced prostatic hyperplasia in rats. Eur J Pharmacol. 2010;626:262-5.
- Imai T, Nodomi K, Shameem M, Matsumoto H, Satoh T, Otagiri M. Mutual effect of egg albumin and fatty acids on bioavailability of dl- α -tocopherol. Int J Pharm. 1997;155:45-52.
- Kossena GA, Charman WN, Boyd BJ, Porter CJH. A novel cubic phase of medium chain lipid origin for the delivery of poorly water soluble drugs. J Control Release. 2004;99:217-29.
- Hochman J, Artursson P. Mechanisms of absorption enhancement and tight junction regulation. J Control Release. 1994;29:253-67. doi: 10.1016/0168-3659(94)90072-8.
- Raoof AA, Chiu P, Ramtoola Z, Cumming IK, Teng C, Weinbach SP, et al. Oral bioavailability and multiple dose tolerability of an antisense oligonucleotide tablet formulated with sodium caprate. J Pharm Sci. 2004;93:1431-9. doi: 10.1002/jps.20051.
- Lane ME. Skin penetration enhancers. Int J Pharm. 2013;447:12-21.
- Wang MY, Yang YY, Heng PWS. Skin permeation of physostigmine from fatty acids-based formulations: evaluating the choice of solvent. Int J Pharm. 2005;290:25-36.

12. Jennings V, Gysler A, Schäfer-Korting M, Gohla SH. Vitamin A loaded solid lipid nanoparticles for topical use: occlusive and drug targeting to the upper skin. *Eur J Pharm Biopharm.* 2000;49:211-8.
13. Mohl S, Winter G. Continuous release of rh-interferon α -2a from triglyceride implants: storage stability of the dosage forms. *Pharm Dev Technol.* 2006;11:103-10.
14. Zhang Q, Yie G, Li Y, Yang Q, Nagai T. Studies on the cyclosporin A loaded stearic acid nanoparticles. *Int J Pharm.* 2000;200:153-9.
15. Silva CO, Rijo P, Molpeceres J, Figueiredo IV, Ascensão L, Fernandes AS, et al. Polymeric nanoparticles modified with fatty acids encapsulating betamethasone for anti-inflammatory treatment. *Int J Pharm.* 2015;493:271-84.
16. Grassi M, Voinovich D, Franceschinis E, Perissutti B, Grčić JF. Theoretical and experimental study on theophylline release from stearic acid cylindrical delivery systems. *J Control Release.* 2003;92:275-89.
17. Monteyne T, Adriaenssens P, Brouckaert D, Remon JP, Vervaet C, Beer TD. Stearic acid and high molecular weight PEO as matrix for the highly water soluble metoprolol tartrate in continuous twin-screw melt granulation. *Int J Pharm.* 2016;512:158-67.
18. Quintavalle U, Voinovich D, Perissutti B, Serdoz F, Grassi M. Theoretical and experimental characterization of stearic acid -based sustained release devices obtained by hot melt co-extrusion. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2007;17:415-20.
19. Wang PY. The reliability of a compressed mixture of insulin and palmitic acid to sustain a reduction in hyperglycaemia in rodents. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1987;33:319-22.
20. Yoo HS, Choi H-K, Park TG. Protein-fatty acid complex for enhanced loading and stability within biodegradable nanoparticles. *J Pharm Sci.* 2001;90:194-201.
21. Li M, Zahi MR, Yuan Q, Tian F, Liang H. Preparation and stability of astaxanthin solid lipid nanoparticles based on stearic acid. *Eur J Lipid Sci Technol.* 2016;118:592-602.
22. Arouri A, Lauritsen KE, Nielsen HL, Mouritsen OG. Effect of fatty acids on the permeability barrier of model and biological membranes. *Chem Phys Lipids.* 2016;200:139-46.
23. Han HK, Amidon GL. Targeted prodrug design to optimize drug delivery. *AAPS PharmSci.* 2000;2(1):a6.
24. Zaro JL. Lipid-based drug delivery carriers for prodrugs to enhance drug delivery. *AAPS J.* 2015;17:83-92.
25. Kandula MM, Kumar KB S, Palanichamy S, Rampal A. Discovery and preclinical development of a novel prodrug conjugate of mesalamine with eicosapentaenoic acid and caprylic acid for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Int Immunopharmacol.* 2016;40:443-51.
26. Huan M, Cui H, Teng Z, Zhang B, Wang J, Liu X, et al. In vivo anti-tumor activity of a new doxorubicin conjugate via α -Linolenic Acid. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2012;76:1577-9.
27. Yuan L, Wang J, Shen WC. Reversible lipidization prolongs the pharmacological effect, plasma duration, and liver retention of octreotide. *Pharm Res.* 2005;22:220-7.
28. Killen BU, Corrigan OI. Factors influencing drug release from stearic acid based compacts. *Int J Pharm.* 2001;228:189-98.
29. Killen BU, Corrigan OI. Effect of soluble filler on drug release from stearic acid based compacts. *Int J Pharm.* 2006;316:47-51.
30. Vervaeck A, Monteyne T, Siepmann F, Boone MN, Hoorebeke LV, Beer TD, et al. Fatty acids for controlled release applications: a comparison between prilling and solid lipid extrusion as manufacturing techniques. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015;97:173-84.
31. Xie S, Zhu L, Dong Z, Wang X, Wang Y, Li X, et al. Preparation, characterization and pharmacokinetics of enrofloxacin-loaded solid lipid nanoparticles: Influences of fatty acids. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2011;83:382-7.
32. Reynisdóttir S, Dauzats M, Thörne A, Langin D. Comparison of hormone-sensitive lipase activity in visceral and subcutaneous human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:4162-6.
33. Ruge T, Sukonina V, Myrnes T, Lundgren M, Eriksson JW, Olivecrona G. Lipoprotein lipase activity/mass ratio is higher in omental than in subcutaneous adipose tissue. *Eur J Clin Invest.* 2006;36:16-21.
34. Coppack SW, Jensen MD, Miles JM. In vivo regulation of lipolysis in humans. *J Lipid Res.* 1994;35:177-93.
35. Schwab M, McGovern CM, Gordon KC, Winter G, Rades T, Myschik J, et al. Studies on the lipase-induced

- degradation of lipid-based drug delivery systems. Part II – Investigations on the mechanisms leading to collapse of the lipid structure. *Eur J Pharm Biopharm.* 2013;84:456–63.
36. Kingsbury KJ, Paul S, Crossley A, Morgan DM. The fatty acid composition of human depot fat. *Biochem J.* 1961;78:541-50.
37. Elmadfa I, Kornsteiner M. Fats and fatty acid requirements for adults. *Ann Nutr Metab.* 2009;55:56–75.
38. Phadke DS, Keeney MP, Norris DA. Evaluation of batch-to-batch and manufacturer-to-manufacturer variability in the physical properties of talc and stearic acid. *Drug Dev Ind Pharm.* 1994;20:859–71.
39. Burdock GA, Carabin IG. Safety assessment of myristic acid as a food ingredient. *Food Chem Toxicol.* 2007;45:517–29.
40. Guse C, Koennings S, Maschke A, Hacker M, Becker C, Schreiner S, et al. Biocompatibility and erosion behavior of implants made of triglycerides and blends with cholesterol and phospholipids. *Int J Pharm.* 2006;314:153-60.