

รูปแบบนวัตกรรมของการนำส่งยาสมุนไพร

ภาสวীর จันทรสุก* วิริยาพร ศิริกุล* ชุตินันท์ หมั่นแก้ว*

*คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม 38 ถนนเพชรเกษม แขวงบางหว้า เขตภาษีเจริญ กรุงเทพฯ 10160

บทนำ

ระบบการนำส่งยาคือการเตรียมยาในรูปแบบต่างๆ ที่สามารถควบคุมให้มีการปลดปล่อยยาในอัตราและปริมาณตามที่กำหนดและสามารถนำยาไปยังอวัยวะหรือบริเวณเป้าหมายในร่างกายได้ตามต้องการ ปัจจุบันได้มีการให้ความสำคัญในการวิจัยและพัฒนาในระดับนาโน เนื่องจากระบบนำส่งยามีขนาดอนุภาคเล็ก จึงสามารถไปยังอวัยวะเป้าหมายได้อย่างจำเพาะเจาะจงเพื่อให้เกิดประสิทธิภาพในการรักษาและลดอาการข้างเคียง นอกจากนี้ระบบยังสามารถนำส่งยาผ่านเยื่อเมมเบรนได้มากขึ้น ทำให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งการนำยาเข้าเซลล์เป้าหมายซึ่งนำไปประยุกต์ใช้ในการส่งยีนและการรักษามะเร็งได้

การนำส่งยาในระดับนาโน

การนำส่งยาในระดับนาโน มีหลายระบบนำส่งโดยทั่วไปจะมีขนาดต่ำกว่า 1 ไมโครเมตร (μm) ซึ่งส่วนใหญ่ใช้ระบบนำส่งประเภทไขมันและพอลิเมอร์ เช่น นาโนแคปซูล นาโนสเฟียร์ ไมโครอิมัลชัน ลิพ-

โซม และพอลิเมอร์ของไมเซล เป็นต้น การพัฒนาระบบนำส่งยาเพื่อปรับปรุงเภสัชจลนศาสตร์ของตัวยา ส่วนใหญ่จะนำส่งในรูปแบบอนุภาคคอลลอยด์ (colloidal particle) โดยเลือกใช้ไขมันหรือพอลิเมอร์ที่มีความเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อในร่างกาย (biocompatible) สามารถย่อยสลายได้ในร่างกาย (biodegradable) ไม่มีความเป็นพิษต่อร่างกายและสามารถกำจัดออกจากร่างกายทางไตหรือทางน้ำดีได้

ระบบการนำส่งยาดังกล่าว ได้มีการศึกษาอย่างแพร่หลายกับยาที่ได้รับการสังเคราะห์ หรือโมเลกุลเดี่ยว ซึ่งมีหลักฐานเด่นชัดถึงประสิทธิภาพการนำส่งยาและสามารถลดอาการข้างเคียงของยาได้ ในกรณีของยาสมุนไพรนั้นมีส่วนผสมของสารสำคัญในการออกฤทธิ์หลายชนิดซึ่งมีคุณสมบัติทางกายภาพและทางเคมีแตกต่างกัน ตลอดจนกลไกการออกฤทธิ์ซึ่งยังไม่ชัดเจน การสกัดสารสำคัญเพื่อแยกสารออกฤทธิ์โมเลกุลเดี่ยวที่มีโครงสร้างทางเคมีที่ชัดเจนนั้นทำได้ยาก การพัฒนาสมุนไพรในรูปแบบการนำส่งยาไปยังอวัยวะเป้าหมายจึงมีความซับซ้อนเพิ่มขึ้นเช่นกัน ซึ่งเป็นการท้าทายความสามารถของ

นักวิจัยในการเตรียมระบบนำส่งและการประเมินคุณภาพของยาสมุนไพร ด้วยเหตุผลดังกล่าวนี้ทำให้มีงานวิจัยเกี่ยวกับการใช้ระบบนำส่งการนำส่งยา (novel drug delivery system) เพื่อใช้ในการออกแบบการนำส่งยาสมุนไพร โดยเน้นถึงการศึกษาและพัฒนาวิธีการเตรียม วิธีการควบคุมประเมินคุณภาพ ตลอดจนวิธีการศึกษาชีวสมมูลในร่างกาย

การใช้ระบบนำส่งยาสมุนไพร

สามารถจำแนกตามประเภทได้ดังนี้

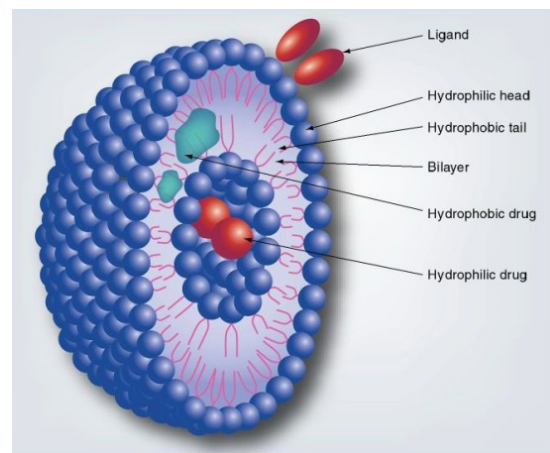
1. ลิโพโซม (liposome)

ลิโพโซมเป็นระบบที่มีโครงสร้างไขมันที่มีประจุในโมเลกุลที่ประกอบด้วยส่วนที่ละลายน้ำได้และละลายในไขมันได้ ภาพตัดขวาง (ภาพที่ 1) ลิโพโซมสามารถนำส่งยาไปที่ฟาโกไซต์ (phagocyte) ของระบบภูมิคุ้มกันได้ ระบบการนำส่งยาโดยลิโพโซมจะช่วยเพิ่มชีวประสิทธิผลในการรักษา และลดความเป็นพิษ ปัจจุบันมีการศึกษาและการใช้ลิโพโซมในการนำส่งยาต้านมะเร็ง ยาต้านเชื้อ และการนำส่งโมเลกุลขนาดใหญ่ (macromolecule) เช่น DNA และโปรตีน นอกจากนี้ใช้เพื่อนำส่งยาในการรักษาเบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด

ปัจจุบันได้มียาในท้องตลาดที่ใช้ระบบลิโพโซมในการนำส่งยาเช่น ยาด้านมะเร็ง ดอกโซรูบิซิน (doxorubicin) ยาด้านเชื้อรา แอมโฟเทอริซินบี (amphotericin B) เป็นต้น ซึ่งยาในรูปแบบนี้ช่วยลดความเป็นพิษใน

ขณะที่ยังคงผลการรักษาหรือเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาได้ ข้อดีอีกหลายประการของระบบนำส่งยาลิโพโซมได้แก่ มีความเข้ากันได้กับร่างกาย การเตรียมไม่ยุ่งยาก สามารถบรรจุยาได้ทั้งชนิดละลายน้ำ ละลายในไขมันและที่สามารถละลายได้ทั้งในน้ำและไขมัน อีกทั้งช่วยปรับปรุง เกสซ์จลนศาสตร์ของยาให้ดีขึ้น โดยการเปลี่ยนแปลงส่วนประกอบทางเคมีในส่วนที่เป็นชั้นคูลิพิด (bilayer) (Terreno *et al.*, 2008)

การเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและนำส่งไปยังอวัยวะเป้าหมาย นักวิจัยได้พัฒนาระบบนำส่งยาลิโพโซมแบบใหม่ๆ เช่น อิมมูโนลิโพโซม (immunoliposome) ลิโพโซมดัดแปรชนิดไกลโคลิพิด (glycolipid-modified liposome) เป็นต้น



ภาพที่ 1 ภาพตัดขวางลิโพโซม

ที่มา: Nanomedicine, 2010

1.1 ลิโปโซมทั่วไป (general liposome)

การเตรียมลิโปโซมโดยทั่วไปใช้สารพื้นฐาน ได้แก่ ฟอสโฟลิพิด และโคเลสเตอรอล โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของระบบ นำมาบรรจุสารสกัดสมุนไพร เช่น จินเซโนไซด์ (ginsenoside) เททราดรีน (tetradrine) พาแนกซ์ โนโตจินเซงซาโปนิน (panax notoginseng saponin, PNS) แทกซอล (taxol) เป็นต้น จินเซโนไซด์ออกฤทธิ์ทำลายเซลล์มะเร็งโดยตรงหรือยับยั้งการทำงานของเซลล์มะเร็ง โดยส่วนใหญ่ออกฤทธิ์ที่ตับ การศึกษาของ Ding และคณะ (1995) ศึกษาการเตรียม จินเซโนไซด์ ในรูปแบบลิโปโซมพบว่า มีประสิทธิภาพในการบรรจุถึงร้อยละ 51.4 และมีขนาดอนุภาคระหว่าง 0.7 ถึง 1.2 ไมโครเมตร

1.2 อิมมูโนลิโปโซม (immunoliposome)

ระบบลิโปโซมนี้ต่างจากลิโปโซมทั่วไป โดยมีแอนติบอดี (antibody) เกาะติดที่ผิวอนุภาค เมื่อนำสารที่บรรจุลิโปโซมชนิดนี้เข้าสู่ร่างกาย จะนำส่งไปยังอวัยวะเป้าหมายซึ่งได้แก่เซลล์มะเร็ง (Scindia *et al.*, 2008)

Gosk และคณะ (2008) ศึกษาการเตรียมแทกซอล บรรจุในอิมมูโนลิโปโซมของโมโนโคลนอล แอนติบอดี (monoclonal antibody) เพื่อใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ ผลการศึกษาพบว่าระบบมีความคงตัวดี ไม่มีการรั่วของตัวยาออกจากระบบเมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 10 วัน และไม่สูญเสียประสิทธิภาพในการกระตุ้น

ภูมิคุ้มกัน การศึกษาความเป็นพิษต่อเซลล์พบว่ามีความจำเพาะเจาะจงในการยับยั้งเซลล์ที่เจริญและสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ดีกว่าการใช้แทกซอลเดี่ยว หรือที่บรรจุในลิโปโซมทั่วไป

Hu และคณะ (2008) ศึกษาเปรียบเทียบการเตรียมเททราดรีน (tetrandrine) บรรจุในลิโปโซมเพื่อใช้ในการนำส่งไปยังเซลล์มะเร็งโดยวิธีการแพร่ผ่านชั้นเมมเบรนแอมโมเนียมซัลเฟต (ammonium sulfate transmembrane gradient) และวิธีการกระจายฟิล์ม (film dispersion method) พบว่าการเตรียมโดยวิธีแรกให้ประสิทธิภาพในการบรรจุสูงถึงร้อยละ 81.1 และมีความคงตัวสูง ในขณะที่วิธีที่สองให้ประสิทธิภาพการบรรจุเพียงร้อยละ 32.9 และมีความคงตัวต่ำ

1.3 แมกเนติกลิโปโซม (magnetic liposome)

ระบบ แมกเนติกลิโปโซม เตรียมได้จากการบรรจุเฟอโรแมกเนติก (ferromagnetic) ซึ่งโดยปกติใช้ Fe_3O_4 หรือ Fe_2O_3 ระดับนาโน ลงในลิโปโซม ยาที่บรรจุลงในแมกเนติกลิโปโซม (magnetoliposome) เมื่อบริหารเข้าสู่ร่างกายก็จะไปยังอวัยวะเป้าหมายโดยการให้สนามแม่เหล็กภายนอก จากนั้นตัวยาค่อยๆ ปลดปล่อยออกจากตัวพา ส่งผลให้ออกฤทธิ์การรักษาในระดับเซลล์ ซึ่งจำเพาะเจาะจงกับเซลล์มะเร็ง

Zhu และคณะ (2004) เตรียมแมกเนติกลิโปโซม ของตัวยาแทกซอล โดยใช้คลื่นความถี่สูงในการก่อฟิล์ม (film-ultrasound) ซึ่ง

ให้รูปร่างและลักษณะทางกายภาพที่ดี ขนาดอนุภาคเฉลี่ยของลิโพโซมที่เตรียมได้ออยู่ระหว่าง 600-800 นาโนเมตร (nm) สามารถบรรจุยาได้ร้อยละ 90 ผลการศึกษาทั้งในหลอดทดลองและภายในร่างกายให้ผลเป็นที่น่าพอใจ

1.4 ลิโพโซมอยู่ในกระแสเลือดนาน (long-circulating liposome)

ระบบลิโพโซมนี้นี้พัฒนาขึ้นมาเพื่อหลีกเลี่ยงการนำส่งยาหรือสารสำคัญไปยังระบบเรติคูลูโล เอนโดทีเลียม (Reticuloendothelial system, RES) โดยการปรับเปลี่ยนโครงสร้างพื้นผิวภายนอกของลิโพโซม อาจเรียกว่าสเปซ-สเตบิลไลซ์ ลิโพโซม (space stabilized liposome) หรือ สเตลธ ลิโพโซม (stealth liposome) โดยยาที่บรรจุลงในลิโพโซมดังกล่าวนี้จะป้องกันการเกิดเมแทบอลิซึมและการถูกกำจัดออกจากร่างกายเร็วเกินไปได้ ซึ่งทำให้ระดับยาอยู่ในร่างกายและไปยังอวัยวะเป้าหมายได้นานมากขึ้น เมื่อใช้ พอลิเอทิลีน ไกลคอล (polyethylene glycol, PEG) ร่วมในระบบนำส่งยานี้ PEG สามารถทำให้เกิดการพองตัวของน้ำล้อมรอบอนุภาค (hydrated shell) ซึ่งช่วยเพิ่มการละลายของตัวพาและยา อีกทั้งยังป้องกันการถูกกำจัดออกจากร่างกายโดยระบบเรติคูลูโล เอนโดทีเลียม ทำให้ระดับยาอยู่ในกระแสเลือดได้นานขึ้น

จากการเตรียม เคอร์คูมินลิโพโซมอยู่ในกระแสเลือดนาน (curcumin long-circulating liposome) โดยการฉีดด้วยเอทานอล (ethanol injection) (Hong *et al.*, 2008) พบว่ามีประสิทธิภาพในการบรรจุสารสำคัญ ร้อยละ

88.27 ขนาดอนุภาคอยู่ในช่วง 600-800 นาโนเมตรและมีการกระจายอนุภาคอย่างสม่ำเสมอ เมื่อเก็บไว้ที่ 4 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 30 วัน พบว่ามีความคงตัวดี ประสิทธิภาพในการบรรจุยายังคงเดิม

มีการศึกษาการเตรียม ลิโพโซมชนิดพอลิเอทิลีน ไกลคอล (PEG-liposome) บรรจุยา โดซีแทกเซล (docetaxel) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็ง (Yuan *et al.*, 2010) พบว่ายาในรูปแบบนี้มีค่าครึ่งชีวิตในกระแสเลือดนานเป็น 6.74 เท่าเมื่อเทียบกับยา โดซีแทกเซล เดี่ยวๆ อีกทั้งกระจายไปยังอวัยวะต่างๆ เช่น หัวใจ สมอง ไตลดลง ส่งผลให้อาการข้างเคียงของยาลดลงตามด้วย

โดยทั่วไปลิโพโซมเกิดการรั่วได้ง่ายหลังจากเก็บไว้และมีแนวโน้มเกิดออกซิเดชัน (oxidation) ตลอดจนเมื่อศึกษาโดยวิธีภายในร่างกาย มีโอกาสเกิดการสลายตัวโดยเอนไซม์และถูกกำจัดโดย แมคโครเฟจ (macrophage) ด้วยวิธีฟาโกไซโทซิส (phagocytosis) ซึ่งทำให้ยาออกฤทธิ์ที่อวัยวะเป้าหมายได้ลดลง การพัฒนาระบบลิโพโซมแบบ ลิโพโซมอยู่ในกระแสเลือดนานสามารถลดปัญหาดังกล่าวได้

2. ไฟโตโซม (phytosome)

วิทยาศาสตร์สาขาสารพฤกษเคมี (phytochemical) และ พฤกษเภสัชภัณฑ์ (phytopharmaceutical) ได้เข้ามามีบทบาทในการพัฒนาด้านสมุนไพร สารออกฤทธิ์ทางชีววิทยาที่ได้จากพืชสมุนไพร โดยส่วนใหญ่มีคุณสมบัติมีขั้วและละลายน้ำได้ดี อย่างไรก็ตาม

ตามสารเหล่านี้ เช่น ฟลาโวนอยด์ (flavonoid) แทนนิน (tannin) เทอร์ปีนอยด์ (terpenoid) เป็นต้น มีความสามารถในการดูดซึมผ่านได้น้อยเนื่องจากโมเลกุลขนาดใหญ่ ค่าการละลายในไขมันต่ำจึงไม่สามารถซึมผ่านเมมเบรนได้ด้วยกระบวนการแพร่ (passive diffusion) ส่งผลให้ชีวประสิทธิผล (bioavailability) ต่ำ ดังนั้นหากเตรียมสารสกัดที่ได้ให้บริสุทธิ์ หรือแยกเป็นสารเดี่ยว จะทำให้สูญเสียฤทธิ์ทางชีววิทยาไป ปัจจุบันจึงเตรียมสารสกัดที่ได้ให้อยู่ในรูปสารสกัดหยาบหรือสกัดเพียงบางส่วนให้คงโครงสร้างทางเคมีที่ซับซ้อนไว้ เพื่อช่วยเพิ่มการดูดซึมของสารสำคัญในการออกฤทธิ์ แต่สารสกัดก็ไม่สามารถรับประทานได้โดยตรงเนื่องจากเกิดการระคายเคืองต่อทางเดินอาหาร จึงได้พัฒนาการเตรียมยาในรูปแบบไฟโตโซม (phytosome) โดยการบรรจุสารสกัดสมุนไพรลงในฟอสโฟลิพิด (phospholipids) เป็นสารเชิงซ้อนระดับโมเลกุลที่เข้ากันได้กับไขมัน ซึ่งจะช่วยเพิ่มการดูดซึมและเพิ่ม ชีวประสิทธิผล ได้ (Semalty *et al.*, 2010; Bombardelli, 1991; Suryawashi, 2011)

จากโครงสร้างของลิโฟโซมพบว่า ไม่มีพันธะทางเคมีเกิดขึ้น โมเลกุลของฟอสฟาติดีลโคลีน (phosphatidylcholine) กระจายอยู่โดยรอบของสารที่ละลายน้ำได้ในทางกลับกัน สำหรับไฟโตโซม โมเลกุลของฟอสฟาติดีลโคลีน และโมเลกุลของสารสกัดจากพืชสมุนไพร จะสร้างพันธะเคมีเป็นโมเลกุลเชิงซ้อน (molecular complex) ใน

อัตราส่วน 1:1 หรือ 1:2 ขึ้นกับชนิดของสารสกัดสมุนไพร

ฟอสโฟลิพิดเป็น โมเลกุลที่มีโครงสร้างซับซ้อนเป็นที่รู้จักกันดีในฐานะเป็นส่วนประกอบหนึ่งของเซลล์เมมเบรน ในมนุษย์และสัตว์ชั้นสูง ฟอสโฟลิพิด เป็นสารธรรมชาติใช้ช่วยย่อยและเป็นตัวพาสำหรับสารอาหารที่ละลายในไขมันและละลายน้ำได้ด้วย โดยมีความเข้ากันได้ทั้งน้ำและน้ำมัน ดังนั้นไฟโตโซม ที่ได้พัฒนาขึ้นเพื่อให้นำส่งสารสกัดสมุนไพรนั้น จึงช่วยเพิ่มการดูดซึมสารสำคัญผ่านเซลล์เมมเบรนไปยังกระแสเลือด ทำให้สารสกัดสมุนไพรออกฤทธิ์ได้ดียิ่งขึ้น (Semalty *et al.*, 2010; Bombardelli, 1991; Suryawashi, 2011)

3. นาโนพาร์ทิเคิล (nanoparticle)

นาโนพาร์ทิเคิลและ นาโนอิมัลชันเป็นระบบคอลลอยด์ซึ่งมีขนาดระหว่าง 10 นาโนเมตร ถึง 1000 นาโนเมตร (Ratnam *et al.*, 2006; Pardeike *et al.*, 2009) มีรายงานการใช้ระบบนำส่งยานาโนพาร์ทิเคิลในการบรรจุยาสมุนไพร โดยมีขนาดอนุภาคเฉลี่ยมากกว่า 100 นาโนเมตร เช่น เคอร์คูมินอยด์ (curcuminoid) มีขนาดอนุภาคเฉลี่ย 450 นาโนเมตร (Tiyaboonchai *et al.*, 2007) แพคลิแทกเซล (paclitaxel) มีขนาดอนุภาค 147 นาโนเมตร (Arica, 2006) และ พราซิควอนเทล (praziquantel) มีขนาดอนุภาคสูงกว่า 200 นาโนเมตร (Mainarde, 2005) การลดขนาดอนุภาคให้อยู่ในช่วงระดับนาโนเมตร มีข้อดีหลายประการ เช่น ช่วยเพิ่มการละลาย ลดขนาดยาในการให้

และช่วยเพิ่มการดูดซึมของสารออกฤทธิ์ สารที่ใช้ในการเตรียม นาโนพาร์ติเคิลได้แก่ พอลิเมอร์สังเคราะห์ที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ ย่อยสลายได้ เช่นพอลิแอลฟาไซยาโนอะคลิเรท แอลคิล อีเทอร์ (poly- α -cyanoacrylate alkyl ether) พอลิไวนิล แอลกอฮอล์ (polyvinyl alcohol) พอลิแลคติกแอซิด (polylactic acid) พอลิแลคติกโคไกลิโคลิกแอซิด (poly-lactic-co-glycolic acid) เป็นต้น และพอลิเมอร์ธรรมชาติ ซึ่งแบ่งย่อยเป็น 2 ประเภทหลักๆ คือ สารจำพวกโปรตีน (อัลบูมิน เจลาติน และ โปรตีนที่จากพืช) และสารจำพวกพอลิแซ็กคาไรด์ (เซลลูโลส แป้งและอนุพันธ์ของแป้ง อัลจินตไคติน และ ไคโตซาน เป็นต้น) (Xiao and Li, 2002)

นอกจากนี้การเตรียมยาสมุนไพรรูปแบบนาโนพาร์ติเคิลมีวัตถุประสงค์เพื่อการนำส่งยาไปยังอวัยวะเป้าหมาย และเพิ่มชีวประสิทธิผลของยา โดยการปลดปล่อยยาอย่างช้าๆ ตัวอย่างของระบบนาโนพาร์ติเคิลที่นิยมกันอย่างแพร่หลาย คือ นาโนพาร์ติเคิลชนิดพอลิเมอร์ (polymer nanoparticles) และ นาโนพาร์ติเคิลของไขมันแข็ง (solid lipid nanoparticles) นอกจากนี้ยังมี นาโนอิมัลชัน (nanoemulsions) ไมเซลล์ชนิดพอลิเมอร์ (polymer micelles) ตัวพาเหนี่ยวนำทางแม่เหล็กไฟฟ้าระดับนาโน (magnetic nano-carrier) เป็นต้น

3.1 นาโนพาร์ติเคิลชนิดพอลิเมอร์

สารใช้เตรียม นาโนพาร์ติเคิลชนิดพอลิเมอร์นั้นมีทั้งจากสารพอลิเมอร์สังเคราะห์ และจากธรรมชาติ โดยสารพอลิเมอร์สังเคราะห์

นั้น มีข้อดีคือมีความเข้ากันได้กับร่างกายและมีปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันน้อยกว่าสารที่ได้จากธรรมชาติ นอกจากนี้สามารถปรับปรุงโครงสร้างทางกายภาพและเคมีเพื่อควบคุมการปลดปล่อยได้ง่ายกว่าอีกด้วย สารพอลิเมอร์สังเคราะห์ที่นิยมใช้ได้แก่กลุ่มพอลิเอสเทอร์ (polyester) เช่น พอลิแลคติกแอซิด (polylactic acid, PLA) พอลิไกลิโคลิกแอซิด (polyglycolic acid, PGA) พอลิแลคติกแอซิด/ไกลิโคลิกแอซิด (polylactic acid/ glycolic acid, PLGA) แลคติกแอซิด พอลิเอทิลีนไกลคอล (พอลิพรอพิลีนไกลคอล)โคพอลิเมอร์ [lactic acid-polyethylene glycol (polypropylene glycol) copolymer] เป็นต้น เนื่องจากขนาดอนุภาคเล็กในระดับนาโน และมีความเข้ากันได้กับร่างกาย จึงกระจายอยู่ในกระแสเลือดได้เป็นเวลานาน ทำให้ออกฤทธิ์ที่อวัยวะเป้าหมายได้ นอกจากนี้ การพัฒนา นาโนพาร์ติเคิลชนิดพอลิเมอร์ด้วยการปรับเปลี่ยนโครงสร้างทางเคมีด้วยลิแกนด์ (ligand) ทำให้มีความจำเพาะเจาะจงกับเซลล์มะเร็งมากยิ่งขึ้น ส่งผลให้มีประสิทธิภาพในการรักษามากขึ้น (Park *et al.*, 2008)

3.2 นาโนพาร์ติเคิลของไขมันแข็ง

สารที่ใช้ในการเตรียม นาโนพาร์ติเคิลของไขมันแข็งได้แก่ สารไขมันจากธรรมชาติและสังเคราะห์ เช่น เลซิทีน (lecithin) และ ไตรกลีเซอไรด์ (triglycerides) ซึ่งอยู่ในรูปของแข็งที่อุณหภูมิห้อง ยาจะถูกบรรจุอยู่ในชั้นไขมันภายใน นาโนพาร์ติเคิลของไขมันแข็ง ซึ่งมีขนาดอนุภาคประมาณ 10 ถึง 1000 นาโนเมตร ระบบนำส่ง SLN มีข้อดีหลาย

ประการ อธิเช่น สามารถป้องกันสารที่เสื่อมสลายได้ง่ายจากปฏิกิริยาทางเคมี สามารถปลดปล่อยยาโดยการออกฤทธิ์เน้นและสามารถนำส่งยาไปยังอวัยวะเป้าหมายเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาได้ (Zhu *et al.*, 2009)

ยา เคอเซทิน (quercetin) ซึ่งเป็นสารประกอบ ฟลาโวนอยด์ มีฤทธิ์ทางชีววิทยาและทางเภสัชวิทยาในการรักษาโรคมะเร็งด้านอนุมูลอิสระ ด้านการอักเสบ และรักษาโรคภูมิแพ้ โดยได้มีการเตรียม เคอเซทิน ในรูปแบบ นาโนพาร์ทิเคิลของไขมันแข็งโดยวิธีการก่ออิมัลชันโดยใช้อุณหภูมิสูงแล้วทำให้เย็นด้วยอุณหภูมิต่ำ (Li *et al.*, 2008) รูปร่างที่เตรียมได้เป็นทรงกลมมีขนาดอนุภาคเฉลี่ย 217.3 นาโนเมตร ประสิทธิภาพในการบรรจยาร้อยละ 48.50 การทดสอบโดยการรับประทานในหนูทดลองพบว่า ยาเตรียมในรูปแบบ นาโนพาร์ทิเคิลของไขมันแข็งช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการดูดซึมยา โดยยาสามารถดูดซึมได้มากกว่า ร้อยละ 90 เมื่อเทียบกับ เคอเซทิน เดียวๆ

4. อิมัลชัน (emulsion)

อิมัลชันเป็นระบบกระจายตัวของของเหลวสองชนิดที่ไม่เข้ากันเป็นหยดเล็กๆ ในวัฏภาคกระจายตัว โดยทั่วไปอิมัลชันประกอบด้วยวัฏภาคไขมันและวัฏภาคน้ำโดยมีสารลดแรงตึงผิวเป็นตัวก่ออิมัลชัน (emulsifier) อิมัลชันสามารถแบ่งได้เป็นอิมัลชันหยาบ (ขนาดอนุภาค 0.1 ถึง 100 ไมโครเมตร) ไมโครอิมัลชัน (ขนาดอนุภาค 10 ถึง 100 นาโน-

เมตร) ซับไมโครอิมัลชัน (ขนาดอนุภาค 100 ถึง 600 นาโนเมตร) โดยทั่วไปไมโครอิมัลชันอาจเรียกว่า นาโนอิมัลชัน ในขณะที่ซับไมโครอิมัลชันอาจเรียกว่า ลิพิดอิมัลชัน ลักษณะทางกายภาพของอิมัลชันระดับนาโน จะมีทั้งแบบโปร่งแสงและชนิดโปร่งใส (Lu *et al.*, 2005)

ยาที่ละลายในไขมันหรือชอบไขมันจะเตรียมอยู่ในรูป o/w หรือ o/w/o อิมัลชัน หยดอนุภาคไขมันจะถูกจับกินโดย แมโครฟาจ ทำให้ระดับยาที่มีความเข้มข้นสูงที่ตับ ม้าม และไต ขณะที่ยาที่ละลายในน้ำ จะเตรียมในรูปแบบ w/o หรือ w/o/w อิมัลชัน ยากระจายในระบบท่อน้ำเหลืองหลังจากบริหารยาโดยวิธีฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือใต้ผิวหนัง การเตรียมยาสมุนไพรในรูปแบบอิมัลชัน นอกจากต้องการให้ยาออกฤทธิ์เน้นแล้ว ยังช่วยเพิ่มความคงตัวของยาที่สลายตัวง่ายในน้ำ ช่วยเพิ่มการซึมผ่านของยาสู่ชั้นผิวหนังและเยื่อหลอดเลือดจนลดการกระตุ้นจากเนื้อเยื่อ ตัวอย่างยาสมุนไพรที่บรรจุในรูปแบบนี้ได้แก่ แคมป์โทเทซิน (camptothecin) น้ำมันราชดัด (Brucea javanica oil) น้ำมันโคอิกซิโนไลด์ (coixenolide oil) และน้ำมันขมิ้นอ้อย (zedoary oil)

การศึกษาผลของ อีลิมีนัม อิมัลชันต่อเซลล์เพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อเซลล์มะเร็งปอดของมนุษย์ A549 ผลการศึกษาพบว่าสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตและการแพร่กระจายของเซลล์ในหลอดทดลอง โดยขึ้นกับขนาดยาที่ให้และเวลาที่ได้รับ อีกทั้งยังพบว่าสามารถลดผลข้างเคียงของยาโดยไม่มีผลกดไขกระดูก

และไม่มีอันตรายต่อหัวใจและตับ (Zhou *et al.*, 2004)

ต่อมาได้มีการพัฒนาการนำส่ง ยูบิควิโนน (ubiquinone, CoQ10) ที่มีค่าการละลายต่ำ ด้วยระบบนำส่งยาอิมัลชันระดับนาโนที่เกิดขึ้นได้เอง (self nanoemulsifying drug delivery system, SNEDDS) (Nazzal *et al.*, 2007) โดยใช้หลักการยูเทคติก (eutectic mixture) โดยในตำรับประกอบด้วยวัตถุน้ำมัน เมนทอล กับโคเอนไซม์คิว (menthol + CoQ) สารก่ออิมัลชัน ครีโมฟอร อีแอล (cremo-phor EL) และสารก่ออิมัลชันร่วม ครีโมฟอร-เอ็มซีเอ็ม ซี8 (cremophor MCM-C8) โดยสามารถเพิ่มการละลายและลดการเกิดตกตะกอนของตำรับได้

นักวิจัยได้พัฒนาระบบ นำส่งยาอิมัลชันระดับนาโนที่เกิดขึ้นได้เอง ในการนำส่ง เคอร์คูมิน (curcumin) ซึ่งเป็นสารที่มีค่าการละลายต่ำและมีชีวประสิทธิผลต่ำเมื่อให้โดยการรับประทาน โดยพบว่าตำรับ ระบบนำส่งยาอิมัลชันระดับนาโนที่เกิดขึ้นได้เอง ที่ประกอบด้วยร้อยละ 57 สารก่ออิมัลชัน (emulsifying OP: cremophor EL = 1:1) ร้อยละ 30 สารก่ออิมัลชันร่วม PEG 400 และ ร้อยละ 12.5 วัตถุน้ำมันเอทิลโอเลอเทต (ethyl oleate) ให้ผลการเพิ่มการละลายของ เคอร์คูมิน อย่างมีนัยสำคัญและเมื่อศึกษาผลการดูดซึมในหนูทดลอง พบว่า การนำส่งด้วยระบบ SMEDDS ให้ผลในการดูดซึมเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับการให้รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน (suspension) (Cui *et al.*, 2009)

การพัฒนาการนำส่ง ซิลิมาริน (silymarin) ซึ่งเป็นสารที่มีค่าการละลายน้ำต่ำ และมีค่าชีวสมมูลที่ต่ำด้วยระบบ ตัวพาในระดับนาโนชนิดน้ำมันในน้ำ (o/w nanocarrier) โดยในระบบดังกล่าวประกอบด้วยวัตถุน้ำมันเซฟซอล-218 (sefsol-218) สารก่ออิมัลชัน ทวิน 80 (tween 80) และสารก่ออิมัลชันร่วม เอทานอล ethanol เมื่อให้ด้วยการรับประทานพบว่าให้ค่า AUC และ C_{max} สูงกว่าในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน 4 เท่าและ 6 เท่าตามลำดับ (Parveen *et al.*, 2011)

บทสรุป

การวิจัยและพัฒนาระบบนำส่งยาที่บรรจุสารสกัดสมุนไพรไปยังอวัยวะเป้าหมายมีเพิ่มมากขึ้นในปัจจุบัน อย่างไรก็ตาม เทคโนโลยีดังกล่าวยังเป็นเพียงการวิจัยในระยะเริ่มต้นที่ต้องมีการปรับปรุงในส่วนของการผลิตและการนำไปใช้ เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุด ยิ่งไปกว่านั้นการพัฒนาสารที่ใช้เป็นตัวพาจะต้องมีการพัฒนาเช่นกันเพื่อลดความเป็นพิษของยา เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา ตลอดจนควบคุมคุณภาพของสารสำคัญในการออกฤทธิ์ ปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อการซึมผ่านเมมเบรนเพื่อให้มีระดับยาในกระแสเลือดเพียงพอต่อการออกฤทธิ์หลังการบริหารโดยการรับประทานหรือทางผิวหนังคือ ค่าการลายในไขมันและขนาดโมเลกุลของสารสำคัญ จากการศึกษาพบว่าสารสกัดหลายชนิดแม้ว่าจะมีฤทธิ์ทางเภสัช-วิทยาในหลอด

ทดลอง แต่กลับไม่ให้ผลในการรักษาหรือให้ผลเพียงเล็กน้อย เนื่องจากค่าการละลายในไขมันต่ำและขนาดของโมเลกุลที่ใหญ่ซึ่งเป็นอุปสรรคในการดูดซึมสารสำคัญเข้าสู่กระแสเลือด สารสกัดสมุนไพรหลายชนิดที่มีขั้ว เช่น ฟลาโวนอยด์ เทอร์ปีนอยด์ แทนนิน (tannin) แชนโทน (xanthone) เมื่อนำมาใช้กับระบบนำส่งยาที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น ช่วยให้การดูดซึมในการออกฤทธิ์มีการดูดซึมผ่านเมมเบรนได้ดีขึ้นซึ่งส่งผลให้เพิ่มชีวประสิทธิผลของตัวยาได้ โดยที่สารสำคัญดังกล่าวสามารถไปยังอวัยวะเป้าหมายเช่น ตับ สมอง หัวใจ ได้ มากกว่าสารสกัดที่ไม่ได้ถูกบรรจุในระบบนำส่งยา ดังนั้นจะเห็นได้ว่า การนำส่งยาสมุนไพร โดยการพัฒนาในรูปแบบนำส่งยานวัตกรรมใหม่ ทำให้เพิ่มประสิทธิภาพในการใช้ยาสมุนไพรได้อย่างคุ้มค่าและก่อให้เกิดประโยชน์สูงสุด

เอกสารอ้างอิง

- Arica, Y.B., Benoit, J.P., Lamprecht, A. (2006). Paclitaxel-loaded lipid nanoparticles prepared by solvent injection or ultrasound emulsification. **Drug. Dev. Ind. Pharm.** 32: 1089–94.
- Bombardelli, E. (1991). Phytosome: new cosmetic delivery system. **Boll. Chim. Farm.** 130 (11): 431-438.
- Cui, J., Yu, B., Zhao, Y., Zhu, W., Li, H., Lou, H., et al. (2009). Enhancement of oral absorption of curcumin by self-microemulsifying drug delivery systems. **Int. J. Pharm.** 371: 148-155.
- Ding, Y.L., Ma, S.X., Lu, X.R., Wang, H.B. (1995). Ginseng saponin liposome. **Chin. Pharm. J.** 30: 414–417.
- Gosk, S., Moos, T., Gottstein, C., Bendas, G. (2008). VCAM-1 directed immunoliposomes selectively target tumor vasculature *in vivo*. **Biochim. Biophys. Acta.** 1778: 854–863.
- Hong, W., Chen, D.W., Zhao, X.L., Qiao, M.X., Hu, H.Y. (2008). Preparation and study in vitro of long-circulating nanoliposomes of curcumin, **China J. Chin. Materia Medica.** 33: 889–892.
- Hu, C.M., Zhu, L., Zhao J.Y., Wang, C., Pan L.J. (2008). Preparation and Stability of tetrandrine liposomes. **China paper.** 8-13.
- Li, H.L., W., Li, L.B., Ma, Y.K. (2008). Studies on quercetin solid lipid nanoparticles and oral absorption in mice. **China Pharm. J.** 43: 435–438.
- Lu, M.F., Cheng, Y.Q., Li, L.J., Wu, J.J. (2005). Progress of study on passive

- targeting of drug delivery system. **Mater. Rev.** 19: 108–110.
- Mainardes, R.M. and Evangelista, R.C. (2005). PLGA nanoparticles containing praziquantel: effect of formulation variables on size distribution. **Int. J. Pharm.** 290:137–44.
- Manach, C., Scalbert, A., Morand, C. Remesy C., et al. (2004). Polyphenols-Food sources and bioavailability. **Am. J. Clin. Nutr.** 79: 727–47.
- Nazzal, S., Smalyukh, I.I., Lavrentovich, O.D., Khan., M. A. (2002). Preparation and in vitro characterization of a eutectic based semisolid self-nanoemulsified drug delivery system (SNEDDS) of ubiquinone: mechanism and progress of emulsion formation. **Int. J. Pharm.** 235: 247-265.
- Pardeike, J., Hommoss, A., Muller, R. H. (2009). Lipid nanoparticle (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. **Int. J. Pharm.** 366 (1-2): 170-184.
- Park, J.H., Lee, S., Kim, J.H., Park, K., Kim, K., Kwon, I.C. (2008). Polymeric nanomedicine for cancer therapy. **Prog. Polymer Sci.** 33: 113–137.
- Parveen, B., Baboota, S., Ali, J., Ahuja, A., Vasudev, S. S., Ahmad, S. (2011). Oil based nanocarrier for improved oral delivery of silymarin: *In vitro* and in vivo studies. **Int. J. Pharm.** 413: 245-253.
- Ratnam, D.V., Ankola, D.D., Bhardwaj, V., Sahana, D.K., Kumar, M.N. (2006). Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. **J. Controlled Rel.** 113: 189–207.
- Scindia, Y., Deshmukh, U., Thimmalapura, P.R., Bagavant, H. (2008). Anti-α8 integrin immunoliposomes in glomeruli of lupus-susceptible mice. **Arthritis Rheum.** 58: 3884–3891.
- Semalty, A., Semalty, M., Rawat, M. S. M., Franceschi, F. (2010). Supramolecular phospholipids - polyphenolics interactions: The phytosome strategy to improve the bioavailability of phytochemicals. **Fitoterapia.** 81 (5): 306-314.
- Suryawashi, J. A. S. (2011). Phytosome: An emerging trend in herbal drug treatment. **J. Med. Gene. Genome.** 3 (6): 109-114.
- Terreno, E., Castelli, D.D., Cabellab C., Dastru W., Saninoa A., Stancanellob J. et al. (2008). Paramagnetic liposomes as innovative contrast agents for magnetic resonance (MR) molecular imaging

- applications. **Chem Biodivers.** 5:1901–1912.
- Tiyaboonchai, W., Tungpradit, W., Plianbangchang, P. (2007). Formulation and characterization of curcuminoids loaded solid lipid nanoparticles. **Int. J. Pharm.** 337: 299–306.
- Xiao, Y.L., Li, B. (2002). Drug-loaded nanoparticle and TCM modernization. **Chin. Tradit. Herb. Drugs.** 33: 385–388.
- Yuan, Z., Chen, D., Zhang, S., Zheng, Z. (2010). Preparation, characterization and evaluation of docetaxel-loaded, folated-conjugated PEG-liposomes. **Yakugaku Zasshi.** 130(10): 1353–1359.
- Zhou, X., Li, L.Y., Guo, J.Z. (2004). Effect of elemene on hnRNP A2/B1 mRNA and protein of human lung cancer A549 cell line. **Chin. Clin. Oncol.** 9: 229–234.
- Zhu, R.R., Qin, L.L., Wang, M., Wu, S.M., Wang, S.L., Zhang, R., et al. (2009). Preparation, characterization, and anti-tumor property of podophyllotoxin-loaded solid lipid nanoparticles. **Nanotechnology.** 20: 055702 (7pp).