

การประยุกต์นาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรียในการนำส่งยา

Applications of Nanostructured Lipid Carriers for Drug Delivery

นิพนธ์ปริทัศน์

Review Article

พรวนิช เจริญพุดคุณ และ ธนะเศรษฐ์ งามวิริญพัฒน์*

ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร นครปฐม 73000

* ติดต่อผู้พิมพ์: tanasait@su.ac.th

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2557;9(4):222-227

Ponwanit Charoenputtakun and Tanasait Ngawhirunpat*

Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Nakhonpathom, 73000, Thailand

* Corresponding author: tanasait@su.ac.th

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2014;9(4):222-227

บทคัดย่อ

นาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรียเป็นตัวพาไขมันขนาดนาโนเมตรที่ประกอบด้วยไขมันของแข็งและไขมันของเหลว ขนาดอนุภาคอยู่ในช่วงนาโนเมตร ซึ่งมีข้อดีหลายประการในการนำมาใช้เป็นระบบนำส่งยา เช่นมีเสถียรภาพที่ดี สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้ ส่วนประกอบของระบบเป็นสารที่เข้ากันได้กับร่างกาย ราคาของสารเคมีไม่แพง สามารถเพิ่มปริมาณการผลิตในระดับอุตสาหกรรมได้ง่าย ตัวพาไขมันนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรียมีการนำมาใช้ผ่านทางให้ทางต่าง ๆ เช่น ทางฉีด ทางปาก ทางผิวหนัง และทางตา เป็นต้น ซึ่งนอกจากการนำส่งยาแล้ว ยังมีการนำมาใช้กันอย่างกว้างขวางในทางเครื่องสำอางอีกด้วย การเปลี่ยนแปลงพื้นผิวภายนอกของระบบนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรีย เช่นการเคลือบพื้นผิวด้วยพอลิเอทิลีนไกลคอล ซึ่งช่วยเพิ่มชีวประสิทธิผลของยาได้ ทำให้ระบบนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรียมีความน่าสนใจยิ่งขึ้นกว่าระบบคอลลอยด์แบบดั้งเดิม ในบทนี้จะกล่าวถึงการประยุกต์ระบบนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรียในการนำส่งยาทางฉีด ทางกิน ทางตา และทางปอด

คำสำคัญ: นาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรีย, ตัวพาไขมันขนาดนาโนเมตร, การนำส่งยา

Abstract

Nanostructured lipid carriers (NLC) are second generation of lipid nanocarriers. NLC are colloidal carriers characterized by a solid lipid core consisting of a mixture of solid and liquid lipids and having a mean particle size in the nanometer range. The NLC have many advantages (e.g. physical stability, protection of incorporated labile drugs from degradation, controlled release, excellent tolerability, easy to scale up and low cost of excipients). NLC formulations for various application routes (parenteral, oral, topical, ocular, pulmonary, and rectal) have been developed and thoroughly characterized in vitro and in vivo. NLC have been widely studied as a next-generation delivery system in pharmaceuticals and cosmetics. The concept of surface modification is further increasing the importance of NLC among the conventional colloidal carriers. In this article reviews about the applications of NLC in the parenteral, oral, topical, ocular and pulmonary applications.

Keywords: nanostructured lipid carriers, drug delivery

บทนำ

ตัวพาไขมันขนาดนาโนเมตร หรือนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรีย (Nanostructured lipid carriers; NLC) เป็นตัวพาไขมันขนาดนาโนเมตรที่ประกอบด้วยไขมันของแข็ง เช่น cetyl palmitate ไขมันของเหลว เช่น medium chain triglyceride และสารทำอิมัลชัน เช่น Tween 80 เป็นระบบนำส่งยาที่ได้รับการพัฒนาขึ้นเพื่อลดปัญหาจากการบริหารยาแบบดั้งเดิม ตลอดจนเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา เนื่องจากป้องกันไม่ให้ยาที่ถูกกักเก็บไว้ทำปฏิกิริยากับสารอื่น ช่วยชะลอการสลายตัวของยาจากการเกิดปฏิกิริยาเคมีกับสภาพแวดล้อม และสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้ เป็นต้น มีงานวิจัยจำนวนมากที่นำตัวพาไขมันขนาดนาโนเมตรมาประยุกต์ในการนำส่งยาและสารออกฤทธิ์ทางเครื่องสำอางหลายชนิด ตัวอย่างสารออกฤทธิ์เช่น retinoic acid, paclitaxel, tacrolimus, ketoprofen, lovastatin, doxorubicin, itraconazole และ cyclosporine พบว่าการนำส่งยาดังกล่าวด้วยตัวพาไขมันขนาดนาโน สามารถเพิ่มการละลายน้ำสำหรับกลุ่มยาที่ละลายน้ำได้ยาก และสามารถนำมาใช้บริหารยาได้หลายทาง ได้แก่ การบริหารยาทางปาก ปอด ผิวหนัง การฉีดเข้าหลอดเลือด

การนำส่งยาทางจมูก ทวารหนัก และทางตา^{1,2} โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

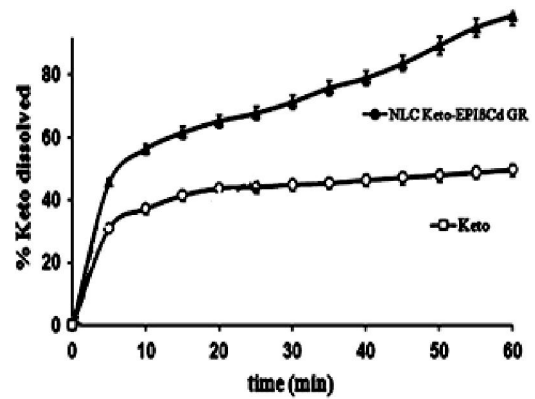
การบริหารยาทางวิธีต่าง ๆ

การบริหารยาทางผิวหนัง

การบริหารยาทางผิวหนังเพื่อนำส่งยาไปที่ระดับต่างๆ (skin surface, epidermis, dermis and hypodermis) นั้นมีมานานแล้ว ทั้งนี้ระบบนำส่งยาทางผิวหนัง มีข้อดีหลายประการคือ เป็นระบบนำส่งยาที่สามารถหลีกเลี่ยงการถูกทำลายที่ทางเดินอาหาร และที่ตับได้ สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้ เช่นออกแบบระบบนำส่งให้สามารถออกฤทธิ์ได้นานขึ้น ทดแทนการให้ยาในรูปแบบรับประทาน และรูปแบบฉีดได้ ผู้ป่วยสามารถบริหารยาด้วยตัวเองได้ และเมื่อต้องการหยุดยา สามารถทำได้ง่าย นอกจากนี้ยังลดการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา แต่ปัญหาของระบบนำส่งยาทางผิวหนังแบบเดิม (conventional topical preparations) มีหลายประการเช่น การนำยาผ่านเข้าไปในผิวหนังได้น้อยเนื่องจากผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมจะกีดขวางการซึมผ่านของสารหรือ

สิ่งแปลกปลอม และ ตัวยาอาจถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดทำให้เกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาได้ มีนักวิจัยจำนวนมากสนใจนำระบบนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคร์เออร์มาใช้ทางผิวหนัง เนื่องจากระบบนำส่งนี้มีคุณลักษณะหลายประการที่เหมาะสมกับการนำมาใช้ทางผิวหนัง กล่าวคือ มีส่วนประกอบเป็นไขมันที่เข้ากันได้กับร่างกาย (biocompatible) และสลายตัวได้ในร่างกาย (biodegradable) ทำให้มีความเป็นพิษที่ต่ำ ขนาดอนุภาคที่เล็กทำให้อนุภาคมีพื้นผิวสัมผัสกับผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมมาก ทำให้สามารถเพิ่มการซึมผ่านของยาไปที่ผิวหนังได้ มีสมบัติในการอุดกั้นผิวหนัง สามารถนำส่งยาไปยังบริเวณเป้าหมายในผิวหนังหรือเพิ่มอัตราส่วนของผลดีและผลเสียของการใช้ยารักษาทางผิวหนัง (topical drug therapy)

ตัวอย่างยาที่มีการศึกษาวิจัย เช่น ketoprofen โดยมีการนำ cyclodextrin มาใช้เพื่อเพิ่มค่าการละลายของยา ketoprofen จากนั้นจึงนำยาที่เกิดสารประกอบเชิงซ้อน (complex) กับ cyclodextrin ไปบรรจุลงในระบบนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคร์เออร์แล้วนำมาเตรียมให้อยู่ในรูปตำรับเจลโดยใช้ xanthan gum เพื่อให้มีความหนืดที่เหมาะสมในการบริหารยาทางผิวหนัง ผลการศึกษาพบว่าอนุภาคยาที่เกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ cyclodextrin ในระบบนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคร์เออร์นั้นมีขนาดอนุภาคเฉลี่ย 500 นาโนเมตรโดยมีการกระจายขนาดอนุภาคที่แคบ ความสามารถในการบรรจุยาที่ดี (ร้อยละ 77) การปลดปล่อยยาภายนอก ร่างกายเมื่อเปรียบเทียบกับระบบยาแขวนตะกอน (suspension) นั้นพบว่าแตกต่างจากระบบยาแขวนตะกอน ซึ่งมีการปลดปล่อยยาออกมาอย่างรวดเร็วในช่วงแรก จากนั้นระดับยาจะคงที่ แต่ระบบนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคร์เออร์สามารถปลดปล่อยยาออกมาได้สูงมากกว่าในช่วงแรกและค่อย ๆ ปลดปล่อยออกมาต่อเนื่อง ซึ่งปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมามากกว่าตำรับยาแขวนตะกอน ประมาณ 1.4 เท่าที่เวลา 60 นาที (รูปที่ 1) ผลการซึมผ่านภายนอก ร่างกายเมื่อเปรียบเทียบกับตำรับเจล ยาแขวนตะกอน พบว่าระบบนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคร์เออร์สามารถเพิ่มการซึมผ่านได้สูงกว่าตำรับยาแขวนตะกอน ประมาณ 2 เท่า ซึ่งอาจอธิบายได้ว่ายาสามารถปลดปล่อยออกจากระบบได้มากกว่า เนื่องจากเมื่อยาเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ cyclodextrin แล้วจะมีความชอบน้ำมากขึ้น ทำให้ถูกผลักออกจากแกนกลางที่เป็นไขมันออกมาได้อย่างรวดเร็ว และระบบนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคร์เออร์นั้นมีขนาดอนุภาคที่เล็ก จึงสัมผัสกับผิวหนังอย่างใกล้ชิด คล้ายกับเป็นแผ่นฟิล์มที่เคลือบบนผิวหนังจึงช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของยาได้มากขึ้น จากข้อดีของทั้ง cyclodextrin และระบบนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคร์เออร์จึงทำให้เกิดการปลดปล่อยยาสูงขึ้นและสามารถซึมผ่านผิวหนังได้ดีขึ้นด้วย ดังนั้นจะเห็นได้ว่าระบบนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคร์เออร์มีความน่าสนใจในการนำมาใช้ในระบบนำส่งยาทางผิวหนัง เนื่องจากสามารถเพิ่มการซึมผ่านของยาได้เป็นอย่างดี และสามารถใช้ร่วมกับสารอื่น เช่น cyclodextrin เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการนำส่งยา⁴



รูปที่ 1 การปลดปล่อยยา ketoprofen จากระบบ suspension (□) และระบบนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคร์เออร์ (●)

การบริหารยาทางตา

ปัญหาสำคัญของระบบนำส่งยาทางตาแบบดั้งเดิมคือ มีชีวิตประสิทธิผลต่ำ เนื่องจากสาเหตุหลายประการ เช่น ความสามารถในการซึมผ่านของยาทางกระจกตา (corneal) น้อย มีการระบายยาออกจากรูเปิดของท่อน้ำตา (nasolacrimal drainage effect) และระยะเวลาที่ยาอยู่บริเวณ ด้านหน้ากระจกตาชั้น ระบบนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคร์เออร์เป็นระบบนำส่งที่เข้ากันได้กับร่างกาย และมีสมบัติยึดเกาะกับผิวกระจกตาได้ดี ดังนั้นจะช่วยเพิ่มระยะเวลาที่ยาอยู่บริเวณหน้ากระจกตาได้นานขึ้น จึงทำให้ยาออกฤทธิ์และถูกดูดซึมได้มากยิ่งขึ้น⁵ ตัวอย่างยาที่มีการศึกษาวิจัย เช่น ibuprofen บรรจุในระบบนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคร์เออร์เพื่อการนำส่งทางตา ส่วนประกอบของระบบได้แก่ Compritol ATO, Gelucire 44/14, Miglyol 812, stearylamine, transcutoil P และ Cremphor EL 40 โดย Gelucire 44/14 และ transcutoil P เป็นสารที่มีสมบัติช่วยเพิ่มการซึมผ่านของยาทางกระจกตา ส่วน stearylamine เป็นสารที่ทำให้เกิดประจุบวกที่พื้นผิวของอนุภาคเพื่อช่วยเพิ่มการเกาะติดที่ดวงตาเนื่องจากเยื่อเมือกนั้นมีประจุลบ การเตรียมเป็นระบบดังกล่าวใช้วิธี melted-ultrasonication ผลการทดลองพบว่าสามารถบรรจุยาได้ร้อยละ 95.2 ขนาดอนุภาคเฉลี่ย 69 นาโนเมตร และมีประจุที่ผิว +28.9 มิลลิโวลต์ ผลการทดสอบความชุ่มชื้นของกระจกตา หลังได้รับยาพบว่าตำรับนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคร์เออร์มีร้อยละของความชุ่มชื้นเป็น 78.91 ซึ่งอยู่ช่วงร้อยละ 76-80 ตามเกณฑ์ระดับความชุ่มชื้นของกระจกตา ที่มีสุขภาพดี พบว่าความสามารถในการซึมผ่านกระจกตาสูงกว่าตำรับอ้างอิง (ยา ibuprofen ละลายใน normal saline) ถึง 4.19 เท่า ค่าชีวสมมูลของยาใน aqueous humor สูงกว่าตำรับอ้างอิงถึง 3.99 เท่า ส่วนความเข้มข้นสูงสุดมากกว่าตำรับอ้างอิงถึง 3.25 เท่า นอกจากนี้ยังสามารถตรวจพบยาในตำรับนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคร์เออร์เมื่อเวลาผ่านไป 6 ชั่วโมง ในขณะที่ตำรับอ้างอิงนั้นเมื่อเวลาผ่านไป 3.3 ชั่วโมงก็ตรวจไม่พบยาแล้ว ดังนั้นถือได้ว่าระบบนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคร์เออร์เป็นระบบที่มีความน่าสนใจในการนำมาใช้เพื่อการนำส่งยาทางตา⁶

การบริหารยาทางปาก

สามารถนำนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรียอร์มาเตรียมเป็นรูปแบบเพื่อการบริหารยาทางปากได้หลายรูปแบบ เช่น บรรจุลงในแคปซูล เตรียมเป็นเม็ดเพลเลท หรือนำไปตอกอัดเป็นยาเม็ดเป็นต้น เนื่องจากเตรียมให้อยู่ในรูปผงแห้งได้หลายวิธี เช่น กระบวนการทำแห้งเยือกแข็ง (lyophilization) หรือการทำแห้งแบบพ่น (spray-drying) และนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรียอร์มีข้อดีหลายประการเมื่อเปรียบเทียบกับระบบนำส่งยาอื่น ๆ เช่น สามารถบรรจุปริมาณยาได้มาก ขนาดอนุภาคเล็กทำให้มีพื้นที่ผิวเพิ่มขึ้นจึงช่วยเพิ่มการดูดซึมยาได้ มีสมบัติเกาะติดทำให้อยู่ในทางเดินอาหารได้นานขึ้น สามารถเกิดปฏิกิริยากับน้ำดีในทางเดินอาหารทำให้อนุภาคสามารถดูดซึมเข้าไปใต้ทางระบบน้ำเหลือง (lymphatic vessel) ซึ่งช่วยลดการถูกทำลายของยาที่ตับได้ด้วย⁷

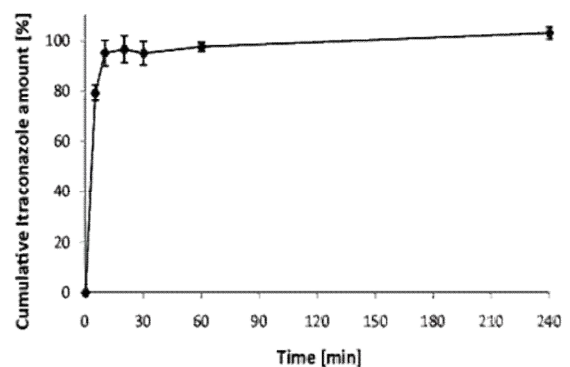
เนื่องจากนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรียอร์สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้ จึงเหมาะกับยาที่มี therapeutic index แคบ ตัวอย่างยาที่มีการศึกษาวิจัย เช่น testosterone undecanoate บรรจุในระบบนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรียอร์ โดยส่วนประกอบที่สำคัญของตำรับ ได้แก่ Dynasan 118, oleic acid และ Tween 80 โดยใช้วิธี hot high pressure homogenization ผลการทดลองพบว่า ระบบยานาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรียอร์สามารถบรรจุยาได้ประมาณร้อยละ 30 ซึ่งสูงกว่าตำรับที่มีจำหน่ายในท้องตลาด (Andriol testoscaps[®]) ประมาณ 3 เท่า ขนาดอนุภาคเฉลี่ยประมาณ 215 นาโนเมตร และประจุที่ผิวของอนุภาคคือ -29.8 มิลลิโวลต์ และมีเสถียรภาพที่ลดลง 3 เดือน นอกจากนี้ เมื่อเปรียบเทียบชีวประสิทธิผลในหนูทดลองระหว่างตำรับนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรียอร์ กับตำรับที่มีจำหน่ายในท้องตลาด (Andriol Testocaps[®]) โดยให้ขนาดยาเท่ากันคือ 10 มิลลิกรัมต่อโลกรัม โดยทดสอบตำรับนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรียอร์ในสภาวะที่อดอาหาร ส่วนตำรับที่จำหน่ายในท้องตลาดนั้นทดสอบใน 2 สภาวะ โดยในภาวะอดอาหารจำลองโดยนำยาละลายใน Tween 80 และสภาวะไม่อดอาหารให้ละลายยาใน castor oil/Lauroglycol FCC ซึ่งสภาวะที่มีอาหารนั้นยาถูกดูดซึมได้ดีกว่า ผลการทดลองพบว่า ในสภาวะอดอาหาร ชีวประสิทธิผลจากระบบนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรียอร์ สูงกว่าตำรับยาที่จำหน่ายในท้องตลาดประมาณ 1.5 เท่า โดยมีค่าใกล้เคียงกับชีวประสิทธิผลจากตำรับยาที่มีจำหน่ายในท้องตลาดในสภาวะที่มีอาหารอยู่

จากผลการทดลองที่กล่าวมาแสดงให้เห็นว่า ระบบนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรียอร์มีศักยภาพในการนำมาประยุกต์เพื่อการบริหารยาทางปาก เพราะสามารถบรรจุยาได้สูง เพิ่มชีวประสิทธิผลของยาได้ และสามารถลดความแตกต่างในการดูดซึมยาระหว่างสภาวะอดอาหารกับสภาวะที่มีอาหาร จึงมีแนวโน้มในการเพิ่มความร่วมมือในการบริหารของผู้ป่วยได้ เนื่องจากช่วยลดจำนวนครั้งในการรับประทานยา⁸

การบริหารยาทางปอด

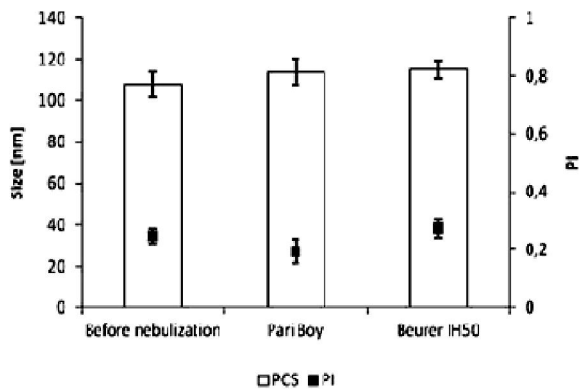
ข้อดีของการบริหารยาทางปอด คือ สามารถลดการถูกทำลายของยาที่ตับ ปอดเป็นอวัยวะที่มีพื้นที่มากจึงสามารถดูดซึมยาได้มาก การบริหารยาทางปอดสามารถใช้ได้กับยาหลายชนิด เช่น ยาต้านมะเร็งปอด ยากลุ่มเปปไทด์ และยาด้านวัณโรค โดยระบบนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรียอร์นั้นมีความสามารถในการยึดเกาะ (bioadhesive) ทำให้ระยะเวลาที่ยาอยู่ในปอดยาวนานขึ้น (long residence time) นอกจากนี้ ยังสามารถออกแบบให้ควบคุมการปลดปล่อยยาได้ ทำให้ออกฤทธิ์ได้นานขึ้น และอนุภาคขนาดนาโนยังมีผลดีต่อการบริหารยา เนื่องจากการพ่นยานั้นจะได้ละอองอนุภาคที่มีขนาดเล็กและสม่ำเสมอ ส่งผลให้ปริมาณยาที่ได้รับแต่ละครั้งสม่ำเสมอมากขึ้น หากขนาดของอนุภาคนั้นเล็กกว่า 500 นาโนเมตร จะช่วยเพิ่มความสามารถในการแพร่กระจายของตัวยาได้ทั่วถึงทั้งปอด แต่อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่มีผลิตภัณฑ์ยานำส่งด้วยระบบนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรียอร์ที่บริหารทางปอดจำหน่ายในท้องตลาด¹

ตัวอย่างยาที่มีการศึกษาวิจัย เช่น itraconazole บรรจุในระบบนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรียอร์เพื่อการบริหารยาทางปอด ส่วนประกอบของตำรับเป็นไขมันที่สามารถละลายยาได้ดีคือ Precirol ATO 5 และ oleic acids ส่วนสารทำอิมัลชันคือ 2.5% Emulgin SLM 20 เนื่องจากได้อนุภาคที่มีขนาดสม่ำเสมอ มีการกระจายขนาดอนุภาคแคบและมีเสถียรภาพที่ดี ผลการทดลองพบว่าขนาดอนุภาคเฉลี่ยประมาณ 110 นาโนเมตร ประจุที่ผิวประมาณ -30 มิลลิโวลต์ ปริมาณยาที่บรรจุได้ประมาณร้อยละ 95.2 และหลังจากการปรับตำรับให้มีความตรงเสมอกับร่างกาย และทำปราศจากเชื้อโดยใช้ autoclave พบว่าขนาดอนุภาคและประจุไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญจากตำรับก่อนทำปราศจากเชื้อ ผลการทดสอบการปลดปล่อยยาออกจากระบบภายนอกในร่างกาย พบว่า มีการปลดปล่อยยาออกจากระบบอย่างรวดเร็วในช่วงแรก ซึ่งคาดว่าเนื่องจากยานั้นละลาย และกระจายอยู่ในระบบบริเวณผิวหนังด้านนอกของแมทริกซ์ ทำให้สามารถแพร่ออกจากระบบอย่างรวดเร็ว (รูปที่ 2)



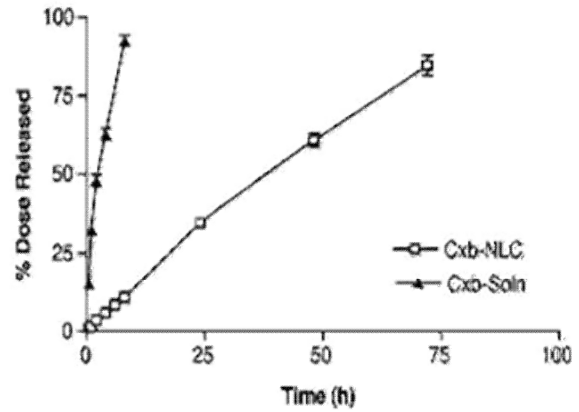
รูปที่ 2 การปลดปล่อยยา itraconazole โดยวิธีภายนอกในร่างกาย

ผลการทดสอบเสถียรภาพของตำรับพบว่าขนาดอนุภาคเฉลี่ย ประจุที่ผิวอนุภาคและความสามารถในการบรรจุยาเมื่อเก็บไว้ที่ 5 และ 25 องศาเซลเซียส ไม่แตกต่างจากหลังเตรียมได้ นอกจากนี้ เมื่อทดสอบขนาดและความสามารถในการบรรจุยาหลังจากผ่านการพ่นละอองโดยเครื่อง jet stream nebulizer (Pari Boy Junior) และ ultrasonic nebulizer (Beurer IH50) พบว่าขนาดและความสามารถในการบรรจุยาไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากก่อนพ่น (รูปที่ 3) ดังนั้น จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าระบบนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคร์เออร์มีความน่าสนใจในการนำมาใช้เพื่อนำส่งยาทางปอด⁹



รูปที่ 3 ขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดอนุภาคก่อนและหลังพ่นยา itraconazole (nebulization) โดยใช้เครื่องมือ jet stream nebulizer (Pari Boy Junior) และ ultrasonic nebulizer (Beurer IH50)

ส่วนอีกตัวอย่างงานวิจัย คือ งานวิจัยที่พัฒนาระบบนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคร์เออร์เพื่อนำส่งยา celecoxib ทางปอด โดยส่วนประกอบที่สำคัญในตำรับคือ compritol, miglyol, sodium taurocholate ขนาดอนุภาคเฉลี่ยคือ 217 นาโนเมตร และตำรับสามารถบรรจุยาได้มากถึงร้อยละ 90 การศึกษาการปลดปล่อยยาภายนอก ร่างกายพบว่าการปลดปล่อยแบบอันดับศูนย์ (zero order kinetics) ที่เวลา 8 ชั่วโมงตำรับนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคร์เออร์ปลดปล่อยยาออกมาร้อยละ 10 ส่วนที่เวลา 24 ชั่วโมงปลดปล่อยยาออกมาร้อยละ 34 และที่เวลา 72 ชั่วโมงมีปริมาณยาสะสมทั้งหมดประมาณ 3 มิลลิกรัม แสดงให้เห็นว่าตำรับนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคร์เออร์สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้ โดยการปลดปล่อยยาที่สมบูรณ์มากกว่าร้อยละ 80 นั้น เกิดภายหลังจาก 72 ชั่วโมง ในขณะที่ตำรับสารละลายมีการปลดปล่อยยาประมาณร้อยละ 95 ที่เวลา 8 ชั่วโมง (รูปที่ 4)

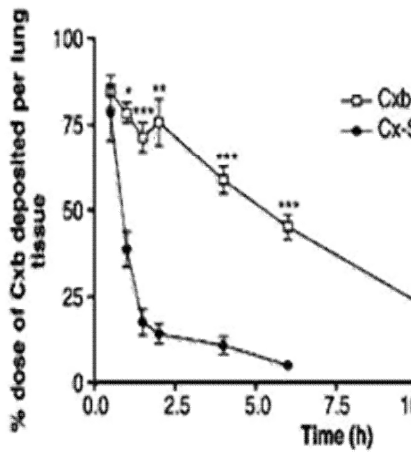


รูปที่ 4 การปลดปล่อยยา celecoxib ภายนอก ร่างกาย จากสารละลายยา (▲) และระบบนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคร์เออร์ (□)

การทดสอบทางอากาศพลศาสตร์ (aerodynamics) พบว่าขนาดอนุภาคหลังจากการพ่นละออง (nebulization) มากกว่าร้อยละ 70 มีขนาดเล็กกว่า 5 ไมครอน โดยขนาดเฉลี่ย 2.68 ไมครอน ซึ่งอยู่ในช่วงที่มีความเหมาะสมในการนำส่งยาทางการสูดพ่นเข้าทางปอดเพราะอนุภาคสามารถกระจายได้อย่างทั่วถึงในทางเดินหายใจ นอกจากนี้ หลังจากการพ่นปริมาณยาที่บรรจุในตำรับยาไม่แตกต่างจากตำรับที่เตรียมได้ก่อนการพ่นยา จากการทดสอบหาปริมาณยาที่อยู่ในปอด โดยให้ขนาดยาของตำรับนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคร์เออร์ 1.47 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และตำรับสารละลายมียาอยู่ 4.82 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม พบว่าหลังการพ่นละออง 30 นาที พบปริมาณยาในปอดจากตำรับนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคร์เออร์ร้อยละ 78.4 ของปริมาณยาที่ให้ ส่วนตำรับสารละลายมีปริมาณยาร้อยละ 84.48 ของปริมาณยาที่ให้ แต่ในตำรับสารละลายนั้นการกำจัดยาออกจากปอดเกิดขึ้นรวดเร็ว เมื่อเวลาผ่านไป 6 ชั่วโมงยามีปริมาณลดลงมาก (ร้อยละ 4.9) และที่เวลา 12 ชั่วโมงไม่สามารถตรวจพบได้ ตรงข้ามกับตำรับนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคร์เออร์ซึ่งยาอยู่ในปอดได้นานกว่า พบว่าระดับยาที่อยู่ในปอดมีค่าคงที่ประมาณ 2 ชั่วโมงแล้วค่อย ๆ ถูกกำจัดอย่างช้า ๆ โดยที่เวลา 12 ชั่วโมงยังสามารถตรวจวัดระดับยาในปอดได้อยู่ และไม่สามารถตรวจวัดได้ที่ 24 ชั่วโมง (รูปที่ 5)

สาเหตุที่ระยะเวลาที่อยู่ในปอดของยาจากตำรับนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคร์เออร์นั้นยาวกว่าตำรับสารละลาย เป็นผลมาจากตำรับนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคร์เออร์นั้นสามารถหลีกเลี่ยงการกำจัดยาออกจากปอดทางกลไกของ mucociliary และ macrophage ได้เพราะอนุภาคมีความชอบไขมันสูงทำให้เกาะติดกับ epithelium ได้ดีและขนาดอนุภาคที่เล็ก ทำให้สามารถหลบหลีกการกำจัดออกโดยกระบวนการจับกินของ macrophage ได้ ดังที่เคยมีรายงานไว้ก่อนหน้านี้ว่าหากขนาดอนุภาคเล็กกว่า 260 นาโนเมตร จะสามารถหลบหลีกกลไกนี้ได้ จากผลการทดลองชี้ให้เห็นว่าระบบนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคร์เออร์สามารถควบคุม

การปลดปล่อยและเพิ่มเวลาที่ยาอยู่ในปอดได้ เมื่อเปรียบเทียบกับตำรับสารละลาย ดังนั้นจึงน่าจะเป็นตำรับที่ช่วยเพิ่มความร่วมมือในการบริหารยาของผู้ป่วยได้เนื่องจากสามารถลดจำนวนครั้งในการบริหารยาได้¹⁰

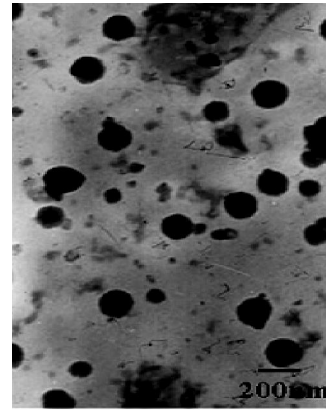


รูปที่ 5 ปริมาณยา celecoxib ที่อยู่ที่เนื้อเยื่อปอดหลังจากการพ่นยาเป็นเวลา 30 นาที จากสารละลายยา (●) และระบบนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรียอร์ (□)

การบริหารยาโดยวิธีการฉีด

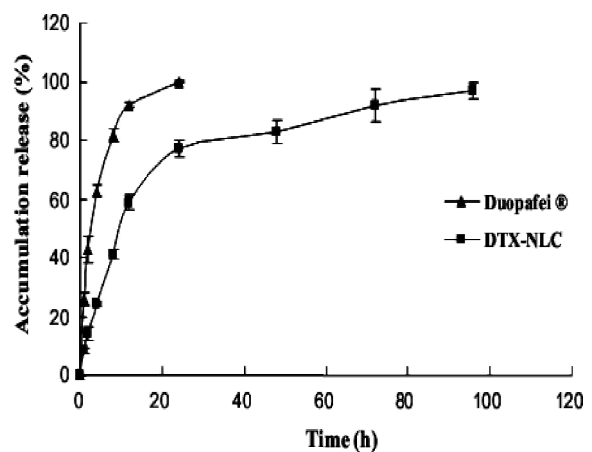
การบริหารยาทางฉีดเป็นการนำส่งยาวิธีหนึ่งโดยไม่ผ่านทางเดินอาหาร ซึ่งยาจะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วและสมบูรณ์มากกว่าการรับประทาน แต่ข้อเสียคืออาจเกิดอันตรายได้ง่ายและรุนแรงกว่าการบริหารยาโดยการรับประทาน เกิดความเจ็บปวดในการบริหารยา แต่ยังมีหลายประเภทที่นำส่งทางฉีด เช่นยาที่เป็นโปรตีน หรืออนุพันธ์ของโปรตีน สำหรับระบบนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรียอร์ สามารถนำส่งยาโดยวิธีฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำหรือหลอดเลือดแดงได้ หากมีการควบคุมอนุภาคให้มีขนาดเล็กกว่า 0.5 ไมโครเมตร ซึ่งอนุภาคของระบบนำส่งในกระแสเลือดจะถูกกำจัดออกจากร่างกายทางตับและม้ามต่อไป เนื่องจากนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรียอร์นั้นประกอบด้วยสารที่เข้ากันได้กับร่างกาย นอกจากนี้ยังสามารถดัดแปรพื้นผิวอนุภาค เช่น เคลือบผิวอนุภาคด้วย polyethylene glycol (PEG) ซึ่งจะช่วยให้เพิ่มเสถียรภาพ และอยู่ในกระแสเลือดได้นานขึ้น เพราะสามารถหลีกเลี่ยงกระบวนการกินของเซลล์ได้ (phagocytosis)¹

ตัวอย่างยาที่มีการศึกษาวิจัย เช่น docetaxel บรรจุในระบบนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรียอร์ เพื่อนำส่งทางฉีด โดยสารที่ใช้เป็นส่วนประกอบของระบบนั้นเป็นสารที่เข้ากันได้กับร่างกาย และสามารถย่อยสลายได้ในร่างกาย เช่น stearic acid, glyceryl monostearate, lecithin และ oleic acid ผลการทดลองพบว่าได้ระบบที่มีขนาดอนุภาคเฉลี่ย 193 นาโนเมตร อนุภาคมีรูปร่างกลมหรือรี (รูปที่ 6) และประจุของอนุภาคประมาณ -33.17 มิลลิโวลต์



รูปที่ 6 ภาพถ่ายด้วยกล้องอิเล็กตรอนแบบส่องผ่าน (Transmission electron microscope) ของระบบนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรียอร์ที่บรรจุยา doxetaxel¹¹

ระบบสามารถบรรจุยาได้สูงถึงร้อยละ 89.72 ผลการทดสอบการปลดปล่อยยาภายนอก ร่างกาย พบว่าระบบนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรียอร์ที่บรรจุยานั้นมีการปลดปล่อยแบบทยอย (sustained release) เมื่อเทียบกับตำรับยาที่มีจำหน่ายในท้องตลาด (Duopafei®) พบว่าในเวลา 24 ชั่วโมงระบบที่ศึกษามียาปลดปล่อยออกมาประมาณร้อยละ 77 และปลดปล่อยนานถึง 96 ชั่วโมง ซึ่งต่างจาก Duopafei® ที่มีการปลดปล่อยอย่างรวดเร็วภายใน 24 ชั่วโมง (รูปที่ 7) ซึ่งสามารถอธิบายได้ว่าระบบนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรียอร์มียาที่บรรจุอยู่ในชั้นไขมันด้านใน ดังนั้นการปลดปล่อยยาต้องผ่านการละลายและแพร่ออกมา ทำให้เกิดการปลดปล่อยอย่างช้าๆ จึงสามารถลดความถี่ในการบริหารยาได้



รูปที่ 7 การปลดปล่อยยา doxetaxel ภายนอก ร่างกาย จากตำรับที่มีขายในท้องตลาด Duopafei® (▲) และระบบนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรียอร์ (■)

ผลการทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง และเซลล์หลอดเลือด (In vitro cytotoxicity and blood vessel endothelial cells) พบว่าระบบนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรียอร์นั้นมีความไวในการยับยั้งเซลล์มะเร็งและเซลล์หลอดเลือดมากกว่า Duopafei®

นอกจากนี้พบว่าระบบยานาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรียอร์นั้นมีความสามารถในการยับยั้งการเจริญของเซลล์ในระยะ G2/M ได้ดีกว่า สามารถลดขนาดของเซลล์มะเร็งได้มากกว่า รวมทั้งมีความเป็นพิษน้อยกว่า ผลที่เกิดขึ้นสามารถอธิบายจากเหตุผลดังต่อไปนี้

- I. ค่าประจุและขนาดของอนุภาคช่วยเพิ่มการซึมผ่านและสะสมอยู่บริเวณเซลล์มะเร็งได้มากกว่าเซลล์ปกติ
- II. ยาค่อยๆ ปลดปล่อยออกมาจากระบบ ทำให้ปริมาณยาในกระแสเลือดอยู่ในระดับคงที่เป็นเวลานาน ซึ่งทำให้ระบบยานาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรียอร์นั้นมีประสิทธิภาพดีกว่าตำรับที่มีขายอยู่ในปัจจุบัน (Duopa[®]) เนื่องจากฤทธิ์ของยาต้านมะเร็งนั้นขึ้นอยู่กับขนาดยาและระยะเวลาที่ยาอยู่บริเวณนั้น
- III. ระบบยานาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรียอร์ที่บรรจุยานั้นมีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของหลอดเลือดของเซลล์มะเร็ง

ดังนั้นจากการทดลองจะพบว่าระบบยานาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรียอร์สามารถบรรจุยา docetaxel ได้ปริมาณสูง มีการปลดปล่อยยาเนิ่นนาน มีความไวต่อเซลล์มะเร็งและเซลล์หลอดเลือด สามารถยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งได้ดี นอกจากนี้มีความเป็นพิษต่อเซลล์น้อย จึงถือว่าเป็นระบบนำส่งที่มีประสิทธิภาพดีในการนำส่งยา docetaxel ทางฉีด¹¹

บทสรุป

ระบบนำส่งนาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรียอร์มีข้อดีหลายประการที่แตกต่างจากระบบนำส่งยาอื่น ทำให้ระบบนำส่งนี้มีความสำคัญอย่างมากในการพัฒนานาโนเทคโนโลยีเพื่อนำส่งยา เพราะเป็นระบบนำส่งอนุภาคระดับนาโนที่สามารถเพิ่มการผลิตในระดับอุตสาหกรรมได้ และมีแนวโน้มทางการตลาดที่ดี ระบบยานาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรียอร์มีความสามารถในการบรรจุยาได้ดี สามารถออกแบบให้ควบคุมการปลดปล่อยยาแบบทยอยได้ สามารถเตรียมให้อยู่ในรูปแบบผลิตภัณฑ์ได้หลากหลาย เช่น ครีม ยาเม็ด แคปซูล หรือ ยาฉีด เป็นต้น นอกจากนี้ การเปลี่ยนแปลงผิวของระบบยานาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรียอร์ด้วยสารที่ชอบน้ำ เช่น พอลิเอทิลีนไกลคอล เพื่อช่วยเพิ่มชีวประสิทธิผลของยาเมื่อบริหารทางฉีดนั้นได้รับความสนใจในการศึกษาวิจัยมาก ดังนั้นจะเห็นได้ว่า

ระบบยานาโนสตรักเจอร์ลิปิดแคเรียอร์นั้นมีความน่าสนใจในการพัฒนาเพื่อใช้ในการนำส่งยาอย่างมาก¹²

References

1. Rangsiwijtprapa W. Solid nanostructured lipid carriers for delivery of drugs and cosmetics. Ubon Ratchathani. Ubon Ratchathani University Press, 2511: pp.135-156. (in Thai)
2. Walters KA, Brain KR. Dermatological and transdermal formulations. Marcel Dekker Inc, 2002: pp.319-339.
3. Müller RH, Petersen RD, Hommos A, Pardeike J. Nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic dermal products. *Adv Drug Delivery Rev* 2007;59:522-530.
4. Cirri M, Bragagni M, Mennini N, Mura P. Development of a new delivery system consisting in "drug - in cyclodextrin - in nanostructured lipid carriers" for ketoprofen topical delivery. *Eur J Pharm Biopharm* 2012;80:46-53.
5. Mulla JS, Khazi IM, Jamakandi VG. Solid lipid nanoparticles: Potential applications. *IJNDD* 2010;2(3):82-87.
6. Xiang Li, Shu-fang Nie, Jun Kong, Ning Li, Cheng-yi Ju, Wei-san Pan. A controlled-release ocular delivery system for ibuprofen based on nanostructured lipid carriers. *Int J Pharm* 2008;363:177-182.
7. Yang S, Zhu J, Lu Y, Liang B, Yang C. Body distribution of camptothecin solid lipid nanoparticles after oral administration. *Pharm Res* 1999;16:751-757.
8. Muchow M, Maincent P, Müller RH, Keck CM. Production and characterization of testosterone undecanoate-loaded NLC for oral bioavailability enhancement. *Drug Dev Ind Pharm* 2011;37(1):8-14.
9. Pardeike J, Weber S, Haber T, Wagner J, Zarfl HP, Plank H, Zimmer A. Development of an Itraconazole-loaded nanostructured lipid carrier (NLC) formulation for pulmonary application. *Int J Pharm* 2011;419(1-2):329-338.
10. Patil RR, Chougule M, Patel AR, Jackson T, tata PNV, Singh M. Formulation, characterization and pulmonary deposition of nebulized celecoxib encapsulated nanostructured lipid carriers. *J Contr Release* 2010;144:233 -241.
11. Donghua Liu, Zhihong Liu, Lili Wang, Cai Zhang, Na Zhang. Nanostructured lipid carriers as novel carrier for parenteral delivery of docetaxel. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 2011;85:262-269.
12. Rainer H. Müller, Department of Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Biotechnology, The Free University of Berlin, Kelchstraße 31, D-12169 Berlin, Germany.

Editorial note

Manuscript received in original form on January 15, 2014;
accepted in final form on December 20, 2014