

การพัฒนาอนุภาคนาโนและระบบนำส่ง ตอนที่ 2

(Development of Nanoparticles and Delivery Systems: Chapter II)

ศ.ดร.อำพล ไมตรีเวช, ศ.ดร.ณรงค์ สาริสุต,
ภญ.ดวงมณี มณีโรจน์ภักดี, ภญ.วสุ วิฑูรย์สฤกษ์ศิลป์
และ ภก.โกศล แซ่ตั้ง

บทนำ

ระบบนำส่งเป็นศาสตร์ที่อาศัยความรู้จากสหวิชาไว้ด้วยกัน และเป็นแขนงที่ได้รับความสนใจจากทั้งนักวิจัย ในทศวรรษที่ผ่านมาได้มีการศึกษาเทคโนโลยีการนำส่งยาที่หลากหลาย แต่ที่ได้รับความสนใจเป็นอันมากคือ การพัฒนาระบบนำส่งในระดับนาโนเมตร หรือที่เรียกว่า ‘อนุภาคนาโน’ ได้มีการพัฒนาอนุภาคนาโนไปใช้กับทั้งยาที่มีการใช้ในรูปแบบเดิม การนำส่งยาโปรตีน วัคซีน และนิวคลีโอไทด์ เป็นต้น โดยระบบนำส่งที่พัฒนาขึ้นทั้งในรูปอนุภาคนาโน หรือระบบคอลลอยด์อื่นๆ เหล่านี้ จะไปมีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ การกระจาย และการปลดปล่อยในร่างกาย⁽¹⁾

นอกจากนี้ในปัจจุบันได้มีการประยุกต์ใช้อนุภาคนาโนนำไปใช้ในเครื่องสำอาง ดังจะเห็นได้จากการเติบโตอย่างรวดเร็วในการลงทุนและการจัดสิทธิบัตรเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับอนุภาคนาโนเพื่อการใช้ทางผิวหนัง ตัวอย่างเช่น ในผลิตภัณฑ์กันแดด ผลิตภัณฑ์เพื่อความชุ่มชื้นแก่ผิว แต่อย่างไรก็ตามการเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วในการใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีอนุภาคนาโนเป็นส่วนประกอบนี้ควรได้รับการตรวจสอบเพื่อให้ทราบถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ก่อนนำไปใช้ด้วย ในบทนี้จะกล่าวถึงการเตรียมอนุภาคนาโนในรูปแบบ อนุภาคนาโนไขมัน (Lipid nanoparticles)⁽²⁾

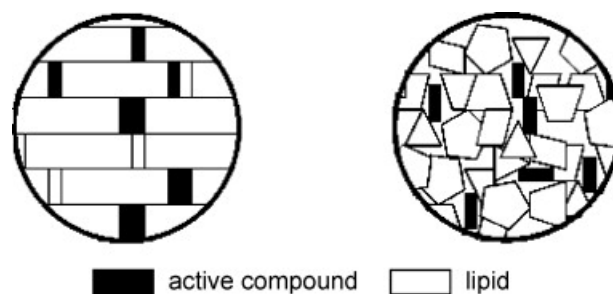
อนุภาคนาโนไขมัน (Lipid nanoparticles)

อนุภาคนาโนไขมันประกอบด้วยไขมันแข็ง (solid lipid) หรือส่วนผสมระหว่างไขมันแข็งและไขมันเหลว (liquid lipid) เป็นส่วนประกอบหลักซึ่งมีชื่อเรียกว่า solid lipid nanoparticles (SLNs) และ nanostructured lipid carriers (NLCs) ตามลำดับ ดังนั้นอนุภาคนาโนชนิดนี้จะได้มีลักษณะเป็นถุงที่มีความยืดหยุ่นเหมือนกลุ่มอื่นที่กล่าวมา อนุภาคนาโนไขมันทั้งสองชนิดเตรียมจากไขมันที่มีความปลอดภัยต่อร่างกาย โดยไม่ห่อหุ้มด้วยโพลีเมอร์หรือร่างกาย การที่ส่วนประกอบของไขมันเหลวตำรับ NLCs ทำให้เพิ่มประสิทธิภาพในการกักเก็บตัวยาหรือสารสำคัญและมีการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาหรือสารสำคัญออกมาจากตำรับที่ดีขึ้นกว่า SLNs เนื่องจากตัวยาหรือสารสำคัญที่ใส่เข้าไปในตำรับสำหรับ SLNs สารจะแทรกตัวอยู่ระหว่างโครงร่างผลึก (crystal lattice) ที่เป็นระเบียบ แต่ใน NLCs สารจะแทรกตัวอยู่ระหว่างโครงร่างที่ไม่เป็นระเบียบทำให้ปริมาณของตัวยาหรือสารสำคัญถูกกักเก็บได้มากขึ้น โดยการกักเก็บตัวยาหรือสารสำคัญที่มีคุณสมบัติชอบไขมันอาจถูกกัก

เก็บอยู่ในอนุภาคได้ถึง 90-98 % ในขณะที่ตัวยาหรือสารสำคัญที่มีคุณสมบัติชอบน้ำอาจถูกกักเก็บได้ประมาณ 20-30 % สารกลุ่ม tristearin นิยมนำมาเตรียม SLNs ส่วนผสมระหว่าง mono-, di- และ triacylglycerols รวมถึง monoacids และ poly(acid acyl) glycerols นิยมนำมาเตรียม NLCs รูปตัวอย่างแสดงดังรูปที่ 1

การเตรียมอนุภาคนาโนมีหลายวิธี เช่น วิธีปั่นผสมเป็นเนื้อเดียวกันด้วยความดันสูงแบบเตรียมที่อุณหภูมิสูงหรือต่ำ (hot or cold high-pressure homogenization), วิธีทำให้เกิดอิมัลชันด้วยตัวทำละลายและการระเหย (solvent emulsification and evaporation), วิธีทำให้เกิดอิมัลชันและการแพร่ผ่าน (emulsification-diffusion technique) และ การกลับวัฏภาค (phase inversion)

อนุภาคนาโนไขมันมีข้อดีในการนำส่งตัวยาหรือสารสำคัญที่ดีกว่าระบบอื่น ๆ คือ ไขมันซึ่งเป็นส่วนประกอบในตำรับทำให้พื้นที่ผิวของอนุภาคสูงขึ้นทำให้การยึดเกาะกับผิวหนังสูงขึ้นและสามารถทำให้เกิดการปกคลุมผิวเมือทาลงบนผิวหนัง โดยผิวหนังจะมีความชุ่มชื้นสูงขึ้นและยังมีความสามารถในการเพิ่มการแทรกผ่านผิวหนัง (penetration enhancer) ทำให้การซึมผ่านของตัวยาหรือสารสำคัญที่ปล่อยออกจากอนุภาคเพิ่มสูงขึ้น⁽²⁾ ตัวอย่างของผลิตภัณฑ์ที่ใช้ระบบนี้ นำส่งแสดงในตารางที่ 1



รูปที่ 1 ลักษณะของอนุภาคนาโนไขมันชนิด SLN (รูปซ้าย) และ NLC (รูปขวา) ■ แสดงถึงตัวยาหรือสารสำคัญที่ถูกกักเก็บในอนุภาค □ แสดงถึงลักษณะโครงร่างไขมันภายในอนุภาค (ดัดแปลงมาจาก Pardeike J, et al.⁽³⁾)

ตารางที่ 1 ตัวอย่างผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางที่นำส่งโดยอนุภาคนาโนไขมันที่มีจำหน่ายในท้องตลาด
(ดัดแปลงมาจาก Pardeike J, et al.⁽³⁾)

ชื่อผลิตภัณฑ์	ผู้ผลิต/ผู้วางจำหน่าย	วันที่เริ่มจำหน่าย	ส่วนประกอบหลัก
Cutanova Cream Nano Repair Q10	Dr. Rimpler	10/2005	Q 10, polypeptide, hibiscus extract, ginger extract, ketosugar
Intensive Serum NanoRepair Q10		10/2005	Q 10, polypeptide, mafane extract
Cutanova Cream NanoVital Q10		06/2006	Q 10, TiO ₂ , polypeptide, ursolic acid, oleanolic acid, sunflower seed extract
SURMER Crème Légère Nano-Protection	Isabelle Lancray	11/2006	Kukuinut oil, Monoi Tiare Tahiti [®] , pseudopeptide, milk extract from coconut, wild indigo, noni extract
SURMER Crème Riche Nano-Restructurante			Kukuinut oil, Monoi Tiare Tahiti [®] , pseudopeptide, milk extract from coconut, wild indigo, noni extract
SURMER Elixir du Beauté Nano-Vitalisant			Kukuinut oil, Monoi Tiare Tahiti [®] , pseudopeptide, milk extract from coconut, wild indigo, noni extract
SURMER Masque Crème Nano-Hydratant			Kukuinut oil, Monoi Tiare Tahiti [®] , pseudopeptide, milk extract from coconut, wild indigo, noni extract
NanoLipid Restore CLR	Chemisches Laboratorium	04/2006	Black currant seed oil containing ω -3 and ω -6 unsaturated fatty acids
Nanolipid Q10 CLR	Dr. Kurt Richter, (CLR)	07/2006	Coenzyme Q10 and black currant seed oil

ชื่อผลิตภัณฑ์	ผู้ผลิต/ผู้วางจำหน่าย	วันที่เริ่มจำหน่าย	ส่วนประกอบหลัก
Nanolipid Basic CLR		07/2006	Caprylic/capric triglycerides
NanoLipid Repair CLR		02/2007	Black currant seed oil and manuka oil
IOPE SuperVital Cream, Serum, Eye cream, Extra moist softener and emulsion	Amore Pacific	09/2006	Coenzyme Q10, ω -3 und ω -6 unsaturated fatty acids
NLC Deep Effect Eye Serum	Beate Johnen	12/2006	Coenzyme Q10, highly active oligo saccharides
NLC Deep Effect Repair Cream			Q10, TiO ₂ , highly active oligo saccharides
NLC Deep Effect Reconstruction Cream			Q10, acetyl hexapeptide-3, micronized plant collagen, high active oligosaccharides in polysaccharide matrix
NLC Deep Effect Reconstruction Serum			
Regenerationscreme Intensiv	Scholl	6/2007	Macadamia ternifolia seed oil, avocado oil, urea, black currant seed oil
Swiss Cellular White Illuminating Eye Essence	La prairie	1/2007	Glycoprotiens, panax ginseng root extract, equisetum arvense extract, Camellia sinensis leaf extract, viola tricolor extract
Swiss Cellular White Intensive Ampoules		1/2007	Glycoprotiens, panax ginseng root extract, equisetum arvense extract, Camellia sinensis leaf extract, viola

ชื่อผลิตภัณฑ์	ผู้ผลิต/ผู้วางจำหน่าย	วันที่เริ่มจำหน่าย	ส่วนประกอบหลัก
			tricolor extract
SURMER Creme Contour Des Yeux Nano-Remodelante	Isabelle Lancray	03/2008	Kukuinut oil, Monoi Tiare Tahiti®, pseudopeptide, hydrolized wheet protein
Olivenöl Anti Falten Pflegekonzentrat	Dr. Theiss	02/2008	Olea europaea oil, panthenol, acacia senegal, tocopheryl acetate
Olivenöl Augenpflegebalsam			Olea Europaea oil, prunus amygdalus dulcis oil, hydrolized milk protein, tocopheryl acetate, rhodiola rosea root extract, caffeine

การประยุกต์ใช้ออนุภาคนาโนไขมันทางเวชสำอาง

การเตรียมอนุภาคนาโนไขมันให้อยู่ในรูปแบบที่ใช้ง่ายทางเวชสำอาง เช่น ครีม โลชันหรือเจล อาจทำได้โดยการเติมอนุภาคนาโนไขมันลงในครีมหรือเจลที่เตรียมไว้ การใส่สารที่เหนียวทำให้เกิดความหนืด (viscosity enhancers) ลงในส่วนน้ำของอนุภาคนาโนไขมันเพื่อให้เกิดเป็นเจล หรือเตรียมอนุภาคนาโนไขมันโดยใช้ไขมันในความเข้มข้นสูงจนทำให้ผลิตภัณฑ์ที่เตรียมออกมามีลักษณะใกล้เคียงกับครีม⁽³⁾ Souto และคณะ⁽⁴⁾ ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอนุภาคนาโนไขมัน (solid lipid nanoparticle, SLN และ nanostructured lipid carriers, NLC) และเจล 4 ชนิด (xanthan gum, hydroxyethylcellulose 4000, Carbopol 934 และ chitosan) ที่ใช้เป็นตัวกลางในการกระจาย จากการศึกษาพบว่า คุณสมบัติของอนุภาคนาโนไขมันมีผลต่อคุณสมบัติในการไหลของเจลแต่ละชนิด Shahgaldian และคณะ⁽⁵⁾ ศึกษาคุณสมบัติของ SLN ในเจลชนิดต่างๆ (carbopol 980, carbopol 2020, hyaluronic acid และ Xanthan gum) โดยใช้ atomic force microscopy และ photon correlation spectroscopy พบว่า SLN สามารถกระจายตัวอยู่ภายในเนื้อเจลโดยไม่เกิดการจับตัวกัน หรือมีการจับตัวกันเพียงเล็กน้อย

การประยุกต์ใช้ออนุภาคนาโนไขมันเพื่อเพิ่มความคงตัวของครีมแก่สารสำคัญที่กักเก็บ

อนุภาคนาโนไขมันจะช่วยลดการสลายตัวของสารสำคัญที่ไวต่อแสง ปฏิริยาออกซิเดชัน (oxidation) และปฏิริยาไฮโดรไลซิส (hydrolysis) โดย Teeranachaideekul และคณะ⁽⁶⁾ ศึกษาพบว่า สามารถเพิ่มความคงตัวของ ascorbyl palmitate โดยการเตรียมในรูปแบบ NLC นอกจากนี้ชนิดของไขมัน ชนิดของสารลดแรงตึงผิว การเติมสารต้านการเกิดออกซิเดชันในขั้นตอนการผลิตและสภาวะในการเก็บล้วนมีผลต่อความคงตัวของ NLC ที่เตรียมได้ Jee และคณะ⁽⁴⁾ ศึกษาพบว่าความคงตัวของ all-*trans* retinol จะสูงขึ้นเมื่อบรรจุใน SLN ร่วมกับ butylate hydroxyanisole (BHA) และ butylate hydroxytoluene (BHT)

การประยุกต์ใช้ออนุภาคนาโนไขมันเพื่อเพิ่มความชุ่มชื้นของผิวหนัง

ขนาดอนุภาคที่เล็กของอนุภาคนาโนไขมันทำให้ประสิทธิภาพการยึดติดผิวมีค่าสูงจึงนำไปสู่การสร้างฟิล์มบนผิวหนัง ทำให้การระเหยของน้ำเกิดลดลง นำไปสู่การเพิ่มความชุ่มชื้นแก่ผิวหนัง⁽³⁾ Pardeike และ Müller⁽⁷⁾ ศึกษาเปรียบเทียบถึงความสามารถในการรักษาความชื้นบนผิวหนังของ NLC อิมัลชันและ liquid parafin พบว่า NLC มีความสามารถในการรักษาความชื้นบนผิวหนังสูงกว่าอิมัลชันเมื่อมีปริมาณไขมันและขนาดอนุภาคเท่ากัน นอกจากนี้ยังพบว่า NLC มีความสามารถในการรักษาความชื้นบนผิวหนังเทียบเท่า liquid paraffin อย่างไรก็ตาม Souto และคณะ⁽⁴⁾ ศึกษาพบว่า SLN มีค่าการปกคลุมผิว (occlusive factor) ที่สูงกว่า NLC เมื่อเตรียมด้วยความเข้มข้นของไขมันที่เท่ากัน

การประยุกต์ใช้ออนุภาคนาโนไขมันเพื่อลดการระคายเคืองจากสารสำคัญทางเวชสำอาง

สารกันแดดบางชนิด เช่น เบนโซฟีโนน (benzophenone) และไทเทเนียมไดออกไซด์ (titanium dioxide) อาจซึมสู่ผิวหนังทำให้เกิดการระคายเคืองหรือเกิดการแพ้⁽⁸⁾ Wissing และ Müller⁽⁹⁾ ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ SLN และ o/w emulsion ในการนำส่ง oxybenzone ซึ่งเป็นสารกันแดดผ่านผิวหนัง ผลการศึกษาพบว่า SLN ให้การปลดปล่อย oxybenzone ที่ต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับอิมัลชัน นอกจากนี้ SLN ยังให้ปริมาณและอัตราการซึมผ่านผิวที่ต่ำกว่า

การประยุกต์ใช้ออนุภาคนาโนไขมันในการป้องกันรังสียูวี

จากการที่ SLN มีคุณสมบัติในการป้องกันรังสียูวี^(9, 10) Wising และ Müller⁽¹⁰⁾ ได้ศึกษาสารกันแดดรูปแบบใหม่โดยการบรรจุ tocopherol acetate ลงใน SLN เพื่อเพิ่มความคงตัวของครีมและเพิ่มประสิทธิภาพในการป้องกันรังสียูวี จากการศึกษาพบว่า SLN เปล่า (placebo SLN) และ tocopherol acetate ในรูปแบบ SLN มีประสิทธิภาพในการป้องกันรังสียูวีที่สูงกว่า tocopherol acetate ในรูปแบบอิมัลชัน นอกจากนี้ยังพบว่า SLN ที่มี tocopherol acetate มีประสิทธิภาพในการป้องกันรังสียูวีที่สูงกว่า SLN เปล่า ซึ่งเกิดจากการเสริมฤทธิ์ในการป้องกันรังสียูวีของ tocopherol acetate

การประยุกต์ใช้นาโนไขมันเพื่อเพิ่มการดูดซึมของสารสำคัญผ่านผิวหนัง

ขนาดที่เล็กของอนุภาคนาโนไขมันทำให้สามารถสัมผัสกับ stratum corneum ได้อย่างใกล้ชิด จึงช่วยเพิ่มการดูดซึมของสารสำคัญผ่านผิวหนังได้⁽³⁾ Pardeike และ Müller⁽⁷⁾ ศึกษาการเพิ่มการดูดซึมผ่านผิวหนังของ Coenzyme Q10 ที่บรรจุใน NLC เปรียบเทียบกับ Coenzyme Q10 ในรูปแบบอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำและในรูปแบบสารละลายใน liquid paraffin โดยใช้ tape-stripping test จากการศึกษาพบว่า NLC สามารถเพิ่มการดูดซึมของ Coenzyme Q10 เมื่อเปรียบเทียบกับ Coenzyme Q10 ในรูปแบบอิมัลชันและในรูปแบบสารละลายใน liquid paraffin

บทสรุป

ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาเครื่องสำอางให้มีประสิทธิภาพมากขึ้นโดยมีการใส่สารสำคัญลงไปในผลิตภัณฑ์เพื่อให้มีการออกฤทธิ์เชิงรักษาเรียกว่า ‘เวชสำอาง’ อีกทั้งยังมีแนวทางการพัฒนาตัวรับเวชสำอางให้มีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้นด้วยการใช้ระบบนำส่ง โดยเฉพาะการใช้นาโนไขมันในผลิตภัณฑ์ ทั้งนี้ผิวหนังเป็นเครื่องกีดขวางที่สำคัญในการซึมผ่านของสารสำคัญ ข้อมูลของสารสำคัญเช่น คุณสมบัติทางเคมีกายภาพ รวมทั้งกลไกการออกฤทธิ์และชั้นผิวหนังของที่เป็นเป้าหมายในการออกฤทธิ์เป็นข้อมูลสำคัญในการเลือกวิธีนำส่งสารสำคัญเข้าสู่ชั้นของผิวหนัง การเลือกใช้วิธีนำส่งสารสำคัญที่เหมาะสมจะเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพในการซึมผ่านของสารสำคัญ ประหยัดและปลอดภัยแก่ผู้ใช้ ข้อได้เปรียบในการนำส่งสารสำคัญเหล่านี้โดยการกักเก็บไว้ในระบบนำส่งอนุภาคนาโนคือ ความสามารถในการเพิ่มการดูดซึม, เพิ่มการละลาย, สามารถป้องกันการเสื่อมสลาย, ควบคุมการปลดปล่อยสารสำคัญ, หรือทำให้เกิดความรู้สึกสัมผัสที่ดีบนผิวหนังหลังจากใช้ผลิตภัณฑ์ ฯลฯ อนุภาคนาโนที่สามารถนำมาใช้มีอยู่ในหลายรูปแบบขึ้นอยู่กับส่วนประกอบของอนุภาค, วิธีที่ใช้ผลิต, สารสำคัญที่ต้องการกักเก็บ, กลไกการนำส่งอนุภาคที่ต้องการ ซึ่งปัจจัยเหล่านี้จะกำหนดสมบัติทางเคมีกายภาพของอนุภาคนาโน เช่น ขนาดอนุภาค, พื้นผิวอนุภาค, และความคงตัวของอนุภาคเป็นต้น

ในท้องตลาดได้มีผลิตภัณฑ์ที่มีอนุภาคนาโนเป็นระบบนำส่ง เช่น Cutanova Cream NanoVital Q10, SURMER Crème Legère Nano-Protection ซึ่งสามารถนำส่งสารสำคัญได้อย่างมีประสิทธิภาพดีกว่าตัวรับเครื่องสำอางแบบเก่า เช่น ครีม หรือ อิมัลชัน นอกจากนี้ยังทำให้ผลิตภัณฑ์มีความน่าสนใจและเป็นการเพิ่มมูลค่าให้กับผลิตภัณฑ์อีกด้วย

อย่างไรก็ตามการพัฒนาระบบนำส่งอนุภาคนาโน นอกเหนือจากการทดสอบถึงลักษณะทางเคมีกายภาพและความคงสภาพของอนุภาคนาโน ผู้พัฒนาต้องคำนึงถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ก่อนที่จะนำไปใช้ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Parveen S, Misra R, Sahoo S K, Nanoparticles: a boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics, and imaging. *Nanomed Nanotechnol Biol Med*. 2012;8:147-66.
2. Venugaranti VV, Perumal OP, Chapter 9, Nanosystems for Dermal and Transdermal Drug Delivery, In: Pathak Y, Thassu D. *Drug Delivery Nanoparticles Formulation and Characterization*. New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2009:126-55.
3. Pardeike J, Hommoss A, Muller RH. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. *Int J Pharm*. 2009;366:170-84.
4. Souto EB, Wissing SA, Barbosa CM, Müller RH. Evaluation of the physical stability of SLN and NLC before and after incorporation into hydrogel formulations. *Eur J Pharm Biopharm*. 2004;58(1):83-90.
5. Shahgaldian P, Quattrocchi L, Gualbert J, Coleman AW, Goreloff P. AFM imaging of calixarene based solid lipid nanoparticles in gel matrices. *Eur J Pharm Biopharm*. 2003;55(1):107-13.
6. Perugini P, Genta I, Pavanetto F, Conti B, Scalia S, Baruffini A. Study on glycolic acid delivery by liposomes and microspheres. *Int J Pharma*. 2000;196(1):51-61.
7. Pardeike J, Müller RH. Coenzyme Q10-loaded NLCs: Preparation, occlusive properties and penetration enhancement. *Pharmaceut Tech Eur*. 2007;19(7):46-9.
8. Müller RH, Radtke M, Wissing SA. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. *Adv Drug Del Rev*. 2002;54, Supplement(1):S131-S55.
9. Wissing SA, Müller RH. Solid lipid nanoparticles as carrier for sunscreens: in vitro release and in vivo skin penetration. *J Controlled Release*. 2002;81(3):225-33.
10. Wissing SA, Müller RH. A novel sunscreen system based on tocopherol acetate incorporated into solid lipid nanoparticles. *Int J Cosmetic Sci*. 2001;23(4):233-43.