

### การพัฒนาอนุภาคนาโนและระบบนำส่ง ตอนที่ 3 (Development of Nanoparticles and Delivery Systems: Chapter III)

ศาสตราจารย์.ดร.อำพล โมตรีเวช, ศาสตราจารย์.ดร.ณรงค์ สาริสต์,  
ภญ.ดวงมณี มณีโรจน์ภักดี, ภญ.วสุ วิฑูรย์สถุญ์ศิลป์  
และ ภก.โกศล แซ่ตั้ง  
ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

#### บทนำ

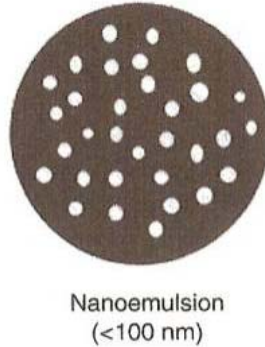
ระบบนำส่งเป็นศาสตร์ที่อาศัยความรู้จากสหวิชาไว้ด้วยกัน และเป็นแขนงที่ได้รับความสนใจจากทั้งนักวิจัย ในทศวรรษที่ผ่านมาได้มีการศึกษาเทคโนโลยีการนำส่งยาที่หลากหลาย แต่ที่ได้รับความสนใจเป็นอันมากคือ การพัฒนาระบบนำส่งในระดับนาโนเมตร หรือที่เรียกว่า 'อนุภาคนาโน' ได้มีการพัฒนาอนุภาคนาโนไปใช้กับตัวยาที่มีการใช้ในรูปแบบเดิม การนำส่งยาโปรตีน วัคซีน และนิวคลีโอไทด์ เป็นต้น โดยระบบนำส่งที่พัฒนาขึ้นทั้งในรูปอนุภาคนาโน หรือระบบคอลลอยด์อื่นๆ เหล่านี้ จะไปมีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ การกระจาย และการปลดปล่อยในร่างกาย<sup>(1)</sup>

นอกจากนี้ในปัจจุบันได้มีการประยุกต์ใช้อนุภาคนาโนนำไปใช้ในเครื่องสำอาง ดังจะเห็นได้จากการเติบโตอย่างรวดเร็วในการลงทุนและการจดสิทธิบัตรเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับอนุภาคนาโนเพื่อการใช้ทางผิวหนัง ตัวอย่างเช่น ในผลิตภัณฑ์กันแดด ผลิตภัณฑ์เพื่อความชุ่มชื้นแก่ผิว แต่อย่างไรก็ตามการเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วในการใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีอนุภาคนาโนเป็นส่วนประกอบนี้ควรได้รับการตรวจสอบเพื่อให้ทราบถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ก่อนนำไปใช้ด้วย ในบทนี้จะกล่าวถึงการเตรียมอนุภาคนาโนในรูปแบบ นาโนอิมัลชัน (Nanoemulsion)<sup>(2)</sup>

#### นาโนอิมัลชัน (Nanoemulsion)

นาโนอิมัลชัน เป็นระบบที่ประกอบด้วยน้ำมัน, น้ำและสารลดแรงตึงผิวในปริมาณสูง มีลักษณะเป็นของเหลวที่มีความคงตัวทางเทอร์โมไดนามิกส์สูง ขนาดของหยดอนุภาคในตำรับมักมีขนาดเล็กกว่า 100 นาโนเมตร สามารถคงรูปอยู่ได้จากผิวฟิล์มของสารลดแรงตึงผิว รูปตัวอย่างแสดงดังรูปที่ 1 สารลดแรงตึงผิวที่นิยมใช้คือกลุ่มสารลดแรงตึงผิวที่ไม่มีประจุ (nonionic surfactants) และกลุ่มสารลดแรงตึงผิวที่มีทั้งประจุบวกและลบ (zwitterionic surfactants) ตัวยาหรือสารสำคัญที่มีคุณสมบัติชอบน้ำหรือไม่ชอบน้ำสามารถนำส่งด้วยระบบนี้ได้ สารลดแรงตึงผิวในตำรับสามารถทำปฏิกิริยากับไขมันที่อยู่ระหว่างเซลล์ของผิวหนังทำให้สามารถเพิ่มการซึมผ่านของตัวยาหรือสารสำคัญ

ผ่านผิวหนัง และในส่วนของภูมิภาคไขมันสามารถทำให้เกิดการปกคลุมผิวเมื่อทาลงบนผิวหนัง โดยทำให้ผิวหนังมีความชุ่มชื้นสูงขึ้น ส่วนหยดอนุภาคอิมัลชันจะยุบตัวหรือหลอมไปกับส่วนประกอบของผิวหนัง<sup>(2)</sup>



รูปที่ 1 ลักษณะของนาโนอิมัลชัน (ดัดแปลงมาจาก Venugaranti VV, et al.<sup>(2)</sup>)

Puglia และคณะได้ทำการศึกษานาโนอิมัลชันในการนำส่ง glycyrrhetic acid ซึ่งมีฤทธิ์ลดการระคายเคือง ลดอาการแดงของผิวหนังและมีฤทธิ์ต้านการอักเสบ ใช้เป็นส่วนประกอบในตำรับยาและเครื่องสำอาง ผลทาง *in vitro* และ *in vivo* พบว่านาโนอิมัลชันสามารถเพิ่มการนำส่ง glycyrrhetic acid ผ่านผิวหนังได้ดีกว่าตำรับที่เป็น O/W อิมัลชัน<sup>(3)</sup> Zhou และคณะได้ทำการพัฒนาตำรับ lecithin nanoemulsion ซึ่งเป็นการนำ lecithin มาใช้แทนสารลดแรงตึงผิวในตำรับและศึกษาคุณสมบัติต่างๆ ของตำรับพบว่าสามารถเพิ่มความชุ่มชื้นให้แก่ผิวหนังอย่างมีนัยสำคัญและยังช่วยเพิ่มการซึมผ่านของ Nile red ซึ่งเป็นสารที่ใช้ศึกษาการซึมผ่านชั้นผิวหนัง ดังนั้นตำรับ lecithin nanoemulsion อาจสามารถนำมาใช้เป็นระบบนำส่งตัวยาหรือสารสำคัญที่มีคุณสมบัติชอบไขมัน (lipophilic) ได้<sup>(4)</sup>

### การประยุกต์ใช้นาโนอิมัลชันทางเวชสำอาง

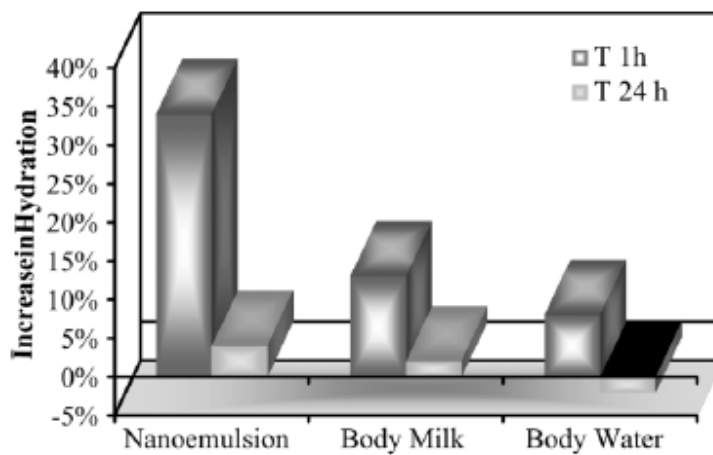
#### 1. การประยุกต์ใช้นาโนอิมัลชันเพื่อช่วยเพิ่มการดูดซึมของสารสำคัญผ่านผิวหนัง

หยดของเหลวที่มีขนาดเล็กของนาโนอิมัลชันทำให้มีพื้นที่ผิวที่มากและเกิดการสะสมบนผิวอย่างสม่ำเสมอ จึงทำให้กระบวนการแทรกซึมของสารสำคัญเข้าสู่ผิวหนังเกิดขึ้นอย่างมีประสิทธิภาพ<sup>(5)</sup> Kong และคณะ<sup>(6)</sup> พัฒนานาโนอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (oil in water emulsion) จาก hyaluronic acid เพื่อนำส่งสารสำคัญที่ชอบละลายในน้ำมัน (lipophilic ingredient) ผ่านผิวหนัง โดยใช้วิตามินอี ( $\alpha$ -tocopherol) เป็นสารต้นแบบ พบว่านาโนอิมัลชันที่เตรียมได้มีความสามารถในการซึมผ่านผิวหนัง

ชั้น stratum corneum ไปยังผิวหนังชั้น dermis ได้ เมื่อเปรียบเทียบกับสารละลายของวิตามินอีในเอทานอล โดยไม่ก่อให้เกิดการระคายเคืองต่อผิวหนัง

## 2. การประยุกต์ใช้นาโนอิมัลชันเพื่อช่วยกักเก็บน้ำในผิวหนัง

การสร้างฟิล์มปกคลุมบนผิวหนังของนาโนอิมัลชัน ช่วยลดการสูญเสียน้ำจากผิวหนังชั้นนอก ทำให้ผิวมีความชุ่มชื้น เพิ่มการเกิดไฮเดรชัน (hydration) จึงเพิ่มการแทรกผ่านของสารสำคัญเข้าสู่ผิวหนัง รูปที่ 2 แสดงความสามารถในการกักเก็บความชื้นของนาโนอิมัลชัน body milk และ body water โดยที่ 1 และ 24 ชั่วโมงหลังจากทาผลิตภัณฑ์แต่ละชนิดพบว่า นาโนอิมัลชันให้ความชุ่มชื้นของผิวที่สูงกว่าผลิตภัณฑ์ที่เหลืออีก 2 ชนิด<sup>(7)</sup>



รูปที่ 2 แสดงปริมาณการเพิ่มขึ้นของความชุ่มชื้นของผิวหนังชั้น stratum corneum บริเวณท้องแขน ที่เวลา 1 และ 24 ชั่วโมงหลังจากทาผลิตภัณฑ์ชนิดต่างๆ (ดัดแปลงมาจาก Sonneville-Aubrun O, et al.<sup>(7)</sup>)

## 3. การประยุกต์ใช้นาโนอิมัลชันเพื่อช่วยให้ผลิตภัณฑ์นำใช้และให้ความรู้สึกที่ดีบนผิว

จากคุณสมบัติของนาโนอิมัลชันที่ไม่เป็นอันตราย ไม่ก่อให้เกิดการระคายเคือง ไม่อุดตันรูขุมขน ยอมให้อากาศและน้ำไหลผ่านได้ ทำให้ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมของนาโนอิมัลชันนำใช้และให้ความรู้สึกที่ดีหลังการใช้ โดยจากการทดสอบกับกลุ่มอาสาสมัครที่ใช้ body lotion เป็นประจำ จำนวน 192 คน โดยให้ใช้ body lotion ชนิดนาโนอิมัลชัน วันละครั้งนาน 2 สัปดาห์ พบว่า 80 เปอร์เซ็นต์ของอาสาสมัครชอบความเหลวและใสของ body lotion ชนิดนาโนอิมัลชัน 80 เปอร์เซ็นต์ของอาสาสมัครดังกล่าวชอบความสดชื่นที่ได้รับ 72 เปอร์เซ็นต์ชอบความชุ่มชื้นและ 84 เปอร์เซ็นต์ชอบผลทางความงามที่ได้รับ นอกจากนี้ยังพบว่า 80 เปอร์เซ็นต์ของอาสาสมัครชอบ body lotion ชนิดนาโนอิมัลชัน

มากกว่าผลิตภัณฑ์เดิมที่เคยใช้ โดย 95 เปอร์เซ็นต์ของอาสาสมัครดังกล่าวต้องการเปลี่ยนมาใช้ body lotion ชนิดนาโนอิมัลชัน<sup>(7)</sup>

แม้ว่าจะมีงานวิจัยมากมายกล่าวถึงศักยภาพในการนำนาโนอิมัลชันมาประยุกต์ใช้ แต่รายงานการประยุกต์ใช้นาโนอิมัลชันยังมีอยู่อย่างจำกัด ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากข้อจำกัดในเรื่องความคงตัว ทำให้นาโนอิมัลชันไม่สามารถเก็บไว้ได้นาน จึงต้องใช้ทันทีหลังจากเตรียมเสร็จซึ่งไม่เหมาะกับการนำไปใช้จริง<sup>(8)</sup>

ตัวอย่างผลิตภัณฑ์เวชสำอางที่มีนาโนอิมัลชันเป็นส่วนผสมในท้องตลาด เช่น Bepanthol® Crema Facial Ultra Protect ของบริษัท Bayer Healthcare ประกอบด้วย ceramides, lecithin, vitamin B3, dexpanthenol, madecassic, lactic acid, glycine and vitamin E ซึ่งระบุว่าช่วยเพิ่มความชุ่มชื้นให้ผิวหนัง กระตุ้นให้เกิดการผลิตเซลล์ผิวและป้องกันริ้วรอย<sup>(9)</sup>

## บทสรุป

ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาเครื่องสำอางให้มีประสิทธิภาพมากขึ้นโดยมีการใส่สารสำคัญลงไป ในผลิตภัณฑ์เพื่อให้มีการออกฤทธิ์เชิงรักษาเรียกว่า ‘เวชสำอาง’ อีกทั้งยังมีแนวทางการพัฒนาตำรับ เวชสำอางให้มีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้นด้วยการใช้ระบบนำส่ง โดยเฉพาะการใช้อนุภาคนาโนในผลิตภัณฑ์ ทั้งนี้ผิวหนังเป็นเครื่องกีดขวางที่สำคัญในการซึมผ่านของสารสำคัญ ข้อมูลของสารสำคัญเช่น คุณสมบัติทางเคมีกายภาพ รวมทั้งกลไกการออกฤทธิ์และชั้นผิวหนังของที่เป็นเป้าหมายในการออกฤทธิ์เป็นข้อมูลสำคัญในการเลือกวิธีนำส่งสารสำคัญเข้าสู่ชั้นของผิวหนัง การเลือกใช้วิธีนำส่งสารสำคัญที่เหมาะสมจะเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพในการซึมผ่านของสารสำคัญ ประหยัดและปลอดภัยแก่ผู้ใช้ ข้อได้เปรียบในการนำส่งสารสำคัญเหล่านี้โดยการกักเก็บไว้ในระบบนำส่งอนุภาคนาโนคือ ความสามารถในการเพิ่มการดูดซึม, เพิ่มการละลาย, สามารถป้องกันการเสื่อมสลาย, ควบคุมการปลดปล่อยสารสำคัญ, หรือทำให้เกิดความรู้สึกสัมผัสที่ดีบนผิวหนังหลังจากใช้ผลิตภัณฑ์ ฯลฯ อนุภาคนาโนที่สามารถนำมาใช้มีอยู่ในหลายรูปแบบขึ้นอยู่กับส่วนประกอบของอนุภาค, วิธีที่ใช้ผลิต, สารสำคัญที่ต้องการกักเก็บ, กลไกการนำส่งอนุภาคที่ต้องการ ซึ่งปัจจัยเหล่านี้อาจกำหนดสมบัติทางเคมีกายภาพของอนุภาคนาโน เช่น ขนาดอนุภาค, พื้นผิวอนุภาค, และความคงตัวของอนุภาค เป็นต้น

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

อย่างไรก็ตามการพัฒนาาระบบนำส่งอนุภาคนาโน 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. Puglia C, Rizza L, Drechsler M, Bonina F. Nanoemulsions as vehicles for topical administration of glycyrrhetic acid: Characterization and in vitro and in vivo evaluation. *Drug Deliv.* 2010;17(3):123-9.
4. Zhou H, Yue Y, Liu G, Li Y, Zhang J, Gong Q, et al. Preparation and Characterization of Lecithin Nanoemulsion as a Topical Delivery System. *Nanoscale Res Lett.* 2010;5:224-30.
5. วราภรณ์ จรรยาประเสริฐ. นาโนเทคโนโลยี: การนำส่งยาและเครื่องสำอางทางผิวหนัง. กรุงเทพฯ: บริษัทประชาชน จำกัด, 2552.
6. Kong M, Chen XG, Kweon DK, Park HJ. Investigations on skin permeation of hyaluronic acid based nanoemulsion as transdermal carrier. *Carbohydr Polym.* 2011;86(2):837-43.
7. Sonnevile-Aubrun O, Simonnet JT, L'Alloret F. Nanoemulsions: a new vehicle for skincare products. *Adv Colloid Interface Sci.* 2004;108:145-9.
8. Gutiérrez JM, González C, Maestro A, Solè I, Pey CM, Nolla J. Nano-emulsions: New applications and optimization of their preparation. *Curr Opin Colloid Interface Sci.* 2008;13(4):245-51.
9. Bayer Healthcare. Protect Facial Cream Ultra Bepanthol – What is it? 2011 [cited 2012 February 12]; Available from: <http://www.consumercare.bayer.es/es/parafarmacia/dermatologicos/bepanthol/bepanthol-crema-facial-ultra-protect/que-es/index.php>.