

การพัฒนาอนุภาคนาโนและระบบนำส่ง ตอนที่ 4

(Development of Nanoparticles and Delivery Systems: Chapter IV)

ศ.ดร.อำพล ไผตรีเวช, ศ.ดร.ณรงค์ สาริสุต,
ภญ.ดวงมณี มณีโรจน์ภักดี, ภญ.วสุ วิฑูรย์สฤงษณ์ศิลป์
และ ภก.โกศล แซ่ตั้ง

บทนำ

ระบบนำส่งเป็นศาสตร์ที่อาศัยความรู้จากสาขาวิชาไว้ด้วยกัน และเป็นแขนงที่ได้รับความสนใจจากทั้งนักวิจัย ในทศวรรษที่ผ่านมาได้มีการศึกษาเทคโนโลยีการนำส่งยาที่หลากหลาย แต่ที่ได้รับความสนใจเป็นอันมากคือ การพัฒนาระบบนำส่งในระดับนาโนเมตร หรือที่เรียกว่า 'อนุภาคนาโน' ได้มีการพัฒนาอนุภาคนาโนไปใช้กับทั้งยาที่มีการใช้ในรูปแบบเดิม การนำส่งยาโปรตีน วัคซีน และนิวคลีโอไทด์ เป็นต้น โดยระบบนำส่งที่พัฒนาขึ้นทั้งในรูปอนุภาคนาโน หรือระบบคอลลอยด์ อื่นๆ เหล่านี้ จะไปมีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ การกระจาย และการปลดปล่อยในร่างกาย⁽¹⁾

นอกจากนี้ในปัจจุบันได้มีการประยุกต์ใช้อนุภาคนาโนนำไปใช้ในเครื่องสำอาง ดังจะเห็นได้จากการเติบโตอย่างรวดเร็วในการลงทุนและการจดสิทธิบัตรเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับอนุภาคนาโนเพื่อการใช้ทางผิวหนัง ตัวอย่างเช่น ในผลิตภัณฑ์กันแดด ผลิตภัณฑ์เพื่อความชุ่มชื้นแก่ผิว แต่อย่างไรก็ตามการเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วในการใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีอนุภาคนาโนเป็นส่วนประกอบนี้ควรได้รับการตรวจสอบเพื่อให้ทราบถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ก่อนนำไปใช้ด้วย ในบทนี้จะกล่าวถึงการเตรียมอนุภาคนาโนในรูปแบบ ระบบตัวพาประเภทสารพอลิเมอร์ (Polymer-based nanosystems)⁽²⁾

ระบบตัวพาประเภทสารพอลิเมอร์ (Polymer-based nanosystems)

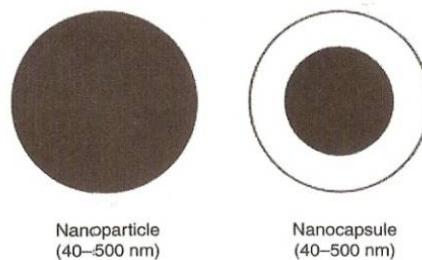
1. อนุภาคนาโนแคปซูลจากพอลิเมอร์ /อนุภาคนาโนจากพอลิเมอร์ (Polymeric Nanocapsules /Nanoparticles)

อนุภาคนาโนหรืออนุภาคนาโนแคปซูลสามารถเตรียมได้จากพอลิเมอร์หลาย ๆ ชนิด ด้วยยาหรือสารสำคัญสามารถถูกกักเก็บได้หลายรูปแบบ เช่น ถูกกักเก็บอยู่ในแกนกลางของอนุภาค, กระจายอยู่ในพอลิเมอร์แมทริกซ์ (polymer matrix), ถูกดูดซับหรือเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับพอลิเมอร์ได้ อนุภาคที่ได้จะมีความคงรูป (rigid) มากกว่าระบบอื่น ๆ พอลิเมอร์ที่นำมาใช้เตรียมนั้นมีทั้งแบบที่สามารถย่อยสลายได้ทางชีวภาพ (biodegradable polymers) และแบบที่ไม่สามารถย่อยสลายได้ (nondegradable polymers) เช่น poly(lactide-co-glycolide) (PLGA), poly(butyl

cianoacrylate), polymethacrylate, chitosan, poly(ϵ -caprolactone) (PCL) และ poly(vinyl alcohol)-fatty acid copolymers รูปตัวอย่างแสดงดังรูปที่ 1

อนุภาคนาโนจากพอลิเมอร์ส่วนใหญ่จะซึมผ่านผิวหนังลงไปสู่บริเวณชั้นสตราตัมคอร์เนียม ในขณะที่อนุภาคนาโนจากพอลิเมอร์จะแทรกผ่านลึกลงไปชั้นผิวหนังได้จะใช้ช่องทางผ่านทางรูขุมขน⁽²⁾

Vettor และคณะได้ทำการศึกษาอนุภาคนาโนแคปซูลจาก PLA พบว่าสามารถช่วยเพิ่มความคงตัวของ octyl methoxycinnamate ซึ่งเป็นสารที่ใช้ป้องกันรังสียูวีที่นิยมใช้ในผลิตภัณฑ์ป้องกันแสงแดด โดยที่ประสิทธิภาพในการป้องกันรังสียูวียังคงเดิม⁽³⁾ อีกการศึกษาหนึ่งของ Luppi และคณะได้ทำการดัดแปลงพอลิเมอร์โดยการทำปฏิกิริยาระหว่าง polyvinylalcohol (PVA) กับ fatty acids (FAs) ทำให้ได้อนุพันธ์ PVA-FA ขึ้น เพื่อใช้ในการนำส่ง benzophenone-3 ซึ่งเป็นสารที่ที่นิยมใช้ในผลิตภัณฑ์ป้องกันแสงแดด พบว่าการแทนที่หมู่ฟังก์ชันของ PVA ที่ 40% และ 80% (degree of substitution) ด้วย myristic, palmitic, stearic และ behenic มีประสิทธิภาพในการใช้เป็นระบบนำส่งสารป้องกันแสงแดดได้⁽⁴⁾



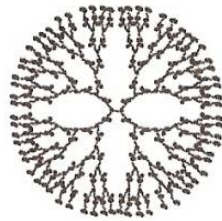
รูปที่ 1 ลักษณะของอนุภาคนาโนหรืออนุภาคนาโนแคปซูลจากพอลิเมอร์ (ดัดแปลงมาจาก Venugaranti VV, et al.⁽²⁾)

2. เดนไดรเมอร์ (Dendrimers)

เป็นระบบนำส่งอนุภาคนาโนแบบใหม่ โดยเดนไดรเมอร์มีลักษณะเป็นกิ่งก้านของสายพอลิเมอร์ล้อมรอบแกนกลางด้านใน รูปร่างโดยรวมมีลักษณะกลม ขนาดอนุภาคประมาณ 1-10 นาโนเมตร รูปตัวอย่างแสดงดังรูปที่ 2 ข้อดีประการหนึ่งของเดนไดรเมอร์คือมีจำนวนหมู่ฟังก์ชันที่บริเวณผิวของอนุภาคจำนวนมากทำให้สามารถนำส่งตัวยาหรือสารสำคัญปริมาณสูงได้และสามารถเกิดอันตรกิริยา (multivalent interaction) กับเยื่อหุ้มเซลล์ในร่างกาย (biological membranes) โดยตัวยาหรือสารสำคัญที่จะนำส่งสามารถถูกกักเก็บอยู่บริเวณแกนกลาง (nanocantainers), เกิดสารประกอบเชิงซ้อนหรือเชื่อมต่อกัน (conjugate) กับหมู่ฟังก์ชันที่บริเวณผิวอนุภาค (nanoshells) เดนไดรเมอร์สามารถสังเคราะห์ขึ้นได้ 2 วิธี คือ (1) การสร้างแบบไดเวอร์เจนท์ (divergent synthesis) เป็นการสังเคราะห์โดยเริ่มจากแกนกลาง (2) คอนเวอร์เจนท์ (convergent synthesis)

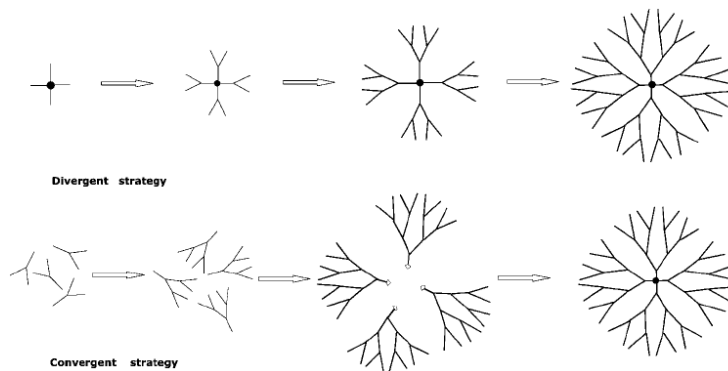
เป็นการสังเคราะห์โดยเริ่มจากภายนอกสู่ภายในดังแสดงในรูปที่ 3 หมู่ฟังก์ชันบริเวณพื้นผิวของอนุภาคสามารถปรับแต่งเพื่อให้เหมาะกับการนำส่งตัวยาหรือสารสำคัญได้หลากหลาย เดนไดรเมอร์ที่มีใช้ในท้องตลาดได้แก่ poly(amidoamine) (PAMAM) และ poly(propyleneimine)⁽²⁾

Chauhan และคณะได้ศึกษาการนำส่ง indomethacin ด้วยเดนไดรเมอร์ชนิด PAMAM และอนุพันธ์ พบว่าสามารถเพิ่มการแทรกผ่านผิวหนังของ indomethacin ทั้งใน *in vitro* และ *in vivo* เมื่อเปรียบเทียบกับ indomethacin ในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน (suspension) อีกรงานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับ เดนไดรเมอร์ชนิด PAMAM⁽⁵⁾ Borowska และคณะได้ทำการนำ PAMAM มาทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อนในหลายแบบกับ 8-methoxypsoralene (8-MOP) ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้นให้ผิวหนังมีความไวต่อแสงมากขึ้นเพื่อใช้ในการรักษาโรคสะเก็ดเงินร่วมกับรังสี UVA พบว่าสารประกอบเชิงซ้อนนี้ทำให้ 8-MOP ซึมผ่านชั้นผิวหนังช้าลงและทำให้เกิดความเข้มข้นเฉพาะที่สูงขึ้นใน *in vitro* ซึ่งมีแนวโน้มในการเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโดยใช้ 8-MOP⁽⁶⁾ นอกจากนี้ตัวอย่างการศึกษาการนำส่งตัวยาดด้วยเดนไดรเมอร์ผ่านทางผิวหนังอื่น ๆ แสดงดังตารางที่ 1



Dendrimer
(1–10 nm)

รูปที่ 2 ลักษณะของเดนไดรเมอร์ (ดัดแปลงมาจาก Venugaranti VV, et al.⁽²⁾)



รูปที่ 3 แสดงกระบวนการสังเคราะห์เดนไดรเมอร์โดยวิธีไดเวอร์เจนท์ (divergent synthesis) (รูปบน) และคอนเวอร์เจนท์ (convergent synthesis) (รูปล่าง) (ดัดแปลงมาจาก Cheng Y, et al.⁽⁷⁾)

ตารางที่ 1 ตัวอย่างการศึกษาการนำส่งตัวยาด้วยเดนไดรเมอร์ผ่านทางผิวหนัง (ดัดแปลงมาจาก Cheng Y, et al. ⁽⁷⁾)

ตัวยา	ชนิดของเดนไดรเมอร์	จุดมุ่งหมาย
Tamsulosin hydrochloride	G3 PAMAM	เพิ่มประสิทธิภาพในการนำส่งผ่านผิวหนัง
Tamsulosin hydrochloride	G2.5 and G3 PAMAM	ศึกษาการนำส่งผ่านผิวหนัง
Indonmethacin	G4 and G4.5 PAMAM	ด้านการอักเสบ
Ketoprofen and diflunisal	G5 PAMAM	ด้านการอักเสบ
CAT reporter transgene	PAMAM	การนำส่งยีน (gene) ทางผิวหนัง

บทสรุป

ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาเครื่องสำอางให้มีประสิทธิภาพมากขึ้นโดยมีการใส่สารสำคัญลงไป ในผลิตภัณฑ์เพื่อให้มีการออกฤทธิ์เชิงรักษาเรียกว่า ‘เวชสำอาง’ อีกทั้งได้มีแนวทางการพัฒนา ตำรับเวชสำอางให้มีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้นด้วยการใช้ระบบนำส่ง โดยเฉพาะการใช้อนุภาคนาโนใน ผลิตภัณฑ์ ทั้งนี้ผิวหนังเป็นเครื่องกีดขวางที่สำคัญในการซึมผ่านของสารสำคัญ ข้อมูลของ สารสำคัญเช่น คุณสมบัติทางเคมีกายภาพ รวมทั้งกลไกการออกฤทธิ์และชั้นผิวหนังของที่เป็น เป้าหมายในการออกฤทธิ์เป็นข้อมูลสำคัญในการเลือกวิธีนำส่งสารสำคัญเข้าสู่ชั้นของผิวหนัง การ เลือกใช้วิธีนำส่งสารสำคัญที่เหมาะสมจะเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพในการซึมผ่านของสารสำคัญ ประหยัดและปลอดภัยแก่ผู้ใช้ ข้อได้เปรียบในการนำส่งสารสำคัญเหล่านี้โดยการกักเก็บไว้ในระบบ นำส่งอนุภาคนาโนคือ ความสามารถในการเพิ่มการดูดซึม, เพิ่มการละลาย, สามารถป้องกันการ เสื่อมสลาย, ควบคุมการปลดปล่อยสารสำคัญ, หรือทำให้เกิดความรู้สึกสัมผัสที่ดีบนผิวหนังหลังจาก ใช้ผลิตภัณฑ์ ฯลฯ อนุภาคนาโนที่สามารถนำมาใช้มีอยู่ในหลายรูปแบบขึ้นอยู่กับส่วนประกอบของ อนุภาค, วิธีที่ใช้ผลิต, สารสำคัญที่ต้องการกักเก็บ, กลไกการนำส่งอนุภาคที่ต้องการ ซึ่งปัจจัย เหล่านี้อาจกำหนดสมบัติทางเคมีกายภาพของอนุภาคนาโน เช่น ขนาดอนุภาค, พื้นผิวอนุภาค, และ ความคงตัวของอนุภาคเป็นต้น

ในท้องตลาดได้มีผลิตภัณฑ์ที่มีอนุภาคนาโนเป็นระบบนำส่ง เช่น Cutanova Cream NanoVital Q10, SURMER Crème Légère Nano-Protection ซึ่งสามารถนำส่งสารสำคัญได้อย่าง มีประสิทธิภาพดีกว่าตำรับเครื่องสำอางแบบเก่า เช่น ครีม หรือ อิมัลชัน นอกจากนี้ยังทำให้ ผลิตภัณฑ์มีความน่าสนใจและเป็นการเพิ่มมูลค่าให้กับผลิตภัณฑ์อีกด้วย

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. Vettor M, Perugini P, Scalia S, Conti B, Genta I, Modena T, et al. Poly(D,L-lactide) nanoencapsulation to reduce photoinactivation of a sunscreen agent. *Int J Cosmet Sci.* 2008;30:219-27.
4. Luppi B, Cerchiara T, Bigucci F, Basile R, Zecchi V. Polymeric nanoparticles composed of fatty acids and polyvinylalcohol for topical application of sunscreens. *J Pharm Pharmacol.* 2004;56:407-11.
5. Borowska K, Laskowska B, Magon A, Mysliwiec B, Pyda M, Wolowiec S. PAMAM dendrimers as solubilizers and hosts for 8-methoxypsorelene enabling transdermal diffusion of the guest. *Int J Pharm.* 2010;398:185-9.
6. Chauhan AS, Sridevi S, Chalasani KB, Jain AK, Jain SK, Jain NK, et al. Dendrimer-mediated transdermal delivery: enhanced bioavailability of indomethacin. *J Control Release.* 2003;90:335-43.
7. Cheng Y, Xu Z, Ma M, Xu T. Dendrimers as Drug Carriers: Applications in Different Routes of Drug Administration. *J Pharm Sci.* 2008;97(1):123-43.