



ระบบนำส่งยาซิลิมาริน

วจี ทิพรส¹, ปราณีต โอปณะโสภิต^{2,*}

¹ บริษัทบางกอกแกล๊ปแอนด์คอสเมติก จำกัด ราชบุรี

² ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

* ติดต่อผู้พิมพ์: opanasopit_p@su.ac.th

บทคัดย่อ

ซิลิมารินเป็นสารจากธรรมชาติที่สกัดได้จากต้นมิลค์ทิสเทิล (milk thistle, *Silybum marianum* (L.) Gaertn) ตำรับยาพื้นบ้านในทวีปยุโรปมีการนำซิลิมารินมาใช้เพื่อรักษาอาการผิดปกติของตับและถุงน้ำดี มีการศึกษาทางวิทยาศาสตร์จำนวนมากที่ยืนยันฤทธิ์ในการปกป้องตับของซิลิมาริน ซึ่งพบว่ากลไกการออกฤทธิ์นั้นมีได้หลายกลไก ได้แก่ การต้านอนุมูลอิสระ การเพิ่มเสถียรภาพของเยื่อหุ้มเซลล์ การต้านการอักเสบ การกระตุ้นการสร้างเซลล์ตับทดแทน และการยับยั้งการสร้างเส้นใยในเซลล์ตับซึ่งนำไปสู่การเกิดตับแข็งได้ เป็นต้น ซิลิมารินเป็นกลุ่มสารประกอบฟลาโวนอลิกแนนไอโซเมอร์ ประกอบด้วยซิลิบิน ร้อยละ 60-70 ซิลิคริสทิน ร้อยละ 20 ซิลิไดอะนิน ร้อยละ 10 และไอโซซิลิบิน ร้อยละ 5 ซิลิบินเป็นองค์ประกอบหลักของซิลิมารินและเป็นสารที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาแรงที่สุด เมื่อให้ซิลิมารินทางการรับประทาน พบว่า ซิลิมารินจะถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้เพียงร้อยละ 20 – 50 เนื่องจากมีค่าการละลายน้ำและการซึมผ่านผนังลำไส้ต่ำและถูกเมแทบอลิซึมและขับถ่ายยาออกจากร่างกายได้อย่างรวดเร็ว ส่งผลให้ชีวประสิทธิผลของซิลิมารินต่ำ ดังนั้นจึงได้นำระบบนำส่งยามาช่วยเพิ่มชีวประสิทธิผลของซิลิมาริน เช่น การกระจายซิลิมารินในสารที่สามารถละลายน้ำได้ดีด้วยวิธีโซลิดดิสเพอร์ชัน การทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน การทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับฟอสฟาติลโคลีน การเตรียมในรูปแบบลิโปโซม โพรลิโปโซม นาโนพาร์ทิเคิลไขมันแข็ง ระบบนำส่งยาเกิดไมโครอิมัลชันเอง ไฮโดรเจล หรือไมเซลล์ เป็นต้น คาโอและคณะได้เตรียมตำรับยาซิลิมารินออกฤทธิ์เน้นเพื่อเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของซิลิมาริน สามารถปลดปล่อยซิลิมารินได้นานถึง 3 วัน นอกจากนี้มีการพัฒนาระบบนำส่งยาสู่เป้าหมายเพื่อเพิ่มการนำส่งซิลิมารินเข้าสู่เซลล์ตับ โดยการบรรจุซิลิมารินในตำรับลิโปโซมที่มีลิแกนด์ซีโตจีนซึ่งสามารถจับกับตัวรับบนผิวเซลล์ตับได้ ดังนั้นระบบนำส่งยารูปแบบต่าง ๆ สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการเพิ่มชีวประสิทธิผล ควบคุมการปลดปล่อยและนำส่งซิลิมารินเข้าสู่เซลล์เป้าหมายได้

คำสำคัญ: ซิลิมาริน, ระบบนำส่งยา, ชีวประสิทธิผล

DRUG DELIVERY SYSTEMS OF SILYMARIN

Wajee Tipparos¹, Praneet Opanasopit^{2,*}

¹ Bangkok Lab & Cosmetic Co., Ltd., Ratchaburi

² Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra Palace Campus, Nakhon Pathom

* Corresponding author: opanasopit_p@su.ac.th

ABSTRACT

Silymarin is a natural compound extracted from milk thistle (*Silybum marianum* (L.) Gaertn). It has been used as a folk medicine in Europe for a long time to treat liver and gallbladder disorders. Many pieces of research have confirmed that silymarin is a hepatoprotective agent. The mechanisms of action include antioxidation, cell membrane stabilization, anti-inflammation, liver regeneration and antifibrotic effects. Silymarin consists of flavonolignan isomers, namely silybin 60-70%, silychristin 20%, silydianin 10% and isosilybin 5%. Among these isomers, silybin is the major and the most active component. However, only 20-50% of orally administered silymarin can be absorbed by the gastrointestinal tract. The therapeutic effect of silymarin is limited by its poor bioavailability due to low solubility, low permeability, extensive metabolism and rapid excretion. In order to improve the bioavailability of silymarin, drug delivery systems such as solid dispersions, complexation inclusion with beta-cyclodextrin, complexation with phosphatidylcholine, liposomes, proliposomes, solid lipid nanoparticles (SLN), nanostructured lipid carriers (NLC), self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS), self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS), and hydrogel matrices, micelles, have been employed. Cao and coworkers prepared a silymarin 3-day release formulation to improve the oral bioavailability and develop a sustained-release formulation. Moreover, targeted delivery systems have been used to carry silymarin to target sites, especially to hepatic cells leading to induction of cellular uptake. Elmowafy and coworkers have demonstrated how to improve the delivery of silymarin to hepatic cells by loading silymarin into liposomes with hepatic targeting ligands (Sito G). In conclusion, several drug delivery systems are used for increasing bioavailability, controlling release and aiming silymarin at target sites of action.

Keywords: silymarin, drug delivery systems, bioavailability

บทนำ

ซิลิมาริน (Silymarin) เป็นสารสกัดจากธรรมชาติที่มีฤทธิ์ในการปกป้องตับ และมีการนำไปใช้ประโยชน์เป็นยาและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารอย่างแพร่หลาย มีงานวิจัยจำนวนมากที่ยืนยันประสิทธิภาพในการปกป้องตับของซิลิมาริน รวมถึงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาอื่น ๆ นอกจากนี้ ซิลิมารินยังมีความปลอดภัยค่อนข้างสูง จึงทำให้ซิลิมารินเป็นสารที่มีความน่าสนใจเป็นอย่างยิ่ง แต่เนื่องจากสมบัติทางกายภาพและทางเคมีของซิลิมารินที่มีค่าการละลายน้ำต่ำ การดูดซึมผ่านผนังลำไส้ต่ำ และการถูกกำจัดออกจากร่างกายได้อย่างรวดเร็ว ทำให้ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยานั้นจำกัด ปัจจุบันจึงได้มีการนำระบบนำส่งยาในรูปแบบต่าง ๆ มาประยุกต์ใช้เพื่อลดข้อจำกัดของซิลิมารินโดยการเพิ่มการละลาย เพิ่มการดูดซึมผ่านผนังลำไส้ ลดเมแทบอลิซึม ควบคุมการปลดปล่อยให้สามารถออกฤทธิ์ได้ยาวนานขึ้น รวมถึงใช้ตัวพาเพื่อนำส่งยาสู่เป้าหมายได้อย่างจำเพาะเจาะจง ซึ่งระบบนำส่งยาในรูปแบบต่าง ๆ สามารถเพิ่มชีวประสิทธิผลและประสิทธิภาพในการรักษาของซิลิมารินได้ บทความนี้กล่าวถึงความเป็นมา องค์ประกอบทางเคมีของซิลิมาริน และระบบนำส่งยาที่เกี่ยวข้อง

ความเป็นมาของซิลิมาริน

ซิลิมารินเป็นสารสกัดจากต้นมิลค์ทิสเทิล (milk thistle, *Silybum marianum* (L.) Gaertn) ซึ่งเป็นพืชที่มีลำต้นหนา มีใบสีเขียวเข้ม เส้นใบสีขาว และดอกสีชมพูอมม่วง (รูปที่ 1) มิลค์ทิสเทิลเป็นพืชที่มีถิ่นกำเนิดอยู่ในแถบเมดิเตอร์เรเนียนและแอฟริกาเหนือ และได้แพร่กระจายไปยังทวีปยุโรป อเมริกา และออสเตรเลีย³ ในแถบยุโรปต้นมิลค์ทิสเทิลถูกนำไปใช้เป็นยาพื้นบ้านเป็นเวลานานมากกว่าพันปี เพื่อรักษาอาการตับอักเสบ ถุงน้ำดีอักเสบ ต้านสารพิษจากเห็ดพิษ แต่พบว่ามีเพียงฤทธิ์ที่ใช้ในการรักษาความผิดปกติของตับและการต้านสารพิษเข้าสู่ตับเท่านั้นที่ได้รับการยืนยันทางวิทยาศาสตร์^{4,5}

ในปัจจุบันซิลิมารินได้จากการสกัดเมล็ดของมิลค์ทิสเทิลโดยใช้ตัวทำละลายกลุ่มแอลกอฮอล์ และนำมาใช้ในการบำรุงและปกป้องตับ โดยพบว่าสามารถรักษาอาการตับอักเสบจากการติดเชื้อไวรัส ฟื้นฟูตับในผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์มาเป็นเวลานาน³ และใช้ต้านพิษจากยาหรือสารพิษต่างๆ เช่น สารพิษจากเห็ด *Amanita phalloides* เป็นต้น^{4,5} ปัจจุบันในท้องตลาดมีผลิตภัณฑ์ซิลิมารินหลายรูปแบบ ทั้งที่เป็นยาและผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร



รูปที่ 1 ต้นมิลค์ทิสเทิล (Milk Thistle)¹

องค์ประกอบทางเคมี

ซิลิมารินเป็นกลุ่มสารฟลาโวนอลิกแนนไอโซเมอร์ (flavonolignan isomers) ประกอบไปด้วย ซิลิบิน (silybin) ได้แก่ ซิลิบินเอและซิลิบินบี (silybin A, silybin B) ร้อยละ 60 - 70 ซิลิคริสทีน (silychristin) ได้แก่ ซิลิคริสทีนเอและซิลิคริสทีนบี (silychristin A, silychristin B) ร้อยละ 20 ซิลิไดอะนิน (silydianin) ร้อยละ 10 และไอโซซิลิบิน (isosilybin) ได้แก่ ไอโซซิลิบินเอและไอโซซิลิบินบี (isosilybin A, isosilybin B) ร้อยละ 5 โดยมีซิลิบินเป็นองค์ประกอบหลักและเป็นสารที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาแรงที่สุด^{2,4} สารที่เป็นองค์ประกอบของซิลิมารินมีโครงสร้างทางเคมีแสดงในรูปที่ 2 โดยมีฟลาโวนอลิกแนน (flavonolignan skeleton) เป็นโครงสร้างร่วมกัน โครงสร้างของฟลาโวนอลิกแนนประกอบไปด้วยหมู่ไดไฮโดรฟลาโวนอลแทนทซิโฟลีน (dihydroflavonol taxifolin)

เชื่อมต่อกับหมู่โคนิเฟอร์อลแอลกอฮอล์ (coniferyl alcohol) ผ่านทางวงแหวนออกซีแรน (oxeran ring) โดยวงแหวนออกซีแรนจะเป็นส่วนที่มีผลต่อฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของซิลิมาริน หากส่วนนี้ถูกทำลาย ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาจะถูกทำลายไปด้วย²

สมบัติทางเคมีกายภาพ

ลักษณะทางกายภาพของซิลิมารินเป็นผงสีเหลือง มีกลิ่นเฉพาะตัว มีค่าการละลายน้ำต่ำ ประมาณ 0.04 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร⁹ สลายตัวได้เมื่อถูกกระตุ้นด้วยแสง สารออกซิไดซ์ และอุณหภูมิที่สูงกว่า 100 องศาเซลเซียส ดังนั้นควรเก็บรักษาซิลิมารินให้พ้นแสง และหลีกเลี่ยงการสัมผัสกับสารออกซิไดซ์

ปัจจุบันผลิตภัณฑ์จากซิลิมารินในท้องตลาดส่วนใหญ่อยู่ในรูปแบบที่ให้โดยการรับประทาน แต่เนื่องจากซิลิมารินเป็นสารที่มีค่าการละลายน้ำต่ำ ดูดซึมผ่านผนังลำไส้ได้น้อย เมื่อให้ซิลิมารินโดยการรับประทานจะดูดซึมจากทางเดินอาหารได้เพียงร้อยละ 20 – 50 เท่านั้น^{3,9,10} รวมถึงซิลิมารินจะแปรสภาพและขับออกจากร่างกายได้อย่างรวดเร็ว ทำให้ค่าชีวประสิทธิผลของซิลิมารินที่ให้โดยการรับประทานมีค่าต่ำและทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาจำกัดไปด้วย นอกจากนี้การถูกกำจัดออกจากร่างกายอย่างรวดเร็วของซิลิมารินทำให้ต้องเพิ่มความถี่ในการให้ยา

แต่ละวัน โดยต้องให้วันละ 2 - 3 ครั้ง ซึ่งซิลิมารินเป็นยาที่ต้องใช้ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานเพื่อฟื้นฟูตับ การที่ต้องให้ยาวันละหลายครั้งเป็นเวลานานอาจเกิดปัญหาการให้ ความร่วมมือของผู้ป่วย จึงได้มีการนำระบบนำส่งยาในรูปแบบต่าง ๆ มาช่วยเพิ่มค่าชีวประสิทธิผล ควบคุมการปลดปล่อยยา รวมถึงสามารถนำส่งซิลิมารินเข้าสู่อวัยวะเป้าหมายได้มากขึ้น

กลไกการออกฤทธิ์ของซิลิมาริน

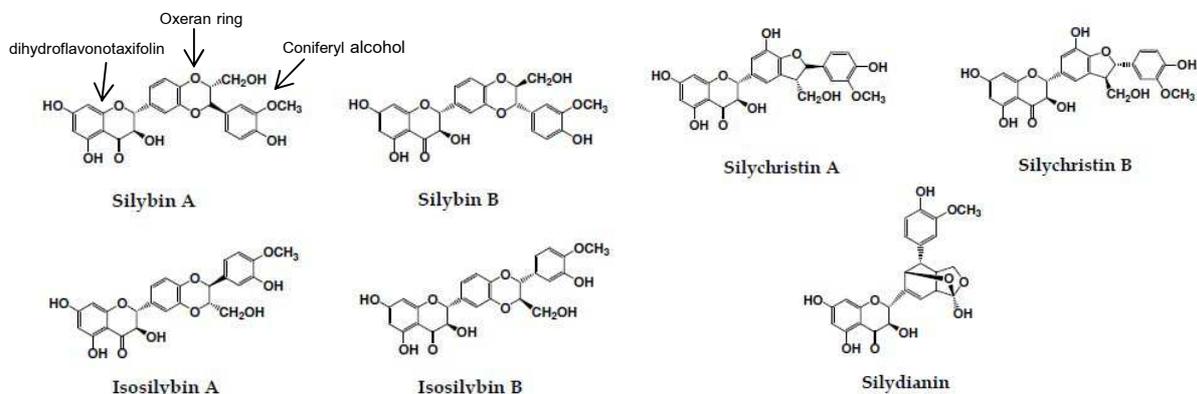
มีงานวิจัยจำนวนมากที่ได้ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของซิลิมาริน พบว่า ซิลิมารินออกฤทธิ์ผ่านหลายกลไก^{3,4,5} ได้แก่

การต้านอนุมูลอิสระ³⁻⁵

ซิลิมารินสามารถยับยั้งอนุมูลอิสระส่งผลให้การทำลายตับลดลง รวมถึงสามารถลดการเกิดกระบวนการลิพิดเพอร์ออกซิเดชัน (lipid peroxidation) และกลูตาไทโอนออกซิเดชัน (glutathione oxidation) ในตับได้

การป้องกันสารพิษเข้าสู่เซลล์^{3,5}

ซิลิมารินเพิ่มเสถียรภาพให้กับเยื่อหุ้มเซลล์และควบคุมการเข้าออกของสาร โดยซิลิมารินจะยับยั้งการจับของสารพิษกับตัวรับที่อยู่บนเยื่อหุ้มเซลล์และป้องกันสารพิษเข้าสู่เซลล์



รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของสารที่เป็นองค์ประกอบของซิลิมาริน²

การต้านการอักเสบ³⁻⁵

ซิโลมารินยับยั้งเอนไซม์ไลพอกซีจีเนส (lipoxygenase) ทำให้การสร้างลิวโคโทรอิน (leukotriene) และโพรสตาแกลนดิน (prostaglandin) ซึ่งเป็นสารที่ก่อให้เกิดการอักเสบลดลง ส่งผลให้การอักเสบที่เกิดในตับลดลง นอกจากนี้ยังสามารถยับยั้งการหลั่งสารต่าง ๆ ออกมาจากมาสต์เซลล์ (mast cell stabilizer) และยับยั้งการเคลื่อนย้ายของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (neutrophil) มายังตำแหน่งที่เกิดการอักเสบ

การต้านการเกิดพังผืดที่ตับ^{4,5}

พังผืดเกิดมาจากการสะสมของเส้นใยคอลลาเจนในตับ ซึ่งหากมีคอลลาเจนสะสมมากอาจทำให้เกิดภาวะตับแข็งได้ กระบวนการเกิดพังผืดนั้นเกิดจากเซลล์เฮพาทิกสเตลเลท (hepatic stellate cell) ในตับถูกกระตุ้นให้เปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์ไมโอไฟโบรบลาสต์ (myofibroblast) ซึ่งทำให้เกิดคอลลาเจนสะสมในตับ ซิโลมารินสามารถยับยั้งการเปลี่ยนจากเซลล์เฮพาทิก สเตลเลทไปเป็นเซลล์ไมโอไฟโบรบลาสต์ และลดการแบ่งตัวของเซลล์เฮพาทิก สเตลเลท ทำให้สามารถต้านการเกิดพังผืดที่ตับได้

การกระตุ้นการสังเคราะห์โปรตีนในตับ³⁻⁵

ซิโลมารินสามารถกระตุ้นเอนไซม์ไรโบโซมอล อาร์เอ็นเอ พอลิเมอเรส (ribosomal RNA polymerase) ทำให้เกิดการสังเคราะห์โปรตีนในตับ ซึ่งนำไปสู่กระบวนการฟื้นฟูตับที่ถูกทำลายได้

นอกเหนือจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในการปกป้องตับแล้ว ยังพบว่าซิโลมารินยังมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาอื่น ๆ อีก เช่น ลดระดับน้ำตาลและไขมันในเลือด ปกป้องหัวใจ⁶ ไต⁷ และยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็ง^{3,6,8} รวมถึงในทางเครื่องสำอางมีผลในการต้านริ้วรอยได้ จะเห็นได้ว่าซิโลมารินเป็นสารที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่หลากหลายจึงมีความน่าสนใจที่จะนำมาพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ต่าง ๆ ได้

ระบบนำส่งยา

ระบบนำส่งยาเป็นการพัฒนาสูตรตำรับหรือเครื่องมืออุปกรณ์เพื่อเพิ่มประสิทธิผลในการออกฤทธิ์ของยา ช่วยลดผลข้างเคียงและเพิ่มความปลอดภัยในการใช้ยาได้ โดยระบบนำส่งยาสามารถควบคุมอัตราเร็วในการปลดปล่อยยา ระยะเวลาในการปลดปล่อย ตำแหน่งจำเพาะที่ยาจะถูกปลดปล่อยยาและออกฤทธิ์ได้ ซึ่งกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับระบบนำส่งยานี้จะรวมถึงวิธีการในการให้ยา ลักษณะการปลดปล่อยยา และการลำเลียงยาผ่านเยื่อบุต่าง ๆ ในร่างกายเพื่อไปยังอวัยวะเป้าหมายที่ต้องการ¹¹

วัตถุประสงค์ในการนำระบบนำส่งยามาใช้กับซิโลมารินคือ เพื่อเพิ่มค่าชีวประสิทธิผล โดยการเพิ่มการละลาย เพิ่มการดูดซึมผ่านผนังลำไส้ ควบคุมการปลดปล่อยยาให้สามารถปลดปล่อยได้ในระยะเวลาที่ยาวนานขึ้น รวมถึงมีการพัฒนาระบบให้มีความจำเพาะเจาะจงกับตัวรับที่อยู่บนเยื่อหุ้มเซลล์ตับ เพื่อนำส่งยาเข้าสู่เซลล์ตับได้มากขึ้น

เทคนิคที่นำมาใช้ในการเตรียมระบบนำส่งยาของซิโลมารินนั้นมีหลายรูปแบบ^{9,12} ได้แก่

1. การเพิ่มการละลายของซิโลมารินด้วยการกระจายหรือทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับสารที่ละลายน้ำได้ดี เช่น การเตรียมในรูปแบบโซลิดดิสเพอร์ชัน (solid dispersion) กับพอลิเอทิลีนไกลคอล (PEG)⁹ การทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับเบต้าไซโคลเดกซ์ทริน^{10,13} เป็นต้น
2. การควบคุมการปลดปล่อยของตัวยานานขึ้น เช่น การเตรียมให้อยู่ในรูปแบบไฮโดรเจลแมทริกซ์⁶ ช่วยลดความถี่ในการให้ยาได้
3. การเพิ่มการดูดซึมของยาผ่านผนังลำไส้ โดยเตรียมในรูปแบบอนุภาคขนาดนาโน⁹ เช่น ลิโปโซม โพรลิโปโซม อนุภาคนาโนไขมัน นาโนอิมัลชัน ไมโครอิมัลชัน^{3,12} และไมเซลล์¹⁴ เป็นต้น และยังช่วยเพิ่มการละลายและชีวประสิทธิผลของยาได้ด้วย

4. การนำส่งสู่อวัยวะเป้าหมาย โดยการเติมหมู่ต่าง ๆ ที่สามารถจับกับตัวรับที่อยู่บนผนังเซลล์เข้าไปในระบบนำส่งยา เช่น หมู่ซิโตจี (Sito-G) ช่วยเพิ่มการนำส่งยาเข้าสู่เซลล์ได้^{15,17}

5. การลดการถูกกำจัดออกจากร่างกาย เช่น การกักเก็บด้วยซิลิมารินไว้ในอนุภาค การเติมหมู่พอลิเอทิลีนไกลคอล (polyethylene glycol) เข้าไปในระบบนำส่งยา เพื่อให้อยู่ในกระแสเลือดได้นานขึ้น เป็นต้น^{16,17}

จากตัวอย่างที่กล่าวมา จะเห็นได้ว่าระบบนำส่งยามีบทบาทในการพัฒนาตำรับซิลิมารินเป็นอย่างยิ่ง โดยสามารถลดข้อจำกัดของซิลิมาริน และช่วยให้ซิลิมารินออกฤทธิ์ได้ดียิ่งขึ้นได้ ในบทความนี้จะได้ยกตัวอย่างงานวิจัยที่นำระบบนำส่งยาในรูปแบบต่าง ๆ มาใช้ในการเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของซิลิมาริน ควบคุมการปลดปล่อยให้ออกฤทธิ์ได้นานขึ้น เพื่อลดความถี่ในการบริหารยา และเพิ่มประสิทธิภาพในการนำส่งยาไปยังเป้าหมายได้มากขึ้น

การศึกษาการเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของซิลิมารินที่ให้โดยการรักษาประธานด้วยการพัฒนาสูตรตำรับที่มีการปลดปล่อยยาเป็นระยะเวลา 3 วัน รูปแบบนาโนซิลิกาที่มีรูพรุน¹⁶

Cao และคณะได้พัฒนาระบบนำส่งซิลิมารินเพื่อควบคุมการปลดปล่อยยา โดยบรรจุตัวยาลงไปในช่องว่างภายในอนุภาคนาโนซิลิกาที่มีรูพรุน (porous silica nanoparticles, PSNs) ซึ่งมีขนาดอนุภาคเฉลี่ย 56.3 นาโนเมตร แล้วนำไปเตรียมตำรับที่สามารถปลดปล่อยยาได้นานเป็นเวลา 3 วัน โดยเริ่มจากการสังเคราะห์อนุภาคนาโนซิลิกาที่มีรูพรุนหรือช่องว่างภายในจำนวนมาก จากนั้นจึงบรรจุซิลิมารินลงไปในช่องว่างหรือรูพรุนของซิลิกา ตำรับซิลิมารินออกฤทธิ์เน้นเป็นเวลา 3 วัน ประกอบด้วยซิลิมารินที่กระจายในสารที่ละลายน้ำได้ดีด้วยวิธีโซลิดดิสเพอร์ชัน พอลิเมอร์และอนุภาคซิลิกาที่มีรูพรุนซึ่งบรรจุซิลิมารินในอัตราส่วนต่าง ๆ แล้วนำไปทดสอบการปลดปล่อยยาโดยวัดระดับยาในเลือดของสัตว์ทดลอง จากนั้นเลือกสูตร

ตำรับที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยได้ดีที่สุดมาทดสอบเทียบกับตำรับ 3 รูปแบบ ได้แก่ ผลึกภัณฑ์ที่มีในท้องตลาด ซิลิมารินที่เตรียมด้วยวิธีโซลิดดิสเพอร์ชัน และซิลิมารินที่บรรจุในอนุภาคซิลิกาที่มีรูพรุน โดยทำการวัดระดับยาในเลือดของสัตว์ทดลอง ณ เวลาต่าง ๆ เป็นเวลา 72 ชั่วโมง

ผลการทดลองพบว่าผลึกภัณฑ์ในท้องตลาดและซิลิมารินที่เตรียมด้วยวิธีโซลิดดิสเพอร์ชันปลดปล่อยยาอย่างรวดเร็วในช่วงแรก และลดลงอย่างรวดเร็วภายในเวลา 6 ชั่วโมง ในขณะที่ซิลิมารินที่บรรจุในอนุภาคซิลิกาที่มีรูพรุนมีการปลดปล่อยยาอย่างช้า ๆ และต่อเนื่องได้ถึง 72 ชั่วโมง ส่วนตำรับซิลิมารินชนิดออกฤทธิ์เน้นที่ประกอบด้วยซิลิมารินที่เตรียมด้วยวิธีโซลิดดิสเพอร์ชันผสมกับซิลิมารินที่บรรจุในอนุภาคซิลิกาที่มีรูพรุนสามารถปลดปล่อยยาได้อย่างรวดเร็วในช่วงแรก และควบคุมการปลดปล่อยตัวยาดูยาวานานถึง 72 ชั่วโมง ทำให้สามารถตรวจพบซิลิมารินในเลือดได้เป็นเวลานานถึง 3 วัน ซึ่งการเตรียมระบบนำส่งยานี้ช่วยเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของซิลิมารินและควบคุมการปลดปล่อยได้ โดยอาศัยการเพิ่มการละลายของซิลิมารินด้วยการเตรียมในรูปแบบโซลิดดิสเพอร์ชัน และการควบคุมการปลดปล่อยของตัวยาดูยาวานานโดยการละลายและปลดปล่อยตัวยาช้า ๆ ออกจากรูพรุนของซิลิกา

นอกจากนี้คณะผู้วิจัยได้ศึกษาค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ในสัตว์ทดลองที่ได้รับตำรับซิลิมารินออกฤทธิ์เน้นที่เตรียมได้ และเปรียบเทียบกับซิลิมารินที่เตรียมเป็นระบบนำส่งยารูปแบบอื่น ได้แก่ โพรลิโพโซม และระบบนำส่งยาเกิดไมโครอิมัลชันเอง (self-microemulsifying drug delivery systems, SMEDDs) พบว่าระบบนำส่งยาแบบออกฤทธิ์เน้นที่เตรียมได้สามารถเพิ่มค่าครึ่งชีวิตของซิลิมารินช่วยให้ซิลิมารินอยู่ในกระแสเลือดได้นานขึ้น และสามารถเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลได้มากกว่าระบบนำส่งยาที่เคยมีการศึกษามาก่อน

การศึกษาการบรรจุซิลิมารินในลิโปโซมเพื่อนำส่งซิลิมารินเข้าสู่เซลล์ HepG2¹⁷

Elmowafy และคณะได้เตรียมระบบนำส่งยาเข้าสู่เป้าหมายโดยบรรจุซิลิมารินเข้าไปในอนุภาคของลิโปโซมที่มีลิแกนด์ที่จำเพาะกับเซลล์ตั้งอยู่บนผิวอนุภาคเพื่อเพิ่มการนำส่งซิลิมารินเข้าสู่เซลล์ตับ ซึ่งลิแกนด์ที่ใช้ในงานวิจัยนี้คือ เบต้าซิโทสเตอรอล เบต้าดีกลูโคไซด์ β -sitosterol β -D-glucoside หรือซิโตจี (Sito-G) โมเลกุลของซิโตจีมีน้ำตาลที่สามารถจับกับตัวรับอะเซียโลไกลโคโปรตีน (asialoglycoprotein receptor, ASGPR) ที่อยู่บนผิวเซลล์ตับได้ และนำส่งยาเข้าสู่เซลล์โดยกระบวนการเอนโดไซโทซิส (endocytosis) นอกจากนี้ Elmowafy และคณะยังได้ศึกษาผลของการเติมหมู่พอลิเอทิลีนไกลคอลบนผิวของลิโปโซมเพื่อเพิ่มความคงตัว โดยเตรียมลิโปโซม 4 ชนิด คือ (1) ลิโปโซมที่ไม่มีการเติมหมู่พอลิเอทิลีนไกลคอลและซิโตจี (2) ลิโปโซมที่ไม่มีการเติมหมู่พอลิเอทิลีนไกลคอลแต่มีซิโตจี (3) ลิโปโซมที่มีการเติมหมู่พอลิเอทิลีนไกลคอลแต่ไม่มีซิโตจี และ (4) ลิโปโซมที่มีการเติมหมู่พอลิเอทิลีนไกลคอลและซิโตจี และนำมาทดสอบความคงตัวของลิโปโซมเมื่ออยู่ในสารละลายโบรินซีรัมอัลบูมิน (bovine serum albumin, BSA) เนื่องจากโปรตีน BSA จะดูดซับบนผนังของลิโปโซมได้ ซึ่งจะทำให้ลิโปโซมมีขนาดอนุภาคใหญ่ขึ้นและส่งผลให้ถูกกำจัดออกจากร่างกายได้อย่างรวดเร็ว ผลการทดสอบพบว่า ลิโปโซมที่มีการเติมพอลิเอทิลีนไกลคอลดูดซับโปรตีนได้น้อยกว่าลิโปโซมที่ไม่มีพอลิเอทิลีนไกลคอล เนื่องจากโมเลกุลของพอลิเอทิลีนไกลคอลที่อยู่บนผนังลิโปโซมขัดขวางการจับกับโมเลกุลของโปรตีน ทำให้ไม่เกิดการดูดซับของโปรตีนบนผนังลิโปโซม

การทดสอบการนำส่งซิลิมารินเข้าสู่เซลล์ตับ (HepG2) โดยเปรียบเทียบระหว่างซิลิมารินกับลิโปโซมที่เตรียมได้ทั้ง 4 ชนิด พบว่า ลิโปโซมที่มีซิโตจีเพิ่มการนำส่งซิลิมารินเข้าสู่เซลล์ตับได้สูงสุด ส่วนลิโปโซมที่มีพอลิเอทิลีนไกลคอลนำส่งซิลิมารินเข้าเซลล์ได้น้อยกว่า

ทั้งนี้เนื่องจากโมเลกุลของพอลิเอทิลีนไกลคอลขัดขวางการจับกันของซิโตจีกับตัวรับ ASGP ที่อยู่บนผิวเซลล์ อย่างไรก็ตามหากมีการเติมหมู่ซิโตจีปริมาณที่มากพอในลิโปโซมที่มีพอลิเอทิลีนไกลคอลก็จะสามารถช่วยเพิ่มการนำส่งยาเข้าสู่เซลล์ได้อย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการติดลิแกนด์ที่จำเพาะกับผิวเซลล์ในสัดส่วนที่เหมาะสมเข้ากับระบบนำส่งยาช่วยเพิ่มการนำส่งซิลิมารินเข้าสู่เซลล์เป้าหมายได้อย่างมีประสิทธิภาพ และองค์ประกอบอื่น ๆ ในตำรับมีผลต่อประสิทธิภาพในการนำส่งยาเข้าสู่เซลล์เป้าหมายได้

สรุป

การนำระบบนำส่งยามาใช้เพิ่มประสิทธิภาพและลดข้อจำกัดของซิลิมารินต้องมีการออกแบบและพัฒนาที่เหมาะสม ซึ่งระบบนำส่งซิลิมารินที่ดีควรแก้ไขปัญหากลลายน้ำที่ต่ำ การดูดซึมผ่านระบบทางเดินอาหารที่น้อยและการถูกกำจัดออกจากร่างกายอย่างรวดเร็วของยาได้ โดยจะเห็นว่าระบบนำส่งยาที่นำมาใช้มีรูปแบบที่หลากหลายและแต่ละรูปแบบมีจุดมุ่งหมายที่แตกต่างกันออกไป อย่างไรก็ตามระบบนำส่งยาดังกล่าวมีส่วนช่วยเพิ่มชีวประสิทธิผลและประสิทธิภาพในการรักษาได้

เอกสารอ้างอิง

1. Zell H. *Silybum marianum* [Internet] 2009. [cited 2016 Oct 5]. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Silybum_marianum_0003.JPG#filelinks
2. AbouZid S. "Silymarin, Natural Flavonolignans from Milk Thistle." In: Rao V., editor. *Phytochemicals - A Global Perspective of Their Role in Nutrition and Health*. Rijeka: Croatia InTech. 2012;255-72.
3. Wu W, Wang Y, Que L. Enhanced bioavailability of silymarin by self-microemulsifying drug delivery system. *Eur J Pharm Biopharm*. 2006;63:288-94.
4. Ghosh A, Ghosh T, Jain S. Silymarin-A review on the pharmacodynamics and bioavailability enhancement approaches. *J Pharm Sci Technol*. 2010;2(10):348-55.
5. Frascini F, Demartini G, Esposti D. Pharmacology of silimarin. *Clin Drug Invest*. 2002;22(1).

6. El-Sherbiny IM, Abdel-Mogib M, Dawidar AAM, Elsayed A, Smyth HDC. Biodegradable pH-responsive alginate-poly (lactic-co-glycolic acid) nano/micro hydrogel matrices for oral delivery of silymarin. *Carbohydr Polym.* 2011;83:1345-54.
7. Shahbazi F, Khavidaki SD, Khalili H, Pezeshki ML. Potential renoprotective effects of silymarin against nephrotoxic drugs: A review of literature. *J Pharm Pharm Sci.* 2012;15(1):112-23.
8. Siegel AB, Stebbing J. Milk thistle: early seeds of potential. *Lancet Oncol.* 2013;14(10):929-30.
9. Javed S, Kohli K, Ali M. Reassessing bioavailability of silymarin. *Altern Med Rev.* 2011;16(3):239-49.
10. Fenyvesi F, Petervari M, Nagy L, Keki S, Zsuga M, Bacskay I, et al. Solubility increasing experiments of silymarin with cyclodextrins. *Arad Medical J.* 2011;15(2):13-7.
11. Jain KK. Drug delivery systems – An overview. In: Jain KK, editors. *Drug delivery systems*. NJ: Humana Press; 2008.1-50.
12. Liu L, Pang X, Zhang W, Wang S. Formulation design and in vitro evaluation of silymarin-loaded self microemulsifying drug delivery systems. *Asian J Pharm Sci.* 2007;2(4):150-60.
13. Ghosh A, Biswas S, Ghosh T. Preparation and evaluation of silymarin β -cyclodextrin molecular inclusion complexes. *J Young Pharm.* 2011;3:205-10.
14. Sui W, Yin C, Kong X. Micellarsolubilization and *in vitro* release of silymarin in the self-aggregates of an amphiphilic derivative of chitosan. *Macromol Symp.* 2010;297:147-53.
15. Chaudhary S, Garg T, Murthy RSR, Rath G, Goyal AK. Development, optimization and evaluation of long chain nanolipid carrier for hepatic delivery of silymarin through lymphatic transport pathway. *Int. J Pharm.* 2015;485:108-21.
16. Cao X, Fu M, Wang L, Liu H, Deng W, Qu R, et al. Oral bioavailability of silymarin formulated as a novel 3-day delivery system based on porous silica nanoparticles. *Acta Biomater* 2012;8:2104-12.
17. Elmowafy M, Viitala T, Ibrahim HM, Abu-Elyazid SK, Samy A, Kassem A, et al. Silymarin loaded liposomes for hepatic targeting: in vitro evaluation and HepG2 drug uptake. *Eur J Pharm Sci.* 2013;50:161-71.