



พอลิเมอร์ที่ไม่เซลล์สำหรับนำส่งยาสู่เนื้อเยื่อเป้าหมาย

จิรทัศน์ กันโสม, ปราณิต โอปนะโสภิต*

ภาควิชาเทคโนโลยีสารสนเทศ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

* ติดต่อผู้พิมพ์: opanasopit p@su.ac.th

บทคัดย่อ

ปัจจุบันการรักษาจะเร่งด้วยการใช้ยาเคมีบำบัดยังพบปัญหาต่าง ๆ เช่น ยาเคมีบำบัดไม่สามารถทำลายเซลล์มะเร็งอย่างจำเพาะแต่ทำลายเซลล์ปกติของร่างกายได้ และเกิดปัญหาการต่อต้านด้วย พอลิเมอร์ไมเซลล์เป็นระบบห่อหุ้มนำส่งยา ที่มีขนาดอนุภาคเล็กในระดับนาโนเมตรรูปแบบหนึ่งที่น่าสนใจในการนำส่งยาเคมีบำบัด เนื่องจากมีลักษณะเฉพาะ เช่น สามารถเพิ่มการละลายน้ำของยาเคมีบำบัด มีขนาดอนุภาคเล็กในระดับนาโนเมตร ลดการเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาเคมีบำบัด หลีกเลี่ยงการถูกทำลายจากระบบภูมิคุ้มกันร่างกายได้ มีเสถียรภาพดีในกระแสเลือดและสามารถรักษาระดับยาในกระแสเลือดได้นาน รวมถึงใช้นำส่งยาให้ไปสะสมในเนื้องอกที่ต้องการได้ การนำส่งยาเคมีบำบัดไปยังเนื้องอกอาศัยกลไกหลัก 2 กลไก กลไกแรกคือ การนำส่งยาสู่เนื้องอกเป้าหมายได้เอง โดยอาศัยสมบัติการซึมผ่านของสารไปสู่เนื้องอกและคงอยู่ได้นาน เรียกหลักการนี้ว่า enhanced permeability and retention (EPR) effect ส่วนกลไกที่สองคือ การนำส่งยาสู่เนื้องอกเป้าหมายอย่างจำเพาะ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มการนำส่งยาสู่เนื้องอกโดยอาศัยการจับกันด้วยอันตรกิริยาทางชีวภาพที่จำเพาะระหว่างลิแกนด์ที่อยู่บนผิวอนุภาคไมเซลล์กับตัวรับบนเซลล์มะเร็งเป้าหมาย ลิแกนด์ที่นำมาใช้ได้แก่ แอนติบอดี กรดโฟลิก ทรานสเฟอร์ริน นอกจากนี้ยังมีการประยุกต์ใช้ตัวกระตุ้น เช่น พีเอช และอุณหภูมิช่วยนำส่งยาสู่เนื้องอกให้มีประสิทธิภาพ ในบทความปริทัศน์นี้ได้รวบรวมเนื้อหาที่เกี่ยวข้องกับความหมายของพอลิเมอร์ไมเซลล์ พอลิเมอร์ที่นำมาใช้เตรียม การเกิดเป็นพอลิเมอร์ไมเซลล์ การปลดปล่อยยา และการใช้พอลิเมอร์ไมเซลล์ในการนำส่งยาเคมีบำบัดไปยังเนื้องอกโดยอาศัยกลไกการนำส่งยาสู่เนื้องอกเป้าหมายได้เอง และการนำส่งยาสู่เนื้องอกเป้าหมายอย่างจำเพาะ

คำสำคัญ: พอลิเมอริกโมเชลล์, การนำส่งยาสู่เนื้ออกเป้าหมายได้เอง, การนำส่งยาสู่เนื้ออกเป้าหมายอย่างจำเพาะ

POLYMERIC MICELLES FOR TUMOR TARGETING

Teeratas Kansom, Praneet Opanasopit*

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

* Corresponding author: opanasopit_p@su.ac.th

ABSTRACT

Current chemotherapy for cancer encounters several problems such as non-selectivity of cancer cells, toxicity to healthy cells and multidrug resistance (MDR). Polymeric micelles (PMs) are selected as anticancer drug nanocarriers due to predominant characteristics such as being able to enhance the aqueous solubility of hydrophobic anticancer drugs, reduce the particle size of nanoscales, reduce the toxic side effects of chemotherapy, reduce the recognition of PMs by reticuloendothelial systems (RES), their stability in plasma, prolonged blood circulation, and eventually, accumulation in the required tumor sites. Furthermore, PMs can reach tumor sites using two mechanisms - both passive and active. For passive tumor targeting, PMs are delivered to solid tumor through the enhanced permeability and retention (EPR) effect while active tumor targeting aims to increase anticancer drug delivery to the targeted sites utilizing biologically specific interaction by coupling specific ligands on the micelle surfaces. Various ligands have been conjugated with PMs such as antibodies, folic acids, transferrins, etc. Moreover, the application of stimuli such as pH and temperature facilitate delivery of PMs to tumor sites. This review article summarizes available information related to definition of PMs, polymer used, formation of PMs, drug release from PMs and anticancer drug-loaded PMs for tumor targeting via passive and active mechanisms

Keywords: polymeric micelles, passive tumor targeting, active tumor targeting

Received: 13 June 2017; Revised: 28 December 2017; Accepted: 4 January 2018

บทนำ

โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตในอันดับต้นของประชากรทั่วโลก ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาส່วนใหญ่มักเสียชีวิตและหากรอดชีวิตก็สามารถกลับมาเป็นซ้ำได้¹ วิธีการมาตรฐานที่ใช้รักษามะเร็งได้แก่ การผ่าตัด (surgery) การให้ยาเคมีบำบัด (chemotherapy) และการฉายรังสี (radiation) แม้ว่าการรักษาโดยให้ยาเคมีบำบัดเป็นวิธีที่ใช้อย่างแพร่หลาย แต่ยังมีปัญหาหลักคือ ยาไม่สามารถเลือกทำลายเซลล์มะเร็งแบบจำเพาะได้จึงเกิดการทำลายทั้งเซลล์มะเร็งและเซลล์ปกติที่มีการเจริญเติบโตเร็ว เช่น เซลล์ไขกระดูก (bone marrow) และเซลล์เยื่อทางเดินอาหาร (gastrointestinal tract) ก่อให้เกิดอาการข้างเคียงต่าง ๆ และทำให้ยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่มีช่วงระดับการรักษาที่แคบ (narrow therapeutic index) อีกทั้งยังพบปัญหาการดื้อยาของเซลล์มะเร็งหลายชนิดจึงต้องเพิ่มขนาดยาในการรักษา ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่เพิ่มขึ้นตามไปด้วย ดังนั้นการใช้ยาเคมีบำบัดที่เหมาะสมคือใช้ปริมาณที่น้อยที่สุดเพียงพอต่อการรักษา เพื่อลดการเกิดอาการข้างเคียงและยาที่ผู้ป่วยได้รับควรออกฤทธิ์จำเพาะต่ออวัยวะเป้าหมาย² ปัจจุบันได้มีการออกแบบพัฒนาระบบนำส่งยาที่มีขนาดอนุภาคระดับนาโนเมตร เรียกว่า นาโนแครีเออร์ (nanocarriers, NCs) หรือ ตัวพายารูปแบบคอลลอยด์ (colloidal drug carriers) ได้แก่ ตัวพาที่เตรียมจาก พอลิเมอร์ (polymer-based nanocarriers) เช่น โพรดรัก (prodrugs) พอลิเมอร์ไมเซลล์ (polymeric micelles, PMs) และพอลิเมอร์นาโนพาร์ทิเคิล (polymeric nanoparticles) ตัวพาที่เตรียมจากลิพิด (lipid-based nanocarriers) เช่น ลิพิดนาโนพาร์ทิเคิล (lipid nanoparticles) และ ลิโพโซม (liposomes)³

มีข้อมูลทางวิทยาศาสตร์พิสูจน์ให้เห็นชัดเจนว่า พอลิเมอร์ไมเซลล์สามารถเพิ่มการนำส่งยาไปยังอวัยวะเป้าหมาย (site-specific delivery) และสามารถลดปริมาณยาไปสู่บริเวณอื่น ๆ ที่ไม่ต้องการได้

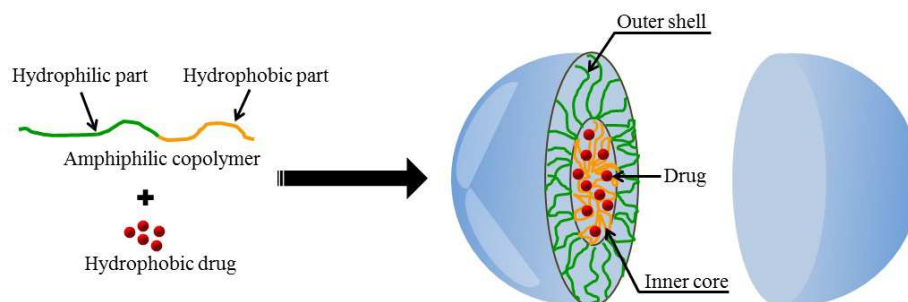
ทั้งนี้พอลิเมอร์ไมเซลล์เป็นระบบนำส่งยาที่ค้นพบในช่วงต้นปี ค.ศ. 1990 โดยกลุ่มนักวิจัยชาวญี่ปุ่น Kataoka ด้วยการพัฒนาระบบไมเซลล์ doxorubicin-conjugated block copolymer นอกจากนี้ยังสามารถพัฒนาให้พอลิเมอร์ไมเซลล์ออกฤทธิ์จำเพาะมากขึ้นโดยเลือกใช้พอลิเมอร์ที่มีสมบัติต่าง ๆ อย่างเหมาะสม หรือนำพอลิเมอร์มาควบคุมกับลิแกนด์ที่จำเพาะกับอวัยวะเป้าหมายที่ต้องการ ปัจจุบันระบบพอลิเมอร์ไมเซลล์ของยาเคมีบำบัดหลายตัวกำลังอยู่ในขั้นตอนการศึกษาวิจัยประสิทธิภาพยาในทางคลินิก^{2,4}

ความหมายและโครงสร้างของพอลิเมอร์ไมเซลล์

พอลิเมอร์ไมเซลล์เป็นระบบนำส่งยาที่เป็นอนุภาคประกอบด้วยโครงสร้างสองส่วนดังรูปที่ 1 คือ แกนชั้นใน (inner core) จัดเป็นส่วนที่ไม่ชอบน้ำหรือไม่มีขั้ว (hydrophobic) ซึ่งจะกักเก็บยาที่ละลายในน้ำได้น้อย (poorly water-soluble drug) สามารถช่วยเพิ่มการละลายของยา ส่วนผิวชั้นนอก (outer shell หรือ corona) จัดเป็นส่วนที่ชอบน้ำหรือมีขั้ว (hydrophilic) ซึ่งช่วยปกป้องไม่ให้ยาถูกทำลายได้ง่ายจากสิ่งแวดล้อมภายนอก และหลีกเลี่ยงการถูกกำจัด (capture) หรือจับกลืนกิน (opsonization) โดยระบบภูมิคุ้มกัน reticuloendothelial system (RES) ในร่างกาย ทำให้อยู่ในกระแสเลือดได้นาน พอลิเมอร์ที่นำมาใช้เตรียมพอลิเมอร์ไมเซลล์จะมีโครงสร้างแบบแอมฟิฟิลิก (amphiphilic) ทั้งชนิดบล็อกโคพอลิเมอร์ (block copolymer) หรือกราฟท์โคพอลิเมอร์ (graft copolymer) โครงสร้างของพอลิเมอร์ประกอบด้วยสองส่วน คือ ส่วนแกนด้านในที่ไม่ชอบน้ำหรือไม่มีขั้ว (hydrophobic core) และส่วนเปลือกนอกที่ชอบน้ำหรือมีขั้ว (hydrophilic surface)^{2,5}

พอลิเมอร์ที่ใช้เตรียมพอลิเมอร์ไมเซลล์

พอลิเมอร์ที่ใช้เตรียมพอลิเมอร์ไมเซลล์ควรมีคุณสมบัติที่ดี ได้แก่ สามารถย่อยสลายได้ทางชีวภาพ



รูปที่ 1 โครงสร้างของพอลิเมอร์ไมเซลล์⁶

(biodegradable) เข้ากับเนื้อเยื่อของร่างกาย (biocompatibility) ไม่เป็นพิษ (non-toxic) และสามารถกำจัดออกจากร่างกายได้ ปัจจุบันนิยมเตรียมพอลิเมอร์ไมเซลล์จากบล็อกโคพอลิเมอร์ (di-, tri-, tetra-block copolymer) หรือกราฟท์โคพอลิเมอร์ ซึ่งพอลิเมอร์แต่ละชนิดที่ใช้เตรียมทำให้ได้พอลิเมอร์ไมเซลล์ที่มีสมบัติแตกต่างกันไปทั้งการปลดปล่อยยา และระยะเวลาที่ยาอยู่ในกระแสเลือด^{5,6}

ผิวชั้นนอกของพอลิเมอร์ไมเซลล์สามารถเตรียมได้จากพอลิเมอร์ที่มีขั้วหรือชอบน้ำ ตัวอย่างพอลิเมอร์ที่ใช้ในกลุ่ม polyethers เช่น polyethylene glycol (PEG), polyethylene oxide (PEO) พอลิเมอร์อื่น ๆ เช่น polyacryloylmorpholine, polytrimethylene carbonate, polyvinylpyrrolidone (PVP), poly(N-isopropylacrylamide) (pNIPAAm) ไคโตซาน เป็นต้น หรืออาจใช้พอลิเมอร์ผสมเช่น PEO-poly(L-aspartate) ซึ่งมีประจุลบของหมู่คาร์บอกซิลจึงนำมาควบคุมกับตัวยาได้ด้วยลักษณะผิวชั้นนอกที่ชอบน้ำทำให้พอลิเมอร์ไมเซลล์สามารถหลีกเลี่ยงการถูกจำกัดโดยระบบ RES ในร่างกาย (stealth property) ทำให้คงอยู่ในกระแสเลือดยาวนานขึ้น ส่วนแกนชั้นในสามารถเตรียมได้จากพอลิเมอร์ที่ไม่มีขั้วหรือไม่ชอบน้ำ ตัวอย่างพอลิเมอร์ที่ใช้ ได้แก่ poly(L-amino acid) เช่น poly(L-histidine), poly(L-aspartate) และ poly(L-glutamate) หรือใช้ polyesters เช่น poly(glycolic acid), poly(L-lactide)

(PLA), poly(lactide-co-glycolic acid) (PLGA), poly(ϵ -caprolactone) (PCL), poly(β -aminoesters) เป็นต้น หรืออาจใช้ polyethers เช่น polypropylene oxide (PPO) นอกจากนี้ยังมีการประยุกต์ใช้ลิพิดมาเป็นส่วนแกนชั้นใน เช่น dioleoyl (phosphatidyl ethanolamine) (DOPE), distearoyl(phosphatidyl ethanolamine) (DSPE) เป็นต้น^{2,4}

สำหรับ Pluronic[®] หรือที่เรียกว่า poloxamer ซึ่งมีโครงสร้างเป็น PEO-block-PPO-block-PEO จัดเป็นพอลิเมอร์ ชนิด triblock copolymer ที่ไม่มีประจุ มีส่วนที่ไม่มีขั้วคือ PPO และส่วนที่มีขั้วคือ PEO มีลักษณะพิเศษคือ สามารถยับยั้งการทำงานของ P-glycoprotein efflux pump (P-gp) ซึ่งเป็นกลไกหนึ่งของการดื้อยาในเซลล์มะเร็ง โดยพอลิเมอร์นี้จะทำให้ระดับ ATP ในเซลล์มะเร็งลดลง ส่งผลให้ P-gp ไม่สามารถขนส่งยาออกนอกเซลล์เป้าหมายได้ ในปัจจุบันนี้มีการพัฒนาพอลิเมอร์สำหรับเตรียมพอลิเมอร์ไมเซลล์ให้มีคุณสมบัติเหมาะสม ซึ่งจากงานวิจัยส่วนใหญ่นิยมเชื่อมต่อสายพอลิเมอร์ด้วย PEG ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่ไม่มีประจุ สามารถเพิ่มความชอบน้ำที่พื้นผิวของไมเซลล์ได้ เป็นผลให้หลีกเลี่ยงการถูกจับกินด้วยระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย และยังลดการจับกับโปรตีนในเลือด จึงทำให้ไมเซลล์อยู่ในกระแสเลือดได้นานขึ้น นอกจากนี้ยังมีการเชื่อมต่อหมู่ทางเคมีที่ไวต่อตัวกระตุ้นกับสายพอลิเมอร์ ทำให้สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาเคมีบำบัดได้เฉพาะบริเวณเนื้องอกมะเร็งที่ต้องการ⁴

การเกิดพอลิเมอร์ไมเซลล์

ประกอบด้วย 2 ขั้นตอน ดังนี้

1. การสังเคราะห์แอมฟิฟิลิกโคพอลิเมอร์ที่ต้องการ
สามารถสังเคราะห์ให้เป็นบล็อกโคพอลิเมอร์ทั้งชนิด diblock (A-B) และ triblock (A-B-A หรือ A-B-C) โดยการนำส่วนของพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำและไม่ชอบน้ำมาเชื่อมต่อกัน หรือ การสังเคราะห์กราฟท์โคพอลิเมอร์โดยนำส่วนของพอลิเมอร์ที่ไม่ชอบน้ำมาเชื่อมต่อเป็นกิ่งก้านบนสายพอลิเมอร์หลักที่ชอบน้ำ นอกจากนี้ อาจมีการเติมหมู่ทางเคมีต่าง ๆ ที่มีความไวต่อการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ เช่น ไวต่ออุณหภูมิ (thermo-sensitive) หรือ ไวต่อพีเอช (pH-sensitive) หรือเติมหมู่ที่ไวต่อตัวรับ (receptor-sensitive) โดยต่อหมู่พิเศษเข้ากับส่วนปลายของพอลิเมอร์ชั้นนอก ทั้งนี้วิธีการสังเคราะห์ต่าง ๆ อาจมีหลายขั้นตอน เช่น ring-opening polymerization, free-radical polymerization, step condensation, modified nanoprecipitation method และ solvent polymerization เป็นต้น²

2. การเตรียมพอลิเมอร์ไมเซลล์

พอลิเมอร์ที่สังเคราะห์ขึ้นมาสามารถเตรียมเป็นพอลิเมอร์ไมเซลล์ในตัวกลางที่มีขั้วเช่น น้ำ เมื่อพอลิเมอร์ที่ใช้มีความเข้มข้นถึงค่าความเข้มข้นวิกฤต (critical micelle concentration, CMC) คล้ายกับการเกิดไมเซลล์ของสารลดแรงตึงผิว (surfactant micelles) กล่าวคือ ปริมาณพอลิเมอร์ที่น้อยกว่าค่า CMC พอลิเมอร์จะจัดเรียงตัวที่รอยต่อระหว่างน้ำกับอากาศและเมื่อเพิ่มความเข้มข้นจนถึงค่า CMC ที่รอยต่อนี้จะอึดตัวไปด้วยมอนอเมอร์ (monomers) ทำให้เกิดการจัดเรียงตัวใหม่เป็นอนุภาคทรงกลมในตัวกลางที่เป็นน้ำ โดยหันโมเลกุลด้านที่ไม่มีขั้วไว้ภายในแล้วหันด้านที่มีขั้วออกสู่ภายนอกจนก่อตัวเป็นไมเซลล์ การจัดเรียงตัวของพอลิเมอร์นี้สามารถเกิดขึ้นได้เอง (self-assembly) โครงสร้างภายในของพอลิเมอร์ไมเซลล์มีลักษณะแข็งและไม่ยืดหยุ่น (rigid inner core) จึงทำให้เป็นระบบที่คงตัวดีต่อการเจือจางในกระแสเลือด

ได้ ซึ่งแตกต่างจากไมเซลล์ของสารลดแรงตึงผิว โดยทั่วไปพอลิเมอร์ไมเซลล์มีค่า CMC ประมาณ 10^{-6} M ซึ่งต่ำกว่าค่า CMC ของสารลดแรงตึงผิวโมเลกุลต่ำประมาณ 1,000 เท่า (10^{-3} - 10^{-4} M) ทั้งนี้ค่า CMC ขึ้นอยู่กับสัดส่วนระหว่างส่วนที่มีขั้วกับส่วนที่ไม่มีขั้วของสายพอลิเมอร์สมบัติทางเคมี และน้ำหนักโมเลกุลของพอลิเมอร์ด้วย ตัวอย่างเช่น เมื่อเพิ่มความยาวของส่วนที่มีขั้ว (เปลือกชั้นนอก) จะทำให้ค่า CMC เพิ่มขึ้น แต่เมื่อเพิ่มความยาวของส่วนที่ไม่มีขั้ว (แกนชั้นใน) จะทำให้ค่า CMC ลดลง อีกทั้งยังเพิ่มขนาดของไมเซลล์และเพิ่มการกักเก็บยาได้ด้วย จึงทำให้นักวิจัยสนใจปรับเปลี่ยนความยาวของสายพอลิเมอร์ส่วนที่ไม่มีขั้ว^{4,5}

สำหรับวิธีการบรรจุยา (drug incorporation) ในพอลิเมอร์ไมเซลล์ แบ่งได้ 3 วิธี ได้แก่ วิธีควบคู่ทางเคมี (chemical conjugation) อาศัยการสร้างพันธะทางเคมีระหว่างยากับส่วนที่ไม่มีขั้วของพอลิเมอร์ซึ่งส่วนใหญ่เป็นพันธะโควาเลนต์ (covalent bond) วิธีอันตรกิริยาระหว่างประจุ (electrostatic interaction) อาศัยการจับกันระหว่างยากับสายพอลิเมอร์ด้วยแรงดึงดูดของประจุไฟฟ้าที่ตรงกันข้าม และวิธีทางกายภาพ (physical entrapment) ในที่นี้ขอกล่าวรายละเอียดของวิธีบรรจุยาทางกายภาพเนื่องจากเป็นวิธีที่นิยมใช้เตรียมมากที่สุดและเตรียมได้ง่าย มีหลายวิธี^{5,7} ดังนี้

(1) วิธีแยกสารผ่านเยื่อ (dialysis method) เตรียมโดยละลายยาและพอลิเมอร์ในตัวทำละลายอินทรีย์ที่เข้ากับน้ำได้ เช่น dimethylsulfoxide (DMSO), dimethylformamide (DMF) จากนั้นนำสารละลายนี้ไปบรรจุใส่ถุงแยกสารผ่านเยื่อ (dialysis bag) แล้วนำไปแช่ในน้ำที่ไหลเวียนตลอดเวลาเป็นเวลา 1 - 2 วันเพื่อแยกเอาตัวทำละลายอินทรีย์ออกไปจนเกิดเป็นพอลิเมอร์ไมเซลล์

(2) วิธีอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (oil-in-water emulsion method) เตรียมโดยละลายยาและพอลิเมอร์ในตัวทำละลายอินทรีย์ที่ไม่เข้ากับน้ำและระเหยได้ง่าย เช่น dichloromethane (DCM), chloroform,

acetone, tetrahydrofuran (THF) เป็นต้น จากนั้นค่อย ๆ หยดสารละลายลงในน้ำที่ปั่นวนตลอดเวลาจนเกิดเป็นอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ ระหว่างการปั่นนี้ทำให้ตัวทำละลายอินทรีย์ระเหยออกไปเกิดการจัดเรียงตัวใหม่ของพอลิเมอร์เกิดเป็นพอลิเมอร์ไมเซลล์

(3) วิธีการระเหยแห้ง (evaporation method) เตรียมโดยละลายยาและพอลิเมอร์ในตัวทำละลายอินทรีย์ที่ระเหยได้ง่าย เช่น DMF, acetone เป็นต้น จากนั้นนำสารละลายนี้ไประเหยแห้งภายใต้แก็สไนโตรเจน หรือใช้เครื่องกลั่นระเหยสารแบบหมุน จนเกิดเป็นฟิล์มบาง (polymeric thin film) เคลือบที่ผืนกระจก จากนั้นเติมน้ำลงไปให้ฟิล์มเปื่อยและใช้คลื่นเสียง (sonication) เพื่อให้พอลิเมอร์จัดเรียงตัวเป็นพอลิเมอร์ไมเซลล์รวมถึงช่วยลดขนาดอนุภาคด้วย

(4) วิธีโซลิดดิสเพอร์ชัน (solid dispersion method) เตรียมโดยละลายยาและพอลิเมอร์ในตัวทำละลายอินทรีย์ จากนั้นนำไประเหยไล่ตัวทำละลายอินทรีย์ออกไป จนได้เป็นพอลิเมอร์ผสมชนิดของแข็ง (solid polymer matrix) แล้วเติมน้ำลงไปพร้อมกับให้ความร้อนจะเกิดเป็นพอลิเมอร์ไมเซลล์

(5) วิธีการทำให้แห้งแบบเยือกแข็ง (freeze drying หรือ lyophilization method) เตรียมโดยละลายยาและพอลิเมอร์ในตัวทำละลายผสม water/tert-butanol (TBA) ซึ่งเป็นตัวทำละลายที่มีความดันไอสูงช่วยเร่งอัตราการระเหยได้ จากนั้นนำไปแช่แข็งแล้วทำให้แห้งด้วยเครื่องทำให้แห้งแบบเยือกแข็งจนได้เป็นผงแห้งของสารผสมระหว่างยากับพอลิเมอร์ เมื่อเติมน้ำลงไปผสมกับผงแห้งนี้จะเกิดเป็นพอลิเมอร์ไมเซลล์

พอลิเมอร์ไมเซลล์ที่เตรียมได้นั้น พบว่าโมเลกุลยาจะถูกกักเก็บภายในแกนชั้นในของพอลิเมอร์ด้วยแรงยึดเหนี่ยวที่เรียกว่า cohesive interaction ซึ่งอาจจะเป็นแรงชนิด electrostatic force, π - π interaction, hydrogen bond, van der Waals bond โดยส่วนใหญ่จะเป็นแรงชนิด hydrophobic bond ดังนั้นแรงยึด

เหนี่ยวเหล่านี้จึงเป็นตัวกำหนดประสิทธิภาพการกักเก็บยาของพอลิเมอร์ไมเซลล์^{4,5}

การปลดปล่อยยาของพอลิเมอร์ไมเซลล์

การปลดปล่อยยาออกจากพอลิเมอร์ไมเซลล์ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น วิธีการบรรจุยา ชนิดพอลิเมอร์ที่ใช้โดยเฉพาะส่วนของแกนชั้นในที่ไม่มีขั้ว สัมประสิทธิ์การกระจายตัวของยา ปริมาณยาที่บรรจุ สำหรับวิธีควบคุมทางเคมี การปลดปล่อยยาเกิดผ่านกลไกการสลายตัว (bulk degradation) หรือการกร่อนของผิว (surface erosion) ของพอลิเมอร์ด้วยปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส ขณะที่วิธีการทางกายภาพ อาศัยกลไกการแพร่ (diffusion) เป็นหลัก² นอกจากนี้การใช้สารเชื่อมโยงข้าม (cross-linker) ระหว่างพอลิเมอร์กับยา มีผลต่อการปลดปล่อยยาด้วย จากงานวิจัยของ Der และคณะ⁸ โดยศึกษาการปลดปล่อยยาเคมีบำบัด doxorubicin จากพอลิเมอร์ไมเซลล์ที่เตรียมโดยมีกับไม่มีสารเชื่อมโยงข้ามเจนนิพิน (genipin) พบว่าไมเซลล์ที่มีเจนนิพิน สามารถปลดปล่อยยาได้ยาวนานกว่า และยังพบว่าสถานะของแกนชั้นในมีผลต่อการปลดปล่อยยา หากแกนชั้นในมีลักษณะแข็ง (rigid) จะปลดปล่อยยาได้ช้า แต่ถ้าหากแกนชั้นในมีลักษณะเหลว (liquid) จะปลดปล่อยยาได้เร็ว

ข้อดีและข้อจำกัดของระบบนำส่งยาพอลิเมอร์ไมเซลล์

พอลิเมอร์ไมเซลล์ได้รับความสนใจในการวิจัยเพื่อใช้เป็นระบบนำส่งสารหลายชนิด ทั้งยาที่ละลายน้ำได้น้อย ยีน และสารสี เนื่องจากมีข้อดีและลักษณะเฉพาะหลายประการ โดยมีรูปร่างเป็นทรงกลม มีขนาดอนุภาคเล็กอยู่ในระดับนาโนเมตร (20 - 200 nm) ทำให้ง่ายต่อการกระบวนการกรองปราศจากเชื้อ เสื่อมสลายได้เองทางชีวภาพ สามารถเข้ากันได้กับร่างกาย มีประสิทธิภาพการบรรจุยาสูง (high loading capacity) ส่วนใหญ่จะออกแบบพอลิเมอร์ไมเซลล์ให้อยู่ในรูปยาฉีด โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำทำให้รักษาระดับยาให้อยู่ในกระแสเลือดได้นาน สามารถออกแบบให้อยู่ในรูปยารับประทานได้ด้วย นอกจากนี้ยัง

สามารถเพิ่มประสิทธิภาพด้านเซลล์มะเร็ง และควบคุมการปลดปล่อยยาเฉพาะบริเวณเนื้องอกมะเร็ง เมื่อเปรียบเทียบกับระหว่างโครงสร้างของพอลิเมอร์ไมเซลล์กับลิพโซมจะพบว่า ไมเซลล์มีพื้นที่ภายในโครงสร้างที่มากกว่าลิพโซม จึงสามารถบรรจุยาได้มากกว่า รวมถึงมีความคงตัวดีและควบคุมให้ปลดปล่อยยาคงอยู่ในกระแสเลือดได้นานกว่าด้วย ถึงแม้ว่าพอลิเมอร์ไมเซลล์จะมีข้อดีหลายประการ แต่ยังคงพบข้อจำกัด เช่น ความคงตัวของไมเซลล์ในกระแสเลือดที่ต่ำทำให้โครงสร้างไมเซลล์แตกและเกิดการปลดปล่อยยาก่อนไปสู่เนื้องอกเป้าหมายส่งผลให้ประสิทธิภาพการรักษาลดลง และความสามารถในการแทรกซึมของไมเซลล์เข้าไปสู่เนื้องอกที่ไม่แน่นอน เป็นเหตุผลให้ระบบพอลิเมอร์ไมเซลล์สำหรับนำส่งยาสู่เนื้องอกเป้าหมาย ส่วนใหญ่ยังคงอยู่ในขั้นตอนการศึกษาวิจัยในทางคลินิก^{4,9} มีพอลิเมอร์ไมเซลล์สำหรับรักษามะเร็งเพียงผลิตภัณฑ์เดียวเท่านั้นที่มีจำหน่ายในท้องตลาดใช้ชื่อการค้าว่า “Genexol®-PM” เป็นตำรับยาเคมีบำบัด paclitaxel ซึ่งมีปัญหาการละลายน้ำน้อย ถูกบรรจุอยู่ในแอมฟิฟิลิกโคพอลิเมอร์ monomethoxy-PEG-b-poly(D,L-lactide) (MPEG-PDLLA) ที่เตรียมด้วยวิธีโซลิดิตสเฟอรอสัน โดยมีขนาดอนุภาคไมเซลล์ประมาณ 50 นาโนเมตรและประสิทธิภาพการบรรจุยาประมาณ 16% ดังนั้นระบบนำส่งนี้จึงสามารถเพิ่มการละลายน้ำของ paclitaxel ได้ ตำรับนี้อยู่ในรูปแบบยาฉีดได้รับการรับรองสำหรับรักษามะเร็งเต้านม, มะเร็งปอด และมะเร็งรังไข่ จากผลการศึกษาทางคลินิกเปรียบเทียบระหว่าง Genexol®-PM กับ Taxol® (ตำรับ paclitaxel รูปแบบยาฉีดที่เพิ่มการละลายยาด้วยสารลดแรงตึงผิวชื่อ Cremophore® EL) พบว่า Genexol®-PM มีประสิทธิภาพการรักษามะเร็งที่ดีกว่า ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาได้ดี และยังลดการเกิดอาการข้างเคียงจากยาได้ด้วย^{6,9}

พอลิเมอร์ไมเซลล์กับการนำส่งยาสู่มะเร็ง

ยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่จัดเป็นโมเลกุลที่ไม่มีขั้วและพบปัญหาการละลายน้ำน้อย ทำให้การดูดซึมยาดำและ

ค่าชีวประสิทธิผลต่ำ อีกทั้งยาอาจตกตะกอนในหลอดเลือดจึงอาจไปอุดตันหลอดเลือดได้ จึงมีการประยุกต์ใช้พอลิเมอร์ไมเซลล์สำหรับนำส่งยาเคมีบำบัดเพื่อเพิ่มการละลายยา รวมถึงเพิ่มการนำส่งยาเคมีบำบัดไปยังเนื้องอกมะเร็ง และลดการกระจายยาไปยังเนื้อเยื่ออื่นที่ไม่ต้องการโดยทั่วไปเมื่อพอลิเมอร์ไมเซลล์กระจายไปยังเซลล์เป้าหมายแล้วจะถูกนำเข้าเซลล์โดยอาศัยกลไก fluid-state endocytosis เป็นหลักสำหรับกลไกการนำส่งยาเคมีบำบัดไปยังมะเร็งเป้าหมายของพอลิเมอร์ไมเซลล์แบ่งเป็น 2 กลไกหลัก^{3,4} ดังนี้

1. การนำส่งยาสู่มะเร็งเป้าหมายได้เอง (passive tumor targeting)

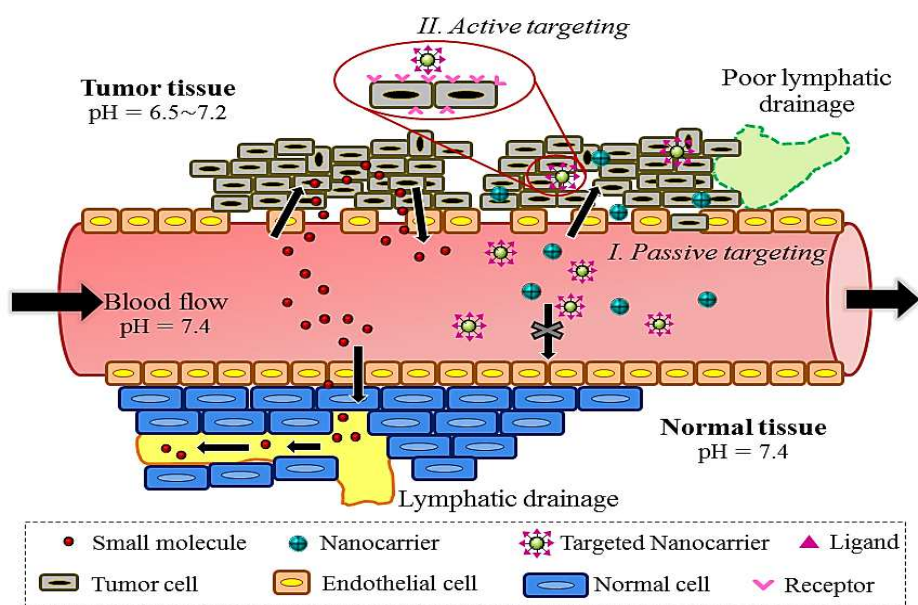
การนำส่งยาสู่มะเร็งเป้าหมายได้เองอาศัยหลักการที่เรียกว่า enhanced permeability and retention (EPR) effect ดังรูปที่ 2 ทั้งนี้โดยทั่วไปเนื้องอกมะเร็ง (solid tumors) จะมีลักษณะพยาธิวิทยาเฉพาะตัวคือ มีการสร้างหลอดเลือดใหม่ (neovascularization) ที่มากกว่าปกติ เพื่อขนส่งออกซิเจนและสารอาหารที่จำเป็นมายังเซลล์มะเร็งโดยหลอดเลือดที่สร้างมาใหม่มีลักษณะไม่สมบูรณ์ เซลล์บุผนังหลอดเลือดแต่ละเซลล์เชื่อมต่อกันแบบหลวมและไม่เป็นระเบียบเกิดเป็นรูรั่ว (leaky capillaries) หรือช่องเปิดระหว่างเซลล์ (intercellular openings) ทำให้สารต่าง ๆ แทรกผ่านออกมาได้ง่าย และรอบบริเวณเนื้องอกมะเร็งมีระบบน้ำเหลืองที่ไม่สมบูรณ์โดยมีอัตราการไหลเวียนของน้ำเหลืองที่น้อยกว่าเนื้อเยื่อปกติ จึงมีประสิทธิภาพการกำจัดสิ่งแปลกปลอมออกจากเนื้องอกมะเร็งได้ลดลง ด้วยลักษณะเหล่านี้ทำให้ระบบนำส่งยาที่เป็นสารโมเลกุลใหญ่รวมถึงพอลิเมอร์ไมเซลล์สามารถไหลออกนอกหลอดเลือดได้ง่ายและคงอยู่บริเวณเนื้องอกมะเร็งเป้าหมายได้นาน ทำให้เพิ่มประสิทธิภาพการรักษา และลดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา นอกจากนี้ยังพบว่าขนาดของรูระหว่างเซลล์หลอดเลือดบริเวณเนื้องอกอยู่ในช่วง 200 - 600 นาโนเมตร ทำให้สามารถนำส่งยาเคมีบำบัดไปยังเนื้องอกมะเร็งได้เองโดยไม่

จำเป็นต้องใช้ลิแกนด์¹⁰ ทั้งนี้ความสามารถยอมให้สารผ่านของหลอดเลือดในเนื้องอกอาจเปลี่ยนแปลงได้ขึ้นกับชนิดของเนื้องอก ระยะของเนื้องอก และลักษณะทางกายวิภาคของเนื้องอก นอกจากนี้สมบัติทางเคมีกายภาพของพอลิเมอร์ที่ใช้เตรียมพอลิเมอร์ไมเซลล์ก็มีผลเช่นกัน^{11,12} หากขนาดอนุภาคพอลิเมอร์ไมเซลล์เล็กกว่า 10 นาโนเมตร จะถูกกำจัดทางไต และอนุภาคใหญ่กว่า 200 นาโนเมตร จะถูกกำจัดด้วยระบบ RES ที่ตับและม้าม และจากการศึกษาของ Cabral และคณะ¹³ พิสูจน์พบว่าไมเซลล์ที่มีขนาดไม่เกิน 100 นาโนเมตรสามารถแทรกผ่านหลอดเลือดไปยังเนื้องอกมะเร็งซึ่งส่วนใหญ่เป็นชนิด highly permeable tumors ได้ดี ส่วนไมเซลล์ที่มีขนาดเล็กกว่า 50 นาโนเมตรจะแทรกผ่านได้ดีในเนื้องอกชนิด poorly permeable tumors เช่น มะเร็งตับอ่อน ดังนั้นควรคำนึงถึงขนาดอนุภาคของพอลิเมอร์ไมเซลล์ให้มีความเหมาะสมโดยทั่วไปอยู่ในช่วง 20 - 200 นาโนเมตร และประจุที่ผิวของไมเซลล์ควรเป็นกลางหรือเป็นลบเล็กน้อย

จึงจะสามารถนำส่งยาเคมีบำบัดไปยังเนื้องอกมะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพ^{2,9,25}

2. การนำส่งยาสู่มะเร็งเป้าหมายอย่างจำเพาะ (active tumor targeting)

กลไกนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มความจำเพาะในการนำส่งยาเคมีบำบัดไปยังเซลล์มะเร็งเป้าหมาย โดยอาศัยอันตรกิริยาทางชีวภาพที่จำเพาะ ดังรูปที่ 2 ยาเคมีบำบัดที่นำมาใช้ควรมีความชอบไขมันที่เพียงพอต่อการซึมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ และมีหมู่ที่ไม่ชอบน้ำที่สามารถจับกับตัวรับเป้าหมาย (target receptor) ได้ดี การควบคุมเป็นการนำพอลิเมอร์ส่วนที่มีขั้วมาเชื่อมต่อกับลิแกนด์ต่าง ๆ ที่จับกับเป้าหมายได้อย่างจำเพาะ เช่น monoclonal antibodies (mAbs), folate, transferrin, luteinizing hormone-releasing hormone, epidermal growth factor (EGF) หรือ α_2 -glycoprotein เป็นต้น ส่วนใหญ่การควบคุมนี้จะเป็นพันธะโควาเลนต์เรียกว่า covalent conjugation ในบางครั้งอาศัยการเหนี่ยวนำสัญญาณเฉพาะที่ เช่น การ



รูปที่ 2 การนำส่งยาเคมีบำบัดไปสู่เซลล์มะเร็งด้วยกลไก (I) การนำส่งยาสู่มะเร็งเป้าหมายได้เอง (passive targeting) และ (II) การนำส่งยาสู่มะเร็งเป้าหมายอย่างจำเพาะ (active targeting)³

สั่นสะเทือนด้วยคลื่นเสียง (sonication) การให้ความร้อนหรือเลือกใช้หมู่ที่ไวต่อการเปลี่ยนแปลงพีเอช จึงนำความรู้นี้มาประยุกต์ใช้ออกแบบพอลิเมอร์ไมเซลล์เพื่อนำส่งยาเคมีบำบัดให้ไปสะสมยังเซลล์มะเร็งเป้าหมาย รวมถึงช่วยลดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาเคมีบำบัดด้วย ในที่นี้ขอยกตัวอย่างการออกแบบพอลิเมอร์ไมเซลล์เพื่อนำส่งยาสู่มะเร็งเป้าหมายอย่างจำเพาะ^{2,3} ดังนี้

2.1 polymeric immunomicelles

พอลิเมอร์ไมเซลล์ชนิดนี้ เตรียมโดยควบคู่พอลิเมอร์กับแอนติบอดีที่จำเพาะต่อแอนติเจนบนผิวของเซลล์มะเร็งเป้าหมาย เรียกชื่อย่อว่า อิมมูโนไมเซลล์ (immunomicelles) มีการนำแอนติบอดีหลายชนิดที่สามารถจับกับแอนติเจนบนผิวเซลล์มะเร็งได้แต่ไม่จับกับเซลล์ปกติมาใช้เตรียมอิมมูโนไมเซลล์ จากตัวอย่างการศึกษาของ Torchilin¹⁴ โดยเตรียมอิมมูโนไมเซลล์ที่นำมาควบคู่กับ nonpathogenic mAbs antinuclear antibody (mAb 2C5) และบรรจุนา paclitaxel ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำของหนูที่เป็นมะเร็งปอด (Lewis lung carcinoma) พบว่าเกิดการสะสมยาในบริเวณเนื้องอกเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกรณีฉีดด้วยสารละลายยาธรรมดา และยังสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของก้อนเนื้องอกได้ดีกว่าด้วย

2.2 folate-mediated drug delivery

พอลิเมอร์ไมเซลล์ชนิดนี้จะควบคู่พอลิเมอร์กับโฟเลต เพื่อนำส่งยาเข้าสู่เซลล์มะเร็งโดยโฟเลตที่ผิวของพอลิเมอร์ไมเซลล์จะจับกับตัวรับโฟเลต (folate receptor) ที่ผิวของเซลล์มะเร็งที่มีตัวรับโฟเลตมากกว่าเซลล์ปกติ ซึ่งพบตัวรับโฟเลตมากในมะเร็งที่อวัยวะต่าง ๆ เช่น มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งปอด มะเร็งต่อมลูกหมาก และมะเร็งรังไข่ เป็นต้น จากนั้นพอลิเมอร์ไมเซลล์จะเข้าสู่เซลล์มะเร็งด้วยกระบวนการ receptor-mediated endocytosis แล้วตัวยาก็จะถูกปลดปล่อยภายในเซลล์มะเร็งนั้น จากการศึกษาของ Zhang และคณะ¹⁵ โดยศึกษาประสิทธิภาพด้านเซลล์มะเร็งตับที่แพร่กระจาย

ไปยังปอดในสัตว์ทดลองของพอลิเมอร์ไมเซลล์บรรจุยา paclitaxel เปรียบเทียบระหว่างการควบคู่กับไม่ควบคู่โฟเลตพบว่า พอลิเมอร์ไมเซลล์ที่ควบคู่โฟเลตสามารถยับยั้งการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งตับไปยังปอดได้ และยังสามารถนำยาเข้าสู่เซลล์มะเร็งตับได้ดีกว่าอย่างชัดเจน

2.3 transferrin-mediated drug delivery

ทรานสเฟอรินเป็นไกลโคโปรตีนที่มีมวลโมเลกุลประมาณ 80 กิโลดาลตัน สังเคราะห์จากตับ มีหน้าที่จับกับธาตุเหล็กในกระแสเลือด เมื่อทรานสเฟอรินจับกับตัวรับทรานสเฟอริน (transferrin receptor) บนผิวเซลล์เป้าหมายจะเกิดกระบวนการ receptor-mediated endocytosis เข้าสู่ภายในเซลล์ซึ่งมีสถานะเป็นกรด ทำให้ธาตุเหล็กกับทรานสเฟอรินแยกจากกัน และมีการนำทรานสเฟอรินไปหมุนเวียนใช้ใหม่ในร่างกายอีกต่อไป สำหรับเซลล์มะเร็งที่มีตัวรับทรานสเฟอรินมากกว่าเซลล์ปกติพบได้ในมะเร็งต่าง ๆ เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งเยื่อบุลำไส้ มะเร็งตับ เป็นต้น จากการศึกษาของ Sahoo และคณะ¹⁶ โดยเปรียบเทียบประสิทธิภาพด้านเซลล์มะเร็งเต้านมของพอลิเมอร์ไมเซลล์บรรจุ paclitaxel ที่ควบคู่กับไม่ควบคู่ทรานสเฟอริน พบว่าพอลิเมอร์ไมเซลล์ที่ควบคู่ทรานสเฟอรินมีประสิทธิภาพด้านเซลล์มะเร็งเต้านมได้ดีกว่าและสามารถนำยาเข้าสู่เซลล์และคงอยู่ในเซลล์ได้นานกว่าด้วย

2.4 luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)

มีการนำฮอร์โมนเพศหญิง LHRH มาควบคู่กับพอลิเมอร์และเตรียมเป็นพอลิเมอร์ไมเซลล์เพื่อให้มีความจำเพาะกับ LHRH receptor ซึ่งพบได้ในเซลล์ปกติของมนุษย์แต่จะพบมากเป็นพิเศษในเซลล์มะเร็งรังไข่ จากการศึกษาของ Dharap และคณะ¹⁷ เกี่ยวกับระบบนำส่งยาพอลิเมอร์ไมเซลล์ LHRH-conjugated PEG-camptothecin พบว่าการควบคู่ลิแกนด์ LHRH สามารถเพิ่มฤทธิ์การต้านเซลล์มะเร็งรังไข่ได้

2.5 epidermal growth factor (EGF)

มีการนำ EGF มาควบคู่กับพอลิเมอร์และเตรียมเป็นพอลิเมอร์ไมเซลล์เพื่อให้มีความจำเพาะกับ EGF receptor ซึ่งพบได้มากในเซลล์มะเร็งเต้านม ตัวอย่างการศึกษาของ Zeng และคณะ¹⁸ เกี่ยวกับระบบนำส่งยาพอลิเมอร์ไมเซลล์ EGF-conjugated PEG-b-poly(delta-valerolactone) บรรจุสารเรืองแสง CM-Dil ซึ่งใช้เป็นตัวแทนของยาที่ไม่มีขั้ว พบว่าระบบนำส่งนี้สามารถเพิ่มประสิทธิภาพการนำสารเข้าสู่เซลล์ได้ดีกว่า

2.6 α_2 -glycoprotein

มีการนำ α_2 -glycoprotein มาควบคู่กับพอลิเมอร์และเตรียมเป็นพอลิเมอร์ไมเซลล์เพื่อให้มีความจำเพาะกับตัวรับบนผิวเซลล์มะเร็งโดยเฉพาะ brain glial cell จากการศึกษาของ Kabanov และคณะ¹⁹ เกี่ยวกับระบบนำส่งยาพอลิเมอร์ไมเซลล์ α_2 -glycoprotein conjugated fluorescein isothiocyanate พบว่าระบบนำส่งนี้สามารถนำส่งสารให้ไปสะสมในเซลล์มะเร็งสมองได้มากกว่าไมเซลล์ที่ไม่ได้ควบคู่

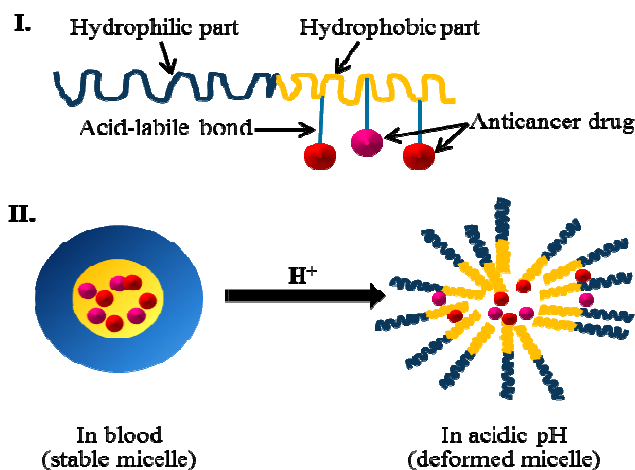
2.7 พอลิเมอร์ไมเซลล์ที่ไวต่อการเปลี่ยนแปลงพีเอช (pH-sensitive polymeric micelles)

โดยทั่วไปค่าพีเอชภายนอกเซลล์มะเร็ง (tumor extracellular pH) อยู่ในช่วง 6.5 - 7.2 มีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 7.0 ส่วนค่าพีเอชในกระแสเลือดและเนื้อเยื่อปกติในร่างกาย (physiological pH) อยู่ที่ 7.4 ด้วยความแตกต่างของค่าพีเอชจึงมีการออกแบบระบบพอลิเมอร์ไมเซลล์ที่ไวต่อการเปลี่ยนแปลงพีเอช ซึ่งสามารถทำได้ 2 วิธีหลัก ได้แก่ การใช้พันธะเคมีเชื่อมโยงที่เสื่อมสลายด้วยกรด (acid-labile bonds) เช่น hydrazone, cis-acotinyl, acetal เชื่อมระหว่างโมเลกุลยากับพอลิเมอร์ส่วนที่ไม่มีขั้ว แสดงในรูปที่ 3(I) พันธะเคมีเหล่านี้คงตัวดีที่สภาวะกลางในกระแสเลือด แต่จะถูกทำลายที่สภาวะกรดในของเหลวนอกเซลล์มะเร็งหรือภายในถุงเอนโดโซมในเซลล์มะเร็ง จึงทำให้ปลดปล่อยยาออกมาได้ดังรูปที่ 3(II)²⁰

จากตัวอย่างการศึกษาของ Bae และคณะ²¹ โดยเตรียมพอลิเมอร์ไมเซลล์โดยใช้หมู่ hydrazone เป็นพันธะเคมีเชื่อมโยงระหว่าง doxorubicin กับ PEG-b-poly(aspartate) copolymer พบว่าระบบนำส่งนี้ปลดปล่อยยา doxorubicin ในถุงเอนโดโซมซึ่งมีพีเอชอยู่ในช่วง 5.0 - 6.0 จากนั้นยาถูกปล่อยเข้าสู่ไซโตพลาสซึมแล้วเข้าสู่นิวเคลียสต่อไปตามลำดับ ด้วยรูปแบบการปล่อยยาเฉพาะที่ทำให้เพิ่มประสิทธิภาพด้านการเจริญเติบโตของเนื้องอกในสัตว์ทดลอง ในขณะที่เดียวกันช่วยลดความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติจากยาเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มทดลองยาเปล่าวิธีถัดมาคือ การเชื่อมต่อหมู่ทางเคมี จำพวกหมู่เอมีน (amines) ซึ่งเป็นด่างอ่อน หรือหมู่คาร์บอกซิลิก (carboxylic acids) ซึ่งเป็นกรดอ่อนกับสายพอลิเมอร์ พอลิเมอร์เหล่านี้ได้แก่ poly(histidine), polysulfonamides, poly(acrylic acid) เป็นต้น พบว่าเมื่อพอลิเมอร์ไมเซลล์ที่เตรียมจากพอลิเมอร์นี้อยู่ในกระแสเลือดจะยังคงเป็นโครงสร้างไมเซลล์ได้ แต่เมื่อเข้าไปยังเนื้องอกซึ่งมีสภาวะเป็นกรดจะเกิดการแตกตัวเป็นประจุของหมู่เหล่านี้ทำให้สายพอลิเมอร์เกิดแรงผลักกันทางไฟฟ้า และแรงยึดเหนี่ยวระหว่างยากับพอลิเมอร์ส่วนที่ไม่มีขั้วลดลง โครงสร้างไมเซลล์จึงเสียรูป และเกิดการปลดปล่อยยาออกมา²⁰ จากตัวอย่างการศึกษาของ Lee และคณะ²² โดยเตรียมพอลิเมอร์ไมเซลล์ PLA-b-PEG-b-poly(L-histidine) บรรจุยา doxorubicin พบว่าระบบนำส่งนี้สามารถควบคุมให้ปลดปล่อยยาในถุงเอนโดโซม และเพิ่มการสะสมของยาภายในเซลล์มะเร็งรังไข่ในหลอดทดลองรวมถึงยับยั้งการเติบโตของเซลล์มะเร็งรังไข่ได้ดี

2.8 พอลิเมอร์ไมเซลล์ที่ไวต่อการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ (thermo-sensitive polymeric micelles)

วิธีการนี้เป็นการประยุกต์ใช้ความร้อนเพื่อเหนี่ยวนำให้พอลิเมอร์ไมเซลล์ปลดปล่อยยาเฉพาะที่ตรงตำแหน่งที่ต้องการ โดยการใช้พอลิเมอร์ที่มีความไวต่อการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ สำหรับอุณหภูมิต่ำสุดที่ทำให้



รูปที่ 3 (I) โครงสร้างของแอมฟิฟิลิกโคพอลิเมอร์ที่เชื่อมต่อกับยาเคมีบำบัดด้วยพันธะเคมีที่เสื่อมสลายด้วยกรด (II) พอลิเมอร์ไมเซลล์ที่ไวต่อการเปลี่ยนแปลงพีเอช ภายใต้สภาวะกลางในเลือดไมเซลล์คงตัวดีเนื่องจากพันธะเคมีไม่ถูกทำลาย แต่ในเนื้องอกที่มีความเป็นกรดมากกว่าเนื้อเยื่อปกติ พันธะเคมีถูกทำลายจึงเกิดการปลดปล่อยยา²⁰

พอลิเมอร์เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างเรียกว่า lower critical solution temperature (LCST) โดยเมื่ออุณหภูมิต่ำกว่า LCST พอลิเมอร์จะยึดตัวหรือพองตัวออก เกิดจากการสร้างพันธะไฮโดรเจนระหว่างพอลิเมอร์กับน้ำ และพอลิเมอร์ถูกล้อมรอบด้วยน้ำ (hydrated state) ทำให้มองเห็นเป็นสารละลายใส ถ้าอุณหภูมิสูงกว่า LCST จะทำให้พันธะไฮโดรเจนระหว่างพอลิเมอร์และน้ำลดลง พอลิเมอร์มีความชอบน้ำลดลงจึงทำให้พอลิเมอร์หดตัวและเกิดการรวมตัวกัน (aggregated state) ทำให้มองเห็นเป็นสารละลายขุ่น การเปลี่ยนแปลงนี้เกิดขึ้นในช่วงอุณหภูมิที่แคบ และสามารถผันกลับได้ (reversible) โดยทั่วไปพอลิเมอร์ที่ไวต่อการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ ควรมีค่า LCST อยู่ระหว่าง 37 - 42 องศาเซลเซียส พอลิเมอร์ที่นิยมนำมาใช้เตรียมพอลิเมอร์ไมเซลล์ที่ไวต่อการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ ได้แก่ poly(N-isopropylacrylamide) (pNIPAAm) ซึ่งมีค่า LCST เท่ากับ 32 องศาเซลเซียส ดังนั้นที่อุณหภูมิร่างกาย พอลิเมอร์นี้จะเป็นสารที่ไม่มีชีวิต โดยส่วนใหญ่ pNIPAAm จะเป็นส่วนของเปลือกนอก (outer shell) ของสายแอมฟิฟิลิกโคพอลิเมอร์ซึ่งเป็นส่วนที่ชอบน้ำ^{4,23} ตัวอย่าง เช่น poly(N-isopropylacrylamide-

b-butylmethacrylate) (PIPAAm-PBMA), pNIPAAm-block-PCL เป็นต้น ตัวอย่างการศึกษาของ Chung และคณะ²⁴ โดยพัฒนาระบบพอลิเมอร์ไมเซลล์ที่ไวต่อการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ ได้แก่ การนำ PIPAAm-PBMA มาเตรียมเป็นพอลิเมอร์ไมเซลล์บรรจุยา doxorubicin พบว่าเมื่อเพิ่มอุณหภูมิให้สูงกว่าค่า LCST จะสามารถเร่งการปลดปล่อยยาได้ แต่เมื่อลดอุณหภูมิให้ต่ำกว่า LCST จะลดการปลดปล่อยยา นอกจากนี้ยังศึกษาอิทธิพลของสถานะภายในแกนชั้นในของไมเซลล์ต่อการปลดปล่อยยา พบว่าแกนชั้นในที่มีลักษณะเหลว (liquid-state core) ทำให้การปลดปล่อยยามากกว่าแกนชั้นในที่มีลักษณะแข็ง (solid-state core) จากการทดลองเปรียบเทียบฤทธิ์ต้านมะเร็งของยา doxorubicin พบว่า ที่อุณหภูมิสูงกว่า LCST พอลิเมอร์ไมเซลล์ที่เตรียมจาก PIPAAm-PBMA มีฤทธิ์ต้านมะเร็งสูงกว่าสามเท่า เมื่อเปรียบเทียบกับพอลิเมอร์ไมเซลล์ที่เตรียมจาก PIPAAm-polystyrene ทั้งนี้เนื่องจาก PBMA มีลักษณะเหลวกว่าจึงปลดปล่อยยาได้ดีกว่า polystyrene แต่ที่อุณหภูมิต่ำกว่า LCST พบว่าทั้งสองระบบนี้ไม่มีฤทธิ์ต้านมะเร็งเนื่องจากไม่มีการปลดปล่อยยา

การเพิ่มหรือลดอุณหภูมิเฉพาะที่บางครั้งอาจควบคุมได้ยาก เนื่องจากการส่งความร้อนผ่านชั้นผิวหนังนั้นอาจจะไม่มากพอจนถึงหลอดเลือด จึงมีการแก้ปัญหานี้โดยใส่อนุภาคโลหะหรือโลหะออกไซด์ที่มีขนาดนาโนเมตร (nanoparticles) เช่น อนุภาคทองคำ หรือ γ -Fe₂O₃ ซึ่งสามารถกระตุ้นให้มีความร้อนโดยการฉายรังสีหรือแสงอินฟราเรดหรือใช้คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าเหนี่ยวนำก็ได้

บทสรุป

โดยทั่วไป การรักษาโรคมะเร็งด้วยการใช้ยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยมะเร็งโดยเฉพาะมะเร็งชนิดก้อนเนื้อที่แพร่กระจาย ซึ่งผู้ป่วยมักจะได้รับยาเคมีบำบัดในรูปแบบยาฉีด ซึ่งตัวยาออกฤทธิ์ทำลายทั้งเซลล์มะเร็งเป้าหมายและเซลล์ปกติ จนเกิดอาการข้างเคียงต่าง ๆ ตามมา ในแง่ของการพัฒนาตำรับยาเคมีบำบัดมีวัตถุประสงค์หลักดังนี้ สามารถเพิ่มการละลายน้ำของยาเคมีบำบัดซึ่งมีปัญหาการละลายน้ำน้อย รวมถึงทำให้ยาเคมีบำบัดออกฤทธิ์ต้านมะเร็งเฉพาะบริเวณที่ต้องการ เพิ่มประสิทธิภาพการรักษามะเร็งและลดอาการข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยา ปัจจุบันจึงมีนักวิจัยพัฒนาระบบนำส่งยาเคมีบำบัดในรูปแบบต่าง ๆ รวมถึงพอลิเมอร์ไมเซลล์ ซึ่งเป็นระบบที่สามารถเพิ่มการละลายในน้ำได้และมีสมบัติที่ดีตามที่กล่าวข้างต้น พอลิเมอร์ไมเซลล์สามารถนำส่งยาเคมีบำบัดไปยังเป้าหมายที่เนื้องอกหรือเซลล์มะเร็งได้โดยตรง ทั้งชนิดนำส่งยาเกิดขึ้นได้เองและชนิดนำส่งยาอย่างจำเพาะ ทั้งนี้เพื่อลดการกระจายยาไปยังอวัยวะอื่นจึงลดการเกิดอาการข้างเคียง แม้ว่าผลิตภัณฑ์ยาเคมีบำบัดในรูปแบบพอลิเมอร์ไมเซลล์ที่ประสบความสำเร็จยังมีน้อยมาก และส่วนใหญ่อยู่ในช่วงการทดสอบประสิทธิภาพทางคลินิก แต่ด้วยความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีร่วมกับการค้นคว้าวิจัยของนักวิจัยจำนวนมาก ในอนาคตอันใกล้นี้ น่าจะมีระบบนำส่งยาในรูปแบบพอลิเมอร์ไมเซลล์ออกสู่ท้องตลาดมากขึ้น ทำให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งมีคุณภาพชีวิตที่ดี รวมถึงมีอายุที่ยืนยาวมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Tai W, Cheng K. Advanced drug delivery in cancer therapy. In: Mitra AK, Lee CH, Cheng K, editors. Advanced drug delivery. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; 2014. p.323-6.
2. Kedar U, Phutane P, Shidhaye S, Kadam V. Advances in polymeric micelles for drug delivery and tumor targeting. Nanomedicine. 2010;6:714-29.
3. Wicki A, Witzigmann D, Balasubramanian V, Huwyler J. Nanomedicine in cancer therapy : challenges, opportunities, and clinical applications. J Control Release. 2015;200:138-57.
4. Biswas S, Kumari P, Lakhani PM, Ghosh B. Recent advances in polymeric micelles for anti-cancer drug delivery. Eur J Pharm Sci. 2016;83:184-202.
5. Opanasopit P. Targeted drug delivery systems. Nakhon Pathom: Silpakorn University Press; 2015. p.145-66. (in Thai)
6. Lu Y, Park K. Polymeric micelles and alternative nanonized delivery vehicles for poorly soluble drugs. Int J Pharm. 2013;453:198-214.
7. Gokulgandhi MR, Patel A, Cholkar K, Barot M, Mitra AK. Nanoscale drug delivery systems. In: Mitra AK, Lee CH, Cheng K, editors. Advanced drug delivery. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; 2014. p.141-51.
8. Lui DZ, Hsieh JH, Fan XC, Yang JD, Chung TW. Synthesis, characterization and drug delivery behaviors of new PCP polymeric micelles. Carbohydr Polym. 2007;68:544-54.
9. Perez-Herrero E, Fernandez-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: drug nanocarriers, the future of chemotherapy. Eur J Pharm Biopharm. 2015;93:52-79.
10. Oerlemans C, Bult W, Bos M, Storm G, Nijssen JFW, Hennink WE. Polymeric micelles in anticancer therapy: targeting, imaging and triggered release. Pharm Res. 2010;27:2569-89.
11. Upreti M, Jyoti A, Sethi P. Tumor microenvironment and nanotherapeutics. Transl Cancer Res. 2013;2:309-19.
12. Danhier F, Feron O, Préat V. To exploit the tumor microenvironment: passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery. J Control Release. 2010;148:135-46.
13. Cabral H, Matsumoto Y, Mizuno K, Chen Q, Murakami M, Kimura M, et al. Accumulation of sub-100 nm polymeric

- micelles in poorly permeable tumours depends on size. *Nat Nanotechnol.* 2011;6:815-23.
14. Torchilin VP, Lukyanov AN, Gao Z, Papahadjopoulos-Sternberg B. Immunomicelles: Targeted pharmaceutical carriers for poorly soluble drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(10): 6039-44.
 15. Zhang Y, Zhang H, Wu W, Zhang F, Liu S, Wang R, et al. Folate-targeted paclitaxel-conjugated polymeric micelles inhibits pulmonary metastatic hepatoma in experimental murine H22 metastasis models. *Int J Nanomedicine.* 2014;9:2019-30.
 16. Sahoo SK, Labhsetwar V. Enhanced antiproliferative activity of transferrin-conjugated paclitaxel-loaded nanoparticle is mediated via sustained intracellular drug retention. *Mol Pharm.* 2005;2:373-83.
 17. Dharap SS, Qiu B, Williams GC, Sinko P, Stein S, Minko T. Molecular targeting of drug delivery systems to ovarian cancers by BH3 and LHRH peptides. *J Control Release.* 2003;91:61-73.
 18. Zeng F, Lee H, Allen C. Epidermal growth factor-conjugated poly(ethylene glycol)-block-poly(delta-valerolactone) copolymer micelles for targeted delivery of chemotherapeutics. *Bioconjug Chem.* 2006;17:399-409.
 19. Kabanov AV, Alakhov VY. Micelles of amphiphilic block copolymers as vehicles for drug delivery. In: Alexandridis P, Lindman B, editors. *Amphiphilic block copolymers: self assembly and applications.* Amsterdam: Elsevier; 2000. p.347-76.
 20. Liu Y, Wang W, Yang J, Zhou C, Sun J. pH-sensitive polymeric micelles triggered drug release for extracellular and intracellular drug targeting delivery. *Asian J Pharm Sci.* 2013;8:159-67.
 21. Tian L, Bae YH. Cancer nanomedicines targeting tumor extracellular pH. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2012;99:116-26.
 22. Lee ES, Oh KT, Kim D, Youn YS, Bae YH. Tumor pH-responsive flower-like micelles of poly(L-lactic acid)-b-poly(ethylene glycol)-b-poly(L-histidine). *J Control Release.* 2007;123:19-26.
 23. Lee RS, Lin CH, Aljuffali IA, Hu KY, Fang JY. Passive targeting of thermosensitive diblock copolymer micelles to the lungs: synthesis and characterization of poly(N-isopropylacrylamide)-block-poly(ϵ -caprolactone). *J Nanobiotechnology.* 2015;13:42.
 24. Chung JE, Yokoyama M, Yamato M, Aoyagi T, Sakurai Y, Okano T. Thermo-responsive drug delivery from polymeric micelles constructed using block copolymer of poly(N-isopropylacrylamide) and poly(butylmethacrylate). *J Control Release.* 1999;62:115-27.
 25. Blanco E, Shen H, Ferrari M. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery. *Nat Biotechnol.* 2015;33:941-51.