# นาโนอิมัลชันในระบบนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง

# NANOEMULSIONS IN TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEM

วรนันท์ รังสิมาวงศ์ และ ธนะเศรษฐ์ ง้าวหิรัญพัฒน์*
กลุ่มวิจัยและพัฒนานวัตกรรมสีเขียวทางเภสัชศาสตร์
ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร พระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม
*ติดต่อผู้นิพนธ์: tanasait@su.ac.th
WORRANAN RANGSIMAWONG AND TANASAIT NGAWHIRUNPAT*
Pharmaceutical Development of Green Innovations Group (PDGIG),
Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra Palace, Nakhon Pathom
*Corresponding Author: tanasait@su.ac.th

**บทคัดย่อ**

นาโนอิมัลชันเป็นอิมัลชันขนาดเล็กกว่าไมครอนที่ได้มีการทำวิจัยอย่างกว้างขวางในด้านการเป็นตัวพายาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของสารที่มีฤทธิ์ในการรักษา นาโนอิมัลชันเป็นระบบที่มีความคงตัวทางจลนศาสตร์ที่ประกอบด้วยหยดของน้ำมันกระจายในน้ำและทำให้คงตัวด้วยโมเลกุลของสารลดแรงตึงผิว โดยทั่วไปขนาดของหยดนาโนอิมัลชันอยู่ในช่วง 20-200 นาโนเมตร และมีการกระจายขนาดแคบ ในการทบทวนนี้ให้ความสนใจมุ่งเน้นเกี่ยวกับสูตรตำรับนาโนอิมัลชัน ขั้นตอนการเตรียม เทคนิคการประเมินคุณลักษณะ ประโยชน์ของนาโนอิมัลชันในระบบนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง หลากหลายเทคนิคที่นำมาใช้ในการเตรียมนาโนอิมัลชัน เช่น การปั่นผสมให้เป็นเนื้อเดียวกันด้วยความดันสูง การสร้างด้วยเทคนิคไมโครฟลูอิไดเซชั่น เทคนิคดัดแปลงการก่ออิมัลชันโดยระเหยตัวทำละลาย และการก่ออิมัลชันด้วยวิธีอุณหภูมิการกลับวัฏภาค นาโนอิมัลชันในระบบนำส่งยาผ่านทางผิวหนังมีข้อดีที่หลากหลาย เช่น เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา เพิ่มความชุ่มชื้นของผิวหนัง เพิ่มความคงตัวของยา และเป็นการนำส่งยาสู่เป้าหมาย คุณลักษณะและการประเมินของนาโนอิมัลชันโดยทั่วไปประกอบด้วยการประเมินคุณลักษณะเบื้องต้น การวัดขนาดอนุภาคและการกระจายขนาด สัณฐานวิทยา ค่าศักย์ไฟฟ้าซีตา ความหนืด การซึมผ่านผิวหนังในหลอดทดลอง และความคงตัวต่อความร้อน นาโนอิมัลชันจึงเป็นความคาดหวังของอนาคตสำหรับการนำส่งสารเครื่องสำอาง สารที่ใช้ในการวินิจฉัย ตัวยาที่ใช้ในการรักษา และเทคโนโลยีทางชีวภาพ

**คำสำคัญ**: นาโนอิมัลชัน, อิมัลชันขนาดเล็กกว่าไมครอน, ระบบนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง



doi : 10.14456/tbps.2014.11

**Abstract**

Nanoemulsions are submicron sized emulsions that are under extensive investigation as a drug carrier for improving the efficiency of therapeutic agents. Nanoemulsions are a kinetically stable system comprised of oil droplets dispersed in aqueous media and stabilized by surfactant molecules. In general, droplet sizes of nanoemulsions are in the range of 20-200 nm and show a narrow size distribution. This review focused on nanoemulsion formulations, methods of preparation, techniques of characterization, and advantages of nanoemulsions in a transdermal drug delivery system. Several techniques are used for the preparation of nanoemulsions, such as high pressure homogenization, microfluidization, modified emulsification-solvent evaporation, and phase inversion temperature. Nanoemulsions in transdermal drug delivery provide several advantages, such as an improvement in therapeutic efficacy, skin hydration, an enhancement of drug stability, and a targeted drug delivery. Characterization and evaluation of nanoemulsions are generally carried out by preliminary characterization, determinations of particle size and particle size distribution, morphology, zeta potential, viscosity, *In vitro* skin permeation, and thermal stability. Nanoemulsions show great promise as carriers for future substances in cosmetics, diagnostics, therapeutic drugs, and biotechnologies.

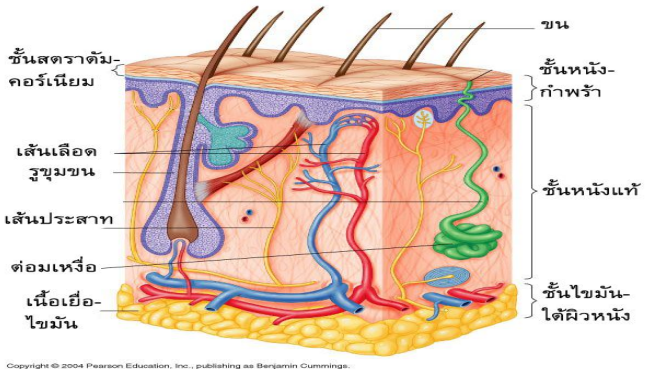
**Keywords:** nanoemulsions, submicron sized emulsions, transdermal drug delivery system

**บทนำ**

ผิวหนังทำหน้าที่เป็นตัวกั้นระหว่างเซลล์ที่มีชีวิตของร่างกายจากสิ่งแวดล้อมภายนอก ผิวหนังเป็นอวัยวะที่มีพื้นที่ผิวมากที่สุดในร่างกาย ทำหน้าที่ควบคุมความร้อน การสูญเสียน้ำออกจากร่างกาย และป้องกันสารแปลกปลอม เช่น สารเคมี และจุลินทรีย์จากภายนอกเข้าสู่ร่างกาย โดยทั่วไปผิวหนังประกอบด้วย ชั้นหนังกำพร้า (epidermis) ที่มีชีวิต ชั้นหนังแท้ (dermis) และเนื้อเยื่อไขมันใต้ผิวหนัง (subcutaneous fat layer) ตามที่แสดงในภาพที่ 1 ซึ่งชั้นหนังกำพร้าส่วนนอกสุดของผิวหนังส่วนนอก ที่เรียกว่า สตราตัมคอร์เนียม (stratum corneum) ทำหน้าที่เป็นตัวกั้นที่สำคัญที่สุดต่อการซึมผ่านเข้าและออกของสารต่างๆ รวมทั้งเป็นชั้นกั้นการนำส่งยาในระบบนำส่งยาทางผิวหนังแบบดั้งเดิมด้วย ดังนั้นเพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาการที่ไม่สามารถนำส่งยาผ่านตัวกั้นของสตราตัมคอร์เนียมได้ จึงมีการพัฒนาระบบนำส่งยารูปแบบใหม่ที่เพิ่มการดูดซึมและการนำส่งสู่บริเวณเป้าหมาย[1]



doi : 10.14456/tbps.2014.11




**ภาพที่ 1** ส่วนประกอบของผิวหนังและหน้าที่ที่เกี่ยวข้อง[2]

นาโนเทคโนโลยี (Nanotechnology) เป็นเทคนิคที่พัฒนาอนุภาคในระดับนาโนขนาดอนุภาคโดยทั่วไปอยู่ที่ 0.1-100 นาโนเมตร ซึ่งการนำนาโนเทคโนโลยีมาใช้ประโยชน์ในทางเภสัชกรรมและทางการแพทย์ได้เริ่มเป็นที่สนใจมากขึ้น การพัฒนาทางเภสัชกรรมบนพื้นฐานของการนำนาโนเทคโนโลยีมาใช้จะเรียกว่า “NANOPHARMACEUTICALS” ซึ่งสามารถแบ่งตามการนำมาใช้ประโยชน์หรือตามกระบวนการพัฒนา ออกเป็น นาโนอิมัลชัน (nanoemulsions) นาโนซัสเพนชัน (nanosuspensions) นาโนสเฟียร์ (nanospheres) นาโนทิวบ์ (nanotube) นาโนแคปซูล (nanocapsules) ลิปิดนาโนพาร์ติเคิล (lipid nanoparticles) และเดนไดเมอร์ (dendrimers) ในส่วนของนาโนอิมัลชันนั้น เป็นระบบการกระจายของน้ำมันในน้ำที่มีขนาดเล็กมาก โดยทั่วไปขนาดของหยดวัฏภาคกระจายตัวอยู่ในช่วง 20-200 นาโนเมตร มีลักษณะโปร่งใสหรือค่อนข้างใสจนมีสีออกฟ้า และทำให้คงตัวโดยมีโมเลกุลของสารลดแรงตึงผิวจัดเรียงตัวเป็นชั้นเดียว ห่อหุ้มน้ำมันที่เป็นของเหลวไว้ตรงกลาง ระบบนาโนอิมัลชัน มีชื่อเรียกต่าง ๆ เช่น มินิอิมัลชัน (miniemulsions) อัลตราไฟน์อิมัลชัน (ultrafinemulsions) ซับไมครอนอิมัลชัน (sub-micron emulsions) อิมัลชันเนื้อเดียว (homogeneous emulsions) ไมโครอิมัลชันไม่คงตัว (unstable microemulsions) และอิมัลชันโปร่งแสง (translucent emulsions) เป็นต้น ซึ่งนาโนอิมัลชันมีข้อดีกว่าอิมัลชันทั่วไปคือ เป็นอิมัลชันที่มีความคงตัวทางจลนศาสตร์ (kinetically stable) ทำให้ไม่พบการรวมตัวกันของอนุภาคแบบโคแอกกูเลชั่น(coagulation) และฟล็อคคูเลชั่น (flocculation) เนื่องจากขนาดหยดที่เล็กของนาโนอิมัลชัน (100-400 นาโนเมตร) จะมีการเคลื่อนไหวแบบบราวน์เนียน ทำให้เกิดอัตราการแพร่ที่สูงกว่าอัตราการตกตะกอนหรืออัตราการเกิดครีมที่เกิดโดยแรงโน้มถ่วง โดยระบบนาโนอิมัลชันเป็นระบบที่มีอนุภาคในระดับนาโนเช่นเดียวกับไมโครอิมัลชัน แต่จะมีความแตกต่างกันในด้านความคงตัวทางอุณหพลวัต เนื่องจากนาโนอิมัลชันมีความคงตัวทางอุณหพลวัตต่ำ และเกิดขึ้นเองไม่ได้ ต้องใช้พลังงานในการเตรียม ส่วนไมโครอิมัลชัน มีความคงตัวทางอุณหพลวัตสูง โดยหยดของน้ำและ



doi : 10.14456/tbps.2014.11

น้ำมันจะคงตัวได้ด้วยฟิล์มระหว่างผิวของสารลดแรงตึงผิว (surfactant) ที่ใช้ร่วมกับสารลดแรงตึงผิวร่วม (cosurfactant) ซึ่งจากการที่นาโนอิมัลชันมีความเข้มข้นของส่วนผสมสารก่ออิมัลชันต่ำ และมีการเตรียมภายใต้แรงเฉือนเชิงกล (mechanical shear) จึงสามารถเตรียมอนุภาคให้อยู่ในรูปน้ำในน้ำมัน (w/o) หรือน้ำมันในน้ำ (o/w) ได้

ปัจจุบันเริ่มมีผู้สนใจศึกษาระบบนาโนอิมัลชันมากขึ้น เพื่อนำมาใช้ในระบบนำส่งยาที่ควบคุมการปลดปล่อยและสามารถออกฤทธิ์ในบริเวณที่จำเพาะได้ รวมถึงการนำมาใช้ประโยชน์ในทางการนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง เพื่อเพิ่มการผ่านชั้นผิวหนังและค่าชีวประสิทธิผลของยา นอกจากนี้สามารถเพิ่มอัตราเร็วในการละลาย (dissolution rate) และค่าการละลาย (solubility) ของยา เพิ่มประสิทธิภาพในการแพร่ผ่านชั้นน้ำและเพิ่มการซึมผ่านชั้นเยื่อบุต่าง ๆ และหลีกเลี่ยงการเสื่อมสลายของยาที่เกิดจากเมตาบอลิซึมที่ตับได้ ในด้านการผลิตระบบนาโนอิมัลชันเป็นระบบที่ง่ายต่อการเพิ่มปริมาณการผลิต ต้นทุนการผลิตต่ำ และมีความคงตัวสูง อีกทั้งเป็นระบบที่ไม่เป็นพิษและไม่ก่อให้เกิดการระคายเคืองต่อผิวหนังและเยื่อบุต่าง ๆ ในร่างกาย เนื่องจากไม่ทำลายเซลล์ของมนุษย์และสัตว์ จึงเหมาะที่จะนำมาใช้นำส่งยาที่มีฤทธิ์ในการรักษาได้[1,3]

## องค์ประกอบของนาโนอิมัลชัน (Formulation aspect of nanoemulsion)

ตำรับนาโนอิมัลชันประกอบไปด้วยตัวยาสำคัญ (active drug) วัฏภาคน้ำ (aqueous phase) วัฏภาคน้ำมัน (oil phase) สารก่ออิมัลชัน (emulsifiers) และสารช่วยอื่น ๆ (additives) ดังแสดงในตารางที่ 1

**ตารางที่ 1** องค์ประกอบของนาโนอิมัลชัน[4]

| ส่วนประกอบ | ตัวอย่าง |
|---|---|
| Oils | castor oil, corn oil, coconut oil, evening primrose oil, linseed oil, mineral oil, olive oil , peanut oil |
| Surfactants | natural lecithins from plant or animal source, phospholipids, castor oil derivatives, polysorbates, sterylamine. |
| Additives | antioxidant, tonicity modifiers, pH adjusting agent, preservative |

## ขั้นตอนการเตรียมนาโนอิมัลชัน (Method of preparation)

นาโนอิมัลชันเป็นระบบที่ไม่สมดุล จึงไม่สามารถเกิดขึ้นเองได้ ในกระบวนการเกิดอิมัลชัน ต้องอาศัยพลังงานจากเครื่องมือกลหรือศักย์ทางไฟฟ้าของสารประกอบ การเตรียมแบ่งได้ 2 แบบ คือ การเตรียมโดยใช้พลังงานระดับสูง และการเตรียมโดยใช้พลังงานระดับต่ำ ซึ่งแต่ละแบบจะมีเทคนิคในการเตรียมที่แตกต่างกันดังต่อไปนี้



doi : 10.14456/tbps.2014.11

1. การเตรียมโดยใช้พลังงานระดับสูง (high energy) ทำให้เกิดนาโนอิมัลชันได้ด้วยการปั่นด้วยแรงเฉือนอย่างสูง หรือการปั่นผสมเป็นเนื้อเดียวกันด้วยแรงดันสูง (high-pressure homogenization) และการใช้เครื่องกำเนิดคลื่นเหนือเสียง (ultrasound generator) เครื่องมือเหล่านี้สามารถให้พลังงานในช่วงเวลาอันสั้น และทำให้อิมัลชันมีการไหลที่สม่ำเสมอ

1.1 เทคนิคการปั่นผสมให้เป็นเนื้อเดียวกันด้วยแรงดันสูง (high pressure homogenization technique) เป็นเทคนิคที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายในการเตรียมนาโนอิมัลชัน โดยการใช้เครื่องปั่นผสมแรงดันสูง (high-pressure homogenizer /piston homoginizer) พารามิเตอร์ที่สำคัญ คือ อุณหภูมิ ความดัน และจำนวนรอบของการปั่นผสมเป็นเนื้อเดียวกัน โดยการกระจายวัฏภาคน้ำมันและวัฏภาคน้ำด้วยการใช้แรง ทำให้ผสมเข้าด้วยกันด้วยการผ่านเข้าไปในรูเปิด (inlet orifice) ขนาดเล็กด้วยแรงดันสูงมาก (500-5000 psi) ทำให้ได้อิมัลชันที่มีอนุภาคขนาดเล็กและเป็นของเหลวที่ส่วนแกนของไขมัน (lipophilic core) แยกจากส่วนที่เป็นวัฏภาคน้ำจากการมีฟอสโฟลิปิดเรียงตัวเป็นชั้นเดียวล้อมรอบไว้ ซึ่งข้อดีของเทคนิคนี้คือ เตรียมนาโนอิมัลชันขนาดเล็กมากได้ และการกระจายขนาดแคบ (narrow size distribution) รวมถึงมีอัตราการเกิดปรากฏการณ์ที่น้ำมันแพร่ออกจากอนุภาคน้ำมันที่มีขนาดเล็กไปสู่อนุภาคน้ำมันที่มีขนาดใหญ่กว่าต่ำ หรือมีอัตราการเกิดออตวาลด์ไรเพนนิ่ง (Ostwald ripening rate) ต่ำ การเพิ่มปริมาณการผลิตทำได้ง่ายและมีความแปรปรวนในแต่ละครั้งของการผลิตน้อย อีกทั้งมีประสิทธิภาพในการใช้กับสารไม่ทนความร้อน (thermolabile substances) แต่มีข้อเสียคือ ในระหว่างกระบวนการเตรียมต้องใช้พลังงานสูงและเพิ่มอุณหภูมิของอิมัลชัน[4] ซึ่งสามารถควบคุมอุณหภูมิได้โดยใช้อุปกรณ์ทำความเย็น (cooling device) ร่วมด้วย หรือผ่านกระบวนการในระยะเวลาสั้น ๆ[5]

1.2 เทคนิคการสร้างอิมัลชันด้วยไมโครฟลูอิไดเซชัน (microfluidization) โดยเครื่องไมโครฟลูอิไดเซอร์ (microfluidizer) เป็นเครื่องมือที่ใช้ปั๊มแรงดันสูง (high-pressure positive displacement pump) ในช่วง 500 ถึง 20,000 psi ทำให้เกิดแรงดันให้ผลิตภัณฑ์ผ่านช่องที่จะเกิดอันตรกิริยา (interaction chamber) ซึ่งประกอบด้วยช่องขนาดเล็ก ที่เรียกว่า ไมโครแชนเนิล (microchannels) เมื่อผลิตภัณฑ์ไหลผ่านจะได้อนุภาคขนาดเล็กในช่วงซับไมครอน ซึ่งขั้นตอนการเตรียมเริ่มจากการผสมวัฏภาคน้ำมันและน้ำเข้าด้วยกัน ให้ได้อิมัลชันแบบหยาบ (coarse emulsion) เมื่อนำไปผ่านไมโครฟลูอิไดเซอร์ จะได้นาโนอิมัลชันที่มีความคงตัว โดยจะมีกระบวนการกรองภายใต้ก๊าซไนโตรเจน เพื่อกำจัดอนุภาคขนาดใหญ่ ส่งผลให้ได้นาโนอิมัลชันที่มีขนาดอนุภาคที่สม่ำเสมอ[4]

1.3 การก่ออิมัลชันโดยใช้เครื่องมือเหนือเสียง เป็นอีกวิธีหนึ่งที่มีประสิทธิภาพในการลดขนาดหยดอนุภาคการกระจายขนาด แต่อาจใช้ได้เฉพาะการผลิตขนาดเล็ก โดยขนาดและการกระจายขนาดของหยดอนุภาคจะลดลงเมื่อเพิ่มระยะเวลาของการให้คลื่นเหนือเสียงที่แอมพลิจูดต่าง ๆ อย่างไรก็ตาม การเพิ่มระยะเวลาหรือแอมพลิจูดในกระบวนการเตรียม



doi : 10.14456/tbps.2014.11

จะส่งผลให้อุณหภูมิของอิมัลชันเพิ่มขึ้น ดังนั้นจึงจำเป็นที่จะต้องควบคุมสภาวะในกระบวนการเตรียม ให้มีอุณหภูมิที่เหมาะสมต่อความคงตัวของตำรับด้วย[5]

2. การเตรียมโดยใช้พลังงานระดับต่ำ (low energy) ใช้พลังงานทางเคมีสะสมของส่วนประกอบ ทำได้โดยการควบแน่น (condensation) หรือการใช้วิธีอุณหภูมิการกลับวัฏภาค (phase inversion temperature, PIT)

2.1 เทคนิคการดัดแปลงกระบวนการก่ออิมัลชัน โดยระเหยตัวทำละลาย (modified emulsification-solvent evaporation technique) เป็นเทคนิคที่เตรียมอิมัลชันจากสารละลายยาที่ผสมเข้ากับวัฏภาคน้ำและน้ำมัน เมื่อทำการระเหยตัวทำละลายยาออก จะเกิดเป็นอิมัลชันขึ้น โดยตัวยาอาจจะเกิดการตกตะกอน ทำให้เกิดการโตของผลึก (crystal growth) และมีการเกาะกันของอนุภาค ซึ่งสามารถควบคุมโดยให้แรงเฉือนในขนาดสูง (high shear force) ด้วยการใช้เครื่องปั่นผสมความเร็วสูง (high-speed stirrer)[1]

2.2 เทคนิคการก่ออิมัลชันด้วยวิธีอุณหภูมิการกลับวัฏภาค (phase inversion temperature, PIT) เป็นเทคนิคการเติมวัฏภาคภายนอกลงในวัฏภาคภายในจนกระทั่งเกิดการกลับวัฏภาค ซึ่งสามารถแบ่งได้ 2 ประเภท ได้แก่ การกลับวัฏภาคแบบปรับเปลี่ยน (transition phase inversion, TPI) และการกลับวัฏภาคแบบมหันตภัย (catastrophic phase inversion, CPI)

2.2.1 การกลับวัฏภาคแบบปรับเปลี่ยน เกิดขึ้นเมื่อความชอบจับกันของสารลดแรงตึงผิวกับวัฏภาคน้ำอยู่ในสภาวะสมดุลกับความชอบจับกับวัฏภาคน้ำมัน ความหลากหลายของความชอบจับกันหรือสมดุลความชอบน้ำและน้ำมัน (hydrophilic lipophilic balance, HLB) ของสารลดแรงตึงผิว สามารถเหนี่ยวนำได้จากการปรับอุณหภูมิ หรือโดยการเติมสารลดแรงตึงผิวที่มีค่า HLB ต่างกัน

2.2.2 การกลับวัฏภาคแบบมหันตภัย เกิดจากการเพิ่มสัดส่วนปริมาตรของวัฏภาคกระจาย จนกระทั่งเกิดการกลับวัฏภาค เนื่องจากเป็นการเพิ่มอัตราเร็วของการรวมหยดของเหลวอย่างมาก ส่งผลให้สมดุลระหว่างอัตราเร็วของการรวมหยดและการแตกของหยดของเหลว ไม่สามารถรักษาสภาพอยู่ต่อไปได้[1,6]

## ประโยชน์ของระบบนำส่งนาโนอิมัลชันในการนำส่งยาทางผิวหนัง

### 1. เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา (therapeutic efficacy)

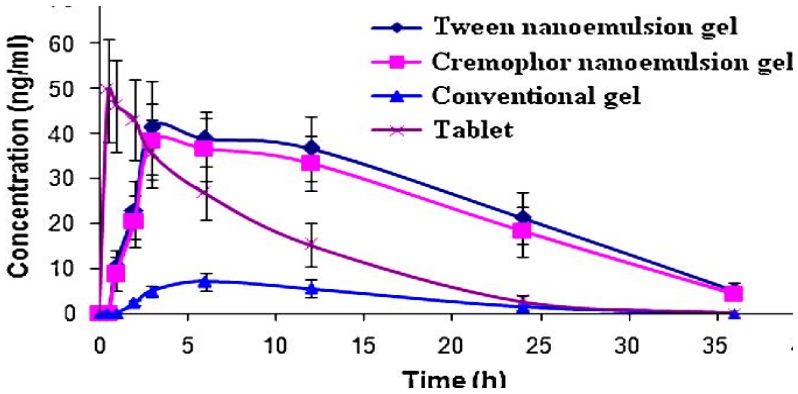
นาโนอิมัลชันสามารถเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาของยาที่นำส่งทางผิวหนังได้ โดยเฉพาะตัวยาที่มีชีวประสิทธิผลต่ำ เมื่อให้ทางการรับประทาน เนื่องจากขนาดหยดของอิมัลชันที่เล็กในระดับนาโนเมตร และมีการใช้สารลดแรงตึงผิวเป็นสารเพิ่มการซึมผ่าน ทำให้มีการรบกวนไขมันในชั้นผิวหนัง เป็นผลให้ยาซึมผ่านผิวหนังเพิ่มขึ้น อีกทั้งสามารถควบคุมอัตราเร็วในการเข้าสู่กระแสเลือดเพื่อให้นำส่งยาแบบออกฤทธิ์นานได้ นอกจากนี้การนำส่งทางผิวหนังยังหลีกเลี่ยงการทำลายยาอันเกิดจากกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาที่ตับได้อีกด้วย

Azeem และคณะ (2012)[7] ได้ทำการศึกษาการเพิ่มชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของนาโนอิมัลชันเจลที่บรรจุ



doi : 10.14456/tbps.2014.11

ตัวยา Ropinirole ที่เตรียมด้วยสารลดแรงตึงผิวต่างกัน 2 ชนิด คือ tween และ cremophor เทียบกับเจลแบบดั้งเดิม (conventional gel, RPG) และแบบเม็ด (Ropitor®) ทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในสิ่งมีชีวิต (*in vivo* pharmacokinetic studies) ซึ่งให้หนูทดลอง (albino wistar rats) ได้รับยาผ่านทางผิวหนังหน้าท้อง ยกเว้นกลุ่มที่รับยาในแบบเม็ด จากนั้นเก็บตัวอย่างเลือดที่เวลาต่าง ๆ แล้วนำมาวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญ พบว่า Ropinirole จากนาโนอิมัลชันเจลที่มี tween (Ropinirole Tween nanoemulsion gel, RPTNG) และนาโนอิมัลชันเจลที่มี Cremophor (Ropinirole Cremophor nanoemulsion gel, RPCNG) มีการดูดซึมยาได้ดีกว่าเจลแบบดั้งเดิมและยาเม็ดอย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.05$) ดังแสดงในภาพที่ 2 นาโนอิมัลชันเจลสามารถเพิ่มชีวประสิทธิผลของยาได้ เมื่อเปรียบเทียบกับยาเม็ดที่ให้ทางการรับประทาน และเจลแบบดั้งเดิมที่ให้ทางผิวหนัง โดยนาโนอิมัลชันเจลที่มี tween จะเพิ่มชีวประสิทธิผลได้มากกว่ายารับประทานและเจลแบบดั้งเดิม 2.26 และ 7.69 เท่า ตามลำดับ เช่นเดียวกับนาโนอิมัลชันเจลที่มี cremophor จะเพิ่มชีวประสิทธิผลได้มากกว่ายารับประทานและเจลแบบดั้งเดิม 1.99 และ 6.76 เท่า ตามลำดับ ทั้งนี้เป็นผลการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของสารลดแรงตึงผิวและสารลดแรงตึงผิวร่วม อีกทั้งตัวยาอยู่ในรูปสารละลาย (solubilized form) จึงมีการซึมผ่านที่ดีกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับเจลแบบดั้งเดิมที่ตัวยาอยู่ในรูปกระจายตัว (dispersed form)



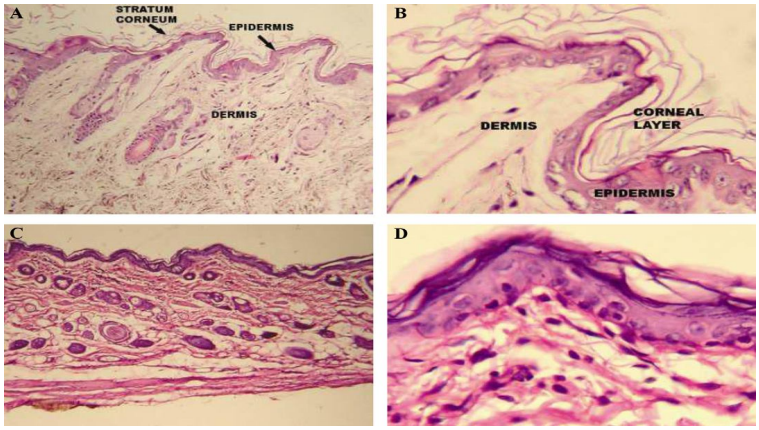

**ภาพที่ 2** ความเข้มข้นของยาในพลาสมาที่เวลาต่างๆ ของ Ropinirole จาก Tween nanoemulsion gel (RPTNG), Cremophor nanoemulsion gel (RPCNG), conventional gel (RPG) และ tablet (mean ± SD; n = 6)[7]

สำหรับกลไกในการซึมผ่านผิวหนัง ทำการศึกษาเนื้อเยื่อ (histological studies) ของผิวหนังหนูทดลองที่ใช้นาโนอิมัลชันเจลที่มี tween (ภาพที่ 3 (C)) และนาโนอิมัลชันเจลที่มี cremophor (ภาพที่ 3 (D)) เปรียบเทียบกับเนื้อเยื่อของผิวหนังหนูทดลองกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้ใช้นาโนอิมัลชันเจล (ภาพที่ 3 (A และ B)) พบว่านาโนอิมัลชันเจล ทั้งที่มี tween และที่มี cremophor ทำให้ชั้นสตราตัมคอร์เนียม มีโครงสร้างที่แยกออกจากกันอย่างเห็นได้ชัด



doi : 10.14456/tbps.2014.11

จึงเพิ่มความสามารถในการซึมผ่านผิวหนัง อีกทั้งพบว่า ชั้นหนังแท้ไม่แสดงการบวม (edema) หรือพบเซลล์ที่อักเสบ (inflammatory cell) ดังนั้น จึงมีความปลอดภัยที่จะนำมาใช้นำส่งยาผ่านทางผิวหนังได้




**ภาพที่ 3** Photomicrographs ของตัวอย่างผิวหนังหนู **:** (A) กลุ่มควบคุม แสดงชั้นหนังกำพร้า (epidermis), ชั้นหนังแท้ (dermis) และเนื้อเยื่อไขมันใต้ผิวหนัง (subcutaneous tissues) ในสภาวะปกติ ที่ low power view (HE 100×); (B) กลุ่มควบคุมที่ high power view (HE 400×); (C) ตัวอย่างผิวหนังของสัตว์ทดลอง ที่ใช้ RPTNG ที่ low power view (HE 100×); (D) กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ RPTNG ที่ high power view (HE 400×)[7]

Shakeel และคณะ (2009)[8] ได้ศึกษาผลการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของคาเฟอีนจากนาโนอิมัลชัน ที่ประกอบด้วยน้ำกลั่น, Transcutol-HP, isopropyl alcohol และ Lauroglycol-90 ในสัดส่วนที่แตกต่างกัน 12 สูตรตำรับ ดังแสดงในตารางที่ 2 เทียบกับสารละลายของคาเฟอีน โดยใช้ Franz diffusion cell และผิวหนังบริเวณหน้าท้องหนู (rat abdominal skin) เป็นเมมเบรนกั้นระหว่าง donor phase และ acceptor phase แล้วหาปริมาณคาเฟอีนใน acceptor medium ที่เวลาต่าง ๆ พบว่า นาโนอิมัลชันในทุกสูตรตำรับ ให้การซึมผ่านผิวหนังได้มากกว่าสารละลายคาเฟอีนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) ดังแสดงในภาพที่ 4 เนื่องจากหยดของนาโนอิมัลชันมีขนาดเล็ก จึงสามารถซึมผ่านผิวหนังได้ง่าย และเพิ่มปริมาณยาที่เข้าสู่ผิวหนังได้ ซึ่งตำรับ C12 ที่ประกอบด้วยคาเฟอีน (1.0%w/w), น้ำกลั่น (20%w/w), Transcutol-HP (30%w/w), isopropyl alcohol (10%w/w) และ Lauroglycol-90 (40%w/w) เป็นตำรับนาโนอิมัลชันที่เหมาะสมที่สุด คือ ให้ขนาดหยดเล็กที่สุด และมีค่าการกระจายขนาดอนุภาคน้อยที่สุด มีค่าความหนืดต่ำที่สุด และมีค่าความสามารถในการซึมผ่านผิวหนังได้สูงสุด ($p<0.05$) เมื่อเทียบกับตำรับอื่น



doi : 10.14456/tbps.2014.11

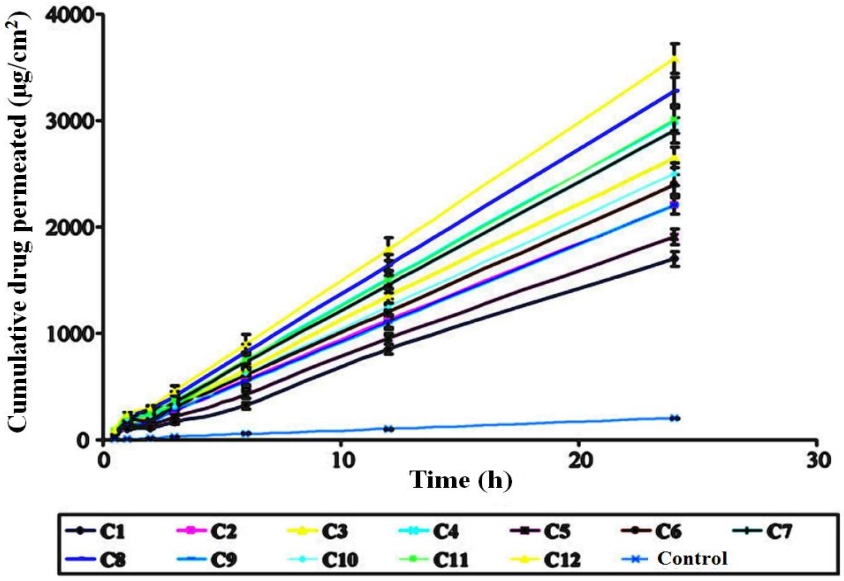
**ตารางที่ 2** ส่วนประกอบของสูตรตำรับคาเฟอีนนาโนอิมัลชัน

| Code | %, w/w of components | | | $S_{mix}$ ratio | $S_{mix}$: water ratio |
|---|---|---|---|---|---|
| | Water* | $S_{mix}$** | Oil*** | | |
| C1 | 5 | 40 | 55 | 1:01 | 8 |
| C2 | 10 | 40 | 50 | 1:01 | 4 |
| C3 | 15 | 40 | 45 | 1:01 | 2.66 |
| C4 | 20 | 40 | 40 | 1:01 | 2 |
| C5 | 5 | 40 | 55 | 2:01 | 8 |
| C6 | 10 | 40 | 50 | 2:01 | 4 |
| C7 | 15 | 40 | 45 | 2:01 | 2.66 |
| C8 | 20 | 40 | 40 | 2:01 | 2 |
| C9 | 5 | 40 | 55 | 3:01 | 8 |
| C10 | 10 | 40 | 50 | 3:01 | 4 |
| C11 | 15 | 40 | 45 | 3:01 | 2.66 |
| C12 | 20 | 40 | 40 | 3:01 | 2 |

*Aqueous phase (water) containing 1%(w/w) of caffeine

**$S_{mix}$ ratio of Transcutol-HP (surfactant) and isopropyl alcohol (cosurfactant)

***Oil phase (Lauroglycol-90)



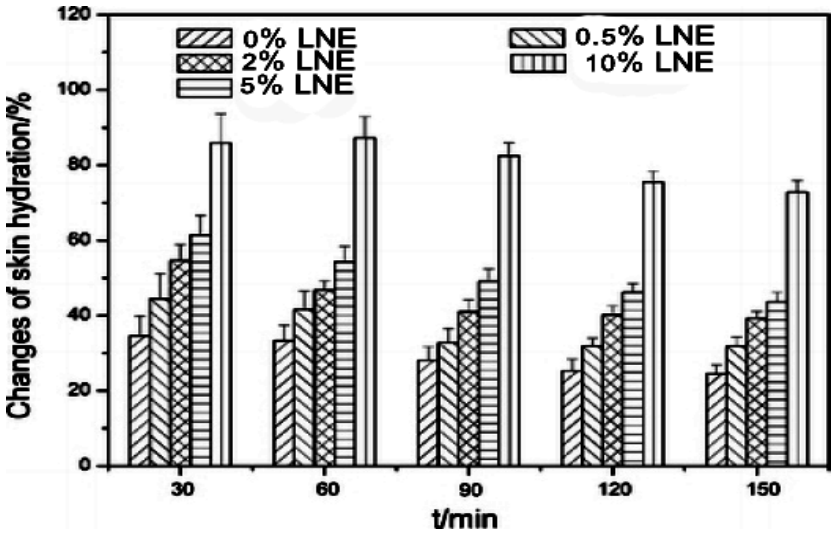

**ภาพที่ 4** การซึมผ่านผิวหนังในหลอดทดลอง (*In vitro* skin permeation profile) ของคาเฟอีนจากตำรับนาโนอิมัลชัน 12 สูตร (C1-C12) และสารละลายคาเฟอีน (control)[8]



doi : 10.14456/tbps.2014.11

**2. เพิ่มความชุ่มชื้นของผิวหนัง (skin hydration)**

Zhou และคณะ (2010)[9] ได้ศึกษาผลของเลซิตินนาโนอิมัลชัน (lecithin nanoemulsion, LNE) ต่อการเพิ่มความชุ่มชื้นของผิวหนัง (skin hydration) โดยวิธี placebo-controlled *in vivo* study ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพผิวดี ซึ่งแบ่งออกเป็น 5 กลุ่ม คือกลุ่มที่ทาเลซิตินนาโนอิมัลครีมความเข้มข้น 0 (กลุ่มควบคุม), 0.5, 2, 5 และ 10% จากนั้น ทำการทดสอบความชุ่มชื้นของผิวหนังที่เวลาต่าง ๆ ด้วยเครื่อง Corneometer CM 825 (CK Electronic GmH, Germany) พบว่า เลซิตินนาโนอิมัลชัน เพิ่มระดับความชุ่มชื้นของผิวได้มากกว่าตำรับครีมที่ไม่มีเลซิตินนาโนอิมัลชัน อย่างมีนัยสำคัญ และการเปลี่ยนแปลงของระดับความชุ่มชื้นจะเพิ่มขึ้น เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของเลซิตินนาโนอิมัลชันจาก 0.5, 2, 5 และ 10% โดยมีค่าการเปลี่ยนแปลงความชื้นหลังจากทำการทดลองที่ 150 นาที เป็น 24.5, 31.9, 39.3, 43.6 และ 72.8% ตามลำดับ ดังแสดงในภาพที่ 5 เนื่องจากหยดของนาโนอิมัลชันจะเกิดการเกาะติดกับผิวหนัง และเกิดเป็นชั้นฟิล์มที่มีความแข็งแรง จึงยับยั้งการระเหยของน้ำออกจากผิวหนังได้ โดยมีแรงแคปปิลารี่ (capillary forces) ของรูเล็ก ๆ ในระดับนาโนเมตรอยู่ระหว่างหยดของนาโนอิมัลชัน เป็นตัวทำให้เกิดการหลอมรวมกันเป็นฟิล์มที่มีความแข็งแรง และเพิ่มความชุ่มชื้นให้ผิวหนัง




**ภาพที่ 5** ผลของเลซิตินนาโนอิมัลชัน (LNE) ต่อการเปลี่ยนแปลงความชุ่มชื้นของผิวหนังหลังจากทาครีมชนิดน้ำมันในน้ำ (o/w) (mean ± SD, n = 3)[9]



doi : 10.14456/tbps.2014.11

**3. เพิ่มความคงตัวของตัวยาสำคัญ (enhancement of drug stability)**

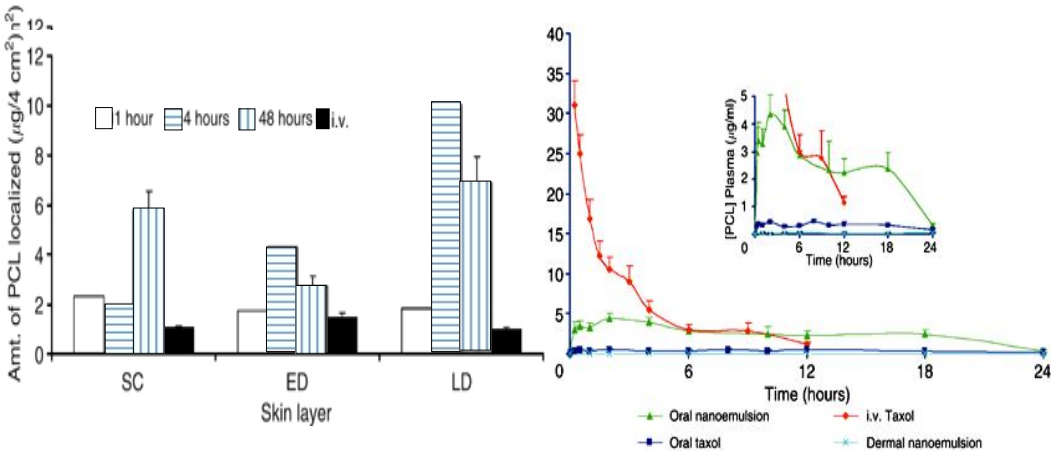
Junyaprasert และคณะ (2009)[10] ได้ทำการศึกษาความคงตัวทางเคมีในระยะยาวของ $Q_{10}$ ที่กระจายในวัฏภาคของเหลวของนาโนอิมัลชัน เปรียบเทียบกับ $Q_{10}$ ที่กระจายในวัฏภาคที่เป็นของแข็ง ที่สามารถปกป้องการเสื่อมสลายทางเคมีของสารสำคัญได้ดีของนาโนสตรักเจอร์ลิพิดแคริเออร์ (nanostructure lipid carrier) พบว่าทุกตำรับมีความคงตัวดี โดยมีปริมาณตัวยามากกว่า 90% เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 4, 25 และ 40˚C เป็นเวลา 12 เดือน ซึ่งที่อุณหภูมิ 40˚C จะมีความคงตัวทางเคมีน้อยกว่าที่ 4 และ 25˚C แต่เนื่องจาก $Q_{10}$ สลายตัวได้ง่ายเมื่อสัมผัสแสงจึงพบว่าปริมาณตัวยาสำคัญจะลดลงเมื่อสัมผัสแสง ที่อุณหภูมิ 25˚C

**4. ระบบนำส่งยาสู่เป้าหมาย (target drug delivery system)**

การใช้นาโนอิมัลชันเป็นระบบนำส่งยาสู่เป้าหมายที่ตำแหน่งเนื้องอก มะเร็ง หรือบริเวณที่มีการอักเสบ โดยอาศัยสารลดแรงตึงผิวเป็นตัวเพิ่มการซึมผ่านในตำรับ ด้วยการทำลายคุณสมบัติการเป็นตัวกั้นของผิวหนัง และตัวยาจะเคลื่อนเข้าสู่ผิวหนังชั้นที่ลึกลงไปอย่างช้า ๆ ซึ่งตัวยาจะสะสมอยู่ในชั้นหนังกำพร้า (epidermis) และหนังแท้ (dermis) เป็นเวลานาน โดยตัวยาเข้าสู่กระแสเลือดได้น้อยมาก เพื่อลดโอกาสในการเกิดพิษจากยาได้ Khandavilli และคณะ (2007)[11] ศึกษาระบบนำส่งยาสู่เป้าหมายผ่านทางผิวหนัง โดยการทดสอบการซึมผ่านผิวหนังของนาโนอิมัลชันของ Paclitaxel เพื่อให้ยาเข้าสู่ผิวหนังชั้นที่ลึก ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งที่ผิวหนัง และให้ยาเข้าสู่กระแสเลือดได้น้อยมาก เพื่อลดอาการข้างเคียงที่เกิดจากยา การศึกษาการกระจายของ Paclitaxel ในชั้นผิวหนังของหนู (Sprague-Dawley rat) ด้วยการใช้ liquid scintillation counting ในการวัดปริมาณยาในชั้นสตราตัมคอร์เนียม (stratum corneum, SC) หนังกำพร้า (epidermis, ED) และหนังแท้ (live dermis, LD) ในหนูที่ได้รับแผ่นแปะนาโนอิมัลชันของ Paclitaxel เป็นเวลา 1, 4 และ 48 ชั่วโมง เทียบกับที่ได้รับทางหลอดเลือดดำ พบว่านาโนอิมัลชันของ Paclitaxel สามารถให้การสะสมตัวยาในแต่ละชั้นของผิวหนังได้มากกว่าการได้รับยาทางหลอดเลือดดำ ในทุกช่วงเวลาที่ทำการทดสอบ และมีระดับยาสะสมสูงสุดในชั้นหนังแท้ได้ถึง 10 ไมโครกรัม เมื่อให้ยาทางผิวหนังเป็นเวลา 4 ชั่วโมง (ภาพที่ 6 (A)) และเมื่อทำการวัดระดับความเข้มข้นของยาในเลือด เทียบกับการให้ยาทางหลอดเลือดดำและทางการรับประทาน พบว่าการให้นาโนอิมัลชันของ Paclitaxel ทางผิวหนังมีความเข้มข้นของยาในเลือดต่ำที่สุด โดยมีความเข้มข้นต่ำกว่า 100 ng/ml (ภาพที่ 6 (B)) ซึ่งเป็นการแสดงถึง การลดผลที่จะเกิดทั่วร่างกาย และลดอาการข้างเคียงที่เกิดจากยาได้



doi : 10.14456/tbps.2014.11




(A) (B)

**ภาพที่ 6** การกระจาย (distribution) ของ Paclitexel ในผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียม (SC) ชั้นหนังกำพร้า (ED) และชั้นหนังแท้ (LD) ของหนูที่ได้รับแผ่นแปะนาโนอิมัลชันของ Paclitaxel เป็นเวลา 1, 4 และ 48 ชั่วโมง เทียบกับที่ได้รับทางหลอดเลือดดำ (i.v.) (A) และความเข้มข้นของยา Paclitaxel ในเลือด เมื่อให้ทางผิวหนังในรูปแบบของนาโนอิมัลชัน ( ) เทียบกับการให้ทางการรับประทานในรูปแบบนาโนอิมัลชัน ( ) ทางหลอดเลือดดำ ( ) และทางการรับประทาน Taxol ( ) (B)[11]

**การประเมินคุณลักษณะของนาโนอิมัลชัน (Characterization and evaluation of nanoemulsions)**

คุณลักษณะเฉพาะของนาโนอิมัลชันที่นิยมศึกษา ได้แก่

การศึกษาลักษณะเบื้องต้น (preliminary characterization) เช่น การสังเกตด้วยตาเปล่าเป็นเวลา 48 ชั่วโมง การทดสอบความคงตัวที่อุณหภูมิสูงและต่ำสลับกัน (freeze–thaw cycling test) ทำอย่างน้อย 5 รอบต่อเนื่องกัน และการปั่นเหวี่ยงความเร็วสูง (high speed centrifugation) ด้วยความเร็วเริ่มต้นจาก 2000 ไปจนถึง 25,000 rpm เป็นเวลา 10 นาที โดยนาโนอิมัลชันต้องมีความคงตัวดี ไม่เกิดปัญหาความไม่คงตัวระหว่างการทดสอบ

การวัดขนาดอนุภาคและการกระจายขนาดอนุภาค (determinations of particle size and particle size distribution) เป็นการประเมินคุณสมบัติทางเคมีกายภาพที่มีความสำคัญต่อตำรับ โดยใช้เครื่องมือหลายชนิด เช่น กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องผ่าน (transmission electron microscopy, TEM), เครื่อง photon correlation spectroscopy หรือเทคนิคการกระเจิงแสงแบบพลวัต (dynamic light scattering) โดยทั่วไปขนาดอนุภาคเฉลี่ยของนาโนอิมัลชันจะอยู่ระหว่าง 20–200 nm เนื่องจากขนาดหยดที่เล็ก ทำให้มีความคงตัวดี และมีประสิทธิภาพในการนำส่งยาผ่านผิวหนังได้ด้วย ส่วนค่าดัชนีการกระจายตัว (polydispersity index, PDI) ของหยดนาโนอิมัลชันจากเครื่อง photon correlation spectroscopy ทำการวัดที่อุณหภูมิ 25 °C ซึ่งนาโนอิมัลชันควรจะให้ขนาดหยดที่ใกล้เคียงกัน คือมีการกระจายของขนาดแคบ (narrow size distribution) ให้ค่า PDI ไม่เกิน 0.2[3,12]



doi : 10.14456/tbps.2014.11

การตรวจสอบสัณฐานวิทยา (morphology) และโครงสร้าง (structure) ของนาโนอิมัลชันด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องผ่าน (transmission electron microscopy, TEM) พบรูปร่างของนาโนอิมัลชันเป็นทรงกลม (spherical shape) และมีขนาดเล็กในระดับนาโนเมตร

การวัดค่าศักย์ไฟฟ้าซีตา (zeta potential) ใช้วัดคุณสมบัติของประจุไฟฟ้าที่ผิวอนุภาคและบอกถึงความคงสภาพในระยะยาวของนาโนอิมัลชัน เครื่องมือที่ใช้วัดประจุที่ผิว เช่น เครื่อง photon correlation spectroscopy (ZetaPALS) ซึ่งวัดค่าได้โดยไม่ต้องเจือจางสารตัวอย่าง ค่าศักย์ไฟฟ้าซีตาที่เหมาะสมควรอยู่ในช่วงสูงกว่า ±20 mV

การวัดความหนืด (viscosity determination) เพื่อศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพและใช้ควบคุมให้นาโนอิมัลชันมีความคงตัว โดยใช้เครื่อง Brookfield Viscometer ซึ่งนาโนอิมัลชันที่เหมาะสมควรจะมีความหนืดต่ำ

การศึกษาการซึมผ่านผิวหนังในหลอดทดลอง (*In vitro* skin permeation studies) ทำการศึกษาโดยใช้ Franz diffusion cell หรือ Keshary-Chien diffusion cell โดยเมมเบรนที่ใช้ศึกษาการซึมผ่านอาจใช้จากผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมของสัตว์ทดลอง เช่น หนังหนู หนังหมู หนังงู หรือผิวหนังมนุษย์ เป็นเมมเบรนที่อยู่ระหว่าง donor และ receiver ของ Franz diffusion cell และใช้ receiver fluid เป็น phosphate buffer saline (PBS) pH 7.4 ที่มีการกวนตลอดเวลาด้วย magnetic rotor (100 rpm) และควบคุมอุณหภูมิให้อยู่ที่ 37±1 °C จากนั้น ทำการสุ่มตัวอย่างที่เวลาต่าง ๆ นำมาวิเคราะห์ปริมาณตัวยา[3]

**ความคงตัวของนาโนอิมัลชัน (Stability of nanoemulsions)**

ความคงตัวของนาโนอิมัลชัน เป็นความสามารถของการรักษาการกระจายขนาดอนุภาคเริ่มต้นไว้ โดยไม่เกิดการแยกวัตภาค เนื่องจากการเคลื่อนไหวแบบบราวน์เนียน (Brownian movement) ของอนุภาคขนาดเล็ก ทำให้เกิดอัตราการแพร่ที่สูงกว่าอัตราการตกตะกอน โดยอนุภาคที่มีขนาดเล็กจะมีแรงดึงดูดด้วยแรงแวนเดอร์วาลส์ (Van der waals) น้อย และมีค่าศักย์ไฟฟ้าซีตาที่ผิวสูง ทำให้มีความคงตัวจากการมีแรงผลักด้วยไฟฟ้าสถิต (electrostatic repulsive force) โดยตำรับที่เหมาะสมจะมีความคงตัวทั้งทางอุณหพลวัต (thermodynamically stability) และทางจลศาสตร์ (kinetic stability) ด้วย ซึ่งตาม ICH guideline จะทำการศึกษาในระยาว (long term) ที่สภาวะของอุณหภูมิ (°C) และความชื้นสัมพัทธ์ (%RH) คือ 25°C/60%RH สำหรับตำรับที่เก็บอุณหภูมิห้อง และ 4°C สำหรับตำรับที่เก็บอุณหภูมิตู้เย็น เป็นเวลา 12 เดือน นอกจากนี้ สามารถใช้ผลการศึกษาในระยะกลาง (intermediate) คือ 30°C/65%RH และการศึกษาในสภาวะเร่ง (accelerated) คือ 40°C/75%RH เป็นเวลา 6 เดือน ส่วนการศึกษาถึงความคงตัวต่อการแช่แข็ง-ละลาย (Freeze-thaw stability) ที่อุณหภูมิ -21°C เป็นเวลา 48 ชั่วโมง สลับกับ +25°C เป็นเวลา 48 ชั่วโมง อย่างน้อย 5-6 รอบ โดยผลการศึกษาต้องไม่มีการเปลี่ยนแปลงขนาดอนุภาค ความหนืด และปริมาณยา[3,7,13]



doi : 10.14456/tbps.2014.11

**การประยุกต์ใช้นาโนอิมัลชันในทางเภสัชกรรม**

นาโนอิมัลชันสามารถนำมาประยุกต์ใช้ได้หลายวัตถุประสงค์ ทั้งในทางอุตสาหกรรมและทางเภสัชกรรมซึ่งครอบคลุมหลายรูปแบบการให้ยา เช่น ทางผิวหนัง ทางปาก ทางการฉีดใต้ผิวหนังหรือกล้ามเนื้อ ทางทวารหนัก และทางตา ซึ่งในที่นี้จะขอยกตัวอย่างการประยุกต์ใช้นาโนอิมัลชันในทางเภสัชกรรมดังต่อไปนี้[1]

นาโนอิมัลชันในทางเครื่องสำอางเริ่มมีบทบาทสำคัญมากขึ้น โดยใช้เป็นระบบที่ควบคุมการนำส่งสารออกฤทธิ์ผ่านชั้นผิวหนัง เนื่องจากมีโครงสร้างภายในเป็นสารที่ชอบไขมัน (lipophilic interior) จึงเหมาะที่ใช้สำหรับนำส่งสารที่ชอบไขมัน (lipophilic compound) ได้มากกว่าลิโปโซม อีกทั้งช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังและเพิ่มความเข้มข้นของสารออกฤทธิ์ในชั้นผิวหนังด้วย นอกจากนี้ยังมีผลลดการสูญเสียน้ำจากผิวหนัง (trans-epidermal water loss, TEWL) และสามารถหลีกเลี่ยงการใช้สารลดแรงตึงผิวที่ก่อให้เกิดการระคายเคืองได้ด้วย ตัวอย่างการใช้นาโนอิมัลชันในทางเครื่องสำอาง เช่น นาโนเจลเทคโนโลยี (NanoGel technology) ผลิตภัณฑ์ป้องกันแดด (sun care product) และครีมเพิ่มความชุ่มชื้นและต้านริ้วรอยก่อนวัย (moisturizing and anti-aging cream)

นาโนอิมัลชันเป็นตัวพาเพื่อการนำส่งทางผิวหนัง เพื่อการรักษาเฉพาะที่หรือเพื่อให้เกิดผลทั่วร่างกาย การให้ยาทำได้ง่ายและสะดวกต่อคนไข้ และมีความเป็นไปได้ที่จะหยุดใช้ยาในทันทีเมื่อต้องการ นอกจากนี้ นาโนอิมัลชันสามารถเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังและค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของตัวยาที่ละลายน้ำได้ยากหลายชนิด เช่น คีโตโพรเฟน (ketoprofen), ไดโคฟีแนค (diclofenac), คาร์วีดิออล (carvediol), ซีลีค็อกซิบ (celecoxib) เป็นต้น

นาโนอิมัลชันเพื่อการยับยั้งเชื้อจุลชีพ มีการนำนาโนอิมัลชันมาใช้กับสารออกฤทธิ์ในการต้านเชื้อจุลชีพ (broad-spectrum activity) หลายชนิด เช่น ต้านเชื้อแบคทีเรีย (เช่น *E.coli*, Salmonella, *S.aureus*) ต้านเชื้อไวรัส (เช่น HIV, Herpes simplex) ต้านเชื้อรา (เช่น Candida, Dermatophytes) และต้านสปอร์ของเชื้อ (เช่น anthrax) เนื่องจากอนุภาคของนาโนอิมัลชันมีแรงขับเคลื่อนทางอุณหพลวัต (thermodynamically driven) ในการทำให้เกิดการหลอมรวมเข้ากับส่วนประกอบที่เป็นไขมันของเชื้อจุลชีพ เพิ่มแรงดึงดูดด้วยไฟฟ้าสถิต (electrostatic attraction) ระหว่างประจุบวก (cationic charge) ของอิมัลชัน และประจุลบ (anionic charge) ของเชื้อ จากนั้นจะเกิดการปลดปล่อยพลังงานเข้ามาในอิมัลชัน ทำให้เยื่อหุ้มชั้นไขมันของเชื้อเสียความคงตัว ส่งผลให้เซลล์แตกและตายไป ในกรณีของสปอร์ จะมีการเติมสารเพิ่มการงอกของสปอร์ (germination enhancers) ลงในอิมัลชัน เนื่องจากฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพของนาโนอิมัลชัน จะมีความไวต่อสปอร์ในขณะที่กำลังงอก ซึ่งพิษต่อเชื้อจุลชีพจะมีความจำเพาะขึ้นกับความเข้มข้นของสารออกฤทธิ์

นาโนอิมัลชันเพื่อเป็นวัคซีนผ่านทางเยื่อบุ เริ่มมีการนำนาโนอิมัลชันมาใช้นำส่งทั้งที่เป็นรีคอมบิแนนท์โปรตีน (recombinant proteins) หรือที่เป็นสิ่งมีชีวิตที่ทำให้หมดฤทธิ์ (inactivated organisms) เพื่อส่งไปยัง



doi : 10.14456/tbps.2014.11

เยื่อบุผิว (mucosal surface) ทำให้กระตุ้นปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกัน (immune response) การประยุกต์ใช้ในระยะแรกจะเป็นวัคซีนไข้หวัดใหญ่ (Influenza vaccine) และวัคซีนเอชไอวี (HIV vaccine) ซึ่งสามารถทำการวิจัยในมนุษย์ผ่านกระบวนการวิจัยทางคลินิก (clinical trials) ได้แล้ว ในส่วนของวัคซีนชนิดอื่นที่ประสบความสำเร็จในการทำวิจัยในสัตว์ทดลอง (animal trials) ประกอบด้วยวัคซีนโรคตับอักเสบบี (hepatitis B) และแอนแทรคซ์ (anthrax)

นาโนอิมัลชันในการรักษามะเร็งและระบบนำส่งยาสู่เป้าหมาย โดยเฉพาะในยาต้านมะเร็งที่ชอบไขมัน จะมีการเตรียมเป็นนาโนอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (o/w) โดยที่วัฏภาคน้ำมันสามารถทำให้เกิดการละลายตัวยาที่ชอบไขมันได้ ดังนั้น จึงมียาที่ละลายในนาโนอิมัลชันมากขึ้น ทำให้การบริหารยาเข้าสู่ร่างกายในปริมาตรที่น้อยกว่าแบบที่เป็นสารละลายของน้ำ อีกทั้งสามารถทำให้มีการปลดปล่อยยาแบบช้า ๆ และเพิ่มปริมาณยาสะสมเฉพาะบริเวณที่เป็นมะเร็ง โดยไม่เกิดการกระจายทั่วร่างกาย จึงลดผลข้างเคียงจากยาได้ ตัวอย่างยาต้านมะเร็งที่กักเก็บในนาโนอิมัลชัน เช่น แพคลิแท็กเซล (Paclitaxel), แคมป์โทเธซิน (Camptothecin), เมลฟาแลน (Melphalan), แกโดลิเนียม (Gadolinium) เป็นต้น[3]

**บทสรุป**

นาโนอิมัลชันเป็นระบบกระจายตัวของน้ำมันในน้ำที่มีขนาดหยดของเหลวที่เล็กกว่าไมครอน โดยทั่วไปนิยมทำให้อยู่ในช่วงระหว่าง 20-200 นาโนเมตร และทำให้เกิดความคงตัวด้วยระบบสารลดแรงตึงผิว การเตรียมนาโนอิมัลชันต้องการพลังงานในการเตรียมเป็นปัจจัยสำคัญ เนื่องจากระบบกระจายชนิดของเหลวในของเหลวเป็นระบบไม่คงตัวทางอุณหพลวัตจากการที่มีขนาดหยดของเหลวที่เล็ก ปัญหาความไม่คงตัวที่สำคัญคือออสต์วาลด์ไรเพนนิ่ง ซึ่งเกิดจากการที่อิมัลชันมีการกระจายอนุภาคกว้างและมีการละลายที่แตกต่างกันระหว่างหยดขนาดเล็กและขนาดใหญ่ นาโนอิมัลชันส่วนใหญ่เป็นชนิดน้ำมันในน้ำที่มีแกนกลางเป็นน้ำมันเพื่อให้เกิดการบรรจุตัวยาที่ละลายน้ำต่ำ ตัวยาไม่ชอบน้ำอาจจะละลายอย่างดีในหยดน้ำมัน และเกิดการปลดปล่อยอย่างช้า ๆ นอกจากนี้ นาโนอิมัลชันยังมีความคงตัวทางจลนศาสตร์ มีความหนืดต่ำ และมีลักษณะที่โปร่งแสง จึงมีการนำมาประยุกต์ใช้ได้หลายวัตถุประสงค์ รวมถึงการใช้เป็นระบบนำส่งยาและสารทางเครื่องสำอางผ่านทางผิวหนัง เนื่องจากประโยชน์ของการนำส่งนาโนอิมัลชันทางผิวหนัง เช่น เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาของตัวยา เพิ่มความชุ่มชื้นของผิวหนัง เพิ่มความคงตัวของตัวยาสำคัญ และสามารถนำส่งยาสู่เป้าหมายได้อีกด้วย ปัจจุบันนี้มีการนำเอานาโนอิมัลชันมาประยุกต์ใช้หลายด้าน เช่น ทางเครื่องสำอาง ระบบนำส่งยาทางผิวหนัง นาโนอิมัลชันที่ใช้ในการต้านแบคทีเรีย ระบบนำส่งของวัคซีน นำส่งยารักษามะเร็งและนำส่งยาสู่เป้าหมาย



doi : 10.14456/tbps.2014.11

**เอกสารอ้างอิง**


1. วราภรณ์ จรรยาประเสริฐ. นาโนเทคโนโลยี: การนำส่งยาและเครื่องสำอางทางผิวหนัง, พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: บริษัทประชาชน จำกัด: 2552.
2. Marieb EN. Human anatomy & physiology, 6th ed. San Francisco, California: Pearson Benjamin Cummings; 2004.
3. Shah P, Bhalodia D, Shelat P. Nanoemulsion: A Pharmaceutical Review. Sys Rev Pharm. 2010; 1(1):24-32.
4. Bhatt P, Madhav S. A detailed review on nanoemulsion drug delivery system. IJPSR, 2011; 2(10):2482–9.
5. Klang V, Valenta C. Lecithin-based nanoemulsions. J Drug Del Sci Tech. 2011;21(1):55-76.
6. Fernandez P, Andre V, Rieger J, Kuhnle A. Nano-emulsion formation by emulsion phase inversion. Colloids Surf A Physicochem Eng Asp. 2004;251:53–8.
7. Azeem A, Talegaonkar S, Negi LM, Ahmad FJ, Khar RK, Iqbal Z. Oil based nanocarrier system for transdermal delivery of ropinirole: A mechanistic, pharmacokinetic and biochemical investigation. Int J Pharm. 2012;422(1–2):436–44.
8. Shakeel F, Ramadan W. Transdermal delivery of anticancer drug caffeine from water-in-oil nanoemulsions. Colloids Surf B Biointerfaces. 2010;75(1):356-62.
9. Zhou H, Yue Y, Liu G, Li Y, Zhang J, Gong Q, Yan Z, Duan M. Preparation and Characterization of a Lecithin Nanoemulsion as a Topical Delivery System. Nanoscale Res Lett. 2010;5(1):224–30.
10. Junyaprasert VB, Teeranachaideekul V, Souto EB, Boonme P, Müller RH. Q10-loaded NLC versus nanoemulsions: Stability, rheology and in vitro skin permeation. Int J Pharm. 2009;377(1–2):207–14.
11. Khandavilli S, Panchagnula R. Nanoemulsions as versatile formulations for paclitaxel delivery: Peroral and dermal delivery studies in rats. J Invest Dermatol. 2007;127(1):154-62.
12. Chen M, Liu X, Fahr A. Skin delivery of ferulic acid from different vesicular systems. J Biomed Nanotechnol. 2010;6(5): 577-85.
13. European Medicines Agency. ICH Topic Q 1 A (R2) Stability Testing of new Drug Substances and Products [Internet]. 2003. [cited 2014 Jan 15]. Available from: http://www.ema.europa.Eu/docs/ en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC 500002651.pdf




doi : 10.14456/tbps.2014.11