

ระบบนำส่งยาสู่เป้าหมาย

จุไรรัตน์ นันทานิซ*

บทคัดย่อ

การพัฒนาระบบนำส่งยาสู่เป้าหมายในรูปแบบต่าง ๆ โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา และลดอาการไม่พึงประสงค์หรือการการข้างเคียงจากยา มีหลายแบบทั้งในรูปแบบโปรตีน ระบบนำส่งยาผ่านช่องภายในร่างกาย ระบบนำส่งยาตามธรรมชาติ ระบบนำส่งยาแบบกัมมันต์ และระบบนำส่งยาแบบกายภาพ โดยเตรียมรูปแบบยาที่เหมาะสมต่าง ๆ ทั้งที่เป็นรูปแบบที่เตรียมโดยวิธีดั้งเดิม เช่น ยาเม็ด ยาน้ำ อิมัลชัน และรูปแบบที่เตรียมโดยเทคนิคเฉพาะที่พัฒนาขึ้นมาเพื่อให้ยามีอนุภาคนาขนาดเล็ก ได้แก่ ยารูปคอลลอยด์ เช่น ไลโปโซม นาโนพาร์ทิเคิล นาโนสเฟียร์ ไมครอสเฟียร์ เป็นต้น ระบบนำส่งยาโดยใช้เม็ดเลือดแดง ไมโนโคลนอลแอนติบอดี

ยาที่จับกับไลแกน หรือเวกเตอร์ที่เหมาะสมเพื่อสามารถนำส่งยาหรือ DNA ผ่านตัวรับจำเพาะของเซลล์ในอวัยวะต่าง ๆ เช่น ตับ ม้าม ไต ปอด และสมอง เป็นต้น รวมทั้งระบบนำส่งยาสู่เป้าหมายโดยอาศัยปัจจัยทางกายภาพจากภายนอก เช่น การใช้สนามแม่เหล็กในการนำส่งอนุภาคของยา ผสมแม่เหล็กไปสู่อวัยวะเป้าหมาย การใช้ความร้อน และแสง

กุญแจคำ: ระบบนำส่งยาสู่เป้าหมาย นาโนพาร์ทิเคิล ไลโปโซม โปรตีน

บทนำ

ระบบนำส่งยาสู่เป้าหมายเป็นระบบนำส่งยา

*ภาควิชาเภสัชกรรมเทคโนโลยี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

หรือสารที่มีฤทธิ์ในการรักษาไปสู่บริเวณที่ต้องการให้ออกฤทธิ์หรือบริเวณที่ต้องการให้มีการดูดซึมโดยตรง ได้แก่ อวัยวะเฉพาะที่ต้องการให้ยาไปออกฤทธิ์รักษา เช่น เซลล์ หน่วยย่อยของเซลล์หรือบริเวณระหว่างเซลล์โดยการใช้โมเลกุลพาหะ (carrier molecules) ซึ่งไม่มีฤทธิ์ทางการรักษาเพื่อเพิ่มความจำเพาะในการนำส่งยาสู่เซลล์เป้าหมาย คุณสมบัติของยาและโมเลกุลพาหะในการนำส่งยาแพร่ผ่านเซลล์ ได้แก่

1. มีความจำเพาะในการเลือกจับกับผิวเซลล์ถูกเซลล์กลืนกิน (endocytosis) และถูกย่อยสลายโดยเอนไซม์ไลโซโซม (lysosome) หลังจากจับกับบริเวณยึดเหนี่ยว (binding site)
2. ยาสามารถทนเอนไซม์ กรด และสามารถผ่านผนังเมมเบรนของไลโซโซมได้
3. การยึดเหนี่ยวระหว่างยาและโมเลกุลพาหะมีความคงตัวเมื่ออยู่ในกระแสเลือดและบริเวณภายนอกเซลล์ แต่จะไวต่อเอนไซม์ไลโซโซมเพื่อให้ยาถูกปลดปล่อยออกมาในรูปที่มีฤทธิ์ (active) โดยโมเลกุลพาหะจะถูกย่อยสลายได้ภายในไลโซโซม ทั้งยังไม่ก่อให้เกิดปฏิกิริยาต่อระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย และสามารถซึมผ่านผนังกันระหว่างบริเวณที่ให้อาหารไปสู่เซลล์เป้าหมาย (1-2)

ชนิดของตัวพาหะ (drug carriers) สามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ชนิด ได้แก่ (3)

ตัวพาหะรุ่นที่ 1 (1st generation drug carriers)

หมายถึง ตัวพาหะที่สามารถนำส่งยาไปยังบริเวณเป้าหมาย แต่ยังไม่ใช้ตัวพาหะที่แท้จริง ตัวพาหะเหล่านี้สามารถเข้าไปฝังตัวได้ใกล้เคียงบริเวณเป้าหมายมากที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ ตัวพาหะเหล่านี้จะมีขนาดอนุภาคระดับไมโครเมตร (μm)

ตัวอย่างตัวพาหะเหล่านี้ได้แก่ ไมโครสเฟียร์ (microspheres) และไมโครแคปซูล (microcapsules) ซึ่งใช้ในการรักษาโดยการให้ยาหรือสารเคมีผ่านทางหลอดเลือดไปสู่เซลล์หรืออวัยวะเป้าหมายโดยตรงโดยไม่กระจายไปยังส่วนอื่นของร่างกาย (chemoembolization)

ตัวพาหะรุ่นที่ 2 (2nd generation drug carriers)

เป็นตัวพาหะที่แท้จริง ได้แก่ อนุภาคคอลลอยด์ซึ่งมีขนาดอนุภาคระดับนาโนเมตร (nm) ตัวพาหะชนิดนี้สามารถนำส่งยาเข้าถึงอวัยวะหรือเซลล์เป้าหมายและปลดปล่อยยาที่บริเวณดังกล่าว ตัวอย่างตัวพาหะชนิดนี้อาจแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ

1. **Passive carriers** หรือ ระบบนำส่งคอลลอยด์ (colloidal delivery system) เช่น ไลโปโซม (liposomes) นีโอโซม (neosomes) ไมโครอิมัลชัน (microemulsions) หรือ ไลปิดไมโครสเฟียร์ (lipid microspheres) และ นาโนพาร์ทิเคิล (nanoparticles) ซึ่งรวมถึงนาโนแคปซูล (nanocapsules) และ นาโนสเฟียร์ (nanospheres) นอกจากนี้ระบบนำส่งยาโดยกลุ่มเม็ดเลือดแดง (erythrocytes) ก็จัดอยู่ในกลุ่มนี้เช่นกัน

2. **Active carriers** ได้แก่ ระบบนำส่งยาในรูปไลโปโซมที่ไวต่ออุณหภูมิ หรือ ความเป็นกรดต่าง (temperature or pH dependent sensitive liposomes) และ นาโนสเฟียร์แม่เหล็ก (magnetic nanospheres)

ตัวพาหะรุ่นที่ 3 (3rd generation drug carriers)

ตัวพาหะกลุ่มนี้เป็นตัวพาหะที่แท้จริงเช่นกัน โดยสามารถนำส่งยาสู่เซลล์หรืออวัยวะเป้าหมาย

โดยอาศัยการจดจำเฉพาะ ตัวอย่างตัวพากลุ่มนี้ได้แก่ โมโนโคลนอล แอนติบอดี (monoclonal antibody) รวมทั้งกลุ่มตัวพารุ่นที่สองที่จับกับโมโนโคลนอล แอนติบอดี หรือ ไลแกนด์ (ligands) ซึ่งทำหน้าที่ยึดจับกับตัวรับ (receptors) ในการนำยาเข้าสู่เซลล์

การพัฒนาระบบนำส่งยาสู่เป้าหมายทำให้สามารถนำส่งยาไปสู่บริเวณที่ต้องการโดยไม่สัมผัสเนื้อเยื่ออื่น ซึ่งอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยา หรืออาการข้างเคียงเนื่องจากยา โดยเฉพาะยารักษาโรคมะเร็ง ซึ่งตัวยาจจะทำลายเซลล์ปกติได้ ทั้งนี้ต้องมีความเข้าใจกลไกที่สร้างให้สามารถเลือกได้จำเพาะ ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับด้านชีวเคมี สรีรวิทยา และระบบภูมิคุ้มกันภายในร่างกาย รวมทั้งการประสานความรู้ด้านวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีศาสตร์ต่าง ๆ เข้าด้วยกัน ได้แก่ ศาสตร์เกี่ยวกับสารพอลิเมอร์ คอลลอยด์ ชีววิทยาระดับเซลล์ เทคโนโลยีชีวภาพ และความก้าวหน้าด้านพันธุวิศวกรรม (genetic engineering) ซึ่งให้ข้อมูลเกี่ยวกับเปปไทด์และโปรตีนที่สำคัญ และยังมีการศึกษาเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์หลายชนิด ได้แก่ interferons, human growth hormone, calcitonin, tumor necrosis factor, plasminogen activators, factor VIII, somatostatin, macrophage activation factors, monoclonal antibody และอื่น ๆ ทั้งนี้ทางที่บริหารผลิตภัณฑ์เข้าสู่ร่างกายที่น่าสนใจและมีความพยายามในการพัฒนานอกเหนือจากการให้โดยการฉีดเข้าสู่ร่างกายได้แก่ การให้ผ่านทางเดินอาหารโดยให้ทางปาก การฝังใต้ผิวหนัง (implants) การให้ทางจมูก (nasal deliver) และการส่งผ่านระบบน้ำเหลืองของสารโมเลกุลใหญ่ (macromolecule) โดยทาง gut-associated lymphoid tissue (GALT) เป็นต้น

ระบบนำส่งยาสู่เป้าหมาย

ระบบนำส่งยาสู่เป้าหมายสามารถพัฒนาได้หลายรูปแบบ ได้แก่ โปรดรักส์ (prodrugs) ระบบนำส่งยาผ่านช่องทางภายในร่างกาย (compartmental delivery) ระบบนำส่งยาตามธรรมชาติ (natural or passive targeting) ระบบนำส่งยาแบบกัมมันต์ (active targeting) ระบบนำส่งยาโดยยึดจับกับไลแกนด์ (ligand mediated targeting) และระบบนำส่งยาแบบกายภาพ (physical approach) เป็นต้น

โปรดรักส์ (Prodrugs)

โปรดรักส์ คือ ยาที่มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีไปเพียงชั่วคราวเพื่อให้มีความจำเพาะเข้าสู่บริเวณเป้าหมายได้มากขึ้น ลดความเป็นพิษของยา และจะเปลี่ยนมาอยู่ในรูปมีฤทธิ์หลังจากเข้าสู่ภายในร่างกาย โปรดรักส์ในอุดมคติไม่ควรมียฤทธิ์ในการรักษา แต่จะถูกทำให้เปลี่ยนแปลงให้อยู่ในรูปมีฤทธิ์โดยกระบวนการทางเคมีหรือเอนไซม์เมื่อไปสู่อวัยวะเป้าหมายหรือภายในระยะเวลาที่เหมาะสม และโดยมากจะเป็นกระบวนการทางเอนไซม์ ซึ่งแต่เดิมการพัฒนาโปรดรักส์มีวัตถุประสงค์เพื่อกลบรสเพิ่มการละลาย และเพิ่มการซึมผ่านของยาผ่านเยื่อเมมเบรนเท่านั้น

โปรดรักส์ประกอบด้วยส่วน pro-moiety และ ยา ซึ่งจะถูกทำให้แตกออกจากกันเมื่อเข้าสู่บริเวณที่ต้องการให้ยาออกฤทธิ์ ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ได้แก่ อนุพันธ์ dipivaloyl ของ epinephrine ที่สามารถแทรกผ่าน (penetrate) ผนังเซลล์เยื่อของกระจกตา (cornea) ได้ดีกว่า epinephrine ซึ่งไม่ชอบไขมัน และถูกทำให้แตกออกเป็น epinephrine โดยเอนไซม์ esterase ที่เซลล์ชั้นใน ทำให้ยาออกฤทธิ์ลดความดันภายในลูกตาในการรักษา glaucoma สำหรับ γ -glutamyl dopa (dihydroxy phenylalanine)

ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ dopamine และจะถูกเปลี่ยนให้เป็น dopamine โดยเอนไซม์ γ -glutamyl transpeptidase และ aromatic amino acid decarboxylase (AADC) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่พบมากที่สุด ทำให้ dopamine มีฤทธิ์ทำให้เกิดการขยายหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจโดยไม่มีผลต่อระบบหลอดเลือดของอวัยวะอื่น เช่น หัวใจ และระบบ dopaminergic และ adrenergic receptors อื่น

นอกจากนี้โปรตีนยังทำหน้าที่เป็นสารตั้งต้น (precursors) ของสารที่มีฤทธิ์ เช่น α -methyldopa จะถูกเปลี่ยนเป็น α -methylnorepinephrine โดยเอนไซม์ AADC และ dopamine β -hydroxylase (DBH) สารนี้ถูกเก็บไว้ที่ adrenergic nerve endings เมื่อเกิดการกระตุ้นประสาทก็จะถูกปลดปล่อยออกมาจับกับ α_2 -adrenergic receptors มีผลต่อการลดความดันเลือด ส่วนยา Acyclovir เป็น acyclic analogue ของ deoxyguanosine ซึ่งจะถูกเปลี่ยนไปอยู่ในรูป monophosphate โดยปฏิกิริยา phosphorylation โดยเอนไซม์ thymidine kinase ซึ่งเป็นเอนไซม์จำเพาะของไวรัส ปฏิกิริยานี้เกิดขึ้นเฉพาะกับเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสเท่านั้น

โปรตีนของยา 2-pyridinealdoxime methiodide (2-PAM) ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม antidotes สำหรับแก้สารพิษเนื่องจากสารเคมีหรือยาฆ่าแมลงกลุ่ม organophosphate สามารถซึมผ่าน blood brain barriers และถูกออกซิโดไลให้อยู่ในรูปที่มีฤทธิ์ในระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system, CNS) โดยยาไม่สามารถซึมกลับได้ อย่างไรก็ตามสำหรับยาที่จับกับ pro-moieties ด้วยพันธะเอไมด์ (amide bond) การแตกออกของโมเลกุลเพื่อให้อยู่ในรูป

ที่มีฤทธิ์ภายในร่างกายจะเกิดขึ้นได้ช้า (4)

มีการพัฒนาโปรตีนเพื่อนำส่งยาไปสู่เซลล์ตับ โดย conjugate ยากับตัวพาโมเลกุลใหญ่ (macromolecule carriers) เช่น การจับของยา mitomycin C ซึ่งเป็นยาต้านมะเร็งกับน้ำตาล dextran ที่มีน้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ยประมาณ 70kDa โดยยาจะถูกปลดปล่อยด้วยปฏิกิริยาไฮโดรลิซิส ทั้งนี้พบว่าประจุของโปรตีนมีผลต่อการนำยาเข้าสู่เซลล์ตับ นอกจากนี้ยังพบว่าการให้ยาจำลองของ glycoprotein ได้แก่ bovine serum albumin จับกับน้ำตาล galactoside และ mannoside สามารถนำส่งยาเข้าสู่เซลล์ตับแต่ละชนิดในหนูทดลองได้แตกต่างกัน เช่นเดียวกับโปรตีนของยาด้านมะเร็ง cytosine arabinose (Ara C) จับกับ galactosylate carboxymethyl dextran ในรูป Ara C-Gal-CMD สามารถนำส่งเข้าสู่ parenchyma cell ของตับผ่าน receptor mediated endocytosis รวมทั้ง vitamin K₅ จับกับ poly L glutamic acid-CMD และ mannoseylated superoxide dismutase (SOD) ซึ่งให้ผลการรักษาที่ดีในกรณีตับเสีย (5)

นอกจากนี้ยังมีการพัฒนาโปรตีนเพื่อนำส่งยาผ่านลำไส้ โดยใช้ยาจำลอง benzyl alcohol จับกับ dipeptides ซึ่งเป็น pro-moieties ได้แก่ D-Glu-Ala และ D-Asp-Ala ทำให้สามารถนำส่งยาผ่านเมมเบรนของเซลล์ลำไส้เล็ก โดยผ่าน human intestinal di/tri-peptide transporter (hPepT1) จากนั้นตัวยาจะถูกปลดปล่อยโดยปฏิกิริยาไฮโดรลิซิสที่ pH 5.5-10 ได้แก่บริเวณลำไส้เล็กที่ pH ประมาณ 6 และ บริเวณระหว่างเซลล์และในกระแสเลือดที่ pH ประมาณ 7.4 (6)

ระบบนำส่งยาผ่านช่องทาง ภายในร่างกาย (Compartmental Delivery)

ระบบนำส่งยาสู่เป้าหมายที่ง่ายที่สุดได้แก่ การให้ยาเข้าไปสู่บริเวณที่ต้องการให้ออกฤทธิ์ โดยเฉพาะบริเวณที่แยกเป็นส่วน ๆ "compartment" ตัวอย่างเช่น การฉีดยาเข้าข้อเข่า ต่อมไขมัน ไขสันหลัง และการพ่นยาสู่ระบบทางเดินหายใจ (aerosol system) (1) ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับรูปแบบของยาและเทคนิควิธีการให้ยา ระบบนำส่งยาแบบนี้อาจจัดรวมอยู่ใน passive targeting system เช่นกัน ตัวอย่างระบบนำส่งยากลุ่มนี้ เช่น รูปแบบยา w/o emulsions สามารถออกฤทธิ์เฉพาะบริเวณที่ฉีดและลดการกระจายของยาไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ ภายในร่างกายในการนำส่งยา bleomycin และ mitomycin C ในการรักษาเซลล์มะเร็งที่ผิวหนังและมะเร็งเต้านมโดยไม่เกิดอาการข้างเคียงจากยา อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยมีความเจ็บปวดบริเวณที่ฉีด (7.8) ส่วนการให้ยา bleomycin โดยฉีดเข้าเซลล์สมอง (intracerebral) เพื่อให้ออกฤทธิ์เฉพาะที่ในการรักษา cerebral glioma ในผู้ป่วย พบว่าเมื่อให้ยาในรูปแบบไลโปโซมจะไม่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดและขับออกทางปัสสาวะ ทั้งยังไม่พบอาการข้างเคียงเนื่องจากยาเปรียบเทียบกับ การให้ยาในรูปแบบสารละลาย (7.9) อย่างไรก็ตามความพยายามในการให้ยา adriamycin ในรูปแบบไลโปโซมเพื่อรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับโดยให้ทางหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงตับ (hepatic arterial infusion) เพื่อลดอาการข้างเคียงจากยาพบว่าให้ผลดีในผู้ป่วยประมาณ 20% ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากขนาดยาที่ให้ในการรักษาค่อนข้างต่ำ (7.10) นอกจากนี้ยังพบว่าการให้ยาผ่านหลอดเลือดทางเดินหายใจในรูปแบบไลโปโซมสามารถรักษาระดับยาในปอดที่สูงได้เป็นเวลา

นานกว่า 24 ชั่วโมง (7)

มีการทดลองการให้ยาต้านมะเร็ง เช่น 1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU), 5-fluorouracil, mitomycin C, adriamycin และ floxuridine โดยเทคนิค transcatheter intra-arterial infusion โดยให้ยาในรูปแบบสารละลายทางหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงตับร่วมกับ starch microspheres ซึ่งมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 15-80 μm โดยไมโครสเฟียร์จะทำหน้าที่ปิดกั้นเลือดที่ไปเลี้ยงบริเวณดังกล่าวเป็นการชั่วคราวจากนั้นจะสลายตัวไปภายใน 10-30 นาทีทำให้เกิดภาวะขาดเลือดไปเลี้ยงเซลล์มะเร็งบริเวณดังกล่าว รวมทั้งเพิ่มความสามารถในการซึมผ่านของยาเข้าสู่เซลล์มะเร็งเนื่องจากภาวะออกซิเจนในเนื้อเยื่อต่ำ นอกจากนี้ยังมีการทดลองให้ยา mitomycin C ในรูปแบบไมโครแคปซูลซึ่งใช้พอลิเมอร์ ethylcellulose เป็นสารเคลือบ โดยให้ยาทางหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงไตเต้านม ต่อมลูกหมาก กระเพาะปัสสาวะ ปากมดลูก และกระเพาะอาหาร พบว่าสามารถลดขนาดของเนื้องอก ลดความเจ็บปวด ทำให้เลือดหยุด (hemostasis) เอื้อต่อการรักษาโดยการผ่าตัด และลดปริมาณยาที่ออกไปสู่กระแสเลือด ซึ่งมีผลลดอาการข้างเคียงจากยา เทคนิคการให้ยาแบบนี้โดยทั่วไปเรียกว่า arterial chemoembolization (7)

Ashford และคณะ (11) ได้ทำการศึกษา ระบบนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่โดยการให้ทางปาก โดยใช้ sodium fluorescein และ $^{99\text{m}}\text{Na}$ pertechnetate เป็นยาจำลอง และใช้สารเพกติน (pectin) ซึ่งเป็นสารโพลีแซ็กคาไรด์เป็นสารเคลือบยาเม็ดแทนที่เตรียมโดยวิธีการตอกโดยตรง สารเพกตินประกอบด้วย D-galacturonic acid เป็นส่วนใหญ่ซึ่งจะสลายตัวโดยเชื้อจุลินทรีย์ที่อาศัยอยู่บริเวณลำไส้ใหญ่ ผลการทดลองทั้งภายนอกและภายในร่างกายมนุษย์พบว่ายาเม็ด

แกนเคลือบด้วยสารเพกตินชนิด USP สามารถควบคุมให้แตกตัวและปลดปล่อยยาได้ที่บริเวณลำไส้ใหญ่

ระบบนำส่งยาตามธรรมชาติ (Natural or Passive Targeting)

ระบบนำส่งยาชนิดนี้ได้แก่ระบบนำส่งยาแบบคอลลอยด์ เมื่อนีโอพลาสมาคอลลอยด์เข้าสู่กระแสเลือดภายในร่างกาย อนุภาคจะถูกเคลือบด้วยสารต่างๆ ได้แก่ albumin, globulins (immunoglobulins) และ glycoprotein (fibronectin) เรียกกระบวนการนี้ว่า "opsonisation" ทำให้อนุภาคถูกจับเข้าสู่ reticuloendothelial system (RES) หรือ mononuclear phagocyte system (MPS) จากนั้นถูกกลืนกินโดย phagocytic cells ได้แก่ Kupffer cells ที่ตับ และ macrophages ที่ม้าม ซึ่งมีประมาณร้อยละ 80 ของ macrophages ภายในร่างกาย โดยกระบวนการ endocytosis นอกเหนือจาก Kupffer cells อนุภาคจะถูกกลืนกินโดย hepatocytes และ epithelial cells ในตับ ทั้งนี้การเกิด opsonisation ขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของผิวอนุภาค ได้แก่ ประจุที่ผิวและความชอบหรือไม่ชอบน้ำ (hydrophilicity/hydrophobicity) และความสามารถในการจับกับสารต่างๆ ในเลือด โดยอนุภาคที่มีความไม่ชอบน้ำจะถูกกำจัดออกจากกระแสเลือดอย่างรวดเร็ว ในขณะที่อนุภาคที่มีความชอบน้ำจะยังคงอยู่ในกระแสเลือดในระยะเวลาที่นานกว่า นอกจากนี้ขนาดของอนุภาคมีผลต่อการกระจายของอนุภาคไปสู่อวัยวะส่วนต่างๆ ของร่างกาย อนุภาคที่มีขนาดใหญ่กว่า $7\ \mu\text{m}$ จะถูกจับไว้ที่หลอดเลือดที่บริเวณปอด ส่วนอนุภาคที่มีขนาดเล็กกว่า $7\ \mu\text{m}$ สามารถผ่าน capillary beds จากปอดไปยังตับและม้าม และถูกกลืนกินโดย phagocytic

macrophage cells ดังนั้นเมื่อนีโอพลาสมาคอลลอยด์ขนาดเล็กเข้าสู่หลอดเลือดในร่างกาย ประมาณร้อยละ 60-90 จะไปสู่ตับ ร้อยละ 2-10 ที่ม้าม ร้อยละ 3-20 ที่ปอด และที่ไขกระดูกมากกว่าร้อยละ 1 และหากมีการปรับคุณสมบัติที่ผิวของอนุภาคจะทำให้สามารถนำส่งยาไปสู่อวัยวะต่างๆ ได้ตามต้องการ (1,12-14)

ตัวอย่างรูปแบบยาในระบบนำส่งยาตามธรรมชาติที่มีการศึกษากันมาก ได้แก่ ยารูปแบบไลโปโซมในการนำส่งยาต้านมะเร็ง เช่น doxorubicin, actinomycin D, cytosine arabinose (Ara C) ยาต้านเชื้อรา amphotericin B โดยไลโปโซมเป็น vesicles ประกอบด้วยชั้นของ lipid ได้แก่ phospholipids เป็น lipid bilayer และชั้นของน้ำ (aqueous layer) อาจเป็น small unilamellar vesicles (SUV) หรือ multilamellar vesicles (MLV) โดยใส่ตัวยาทั้งที่ชอบและไม่ชอบน้ำไว้ภายในมาทริกซ์ สามารถเตรียมได้หลายขนาด และมีคุณสมบัติแตกต่างกันขึ้นอยู่กับชนิดของ lipid วิธีเตรียมสถานะการเตรียม เป็นต้น ไลโปโซม SUV และ MLV มีขนาดอนุภาคแตกต่างกัน มีความสามารถในการเก็บกักยาไว้ภายในได้แตกต่างกัน องค์ประกอบของ lipid และประจุที่ผิวแตกต่างกัน ชนิดของ phospholipids ที่ใช้ในการเตรียม ได้แก่ egg phosphatidylcholine (PC), phosphatidylglycerol (PG), phosphatidylserine (PS), sphingomyelin (SM) กลุ่ม synthetic lecithins ได้แก่ dipalmitoyl-phosphatidyl choline (DPPC), distearoyl-phosphatidylcholine (DSPC), dimyristoyl-phosphatidylcholine (DMPC)

ข้อดีของไลโปโซมในการนำส่งยาสู่เป้าหมายคือ เพิ่มปริมาณยาสะสมที่เซลล์มะเร็ง (tumor cells) โดยสามารถรั่ว (leaky) ผ่านผนังเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงเซลล์มะเร็งและเนื้อเยื่อที่

อีกเสบได้มากกว่าเซลล์หรือเนื้อเยื่อปกติ ทำหน้าที่เป็นแหล่งสะสมยา (depot) ให้ปลดปล่อยแบบออกฤทธิ์นานและช่วยลดอาการเป็นพิษเนื่องจากยาเมื่อเปรียบเทียบกับยาในรูปอิสระ การพัฒนายาเปปไทด์ในรูปไลโปโซมโดยให้ทางปาก (oral peptide drugs) เช่น liposome containing insulin สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดของหนูทดลอง โดยไลโปโซมจะช่วยลดการทำลายยาอันเนื่องมาจาก proteolytic enzyme ในลำไส้ และ liposome containing factor VIII ให้ทางปากในการรักษาโรค hemophilia A นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่าไลโปโซมช่วยเพิ่มการซึมผ่านยาเปปไทด์ทางจมูก โดยไลโปโซมที่มีประจุบวกจะจับกับประจุลบที่เซลล์เยื่อผิวที่จมูกเพิ่ม contact time เช่น liposome containing calcitonin, liposome containing desmopressin ในการรักษา diabetes insipidus และ liposome containing insulin เป็นต้น (1,7,15-17)

ยาเตรียมรูปแบบนาโนพาร์ทิเคิลเป็นระบบนำส่งยาตามธรรมชาติเช่นเดียวกับไลโปโซม นาโนพาร์ทิเคิลคืออนุภาคของแข็ง มีขนาดอนุภาคเล็กกว่า $1\ \mu\text{m}$ ประกอบด้วยสารโมเลกุลใหญ่ เช่น เจลาติน แอลบูมิน (albumin) คาร์โบไฮเดรต คาเซอิน (casein) เลกทิน (lectin) และสารพอลิเมอร์ที่สลายตัวได้ภายในร่างกาย เช่น polymethyl methacrylate, polyalkyl cyanoacrylate, polyesters, polyanhydride, polycaprolactone เป็นต้น ภายในมีตัวยาหรือสารสำคัญที่มีฤทธิ์ซึ่งละลาย หรือถูกจับไว้ใน หรือถูกดูดซับ หรือถูกห่อหุ้มไว้ใน สามารถเตรียมได้โดยการละลาย หรือกระจายสารโมเลกุลใหญ่ในตัวกลางที่เหมาะสมจากนั้นเหนี่ยวนำให้สารโมโนเมอร์เกิดกระบวนการ polymerization โดยใช้สารเคมี เช่น ammonium หรือ potassium peroxodisulphate หรือรังสีพลังงานสูง (high energy radiation) หมู่ไฮดรอกซิล (OH^-)

ในตัวกลาง หรือยาที่มีประจุลบเป็นสารเริ่มต้น (initiator) ขั้นตอนการเติมตัวยาหรือสารออกฤทธิ์อาจเติมก่อนหรือหลังการเกิดกระบวนการ polymerization ทำการหยุดยั้งกระบวนการดังกล่าวเมื่อได้อนุภาคขนาดเหมาะสมโดยอาศัยประจุ H^+ ในตัวกลาง เทคนิคการเตรียมนาโนพาร์ทิเคิลมีหลายวิธี ได้แก่ emulsion polymerization, interfacial polymerization, denaturation or desolvation of natural proteins or carbohydrates และ solvent evaporation เป็นต้น อาจมีการเติมสารอื่นเพื่อปรับคุณสมบัติของอนุภาคเช่น cross-linking agents, surfactants และ stabilizing agents เป็นต้น

เช่นเดียวกับไลโปโซมนาโนพาร์ทิเคิลสามารถใช้ในการนำส่งยาต้านมะเร็ง ยาต้านจุลชีพไปสู่อวัยวะเป้าหมาย เนื่องจากมีคุณสมบัติยึดติด (bioadhesive) เซลล์เยื่อผนังเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงเซลล์มะเร็งบางชนิด หรือเนื้อเยื่อที่อักเสบ ถูกกลืนกินโดย macrophages และสามารถซึมผ่านเข้าสู่หลอดเลือดของเซลล์มะเร็งดังกล่าวเนื่องจากอนุภาคมีขนาดเล็ก ทำให้เกิดการสะสมยาที่เซลล์มะเร็ง และเพิ่มประสิทธิภาพของยา ลดอาการข้างเคียงเนื่องจากความเป็นพิษของยา เช่น dactinomycin (actinomycin D) polymethyl cyanoacrylate nanoparticles, 5-fluorouracil polybutyl cyanoacrylate nanoparticles, doxorubicin polyisobutyl cyanoacrylate nanoparticles และ mitomycin-dextran gelatin nanoparticles เป็นต้น

การพัฒนาระบบนำส่งยาเปปไทด์ในรูปนาโนพาร์ทิเคิลเพื่อให้ออกฤทธิ์นาน เช่น insulin isobutyl cyanoacrylate nanoparticles สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดและออกฤทธิ์นานถึง 24 ชั่วโมงเปรียบเทียบกับยาอินซูลินในรูปอิสระซึ่งออกฤทธิ์เพียง 8 ชั่วโมง เมื่อฉีดเข้าใต้

ผิวหนัง (subcutaneous) ในหนูทดลอง เช่นเดียวกับ calcitonin polyisobutyl cyanoacrylate nanoparticles สามารถควบคุมปริมาณแคลเซียมในเลือดได้นานถึง 24 ชั่วโมงเมื่อนำเข้าใต้ผิวหนังหนูทดลอง โดยยาจะจับกับพอลิเมอร์ด้วยพันธะโควาเลนต์และค่อย ๆ ปลดปล่อยยาโดยกลไกการกร่อน (bioerosion) นอกจากนี้นาโนพาร์ทิเคิลยังเหมาะสมในการนำส่งวัคซีน สารแอนติเจน ต่าง ๆ ในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในร่างกายโดยให้ออกฤทธิ์นาน เช่น polyvinylpyrrolidone (PVP) nanoparticles ที่เคลือบแอนติเจนของ *Aspergillus fumigatus* สามารถกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกัน IgG และ IgE ในหนูทดลองได้นานประมาณ 9-12 สัปดาห์ และยังมีวัคซีนในรูปแบบ polymethyl methacrylate nanoparticles สำหรับ influenza (whole virions and subunits), rabies, HIV 1, HIV 2 เป็นต้น

นาโนพาร์ทิเคิลสามารถนำส่งยาเปปไทด์เพื่อให้ทางปากและถูกเช่นเดียวกับไลโปโซม กลไกการนำนาโนพาร์ทิเคิลเข้าสู่ร่างกายผ่านทางเดินอาหารโดยผ่านเข้าสู่เซลล์ (intracellular uptake) ผ่านเข้าทางช่องระหว่างเซลล์ (intercellular or paracellular uptake) และผ่านทาง Peyer's patches ส่วนกลไกการนำส่งยาทางจมูกเป็นเช่นเดียวกับรูปแบบไลโปโซม นอกจากนี้ นาโนพาร์ทิเคิลสามารถนำส่งยาตาโดยพอลิเมอร์สามารถยึดติดกับเนื้อเยื่อตาที่อักเสบได้นานกว่าเนื้อเยื่อปกติทำให้ยาซึมผ่านได้มากขึ้น หรือออกฤทธิ์เฉพาะที่ได้ยาวนานขึ้น นาโนพาร์ทิเคิลมีข้อดีกว่าไลโปโซมโดยมีความคงตัวดีกว่า สามารถใช้ surfactants เคลือบปรับคุณสมบัติที่ผิว ส่วนรูปแบบไลโปโซมจะมีความเข้ากันกับร่างกายได้ดีกว่า (1,14,18-20)

ระบบนำส่งยาอีกรูปแบบหนึ่งที่เหมาะสมสำหรับยาที่ชอบไขมันได้แก่ รูปแบบ O/W lipid

emulsions โดยพบว่าสามารถนำส่งยา menthetrenone ซึ่งมีฤทธิ์ antihemorrhagic effect ไปสู่ปอด ตับ และม้าม หลังจากฉีดเข้ากระแสเลือดในหนูทดลองที่กระตุ้นให้เกิด warfarin-induced hypoprothrombinemic โดยยาไปสู่ตับและม้ามในปริมาณสูงเมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ยาในรูปแบบ micellar solutions รวมทั้งให้ผลการรักษาที่ดีกว่า (21)

การพัฒนาระบบนำส่งยาโดยใช้เม็ดเลือดแดง (erythrocytes) จากผู้ป่วยเป็นตัวอย่าง โดยการทำเม็ดเลือดแดงแตกโดย osmotic hemolysis ในน้ำกลั่น จากนั้นใส่ยาหรือสารออกฤทธิ์เข้าไปในเม็ดเลือด แล้วทำให้เม็ดเลือดกลับสู่สภาพเดิม (resealed erythrocytes) โดยการเติมสารละลายปรับ tonicity จากนั้นแช่ในสารละลายเกลือแกงในความเข้มข้นที่เหมาะสม อาจใช้กระแสไฟฟ้าเป็นช่วง ๆ (pulsed electric filed) ในการใส่ยาเข้าไปในเซลล์เม็ดเลือด ตัวอย่างยาที่เตรียมโดยเทคนิคนี้ ได้แก่ amphotericin B, asparaginase, daunomycin เป็นต้น (22)

ระบบนำส่งยาแบบกัมมันต์ (Active Targeting)

ระบบนำส่งยาแบบกัมมันต์เป็นการเปลี่ยนแปลงการกระจายของอนุภาคเมื่อเข้าสู่ร่างกายตามธรรมชาติโดยการปรับขนาดหรือผิวของอนุภาคเพื่อนำส่งยาไปสู่เซลล์ เนื้อเยื่อ และอวัยวะเฉพาะที่ต้องการ เช่น การปรับให้ผิวอนุภาคมีความชอบน้ำเพื่อลดการเกิด opsonisation เมื่อเข้าสู่กระแสเลือด และลดการยึดติดกับ macrophages ทำให้ยาไม่ไปสู่ตับและม้าม รวมทั้งการนำส่งยาสู่เป้าหมายโดยการจับกับโมโนโคลนอล แอนติบอดี หรือ ไลแกนด์ (ligands) ซึ่งทำหน้าที่ยึดจับกับตัวรับ (receptors) ในการนำยาเข้าสู่เซลล์เป้าหมาย (12,14)

Stealth liposomes หรือ Ninjasomes หรือ Cryptosomes คือไลโปโซมที่มีการปรับคุณสมบัติที่ผิวของอนุภาคโดยการเติมสารชอบน้ำ เช่น gangliosides, phosphatidylinositol เพื่อเลียนแบบผิวของเม็ดเลือดแดง หรือการเติมสารพอลิเมอร์สังเคราะห์ เช่น polyethylene glycols (PEG) เพื่อไม่ให้อนุภาคถูกจับเข้าสู่ระบบ RES ทำให้ยาอยู่ในกระแสเลือดได้นานขึ้น สามารถนำส่งยาไปสู่เซลล์เป้าหมาย เช่น เซลล์มะเร็ง ได้มากขึ้นและเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา เช่น PEG-doxorubicin liposome (16)

มีการศึกษามากมายรายงานผลการใช้สารลดแรงตึงผิว เช่น poloxamer, poloxamine และ polysorbate 80 เป็นต้น และพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำ เช่น PEG ในการเคลือบผิวนาโนพาร์ทิเคิล เพื่อลดการจับอนุภาคเข้าสู่ RES และทำให้ยาอยู่ในกระแสเลือดได้นานขึ้น เช่น poly (D,L-lactide-co-glycolide) nanoparticles, polyethylene glycol nanoparticles (14,23-24) และการเคลือบ polystyrene nanoparticles ด้วยสาร polylysyl gelatin (PLG) ที่มีประจุบวก และ gum arabic ที่มีประจุลบในอัตราส่วนต่าง ๆ เพื่อปรับประจุที่ผิวอนุภาค พบว่าปริมาณการกระจายอนุภาคไปสู่อวัยวะต่าง ๆ ขึ้นอยู่กับประจุที่ผิว โดยจะพบอนุภาคประจุลบที่ตับร้อยละ 92 ที่ปอดร้อยละ 0.8 และที่ม้ามร้อยละ 2.7 ในขณะที่จะพบอนุภาคประจุบวกที่ตับร้อยละ 58 ที่ปอดร้อยละ 15 และที่ม้ามร้อยละ 8 (14) Peracchia และคณะ (25) ทำการศึกษาการกระจายของนาโนพาร์ทิเคิลเคลือบด้วย PEG (PEG-coated polycyanoacrylate nanoparticles) เมื่อฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำของหนูทดลอง พบว่า อนุภาคอยู่ในกระแสเลือดได้นานขึ้น และไปสู่ม้ามได้มากขึ้น ในขณะที่ไปสะสมที่ตับลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับอนุภาคที่ไม่ได้ทำการเคลือบด้วย PEG รวมทั้งมีความเป็นพิษลดลง Kreuter J.

และคณะ (26) ทำการศึกษาอิทธิพลของชนิดของสารลดแรงตึงผิวที่มีต่อการออกฤทธิ์แก้ปวดของยาเปปไทด์ dalargin ในรูปนาโนพาร์ทิเคิลเมื่อนำส่งผ่าน blood-brain barrier ในหนูทดลองพบว่า นาโนพาร์ทิเคิลที่เคลือบด้วย polysorbate 80 สามารถนำส่งยาผ่าน blood-brain barrier และให้ผลในการลดอาการปวดได้ดีที่สุด การศึกษาของ Maitra และคณะ (27) พบว่า การปลดปล่อย fluorescein isothiocyanate (FITC) dextran จากนาโนพาร์ทิเคิลที่เตรียมจาก vinylpyrrolidone และ acrylic acid copolymer ซึ่งเป็น hydrogel เพิ่มขึ้นเมื่อค่า pH และอุณหภูมิเพิ่มขึ้น ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการพัฒนาการนำส่งยาโดยการให้ทางปากซึ่งมีความเป็นกรดต่างแตกต่างกันในระบบทางเดินอาหาร

ระบบนำส่งยาสู่เป้าหมายโดยให้ยาจับกับไลแกนด์ที่เหมาะสมเพื่อให้สามารถผ่านตัวรับจำเพาะ (receptor mediated systems) ในระดับเซลล์ในร่างกาย จัดเป็นระบบนำส่งยาแบบกัมมันต์ทั้งนี้รูปแบบที่ให้ความจำเพาะค่อนข้างสูงได้แก่การจับกันระหว่างแอนติเจนและแอนติบอดี ได้แก่ โมโนโคลนอล แอนติบอดี ซึ่งเป็นระบบนำส่งยาที่มีศักยภาพในการนำส่งยาด้านมะเร็งเตรียมได้โดยฉีดสารแอนติเจนเข้าไปในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม เช่น mice เพื่อกระตุ้นให้เกิดการสร้างภูมิคุ้มกันในเซลล์ม้าม นำเซลล์ดังกล่าวไปหลอมรวมกับเซลล์มะเร็งของมนุษย์ เช่น myeloma of bone marrow, carcinoma of the lung, osteogenic sarcoma ซึ่งเพาะเลี้ยงขึ้นมา เรียกว่า hybridoma ทำการโคลนเซลล์ hybridoma ให้เพิ่มจำนวน จากนั้นแยกส่วนแอนติบอดีออกมา เรียกว่า โมโนโคลนอล แอนติบอดี เนื่องจากสร้างมาจากเซลล์ชนิดเดียว แอนติบอดีชนิดนี้มีความบริสุทธิ์ และมีความจำเพาะกับเซลล์เป้าหมายมากกว่าแอนติบอดีทั่วไป รวมทั้งลดการเกิดอาการข้างเคียงจากยา (28) โมโนโคลนอล แอนติบอดี

สามารถจับกับยาเบสโดยตรง หรือจับกับ cross-link molecules เช่น dextran ในการนำส่งยาไปสู่เซลล์เป้าหมาย (12) การศึกษาของ Noguchi และคณะ (29-30) พบว่าโมโนโคลนอล แอนติบอดี A7 จับกับยาด้านมะเร็ง mitomycin C และ dextran และมีประจุลบ (A7-MMC-Dan) สามารถสะสมที่เซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ (SW 1116 colon cancer cells) ที่ฝังใน nude mice ได้สูงขึ้น 5 เท่า และลดการขยายตัวของเซลล์มะเร็งดังกล่าว นอกจากนี้โมโนโคลนอล แอนติบอดี (OX-26) สามารถนำส่งผ่าน blood-brain barrier โดยจับกับ transferrin receptor ซึ่งเป็นตัวรับสำหรับ polypeptide ที่พบที่ผิวเซลล์เยื่อประสาท (31) ปัจจุบันผลิตภัณฑ์ในรูปโมโนโคลนอลแอนติบอดีซึ่งได้รับการอนุญาตจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ให้ใช้กับผู้ป่วย ได้แก่ Rituxan (ชื่อการค้า) ในการรักษาผู้ป่วย non-Hodgkin's lymphoma ซึ่งเป็นโรคมะเร็งเกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกัน ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1997 และ trastuzumab หรือ Herceptin (ชื่อการค้า) ซึ่งเป็นยาฉีดทางหลอดเลือดดำ สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านม (metastatic breast cancer) (32)

ตัวอย่างระบบนำส่งยาไปสู่เซลล์เป้าหมาย โดยผ่านตัวรับจำเพาะต่าง ๆ ได้แก่ ระบบนำส่งยาไปสู่เซลล์ตับต่างชนิดกันโดยให้ยาจับกับไลแกน หรือ vector ได้แก่ polysaccharide เช่น dextran, pullulan (non ionic polysaccharide) (33) และโปรตีน เช่น bovine serum albumin (BSA) หรือเตรียมในรูปโปรตีนเพื่อให้อาจผ่านตัวรับจำเพาะแตกต่างกัน ได้แก่

1. asialoglycoprotein or D-galactosyl receptor-mediated endocytosis โดย hepatocytes

2. mannose receptor-mediated โดย nonparenchyma cells (kupffer cells และ

endothelial cells)

3. scavenger receptor-mediated endocytosis of polyanions โดย nonparenchymal cells

4. โดยการเกิดปฏิกิริยาไฟฟ้าสถิตกับสารประจุบวกโดยทั่วไป

การศึกษาของ Hashida และคณะ (5,31) พบว่าสามารถนำส่งยาด้านมะเร็ง cytosine arabinoside, vitamin K₃ และยีนส์ (genes delivery) เข้าสู่เซลล์ตับผ่านตัวรับ asialoglycoprotein or D-galactosyl receptor-mediated endocytosis โดยให้ยาจับกับ poly L glutamic acid และ carboxymethyl-dextran หรือการยึดเหนี่ยวของ oligonucleotide กับ poly L lysine ซึ่งมีประจุบวกสามารถใช้เป็น vector ในการนำส่งยีนส์เข้าสู่เซลล์เป้าหมายโดย DNA แยกออกจาก vector เกิด gene expression ได้ง่ายเนื่องจากแรงยึดเหนี่ยวระหว่างโปรตีนและ DNA ไม่ใช่พันธะโควาเลนต์ และการนำส่งยา superoxidase dismutase (SOD) ในรูป mannosylated SOD ผ่านทาง nonparenchymal receptor (12,31)

การพัฒนาระบบนำส่งยาผ่านตัวรับจำเพาะไปสู่ตับโดยใช้ไลโปโปรตีนเป็นตัวพา เนื่องจากไลโปโปรตีนเกี่ยวข้องกับการนำส่ง cholesterol และไขมันอื่น ๆ ในกระแสเลือด โครงสร้างของไลโปโปรตีนประกอบด้วยส่วนแกนที่ไม่มีขั้ว (apolar core) ได้แก่ triglycerides และ/หรือ cholesteryl esters ล้อมรอบด้วย phospholipid 1 ชั้น (monolayer of phospholipids) ตรึงอยู่กับ cholesterol และ apolipoprotein ไลโปโปรตีนแต่ละชนิดได้แก่ chylomicron, very low density lipoprotein (VLDL), low density lipoprotein (LDL) และ high density lipoprotein (HDL) สามารถนำส่งยีนส์ได้

แตกต่างกันขึ้นอยู่กับขนาดอนุภาค ความหนาแน่น ชนิดของ lipids และ apoprotein โดย chylomicrons, VLDL และ HDL สามารถเข้าสู่เซลล์ผ่านตัวรับจำเพาะ (specific receptor) ทาง parenchyma cells ในขณะที่ LDL จะผ่านตัวรับจำเพาะทาง Kupffer cells โดยยาที่ชอบไขมัน (lipophilic drugs) รวมทั้งโปรตีนสามารถจับได้ดีกับไลโปโปรตีน การสังเคราะห์อนุพันธ์ tri-antennary galactose-terminated cholesterol (tris-Gal-chol) จับกับ HDL สามารถนำส่งยาต้านไวรัสผ่านตัวรับ galactose ของ parenchyma cells เช่น ยาสำหรับ hepatitis B, acyclovir และ adenoside arabinoside ซึ่งเป็นยาที่ไม่สามารถเข้าสู่เซลล์ตับส่วน tris-Gal-chol จับกับ LDL สามารถนำส่งยาต้านไวรัสผ่านตัวรับ galactose ของ Kupffer cells โดยเฉพาะในกรณีติดเชื้อ HIV (human immunodeficiency) (34)

มีการศึกษาระบบนำส่งยาผ่านตัวรับโฟเลต (folate receptors) เนื่องจากเซลล์มะเร็งมีจำนวนตัวรับโฟเลตเพิ่มขึ้นมากกว่าเซลล์ปกติ ทำให้มีความจำเพาะในการนำส่งยาผ่านตัวรับนี้เพิ่มขึ้น Shinoda และคณะ (35) ศึกษาการนำส่ง radiolabeled ^{111}In -folate-BSA ทั้งภายนอก ร่างกายและในหนูทดลองโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ พบว่าสามารถนำส่งโปรตีน BSA เข้าสู่เซลล์มะเร็งได้เพิ่มขึ้น

ระบบนำส่งยาแบบกายภาพ (Physical Approach)

ระบบนำส่งยาแบบกายภาพอาศัยแรงกระทำจากภายนอก ได้แก่ อุณหภูมิ แสง

สนามแม่เหล็ก ในการนำส่งยาสู่เป้าหมาย เช่น การเตรียม magnetic albumin microspheres ในการนำส่งยา adriamycin hydrochloride โดยเติมออกไซด์ของเหล็ก (Fe_3O_4) โดยฉีดเข้าสู่ร่างกายทาง ventral caudal artery จากนั้นใช้สนามแม่เหล็กจากภายนอกกระทำต่อส่วนหางของหนูทดลอง พบว่าสามารถเหนี่ยวนำให้ยากระจายอนุภาคไปสู่เซลล์บริเวณดังกล่าว รวมทั้งขัดขวางกระบวนการเข้าสู่ RES (36) นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่าแสงสามารถกระตุ้นให้โปรตีนที่มีฤทธิ์ในการรักษาเมื่อให้ทางผิวหนัง รวมทั้งยาในรูปแบบไลโปโซมถูกทำให้เปลี่ยนแปลงจากสถานะเจลไปเป็นของเหลวและปลดปล่อยยาที่บริเวณเซลล์มะเร็งเมื่อใช้ความร้อนสูงกว่าอุณหภูมิร่างกายบริเวณดังกล่าว (local hyperthermia) (1)

บทสรุป

ระบบนำส่งยาสู่เป้าหมายสามารถพัฒนาได้หลายรูปแบบโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อนำส่งยาหรือสารออกฤทธิ์ไปสู่บริเวณที่ต้องการให้ออกฤทธิ์รักษาโดยให้เกิดการดูดซึมและการกระจายไปยังบริเวณจำเพาะดังกล่าวผ่านเส้นทางต่าง ๆ ในระดับโมเลกุล ประโยชน์ด้านหลักของระบบนำส่งยานี้นอกเหนือจากการให้ยาออกฤทธิ์รักษา ได้แก่ การลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์และอาการข้างเคียงจากยา ระบบนำส่งยาสู่เป้าหมายเป็นการพัฒนารูปแบบยาปัจจุบันให้มีประสิทธิภาพ รวมทั้งเป็นการพัฒนารูปแบบยาสู่อินทรีย์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการรักษาโรคมะเร็ง การรักษาโดยยีนส์ และการรักษาแบบใหม่ซึ่งแตกต่างจากการรักษาโรคแบบดั้งเดิมโดยสิ้นเชิง

เอกสารอ้างอิง

1. Davis S.S. (1986) Drug targeting. *Manuf. Chemist*, 57 (1) : 42-45.
2. Trouet A., Schneider Y.J. (1985) Drug targeting : a long way from concept to clinical applications. In *Drug targeting*, Buri P., Gumma A., eds. pp. 1-11. Amsterdam : Elsevier Science Publisher.
3. Puisieux F., Barratt G., Couarraze G., Couvreur P., Devissaguet J.P., Dubernet C., Fattal E., Fessi H., Vauthier C., Benita S. (1994) Polymeric micro- and nanoparticles as drug carriers. In *Polymeric Biomaterials*, Dumitriu S., ed. pp 749-794. New York : Marcel Dekker Inc.
4. Gardner C.R., Alexander J. (1985) Pro-drug approaches to drug targeting : past accomplishments and future potential. In *Drug targeting*, Buri P., Gumma A., eds. pp. 145-164. Amsterdam : Elsevier Science Publisher.
5. Hashida M., Nishikawa M., Takakura Y. (1995) Hepatic targeting of drugs and proteins by chemical modification. *J. Control. Release*, 36, 99-107.
6. Nielson C.U., Anderson R., Brodin B., Frokjaer S., Steffansen B. (2001) Model prodrugs for the intestinal oligopeptide transporter: model drug release in aqueous solution and in various biological media. *J. Control. Release*, 73, 21-30.
7. Gupta P.K. (1990) Drug targeting in cancer chemotherapy : a clinical perspective. *J. Pharm. Sci.*, 79(11), 949-962.
8. Takahashi T., Ueda S., Kono K., Majima S. (1976) *Cancer Res.*, 38, 1507-1514.
9. McKernan R.O., Firth G., Oliver S., Ultley D., O'laoire S.J. (1985) *Neurosurg. Psychiat.*, 48, 1213-1219.
10. Kumai K., Takahashi T., Tsubouchi T., Yoshino K., Ishibiki K., Abe O. (1985) *Jpn. J. Cancer Chemother.*, 12, 1946-1948.
11. Ashford M., Fell J., Attwood D., Sharma H., Woodhead P. (1993) An evaluation of pectin as a carrier for drug targeting to the colon. *J. Control. Release*, 26, 213-220.
12. Illum L., Davis S.S. (1985) Passive and active targeting using colloidal drug carrier system. In *Drug targeting*, Buri P., Gumma A., eds. pp. 65-80. Amsterdam : Elsevier Science Publisher.
13. Davis S.S., Illum L., Moghimi S.M., Davies M.C., Porter C.J.H., Muir I.S., Brindley A., Christy N.M., Norman M.E., Williams P., Dunn S.E. (1993) Microspheres for targeting drugs to specific body sites. *J. Control. Release*, 24, 157-163.
14. Kreuter J. (1994) Nanoparticles. In *Colloidal Drug Delivery Systems*, Kreuter J., ed. pp. 219-342. New York : Marcel Dekker Inc.

15. Schneider M. (1985) Liposomes as drug carriers: 10 years of research. In *Drug targeting*, Buri P., Gumma A., eds. pp. 119-134. Amsterdam : Elsevier Science Publisher.
16. Crommelin D.J.A., Schreier H. (1994) Liposomes. In *Colloidal Drug Delivery Systems*, Kreuter J., ed. pp. 73-190. New York : Marcel Dekker Inc.
17. Law S.L., Huang K.J., Chou H.Y. (2001) Preparation of desmopressin-containing liposomes for intranasal delivery. *J. Control. Release*, 70, 375-382.
18. Couvreur P., Lenaerts V., Grislain L., Vansnick L., Brasseur F. (1985) Drug targeting by means of biodegradable polymeric nanoparticles. In *Drug targeting*, Buri P., Gumma A., eds. pp. 35-50. Amsterdam : Elsevier Science Publisher.
19. Tasset C., Barette N., Thysman S., Ketelslegers J.M., Lemoine D., Préat V. (1995) Polyisobutyl cyanoacrylate nanoparticles as sustained release system for calcitonin. *J. Control. Release*, 33, 23-30.
20. Madan T., Munshi N., Tapas K. D., Maitra A. (1997) Biodegradable nanoparticles as a sustained release system for the antigens/allergens of *Aspergillus fumigatus*: preparation and characterisation. *Int. J. Pharm.*, 159, 135-147.
21. Sakaeda T., Kakushi H., Shike T., Takano K., Hirano K., et al. (1998) O/W lipid emulsions for parenteral drug delivery. Part 4. Changes in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a highly lipophilic drug, menatetrenone. *J. Drug Target.*, 6(3), 183-189.
22. Offord R.E., Pitt E., Lewis D. (1985) Cellular vectors: a review of the use of erythrocytes as carriers. In *Drug targeting*, Buri P., Gumma A., eds. pp. 13-23. Amsterdam : Elsevier Science Publisher.
23. Redhead H.M., Davis S.S., Illum L. (2001) Drug delivery in poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles surface modified with poloxamer 407 and poloxamine 908: in vitro characterisation and in vivo evaluation. *J. Control. Release*, 70, 353-363.
24. Araujo L., Lobenberg R., Kreuter J. (1999) Influence of the surfactant concentration on the body distribution of nanoparticles. *J. Drug Target.*, 6(5), 373-385.
25. Peracchia M.T., Fattal E., Desma?le D., Besnard M., No?l J.P., Goms J.M., Appel M., d'Angelo J., Convereur P. (1999) Stealth PEGylated polycyanoacrylate nanoparticles for intravenous administration and splenic targeting. *J. Control. Release*, 60, 121-128.
26. Kreuter J., Petrov V.E., Kharkevich D.A., Alyautdin R.N. (1997) Influence of the type of surfactant on the analgesic effects induced by the peptide dalargin after its delivery across the blood-brain barrier using surfactant-coated

- nanoparticles. *J. Control. Release*, 49, 81-87.
27. Maitra A.N., Ghosh P.K., Sahoo S. (1998) pH and thermoresponsive hydrogel nanoparticles. Proceeding International Symposium Rel.Bioact. Mater., 25. Controlled Release Society, Inc.
 28. (2001, October 10) Monoclonal antibody technology-the basics.
[Online]. Available: <http://www.accessexcellence.org/AB/IE/Monoclonal-Antibody.html>
 29. Noguchi A., Takahashi T., Yamaguchi K., Kitamura K., Takakura Y., Hashida M., Sezaki H. (1991) Tumor localization and in vivo antitumor activity of the immunoconjugate composed of anti-human colon cancer monoclonal antibody and mitomycin C- dextran conjugate. *Jpn. J. Cancer Res.*, 82, 219-226.
 30. Noguchi A., Takahashi T., Yamaguchi K., Kitamura K., Takakura Y., Hashida M., Sezaki H. (1992) Preparation and properties of the immunoconjugate composed of anti-human colon cancer monoclonal antibody and mitomycin C-dextran conjugate. *Bioconjugate Chem.*, 3, 132-137.
 31. Sugiyama Y., Kato Y. (1994) Pharmacokinetic aspects of peptide delivery and targeting: importance of receptor-mediated endocytosis. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 20(4), 591-614.
 32. Gelb L. (2001, October 10) New monoclonal antibody approved for advanced breast cancer.
[Online]. Available: <http://www.fda.gov/bbs/topcs/NEW00655.html>
 33. Kaneo Y., Tanaka T., Nakano T., Yamaguchi Y. (2001) Evidence for receptor-mediated hepatic uptake of pullulan in rats. *J. Control. Release*, 70, 365-373.
 34. van Berkel T. J.C. (1993) Drug targeting: application of endogenous carriers for site-specific delivery of drugs. *J. Control. Release*, 24, 145-155.
 35. Shinoda T., Takagi A., Maeda A., Kagatani S., Konno Y., Hashida M. (1998) In vivo fate of folate-BSA in non-tumor- and tumor-bearing mice. *J. Pharm. Sci.*, 87(12), 1521-1526.
 36. Gupta P.K., Hung C-T. (1990) Albumin microspheres. V. Evaluation of parameters controlling the efficacy of magnetic microspheres in the targeted delivery of adriamycin in rats. *Int. J. Pharm.*, 59, 57-67.