

การประยุกต์ใช้นาโนพาร์ติเคิลและไมโครพาร์ติเคิล ที่เตรียมจากไคโตแซนเพื่อการนำส่งยาสมุนไพร Applications of Chitosan Nanoparticles and Microparticles for Herbal Medicinal Drug Delivery Systems

ชาวลิต มณฑล*, จิระพรชัย สุขเสรี,
ณัฐวรรณ จันคณา และอภิรักษ์ สกุนปักษ์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต

ถนนพหลโยธิน ตำบลหลักหก อำเภอเมือง จังหวัดปทุมธานี 12000

Chaowalit Monton*, Jirapornchai Suksaeree,

Natawat Chankana and Apirak Sakunpak

Faculty of Pharmacy, Rangsit University,

Phaholyothin Road, Lak Hok, Muang, Pathum Thani 12000

บทคัดย่อ

ยาสมุนไพรเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาโรคที่ได้รับความนิยมมาตั้งแต่สมัยโบราณ ในปัจจุบันการใช้ยาสมุนไพรยังมีข้อจำกัด คือ ต้องใช้ตัวยาปริมาณมาก และรับประทานบ่อยครั้ง ทำให้ความนิยมในการใช้ยาก่อนข้างต่ำ จึงมีความจำเป็นที่จะต้องพัฒนาระบบนำส่งยาแบบใหม่ เพื่อนำส่งยาสมุนไพรเข้าสู่ร่างกาย นาโนพาร์ติเคิลหรือไมโครพาร์ติเคิลที่เตรียมจากไคโตแซนจึงเข้ามามีบทบาทในการนำส่งยาเพื่อเพิ่มการออกฤทธิ์ของยาสมุนไพร ทั้งนี้เนื่องจากไคโตแซนมีสมบัติเด่นหลายประการ เช่น เข้ากันได้ทางชีวภาพ เสื่อมสลายได้ทางชีวภาพ มีความสามารถในการยึดเกาะเยื่อเมือก ช่วยเพิ่มการดูดซึมยา ราคาถูก และมีความเป็นพิษต่ำ การเตรียมนาโนหรือไมโครพาร์ติเคิลจากไคโตแซนนั้นมีหลายวิธีด้วยกัน การเลือกวิธีการเตรียมขึ้นอยู่กับสมบัติของสารสำคัญที่จะบรรจุในระบบนำส่ง ซึ่งในอนาคตแนวโน้มการใช้นาโนพาร์ติเคิลหรือไมโครพาร์ติเคิลที่เตรียมจากไคโตแซนเพื่อเป็นระบบนำส่งยาสมุนไพรมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น และยังคงต้องได้รับการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง เพื่อให้สามารถนำผลิตภัณฑ์ที่พัฒนาขึ้นไปได้จริงในทางปฏิบัติ

คำสำคัญ : ไคโตแซน; นาโนพาร์ติเคิล; ไมโครพาร์ติเคิล; สมุนไพร; ระบบนำส่งยา

Abstract

Herbal medicinal products have been used as alternative treatments of diseases since ancient times, and are still in use these days. However, limitation of herbal products, namely their

*ผู้รับผิดชอบบทความ : chaowalit@rsu.ac.th

bulk dosing and repeated administration, results in non-compliance. Therefore, it is critical to develop innovative drug delivery system for effective administration of these herbal drugs into the body. In this regard, chitosan-based nanoparticles or microparticles can play an important role in delivery system for enhanced bioavailability of herbal drugs due to chitosan's diverse advantages such as biocompatibility, biodegradability, mucoadhesive ability, penetration enhancing effects, low cost and low toxicity. Since there are many techniques for preparation of chitosan nanoparticles or microparticles for biomedical application, the selection of any of these methods depends on the nature of the active compounds used in the delivery system. In the future, it is expected that using the chitosan nanoparticles and microparticle herbal drug delivery system will become more prevalent and it needs to be developed continuously in order to help improve herbal products for their practical use and therapeutic effect.

Keywords: chitosan; nanoparticle; microparticle; herb; drug delivery system

1. บทนำ

ในอดีตการใช้สมุนไพรและผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติเพื่อรักษาโรคได้รับความนิยมเป็นอย่างมาก ซึ่งในสมุนไพรแต่ละตัวนั้นมีสารสำคัญหลายชนิดที่มีสมบัติในการรักษาโรค ยาสมุนไพรมีข้อดีมากมาย ได้แก่ เกิดผลข้างเคียงค่อนข้างน้อย ประสิทธิภาพของยาสมุนไพรบางตัวมีฤทธิ์ใกล้เคียงหรือมากกว่ายาแผนปัจจุบัน ราคาถูก หาได้ง่าย อย่างไรก็ตาม ยาสมุนไพรมีข้อด้อย คือ ไม่เหมาะกับการรักษาผู้ป่วยที่กำลังมีอาการรุนแรงหรือต้องรับการรักษอย่างเร่งด่วน ต้องใช้ยาสมุนไพรปริมาณมาก ต้องรับประทานวันละหลายครั้ง และต้องใช้ระยะเวลาในการรักษานาน ส่งผลให้ความร่วมมือในการใช้ยาลดต่ำ [1,2] การพัฒนาระบบนำส่งยาแบบใหม่จึงมีความจำเป็นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของยาสมุนไพรดังกล่าว

2. ระบบนำส่งยาสมุนไพรด้วยนาโนหรือไมโครพาร์ติเคิล

นาโนพาร์ติเคิล คือ อนุภาคที่มีขนาดอยู่ในช่วง 10-1000 นาโนเมตร ส่วนไมโครพาร์ติเคิล คือ อนุภาค

ที่มีขนาดอยู่ในช่วง 1-300 ไมโครเมตร ซึ่งระบบนำส่งยาทั้งสองแบบสามารถนำส่งสารได้ทั้งที่มีสมบัติชอบน้ำ (hydrophilic substance) และไม่ชอบน้ำ (hydrophobic substance) [3] นาโนหรือไมโครพาร์ติเคิลเป็นระบบนำส่งยาสมุนไพรที่มีประสิทธิภาพสูง ช่วยในการนำส่งยาที่ละลายน้ำได้น้อยหรือดูดซึมได้น้อย และนำส่งยาที่สลายตัวได้ง่ายได้อย่างมีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ยังสามารถช่วยให้ยาออกฤทธิ์ได้ดีขึ้น [4,5] ปัจจุบันมีหลายการศึกษาวิจัยที่ใช้นาโนพาร์ติเคิลหรือไมโครพาร์ติเคิลที่เตรียมจากไคโตแซน เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ของสารสำคัญที่เตรียมได้จากพืชสมุนไพร (ตารางที่ 1) ทั้งนี้เนื่องจากไคโตแซนมีสมบัติเด่นหลายประการที่เหมาะสมในการใช้เป็นระบบนำส่ง ไคโตแซนจึงถูกนำมาใช้อย่างกว้างขวางในระบบนำส่งยา ซึ่งรายละเอียดจะกล่าวในหัวข้อถัดไป

3. ไคโตแซน

ไคโตแซน (chitosan) มีชื่อทางเคมีว่า poly-(1→4)-2-amino-2-deoxy-β-D-glucan, 2-amino-2-deoxy-(1→4)-β-D-glucopyranan หรือ Poly-

(1→4)-β-D-glucosamine เป็นสารกลุ่มอะมิโนพอลิแซ็กคาไรด์ชนิดสายตรง ประกอบด้วยกลูโคซามีนประมาณร้อยละ 80 และเอ็นอะเซทิลกลูโคซามีนประมาณร้อยละ 20 [15-17] ไคโตแซนเป็นอนุพันธ์ของไคติน ซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักของเปลือกของ crustaceans [18] ได้แก่ กุ้ง กั้ง ปู เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบในเปลือกของแมลงและผนังเซลล์ของรา [19,20] อย่างไรก็ตาม การนำไคตินมาประยุกต์ใช้ในทาง

เภสัชกรรมพบได้ค่อนข้างน้อยเมื่อเทียบกับไคโตแซน ทั้งนี้เนื่องจากไคตินมีโครงสร้างคล้ายคลึงกับเซลลูโลส แต่มีความเฉื่อยทางเคมี การเตรียมไคโตแซนสามารถทำได้โดยละลายไคตินในสารละลายต่างเข้มข้น ซึ่งจะทำให้หมู่อะเซตาไมด์ (acetamide) ของไคตินจะถูกเปลี่ยนเป็นหมู่อะมิโน เกิดเป็นไคโตแซน ซึ่งไคตินและไคโตแซนเป็นพอลิเมอร์ที่มีสายยาว และมีมวลโมเลกุลมากได้ถึงล้านดาลตัน [21,22]

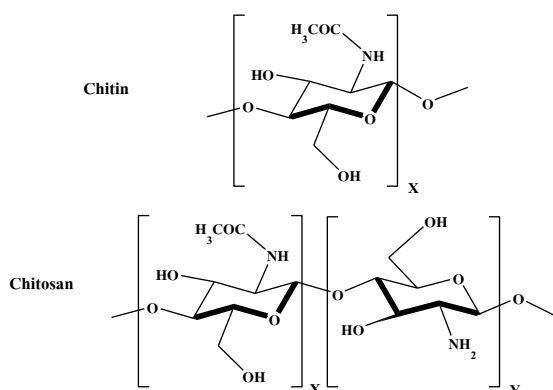
ตารางที่ 1 ตัวอย่างการศึกษาวิจัยที่ใช้นาโนหรือไมโครพาร์ติเคิลที่เตรียมจากไคโตแซนในการนำส่งยาสมุนไพร

สารสำคัญ	ที่มาของสาร	ประโยชน์ทางยา	วิธีเตรียมระบบนำส่ง
Catechins	Assam tea (<i>Camellia assamica</i>)	Antioxidant	Emulsion cross-linking [6]
Paclitaxel	Pacific yew (<i>Taxus brevifolia</i>)	Antitumor	Emulsion cross-linking [7]
Polyphenol	Yerba mate (<i>Ilex paraguariensis</i>)	Antioxidant	Spray-drying, ionic gelation [8]
Glycyrrhetic acid	Licorice (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)	Anti-inflammatory, anti-hepatotoxic	Ionic gelation [9]
Adriamycin	Licorice* (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)	Hepatocyte-targeted delivery vehicles	Ionic gelation [10]
Curcumin	Turmeric (<i>Curcuma longa</i>)	Antimalarial, chelation, antioxidant	Ionic gelation [11,12]
Polysaccharide	Ling zhi (<i>Ganoderma lucidum</i>)	Antitumor	Ionic gelation [13]
Carvacrol	Oregano (<i>Origanum vulgare</i>)	Antimicrobial	Ionic gelation [14]

* ใช้ glycyrrhizin ปรับปรุงโครงสร้างที่ผิวของนาโนพาร์ติเคิลเพื่อนำส่งยาไปยังตับ

ไคโตแซนมีค่า pKa เท่ากับ 6.5 ทำให้ไคโตแซนไม่สามารถละลายได้ในสารละลายที่มีค่า pH เป็นกลางหรือด่าง แต่สามารถละลายได้ในสารละลายกรด (pH ต่ำกว่า 6.5) เช่น กรดไฮโดรคลอริก กรดแลกติก

กรดอะเซติก และกรดกลูตามิก ซึ่งหมู่อะมิโนของไคโตแซนถูกโปรตอนทำให้เกิดประจุบวก ทำให้ไคโตแซนเป็นพอลิแซ็กคาไรด์ที่มีความหนาแน่นของประจุสูง (high charge density) [24,25]



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของไคตินและไคโตแซน (X, Y = จำนวนมอโนเมอร์ โดยที่ Y มีค่าไม่แน่นอนขึ้นอยู่กับ deacetylation degree) [23]

ไคโตแซนสามารถจับกับพื้นผิวเซลล์และเยื่อเมือกในร่างกายซึ่งมีประจุลบได้ค่อนข้างเหนียวแน่น [26] นอกจากนี้ปฏิกิริยาของประจุบวกของหมู่เอมีนในตำแหน่ง C-2 ของไคโตแซนกับประจุลบของผิวเซลล์ทำให้เกิดการเปิด tight junction ระหว่าง epithelial cell ได้ชั่วคราว [27] จึงเป็นการเพิ่มการดูดซึมของยาที่มีสมบัติชอบน้ำและสารชีวโมเลกุลได้ [28] และการที่ไคโตแซนสามารถจับกับชั้นเยื่อเมือกได้ดีจึงเป็นการเพิ่มระยะเวลาที่ยาสัมผัสกับบริเวณที่ต้องการได้นานขึ้น [29] มีการศึกษาเกี่ยวกับกลไกการเพิ่มการดูดซึมยาของไคโตแซนผ่านเยื่ออุททางเดินอาหาร พบว่าไคโตแซนสามารถจับกับเซลล์เยื่อและเพิ่มความสามารถของการซึมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ในด้าน apical และเหนี่ยวนำการกระจายตัวใหม่ของ cytoskeletal F-actin และ junction protein ZO-1 โดยที่ไม่ส่งผลต่อสมบัติของ caco-2 cell monolayers [30]

ไคโตแซนมีสมบัติเข้ากันได้ทางชีวภาพ (biocompatibility) เสื่อมสลายได้ทางชีวภาพ (biodegradability) มีความสามารถในการยึดเกาะเยื่อเมือก (mucoadhesive ability) เพิ่มการดูดซึมยา

ราคาถูก และความเป็นพิษต่ำ [31] กล่าวคือขนาดของไคโตแซนที่ทำให้หนูตะเภาตายร้อยละ 50 (50 % lethal dose, LD₅₀) มีค่ามากกว่า 16 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ซึ่งค่านี้ใกล้เคียงกับ lethal dose ของน้ำตาลหรือเกลือ [32] การกำจัด ไคโตแซนออกจากร่างกายเกิดขึ้นโดยการไฮโดรไลซ์พันธะ β -(1 $\rightarrow$ 4) glycosidic ระหว่างเอ็นอะเซทิลกลูโคซามีนด้วยไลโซไซม์ในร่างกาย [33] สารที่ได้จากการสลายตัวของไคโตแซนไม่มีความเป็นพิษ ไม่กระตุ้นภูมิคุ้มกัน และไม่ เป็นสารก่อมะเร็ง [34] ดังนั้นไคโตแซนจึงเป็นพอลิเมอร์ที่มีความปลอดภัย และมีความเหมาะสมที่จะนำมาประยุกต์ใช้ในการนำส่งยาสมุนไพรเข้าสู่ร่างกาย

4. วิธีการเตรียมนาโนหรือไมโครพาร์ติเคิลจากไคโตแซน

การเตรียมนาโนหรือไมโครพาร์ติเคิลจากไคโตแซนนั้นมีหลายวิธี การเลือกวิธีการเตรียมขึ้นอยู่กับสมบัติของสารสำคัญที่จะบรรจุในระบบนำส่ง รายละเอียดดังจะแสดงต่อไปนี้

4.1 Emulsion cross-linking method

วิธีนี้มีหลักการ คือ หมู่เอมีนของไคโตแซนสามารถเกิดการ cross-link กับหมู่อัลดีไฮด์ของสารก่อ cross-link เตรียมได้โดยการผสมสารละลายไคโตแซนกับวัฏภาคน้ำมัน (ปริมาณมาก ๆ) โดยใช้สารลดแรงตึงผิวที่เหมาะสม เกิดเป็นอิมัลชันชนิด w/o จากนั้นเติมสารก่อ cross-link เช่น กลูตารัลดีไฮด์ เป็นต้น เพื่อให้หัยอิมัลชันเกิดการแข็งตัวเกิดเป็นนาโนพาร์ติเคิลหรือไมโครพาร์ติเคิล ขึ้นอยู่กับการปรับเปลี่ยนปัจจัยการเตรียม อนุภาคที่ได้สามารถเก็บได้โดยการกรองหรือการหมุนเหวี่ยง จากนั้นล้างด้วยเอ็นเฮกเซน ปีโตรเลียมอีเธอร์ หรืออะซีโตน ตามด้วยเมทานอล บัฟเฟอร์ หรือน้ำ จากนั้นจึงทำให้แห้ง [35-39] อย่างไรก็ตาม การเติมสารก่อ cross-link อาจทำ

ให้สารสำคัญบางชนิดเกิดการสลายตัว และการกำจัดสารก่อ cross-link ออกอย่างสมบูรณ์ทำได้ค่อนข้างยาก

4.2 Coacervation / precipitation method

วิธีนี้ใช้สมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของโคโตะแซนที่ไม่สามารถละลายได้ในสารละลายต่าง แต่สามารถเกิดการตกตะกอนหรือแข็งตัวเมื่อสัมผัสกับสารละลายที่มีสมบัติเป็นต่าง เตรียมได้โดยการพ่นสารละลายโคโตะแซนลงไปในสารละลายต่าง โดยใช้หัวพ่น เมื่อโคโตะแซนสัมผัสกับสารละลายต่างจะเกิดการตกตะกอนหรือแข็งตัวเกิดเป็นนาโนพาร์ทิเคิลหรือไมโครพาร์ทิเคิลได้ [22]

4.3 Spray-drying method

Spray dry เป็นเทคนิคในการเตรียมผงยาหรือแกรนูล จากสารละลายหรือสารแขวนตะกอน การ spray dry มี 2 ขั้นตอนหลัก ขั้นตอนแรกทำได้โดยละลายโคโตะแซนในสารละลายกรดอะซีติก ตามด้วยการละลายหรือกระจายยาเข้าไปในสารละลายดังกล่าว อาจเติมหรือไม่เติมสารก่อ cross-link ก็ได้ ขั้นตอนต่อมาคือการนำส่วนผสมที่ได้มาพ่นผ่าน atomizer ภายใต้อากาศร้อนเพื่อกำจัดตัวทำละลายออกไป จึงเหลือเพียงอนุภาคขนาดเล็กที่แห้งสนิท สามารถกำจัดตัวทำละลายที่เหลือโดยการเก็บและทำให้แห้งในสภาวะสุญญากาศ ขนาดของอนุภาคขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น ขนาดของหัวสเปรย์ อัตราเร็วของการสเปรย์ ความดันของ atomizer อุณหภูมิของลมเข้า เป็นต้น [22] วิธีนี้เป็นวิธีที่เหมาะสมในการเตรียมไมโครพาร์ทิเคิล เนื่องจากเป็นวิธีที่ง่าย ประกอบด้วยขั้นตอนเดียว และง่ายต่อการขยายขนาดการผลิตปริมาณมากขึ้น [40]

4.4 Supercritical carbon dioxide fluids method

ของไหลวิกฤตยิ่งยวด (supercritical fluid) คือแก๊สที่ถูกบีบอัดอย่างสูง จึงแสดงสมบัติของทั้งแก๊สและของเหลว มีเทคโนโลยีพิเศษ 2 อย่าง ที่นิยมใช้ในการเตรียมนาโนพาร์ทิเคิลและไมโครพาร์ทิเคิล คือ aerosol solvent extraction system (ASES) และ precipitation with compressed fluid antisolvent (PCA)

การเตรียมนาโนพาร์ทิเคิลหรือไมโครพาร์ทิเคิลด้วยเทคนิค ASES ทำได้โดยการละลายหรือกระจายตัวยาและพอลิเมอร์เข้าด้วยกันในตัวทำละลาย จากนั้นสเปรย์ผ่านหัวพ่นไปยังคอลัมน์ที่มีแก๊สวิกฤตยิ่งยวด (supercritical gas phase) ทำให้เกิดการอิมิตัวอย่างยิ่งยวดของหยดของเหลว (liquid droplet) และเกิดการตกตะกอนเป็นนาโนพาร์ทิเคิลหรือไมโครพาร์ทิเคิลใน chamber ของเครื่อง ซึ่งสามารถเก็บอนุภาคที่เตรียมได้ที่ตัวกรองด้านล่างของ chamber ซึ่ง solvent และ anti-solvent จะถูกกำจัดออกจาก chamber และใน vessel ที่สองที่ต่อจากส่วนที่ทำให้เกิดการตกตะกอน (precipitator) จะมีความดันต่ำ ทำให้ตัวทำละลายกลับสู่สถานะของเหลวดั้งเดิม เมื่อมีอนุภาคเพียงพอแล้ว ส่วนของสารละลายจะถูกตัดจากระบบ จนกระทั่งการไหลของ anti-solvent ผ่านส่วนที่ทำให้เกิดการตกตะกอนภายใต้ความดันคงที่เพื่อทำให้อนุภาคแห้ง ซึ่งในกระบวนการของ PCA จะคล้ายคลึงกับ ASES ยกเว้นคาร์บอนไดออกไซด์ในสถานะแก๊สจะถูกนำมาใช้แทนคาร์บอนไดออกไซด์ในสถานะของเหลว [41]

คาร์บอนไดออกไซด์เป็นแก๊สที่ได้รับความนิยมเนื่องจากมีความเป็นพิษต่ำ ไม่ติดไฟ เพื่อป้องกันการเกิดปฏิกิริยา และราคาถูก [42] ในบริเวณวิกฤตยิ่งยวด (supercritical region) ของคาร์บอนไดออกไซด์สามารถทำได้ในความดันและอุณหภูมิปานกลางใกล้เคียงกับอุณหภูมิห้อง จึงเป็นการป้องกันการเสื่อม

สลายของสารที่ไวต่อความร้อนได้ และกระบวนการเตรียมไม่มีการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ที่เป็นอันตราย ไม่เกิดการตกค้างของของไหลวิกฤตยิ่งยวดเนื่องจากกำจัดออกได้ง่าย นอกจากนี้หากมีการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ในการละลายตัวยา ตัวทำละลายอินทรีย์นั้นจะละลายได้ค่อนข้างดีในของไหลวิกฤตยิ่งยวด ทำให้ผลิตภัณฑ์ที่เตรียมได้เป็นผลิตภัณฑ์ที่ปราศจากตัวทำละลาย [43,44]

4.5 Emulsion-droplet coalescence method

หลักการของวิธีนี้ใช้หลักการร่วมกันของวิธี emulsion cross-linking และ precipitation แต่มีการปรับเปลี่ยนจากสารก่อ cross-link ในวิธี emulsion cross-linking เป็นหยด (droplet) ของสารละลายต่าง เช่น โซเดียมไฮดรอกไซด์ เริ่มด้วยการผสมสารละลายโคโตนกับน้ำมันที่เหมาะสมเพื่อให้เกิดอิมัลชันชนิด w/o โดยใช้สารลดแรงตึงผิวเป็นสารก่ออิมัลชัน และเตรียมอิมัลชันอีกส่วนหนึ่งที่มีส่วนผสมของโซเดียมไฮดรอกไซด์ จากนั้นนำส่วนผสมทั้งสองส่วนมาผสมให้เข้ากันวิธีนี้พัฒนาขึ้นเพื่อหลีกเลี่ยงการใช้สารก่อ cross-link ที่เป็นอันตราย เช่น กลูตารัลดีไฮด์ [45-47]

4.6 Ionotropic gelation (ionic gelation or ionic cross-linking) method

การเตรียมนาโนพาร์ทิเคิลหรือไมโครพาร์ทิเคิลจากโคโตนด้วยวิธีนี้เป็นวิธีที่มีการเตรียมค่อนข้างง่าย เนื่องจากมีเพียงขั้นตอนเดียว และเหมาะสมกับการเตรียมระบบนำส่งสำหรับสารที่สลายตัวได้ง่าย เนื่องจากไม่มีการสัมผัสความร้อนและตัวทำละลายอินทรีย์หรือสารก่อ cross-link ที่เป็นอันตราย วิธีนี้จึงพบได้บ่อยในการเตรียมระบบนำส่งยาสมุนไพรด้วยโคโตน วิธีนี้เตรียมได้โดยการเติมสารก่อ cross-link (สารก่อ cross-link ที่นิยมใช้มากที่สุด

คือไตรโพลีฟอสเฟต รองลงมาคือซัลเฟตและซิเตรต) ไปในสารละลายโคโตนภายใต้การคนอย่างสม่ำเสมอ ประจุบวกของโคโตนกับประจุลบของสารก่อ cross-link เกิดสารประกอบเชิงซ้อน ทำให้เกิดการตกตะกอนของโคโตนเกิดเป็นนาโนพาร์ทิเคิล [48]

4.7 Reverse micellar method

Reverse micelle คือ สารลดแรงตึงผิวที่ถูกละลายอยู่ในตัวทำละลายอินทรีย์ การเตรียมนาโนพาร์ทิเคิลหรือไม่โครพาร์ทิเคิลด้วยวิธีนี้ทำได้โดยการเติมสารละลายโคโตนลงใน reverse micelle ภายใต้การคนอย่างสม่ำเสมอ จากนั้นเติมสารก่อ cross-link เพื่อให้เกิดการตกตะกอนของนาโนพาร์ทิเคิลหรือไม่โครพาร์ทิเคิล จากนั้นนำไปประเหียงแห้งเพื่อกำจัดตัวทำละลายทิ้ง จากนั้นนำไปทำให้บริสุทธิ์ขึ้น ซึ่งนาโนพาร์ทิเคิลหรือไม่โครพาร์ทิเคิลที่เตรียมได้จะอยู่ในรูปแบบแขวนตะกอนของนาโนพาร์ทิเคิลหรือไม่โครพาร์ทิเคิลในสารละลายบัฟเฟอร์ วิธีนี้เป็นวิธีที่ทำให้อนุภาคที่ได้มีขนาดละเอียดและการกระจายขนาดต่ำ [49]

4.8 Sieving method

วิธีนี้เป็นวิธีใหม่ในการเตรียมไมโครพาร์ทิเคิลจากโคโตน ซึ่งพัฒนาครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ. 2004 ซึ่งเตรียมได้โดยการเตรียมเจลของโคโตน จากนั้นเติมสารก่อ cross-link เกิดเป็นไฮโดรเจลของโคโตน จากนั้นนำไปผ่านแรงที่มีขนาดของช่องว่างเหมาะสม จะได้ไมโครพาร์ทิเคิล วิธีนี้ช่วยลดขั้นตอนของการสัมผัสสภาวะที่อาจทำให้สารสำคัญเกิดการสลายตัวและสามารถขยายขนาดการผลิตได้ง่าย [50]

5. การประยุกต์ใช้นาโนหรือไมโครพาร์ทิเคิลที่เตรียมจากโคโตนเพื่อการนำส่งยาสมุนไพร

ปัจจุบันมีการประยุกต์ใช้นาโนพาร์ทิเคิลหรือไม่โครพาร์ทิเคิลที่เตรียมจากโคโตนได้รับความนิยม

ในการนำส่งสารสำคัญในสมุนไพร ทั้งนี้เนื่องจากนาโนพาร์ทิเคิลหรือไมโครพาร์ทิเคิลที่เตรียมจากโคโคแซนมีข้อดีหลายประการดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น หนึ่งในข้อดีนั้นคือสามารถควบคุมการปลดปล่อยของสารสำคัญในสมุนไพรได้ ตัวอย่าง เช่น การเก็บกัก catechins ที่ได้จากใบชาในไมโครพาร์ทิเคิลขนาดประมาณ 2 ไมโครเมตร ช่วยเพิ่มความคงตัวของ catechins เมื่อเปรียบเทียบกับ catechins ที่ไม่ได้ถูกเก็บกักในไมโครพาร์ทิเคิล [6] นอกจากนี้มีการเตรียมระบบนำส่ง polyphenol ด้วยไมโครพาร์ทิเคิลที่เตรียมจากโคโคแซนด้วยวิธี spray-dried พบว่าไมโครพาร์ทิเคิลป้องกันการสลายตัวของ polyphenol ได้เป็นอย่างดีและเป็นระบบนำส่ง Polyphenol ที่มีประสิทธิภาพสูงอย่างมาก [8]

Curcumin เป็นสารสำคัญที่พบได้ในขมิ้น ซึ่งมีความสามารถในการจับกับสารหนู (arsenic) ได้ การเก็บกัก curcumin ในนาโนพาร์ทิเคิลที่เตรียมจากโคโคแซนช่วยเพิ่มความสามารถในการต้านออกซิเดชันและความสามารถในการจับกับสารหนูในสัตว์ทดลองได้ กล่าวคือ curcumin ที่เก็บกักในนาโนพาร์ทิเคิลที่เตรียมจากโคโคแซนใช้เพียง 1.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมเท่านั้น ในขณะที่ curcumin ที่ไม่ได้เก็บกักในนาโนพาร์ทิเคิลต้องใช้สูงกว่าถึง 10 เท่า [11] ซึ่งนาโนพาร์ทิเคิลที่เตรียมจากโคโคแซนยังช่วยเพิ่มความคงตัวของ curcumin ได้ด้วย มีการศึกษาการใช้ curcumin รักษาโรคมะเร็ง พบว่า curcumin ที่เก็บกักในนาโนพาร์ทิเคิลที่เตรียมจากโคโคแซน มีค่า IC_{50} เท่ากับ 122 ไมโครโมลาร์ ซึ่งต่ำกว่าค่า IC_{50} ของ chloroquine ซึ่งเป็นยามาตรฐานในการรักษาโรคมะเร็ง (IC_{50} เท่ากับ 198 ไมโครโมลาร์) [12] ข้อมูลดังกล่าวชี้ให้เห็นว่าการเก็บกักสารสำคัญจากสมุนไพรในนาโนพาร์ทิเคิลที่เตรียมจากโคโคแซนช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ของสมุนไพรได้เป็นอย่างดี ตัวอย่างเช่น การนำส่งพอลิแซ็กคาไรด์ที่สกัดจากเห็ดหลินจือด้วยนาโน

พาร์ทิเคิลที่เตรียมจากโคโคแซน จะช่วยให้ฤทธิ์ในการต้านมะเร็งเพิ่มสูงขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ระบบนำส่งด้วยนาโนพาร์ทิเคิล [13]

นอกจากการนำส่งยาสมุนไพรเข้าสู่ร่างกายแล้วยังมีการใช้สมุนไพรเพื่อปรับปรุงโครงสร้างที่ผิวของนาโนพาร์ทิเคิลด้วย เช่น การใช้ glycyrrhizin ในการปรับปรุงโครงสร้างที่ผิวของนาโนพาร์ทิเคิลที่เตรียมจากโคโคแซน เพื่อนำส่ง adriamycin ซึ่งช่วยให้การนำส่งยาไปยังเซลล์เป้าหมาย (เซลล์ตับ) เกิดได้มากขึ้น อย่างไรก็ตาม นาโนพาร์ทิเคิลที่ปรับปรุงโครงสร้างที่ผิวมีอัตราการปลดปล่อยยาที่น้อยกว่านาโนพาร์ทิเคิลที่ไม่ได้ปรับปรุงโครงสร้างที่ผิวคือปลดปล่อยยาประมาณร้อยละ 30 และ 60 ในระยะเวลา 72 ชั่วโมง ตามลำดับ [10] เมื่อใช้นาโนพาร์ทิเคิลที่เตรียมจากโคโคแซนเก็บกักยา paclitaxel พบว่านาโนพาร์ทิเคิลที่เตรียมจากโคโคแซนสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้ โดยปลดปล่อยยาประมาณร้อยละ 90 ในระยะเวลา 7 วัน [7]

6. สรุป

ปัจจุบันนี้ทั่วโลกกำลังสนใจในการพัฒนาสมุนไพรและผลิตภัณฑ์ธรรมชาติเพื่อใช้ในการรักษาโรคทดแทนการใช้ยาแผนปัจจุบัน หนึ่งในระบบนำส่งยาที่ถูกพัฒนาขึ้น เป็นระบบนำส่งที่มีความปลอดภัยและมีสมบัติเด่นหลายประการ คือ นาโนพาร์ทิเคิลหรือไมโครพาร์ทิเคิลที่เตรียมจากโคโคแซน ซึ่งมีวิธีเตรียมหลายวิธีขึ้นอยู่กับสมบัติของสารสำคัญของยาสมุนไพรที่จะบรรจุลงในระบบนำส่ง นอกจากนี้ด้วยเหตุผลที่ระบบนำส่งยาแบบใหม่มีข้อดีหลายประการ ในอนาคตจึงมีแนวโน้มที่นาโนพาร์ทิเคิลหรือไมโครพาร์ทิเคิลที่เตรียมจากโคโคแซนได้รับความนิยมเพิ่มมากขึ้น และยังคงต้องได้รับการพัฒนาอย่างต่อเนื่องเพื่อให้สามารถนำผลิตภัณฑ์ที่พัฒนาขึ้นไปใช้ได้จริงในทางปฏิบัติ

7. รายการอ้างอิง

- [1] Ansari, S.H., Islam, F. and Sameem, M., 2012, Influence of nanotechnology on herbal drugs: A review, J. Adv. Pharm. Technol. Res. 3: 142-146.
- [2] Kumar, K. and Rai, A.K., 2012, Miraculous therapeutic effects of herbal drug using novel drug delivery systems, IRJP. 3: 27-30.
- [3] Goyal, A., Kumar, S., Nagpal, M., Singh, I. and Arora, S., 2011, Potential of novel drug delivery systems for herbal drugs, Ind. J. Pharm. Edu. Res. 45: 225-235.
- [4] Bhadoriya, S.S., Mangal, A., Madoriya, N. and Dixit, P., 2011, Bioavailability and bioactivity enhancement of herbal drugs by "Nanotechnology": A review, J. Curr. Pharm. Res. 8: 1-7.
- [5] Kesarwani, K. and Gupta, R., 2012, Bioavailability enhancers of herbal origin: An overview, Asian. Pac. J. Trop. Biomed. 1: 1-14.
- [6] Wisuitiprot, W., Somsiri, A., Ingkaninan, K. and Waranut, N., 2011, A novel technique for chitosan microparticle preparation using a water/silicone emulsion: Green tea model, Int. J. Cosmetic. Sci. 33: 351-358.
- [7] Xu, J., Ma, L., Liu, Y., Xu, F., Nie, J. and Ma, G., 2012, Design and characterization of antitumor drug paclitaxel-loaded chitosan nanoparticles by W/O emulsions, Int. J. Biol. Macromol. 50: 438-443.
- [8] Harris, R., Lecumberri, E., Mateos-Aparicio, I., Mengibar, M. and Heras, A., 2011, Chitosan nanoparticles and microspheres for the encapsulation of natural antioxidants extracted from *Ilex paraguariensis*. Carbohydr. Polym, 84: 803-806.
- [9] Wu, Y., Yang, W., Wang, C., Hu, J. and Fu, S., 2005, Chitosan nanoparticles as a novel delivery system for ammonium glycyrrhizinate, Int. J. Pharm. 295: 235-245.
- [10] Lin, A., Liu, Y., Huang, Y., Sun, J., Wu, Z., Zhang, X. and Ping, Q., 2008, Glycyrrhizin surface-modified chitosan nanoparticles for hepatocyte-targeted delivery, Int. J. Pharm. 359: 247-253.
- [11] Yadav, A., Lomash, V., Samim, M. and Flora, S.J., 2012, Curcumin encapsulated in chitosan nanoparticles: A novel strategy for the treatment of arsenic toxicity, Chem. Biol. Interact. 199: 49-61.
- [12] Akhtar, F., Rizvi, M.M.A. and Kar, S.K., 2012, Oral delivery of curcumin bound to chitosan nanoparticles cured *Plasmodium yoelii* infected mice, Biotechnol. Adv. 30: 310-320.
- [13] Li, N., Hu, Y.L., He, C.X., Hu, C.J., Zhou, J., Tang, G.P. and Gao, J.Q., 2010, Preparation, characterisation and anti-tumour activity of *Ganoderma lucidum* polysaccharide nanoparticles, JPP. 62: 139-144.

- [14] Keawchaoon, L. and Yoksan, R., 2011, Preparation, characterization and *in vitro* release study of carvacrol-loaded chitosan nanoparticles, *Colloids. Surf. B. Biointerfaces*. 84: 163-171.
- [15] Alpar, H.O., Somavarapu, S., Atuah, K.N. and Bramwell, V.W., 2005, Biodegradable mucoadhesive particulates for nasal and pulmonary antigen and DNA delivery, *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 57: 411-430.
- [16] Bowman, K. and Leong, K.W., 2006, Chitosan nanoparticles for oral drug and gene delivery, *Int. J. Nanomedicine*. 1: 117-128.
- [17] Gan, Q. and Wang, T., 2007, Chitosan nanoparticle as protein delivery carrier-Systematic examination of fabrication conditions for efficient loading and release, *Colloids. Surf. B. Biointerfaces*. 59: 24-34.
- [18] Papadimitriou, S., Bikiaris, D., Avgoustakis, K., Karavas, E. and Georgarakis, M., 2008, Chitosan nanoparticles loaded with dorzolamide and pramipexole, *Carbohydr. Polym.* 73: 44-54.
- [19] Rodríguez, M.S. and Albertengo, L.E., 2005, Interaction chitosan and oil under stomach and duodenal digestive chemical conditions, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 69: 2057-2062.
- [20] Boonsongrit, Y., Mitrevej, A. and Mueller, B.W., 2006, Chitosan drug binding by ionic interaction, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 62: 267-274.
- [21] Dyer, A.M., Hinchcliffe, M., Watts, P., Castile, J., Jabbal-Gill, I., Nankervis, R., Smith, A. and Illum, L., 2002, Nasal delivery of insulin using novel chitosan based formulations: A comparative study in two animal models between simple chitosan formulations and chitosan nanoparticles, *Pharm. Res.* 19: 998-1008.
- [22] Agnihotri, S.A., Mallikarjuna, N.N. and Aminabhavi, T.M., 2004, Recent advances on chitosan-based micro- and nanoparticles in drug delivery, *J. Control. Release*. 100: 5-28.
- [23] Kumirska, J., Czerwicka, M., Kaczyński, Z., Bychowska, A., Brzozowski, K., Thöming, J. and Stepnowski P., 2010, Application of spectroscopic methods for structural analysis of chitin and chitosan, *Mar. Drugs*. 8: 1567-1636.
- [24] Shi, Q., Li, Q., Shan, D., Fan, Q. and Xue, H., 2008, Biopolymer-clay nanoparticles composite system (Chitosan-laponite) for electrochemical sensing based on glucose oxidase, *Mater. Sci. Eng. C*. 28: 1372-1375.
- [25] Reverchon, E. and Antonacci, A., 2006, Chitosan microparticles production by supercritical fluid processing, *Ind. Eng. Chem. Res.* 45: 5722-5728.
- [26] Illum, L., Jabbal-Gill, I., Hinchcliffe, M., Fisher, A.N. and Davis, S.S., 2001, Chitosan as a novel nasal delivery system for vaccines, *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 51: 81-96.

- [27] Arya, A.K., Kumar, L., Pokharia, D. and Tripathi, K., Applications of nanotechnology in diabetes, Dig. J. Nanomater. Biostruct. 3: 221-225.
- [28] Jonker, C., Hamman, J.H. and Kotzé, A.F., 2002, Intestinal paracellular permeation enhancement with quaternised chitosan: in situ and *in vitro* evaluation, Int. J. Pharm. 238: 205-213.
- [29] Felt, O., Gurny, R., Buri, P. and Gurny, R., 2001, Delivery of antibiotics to the eye using a positively charged polysaccharide as vehicle, AAPS. PharmSci. 3: 1-7.
- [30] Schipper, N.G.M., Olsson, S., Hoogstraate, J.A., deBoer, A.G., Vårum, K.M. and Artursson, P., 1997, Chitosans as absorption enhancers for poorly absorbable drugs II: Mechanism of absorption enhancement, Pharm. Res. 14: 923-929.
- [31] Zaharoff, D.A., Rogers, C.J., Hance, K.W., Schlom, J. and Greiner, J.W., 2007, Chitosan solution enhances both humoral and cell-mediated immune responses to subcutaneous vaccination, Vaccine. 25: 2085-2094.
- [32] Arai, K., Kinumaki, T. and Takao, F., 1968. Toxicity of chitosan, Bull. Tokai. Reg. Fish. Res. Lab. 56: 89-94.
- [33] Motwani, S.K., Chopra, S., Talegaonkar, S., Kohli, K., Ahmad, F.J. and Khar, R.K., 2008, Chitosan-sodium alginate nanoparticles as submicroscopic reservoirs for ocular delivery: Formulation, optimisation and *in vitro* characterization, Eur. J. Pharm. Biopharm. 68: 513-525.
- [34] Ge, Y.B., Chen, D.W., Xie, L.P. and Zhang, R.Q., 2007, Optimized preparation of daidzein-loaded chitosan microspheres and *in vivo* evaluation after intramuscular injection in rats, Int. J. Pharm. 338: 142-151.
- [35] Jameela, S.R. and Jayakrishnan, A., 1995, Glutaraldehyde cross-linked chitosan microspheres as a long acting biodegradable drug delivery vehicle: studies on the *in vitro* release of mitoxantrone and *in vivo* degradation of microspheres in rat muscle, Biomaterials. 16: 769-775.
- [36] Genta, I., Costantini, M., Asti, A., Contia, B. and Montanarib, L., 1998, Influence of glutaraldehyde on drug release and mucoadhesive properties of chitosan microspheres, Carbohydr. Polym. 36: 81-88.
- [37] Dhawan, S., Singla, A.K., Sinha, V.R., 2004, Evaluation of mucoadhesive properties of chitosan microspheres prepared by different methods, AAPS. Pharm. Sci. Tech. 5: 1-7.
- [38] Patel, J.K., Patel, R.P., Amin, A.F. and Patel, M.M., 2005, Formulation and evaluation of mucoadhesive glipizide microspheres, AAPS. Pharm. Sci. Tech. 6: E49-E55.

- [39] Zhao, X.L., Li, K.X., Zhao, X.F., Pang, D.H. and Chen, D.W., 2008, Study on colon-specific 5-Fu pH-enzyme di-dependent chitosan microspheres, *Chem. Pharm. Bull.* 56: 963-968.
- [40] Gavini, E., Rassa, G., Muzzarelli, C., Cossu, M., Giunchedi, P., 2008, Spray-dried microspheres based on methylpyrrolidinone chitosan as new carrier for nasal administration of metoclopramide, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 68: 245-252.
- [41] Shariati, A. and Peters, C.J., 2003, Recent developments in particle design using supercritical fluids. *Curr. Opin. In. Solid. State. Mater. Sci.* 7: 371-383.
- [42] Reverchon, E. and Antonacci, A., 2006, Chitosan microparticles production by supercritical fluid processing, *Ind. Eng. Chem. Res.* 45: 5722-5728.
- [43] Miguel, F., Martín, A., Gamse, T. and Cocero, M.J., 2006, Supercritical anti solvent precipitation of lycopene: Effect of the operating parameters, *J. Supercrit. Fluids.* 36: 225-235.
- [44] Cocero, M.J., Martín, Á., Mattea, F. and Varona, S., 2009, Encapsulation and co-precipitation processes with supercritical fluids: Fundamentals and applications, *J. Supercrit. Fluids.* 47: 546-555.
- [45] Tokumitsu, H., Ichikawa, H. and Fukumori, Y., 1999, Chitosan-gadopentetic acid complex nanoparticles for gadolinium neutron-capture therapy of cancer: Preparation by novel emulsion-droplet coalescence technique and characterization, *Pharm. Res.* 16: 1830-1835.
- [46] Shikata, F., Tokumitsu, H., Ichikawa, H. and Fukumori, Y., 2002, *In vitro* cellular accumulation of gadolinium incorporated into chitosan nanoparticles designed for neutron-capture therapy of cancer, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 53: 57-63.
- [47] Kofuji, K., Qian, C.J., Murata, Y. and Kawashima, S., 2005, Preparation of chitosan microparticles by water-in-vegetable oil emulsion coalescence technique, *React. Funct. Polym.* 62: 77-83.
- [48] Sayin, B., Somavarapu, S., Li, X.W., Thanou, M., Sesardic, D., Alpar, H.O. and Senel, S., 2008, Mono-N-carboxymethyl chitosan (MCC) and N-trimethyl chitosan (TMC) nanoparticles for non-invasive vaccine delivery, *Int. J. Pharm.* 363: 139-148.
- [49] Liu, C., Tan, Y., Liu, C., Chen, X. and Yu, L., 2007, Preparation, characterization and applications of chitosan-based nanoparticles, *J. Ocean. Univ. China* 6: 237-243.
- [50] Agnihotri, S.A. and Aminabhavi, T.M., 2004, Controlled release of clozapine through chitosan microparticles prepared by a novel method, *J. Control Release* 96: 245-259.