รายงานโครงการวิจัย

เรื่อง

การพัฒนาตำรับและการประเมินประสิทธิภาพฤทธิ์ต้านมะเร็งในสัตว์ทดลองของยาแพคลิแท็กเซิลในรูปแบบลิปิดอิมัลชัน

โดย

ดร. อรนุช ธนเขตไพศาล

ดร. วริษฎา ศิลาอ่อน

เป็นงานวิจัยที่ได้รับการจัดสรรงบประมาณ

ประจำปีงบประมาณ 2550-2551

ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

กิตติกรรมประกาศ

การจัดทำโครงการวิจัยเรื่องการพัฒนาตำรับและการประเมินประสิทธิภาพฤทธิ์ต้านมะเร็งของยาแพคลิแท็กเซิลในรูปแบบลิปิดอิมัลชันสามารถสำเร็จลุล่วง ทางคณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณ เงินทุนสนับสนุนจากสำนักงานคณะกรรมการการวิจัยแห่งชาติ

สุดท้ายนี้ขอขอบคุณนักวิทยาศาสตร์ประจำห้องปฏิบัติการและผู้เกี่ยวข้องทุกท่าน ที่ให้ความอนุเคราะห์ในด้านต่าง ๆ

คณะผู้วิจัย

บทคัดย่อ (Abstract)

แพคลิแท็กเซิลเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในรักษามะเร็งหลายชนิด ปัญหาสำคัญในการตั้งตำรับยาแพคลิแท็กเซิลคือมีค่าการละลายน้ำที่ต่ำมาก อันส่งผลต่อค่าชีวประสิทธิผลตามมา ยาเตรียมแพคลิแท็กเซิลในรูปแบบฉีดที่มีขายในท้องตลาดใช้ตัวทำละลายที่ประกอบด้วย Cremophor EL® แต่ทำให้เกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรง เช่นปฏิกิริยาภูมิไวเกินได้ งานวิจัยนี้จึงพัฒนาเป็นระบบนำส่งยาเตรียมแพคลิแท็กเซิลที่ไม่มีการใช้ Cremophor EL® ในรูปแบบลิปิดอิมัลชัน ยาแพคลิแท็กเซิลถูกพัฒนาให้สามารถกักเก็บยาได้ในความเข้มข้น 6.5 mg/mL ตำรับลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิลที่เหมาะสม ถูกเตรียมด้วยวิธี De novo emulsification องค์ประกอบหลักในตำรับประกอบด้วย triacetin ร่วมกับ oleic acid เป็นวัตภาคน้ำมัน และ polysorbate 80 ร่วมกับ Epikuron® 200 เป็นสารทำอิมัลชัน ลักษณะอนุภาคลิปิดอิมัลชันแสดงการกระจายขนาดอนุภาคแคบ มีขนาดอนุภาคระดับนาโนในช่วง 269-348 นาโนเมตร และมีประจุที่ผิวของอนุภาคโดยประมาณ -30 มิลลิโวลต์ สภาวะความเป็นกรดด่างของตำรับอยู่ในช่วง 4.8-5.0 อย่างไรก็ตามลิปิดอิมัลชันมีการปลดปล่อยของยาในปริมาณน้อยและควรศึกษาการกระจายยาในสัตว์ทดลองเพื่อดูการนำส่งของยาแพ็คลิแท็คเซิลต่อไป ตำรับลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิลนี้สามารถนำมาพัฒนาเพื่อเพิ่มการผลิตในระดับเภสัชอุตสาหกรรมได้

Paclitaxel is an effective chemotherapeutic drug against a broad range of cancers. The major hurdle in pharmaceutical formulation of paclitaxel is the very low water solubility affecting its bioavailability. A current commercial intravenous paclitaxel formulation which utilized a non-aqueous vehicle containing Cremophor EL® may cause severe adverse drug reaction such as hypersensitivity. To overcome such difficulty, Cremophore-free paclitaxel lipid emulsion was developed as a promising drug delivery system. The paclitaxel was formulated and loaded in the concentration of 6.5 mg/mL. The appropriated paclitaxel lipid emulsion was prepared using De novo emulsification method. The main components in formulation composed of triacetin and oleic acid as oil phase and polysorbate 80 and Epikuron® 200 as emulsifiers. Characteristics of particle size of lipid emulsion showed a narrow size distribution in a nano sized range of 269-348 nm with the surface charge approximately -30 mV. The pH of the formulation was in range 4.8-5.0. However, the less amount of drug was released from lipid emulsions system and the further study of *in vivo* distribution of drug in animal model should be verified the delivery of paclitaxel. The paclitaxel lipid based formulation could be developed to production in level of the pharmaceutical industry.

Keywords: Paclitaxel, Lipid emulsion

สารบัญ

เรื่อง	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	
บทคัดย่อภาษาไทย ภาษาอังกฤษ	I
สารบัญ	II
สารบัญตาราง	III
สารบัญภาพ	IV
บทที่ 1 บทนำ (Introduction)	1
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม (Literature Review)	4
บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัย (Methodology)	58
บทที่ 4 ผลการวิจัยและอภิปราย (Results and Discussions)	66
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย (Conclusions)	82
บทที่ 6 เอกสารอ้างอิง (References)	83
ภาคผนวก	
-ประวัติผู้วิจัย (Researcher's Resume)	92

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 จำนวนและอัตราการตายต่อประชากร 100,000 คน จำแนกตามสาเหตุที่สำคัญ พ.ศ. 2551-2555 6

ตารางที่ 2 ข้อเปรียบเทียบระหว่าง benign tumor และ malignant tumor 12

ตารางที่ 3 จำนวนผู้ป่วยใหม่และผู้เสียชีวิตจากมะเร็งทั่วโลก 13

ตารางที่ 4 สรุปรายชื่อสามัญและชื่อการค้าของยาเคมีบำบัด โดยแบ่งตามกลุ่มการออกฤทธิ์ 27

ตารางที่ 5 สูตรตำรับและประโยชน์ขององค์ประกอบในตำรับยาพื้นลิปิดอิมัลชัน (lipid emulsion base) 68

ตารางที่ 6 ผลการประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของตำรับยาพื้นลิปิดอิมัลชัน (lipid emulsion base) 69

ตารางที่ 7 สูตรตำรับและประโยชน์ขององค์ประกอบในตำรับลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิล (paclitaxel lipid emulsion) 70

ตารางที่ 8 ผลการประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของตำรับลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิล (Paclitaxel lipid emulsion) ซึ่งเตรียมตำรับโดยใช้วิธี Extemporaneous emulsification 71

ตารางที่ 9 สูตรตำรับลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิล (paclitaxel lipid emulsions) เมื่อใช้ polysorbate 80 และ Pluronic F-68® เป็นสารทำอิมัลชัน (emulsifier) 73

ตารางที่ 10 สูตรตำรับลิปิดอิมัลชันของแพคลิแท็กเซิล (paclitaxel lipid emulsions) เมื่อใช้ Epikuron® 200 และ polysorbate 80 เป็นสารทำอิมัลชัน (emulsifier) 74

ตารางที่ 11 คุณสมบัติทางกายภาพของตำรับลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิล ซึ่งเตรียมตำรับโดยใช้วิธี Extemporaneous emulsification 74

ตารางที่ 12 คุณสมบัติทางกายภาพของตำรับลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิล ซึ่งเตรียมตำรับโดยใช้วิธี De novo emulsification 75

ตารางที่ 13 peak area ของสารละลายมาตรฐานที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วยเครื่องโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง 76

ตารางที่ 14 ปริมาณตัวยาสำคัญในตำรับลิปิดอิมัลชัน (percentage of paclitaxel content) 77

สารบัญภาพ

หน้า

รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของสาร curcumin 21

รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของสาร discodermolide 22

รูปที่ 3 โครงสร้างทางเคมีของสาร (a) sarcodictyin และ (b) eleutherobin 23

รูปที่ 4 โครงสร้างของ paclitaxel 44

รูปที่ 5 โครงสร้างของ phosphatidyl choline 52

รูปที่ 6 กระบวนการสังเคราะห์ phosphatidyl choline 52

รูปที่ 7 โครงสร้างของ poloxamer 53

รูปที่ 8 โครงสร้างของ triacetin 54

รูปที่ 9 โครงสร้างทางเคมีของไคโตซาน 55

รูปที่ 10 ลักษณะการให้ความร้อนวัตภาคน้ำมันและน้ำด้วยการใช้อ่างน้ำร้อน (water bath) 60

รูปที่ 11 (a) ภาชนะ (vessel) ขนาดเล็กสำหรับบรรจุของเหลว (dissolution medium) และ (b) เครื่องทดสอบการปลดปล่อยยา (dissolution tester) 63

รูปที่ 12 กราฟมาตรฐานของสารละลายยาแพคลิกแท็กเซิล (paclitaxel) ที่วิเคราะห์ด้วยเครื่องโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง 76

รูปที่ 13 การปลดปล่อยตัวยาสำคัญของตำรับลิปิดอิมัลชันแพคลิแท็กเซิลในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (phosphate buffer pH 7.4) เพื่อดูผลของวิธีการเตรียมตำรับลิปิดอิมัลชันและผลของสารทำอิมัลชันที่ใช้ 80

รูปที่ 14 การปลดปล่อยตัวยาสำคัญของตำรับลิปิดอิมัลชันแพคลิแท็กเซิลที่ใช้ polysorbate 80 ร่วมกับ Epikuron® 200 เป็นสารทำอิมัลชันและเตรียมโดยวิธี De novo emulsification ในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (phosphate buffer pH 7.4) และในสารละลายของ polysorbate 80 (15%) + ethanol (10%) + distilled water (75%) 81

บทที่ 1
บทนำ
(Introduction)

โรคมะเร็งนับว่าเป็นโรคที่กำลังเป็นปัญหาสำคัญด้านสาธารณสุข จากสถิติโรคมะเร็งมีอุบัติการณ์หรือความชุกเป็นอันดับหนึ่งของประเทศ นำหน้าโรคระบบหลอดเลือดและหัวใจ จากสถิติอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในประเทศไทยของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ [1] พบว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 14.20 ในระหว่างปี พ.ศ. 2551-2555 โดยค่าเฉลี่ยการเกิดมะเร็งในปีพ.ศ. 2551 พบผู้ป่วย 55,403 รายและพบมากขึ้นเป็น 63,272 รายในปีพ.ศ. 2555 สถิติดังกล่าวทำให้รัฐบาลได้วางนโยบายการต่อสู้กับปัญหาโรคมะเร็ง โดยสนับสนุนการศึกษาด้านการพัฒนาวิธีการตรวจค้นหามะเร็ง การวินิจฉัยโรค การรักษาและการป้องกันโรคมะเร็ง ด้านการรักษาโรคมะเร็งนั้นการศึกษาวิจัยโดยอาศัยความรู้ทางด้านวิทยาศาสตร์ และการประยุกต์ใช้นาโนเทคโนโลยีเพื่อประโยชน์ทางการแพทย์ อันเป็นแนวทางหนึ่งที่จะนำไปสู่การพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาและการรักษาที่มีประสิทธิภาพดีขึ้น

นาโนเทคโนโลยี (nanotechnology) เป็นเทคโนโลยีใหม่ล่าสุดที่กำลังตื่นตัวกันทั่วโลกโดยเชื่อว่าเทคโนโลยีนี้จะพลิกโฉมวิวัฒนาการทางวิทยาศาสตร์และวิทยาการทางการแพทย์ เพื่อยกระดับความเป็นอยู่ของประชากรโลก ปัจจุบันการออกแบบและพัฒนาระบบการนำส่งยาจากเทคโนโลยีชีวภาพ ในรูปนาโนเทคโนโลยีจึงได้รับความสนใจ โดยมุ่งเน้นเพื่อนำส่งยาไปยังเป้าหมายในปริมาณและเวลาที่เหมาะสม ประโยชน์ที่ได้จากการนำส่งยาในรูปแบบนี้คือสามารถเพิ่มประสิทธิผลในการรักษาที่อวัยวะเป้าหมายและลดผลข้างเคียงของยาที่บริเวณอื่น ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญของการสัมฤทธิ์ผลในการรักษาโรคโดยเฉพาะโรคมะเร็ง

ลิปิดอิมัลชันเป็นรูปแบบหนึ่งของระบบการนำส่งยาโดยใช้นาโนเทคโนโลยี ระบบนี้มีข้อดีคือเป็นรูปแบบยาที่มีความคงตัว มีความเข้ากันได้กับร่างกาย (biocompatibility) สามารถนำส่งยาได้ในปริมาณที่มากกว่าระบบไลโปโซม (liposome) และสามารถพัฒนาให้นำส่งยาไปยังอวัยวะเป้าหมาย (organ targeting) หรือให้ปลดปล่อยยาในเวลาที่ยาวนานขึ้น (sustained release) รวมทั้งยังเป็นระบบที่สามารถผลิตได้ง่ายในระดับอุตสาหกรรม (industrial scale) [2] นอกจากนี้ยาที่ละลายน้ำยาก (lipophillic drug) ซึ่งมักมีปัญหาในการพัฒนาเป็นตำรับยา ลิปิดอิมัลชันสามารถถูกนำมาใช้เป็นระบบนำส่งยาให้กับยาที่ละลายน้ำยากเหล่านี้ได้ ทั้งนี้เนื่องจากระบบนำส่งยานี้สามารถเพิ่มการละลายของยา ซึ่งจะมีผลส่งเสริมประสิทธิภาพในการรักษาอีกด้วย ตัวอย่างยาละลายน้ำยากที่ได้รับการพัฒนาออกมาในรูปแบบลิปิดอิมัลชันทั้งที่ยังอยู่ในระยะของการวิจัยและที่ผ่านการทดสอบเรียบร้อยพร้อมวางจำหน่ายในท้องตลาด ได้แก่ prostaglandin E1, diazepam, amphotericin B, palmitoyl rhizoxin และ propofol เป็นต้น

แพคลิแท็กเซิล (paclitaxel) เป็นหนึ่งในยาต้านมะเร็งที่มีประสิทธิภาพและใช้กันอย่างกว้าง เช่น มะเร็งเต้านม (breast cancer) เนื้องอกชนิดร้ายแรงที่รังไข่ (advanced ovarian carcinoma) มะเร็งปอด

(lung cancer) เนื้องอกที่บริเวณศีรษะและคอ (head and neck carcinoma) [3, 4] และ มะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบฉับพลัน (acute leukemias)[1] เนื่องจากมีคุณสมบัติที่ไม่ชอบน้ำสูง จึงทำให้ยาแพคลิแท็กเซิล มีข้อจำกัด คือ มีความสามารถในการละลายน้ำต่ำ [3] คือเท่ากับ 0.03 mg/mL [5] และมีตัวทำละลายที่เหมาะสมน้อย ดังนั้นยาแพคลิแท็กเซิลแบบฉีดที่มีอยู่ในปัจจุบัน จึงมีรูปแบบยาเตรียมเพียงชนิดเดียวคือ Taxol® ซึ่งเป็นสารละลายของแพคลิแท็กเซิล ใน 50% ของ Cremophor EL® (polyoxyethylated castor oil) และ 50% alcohol โดย Cremophor EL® จะทำหน้าที่เป็นสารลดแรงตึงผิว [2] แต่จากการที่ Cremophor EL® ทำให้เกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรง [3] ซึ่งมีความสัมพันธ์กับความเข้ากันได้และความคงตัวของตำรับ [6] เช่น ไขมันในเลือดสูง มีความผิดปกติของไลโปโปรตีน (abnormal lipoprotein) มีการเกาะกลุ่มของ erythrocytes (aggregation of erythrocytes) ในมนุษย์ [3] ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (hypersensitivity reactions) เมื่อบริหารยาโดยการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ โดยในบางการศึกษาพบว่ามีอุบัติการณ์สูงถึง 25-30% และส่วนใหญ่เป็นชนิด severe type I hypersensitivity reactions [4] มีความเป็นพิษต่อไต มีความเป็นพิษต่อระบบประสาท มีผลต่อการทำงานของ endothelial และ vascular muscle ทำให้เกิดหลอดเลือดขยายตัวและความดันโลหิตต่ำพบในผู้ป่วยต้องได้รับการฉีดยาทุกวัน ดังนั้นความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยจึงลดลง [3]

จากการที่ Cremophor EL® ทำให้เกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรง จึงได้มีหลายงานวิจัยที่พยายามหลีกเลี่ยงการใช้ Cremophor EL® เพื่อลดอาการข้างเคียงและทำให้การนำส่งยาแพคลิแท็กเซิล มีประสิทธิภาพในการรักษามากขึ้น ยกตัวอย่างเช่น มีการพัฒนารูปแบบยาเตรียมในรูปของ liposomes, nanospheres, parenteral emulsions, mixed micelles [3] และ cyclodextrin complexes [5] ซึ่งรูปแบบยาเตรียมดังที่กล่าวมาจะเพิ่มคุณสมบัติในการละลายของยาแพคลิแท็กเซิล และมีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่าสามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการต้านมะเร็งในสัตว์ รูปแบบยาเตรียมที่ประสบความสำเร็จในการเพิ่มประสิทธิภาพการรักษามากที่สุดคือรูปแบบไลโปโซม อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณารูปแบบยาเตรียมไลโปโซมพบว่ามีข้อเสียคือ มีความคงตัวต่ำเมื่อทำการศึกษาใน *in vivo* มีการเกิดความเป็นพิษของยาที่ขึ้นกับขนาดยาและบางครั้งไม่สามารถบรรจุยาลงในไลโปโซมได้เพียงพอ ส่วนข้อเสียของ nanospheres คือ มีประสิทธิภาพในการบรรจุยาลงใน nanospheres ต่ำและมีปัญหาในเรื่องการกำจัดตัวทำละลายที่เหลืออยู่ สำหรับ parenteral emulsions แม้ว่าจะมีข้อเสียแต่ก็เป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับนำส่งยา ข้อดีของรูปแบบนี้คือการเลือกใช้องค์ประกอบที่เข้ากันได้ดีทางชีวภาพ (good biocompatibility) ทำให้ยามีอายุยาวนานขึ้นและเพิ่มความเข้มข้นของยาที่ชอบไขมันในระบบนำส่ง [3] และในปัจจุบันการทำรูปแบบยาเตรียม parenteral emulsions หรือ lipid emulsions ยังไม่ประสบความสำเร็จเท่าที่ควร เนื่องจากพบว่า Taxol® ไม่สามารถละลายได้ใน lipid emulsions เช่น Intralipid® (soy bean oil) หรือ Liposyn® (soy bean oil และ safflower oil) [7] แต่ได้มีผู้ทำการศึกษานำ 50% triacetin มาใช้เป็นวัตภาคน้ำมันในการเตรียมตำรับ paclitaxel lipid emulsions ซึ่งจากการศึกษาพบว่าอิมัลชันที่เตรียมได้มีความคงตัวดี [8] นอกจากนี้ยังมีการนำตำรับยาเตรียม paclitaxel lipid emulsions ไปทดสอบคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ในกระต่าย พบว่าไม่เพียงแต่ลดอาการข้างเคียงที่เกิดจาก Cremophor EL® แต่ยังทำให้ค่า pharmacokinetics parameters

เพิ่มขึ้น เช่น มีค่า AUC และ Cmax เพิ่มขึ้น [9] และมีรายงานพบว่า poloxamer 188 (Pluronic F-68®) ช่วยนำส่งยาทั้งชนิดที่ชอบและไม่ชอบน้ำไปยังอวัยวะเป้าหมายและทำให้ระบบนำส่งของยาแพคลิแท็กเซิลอยู่ในกระแสเลือดได้นานขึ้น [10, 11]

โดยสรุปแพคลิแท็กเซิล เป็นสารไดเทอร์ปินอยที่มีฤทธิ์ในการรักษามะเร็งปากมดลูก มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ และมะเร็งปอด ซึ่งเป็นโรคที่มีอุบัติการณ์สูงในปัจจุบัน ยาชนิดนี้ได้รับอนุญาตให้ใช้ในหลายประเทศ ยังไม่เคยมีการศึกษาและพัฒนายาชนิดนี้ในรูปแบบลิปิดอิมัลชันมาก่อน เนื่องจากคุณสมบัติพื้นฐานของยาชนิดนี้คือเป็นยาที่ละลายน้ำยาก จึงเหมาะที่จะนำมาพัฒนาในรูปแบบลิปิดอิมัลชันเพื่อนำมาใช้เป็นระบบนำส่งยามะเร็งไปสู่อวัยวะเป้าหมายต่อไป [12] ดังนั้นการศึกษาครั้งนี้จึงได้มีการพัฒนาตำรับลิปิดอิมัลชันของยาฉีดแพคลิแท็กเซิล เพื่อให้มีความคงตัวทั้งทางเคมีและกายภาพและทดสอบการปลดปล่อยยาแพคลิแท็กเซิลออกจากระบบลิปิดอิมัลชัน โดยจะทำการศึกษาผลของสารทำอิมัลชันทั้งที่มีประจุและไม่มีประจุต่อความคงตัวของลิปิดอิมัลชัน โดยการใช้ฟอสโฟลิพิด Epikuron® 200 ซึ่งเป็นสารทำอิมัลชันจากธรรมชาติ (natural emulsifiers) และ polysorbate 80 มาเป็นสารทำอิมัลชันร่วมกัน และอีกสูตรตำรับจะใช้ polysorbate 80 และ poloxamer 188 (Pluronic F-68®) เป็นสารทำอิมัลชัน โดยใช้ triacetin เป็นวัตภาคน้ำมันให้ได้ผลิตภัณฑ์ยาแพคลิแท็กเซิลในรูปแบบลิปิดอิมัลชันที่มีความคงตัวและการปลดปล่อยยาที่เหมาะสม

บทที่ 2
ทบทวนวรรณกรรม
(Review literature)

1. มะเร็ง

ในปัจจุบันโรคมะเร็งเป็นโรคที่มีอัตราการตายสูงเป็นอันดับต้น ๆ ของประชากรทั่วโลกรวมถึงในประเทศไทย จากสถิติจำนวนและอัตราการตายต่อประชากร 100,000 คน จำแนกตามสาเหตุที่สำคัญ พ.ศ. 2551-2555 ซึ่งรวบรวมและวิเคราะห์โดยสำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ ประเทศไทย ดังตารางที่ 1 [1] พบว่ามีผู้เสียชีวิตด้วยโรคมะเร็งถึงกว่า 5 หมื่นคนต่อประชากรแสนคนต่อปี นับว่าเป็นสาเหตุกลุ่มโรคอันดับหนึ่งที่มีอัตราการตายสูงที่สุด และมีผู้ป่วยเป็นโรคมะเร็งนับแสนคนต่อปี อีกทั้งยังมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ทุกปี รองลงมาเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด แม้ว่าจะมีการเผยแพร่ความรู้ด้านการป้องกันการเกิดโรคมะเร็งอย่างแพร่หลาย เนื่องจากเป็นโรคที่ป้องกันได้ และสามารถรักษาให้หายขาดได้หากสามารถวินิจฉัยได้ตั้งแต่ในระยะแรก การศึกษาโรคมะเร็งเป็นไปอย่างกว้างขวาง ก่อให้เกิดประโยชน์ในการวินิจฉัย รักษา ป้องกันและควบคุมโรคมะเร็ง ในระดับอณูชีววิทยา มะเร็งเกิดจากการเพิ่มขยายจำนวนเซลล์ที่ร่างกายไม่สามารถควบคุมให้เป็นปกติได้ มีความผิดปกติทั้งในระดับสารพันธุกรรมและรูปร่างลักษณะของเซลล์ ดังนั้นโรคมะเร็งจึงไม่ใช่โรคติดต่อแต่สามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ เป็นได้ทุกเพศทุกวัย พบมากในผู้ใหญ่โดยเฉพาะในผู้ที่มีอายุมากกว่า 50 ปี โรคมะเร็งปอดและมะเร็งเต้านมเป็นโรคมะเร็งที่มีอุบัติการณ์การเกิดโรคสูงในลำดับต้น ๆ ในคนไทยเพศชายและเพศหญิงตามลำดับ

1.1 ความหมายและคุณลักษณะของมะเร็ง [13]

มะเร็งเป็นคำใช้เรียกทั่วไปของ malignant tumor ซึ่งมีลักษณะสำคัญ 4 ข้อคือ

1.1.1 เป็นกลุ่มก้อนของเซลล์ (clonality) มะเร็งมีจุดกำเนิดมาจากการเปลี่ยนแปลงพันธุกรรมในเซลล์ 1 เซลล์ ซึ่งต่อมาได้เพิ่มจำนวนขึ้นจนกลายเป็นกลุ่มก้อนมะเร็ง ทั้งนี้มีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมเกิดขึ้นแก่เซลล์รุ่นลูกหลาน ทำให้เซลล์ส่วนใหญ่ในก้อนมะเร็งมีความแตกต่างกันด้วย (heterogeneity) เป็นผลทำให้มีความสามารถในการแพร่กระจาย (metastatic capacity) การตอบสนองต่อยา (drug sensitivity) อัตราการเจริญเติบโต (growth rate) และ การมีหรือไม่มีของฮอร์โมนรีเซปเตอร์ (hormone receptor) หรือไกลโคโปรตีนที่ผิวเซลล์ (cell surface glycoprotein) แตกต่างกันในแต่ละเซลล์

1.1.2 การเจริญเติบโตไม่ถูกควบคุม (autonomy) ในเซลล์ปกติ อิทธิพลจากสิ่งแวดล้อม (เช่นสารชีวเคมี และภาวะทางกายภาพ) มีส่วนสำคัญในการควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์ แต่เมื่อมี malignant transformation เกิดขึ้นแล้ว อิทธิพลเหล่านี้มีผลน้อยลง เซลล์มะเร็งสามารถแบ่งตัวต่อไปได้ภายใต้สภาวะที่ไม่เกื้อกูลต่อการแบ่งตัวแม้ว่าในระยะแรกอาจช้าแต่เมื่อมีการจับเป็นกลุ่มก้อนของเซลล์มะเร็งแล้ว (clonal progression) จะเห็นการเจริญหรือแบ่งตัวอย่างรวดเร็ว ซึ่งเป็นปรากฏการณ์ของ autonomy เต็มที่

เซลล์มะเร็งหลายชนิดสามารถเจริญเติบโตโดยไม่ต้องอาศัยซีรัมตราบเท่าที่ยังมี growth factor เช่น epidermal growth factor (EGF), platelet-derived growth factor (PDGF) เป็นต้น เซลล์มะเร็งเองยังสามารถผลิต growth factor ได้เอง เช่น transforming growth factor alpha (TGF-α) เป็นต้น ซึ่งเรียกกระบวนการนี้ว่า autocrine secretion นอกจากนี้ยังมีกลไกอื่น ๆ ที่ช่วยให้เซลล์มะเร็งสามารถเจริญเติบโตได้เอง เช่น การเพิ่มรีเซบเตอร์ที่ผิวเซลล์ การกระตุ้นโปรตีนที่เป็นสารส่งหรือสื่อสัญญาณ (signal transduction) การมีสารกระตุ้นการถอดรหัสพันธุกรรม (transcriptional activators) ที่นิวเคลียส และการกระตุ้นให้มีการสร้างเส้นเลือดให้มาหล่อเลี้ยงเซลล์มะเร็ง ที่เรียกว่า angiogenesis ซึ่งทำให้มีอาหารมาหล่อเลี้ยงเซลล์อย่างเพียงพอ เป็นต้น การเกิด angiogenesis ยังมีความสำคัญต่อการเกิดการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังบริเวณอื่นได้ สารที่เกี่ยวข้องกับการเกิด angiogenesis ในมะเร็ง ถูกพบหลายชนิด ที่รู้จักกันดีได้แก่ heparin-binding fibroblast growth factor FGFs) ซึ่งมีคุณสมบัติทำให้เกิดการชักนำด้วยสารเคมีและการกระตุ้นเตือนต่อเม็ดเลือดขาว (chemotaxis) การเหนี่ยวนำให้เกิดการแบ่งตัวของเซลล์ (mitogenesis) และการสร้าง proteolytic enzymes ทำให้เกิดการงอกหรือแตกแขนงของเซลล์หลอดเลือด (endothelial cell) ให้เติบโตผ่าน stroma ได้สำเร็จ

1.1.3 การสูญเสียการพัฒนาของเซลล์ในการมีรูปร่างหน้าที่เฉพาะเจาะจงสมบรูณ์ (anaplasia; lack of differentiation) เซลล์มะเร็งไม่สามารถบรรลุขั้นตอนการ differentiation ที่สมบรูณ์ซึ่งแตกต่างจากเซลล์ปกติโดยมีการหยุดอยู่ในระยะต้น ๆ บางเซลล์อาจมีการ differentiation ระดับหนึ่งทำให้สามารถบอกต้นกำเนิดได้ เช่น adenocarcinoma เริ่มต้นมาจาก glandular epithelium เป็นต้น

1.1.4 การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังบริเวณอื่น (metastasis) เป็นการแยกตัวออกมาของเซลล์มะเร็งจาก primary tumor ไปยังเนื้อเยื่อใกล้เคียงและสามารถเข้าสู่เส้นเลือดไปฝังตัวยังที่อยู่ใหม่ กระบวนการนี้เกิดขึ้นกับเฉพาะใน malignant tumors แต่ไม่เกิดกับ benign tumor และมะเร็งแต่ละชนิดจะเกิด metastasis ต่างกันเป็นลักษณะเฉพาะตัวพบว่าเซลล์มะเร็งที่จะกระจายไปยังที่อื่นจะมีการจับกับเซลล์ endothelial ของหลอดเลือดได้ดี และบริเวณที่เซลล์เคลื่อนไปอาจเพื่อต้องการพึ่งพา growth factor ที่ผลิตขึ้นที่บริเวณนั้น metastasis เป็นปัญหาทางคลินิคที่พบบ่อยที่สุดที่นำมาสู่การเสียชีวิตของผู้ป่วยมะเร็ง ดังนั้นการป้องกันไม่ให้ metastasis เกิดขึ้นจึงเป็นแนวทางหนึ่งในการป้องกันมะเร็งหรือชะลอยับยั้งไม่ให้มะเร็งเข้าขั้นที่รุนแรงขึ้น

ตารางที่ 1 จำนวนและอัตราการตายต่อประชากร 100,000 คน จำแนกตามสาเหตุที่สำคัญ พ.ศ. 2551-2555 (Number of Deaths and Death rates per 100,000 Population by leading causes of Death 2008-2012) [1]

สาเหตุตาย	2551(2008)		2552(2009)		2553(2010)		2554(2011)		2555(2012)	
	จำนวน	อัตรา	จำนวน	อัตรา	จำนวน	อัตรา	จำนวน	อัตรา	จำนวน	อัตรา
รวม (Total)	397,327	628.5	393,916	620.8	411,331	645.7	414,670	646.1	415,141	646.0
มะเร็งและเนื้องอกทุกชนิด (C00-D48) Malignant neoplasm, all forms	55,403	87.6	56,058	88.3	58,076	91.2	61,082	95.2	63,272	98.5
อุบัติเหตุ, เหตุการณ์ที่ไม่สามารถระบุเจตนาและปัจจัยเสริมที่มีความสัมพันธ์กับสาเหตุการตาย (V01-V99, W00-W99, X00-X59, Y10-Y89) Accident, Event of undetermined intent, Supplementary factors related to causes of mortality										
ความดันเลือดสูงและโรคหลอดเลือดในสมอง (I10-I15, I60-I69) Hypertension and cerebrovascular disease	34,851	55.1	35,304	55.6	32,861	51.6	33,868	52.8	33,170	51.6
โรคหัวใจ (I05-I09, I20-I52) Disease of the heart	15,596	24.7	15,648	24.7	20,018	31.4	22,947	35.8	24,052	37.4
ปอดอักเสบและโรคอื่น ๆ ของปอด (J12-J18, J80-J94) Pneumonia and other diseases of lung	18,820	29.8	18,375	29.0	18,399	28.9	20,130	31.4	21,142	32.9
ไตอักเสบและกลุ่มอาการของไตพิการและไตพิการ (N00-N29) Nephritis, nephrotic syndrome and nephrosis)	14,542	23.0	14,542	22.9	16,369	25.7	16,884	26.3	16,772	26.1
โรคเกี่ยวกับตับและตับอ่อน (K70-K87) Diseases of liver and pancrease.	14,235	22.5	13,191	20.8	13,763	21.6	14,753	23.0	14,697	22.9
การฆ่าตัวตาย ถูกฆ่าตาย (X60-X84, X85-Y09) Suicide, homicide	8,738	13.8	8,562	13.5	8,788	13.8	9,009	14.0	9,409	14.6
เบาหวาน (E10-E14) Diabetes mellitus	6,935	11.0	6,642	10.5	7,062	11.1	6,814	10.6	6,960	10.8
วัณโรคทุกชนิด (A15-A19) Tuberculosis, all forms	7,725	12.2	7,019	11.1	6,855	10.8	7,625	11.9	7,749	12.1
โรคภูมิคุ้มกันบกพร่องเนื่องจากไวรัส (B20-B24) Human immunodeficiency virus (HIV) disease	4,821	7.6	4,568	7.2	4,467	7.0	4,784	7.5	5,354	8.3
	4,683	7.4	4,046	6.4	3,638	5.7	3,758	5.9	4,034	6.3
อื่น ๆ (Others)	210,978	333.8	209,961	330.9	221,035	347.0	213,016	331.9	208,530	324.5

รวบรวมและวิเคราะห์โดย กลุ่มภารกิจด้านข้อมูลข่าวสารและสารสนเทศสุขภาพ สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ หมายเหตุ: อุบัติเหตุและการเป็นพิษ ไม่รวมฆ่าตัวตายและถูกฆ่าตาย Collected and Analyzed by Health Information Unit, Bureau of Health Policy and Strategy Note : Accident and Poisonings Exclude Suicide (X60-X84) and Homicide (X85-Y09)

1.2 สาเหตุการเกิดมะเร็ง

มะเร็งเป็นกระบวนการที่เกิดจากความผิดปกติของยีนโครโมโซมที่บริเวณนิวเคลียสของเซลล์ในร่างกาย ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโต การแบ่งตัวและการตายของเซลล์ ทำให้เซลล์ที่ผิดปกตินี้มีการเจริญเติบโตและแบ่งตัวแบบทวีคูณจนเป็นเนื้องอกและเซลมะเร็งในที่สุด สามารถบุกรุกและทำลายเนื้อเยื่อใกล้เคียง และแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองและกระแสเลือดกระจายไปอวัยวะที่สำคัญของร่างกายเช่นปอด ตับ กระดูก และสมอง เป็นต้น จนทำให้อวัยวะนั้นสูญเสียหน้าที่การทำงานและเป็นอันตรายต่อร่างกายจนทำให้เสียชีวิตตามมาได้ สาเหตุของมะเร็งอาจเกิดจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรม และปัจจัยเสี่ยงภายนอกและภายใน ซึ่งกล่าวรายละเอียดในหัวข้อถัดไป มะเร็งสามารถถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์ได้ พบว่ามะเร็งเกิดจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรมจากแม่สู่ลูกร้อยละ 5-15 ของผู้ป่วยมะเร็ง แต่ส่วนใหญ่เกิดจากการกลายพันธุ์ จากสิ่งแวดล้อม เชื้อโรค หรือสารก่อมะเร็ง มากกว่า ร่างกายมียีนชนิดที่ทำหน้าที่ซ่อมแซมยีนที่กลายพันธุ์ได้ หากยีนชนิดนี้เกิดการสูญเสียหน้าที่จะทำให้เซลล์มีการกลายพันธุ์จนเกิดเป็นมะเร็งได้ง่ายขึ้น เด็กที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมเช่นเด็กที่เป็นโรคดาวน์ซินโดรม (Down's syndrome) มีโอกาสเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวสูงกว่าเด็กปกติ 15 เท่า

1.3 ปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดโรคมะเร็ง

มะเร็งสามารถเกิดจากปัจจัยทั้งภายนอกและภายในดังนี้

1.3.1 ปัจจัยภายนอกได้แก่

a. สภาวะทางกายภาพ เช่น การระคายเคืองเรื้อรัง การเสียดสีจนทำให้เกิดแผล กินอาหารหรือดื่มเครื่องดื่มที่ร้อนจัดเป็นประจำ เป็นต้น

b. การสัมผัสรังสี เช่น แสงแดดหรือรังสีอัลตราไวโอเลต, แสงเอกซเรย์ และ สารกัมมันตรังสี เป็นต้น การสัมผัสรังสี สามารถทำให้เกิดการไม่เสถียรของจีโนม และดีเอ็นเอฉีกขาด [14] ทำให้เกิดการกลายทั้งในระดับโครโมโซมและในระดับยีน

c. การได้รับสารเคมี เช่น สารหนู, ควันบุหรี่, น้ำมันดิน, ควันดำ, คาร์บอนมอนอกไซด์จากท่อไอเสีย, ยาฆ่าแมลง, สารบอแร็กซ์ (borax), ฟอร์มาลีน, สีผสมอาหารที่มาจากสีย้อมผ้า และสารกันบูดหรือสารถนอมอาหาร เป็นต้น ตัวอย่างเช่น

สารประเภท aromatic hydrocarbon ที่พบในอาหารประเภทปิ้ง ย่าง โดยเฉพาะบริเวณที่ไหม้เกรียม มีการศึกษาวิจัยพบว่าสาร aromatic hydrocarbon ชนิดหนึ่ง คือ 7,12-dimethyl benz[α]anthracene (DMBA) สามารถทำให้เกิดมะเร็งเต้านมในหนูได้ [15] ซึ่งเป็นผลมาจากความผิดปกติของยีน TP53 แต่ผลของสารนี้ต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในมนุษย์ยังหาข้อสรุปได้ไม่ชัดเจน สาร aromatic hydrocarbon กลุ่ม benzopyrene พบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเมื่อบริโภคอาหารที่มีสารนี้ในปริมาณสูง [16] โดยเฉพาะอย่างยิ่งมะเร็งในกระเพาะอาหาร [17] ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงบริโภคอาหารประเภทนี้

สารประเภทไนโตรซามีน (nitrosamine) ที่พบในอาหารหมักดองเช่น แหนม ปลาส้ม กุนเชียง เป็นต้น โดยไนโตรซามีนที่มีผลต่อการเกิดมะเร็งจะอยู่ในรูปของไดเมทิลไนโตรซามีน ซึ่งเกิดจากการทำปฏิกิริยาระหว่างไดเมทิลเอมีนที่มีอยู่ในเนื้อสัตว์กับสารไนเตรตหรือไนไตรท์ที่ใช้เป็นสารกันบูดและทำให้เนื้อสีแดง [18] ส่งผลทำให้เกิดมะเร็งตับ ไต กระเพาะอาหาร ลำไส้ใหญ่ได้ ถึงแม้การศึกษาจะพบว่าวิตามินซีสามารถยับยั้งการสร้างสารก่อมะเร็งไนโตรซามีน [19] อย่างไรก็ตามอาหารหมักดองไม่ใช่อาหารที่เป็นทางเลือกที่ดีหากหลีกเลี่ยงได้ไม่ควรรับประทานบ่อยเกินไป

สารอะคริลาไมด์ (acrylamide) สำนักงานอาหารแห่งประเทศสวีเดนยังทำการวิจัยพบว่า อาหารที่ถูกทอดหรืออบด้วยความร้อนสูงเช่น มันฝรั่งทอด ขนมปังกรอบ และบิสกิตนั้นมีสารอะคริลาไมด์ ซึ่งเป็นสารก่อมะเร็งประกอบอยู่ด้วยเช่นกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาหาร ที่ทอดในน้ำมันที่ถูกใช้ปรุงอาหารเกินสองครั้งนั้นพบว่า มีสารก่อมะเร็ง ที่เกิดจากการแตกตัวของน้ำมันที่เสื่อมสภาพ ซึ่งหากบริโภคติดต่อกันก็อาจเข้าไปสะสมในร่างกายและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งในระบบทางเดินอาหาร ขณะที่ผู้ปรุงอาหารซึ่งสูดดมไอของน้ำมันเข้าไปก็มี ความเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งปอดเพิ่มขึ้นเช่นกัน [20]

สารเอชซีเอ (heterocyclic Amine-HCA) อาหารไขมันสูงพบมากในสัตว์เนื้อสีแดง เช่น เนื้อวัว หรือเนื้อหมูนั้นเป็นไขมันอิ่มตัว ในไข่แดง นม และผลิตภัณฑ์จากนม เช่น เนย ชีส และโยเกิร์ต เป็นต้น รวมถึงน้ำมันที่ได้ จากพืชบางชนิด เช่น น้ำมันปาล์ม น้ำมันมะพร้าว น้ำมันแปรรูป เช่น มาการีน เนยขาว ซึ่งนอกจากจะทำให้ร่างกายผลิตคลอเรสเตอรอลมากขึ้น จนเป็นสาเหตุของภาวะหลอดเลือด ตีบแล้ว ไขมันประเภทนี้ยังมีส่วนเชื่อมโยงต่อการก่อตัวของมะเร็งลำไส้ มะเร็งเต้านม และ มะเร็งต่อมลูกหมากอีกด้วย โดยเฉพาะเมื่ออาหารประเภทนี้ถูกนำไปปรุงในอุณหภูมิที่ร้อนจัด ก็จะก่อให้เกิดสารก่อมะเร็งที่มีชื่อว่าเอชซีเอ (HCA) นี้ [20]

ยาฆ่าแมลง สามารถแบ่งออกได้หลายกลุ่ม ขึ้นอยู่กับองค์ประกอบทางเคมีที่อยู่ในสารนั้น เช่น กลุ่มออร์แกโนฟอสเฟต (organophosphate) ซึ่งจะมีฟอสฟอรัสเป็นองค์ประกอบ กลุ่มคาร์บาเมต (carbamate) ซึ่งมีไนโตรเจนและซัลเฟอร์เป็นองค์ประกอบ เป็นต้น มีการศึกษาพบว่าการสัมผัสยาฆ่าแมลงกลุ่มออร์แกโนฟอสเฟต มีความสัมพันธ์ต่อการเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด acute lymphoblastic leukemia (ALL) อย่างมีนัยสาคัญทางสถิติ และสัมพันธ์ต่อการเกิดเนื้องอกในสมองอีกด้วย [21] เนื่องจากสารกลุ่มนี้สามารถทำให้เกิดความผิดปกติทางโครโมโซม ซึ่งนำไปสู่การกลายพันธ์ได้ [22] ยาฆ่าแมลงกลุ่มนี้อาจมีในสเปรย์กำจัดยุง ปลวก มด มอด และแมลงสาบ จึงควรหลีกเลี่ยงที่จะต้องสัมผัสโดยตรง โดยใช้ผ้าปิดจมูกหรือสวมถุงมือ

d. การได้รับฮอร์โมนเป็นประจำ เช่น ฮอร์โมนเพศหญิง มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งเต้านม และฮอร์โมนเพศชาย มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก ในกรณีการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก ฮอร์โมนเพศชายหรือ testosterone ที่ลูกอัณฑะ (testicles) สร้างขึ้น มีผลทำให้การเจริญเติบโตและการทำงานของต่อมลูกหมากมากขึ้น นอกจากนี้มะเร็งต่อมลูกหมากอาจมีสาเหตุมาจากฮอร์โมนเพศชายชนิดอื่นได้ เช่น androgen ซึ่งหลั่งมาจากต่อมหมวกไต (adrenal glands) อย่างไรก็ตามฮอร์โมนชนิดนี้มีปริมาณน้อย

ดังนั้นผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งต่อมลูกหมากอาจจะถูกแนะนำให้ผ่าตัดเอาลูกอัณฑะออก (เหมือนการตอน) เพื่อจะได้ไม่มีฮอร์โมนไปกระตุ้นมะเร็งให้เจริญเติบโต

e. การได้รับเชื้อโรค

เชื้อโรคบางชนิดสามารถเป็นสาเหตุของการเกิดมะเร็งได้เช่น

เชื้อแบคทีเรีย *Helicobacter pylori* ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคกระเพาะและทำให้เกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร

เชื้อรา *Aspergillus flavus* ซึ่งสามารถสร้างสารพิษ alflatoxin ที่พบได้บ่อยในถั่วลิสง พริกแห้ง สารพิษชนิดนี้ทนความร้อนสูงถึง 260 องศาเซลเซียส ดังนั้นเมื่อบริโภคอาหารที่มีสารพิษนี้เข้าไป สารพิษนี้จะไปจับกับดีเอ็นเอหรืออาร์เอ็นเอ นำไปสู่การทำให้เกิดโรคมะเร็งตับ

เชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี ซึ่งติดต่อทางเลือดและสารคัดหลั่ง ที่เป็นสาเหตุของภาวะตับอักเสบชนิดบีและซี ตามลำดับ ทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง ถ้าไม่ได้รับการรักษาอาจจะทำให้ดีเอ็นเอภายในเซลล์นั้นมีการเปลี่ยนแปลง ส่งผลทำให้เกิดตับแข็งและโรคมะเร็งตับได้ การติดเชื้อไวรัส human papilloma virus (HPV) บางสายพันธุ์เป็นสาเหตุของมะเร็งได้ พบว่าโปรตีนบางชนิดของไวรัส HPV จะไปทำลายยีนต้านมะเร็งในมนุษย์ เช่น ยีน TP53 ซึ่งเป็นยีนต้านมะเร็งที่มีบทบาทสำคัญต่อการซ่อมแซมดีเอ็นเอที่เสียหายภายในเซลล์ และมีบทบาทต่อการชักนำการฆ่าตัวตายของเซลล์เมื่อเซลล์ไม่สามารถซ่อมแซมตัวเองได้ [23] ทำให้เกิดโรคมะเร็งปากมดลูกตามมาได้ นอกจากนี้ยังส่งผลทำให้เกิดมะเร็งในช่องปากได้เช่นกันโดยสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการร่วมเพศแบบออรัลเซ็กซ์ (oral sex) จากการศึกษาพบว่าคนไข้มะเร็งโพรงหลังจมูกประมาณ 90% ติดเชื้อไวรัส Ebstein-barr virus (EBV) [24] ดังนั้นการเจาะเลือดหาดีเอ็นเอของเชื้อไวรัส EBV จึงถูกใช้เป็นเครื่องหมายโมเลกุล (molecular marker) เพื่อประโยชน์ในการตรวจวินิจฉัยมะเร็ง ได้เป็นอย่างดี สาเหตุที่ไวรัสชนิดก่อให้เกิดมะเร็งได้ เนื่องจากโปรตีนของ EBV ซึ่งมีอยู่มากกว่า 60 ชนิด ทำให้การแบ่งเซลล์ผิดปกติหรือทำให้เซลล์นั้นมีคุณสมบัติหลบเลี่ยงการฆ่าตัวตายของเซลล์ ในปัจจุบันมีการพัฒนาวัคซีนเพื่อป้องกันการติดเชื้อไวรัสหลายชนิด เช่น วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี เป็นต้น

f. พยาธิ พยาธิใบไม้ตับ ทำให้เกิดมะเร็งตับได้

g. ภาวะทุพโภชนา หรือ ภาวะขาดอาหารหรือวิตามินบางชนิด เช่น วิตามินเอและซี เป็นต้น

1.3.2 ปัจจัยภายในได้แก่

a. ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย หากมีภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือมีระบบภูมิคุ้มกันต่ำ จะทำให้ประสิทธิภาพของร่างกายในการซ่อมแซมหรือกำจัดเซลล์มะเร็งที่เกิดขึ้นน้อยลง

b. พันธุกรรม เชื้อชาติ และเผ่าพันธุ์

เชื้อชาติ เผ่าพันธุ์มีผลต่อการเกิดมะเร็งได้ ประชากรญี่ปุ่น มีอัตราการเป็นโรคมะเร็งที่โพรงหลังจมูกและหลอดอาหารสูง ประชากรในยุโรปและอเมริกา มีอัตราการเป็นมะเร็งปอด ต่อมลูกหมาก ลำไส้ใหญ่สูงในเพศชายและเป็นมะเร็งปอด เต้านม และลำไส้ใหญ่ สูงในเพศหญิงสำหรับคนไทยมีอัตราการเป็นมะเร็งตับปอดและลำไส้ใหญ่สูงในเพศชายและเป็นมะเร็งปากมดลูก เต้านมและลำไส้ใหญ่สูงในเพศหญิง มะเร็งสามารถ

ถ่ายทอดได้ทางกรรมพันธุ์ ซึ่งเป็นการกลายในเซลล์สืบพันธุ์ (germ line cell mutation) โดยพบประมาณ 10% ของผู้ป่วยมะเร็ง ส่วนใหญ่การเกิดมะเร็งมักจะเป็นการเกิดขึ้นเฉพาะบุคคล โดยเกิดการกลายในเซลล์ร่างกายทั่วไป (somatic cell mutation) เนื่องมาจากการสัมผัสต่อปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ การพิจารณาว่าสมาชิกในครอบครัวเป็นมะเร็งจากสาเหตุนี้อาจสังเกตได้จาก ความชุกของการเป็นมะเร็งในสมาชิกครอบครัว การเกิดมะเร็งมากกว่า 1 ชนิดในคนเดียว การเกิดมะเร็งเต้านมในเพศชาย เป็นต้น ดังนั้นการสังเกตจากประวัติครอบครัวจึงมีความสำคัญมาก ทำให้ผู้ที่มีโอกาสเสี่ยงการเป็นมะเร็งจากการสืบทอดทางพันธุกรรมตระหนักถึงการดูแลสุขภาพให้แข็งแรงและหลีกเลี่ยงต่อการสัมผัสต่อปัจจัยก่อมะเร็งและหมั่นตรวจสุขภาพร่างกายอย่างสม่ำเสมอ อย่างไรก็ดีไม่จำเป็นเสมอไปว่าผู้ที่ตรวจพบการกลายของยีนเหล่านี้จะต้องเป็นมะเร็ง เพียงแต่จะมีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งได้มากกว่าคนที่ไม่มีการกลายเท่านั้น

c. เพศ เพศชาย มักเป็นมะเร็งตับและปอด ส่วนเพศหญิง มักเป็นมะเร็งปากมดลูก เต้านมและผิวหนัง

d. อายุ คนสูงอายุมีโอกาสเสี่ยงในการเป็นมะเร็งสูง และมะเร็งที่พบบ่อยในวัยเด็กเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาว เป็นต้น

e. สาเหตุอื่น ๆ ได้แก่ ความไม่สมดุลของฮอร์โมนในร่างกาย, การระคายเคืองที่เกิดซ้ำ ๆ เป็นเวลานาน, ภาวะทุพโภชนา, ภาวะอ้วน, อารมณ์และความเครียด, การนอนหลับพักผ่อนไม่เพียงพอ, การสูบบุหรี่ หรือการดื่มสุรา เป็นต้น

ควันบุหรี่เป็นสารก่อมะเร็งที่รู้จักกันอย่างแพร่หลาย สารที่สามารถก่อให้เกิดมะเร็งในบุหรี่ที่สาคัญคือ ทาร์หรือน้ำมันดิน ซึ่งมีสารประกอบไฮโดรคาร์บอน เมื่อได้รับควันบุหรี่เข้าสู่ร่างกาย ประมาณร้อยละ 50 ของทาร์จะไปจับที่ปอด จากนั้นสารพิษที่เป็นองค์ประกอบของทาร์จะไปมีผลต่อดีเอ็นเอภายในเซลล์ เช่น ทำให้ดีเอ็นเอเกิดการกลายพันธ์ ทำให้การสร้างโปรตีนที่ช่วยซ่อมแซมดีเอ็นเอน้อยลง และสามารถชักนำให้เซลล์ฆ่าตัวตาย (apoptosis) ส่งผลให้เซลล์นั้นกลายเป็นเซลล์มะเร็งในที่สุด [25] การสูบบุหรี่หรือการเคี้ยวยาสูบ จะเพิ่มความเสี่ยงที่จะเกิดเป็นโรคมะเร็งปอด มะเร็งในช่องปาก กล่องเสียง มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ และมะเร็งของตับอ่อน

ภาวะความอ้วนหรือผู้ที่มีน้ำหนักตัวเกินมาตรฐาน มีโอกาสเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งหลายชนิด ได้แก่ มะเร็งเต้านม ลาไส้ ตับ ไต กระเพาะอาหาร ตับอ่อน ถุงน้าดี [26-29] เป็นต้น สาร adipokine ซึ่งเป็น cytokine ถูกสร้างและหลั่งจาก adipose tissue มากเกินปกติในคนอ้วน จะไปกระตุ้นวิถีการส่งสัญญาณภายในเซลล์ (cell signaling) เช่น PIP3, MAPK และ STAT3 เป็นต้น [30] ซึ่งวิถีเหล่านี้เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตของเซลล์และเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งชนิดต่าง ๆ

การดื่มสุรา เป็นอันตรายต่อตับ สามารถทำให้เกิดตับอักเสบและตับแข็ง ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับตามมา นอกจากนี้ สุรายังเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อโรคมะเร็งในช่องปากและคอได้เช่นกัน

การดูแลรักษาสุขภาพร่างกายโดยรวมให้แข็งแรงย่อมเป็นผลดีต่อร่างกาย เช่น การรับประทานอาหารให้ถูกสุขลักษณะ มีสารอาหารครบถ้วน รับประทานอาหารกากใยเช่นผักผลไม้บางชนิดที่สามารถกำจัดอนุมูลอิสระ ลดการบริโภคอาหารไขมันสูง การออกกำลังกายสม่ำเสมอ การพักผ่อนและผ่อนคลายความตึงเครียดจะทำให้มีสุขภาพแข็งแรงสมบูรณ์ ต่อสู้กับโรคมะเร็งและโรคภัยไข้เจ็บอื่น ๆ ได้

1.4 ความเกี่ยวข้องของความผิดปกติของยีนกับการเกิดมะเร็ง [31]

จากที่กล่าวมาแล้วว่าหลากหลายสาเหตุที่ประกอบรวมกันสามารถทำให้เกิดความผิดปกติของเซลล์ มีผลทำให้เซลล์มีการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็วจนไม่สามารถควบคุมได้ เกิดเป็นมะเร็งและท้ายที่สุดนำมาซึ่งการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น ๆ ในเชิงอณูชีววิทยาความผิดปกติของเซลล์ที่เกิดขึ้นนี้มาจากความผิดปกติของยีนในกระบวนการทำงานที่ซับซ้อนของเซลล์มียีนจำนวนมากซึ่งมีหน้าที่หลากหลายและทำงานร่วมกันควบคุมให้เซลล์ทำงานเป็นปกติ ยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งอาจแบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่ม ดังนี้

1.4.1 ยีนก่อมะเร็ง (oncogene)

ยีนก่อมะเร็งเป็นยีนที่ตามปกติแล้วทำหน้าที่ในการควบคุมวัฏจักรเซลล์ ควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์ ไม่ได้ก่อให้เกิดมะเร็ง เรียกว่า proto-oncogene หากยีนกลุ่มนี้เกิดการกลายพันธุ์ จะสามารถก่อมะเร็ง (oncogene) ได้ เนื่องจากวัฏจักรเซลล์ หรือการเจริญเติบโตที่ผิดปกติไป ไม่สามารถควบคุมได้ ตัวอย่างเช่นยีน EGFR ซึ่งเป็นยีนที่สร้างตัวรับ (receptor) ของสารที่กระตุ้นการเจริญของเซลล์ epidermal growth factor (EGF) ถ้ามีการสร้าง EGFR มากเกินจะทำให้เซลล์มีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็วผิดปกติ กลายเป็นเซลล์มะเร็งในที่สุด [32]

1.4.2 ยีนต้านมะเร็ง (tumor suppressor gene)

ยีนในกลุ่มนี้ทำหน้าที่ควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์ไม่ให้มีการเจริญเติบโตมากหรือเร็วเกินควรและควบคุมให้เซลล์ทำลายตัวเองเมื่อเซลล์สิ้นอายุขัยหรือมีความผิดปกติของดีเอ็นเอ ที่ไม่สามารถซ่อมแซมได้ ตัวอย่างเช่น ยีน TP53 ซึ่งสร้างโปรตีน P53 ที่ทำหน้าที่ตรวจสอบความเสียหายของดีเอ็นเอ หากพบจะหยุดวัฏจักรเซลล์ และส่งสัญญาณให้ซ่อมแซมดีเอ็นเอ แล้วให้วัฏจักรเซลล์ดำเนินต่อ นอกจากนี้ยังชักนำการเกิดการฆ่าตัวตายของเซลล์ ทั้งสองหน้าที่นี้มีความสำคัญต่อการต้านมะเร็ง ถ้ายีนนี้เกิดความผิดปกติไปจะทำให้โปรตีน P53 ผิดปกติไปด้วย ส่งผลให้เซลล์สะสมความผิดปกตินี้ไว้จนกลายเป็นเซลล์มะเร็ง

1.4.3 ยีนที่เกี่ยวข้องกับการซ่อมแซมดีเอ็นเอ (DNA mismatch repair gene)

โดยปกติเซลล์จะมีโปรตีนที่ทำหน้าที่ในการซ่อมแซมความผิดปกติหรือซ่อมแซมดีเอ็นเอ โปรตีนนี้จะถูกสร้างมาจากยีนที่เกี่ยวข้องกับการซ่อมแซมดีเอ็นเอนี้เอง ดังนั้นถ้ายีนซ่อมแซมเกิดความผิดปกติเสียเอง จะส่งผลให้ยีนนั้นขาดความสามารถในการซ่อมแซมความเสียหายของยีนอื่น และถ้ายีนที่เสียหายนั้น ๆ เป็นยีนก่อมะเร็งหรือยีนต้านมะเร็ง จะส่งผลให้เซลล์นั้นมีความสามารถที่จะเป็นเซลล์มะเร็งได้ในที่สุด ในบางครั้งจึงจัดยีนที่เกี่ยวข้องกับการซ่อมแซมดีเอ็นเอนี้เป็นหนึ่งในยีนต้านมะเร็ง

1.5 ชนิดของมะเร็ง

ชนิดของเนื้องอกหรือมะเร็ง (tumor) สามารถแบ่งออกเป็น 2 ชนิดได้แก่ benign tumor และ malignant tumor ทั้งสองชนิดมีลักษณะต่างกันแสดงในตาราง

ตารางที่ 2 ข้อเปรียบเทียบระหว่าง benign tumor และ malignant tumor

ลักษณะ	Benign tumor	Malignant tumor (cancer)
ลักษณะการทำงานและการจัดเรียงตัวของเซลล์	ลักษณะของเซลล์และการทำงานเหมือนกับเซลล์ต้นกำเนิด	มีโครงสร้างการจัดเรียงตัวแตกต่างจากเซลล์ต้นกำเนิด
อัตราการเจริญเติบโต	มีการเจริญเติบโตอย่างช้า ๆ	มีการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็ว
การกระจายไปยังบริเวณอื่น	เจริญอยู่กับที่ และมีการสร้างแคปซูลไม่บุกรุกหรือรุกรานไปยังบริเวณอื่น	รุกรานไปยังบริเวณอื่นได้ และสามารถกระจายทางเลือดหรือต่อมน้ำเหลือง (Metastasis)

ชนิดของมะเร็ง (malignant tumor หรือ cancer) จะแบ่งตามชนิดของเซลล์ที่เป็นต้นกำเนิด เช่น

-Carcinomas เป็นเนื้องอกชนิดร้ายแรงที่เจริญมาจากเซลล์ต้นกำเนิดเซลล์บุผิว (epithelium) โดยจะเรียกชื่อตามตามเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่เป็นต้นกำเนิดตามด้วยคำว่า carcinoma มะเร็งชนิดนี้เป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดประมาณร้อยละ 85 มักเป็นมะเร็งที่เกิดผิวหนังหรือเยื่อบุ ต่อมหรือท่อ เช่น ผิวหนังเยื่อบุในช่องปากและช่องคลอด, ผิวเยื่อบุของทางเดินหายใจและทางเดินอาหาร และไต เป็นต้น

-Sarcomas เป็นเนื้องอกชนิดร้ายแรงที่เจริญมาจากเนื้อเยื่อ mesenchym โดยจะเรียกชื่อตามตามเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่เป็นต้นกำเนิดตามด้วยคำว่า sarcoma มักเป็นมะเร็งที่เกิดจากเนื้อเยื่อผูกพัน (connective tissue) เช่น กล้ามเนื้อ กระดูก ไขมัน เป็นต้น

-leukemia/lymphoma เป็นมะเร็งที่เกิดจากเซลล์เม็ดเลือด

-มะเร็งอื่น ๆ เช่น มะเร็งสมอง, มะเร็งผิวหนัง เป็นต้น

ชนิดของโรคมะเร็งที่พบมาก [20]

ในจำนวนมะเร็งกว่า 100 ชนิดที่พบในมนุษย์ ที่พบในประเทศไทยและทั่วโลกในอันดับต้น ๆ ซึ่งจะกล่าวโดยย่อ ดังนี้

-มะเร็งตับ ผู้ชายเป็นโรคนี้มากกว่าผู้หญิงถึง 2 เท่า ได้แก่มะเร็งของเซลล์ตับ และมะเร็งท่อน้ำดีตับ ผู้ป่วยมะเร็งตับจะมีอาการ เบื่ออาหาร อ่อนเพลีย น้ำหนักลง มีไข้ต่ำ แน่นท้อง ท้องผูก ปวดเสียดชายโครงขวา ตัวเหลือง ตาเหลือง ท้องโต ขาบวม เป็นต้น

-มะเร็งปอด เป็นมะเร็งที่มีอัตราการเสียชีวิตสูง สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการสูบบุหรี่ มีอาการไอเรื้อรัง ไอแห้ง ไอจับหืด ไอแบบมีเสมหะ โดยมีอาการอื่นร่วมเช่นเบื่ออาหาร อ่อนเพลีย มีไข้ เจ็บหน้าอก

-มะเร็งปากมดลูก เป็นมะเร็งที่พบมากที่สุดในผู้หญิงอายุประมาณ 35-50 ปี หากมีอาการเลือดออกขณะมีเพศสัมพันธ์ ประจำเดือนมาไม่ปกติ ตกขาวมากผิดปกติและมีกลิ่นเหม็นเหมือนน้ำคาวปลา หรืออาจมีเลือดปน ให้มาพบแพทย์เพื่อตรวจวินิจฉัย แนวทางการเฝ้าระวังสามารถทำได้โดยการตรวจคัดกรองหรือตรวจ Pap smear เป็นประจำทุกปี

-มะเร็งเต้านม พบมากในผู้หญิงอายุ 40 ปีขึ้นไป โดยเฉพาะผู้ที่ไม่มีบุตร หรือผู้หญิงที่รับประทานยาคุมกำเนิดติดต่อกันเป็นเวลานาน อาการสังเกตได้จากลักษณะเต้านมที่เปลี่ยนไป หัวนมหรือผิวหนังบริเวณเต้านมหด มีรอยบุ๋ม มีน้ำเหลืองหรือเลือดซึมออกมา หากคลำดูจะพบก้อนและมีอาการปวดเต้านมร่วมด้วย อัตราการรอดชีวิตสูงหากตรวจพบภายใน 5 ปีแรก

-มะเร็งลำไส้ใหญ่ พบในผู้สูงอายุ 50 ปีขึ้นไป โดยเฉพาะผู้รับประทานเนื้อแดง อาหารไขมันสูง และอาหารที่มีกากใยน้อย อาการที่พบคือท้องเสีย อุจจาระมีเลือดสด หรือมูกปน ท้องอืดเฟ้อ ปวดเกร็ง น้ำหนักลด โลหิตจาง พบก้อนที่ท้องและลำไส้ใหญ่อุดตัน แนวทางการเฝ้าระวังสามารถทำได้โดยการตรวจลำไส้ใหญ่โดยการส่องกล้องหรือทำ CT Scan ทุก 5 ปี

-มะเร็งต่อมลูกหมาก เป็นมะเร็งที่มีการดำเนินของโรคช้า อาจไม่มีอาการรุนแรงใด ๆ แต่สังเกตได้จากอาการปวดปัสสาวะบ่อย ๆ ปัสสาวะกะปริบกะปรอย มีเลือดปน แสบหรือเจ็บเวลาถ่ายปัสสาวะ ปัสสาวะไม่พุ่ง รู้สึกอ่อนเพลีย เบื่ออาหาร น้ำหนักลด และอาจปวดหลังหรือกระดูกด้วย ควรตรวจเลือดเพื่อคัดกรองมะเร็งต่อมลูกหมาก (PSA) ทุกปี โดยเริ่มเมื่ออายุ 45 ปีขึ้นไป

ข้อมูลจำนวนผู้ป่วยใหม่และผู้เสียชีวิตจากมะเร็งทั่วโลกปี 2007 แสดงในตารางที่ 3 [20]

ตารางที่ 3 จำนวนผู้ป่วยใหม่และผู้เสียชีวิตจากมะเร็งทั่วโลก

ประเภทมะเร็ง	ชาย		ประเภทมะเร็ง	หญิง	
	จำนวนผู้ป่วยใหม่	จำนวนผู้เสียชีวิต		จำนวนผู้ป่วยใหม่	จำนวนผู้เสียชีวิต
มะเร็งปอด	1,108,731	974,624	มะเร็งเต้านม	1,301,867	464,854
มะเร็งต่อมลูกหมาก	782,647	253,906	มะเร็งปากมดลูก	555,094	309,808
มะเร็งกระเพาะอาหาร	691,432	511,549	มะเร็งลำไส้และทวารหนัก	536,662	284,169
มะเร็งลำไส้และทวารหนัก	630,358	318,798	มะเร็งปอด	440,390	376,410
มะเร็งตับ	502,571	474,215	มะเร็งกระเพาะอาหาร	375,111	288,681

ที่มา: American Cancer Society, 2007 estimates.

1.6 อาการสัญญาณก่อโรคมะเร็ง [33]

การหมั่นตรวจสอบดูแลร่างกายเป็นสิ่งสำคัญในการป้องกันโรคและหากมีการรับรู้ถึงอาการที่ผิดปกติจะทำให้รักษาโรคไม่ให้บานปลายได้ หากอาการสัญญาณก่อโรคมะเร็งดังนี้ ควรไปพบแพทย์เพื่อตรวจวินิจฉัยต่อไป

1. หายใจมีเสียงหวีดหรือหายใจไม่ทัน หนึ่งในอาการแรกของโรคมะเร็งปอด

2. ไอเรื้อรังหรือเจ็บหน้าอก มะเร็งหลายชนิด รวมถึงมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งปอดอาจทำให้มีอาการคล้ายกับไอเรื้อรังหรือหลอดลมอักเสบได้ แต่การไอของโรคมะเร็งจะมีความแตกต่างคือเป็นเรื้อรังหรือเป็น ๆ หาย ๆ นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดบางรายยังมีอาการปวดหน้าอกที่ลามไปยังไหล่หรือแขนอีกด้วย หากไอเรื้อรังมีเสียงแหบร่วมด้วยเป็นอาการหนึ่งของมะเร็งกล่องเสียง

3. มีไข้หรือติดเชื้อบ่อย อาจเป็นอาการของโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว ซึ่งทำให้ไขกระดูกผลิตเม็ดเลือดขาวที่ผิดปกติและจะไปเบียดเบียนเซลล์เม็ดเลือดขาวปกติ ทำให้ร่างกายขาดความสามารถในการต่อสู้กับเชื้อโรค แพทย์มักตรวจพบมะเร็งเม็ดเลือดขาวในผู้ใหญ่ที่ป่วยและมาพบแพทย์ซ้ำ ๆ ด้วยอาการไข้ ปวดเมื่อยตัว และอาการคล้ายไข้หวัดเป็นเวลานาน

4. กลืนลำบาก แม้อาการนี้จะสัมพันธ์กับมะเร็งในหลอดอาหารหรือลำคอที่สุด แต่บางครั้งก็เป็นสัญญาณแรกของมะเร็งปอดได้เช่นกัน

5. ต่อมน้ำเหลืองโตหรือก้อนที่คอ รักแร้ หรือขาหนีบ ภาวะต่อมน้ำเหลืองโตบ่งบอกถึงความเปลี่ยนแปลงในระบบน้ำเหลืองซึ่งอาจจะเป็นอาการของโรคมะเร็ง เป็นต้นว่า ก้อนหรือต่อมน้ำเหลืองโตที่ใต้รักแร้อาจเป็นอาการของโรคมะเร็งเต้านม ขณะที่ก้อนที่ลำคอ รักแร้ หรือขาหนีบที่ไม่ก่อให้เกิดอาการเจ็บอาจเป็นอาการเริ่มต้นของโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว

6. รอยฟกช้ำหรือเลือดออกไม่หยุด มักเป็นความผิดปกติของเกล็ดเลือดและเม็ดเลือดแดง ซึ่งอาจเป็นอาการของโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว ผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวบางรายพบรอยช้ำที่บริเวณแปลก ๆ เช่น ตามนิ้วและมือ ทั้งยังมีรอยแดงที่ใบหน้า ลำคอ และหน้าอก หรือมีอาการเลือดออกที่เหงือก เนื่องจากเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวเพิ่มมากขึ้นจนไปเบียดเบียนเซลล์เม็ดเลือดแดงและเกล็ดเลือด ทำให้ความสามารถในการนำส่งออกซิเจนและแข็งตัวของเลือดลดลง

7. ปวดท้องน้อยหรือปวดท้อง อาการปวดท้องน้อยเพียงอย่างเดียวอาจหมายถึงได้ทั้งภาวะพังผืดในมดลูก ซีสต์ในรังไข่ และความผิดปกติในระบบสืบพันธุ์อื่น ๆ แพทย์จึงมักไม่สงสัยเรื่องโรคมะเร็ง ดังนั้นจึงควรขอให้แพทย์ตรวจร่างกายโดยละเอียด เนื่องจากอาการปวดและตะคริวที่ท้องน้อยหรือช่องท้องอาจเกิดร่วมกับอาการท้องอืดซึ่งเป็นอาการของโรคมะเร็งรังไข่ได้ นอกจากนี้การขยายตัวของม้ามในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวก็อาจก่อให้เกิดอาการปวดท้องเช่นกัน

8. อาการเลือดออกที่ทวารหนักหรือถ่ายปนเลือด นอกจากเป็นสัญญานของริดสีดวงแล้วยังอาจเป็นอาการโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ ถ่ายอุจจาระลำบาก ท้องผูกสลับกับท้องเดิน อาจเป็นอาการของมะเร็งลำไส้ใหญ่ โดยเฉพาะถ้ามีอาการต่อเนื่องมากกว่า 2 สัปดาห์ ร่วมกับน้ำหนักลด

9. อาหารไม่ย่อยหรือปวดกระเพาะ อาจฟังดูเป็นเรื่องธรรมดาแต่ก็ช่วยให้แพทย์สั่งตรวจอัลตราซาวนด์และสามารถพบมะเร็งตับได้แต่เนิ่น ๆ อีกทั้งอาการปวดเกร็งช่องท้องหรืออาหารไม่ย่อยเป็นประจำอาจแสดงถึงโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่

10. เต้านมบวม แดง หรือเจ็บ อาจบ่งชี้ถึงโรคมะเร็งเต้านมชนิดอักเสบ (inflammatory breast cancer) ซึ่งมีอาการบวมร้อนที่เต้านม สีที่เปลี่ยนไปเป็นแดงหรือม่วงก็ถือเป็นอีกหนึ่งอาการที่ควรระวังไม่ต่างจากพบรอยบุ๋มคล้ายผิวส้มที่ผิวเต้านม นอกจากนี้โรคมะเร็งเต้านมชนิดอักเสบยังอาจก่อให้เกิดอาการอื่น ๆ ที่หัวนม เช่น อาการคัน ผิวลอกเป็นแผ่น หรือแตกเป็นสะเก็ดได้อีกด้วย

11. ประจำเดือนมามากหรือปวดประจำเดือนผิดปกติ หรือมีเลือดออกกะปริบกะปรอย นี่คือสัญญาณของโรคมะเร็งที่เยื่อบุโพรงมดลูกหรือมดลูก หากสงสัยว่าอาการประจำเดือนออกมากมีสาเหตุแอบแฝง ควรให้แพทย์ทำอัลตราซาวนด์ผ่านช่องคลอดเพิ่มเติม

12. อาการบวมที่ใบหน้า ผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดบางรายมีอาการบวมหรือแดงที่ใบหน้า ซึ่งเป็นเพราะมะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก (small cell lung cancer) มักจะไปกดเส้นเลือดแดงในหน้าอก ทำให้เลือดไหลเวียนจากศีรษะและใบหน้าไม่สะดวก

13. ความผิดปกติที่เล็บ จุดหรือเส้นสีดำใต้เล็บบ่งถึงอาการของโรคมะเร็งผิวหนัง ขณะที่อาการ “นิ้วปุ้ม” ซึ่งปลายนิ้วมือพองนูนและปลายเล็บงุ้มลงเข้าหานิ้ว อาจเป็นอาการของโรคปอด เล็บที่มีสีซีดหรือเปลี่ยนเป็นสีขาวอาจมีสาเหตุมาจากการทำงานของตับที่ลดลง ซึ่งอาจหมายถึงโรคมะเร็งตับได้

14. ปัสสาวะมีเลือดปน อาจเป็นอาการของโรคมะเร็งทางเดินปัสสาวะ เช่น กระเพาะปัสสาวะ ต่อมลูกหมาก ถ้าเป็นเพศหญิง ควรระวังการสับสนว่าเป็นเลือดออกจากทางเดินปัสสาวะหรือออกจากช่องคลอด

อย่างไรก็ตาม นอกเหนือไปจากอาการตามอวัยวะที่เกิดขึ้น ยังมีอาการของโรคมะเร็งทั่วไปที่ไม่จำเพาะ ซึ่งอาจนำไปสู่การวินิจฉัยโรคได้ถ้าผู้ป่วยสังเกตพบ ได้แก่

-น้ำหนักลดลงโดยไม่มีสาเหตุ กรณีที่ท่านไม่ได้ตั้งใจจะลดน้ำหนัก หรือมีการเปลี่ยนแปลงการรับประทานอาหาร เช่น การรับประทานอาหารมังสวิรัติอย่างเคร่งครัด

-ไข้เรื้อรัง โดยเฉพาะไข้ที่เป็นมานานกว่า 1 สัปดาห์ อาจเป็นอาการของมะเร็งเม็ดโลหิตหรือต่อมน้ำเหลือง

-ปวดตามตัวหรือที่กระดูก โดยเฉพาะอาการปวดที่ต่อเนื่อง และมีอาการปวดช่วงกลางคืน อาจเป็นอาการของมะเร็งแพร่กระจายเข้ากระดูกได้

-อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร อาจเป็นอาการของมะเร็งระบบทางเดินอาหาร เช่น กระเพาะอาหาร ลำไส้ใหญ่ ตับอ่อน หรือเป็นแค่อาการที่เกิดจากมะเร็งโดยไม่เกี่ยวกับการทำงานของอวัยวะดังกล่าวก็ได้

สำนักวิทยบริการ
มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

1.7 การจัดระดับความรุนแรงของโรคมะเร็ง

การจัดแบ่งระดับความรุนแรงของโรคมะเร็ง เป็นการประเมินการดำเนินของโรคมะเร็ง ระดับความรุนแรงและการลุกลามไปยังอวัยวะอื่น ช่วยให้ทราบถึงตำแหน่งที่เฉพาะเจาะจงของมะเร็งในร่างกาย ซึ่งจะมีความสำคัญในการพยากรณ์โรค การวินิจฉัย การวางแผนในการรักษา รวมทั้งช่วยในการเปรียบเทียบประเมินผลการรักษา

การแบ่งความรุนแรงของโรค โดยวิธีการตรวจชิ้นเนื้อด้วยกล้องจุลทรรศน์ เป็นการจำแนกความแตกต่างของเซลล์ โดยดูว่าระดับการเปลี่ยนแปลงเซลล์มะเร็งเป็น 4 ระดับดังนี้ [34-35]

ระดับที่ 1 well differentiated เซลล์มะเร็งยังมีลักษณะเหมือนเซลล์ปกติ

ระดับที่ 2 moderately differentiated เซลล์มะเร็งบางส่วนที่มีลักษณะต่างกับเซลล์ปกติ

ระดับที่ 3 poorly differentiated เซลล์มะเร็งส่วนใหญ่จะอยู่ในระยะการแบ่งตัว มีลักษณะคล้ายคลึงกับเซลล์ปกติเล็กน้อย

ระดับที่ 4 undifferentiated เซลล์มะเร็งมีลักษณะแตกต่างกับเซลล์ปกติ

การแบ่งความรุนแรงของมะเร็งตามระยะของโรคหรือการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง ซึ่งนิยมใช้ในการรักษา โดยอาศัยการลุกลามของโรคออกเป็นระยะ ๆ โดยแบ่งเป็น 4 ระยะดังนี้ [36]

ระยะที่ 1 มะเร็งยังจำกัดอยู่เฉพาะในที่เริ่มเป็น ถ้ารักษาโดยการผ่าตัดมักหายขาด

ระยะที่ 2 มะเร็งลุกลามถึงเนื้อเยื่อข้างเคียงหรือลุกลามทะลุผ่านอวัยวะที่เป็นโพรง

ระยะที่ 3 มะเร็งลุกลามถึงต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียง

ระยะที่ 4 มะเร็งแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น ๆ ผ่านระบบเลือดและน้ำเหลือง

1.8 การรักษามะเร็ง [37]

การรักษาโรคมะเร็งมีหลักสำคัญคือ กำจัดเซลล์มะเร็งออกจากร่างกาย โดยมีจุดมุ่งหมาย 2 ประการ ได้แก่ การรักษาให้หายขาด (curative treatment) มุ่งหวังให้ผู้ป่วยหายขาดจากโรค การรักษาจะอยู่จำกัดในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งระยะแรก และการรักษาแบบประคับประคอง (palliative treatment) เป็นการรักษาตามอาการเพื่อบรรเทาความทรมานของผู้ป่วย ใช้ในผู้ป่วยมะเร็งระยะสุดท้าย ที่ประเมินแล้วว่าไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยมีชีวิตต่อไปอีกช่วงหนึ่ง ในปัจจุบันนี้เทคโนโลยีมีความก้าวไกล และพัฒนาไปมาก การรักษาโรคมะเร็งจึงเป็นเรื่องที่ง่ายขึ้น มีหลากหลายวิธีที่ใช้ในการรักษามะเร็ง ได้แก่

1.8.1 การใช้ยาเคมีบำบัด

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด เป็นการรักษาด้วยสารเคมีที่มีผลทำลายเซลล์มะเร็งมากกว่าเซลล์ปกติ โดยที่กลไกการออกฤทธิ์ของยาเคมีบำบัดนั้นเป็นการขัดขวางการแบ่งเซลล์ ทำให้มีผลต่อเซลล์มะเร็งที่มีการแบ่งตัวเร็วกว่าเซลล์ปกติ ในปัจจุบันความรู้เรื่องยาเคมีบำบัดมีมากขึ้น และยาตามอาการมีประสิทธิภาพดีขึ้น แต่กระนั้นก็ตาม ผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดก็ยังมีอาการข้างเคียงมาก ทั้งนี้อาจมีหลายปัจจัยด้วยกัน กล่าวคือแพทย์

ผู้เชี่ยวชาญด้านการใช้เคมีบำบัดมีน้อย ไม่มีการใช้ยาตามอาการตามความเหมาะสม ผู้ป่วยไม่ได้รับคำแนะนำในการรักษา การปฏิบัติตัวหลังได้รับเคมีบำบัด มีภาวะทางจิตใจ เช่น ความวิตกกังวล ความกลัว นอนไม่หลับร่วมด้วย ทั้งนี้การวิจัยยาเคมีบำบัดในปัจจุบัน ไม่เพียงมุ่งเน้นการรักษามะเร็ง ยังคำนึงถึงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเป็นสำคัญ การใช้ยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาหรือการทำลายเซลล์มะเร็งทั้งที่ต้นตอและที่กระจายไปตามทางเดินน้ำเหลือง กระแสเลือดหรืออวัยวะอื่นของร่างกาย เป็นการรักษามะเร็งแบบทั้งตัวของผู้ป่วยมะเร็ง ทั้งนี้จะกล่าวในรายละเอียดในหัวข้อต่อไป

1.8.2 การฉายแสง

การฉายแสง เป็นการรักษามะเร็งเฉพาะตำแหน่งที่วางแผนไว้โดยการฉายแสงบริเวณที่มีเซลล์มะเร็งอยู่ การฉายแสงเป็นการรักษามะเร็งโดยใช้รังสีขนาดสูง (high dose of radiation) จากแหล่งกำเนิดรังสี โดยที่แหล่งกำเนิดรังสีจากเครื่องกำเนิดรังสี (external radiotherapy) ให้รังสีตามตำแหน่งที่แพทย์ต้องการควบคุมมะเร็ง รังสีจะผ่านผิวหนังไปยังตำแหน่งที่ต้องการ ทำให้เกิดผลข้างเคียงได้ แพทย์รังสีรักษาเป็นผู้วางแผนการให้ปริมาณรังสีให้มีผลต่ออวัยวะข้างเคียงน้อยที่สุด เพราะสามารถกำหนดความลึกและบริเวณที่ต้องการได้ บางกรณีแพทย์อาจใช้รังสีรักษาโดยสอดใส่แหล่งกำเนิดรังสีไปในตำแหน่งใกล้กับก้อนมะเร็งโดยตรงได้ เช่น ในมะเร็งปากมดลูก เป็นต้น ปัจจุปันมีเทคโนโลยีระบบภาพนำร่อง (IGRT) ที่จะช่วยให้การระบุตำแหน่งของก้อนมะเร็งเพื่อฉายรังสี ทำได้อย่างแม่นยำยิ่งขึ้นและมีเครื่องฉายรังสีแบบสามมิติ (IMRT) ที่สามารถปรับความเข้มของรังสีได้ วัตถุประสงค์ของการฉายแสงมีดังนี้

a. การฉายแสงเพื่อรักษาให้หายขาด

วิธีนี้เป็นวิธีหลักในการรักษามะเร็งบางชนิด เช่น มะเร็งบริเวณศีรษะและคอระยะแรก อย่างไรก็ตามหากมะเร็งลุกลามมากขึ้นอาจต้องใช้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย ในมะเร็งบางชนิดเช่น มะเร็งกล่องเสียง หากผ่าตัดจำเป็นต้องตัดกล่องเสียงออก จึงอาจเลือกการฉายแสงร่วมกับการใช้ยาเคมีบำบัดเพื่อไม่ต้องตัดกล่องเสียงออกไป และในผู้ป่วยบางรายที่มีข้อห้ามการผ่าตัด การฉายแสงเป็นการรักษาหลักแทนการผ่าตัดได้ เช่น มะเร็งปอด เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีการฉายแสงเสริมหลังการผ่าตัด ตัวอย่างเช่นการรักษามะเร็งเต้านมด้วยการผ่าตัดเก็บเต้านม ผู้ป่วยต้องได้รับการฉายแสงบริเวณเต้านมหลังการผ่าตัดด้วย

b. การรักษาเพื่อบรรเทาอาการจากมะเร็ง

การฉายแสงสามารถบรรเทาอาการปวดจากมะเร็ง โดยเฉพาะเมื่อมะเร็งกระจายไปกระดูก โดยพบว่าบรรเทาอาการปวดได้ผลดีกว่าการรักษาด้วยยาแก้ปวดเพียงอย่างเดียว นอกจากนี้การฉายแสงยังบรรเทาภาวะเลือดออกจากก้อนมะเร็งซึ่งจะมีการสร้างเส้นเลือดผิดปกติทำให้มีเลือดออกได้ง่าย และยังใช้รักษาภาวะเร่งด่วนจากมะเร็งได้เช่น ก้อนมะเร็งไปกดไขสันหลัง ทำให้ขาทั้งสองข้างไม่มีแรงและไม่รู้สึก เป็นต้น

1.8.3 การฝังแร่กัมมันตรังสี

การฝังแร่กัมมันตรังสี เป็นการรักษาโดยการฝังแร่กัมมันตรังสีที่สามารถกำเนิดรังสี ไว้ในบริเวณเซลล์มะเร็ง อาจฝังในก้อนมะเร็งหรือในโพรงอวัยวะที่เป็นมะเร็งแบบชั่วครว เมื่อได้ปริมาณรังสีที่เพียงพอตามเวลาที่คำนวณไว้ จะนำแร่ออก โดยทั่วไปสารรังสีที่ใช้มักเป็นแร่เรเดียม (radium), ซีเซียม (cecium), เออริเดียม (iridium) เป็นต้น

การฉายแสงและการฝังแร่กัมมันตรังสี มีผลต่อเซลล์ปกติบริเวณข้างเคียงได้ อาการที่พบจะแตกต่างกันตามความไวต่อรังสีของเนื้อเยื่อและเซลล์มะเร็งแต่ละชนิดและปริมาณรังสีที่ได้รับ อาการข้างเคียงของการรักษาด้วยรังสี มีดังนี้

a. การเปลี่ยนแปลงของผิวหนังบริเวณที่ได้รับรังสี เริ่มจากมีเป็นผื่นแดงมีอาการคันร่วมด้วย เมื่อได้รับในปริมาณมากขึ้น จะมีอาการผิวหนังแห้งตกสะเก็ดเป็นรอยคล้ำคล้ายรอยไหม้บางรายเป็นรุนแรงอาจมีน้ำเหลืองซึมเป็นแผลแตกเยิ้ม ผลในระยะยาวอาจทำให้ผิวหนังฝ่อเป็นพังผืดได้

b. ผมร่วง เนื่องจากรากผมถูกทำลาย เมื่อหยุดให้รังสีผมจะกลับมางอกใหม่ได้ อย่างไรก็ตามหากได้รับรังสีสูงมาก ๆ ผมอาจไม่กลับมางอกใหม่ได้อีก

c. อ่อนเพลีย เนื่องจากเมื่อเกิดการทำลายเนื้อเยื่อจากรังสี ร่างกายจะมีการซ่อมแซมส่วนที่สึกหรอทำให้เกิดอาการอ่อนเพลียตามมา

d. เยื่อบุช่องปากอักเสบ ปากคอน้ำลายแห้งและกลืนอาหารลำบาก การรับรสเปลี่ยนแปลงไป ทำให้ความอยากอาหารลดลงได้จากการฉายรังสีบริเวณช่องปาก ลำคอและศรีษะ

e. ท้องเสีย การฉายรังสีบริเวณช่องท้องและอุ้งเชิงกราณ มีการทำลายเซลล์เยื่อบุทางเดินอาหาร ลดการดูดซึมและมีอาการท้องเสียตามมาได้

f. การสร้างเม็ดเลือด รังสีทำลายไขกระดูก ส่งผลทำให้การผลิตเม็ดเลือดน้อยลง การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ และภูมิต้านทางโรคลดลง เกิดภาวะติดเชื้อได้ง่าย

g. ระบบทางเดินปัสสาวะ การฉายรังสีบริเวณช่องท้องและอุ้งเชิงกราณ มีผลต่อการทำงานของกระเพาะปัสสาวะ ทำให้เกิดอาการระคายเคือง ปัสสาวะบ่อย แสบ ขัด อาจเป็นสีน้ำล้างเนื้อ เกิดอาการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะได้ เมื่อได้รับรังสีในปริมาณมากอาจเกิดแผลในกระเพาะปัสสาวะหรือเกิดการอุดตันทางเดินปัสสาวะจากพังผืดและมีผลทำให้เกิดไตวายร่วมกับภาวะยูรีเมียได้

h. ระบบสืบพันธุ์ หากได้รับรังสีโดยตรงหรือในขนาดสูงบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ จะมีอาการข้างเคียงช่องคลอดอักเสบ เกิดแผล มีเลือดและน้ำเหลืองไหลในระยะแรกต่อมามีเนื้อพังผืดงอกช่องคลอดแคบลง นอกจากนี้รังไข่อาจสร้างฮอร์โมนอย่างผิดปกติ ประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอ เป็นหมันชั่วคราวหรือถาวร

1.8.4 การผ่าตัด

การผ่าตัดเป็นวิธีการรักษามะเร็งเฉพาะที่ เนื่องจากเป็นการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งรวมทั้งต่อมน้ำเหลืองบริเวณข้างออก การรักษามะเร็งระยะแรกส่วนใหญ่มักต้องมีการผ่าตัดเพื่อหายขาด เช่น มะเร็งศีรษะและคอ เต้านม ปอด รวมทั้งมะเร็งในช่องท้อง เช่น มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งลำไส้ใหญ่ เป็นต้น การปรึกษาแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญถึงข้อบ่งชี้ในการรักษา และข้อห้าม ข้อระวัง รวมถึงค่าใช้จ่ายในการรักษา เพื่อจะได้รับการผ่าตัดที่เหมาะสม เป็นเรื่องสำคัญ หลังจากการผ่าตัดแล้วผู้ป่วยบางรายต้องได้รับการรักษาเสริม (adjuvant therapy) เช่น เคมีบำบัด และหรือ รังสีรักษา ตามแต่ระยะของมะเร็ง ในผู้ป่วยบางรายไม่สามารถผ่าตัดได้ทันที เนื่องจากก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่ หรือหากต้องการรักษาเพื่อเก็บอวัยวะนั้นไว้ แพทย์อาจวางแผนให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด หรือการฉายรังสีเพื่อให้ก้อนมะเร็งเล็กลงก่อน การผ่าตัดเพื่อการรักษาอาจมี 4 วิธี ได้แก่

a. การผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งและเนื้อเยื่อปกติรอบ ๆ ออก ใช้กรณีก้อนมะเร็งมีขนาดเล็ก

b. การผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งและเนื้อเยื่อรอบมะเร็งออกมากขึ้น อาจเนื่องจากมะเร็งมีการแพร่กระจายไปเนื้อเยื่อเฉพาะที่

c. การผ่าตัดเอาก้อนมะเร็ง เนื้อเยื่อรอบ ๆ และโครงสร้างโดยรอบ รวมถึงบริเวณท่อน้ำเหลืองออก ใช้กรณีมะเร็งมีขนาดเล็กถึงปานกลางและรู้ตำแหน่งที่มีการแพร่กระจาย

d. การผ่าตัดเอาก้อนมะเร็ง ต่อมน้ำเหลือง อวัยวะที่อยู่ติดกับก้อนมะเร็ง และเนื้อเยื่อทั้งหมดในบริเวณที่เป็นโรคออกใช้กับมะเร็งที่มีบริเวณกว้างและไม่ทราบตำแหน่งที่แพร่กระจาย

1.8.5 การรักษาด้วยฮอร์โมน

มะเร็งบางชนิดมีความไวต่อการรักษาด้วยฮอร์โมน ดังนั้นจึงมีการใช้ยาฮอร์โมนบำบัด (hormonal therapy) ซึ่งมีกลไกการยับยั้งการทำงานในเซลล์ผ่านตัวรับฮอร์โมน หรือผ่านเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับฮอร์โมน การรับนี้มีความสำคัญอย่างยิ่งในมะเร็งเต้านมและมะเร็งต่อมลูกหมาก

นอกจากนี้ยังมีการใช้สารชีวภาพในการรักษามะเร็ง (biotherapy) เช่น ยาอินเตอร์เฟียรอน (interferon) ซึ่งปัจจุบันมีบทบาทน้อยลงไปมาก เนื่องจากมีการคิดค้นยาที่สามารถรักษามะเร็งได้โดยตรงเป้าหมาย มีผลข้างเคียงน้อยกว่า เพราะไม่ได้ไปทำลายเซลล์มะเร็งเหมือนเคมีบำบัด

1.8.6 การรักษาแบบมุ่งเป้า (targeted therapy)

การรักษาแบบมุ่งเป้าเป็นการรักษามะเร็งด้วยยาที่ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงไปยังเป้าหมายที่เป็นเซลล์มะเร็ง ที่มีเป้าหมายที่กลไกการทำงานของเซลล์ที่เฉพาะเจาะจง ทำเกิดผลเฉพาะกับเซลล์บางชนิดเท่านั้น เพื่อลดอาการข้างเคียงหรืออาการอันไม่พึงประสงค์ จากการวิจัยทางวิทยาศาสตร์ทำให้มีความรู้ในเรื่องกลไกการกำเนิดและการเปลี่ยนแปลงของมะเร็งต่าง ๆ และมีการพัฒนายาที่ออกฤทธิ์ที่กลไกเหล่านั้นในเซลล์มะเร็ง ยาในกลุ่มนี้ผ่านการวิจัยจนเป็นที่แน่ใจก่อนที่จะนำมาใช้ มักมีราคาแพงมาก และมีข้อบ่งใช้ที่ชัดเจน อย่างไร

ก็ตามด้วยความเฉพาะเจาะจงกับเซลล์บางชนิด หากมีการนำมาใช้รักษาะมะเร็งทั่วไปหรือมะเร็งที่มีกลไกอื่น จะไม่ได้ผลการรักษาที่ดี ดังนั้นแพทย์จะให้ยากลุ่มนี้เมื่อมีการวินิจฉัยและทราบสาเหตุของมะเร็งที่แน่ชัดแล้ว ยากลุ่มที่เป็นการรักษาแบบมุ่งเป้านี้ เกิดขึ้นเพื่อนำมาใช้เป็นการรักษาเสริมให้แก่ผู้ป่วยโดยใช้ร่วมกับการรักษาหลักอย่างการผ่าตัด รังสีรักษาและยาเคมีบำบัดเพื่อเพิ่มโอกาสในการรักษาให้มากขึ้น

การรักษามะเร็งมีหลายวิธี ซึ่งจะเลือกใช้วิธีใดใดในการรักษามะเร็งขึ้นกับ ชนิดของมะเร็ง ความรุนแรงของโรค ระยะที่เป็นและสภาพของผู้ป่วย อาจใช้วิธีเดียวหรือหลายวิธีร่วมกันก็ได้ โดยมีจุดมุ่งหมายให้ผู้ป่วยหายขาดหรือประคับประคองให้มีอายุยืนยาวขึ้น อย่างไรก็ตามอาการข้างเคียงที่เกิดจากการรักษาอาจมีผลกระทบต่อการทำงานของระบบต่าง ๆ ในร่างกายมากน้อยแตกต่างกันตามวิธีการรักษาหรือขนาดยาที่ได้รับและการตอบสนองของผู้ป่วย

2. สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง [38]

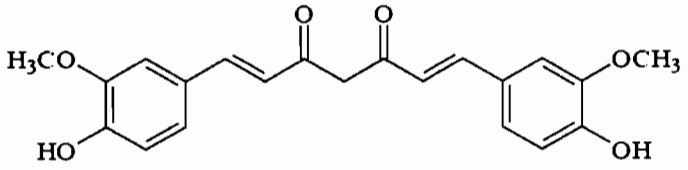
ตั้งแต่อดีตถึงยุคปัจจุบัน มีการค้นพบสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติหลายชนิดที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง แหล่งที่มาของสารเหล่านี้มีทั้งจากอาหาร ผลไม้ เครื่องเทศ พืช สัตว์ และจุลินทรีย์ [39-43] ส่วนใหญ่มักมีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งที่คล้ายคลึงกัน เช่น ฤทธิ์ต้านการสร้างเส้นเลือดฝอยใหม่ (antiangiogenic activity) และ ฤทธิ์ยับยั้ง microtubule depolymerization เป็นต้น นอกจากนี้สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติบางชนิดยังช่วยกระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันได้อีกด้วยจึงทำให้การรักษามะเร็งมีประสิทธิภาพดีขึ้น การนำสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติมาใช้ร่วมกับยาต้านมะเร็งหรือวิธีการฉายแสงจะทำให้ผลการรักษาดีขึ้นและยังช่วยลดพิษที่เกิดจากการใช้ยาต้านมะเร็งในขนาดสูงได้

2.1 สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็งจากพืช

ปัจจุบันมีพืชและเครื่องเทศมากมายหลายชนิดที่ถูกค้นพบว่ามีฤทธิ์ต้านหรือป้องกันมะเร็ง สารอนุมูลอิสระและสารก่อพิษมีบทบาทสำคัญที่ทำให้เกิดมะเร็งโดยทำให้ดีเอ็นเอเกิดความเสียหาย พืชและเครื่องเทศเหล่านี้สามารถลดการทำลายดีเอ็นเอซึ่งเป็นสาเหตุทำให้เกิดมะเร็งได้ ไม่เพียงแต่ลดความเสี่ยงของการก่อมะเร็งแล้วยังมีประสิทธิภาพในการรักษามะเร็งได้ อีกทั้งยังช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและลดผลเสียหรืออาการข้างเคียงในการรักษามะเร็งด้วยรังสี และยาต้านมะเร็ง (chemotherapy)

พืชผัก ผลไม้ เครื่องเทศและธัญพืช มีสารสำคัญ (bioactive phytochemicals) ที่มีผลดีต่อสุขภาพร่างกาย ลดความเสี่ยงของโรคเรื้อรังและการเกิดมะเร็ง [44] สถาบัน The National Cancer Institute (NCI) ของประเทศอเมริกา ได้แนะนำพืชอาหารที่มีคุณสมบัติป้องกันมะเร็งได้แก่ กระเทียม ถั่วเหลือง ขิง หัวหอม มะเขือ ขมิ้น และพืชตระกูลกระหล่ำ (บรอคโคลี่, กระหล่ำปลี, กระหล่ำดอก, กระหล่ำปลีชนิดออกหัวตามลำต้น (brussels sprouts) สารสำคัญหลักที่พบในพืชมักเป็นสารกลุ่ม phenols, phenolics, carotenoids, alkaloids, organosulfur และ terpenoid ตัวอย่างเช่น สารสำคัญในขิงที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง คือ (6)-gingerol [45] สารสำคัญในพืชบรอคโคลี่ กะหล่ำปลี และมัสตาร์ด คือ isothiocyanate (ITCs) มีฤทธิ์ต้านมะเร็งที่ปอด

ลำไส้ใหญ่ ตับ หลอดอาหาร และเต้านม ในปัจจุบันสามารถเตรียมอนุพันธ์ของ isothiocyanate ที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็งได้ดีขึ้น [46] ขมิ้นมีสาร curcumin ซึ่งจัดเป็นสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีฤทธิ์ต้านการสร้างเส้นเลือดฝอยใหม่ ซึ่งการสร้างเส้นเลือดฝอยใหม่ (angiogenesis หรือ neovascularization) จะช่วยให้ก้อนมะเร็งได้รับออกซิเจนและอาหารอย่างเพียงพอต่อการเจริญเติบโต ดังนั้นการตัดเส้นทางลำเลียงจึงเป็นอีกเป้าหมายหนึ่งในการรักษามะเร็ง ได้มีการนำ curcumin มาใช้เป็นสารต้นแบบสำหรับสังเคราะห์อนุพันธ์จำพวก enone analogue และ dienone analogue ด้วยปฏิกิริยา Claisen-Schmidt reaction โดยพบว่าที่วงแหวนอะโรเมติก (aromatic ring) ทั้งสองในโครงสร้างมีความสำคัญต่อ ligand-receptor binding และอนุพันธ์เหล่านี้บางชนิดมีฤทธิ์ดีกว่า curcumin [47] โครงสร้างทางเคมีของสาร curcumin แสดงในรูปที่ 1



Curcumin

รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของสาร curcumin [38]

พืชที่มีบทบาทสำคัญมากที่ไม่อาจปฏิเสธได้คือ paclitaxel [48], camptothecin [49], combrestatin [50], epipodophyllotoxin [51] และ vinca alkaloids (vinblastine, vincristine) [52] พืชเหล่านี้ได้ถูกนำมาพัฒนาเป็นยารักษาะมะเร็งในปัจจุบัน

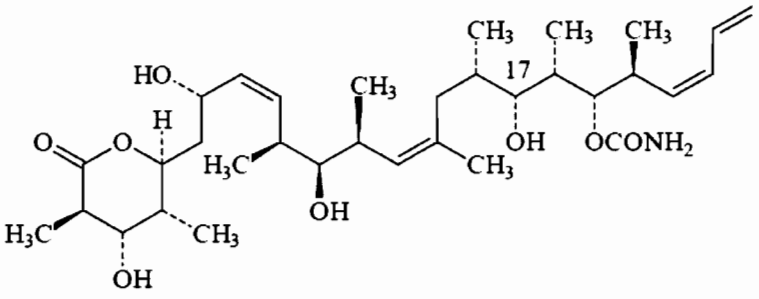
2.2 สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็งจากสัตว์

สิ่งมีชีวิตในทะเลหลายชนิดมีฤทธิ์ต้านมะเร็ง เช่น ทูนิเคต ฟองน้ำ ปะการัง และปลาฉลาม เป็นต้น

ทูนิเคตหรือ sea squirt นี้เป็นสัตว์ทะเลที่มีวิวัฒนาการใกล้ชิดกับสัตว์มีกระดูกสันหลังมาก จากการวิจัยและพัฒนาพบสารต้านมะเร็งในทูนิเคต ที่มีชื่อว่า trabectedin (yondelis) สารชนิดนี้สามารถยับยั้งการลุกลามและการเจริญของเนื้องอกใน soft tissue sarcomas ได้มากกว่าหนึ่งในสาม ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้มีประวัติดื้อยาชนิดอื่นมาแล้วอย่างน้อย 2 ชนิด (anthracyclines และ ifosfamide) จึงเป็นทางเลือกที่สามในการรักษามะเร็งชนิดนี้ทำให้ผู้ป่วยมีอายุยืนยาวขึ้น [53]

ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากทะเลที่แยกได้จากฟองน้ำ *Discodermia dissolute* คือสาร discodermolide ซึ่งมีโครงสร้างเป็น lactone-bearing polyhydroxylated-alkatetraene ออกฤทธิ์เป็น microtubule-stabilizing agent ที่สามารถยับยั้งขบวนการ microtubule depolymerization [54] จึงได้พัฒนามาเป็นยาต้านมะเร็งตัวใหม่ที่มีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive activity) และฤทธิ์เป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxic activity) ซึ่งเป็นฤทธิ์ที่คล้ายคลึงกับยาต้านมะเร็งแพคลิแท็กเซิล (Taxol®) แต่มีความแรง

มากกว่า [55] สามารถใช้กับเซลล์มะเร็งที่ดื้อยาได้หลายชนิด [56] (+)-discodermolide ที่แยกได้จากธรรมชาติจะขัดขวางการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งที่ G2 หรือ M phase ในขณะที่ (-)-discodermolide ที่ได้จากการสังเคราะห์จะขัดขวางการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งที่ S phase [57] จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีกับการออกฤทธิ์พบว่า ตำแหน่ง C-17 ที่เป็น R-configuration มีความสำคัญมากต่อการออกฤทธิ์ [58-59] discodermolide อยู่ภายใต้ลิขสิทธิ์ของบริษัท Novatis Pharma AG ซึ่งกำลังอยู่ในระหว่างการพัฒนามาเป็นยาต้านมะเร็ง

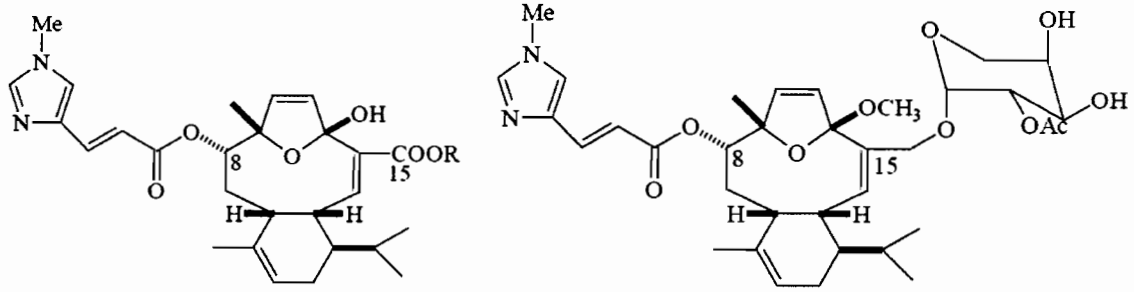


discodermolide

รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของสาร discodermolide [38]

ประการังอ่อน *Sarcodictyon roseum* มีสารสำคัญ sarcodictyins A และ B ซึ่งโครงสร้างเป็น diterpenoid และประการังอ่อน *Eleutherobia sp.* มีสารสำคัญ eleutherobin ซึ่งโครงสร้างเป็น diterpene glycoside มีฤทธิ์ต้านมะเร็งคล้าย แพคลิแท็กเซิล โดยชักนำให้เกิด tubulin polymerization และ microtubule stabilization ซึ่งจะทำให้เซลล์มะเร็งตาย [60-61] sarcodictyin มีฤทธิ์ต้านมะเร็งค่อนข้างดีจึงได้มีการดัดแปลงโครงสร้างด้วยการสังเคราะห์ทางเคมีเพราะหวังว่าในอนาคตจะสามารถค้นพบยาต้านมะเร็งที่มีประสิทธิภาพสูง eleutherobin ออกฤทธิ์เป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งอย่างจำเพาะเจาะจงที่เต้านม ไต รังไข่ และปอด ซึ่งแรงกว่า sarcodictyin A และสามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งที่ดื้อต่อ แพคลิแท็กเซิล ได้ [62] eleutherobin กำลังอยู่ในระหว่างการทดสอบทางคลินิกภายใต้ลิขสิทธิ์ของบริษัท Bristol-Myers Squibb โครงสร้างทางเคมีของสารทั้งสองชนิดแสดงในรูปที่ 2

(a) (b)



sarcodictyin A (R =Me) และ sarcodictyin B (R =Et) eleutherobin

รูปที่ 3 โครงสร้างทางเคมีของสาร (a) sarcodictyin และ (b) eleutherobin [38]

ปลาฉลาม *Aqualus acanthias* มีสาร squalamine สามารถยับยั้งการสร้างเส้นเลือดใหม่ในมนุษย์และสัตว์ทดลองได้ดี จึงนำมาพัฒนาเป็นยาต้านการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง และเป็นยาเสริมการรักษามะเร็งด้วยวิธีฉายแสง มีการเตรียม squalamine ให้มีการปลดปล่อยยาแบบควบคุมได้โดยการใช้พอลิเมอร์ชนิด ethylene vinyl acetate เพื่อใช้รักษามะเร็งที่สมอง นิยมใช้ squalamine ร่วมกับยาต้านมะเร็งชนิดอื่น เช่น paclitaxel และ carboplatin อย่างไรก็ตาม squalamine ก็มี ข้อเสียคือเป็นพิษต่อตับ (hepatotoxicity) นอกจากนี้ยังทำให้อ่อนเพลีย คลื่นไส้ อาเจียน ไม่เจริญอาหาร และมีอาการทางกล้ามเนื้อและเส้นประสาท [63]

2.3 สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็งจากจุลินทรีย์

สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่แยกได้จากแบคทีเรีย *Sorangium cellulosum* strain 90 เป็น epothilones A-F ซึ่งเป็น macrolide (16-membered macrocyclic lactone) ออกฤทธิ์ยับยั้ง microtubule depolymerization ได้เหมือนกับ แพคลิแท็กเซิล จึงสามารถนำมาพัฒนาเป็นยาต้านมะเร็งได้ บริษัท Bristol-Myers Squibb ได้นำ epothilone B มาทดสอบทางคลินิกในระยะที่ 2 กับผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งเต้านม และมะเร็งปอด [64] epothilone B มีฤทธิ์แรงกว่า epothilone A และ paclitaxel เพราะ epothilone B มีหมู่เมทิล (CH_3) บนตำแหน่ง C-12 ทำให้จับกับรีเซปเตอร์ได้ดี สรุปได้ว่าที่ C-1, C-7 และ epoxide ring เป็นบริเวณที่เกิดพันธะไฮโดรเจนกับ tubulin สามารถใช้ epothilone กับเชื้อดื้อยาได้หลายชนิด [65] ด้วยเหตุที่ epothilone ละลายน้ำได้ดีกว่า paclitaxel จึงไม่จำเป็นต้องใช้ Cremophor EL® (polyoxethylated castor oil) ช่วยละลายในขั้นตอนของการเตรียมยา จึงป้องกันการเกิด hypersensitivity reaction เนื่องจาก Cremophor EL® ได้

เชื้อรา *Aspergillus fumigatus* มีสารสำคัญ fumagillin ซึ่งมีฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย ต้านเชื้อรา และยับยั้งการสร้างเส้นเลือดใหม่ จึงได้มีการนำมาพัฒนาเป็นยาต้านมะเร็งโดยมีฤทธิ์ยับยั้ง vascular

endothelian growth factor (VEGF) ซึ่งจะมีผลลดการเพิ่มจำนวนของ endothelial cell และกดการเจริญเติบโตของก้อนเนื้องอก ซึ่ง fumagillin จะไปเหนี่ยวนำให้เกิดขบวนการ apoptosis โดยให้มีการทำลายไมโตคอนเดรียในเซลล์มะเร็งแต่จะไม่ทำลายเซลล์ปกติ [66] epoxide ring ทั้งสองบนโครงสร้างของ fumagillin จะจับกับเป้าหมายที่ methionine aminopeptidase type II (เป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับ translation) ด้วยพันธะโควาเลนต์แบบไม่ผันกลับ [67] จึงสามารถยับยั้ง metastasis และการเจริญเติบโตของเนื้องอกได้ [68]

3. ยาเคมีบำบัด (Chemotherapy)

ยาเคมีบำบัดสำหรับการรักษามะเร็งในศตวรรษที่ 20 เน้นไปที่การพัฒนา genotoxic drug ซึ่งเริ่มต้นโดยการค้นพบฤทธิ์ต้านมะเร็งของ nitrogen mustard และ folic acid analogue aminopterin ในปี ค.ศ. 1940 และมีการพัฒนาหนู inbred strain ในช่วงต้นของศตวรรษที่ 20 ซึ่งนำไปสู่การใช้เซลล์มะเร็งชนิดที่ย้ายไปปลูกถ่ายที่เนื้อเยื่ออื่น (transplantable tumors) เพื่อการค้นหาฤทธิ์ต้านมะเร็งเบื้องต้นของสารทั้งชนิดที่ได้จากธรรมชาติและจากการสังเคราะห์ จากการศึกษามากมายได้มีการขยายความรู้พื้นฐานของมะเร็งเพื่อสะดวกในการพัฒนาสารต้านมะเร็งใน 2 แนวทางได้แก่ การยับยั้งวิถีการเจริญเติบโตของเซลล์ (specific cellular growth pathway) และการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง ไม่ให้เกิดเป็นก้อนมะเร็ง โดยมีผลรบกวนกระบวนการแบ่งตัวของเซลล์ ในปัจจุบันมีการพัฒนายารักษาโรคมะเร็งที่เรียกว่า เคมีบำบัดและยารักษาโรคมะเร็งแบบมุ่งเป้าใหม่ ๆ เพื่อให้มีประสิทธิภาพในการรักษาสูงขึ้น

ยาเคมีบำบัด เป็นยาที่มีประสิทธิภาพ ในการทำลายเซลล์มะเร็ง โดยมีคุณสมบัติในการยับยั้งการเจริญเติบโต หรือหยุดการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง กลไกการออกฤทธิ์ของยาแต่ละชนิดต่างกันออกไป โดยกลไกที่สำคัญคือ ยับยั้งการสร้างหรือสังเคราะห์โปรตีนและยับยั้งการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนในวงจรชีวิตของเซลล์มะเร็ง (inhibition of cell-cycle)

3.1 บทบาทของเคมีบำบัด

การรักษามะเร็งโดยการใช้ยาเคมีบำบัดเป็นวิธีพื้นฐานชนิดหนึ่งที่ใช้สำหรับรักษาโรคมะเร็งหลายชนิด ถูกนำมาใช้โดยมีวัตถุประสงค์ต่างกัน

3.1.1 การรักษาหลักเพื่อรักษาหรือบรรเทาอาการของโรคมะเร็งให้หายขาด มะเร็งหลายชนิดแม้ว่าแพร่กระจายแล้ว ยังสามารถรักษาด้วยยาเคมีให้หายขาดได้ เช่น มะเร็งอัณฑะ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองหรือเม็ดเลือดขาว เป็นต้น

3.1.2 การรักษาเสริมเพื่อหายขาด

การให้เคมีบำบัดเสริมหลังการผ่าตัด (adjuvant chemotherapy) เป็นการรักษาเพื่อป้องกันไม่ให้มีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งจากตำแหน่งโรคเริ่มต้นไปยังเนื้อเยื่อบริเวณอื่น (metastasis) ภายหลังจาก

การรักษาโดยการผ่าตัด หรือการฉายรังสี โดยลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำ และทำให้มีชีวิตได้ยาวนานขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ผ่าตัดเพียงอย่างเดียว เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งกระดูก เป็นต้น

การให้เคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด (neoadjuvant chemotherapy) เป็นการรักษาเพื่อให้ก้อนมะเร็งลดลง หรือเพื่อยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งและควบคุมเซลล์มะเร็งไม่ให้มีการแพร่กระจาย และทำให้การผ่าตัดได้ผลตามเป้าหมาย เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งกระดูก เป็นต้น

3.1.3 การให้เคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสง (concurrent chemo-radiotherapy)

การให้เคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสง เป็นการเพิ่มประสิทธิภาพการฉายแสงให้มากขึ้น แต่ผลข้างเคียงก็มากขึ้นตามไปด้วย เช่น มะเร็งหลังโพรงจมูก เป็นต้น

3.1.4 การรักษาเพื่อบรรเทาอาการหรือการรักษาแบบประคับประคอง (palliative chemotherapy) เป็นการให้เคมีบำบัดแก่ผู้ป่วยที่อยู่ในขั้นสุดท้ายหรือมีมะเร็งแพร่กระจายมากแล้ว เพื่อช่วยบรรเทาความทุกข์ทรมานและทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น วิธีนี้ไม่สามารถทำให้ผู้ป่วยหายขาดจากโรคมะเร็งได้ แต่อาจจะช่วยยืดอายุของผู้ป่วยออกไปได้บ้าง

โรคมะเร็งแต่ละชนิดมีการตอบสนองต่อยาแต่ละตัวไม่เหมือนกัน ยาที่แต่ละคนได้รับจึงไม่เหมือนกันในมะเร็งชนิดที่ต่างกัน การใช้ยาเคมีบำบัดเพื่อควบคุม ยับยั้งมะเร็งที่กระจายไปอวัยวะอื่น ๆ มีจุดประสงค์สำคัญเพื่อให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวและมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับการไม่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ซึ่งเป็นผลที่ได้จากการวิจัยทางการแพทย์ หากผู้ป่วยอยู่ในสภาพที่เหมาะสมต่อการใช้ยาเคมีบำบัด การรักษาอาจสามารถช่วยผู้ป่วยได้ตามหลักฐานการวิจัย ดังนั้นการเลือกผู้ป่วยมีความสำคัญมาก เนื่องจากหากสภาพผู้ป่วยไม่เหมาะสมต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแล้ว จะเกิดผลข้างเคียงมากและเป็นอันตรายได้

3.2 ชนิดและประเภทของยาเคมีบำบัด

กลุ่มยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษามะเร็ง แบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์สามารถแบ่งเป็น 7 กลุ่ม ดังนี้

3.2.1 สารอัลคีเลตติง (alkylating agent) ออกฤทธิ์ต่อเซลล์ทุกระยะของวงจร (cell cycle non-specific, CCNS) โดยรวมตัวกับดีเอ็นเอทำให้เกิดความผิดปกติด้าน cross-linking ของ DNA strands ทำให้ดีเอ็นเอเสียหาย ไม่สามารถแบ่งเซลล์ได้และทำให้เซลล์ตายในที่สุด ตัวอย่างของยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ nitrogen mustard, cyclophosphamide, ifosfamide, cisplatin และ dacarbazine เป็นต้น

3.2.2 สารแอนติเมตาบอไลท์ (antimetabolite agent) เป็นกลุ่มยาที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อระยะ S (S phase) ของวงจรชีวิตของเซลล์มะเร็ง (cell cycle specific, CCS) ซึ่งเป็นระยะที่เซลล์มีการสังเคราะห์นิวคลีโอไทด์และดีเอ็นเอ โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ในกระบวนการสังเคราะห์ ทำให้เซลล์ไม่สามารถเจริญเติบโตและไม่สามารถแบ่งเซลล์ได้ ประกอบด้วย 3 กลุ่มย่อยคือ

a. Folic acid antagonists เช่น methotrexate ซึ่งออกฤทธิ์ห้ามการเปลี่ยน folic acid เป็น tetrahydrofolate ทำให้การสร้าง nucleic acid หยุดชะงัก เป็นต้น

b. Purine antagonists ออกฤทธิ์ขัดขวางการสร้าง purine โดยยากลุ่มนี้รวมตัวเข้าไปอยู่ในดีเอ็นเอและอาร์เอ็นเอ ยากลุ่มนี้คือ 6-mercaptopurine (6-MP) และ 6-thioguanine (6-TG)

c. Pyrimidine antagonists ขัดขวางการสร้าง pyrimidine เช่น 5-fluorouracil และ cytosine arabinoside เป็นต้น

3.2.3 สารพลาตินัม (platinum) ออกฤทธิ์โดยการจับกับดีเอ็นเอ รบกวนการสร้างสายดีเอ็นเอ ทำให้เซลล์ตายในที่สุด เช่น cisplatin, carboplatin เป็นต้น

3.2.4 สารยับยั้งเอนไซม์โทโปไอโซเมอเรส (topoisomerase inhibitors) ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์โทโปไอโซเมอเรส ซึ่งมีบทบาทในการตัดต่อสายดีเอ็นเอ ในกระบวนการสังเคราะห์ดีเอ็นเอทำให้วัฏจักรเซลล์หยุดอยู่ในระยะ G2 และ S เหนี่ยวนำให้เซลล์ตาย เช่น doxorubicn, epirubicin, etoposide เป็นต้น

3.2.5 สารแอนติไมโครทูบูล (antimicrotubule agent)

a. กลุ่มแทคเซน (taxanes) ยาไปจับกับ β- subunit ของ tubulin ใน microtubule เพิ่มการ polymerization ของ tubulin ให้กลายเป็น stable tubulin มากขึ้น และยับยั้งขบวนการ depolymerization เช่น paclitaxel และ docetaxel เป็นต้น

b. อัลคาลอยด์จากพืช (plant alkaloids) เป็นยากลุ่มที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อระยะ M (metaphase) ในวงจรชีวิตของเซลล์มะเร็ง (cell cycle specific, CCS) ยับยั้งการสร้าง spindle fiber ทำให้ไม่สามารถแบ่งเซลล์และตายในที่สุด เช่น vinca alkaloids (vincristine, vinblastine)

3.2.6 แอนติไบโอติค (antibiotics) เป็นยาที่ออกฤทธิ์ไม่จำเพาะต่อวงจรชีวิตของเซลล์มะเร็ง (cell cycle non-specific, CCNS) ยาจะแทรกเข้าไปอยู่ระหว่าง DNA base pairs ยังยั้งการสร้างดีเอ็นเอและอาร์เอ็นเอ ขัดขวางการแบ่งตัวของเซลล์ เช่น actinomycin, D, mitomycin C, anthracyclines (daunorubicin, doxorubicin) และ bleomycin เป็นต้น

3.2.7 Miscellaneous ประกอบด้วย

a. เอนไซม์ (enzyme) เช่น L-asparaginase ออกฤทธิ์ย่อยสลายกรดอะมิโน asparagine เซลล์มะเร็งที่ขาดกรดอะมิโนนี้จะตายไป แต่เซลล์ปกติสร้าง asparagine ขึ้นมาใหม่ได้

b. ฮอร์โมน (hormones) มีหลายชนิด ยากลุ่มนี้ไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์ที่แท้จริง อาจออกฤทธิ์ทำให้ยับยั้งการแบ่งเซลล์หรือยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีน ที่ใช้กันมากในการรักษาโรคมะเร็งในเด็กคือ glucocorticoids (prednisolone, dexamethasone) ซึ่งออกฤทธ์ทำให้เซลล์ lymphocytes แตกทำลาย (lympholysis) เป็นต้น

รายชื่อสามัญและชื่อการค้าของยาเคมีบำบัด โดยแบ่งตามกลุ่มและกลไกการออกฤทธิ์ แสดงในตารางที่ 4 [69]

ตารางที่ 4 สรุปรายชื่อสามัญและชื่อการค้าของยาเคมีบำบัด โดยแบ่งตามกลุ่มการออกฤทธิ์ [69]

ชื่อกลุ่ม/ชื่อสามัญทางยา	ชื่อการค้า	ชื่อกลุ่ม/ชื่อสามัญทางยา	ชื่อการค้า
1. กลุ่ม Alkylating agents		**4. กลุ่ม Topoisomerase inhibitors**	
1) Cyclophosphamide	Endoxan, Cycloxan	1) Doxorubicin	Doxorubicin®, Adriblastina®
2) Ifosfamide	Holoxan	3) Epirubicin	Farmorubicin®
3) Mitomycin	Mitomycin-C	4) Etoposide	Fytosid®
2. กลุ่ม Antimetabolites		5) Idarubicin	Zavedos®
1) Cytarabine	Cytosar	6) Irotecan	Campto®
2) Fluorouracil(5-FU)	Fluorouracil	7) Topotecan	Hycamtin®
3) Gemcitabine	Gemzar	**5. Antimicrotubule agent**	
4) Capecitabine	Xeloda	5.1 กุล่ม Taxanes	
5) Methotrexate	Zexate -50	1) Paclitaxel	Taxol®, Anzatax®
3. กลุ่ม Platinum		2) Docetaxel	Taxotere®
1) Cisplatin	Kemoplat	5.2 กุล่ม Vinca alkaloids	
2) Carboplatin	Neoplatin, Paraplatin	1) Vinblastin	Vinblastin®
3) Oxaliplatin	Oxalip	2) Vincristine	Vincristine RX®
		3) Navelbine	Navelbine®
		6. กลุ่ม Antibiotics	
		1)Actinomycin-D (Dactinomycin)	Cosmegen®
		2) Bleomycin	Bleocin®
		3) Mitoxantrone	Mitroxantrone Astra®

3.3 อาการข้างเคียงของยารักษามะเร็งที่พบบ่อย [37, 70]

ยาเคมีบำบัดเมื่อเข้าสู่กระแสเลือดแล้วจะทำลายเซลล์มะเร็งที่มีการแบ่งตัวผิดปกติ จึงมีผลต่อเซลล์ปกติที่มีการแบ่งตัวเร็วหรือมีผลตอบสนองอาการอันไม่พึงประสงค์ของร่างกาย ผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดขึ้นอยู่กับชนิดและปริมาณของยาที่ใช้ ส่วนใหญ่จะหมดไปเมื่อหยุดใช้เคมีบำบัด อาการทั่วไปที่เกิดขึ้นบ่อย เช่น อาการไข้ หนาวสั่น อาจเกิดขึ้นหลังให้ยาเคมีบำบัดอย่างเฉียบพลัน ถึง 6 ชั่วโมง และอาจสิ้นสุดภายใน 24 ชั่วโมง และอาการเพลีย อ่อนแรง อาจนานถึงสัปดาห์ หรือเดือน หลังจากการให้ยาเคมีบำบัด นอกจากนี้ยังมีอาการข้างเคียงอื่น ได้แก่

3.3.1 อาการทางผิวหนัง โดยเฉพาะบริเวณตำแหน่งที่ให้ยาหรือบริเวณตามแนวเส้นเลือดที่ให้ยา เช่น ผื่นแดง การสะสมของเม็ดสีทำให้ผิวคล้ำ ตำแหน่งที่อาจเกิดคือบริเวณโคนเล็บ เยื่อบุช่องปาก แนวเส้นเลือด เป็นต้น ผิวหนังแข็งหนา การอุดตันของต่อมไขมัน อาจเป็นหนองลักษณะคล้ายสิว

3.3.2 อาการผมร่วง เนื่องจากรากผมฝ่อและอ่อนแอ ซึ่งอาจร่วงหลังจากให้ยาไปแล้ว 2-3 สัปดาห์

3.3.3 อาการของระบบทางเดินอาหาร ได้แก่

อาการคลื่นไส้อาเจียน ทั้งชนิดเฉียบพลัน (acute) และชนิดไม่เฉียบพลัน (delayed) อาจเกิดขึ้นภายใน 1-6 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา และอาจหายภายใน 24 ชั่วโมง หรืออาจต่อเนื่องไป
ถึง 5 วัน ในชนิดไม่เฉียบพลัน (delayed) นอกจากนี้ยังมีผลทำให้เยื่อบุช่องปากและหลอดอาหารอักเสบและการรับรสเปลี่ยนไป ซึ่งอาการเหล่านี้ส่งผลทำให้เบืออาหารตามมา

3.3.4 อาการของระบบขับถ่าย ได้แก่ ท้องเสียเนื่องจากการฝ่อของเยื่อบุลำไส้ การย่อยและการดูดซึมไม่เต็มที่ และอาจเกิดอาการท้องผูกได้ซึ่งมักเกิดจากยาเคมีบำบัดกลุ่มอัลคาลอยด์

3.3.5 อาการจากการกดไขกระดูก ซึ่งเกิดจาก ค่าของเม็ดเลือดขาว, เม็ดเลือดแดง และเกร็ดเลือดต่ำสุดจากค่าปกติ โดยเริ่มมีอาการภายใน 8-14 วัน และจะคืนสู่ระดับปกติใน 3-4 สัปดาห์ การกดไขกระดูกจะทำให้ภูมิต้านทานโรคต่ำ ภาวะเลือดออกง่าย และภาวะซีด ตามมาด้วยอัตราการเต้นของหัวใจและอัตราการหายใจเพิ่มขึ้น มีการหายใจถี่หอบ การเกิดอาการข้างเคียงเหล่านี้จะขึ้นอยู่กับชนิดของยาเคมีบำบัด

3.3.6 อาการของระบบสืบพันธุ์ ยาเคมีบำบัดบางตัวมีผลต่อการผลิตสเปิร์มและฮอร์โมนในเพศหญิง ทำให้เป็นหมันชั่วคราวและประจำเดือนมาไม่ปกติ

3.3.7 อาการพิษต่ออวัยวะต่าง ๆ เช่น

-พิษต่อระบบประสาทและกล้ามเนื้อ ทำให้เกิดการชาบริเวณปลายนิ้วมือนิ้วเท้า รู้สึกเหมือนเข็มตำเมื่อถูกสัมผัส กล้ามเนื้ออ่อนแรง สูญเสียการทรงตัว

-พิษต่อไต เช่นกระเพาะปัสสาวะอักเสบ การทำลายของเนื้อเยื่อไต เป็นต้น

-พิษต่อตับ เช่น มีการเปลี่ยนแปลงเอนไซม์ที่ตับและเกิดอาการตับแข็ง เนื้อตับตาย เป็นต้น

-พิษต่อปอด เช่น การเกิด pulmonary fibrosis ทำให้หายใจลำบากได้

ในปัจจุบันมียาเคมีบำบัดกลุ่มใหม่ ๆ ซึ่งมีผลข้างเคียง ค่อนข้างน้อย นอกจากนั้นยังมีแนวทางและยาที่ใช้ในการป้องกันและรักษาผลข้างเคียงต่าง ๆ ได้อย่างมีประสิทธิภาพ เช่น ยาที่ใช้รักษาภาวะคลื่นไส้อาเจียน

จากการได้รับยาเคมีบำบัด ซึ่งในปัจจุบันนี้มียากลุ่มนี้หลายขนานที่สามารถควบคุมอาการคลื่นไส้อาเจียนได้ดีมาก ดังนั้น หากมีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดควรสอบถามข้อมูลเกี่ยวกับผลข้างเคียงและการปฏิบัติตัวที่ถูกต้องจากแพทย์และพยาบาล เพื่อให้เกิดผลกระทบจากยาเคมีบำบัดน้อยที่สุด และเพื่อให้มีคุณภาพชีวิตที่ดีในขณะที่ได้รับการรักษา

3.4 วิธีการบริหารยาเคมีบำบัด [71]

การให้เคมีบำบัดมีหลายวิธีให้เลือกใช้ เพื่อความเหมาะสมขึ้นอยู่กับชนิดของมะเร็ง ลักษณะทางเภสัชวิทยาของยาเคมีบำบัดและความรุนแรงของโรค วิธีการเหล่านี้ประกอบด้วย

3.4.1 การรับประทาน (oral route) การให้ยาทางปากเป็นวิธีที่สะดวกมาก แต่มีข้อจำกัดบางประการ เช่น การดูดซึมมากน้อยต่างกัน ยาบางส่วนถูกย่อยสลายในลำไส้ ยาบางชนิดระคายระบบทางเดินอาหาร ถ้าให้ขนาดสูงอาจมีปัญหาด้านคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ปัจจุบันนิยมใช้กับยาที่ต้องให้เป็นเวลานานเพื่อควบคุมโรคขณะที่โรคสงบ หรือใช้ร่วมกับการให้ยาอื่นที่ให้ด้วยวิธีแตกต่างกันออกไป

3.4.2 การฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular route) การฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อทำให้ร่างกายได้รับยาเต็มที่ แต่ยาบางชนิดใช้วิธีนี้ไม่ได้ เช่น vincristine หรือ doxorubicin ทำให้กล้ามเนื้อเกิด necrosis ได้

3.4.3 การฉีดยาเข้าทางหลอดเลือดดำ (intravenous route) การฉีดยาเข้าทางหลอดเลือดดำมีหลายวิธี ได้แก่

3.4.3.1 การฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำโดยตรง (IV push)

3.4.3.2 การฉีดโดยการหยดช้า ๆ เข้าหลอดเลือดดำเป็นชั่วโมง (infusion)

3.4.3.3 การฉีดยาเข้าหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็งโดยตรง (regional infusion or perfusion) อาจเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า intra-arterial chemotherapy ซึ่งมีเทคนิคในการให้ยาหลายวิธี

4. การฉีดยาเคมีบำบัดเข้าไปในก้อนมะเร็งโดยตรง (intralesional injection) ที่นิยมใช้คือยา bleomycin

5. การฉีดยาเคมีบำบัดเข้าไปโดยตรงใน extravascular cavity ที่มีมะเร็งอยู่ (intracavitary route) เช่น ฉีดเข้าช่องปอด ช่องท้อง หรือช่องน้ำไขสันหลัง เป็นต้น

6. การฉีดยาที่อยู่ใน microspheres หรือการใช้ monoclonal antibodies จับกับยาเคมีบำบัด แล้วนำไปออกฤทธิ์โดยตรงที่ตัวเซลล์มะเร็ง

4. อิมัลชัน [72]

4.1 คำจำกัดความของอิมัลชัน

อิมัลชัน หมายถึง ระบบเนื้อผสม (heterogeneous system) ที่ไม่เสถียรทางอุณหพลศาสตร์ (thermodynamically unstable) ซึ่งประกอบด้วยของเหลวอย่างน้อยสองชนิดที่ไม่สามารถเข้ากันได้ โดยของเหลวชนิดหนึ่งกระจายตัวเป็นหยดละอองขนาดเล็กในของเหลวอีกชนิดหนึ่ง ขนาดหยดโดยทั่วไปประมาณ 0.1 ไมครอนขึ้นไป ระบบดังกล่าวจะมีเสถียรภาพค่อนข้างน้อย แต่การเติมสารลดแรงตึงผิว (surface active agent, surfactant) หรือผงละเอียดของของแข็ง (finely divided solid) บางชนิด จะช่วยเพิ่มเสถียรภาพให้กับระบบดังกล่าว

ของเหลวหรือวัตภาคที่อยู่ในรูปหยดละอองขนาดเล็กนั้น เรียกว่า "วัตภาคภายใน (internal phase, dispersed phase หรือ discontinuous phase)" ส่วนวัตภาคที่เป็นเสมือนตัวกลางให้วัตภาคภายในกระจายตัวอยู่นั้น เรียกว่า "วัตภาคภายนอก (external phase, dispersion medium หรือ continuous phase)"

สารลดแรงตึงผิวหรือสารอื่นซึ่งเติมลงในอิมัลชันเพื่อช่วยเพิ่มเสถียรภาพของอิมัลชันโดยกลไกเกี่ยวข้องกับ "ผิวประจัน (interface)" ของสองวัตภาค เรียกว่า "สารทำอิมัลชัน (emulsifier or emulsifying agent)" ส่วนเครื่องมือเชิงกลซึ่งอาจช่วยเพิ่มเสถียรภาพของอิมัลชันได้อาจเรียกว่า "emulsator หรือ emulsor" เช่น เครื่องโม่บดแบบคอลลอยด์ (colloid mill) เครื่องทำให้เป็นเนื้อเดียวกัน (homogenizer) เครื่องมือผสม (stirrer) เป็นต้น

4.2 การแบ่งประเภทของอิมัลชัน

อิมัลชันสามารถแบ่งเป็นประเภทต่าง ๆ ดังนี้

4.2.1 แมโครอิมัลชัน (macro-emulsions) แบ่งเป็น 2 ประเภทย่อยคือ

4.2.2 อิมัลชันเดี่ยว (simple emulsions) แบ่งเป็น 2 ประเภทย่อยคือ อิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (o/w emulsions) และ อิมัลชันชนิดน้ำในน้ำมัน (w/o emulsions)

4.2.3 พหุอิมัลชัน (multiple emulsions) เช่น w/o/w emulsions และ o/w/o emulsions

4.2.4 ไมโครอิมัลชัน (micro-emulsions) เช่น ไมโครอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (o/w micro-emulsions) ไมโครอิมัลชันชนิดน้ำในน้ำมัน (w/o micro-emulsions) และbicontinuous microemulsions

4.3 ทฤษฎีการเกิดอิมัลชันที่สำคัญ

นับตั้งแต่อดีตถึงปัจจุบันมีการศึกษากลไกการเกิดอิมัลชัน ทำให้มีหลายทฤษฎีที่แสดงถึงกลไกการเกิดอิมัลชัน ตัวอย่างดังนี้

4.3.1 Oriented wedge theory

ทฤษฎีนี้ใช้อธิบายผลของชนิดสารทำอิมัลชันต่อชนิดของอิมัลชัน โดยเมื่อใช้สารทำอิมัลชันที่สามารถลดแรงตึงผิวได้ โมเลกุลของสารลดแรงตึงผิวจะไปเรียงตัวที่ผิวประจันและจัดตัวโดยหันส่วนที่มีขั้วเข้าหาวัตภาคน้ำ และหันส่วนที่ไม่มีขั้วเข้าหาวัตภาคน้ำมัน เช่น กรณีที่สารลดแรงตึงผิวเป็นสบู่มีเวเลนซีหนึ่ง (monovalent soap) การจัดตัวดังกล่าวจะทำให้โครงสร้างของสารลดแรงตึงผิวคล้ายรูป “ลิ่ม (wedge)” และเกิดเป็นอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ ส่วนสบู่ที่มีหลายเวเลนซี (multivalent soap) จะทำให้เกิดอิมัลชันชนิดน้ำในน้ำมัน ในทฤษฎีนี้โมเลกุลของสารลดแรงตึงผิวจะต้องจัดตัวแน่นแบบชิดกันในลักษณะฟิล์มชั้นเดียว (monolayer film) ที่ผิวประจันและรูปทรงทางเรขาคณิตของสารลดแรงตึงผิวเป็นส่วนสำคัญในการเกิดชนิดของอิมัลชัน

แนวคิดของทฤษฎีนี้มีประโยชน์ที่ทำให้เข้าใจการเกิดชนิดของอิมัลชัน และเข้าใจการเกิดการกลับวัตภาคจากเดิมที่เป็นอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำซึ่งมีสบู่ชนิดที่มีเวเลนซีหนึ่งเป็นสารทำอิมัลชัน ไปเป็นอิมัลชันชนิดน้ำในน้ำมันเมื่อเติมเกลือของโลหะที่มีหลายวาเลนซีในอิมัลชันที่มีส่วนผสมทั้งไอออนที่มีเวเลนซีหนึ่งและไอออนที่มีหลายวาเลนซี การจะเกิดเป็นอิมัลชันชนิดใดขึ้นกับสัดส่วนความเข้มข้นของไอออนทั้งสองชนิดนั้น โดยเรียกปรากฏการณ์นี้ว่า “ion antagonism”

4.3.2 Phase volume theory

ทฤษฎีนี้ตั้งอยู่บนสมมติฐานที่ว่า หยดวัตภาคภายในเป็นทรงกลมที่มีขนาดเท่า ๆ กันและมีลักษณะแข็งเกร็ง ไม่เกิดการเสียหรือเปลี่ยนแปลงรูปร่าง ดังนั้นหยดวัตภาคทรงกลมจะจัดตัวได้แน่นที่สุดสองแบบ คือเป็นอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำหรือเป็นอิมัลชันชนิดน้ำในน้ำมันก็ได้ แต่ไม่ว่าจะเป็นแบบใด หยดวัตภาคจะครอบคลุมปริมาตรได้สูงสุดประมาณร้อยละ 74 ของปริมาตรทั้งหมด ส่วนที่เหลืออีกประมาณร้อยละ 26 คือช่องว่าง ถ้าความเข้มข้นของวัตภาคภายในมีมากกว่า จะไม่สามารถจัดตัวให้แน่นกว่านี้ได้อีก ดังนั้น สัดส่วนโดยปริมาตร (phase volume ratio) ของวัตภาคภายใน มีค่าสูงสุดไม่เกินร้อยละ 74 และหากวัตภาคภายในสูงกว่านี้จะเกิดการกลับวัตภาคหรือเสียสภาพ และพบว่าความหนืดของอิมัลชัน จะลดลงอย่างรวดเร็ว (ความหนืดของอิมัลชันจะมีค่าสูงสุด ณ จุดที่ใกล้กับจุดกลับวัตภาค)

จากทฤษฎีนี้กล่าวได้ว่า ระบบอิมัลชันหนึ่ง ๆ อาจจะเกิดเป็นอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำหรือเป็นอิมัลชันชนิดน้ำในน้ำมันก็ได้ หากสัดส่วนโดยปริมาตรของวัตภาคภายในอยู่ระหว่างร้อยละ 26-74 แต่ถ้าสัดส่วนโดยปริมาตรของวัตภาคภายในมีค่าต่ำกว่าร้อยละ 26 หรือสูงกว่าร้อยละ 74 จะเกิดเป็นอิมัลชันเพียงชนิดเดียว

4.3.3 Adsorption theory

ทฤษฎีนี้กล่าวถึงการจัดเรียงตัวของสารลดแรงตึงผิวที่บริเวณผิวประจัน โดยกล่าวว่าสารลดแรงตึงผิวจะหันส่วนที่มีขั้วเข้าหาน้ำ และส่วนที่ไม่มีขั้วเข้าหาวัตภาคน้ำมัน โดยการเรียงตัวของสารทำอิมัลชันที่พื้นผิวจะใช้การคำนวณพื้นที่ผิวประจันกับปริมาณหรือความเข้มข้นของสารทำอิมัลชันในการบ่งบอกการเรียงตัวดังกล่าว

ทั้งนี้การที่อิมัลชันจะมีเสถียรภาพที่ดีจะต้องใช้สารทำอิมัลชันในปริมาณเพียงพอให้สามารถเกิดเป็นฟิล์มหุ้มรอบหยดวัตภาคภายใน หรือครอบคลุมพื้นที่ของผิวประจันทั้งหมดด้วย โดยมีหลักการคำนวณ คือ คำนวณหาพื้นที่รวมทั้งหมดของผิวประจันสำหรับขนาดหยดวัตภาคภายในที่ต้องการ

คำนวณจำนวนโมเลกุลของสารทำอิมัลชันที่ต้องใช้ ดังนี้

$$\text{จำนวนโมเลกุลของสารทำอิมัลชัน} = \frac{\text{พื้นที่ผิวประจันทั้งหมด}}{\text{พื้นที่หน้าตัดต่อหนึ่งโมเลกุลของสารทำอิมัลชัน}}$$

คำนวณความเข้มข้นของสารทำอิมัลชัน ดังนี้

$$\text{ความเข้มข้นของสารทำอิมัลชัน} = \frac{\text{จำนวนโมเลกุล}}{\text{เลขอาโวกาโดร (Avogadro's number)}}$$

4.3.4 Rate of coalescence theory

ทฤษฎีนี้อธิบายว่าเมื่อนำของเหลวสองชนิดที่ไม่เข้ากัน เช่น น้ำมันกับน้ำ มาผสมกันแล้วเขย่าอย่างแรง ของเหลวทั้งสองจะแตกออกเป็นหยดเล็ก ๆ โดยของเหลวที่มีอัตราเร็วการรวมตัว (rate of coalescence) สูงกว่าจะเกิดการรวมตัวอย่างรวดเร็ว และเกิดเป็นวัตภาคภายนอก ส่วนของเหลวที่มีอัตราเร็วการรวมตัวช้ากว่าจะยังคงอยู่เป็นหยดเล็ก ๆ แทรกตัวอยู่ในวัตภาคภายนอก

4.3.5 กฎการละลาย (solubility Rule)

กฎนี้อธิบายการเกิดชนิดของอิมัลชันว่า การจะเกิดอิมัลชันชนิดใดขึ้นกับการละลายของสารทำอิมัลชันในวัตภาคนั้น โดยถ้าสารทำอิมัลชันละลายในวัตภาคใด วัตภาคนั้นจะเป็นวัตภาคภายนอก

4.3.6 Surface tension theory

ทฤษฎีนี้กล่าวว่า เมื่อของเหลวสองชนิดที่ไม่เข้ากันมาผสมกัน จะมีแรงต้านการแตกตัวของของเหลวออกเป็นหยดเล็ก ๆ เรียกว่า "แรงตึงระหว่างผิว (interfacial tension)" เนื่องจากแรงเชื่อมแน่น (cohesive force) ระหว่างโมเลกุลของของเหลวชนิดเดียวกันมีมากกว่าแรงยึดติด (adhesive force) ระหว่างโมเลกุลของของเหลวต่างชนิด ดังนั้นการมีสารลดแรงตึงผิวจะสามารถลดแรงต้านทานการแตกตัวเป็นหยดของของเหลว ทำให้ของเหลวแตกเป็นหยดเล็ก ๆ ได้ และช่วยลดพลังงานในการทำให้เกิดอิมัลชันด้วย

4.3.7 Plastic or interfacial theory

เนื่องจากสารทำอิมัลชันจะเรียงตัวบริเวณผิวประจันของน้ำกับน้ำมัน แต่การละลายของสารทำอิมัลชันในแต่ละวัตภาคจะต่างกัน วัตภาคใดที่สารทำอิมัลชันละลายได้ดีกว่าจะมีแรงตึงผิวต่ำกว่าอีกวัตภาคหนึ่งซึ่งสารทำอิมัลชันละลายได้น้อยกว่า ดังนั้นฟิล์มของสารทำอิมัลชันจะเกิดการโค้งงอในทิศทางโค้งเข้าหาวัตภาคที่มีแรงตึงผิวสูงกว่า ทำให้เกิดเป็นหยดขึ้น และพบว่าของเหลวที่จะกลายเป็นหยดนั้นจะมีแรงตึงผิวสูงกว่าของเหลวที่เป็นวัตภาคภายนอก ยิ่งฟิล์มมีความแข็งแรงและยืดหยุ่นอิมัลชันก็จะมีเสถียรภาพมากขึ้น

4.3.8 กฎหรือแนวคิดอื่น ๆ เช่น

-ชนิดของอิมัลชันขึ้นกับวิธีการเตรียม โดยพบว่าหากกระจายน้ำมันลงในน้ำ จะได้อิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ และหากกระจายน้ำในน้ำมัน จะได้อิมัลชันชนิดน้ำในน้ำมัน

-ค่าสมดุลระหว่างความชอบน้ำและไขมัน (hydrophilic – lipophilic balance; HLB) จะควบคุมความสามารถในการเป็นสารทำอิมัลชัน โดยพบว่า ถ้า HLB มากกว่า 7 จะเกิดเป็นอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ

4.4 เสถียรภาพของอิมัลชัน

อิมัลชันจัดเป็นรูปแบบยาเตรียมที่ไม่เสถียรทางอุณหพลศาสตร์ (thermodynamic unstable) เนื่องจากหยดวัตภาคภายในพยายามรวมตัวกันเป็นหยดที่ใหญ่ขึ้นเพื่อลดพลังงานอิสระที่พื้นผิว (surface free energy) หากการรวมหยดเกิดขึ้นมากอาจส่งผลให้อิมัลชันเกิดการแยกชั้น ทำให้ยาเตรียมมีลักษณะไม่น่าใช้ และทำให้ตัวยาสำคัญกระจายตัวอย่างไม่สม่ำเสมอในยาเตรียม ดังนั้นขนาดยาที่ได้รับในแต่ละครั้งอาจแตกต่างกัน ซึ่งอิมัลชันที่ดีควรจะมีขนาดและการกระจายขนาดของหยดวัตภาคภายในไม่เปลี่ยนแปลงตลอดช่วงอายุของยาเตรียม (shelf-life) นอกจากนี้หยดวัตภาคภายในควรกระจายอย่างสม่ำเสมอตลอดทั่วภาชนะโดยไม่เกิดการแยกชั้น

ประเภทความไม่เสถียรของอิมัลชัน สามารถแบ่งกว้าง ๆ ได้ ดังนี้

4.4.1 การนอนก้นและการเกิดครีมแยกชั้น (sedimentation and creaming)

การเกิดนอนก้นหรือการเกิดครีมในระบบอิมัลชันเป็นผลมาจากความแตกต่างของความหนาแน่นระหว่างหยดวัตภาคภายในและหยดวัตภาคภายนอก ถึงแม้ว่าความแตกต่างของความหนาแน่นนี้จะเป็นปัจจัยสำคัญ แต่ก็พบว่าปัจจัยอื่น ๆ เช่น ขนาดและการกระจายขนาดของหยดวัตภาคภายในก็มีความสำคัญมากเช่นกัน การเกิดการจับกลุ่มของหยดวัตภาคภายในอย่างหนาแน่น แล้วชั้นหนาแน่นนั้นลอยตัวอยู่ด้านบนของอิมัลชัน เรียกว่า “เกิดครีมแยกชั้น” (creaming) แต่ถ้าชั้นหนาแน่นของวัตภาคภายในเกิดอยู่ด้านล่างของระบบอิมัลชัน เรียกว่าเกิด “การนอนก้น” (sedimentation) ซึ่งการลดอัตราเร็วการเกิดครีมสามารถทำได้ดังนี้

-การลดขนาดของหยดวัตภาคภายใน

การลดขนาดของหยดวัตภาคภายในเป็นปัจจัยที่มีผลมากที่สุดต่ออัตราเร็วของการเกิดครีม ซึ่งการลดขนาดอาจทำได้โดยใช้เครื่องมือต่าง ๆ เช่น โกร่ง colloid mill, hand homogenizer, homogenizer เป็นต้น

-การเพิ่มความหนืดของวัตภาคภายนอก

การเติมสารเพิ่มความหนืดที่สามารถพองตัวได้ในวัตภาคภายนอก ได้แก่ hydrocolloid และพอลิเมอร์ เป็นต้น จะสามารถลดการเกิดครีมแยกชั้นได้ การเติมของเหลวพวกน้ำเชื่อม (syrup) หรือกลีเซอรีน (glycerine) ลงในน้ำซึ่งเป็นวัตภาคภายนอกจะทำให้ความหนืดเพิ่มขึ้นได้ แต่จะทำให้ความหนาแน่นของวัตภาคน้ำสูงขึ้นด้วย ซึ่งจะมีผลให้ความแตกต่างของความหนาแน่นของสองวัตภาคมากขึ้น จึงไม่ช่วยป้องกันการเกิดครีมแยกชั้นได้

-การลดความแตกต่างของความหนาแน่นของสองวัตภาค

ปกติน้ำมันจะมีความหนาแน่นต่ำกว่าน้ำ ดังนั้นการลดความแตกต่างของความหนาแน่นระหว่างสองวัตภาคนี้อาจทำได้โดยการเพิ่มความหนาแน่นของน้ำมัน เช่น การเติม carbon tetrachloride ลงในน้ำมันแต่สารเหล่านี้จะเป็นพิษต่อร่างกายมาก

4.4.2 การจับกลุ่ม (flocculation)

การจับกลุ่ม คือ การที่หยดวัตภาคภายในเข้ามาจับกันเป็นกลุ่มมากกว่าหนึ่งหยดเนื่องจากมีแรงสุทธิระหว่างหยดเป็นแรงดึงดูดอย่างอ่อน แต่ละหยดยังมีฟิล์มของสารทำอิมัลชันอยู่รอบ ๆ และยังคงมีฟิล์มของเหลวบางระหว่างหยดอยู่ เมื่อใช้แรงเขย่าเบา ๆ หยดวัตภาคที่เกาะกลุ่มจะแยกออกจากกันเป็นหยดเดี่ยว ๆ ได้ นั่นคือ กระบวนการผันกลับได้ อย่างไรก็ตามการเกิดการผันกลับของกระบวนการนี้ ขึ้นกับความแรงของปฏิกิริยาระหว่างกันของหยดวัตภาค ซึ่งขึ้นกับธรรมชาติของสารทำอิมัลชัน สัดส่วนของวัตภาคภายในและวัตภาคภายนอก และความเข้มข้นของสารอื่นที่ละลายในระบบ

4.4.3 การรวมตัว (coalescence)

เป็นภาวะที่หยดวัตภาคภายในรวมตัวกันเป็นหยดขนาดใหญ่ขึ้น ทำให้ขนาดและการกระจายขนาดของอิมัลชันเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม หากหยดวัตภาคภายในเกิดการรวมตัวกันมากขึ้นเรื่อย ๆ ในที่สุดอิมัลชันจะแยกเป็นสองชั้นของของเหลวที่ไม่เข้ากัน การเกิดการรวมตัวอาจเป็นปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นต่อเนื่องจากการจับกลุ่มหรือการเกิดครีม โดยการแพร่ออกของวัตภาคภายนอกในฟิล์มบาง ทำให้เกิดการรวมตัวได้ แต่หากระบบอิมัลชันผสม (mixed emulsion system) ที่มีหยดวัตภาคภายในของของเหลวสองชนิดกระจายตัวในของเหลวชนิดที่สาม การรวมตัวระหว่างหยดของเหลวชนิดที่หนึ่งและหยดของเหลวชนิดที่สองจะเกิดขึ้นได้ต่อเมื่อของเหลวทั้งสองชนิดผสมเข้ากันได้ (miscible) แต่ถ้าของเหลวทั้งสองผสมเข้ากันไม่ได้จะไม่เกิดการรวมตัวแต่จะเกิดการเกาะติด (adhesion) หรือ engulfment แต่ไม่ว่าจะเกิดปรากฏการณ์ใด ฟิล์มของเหลวบางระหว่างหยดวัตภาคภายในจะหมดไป

4.4.4 Ostwald ripening

เป็นภาวะการรวมตัวของหยดวัตภาคภายในที่เกิดขึ้นเนื่องจากหยดวัตภาคภายในมีขนาดแตกต่างกัน และของเหลวที่เป็นวัตภาคภายในและวัตภาคภายนอกสามารถละลายเข้ากันได้บ้าง แม้ว่าเงื่อนไขของตำรับอิมัลชันจะประกอบด้วยของเหลวอย่างน้อยสองชนิดที่ไม่สามารถผสมเข้ากันได้ แต่ในความเป็นจริงของเหลวทั้งหลายสามารถผสมเข้ากันได้บ้าง ดังนั้นหากหยดวัตภาคภายในละลายในวัตภาคภายนอกได้บ้าง การมีขนาดหยดวัตภาคแตกต่างกัน จะมีผลให้การละลายแตกต่างกัน โดยหยดขนาดเล็กจะมีค่าการละลายที่ภาวะสมดุล (equilibrium solubility) สูงกว่าหยดขนาดใหญ่

4.4.5 ความไม่เสถียรของอิมัลชันในรูปแบบอื่น ๆ โดยมีสาเหตุมาจากปัจจัยต่าง ๆ เช่น

-อุณหภูมิ ถ้าอุณหภูมิสูงหรือต่ำเกินไปจะมีผลต่อเสถียรภาพของอิมัลชันได้

-การเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน (oxidation) ของสารในตำรับ เช่น น้ำมันและตัวยาสำคัญ เป็นต้น การเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน อาจจะทำให้ลักษณะทางกายภาพของอิมัลชัน เช่น สี กลิ่น รส เปลี่ยนแปลงไป และหากเกิดกับตัวยาสำคัญก็จะทำให้ประสิทธิภาพของยาเตรียมเสียไปด้วย การป้องกันปฏิกิริยาออกซิเดชันทำได้โดยการเติมสารต้านออกซิเดชัน (antioxidant) หรือเก็บในภาชนะป้องกันแสงและปราศจากออกซิเจน

-การถูกทำลายโดยเชื้อจุลินทรีย์ต่าง ๆ เช่น รา แบคทีเรีย จะทำให้ตำรับเสียไป จึงต้องใส่สารกันเสียในตำรับด้วย ทั้งนี้ความเข้มข้นของสารกันเสียในวัตภาคน้ำต้องมากพอที่จะยับยั้งการเจริญของเชื้อได้

-ความไม่เสถียรภาพทางเคมีเนื่องมาจากปฏิกิริยาทางเคมีต่าง ๆ ทำให้ตัวยาเสียความสามารถในการออกฤทธิ์

-การใช้สารทำอิมัลชันไม่เหมาะสมทั้งในแง่ของชนิดและปริมาณ

-เทคนิคการเตรียมอิมัลชันที่ไม่ถูกต้อง เช่น ลำดับขั้นของการผสมไม่ถูกต้อง

-อิมัลชันมีความหนืดต่ำเกินไปจนทำให้อัตราเร็วในการเกิดครีมสูง

-วัตภาคน้ำและวัตภาคน้ำมันมีความแตกต่างกันมาก มีผลทำให้อัตราเร็วในการเกิดครีมสูง

-สัดส่วนความเข้มข้นโดยปริมาตรของวัตภาคภายในและวัตภาคภายนอกไม่เหมาะสม โดยทั่วไปอิมัลชันจะคงตัวเมื่อมีวัตภาคภายในประมาณร้อยละ 40-60

4.5 การประเมินความคงตัว

อิมัลชันที่เตรียมขึ้นแล้วก่อนที่จะนำไปใช้ ควรประเมินเสถียรภาพของตำรับก่อน การประเมินผลอาจทำโดยการสังเกตลักษณะทางกายภาพ และการวิเคราะห์ปริมาณตัวยาทางเคมี

4.5.1 วิธีการประเมินอิมัลชัน ทำได้หลายวิธี เช่น การเตรียมตำรับแล้วตั้งทิ้งไว้นาน ๆ จนอิมัลชันเสียสภาพ ซึ่งอาจต้องใช้เวลาเป็นปี ดังนั้นจึงมีการใช้ “stress condition” เพื่อเร่งให้เสียสภาพเร็วขึ้น โดยแบ่งเป็น 3 ชนิด ใหญ่ ๆ ดังนี้

a. อายุผลิตภัณฑ์และอุณหภูมิ (aging and temperature)

ทำโดยการนำอิมัลชันไปตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิสูง เพื่อเร่งให้เกิดการเสียสภาพ ถ้าอิมัลชันทนต่ออุณหภูมิสูงได้ดี แสดงว่าจะมีความคงตัวดีที่อุณหภูมิห้อง ปกติจะใช้อุณหภูมิสูงไม่เกิน 50 องศาเซลเซียส ยกเว้น กรณีต้องการนำยาไปใช้ในอุณหภูมิสูง ๆ

b. การปั่นเหวี่ยง (centrifugation)

ทำโดยการนำอิมัลชันไปหมุนเหวี่ยงในเครื่องหมุนเหวี่ยง (centrifuge) แล้วสังเกตการเกิดครีมและการรวมตัว ถ้าไม่มีการแยกชั้นเมื่อใช้ความเร็ว 2,000-3,000 รอบต่อนาทีที่อุณหภูมิห้อง จะถือว่ามีเสถียรภาพดี ปกติใช้เวลาปั่นประมาณ 30-45 นาที

c. การเขย่า (agitation)

การนำอิมัลชันมาเขย่าเพื่อให้เกิดการชนกันของหยดวัตภาคภายใน และเกิดการรวมตัวได้หยดใหญ่ขึ้น จนเกิดแยกชั้น ปกติจะถือว่าอิมัลชันมีเสถียรภาพดีถ้าไม่เกิดการแยกชั้น เมื่อเขย่าด้วยความเร็ว 60 รอบต่อนาที ที่อุณหภูมิห้อง และที่ 45 องศาเซลเซียส นาน 24-48 ชั่วโมง

d. วงรอบอุณหภูมิ (temperature cycling)

ทำโดยเก็บอิมัลชันไว้ที่อุณหภูมิสูงและต่ำสลับกัน เป็นการเลียนแบบสภาวะแวดล้อมจริงที่อิมัลชันจะต้องพบกับการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ

4.5.2 สมบัติทางกายภาพของอิมัลชันที่จะประเมิน

สมบัติทางกายภาพของอิมัลชันที่ควรจะประเมินเพื่อให้ทราบถึงความคงตัวของอิมัลชันมีดังนี้

-การแยกวัตภาค

การสังเกตอัตราเร็วและปริมาณของการแยกชั้นหรือการเกิดครีมของอิมัลชัน โดยสังเกตด้วยตาเปล่าหรือวัดร้อยละของการเกิดครีมแยกชั้น (creaming)

-ความหนืด

การเปรียบเทียบความหนืดของอิมัลชันเมื่อเตรียมเสร็จใหม่ ๆ กับเมื่อตั้งทิ้งไว้ที่เวลาต่าง ๆ เป็นวิธีหนึ่งในการประเมินความคงตัว อิมัลชันที่ดีไม่ควรมีความหนืดเปลี่ยนแปลงมากนัก แต่ถ้าอิมัลชันไม่เสถียร ความหนืดจะลดลงอย่างมาก เนื่องจากวัตภาคภายในรวมตัวกันเป็นหยดใหญ่ขึ้น

-ขนาดและการกระจายขนาดของหยดวัตภาคภายใน

การวัดขนาดของหยดวัตภาคภายในเมื่อเตรียมเสร็จใหม่ ๆ และเมื่อตั้งทิ้งไว้ที่เวลาต่าง ๆ แล้วนำข้อมูลที่ได้มาเขียนกราฟระหว่างขนาดกับความถี่หรือจำนวนหยดวัตภาคเพื่อประเมินการกระจายขนาดหยดวัตภาคภายใน วิธีนี้ถือเป็นการประเมินที่แม่นยำที่สุด

-ค่าคงที่ไดอิเล็กทริก

ในอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ เมื่อเกิดครีมหยดน้ำมันจะมาเกาะกลุ่มกันเป็นกลุ่มใหญ่ขึ้นและลอยไปด้านบน เมื่อวัดค่าคงที่ไดอิเล็กทริกด้านบนซึ่งเป็นบริเวณที่มีการเกิดครีมแยกชั้น ค่าจะต่ำลง เนื่องจากน้ำมันมีค่าคงที่ไดอิเล็กทริกต่ำกว่าน้ำ

-ประจุที่ผิวอนุภาค (zeta Potential)

การวัดประจุที่ผิวอนุภาค จะช่วยบอกอัตราเร็วการจับกลุ่ม ซึ่งจะขึ้นอยู่กับประจุบนผิวของหยดวัตภาคภายใน

-สภาพนำไฟฟ้า (conductivity)

การใช้อิเล็กโทรดที่ทำจากแพลตินัมจุ่มในอิมัลชัน วัดสภาพนำไฟฟ้าเมื่อปล่อยให้กระแสไฟฟ้าไหลผ่านอิมัลชันที่อุณหภูมิห้องและที่ 37 องศาเซลเซียส ที่เวลาต่าง ๆ อิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำที่มีขนาดของหยดวัตภาคภายในเล็ก จะให้ค่าการนำไฟฟ้าที่ด้านบนสูง แต่ถ้าเก็บอิมัลชันไว้ที่เวลาต่าง ๆ แล้วพบว่า ค่าการนำไฟฟ้าที่ด้านบนลดต่ำลงหรือค่าการต้านทานไฟฟ้าสูงขึ้น แสดงว่าหยดน้ำมันเกิดการจับกลุ่มลอยขึ้นด้านบนและอิมัลชันจะเกิดการเสียสภาพในที่สุด ส่วนอิมัลชันชนิดน้ำในน้ำมันที่มีขนาดของหยดวัตภาคภายในเล็ก ๆ จะไม่นำไฟฟ้า จนกระทั่งเกิดการรวมตัวของหยดน้ำ อิมัลชันจึงจะนำกระแสไฟฟ้าได้

5. อิมัลชันสำหรับฉีด (parenteral emulsions) [72, 73]

อิมัลชันที่ใช้เป็นยาฉีดส่วนใหญ่จะใช้ในการนำส่งลิปิด หรือสารที่ละลายในลิปิด การนำส่งอาจทำโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือการให้ทางหลอดเลือดดำ ซึ่งกรณีการให้ทางหลอดเลือดดำนั้นเป็นประโยชน์หลักในการนำอิมัลชันไปใช้ โดยทั่วไปนิยมเรียกอิมัลชันของสารอาหารที่ให้ทางหลอดเลือดดำว่า “lipid emulsions” หรือ “intravenous fat emulsions” อิมัลชันดังกล่าวเป็นชนิดน้ำมันในน้ำ ซึ่งนิยมใช้เป็นแหล่งพลังงาน และนำส่งกรดไขมันที่จำเป็น สำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับประทานอาหารทางปากได้ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ต้องได้รับยาทางหลอดเลือดดำเป็นเวลานาน เนื่องจากมีข้อดี คือ จะไม่มีผลต่อแรงดันออสโมติก ดังนั้นลิปิดอิมัลชันจึงสามารถให้ร่วมกับกรดอะมิโน คาร์โบไฮเดรต และสารอื่น ๆ ที่ให้ทางหลอดเลือดดำ ลิปิดอิมัลชัน ยังเป็นระบบนำส่งยาที่สำคัญของยาที่ละลายน้ำยากเช่น vitamin (A, D, E, K), diazepam, penclomidine, prostaglandin E1, pilocarpine, amphotericin B เป็นต้น เนื่องจากลิปิดอิมัลชัน เป็นยาเตรียมที่ให้ทางหลอดเลือดดำ ดังนั้นหยดวัตภาคภายในจึงควรมีขนาดเล็กมาก ๆ โดยขนาดที่ยอมรับได้ คือ 0.4-1 ไมครอน ซึ่งเป็นขนาดใกล้เคียงกับ chylomicron ที่มีในกระแสเลือดอยู่แล้วตามธรรมชาติ อย่างไรก็ตาม ขนาดของหยดวัตภาคภายในของลิปิดอิมัลชัน ที่วางจำหน่ายในท้องตลาดมักจะมีขนาดเล็กกว่า 0.5 ไมครอน นอกจากนี้ ลิปิดอิมัลชันไม่ควรมีหยดน้ำมันขนาดใหญ่กว่า 5 ไมครอน เนื่องจากขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของหลอดเลือดฝอยที่เล็กที่สุดที่เกี่ยวข้องกับระบบนำส่งนี้จะมีขนาดประมาณ 5 ไมครอน หากหยดน้ำมันมีขนาดใหญ่กว่า 5 ไมครอน อาจจะทำให้เกิดการอุดตันในเส้นเลือดฝอยโดยเฉพาะในปอด และลิปิดอิมัลชันจะต้องปราศจากเชื้อ โดยวิธีการทำให้ปราศจากเชื้อ อาจทำโดยการนำไปนึ่งในหม้อนึ่งอัดไอน้ำ (autoclave) หรือการกรองผ่านแผ่น

กรองที่มีรูกรองเล็กมากประมาณ 0.2 ไมครอน หรือโดยการทำให้ส่วนประกอบต่าง ๆ ของตำรับปราศจากเชื้อก่อน แล้วจึงนำมาผสมกันด้วยเทคนิคปลอดเชื้อ (aseptic technique)

5.1 สูตรทั่วไปของลิปิดอิมัลชัน [72, 73]

ลิปิดอิมัลชัน จะมีวัตภาคน้ำมันร้อยละ 10-20 ของตำรับ น้ำมันที่นิยมใช้ ได้แก่ น้ำมันถั่วเหลือง (soybean oil) น้ำมันเมล็ดฝ้าย (linseed oil) หรือน้ำมันดอกคำฝอย (safflower oil) และยังมีน้ำมันพืชอื่น ๆ ที่สามารถเป็นแหล่งของไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) รวมถึง Miglyol® 812 ซึ่งเป็นไตรกลีเซอไรด์สายยาวปานกลางจากน้ำมันมะพร้าว เป็นต้น สำหรับวัตภาคน้ำจะมีน้ำเป็นองค์ประกอบหลัก และมีกลีเซอรีนเพื่อปรับให้เป็นไอโซโทนิก (isotonic) นอกจากนี้จะปรับสภาวะความเป็นกรดด่างให้ใกล้เคียง 7.4 ด้วยโซเดียมไฮดรอกไซด์ สารทำอิมัลชันที่สามารถนำมาใช้ได้สำหรับอิมัลชันที่ให้ทางหลอดเลือดดำคือ เลซิติน (Lecithin) โดยใช้ในปริมาณเพียง ร้อยละ 1.2 เมื่อใช้น้ำมันถั่วเหลืองร้อยละ 10 เป็นวัตภาคน้ำมัน ซึ่งฟอสโฟลิพิด (phospholipids) ในเลซิติน จะเกิดการสลายตัว โดยเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันและไฮโดรไลซิส (hydrolysis) ได้ แต่การเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันสามารถป้องกันได้โดยใช้สารต้านออกซิเดชันในน้ำมันเช่น วิตามินอี และ butylated hydroxyl toluene (BHT) เป็นต้น รวมถึงการควบคุมสภาวะให้ตำรับอยู่ในบรรยากาศของไนโตรเจนหรือแก๊สเฉื่อยอื่น ๆ สำหรับการเกิดไฮโดรไลซิสของเลซิตินนั้น จะเกิดขึ้นในน้ำและให้ lysophospholipid กับกรดไขมันอิสระ โดยอัตราการเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสจะเป็นไปตามสมการอาร์เรเนียส (Arrhenius equation) ที่อุณหภูมิ 5-90 องศาเซลเซียส การแตกตัวของกรดไขมันอิสระจะทำให้เกิดประจุลบ จึงอาจพบว่าเมื่อเก็บลิปิดอิมัลชันไว้ระยะหนึ่ง อิมัลชันอาจมีค่าประจุที่ผิวอนุภาคเป็นลบมากขึ้น ซึ่งทำให้อิมัลชันมีเสถียรภาพดีขึ้นจากการเพิ่มแรงผลักของประจุ แต่ในขณะเดียวกันก็เกิดการสลายตัวของฟิล์มเลซิตินด้วย ปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสของเลซิตินจะเกิดน้อยที่สุดในสภาวะความเป็นกรดด่างประมาณ 6.5 จึงควรปรับสภาวะความเป็นกรดด่างให้ใกล้เคียง 6.5

5.2 คุณลักษณะของลิปิดอิมัลชัน [73]

5.2.1 ขนาดของวัตภาคภายในโดยทั่วไปอยู่ในช่วง 0.5-1 ไมครอน ถ้าขนาดใหญ่กว่า 4-6 ไมครอน จะทำให้เกิด emboli ในปอด ตับ ไต และสมอง

5.2.2 มีความคงตัวทางเคมีและกายภาพ ปราศจากเอนโดทอกซิน (endotoxin) สามารถทำให้ปราศจากเชื้อได้ มีความหนืดเหมาะสม

5.2.3 มีผลข้างเคียงน้อย ส่วนประกอบในตำรับต้องไม่ก่อให้เกิดพิษหรืออันตรายต่อร่างกาย

5.3 การเตรียมลิปิดอิมัลชัน [72, 73]

เนื่องจากลิปิดอิมัลชัน จะต้องมีหยดวัตภาคภายในขนาดเล็กมาก ดังนั้น จึงสามารถนำเครื่องมือในการลดขนาดมาใช้ได้หลายชนิด เช่น หัวโพรบกำเนิดคลื่นเสียง (ultrasonic probe), เครื่องไมโครฟลูอิดไดเซอร์ (microfluidizer) และเครื่องโฮโมจีไนส์เซอร์ (homogenizer) ทำให้เป็นเนื้อเดียวกัน เป็นต้น

ขั้นตอนการผลิตลิปิดอิมัลชัน มีดังนี้ [73]

5.3.1 การผสม

นำสารทำอิมัลชันเสริม สารที่ใช้ปรับค่าออสโมลาริตี และสารถนอมละลายหรือกระจายในวัตภาคน้ำ ส่วนเลซิติน สารต้านออกซิเดชันและยาที่ละลายน้ำยากนำมาละลายหรือกระจายในวัตภาคน้ำมัน ควรกรองสารเหล่านี้ก่อนเพื่อป้องกันไม่ให้มีอนุภาคแปลกปลอมปะปนอยู่ ถ้าเป็นวัตภาคน้ำควรใช้ hydrophilic membrane กรอง ส่วนวัตภาคน้ำมันใช้ hydrophobic membrane กรอง การกระจายเลซิตินในวัตภาคน้ำมันทำโดยใช้เครื่องผสมความเร็วสูงหรืออาจละลายเลซิตินในเอธานอลก่อนแล้วจึงผสมกับวัตภาคน้ำและคนอย่างสม่ำเสมอ เกิดเป็นอิมัลชันที่มีขนาดใหญ่ จากนั้นนำไปลดขนาดโดยใช้เครื่องบดผสมภายใต้แรงดันสูง (high pressure homogenizer) หรือเครื่องไมโครฟลูอิดไดเซอร์ (microfluidizer)

5.3.2 การลดขนาดของลิปิดอิมัลชัน

วัตถุประสงค์ของการลดขนาดเพื่อให้ได้ลิปิดอิมัลชันขนาดเล็กตามต้องการ ไม่เกิดการอุดตันเส้นเลือดมีเนื้อเนียน ขนาดสม่ำเสมอ และมีความคงตัว เครื่องมือที่ใช้ในการลดขนาดได้แก่

- เครื่องโม่บดแบบคอลลอยด์ (colloid mill) เครื่องมือชนิดนี้สามารถลดขนาดอนุภาคให้เล็กลงได้เพียง 5 ไมครอน เท่านั้น ซึ่งเป็นขนาดที่ใหญ่กว่าข้อกำหนดของยาฉีดทางหลอดเลือดดำ

- เครื่องบดผสมภายใต้แรงดันสูง (high pressure homogenizer) เป็นเครื่องมือที่มีประสิทธิภาพในการลดขนาด ขั้นตอนแรก crude emulsion ถูกส่งผ่านไปยัง annular space ซึ่งอยู่ระหว่าง spring loaded valve และ valve seat ภายใต้ความดันสูง จากนั้นจะถูกส่งผ่านอย่างต่อเนื่องไปยังส่วนที่สองของเครื่องมือ ซึ่งประกอบด้วยชิ้นส่วนที่ใช้ลดขนาดเหมือนกับขั้นตอนแรก อิมัลชันเกิดการรีดตัวผ่านรูเล็ก ๆ ภายใต้แรงดันสูง และทำให้อิมัลชันมีขนาดเล็กลง ความดันที่ใช้จะอยู่ในช่วง 3000-5000 PSI หรือ 150-280 kg/cm^2 ส่วนอุณหภูมิจะควบคุมให้อยู่ระหว่าง 40-80 องศาเซลเซียส อิมัลชันอาจถูกส่งเข้ามาในเครื่องเพื่อลดขนาดซ้ำหลาย ๆ รอบ เพื่อให้ได้ขนาดตามที่ต้องการ ประสิทธิภาพของเครื่องมือนี้สามารถลดขนาดของลิปิดอิมัลชันให้อยู่ในช่วง 0.5-1.0 ไมครอน แต่ข้อเสียของวิธีนี้ คือใช้เวลาในการลดขนาดนานและอาจเกิดการปนเปื้อนจากโลหะที่เป็นส่วนประกอบของเครื่องมือนี้

- เครื่องไมโครฟลูอิดไดเซอร์ (microfluidizer) เครื่องมือนี้ ใช้หลักการการชนกันของของไหลที่ไหลในchamber ที่มีแรงดันสูง (500-20,000 PSI) การชนกันนี้ทำให้อนุภาคแตกตัวเป็นหยดเล็ก ๆ ที่มีการกระจายขนาดแคบและอิมัลชันมีความคงตัวทางกายภาพดี

5.3.3 การกรอง (filtration)

หลังจากผ่านขั้นตอนการลดขนาดแล้วต้องมีการกรองขั้นสุดท้าย เพื่อขจัดอนุภาคที่มีขนาดใหญ่ออก

5.3.4 การทำปราศจากเชื้อ (sterilization)

ลิปิดอิมัลชันที่ใช้เป็นยาฉีด มีการทำให้ปราศจากเชื้อโดยใช้หม้อนึ่งอัดไอน้ำ (autoclave) อย่างไรก็ตามวิธีนี้มักเร่งการเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสของน้ำมันและเลซิตินทำให้เกิดกรดไขมันอิสระ pH ของอิมัลชันจึงลดลง

5.3 เสถียรภาพของลิปิดอิมัลชัน [72, 73]

เสถียรภาพของลิปิดอิมัลชัน ขึ้นกับแรงต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง เช่น แรงผลักจากประจุที่พื้นผิวอันเป็นผลมาจากการมีประจุลบจากส่วนประกอบของเลซิติน สำหรับ phosphatidyl choline ที่เป็นส่วนประกอบในเลซิติน จะเกิดเป็นฟิล์มที่ผิวประจันและเป็นผลึกเหลว (liquid crystal) ของฟิล์ม ทำให้ฟิล์มมีความแข็งแรงและมีเสถียรภาพดี นอกจากนี้โมเลกุลของฟอสโฟลิพิด ยังสามารถดูดซับโมเลกุลของน้ำไว้รอบ ๆ ฟิล์มได้ พบว่าโมเลกุลของฟอสโฟลิพิด สามารถดูดซับน้ำได้ถึง 39 โมเลกุลของน้ำ ทำให้ฟิล์มมีความหนาและปริมาตรมาก โดยมีความหนาของชั้นน้ำประมาณ 25-30 อังสตรอม ก่อให้เกิดแรงผลักระหว่างหยดวัตภาคเนื่องจากชั้นน้ำที่ถูกดูดซับไว้ ช่วยป้องกันไม่ให้หยดวัตภาคเข้าใกล้กัน การใช้สารทำอิมัลชันร่วมเพื่อให้เกิดฟิล์มเชิงซ้อน (complex film) ทำให้ฟิล์มแข็งแรงและช่วยเพิ่มเสถียรภาพของอิมัลชัน นอกจากนี้เสถียรภาพของ ลิปิดอิมัลชัน ยังขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่น ๆ เช่น สภาวะในการเตรียม การเก็บรักษา การเติมอิเล็กโทรไลต์ หรือยาอื่น ๆ ร่วมในลิปิดอิมัลชัน ซึ่งพบว่า

5.3.1 ในการเตรียมลิปิดอิมัลชัน นิยมทำให้ปราศจากเชื้อในขั้นสุดท้าย (terminal sterilization) โดยการใช้หม้อนึ่งอัดไอน้ำ (autoclave) ความร้อนจากกระบวนการทำให้ปราศจากเชื้อจะทำให้หยดวัตภาคภายในของลิปิดอิมัลชันมีขนาดใหญ่ขึ้น และมีค่าประจุที่ผิวอนุภาคเป็นลบมากขึ้น โดยเชื่อว่าเป็นผลมาจากการสลายตัวปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสของ phosphatidyl choline ทำให้ฟิล์มถูกทำลายจึงเกิดการรวมตัวของหยดวัตภาคภายในและกรดไขมันที่เกิดจากการสลายตัวของเลซิติน ทำให้ค่าประจุที่ผิวอนุภาคมีค่าเป็นลบมากขึ้น

5.3.2 การเพิ่มเสถียรภาพของลิปิดอิมัลชัน ขณะทำให้ปราศจากเชื้อด้วยหม้อนึ่งอัดไอน้ำ อาจทำได้โดยการเติม phosphatidyl serine (PS), phosphatidyl glycerol (PG) เพื่อช่วยเพิ่มประจุที่ผิวอนุภาคของหยดวัตภาคภายใน และการเตรียมหรือเก็บอิมัลชันภายใต้บรรยากาศของไนโตรเจนจะช่วยลดการเกิดการรวมตัวของหยดวัตภาคภายในได้ แม้ว่าเสถียรภาพของลิปิดอิมัลชัน จะขึ้นกับแรงผลักทางไฟฟ้า (electrostatic repulsive force) แรงผลักเนื่องจากการดูดซับพอลิเมอร์ (steric repulsive force) และแรงผลักจากชั้นน้ำที่ถูกดูดซับไว้ (hydration repulsive force) อย่างไรก็ตามที่อุณหภูมิสูง เช่นในขณะทำให้ปราศจากเชื้อโดยหม้อนึ่งอัดไอนั้น แรงผลักจากชั้นน้ำมีแนวโน้มจะลดลงเนื่องจากการทำลายพันธะไฮโดรเจนที่อุณหภูมิสูง แต่แรงผลักเนื่องจากประจุจะมีค่าสูงขึ้นเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น

5.3.3 ในขณะเก็บรักษาลิปิดอิมัลชัน พบว่ายาเตรียมลิปิดอิมัลชัน จะมีอายุประมาณ 18 เดือนที่อุณหภูมิห้อง โดยพบว่าเมื่อเก็บลิปิดอิมัลชันไว้ ค่าประจุที่ผิวอนุภาคของลิปิดอิมัลชันจะเป็นลบมากขึ้น ค่าความเป็นกรดด่างของอิมัลชันจะลดลง ซึ่งเชื่อว่าเนื่องมาจากกรดไขมันอิสระที่เกิดขึ้นจากการสลายตัวของเลซิติน แต่อัตราเร็วของการสร้างกรดไขมันจะช้ากว่าอัตราเร็วของการลดลงของค่าความเป็นกรดด่างของตำรับ แสดงว่าน่าจะมีปัจจัยอื่นเกี่ยวข้องด้วยในการลดลงของค่าความเป็นกรดด่าง โดยเชื่อว่าออกซิเจนจะมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความเป็นกรดด่างของตำรับมากกว่าการเกิดไฮโดรไลซิส นอกจากนี้เมื่อเก็บลิปิดอิมัลชันไว้ พบว่าหยดวัตภาคภายในมีขนาดใหญ่ขึ้น ดังนั้นเพื่อป้องกันปัญหาการสลายตัวของเลซิติน ในระหว่างการเก็บจึงควรเก็บในรูปผงแห้งและนำมาเตรียมเป็นสารละลายก่อนนำไปใช้เท่านั้น

5.3.4 การนำลิปิดอิมัลชัน ไปใช้ในผู้ป่วย พบว่านิยมผสมสารอาหารอื่น ๆ ลงในอิมัลชันในลักษณะ total parenteral nutrition (TPN) เพื่อความสะดวกในการบริหารยา แต่การผสมดังกล่าวอาจก่อปัญหาให้ลิปิดอิมัลชัน โดยพบว่าการผสมอิเล็กโทรไลต์ เช่น โซเดียมคลอไรด์และแคลเซียมคลอไรด์ในลิปิดอิมัลชัน จะลดค่าประจุที่ผิวอนุภาคของลิปิดอิมัลชัน โดยค่าประจุที่ผิวอนุภาคของ TPN ซึ่งประกอบด้วย Intralipid 20% กรดอะมิโน เดกซ์โดส และอิเล็กโทรไลต์ มีค่าประมาณ 4 หรือ -6 มิลลิโวลต์ ซึ่งต่ำกว่าค่าประจุที่ผิวอนุภาคของลิปิดอิมัลชัน เมื่อเตรียมเสร็จใหม่ ๆ (ประมาณ -20 มิลลิโวลต์) การนำส่งลิปิดอิมัลชันเข้าสู่หลอดเลือดดำจะทำให้ค่าประจุที่ผิวอนุภาคของลิปิดอิมัลชัน ลดลงจนเป็นศูนย์ในของเหลวของร่างกาย แต่การมีกรดอะมิโนหรือโปรตีนในลิปิดอิมัลชัน มีแนวโน้มจะช่วยเพิ่มเสถียรภาพของลิปิดอิมัลชันเมื่อเข้าสู่กระแสเลือด ในการเตรียมลิปิดอิมัลชันจึงมีแนวคิดในการเพิ่มประจุที่ผิวอนุภาคของลิปิดอิมัลชันให้มีค่าสูงไว้ก่อน เพราะเมื่อผสมกับของเหลวของร่างกายแม้ว่าค่าประจุที่ผิวอนุภาคจะลดลงไปแต่จะยังคงเหลือประจุอยู่บ้าง เพื่อคงแรงผลักระหว่างหยดวัตภาคและเสถียรภาพของอิมัลชันไว้ การเติม phosphatidyl serine (PS), phosphatidyl glycerol (PG), phosphatidic acid (PA) หรือ กรดโอเลอิก จะเพิ่มค่าประจุที่ผิวอนุภาคของลิปิดอิมัลชัน ภายหลังจากการนำส่งอิมัลชันเข้าสู่หลอดเลือดแล้ว พบว่าลิปิดอิมัลชันบางตำรับทำให้เกิดไขมันอุดตันในหลอดเลือดฝอยในปอด แม้ว่า สาเหตุของการเกิดไขมันอุดตันจากลิปิดอิมัลชัน จะยังไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด แต่ก็เชื่อว่า c-reactive protein ในซีรัมของผู้ป่วยอาจมีผลทำให้ลิปิดอิมัลชัน มีเสถียรภาพต่ำลงและเกิดการรวมตัวเป็นหยดใหญ่ขึ้น จนเกิดการอุดตันหลอดเลือด แต่ผลการทดลองในการผสมลิปิดอิมัลชันกับซีรัมของคนปกติในอัตราส่วน 1: 1 ไม่พบว่าทำให้หยดวัตภาคภายในของลิปิดอิมัลชันมีขนาดใหญ่ขึ้น

5.4 กาประเมินคุณลักษณะของลิปิดอิมัลชัน [73]

5.4.1 การสังเกตด้วยตาเปล่า (visual observation) อาจสังเกตจากการแยกชั้นหรือมีการรวมตัวเป็นหยดน้ำของลิปิดอิมัลชัน

5.4.2 สภาวะความเป็นกรดด่าง (pH) ก่อนการทำปราศจากเชื้อควรปรับความเป็นกรดด่างของลิปิดอิมัลชันให้เป็น 8.0 ด้วยโซเดียม ไฮดรอกไซด์ (sodium hydroxide) เพราะ pH ของอิมัลชันจะลดลงหลังจากการทำปราศจากเชื้อโดยใช้หม้อนึ่งอัดไอน้ำ (autoclave) หรือเมื่อเก็บไว้นาน ๆ กรดไขมันอิสระจะถูกปลดปล่อยออกมา อัตราเร็วในการเกิดกรดไขมันอิสระจะต่ำเมื่อ pH ของลิปิดอิมัลชันอยู่ระหว่าง 6-7 หลังจากการทำปราศจากเชื้อ ความเป็นกรดด่างเป็นปัจจัยสำคัญในการรักษาขนาดอนุภาคให้ได้ตามที่ต้องการ เนื่องจาก pH จะส่งผลต่อประจุที่ผิวของอนุภาค กลุ่มฟอสเฟต (phosphate) ของเลซิตินเกิดการแตกตัวที่ isoelectric point ของเลซิตินซึ่งมีค่าเท่ากับ 6.7 ± 0.2 ดังนั้นหาก pH อยู่ในช่วงใกล้ isoelectric point จะทำให้แรงผลักทางไฟฟ้าระหว่างอนุภาคลดลง อนุภาคของลิปิดอิมัลชันจะเกิดการรวมตัวกันทำให้อนุภาคมีขนาดใหญ่ขึ้น

5.4.3 ขนาดอนุภาค (particle size)

ขนาดอนุภาคของวัตภาคภายในมีผลโดยตรงต่อความคงตัวของลิปิดอิมัลชัน ขนาดที่ใหญ่กว่า 4-6 ไมครอน จะทำให้เกิด emboli ในเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงปอด ไต และสมอง นอกจากนี้ขนาดของลิปิดอิมัลชันยังมีผลโดยตรงต่ออัตราเร็วในการดูดซึม ถ้าอิมัลชันมีขนาด 0.5-1.0 ไมครอน จะดูดซึมได้เร็วกว่าอิมัลชันที่มีขนาด 3.0-5.0 ไมครอน และอิมัลชันที่มีขนาดอนุภาคเล็กประมาณ 200-500 nm จะมีความคงตัวทางกายภาพมากที่สุด ขนาดอนุภาคขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของเลซิตินและวัตภาคน้ำมัน เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของเลซิตินถึง 1.2 %w/w ขนาดของอนุภาคจะลดลงถึงประมาณ 250 nm ส่วนการเพิ่มปริมาณวัตภาคน้ำมันมากกว่า 10% จะทำให้ขนาดอนุภาคใหญ่ขึ้น

5.4.4 ประจุที่ผิวอนุภาค

หากฟอสโฟลิพิดหรือเลซิติน ทำให้อนุภาคอิมัลชันเกิดประจุที่พื้นผิวของหยดวัตภาคภายใน (zeta potential) ประมาณ -40 ถึง -50 mV จะทำให้อิมัลชันคงตัว ศักย์ไฟฟ้าที่พื้นผิวมีบทบาทสำคัญต่อความคงตัวของลิปิดอิมัลชัน ดังนั้นในการผลิตควรเลือกใช้ฟอสโฟลิพิดชนิดมีประจุลบ เช่น phosphatidic acid, phosphatidylserine และ phosphatidylinositol เป็นต้น เพื่อช่วยทำให้อิมัลชันมีความคงตัวมากขึ้น

6. แพคลิแท็กเซิล (Paclitaxel)

แพคลิแท็กเซิล เป็นสารชนิด diterpene จากธรรมชาติหรือกึ่งสังเคราะห์ ซึ่งสกัดจากเปลือกของต้น western (pacific) yew (*Taxus brevifolia*) หรือผลิตจากกิ่งไม้ของต้น *Taxus baccat* [74]

ฤทธิ์ในการเป็นสารต้านเนื้องอก (anti-tumor) ถูกค้นพบในปี ค.ศ. 1967 โดย the US National Cancer Institute (NCI) ซึ่งเป็นสถาบันที่ทำการตรวจสอบสารที่เป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxic agents) จากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ และได้รับการรับรองจาก U.S. FDA ใน วันที่ 29 ธันวาคม ค.ศ. 1992 โดยมีข้อบ่งใช้ในการรักษา ovarian cancer, breast cancer, non-small cell lung cancer และ AIDS-releated Kaposi's sarcoma และมีการใช้อื่น ๆ ที่ไม่ได้ระบุในข้อบ่งใช้ ซึ่งเป็นการใช้แพคลิแท็กเซิลเดี่ยว ๆ หรือการใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดอื่น ๆ เช่น ใช้ในการรักษา non-Hodgkin's lymphoma, pancreatic cancer, polycyctic kidney disease และ hormone-refractory prostate เป็นต้น [75]

6.1 กลไกการออกฤทธิ์

ในภาวะปกติเซลล์จะมีการเปลี่ยนแปลง ระหว่าง tubulin dimers และ microtubulin แบบสมดุล (dynamic equilibrium) โดยการเกิด microtubulin นี้จะต้องอาศัยพลังงานในรูปของ guanosine triphosphate (GTP) ทั้ง paclitaxel และ docetaxel จะออกฤทธิ์โดยการจับกับ β-subunit ของ microtubule ที่ตำแหน่งเดียวกัน ทำให้เกิด stabilize microtubule และไม่มีการจับกันกลับมาเป็น tubule dimer ซึ่งก็คือจะป้องกันการเกิด depolymerization โดยไม่จำเป็นต้องอาศัย GTP stabilize microtubule ที่เกิดขึ้นนี้มีความคงตัว ทำให้เกิดการยับยั้ง dynamic reorganization ตามปกติของ microtubule network ที่จำเป็นต่อระยะ interphase และการแบ่งเซลล์แบบ mitosis จนทำให้เซลล์ตายในที่สุด มีรายงานว่า docetaxel มีความสามารถในการจับกับ microtubule ได้ดีกว่า และเข้าสู่เซลได้มากและนานกว่า paclitaxel จึงทำให้มีความสามารถในการยับยั้ง microtubule depolymerization ดีกว่า อย่างไรก็ตาม docetaxel มีความเป็นพิษสูงกว่า ระยะของวงจรเซลล์ที่ยาออกฤทธิ์คือ ระยะ G2-M phase อย่างไรก็ดีมีรายงานว่า docetaxel ออกฤทธิ์ได้ดีที่ S phase

6.2 ผลิตภัณฑ์ยาเตรียมของยาแพคลิแท็กเซิล

เนื่องจากในการสกัดจะได้สารสำคัญออกมาในปริมาณน้อย จึงได้มีการพัฒนาโดยการกึ่งสังเคราะห์จากสารที่มีโครงสร้างใกล้เคียงกัน รูปแบบผลิตภัณฑ์ที่มีขายในท้องตลาดเช่น Taxol® ของบริษัท Bristol-Myers Squibb ซึ่งเป็นยาฉีดขนาดบรรจุ 30 mg ในสารละลาย 5 mL ซึ่งในสารละลายยา 1 mL ประกอบด้วย paclitaxel 6 mg ในการให้ยาจะต้องเจือจางด้วยสารละลายที่เหมาะสม เช่น สารละลาย D5W, 0.9%w/v NSS เป็นต้น โดยทำการเจือจางให้มีความเข้มข้นของตัวยาประมาณ 0.3-1.2 mg/mL เมื่อทำการเจือจางแล้วสามารถเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องได้ประมาณ 27 ชั่วโมง ทำการให้ยาด้วยวิธีการปล่อยยาให้ไหลเข้าหลอดเลือดดำโดยเจือจางกับสารละลายที่เหมาะสมเป็นเวลาอย่างน้อย 3 ชั่วโมง

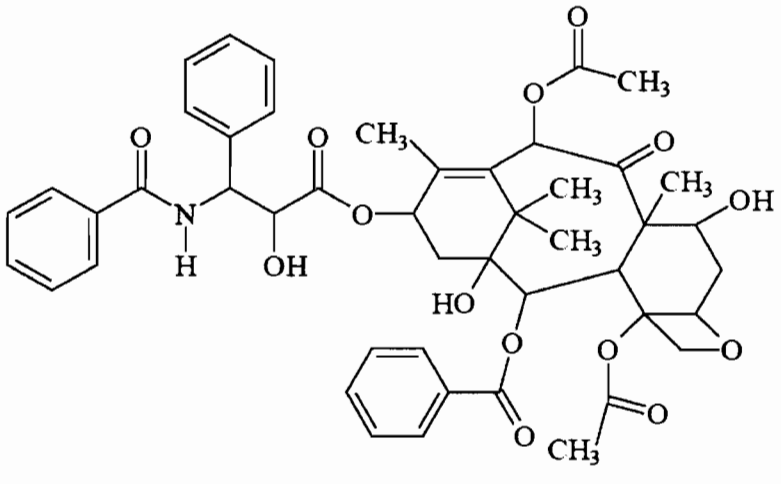
สำหรับยาฉีดแพคลิแท็กเซิล จะต้องมีตัวยาสำคัญไม่ต่ำกว่าร้อยละ 90.0 และไม่มากกว่าร้อยละ 110.0 ของปริมาณที่ปรากฏบนฉลากและจะต้องปรับให้ pH ของตำรับมีค่าระหว่าง 3.0-7.0 เมื่อนำไปเจือจางในอัตราส่วน 1: 10 ภาชนะบรรจุที่เหมาะสมจะต้องทำจากแก้วชนิดที่ 1 เก็บรักษาที่อุณหภูมิห้อง ในเดือนมกราคม 2548 องค์การอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ของประเทศสหรัฐอเมริกา ได้อนุมัติให้ใช้ แพคลิแท็กเซิลในรูปแบบยาฉีดแขวนตะกอนนาโนพาร์ทิเคิลเป็นตัวแรก ซึ่งออกแบบโดยนำตัวยา paclitaxel จับกับ albumin (albumin-bound paclitaxel) มีขนาดเฉลี่ยของอนุภาคประมาณ 130 nm โดยมีวางตลาดในชื่อของ Abraxane® ของบริษัท American Pharmaceutical Partners (AAP) และ American Bioscience Incorporation ซึ่งเป็นยาฉีดชนิดทำแห้งเยือกแข็งขนาดบรรจุ 100 mg ของ paclitaxel และ 900 mg ของ human albumin วิธีการเตรียมยาก่อนใช้ทำโดยละลายด้วยสารละลายโซเดียมคลอไรด์ความเข้มข้น 0.9%w/v จำนวน 20 mL แล้วจะมีความเข้มข้นของตัวยา paclitaxel 5 mg/mL เมื่อทำการเจือจางแล้วควรจะใช้ทันที แต่สามารถเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 2-8 °C ได้สูงสุด 8 ชั่วโมง บริหารยาด้วยวิธีการปล่อยยาให้ไหลเข้าหลอดเลือดดำ (infusion) ขนาดการให้ยาที่เหมาะสม คือ 260 mg/m^2 เป็นเวลา 30 นาที ทุก ๆ 3 สัปดาห์ ผลิตภัณฑ์ Abraxane® นั้นจะปราศจากตัวทำละลาย Cremophor EL® จึงไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียงทางด้านปฏิกิริยาภูมิไวเกิน แต่จะมีการใช้ Pluronic F-68® ซึ่งเป็นสารลดแรงตึงผิวที่นิยมใช้กันมากมาช่วยละลายตัวยาที่มีโครงสร้างขนาดใหญ่ของแพคลิแท็กเซิลแทน หากต้องใช้ผลิตภัณฑ์ที่ในสูตรตำรับมีตัวทำละลายที่มีผลทำให้เกิดอาการแพ้หรือปฏิกิริยาภูมิไวเกิน อาจมีการให้ยาต้านอักเสบ โดยเฉพาะสเตียรอยด์ (steroid) แก่คนไข้ก่อนให้ยา [76]

6.3 Physicochemical properties of paclitaxel [77]

ชื่อพ้อง: Taxol; Taxol A; NSC 125973; BMS 181339-01

ลักษณะผงยา (appearance): เป็นผง มีสีขาว

สูตรโครงสร้าง (molecular formula): $C_{47}H_{51}NO_{14}$



รูปที่ 4 โครงสร้างของ paclitaxel [38]

มวลโมเลกุล (molar mass): 853.906 g/mol

จุดหลอมเหลว (melting Point): 213-216 °C

การละลาย (solubility):

แพคลิแท็กเซิลสามารถละลายได้ใน methanol และ DMSO ที่ความเข้มข้นของยา 50 mg/mL นอกจากนี้ แพคลิแท็กเซิลยังสามารถละลายได้ในเอธานอล และ acetonitrile แต่ไม่ละลายน้ำหรือละลายได้น้อยมาก ตัวยาแพคลิแท็กเซิลละลายได้ในส่วนผสมของ 50% Cremophor EL® และ 50% anhydrous ethanol โดยเมื่อเตรียมเป็นสารละลายแล้ว สามารถถูกนำมาเจือจางด้วยน้ำเกลือ (saline) ให้มีความเข้มข้นของยาแพคลิแท็กเซิลที่ 0.03-0.60 mg/mL เพื่อให้ยาแก่ผู้ป่วย อย่างไรก็ตามยาแพคลิแท็กเซิลจะเกิดการตกตะกอนได้เมื่อมีการเจือจางในความเข้มข้นช่วง 0.2 ถึง 0.3 mg/mL ด้วยสารละลาย 5% dextrose ในน้ำ (D5W) ปริมาตร 1000 mL และในความเข้มข้นช่วง 0.38 ถึง 0.58 mg/mL ด้วยสารละลาย D5W ปริมาตร 500 mL

ความคงตัวและการเก็บรักษาผงยา (stability and storage):

ตัวยาแพคลิแท็กเซิล มีความคงตัว shelf-life 2 ปี เมื่อเก็บยานี้ในตู้ดูดความชื้นที่อุณหภูมิ 2-8 °C และในสภาวะป้องกันแสง

แพคลิแท็กเซิล ในรูปแบบสารละลายในเมธานอล จะสลายตัวอย่างรวดเร็วในสภาวะที่มีความเป็นด่างอ่อนหรือในสภาวะที่มีความเป็นกรดแก่

สารละลายของตัวยาแพคลิแท็กเซิล จะมีความคงตัวมากที่สุดเมื่ออยู่ในสภาวะความเป็นกรดด่างในช่วง pH 3-5 สำหรับสารละลายแพคลิแท็กเซิล ที่ความเข้มข้น 0.1 และ 1 mg/mL ของตัวยาใน 5%w/v dextrose injection หรือ 0.9%w/v sodium chloride injection พบว่ามีความคงตัวที่อย่างอุณหภูมิ 4, 22 หรือ 32 °C อย่างน้อยเป็นระยะเวลา 3 วัน แพคลิแท็กเซิลที่ความเข้มข้น 20 g/mL จะมีความคงตัวมากขึ้นในสารละลายของ cyclodextrin solutions (10-20%) มากกว่าในสารละลายบัฟเฟอร์ที่มีความเป็นกรดด่างเท่ากัน

6.4 Pharmacokinetic data [77]

ชีวประสิทธิผล (Bioavailability): 6.5% (oral)

การจับกับโปรตีน (Protein binding): 89 to 98%

เมตาบอลิซึม (Metabolism): hepatic (CYP2C8 and CYP3A4)

ค่าครึ่งชีวิต (Half life): 5.8 hours

การขับออก (Excretion): fecal and urinary

การกำจัดยาที่สำคัญคือ การแปรรูปที่ตับและขับออกทางน้ำดี และส่วนใหญ่ออกทางอุจจาระ Paclitaxel จะถูก hydroxylate เป็น 6α-hydroxy paclitaxel และ 3'-p-hydroxy paclitaxel โดย

เอนไซม์ cytochrome P450 (CYP2C8) และ CYP3A4 isoenzymes ตามลำดับ สารแปรรูปที่ได้จะไม่มีฤทธิ์หรือมีฤทธิ์น้อยมาก ด้วยเหตุนี้จึงคาดเดาได้ว่า ถ้าใช้ยาเหล่านี้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ชักนำหรือยับยั้งเอนไซม์ในตับก็อาจมีผลต่อการแปรรูปของยาทั้งสองได้ และผู้ป่วยที่เป็นโรคตับจะทำให้เกิดพิษมากขึ้นได้

6.5 Therapeutic considerations [77]

ประเภทของยาสำหรับคนท้อง (Pregnancy category): D

(มีรายงานว่าเป็นอันตรายกับทารกในครรภ์ของมนุษย์ แต่อาจจำเป็นต้องใช้ในกรณีที่ต้องใช้ยาเพื่อช่วยรักษาชีวิต)

วิธีการบริหารยา (Routes of administration): ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ

6.6 ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ [77]

แพคลิแท็กเซิล ทำให้เกิดอาการพิษหรืออาการข้างเคียง ได้แก่ การกดไขกระดูก (โดยเฉพาะ neutropenia และอาจเกิด thrombocytopenia anemia) ผมร่วง ผลต่อระบบทางเดินอาหารอย่างอ่อน คลื่นไส้อาเจียน อุจจาระร่วง mucositis และปฏิกิริยาภูมิไวเกิน สำหรับปฏิกิริยาภูมิไวเกินนั้นเป็นผลจากสารละลายที่ใช้เตรียมยา หรือเป็นผลจากตัวยาโดยตรงนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด แต่ปฏิกิริยาที่เกิดเป็น type 1 hypersensitivity reactions อาการที่แสดงออกคือความดันโลหิตตก หายใจขัด ผื่นลมพิษ ผื่นบวมแดง (erythematous rash) และ asystole และอาจมีผลทำให้เสียชีวิตได้ ส่วนใหญ่ที่พบจะเกิดภายใน 10 นาที หลังจากเริ่มให้ยา โดยมากจะประมาณ 2-3 นาที

ภาวะนิวโทรพีเนีย (neutropenia) เป็นอาการที่ทำให้ต้องจำกัดขนาดยา (dose limiting toxicity) อาการดังกล่าวนี้สัมพันธ์กับกำหนดการให้ยา ถ้าหยดยาเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลานานจะเกิด neutropenia มากกว่า และถ้าผู้ป่วยเกิดภาวะนิวโทรพีเนีย นานเกิน 1 สัปดาห์ หรือมีภาวะการทำงานของตับบกพร่อง ควรลดขนาดยาลง

อาการปากอักเสบ พบได้บ่อยมากขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาเป็นเวลานาน

อาการผมร่วง พบได้ในผู้ป่วยเกือบทุกคนและมักเกิดแบบทันทีทันใดหลังได้รับยา 2-3 สัปดาห์ และมักร่วงทั้งหมดและขนบริเวณอื่น ๆ ของร่างกายก็ร่วงด้วย อาการผมร่วงจะพบในผู้ป่วยที่ใช้แพคลิแท็กเซิล ในขนาดที่สูงกว่า 130-150 mg/m^2

อาการพิษทางผิวหนัง อาจพบผื่นผิวหนังแต่พบไม่บ่อยนัก ถ้ายารั่วออกนอกเส้นเลือด (extravasate) แพคลิแท็กเซิลจะทำลายผิวเป็นอย่างมาก

การนำไฟฟ้าหัวใจ (cardiac conduction) ผิดปกติ เป็นปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เป็นลักษณะเฉพาะของ แพคลิแท็กเซิล มักพบหัวใจเต้นช้าลงแบบไม่มีอาการ ส่วนที่เกิดอาการรุนแรงพบน้อยมาก และในคนที่มีอาการนำไฟฟ้าหัวใจผิดปกติอยู่ก่อนแล้วไม่ควรใช้แพคลิแท็กเซิล เคยมีรายงานการใช้ doxorubicin ร่วมกับ paclitaxel ซึ่งให้โดยหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 3 ชั่วโมงพบว่ามีอุบัติการณ์หัวใจล้มเหลวมากกว่าที่คาดคิด ดังนั้นจึงควรระวังการใช้ยานี้ร่วมกับยาอื่นที่มีพิษต่อหัวใจ

อาการปวดกล้ามเนื้อ (บริเวณไหล่และใกล้สันหลัง) และปวดข้อ (ข้อใหญ่ของแขนและขา) พบหลังให้ยา 2-3 วัน จะหายใน 4-7 วัน อาการเหล่านี้จะสัมพันธ์กับขนาดยาและถ้าใช้ยาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตอรอยด์ก็ได้ผลดี

Peripheral neuropathy ที่เกิดกับแพคลิแท็กเซิล มักแสดงออกด้านการรับความรู้สึก และมักเกิด 1-3 วัน หลังการรักษาด้วยขนาดสูง 200-275 mg/m^2 หรืออาจเกิดหลังใช้ยาขนาดต่ำกว่าแต่หลายรอบการรักษา อาการที่พบบ่อย ได้แก่ ชา แขนขาอ่อนแรง (numbmess and paresthesias) บริเวณที่สวมถุงมือถุงเท้า เคยมีรายงานว่าชารอบบริเวณปากด้วย อาการพิษต่อประสาทนี้จะสะสมและอาการจะเลวลงหลังจากได้รับยาหลายรอบ แต่เมื่อหยุดใช้แพคลิแท็กเซิลอาการมักดีขึ้นและหายในหลายสัปดาห์ถึงหลายเดือน

6.7 ข้อพิจารณาเกี่ยวกับคุณสมบัติของยาต่อการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาเตรียม [76, 77]

แพคลิแท็กเซิล มีลักษณะเป็นสารประกอบเชิงซ้อน diterpenoid ซึ่งมีโมเลกุลขนาดใหญ่ ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อการเกิดพันธะไฮโดรเจนทั้งภายในและระหว่างโมเลกุล ในสูตรโครงสร้างแม้จะมีหมู่แทนที่ที่สามารถแตกตัวเป็นไอออนได้ เช่น หมู่เอมีนทุติยภูมิ แต่ก็มีเพียงหนึ่งหมู่เท่านั้น จึงเกิดปัญหาที่สำคัญในการเตรียมเป็นรูปแบบยาฉีดคือค่าการละลายน้ำที่ต่ำมากของตัวยา นอกจากนี้ภายในสูตรโครงสร้างของโมเลกุลยังมีหมู่ ether และหมู่ hydroxyl ที่ไวจึงสามารถเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันจากแสง โลหะหนัก และออกซิเจนได้เมื่ออยู่ในรูปแบบสารละลาย นอกจากนี้แพคลิแท็กเซิลในรูปแบบสารละลายยังเสื่อมสลายโดยกระบวนการแยกสลายด้วยน้ำเนื่องจากในโครงสร้างมีหมู่ ester หลายหมู่ซึ่งเป็นปัญหาหลักในการเสื่อมสลายของตัวยา จะเห็นได้ว่ายาฉีดแพคลิแท็กเซิลในรูปแบบสารละลายนั้นแม้จะใช้ตัวทำละลายร่วม เช่น เอทานอลและรวมทั้งสารลดแรงตึงผิวในตำรับในปริมาณมาก แต่เมื่อเจือจางด้วยตัวทำละลายที่เหมาะสมก่อนใช้ สารละลายจะมีอายุเพียงประมาณ 24 ชั่วโมงเท่านั้น เนื่องจากยาแพคลิแท็กเซิล ขาดหมู่แทนที่ซึ่งสามารถแตกตัวเป็นไอออน ดังนั้นการเพิ่มค่าการละลายของตัวยาโดยการเปลี่ยนแปลงความเป็นกรดด่างของสารละลายจึงได้ผลน้อยมาก นอกจากนี้วิธีการเพิ่มการละลายวิธีอื่น ๆ ที่นิยมใช้กัน ได้แก่ การรวมตัวเป็นสารประกอบเชิงซ้อน การเกิดเกลือ ก็ใช้ไม่ได้ผลกับตัวยาเช่นกัน

ตามหลักพื้นฐานโดยทั่วไปในการเพิ่มค่าการละลายของตัวยาให้อยู่ในรูปแบบสารละลายสามารถสรุปในภาพรวมได้ 5 วิธีด้วยกัน ดังนี้

1. ความเป็นไปได้ในการเพิ่มค่าการละลายโดยเตรียมให้อยู่ในรูปเกลือ แต่ในกรณีของแพคลิแท็กเซิลในโครงสร้างมีหมู่ที่สามารถให้หรือรับโปรตอนได้เพียงหมู่เดียวคือ หมู่เอมีนทุติยภูมิของหมู่เอไมด์ (C=O-NH) แต่อย่างไรก็ดี โดยปกติสำหรับหมู่เอไมด์ การเคลื่อนที่ของอิเล็กตรอนอาจเกิดขึ้นได้ ดังนั้นในกรณีของยาแพคลิแท็กเซิล การจะเตรียมให้อยู่ในรูปเกลือต้องใช้กรดหรือเบสที่มี pH ต่ำหรือสูงมาก ในการนี้จะทำให้ตัวยาอาจเกิดการเสื่อมสลายได้จากสภาวะความเป็นกรดด่างที่แรงขณะการเตรียม [76]

2. ความเป็นไปได้ในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างตัวยากับลิแกนด์ สำหรับลิแกนด์ที่นิยมใช้ในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบฝังใน (inclusion complex) อาทิเช่น α-β-γ cyclodextrin หรือการเกิด

สารประกอบเชิงซ้อนกับ polyethylene glycol เป็นต้น เนื่องจากแพคลิแท็กเซิล มีโครงสร้างขนาดใหญ่มาก การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบฝังในกับ cyclodextrin ชนิดต่าง ๆ จึงเป็นไปได้ยาก แม้จะมีรายงานว่า cyclodextrin สามารถเพิ่มค่าการละลายได้มากที่สุดถึง 10^4 เท่าก็ตาม แต่ตัวยาที่ศึกษานั้นมีขนาดเล็กกว่ายาแพคลิแท็กเซิลมาก นอกจากนี้สารที่ใช้ศึกษาดังกล่าวซึ่งก็คือ curcumin ซึ่งไม่ละลายน้ำเมื่อเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบฝังในอย่างสมบูรณ์ ค่าการละลายสูงสุดที่ได้เพียง 2 mg/mL เท่านั้น สำหรับการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบฝังในกับลิแกนด์วิธีอื่นก็เป็นไปได้ยาก และนอกจากนี้เนื่องจากตัวยาไม่ละลายน้ำ แม้จะสามารถฟอร์มสารประกอบเชิงซ้อนกับลิแกนด์ตัวใดตัวหนึ่งได้ แต่ค่าการละลายก็ไม่เพียงพอกับขนาดยาที่ต้องการใช้ในตำรับเพราะการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างลิแกนด์กับตัวยาอย่างสมบูรณ์โดยวิธีอื่นนั้นจะสามารถเพิ่มค่าการละลายของยาได้ประมาณ 400 เท่า เท่านั้น ดังนั้นวิธีการนี้จึงเป็นไปไม่ได้สำหรับแพคลิแท็กเซิล [76]

3. ความเป็นไปได้ในการเกิด adduct ซึ่งหมายถึง การจับกันของสารลิแกนด์ที่มีประจุกับประจุตรงข้ามในโครงสร้างของยาและเกิดเป็นสารใหม่ และเมื่อให้ adduct เข้าสู่ร่างกายลิแกนด์จะหลุดออกและเกิดเป็นตัวยาในกระแสเลือด สำหรับในกรณีของ adduct ลิแกนด์ที่มีประจุที่นิยมใช้ คือ HSO_3^- สำหรับเป้าหมายในโครงสร้างสารที่จะเกิด adduct ได้ในโมเลกุลของแพคลิแท็กเซิล คือคาร์บอนอะตอมของหมู่คีโตนที่มีขั้วบวก ซึ่งในโครงสร้างยาจะมีเพียงหมู่เดียว ดังนั้นความเป็นไปได้ในการฟอร์ม adduct เพื่อเพิ่มค่าการละลายของตัวยาในกรณีของแพคลิแท็กเซิล จึงเป็นไปได้ยาก และแม้เป็นไปได้สำหรับตัวยาที่มีโครงสร้างที่ใหญ่มากก็เป็นการเสี่ยงเพราะเมื่อให้ยาเข้าสู่ร่างกาย HSO_3^- จะแตกตัวออกและตัวยาจะตกตะกอนในตำแหน่งที่ฉีดทำให้เกิดอันตรายกับผู้ป่วยได้ [76]

4. ความเป็นไปได้ในการเตรียมเป็น prodrug สำหรับกรณีตัวยาแพคลิแท็กเซิล ไม่มีหมู่ฟังก์ชันที่เอื้อต่อการเตรียมเป็น prodrug และถึงแม้จะมีหมู่ที่เอื้อก็ทำไม่ได้เพราะสารที่ได้ถือว่าเป็นสารตัวใหม่ที่ไม่ใช่แพคลิแท็กเซิลอีกต่อไป [76]

5. การเพิ่มค่าการละลายโดยใช้ตัวทำละลายร่วมและสารลดแรงตึงผิวที่เหมาะสมสำหรับการเตรียมยานี้ให้อยู่ในรูปยาฉีด วิธีนี้เป็นวิธีที่มีความเป็นไปได้มากที่สุดเพราะตัวยาละลายได้ดีมากในแอลกอฮอล์ สำหรับระบบตัวทำละลายร่วมที่มีการศึกษากัน ได้แก่ ระบบตัวทำละลายร่วม ethanol/polysorbate 80 เป็นระบบที่ใช้กับตัวยา docetaxel ซึ่งเป็นยากลุ่มที่พัฒนามาจากแพคลิแท็กเซิล โดยจะทำการเจือจางด้วยสารละลายกลูโคสก่อนนำไปใช้กับผู้ป่วย ด้วยวิธีการปล่อยยาให้ไหลเข้าหลอดเลือดดำซึ่งมีการกล่าวอ้างว่า ระบบตัวทำละลายร่วมดังกล่าวสามารถนำไปใช้กับตัวยาแพคลิแท็กเซิล ได้เช่นเดียวกัน ระบบตัวทำละลายร่วม polyethyleneglycol (PEG) หรือ polyvinylpyrolidone สารทั้งสองชนิดเป็นสารพอลิเมอร์ชนิดละลายในน้ำที่นิยมนำมาใช้ในการเพิ่มค่าการละลาย สำหรับยาแพคลิแท็กเซิล พบว่า PEG-400 มีความเหมาะสมที่สุดในการเพิ่มค่าการละลาย นอกจากนี้ยังมีสาร Pluronic F-68® เป็นสารลดแรงตึงผิวที่ช่วยเพิ่มค่าการละลายของตัวยาได้ และนิยมใช้ในสูตรตำรับยารักษามะเร็ง สามารถประยุกต์ใช้ในการตั้งสูตรตำรับยาแพคลิแท็กเซิลได้ [76]

โดยสรุปปัญหาเรื่องการเพิ่มค่าการละลายจึงเป็นปัญหาหลัก แม้ว่าการใช้ตัวทำละลายร่วมจะเพิ่มการละลายของยาได้ดี แต่หากบริหารโดยการฉีด สูตรตำรับมักจะไม่นิยมให้ใช้แอลกอฮอล์และสารลดแรงตึงผิวในปริมาณมากเพราะจะแปลงสภาพ (denature) โปรตีนทำให้ปวดมากและไม่เป็นที่ยอมรับ อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบผลได้ผลเสีย ตำรับยาเตรียมของยามะเร็งอาจอนุโลมให้ใช้ระบบตัวทำละลายร่วมได้ ข้อควรระวังอีกประการหนึ่งของการใช้ตัวทำละลายร่วมคือต้องแน่ใจว่าตัวทำละลายร่วมที่ใช้ในสูตรตำรับมีปริมาณมากเพียงพอ ทั้งนี้เนื่องมาจากยาแพคลิแท็กเซิลใช้วิธีการบริหารยาโดยการฉีด จากค่าการละลายที่ต่ำและถ้าระดับความเข้มข้นของกระสายยามีไม่เพียงพอ อาจทำให้เมื่อนำสารละลายของตัวยามาเจือจางเพื่อบริหารยาให้แก่ผู้ป่วยด้วยวิธีการปล่อยยาให้ไหลเข้าหลอดเลือดดำ ตัวยาอาจตกตะกอน ณ จุดที่ฉีดได้ รวมทั้งยังทำให้ต้องใช้สารที่ทำหน้าที่เจือจางตัวยาก่อนทำการฉีดในปริมาณสูง [76] นอกจากนี้ความแปรผันของรูปแบบยาจากการใช้สารปรุงแต่งหรือกระสายยาชนิดต่าง ๆ กันในตำรับ อาจส่งผลกระทบต่อชีวประสิทธิผลในการรักษาได้โดยอาจทำให้ยาขาดประสิทธิภาพในการรักษา [76] อีกวิธีหนึ่งในการออกแบบสูตรตำรับยานี้ โดยทำในรูปแบบอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำซึ่งสามารถแก้ปัญหาการเกิดการตกตะกอนหลังจากการเจือจางได้ แต่ยาเตรียมรูปแบบนี้ก็อาจทำให้เม็ดเลือดแดงแตกเมื่อให้ยาแก่ผู้ป่วย นอกจากนี้ยังมีการศึกษาโดยการเตรียมให้อยู่ในรูปไลโปโซม เพื่อเพิ่มค่าการละลายของตัวยา ซึ่งไลโปโซมเตรียมจากสารฟอสโฟลิพิดที่ได้จากถั่วเหลือง พบว่าได้ไลโปโซมที่มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 120 nm ได้สารละลายยาแพคลิแท็กเซิลความเข้มข้น 1 mg/mL แต่อย่างไรก็ตามความเข้มข้นของยาที่เตรียมโดยระบบนำส่งไลโปโซมน้อยกว่าการเตรียมโดยระบบอิมัลชันและยังไม่มีผลิตภัณฑ์ของยานี้ที่อยู่ในรูปไลโปโซมจำหน่ายในท้องตลาด [76]

7. ส่วนประกอบอื่นในตำรับ

7.1 เลซิติน (Lecithin) [78]

เลซิตินคือ สารประกอบของไขมันและฟอสฟอรัส เรียกว่าฟอสโฟลิพิด มีประสิทธิภาพที่จะทำให้ oil-in-water, water-in-oil emulsions คงตัว ป้องกันการแยกออกจากกันของทั้ง 2 phase

สารสำคัญซึ่งเป็นสารหลักในเลซิติน คือ phosphatidyl choline (PC) และ phosphatidyl ethanolamine (PE) เป็นสารที่มีประจุสุทธิเป็นศูนย์ที่สภาวะความเป็นกรดด่างของร่างกาย นอกจากนี้ยังประกอบด้วย phosphatidyl serine (PS), phosphatidic acid (PA), phosphatidyl glycerol (PG) และอื่น ๆ โดย PS, PA และ PG มีประจุสุทธิเป็นลบที่สภาวะความเป็นกรดด่างเท่ากับ 7 การแตกตัวของสารเหล่านี้จะทำให้อิมัลชันมีประจุพื้นผิวสุทธิเป็นลบ และช่วยเพิ่มเสถียรภาพของลิปิดอิมัลชัน

7.1.1 แหล่งของเลซิติน [78]

เลซิตินพบมากทั้งในไข่แดง นม สมอง ตับ ไต ถั่วเปลือกแข็ง ปลา ธัญพืช น้ำมันพืช และสัตว์ต่าง ๆ ในไข่แดงมีเลซิตินประมาณร้อยละ 6-8 สำหรับในพืช พบว่าถั่วเหลืองมีเลซิตินสูงที่สุดประมาณ ร้อยละ 1.1-3.2 ในข้าวโพดมีร้อยละ 1.0-2.4 และในเมล็ดฝ้ายพบเพียงร้อยละ 0.7 เดิมการผลิตเลซิตินเพื่อการค้าจะผลิตจากไข่แดง เนื่องจากปริมาณสูง แต่มีปัญหาที่สำคัญคือ มีต้นทุนการผลิตสูง ภายหลังพบว่าสามารถผลิตเลซิตินได้

จากอุตสาหกรรมน้ำมันถั่วเหลือง ทำให้มีต้นทุนการผลิตลดลง และเลซิตินที่ได้จากถั่วเหลืองมีคุณภาพดีกว่าจากไข่แดง เนื่องจากมีกรดไขมันไม่อิ่มตัวสูง ดังนั้นเลซิตินที่สกัดจากถั่วเหลืองจึงเป็นที่นิยมเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ

เลซิตินที่สกัดแยกออกจากน้ำมันถั่วเหลืองที่อยู่ในรูปของเหลว จะมีส่วนประกอบของไขมันประเภทไตรกลีเซอไรด์สูงถึงร้อยละ 37 และมีโคลีนอยู่ร้อยละ 15 ส่วน เลซิตินที่อยู่ในรูปผงได้มาจาก เลซิตินในรูปของเหลวจึงมีโคลีนสูงถึงร้อยละ 23 และมีไตรกลีเซอไรด์เหลือเพียงร้อยละ 3 เลซิตินสังเคราะห์ที่วางขายในท้องตลาดมี 3 รูปแบบคือ แบบของเหลว แบบแคปซูล และแบบผง

คุณภาพของเลซิตินที่ดีจะต้องมีสารประกอบอื่น ๆ เช่น น้ำมัน คาร์โบไฮเดรต ปะปนมาในปริมาณน้อย แต่ต้องมีส่วนประกอบของฟอสโฟลิพิดในปริมาณสูงโดยเฉพาะ phosphatidyl choline เลซิตินที่สกัดได้จะมีสีแตกต่างกัน ตั้งแต่สีเหลืองจนถึงสีน้ำตาล ถ้าต้องการเลซิตินสีอ่อนอาจใช้สารเคมี เช่น ไฮโดรเจนเพอร์ออกไซด์ ช่วยในการฟอกสีให้ได้สีตามต้องการ

7.1.2 ประโยชน์ของเลซิติน [78]

7.1.2.1 เลซิติน กับอุตสาหกรรม

เลซิติน ถูกนำมาใช้อย่างกว้างขวางในอุตสาหกรรม เช่น

-ในอุตสาหกรรมการผลิตมาการีนจะมีการเติมเลซิตินลงไป เพื่อให้น้ำสามารถรวมตัวได้กับน้ำมัน และยังช่วยป้องกันการกระเด็นของน้ำมัน เมื่อใช้มาการีน ทอดอาหาร

-ในอุตสาหกรรมเครื่องดื่มโกโก้ เลซิตินจะช่วยทำให้ส่วนผสมที่ไม่ค่อยละลายน้ำ ให้ละลายในน้ำได้เร็ว

-ในอุตสาหกรรมลูกกวาด โดยเฉพาะลูกกวาดที่มีความนุ่ม เช่น คาราเมล จะมีการเติมไขมันเพื่อลดความเหนียวแข็ง ทำให้ลูกกวาดนุ่มขึ้น และตัดเป็นชิ้นไม่ติดกัน

7.1.2.2 เลซิติน กับสุขภาพ

จากคุณสมบัติของไขมัน หรือ คอเลสเตอรอลที่ไม่ละลายรวมกับน้ำ ทำให้คอเลสเตอรอลไม่ละลาย ในเลือดและจะจับตัวเป็นก้อนตกตะกอนอยู่ในเส้นเลือด เลซิตินจะช่วยทำหน้าที่เป็นสารทำอิมัลชันให้ไขมัน หรือคอเลสเตอรอลและน้ำรวมตัวกันได้ ทำให้ไขมันหรือคอเลสเตอรอลไม่เกาะติดกับผนังเส้นเลือด และเกิดการอุดตัน นอกจากนั้นกรดไขมันที่พบใน เลซิตินส่วนใหญ่จะเป็นกรดไขมันไม่อิ่มตัวที่จำเป็นต่อร่างกาย เช่น กรดไลโนลีอิก กรดไขมันดังกล่าวจะช่วยลดปริมาณคอเลสเตอรอลในเลือด ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคหัวใจได้อีกด้วย นอกจากนั้น เลซิตินยังมีประโยชน์ต่อสุขภาพในด้านอื่น ๆ เช่น

-ช่วยสลายนิ่วที่เกิดจากสารคอเลสเตอรอลในถุงน้ำดีและป้องกันไม่ให้เกิดนิ่ว

-ช่วยเสริมสร้างสุขภาพของไต

-ช่วยบำรุงสมองและระบบประสาท

-ช่วยบำบัดโรคตับและช่วยป้องกันไม่ให้ตับทำงานผิดปกติ

-ลดการเสื่อมของหลอดเลือดแดง

7.1.2.3 เลซิติน กับการเป็นอาหารเสริม

สำหรับผู้ที่มีสุขภาพดี อาจเลือกรับประทาน เลซิตินจากอาหารที่มีเลซิตินเป็นองค์ประกอบ เช่น ไข่แดง พืชตระกูลถั่ว และธัญพืชที่ไม่ได้ขัดสีเปลือกออกหมด ในกรณีที่มีปัญหาสุขภาพข้างต้น อาจรับประทานเลซิตินเป็นอาหารเสริมควบคู่กับการรับประทานอาหารหลัก เช่น ข้าว เนื้อสัตว์ ผัก และผลไม้ประกอบกับการออกกำลังกาย ตลอดจนการมีอารมณ์ที่แจ่มใส จะช่วยให้ร่างกายแข็งแรงอยู่เสมอ

แม้ว่าเลซิตินจะมีประโยชน์หลายประการ แต่การรับประทานเลซิตินในปริมาณที่มากเกินไปอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงได้ เช่น อาจทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน น้ำลายหลั่งออกมาก เบื่ออาหาร เหงื่อออกมาก ดังนั้นผู้บริโภคควรระมัดระวังในการใช้เลซิตินสังเคราะห์ ควรรับประทานอาหารที่มีเลซิตินตามธรรมชาติก็จะได้ประโยชน์เช่นเดียวกัน

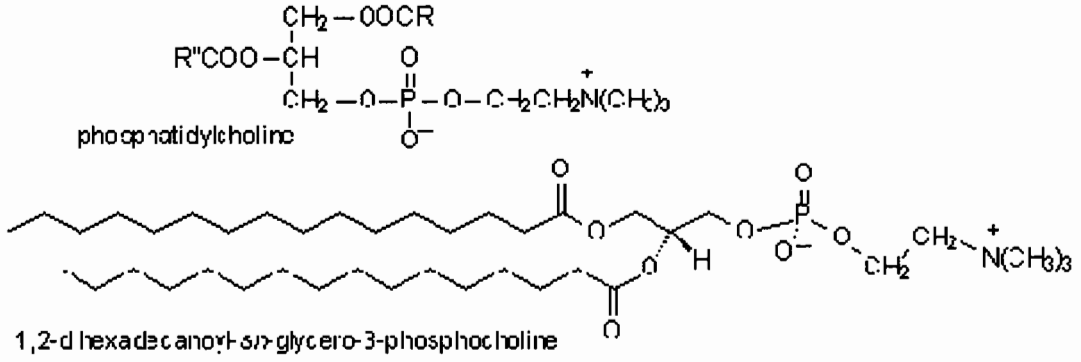
7.2 Epikuron® 200 [78]

เป็น purified phosphatidyl choline ของถั่วเหลืองที่ได้จากการสกัดด้วย column chromatography ที่ใช้ในเภสัชอุตสาหกรรม

Phosphatidyl choline เป็นฟอสโฟลิพิดที่ผสมเข้ากับน้ำและกระจายตัวได้ดี มีความคงตัวและมีประสิทธิภาพมากใน oil-in-water emulsions

ฟอสโฟลิพิดสามารถเป็นสารสำคัญในการทำ encapsulation โดยการก่อตัวแบบ spontaneous formation ให้มีโครงสร้างคล้ายเซลล์ เช่น ไลโปโซม ที่สามารถเป็น active ingredient ไว้ข้างในเพื่อที่จะควบคุมการปลดปล่อยได้

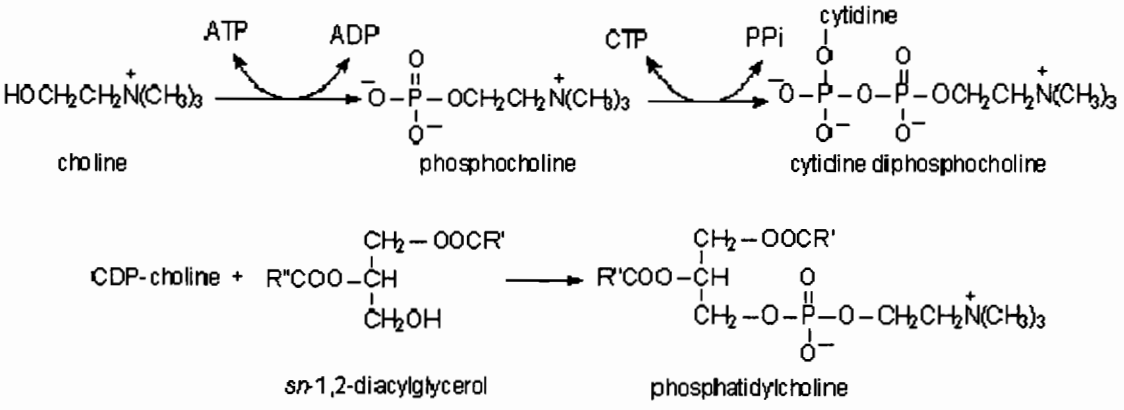
Phosphatidyl choline เป็นฟอสโฟลิพิดที่พบมากในพืชและสัตว์ เพื่อใช้ในการสร้าง membrane bilayers ซึ่งมีฟอสโฟลิพิดเป็นส่วนประกอบหลัก ภายในประกอบด้วย lipoproteins โดยเฉพาะ HDL phosphatidyl choline มีคุณสมบัติเป็นกลางหรือ zwitterionic phospholipids



รูปที่ 5 โครงสร้างของ phosphatidyl choline [79]

7.2.1 กระบวนการสังเคราะห์ของ phosphatidyl choline [78]

กระบวนการสังเคราะห์ phosphatidyl choline ในสัตว์ พืช จุลชีพมีหลายกลไก choline เป็นสารอาหารที่จำเป็นซึ่งได้มาจากอาหารหรือการสลายของ choline-containing lipids ยกตัวอย่างเช่น ผลิตภัณฑ์ที่ได้จาก second pathway ที่อธิบายข้างล่างนี้ choline ถูก phosphorylate อย่างรวดเร็วโดย choline kinase ใน cytoplasm ของเซลล์ได้เป็น phosphocholine ซึ่งจะถูกเปลี่ยนเป็น cytidine diphosphocholine (CDP-choline) โดย cytidine triphosphate (CTP) ซึ่ง CDP-choline จะทำปฏิกิริยากับ sn-1,2-diacylglycerols ได้ phosphatidyl choline



รูปที่ 6 กระบวนการสังเคราะห์ phosphatidyl choline [79]

7.2.2 การนำ Epikuron® 200 ไปใช้ประโยชน์ [78]

ประโยชน์ของ Epikuron® 200 มีดังนี้

-ใช้เป็นสารทำอิมัลชัน และ refattening agent ในตำรับยาขี้ผึ้ง (ointments)

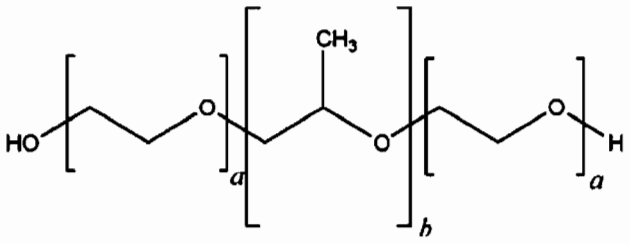
-ใช้เป็นสารทำอิมัลชันและสารแขวนตะกอนเสริม

-ใช้ผลิต ไลโปโซม

-เป็นแหล่งของ choline และ liver protecting agent

-ใช้เป็นสารทำอิมัลชันใน enteral nutrition และ dietetics

7.3 Pluronic F-68®



รูปที่ 7 โครงสร้างของ Poloxamer [80]

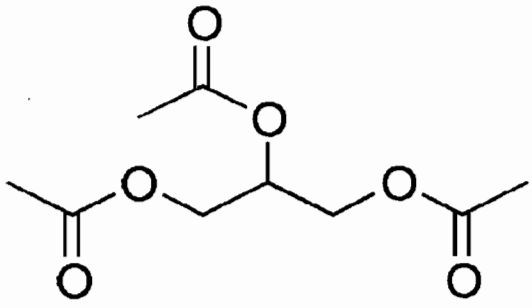
Pluronic F-68® เป็นชื่อการค้าของ poloxamer ซึ่งเป็น nonionic triblock copolymers ที่ประกอบด้วย central hydrophobic chain of polyoxypropylene (poly(propylene oxide)) 30 unit และ two hydrophilic chains of polyoxyethylene (poly(ethylene oxide)) ข้างละ 76 units เนื่องจากโครงสร้างที่มีทั้งส่วนที่ชอบไขมันและน้ำ (amphiphilic structure) พอลิเมอร์ชนิดนี้จึงมีคุณสมบัติเป็นสารลดแรงตึงผิวซึ่งมีประโยชน์ในการนำมาใช้ในทางอุตสาหกรรมมาก นอกจากนี้ยังสามารถนำมาใช้ในการเพิ่มการละลายน้ำของสารกลุ่มที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) เช่น สารจำพวกน้ำมัน เป็นต้น หรือเพิ่มความเข้ากันได้ของสารในตำรับที่มีคุณสมบัติ hydrophobicity ต่างกัน นอกจากนี้ ยังมีการนำสารดังกล่าวไปใช้ในการนำส่งยา เช่น การนำส่งยามะเร็ง [81] โดยจากการศึกษาของ Wang Y. et al [82] ได้มีการทดลองนำแพคลิแท็กเซิลมาบรรจุใน Pluronic P105® micellar system และจากการศึกษาของ Han LM. et al (2006) [83] ได้มีการทดลองนำแพคลิแท็กเซิลมาบรรจุใน Pluronic P123® micellar system จากผลการทดลองพบว่าเกิด prolonged drug retention ในกระแสเลือดและเพิ่มการกระจายตัวของยาไปยัง ปอด ม้าม และไต ด้วย นอกจากนี้การใช้ poloxamer 188 ในตำรับ พบว่าทำให้เกิดอนุภาคของยา palictaxel อยู่ในกระแสเลือดได้นานเช่นกัน [83]

Physicochemical properties of Pluronic F-68® [80, 84]

ลักษณะทางกายภาพ (physical form):	solid
มวลโมเลกุล (molar mass):	8400
เปอร์เซ็นต์ของน้ำหนักออกซิเอธิลีน (weight %oxyethylene):	81.8±1.9
ความไม่อิ่มตัว (unsaturation), mEq/g:	0.026±0.008
ความถ่วงจำเพาะ (specific gravity), ที่ 77 °C/25 °C:	1.06
ความหนืด (viscosity), cps at 77 °C:	1000
จุดหลอมเหลว (melting point):	52 °C
จุด cloud point (1% aqueous):	> 100 °C

แรงตึงผิว (surface tension) (0.1% aqueous):	50 dynes/cm at 25 °C
ความสมดุลระหว่างความชอบน้ำและไขมัน (HLB):	> 24
ค่าการละลายในน้ำ (solubility in water) ที่ 25 °C:	> 10%

7.4 Triacetin



รูปที่ 8 โครงสร้างของ triacetin [85]

triglyceride 1,2,3-triacetoxypropane หรือที่รู้จักกันโดยทั่วไปคือ triacetin และ glycerin triacetate จัดเป็นสารในกลุ่ม triester ของ glycerol และ acetic acid ส่วนใหญ่นิยมใช้เป็นสารละลายของสารแต่งกลิ่นและแต่งรส เป็นส่วนประกอบใน cigarettes และนำมาใช้เป็น plasticizer [86]

นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาของ Tarr BD. et al (1987) [87] ที่นำ triacetin ร่วมกับ ethyl oleate มาใช้เป็นวัตภาคน้ำมัน และใช้เลซิตินและ Pluronic F-68® เป็นสารลดแรงตึงผิวของการเตรียมตำรับแพคลิแท็กเซิลในรูปแบบยาเตรียมอิมัลชันชนิด o/w emulsions ซึ่งจากการศึกษาพบว่า triacetin เป็น solubilizing vehicle ที่ดีมาก และพบว่าค่าการละลายของแพคลิแท็กเซิลใน triacetin เท่ากับ 75 mg/mL และพบว่าอิมัลชันที่เตรียมได้มีความคงตัวและมีปริมาณแพคลิแท็กเซิล 10-15 mg/mL ของอิมัลชัน [87, 88]

Physicochemical properties of triacetin [85]

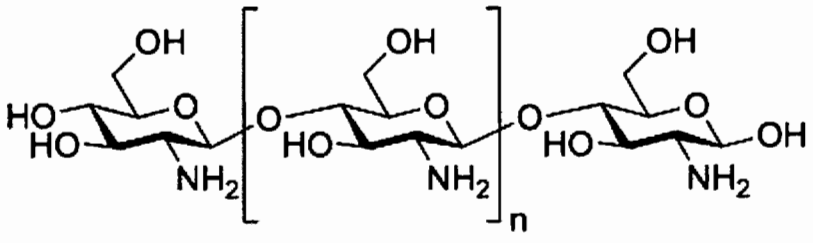
สูตรโครงสร้าง (molecular formula):	$C_9H_{14}O_6$
มวลโมเลกุล (molar mass):	218.21 g/mol
ความหนาแน่น (density):	1.1562 g/cm^3
จุดหลอมเหลว (melting point):	-78 °C
จุดเดือด (boiling point):	258-260 °C

7.5 ไคโตซาน (chitosan)

ไคติน (chitin) มาจาก “chiton” ในภาษากรีกมีความหมายว่าเกราะหุ้ม เป็นพอลิเมอร์ชีวภาพจัดอยู่ในกลุ่มคาร์โบไฮเดรตที่มีมากเป็นอันดับสองรองจากเซลลูโลส (cellulose) ซึ่งพอลิเมอร์ทั้งสองนี้ทำหน้าที่เป็น

โครงสร้างป้องกันและสร้างความแข็งแรงให้แก่ผนังเซลล์ของสิ่งมีชีวิตโดยจะพบไคตินในโครงสร้างเปลือกนอกของสัตว์จำพวกกุ้ง ปู และแกนหมึก นอกจากนี้ยังพบในผนังเซลล์ของเห็ดรา และสาหร่ายบางสายพันธุ์ ส่วนไคโตซานนั้นถูกพบครั้งแรกโดยบังเอิญจากการต้มไคตินในสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์เข้มข้น ไคตินและไคโตซานเป็นพอลิเมอร์ร่วมที่ได้จากธรรมชาติระหว่างสอง monomer การที่จะแสดงลักษณะสมบัติเด่นของไคตินหรือไคโตซานขึ้นกับว่ามีสัดส่วนของ monomer ตัวไหนมากกว่ากัน

โดยปกติแล้ว ไคตินและไคโตซานมีสมบัติคล้ายคลึงกัน แต่การนำไคตินไปใช้ประโยชน์มีน้อยมาก เนื่องจากข้อจำกัดในตัวมันเองคือการที่ไคตินไม่สามารถละลายในตัวละลายต่าง ๆ ได้เพราะมีโครงสร้างที่เป็นผลึก แม้ว่าจะมีนักวิทยาศาสตร์ได้ทดลองหาระบบของตัวทำละลายที่เหมาะต่อการละลายได้แล้วก็ตามแต่ตัวทำละลายเหล่านั้นก็ยังไม่สามารถนำมาใช้ในเชิงพาณิชย์ ดังนั้นความสนใจที่จะนำไคตินไปใช้ประโยชน์จึงมีน้อยมากเมื่อเทียบกับไคโตซานซึ่งเป็นสารที่มีประจุบวกสูง มีโครงสร้างเหมือนตาข่ายหรือคล้ายฟองน้ำที่มีช่องว่างเล็ก ๆ จึงสามารถดูดซับน้ำและสะท้อนรังสียูวีจากแสงแดดได้ และยังมีฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อราและแบคทีเรียด้วย อีกทั้งยังจัดเป็นพอลิเมอร์ที่นิยมใช้เป็นสารก่อฟิล์มสำหรับการเคลือบยาเม็ด หรือใช้ในการเตรียมระบบนำส่งยาแบบออกฤทธิ์เนิ่นชนิดหนึ่ง ไคโตซานมีโครงสร้างทางเคมีดังแสดงในรูปที่ 9



รูปที่ 9 โครงสร้างทางเคมีของไคโตซาน [89]

7.5.1 คุณสมบัติโดยทั่วไปของไคโตซาน

ไคโตซานไม่ละลายน้ำ เบส และตัวทำละลายอินทรีย์แต่สามารถละลายได้ในสารละลายที่เป็นกรดอินทรีย์เกือบทุกชนิดที่มีความเป็นกรดด่างน้อยกว่า 6 กรดอะซีติกและกรดฟอร์มิกเป็นกรดที่นิยมใช้ในการละลายไคโตซาน สำหรับกรดชนิดอื่นเช่น กรดไนตริก กรดไฮโดรคลอริก และกรดฟอสฟอริก สามารถละลายไคโตซานได้เช่นกัน ภายใต้การคนผสมที่อุณหภูมิสูงปานกลาง ความหนืดของไคโตซานขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น degree of deacetylation น้ำหนักโมเลกุล ความเข้มข้น ionic strength ความเป็นกรดด่างและอุณหภูมิ เป็นต้น ความหนืดของไคโตซานในกรดอะซีติกจะเพิ่มขึ้นเมื่อค่าความเป็นกรดด่างของสารละลายลดลง การเสื่อมสลายของไคโตซานเกิดจากหลายปัจจัยได้แก่ สภาวะกรดด่าง คลื่นเสียง เอนไซม์ (chitosanase, lysozyme เป็นต้น) และความร้อน เป็นต้น

7.5.2 ประโยชน์ของไคโตซาน

ไคตินและไคโตซาน เป็นสารที่มีลักษณะเป็นเอกลักษณ์โดดเด่นเฉพาะตัว คือเป็นสารธรรมชาติที่มีความเข้ากันได้ทางชีวภาพ อีกทั้งยังย่อยสลายได้ตามธรรมชาติ ดังนั้นจึงปลอดภัยในการนำมาใช้กับมนุษย์และไม่เกิดผลเสียต่อสิ่งแวดล้อม นอกจากนี้ ไคโตซานยังสามารถขึ้นรูปได้หลายแบบเช่น เจล, เม็ด, เส้นใย และ คอลลอยด์ (colloid) โครงสร้างของไคโตซาน มีหมู่อะมิโน (-NH2) และหมู่ไฮดรอกซิล (-OH) ซึ่งสามารถทำปฏิกิริยาทางเคมีเพื่อเปลี่ยนเป็นสารอนุพันธ์ได้มากมาย ปัจจุบันจึงได้มีการค้นคว้าวิจัยโดยนำไคตินและไคโตซานไปใช้ประโยชน์กันอย่างแพร่หลายได้แก่

1. วัสดุทางการแพทย์: เนื่องจากไคตินและไคโตซาน เป็นสารธรรมชาติดังนั้นร่างกายมนุษย์มักจะไม่ทำการต่อต้าน (biocompatabilty) นอกจากนี้ไคตินและไคโตซานยังสามารถป้องกันการติดเชื้อ ซึ่งจากข้อดีต่าง ๆ นี้เองจึงสามารถนำไคตินและไคโตซานมาใช้งานในส่วนของวัสดุทางการแพทย์ได้อย่างมากมาย เช่น วัสดุตกแต่งแผล ไหมเย็บแผล ตัวควบคุมการปลดปล่อยยา ผิวหนังเทียม เป็นต้น

2. อาหารและเครื่องดื่ม: ไคตินและไคโตซานเป็นอาหารเสริมที่ไม่ให้พลังงานและไม่มีการดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย เนื่องจากในร่างกายคนไม่มีเอนไซม์ที่ช่วยย่อยไคตินและไคโตซาน ดังนั้นจึงมีการนำไปใช้ในอาหารสำหรับการควบคุมน้ำหนัก อีกทั้งไคตินและไคโตซานยังมีสมบัติเป็น barrier จึงมีการนำมาใช้ในเรื่องบรรจุภัณฑ์สำหรับอาหาร ตัวอย่างประโยชน์ที่ใช้ในอาหารและเครื่องดื่ม เช่น สารเติมแต่งในอาหาร อาหารเสริมควบคุมน้ำหนัก การถนอมรักษาอาหาร บรรจุภัณฑ์สำหรับอาหาร เป็นต้น

3. การเกษตร: ไคตินและไคโตซานมีสมบัติพิเศษบางอย่างที่สามารถนำมาใช้ทางการเกษตร เช่น การเคลือบเมล็ดพันธุ์ ส่วนผสมในอาหารสัตว์ สารฆ่าแมลง สารฆ่าไส้เดือน สารฆ่าหรือยับยั้งเชื้อแบคทีเรียและเชื้อรา นอกจากนี้ยังสามารถนำมาใช้ในการเคลือบเม็ดข้าวเพื่อป้องกันเชื้อได้

4. เครื่องสำอาง: ไคตินและไคโตซานใช้เป็นสารให้ความหนืดและเป็นสารเติมแต่งในผลิตภัณฑ์ประเภทดูแลเส้นผมและผิวพรรณ

5. การบำบัดน้ำเสีย: อาศัยสมบัติด้านความเป็น polyelectrolyte และความสามารถในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับโลหะหนักของไคโตซาน จึงนำมาใช้ในกระบวนการผลิตน้ำดื่ม การแยกโลหะออกจากของผสมหรือของเหลว การบำบัดน้ำเสียในสระว่ายน้ำและในโรงงานอุตสาหกรรม

8. ระบบนำส่งยาสำหรับการรักษามะเร็ง (drug delivery system for cancer therapy)

ระบบนำส่งยาในระดับนาโน ซึ่งมีขนาดอนุภาคในช่วง 10-1000 nm เช่น นาโนพาร์ทิเคิล (nanoparticle) ไลโปโซม (liposome) และ นาโนอิมัลชัน (nanoemulsion) เป็นต้น ระบบนำส่งเหล่านี้เป็นการนำส่งยาที่มีประสิทธิภาพและถูกนำมาใช้ในการนำส่งยาเคมีบำบัด เพื่อหลีกเลี่ยง reticuloendothelial system ที่มีประโยชน์ต่อการเพิ่มความสามารถในการดูดซึม (permeability) และเพิ่มการคงอยู่ของยาในกระแสเลือด (retention effect) โดยการทำให้ขนาดของ particle มีขนาดเล็กมาก ๆ แต่ยังสามารถผ่าน barriers ต่าง ๆ ไปได้และผ่านไปยังหลอดเลือดฝอยขนาดเล็ก แล้วจึงเข้าสู่เซลล์เป้าหมายแต่ละเซลล์ ซึ่งกระบวนการนี้เรียกว่า enhanced permeability and retention (EPR) effect จึงส่งผลทำให้มีการนำส่งยาที่จำเพาะกับอวัยวะเป้าหมายมากขึ้น (tumor-specific targeting) และลดอาการข้างเคียงของยาได้ [90] นอกจากนี้ยังมีประโยชน์ในแง่ของการเพิ่มการละลายและเพิ่มความคงตัวได้ด้วย [91] การพัฒนาระบบนำส่งระดับนาโนเป็นการพัฒนาตำรับเพื่อให้มีประสิทธิภาพในการรักษามากที่สุดในขณะที่มีผลข้างเคียงต่อเซลล์ปกติน้อยที่สุด [92]

ปัจจุบันยาแพคลิแท็กเซิล มีขายในท้องตลาดในรูปแบบยาฉีด IV infusion ขนาด 5 มิลลิลิตรต่อ ขวด (vial) ชื่อการค้าว่า Taxol® จะมีองค์ประกอบของ Cremophor EL® (polyoxyethylated castor oil) และเอธานอล ในสัดส่วน 1: 1 โดยปริมาตร ซึ่งทำหน้าที่เป็นสารลดแรงตึงผิวที่ช่วยเพิ่มการละลายให้กับยาแพคลิแท็กเซิลที่มีการละลายในน้ำต่ำมาก (ค่าการละลายในน้ำเท่ากับ 10.8 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) อย่างไรก็ตามปัญหาของตำรับคือ Cremophor EL® เป็นสารที่ก่อให้เกิดอาการข้างเคียงรุนแรงเช่น ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (hypersensitivity) และเป็นพิษต่อไต ระบบประสาท และหัวใจ เป็นต้น [93, 94] จึงมีการวิจัยเพื่อพัฒนาระบบนำส่งยาแพคลิแท็กเซิล ในหลายรูปแบบ เช่น ระบบนำส่งยานาโนพาร์ทิเคิลที่สามารถย่อยสลายได้ (biodegradable nanoparticle) ซึ่งใช้ poly(lactic-co-glycolic) acid หรือ poly(ε-caprolactone) เป็นพอลิเมอร์พาหะที่กักเก็บยาไว้และใช้ d-α-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (vitamin E TPGS) เป็นสารทำอิมัลชัน [95, 96] เมื่อไม่นานมานี้ U.S.FDA ได้อนุมัติตำรับยาที่มีชื่อการค้าว่า Abraxane® ในข้อบ่งใช้เพื่อรักษา metastatic breast cancer (อยู่ใน Phase III) ตำรับยานี้เป็นการพัฒนานำยาแพคลิแท็กเซิลมาจับหรือ conjugated กับ albumin nanoparticles ซึ่งพบว่ามีผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดลดลงอย่างมากเมื่อเทียบกับสูตรที่มี Cremophor EL® เป็นส่วนประกอบในตำรับ [92] นอกจากระบบนำส่งยาในรูปแบบนาโนพาร์ทิเคิลแล้ว ยังมีการพัฒนาในหลายรูปแบบอิมัลชันทั้งนี้ต่างก็มีเป้าหมายในการลดหรือไม่ใช้ Cremophor EL® ในตำรับ และเพื่อประโยชน์อื่น ๆ ดังที่กล่าวมาข้างต้น การวิจัยนี้จึงได้มีการพัฒนายาฉีดในรูปแบบลิปิดอิมัลชันเพื่อนำส่งยาแพคลิแท็กเซิล เนื่องจากตำรับลิปิดอิมัลชันเป็นไมโครหรือนาโนอิมัลชันที่ใช้องค์ประกอบในตำรับเป็นสารที่เข้ากับร่างกายได้ สามารถเพิ่มการละลายของยาที่ชอบไขมัน เช่น แพคลิแท็กเซิล ($K_{o/w}$ = 311) ได้ [97] นอกจากนี้ตำรับลิปิดอิมัลชันยังเป็นรูปแบบที่มีสามารถผลิตได้ในระดับอุตสาหกรรมยาได้อีกด้วย

บทที่ 3
ระเบียบวิธีวิจัย
(Methodology)

เครื่องมืออุปกรณ์

1. High speed mixer (IKA® R104)
2. Zeta sizer nanoseries® (Malvern®, UK)
3. pH meter (MP220, Mettler Toledo®)
4. High performance liquid chromatography
   (Waters 515® HPLC pump, Jasco UV-1575® intelligent UV/VIS detector)
5. Column thermo electron corporation 5 µm C18 (4.6 mm x 150 mm)
6. Dissolution apparatus II
7. Dialysis bag (Spectra por® molecular weight cut off = 8000)
8. หัวกรอง membrane 0.45 µm
9. Hot plate
10. Micropipette
11. Dropper
12. Thermometer
13. Stirring rod
14. Test tube
15. Beaker ขนาด 30, 50, 100, 500 mL
16. Cylinder ขนาด 5, 10, 25, 50, 100, 1,000 mL
17. Volumetric flask ขนาด 10, 25, 1000 mL
18. หลอดฉีดยาขนาด 10 mL (syringe)
19. Forceps
20. ถุงมือยาง
21. หน้ากากอนามัย
22. Media bottle
23. ชุดกรองสาร
24. กระดาษกรองไนลอน
25. ช้อนเขา

สารเคมี

1. Paclitaxel
2. Triacetin (Fluka®)
3. Oleic acid (Fluka®)
4. Epikuron®200
5. Polysorbate 80 (Fluka®)
6. Glycerine
7. Pluronic F-68®
8. Chitosan (MW 50,000 และ 100,000)
9. Acetic acid
10. Hydrochloric acid
11. Lactic acid
12. Glycerol chitosan
13. Methanol HPLC grade (CARLO ERBA®)
14. Acetonitrile HPLC grade (CARLO ERBA®)
15. Ethanol
16. Purified water
17. Isopropyl alcohol

ขั้นตอนการวิจัย

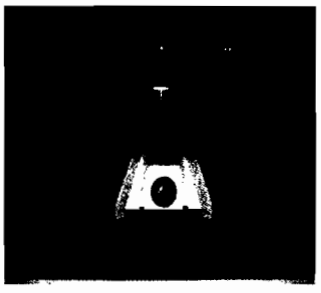
1. วิธีการเตรียมตำรับยาพื้นลิปิดอิมัลชัน และยาลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิล (paclitaxel lipid emulsions)

การเตรียมตำรับลิปิดอิมัลชันมี 2 วิธี ดังนี้

1.1 De novo emulsification เป็นการผสมยาลงในวัตภาคน้ำมัน แล้วจึงผลิตเป็นอิมัลชัน โดยวิธี emulsification หลังจากนั้นนำตำรับอิมัลชันที่ได้มาลดขนาดโดยการใช้เครื่องผสมความเร็วสูง (high speed mixer) ซึ่งขั้นตอนการเตรียมมีดังนี้

1.1.1 นำวัตภาคน้ำมันที่ผสมยาลงไป มาให้ความร้อนบนอ่างน้ำร้อน จนมีอุณหภูมิ 81 องศาเซลเซียส ลักษณะการตั้งอ่างน้ำร้อน แสดงในรูปที่ 10

1.1.2 นำวัตภาคน้ำ มาให้ความร้อนบนอ่างน้ำร้อน จนมีอุณหภูมิ 85 องศาเซลเซียส



รูปที่ 10 ลักษณะการให้ความร้อนวัตภาคน้ำมันและน้ำด้วยการใช้อ่างน้ำร้อน

1.1.3 เทวัตภาคน้ำลงในวัตภาคน้ำมันแล้วคนผสมด้วยแท่งแก้วอย่างสม่ำเสมอ คนไปเรื่อยจะเห็นของเหลวที่ได้เป็นสีขาวขุ่น

1.1.4 นำไปลดขนาดด้วยเครื่องผสมความเร็วสูง (high speed mixer No.5) เป็นเวลา 4 นาที กรณีตำรับที่ใช้ Epikuron® 200 และ polysorbate 80 เป็นสารทำอิมัลชันหลักหรือ นำไปลดขนาดด้วยเครื่องผสมความเร็วสูง (high speed mixer No.6) เป็นเวลา 4 นาที กรณีตำรับที่ใช้ polysorbate 80 เป็นสารทำอิมัลชันหลักร่วมกับ Pluronic F-68® ซึ่งเป็นสารทำอิมัลชันเสริม (co-emulsifier)

1.1.5 นำตำรับลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิลที่เตรียมได้ ไปวัดค่าความเป็นกรดด่างด้วยเครื่อง pH meter และประเมินตำรับโดยการวัดขนาดอนุภาคและประจุที่ผิวอนุภาคด้วยเครื่อง Zeta sizer nanoseries®

1.2 Extemporaneous emulsification คือ การเติมสารละลายยาที่ละลายในตัวทำละลายที่เหมาะสม เช่น เอธานอล เป็นต้น แล้วเติมลงไปในตำรับยาพื้นลิปิดอิมัลชัน (lipid emulsions base) หรือในตำรับ total parenteral nutrition (TPN) ซึ่งมีจำหน่ายตามท้องตลาด ซึ่งมีวิธีการเตรียม ดังนี้

1.2.1 นำวัตภาคน้ำมันที่ผสมยาลงไป มาให้ความร้อนบนอ่างน้ำร้อน จนมีอุณหภูมิ 81 องศาเซลเซียส

1.2.2 นำวัตภาคน้ำ มาให้ความร้อนบนอ่างน้ำร้อน จนมีอุณหภูมิ 85 องศาเซลเซียส

1.2.3 เทวัตภาคน้ำลงในวัตภาคน้ำมันแล้วคนผสมด้วยแท่งแก้วอย่างสม่ำเสมอ คนไปเรื่อยจะเห็นของเหลวที่ได้เป็นสีขาวขุ่น

1.2.4 นำไปลดขนาดด้วยเครื่องผสมความเร็วสูง (high speed mixer No.5) เป็นเวลา 4 นาที

1.2.5 นำตำรับยาพื้นลิปิดอิมัลชันที่เตรียมได้ ไปวัดค่าความเป็นกรดด่าง ด้วยเครื่อง pH meter และประเมินตำรับโดยการวัดขนาดอนุภาคและประจุที่ผิวอนุภาคด้วยเครื่อง Zeta sizer nanoseries®

1.2.6 เตรียมสารละลายยาแพคลิแท็กเซิล โดยชั่งยาประมาณ 0.065 g (ถ้าต้องการใช้ตำรับยาพื้นลิปิดอิมัลชัน 10 g)

1.2.7 นำยาแพคลิแท็กเซิล มาละลายในเอธานอล โดยค่อย ๆ หยดเอธานอล ทีละน้อยจนยาละลายได้หมด

1.2.8 นำสารละลายยาแพคลิแท็กเซิล มาชั่งด้วยเครื่องชั่งทศนิยม 4 ตำแหน่ง เมื่อทราบน้ำหนักของสารละลายยาแพคลิแท็กเซิล แล้วให้นำมาหักลบกับน้ำหนักตำรับยาพื้นลิปิดอิมัลชัน 10 g ผลลัพธ์ที่ได้ คือ น้ำหนักตำรับยาพื้นลิปิดอิมัลชันที่ต้องชั่งมาใช้

1.2.9 ชั่งตำรับยาพื้นลิปิดอิมัลชัน ด้วยเครื่องชั่งทศนิยม 4 ตำแหน่ง ตามที่คำนวณได้

1.2.10 ค่อย ๆ หยดสารละลายยาแพคลิแท็กเซิล อย่างช้า ๆ ลงในตำรับยาพื้นลิปิดอิมัลชัน ในระหว่างนั้นคนด้วยเครื่องกวนสารเคมี (magnetic stirrer) เมื่อหยดสารละลายยาแพคลิแท็กเซิลจนหมดให้คนต่อด้วยเครื่องกวนสารเคมีอีก 10 นาที

1.2.11 นำตำรับลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิล (paciltaxel lipid emulsions) ที่เตรียมได้ไปประเมินตำรับโดยการวัดค่าความเป็นกรดด่าง ด้วยเครื่อง pH meter การวัดขนาดอนุภาคและประจุที่ผิวอนุภาคด้วยเครื่อง Zeta sizer nanoseries®

2. การประเมินตำรับลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิล (paciltaxel lipid emulsions)

2.1 การประเมินด้านความคงตัวทางกายภาพ

2.1.1 ลักษณะภายนอกที่สังเกตได้ด้วยตาเปล่า เช่น สังเกตความเป็นเนื้อเดียวกันและการแยกชั้นของตำรับ เป็นต้น

2.1.2 การวัดขนาดอนุภาคของลิปิดอิมัลชัน โดยใช้เครื่องวัดขนาดและประจุที่ผิวอนุภาค (Zeta sizer nanoseries®)

2.1.3 การวัดความเป็นกรดด่าง โดยใช้เครื่อง pH meter

2.2 ประเมินการปลดปล่อยตัวยาแพคลิแท็กเซิล ออกจากระบบลิปิดอิมัลชันโดยการใช้เครื่อง dissolution tester (apparatus II) สารละลายที่ทดสอบการปลดปล่อยยา (dissolution medium) มี 2 ชนิด คือ

2.2.1 สารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (phosphate buffer pH 7.4)

สูตรสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (phosphate buffer pH 7.4) มีดังนี้

NaCl	9 g
$Na_2HPO_4.2H_2O$	9 g
KH_2HPO_4	1.5 g
Water qs. to	1,000 mL

วิธีการเตรียมสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (phosphate buffer pH 7.4) ทำได้โดยการชั่งองค์ประกอบแต่ละชนิด แล้วนำมาละลายด้วยน้ำกลั่นในบีกเกอร์ คนผสมจนเป็นสารละลายใส แล้วเทลงใน volumetric flask ขนาด 1000 mL ปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่นจนครบ 1000 mL

2.2.2 สารละลายของ polysorbate 80 (15%), ethanol (10%) และ distilled water (75%)

สูตรการเตรียม

Polysorbate 80	15 % v/v
Ethanol	10% v/v
Distilled water	75% v/v

วิธีการเตรียมสารละลาย ทำได้โดยการตวง polysorbate 80 15 mL, ethanol 10 mL และ distilled water 75 mL ต่อการเตรียมสารละลาย 100 mL เทผสม polysorbate 80 ลงในน้ำคนจนได้ สารละลายใส แล้วเทเอธานอล คนจนได้สารละลายใสในบีกเกอร์

3. วิธีการวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญในตำรับลิปิดอิมัลชัน (percentage of paclitaxel content)

วิธีการหาปริมาณของตัวยาสำคัญในตำรับยาลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิล ทำได้ดังนี้

ชั่งตำรับยาลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิล น้ำหนัก 0.5 g นำมาละลายด้วย isopropanol หรือ isopropyl alcohol และปรับปริมาตรใน volumetric flask ขนาด 25 mL จนได้เป็นสารละลายใส จากนั้นปิเปตสารละลายที่ได้มา 100 µl ใส่ใน volumetric flask ขนาด 10 mL ปรับปริมาตรด้วย mobile phase (acetonitrile: water เท่ากับ 60: 40) แล้วจึงนำไปวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญด้วยเครื่องโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง (High Performance Liquid Chromatography; HPLC)

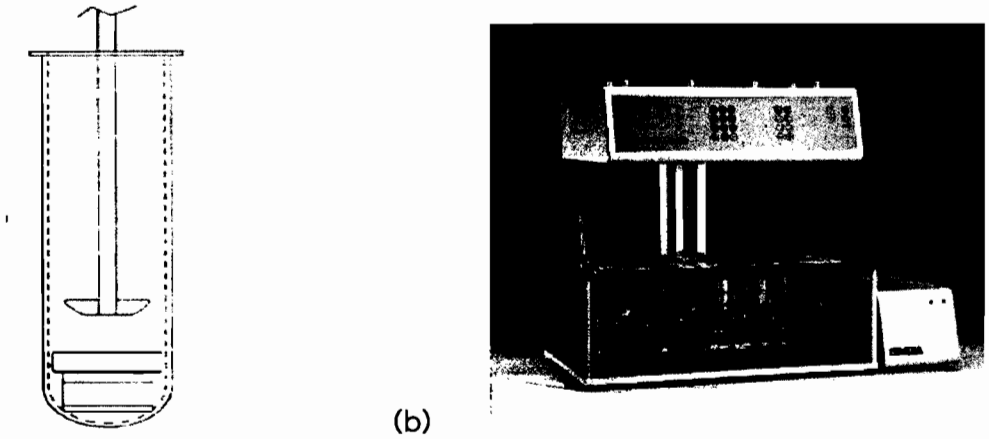
4. การทดสอบปลดปล่อยตัวยา

ในการทดสอบปลดปล่อยยาจากตำรับลิปิดอิมัลชัน ทำโดยการใช้เครื่อง dissolution tester (โดยการใช้ใบพาย (Paddle)) ดังแสดงในรูปที่ 11 ภายใต้สภาวะดังนี้

Dissolution Medium ชนิดที่ 1: สารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (phosphate buffer pH 7.4)

Dissolution Medium ชนิดที่ 2: สารละลายของ polysorbate 80 (15%), ethanol (10%) และ distilled water (75%)

Volume:	200 mL
Paddle speed:	50 rpm
Duration:	24 ชั่วโมง
Temperature:	37 °C



(a) (b)

รูปที่ 11 (a) ภาชนะ (vessel) ขนาดเล็กสำหรับบรรจุของเหลว (dissolution medium) และ (b) เครื่องทดสอบการปลดปล่อยยา (dissolution tester)

<u>วิธีการทดสอบการปลดปล่อยยา</u>

4.1 ขั้นตอนการเตรียม dialysis bag (ก่อน release)

ตัด dialysis bag (Spectra por® molecular weight cut off = 8,000) ให้มีความยาวประมาณ 5-10 เซนติเมตร หลังจากนั้นนำไปแช่ใน dissolution medium ที่ต้องการทดสอบ เป็นเวลานาน 24 ชั่วโมง แล้วจึงบรรจุยา 2 g ลงใน dialysis bag ที่เตรียมไว้

4.2 ขั้นตอนการศึกษาการปลดปล่อยตัวยา

4.1.1 ใส่สารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (phosphate buffer pH 7.4) ปริมาตร 200 mL ลงในภาชนะ (vessel) จำนวน 3 vessel และใส่สารละลายที่มี polysorbate 80 (15%), ethanol (10%) และ distilled water (75%) เป็นองค์ประกอบ ปริมาตร 200 mL ลงในภาชนะ จำนวน 3 vessel (n=3)

4.1.2 เมื่ออุณหภูมิของ dissolution medium ถึง 37 °C จึงใส่ dialysis bag ที่มีตำรับลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิล ลงใน vessel ที่เตรียมไว้

4.1.3 สุ่มเก็บของเหลว ปริมาตร 5 mL ในแต่ละ vessel ที่เวลาต่าง ๆ (10 นาที, 30 นาที, 1, 2, 3, 6, 12, 18, และ 24 ชั่วโมง) โดยใช้ measuring pipette หรือกระบอกฉีดยา (syringe)

4.1.4 ทุกครั้งที่มีการสุ่มเก็บตัวอย่างต้องเติม dissolution medium ที่มีอุณหภูมิ 37 °C ลงไปแทนที่ในปริมาตรที่เท่ากันในแต่ละครั้ง โดยตำแหน่งที่เก็บตัวอย่าง คือ ช่วงกลางระหว่างผิวของ dissolution medium กับขอบบนของ vessel และห่างจากผนังด้านในของภาชนะบรรจุไม่น้อยกว่า 1 เซนติเมตร

4.1.5 นำของเหลวที่เก็บได้มากรองผ่านหัวกรองที่มีแผ่นกรองเมมเบรน ขนาดรูพรุน 0.45 ไมครอน

4.1.6 วิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญด้วยเครื่องโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง ทั้งนี้สภาวะของเครื่องที่ใช้ในการวิเคราะห์ เป็นดังนี้

Column	Thermo® electron corporation
5 µm C18 (4.6 mm x 150 mm)	
Mobile phase	acetonitrile: water (60:40)
Flow rate	1.0 mL/min
UV absorbance	254 nm
Injection volume	20 µl

4.1.7 นำผลที่ได้มาคำนวณหาปริมาณตัวยาสำคัญที่ปลดปล่อยออกมาแล้วพล็อตกราฟระหว่างเปอร์เซ็นต์ของปริมาณตัวยาสำคัญที่ปลดปล่อยออกมากับเวลา (drug release profile)

5. การเตรียมสารละลายมาตรฐานสำหรับการวิเคราะห์ด้วยเครื่องโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง

<u>วิธีการเตรียมสารละลายมาตรฐานของยาแพคลิแท็กเซิล</u>

5.1 ชั่งยาแพคลิแท็กเซิล ด้วยเครื่องชั่งทศนิยม 4 ตำแหน่ง (10 mg) ใส่ใน volumetric flask ขนาด 10 mL

5.2 ปรับปริมาตรให้ได้ 10 mL ด้วยสารละลายที่ผสมระหว่าง methanol และ acetic acid ในสัดส่วน 200: 1 ได้สารละลายมาตรฐานแพคลิแท็กเซิล ที่มีความเข้มข้น 10 mg/mL

5.3 เจือจางด้วยสารละลายผสมระหว่าง methanol และ acetic acid ในสัดส่วน 200: 1 ให้ได้ความเข้มข้น 0.4, 1.0, 2.0, 4.0, 5.0 µg/mL ตามลำดับ

5.4 นำสารละลายมาตรฐานที่ความเข้มข้นต่าง ๆ ไปวิเคราะห์ด้วยเครื่องเครื่องโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง และนำผล peak area กับความเข้มข้น มาพล็อตเป็นกราฟมาตรฐาน เพื่อใช้ในการคำนวณความเข้มข้นของสารตัวอย่างต่อไป

บทที่ 4
ผลการวิจัยและอภิปราย
(Results and Discussions)

1. การศึกษาผลขององค์ประกอบในสูตรตำรับต่อความคงตัวของยาพื้นลิปิดอิมัลชัน (lipid emulsion base)

พอลิเมอร์ไคโตซานที่ใช้ในการทดสอบ ผลิตขึ้นจากการนำไคโตซานมาทำปฏิกิริยากับกรดชนิดต่าง ๆ แล้วนำมาพ่นผ่านหัวฉีดเป็นละอองขนาดเล็ก หลังจากนั้นระเหยน้ำออกไปโดยการใช้ลมร้อน (spray dryer) จนได้เป็นผงของแข็ง ซึ่งสามารถนำมาใช้เป็นสารทำอิมัลชันเสริม ในการเตรียมตำรับลิปิดอิมัลชันต่อไปได้ สารทำอิมัลชันเสริมที่นำมาใช้ในการศึกษา ได้แก่ Pluronic F-68® และพอลิเมอร์ไคโตซานชนิดต่าง ๆ คือ ไคโตซานที่เกิดจากการทำปฏิกิริยากับกรดไฮโดรคลอริก (CH-HCl) ไคโตซานที่เกิดจากการทำปฏิกิริยากับกรดแลคติก (CH-lactate) และ กลีเซอรอลไคโซตาน (glycerol chitosan) สารทำอิมัลชันเสริมเหล่านี้จะถูกนำมาใช้ร่วมกับสารทำอิมัลชันหลักซึ่งคือ polysorbate 80 (Tween 80) ซึ่งเป็นสารลดแรงตึงผิวชนิดไม่มีประจุ เพื่อใช้ในการเตรียมตำรับยาพื้นลิปิดอิมัลชัน ทั้งนี้สูตรตำรับและประโยชน์ขององค์ประกอบในตำรับยาพื้นลิปิดอิมัลชัน แสดงในตารางที่ 5

การทดสอบเบื้องต้นนี้ทำโดยการเตรียมตำรับยาพื้นลิปิดอิมัลชัน เพื่อจะได้เลือกใช้สารทำอิมัลชันที่เหมาะสมและทำให้ได้ตำรับลิปิดอิมัลชันที่มีความคงตัว ดังนั้นภายหลังจากการเตรียมลิปิดอิมัลชันแล้ว แต่ละตำรับจะถูกประเมินตำรับโดยการสังเกตด้วยตาเปล่าเพื่อดูลักษณะของอิมัลชันที่ได้และการวัดขนาดอนุภาคและประจุที่ผิวอนุภาคโดยการใช้เครื่อง Zeta sizer nanoseries® (Malvern, UK) ซึ่งจะทำการประเมินทันที (t=0 วัน) และหลังจากเตรียมตำรับเสร็จ เป็นเวลา 7 วัน (t=7 วัน) เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นของอิมัลชันซึ่งส่งผลต่อความคงตัวของลิปิดอิมัลชัน

จากการศึกษาหาสูตรตำรับและสภาวะที่เหมาะสมในการเตรียมลิปิดอิมัลชันเบสโดยใช้เครื่องผสมความเร็วสูง (high speed mixer) โดยการเปรียบเทียบลักษณะทางกายภาพเช่นการแยกชั้น ขนาดของอนุภาคและค่าประจุที่ผิวของอนุภาคเมื่อผลิตเสร็จใหม่ ๆ และที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลานาน 7 วัน ผลการทดสอบถูกแสดงในตารางที่ 6 พบว่า ตำรับที่ใช้ triacetin และ oleic acid เป็นวัตภาคน้ำมันร่วมกันจะทำให้ได้ตำรับลิปิดอิมัลชันที่มีความคงตัวดี คือไม่เกิดการแยกชั้นของวัตภาคน้ำและน้ำมันหรือการเกิดครีมแยกชั้น ซึ่งจะเห็นได้จากผลการประเมินของตำรับที่ 12-16 ในตารางที่ 6 โดยอิมัลชันที่ได้มีขนาดเล็กระดับนาโนเมตร (150-400 nm) และมีการเปลี่ยนแปลงประจุที่ผิวของอนุภาคเพียงเล็กน้อย ในขณะที่ตำรับที่ไม่มีการใช้ oleic acid เกิดการแยกชั้นระหว่างน้ำและน้ำมันหรือเกิดแยกชั้นเป็นครีมในทุกตำรับ เป็นไปได้ว่า oleic acid อาจมีผลช่วยเพิ่มความคงตัวทางกายภาพของตำรับลิปิดอิมัลชันได้ ซึ่งเคยมีรายงานว่า oleic acid สามารถเพิ่มความคงตัวของตำรับอิมัลชันของตัวยา diazepam ได้ [98] นอกจากนี้การใช้ oleic acid ยังมีประโยชน์สามารถเพิ่มประสิทธิภาพของยามะเร็ง trastuzumab (herceptin) ในเซลล์มะเร็งเต้านมได้ [99] สำหรับ

triacetin เป็น medium chain triglyceride (MCT) ที่นิยมนำมาเตรียมตำรับลิปิดอิมัลชันชนิดฉีดได้ เป็นแหล่งพลังงานให้กับร่างกายและมีกรดไขมันที่เข้าไปในเซลเมมเบรนได้ โดยไม่ไปสะสมในชั้นไขมันและตับ [100, 101] และที่สำคัญพบว่ายาแพคลิแท็กเซิลมีค่าการละลายสูงใน triacetin (75 mg/mL) [88]

ผลของไคโตซานชนิดต่าง ๆ และสาร Pluronic F-68® ซึ่งใช้เป็นสารทำอิมัลชันเสริม ต่อความคงตัวของลิปิดอิมัลชัน ถูกแสดงในตารางที่ 6 จากผลการประเมินตำรับที่ 13-17 ที่ใช้สารทำอิมัลชันหลักคือ polysorbate 80 ในความเข้มข้น 8% w/w ร่วมกับสารทำอิมัลชันเสริม (co-emulsifer) ชนิดต่าง ๆ พบว่าตำรับอิมัลชันที่ใช้ glycerol chitosan เป็นสารทำอิมัลชันร่วม (ตำรับที่ 17) มีลักษณะที่ไม่คงตัวเกิดการแยกชั้นเพียงตำรับเดียว ในตำรับที่ใช้ Pluronic F-68® เป็นสารทำอิมัลชันร่วม (ตำรับที่ 13) อิมัลชันที่ได้จะมีขนาดอนุภาค 150 nm เล็กกว่าการใช้ไคโตซานชนิดต่าง ๆ เป็นสารทำอิมัลชันร่วม Pluronic F-68® เป็นสารพอลิเมอร์ที่ไม่มีประจุ แต่อนุภาคของอิมัลชันที่ได้มีประจุที่ผิวเป็นลบ (~ -30 mV) เนื่องจากวัตภาคน้ำมันเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส ทำให้เกิดกรดไขมันอิสระดูดซับที่ผิวของอนุภาค อย่างไรก็ตามการมีประจุที่ผิวเป็นลบช่วงดังกล่าวจะช่วยป้องกันไม่ให้อนุภาคเกิดการรวมตัวกันซึ่งเป็นผลดี ในขณะที่ตำรับที่ใช้ไคโตซานเป็นสารทำอิมัลชันเสริม (co-emulsifier) อนุภาคจะมีประจุบวก (~ +15 mV - +25 mV) ทั้งนี้เนื่องจากไคโตซานให้ประจุบวกนั่นเอง นอกจากนี้ Pluronic F-68® และไคโตซาน ต่างก็เป็นพอลิเมอร์ที่สามารถเพิ่ม steric hindrance ทำให้อนุภาคอยู่ห่างกันและช่วยเพิ่มความหนืด ส่งผลให้ตำรับมีความคงตัวมากขึ้น ตำรับที่ใช้ไคโตซานเป็นสารทำอิมัลชันร่วมจะมีความหนืดมากกว่าตำรับที่ไม่ใช้ และ ไคโตซานที่มีเกลือต่างชนิดกันทำให้ขนาดของอิมัลชันแตกต่างกันด้วย เมื่อใช้ไคโตซานที่มีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากันคือ 50000 dalton ภายหลังเตรียมเสร็จใหม่ ๆ chitosan HCl จะให้อิมัลชันที่มีขนาดใหญ่กว่า chitosan lactate อย่างไรก็ตามเมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องนาน 7 วัน ขนาดอนุภาคจะลดลง และเมื่อใช้ chitosan lactate ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่างกัน (50000 vs 100000) น้ำหนักโมเลกุลสูงขึ้น ทำให้ตำรับอิมัลชันมีความหนืดมากขึ้นตามไปด้วย เป็นต้น

ตารางที่ 5 สูตรตำรับและประโยชน์ขององค์ประกอบในตำรับยาพื้นลิปิดอิมัลชัน (lipid emulsion base)

ส่วนประกอบ	ตำรับที่																	ประโยชน์ในตำรับ
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
Triacetin	20	20	20	20	20	20	20	20	10	10	10	10	10	10	10	10	10	Oil phase
Oleic acid	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	5	5	5	5	5	Oil phase
Tween 80	8	-	8	8	8	8	8	8	5	5	8	8	8	8	8	8	8	Emulsifier
Pluronic F-68®	-	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	-	2.5	-	-	2.5	-	-	-	-	Co- emulsifier
CH-HCl (MW 50,000)	-	-	-	1	8	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	Co- emulsifier
CH-lactate (MW 50,000)	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	Co- emulsifier
CH- lactate (MW 100,000)	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	Co- emulsifier
Glycol Chitosan	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	Co- emulsifier
Glycerin	-	-	-	-	-	-	-	-	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	Tonicity adjusting agent
Purified water q.s.	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	Aq. phase and vehicle

ตารางที่ 6 ผลการประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของตำรับยาพื้นลิปิดอิมัลชัน (lipid emulsion base)

ตำรับที่	การเกิด creaming, coalescence		ขนาดอนุภาค [nm (PDI)]		ประจุที่ผิวของอนุภาค [mV (SD)]	
	t = 0	t = 7	t = 0	t = 7	t = 0	t = 7
1	เกิด creaming เมื่อตั้งทิ้งไว้ 1 ชั่วโมง	เกิด cracking	-	-	-	-
2	เกิด creaming เมื่อตั้งทิ้งไว้ 1 ชั่วโมง	เกิด cracking	-	-	-	-
3	อิมัลชันสีขาวเหมือนน้ำนม	เกิด cracking	3.43×10^4 (0.497)	-	-26.1	-
4	อิมัลชันสีขาวเหมือนน้ำนม	เกิด creaming	1960 (0.249)	-	20.3	-
5	Emulsion สีเหลือง เนื้อไม่เนียน จับเป็นก้อนแข็ง	เกิด creaming	-	-	-	-
6	อิมัลชันสีขาวเหมือนน้ำนม	เกิด cracking	1840 (0.231)	-	29.2	-
7	อิมัลชันสีขาวเหมือนน้ำนม	เกิด creaming	4260 (0.489)	-	62.0	-
8	อิมัลชันสีขาวเหมือนน้ำนม	เกิด creaming	4030 (1.000)	-	26.2	-
9	เกิด creaming เมื่อตั้งทิ้งไว้ 1 ชั่วโมง	เกิด cracking	5360 (0.126)	-	-	-
10	เกิด creaming เมื่อตั้งทิ้งไว้ 1 ชั่วโมง	เกิด cracking	4090 (0.454)	-	-	-
11	อิมัลชันสีขาวเหมือนน้ำนม	เกิด cracking	1050 (1.000)	-	-	-
12	อิมัลชันสีขาวเหมือนน้ำนม	อิมัลชันสีขาวเหมือนน้ำนม	284 (0.248)	296 (0.207)	-10.2 (5.3)	-33.3 (2.8)
13	อิมัลชันสีขาวเหมือนน้ำนม	อิมัลชันสีขาวเหมือนน้ำนม	144 (0.203)	149 (0.196)	-35.4 (2.69)	-23.6 (4.03)
14	อิมัลชันสีขาวเหมือนน้ำนม	อิมัลชันสีขาวเหมือนน้ำนม	369 (0.362)	262 (0.260)	23.4 (5.25)	16.4 (5.55)
15	อิมัลชันสีขาวเหมือนน้ำนม	อิมัลชันสีขาวเหมือนน้ำนม	233 (0.226)	352 (0.415)	20.0 (6.04)	16.8 (5.84)
16	อิมัลชันสีขาวเหมือนน้ำนม	อิมัลชันสีขาวเหมือนน้ำนม	305 (0.265)	292 (0.137)	17.7 (4.43)	18.6 (6.44)
17	อิมัลชันสีขาวเหมือนน้ำนม	เกิด cracking	959 (0.704)	-	35.0 (12.4)	-

หมายเหตุ PDI = polydispersity index, SD = standard deviation, - = ไม่สามารถวัดได้

2. การศึกษาผลของชนิดสารทำอิมัลชันเสริมต่อความคงตัวของตำรับลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิล (paclitaxel lipid emulsion)

จากการศึกษาข้างต้นได้สูตรตำรับยาพื้นลิปิดอิมัลชันที่มีความคงตัว จึงใช้สูตรตำรับยาพื้นลิปิดอิมัลชันตำรับที่ 12-16 มาเตรียมตำรับยาแพคลิแท็กเซิลในรูปแบบลิปิดอิมัลชันต่อ ซึ่งทำได้โดยการเติมยาแพคลิแท็กเซิลในปริมาณ 0.65 กรัม ลงในตำรับยาพื้นอิมัลชัน ดังแสดงในตารางที่ 7 แล้วทำการประเมินลักษณะของตำรับอิมัลชัน แสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 7 สูตรตำรับและประโยชน์ขององค์ประกอบในตำรับลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิล (paclitaxel lipid emulsion)

ส่วนประกอบ (%w/w)	สูตรที่						ประโยชน์ในตำรับ
	12	13	14	15	16	17	
Paclitaxel	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	Active ingredient
Triacetin	10	10	10	10	10	10	Oil phase
Oleic acid	5	5	5	5	5	5	Oil phase
Tween 80	8	8	8	8	8	8	Emulsifier
Pluronic F-68®	-	2.5	-	-	-	-	Co- emulsifier
CH-HCl (MW 50,000)	-	-	1	-	-	-	Co- emulsifier
CH-lactate (MW 50,000)	-	-	-	1	-	-	Co- emulsifier
CH- lactate (MW 100,000)	-	-	-	-	1	-	Co- emulsifier
Glycol Chitosan	-	-	-	-	-	1	Co- emulsifier
Glycerin	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	Tonicity adjusting agent
Purified water q.s.	100	100	100	100	100	100	Aqueous phase and vehicle

ตารางที่ 8 ผลการประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของตำรับลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิล (paclitaxel lipid emulsion) ซึ่งเตรียมตำรับโดยใช้วิธี Extemporaneous emulsification

ตำรับที่		ขนาดอนุภาค [nm (PDI)]		Zeta potential [mV (SD)]	
		t = 0	t =7	t = 0	t =7
12	Base	284 (0.248)	296 (0.207)	-10.2 (5.3)	-33.3 (2.8)
	Drug	292 (0.201)	425 (0.356)	-19.6 (5.91)	1.34 (3.60)
13	Base	144 (0.203)	149 (0.196)	-35.4 (2.69)	-23.6 (4.03)
	Drug	212 (0.337)	185 (0.307)	-30.2 (2.70)	-15.5 (5.46)
14	Base	369 (0.362)	262 (0.260)	23.4 (5.25)	16.4 (5.55)
	Drug	1310 (1.00)	459 (0.378)	22.1 (7.20)	18.4 (5.02)
15	Base	233 (0.226)	352 (0.415)	20.0 (6.04)	16.8 (5.84)
	Drug	721 (0.709)	346 (0.491)	19.0 (5.54)	15.6 (9.70)
16	Base	305 (0.265)	292 (0.137)	17.7 (4.43)	18.6 (6.44)
	Drug	318 (0.276)	317 (0.282)	19.0 (9.24)	15.4 (8.48)
17	Base	959 (0.704)	_	35.0 (12.4)	_
	Drug	517 (1.000)	_	9.77 (5.54)	_

หมายเหตุ PDI = polydispersity index, SD = standard deviation, - = ไม่สามารถวัดได้

จากผลการประเมินตำรับในตารางที่ 8 การเติมยาลงในตำรับยาพื้นลิปิดอิมัลชัน ทำให้ขนาดของอนุภาคมีขนาดใหญ่ขึ้น และพบว่าตำรับที่ไม่มีสารทำอิมัลชันเสริม (co-emulsifier) (ตำรับที่ 12) อนุภาคมีขนาดใหญ่ขึ้นเมื่อเก็บไว้ 7 วันที่อุณหภูมิห้อง และความคงตัวทางกายภาพของอิมัลชันมีแนวโน้มลดลง เนื่องจากประจุที่ผิวของอนุภาคมีขนาดลดลงมากจนเกือบเข้าใกล้ศูนย์ (1.34 mV) ทำให้แรงผลักระหว่างอนุภาคลดลง หยดวัตภาคน้ำมันมีแนวโน้มที่จะรวมตัวกันเป็นหยดอนุภาคที่ใหญ่ขึ้น และทำให้เกิดการแยกของอิมัลชันได้ในที่สุด ในขณะที่ตำรับที่มี Pluronic F-68® เป็นสารทำอิมัลชันเสริม (co-emulsifier) อนุภาคจะมีประจุลบและลิปิดอิมัลชันมีความคงตัวดี ส่วนตำรับที่มีไคโตซานเป็นสารทำอิมัลชันเสริม (co-emulsifier) อนุภาคจะมีประจุบวกเช่นเดิม เนื่องจากเมื่อ chitosan salt ซึ่งเป็นเกลือของกรดแก่เมื่อละลายน้ำทำให้ไคโตซานถูก protonate ประจุที่ผิวของไคโตซานจึงเป็นบวก ในระหว่างการผลิตลิปิดอิมัลชันไคโตซานจะเคลือบบนฟิลม์ระหว่างวัตภาคน้ำและน้ำมัน ทำให้ประจุที่ผิวของลิปิดอิมัลชันแสดงประจุบวก ทำให้อิมัลชันมีความคงตัวดีเช่นกัน สารทำอิมัลชันเสริมมีบทบาทสำคัญในการเพิ่มความคงตัวให้กับตำรับลิปิดอิมัลชัน

ตำรับที่มี chitosan salt เป็นสารทำอิมัลชันเสริม เกลือต่างชนิดกันและน้ำหนักโมเลกุลที่แตกต่างกันมีผลต่อความคงตัวทางกายภาพของตำรับยาลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิล (paclitaxel lipid emulsion)

จากการทดลองนี้พบว่าการใช้ chitosan lactate น้ำหนักโมเลกุล 100,000 (ตำรับที่ 16) จะทำให้ลิปิดอิมัลชันที่ผลิตได้มีความคงตัวทางกายภาพดีกว่า chitosan lactate ที่มีน้ำหนักโมเลกุล 50000 (ตำรับที่ 15) เนื่องจากขนาดอนุภาคและประจุที่ผิวอนุภาคของตำรับที่ใช้ chitosan lactate น้ำหนักโมเลกุล 100,000 เป็นสารทำอิมัลชันเสริมมีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยภายหลังจากการเติมตัวยาแพคลิแท็กเซิลลงไป นอกจากนี้เมื่อเก็บตำรับนี้ไว้ 7 วัน ผลการประเมินที่ได้ก็ไม่แตกต่างจากเดิม อาจเป็นเพราะ การเพิ่มน้ำหนักโมเลกุลจะทำให้ความหนืดของลิปิดอิมัลชันเพิ่มขึ้น ส่งผลเพิ่มความคงตัวได้ การใช้ chitosan lactate (ตำรับที่ 15) ให้อิมัลชันที่มีความคงตัวดีกว่าการใช้ chitosan HCl (ตำรับที่ 14) เพราะเมื่อเปรียบเทียบกับลิปิดอิมัลชันเบสขนาดอนุภาคและประจุที่ผิวของอนุภาคมีการเปลี่ยนแปลงน้อยกว่าภายหลังจากการเติมตัวยาในตำรับและเมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลานาน 7 วัน คุณสมบัติดังกล่าวก็มีการเปลี่ยนแปลงน้อยมากเช่นกัน เป็นไปได้ว่าที่น้ำหนักโมเลกุลเท่ากัน (50000) โครงสร้างทางเคมีของ chitosan lactate มีขนาดใหญ่กว่าเมื่อเทียบกับ chitosan HCl ทำให้มีระดับของการเกิด steric hindrance ป้องกันการรวมตัวกันของหยดน้ำมันดีกว่า เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของสารทำอิมัลชันเสริม พบว่าเมื่อมีการเติมตัวยาลงในตำรับยาพื้นลิปิดอิมัลชัน Pluronic F-68® ยังคงให้อิมัลชันที่มีขนาดเล็กกว่าการใช้ไคโตซาน อาจเนื่องจากสาร Pluronic F-68® มีคุณสมบัติที่เป็นได้ทั้งพอลิเมอร์และสารลดแรงตึงผิว การใช้ไคโตซานเป็นสารอิมัลชันเสริมที่ทำให้อนุภาคอิมัลชันมีประจุบวกและสภาวะที่เป็นกรดของตำรับ อาจส่งผลเป็นพิษของเซลล์ในร่างกายได้ การใช้ Pluronic F-68® เป็นสารทำอิมัลชันเสริมมีข้อดีที่เหนือกว่าคือ Pluronic F-68® เป็นสารที่ไม่มีประจุใช้ในตำรับยาฉีดได้ มีรายงานว่า Pluronic F-68® สามารถช่วยทำให้อนุภาคอยู่ในกระแสเลือดนานมากขึ้น มี EPR effect ทำให้นำส่งตัวยาไปยังเซลล์มะเร็งดีขึ้น และสามารถยับยั้งการทำงานของ p-glycoprotein ที่ทำหน้าที่ในการ efflux ยาออกจากเซลล์ ลดการดื้อยาต้านมะเร็งที่เกิดจาก multidrug resistance (MDR) ได้ [102, 103, 104] ดังนั้นผู้วิจัยจึงเลือกใช้ Pluronic F-68® เป็นสารทำอิมัลชันเสริม

3. การศึกษาการประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของตำรับลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิล (Paclitaxel lipid emulsions)

จากการทดลองข้างต้น ทำให้ได้สูตรตำรับเบื้องต้นของตำรับยาแพคลิแท็กเซิลในรูปแบบลิปิดอิมัลชัน โดยการใช้สารทำอิมัลชันหลักเป็น polysorbate 80 ร่วมกับสารทำอิมัลชันเสริมเป็น Pluronic F-68® ดังแสดงสูตรตำรับในตารางที่ 9 นอกจากนี้ผู้วิจัยได้เตรียมสูตรตำรับยาลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิล โดยการใช้สาร polysorbate 80 ร่วมกับ Epikuron® 200 เป็นสารทำอิมัลชัน เนื่องจาก Epikuron® 200 เป็นฟอสโฟลิพิดที่นิยมนำมาใช้เป็นสารทำอิมัลชันในตำรับอิมัลชันสำหรับฉีด [105] สูตรตำรับแสดงในตารางที่ 10 ทั้งนี้ได้ทำการเตรียมตำรับลิปิดอิมัลชันทั้ง 2 ตำรับด้วยวิธี Extemporaneous emulsification และ De novo emulsification ซึ่งได้อธิบายวิธีการเตรียมทั้ง 2 วิธีไว้ในบทที่ 3 หลังจากนั้นนำตำรับที่เตรียมได้มาทำการประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของตำรับทั้งสอง ดังแสดงผลในตารางที่ 11 และ 12 ตามลำดับ

ตารางที่ 9 สูตรตำรับลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิล (paclitaxel lipid emulsions) เมื่อใช้ polysorbate 80 และ Pluronic F-68® เป็นสารทำอิมัลชัน (emulsifier)

สารในตำรับ	ปริมาณสารในตำรับ	ประโยชน์ของสารในตำรับ
Paclitaxel	0.65 %	Active ingredient (Oil phase)
Triacetin	10 %	Oil phase
Oleic acid	5 %	Oil phase
Pluronic F-68®	2.5 %	Co-emulsifier
Polysorbate 80	8 %	Emulsifier
Glycerine	2.25 %	Tonicity adjusting agent
water	qs. to 100 %	Aqueous phase

ตารางที่ 10 สูตรตำรับลิปิดอิมัลชันของแพคลิแท็กเซิล (paclitaxel lipid emulsions) เมื่อใช้ polysorbate 80 และ Epikuron® 200 เป็นสารทำอิมัลชัน (emulsifier)

สารในตำรับ	**ปริมาณสารในตำรับ**	**ประโยชน์ของสารในตำรับ**
Paclitaxel	0.65 %	Active ingredient (Oil phase)
Triacetin	10 %	Oil phase
Oleic acid	5 %	Oil phase
Epikuron® 200	1.25 %	Emulsifier
Polysorbate 80	8 %	Emulsifier
Glycerine	2.25 %	Tonicity adjusting agent
water	qs. to 100 %	Aqueous phase

การเตรียมตำรับลิปิดอิมัลชันด้วยวิธี Extemporaneous emulsification เมื่อเปรียบเทียบลักษณะทางกายภาพ เช่น การแยกชั้น ขนาดของอนุภาคและค่าประจุที่ผิวของอนุภาคเมื่อผลิตเสร็จใหม่ ๆ และที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลานาน 11 วัน ดังแสดงผลในตารางที่ 11 พบว่าการเตรียมทั้งสองตำรับด้วยวิธี Extemporaneous emulsification โดยการเติมยาลงในยาพื้นลิปิดอิมัลชันทำให้ขนาดของอนุภาคมีขนาดใหญ่ขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับอนุภาคของตำรับยาพื้นลิปิดอิมัลชัน โดยเฉพาะในตำรับลิปิดอิมัลชันที่ใช้ polysorbate 80 และ Epikuron® 200 เป็นสารทำอิมัลชันที่พบว่ามีขนาดใหญ่ขึ้นจากเดิม 225 nm เป็น 440 nm ทำให้ความคงตัวทางกายภาพของอิมัลชันลดลง เนื่องจากประจุที่ผิวของอนุภาคลดลง ทำให้แรงผลักระหว่างอนุภาคลดลง หยดวัตภาคน้ำมันมีแนวโน้มที่จะรวมตัวกันเป็นหยดอนุภาคที่ใหญ่ขึ้น และทำให้เกิดการแยกของอิมัลชันได้ ซึ่งสังเกตได้จากหลังจากใส่ยาลงในยาพื้นลิปิดอิมัลชัน ได้ประมาณ 3 ชั่วโมง พบว่าตำรับลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิล เกิดการแยกชั้น

ขนาดอนุภาคอิมัลชันที่ได้จากสารทำอิมัลชัน polysorbate 80 และ Pluronic F-68® (212 nm) มีขนาดเล็กกว่าที่ได้จากสารทำอิมัลชัน polysorbate 80 และ Epikuron® 200 (440 nm) ทั้งสองตำรับมีความเป็นกรดด่างประมาณ 5 และประจุที่ผิวอนุภาคเป็นลบอยู่ในช่วง -25 mV ถึง -35 mV

ตารางที่ 11 คุณสมบัติทางกายภาพของตำรับลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิล ซึ่งเตรียมตำรับโดยใช้วิธี Extemporaneous emulsification

ชนิดของสารทำอิมัลชันในตำรับลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิล		ขนาดอนุภาค [d.nm (PDI)]		Zeta potential [mV (SD)]		pH	
		T = 0	T =11	T = 0	T =11	T = 0	T =11
polysorbate 80 และ Pluronic F-68®	Base	144 (0.203)	149 (0.196)*	-35.4 (2.69)	-23.6 (4.03)*	nd	nd
	Drug	212 (0.337)	185 (0.307)	-30.2 (2.70)	-15.5 (5.46)	4.99	4.90
polysorbate 80 และ Epikuron® 200	Base	225 (0.289)	230 (0.339)	-25.6	-27.8	4.45 (30.8°C)	4.90 (28.1°C)
	Drug	440 (0.420)	-	-24.9	-	5.12 (26.1°C)	-

หมายเหตุ * ผลการทดสอบ ณ วันที่ 7, PDI = polydispersity index, SD = standard deviation, nd = non determined, - = ไม่สามารถวัดได้

ผลการประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของตำรับลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิลที่เตรียมโดยใช้วิธี De novo emulsification ดังแสดงในตารางที่ 12 พบว่าการใช้สารทำอิมัลชัน Pluronic F-68® ให้อิมัลชันที่มีขนาดอนุภาค 269 nm ซึ่งเล็กกว่า Epikuron® 200 ที่มีขนาดอนุภาค 348 nm เช่นเดียวกับการเตรียมโดยวิธี Extemporaneous emulsification Epikuron®200 เป็น phosphatidyl choline ซึ่งมีสายโซ่ไฮโดรคาร์บอนของกรดไขมัน 2 สาย ทำให้มีโครงสร้างส่วนที่ชอบไขมันมากกว่าส่วนที่ชอบน้ำ อนุภาคของอิมัลชันที่ได้จึงมีการฟอร์มตัวเป็นไมเซลล์ที่มีขนาดใหญ่กว่าการใช้ Pluronic F-68® สารทำอิมัลชันทั้งสองชนิดนี้ทำให้เกิดอนุภาคที่มีประจุเป็นลบโดย Pluronic F-68® มีประจุที่ผิวเป็นลบมากกว่า (-35.4 mV) เล็กน้อย ทั้งสองตำรับมีค่าความเป็นกรดด่างใกล้เคียงกันที่ pH 4.8-5 ดังแสดงในตารางที่ 12 ซึ่งสภาวะความเป็นกรดดังกล่าว เป็นสภาวะที่ตัวยามีความคงตัวมากที่สุด (pH 3-5) [76, 77] และสามารถใช้ได้ในตำรับยาฉีดเข้ากระแสเลือด โดยไม่ส่งผลทำให้เกิดการอักเสบของหลอดเลือดดำ (phlebitis) [106]

ตารางที่ 12 คุณสมบัติทางกายภาพของตำรับลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิล ซึ่งเตรียมตำรับโดยใช้วิธี De novo emulsification

ชนิดของสารทำอิมัลชันในตำรับลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิล	ขนาดอนุภาค		Zeta potential (mV)	pH (at temperature)
	Size (d.nm.)	PDI		
polysorbate 80 และ Pluronic F-68®	269	0.353	-35.4	4.99 (29.3 °C)
polysorbate 80 และ Epikuron® 200	348	0.386	-21.2	4.8 (28 °C)

หมายเหตุ PDI = polydispersity index, SD = standard deviation

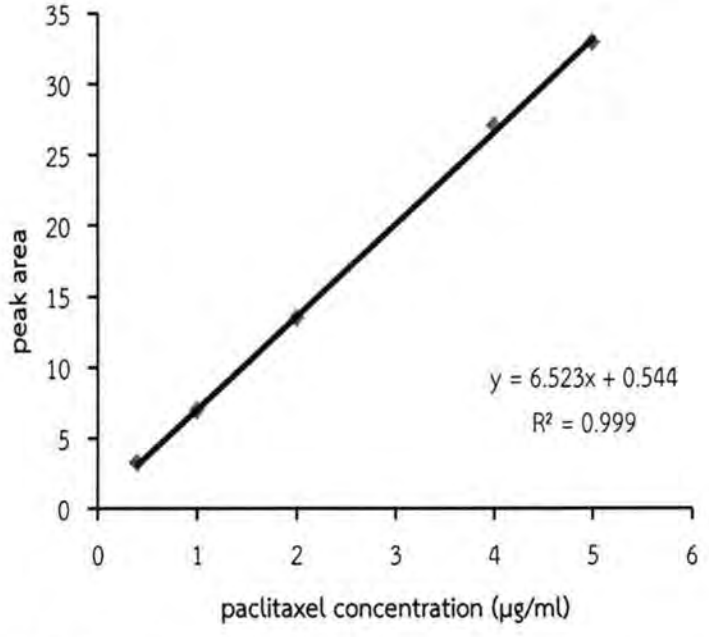
4. ตัวอย่างกราฟมาตรฐานของสารละลายยาแพคลิกแท็กเซิลในการวิเคราะห์ด้วยเครื่องโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง

เพื่อวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญในระบบและวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาที่ปลดปล่อยออกจากลิปิดอิมัลชัน ซึ่งวิเคราะห์หาปริมาณยาแพคลิแท็กเซิล โดยการใช้เครื่องเครื่องโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง จึงได้ทำกราฟมาตรฐานของสารละลายยาแพคลิกแท็กเซิล ดังแสดงในตารางที่ 13 และรูปที่ 12

ตารางที่ 13 Peak area ของสารละลายมาตรฐานที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วยเครื่องโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง

ความเข้มข้น (µg/mL)	Peak area (mV)
0.4	3.272
1.0	6.925
2.0	13.472
4.0	27.033
5.0	32.916

จากความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้น และ peak area ของสารละลายมาตรฐานนำข้อมูลมา plot กราฟ standard curve ได้ดังนี้



รูปที่ 12 กราฟมาตรฐานของสารละลายยาแพคลิกแท็กเซิล (paclitaxel) ที่วิเคราะห์ด้วยเครื่องโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง

5. ปริมาณตัวยาสำคัญในตำรับลิปิดอิมัลชัน (percentage of paclitaxel content)

ผลการหาปริมาณตัวยาสำคัญในตำรับลิปิดอิมัลชัน แสดงในตารางที่ 14

ตารางที่ 14 ปริมาณตัวยาสำคัญในตำรับลิปิดอิมัลชัน (percentage of paclitaxel content)

ตำรับลิปิดอิมัลชันที่ใช้สารทำอิมัลชันนี้	วิธีการเตรียม	ปริมาณ Paclitaxel lipid emulsions	Peak area (mV)	% Paclitaxel content
polysorbate 80 และ Pluronic F-68®	De novo emulsification	0.5001	9.294	103.1639
polysorbate 80 และ Epikuron® 200	De novo emulsification	0.5002	14.7715	167.709
polysorbate 80 และ Epikuron® 200	Extemporaneous emulsification	0.5004	10.4205	116.376

วิธีการคำนวณหาปริมาณตัวยาสำคัญในตำรับลิปิดอิมัลชัน (percentage of paclitaxel content)

จากกราฟมาตรฐานของสารละลายของยาแพคลิแท็กเซิล ดังแสดงในรูปที่ 11จะได้สมการเส้นตรงคือ

$$Y = 6.523X + 0.544$$

เมื่อ Y = Peak area (mV)

X = concentration (µg/mL)

ดังนั้น X = (Y-0.544)/6.523

1. ตำรับลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิล (paclitaxel lipid emulsions) ที่ใช้ polysorbate 80 และ Pluronic F-68® เป็นสารทำอิมัลชัน (emulsifier) ซึ่งเตรียมโดยวิธี De novo emulsification

จากสูตรตำรับ 100 g มีตัวยาแพคลิแท็กเซิล 0.65 g

ปริมาณตำรับลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิล (paclitaxel lipid emulsions) ที่ชั่งมาได้ เท่ากับ 0.5001 g

ดังนั้นจะมีตัวยาแพคลิแท็กเซิล = (0.65 g x 0.5001 g)/100

= 3.25065 mg

peak area = 9.294 mV

หาค่า X

X = (Y-0.544)/6.523

X = (9.294-0.544)/6.523

X = 1.3414 µg/mL

คิดเป็นปริมาณตัวยาแพคลิแท็กเซิล ในตำรับ = 1.3414 µg/mL x 100 x 25 mL

= 3,353.5 µg

= 3.3535 mg

ดังนั้นจะมี % paclitaxel content = (3.3535 mg/3.25065 mg) x 100 = 103.1639

2. ตำรับลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิล (paclitaxel lipid emulsions) ที่ใช้ polysorbate 80 และ Epikuron®200 เป็นสารทำอิมัลชัน (emulsifier) ซึ่งเตรียมโดยวิธี De novo emulsification

จากสูตรตำรับ 100 g มีตัวยาแพคลิแท็กเซิล 0.65 g

ปริมาณตำรับลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิล paclitaxel lipid emulsions ที่ชั่งมาได้ เท่ากับ 0.5002 g

ดังนั้นจะมีตัวยาแพคลิแท็กเซิล = (0.65 g x 0.5002 g)/100

= 3.2513 mg

Peak area = 14.7715 mV

หาค่า X

X = (Y-0.544)/6.523

X = (14.7715-0.544)/6.523

X = 2.1811 µg/mL

คิดเป็นปริมาณตัวยาแพคลิแท็กเซิล ในตำรับ = 2.1811 µg/mL x 100 x 25 mL

= 5,452.75 µg

= 5.45275 mg

ดังนั้นจะมี % paclitaxel content = (5.45275 m g/3.2513 mg) x 100 = 167.709

3. ตำรับลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิล (paclitaxel lipid emulsions) ที่ใช้ polysorbate 80 และ Epikuron®200 เป็นสารทำอิมัลชัน (emulsifier) ซึ่งเตรียมโดยวิธี Extemporaneous emulsification

จากสูตรตำรับ 100 g มีตัวยาแพคลิแท็กเซิล 0.65 g

ปริมาณตำรับลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิล (paclitaxel lipid emulsions) ที่ชั่งมาได้ เท่ากับ 0.5004 g

ดังนั้นจะมีตัวยาแพคลิแท็กเซิล = (0.65 g x 0.5004 g)/100

= 3.2526 mg

peak area = 10.4205 mV

หาค่า X

X = (Y-0.544)/6.523

X = (10.4205-0.544)/6.523

X = 1.5141 µg/mL

คิดเป็นปริมาณตัวยาแพคลิแท็กเซิล ในตำรับ = 1.5141 µg/mL x 100 x 25 mL

= 3,785.25 µg

= 3.78525 mg

ดังนั้นจะมี % paclitaxel content = (3.78525 mg/3.2526 mg) x 100 = 116.376

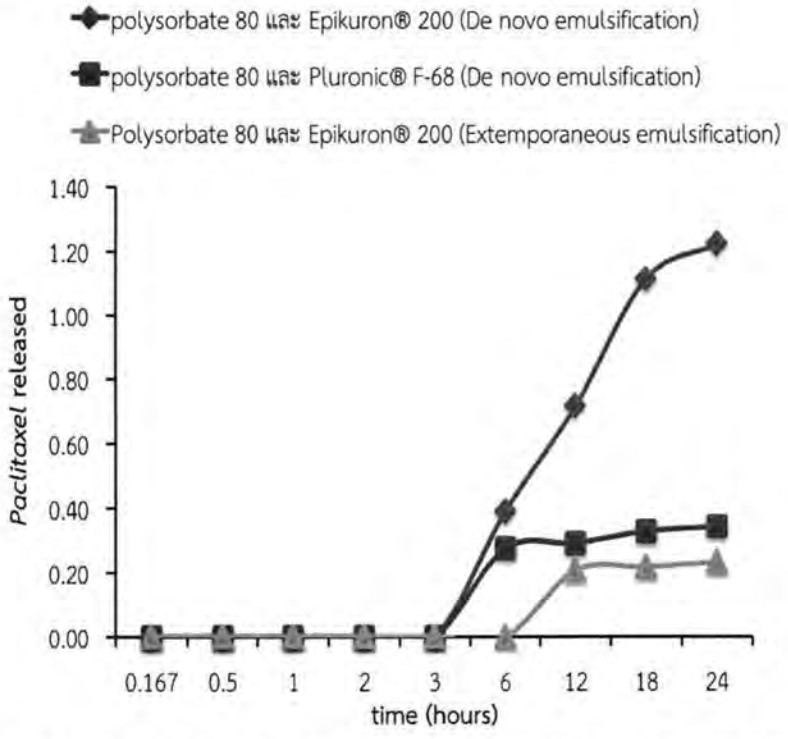
6. การทดสอบการปลดปล่อยยาจากตำรับ

ในการประเมินตำรับลิปิดอิมัลชัน นอกจากประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของตำรับและปริมาณตัวยาสำคัญแล้ว ยังต้องมีการประเมินการปลดปล่อยยาออกจากตำรับด้วย โดยการใช้เครื่องทดสอบการละลาย (dissolution tester) ตำรับลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิล ทั้ง 3 ตำรับข้างต้น จึงถูกนำมาทดสอบการปลดปล่อยยาในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (phosphate buffer pH 7.4) ดังแสดงในรูปที่ 13

เมื่อเปรียบเทียบการปลดปล่อยตัวยาออกจากตำรับลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิล (paclitaxel lipid emulsions) ในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (phosphate buffer pH 7.4) ทั้ง 3 ตำรับ พบว่าการเตรียมตำรับด้วยวิธีแบบ De novo emulsification มีการปลดปล่อยมากกว่าการเตรียมด้วยวิธีแบบ Extemporaneous emulsification เมื่อพิจารณาตามทฤษฎีแล้ว ตำรับที่เตรียมแบบ Extemporaneous emulsification ควรจะปลดปล่อยยาออกมาเร็วที่สุด เนื่องจากตัวยาอยู่บริเวณรอบนอกไม่ได้ถูกกักเก็บในน้ำมัน เหมือนกับการเตรียมด้วยวิธี De novo emulsification ที่มีตัวยาอยู่ในวัตภาคน้ำมัน ดังนั้นตัวยาจึงควรจะปลดปล่อยออกมาเร็วที่สุด ผู้วิจัยยังไม่ทราบแน่ชัดถึงผลการทดสอบที่ได้ อย่างไรก็ตามอาจเป็นไปได้ว่าอิมัลชันที่เตรียมได้เป็นชนิด o/w emulsion เมื่อเติมสารละลายของตัวยาแพคลิแท็กเซิลซึ่งเป็นยาที่มีค่าการละลายน้ำได้ต่ำมากลงไปในตำรับยาพื้นลิปิดอิมัลชัน อาจมียาบางส่วนเป็นอนุภาคขนาดเล็กแขวนตะกอนหรือแขวนลอยอยู่ในตำรับ จึงปลดปล่อยยาผ่านเมมเบรนได้น้อย เมื่อเปรียบเทียบกับการเตรียมตำรับด้วยวิธี De novo emulsification

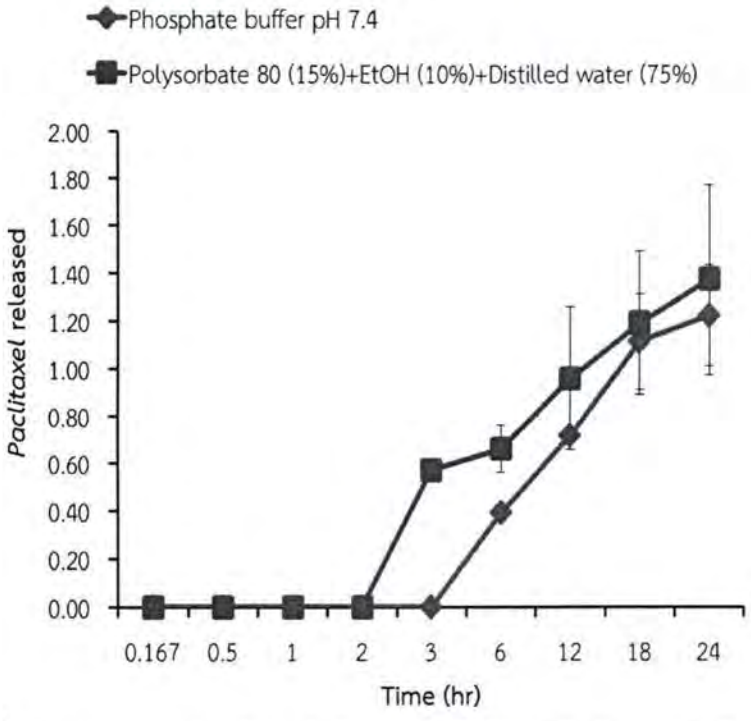
จากผลการปลดปล่อยตัวยาในตำรับลิปิดอิมัลชันที่เตรียมโดยวิธี De novo emulsification พบว่าตำรับที่ใช้ Pluronic F-68® เป็นสารทำอิมัลชันเสริมให้ผลการปลดปล่อยตัวยาน้อยกว่าการใช้ Epikuron®200 อาจเป็นไปได้ว่าแผ่นฟิล์มของสารทำอิมัลชันในตำรับที่ใช้ Pluronic F-68® มีความสามารถในการลื่นไหล

(fluidity) น้อย จากการที่ Pluronic F-68® ซึ่งเป็นพอลิเมอร์มีคุณสมบัติ steric stabilization ไปห่อหุ้มล้อมรอบอนุภาคละอองน้ำมัน ตัวยาถูกกักเก็บในวัตภาคน้ำมันได้ดี จึงทำให้ตำรับปลดปล่อยตัวยาน้อยกว่าตำรับที่ใช้ Epikuron® 200 ตามไปด้วย



รูปที่ 13 การปลดปล่อยตัวยาสำคัญของตำรับลิปิดอิมัลชันแพคลิแท็กเซิลในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (phosphate buffer pH 7.4) เพื่อดูผลของวิธีการเตรียมตำรับลิปิดอิมัลชันและผลของสารทำอิมัลชันที่ใช้

เมื่อนำตำรับลิปิดอิมัลชันแพคลิแท็กเซิลที่ใช้ polysorbate 80 ร่วมกับ Epikuron® 200 เป็นสารทำอิมัลชันและเตรียมโดยวิธี De novo emulsification มาประเมินการปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกจากตำรับในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (phosphate buffer pH 7.4) และในสารละลายของ polysorbate 80 (15%) + ethanol (10%) + distilled water (75%) ดังแสดงผลการทดสอบในรูปที่ 14 พบว่ายาถูกปลดปล่อยออกมาในสารละลายที่มี polysorbate 80 และเอธานอล (ethanol) เป็นส่วนประกอบ ได้มากกว่าและปลดปล่อยยาออกมาได้เร็วกว่าสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (phosphate buffer pH 7.4) เนื่องจากคุณสมบัติของตัวยาแพคลิแท็กเซิล ที่สามารถละลายได้ในเอธานอล จึงละลายได้ดีขึ้นใน สารละลายของ polysorbate 80 (15%) + ethanol (10%) + distilled water (75%) นอกจากนี้สารทั้งสองชนิดยังสามารถลดแรงตึงระหว่างผิวของวัตภาคน้ำมันและน้ำได้ด้วย ส่งเสริมทำให้มีการปลดปล่อยมากและเร็วขึ้นได้ เอธานอลถูกพบว่าเป็นของเหลงที่สามารถช่วยเพิ่มการปลดปล่อยตัวยาออกจากระบบนำส่งอิมัลชันที่เกิดขึ้นได้เองได้ (self-emulsifyingdrug delivery systems; SEDDS) [107]



รูปที่ 14 การปลดปล่อยตัวยาสำคัญของตำรับลิปิดอิมัลชันแพคลิแท็กเซิลที่ใช้ polysorbate 80 ร่วมกับ Epikuron® 200 เป็นสารทำอิมัลชันและเตรียมโดยวิธี De novo emulsification ในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (phosphate buffer pH 7.4) และในสารละลายของ polysorbate 80 (15%) + ethanol (10%) + distilled water (75%)

บทที่ 5
สรุปผลการวิจัย
(Conclusions)

แพคลิแท็กเซิล เป็นยาต้านมะเร็งที่มีค่าการละลายในน้ำต่ำมาก มีการดูดซึมผ่านลำไส้น้อย เนื่องจากผลการขับยาออกจากเซลล์ของ p-glycoprotein และเมตาบอไลท์ยาจากเอนไซม์ cytochrome P450 (i.e. CYP3A4) [110] จึงถูกจัดอยู่ใน biopharmaceutical classification system (BCS) class IV [108, 109] ทำให้มีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) น้อยกว่า 10% เมื่อบริหารยาโดยการรับประทาน [111] วิธีการบริหารยาโดยการฉีดสามารถเพิ่มชีวประสิทธิผลได้มากขึ้น ปัจจุบันมีผลิตภัณฑ์ยาฉีดของยาแพคลิแท็กเซิลที่ใช้ตัวทำละลายเป็น Cremophor EL® เพื่อเพิ่มการละลายของตัวยาสำคัญ อย่างไรก็ตามตัวทำละลายดังกล่าวมีผลทำให้เกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินซึ่งเป็นอาการข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์และอาจส่งผลอันตรายถึงชีวิตได้ ดังนั้นจึงมีการพัฒนายาเตรียมแพคลิแท็กเซิลในรูปแบบยาฉีดที่ปราศจากการใช้ Cremophor EL® ระบบนำส่งลิปิดอิมัลชันมีข้อดีหลายประการได้แก่ เพิ่มการละลายตัวยาที่ละลายน้ำต่ำ เพิ่มความคงตัวของสารสำคัญ สามารถเลือกใช้องค์ประกอบของตำรับที่เข้ากับร่างกาย บริหารตำรับโดยการฉีดเข้าเส้นเลือดได้ และพัฒนาให้นำส่งยาไปยังอวัยวะเป้าหมายและเพิ่มประสิทธิผลของตำรับยาในการรักษาได้ ผู้วิจัยจึงได้พัฒนาตำรับยาฉีดลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิล และพบว่าตำรับลิปิดอิมัลชันที่มีองค์ประกอบของน้ำมันเป็น triacetin และ oleic acid ที่สามารถละลายและเข้ากันได้ดีกับยาและใช้สารทำอิมัลชันเป็น polysorbate 80 ร่วมกับ pluronic F-68® หรือ Epikuron® 200 โดยการเตรียมด้วยวิธี De novo emulsification ให้อิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิลที่คงตัว สามารถกักเก็บยาได้ในปริมาณมาก (6.5 mg/mL) ขนาดอนุภาคเล็กระดับนาโน (269-348 nm) มีประจุของอนุภาค (-21.2) – (-35.4) mV และมีความเป็นกรดด่างของตำรับประมาณ 4.8-5.0 ซึ่งเป็นสภาวะที่ตัวยามีความคงตัว ทั้งนี้ลิปิดอิมัลชันที่เตรียมได้จากการใช้ polysorbate 80 ร่วมกับ Epikuron® 200 จะมีการปลดปล่อยตัวยามากกว่าการใช้ polysorbate 80 ร่วมกับ pluronic F-68® นอกจากนี้การเตรียมตำรับลิปิดอิมัลชันด้วยวิธี De novo emulsification ให้อิมัลชันที่มีความคงตัวมากกว่าการเตรียมด้วยวิธี Extemporaneous emulsification อย่างไรก็ตามการปลดปล่อยยาออกจากระบบลิปิดอิมัลชันน้อย เนื่องจากตัวยาสำคัญมีความชอบน้ำมันมากและถูกกักเก็บในวัตภาคน้ำมัน การเตรียมตำรับลิปิดอิมัลชันของยาแพคลิแท็กเซิลทั้งสองวิธี สามารถนำมาพัฒนาโดยการใช้เครื่องจักรขนาดใหญ่เพื่อเพิ่มขนาดหรือปริมาณการผลิต (scale up) ให้มากขึ้น ในระดับอุตสาหกรรมได้

บทที่ 6
เอกสารอ้างอิง
(References)

1. กลุ่มภารกิจด้านข้อมูลข่าวสารและสารสนเทศสุขภาพ สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์, กระทรวงสาธารณสุข. จำนวนและอัตราการตายต่อประชากร 100,000 คน จำแนกตามสาเหตุที่สำคัญ พ.ศ. 2551-2555 (2555) [สืบค้นวันที่ 9 เมษายน 2557] จาก: http://bps.ops.moph.go.th/Healthinformation/statistic55/statistic55.html

2. Collins-Gold LC, Lyons RT, Bartholow LC. Parenteral emulsion for drug deliverys. *Adv Drug Deliv Rev* 1990; 5: 189-208.

3. Kang BK, Chon SK, Kim SH. Controlled release of paclitaxel from microemulsion containing PLGA and evaluation of anti-tumor activity *in vitro* and *in vivo*. *International Journal of Pharmaceutics* 2004; 286: 147-56.

4. Donehower RC. The clinical development of paclitaxel: a successful collaboration of academia, industry and the national cancer institute. *The Oncologist* 1996; 1: 240-3.

5. Kan P, Chen ZB, Lee CJ, Chu IM. Development of nonionic surfactant/phospholipid o/w emulsions as a paclitaxel delivery system. *Journal of Controlled Release* 1999; 58: 271-8.

6. Fan T, Takayama K, Hattori Y, Maitani Y. Formulation optimization of paclitaxel carried by pegylated emulsions based on artificial neural network. *Pharmaceutical Research* 2004; 21: 1692-7.

7. World Intellectual Property Organization. Oil in water emulsion. [Accessed. Jan 1, 2009] Available from: http://www.wipo.int/pctdb/en/wo.jsp?wo=1996002247.

8. Tarr BD, Yalkowsky SH. A new parenteral vehicle for the administration of some poorly water soluble anti-cancer drugs. *J Parenter Sci Technol.* 1987 Jan-Feb; 41(1): 31-3.

9. Lundberg BB, Risovic V, Ramaswamy M, Wasan KM. A lipophilic paclitaxel derivative incorporated in a lipid emulsion for parenteral administration. *Journal of Controlled Release* 2003; 86: 93-100.

10. Date AA, Nagarsenker MS. Parenteral microemulsions: an overview. *International Journal of Pharmaceutics* 2008; 355: 19-30.

11. Mandal BB, Kundu SC. Self-assembled silk sericin/poloxamer nanoparticles as nanocarriers of hydrophobic and hydrophilic drugs for targeted delivery. *Nanotechnology* 2009; 35: 355101.

12. Kawakami S, Yamashita F and Hashida M. Disposition characteristics of emulsions and incorporated drug after systemic and local injection. *Adv Drug Deliv Rev* 2000; 45: 77-88.
13. วรชัย รัตนธราธร. ตำรารักษาโรคมะเร็ง. กรุงเทพมหานคร: บริษัท โฮลิสติก พับลิชชิ่ง จำกัด, 2537: 1-8.
14. Mondello C, Smirnova A, and Giulotto E. Gene amplification, radiation sensitivity and DNA double-strand breaks. *Mutat Res* 2010; 704: 29–37.
15. Hakkak R, Holley AW, Macleod SL, Simpson PM, Fuchs GJ, Jo CH, Kieber-Emmons T and Korourian S. Obesity promotes 7,12-dimethylbenz(α) anthracene-induced mammary tumor development in female zucker rats. *Breast Cancer Res* 2005; 7: R627–633.
16. Lee BM, Kwack SJ and Kim HS. Age-related changes in oxidative DNA damage and benzo(a)pyrene diolepoxide-I (BPDE-I)-DNA adduct levels in human stomach. *J Toxicol Environ Health* 2005; 68: 1599–1610.
17. Lee BM, Jang JJ and Kim HS. Benzo[a]pyrene diol-epoxide-I-DNA and oxidative DNA adducts associated with gastric adenocarcinoma. *Cancer Lett* 1998; 125: 61–68.
18. Jakszyn P. and Gonzalez CA. Nitrosamine and related food intake and gastric and oesophageal cancer risk: a systematic review of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4296–4303.
19. Tannenbaum SR, Wishnok JS, and Leaf CD. Inhibition of nitrosamine formation by ascorbic acid. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 247S–250S.
20. อาหารก่อมะเร็งภัยร้ายในความอร่อย. นิตยสาร BetterHealth โรงพยาบาลบำรุงราษฎร์ อินเตอร์เนชันแนล. กรุงเทพมหานคร: บริษัท โอกินส์ แอนด์ สโตน, 2009: ฉบับที่ 17.
21. Eskenazi B, Bradman A and Castorina R. Exposures of children to organophosphate pesticides and their potential adverse health effects. *Environ Health Perspect* 1999; 3: 409–419.
22. Webster LR, McKenzie GH and Moriarty HT. Organophosphate-based pesticides and genetic damage implicated in bladder cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 2002; 133: 112–117.
23. Tommasino M, Accardi R, Caldeira S, Dong W, Malanchi I, Smet A and Zehbe I. The role of TP53 in Cervical carcinogenesis. *Hum Mutat* 2003; 21: 307–312.
24. Kung CP, Meckes Jr.DG, and Raab-Traub N. Epstein-Barr virus LMP1 activates EGFR, STAT3, and ERK through effects on PKCdelta. *J Virol* 2011; 85: 4399–4408.
25. Hays LE, Zodrow DM, Yates JE, Deffebach ME, Jacoby DB, Olson SB, Pankow JF and Bagby GC. Cigarette smoke induces genetic instability in airway epithelial cells by suppressing FANCD2 expression. *Br J Cancer* 2008; 98: 1653–1661.

26. Calle EE and Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 579–591.

27. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF and Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371: 569–578.

28. Paz-Filho G, Lim EL, Wong ML and Licinio J. Associations between adipokines and obesity-related cancer. *Front Biosci* 2011; 16: 1634–1650.

29. Haakinson DJ, Leeds SG, Dueck AC, Gray RJ, Wasif N, Stucky CC, North felt DW, Apsey HA and Pockaj B. The impact of obesity on breast cancer: a retrospective review. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3012–3018.

30. Chen J. Multiple signal pathways in obesity-associated cancer. *Obes Rev* 2011; 12: 1063–1070.

31. Pattamawadee Yanatatsaneejit and Suphakit Khowutthitham. Cancer: secret in genetic code. *Thai J Genet* 2012; 5(1) : 1-20

32. Bhargava R, Gerald WL, Li AR, Pan Q, Lal P, Ladanyi M and Chen B. EGFR gene amplification in breast cancer: correlation with epidermal growth factor receptor mRNA and protein expression and HER-2 status and absence of EGFR-activating mutations. *Mod Pathol* 2005; 18: 1027–1033.

33. 13 อาการสัญญาณก่อโรคมะเร็ง ศูนย์มะเร็ง บำรุงราษฎร์ [สืบค้นวันที่ 29 ต.ค. 2556 09:41] จาก https://www.bumrungrad.com/thai

34. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual 7th ed.* New York: Springer; 2010.

35. ลิวรรณ อุนนาภิรักษ์ และคณะ. *พยาธิสรีรวิทยาทางการพยาบาล.* พิมพ์ครั้งที่ 7. กรุงเทพฯ: บริษัทบุญศิริการพิมพ์ จำกัด; 2550.

36. Stages of Cancer. The Cancer.Net Editorial Board. February 19, 2013 [Accessed April 9, 2014] Avialable from: http://www.cancer.net/navigating-cancer-care/diagnosing-cancer/stages-cancer

37. วิเชียร ศรีมุนินทร์นิมิต, วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์ และ สุดสวาท เลาหวินิจ. *ทำความรู้จักโรคมะเร็งกันเถอะ.* มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย. กรุงเทพมหานคร: กรกฎาคม 2552.

38. ชุติมา ลิ้มมัทวาภิรัติ์. *วารสารไทยไภษัชยนิพนธ์* 2004; 1(1): 1-11.

39. Dossus L, Kaaks R. Nutrition, metabolic factors and cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008; 22: 551–71.

40. Kruk J. Lifetime physical activity and the risk of breast cancer: a case control study. *Cancer Detect Prev.* 2007; 31: 18–28.

41. Moyad MA, Carroll PR. Lifestyle recommendations to prevent prostate cancer, part II: time to redirect our attention? *Urol Clin North Am.* 2004;31:301–11.

42. Montesano R, Hall J. Environmental causes of human cancers. *Eur J Cancer.* 2001; 37: S67–87.

43. Lyman GH. Risk factors for cancer. *Prim Care.* 1992; 19: 465–79.

44. Liu RH. Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: Mechanism of action. *J. Nutr.* 2004; 134: 3479S–3485S.

45. Bode A, Dong Z. Ginger snaps colorectal cancer cells. *Drug Discovery Today* 2003; 8(24): 1101-2.

46. Conaway CC. Isothiocyanates as cancer chemopreventative agents: their biological activities and metabolism in rodents and human. *Curr Drug Metab* 2002; 3: 233-5.

47. Robinson TP, Ehlers T, Richard BH, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of angiogenesis inhibitors: aromatic enone and dienone analogues of curcumin. *Bioorg Med Chem Lett* 2003; 13: 115-7.

48. Wani MC, et al. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of Taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from Taxus brevifolia. *J. Am. Chem. Soc.* 1971; 93: 2325–2327.

49. Wall ME. Camptothecin and Taxol: discovery to clinic. *Med. Res. Rev.* 1998; 18: 299–314.

50. Cirla A and Mann J. Combrestatins: from natural product to drug discovery. *Nat. Prod. Rep.* 2003; 20: 558–564.

51. Canel C, Moraes RM, Dayan FE, Ferreira D. Podophyllotoxin. *Phytochemistry* 2000; 54: 115–120.

52. Johnson IS, et al. The Vinca alkaloids: a new class of oncolytic agents. *Cancer Res.* 1963; 23: 1390.

53. Moyer P. Sea squirt sheds light on advanced soft tissue sarcomas. *Drug Discovery Today* 2004; 9(4): 156-7.

54. Longley RE, Caddigan D, Hamody D, et al. Discodermolide – a new, marine-derived immunosuppressive compound. II. *In vivo* studies. *Transplantation* 2002; 52: 656-61.

55. Isbrucker RA, Gunasekera SP, Longley RE. Structure-activity relationship studies of discodermolide and its semisynthetic acetylated analogs on microtubule function and

cytotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001; 48(1): 29-36.
56. Broker LE, Huisman C, Ferreira CG, et al. Late activation of apoptotic pathways plays a negligible role in mediating the cytotoxic effects of discodermolide and epothilone B in Non-small cell lung cancer cells. *Cancer Research* 2002; 62: 4081-8.
57. Hung DT, Chen J, Schreiber SL, (+)-Discodermolide binds to microtubules in stoichiometric ratio to tubulin dimers, blocks taxol binding and results in mitotic arrest. *Chemistry & Biology* 2003; 3: 287-93.
58. Kalesse M. The chemistry and biology of discodermolide. *Chembiochem* 2000; 1: 171-5.
59. Ojima I, Chakravarty S, Inoue T, et al. A common pharmacophore for cytotoxic natural products that stabilize microtubules. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 96: 4256-61.
60. Hamel E, Sackett DL, Vourloumis D, et al. The coral-derived natural products eleutherobin and sarcodictyins A and B: effects on the assembly of purified tubulin with and without microtubule-associated proteins and binding at the polymer taxol site. *Biochemistry* 1999; 38(17): 5490-8.
61. Long BH, Carboni JM, Wasserman AJ, et al. Eleutherobin, a novel cytotoxic agent that induces tubulin polymerization, is similar to paclitaxel (Taxol). *Cancer Research* 1998; 58(6): 1111-5.
62. McDaid HM, Bhattacharya SK, Chen XT, et al. Structure-activity profiles of eleutherobin analogs and their cross-resistance in Taxol-resistant cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 44(2): 131-7.
63. Brohult A, Brohult J, Brohult S, Biochemical effects of alkoxyglycerols and their use in cancer therapy. *Acta Chemica Scandinavia* 1970; 24: 730.
64. Giannakakou P, Gussio R, Nogales E, et al. A common pharmacophore for epothilone and taxanes: molecular basis for drug resistance conferred by tubulin mutations in human cancer cells. *PNAS* 2000; 97(6): 2904-9.
65. Griffith EC, Su Z, Niwayama S, et al. Molecular recognition of angiogenesis inhibitors fumagillin and ovalicin by methionine aminopeptidase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(26): 15183-8.
66. Lowther WT, McMillen DA, Orville AM, et al. The anti-angiogenic agent fumagillin covalently modifiers a conserved active-site histidine in the Escherichia coli methionine aminopeptidase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(21): 12153-7.

67. Catalano A, Romano M, Robuffo I, et al. Methionine aminopeptidase-2 regulates human mesothelioma cell survival: role of Bcl-2 expression and telomerase activity. *Am J Pathol* 2001; 159(2): 721-31.

68. Wang J, Lou P, Henkin J, Selective inhibition of endothelial cell proliferation by fumagillin is not due to differential expression of methionine aminopeptidases. *J Cell Biochem* 2000; 77(3): 465-73.

69. ตารางแสดงรายชื่อยาเคมีบาบัดของโรงพยาบาลราชวิถี แบ่งตามกลุ่มและกลไกการออกฤทธิ์. [สืบค้นเมื่อวันที่ 9 เมษายน 2557] จาก: http://110.164.68.234/chemo/images/files/chemical1.pdf

70. *ทำความรู้จักกับยาเคมีบำบัด.* มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย. กรุงเทพมหานคร: กรกฎาคม 2552.

71. สุมิตรา ทองประเสริฐ. *การรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัด.* เชียงใหม่: ธนบรรณ, 2536: 10-19.

72. เกษร จันทร์ศิริ. *อิมัลชันทางเภสัชกรรม.* นครปฐม: โรงพิมพ์มหาวิทยาลัยศิลปากร, 2549: 1-165.

73. วริษฎา ศิลาอ่อน. เทคโนโลยีการผลิตและการประยุกต์ใช้ลิปิดอิมัลชันทางเภสัชกรรม. *Thai Pharmaceutical and Health Science Journal* 2553; 4: 397-408.

74. Snow EK, eds. *AHFS drug information.* The United States of America: American Society of Health-System Pharmacists; 2009. 1191-205.

75. Kastrups EK, eds. *Drug Facts and Comparisons.* The United States of America: Wolters kluwer Health; 2008. 2833-44.

76. Singla AK, Garg A, Aggarwal D. Paclitaxel and its formulations. *International Journal of Pharmaceutics* 2002; 235: 179-92.

77. Wikipedia, the free encyclopedia. paclitaxel. [Accessed. Jan 1, 2009] Available from : http://en.wikipedia. org/wiki/Paclitaxel

78. Lecithin. [Accessed. Sep 7, 2009] Available from: http://siweb.dss.go.th/dss_doc/fulltext /radio/T74.pdf.

79. William W Christie. Phosphatidylcholine and related lipids structure, occurrence, biochemistry and analysis. [Accessed. Sep 7, 2013] Available from : http://lipidlibrary.aocs.org/Lipids/pc/index.htm

80. Pharmacopeial Forum. Poloxamer. [Accessed. Sep 27, 2009] Available from: http://www.newdruginfo.com/ pharmacopeia/usp28/v28230/usp28nf23s0_m66210.htm

81. Wikipedia, the free encyclopedia. Poloxamer. [Accessed. Sep 27, 2009] Available from: http://en.wikipedia. org/wiki/Poloxamer.

82. Wang Y, Li Y, Zhang L, Fang X. Pharmacokinetics and biodistribution of paclitaxel-loaded pluronic P105 polymeric micelles. *Arch Pharm Res* 2008; 31: 530-8.

83. Han LM, Guo J, Zhang LJ, Wang QS, Fang XL. Pharmacokinetics and biodistribution of polymeric micelles of paclitaxel with pluronic P123. *Acta Pharmacologica Sinica* 2006; 27: 747-53.

84. BASF Corporation. Poloxamer. [Accessed. Sep 27, 2009] Available from: http://worldaccount.basf.com/wa/NAFTA~en_US/Catalog/ChemicalsNAFTA/doc4/BASF/PRD/30089194/.pdf?title=&asset_type=pi/pdf&language=EN&urn=urn:documentum:eCommerce_sol_EU:09007bb28001f73c.pdf

85. Wikipedia, the free encyclopedia. Triacetin. [Accessed. Sep 27, 2009] Available from: http://en.wikipedia.org/wiki/Triacetin

86. Medic8 your trusted source for health information online. Triacetin. [Accessed. Sep 27, 2009] Available from: http://www.medic8.com/medicines/Triacetin.html

87. Tarr BD, Sambandan TG, Yalkowsky SH. A new parenteral emulsion for the administration of taxol. *Pharmaceutical Research* 1987; 4: 162.

88. Tabibi SE. Emulsions as anticancer delivery systems. In: Brown DM, ed. Drug delivery systems in cancer therapy. USA: Human Press, 2004: 183.

89. Wikipedia, the free encyclopedia. Chitosan. [Accessed. Sep 27, 2013] Available from: http://en.wikipedia.org/wiki/Chitosan.

90. Joseph NM, Sharma PK. Nanoparticle: drug delivery system for cancer therapy. *Asian Journal of Pharmaceutics* 2008: 139-40.

91. Gaur A, Midha A, Bhatia AL. Significance of nanotechnology in medical sciences. *Asian Journal of Pharmaceutics* 2008: 80-5.

92. Jagdale SC, Shah TP, Kuchekar BS, Chabukswar AR, Baviskar DT. Cancer nanotechnology. *Asian Journal of Pharmaceutics* 2009: 4-8.

93. Dorr RT. Pharmacology and toxicology of Cremophor EL diluent. *Ann. Pharmacother.* 1994; 28: S11–S14.

94. Fjallskog ML, Frii L, Bergh J. Is cremophor, solvent for paclitaxel, cytotoxic? *Lancet* 1993; 342: 876.

95. Mu L, Feng SS. A novel controlled release formulation for the anticancer drug paclitaxel (Taxol): PLGA nanoparticles containing vitamin E TPGS. *J Control Release.* 2003; 86(1): 33-48.

96. Bernabeu E, Helguera G, Legaspi MJ, Gonzalez L, Hocht C, Taira C, Chiappetta DA. Paclitaxel-loaded PCL-TPGS nanoparticles: *in vitro* and *in vivo* performance compared with Abraxane®. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2014; 113: 43-50.

97. Trissel LA. Pharmaceutical properties of paclitaxel and their effects on preparation and administration. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 133S–139S.
98. Levy MY, Schutze W, Fuhrer C, Benita S. Characterization of diazepam submicron emulsion interface: role of oleic acid. *J Microencapsul.* 1994; 11(1): 79-92.
99. Menendez JA, Vellon L, Colomer R, Lupu R. Oleic acid, the main monounsaturated fatty acid of olive oil, suppresses Her-2/neu (erbB-2) expression and synergistically enhances the growth inhibitory effects of trastuzumab (Herceptin) in breast cancer cells with Her-2/neu oncogene amplification. *Ann Oncol.* 2005; 16(3): 359-71.
100. Ulrich H, McCarthy Pastores S, Katz DP, et al. Parenteral use of medium-chain triglycerides: a reappraisal. *Nutrition* 1996; 12: 231-8.
101. Carpentier YA, Dupont IE. Advances in intravenous lipid emulsions. *World J Surg* 2000; 24: 1493-7.
102. Batrakova EV, Kabanov AV. Pluronic block copolymers: evolution of drug delivery concept from inert nanocarriers to biological response modifiers. *J. Control. Release* 2008; 130: 98–106.
103. Kabanov AV, Batrakova EV, Miller DW. Pluronic block copolymers as modulators of drug efflux transporter activity in the blood-brain barrier. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55: 151–164.
104. Kabanov AV, Batrakova EV, Alakhov VY. Pluronic block copolymers for overcoming drug resistance in cancer. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54(5): 759–779.
105. Benita S, Levy MY. Submicron emulsions as colloidal drug carriers for intravenous administration: comprehensive physicochemical characterization. *J Pharm Sci* 1993; 82:1069–1079.
106. Pahala Simamora, Sirirat Pinsuwan, Joan M. Alvarez, Paul B. Myrdal and Samuel H. Yalkowsky. Effect of pH on injection phlebitis. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1995; 84(4): 520–522.
107. Gao P, Morozowich W. Development of supersaturatable self-emulsifying drug delivery system formulations for improving the oral absorption of poorly soluble drugs. *Expert Opin Drug Deliv.* 2006; 3(1): 97-110.
108. Vikash Dash and Asha Kesari. Role of Biopharmaceutical Classification System In Drug Development Program. *Journal of Current Pharmaceutical Research* 2011; 5(1): 28-31.

109. Milind P Wagh and Jation S Patel. Biopharmaceutical classification system: Scientific basis for biowaiver extensions. *International journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2010; 2(1): 12-19.
110. Zhang Y, Benet LZ. The gut as a barrier to drug absorption: combined role of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein, Clin. Pharmacokinet. 2001; 40: 159–168.
111. Peltier S, Oger JM, Lagarce F, Couet W, Benoît JP. Enhanced oral paclitaxel bioavailability after administration of paclitaxel-loaded lipid Nanocapsules. *Pharm. Res.* 2006; 23: 1243-1250.

ภาคผนวก

ประวัติผู้วิจัย (Researcher's Resume)

1. ชื่อ (ภาษาไทย) น.ส. อรนุช นามสกุล ธนเขตไพศาล

(ภาษาอังกฤษ) Miss Oranuch Thanaketpaisarn

หน่วยงานที่อยู่ที่ติดต่อได้พร้อมโทรศัพท์ และโทรสาร

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อำเภอวารินชำราบ

จังหวัดอุบลราชธานี 34190

โทรศัพท์ 045-353600, 353672 โทรสาร 045-353626

E-mail address: toranuch@yahoo.com

ประวัติการศึกษา

ปีที่จบการศึกษา	ระดับปริญญา	ชื่อปริญญา	สาขา	สถาบันการศึกษา	ประเทศ
2548	เอก	Ph.D.	Pharmacy and Biomedicinal Sciences	Kyoto University	ญี่ปุ่น
2541	โท	ภ.ม.	เภสัชการ	ม.มหิดล	ไทย
2538	ตรี	ภ.บ.	เภสัชศาสตร์	ม.ขอนแก่น	ไทย

ผลงานตีพิมพ์

1. Sila-on W, Thanaketpaisarn O, Homhual S, Srijangwang J, Chalermrum P, Sripanidkulchai B. Antibacterial activity of extracts from Andrographis paniculata. *Journal of Ubonratchathani University* Jan-Jun 2003; 5(1).

2. Sakai M, Nishikawa M, Thanaketpaisarn O, Yamashita F, Hashida M. Hepatocyte-targeted gene transfer by combination of vascularly delivered plasmid DNA and in vivo electroporation. *Gene Ther.* 2005 Apr; 12(7): 607-16.

3. Thanaketpaisarn O, Nishikawa M, Yamashita F, Hashida M. Tissue-specific characteristics of in vivo electric gene transfer by tissue and intravenous injection of plasmid DNA. *Pharm Res.* 2005; 22(6): 883-91.

4. Kuramoto T, Nishikawa M, Thanaketpaisarn O, Okabe T, Yamashita F, Hashida M. Use of lipoplex-induced nuclear factor-kappaB activation to enhance transgene expression by lipoplex in mouse lung. *J Gene Med.* 2006 Jan; 8(1): 53-62.

5. Chaowalit Monton, Sarawut Phermphoonkunarak, Oranuch Thanaketpaisarn, Uracha Ruktanonchai, Wandee Rungseevijitprapa. Development of polymeric microparticles for oral vaccine delivery. *Isan Journal of Pharmaceutical Sciences* 2007 Dec; 44-52.

6. Oranuch Thanaketpaisarn, Makiya Nishikawa, Takayuki Okabe, Fumiyoshi Yamashita, and Mitsuru Hashida. Insertion of nuclear factor-κB binding sequence into plasmid DNA for increased transgene expression in colon carcinoma cells. *J Biotechnol*. 2008 Jan1; 133(1): 36-41.

7. ORANUCH THANAKETPAISARN, PORNTHIP WAIWUT, HIROAKI SAKURAI, and IKUO SAIKI. Artesunate enhances TRAIL-induced apoptosis in human cervical carcinoma cells through inhibition of NF-κB and PI3K/Akt signal pathways. *International Journal of Oncology* 2011; 39(1): 279-285.

8. Oranuch Thanaketpaisarn. Niosome Delivery Systems in Pharmaceutical Applications. *Isan Journal of Pharmaceutical Sciences* 2012; 8(2): 12-25. (Review article)

2. ชื่อ (ภาษาไทย) น.ส. วริษฎา นามสกุล ศิลาอ่อน

(ภาษาอังกฤษ) Miss Warisada Sila-on

หน่วยงานที่อยู่ที่ติดต่อได้พร้อมโทรศัพท์ และโทรสาร

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อำเภอวารินชำราบ

จังหวัดอุบลราชธานี 34190

โทรศัพท์ 045-353600, 353672 โทรสาร 045-288384

E-mail address: warisada@yahoo.com

ประวัติการศึกษา

ปีที่จบการศึกษา	ระดับปริญญา	ชื่อปริญญา	สาขา	สถาบันการศึกษา	ประเทศ
2547	เอก	ภ.ด.	Pharmaceutics	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	ไทย
2538	โท	ภ.ม.	เภสัชอุตสาหกรรม	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	ไทย
2535	ตรี	ภ.บ.	เภสัชศาสตร์	มหาวิทยาลัยศิลปากร	ไทย

ผลงานตีพิมพ์

1. Sila-on W., Vardhanabhuti N., Ongpipattanakul B. and Kulvanich P. Influence of Incorporation Methods on Partitioning Behavior of Lipophilic Drugs into Various Phases of a Parenteral Lipid Emulsion. *AAPS*. 2008 (inpress).

2. Chinsriwongkul A., Opanasopit P., Ngawhirunpat T., Chareansriwilaiwat N., Sila-on W. and Ruktanonchai U. Physicochemical Properties of Lipid Emulsions Formulated With High Loaded All-Trans Retinoic Acid. *PDA J. Pharm. Sci Tech*. 61 (6): 461-471, 2007.

3. Sila-on W., Vardhanabhuti N., Ongpipattanakul B. and Kulvanich P. The Influence of Physicochemical Properties of Preservative Compounds on Their Distribution into Various Phases of O/W Submicron Emulsion. *PDA J. Pharm. Sci. Tech*. 60 (3): 172-181, 2006.

4. A. Chinsriwongkul , P. Opanasopit, T. Ngawhirunpat , W. Sila-on, U. Rungsardthong. High loading and stability of lipid emulsions formulation for all-trans retinoic acid. *The 5th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology*. Geneva Switzerland March 27-30, 2006.

5. Sila-on W., Vardhanabhuti N., Ongpipattanakul B. and Kulvanich P. Effect of incorporated methods on the distribution of diazepam in various phases of submicron emulsion. *International Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology*. Nuremberg, Germany 15-18 March, 611-612, 2004.

6. Sila-on W., Thanakatpaisarn O., Homhual S., Srijangwang J., Chalermrum P., Sripanidkulchai B. Antibacterial activity of extracts from Andrographis paniculata. *Ubonratchathani University J.* 5(1): 37-44, 2003.
7. Thanaketpaisarn O, Sila-on W, Homhual S, Juksupa N, Im-aimsap W, Sripanidkulchai B. Formulation of Andrographis paniculata gel for antibacterial activity. *KKU Res J* 7(2): Jul-Dec, 2002.