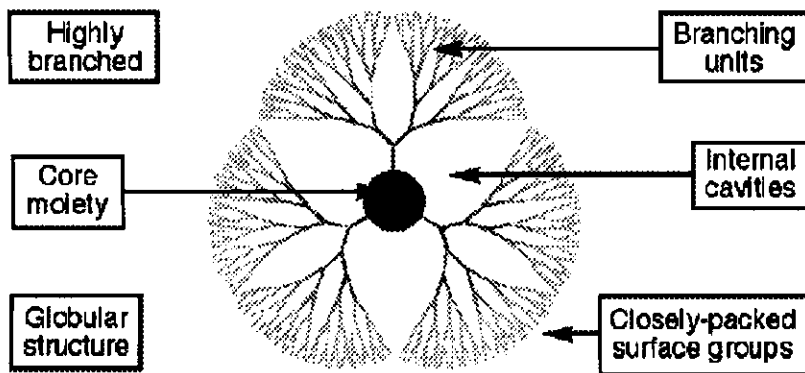


บทที่ 1

บทนำ (Introduction)

Dendrimers คือ แมโครโมเลกุล (macromolecules) ที่มีโครงสร้าง 3 มิติประกอบด้วยแขนงจำนวนมาก (highly branched) วางตัวในลักษณะสมมาตรออกจากแกนกลาง (central core) โครงสร้างของ dendrimers ประกอบด้วย แกนกลาง, โชแขนง และ กลุ่มที่ปลายโชแขนง (chain-end groups) (รูปที่ 1) dendrimers ได้จากการสังเคราะห์โดยอนุกรมของปฏิกิริยาซ้ำๆกัน แต่ละลำดับของการสังเคราะห์ทำให้เกิดโมเลกุลที่มีชั่วรุ่น (generation) สูงขึ้น โมเลกุลเหล่านี้มีขนาด, รูปร่าง และน้ำหนักโมเลกุล ที่เฉพาะขึ้นกับชั่วรุ่น^{1,2}



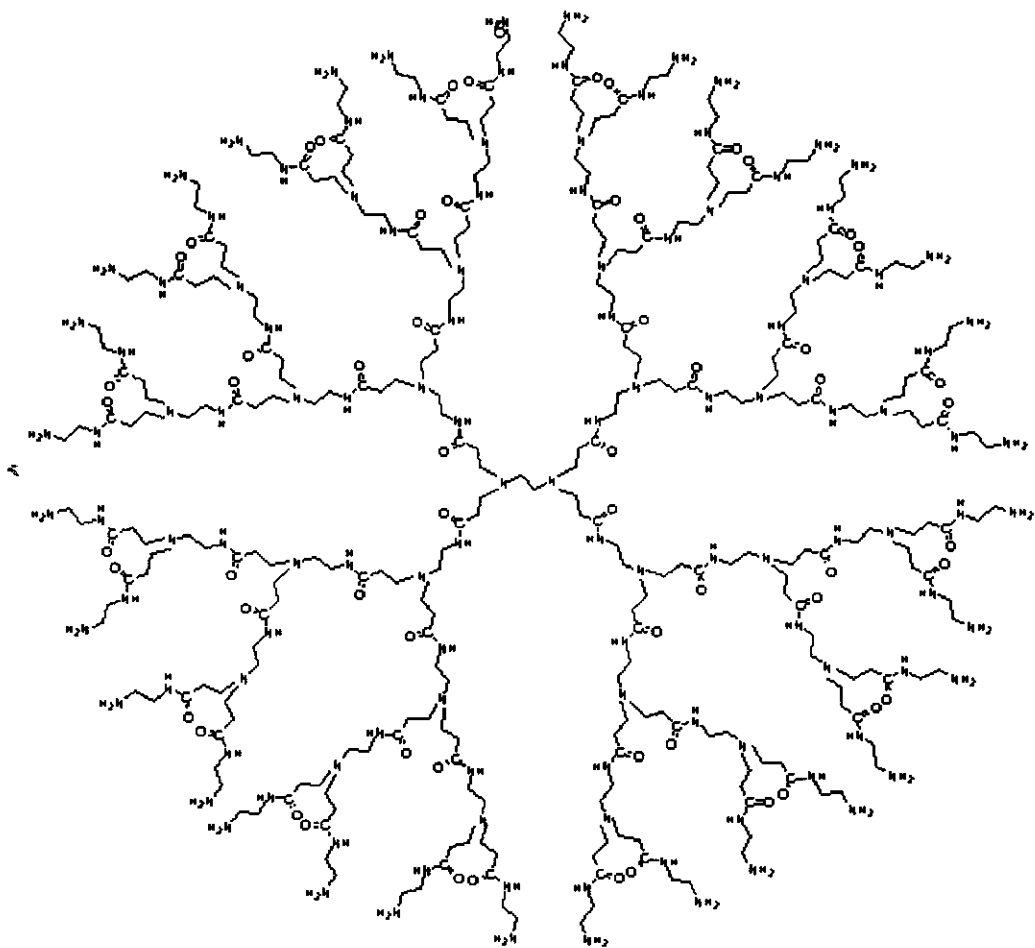
รูปที่ 1 โครงสร้างของ dendrimer

นับตั้งแต่ dendrimers กลุ่มแรกถูกสังเคราะห์ขึ้นในระหว่างปี 1980-1985 ปรากฏว่าแมโครโมเลกุลชนิดนี้ได้รับความสนใจเป็นอย่างมาก เพราะนอกจากมีโครงสร้างที่สมมาตรสวยงามแล้ว dendrimers มีขนาดอนุภาคในระดับ nm (1-10 nm) ซึ่งเป็นขนาดที่ใกล้เคียงกับโปรตีนหรือสารประกอบที่สำคัญอื่นๆในร่างกาย เช่น อินซูลิน (insulin) (~3 nm), cytochrome C (~4nm) และ ฮีโมโกลบิน (hemoglobin) (~5.5 nm) และโมเลกุลที่ได้เป็น monodisperse สิ่งที่สำคัญคือ สามารถออกแบบควบคุมขนาด รูปร่าง น้ำหนักโมเลกุล รวมทั้งชนิดของแกนกลาง โชแขนง และ กลุ่มที่ปลายโชแขนงได้ตามความต้องการในการประยุกต์ใช้งาน^{1,2} คุณสมบัติพิเศษเหล่านี้ล้วนเป็นข้อดีเมื่อเทียบกับพอลิเมอร์ (polymer) ชนิดอื่นๆ อย่างไรก็ตาม การศึกษาวิจัยในช่วงเริ่มต้นถึงปี 1995 เป็นการศึกษานางเคมีเพื่อหาวิธีสังเคราะห์ วิธีทำให้บริสุทธิ์ และวิธีวิเคราะห์ที่มีประสิทธิภาพ รวมทั้งการนำไปใช้ประโยชน์ทางฟิสิกส์และเคมี เช่น ใช้เป็นตัวนำไฟฟ้า ตัวเร่ง (catalyst) เป็นต้น ส่วนการศึกษาด้านคุณสมบัติทางชีววิทยาหรือการนำมาใช้ประโยชน์ทางยา ยังมีน้อยมาก จากคุณสมบัติ

พิเศษของโมเลกุล dendrimer ได้มีผู้เสนอแนวความคิดในการนำ dendrimer มาใช้เป็นพาหะ (carrier) ของยาโดยให้โมเลกุลยาจับกับกลุ่มที่ปลายโซ่แขนงของโมเลกุล dendrimer หรือให้โมเลกุลยาอยู่ภายในช่องว่างระหว่างโซ่แขนงของโมเลกุล dendrimer

dendrimers ชนิดแรกที่ได้รับการศึกษาและสนใจอย่างกว้างขวางคือ Polyamidoamine (PAMAM) dendrimer เนื่องจากเป็น dendrimer กลุ่มแรกที่สามารถผลิตได้เป็นปริมาณมาก หลายชั่วรุ่น และกลุ่มที่ปลายโซ่แขนงต่างๆกัน นอกจากนี้ยังมีคุณสมบัติละลายน้ำและตัวทำละลายอินทรีย์หลายชนิดได้ดี โครงสร้างของ PAMAM dendrimer ประกอบด้วยแกนกลางที่เป็น ammonia หรือ ethylene diamine โซ่แขนงเป็นหน่วยเล็กๆของ polyamidoamine และกลุ่มที่ปลายโซ่แขนงเป็น amino หรือ carboxylate (รูปที่ 2) การศึกษาการใช้ dendrimer เพื่อเป็นพาหะของยาเพิ่งเริ่มขึ้นเมื่อเร็วๆนี้³⁴ คณะผู้วิจัยและกลุ่มวิจัยกลุ่มอื่นได้รายงาน biocompatibility และความเป็นพิษของ dendrimer ชนิดต่างๆต่อเซลล์เพาะเลี้ยงและสัตว์ทดลองรวมทั้งเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ในสัตว์ทดลอง⁵⁻⁸ จากการศึกษาพบว่า PAMAM dendrimer ชั่วรุ่นที่ 2 ถึง 5.5 ที่ให้โดยการฉีด IV จะถูกกำจัดออกจากร่างกายได้โดยทางไต ส่วน PAMAM dendrimer ที่ให้ทางปากถูกดูดซึมได้ในปริมาณน้อย และส่วนใหญ่จะถูกกำจัดทางอุจจาระ จึงไม่มีปัญหาเรื่องสารตกค้างในร่างกาย

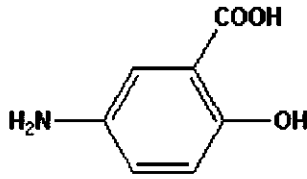
เป็นที่ทราบกันดีว่าการให้ยาโดยการรับประทานนั้นเป็นวิธีที่สะดวก ประหยัด และได้รับความร่วมมือจากผู้ป่วยมากที่สุด อย่างไรก็ตามการให้ยาโดยวิธีนี้ยังเป็นปัญหาสำหรับยาหลายชนิด เช่น ยาที่ต้องการระบบนำส่งไปยังอวัยวะเป้าหมายในทางเดินอาหาร เช่น ที่โคลอน (colon) การนำส่งยาไปยังโคลอนสามารถก่อให้เกิดประโยชน์ทางการรักษาหลายประการ โรคหลายชนิดที่เกิดบริเวณ โคลอน เช่น irritable bowel syndrome, Crohn's diseases และ ulcerative colitis จะถูกรักษาได้อย่างมีประสิทธิภาพถ้าสามารถนำส่งยาไปยังตำแหน่งนั้นโดยตรง นอกจากนี้ยังสามารถลดขนาดยาที่ใช้ อันเป็นผลให้ลดอาการข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยาด้วย ขณะนี้การนำส่งยาไปยังโคลอนกำลังได้รับความสนใจอย่างมากเนื่องจากการพัฒนาอย่างรวดเร็วของเทคโนโลยีชีวภาพและพันธุวิศวกรรมทำให้เกิดยาที่เป็นเพปไทด์และโปรตีนจำนวนมาก⁹⁻¹² แต่ยาเหล่านี้สามารถใช้เป็นยาฉีดเท่านั้นเพราะไม่คงตัวต่อกรดในกระเพาะอาหารและเอนไซม์หลายชนิดในทางเดินอาหาร อีกทั้งมีปัญหาเรื่องการดูดซึมได้น้อย การนำส่งไปยังโคลอนจึงเป็นทางเลือกใหม่ที่น่าสนใจเนื่องจากในโคลอนมีปริมาณเอนไซม์เหล่านั้นน้อย และยามีเวลาอยู่ในโคลอนได้นานกว่าทางเดินอาหารส่วนอื่น (high residence time) ทำให้มีเวลาเพียงพอในการถูกดูดซึม การนำส่งยาไปยังโคลอนสามารถทำได้หลายวิธี เช่น การเคลือบยาด้วยพอลิเมอร์ที่ไวต่อความเป็นกรดต่าง (pH-sensitive polymer) การเคลือบยาด้วยพอลิเมอร์ที่สามารถถูกย่อยสลายได้โดยแบคทีเรียในโคลอนและการนำส่งยาในรูป prodrugs ซึ่งอาจเป็นใน prodrugs ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ หรือ prodrugs ที่เป็นแมโครโมเลกุล⁹⁻¹²



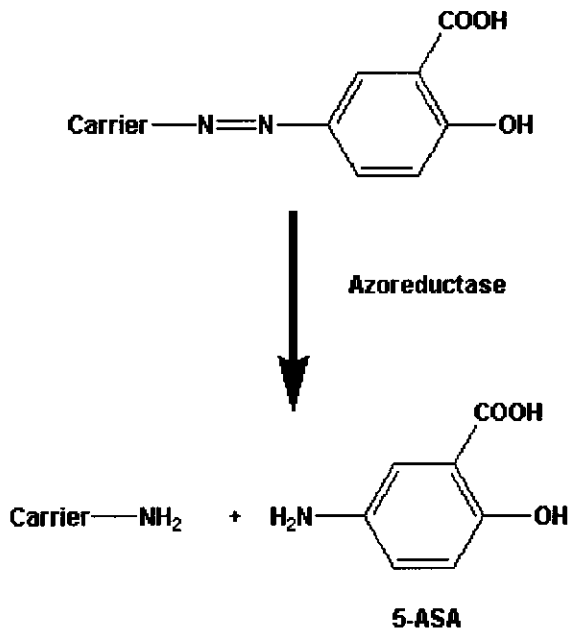
รูปที่ 2 แสดงโครงสร้างของ PAMAM dendrimer ชั่วรุ่นที่ 3

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเบื้องต้นในการพัฒนา PAMAM dendrimer เพื่อเป็นระบบนำส่งยา ด้านอักษะไปยังโคลอน แนวความคิดในการนำ dendrimer มาใช้เป็นระบบนำส่งยาทางปากเป็น แนวความคิดใหม่และถูกศึกษาเบื้องต้นโดยผู้วิจัยเมื่อเร็ว ๆ นี้¹³⁻¹⁴ การพัฒนาระบบนำส่งยาโดยใช้ dendrimer มีข้อดีหลายประการคือ dendrimer แต่ละโมเลกุลมีกลุ่มที่ปลายโซ่แขนงจำนวนมากซึ่ง สามารถจับกับโมเลกุลของยาได้ (ตัวอย่างเช่น PAMAM dendrimer ชั่วรุ่นที่ 3 มี 32 กลุ่มและชั่วรุ่นที่ 4 มี 64 กลุ่ม เป็นต้น) ทำให้ dendrimer แต่ละโมเลกุลสามารถเป็นพาหะของยาได้คราวละหลาย โมเลกุล การวิจัยส่วนแรกเป็นการสังเคราะห์และพิสูจน์โครงสร้างระบบนำส่งยาที่ประกอบด้วย PAMAM dendrimer (รูปที่ 2) เชื่อมต่อกับยาด้านอักษะที่นิยมใช้กันอย่างกว้างขวางสำหรับรักษา โรคในโคลอน ได้แก่ 5-aminosalicylic acid (5-ASA) (รูปที่ 3) โดยใช้ตัวเชื่อม azo-bond ที่สามารถ ถูกรีดิวซ์ได้โดยเอนไซม์ azo-reductase ซึ่งผลิตมาจากแบคทีเรียในโคลอน โดยการสังเคราะห์จะ เชื่อมต่อโมเลกุลของยาเข้ากับโมเลกุลของ PAMAM dendrimer ชั่วรุ่นที่ 3 ซึ่งมีหมู่ amino เป็นกลุ่มที่ ปลายโซ่แขนง การสังเคราะห์จะทดลองใช้ pathway ต่าง ๆ กันเพื่อให้ได้ระบบนำส่งยาที่ต้องการ ส่วน ที่สองของการวิจัยเป็นการศึกษาการปลดปล่อยตัวยาในสภาวะของทางเดินอาหารส่วนโคลอน จาก ระบบนำส่งยาที่สังเคราะห์ขึ้น การใช้ตัวเชื่อมที่สามารถถูกย่อยสลายได้ในโคลอนเป็นการควบคุม

การปลดปล่อยตัวยาให้ออกฤทธิ์อย่างมีประสิทธิภาพที่โคลอนโดยตรง (รูปที่ 4) และอาจควบคุมให้การปลดปล่อยตัวยาเป็นไปอย่างคงที่และช้าๆเป็นผลให้ยาออกฤทธิ์ได้นานขึ้น ทำให้ไม่ต้องรับประทานยาหลายครั้ง และเนื่องจากการกระจายตัวของขนาดโมเลกุลของ dendrimer มีลักษณะเป็น monodisperse ($M_w/M_n = 1.01-1.05$) จึงคาดว่าระบบนำส่งยาที่ได้และการปลดปล่อยตัวยาจากระบบจะมีความเป็น uniformity สูง นอกจากนี้การใช้ dendrimer ชนิดที่ละลายน้ำได้จะเป็นการช่วยเพิ่มการละลายของยาที่มีคุณสมบัติละลายน้ำยากอีกด้วย



รูปที่ 3 แสดงโครงสร้างของ 5-ASA



รูปที่ 4 แสดงการปลดปล่อย 5-ASA ออกจาก prodrug

วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

1. เพื่อสังเคราะห์และพิสูจน์โครงสร้างระบบนำส่งยาที่ประกอบด้วย PAMAM dendrimer กับยาต้านอักเสบ 5-อะมิโนซาลิซิลิก แอซิด (5-ASA) โดยใช้ตัวเชื่อม (spacer) ที่สามารถสลายตัวได้ในโคลอน
2. เพื่อศึกษาอัตราการปลดปล่อยตัวยาในสถานะของทางเดินอาหารส่วนโคลอนจากระบบนำส่งยาที่สังเคราะห์ขึ้น

ขอบเขตงานวิจัย

การวิจัยส่วนแรกเป็นการสังเคราะห์และพิสูจน์โครงสร้างระบบนำส่งยาที่ประกอบด้วย PAMAM dendrimer ชั่วรุ่นที่ 3 (มีหมู่ที่ปลายโซ่แขนงเป็นหมู่ amino ซึ่งมีจำนวนเท่ากับ 32 หมู่) เชื่อมต่อกับยาด้านอักเสบ 5-ASA โดยได้ออกแบบระบบนำส่งยาที่ประกอบด้วย 3 ส่วน คือ PAMAM dendrimer ต่อกับ spacer ที่เหมาะสมด้วยพันธะ amide และเชื่อมต่อส่วน spacer กับ Salicylic acid (SA) ด้วยพันธะ diazo โดย spacer ที่เลือกใช้ได้แก่ *p*-Aminobenzoic acid (PABA) และ *p*-Aminohippuric acid (PAH) การสังเคราะห์จะทดลองใช้ pathway และ coupling reagent ตลอดจนสถานะในการเกิดปฏิกิริยาต่างๆกันเพื่อให้ได้ระบบนำส่งยาที่เหมาะสมตามต้องการ

ส่วนที่สองของการวิจัยเป็นการศึกษาการปลดปล่อยตัวยาในสถานะของทางเดินอาหารส่วนกระเพาะอาหาร ลำไส้เล็ก และลำไส้ใหญ่ส่วนโคลอน จากระบบนำส่งยาที่สังเคราะห์ขึ้น โดยเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ทางการค้า sulfasalazine