



วารสาร ไทยไดเจสตีฟ

ปีที่ 1 ฉบับเดือนกรกฎาคม 2547 (หน้า 1-10)

บทความเต็มตัววิชาการ สำหรับการศึกษาทางออนไลน์ (on-line)



รูปแบบยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร (Gastroretentive Dosage Forms)

ภก.ผศ.ดร.พรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์

ภญ.นิตยา ถิระวงษ์

ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0407-01

จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2547

วันที่หมดอายุ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2549

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบถึงวัตถุประสงค์และประโยชน์ของรูปแบบยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร
2. เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบถึงปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร
3. เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบถึงแนวทางในการยืดระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร รวมถึงรูปแบบยาที่ใช้เพื่อยืดระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร

บทคัดย่อ

รูปแบบยาที่เพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นรูปแบบยาเตรียมที่ออกแบบขึ้นเพื่อให้ยาอยู่ในกระเพาะอาหารยาวนานขึ้นเพื่อหวังผลให้ยาปลดปล่อยออกมาได้หมดในช่วงที่รูปแบบยาอยู่ในกระเพาะอาหาร ซึ่งเป็นการเพิ่มการดูดซึมยา ทำให้สามารถลดความถี่ในการใช้ยาและเพิ่มความร่วมมือในการรักษา หลักการของรูปแบบยาคือได้แก่ หลักการลอยตัวซึ่งเป็นระบบที่มีความหนาแน่นต่ำกว่าของเหลวในกระเพาะอาหาร หลักการเกาะติดเยื่อเมือกซึ่งอาศัยพอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติเกาะติดเป็นสารสำคัญในระบบนำส่งยา หลักการพองตัวหรือการเปลี่ยนรูปทรงทำให้รูปแบบยาถูกขับออกจากกระเพาะอาหารช้าลง และหลักการตกตะกอนของรูปแบบยาโดยทำให้มีน้ำหนักมากเพื่อให้คงอยู่ในบริเวณส่วนล่างของกระเพาะอาหาร โดยแต่ละหลักการมีข้อดีและข้อด้อยต่างกัน ปัจจุบันมีรูปแบบยาบางชนิดออกมาจำหน่ายแล้วในขณะที่บางรูปแบบอยู่ในขั้นการวิจัยและพัฒนาทั้งนี้ก็เพื่อให้ได้รูปแบบยาที่ดีและเหมาะสมในอนาคต

คำสำคัญ

รูปแบบยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร การยืดระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร รูปแบบยาคือลอยตัว รูปแบบยาชนิดเกาะติดเยื่อเมือก รูปแบบยาคือพองตัว รูปแบบยาคือความหนาแน่นสูง

บทนำ

รูปแบบยาเตรียมที่ให้ได้โดยการรับประทานเป็นวิธีการให้ยาที่นิยมมากที่สุดเนื่องจากสามารถบริหารยาได้ง่าย ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการรักษาและสามารถตั้งสูตรตำรับได้ง่าย เป็นต้น การตั้งสูตรตำรับยาที่ให้ได้โดยการรับประทาน มีการพัฒนาอย่างกว้างขวางและหลากหลายตั้งแต่ยาที่ต้องการให้ออกฤทธิ์ทันที ยาที่ต้องการให้ออกฤทธิ์นาน ยาที่ต้องการให้ออกฤทธิ์เฉพาะที่ อย่างไรก็ตาม การทำนายเวลาที่ยาปลดปล่อยออกจากรูปแบบยาของแข็งชนิดรับประทานในร่างกายของมนุษย์ที่แท้จริงทำได้ยาก ดังนั้นการดูดซึมยาในทางเดินอาหารจึงอาจจะเร็วหรือช้าขึ้นกับการละลายของรูปแบบยาในแต่ละกรณี

ปัจจุบันมีการศึกษารูปแบบยาแบบใหม่เพิ่มมากขึ้นโดยส่วนหนึ่งได้ศึกษาถึงการเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ของรูปแบบยาในกระเพาะอาหารให้นานขึ้นเพื่อให้ยาถูกดูดซึมได้มากขึ้น เพื่อลดการเสื่อมสลายของยาที่ไม่คงตัวในลำไส้เล็ก และเพื่อให้สามารถทำนายระยะเวลาที่ระบบนำส่งยาอยู่ในทางเดินอาหารได้ แนวทางหนึ่งที่เป็นไปได้สูงที่จะช่วยให้ระบบนำส่งปลดปล่อยยาในทางเดินอาหารได้นานและสามารถทำนายการดูดซึมยาได้ง่ายคือ การควบคุมระยะเวลาที่ยาอยู่ในกระเพาะอาหาร (gastric residence time) รูปแบบยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารเรียกว่า gastroretentive dosage forms หรือ GRDF ซึ่งเป็นทางเลือกใหม่ที่สำคัญอย่างหนึ่งในการรักษาโรค¹

การควบคุมให้รูปแบบยาคงอยู่ในกระเพาะอาหารยาวนานมีข้อดีคือทำให้ยาปลดปล่อยออกมาได้หมดในช่วงที่รูปแบบยาอยู่ในกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนต้น ซึ่งจะช่วยลดความถี่ในการให้ยา เพิ่มความร่วมมือในการรักษาจากผู้ป่วย และช่วยให้ระดับยาในกระแสเลือดอยู่ในระดับที่ให้ผลการรักษา ซึ่งวิธีการนี้เหมาะกับยาที่ละลายน้ำได้น้อยหรือยาที่ไม่ละลายน้ำ เนื่องจากตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อยต้องใช้เวลาในการละลายยามาก ซึ่งอาจไม่สามารถปลดปล่อยตัวยาออกมาได้หมดในช่วงที่รูปแบบยาปกติอยู่ในทางเดินอาหาร ดังนั้นการที่รูปแบบยามีระยะเวลาที่อยู่ในทางเดินอาหารแตกต่างกัน (ดังแสดงในตารางที่ 1) จึงเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการดูดซึมยา การแก้ปัญหาการให้ยาที่ละลายน้ำได้น้อยจึงต้องให้ยาด้วยความถี่มากขึ้น การลดปัญหาการให้ยารวันละหลายครั้งทำได้โดยการใช้รูปแบบยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารหรือ GRDF

ตารางที่ 1 ระยะเวลาที่รูปแบบยาชนิดต่างๆ อยู่ในบริเวณต่างๆ ในทางเดินอาหาร¹

รูปแบบยา	ระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร (hr)	ระยะเวลาคงอยู่ในลำไส้เล็กส่วนต้น (hr)	ระยะเวลาคงอยู่ในลำไส้เล็กส่วนปลาย (hr)
ยาเม็ด	2.7 ± 1.5	3.1 ± 0.4	5.8
แคปซูล	0.8 ± 1.2	3.2 ± 0.8	4.0
รูปแบบยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร	0.3 - 0.5	3.0 - 3.5	5.0 - 6.0

มีรายงานว่า GRDF มีชีวประสิทธิผลดีกว่ายาที่เตรียมเป็นรูปแบบอื่นๆ เนื่องจากมีการดูดซึมยาได้มากกว่า เพราะยาสามารถปลดปล่อยในบริเวณที่มีการดูดซึมคือทางเดินอาหารส่วนต้น ตัวอย่างเช่น griseofulvin ในแคปซูลที่มีสารเพิ่มการเกาะติด มีระดับยาสูงสุดในกระแสเลือด 0.88 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งมีค่าสูงกว่าผงยาในแคปซูลที่ไม่มีการเติมสารเพิ่มเกาะติด (ซึ่งมีระดับยาสูงสุด 0.32 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) เมื่อทดสอบในกระต่าย²

เชื่อว่า GRDF ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรคในกระเพาะอาหาร โดยที่ยาปลดปล่อยออกมาเฉพาะที่ทำให้มีระดับยาสูงในบริเวณเยื่อเมือของกระเพาะอาหาร ทำให้การรักษาแผลในกระเพาะอาหารหรือกระเพาะอาหารอักเสบ (gastritis) ได้ผลดีมากขึ้น สามารถกำจัดเชื้อ *Helicobacter pylori* จากชั้นใต้เยื่อเมือของกระเพาะอาหาร และช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งของกระเพาะอาหาร^{1,3}

GRDF ยังสามารถนำไปใช้เป็นตัวพาในการนำส่งยากลุ่มยาต้านจุลชีพ เช่น ยาต้านไวรัส ยาด้านเชื้อราและยาด้านแบคทีเรียในกลุ่มต่างๆ เพื่อให้ดูดซึมเฉพาะที่ที่บริเวณเยื่อเมือในทางเดินอาหาร การที่ยาปลดปล่อยเฉพาะที่ในบริเวณที่เกิดการดูดซึมยาช่วยให้ชีวประสิทธิผลของยาดีขึ้น นอกจากนี้ยังสามารถนำไปใช้ในการนำส่งยาเปปไทด์และโปรตีน เช่น calcitonin, erythropoietin, vasopressin, insulin, low-molecular weight heparin, protease inhibitors และฮอร์โมน เช่น luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) analogues

ปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร

ปัจจัยหลักที่มีผลต่อระยะเวลาคงอยู่ของรูปแบบยาในกระเพาะอาหารสามารถจำแนกเป็น 2 ปัจจัย ได้แก่

1. ปัจจัยเกี่ยวกับรูปแบบยา^{1,3,4}

ระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารของรูปแบบยาขึ้นอยู่กับหลักการของรูปแบบยา เช่น รูปแบบยาชนิดลอยตัวขึ้นกับความหนาแน่น รูปทรง และขนาด โดยพบว่าขนาดของเม็ดยาชนิดลอยตัวที่มีขนาดเล็กกว่า 7.5 มิลลิเมตรอยู่ในกระเพาะอาหารได้นานกว่าชนิดไม่ลอยตัวเนื่องจากเม็ดยาขนาดเล็กแบบลอยตัวจะไม่ถูกบีบไล่ออกจากกระเพาะอาหารช่วงที่มีการย่อยอาหารในลำไส้เล็ก⁴ ส่วนรูปแบบยาชนิดที่เป็นหน่วยย่อยหลายหน่วย (multiple-unit dosage forms) สามารถทำนายการปลดปล่อยยาได้แม่นยำกว่ารูปแบบยาชนิดหน่วยเดียว (single-unit dosage forms) และสามารถออกแบบให้แต่ละหน่วยย่อยมีการปลดปล่อยยาต่างกันหรือใช้กับสารที่ไม่เข้ากันร่วมกันได้ โดยมีช่วงความปลอดภัยกว้างกว่าการให้รูปแบบยาชนิดหน่วยเดียว นอกจากนี้การใช้พอลิเมอร์ที่ไม่ถูกย่อยสามารถเปลี่ยนแปลงรูปแบบการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหารในสภาวะได้รับอาหารโดยชะลออัตราการทำให้กระเพาะอาหารว่าง (gastric emptying rate) และทำให้การปลดปล่อยยายาวนานขึ้นได้

2. ปัจจัยเกี่ยวกับผู้ได้รับยา^{1,3,4}

สภาวะอดอาหารหรือได้รับอาหารมีผลต่อระยะเวลาที่รูปแบบยาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร โดยทั่วไปช่วงเวลากการเคลื่อนไหวสูงสุดของทางเดินอาหารหรือ migrating myoelectric complex (MMC) ซึ่งเกิดขึ้นทุก 1.5-2 ชั่วโมงหลังจากกระเพาะอาหารว่างลง เป็นการกวาดเอาอาหารที่ไม่ย่อยออกจากทางเดินอาหาร ดังนั้นหากมีการรับประทานยาในช่วงเวลาดังกล่าว จะทำให้ระยะเวลาที่ยาอยู่ในกระเพาะอาหารสั้นลง อย่างไรก็ตามในสภาวะที่ได้รับอาหารจะไม่เกิด MMC ระยะเวลาคงอยู่ของรูปแบบยาในกระเพาะอาหารจะนานขึ้น ส่วนการได้รับอาหารที่มีโปรตีนและไขมันสูงร่วมด้วยมีผลให้ระยะเวลาที่รูปแบบยาอยู่ในกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้น

ปัจจัยอื่นๆ เช่น เพศ อายุ ทำทาง ดัชนีมวลกาย มีผลต่อระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารด้วย เช่น เพศชายมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่อาหารอยู่ในกระเพาะอาหาร 3.4 ± 0.6 ชั่วโมง ต่ำกว่าเพศหญิงในช่วงอายุเดียวกัน (4.6 ± 1.2 ชั่วโมง) ผู้สูงอายุโดยเฉพาะผู้ที่มีอายุมากกว่า 70 ปีมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่สารอยู่ในกระเพาะอาหารยาวอย่างมีนัยสำคัญ

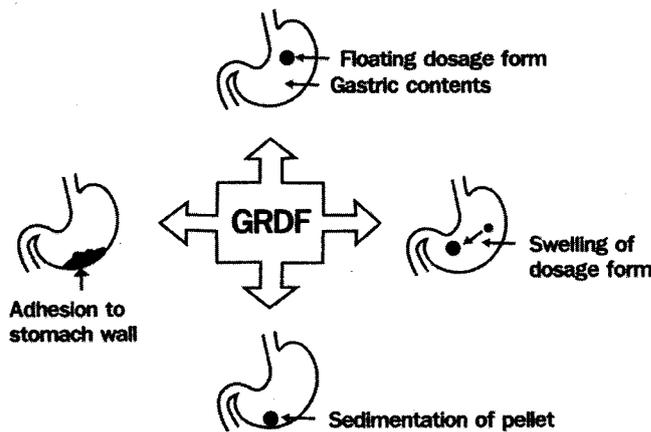
นอกจากนี้การได้รับยาอื่นร่วมด้วย เช่น ยาในกลุ่ม anticholinergics (เช่น atropine, propantheline) ยาในกลุ่มอนุพันธ์ของฝิ่น (เช่น codeine) และสาร prokinetic (เช่น metoclopramide, cisapride) หรือสภาวะโรค เช่น โรคเบาหวานและโรคลำไส้อักเสบ Crohn's disease ก็มีผลต่อระยะเวลาคงอยู่ของยาในกระเพาะอาหารเช่นกัน

แนวทางการยืดระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร

แนวทางที่ใช้ในการยืดระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารของระบบนำส่งยาที่ให้โดยการรับประทานอาจทำได้ทั้งการใช้ระบบลอยตัว (floating system) ระบบที่มีการพองตัวหรือขยายตัว (swelling หรือ modified-shape system) ระบบที่ยึดเกาะกับเยื่อเมือก (mucoadhesive system) ระบบที่มีความหนาแน่นสูง (high-density system) (รูปที่ 1) และรูปแบบอื่นๆ ที่ใช้ชะลอการบีบไล้จากกระเพาะอาหาร โดยรูปแบบยาชนิดลอยตัวเป็นรูปแบบที่ใช้กันมากที่สุด^{1, 3}

1. รูปแบบยาชนิดลอยตัว (floating dosage forms)

รูปแบบยาชนิดลอยตัวมีความหนาแน่นต่ำกว่าของเหลวในกระเพาะอาหาร (ต่ำกว่า 1 กรัมต่อมิลลิลิตร) เพื่อให้ลอยได้ในของเหลวในกระเพาะอาหาร ยาจะถูกปลดปล่อยออกมาอย่างช้าๆ ด้วยอัตราเร็วที่ต้องการในขณะที่ระบบลอยตัว ทำให้เพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารและควบคุมความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดได้ดี อย่างไรก็ตามรูปแบบนี้มีข้อจำกัดคือต้องมีปริมาณของเหลวในกระเพาะอาหารในระดับที่เพียงพอเพื่อให้ลอยตัวอยู่ได้ ซึ่งทำได้โดยการดื่มน้ำตามมากๆ หลังรับประทานยา รูปแบบยาชนิดลอยตัวนี้ยังต้องการแรงที่ทำให้ลอยตัว (floating force หรือ buoyancy force) อยู่บนพื้นผิวของอาหารในกระเพาะอาหาร รูปแบบยาชนิดนี้ไม่เหมาะกับยาที่มีปัญหาด้านการละลายหรือความคงตัวในสภาวะกรด ยาที่ระคายเคืองต่อเยื่อผิวกระเพาะอาหาร ส่วนยาที่มีการดูดซึมดีตลอดทางเดินอาหาร เช่น nifedipine อาจไม่จำเป็นต้องพัฒนาให้อยู่ในรูปแบบลอยตัวในกระเพาะอาหาร



รูปที่ 1 การจำแนกประเภทของรูปแบบยาที่เพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร¹

ตัวอย่างตำรับยาที่มีจำหน่ายในท้องตลาด เช่น Valreleases[®] เป็นแคปซูลลอยตัวของตัวยา diazepam, Madopar[®] เป็นตำรับผสมของ benserazide และ L-Dopa, Liquid Gaviscon[®] เป็นตำรับ alginate ในรูปของเหลว ใช้สะเทินกรดในกระเพาะอาหาร, Topalkan[®] เป็นตำรับยาลดกรด aluminium และ magnesium, Almagate Flot-Coat[®] เป็นตำรับยาลดกรด

รูปแบบยาชนิดลอยตัวสามารถจำแนกเป็น 2 ชนิด³ ได้แก่ ระบบที่ไม่ใช้ฟองฟู (noneffervescent system) และระบบฟองฟู (effervescent system)

1.1 รูปแบบยาชนิดลอยตัวที่ไม่ใช้ฟองฟู (noneffervescent system)

ระบบนี้อาศัยสารช่วยจำพวกไฮโดรคอลลอยด์ (hydrocolloid) หรือโพลีแซคคาไรด์ที่ก่อเจลได้หรือฟองตัวได้ดี (เช่น อนุพันธ์ของเซลลูโลส อัลจิเนต ไคโตซาน เป็นต้น) และพอลิเมอร์ที่เกิดเป็นมาทริกซ์ได้ (เช่น โพลีคาร์บอเนต โพลีอะคริเลต โพลีเมทาคริเลต และ โพลีสไตรีน เป็นต้น) การเตรียมรูปแบบยาชนิดลอยตัวแบบง่ายคือการผสมตัวยากับสารดังกล่าว ซึ่งสามารถฟองตัวได้เมื่อสัมผัสกับของเหลวในกระเพาะอาหารและคงรูปอยู่ได้ นอกจากนี้โครงสร้างของเจลที่เกิดขึ้นยังทำหน้าที่ชะลอการปลดปล่อยยาจากรูปแบบยา อากาศที่ถูกจับอยู่ภายในพอลิเมอร์ที่ฟองตัวทำให้อายุยานั้นลอยตัวได้

ลักษณะของรูปแบบที่เตรียมได้มักมีรูพรุนมากซึ่งเกิดจากการระเหยของตัวทำละลายในระหว่างการเตรียม เช่น อนุภาคทรงกลมขนาดเล็กที่มีลักษณะกลวง (hollow microspheres) ที่เตรียมจากโพลีคาร์บอเนต⁵ หรือเรซินอะคริลิก⁶ หรือเกิดจากขั้นตอนการทำแห้ง เช่น แคลเซียมอัลจิเนตเจลบีตที่ทำให้แห้งโดยวิธีเยือกแข็ง โครงสร้างมีรูพรุนมากทำให้ลอยตัวอยู่ได้นานกว่า 5.5 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยาแต่จะคงอยู่ในกระเพาะอาหารได้ประมาณ 1 ชั่วโมงเท่านั้นหากทำให้แห้งด้วยการอบ⁷ การใช้แคลเซียมซิลิเกตซึ่งมีความพรุนมากเป็นสารช่วยให้ลอยตัวในตำรับยาเม็ด⁸ นอกจากนี้ยังมีการเติมน้ำมันพืชลงในสารละลายพอลิเมอร์เพื่อลดความหนาแน่นซึ่งทำให้อนุภาคที่อบแห้งสามารถลอยตัวได้⁹

1.2 รูปแบบยาชนิดลอยตัวแบบฟองฟู (effervescent หรือ gas-generating system)

ระบบการลอยตัวแบบฟองฟูมักเตรียมเป็นมาทริกซ์โดยใช้พอลิเมอร์ที่ฟองตัวได้ เช่น ไคโตซานหรือ HPMC ผสมรวมกับสารที่ทำให้เกิดฟองฟู (เช่น โซเดียมไบคาร์บอเนตและกรดซิตริก) หรือเป็นมาทริกซ์ที่มีช่องบรรจุของเหลวที่เปลี่ยนเป็นแก๊สที่อุณหภูมิร่างกาย การเกิดแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์จะอาศัยกรดในกระเพาะอาหารช่วยในปฏิกิริยาเคมีทำให้รูปแบบยาลอยตัวขึ้นและคงอยู่ในกระเพาะอาหาร นอกจากนี้แก๊สที่เกิดขึ้นยังไปลดความหนาแน่นของรูปแบบยาทำให้รูปแบบยาลอยตัวอยู่เหนือก้อนอาหารในกระเพาะอาหาร ส่วนประกอบที่สร้างแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์อาจผสมรวมเข้าไปในเนื้อมาทริกซ์ของเม็ดยาที่เตรียมเป็นเม็ดยารวมดา หรืออาจผสมกับไฮโดรคอลลอยด์แล้วตอกเม็ดแยกจากชั้นของตัวยาสาคัญเป็นยาเม็ดสองชั้น (bilayer tablet) เช่น ยาเม็ดมาทริกซ์ชนิดลอยตัวที่เตรียมจาก HPMC เม็ดยามีส่วนประกอบของสารที่ทำให้เกิดฟองฟูสามารถลอยตัวได้ภายในเวลาประมาณ 30 วินาทีและลอยตัวได้นานกว่า 8 ชั่วโมง โดยสามารถชะลอการปลดปล่อยตัวยาดำเนินานกว่า 8 ชั่วโมง¹⁰

2. รูปแบบยาแบบเกาะติดเยื่อเมือก (mucoadhesive systems)¹¹⁻¹⁴

การใช้รูปแบบยาชนิดเกาะติดเยื่อเมือกมีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มปริมาณยาในบริเวณเฉพาะที่เพื่อใช้รักษาโรคเฉพาะบริเวณ เช่น รักษาแผลในกระเพาะอาหาร รูปแบบยาแบบเกาะติดยังช่วยเพิ่มการดูดซึมยาโดยเพิ่มระยะเวลาการสัมผัสของยาในบริเวณที่ต้องการเพื่อให้ระดับยาในกระแสเลือดเพิ่มสูงขึ้น เช่น ในกรณีตัวยามีการละลายหรือการดูดซึมต่ำ

รูปแบบยานี้อาศัยสารที่มีคุณสมบัติเกาะติดได้ โดยจะเกาะติดกับเยื่อเมือกที่ผิวของเยื่อบุผิวกระเพาะอาหาร สารเหล่านี้ส่วนใหญ่เป็นพอลิเมอร์ที่มีสายโซ่ที่มีความยืดหยุ่นเพื่อให้สามารถแทรกสอดสายโซ่เข้าไปในพื้นที่ที่เกาะติดได้ มีหมู่ที่ชอบน้ำเพื่อเพิ่มความสามารถในการเปียก สามารถแผ่ไปยึดเกาะกับพื้นผิว หรือสามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนกับเมือกได้ เป็นต้น ตัวอย่างของพอลิเมอร์ที่ใช้ ได้แก่ โพลีคาร์บอซิล คาร์โบพอล ไคโตซาน คาร์บอกซีเมธิลเซลลูโลส

การเกาะติดของพอลิเมอร์สามารถจำแนกเป็น 3 ชนิดใหญ่ๆ¹³ ได้แก่ 1) การเกาะติดโดยอาศัยน้ำ (hydration-mediated adhesion) พอลิเมอร์ที่ชอบน้ำมีแนวโน้มที่จะดูดน้ำปริมาณมากและทำให้หนืด และมีคุณสมบัติเกาะติดได้ ระยะเวลาในการคงอยู่ในกระเพาะอาหารจะขึ้นอยู่กับอัตราการละลายของพอลิเมอร์ 2) การเกาะติดโดยใช้

พันธะ (bonding-mediated adhesion) การเกาะติดของพอลิเมอร์กับเยื่อบุผิวจะเกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดพันธะหลายชนิดทั้งกายภาพและเคมี เช่น การเกิดพันธะไฮโดรเจนของหมู่ไฮดรอกซิลหรือหมู่คาร์บอกซิล 3) การเกาะติดโดยใช้ตัวรับ (receptor-mediated adhesion) พอลิเมอร์บางชนิดสามารถจับกับตัวรับบนผิวของเซลล์ ทำให้สามารถคงอยู่ในกระเพาะอาหารได้นาน เช่น lectins ที่ได้จากมะเขือเทศสามารถจับกับหมู่น้ำตาลที่พบบนผิวของเมือกที่ปกคลุมเยื่อบุผิวหรือสารเกาะติดที่ได้จาก fimbriae ของแบคทีเรีย เป็นต้น

ข้อจำกัดของรูปแบบยาแบบเกาะติดเยื่อเมือกในกระเพาะอาหาร คือ ความผันแปรของระยะเวลาและตำแหน่งของการเกาะติด เนื่องจากชั้นเยื่อเมือกมีการผลัดเปลี่ยนอยู่ตลอดเวลาทำให้ไม่สามารถทำนายระยะเวลาและตำแหน่งการเกาะติดได้แม่นยำ นอกจากนี้ความแตกต่างของความเป็นกรดต่างในกระเพาะอาหารระหว่างบุคคลมีผลต่อการแตกตัวเป็นประจุของทั้งพอลิเมอร์ที่ใช้และมิวซินในเมือกที่ปกคลุมเยื่อบุผิว ทำให้การทำนายตำแหน่งการเกาะติดทำได้ยาก

3. รูปแบบยาชนิดพองตัว (swelling systems)^{1, 15, 16}

หลังจากรับประทานรูปแบบยาชนิดนี้จะเกิดการพองตัวหรือขยายขนาดซึ่งจะทำให้ไม่สามารถผ่านหูรูดที่ pylorus เข้าสู่ลำไส้เล็กส่วนต้นได้ ทำให้รูปแบบยาอยู่ในกระเพาะอาหารยาวนานขึ้น¹ การควบคุมการปลดปล่อยยาทำได้โดยการเลือกใช้พอลิเมอร์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลและมีคุณสมบัติพองตัวที่เหมาะสม ซึ่งเมื่อสัมผัสกับของเหลวในกระเพาะอาหาร พอลิเมอร์จะดูดน้ำและพองตัว ทำให้เกิดการเชื่อมต่อกัน (cross-links) ของโครงสร้างตาข่ายของพอลิเมอร์ ซึ่งจะป้องกันการละลายของพอลิเมอร์ทำให้รูปแบบยาคงรูปอยู่ได้ ความสมดุลระหว่างการพองตัวและระยะเวลาการพองตัวนี้ขึ้นกับความสามารถในการเชื่อมต่อนี้ระหว่างสายโซ่พอลิเมอร์ หากมีการเชื่อมต่อนี้มากจะลดความสามารถในการพองตัว ทำให้คงอยู่ในรูปแบบเดิมได้ในระยะเวลานาน ในทางตรงข้ามหากสายโซ่พอลิเมอร์มีการเชื่อมต่อน้อยจะมีผลให้เกิดการพองตัวอย่างมาก ทำให้เกิดการละลายของพอลิเมอร์อย่างรวดเร็ว ดังนั้นจึงจำเป็นต้องปรับอัตราการเชื่อมต่อนี้ของพอลิเมอร์ให้เหมาะสม เพื่อให้มีความสมดุลระหว่างอัตราการพองตัวและการละลาย รูปแบบยานี้จะสูญเสียความแข็งแรงได้จากการเสียดสี การกัดกร่อน หรือในสภาวะกรดในกระเพาะอาหาร หรืออาจแตกเป็นชิ้นเล็กๆ จากการขยายตัวอย่างต่อเนื่อง ทำให้ระยะเวลาคงอยู่ได้ต่ำกว่าที่คาดการณ์ไว้

ข้อจำกัดของรูปแบบยาชนิดพองตัวคือ ขนาดของรูปแบบยาที่ใหญ่กว่าช่องเปิดของหูรูด pyloric ของกระเพาะอาหารซึ่งอาจทำให้เกิดการอุดตันของทางเดินอาหารแบบชั่วคราวได้

4. รูปแบบยาชนิดความหนาแน่นสูง (high-density systems)^{1, 17}

รูปแบบยาชนิดนี้อาศัยการตกตะกอนเป็นกลไกที่ทำให้เพลเลตคงอยู่ในกระเพาะอาหารใกล้กับส่วน pylorus โดยเพลเลตที่มีความหนาแน่นสูงประมาณ 3 กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตรสามารถคงอยู่ได้ในกระเพาะอาหารแม้ว่าจะมีการเคลื่อนไหวแบบ peristalsis ของกระเพาะอาหาร

ข้อจำกัดของระบบนี้คือการเตรียมเพื่อให้ได้รูปแบบยาที่มีความหนาแน่น 2.4-2.8 กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตรทำได้ยาก จำเป็นต้องอาศัยสารช่วยจำพวกแบเรียมซัลเฟต ซิงค์ออกไซด์ ไททานเนียมไดออกไซด์ หรือผงเหล็กในการเตรียม อย่างไรก็ตามรูปแบบยาชนิดความหนาแน่นสูงนี้ยังไม่มีการจำหน่ายเพื่อใช้ในมนุษย์เนื่องจากสารช่วยอาจตกค้างในกระเพาะอาหาร แต่ระบบนี้ได้รับการพัฒนาเพื่อนำส่งยาฆ่าพยาธิในสัตว์เคี้ยวเอื้องแล้ว

บทสรุป

นอกจากแนวทางการยั้งระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารโดยอาศัยหลักการลอยตัว การเกาะติด การพองตัวและการตกตะกอนดังที่กล่าวมาแล้ว ยังมีแนวคิดอื่น เช่น การใช้ยาเพื่อเพิ่มระยะเวลาในการทำให้กระเพาะอาหารว่าง (gastric emptying time) ร่วมกับยาที่ต้องการออกฤทธิ์ (แต่ยังไม่เป็นที่ยอมรับของแพทย์เนื่องจากอาจมีความเสี่ยงจากฤทธิ์ของ

ยาที่ใช้) หรือการใช้รูปแบบยาหลายชนิดร่วมกัน เช่น การใช้รูปแบบยาคอนติงเอนซ์ร่วมกับรูปแบบยาคอนติงเอนซ์เม็ด เป็นต้น ซึ่งต้องอาศัยข้อมูลจากผลการวิจัยและพัฒนาอย่างต่อเนื่อง

การประเมินประสิทธิภาพของรูปแบบยานั้นจำเป็นต้องมีการประเมินทั้งในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลอง เนื่องจากการประเมินเฉพาะในหลอดทดลองอาจได้ผลเป็นที่น่าพอใจแตเมื่อนำมาประเมินในสัตว์ทดลองกลับพบผลที่แตกต่างจากที่คาดการณ์ไว้

รูปแบบยาคอนติงเอนซ์ระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารพัฒนาเพื่อเพิ่มชีวประสิทธิผลและความคุมการปลดปล่อยยาในช่วงการดูดซึม เป็นแนวทางหลักอย่างหนึ่งของการวิจัยทางเภสัชกรรมในสองทศวรรษที่ผ่านมา ซึ่งการพัฒนา รูปแบบยาใหม่ๆ ทำให้เกิดผลิตภัณฑ์ที่มีการรักษาแนวใหม่และจะเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยในอนาคตต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Chawla G, Gupta P, Koradia V, et al. Gastroretention: A means to address regional variability in intestinal drug absorption. *Pharmaceutical Technology* 2003; July: 50-68.
2. Tur KM, Ch'ng H, Baie S. Use of bioadhesive polymer to improve the bioavailability of griseofulvin. *International Journal of Pharmaceutics* 1997; 148: 63-71.
3. Singh BM, Kim KH. Floating drug delivery systems: an approach to controlled drug delivery via gastric retention. *Journal of Controlled Release* 2000; 63: 235-59.
4. Timmermans J, Moes AJ. Factors controlling the buoyancy and gastric retention capabilities of floating matrix capsules: new data for reconsidering the controversy. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1994; 83 : 18-24.
5. Joseph NJ, Lakshmi S, Jayakrishnan A. A floating-type oral dosage form for piroxicam based on hollow polycarbonate microspheres: in vitro and in vivo evaluation in rabbits. *Journal of Controlled Release* 2002; 79: 71-9.
6. Kawashima Y, Niwa T, Takeuchi H, et al. Preparation of multiple unit hollow microspheres (microballoons) with acrylic resin containing tranilast and their drug release characteristics (in vitro) and floating behavior (in vivo). *Journal of Controlled Release* 1991; 16: 279-90.
7. Whitehead L, Fell JT, Collett JH, et al. Floating dosage forms: an in-vivo study demonstrating prolonged gastric retention. *Journal of Controlled Release* 1998; 55: 3-12.
8. Yuasa H, Takashima Y, Kanaya Y. Studies on the development of intragastric floating and sustained release preparation. I. Application on calcium silicate as a floating carrier. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1996; 44: 1361-6.
9. Sriamornsak P, Thirawong N, Puttipipatkachorn S. Novel emulsion gel spheres for intragastric floating drug delivery. *Journal of Controlled Release* 2004; submitted.
10. Baumgartner S, Kristl J, Vrecer F, et al. Optimisation of floating matrix tablets and evaluation of their gastric residence time. *International Journal of Pharmaceutics* 2000; 195: 125-35.
11. Lee JW, Park JH, Robinson JR. Bioadhesive-based dosage forms: the next generation. *Journal of Pharmaceutical Science* 2000; 89(7): 850-65.
12. Vasir JK, Tambwekar K, Garg S. Bioadhesive microspheres as a controlled drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutics* 2003; 255: 13-32.

13. Park K, Robinson JR. Bioadhesive polymers as platforms for oral-controlled drug delivery: method to study bioadhesion. *International Journal of Pharmaceutics* 1984; 19(1): 107-27.
14. Pappas NA, Sahlin JJ. Hydrogels as mucoadhesive and bioadhesive materials: a review. *Biomaterials* 1996; 17: 1553-61.
15. Gupta P, Vermani K, Garg S. Hydrogel: From controlled release to pH-responsive drug delivery. *Drug Discovery Today* 2002; 7(10): 569-79.
16. Klausner EA, Lavy E, Friedman M, et al. Expandable gastroretentive dosage forms. *Journal of Controlled Release* 2003; 90: 143-62.
17. Klink PR, Ferguson TH, Magruder JA. Formulation of veterinary dosage form, In: Hardee GE, Baggot JD, (ed) *Development and formulation of veterinary dosage forms*. New York : Marcel Dekker, 1998: 215-9.

แบบ

1. 1

2. 1

3. 1

4. 1

5. 1

แบบทดสอบ

1. ข้อใดคือวัตถุประสงค์ในการยืดระยะเวลาของรูปแบบยาให้คงอยู่ในกระเพาะอาหาร
 1. เพื่อให้ยาออกฤทธิ์เฉพาะที่ในกระเพาะอาหาร
 2. เพื่อเพิ่มการดูดซึมยาในทางเดินอาหาร
 3. เพื่อลดความถี่ในการใช้ยา
 4. เพื่อเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยา
 5. ถูกทุกข้อ
2. ข้อใดจัดว่าเป็นประโยชน์ของรูปแบบยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร
 1. เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาแผลในกระเพาะอาหารที่เกิดจากการติดเชื้อ *H. pylori* โดยยาที่ปลดปล่อยออกมาเฉพาะที่
 2. เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการลดกรดของยาลดกรดชนิดควบคุมการปลดปล่อยแบบเฉพาะที่
 3. สามารถใช้เป็นตัวพาในการนำส่งยาด้านจุลชีพที่ดูดซึมได้ดีในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น
 4. ข้อ 1. และ 2. ถูกต้อง
 5. ถูกทุกข้อ
3. ปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาคงอยู่ของรูปแบบยาในกระเพาะอาหาร คือ
 1. อาหารที่รับประทานร่วมด้วย
 2. ลักษณะของรูปแบบยา
 3. สภาวะโรคที่เป็น
 4. การได้รับยาอื่นร่วมด้วย
 5. ถูกทุกข้อ
4. ยาในข้อใดไม่ควรนำไปพัฒนาให้อยู่ในกระเพาะอาหารนาน
 1. ยาที่ไม่คงตัวในสภาวะกรด
 2. ยาที่ถูกดูดซึมได้เฉพาะที่ลำไส้เล็กส่วนต้นเท่านั้น
 3. ยาที่สลายตัวได้ง่ายในลำไส้เล็ก
 4. ยาที่มีการละลายน้ำต่ำ
 5. ยาที่ต้องการให้ออกฤทธิ์เฉพาะที่
5. รูปแบบยาเตรียมในข้อใดที่คาดว่าจะไม่สามารถคงอยู่ในกระเพาะอาหารได้นาน
 1. การใช้พอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติเกาะติด เช่น โพลีอะคริลิกบรจุในแคปซูลร่วมกับยา griseofulvin
 2. การเตรียมอนุภาคขนาดเล็กบรจุรวมกันในแคปซูล ในรูปแบบหน่วยย่อยหลายหน่วย (multiple-unit dosage forms)
 3. การผสมแบเรียมซิลเฟตกับตัวยาเพื่อเพิ่มความหนาแน่นของรูปแบบยา
 4. การผสมโซเดียมไบคาร์บอเนตลงในแคลเซียมอัลจินเตก่อนเตรียมเป็นเม็ดบีด
 5. การเตรียมไฮโดรเจลของโพลีไวนิลไพโรลิโดนที่มีการพองตัวเมื่อมีการสัมผัสกับของเหลว

6. ข้อใดไม่ใช่ข้อจำกัดของรูปแบบยาชนิดลอยตัวในกระเพาะอาหาร
 1. ต้องอาศัยของเหลวในกระเพาะอาหารช่วยในการลอยตัว
 2. ไม่เหมาะกับยาที่สลายตัวในกรด
 3. ไม่เหมาะกับยาที่มีปัญหาการละลายในกรด
 4. ผงยาที่มีขนาดอนุภาคเล็ก
 5. ต้องการแรงช่วยในการลอยตัวเหนือก้อนอาหารในกระเพาะ
7. การเตรียมรูปแบบยาในข้อใดที่คาดว่าจะไม่สามารถลอยตัวในกระเพาะอาหารได้
 1. การเตรียมแคลเซียมอัลจิเนตเจลบีดแล้วทำให้แห้งโดยวิธีเยือกแข็ง
 2. การเตรียมอนุภาคที่มีรูพรุนมากโดยใช้แคลเซียมซิลิเกตเป็นสารช่วย
 3. การผสมกรดซิตริกกับสารโพลีแซคคาไรด์แล้วตอกเป็นเม็ด
 4. การเตรียมอนุภาคโดยใช้น้ำมันพืชช่วยลดความหนาแน่น
 5. การระเหยตัวทำละลายออกในขั้นตอนการเตรียม ทำให้โครงสร้างเป็นรูพรุนคล้ายรวงผึ้ง
8. สาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดความผันแปรของรูปแบบยาชนิดเกาะติดเยื่อเมือกในกระเพาะอาหาร คือ
 1. การผลัดเปลี่ยนของเยื่อเมือกอย่างต่อเนื่อง
 2. ชนิดของพอลิเมอร์ที่เลือกใช้
 3. ขนาดของรูปแบบยา
 4. อาหารที่รับประทานร่วมด้วย
 5. คุณสมบัติการละลายของยา
9. ปัญหาสำคัญที่อาจเกิดขึ้นของรูปแบบยาชนิดพองตัวที่ยึดระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร คือ
 1. การอุดตันทางเดินอาหารแบบชั่วคราว
 2. การไม่สลายตัวของพอลิเมอร์
 3. การสลายตัวของยา
 4. การเก็บกักยาในรูปแบบยา
 5. ไม่มีข้อใดถูก
10. สาเหตุสำคัญที่ทำให้รูปแบบยาชนิดความหนาแน่นสูงยังไม่มีการนำมาใช้ในมนุษย์
 1. การออกแบบรูปแบบยาทำได้ยาก
 2. ปัญหาการตกค้างในร่างกายของสารช่วยเพิ่มความหนาแน่น
 3. รูปแบบยาที่มีขนาดใหญ่เกินไป ทำให้รับประทานยาก
 4. ขนาดยาสูงมาก
 5. ต้องการการเก็บรักษาแบบเฉพาะ



สาร
(Nat

ภญ.ผ
ภาควิ
วิทยา

รหัส 1

จำนวน

วันที่รั

วันที่ท

วัตถุประสงค์

1. เ

2. เ

ซี

3. เ

บทคัด

activit

ซึ่งสาร

(antiar

บางชนิด

ผลิตภัณฑ์

การใช้





การประชุมวิชาการไทยผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ

ปีที่ 1 ฉบับที่ 1 มกราคม 2547 (หน้า 11-22)

บทความวิจัยวิชาการ ส่งเสริมการเผยแพร่งานวิจัยทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีศักยภาพเป็นยาต้านมะเร็ง (Natural Products as Potential Anticancer Drugs)

ภญ.ผศ.ดร.ชุตินา ลิ้มมัททาภิรัตน์
ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0407-02

จำนวน 1.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2547

วันที่หมดอายุ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2549

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบถึงสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีศักยภาพที่จะพัฒนาเป็นยาต้านมะเร็ง
2. เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบว่าโรคมะเร็งเป็นโรคที่ร้ายแรง และมีแนวทางการรักษาหลายแบบเพื่อทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น
3. เน้นให้ผู้อ่านเห็นถึงความสำคัญของทรัพยากรธรรมชาติ ซึ่งเป็นแหล่งที่มาสำคัญของยาต้านมะเร็ง

บทคัดย่อ

ในปัจจุบันได้มีการค้นพบสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ (natural products) ที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง (anticancer activity) เป็นจำนวนมาก แหล่งที่มาของสารเหล่านี้มีทั้งจากบนบกและในทะเล อันได้แก่ พืช สัตว์ และจุลินทรีย์ ซึ่งสารหลายชนิดมักมีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งที่คล้ายคลึงกัน เช่น ฤทธิ์ต้านการสร้างเส้นเลือดฝอยใหม่ (antiangiogenic activity) และฤทธิ์ยับยั้ง microtubule depolymerization เป็นต้น นอกจากนี้สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติบางชนิดยังช่วยกระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันได้อีกด้วยจึงทำให้การรักษามะเร็งมีประสิทธิภาพดีขึ้น การนำสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติมาใช้ร่วมกับยาต้านมะเร็งหรือวิธีการฉายแสงจะทำให้ผลการรักษาดีขึ้นและยังช่วยลดพิษที่เกิดจากการใช้ยาต้านมะเร็งในขนาดสูงได้

คำสำคัญ

ยาต้านมะเร็ง, ฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็ง, สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ
พืช, ปลิงทะเล, ฟองน้ำทะเล, สัตว์, จุลินทรีย์
anticancer activity, cytotoxic activity, natural product,
plant, shark, sponge, coral, microorganism

บทนำ

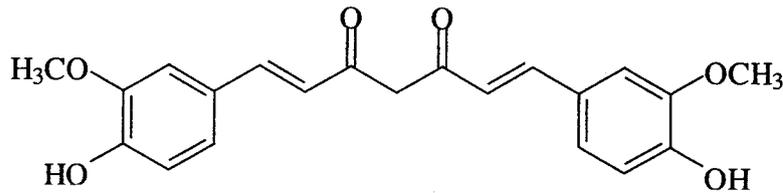
มะเร็งเป็นโรคร้ายแรงที่คร่าชีวิตมนุษย์ไปเป็นจำนวนมากและมีอัตราผู้ป่วยด้วยโรคนี้นี้เพิ่มมากขึ้นทุกปี นักวิทยาศาสตร์จึงพยายามค้นคว้าหายาใหม่ที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็งโดยเฉพาะมะเร็งที่ดื้อยาซึ่งทำการรักษาได้ยากมากและผู้ป่วยต้องทนทุกข์ทรมานกับโรคนี้นี้เป็นเวลานาน ได้มีการค้นพบสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติหลายชนิดที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง จากพืช (plant) สิ่งมีชีวิตในทะเล (marine organism) และจุลินทรีย์ (microorganism) หากกล่าวถึงพืชสวนครัวที่รู้จักกันดีว่ามีฤทธิ์ต้านมะเร็งก็คือ ขิง (ginger) สารสำคัญในขิงที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง คือ (6)-gingerol¹ สำหรับพืชผักบางชนิดที่นิยมนำมารับประทานกันเป็นประจำ ได้แก่ มัสตาร์ด และบรอกโคลี จะประกอบด้วยสารสำคัญ คือ isothiocyanate (ITCs) มีฤทธิ์ต้านมะเร็งที่ปอด ลำไส้ใหญ่ ตับ หลอดอาหาร และเต้านม ในปัจจุบันสามารถเตรียมอนุพันธ์ของ isothiocyanate ที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็งได้ดีขึ้น² นอกจากพืชสวนครัวแล้วยังมียาบางชนิดที่ใช้กันมานานซึ่งต่อมาพบว่ามีฤทธิ์ต้านมะเร็ง ยาเหล่านั้นได้แก่ ยาแก้ปวดแอสไพริน (aspirin) ด้วยเหตุที่มันมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างเส้นเลือดฝอยใหม่ (antiangiogenic activity) จึงสามารถนำมารักษามะเร็งได้³ ยาแก้แพ้ท้อง thalidomide ซึ่งในอดีตเป็นสาเหตุที่ทำให้ทารกพิการ แต่ในปัจจุบันพบว่ามันมีฤทธิ์ต้านการสร้างเส้นเลือดฝอยใหม่ ฤทธิ์ต้านอักเสบ และกระตุ้นภูมิคุ้มกัน จึงได้นำมาพัฒนาโครงสร้างทางเคมีและพบว่าอนุพันธ์ใหม่ที่สังเคราะห์ขึ้นได้เหล่านี้มีฤทธิ์ต้านมะเร็งได้ดีและกำลังอยู่ในระหว่างการทดสอบทางคลินิก⁴ ในที่นี้จะขอกกล่าวถึงสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็งและมีศักยภาพสูงในการที่จะนำไปพัฒนาเป็นยาต้านมะเร็งต่อไปในอนาคต โดยแหล่งที่มาของสารเหล่านี้มีทั้งจากบนบกและในทะเล รวมทั้งจุลินทรีย์ขนาดเล็กก็เป็นแหล่งของสารต้านมะเร็งที่สำคัญด้วย

แพทย์หลายท่านมักแนะนำให้รับประทานบรอกโคลี กะหล่ำปลี ผักกาด และมัสตาร์ด เพราะพืชเหล่านี้เป็นแหล่งของ diindolylmethane (DIM) ซึ่งมีฤทธิ์ต้านมะเร็ง (anticancer activity) ต่อมาได้มีการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ DIM⁵ ซึ่งมีฤทธิ์ต้านมะเร็งได้ดีกว่าตัวมันเอง โดยจะออกฤทธิ์ยับยั้งที่ PPAR gamma (โปรตีนที่ทำงานมากในเซลล์ไขมัน) ซึ่งโดยทั่วไปพบว่า PPAR gamma จะทำงานมากผิดปกติในเซลล์มะเร็ง ในปัจจุบันพบว่า indole-3-carbinol ที่พบได้ทั่วไปในพืชเป็น prodrug ของ DIM ซึ่ง prodrug นี้จะเปลี่ยนเป็น DIM ได้ในสภาวะกรดของกระเพาะอาหาร นอกจากนี้ยังพบว่า การเตรียมอนุพันธ์ของ diindolylmethane ให้มีหมู่แทนที่บนตำแหน่ง 2, 2' หรือ 5, 5' เป็นฮาโลเจน (halogen) หรือหมู่อัลคิล (alkyl group) จะทำให้ฤทธิ์ต้านมะเร็งในหลอดทดลองดีขึ้น มีแนวโน้มว่าในอนาคตจะสามารถพัฒนา DIM ให้เป็นยารักษามะเร็งที่เต้านม ตับอ่อน ลำไส้ใหญ่ กระเพาะปัสสาวะ และรังไข่ได้

ในปัจจุบันนิยมนำสารต้านการสร้างเส้นเลือดฝอยใหม่ (angiogenesis inhibitor) ที่มีขนาดโมเลกุลเล็กไปใช้รักษาและป้องกันมะเร็ง ซึ่งหมายรวมถึงโมเลกุลขนาดเล็กของ curcumin ที่แยกได้จากขมิ้น (spice turmeric) ซึ่งจัดเป็นสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีฤทธิ์ต้านการสร้างเส้นเลือดฝอยใหม่ ซึ่งการสร้างเส้นเลือดฝอยใหม่ (angiogenesis หรือ neovascularization) จะช่วยให้ก้อนมะเร็งได้รับออกซิเจนและอาหารอย่างเพียงพอต่อการเจริญเติบโต ดังนั้นการตัดเส้นทางลำเลียงจึงเป็นอีกเป้าหมายหนึ่งในการรักษามะเร็ง ได้มีการนำ curcumin มาใช้เป็นสารต้นแบบสำหรับสังเคราะห์อนุพันธ์จำพวก enone analogue และ dienone analogue ด้วยปฏิกิริยา Claisen-Schmidt reaction โดยพบว่าที่วงแหวนอะโรมาติก (aromatic ring) ทั้งสองในโครงสร้างมีความสำคัญต่อ ligand-receptor binding และอนุพันธ์เหล่านี้บางชนิดมีฤทธิ์ดีกว่า curcumin⁶

ฟองน้ำ
มาก จ
turbina
มะเร็ง (สเปน :
ในสาม
trabect

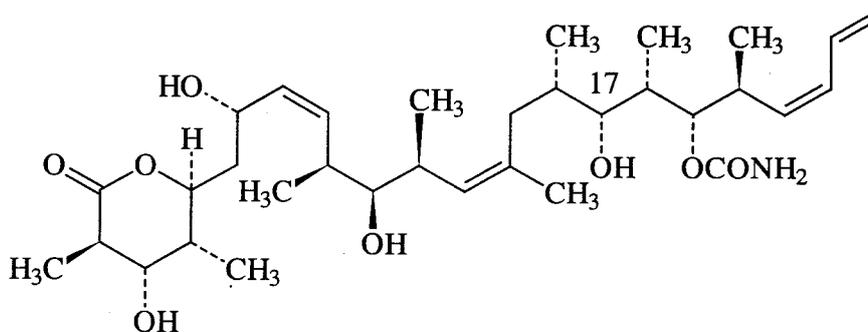
เป็น lac
ขบวนการ
pressiv
(Taxol)⁶
ธรรมชาติ
สังเคราะห์
เคมีกับ
อยู่ภายใต้



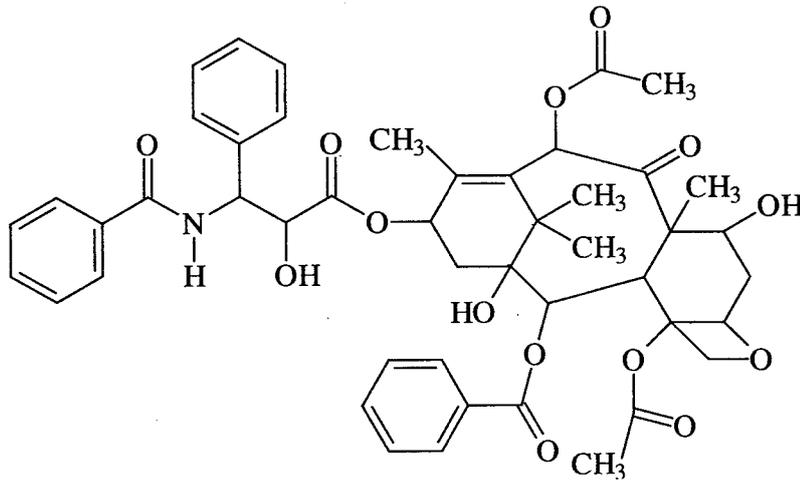
curcumin

นอกจากพืชบางชนิดจะมีฤทธิ์ต้านมะเร็งแล้วสิ่งมีชีวิตในทะเลอีกหลายชนิดก็มีฤทธิ์ต้านมะเร็งด้วย เช่น ทูนิเคต ฟองน้ำ ปะการัง และปลาฉลาม ซึ่งทูนิเคตหรือ sea squirt นี้เป็นสัตว์ทะเลที่มีวิวัฒนาการใกล้ชิดกับสัตว์มีกระดูกสันหลังมาก จากการวิจัยและพัฒนาจึงค้นพบสารต้านมะเร็งที่มีชื่อว่า trabectedin (Yondelis) จากทูนิเคต *Ecteinascidia turbinata* สารชนิดนี้สามารถยับยั้งการเจริญของเนื้องอกใน soft tissue sarcomas และเป็นทางเลือกที่สามในการรักษา มะเร็ง (third-line therapy) ทำให้ผู้ป่วยมีอายุยืนยาวขึ้น⁷ สารชนิดนี้ผลิตจากบริษัท Pharma Mar ในกรุงแมดริด ประเทศ สเปน จากการทดสอบทางคลินิกในระยะที่สองพบว่าสารชนิดนี้จะยับยั้งการลุกลามของมะเร็งในผู้ป่วยได้มากกว่าหนึ่งในสาม ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้มีประวัติคือยาชนิดอื่นมาแล้วอย่างน้อย 2 ชนิด (anthracyclines และ ifosfamide) ดังนั้น trabectedin จึงเป็นแนวทางที่สามในการรักษา soft-tissue sarcoma ที่ได้ผลดี

Discodermolide จัดเป็นผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากทะเลที่แยกได้จากฟองน้ำ *Discodermia dissoluta* มีโครงสร้างเป็น lactone-bearing polyhydroxylated-alkatetraene ออกฤทธิ์เป็น microtubule-stabilizing agent ที่สามารถยับยั้ง ขบวนการ microtubule depolymerization⁸ จึงได้พัฒนามาเป็นยาต้านมะเร็งตัวใหม่ที่มีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive activity) และฤทธิ์เป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxic activity) ซึ่งเป็นฤทธิ์ที่คล้ายคลึงกับยาต้านมะเร็ง paclitaxel (Taxol[®]) แต่มีความแรงมากกว่า⁹ สามารถใช้กับเซลล์มะเร็งที่ดื้อยาได้หลายชนิด¹⁰ (+)-discodermolide ที่แยกได้จากธรรมชาติจะขัดขวางการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งที่ G2 หรือ M phase ในขณะที่ (-)-discodermolide ที่ได้จากการสังเคราะห์จะขัดขวางการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งที่ S phase¹¹ จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีกับการออกฤทธิ์พบว่า ตำแหน่ง C-17 ที่เป็น R-configuration มีความสำคัญมากต่อการออกฤทธิ์¹²⁻¹³ discodermolide อยู่ภายใต้ลิขสิทธิ์ของบริษัท Novatis Pharma AG ซึ่งกำลังอยู่ในระหว่างการพัฒนาเป็นยาต้านมะเร็ง

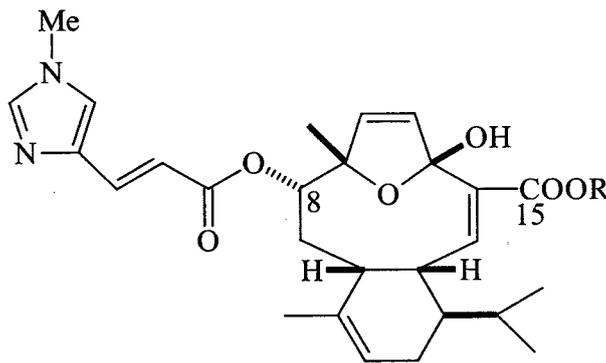


discodermolide



paclitaxel

Sarcodictyins A และ B มีโครงสร้างเป็น diterpenoid แยกได้จากปะการังอ่อน (soft coral) *Sarcodictyon roseum* มีฤทธิ์ต้านมะเร็งคล้าย paclitaxel โดยชักนำให้เกิด tubulin polymerization และ microtubule stabilization ซึ่งจะทำให้เซลล์มะเร็งตาย¹⁴ จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างกับการออกฤทธิ์พบว่า ที่ตำแหน่ง C-8 ของ side chain มีความสำคัญต่อฤทธิ์ยับยั้ง microtubule depolymerization และความเป็นพิษต่อเซลล์ การแทนที่ imidazole heterocycle ด้วย pyridine, thiazole หรือ oxazole พบว่าฤทธิ์จะลดลง¹⁵⁻¹⁷ เนื่องจาก sarcodictyin มีฤทธิ์ต้านมะเร็งค่อนข้างดีจึงได้มีการดัดแปลงโครงสร้างด้วยการสังเคราะห์ทางเคมีเพราะหวังว่าในอนาคตจะสามารถค้นพบยาต้านมะเร็งที่มีประสิทธิภาพสูง

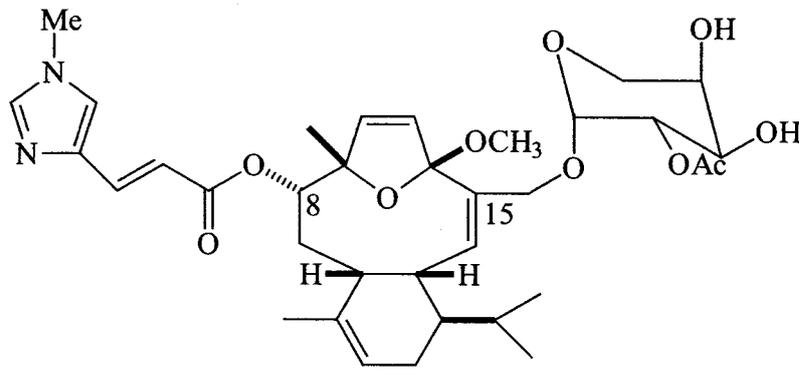


sarcodictyin A (R =Me) และ sarcodictyin B (R =Et)

Eleutherobin มีโครงสร้างเป็น diterpene glycoside แยกได้จากปะการังอ่อน *Eleutherobia* sp. มีฤทธิ์ต้านมะเร็งใกล้เคียงกับ paclitaxel¹⁸ ออกฤทธิ์เป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งอย่างจำเพาะเจาะจงที่เต้านม ไต รังไข่ และปอด ซึ่งแรงกว่า sarcodictyin A โดยจะทำให้เกิด microtubule stabilization ด้วยการจับกับไมโครทิวบูลที่ binding site เดียวกันกับ paclitaxel ข้อดีของ eleutherobin คือ สามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งที่ดื้อต่อ paclitaxel ได้ จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและการออกฤทธิ์พบว่า การดัดแปลงที่ตำแหน่ง C-8 และ C-15 จะทำให้ฤทธิ์ลดลงและไม่มีฤทธิ์ต่อเซลล์ที่ดื้อยาอีกด้วย นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงที่ urocanic acid group บนตำแหน่ง C-8 จะทำให้ฤทธิ์หมดไป¹⁹ ในขณะนี้ eleutherobin กำลังอยู่ในระหว่างการทดสอบทางคลินิกภายใต้ลิขสิทธิ์ของบริษัท Bristol-Myers Squibb

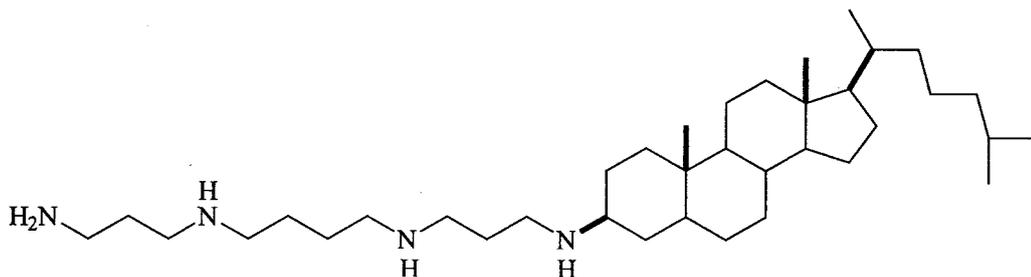
aminos
เป็นยา
ต้านแบ
โครงสร้าง
ที่ 2 และ
squala
squala
เป็นพิษ
กล้ามเน

ที่เรียก
พบสาร
สิ่งแปล
ผลกระ
ที่มีผล
ในรูปแบบ
รับประ



eleutherobin

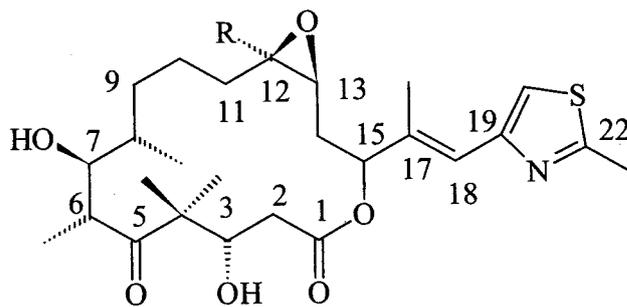
Squalamine ถูกค้นพบเมื่อปี ค.ศ. 1992 แยกได้จากปลาฉลาม *Aqualus acanthias* มีโครงสร้างทางเคมีเป็น aminosterol ซึ่งคล้ายคอเลสเตอรอล²⁰ สามารถยับยั้งการสร้างเส้นเลือดใหม่ในมนุษย์และสัตว์ทดลองได้ดี จึงนำมาพัฒนาเป็นยาต้านการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง และเป็นยาเสริมการรักษามะเร็งด้วยวิธีฉายแสง นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย เชื้อรา และโปรโตซัว ในปัจจุบันสามารถสังเคราะห์ squalamine ได้จากคอเลสเตอรอล และมีการปรับปรุงโครงสร้างให้สามารถละลายน้ำได้และผ่านเซลล์เมมเบรนได้ดีขึ้นด้วย ในขณะนี้ได้ผ่านการทดสอบทางคลินิกระยะที่ 2 แล้ว โดยใช้เป็นยาฉีดเข้าเส้นเลือดดำเพื่อรักษาผู้ป่วยมะเร็งที่ต่อมลูกหมาก รังไข่ และปอด²¹ ได้มีการเตรียม squalamine ให้อยู่ในรูปของ controlled-release polymer (ethylene vinyl acetate) เพื่อใช้รักษามะเร็งที่สมอง นิยมใช้ squalamine ร่วมกับยาต้านมะเร็งชนิดอื่น เช่น paclitaxel และ carboplatin อย่างไรก็ตาม squalamine ก็มีข้อเสียคือเป็นพิษต่อตับ (hepatotoxicity) นอกจากนี้ยังทำให้อ่อนเพลีย คลื่นไส้ อาเจียน ไม่เจริญอาหาร และมีอาการทางกล้ามเนื้อและเส้นประสาท²²



squalamine

ในปลาฉลามนอกจากจะพบ squalamine ซึ่งเป็นสารต้านมะเร็งแล้ว ยังพบสารที่มีฤทธิ์เสริมสร้างภูมิคุ้มกันที่เรียกว่า alkylglycerols (AGGs) ซึ่งเกิดจากการรวมกันของกรดไขมัน (fatty acid) และแอลกอฮอล์ (alcohol)²³ สามารถพบสารกลุ่มนี้ได้ในตัว มีม ไขกระดูก และน้ำนม (ในมนุษย์และวัว) AGGs มีฤทธิ์กระตุ้น macrophage เพื่อทำลายสิ่งแปลกปลอม และยับยั้ง protein kinase A ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง ดังนั้นจึงมีผลกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันและใช้รักษามะเร็งได้²⁴ นิยมใช้ AGGs ควบคู่ไปกับการฉายแสงเพื่อกระตุ้นการสร้างเกร็ดเลือดที่มีผลต่อการแข็งตัวของเลือดและห้ามไม่ให้เลือดหยุดไหลในระหว่างการรักษาด้วย ปัจจุบันใช้เป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารในรูปแบบแคปซูลหรือของเหลว ข้อเสียจากการใช้ คือ บางรายอาจมีอาการเรอแน่นท้อง ผื่นขึ้น หรือท้องเดินเนื่องจากรับประทานมากเกินไป

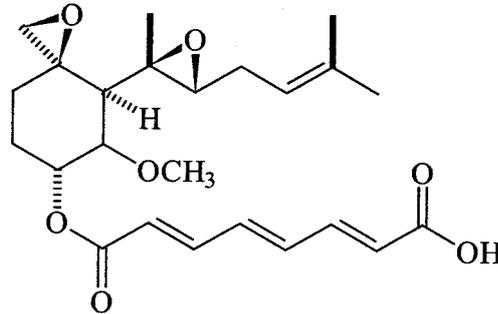
สำหรับสารต้านมะเร็งที่ได้จากจุลินทรีย์ขนาดเล็กจำพวกแบคทีเรียและเชื้อรานั้นก็มียู่หลายชนิด แต่ในที่นี้จะกล่าวถึงเพียง 2 ชนิด ที่มีศักยภาพสูงและพร้อมที่จะนำไปพัฒนาเป็นยาต้านมะเร็งได้ epothilones A-F เป็นสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่แยกได้จากแบคทีเรีย *Sorangium cellulosum* strain 90 มีลักษณะเป็น macrolide (16-membered macrocyclic lactone) ออกฤทธิ์ยับยั้ง microtubule depolymerization ได้เหมือนกับ paclitaxel จึงสามารถนำมาพัฒนาเป็นยาต้านมะเร็งได้ บริษัท Bristol-Myers Squibb ได้นำ epothilone B มาทดสอบทางคลินิกในระยะที่ 2 กับผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก (prostate cancer) มะเร็งเต้านม (breast cancer) และมะเร็งปอด (lung cancer)²⁵ นอกจากนี้ยังนำ epothilone D มาทดสอบทางคลินิกในระยะที่ 2 กับผู้ป่วยมะเร็งที่เซลล์ไต (renal cell cancer) อีกด้วย ความเป็นพิษของ epothilone ได้แก่ ปวดปลายประสาท ปวดท้อง ปวดกล้ามเนื้อ ตะคริว ปวดข้อ อ่อนเพลีย เมื่อยล้า คลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสีย เป็นต้น จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างกับการออกฤทธิ์พบว่า epoxide บนตำแหน่ง C-12 และ C-13 ไม่มีความสำคัญต่อการออกฤทธิ์เป็น microtubule stabilization มากนัก จึงสามารถแทนที่ epoxide ได้ด้วยพันธะคู่ โครงสร้างที่เป็น trans epoxide หรือ trans olefin บนตำแหน่ง C-12 และ C-13 นั้นมีฤทธิ์เท่ากัน สำหรับการแทนที่ epoxide ring ด้วยวงแหวนชนิดอื่น เช่น thiazole ring, oxazole ring หรือ pyridine ring จะทำให้เซลล์มะเร็งไม่เกิดการดื้อยาเมื่อใช้เป็นระยะเวลานาน แต่การแทนที่ด้วย cyclopropane จะทำให้ฤทธิ์หมดไป²⁶ จากการศึกษาต่อมาพบว่า epoxide ring มีความสำคัญต่อการกำหนด conformation ของออกซิเจนในโมเลกุลที่ใช้ในการเข้าจับกับรีเซปเตอร์ด้วยพันธะไฮโดรเจน epothilone B มีฤทธิ์แรงกว่า epothilone A และ paclitaxel เพราะ epothilone B มีหมู่เมทิล (CH₃) บนตำแหน่ง C-12 ทำให้จับกับรีเซปเตอร์ได้ดี สรุปได้ว่าที่ C-1, C-7 และ epoxide ring เป็นบริเวณที่เกิดพันธะไฮโดรเจนกับ tubulin สามารถใช้ epothilone กับเชื้อดื้อยาได้หลายชนิด²⁷ ด้วยเหตุที่ epothilone ละลายน้ำได้ดีกว่า paclitaxel จึงไม่จำเป็นต้องใช้ Cremophor EL (polyoxethylated castor oil) ช่วยละลายในขั้นตอนของการเตรียมยา จึงป้องกันการเกิด hypersensitivity reaction เนื่องจาก Cremophor EL ได้



epothilone A (R = H) และ epothilone B (R = CH₃)

Fumagillin เป็นสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่แยกได้จากเชื้อรา *Aspergillus fumigatus* มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียต้านเชื้อรา และยับยั้งการสร้างเส้นเลือดใหม่ จึงได้มีการนำมาพัฒนาเป็นยาต้านมะเร็งโดยมีฤทธิ์ยับยั้ง vascular endothelial growth factor (VEGF) ซึ่งจะมีผลลดการเพิ่มจำนวนของ endothelial cell และกุดการเจริญเติบโตของก้อนเนื้องอก ซึ่ง fumagillin จะไปเหนี่ยวนำให้เกิดขบวนการ apoptosis โดยให้มีการทำลายไมโทคอนเดรียในเซลล์มะเร็งแต่จะไม่ทำลายเซลล์ปกติ²⁸ epoxide ring ทั้งสองบนโครงสร้างของ fumagillin จะจับกับเป้าหมายที่ methionine aminopeptidase type II (เป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับ translation) ด้วยพันธะโควาเลนต์แบบไม่ผันกลับ²⁹ จึงสามารถยับยั้ง metastasis และการเจริญเติบโตของเนื้องอกได้³⁰ ต่อมาได้มีการสังเคราะห์ o-(chloroacetyl carbamyl) fumagillol หรือ TNP-470 ซึ่งเป็น analogue ของ fumagillin เพื่อใช้ในการรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก³⁰ ในขณะนี้ได้ผ่านการทดสอบ

ทางคลินิกในระยะที่ 2 แล้ว TNP-470 มีความเป็นพิษต่อระบบประสาทและไตน้อยกว่า fumagillin จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างกับการออกฤทธิ์พบว่า epoxide ring ที่อยู่บน cyclohexane มีความสำคัญต่อการจับกับรีเซปเตอร์



fumagillin

บทสรุป

จากที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่าสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติหลายชนิดมีศักยภาพเป็นยาใหม่ที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง และสามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งที่ดื้อยาได้อีกด้วย ทั้งนี้สารบางชนิดยังมีฤทธิ์กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น สิ่งมีชีวิตในทะเลหลายชนิดรวมทั้งจุลินทรีย์ก็เป็นแหล่งทรัพยากรทางยาที่สำคัญมากเพราะอุดมไปด้วยสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีโครงสร้างทางเคมีแตกต่างออกไปจากที่พบได้ในพืชบนบก ซึ่งโครงสร้างที่แตกต่างออกไปเช่นนี้เองจึงทำให้สารเหล่านี้มีฤทธิ์ต้านมะเร็งที่ดีมากและมีพิษต่ำ อย่างไรก็ตามคงต้องใช้เวลาและเงินทุนจำนวนมากในการพัฒนาสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติเหล่านี้ให้กลายเป็นยาด้านมะเร็งที่ใช้ได้ผลดีจริง

เอกสารอ้างอิง

1. Bode A, Dong Z, Ginger snaps colorectal cancer cells. *Drug Discovery Today* 2003; 8 (24): 1101-2.
2. Conaway CC, Isothiocyanates as cancer chemopreventative agents: their biological activities and metabolism in rodents and human. *Curr Drug Metab* 2002; 3: 233-5.
3. Barnes MJ, Miller DJ, Another string to the aspirin bow. *Drug Discovery Today* 2004; 9 (2): 94.
4. Rappocciolo E, Teaching an old drug new tricks. *Drug Discovery Today* 2004; 9 (2): 54.
5. Safe SH, Indole-3-carbinol, diindolylmethane and substituted analogs as antiestrogens. U. S. Patent 5, 948, 808 (7 September 1999).
6. 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.
7. Moyer P, Sea squirt sheds light on advanced soft tissue sarcomas. *Drug Discovery Today* 2004; 9 (4): 156-7.
8. Longley RE, Caddigan D, Hamody D, et al. Discodermolide – a new, marine-derived immunosuppressive compound. II. In vivo studies. *Transplantation* 2002; 52: 656-61.

9. 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. 25.
10. 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. 26.
27.
11. 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. 28.
12. Kalesse M, The chemistry and biology of discodermolide. *Chembiochem* 2000; 1: 171-5.
13. 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. 29.
14. 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. 30.
15. Nicolaou KC, Winssinger N, Vourloumis D, et al. Solid and solution phase synthesis and biological evaluation of combinatorial sarcodictyin libraries. *J Am Chem Soc* 1998; 120: 10814-26.
16. Nicolaou KC, Kim S, Pfefferkorn J, et al. Synthesis and biological activity of sarcodictyins. *Angew Chem Int Ed* 1998; 37 (10): 1418-21.
17. Nicolaou KC, Xu J, Kim S, et al. Synthesis of the tricyclic core of elutherobin and sarcodictyins and total synthesis of sarcodictyin A. *J Am Chem Soc* 1997; 119: 11353-4.
18. 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.
19. 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.
20. Wehrli SL, Moore KS, Roder H, et al. Structure of the novel steroidal antibiotic squalamine determined by two-dimensional NMR spectroscopy. *Steroids* 1993; 58 (8): 370-8.
21. Herbst RS, Hammond LA, Carbone DP, et al. A phase I/IIA trial of continuous five-day infusion of squalamine lactate (MSI-1256F) plus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9 (11): 4108-15.
22. Brohult A, Brohult J, Brohult S, Biochemical effects of alkoxyglycerols and their use in cancer therapy. *Acta Chemica Scandinavia* 1970; 24: 730.
23. Brohult A, Brohult J, Brohult S, Regression of tumor growth after administration of alkoxyglycerols, *Acta Obstetrics and Gynecology Scandinavia*, 1978, 57: 79-83.
24. Rothermel J, Wartmann M, Chen T, Hohnaker J, EPO906 (epothelone B): a promising novel microtubule stabilizer. *Semin Oncol* 2003; 30 (3 Suppl 6): 51-5.

25. 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. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97 (6): 2904-9.
26. Taylor RE, Zajicek J, Conformational properties of epothilone. *J Org Chem* 2002; 64: 7224-8.
27. Griffith EC, Su Z, Niwayama S, et al. Molecular recognition of angiogenesis inhibitors fumagillin and ovalicin by methionine aminopeptidase 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95 (26): 15183-8.
28. Lowther WT, McMillen DA, Orville AM, et al. The anti-angiogenic agent fumagillin covalently modifies a conserved active-site histidine in the Escherichia coli methionine aminopeptidase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95 (21): 12153-7.
29. 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.
30. 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.

คำถาม

1. ยาแก้ปวดชนิดใดที่สามารถนำมาพัฒนาเป็นยาต้านมะเร็งได้
 1. aspirin
 2. thalidomide
 3. ibuprofen
 4. paracetamol
 5. diclofenac sodium
2. บรอกโคลีเป็นแหล่งของสารต้านมะเร็งชนิดใด
 1. diindolylmethane
 2. DIM
 3. indole-3-carbinol
 4. ข้อ 1. และ 2.
 5. ข้อ 1. 2. และ 3.
3. curcumin เป็นสารต้านมะเร็งที่ได้จากพืชชนิดใด
 1. ขมิ้น
 2. กะหล่ำปลี
 3. บรอกโคลี
 4. พริก
 5. มัสตาร์ด
4. สารต้านมะเร็งที่แยกได้จากทูนีเคต *Ecteinascidia turbinata* คือสารใด
 1. discodermolide
 2. trabectedin
 3. yondelis
 4. eleutherobin
 5. ข้อ 2. และ 3.
5. ฤทธิ์ทางชีวภาพของ sarcodictyins A และ B
 1. cytotoxic activity
 2. ยับยั้ง microtubule depolymerization
 3. antiangiogenic activity
 4. ข้อ 1. และ 2.
 5. ข้อ 1. และ 3.
6. eleutherobin แยกได้จากสิ่งมีชีวิตชนิดใด
 1. ปลาฉลาม
 2. ฟองน้ำ
 3. ปะการังอ่อน
 4. ทูนีเคต
 5. แบคทีเรีย

7. โค

8. เพ

9. อะ

10. ข้อ

7. โครงสร้างทางเคมีของ squalamine จัดเป็นสารกลุ่มใด
1. alkylglycerol
 2. alkaloid
 3. cholesterol
 4. aminosterol
 5. urocanic acid
8. เพราะเหตุใด epothilone B จึงมีฤทธิ์แรงกว่า epothilone A และ paclitaxel
1. epothilone B มีหมู่เมทิล (CH_3) บนตำแหน่ง C-12
 2. epothilone B มีหมู่เมทิล (CH_3) บนตำแหน่ง C-2
 3. epothilone B มี epoxide บนตำแหน่ง C-12
 4. epothilone B มี epoxide บนตำแหน่ง C-2
 5. ไม่มีข้อใดถูก
9. อะไรที่ทำให้ยาเตรียม epothilone ดีกว่า paclitaxel ตรงที่ไม่ก่อให้เกิด hypersensitivity reaction
1. epothilone ละลายน้ำไม่ดี จึงต้องใช้สารช่วยละลายที่อาจก่อให้เกิดอันตรายได้
 2. epothilone ละลายน้ำได้ดี จึงต้องใช้สารช่วยละลายที่อาจก่อให้เกิดอันตรายได้
 3. paclitaxel ละลายน้ำได้ดีเกินไป จึงต้องเติม Cremophor EL ซึ่งอาจก่อให้เกิดการแพ้ได้
 4. epothilone ละลายน้ำได้ดีกว่า paclitaxel จึงไม่ต้องใช้ Cremophor EL ในการเตรียมยา
 5. ไม่มีข้อใดถูก
10. ข้อใดเกี่ยวข้องกับกลไกการออกฤทธิ์ของ fumagillin
1. จับกับ methionine aminopeptidase type II
 2. เหนี่ยวนำให้เกิด apoptosis
 3. ยับยั้ง vascular endothelial growth factor (VEGF)
 4. ข้อ 1. และ 2.
 5. ถูกทุกข้อ

