บทความวิชาการเพื่อการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง ระบบนำส่งยาแบบไบโลโซม

แบบประเมินบทความ

ผู้เขียน

ผศ.ดร.ภญ.พัทธ์ธีรา โสดาตา, นศภ.กุลศิริ ทศเวช, นศภ.ชยุดา ทวีวัฒนสมบูรณ์, นศภ.ผริตา ช้อยจอหอ

สาขาวิชาวิทยาศาสตร์เภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

รหัสกิจกรรม 1017-1-000-001-05-2568

จำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง 3.0 หน่วยกิต

วันที่รับรอง 20 พ.ค. 2568

วันหมดอายุ 19 พ.ค. 2569

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ทราบข้อมูลเกี่ยวกับที่มาและส่วนประกอบของระบบนำส่งยาแบบไบโลโซม
2. เพื่อให้ทราบข้อมูลเกี่ยวกับความก้าวหน้าด้านงานวิจัยเกี่ยวกับระบบนำส่งยาแบบไบโลโซม

บทคัดย่อ

ไบโลโซมเป็นระบบที่มีลักษณะเป็นอนุภาคทรงกลมขนาดเล็ก โครงสร้างประกอบด้วยเกลือน้ำดีกระจายตัวอยู่ในผนังของชั้นห่อหุ้มอนุภาค เหมาะสำหรับการนำส่งยาด้วยการรับประทานเนื่องจากเกลือน้ำดีช่วยให้ไบโลโซมมีความคงตัวในทางเดินอาหาร ทั้งช่วยเสริมการนำส่งยาผ่านระบบน้ำเหลืองและช่วยหลีกเลี่ยงกระบวนการเมแทบอลิซึมรอบแรกในตับ นอกจากนี้เกลือน้ำดีมีส่วนช่วยให้อนุภาคมีความยืดหยุ่นและอ่อนตัว อนุภาคไบโลโซมจึงสามารถแทรกผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ได้ดี ส่งผลให้ค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยาสูงขึ้น จึงมีการนำไบโลโซมมาใช้เพื่อนำส่งยาหรือสารออกฤทธิ์หลากหลายชนิดโดยการรับประทาน รวมทั้งวัคซีน ยากลุ่มโปรตีน ยากลุ่มเปปไทด์ และสารสกัดจากพืช การประยุกต์ใช้ไบโลโซมเพื่อนำส่งยามีรายงานวิจัยอย่างต่อเนื่อง ทั้งการพัฒนาไบโลโซมเพื่อนำส่งยาทั่วร่างกายและเพื่อการนำส่งยาแบบมุ่งเป้า นอกจากนี้มีรายงานการพัฒนาไบโลโซมเพื่อนำส่งยาผ่านช่องทางอื่นนอกเหนือจากการรับประทาน เช่น ดวงตาและผิวหนัง อย่างไรก็ตาม ระบบนำส่งแบบไบโลโซมยังมีข้อจำกัดบางประการ ทั้งต้องการการวิจัยเพิ่มเติมเกี่ยวกับระดับการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของวัคซีนบางชนิด รวมทั้งความคงสภาพ สภาวะการจัดเก็บที่เหมาะสมและการผลิตในระดับอุตสาหกรรม เพื่อให้ไบโลโซมเป็นระบบที่มีศักยภาพในการนำส่งยาต่อไป

คำสำคัญ: ไบโลโซม เกลือน้ำดี ระบบนำส่งยา วัคซีน ยารับประทาน

บทนำ

ระบบนำส่งยาเป็นปัจจัยที่มีผลอย่างยิ่งต่อค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยา มีงานวิจัยมากมายรายงานเกี่ยวกับการพัฒนาระบบนำส่งเพื่อเพิ่มการดูดซึมยา เพิ่มความคงสภาพของยา หรือเพื่อนำส่งยาไปสู่เป้าหมาย ซึ่งไบโลโซมเป็นหนึ่งในระบบที่มีรายงานการนำมาใช้เพื่อนำส่งยาหรือสารออกฤทธิ์อื่น ๆ ไบโลโซมเป็นอนุภาคทรงกลมขนาดเล็กที่มีเกลือน้ำดี (bile salt) เป็นส่วนประกอบในชั้นห่อหุ้มอนุภาค สามารถนำส่งยาได้หลายชนิดด้วยโครงสร้างที่บรรจุได้ทั้งสารที่ละลายได้ดีในน้ำและสารที่ละลายได้ดีในไขมัน รวมทั้งตัวยาประเภทโปรตีนและเปปไทด์ ตัวอย่างยาหรือสารออกฤทธิ์ที่มีรายงานวิจัยการนำส่งด้วยไบโลโซม เช่น ยาต้านมะเร็ง ยาปฏิชีวนะ ยาต้านไวรัส ยาต้านเชื้อรา วัคซีนอหิวาตกโรค วัคซีนต้านไวรัสตับอักเสบสายพันธุ์บี และวัคซีนต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์เอ

ไบโลโซมสามารถเตรียมได้หลายรูปแบบ ไม่ว่าจะเป็นยาฉีด ยาใช้เฉพาะที่สำหรับดวงตา หรือยาใช้เฉพาะที่สำหรับผิวหนัง อย่างไรก็ตาม รูปแบบที่มีรายงานวิจัยจำนวนมากคือการใช้ไบโลโซมเพื่อนำส่งยาแบบรับประทานเนื่องจากไบโลโซมมีความคงสภาพดีในทางเดินอาหาร จึงมีแนวโน้มที่ดีในการใช้เพื่อนำส่งสารออกฤทธิ์โดยหลีกเลี่ยงการฉีดซึ่งส่งผลให้ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการใช้ยามากขึ้น

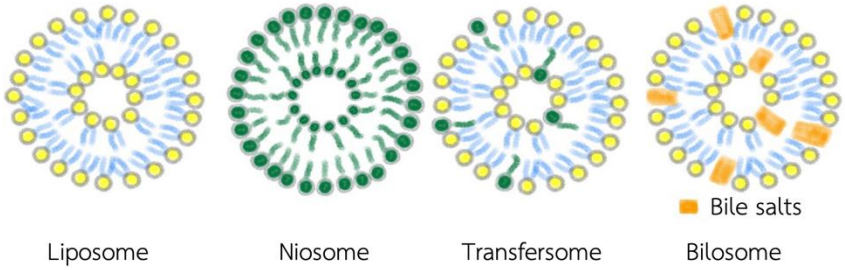
บทความนี้จึงรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับระบบนำส่งแบบไบโลโซมและข้อมูลอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง เช่น ข้อมูลเกี่ยวกับเกลือน้ำดีและการนำมาใช้ในการพัฒนาระบบนำส่งยา ตัวอย่างยาหรือสารออกฤทธิ์ที่พัฒนาในรูปแบบไบโลโซมและผลการศึกษาประสิทธิภาพของระบบนำส่ง รวมทั้งการพัฒนาไบโลโซมในรูปแบบต่าง ๆ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการนำส่งยา

เนื้อหา

1. ระบบนำส่งยาแบบอนุภาคทรงกลมขนาดเล็ก

การพัฒนาระบบนำส่งยามักมีเป้าหมายเพื่อเพิ่มประสิทธิผลการรักษาและเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย เป็นที่ทราบโดยทั่วไปว่ายารูปแบบรับประทานคือรูปแบบที่ใช้งานสะดวกและผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการใช้ยา แต่ด้วยตัวยาสำคัญบางชนิดมีสมบัติทางเคมีและกายภาพที่ยากต่อการเตรียมในรูปแบบยารับประทาน โดยเฉพาะยาที่จัดอยู่ในกลุ่มที่ 4 ตามการจำแนกด้วยระบบ Biopharmaceutics Classification System (BCS) ซึ่งยาในกลุ่มนี้เป็นสารที่ละลายในน้ำได้น้อยและมีอัตราการซึมผ่านต่ำ ทำให้ตัวยาสามารถละลายได้น้อยในของเหลวภายในทางเดินอาหารและส่งผลกระทบต่อเนื่องไปถึงค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ของยา[1] ในช่วงหลายปีที่ผ่านมามีงานวิจัยมากมายที่มีวัตถุประสงค์เพื่อแก้ไขปัญหาของยากลุ่มนี้ เช่น การใช้สารประกอบเชิงซ้อนหรือการใช้สารช่วยเพิ่มการซึมผ่าน ไคโตซาน (chitosan) เป็นตัวอย่างสารที่มีรายงานว่าสามารถเพิ่มการซึมผ่านของยาและลดการขับยาออกจากเซลล์ได้ เนื่องจากไคโตซานสามารถขยายช่องว่างระหว่างเซลล์เยื่อบุลำไส้รวมทั้งยับยั้งการทำงานของพี-ไกลโคโปรตีน (p-glycoprotein) [2] นอกจากสารประกอบเชิงซ้อนหรือการใช้สารช่วยเพิ่มการซึมผ่าน งานวิจัยจำนวนมากเลือกใช้วิธีการพัฒนาระบบนำส่งที่มีอนุภาคขนาดเล็ก เช่น ระบบนำส่งแบบอนุภาคนาโนพอลิเมอร์ (polymeric nanoparticles)

ระบบนำส่งแบบนาโนอิมัลชัน (nano-emulsions) ลิโพโซม (liposomes) นิโอโซม (niosomes) ทรานสเฟอร์โซม (transfersome) และไบโลโซม (bilosomes)



รูปที่ 1 ลักษณะโครงสร้างของอนุภาคลิโพโซม (liposomes) นิโอโซม (niosomes) ทรานสเฟอร์โซม (transfersome) และไบโลโซม (bilosomes) (ดัดแปลงจาก [3,4])

ลิโพโซม นิโอโซม ทรานสเฟอร์โซม และไบโลโซมเป็นระบบนำส่งที่มีลักษณะเป็นอนุภาคทรงกลมขนาดเล็ก (รูปที่ 1) มีส่วนประกอบหลัก ความคงสภาพด้านกายภาพและเคมี รวมทั้งความคงสภาพในระบบทางเดินอาหารแตกต่างกันดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ส่วนประกอบหลัก ความคงสภาพด้านกายภาพและเคมี (เฉพาะปฏิกิริยาออกซิเดชัน) และความคงสภาพในระบบทางเดินอาหารของลิโพโซม นิโอโซม ทรานสเฟอร์โซม และไบโลโซม

หัวข้อ	ลิโพโซม	นิโอโซม	ทรานสเฟอร์โซม	ไบโลโซม
ส่วนประกอบหลัก	ฟอสโฟลิปิด	สารลดแรงตึงผิวชนิดไม่มีประจุ	ฟอสโฟลิปิดและสารประเภทเอจ-แอคติเวเตอร์	ฟอสโฟลิปิด (บางตำรับใช้สารลดแรงตึงผิว) และเกลือน้ำดี
ความคงสภาพด้านกายภาพและเคมี (เฉพาะปฏิกิริยาออกซิเดชัน)	พบปัญหาความคงสภาพจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน	โอกาสเกิดปัญหาจากปฏิกิริยาออกซิเดชันน้อยกว่าลิโพโซม	อาจเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันเมื่อเก็บที่อุณหภูมิสูง	ยังไม่พบรายงานปัญหาที่เกิดจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน
ความคงสภาพในทางเดินอาหาร	ความคงสภาพต่ำกว่าระบบไบโลโซม	ความคงสภาพต่ำกว่าระบบไบโลโซม	ยังไม่พบรายงาน (ส่วนใหญ่ใช้นำส่งยาทางผิวหนัง)	ความคงสภาพสูงกว่าระบบลิโพโซมและนิโอโซม

ระบบนำส่งแบบอนุภาคทรงกลมขนาดเล็กเหล่านี้สามารถนำส่งยาได้หลายชนิดด้วยโครงสร้างที่บรรจุได้ทั้งตัวยาที่ชอบน้ำและตัวยาที่ชอบไขมัน โดยตัวยาที่ชอบน้ำจะถูกบรรจุไว้ในแกนกลางของอนุภาค ในขณะที่

ตัวยาชอบไขมันจะถูกบรรจุไว้ในชั้นไขมันที่ห่อหุ้มอนุภาค [5] ระบบนำส่งเหล่านี้สามารถเพิ่มค่าการละลายน้ำของยาที่ละลายในน้ำได้น้อย ทั้งสามารถหลีกเลี่ยงกระบวนการเมแทบอลิซึมรอบแรกในตับ (first-pass metabolism) โดยการนำส่งยาผ่านระบบน้ำเหลือง ทำให้ค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยาสูงขึ้น [6-8]

ลิโพโซมเป็นอนุภาคที่โครงสร้างประกอบด้วยฟอสโฟลิปิดซึ่งเป็นโมเลกุลที่มีทั้งส่วนที่มีขั้วและไม่มีขั้วอยู่ในโมเลกุลเดียวกัน (amphiphilic molecules) มีที่มาทั้งจากธรรมชาติหรือจากการสังเคราะห์ สารกลุ่มฟอสโฟลิปิดสามารถรวมตัวกันเกิดเป็นโครงสร้างที่มีลักษณะเป็นอนุภาคทรงกลมที่ถูกห่อหุ้มด้วยชั้นไขมัน ที่เรียงซ้อนกันสองชั้น [9] ลิโพโซมจึงสามารถนำส่งได้ทั้งสารที่ละลายได้ดีในน้ำและสารที่ละลายได้ดีในไขมัน มีประสิทธิภาพในการกักเก็บสารและมีความเข้ากันกับเยื่อบุในร่างกาย

นิโอโซมเป็นรูปแบบระบบนำส่งที่พัฒนาต่อจากลิโพโซมโดยการใช้สารลดแรงตึงผิวชนิดไม่มีประจุ (nonionic surfactants) ซึ่งเป็นโมเลกุลที่มีทั้งส่วนที่มีขั้วและไม่มีขั้วอยู่ในโมเลกุลเดียวกันเหมือนฟอสโฟลิปิด สารลดแรงตึงผิวประเภทไม่มีประจุประกอบด้วยส่วนหัวที่ชอบละลายในน้ำ เช่น พอลิเอธิลีนไกลคอล (polyethylene glycol) และส่วนหางที่ชอบละลายในไขมัน เช่น สายโซ่อัลคิล ซึ่งสารลดแรงตึงผิวประเภทไม่มีประจุสามารถรวมตัวกันเป็นโครงสร้างที่มีลักษณะเป็นอนุภาคทรงกลมโดยตรงกลางเป็นน้ำที่ถูกห่อหุ้มด้วยชั้นไขมันที่เรียงซ้อนกันสองชั้นคล้ายกับการรวมตัวของลิโพโซม [9]

ทรานสเฟอร์โซมมีลักษณะโครงสร้างคล้ายลิโพโซมและนิโอโซม แต่ทรานสเฟอร์โซมจะมีส่วนประกอบของสารประเภทเอจแอคติเวเตอร์ (edge activator) เช่น พอลีซอเบต (polysorbate (Tween®)) ทำให้โครงสร้างของทรานสเฟอร์โซมมีความยืดหยุ่นมากขึ้น จึงมักใช้ทรานสเฟอร์โซมเพื่อนำส่งยาผ่านผิวหนัง [10]

หากพิจารณาในด้านความคงสภาพระหว่างการนำส่งยาโดยการรับประทาน ทั้งลิโพโซมและนิโอโซมมีโอกาสถูกทำให้เสียสภาพได้ด้วยเอนไซม์ในทางเดินอาหาร [8] แต่ระบบที่ใช้สำหรับการนำส่งยาโดยการรับประทานนั้นต้องมีความคงตัวในทางเดินอาหารที่ดี สามารถปลดปล่อยตัวยาได้ ทั้งตัวยาควรถูกดูดซึมผ่านเซลล์เยื่อบุผนังลำไส้ได้ แต่ด้วยข้อจำกัดของลิโพโซมและนิโอโซม เช่น ความคงตัวในทางเดินอาหารไม่ดีเท่าที่ควร ทั้งพบปัญหาการกักเก็บยาและปัญหาการรั่วไหลของยา จึงเป็นที่มาของการพัฒนาระบบนำส่งแบบอื่น ๆ ที่มีแนวโน้มเป็นทางเลือกที่ดีกว่าสำหรับการนำส่งยาผ่านทางเดินอาหาร เช่น การเพิ่มเกลือน้ำดีเข้าไปในโครงสร้างของอนุภาค ซึ่งงานวิจัยในช่วงหลายปีที่ผ่านมาได้แสดงให้เห็นว่าการเติมเกลือน้ำดีเข้าไปในโครงสร้างของอนุภาคสามารถเพิ่มความคงสภาพของยาและเพิ่มประสิทธิผลการรักษาได้ดีเมื่อให้ยาในรูปแบบรับประทาน [11,12]

2. การประยุกต์ใช้เกลือน้ำดีสำหรับนำส่งยา

กรดน้ำดีเป็นสารที่สังเคราะห์ในตับและเก็บไว้ในถุงน้ำดี สามารถเปลี่ยนสภาพเป็นเกลือน้ำดีเมื่ออยู่ในลำไส้เล็ก เนื่องจากกรดน้ำดีมีทั้งส่วนที่มีขั้วและไม่มีขั้วอยู่ในโมเลกุลเดียวกันจึงเป็นสารลดแรงตึงผิวที่มีความสำคัญต่อกระบวนการดูดซึมสารอาหารประเภทไขมันและวิตามินที่ละลายได้ดีในไขมัน [13] หลายการศึกษารายงานประสิทธิภาพของการใช้สารกลุ่มน้ำดีทั้งกรดน้ำดีและเกลือน้ำดีเพื่อนำส่งยา ตัวอย่างระบบนำส่งแบบอนุภาคขนาดนาโนเมตรที่พัฒนาจากกรดน้ำดี เช่น ระบบนำส่งแบบ size-tunable cholate

nanocarriers และระบบนำส่งแบบ bile acid-polymer nanocarriers นอกจากนี้ กรดน้ำดีสามารถใช้เพื่อนำส่งยาไปยังอวัยวะเป้าหมายโดยการเชื่อมต่อโครงสร้างของกรดน้ำดีกับโมเลกุลยา (bile acid-drug conjugates) ในขณะที่เกลือน้ำดีมีรายงานว่าสามารถใช้เพื่อพัฒนาระบบนำส่งแบบ mixed micelles

ระบบนำส่งแบบ size-tunable cholate nanocarriers เป็นระบบที่ใช้พอลิเมอร์แบบที่มีทั้งส่วนที่มีขั้วและไม่มีขั้วอยู่ในโมเลกุลเดียวกัน (amphiphilic polymers) เพื่อนำส่งยารักษามะเร็งและยืนบำบัดโดยใช้โครงสร้างของกรดน้ำดีเป็นแกนกลาง มีงานวิจัยเลือกใช้โอลิโกเมอร์สองแขนของกรดน้ำดีที่ชื่อกรดโคลิก (cholic acid) เป็นแกนกลางของระบบนำส่ง ในขณะที่กิ่งพอลิเมอร์ประกอบด้วยโครงสร้างที่สามารถย่อยสลายได้ในร่างกายและมีสมบัติชอบน้ำ ตัวอย่างสารที่นำมาใช้เป็นกิ่งพอลิเมอร์ เช่น พอลิเอธิลีนไกลคอล เด็กซ์แทรน (dextran) พูลแลน (pullan) ไคโตซาน และพอลิแลกติก-โค-ไกลโคลิกเอซิด (poly(lactic-co-glycolic acid)) ดังนั้นด้วยลักษณะโครงสร้างพื้นผิวที่มีความชอบน้ำ ทำให้พอลิเมอร์เหล่านี้สามารถรวมตัวเป็นอนุภาคขนาดนาโนเมตร โดยใช้แรงดึงดูดระหว่างโมเลกุลของส่วนที่ไม่ชอบน้ำเพื่อลดพลังงานอิสระระหว่างผิว (interfacial free energy) ระบบนำส่งแบบ size-tunable cholate nanocarriers จึงถือเป็นอีกหนึ่งระบบที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของกรดน้ำดีสำหรับการนำส่งยา [14]

ระบบนำส่งแบบ bile acid-polymer nanocarriers เตรียมจากพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำและย่อยสลายได้ในร่างกาย ระบบดังกล่าวสามารถรวมตัวกันในสภาวะแวดล้อมที่เป็นน้ำเพื่อสร้างอนุภาคไมเซลล์ขนาดนาโนเมตรที่มีโครงสร้างเฉพาะตัวแบบแกนกลางและเปลือก (core-shell structure) โดยแกนกลางเป็นกรดน้ำดีและล้อมรอบด้วยส่วนเปลือกที่เป็นสารประเภทละลายได้ดีในน้ำ [13] ความสำคัญในการออกแบบระบบนำส่งประเภทนี้คือขนาดของแกนกลางและเปลือก เนื่องจากการเพิ่มความยาวของพอลิเมอร์ในส่วนเปลือกที่ชอบน้ำจะส่งผลให้ค่าความเข้มข้นไมเซลล์วิกฤติสูงขึ้น ในขณะที่แกนกลางขนาดใหญ่จะเพิ่มประสิทธิภาพการกักเก็บตัวยาสำคัญประเภทละลายได้ดีในไขมัน

การเชื่อมต่อโครงสร้างของกรดน้ำดีกับโมเลกุลยาเป็นอีกหนึ่งระบบที่สามารถนำส่งยาไปยังตับ รวมทั้งเพิ่มความคงสภาพต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมและเพิ่มการดูดซึมของยาที่ละลายได้ไม่ดีในน้ำผ่านระบบขนส่งของน้ำดี [15] ตัวอย่างเช่นการเชื่อมกรดน้ำดีที่ชื่อกรดดีออกซีโคลิก (deoxycholic acid) เข้ากับอินซูลิน (recombinant human insulin) เพื่อเตรียมอินซูลินในรูปแบบที่สามารถรับประทานได้ [16] อีกหนึ่งตัวอย่างคือการเชื่อมยาต้านมะเร็งไซตาราบีน (cytarabine) กับกรดน้ำดีที่ชื่อกรดโคลิก ซึ่งช่วยเพิ่มความจำเพาะต่อเซลล์มะเร็งประเภท cytarabine-sensitive HL60 cells จึงช่วยให้การดูดซึมยาดีขึ้น เพิ่มการสะสมของยาในเซลล์ตับและเพิ่มค่าครึ่งชีวิตของยาในร่างกายเมื่อเทียบกับไซตาราบีนที่ไม่ได้เชื่อมต่อกับกรดน้ำดี [17]

นอกจากกรดน้ำดี เกลือน้ำดีเป็นสารที่นำมาใช้เพื่อพัฒนาระบบนำส่งยาเช่นกัน โครงสร้างโมเลกุลของเกลือน้ำดีประกอบด้วยส่วนที่ชอบน้ำและส่วนที่ชอบไขมัน เกลือน้ำดีจึงสามารถทำหน้าที่เป็นสารลดแรงตึงผิวและสารช่วยเพิ่มค่าการละลายในน้ำ มีรายงานการใช้เกลือน้ำดีเพื่อเป็นส่วนประกอบในระบบนำส่งสำหรับยาหรือสารที่ละลายได้ดีในไขมัน [18] เช่น แอมโฟเทอริซิน บี (amphotericin B) เรสเวอราทรอล (resveratrol) และออกซาโพรซิน (oxaprozin) โดยอาศัยกลไกการเพิ่มความสามารถในการเปียกน้ำของยา [19-21] นอกจากนี้มีรายงานการใช้เกลือน้ำดีเพื่อพัฒนาระบบนำส่งแบบ mixed micelles ทั้งเพื่อเป็นสารช่วยเพิ่มการซึมผ่าน

ของยาสำหรับยาใช้เฉพาะที่ เช่น การนำส่งยาทางเยื่อบุช่องปาก การนำส่งยาทางเยื่อบุดวงตา การนำส่งยาทางเยื่อบุในจมูก และการนำส่งยาทางผิวหนัง [22,23]

ระบบนำส่งแบบ mixed micelles พัฒนาจากงานวิจัยที่พบว่าเกลือน้ำดีสามารถสร้างไมเซลล์ผสมได้เมื่อรวมตัวกับสารบางชนิด เช่น ไขมันชนิดมีขั้ว สารลดแรงตึงผิว หรือตัวยาสำคัญที่โครงสร้างมีทั้งส่วนที่มีขั้วและไม่มีขั้วอยู่ในโมเลกุลเดียวกัน ซึ่งไมเซลล์ผสมเหล่านี้มีค่าความเข้มข้นไมเซลล์วิกฤติค่อนข้างต่ำและมีความสามารถในการละลายสูงกว่าไมเซลล์เดี่ยว นอกจากนี้ระบบไมเซลล์ผสมสามารถเตรียมได้โดยไม่ต้องใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ จึงมีความปลอดภัยและสามารถนำไปใช้ในการเตรียมตำรับเพื่อเพิ่มการดูดซึมของยาที่ละลายได้ไม่ดีในน้ำ ตัวอย่างการพัฒนาตำรับยาที่ใช้ประโยชน์จากไมเซลล์ผสม เช่น ยาต้านเชื้อราแอมโฟเทอริซิน บี (amphotericin B) ซึ่งละลายได้ไม่ดีในน้ำ จึงพัฒนาเป็นไมเซลล์ที่ประกอบด้วยเกลือน้ำดีที่ชื่อโซเดียมดีออกซีโคเลต (sodium deoxycholate) สำหรับฉีดเข้าสู่ร่างกาย [24]

3. ไบโลโซม

นอกจากระบบนำส่งยาที่กล่าวไปข้างต้น มีรายงานการใช้เกลือน้ำดีเพื่อปรับสมบัติบางประการของอนุภาคลิโพโซมและนิโอโซม โดยเมื่อปี ค.ศ. 2001 Conacher และคณะ ได้พัฒนาระบบนำส่งยาที่เรียกว่าไบโลโซม ซึ่งมีลักษณะเป็นอนุภาคทรงกลมขนาดเล็กที่ประกอบด้วยเกลือน้ำดีกระจายตัวอยู่ภายในผนังสองชั้นของฟอสโฟลิปิดหรือสารลดแรงตึงผิวชนิดไม่มีประจุ [25] สารกลุ่มเกลือน้ำดีที่มีรายงานการนำมาใช้ เช่น โซเดียมดีออกซีโคเลต โซเดียมไกลโคโคเลต (sodium glycocholate) และโซเดียมทอโรโคเลต (sodium taurocholate) ซึ่งผลการวิจัยพบว่าการมีเกลือน้ำดีเหล่านี้สามารถเพิ่มการซึมผ่านของยาที่ลำไส้เล็ก [24,26] ช่วยให้ไบโลโซมมีความคงตัวในทางเดินอาหาร [27] อีกทั้งช่วยให้อนุภาคมีความยืดหยุ่นและอ่อนตัวจึงสามารถแทรกผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ได้ดี [28] ส่งผลให้การดูดซึมผ่านทางเดินอาหารและค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยาสูงขึ้นเมื่อเทียบกับระบบนำส่งแบบลิโพโซมและนิโอโซม [29] เมื่อพิจารณาประเด็นความสามารถในการกักเก็บยาไบโลโซมพบการรั่วไหลของยาและวัคซีนในระดับต่ำ ทั้งมีความสามารถในการบรรจุยาและการนำส่งยาผ่านทางเดินอาหาร [30] กลไกที่ทำให้ไบโลโซมคงตัวในทางเดินอาหารนั้นยังไม่แน่ชัด แต่มีรายงานว่าเกลือน้ำดีช่วยให้โครงสร้างผนังสองชั้นของไบโลโซมมีความคงตัวในทางเดินอาหารมากขึ้น ทำให้ไบโลโซมเหมาะสำหรับนำส่งยาที่มีความชอบไขมันสูง ยาที่ถูกดูดซึมผ่านทางเดินอาหารได้น้อย หรือยาที่ต้องการพัฒนาให้อยู่ในรูปแบบยารับประทาน [31,32]

4. ส่วนประกอบของไบโลโซมและวิธีการเตรียม

ส่วนประกอบที่ใช้ในการเตรียมไบโลโซมมักเป็นสารที่มีความปลอดภัยและมีรายงานว่ามีความเข้ากันกับเยื่อบุในร่างกายและย่อยสลายได้ในร่างกายมนุษย์ [5,33] โดยส่วนประกอบหลักได้แก่สารกลุ่มเกลือน้ำดี และสารลดแรงตึงผิวชนิดไม่มีประจุหรือบางตำรับอาจเลือกใช้สารกลุ่มฟอสโฟลิปิด [34] ตัวอย่างสารลดแรงตึงผิวชนิดไม่มีประจุ เช่น ซอร์บิแทน โมโนโอลีเอท (sorbitan mono-oleate (Span®)) ตัวอย่างสารกลุ่มฟอสโฟลิปิดที่มีรายงานใช้เตรียมไบโลโซม เช่น ฟอสโฟไลพอน® (Phospholipon®) และฟอสฟาทิดิลโคลีน

(phosphatidylcholine) โดยฟอสโฟไลพอน® เป็นฟอสโฟลิปิดชนิดหนึ่งที่ได้มาจากถั่วเหลือง มีส่วนประกอบของฟอสฟาทิดิลโคลีนประมาณร้อยละ 70 มีรายงานว่าเมื่อใช้ฟอสโฟไลพอน® เป็นส่วนประกอบในการเตรียมไบโลโซม สารชนิดนี้สามารถลดขนาดอนุภาค เพิ่มความสม่ำเสมอของอนุภาค [35] รวมทั้งเพิ่มความสามารถของอนุภาคในการแทรกตัวผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ [36] ตัวอย่างเกลือน้ำดีที่ใช้ในการเตรียมไบโลโซมคือโซเดียมดีออกซีโคเลต มีรายงานว่าโซเดียมดีออกซีโคเลตมีประสิทธิภาพดีในการนำส่งยาและช่วยเพิ่มค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยาที่ละลายน้ำได้น้อยเมื่อให้ยาโดยการรับประทาน นอกจากนี้มีรายงานว่าไบโลโซมที่มีส่วนประกอบของโซเดียมดีออกซีโคเลตมีระยะเวลาการปลดปล่อยยาในทางเดินอาหารนานขึ้นจึงช่วยเพิ่มอัตราการซึมผ่านลำไส้เล็ก ซึ่งเป็นสมบัติที่เป็นประโยชน์ในการเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาของสารเบอร์เบอรีน (berberine) และเคอร์คูมิน (curcumin) ในการรักษาโรคไขมันพอกตับที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ในหนูทดลอง [17]

ไบโลโซมสามารถเตรียมได้หลายวิธี เช่น thin-film hydration [37-39] หรือ hot homogenization [40,41] การเตรียมไบโลโซมด้วยวิธี thin-film hydration อ้างอิงจากการศึกษาของ Shukla และคณะ (2011) [39] คือการนำส่วนประกอบในตำรับ เช่น สารออกฤทธิ์ คอเลสเตอรอล และไดอะเซทิลฟอสเฟตไปละลายในตัวทำละลายที่เหมาะสมและนำไประเหยที่ความดันต่ำจนได้ฟิล์มแผ่นบาง จากนั้นเติมสารละลายบัฟเฟอร์ที่มีเกลือน้ำดีและทำการลดขนาดอนุภาค ตัวอย่างยาและสารออกฤทธิ์ที่มีรายงานการเตรียมด้วยวิธี thin-film hydration เช่น ทาโครลิมัส (tacrolimus) ฟีโนไฟเบรต (fenofibrate) ไซโคลสปอริน เอ (cyclosporin A) วัคซีนคอตีบ (diphtheria toxoid) [39] วัคซีนบาดทะยัก (tetanus toxoid) [42] และแอนติเจนไวรัสตับอักเสบชนิดบี (hepatitis B antigen) เป็นต้น [37,43] ส่วนวิธี hot homogenization จะใช้วิธีการหลอมส่วนประกอบประเภทไขมันในตำรับ จากนั้นเติมสารละลายบัฟเฟอร์ สารออกฤทธิ์และเกลือน้ำดี โดยระหว่างแต่ละขั้นตอนจะใช้เครื่องกวนผสมความเร็วสูงเพื่อให้ส่วนประกอบในตำรับผสมเข้ากันได้ดีพร้อมกับทำการลดขนาดอนุภาค ตัวอย่างยาและสารออกฤทธิ์ที่มีรายงานการเตรียมด้วยวิธี hot homogenization เช่น โกนาโดโทรปิน (gonadotropin) [44]

5. งานวิจัยเกี่ยวกับการพัฒนาไบโลโซมเพื่อนำส่งสารออกฤทธิ์

ยารูปแบบรับประทานหลายชนิดมีค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์เพิ่มขึ้นเมื่อเตรียมในรูปแบบไบโลโซม [12,45] มีรายงานว่าไบโลโซมช่วยเพิ่มการดูดซึมยาผ่านเซลล์เยื่อบุลำไส้เล็ก นอกจากนี้เกลือน้ำดียังช่วยเสริมการดูดซึมยาผ่านเพเยอร์แพทช์ (Peyer's patches) ซึ่งเป็นเซลล์ต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ด้านบนของลำไส้เล็ก นำไปสู่การนำส่งยาผ่านระบบน้ำเหลืองและช่วยหลีกเลี่ยงกระบวนการเมแทบอลิซึมรอบแรกในตับ [8] ตัวยาหลายกลุ่มมีการศึกษาวิจัยเพื่อนำส่งด้วยไบโลโซม เช่น ยาต้านมะเร็ง ยาโรคระบบประสาท ยาปฏิชีวนะ ยาต้านไวรัส ยาต้านเชื้อรา ยาลดการอักเสบ สารสกัดจากพืช รวมถึงยากลุ่มโปรตีนและเปปไทด์ [1,27,46] ตัวอย่างยาที่มีรายงานการพัฒนาในรูปแบบไบโลโซม ได้แก่ ลีโวฟลอกซาซิน (levofloxacin) ด็อกซี่ไซคลิน (doxycycline) โมซิฟลอกซาซิน (moxifloxacin) อะไซโคลเวียร์ (acyclovir) บิวทีนาฟีน (butenafine) และบูเดโซไนด์ (budesonide) โดยตารางที่ 2 แสดงตัวอย่างข้อมูลจากงานวิจัยเกี่ยวกับการพัฒนาระบบนำส่งยาแบบไบโลโซมทั้งประเภทสารออกฤทธิ์ ส่วนประกอบหลัก วิธีเตรียม และวัตถุประสงค์การนำส่ง

ตารางที่ 2 ตัวอย่างข้อมูลจากงานวิจัยเกี่ยวกับการพัฒนาระบบนำส่งยาแบบไบโลโซมในด้านประเภทสารออกฤทธิ์ ส่วนประกอบหลัก วิธีเตรียม และวัตถุประสงค์การนำส่ง

สารออกฤทธิ์	ส่วนประกอบหลัก	วิธีเตรียม	วัตถุประสงค์การนำส่ง	อ้างอิง
ฟีโนไฟเบรต	- ฟอสฟาทิดิลโคลีน - โซเดียมดีออกซีโคเลต	thin-film hydration	นำส่งยาแบบรับประทาน	[11]
โกนาโดโทรปิน	- สารลดแรงตึงผิวชนิดไม่มีประจุ - ดีออกซีโคเลต	hot homo-genization	นำส่งยาแบบรับประทาน	[44]
ไซโคลสปอริน	- ฟอสฟาทิดิลโคลีน - โซเดียมดีออกซีโคเลต	thin-film hydration	นำส่งยาแบบรับประทาน	[47]
โมซิฟลอกซาซิน	- ครีโมฟอร์® (Cremophor®) - ซอร์บิแทน โมโนโอลีเอท 60 (Span® 60) - โซเดียมดีออกซีโคเลต	thin-film hydration	นำส่งยาแบบรับประทาน	[48]
บิวทีนาฟีน	- ฟอสฟาทิดิลโคลีน - ซอร์บิแทน โมโนโอลีเอท 60 (Span® 60) - โซเดียมดีออกซีโคเลต	thin-film hydration	นำส่งยาแบบรับประทาน	[49]
ลูเทโอลิน	- ซอร์บิแทน โมโนโอลีเอท 60 (Span® 60) - คอเลสเตอรอล - โซเดียมดีออกซีโคเลต	thin-film hydration	นำส่งสารสกัดแบบรับประทาน	[52]
เควอซิติน	- ซอร์บิแทน โมโนโอลีเอท 60 (Span® 60) - โซเดียมดีออกซีโคเลต	thin-film hydration	นำส่งสารสกัดแบบรับประทาน	[53]
วัคซีนคอตีบ	- คอเลสเตอรอล - ไดเซทิลฟอสเฟต (dicetyl phosphate) - ซอร์บิแทน ทริสเทียเรต (sorbitan tristearate) - โซเดียมดีออกซีโคเลต	thin-film hydration	นำส่งวัคซีนแบบรับประทาน	[39]

หลายงานวิจัยยืนยันประสิทธิผลของไบโลโซมในการนำส่งยาโดยมีรายงานว่าไบโลโซมแสดงประสิทธิผลด้านการออกฤทธิ์สูงกว่ายาหรือสารประกอบที่ไม่ได้เตรียมในรูปแบบไบโลโซม การศึกษาของ Chen และคณะ (2009) [11] รายงานว่าการนำส่งยาฟีโนไฟเบรตด้วยระบบไบโลโซมให้ค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์สูงกว่าระบบลิโพโซม การศึกษาของ Guan และคณะ (2011) [47] พบว่าการนำส่งยาไซโคลสปอรินด้วยไบโล

โซมแสดงค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์จากการให้ยาโดยการรับประทานสูงที่สุดเมื่อเทียบกับลิโพโซมและตำรับอิมัลชันที่มีอนุภาคขนาดนาโนเมตร

งานวิจัยของ Zafar และคณะ (2022) [48] รายงานว่าโมซิฟลอกซาซินที่บรรจุในไบโลโซมมีอัตราการซึมผ่านเซลล์สูงกว่า แสดงผลการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียได้ดีกว่า ทั้งมีความเป็นพิษต่อเนื้อเยื่อต่ำกว่าเมื่อเทียบกับโมซิฟลอกซาซินที่ไม่ได้บรรจุในไบโลโซม โดยโมซิฟลอกซาซินไบโลโซมแสดงผลค่าความเข้มข้นต่ำที่สุดที่สามารถยับยั้งเชื้อ *Escherichia coli* และ *Staphylococcus aureus* ต่ำกว่าโมซิฟลอกซาซินที่ไม่ได้บรรจุในไบโลโซมเท่ากับสองเท่าและสี่เท่าตามลำดับ นอกจากนี้มีรายงานว่าไบโลโซมที่บรรจุยาบิวทีนาฟีนแสดงประสิทธิผลที่ดีในการยับยั้งเชื้อราทั้ง *Candida albicans* และ *Aspergillus niger* [49]

ผลการทดสอบในสัตว์ทดลองมีแนวโน้มเป็นไปตามผลการทดสอบในระดับห้องปฏิบัติการ การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพการลดการอักเสบด้วยการวิเคราะห์ทรานส์ฟอร์มมิ่งโกรทแฟกเตอร์เบตา (transforming growth factor beta) และโปรตีนไคเนสซี (protein kinase C) พบว่ายาบูเดโซไนด์ที่บรรจุในไบโลโซมสามารถลดการอักเสบแบบเฉียบพลันที่ปอดของหนูได้ดีกว่ายาบูเดโซไนด์ที่ไม่ได้เตรียมในรูปแบบไบโลโซม [50] ทั้งมีรายงานว่าลีโวฟลอกซาซินที่บรรจุในไบโลโซมสามารถรักษาอาการของหนูที่ติดเชื้อแบคทีเรีย *Burkholderia pseudomallei* ได้ดีโดยไม่มีผลกระทบต่อไมโครไบโอม ดังนั้นไบโลโซมที่บรรจุยาลีโวฟลอกซาซินสามารถเพิ่มประสิทธิผลการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียของลีโวฟลอกซาซินได้อย่างมีนัยสำคัญ [33] เมื่อพิจารณาถึงประสิทธิภาพการซึมผ่านเยื่อบุทางเดินอาหาร มีรายงานว่าเซอทราลีน (sertraline) ที่บรรจุในไบโลโซมสามารถซึมผ่านเยื่อบุลำไส้ของกระต่ายได้สูงกว่าเซอทราลีนที่ไม่ได้บรรจุในไบโลโซมห้าเท่า และมีอัตราการดูดซึมสัมพัทธ์ในหนูอยู่ที่ร้อยละ 222 ดังนั้นระบบไบโลโซมจึงมีแนวโน้มที่ดีสำหรับใช้เพื่อนำส่งยาโดยการรับประทาน [51]

มีรายงานการพัฒนาไบโลโซมเพื่อนำส่งสารออกฤทธิ์ที่สกัดจากพืช ตัวอย่างเช่น ลูเทโอลิน (luteolin) [52] เควอซิติน (quercetin) [53] เคอร์คูมิน (curcumin) [6] และไลโคปีน (lycopene) [54] สารสกัดลูเทโอลินและเควอซิตินที่เตรียมในรูปแบบไบโลโซมแสดงผลการยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย ผลการต้านอนุมูลอิสระ และผลการต้านมะเร็งที่สูงกว่าแบบที่ไม่ได้เตรียมในรูปแบบไบโลโซม [52,53] ส่วนไลโคปีนเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ การพัฒนาให้อยู่ในรูปแบบไบโลโซมมีแนวโน้มเสริมประสิทธิผลการรักษามะเร็ง การปกป้องระบบหัวใจและหลอดเลือด การปกป้องระบบประสาท การต้านการอักเสบ และการลดความดัน [54]

เบอร์เบอรินเป็นสารกลุ่มอัลคาลอยด์ที่สกัดจากต้นหวงเหลียน (*Coptis chinensis*) เป็นสมุนไพรที่ใช้เพื่อรักษาการติดเชื้อและการอักเสบในทางเดินอาหาร แต่มีรายงานว่าสารสกัดจากหวงเหลียนสามารถใช้เพื่อรักษาอาการของโรคเบาหวานชนิดที่ 2 [55] โดยเบอร์เบอรินสามารถลดภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) ผ่านกลไก miR-106b/SIRT1 pathway [56] โดยยับยั้งการแสดงออกของ miR-106b ส่งผลให้ยีน SIRT1 ซึ่งเกี่ยวข้องกับการลดการตอบสนองต่อภาวะเครียดออกซิเดชันมีจำนวนเพิ่มมากขึ้น ทำให้เบตาเซลล์ในตับอ่อนมีการฟื้นตัวและผลิตอินซูลินได้ดีขึ้น [57] อีกทั้งเบอร์เบอรินสามารถเพิ่มความไวต่ออินซูลินของร่างกายและเพิ่มกระบวนการเมแทบอลิซึมของไขมันและน้ำตาลกลูโคสโดยการกระตุ้นเอนไซม์อะดีโนซีนโมโนฟอสเฟต-แอคติเวตเต็ดโปรตีนไคเนส (adenosine monophosphate-activated protein kinase) [58]

อย่างไรก็ตาม การใช้เบอร์เบอรินมีข้อจำกัดเนื่องจากถูกดูดซึมผ่านลำไส้ได้น้อย [59] และอาจทำให้รู้สึกไม่สบายท้องเนื่องจากต้องรับประทานในขนาดที่ค่อนข้างสูง [60] การพัฒนาเบอร์เบอรินให้อยู่ในรูปแบบไบโลโซมจึงช่วยเสริมการนำส่งเบอร์เบอรินผ่านการรับประทานและช่วยเสริมประสิทธิภาพการรักษาอาการเบาหวานได้ดีขึ้น

นอกจากการนำส่งยาและสารสกัดจากพืช มีรายงานจำนวนมากเกี่ยวกับการพัฒนาไบโลโซมเพื่อนำส่งตัวยาประเภทโปรตีน เปปไทด์ และวัคซีนบางชนิด ซึ่งไม่ทนต่อสภาวะกรดในกระเพาะอาหารและสูญเสียความคงสภาพได้ง่ายด้วยเอนไซม์หลายชนิดในทางเดินอาหาร อีกทั้งการให้วัคซีนโดยการรับประทานเป็นที่สนใจมากขึ้น เนื่องจากวัคซีนแบบฉีดต้องเตรียมให้อยู่ในรูปแบบผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อ จึงมีต้นทุนการผลิตสูงทั้งทำให้ผู้ป่วยเจ็บบริเวณที่ฉีดยาและเสี่ยงต่อการแพร่กระจายของเชื้อ ในแง่การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน มีรายงานว่าวัคซีนแบบรับประทานสามารถกระตุ้นการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันได้คล้ายกับวัคซีนแบบฉีดใต้ผิวหนัง อีกทั้งการรับวัคซีนผ่านการรับประทานมักทำให้เกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ระดับเยื่อบุโดยเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างอิมมูโนโกลบูลินชนิด secretory immunoglobulin A ซึ่งเป็นสารที่ประกอบด้วยอิมมูโนโกลบูลินชนิดเอจำนวน 2 โมเลกุลเชื่อมต่อกัน [61]

ด้วยข้อดีข้างต้น จึงมีงานวิจัยที่นำไบโลโซมมาใช้ในการนำส่งวัคซีนผ่านการรับประทานเพื่อกระตุ้นภูมิคุ้มกันต่อโรคหลายชนิด เช่น อหิวาตกโรค คอตีบ [30,62] บาดทะยัก วัคซีนต้านเชื้อแบคทีเรีย Group A Streptococci วัคซีนต้านเชื้อแบคทีเรีย *Helicobacter pylori* วัคซีนต้านเชื้อแบคทีเรีย *Yersinia pestis* วัคซีนต้านไวรัสตับอักเสบสายพันธุ์บี วัคซีนต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์เอ (H3N2 antigen) และวัคซีนต้านเอนเทอโรไวรัส (HEV71) [38,40,43]

สำหรับวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ มีรายงานว่าเมื่อได้รับไบโลโซมที่บรรจุวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ (influenza subunit vaccine) แบบรับประทาน วัคซีนดังกล่าวสามารถเหนี่ยวนำการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของเซลล์ (cell-mediated response) ได้สูงเมื่อเทียบกับการได้รับวัคซีนแบบฉีด โดยพบว่าร่างกายถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตอบสนองต่อเซลล์ทีเฮลเปอร์ชนิดที่ 1 (T-helper cell type 1) และเซลล์ทีเฮลเปอร์ชนิดที่ 2 (T-helper cell type 2) [63] นอกจากนี้ งานวิจัยซึ่งพัฒนาไบโลโซมที่บรรจุวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ/ปานามาฮีแมกกลูตินิน (A/Panama influenza hemagglutinin) แบบรับประทาน พบว่าระบบไบโลโซมสามารถกระตุ้นได้ทั้งการสร้างแอนติบอดีที่จำเพาะต่อไข้หวัดใหญ่และอิมมูโนโกลบูลินชนิดเอ [41]

ในด้านการพัฒนาวัคซีนบาดทะยัก งานวิจัยของ Mann และคณะ (2006) รายงานว่าเมื่อให้วัคซีนบาดทะยักที่บรรจุในไบโลโซมโดยการรับประทาน วัคซีนสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ทั้งแบบเฉพาะที่และทั่วร่างกาย โดยวัคซีนบาดทะยักที่บรรจุในไบโลโซมสามารถเหนี่ยวนำการสร้างอิมมูโนโกลบูลินชนิด secretory immunoglobulin A รวมทั้งอิมมูโนโกลบูลินชนิดจี ในขณะที่ไบโลโซมที่ไม่ได้บรรจุวัคซีนไม่สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ เมื่อเปรียบเทียบผลการกระตุ้นภูมิคุ้มกันกับวัคซีนบาดทะยักรูปแบบฉีด พบว่าวัคซีนบาดทะยักรูปแบบฉีดไม่สามารถกระตุ้นได้ทั้งอิมมูโนโกลบูลินชนิด secretory immunoglobulin A และอิมมูโนโกลบูลินชนิดจี [42]

Shukla และคณะ (2011) พัฒนาไบโลโซมที่บรรจุวัคซีนคอตีบโดยวิธี thin film hydration จากนั้นทำการศึกษาในหลอดทดลองเพื่อประเมินสมบัติของไบโลโซมในด้านรูปร่างของอนุภาค ขนาดอนุภาค

ประสิทธิภาพการกักเก็บสารและความคงสภาพ ทั้งทำการศึกษาในสัตว์ทดลองเพื่อประเมินผล การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน โดยให้วัคซีนคอตีบที่บรรจุในไบโลโซมโดยการรับประทาน จากนั้นเก็บตัวอย่างเซรัมและสารคัดหลั่งหลายชนิดมาวิเคราะห์ปริมาณอิมมูโนโกลบูลินชนิด secretory immunoglobulin A ที่จำเพาะกับเชื้อคอตีบ (anti-diphtheria toxoid secretory immunoglobulin A) และอิมมูโนโกลบูลินชนิดจีที่จำเพาะกับเชื้อคอตีบ (anti-diphthera toxoid immunoglobulin G) ผลการศึกษาพบว่าระบบไบโลโซมความเข้มข้นเท่ากับ 2 Limits of flocculation (Lf) สามารถกระตุ้นระดับอิมมูโนโกลบูลินชนิดจีที่จำเพาะกับเชื้อคอตีบในเซรัมได้ไม่ต่างจากการให้วัคซีนคอตีบแบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (IM-administered alum-adsorbed Diphtheria toxoid) ความเข้มข้น 0.5 Lf นอกจากนี้ ไบโลโซมแบบรับประทานทุกตำรับสามารถกระตุ้นอิมมูโนโกลบูลินชนิด secretory immunoglobulin A ในสารคัดหลั่งจากเยื่อบุ ในขณะที่การให้วัคซีนแบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อไม่สามารถกระตุ้นสารดังกล่าวได้ [39]

Arora และคณะ (2011) [43] รายงานการให้วัคซีนผ่านการรับประทานเพื่อป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบสายพันธุ์บีโดยใช้ระบบนำส่งไบโลโซมที่เคลือบด้วยพาลมิโทอิลแมนแนน (palmitoylmannan) ผลการศึกษาพบว่าไบโลโซมที่เคลือบด้วยพาลมิโทอิลแมนแนนสามารถกระตุ้นการสร้างอิมมูโนโกลบูลินชนิด secretory immunoglobulin A ได้ดีกว่าไบโลโซมแบบไม่เคลือบ โดยสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ทั้งแบบเฉพาะที่และทั่วร่างกาย ในขณะที่วัคซีนแบบฉีดไม่ประสบความสำเร็จในการกระตุ้นการตอบสนองของเซลล์ภูมิคุ้มกันดังกล่าว

แม้จะมีรายงานวิจัยมากมายที่สนับสนุนประสิทธิภาพของไบโลโซมสำหรับนำส่งวัคซีน แต่ไบโลโซมมีข้อจำกัดที่จำเป็นต้องศึกษาเพิ่มเติม เช่น ระดับการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน มีรายงานว่าถึงแม้วัคซีนหรือแอนติเจนที่บรรจุในไบโลโซมจะสามารถกระตุ้นเซลล์ภูมิคุ้มกันได้ [29,64] แต่ระดับการกระตุ้นอาจยังไม่สูงเท่าที่ควรสำหรับการป้องกันโรคบางชนิด [37]

การประยุกต์ใช้ไบโลโซมเพื่อนำส่งยามีรายงานอย่างต่อเนื่อง ทั้งการพัฒนาไบโลโซมเพื่อนำส่งยาทั่วร่างกายและเพื่อการนำส่งยาแบบมุ่งเป้าที่เซลล์หรืออวัยวะโดยการติดลิแกนด์ (ligands) กับผิวของไบโลโซม นอกจากนี้ไบโลโซมยังใช้เป็นระบบนำส่งยาในช่องทางอื่น ๆ นอกเหนือจากการรับประทาน เช่น ดวงตาและผิวหนัง [65] เนื่องจากไบโลโซมมีอนุภาคขนาดเล็กและมีความยืดหยุ่นสูง จึงสามารถนำส่งยาผ่านดวงตาและผิวหนังได้ดี [25] มีงานวิจัยที่พัฒนาไบโลโซมที่มีส่วนประกอบของกรดไฮยาลูโรนิก ด้วยโครงสร้างของไบโลโซมที่มีทั้งส่วนที่มีขั้วและไม่มีขั้วอยู่ในโมเลกุลเดียวกันจึงสามารถช่วยเพิ่มการซึมผ่านของยาผ่านกระจกตาและเยื่อบุชั้นต่าง ๆ ของดวงตาได้ดี นอกจากนี้กรดไฮยาลูโรนิกยังช่วยเพิ่มการเกาะติดของไบโลโซมกับกระจกตา ทำให้ยามีระยะเวลาการออกฤทธิ์นานขึ้นและส่งผลให้ประสิทธิภาพการรักษาดีขึ้น [66] สำหรับการนำส่งผ่านผิวหนังมีงานวิจัยรายงานการใช้ระบบไบโลโซมเพื่อเสริมการซึมผ่านผิวหนังของโมเลกุลยาและเครื่องสำอาง มีการศึกษารายงานว่าเกลือน้ำดีที่ชื่อโซเดียมโคเลตแสดงประสิทธิภาพในการเป็นเอจแอคติเวเตอร์ได้ดีไม่ต่างจากพอลีซอเบตและซอร์บิแทน โมโนโอลีเอท ในการช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของฮอร์โมนเอสทราไดออล (oestradiol) [67]

การพัฒนาไบโลโซมไม่ได้มีเพียงแค่การค้นหาส่วนประกอบใหม่หรือการทดลองเพื่อใช้นำส่งยาตัวใหม่เท่านั้น แต่มีการพัฒนาด้วยการปรับชนิดของกระสายยาหรือการดัดแปลงลักษณะของไบโลโซม เช่น การเตรียมไบโลโซมในกระสายยาที่มีความหนืดสูง การปรับค่าศักย์ไฟฟ้าที่ผิวของไบโลโซม การปรับสมบัติที่ผิวของไบโลโซม และการเตรียมไบโลโซมให้อยู่ในรูปแบบระบบนำส่งแบบมุ่งเป้าเพื่อนำส่งยาไปยังตำแหน่งที่ต้องการด้วยการใช้สนามแม่เหล็กภายนอก เป็นต้น การเตรียมไบโลโซมในกระสายยาที่มีความหนืดสูง เช่น เจล หรือไฮโดรเจล สามารถชะลออัตราการเคลื่อนที่ของอนุภาค ช่วยยืดระยะเวลาการออกฤทธิ์ จึงช่วยลดความถี่ในการใช้ยา ทั้งช่วยเพิ่มความแม่นยำของขนาดยาและเพิ่มความสะดวกในการใช้ยา [68] ส่วนการปรับค่าศักย์ไฟฟ้าที่ผิวของไบโลโซมนั้นเป็นการเพิ่มโครงสร้างย่อยของฟอสเฟต พอลิฟอสเฟต หรืออัลคาไลน์ฟอสฟาเตสที่ผิวของไบโลโซม โครงสร้างย่อยเหล่านี้จะกระตุ้นให้เกิดศักย์ไฟฟ้าบวกที่ผิวของไบโลโซมจึงสามารถเพิ่มการดูดซึมในทางเดินอาหารหรือการดูดซึมเข้าเซลล์ได้

มีรายงานการปรับสมบัติที่ผิวของไบโลโซมด้วยการเติมสารหรือการเคลือบสารบางชนิด เช่น การเติมน้ำตาลแมนโนส (mannose) ซึ่งสามารถเพิ่มความคงตัวของไบโลโซมและเพิ่มความสามารถในการยึดเกาะกับเยื่อบุทางเดินอาหาร ในขณะที่การเคลือบไบโลโซมด้วยไคโตซานสามารถเพิ่มประสิทธิภาพของไบโลโซมโดยเพิ่มการซึมผ่านเซลล์เยื่อบุลำไส้เล็ก [69] นอกจากนี้ มีงานวิจัยที่ศึกษาผลการเคลือบไบโลโซมด้วยโปรตีนจากสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม โดยเลือกใช้โปรตีนที่โครงสร้างมีความชอบน้ำและมีประจุบวก เช่น โปรตีนในกลุ่มทรานสเฟอร์ริน เพื่อให้โปรตีนเหล่านี้ทำหน้าที่เป็นลิแกนด์ธรรมชาติเนื่องจากสามารถจับกับตัวรับของเซลล์ตับได้หลายชนิด เช่น ตัวรับเอเชียโลไกลโคโปรตีน (asialoglycoprotein) และตัวรับแลคโตเฟอริน (lactoferrin) [70] มีรายงานว่าระบบนำส่งที่มุ่งเป้าให้จับกับตัวรับเอเชียโลไกลโคโปรตีนให้ผลดีในการรักษาโรคมะเร็งตับปฐมภูมิชนิด hepatocellular carcinoma [71] นอกจากนี้ ลิแกนด์กลุ่มทรานสเฟอร์รินยังสามารถเพิ่มการซึมผ่านเข้าเซลล์ของไบโลโซมผ่านกระบวนการลำเลียงสารเข้าเซลล์ (endocytosis) ด้วยตัวรับแลคโตเฟอรินที่พบมากในเซลล์มะเร็งหลายชนิด ทั้งมะเร็งตับ มะเร็งปอด และมะเร็งเต้านม [72]

งานวิจัยของ Jain และคณะ (2014) [73] พัฒนาไบโลโซมที่มีส่วนประกอบของกลูโคแมนแนน (glucomannan-modified bilosomes) เพื่อนำส่งวัคซีนบาดทะยักโดยการรับประทาน ผู้วิจัยพัฒนาระบบนำส่ง 3 รูปแบบได้แก่นิโอโซม ไบโลโซม และไบโลโซมที่มีส่วนประกอบของกลูโคแมนแนน ระบบนำส่งทั้ง 3 แบบมีขนาดอนุภาค ค่าศักย์ไฟฟ้าที่ผิว และประสิทธิภาพการกักเก็บวัคซีนใกล้เคียงกัน แต่ไบโลโซมที่มีส่วนประกอบของกลูโคแมนแนนแสดงผลกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดีกว่าและกักเก็บวัคซีนได้ดีกว่านิโอโซมและไบโลโซมแบบดั้งเดิม เนื่องจากลักษณะพอลิเมอร์ของกลูโคแมนแนนช่วยเพิ่มความหนาแน่นของโมเลกุลแมนโนสที่ผิวของอนุภาคจึงสามารถเพิ่มการนำส่งสารเข้าเซลล์ได้มากขึ้น

การใช้แม่เหล็กภายนอกร่วมกับไบโลโซมเป็นอีกหนึ่งแนวทางในการนำส่งยาแบบมุ่งเป้าไปยังตำแหน่งที่ต้องการ [74] อนุภาคไบโลโซมอาจเชื่อมต่อกับออกไซด์เหล็กโดยตรงหรืออาจใช้วิธีบรรจุไบโลโซมในอนุภาคที่เรียกว่า superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs) [75] เพื่อให้ไบโลโซมสามารถใช้งานร่วมกับแม่เหล็กภายนอกได้ ซึ่งข้อดีของ SPIONs คือมีความเข้ากันกับเยื่อบุในร่างกาย ทั้งปรับแต่งพื้นผิวอนุภาคได้หลายแบบและสามารถควบคุมจากระยะไกลได้อย่างแม่นยำโดยไม่ทิ้งผลกระทบของแม่เหล็กไว้ใน

ร่างกาย [76] มีรายงานการพัฒนาระบบนำส่งยาลอน็อกซิแคม (lornoxicam) แบบมุ่งเป้า โดยผู้วิจัยเตรียมไบโลโซมที่มีตัวยาลอน็อกซิแคมด้วยวิธี thin film hydration ไบโลโซมที่เตรียมได้มีอนุภาคขนาดเล็กและมีเส้นผ่านศูนย์กลางระดับนาโนเมตร จากนั้นบรรจุไบโลโซมใน SPIONs และเตรียมตำรับในรูปแบบยาฉีดไฮโดรเจลสำหรับฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ผลการทดสอบพบว่าไฮโดรเจลที่มีไบโลโซมบรรจุใน SPIONs สามารถนำส่งยาสู่เป้าหมายและลดการอักเสบของไขข้อได้ดีกว่าไบโลโซมที่ไม่ได้บรรจุใน SPIONs ดังนั้นการใช้ไบโลโซมร่วมกับแม่เหล็กภายนอกจึงเป็นอีกวิธีหนึ่งที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคข้อเสื่อม นอกจากนี้การฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อถือเป็นวิธีที่ปลอดภัยและผู้ป่วยให้การยอมรับมากกว่าการฉีดเข้าไขข้อโดยตรง

6. ข้อจำกัดของไบโลโซม

แม้จะมีข้อดีและจุดเด่นหลายประการ แต่ไบโลโซมยังมีข้อจำกัดและต้องการการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง เช่น ข้อจำกัดเกี่ยวกับขั้นตอนการเตรียมที่ซับซ้อน บางกรณีจำเป็นต้องใช้เครื่องมือเฉพาะเพื่อลดขนาดอนุภาค การเตรียมตำรับใช้เวลาค่อนข้างมากและมีต้นทุนการผลิตสูง รวมถึงปัญหาด้านการจัดเก็บและความคงสภาพเนื่องจากไบโลโซมค่อนข้างไวต่อการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ [77] อย่างไรก็ตาม ด้วยรูปแบบการใช้ประโยชน์ที่หลากหลายและมีรายงานถึงประสิทธิภาพในการนำส่งสารออกฤทธิ์ด้วยการรับประทาน ไบโลโซมจึงถือเป็นอีกหนึ่งทางเลือกที่ดีสำหรับการนำส่งยาและวัคซีน

บทสรุป

งานวิจัยจำนวนมากสนับสนุนประสิทธิภาพและข้อดีของไบโลโซมสำหรับการนำส่งยาและวัคซีน โดยเฉพาะการนำส่งผ่านระบบทางเดินอาหาร ทั้งมีงานวิจัยที่แสดงถึงการนำไบโลโซมไปใช้เพื่อนำส่งยาผ่านระบบอื่น ๆ เช่น ดวงตาและผิวหนัง ปัจจุบันระบบนำส่งแบบไบโลโซมยังมีการพัฒนาอย่างต่อเนื่องเพื่อ หาแนวทางเพิ่มประสิทธิภาพการนำส่งยาและสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพอื่น ๆ และผลการศึกษาส่วนใหญ่รายงานแนวโน้มที่ดีของไบโลโซมในการเพิ่มค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยา ไบโลโซมจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับการพัฒนาระบบนำส่งยา อย่างไรก็ตามด้วยค่าใช้จ่ายในการสังเคราะห์และผลิตไบโลโซมที่ค่อนข้างสูง ความก้าวหน้าของงานวิจัยส่วนใหญ่ยังอยู่ในขั้นการศึกษาในสัตว์ทดลอง ทั้งยังไม่มีผลิตภัณฑ์ที่ออกวางจำหน่ายในตลาด งานวิจัยเกี่ยวกับระบบนำส่งแบบไบโลโซมจึงต้องการการพัฒนาอย่างต่อเนื่องเพื่อศึกษาผลทางคลินิกและเพื่อค้นหากระบวนการที่เหมาะสมต่อการผลิตในระดับอุตสาหกรรมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Kecman S, Škrbic R, Badnjevic Cengic A, Mooranian A, Al-Salami H, Mikov, M, et al. Potentials of human bile acids and their salts in pharmaceutical nano delivery and formulations adjuvants. *Technol. Health Care*. 2020; 28: 325-335.
2. Shahzadi I, Fürst A, Knoll P, Bernkop-Schnürch A. Nanostructured lipid carriers (NLCs) for oral peptide drug delivery: about the impact of surface decoration. *Pharmaceutics*. 2021; 13: 1312.
3. Binsuwaidan R, Sultan AA, Negm WA, Attallah NGM, Alqahtani MJ, Hussein IA, et al. Bilosomes as nanoplatform for oral delivery and modulated in vivo antimicrobial activity of lycopene. *Pharmaceuticals*. 2022; 15(9): 1043.
4. Riccardi D, Baldino L, Reverchon E. Liposomes, transfersomes and niosomes: Production methods and their applications in the vaccinal field. *J Transl Med*. 2024; 22(1): 339.
5. Waglewska E, Pucek-Kaczmarek A, Bazyli´nska U. Novel surface-modified bilosomes as functional and biocompatible nanocarriers of hybrid compounds. *Nanomaterials*. 2020; 10: 2472.
6. Abbas H, El-Feky YA, Al-Sawahli MM, El-Deeb NM, El-Nassan HB, Zewail M. Development and optimization of curcumin analog nano-bilosomes using $2^1 \cdot 3^1$ full factorial design for anti-tumor profiles improvement in human hepato-cellular carcinoma: In-vitro evaluation, in-vivo safety assay. *Drug Deliv*. 2022; 29: 714-727.
7. Ahad A, Raish M, Ahmad A, Al-Jenoobi FI, Al-Mohizea AM. Eprosartan mesylate loaded bilosomes as potential nano-carriers against diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur. J. Pharm. Sci*. 2018; 111: 409-417.
8. Arzani G, Haeri A, Daeihamed M, Bakhtiari-Kaboutaraki H, Dadashzadeh S. Niosomal carriers enhance oral bioavailability of carvedilol: Effects of bile salt-enriched vesicles and carrier surface charge. *Int J Nanomedicine*. 2015; 10: 4797-4813.
9. Kaurav H, Tripathi M, Kaur SD, Bansal A, Kapoor DN, Sheth S. Emerging trends in bilosomes as therapeutic drug delivery systems. *Pharmaceutics*. 2024; 16: 697.
10. Rai S, VPandey V, Rai G. Transfersomes as versatile and flexible nano-vesicular carriers in skin cancer therapy: The state of the art. *Nano Rev Exp*. 2017; 8(1): 1325708.
11. Chen Y, Lu Y, Chen J, Lai J, Sun J, Hu F, et al. Enhanced bioavailability of the poorly water-soluble drug fenofibrate by using liposomes containing a bile salt. *Int. J. Pharm*. 2009; 376(1-2): 153-160.
12. Niu M, Tan Y, Guan P, Hovgaard L, Lu Y, Qi J, et al. Enhanced oral absorption of insulin-loaded liposomes containing bile salts: a mechanistic study. *Int. J. Pharm*. 2014; 460(1-2): 119-130.
13. Elnaggar Y. Multifaceted applications of bile salts in pharmacy: an emphasis on nanomedicine. *Int. J. Nanomed*. 2015; 10: 3955–3971.
14. Gautrot JE, Zhu XX. Biodegradable polymers based on bile acids and potential biomedical applications. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed*. 2006; 17(10): 1123-1139.
15. Kramer W. Transporters, Trojan horses and therapeutics: suitability of bile acid and peptide transporters for drug delivery. *Biol. Chem*. 2011; 392(1-2): 77–94.

16. Lee S, Kim K, Kumar T, Lee J, Kim S, Lee D, et al. Synthesis and biological properties of insulin deoxycholic acid chemical conjugates. *Bioconjugate Chem*. 2005; 16(3): 615–620.
17. Chen D, Wang X, Chen L, He J, Miao Z, Shen J. Novel liver-specific cholic acid-cytarabine conjugates with potent antitumor activities: synthesis and biological characterization. *Acta Pharmacol. Sin*. 2011; 32(5): 664–672.
18. Maldonado-Valderrama J, Wilde P, Macierzanka A, Mackie A. The role of bile salts in digestion. *Adv. Colloid Interface Sci.* 2011; 165(1): 36-46.
19. Atanackovic M, Posa M, Heinle H, Gojković-Bukarica L, Cvejić J. Solubilization of resveratrol in micellar solutions of different bile acids. *Colloids Surf. B Biointerfaces*. 2009; 72(1): 148-154.
20. Maestrelli F, Cirri M, Mennini N, Zerrouk N, Mura P. Improvement of oxaprozin solubility and permeability by the combined use of cyclodextrin, chitosan, and bile components. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2011; 78(3): 385-393.
21. Selvam, S, Andrews ME, Mishra AK. A photophysical study on the role of bile salt hydrophobicity in solubilizing amphotericin B aggregates. *J. Pharm. Sci.* 2009; 98(11): 4153-4160.
22. Elnaggar YS, El-Refaie WM, El-Massik MA, Abdallah OY. Lecithin-based nanostructured gels for skin delivery: An update on state of art and recent applications. *J. Control. Release*. 2014; 180: 10-24.
23. Shin SC, Cho CW, Yang KH. Development of lidocaine gels for enhanced local anesthetic action. *Int. J. Pharm*. 2004; 287(1–2): 73-78.
24. Stojancevic M, Pavlovic N, Golocorbin-Kon S, Mikov M. Application of bile acids in drug formulation and delivery. *Front. Life Sci*. 2013; 7(3-4): 112-122.
25. Al-Mahallawi AM, Abdelbary AA, Aburahma MH. Investigating the potential of employing bilosomes as a novel vesicular carrier for transdermal delivery of tenoxicam. *Int. J. Pharm*. 2015; 485(1-2): 329–340.
26. Pavlovic N, Golocorbin-Kon S, Danic M, Stanimirov B, Al-Salami H, Stankov K, et al. Bile acids and their derivatives as potential modifiers of drug release and pharmacokinetic profiles. *Front. Pharmacol*. 2018; 9: 1283.
27. Elkomy MH, Alruwaili NK, Elmowafy M, Shalaby K, Zafar A, Ahmad N, et al. Surface-modified bilosomes nanogel bearing a natural plant alkaloid for safe management of rheumatoid arthritis inflammation. *Pharmaceutics*. 2022; 14: 563.
28. Ahmad R, Srivastava S, Ghosh S, Khare SK. Phytochemical delivery through nano-carriers: a review. *Colloids Surf. B*. 2020; 111389.
29. Aziz DE, Abdelbary AA, Elassasy AI. Investigating superiority of novel bilosomes over niosomes in the transdermal delivery of diacerein: In vitro characterization, ex vivo permeation and in vivo skin deposition study. *J. Liposome Res*. 2019; 29: 73–85.
30. Bagheri-Josheghani S, Bakhshi B, Najar-peerayeh S. The influence of nanoparticle on vaccine responses against bacterial infection. *J. Nanotechnol*. 2022; 6856982.
31. Aburahma MH. Bile salts-containing vesicles: Promising pharmaceutical carriers for oral delivery of poorly water-soluble drugs and peptide/protein-based therapeutics or vaccines. *Drug Deliv*. 2016; 23: 1847–1867.

32. Faustino C, Serafim C, Rijo P, Reis CP. Bile acids and bile acid derivatives: Use in drug delivery systems and as therapeutic agents. *Expert Opin. Drug Deliv*. 2016; 13: 1133–1148.
33. D'Elia RV, Woods S, Butcher W, McGahon J, Khadke S, Perrie Y, et al. Exploitation of the bilosome platform technology to formulate antibiotics and enhance efficacy of melioidosis treatments. *J. Control. Release*. 2019; 298: 202–212.
34. Kumar GP, Rajeshwarrao P. Nonionic surfactant vesicular systems for effective drug delivery – An overview. *Acta Pharm. Sin. B*. 2011; 1: 208–219.
35. Sebaaly C, Greige-Gerges H, Stainmesse S, Fessi H, Charcosset C. Effect of composition, hydrogenation of phospholipids and lyophilization on the characteristics of eugenol-loaded liposomes prepared by ethanol injection method. *Food Biosci*. 2016; 15: 1-10.
36. AbouSamra MM, Salama AH. Enhancement of the topical tolnaftate delivery for the treatment of tinea pedis via provesicular gel systems. *J. Liposome Res*. 2017; 27(4): 324–334.
37. Shukla A, Khatri K, Gupta PN, Goyal AK, Mehta A, Vyas SP. Oral immunization against hepatitis B using bile salt stabilized vesicles (bilosomes). *J. Pharm. Pharm. Sci*. 2008; 11: 59–66.
38. Shukla A, Katare O, Singh B, Vyas SP. M-cell targeted delivery of recombinant hepatitis B surface antigen using cholera toxin B subunit conjugated bilosomes. *Int. J. Pharm*. 2010; 385: 47–52.
39. Shukla A, Singh B, Katare OP. Significant systemic and mucosal immune response induced on oral delivery of diphtheria toxoid using nano-bilosomes. *Br. J. Pharm*. 2011; 164: 820–827.
40. Wilkhu JS, McNeil SE, Anderson DE, Perrie Y. Characterization and optimization of bilosomes for oral vaccine delivery. *J. Drug Target*. 2013; 21: 291–299.
41. Mann JF, Ferro VA, Mullen AB, Tetley L, Mullen M, Carter KC, et al. Optimisation of a lipid based oral delivery system containing A/Panama influenza haemagglutinin. *Vaccine*. 2004; 22: 2425–2429.
42. Mann JF, Scales HE, Shakir E, Alexander J, Carter KC, Mullen AB. Oral delivery of tetanus toxoid using vesicles containing bile salts (bilosomes) induces significant systemic and mucosal immunity. *Methods*. 2006; 38: 90–95.
43. Arora D, Khurana B, Kumar MS, Vyas SP. Oral immunization against hepatitis B virus using mannosylated bilosomes. *Int. J. Recent Adv. Pharm. Res*. 2011; 1: 45–51.
44. Gebril A, Lamprou D, Alsaadi M, Stimson W, Mullen A, Ferro V. Assessment of the antigen-specific antibody response induced by mucosal administration of a GnRH conjugate entrapped in lipid nanoparticles. *Nanomedicine*. 2014; 10(5): e971-e979.
45. Fan Q, Zhang Y, Hou X, Li Z, Zhang K, Shao Q, et al. Improved oral bioavailability of notoginsenoside R1 with sodium glycocholate-mediated liposomes: preparation by supercritical fluid technology and evaluation in vitro and in vivo. *Int. J. Pharm*. 2018; 552: 360–370.
46. Chen Y, Jiang Z, Xu J, Zhang J, Sun R, Zhou J, et al. Improving the ameliorative effects of berberine and curcumin combination via dextran-coated bilosomes on non-alcohol fatty liver disease in mice. *J. Nanobiotechnol*. 2021; 19: 230.
47. Guan P, Lu Y, Qi J, Niu M, Lian R, Hu F, et al. Enhanced oral bioavailability of cyclosporine A by liposomes containing a bile salt. *Int. J. Nanomedicine*. 2011; 6: 965–974.

48. Zafar A, Alsaidan OA, Imam SS, Yasir M, Alharbi KS, Khalid M. Formulation and evaluation of moxifloxacin loaded bilosomes in-situ gel: Optimization to antibacterial evaluation. *Gels*. 2022; 8: 418.
49. Zafar A, Imam SS, Alruwaili NK, Yasir M, Alsaidan OA, Alshehri S, et al. Formulation and evaluation of topical nano-lipid-based delivery of butenafine: In vitro characterization and antifungal activity. *Gels*. 2022; 8: 133.
50. Salem HF, Moubarak GA, Ali AA, Salama AA, Salama AH. Budesonide-loaded bilosomes as a targeted delivery therapeutic approach against acute lung injury in rats. *J. Pharm. Sci.* 2023; 112: 760–770.
51. Ismail A, Teiama M, Magdy B, Sakran W. Development of a novel bilosomal system for improved oral bioavailability of sertraline hydrochloride: formulation design, in vitro characterization, and ex vivo and in vivo studies. *AAPS PharmSciTech*. 2022; 23: 188.
52. Zafar A, Alruwaili NK, Imam SS, Alsaidan OA, Yasir M, Ghoneim MM, et al. Development and evaluation of luteolin loaded pegylated bilosome: Optimization, in vitro characterization, and cytotoxicity study. *Drug Deliv*. 2021; 28: 2562–2573.
53. Alruwaili NK, Zafar A, Alsaidan OA, Yasir M, Mostafa EM, Alnomasy SF, et al. Development of surface modified bilosomes for the oral delivery of quercetin: Optimization, characterization in-vitro antioxidant, antimicrobial, and cytotoxicity study. *Drug Deliv*. 2022; 29: 3035–3050.
54. Khan UM, Sevindik M, Zarrabi A, Nami M, Ozdemir B, Kaplan DN, et al. Lycopene: Food sources, biological activities, and human health benefits. *Oxidative Med. Cell. Longev*. 2021; 2713511.
55. Lee YS, Kim WS, Kim KH, Yoon MJ, Cho HJ, Shen Y, et al. Berberine, a natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states. *Diabetes*. 2006; 55: 2256-2264.
56. Panda DS, Eid HM, Elkomy MH, Khames A, Hassan AM, El-Ela FA, et al. Berberine encapsulated lecithin-chitosan nanoparticles as innovative wound healing agent in type II diabetes. *Pharmaceutics*. 2021; 13: 1197.
57. Chen D, Yang K. Berberine alleviates oxidative stress in islets of diabetic mice by inhibiting mir-106b expression and up-regulating SIRT1. *J. Cell. Biochem*. 2017; 118(12): 4349–4357.
58. Yin J, Ye J, Jia W. Effects and mechanisms of berberine in diabetes treatment. *Acta Pharm Sin B*. 2012; 2: 327–334.
59. Abo El-Enin HA, Elkomy MH, Naguib IA, Ahmed MF, Alsaidan OA, Alsalahat I, et al. Lipid nanocarriers overlaid with chitosan for brain delivery of berberine via the nasal route. *Pharmaceuticals*. 2022; 15: 281.
60. Wu SJ, Don TM, Lin CW, Mi FL. Delivery of berberine using chitosan/fucoidan-taurine conjugate nanoparticles for treatment of defective intestinal epithelial tight junction barrier. *Mar Drugs*. 2014; 12: 5677–5697.
61. Bharathkar SK, Parker BW, Malyutin AG, Haloi N, Huey-Tubman KE, Tajkhorshid E, et al. The structures of secretory and dimeric immunoglobulin A. *eLife*. 2020; 27: e56098.
62. Shukla A, Mishra V, Kesharwani P. Bilosomes in the context of oral immunization: Development, challenges and opportunities. *Drug Discov. Today*. 2016; 21: 888–899.

63. Conacher M, Alexander J, Brewer J. Oral immunisation with peptide and protein antigens by formulation in lipid vesicles incorporating bile salts (bilosomes). *Vaccine*. 2001; 19(20-22): 2965-2974.
64. Waglewska E, Maliszewska I, Bazylinska U. Antimicrobial phyto-photodynamic activity inducing by polyphenol-supported methylene blue co-loaded into multifunctional bilosomes: Advanced hybrid nanoplatform in the skin infections treatment? *J. Photochem. Photobiol*. *B*. 2023; 240: 112650.
65. Alsaidan OA, Zafar A, Yasir M, Alzarea SI, Alqinyah M, Khalid M. Development of ciprofloxacin-loaded bilosomes in-situ gel for ocular delivery: optimization, in-vitro characterization, ex-vivo permeation, and antimicrobial study. *Gels*. 2022; 8: 687.
66. Fahmy AM, Hassan M, El-Setouhy DA, Tayel SA, Al-Mahallawi AM. Statistical optimization of hyaluronic acid enriched ultradeformable elastosomes for ocular delivery of voriconazole via Box-Behnken design: in vitro characterization and in vivo evaluation. *Drug Deliv*. 2021; 28: 77–86.
67. El Maghraby GM, Williams AC, Barry BW. Oestradiol skin delivery from ultradeformable liposomes: refinement of surfactant concentration. *Int. J. Pharm*. 2000; 196(1): 63–74.
68. Modi D, Mohammad, Warsi MH, Garg V, Bhatia M, Kesharwani P, et al. Formulation development, optimization, and in vitro assessment of thermoresponsive ophthalmic pluronic F127-chitosan in situ tacrolimus gel. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2021; 32: 1678–1702.
69. Zhou F, Xu T, Zhao Y, Song H, Zhang L, Wu X, et al. Chitosan-coated liposomes as delivery systems for improving the stability and oral bioavailability of acteoside. *Food Hydrocoll*. 2018; 83: 17–24.
70. Pireddu R, Pibiri M, Valenti D, Sinico C, Fadda AM, Simbula G, et al. A novel lactoferrin-modified stealth liposome for hepatoma-delivery of triiodothyronine. *Int. J. Pharm*. 2018; 537: 257–267.
71. Zhang X, Ng HLH, Lu A, Lin C, Zhou L, Lin G, et al. Drug delivery system targeting advanced hepatocellular carcinoma: current and future. *Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med*. 2016; 12: 853–869.
72. Elzoghby AO, Abdelmoneem MA, Hassanin IA, Abd Elwakil MM, Elnaggar MA, Mokhtar S, et al. Lactoferrin, A multi-functional glycoprotein: Active therapeutic, drug nanocarrier & targeting ligand. *Biomaterials*. 2020; 263: 120355.
73. Jain S, Harde H, Indulkar A, Agrawal AK. Improved stability and immunological potential of tetanus toxoid containing surface engineered bilosomes following oral administration. *Nanomedicine*. 2014; 10(2): 431–440.
74. Ong YS, Bañobre-López M, Costa Lima SA, Reis S. A multi-functional nanomedicine platform for co-delivery of methotrexate and mild hyperthermia towards breast cancer therapy. *Mater. Sci. Eng. C*. 2020; 116: 111255.
75. Abbas H, Refai H, El Sayed N, Rashed LA, Mousa MR, Zewail M. Superparamagnetic iron oxide loaded chitosan coated bilosomes for magnetic nose to brain targeting of resveratrol. *Int. J. Pharm*. 2021; 610: 121244.
76. Abbas H, Gad HA, El Sayed NS, Rashed LA, Khattab MA, Noor AO, et al. Development and evaluation of novel leflunomide SPION bioemulsomes for the intra-articular treatment of arthritis. *Pharmaceutics*. 2022; 14: 1–23.

77. Kothawade S, Lodha P, Pitale A, Khan Z, Kumatkar M, Pande V. Bilosomes: An overview of advancements in preparation, characterization, and applications. *Bioequiv & Bioavailab Int. J*. 2024; 8(1): 000230.