ระบบนำส่งยาทางปากของ quercetin

จำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
3 หน่วยกิต

ผู้เขียนบทความ
ชื่อ ผศ.ดร.ภญ.น้ำฟ้า เสริมแก้ว
สังกัด สำนักวิชาเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์

บทคัดย่อ

การพัฒนาสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพสำหรับการนำส่งทางปากในรูปแบบผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร โดยเฉพาะสารต้านอนุมูลอิสระ quercetin ซึ่งเป็นหนึ่งในสารฟลาโวนอยด์ที่ได้รับการศึกษามากที่สุดชนิดหนึ่ง quercetin มีประโยชน์ต่อสุขภาพ พบได้ในผลไม้ตระกูลส้ม หัวหอม มะเขือเทศ และผักกาดหอม การละลายน้ำต่ำของ quercetin ทำให้ชีวประสิทธิผลหลังการบริหารทางปากต่ำ บทความนี้อธิบายเกี่ยวกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ quercetin เช่น ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ ฤทธิ์ต้านอักเสบ ฤทธิ์ป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด และผลต่อระบบประสาท เป็นต้น รวมถึงระบบนำส่งยาต่างๆ ที่มีศักยภาพในการเพิ่มการละลายและชีวประสิทธิผลของ quercetin ได้แก่ microemulsions, self-emulsifying drug delivery systems, liposomes, phospholipid complexes, complexation with cyclodextrins และ solid dispersions

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เข้าใจประโยชน์และฤทธิ์ทางชีวภาพของ quercetin
2. เข้าใจเทคนิคการนำส่งยาเพื่อเพิ่มการละลายและชีวประสิทธิผลของ quercetin

คำสำคัญ quercetin, การละลาย, ชีวประสิทธิผล, ระบบนำส่งยา

บทนำ

การพัฒนาสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพจากธรรมชาติสำหรับการนำส่งทางปากในรูปแบบผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร โดยเฉพาะสารต้านอนุมูลอิสระ quercetin ซึ่งเป็นหนึ่งในสารฟลาโวนอยด์ที่ได้รับการศึกษามากที่สุด พบสาร quercetin ได้ทั่วไปในผลไม้ตระกูลส้ม หัวหอม มะเขือเทศ และผักกาดหอม quercetin (2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxychromen-4-one) เป็นฟลาโวนอลที่ละลายในไขมันซึ่งอยู่ในตระกูลของฟลาโวนอยด์ [1]

ฤทธิ์ทางชีวภาพของ quercetin ได้แก่ การลดภาวะเครียดทางออกซิเดชัน การยับยั้งการออกซิเดชันของไลโปโปรตีนความหนาแน่นต่ำ นอกจากนี้ quercetin ยังใช้เป็นแหล่งทางเลือกเพื่อลดความเสี่ยงของโรคที่เกี่ยวข้องกับภาวะออกซิเดชัน เช่น มะเร็ง อัลไซเมอร์ โรคหลอดเลือดสมอง ความผิดปกติของหัวใจ และการอักเสบ [2]

quercetin ละลายในเอทานอลได้ปานกลาง (4.0 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ที่ 25 °C) ค่าการละลายในน้ำต่ำประมาณ 0.002 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ที่ 25 °C [3] จัดอยู่ในประเภท BCS class II การใช้ quercetin เป็นยารักษาโรคและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารยังจำกัดเนื่องจากค่าการละลายน้ำต่ำ ส่งผลให้มีชีวประสิทธิผลหลังการบริหารทางปากจำกัด จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า quercetin มีชีวประสิทธิผลต่ำมากหลังจากให้ยาครั้งเดียว (ประมาณ 2%) นอกจากนี้ จำเป็นต้องรับประทาน quercetin aglycone มากกว่า 50 มิลลิกรัม เพื่อให้ได้ระดับยาในพลาสมาที่เพียงพอ [4]

จากคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ quercetin บทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่ออธิบายถึงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่สำคัญของ quercetin และการพัฒนาระบบนำส่งยาทางปากเพื่อเพิ่มการละลายและชีวประสิทธิผลของ quercetin ได้แก่ microemulsions, self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS), liposomes, phospholipid complexes, complexation with cyclodextrins และ solid dispersions

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ quercetin

1. ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ

มีรายงานว่า quercetin เป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่มีประสิทธิภาพ quercetin แสดงคุณสมบัติยับยั้งการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันของไขมัน เนื่องจากการต้านสารอนุมูลอิสระออกซิเจน (ROS) ได้แก่ superoxide anions ($O_2^{\cdot-}$), nitric oxide (NO) และ peroxynitrite ($ONOO^-$) [5-7] นอกจากนี้ quercetin ยังเพิ่มระดับกลูตาไธโอน ด้วยเหตุนี้จึงป้องกันการเกิดอนุมูลอิสระ [8] การเกิดออกซิเดชันของไลโปโปรตีนความหนาแน่นต่ำ (LDL) เพิ่มความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดเนื่องจากการเกิด atherosclerotic plaques ในหลอดเลือด นอกจากนี้การเกิดออกซิเดชันของเยื่อหุ้มไขมันในสมองนำไปสู่ความผิดปกติทางระบบประสาทเสื่อม เช่น โรคพาร์กินสันและโรคอัลไซเมอร์ [5] quercetin มีฤทธิ์ในการกำจัดอนุมูล ABTS (2,2-azino-*bis*-3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid) อย่างมีนัยสำคัญ โดยมีความสามารถในการต้านอนุมูลอิสระแรงกว่า trolox ถึง 6.24 เท่า [9]

2. ฤทธิ์ต้านอักเสบ

quercetin สามารถลดระดับ Interleukin 1 beta (IL-1β) และ monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) นอกจากนี้ยังยับยั้ง pro-inflammatory 12/15-lipoxygenase ที่ก่อให้เกิดการอักเสบในปอดและตับ [10] การศึกษาในหนูที่ได้รับอาหารที่เสริม quercetin รายงานว่า quercetin มีส่วนช่วยในการลดการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์ cytokines เนื่องจากลดระดับ mRNA ของ IL-1β และ IL-6 [11] นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า quercetin แสดงฤทธิ์แก้ปวด ต้านการอักเสบ และต้านอนุมูลอิสระในแบบจำลองโรคข้ออักเสบเรื้อรังที่เหนี่ยวนำด้วย TiO_2 ในหนู มีการศึกษาการใช้ quercetin สำหรับการรักษาโรคข้ออักเสบที่เหนี่ยวนำด้วยคอลลาเจนในหนู พบว่า quercetin ช่วยลดความรุนแรงของโรค โดยลดระดับของ Tumor necrosis factor (TNF)-α, IL-1β, IL-17 และ MCP-1 [12]

3. ฤทธิ์ป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด

การบริโภคฟลาโวนอยด์เป็นประจำอาจช่วยลดความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด quercetin แสดงผลในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงโรคความดันโลหิตสูง ภาวะพิษต่อหัวใจและภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) [13] มีรายงานเกี่ยวกับผลในการป้องกันหัวใจของ quercetin ในหนูที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงซึ่งเหนี่ยวนำด้วยอาหารที่มีคอเลสเตอรอลสูง พบว่า quercetin ช่วยลดภาวะการทำงานของหัวใจผิดปกติในช่วงคลายตัว ป้องกันการสะสมของคอเลสเตอรอลในหัวใจ และลดการเกิดภาวะ high cholesterol-induced myocyte density ซึ่งทำให้เกิด biventricular cardiomyocyte hypertrophy นอกจากนี้ quercetin อาจเพิ่มการทำงานของกลไกต้านอนุมูลอิสระภายในเซลล์และปรับปรุงการทำงานของหัวใจ [14] มีการศึกษาการให้ quercetin ในขนาด 150 มิลลิกรัม/วัน ในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อโรคหัวใจเป็นเวลา 6 สัปดาห์ พบว่า quercetin ช่วยลดความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัว [15]

4. ผลต่อระบบประสาท

quercetin มีบทบาทสำคัญในการป้องกันการบาดเจ็บของเซลล์ประสาทที่เกิดจากสารพิษต่อระบบประสาท เนื่องจากช่วยปกป้องเซลล์สมองจากภาวะเครียดทางออกซิเดชัน ซึ่งนำไปสู่โรคอัลไซเมอร์และโรคความเสื่อมของระบบประสาทอื่นๆ [16] มีการศึกษาถึงการต้านภาวะความจำเสื่อมของ quercetin ในหนูที่ถูกเหนี่ยวนำด้วยสารพิษต่อระบบประสาท (trimethyltin) quercetin ยับยั้ง acetylcholinesterase แบบ dose-dependent และช่วยปรับปรุงทั้งความจำและความสามารถในการรับรู้ [17]

ระบบนำส่งยาทางปากของ quercetin

1. Microemulsions

ระบบนำส่งยารูปแบบไขมันหลายชนิดถูกนำมาใช้ในการตั้งตำรับยาที่มีการละลายน้ำต่ำ microemulsion เป็นหนึ่งในระบบที่ได้รับความนิยมมากที่สุด microemulsion เป็นส่วนผสมที่โปร่งใสและมีความเสถียรทางอุณหพลศาสตร์ของน้ำมันและน้ำที่ถูกทำให้เสถียรด้วยสารลดแรงตึงผิว ข้อดีของ microemulsion ในระบบนำส่งยาคือความสามารถในการปรับปรุงการละลาย

และการดูดซึมทางปากของยา [18,19] ตัวอย่างงานวิจัย quercetin ถูกเตรียมในรูปแบบ microemulsion ด้วยความเข้มข้นที่เหมาะสมของส่วนประกอบต่างๆ สูตรตำรับประกอบด้วย Capryol 90 (Propylene glycol monocaprylate) และ Labrafil M 1944 CS (Oleoyl macrogol-6 glycerides) ในอัตราส่วน 1:1, w/w เป็นเฟสน้ำมัน, Labrasol (Caprylocaproyl macrogol-8 glycerides) และ Tween 80 (Polysorbate 80) ในอัตราส่วน 1:1, w/w เป็นสารลดแรงตึงผิว, Cremophor EL (PEG-35 Castor Oil) และ Polyethylene glycol 400 (ในอัตราส่วน 1:1, w/w) เป็นสารลดแรงตึงผิวร่วมในสัดส่วนน้ำหนักร้อยละ 16.67: 37.50: 12.50 ปริมาณน้ำ 33.33% ขนาดหยดของ microemulsion ในสูตรที่เหมาะสมมีขนาดประมาณ 20 นาโนเมตร

การดูดซึมในลำไส้ที่ทำนายจากการทดสอบการซึมผ่านเยื่อเทียมแสดงให้เห็นว่าการซึมผ่านของ quercetin ใน microemulsion สูงกว่า quercetin ในน้ำ 180 เท่า พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ quercetin หลังจากการให้ยาครั้งเดียวในขนาด 40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ของ quercetin ใน 0.3% โซเดียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสแก่หนู เปรียบเทียบกับ microemulsion ของ quercetin พบว่า ค่า C_{max} 10.04 ± 2.01 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร พบที่ 2.51 ± 0.55 ชั่วโมง หลังจากให้ microemulsion ทางปาก ซึ่งสูงกว่า quercetin dispersion ในน้ำ 28.7 เท่า ค่า T_{max} ของ quercetin ใน microemulsion เท่ากับ quercetin ในน้ำ (ประมาณ 2 ชั่วโมง) พบว่าค่า relative bioavailability ของ quercetin ในระบบ microemulsion มีค่าเพิ่มขึ้น 33.51 เท่า เมื่อเทียบกับ quercetin ในน้ำ สารลดแรงตึงผิวใน microemulsion สามารถเปิด tight junction ระหว่างเซลล์เยื่อบุลำไส้ ส่งผลให้เพิ่มการดูดซึมของ quercetin ผ่านการขนส่งแบบ paracellular นอกจากนี้ ส่วนประกอบของไขมันใน microemulsion สามารถเพิ่มการซึมผ่านโดยเพิ่มการย่อยด้วยเอนไซม์ไลเปสจากตับอ่อน ดังนั้น quercetin ในหยดน้ำมันอาจแพร่ผ่านเยื่อบุลำไส้แบบ passive diffusion [20]

2. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS)

SEDDS เป็นส่วนผสมแบบไอโซทรอปิกในรูปแบบของเหลวที่ประกอบด้วยน้ำมัน สารลดแรงตึงผิว สารลดแรงตึงผิวร่วมหรือตัวทำละลายร่วม SEDDS ก่อตัวเป็นอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ

ได้เองเมื่อสัมผัสกับของเหลวในกระเพาะอาหารภายใต้การเคลื่อนไหวเล็กน้อยของระบบทางเดินอาหาร วิธีการผลิต SEDDS นั้นง่ายและเหมาะสำหรับยาที่ไม่ทนต่อความร้อนเนื่องจากไม่จำเป็นต้องใช้ความร้อนในการผลิต SEDDS ช่วยเพิ่มการละลายและการดูดซึมทางปากของสารที่ละลายน้ำยาก โดยเฉพาะสารที่แสดงคุณสมบัติ dissolution rate-limited absorption ระบบ SEDDS จึงช่วยปรับปรุงทั้งอัตราเร็วและปริมาณการดูดซึมของสาร โดยใช้สารกลุ่มน้ำมัน และสารลดแรงตึงผิว เพื่อเพิ่มปริมาณการละลายของยา นอกจากนี้ยังช่วยเพิ่มการดูดซึมผ่านระบบทางเดินอาหาร [21] งานวิจัยที่ผ่านมาได้แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของ SEDDS ในการเพิ่มการละลาย และการดูดซึมทางปากของยาที่ละลายน้ำยากหลายชนิด ตัวอย่างงานวิจัยของ quercetin ที่พัฒนาให้เป็น SEDDS เพื่อปรับปรุงการละลายและชีวประสิทธิผล สูตรตำรับ SEDDS ประกอบด้วย Capmul MCM (Glyceryl Caprylate/Caprate), Tween 20 (Polysorbate 20) และเอทานอลในอัตราส่วน 40:40:20 โดยน้ำหนัก microemulsion ของ SEDDS หลังการเจือจางมีขนาดประมาณ 80 นาโนเมตร การศึกษาการละลายในหลอดทดลองแสดงให้เห็นว่า quercetin ที่ละลายจาก SEDDS สูงกว่าผง quercetin เกือบ 6 เท่า นอกจากนี้การให้ SEDDS ของ quercetin ทางปากแก่หนู Sprague–Dawley พบว่าค่า C_{max} และ AUC เพิ่มขึ้น 7.78 และ 4.95 เท่าตามลำดับ เมื่อเทียบกับสารแขวนลอยของ quercetin [22] มีการศึกษาระบบ self- emulsifying reversible hybrid-hydrogel ที่ประกอบด้วย quercetin, sunflower oil และ lecithin จากนั้นนำไปละลายในส่วนผสมของน้ำและ ethanol (75 และ 25%) ระเหย ethanol ออก เมื่อได้ micelles แล้วจึงนำไปกักเก็บใน fenugreek galactomannan hydrogel ทำให้แห้งจนได้เป็นผง พบว่าสามารถเพิ่มการละลายของ quercetin เพิ่มความคงตัว และเพิ่มการดูดซึมหลังการบริหารยาทางปาก การศึกษานี้ให้ข้อเสนอแนะว่าการเพิ่มการดูดซึมของ quercetin นอกจากผลของการเพิ่มการละลายแล้ว ยังอาจมีผลมาจากคุณสมบัติการยึดเกาะเยื่อเมือกของสูตรตำรับอีกด้วย [23]

3. Liposomes

Liposome เป็นเวสิเคิลทรงกลมขนาดเล็กที่ประกอบด้วย phospholipid bilayers ยาที่ชอบน้ำหรือชอบไขมันสามารถถูกห่อหุ้มใน liposome ได้ ยาที่ชอบน้ำจะถูกห่อหุ้มภายใน

โครงสร้างด้านใน ในขณะที่ยาที่ชอบไขมันจะถูกรวมเข้าไปในชั้น phospholipid bilayers [24] ตัวอย่างงานวิจัย liposome ของ quercetin ถูกเตรียมโดยวิธี ethanol injection และฟอสโฟลิปิดความเข้มข้น 12 มิลลิโมลาร์ที่ห่อหุ้ม quercetin 0.3% ในการศึกษานี้ใช้ soya phosphatidylcholine เป็นสารช่วยหลักในการเตรียม liposome ได้ liposome ที่เป็น unilamellar vesicles มีขนาด 50–200 นาโนเมตร การศึกษานี้พบว่า quercetin ที่ถูกกักเก็บใน lyophilized-liposome มีความคงตัวถึง 100 วัน [25]

4. Phospholipid complexes

Phospholipid complexes หรือ phytosomes มีความสามารถในการเพิ่มการละลายน้ำของยาหรือสารออกฤทธิ์จากพืช และยังช่วยเพิ่มการดูดซึมของยา ฟอสโฟลิปิดมีคุณสมบัติ amphiphilic จึงช่วยเพิ่มการละลายของยาและเพิ่มการดูดซึม [26] เมื่อฟอสโฟลิปิดสัมผัสกับน้ำจะก่อตัวเป็นโครงสร้างต่างๆ โครงสร้างไมเซลล์มักก่อตัวโดยส่วนหางที่ไม่ชอบน้ำเรียงตัวชิดกันและส่วนหัวที่ชอบน้ำหันเข้าหาน้ำทั้งสองด้าน ฟอสโฟลิปิดได้มาจากแหล่งธรรมชาติหรือสังเคราะห์ [27] แหล่งหลักจากพืชคือน้ำมันพืชจากถั่วเหลือง เมล็ดทานตะวัน เมล็ดองุ่น และฝ้าย ฟอสโฟลิปิดจากสัตว์มาจากไข่แดง ฟอสฟาทิดิลโคลีนจากถั่วเหลืองถูกใช้อย่างแพร่หลายมากกว่าเลซิตินจากไข่

Phospholipid complexes ของ quercetin ที่ผลิตโดยวิธีการ thin film hydration เตรียมโดย Fattah และคณะ (2017) quercetin ฟอสฟาทิดิลโคลีน และคอเลสเตอรอลที่อัตราส่วนโมล 1:2:0.2 ตามลำดับ ละลายในส่วนผสมของเมทานอลและคลอโรฟอร์ม (1:1 โดยปริมาตร) และระเหยส่วนผสมในเครื่องระเหยแบบหมุน ฟิล์มถูกทำให้ไฮเดรตอีกครั้งโดยการเติมสารละลายกลูโคส 5% เพื่อก่อตัวเป็นเวสิเคิลชั้นเดียว ได้ phytosomes ขนาด 70 นาโนเมตร phytosomes แสดงประสิทธิภาพการห่อหุ้ม quercetin สูงมากถึง 98.4% หลังจากนั้นทำการศึกษา estrogenic activity โดยการติดตามระดับไขมันในเลือดและระดับน้ำตาลในเลือดในแบบจำลองหนูที่ตัดรังไข่ออก โดยใช้ขนาดยา 10 และ 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน บริหารทางปากเป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่า quercetin ที่บรรจุใน phytosomes ลดระดับน้ำตาลและปรับปรุงระดับไขมันในเลือดได้ดีกว่าสารแขวนลอย quercetin ในขนาดยาเดียวกัน [28] Novel

phospholipid-based labrasol nanomicelles ของ quercetin ประกอบด้วย Labrasol และ Pluronic F68 (Polyoxyethylene-polyoxypropylene block copolymer) สามารถเพิ่มการซึมผ่านของยาทั้งการทดสอบใน *in vitro* และ *in vivo* [29]

5. การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ cyclodextrins (complexation with cyclodextrins)

Cyclodextrin เป็นโอลิโกแซ็กคาไรด์แบบวงที่ได้จากการย่อยสลายแป้งด้วยเอนไซม์ cyclodextrin glucanotransferase (CGTase) cyclodextrin ธรรมชาติถูกจำแนกเป็น **α**-, **β**- และ **γ**-cyclodextrin ซึ่งประกอบด้วยหน่วย D-glucopyranose จำนวน 6, 7 และ 8 หน่วย ตามลำดับ คุณสมบัติที่น่าสนใจของ cyclodextrin คือมีโพรงภายในที่ไม่ชอบน้ำและภายนอกที่ชอบน้ำ ดังนั้นยาที่ชอบไขมันสามารถถูกห่อหุ้มภายในโครงสร้างภายในของ cyclodextrin โดย **β**-cyclodextrin เป็นชนิดที่ใช้กันอย่างแพร่หลายที่สุด นอกจากนี้ยังมีอนุพันธ์ของ cyclodextrin ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้น เช่น hydroxypropyl-**β**-cyclodextrin (HP-**β**CD), methylated-**β**-cyclodextrin (M-**β**CD), sulfobutylether-**β**-cyclodextrin (SBE-**β**CD) เพื่อปรับปรุงการละลายของ cyclodextrin [30,31] จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่าการละลายของ quercetin ในสารประกอบเชิงซ้อนของอนุพันธ์ cyclodextrin ในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 7.4 พบว่าค่าการละลายของ quercetin เพิ่มขึ้นเมื่อความเข้มข้นของ cyclodextrin เพิ่มขึ้น ค่าการละลาย quercetin พบว่ามีค่ามากไปน้อยเมื่อเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับอนุพันธ์ cyclodextrin ต่างๆ ดังนี้ SBE-**β**CD > HP-**β**CD > M-**β**CD [32] ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาอื่นที่พบว่าการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ SBE-**β**CD ในอัตราส่วน 1:1 ส่งผลให้ค่าการละลายของ quercetin สูงสุดเมื่อเทียบกับสารประกอบเชิงซ้อนกับ HP-**β**CD [33]

การศึกษา inclusion complex ของ quercetin ใน hydroxypropyl-**β**-cyclodextrin พบว่าสามารถเพิ่มค่าการละลายในน้ำของ quercetin ได้ถึง 630 เท่า ผลการทดลอง x-ray diffraction พบว่าการเกิด complexation กับ cyclodextrin ทำให้ crystallinity ของ quercetin ลดลง จึงส่งผลให้ค่าการละลายของ quercetin เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ผลการศึกษา DPPH assay พบว่าการเกิด inclusion complex ไม่ส่งผลต่อฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระของ quercetin [34]

6. Solid dispersions

Solid dispersion เป็นเทคนิคเพิ่มการละลายและเพิ่มการดูดซึมทางปากของยาที่ได้รับความนิยม การเตรียม solid dispersion ของ quercetin กับ polyvinylpyrrolidone (PVP K25) ทำให้ค่าการละลายของ quercetin เพิ่มขึ้นตามความเข้มข้นของ PVP K25 ความสามารถในการละลายของ quercetin ในน้ำเพิ่มขึ้น 436 เท่า เมื่อเตรียมเป็น solid dispersion โดยใช้ PVP K25 47% w/w เมื่อเทียบกับ quercetin บริสุทธิ์ ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระของ quercetin ทดสอบโดย DPPH assay พบว่า solid dispersion ของ quercetin มี IC_{50} (0.61 ± 0.03 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) ต่ำกว่า quercetin บริสุทธิ์ (1 ± 0.02 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) แสดงให้เห็นว่า quercetin ในรูปแบบ solid dispersion มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระสูงกว่า quercetin ที่ไม่ได้เตรียมในรูปแบบ solid dispersion ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระที่สูงขึ้นอาจเป็นผลมาจากการเพิ่มการละลายของ quercetin ด้วยระบบ solid dispersion [35]

ในการศึกษาการเตรียม amorphous solid dispersion ของ quercetin โดยใช้ตัวพาเป็นสาร chitosan oligosaccharide ซึ่งมีคุณสมบัติชอบน้ำ การศึกษา x-ray diffraction และ differential scanning calorimetry พบว่าสารมีสถานะเป็น amorphous ผลการศึกษา *in vitro* dissolution test พบว่าอัตราการละลายของ quercetin เพิ่มขึ้น การศึกษาการดูดซึมในหนูทดลอง พบว่า quercetin amorphous solid dispersion มีค่าประสิทธิผลหลังการบริหารทางปาก สูงขึ้นประมาณ 1.64-2.25 เท่า เมื่อเทียบกับ quercetin บริสุทธิ์ ซึ่งเป็นผลจากการเพิ่มการละลายของ quercetin โดยระบบ amorphous solid dispersion [36]

บทสรุป

จากบทความนี้การพัฒนาสารออกฤทธิ์สำหรับการนำส่งทางปากในรูปแบบผลิตภัณฑ์เสริมอาหารของ quercetin จะเป็นประโยชน์ต่อการส่งเสริมสุขภาพ แม้ quercetin จะมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ ต้านอักเสบ ป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด และส่งเสริมการทำงานของระบบประสาท แต่การนำมาใช้เป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารถูกจำกัดด้วยการละลายน้ำที่ต่ำ ทำให้มีชีว

ประสิทธิผลหลังการบริหารทางปากจำกัด ดังนั้นการพัฒนาให้ quercetin มีชีวประสิทธิผลดีขึ้นจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพตามฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ดังเช่นการศึกษาการเพิ่มการละลายและชีวประสิทธิผลของ quercetin โดยการพัฒนาระบบนำส่งยาทางปากหลายรูปแบบ เช่น microemulsions, self-emulsifying drug delivery systems, liposomes, phospholipid complexes, complexation with cyclodextrins และเทคนิค solid dispersion

เอกสารอ้างอิง

1. Ajazuddin, Alexander, A., Qureshi, A., Kumari, L., Vaishnav, P., Sharma, M., Saraf, S., & Saraf, S. (2014). Role of herbal bioactives as a potential bioavailability enhancer for Active Pharmaceutical Ingredients. *Fitoterapia*, *97*, 1–14. https://doi.org/10.1016/j.fitote.2014.05.005
2. Anand David, A. V., Arulmoli, R., & Parasuraman, S. (2016). Overviews of Biological Importance of Quercetin: A Bioactive Flavonoid. *Pharmacognosy reviews*, *10*(20), 84–89. https://doi.org/10.4103/0973-7847.194044
3. Priprem, A., Watanatorn, J., Sutthiparinyanont, S., Phachonpai, W., & Muchimapura, S. (2008). Anxiety and cognitive effects of quercetin liposomes in rats. *Nanomedicine: nanotechnology, biology, and medicine*, *4*(1), 70–78. https://doi.org/10.1016/j.nano.2007.12.001
4. Wang, W., Sun, C., Mao, L., Ma, P., Liu, F., Yang, J., & Gao, Y. (2016). The biological activities, chemical stability, metabolism and delivery systems of quercetin: A review. *Trends in Food Science & Technology*, 56, 21-38. https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.07.004
5. D'Andrea G. (2015). Quercetin: A flavonol with multifaceted therapeutic applications? *Fitoterapia*, *106*, 256–271. https://doi.org/10.1016/j.fitote.2015.09.018

6. Heijnen, C. G., Haenen, G. R., van Acker, F. A., van der Vijgh, W. J., & Bast, A. (2001). Flavonoids as peroxynitrite scavengers: the role of the hydroxyl groups. *Toxicology in vitro: an international journal published in association with BIBRA*, *15*(1), 3–6. https://doi.org/10.1016/s0887-2333(00) 00053-9
7. Luangaram, S., Kukongviriyapan, U., Pakdeechote, P., Kukongviriyapan, V., & Pannangpetch, P. (2007). Protective effects of quercetin against phenylhydrazine-induced vascular dysfunction and oxidative stress in rats. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, *45*(3), 448–455. https://doi.org/10.1016/j.fct.2006.09.008
8. Ansari, M. A., Abdul, H. M., Joshi, G., Opii, W. O., & Butterfield, D. A. (2009). Protective effect of quercetin in primary neurons against Abeta (1-42): relevance to Alzheimer's disease. *The Journal of nutritional biochemistry*, *20*(4), 269–275. https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2008.03.002
9. Arts, M.J., Dallinga, J.S., Voss, H.P., Haenen, G.R., & Bast, A. (2004). A new approach to assess the total antioxidant capacity using the TEAC assay. *Food Chemistry*,*88*, 567-70. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.02.008
10. Gardi, C., Bauerova, K., Stringa, B., Kuncirova, V., Slovak, L., Ponist, S., Drafi, F., Bezakova, L., Tedesco, I., Acquaviva, A., Bilotto, S., & Russo, G. L. (2015). Quercetin reduced inflammation and increased antioxidant defense in rat adjuvant arthritis. *Archives of biochemistry and biophysics*, *583*, 150–157. https://doi.org/10.1016/j.abb.2015.08.008
11. Boesch-Saadatmandi, C., Loboda, A., Wagner, A. E., Stachurska, A., Jozkowicz, A., Dulak, J., Döring, F., Wolffram, S., & Rimbach, G. (2011). Effect of quercetin and its metabolites isorhamnetin and quercetin-3-glucuronide on

inflammatory gene expression: role of miR-155. *The Journal of nutritional biochemistry*, *22*(3), 293–299. https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2010.02.008

12. Haleagrahara, N., Miranda-Hernandez, S., Alim, M. A., Hayes, L., Bird, G., & Ketheesan, N. (2017). Therapeutic effect of quercetin in collagen-induced arthritis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *90*, 38–46. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.03.026
13. Russo, M., Spagnuolo, C., Tedesco, I., Bilotto, S., & Russo, G. L. (2012). The flavonoid quercetin in disease prevention and therapy: facts and fancies. *Biochemical pharmacology*, *83*(1), 6–15. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.08.010
14. Castillo, R. L., Herrera, E. A., Gonzalez-Candia, A., Reyes-Farias, M., de la Jara, N., Peña, J. P., & Carrasco-Pozo, C. (2018). Quercetin prevents diastolic dysfunction induced by a high-cholesterol diet: Role of oxidative stress and bioenergetics in hyperglycemic rats. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 7239123. https://doi.org/10.1155/2018/7239123
15. Egert, S., Bosy-Westphal, A., Seiberl, J., Kürbitz, C., Settler, U., Plachta-Danielzik, S., Wagner, A. E., Frank, J., Schrezenmeir, J., Rimbach, G., Wolffram, S., & Müller, M. J. (2009). Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *The British journal of nutrition*, *102*(7), 1065–1074. https://doi.org/10.1017/S0007114509359127
16. Lakhanpal, P., & Rai, D.K. (2007). Quercetin: A Versatile Flavonoid. *Internet Journal of Medical Update, 2*, 22-37. https://doi.org/10.4314/ijmu.v2i2.39851

17. Choi, G.N., Kim, J.H., Kwak, J.H., Jeong, C-H., Jeong, H.R., Lee, U., & Heo, H.J. (2012). Effect of quercetin on learning and memory performance in ICR mice under neurotoxic trimethyltin exposure. *Food Chemistry*, 132, 1019-1024. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.11.089
18. Callender, S. P., Mathews, J. A., Kobernyk, K., & Wettig, S. D. (2017). Microemulsion utility in pharmaceuticals: Implications for multi-drug delivery. *International journal of pharmaceutics*, *526*(1-2), 425–442. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.05.005
19. Spernath, A., & Aserin, A. (2006). Microemulsions as carriers for drugs and nutraceuticals. *Advances in colloid and interface science*, *128-130*, 47–64. https://doi.org/10.1016/j.cis.2006.11.016
20. Pangeni, R., Kang, S.W., Oak, M., Park, E.Y., & Park, J.W. (2017). Oral delivery of quercetin in oil-in-water nanoemulsion: *In vitro* characterization and *in vivo* anti-obesity efficacy in mice. *Journal of Functional Foods*, 38, 571-581. https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.09.059
21. Gursoy, R. N., & Benita, S. (2004). Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. *Biomedicine & Pharmacotherapy 58*(3), 173–182. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2004.02.001
22. Jain, S., Jain, A. K., Pohekar, M., & Thanki, K. (2013). Novel self-emulsifying formulation of quercetin for improved *in vivo* antioxidant potential: implications for drug-induced cardiotoxicity and nephrotoxicity. *Free radical biology & medicine*, *65*, 117–130. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.041
23. Joseph, A., Shanmughan, P., Balakrishnan, A., Maliakel, B., & M, K. I. (2022). Enhanced Bioavailability and Pharmacokinetics of a Natural Self-Emulsifying

Reversible Hybrid-Hydrogel System of Quercetin: A Randomized Double-Blinded Comparative Crossover Study. *ACS omega*, 7(50), 46825–46832. https://doi.org/10.1021/acsomega.2c05929

24. Nisini, R., Poerio, N., Mariotti, S., De Santis, F., & Fraziano, M. (2018). The multirole of liposomes in therapy and prevention of infectious diseases. *Frontiers in immunology*, *9*, 155. https://doi.org/10.3389/fimmu. 2018.00155
25. Toniazzo, T., Peres, M.S., Ramos, A.P., & Pinho, S.C. (2017). Encapsulation of quercetin in liposomes by ethanol injection and physicochemical characterization of dispersions and lyophilized vesicles. *Food Bioscience*, *19*, 17-25. https://doi.org/10.1016/j.fbio.2017.05.003
26. Yang, L., Shao, Y., & Han, H. K. (2015). Development of omega-3 phospholipid-based solid dispersion of fenofibrate for the enhancement of oral bioavailability. *European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, *78*, 103–110. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.07.007
27. Fricker, G., Kromp, T., Wendel, A., Blume, A., Zirkel, J., Rebmann, H., Setzer, C., Quinkert, R. O., Martin, F., & Müller-Goymann, C. (2010). Phospholipids and lipid-based formulations in oral drug delivery. *Pharmaceutical research*, *27*(8), 1469–1486. https://doi.org/10.1007/s11095-010-0130-x
28. Abd El-Fattah, A. I., Fathy, M. M., Ali, Z. Y., El-Garawany, A. E. A., & Mohamed, E. K. (2017). Enhanced therapeutic benefit of quercetin-loaded phytosome nanoparticles in ovariectomized rats. *Chemico-biological interactions*, *271*, 30–38. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.04.026
29. Wang, G., Wang, J., & Guan, R. (2020). Novel phospholipid-based labrasol nanomicelles loaded flavonoids for oral delivery with enhanced penetration

and anti-Brain tumor efficiency. *Current drug delivery*, *17*(3), 229–245. https://doi.org/10.2174/1567201817666200210120950

30. Suvarna, V., Gujar, P., & Murahari, M. (2017). Complexation of phytochemicals with cyclodextrin derivatives - An insight. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *88*, 1122–1144. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.01.157
31. Sherje, A. P., Dravyakar, B. R., Kadam, D., & Jadhav, M. (2017). Cyclodextrin-based nanosponges: A critical review. *Carbohydrate polymers*, *173*, 37–49. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.05.086
32. Dong, L., Liu, M., Chen, A., Wang, Y., & Sun, D. (2013). Solubilities of quercetin in three β-cyclodextrin derivative solutions at different temperatures. *Journal of Molecular Liquids. 177*, 204-208. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2012.09.006
33. Jullian, C., Moyano, L., Yañez, C., & Olea-Azar, C. (2007). Complexation of quercetin with three kinds of cyclodextrins: an antioxidant study. *Spectrochimica acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy*, *67*(1), 230–234. https://doi.org/10.1016/j.saa.2006.07.006
34. Başaran, E., Öztürk, A. A., Şenel, B., Demirel, M., & Sarica, Ş. (2022). Quercetin, rutin and quercetin-rutin incorporated hydroxypropyl β-cyclodextrin inclusion complexes. *European journal of pharmaceutical sciences*: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences, 172, 106153. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106153
35. Costa, ArdM., Marquiafa´vel, F.S., Vaz, MMdOLL., Rocha, B.A., Bueno, P.C.P. Amaral P.L.M., Barud, H.d.S. & Berreta-Silva, A.A. (2011) Quercetin-PVP K25 solid dispersions preparation, thermal characterization and antioxidant activity. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, *104*, 273-278. https://doi.org/10.1007/s10973-010-1083-3

36. Han, J., Tong, M., Li, S., Yu, X., Hu, Z., Zhang, Q., Xu, R., & Wang, J. (2021). Surfactant-free amorphous solid dispersion with high dissolution for bioavailability enhancement of hydrophobic drugs: a case of quercetin. *Drug development and industrial pharmacy*, *47*(1), 153–162. https://doi.org/10.1080/03639045.2020.1862173

การเปิดเผยสถานภาพของผู้เขียนที่เกี่ยวข้องกับบทความ

ผู้เขียนขอแจ้งว่าไม่มีผลประโยชน์ทับซ้อนใด ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเขียนและการตีพิมพ์บทความนี้

การอนุญาตให้เผยแพร่บทความทางวิชาการที่ได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องฯ บน website ของสถาบันหลัก

☑ อนุญาต ☐ ไม่อนุญาต

ให้ผู้เขียนบทความทางวิชาการเป็นผู้รับผิดชอบต่อข้อความทั้งหมดที่ปรากฏในบทความ