

การนำส่งยาสู่ระบบทางเดินหายใจ

Drug delivery to respiratory systems

ดร. ภู. นฤมล ช่างสาน

กลุ่มวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. สามารถอธิบายลักษณะโครงสร้างทางเดินหายใจที่เหมาะสมต่อการบริหารยา
2. สามารถอธิบายข้อดีในการนำส่งยาสูดสู่ทางเดินหายใจ
3. อธิบายปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกาะติดของอนุภาคแอโรโซลในทางเดินหายใจได้
4. ทราบข้อดีและข้อเสียของระบบอุปกรณ์ชนิดต่างๆที่ใช้นำส่งยาสู่ทางเดินหายใจ
5. ทราบชนิดอนุภาคตัวพาสชนิดควบคุมการปลดปล่อยสำหรับสูตรตำรับยาแอโรโซล

บทคัดย่อ

ปัจจุบันนักวิจัยมีความสนใจในการพัฒนาตำรับยาเพื่อนำส่งยาสู่ทางเดินหายใจเพื่อให้ออกฤทธิ์เฉพาะที่และออกฤทธิ์ทั่วร่างกายมากขึ้น บทความนี้กล่าวถึงลักษณะโครงสร้างของทางเดินหายใจที่เหมาะสมในการบริหารยา รวมถึงปัจจัยต่างๆ ที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพของตำรับ เช่นปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกาะติดของอนุภาคบริเวณต่างๆภายในปอด ระบบการกำจัดอนุภาคแปลกปลอมที่เข้าสู่ทางเดินหายใจ ข้อดีและข้อเสียของระบบอุปกรณ์ชนิดต่างๆที่ใช้นำส่งยาสู่ทางเดินหายใจ หลักการในการออกแบบสูตรตำรับที่มุ่งหวังผลการออกฤทธิ์เฉพาะที่และออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย และอนุภาคตัวพาสชนิดควบคุมการปลดปล่อยสำหรับสูตรตำรับยาแอโรโซล

คำสำคัญ ระบบการนำส่งยา ทางเดินหายใจ ยาสูดพ่น แอโรโซล

บทนำ

การเจริญเติบโตทางด้านอุตสาหกรรมในประเทศที่กำลังพัฒนาในปัจจุบันเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการปนเปื้อนของสิ่งแวดล้อมมากขึ้น ทำให้พบผู้ป่วยโรคระบบทางเดินหายใจ เช่น asthma, COPD (Chronic obstructive pulmonary disease), วัณโรคปอด และ pneumonia เพิ่มมากขึ้น การรักษาและบรรเทาโรคต่างๆ เหล่านี้มักจะอาศัยการบริหารยาในรูปแบบยารับประทาน ยาฉีด และยาสูดสูทางเดินหายใจ¹ ในอดีตการบริหารยาสูดสูทางเดินหายใจจะมุ่งเน้นการรักษาภาวะความผิดปกติที่เกิดขึ้นเฉพาะในทางเดินหายใจ แต่ปัจจุบันพบว่าสามารถใช้ทางเดินหายใจเพื่อบริหารยาให้ออกฤทธิ์ได้ทั้งแบบเฉพาะที่ (local delivery) และทั่วร่างกาย (systemic delivery) ทำให้การบริหารยาดังวิธีนี้ได้รับความนิยมมากขึ้น โดยเฉพาะยาที่ละลายน้ำได้ยากซึ่งมีค่าชีวปริมาณสารออกฤทธิ์ค่อนข้างต่ำเมื่อเป็นยารับประทานเนื่องจากปอดเป็นอวัยวะที่มีพื้นที่ผิวโดยรวมสูง ประมาณ 100-120 ตารางเมตรและมีเยื่อผนังถุงลม (alveolar epithelial) ที่บางและยอมให้สารผ่านได้ง่าย รวมทั้งมีเลือดไหลเวียนมาเลี้ยงค่อนข้างมาก (5 L/min) ทำให้เพิ่มโอกาสในการดูดซึมสารเข้าสู่กระแสเลือดได้มากขึ้น¹⁻⁵ จึงเป็นข้อได้เปรียบของการบริหารยาทางปอดที่ดีกว่าเมื่อเทียบกับยารับประทานหรือยาฉีด นอกจากนี้การนำส่งยาสูปอดอาจจะเป็นการนำส่งยาสู่อวัยวะเป้าหมายได้โดยตรงในกรณีที่ต้องการฤทธิ์เฉพาะที่เพื่อรักษาความผิดปกติที่เกิดขึ้นในทางเดินหายใจ ทำให้หลีกเลี่ยงการเกิด first pass metabolism ที่ตับ ยาออกฤทธิ์ได้เร็ว ใช้ขนาดยาที่ต่ำลง และสามารถลดผลข้างเคียงจากการใช้ยาได้

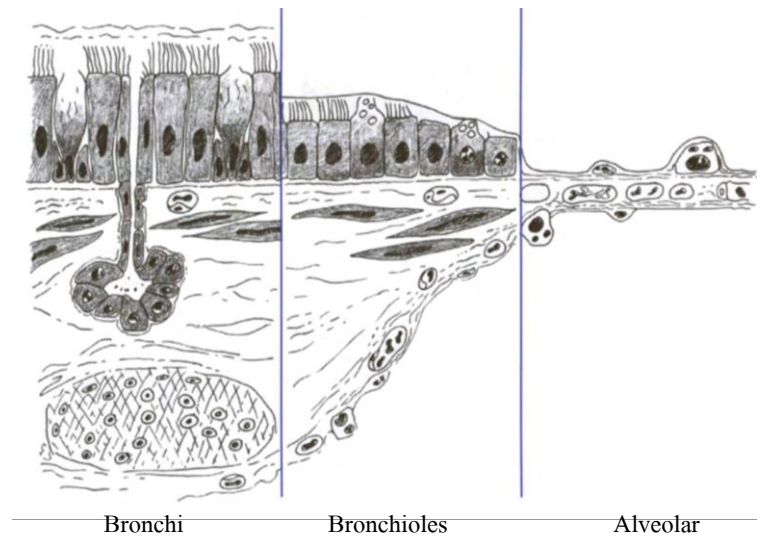
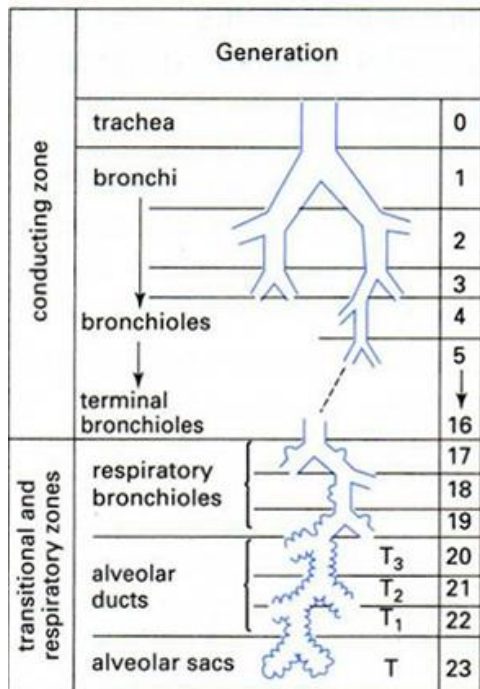
ระบบทางเดินหายใจ

ความรู้เรื่องกายวิภาคและสรีรวิทยาของระบบทางเดินหายใจจะช่วยให้มีความเข้าใจเรื่องการบริหารยาผ่านการหายใจ รวมถึงทราบข้อได้เปรียบและข้อจำกัดเมื่อบริหารยาดังวิธีดังกล่าวมากขึ้น ทางเดินหายใจของมนุษย์สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ส่วนหลักดังแสดงในรูปที่ 1 (a) คือ

1. ทางเดินหายใจส่วนบน (conducting zone) ซึ่งประกอบด้วย ช่องจมูก คอหอย (oropharynx) หลอดลม ซึ่งจะแตกแขนงออกเป็นสองข้างเป็นหลอดลมขนาดเล็กลงและมีการแตกแขนงไปเรื่อยๆ เป็นระดับชั้นถัดไปที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางและความยาวของท่อทางเดินหายใจ (bronchioles) ลดลง⁶⁻⁷ และมีผนังทางเดินหายใจที่บางลงด้วย² โดยเริ่มจากระดับชั้นที่ 0 คือ trachea จนมาสิ้นสุดที่ terminal bronchiole ซึ่งเป็นระดับชั้นที่ 16 การแตกแขนงของหลอดลมเช่นนี้ทำให้มีปริมาณของท่อทางเดินหายใจมากขึ้น และพื้นที่ผิวที่เพิ่มขึ้นด้วย

2. ทางเดินหายใจส่วนล่าง (respiratory zone) เป็นทางเดินหายใจในระดับชั้นที่ 17-23⁷ เริ่มจาก respiratory bronchiole แล้วแตกแขนงเป็น alveolar ducts ซึ่งเป็นท่อต่างๆ ติดกับ alveolar sacs ที่ประกอบด้วยถุงลมขนาดเล็ก เรียกว่า alveoli ซึ่งมีประมาณ 300 ล้านหน่วย ทำให้มี diffusing area รวมประมาณ 100 -120 ตารางเมตร และที่ผนังของ alveoli จะมีหลอดเลือดฝอยกระจายสัมผัสอยู่เป็นจำนวนมาก เพื่อทำหน้าที่แลกเปลี่ยนก๊าซ

รูปที่ 1 (b) แสดงให้เห็นถึงความแตกต่างของเยื่อทางเดินหายใจบริเวณต่างๆ คือบริเวณ bronchi จะประกอบด้วยขนกวาดของเซลล์เนื้อเยื่อผิว (ciliated epithelial cell) ในปริมาณมาก ซึ่งขนดังกล่าวจะปกคลุมทั่วทางเดินหายใจส่วนต้น และมีสารเมือกที่สร้างจาก goblet cell ปกคลุมอยู่ด้วย โดยขนกวาดที่อยู่บนเยื่อผิวจะทำหน้าที่โบกพัดเพื่อให้สารเมือกที่ปกคลุมอยู่เกิดการเคลื่อนที่และกำจัดสิ่งแปลกปลอมที่ติดอยู่ไปตามท่อทางเดินหายใจและเคลื่อนที่ไปทางด้านบน แล้วเกิดการไอเพื่อขับออกหรือกลืนลงสู่กระเพาะอาหาร เรียกกลไกการกำจัดสิ่งแปลกปลอมด้วย ciliated epithelial cell นี้ว่า “mucociliary clearance” ส่วนบริเวณ bronchioles ประกอบด้วย ciliated epithelial cell เช่นกันแต่จะเป็นเซลล์ลักษณะลูกบาศก์ที่มีความหนาของเซลล์ลดลง และมีปริมาณ goblet cell ลดลงด้วย ทำให้มีปริมาณสารเมือกลดน้อยลงในบริเวณนี้ และส่วนบริเวณ alveoli จะมีชั้นเยื่อเซลล์ที่บางลงมาก โดยมีความหนาประมาณ 0.1 – 0.5 μm ปราศจากสารเมือก เยื่อเซลล์ที่พบบริเวณนี้จะมี 2 ชนิด คือ Type I pneumocytes เป็นเซลล์ที่มีความบางมากทำให้เป็นทางผ่านที่สั้นมากสำหรับการแพร่ของแก๊สและโมเลกุลของยา มีพื้นที่ผิวคิดเป็น 96% ของพื้นที่ผิวของถุงลม และ Type-II pneumocytes เป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่เก็บและหลั่งสารลดแรงตึงผิวในปอด นอกจากนี้ยังพบ alveolar macrophages ประมาณ 3% ของเซลล์บริเวณ alveolar ทำหน้าที่จับกินสิ่งแปลกปลอมและนำส่งไปยังระบบน้ำเหลืองหรือระบบการกำจัดออกรูปแบบ mucociliary escalator



(a)

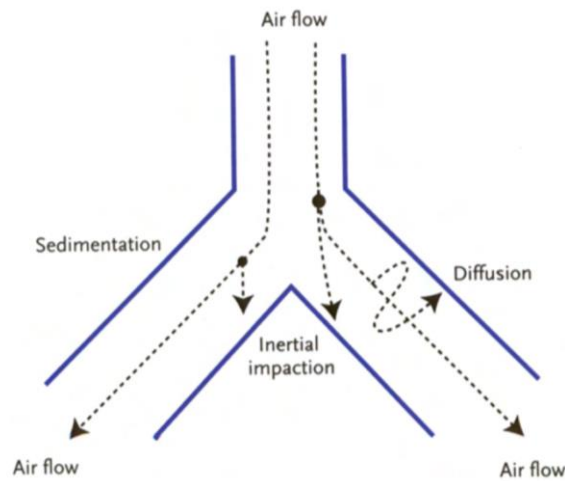
(b)

รูปที่ 1: (a) การแตกแขนงของทางเดินหายใจในระดับชั้น 0-23⁷

(b) ความแตกต่างของเซลล์ในผนังทางเดินหายใจบริเวณต่างๆ⁶

การเกาะติด (deposition) ของอนุภาคในทางเดินหายใจ⁶⁻⁸

อนุภาคใดๆเมื่อผ่านเข้าสู่ทางเดินหายใจจะเกิดการ deposition บนผนังทางเดินหายใจได้ด้วยกลไก 3 แบบหลักคือ inertial impaction, sedimentation และ diffusion (รูปที่ 2) ปัจจัยที่กำหนดรูปแบบการ deposition ของอนุภาคคือ aerodynamic diameter ของอนุภาค ความเร็วในการเคลื่อนที่ของอนุภาค



รูปแบบในการหายใจ และระยะเวลาที่อนุภาคอยู่ในทางเดินหายใจ

รูปที่ 2 ทิศทางการเคลื่อนที่ของอนุภาคในทางเดินหายใจ⁶

1. การ deposition ของอนุภาคในทางเดินหายใจด้วยกลไก inertial impaction เป็นกลไกที่เกิดกับอนุภาคที่มีขนาดใหญ่กว่า $1 \mu\text{m}$ และมี momentum สูง (มีน้ำหนักหรือความหนาแน่นมากเคลื่อนที่เร็ว) ทำให้อนุภาคไม่สามารถเลี้ยวเบนไปตามการแตกแขนงของท่อทางเดินหายใจพร้อมกับลมหายใจเข้าได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่บริเวณทางเดินหายใจส่วนบนซึ่งมีการความเลี้ยวเบนของท่อทางเดินหายใจมาก อนุภาคที่เคลื่อนที่มาด้วยความเร็วจะยังคงรักษาการเคลื่อนที่ไปในทิศทางเดิมตามแรงเฉื่อยจึงเกิดการชนและเกาะติดกับผนังท่อทางเดินหายใจ
2. การ deposition ของอนุภาคในทางเดินหายใจด้วยกลไก sedimentation เป็นผลจากแรงโน้มถ่วงมักเกิดขึ้นกับอนุภาคที่มีการเคลื่อนที่เข้าสู่บริเวณทางเดินหายใจที่มีความเร็วลมต่ำคือบริเวณ bronchioles และ alveoli โดยอนุภาคจะ deposition ด้วยกลไก sedimentation มากขึ้นหากอนุภาคมีระยะเวลาในการอยู่ในบริเวณดังกล่าวนานขึ้น และอัตราการหายใจลดลง ดังนั้นการกลั้นหายใจหลังการบริหารยาสูดสู่ทางเดินหายใจจะเป็นการเพิ่มเวลาและโอกาสให้เกิดการตกกระแทกแบบ sedimentation เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการนำส่งยา จึงควรกลั้นหายใจหลังบริหารยาต่อเป็นเวลา 5-10 วินาที⁷

3. การ deposition ของอนุภาคในทางเดินหายใจด้วยกลไก diffusion จะเกิดขึ้นในบริเวณที่มีการไหลของอากาศอย่างช้าๆ เช่น ในบริเวณถุงลม และมักเกิดขึ้นกับอนุภาคที่มีขนาดเล็กกว่า 0.5 μm อนุภาคจะเคลื่อนที่แบบสุ่มและชนกับโมเลกุลของแก๊ส ทำให้เกาะติดกับผนังทางเดินหายใจ โอกาสที่โมเลกุลจะเกิดการ deposition แบบ diffusion จะเพิ่มขึ้นเมื่อขนาดอนุภาคลดลง ดังนั้นจะเห็นได้ว่าการ deposition ของอนุภาคในทางเดินหายใจจะขึ้นกับเส้นผ่านศูนย์กลางของอนุภาคเป็นหลัก กล่าวคือ

- อนุภาคที่มีขนาดใหญ่กว่า 10 μm จะตกกระทบที่ทางเดินหายใจส่วนบนและจะถูกกลไก mucociliary clearance กำจัดออกไปด้วยการไอหรือกลืนลงท้อง
- อนุภาคขนาด 1 – 5 μm สามารถตกกระทบในบริเวณ bronchioles และ alveoli ได้
- อนุภาคที่มีขนาดเล็กกว่า 1 μm อาจจะถูกกำจัดออกไปพร้อมกับลมหายใจออกโดยไม่เกิดการตกกระทบ

อนุภาคที่มีขนาดเล็กกว่า 5 μm จึงเป็นขนาดที่มีประสิทธิภาพในการนำส่งยาสู่ทางเดินหายใจ ดังนั้น “respirable fraction” ของตำรับ aerosol จึงหมายถึงร้อยละของอนุภาคละอองฝอยของยาที่มีขนาดเล็กกว่า 5 μm

กลไกการกำจัดอนุภาคแปลกปลอมของทางเดินหายใจ^{2,7-9}

- การกำจัดอนุภาคที่ตกกระทบในบริเวณ conducting airway

Mucociliary clearance เป็นกลไกการกำจัดอนุภาคที่มีการ deposition ในทางเดินหายใจบริเวณ conducting airway โดยเซลล์ชนิด ciliated epithelial cell ซึ่งปกคลุมทั่วทางเดินหายใจบริเวณนี้ทำหน้าที่โบกพัดสารเมือกที่ปกคลุมอยู่ให้เกิดการเคลื่อนที่และกำจัดสิ่งแปลกปลอมที่ติดอยู่ตามท่อทางเดินหายใจ ให้เคลื่อนที่ไปทางด้านบนถึงส่วนคอหอยแล้วเกิดการไอเพื่อขับออกหรือกลืนลงสู่กระเพาะอาหาร อนุภาคจะถูกกำจัดออกโดยกลไก mucociliary clearance ภายใน 24-48 ชั่วโมงหลังอนุภาคเกาะติดในทางเดินหายใจในแต่ละสามารถอยู่ได้นานขึ้นหากอนุภาคมี interaction กับผนังทางเดินหายใจมากขึ้นหรือการ deposition เกิดขึ้นในระดับชั้นหลอดเลือดที่ลึกลง อย่างไรก็ตามอนุภาคระดับนาโนบางชนิดสามารถแทรกซึมลงไปยังได้ชั้นเมือกได้และไม่ถูกกำจัดออกโดยกลไก mucociliary clearance และสามารถตรวจพบอนุภาคดังกล่าวได้ภายหลังตกกระทบ 48 ชั่วโมง²

- การกำจัดอนุภาคที่ตกกระทบในบริเวณ alveoli

การกำจัดอนุภาคที่ตกกระทบในบริเวณ alveoli จะมีความซับซ้อนและใช้เวลานานกว่าในบริเวณ conducting airway โดยสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 กลไก คือ absorptive clearance และ non-absorptive clearance โดยอนุภาคที่สามารถละลายได้ในของเหลวบริเวณทางเดินหายใจจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดหรือท่อน้ำเหลืองอย่างรวดเร็ว แต่ถ้าหากเป็นอนุภาคที่ไม่ละลาย กลไกหลักในการกำจัดอนุภาคเหล่านี้คือกระบวนการ phagocytosis โดย alveolar macrophages ที่อาศัยอยู่ใน alveoli อนุภาคที่

มีขนาด 1.5-3.0 μm เป็นช่วงขนาดเหมาะสมที่มักจะถูกจับกินโดย alveolar macrophages¹ และถูกกำจัดออกไปโดยวิธีการต่างๆเช่น ถูกย่อยโดย lysosomal enzyme ของ macrophage หรืออาจถูกส่งผ่านไปยังท่อน้ำเหลือง ตลอดจนถูกกำจัดออกไปด้วย mucociliary clearance กระบวนการ phagocytosis เกิดขึ้นค่อนข้างเร็วแต่การกำจัดเซลล์ macrophage ที่มีสิ่งแปลกปลอมออกไปนั้นจะเกิดขึ้นค่อนข้างช้ามากใช้เวลาเป็นวันหรือสัปดาห์⁷

อุปกรณ์นำส่งยาสู่ระบบทางเดินหายใจ¹⁰

คำรับแอโรโซลคือคำรับที่ประกอบด้วย 2 ภูมิภาคคือ ภูมิภาคกระจายตัวเป็นอนุภาคละอองฝอยที่เป็นของแข็งหรือของเหลวแขวนลอยในภูมิภาคต่อเนื่องคือแก๊ส สิ่งสำคัญคือการทำคำรับเปลี่ยนเป็นละอองฝอยที่เหมาะสมในการนำส่งยาสู่ทางเดินหายใจ โดยอาศัยอุปกรณ์และการออกแบบสูตรคำรับที่ดี ปัจจุบันสามารถแบ่งชนิดอุปกรณ์และสูตรคำรับแอโรโซลได้เป็น 3 ชนิดคือ metered dose inhalers (MDIs), dry powder inhalers (DPIs) และ nebulizers

1. Metered dose inhalers (MDIs) หรือ pressurized metered dose inhalers (pMDIs) หรือยาพ่นอัดไอ: ตัวยาอยู่ในรูปของเหลวที่เป็นสารละลายหรือสารแขวนตะกอนของตัวยาละลายหรือแขวนลอยอยู่ในสารขับเคลื่อน (propellants) โดยสารขับเคลื่อนจะทำหน้าที่ผลักดันที่บรรจุภายในภาชนะออกมาเมื่อวาล์วถูกเปิดออก ทำให้เกิดเป็นละอองฝอยเล็กๆของยา และสารขับเคลื่อนจะระเหยไปทันทีที่ออกจากภาชนะบรรจุ ข้อดีของ MDI คือยาที่บรรจุอยู่ในภาชนะจะไม่เกิดการปนเปื้อนจากภายนอกและมีความคงตัวดี² ขนาดยามีความถูกต้องและแม่นยำสูงเนื่องจากวาล์วเป็นชนิดวัดขนาด ทำให้ควบคุมขนาดการใช้ยาได้ ลดความผิดพลาดจากผู้ใช้นั้นมีขนาดเล็ก พกพาสะดวก ข้อเสียของ MDI คือ ต้องมีการบริหารยาที่ถูกต้อง มีความสัมพันธ์กันระหว่างการกดอุปกรณ์ MDI เพื่อปลดปล่อยตัวยาออกจากภาชนะบรรจุกับการหายใจเพื่อสูดยาเข้าสู่ปอดของผู้ป่วย (actuation-inhalation coordination) และเนื่องจากการเคลื่อนที่อย่างรวดเร็วของสารขับเคลื่อนหากการพ่นยาไม่สัมพันธ์กับการหายใจเข้าจะทำให้ละอองยาส่วนใหญ่ตกค้างอยู่บริเวณ oropharynx ทำให้มียาสะสมในช่องปากและลำคอในปริมาณมาก และมียาเหลือถึงปอดน้อย ซึ่งสามารถแก้ปัญหาได้ด้วยการใช้ spacer เพื่อขยายระยะทางระหว่าง mouthpiece ของอุปกรณ์และปากของผู้ป่วย ทำให้ช่วยชะลอความเร็วของหยดของเหลวและเพิ่มโอกาสให้ฝอยละอองยาเข้าสู่ปอดได้ ปัจจุบันสารขับเคลื่อนที่นิยมใช้คือ hydrofluoroalkane ซึ่งใช้ทดแทน chlorofluorocarbon ที่มีปัญหาเรื่องการทำลายบรรยากาศชั้นโอโซน
2. Dry powder inhalers (DPIs) สูตรคำรับที่ใช้กับอุปกรณ์นี้จะเป็นยาในรูปแบบผงแห้งที่มีสารอื่นผสมด้วยหรือไม่ก็ได้ การนำส่งยาชนิดผงแห้งสู่ทางเดินหายใจจะขึ้นอยู่กับปัจจัยหลัก 3 ข้อคือ การออกแบบอุปกรณ์ ความรู้และเทคโนโลยีทางด้านผงยาซึ่งส่งผลต่อสูตรคำรับ และแรงลมหายใจเข้าของผู้ป่วยซึ่งต้องแรงพอที่จะทำให้ผงยาที่อาจเกาะกลุ่มอยู่กับสารเพิ่มปริมาณหลุดออกจากกัน

และแตกกระจายออกเป็นอนุภาคแอโรโซลเข้าสู่ทางเดินหายใจส่วนลึกได้ จึงมักเป็นปัญหาสำหรับการบริหารยาในผู้ป่วยเด็ก ผู้สูงอายุ และผู้ป่วยโรคปอดซึ่งมีปัญหาในการหายใจอยู่แล้ว อย่างไรก็ตามได้มีการคิดค้นอุปกรณ์นำส่งที่มีระบบช่วยให้ง่ายให้มีการนำส่งผงยาได้ดีขึ้นเช่น Aspirair[®] มีระบบพลังงานที่ช่วยให้ผงยาเกิดเป็นแอโรโซลได้ง่าย² เป็นต้น ข้อดีของ DPI คือใช้ง่าย ไม่มีปัญหาเรื่องความสัมพันธ์กันระหว่างการกดอุปกรณ์กับการหายใจเพื่อสูดยาเข้าปอดของผู้ป่วย และอาจไม่จำเป็นต้องใช้สารช่วยอื่นในตำรับก็ได้ ยารูปแบบผงแห้งมีความคงตัวดี แต่อาจไวต่อความชื้นในระบบทางเดินหายใจซึ่งอาจส่งผลถึงสัดส่วนยาที่เข้าสู่ทางเดินหายใจ

3. Nebulizers สามารถแบ่งได้เป็น 2 ชนิดคือ air jet nebulizer และ ultrasonic nebulizer โดยระบบ air jet เป็นการพ่นยาโดยใช้เครื่องพ่นที่อาศัยแรงอัดอากาศ ทำให้ของเหลวกลายเป็นละอองฝอย ส่วนระบบ ultrasonic nebulizers อาศัยการสั่นของ piezoelectric crystal เพื่อทำให้เกิดคลื่นของสารละลายตัวยาและแตกเป็นละอองฝอยของแอโรโซล การใช้ nebulizer มักใช้ในการรักษาที่โรงพยาบาล และเนื่องจากการบริหารยาไม่จำเป็นต้องใช้ความสัมพันธ์กันระหว่างการกดอุปกรณ์กับการหายใจเพื่อสูดยาเข้าปอดของผู้ป่วยจึงเหมาะกับเด็กเล็กและผู้สูงอายุ ข้อจำกัดสำหรับอุปกรณ์ชนิด nebulizer คือ กำหนดขนาดยาได้ยาก คนไข้ใช้ยาเองยุ่งยาก ทำให้มีความแปรผันในการให้ยาสูงมาก และยังมีสารเหลือในอุปกรณ์สูงมาก (dead volume) และการบริหารยาใช้เวลานานอาจทำให้ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือ

ปัจจัยด้านตำรับแอโรโซลต่อการ deposition ของอนุภาคในทางเดินหายใจ^{6,9,11}

- ความเร็วในการเคลื่อนที่ของอนุภาคตำรับแอโรโซล: ความเร็วของอนุภาคแอโรโซลชนิด nebulizers และ dry powder inhalers (DPIs) จะขึ้นอยู่กับความเร็วในการหายใจเข้าของผู้ป่วย และสรีรวิทยาของปอด ในขณะที่อนุภาคแอโรโซลชนิด pMDIs จะเคลื่อนที่ออกจากภาชนะบรรจุด้วยความเร็วสูงที่เร็วกว่าความเร็วของลมหายใจเข้าของผู้ป่วย ดังนั้นจึงมีโอกาสสูงมากที่อนุภาคแอโรโซลชนิด pMDIs จะเคลื่อนที่ชนกับทางเดินหายใจบริเวณลำคอ
- ขนาดอนุภาคแอโรโซล เนื่องจากขนาดและรูปร่างของขนาดอนุภาคแอโรโซลมีความแตกต่างกันมากจึงมีการกำหนดศัพท์เพื่อใช้ในการอธิบายลักษณะต่างๆของอนุภาคแอโรโซลดังนี้
 - ขนาดอนุภาค (particle size) คือ aerodynamic diameter หมายถึงเส้นผ่านศูนย์กลางของอนุภาคทรงกลมที่มีความหนาแน่นเท่ากับ 1 g/cm³ (unit density) ที่เคลื่อนที่ด้วยความเร็วเท่ากับอนุภาคที่เราสนใจ สามารถอธิบาย aerodynamic diameter (d_a) ของอนุภาคใดๆที่มีขนาดอนุภาคเรขาคณิต (geometric diameter, d) และความหนาแน่น (ρ) ได้โดยสมการที่ 1⁴

11,12

$$d_a = d \sqrt{(\rho/\rho_0)} \quad (1)$$

โดย $\rho_0 = 1 \text{ g/cm}^3$ (unit density)

- Mass median aerodynamic diameter (MMAD) คืออนุภาคที่มีค่า aerodynamic diameter อยู่ที่กึ่งกลางของการกระจายขนาดอนุภาคโดยน้ำหนัก
- Geometric standard deviation (GSD) คืออัตราส่วนของเส้นผ่านศูนย์กลางของอนุภาคที่ความถี่สะสมเท่ากับ 84.2% กับขนาดอนุภาคที่อยู่กึ่งกลาง (median diameter) โดยตั้งสมมติฐานว่าการกระจายของขนาดอนุภาคเป็นการกระจายแบบปกติ ดังนั้นการกระจายของอนุภาคที่เป็น monodisperse คืออนุภาคแอโรโซลในอุดมคติ จะมีค่า GSD เท่ากับ 1 อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติสามารถยอมให้อนุภาคแอโรโซลที่มีค่า GSD น้อยกว่า 1.22 เป็น monodisperse ได้ แต่ถ้าหาก GSD มากกว่า 1.22 การกระจายขนาดอนุภาคจะเป็นแบบ polydispersed หรือ heterodispersed

โดยค่า MMAD และ GSD ของ อนุภาคแอโรโซล เป็นปัจจัยสำคัญในการกำหนดรูปแบบการตกกระทบของอนุภาคแอโรโซลในปอด โดยอนุภาคแอโรโซลที่มี MMAD ขนาดใหญ่จะตกกระทบในทางเดินหายใจส่วนบนเนื่องจากมีค่าโมเมนต์สูง และอนุภาคแอโรโซลชนิด polydisperse จะสามารถตกกระทบในทางเดินหายใจส่วนบนมากกว่าอนุภาคแอโรโซลชนิด monodisperse ที่มีค่า MMAD เดียวกัน

- รูปร่างของอนุภาคแอโรโซล: อนุภาคแอโรโซลที่รูปร่างไม่เป็นทรงกลมจะต้องมีมิติด้านใดด้านหนึ่งที่มีขนาดมากกว่า aerodynamic diameter เช่น เส้นใยจากสิ่งแวดล้อมที่มีความยาว 50 μm จึงสามารถเข้าสู่ทางเดินหายใจส่วนล่างได้เนื่องจากเส้นใยสามารถวางตัวขนานไปกับลมหายใจเข้าและชนกับผนังทางเดินหายใจได้
- ความหนาแน่นอนุภาคแอโรโซล จากสมการที่ 1 จะเห็นว่า aerodynamic diameter จะมีความเกี่ยวข้องกับความหนาแน่นด้วย โดยอนุภาคแอโรโซลที่มีความหนาแน่นน้อยกว่า 1 g/cm^3 จะมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางเรขาคณิต (geometric diameter) ใหญ่กว่า aerodynamic diameter แต่โดยทั่วไปผงยาขนาดไมโครเมตรที่ใช้สำหรับสูดสูทางเดินหายใจมักจะมีความหนาแน่นที่ประมาณ 1 g/cm^3 แต่หากเป็นผงยาที่ผ่านกระบวนการ freeze-drying หรือ spray-drying มักจะมีความหนาแน่นที่น้อยกว่านี้ ดังนั้นอนุภาคที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางเรขาคณิตสูง และความหนาแน่นต่ำจึงสามารถนำส่งไปสู่ปอดได้มาก เช่นอนุภาคแอโรโซลชนิด large porous particles (LPP) ซึ่งมีขนาดใหญ่และมีรูพรุนจะมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางเรขาคณิตที่ประมาณ 20 μm และมีความหนาแน่นที่ 0.4 g/cm^3 ทำให้มีค่า aerodynamic diameter ที่ต่ำและสามารถเคลื่อนที่ผ่านเข้าไปตกกระทบในทางเดินหายใจส่วนล่างได้

ความคงตัวทางกายภาพ

อนุภาคแอโรโซลชนิด DPI ซึ่งมีลักษณะเป็นผงแห้งอาจเกิดการดูดความชื้น เมื่อเคลื่อนที่เข้าสู่ทางเดินหายใจซึ่งมีความชื้นสูงทำให้มีขนาดอนุภาคพองที่ใหญ่ขึ้นและเพิ่มโอกาสในการตกกระทบก่อนเวลาที่สมควรในบริเวณทางเดินหายใจส่วนต้น ในขณะที่ อนุภาคแอโรโซลชนิด pMDI อาจมีการระเหยของตัวทำละลายขณะเคลื่อนที่ส่งผลให้มีขนาดลดลงอย่างรวดเร็ว ดังนั้นจากการเปลี่ยนแปลงขนาดอนุภาคดังกล่าวจะส่งผลทำให้การตกกระทบของอนุภาคแอโรโซลในทางเดินหายใจของผู้ป่วยแตกต่างจากความคาดหมายที่ได้จากการวิเคราะห์ขนาดอนุภาคซึ่งทำการทดลองที่ความชื้นปกติ

สูตรตำรับยาสูดสูทางเดินหายใจเพื่อออกฤทธิ์เฉพาะที่และเพื่อออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย²

สูตรตำรับที่มีวัตถุประสงค์ในการนำส่งยาสูดสูปอดเพื่อออกฤทธิ์ทั่วร่างกายจะมีลักษณะที่แตกต่างจากสูตรตำรับที่นำส่งยาสูดสูปอดเพื่อให้ออกฤทธิ์เฉพาะที่ กล่าวคือในการออกฤทธิ์ทั่วร่างกายตัวยาจะต้องถูกดูดซึมจากบริเวณปอดเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดได้ในอัตราสูง ซึ่งการดูดซึมจะเกิดขึ้นได้ดีในบริเวณ alveoli เนื่องจากบริเวณดังกล่าวมีความหนาของถุงลมปอดน้อย รวมทั้งมีอัตราการกำจัดอนุภาคแปลกปลอมจากกลไก mucociliary clearance ต่ำ อนุภาคที่สามารถเดินทางมาถึงบริเวณนี้ได้จะต้องมีค่า MMAD อยู่ในช่วง 1-3 μm และตัวยาที่ถูกดูดซึมได้ดีคือตัวยาที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำและมีความชอบไขมันสูง (high lipophilicity) ในบางกรณีอาจมีการปรับปรุงตัวยาโดยการกักเก็บไว้ในอนุภาคตัวพา (carrier) เพื่อหวังผลให้ได้ตำรับที่ออกฤทธิ์ยาว แต่อนุภาคตัวพาดังกล่าวจะต้องสามารถอยู่ในปอดได้นานพอที่จะค่อยๆปลดปล่อยตัวยาออกมาจึงจะได้ตำรับที่มีฤทธิ์ตามต้องการ สูตรตำรับยาสูดสูทางเดินหายใจเพื่อให้ออกฤทธิ์แบบเฉพาะที่เพื่อการรักษาโรคในปอด ควรมีอนุภาคที่มีค่า MMAD ของตำรับแอโรโซลที่ทำให้การตกกระทบที่บริเวณที่มี receptor หรือส่วนเป้าหมายที่ต้องการให้ออกฤทธิ์เป็นส่วนใหญ่ เช่น beta 2 receptor กระจายอยู่หลายบริเวณในปอด รวมทั้งบริเวณกล้ามเนื้อเรียบตั้งแต่หลอดลมไปยังหลอดลมฝอย ดังนั้นในการนำส่งยาในกลุ่ม beta 2 agonist ไปยังเป้าหมายคือ beta 2 receptor เพื่อใช้ในการรักษา asthma อนุภาคตัวยาควรจะตกกระทบสูงสุดบริเวณที่มี beta 2 receptor อยู่คือท่อทางเดินหายใจเป็นหลัก อนุภาคที่เหมาะสมควรมีค่า MMAD มากกว่า 3 แต่ควรมีน้อยกว่า 10 μm ซึ่งได้มีผู้วิจัยพบว่าขนาดที่เหมาะสมที่สุดคือ 3-6 μm ในขณะที่ตำรับที่ออกฤทธิ์ anticholinergics ซึ่งใช้สำหรับรักษา COPD ควรจะสามารถนำส่งอนุภาคได้ถึงบริเวณท่อทางเดินหายใจส่วนกลาง เนื่องจาก cholinergic receptor จะพบมากในบริเวณกล้ามเนื้อเรียบของท่อทางเดินหายใจขนาดใหญ่และค่อยๆลดจำนวนลงในท่อทางเดินหายใจขนาดเล็ก ในทางกลับกันสำหรับ steroid receptor สามารถพบได้ทั่วบริเวณปอดรวมถึงท่อทางเดินหายใจส่วนปลาย ทำให้ในการนำส่งยาในกลุ่ม corticosteroid ผ่านการหายใจจะต้องมีขนาดอนุภาคตำรับอยู่ในช่วง 1-5 μm ในกรณีที่ตั้งตำรับเป็นยาที่ปลดปล่อยออกจากอนุภาคตัวพาดำเนินที่อนุภาคตำรับตกกระทบเป็นสิ่งสำคัญอีกประการหนึ่งที่ต้องพิจารณาเนื่องจากบริเวณที่ bronchiole จะมีกลไกการกำจัดจาก mucociliary clearance เกิดขึ้นเร็วและมากกว่าในบริเวณถุงลม

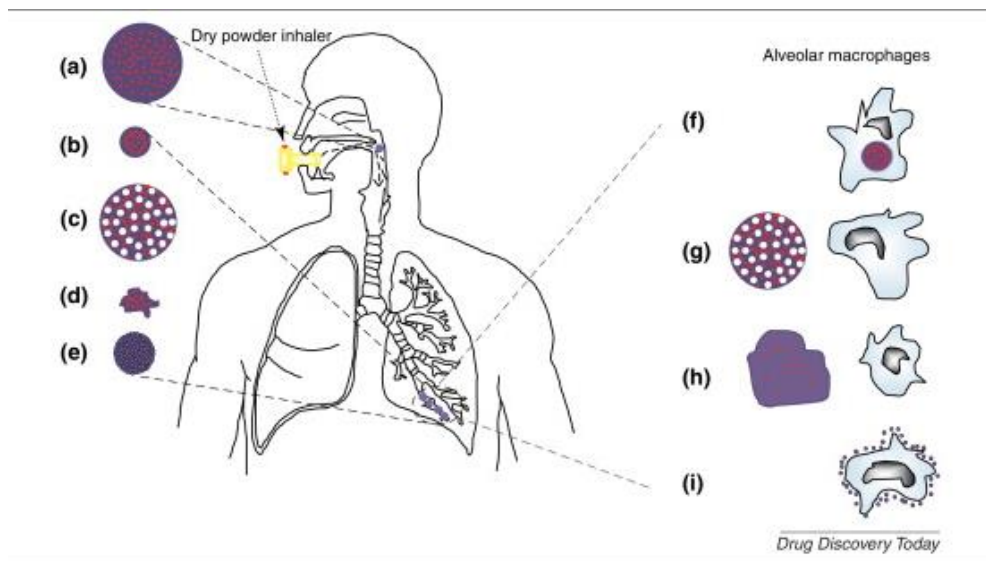
ทำให้เป็นข้อจำกัดของการพยายามที่จะพัฒนาตัวรับที่ต้องการให้ออกฤทธิ์นาน นอกจากนี้การดูดซึมของยาที่ต้องการให้ออกฤทธิ์เฉพาะที่ถือว่าเป็นสิ่งที่ไม่พึงประสงค์ เนื่องจากอาจส่งผลให้เกิดผลข้างเคียงและทำให้มีปริมาณยาที่บริเวณที่ต้องการให้ออกฤทธิ์เหลือน้อย

การพัฒนาสูตรตำรับยาสูตรพ่นชนิดควบคุมการปลดปล่อย (Controlled release of inhaled aerosols formulation)¹⁻⁴

ข้อจำกัดของตำรับยาที่นำส่งสู่ทางเดินหายใจคือ ระยะเวลาการออกฤทธิ์สั้น ผู้ป่วยต้องบริหารยาบ่อยครั้ง ทำให้ลดความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย ดังนั้นเพื่อให้ตำรับออกฤทธิ์ได้นานขึ้นจึงมีความพยายามพัฒนาตำรับชนิดควบคุมการปลดปล่อย เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและระยะเวลาในการออกฤทธิ์ อย่างไรก็ตามเนื่องจากในปอดมีกลไกการกำจัดอนุภาคแปลกปลอม เช่นการเกิด mucociliary clearance, macrophage clearance, การดูดซึมเข้าสู่ระบบ systemic และการกำจัดออกโดยการไอ กลไกต่างๆเหล่านี้เป็นอุปสรรคสำคัญต่อการพัฒนาตำรับที่ต้องหลีกเลี่ยงเพื่อให้ได้ตำรับที่ออกฤทธิ์ได้ยาวนานขึ้นตามต้องการ

ระบบ Engineered microcarriers

Conventional microparticles เป็นระบบตัวพาที่เตรียมจาก biodegradable polymers มีคุณสมบัติในการควบคุมการปลดปล่อยตัวยา และลดการสัมผัสของยาความเข้มข้นสูงกับเนื้อเยื่อปอดโดยตรง ทำให้ลดผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้ โดยทั่วไปอนุภาคที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางมากกว่า 5 μm มักจะมีการตกกระทบที่บริเวณ oropharynx ดังแสดงในรูปที่ 3a ในขณะที่อนุภาคที่มีขนาดเล็กกว่า 0.5 μm จะถูกกำจัดไปกับลมหายใจออก ดังนั้นขนาดที่เหมาะสมของ microparticles คืออยู่ในช่วง 1-5 μm ซึ่งจะมีการตกกระทบในทางเดินหายใจอย่างมีประสิทธิภาพ อย่างไรก็ตามอนุภาค microparticle ที่มีขนาดในช่วงดังกล่าวจะมีปัญหาในเรื่องการไหลและการกระจายตัวของอนุภาคอันเนื่องมาจากแรงดึงดูดระหว่างอนุภาค (interparticle cohesive force) ดังนั้นเพื่อแก้ปัญหาดังกล่าวจึงนำอนุภาคละเอียดของผงยาผสมกับอนุภาคตัวพาขนาดใหญ่คือ lactose เมื่อบริหารยา lactose จะตกกระทบที่บริเวณ oropharynx และถูกกลืนลงทางเดินอาหาร ในขณะที่อนุภาคผงยาหลุดออกจาก lactose และเดินทางต่อไปในทางเดินหายใจในระดับที่ลึกขึ้น ดังนั้นแรงเกาะระหว่าง lactose และผงยาจะต้องพอดีที่จะทำให้เกิดความคงตัวแต่สามารถปลดปล่อยผงยาออกจากตัวพาได้หลังการบริหารยา¹³



รูปที่ 3 อนุภาคตัวพารูปแบบต่างๆก่อนการบริหารยาสูดสู่ทางเดินหายใจ (a-e) และหลังการบริหารยาสูดสู่ทางเดินหายใจและโอกาสในการถูกจับกินโดย macrophage (f-i)¹

- (a) อนุภาคชนิดไม่มีรูพรุนที่มีเส้นผ่าศูนย์กลางมากกว่า $5 \mu\text{m}$ จะกระทบที่บริเวณ *oropharynx*
- (b) อนุภาคชนิดไม่มีรูพรุนที่มีเส้นผ่าศูนย์กลางที่เหมาะสมคืออยู่ในช่วง $1-5 \mu\text{m}$ สามารถนำส่งสู่ทางเดินหายใจส่วนล่างได้ และถูกจับกินโดย *macrophage* ได้ง่าย (f)
- (c) อนุภาคชนิดมีรูพรุนขนาดใหญ่ (*large porous microparticles; LPP*) สามารถนำส่งสู่ทางเดินหายใจส่วนล่างได้เนื่องจากมีความหนาแน่นต่ำ และถูกจับกินโดย *macrophage* น้อยเนื่องจากอนุภาคมีขนาดใหญ่ (g)
- (d) อนุภาคชนิดพองตัวได้ (*swellable microparticles*) อนุภาคชนิดนี้จะพองตัวมีขนาดใหญ่ขึ้นเมื่อตกกระทบกับพื้นผิวในทางเดินหายใจทำให้ไม่ถูกจับกินโดย *macrophage* (h)
- (e) อนุภาคที่มีการเกาะกลุ่มกันของอนุภาคนาโนและมีรูพรุน (*porous nanoparticles aggregate particles; PNAP*) เมื่อตกกระทบกับพื้นผิวในทางเดินหายใจจะแตกออกเป็นอนุภาคนาโนเดี่ยวและหลบการถูกจับกินโดย *macrophage* ได้ (i)

- **Large porous particles** เนื่องจาก conventional microparticles อาจถูกกำจัดออกโดยการจับกินของ alveolar macrophage (รูปที่ 3f) ทำให้มี half-life ในทางเดินหายใจสั้นลง ดังนั้นจึงมีผู้คิดค้นอนุภาคชนิด large porous particles (LPP) ซึ่งเป็นอนุภาคที่มีเส้นผ่านศูนย์กลาง (geometric diameter) ขนาดใหญ่และมีรูพรุนเพื่อลดการเกิด phagocytosis (รูปที่ 3c, g) และลดการเกาะกลุ่มกันของอนุภาคผงยา นอกจากนี้จากการที่อนุภาคมีรูพรุนทำให้ความหนาแน่นของอนุภาคน้อย จึงลด aerodynamic diameter ของผงยาและเพิ่มประสิทธิภาพในการเป็นแอโรโซลที่ดีขึ้น อย่างไรก็ตาม

ตามเทคนิคนี้ยังไม่สามารถประยุกต์ใช้ได้กับยาหลากหลายเพื่อให้ได้ประสิทธิภาพในการกักเก็บยาและการปลดปล่อยที่พึงพอใจ และจากการที่อนุภาคมีรูพรุนจึงมีปัญหาเรื่องความเปราะบางของอนุภาคและยากต่อการผลิตในระดับอุตสาหกรรม

- **Swellable microparticles** อนุภาคชนิดนี้จะมี geometric size ของผงแห้งในช่วง 0.5 - 5 μm ซึ่งเป็นขนาดอนุภาคในช่วงที่เหมาะสมในการนำส่งสู่ทางเดินหายใจ แต่เมื่อตกกระทบในทางเดินหายใจซึ่งมีความชื้นจะทำให้อนุภาคผงแห้งดังกล่าวเกิดการพองตัวมีขนาดใหญ่ขึ้น ทำให้การถูกจับกินโดย alveolar macrophage ลดลง (รูปที่ 3d, h) และยังสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้ด้วย นอกจากนี้เพื่อผลในการควบคุมการปลดปล่อยยาที่ดีขึ้นและหลีกเลี่ยงการจับกินโดย macrophage จึงมีการพัฒนาตัวรับเป็น nanoparticles ของตัวยาก่อนแล้วจึงตรึงเข้ากับ swellable microparticles

ระบบ Engineered nanocarriers

- **Polymeric nanoparticles** เป็นระบบอนุภาคตัวพาที่มีประสิทธิภาพในการควบคุมการปลดปล่อยยาได้ทำให้ลดความถี่ในการบริหารยา ในขณะที่เดียวกันขนาดอนุภาคที่เล็กมากทำให้ไม่ถูกจับกินโดย alveolar macrophage แต่การเตรียมยาสูดพ่นให้อยู่ในรูป nanoparticles เดี่ยวๆ ในระหว่างการนำส่งยาอาจจะถูกขับออกมาพร้อมการหายใจออก ทำให้การเกาะติดของยาที่บริเวณ deep lung ลดลง แต่ถ้าเตรียมระบบตัวพาให้อยู่ในรูปของเหลวที่ประกอบด้วย nanoparticles จะทำให้มีปริมาณตัวยาสม่ำเสมอ และสามารถนำส่งไปยังทางเดินหายใจส่วนลึกได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น นอกจากนี้ของเหลวที่ประกอบด้วย nanoparticles ส่งผลกระทบต่อกระบวนการ nebulization น้อยกว่าของเหลวที่มี microparticles เนื่องจากมีการไหลที่ใกล้เคียงกับสารละลายมาก อย่างไรก็ตาม ปัญหาสำคัญของระบบนี้คือความคงตัวทั้งทางกายภาพและทางเคมี รวมทั้งความปลอดภัยของสารที่ทำหน้าที่เป็น stabilizer ด้วย
- **Liposomes** เป็นระบบอนุภาคที่ได้รับความสนใจสูงมากในการนำมาพัฒนาเป็นยาสูดสู่ทางเดินหายใจ เนื่องจากสารไขมันที่นิยมนำมาใช้เพื่อเตรียม liposome เป็นสารที่เข้ากับเนื้อเยื่อปอดได้ดี และสามารถเตรียม liposome ที่มีขนาดและคุณสมบัติตามต้องการได้หลากหลาย เช่น ใช้เป็นตัวพาเพื่อนำส่งยาสูด alveolar macrophage เป็น reservoir สำหรับระบบการควบคุมการปลดปล่อยยา และลดความระคายเคืองเฉพาะที่ของเนื้อเยื่อปอดได้ อย่างไรก็ตามปัญหาสำคัญของ liposome ในรูปแบบของเหลวคือความไม่คงตัวทำให้มีการเปลี่ยนเป็นรูปแบบผงแห้งโดยเทคนิคต่างๆ เช่น lyophilization, spray-drying, spray-freeze-drying หรือ supercritical fluid technology ซึ่งอาจทำให้คุณสมบัติด้านเคมีกายภาพอาจมีการเปลี่ยนแปลงระหว่างขั้นตอนการทำให้แห้ง
- **Solid lipid nanoparticles (SLN)** เป็นอนุภาคที่มีคุณสมบัติเหมาะสมในการนำส่งยาสูดสู่ทางเดินหายใจ โดยมีคุณสมบัติเป็น biocompatible และคงตัวดีกว่า liposome เมื่อทำ nebulization

สามารถขยายขนาดการผลิตได้ง่ายและปลอดภัยกว่าการผลิตตำรับที่เป็น polymeric nanoparticles ดังนั้นจะเห็นว่า SLN จะรวมข้อดีของ liposomes และ polymeric nanoparticles ไว้ด้วยกันในและไม่มีปัญหาเรื่อง *in vivo* stability อย่างไรก็ตาม SLN ก็ยังมีปัญหาในเรื่องความสามารถเติมยาลงไปได้น้อย การปลดปล่อยยาที่อธิบายได้ยาก และอาจเกิด gelation จากการ polymorphism ของสารไขมันแข็ง

- **Porous nanoparticle-aggregate particles (PNAP)** เนื่องจากไม่สามารถนำส่งอนุภาคขนาดนาโนในแบบอนุภาคเดี่ยวๆ ได้ดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น จึงได้มีการพัฒนาตำรับชนิด PNAP ขึ้น โดยการนำตำรับ nanoparticle ในรูปแบบของเหลวไป spray dry โดยอาจจะมีหรือไม่มีสารช่วยอื่นผสมอยู่ก็ได้ ทำให้ได้ตำรับที่มีข้อดีของ nanoparticle และ LPP รวมกัน คือสามารถนำส่งสู่ทางเดินหายใจได้อย่างมีประสิทธิภาพและเมื่อเข้าสู่ทางเดินหายใจแล้วก็จะแตกตัวออกเป็น nanoparticle และทำหน้าที่ค่อยๆปลดปล่อยยาออกมา (รูปที่ 3c, i)

สรุป

เกสรภัณฑ์สำหรับนำส่งยาสู่ทางเดินหายใจในปัจจุบันส่วนใหญ่ยังคงเป็นรูปแบบเพื่อการออกฤทธิ์เฉพาะที่ อย่างไรก็ตามนักวิจัยได้มีความพยายามในการคิดค้นและพัฒนาตำรับยาสู่ทางเดินหายใจเพื่อการออกฤทธิ์แบบทั่วร่างกาย ตัวอย่างเช่นการพยายามพัฒนาตำรับเพื่อนำส่ง insulin ผ่านระบบทางเดินหายใจสำหรับลดระดับน้ำตาลในเลือด ผลิตภัณฑ์ที่เคยผ่านการรับรองแล้วได้แก่ Exubera[®] (ปัจจุบันถอนออกจากตลาดแล้วเนื่องจากได้รับความนิยมน้อย) และ Afrezza^{®11} แนวโน้มงานวิจัยจะเป็นการพัฒนาทั้งในด้านอุปกรณ์การนำส่งและด้านสูตรตำรับเพื่อให้ได้ตำรับที่มีค่า bioavailability ที่ดีขึ้น รวมทั้งมีความคุมการปลดปล่อยยาเพื่อให้ออกฤทธิ์ได้นานขึ้น โดยมุ่งเน้นความสนใจเพิ่มมากขึ้นในการนำส่งสารจำพวก โปรีดีน nucleotides และสารชีววัตถุ ซึ่งต้องการนำส่งผ่านเยื่อเมือกสู่ระบบไหลเวียนโลหิตทั่วร่างกาย

เอกสารอ้างอิง

1. Liang Z, Ni R, Zhou J, et al. Recent advances in controlled pulmonary drug delivery. Drug Discovery Today 2015; 20 (3): 380-389.
2. Weber S, Zimmer A, Pardeike J. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carrier (NLC) for pulmonary application: A review of the state of the art. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2014; 86: 7-22.
3. Lehardt T, Roesler S, Beck-Broichsitter M, et al. Polymeric nanocarrier for drug delivery to the lung. Journal of Drug Delivery Science and Technology 2010; 20 (3): 171-180

4. Sung JC, Pulliam BL, Edwards DA. Nanoparticles for drug delivery to the lungs. *TRENDS in Biotechnology* 2007; 25 (12): 563-570.
 5. Andrade F, Rafael D, Videira M, et al. Nanotechnology and pulmonary delivery to overcome resistance in infectious diseases. *Advance Drug Delivery Reviews* 2013; 65: 1816-1827.
 6. Taylor G, Kellaway I. Pulmonary drug delivery, In: Hillery AM, Lloyd AW, Swarbrick J (ed) *Drug delivery and targeting: for pharmacist and pharmaceutical scientist*. London: Taylor & Francis, 2001: 244-272.
 7. Ali M. Pulmonary drug delivery, In: Kulkarni VS (ed) *Handbook of non-invasive drug delivery systems*. New York: William Andrew, 2010: 209-246.
 8. Loira-Pastoriza C, Todoroff J, Vanbever R. Delivery strategies for sustained drug release in the lungs. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2014; 75: 81-91.
 9. Hickey AJ. Controlled delivery of inhaled therapeutic agents. *Journal of Controlled Release* 2014; 190: 182-188.
 10. สมชาย สวัสดิ์, วีระพล ศรีชนะ ผลึกภัณฑ์ยาที่ใช้ในระบบหายใจ ใน สมชาย สวัสดิ์, วีระพล ศรีชนะ ยาแอโรโซลและระบบหายใจ สงขลา พีซีโปรสเพค 2556: 87-136.
 11. Yang MY, Chan JGY, Chan HK. Pulmonary drug delivery by powder aerosols. *Journal of Controlled Release* 2014; 193: 228-240.
 12. Farr SJ, Kellaway IW, Taylor G. Drug delivery in the respiratory tract, In: Florence AT, Salole EG (ed) *Topics in Pharmacy: Route of Drug Administration*. London: Wright, 1990: 48-77.
 13. Muralidharan P, Malapit M, Mallory E, et al. Inhalable nanoparticulate powders for respiratory delivery. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 2015; 11: 1189-1199.
-